

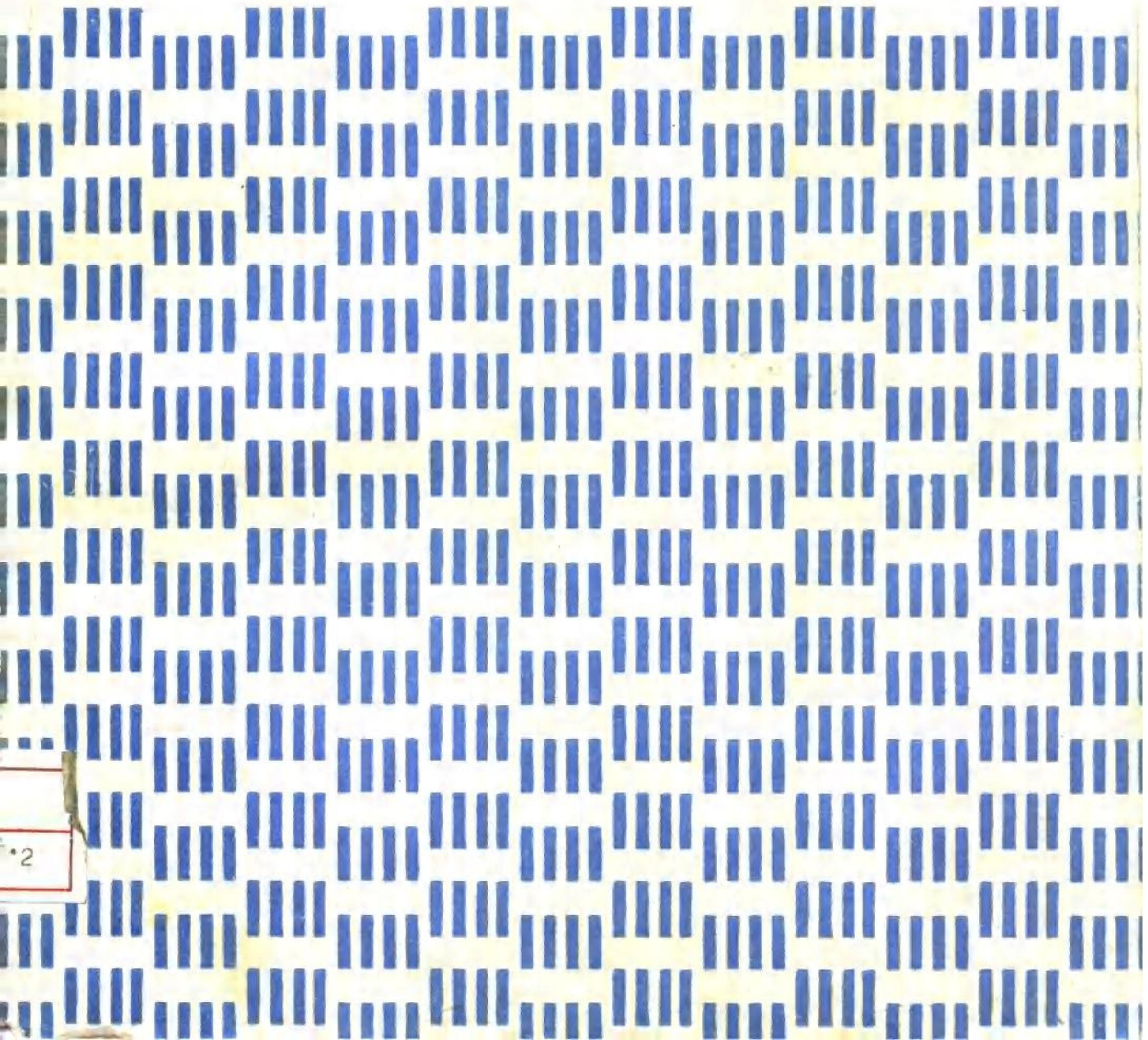
高等医药院校教材
供预防医学类专业用

卫生毒理学基础

第二版

刘毓谷 主编

人民卫生出版社



•2

R99
LYG.2

YKPP/25

高等医药院校教材

供预防医学类专业用

卫生毒理学基础

(第二版)

刘毓谷 主编

刘毓谷(同济医科大学)

李寿祺(华西医科大学)

张 铄(北京医科大学)

鄢惠琼(同济医科大学)

编写

人民卫生出版社

(京)新登字081号

图书在版编目(CIP)数据

卫生毒理学基础/刘毓谷主编.-2版.-北京:人民卫生出版社,1994

ISBN 7-117-00034-1

I. 卫…

II. 刘…

III. 卫生学-毒理学-医药院校-教材

IV. R114-43

卫生毒理学基础

卫生毒理学基础

(第二版)

刘毓谷 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市房山区印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 16开本 16印张 366千字

1987年5月第1版 1994年4月第2版第8次印刷

印数: 32,501—38,100

ISBN 7-117-00034-1/R·35 定价: 7.45元

说 明

这套教材是卫生部组织编写的规划教材。初版始于1978年，1983年进行第二轮修订，这次从1990年开始为第三轮修订。本轮教材的版次多数为第三版，少数为二版和一版。目前已出版教材共10种，均经卫生部聘任的全国预防医学类专业教材评审委员会审定，教材名录如下：

