

第一章 绪论

人类在生活和劳动中会接触各种各样的天然或人工的外来化学物 (xenobiotic, 外源性化学物)。在一定条件下, 这些外来化学物可产生有害于健康的作用, 即发生毒作用 (toxic effect)。为避免与控制这种有害作用的发生, 建立和发展了毒理学 (toxicology) 这门以研究毒物、毒性 (toxicity) 和毒作用为其中心命题的科学。具体而言, 毒理学是研究外来化学物产生有害作用的条件、毒作用的表现特征和作用机制、毒作用的危险度评价和安全范围判定, 并为制订预防发生中毒的有关办法和法规提供科学依据。

一、毒物

如果认为毒物 (toxicant) 是能对有生命的机体产生有害作用的外来化学物, 人们就会以为毒物与非毒物之间有着清楚的界限。其实情况并非如此, 一种外来化学物可能在某些特定条件下是有毒的, 而在另外的条件下是无毒的。例如, 铜和锌是体内必需的微量元素, 摄入量过低将有损健康。但摄入过量的铜会引起呕吐、腹泻甚至溶血, 摄入过量的锌会引起哺乳动物广泛的生化紊乱。各种药物, 一旦过量就会产生有害作用。所以很显然, 外来化学物的有毒与否, 与剂量有关。16 世纪西欧著名医学家 Paracelsus 说过: “没有一种物质本来就是毒物, 是剂量使一种物质成为毒物。”图 1-1 可显示这一概念。

另一方面, 少量食盐经口摄入不会有不良作用, 但同量食盐接触眼结膜、角膜或鼻黏膜, 就会产生刺激作用, 甚至引起溃疡。所以, 接触途径也是使化学物成为毒物的条件。

于是, 可以合乎逻辑地说, 凡是在日常可能接触的途径和剂量, 即能对机体发生损害的外来化学物可称为毒物。这样, 人们就比较倾向于把一氧化碳、氰化物、马钱子碱等归入毒物的范畴, 而不致于把食盐、铜盐、锌盐和 various 用于治病的药物划入该范畴。

虽然体内正常代谢过程产生的某些化学物, 也可在一定条件下产生有害作用, 但毒理学并不注意这些化学物, 只研究外来化学物的毒性。Hodgson 和 Levi (1987) 对外来化学物的定义是: “能与机体相互作用的任何化学物, 但不包括在体内正常代谢途径中出现的那些化学物。”还指出: “目前外来化学物一词已被广泛接受, 较少使用外来化合

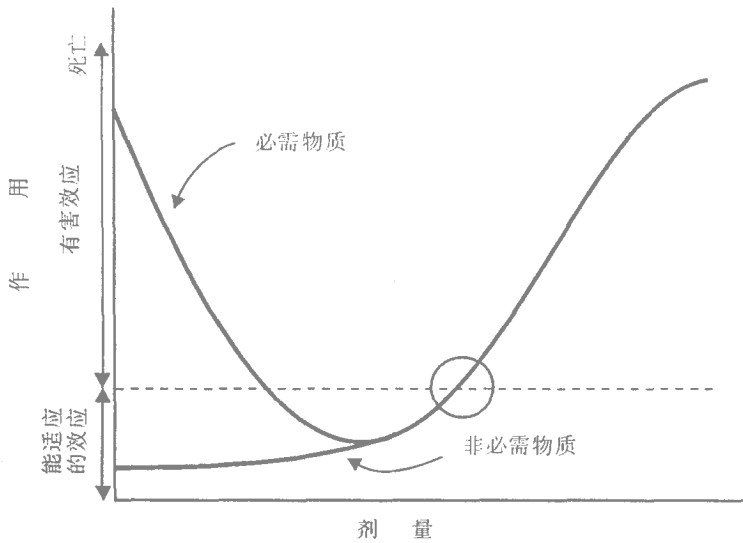


图 1-1 外来化学物剂量与作用的关系

* 曲线在圆圈内的部分是毒理学家关心的剂量范围

物 (foreign compound) 一词。”很可能这是因为化合物仅指两种或更多种元素结合而成的物质，不能包括由单一元素组成的物质，如汞蒸气、氯气、氟气等。而这些物质中，有些是容易发挥毒作用的。

二、毒作用

(一) 毒作用的几个时相

外来化学物对生物体产生有害作用，需要经过一系列复杂的过程。为便于研究，通常将这一复杂过程分解为 3 相：接触相 (exposure phase)、毒物动态相 (toxicokinetic phase) 和毒效相 (toxicodynamic phase)。

环境中的化学物均以一定的“剂型”存在。只有当这种剂型有利于生物体与之接触，接触后除能在接触局部直接产生有害作用外，必须有利于被吸收进入机体，否则就不易发生毒作用。所以接触相中剂型和剂量同样重要。毒物对空气污染的剂型相对比污染水、食物和土壤的要复杂些，可能以气体 (gas)、蒸气 (vapour)、雾 (mist, fog)、烟 (fume, smoke) 和尘 (dust) 等 5 种形态存在。气体和蒸气基本以分子状态存在于空气中。雾、烟和尘则是以液体或固体微粒分散于空气中，这常统称为气溶胶 (aerosol)。雾是蒸气冷凝或液体喷溅和雾化而成的液体微粒。在车间空气中出现的雾，其颗粒多稍大，称为 mist；而大气中的雾颗粒较小，称为 fog。烟是空气中颗粒直径 $<0.1 \mu\text{m}$ 的固体粒子。熔融金属的蒸气在空气中冷凝，并同时氧化而成的金属烟 (metallic fume) 常称之为冷凝气溶胶 (condensation aerosol)。有机物燃烧或加热也产生烟 (smoke)。尘的粒子比烟大，颗粒直径为 $0.1 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ ，主要是由于摩擦、碾磨、撞

击、爆破而产生，有时被称为碾磨气溶胶（grinding aerosol）。外来化学物存在于空气中的不同形态，对于其吸收率和可能达到呼吸道的部位都有影响。

外来化学物动态相是外来化学物被机体吸收后，在体内分布和发生代谢转化（活化或解毒），并同时开始排出机体的过程。外来化学物（或其活性代谢物）只有在靶器官中的剂量达到一定水平时，才可能出现毒性效应。

在靶器官中外来化学物与机体相互作用达到发生效应的过程即为毒效相。

（二）毒作用类型

毒作用可按作用的某个方面和特点区分为下列类型。

1. 可逆和不可逆作用 外来化学物的可逆作用（reversible effect）是指停止接触后其损伤即可逐渐恢复；反之，如在停止接触后损伤仍继续存在，甚至进一步发展，则为不可逆作用（irreversible effect）。对于多数外来化学物来说，往往是短期低剂量造成的损伤轻微，因而可逆；长期、低剂量或短期高剂量则损伤严重，因而不可逆。

