

毒理学基础

毒理学教研室
张爱华

第一章 绪论

卫生毒理学教研室
张爱华

- 第一节 毒理学概述
 - 一、概念
 - 二、主要研究领域、内容及分支学科
 - 三、毒物作用的三个时相
 - 四、主要研究方法
- 第二节 毒理学发展简史
 - 一、国外毒理学的发展
 - 二、我国毒理学的发展
- 第三节 毒理学的发展趋势
 - 一、主要特点
 - 二、毒理学发展方向
 - 三、毒理学的发展展望

教学要求

- 掌握内容
 - 1 毒理学及现代毒理学的基本概念
 - 2 现代毒理学主要研究领域及相互关系
 - 3 毒效应谱和毒作用类型
 - 4 剂量-反应（效应）关系及其意义
 - 5 常用毒性参数及其毒理学意义
- 熟悉内容
 - 1 现代毒理学的主要特点
 - 2 毒理学研究的主要方法及其优缺点
 - 3 常用毒性参数的选择及应用
- 了解内容
 - 1 毒理学的发展过程
 - 2 我国毒理学的发展
 - 3 毒理学的发展趋势
 - 4 毒理学展望

重点

- 1 现代毒理学在经济社会发展中的作用及意义
- 2 现代毒理学主要研究领域和研究方法
- 3 剂量-反应（效应）关系及其毒理学意义
- 4 常用毒性参数及其毒理学意义

难点

- 1 基准剂量
- 2 毒性参数在现代毒理学中的应用及价值体现

第一节 毒理学概述

毒理学基础是现代医药学尤其是公共卫生与预防医学、法医学、药学、医学检验等专业的主要基础课程，也是研究环境与健康以及安全性评价和危险度评定的重要应用学科。毒理学与人类历史、生命科学同步发展，具有集成性、多元性、创新性和应用性等重要特征。

毒理学兼有基础科学和应用学科的鲜明特征，源于实验医学与治疗学，因此，毒理学也是一门实验科学，毒理学基础理论与实验技能对于高素质、创新型预防医学专业人才的培养具有同等重要的地位。

问题:

现代毒理学的基本任务是什么?

在经济社会发展中起何作用?

年代	国家/地区	毒物/事件	中毒途径	主要受害者
1929	美国/欧洲	砷化二乙胺的砷 (二氯砷)二氯砷	无壳鸭蛋(美国) (COHLE)	无壳鸭蛋
1925-1927	美国、英国、法国	二氯砷、三氯砷	自来水、牛奶	无壳鸭蛋
1947	美国	有机磷农药(甲拌磷)	农作物(蔬菜)	无壳鸭蛋、无壳鸭蛋
1945	日本/美国	化学毒剂(毒剂、毒剂、毒剂)	"化学战"	无壳鸭蛋(1945)
1961	日本/欧洲	有机磷农药(甲拌磷)	"化学战"	无壳鸭蛋、无壳鸭蛋
1961	美国/欧洲	有机磷农药(甲拌磷)	自来水、牛奶	无壳鸭蛋(1961)
1961-1963	美国、欧洲、日本/美国、英国	有机磷农药(甲拌磷)	无壳鸭蛋(1961)	无壳鸭蛋(1961)
1968	日本/欧洲	有机磷农药(甲拌磷)	自来水、牛奶	无壳鸭蛋(1968)
1972	日本	有机磷农药(甲拌磷)	"化学战"	无壳鸭蛋(1972)
1984	印度/欧洲	有机磷农药(甲拌磷)	自来水、牛奶	无壳鸭蛋(1984)

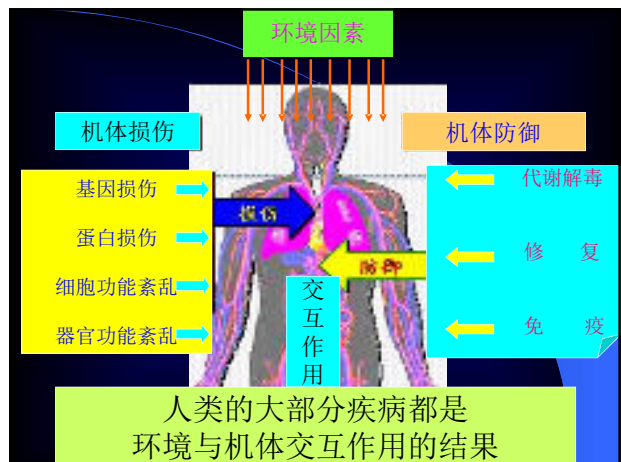
日本甲基汞污染导致鱼虾死亡



伦敦烟雾事件



严重环境污染导致众多中毒事件发生



一、概念

● 毒理学 (toxicology)

从医学角度研究外源化学物(毒物)对生物体的损害作用(adverse effects)及其毒性作用机制的一门学科。

● 外源化学物(xenobiotics)

指人体从外界环境中摄入,在一定条件下可直接或间接损害人体健康的具有生物活性的化学物质。

目前常见的化学物质超过7万种。

常见的外源化学物: 农药化合物
工业化合物
药品化合物
食品添加剂
日用化学品
环境污染物质

- **卫生毒理学(health toxicology)**

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源化学物对机体的生物学作用，特别是损害作用及其机理的科学。

卫生毒理学和毒理学的主要区别是：前者属于预防医学范围，后者属于边缘科学。

- **现代毒理学**

是研究所有外源因素（化学、物理和生物因素）对生物系统的损害作用（adverse effects）、生物学机制（biologic mechanisms）、进行安全性评价（safety evaluation）和危险度管理（risk management）的科学。

现代毒理学的基本任务是发现毒性、探讨机制、有效预防和科学管理。

现代毒理学是在传统毒理学基础上形成和发展起来的。它以毒物为工具，以实验医学和治疗学为基础。

传统定义



现代毒理学定义



二、主要研究领域、内容及分支学科

1、主要研究领域

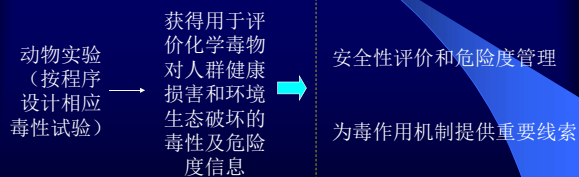
描述毒理学 (descriptive toxicology)

机制毒理学 (mechanistic toxicology)

管理毒理学 (regulatory toxicology)

描述毒理学

重点是毒性鉴定，为安全性评价和危险度管理提供信息。



机制毒理学

研究重点是化学物对生物体产生毒作用的细胞、生化和分子机制

阐明所研究的化学物如何对机体产生毒性作用

探讨早期中毒的诊断指标

针对机制找出治疗方案

发展新的检测技术

管理毒理学

根据描述毒理学提供的资料



进行毒理学安全性评价

根据描述和机制毒理学的研究资料



进行科学决策，协助政府部门制定相关法规条例和管理措施并付诸实施，以确保化学物、药品、食品等进入市场足够安全，达到保护人民群众身心健康的目的。

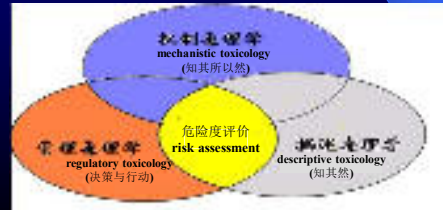
根据危险度评价的原理和方法



结合描述和机制毒理学研究提供的科学信息，制定大气、职业环境和饮用水中化学物的卫生标准。

描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学三者的关系 Graphical representation of the interconnections between different areas of toxicology

描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学共同构成现代毒理学这一有机整体，三者相辅相成，内容各有侧重。



