

高等医药院校教材

(供卫生专业用)

卫生毒理学基础

刘毓谷 主 编

人 民 卫 生 出 版 社

卫生毒理学基础

刘健谷 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市房山区印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 16开本 132印张 310千字

1987年5月第1版 1987年5月第1版第1次印刷

印数：00,001—10,600

ISBN 7-117-00034-3/R·35 定价：2.15元

统一书号：14048·5110

编写说明

本书系卫生部组织编写的高等医药院校《卫生毒理学基础》，供卫生专业使用。编写工作是遵照卫生部高等医药院校卫生专业教材编审委员会制订的原则和注意事项进行的。编写内容参照卫生毒理学基础教学大纲，并参考了各兄弟院校过去编写的有关教材。编写工作由卫生部高等医药院校卫生专业教材编审委员会《卫生毒理学基础》编写小组主持。

《卫生毒理学基础》是一本教材，不是一本参考书；内容以基础理论、基本知识和基本技能为重点，希望能为卫生专业同学在将来有关学科的学习中打下毒理学的基础，初步掌握毒理学概念和方法。但涉及有关学科特有一些问题，例如各种卫生标准的制订等，将在有关学科中分别进行系统学习。在内容方面还适当考虑了目前各院校的授课时数。由于卫生毒理学基础是一门实践性相对较强的学科，目前国内卫生毒理学试验方法专著不多，所以在部分章节中对某些试验方法的叙述较为详细；但不要求、也不希望将这些内容全部在课堂中讲授，可与课间实习结合运用。本书中编入的课间实习内容，也仅供参考，可结合授课时数和各院校具体情况和条件，适当调整。

编写定稿过程中，承同济医科大学卫生系环境毒理研究室郭惠琼讲师协助，绘图和书稿誊写方面承同济医科大学学报编辑部大力支持，谨致谢意。限于我们的业务水平和编写经验，肯定有不少缺点和错误，请批评指正。并希望各兄弟院校在使用过程中不断总结经验，提出修改意见。

刘毓谷

1966年6月

目 录

第一章 绪论	1
一、内容.....	1
二、任务和目的.....	2
三、外来化合物对机体的生物学作用.....	2
四、环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学.....	4
第二章 剂量和剂量反应关系	5
一、剂量.....	5
二、效应和反应.....	6
三、剂量效应关系.....	6
四、剂量反应关系.....	7
五、剂量反应(效应)关系和受体占有学说.....	7
六、剂量-反应(效应)曲线.....	8
七、剂量-反应曲线的转换.....	9
八、表示毒性的常用参数.....	10
第三章 外来化合物在体内的生物转运和转化	13
一、生物转运.....	13
二、吸收.....	16
三、分布.....	19
四、排泄.....	23
五、生物转化.....	26
六、代谢动力学.....	39
七、代谢试验.....	46
第四章 外来化合物对机体作用的机理	48
一、对机体物质代谢和能量代谢的影响.....	48
二、对生物膜结构和功能的损害.....	49
三、对机体免疫功能的影响.....	50
四、对细胞大分子的影响.....	51
五、对酶系统的干扰作用.....	52
六、其它影响.....	54
第五章 外来化合物毒作用的决定因素和影响因素	55
一、外来化合物的结构和理化性质与毒效应关系.....	55
二、动物种属和个体因素与毒效应.....	61
三、环境因素与毒效应.....	64
四、化学物质的接触条件与毒效应.....	66
五、联合作用.....	68

第六章 急性毒作用及其试验方法	71
一、概念和试验目的	71
二、试验动物选择和急性试验方法	72
三、急性毒性的主要参数	88
四、急性毒性的分级	89
第七章 亚慢性毒作用和慢性毒作用及其试验方法	92
一、亚慢性毒作用及其试验方法	92
二、慢性毒作用及其试验方法	100
第八章 外来化合物致突变作用及其试验方法	103
一、外来化合物致突变作用的基础知识	103
二、化学致突变作用的分类和机理	110
三、化学致突变试验	115
第九章 外来化合物的致癌作用及其试验方法	128
一、基本概念	128
二、化学致癌的基本理论	129
三、化学致癌物的分类	133
四、致癌试验	140
第十章 外来化合物对生殖繁殖过程的影响及其试验方法	146
一、外来化合物对繁殖过程的影响	146
二、试验方法	146
第十一章 外来化合物的致畸作用及其试验方法	150
一、基本概念	150
二、试验方法	153
三、结果评定	157
第十二章 外来化合物毒性试验的安排和程序	160
一、毒性试验前的准备工作	160
二、试验程序	160
三、农药毒性的评价程序	161
四、食品安全性毒理学评价程序	163

