

环境医学专业教材

环 境 毒 理 学

环境毒理研究室 编
环境毒理学教学组

武 汉 医 学 院

1982.11.

编 写 说 明

本书系供本院卫生系环境医学专业使用。全书主要内容有环境毒理学的基本概念，环境污染物对机体毒作用的基本规律、环境污染物在机体内代谢作用的机理等。此外，并附有实习指导，供同学课堂实习之用。

这是一本初次编写的试用教材，由于我们的业务水平和教学实践以及编写经验不足，肯定有许多错误和缺点，将在今后讲授过程中不断总结经验。也希望接触或使用过这本教材的单位和同志提出批评指正，以便将来进一步修订。

1982年11月

目 录

第一章 绪 论	1
第一节 环境毒理学的任务、内容和研究方法.....	1
一、环境毒理学的任务.....	1
二、环境毒理学的主要内容.....	1
第二节 有关外来化合物毒性作用的基本概念.....	1
一、毒性.....	1
二、剂量.....	2
三、损害作用与无损害作用.....	3
第二章 外来化合物在体内的生物转运和生物转化	4
第一节 生物转化.....	4
一、生物膜的基本构造.....	4
二、生物转运过程的机理.....	5
第二节 吸收.....	8
一、经皮吸收.....	8
二、经肺吸收.....	9
三、经肠道吸收.....	9
第三节 分布.....	10
一、基本概念.....	10
二、影响分布的主要因素.....	10
第四节 排泄.....	12
一、肾脏排泄.....	13
二、随同胆汁排泄.....	13
三、其它排泄途径.....	14
第五节 生物转化.....	15
一、生物转化的反应类型.....	15
二、影响生物转化的因素.....	23
第三章 外来化合物毒性作用的几个基本问题	26
第一节 剂量与效应和剂量与反应.....	26
一、效应和反应.....	26
二、剂量效应关系和剂量反应关系.....	26
三、无作用量和阈值.....	27
第二节 外来化合物的联合作用.....	27

一、联合作用的类型	27
二、机理	28
三、试验方法	28
四、联合作用在实际工作中的意义	29
第三节 外来化合物的化学结构与毒性	31
一、结构和取代基团对毒性的影响	32
二、构型与毒性	32
三、有机磷化合物的结构与毒性	32
第四节 影响毒性作用的其它主要因素	33
一、种属、品系和个体差异	33
二、遗传因素	35
三、年龄和性别	35
四、营养状况	35
五、饮酒与吸烟	37
第四章 化学致突变作用, 致癌作用和致畸作用	38
第一节 化学致突变作用	38
一、基本概念	38
二、突变的类型及其机理	39
第二节 化学致癌作用	42
一、概念	42
二、癌细胞的转移	42
三、癌变的学说	43
四、癌的形成过程及其机理	44
五、化学致癌物	45
第五章 外来化学物质毒性的评定方法	47
第一节 急性动物毒性试验	47
一、概念	47
二、试验设计	48
第二节 亚急性和慢性毒性试验	50
一、基本概念	50
二、试验设计	51
三、亚急性和慢性毒性试验结果的评价	56
第三节 蓄积性试验	57
一、基本概念	57
二、试验方法	57
第四节 致畸试验	58
一、基本概念	58

二、致畸的生物学特点和致畸作用机理	59
三、致畸试验的方法	59
四、致畸作用的评价	65
第五节 致突变试验	66
一、基本原理	66
二、斑痕试验	66
三、基因重组试验	67
四、宿主间介法	67
五、微粒体间介法	68
六、染色体畸变分析	69
七、外周血细胞体外培养染色体分析	69
八、骨髓细胞微核检查法	70
九、显性致死突变试验	70
十、姊妹染色单体交换试验	70
第六节 致癌试验	71
一、长期致癌试验	71
二、致癌试验的短期快速筛检法	73
第七节 繁殖试验	74
第八节 代谢试验	76
第九节 迟发毒神经性试验	77
一、概念	77
二、方法	79
第六章 农用化学物质在体内代谢和毒性作用机理	81
第一节 有机氯农药	81
一、有机氯农药的毒性	81
二、有机氯农药在体内的代谢	82
第二节 有机磷农药	85
一、有机磷农药的毒性	85
二、有机磷农药在体内的代谢	86
第三节 氨基甲酸酯类农药	88
一、西维因的危险性	89
二、西维因的代谢	89
第七章 有害金属在体内的代谢和毒性作用机理	91
第一节 概念	91
一、金属与人体关系	91
二、环境中金属的来源及迁移转化	91
三、金属的理化特性与毒性	94

