

卡萨瑞特 道尔

第6版

毒理学

毒物的基础科学

Casarett & Doull's

TOXICOLOGY

THE BASIC SCIENCE OF POISONS

原著 Curtis D. Klaassen

主译 黄吉武 周宗灿



人民卫生出版社

卡萨瑞特 道尔

第6版

毒理学

毒物的基础科学

Casarett & Doull's
TOXICOLOGY
THE BASIC SCIENCE OF POISONS

原著 Curtis D. Klaassen
主译 黄吉武 周宗灿

人民卫生出版社

人民卫生出版社

McGraw-Hill

A Division of The McGraw-Hill Companies



Curtis D. Klaassen

Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6/e

ISBN: 0-07-134721-6

Copyright © 2001, 1996, 1991, 1986, 1980, 1975 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

卡萨瑞特 道尔毒理学:毒物的基础科学,第6版

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔(亚洲)出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确,并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展,药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读药物使用说明书,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

卡萨瑞特 道尔毒理学:毒物的基础科学/黄吉武等
主译. —北京:人民卫生出版社,2005.3
ISBN 7-117-06619-9

I. 卡… II. 黄… III. 毒理学 IV. R99

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第008386号

图字: 01-2002-1720

卡萨瑞特 道尔毒理学:毒物的基础科学

主 译: 黄吉武 周宗灿

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 北京中科印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 68.75 字数: 2748千字

版 次: 2005年9月第1版 2005年9月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06619-9/R·6620

定 价: 163.00元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

第 1 版序

本书主要是作为毒理学课程的教科书或教学辅导书使用的，但对于不直接从事毒理学教学的科学工作者，也是同样有益的。例如，毒理学科研人员会在本书某些章节中查到相关专业领域发展现状的最新报道；社区卫生、农业、食品工艺、药剂、兽医及相关学科的工作人员，可借鉴本书提供的观念和思维模式，将其付诸于其他类型应用学科的实践；而对于那些对毒理学较为生疏或者尚未涉足专门研究领域的工作者，本书将为他们提供有选择性的、代表性的、多角度的论述。

《卡萨瑞特·道尔毒理学：毒物的基础科学》全书的编排力求适应不同类型读者的需求。第一部分（第 1 篇）论述毒理学特有的基本方法，包含有解释毒理学现象最常用的原理，如剂量-反应关系等，与此同时特别强调作用机制的阐明。本书其他部分同样重视对机制的阐述，特别是对那些已有明确结论或普遍适用于各种类型的化学物和机体组织系统的作用机制的论述。第二部分（第 2 篇）则集中讲述毒物作用的系统部位。其目的是回答这样的两个问题：毒物在特定的组织系统中会引起何种损伤？哪些毒物会产生这种损伤？

本书第三部分（第 3 篇）对各种毒物按化学结构或

用途分类进行了阐述。在最后一部分（第 4 篇），本书试图阐明毒理学在卫生科学所有领域甚至更为广泛的范围内的分支学科。其目的在于使非毒理学科学工作者扩大眼界、开阔思路，更有效地运用毒理学研究成果，更深入地了解不同领域毒理学家的的工作。

读者不难发现，本书既考虑到论述毒理学最基本、最核心的原理，也顾及到毒理学涉及的周边学科领域知识的介绍。无疑，主编的选题可以更为专业，同样也可以更加宽泛，然而我们所希望的是在这二者之间达到一种平衡，使本书既能适合毒理学教学使用，也能适应毒理学界同仁专门研究的需求。

L. J. 卡萨瑞特和 J. 道尔

虽然本书的体系和构思是多位编者真诚合作、长期策划的结果，然而把这种设想变为现实却主要是由 L. J. 卡萨瑞特完成的。十分遗憾的是，正当本书即将完稿之际，他却与世长辞了。在他的妻子及其他编者的鼓励和支持下，我们实现了 L. J. 卡萨瑞特的遗愿，完成了全书的编写。此书无疑是 L. J. 卡萨瑞特对毒理学学科及毒理学教育无私奉献的最好体现。

J. 道尔

主译致谢

本书是以中华预防医学会卫生毒理分会的名义组织国内本学科的专家、学者、教授翻译的。译者多数为中年骨干，也不乏老一辈毒理学家，大家日常工作极为繁重，但都能尽心尽力，在翻译本书的过程中付出了极大的辛劳。此外，我们还邀请了几位旅美的毒理学博士参与翻译。他们的加盟对提高本书翻译的质量颇有助益，并得以通过傅立杰博士和李雪林博士传达我们对本书的冠名及前几个版本的主编之一 J. 道尔教授的致意，为此收到如下的回复：“获悉你们正在将《卡萨瑞特·道尔毒理学：毒物的基础科学（第6版）》译成中文，本人深感高兴。此书的翻译，是我们这本教材的荣耀，也使你们和我们在共同的事业——向公众、学生及同事们进行毒理学知识的传

播——中成为伙伴。为你们在中国毒理学发展中所做的努力，请接受我衷心的祝贺和美好的祝愿。”

在本书翻译过程中，多数译者都得到自己的博士、硕士研究生或同事的协助，限于篇幅不能一一列名，在此对他们在译校方面所做的大量工作表示感谢。

本书从策划到完稿还始终得到了北京市教委张国华主任的关心，并得到教委部分经费的支持。最后特别要提出的是，本书的出版得益于人民卫生出版社对外合作部的信任和技术指导，为顺利完成翻译工作提供了保障。

为此，对在本书的翻译出版过程中付出了辛勤劳动的所有人员，表示我们衷心的诚挚的谢意。

主译

2004年12月

序

《卡萨瑞特·道尔毒理学：毒物的基础科学》第6版的出版标志着本书的发行已经历了25载，它旨在为毒理学研究生课程提供一本教科书或教学辅导材料。本书已广泛应用于环境卫生及相关学科领域的教学，本版仍然努力使本书保持对于其他学科的科学工作者同样适用的特点，提供了多方面的毒理学知识，尤其是有关毒理学基本原理、概念以及基本的思维方法，突出强调了毒作用的机制。毒理学研究工作者将会发现本书不愧为一本优秀的参考书，从中可以查到他们各自专业及其相关领域的最新资料。

第6版的框架共计7篇，分别为“毒理学总论”（第1篇）、“毒物的处置”（第2篇）、“非靶器官毒性”（致癌性、致诱变性、致畸性）（第3篇）、“靶器官毒性”（第4篇）、“有毒物质”（第5篇）、“环境毒理学”（第6

篇）及“毒理学应用”（第7篇）。

第6版反映了毒理学近年来的重要进展，其中包括凋亡、细胞因子、生长因子、癌基因、细胞周期、受体、基因调节、转录因子、信号通道、转基因动物、“基因敲除”动物、遗传多态性、微阵列技术、基因组学、蛋白质组学等，以及这些进展在阐明毒作用机制方面的重要意义。此外，还进一步补充了危险性评价的内容。本版的参考文献部分不仅包括传统的杂志及综述文章，而且首次提供了因特网网址。

