

卫生部规划教材

全国中等卫生学校教材

供预防医学专业用

卫生毒理学

主编 张慧丽



人民卫生出版社

全国中等卫生学校教材
供预防医学专业用

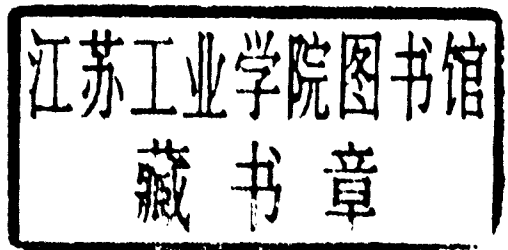
卫生毒理学

主编 张慧丽

主审 张 铎

编者 (按姓氏笔画为序)

韦献飞 张慧丽 涂传敏



人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

卫生毒理学/张慧丽主编. —北京: 人民卫生出版社, 1998

ISBN 7-117-02579-4

I. 卫… II. 张… III. 卫生学: 毒理学-专业学校-教材 IV. R114

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 17212 号

卫生毒理学

张慧丽 主编

人民卫生出版社出版发行

(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

机械工业出版社京丰印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 16 开本 4 $\frac{3}{4}$ 印张 107 千字

1998 年 6 月第 1 版 1998 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 00 001—10 000

ISBN 7-117-02579-4/R·2580 定价: 5.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究。

第三轮中等医学教材出版说明

卫生部曾于1983年组织编写、陆续出版全国中等卫生学校11个专业使用的77种教材。1992年又组织小修订，出版第二轮教材。为我国的中等医学教育作出了积极贡献。

为适应中等医学教育改革形势的需要和医学模式的转变，1993年11月，卫生部审定、颁发了全国中等卫生学校新的教学计划及教学大纲。在卫生部科教司领导下，我们组织编写（修订）出版第三轮全国中等医学12个专业96种规划教材，供各地教学使用。

这轮教材以培养中级实用型卫技人才为目标，以新的教学计划及大纲为依据，体现“思想性、科学性、先进性、启发性、适用性”，强调“基本理论知识、基本实践技能、基本态度方法”。教材所用的医学名词、药物、检验项目、计量单位，注意规范化，符合国家要求。

编写教材仍实行主编负责制；编审委员会在教材编审及组织管理中，起参谋、助手、纽带作用；部分初版教材和新任主编，请主审协助质量把关。第三轮中等医学教材由人民卫生、河北教育、山东科技、江苏科技、浙江科技、安徽科技、广东科技、四川科技和陕西科技九家出版社出版。

希望各校师生在使用规划教材的过程中，提出宝贵意见，以便教材质量能不断提高。

卫生部教材办公室

1995年10月

全国中等医学教材编审委员会

主任委员：姜寿葆

副主任委员：陈咨夔 殷冬生

委员：（以姓氏笔画为序）

马惠玲	王同明	方茵英	王德尚	延民	那功伟
朱国光	吕树森	李绍华	李振宗	李振林	陈心铭
吴忠礼	杨华章	洪启中	洪思劬	郭常安	张冠玉
张审恭	殷善堂	董品泸	谭筱芳		

前 言

本教材遵照全国中等医学第三轮规划教材编审委员会制定的编写原则，依据1994年卫生部颁发的中等卫生学校预防医学专业教学计划及教学大纲的要求，将上版《药理学及毒理学基础》重新组织编写，更名为《卫生毒理学》。

教学大纲规定，本课程为34学时。94年12月济南主编汇报会上，经本专业各学科主编研究协调，将《卫生统计学》大纲中半数致死量一章及其学时数合并到本教材中，故增加2学时，因此本版教材按36学时编写（理论课调整为22学时，实习课为14学时）。

原版《药理学及毒理学基础》是两个学科的合编本，本版《卫生毒理学》教材自成体系，加上“卫生”二字，表明它是毒理学的一个分支，更符合预防医学专业培养目标的需要。与原版教材相比，增加了绪论；将“外来化合物毒性的评定方法”一章，划分为一般毒性及其试验方法和特殊毒性及其试验方法两章；将“毒理学基础实验教程”的内容进行了增减，改为“毒理学实验技术基础”，单列为一章。

本教材内容的调整包括：取消了各章节复习题；删减个别过时的内容或难掌握而且操作繁杂的试验，如染色体畸变分析；去掉同《营养与食品卫生学》交叉重复的内容，如“食品安全性毒理学评价程序”；将中毒机理改为中毒机制；增加了危险度、生殖毒性和发育毒性概念；根据目前中等卫校的教学条件，补充了简便、实用、经济的水生动物和植物毒理学试验方法供选用。

本教材的编写工作，承蒙编审委员延民老师的指导，得到解放军北京医高专、广西柳州卫生学校和武汉市卫生学校的热情支持与帮助。在编写过程中，主要参照刘毓谷教授主编的第二版《卫生毒理学基础》教材，同时也参考了部分高校和中等卫校本学科及相关专业教材。在教材审订中，严启之、沈青、陈锦治、刘秀芳、李宁、马荣花、周士楷、刘天锡等老师对初稿提出了许多宝贵意见和建议，插图由解放军北京医高专杨飞云绘制，在此一并向有关作者和老师们表示衷心的感谢。