2、主要研究内容

- ① 化学物质一般毒性（急性、亚慢性和慢性毒性）的研究
- ② 化学物质特殊毒性（致癌性、致突变性、繁殖毒性与致畸性）的研究
- ③ 化学物质进入途径及在体内转归（吸收、分布、储存、代谢转化和排泄）的研究
- ④ 中毒机制的研究
- ⑤ 解毒药物的研究
- ⑥ 外源化学物的安全性评价
- ⑦ 卫生标准及管理方案的制定（具有立法意义）

3、主要分支学科

随着科学技术的进步、经济社会的发展需要，毒理学从不同领域、不同角度、不同深度形成了众多的、交叉的毒理学分支学科：

从研究的学科领域：环境毒理学、工业毒理学、食品毒理学、临床毒理学、军事毒理学等；

从对人以及实验毒物的受损部位或系统角度：呼吸毒理学、肺脏毒理学、肝脏毒理学、肾脏毒理学、血液毒理学等；

从外源化学物中毒机制研究：生化毒理学、膜毒理学、免疫毒理学、分子毒理学、受体毒理学、量子毒理学等；

从外源化学物的分类：金属毒理学、有机溶剂毒理学、高分子化合物毒理学、农药毒理学、放射毒理学等；

与**卫生毒理学**关系最为密切的学科有工业毒理学、食品毒理学和环境毒理学，他们同属于预防医学范畴，其毒理学概念，研究方法基本相同；但研究内容和对象不一样。

工业毒理学——主要研究在生产环境中可能与人体接触的外源化学物对人体的损害作用及其机理

食品毒理学——主要研究随同食品进入人体的外源化学物对人体的损害作用及其机理

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。环境毒理学尚研究外源化学物对鱼、鸟以及陆栖动物的影响。

目前环境毒理学研究领域逐渐扩大，尚涵盖**生态毒理学**内容。**生态毒理学**侧重研究生态系统中毒物对群体动态的影响。环境中化学物的迁移、转归及其交互作用是环境毒理学和生态毒理学的关键领域。

与**毒理学**关系密切的学科有**药物毒理学**、**法医毒理学**和**临床毒理学**：

药物毒理学——主要研究药物对机体的损害作用及其机理。

毒理学成为独立学科之前，是从药理学发展和分化而来，二者既有共性又有其特性：

共性为相同的理论基础和研究方法；

主要差别在于：

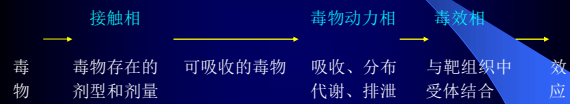
药理学主要研究药物对生物体的有益作用及药物防治疾病的作用和有效剂量；

毒理学则研究化学物在一定条件下对生物体的有害作用及防止发生危害的安全量。

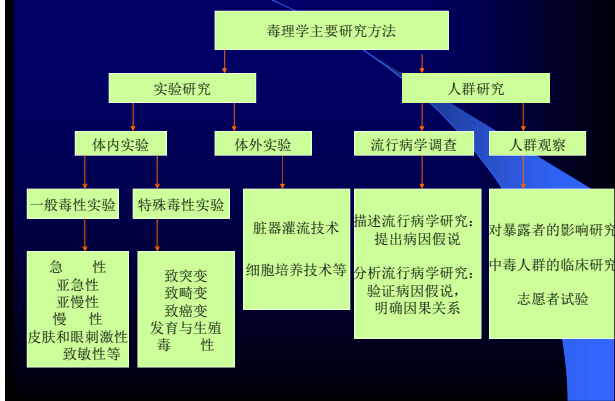
法医毒理学——主要研究化学物对人和动物有害效应的法医学问题，以及研究如何从生物检材中分离和鉴定毒物并进行定量检测。

临床毒理学——主要研究由外源化学物引起的疾病及其发生机制，研发解毒剂，发展新方法，改进治疗方案，控制中毒的发生以及外源化学物的损害作用。

三、毒物作用的三个时相



四、主要研究方法



1. 实验研究

(1) 体内实验 (in vivo tests)

又称**整体动物实验**。参照人体实际接触剂量进行设计和动物试验，包括受试化学物的途径、方式和方法，观察动物可能出现的形态和功能的变化，以进行毒理学作用及机理的研究。

常采用的实验动物包括：小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、家兔、犬、猴等。



(2) 体外实验 (in vitro tests)

体外实验，是利用离体器官、组织及所分离的细胞（**原代细胞**）或经多次传代培养的细胞，在保持器官、组织处于生活状态下（或使细胞处于存活条件下），与受试因素接触，按实验研究的目的，观察不同终点毒性反应的实验方法。

可用于外源化学物毒性筛查、代谢转化、靶器官（细胞）毒性和毒作用机制研究。

常用的**动物材料**包括：动物脏器、组织、原代培养细胞、细胞系、细胞器等。

优点：省时，耗费低，并容易控制实验条件

2. 人群研究

人群研究是指根据动物试验结果和外源化学物本身的性质，选用适当的观察指标，观察生态环境变化和受试因素接触人群的因果关系、剂量-反应关系，进一步验证实验室的研究结果。

根据事故发生的性质，按照卫生学方法列出现场调查提纲，进行现场调查，采样测定，综合分析，找出事故原因和造成损害的环境因素，制订防护措施。

特点：可以直接获得人体观察的结果，但易受许多其他混杂因素的影响和干扰；结果和评定必须去伪存真，由表及里，并与动物实验结果进行综合考虑分析，才能得出较为符合实际的结论。

(1) 人群流行病学调查

人群流行病学调查是将毒理学实验研究结果外推并在人群进行验证的主要手段之一。通过毒理学实验研究和人群研究的有机结合，阐明外源化学物与人体毒效应之间的因果关系和作用机制，从而有效保障人群健康。

(2) 毒性临床观察

毒性临床
新药研发过程中对毒物或药物可能引起毒性进行的观察。毒性临床观察对重大环境污染和职业中毒引起的突发公共卫生事件及偶发的中毒事件的处置具有重要意义。

(3) 志愿者试验

志愿者试验是在志愿者知情同意并且在不危及健康和不会违背医学伦理前提下进行的小样本人群调查。

新药临床观察就是特定人群和特定条件下的志愿者试验。

志愿者的暴露条件应为低剂量的短时间暴露。

3、方法学的发展

一切学科的发展，都与新概念的形成与新方法的发展有密切关系。毒理学亦不例外。

80年代以来，毒理学获得较大发展，主要原因之一是引入了相邻学科大量新的概念与新的方法。毒理学的研究方法总体可分为两大类：**微观方法**和**宏观方法**。

微观方法：随着生物化学、细胞病理学、细胞生物学、分子生物学等边缘学科的迅速发展，研究方法转移到毒理学领域上来，使人们观察到多方面毒作用现象，其中包括一些极微小的毒作用表现，并对它的生物学意义作了多方面的探讨。目前国内外大多数毒理学研究机构都采用分子流行病学、分子毒理学方法着重从事研究，取得了许多有意义的成果。

宏观方法：即研究人的整体或人的群体与毒物相互作用的关系。

目前主要使用流行病学方法，例如通过系统收集人类接触不同剂量毒物所出现的反应频率，对于制定安全接触阈值，是一个十分重要的依据。研究某些毒作用与人类反应的因果关系，周密的流行病学观察更是必不可少的。

砷化合物与苯确定为人类致癌物就是用流行病学方法证实的。

由此可见，要全面认识毒作用对人类的影响，微观与宏观方法各自提供了独特的、不可替代的结果。必须将二者紧密结合起来，适当运用才能推动毒理学迅速的向前发展，并使之更好为保护人类健康服务。

第二节 毒理学发展简史

一、国外毒理学的发展

世界任何一种科学体系的形成、建立和发展均依托于人类社会生产活动的发展与进步，毒理学亦不例外。

16世纪：以瑞士医生paracelsus (1493-1541)的贡献最为重要，他对毒物主要有三个论点：

1. 明确提出剂量概念，指出所有物质都是有毒的，只是依剂量不同以区别药物与毒物；
2. 认为化学物对人体的反应必须通过实验观察，观察中要区别治疗作用与毒作用；
3. 陈述了一些毒理学概念，如：职业中毒、法医毒理学以及环境毒理学。

