

序

毒理学是预防医学的重要支柱学科，在预防医学和公共卫生领域发挥重要的支撑作用。其研究成果广泛应用于药物安全、环境保护、食品安全、化学品安全、职业健康及公共卫生政策制定等方面。为了满足我国经济发展、建设健康中国和教育强国的需求，我们迫切需要培养高素质的专业人才，以应对未来的挑战。

《毒理学原理与方法》应运而生，旨在为公共卫生与预防医学专业的研究生提供一个系统、全面的学习平台。由福建医科大学李煌元教授牵头，结合全国 37 所高校毒理学教育工作者的共同努力，汇集了丰富的教学经验与前沿的研究成果，为读者呈现出一部具有理论深度与实际应用价值的教材。

本教材的编写遵循“基础原理”和“应用方法”相结合的原则，内容涵盖了毒理学的核心知识及最新研究进展。本教材特别注重理论与实践的结合，通过详细的案例分析、实验方法和实际应用场景的介绍，读者能够深入理解现代毒理学的复杂性与多样性。同时，本教材也力求引导学生培养批判性思维 and 创新能力，鼓励他们在未来的科研道路上勇于探索、敢于突破。

我们相信，这本教材不仅将为研究生的学习提供重要参考，更将激励他们投身于毒理学的研究与实践，推动我国毒理学及相关学科的创新与发展。希望每位读者都能在书中找到启发，并将所学知识运用到实际工作中，为维护社会的健康与安全贡献力量。

陈 雯
中山大学 教授
2024 年 12 月

前 言

《毒理学原理与方法》是高等院校公共卫生与预防医学相关专业研究生的核心课程。本教材主要用作公共卫生与预防医学硕士、博士研究生及其他相关专业研究生的毒理学课程教材或辅助教材，也适用于环境健康、生态毒理学及相关领域的课程教学。毒理学研究者亦可将本教材作为查找专业或相关领域基础资料的参考资源。

本教材系统介绍了毒理学的主要原理与方法。在深入阐释毒理学基本概念及其内涵的基础上，详细阐述了现代毒理学各分支学科的基础理论和技术进展，并着重介绍了分子细胞机制毒理学、现代毒理学前沿专题研究的最新成果和新分支学科及其研究策略与方法，旨在强化理论知识更新，培养毒理学创新思维模式。同时，本教材还详细讲解了毒理学研究主要技术与方法的基本原理及实践应用，培养理论联系实际的实践能力，提升研究生开展相关科学研究的基础能力，为未来从事预防医学和公共卫生事业打下坚实基础。本教材结构清晰，按照原理、研究进展和实验技术分为上、中、下三篇。

上篇（毒理学原理）：主要介绍毒理学基础，深入概念内涵，满足跨专业研究生学习毒理学知识的需求，并提升研究生对基本原理与方法的深入理解。侧重基础与综合的逻辑。

中篇（毒理学研究进展）：主要介绍分子细胞机制研究、环境因素对健康损害作用及机制、毒理学新分支主流学科等前沿进展，为学术型和专业学位研究生开展不同类型的科学研究奠定基础。侧重前沿与专题的逻辑。

下篇（毒理学研究技术与方法实践）：主要介绍毒理学研究常用的基本技术、方法的原理及应用，具体技术方法的原理示意图、流程图、实验方案、实验操作等均以数字资源形式呈现。侧重应用与实践的逻辑。

本教材兼具思想性、科学性、先进性、实用性和系统性，采用新形态教材，并配以丰富的多形态数字资源，便于读者全面、准确地理解现代毒理学并指导实践应用。本教材参考了庄志雄、曹佳、张文昌主编的《现代毒理学》及其他教科书、相关组织的技术文件和专业文献。主要参考书目已列于书末，因篇幅限制，未能对引用的所有贡献者一一注明，在此一并致谢。

感谢所有编委专家的辛苦付出与支持，向所有为教材编写作出贡献的专家表示诚挚谢意。鉴于我们水平和能力所限，书中难免存在不足之处，恳请广大师生、同行专家及读者批评指正，以便再版时改进。



主编简介

李煌元 夏彦恺 皮静波

2024 年 12 月

目 录

上篇 毒理学原理

第一章 绪论	1
第一节 毒理学的概念、研究领域、研究目的和研究方法	1
第二节 毒理学的发展	4
第三节 毒理学在公共卫生与预防医学领域的应用	9
总结与展望	10
第二章 毒理学的核心概念及内涵	11
第一节 毒物、毒性与毒作用的概念及内涵	11
第二节 剂量-反应(效应)关系及其应用评价	14
第三节 毒性参数及其应用评价	20
第四节 安全限值	22
总结与展望	26
第三章 化学物在体内的过程与机体对化学物的处置	27
第一节 毒物的跨膜转运与吸收	27
第二节 毒物的分布与排泄	30
第三节 毒物的生物转化	32
第四节 毒物动力学	39
总结与展望	41
第四章 一般毒性测试原理与方法	42
第一节 急性毒性和局部毒性试验	42
第二节 蓄积毒性试验	46
第三节 亚慢性和慢性毒性试验	48
第四节 联合毒性试验	52
总结与展望	54
第五章 遗传毒理学及其应用	55
第一节 遗传毒理学的基本概念与研究内容	55
第二节 突变的机制和后果、突变剂的检测	58
第三节 化学致癌	70
第四节 致畸作用和发育毒性	80
总结与展望	87
第六章 管理毒理学	89
第一节 安全性评价	89
第二节 健康风险评估的基本概念和整体设计	89
第三节 健康风险评估的关键步骤:危害表征	94
第四节 健康风险评估的关键步骤:暴露评估	99
第五节 不确定性和变异性	103
第六节 风险表征	105

第七节 复合风险评估	105
第八节 风险管理和风险交流	107
总结与展望	109
第七章 下一代风险评估	110
第一节 概述	110
第二节 下一代风险评估框架介绍	111
第三节 下一代风险评估中常用的新途径方法简介	115
第四节 在实践工作中的应用	119
第五节 存在的问题及挑战	120
总结与展望	121