由于编者的专业水平和编写经验有限，书中一定存在不少缺点和错误，恳切希望使用本书的师生们批评指正。

编 者

1997年2月

目 录

绪 论	1
一、卫生毒理学的研究对象	1
二、卫生毒理学的研究内容和方法	1
三、卫生毒理学的发展简史	2
四、卫生毒理学的任务及其展望	2
第一章 毒理学基础概述	4
第一节 卫生毒理学中常用的基本概念	4
一、毒物、毒性、毒性作用、危险度	4
二、剂量、效应、反应	4
第二节 化学物的生物转运和生物转化	6
一、化学物的生物转运	6
二、化学物的生物转化	9
第三节 化学物对机体毒性作用的一般规律	11
一、化学物对机体毒性作用机制	11
二、影响化学物毒性作用的因素	12
第二章 一般毒性及其试验方法	15
第一节 急性毒性作用及其试验方法	15
一、急性毒性的基本概念	15
二、急性毒性常用的参数	15
三、急性毒性试验	15
四、急性毒性评价及应用	18
五、LD ₅₀ 的测定	19
第二节 蓄积作用及其试验方法	22
一、蓄积作用的基本概念	22
二、蓄积作用试验及评价方法	22
第三节 亚慢性和慢性毒性作用及其试验方法	24
一、亚慢性和慢性毒性的基本概念	24
二、亚慢性及慢性毒性试验	25
三、亚慢性和慢性毒性评价及应用	27
第三章 特殊毒性及其试验方法	29
第一节 致突变作用及其试验方法	29
一、致突变作用的基本概念	29
二、致突变物种类	29
三、致突变作用机制	30

四、致突变试验方法	30
五、致突变试验方法选择的组合原则	31
第二节 致癌作用及其试验方法	32
一、致癌作用的基本概念	32
二、化学致癌物的分类	32
三、化学致癌机制	32
四、致癌试验方法	33
五、致癌物评价程序	35
第三节 致畸作用及其试验方法	35
一、致畸作用的基本概念	35
二、致畸物及影响致畸作用的因素	35
三、致畸作用机制	36
四、致畸试验方法	36
五、致畸作用的评价	39
第四节 生殖发育毒性及其试验方法	39
一、生殖发育毒性的基本概念	39
二、生殖和发育毒性试验方法	40
三、人群调查	42
第四章 化学物毒理学安全性评价程序	43
第一节 基本概念	43
第二节 毒理学评价程序的原则和基本内容	43
第三节 农药安全性毒理学评价程序	44
第五章 毒理学实验技术基础	51
第一节 实验技术	51
一、毒理学实验常用动物的选择及饲养	51
二、毒理学实验技术	51
三、毒理学试验设计的基本原则与步骤	54
第二节 卫生毒理学常用试验方法	55
试验一 毒理学动物试验操作技术	55
试验二 LD ₅₀ 测定	59
试验三 经皮急性毒性试验	64
试验四 骨髓细胞微核试验	65
附：蚕豆根尖细胞微核试验	66
试验五 小鼠精子畸形试验	67
试验六 大鼠致畸试验的胚胎仔检查法	68

绪 论

一、卫生毒理学的研究对象

卫生毒理学 (hygiene toxicology) 是利用毒理学的概念和方法, 从预防医学角度, 研究人类生活和生产活动中可能接触的外源化学物对生物体的毒性作用及作用性质和机制, 并将研究结果外推至人类, 以阐明外源化学物对人类危害的严重性、发生机会与频率, 并作出定量的安全性评价。外源化学物 (xenobiotics) 是指在人类生活和生产的环境中存在, 可能与机体接触并进入机体的一些化学物质, 非机体所必需的营养素, 它参与体内代谢, 具有生物活性, 在一定条件下对机体可能产生毒性作用。本书统一称化学物。

卫生毒理学是以化学物的生物学作用为主要研究对象。人类接触各种化学物的种类有: 各种药品、农药、化肥、工业化学品 (化工原料、中间品、成品)、食品添加剂与包装材料、日用化学品 (化妆品、洗涤剂、塑料制品)、建筑材料、环境污染物等。近年来, 毒理学研究的范围不仅仅限于化学物质, 已扩大到各种有害因素, 如核素、微波、生物毒素等。

卫生毒理学基础 (basic of hygiene toxicology) 则是卫生毒理学的重要组成部分, 主要阐述化学物对生物体毒性作用的一般规律、机制和评定此种毒性作用的方法, 它为劳动卫生与职业病学、环境卫生学、营养与食品卫生学等学科提供毒理学的基础理论知识和实验研究方法, 是预防医学专业学生的专业基础课程。通过本门课程的学习, 可以使学生在实际工作中能够运用卫生毒理学基本理论和方法, 初步设计并组织实施常用毒性试验, 对其结果作出正确评价, 为制定卫生标准及预防措施和管理方案提供科学依据。