感谢学术界等各界同仁为提高本书质量提出的宝贵建议，使其既可作为一本教科书同时又可作为一部参考书使用。特别感谢全体编者，这部鸿篇巨制的出版是全体编者经验学识的结晶和大家共同努力的结果。本人衷心感谢本书最初版本主编J. 道尔所给予的一贯支持。

目 录

第一篇 毒理学总论

- 第1章 毒理学学科范畴与历史 3 第3章 毒作用机制 33
第2章 毒理学原理 11 第4章 危险度评价 77

第二篇 毒物的处置

- 第5章 毒物的吸收、分布和排泄 99 第7章 毒物动力学 206
第6章 外源化学物的生物转化 121

第三篇 非靶器官直接毒性

- 第8章 化学致癌作用 221 第10章 发育毒理学 312
第9章 遗传毒理学 286

第四篇 靶器官毒性

- 第11章 血液的毒性反应 345 第17章 眼和视觉系统的毒效应 496
第12章 免疫系统的毒性反应 370 第18章 心血管系统的毒性反应 524
第13章 肝脏的毒性反应 415 第19章 皮肤的毒性反应 570
第14章 肾脏的毒性反应 432 第20章 生殖系统的毒性反应 587
第15章 呼吸系统的毒性反应 453 第21章 内分泌系统的毒性反应 618
第16章 神经系统的毒性反应 470

第五篇 有毒物质

- 第22章 农药的毒效应 663 第25章 辐射和放射性物质的毒效应 802
第23章 金属的毒效应 706 第26章 陆生动物毒液和毒素的毒效应 827
第24章 有机溶剂和挥发气体的毒效应 758 第27章 植物的毒效应 845

第六篇 环境毒理学

- 第28章 空气污染 859 第29章 生态毒理学 888

第七篇 毒理学应用

- 第30章 食品毒理学 921 第34章 管理毒理学 999
第31章 分析毒理学与法医毒理学 954 附录：建议的化学物的职业接触限值 1010
第32章 临床毒理学 971 索引 1027
第33章 职业毒理学 984

第一篇

毒理学总论

第1章

毒理学学科范畴与历史

Michael A. Gallo

毒理学的历史

古代时期
中世纪时期

启蒙时期

现代毒理学
第二次世界大战以后

毒理学 (toxicology) 历来是一门研究外源性化学物对生物体的有害效应的综合学科, 是由古代毒物学衍化并经多学科渗透形成的科学。现代毒理学已经从研究外源性化学物对生物体的有害影响扩展到以毒物为工具来研究分子生物学。在历史上, 毒理学是治疗学和实验医学的基础。20 世纪以来 (1900 年至今), 生物学、化学、数学和物理学的许多分支的进展, 促进了毒理学继续不断地发展拓宽。毒理学领域衍生的一个较新的分支 (1975 年至今) 是安全性评价和危险性评定。

毒理学工作者的贡献多种多样, 遍布于许多领域。在生物医学领域, 他们研究接触化学物引起急性和慢性疾病的机制。他们还通过用有毒物质来探明生理现象, 不断地为生理学和药理学做出贡献。毒理学工作者专注于识别、鉴定和定量评价职业接触化学物引起的危害和空气、水、食品、药物及其他环境中化学物对公众健康的影响。作为传统, 毒理学工作者与新药和农药的研究与开发密不可分。他们还参与旨在保护人类健康及环境的有关标准和法规的制定。那些在毒理学一个较新的分支——环境毒理学领域工作的毒理学工作者把毒理学研究扩展到化学物质对植物和动物影响。分子毒理学工作者们则用毒物调节细胞的生长和分化, 以及细胞在基因水平上对毒物的反应等手段来进行机制研究。在毒理学的所有分支领域, 科学家们都在探讨化学物引起生物体系有害效应的机制。临床毒理学工作者们致力于开发解毒剂 and 治疗方法以改善中毒和外源物损伤。从事某些或全部上述工作的毒理学工作者们, 分布在学术界、工业界和政府有关机构。他们用相同的研究方法来搜集有关物质的毒性资料, 担负着应用这些资料来合理地预测这些物质对人类和环境的危害。这些既有分工又相互补充的研究活动, 体现了毒理学学科的特点。

与医学相同, 毒理学也包含“科学”和“艺术”两方面。“科学”是指毒理学研究中观察和搜集资料阶段,

而“艺术”则主要是指如何应用这些毒性资料, 来预测对人群、动物的潜在危害。由于毒理学的科学搜集到的数据和事实, 被用在毒理学资料缺乏或者不足时的外推和形成说明解释化合物有害影响的假说, 因而绝大多数情况下, 两个方面相互关联。例如, 四氯二苯对二噁英 (TCDD) 引发雌性大鼠肝细胞肿瘤是科学观察到的事实, 而对人类有相同危害却是一种外推和假说。在实践中, 把科学事实和预测区分开来是十分重要的。如果我们不能正确地区分科学和艺术, 就会混淆事实和预测, 或者把可靠性明显不同的两者误认为完全相等。像所有的科学一样, 毒理学中理论的肯定性远高于假说, 而假说的可靠性高于推测、见解、巧合和猜想。回顾学科的发展史, 有助于更深入地理解现代毒理学, 有助于更好地了解毒理学工作者的作用、主要观点和工作内容。

毒理学的历史

古代时期

毒理学的起源可以追溯到原始社会。在原始社会时, 人类就开始把动物毒液和植物的浆汁用于狩猎和捕捞、战争和谋杀。可以肯定的是, 对这类天然毒物的了解, 并且能够区分有害和安全植物、毒蛇和其他动物, 都早在有人类文字记录之前。大约在公元前 1500 年, 书写在草纸上的埃伯斯 (Ebers) 就有关于多种毒物的记载, 包括乌头 (aconite, 中国箭毒)、毒芹 (hemlock, 希腊国毒)、鸦片 (opium, 同时也被用作解药), 以及数种金属如铅、铜、铋等。该记载还表明, 当时对某些含有类似于毛地黄和颠茄生物碱的植物就已经有所认知。大约公元前 400 年, 《旧约圣经》中的《约伯记》就对箭毒有所描述。在此前后, 希波克拉底 (Hippocrates) 又增加了其他几种毒物, 并且提出了有关治疗和过量的生物利用度 (bioavailability)