中篇 毒理学研究进展

第八章 自由基与氧化还原稳态	122
第一节 概述	122
第二节 自由基对人体健康的影响	126
第三节 自由基对生物大分子的损伤作用	131
第四节 氧化还原稳态	135
总结与展望	139
第九章 细胞死亡机制	140
第一节 细胞死亡概述	140
第二节 细胞凋亡	144
第三节 细胞铁死亡	147
第四节 细胞焦亡	149
第五节 程序性坏死	151
第六节 自噬性细胞死亡	153
总结与展望	157
第十章 细胞衰老机制	158
第一节 细胞衰老概述	158
第二节 细胞衰老的发生机制及调控	162
第三节 细胞衰老与疾病的关联	166
第四节 细胞衰老的检测、干预与展望	168
总结与展望	171
第十一章 细胞器损伤机制	172
第一节 线粒体的损伤与修复	172
第二节 内质网应激	178
第三节 溶酶体损伤	181
第四节 细胞器间交互作用的干扰	183
第五节 细胞器损伤研究策略	189
总结与展望	190
第十二章 细胞通信介导的毒作用机制	191
第一节 受体配体及其介导的毒作用	191
第二节 受体与配体相互作用的研究策略	194

第三节	受体信号转导的常见毒性通路	197
第四节	细胞间通信的主要方式	199
第五节	细胞间物质交换在外源化学物致损害中的作用	202
第六节	毒理学领域细胞间通信的研究策略	204
	总结与展望	205
第十三章	免疫与炎症的损伤作用及机制	206
第一节	免疫的生物学基础及免疫应答	206
第二节	免疫毒性作用及机制	209
第三节	炎症反应的概述	214
第四节	外源化学物诱导的炎症	218
第五节	炎症反应的免疫调节机制	220
第六节	免疫毒性和炎性损伤的研究方法	222
	总结与展望	225
第十四章	毒作用的代际与跨代效应	226
第一节	概述	226
第二节	代际效应的影响因素与作用机制	227
第三节	跨代效应的作用	231
第四节	跨代效应的作用机制	234
第五节	代际与跨代效应评价	236
	总结与展望	241
第十五章	肠道菌群介导的毒作用及其机制	242
第一节	肠道菌群概述	242
第二节	肠道菌群生理病理作用及机制	247
第三节	肠道菌群相关表征技术	252
	总结与展望	259
第十六章	环境因素对机体致癌作用及机制	260
第一节	环境因素致癌作用概述	260
第二节	环境致癌物致癌的遗传损伤机制	264
第三节	环境致癌物致癌的表观遗传变异机制	269
第四节	环境因素致癌及促癌的非突变机制	273
	总结与展望	281
第十七章	环境因素对神经精神损害的作用及机制	282
第一节	环境因素与神经发育障碍	282
第二节	环境因素与神经退行性变性疾病	290
第三节	环境暴露与精神疾病	297
第四节	环境暴露与周围神经系统疾病	300
	总结与展望	302
第十八章	环境因素对心血管损害作用及其机制	303
第一节	概述	303
第二节	环境毒物对心血管系统的损害作用	305
第三节	环境毒物致心血管损害的毒作用机制	309
第四节	环境毒物致心血管损害的检测与评价	312

总结与展望	316
第十九章 内分泌干扰物对机体健康的损害作用及其机制	317
第一节 内分泌干扰物概述	317
第二节 内分泌干扰物对健康的影响	319
第三节 内分泌干扰物的毒作用机制	325
总结与展望	332
第二十章 纳米材料对机体健康损害作用及其机制	333
第一节 概述	333
第二节 纳米材料的行为特征	335
第三节 纳米材料的靶器官毒性	340
第四节 纳米材料的毒作用机制	344
第五节 纳米材料毒性的研究方法	348
总结与展望	351
第二十一章 新污染物对机体健康损害作用及其机制	352
第一节 概述	352
第二节 新污染物对机体的健康损害作用及机制	353
第三节 新污染物毒作用的评价策略	360
总结与展望	364
第二十二章 干细胞、类器官及器官芯片在毒理学研究中的应用	366
第一节 干细胞模型在毒理学研究中的应用	366
第二节 类器官在毒理学研究中的应用	368
第三节 器官芯片在毒理学研究中的应用	373
总结与展望	375
第二十三章 毒理组学技术与系统毒理学	376
第一节 毒理组学技术概述	376
第二节 系统毒理学	382
总结与展望	389
第二十四章 计算毒理学	390
第一节 基于生理的毒代动力学模型	390
第二节 基于生理的毒效动力学模型	393
第三节 定量构效关系模型	395
第四节 交叉参照模型	397
第五节 分子对接模型	400
第六节 基准剂量法	402
总结与展望	403
第二十五章 表观遗传毒理学	404
第一节 概述	404
第二节 DNA 甲基化与外源因素的毒作用	408
第三节 非编码 RNA 与外源因素的毒作用	414
第四节 组蛋白修饰和染色体重塑与外源因素的毒作用	420
总结与展望	424

第二十六章 其他毒理学学科新进展	426
第一节 特殊外源因素的毒理学研究	426
第二节 毒理学研究的新型生物标志	439
第三节 毒作用和人类疾病的关系	445
总结与展望	446

下篇 毒理学研究技术与方法实践

第二十七章 毒理学实验基础与质量控制	447
第一节 实验模型	447
第二节 实验数据质量保障	451
第三节 经典染毒方法和实验取材	453
第四节 基因工程小鼠模型的建立和应用	456
第五节 模式生物在毒理学研究中的应用	458
总结与展望	459
第二十八章 环境污染物检测及鉴定技术与方法	460
第一节 环境污染物样品采集方法	460
第二节 环境污染物样品前处理技术	463
第三节 环境污染物检测分析技术	467
总结与展望	475
第二十九章 细胞毒理学实验原理与常用技术方法	476
第一节 细胞培养技术	476
第二节 细胞毒性的生物特征与形态观察	481
第三节 细胞毒性检测与评价的常用技术和方法	483
总结与展望	488
第三十章 亚细胞组分的制备与功能检测常用技术与方法	489
第一节 亚细胞组分的制备常用技术与方法	489
第二节 细胞蛋白(酶)检测的常用技术与方法	496
总结与展望	499
第三十一章 分子毒理学实验原理与常用技术方法	500
第一节 核酸分子杂交技术	500
第二节 蛋白质印迹技术	504
第三节 PCR 及实时荧光定量 PCR	506
第四节 核酸与蛋白质相互作用的检测技术	509
第五节 基因克隆与基因沉默技术	511
第六节 表观遗传学技术	515
第七节 分子毒理学实验结果的影响因素及质量控制	518
总结与展望	522
第三十二章 病理学技术在毒理学研究中的应用	523
第一节 常用病理学技术概述	523
第二节 组织病理学技术	523
第三节 分子病理学技术	525
第四节 超微病理学技术	530