有些外来化学物对某些酶的抑制或对某些组织细胞的损伤虽然不可逆，但停止接触后，由于酶的重新合成或细胞的增生而得到补偿，使得中毒症状和体征逐渐消退，临床的表面现象为可逆。例如，以三邻甲苯磷酸酯（TOCP）为代表的某些有机磷农药中毒，临床检查胆碱酯酶的受抑时间，与该酶重新合成和补偿所需时间相等。又如肝的再生能力强，多数外来化学物对其的轻度损害是可逆的。

2. 立即与迟发作用 许多外来化学物一经接触，于短期内即出现中毒现象，这称为立即作用（immediate effect）。较典型的例子是吸入高浓度的一氧化碳、氢氰酸或硫化氢可立即出现中毒，甚至立即死亡。

迟发作用（delayed effect），有时称晚发作用。其特征是接触后中毒现象需间歇一段时间才表现出来。这是由于在接触当时所产生的不可逆损伤并无临床表现，需要较长时间的发展才有所表现的缘故。例如，以 TOCP 为代表的某些有机磷农药的迟发神经毒作用，是在急性有机磷中毒后 8~14 天才出现，临床表现为严重的中毒性神经病。其发生与胆碱酯酶受抑无关。

3. 急性作用和慢性作用 急性作用和慢性作用常称急性毒性（acute toxicity）和慢性毒性（chronic toxicity），是按引起毒作用所需接触次数或期限来区分的。急性毒性是指 1 次接触（有时也指 24 h 内多次接触）即产生的毒作用，而慢性毒性需长期反复多次接触才能产生。对于同一外来化学物，引起急性作用所需剂量比慢性作用每次接触的剂量大。但是不同外来化学物产生急性作用所需剂量可相差很远。如二噁英（dioxin, TCDD）又名 2,3,7,8-四氯二苯并二噁英，其半数致死剂量为 0.001 mg/kg，比乙醇 10 000 mg/kg 小 10^7 倍，而布氏杆菌毒素的半数致死剂量比 TCDD 还要小 10^2 倍。

一般而言，急性毒性往往在 1 次（或 24 h 内多次）接触后不久，即出现临床中毒表现。其轻重程度决定于接触该化学物剂量大小。轻的不太明显，很快恢复；重的可致死。有的由轻而重，逐渐恶化，恶化的速度也决定于剂量；有的可在初始临床表现后有一间歇、相对平稳和潜伏的时期，以后又出现严重的中毒表现；有的甚至仅有迟发作用。

慢性毒性是指在较长时期中重复接触后才发病。多数发病缓慢而不明显，逐渐加重

的过程较长。

同一外来化学物急性和慢性毒性损伤的器官、系统和作用机制可能一致，也可能不一致。有些外来化学物只有急性毒性而没有慢性毒性或其慢性毒性不明显，这存在争议。有的外来化学物常见慢性毒性，而罕有急性毒性的发生。

在毒理学实验中，按照染毒（exposure）次数或期限可分为急性或慢性（长期）染毒试验。此外，还有亚急性（subacute）、亚慢性（subchronic）染毒试验。亚急性染毒的期限常为数天至 1 月，亚慢性染毒常为 1~3 月，慢性染毒在半年以上直至终生。不同国家和地区对亚急性、亚慢性和慢性染毒的染毒期限的要求不同，化学物不同应用的情况下考虑也不同。

4. 局部作用和全身作用 某些化学物可引起机体直接接触的部位发生损伤。如腐蚀性物质作用于体表和体内任一接触局部，刺激性气体、蒸气和雾作用于呼吸道、眼结膜或角膜，都可能使接触局部的细胞受损。

外来化学物被吸收进入机体随血液循环分布之后，才发生的作用称为全身作用（systemic effect）。全身作用往往仅限于个别或少数器官和系统。这些受损的器官称为靶器官（target organ）。出现这种仅对个别靶器官有选择作用（selective action）的原因与器官的特异结构、生理生化功能等方面有关。当然，在靶器官中化学物或其活性代谢物必须达到足够的浓度，但这一浓度往往并非是在体内最高的浓度。例如滴滴涕（DDT）作用于神经系统和肝脏，却主要浓集于脂肪组织。

5. 变态反应和特异性反应 外来化学物可作为半抗原与内源性蛋白质结合形成抗原，从而产生抗体。再次接触该化学物或相似化学性质的化学物，将发生抗原抗体反应，于是激发变态反应的典型表现。相反，有些外来化学物可产生免疫抑制作用。

特异性反应由遗传因素所决定。例如，先天缺乏 NADH-高铁血红蛋白还原酶的个体对高铁血红蛋白形成剂非常易感。

5. 一般毒性和特殊毒性 近数十年来，人们发现化学物除可引起传统观念中的中毒以外，还可诱发突变、肿瘤和畸胎。于是把这种情况称为外来化学物的特殊毒作用，而把传统观念中的中毒称为一般毒作用。有时特殊毒作用也包括外来化学物对生殖系统的作用。

以上是按照外来化学物对机体损伤的表现，对毒作用的某方面特点从不同角度进行阐述的。至于外来化学物所能引起的具体的有害作用，可从美国国立职业安全与卫生研究所（NIOSH）于 1978 年对毒物所下的定义中得到一个概念。该定义指出：“毒物具有对人或实验动物诱发癌、肿瘤或赘生物的潜能；对人或实验动物诱发在其后代出现永久性可传递的性状改变；导致人或实验动物在发育中的胚胎产生身体缺陷。通过呼吸道、皮、眼、口或其他途径使实验动物或家畜死亡；通过皮肤、眼或呼吸道产生刺激作用或致敏作用；降低人的思维反应速度、降低活动能力或改变其行为；不论时间久暂，通过呼吸道、皮肤、眼睛、口或其他途径，以任何分量、浓度或剂量，对任何年龄、任一性别的正常人或病人，产生可逆的或不可逆的损伤，以至严重影响健康或危及生命，甚至导致死亡。”这里所指的“任何剂量”，对于工业毒物而言，应当是指工人在生产劳动中可能接触到的外来化学物的剂量范围。

三、剂量与毒性

一种外来化学物引起毒作用所需剂量越小，其毒性越大。外来化学物对机体的损伤作用直接决定于其吸收后在靶器官中达到的剂量，即决定于毒效相的剂量（靶剂量、到达剂量或生物有效剂量）。但靶剂量难以测定，由接触相的剂量（接触剂量或外剂量）推算，则必须经过详尽的毒物动力学研究才知道吸收剂量（内剂量）和靶剂量。因此，一般只能直接以接触剂量来衡量其毒性。