的临床毒理学原理。在古希腊的文献中,也有一些提到毒物及其使用。古希腊盲诗人荷马(Homer,约公元前600年)的著名史诗《奥德赛》的几个译本中,有主人公奥德修斯把毒涂在箭上的文字描述。亚里士多德的学生Theophrastus(希腊哲学家,公元前370~286年)在《植物史志》(*De Historia Plantarum*)中也多处提及有毒植物。古希腊医生Dioscorides,曾在罗马皇帝尼禄的法庭上首次把毒物分类,并采用了绘图和文字说明。他把毒物分成植物、动物和金属毒物三大类的分类方法,不仅在其后的16个世纪里被作为标准分类,并且至今仍不失为一种方便的毒物分类法(Gunther,1934)。Dioscorides还涉足治疗学,确认了用催吐药来治疗中毒,用腐蚀剂和杯吸法来治疗毒蛇咬伤。植物和动物毒素的使用在当时相当普遍,甚至曾作为国家处决犯人的死刑的方法。其中最著名的,可能是苏格拉底(Socrates,公元前470~399年)被毒芹汁毒死。毒物学的知识还被用于自杀,古希腊政治家德摩斯梯尼(Demosthenes,公元前385~322年)用藏在笔中的毒物自杀,就是许多例子中的一个。古埃及克利欧佩特拉女王(Cleopatra,公元前69~30年)的粗浅的毒物知识,使她得以用小毒蛇这种痛苦较少的方法自杀。

在古罗马,把植物和动物毒素作为用于政治谋杀也相当多见。传说本都王国国王米特拉达梯(Mithridates)六世曾用关押的罪犯进行了不少急性毒性试验,并声称这些试验让他发现了一种可用于治疗任何有毒动物伤和有毒植物中毒的解毒剂(Guthrie,1946)。Mithridates本人因深恐被布毒谋害,长期地服用由36种成分的混合剂以防止中毒。当被敌人俘获时,他曾试图服毒自杀,但由于其体内已有的解毒制剂而失败,最后不得不夺取侍者的刀剑自刎。自那时起,“mithridatic”一词就被用来表示解毒或抗毒的混合剂;“theriac”也成为“解毒剂”的同义语。“theriac”出自于Nicander(公元前204~135年)的诗文“Theriaca”,此文涉及有毒的动物。他的另一首诗“Alexipharmaca”是关于解毒剂的作品。

公元前4世纪,古罗马的布毒蔓延为甚。正是在那一时期,发现了一些妇女为各自利益参与布毒谋杀男人。类似的大规模的布毒一直在延续,直到Sulla颁布法律(Lex Cornelia,公元前82年),禁止用毒物作为杀人工具。这是历史上第一部禁止布毒的法律,并在后来成为针对药物的粗劣配制的法规。罗马暴君尼禄(Nero,公元37~68年),曾毒死异母兄弟Britannicus,并令他的奴隶们品尝,以区分有毒的和可以食用的蘑菇。

中世纪时期

早在西方文艺复兴之前,Maimonides(1135~1204年)发表了《毒物与解毒》(*Poisona and their Antidotes*,1198)记述了治疗昆虫蜇咬、毒蛇和狂犬咬伤的方法。像在此之前的希波克拉底,Maimonides也写到生物利用度,注意到牛奶、奶酪和黄油可以延缓小肠对毒物吸收,并且对当时流行的某些不科学的中毒治疗方法进行了驳斥或提出了质疑。传闻当时的炼金术士们(大约公元1200年),

在寻找万灵解毒剂过程中,发现和学会了发酵物的蒸馏并制备成含60%乙醇的饮料。

到文艺复兴早期,意大利人把带有实用主义特色的施毒艺术推到了顶峰,施毒者成了政治舞台上一个不可或缺的组成部分。佛罗伦萨和威尼斯市政议会的记录里,都有许多用毒物搞政治谋杀的证言,包括受害人的姓名、报酬、谋杀合同以及谋杀后付款的交易记录。

当时,有一个臭名昭著的人物叫Toffana,是一位专门兜售特制的含神有毒化妆品(*Agua Toffana*)的妇女。她的成功,得益于另一个有组织天才的仿造者Hieronyma Spara的协助。后者指点Toffana专门以已婚和富有的妇女为目标,兜售这种有毒化妆品,并提供详细的使用说明。其后不久,就形成了一个由年轻、富有的寡妇组成的俱乐部。这使人们难免联想起此前发生在罗马的那些妇女们布毒谋害的事件。顺便说一句,由含砷化妆品致死的报道,一直延续到20世纪以后(Kallett和Schlink,1933)。

在参与布毒的知名家族中间,恶名远扬者莫过于Borgia家族。尽管许多过去被视为是中毒而死的例子,现在认为是死于传染病如疟疾等。但一个可以明确的事实是,亚历山大四世(Alexander VI)及其儿子Cesare和Lucrezia Borgia,都相当积极地参与了布毒。在天主教堂巧妙地布毒,巩固和强化了教皇制度及其继承。

这一期间,Catherine de Medici把她的布毒技术从意大利输出到法国,在那里,妇女们的主要布毒目标是她们的丈夫。但是,与在此之前的布毒者们不同,这个以Catherine和臭名昭著的Marchioness de Brinvillers为代表的圈子,主要直接依据他们自己关于哪些毒物是最有效的研究发现。以给病人和穷人试用为幌子,Catherine实验了不少有毒的制剂,详细地观察了毒性反应出现的速度(反应发作时间)、化合物的有效程度(效能)、身体各部位的反应程度(特异性,反应部位),以及中毒者的主诉(临床特征和症状)。

上述做法在法国一度盛行。极盛顶点的标志,是Catherine Deshayes把这种业务商业化,并赢得“阴毒邻居”(La Voisin)的别号。Deshaye一案后来由路易斯十四世(Louis XIV)设立的一个授权审理任何性别、年龄、国籍的特别司法委员会(Chambre Ardente)审理,并且成为该委员会审理的所有的案件中一个最著名的案例。Chambre Ardente法庭确认Deshayes毒死许多人,被她毒死的受害者中,包括有2000多名婴儿。Deshayes被判处死,其实业也被解散。

启蒙时期

所有的物质都是毒物,没有什么物质没有毒性。药物与毒物的区分在于适当的剂量。

Paracelsus

中世纪后期,出现了世界科学史和医学史上的一个重要人物。他就是Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus

von Hohenheim-Paracelsus (1493 ~ 1541 年)。自亚里士多德之后直到 Paracelsus 时代开始前的这段时间,在生物学领域里,几乎没有什么实质性的进展。16 世纪时,人们在反抗天主教会当局统治的同时,也反对希波克拉底(Hippocrates)和盖伦(Galen)及其追随者们扮演的如神般的权威。Paracelsus 具备的人格和专业素质,使他为中世纪后期的一系列进展做出了许多重要贡献。Paracelsus 的一生,不论是在当时的哲学与巫术,还是在 17 和 18 世纪对哲学和科学作出贡献的诸多重要人物中间,都始终处于中心地位。毫无疑问,人们可以发现他的方法、观点以及广泛兴趣,与现在称为毒理学的这门学科有许许多多的类似之处。

