



普通高等教育“十五”国家级规划教材

# 毒理学

## 原理与方法

第二版

李寿祺 主编

四川大学出版社





普通高等教育“十五”国家级规划教材

# 毒理学

## 原理与方法

第二版

主 编 李寿祺  
副主编 董奇男  
编 者 程微波 董奇男 衡正昌 胡渝华  
姜幼纯 李寿祺 林 凡 刘晓蓉  
刘颖飞 刘玉清 倪祖尧 宋晓鸥  
徐培渝 王国钦 张 家 谷

江苏工业学院图书馆  
藏书章

四川大学出版社



责任编辑: 孙 激 朱辅华  
责任校对: 李晓琴  
封面设计: 罗 光  
责任印制: 李 平

### 图书在版编目 (CIP) 数据

毒理学原理与方法 / 李寿祺主编. —2 版. —四川  
成都: 四川大学出版社, 2003.1  
(普通高等教育“十五”国家级规划教材)  
ISBN 7-5614-2449-3  
I. 毒... II. 李... III. 毒理学 IV. R99  
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 061560 号

### 书名 毒理学原理与方法

---

主 编 李寿祺  
出 版 四川大学出版社  
地 址 成都市一环路南一段 24 号 (610065)  
印 刷 华西医科大学印刷厂  
发 行 四川大学出版社  
开 本 787 mm×1 092 mm 1/16  
印 张 28.25  
字 数 645 千字  
版 次 2003 年 1 月第 1 版  
印 次 2003 年 1 月第 1 次印刷  
印 数 0 001~1 200 册  
定 价 33.00 元

---

版权所有◆侵权必究

◆读者邮购本书, 请与本社发行科  
联系。电 话: 85408408/85401670/  
85408023 邮政编码: 610065

◆本社图书如有印装质量问题, 请  
寄回印刷厂调换。

◆网址: [www. scupress. com. cn](http://www.scupress.com.cn)

## 前 言

本书的第一版《卫生毒理学——基本原理和方法》，曾受到广大读者的厚爱，第二版的出版也受到关注。该书出版至今已历时十五年，在此期间，毒理学和相关学科有了长足的发展，国内外也出版过不少很好的毒理学专著和教科书。为赶上学科的发展，特修订出版第二版。本版更名为《毒理学原理与方法》，因为对环境污染物、化妆品和药品等的安全性毒理学评价，从原理到方法都基本上是一致的。

本书在接近发排时，蒙教育部指定为普通高等教育“十五”国家级规划教材。

修订后，本书的特点是：①尽可能避免灌输式的描述，而采用讨论和论证，力图启发诱导积极的逻辑思维，加深理解。②大力压缩篇幅，将原书 11 章关于靶器官毒理删去 9 章，又将与制订卫生标准有关的 4 章内容综合精炼为管理毒理学 1 章。此外，还有其他删节，总共删去近 20 万字。③极力搜集近年来本学科和相关学科的新资料，参考了直到 2002 年初的大量文献、专著与教材，吸取其精华。④对于毒理学中一些众所周知的而又疑义的问题，例如对于 Keplinger 和 Smith 为化学物联合作用设定的判断界值所存在的差异，进行探本溯源，审视其原始报告，以澄清迷惑。同样，对于一些概念的更新也在追究其研究进展历程的基础上，作出合理的表述。⑤充分注意吸取 OECD（经济合作发展组织）、IPCS（国际化学品安全规划署）、IARC（国际癌症研究所）、ICH（药品注册要求国际协调会议），以及我国现行有关化学物安全性毒理学评价规程、规范、条例和观点。⑥总结介绍编者多年的实践经验与由此形成的观念，并充分注意了本书的实用性。

本书在撰写过程中，碍于本学科国内外文献中的习惯用词与符号，难以完全遵守我国近年强调的在书刊中关于与计量单位相关的名称与符号的一些规范。例如，如果把重量、体重和器官重改写为质量、体质量和器官质量，这将产生歧义。又例如，浓度（concentration）一词，在本学科中涉及量浓度（ $c$ ）、质量浓度（ $\rho$ ）和质量分数（ $\omega$ ），有时仅指其一，有时涵盖其二三，即使仅指其一时也难于处理。例如在“毒物动力学”一章中，计量单位是质量浓度（ $\text{mg/L}$ ）。如果把全部公式中的  $C$ ， $C_0$ ， $C_1$ ， $C_2$  等，一律改成  $\rho$ ，则与国内外过去与最近的表达方式大相径庭，这对读者再进一步参阅国内外文献将产生不必要的困惑。

由于作者能力所限，书中的疏漏万望读者指正。

李寿祺 2002 年 11 月于成都  
四川大学华西公共卫生学院

# 前 言

(第一版)