（一 效应和反应

效应 (effect) 是指个体或群体接触外来化学物后所发生的生物学改变。这种改变往往能用计量资料以表达其强度，属量效应 (graded effect)。此时对量效应在群体中的强度，多数用对个体测定值的均数来表达。某些性质的效应难以量化其强度，如死亡、头痛等。此时只能以效应的有、无或表现异常与否予以计数，即为质效应 (quantal effect)。质效应对群体影响大小是以其发生率来衡量。

反应 (response) 一词在过去常与效应互换使用。现代已将反应专指质效应在群体中的发生率或比例。有时为了分析方便，将量效应变换为质效应。此时必须首先确定正常范围的上限（或下限），范围以外者为异常。

剂量反应关系 (dose-response relationship) 是指剂量与质效应的发生率的关系。而剂量效应关系 (dose-effect relationship)，则指剂量与量效应强度的关系。

（二 剂量反应关系曲线

以产生某种质效应的受检物对某一群体中的每一个体进行染毒，则易感性 (susceptibility) 高者，在低剂量下即可出现该质效应；而易感性差者，需更大剂量才出现质效应。呈现该质效应所需最低剂量的个体的频数分布，即为不同程度易感性的频数分布。可以推断在低剂量下出现效应的易感者，在高剂量下必然也会出现该效应。因此，可将各剂量下的易感性频数分布构成一条累积的频数曲线，这就是剂量反应关系曲线。如果把来自同一总体的另一群体随机分为若干组，每组给予不同剂量，此时将剂量与各组的反应率构成曲线，将与上述累积频数曲线完全一致。用后一方法构成剂量反应关系曲线简单易行，前一方法必须是该质效应发生较快，才能准确测定诱发个体出现该效应的最低剂量。所以，使用剂量高低不同的几个试验组进行试验是毒理学实验的一种常见模式。

易感性频数分布常呈正态分布（或对数正态分布）。因此，剂量反应关系曲线呈 S 形（或不对称的长尾 S 形）。此时将反应率变换为概率单位（或同时将剂量作对数变换），即可将 S 形曲线直线化。

有时易感性频数分布比较集中，所得的 S 形曲线高而瘦，形成 logistic 曲线。此时可将反应率作 logit 变换（或同时将剂量作对数变换），即可将曲线拟合出一个更好的直线方程。

有时相反，易感性频数分布比较分散，所得 S 形曲线矮而胖。此时将反应率作平方根反正弦变换，即角变换（或同时将剂量作对数变换），即可得到拟合度更好的直线方

程。

(三) 剂量效应关系曲线

剂量与一种量效应的强度之间的回归曲线可能呈直线、指数曲线或双曲线。其回归方程相应为

直线	$y = a + bx$
指数曲线	$y = a + b \lg x$
或	$\lg y = a + bx$
双曲线	$\lg y = a + b \lg x$

(四) 剂量反应(效应)关系及其曲线的应用价值

无论剂量反应(效应)关系曲线属哪一种曲线类型,总是表现为剂量越高,反应率越高或效应强度越大,成为一条渐升的曲线。只有当毒作用表现为“抑制性”的量效应时,剂量越高,其观察值越低,成为一条渐降的曲线。这是毒物剂量与反应(效应)之间关系的总规律。当实验结果呈现这种现象时,称之为存在剂量反应(效应)关系。确认存在剂量反应关系的一个可靠办法,是进行趋势分析。只有存在剂量反应(效应)关系,人们才承认所观察受检物的反应(效应)对剂量的依赖关系,才有可能因果果关系。当然,在承认因果关系之前,还必须排除随着受检物剂量增高而增加的混杂因素,特别是受检物中的杂质产生作用的可能性。

将实验资料拟合成一个既有统计学意义、拟合优度又好的回归方程,当然能更为直观地说明存在剂量反应(效应)关系。但其真正的应用价值是能推算一定的反应率或效应强度所需的剂量。进行这种推算时,尤以使用曲线末端的数值,甚至外推某些数值时,必须比较不同回归方程的拟合优度,择优使用。应当切记,曲线向其末端越近,可信限范围越大。而外延时,可信限范围增大的程度更是难以想象。

(五) 剂量反应(效应)关系曲线的特殊情况

在某些毒理学实验中出现的剂量反应(效应)关系曲线不一定是只升不降(或只降不升)的,其后段的走向可能与前段相反,即成为塔形或馒头形(或相反的深谷形与盆形)曲线。发生转折的原因是在高剂量下出现一种可干扰观察的效应,使反应率或效应强度的观察值脱离原来剂量增高时的相应变化规律。在这种情况下,剂量反应(效应)关系是指曲线在达到最高(最低)点转折向下(上)之前所表现的规律性。

有时干扰观察的结果使某剂量以上的既定效应不能出现。此时,剂量反应关系的 S 形曲线后半段消失,有如被截去一样。

(六) 常见毒性参数

1. 半数效应量 半数效应量(ED_{50})是指能使受试动物出现效应的概率为 50% 的剂量。当观察指标为死亡时,改称为半数致死量(LD_{50})。如所用剂量以浓度表达,则相应地把 D 改为 C,即 EC_{50} 或 LC_{50} 。

ED_{50} 或 LD_{50} 是通过对各实验组的数据进行统计分析所得。它代表受试群体感受性的平均情况,位于剂量反应关系 S 形曲线的中央。因此,它不受两端个别动物感受性特高或特低的影响。此处曲线的坡度最大,因而灵敏性高;其附近的线段又几乎成直线,所以稳定性好。由于死亡比非致死的许多效应都便于准确观察,因而 LD_{50} 是最早和最

常用的毒性参数，特别常用于急性致死毒性试验的结果评价。有时在一些多次反复染毒的致死毒性试验中，也计算 LD_{50} 。此时为了与 1 次染毒所得 LD_{50} 相区别，往往写成 $LD_{50(n)}$ 或 LD_{50}^n ，其中的 n 代表染毒次数或天数。

在生态毒理学和环境毒理学中，常用半数耐受限量（median tolerance limit, TLM）来表示环境污染对某种水生生物的急性毒性。

2. ED_{10} 和 ED_{90} ED_{50} 虽然具有代表性大、灵敏度高和稳定性好等优点，但毕竟仅反映平均状态。尽管可以计算其波动的可信区间，但不能反映曲线两端的具体情况。近年逐渐开始注意 ED_{10} 和 ED_{90} ，或 ED_5 和 ED_{95} ，或 ED_{16} 和 ED_{84} 的应用。这些参数与 ED_{50} 一样，也是通过对整个实验的全部资料进行统计分析而得的。