四、金属的代谢·····	95
五、金属在体内的相互作用·····	99
第二节 汞·····	99
一、汞的理化性质·····	99
二、汞污染的来源·····	100
三、汞的代谢·····	100
四、汞的毒理作用·····	103
五、环境中汞的允许标准·····	105
第三节 铅·····	106
一、铅的理化性质·····	106
二、环境铅污染的来源·····	106
三、铅在体内的代谢·····	106
四、铅的毒性作用·····	109
五、毒作用机理·····	110
六、铅在环境中的容许限量·····	112
第四节 铬·····	112
一、铬的理化特性·····	112
二、环境铬污染来源·····	113
三、铬的代谢·····	113
四、铬的毒性·····	115
第五节 镉·····	121
一、镉的理化性质·····	121
二、环境镉污染来源·····	122
三、镉在体内的代谢·····	122
四、镉的毒理作用·····	125
五、镉在环境中的允许限量·····	128
第六节 砷·····	130
一、砷的理化性状·····	130
二、环境中砷的污染来源·····	130
三、砷在体内的代谢·····	130
四、砷的毒性作用·····	132
五、毒作用机理·····	134
六、环境中砷的容许标准·····	134
第八章 有害气体在体内代谢和毒作用机理·····	136
第一节 二氧化硫·····	136
一、在体内的吸收、分布和排泄·····	136
二、对机体的作用·····	134
三、对人体的作用·····	137

第二节 一氧化碳·····	137
一、吸收、分布和排泄·····	138
二、毒性作用·····	139
第三节 氮氧化合物·····	142
一、来源·····	142
二、毒性·····	142
三、标准·····	145
第九章 化学致癌物的代谢和作用机理·····	147
第一节 化学致癌物的分类·····	147
第二节 常见的重要化学致癌物·····	150
一、烷化剂·····	150
二、多环芳烃类·····	150
三、芳香胺类·····	154
四、二甲胺基偶氮苯·····	156
五、亚硝胺类·····	157
六、黄曲霉毒素·····	161
七、其它化学致癌物·····	163
八、石棉·····	164
第十章 其它有机有毒化合物在体内的代谢和毒性作用机理·····	165
第一节 氯乙烯·····	165
一、来源·····	165
二、代谢·····	165
三、毒性·····	165
第二节 多氮联苯·····	168
一、来源·····	168
二、代谢·····	169
三、毒性·····	170
第三节 烷基苯磺酸钠·····	171
一、概述·····	171
二、烷基苯磺酸盐废水来源及其污染·····	173
三、烷基苯磺酸盐的生物代谢·····	173
四、烷基苯磺酸盐的毒性效应·····	174
五、烷基苯磺酸盐的环境效应·····	179
六、环境质量标准·····	179

环境毒理学实习指导

实验一	动物试验的一般操作技术	1
实验二	血清白蛋白/球蛋白比值测定——双缩脲法	12
实验三	血清碱性磷酸酶活性测定——鲍氏法	14
实验四	血清蛋白电泳	16
实验五	乳酸脱氢酶同工酶的分离	18
实验六	血清中谷丙转氨酶的测定	20
实验七	血浆或血清尿素氮简易测定法	22
实验八	全血胆碱酯酶活力测定（光电比色法）	23
实验九	大鼠肝微粒体的制备（钙沉淀法）	25
实验十	苯胺羟化酶活力测定	26
实验十一	戊巴比妥睡眠时间试验	27
实验十二	溶血素测定	28
实验十三	急性毒性试验	30
实验十四	致畸试验中胚胎检查方法	32
实验十五	骨髓细胞的微核分析法	37
实验十六	骨髓细胞染色体畸变分析	39
实验十七	鱼类急性毒性试验	43
实验十八	鱼类回避阈值的测定（单池式回避试验）	43
实验十九	动物组织切片的制作方法	46

第一章 绪 论

第一节 环境毒理学的任务、内容和研究方法

环境毒理学是利用毒理学的观点和方法从医学或预防医学角度研究环境污染物对人体健康的影响及其机理的科学。环境毒理学是环境科学的组成部分，也是毒理学的一个分支。

对机体来说，环境污染物是由于人类的生产活动和生活活动人为地进入环境的一些物质。它们是一种外来化合物（Xenobiotics）。外来化合物不是人体的组成成份，也不是人体所需要的营养素或维持正常生理功能所不可缺少的物质。它们由外界环境通过一定的环节和途径与人体接触，并在体内引起一定的生物学变化。外来化合物的范围比较广泛，除环境污染物外，属于外来化合物的物质还有药物、农用化学物（农药，化学肥料），工业化学品，日用化学品（例如洗涤剂）和化妆品等。

环境毒理学的研究对象主要是环境污染物。严格说来，有一部分环境污染物本身即为农用化学品，工业化学品以及日用化学品等。目前环境污染物主要包括污染环境的化学品。至于噪音，幅射能和微波等物理因素，尚未包括在内。

环境毒理学的任务是：

- 一、阐明环境污染物对人体可能发生的危害及其机理。
- 二、探索各种环境污染物对人体健康损害的早期检测指标。
- 三、并在以上基础上为制定环境卫生标准以及采取预防措施提供科学依据。