Paracelsus 是一位医生的儿子。作为医生和炼金术士,他的许多革命性思想和观点至今仍然是当代毒理学、药理学和治疗学体系中不可或缺的重要组成部分(Pagel, 1958)。与希腊人的毒物是混合物或混成物的概念不同,Paracelsus 倡导集中注意力于“有毒成分”(toxon),认为毒物的本质是化学物。Paracelsus 的贡献是不可磨灭的,他的贡献中至今仍被视为定理有:①检测化学物的反应必须进行实验观察和研究;②应注意区别化学物的治疗特性和毒性作用;③除了剂量之外,有时化学物的治疗作用和毒性作用不可区分;④人们可以查明化学物特异性程度,以及它们的治疗或者毒性效应。Paracelsus 还根据这些原理,开始用汞来治疗梅毒,并且沿用了 300 多年。他还预见到 Paul Ehrlich 的“神奇子弹”——肿凡纳明(arsphenamine),首先引入了“治疗指数”这个非常实用、可以清楚地表明剂量-反应关系的概念(Pachter, 1961)。

在整个中世纪,布毒遍及欧洲,并且在当时的政治权利分配中扮演了主要角色。现在我们知道,药理学起始于中世纪和文艺复兴早期。而研究治疗药物的毒性和剂量-反应关系,也是自那个时代开始的。

15 世纪,人们开始注意到与金属制造加工有关的职业危害。大约 1480 年,Ellenbogiu 就发表过文章,提醒人们注意金饰加工过程接触的汞和铅的毒性。1556 年,Agricola 发表了一篇有关矿工病的短文。但是,在这方面的主要工作,还当数 Paracelsus 发表的《采矿病与矿工的其他疾患》(*On the Miners' Sickness and Other Diseases of Miners*, 1567) 的论文。这篇文章阐述了矿工病的病因、治疗和预防策略。其后, Bernardino Ramazzini 又推动了职业毒理学的进一步发展。Ramazzini 于 1700 年发表了题为《论工人疾病》(*Discourse on the Diseases of Workers*) 的论文,把职业医学的研究范围扩展到从矿工到助产士,包括印刷工人、织造工人和陶瓷工人,成为此后直到 19 世纪的职业医学的标准。

工业革命的发展,使许多职业性疾病上升。1775 年, Percival Pott 首先发现扫烟囱工患阴囊癌与煤烟接触有关。这就是多环芳烃的致癌性的最早报道。而有关多环芳烃的致癌性问题,至今仍然是困扰毒理学家的一个问题。所有这些发现使医学实践尤其是在预防方面得以改善。应该指出的是, Paracelsus 和 Ramazzini 也曾指出过烟气和煤烟的

毒性。

进入 19 世纪,工业和政治革命渐露端倪。1800 年,有机化学尚处摇篮时代。但到 1825 年,就合成了光气和芥子气。两者都被作为战争毒气用于第一次世界大战。至 1880 年,已合成了上万种有机化合物,包括氯仿,四氯化碳,乙醚和碳酸,石油和煤炭气化的副产品也已开始商业交易(Zapp, 1982)。确定这些新合成的化合物的潜在毒性,如同现今毒理学的实践一样,构成毒理学的科学基础。但在 19 世纪中期,由于人们为工业化发展所累,在这方面几乎没有任何兴趣。因此,在劳工保险法出台之前,工业毒理学的一系列发现,并没有产生什么影响。它的影响是在德国(1883 年)、英国(1897 年)和美国(1910 年)颁布劳工保险法之后方被认知。

伴随着有机化学的成长,实验毒理学在 19 世纪获得了迅速发展。Magendie (1783 ~ 1885 年), Orfila (1787 ~ 1853 年), Bernard (1813 ~ 1878 年) 等先后分别进行了一系列实验毒理学研究,为药理学、实验治疗学和职业毒理学等奠定了基础。

1818 年,西班牙医生 Orfila 在法国的法庭上系统地用尸检材料和化学分析方法作为中毒的法律证据。他是历史上第一位毒理学家在法庭上如此作证,他所采用的这类详尽的分析方法,成为法医毒理学的基础。Orfila 还出版了第一本专门讲述有关天然物质毒性的专著(1815 年)。实验生理学家和医生 Magendie 对吐根碱、马钱子碱和“箭毒”的反应机制进行了一系列实验研究(Olmsted, 1944)。他对这些化合物在体内和分布的研究,仍不失为毒理学和药理学的经典之作。作为 Magendie 的最著名的一位学生, Claude Bernard 在继续从事箭毒机制的研究的同时,还在一氧化碳的中毒机制研究方面有所建树。Bernard 的论文《实验医学导论》(1949 年由 Greene 翻译),是代表毒理学发展阶段的杰作。

19 世纪后期和 20 世纪早期,许多德国科学家对毒理学的发展做出了巨大贡献。在这些重要人物中, Oswald Schmeideberg (1838 ~ 1921 年) 和 Louis Lewin (1850 ~ 1929 年) 特别值得一提。Schmeideberg 不仅对毒理学的科学做出了许多贡献,而且培养了大约 120 名学生,这些学生后来遍及世界各地的最主要的药理学和毒理学研究机构。他的研究工作主要集中在马尿酸在肝内的合成,以及几个动物种属的肝脏解毒机制(Schmeideberg 和 Koppe, 1869)。Lewin 最初学的是医学和自然科学,后来在柏林药理研究所的 Liebreich 的门下受毒理学方面的培训。他在麻醉剂慢性毒性和其他生物碱方面的研究贡献,现在仍被视为典范。不少有关甲醇、甘油、丙烯醛和氯仿的早期研究,也是由 Lewin 发表的(Lewin, 1920, 1929)。

现代毒理学

20 世纪以来,毒理学得以迅速发展。第二次世界大战时期,随着药物、农药、军火、合成纤维和化学物生产的大量增加,毒理学也得到急速的发展。许多科学的发展

历史,都是一个在其理论、学说验证和新概念形成的基础上的有序地过渡转变过程。比较起来,毒理学作为一门综合性和应用性科学,它的发展则是时断时续的。毒理学要求几乎所有的基础科学去验证它的学说。这个事实与自1900年以来制定的卫生和职业法规一直在推动着毒理学研究,使这个学科成为科学发展史上的一个例外。尽管把毒理学区分成科学和艺术可能有些主观武断,但有助于沿这两条主干来更好地表述毒理学历史上的主要事件。

可以认为,现代毒理学是19世纪后期和20世纪以来生物学和其他自然科学发展的延伸(表1-1)。19世纪后半叶,世界经历了革命性巨变,并由此开始了医学、合成化学、物理学和生物学的现代纪元。由于这些现代科学学科的不断渗透,毒理学也形成了其自身的实力和多样性的

特点。19世纪50年代后期,伴随着麻醉剂和抗感染药物的出现,以及实验药理学的进展,毒理学也开始进入了它的现代纪元。乙醚、氯仿和碳酸在医学上的应用,导致了数例死亡。这些不幸事件的发生,促使人们去探讨死因,并就这些化合物的有益和有害效应的生理机制进行了实验研究。到了19世纪后期,有机化合物的应用更加广泛,苯、甲苯和二甲苯也开始得到大规模商业化生产。