实 习 部 分

实习一 生物材料的采集和制备	169
实习二 经口急性毒性试验	172
实习三 经呼吸道急性毒性试验	177
实习四 经皮急性毒性试验	178
实习五 肝微粒体制备和混合功能氧化酶活力测定	180
实习六 致畸试验的胚胎胎仔检查方法	184
实习七 沙门氏菌/微粒体系统试验(简称Ames氏试验)	190
实习八 骨髓细胞染色体畸变分析	193

实习九 姐妹染色单体交换试验	185
实习十 骨髓细胞微核分析法	193
实习十一 显性致死突变试验	199
实习十二 DNA 修复合成试验	201
实习十三 迟发神经毒性试验	205

第一章 绪 论

卫生毒理学是从预防医学或卫生学角度,研究人类生活和生产活动中可能接触的外来化合物对机体的生物学作用,特别是损害作用(毒性作用)及其机理的科学,是毒理学的一个主要分支科学。

毒理学是研究化学物质对生物机体的损害作用及其机理的科学。但近年来对核素、微波等其他物理因素、生物因素也开始了毒理学研究。所以,毒理学的范畴已扩大到各种有害因素对机体的损害作用及其机理的研究。经典的毒理学,仍以化学物质的生物学作用为主要研究对象。

一、内容

卫生毒理学是毒理学的一门新分支学科,其概念与内容仍在不断发展中。

卫生毒理学基础主要是阐明外来化合物对机体损害作用的一般规律及其机理和检测此种损害作用的试验方法。

外来化合物是卫生毒理学以及毒理学的主要研究对象。凡由人类生活的外界环境中,可能与机体接触而进入体内,并具有生物活性,可能引起一定生物学作用的化学物质,称为外来化合物。它们并非机体的组成成分,不是机体所需的营养物质,也不是维持正常生理功能所必需的物质,在某些情况下,对机体还具有一定的损害作用。外来化合物是外源性生物活性物质,也可称为外源性化合物或外源物。目前在卫生学上较为重要的外来化合物有农用化学品(农药、化学肥料等)、工业化学品(各种化学原料和产品)、药品、食品添加剂(糖精、食用色素、化学防腐剂等)、日用化学品(化妆品、洗涤剂)、霉菌毒素以及各种化学致癌物和环境污染物等。当然,有些工业化学品、农用化学品以及其他外来化合物可以成为化学致癌物或环境污染物。

卫生毒理学基础是卫生毒理学的一部分,主要包括:①毒理学基本概念和外来化合物与机体相互作用的一般规律;②外来化合物对机体毒性作用的试验方法两大部分。至于卫生毒理学中的另一主要内容即各种有代表性的重要外来化合物在体内的代谢过程和对机体毒性作用及其机理,则不包括在内。所以,可以认为卫生毒理学基础相当于卫生毒理学的总论部分。

一般认为卫生毒理学可包括以下内容:

(一) 毒理学的基本概念和外来化合物与机体相互作用的一般规律

毒性、剂量、损害作用等基本概念。

外来化合物的剂量、化学结构、机体状态、同时接触的其他外来化合物的联合作用等各种因素对毒性作用的影响。

外来化合物毒性作用的一般机理。

(二) 外来化合物对机体毒性作用的评定方法

急性、亚急性和慢性毒性动物试验、代谢试验、蓄积毒性试验、繁殖试验、致畸试验、致突变试验、致癌试验和迟发神经毒性试验等。

(三) 各种有代表性的主要外来化合物在体内的代谢过程和对机体的损害作用及其机理

包括有害气体、有害金属、农药、食品添加剂、化学致癌物、工业毒物、霉菌毒素等。

二、任务和目的

学习卫生毒理学基础的目的是从卫生学角度出发,掌握具有卫生学意义的外来化合物对机体的生物学作用,特别是损害作用(毒性作用)的一般规律及其机理。通过卫生毒理学基础的学习,为卫生专业人员在各有关学科中运用毒理学基本理论和实验方法打下基础,同时还可在卫生毒理学基础上进一步探索外来化合物对机体健康损害的早期检测和采取预防措施以及为制订有关卫生标准提供科学依据。

