

M O D E R N
T O X I C O L O G Y

现代毒理学

主 编 庄志雄 曹 佳 张文昌
副主编 陈 雯 彭双清 郝卫东 付立杰
主 审 王心如 周宗灿



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

现代毒理学

主 编 庄志雄 曹 佳 张文昌

副主编 陈 雯 彭双清 郝卫东 付立杰

主 审 王心如 周宗灿

编 者 (以姓氏笔画为序)

马 璐	王 庆	王以美	王金勇	石 年	卢春风	史志诚
付立杰	印木泉	邢秀梅	毕勇毅	朱小年	朱心强	朱国英
任晓虎	向梦龙	庄志雄	刘云岗	刘汝青	刘建军	刘起展
刘晋祎	刘彩霞	汤乃军	阮红莲	纪卫东	李 桦	李文学
李道传	李煌元	杨学琴	杨细飞	杨淋清	肖勇梅	吴思英
吴德生	何 云	何志妮	汪春红	张 丽	张 波	张文昌
张文娟	张勤丽	张锦周	陈 华	陈 卿	陈 雯	陈 燊
陈丽萍	武瑞琴	周志俊	周宗灿	赵 鹏	赵晓红	郝卫东
胡恭华	钟才高	施昌宏	洪文旭	姚碧云	敖 琳	袁建辉
夏 菠	郭家彬	黄海燕	曹 佳	龚春梅	崔志鸿	章 军
章征保	彭双清	蒋义国	蒋建军	程锦泉	童 建	赛 燕
魏雪涛						

学术秘书 杨淋清 黄海燕

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

现代毒理学/庄志雄, 曹佳, 张文昌主编. —北京:
人民卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-26011-4

I. ①现… II. ①庄…②曹…③张… III. ①毒理学
IV. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 027293 号

人卫智网	www. ipmph. com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www. pmph. com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

现代毒理学

主 编: 庄志雄 曹 佳 张文昌

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph. com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 保定市中国画美凯印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 79

字 数: 1972 千字

版 次: 2018 年 5 月第 1 版 2018 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-26011-4/R · 26012

定 价: 230.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph. com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

毒理学是研究人类生产和生活环境中存在的各种化学性、物理性和生物性有害因素对生物体,特别是对人体危害及其机制的科学。通过对危害的评价,预测和提出有效的管理措施。毒理学在保障人类健康、维护生态平衡、改善环境、促进国民经济可持续发展和构建和谐社会的方面发挥着积极的作用。近年来,随着生命科学和相关学科的飞速发展,特别是人类基因组计划的实施和环境基因组计划的开展,赋予毒理学新的生命力,毒理学发生了革命性的变化,提出了许多新理论、新概念和新方法,新的毒理学分支不断出现,传统毒理学正向全新的系统毒理学和转化毒理学发展。目前,我国尚缺乏一本较全面涵盖这些内容,适合我国实际的大型参考书。基于这一认识,我们在认真探索的基础上,组织国内知名毒理学专家和活跃在教育科研一线的中青年学者,形成老中青结合的编写队伍,编写了这本现代毒理学专著,希望能对毒理学的教学、科研和应用有所裨益,对我国毒理学的学科发展和促进国际学术交流起到积极的作用。本书力求内容丰富、资料翔实、概念准确,较全面地反映我国毒理学的研究成果,同时又注意与国际接轨,尽可能做到系统性、科学性、前沿性,学术价值高、实用性强。本书既可作为从事毒理学教学、科研和安全性评价机构人员,高等院校研究生和本科生的参考书及培训教材,又可供从事医药产业、环境保护、食品安全、畜牧兽医、化学化工人员参考。

本书是人民卫生出版社预防医学“现代”系列专著的一个组成部分,应充分体现“现代”的内涵,突出“全面、系统、新颖”的理念,其主要特点包括:

1. 在内容编排上突破既往国内毒理学教材专著的框架,主要参考国内外近年出版的最新版毒理学专著,搜集毒理学相关的科技文献资料,并结合作者在毒理学教学、科研中的实践和成果,加以整理和归纳。全书由绪论和现代毒理学概论、毒作用机制、毒性的测试方法及其评价四大部分共 36 章组成,循序渐进,逐步深入。