18世纪：西班牙伟大的法医学或ofila(1787-1853)被称为现代毒理学创始人，他曾将当时认为有毒的物质用几千条狗来做实验，系统观察化学物与生物体间的关系，并提出化学分析在鉴定中毒案件中的意义，为近代法医毒理学奠定了基础。他的主要著作有《普通毒理学》(Toxicologie generale, 巴黎, 1813—1815)和《法医学教程》Leqonsde medeeine legale, 巴黎, 1821—1823)。

19世纪：欧洲工业革命促进了工业毒理学的发展（陶瓷—铅；制镜—汞；火柴—磷），医学家对职业接触的化学物质进行了实验研究，发表了毒理学论著。

20世纪：随着化学工业与制药化学工业的发展一些资本主义国家利用化学合成物制造战争毒剂：

第一次世界大战：德国首先在军队中装备并使用了氯气、芥子气、羰基镍作为战剂；

第二次世界大战：德国使用毒气杀害犹太人，而且装备有机磷化学战剂，如塔崩、沙林等；

日本在侵略中国的军队中装备了化学战剂，并且施放了化学毒气残害大批军民。

至今某些西方国家仍在军队中贮存有化学战剂。

21世纪：毒理学逐渐摆脱了以描述为主而发展形成多学科交叉的现代毒理学。

二、我国毒理学的发展

5000年前：“神农尝百草”已开始区分食物、药物与毒物。

公元前：以长生为目的的炼丹术对有毒物质进行了描述；

隋朝：巢元方《诸病源候论》（公元610年）记载“凡古井冢及深坑井中多有毒气，不可辄入……必须入者，先下鸡鸭毛试之，若毛旋不下，即是有毒，则不可入”。

唐朝：王焘《外台秘要》（公元752年）指出可将动物置于有毒气体场所作测验，并提出“若有毒，其物必死”。

宋朝：宋慈在《洗冤集录》（公元1247年）中记载了服毒、解毒和验毒方法。

明代：《本草纲目》（公元1590年）可视为世界上第一部药理学与毒理学的专著，李时珍在书中对许多毒物进行了记载，如：对生产中接触铅的危害进行了详细描述：“铅生山穴石间……其气毒人，若连月不出，则皮肤萎黄，腹胀不能食，多致病而死”。

《天工开物》一书中不仅描述了有毒物质，而且提出了一些预防生产过程中的中毒防护措施。

20世纪以来：毒理学迅速发展，主要有以下几个特点：

1. **解毒剂**的提出促进了毒理学的发展

1934年，陈克辉提出以高铁血红蛋白形成剂和硫代硫酸钠解救氰化物中毒。

2. 40年代初期以后，人工合成有机化合物的涌现促进了**工业毒理学**的形成和发展。

3. 60年代以来，随着分析化学、分子生物学的迅速发展进一步扩大了毒理学的**研究内容**（如：化学物的致癌、致畸、致突变作用），**研究对象**从机体的微观世界（毒物在亚细胞和分子水平的作用机理）和生物圈的宏观世界（人群流行病学和生态学调查）两方面齐头并进。由此产生了一系列毒理学新的分支学科，如：环境毒理学、军事毒理学、放射毒理学等。

4. 70年代以来，毒理学研究以**安全性评价为重点**，研究的广度和深度有了新的发展。表现为从对整体的研究分化为对器官系统的研究，从对本代健康危害的研究到对下一代健康影响的遗传毒理学研究，行为毒理学等研究也相继出现。

5. 70年代中期，核酸测序方法的出现使机制毒理学研究有了新的发展和突破，基因在代谢激活和解毒方面的作用成为现代毒理学研究的前沿领域。

6. 80年代初期，我国教育主管部门鉴于世界上毒理学的发展和我国国情需要，指令在预防医学专业开设卫生毒理学基础课程。

7. 80年代中期，我国设立了**卫生毒理学硕士与博士学位点**。一些医学高校与卫生防疫部门建立了相应的教研室和科，涉及毒理学的相关法规、杂志和新的协会呈指数扩展，迎来了我国毒理学的大发展时期。

随着改革开放，我国在毒理学领域派出了一大批学者赴美、欧、日等访问进修，总体上推动了我国毒理学发展到一个新水平，缩小了与世界先进水平的差距。

8. 从80年代开始，国家制定了一些相关的法律以保护环境和人民健康，如颁布了《环境保护法》和《食品卫生法》等。有关部门还制定了法规性质的评价程序，使外源化学物的**毒性鉴定**程序化、规范化，**安全性评价**科学、可靠，便于政府行政管理。其中有《新药药理、毒理研究的技术要求》、《食品安全性毒理学评价程序》、《农药登记毒理学测试方法》等。

● 卫生部制定的《化学品毒性鉴定技术规范》于2005年10月1日开始实施。

综上，毒理学是一门综合性学科，经过三十年的努力，我国已建立了多分支学科的毒理学**研究体系**，不断吸取其它相关学科的新技术与新理论，如：分析化学、生物化学、分子生物学、病理学、药理学、流行病学、卫生统计学等，同时众多临床医学、生物化学、生物学、环境科学等学科的学者介入了毒理学研究领域。

第三节 毒理学的发展趋势

一、主要特点

1. 生命科学新概念和新方法的渗透
2. 分子生物学方法的应用
3. 器官灌流细胞培养和细胞器分离制备等体外实验技术
4. 生物学标志 (biomarkers) 的应用研究，集成式标志谱的研究
5. 毒理学多分支学科的形成
6. 管理毒理学的形成

二、毒理学的发展方向

1. 生物膜与外源化学物的相互作用是当前毒理学研究的前沿阵地
2. 在分子水平的基础上，毒理学将逐渐进入量子水平
3. 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
4. 高通量快速分析技术的发展
5. 集成式的方式从微观与宏观角度分析DNA-RNA-蛋白质-染色体-细胞-机体的综合变化，揭示生命奥秘

Use of New Tools to Stimulate Interdisciplinary Research

使用新的工具，促进跨学科研究

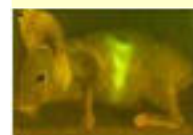
Bioinformatics

生物信息学



Imaging

成像



Miniaturized tools

/technologies

微型工具



Omics

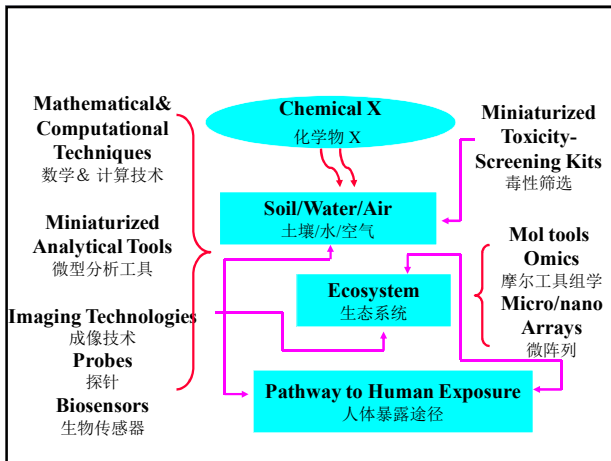
组学



Cyber-infrastructure

网络基础设施





三、毒理学的发展展望

1. 从高度综合到高度分化

- 从学科领域的角度。毒理学可分为药物毒理学、食品毒理学、职业毒理学、临床毒理学、环境毒理学、生态毒理学、放射毒理学、军事毒理学和法医毒理学等。
- 从学科交叉融合及机制研究的角度。毒理学可分为生化毒理学、遗传毒理学、细胞毒理学、分子毒理学、受体毒理学、基因组毒理学、预测毒理学、发现毒理学和计算毒理学等。