- | | | | |
|----|-----------------|-----|----|
| 1 | 《卫生化学》(第三版) | 许春向 | 主编 |
| 2 | 《卫生微生物学》(第二版) | 郁庆福 | 主编 |
| 3 | 《卫生毒理学基础》(第二版) | 刘毓谷 | 主编 |
| 4 | 《卫生统计学》(第三版) | 杨树勤 | 主编 |
| 5 | 《流行病学》(第三版) | 连志浩 | 主编 |
| 6 | 《环境卫生学》(第三版) | 姚志麒 | 主编 |
| 7 | 《劳动卫生学》(第三版) | 王蓀兰 | 主编 |
| 8 | 《营养与食品卫生学》(第三版) | 陈炳卿 | 主编 |
| 9 | 《儿童少年卫生学》(第三版) | 叶广俊 | 主编 |
| 10 | 《食品理化检验学》 | 鲁长豪 | 主编 |

以上教材均由人民卫生出版社出版，新华书店科技发行所发行。

全国预防医学类专业教材评审委员会

主任委员：刘世杰

副主任委员：姚志麒

委员（以姓氏笔画为序）：刘志诚 刘毓谷

赵融 钱宇平 鲁长豪

秘书：马伏生

编写说明

本教材是高等医学院校预防医学类专业使用的《卫生毒理学基础》教科书，由卫生部全国高等医学院校预防医学类专业教材评审委员会组织并主持编写。此次二版修订工作是遵照卫生部关于高等医学院校教材编写工作的指示精神进行的。

在编写过程中，认真吸取了各院校对第一版教材实际使用后提出的意见；同时参考了近几年来国内外出版的有关卫生毒理学以及毒理学教材和参考书，并对近年来毒理学的进展和我国预防医学实际工作对毒理学知识的需求，作了全面的考虑。

第二版教材共分十一章，与第一版相比，增加有关免疫毒理和行为毒理两章；在生殖发育毒理方面，在原有基础上作了适当增补。此外，还增加了外来化合物危险度评定的内容。希望通过这本教材，初步掌握毒理学以及卫生毒理学的基本概念和方法，为预防医学的其它专业课程中有关毒理学内容的学习和运用打下基础。

这本教材内容的确定，还考虑到了卫生毒理学基础课程的实际教学时数。目前大多数院校是60学时左右，包括课堂讲授和课间实习。本教材的字数也与全国医学院校预防医学类专业教材评审委员会提出的原则相符合。有关课间实习的内容，只是作为参考，可结合教学时数和具体条件与情况适当调整。

本教材的编写工作，得到同济医科大学、北京医科大学和华西医科大学的大力支持。北京医科大学张铤教授除完成所有分工编写的章节外，对编写的全面工作，从始至终付出了辛勤的劳动；除四位编写成员外，本教材的实习部分，另外分别邀请上述院校8位同志负责编写；同济医科大学李龙讲师对全部编写工作，给了很多协助，对此谨表谢意。应该特别提出，还聘请北京医科大学卫生毒理学教研室薛彬教授参加《外来化合物免疫毒性及其试验方法》一章的编写，并起到主导作用，谨致衷心感谢。

