

A TEXTBOOK OF MODERN TOXICOLOGY

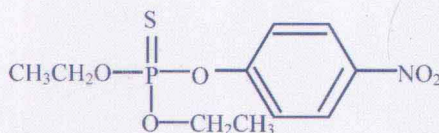
(3rd Edition)

现代毒理学

(原书第三版)

〔美〕 E. 霍奇森 等 编著

汪海林 戴家银 译
江桂斌 吕雪飞 邵 晶



科学出版社



本书可作为高等院校物理专业及相关专业教材，也可供从事物理工作的工程技术人员参考。

现代非理学

（第二版）

（一） 现代物理学基础

现代物理学基础
现代物理学基础
现代物理学基础



现代物理学基础



A TEXTBOOK OF MODERN TOXICOLOGY(3rd Edition)

现 代 毒 理 学

(原书第三版)

〔美〕E. 霍奇森 等 编著

江桂斌 汪海林 戴家银 译
吕雪飞 邵 晶

科 学 出 版 社

北 京

图字：01-2006-7458 号

内 容 简 介

毒理学是一门研究外源因素(包括化学因素、物理因素和生物因素)对生命体系有毒作用的科学。通过研究各种外源因素对生物体的毒性反应、严重程度、发生频率和毒性作用机制,对毒性作用进行定性和定量的评价,并预测其对人体和生态环境的危害,为安全阈值的确定和预控措施提供科学依据。本书主要介绍了现代毒理学的基本概念、毒物分类、各种活体中毒过程、毒物作用机制与效应、各种器官毒性、毒理学的应用以及环境毒理学,并对毒理学的发展趋势作了展望。

本书既可作为大学高年级的毒理学入门教程,也可供专门从事毒理学领域研究的研究生和教师参考。对于从事环境污染与健康效应研究的相关人员,阅读本书亦可增进对现代毒理学发展的全面了解。

A Textbook of Modern Toxicology, 3rd Edition © 2004 by E. Hodgson

All Rights Reserved. This translation published under license.

版权所有。译本经授权译自威立出版的英文版图书。

图书在版编目(CIP)数据

现代毒理学/(美) 霍奇森等编著; 江桂斌等译. —3 版. —北京: 科学出版社, 2011

ISBN 978-7-03-031160-3

I. 现… II. ① 霍… ② 江… III. 毒理学 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 095242 号

责任编辑: 杨 震 刘 冉 李晶晶/责任校对: 张怡君

责任印制: 钱玉芬/封面设计: 王 浩

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

骏 立 印 刷 厂 印 刷

科学出版社编务公司排版制作

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 6 月第 一 版 开本: B5 (720 × 1000)

2011 年 6 月第一次印刷 印张: 33 1/2

印数: 1—2 500 字数: 643 000

定价: 78.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

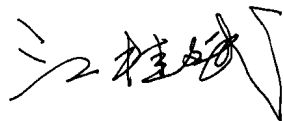
译者序

受科学出版社邀请，我们组织翻译了这本《现代毒理学》。承担这样一个任务的主要出发点在于国内快速发展的毒理学的教学与研究的需求。进入 21 世纪，环境污染与健康效应的研究越来越明显地成为制约我国经济与社会协调发展的关键因素，在这个综合交叉，涉及多学科、多领域的重大命题面前，毒理学的作用是十分重要的。毒理学是跨接环境与健康的桥梁，是解决环境与健康若干科学问题的重要工具。通过毒理学的系统研究，能够准确地把握和确定环境的污染水平、演变趋势、生物效应和剂量-效应关系，从而开展符合实际的健康风险评估并制定有效的预防、干预和控制措施。翻译本书的另外一个原因是我国毒理学读物的普遍缺乏，希望通过这本书的出版给大家带来一本通俗易懂的毒理学教程。此外，翻译本书也是译者学习毒理学的过程。

参与本书翻译的人员都是环境科学与毒理学研究一线的科研人员，其中第 1~5 章、前言和术语表由吕雪飞主译，第 6~13 章由汪海林主译，第 14~24 章由戴家银主译，第 25~29 章由邵晶主译，全书由江桂斌统稿校对。

本书可以作为大学高年级的毒理学入门教程，也可供专门从事毒理学领域研究的研究生和教师参考。对于从事环境污染与健康效应研究的相关人员，阅读本书亦可以增进对毒理学最新发展的全面了解。