- 从毒物性质的角度。毒理学可分为纳米毒理学、金属毒理学、有机溶剂毒理学、农药毒理学、混合物毒理学等。
- 从靶器官的角度。毒理学可分为血液毒理学、免疫毒理学、生殖毒理学、神经毒理学、呼吸毒理学、肝脏毒理学、肾脏毒理学、心血管毒理学、皮肤毒理学和眼毒理学等。

2. 从整体动物试验到替代试验

鉴于整体动物实验如啮齿类动物终生致癌试验需要动物量大，耗时长，成本高，对人力、物力和财力的消耗大，以及动物保护主义的需要，各国毒理学工作者都致力于替代实验的探索。

20世纪80年代以来，替代法即“3R”法应运而生。
“3R”法：优化(refinement)毒理学试验方法和技术
 减少(reduction)实验动物数量和痛苦
 取代(replacement)整体动物实验的方法

目前已有固定剂量法、毒性分级法和上-下移动法等作为替代方法用于急性毒性试验。

3. 从毒性定量描述到毒作用机制探讨

随着现代生物医学的发展，尤其是痕量化学分析技术、高通量筛查技术、生物标记技术和现代检测仪器（如激光共聚焦扫描显微镜和原子力显微镜等）的出现，极大丰富了毒理学的研究手段，现代毒理学研究对毒物与毒效应之间的因果关系、影响因素以及机体调控过程的研究更为客观和科学。

> 毒性相关的生物学标志的测定趋向于量化

例如：DNA加合物的定量测定、毒物代谢产物的定量测定、蛋白含量及活性的定量测定等。

> 有些毒理学参数进一步优化或替代

例如：由于受检测手段的限制样本量和剂量分组的影响，有学者提出基准剂量（BMD）替代未观察到有害作用剂量（NOAEL）和观察到最小有害作用剂量（LOAEL）用来计算参考剂量（RfD）和安全系数（SF）。BMD是指根据环境物质的某种暴露剂量引发某种不良健康效应的反应率发生预期变化（通常为1%~10%）而推算出的一种剂量。其优点是可依剂量-反应关系曲线计算获得，具有稳定、准确、科学和实用等特点。

毒作用机制探讨是毒理学重要内容。在研究毒作用机制的过程中，能够获取毒物代谢动力学参数、作用靶点、生物效应、调控机制以及机体易感性的信息，这些信息对寻找药物作用靶点、寻找新的治疗策略和研发新药可能具有重要理论意义。

4. 从构效关系到毒性预测

构效关系 (structure activity relationship, SAR) 指化学结构与其生物学活性之间的关系。利用化学物结构特有的理化性质与其生物学活性的关系可以推测化学物毒性及致癌性。

定量构效关系 (quantitative structure activity relationship, QSAR) 指利用分子理化参数和结构参数，以数学和统计学手段定量研究毒物和生物大分子相互作用。是在构效关系基础上发展起来的。

QSAR 具有量化、备选参数多和精度高的优点，它在毒性预测和计算机辅助药物设计方面具有良好应用前景。

但SAR和QSAR只是毒性预测的手段之一，可靠的毒物数据库、生物信息学技术、“组学”技术和计算机技术将一起承担起预测毒性的重任。

毒性预测是一项十分复杂的工程，也是毒理学家和其它领域科学家一直追求的目标，高效筛查、体外替代和毒性预测是毒理学未来的发展方向。

5. 从危险度评价到危险度管理

危险度评定和危险度管理是管理毒理学的重要内容。毒理学正是通过危险度评定和危险度管理体现学科应用性并在政府行政管理，法律法规制订，安全性评价和技术咨询过程中发挥作用。

6. 从现代毒理学到系统毒理学

现代毒理学对毒物的认识正经历这样一个过程：由传统毒理学相对宏观的研究，到现代毒理学深入到分子层面的相对微观的研究，再到系统毒理学的系统和整合研究。

◆ 毒理学的发展是与生命科学的发展同步的，生命科学的新理论新技术推动了毒理学的发展，而具有各种各样的特异性毒作用的毒物也成为生命科学打开生命奥秘的工具和钥匙。

◆ 几乎没有一个学科可以同时是基础学科又可直接应用，而研究外源化学物有害作用的毒理学则可能是兼有这两个方面的唯一的学科。

◆ 毒理学经历了从传统到现代的漫长发展历程。

今天的毒理学已经成为理论体系完整、实验手段丰富的基础和应用学科，并在发现毒性、探索机制和科学管理方面发挥着越来越重要的作用。

但是，机遇与挑战并存，许多与毒理学相关的科学问题仍未得到有效解决。例如：毒理学中心法则问题、低剂量兴奋效应问题、适应性反应问题以及毒理学检测手段和检测时限问题等。

第二章 毒理学基本概念

第一节 毒物、毒性、毒效应

- 一、毒物
- 二、毒性
- 三、毒效应
- 四、损害作用与非损害作用
- 五、靶器官
- 六、生物学标志

第二节 剂量、反应（效应）和剂量-反应（效应）关系

- 一、剂量
- 二、效应与反应
- 三、剂量-反应（效应）关系
- 四、剂量-反应曲线
- 五、毒物兴奋效应

第三节 毒性的常用参数和安全限制

- 一、毒性大小的描述参数
- 二、毒性特征的描述参数
- 三、安全限值

第一节 毒物、毒性、毒效应

一、毒物(poison)

- 概念：在一定条件下、以较小剂量进入机体就能干扰正常的生化过程或生理功能，引起暂时或永久的病理改变，甚至危及生命的化学物质。
- 毒物与非毒物之间没有绝对的界限。剂量是化学物毒性的决定因素。
- 目前，全世界登记的化学物已达1000万余种，经常接触的有7~8万种，此外，每年还有1000多种新产品投入市场，数量、品种不断增加。

- 按毒物用途和分布范围分为：

- 工业化学品**：如生产原料、辅料、中间体等；
- 食品添加剂**：如食用色素、香精、防腐剂等；
- 日常化学品**：如化妆品、洗涤用品等；
- 农用化学品**：如化肥、杀虫剂等；
- 医用化学品**：如药物、消杀剂等；
- 环境污染物质**：如废水、废气、废渣中的各种化学物质等
- 生物毒素**：如动物毒素、植物毒素等；
- 军事毒物**：如芥子气等战争毒素；
- 放射性物质**：如放射性核素、天然放射性元素等。

二、毒性

1. **毒性(toxicity)**：指化学物质能够造成机体损害的能力。

- 物质毒性的高低仅具有相对意义，剂量是化学物质毒性的决定因素。
- 除物质与机体接触的剂量外，还与物质本身的理化性质以及其与机体接触条件（接触途径、接触期限、速率和频率等）有关。

2. **选择毒性(selective toxicity)**：指一种化学物质只对某种生物产生损害作用，而对其他种类生物无害；或只对机体内某一组织器官发挥毒性，而对其他组织器官不具备毒性作用。

选择毒性的原因：

- 物种和细胞学差异；
- 不同生物或组织器官对化学物质生物转化过程的差异；
- 不同组织器官对化学物质亲和力的差异；
- 不同组织器官对化学物质所致损害的修复能力的差异。

选择毒性的意义：

- 反映了生物现象的多样性和复杂性，使毒理学动物试验结果外推至人发生困难；
- 但也正是由于选择毒性，人类才得以发明各种特异性药物用于临床医疗、农业和畜牧业等领域，并从中获益。

人群中化学物的选择性毒性表现源于个体易感性的不同。在同一环境条件下，少数人出现患病甚至死亡，而多数人反应不大。易受环境因素损害的易感人群称为高危险人群。在同一污染环境，高危险人群比正常人出现健康危害较早且较严重（图2-1）。构成这种易感性的生物学基础有：①年龄；②性别；③遗传因素；④营养及膳食；⑤健康状况；⑥适应和耐受性等。