随着毒理学的发展,近年来很注意危险度估计(risk assessment)工作,也是卫生毒理学中一项重要任务。主要是根据动物毒性试验结果、有关接触人群健康调查的情况、人类实际接触剂量的可能性和剂量,来推测有关人群可能受到损害的程度。

危险度估计工作一般可包括下列四个方面

1. 从定性的角度阐明外来化合物对机体的损害作用
2. 以定量的概念确定外来化合物的剂量与对机体损害作用的相关关系。以上两个方面主要通过动物毒性试验和有关接触人群健康调查来完成。
3. 从定性和定量的概念对某种外来化合物可能与人类接触的情况和可能接触的程度作出估计,其中包括可能接触的范围、可能受损害的人数和程度。
4. 对外来化合物可能对人群健康影响的程度作出估计。

危险性估计工作在卫生毒理学实际工作中是一项重要的任务,它应进一步深入研究和发展的。

三、外来化合物对机体的生物学作用

外来化合物对机体的生物学作用包括损害作用和非损害作用。毒理学的主要研究对象是外来化合物以及其他有害因素对机体的损害作用及其机理。外来化合物毒性作用的具体表现为损害作用,因此对损害作用的概念必须明确,亦即对损害作用和非损害作用加以区分。

(一) 非损害作用(无损害作用, non-adverse effect)

一般认为非损害作用即不引起机体机能形态、生长发育和寿命的改变,不引起机体功能容量的降低,也不引起机体对额外应激状态代偿能力的损伤。非损害作用中,机体发生的一切生物学变化应在机体代偿能力范围之内,而且是可逆的。当机体停止接触该种外来化合物后,机体维持体内稳态(homeostasis)的能力不应有所降低,机体对其它外界不利因素影响的感受性也不应增高。稳态是机体保持内在环境稳定不变的一种倾向性能力。

(二) 损害作用(adverse effect)

损害作用与无损害作用相反,应具有以下特点:

1. 在连续接触或间断接触一种外来化合物的过程中,机体的功能容量有所降低,其

对额外应激状态的代偿能力减弱。功能容量是以解剖学、生理学、生物化学或行为方面的各项指标来表示。

2. 在接触期间或停止接触后，机体维持稳态能力降低，而且是不可逆的。
3. 机体对其他某些环境因素不利影响的易感性增高。

随着生物化学以及分子生物学的不断发展，在概念上对损害作用的认识不断在深入，检测方法也不断在更新。特别是从外来化合物在机体中代谢过程和生化变化的角度来看，损害作用还应具有以下概念：

① 随着外来化合物与机体接触的剂量增加，机体对该物质的代谢效率降低或化学物由体内消除速度变慢。

消除包括外来化合物经代谢转化成为其他物质和由体内排泄两个方面。消除速度可以用该物质的生物半减期，(biologic half-life) 表示。一种外来化合物的生物半减期是该种化学物质由机体内消除一半数量时所需的时间，亦称代谢半减期。以 $T_{1/2}$ 表示。

② 机体各种物质代谢过程中具有关键意义的酶被抑制。

③ 由于某些酶的被抑制，使其有关的天然底物在体内浓度增高，或在负荷试验中 (load test) 对专一性底物的代谢能力降低或两者兼有。

④ 机体内某些酶系统的相对活力发生改变。例如谷草转氨酶和谷丙转氨酶活力比值偏离正常比值。

(三) 正常值

在确定损害作用和非损害作用时往往涉及机体许多指标的正常值，而且有时需要对正常值进行测定。首先必须明确所谓“正常”仅具有相对意义。在实际工作中可选定一群按照目前认识水平，认为是“健康”或“正常”的个体，进行某项观察指标测定，并以其平均值±2个标准差作为正常值范围。当确定某项观察指标的变化属于损害作用或非损害作用时，可采用统计学方法，确定此种变化是否已偏离正常值范围。凡某项观察指标符合下列情况之一者，即可认为已偏离正常值范围，属于损害作用。

