第一章　概　论

第一节　概　述

随着科学技术的进步，化学合成物日益增多，全世界已登记的化学物质已达 400 余万种，其中许多种物质是对人体有害的。随着医药工业的发展，上市新药越来越多，工农业生产中接触的有害物质也越来越多。人们在与这些物质接触的过程中，可能会由于工业毒物、农药、化学药品、中草药、细菌性毒物、真菌性毒物、动物性毒物、植物性毒物等各种有害因素产生各种类型的损伤而引起中毒。这些病人中，有些发病急、病情重，若处理不及时或处理不当，则造成严重后果，甚至还有某些有毒物质引起的损伤不被我们所认识，这给中毒的救治工作提出了更加艰巨的任务。广大医务人员为了及时准确诊断与防治这类型的疾病，保护广大人民的健康与挽救病人生命，必须掌握中毒与解毒的基本概念、中毒与解毒的病理生理学基本知识，更好地指导临床实践。

由毒物引起的疾病称为中毒（poisoning）。也就是说，中毒是机体受到毒物的作用而引起机体的功能代谢或器质性改变后出现的疾病状态。

根据引起中毒的具体原因不同，可将中毒分为农药中毒、化学药物中毒、中草药中毒、饮食起居中毒、金属与类金属中毒、工业气体与有机物等中毒、动物伤害中毒、辐射中毒、戒毒药中毒、军事毒剂中毒等。在工农业生产中所接触有害物质引起的中毒，常称为职业性中毒，由于误用或食入含毒物质的食品或服用过量药物引起的中毒，称为非职业性中毒。

根据起病的急缓、病程长短以及临床表现不同可将中毒分为急性、亚急性和慢性三类：

急性中毒：大量毒物短时间内进入机体，很快出现中毒症状甚至死亡者，称急性中毒。通常是在 1 次或 1 个工作日内接触大量毒物而发病。其特点是：①一般发病快，病情变化迅速。如 1 次吸入高浓度硫化氢立即引起昏迷；喷洒有机磷农药，经皮肤吸收后数小时内出现中毒症状；急性五氯酚钠中毒起病时仅有低热和一般症状，可在半小时至 1 小时内，体温突然升至 41℃、意识障碍、大汗淋漓，若不及时抢救，随即死亡；②病程短，很难明确划分出潜伏期、前驱期、发作期和恢复期的界限。在急性中毒主要症状消失进入恢复期后，某些毒物可产生迟发毒性作用，如急性一氧化碳中毒醒后，经过 2～80 日“假愈期”，有的病人可出现痴呆等神经并发症；急性有机磷中毒主要症状消失后，可出现迟发中毒性周围神经病；③经及时救治，一般预后良好。

亚急性中毒：常介于急、慢性中毒之间，如误食桐油可出现急性呕吐、腹泻、躁

需要全本请访问 www.ertongbook.com

动、呼吸困难为急性中毒。若在食油中混有桐油，持续食用后，胃肠道症状较轻， 4～30 日后才出现全身症状，则属于亚急性中毒。

慢性中毒：小剂量毒物长期或反复进入机体，在体内积累到一定量后才出现中毒症状者，称慢性中毒。由于是长期受毒物的毒害所致，所以多见于职业中毒，如经常接触超过最高允许浓度的铅、锰、汞、苯等毒物，经数月，甚至数年才逐渐出现中毒症状。其特点是：①中毒发病过程隐匿，病程较长；②发病情况与接触毒物的时间、浓度、方式、设备条件、作业环境、劳动条件及个体差异（如患有慢性病、营养不良等）有密切关系。多数病人具有相同的全身症状，如神经衰弱综合征、自主神经功能失调，同时伴有该种毒物毒性作用的相应临床表现；③慢性中毒患者若能早期诊断，早期治疗，容易恢复，但重度中毒治疗效果较差，往往恢复不全，遗留有器质性损害。慢性中毒早期的症状多不明显，常常被忽视，应引起医务人员的高度重视。

当毒物吸收后，已引起机体生物化学或生物物理方面的一定变化，如接触有机磷后，血液胆碱酯酶活性下降至正常值的 90%～70%，但此时尚无中毒的临床表现，称之为潜在性中毒。

毒物进入机体后给机体造成损伤，而机体要采用各种方式来阻断、对抗毒物的损伤。这一对矛盾自始至终贯穿于中毒过程。临床上采用的各种排毒、解毒的措施，也就是帮助患者尽可能减少毒物对机体的损伤，帮助患者早日恢复健康。

一、药物、毒物和中毒的概念

世界卫生组织（WHO）对“药物”所下的定义是：“任何以有利于接受者为目的，用于或意欲用于改变、探究生理系统病理状况的物品或产品。”

“毒物”是指在一定条件下，不论以何种方式，小剂量作用于机体，引起生物学系统有害反应或能危害生命、严重损害机体功能，导致机体发生病理变化的任何物质均为毒物。

但毒物的概念不是绝对的，其中剂量是重要的因素。药理学家 Willam Withering 说过，“小剂量的毒物是最好的药物，而有效的药物用过了量也就成为毒物。” Paracelsus说：“所有的东西都是毒物，没有一样是无害的，只是剂量决定某些东西无毒。”所以任何一种物质，只有达到中毒剂量时，才是毒物。临床应用的许多药物本身就是剧烈的毒物，如生物碱、砷、汞、马钱子、乌头、天南星、洋金花等。因此毒物是因条件不同而决定的，而不是绝对的概念。

由于毒物进入体内，产生毒性作用，使机体功能障碍，引起疾病或死亡称为中毒。大量毒物在短时间内进入机体，引起一系列中毒症状、甚至死亡者，称为急性中毒。少量毒物多次逐渐进入体内，经过一个时期的积蓄，达到中毒浓度，而出现中毒症状者，称为慢性中毒，位于两者之间则称为亚急性中毒。

二、毒物的分类

毒物品种繁多，根据不同的需要，分类方法也就不同。

1. 法医毒物分析学家从化学分析的角度出发将其分为挥发性毒物、非挥发性有机毒物、杀虫剂与杀鼠剂、金属毒物、气体毒物以及水浸出毒物。

2. 按毒物对机体的侵害情况可分为腐蚀性毒物、毁坏性毒物、功能障碍性毒物等。

3. 按其使用范围及用途分为

(1) 工业性毒物：那些在工业生产中使用或产生的各种有害物质。它可能是原料、辅料、半成品、产品，也可能是废弃物、夹杂物，或其中所含的有毒成分，可能是气体、液体或固体。

(2) 农业性毒物：包括农药、化肥、除草剂、灭鼠药等。

(3) 药物性毒物：包括麻醉药物、精神药物等治疗指数较小的药物。

(4) 植物性毒物：包括七叶一枝花、乌头等毒性较大的植物。

(5) 动物性毒物：包括毒蛇、蜈蚣等有毒动物。

(6) 日常生活性毒物：包括某些食物、洗涤剂、防腐剂、灭蟑药等。

三、毒物的毒性分级

毒物接触或进入机体内部的易感部位后能引起有害生物学作用的相对能力，称为毒物的毒性（toxicity）。对机体造成的损害愈大，则其毒性也愈大。但是一种物质的“有毒”与“无毒”是相对的，毒性的大小也是相对的，关键是剂量（或浓度）。随着毒物剂量的增大，其毒性效应也在增强，二者之间的规律性变化形成了剂量-效应关系。通常有 3 种类型，见图 1-1。

