

动物毒理学-绪论

三鹿奶粉事件

事件	爆发时间	问题物质	危害
银鱼	2008.10	甲醛	大量食用可导致急性中毒甚至死亡，长期食用可致癌
三鹿奶粉	2008.9	三聚氰胺	可致肾结石、肾衰竭等泌尿系统疾病，严重者可致死
多宝鱼	2006.11	硝基呋喃类代谢物	致癌
红心蛋	2006年底	苏丹红	致癌
福寿螺	2006.8	管圆线虫病	重者可引起较重的神经系统病变
水产品	2005.9	孔雀石绿	可导致人体致癌、致畸、致突变
啤酒	2005.7	甲醛	大量食用可导致急性中毒甚至死亡，长期食用可致癌
光明牛奶	2005.6	变质返厂加工再销售	危害健康
雀巢奶粉	2005.5	碘超标	影响甲状腺功能
肯德基奥尔良烤翅	2005.3	苏丹红	致癌
阜阳奶粉	2004.4	劣质	“大头娃娃”，营养不良导致免疫力低下，严重者可致死
冠生园月饼	2001.9	过期原料返厂加工再售	危害健康

一、毒理学概述

- 毒理学（toxicology）
- 传统定义：是研究外源化学物（xenobiotics）对生物体的损害作用及其机制的科学。
- 现代定义：是研究化学、物理和生物因素对机体的损害作用、生物学机制、危险度评价和危险度管理的科学。
- 16世纪，瑞士学者巴拉塞尔苏斯明确指出：“所有的物质都是有毒的，只有剂量才是区别毒物与非毒物的界限”。

某些化学物的半数致死量 (LD₅₀)

化学物	物 种	LD ₅₀ (mg/kg)
乙醇	小 鼠	10,000
氯化钠	小 鼠	4,000
硫酸亚铁	大 鼠	1,500
硫酸吗啡	大 鼠	900
苯巴比托钠盐	大 鼠	150
DDT	大 鼠	100
木印防己苦毒素	大 鼠	5
硫酸土的宁	大 鼠	2
烟碱	大 鼠	1
d-筒箭毒碱	大 鼠	0.5
河豚毒素	大 鼠	0.1
二恶英	豚 鼠	0.001
肉毒杆菌毒素	大 鼠	0.000,01