第五节 病理学前沿技术与发展趋势	534
总结与展望	535
第三十三章 组学技术在毒理学研究中的应用	536
第一节 转录组学技术及其应用	536
第二节 蛋白质组学技术及其应用	538
第三节 代谢组学技术及其应用	542
第四节 单细胞组学技术和时空组学技术	544
总结与展望	546
第三十四章 流行病学方法在毒理学研究中的应用	547
第一节 毒理学研究常用的流行病学方法	547
第二节 流行病学方法在评价外源因素致机体健康损害因果关系中的作用	551
第三节 流行病学方法在毒理学中的应用举例	553
第四节 流行病学与毒理学融合的挑战与机遇	556
总结与展望	557
第三十五章 生物信息与人工智能技术在毒理学研究中的应用	558
第一节 生物学数据库及检索	558
第二节 生物信息学新技术在毒理学中的应用	559
第三节 人工智能技术在毒性预测与评估中的应用	562
第四节 多模态毒理学数据的分析方法	564
总结与展望	566
第三十六章 毒理学研究课题选题、设计与撰写	567
第一节 毒理学研究课题选题	567
第二节 毒理学研究课题设计及其案例解析	572
第三节 毒理学科研项目申请书的准备与撰写	576
总结与展望	582
第三十七章 毒理学研究实验设计基本原理及其应用解析	583
第一节 毒理学研究实验设计的基本前提	583
第二节 毒理学研究实验设计三要素	583
第三节 毒理学研究实验设计三原则	586
第四节 常用毒理学研究实验设计方案	590
总结与展望	592
参考文献	593



上篇 毒理学原理

第一章 绪 论

在当今快速发展的社会中，人类与环境的互动愈加频繁，涉及各种外源因素的接触与使用。这些因素可能对人体健康和生态环境产生正面或负面影响，因此，毒理学作为研究外源因素对生物体和生态系统损害的学科，其重要性日益凸显。

毒理学的研究成果广泛应用于食品安全、药品监管、职业健康和环境保护等领域。例如，通过毒理学安全性评价，确保食品添加剂和农药残留在安全范围内；在药品研发中，毒理学提供药物安全性和有效性评估的信息；同时，它关注工作场所有害物质的暴露，为保护劳动者健康提供依据。此外，毒理学研究帮助评估污染物对生态系统的威胁，为环境保护政策提供支持。

第一节 毒理学的概念、研究领域、研究目的和研究方法

一、概念内涵与特征

（一）毒理学内涵

传统上，毒理学（toxicology）被定义为专注于研究外源化学物对生物体产生损害作用的学科。随着社会的演进与科学的迅猛发展，毒理学的范畴与理解持续深化。现代毒理学（modern toxicology）现已扩展为研究外源因素（如化学、物理、生物因素、社会心理因素等）对生物体和生态系统造成的损害作用及其机制，并进行安全性评价和健康风险评估的学科。现代毒理学立足于现代医学与环境科学的视角，运用当代科学，特别是生命科学领域的最新理论和技术，深入剖析人类活动所接触的环境有害因素（涵盖化学、物理、生物三方面）对生物体及生态系统，特别是对人体健康的有害作用及其机制。同时，它专注于评估这些潜在危害的安全性，并进行风险评估。现代毒理学不仅是医学领域的重要基石，也是经济、健康保护与环境治理中不可或缺的应用科学。

（二）现代毒理学特征

现代毒理学根植于实践，服务于实践，是人类在与毒物斗争及利用其经验中逐步形成的，历经经验积累、实验机制探索、管理与预测等多个阶段，构建了完善的理论与实践体系。相较于传统毒理学，现代毒理学展现出以下鲜明特征。①研究对象的拓宽：从专注于外源化学物扩展至所有外源因素（物理、化学、生物、社会心理）及部分内源因素。②研究手段与理念的革新：自 20 世纪起，毒理学与生物科学、化学、数学、物理学、信息科学、人工智能等多学科交叉融合，吸纳先进知识技术，催生了毒理基因组学、系统毒理学、计算毒理学、人工智能毒理学等新兴分支。③科学与管理的紧密结合：管理学与毒理学的深度融合催生了管理毒理学，强化了毒理学家的社会责任感，成为连接学术、政府、企业、社会与公众的桥梁。④毒物的创新应用：现代毒理学不仅限于研究毒物的有害性，还以毒物为工具，探索生命现象，如利用特定毒物研究膜通道功能、脱氧核糖核酸（DNA）修复机制，以及构建疾病模型。⑤成果的高效转化：基础研究成果迅速转化为实际应用，如环境监测、风险评估、疾病预警、诊疗辅助及药物与产品开发等。

二、研究领域

毒理学，犹如医学，兼具科学性与艺术性。作为科学，它遵循基本科学规律，构建了完善的理论体系与实验框架。其艺术性则体现在运用逻辑推理、数理统计及管理科学等多学科工具，巧妙地在动物实验结果与人类情况之间建立联系，实现外源因素风险评估与管控政策、法规的综合平衡。这两者通常紧密相连，因为毒理学科学发现成为构建外推与假设的基础，用以阐释信息有限时外源因素的潜在危害，进而发展理论。

毒理学家的贡献广泛，根据职业活动范畴，现代毒理学可划分为描述毒理学（descriptive toxicology）、机制毒理学（mechanistic toxicology）及管理毒理学（regulatory toxicology）三大领域。这些领域的专家在学术界、教育界、企业、评估机构及政府机构中各司其职，又紧密合作，共享研究成果与信息，以科学预测外源因素对人类及生态环境的潜在危害，并进行有效的风险评估。