3. 绝对致死量、最小致死量和最大耐受量 这些都是在致死毒性试验中直接观察所得的参数。绝对致死量（ LD_{100} ），是使 1 组受试动物全部死亡的最低剂量。最小致死量（MLD 或 LD_{01} ）是使 1 组受试动物仅个别死亡的剂量。最大耐受量（maximal tolerance dose, MTD）是不致引起受试动物死亡的最大剂量，以实验中 MLD 的下一剂量作 MTD。

这几个参数是直接观察所得数值，易受个别动物感受性波动的影响，故已少用于衡量毒性。其中，MTD 常在急性致死毒性以外的试验中作为设计最大剂量的参考数值。当然，此时的 MTD 应是由与相应试验的染毒程序相同的条件求得的。在这种情况下，MTD 除在相应试验中不致引起死亡以免减少样本含量以外，往往还附加有不致干扰实验观察的一些具体要求。例如，美国国立卫生研究所（NIH）对于致癌试验的 MTD 还要求受试动物体重降低不致比对照组低 10% 以上，无临床中毒表现和组织病理学改变（除肿瘤）以免缩短寿命。实际上，终生致癌试验的 MTD 是由较短期试验（如亚急性或亚慢性试验）的 MTD 进行估计的，称估计 MTD（estimated maximal tolerance dose, EMTD）。又如对于骨髓（多染红细胞）微核试验，则附加要求多染红细胞与红细胞的比值不低于 0.05。

4. 无作用量 无作用量（no effect level, NEL）是未见作用量（no observed effect level, NOEL）的简称。无作用量是指在设定的实验条件下与正常（对照）比较，以现有的技术手段和指标未观察到对受试机体（人、动物或其他生物）在形态、功能、生长发育或寿命等方面产生有害作用的最高剂量或浓度。所以 NOEL 实际上是未见有害作用量（no observed adverse effect level, NOAEL）。

5. 所见有害作用最低量 所见有害作用最低量（lowest observed adverse effect level, LOAEL）是在具体实验中比 NOAEL 高一个剂量，且在这个剂量组所见效应强度或反应率与正常（对照）比较差异有统计学意义。在急性、亚急性、亚慢性和慢性试验中都可得到相应的 NOAEL 和 LOAEL。在制订卫生容许限量（health allowable limit）时，NOAEL 和 LOAEL 及其相应指标在医学意义上都是重要的依据。

6. 阈值 近三四十年来，对于阈值（threshold）曾有过迥然不同的两种概念。一种认为阈值是对机体不发生损害的浓度（或剂量，下同）。这一概念又有 3 个不同的定义：绝对阈值。绝对阈值（absolute threshold）是指在此浓度以下，该化学物不会与靶细胞相互作用。现实或生物学阈值。现实或生物学阈值（real or biological thresh-

old) 是指该化学物到达靶细胞的量有限, 不能产生损害, 即在此浓度以下不发生导致损害所必需的生物化学反应。③表观阈值。表观阈值 (apparent threshold) 是指化学物到达靶细胞的浓度不能测出 (接近于或等于零), 于是不产生有害效应。Dinman (1972), Claus (1974), Henschler (1974) 和 Seiler (1977) 都曾提及绝对阈值, 而现实阈值和表观阈值只有 Seiler (1977) 提及。这一概念的阈值, 无论哪一种定义, 在实验结果中都表现为 NOEL 或 NOAEL。

另一种阈值的概念是指刚开始发生有害效应的浓度。对于“刚开始”有不同的理解。一种理解是在多个浓度组中, 使效应增强或反应率增高, 有统计学意义的最低浓度 (李寿祺, 1987)。Kirsch-Volders (2000) 和 Elhajouji (1995) 将这一概念的阈值称为统计学阈值 (statistical threshold)。统计学阈值事实上就是 LOAEL。在不同实验条件下 (物种、样本含量、染毒途径、观测的效应及观测方法), 统计学阈值不同。应当注意的是, 在其他可影响阈值改变的因素相同的条件下, 样本含量越大, 阈值越低。因此, 即使对于传统上否认阈值存在的化学致癌问题, 在样本含量不太大的动物试验中 (每组动物数为 100~200 只), 常可测得统计学阈值。另一种理解是指化学物刚开始引起个体出现效应的最低浓度。这种阈值可称为个体阈值。对同一物种、相同染毒途径、相同效应和相同观测方法, 在个体间的阈值可有很大的差异, 且在不同时间中有波动。个体阈值大致在 LOAEL 到 NOAEL 之间。

在安全性毒理学评价时, 常假设 NOAEL 为阈值 (个体) 的近似值, 特别是在食品安全性毒理学评价时。而对于车间卫生标准的制订, 则由于接触人群仅限于社会人群的小部分, 一些国家常以 LOAEL 为重要依据。

近年简单地提到阈值一词时, 是指后一种概念, 即为 LOAEL; 而前一种概念的阈值已不用, 完全以 NOAEL 代替。

7. 基准剂量 由于 NOAEL 和 LOAEL 都是实验中的两个具体剂量值, 易受每组样本含量大小和组间剂量距宽窄等因素影响, 因此 Crump (1984) 提出用基准剂量 (benchmark dose, BMD, 基线剂量) 代替。BMD 是指 ED_1 或 ED_5 , 或 ED_{10} 的 95% 可信限下限 (Faustman, Omenn, 2002)。因此, 这是用实验中全部剂量组的数据经统计处理而得。BMD 已成功应用于发育毒性 (Allen, 1994) 和生殖毒性 (Auton, 1994) 的危险度评价。也许, 在其他有害效应的安全评价中也有可能使用 BMD。为推广其应用, 美国环保局 (EPA) 已制成软件 (可查网址 <http://www.epa.gov/ncea/bmds.htm>) 和颁布了指导文件 (EPA, 2000)。

四、时间与毒性

上述讨论中, 无论是剂量反应关系, 还是剂量效应关系, 都是以剂量作为惟一的自变量。其实在确定这些关系时, 都是以接触期限相同为其先决条件的。如果接触期限长短不同, 则短时间接触较大剂量与长时间接触较小剂量有可能产生相等强度的效应或发生率一样的反应。Haber (1924) 早就发现这一问题, 提出了著名的公式, 即

k

式中, c 为浓度, t 为接触时间, k 为特定化学物的特定常数, 这个公式也可改写为

$$D_1 \times t_1 \approx D_2 \times t_2$$

式中, D 为剂量, t 为接触时间。

这两个公式都明显地指出, 只要总剂量相等, 效应或反应就会相等。它显示了时间-剂量-反应或时间-剂量-效应的三维关系。不过事实上剂量减小到一定程度时, 即使通过延长接触时间(或增加染毒的次数)达到所要求的总剂量, 也不会发生应有的效应或反应。增大剂量达一定程度后, 调整接触时间来达到所要求的总量, 也不一定产生相同的效应或反应。因为效应与反应并不完全是由总剂量所影响和决定的, 还有将在本书阐述的有关生物转化、毒物动力学等许多复杂因素所左右。所以, 上述两公式仅在有限的小范围内的剂量与时间变动才能确立。