1. 与对照组相比，具有统计学显著性差异 ($P < 0.05$)，并且其数值不在正常值范围内。
2. 与对照组相比，具有统计学显著性差异 ($P < 0.05$)，但其数值都在一般公认“正常值”范围内，如在停止接触后，此种差异仍然持续一段时间，则属于损害作用。
3. 与对照组相比，具有统计学显著性差异 ($P < 0.05$) 但其数值都在一般公认的“正常值”范围内，如此种差异是在机体处于功能或生化应激状态下才明显出现，则属于损害作用。

应该指出，损害作用与非损害作用都属于外来化合物在机体内引起的生物学作用。而生物学作用量的变化往往引起质的变化，所以，损害作用与非损害作用仅具有一定的相对意义。此外，确定损害作用与非损害作用的观察指标也在不断的发展中。随着科学的发展，将逐渐出现一些新的概念和方法，有可能对一些更为细微的生物学作用进行更为灵敏的测定，亦即出现一些更能反映机体内细微生物学变化的灵敏指标，从而取代旧的不灵敏的指标。所以，可能过去认为是非损害作用的生物学作用，今后可能认为是损害作用。例如近年来，关于与外来化合物在体内代谢过程有密切关系的肝微粒体酶活力、

高等哺乳动物的行为、神经动作电位以及免疫功能的变化都被考虑可作为观察指标，而且可能因此发现一些极为细微的损害作用。

损害作用和非损害作用的确定和区分是一件非常复杂的工作，需要大量的知识，必须对机体适应各种应激状态的能力、外界因素可能对寿命发生影响以及整个机体的全部生命过程进行综合考虑。损害作用与非损害作用将永远是一个不断变化着的问题。

四、环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学

随着毒理学的发展，在不同的领域内，逐渐根据不同的研究对象，形成了各种毒理学的分支学科；虽然其基本概念和方法基本相似，但是研究对象则不同。在卫生学或预防医学领域内，就出现了环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学。

环境毒理学主要研究环境污染物对机体的生物学作用或损害作用及其机理。食品毒理学主要研究可能随同食品进入人体的一些外来化合物对机体的生物学作用或损害作用及其机理。工业毒理学主要研究在生产环境中，工人可能接触的具有毒性或生物学作用的物质及其作用机理。在某些情况下，由于实际工作的需要也可将环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学三门学科综合成为卫生毒理学。环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学以及卫生毒理学有非常密切的内在联系。

环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学的基本概念和研究方法固然相似，但也各有一定的特点，其特点的基础主要是研究对象的不同。

环境污染物是环境毒理学的主要研究对象，与工业化学品和可能污染食品的外来化合物相比，具有一定的特点，即与机体接触的途径可经消化道、经呼吸道和皮肤；它与机体接触的时间相对较长，可反复多次接触，甚至终生接触；接触人群易感性差异较大，可包括老、幼、病、弱各种人群；环境中往往同时有多种环境污染物存在。

随同食品可能摄入机体的外来化合物主要是经胃肠道与人体接触，接触剂量较低，时间也较长，可以终生接触；接触人群易感性具有较大差异。除接触途径与环境污染物有一定差别外，其余基本特点与环境污染物相同。

工业化学品或工业毒物是工业毒理学的主要研究对象，其特点是在生产环境中与人体接触。接触途径主要是经呼吸道和皮肤，接触剂量相对较高，由于工业毒物的接触主要是在劳动场所（车间）内，所以相对接触剂量较高，或剂量波动较大。但其接触时间则相对较短，因为直接参加生产的人员仅在工作日发生接触，而且很少终生接触某一种化学品，工厂生产产品可以改变，生产人员的工种也可改变。接触工业化学品者主要是直接参加生产人员，其大都为健康成年人，很少有老、幼、病、弱。

（刘毓谷）

第二章 剂量和剂量反应关系

研究外来化合物的剂量和毒性之间的关系是毒理学的核心和基础，因为一切化学物质的毒性作用都与一定剂量有关。古代毒理学家 Paracelsus (1493-1591) 曾说：“所有的物质都是毒物，不存在非毒物，一定的剂量可以区别是毒物或药物”。这句话需要加以补充，即化学物的某一剂量可能引起观察不到的效应，而达到某一较高剂量时，则引起最大的效应。

毒性是一种化学物质造成机体损害的能力。毒性高的物质以极小剂量即可造成机体的一定损害，甚至死亡；毒性低的物质则需较大剂量才能呈现毒性。化学物质的毒性除主要与剂量有关外，还与接触的方式与途径（经胃肠道、呼吸道、经皮或其它）、与时间分布（一次接触、多次接触、每次接触的间隔时间等）有关。