（一）描述毒理学

描述毒理学通常运用体内、体外和人群研究方法，对外源因素的毒性及其特征进行详尽的描述和鉴定，旨在获取这些外源因素在特定暴露条件下的毒性资料，从而为安全性评价、风险评估和管理提供科学依据。其核心使命在于通过毒性测试，为安全性评价及管理需求提供基础毒性和毒理学信息。描述毒理学工作者的具体职责涵盖如下方面。①信息收集：全面收集外源因素的毒性相关数据，包括其分子量、结构式、理化性质、用途、使用量、使用方式及范围、在环境介质中的稳定性、定量分析方法，以及过往的毒性研究资料。②实验设计：根据国际组织和政府的标准与法规，设计合理的体外及整体实验动物毒性试验方案，并精选试验项目。③执行测试：严格按照评价程序要求的标准方法执行各项毒性测试。④危害评估：深入分析并评估特定外源因素对人类及环境可能造成的危害。⑤技术探索：积极研究并筛查新技术、新方法，以优化毒理学研究。特别地，针对药物和食品添加剂，毒理学研究主要聚焦于其对人类的影响。然而，化学企业及环境生态领域的毒理学家则需同时关注化学物对人类、鱼类、鸟类、植物的影响，以及任何可能破坏生态系统平衡的因素。

描述毒理学作为毒理学的基础，不仅为理解外源因素的作用机制提供关键线索，还通过假设的形成推动机制毒理学的发展。此外，其研究成果亦为管理毒理学家进行风险评估提供了基本依据。值得注意的是，随着新技术的不断涌现，如组学技术（基因组学、表观基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等）的发展，描述毒理学与机制毒理学的界限日益模糊。这些技术虽本质上多为描述性，但实则也为深入探究外源因素毒性机制提供了重要依据，使得两者难以截然区分。

（二）机制毒理学

机制毒理学专注于研究外源因素对生物体产生损害作用的细胞、分子和生化机制。此类研究对于应用毒理学的多个领域具有深远意义：①验证实验动物毒性效应（如癌症、出生缺陷）与人类健康的直接相关性。例如，通过解析有机磷杀虫剂在不同物种间（如人类、啮齿类、昆虫）的共同毒性机制（胆碱酯酶抑制）及生物转化差异，可精确预测其相对毒性强度。②探究人类与实验动物对毒性物质反应的异同，剔除与人类无关的动物毒性反应。以人造甜味剂糖精为例，尽管其在大鼠中诱发膀胱癌，但机制研究揭示，此效应仅在极高浓度下发生，人类正常饮食摄入水平无此风险。③指导安全替代物的设计与生产，促进化学中毒治疗药物的开发及合理治疗与预防措施的制定。药物沙利度胺（反应停）案例表明，该药物虽曾因导致出生缺陷而撤市，但在了解其干扰血管生成基因表达的分子机制后，现已作为治疗特定疾病（如麻风、多发性骨髓瘤）的有效药物重新获批，但需严格限制孕妇使用。这彰显了机制研究在药物安全应用中的重要性。④识别遗传易感个体对外源因素的不同反应，以界定高危人群。通过遗传多态性检测，能够预先识别出对特定药物（如巯嘌呤）敏感的白血病患者，从而有效避免严重的毒性反应。此外，全基因组关

联分析 (genome-wide association study, GWAS) 技术的飞速发展, 已促使研究从单一基因层面拓展至全基因组层面, 显著提升了疾病与药物反应遗传标志的识别效率。这一进展不仅有助于精准医学和精准公共卫生的实施, 还极大地促进了基础生理学、药理学、细胞生物学及生物化学等相关学科的发展。

(三) 管理毒理学

管理毒理学, 亦称法规毒理学, 致力于将毒理学的知识、技术及研究成果应用于外源因素的安全管理, 以保护人类健康与生态环境。管理毒理学是基于描述毒理学与机制毒理学研究成果, 进行科学决策, 辅助政府部门制定相关法规与管理措施的应用科学。其核心领域涵盖化学物质的风险评估、风险管理与风险交流。研究对象广泛, 包括药品、工业化学品、化妆品、农药、食品添加剂及环境化学物等。在多数发达国家, 管理毒理学广泛渗透于企业、商业及环境管理机构, 同时面向社会公众进行有效沟通。

管理毒理学工作者的主要职责: 根据外源物质的经济社会重要性、生产量、接触人群规模及其潜在健康与环境危害, 筛选出需优先进行毒理学研究与风险管理的化学物质; 持续收集国内外研究成果, 对选定物质进行风险评估; 依据毒理学数据, 为管理部门提供化学物质危害控制的决策依据, 如禁止高危化学物质的生产、销售与使用, 以及新化学物质生产和进口的审批标准; 参与制定化学物安全性标准, 并不断优化化学物安全性评价与风险评估的方法学, 以确保药物、食品等化学物在市场流通中, 对人类与环境的危害降至最低。

三、研究目的

毒理学专注于探究环境中有害因素 (包括化学、物理及生物因素) 对生物体及环境生态系统的有害作用及其机制。它旨在评估并预测这些因素对人类健康及生态系统的潜在危害, 为制定安全标准、管理策略及预防措施奠定科学基础。作为一门基础与应用并重的学科, 毒理学紧密关联着人类健康、环境安全及社会经济的繁荣。

通过综合运用实验观察、临床分析及流行病学调查等手段, 毒理学深入剖析外源物质的暴露途径、代谢过程、毒性效应及其内在机制, 旨在保护人类健康与生态环境, 为社会的和谐发展与经济的可持续增长提供坚实的科技支撑与决策依据。

近年来, 随着工农业生产的不断扩展、新兴科技的迅速崛起及社会经济的快速增长, 人类活动及环境中暴露的有害因素显著增加, 这一趋势极大地促进了毒理学领域的蓬勃发展。目前, 我国毒理学研究已广泛涵盖人类健康、环境保护、工农业生产及军事安全等多个领域, 形成了包括工业毒理学、食品毒理学、药物毒理学、环境与生态毒理学在内的多个专业分支。毒理学在国民经济发展、社会安全维护、国家安全保障等方面发挥着日益重要的作用, 成为保障公众健康、应对公共卫生危机、促进经济绿色增长及维护社会稳定的关键力量。

四、研究方法

现代毒理学研究方法随着科技发展不断创新, 主要分为两大类: 一是专注于安全性评价与风险评估, 严格遵循公认的实验规范 (指南); 二是应用新技术、新方法聚焦探索性机制与基础研究。近来, 细胞分子生物学、组学技术及人工智能的进步开辟了新研究路径和范式。总体可归纳为如下三类。

(一) 实验研究

动物实验仍占重要地位, 构建了丰富的剂量-效应数据库, 为化学物安全性评价奠定基础。但整体动物实验成本高、耗时长, 研究趋势逐渐向体外试验倾斜, 二者相辅相成, 确保数据的全