近几十年来,人类一方面享受了各种科学技术的成果和经济效益,但同时也受到因此而产生的化学污染的威胁。为了减少和免除这种不良的副作用,必须阐明各种化学物的危害及其安全限值,于是卫生毒理学成了一门很重要的科学。近20年来,其发展非常迅速。在广度方面,研究领域日益宽广,各学科间相互渗透,使毒理学研究内容日益丰富,并由此派生出许多毒理学的分支;在深度方面,则从整体水平、细胞水平向亚细胞水平和分子水平深入。

自党的十一届三中全会以来,我国百业复苏,日益兴旺昌盛,毒理学也由于社会的需要与学者们的努力而迅速发展。

本书是根据1978年本室所编的《工业毒理基础》和1981年的《卫生毒理学基础》改编和充实而成。其目的是为了满足不同专业本科学生对教学参考书的迫切需要以及对进修生教学的需要,同时也为毒理学工作者奉献一本案头的参考材料。因此,在编写中,既顾及基本原理和基本方法的阐明,循序渐进,逐步深入,又尽可能搜集近年新发展的概念与成果,以达到内容丰富,而且反映本门学科的进展。对于一些众所周知的基本原理,进行了一些核对查证工作,从而使得一些概念更准确、更完善。例如,在第六章讨论了以致死为蓄积试验观察指标的不足,以及使用 $LD_{50}$ 时剂量反应关系曲线的坡度的含义,又在第十一章讨论了以动物试验确定的物种感受性差异系数外推其他动物与人的感受性差异时所存在的问题。本书对于一些发展特快而众说纷纭的问题,只引用了一些权威机构专家组研究报告中的主张和建议。例如对致突变试验的配套和致突变性的判断只引用ICPEMC的意见,对致癌试验和肿瘤流行病学资料的判断只介绍IARC和美国IRLG的意见。

由于任务繁重、时间仓促、能力有限,不当之处在所难免,望读者提出意见,以便再版时修改。

最后,向为本书绘制全部图解的唐云安同志表示谢意。

李寿祺

1987年7月于成都

# 目 录

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| <b>第一章 绪 论</b> .....                                   | (1)  |
| 一、毒物 .....                                             | (1)  |
| 二、毒作用 .....                                            | (2)  |
| (一) 毒作用的几个时相 .....                                     | (2)  |
| (二) 毒作用类型 .....                                        | (3)  |
| 1. 可逆和不可逆作用 2. 立即与迟发作用 3. 急性作用和慢性作用                    |      |
| 4. 局部作用和全身作用 5. 变态反应和特发性反应 6. 一般毒性和特殊毒性                |      |
| 三、剂量与毒性 .....                                          | (5)  |
| (一) 效应和反应 .....                                        | (5)  |
| (二) 剂量反应关系曲线 .....                                     | (5)  |
| (三) 剂量效应关系曲线 .....                                     | (6)  |
| (四) 剂量反应(效应)关系及其曲线的应用价值 .....                          | (6)  |
| (五) 剂量反应(效应)关系曲线的特殊情况 .....                            | (6)  |
| (六) 常见毒性参数 .....                                       | (6)  |
| 1. 半数效应量 2. $ED_{10}$ 和 $ED_{90}$ 3. 绝对致死量、最小致死量和最大耐受量 |      |
| 4. 无作用量 5. 所见有害作用最低量 6. 阈值 7. 基准剂量                     |      |
| 四、时间与毒性 .....                                          | (8)  |
| 五、毒性、危害性、危险性和安全性 .....                                 | (9)  |
| 六、毒理学发展的回顾与展望 .....                                    | (9)  |
| (一) 古代和中世纪毒理学 .....                                    | (9)  |
| (二) 毒理学的启蒙 .....                                       | (10) |
| (三) 现代毒理学 .....                                        | (10) |
| (四) 已有的成就与对未来的展望 .....                                 | (11) |
| <b>第二章 外来化学物在体内的生物转运</b> .....                         | (14) |
| 一、生物膜 .....                                            | (14) |
| (一) 生物膜的结构特点 .....                                     | (14) |
| 1. 膜的脂质成分 2. 镶嵌在脂质中的蛋白成分 3. 生物膜的多孔性                    |      |