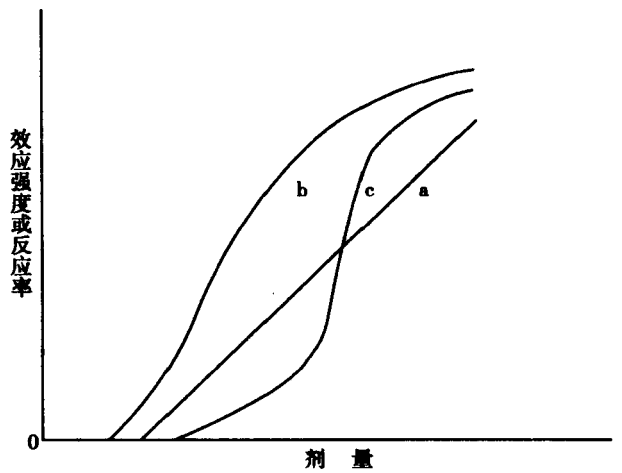


图 1-1 剂量反应三种曲线类型

a. 直线 b. 抛物线 c. S状曲线

1. 直线关系(a) 剂量改变与效应强度或反应率的改变成正比。这种类型在生物效应中是少见的，只有在体外实验中，在一定剂量范围内可能显示。

2. 对数曲线关系（b）类似数学上的对数曲线，亦称之为抛物线，这是剂量-效应关系中常见的一种关系曲线。由于引起效应的剂量是按对数关系而增长，所以将剂量换算成对数剂量，就可转换成一条直线。

3. S状曲线关系（c）当群体中的全部个体对毒物敏感性的变异呈对称的正态频数分布时，剂量与反应率的关系呈S状曲线。这种类型较易出现在质效应中，即“全或无”反应，而生物的量效反应中较少见。毒理学应用中常见的是长尾的不对称S状曲线关系。这表明剂量加大过程中效应的强度或反应率的改变呈偏态分布。由于剂量愈大，生物体的改变愈复杂，干扰因素愈多，而且体内自稳机制对效应的调整也愈趋明显；又由于群体中存在一些耐受的个体，因此反应率在后半阶段的升高，愈来愈需要更大幅度地提高剂量。

为了大略地表示毒物毒性的强弱和其对人的潜在危害程度，国际上提出了毒物的急性毒性分级（acute toxicity classification）。但分级标准没有完全统一。近来许多国家采用四级分类（见表1-1），世界卫生组织推荐了一个五级标准（见表1-2）。目前我国对农药、工业毒物、食品毒物的毒性分级借用国际分类标准，分别见表1-3、表1-4、表1-5.

表1-1 急性毒性四级分类

毒性指标	剧毒	高毒	中等毒	低毒
经口 LD_{50}(mg/kg)	<50	50-	500-	>5 000
吸入 LC_{50}(mg/L)	<0.2	0.2-	2-	>20
经皮 LD_{50}(mg/kg)	<200	200-	2 000-	>20 000
眼刺激	腐蚀，角膜混浊（7日未恢复）	角膜混浊，（7日内恢复，刺激持续7日）	未见角膜混浊，刺激7日内消失	无刺激
皮肤反应	腐蚀	严重刺激（72小时）	中等刺激（72小时内）	轻度刺激

注：LD_{50}：半数致死量，LC_{50}：半数致死浓度

表1-2 毒物急性毒性分级（WHO）

毒性分级	大鼠1次经口 LD_{50}（mg/kg体重）	6只大鼠吸入4小时，死亡2～4只的浓度(ppm)	兔经皮 LD_{50}（mg/kg体重）	对人可能致死的估计量	
				g/kg体重	总量（g/60kg体重）
剧毒	<1	<10	<5	<0.05	0.1
高毒	1-	10-	5-	0.05-	3-
中等毒	50-	100-	44-	0.5-	30-
低毒	500-	1 000-	350-	5-	250-
微毒	5 000～	10 000～	2 180～	>15	>1 000

表 1－3　农药急性毒性分级暂行标准

	Ⅰ(高毒)	Ⅱ(中毒)	Ⅲ(低毒)
大鼠经口 LD_{50}(mg/kg 体重)	＜50	50～500	＞500
大鼠经皮 24 小时 LD_{50}(mg/kg 体重)	＜200	200～1 000	＞1 000
大鼠吸入 1 小时 LC_{50}(mg/m³)	＜2	2～10	＞10
鲤鱼 TLm48	＜1	1～10	＞10

注：①评价农药急性毒性大小，应依据经口、经皮及吸入等急性毒性作用综合考虑与分级。②TLm48：为 48 小时的半数耐受限度。

表 1－4　工业毒物急性毒性分级

毒性分级	小鼠 1 次经口 LD_{50} (mg/kg)	小鼠吸入 2 小时 LC_{50} (ppm)	兔经皮 LD_{50} (mg/kg)
剧毒	＜10	＜50	＜10
高毒	11～100	51～500	11～50
中等毒	101～1 000	501～5 000	51～500
低毒	1 001～10 000	5 001～50 000	501～5 000
微毒	10 000	＞50 000	＞5 000

表 1－5　食品毒物急性毒性的国际上六级分级标准

急性毒性分级	大鼠经口 LD_{50}(mg/kg)	大约相当体重为 70kg 人的致死剂量
6 级(极毒)	＜1	稍尝,＜7 滴
5 级(剧毒)	1～50	7 滴～1 茶匙
4 级(中等毒)	51～500	1 茶匙～35g
3 级(低毒)	501～5 000	35～350g
2 级(实际无毒)	5 001～15 000	350～1 050g
1 级(无毒)	＞15 000	＞1 050g

四、毒物的体内过程

毒物进入机体发挥什么样毒性作用，一般取决于两个因素：一是毒物在作用部位的固有生物活性，二是具有活性形式的毒物分子到达作用部位的效率。后者不仅与接触毒物的剂量有关，且与毒物在体内的吸收、分布、排泄和代谢关系非常密切，也就是说毒物的吸收、分布、代谢及排泄等体内过程，决定毒物毒性作用的发生、发展和消除。因此，掌握毒物在体内的吸收、分布、代谢与排泄的过程（见图 1－2），对于了解毒物在机体内的转运，中毒机制和中毒的防治具有重要意义。