2. 突出近年内毒理学领域出现的热点和新的理论体系,如环境机体交互作用理论,毒物低剂量兴奋效应,环境基因组学和毒理学基因组学,表观基因组学,系统毒理学,转化毒理学等。

3. 重点介绍近年来生物科技进步所出现的新技术在毒理学的应用,如各种新的细胞与分子生物学技术、高通量的组学技术、毒理学中模式生物的应用、毒理学体外替代技术在安全性评价中的应用。

4. 关注毒理学理论与实际应用的结合,如毒理学新理论对安全性评价、风险评估和政府管理决策的影响。

本书的编写得到人民卫生出版社和各编者所在单位的大力支持,特别是深圳市疾病预防控制中心的领导或职工的鼓励和支持,我国著名的毒理学家王心如教授和周宗灿教授对本书的出版给予热情的指导并审阅了部分章节,在此一并表示感谢!

本书是各位专家和作者共同努力的结果。为了进一步提高本书的质量,以供再版时修改,因而诚恳地希望各位读者、专家提出宝贵意见。

庄志雄 曹佳 张文昌

2017年7月

目 录

绪论	1
第一节 现代毒理学的研究对象和内容	1
一、现代毒理学的研究对象	1
二、现代毒理学的研究领域与学科分支	4
第二节 现代毒理学的研究方法	5
一、实验研究	6
二、人群调查与研究	7
三、计算机化的毒理学模型	8
第三节 毒理学的起源与发展历史	8
一、经验毒理学时代	9
二、实验与机制毒理学时代	10
三、管理毒理学和预测毒理学时代	12
四、系统毒理学和转化毒理学时代	14
第四节 现代毒理学面临的挑战与发展趋势	15
一、毒理学面临严峻的挑战	15
二、现代毒理学的发展趋势与展望	16
第五节 中国毒理学的回顾与展望	19
一、中国毒理学发展的历史回顾	19
二、中国毒理学的研究现状及主要成就	20
三、中国毒理学学科发展对策与展望	21

第一篇 现代毒理学概论

第一章 毒理学中的基本概念	27
第一节 毒物、毒性与毒作用	27
一、毒物及其分类	27
二、毒性与毒作用	29
三、不良反应与副作用	32
四、选择毒性、蓄积毒性、适应与耐受	32
第二节 毒性参数	34
一、整体动物 (in vivo) 毒性参数	34

二、组织细胞(in vitro)毒性指标	37
三、LD ₅₀ 及其应用评价	39
四、基准剂量及其应用	41
第三节 危害性、安全性与风险度	44
一、危害性	44
二、安全性与安全性评价	44
三、风险度与风险评估	46
四、安全限值和暴露安全指数	47
第二章 毒物的生物转运和处置	49
第一节 毒物的穿膜转运与吸收	49
一、穿膜转运模式	49
二、毒物的吸收	53
第二节 毒物的生物转化	56
一、生物转化的概念、特点和意义	56
二、生物转化酶	57
三、生物转化的反应类型	61
第三节 毒物的分布与排泄	72
一、毒物的分布	72
二、毒物的排泄	74
第四节 毒物代谢动力学	76
一、经典毒物动力学	76
二、生理毒物动力学模型	78
第三章 剂量-反应关系与剂量-效应关系	85
第一节 概述	85
一、剂量	85
二、效应和反应	90
三、剂量-反应(效应)关系	91
四、剂量-反应(效应)关系曲线	93
第二节 剂量-反应(效应)关系的应用	95
第三节 毒物兴奋效应	98
一、毒物兴奋效应的概念	98
二、毒物兴奋效应的研究与提出	99
三、毒物兴奋效应的类型	100
四、毒物兴奋效应产生的机制	101
五、毒物兴奋效应的评价方法	102
六、毒物兴奋效应的毒理学意义	103
七、毒物兴奋效应研究面临的问题	104