这本教材虽然经过了这次修订，但是限于我们的业务水平和编写经验，肯定会存在不少的缺点和错误，希望各院校在使用过程中，随时提出宝贵意见，使其更加完善。

刘毓谷

1993. 2. 28

目 录

| | |
|-----------------------------------|----|
| 第一章 绪论 | 1 |
| 第一节 概述 | 1 |
| 一、概念、任务和目的 | 1 |
| 二、研究方法 | 1 |
| 三、环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学 | 2 |
| 四、毒理学的过去、现在和未来 | 3 |
| 第二节 毒理学主要基本概念 | 5 |
| 一、毒性、危险度 | 5 |
| 二、剂量 | 5 |
| 三、效应和反应 | 8 |
| 四、剂量效应关系和剂量反应关系 | 8 |
| 五、损害作用与非损害作用 | 9 |
| 第二章 外来化合物的生物转运和生物转化 | 12 |
| 第一节 生物转运 | 12 |
| 一、生物膜的构造 | 12 |
| 二、生物转运机理 | 13 |
| 三、吸收 | 15 |
| 四、分布 | 17 |
| 五、排泄 | 19 |
| 第二节 生物转化 | 21 |
| 一、生物转化的反应类型 | 22 |
| 二、影响生物转化因素 | 29 |
| 第三节 毒物动力学 | 31 |
| 一、基本概念 | 31 |
| 二、一室模型 | 33 |
| 三、二室模型 | 34 |
| 四、非线性动力学 | 39 |
| 第四节 代谢试验 | 39 |
| 一、概念 | 39 |
| 二、试验内容和方法 | 39 |
| 第三章 外来化合物毒性作用影响因素及机理 | 41 |
| 第一节 外来化合物毒性作用的影响因素 | 41 |
| 一、外来化合物的结构、理化性质和毒性效应 | 41 |
| 二、实验动物物种和个体因素 | 43 |
| 三、气象因素 | 45 |
| 四、接触途径和媒介 | 46 |
| 第二节 外来化合物的联合作用 | 47 |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 一、联合作用的类型 | 47 |
| 二、联合作用的类型评定 | 48 |
| 第三节 中毒机理 | 49 |
| 一、对细胞膜的损伤和细胞内钙稳态的失调 | 50 |
| 二、膜脂质过氧化 | 51 |
| 三、共价结合 | 51 |
| 第四章 急性毒性作用及其试验方法 | 53 |
| 第一节 急性毒性试验概述及染毒方法 | 53 |
| 一、概念和试验目的 | 53 |
| 二、实验动物和染毒方法 | 53 |
| 第二节 急性毒性试验程序与急性毒性评价 | 60 |
| 一、半数致死剂量和急性毒作用带 | 60 |
| 二、急性毒性试验程序 | 61 |
| 三、急性毒性评价 | 65 |
| 第三节 LD ₅₀ 计算方法 | 66 |
| 一、改进寇氏法 | 66 |
| 二、霍恩氏法 | 67 |
| 三、概率单位法 | 78 |
| 第五章 亚慢性和慢性毒性作用及其试验方法 | 81 |
| 第一节 亚慢性毒性作用及其试验方法 | 81 |
| 一、概念和试验目的 | 81 |
| 二、亚慢性试验期限 | 81 |
| 三、实验动物、饲养环境及染毒途径 | 81 |
| 四、剂量选择与剂量分组 | 82 |
| 五、观察指标 | 82 |
| 第二节 蓄积作用 | 84 |
| 一、蓄积系数法 | 85 |
| 二、生物半减期法 | 86 |
| 第三节 慢性毒性作用及其试验方法 | 87 |
| 一、概念和目的 | 87 |
| 二、慢性毒性试验期限 | 87 |
| 三、实验动物与饲养环境 | 88 |
| 四、接触途径 | 88 |
| 五、剂量的选择与分组 | 88 |
| 六、观察指标 | 89 |
| 第六章 外来化合物致突变作用及其评价 | 91 |
| 第一节 诱发突变的类型 | 91 |
| 一、基因突变 | 91 |
| 二、染色体畸变 | 92 |
| 第二节 化学诱变的分子机理 | 96 |
| 一、直接以DNA为靶的诱变 | 96 |

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 二、不以DNA为靶的间接诱变 | 98 |
| 第三节 DNA损伤的修复 | 100 |
| 一、复制前的修复过程 | 100 |
| 二、与复制有关的修复 | 102 |
| 三、SOS修复 | 103 |
| 第四节 突变的后果 | 103 |
| 一、体细胞突变的后果 | 104 |
| 二、生殖细胞突变的后果 | 104 |
| 第五节 化学致突变物的检测 | 105 |
| 一、遗传学终点和试验配套 | 105 |
| 二、重要的致突变试验 | 106 |
| 三、致突变试验中的一些问题 | 113 |
| 第六节 遗传危害评价 | 114 |
| 第七章 外来化合物致癌作用及其评价 | 116 |
| 第一节 化学致癌机理 | 116 |
| 一、体细胞突变学说 | 116 |
| 二、非突变学说 | 120 |
| 第二节 化学致癌物及其分类 | 120 |
| 一、定义 | 120 |
| 二、分类 | 120 |
| 第三节 致癌作用的影响因素 | 124 |
| 一、联合作用 | 124 |
| 二、营养因素 | 125 |
| 三、宿主因素 | 126 |
| 第四节 化学致癌物危险评价 | 127 |
| 一、构效关系分析 | 127 |
| 二、通过致突变试验进行致癌物筛检 | 127 |
| 三、恶性转化试验 | 129 |
| 四、哺乳动物长期致癌试验 | 130 |
| 五、哺乳动物短期致癌试验 | 133 |
| 六、促癌剂的检测 | 134 |
| 七、肿瘤流行病学调查 | 135 |
| 八、致癌物的最终确定 | 136 |
| 九、致癌危险的定量评价 | 136 |
| 第八章 外来化合物的生殖发育毒性及其评价 | 138 |
| 第一节 基本概念 | 138 |
| 第二节 生殖毒性及其评定 | 139 |
| 一、生殖毒性 | 139 |
| 二、生殖毒性作用的评定 | 139 |
| 第三节 发育毒性及其评定 | 145 |
| 一、基本概念 | 145 |