三个主要研究领域：

□ 描述毒理学（descriptive toxicology）

直接研究毒性鉴定，以期为安全性评价和危险度管理提供信息；
为化学物的毒作用机制研究提供重要线索。



□ 机制毒理学（mechanistic toxicology）

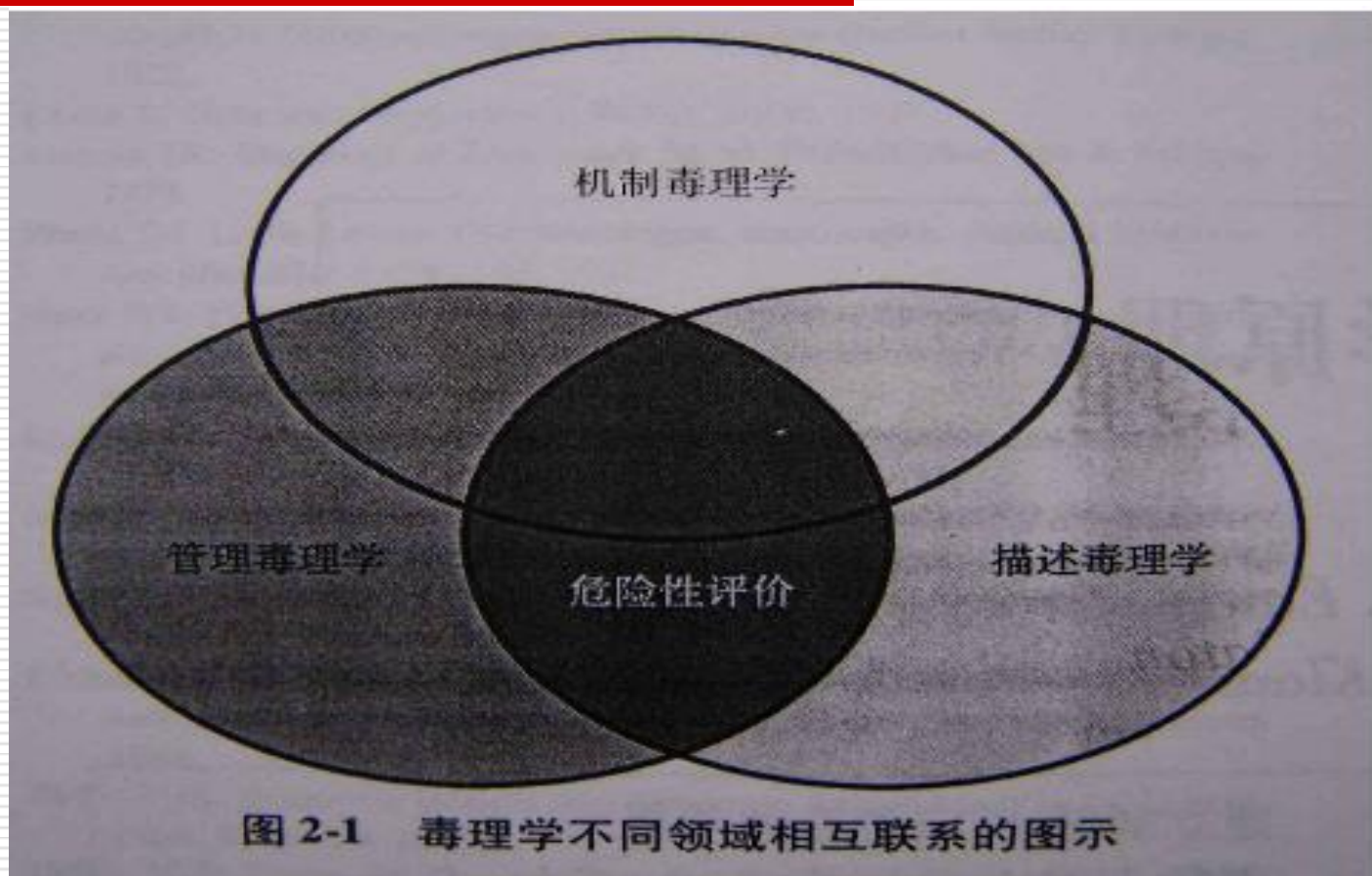
阐明化学物是何如产生毒作用的，为建立敏感的预测试验、安全性评价、设计和生产安全性的化学物和化学性疾病的诊断和治疗提供依据。