面性和可靠性。

1. 优势 ①数据可靠性：动物实验为毒性评估提供了丰富的剂量-效应数据库，结果通常具有较高的可信度。②机制探索：通过观察生物体对外源物质的反应，可以深入理解毒作用机制，为后续研究提供重要线索。③法规支持：许多国家和地区的安全性评价标准仍依赖于动物实验的结果，确保化学品的市场准入。

2. 局限性 ①伦理问题：动物实验面临伦理道德的挑战，动物福利问题引发广泛关注。②成本与时间：整体动物实验耗时长、成本高，限制了研究的规模和频率。③物种差异：动物模型可能无法完全模拟人类的生理反应，导致结果在转化为人类应用时存在不确定性。

（二）人群调查与研究

在受控的临床研究或意外中毒事故处置中直接通过人群观察外源因素的毒性，能获取可靠数据。但涉及人的生命科学和医学研究需遵循伦理审查，主要方法包括中毒病例分析、志愿者试验和流行病学调查，为理解外源因素对健康的影响提供资料。

1. 优势 ①直接数据：在人群中进行的研究能获得直观且可靠的人的毒理学数据，反映真实的暴露情况和健康效应。②流行病学关联：通过流行病学调查，可以揭示环境因素与健康效应之间的因果关系，为公共卫生政策提供依据。③个体差异：可以观察到不同人群对外源因素的反应差异，有助于理解遗传和外源因素的交互作用。

2. 局限性 ①伦理审查：人体试验必须遵循严格的伦理审查程序，对研究的灵活性和范围有一定的限制，但这些限制是出于保护参与者的安全和权益的必要考虑。②数据收集难度：获取大规模、准确的人群数据需要大量资源和时间，且受多种外部因素影响。③混杂因素：在实际人群中，可能存在多种干扰因素，难以单独评估某一外源因素的影响。

（三）计算毒理学模型

基于医学、生物学、化学等信息，开发数学和计算机模型，预测外源因素对生物体和生态系统的损害。该方法提升了研究效率，拓宽了毒理学研究范畴，构建了庞大的数据库，并利用人工智能进行深度数据挖掘，快速评估新化学物的潜在毒性，支持药物研发和环境安全性评价。

1. 优势 ①高效性：计算毒理学能够快速预测化学物的毒性，显著提高了研究效率，节省了时间和成本。②数据整合：利用庞大的数据库和先进的计算技术，能够深入挖掘毒物构-效关系，发现潜在的毒性规律。③无动物实验需求：该方法减少了对动物实验的依赖，符合替代、减少、优化（replacement, reduction, refinement, 3R）原则。

2. 局限性 ①模型局限性：计算模型的准确性依赖于输入数据的质量，模型本身可能无法涵盖所有生物复杂性。②验证需求：计算结果需要通过实验验证，才能确保其在实际应用中的可靠性。③技术门槛：需要专业的知识和技能来开发及使用计算与预测模型，可能限制了其广泛应用。

现代毒理学研究方法各有优势与局限，实验研究提供了可靠的数据基础，人群调查提供了真实的健康效应信息，而计算毒理学则提升了研究效率和预测能力。综合运用这些方法，宏观与微观研究相结合，宏观研究提供宏观效应与线索，微观研究则深入揭示机制与依据，将有助于全面、准确地评估外源因素的毒性及其风险。

第二节 毒理学的发展

一、发展史

科学体系的形成、建立与发展始终与人类社会生活和生产活动的需求紧密相连，毒理学亦是如此。它伴随着人类文明的进步而逐步发展，其历程深刻反映了人类起源与文明演进的轨迹。毒

理学经历了由简至繁、由原始迈向成熟、由朴素升华至精准、由野蛮步入文明、由迷信转为科学的蜕变。总体上，毒理学的发展历程可概括为以下几个阶段。

（一）经验毒理学时代

在人类文明的萌芽阶段，为了生存，祖先们历经试错与体验，逐步认知并利用有毒物质。古埃及、古希腊、古印度、古罗马及中国等古老文明中，人们在觅食过程中发现了有毒的动植物及矿物，并巧妙地将它们应用于狩猎、战争及防御中。毒理学的词汇如英文的“toxicant”和“toxin”，即源自希腊语“toxikos”，原意是指涂在箭矢上的毒药，这深刻体现了毒物在这些实践中的应用历史。

据考古发现，肯尼亚的马赛族猎人早在中石器时代（约一万八千年前），便可能已开始使用毒箭。古埃及与努比亚使用毒箭的历史则可追溯至公元前 3100 至公元前 3000 年。那时古埃及人对植物毒性已有初步认知，法老美尼斯便曾致力于研究有毒与药用植物。《埃伯斯文稿》，这一最早的毒物与解毒剂著作，成书于公元前 1553 至公元前 1500 年，详尽记录了超过 700 种毒物与药物、875~900 个处方及 47 例病史，为后世提供了宝贵的资料。

古印度在外科医学领域的贡献显著，同时也对毒物与解毒剂进行了深入研究。公元前 600 年，苏斯拉他（Susruta）所著的医学教科书《苏斯鲁塔集》，作为早期毒理学的重要文献，专章探讨了毒理学知识。

古希腊对毒理学的发展亦有着不可磨灭的贡献。毕达哥拉斯（Pythagoras）研究了金属的毒性，希波克拉底（Hippocrates）则鉴别了约 400 种药物，而亚里士多德（Aristotle）不仅进行了生物学的分类，还探讨了生物多样性。其学生泰奥弗拉斯托斯（Theophrastus）更是为植物学与毒理学的教材奠定了基础。古罗马方面，米特里达梯六世（Mithridates VI）深入探索了毒物对人体的影响，迪奥斯科里斯（Dioscorides）则专注于汞的毒性研究，并对毒物进行了系统分类。此外，犹太哲学家迈蒙尼德（Maimonides）与意大利学者彼埃特罗（Pietro）亦分别撰写了重要的毒理学著作，进一步丰富了该领域的知识体系。

《神农本草经》是中国古代医药学文献，收录了 365 种药物，并按毒性将其分为上、中、下三品。而《黄帝内经》则首次明确区分了药物与毒物，将“毒”视为致病的关键因素。南宋宋慈于公元 1247 年所著的《洗冤集录》详细记录了毒物种类、中毒症状、鉴定方法及解毒手段。