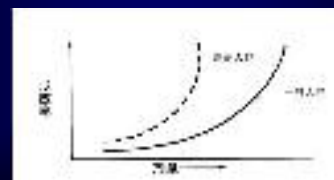


图2-1 高危险人群和一般人群对环境有害因素的剂量-反应关系

3. 毒性分级

化学物的毒性大小差别很大。表2-1列出了某些化学物质引起一组实验动物半数死亡的剂量(LD₅₀)，可以看出：化学物质的LD₅₀相差可达10⁹倍。

表2-1 某些化学物的半数致死剂量(LD₅₀)

化学物	物种	途径	LD50(mg/kg)
乙醇(Ethyl alcohol)	小鼠	经口	10000
氯化钠(Sodium chloride)	小鼠	腹腔	4000
硫酸亚铁(Ferrous sulfate)	大鼠	经口	1500
硫酸吗啡(Morphine sulfate)	大鼠	经口	900
苯巴比妥钠 (Phenobarbital sodium)	大鼠	经口	150
滴滴涕 (DDT)	大鼠	经口	100
木印防己碱(Pterotoxin)	大鼠	皮下	5
硫酸土的宁 (Strychnin sulfate)	大鼠	腹腔	2
烟碱(Nicotine)	大鼠	静脉	1
d-筒箭毒碱 (d-Tubocurarine)	大鼠	静脉	0.5
河豚毒素(Tetrocurarine)	大鼠	静脉	0.1
二噁英 (TCDD)	豚鼠	静脉	0.001
肉毒杆菌毒素 (Botulinum toxin)	大鼠	静脉	0.00001

化学物的毒性大小是相对的，目前尚没有也无法对毒性规定一个统一的定性标准。

为了衡量不同化学物的毒性大小，许多国家和国际组织已经制定并正在努力完善各种毒性分级标准。如表2-2中国农药的急性毒性分级标准、书中P65-P66 表6-9 WHO急性毒性分级、表6-10 中国食品毒理急性毒性分级法（1994）、表6-11 工业毒物急性毒性分级标准。

表2-2 中国农药的急性毒性分级标准 (LD₅₀值为据)

毒性分级	经口LD ₅₀ (mg/kg)	经皮LD ₅₀ (mg/kg)	吸入LD ₅₀ [mg/(m ³ ·2h)]
剧毒	< 5	< 20	< 20
高毒	5-50	20-200	20-200
中等毒	50-500	200-2000	200-2000
低毒	500-5000	2000-5000	2000-5000
微毒	> 5000	> 5000	> 5000

三、毒效应 (toxic effect)

1. 毒效应 (或称毒作用)：

是化学物质本身或代谢产物在作用部位达到一定数量并停留一定时间，与组织大分子相互作用的结果。

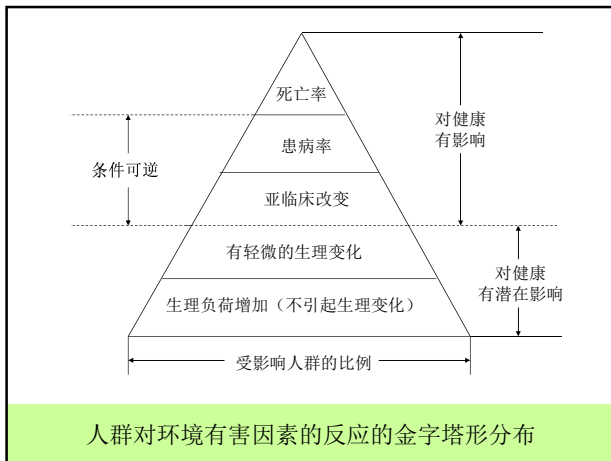
化学物质的毒效应总是与剂量相联系，影响毒效应大小的主要因素是剂量以及与剂量有关的暴露特征（如暴露时间、暴露途径、暴露频率）等。

2. 毒效应谱(spectrum of toxic effects)

从微小的生理生化正常值的改变到明显的临床中毒表现、直至死亡。

包括：

- ①外源化学物在体内的负荷增加
- ②意义不明的生理和生化改变
- ③亚临床改变
- ④临床中毒
- ⑤致突变、致癌变、致畸变作用
- ⑥死亡



与毒效应相关的几个概念

- **适应 (adaptation)**：是机体对一种通常能引起有害作用的化学物显示不易感性或易感性降低。
- **抗性 (resistance)**：是指暴露与未暴露化学物的群体相比，暴露的群体有较多的个体对该化学物不易感。
- **耐受 (tolerance)**：是指个体获得对某种化学物毒作用的抗性（通常是早先暴露的结果），导致对该化学物毒作用反应性降低的状态。

3. 毒效应分类：

① 速发与迟发性毒作用

- **速发性毒作用 (immediate toxic effect)** 是指某些外源化学物在一次暴露后的短时间内所引起的即刻毒作用。
如氯气和硫化氢等引起的急性中毒。

暴露毒物后	中毒	迅速	吸收、分布快，作用直接
		缓慢	吸收缓慢或需经代谢活化
	恢复	迅速	毒物能很快被排出或被解毒
		缓慢	解毒或排泄效率低，或已产生病理性损害而难以恢复

- **迟发性毒作用 (delayed toxic effect)** 是指在一次或多次暴露某种外源化学物后，经一定时间间隔才出现的毒作用。
如，某些有机磷类化合物引起的迟发性神经毒作用。又如化学致癌物，人类一般要在初次暴露后10~20年才发生肿瘤。

② 局部与全身作用

- **局部毒作用 (local toxic effect)** 是指某些外源化学物在机体暴露部位直接引起的损害作用。如酸碱所造成的皮肤损伤；吸入刺激性气体引起的呼吸道损伤等。
- **全身毒作用 (systemic toxic effect)** 是指外源化学物被机体吸收并分布至靶器官或全身后所产生的损害作用，如苯胺引起的全身性缺氧。

大多数化学物可产生全身毒作用，而有些物质两种作用兼而有之。如四乙基铅可作用于皮肤（吸收部位），分布至全身后，则可对中枢神经系统和其它器官产生毒作用。

③ 可逆与不可逆作用

- **可逆作用 (reversible effect)** 是指停止外源化学物的暴露后可逐渐消失的毒作用。
如某些有机磷农药对胆碱酯酶活性的早期抑制作用。
- **不可逆作用 (irreversible effect)** 是指在停止外源化学物暴露后继续存在甚至可进一步发展的毒作用。
如游离二氧化硅引起的肺部纤维化作用等。

④ 超敏反应

超敏反应(hypersensitivity)是机体对外源化学物产生的一种病理性免疫反应。外源化学物可以是完全抗原或半抗原。许多外源化学物作为一种半抗原进入机体后,首先与内源性蛋白质结合形成抗原,然后再进一步激发免疫系统。当再次暴露后,即可产生超敏反应。

超敏反应可分为I~IV型。其中,I型超敏反应亦称变态反应(allergic reaction)。

如青霉素引起的过敏性休克等。

⑤ 特异质反应

特异质反应(idiosyncratic reaction)通常是指机体对外源化学物的一种遗传性异常的反应(过强或过弱),主要由于基因多态性所致,而与免疫性超敏反应无关。

如:一般人接受一个标准治疗剂量的肌肉松弛剂(如琥珀酰胆碱),引起的肌肉松弛时间较短,因其能迅速被血清胆碱酯酶分解。但若病人缺乏该酶,则由于胆碱酯酶活性缺乏或减少导致出现较长时间的肌肉松弛甚至呼吸暂停。

