

Frank A. Barile

Principles of Toxicology Testing

毒理学试验原理

(原著第二版)

(Second Edition)

[美] 弗兰克·巴里莱 著

胡清源 侯宏卫 等 译



科学出版社



CRC Press

Taylor & Francis Group

(R-8442.31)

Principles of Toxicology Testing

(Second Edition)

毒理学试验原理

(原著第二版)



科学出版社互联网入口



CRC Press
Taylor & Francis Group

科学出版社化学分社
电话: (010) 64034611
E-mail: liuran@mail.sciencep.com



www.sciencep.com

ISBN 978-7-03-063153-4



9 787030 631534 >

定价: 150.00 元

号 4760-2102-10 (字图)

介 简 容 内

Principles of Toxicology Testing

(Second Edition)

毒理学试验原理

(原著第二版)

(美) 弗兰克·巴里莱 著

胡清源 侯宏卫 等 译

科学出版社

北京

图字：01-2019-0974 号

内 容 简 介

本书主要分为三部分，第一部分简要介绍了一些与毒理学相关的基础概念，为后续内容的理解和学习奠定了基础；第二部分详细描述了常见的体内毒理学测试技术及基本原理，包括急、慢性毒性试验以及皮肤、眼、生殖和致畸致癌试验；最后一部分主要介绍了常见的体外毒理学试验技术及原理，包括细胞培养方法、急性毒理学试验的细胞培养方法、体外急性局部试验、体外毒代动力学试验、体外致突变性和致癌性试验、体外生殖和致畸性研究、高通量筛选和微阵列分析、体外毒理基因组学和表观遗传学试验、试验设计与统计及替代毒理学方法的模型、标准化和验证。

本书内容丰富易懂，适用于毒理学相关专业领域学生、毒理学初级入门研究者阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

毒理学试验原理：原著第2版 / (美) 弗兰克·巴里莱 (Frank A. Barile) 著；胡清源等译。—北京：科学出版社，2019.11

书名原文：Principles of Toxicology Testing

ISBN 978-7-03-063153-4

I. ①毒… II. ①弗… ②胡… III. ①毒理学—实验
IV. ①R99-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 244645 号

责任编辑：刘 冉 李丽娇 / 责任校对：王萌萌
责任印制：吴兆东 / 封面设计：北京图阅盛世

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>

北京虎彩文化传播有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019年11月第 一 版 开本：720×1000 1/16

2019年11月第一次印刷 印张：20 1/2

字数：410 000

定价：150.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

作者簡介

Dr. 巴里·巴里曼博士是紐約長島約翰斯大學藥劑與衛生科學學院藥物科學系助理教授。

巴里曼博士曾獲克爾福華倫士學位 (1977 年)，藥理學碩士學位 (1980 年) 和紐約州立大學的藥劑學博士學位 (1981 年)。他曾在紐約布魯克林的阿爾伯特·愛因斯坦醫學學院小兒科藥劑學系和紐約州紐約州立大學的藥劑學系擔任藥劑學系助理教授的研究助理。巴里曼博士曾擔任紐約州紐約州立大學的藥劑學系助理教授。1984 年，他入紐約聖約翰大學藥劑學系，參與老年藥學研究項目。

Dedication

To Pauline

巴里曼博士是許多專業協會的成員，包括美國藥理學會、美國大學藥劑協會、美國科學院協會、美國藥劑師協會、紐約市藥劑師協會、紐約科學院和紐約州藥劑師協會的委員會。他還擔任了一些專業團體的科學家職務，其中包括紐約 Long Island Jewish/Conkitt 醫療中心的藥劑師處兒科藥劑師的兒科，以及 SACATM、KICMAN、NIBSATM 和 NIBHS 的成員。此外，他還是美國藥理學會在國外和替代療法委員會的成員和副主席，又是 NIBHS 主任 Linda Bimboun 博士創立的公共衛生藥劑師的發明者 (2009 年)。近期他擔任《Toxicology in Vivo》卷的主編。

巴里曼博士是美國藥劑科學研究所 (NIBMS) 公共衛生服務研究基金的執委會，該基金資助少數民族生物藥劑學研究支持計劃，少數民族高中研究實習項目和 ARLS 計劃基金。