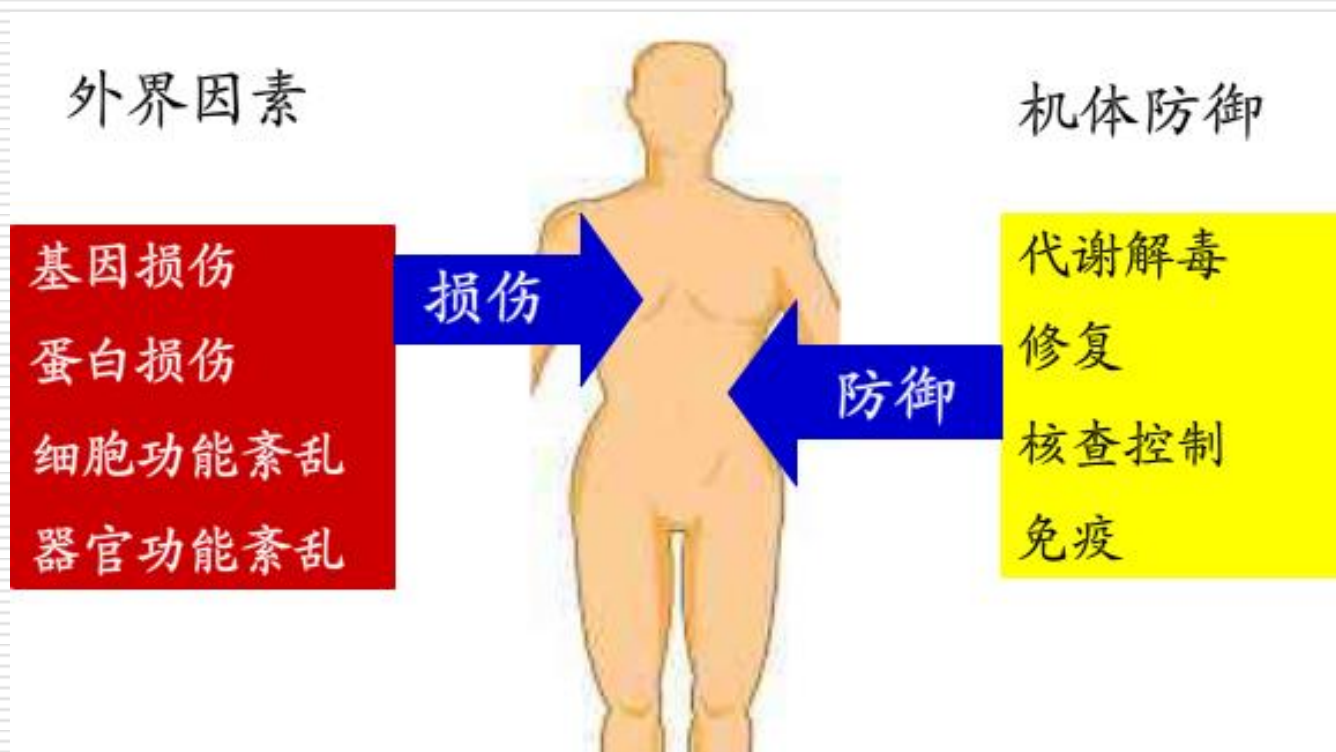


□ 管理毒理学（regulatory toxicology）

根据描述和机制毒理学的研究资料进行科学决策，协助政府部门制定卫生标准、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。







人体的大部分疾病都是外界与机体相互作用的结果

二、毒理学发展简史

- 毒理学的历史，自有文字的记载大约有3500年的历史，公元前1500年古埃及的医学书上记载过对毒物的认识。
 - 毒理学作为一门独立的学科，最先由巴黎大学西班牙学者Orfila 于1815年编写的著作中提出的。但毒理学作为一门新兴的边缘学科并得到迅速发展，只是近二十多年。
-

□ 毒理学是与其他多种学科的发展密切相关的，近二十多年来，毒理学、生理学、病理学、临床医学、免疫学及公共卫生学等学科的发展和深入，特别是化学物质的定性、定量分析等手段的提高，促使了毒理学的研究日趋全面。

□ 总的来说，在70年代以前毒理学研究水平在整体→器官→细胞亚细胞水平，70年代以后期迅速发展为分子水平，尤其重视分子作用机制，即：1. 钙稳态（Homostasis）；2. 大分子共价结合；3. 氧化损伤。

-
- 现代毒理学的重点不再是急性、慢性和肉眼评价（死—活比率的计算），而是着重于慢性毒性和微细效应的研究；不再是即时效应的研究，而着重于特有的最终迟发性反应，如致突变、致畸、致癌、先天性缺陷、免疫抑制或对行为的影响等。
-

三、动物毒理学研究内容

- 研究内容：
 - 毒物的来源、结构及理化性质、
 - 外来化合物/生物性污染物
 - 中毒的临床症状、病理变化、组织病理、鉴别诊断
 - 毒性作用机制
 - 安全性评价
 - 危险性评估
-

□ 1. 化学结构与毒性作用关系

□ 毒物的种类和数量很多，研究毒物的毒性首先要弄清毒物的来源、化学结构及理化性质。就毒物本身而言，各种毒物之间毒性的差异主要是由毒物分子的化学结构所决定的。利用化学结构与各种毒性作用关系的规律，可研究和预测化学致癌性，也可在合成新的化合物时寻找低毒安全的化学结构。

