

第三节 污染物的毒性作用及其影响因素

一、基本概念

1. 毒物

在日常接触条件下,较微量的化学物进入机体后,即能干扰或破坏机体的正常生理功能,引起暂时的或永久性的病理改变,甚至危及生命,就称该物质为毒物(toxicant)。由于毒物作用的结果,使机体发生各种病变,称为中毒(toxication)。

2. 毒性

一种化学物质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,称为该物质的毒性(toxicity)。一个物质对机体造成的损害愈大,则其毒性也愈大。但是一个物质“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。毒物的剂量与机体发生毒性反应之间存在着一定的关系,即剂量—反应关系,毒性就是表示剂量—反应关系的,一般以化学物质引起机体某种毒性反应所需的剂量来表示。

3. 剂量

剂量的概念较为广泛,可指机体接触的剂量(外环境中的含量)或摄入量、外来化学物被机体吸收的剂量及其在靶器官中的剂量等。化学物对机体的损害作用,直接取决于其在靶器官中的剂量,但测定此剂量十分复杂,且一般而言,接触或摄入的剂量愈大,靶器官中的剂量也愈大。因此,常以接触或摄入机体的剂量,如单位体重(mg/kg)或环境中浓度(mg/m³或mg/L)来衡量。

4. 剂量—反应关系

生物体接触一定剂量的化学物质与其所产生反应之间存在一定的关系,称为剂量—反应关系(dose-response relationship)。在毒理学研究中常将剂量—反应关系分为两类:

一类是指接触某一化学物的剂量与个体呈现某种生物学反应的关系,其反应强度可被定量测定,用计量单位来表示。人们又将这一类剂量—反应关系称为剂量效应关系。例如有机磷农药可抑制胆碱酯酶,四氯化碳可引起血中谷丙转氨酶活性增高,其酶活性的高低,就以若干单位酶活力来表示。

另一类是指接触某一化学物的剂量与群体中出现某种反应的个体在群体中所占比例的关系,其所占比例可以%或比值表示,如死亡率、肿瘤发生率等。其观察结果只能以“有”或“无”、“异常”或“正常”等计数资料来表示。

5. 时间—剂量—反应关系

剂量—反应关系是从量的角度阐明毒物作用的规律性，而时间—剂量—反应关系是用时间生物学或时间毒理学的方法阐明毒物对机体的影响。在毒理学实验中，时间—反应关系和时间—剂量关系对于确定毒物的毒作用特点具有重要意义。一般来说，接触毒物后迅速中毒，说明其吸收、分布快、作用直接；反之则说明吸收缓慢或在作用前需经代谢转化。中毒后迅速恢复，说明毒物能很快被排出或被解毒；反之则说明解毒或排泄效率低，或已产生病理或生化方面的损害以致难以恢复。

在进行毒物的安全性或危险度评价时，时间—剂量关系是应当考虑的一个重要因素。这是因为持续暴露时，引起某种损害所需要的剂量远远小于间断暴露的剂量；另一方面，在剂量相同的条件下，持续暴露所引起的损害又远远大于间断暴露的损害。

二、毒性作用的类型

污染物的毒性作用可按不同方法分类，根据毒性作用的特点、发生的时间和部位，可将其分为：

1. 变态反应(allergic reaction)

是指机体对化学物产生的一种有害免疫介导反应，又称过敏反应(hypersensitivity)。变态反应与一般毒性反应不同，首先需要先接触过该化学物，它作为一种半抗原，与内源性蛋白质结合而形成抗原，然后才能激发抗体的形成。当再次接触该化学物时，形成抗原—抗体反应，产生典型的过敏反应。另外变态反应其剂量—反应关系不是一般的S型曲线，但对特定的个体来说，变态反应与剂量有关，例如一个经花粉致敏的人，其过敏反应强度与空气中花粉的浓度有关。由于变态反应是一种不需要的有害反应，因此也是一种毒性反应，此种反应有时很轻，仅有皮肤症状，有时可引起严重的过敏性休克，甚至死亡。

2. 特异体质反应(idiosyncratic reaction)

是指遗传性特异体质对某种化学物的异常反应。例如有些病人接受一个标准治疗剂量的琥珀酰胆碱后，呈现长时间的肌肉松弛和窒息。琥珀酰胆碱一般所引起的骨骼肌松弛时间是很短的，因其能迅速被血浆中的假胆碱酯酶代谢降解。但是具有特异体质反应的病人缺乏此种酶，因而对血清中各种胆碱的增高无降解能力。同样，缺乏NADH高铁血红蛋白还原酶的人对亚硝酸盐和其他能引起高铁血红蛋白症的化学物质异常敏感。