在这段时间,“秘方”药物曾一度风行,并由此发生了几起药物中毒事故。这些秘方药的危害,以及肉食包装工业的欺诈行为,促成了美国于1906年通过了Wiley法案。Wiley法案是美国诸多有关食品和药物法规中的第一部法(有关法规的历史,参见Hutt和Hutt,1984)。

表1-1 毒理学发展的重要事件

分析方法的早期发展
March, 1836: 发展砷分析法
Reinsh, 1841: 砷和汞分离和分析的联合方法
Fresenius, 1845 和 von Babo, 1847: 发展筛选一般毒物的方法
Stas-Otto, 1851: 生物碱提取和分离
Mitscherlich, 1855: 磷的检测和鉴定
早期机制研究
F. Magendie, 1809: “箭毒”研究, 吐根碱和土的宁作用机制
C. Bernard, 1850: 一氧化碳与血红蛋白结合, 土的宁作用机制和箭毒作用部位研究
R. Bohm, ca. 1890: 蕨类的活性抗蠕虫药, 巴豆油泻作用, 毒蕈
发现新毒物和解毒剂
R. A. Peters, L. A. Stocken 和 R. H. S. Thompson, 1945: 发展“英国抗路易斯气”(BAL)作为砷相对特异的解毒剂单氟化合物毒性
K. K. Chen, 1934: 对氰化物中毒应用现代解毒剂(亚硝酸盐和硫代硫酸盐)
C. Voegtlin, 1923: 砷和其他金属对-SH基的作用机制
P. Müller, 1944—1946: DDT和相关性杀虫剂的开发和研究
G. Schrader, 1952: 有机磷化合物的开发和研究
R. N. Chopra, 1933 印度本土药物
其他毒理学研究
R. T. Williams: 解毒机制研究和物种变异
A. Rothstein: 铀离子对细胞膜转运的作用
R. A. Kehoe: 铅急性和慢性作用研究
A. Vorwald: 慢性呼吸道疾病研究(铍)
H. Hardy: 公众和工业中毒(铍)
A. Hamilton: 开创现代工业毒理学
H. C. Hodge: 铀和氟化物毒理学; 毒性标准
A. Hoffman: 开发麦角酸及衍生物; 拟精神病药
R. A. Peters: 生物化学损害, 致死性合成
A. E. Garrod: 遗传性代谢缺陷
T. T. Litchfield 和 F. Wilcoxon: 简化剂量反应评价
C. J. Bliss: 概率单位法, 计算剂量-死亡曲线

关于毒理学的发展史,一种学说认为该学科的扩展是立法所促成的,而立法的本身又是对实际发生或发现的意外灾难(毒性事故)做出的一种反应。Wiley法是社会在食品和药物领域里第一次做出的这种反应,而此前提到的劳工赔偿法,则是在职业危害方面的反应。另外,1914年,美国设立国家安全委员会,1914年,美国在卫生福利部下设立了工业卫生部门。用上述说法推论,还可以发现,一

个新领域的发展还促进了学术刊物和社团的诞生。《工业卫生杂志》诞生于1918年。美国的主要化工企业(道尔、联合碳化物和杜邦)在其内部建立了毒理学研究机构,以帮助指导企业在职工健康和产品安全方面的决策。

19世纪90年代和20世纪初期,法国科学家贝可勒尔(Bequerel)和居里夫妇(Curie)报道,他们发现了“放射性”。虽然这一发现为物理学、生物学和医学的发

展开辟了宽阔的探索空间,但在随后的40年里,并没有对毒理学的发展产生很大的影响。然而,维生素或“维他命”的发现,却促成了首次进行大规模的生物测试(动物实验),以确定这些“新”化合物究竟是有益还是有害。大约在第一次世界大战前后,这方面的初期研究工作是由几个研究机构,包括美国费城 Philip B. Hawk 的实验室完成的。Hawk 和他的一个年轻助手 Bernard L. Oser,开发或验证了许多早期的毒理学实验方法。这些后来略经过修正的方法,至今还在应用。Oser 为食品毒理和管理毒理学做出了非常巨大的贡献。毒理学的一个主要进展,即培育和改良的纯种啮齿类实验动物可供使用,方使这些早期的生物测试成为可能(Donaldson, 1912)。

20世纪20年代发生的许多事件,开始打造毒理学这个羽毛未丰的新领域。使用砷制剂治疗疾病如梅毒引起了急性和慢性毒性(自19世纪中期,砷制剂就一直用于农业)。当时美国的禁酒,打开了神经毒理学早期研究的大门,发现磷酸三邻甲苯酯(TOCP)、甲醇、和铅(都在违禁酒中为神经毒物)。现在用作汽油添加剂的 TOCP 引起的一个症状,被称为“姜酒步态”。这种痉挛性步态,是由饮用掺假的姜酒所致。Müller 发现了 DDT 和其他几种有机卤化合物,如六氯苯、林丹等,并在20世纪20年代后期被广泛地用作杀虫剂。一些科学家则致力于雌性和雌性激素的结构与活性研究。对类固醇激素的研究工作,导致了用几种实验方法来测试有机萃取和人工合成的化合物的生物活性。在类固醇化合物的合成方面, E. C. Dodds 和他的合作者 Leon Golberg——年轻的有机合成化学家处于研究前沿。Dodds 对雌激素化合物生物活性的研究,导致了合成己烯雌酚(DES)、己烷雌酚和其他芪类化合物,并且发现了取代芪类有较强的雌激素活性。对这些研究工作的投身,激发了 Golberg 对生物学的兴趣,使他攻读了生物化学和医学的学位,并选择毒理学作为职业。他先后创建英国工业生物研究协会(BIBRA)的实验室和美国化学工业毒理研究所(CIIT)。有趣的是,DES的发现最初源于用实验致癌剂二甲苯并蒽(DMBA)处理后观察到的动物雌性化。

20世纪30年代,为了准备第二次世界大战,德国和美国的制药工业,把主要精力放到大量生产抗生素上。1930年,第一本实验毒理学的专业杂志《Archiv für Toxicologie》在欧洲问世。同年,美国总统胡佛(Herbert Hoover)签署法规,正式成立美国国家卫生研究院(NIH)。

磺胺的发现,是预示着人类与细菌性疾病斗争的重大事件。要使药物发挥疗效,必须要有适当的输送媒介。但是,由于磺胺在水里溶解度很低,故最初是制备在乙醇酞剂中。此后不久,发现该药在乙二醇中的溶解度更好,并销售标签为乙醇但实际上用乙二醇为溶媒的磺胺药。有几位病人服药后因急性肾衰竭而死亡,造成肾衰竭的原因是乙二醇在体内代谢成乙二酸和乙二醇酸,这些酸类与活性药物在肾小管内形成结晶。这个灾难性事故,导致美国于1938年通过了第二个主要法律 Copeland Bill,并据此建立了美国食品与药品管理局(FDA)。这个磺胺事件在其后