## II 毒理学原理与方法

|                                          |      |
|------------------------------------------|------|
| (二) 外来化学物通过生物膜的方式 .....                  | (15) |
| 1. 简单扩散 2. 膜孔滤过 3. 主动转运 4. 易化扩散 5. 胞吞作用  |      |
| 二、外来化学物的吸收 .....                         | (16) |
| (一) 经呼吸道吸收 .....                         | (16) |
| 1. 气体和蒸气 2. 气溶胶                          |      |
| (二) 经胃肠道吸收 .....                         | (18) |
| 1. 简单扩散 2. 主动转运 3. 胞吞作用                  |      |
| (三) 经皮吸收 .....                           | (19) |
| 1. 外来化学物经皮吸收的两条途径 2. 外来化学物经皮吸收的两个阶段      |      |
| 3. 影响皮肤吸收的因素                             |      |
| (四) 其他途径 .....                           | (19) |
| 三、外来化学物的分布与蓄积 .....                      | (20) |
| (一) 分布 .....                             | (20) |
| (二) 蓄积 .....                             | (21) |
| 1. 蓄积作用 2. 贮存库                           |      |
| 四、外来化学物的排泄 .....                         | (22) |
| (一) 经肾脏排出 .....                          | (22) |
| 1. 肾小球滤过 2. 肾小管细胞简单扩散 3. 肾小管细胞主动转运       |      |
| (二) 经肝脏排泄 .....                          | (23) |
| 1. 经肝实质细胞进入胆汁的转运方式                       |      |
| 2. 外来化学物从胆汁进入小肠后的去路                      |      |
| (三) 经肺排出 .....                           | (24) |
| (四) 其他排泄途径 .....                         | (25) |
| 1. 消化系统 2. 脑脊液 3. 经乳腺排入乳汁 4. 汗腺和唾液       |      |
| 5. 头发和指甲                                 |      |
| 第三章 外来化学物的生物转化 .....                     | (26) |
| 一、I 相反应酶 .....                           | (27) |
| (一) 氧化还原酶 .....                          | (27) |
| 1. 细胞色素 P450 依赖单加氧酶 2. 黄素单加氧酶 3. 环加氧酶    |      |
| 4. 单胺氧化酶 5. 脱氢酶和还原酶                      |      |
| (二) 水解酶 .....                            | (33) |
| 1. 酯酶和酰胺酶 2. 环氧化物水解酶                     |      |
| 二、II 相反应酶 .....                          | (34) |
| 1. 谷胱甘肽-S-转移酶 2. 尿苷二磷酸-葡萄糖苷酸转移酶 3. 磺基转移酶 |      |
| 4. 乙酰基转移酶 5. 乙酰辅酶 A 氨基酸-N-酰基转移酶和甲基转移酶    |      |
| 三、肠道菌群酶 .....                            | (38) |
| 四、生物转化酶的诱导与阻遏 .....                      | (39) |
| (一) 酶诱导 .....                            | (39) |

|                                                      |      |
|------------------------------------------------------|------|
| (二) 酶阻遏 .....                                        | (40) |
| 五、生物转化酶的直接活化与抑制 .....                                | (40) |
| 第四章 毒性作用机制 .....                                     | (42) |
| 一、对靶器官的选择作用 .....                                    | (42) |
| 二、对细胞的损伤机制 .....                                     | (43) |
| (一) 初级事件 .....                                       | (43) |
| 1. 自由基与脂质过氧化 2. 共价结合作用 3. 巯基状态的改变                    |      |
| 4. 酶抑制 .....                                         |      |
| (二) 次级事件 .....                                       | (48) |
| 1. 膜的结构和通透性的改变 2. 细胞骨架损伤 3. 线粒体损伤及其功能                |      |
| 受抑 4. 内质网损伤 5. ATP 和其他辅因子耗竭 6. $\text{Ca}^{2+}$ 稳态紊乱 |      |
| 7. DNA 断裂和聚 ADP 核糖基化 8. 溶酶体不稳定 9. 激发细胞凋亡             |      |
| (三) 三级事件 .....                                       | (51) |
| 1. 脂肪变性 2. 水样变性 3. 细胞膜起泡 4. 坏死与凋亡                    |      |
| 第五章 毒作用影响因素 .....                                    | (54) |
| 一、化学物因素 .....                                        | (54) |
| (一) 化学物的化学结构与活性 .....                                | (54) |
| 1. 化学结构与毒作用性质 2. 化学结构与毒性大小                           |      |
| (二) 化学物的物理特性与毒作用特性 .....                             | (56) |
| 1. 溶解度 2. 分散度 3. 挥发度                                 |      |
| 二、宿主因素 .....                                         | (57) |
| (一) 物种、品系与个体感受性差异 .....                              | (57) |
| 1. 生物转化的物种差异 2. 人类存在的生物转化差异                          |      |
| 3. 生物转运的物种差异 4. 抗性和耐受性                               |      |
| (二) 性别、激素和妊娠 .....                                   | (63) |
| (三) 年龄 .....                                         | (64) |
| (四) 营养状况 .....                                       | (65) |
| (五) 病理状态 .....                                       | (65) |
| 三、环境因素 .....                                         | (66) |
| (一) 化学物的联合作用 .....                                   | (66) |
| 1. 相加作用 2. 协同作用和增强作用 3. 对抗作用                         |      |
| (二) 物理因素 .....                                       | (68) |
| 1. 气温 2. 气湿 3. 气压 4. 季节和昼夜节律 5. 噪声、振动与紫外线            |      |
| 第六章 一般毒性评价及方法简介 .....                                | (71) |
| 一、一般毒性评价的动物实验设计 .....                                | (72) |
| (一) 试验动物的选择 .....                                    | (72) |
| 1. 物种、品系的选择 2. 按遗传学控制原则选择                            |      |
| 3. 按实验动物微生物控制原则选择 4. 个体选择                            |      |