二、卫生毒理学的研究内容和方法

1. 卫生毒理学的研究内容 主要有化学物的结构、理化性质; 接触条件 (剂量、时间、途径); 在体内的生物转运和转化的规律; 化学物到达靶器官所发挥的毒效应和机体的解毒、排毒功能; 探索化学物对机体健康损害的检测方法和采取预防措施, 为制定卫生标准提供依据。

2. 卫生毒理学的研究方法 主要有实验研究和流行病学方法。可分为:

(1) 动物体内试验: 多采用哺乳动物, 特殊需要情况下可用鱼类或其它水生生物、鸟、禽、昆虫、植物等。根据研究目的和要求的不同, 将检测化学物毒性作用的试验又分为: ①一般毒性试验, 如急性毒性试验、蓄积毒性试验、亚慢性毒性试验和慢性毒性试验; ②特殊毒性试验, 如致突变试验、致癌试验、致畸试验、生殖毒性试验、迟发性神经毒性试验、肾毒性试验等。

(2) 体外试验: 利用游离器官, 新分离的细胞、传代细胞、细胞器或者微生物等进

行试验。例如肝和肾灌注技术，骨髓微核试验，Ames 试验，线粒体、内质网的制备技术等。

(3) 人群观测调查：为了将动物试验的结果在人体进行验证，通常采用流行病学的调查方法。选用适当的观察指标，观察有害化学物在不同条件下对人群健康的影响，与动物实验结果综合考虑分析，为制定卫生标准提供依据。

三、卫生毒理学的发展简史

毒理学是一门既古老而又年轻的科学，古代中国与埃及和西方的医书中都曾有过关于毒物的描述和记载。15 世纪瑞士医师 Paracelsus (1493~1541) 提出：“化学物质只有在一定剂量下才具有毒性”，这是现代毒理学中一个极为重要的概念，对初期毒理学的发展起着推动作用。

近代毒理学是由西班牙学者 Orfila (1787~1853) 开创，他提出毒理学的概念，较系统地论述了某些化学物质与生物体作用的相关性，撰写了化学物毒性作用的专著，奠定了现代毒理学的基础。此后，随着整个医学和自然科学的进步，尤其是生物化学与遗传学的飞跃发展，为毒理学的发展提供了必要的基础理论，使毒理学在概念和方法上日趋成熟，成为比较系统而全面的现代毒理学。

毒理学是一门边缘性学科，需要运用许多学科的知识和技术，如运用生物化学、免疫学、遗传学、生物学、生理学、病理学、药理学、分子生物学、统计学、流行病学、分析化学、物理学等知识和电子自旋及核磁共振技术、基因及单克隆抗体技术、计算机及生物标志物技术等。

目前毒理学已形成许多分支学科和交叉学科：①按研究的化学物分类，有金属毒理学、化学品毒理学、农药毒理学等；②从机制研究分类，有生化毒理学、分子毒理学、免疫毒理学、膜毒理学等；③从操作部位和系统分类，有肝脏毒理学、肾脏毒理学、神经系统毒理学、生殖毒理学、皮肤毒理学等；④从学科领域分类，有环境毒理学、食品毒理学、工业毒理学、管理毒理学等等。我国于 1981 年在卫生专业教育计划内开设卫生毒理学课程，1985 年成立全国卫生毒理学专业委员会，1987 年创办《卫生毒理学》杂志，定期召开全国或区域性卫生毒理学术会议，使卫生毒理学的科学理论和方法走上蓬勃发展的道路。

四、卫生毒理学的任务及其展望

人类经济与社会生活不断发展，种类繁多、日益翻新的化学物在给人类社会带来繁荣与进步的同时，对人类健康和环境质量也引起了一系列令人忧虑的问题。因此，对投放市场的新化学物，必须进行安全性评价，它是卫生毒理学的主要任务之一。为了保护人类赖以生存的环境，需要不断改革和更新毒理学评价方法。

研究机体和化学物相互作用的规律是十分迫切而又艰巨的任务，如探索化学致癌物与生物大分子的相互作用、化学物构象与生物学作用的关系、化学物与生物膜相互作用、化学物对细胞损伤作用与衰老过程的关系等，为深入研究中毒机制和预防措施提供更坚实的理论依据。

管理毒理学是毒理学中迅速发展的一个分支，它集实验毒理学与流行病学研究于一

体，综合公共卫生学原则以及社会和经济因素，形成危险度评估和危险度管理体系，为制定毒物标准、作出管理决策、采取预防措施提供科学依据，它将是卫生毒理学今后发展的一个方向。另外，将动物实验结果外推到人的方法学问题仍在探索，也将日趋完善。卫生毒理学的概念和方法将通过医学科学技术的进步，不断地深入、充实和更新。

(中国人民解放军北京医学高等专科学校 张慧丽)

第一章 毒理学基础概述

毒理学的基础理论知识也是卫生毒理学的基本理论。通过本章内容的学习，能解释卫生毒理学中常用基本概念的含义，了解化学物在体内的转运和转化过程，学会运用毒性作用机制解释化学物对机体毒性作用过程。