巴里曼博士在生物醫學和藥理學期刊上發表了 100 多篇論文和摘要，並撰寫了 3 本書。他與國際知名藥劑師一起為印度藥理計劃中的國際研究中心提供了條件等藥劑學數據。他定期為藥理學和藥劑學的本科生和研究生的開辦講座 (2001 年獲藥劑學士學位) 的“新藥半年度講座”獎項。此外，巴里曼博士還對環境化學和藥物對人和哺乳動物的細胞和組織毒性進行了基础研究。

作者简介

弗兰克·巴里莱博士是纽约圣约翰大学药剂与卫生科学学院药物科学系毒理学研究室的教授。

巴里莱博士曾获得药剂学学士学位（1977年）、药理学硕士学位（1980年）和圣约翰大学的毒理学博士学位（1982年）。他曾在纽约布朗克斯的阿尔伯特·爱因斯坦医学院小儿肺科做博士后研究员，后又成为纽约哥伦比亚大学附属圣路加罗斯福医院病理系的研究助理。在此期间，他研究了肺损伤毒素在体外培养肺细胞的胶原蛋白代谢中的作用。1984年，他被任命为纽约市立大学卫生科学系助理教授，十六年后，进入圣约翰大学药物科学系，参与药学院毒理学项目。

巴里莱博士是多个专业协会的会员，包括美国毒理学会、美国大学教授协会、美国科学促进会、美国医院药剂师协会、纽约市药剂师协会、纽约科学院和纽约州卫生系统药剂师委员会。他还担任了一些专业团体的科学家顾问，其中包括纽约 Long Island Jewish/Comell 医疗中心的施耐德儿童医院的儿科，以及 SACATM、ICCVAM/NICEATM 和 NIEHS 的委员。此外，他还是美国毒理学学会体外和替代方法专业组主席和前任主席，又是 NIEHS 主任 Linda Birnbaum 博士颁发的公共卫生服务奖章的获得者（2009年）。近期他被任命为 *Toxicology In Vitro* 杂志主编。

巴里莱博士是美国医药科学研究所（NIGMS）公共卫生服务研究基金的获得者，该基金包括少数民族生物医学研究支持计划、少数民族高中生研究实习项目和 AREA 计划基金。

巴里莱博士在生物医学和毒理学相关杂志上发表了 75 篇论文和摘要，并撰写了 3 部著作。他与国际知名学者一起为细胞毒性计划中的国际多中心评估贡献了体外毒理学数据。他定期为毒理学和药剂学的本科生和研究生开办讲座（2003 年获得学生会授予的“药学院年度教授”称号）。此外，巴里莱博士还对环境化学品和治疗药物对人和哺乳动物干细胞的细胞毒性进行了基础研究。

译者名单

胡清源 侯宏卫 王红娟 张靖妮

陈欢 张森 耿怡佳 韩书磊

程皖燕 付亚宁 刘彤

前 言

第一版的序言中提到,在过去几十年中,毒理学试验从应用型和支持型的科学发展形成了具有自己特色的技术学科。此外,序言中还提到这个学科的发展和成熟是不连续的。然而,在第一版发行后的5年中,后一种描述逐渐变得不再适用。事实上,毒理学试验在技术应用和原理定义领域都有了长足的发展,这些发展是由新学科如表观遗传学、毒理遗传学和毒效动力学的发现而促成的(第二版增加了新的章节),而并非仅仅是公共卫生倡议和需求的结果。因此,在体内和体外研究领域都出现了新的技术,这些新技术可以应用于毒理学试验中的某些独特研究,并且在该领域引进一些新的原理。生物技术的迅速发展使得与传统的动物毒理学试验方法相结合的体外系统的发展成为可能,这些新学科已经在毒理学领域中发挥着重要的作用。

与第一版一样,本书从介绍毒理学基础(第一部分)开始,为学生的后续学习打下基础,然后进一步讨论毒代动力学和人类风险评估。这些介绍性材料有助于了解毒理学试验的应用。

第二部分更详细地描述了动物毒理学试验的基本原理,对急性毒性研究以及在动物中进行的亚慢性和慢性研究进行了介绍,特别强调了急性和慢性试验经典指标的研究设计,如 LD_{50} 。此外,还对其他短期和长期动物毒性试验方法进行了讨论,包括皮肤、眼睛和生殖毒性试验。在不同的章节中还对致突变性和致癌性研究进行了讨论。