#### IV 毒理学原理与方法

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| (二) 染毒方法的选择                            | (75)  |
| 1. 经呼吸道染毒 2. 经消化道染毒 3. 经皮染毒 4. 注射染毒    |       |
| 二、急性毒性试验                               | (77)  |
| (一) 实验设计                               | (77)  |
| (二) $LD_{50}$ 计算的问题                    | (78)  |
| 1. 急性毒性分级标准 2. $LD_{50}$ 应用中的有关问题      |       |
| (三) 急性毒性分级                             | (79)  |
| 三、蓄积性和耐受性试验                            | (83)  |
| (一) 蓄积试验                               | (83)  |
| 1. 蓄积系数法 2. 20 d 蓄积试验法                 |       |
| (二) 耐受性检测                              | (85)  |
| (三) 蓄积性与耐受性评价中存在的问题                    | (85)  |
| 四、亚急性、亚慢性和慢性毒性试验                       | (86)  |
| (一) 亚急性和亚慢性试验                          | (86)  |
| 1. 观察终点的选择 2. 染毒途径、剂量及动物选择 3. 毒性评价     |       |
| (二) 慢性毒性试验                             | (88)  |
| 1. 有害效应观察终点的选择 2. 染毒途径、动物及剂量选择 3. 毒性评价 |       |
| 五、联合作用的评价                              | (88)  |
| (一) 毒性比值法                              | (89)  |
| 1. 显著性检验 2. 实验推导的界值                    |       |
| (二) 概率比值法                              | (90)  |
| (三) 等效线法                               | (91)  |
| 1. I 型等效线 2. II 型等效线 3. III 型等效线       |       |
| (四) Logistic 模型分析法                     | (94)  |
| (五) 几种评价方法的比较                          | (94)  |
| 第七章 毒物动力学基础                            | (96)  |
| 一、基本概念                                 | (96)  |
| (一) 量变的速率过程                            | (96)  |
| (二) 隔室模型                               | (97)  |
| (三) 应用统计矩理论的非隔室分析                      | (99)  |
| (四) 生理药物动力学模型                          | (99)  |
| 二、一次染毒瞬间吸收外来化学物的配置动力学                  | (100) |
| (一) 单室模型                               | (100) |
| (二) 双室模型                               | (101) |
| 1. 中室化学物浓度 2. 外室中化学物含量水平               |       |
| (三) 有关参数                               | (104) |
| 1. $C_0$ 2. 消除速率常数和配置速率常数 3. 半减期       |       |
| 4. 表观分布容积 5. 清除率                       |       |

|                                |                     |
|--------------------------------|---------------------|
| 三、一次染毒非瞬间吸收外来化学物的配置动力学         | (107)               |
| (一) 单室模型                       | (107)               |
| (二) 双室模型                       | (108)               |
| (三) 参数计算有关问题                   | (110)               |
| 1. 关于残量法的计算方法                  | 2. $k_a$ 的计算        |
| 3. $f$ 的计算                     |                     |
| 四、多次染毒的动力学                     | (112)               |
| (一) 单室模型瞬间吸收                   | (112)               |
| (二) 双室模型瞬间吸收                   | (113)               |
| (三) 单室模型非瞬间吸收                  | (114)               |
| (四) 双室模型非瞬间吸收                  | (115)               |
| 五、非线性动力学                       | (115)               |
| (一) 饱和过程的识别                    | (116)               |
| (二) $K_m$ 和 $V_m$ 的估算          | (116)               |
| 1. 单纯按饱和过程消除的化学物               | 2. 按饱和过程和一级过程消除的化学物 |
| 六、隔室分析法小结                      | (118)               |
| 七、非隔室分析法的应用                    | (119)               |
| (一) MRT                        | (119)               |
| (二) 稳态表观分布容积                   | (119)               |
| (三) 清除率                        | (119)               |
| (四) 吸收动力学                      | (120)               |
| (五) 代谢分数                       | (120)               |
| (六) 稳态浓度                       | (120)               |
| (七) 到达稳态时间的估算                  | (120)               |
| 八、生理药物动力学模型                    | (120)               |
| (一) 血流限速模型                     | (121)               |
| (二) 实验                         | (123)               |
| (三) 非线性配置                      | (123)               |
| (四) 膜限速模型                      | (124)               |
| (五) 物种间差异的推导                   | (125)               |
| 第八章 构效关系分析                     | (127)               |
| 一、概 述                          | (127)               |
| 二、Hansch 分析法                   | (128)               |
| 三、三维定量构效关系                     | (128)               |
| (一) 分子形状分析法                    | (129)               |
| (二) 比较分子力场分析法                  | (129)               |
| (三) 距离几何学法                     | (129)               |
| (四) 假想活性位点点阵技术                 | (130)               |
| (五) CoMFA 法和 Hansch 法相结合的 QSAR | (130)               |