第一节 卫生毒理学中常用的基本概念

一、毒物、毒性、毒性作用、危险度

1. 毒物 (poison) 指在一定条件下以较小剂量作用于机体，就能引起生理功能改变或器质性损害，甚至危及生命的化学物。毒物与非毒物之间并不存在绝对的界限，而只能从引起中毒的剂量大小相对地加以区别，因此毒物的概念总是与其剂量相关。例如，作为营养素的维生素 A、D，若过量摄入，也能引起毒性反应。

2. 毒性 (toxicity) 某种物质对机体造成损害的能力。毒性大小或高低，可通过它对机体所产生损害的性质和程度表现出来，而且同进入体内的量相关，所以引起某种有害效应的剂量是衡量毒性的指标。如高毒性物质微量进入体内，即可造成损害；而低毒物质大量进入体内，才产生有害效应。除物质与机体接触的数量外，还与接触途径、接触方式、接触时间及物质本身理化性质等因素有关。根据急性毒性大小可将毒物分成剧毒、高毒、中等毒、低毒和微毒等不同级别。

3. 毒性作用 (toxic effect) 指进入机体的化学物引起的生物学效应，亦称为毒效应。化学物的毒效应谱很宽，它包括：生理、生化正常值的变化，组织器官的病理改变，临床征象，甚至死亡。

(1) 非损害作用：指不引起机体功能、形态、生长发育和寿命改变的作用，此时，机体发生的一切生物学变化都是可逆的。当机体停止接触该物质后，通过解剖学、生理学、生物化学或行为学等方面的各项指标观测，机体维持体内稳态的能力和应激代偿能力不应降低，对其它环境不利因素影响的易感性不应增高。

(2) 损害作用：指机体的功能、形态、生长发育过程受到严重的影响，寿命亦将缩短，此时，机体发生的一切生物学变化都是不可逆的，机体维持体内稳态的能力和应激代偿能力降低，对其它环境不利因素影响的易感性增高。

4. 危险度 (risk) 亦称危险性，指一种物质在具体的接触条件下，对机体造成损害可能性的定量估计。通常根据化学物对机体造成损害的能力与机体可能接触的程度，以定量的概念对人群健康损害的程度作出估计。

二、剂量、效应、反应

1. 剂量 (dose) 指给予机体的化学物数量或与机体接触的数量。表示剂量的单位是 mg/kg 体重。当一种化学物经不同途径给予时，其吸收系数和吸收率亦不同，因

此在表示剂量时必须说明给予途径。此外，提及剂量还必须与损害作用的性质或程度相联系，不同剂量的化学物对机体可以造成不同性质或不同程度的损害作用。

(1) 绝对致死量 (LD_{100}): 指能造成一群实验动物全部死亡的最低剂量 (或浓度)。“一群”中包括的个体数应在 10 个以上。

(2) 半数致死量 (LD_{50}): 指能引起一群实验动物 50% 死亡所需剂量。“一群”指 10 个以上的个体数。表示 LD_{50} 的单位为 mg/kg 体重。

与 LD_{50} 概念相同的剂量单位还有半数致死浓度 (LC_{50})，以 mg/L 表示水中化学物浓度，以 mg/m^3 表示空气中化学物浓度。在环境毒理学中，常用半数耐受限量 (TLM_{48}) 来表示一种环境污染物对某种水生生物的急性毒性，用 mg/L 表示水中化学物的浓度，48 为规定的观察时间 (h)，也可选用 96h。

(3) 最大无作用剂量 (NOEL): 即在一定时间内，一种化学物按一定方式或途径与机体接触，用最灵敏的检测方法和观察指标，未能观察到任何对机体的损害作用的最高剂量。最大无作用剂量的确定是根据亚慢性或慢性毒性试验的结果，是用来评定化学物对机体损害作用的主要依据，以此为基础制定人体每日容许摄入量 (ADI) 或最高容许浓度 (MAC)。

ADI 是指人类终生每日摄入 (随同食物、饮水) 某种化学物不致于引起任何损害作用的剂量。以 $mg/(kg \cdot d)$ 来表示。

MAC 是指某种化学物可以在环境中存在而不致对人体造成任何损害作用的最高容许浓度。以 mg/m^3 表示。

(4) 中毒阈剂量 (toxic threshold level): 即在一定时间内，某种化学物按一定方式或途径与机体接触，能使某项观察指标出现异常变化或使机体开始出现损害作用所需的最低剂量 (浓度)，亦称为最小有作用剂量。一般情况下，略高于最大无作用剂量 (浓度)。

2. 效应和反应 效应表示一定剂量的化学物与机体接触后所引起的生物学变化。此种变化的程度用计量单位来表示其强度，例如若干个、毫克、单位等。如有机磷化合物抑制胆碱酯酶的程度，用酶活力单位表示。反应是一定剂量的化学物与机体接触后，呈现某种效应并达到一定程度的比率，或是产生效应的个体数在某一群体中所占的比率，用百分率表示，如死亡率。