第三部分主要对动物毒理学试验的体外替代方法进行了介绍和讨论。这部分重点介绍急性全身毒性、靶器官毒性和局部毒性的细胞培养方法和基于细胞的方法,并总结了替代方法的优点和缺点。这部分的特殊之处在于介绍了高通量筛选及其应用、标准化和体外技术验证的概念,特别是美国和欧盟监管机构目前支持的大规模的、有组织的验证工作以及与体外方法发展相关的理论。毒理学专业的本科生和研究生以及工业和科研实验室将分别为该学科的入门级学生或建立毒理学试验实验室提供有用的信息。

将动物毒理学试验的原理与体外替代方法放在一起讨论,可以强调这两个领域之间的相关性,以及它们之间的相互解释及验证。因此,这部分的讨论提到了一些可用的方法以及互补设计研究的潜力。事实上,动物和体外毒理学试验的方法目前都是在毒理学分析、毒性机制、诱变性试验和临床前药物开发的基础上进行的。

关于个别方案的细节，有几篇文章可供讨论。尽管这几篇文章详细地列举了方案细节，但其重点是学科原理而非具体步骤。书名“毒理学试验（而不是毒性）原理”，强调的是该领域是科学学科的一部分，而非实验技术。此外，本书强调了当代毒理学试验中存在的问题，包括化学药品接触的各种功能、途径，用于临床前药物开发的高通量筛选和其他相关应用概述。总之，读者面临的挑战是对毒理学试验结果进行解释，并构建一个合理的方法来达到试验的最终目的。因此，本书所提供的信息非常丰富，特别是对于那些准备将自己的职业生涯奉献给这个有趣而又迷人的科学学科的学生而言。

致 谢

感谢 Informa Healthcare, Inc.的编辑人员,感谢他们对本项目的兴趣、专业精神和奉献,特别是 Amber Thomas 女士、Claire Bonnett 女士和 Oscar Heini 先生,以及 Exeter Premedia Services 的工作人员。感谢药剂与卫生科学学院药物科学系的同事和工作人员对整个项目提供的宝贵评价、建议和支持。最后,在撰写本书时,很高兴认识并有幸指导毒理学和药剂学的本科生和研究生,特别是 Angela Aliberti、Sanket Gadhia、Tak Lee 和 Sanjay Dholakiya。若没有他们的帮助,这项工作将无法顺利进行。

目 录

前言

致谢

| | | |
|--------|------------------|-----|
| 第 1 章 | 毒理学原理介绍 | 1 |
| 第 2 章 | 化学品的影响 | 8 |
| 第 3 章 | 毒代动力学 | 23 |
| 第 4 章 | 风险评估和管理毒理学 | 43 |
| 第 5 章 | 描述性动物毒理学试验 | 56 |
| 第 6 章 | 急性毒性试验 | 71 |
| 第 7 章 | 亚慢性和慢性毒性试验 | 88 |
| 第 8 章 | 急性皮肤毒性试验 | 99 |
| 第 9 章 | 急性眼部毒性试验 | 108 |
| 第 10 章 | 生殖毒性试验 | 114 |
| 第 11 章 | 体内致癌和致突变试验 | 133 |
| 第 12 章 | 体外毒理学试验 | 146 |
| 第 13 章 | 细胞培养方法 | 152 |
| 第 14 章 | 急性毒理学试验的细胞培养方法 | 176 |
| 第 15 章 | 体外急性局部毒理学试验 | 195 |
| 第 16 章 | 体外毒代动力学试验 | 212 |
| 第 17 章 | 体外致突变性和致癌性试验 | 217 |
| 第 18 章 | 体外生殖和致畸性研究 | 242 |
| 第 19 章 | 高通量筛选和微阵列分析 | 249 |
| 第 20 章 | 体外毒理基因组学和表观遗传学试验 | 261 |
| 第 21 章 | 试验设计和统计分析 | 274 |
| 第 22 章 | 替代方法的标准化和验证 | 285 |
| 第 23 章 | 替代模型在毒理学试验中的应用 | 300 |

第1章 毒理学原理介绍

1.1 引言

毒理学从中世纪开始发展到 20 世纪中叶已成为一门成熟的学科,起初它一直被看作一门应用科学。毒理学并非局限于化学和生物学,而是包含了多种学科。毒物学从分析化学家和临床化学家(他们的工作包括化学识别和体液分析)的工作实践发展而来。