3. 速发和迟发毒性作用

速发毒性作用(immediate toxic effect)是指某些化学物经一次接触后的短时间内引起的即刻毒性作用。例如一氧化碳、硫化氢、氰化物等的急性中毒。迟

发性毒作用(delayed toxic effect)是指一次或多次接触某种化学物后,需经一段时间间隔才显现的毒性作用。化学物对人的致癌作用一般在接触后10~20年才发生肿瘤。又如一些有机磷农药具有迟发性神经毒性。

4. 可逆和不可逆毒作用

可逆毒作用(reversible toxic effect)是指停止接触化学物后,可逐渐消失的毒作用,一般而言机体接触化学物的浓度较低,时间较短,损伤较轻,则脱离接触后其作用即可消失。不可逆毒作用(irreversible toxic effect)是指停止接触化学物后,其作用继续存在,甚至损伤可进一步发展。例如化学物质的致突变、致癌作用,一旦发生,被认为是不可逆的。

化学物的毒性作用是否可逆,在很大程度上还取决于受损伤组织的再生能力。例如肝脏具有较高的再生能力,因此大多数肝损伤是可逆的,而中枢神经系统的损伤,多数是不可逆的。

5. 局部和全身毒作用

某些化学物质可引起机体直接接触部位的损伤,称为局部毒作用(local toxic effect)。例如接触或摄入腐蚀性物质或吸入刺激性气体就可损伤皮肤、胃肠道或呼吸道。污染物被机体吸收后,随血液循环分布至全身,或到达远离吸收部位的器官而产生有害作用,称为全身毒作用(systemic toxic effect)。如一氧化碳可引起全身缺氧和窒息。化学物进入机体后,对体内各器官的毒作用并不一样,往往只对一、二个器官发挥主要毒作用,这些器官就称为该物质的靶器官。如脑是甲基汞的靶器官,肾脏是镉的靶器官。对机体毒作用的强弱,主要取决于该物质在靶器官中的浓度。但靶器官不一定是该物质浓度最高的场所。例如铅浓集在骨中,毒作用却主要是造血系统、神经系统和胃肠道等。

三、影响污染物毒性作用的因素

毒性作用是污染物与机体相互作用的结果。但是,机体接触化学物后是否表示出毒作用,以及毒作用的性质和强度受到很多因素的影响。因此,了解污染物毒作用的影响因素,对于设计化学物的毒性研究方案,全面评价毒理学资料具有重要意义。

从毒理学角度,可将影响污染物毒性作用的因素,概括为下列四个方面:

1. 毒物因素

污染物毒性的大小与其化学结构和理化特性有密切关系,物质的化学结构决定其理化特性与化学活性,而后者又可影响物质的生物活性。

1) 化学结构

毒物的化学结构是决定毒性的重要物质基础,研究环境毒物的化学结构与毒性作用的关系,有利于预测同系物的生物活性、毒作用机理以及估计其容许限量的范围。

(1) 同系物的碳原子数目 在脂族烃中随着碳原子的增加,其毒性增强。例如醇类中丁醇、戊醇的毒性较乙醇、丙醇大;烷烃中甲、乙、丙、丁到庚烷,毒性依次增大。但上述规律只适用于庚烷以下烃类。此外,甲醇由于在体内转化成甲醛和甲酸,其毒性反比乙醇高。

(2) 分子饱和度 分子中不饱和键增多,其毒性增大。例如对结膜的刺激作用,丙烯醛>丙醛,丁烯醛>丁醛。这是由于不饱和键的存在,使化学物的活性增加。

(3) 卤族取代 各种卤代化学物中,其毒性随卤素原子数目的增加而增强。例如氯化甲烷对肝脏的毒性依次为: $\text{CCl}_4 > \text{CHCl}_3 > \text{CH}_2\text{Cl}_2 > \text{CH}_3\text{Cl} > \text{CH}_4$ 。因结构中增加卤素就会使分子的极化程度增加,更易与酶系统结合而使毒性增加。

(4) 基团的位置 一般认为化学同系物中三种异构体的毒性依次为: 对位>邻位>间位,如硝基酚、氯酚等。但也有例外,如邻硝基苯醛的毒性大于其对位异构体。

(5) 其它 一些有机氯和有机磷杀虫剂的毒性也随化学结构而异。如 DDT 结构中三氯甲基上的氯为氢原子取代,其毒性降低,故 DDD 的毒性小于 DDT。有机磷农药烷基中碳原子增加其毒性增加,故对硫磷的毒性大于甲基对硫磷。与硫键结合的氧为硫取代其毒性降低,如对硫磷的毒性小于对氧磷。

化学结构除可影响毒性大小外,还可影响毒作用的性质。如苯有抑制造血机能的作用,当苯环中的氢原子为氨基或硝基取代时就具有形成高铁血红蛋白的作用。噻二唑类农药敌枯双因对动物具有强烈致畸作用(1mg/kg 引起大鼠严重畸形)而禁止生产使用,但在其第 51 位碳原子上增加两个巯基,形成巯基敌枯双(商品名为叶枯宁),则其致畸效应明显下降(100mg/kg 对大鼠不致畸)。