3. 剂量-效应和剂量-反应关系 这是研究化学物毒性的基础，也是毒理学的重要概念。两者均可用曲线表示，以表示效应强度的计量单位或表示反应的百分率、比值为纵坐标，以剂量为横坐标，绘制散点图，得出一曲线。通常有下列基本类型：

(1) 直线型：剂量与效应或反应强度呈直线关系，随着剂量改变，效应或反应的强度也随着改变，成正比关系。此种类型在生物体内少见。仅在某些体外试验中，或一定剂量范围内存在 (图 1-1a)。

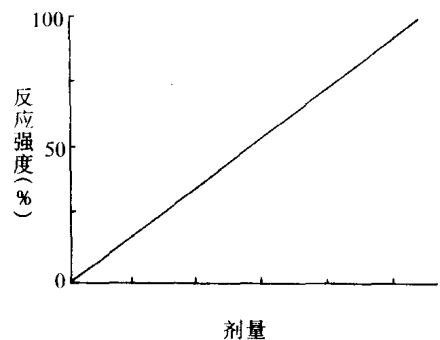


图 1-1a 剂量反应曲线 (直线型)

(2) 抛物线型：剂量与效应或反应呈非线性关系，随着剂量的增加，效应或反应的强度也增高，呈现一条先陡峭而后平缓的抛物线型（图 1-1b）。若将剂量换算成对数值，曲线即呈直线。

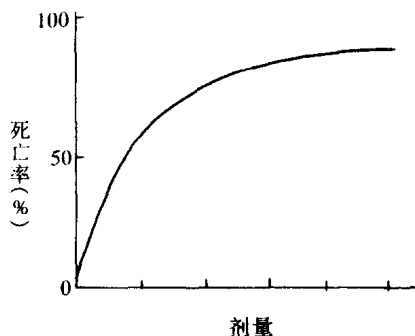


图 1-1b 剂量反应曲线（抛物线型）

(3) S 状曲线：在低剂量范围内，随着剂量增加，反应或效应强度增高较为缓慢；随后剂量较高时，反应或效应强度急速增加；当剂量继续增加时，反应或效应强度又缓慢增加。曲线两端平缓，中间陡峭，呈现对称或不对称 S 型曲线（图 1-1c）。

S 型曲线是反应累积率（纵座标）曲线的中间部分，即反应率 50% 左右，其斜率最大。在剂量与反应关系中较为常见。若将反应率换算成概率单位，即成为直线（图 1-1d）。

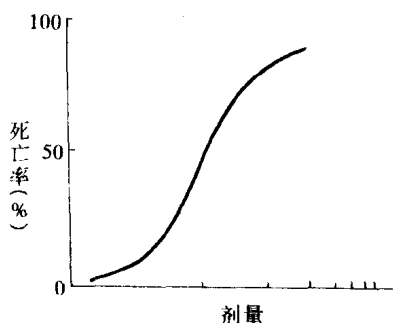


图 1-1c 剂量反应曲线（S 状曲线）

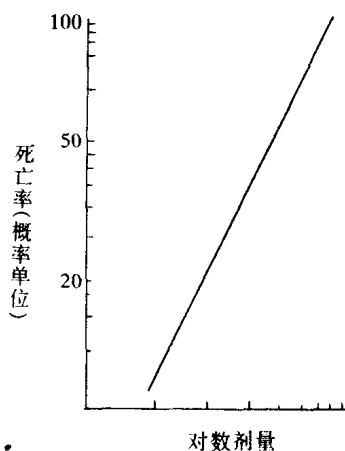


图 1-1d 剂量反应曲线

第二节 化学物的生物转运和生物转化

化学物通过各种途径和方式与机体接触后，一般都经过吸收、分布、代谢和排泄过程。由于吸收、分布和排泄过程是以生物物理学过程为主，而且具有类似的机制，所以统称为生物转运；代谢过程称为生物转化。近年来，利用数学方法研究化学物进入机体的生物转运和生物转化动态变化的规律和过程，称为毒物动力学（toxicokinetics）。了解化学物的生物转运和转化过程，有利于探讨化学物在生物体内的转归，对阐明化学物可能引起的生物学作用或毒性作用有重要意义。

一、化学物的生物转运

化学物在生物体内的转运是反复多次透过生物膜的过程。通常分为被动转运过程（简单扩散和滤过）和特殊转运过程（主动转运、载体扩散、胞饮和吞噬）。

（一）吸收

吸收是化学物通过各种途径透过机体的生物膜进入血液的过程。主要吸收途径是经胃肠道、呼吸道和皮肤。

1. 经胃肠道吸收 化学物可随同食物或饮水进入消化道，并在消化道的任何部位

(从口腔至直肠)吸收,但主要是在小肠。进入胃肠道中的有害化学物如果未被吸收,则不会造成对机体的损害(具有腐蚀或高度刺激作用的物质除外)。胃肠道对外源化学物的吸收过程,主要是通过简单扩散,仅有极少数是通过主动转运。