（二）实验与机制毒理学时代

在 16 世纪欧洲的文艺复兴时期，随着科技与生产力的飞跃，科学工作者们开启了通过实验与逻辑推理探究毒物的新篇章。作为实验毒理学的先驱，帕拉塞尔苏斯（Paracelsus）不仅倡导动物实验，还独树一帜地提出人体乃化学系统的观念。其核心论断——“物质的毒性取决于剂量”，至今仍稳固地支撑着毒理学的基础理论。此外，他还初步触及职业中毒与环境毒理学的概念，为现代毒理学构筑了坚实的基石。与此同时，格雷万（Grevin）深化了化学生物学相互作用的认知，被誉为现代生物毒理学的先驱。

马修·奥菲拉（Mathieu Orfila）的《毒理学概论》（*Traité des poisons*）等学术贡献标志着现代毒理学的正式确立，其影响力深远地渗透至该学科及法医学领域。19 世纪，生理学家马让迪（Magendie）与伯纳德（Bernard）的研究为机制毒理学奠定了坚实的科学基础，尤其是伯纳德的《实验科学研究导论》，成为生物学与医学教育的典范之作。随后，欧洲科学家如罗格尼塔（Rogers）、贝利尼（Bellini）等持续推动了毒物作用机制的研究进展。德国学者施米德贝尔（Schmidbauer）和卢因（Lüdin）则在药理学与毒理学的交叉融合中发挥了关键作用。

20 世纪中叶，遗传学家缪勒（Müller）的重大发现——电离辐射能诱发基因突变，以及化学物质诱变作用的深入研究，极大地拓展了毒理学的范畴。威尔士生物化学家威廉姆斯（Williams）提出了外源化学物在体内生物转化的理论，而日本学者 Omura 与 Sato 发现的细胞色素 P450

(CYP), 对于理解药物代谢与毒性机制具有里程碑式的意义。化学致癌研究自 20 世纪 20 年代起蓬勃发展, 伯恩布卢姆 (Berenblum) 提出的癌症发生三阶段学说, 为癌症研究开辟了新途径。机制毒理学的深入研究促进了解毒药物的研发, 其中二巯基丙醇 (BAL) 已成功应用于砷中毒的治疗, 而解磷定 (2-PAM) 则成为有机磷中毒的有效解救药物。

(三) 管理毒理学与预测毒理学时代

管理毒理学的发展源于 19~20 世纪化工与制药行业的繁荣。1863 年英国《碱法案》旨在遏制重工业污染, 1906 年美国颁布《纯净食品与药品法》, 保障公众健康并促成美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 成立。1938 年《食品、药品和化妆品法》强制要求产品安全。该法案要求所有新药在上市前必须通过安全性审查, 以证明其安全性。

战争对毒理学发展产生深远影响, 一战时德国首次使用化学武器, 二战期间化学武器的研究更加广泛。国际社会于 1925 年制定了《日内瓦议定书》, 在 1993 年制定了《禁止化学武器公约》。

20 世纪 20~40 年代, 有机氯农药和抗生素的广泛应用引发新毒性问题。20 世纪 60 年代的“反应停事件”及蕾切尔·卡森 (Rachel Carson) 的《寂静的春天》科普书籍提升了公众对化学物质危害的认识, 推动了相关法规的完善。

20 世纪 50 年代, 雷曼 (Lehman) 等出版的《食品、药品和化妆品中化学物的安全性评价》首次通过 FDA 为毒理学研究提供了指南。1965 年国际癌症研究机构 (IARC) 成立, 评估化学物质的致癌风险。1966 年, 美国设立环境健康科学部门, 后独立为国家环境健康科学研究所 (NIEHS), 专注于环境因素对健康的影响。

1970 年美国环境保护局 (Environmental Protection Agency, EPA) 成立, 负责环境法规的制定与执行。1978 年启动国家毒理学规划 (NTP), 1980 年成立有毒物质与疾病登记局 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR), 预防有毒物质暴露。随着全球贸易发展, 化学品安全问题凸显, 国际社会加强监管。1981 年经济合作与发展组织 (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) 推出化学品评价数据相互认可协议, 2006 年欧盟实施化学品注册、评估、授权和限制 (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, REACH) 法规, 严格管理进入市场的化学品。

预测毒理学 (predictive toxicology) 自 20 世纪 80 年代兴起, 旨在减少动物测试的经济负担, 回应伦理关切。其研究重心转向解析化学物结构与生物活性之间的关系。主要方法包括知识基础的专家系统和统计学的结构-效应关系模型。

美国 EPA 的 ToxCast 项目利用高通量筛查技术分析化学物质对细胞的影响, 减少动物实验依赖。FDA 在“关键途径启动计划”中将计算机毒性预测软件置于核心地位, 推动预测毒理学发展。欧盟联合研究中心也为政府提供毒性计算预测方案。

(四) 系统毒理学与转化毒理学时代

20 世纪下半叶, 毒理学迎来了黄金发展期, 得益于战后经济复苏、资源过度开发和化学品广泛应用引发的环境与健康危机, 以及基础学科的快速进步。DNA 双螺旋结构的揭示和分子生物技术的革新, 引领毒理学进入分子研究的新纪元 (分子毒理学时代)。人类基因组计划和表观基因组计划的推进, 进一步促进了毒理学的发展 (系统毒理学时代、表观遗传毒理学时代)。

1997 年, 美国国家环境卫生科学研究所启动环境基因组计划, 催生了毒理基因组学 (toxicogenomics), 利用基因组学技术深入探究化学物质的毒性效应。随着毒理基因组学、表观基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和肠道微生物组学的发展, 毒理学能够更系统地解析化学物质的毒性机制, 挖掘新型生物标志, 并构建灵敏的安全性评价体系。2003 年提出的系统毒理学 (systemic toxicology) 概念, 标志着毒理学向定量分析与预测科学转变, 整合了毒理基因组学信息与比较毒理基因组数据库, 实现了研究范式的革新。

转化毒理学 (translational toxicology) 是转化医学在毒理学领域的拓展, 强调动物模型与人体相关安全性生物标志的研究。2009 年, 马特斯 (Mattes) 与沃克 (Walker) 首次提出该术语, 强调基础研究成果转化为实际应用。我国学者丰富了转化毒理学的内涵, 定义其为解决公共卫生难题的毒理学分支, 强调理论与实践的深度融合。转化毒理学已成为国际毒理学界的热点话题。2014 年, 美国毒理学会成立临床与转化毒理学专业委员会推动转化毒理学的进步, 知名学府也开始培养相关人才, 凸显其在未来毒理学发展中的核心地位。