| | |
|------------------------------------|------------|
| 二、致畸作用的毒理学特点 | 147 |
| 三、致畸作用的机理问题 | 149 |
| 四、外来化合物发育毒性的评定 | 150 |
| 第九章 外来化合物的免疫毒性作用及其试验方法 | 161 |
| 第一节 外来化合物对免疫功能的影响 | 161 |
| 一、影响免疫功能的外来化合物 | 161 |
| 二、外来化合物对免疫系统作用的特点 | 162 |
| 三、外来化合物对免疫功能影响的表现 | 162 |
| 四、具有免疫毒性的外来化合物 | 165 |
| 第二节 免疫毒理试验中常用的方法 | 166 |
| 一、国外推荐的免疫毒性检测方案 | 168 |
| 二、免疫毒理检测方法 | 168 |
| 第三节 免疫毒理学实验设计 | 171 |
| 一、在免疫毒理学研究中应考虑的问题 | 171 |
| 二、检测免疫功能的实验模型 | 171 |
| 三、实验中的质量控制 | 172 |
| 第十章 行为毒理及其试验方法 | 174 |
| 第一节 概述 | 174 |
| 一、概念和目的 | 174 |
| 二、内容 | 174 |
| 第二节 试验方法 | 175 |
| 一、实验动物行为毒理试验 | 175 |
| 二、实验动物行为毒理学及试验方法 | 177 |
| 第三节 人体测试方法 | 178 |
| 一、情绪状态检测试验 | 179 |
| 二、反射时间测试试验 | 179 |
| 三、数字广度测试试验 | 179 |
| 四、手提转速度测试试验 | 179 |
| 五、数字译码测试试验 | 179 |
| 六、视觉保留记忆检测试验 | 179 |
| 七、目标瞄准追击检测试验 | 180 |
| 第十一章 外来化合物的危险度评定及毒理学安全性评价程序 | 181 |
| 第一节 外来化合物危险度评定 | 181 |
| 一、基本概念 | 181 |
| 二、危险度的评定 | 182 |
| 三、危险度评定在管理毒理学中的应用 | 183 |
| 第二节 外来化合物毒理学安全性评价程序 | 184 |
| 一、基本概念 | 184 |
| 二、进行外来化合物安全性评价的意义 | 184 |
| 三、安全性毒理学评价程序的原则 | 185 |
| 四、安全性毒理学评价程序的基本内容 | 185 |

| | |
|----------------------------|------------|
| 五、农药安全性毒理学评价程序····· | 186 |
| 六、食品安全性毒理学评价程序(试行)····· | 193 |
| 实习一 生物材料的采集和制备····· | 197 |
| 实习二 经口急性毒性试验····· | 199 |
| 实习三 经呼吸道急性毒性试验····· | 204 |
| 实习四 经皮急性毒性试验····· | 205 |
| 实习五 肝微粒体制备及有关酶活性的测定····· | 208 |
| 实习六 大鼠致畸试验的胚胎胎仔检查方法····· | 212 |
| 实习七 小鼠精子畸形试验····· | 215 |
| 实习八 小鼠骨髓细胞微核试验····· | 218 |
| 实习九 动物体内骨髓细胞染色体畸变分析····· | 220 |
| 实习十 姐妹染色单体交换试验····· | 222 |
| 实习十一 沙门氏菌回变试验(Ames试验)····· | 225 |
| 实习十二 枯草杆菌DNA修复试验····· | 229 |
| 实习十三 显性致死突变试验····· | 232 |
| 实习十四 迟发神经毒性试验····· | 234 |
| 实习十五 抗体生成细胞检测法····· | 237 |
| 实习十六 用颜色反应法测淋巴细胞增殖····· | 240 |
| 推荐的阅读书籍····· | 243 |

第一章 绪 论

第一节 概 述

一、概念、任务和目的

(一) 概念

卫生毒理学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来化合物对机体的生物学作用,特别是损害作用,亦即毒性作用及其机理的科学。卫生毒理学属于预防医学的范畴,也是毒理学的一个分支学科。毒理学是从医学角度研究化学物质对生物机体的损害作用及其机理的科学。但近年来,随着客观的需要,对于核素、微波等物理因素以及生物因素等对机体损害作用及其机理也开始进行研究。毒理学的研究范围已扩大到各种有害因素,不只限于化学物质;但经典的毒理学的主要研究内容仍然是化学物质对机体的生物学作用及其机理。

外来化合物(xenobiotics)是在人类生活的外界环境中存在、可能与机体接触并进入机体的一些化学物质;它们并非人体的组成成分,也非人体所需的营养物质,而且也不是维持正常生理功能和生命所必需的物质,但它们可由外界环境通过一定环节和途径与机体接触并进入机体,并在体内呈现一定的生物学作用。确切的概念,外来化合物应称为“外来生物活性物质”,也有人称为外源化合物。与外来化合物相对的概念是内源活性化合物,是机体代谢过程中所形成的产物或中间产物。常见外来化合物有农用化学品(农药、化学肥料等)、工业化学品(各种化工原料、化工产品和各种工业中所使用与生产的化学品)、药物、食品添加剂(糖精、食用色素、化学防腐剂等)、日用化学品(化妆品、合成洗涤剂)、各种环境污染物以及霉菌毒素和化学致癌物等。当然,有些农业化学品、工业化学品以及其它外来化合物都可成为化学致癌物或环境污染物。

(二) 任务和目的

卫生毒理学基础是适应预防专业学生掌握毒理学或卫生毒理学知识需要而设置的一门课程。作为学科的任务是阐明外来化合物对机体损害作用的一般规律及机理和评定此种损害作用的方法。

通过卫生毒理学基础的学习,一方面可为进一步学习劳动卫生学、环境卫生学和营养与食品卫生学中有关毒理学内容打下基础;另一方面可为将来在卫生防疫实际工作中,毒理学基本理论和实验方法的运用提供基础知识和技能,并可在此基础上进一步探索各种外来化合物对机体健康损害的早期检测方法和采取预防措施以及为制订有关卫生标准和管理方案提供科学依据。