效应出现的迟早是另一值得注意的问题。吸收的快慢、需否代谢活化、特定病损的发展速度都与此有关。

近代生物学研究已证明机体的内环境与各种生理功能都存在着节律性的变化, 而不是过去所强调的生命系统的恒定性是维持生命的基本条件。生物节律包括昼夜节律、一周节律和近年节律等。研究发现: 外来化学物的作用存在着时间性毒性(chronotoxicity), 而时间毒理学的研究起源于时间药理学研究; 中枢神经系统药、心血管系统药、激素类药、细菌毒素等对机体的毒性作用(以及疗效)都具有昼夜节律。例如, 发现一些药物或毒物于一天的不同时间使用或染毒的 ED_{50} 或 LD_{50} 是不同的。

目前对染毒时间、染毒期限长短、效应强弱, 以及出现迟、早等时间因素与毒性的关系已逐渐引起注意。

五、毒性、危害性、危险性和安全性

毒性是外来化学物对生物体损伤的能力。高毒物质可在很小剂量下损伤机体, 而低毒物质需很大剂量才产生有害效应。因此, 毒性高低与产生损伤所需剂量成反比。

危害性(hazard)多用于表达在生产或使用条件下, 可能产生有害于健康的效应的可能性。

危险性(危险度, risk)是指接触群体出现某种有损健康的效应的概率, 是带有统计学概念的词。

安全性(safety)虽然是危险性的反义词, 但是安全性很显然与某一指定的低危险水平及损害效应的严重性低相联系在一起。所谓安全是指社会能接受的某种严重程度有害效应的特定危险水平。

六、毒理学发展的回顾与展望

(一) 古代和中世纪毒理学

毒理学的萌芽可追溯到5000年前我国“神农尝百草”的时代, 而以后的中医中药典籍中亦不乏描写有毒药物(植物和矿物)的记载。如1247年宋代宋慈《洗冤集录》

对服毒、解毒和检验毒物的方法有相当系统的记载。而 1590 年李时珍《本草纲目》还注意到工业毒物和职业中毒，指出“铅生山穴间……毒气毒人，久留多致病而死”。在国外，埃及在公元前 1500 年、希腊在公元前 460—30 年已知道了几种金属毒物，以后罗马（公元前 400—82 年）和阿拉伯（公元 980—1400 年）在医学实验中知道了更多的有关毒物的知识。至 12 世纪末，1198 年 Maimonides（公元 1135—1204 年）发表了世界上第一本有关毒物的专著《毒物及其解毒药》。

在中世纪，毒物成了谈虎色变的東西。因为其往往被用作政治活动中的谋杀工具。

（二）毒理学的启蒙

一直到中世纪末期，毒理学和整个生物医学界都没有取得多大的进展。到了 16 世纪，反对教会权威的结果，使得科学思想获得大解放。在这一历史背景下，Paracelsus（1493—1541）指出必须通过实验才能了解机体对化学物的反应，而且仅有剂量才能区别药物和毒物。这两点直到目前仍然是毒理学的金科玉律。

19 世纪发生了工业革命，一方面生产大发展和工人队伍扩大，另一方面生产环境极端恶劣，职业中毒种类和频率激增，引起社会舆论的不满。这一情况既为毒理学家提供了素材，又促使其进行大量的科学研究。此时，Orfila（1787—1853）于 1813 年发表其经典毒理学著作《Traité de Toxicologie》，提出毒理学是一门独立科学，并定义其为研究毒物的科学。他又曾用数千只狗进行实验，试图把当时已知毒物的化学知识与生物学反应联系起来进行系统的归纳分析。在他的思想指导下，Kobert（1854—1919）和 Lewin（1854—1929），相继于 1893 年和 1920 年出版了毒理学教科书。

就是这样，在文艺复兴时期至第一次世界大战期间，在 Paracelsus 和 Orfila 两人的卓越思想倡导下，毒理学也按照当时科学发展的道路，逐步摆脱了仅凭直观和经验认识事物的模式，开始采用实验的、分析对比的、逻辑推理的思维方式进行研究和观察事物的本质，从而掌握其规律性。

（三）现代毒理学

进入 20 世纪后，一开始毒理学主要是依附在药理学，同时也依附在法医学、职业医学和内科学的范畴内，与这些学科同步取得进展。自 1950 年以后，毒理学日渐成熟形成一门独立的学科，并在近二三十年内迅速发展成为分支众多、相互交错的一个学科群。

20 世纪 40 年代开始，科学技术发展的一大特点是化学合成和相关工业的飞跃，出现了众多的高分子聚合物（塑料、合成纤维和合成橡胶）和日新月异的合成农药（有机氯、有机磷、氨基甲酸酯）等各种形式和用途的化学产品相继问世。每年研制成功的化学物达数千种，投入市场的约 1 500~2 000 种。到 2002 年初，化学文摘登记服务处（chemical abstract service registry, CAS）登记的化学物已逾 4 000 万种，其中有商品价值的约 65 万种。一些毒性明显的化学物，不仅因污染生产场所导致职业中毒，而且污染江、河、湖、海、大气、土壤和食品，并发生过多起严重公害事件。化学物还陆续不断地进入人们的居室和伴随人们的生活。这就向毒理学提出了重大的挑战——如何正确、迅速、全面回答关于各种化学物，特别是产量大、接触面广、不易降解的化学物对人类健康以及环境质量产生的影响。

在应付这种挑战的过程中，毒理学自然而然地脱离其附属地位，独立地发展起来。首先是系统整理和总结出毒作用 3 个时相有关的知识、理论和检测研究的方法。其代表作有 Casarett 和 Doull 主编的 *Toxicology: The Basic Science of Poisons*，自 1975 年问世以来到 2001 年已经出了 6 版，还有 Hayes 主编的 *Principles and Methods of Toxicology*，1982 年问世到现在已出 4 版。在两书中，前者阐述毒理学基本概念和各方面的理论，后者重在方法，兼顾原理。

为应付这种挑战，毒理学也打破了原先仅具备描述毒理学（毒性检测和毒作用特征的了解）和机制毒理学（中毒机制研究）两种主要功能的模式，逐步开展和形成管理毒理学这一新功能分支。这一分支专门研究化学物危险度评定的办法和安全性评价程序的规范化和完善化，以及卫生管理、药物管理办法和有关法规的制订程序和经验总结。这样，毒理学从纯粹的自然科学的范畴中走出来，带上了管理科学和社会科学等软科学的色彩。