衡量化学物质的毒性需要有一定的客观指标，这些指标可包括机体各种生理、生化正常值的变化，甚至死亡。随着科学技术的发展，毒性的观察指标也越深入，当前已可观察到化学物引起机体的某种受体、酶或其它大分子的变化。但是，死亡是最简单和最基本的毒性指标，这个指标虽然比较粗糙，不能确切说明产生毒性的原因，但可作为一种相对的尺度，用来进行化学物质的毒性比较。同时，也可利用死亡作为毒性反应（毒作用）指标，并探讨化学物的剂量反应关系。表 2-1 是一些化学物质致死剂量，通常以半数致死剂量来表示。

表 2-1 化学物质的半数致死剂量 (LD₅₀)

物质名称	动物	LD ₅₀ (mg/kg体重)
乙醇	小鼠	10,000
氯化钠	小鼠	4000
硫酸铁	大鼠	1500
硫酸吗啡	大鼠	900
苯巴比妥钠盐	大鼠	150
滴滴涕	大鼠	100
硫酸番木鳖碱	大鼠	2
尼古丁	大鼠	1
筒箭毒碱	大鼠	0.5
河豚毒素	大鼠	0.1
二噁英	豚鼠	0.001
肉毒毒素	大鼠	0.0001

一、剂量

剂量的概念相当广泛，可指给予机体受试物的量或与机体接触的化学物质的量，也

可指外来化合物被吸收入机体的量,或外来化合物在靶器官作用部位或体液中的浓度等。由于被吸收入机体靶器官的量不易测定,故剂量一词,一般指给予机体或与机体接触的总量,并以每单位体重给予受试物的重量来表示,如毫克/公斤体重。

化学物质经不同途径(经口、经皮、经呼吸道等)与机体接触时,往往并不能全部被吸收入血液(或血浆水, plasma water)中,而只能一部分被吸收,即存在吸收系数。吸收系数是接触量和吸收入血液量的比值,亦称吸收率。各种化学物质在同一种动物的吸收系数和吸收速度各不相同,因此,在说明剂量时,必须说明给予的途径。接触环境污染物时,根据它存在于空气、食品或水等介质中的浓度乘以进入体内介质的总数来估算剂量。在各种介质中的浓度可分别以 mg/m^3 来表示每立方米空气中的毫克数,以 mg/kg 来表示每公斤食品中的毫克数,以 mg/l 来表示每升水中的毫克数。经口摄入时,要考虑胃肠的吸收系数、经呼吸道吸入时,除考虑经肺吸收系数外,还要考虑肺通气量。研究在体内具有蓄积作用的化学物质时,可根据生物体吸收该化学物质后,在脏器、组织或血液中测得的浓度,来估计接触水平或剂量。对于在体内代谢和排泄迅速的化学物质,则可测定该化学物质或其代谢物的排泄量以推测接触剂量。

二、效应和反应

效应(effect)系指机体在接触一定剂量的化学物质后所引起的生物学改变。又名生物学效应。生物学效应一般具有强度性质,以某种能测量的数值来表示。例如,摄入铅或接触铅可引起 α -氨基酮戊酸(简称ALA)在尿中排泄量增加。又如,摄入四氯化碳可引起血液中谷丙转氨酶(SGPT)活力增高。ALA在尿中排泄量增加或血清谷丙转氨酶活力增高是吸收铅或四氯化碳所引起的效应。两者都是可衡量的数值,可用数量分级来表示其强度。故效应又名量反应(graded response)

反应(response)系接触一定剂量的化学物质后,表现某种效应并达到一定强度的个体在群体中所占的比例。例如,将一定剂量的化学物质给予一组实验动物,引起50%的动物死亡,则该死亡率为该化学物质在此剂量下引起的反应。

由上可见,“效应”仅涉及个体,即一个动物或一个人;而反应则涉及群体,如一组动物或一群人。效应可用一定计量单位来表示其强度,如若干单位酶的活力、若干白细胞数等;反应的强度则以百分数或比值表示。如死亡率、发病率、反应率等。