翻译的过程不仅要对原著进行直译，还需要根据译者的理解对一些内容进行适当修正，目的是力求准确把握毒理学的理论、概念、方法与进展。然而，由于译者本身学术见解、理解差异及相关专业知识的限制，本书可能存在一些误译、漏译、缺点甚至错误，恳请读者批评指正。本书若能对读者有所裨益并引起广泛兴趣和研讨，百家争鸣，各抒己见，促进我国毒理学的发展，实为译者之期待。



2010 年 11 月 8 日于北京

前 言

现在已经有很多毒理学相关的参考工具书,例如, Klaassen 编写的《Casarett & Doull 毒理学》(第六版), Sipes、Gandolfi 和 McQueen 主编的《毒理学全集》(共 13 卷)及其他很多专著。但教师和学生课堂用教材仍然很缺乏,因此我们出版了本书的第一版和第二版。由于现代毒理学的不断发展,教材内容需要不断充实,加上参与前两版编写的 Levi 博士已经退休,这就需要我们邀请其他专家加入本教材第三版的编写。本书所有作者均系北卡罗来纳州立大学普通毒理学的教学人员,因此他们十分熟悉整个教学过程和本领域的主旨。

在北卡罗来纳州立大学的研究生和大学三、四年级的学生中仍然开设普通毒理学课程。另外,与北卡罗来纳州罗利市的毒理学通信有限责任公司合作,我们还开设了同一水平的短期课程。经验告诉我们这一课程的开设对已有化学、生物化学和动物生理学知识背景的大学三年级或四年级学生是合适的。对研究生而言,开设这一课程的主要目的是为以后毒理学专业课程的学习打下基础,如生物化学、分子毒理学、环境毒理学、化学致癌作用与风险评估等。

我们一致认为一本基础性教材必须以一种尽可能简单的方式包含所有必要的基础信息。虽然每章结尾都列出了一些推荐阅读文献,但是为了提高其可读性,教材中略去了参考文献。

本教材所提供的素材数量及部分细节比一般毒理学课程多。然而,这在一定程度上允许每位教师自由选择和重点讲解他们认为需要特别关注的领域。一些章节中明显地偏向生物化学也不是偶然的,更确切地说,毒理学基本理论的继续发展需要依靠对在细胞和分子水平上的毒性作用基础的深入理解。与适合于更高级课程的素材相比,每个主题的覆盖深度代表了该章作者对适合于初级课程的素材数量的判断。

感谢本书所有作者、北卡罗来纳州立大学环境和分子毒理学系全体师生和 Carolyn McNeill 对本书大量文字处理工作所作的贡献。特别感谢 John Wiley & Sons 出版社的 Bob Esposito 对我们工作的大力支持。

ERNEST HODGSON
北卡罗来纳州罗利市

编写人员

Baynes, Ronald E., Cutaneous Pharmacology and Toxicology Center, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, NC

Blake, Bonita L., Department of Pharmacology and Neuroscience Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC

Bonner, James C., National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC

Branch, Stacy, Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

Cope, W. Gregory, Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

Cunny, Helen, Bayer Crop Science, Research Triangle Park, NC

Hodgson, Ernest, Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

LeBlanc, Gerald A., Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

Leidy, Ross B., Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

Levi, Patricia E., Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

Meyer, Sharon A., Department of Toxicology, University of Louisiana, Monroe, LA

Rose, Randy L., Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

Selgrade, MaryJane K., United States Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC

Shea, Damian, Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

Smart, Robert C., Department of Environmental and Molecular Toxicology, North Carolina State University, Raleigh, NC

目 录

译者序
前言
编写人员

第一部分 绪 论

第 1 章 毒理学概论	3
1.1 定义和范畴, 与其他学科的关系及其发展历程	3
1.1.1 定义和范畴	3
1.1.2 与其他学科的关系	7
1.1.3 毒理学的主要发展历程	8
1.2 剂量-效应关系	9
1.3 毒性化合物的来源	10
1.3.1 暴露分类	10
1.3.2 使用分类	10
1.4 有毒物质在环境中的迁移	10
推荐阅读文献	11
第 2 章 毒理学中的生物化学和分子生物学方法概论	12
2.1 引言	12
2.2 细胞培养技术	12
2.2.1 悬浮细胞培养	12
2.2.2 单层细胞培养	13
2.2.3 细胞培养的毒性效应指标	13
2.3 分子生物学技术	15
2.3.1 分子克隆技术	15
2.3.2 cDNA 和基因组文库	16
2.3.3 Northern 和 Southern 杂交方法	16
2.3.4 聚合酶链反应(PCR)	17
2.3.5 基因表达调控的评价	17
2.4 免疫化学技术	17
推荐阅读文献	20