胃肠道对化学物的吸收过程受多种因素的影响:①胃肠道内的酸碱度是重要的因素,胃液呈酸性,对弱酸性物质容易吸收,而小肠为碱性环境,故弱碱性化学物易被吸收;②胃肠蠕动降低时,吸收增加,反之则减少;③胃肠道内的食物,可使化学物稀释、吸附或形成复合物,因而影响化学物的吸收;④肠道的细菌丛、酶系以及化学物的理化性质和接触时间等,在某种程度上均能影响化学物经胃肠道吸收。

2. 经呼吸道吸收 气体、蒸气和气溶胶状态的化学物,在呼吸道中的吸收机制是简单扩散。由于呼吸道各部位结构不同,因而对化学物的吸收情况不同。肺是呼吸道中的主要吸收器官,肺泡壁薄、表面积大、血管丰富,故吸收速度快。

影响化学物经呼吸道吸收的主要因素:如血/气分配系数,即气体在血液中浓度与肺泡气中浓度之比,该系数愈大,溶解度愈高,表示吸收量愈多。其次,与化学物的理化性质有关,水溶性高的物质,易被潮湿的粘膜吸收;脂溶性高的物质(脂/水分配系数大)吸收快,且易与血浆蛋白结合或溶于血浆脂质中。气溶胶进入呼吸道时,凡直径大于 $5\mu\text{m}$ 的颗粒,被阻在鼻咽部, $2\mu\text{m}$ 以下者粘附于气管、支气管、肺泡表面,可溶性颗粒被局部吸收,难溶性颗粒则被清除(咽下、咳出、吞噬)。此外,与肺通气量、肺血容量和心搏出量有关,这两种因素又与劳动强度、劳动环境及生活环境中的气象条件等有关。

3. 经皮肤吸收 皮肤是机体的天然屏障,然而不少化学物可透过皮肤被吸收并对机体产生毒性作用。例如有机磷农药经皮肤吸收,导致急、慢性中毒或死亡。经皮肤吸收是指化学物透过完整的表皮进入血液的过程,该过程可分为两个阶段:第一阶段是穿透阶段,是化学物透过表皮即角质层的过程;第二阶段为吸收阶段,是化学物由角质层进入乳头层和真皮,并被吸收入血液的过程。

经皮吸收的主要机制是简单扩散,扩散速度与很多因素有关,主要与化学物的脂溶性,即脂/水分配系数有关,脂溶性愈大穿透速度愈快。由于血液的主成分是水,因此化学物必须具有一定的水溶性才易被吸收。目前认为脂/水分配系数近于1的物质易经皮吸收入血。其次,在强劳动或高温下,皮肤的血液和间质液流动增强,而有利于经皮吸收。表皮具有致密的角质层,当其完整性被破坏,如外伤、灼伤或被有机溶剂沾染(含助渗剂)使表皮角质层屏障细胞损伤时,均增加其通透性,促进化学物经皮吸收。

(二) 分布

分布是指被吸收进入血液和体液的化学物在体内循环,并分散到全身各组织细胞的过程。化学物在血液中的分布通常比较迅速。但是,由于化学物的理化性状、通过各种组织生物膜的能力、与机体蛋白质或组织中某种成分(粘多糖、核蛋白、磷脂及脂肪)结合(共价结合、非共价结合)等因素的影响,使它们在体内各组织器官的分布不同。例如:钠、钾、锂和氟、氯、溴等离子,它们是能溶解于体液的物质,故在体内可呈均匀分布;狄氏剂、多氯联苯亲脂性很高,易分布或蓄积于脂肪组织;碘对甲状腺,汞和铊对肾具有特殊亲和力;血脑屏障和胎盘屏障对分子量小、脂溶性高者易通过,而对易解离的极性化学物或水溶性大者难透过。

由于化学物在体内呈不均匀分布，以至于涉及化学物对靶器官的毒性作用有着不同的特点。例如：一氧化碳与血红蛋白具有高度亲和力，导致缺氧而中毒；铅沉积于骨骼中，但毒性作用却是由血液中游离铅所致（当血浆偏酸性时，游离铅浓度升高；反之，贮存的结合态铅增多）；贮存在脂肪组织中的 DDT，并不影响脂肪代谢，若使动物饥饿，贮存的 DDT 即游离出来呈现毒性作用。

（三）排泄

排泄是机体将进入体内的化学物或其代谢物向体外转运的过程，包括对化学物本身（原型）和其代谢产物以及结合物的排泄，是机体物质代谢全过程中的最后一个环节。排泄的途径有多种，主要是经肾随尿液排出和经肝随胆汁排出，其次是经肺随呼出气体及其它途径排出。