二、研究方法

动物实验方法是卫生毒理学的主要实验方法;此外,还可参照流行病学的调查方法,

适当进行人群调查。

动物实验可采用整体动物、游离的动物脏器、组织、细胞进行。根据所采用的方法不同，可分为体内实验法 (in vivo tests) 和体外实验法 (in vitro tests)。

(一) 体内实验法

多在整体动物进行，也有人称为整体动物试验。使实验动物在一定时间内，按人体实际接触的方式接触一定剂量受试外来化合物，然后观察在动物可能出现的形态或功能变化。实验多采用哺乳动物，例如大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、仓鼠 (hamster, 也称地鼠)、狗和猴等。在特殊需要情况下，也采用鱼类或其它水生生物、鸟类、昆虫等。通常检测外来化合物的一般毒性，多在整体动物进行，例如急性毒性试验，亚慢性毒性试验和慢性毒性试验等。

(二) 体外实验法

多利用游离器官、新分离的细胞和在实验室中经多次传代培养的细胞进行。

1. 游离动物器官的试验 多利用器官灌流技术进行。器官灌流是将一定的液体通过血管流经某一脏器，借此可使离体脏器在一定时间内保持生活状态，与受试化合物接触，并观察在脏器出现的形态和功能变化，同时还可观察受试化合物在脏器中的代谢情况。肝脏、肾脏、肺、脑等很多脏器都可进行灌流。

2. 游离细胞 游离细胞可由有关脏器分离制备，制备后立即进行试验。新分离的细胞称为原代细胞 (或称早代细胞, primary cell); 经过多次传代培养的细胞为细胞株 (也称细胞系, cell line)。在某些方面，细胞株不如原代细胞，因为细胞在多次传代培养中往往失去机体内细胞原有的某些特性。

3. 细胞器 (organelle) 近年来由于离心技术的发展，已能将细胞进一步分离成为不同的细胞器或组分，例如线粒体、内质网等，已广泛应用于毒理学实验中。

游离细胞以及细胞器多用于外来化合物对机体各种损害作用的初步筛检、作用机理和代谢转化过程的深入观察研究，有许多优点。利用整体动物、器官、细胞和细胞器的毒理学研究，分别属于整体动物水平、器官水平、细胞水平 (cellular level) 和亚细胞水平 (sub-cellular level)。一般说来任何一种方法，都各有一定的特点，也有一定的局限性；体内实验与体外实验也是如此。在实际工作中，应根据实验研究的目的要求，采用最适当的方法，并且互相验证。

(三) 人群调查

为了将动物试验的结果，在人体进行验证，有时需要进行人群调查。即采用流行病学的调查方法，并根据动物试验的结果和化合物本身的性质，选用适当的观察指标。人群调查的特点是可以取得在人体直接观察的资料，但易受许多其它混杂因素的影响和干扰；结果的评定必须去伪存真，由表及里，并与动物实验结果综合考虑分析，才能得出较为符合实际的结论。

三、环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学

卫生毒理学是预防医学的一个分支学科，在预防医学的发展过程中，随着客观的需要，还出现了许多分支学科。与卫生毒理学关系最为密切的学科有环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学。这三种学科与卫生毒理学同属于预防医学的范畴，也都是毒理学的

分支学科。在当前预防医学专业课程中，虽然未分设三门学科，但在环境卫生学、营养与食品卫生学和劳动卫生学内容中，都包括有关外来化合物的毒理学内容。卫生毒理学、环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学的基本概念和研究方法基本相同，但研究的内容和对象并不一样。可以认为环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学是卫生毒理学的分支，同时卫生毒理学也是根据实际工作的需要对环境毒理学、食品毒理学和工业毒理学的综合。

环境毒理学主要研究环境污染物对机体的损害作用及其机理。食品毒理学主要研究可能随同食品进入人体的一些外来化合物对人体的损害作用及其机理。工业毒理学主要研究在生产环境中，可能与人体接触的外来化合物对人体的损害作用及其机理。虽然这三门学科都是以毒理学的概念和方法为基础，但是由于研究对象不同，以致在方法以及概念上，也还有一定的差别。

环境污染物的特点是与机体接触的途径可经消化道、呼吸道和皮肤；与机体接触的时间一般较长，可反复多次接触，甚至持续终生；但接触剂量相对较低，接触人群易感性差异极大，可包括老、幼、病、弱各种人群；而且往往有多种环境污染物同时存在。所以环境毒理学的概念和方法应该充分考虑多种接触途径、终生接触、接触剂量较低和接触人群易感性差异较大的特点。

随同食品可能摄入机体的外来化合物基本情况与环境污染物相似，但主要是经胃肠道与人体接触；不经呼吸道和皮肤。接触剂量也较低，接触时间也较长，接触人群也较广泛，但在程度上相对不如环境污染物突出。

工业毒物的特点是在生产环境中与人体接触，接触途径以呼吸道和皮肤为主；由于在生产环境中接触，所以接触剂量相对较高，但时间相对较短；由于直接参加生产的人员仅在工作时间内接触，而且工厂产品和人员的岗位与工种也可发生改变，所以接触时间相对较短，更少终生接触。直接参加生产人员主要为健康的成年人，较少涉及老、幼、病、弱等易感人群。工业毒理学的概念和方法应充分考虑接触剂量相对较高、但时间相对较短的特点。