环境毒理学的主要内容有：

一、毒理学的基本概念和环境污染物与机体相互作用的一般规律，主要包括环境污染物在体内的吸收、分布，代谢转化和排泄；外来化合物与机体相接触的剂量、化学结构、机体状况和其它与环境污染物对机体健康影响的有关因素。

二、环境污染物毒性评定方法，其中主要包括各项动物毒性试验，即急性、亚急性和慢性毒性试验、代谢试验、蓄积试验、繁殖试验、致畸试验、致突变试验和致癌试验，迟发神经毒试验等。

三、各种主要环境污染物对机体健康的危害及其作用机理。例如有害气体，有害金属、农用化学品、有毒有机化合物等。

第二节 有关外来化合物毒性作用的基本概念

一、毒性 (toxicity)：

毒性是一种化学物质对机体造成损害的能力。毒性较高的物质用相对极小的数量即可造成一定损害，而毒性较低的物质，必需较多的数量才呈现毒性。量的大小是相对的，毒性高低也是相对的。在一定意义上，可以认为几乎所有物质对机体都可具有一定毒性，但也可认为几乎所有物质对机体都不具有毒性，关键在于它们接触机体的具体情况和条件。因此涉及外来化合物对机体可能造成的损害时，必须考虑它们与机体接触的数量（剂量），方式与途径

(经胃肠道、经呼吸道、经皮肤或经各种注射途径)，和时间分布(一次接触，多次接触，每次接触的时间间隔等)。此外，还应考虑损害的类型和严重程度。上述各种因素中，剂量最为重要。

二、剂量：

剂量的概念较为广泛。可指给予机体或与机体接触的数量、外来化学物被吸收入机体的数量、外来化合物在关键器官或体液中的浓度。

由于对被吸收入机体的数量和关键器官或体液中的浓度进行测定较为复杂，一般系指给予机体的数量或与机体接触的剂量。并以相当于每单位体重的数量表示(毫克/公斤体重)，可简称毫克/公斤)。

不同剂量的化学物质在机体可呈现不同性质或不同程度的损害作用，因此，必须进一步明确下列有关剂量的概念。

(一) 致死量：

概括说来为引起机体死亡的剂量。但在群体中，死亡个体的多少有很大程度的差别。因此必须进一步明确下列概念：

1. 绝对致死量 (LD_{100})：系指能引起一群动物全部死亡的最低剂量。所谓“一群”中所包括的个体数，一般可指10、50、100或更多。

2. 半数致死量 (LD_{50})：系指能引起一群动物50%死亡所需的最低剂量。如为能引起一群动物50%死亡的浓度，则称为半数致死浓度 (LC_{50})。

在实际工作中多以半数致死量表示，而不用绝对致死量。因为半数致死量较少受个体敏感程度差异的影响，能比较确切地反映一种物质急性毒性作用，较为可靠。

(二) 最大无作用量 (maximal no-effect level)：即在一定时间内，按一定方式与机体接触，根据一定的检测方法或观察指标，不能观察到任何损害作用的最高剂量。外来化合物对机体的损害作用或毒理作用表现在引起机体发生某些生物学变化。一般情况下，此种生物学变化随前剂量的逐渐减少而逐渐减弱。当外来化合物的数量逐渐减少到一定剂量，但尚未到零时，而生物学变化程度已到达零，即不能再观察到外来化合物所引起的生物学变化，这一剂量即为最大无作用量。当外来化合物与机体接触的时间和方式发生改变时，则最大无作用剂量亦不同。

如果涉及一种环境污染物在环境中的浓度时，称为最大无作用浓度。

最大无作用剂量是评定外来化合物毒性作用的主要依据，并可以其为基础，制订人体每日容许摄入量 (acceptable daily intake, ADI) 和最高容许浓度 (maximum allowable concentration, MAC) 所谓每日容许摄入量系指人类终生每日摄入该外来化合物对人体不致引起任何损害作用的剂量。最高容许浓度是某一环境污染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。

(三) 最小有作用量 (minimal effect level)：是能使机体在某项观察指准发生异常变化所需的最小剂量，亦即使机体开始出现毒性反应的最低剂量。最小有作用剂量略高于最大无作用量，亦可称中毒阈剂量 (threshold level)。

具有类似意义的是最小有作用浓度，表示环境中存在的某种环境污染物能引起机体开始出现毒性反应所必需的最低浓度。

一定剂量的外来化合物对机体的毒性作用，仍具有一定的相对性，所以表示一定剂量外

来的化学物的毒性作用时，必须明确其具体条件，例如动物种属品系，接触途径（例如经口，经呼吸道或经皮肤）。说明最大无作用剂量（或浓度）和最小有作用剂量时，还必须表明观察指标和这一剂量与机体接触的时间，例如大鼠经口摄入某种有机磷农药三个月，使胆碱酯酶活力降低的剂量为若干毫克/公斤体重。

三、损害作用与无损害作用：

外来化合物对机体毒性作用的具体表现是造成损害作用（adverse effect），因此，对损害作用必须有一较明确的概念，亦即对损害作用与无损害作用（non-adverse effect）加以区分。