第3章 毒物分析和质量保证原则	21
3.1 引言	21
3.2 分析实验室的总体策略	21
3.2.1 标准操作程序	21
3.2.2 QA/QC 手册	22
3.2.3 程序手册	22
3.2.4 分析方法文件	22
3.2.5 实验室信息管理系统(LIMS)	22
3.3 分析管理系统	23
3.3.1 分析仪器校正	24
3.3.2 定量方法和技术	24
3.4 质量保证(QA)程序	24
3.5 质量控制(QC)程序	25
3.6 总结	25
推荐阅读文献	26

第二部分 毒物的分类

第4章 暴露分类, 大气、水体、土壤、室内及职业场所污染物	29
4.1 大气污染物	29
4.1.1 发展历程	29
4.1.2 大气污染物的类型	30
4.1.3 大气污染物的来源	31
4.1.4 几种常见的大气污染物	32
4.1.5 环境效应	35
4.2 水体和土壤污染物	36
4.2.1 水体和土壤污染物的来源	36
4.2.2 污染物举例	37
4.3 职业性污染物	40
4.3.1 暴露水平的控制	40
4.3.2 暴露途径	42
4.3.3 工业污染物举例	42
推荐阅读文献	44
第5章 毒物的分类: 使用分类	45
5.1 引言	45
5.2 金属	45

5.2.1	历史	45
5.2.2	共有的毒性机制和作用位点	46
5.2.3	铅	47
5.2.4	汞	48
5.2.5	镉	48
5.2.6	铬	49
5.2.7	砷	49
5.2.8	金属中毒的治疗	50
5.3	农药(杀虫剂)	50
5.3.1	引言	50
5.3.2	定义和术语	51
5.3.3	有机氯农药	53
5.3.4	有机磷农药	54
5.3.5	氨基甲酸酯类农药	55
5.3.6	植物杀虫剂	56
5.3.7	拟除虫菊酯	56
5.3.8	新型杀虫剂	57
5.3.9	除草剂	57
5.3.10	杀真菌剂	58
5.3.11	灭鼠剂	58
5.3.12	熏蒸剂	59
5.3.13	结论	59
5.4	食品添加剂和污染物	59
5.5	毒素	60
5.5.1	历史	60
5.5.2	微生物毒素	61
5.5.3	真菌毒素	61
5.5.4	藻毒素	62
5.5.5	植物毒素	63
5.5.6	动物毒素	63
5.6	溶剂	64
5.7	治疗药物	65
5.8	滥用药物	66
5.9	燃烧产物	67
5.10	化妆品	67

推荐阅读文献	68
--------------	----

第三部分 活体中毒过程

第 6 章 毒物的吸收与分布	71
6.1 简介	71
6.2 细胞膜	72
6.3 运输机制	74
6.3.1 被动扩散	74
6.3.2 载体调节的膜运输	77
6.4 与扩散相关的物化特性	79
6.4.1 离子化	79
6.4.2 分配系数	80
6.5 吸收路径	81
6.5.1 吸收程度	81
6.5.2 消化道吸收	82
6.5.3 皮肤吸收	84
6.5.4 呼吸道渗透	86
6.6 毒物分布	89
6.6.1 物理化学性质与蛋白质结合	89
6.6.2 分布容积	95
6.7 毒物动力学	97
推荐阅读文献	101
第 7 章 毒物代谢	102
7.1 引言	102
7.2 I 相反应	103
7.2.1 内质网、微粒体制备和单加氧化	104
7.2.2 依赖细胞色素 P450 的单加氧化酶系统	104
7.2.3 含黄素单加氧化酶(FMO)	118
7.2.4 非微粒体氧化	120
7.2.5 环氧酶的共氧化	122
7.2.6 还原反应	123
7.2.7 水解	125
7.2.8 环氧化合物的水合	127
7.2.9 DDT 脱氯化氢酶	127
7.3 II 相反应	128