四、毒理学的过去、现在和未来

在中国古代医药文献中、在古埃及、古希腊和古罗马等古文化中都有关于有毒植物和矿物的描述。其中远者，我国可追溯至 5000 年以前，即“神农尝百草”的时期，当时主要是具有了关于有毒物质以及中毒的知识。进一步的发展，是到 15 世纪，瑞士医生及炼丹家 (alchemist) Paracelsus 对铅、砷等金属的中毒进行了观察。更重要地，他提出关于化学物毒性“主要决定于剂量”的见解，是现代毒理学中一个极为重要的概念。对现代毒理学的形成做出重要贡献者应该是西班牙人 Orfila (1798~1853)，他从化学与生物学两个角度对有毒物质进行了进一步的探讨，并将二者加以联系。此后 100 年左右时间，随着整个医学与自然科学的发展和工农业生产的需要，毒理学又有了更多的进展。在概念和方法上已发展成为比较系统而全面的现代毒理学，但直到距今 30 年以前，毒理学的内容还以描述为主；而近 30 年来，毒理学才有了飞速而深入的发展，最重要的是已由描述而进入机理的探讨。

当代毒理学的主要特点是：① 生命科学新概念和新方法的渗透。随着生物化学、生

物物理学、分子生物学和遗传学的进展，毒理学中有关机理的探讨已进入分子水平，并逐渐向生命本质的问题靠拢，例如有关酶、核酸和蛋白质的概念和方法在毒理学中已普遍涉及。电子自旋共振技术已用于自由基的直接测定，核磁共振技术用于外来化合物在动物体内代谢过程的直接观察，生物大分子构象变化的研究，使毒性作用机理的探讨不断进入更高的水平。由于生物化学概念与方法在毒理学中广泛应用，所以在毒理学中已出现“生化毒理学”的概念。② 分子生物学的方法，例如基因技术、单克隆抗体技术已成为毒理学的重要工具。③ 器官灌流、细胞培养和细胞器分离制备等体外试验方法已普遍采用，并部分取代传统整体动物试验，使毒理学中机理的探讨，可由整体水平、器官水平、细胞水平和亚细胞水平，层次分明地深入进行。④ 生物标志物 (biomaker) 技术的应用在毒理学已经开始。生物标志物系指机体接触某种外来化合物后，出现的生物化学或分子生物学效应，在实验室中，可利用机体与外来化合物接触的细胞、组织和体液对此种效应进行测定，借此可以代替传统慢性毒性动物试验，确定外来化合物在机体内的最大无作用剂量或最小有作用剂量。⑤ 由于学科的发展和实际工作的需要，毒理学已形成许多分支科学。根据所研究的外来化合物不同，可分为药物毒理学、农药毒理学、金属毒理学、食品毒理学以及放射毒理学等。按所观察的组织器官不同，有肝脏毒理学、肾脏毒理学、皮肤毒理学、内分泌系统毒理学、神经系统毒理学、呼吸系统毒理学以及血液毒理学等。还可根据所观察的功能不同，而有免疫毒理学、行为毒理学、遗传毒理学、生殖毒理学等；与器官和功能有关的毒理学分支往往统称为系统毒理学。按任务性质又可分为环境毒理学、工业毒理学、生态毒理学、临床毒理学、分析毒理学和法医毒理学。⑥ 管理毒理学 (regulatory toxicology) 的形成，并成为当代毒理学的一个新分支。研究毒理学的最终目的是防止有毒外来化合物对机体的损害作用，保护人类健康。所以除外来化合物对机体损害作用机理的研究是毒理学主要任务和内容外，还应该包括各种防止外来化合物对机体损害作用的法规和管理措施。管理毒理学就是为了满足这一需要而形成。管理毒理学是以外来化合物对机体损害作用的预测和估计为基础，结合考虑社会经济条件和生产的客观需要，权衡利害，制订相应的卫生标准和管理法规，防止外来化合物对机体损害作用的科学。

毒理学还将在当代发展的基础上，随着整个生命科学的进展，沿着不同的方向，向生命本质问题的纵深推进。例如：① 生物膜与外来化合物的相互作用是当前毒理学研究的前沿阵地；在此基础上，有关受体、离子通道的概念和方法，必将在毒理学有更广泛的应用。② 在分子水平的基础上，毒理学将逐渐进入量子水平，如化学致癌物与生物大分子的相互作用，外来化合物构象与其生物学作用的关系，都需要从量子水平加以探索。③ 当前外来化合物对细胞损伤作用机理的研究，将更进一步深入到外来化合物与衰老过程的关系。此种涉及生命本质问题的研究，可能成为毒理学的一个前沿，并逐渐接近最终目的。④ 在应用毒理学方面，由于人类对环境保护问题的关怀，生态毒理学将在现有的基础上，以较高的速度，不断深入和充实。在毒理学应用范畴中，还有管理毒理学，也将继续不断地系统全面向前推进。与管理毒理学有关的危险度评估和将动物试验结果推论于人的方法学问题，也将日趋完善。