（一）无损害作用：

一般认为无损害作用即不引起机体的形态、生长发育和寿命的改变。再有，非损害作用不引起机体功能容量和机体对额外应激状态代偿能力的损伤。而且无损伤作用中一切生物学变化都是可逆的；当机体停止接触化学物后，不能检出机体维持体内稳态（homeostasis）能力的损害，也不致促进机体对其它环境因素不利影响的感受性。

（二）损害作用

与无损害作用相反，损害作用应该具有下列特点：

1. 在间断接触或连续接触一种外来化合物的过程中，引起机体功能容量的损伤和对额外应激状态代偿能力的降低。机体功能容量的损伤可通过解剖学、生理学、生化学或行为方面的各种指标而确定；

2. 在接触期间或停止接触后所出现的机体维持稳态能力下降是不可逆的；

3. 使机体对其它某些环境因素不利影响的易感性增高。

此外，还有人提出，损害作用与非损害作用的区别还可进一步深入，即不仅根据明显的病理变化（例如炎症、坏死、增生），还要包括代谢和生化变化。属下列性质的生化变化，可以认为是损害作用：

1. 随着剂量增加，机体对该化学物的代谢效率降低，或化学物由体内消除速度变慢、消除速度可以用生物半减期（biological half-life）表示。一种外来化合物的生物半减期是该种化学物质由机体内消除一半数量所需要的时间，亦称生物半寿期、代谢半减期或代谢半寿期，并可以用 $T_{1/2}$ 表示；

2. 在代谢过程中具有关键意义的酶被抑制；

3. 由于某些酶的抑制使有关的天然底物在体内的浓度增高，或在负荷试验（load test）中对专一性底物的代谢能力下降，或两者兼有；

4. 酶系统的相对活力发生改变，例如谷草转氨酶（GoT）和各丙转氨酶（GPT）活力比值改变。

（三）正常值。

为了确定损害作用和无损害作用，需要确定“正常”值。通常选定一群按照目前认识水平可以认为是“健康”或“正常”的个体进行某项观察指标测定，并以其平均值 ± 2 标准差作为正常值范围。当确定一种观察到的变化为损害作用或无损害作用时，可采用统计学方法，确定此种变化的程度是否超出“正常”值范围。此种观察指标的数值如符合下列情况之一者，即可认为超出正常值范围，属于损害作用：

1. 与对照组相比，具有统计学显著性差异（ $P < 0.05$ ），并且不在正常值范围内；

2. 与对照组相比，具有统计学显著性差异（ $P < 0.05$ ），但其数值却在一般公认“正常

值”范围内，而且在停止接触后，此种差异仍然持续一段时间，则仍属于损害作用。

3. 与对照组相比，具有统计学显著性差异 ($P < 0.05$),但其数值仍在正常值范围内；如此种差异是在机体处于功能或生化应激状态下才明显出现，仍属于损害作用。

损害作用和非损害作用的区分确定是一件非常复杂的工作，需要大量的知识，需要从整个机体的全部生命过程、机体适应其它应激状态的能力和环 境因素可能对寿命的影响来全面综合考虑。随前科学的发展，已逐渐出现一些新的研究方法，可对一些细微的生物学变化进行灵敏的测定，例如肝滑面内质网酶的诱导作用等，有人认为亦可做为损害作用的指标。目前主要问题是要取得一些资料和数据，根据这些数据可以确定酶活力的细微变化，神经动作电位和行为反应等各种更为细、微的生物学作用，是否可以表明、或者在何种情况下可以表明是机体功能损害，或者可以发展成为更严重的不可逆性损害。

第二章 外来化合物在体内的生物转运和生物转化

来化合物通过各种途径和方式和机体接触后，一般都经过吸收、分布、代谢和排泄等过程。外来化合物由与机体接触的部位，经过一定的途径进入血液（吸收）；再由血液分散到全身各组织（分布）；在组织细胞内发生化学结构和性质的变化（生物转化或代谢转化）并可能转变成成为一些新的衍生物（代谢物）；最后化合物本身及其代谢物通过一定的途径离开机体由体内消失（排泄）。由于吸收、分布和排泄过程具有类似机理，故可统称为生物转运，代谢过程可称为生物转化。生物转运过程和生物转化过程反映外来化合物在体内的来踪去路。

外来化合物在体内的生物转运和生物转化全部过程为一随时间推移而不断变化的动态过程。掌握这一过程即可了解外来化合物被机体吸收的程度、在机体中储留的器官组织、在体内停留时间的长短、代谢转化产物的性质、以及由体内排泄的速度和途径等。对于阐明其在体内能引起的损害作用极有帮助。