|                                                                       |       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| 四、量子化学法                                                               | (130) |
| 五、分子连接性法                                                              | (130) |
| 六、分子片段分析法                                                             | (130) |
| (一) Free-Wilson 模型及其改良                                                | (130) |
| (二) 计算机自动分子片段评估                                                       | (131) |
| 1. Adamson 法 2. CASE 法 3. MultiCASE 法 4. MultiCASE II - BAIA 法        |       |
| (三) 分子片段分析法存在的问题                                                      | (134) |
| 七、整体结构模式化法                                                            | (135) |
| 第九章 化学诱变                                                              | (139) |
| 一、遗传毒性损伤的类型                                                           | (140) |
| (一) 基因突变                                                              | (140) |
| 1. 碱基置换 2. 移码 3. 整码突变 4. 片段突变                                         |       |
| (二) 染色体畸变                                                             | (141) |
| 1. 染色体型畸变 2. 染色单体型畸变                                                  |       |
| (三) 染色体组畸变                                                            | (144) |
| 二、化学诱变作用的机制                                                           | (146) |
| (一) 损伤 DNA 的分子机制                                                      | (146) |
| 1. 共价结合形成加合物 2. 平面大分子嵌入 DNA 链 3. 改变或破坏碱基的化学结构 4. 碱基类似物取代 5. DNA 的构象改变 |       |
| (二) 导致染色体组畸变的作用机制                                                     | (148) |
| 三、DNA 损伤的修复                                                           | (149) |
| (一) 复制前的修复过程                                                          | (149) |
| 1. 光复活 2. “适应性”反应 3. 切除修复                                             |       |
| (二) 复制过程中的修复                                                          | (151) |
| (三) SOS 修复                                                            | (151) |
| (四) 修复机制的一般特点                                                         | (152) |
| 四、突变的不良后果                                                             | (153) |
| (一) 体细胞突变的不良后果                                                        | (153) |
| 1. 体细胞突变致癌 2. 体细胞突变致畸与发育毒性                                            |       |
| 3. 体细胞突变的其他不良后果                                                       |       |
| (二) 生殖细胞突变的不良后果                                                       | (153) |
| 五、化学诱变剂的检测                                                            | (154) |
| (一) 新建立的遗传毒性试验和技术                                                     | (155) |
| 1. 转基因小鼠突变试验 2. 聚合酶链反应技术 3. 单细胞凝胶电泳试验                                 |       |
| 4. 免疫荧光染色 5. 荧光原位杂交                                                   |       |
| (二) 最常用的两种诱变试验及其改进                                                    | (157) |
| 1. Ames 试验 2. 微核试验                                                    |       |
| (三) 近年应用价值提高的一个试验                                                     | (161) |

|                                         |       |
|-----------------------------------------|-------|
| (四) 常用的和重要的遗传毒理学试验·····                 | (164) |
| 1. 染色体畸变试验 2. 精原细胞和中期 I 精母细胞染色体分析       |       |
| 3. 精子畸形试验 4. 显性致死试验 5. 单细胞受精卵染色体分析      |       |
| 6. 可遗传易位试验 7. 特定基因座试验 8. 姊妹染色单体交换试验     |       |
| 9. 程序外 DNA 合成试验                         |       |
| (五) 遗传毒理学试验中应注意的几个问题·····               | (169) |
| 1. 体外试验活化系统的采用 2. 最高剂量的设置 3. 对照组的设置     |       |
| 4. 试验结果的判定                              |       |
| (六) 诱变试验的选择与配套原则·····                   | (171) |
| 1. 按遗传学终点配套 2. 指示生物的选择                  |       |
| 3. 体细胞和生殖细胞试验的选择                        |       |
| (七) 各遗传学终点首选的试验·····                    | (174) |
| 1. 反映基因突变的试验 2. 检测染色体畸变的试验 3. 检测非整倍体的试验 |       |
| 4. 检测 DNA 原始损伤的试验 5. 遗传危害评价的有关试验        |       |
| (八) 遗传毒理学试验的组合应用·····                   | (177) |
| 附录 有关 ICH 组织的概况 ·····                   | (179) |
| 第十章 化学致癌·····                           | (181) |
| 一、化学致癌机制·····                           | (181) |
| (一) 致癌过程的多阶段·····                       | (182) |
| 1. 化学致癌的启动与促进 2. 化学致癌的演变阶段              |       |
| 3. 化学致癌 3 个阶段的顺序及有关致癌物                  |       |
| (二) 基因与癌变·····                          | (186) |
| 1. 原癌基因与癌基因 2. 抑癌基因 3. 多基因突变参与致癌过程      |       |
| (三) 致癌过程涉及的内在因素·····                    | (190) |
| 1. 细胞凋亡与癌变的关系 2. 细胞周期调控系统紊乱与癌变的关系       |       |
| 3. 纺锤体关卡与肿瘤发生的关系 4. 端粒危机与癌变关系           |       |
| (四) 非突变致癌说·····                         | (193) |
| 1. 持久增生致癌 2. 激素失调致癌 3. 免疫抑制致癌 4. 受体介导致癌 |       |
| 二、化学致癌物及其分类·····                        | (195) |
| (一) 定义·····                             | (195) |
| (二) 分类·····                             | (195) |
| 1. 按对动物还是对人致癌分类 2. 按活化的需要分类 3. 按是否诱变分类  |       |
| 三、化学致癌的影响因素·····                        | (197) |
| (一) 联合作用·····                           | (197) |
| 1. 致癌性的增强 2. 致癌性的抑制                     |       |
| (二) 营养因素·····                           | (199) |
| 1. 蛋白质 2. 脂肪 3. 碳水化物 4. 维生素与矿物质         |       |
| (三) 宿主因素·····                           | (200) |