1. 毒物的吸收　毒物对机体作用的速度、强度及特点与毒物吸收的快慢和侵入机体的途径有关，毒物吸收的主要途径是经皮肤、呼吸道和胃肠道。

（1）皮肤粘膜吸收：经皮肤吸收是指毒物透过皮肤进入血液的过程。人类的皮肤是

需要全本请访问 www.ertongbook.com

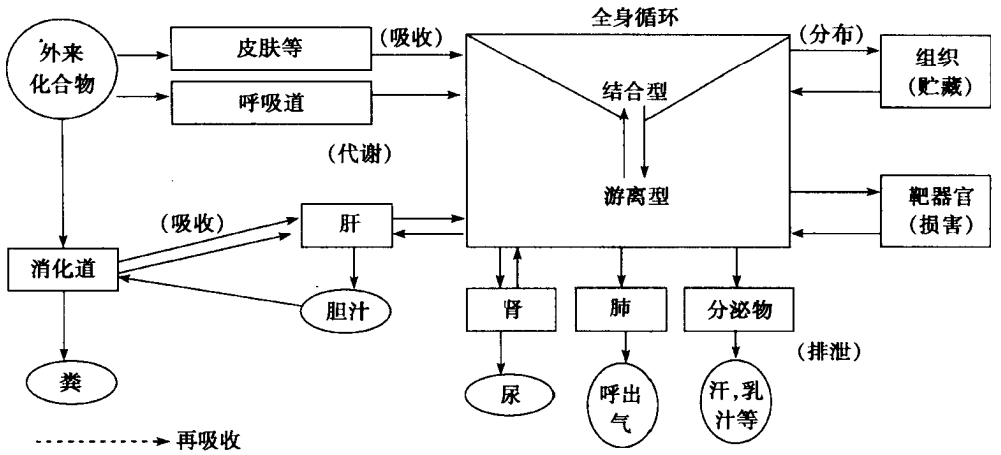


图 1－2　外来化合物在体内的转运过程简图

环境中有毒有害物质侵入机体的天然屏障，大多数毒物均不易通过无损伤皮肤而侵入机体。但却有一些毒物可经完整皮肤吸收，且足以引起中毒。最容易吸收毒物的部位为腋窝、腹股沟、四肢的内侧、颈部和薄嫩而潮湿的皮肤。如多数有机磷农药，可透过完整皮肤引起中毒或死亡；四氯化碳经皮肤吸收而引起肝损害等。毒物也可经眼、口腔等处粘膜吸收进入体内。毒物经眼粘膜吸收较皮肤为快，眼粘膜吸收毒物多与呼吸道吸收中毒同时发生。

①毒物经皮肤吸收的两条途径

A. 通过表皮脂质屏障是主要的吸收途径，即毒物→角质层→透明层→颗粒层→生发层和基膜→真皮。这一吸收过程，毒物需要通过许多细胞层，最后进入血液。

B. 通过汗腺、皮脂腺和毛囊等皮肤附属器，绕过表皮屏障直接进入真皮。皮脂腺直接开口于表皮，而且腺细胞的面积又较大，因此脂溶性毒物容易经皮脂腺吸收中毒。由于附属器的表面积仅占表皮面积的 0.1%～1%，故此途径不占主要地位。但有些电解质和某些金属能经此途径被少量吸收。

②毒物经皮肤吸收的两个不同阶段

A. 第一阶段 ——穿透相：毒物通过被动扩散透过角质层及整个表皮层进入真皮。毒物穿透的速度与其脂溶性有关，脂溶性越大，穿透力越强，非脂溶性物质特别是分子量大于 300 的不易通过。

B. 第二阶段——吸收相：毒物由真皮进入乳头层毛细血管。由于真皮组织疏松，且毛细血管壁细胞具有较大的膜孔，血流的主要成分是水，所以毒物在这阶段的扩散速度，取决于本身的水溶性。

总之，经完整皮肤吸收，毒物必须具有脂溶性又具有水溶性。油/水分配系数接近 1 的化合物最容易经皮肤吸收。

③影响皮肤吸收的因素：毒物经皮肤吸收的速率不仅取决于毒物本身的理化性状，

而且取决于化合物与皮肤接触的条件。如化合物本身的扩散能力与角质层的亲和能力、接触皮肤的面积、持续时间、皮肤表面的温度、不同溶剂的影响等等。例如酸碱可损伤皮肤屏障增加渗透性，二甲亚砜作溶剂可增加角质层的通透性，可促进皮肤对毒物的吸收。此外，劳动强度大和皮肤充血也可促进经皮肤吸收。

(2) 呼吸道吸收：某些毒物常以气体、蒸气等形式散布于空气中，因而呼吸道是它们进入机体的主要途径。气态毒物之所以容易经肺吸收，在于肺具有一定的解剖生理特点，如肺泡数量多（约 3 亿个），表面积大，可高达 50～100m^2，相当于皮肤吸收面积的 50 倍。由肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞组成的呼吸膜非常薄，且遍布毛细血管，血容量充足，便于毒物经肺迅速吸收进入血液。

经肺吸收的毒物，可直接进入血液循环而分布全身，并作用于全身组织细胞。

不同形态的毒物经呼吸道吸收过程不同：

①气体和蒸气：以气体和蒸气存在的毒物，到达肺泡后主要经过被动扩散，通过呼吸膜吸收入血。其吸收速度主要是取决于肺泡气和血浆中的该气体的浓度差，其次与该气体的溶解度和分子量也有关。一般情况下，吸收速度与溶解度成正比，分子量大的物质，相对吸收速度较慢。

②气溶胶和颗粒状物质：这类毒物进入呼吸道后，可在气管、支气管和肺泡表面沉积。难溶于水者，往往通过被动吞噬作用而被转运吸收；易溶于水者，则溶解于肺泡表面液体内，然后通过简单扩散而被吸收，相对来说难溶于水的微粒对机体损害作用较强。其微粒大小 0.1～10μm 具有生物意义，较大颗粒一般不进入呼吸道，即使进入也往往停留在鼻腔中，然后通过擦拭、打喷嚏而被排出。气溶胶中的液体微滴则通过简单扩散而被吸收。

(3) 胃肠道吸收：胃肠道是一切毒物最主要吸收途径。许多环境污染物随同食物进入消化道并在胃肠道中被吸收，但毒物进入消化道后，并不等于全部吸收，其中一部分可随粪便排出体外。消化道吸收的主要部位是胃和小肠。胃主要吸收那些可以扩散的、非电离的、脂溶性形式存在的弱酸类，而弱碱类不易被胃吸收。肠道吸收主要也是通过扩散方式。由于肠内接近中性、弱酸、弱碱都以非离子形式存在，因而易被吸收。影响吸收速度的主要因素是胃肠道 pH 值、化合物的脂溶性及解离常数。有机酸类化合物，胃内 pH 值越低越易吸收；有机碱则相反， pH 值越高越易吸收。换言之，有机酸主要在胃内吸收，而有机碱则在小肠内吸收。化合物解离常数的大小，会明显影响它的解离与非解离的存在形式，因此对胃肠吸收影响极大，如乙酰水杨酸在胃内主要以非解离的形式存在，极易通过胃粘膜吸收入血。对有机碱，如苯胺解离常数等于 5，则刚好相反主要在肠内吸收。