□ 2. 毒物动力学

- 自然界存在的所有毒物的毒性作用均与其到达机体靶组织靶器官的量有密切关系。毒物进入机体后要经过吸收、分布、生物转化与排泄等一系列体内过程。机体内的许多酶系统参与毒物的生物转化，深入研究代谢酶及酶诱导与抑制，有助于解释毒物作用的某些本质现象。
-

□ 3. 中毒机理与中毒诊治

- 对毒物中毒机理的深入研究，将有助于寻找早期中毒的诊断指标和有效解毒方法，开发特效解毒药物。有关毒物的早期诊断技术和特效解毒药发展目前仍未能满足需要，对许多毒物至今没有特效的特异性解毒药，某些解毒药的副作用较大等，所有这些问题均需要逐步加以解决。
-

□ 4. 化学物的安全性毒理学评价及卫生标准制定

- 随着相关学科的发展，毒理学的研究方法向两级发展，一是微观方法，即运用生物化学、分子生物学等方法技术，观察化学物各方面毒性作用现象；二是宏观方法，即研究机体整体以至于机体群体与毒物相互作用的关系。
- 制定卫生标准，研究毒物的剂量—反应关系，结合现场调查，可为制定合理的卫生标准提供充分依据。同时，某些毒物对遗传、胚胎发育、行为产生的影响如何体现在制定卫生标准上应给予重视。
- 动物毒理学还有一个重要的任务，就是制定化学物在动物性食品中的最高残留限量和休药期标准，同时要建立动物性食品中药物残留检测方法标准。

四、毒理学的分支学科及主要研究内容

- 随着毒理学的发展，在不同的领域内，逐渐根据不同的对象，形成了各种毒理学的分支学科，它们的基本概念和方法基本相似。但是研究对象不同，传统毒理学可分为：
 - 环境毒理学
 - 经济毒理学
 - 法医毒理学
-

□ 1. 环境毒理学 (Environmental toxicology)

主要研究环境污染、食品及饲料中有毒物质的残留（包括供人类食用的动、植物组织中的药品和各种化学物质等）以及工业卫生。从该意义上说，指环境污染、残留和卫生毒理。

□ 2. 经济毒理学 (Economic toxicology)

主要研究药物发展（新药毒理及安全性）、饲料添加剂以及农药对人和其他生物的毒害作用。药物毒理包在其中。

□ 3. 法医毒理学 (Forensic toxicology)

主要研究各种中毒病的诊断、治疗以及法医学。

-
- 按对人和动物的损伤部位或系统不同,形成了呼吸毒理学和肺脏毒理学、皮肤毒理学、肝脏毒理学、肾脏毒理学、血液毒理学、眼毒理学、神经与精神毒理学、行为毒理学、免疫毒理学、生殖发育毒理学和遗传毒理学等分支学科。
-

-
- 按外源化学物中毒机理研究的角度和深度不同，形成了生物毒理学（含毒物动力学）、膜毒理学、免疫毒理学、分子毒理学、受体毒理学、甚至量子毒理学等分支学科。
 - 按外源化学物的分类角度，出现了金属毒理学、有机溶剂毒理学、高分子化合物毒理学、农药毒理学和放射毒理学等分支学科
 - 如上众多的毒理学分支学科，既在毒理学领域之内形成交叉，又与生命科学领域相关学科有交叉。
-

五、动物毒理学研究方法

□ 体内试验 (in vivo test)