|                                         |       |
|-----------------------------------------|-------|
| 1. 物种和品系的肿瘤易感性差异 2. 年龄 3. 性别和内分泌平衡      |       |
| 四、化学物致癌危险评价                             | (202) |
| (一) 构效关系分析预测致癌性                         | (202) |
| (二) 致突试验筛选致癌物                           | (202) |
| (三) 细胞恶性转化试验                            | (204) |
| (四) 哺乳动物致癌试验                            | (204) |
| 1. 哺乳动物致癌试验的两种类型 2. 动物选择 3. 动物数量        |       |
| 4. 染毒模式 5. 剂量设计 6. 分析指标 7. 阴性结果存在的问题    |       |
| (五) 促癌剂的检测                              | (209) |
| (六) 肿瘤流行病学调查                            | (209) |
| (七) 致癌危险的定量评价                           | (210) |
| 1. 一般定量评价指标 2. 诱癌无阈论与实际安全剂量             |       |
| 3. 对于化学诱变性致癌无阈论的质疑 4. 关于 VSD 的估算        |       |
| 附录 国际癌症研究中心最新公布的对人致癌性总评价表               | (213) |
| 第十一章 化学致畸与发育毒性                          | (236) |
| 一、历史的回顾                                 | (236) |
| 二、基本概念                                  | (237) |
| (一) 孕体的几个发育阶段                           | (237) |
| 1. 着床前期 2. 胚泡着床、植入和原肠形成 3. 器官形成期 4. 胎儿期 |       |
| (二) 孕期中外来化学物的分布和转化                      | (239) |
| 1. 母体孕期生理改变对外来化学物的毒物动力学影响               |       |
| 2. 胚胎对外来化学物的生物转运和生物转化                   |       |
| 三、孕体在各发育阶段对发育毒性的感受                      | (240) |
| 1. 合子 2. 卵裂球和胚泡 3. 器官形成期 4. 胎儿期         |       |
| 四、胚胎毒性、胎儿毒性、致畸性与致畸物                     | (242) |
| 五、母体毒性与发育毒性的关系                          | (243) |
| 六、对致畸物感受性的物种差异                          | (244) |
| 七、发育毒性机制                                | (244) |
| (一) 突变                                  | (245) |
| (二) 细胞凋亡受抑或增强                           | (246) |
| (三) 基因表达改变                              | (246) |
| (四) 信号及其通路失常                            | (246) |
| (五) 非特异发育毒性                             | (247) |
| (六) 母体毒性或胎盘毒性的间接发育毒性                    | (247) |
| 八、外来化学物的致畸性评价                           | (247) |
| (一) 传统致畸试验及应注意的问题                       | (247) |
| 1. 器官形成期前的染毒 2. 单天染毒的意义                 |       |
| (二) 致畸危害评价指标                            | (248) |