第一个现代毒理学家也是化学家,他接受过无机分离方法(包括色谱技术)的专业培训。随后分析化学家开发出了薄层和气相色谱技术,法医分析方法的发展也大大促进了这一领域的发展。这些发展对法律界和司法领域也具有重要意义。此外,随着仪器和技术的不断进步,为了从复杂的具有重要毒理学意义的混合物中分离出少量化合物,高分辨液相色谱逐渐被应用于分析中,并最终在生物学应用中产生了影响,包括微生物学、遗传学和细胞培养方法等。如今,该领域已经发展成一个专业的领域,其中一些内容已经与其起源大相径庭。

1.2 毒理学分类

1. 一般毒理学

一般毒理学主要研究化学、生物或物理因素的暴露以及它们对生物系统的影响。然而,现在这一名称已经被更能反映学科研究专业领域特点的描述所取代。先进生物技术的发展、不断增加的培训需求及毒理学在法律应用中的参与等,都要求我们根据不断增长的专业知识来更加准确地定义该学科。因此,各种新的描述对毒理学进行了更深入的定义。

2. 机制毒理学

机制毒理学主要研究化学物质在细胞、组织或器官水平上诱导毒性的原因、通路、反应及细胞修饰。可以通过毒性机制、作用部位、靶标或受毒性刺激影响最严重的器官来对化学品的毒性进行分类。此外,也可以通过作用机制来对化学品的毒性进行分类,该分类方法现已普遍应用于药理学研究。因此,机制毒理学旨在确定毒物对生物系统影响的生化、生理或生物基础。

3. 管理毒理学

管理毒理学主要包含与环境、职业和家庭环境中有毒物质暴露相关的行政管理。管理毒理学明确了个人暴露于合成或天然毒物的概率，并为环境中有毒物质的管理，以及群体内可能的有毒暴露及补救情况制定指导方针。这些指导方针一般由联邦、州和地方当局的能建立管辖权和条例的机构颁布。

4. 描述毒理学

描述毒理学是对有毒物质及其应用的主观描述，主要是用来填补科学与公众对科学理解的空白，特别是在对非科学界解释和说明毒理学的重要性时，在对公共部门解释时尤其如此。通过描述毒理学将信息转变为有助于发展法规和指导原则。例如，有关环境中金属的研究（金属毒理学）已成为有意检测环境中重金属或痕量金属作用的毒理学家所钟爱的学科。

5. 法医毒理学

从中世纪开始到 20 世纪 50 年代，作为一门特殊而独立的学科，毒理学主要被看作一门应用科学。近年来，毒理学家从分析化学家和临床化学家中演化而来，他们的工作是对体液进行化学鉴定和分析。第一个现代毒理学家便是经过无机分离方法（其中包括色谱技术）专门培训的化学家。液相色谱方法的发展使得混合物中微量化合物的分析和分离成为可能。法医毒理学将这些技术整合起来，将生物标本中的某些与生物标本无关的由于偶然暴露而存在的有毒物质识别出来。法医学最初来源于化学分离方法原理的应用，用来鉴定体液中的管制药品。后来，法医毒理学应用抗原-抗体相互作用的生物学原理来进行亲子鉴定。通过血型鉴定和父系对后代表型的潜在影响，可以判断男性是孩子父亲的可能性。抗原-抗体相互作用也是酶联免疫吸附测定（ELISA）的基础，该技术目前用于对体液中的药物进行高特异性、高灵敏度的检测。放射免疫分析法（RIAs）将抗原-抗体反应与放射性标记的配体指示剂相结合。DNA 分离和测序技术目前已基本取代了传统的亲子鉴定，它也是刑事和民事案件中纳入或排除证据的基础方法。

6. 临床毒理学

临床毒理学也被认为是一种描述毒理学，临床中的毒物具有其特有的特征。目前，临床毒理学已从相应的法医毒理学中衍生出来，主要用于对由环境、治疗或暴露于非法化学品或药物引起的疾病或病理改变进行识别、诊断和治疗。治疗主要包括对体征和症状的改善或对潜在病理改变的控制。在临床毒理学中，暴露