第四章 影响毒作用的因素	106
第一节 化学物的分子结构和理化性质与毒性的关系	106
一、化学物分子结构、理化性质与毒性大小	107
二、化学物的分子结构、理化性质与毒作用性质	112
第二节 接触与暴露因素	114
一、接触与暴露途径	114
二、暴露频率与期限	114
三、溶剂	116
四、染毒容积和溶剂浓度	117
第三节 暴露环境因素	117
一、微小气候因素	117
二、其他环境因素	120
第四节 宿主因素	121
一、种属和品系	121
二、遗传和表遗传变异	123
三、生理状态	126
四、营养状态	130
第五节 多种物质的联合暴露	134
一、联合作用方式	135
二、联合作用的类型	135
三、联合作用机制	136
第五章 流行病学方法在毒理学中的应用	139
第一节 概述	139
一、毒理学研究常用流行病学方法	139
二、毒物健康损害的因果关系判断	141
第二节 毒物低剂量联合作用的人群流行病学研究	142
一、人体对环境毒物的低剂量联合暴露	142
二、毒物低剂量联合作用的流行病学研究	143
第三节 循证毒理学在人群危险度评估中的应用	144
第四节 流行病学在人群生物监测和生物标志物选择中的应用	146
一、环境和职业人群的生物监测	146
二、生物标志物的选择	147
第五节 动物试验、体外实验与人群流行病学之间的关联	149
第六章 毒理学中的生物标志	151
第一节 生物标志	151
一、概述	151
二、生物标志的分类	152
三、生物标志的选择与应用	154

第二节 中国毒理学相关的生物标志研究概况与现状	158
第三节 表观遗传生物标志	159
一、表观遗传生物标志及其未来的方向	159
二、表观遗传生物标志研发的一种系统方法	160
三、潜在的表观遗传生物标志	165
第四节 分子生物标志的高通量测定	168
一、分子生物标志的现代高通量测定技术	168
二、肿瘤分子生物标志研究中的高通量技术应用	169
 第七章 毒理学实验设计基本原理及其应用解析	171
第一节 毒理学实验设计的基本前提	171
第二节 毒理学实验设计三要素	172
一、对象	173
二、因素	174
三、效应	176
第三节 毒理学实验设计三原则	179
一、随机原则	179
二、重复原则	180
三、对照原则	182
第四节 常用毒理学实验设计方案	184
一、完全随机分组设计	184
二、分层随机分组设计	185
三、随机区组实验设计	185
四、重复测量方差实验设计	186
五、交叉实验设计	188
六、析因实验设计	190
七、正交实验设计	192
 第八章 几个新的毒理学分支	200
第一节 毒理基因组学与系统毒理学	200
一、毒理基因组学研究的技术平台	201
二、毒理基因组学主要研究内容	201
三、毒理基因组学分支研究进展	207
四、从毒理基因组学到系统毒理学	212
第二节 计算毒理学	216
一、计算毒理学简介	216
二、计算毒理学的主要研究内容及应用	217
三、计算毒理学数据资源	222
第三节 循证毒理学	224
一、循证毒理学概述	224

二、循证毒理学研究的基本步骤和方法	226
三、毒理学危险度评价的循证分析	227
四、个体的毒理学循证分析	229
五、循证毒理学方法实例:砷的健康风险评估	230
六、循证毒理学展望	232
第四节 转化毒理学	233
一、转化毒理学概念形成的历史背景	233
二、转化毒理学研究的模式和内容	235
三、生物标志物的开发与应用	237
四、转化毒理学的应用	242
五、展望	247
第五节 时间毒理学	249
一、时间毒理学基本概念与历史发展	249
二、时间毒理学基本研究内容	250
三、时间毒理学分支研究进展	252
四、时间毒性机制	259
第九章 毒理学中的几个特殊问题	263
第一节 物质与药物依赖性的毒理学问题	263
一、药物依赖性与药物成瘾相关的概念	263
二、致依赖性药物的种类及临床表现	266
三、药物依赖性生物学机制与影响因素	272
四、药物滥用的危害	280
五、药物依赖性的预防和治疗原则	282
第二节 恐怖活动涉及的毒理学问题	284
一、化学恐怖	284
二、生物恐怖	291
三、核与辐射恐怖	293
第三节 生物毒素	299
一、概述	299
二、重要的代表性毒素	304
三、生物毒素的检测技术	313
第四节 空间探索的毒理学新问题	319
一、航天毒理学的基本概念和学科定义	320
二、太空探索的污染物来源	321
三、太空探索对健康的影响	324
四、预防座舱空气污染的对策	326
五、航天毒理学评价	327
六、环境风险监测	328
七、人类太空探索的毒理学标准	329