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| (三) 试验结果外推于人的问题·····                  | (248) |
| (四) 潜在人类发育毒性证据的分类·····                | (249) |
| 1. 人体证据充足 2. 动物实验证据充足, 人体资料有限 3. 证据不足 |       |
| 九、围生期发育毒性评价·····                      | (249) |
| 十、发育化学物预筛试验·····                      | (250) |
| (一) 体内短期筛试法·····                      | (250) |
| (二) 体外预筛试验·····                       | (250) |
| 1. 全胚培养 2. 器官培养 3. 细胞培养               |       |
| 第十二章 生殖毒理学·····                       | (252) |
| 一、生殖系统的屏障和生物转化·····                   | (252) |
| (一) 生殖系统的屏障·····                      | (252) |
| (二) 生殖系统中的生物转化·····                   | (253) |
| 二、对雄性生殖系统的毒作用·····                    | (254) |
| (一) 对睾丸的损害·····                       | (254) |
| 1. 对生精细胞的作用 2. 对支持细胞的作用 3. 对睾丸其他部位的作用 |       |
| (二) 对附睾、精子成熟过程和成熟精子的作用·····           | (256) |
| (三) 内分泌介导的毒性作用·····                   | (257) |
| (四) 环境和工业化学物对雄性生殖的毒性·····             | (258) |
| 三、对雌性生殖系统的作用·····                     | (258) |
| (一) 对卵巢的作用·····                       | (259) |
| (二) 对输卵管的作用·····                      | (259) |
| (三) 对子宫和阴道的作用·····                    | (260) |
| (四) 内分泌介导的作用·····                     | (260) |
| (五) 工业化学物对雌性生殖系统的作用·····              | (261) |
| 四、生殖毒性评价·····                         | (261) |
| (一) 繁殖试验程序简介·····                     | (261) |
| (二) 观察指标·····                         | (263) |
| (三) 繁殖试验的一些问题·····                    | (263) |
| 1. 染毒模式 2. 成年期雄性动物染毒期限 3. 剂量设计        |       |
| 4. 对生精过程受损的灵敏度有待提高                    |       |
| (四) 生殖毒性的其他试验方法·····                  | (264) |
| (五) 流行病学调查·····                       | (267) |
| 第十三章 免疫毒理学·····                       | (269) |
| 一、概 述·····                            | (269) |
| (一) 免疫系统的结构与功能·····                   | (269) |
| (二) 免疫应答·····                         | (270) |
| (三) 免疫毒性的特点·····                      | (271) |
| 1. 免疫系统对外来化学物的易感性 2. 免疫系统对外来化学物的毒性损伤  |       |

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| 反应的复杂性 3. 各器官对免疫毒物反应的不一致性 4. 个体差异大    |       |
| 二、外来化学物的免疫毒作用                         | (272) |
| (一) 免疫抑制                              | (272) |
| 1. 具有免疫抑制的外来化学物 2. 外来化学物对免疫功能的抑制作用    |       |
| 3. 免疫抑制的主要表现 4. 免疫抑制的机制               |       |
| (二) 外来化学物引起的变态反应                      | (275) |
| 1. 变态反应的分类 2. 引起变态反应的化学物              |       |
| 3. 化学物引起变态反应的特点和主要表现                  |       |
| (三) 自身免疫和自身免疫疾病                       | (277) |
| 1. 引起自身免疫的外来化学物 2. 化学物引起自身免疫的表现和特点    |       |
| 三、免疫毒理学研究方法                           | (279) |
| (一) 免疫毒性检测方法                          | (279) |
| (二) 免疫毒性检测方案                          | (279) |
| 1. 动物免疫毒性检测方案 2. 人群免疫毒性检测方案           |       |
| (三) 免疫毒理学试验设计要点和评价                    | (280) |
| 1. 实验动物的选择 2. 接触受检物的时间 3. 接触受检物的剂量    |       |
| 4. 抗原的选择和给予的时间                        |       |
| (四) 其他免疫毒性检测研究方法                      | (281) |
| 1. 改进的免疫学方法 2. 体外免疫毒性的检测方法            |       |
| 3. 免疫毒性模型鼠研究方法                        |       |
| 第十四章 管理毒理学                            | (284) |
| 一、危险度评定                               | (284) |
| (一) 有害效应评定                            | (284) |
| (二) 人群接触评定                            | (285) |
| (三) 危险度评述                             | (287) |
| 1. 用途与接触条件 2. 危害鉴定摘要 3. 剂量反应评定摘要      |       |
| 4. 人群接触评定摘要                           |       |
| (四) 危险度评定存在的问题和不肯定因素                  | (287) |
| 1. 人体毒性资料 2. 动物毒性资料                   |       |
| 二、可接受危险度的裁决                           | (292) |
| (一) 可接受危险度与社会价值的关系                    | (292) |
| (二) 安全系数的应用                           | (293) |
| (三) VSD 的推算                           | (294) |
| 1. 耐受性分布模型 2. 机制模型 3. 发瘤时间模型 4. 近年的发展 |       |
| 三、化学物的安全管理                            | (297) |
| (一) 历史概况                              | (297) |
| 1. 国外情况 2. 我国情况                       |       |
| (二) 化学物安全管理有关规定的条文形式                  | (298) |