7.3.1 葡(萄)糖苷酸缀合.....	128
7.3.2 葡萄糖苷缀合.....	130
7.3.3 硫酸酯缀合.....	130
7.3.4 甲基转移酶.....	131
7.3.5 谷胱甘肽 <i>S</i> -转移酶(GST)和硫醇尿酸的形成.....	133
7.3.6 半胱氨酸缀合物 β -裂解酶.....	136
7.3.7 酰化.....	136
7.3.8 磷酸酯缀合.....	139
推荐阅读文献.....	139
第 8 章 活性代谢产物.....	140
8.1 引言.....	140
8.2 活化酶.....	141
8.3 活性代谢物的性质和稳定性.....	142
8.3.1 超短寿命的代谢物.....	143
8.3.2 短寿命的代谢物.....	143
8.3.3 较长寿命的代谢物.....	143
8.4 活性代谢物的命运.....	143
8.4.1 与细胞大分子的结合.....	143
8.4.2 脂质过氧化.....	143
8.4.3 捕获和清除: 谷胱甘肽的角色.....	144
8.5 影响活性代谢物毒性的因素.....	144
8.5.1 活化酶的水平.....	145
8.5.2 缀合酶的水平.....	145
8.5.3 辅助因子或缀合化学物质的水平.....	145
8.6 活化反应的例子.....	145
8.6.1 对硫磷.....	145
8.6.2 氯乙烯.....	146
8.6.3 甲醇.....	146
8.6.4 黄曲霉素 B ₁	146
8.6.5 四氯化碳.....	147
8.6.6 乙酰氨基苄.....	147
8.6.7 苯并[<i>a</i>]芘.....	148
8.6.8 对乙酰氨基酚.....	149
8.6.9 苏铁素.....	150
8.7 发展趋势.....	150

推荐阅读文献	151
第9章 化学和生理因素对外源代谢的影响	152
9.1 引言	152
9.2 营养效应	152
9.2.1 蛋白质	152
9.2.2 糖类	153
9.2.3 脂类	153
9.2.4 微量营养素	153
9.2.5 饥饿和脱水	153
9.2.6 外源代谢的营养要求	154
9.3 生理效应	155
9.3.1 发育	155
9.3.2 性别差异	156
9.3.3 激素	159
9.3.4 怀孕	160
9.3.5 疾病	160
9.3.6 昼夜节律	161
9.4 比较毒理学与基因效应	161
9.4.1 分类学分组的变更	162
9.4.2 选择性	169
9.4.3 遗传差异	170
9.5 化学效应	172
9.5.1 抑制	173
9.5.2 诱导	178
9.5.3 两阶段效应: 抑制和诱导	187
9.6 环境效应	187
9.7 总结和结论	188
推荐阅读文献	189
第10章 毒物的消除	191
10.1 引言	191
10.2 运输	193
10.3 肾消除	193
10.4 肝消除	195
10.4.1 肠-肝循环	196
10.4.2 胆小管的主动运输	197

10.5 呼吸消除	197
10.6 结论	197
推荐阅读文献	198

第四部分 毒性作用

第 11 章 急性毒性	201
11.1 简介	201
11.2 急性暴露和效应	201
11.3 剂量-效应关系	203
11.4 非典型剂量-效应关系	204
11.5 急性毒性机理	205
11.5.1 麻醉	205
11.5.2 乙酰胆碱酯酶的抑制	206
11.5.3 离子通道调节剂	207
11.5.4 细胞呼吸抑制剂	208
推荐阅读文献	209
第 12 章 化学致癌作用	210
12.1 癌症一般特性	210
12.2 人癌症	213
12.2.1 人癌症的诱因、发生和死亡率	213
12.2.2 已知的人致癌剂	217
12.2.3 人致癌剂的分类	220
12.3 具有致癌作用试剂的分类	222
12.3.1 DNA 损伤试剂	222
12.3.2 表观遗传试剂	223
12.4 化学致癌作用概况	224
12.5 化学致癌作用的启动-促进模型	226
12.6 化学致癌物的代谢活化和 DNA 加合物形成	227
12.7 致癌基因	229
12.7.1 原癌基因的突变活化	229
12.7.2 <i>Ras</i> 致癌基因	230
12.8 肿瘤抑制基因	231
12.8.1 肿瘤抑制基因的失活	231
12.8.2 <i>p53</i> 肿瘤抑制基因	232
12.9 致突变性的概况	232