三、剂量效应关系

剂量效应关系表示一种化学物质的剂量与其在个体所造成的效应关系,即一种化学

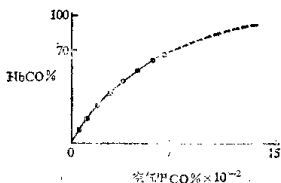


图1-1 CO抑制Hb携氧能力

物的摄入量与其在某一个体身上呈现的某种生物学作用强度的关系。

例如图 2-1 表示空气中一氧化碳浓度（代表剂量）和体内碳氧血红蛋白量（代表效应）之间的相互关系。

四、剂量反应关系

表示一种化学物的剂量与群体中呈现某种效应并达到一定强度的个体在群体中所占比例的关系。例如半数致死量 (LD_{50}) 就是表示剂量与反应（死亡）的关系、图 2-2 是根据测定半数致死量而绘制的表示剂量与反应关系的典型图。横坐标为剂量，纵坐标为死亡率。

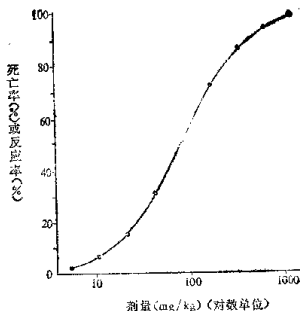


图 2-2 剂量反应曲线图

寻求化学物的剂量反应关系是研究该化学物毒性的基础。无论研究化学物的急性毒效应如死亡率或其它急性中毒发生率，或者研究环境污染物的慢性潜在性危害，都必须从研究该物质的剂量与反应的关系开始。

在谈到剂量反应关系时还需要补充说明过敏反应 (hypersensitive reaction) 问题。虽然它也是由化学物质引起的机体损害性反应，但涉及机体的免疫功能，其发生机理与一般中毒反应不同，小剂量即可产生剧烈的全身症状，往往没有明显的剂量反应关系。

五、剂量反应（效应）关系和受体占有学说

对于剂量反应（效应）关系目前多按受体占有学说来解释。如前所述，化学物质作用部位可能是一种酶、一种受体或某一类型的大分子或某一细胞器或细胞结构。反应（或效应）的强度和该化学物质所占有的受体数有一定关系，此即剂量反应关系的受体占有学说。

$$E = a(RT)$$

上式E = 效应 (或反应), R = 受体, T = 毒物, α 为常数。

所以, 化学物于作用部位与受体相互作用是产生反应或效应的基础。这种相互作用有的是可逆的, 有的则是不可逆的。在此种相互作用是可逆的情况下, 可用下列公式表示:



T = 毒物; R = 受体; TR = 毒物-受体复合物。

当全部受体饱和时, 表现为最大反应:

$$\frac{TR}{r} = 1 (100\%) \quad (2.2)$$

r = 受体数目, TR = 毒物-受体复合物数目。

虽然剂量反应关系通常都表现为S型曲线 (图 2-2), 但是作用部位受体的数目及其平衡状态将明显地影响剂量反应曲线。如果反应的平衡向右移 (公式 2.1), 则该曲线的起始部分将缩短、坡度变陡。其次, 反应的强度也取决于起作用受体的数目。通常需要有一定比例的受体被占有才能引起反应。但若相互作用是不可逆的, 虽然反应也和作用部位的浓度呈比例增长, 但其它因素也很重要。

若受体与毒物相互作用表示如下:



公式 2.3 中 TR 复合物的去向很重要。即毒物-受体复合物能否被修复或排除是反应是否发生及何时发生的决定性因素。

由上可知, 可逆性和不可逆性作用将引起不同类型的反应。对于可逆作用在低浓度时所占有的受体数目可能微不足道, 不出现明显的反应, 也就是存在一阈值, 低于这一浓度阈值 (或阈浓度) 即可称为“无作用水平”; 同时, 反应也可能是短暂的, 因为在该作用部位的浓度是一过性的。再者, 即使是多次反复的、持续性低剂量接触, 也不会引起可观察到的效应或反应。

不可逆性作用则完全不同, 理论上一次作用就会产生效应; 持续多次接触由于毒物-受体复合物增加而产生蓄积效应。例如, 某些有机磷化合物对胆碱脂酶的抑制作用是不可逆的, 此种抑制作用的半减期可长达数周。在这种情况下, 其初次接触所产生的反应虽然可能测不出来; 但反复接触后, 可达到抑酶50%的水平, 即达到出现毒作用症状并可以测出。