指的是毒素接触的个体风险，无论是有意接触还是偶然接触。广义的暴露可能进一步包括人群风险^①。表 1.1 中对其他描述性毒理学领域的定义进行了总结。最近，毒理学已经逐渐发展为包括凋亡、受体介导的信号转导、基因表达、蛋白质组学、氧化应激和毒物基因组学等研究领域。

表 1.1 其他描述性毒理学

| 描述性领域 | 定义 |
|-------|--|
| 遗传毒理学 | 将分子生物学原理应用于毒理学科学，适用于干扰正常生理功能的毒素 |
| 职业毒理学 | 检查工作场所，包括工业、农业和公共部门有毒暴露相关的危害 |
| 体外毒理学 | 开发细胞培养和生物化学技术作为动物毒性试验的替代品；该领域包括动物毒理学的替代方法，能更准确地描述体外方法的应用 |
| 分析毒理学 | 与标本中有毒物质的鉴定、分析、反应和检测相关的化学和生物化学过程和方法 |
| 发育毒理学 | 研究有毒物质及其对生物繁殖、交配、胎儿和胚胎发育的潜在影响 |
| 免疫毒理学 | 研究有毒物质及其对免疫力和抵抗力的潜在影响 |
| 神经毒理学 | 研究有毒物质及其对神经系统功能和活性的潜在影响 |

1.3 常见术语和命名法

毒理学一般可以理解为对异种生物学、毒物科学的研究，特别是外源药剂与生物系统的相互作用。在组织命名法中，化学品、化合物和药物通常被称为药剂，这些药剂可以引起不良反应，因此通常被暗指为毒素。毒理学涉及毒素的内部和外部暴露及其与生物体之间的相互作用。逐渐地，它包含了许多未被分类的化学或物理药剂。化学物质是否是一种毒素，主要取决于暴露时间、剂量（或浓度）及接触途径，化学结构和产品配方等对其毒性影响较小。总之，几乎所有的药剂都有潜在的毒性，因此它们都属于广义毒理学的范畴。

1.4 毒理学的应用

1. 研究

1) 科学应用

毒理学家通常在实验室中对毒理学问题进行研究，他们所研究的内容涵盖了公共卫生领域中所有有益于了解毒理学科学的部分，包括机制阐明、临床和描述

^① 暴露于辐射、污染物和化学或生物威胁的群体的风险，这些威胁需要鉴定、诊断和治疗。

性毒理学。此外，为了满足影响公共健康的特定毒理学问题研究的需要，毒理学的研究方法也在不断发展进步。

2) 工业应用

在新药上市前，生物技术和制药行业中从事毒性试验的毒理学家会对其进行毒性试验，即对其中具有潜在毒性的化学品和药物进行筛选。制药行业的临床前试验包括 I 期试验，即对经化学和生物化学方法筛选得到的具有治疗效果的候选药剂的毒性进行测试，主要包括体外试验和动物试验。

2. 管理毒理学

管理毒理学家主要在政府行政机构工作，一般担任政府顾问、行业顾问或工业相关代表。他们通过制定规则和指南来限制、批准和监控化学品的使用，他们的指导原则是由联邦、州和地方管辖区法律规定的，这些法律赋予了管理机构相应的权力。这些规定明确了制造、采购、分配、销售及最终向公众配发化学物质的责任人。

3. 法医毒理学

法医毒理学家通过将适当的技术整合在一起，对偶然或故意暴露的有毒混合物中的组成部分进行鉴别。最初，法医学主要利用化学分离方法的原理来检测体液中的管制药品。后来，法医毒理学家将抗原-抗体相互作用的生物学原理应用到亲子鉴定中。通过血型鉴定和评估父系对后代表型的影响，可以判断男性是孩子父亲的可能性。

抗原-抗体相互作用也是 ELISA 和酶免疫分析技术的基础，目前这些技术主要用于鉴定生物体液中的药物。RIAs 将抗原-抗体反应与放射性标记的配体指示剂相结合。目前，DNA 分离和测序技术已基本取代了传统的亲子鉴定，它也是刑事和民事案件中纳入或排除证据的基础方法。

4. 临床毒理学

临床毒理学家主要是从法医毒理学中衍生并逐渐发展而来的。临床毒理学家主要对由环境、治疗或暴露于非法化学品或药物引起的疾病或病理改变进行识别、诊断和治疗。在临床毒理学中，暴露通常指的是毒素接触的个体风险。