第五节 灾害毒理学	330
一、学科定义与研究内容	330
二、毒性灾害学发展简史	331
三、毒性灾害的成因与分类	334
四、毒性灾害的特征	335
五、重大毒性灾害的发生与治理	336
六、灾害毒理学发展的展望与对策	343
第六节 电磁辐射暴露的毒理学问题	346
一、电磁辐射的基本概念	346
二、电磁辐射的来源	350
三、电磁辐射对人体健康的影响	351
四、电磁辐射的防护措施	360
第七节 电离辐射	362
一、概述	362
二、电离辐射源	363
三、电离辐射的剂量学	374
四、电离辐射的生物学效应与分子机制	378
五、随机性效应的辐射危险度评价	383
六、放射性物质的管理	391
第八节 气候变化毒理学	399
一、引言	399
二、气候变化毒理学的风险评估	400
三、气候变化对化学污染物环境转归和生态毒性的影响	402
四、气候变化对化学污染相关的人类健康的影响	413
五、结语	416
第十章 管理毒理学	418
第一节 管理毒理学概述	418
一、管理毒理学的概念	418
二、管理毒理学的研究内容与特点	418
三、管理毒理学的基本原理与方法	420
四、毒物的管理模式	422
五、法律法规对毒理学的影响	422
第二节 化学物的安全性评价	423
一、概念	423
二、化学物的安全性评价原则	423
三、化学物安全性评价的方法步骤	425
四、毒性测试新策略	426
第三节 化学物的健康危险评定	428
一、概念	428

二、危害识别	429
三、危害表征	432
四、暴露评定	442
五、危险度表征	448
第四节 化学物的危险管理与交流	451
一、化学物的健康危险管理	451
二、全球化学品统一分类和标签制度介绍	454
三、REACH 法规	458
四、预警原则	461
五、化学物的健康危险交流	462

第二篇 毒作用机制

第十一章 机制毒理学概述	469
一、机制毒理学的基本概念	469
二、毒物机体交互作用的基本模式	469
三、机制研究的一般思路和内容	471
四、机制毒理学的应用	473
第十二章 毒物与靶分子的相互作用	475
第一节 毒物及活性代谢物与细胞大分子的共价结合	475
一、外源化学物的代谢活化与亲电物的形成	475
二、外源化学物与蛋白质的共价结合	478
三、外源化学物与核酸的共价结合	484
第二节 外源化学物与受体的相互作用	485
一、概述	485
二、细胞内受体的分类	486
三、受体介导的毒性的机制	486
第三节 毒物与离子转运载体和离子通道的相互作用	492
一、概述	492
二、毒物与离子通道的相互作用	493
三、外源化学物与离子载体相互作用	495
第四节 毒物对酶的抑制作用	496
一、酶促反应的动力学	496
二、毒物对酶的抑制作用机制	498
第十三章 毒物对细胞信号转导的影响	504
第一节 细胞信号转导概述	504
一、细胞信号转导的概念	504
二、细胞信号转导物质及主要通路	505