许多因素可影响毒物在胃肠道中的吸收过程：①胃肠蠕动情况：蠕动减弱可使吸收增加；蠕动加速则可使吸收减少。②胃酸、胃肠道消化液和肠道微生物都可使毒物降解或发生变化，使其被吸收情况以及毒性作用有所改变。③胃肠道中的其它食物也可与毒物形成不易被吸收的复合物，或改变其酸碱度，影响其吸收。 ④毒物的物理性状，如毒物的溶解情况，颗粒的大小等，也与吸收有关。

2. 毒物在体内的分布　毒物进入血液后，常以溶解状态与血红蛋白结合、与血浆蛋白结合、与红细胞膜上某些成分结合或被吸附等，经多种运送方式迅速运送至全身。从理论上讲，它将均匀分布全身各组织细胞，但事实上在体内分布并不均匀。分布各个器官的速率与流经该器官的血流、毒物通过局部毛细血管壁和细胞膜的难易，以及该器官内各成分对毒物的亲和力有关。在开始阶段，血液丰富的器官毒物分布的量多。随时间的延长，则按毒物与器官的亲和力大小，选择性的分布到某些组织和器官，即毒物的再分布，例如铅、氟选择性分布到骨骼；DDT、多氯联苯选择性分布于脂肪组织等。

毒物由血液进入脑组织需通过血脑屏障；由母体进入胎儿体内需通过胎盘屏障；另外，还发现其它部位有类似的屏障作用，如血-眼屏障，血-睾丸屏障等。因此这也是使毒物分布不均匀的原因。这些屏障对防止毒物的侵入具有重要意义。

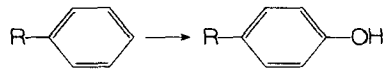
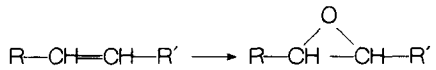
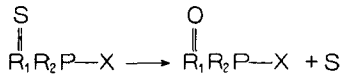
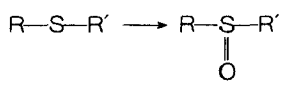
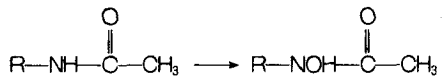
长期接触毒物就会出现毒物在体内逐渐增多的现象，而毒物在体内的分布又常为相对集中形式，毒物对这些集中的地点可有作用也可无作用。例如，一氧化碳和血红蛋白中的 Fe^{2+} 具有高度亲和力，所以才大量集中于红细胞的血红蛋白中，产生毒性作用；而铅蓄积于骨骼，但其作用部位是造血系统、神经系统和胃肠道。当毒物对蓄积地点相对无害时，就称为贮存库。一般认为，贮存库对急性中毒具有缓冲作用。体内重要贮存库有四种：①与血浆蛋白结合；　②毒物在肝、肾中的累积；③脂肪贮存库；④骨骼贮存库。

3. 毒物的代谢转化　毒物在体内的代谢转化是指毒物在体内转变成为其它衍生物的过程。目前，对此过程常称为生物转化（biotransformation）。生物转化可在体内的许多器官和组织中发生，但主要在肝内进行。这是因为：一方面肝有一组专一性相对不太强的酶来催化；另一方面肝的血液供应非常丰富。此外在肺、胃肠道、肾、胎盘、血液以及皮肤中也有一些酶类，可催化毒物的代谢过程，但活性较弱。生物转化主要包括四种反应，即氧化、还原、水解和结合。这四种反应又可归类于两大类：即Ⅰ相反应，包括氧化、还原和水解；　Ⅱ相反应，包括毒物或其代谢物与内源性代谢产物结合而形成结合物。毒物往往不只是通过一种反应形式来进行生物转化，而是二种或多种方式进行生物转化。生物转化所形成的代谢产物的水溶性和极性都趋向于增大，因此，比较容易排出体外。所以，生物转化被认为是机体的一种解毒机制。然而，在某些情况下，代谢产物较原形化合物毒性更大，这种反应称为生物活化。

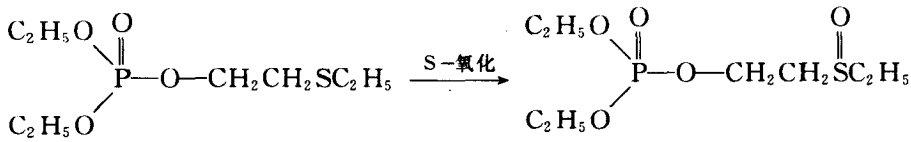
（1）Ⅰ相反应：Ⅰ相反应主要包括氧化、还原和水解。

①氧化（oxidation）：各种毒物的生物转化都涉及氧化反应。催化反应的最重要酶系统为 NADPH 细胞色素 C 还原酶和细胞色素 P-450。这些氧化酶位于内质网，内质网的碎片称为微粒体。故这些酶也称为微粒体混合功能氧化酶（microsomal mixed function oxidase，MFO）。此外，有些毒物也可被位于线粒体部分的非微粒体氧化还原酶所催化，氧化作用种类繁多，包括微粒体氧化、脂肪族羟化、芳香族羟化、　N-羟化、环氧化、N-氧化、P-氧化、S-氧化、氧化性脱烷基、氧化性脱氨、氧化性脱卤等 10 余种方式。其中 7 种常见类型见表 1-6：

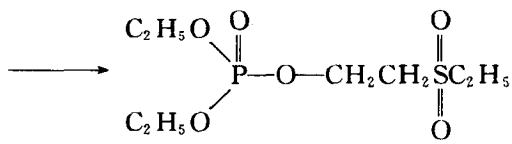
表 1-6　微粒体混合功能氧化酶催化的氧化反应类型

反应类型	反应过程
芳香族羟化	
脂肪族羟化	$R-CH_2-CH_2-CH_3 \longrightarrow R-CH_2-CHOH-CH_3$
N、O 或 S 脱烷基反应	$R-\overset{H}{(N,O,S)}-CH_3 \longrightarrow R-(NH_2,OH,SH) + HCHO$
环氧化	
脱硫反应	
硫氧化反应	
N-羟化反应	

一般来说，毒物的氧化可以解毒，但在某些情况下，氧化后的产物的毒性反而增加。例如，农药内吸磷在体内进行 S-氧化，其产物亚砜型内吸磷和砜型内吸磷毒性比母体毒性高 5～10倍。