1.5 有毒药剂的分类

化合物数量庞大且复杂，故对有毒药剂进行分类是一项艰巨的任务。由于在不同的使用条件下，化学品、药物或物理制剂具有不同的毒理学和药理学作用，

因此某个特定的药剂可能同时包含在几个不同的类别中。对于具有相似结构或毒理学作用的化合物，可以根据其活性或物理状态进行分组。下面对目前常用的毒物分类进行阐述。

根据用途分类如下。

1. 农药

美国环境保护局将农药定义为旨在防止、消灭、驱除害虫或缓解危害的一种物质或混合物。一般来说，可以根据其生物目标的不同将农药进行分类，其中最主要的四类农药是杀虫剂、除草剂、灭鼠剂和杀菌剂。表 1.2 对农药的分类进行了描述。农药的目标物种与哺乳动物在生理和生化反应中具有相似性，因此农药对哺乳动物也具有毒性。此外，农药对哺乳动物的毒性也与其作用机理、化学结构或合成来源密切相关。例如，尽管杀菌剂类别有很多，但除了治疗性抗真菌剂之外，杀菌剂对人体的毒性大多较低，其主要原因是它们的作用机制很特殊。与之类似的是，熏蒸剂的种类有很多，如四氯化碳、环氧乙烷等，主要用于杀死土壤、存粮、水果和蔬菜中的昆虫、蛔虫和真菌。但是，它仅在偶然职业暴露时才会对人体产生毒性。

表 1.2 农药的分类

| 农药种类 | 根据目标分类 |
|------|------------------------|
| 杀虫剂 | 有机磷酸酯 |
| | 有机氯化物 |
| | 氨基甲酸酯 |
| | 拟除虫菊酯 |
| 除草剂 | 植物衍生物 |
| | 氯苯氧基化合物 |
| | 联吡啶衍生物 |
| | 氯乙酰苯胺类 |
| 灭鼠剂 | 磷酰基甲基氨基酸 |
| | 抗凝血剂 |
| | α -萘基硫脲 |
| 杀菌剂 | 各种金属、无机、天然产品 |
| | 农业、家庭和治疗的一般领域 抗真菌制剂 |

2. 食品和工业添加剂

为改变、增强或掩蔽食品的颜色，在食品加工的过程中，常加入色素等食品添加剂。此外，食品添加剂还具有抗凝剂、稳定剂、增稠剂和调质剂等作用。食品和工业添加剂都属于食品毒理学领域，读者可参考本章末列出的有关食品成分和污染物信息的文章。

3. 治疗药物

治疗药物可以根据其药理学作用机制或主要靶器官进行分类。目前已经有部分文献对于其过度使用而导致的不良反应及直接毒副作用即治疗药物的临床毒理学进行了报道。

1.6 毒素的来源

1. 植物

常春藤引起的接触性皮炎是急性炎症的典型症状。现今，许多植物来源的化合物被划分为草药添加剂，即它们在维持健康方面的重要性与其自然衍生物有关。然而，人们对这些药剂的毒性知之甚少。

2. 环境

对于工业化生产的化学品，可以根据其在环境中的存在地方，即水、土地和土壤进行分类。目前，化学品污染环境的现象并不仅仅发生于西方发达国家，它也是发展中的南美洲、亚洲和非洲国家面临的问题。

环境毒理学是涵盖空气污染和生态毒理学领域的特殊学科。空气污染的评估包括户外和室内空气污染，如大气中的硫酸、空气中的颗粒物、光化学物质与环境的相互作用，以及烟雾中发现的化学物质。生态毒理学是环境毒理学的分支，它主要研究环境化学物质对生态系统的影响。读者可以参考本章末的参考文献进一步了解。

推荐阅读

Abraham J. The science and politics of medicines control. *Drug Saf* 2003; 26: 135.

Bois FY. Applications of population approaches in toxicology. *Toxicol Lett* 2001; 120: 385.

Eaton DL, Klassen CD. Principles of toxicology. In: Klassen CD, ed. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 7th edn. Chapter 2 New York: McGraw-Hill, 2007.

Ettlin RA, Dybing E, Eistrup C, et al. Careers in toxicology in Europe: options and requirements. Report of a workshop