最初在药理学领域内，以定量的概念研究药物在体内吸收、分布、代谢和排泄等过程的动态变化的科学称为药物代谢动力学 (Pharmacokinetics)。后来随着毒理学的进展，将此种概念和方法应用于毒物，并称为毒物代谢动力学 (Toxicokinetics)。它们已成为药理学和毒理学的新兴分支学科。近年来，随着环境毒理学的发展，并且考虑到环境污染物并非药物，毒物并不能完全概括全部环境污染物，所以有人提出化学生物代谢动力学 (Chemobiokinetics) 一词，亦系以定量的概念研究环境污染物在体内吸收，分布、代谢和排泄过程的动态变化的科学。所以采用“化学生物”一词，是为了突出它在阐明化学物质生物作用的重要性。但这一名词尚未普遍使用。通过此项研究可以掌握环境污染物在机体内吸收、分布、生物转化和排泄过程随着时间推移而发生的数量变化的全部资料，并有助于详细了解其毒性作用。

第一节 生物转化

一、生物膜的基本构造

生物膜是一将细胞或细胞器与周围环境分隔开的一层半透薄膜。包围在细胞外面的膜称为细胞膜，亦称质膜（Plasma membrane）。除质膜外，细胞内的细胞核以及各种细胞器（Organelle），例如线粒体、溶酶体和内质网等都具有膜结构。细胞膜（质膜）和各种细胞器的膜结构可统称为生物膜。生物膜一般厚度约为70—100埃（埃即Ångstrom, Å, 相当于 10^{-8} 厘米）。

生物膜除可将细胞或细胞器与周围环境隔离，以保持细胞或细胞器内部理化性质的稳定性外，还可选择性地允许或不允许某些物质透过，以便主动摄入或排出一些物质。外来化合物在体内生物转运过程中，要反复多次透过细胞膜，在生物转化过程中也需要生物膜上的酶来催化（例如内质网膜上的混合功能氧化酶）。生物膜上还含有许多酶类，此种酶类将根据作用于膜上各种外来化合物的化学信息，改变本身的活力，以致引起细胞或细胞器各种生理功能的变化。

关于生物膜的基本结构，有不同的学说，并提出许多模型。目前一般公认的是液晶镶嵌模型。也有人认为是流动镶嵌模型，事实上两者基本相同。简单说来，生物膜是由脂质双分子层和蛋白质组成，而且是在液态或流动的脂质双分子层中镶嵌着一些球形蛋白质分子。

脂质双分子层是由两排各种脂质分子组成。其脂质主要分为磷脂。每一脂质分子具有一个“头部”和二“尾部”。头部是由亲水的磷酸和碱基组成，所以头部具亲水（嗜水）性。尾部是由两条脂肪酸链组成，由于脂肪酸系疏水的，故呈疏水性。所有脂质分子的亲水端（头部）都向着两侧表面，疏水的尾部则向着膜的中心。由于组成脂质双分子层脂肪酸链中，大部分为不饱和脂肪酸，熔点低于正常体温，所以脂质双分子层呈液态或流动状态。又由于球形的蛋白质分子镶嵌在脂质双分子层中，所以认为生物膜具有流动镶嵌模型或液态镶嵌模型。至于称为“液晶镶嵌模型”的来源是因为生物膜具有液晶的特性。液晶是物质由固相转向液相的一种过渡状态。由于生物膜具有流动的液体态，同时其分子是有规则的重复排列，具有晶体的结构和晶体的光学特性（旋光性、双折射性），所以有人认为是液晶镶嵌模型。

镶嵌在脂质双分子层中的蛋白质分子都具有球形分子，并且利用其疏水氨基酸与脂质分子中脂肪酸的烷基键（R—）相连接。蛋白质分子在脂质双分子层上的镶嵌可能有下列形式：①蛋白质分子穿透整个脂质双分子层，两端暴露在膜外，②半埋藏在脂质分子层内，一端露在脂质分子层膜外，另一端埋藏在膜内。此外，还有些蛋白质分子，仅仅吸附在脂质分子层表面，不是真正镶嵌。凡蛋白质分子露在膜外的一端或两端都是亲水的，埋藏在脂质分子层内的部分则是疏水的，通过其疏水的氨基酸与脂质分子中磷脂的脂肪酸烷基链相连接。

有许多有毒化学物的毒性作用与生物膜有关。特别是大多数毒性较强和作用较为专一的毒物更是如此。例如氰化钾主要作用于线粒体内膜细胞色素C氧化酶；有机磷化合物是作用于半埋藏在生物膜外表面的乙酰胆碱酯酶（AchE）上。还有许多有毒化学物质在生物膜上都有专一的受体。受体是有毒化学物质作用的靶，由于有受体存在，才使某些化学物质能够选择性地作用于某些一定的细胞（靶细胞或靶器官）。绝大多数受体与生物膜有关。现在证实受体本质就是镶嵌在生物膜脂质双分子层中的某些特殊蛋白质。