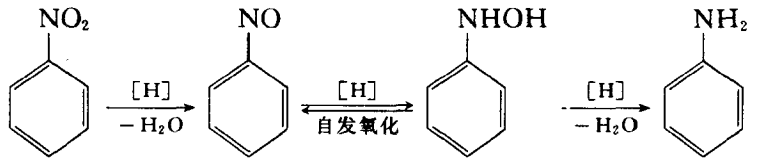
内吸磷　　亚砜型内吸磷



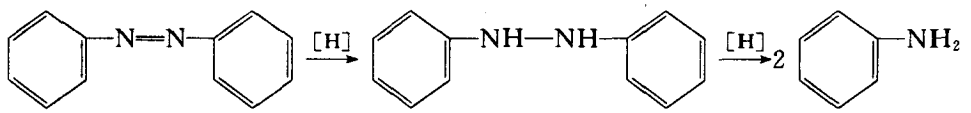
砜型内吸磷

②还原（reduction）：还原也是体内代谢转化的一类重要反应。体内的毒物可通过微粒体酶和非微粒体酶等方式还原。

微粒体还原：毒物可通过微粒体酶的作用而被还原。如硝基还原：如硝基苯→亚硝基苯→苯羟胺→苯胺。

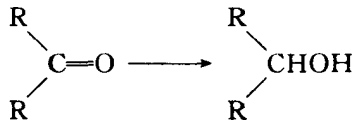


偶氮还原：偶氮苯→苯胺

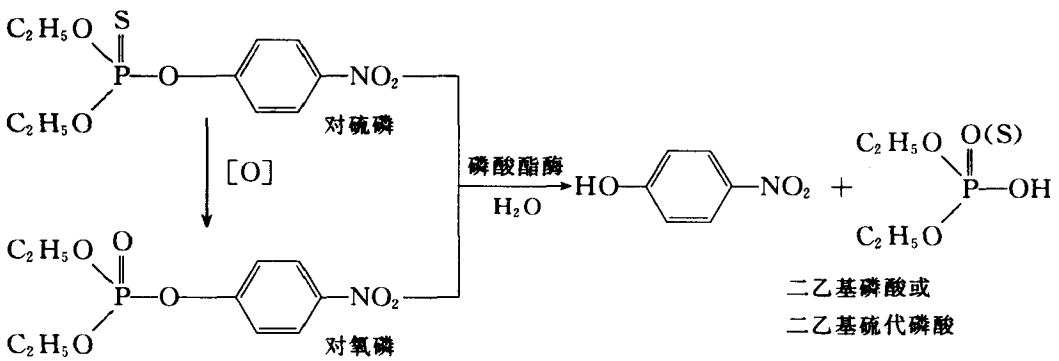


偶氮苯　　苯　　苯胺

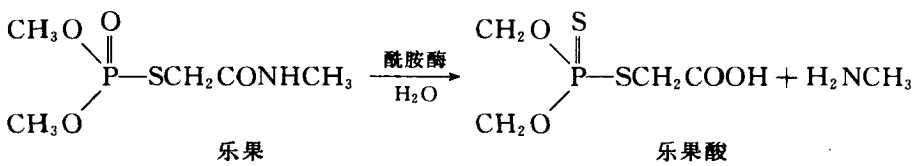
非微粒体还原：包括醇、醛、有机二硫化物、硫氧化物和氮氧化物等的还原反应。如醛还原



③水解（hydrolysis）：很多毒物（主要为酯、酰胺和硫酸酯化合物）都有可以被水解的酯键。哺乳动物组织中有大量与水解有关的非特异性酯酶和酰胺酶。水解作用是有机磷农药在哺乳动物体内代谢的主要方式。磷酸酯酶能使各种有机磷酸酯和硫代磷酸酯水解，生成相应的烷基磷酸及烷基硫代磷酸而失去毒性。如：



酰胺酶能特异地作用于酰胺键，使其水解。其水解过程比酯酶慢，如：



乐果　　乐果酸

（2）Ⅱ相反应——结合反应（conjugation）：经过Ⅰ相反应，毒物可能带有一些极性基团，如羟基、羧基等。结合反应是在此基础上再引入一个强酸基团，如葡萄糖醛酸、硫酸等。其结合反应一方面可使有毒化合物某些功能基团失活，另一方面大多数化

合物通过结合反应，水溶性增加，很快由肾排出，因此结合反应是一种解毒反应。结合反应的过程分为两个阶段，首先是形成一个活化的中间体，此过程一般需要 ATP。继而由多种转移酶将活化的中间体的一个化学基团，作为供体转移到另一化学物（受体），形成结合物。毒物及其代谢产物一般为受体，而内源性结合基团为供体。

在人及大多数哺乳动物中常见的是与葡萄糖醛酸、硫酸等结合物结合。常见的类型见表 1－7。

表 1－7 结合作用的主要类型及结合酶定位

结合物	底物类型	结合基团的来源	酶定位
葡萄糖醛酸	酚、醇、羧酸、胺、硫基	尿苷二磷酸葡萄糖醛酸	微粒体
硫酸	酚、醇、芳香胺	磷酸腺苷酸、硫酸	胞液
乙酰基	芳香胺、胺等	乙酰辅酶 A	胞液
甲基	酚、胺	S－腺苷蛋氨酸	胞液
甘氨酸	酰基辅酶 A	甘氨酸	线粒体
谷胱甘酸	环氧化物、卤化物、硝基化合物等	谷胱甘肽	胞液、线粒体

葡萄糖醛酸结合可能是最常见的结合反应。葡萄糖醛酸的来源是糖类代谢过程中生成的尿苷二磷酸葡萄糖（UDPG），UDPG 被再氧化生成尿苷二磷酸葡萄糖醛酸（UDPGA），UDPGA 是葡萄糖醛酸的供体，这个反应由葡萄糖醛酸基转移酶催化完成。如苯酚与葡萄糖醛酸结合生成苯基－β－葡萄糖醛酸苷，见图 1－3。

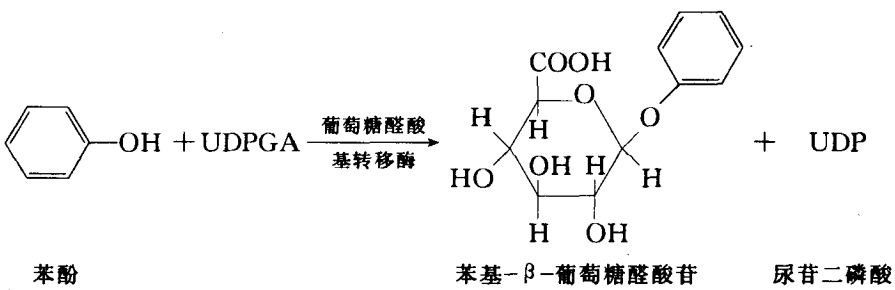


图 1－3 苯酚与葡萄糖醛酸结合

影响生物转化的因素：①种属差异和个体差异，同一毒物在不同种属动物体内的代谢情况可完全不同，而且在同一种动物也有明显的个体差异；②毒物代谢酶的抑制和诱导；③代谢饱和状态；④机体的饮食营养状况，如蛋白质缺乏时可使大多数毒物毒性增强；⑤年龄和性别，如未成年人，由于肝微粒体功能不够成熟或老年人因其功能衰退，均会影响毒物的代谢过程。

4. 毒物的排泄 排泄是指毒物及其代谢产物向机体外转运的过程，是毒物在体内过程中的最后一个环节，也是消除机体内毒物的主要方式之一：排泄的主要途径是通过肾随同尿液排出和经过肝随同胆汁混入粪便中排出。此外，还可经过呼吸器官随同呼出气体排出，也可通过皮肤随同汗液或随同唾液、乳汁、泪液和胃肠道分泌物等途径排出 。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