三、细胞信号转导的基本规律	506
四、细胞信号转导的多样性	507
第二节 细胞信号转导异常与毒物所致损害	508
一、信号转导异常与毒物所致损害的多样性	508
二、毒物所致细胞信号转导异常的主要类型	509
三、毒物所致信号转导异常导致细胞功能异常	510
第三节 毒物对间隙连接细胞间信号转导的影响	510
一、毒物对细胞间隙连接的影响	511
二、 α 粒子辐射的“旁效应”	511
三、胞外体是细胞间信号转导的重要载体	511
第四节 毒物对细胞表面受体介导的细胞信号转导的影响	512
一、毒物对环鸟苷酸的影响	512
二、毒物导致细胞内 Ca^{2+} 稳态失衡	512
三、毒物对膜信号触发的细胞信号转导的影响	514
四、毒物对 MAPK 信号转导的影响	514
五、毒物对 PI-3K/Akt 信号转导的影响	515
第五节 毒物诱发 DNA 损伤触发的信号转导	515
一、毒物对 PIKK 激酶家族的影响	515
二、毒物对 DNA-PK 的影响	516
三、毒物对 P53 蛋白的影响	516
第六节 毒物对蛋白激酶 C 和 NF- κ B 的影响	517
一、毒物对蛋白激酶 C 的影响	517
二、毒物对 NF- κ B 的影响	518
第七节 毒物对细胞信号转导影响研究的意义和展望	518
一、毒物对细胞信号转导影响研究的意义	519
二、毒物对细胞信号转导影响研究存在的问题和展望	519
第十四章 自由基、氧化应激与细胞损害	521
第一节 自由基的类型	521
第二节 自由基的来源与清除	525
一、生物系统产生的自由基	525
二、外源化学物的氧化还原代谢	526
三、细胞对氧自由基的防御体系	530
第三节 氧化应激与细胞毒性	533
一、脂质过氧化损害	534
二、蛋白质的氧化损害	536
三、DNA 的氧化损害及后果	539
第十五章 DNA 损伤与修复	543
第一节 DNA 损伤	544

一、自发性损伤	544
二、外源性 DNA 损伤	545
第二节 DNA 修复	551
一、直接修复	552
二、碱基切除修复	555
三、核苷酸切除修复	557
四、错配修复	560
五、DNA 双链断裂的修复	564
六、DNA 损伤耐受机制	567
第十六章 毒物所致的表观遗传损伤与机制	570
第一节 DNA 甲基化与毒物的毒性作用	570
一、DNA 甲基化与基因表达调控	570
二、DNA 甲基化与遗传学改变	572
三、环境毒物所致与 DNA 甲基化改变	575
第二节 非编码 RNA 与毒物的毒性作用	577
一、短片段非编码 RNA	578
二、长片段非编码 RNA	581
第三节 组蛋白修饰、染色体重塑与毒物毒性作用	583
一、组蛋白修饰与基因表达调控	583
二、染色质重塑与基因表达	585
三、外源化学物与组蛋白修饰	585
四、外源化学物与染色体重塑	586
第十七章 毒物致细胞死亡的机制	589
第一节 细胞死亡的方式	589
第二节 细胞凋亡	591
一、死亡受体途径	591
二、线粒体凋亡途径	594
三、内质网应激介导细胞凋亡	595
第三节 自噬性程序性死亡	597
一、自噬发生的基本过程	597
二、自噬的诱导及调节	599
三、自噬性死亡	601
第四节 坏死及程序性坏死	602
一、程序性坏死的信号转导通路	602
二、细胞死亡方式间的 Cross-talk(串扰作用)	604
第十八章 毒物对细胞周期和组织修复的影响	607
第一节 毒物对细胞周期的影响	607