二、生物转运过程的机理

外来化合物在体内的生物转运过程都与透过生物膜有关，而且凡透过生物膜的物质必须是在一定程度上可溶于细胞外液或细胞原生质中。化学物质透过生物膜的过程一般可分为

被动转运和特殊转运两种方式。在被动转运中细胞不起主动作用，而主动转运中细胞具有一定的主动性质。兹分述如下。

(一) 被动转运

在被动转运中最主要的方式是简单扩散 (simple diffusion) 和滤过。

1. 简单扩散

任何溶解的化学物质若浓集于溶液的某一部分，它必将逐渐扩展，直到其分子均匀分布在整个溶液各处，此种过程称为扩散。简单扩散可能是化学物透过生物膜的主要机理。在简单扩散过程中，化学物并不与膜起反应，也不需要细胞提供代谢能量。

一种化学物分子在体内进行扩散的速度与许多因素有关。例如生物膜两侧该物质分子的浓度差别 (浓度梯度 concentration gradient)，生物膜的厚度、扩散的范围、扩散常数以及化学物在脂质中溶解度等，化学物在脂质中的溶解度以其脂/水分配系数 (或称油/水分配系数) 来表示，但化学物简单扩散的速度最主要决定于生物膜两侧的浓度与其在脂质中溶解度；而且与其在脂质中的溶解度成正比，但由于化学物在生物体内的扩散除需要通过脂相外，还要通过水相，所以一种化学物如在水中溶解度极低，既使其脂/水分配系数较高，其简单扩散过程也要受到影响，例如乙醇是脂溶性的，但在水中也有较高的溶解度，所以它容易透过许多生物膜；它在胃肠道中的吸收、以及进入中枢神经系统、肝脏等其它器官都是通过简单扩散过程。又如磷脂虽然也是脂溶性的，但在水中溶解度低，因此不易进行简单扩散，几乎不存在细胞能直接吸收磷脂。

此外，简单扩散也决定于外来化合物的电离程度和电离部分和非电离部分在脂质中的溶解度。有许多化学物在体内环境中以非离子状态和离子状态同时存在。其离子状态部分由于在脂质中溶解度低，往往不能透过生物膜，相反的，脂溶性高的非离子状态部分能够透过生物膜。离子状态部分不能透过生物膜的原因还可能是由于大多数生物膜都具有一定的电位，可阻止化学物的离子状态部分透过。

2. 滤过

滤过是化学物质透过生物膜上的亲水性孔道的过程。生物膜上具有一些亲水性孔道或间隙，这种孔道是由嵌入脂质双分子层中的蛋白质结构中亲水性氨基酸构成；其直径在肠道上皮细胞和肥大细胞的为4埃，在肾小球和毛细血管约为30~40埃。在渗透压梯度和液体静压作用下，大量的水可以通过这些孔道进入细胞；水是不溶于脂质的，不能直接透过生物膜的脂质双分子层进行上述的简单扩散；就通过此种亲水性间隙进行滤过，完成生物转运过程。

通过此种亲水性间隙的物质不仅限于水；水还可作为载体，携带一些其它化学物的分子通过这些孔道。凡分子直径小于孔道直径的化学物，都可随同水流透过生物膜。一般情况下，分子量小于100~200的化合物都可通过直径4埃左右的孔道；分子量约为60000~70000左右，分子小于白蛋白分子的化合物可透过直径30~40埃左右的孔道。例如水由肾小球滤过时，除蛋白质分子外，其余溶于血浆中的溶质都可被携带透过肾小球上的此种孔道进入肾小管。化学物经过毛细血管壁离开血液或返回血液时也是通过此种孔道，也受液体静压的影响。

(二) 特殊转运

特殊转运的特点是被转运的化学物必须与生物膜组成成分发生可逆性结合，并形成复合物。参加复合物形成的生物膜组成成分可以视为一种载体 (或转运酶系)，它将携带着被转

运的化合物在生物膜内侧与外侧之间摆动,藉此使被转运的化合物由膜的一侧移向另一侧,然后将被转运的化合物释放出来,完成了化合物透过生物膜的过程。载体本身又将回到膜的原来一侧,继续与另一分子形成复合物,按上述方式完成另一次转运过程。由于特殊转运过程中需要有载体,所以也称为载体中介转运 (Carrier mediated transport)。

许多不溶于脂质的大分子化合物,在机体内的转运不能通过简单扩散或滤过过程进行,重要是通过特殊转运。例如糖类、某些氨基酸、嘧啶碱类以及一些其它外来化合物,它们或因不溶于脂质,不能进行简单扩散,或因分子过大,不能进行滤过,都将通过特殊转运过程进行生物转运。特殊转运过程又可分为主动转运和易化扩散。

1. 主动转运 (active transport)