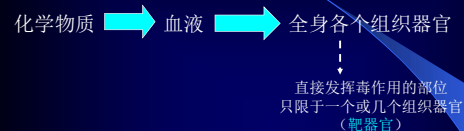
又如,体内缺乏高铁血红蛋白还原酶的人,对亚硝酸盐或其它能引起高铁血红蛋白血症的外源化学物特别易感。

四、 损害作用与非损害作用

- 区别两者比较困难,尤其在临床表现出现之前。

损害作用 (adverse effect)	非损害作用 (non-adverse effect)
持久、可逆或不可逆、机体信号指标改变、维持体内的稳定能力下降、易感性增高、机体正常形态、生长发育受影响,寿命缩短。	暂时和可逆、无损害作用的表现。

五、 靶器官(target organ)



- 许多化学物质有特定的靶器官。
- 另有一些则作用于同一个或同几个靶器官(化学结构与理化性质近似的同系物或同类物中多见)
- 在同一靶器官产生相同毒效应的化学物质,其作用机理可能不同
- 某个特定的器官成为毒物的靶器官可能有多种原因

六、 生物学标志

- 生物学标志(biomarker)**是生物体受到严重损害之前,在不同水平上因受环境因子影响而异常的信号指标。一般根据个体从暴露到疾病发生的进展过程分为三类:**暴露标志、效应标志和易感标志**。
- 生物学标志在准确敏感评价早期、低水平的损害方面具有独特优势,因此在评估这些因素对人类的危险度、作用机制和预防措施的效果方面具有广阔的应用前景,成为分子流行病学调查的重要手段。
- 基于上述特点生物学标志的应用在环境与健康研究中显得尤为重要,受到国内外学者的普遍关注。

1. 暴露生物学标志(biomarker of exposure)

- 是对各种组织、体液或排泄物中存在的**化学物质及其代谢产物**,或它们与内源性物质作用的**反应产物**的测定值,可提供有关化学物质暴露的信息。
- 分为**体内剂量标志**和**生物效应剂量标志**。

体内剂量标志:反映机体中特定化学物质及其代谢产物的含量(内剂量或靶剂量)。可准确判断机体暴露水平。

生物效应剂量标志:反映化学物质及其代谢产物与某些组织细胞或靶分子相互作用所形成的反应产物含量。(有助于准确的建立剂量-反应关系)

2. 效应生物学标志 (biomarker of effect)

指可以测出的机体生理、生化、行为等方面的**异常或病理组织学方面的改变**，可反映与不同靶剂量的化学物质或其代谢产物有关的健康损害效应的信息。

包括：

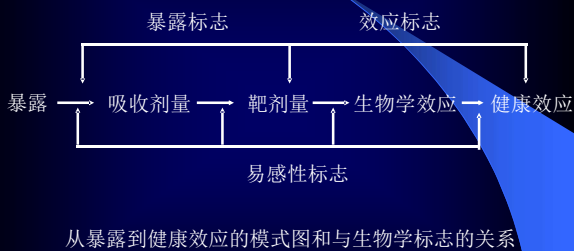
早期效应生物学标志：反映化学物质与组织细胞作用后，在分子水平产生的改变。

结构和功能改变：反映化学物质造成的组织器官功能失调或形态学改变。

疾病效应生物学标志：与化学物质导致机体出现的亚临床表现或临床表现密切相关，常用于疾病的筛选与诊断。

3. 易感生物学标志 (biomarker of susceptibility)

- 是反映机体对化学物质毒作用敏感程度的指标。
- 主要用于易感人群的筛选与监测，在此基础上可采取有效措施进行有针对性的预防。



在通过动物体内试验和体外试验研究生物学标志，并推广到人体和人群研究应用中，生物学标志是评价外源化学物对人体健康状况影响的有力工具。

- 暴露标志用于人群可定量确定个体的暴露水平；
- 效应标志可为人体暴露与环境引起的疾病提供联系，可用于确定剂量-反应关系和有助于将在高剂量暴露下获得的动物实验资料外推人群低剂量暴露的危险度；
- 易感性标志可鉴定易感个体和易感人群，应在危险度评价和危险度管理中予以充分的考虑。

第二节 剂量、反应（效应）和剂量-反应（效应）关系

一、剂量(dose)

是决定外源化学物对机体损害作用的重要因素，主要指外源化学物与机体接触或被机体吸收或直接导致机体损害的量。可包括以下几种：

1. 外剂量(external dose)

外剂量(external dose)：又称**接触或暴露剂量**(exposure dose)，指机体实际接触的量或环境中机体接触毒物的总量。

给予剂量(administered dose)：又称**潜在剂量**(potential dose)，是指机体摄入、吸入或应用于皮肤的外源化学物的量。

应用剂量(applied dose)：指直接与机体的吸收部位接触、可吸收的量。

2. 内剂量(internal dose)

内剂量(internal dose)：又称**吸收剂量**(absorbed dose)，是指已被机体吸收进入体内的量。

送达剂量(delivered dose)：指被吸收且可到达所关注的器官组织的部分。

生物有效剂量(biologically effective dose)：又称**靶剂量**(target dose)，指送达剂量中到达毒作用部位的部分。

- 由于内剂量、靶剂量不易测定，所以一般剂量的概念，系指给予机体的外源化学物数量或机体接触的数量。
- 化学物质由不同途径与机体接触，吸收系数与吸收速率不同，因此，在提及剂量时必须说明接触途径。
- 剂量的单位是以每单位体重接触的外源化学物数量表示。例如毫克/公斤体重。
- 剂量是决定外源化学物对机体损害作用的重要因素。

二、效应与反应

在毒理学研究中，根据所测定的有害作用的生物学和统计学的特点，将终点分为效应和反应两类。

- **效应(effect)**（量反应, gradual response）：**计量资料**，有强度和性质的差别，可以某种测量数值表示。通常用于表示暴露一定剂量外源化学物后所引起的一个生物个体、器官或组织的生物学改变，即化学物质在**个体**中引起的毒效应强度的变化。
- **反应(response)**（质反应, quantal response）：**计数资料**，没有强度的差别，只能以“阴性或阳性”、“有或无”来表示。用于表示化学物质在**群体**中引起的某种毒效应的发生比例，如死亡率、肿瘤发生率等。

三、剂量-反应（效应）关系

剂量-反应（效应）关系是毒理学中十分重要的概念。

1. 剂量-效应（量反应）关系

- 表示化学物质的剂量与**个体**中发生的**量反应强度**之间的关系。

☞ 例如：



2. 剂量-反应（质反应）关系

- 表示化学物质的剂量与**某一群体**中**质反应发生率**之间的关系。

例如：

■ 急性吸入毒性实验中



在毒理学研究中，剂量-反应关系的存在被视为受试物与机体损伤之间存在**因果关系的证据**。前提——是排除实验干扰因素造成的假象。

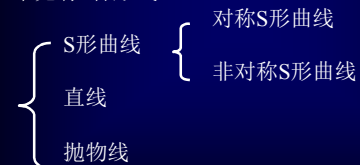
剂量-反应关系研究在**毒理学**中有重要的意义：

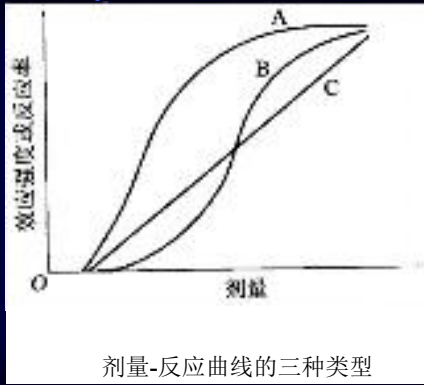
- ◆ 有助于发现化学物的毒效应性质；
- ◆ 所得到的有关参数可用于比较不同化学物的毒性；
- ◆ 有助于确定机体易感性分布；
- ◆ 是判断某种化学物与机体出现某种损害作用存在因果关系的重要依据；
- ◆ 是安全性评价和危险性评价的重要内容。