一、细胞周期	607
二、细胞周期调控系统	612
三、细胞周期分析中需要注意的问题	621
四、细胞周期改变的毒理学意义——细胞周期改变与癌症	622
第二节 毒物对组织修复的影响	623
一、组织修复过程中的重要事件	623
二、组织损伤的副作用	625
三、组织修复失败	627
四、修复紊乱引起的毒性	627
第十九章 环境有害因素致癌作用	631
第一节 环境化学因素与肿瘤	632
一、多环芳烃类	632
二、二噁英	637
三、重金属类	641
四、石棉	647
第二节 环境物理因素致癌	650
一、紫外线辐射	650
二、电离辐射	651
第三节 环境生物因素致癌	653
一、病毒因素致癌	653
二、细菌因素致癌	656
三、寄生虫感染致癌	658
第二十章 毒物所致的神经内分泌毒性反应机制	661
第一节 概述	661
一、神经内分泌系统	661
二、垂体结构和功能	665
第二节 内分泌干扰物的分子作用模式和机制	666
一、内分泌干扰物的定义、分类和危害	666
二、内分泌干扰物的分子作用模式	667
三、内分泌干扰物的作用机制	667
第三节 神经内分泌毒作用	669
一、发育期内分泌干扰物对大脑的影响	669
二、神经内分泌干扰物对下丘脑-脑垂体-性腺(HPG)生殖轴的影响	670
三、神经内分泌干扰物对甲状腺系统、新陈代谢和能量平衡的影响	672
四、神经内分泌干扰物对下丘脑-脑垂体-肾上腺轴(HPA)的影响	675
五、发育源性疾病与传代效应	677
第四节 神经内分泌毒性反应机制	681
一、环境内分泌干扰物对神经系统的影响	681

二、神经递质与神经毒性	682
三、神经胶质细胞与神经毒性	682
第二十一章 外源化学物的免疫毒性	685
第一节 免疫应答的类型及生物学基础	685
一、淋巴细胞	686
二、抗原和抗体	691
三、细胞因子	693
四、补体系统	699
第二节 免疫毒性的类型和机制	702
一、超敏反应	702
二、免疫抑制	713
三、自身免疫	717
第二十二章 外源性化学物诱导的炎症反应	724
第一节 炎症反应中主要的过程和炎症介质的种类	725
一、炎症反应中主要的过程	725
二、急性炎症诱导物	729
三、炎症感受器与炎症介质	731
四、炎症反应的效应器	741
第二节 外源性化学物诱导的炎症	744
一、暴露部位局部的炎症	744
二、全身毒性反应引起的炎症	745
三、药物过量间接引起炎症	748
四、细胞内或细胞外蓄积引起的炎症	748
五、适应性免疫反应引起的炎症	750
第二十三章 生殖与发育毒性机制	751
第一节 毒物在生殖系统中的生物转化与作用靶点	751
一、毒物在生殖系统中的生物转化	751
二、毒物在生殖系统中的作用靶点	752
第二节 生殖毒性机制	755
一、激素-受体结合相关机制	755
二、生殖细胞稳态失调机制	758
三、细胞凋亡和(或)自噬机制	759
四、血-睾屏障破坏与雄性生殖毒性	759
五、表观遗传与生殖毒性	760
第三节 发育毒性机制	760
一、突变机制	760
二、氧化应激机制	762

三、细胞信号转导改变机制	764
四、细胞死亡与发育毒性	764
五、表观遗传修饰异常机制	765
六、其他可能机制	766
第四节 部分生殖或发育毒物的毒性机制	767
一、环境内分泌干扰物(EDCs)	767
二、吸烟和饮酒	768
三、药物滥用和成瘾	769
四、金属与类金属	770
五、杀虫剂	772
六、部分临床用药	773
第二十四章 外源化学物对线粒体功能和能量产生的影响	775
第一节 线粒体的结构与功能	775
一、线粒体的化学组成	775
二、线粒体的结构	776
三、线粒体生物学功能	777
第二节 外源化学物质对线粒体功能的干扰	779
一、外源化学物质的解偶联作用	781
二、NADH 生成的抑制	783
三、电子传递链的抑制以及 ROS 生成的增加	784
四、线粒体膜通透性转换孔(MPTP)的开放	786
五、ATP 的利用度决定细胞死亡的形式	786
第三篇 毒性的测试方法及其评价	
第二十五章 毒性测试概述	791
第一节 毒性测试的概念、原则和要求	791
一、毒性测试的概念	791
二、毒性测试的一般原则和准则	791
三、毒理学测试的主要方法手段	795
第二节 毒性测试的进展及发展趋势	796
第二十六章 一般毒性的测试及评价	801
第一节 急性毒性试验	801
一、急性致死性毒性试验	802
二、皮肤和眼刺激试验	810
三、皮肤致敏试验	818
第二节 重复染毒毒性试验	822
一、亚慢性毒性试验	823