的毒理学的发展中起了关键性的作用,芝加哥大学药理系的 Eugene Maximilian Geiling 因此就磺胺药和乙二醇的毒作用机制进行研究。与此同时,在美国 FDA,以 Arnold Lehman 为首的研究小组对乙二醇开展了一系列研究工作。在其后的40多年,Lehman 和 Geiling 周围的那些科学家们,成了毒理学的领袖人物。除了少数例外,美国的毒理学归功于继承了 Geiling 创新精神和激励与指导青年科学家的能力,归功于 Lehman 在公共卫生决策中应用实验毒理学的远见卓识。正是因为 Geiling 的声誉,美国政府在战争期间曾要求他的团队予以帮助。在第二次世界大战期间,芝加哥团队主要参与了三个方面的工作:有机磷化合物的药理和毒理、抗疟疾药物以及放射性核素的研究。这三个团队里的毒理学家,都在各自的领域里成了学术界、工业界和政府机构的学术带头人。

也是在此前后,可以增加粮食产量的 DDT 和苯氧除草剂问世。DDT 是用来控制农作物虫害。1940年至1946年间的这些成果,导致了毒理学的急剧扩张。所以说,按照前述的学说,第二次世界大战的危机,引起了毒理学发展史上的又一个飞跃。

如果人们回顾过去45年来金属毒理学的历史,不难发现芝加哥团队发挥了相当显著的作用。从“原子弹”铀的应用,直到今天有关金属在 DNA、RNA 和生长因子及其相互间反应的作用的研究。实际上,“曼哈顿项目”创造了一个多产的环境氛围,定量生物学、放射追踪技术,以及吸入毒理学由此应运而生。这些创新使现代生物学、化学、治疗学和毒理学发生了革命性的变化。

吸入毒理学始于罗切斯特大学,是在当时放射学系主任 Stafford Warren 的领导下开始的。Warren 与其同事如 Harold Hodge (药理学家)、Herb Stokinger (化学家)、Sid Laskin (吸入毒理学家)、Lou Casarett 和 George Casarett (毒理学家)等,共同建立了研究项目。这些年轻的科学家们后来都成了这个领域的重要人物。同时还有其他一些机构从事放射性核素研究,放射性的“内”照射效应的研究是在芝加哥,而放射性的“外”照射效应的研究则位于田纳西州的橡树岭。这些研究团队的科学家提供的资料,为科学界早期对大分子与外源物的结合、细胞突变、吸入毒理学及其治疗的方法以及微量金属的毒理学特点的认知做出了贡献,并对剂量-反应曲线的复杂性有了更好地了解。

第二次世界大战期间毒理学的另一个重要事件,是发现了有机磷胆碱酯酶抑制剂。这族由 Willy Lange 和 Gerhard Schrader 发现的化合物,成为神经生理学和毒理学研究数十年来的驱动力量。芝加哥的科学家们,在阐明这族新化合物的反应机制方面做了大量工作。Geiling 科研组,其中特别是 Kenneth Dubois,成为这方面毒理学和药理学研究的权威。Dubois 的学生,特别是 Sheldon Murphy,继续处在这个领域的前沿。到1960年,决定用无生物蓄积性的有机磷来取代 DDT 和其他有机氯杀虫剂时,这些有机磷早期研究的重要性,又被赋予了特别的意义。

20世纪早期,实验证明奎宁有明显的抗疟原虫作用

[早在 100 年前已知道金鸡纳树皮提取物医治“杰苏伊特热”(疟疾)灵验]。这一发现导致了用于治疗疟疾的奎宁衍生物的开发,并形成了化学治疗的基本原理。作为为战争服务的一部分,芝加哥大学药理系负责开发抗疟疾药物。最初的方案是先用啮齿类或狗来做药效和毒性试验,然后用人志愿者进行药效试验。其中有一位负责提供必需的资料,以便确定可否把受试药从动物过渡到人体试验的研究员是 Fredrick Coulston。这是一位在 Geiling 手下工作的年轻寄生虫学家,他和同事们要先用动物模型来进行评价,然后确定可否进行临床试验。正是在进行这些实验期间,用非人灵长类测试毒性开始兴起。俄罗斯科学家们注意到,某些抗疟疾化合物引起人的视网膜病,但对啮齿类和狗则没有这种效应。这个发现促使芝加哥科研组在他们的开发计划里增加了一个步骤:在人药效试验之前,用恒河猴进行毒性试验。这个决定,不仅防止了无数志愿者以及战场上一些官兵的失明,而且由此认为灵长类是人类的更好的动物模型,建立了用来进行毒性研究的灵长类基地。Coulston 开拓了并且至今仍致力于毒理学的这个领域。

另一个传统上被认为与毒理学关系不大的领域,在 20 世纪 40 年代发展成为令人兴奋和富有创新精神的实验病理学。这个实验生物学的分支,是从雌激素生物测试、化学物和放射线的致癌性的早期实验研究发展而来。有关肿瘤促长和进展的学说,就是由这些早期研究发展而来的。

今天的毒理学工作者们,应该十分感谢在 20 世纪 40 年代从事化学致癌的研究人员。许多今天的研究工作,都可以看到威斯康星的 Elizabeth Miller 和 James Miller 的痕迹。这对夫妇开始是在新成立的 McArdle 癌症研究所所长 Rusch 教授和 Baumann 教授指导下工作。在一项研究中,Miller 夫妇发现了活性中间产物在致癌性中的作用和位于内质网的混合功能氧化酶的作用。这些发现是得益于当时的另外两个重要发明(毒理学家乃至所有生物科学家均因此受惠不浅)——1944 年的纸层析和 1948 年的放射性标记二苯葱的应用。Miller 的发现,带动了大量的有关细胞色素 P-450 蛋白家族的研究。其他有关药物代谢的主要进展,包括 1947 年 Bernard Brodie 进行的甲基橙代谢的研究。这项研究导致了检测血和尿液中的化学物和药物代谢产物,并成为一种途径使人们得以研究化学物血浓度及其生物学作用的关系。1947 年, R. T. Williams 发表了经典论著《解毒机制》,论及到许多代谢途径和可能的解毒机制,开始了几个新的研究领域。

与 1935~1945 年这段时间相比,第二次世界大战以后的 10 年相对平静。1947 年,美国第一部农药方面的法律签署。这部《杀虫剂、杀菌剂和杀鼠剂法》之所以重要的原因在于,美国历史上,这是第一次要求证明一种既非药物又非食品的物质是安全而有效的。在这 10 年里,即艾森豪威尔的岁月里,芝加哥、罗切斯特、橡树岭的团队相继分散,建立了一些新的研究中心。1951 年, Adrian Albert 的《选择毒理学》出版,其后又多次再版。该著作简明扼要地阐述了化学物在不同器官和部位的特异性作用