（1）经肾排出：肾是排出毒物的主要器官。有机和无机毒物，可溶性和不可溶性毒物均可经肾排泄，毒物代谢后的产物也可经肾排泄。毒物经肾排出有三种方式：

①肾小球滤出：已知肾小球毛细血管内皮细胞膜有较大的膜孔，约 4～8nm，通透性较大，故无论是水溶性还是脂溶性物质，只要其分子量小于69 000 （白蛋白分子量）的物质都能通过肾小球滤过。其中极性化合物可经肾小管直接由尿排出。在肾小球疾病时，可使有效滤过面积明显减少，对毒物的滤过亦减少。当有尿路梗阻性疾病时，肾小囊内压增高，肾小球的有效滤过压降低，肾小球对毒物的滤过亦减少。

②肾小管分泌：某些毒物能由肾小管的细胞分泌到尿中，再随尿排出。如水杨酸盐、氯噻嗪、奋乃静等。肾小管分泌是一种耗能转运过程，其速度甚快，需载体参与。

③减少肾小管对毒物及其代谢产物的重吸收：影响肾小管内毒物及其代谢产物重吸收的一个重要因素是尿中 pH 值。弱酸性毒物流经肾小管时，若尿液呈酸性时，大部分毒物不离解，脂溶性大，易被重吸收。若尿液呈碱性，则该毒物在尿中排泄量增加。反之弱碱性毒物流经肾小管，若尿液呈碱性时，它们在肾小管中大部分不离解，脂溶性大，故易被肾小管重吸收，此时若尿液酸化，可使这些毒物的排泄增加。

另一影响毒物从肾小管重吸收的因素是尿流速率。当尿流速增加时，可减少肾小管中毒物同血浆和间质液中游离毒物达到平衡的可利用时间，如用利尿剂后，就可显著增加毒物从肾的清除率。

（2）经肝胆排出：肝也是排泄毒物的重要器官。通常小分子物质经肾排泄，而大分子物质经胆道排泄。毒物随胆汁进入小肠后，有两条去路：①进入肝肠循环，脂溶性毒物在小肠被重吸收，并经门静脉重新回肝，再次随胆汁分泌，即形成肝肠循环，故能延长毒物在体内停留时间，增强其毒性作用。 ②直接排出体外，有强极性的化合物在小肠内不易被吸收，就随同胆汁混入粪便排出体外。

（3）经呼吸道排出：经肺吸人体内的未分解的气体、麻醉性气体以及挥发性有机溶剂均能经呼吸道排出。经肺排泄的主要机制是简单扩散，目前仍未发现特殊转运系统。毒物经肺排泄的速度主要决定于气体在血液中的溶解度、呼吸速度和流经肺部的血流速度。如在血液中溶解度较低的气体，排泄较快；而在血液中溶解度高的物质排出就慢。

（4）其他排出途径：毒物可经乳腺排入乳汁，如有机碱类和亲脂性毒物，易从血浆扩散入乳腺管内，并在乳汁中浓集，授乳时可传递给婴儿；毒物也可以简单扩散方式经唾液腺、汗腺排出，如碘、溴、氟、汞等，可经此途径微量排出；头发和指甲可富集砷、汞、铅、锰等毒物。胃肠道未吸收的毒物可随粪便排出体外。

毒物在经过上述途径排出时，可能对局部组织产生毒性作用。

第二节　中毒的发病学

探讨毒物对机体产生中毒作用的机制是防治中毒的重要理论基础。它涉及许多基础学科如生理学、生化学、药理学、免疫学、病理学和分子生物学等多方面的知识。本节所列举的一些中毒发生机制都不是单独存在，而是相互联系，共同发生作用。对某一毒

物来说，并非仅有一种中毒机制参与，往往在其中毒发展过程中，先后或同时有几种中毒机制存在。

一、对机体物质代谢和能量代谢的影响

体内的物质代谢和能量代谢是机体的基本生理功能。毒物可影响机体的代谢过程，破坏其动态平衡，这是中毒作用常见的一种表现形式。

1. 糖代谢　某些毒物能干扰糖原合成与分解：如四氯化碳等造成肝细胞损害时，引起糖原合成障碍，硝基酚等毒物可加速糖原的分解，氰化物、一氧化碳等引起组织缺氧导致酵解加强，金属有机化合物阻碍脑组织中的葡萄糖的氧化。糖原合成及代谢等受到影响，必然会影响血糖的水平。所以，有些毒物（如锰、有机氟化物等）可引起血糖降低，而另一些毒物（如镍化合物、铊化合物等）可引起血糖升高。

2. 脂质代谢　毒物可引起肝中脂肪沉积和血管粥样硬化两种类型的脂质代谢障碍。如四氯化碳造成肝脏脂肪沉积，其机制是由于它损害了肝细胞内质网和线粒体等肝亚细胞结构，导致蛋白合成障碍，脂蛋白减少，甘油三酯不能排出而堆积起来，又如长期接触二硫化碳引起一系列脂质代谢变化，而导致血管壁粥样硬化。

3. 蛋白质和核酸代谢　某些毒物可损害细胞器，从而干扰蛋白质及核酸代谢并带来一系列后果，如四氯化碳、黄曲霉素 B_1 等能损害肝细胞的亚细胞结构，影响细胞大分子的代谢，造成 DNA、RNA、核蛋白等结构和功能的改变。

4. 能量代谢　某些毒物可抑制细胞内生物氧化呼吸链中的某一环节或抑制氧化磷酸化过程，都造成细胞呼吸障碍，而干扰 ATP 的产生和利用。如氰化物易与氧化型细胞色素的三价铁结合，形成氰化高铁细胞色素氧化酶，使该酶失去传递电子的能力，导致生物氧化中断，细胞死亡。一氧化碳是通过与细胞色素氧化酶的二价铁结合，阻碍细胞色素的再氧化和对氧的利用。二硝基酚类等农药可使氧化和磷酸化脱偶联，干扰能量代谢。

二、局部作用

强酸、强碱对皮肤与粘膜产生强烈刺激与腐蚀作用，是由于这些化学性质活泼的物质损害了皮肤的保护性屏障所致。水溶性较强的刺激性气体可在接触后，立刻损害上呼吸道粘膜，并可使组织蛋白质分子的空间构型发生不可逆性破坏，引起蛋白质凝固。

三、对生物膜的损害

毒物可与膜上的蛋白质或脂质反应，从而明显地改变膜的转运功能，影响细胞膜的完整性。此种作用干扰了多种与转运和细胞膜通透性有关的生理、生化功能，从而导致了广泛的中毒后果。

1. 对膜脂质过氧化作用　脂质过氧化是近年来用于解释多种毒物的坏死作用的一种中毒机制学说，也能解释细胞膜以及细胞器的受损的一部分原因。脂质过氧化是指膜上的多烯脂肪酸受到过氧化，产生酸败变性过程。细胞及亚细胞膜系统的磷脂富含多烯