毒理学的发展也和其它许多学科一样，不断地由宏观到微观、显微到缩宏、整体到细部、分析到综合、理论到应用；同时又沿着相反方向，不断进行反复；即由微观回到

宏观的反复、缩宏回到显微的反复、细部又回到整体、综合又回到分析、应用又回到理论的反复。但此种反复并非简单的重复和复原，而是在不断的反复过程中，进入更深更高的水平。毒理学的概念和方法必将通过生命科学以及其它有关的基础科学的渗透，永远不断地在深入、充实和更新。

第二节 毒理学主要基本概念

一、毒性、危险度

(一) 毒性(toxicity)

毒性是一种物质对机体造成损害的能力。毒性较高的物质，只要相对较小的数量，即可对机体造成一定的损害；而毒性较低的物质，需要较多的数量，才呈现毒性。物质毒性的高低，仅具有相对意义。在一定意义上，只要到达一定的数量，任何物质对机体都具有毒性；在一般情况下，如果低于一定数量，任何物质都不具有毒性；关键是此种物质与机体接触的量。除物质与机体接触的数量外，还有与机体接触的途径（经胃肠道、经呼吸道、经皮肤或经其它途径）、接触的方式（一次接触或多次接触以及每次接触时间的长短与间隔）和物质本身的化学性质及物理性质都可影响物质的毒性，但与机体接触的数量是决定因素。

(二) 危险度 (risk)

危险度在文献中也称为危险性，系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。一般根据化合物对机体造成损害的能力和与机体可能接触的程度，以定量的概念进行估计并用预期频率表示。

对外来化合物的危险度进行估计 (risk assessment) 是毒理学的主要任务之一。危险度估计或称危险度评定可以从下列四个方面进行：① 从定性角度阐明外来化合物对机体可能存在的损害作用；② 以定量的概念确定机体接触外来化合物的数量与其对机体损害作用的相关关系。以上两项资料可通过动物试验和人群调查取得；③ 从定性和定量概念，对外来化合物可能与人类接触的实际情况作出估计，包括可能接触的人群范围、可能受损害的人数和程度；④ 对外来化合物在实际接触的情况下可能对人群健康损害的程度作出估计，并用定量的概念将其表示。

文献中有时还出现危害性 (harzard) 一词，其基本概念与危险度相似，但缺乏定量的统计学概念；仅较为模糊地表示化合物对机体造成损害的可能性，未考虑机体可能接触的剂量和损害严重的程度。

二、剂 量

剂量 (dose) 是决定外来化合物对机体损害作用的重要因素。其概念较为广泛，可指给予机体的数量，或与机体接触的外来化合物的数量、外来化合物吸收进入机体的数量、外来化合物在关键组织器官或体液中的浓度或含量。

由于外来化合物被吸收入机体的数量或在关键组织器官或体液中的浓度的测定不易准确进行，所以一般剂量的概念，即为给予机体的外来化合物数量或与机体接触的数量。表示剂量的单位是与每单位体重接触的外来化合物数量，例如mg/kg体重。

不同剂量的外来化合物对机体可以造成不同性质或不同程度的损害作用，换言之，造成不同性质或程度损害作用的剂量并不一样；因此，提及剂量，还必须与损害作用的性质或程度相联系。剂量可能具有下列各种概念：

(一) 致死量

致死量即可以造成机体死亡的剂量。但在--群体中，死亡个体数目的多少有很大程度的差别，所需的剂量也不一致，因此致死量又具有下列不同概念：

1. 绝对致死量 (LD_{100}) 系指能造成一群机体全部死亡的最低剂量。“一群”的概念较为广泛，可能包括 10 个，也可能包括 50~100 个，或更多个体。

由于在一个群体中，不同个体之间对外来化合物的耐受性存在差异，可能有个别或少数个体耐受性过高或过低，并因此造成 100% 死亡的剂量过多的增加或减少。所以表示一种化合物的毒性高低或对不同外来化合物的毒性进行比较，一般不用绝对致死量 (LD_{100}) 而采用半数致死量 (LD_{50})。 LD_{50} 较少受个体耐受程度差异的影响，较为准确。

2. 半数致死量 (half lethal dose, LD_{50}) 系指能引起一群个体 50% 死亡所需剂量，也称致死中量 (median lethal dose)。“一群”系指可能为 10、50、100 或更多的个体。表示 LD_{50} 的单位为 mg/kg 体重，例如六六六的 LD_{50} 为 88mg/kg 体重。 LD_{50} 数值越小，表示外来化合物的毒性越强；反之 LD_{50} 数值越大，则毒性越低。

由于不同动物物种品系、外来化合物与机体接触的途径和方式都可影响外来化合物的 LD_{50} ，所以表示 LD_{50} 时，必须注明试验动物的种类和接触途径，例如：对硫磷 LD_{50} 为 13mg/kg 体重，大鼠、经口。此外，还应注明 95% 可信限，一般以 $LD_{50} \pm 1.96$ 标准差，表示其误差范围；例如某种化学物质 LD_{50} 为 1300mg/kg 体重，其 95% 可信限为 1200~1492mg/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})，即能引起一群个体死亡 50% 所需的浓度；一般以 mg/L 表示水中外来化合物浓度，或以 mg/m^3 表示空气中外来化合物浓度。与 LD_{50} 概念相似的还有 IC_{50} ，即半数抑制浓度，在毒理学中常用来表示一种外来化合物能将某种酶活力抑制 50% 所需的浓度。