六、剂量-反应(效应)曲线

生理学所阐明的剂量-反应 (效应) 关系, 通常可用剂量-反应 (效应) 曲线来表示, 主要表现为三种类型。(图 2-3)

1. 直线关系 (a) 剂量改变与效应的强度或反应率的改变成正比, 表现为直线关系。这种类型在生物效应中较为少见。只是在简单的体外实验中, 在一定剂量范围内, 有可能显示这种线性关系。

2. 对数曲线关系 (b) 通常存在于剂量-效应关系中, 是一条先锐后钝的曲线, 类似数学上的对数曲线, 亦可称之为抛物线曲线。因为引起效应的剂量是按对数关系而增长, 所以只要将剂量换算成对数剂量就可能呈现一条直线。

3. S 状曲线关系 (c) 当群体中的全部个体对一化学物的敏感性的变异呈对称的正态频数分布时, 剂量与反应率的关系即成 S 状曲线。这种类型较易出现于一些质反应, 即“全或无”反应。图 2-2 所示即为一典型的理论性的 S 状曲线。在毒理学实际应用中常见者为长尾不对称 S 状曲线关系。它表示在剂量增大的过程中, 效应的强度或反应率的增加呈偏态分布, 即不对称的 S 形分布。(图 2-4)

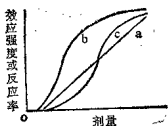


图 2-3 剂量反应三种曲线类型
a. 直线 b. 抛物线 c. S 状曲线

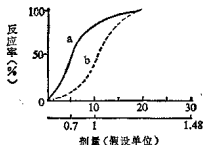


图 2-4 对称和不对称 S 状曲线图
a. 不对称 S 状曲线 (长尾 S 状曲线)
b. 对称的 S 状曲线

七、剂量-反应曲线的转换

如前所述, 剂量反应曲线可来自群体的资料, 也可来自个体的资料。来自群体的资料属于“全或无”反应, 如生与死或有症状与无症状所占百分比。来自个体的资料则是毒物在某一个体身上引起可定量的效应。但两种资料都可作出类似的效应 (或反应) 百分数对剂量的剂量-反应曲线。

剂量反应曲线的形状取决于多种因素, 但基本上来源于高斯曲线。(图 2-5) 它描述了生物学现象的常态分布。此种类型分布曲线代表生物学差异, 即少数动物对低剂量或高剂量产生反应, 而大多数动物则对中间剂量发生反应。典型的高斯分布应呈对称 S 形剂量反应曲线。故所用的动物愈多, 曲线愈接近于对称的 S 形。剂量反应曲线在 16% 到 84% 之间最接近于直线, 所以取其直线的中点, 即 50% 为主要参数。如 LD_{50} 。指在该剂量作用下, 有 50% 的动物死亡。为了将对称的 S 形曲线转变成直线, 可用概率单位亦即标准差单位进行分析。一般将对称的 S 形曲线, 从 50% 动物反应即半数剂量点划分为若干个标准差, 在均数两侧一个标准差范围内, 包括了动物总体的 68%, 在两个标准差范围内, 则包括了实验动物总体的 95.4%。

如将横坐标的剂量换为对数来表示, 将纵坐标的死亡率换成概率单位, 就可将剂量反应的对称 S 形曲线换成直线。(图 2-6)

50% 效应剂量或 50% 动物反应剂量或半数剂量 (median dose) 可以用来表示化学物效应剂量 (ED_{50})、中毒剂量 (TD_{50})、或死亡剂量 (LD_{50}) 等。这一剂量值比 TD_{01} 或 TD_1 要准确得多。剂量反应曲线的斜率取决于许多因素, 如反应测量的变异

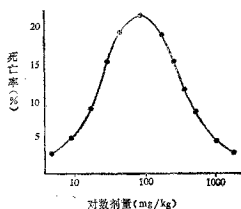


图 2-5 剂量反应关系频率分布图

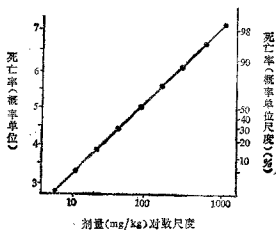


图 2-6 以概率单位表示的剂量反应关系

性以及反应有关变量的动态等。所用动物数愈多或测定数据愈多，则 TD_{50} 愈较精确。

曲线斜率也可反映反应的类型。譬如，测定酶活力水平的一些基本效应、或体内一些有重要生理意义的效应常呈现较陡的曲线。如氧化物的效应涉及到抑制电子传递链者即属于此。基础代谢功能也可能出现较陡的剂量反应曲线，即剂量范围比较狭窄。相反，一些非特异性、包括许多变量在内的效应，常呈现较平坦的曲线，围绕 TD_{50} 有较大的标准差。