毒理学在深入研究毒物损伤机体各器官、系统的过程中，出现一系列靶器官毒理学的分支：呼吸毒理学、肝毒理学、肾毒理学、生殖毒理学、皮肤毒理学、眼毒理学、血液毒理学、神经毒理学、内分泌毒理学、心血管毒理学等等。同时，旁征博引吸取各门学科有关原理和研究手段进行深入研究，于是出现原理应用和测试手段有别的属边缘学科范畴的毒理学分支：遗传毒理学、生化毒理学、免疫毒理学、行为毒理学、毒理病理学、临床毒理学、膜毒理学和受体毒理学等。还有由化学动力学这门以数学方法研究化学反应速度的学科衍生为研究药物吸收、分布、代谢、排泄经时过程的药物动力学，再嫁接到毒物的相应研究而形成的毒物动力学。此外，还有专门研究毒物分析的分析毒理学。

外来化学物因应用或污染范围不同，接触人群和接触条件不同，不但原来处于附属地位的药物毒理、法医毒理、工业毒理和临床毒理壮大成长为毒理学的分支，而且出现了环境毒理学与食品毒理学。我国将工业毒理学、环境毒理学和食品毒理学合并称为卫生毒理学，且在医学院校中设置课程。此外，还有化妆品毒理学、日用品毒理学和交通运输毒理学等经济毒理学，以及不直接涉及人群的生态毒理学、水生物毒理学、昆虫毒理学和兽医毒理学等分支。

20 世纪 50 年代以后，随着时代的进展，人类社会经历了所谓原子时代、电子时代等等。于是毒理学的研究对象已经不囿于化学物。对于核素、微波、磁场等物理因素，甚至对某些生物因素和粉尘（矿尘、石棉、木尘）等也开展了毒理学研究。

（四）已有的成就与对未来的展望

铅中毒过去在一些国家中曾一度极为普遍，而近代无论在工业发达国家或发展中国家都已很少见，特别是严重铅中毒更为罕见。常见工业毒物如汞、砷、苯等金属，类金属和有机化合物等的职业中毒也较少发生。这些成就都与对毒理学的深入研究和联合预防医学等其他学科及在实际工作中密切配合、共同奋斗有关。

18 世纪和 19 世纪临床医生提出的阴囊癌和膀胱癌的化学病因，经后来多次反复的动物实验得到证实或更正。20 世纪 40 年代开始在化学致癌方面开展了更为广泛的研究，其重要成果是逐渐形成关于肿瘤的诱发因素大多数为化学物的概念，并导致一些卫

生标准的修订以及对以煤焦油产品为原料的食品色素的严格规定和香烟中焦油含量的限制与禁止吸烟的提倡。这方面的研究与活动必将对人类最终控制肿瘤作出贡献。

20 世纪 60 年代初短肢畸形在多个国家爆发，很快由临床流行病学调查认定病因为服用药物沙立度胺（反应停）造成，后来又为动物实验所证实。从而促进了畸胎学和发育毒理学的发展，并迅速在一些国家的卫生法规中得到反映，要求药物、农药和食品添加剂必须通过有关毒理学试验才能投入市场。

过去半个世纪中，毒理学领域内成果累累，经济效益和社会效益显著。除以上所述之外，对有机磷、金属和类金属、氰化物、氟乙酸钠、胂及其衍生物等毒物进行了整体、器官、细胞、细胞器，以及分子水平的机制研究，提供了中毒诊断依据并找到各种有效解毒药。通过对某些毒物的生化毒理和生物转化的研究，提出生物标志（biological marker）概念和生物监测手段作为预防中毒的有效措施。通过动物试验、环境监测和流行病学调查，查明了水俣病、痛痛病、西班牙毒油事件等一系列的病因，为制订有关法规、条例、卫生标准提供了依据。

毒理学在近代虽然做出过许多贡献，在学科发展上也飞跃前进，但与当今许多生命学科相比，仍然尚处婴儿时期，有许多较根本性的问题还未得到很好地解决。特别是管理毒理学中，如何用体外试验代替体内试验，如何解决体内试验中物种间感受性差异，哺乳动物试验如何外推于人。不解决这些问题就不能更快、更好地满足社会发展对毒理学安全性鉴定的迫切需要。

现代毒理学吸取各门生命科学技术的养料得到发展的一个特点，是使其本身从原来以整体动物研究为独特的手段中，逐步开拓在器官水平、细胞水平、亚细胞水平方面进行研究，以至近 10 年来的分子水平的研究，把毒理学的视线向微观世界深入。这种发展形势，已经在毒作用特征描述和作用机制研究中见到成效。由于 DNA 分子结构在原核生物、真核生物直到哺乳动物和人之间的高度同一和相似，因此，分子水平的深入研究有可能不仅仅在化学诱变和化学致癌两方面有广阔的前景，而且为物种感受性差异、体内外试验差异方面问题的解决打开了缺口。所以，向微观方面深入研究有可能补充、修正和影响宏观决策。

总之，就毒理学总体发展而言，过去是从表浅到深入、从简单到复杂、从宏观到微观为主要趋势。今后势必将在微观、深入的同时，重新审视宏观和基础的问题，使毒理学概念不断更新、丰富、完善和提高。

（李寿祺）

参 考 文 献

- 1 Milles D. History of toxicology. In: Marquardt H, Schafer SG, McClellan RO, et al eds. Toxicology. New York: Academic Press, 1999, 11~23
- 2 Gallo MA. History and scope of toxicology. In: Klaassen CD, ed. Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, 6th ed. 北京：人民卫生出版社，2002，3~10
- 3 Eaton DL, Klaassen CD. Principles of toxicology. Ibid, 2002, 12~34
- 4 Faustman EM, Omenn GS. Risk assessment. Ibid, 2002, 83~104
- 5 Lu FC ed. General consideration. In: Basic Toxicology, 2nd ed. New York: Hemisphere, 1991, 3~12

- 6 Decker WJ. Introduction and history. In: Haley TJ, Berndt WO eds. Toxicology. New York; Hemisphere Publ, 1987, 3~18
- 7 吴德昌. 毒理学的过去、现在和未来. 第一届中国毒理学学术会议论文集, 北京: 中国毒理学会, 1993, 1~6
- 8 Faustman EM, Allen BC, Kavlock RJ. Dose-response assessment for development toxicologist. I. Characterization of database and determination of NOAEL. *Fundam Appl Toxicol*, 1994, 23 (4): 478
- 9 Kirsch-Volders M, Aardema M, Elhajouji A. Concepts of threshold in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res*, 2000, 464 (1): 3
- 10 EPA. Benchmark Dose Technical Guidance Document: External Review Draft. Washington, DC; Risk Assessment Forum, 2000
- 11 有关网址:
<http://www.epa.gov/ncea/bmds.htm>