在环境毒理学中，常用半数耐受限量 (median tolerance limit, TL_m) 来表示一种环境污染物对某种水生生物的急性毒性，即一群水生生物 (例如鱼类) 中 50% 个体在一定时间内可以耐受的某种环境污染物在水中的浓度，浓度单位为 mg/L。一般用 $TL_{m,48}$ 为若干 mg/L 表示，48 为在 48 小时内，即在这一浓度下，经 48 小时 50% 的鱼可以耐受，亦即 50% 死亡。所以 TL_m 的概念与 LC_{50} 相同。表示 TL_m 时，也有采用 96 小时者，则为 $TL_{m,96}$ 。由于各种水生生物或鱼类对不同外来化合物的耐受程度不同，所以还应说明水生生物或鱼的种类，如鲤鱼、鲢鱼等。例如某种外来化合物的 $TL_{m,48}$ (鲤鱼) 为 45mg/L，即表示 50% 鲤鱼可以耐受 48 小时的某种环境污染物在水中的浓度为 45mg/L。

经呼吸道接触外来化合物的剂量问题有一定特殊性。给予机体的剂量不能代表实际进入机体的数量。真正进入机体内环境的剂量，受很多复杂因素的影响，例如吸入物质的浓度、理化性质、物质本身的分散度、接触时间长短和接触时机体的呼吸的频缓以及通气量等。这些因素可使经呼吸道真正进入机体内环境外来化合物的剂量不易精确掌握。

所以主要考虑呼吸的环境中外来化合物浓度 (C) 和机体在此种环境中呼吸持续时间 (t), 并用浓度与时间的乘积 (Ct) 来表示。在一般情况下, 机体对同一外来化合物的固定浓度与时间的乘积 (Ct) 反应是相同的。在实际工作中, 可将时间固定不变, 成为一常数, 而改变外来化合物的浓度, 因此可只用半数致死浓度 (LC₅₀) 来表示经呼吸道与机体接触外来化合物的毒性作用, 即能使一群动物在接触外来化合物一定时间 (一般固定为 2~4 小时) 后, 并在一定时期内 (一般为 14 天) 死亡 50% 所需的浓度。

(二) 最大无作用剂量

最大无作用剂量 (maximal no-effect level) 即在一定时间内, 一种外来化合物按一定方式或途径与机体接触, 根据目前认识水平, 用最灵敏的试验方法和观察指标, 未能观察到任何对机体的损害作用的最高剂量, 文献中也称为未观察到作用的剂量, 或未观察到作用水平, 或未观察到效应水平 (no observed effect level, NOEL), 即未能观察到损害作用或机体异常反应的最高剂量。

最大无作用剂量的确定系根据亚慢性毒性试验或慢性毒性试验的结果, 是评定外来化合物对机体损害作用的主要依据。以此为基础可制订一种外来化合物的每日容许摄入量 (acceptable daily intake, ADI) 和最高容许浓度 (maximal allowable concentration, MAC)。ADI 系指人类终生每日摄入该外来化合物不致引起任何损害作用的剂量。MAC 系指某一外来化合物可以在环境中存在而不致对人体造成任何损害作用的浓度。此种概念对生活环境和生产环境都适用, 但在两种环境中, 人类生活与生产活动的情况不同, 因而具体接触情况存在较大差异, 同一外来化合物在生产环境与生活环境中的 MAC 也不相同。

(三) 最小有作用剂量

最小有作用剂量 (minimal effect level) 即在一定时间内, 一种外来化合物按一定方式或途径与机体接触, 能使某项观察指标开始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, 也可称为中毒阈剂量 (toxic threshold level), 或中毒阈值 (toxic threshold value)。最小有作用浓度则表示环境中某种化合物能引起机体开始出现某种损害作用所必需的最低浓度。略高于最大无作用剂量或最大无作用浓度的剂量或浓度, 即为最小有作用剂量或最小有作用浓度。在理论上, 最大无作用剂量和最小有作用剂量应该相差极微, 因为任何微小、甚至无限小的剂量增加, 对机体损害作用, 在理论上也应该有相应的增强。但由于对损害作用的观察指标受此种指标观测方法灵敏度的限制, 不能检出任何细微的变化。只有两种剂量的差别达到一定的程度, 才能明显地观察到损害作用程度的不同。所以最大无作用剂量与最小有作用剂量之间仍然有一定的差距。

如果涉及外来化合物在环境中的浓度, 则称为最大无作用浓度或最小有作用浓度。

最大无作用剂量和最小有作用剂量所造成的损害作用, 都有一定的相对性。严格的观念, 不是“无作用”剂量或“有作用”剂量, 而是“未观察到作用”或“观察到作用”剂量。所以应该确切称为“未观察到作用的最大剂量(或浓度)”或“观察到作用的最小剂量(或浓度)”。

当外来化合物与机体接触的时间、方式或途径和观察指标发生改变时, 最大无作用剂量或最小有作用剂量也将随之改变。所以表示一种外来化合物的最大无作用剂量和最小有作用剂量时, 必须说明试验动物的物种品系、接触方式或途径、接触持续时间和观