四、剂量-反应曲线

以表示量反应强度的计量单位或质反应的百分率为纵坐标，以剂量为横坐标绘制散点图，所得到的曲线。

常见有**4种形式**：

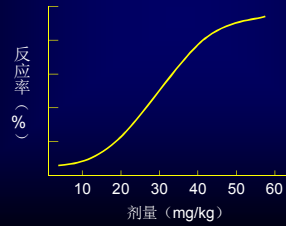




剂量-反应曲线的三种类型

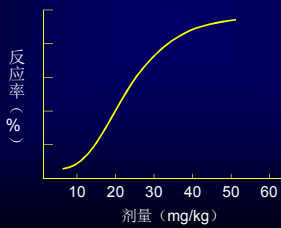
1. 对称S形

- 常见于试验组数和每组动物数均足够多时，但在毒理学中仍属少见。



2. 非对称S形

- 由于毒理学试验使用的动物数和实验组数有限，受试群体中又存在一些高耐受个体，故此种曲线最为常见。



- 3. 直线：剂量与反应的改变成正比。生物体中，反应的产生要受多种因素影响，所以此种曲线少见。

- 4. 抛物线：先陡峭后平缓的曲线，类似对数曲线，又称对数曲线型。这种曲线只需要将剂量换算为对数即可转变为一条直线。

5. 斜率

LD50虽然是评价毒物的急性毒性的依据，但LD50相同，斜率不同则毒性亦不同。因此，斜率大小有助于更全面地了解毒物的毒性特点（图2-5）。

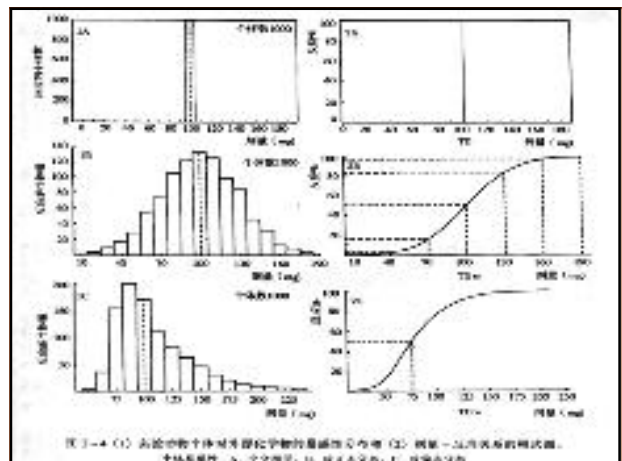
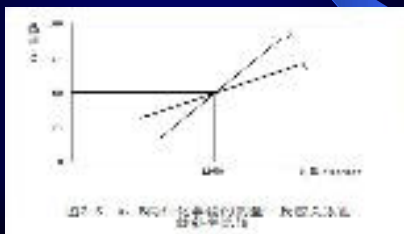
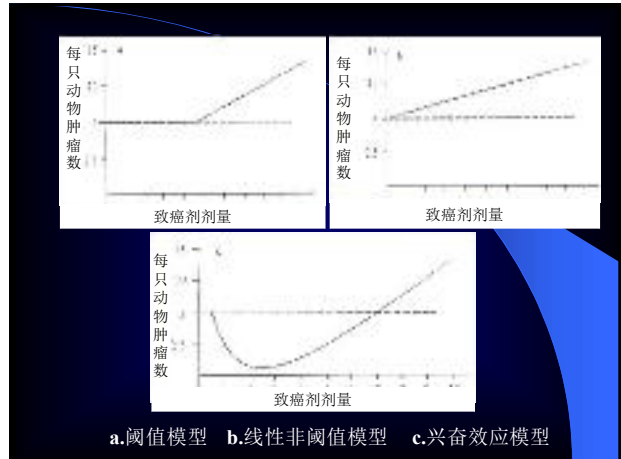


图2-4 (C) 试验动物个体对毒物化学物的量效曲线 (D) 剂量-反应关系的曲线图。
A. 个体反应, B. 个体反应, C. 剂量-反应曲线, D. 剂量-反应曲线

五、毒物兴奋效应

是在低剂量条件下表现为适当的刺激（兴奋）反应，而在高剂量条件下表现为抑制反应。毒物兴奋性剂量-反应关系曲线表现为U形曲线，即既非阈值模型，又非线性模型。这种兴奋作用通常是在最初的抑制性反应之后，表现为对动态平衡破坏后的一种适度补偿。如图所示：



项目	模 型		
	线性非阈值模型	阈值模型	兴奋效应模型
模型描述	接触与效应始终存在线性关系	一定剂量以上接触与效应存在线性关系	生物体的适应性反应或双向剂量效应
模型特点	不存在阈值	存在阈值	低剂量兴奋、高剂量抑制
毒物风险评估中的应用	致毒物风险评估	半数受物及操作信、生态风险评估	指示大量应用

第三节 毒性的常用参数和安全限值

一、毒性大小的描述参数

1、毒性上限参数

(1) 绝对致死剂量或浓度 (LD_{100}/LC_{100})

指引起一组受试实验动物全部死亡的最低剂量或浓度。

(2) 最小致死剂量或浓度 (MLD 或 LD_{01}/LC_{01})

指一组受试实验动物中，仅引起个别动物死亡的最小剂量或浓度。该值易受受试动物中个别动物敏感性大小的影响。

(3) 最大耐受剂量或浓度 (MTD 或 LD_0/LC_0)

指一组受试实验动物中，不引起动物死亡的最大剂量或浓度。

(4) 半数致死剂量或浓度 (LD_{50}/LC_{50})

半数致死剂量

- 是评价化学物质急性毒性大小最重要的参数，也是对不同化学物质进行急性分级的基础标准。
- 化学物质的急性毒性越大，其 LD_{50} 的数值越小。
- 表示时必须注明动物种属和接触途径，必要时标明性别。
- 影响因素多。
- 计算时，要求出95%可信限，以 $LD_{50} \pm 1.96s$ 来表示误差范围。



2、毒性下限指标

(1) 阈剂量 (threshold dose, TD)：指化学物质引起受试对象中少数个体出现某种最轻微的异常改变所需要的最低剂量，又称为最小有作用剂量 (MEL)。

急性阈剂量 (Lim_{ac})、慢性阈剂量 (Lim_{ch})

准确的测定阈剂量很困难，类似参数是观察到损害作用的最低剂量 (LOAEL)。

(2) 最大无作用剂量 (ED₀)

指化学物质在一定时间内, 按一定方式与机体接触, 用现代检测方法与最灵敏的观察指标不能发现任何损害作用的最高剂量。

准确的测定ED₀同样很困难, 能够确定的是**未观察到有害作用的剂量 (NOAEL)**。其在制定化学物质的安全限值时有重要作用。

注: 在表示LOAEL、NOAEL时应注明具体的实验条件, 另外LOAEL和NOAEL随着检测手段的进步和更为敏感的观察指标的发现, 这两个毒性参数也会得以更新。

(3) 观察到有害作用的最低剂量 (lowest observed adverse effect level, LOAEL):

指在规定的暴露条件下, 化学物引起机体 (人或实验动物) 某种有害作用的最低剂量或浓度。此种有害改变与同一物种、品系的正常 (对照) 机体是可以区别的, 应具有统计学意义和生物学意义。

3. 基准剂量

基准剂量 (benchmark dose, BMD) 指外源化学物导致少量个体 (如5%) 出现特定损害作用的剂量的95%可信区间下限值。

如: 通过慢性毒性试验, 以获得的剂量-反应关系为基础, 经统计学处理, 可得到镉致大鼠肾小管重吸收障碍 (尿中β₂-微球蛋白升高) 剂量的95%可信区间下限值, 此即为镉致慢性肾损害的BMD。