|                                      |       |
|--------------------------------------|-------|
| 1. 法 2. 标准 3. 规程和规范 4. 指导性技术文件       |       |
| (三) 卫生标准的分级和分类                       | (298) |
| (四) 国家卫生标准的制定程序和机构                   | (299) |
| <b>第十五章 染毒方法</b>                     | (301) |
| 一、受检物的准备                             | (301) |
| (一) 溶剂或助溶剂的选择                        | (301) |
| (二) 剂型的选择                            | (301) |
| 二、经呼吸道染毒                             | (302) |
| (一) 吸入染毒                             | (302) |
| 1. 吸入染毒的几种方式 2. 动物需气量 3. 染毒柜 4. 染毒   |       |
| (二) 气管注入染毒                           | (312) |
| 1. 操作步骤 2. 注意事项                      |       |
| 三、经消化道染毒                             | (313) |
| (一) 灌胃法                              | (313) |
| 1. 小鼠、大鼠及豚鼠灌胃法 2. 猫、家兔和狗灌胃法          |       |
| 3. 经口灌胃注意事项                          |       |
| (二) 喂饲法                              | (314) |
| 四、经皮肤及黏膜染毒                           | (314) |
| (一) 动物皮肤的准备                          | (314) |
| 1. 剪刀剪毛 2. 脱毛剂脱毛 3. 擦伤皮肤的制备          |       |
| (二) 染毒步骤                             | (314) |
| 1. 敷贴法染毒 2. 小鼠浸尾染毒 3. 兔耳染毒 4. 兔眼黏膜染毒 |       |
| 5. 人前臂皮肤试验                           |       |
| 五、注射染毒                               | (315) |
| (一) 腹腔注射                             | (316) |
| (二) 肌肉注射                             | (316) |
| (三) 皮下注射                             | (316) |
| (四) 静脉注射                             | (316) |
| 1. 大、小鼠尾静脉注射 2. 兔耳静脉注射 3. 狗静脉注射      |       |
| <b>第十六章 实验动物</b>                     | (318) |
| 一、动物饲养与动物房                           | (318) |
| (一) 实验动物房                            | (318) |
| (二) 实验动物的笼具及其材料                      | (319) |
| (三) 消毒                               | (319) |
| (四) 实验动物的饲养与管理                       | (320) |
| 1. 饲料 2. 饲养管理                        |       |
| 二、实验动物的捕捉                            | (323) |
| 三、标记与固定                              | (323) |

|                                           |       |
|-------------------------------------------|-------|
| (一) 标记                                    | (323) |
| 1. 染色法 2. 耳缘孔口法 3. 其他                     |       |
| (二) 固定                                    | (324) |
| 四、动物的正常生理状态                               | (324) |
| (一) 小鼠                                    | (324) |
| (二) 大鼠                                    | (325) |
| (三) 豚鼠                                    | (326) |
| (四) 家兔                                    | (326) |
| 五、实验动物的常见病                                | (326) |
| (一) 大、小鼠的常见病                              | (327) |
| 1. 鼠痘 2. 病毒性肺炎 3. 细菌性肺炎 4. 化脓性中耳炎         |       |
| 5. 羌虫感染 6. 败血症 7. 鼠伤寒 8. 传染性卡他 9. 癞皮病     |       |
| (二) 豚鼠的常见病                                | (329) |
| 1. 豚鼠瘟 2. 传染性肺炎 3. 腹泻                     |       |
| (三) 兔的常见病                                 | (329) |
| 1. 肺炎 2. 腹泻 3. 癞皮病                        |       |
| 第十七章 $LD_{50}$ 和 $LD_p$ 的计算               | (331) |
| 一、 $LD_{50}$ 的计算及方法比较                     | (331) |
| (一) 六种曲线拟合法                               | (331) |
| 1. 极大似然法 2. 图解法 3. 加权最小二乘法 4. 简化概率单位法     |       |
| 5. 加权近似法 6. 计算器拟合法                        |       |
| (二) 六种曲线拟合法的比较                            | (337) |
| (三) 七种插值法                                 | (339) |
| 1. 累计法 2. 面积法 3. 点斜法 4. 移动平均法 5. Weil 查表法 |       |
| 6. 霍恩法 7. Gad 和 Weil 查表法                  |       |
| (四) 七种插值法的比较                              | (342) |
| 二、 $LD_p$ 的计算及方法比较                        | (343) |
| (一) 曲线拟合法的两种变换方式                          | (343) |
| 1. 概率单位变换计算 $LD_p$ 2. 角变换计算 $LD_p$        |       |
| (二) 插值法                                   | (346) |
| 1. 点斜法 2. 移动平均法 3. 几种计算 $LD_p$ 方法的比较      |       |
| 第十八章 遗传毒理学试验方法                            | (356) |
| 一、小鼠淋巴瘤细胞 L5178Ytk 基因突变试验                 | (356) |
| 二、沙门菌回变试验                                 | (361) |
| 三、小鼠骨髓多染红细胞微核试验                           | (368) |
| 四、体内骨髓细胞染色体分析                             | (372) |
| 五、小鼠精原细胞和中期 I 精母细胞染色体畸变分析                 | (374) |
| 六、小鼠可遗传易位试验                               | (376) |