脂肪酸侧链，这些多烯脂肪酸侧链，可使脂蛋白对亲水性物质保持一定的通透性，以适于细胞的生存。但是，它易发生氧化降解，即酸败变性。脂质过氧化过程主要是在自由基作用下产生的。某些毒物，如卤代烃（CCl_4、$BrCCl_3$、氟烷、氯乙烯等），在细胞内代谢过程中形成自由基，攻击不饱和脂肪酸，引起脂质过氧化。脂质过氧化作用的后果之一是线粒体肿胀及解体。 CCl_4 等肝毒性作用最早的电镜下改变即为肝细胞线粒体肿胀，以后解体。从而说明，自由基与脂质过氧化主要是对生物膜产生毒性作用。

2. 对膜蛋白的作用　膜上的蛋白结构所担负的功能是多方面的，有些维持膜内外离子平衡与电位，有些具有载体的作用，有些是膜抗原的成分，决定细胞的某些免疫学特性，有些具有受体功能。生物膜上的这些蛋白质都可能受到毒物的作用。除了前面提到的脂质过氧化作用对膜酶的作用外，一些毒物可直接抑制膜酶的活性。如铅可抑制生物膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶活性，使细胞内 Na^+ 潴留，产生细胞水肿。毒物可作用于细胞膜上的载体蛋白，如低浓度汞化合物，可抑制肾小管细胞膜对氨基酸的重吸收，使之排出增加。有些毒物可改变膜上的糖蛋白，如 SO_2 可改变淋巴细胞膜上的糖蛋白，使其丧失免疫特异性。毒物对细胞膜上受体作用，能引起相应的毒性效应。

3. 膜结构及通透性改变　膜通透性改变主要也是膜蛋白的改变。有人提出，一些金属如铅、汞、镉等，可与膜蛋白的巯基、羰基、磷酸基、咪唑和氨基等作用，而改变膜的通透性。锌、汞、镉、锡等可与亚细胞线粒体膜蛋白反应，改变其结构与功能。DDT一类的脂溶性物质可与膜的脂类结合，也可改变膜的通透性。有机溶剂和吸人性麻醉剂有强嗜脂性，积蓄于神经细胞膜后可干扰氧及营养物质进入细胞，使神经细胞不能发挥正常功能而出现麻醉状态。如乙醚、氟烷、氯仿等有此作用。

四、对酶系统的干扰作用

生化过程是生命的基础，而酶在这一过程中起着重要作用，大部分毒物通过对酶系统作用的干扰而引起中毒。毒物对酶系统的干扰作用包括诱导性酶活力的增高和酶活性受抑制两个方面：

1. 诱导作用　某些物质可使与化学物质代谢转化有关的酶系统活力增高或使该酶含量增加，并因此可促进其它化学物质的生物转化过程，此种现象称为酶的诱导效应。凡具有此种作用的化学物质称为诱导物。如毒物多氧联苯、氯化烃类杀虫剂等注入大鼠后，可使肝重量增加，细胞色素 P-450 氧化物系统大量增加，葡萄糖醛酸转移酶活力增高等，其后果是使许多毒物转化作用明显加速。

酶活性的诱导增强具有双重意义，一方面由于增强代谢酶的活力，加速另一种化学物的代谢、排泄及解毒。但另一方面有些化学物经代谢转化后，其代谢物毒性反而较原来化学物毒性高，无论一般有毒物质或致癌物质都有此现象。

2. 对酶活性抑制　酶是毒物通常作用的靶分子，毒物可使酶系统的结构和功能起破坏作用而引起中毒。其方式有四种：

（1）与酶蛋白的金属或活性中心起作用：酶的蛋白质部分是决定酶的特异性的部位，某些酶的蛋白质内有金属离子，如细胞色素氧化酶中的铁，可通过 $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ 而

进行氧化反应。CO 与氰化物都能对细胞色素氧化酶起抑制作用，前者与 Fe^{2+} 结合，而后者与 Fe^{3+}结合，两者都使酶的功能受影响，而发生细胞窒息。

酶蛋白有许多功能基团，形成活性中心，如巯基、羧基、氨基等，当这些活性中心受到破坏或与毒物结合后，酶的活性即降低，例如，许多重金属毒物因易与巯基结合，因而与体内含巯基酶系统有很强的亲和力。