BMD具有**稳定、准确、科学、实用**等优点, 有良好的应用前景。

二、毒性特征的描述参数

1、毒作用带及其毒理学意义

是表示化学物质毒性和毒作用特点的重要参数之一。

急性毒作用带 (Z_{ac})

$$Z_{ac} = LD_{50} / \text{Lim}_{ac}$$

意义: Z_{ac}小, 产生轻微损害到导致死亡的剂量范围窄, 引起死亡的危险度大; 反之, 说明引起死亡的危险性小。

慢性毒作用带 (Z_{ch})

$$Z_{ch} = \text{Lim}_{ac} / \text{Lim}_{ch}$$

意义: Z_{ch}大, 说明Lim_{ac}与Lim_{ch}之间的剂量范围大, 即由极轻微的毒效应到较为明显的中毒表现之间的发生发展过程较为隐匿, 易忽视, 发生慢性中毒的危险性大; 反之, 发生慢性中毒的危险性小。

2. 药物的治疗指数和安全范围

对于药物, 常用**治疗指数 (therapeutic index, TI)**来推测其安全性, **TI越大则安全性越高**。

$$TI = LD_{50} / ED_{50}$$

其中, ED₅₀是指50%实验动物出现药物疗效时所需的药物剂量。

治疗指数一般由动物实验中获得, 药物在人体的治疗指数无法求得。

药物的安全范围 (MOS)即最小致死剂量LD₀与药效ED₉₉的比值。

$$MOS = LD_{0} / ED_{99}$$

这种定量比较主要用于**单次给药**, 不能用于多次重复给药。

药物的TI和MOS的ED₅₀和ED₉₉都是反应率 (质反应)。

3. 暴露范围和安全范围

暴露范围 (margin of exposure, MOE) 指动物实验中获得而未观察到有毒作用剂量 (NOAEL) 与人群“暴露量”估计值间的比值。

$$MOE = \text{NOAEL} / \text{人群暴露量}$$

MOE大, 则表示发生有害作用危险性小。

安全范围 (margin of safety, MOS) 是人群“暴露量”估计值与安全限值差异大小的指标。

$$MOS = \text{人群暴露量} / \text{安全限值}$$

MOS大, 则表示发生有害作用危险性大。

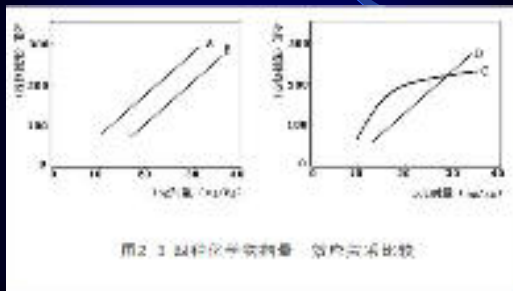
安全范围、暴露范围和毒作用范围相结合, 可以比较全面反映化学物毒作用特点和与人群暴露的关系。

4. 强度和效能

强度 (potency) 指相等效应时剂量的差别。

效能 (efficacy) 指引起的最大效应的差别。化学物的效能取决于化学物本身的内在活性和药理作用或毒作用的特点, 而产生相等效应 (如 $1/2E_{\max}$) 所需剂量的大小是与化学物或药物的强度成反比。

图2-3表示4种不同化学物的某种毒作用 (如肝毒性) 的剂量-反应关系。可见毒作用的强度 $A > B$, $C > D$; 而效能 $A = B$, $C < D$ 。



三、安全限值

即**卫生标准**, 是对各种环境介质中的化学、物理和生物有害因素规定的限量要求。

安全限值是国家卫生法规的重要组成部分, 是管理部门对生产生活环境实施监督管理的依据, 是评价改进措施和效果的准则, 对保护人民健康和环境质量具有重要意义。

● 包括:

(1) **每日容许摄入量 (acceptable daily intake, ADI)**——指允许正常成人每日由外环境摄入体内的特定化学物质的总量。在此剂量下终生每日摄入该化学物质不会对健康造成任何可测量出的健康危害。

(2) **最高容许浓度 (maximum allowable concentration, MAC)**——指劳动场所空气中某种化学物质与生活环境中大气、水体、土壤等介质中有毒物质浓度的限量标准。接触人群中最敏感的个体即刻暴露或终生接触该水平的化学物质不会对本人或后代产生有害影响。

(3) **阈值 (threshold TLV)**——是由美国工业卫生学家委员会推荐的生产车间空气中有害物质的职业接触限值。绝大多数工人每天反复接触不致引起损害作用

(4) **参考剂量 (reference dose, RfD)**——用于非致癌物的危险性评价。参考剂量是环境介质中化学物质的日平均接触剂量的估计值。人群 (含敏感亚群) 在终生接触该剂量水平化学物质的条件下, 预期一生中发生非致癌或非致突变有害效应的危险性可低至不能检出的程度。

- 制定安全限值时, 毒理学资料是重要的参考依据, 其中最重要的参数是LOAEL和NOAEL。
- 将LOAEL或NOAEL缩小一定的倍数 (安全系数用来确定安全限值。选择安全系数要考虑多种因素。

常用毒性参数小结

$$1. \text{Zac} = \frac{\text{LD}_{50}}{\text{Lim}_{50}} \quad 2. \text{Zch} = \frac{\text{Lim}_{50}}{\text{Lim}_{01}}$$

LD₁₀₀ LD₅₀ LD₀₁ LD₀ Lim₅₀ Lim₀₁ ED₀₁ MAC

ADI



思考题

1. 现代毒理学在经济社会发展中的作用及意义?
2. 简述毒理学及现代毒理学的异同点。
3. 试述描述-机制-管理毒理学三者之间的关联。
4. 简述毒理学主要研究方法及其优缺点。
5. 试述毒理学今后的发展趋势。
6. 常用毒性参数及其毒理学意义?
7. 简述选择性毒性的主要原因和意义。
8. 为什么要研究剂量-反应关系? 简述其前提和意义。

参考文献

- 1. 《毒理学基础》(案例版)(张爱华主编,科学出版社)
- 2. 《毒理学基础》(王心如主编,第四、五、六版,人民卫生出版社)
- 3. 《卫生毒理学基础》(张桥主编,第三版,人民卫生出版社)
- 4. 张铎,徐厚恩,《卫生毒理学基础》北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1991
- 5. 刘毓谷,《卫生毒理学基础》第二版,人民卫生出版社,1994
- 6. 张铎、刘毓谷,《毒理学》北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1998李寿祺.毒理学原理与方法.第二版.成都:四川大学出版社,2003
- 7. 夏世钧,吴中亮.分子毒理学基础.武汉:湖北科学技术出版社,2001
- 8. 周宗灿,《毒理学基础》北京医科大学出版社.2000
- 9. 周立国,《药物毒理学》湖北科学技术出版社.2001
- 10. 张毓其、陈绪龙,《环境生物毒理学》2001

- 1. Klaassen CD: Casarett & Doull's Toxicology-The Basic Science of Poisons. 6th New York: The McGraw-Hill Inc, 2001
- 2. Hodgson E & Smart RC. Introduction to biochemical toxicology. John Wiley & Sons, Inc., 2001
- 3. Hayes AW(ed): Principles and Methods of Toxicology, 4th. Philadelphia: Taylor & Francis, 2001
- 4. Sipes IG(ed): Comprehensive Toxicology, 1st. Elsevier Science Ltd., 1997
- 5. Hodgson E & Levi PE. A textbook of modern toxicology, Appleton & Lange, 1997
- 6. 《Casarett and Doull's Toxicology》(Klaassen C.D. ed., McGraw-Hill)
- 7. 《Toxicology testing handbook: principles, applications, and data interpretation》(David Jacobson-Kram, Kit A. Keller, ed., New York: Marcel Dekker, Inc.)
- 8. 毒理学网 (<http://toxsmmu.com/index.asp>)

Thank you!