第二章 外来化学物在体内的生物转运

外来化学物从体外吸收、在体内分布和排泄出体外的过程称为生物转运 (biotransport)。近年常用配置 (disposition) 来描述这一问题。外来化学物可经皮肤、消化道、呼吸道及其他一些途径或方式被机体吸收；经血液运输分布到全身各组织器官，它们被储存或在组织细胞内发生生物转化，转变为代谢物 (metabolite)；最后，以其原物 (parent substance) 或其代谢产物通过各种途径排出体外。由于吸收、分布、排泄过程的机制具有共同点，故统称为生物转运或配置。外来化学物的毒性决定于其进入体内的剂量和到达靶组织的剂量。因此，吸收、分布、排泄都是外来化学物毒性的决定因素。

外来化学物不论经过哪种途径，都必须通过各种类型的生物膜，才能进入人体内到达靶器官，并进入细胞和细胞器。同样，外来化学物在体内的分布和排泄，也需通过各种生物膜。因此，首先应了解生物膜的基本构成、功能和外来化学物通过生物膜的方式。

一、生物膜

生物膜 (biomembrane) 是将细胞或细胞器与周围环境分隔开的半透膜，包括细胞膜、核膜、线粒体膜、内质网膜和溶酶体膜等。生物膜除可将细胞或细胞器与周围环境分隔开以保持内环境稳定外，还能有选择地通过一些物质。生物膜还含有多种酶系统，可由于化学信息 (外来化学物、药物、激素等) 作用于膜上，而改变其活性和生理功能，致使出现毒性作用。

(一) 生物膜的结构特点

生物膜是一种可塑的、具有流动性的脂质与蛋白质镶嵌而成的双层结构 (镶嵌模型, mosaic model)。生物膜在结构上有 3 个特点与外来化学物的转运密切相关。

1. 膜的脂质成分 这种成分主要为各种脂类物质，排列成双层分子结构。其熔点低于正常体温，在正常情况下，为可流动的液体状态。这些成分对水溶性化合物具有屏障作用，而对脂溶性物质则便于溶解和穿透。

2. 镶嵌在脂质中的蛋白成分 脂质膜两侧表面可见镶嵌着多种蛋白质，其中有些贯穿整个脂质双层，起到“载体”和特殊通道的作用，使极性物质和离子可通过生物膜。其他蛋白质有些一端露出在脂双层的一侧表面，有些仅仅吸附在膜表面而不是真正

的镶嵌。后两类蛋白质与生物膜的其他功能有关。

3. 生物膜的多孔性 生物膜具有充满水分的孔道，它是由贯穿脂双层的蛋白质的亲水性氨基酸构成的。膜孔直径一般为 4 nm，但肾小球和身体其他部位毛细血管的膜孔直径则可达 70 nm。它们是某些水溶性小分子化合物的通道。

(二) 外来化学物通过生物膜的方式

外来化学物通过生物膜是一种跨膜转运。可分为两大类：被动转运：被动转运 (passive transport) 包括简单扩散和膜孔滤过；特殊转运：特殊转运 (special transport) 包括主动转运、易化扩散和胞吞作用。

1. 简单扩散 简单扩散 (simple diffusion) 又称顺流转运，即在膜两侧的外来化学物从高浓度向低浓度扩散，此过程不消耗能量，也不与膜起反应。当膜两侧的浓度差逐渐减小，以至达到动态平衡时，这种转运方式即停止。

这种简单扩散是大多数外来化学物通过生物膜的主要转运方式。以此方式通过生物膜的难易程度受以下因素影响。

(1) 生物膜两侧化学物的浓度梯度：生物膜两侧化学物的浓度差越大，化学物通过膜扩散的速度越快，两者间呈正比。

(2) 化学物在脂质中的溶解度：化学物在脂质中的溶解度，以脂/水分配系数表示。凡是脂溶性越大，水溶性越小的化学物，它的脂/水分配系数越大，就越易通过生物膜。但因化学物在体内的扩散除需通过脂相外，还需通过水相，故对于只能全部溶于脂肪或只能全部溶于水或在两者中均难溶解的物质，都难以通过。而像乙醇既是水溶性又是脂溶性的物质，就容易通过多种生物膜（胃肠道、肝脏和中枢神经系统等）。

(3) 化学物的离解度和体液 pH 值的高低：化学物的离解度和体液 pH 值对化学物通过生物膜的难易有很大影响。化学物以离解状态存在时，在脂质中溶解度低，不易通过生物膜；而以非离解状态存在时，脂溶性高，较易通过生物膜。弱酸、弱碱的离解度又与体液的 pH 值有关。当 pH 值下降时，弱酸性物质的离解减少，以不带电的非离解分子存在，故其脂溶性强，易通过生物膜扩散；反之，弱碱性物质的离解度增高，故其脂溶性低，不易通过生物膜扩散。

(4) 脂溶性物质与蛋白质的结合率：脂溶性物质易同蛋白质结合，但与不同蛋白质结合的亲和力不同。化学物在生物膜上的扩散速度与膜两侧体液中的蛋白质浓度及与之结合的亲和力大小有关。

2. 膜孔滤过 膜孔滤过 (filtration) 作用是化学物通过生物膜上的亲水性孔道的过程。在渗透压梯度和液体静压作用下，大量水可经这些膜孔道通过，同时还可以作为载体携带小分子化合物或离子从膜孔滤过，从而完成生物转运过程。凡分子直径小于孔道的化学物都可通过。一般情况下，相对分子质量（分子量）小于 100~200 的化学物，可通过直径为 4 nm 的孔道；相对分子质量小于白蛋白分子（约 60 000）的化学物可通过直径为 70 nm 的孔道。例如，水由肾小球滤过时，除血中蛋白质及血液中有形成成分被阻留下来外，其余所有溶于血浆中的溶质，均能被水携带通过肾小球毛细血管内皮生物膜孔，而进入肾小管腔。

3. 主动转运 主动转运 (active transport) 是水溶性大分子化学物的主要转运方

式。其特点是需要通过蛋白载体 (carrier) 作用, 逆浓度梯度使化学物通过生物膜。因此, 主动转运需要消耗一定的能量。并且, 载体蛋白对不同结构的化学物具有一定的选择性。由此, 具有相似结构的化学物对同一载体具有竞争性。另外, 载体是生物膜的组成成分, 有一定的限量, 当化学物浓度达到一定程度时, 载体可被饱和。