12.10 用于致癌剂鉴定的致突变性检验的用途和局限性	233
推荐阅读文献	234
第 13 章 致畸作用	235
13.1 引言	235
13.2 畸胎学原理	235
13.3 哺乳动物胚胎学总述	236
13.4 关键时期	238
13.5 历史上的致畸剂	239
13.5.1 反应停	239
13.5.2 同维甲酸	240
13.5.3 乙烯雌酚	240
13.5.4 乙醇	240
13.5.5 “非化学”致畸剂	241
13.6 测试方案	241
13.6.1 FDA 人用药物的安全评估中的生殖研究指南	241
13.6.2 国际协调大会人用药物注册的技术要求(ICH-US FDA 1994)	242
13.6.3 替代测试方法	242
13.7 结论	242
推荐阅读文献	243

第五部分 器官毒性

第 14 章 肝脏毒理学	247
14.1 引言	247
14.1.1 肝的结构	247
14.1.2 肝的功能	247
14.2 肝脏的易感性	247
14.3 肝损害的类型	248
14.3.1 脂肪肝	248
14.3.2 坏死	249
14.3.3 凋亡	250
14.3.4 胆汁淤积	250
14.3.5 肝硬化	250
14.3.6 肝炎	250
14.3.7 氧化胁迫	251
14.3.8 致癌作用	252

14.4	肝中毒机制	252
14.5	几种肝脏毒物	253
14.5.1	四氯化碳	253
14.5.2	酒精	254
14.5.3	溴苯	254
14.5.4	对乙酰氨基酚	255
14.6	肝毒物的代谢活化作用	256
	推荐阅读文献	256
第 15 章	肾脏毒性	257
15.1	引言	257
15.1.1	肾脏的结构	257
15.1.2	肾脏系统的功能	257
15.2	肾脏系统的易感性	258
15.3	肾脏毒性举例	258
15.3.1	金属	258
15.3.2	氨基配糖类	260
15.3.3	两性霉素 B	260
15.3.4	氯仿	260
15.3.5	六氯丁二烯	261
15.3.6	四氟乙烯	261
	推荐阅读文献	261
第 16 章	神经系统毒性	262
16.1	引言	262
16.2	神经系统	262
16.2.1	神经元	263
16.2.2	神经递质及其受体	265
16.2.3	神经胶质细胞	266
16.2.4	血脑屏障	266
16.2.5	酶依赖神经系统	267
16.3	毒性物质对神经系统的影响	268
16.3.1	毒物对神经元的结构性影响	269
16.3.2	毒物对其他细胞的影响	271
16.3.3	毒物引起的突触功能的改变	272
16.4	神经毒性试验	274
16.4.1	人体染毒的体内试验	275

16.4.2 动物染毒的体内试验	276
16.4.3 体外神经化学和组织病理学终点指标	277
16.5 小结	278
推荐阅读文献	279
第 17 章 内分泌系统	280
17.1 引言	280
17.2 内分泌系统	281
17.2.1 核受体	283
17.2.2 膜结合类固醇激素受体	285
17.3 内分泌干扰	286
17.3.1 激素受体激动剂	286
17.3.2 激素受体拮抗剂	287
17.3.3 内分泌毒性物质的组织性损伤效应和活动性损伤效应	289
17.3.4 激素合成抑制剂	289
17.3.5 激素清除的诱导剂	289
17.3.6 结合激素的置换	290
17.4 内分泌毒性	290
17.4.1 组织性毒性	290
17.4.2 活动性损伤	291
17.4.3 甲状腺功能减退	292
17.5 结论	293
推荐阅读文献	294
第 18 章 呼吸毒性	295
18.1 引言	295
18.1.1 解剖学结构	296
18.1.2 细胞类型	296
18.1.3 功能	297
18.2 呼吸系统的易感性	298
18.2.1 鼻	298
18.2.2 肺	298
18.3 毒性反应类型	298
18.3.1 刺激性	298
18.3.2 细胞坏死	298
18.3.3 纤维化	298
18.3.4 肺气肿	299