二、研究现状

(一) 国内外毒理学研究进展

1. 描述毒理学

(1) 毒性测试替代方法的进展: 替代传统动物实验的方法在化妆品评估等领域逐步推广。国际组织如 OECD 推动立法变革, 美国的 Tox21 和欧盟的 SEURAT-1 项目利用高通量分析预测化学物质毒性。中国在此领域取得进展, 但需优化替代方法的研究与验证体系。

(2) 基于有害结局通路 (adverse outcome pathway, AOP) 的毒性测试与风险评估新策略: AOP 将化学物结构与生物毒性结果关联, 为毒性测试提供新视角。欧盟的 EU-TOXRISK 项目构建新型评估体系, OECD 自 2012 年推动 AOP 开发。中国也成立了 AOP 研究小组, 但面临挑战。

(3) 毒理学研究的重点对象: 研究聚焦新污染物、内分泌干扰物 (EDCs) 及纳米材料等。中国毒理学家积极研究持久性有机污染物和空气颗粒物等对健康影响显著的化学物。

(4) 复合污染暴露的毒性效应研究: 复合污染物的毒性效应是评估其对人类与生态影响的关键。研究广泛涉及 EDCs、重金属等的联合毒作用。

2. 机制毒理学

(1) 新技术与新方法的融入: 现代分子生物学、系统生物学与高通量检测技术推动机制毒理学发展。国际上, 硅片生物技术作为新兴手段展现潜力。中国在高通量检测与毒性测试替代方法上取得成果, 但与国际先进水平仍有差距。

(2) 毒性通路视角下的毒作用机制: 美国国家研究委员会 (NRC) 发布《21 世纪毒性测试: 愿景与策略》(Toxicity Testing in the 21st Century, TT21C), 提出 21 世纪毒理学测试新策略的概念, TT21C 主要内容包括毒性通路检测、毒性通路框架构建及其剂量-反应关系建模, 以及体外-体内数据外推模型的建立和应用等, 最终实现毒性效应的预测。中国在此领域已取得重要进展。

(3) 表观遗传调控机制: 表观遗传学的重要性日益增加, 外源因素可能通过调控表观遗传机制引发毒性效应。中国研究者探讨多种外源因素对表观遗传的影响, 揭示其诱导毒性反应的机制。

3. 管理毒理学 管理毒理学关注人工合成化学物质的健康与环境影响, 欧盟通过 REACH 法规等推动科学监管模式。中国在管理毒理学领域迅速发展, 但仍面临技术、研究深度等挑战。

(二) 中国毒理学的研究现状及主要成就

1. 新理论、新技术和新方法的应用 生物化学、细胞及分子生物学等新技术推动毒理学研究从整体层面深入细胞与分子层面。中国毒理学家借助分子生物学技术, 构建了毒理基因组学、表观基因组学、蛋白质组学、人工智能等研究平台, 这些技术的高通量和高敏感性显著提升了毒理学研究的水平, 一些单位还对这些技术进行了改良和创新。

2. 重要环境污染物的毒作用机制研究 中国在多种环境污染物的毒作用机制研究上取得显著成就, 部分成果达到国际领先水平。研究覆盖了多环芳烃、苯、三氯乙烯、正己烷、铅、镍、环境 EDCs 及农药有机磷和拟除虫菊酯等污染物的毒性机制, 包括致癌性、血液毒性、皮肤损伤、肝毒性、神经毒性、发育毒性及对生物膜的损伤等。

3. 生物标志的研究和应用 生物标志的研究为环境污染物的早期干预提供可能。中国已经研

究了多种生物标志,如DNA和蛋白质加合物、DNA断裂与交联、癌基因和抑癌基因表达产物、染色体畸变等。这些标志物中的一些已经开始在人群中应用。

4. 安全性评价体系的逐步完善 中国的安全性评价体系正在逐步完善,涵盖了毒性测试与评估。近来,相关法律法规的出台推动了外源化学物安全性评价的标准化与程序化。例如,《新化学物质环境管理办法》要求所有新化学物质上市前必须经过严格的毒性测试和环境影响评估。此外,中国国家标准化管理委员会发布了一系列毒性测试国家标准,为化学物质的安全性评价提供了统一依据。

三、面临的挑战、发展趋势与方向

(一) 面临的挑战

1. 安全性评价需求激增与现行方法局限 新化学品和生物产品数量激增,现有毒理学安全性评价方法无法满足快速增长的需求。OECD估计欧盟需评价的化学物质将达20万种,特别是在转基因食品和新型材料领域,急需构建高效的安全性评价体系。

2. 毒理学研究的复杂性 环境因素与健康之间的关系复杂,尽管已有进展,但多种环境污染物导致的健康损害仍存在不确定性,研究长期性和艰巨性显著。

3. 毒理学研究与国际体系融合 全球化推动毒理学试验方法的统一化,OECD和欧盟政策要求所有化学品通过毒理学安全性评价,强调使用低危害物质。

4. 毒理学在反恐中的关键作用 面对化学、生物和核恐怖威胁,毒理学研究的重要性上升,需开发高灵敏度检测技术和预警体系。

(二) 发展趋势

1. 学科分化与综合融合 科学发展呈现综合与分化的循环,毒理学逐渐形成毒理基因组学、毒理表观基因组学、系统毒理学、人工智能毒理学等新领域,促进与其他学科的深度融合。

2. 微观与宏观研究互补 强调微观机制与宏观影响的结合,现代生物技术和人工智能等为毒理学研究提供支持,通过多层次研究解决复杂问题。

3. 整体动物实验与替代试验并行 传统动物实验面临伦理挑战,“3R”原则被广泛接受,推动非动物测试方法的发展与应用。

4. 群体与个体化研究结合 转化医学的兴起使人群毒理学研究日益重要,强调个体差异在毒性反应中的作用。

5. 环境基因组学与表观基因组学 通过整合环境基因组学和表观基因组学的研究,能够更全面地理解外部环境如何通过遗传和表观遗传机制影响生物体的健康与疾病发展。

(三) 发展方向

1. 现代毒性评价新技术 新技术减少动物使用、缩短实验周期,生物组学技术开辟新视野,提升研发效率。

2. 大数据、人工智能与系统毒理学 系统毒理学结合大数据与人工智能,深入剖析外源因素与生物体间的复杂交互作用,提升毒性评估与预测能力。

3. 替代方法与转化毒理学 替代方法成为核心发展方向,重点在高通量测试技术与毒性预测模型的创新。

4. 机制毒理学与靶效应 研究低剂量长期及复合暴露的毒作用及其机制,采用系统毒理学理念探索毒物代谢与作用机制。

5. 环境重点污染物的毒理学研究 深入分析大气、土壤与水体中的重点化学污染物,实施有效控制与管理策略,以保障人类健康。

6. 管理毒理学与风险评估优化 加强基础理论研究与国际经验吸收, 探索下一代风险评估(next generation risk assessment, NGRA) 理念, 优化评估流程与信息共享机制。