的原理。

第二次世界大战以后

你只要学两门很容易的课程就能成为毒理学家,每门课学 10 年。

——Arnold Lehman (1955 年前后)

20 世纪 50 年代中期,在 Arnold Lehman 的领导下,美国 FDA 进一步强化了对毒理学的投入。直到今天,我们仍然能感受到 Lehman 的教导和影响。他的格言“你也能成为毒理学者”,可与经常被引用的 Paracelsus 把毒理学概括为“剂量决定毒性”的名言,拥有同样的重要性。1955 至 1958 年间的两个重大事件,对毒理学作为一门科学和一个专业产生着长远持久地影响。1955 年, Lehman、Fitzhugh 和他们的同事制定了食品、药品和化妆品安全的实验评价程序。美国 FDA 后来在 1982 年又对这个程序进行了修订补充;著名的 Gordon 学术组织举办了毒理学和安全评价的研讨会, Bernard L. Oser 为首届会议主席。这两个事件,密切了不同团队的毒理学工作者之间的联系,把毒理学带入了一个新的阶段。与此同时,美国国会通过并由总统签署,在食品、药品和化妆品法中增加了添加剂修正条款,即著名的 Delaney 条款(1958)。Delaney 条款规定,任何对实验动物或人有致癌性的化学物,都不得用于美国的食物。该法律的影响极其深远。Delaney 条款成为许多团体的斗争口号,使前所未有的数目众多的生物统计学家和数学模型方面的专业人士进入了毒理学领域。这就促进了毒理学定量方法的发展,并引起关于致癌理论的“一次击中”学说的广泛争论。不论人们如何看待 Delaney 条款,它为人们理解致癌过程中生物现象的复杂性和发展危险度评定模型,提供了很好的开端。人们应该记住,在通过 Delaney 条款时,绝大多数化合物的分析检测水平是在 20~100ppm(现今已达 ppq 水平)。有趣的是, Delaney 条款仅被援引过几次,美国国会也没有对含有此条款的食品和药品法增加任何内容(Hutt and Hutt, 1984)。

Delaney 条款通过不久,在成功地举办了三次 Gordon 研讨会之后, Coulston、Lehman 和 Hayes 创办了美国第一个毒理学专业杂志《毒理学与应用毒理学》,这个刊物从此成为毒理学杂志中最优秀的期刊。随后不久,(美国)毒理学会成立,该杂志就成了这个学会的官方出版物。美国毒理学会的发起人有 Fredrick Coulston、William Deichmann、Kenneth DuBois、Victor Drill、Harry Hayes、Harold Hodge、Paul Larson、Arnold Lehman 和 C. Boyd Shaffer。这些学者对毒理学的成长作出了重要贡献。1959 年, DuBois 和 Geiling 出版了他们的著作《毒理学教科书》。

20 世纪 60 年代是社会纷乱的时代,毒理学也随之盛衰。沙利度胺(反应停)灾难造成了数千例有严重出生缺陷的儿童, Rachel Carson 的《寂静的春天》出版,使毒理学领域在一令人兴奋的新高度发展。探讨化学物对胚胎与胎儿的影响和对整个环境的影响,获得了发展契机;

通过了新法规,又有几种新杂志问世。毒理学教育从传统的芝加哥大学、罗切斯特大学,发展到了哈佛、迈阿密、阿尔巴尼、衣阿华、杰佛逊等许多大学。就像 Schmiedberg 在前半个世纪一样, Geiling 培养的新人遍布各地。许多新的领域,包括环境科学、水生和鸟类生物学、细胞生物学、分析化学、遗传学等,在对毒理学产生重要影响的同时,也被吸收同化并使毒理学进一步拓宽。

20世纪60年代,尤其是后五年,毒理学的分析方法发展到一个新的水平,使人们检出组织中化合物的水平达到 ppb 级(现可达 ppq 级)。在开发点突变试验方法方面的开创性研究,研制出的实用、快速和经济的试验方法,使我们对致癌的遗传有了更深刻全面的理解机制(Ames, 1983)。Ames 和 Miller 夫妇在 McArdle 研究所的研究工作为毒理学界阐明致癌过程做出了主要贡献。

检出低剂量化合物和点突变的能力,既为毒理学家们提供了许多机会,也产生了一些问题。这些问题是,毒理学和危险度评定者如何说明解释 Delaney 条款。细胞毒理学和分子毒理学分支科学衍生,危险度评定成为毒理学研究的主要成果。

国家毒理研究中心(NCTR)、美国 EPA 和国家环境卫生科学研究所(NIEHS)的相继建立,传达了一个重要信息,政府对毒理学有密切的关注。20世纪60年代,出现了几种新的杂志;《寂静的春天》出版和沙利度胺灾难之后,新法规很快颁布。

20世纪60年代末,人们“发现”了除草剂橙色剂(Agent Orange)的污染物 TCDD(发现 TCDD 毒性的最早报道是在1957年)。对这个化合物,毒理学领域里有一些很好的研究,也有些研究的质量很差。McArdle 研究所发现的高亲和力的细胞结合蛋白——“Ah”受体(参见 Poland 和 Knutsen 的综述,1982),美国国家卫生研究院有关“Ah”受体的遗传性状的研究(Nebert 和 Gonzalez, 1987),引起了毒理学的革命性变化。TCDD 对毒理学的重要性在于,它迫使研究人员、管理机构和法律界,用不同的方式来正视毒性反应机制所能起到的作用。

至少还有一个事件——拉夫运河河谷(Love Canal)事件,对20世纪70年代的立法产生了重要影响。这一事

件引起了人们对有害废物、化学品废弃场所,以及有关这些场所的信息的公开等方面的关注。拉夫运河河谷事件后不久,EPA 公布了美国的几个污染同样严重的场所。EPA 被授权制定危险度评定的方法学,以确定接触排放物和治理这些场所对健康的危害。这些工作大大推动了对单个化学物和复杂混合物作用机制的研究。拉夫运河河谷事件及类似问题,形成了立法环境氛围。促成了《毒物控制法》和《污染现场清理储备金法》的出台,这些混合法案,实际上管理控制着化合物从合成到排放(从摇篮到坟墓)整个过程中的毒性影响和危害。

20世纪70—80年代,与毒理学有关的立法、学术期刊和社团继续指数般地增长,未见任何减缓迹象。在美国,目前已有几十个官方和民间的学术专业团体,数千名成员,毒理学及相关领域的学术期刊达120多种。

另外,毒理学的学科和队伍都在世界范围内继续发展。来自欧洲、南美、亚洲、非洲和澳洲的毒理学会,共同组建了国际毒理联合会。

原先的 Gordon 研讨会,现已改名为“毒性机制”研讨会,现在另有几个毒理学专业的学术会议。美国毒理学会已发展到5000余人,下设了专业分会和地区性分会。毒理学教科书和参考书到处可见。毒理学是经过与其他有关学科分支的渗透、嫁接、成长和发展而来。