有机磷农药能抑制多种酶，但中毒表现主要是由于胆碱酯酶受抑制所致。它与胆碱酯酶结合成为磷酰化胆碱酯酶（图 1－4），从而使胆碱酯酶丧失活性，失去催化水解乙

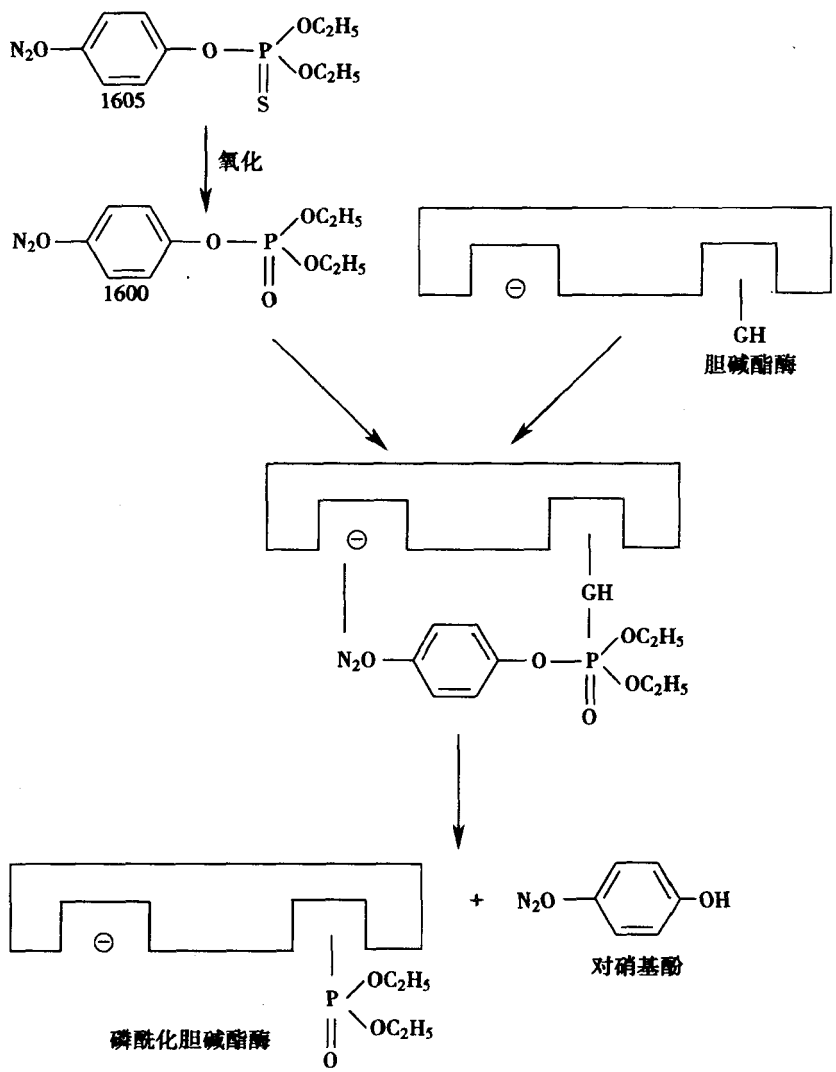


图 1－4　1605 对胆碱酯酶抑制示意图

酰胆碱的能力，造成体内乙酰胆碱大量蓄积而导致一系列毒蕈碱样（M）中毒症状、烟碱样中毒（N）症状和中枢神经系统症状。

有的农药可使睾丸组织中的琥珀酸脱氢酶活性降低，精液中果糖含量下降，并可使乳酸脱氢酶同工酶发生改变，从而可直接影响雄性动物的生殖系统功能。

（2）与酶活性的辅助因子结合而干扰正常代谢：典型例子是农药氟乙酰胺，进入体内后经体内代谢生成氟乙酸，再与辅酶 A 结合，生成氟柠檬酸，干扰正常的三羧酸循环，使柠檬酸的氧化及能量生成受抑制，主要损害心血管系统和中枢神经系统。铅中毒时，体内烟酸的消耗增加，在严重中毒时，血内烟酸几乎完全耗竭，结果使辅酶Ⅰ和Ⅱ都减少。从而抑制了脱氢酶的作用。

（3）与基质竞争同一种酶而干扰正常代谢：在三羧酸循环中，琥珀酸脱氢酶能被丙二酸抑制，因为琥珀酸的结构与丙二酸相似，后者代替琥珀酸与脱氢酶结合，因而影响了琥珀酸的正常氧化。

（4）与酶的激活剂结合：磷酸葡萄糖变位酶是生成和分解肝糖原的酶，其作用需要 Mg^{2+} 作激活剂，氟离子能与 Mg^{2+} 形成复合物，故在氟中毒时，磷酸葡萄糖变位酶活性受抑制。

总之各种毒物可通过竞争性抑制和非竞争性抑制作用于酶的辅助因子，取代酶的活性中心，或作用于酶的激活物等多种方式，使酶的活性受抑制或破坏，从而发挥其毒性作用。

五、对细胞大分子的影响

生物体所表现的各种生命现象都取决于蛋白质，而各类蛋白质的合成又决定于核酸的复制、转录和翻译，毒物对核酸、蛋白质等细胞大分子的损害作用，必定导致生命活动不能正常进行。

毒物对细胞遗传物质的作用主要包括引起基因突变和染色体畸变。基因突变主要是外来毒物与 DNA 的结合作用，包括共价结合和嵌入。一般分子较小的毒物常可与核酸链上的碱基发生共价结合，造成碱基对的损伤，而较大的分子则可嵌入核酸链中。无论何种作用都可引起 DNA 链的变化，造成突变作用。能引起突变作用的化学物称为化学致突变物，又称化学诱变剂。化学致突变物作用的结果，可使 DNA 分子上碱基对发生配对错误，某一碱基对被另一碱基对所置换，或者发生移码突变等。此外尚可引起碱基对丢失而形成断裂，或使 DNA 的两条由氢键联接的键连接，形成交联。所有这些变化，将使 DNA 复制错误，它使细胞的遗传信息发生改变。这些突变的结果可能是细胞的死亡或遗传性状的改变，或者是使正常细胞向肿瘤细胞转化，造成严重的后果。

毒物亦可作用于细胞染色体，引起染色体数目改变，如染色体数目的增加或减少，或造成染色体结构改变，致使染色体发生断裂、缺失等畸变，产生严重后果。

六、对神经传导的干扰

毒物可干扰神经突触与神经效应器之间冲动的传导。包括：①阻断正常神经递质的释放，使其不能作用于突触后膜的递质受体部位； ②起假递质作用；③影响递质的合成、贮存、释放、再摄取等过程，或使有关的酶失活，从而改变了递质的正常浓度等。

如：肉毒杆菌的毒素能干扰运动神经肌肉接头处的乙酰胆碱释放，引起麻痹。

七、阻止氧的吸收和利用

惰性气体大量存在时，可使空气中氧分压降低而造成窒息，刺激性气体引起肺水肿，使肺泡气体交换受阻，CO与血红蛋白结合而抑制后者的携氧功能，亚硝酸盐、芳香族硝基与氨基化合物使血红蛋白的$Fe^{2+}\rightarrow Fe^{3+}$，形成高铁血红蛋白，失去释放氧的功能。有的毒物使红细胞膜损伤，引起溶血，使其失去运输氧的能力。

八、使机体免疫功能异常

毒物对机体免疫功能的影响包括兴奋诱导（即增高免疫功能）和消退抑制两个方面作用。

1. 兴奋诱导作用　许多毒物如某些农药以及药物等可作为半抗原与人体蛋白相结合构成完全抗原，从而诱发抗原抗体反应。这些反应包括过敏反应、溶细胞型变态反应、抗原抗体免疫复合物型反应和细胞免疫或迟发型反应等（表1－8）。

表1－8　毒物与各型变态反应

类型	参加成分	靶器官	主要表现	常见毒物
Ⅰ型（过敏反应型）	亲细胞抗体IgE，补体不参加	肺、皮肤平滑肌、上呼吸道	过敏性休克、荨麻疹、支气管哮喘、过敏性鼻炎	甲基二异氰酸酯（TDL）、氮氢化物甲胺、聚氯乙烯汞、铂的氯化物
Ⅱ型（溶细胞型）	抗体主要为IgG，少数为IgM，多有补体参加，沉淀性抗体	红细胞、白细胞、血小板	溶血性贫血、粒性白细胞减少、血小板减少性紫癜	苯、铅
Ⅲ型（抗原抗体免疫复合物反应）	有补体参加（IgG、IgM）	血管、皮肤、关节、肾、肺	肾小球性肾炎、变应性肺泡炎、脉管炎、类风湿性关节炎	汞、铍、二异氰酸、二甲苯、某些有机粉尘
Ⅳ型（细胞免疫反应）	T淋巴细胞	皮肤、中枢神经系统、肺、甲状腺	接触性皮炎、过敏性反应性脑炎、肺肉芽肿、甲状腺炎	镍、铬、汞等重金属、铍及其化合物

2. 消退抑制作用　指体内免疫反应过程的某一环节或多环节发生障碍，因而不同程度地降低免疫水平，这包括一般免疫和特异免疫能力。许多大气污染物质如臭氧、二氧化氮、二氧化硫、光化学烟雾等，均可使呼吸器官的巨噬细胞吞噬力受损，粘膜纤毛的清除力下降，使机体抵抗力下降。

外来的某些毒物可损害淋巴细胞系统，造成淋巴器官萎缩，周围淋巴细胞减少，并影响T淋巴细胞或B淋巴细胞的功能，造成免疫抑制，如四氯二苯对氧芑（TCDD）对淋巴组织有明显的抑制作用，其后果是机体对感染的易感性增高。

需要全本请访问 www.ertongbook.com