第三节 毒理学在公共卫生与预防医学领域的应用

毒理学是一个完整的学科体系, 以人类健康为核心, 分为描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学三大领域, 涵盖环境安全, 职业安全, 食品安全, 药品和医疗器械安全, 新物质、新材料安全及应急处置与中毒救治六大应用领域(图 1-1)。此结构凸显保护人类健康是毒理学的首要目标, 各领域通过各自独特的研究方法, 共同保障上述安全领域。

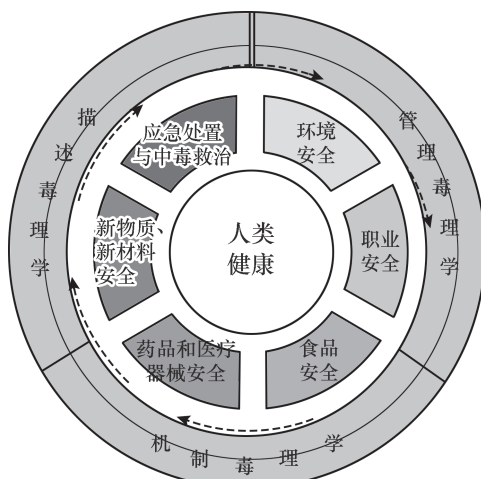


图 1-1 毒理学研究的核心、领域和应用的框架示意图

一、环境安全

环境安全主要关注预防和治理环境污染及生态破坏对人类健康的影响。毒理学在环境安全中扮演着至关重要的角色, 它专注于研究环境中有害因素对生物体健康和生态系统的影响。

环境毒理学家通过评估外源物质对单个生物、种群、群落乃至整个生态系统的潜在危害, 能够深入了解外源物质如何影响生物的生长、繁殖和生存, 以及它们如何干扰生态系统的结构和功能。

毒理学的应用领域广泛, 包括化学品和排放物的安全性评价、产品生物降解能力测试、生物技术产品的管理及污染治理技术的效果评估等。这些工作为环境保护法规、法律的制定提供了科学依据, 涉及环境保护、贸易、绿色产品认定等多个与国民经济密切相关的领域。因此, 毒理学不仅有助于保护环境健康, 还促进了可持续发展。

二、职业安全

毒理学在职业健康与安全领域中至关重要。它研究工作环境中的化学物质、物理因素和生物因素对工人健康的影响, 从而帮助识别和评估职业环境中的潜在危害。

毒理学的应用在职业中毒预防的多个环节均有所体现, 包括化学物质管理、职业卫生调查、现场监测、职业健康监护、职业病诊断及中毒事件的应急救援等。基础毒理学资料是职业安全管理的核心, 对预防化学物质中毒至关重要。

为保障工人健康, 多国已出台相关法律。中国不断加强新化学物质的管理, 并制定毒性分级标准。职业健康监护项目依据化学物的毒性进行设计, 职业病诊断则需综合考虑职业史与毒理学资料。

在应急救援中，毒理学资料是制订救援方案的重要依据。此外，职业卫生标准的制定也高度依赖毒理学数据。这些工作对于预防职业病、保护职业健康和安全具有重要意义，确保了工作环境的安全性和合规性。

三、食品安全

毒理学在食品安全中的应用至关重要，它专注于研究食品中外源化学物的性质、来源与形成，以及它们的不良作用与可能的有益作用及其机制。通过确定这些物质的安全限量和评价食品的安全性，食品毒理学为食品安全监管提供了科学依据，确保了公众健康。此外，食品毒理学还涉及食品中毒事件的调查、食品处理和加工对毒性的影响，以及人群暴露评估等，为食品安全风险评估和管理提供了关键技术支持。

四、药品和医疗器械安全

毒理学在药品和医疗器械安全中的应用至关重要，它通过全面系统的安全性评价，阐明药物和医疗器械的毒作用机制，以降低对人类健康的危害。在药物安全领域，毒理学指导临床合理用药，降低药物不良反应，减少因毒性导致的药物开发失败。对于医疗器械，毒理学风险评估识别和减轻与材料相关的潜在危害，确保患者安全，符合《医疗器械生物学评价-第17部分：医疗器械成分的毒理学风险评估》(ISO 10993-17)等法规要求。ISO 10993-17是国际标准化组织(ISO)发布的关于医疗器械生物学评价的标准之一，特别关注医疗器械成分的毒理学风险评估。这一学科为识别、评估和管理风险提供了科学基础，保护公共卫生和安全。

五、新物质、新材料安全

我国是新物质和新材料的主要生产国，尤其是新化学物质。为了应对全球化学品管理的挑战，我国出台了《新化学物质环境管理办法》，以加强国内化学品的管理。对新物质进行安全性评价和风险评估是确保其对人体健康及环境无害的关键步骤，这有助于预防潜在的风险，保障人民的安全和健康。

六、应急处置与中毒救治

我国在应急毒理学领域专注于化学安全、食品安全和公共卫生需求，致力于有害化学品的毒性评估和机制研究。该领域正积极推动毒物检测和救治技术的发展。中国毒理学会发布的专家共识为急性中毒事件的处理提供了指导，提高了救治效率和效果，对于保护人民免受突发化学事件的伤害至关重要。

总结与展望

未来，毒理学将呈现几个趋势：一是注重跨学科融合，推动与生物学、化学、医学等领域的合作；二是强调精准毒理学，利用现代生物技术实现毒作用的精准预测；三是加强环境与健康关系的研究，为科学合理的环境保护和健康管理政策提供依据。

然而，毒理学研究面临挑战，如新化学物质的快速评估和复杂环境污染物的联合暴露效应尚需深入研究。未来应关注新型毒性评估技术的研发、环境污染物联合暴露的机制研究，以及研究成果在食品安全、药品监管和环境保护中的实际应用。

(李煌元)