主动转运是指化合物透过生物膜由低浓度处向高浓度处移动并消耗代谢能量的过程。其最主要特点是化合物可逆浓度梯度而被转运并因此需要消耗一定的代谢能量。此外,主动转运还具有以下几个特点:(1)主动转运过程中需要有载体(或称转运系统)参加,载体往往是组成生物膜的蛋白质。它与被转运的化合物结合构成复合物,然后将化合物携带入生物膜另一侧并将化合物释放。结合时载体构型发生改变,但成分不变;释放化合物后,又恢复原有构型,并继续执行第二次转运。(2)载体既然是一生物膜的组成成分,所以有一定的容量;当化合物浓度达到一定程度时,载体可以饱和,转运即达到极限。(3)主动转运系统有一定选择性,即化合物必须具有一定基本结构才能被转运,结构稍有改变,即可影响转运过程的进行。(4)如果两种化合物基本结构相类似,在生物转运过程中将需要同一转运系统,则两种化合物之间可出现竞争,并可出现竞争性抑制。(5)主动转运的最主要特点是在转运过程中化合物可逆浓度梯度而被转运,即可由浓度低的部位向浓度高的部位转运,并因此需要消耗一定的代谢能量。

主动转运对被吸收后的外来化合物从体内的排泄过程特别重要。已知肾脏有二种主动转运系统,负责外来化合物由体内的排泄。肝脏至少有三种主动转运系统,分别负责有机酸、有机碱和中性有机化合物的生物转运。神经系统中有二个主动转运系统,能分别进行有机酸和有机碱的转运,将其运离脑脊髓液。外来化合物经肾脏和随同胆汁的排泄过程中主动转运有重要的作用。

2. 易化扩散 (facilitated diffusion)

是指不溶于脂质或亲水性化合物透过生物膜由高浓度处向低浓度处移动的过程,又称促进扩散。其基本特点和机理与上述主动转运相同,但在易化扩散中化合物不能逆浓度梯度转运,因此也不消耗代谢能量,这是与主动转运不同之处。一些水溶性分子,例如葡萄糖在体内即顺浓度梯度而被转运,葡萄糖由胃肠道进入血液,由血浆进入红细胞和由血液进入中枢神经系统都通过易化扩散过程。

3. 其它特殊转运

除主动转运和易化扩散外,特殊转运还有其它形式。即泡饮 (pinocytosis) 和吞噬 (phagocytosis)。通过这两种过程细胞可将较大颗粒或较大分子的外来化合物以及微生物等转运。

泡饮是细胞吸饮液状小滴的过程。在泡饮过程中,细胞膜先向外伸出,包围含有大分子或大颗粒外来物质的液状小滴,然后形成一个内褶伸向细胞质,最后内褶部分与细胞脱离,自由漂浮在细胞中,藉此将一些外来大颗粒物质转运进入细胞。

吞噬也是类似的过程，是细胞通过由细胞表面伸向四周的“侧臂”（伪足）将外来大颗粒物质、微生物或细胞包围并将其吞入。例如白细胞即可进行吞噬。

在胞饮或吞噬过程中被包围或吞入的物质，如果含有较小分子即扩散入细胞质，而较大的颗粒则经过一段停留，才可逐渐成为细胞质的一部分。

胞饮和吞噬在体内的具体功能目前尚未充分阐明。已知往往通过肺泡吞噬细胞将外来异物清除，此外肝脏的网状内皮系统在有毒物质由血液除的过程中也很重要。

第二节 吸 收

吸收是与机体接触的外来化合物通过各种途径透过机体的生物膜进入血液的过程。外来化合物在体内透过各种生物膜进入血液的过程与氧和营养素的吸收过程无本质差别。一般情况下，外来化合物的吸收途径主要是经皮肤、肺和胃肠道。但在毒理学试验中，有时采用注射方法，可经腹腔和皮下组织吸收。

一、经皮肤吸收

1. 人类皮肤经常与许多化学物质接触，但皮肤不是高度通透性的，而且形成一相对较好的脂质屏障，将人类与外界环境隔离。但确有不少外来化合物可通过皮肤吸收其数量足以引起全身毒性作用，例如四氯化碳即可通过皮肤吸收而引起肝损害；还有不少农药可经完整皮肤吸收，甚至引起死亡，例如某些有机磷农药即可经皮肤吸收引起中毒。

化学物通过皮肤被吸收时可能通过表皮细胞，汗腺细胞或皮脂腺细胞，也可能进入毛囊。但通过毛囊吸收的只是小量化学物，大部分化学物是通过表皮细胞，因为表皮细胞构成皮肤表面的大部分；至于毛囊和汗腺虽然分布全身，但相对较少，其全部横截面仅占皮肤表面的0.1~0.2%。通过皮肤吸收的化学物必须经过表皮的角质层与生发层（基底层）和真皮，才能进入全身循环，所以化学物通过皮肤被吸收时要透过许多细胞；而化学物通过肺和胃肠道吸收时都仅经过两个细胞。

外来化合物在皮肤的吸收包括两个阶段，第一阶段是透过表皮进入真皮，第二阶段是由真皮进入全身循环。在第一阶段中几乎所有化学物质都是通过简单扩散而不是主动转运透过表皮的角质层。极性化学物的扩散可能是透过嵌入蛋白质，而非极性化合物可能是溶解在脂质双分子层。非极性化合物的扩散速度与其在脂质中的溶解度成正比，并与分子量成反比。表皮的角质层易使脂溶性化学物透过，而且其脂腺的分泌物具有疏水性，复盖在皮肤表面，进一步阻止亲水性物质透过。大多有数有机磷农药具有高度脂溶性，易于透过皮肤引起毒性作用。