1. 肾排泄 肾是机体最重要的排泄器官。其排泄机制主要有三种：肾小球滤过、肾小管重吸收和肾小管分泌和排泄。

肾小球滤过是一种被动转运过程。由于肾小球毛细血管具有直径 7~10nm 的微孔，凡是分子直径小于该微孔的化学物都可滤过，但与血浆蛋白结合的化学物，因分子量较大不易滤过。经肾小球滤过的化学物进入肾小管，通过被动扩散或主动摄取将它们重新吸收。通常是脂溶性高或非极性化学物易被肾小管重吸收，水溶性或易解离的极性化学物不再吸收而随尿排出。尿液的 pH 能影响弱有机酸或有机碱的解离，从而影响它们的排泄。因此通过给予酸性或碱性药物来改变尿液 pH，可以加速弱酸或弱碱类化学物的排泄。

肾小管的近曲小管有主动分泌有机阴离子（有机酸类）和阳离子（有机碱类）两套系统，可以把与蛋白质结合的化学物主动分泌到尿中。若两种化学物均需同一系统转运时，则具有相互竞争性，导致其中一种化学物在体内贮留而使其毒效应增强。如有些化学物与尿酸争夺有机阴离子，导致尿酸贮留诱发痛风。

婴幼儿肾发育尚未完全，对化学物的排泄功能不如成人，因此对某些化学物的毒性反应较成人明显。

2. 随胆汁排泄 经胃肠道吸收的化学物，先通过肝门静脉进入肝，全部或部分经过代谢转化，生成的代谢产物可以部分由肝细胞直接排入胆汁，随之入粪排出。

化学物经肝细胞进入胆汁，通过主动转运机制分别将有机酸类、有机碱类、中性有机物以及金属排泄。因此，与血浆蛋白结合的化学物，分子量在 300 以上及具有阳离子或阴离子的化学物，都可通过主动转运逆浓度梯度进入胆汁。

随同胆汁进入小肠的化学物，有些随粪便排出体外，有些可被肠吸收经门静脉重新返回肝，再次随胆汁排泄，此过程称为肝肠循环。肝肠循环具有重要的生理学及毒理学意义，前者使胆汁分泌重新利用；后者使能进行肝肠循环的化学物在体内停留时间延长，其毒性作用可能增强。如果阻断该循环，则可促进化学物在体内消除。

肝的排泄能力动物物种和年龄间有差异。婴幼儿肝尚未发育成熟，对有毒化学物的排泄能力低，动物也是如此。

3. 经肺排出 经呼吸道吸入体内的气态或者挥发性化学物都能经肺和呼吸道排泄。经肺排泄的主要机制是简单扩散，排泄的速度取决于肺泡壁两侧气体分压差，故血/气分配系数小的化学物排出快，反之排出慢。此外，溶解于呼吸道分泌液中的化学物和巨

噬细胞吞噬的颗粒物可随痰排出。

4. 其它排泄途径 化学物还可经胃肠道排泄，随同汗液、唾液、乳汁排泄。虽然这些排泄途径在整个排泄过程中所占比例不大，但有的却具有特殊的毒理学意义。例如，乙醚、多氯联苯、咖啡碱和某些金属等，可通过简单扩散进入乳汁，并在其中浓集，通过母乳或牛奶喂养进入婴幼儿体内，造成对婴幼儿的危害。

二、化学物的生物转化

进入机体的化学物，在体内经过一系列化学变化，转化成衍生物及分解产物的过程称为生物转化或代谢转化，转化形成的产物亦称代谢物。多数化学物经生物转化后变成低毒或无毒的代谢物，但有些化学物转化生成的代谢产物毒性比母体化学物的毒性更高。例如农药对硫磷在体内经代谢转化为对氧磷，其毒性比对硫磷高；有些致癌物本身并不直接致癌，经代谢转化后其代谢物具有致癌作用。肝含有丰富的代谢转化酶系，是化学物生物转化的主要器官。此外，肺、胃肠道、肾、胎盘等器官系统也有一些代谢转化功能。

(一) 生物转化的反应类型

化学物生物转化过程概括为两相反应。第一相反应包括氧化、还原和水解反应，是将极性基团引入到化学物的分子中，使其易溶于水并成为适合于结合反应的底物。第二相反应，亦称结合反应，是进一步生成极性强的水溶性结合物，以利于排泄。

1. 氧化 是化学物在体内生物转化中最重要和最多见的反应，主要由肝的微粒体混合功能氧化酶系（简称单加氧酶，MFO）参与反应，催化多种脂溶性物质氧化。在此酶系催化的反应中，需要一个氧分子和还原辅酶Ⅱ。首先是将细胞色素 P-450 还原，使它与分子氧结合，再由还原辅酶Ⅱ提供电子激活氧，其中一个氧原子被还原生成水，而另一个氧原子掺入到化学物的分子中，使底物氧化。单加氧酶系的加氧催化反应能形成各种羟化产物或再进一步分解的产物，因此，单加氧酶系参与的氧化反应显出多种反应类型。如羟化、N-羟化、脱烷基、环氧化、脱氨、脱硫及 S-氧化反应等。

其次，在肝或其它组织胞液、线粒体中还有单胺氧化酶和脱氢酶系能参与催化某些化学物的氧化与还原。如单胺氧化酶使各种胺类氧化脱氨生成醛；醇醛脱氢酶使醇类、醛类氧化生成酸。