也称为整体动物试验，可严格控制接触条件，测定多种类型的毒作用。

用于检测外援化学物的一般毒性

急性毒性试验

亚急性毒性试验

亚慢性毒性试验

慢性毒性试验

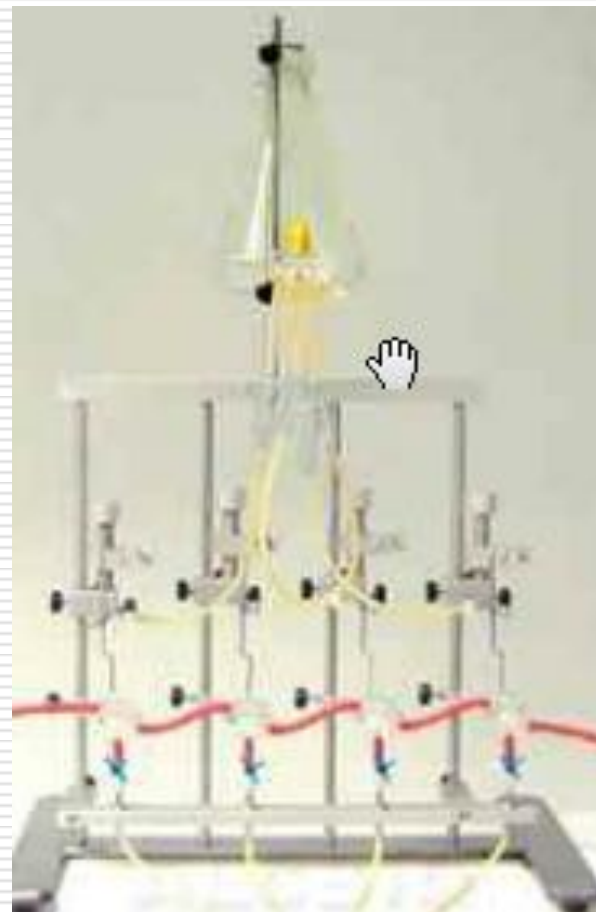


□ 体外试验

- 利用游离器官、培养的细胞或细胞器进行毒理学研究，多用于外源化学物对机体急性毒性作用的初步筛检、作用机制和代谢转化过程的深入观察研究。

□ (1) 游离器官

利用器官灌流技术将特定的液体通过血管流经某一离体脏器，借此可使离体脏器在一定时间内保持生活状态，与受试化学物接触，观察在脏器出现的有害作用及代谢情况。



□ (2) 细胞：利用从动物或人的脏器新分离的细胞或经传代培养的细胞及细胞系。



-
- **（3）细胞器**：将细胞制作匀浆，进一步离心分离成为不同的细胞器或组分，例如**线粒体**、**微粒体**等，用于试验。



动物实验

整体动物实验
(in vivo)

体外试验
(in vitro)

一般毒性
试验

特殊毒性
试验

微生物
试验

哺乳动物
实验

急性毒性
亚急性毒性
亚慢性毒性
慢性毒性

致突变
致癌
致畸

致突变

器官水平
组织水平
细胞水平
亚细胞水平
分子水平



表 毒理学研究方法的优缺点

研究方法	流行病学研究	受控的临床研究	毒理学体内试验	毒理学体外试验
优点	真实的暴露条件 在各化学物之间发生相互作用 测定在人群的作用 表示全部的人敏感性	规定的限定暴露条件 在人群中测定反应 对某组人群(如哮喘)的研究是有力的 能测定效应的强度	易于控制暴露条件 能测定多种效应 能评价宿主持征的作用(如:性别、年龄、遗传特征等和其他调控因素饮食等) 能评价机制	影响因素少,易于控制 可进行某些深入的研究(如:机制,代谢) 人力物力花费较少
缺点	耗资、耗时多(多为回顾性),无健康保护 难以确定暴露,有混杂暴露问题 可检测的危险性增加必需达到2倍以上 测定指标较粗(发病率,死亡率)	耗资多 较低浓度和较短时间的暴露 限于较少量的人群(一般<50) 限于暂时、微小、可逆的效应 一般不适于研究最敏感的人群	动物暴露与人暴露相关的不确定性 受控的饲养条件与人的实际情况不一致 暴露的浓度和时间的模式显著地不同于人群的暴露	不能全面反映毒作用,不能作为毒性评价和危险性评价的最后依据 难以观察慢性毒作用