近年常称载体为转运体 (transporter), 对其研究进展较大。已发现有好几个转运体家族: ①多种药物抗性蛋白 (multi-drug-resistant protein, mdr), ②多种抗药性蛋白 (multi-resistant drug protein, mrp), ③有机阴离子转运多肽 (organic-anion transporting polypeptide, oatp), ④有机阴离子转运体 (organocyanion transporter, oat), ⑤有机阳离子转运体 (organocyanion cation transporter, oct), ⑥核苷酸转运体 (nucleotide transporter, nt), ⑦二价金属离子转运体 (divalent-metal ion transporter, dmt), ⑧肽转运体 (peptide transporter, pept) 等。其中, oat 命名有误, 实际上也能转运有机阳离子和中性离子。

在毒理学上, 主动转运方式对于被吸收后化学物的不均匀分布及从肾和肝排泄过程特别重要, 而与吸收的关系较小。

4. 易化扩散 易化扩散 (facilitated diffusion) 又称促进扩散。其基本特点与主动转运相同, 但化学物不能逆浓度梯度转运, 因而也不消耗能量。一些水溶性大分子如葡萄糖、氨基酸和核苷酸等在体内即通过顺浓度梯度的易化扩散而转运。

5. 胞吞作用 胞吞作用 (endocytosis) 包括胞饮作用 (pinocytosis) 和吞噬作用 (phagocytosis)。由于生物膜具有可塑性和流动性, 因此对颗粒状物质和液滴, 细胞可通过生物膜的变形移动和收缩, 把它们包围起来最后摄入细胞内, 这就是吞噬和胞饮作用。如血液中白细胞的吞噬作用, 以及肝和脾的单核吞噬细胞系统清除血液中的有害化学物, 都具有重要意义。

生物膜对化学物转运的影响, 主要是阻留和屏障作用。但另一方面, 在化学物通过生物膜的过程中, 对膜的结构和功能有可能产生一定的毒作用。

二、外来化学物的吸收

吸收 (absorption) 是外来化学物在多种因素影响下, 自接触部位透过生物膜进入血液循环的过程。化学物主要通过呼吸道、消化道和皮肤 3 条途径吸收。

(一) 经呼吸道吸收

空气中的化学物是以气体、蒸气和气溶胶等形式存在, 因而呼吸道是空气中化学物进入机体的主要途径。气态物质极易经肺吸收, 这是由于肺脏的解剖生理特点所决定的。如肺泡数量多 (约 3 亿个), 表面积大, 高达 $50\text{ m}^2 \sim 100\text{ m}^2$, 相当于皮肤表面面积的 50 倍。由肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞组成的肺泡壁膜极薄, 且遍布毛细血管, 血供丰富, 便于化学物经肺迅速吸收进入血液。并且, 肺泡壁膜对脂溶性分子、水溶性分子及离子都具有高度通透性。

不同形态的外来化学物的吸收过程如下。

1. 气体和蒸气 以气体和蒸气存在的化学物, 到达肺泡后主要经过被动扩散, 通

过肺泡壁吸收入血液，此过程受以下 4 种因素影响。

(1) 气态化学物的浓度：含有气态化学物的空气进入肺泡后，化学物即由肺泡气扩散进入血液并溶于其中。在吸收过程中，化学物在肺泡气与血液间分配。继续吸入时，溶入血液中的量越来越大，直至达到平衡为止。平衡时（即化学物由肺泡气进入血液与由血液返回肺泡气的速度相等），化学物在血中的浓度与肺泡气中的浓度之比是一个常数，称为血/气分配系数（blood-to-gas partition coefficient）。每一种气态化学物都有一个特定的系数。按 Henry 定律，气体溶于液体的量与其在空气中的分压成正比，直至饱和为止。气态化学物在肺泡气中的分压与其浓度成正比，因此肺泡气中该化学物的浓度越高，溶入血中达到的浓度也越高，直至饱和为止。饱和后血中的浓度即不再升高。分配系数越大，表示该气体越易被吸收。对一种气体来说，其血/气分配系数为一常数。

(2) 气态化学物在血液中的溶解度：气态化学物在血液中的溶解度越大，血/气分配系数越大，越易被吸收。一般情况下，水溶性大的物质在血液中的溶解度大；相反，脂溶性物质在血液中的溶解度小。在平衡状态时，可能有部分化学物与血浆蛋白质结合，或溶于血浆脂肪中。因此，血液中化学物含量可高于血浆水中化学物含量。

(3) 化学物由血液分布到其他组织的速度和排泄的快慢：从另一角度看，在平衡状态下，化学物进入身体的量并不一定达到饱和。因为血液中一旦含有外来化学物，立即就有部分开始进入其他组织，处于一个动态过程。所以在平衡状态下，还有可能吸收，其吸收的速度取决于该化学物分布至其他组织的速度和排泄的快慢。

(4) 气态化学物在呼吸道的吸收部位的深浅决定于其水溶性：整个呼吸道黏膜表面都为液体所湿润，水溶性大的气态化学物如 SO_2 、 NH_3 、 Cl_2 等能在上呼吸道被吸收；而水溶性差的如氮氧化物、光气则在深呼吸道气流变慢，吸收面积大时才能被吸收。

2. 气溶胶 气溶胶经呼吸道吸收时，首要条件是和呼吸道表面接触，从而积聚（deposition）或称附着，并被阻留（retention），以后逐渐溶解。支气管树每分支 1 次都使总截面积进一步增大，而管径则缩小。这样，进入呼吸道越深，因总截面积增大和管径变小（于是气流阻力增大）两种原因使气流速度逐渐变慢。这一基本情况结合气溶胶中颗粒的外形和物理特征对颗粒积聚的机制产生综合影响。

气溶胶中的颗粒在呼吸道各部位积聚有 5 种机制。

(1) 惯性冲击：惯性冲击（inertial impaction）产生的原因是因为气流在鼻咽部的速度大，因而每当气流转弯时，相对体积密度（比重）大和直径大（以相对体积密度与石英相当的物质为例，直径为 $5\ \mu\text{m} \sim 30\ \mu\text{m}$ ）的颗粒，就因惯性冲击而脱离气流，撞击气道壁而产生附着。

(2) 重力沉降：重力沉降（sedimentation）多发生在气管、支气管，尤以小的支气管和细支气管（包括肺泡）等气流较慢的部位。当重力对颗粒的作用超过空气对颗粒的浮力和摩擦力的总和时，即可使相对体积密度较小和直径小（直径为 $1\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ ）的粒子发生重力沉降。

(3) 拦截：拦截（interception）是呼吸道中气流边缘的粒子与气道表面接触而附着的现象。在相对体积密度相同时，外形不规则，特别是长而细的纤维要比外形规则的更易被拦截。纤维遇到终末细支气管及其以下的小直径开口就很难通过。