2. 还原 由于化学物在体内的代谢转化过程有氧存在，故还原反应较氧化反应少见，只有在厌氧条件下才出现。肝微粒体或其它组织中可检出催化还原反应的酶，主要有硝基还原酶、偶氮还原酶和 NADPH 细胞色素 P-450 还原酶，它们使硝基化合物、偶氮化合物及卤代烃类化合物还原。例如硝基苯、偶氮苯和四氯化碳被催化还原，产生苯胺和自由基（ $\cdot\text{CCl}_3$ ）。

3. 水解 哺乳动物体内（血浆、肝、肾、肠粘膜、肌和神经组织）存在多种水解酶，其中以酯酶分布最为广泛，酰胺酶次之。水解酶可催化酯类、酰胺类和含有酯键的磷酸类化合物水解，使其毒性作用降低或消失。例如对氧磷在磷酸酯酶催化下水解，生成二乙基磷酸和对硝基酚；酰胺酶可将酰胺类化合物水解成为酸和胺类，但它催化水解的速度较酯酶慢。

4. 结合 指进入体内的化学物在代谢过程中与某些内源性化学物或基团相结合。

此反应可在肝细胞内进行，需要有辅酶、转移酶和 ATP 参与催化。绝大多数化学物将在体内与内源性化学物或基团结合，从而改变化学物的性质，降低生物活性以及丧失毒性，增强水溶性，利于排泄。常见的结合反应有：葡萄糖醛酸结合、硫酸结合、乙酰结合、谷胱甘肽结合、甘氨酸结合、甲基结合等，尤以葡萄糖醛酸结合最常见。

化学物在体内的生物转化过程并不只限于一种反应，常同时存在几种形式或多个反应先后连续进行。但大多数的生物转化过程是先氧化、还原和水解，最后再进行结合。

(二) 代谢活化 (metabolic activation)

某些化学物本身无毒或直接致癌作用，只有在进入机体后通过代谢转化，形成代谢产物（亦称活性中间产物）才产生致癌作用或显示比其母体毒性大，该过程叫代谢活化。常见的活性中间产物有：自由基、活性氧、亲电物质（环氧化物、偶氮衍生物）、碳烯和氮烃等。它们具有活泼的化学反应特性，能与体内多种生物大分子反应，破坏其正常的化学结构和生理功能，导致组织细胞死亡。因此，了解化学物的代谢活化过程及活性中间产物，对于阐明化学物毒性作用机制、判断或评价其对机体的危害作用具有重要意义。

(三) 影响生物转化的因素

1. 物种和个体差异 不同物种或同种不同品系的动物，对同一化学物生物转化的方式和速度常有较大差异。如 N-2-乙酰氨基苄在大、小鼠和狗的体内进行 N-羟化，然后与硫酸结合成为酯，有强致癌作用，但在豚鼠体内不致癌，这是由于豚鼠缺乏 N-羟化酶的缘故。苯胺在小鼠体内的生物半减期为 35min，狗为 167min。某些参与代谢的酶类，其活力在个体之间存在明显差异。例如在吸烟量相同的情况下，芳烃羟化酶活力较高的人，患肺癌的危险度比酶活力低的人高 36 倍。一般情况下，幼年和老年机体对化学物的代谢及解毒能力较成年弱。机体的健康状况对代谢转化能力有影响，当肝脏受损时，氧化酶系活性下降，血中化学物的生物半减期延长。上述物种及个体差异的基础是遗传因素。

2. 代谢酶的抑制和诱导 几种化学物的生物转化过程可受同一酶系催化，因此当一种化学物在机体内出现或数量增高时，可影响该酶系对另一种化学物的催化作用，即发生竞争性抑制。例如乙醇在血液中浓度增高时，可使一些化学物的代谢过程受到抑制；四氯化碳的出现可使肝脏中氨基比林和乙基吗啡代谢过程减弱。还有些化学物对某种酶有抑制作用，从而改变其对另一种化学物的生物转化。例如对氧磷能抑制羧酸酯酶，使马拉硫磷水解速度减慢，于是增强了杀虫效果，对人、畜的毒性亦增高。

有些化学物可使某些代谢过程催化酶系活力增强或酶的含量增加，并因此促进其它化学物的生物转化过程增强或加速，此种现象称为酶的诱导，凡具有诱导效应的化学物称为诱导物。迄今发现有 300 多种诱导物，如苯巴比妥、氯丹、多氯联苯、3-甲基胆蒎等。诱导物对化学物毒性作用的影响具有两重性：若化学物经生物转化产生无毒或低毒的代谢产物，则诱导有利于加强解毒作用，如苯巴比妥诱导肝微粒体酶，可促进甲苯的代谢解毒；若化学物经代谢转化为活性中间产物，则诱导可增强该物质的毒性，如对硫磷、氯乙烯、甲醇、四氯化碳等被酶诱导后毒性增强。

3. 代谢饱和状态 大量化学物进入体内，使机体对其代谢达到饱和状态，影响其代谢转化过程和毒性作用。例如溴化苯在体内先转化成具有肝毒作用的环氧化物，当进