化学物质通过扩散透过表皮后，即进入其经皮吸收的第二阶段，将继续由真皮进入全身循环。真皮的结构不如表皮密，较易透过。化学物质透过真皮决定于有效血流和间质液流动等。

由于角质对皮肤通透性有决定性作用，所以如角质层被擦破或将其去除，则可使皮肤对各种化学物的通透性急剧增加，无论其分子大小以及脂溶或水溶。酸碱和芥子气等造成皮肤损伤的物质都可损伤屏障细胞，增加透过性。二甲基亚砜（dimeethyl sulfoxide, DMSO）等溶剂可增加角质层的通透性，促进化学物经皮肤吸收。此种机理尚未阐明，可能由于DMSO可除去角质层的脂质部分，使细胞膜上出现孔洞和人工的通路。

二、经肺吸收

肺泡上皮细胞层极薄、表面积大(50~100平方米)而且血管丰富所以气体、挥发性液体和液气溶液在肺部吸收迅速完全。吸收最快的是气体、小颗粒气溶胶(例如烟雾)和脂/水分配系数高的物质。气溶胶中的液体主要通过简单扩散而被吸收,而且脂溶性化合物最易吸收。

气体在肺部的吸收决定于很多因素。与经其它途径吸收一样,外来化合物经肺的吸收也主要决定于其与机体所接触的量。对气体来说,这一数量可用吸入空气中该气体的分压来表示。一般分压愈高,则机体接触的量愈大。气体和一般外来化合物一样,其在血液中的量可与其在血浆的水分中的量不同,决定于该物质(或气体)与血液中各种蛋白质的结合能力和在血浆脂质中的溶解度。当气体吸收入血液后,将扩散入进体内其它组织,扩散情况决定于气体在血液与组织中的溶解度。

三、经肠胃道的吸收

胃肠是一切外来化合物最主要吸收途径之一。许多环境污染物进入食物链并在胃肠道中被吸收。胃肠道相当于贯穿身体的一根管道,虽然在身体内,但进入胃肠道的物质只能作为胃肠内容物、实际上仍在机体之外。因此胃肠道中的有毒物质,如未经吸收进入血液,则不会形成对机体的损害,但对胃肠道本身具有腐蚀或高度刺激作用者例外。

一般外来化合物在胃肠道中的吸收过程,主要是通过简单扩散,仅有极少种类外来化学物可通过主动转运,通过主动转运过程者往往是利用哺乳动物胃肠道吸收营养素的专用转运系统。例如5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)的吸收即通过嘧啶碱转运系统,铊(thallium, Te)的吸收是利用正常情况下铁吸收的转运系统;铅的吸收是利用正常情况下钙的转运系统。通过简单扩散而吸收的脂溶性物质比非脂溶性物质多,其吸收速度亦较快,但非脂溶性物质在胃肠中亦有一定程度的吸收,如果它的毒性较强,此种少量吸收已能引起严重危害。关于非脂溶性物质的吸收过程理尚不清楚。

外来化学物在胃肠道中的吸收可在任何部位进行,但主要是小肠。口腔粘膜虽可以吸收极少量化学物质(例如治疗剂量的药物)但一般环境化学污染物在口腔中吸收极少,不能与胃或肠相比拟。口腔中吸收的化学物未接触胃肠消化液和外来化合物代谢酶。再有,由于它们未通过肝门脉系统先运至肝脏,而是直接进入血液循环,因此避开了在肝脏中很快的被代谢转化,所以其作用可被延长。

胃是许多环境化学污染物通过简单扩散过程被吸收的重要部位。由于胃液酸度极高,弱有机酸多以未电离的形式在,它们易于扩散,脂溶性亦高,所以容易吸收;而弱有机碱,在胃中将高度电离,因此一般不易吸收。

小肠中吸收的机理与胃相似,主要也是通过简单打散。但小肠内容物的酸碱度与胃不同,相对趋向于中性($\text{pH}=6.6$),因此化学物的电离情况与在胃中不同。例如,弱有机碱,在胃中高度电离,脂溶性低,因而不易被吸收,而在小肠中则主要呈电离度低的脂溶性形式,因此易被吸收。弱有机酸与此相反,在小肠中大部分呈电离的非脂溶性形式,例如苯甲酸仅有0.33%为脂溶性)所以在理论上,弱有机酸在小肠中不易被吸收;但事实上由于小肠具有极大表面积,绒毛和微绒毛可使其表面积增加6000倍左右,因此小肠也可吸收相当数量的弱有机酸,例如苯甲酸等。由于小肠粘膜胞膜上的亲水性孔道直径为4埃左右,所以籍滤过过程的吸收只限于分子量为100~200以下的小分子。