毒理学有其有趣的和多变动的而决非枯燥的历史。作为一门由多学科渗透而形成的科学,缺乏单一的目标可能影响到它的发展;但它的多样化,又使其从高等教育、工业界和政府那里吸取新思想和概念来完善自身。多样化的一个例子,是毒理学的研究生教育项目不仅设在医学院、公共卫生学院和药学院,而且设在环境科学和工程学院。本科教育也是设在不同的学院里。使人意外的是,有几所文学院也开设了本科毒理学课程,作为生物学和化学必修课的一部分。由此形成毒理学这一领域的激发性、创新性和多样性,以及广泛地为科学和社会服务的特征。

很少有哪个学科能像毒理学这样既是基础科学同时又是应用学科。毒理学——这门研究外源性化学物有害效应的科学——在这方面可能是独特无比的。

(付立杰译)

参 考 文 献

- Albert A: *Selective Toxicity*. London: Methuen, 1951.
- Ames BN: Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science* 221:1249-1264, 1983.
- Bernard C: Action du curare et de la nicotine sur le système nerveux et sur le système musculaire. *CR Soc Biol* 2:195, 1850.
- Bernard C: *Introduction to the Study of Experimental Medicine*, trans. Greene HC, Schuman H. New York: Dover, 1949.
- Carson R: *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin, 1962.
- Christison R: *A Treatise on Poisons*, 4th ed. Philadelphia: Barrington & Howell, 1845.
- Doll R, Peto R: *The Causes of Cancer*, New York: Oxford University Press, 1981.
- Donaldson HH: The history and zoological position of the albino rat. *Natl Acad Sci* 15:365-369, 1912.
- DuBois K, Geiling EMK: *Textbook of Toxicology*. New York: Oxford University Press, 1959.
- Gunther RT: *The Greek Herbal of Dioscorides*. New York: Oxford University Press, 1934.
- Guthrie DA: *A History of Medicine*. Philadelphia: Lippincott, 1946.
- Handler P: Some comments on risk assessment, in *The National Research Council in 1979: Current Issues and Studies*. Washington, DC: NAS, 1979.
- Hutt PB, Hutt PB II: A history of government regulation of adulteration and misbranding of food. *Food Drug Cosmet J* 39:2-73, 1984.
- Kallet A, Schlink FJ: *100,000,000 Guinea Pigs: Dangers in Everyday Foods, Drugs and Cosmetics*. New York: Vanguard, 1933.
- Levey M: Medieval arabic toxicology: The book on poisons of Ibn Wahshiya and its relation to early Indian and Greek texts. *Trans Am Philos Soc* 56(7): 1966.
- Lewin L: *Die Gifte in der Weltgeschichte: Toxikologische, allgemeinver-*

- standliche Untersuchungen der historischen Quellen. Berlin: Springer, 1920.
- Lewin L: *Gifte und Vergiftungen*. Berlin: Stilke, 1929.
- Loomis TA: *Essentials of Toxicology*, 3d ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978.
- Macht DJ: Louis Lewin: Pharmacologist, toxicologist, medical historian. *Ann Med Hist* 3:179-194, 1931.
- Meek WJ: *The Gentle Art of Poisoning*. Medico-Historical Papers. Madison: University of Wisconsin, 1954; reprinted from *Phi Beta Pi Quarterly*, May 1928.
- Muller P: Uber zusammenhange zwischen Konstitution und insektizider Wirkung. I. *Helv Chim Acta* 29:1560-1580, 1946.
- Munter S (ed.): *Treatise on Poisons and Their Antidotes. Vol. II of the Medical Writings of Moses Maimonides*. Philadelphia: Lippincott, 1966.
- Nebert D, Gonzalez FJ: P450 genes: Structure, evolution and regulation. *Annu Rev Biochem* 56:945-993, 1987.
- Olmsted JMD: *François Magendie: Pioneer in Experimental Physiology and Scientific Medicine in XIX Century France*. New York: Schuman, 1944.
- Orfila MJB: *Secours a Donner aux Personnes Empoisonnees et Asphyxiees*. Paris: Feugeroy, 1818.
- Orfila MJB: *Traite des Poisons Tires des Regnes Mineral, Vegetal et Animal, ou, Toxicologie Generale Consideree sous les Rapports de la Physiologie, de la Pathologie et de la Medecine Legale*. Paris: Crochard, 1814-1815.
- Pachter HM: *Paracelsus: Magic into Science*. New York: Collier, 1961.
- Pagel W: *Paracelsus: An Introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance*. New York: Karger, 1958.
- Paracelsus (Theophrastus ex Hohenheim Eremita): *Von der Besucht*. Dillingen, 1567.
- Poland A, Knutson JC: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons, examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 22:517-554, 1982.
- Ramazzini B: *De Morbis Artificum Diatriba*. Modena: Typis Antonii Capponi, 1700.
- Robert R: *Lehrbuch der Intoxikationen*. Stuttgart: Enke, 1893.
- Schmiedeburg O, Koppe R: *Das Muscarin das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes*. Leipzig: Vogel, 1869.
- Thompson CJS: *Poisons and Poisoners: With Historical Accounts of Some Famous Mysteries in Ancient and Modern Times*. London: Shaylor, 1931.
- U.S. FDA: *Toxicologic Principles for the Safety Assessment of Direct Food Additives and Color Additives Used in Food*. Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration, Bureau of Foods, 1982.
- Voegtlin C, Dyer HA, Leonard CS: On the mechanism of the action of arsenic upon protoplasm. *Public Health Rep* 38:1882-1912, 1923.
- Williams RT: *Detoxication Mechanisms*, 2d ed. New York: Wiley, 1959.
- Zapp JA Jr, Doull J: Industrial toxicology: Retrospect and prospect, in Clayton GD, Clayton FE (eds): *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed. New York: Wiley Interscience, 1993, pp 1-23.

补充读物

- Adams F (trans.): *The Genuine Works of Hippocrates*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1939.
- Beeson BB: Orfila—pioneer toxicologist. *Ann Med Hist* 2:68-70, 1930.
- Bernard C: Analyse physiologique des proprietes des systemes musculaire et nerveux au moyen du curare. *CR Acad Sci (Paris)* 43:325-329, 1856.
- Bryan CP: *The Papyrus Ebers*. London: Geoffrey Bales, 1930.
- Clendening L: *Source Book of Medical History*. New York: Dover, 1942.
- Gaddum JH: *Pharmacology*, 5th ed. New York: Oxford University Press, 1959.
- Garrison FH: *An Introduction to the History of Medicine*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1929.
- Hamilton A: *Exploring the Dangerous Trades*. Boston: Little, Brown, 1943. (Reprinted by Northeastern University Press, Boston, 1985.)
- Hays HW: *Society of Toxicology History, 1961-1986*. Washington, DC: Society of Toxicology, 1986.
- Holmstedt B, Liljestrand G: *Readings in Pharmacology*. New York: Raven Press, 1981.