八、表示毒性的常用参数

在毒理学实验中，为了便于对各种化学物的毒性进行比较，常使用下列参数来表示毒性。

(一) 毒性上限指标

系指引起实验动物急性中毒死亡的剂量（或浓度），是评价化学物毒性和危险性的一类重要参数，常用者有以下几种：

1. 绝对致死量 (LD_{100}) 或绝对致死浓度 (LC_{100}): 指化学物能引起一群实验动物全部死亡的剂量或浓度。

2. 半数致死量 (LD_{50}) 或半数致死浓度 (LC_{50}): 指化学物能引起一群动物的 50% 死亡所需的剂量或浓度。

3. 最小致死量 (MLD) 或最小致死浓度 (MLC): 系指化学物在最低剂量组的一群实验动物中仅引起个别动物死亡的剂量或浓度。

4. 最大耐受量或最大耐受浓度 (LD_0 或 LC_0): 指化学物在动物实验中不引起实验动物死亡的最大剂量或最大浓度。

5. 致死剂量或致死浓度 (LD 或 LC): 系系统地表示一化学物对实验动物引起死亡的剂量或浓度。此剂量或浓度在 MLD (MLC) 与 LD_{100} (LC_{100}) 之间。

一般说来, LD_{50} (LC_{50}) 受实验动物个体差异影响相对较小, 剂量反应关系较敏锐, 重现性较好, 因此, 一般均以 LD_{50} (LC_{50}) 表示毒性上限。

(二) 毒性下限指标

即阈剂量或阈浓度 (threshold dose or concentration) 指化学物在动物实验总体的一组试验动物中, 只有少数个别动物的某项生理、生化或其它观察指标出现最轻微效应的剂量或浓度又称最小有效作用剂量。常用指标有以下几种:

1. 急性阈剂量或阈浓度 (Lim_{ac}) 系指一次接触化学物所得的阈剂量或阈浓度。

2. 慢性阈剂量或阈浓度 (Lim_{ch}) 系指长期连续接触化学物所得的阈剂量或阈浓度。

3. 最大无作用剂量或浓度 (ED_0 或 EC_0) (maximum non-effect dose or concentration) 指化学物在一定时间内, 按一定方式与机体接触, 按一定的检测方法或观察指标, 不能观察到任何损害作用的最高剂量。外来化合物对机体的损害作用或毒作用表现为引起机体发生某种生物学变化。一般说来, 此种生物学变化随剂量的递减而减弱。当外来化合物的剂量减到一定量但尚未到零时, 生物学变化已达到零, 即不能再观察到外来化合物所引起的生物学变化, 此剂量即为最大无作用剂量。

最大无作用剂量是评定外来化合物毒性的重要依据, 是制订外来化合物的人体每日容许摄入量 (ADI) 和最高容许浓度的基础, 具有十分重要的毒理学意义。

(三) 毒作用带

化学物质的毒作用带亦为阐明毒物毒性和毒作用特点的参数之一。它以毒物的致死量和阈剂量以及急、慢性阈剂量之比值来表示, 为其它毒性参数作进一步的补充。常用者如下:

1. 急性毒作用带 (acute effect zone) 如 LD_{50} (LC_{50}) 与急性阈剂量 (阈浓度) 之比值。

$$\text{急性毒作用带 } (Z_{ac}) = \frac{LD_{50}(\text{半数致死量})}{Lim_{ac}(\text{急性阈剂量})}$$

以上比值的大小反映了急性阈剂量值距离 LD_{50} 的宽窄。比值愈大, 从急性阈剂量到引起死亡的剂量距离愈宽, 化学物质引起死亡的危险性愈小, 愈狭则引起死亡的危险性愈大。

2. 慢性毒作用带 (chronic effect zone) 为急性阈剂量 (阈浓度) 与慢性阈