近年来对化学物结构与效应关系的研究日益深入,其特点是应用多参数法综合考虑各种理化常数,以回归分析方法找出化学物结构和生物效应之间的定量关系,称为定量构效关系法。即用数学模型来定量地描述化学物的结构与活性的关系,其中使用最多的是 Hansch 分析法。该法的理论根据是化学物在体内生物活性主要取决于其到达作用部位或受体表面的浓度及其在体内生物转运情况有关,后者又与化学物本身的理化性质有密切关系。

2) 理化性质

影响毒性作用大小的理化特性主要有溶解度、挥发度、分散度和纯度。

(1) 溶解度 毒物在水中,特别是在体液中的溶解度愈大,其毒性愈大。例如 As_2O_3 在水中的溶解度比 As_2S_3 大 3 万倍,因而其毒性远较后者为大。某些有害

气体由于其水溶性不同，其作用部位与速度不同。如氯气、SO₂等易溶于水，能迅速引起粘膜及上呼吸道刺激，而NO₂的水溶性较低，常要经一定潜伏期才引起深部呼吸道病变(肺水肿)。汞的盐类在肠道内的吸收与脂溶性有关，脂溶性愈大，在肠道内吸收的量愈多，引起的毒性作用愈大。氯化高汞的吸收度为2%，醋酸汞为50%，苯基汞50~80%，甲基汞在90%。后者脂溶性高，易渗入神经系统，毒性很大。

(2) 挥发度 液态有毒物质的挥发度愈大，其在空气中的浓度愈高，愈易通过呼吸道或皮肤吸收进入机体。如溴甲烷、二硫化碳、四氯化碳、汽油等因具有挥发性而易通过空气对人体引起危害。

(3) 分散度 飘尘、烟雾等化学物污染空气，其毒性与分散度有关。化学物的分散度愈大，表示其颗粒愈小，生物活性也愈强，且易进入呼吸道深部。一般小于10 μm的颗粒物进入呼吸道引起的毒性较大。

(4) 纯度 在研究污染物的毒性时，一般应首先考虑用纯品，以避免杂质的干扰。当没有纯品或要确定工业品或商品的毒性时，必须了解其中杂质或污染物质的含量，因试样中的杂质不仅可影响毒性的大小，还可影响毒作用的性质。例如有机氯农药2,4,5-T的致畸性主要是由于难以去除的杂质四氯二苯二恶英(TCDD)所致，并非由于农药本身所引起。

2. 接触(染毒)条件

1) 染毒容积与浓度

在动物实验中一次经口染毒的容积一般为体重的1%~2%。静脉注射的上限，鼠类为0.5ml，较大动物为2ml。容积过大可影响毒性反应。在慢性实验中把毒物混入饲料染毒时，如果受试物毒性很低，要防止其容积过大而妨碍食欲，影响营养状况。

相同剂量的毒物，由于稀释度不同也会造成毒性差异。一般认为浓溶液较稀溶液吸收快，毒作用强。例如氰化钾等四种化学物，随稀释度增大小鼠死亡数依次减少。

2) 溶剂

染毒前往往要将毒物以不同溶剂配成适当的剂型。常用的溶剂有水、生理盐水、植物油、二甲亚砜等，如选择不当有可能加速或减缓毒物的吸收、排泄而影响其毒性。如DDT的油溶液对大鼠的LD₅₀为150mg/kg，DDT水混悬液的LD₅₀为500mg/kg，这是由于油能促进该毒物的吸收所致。但用油作溶剂也可因用量过大而导致腹泻，影响吸收，有时溶剂也可与受试物发生化学反应而影响毒性。如有人测试敌敌畏和二溴磷的毒性时，用吐温-80和丙二醇作溶剂，所得结果有显著差异，后者毒性比前者高。这可能由于丙二醇的烷氧基与这两种毒物甲氧基发生置换，形成新的毒性更高的产物所致。因此，在选择溶剂时不仅应注意其本身无毒，还应不与受试物起化学反应。

3) 染毒途径

染毒途径不同，毒物的吸收、分布及首先到达的靶器官和组织不同，即使染毒剂量相同，其毒性反应的性质和程度不同。例如各种染毒途径中以静脉注射吸收最快，其它途径的吸收速度一般依次为：呼吸道>腹腔注射>肌肉注射>经口>经皮。在实验研究中要根据毒物的性质、在环境中存在的形式，接触情况以及实验目的等选择适当的染毒途径。如要评价环境中硝酸盐的毒性，应选用经口染毒，硝酸盐可在胃肠道中还原为亚硝酸盐，引起高铁血红蛋白症，如用静脉注射，则无此毒效应。

3. 机体(宿主)因素

在相同环境条件下，同一毒物对不同种属的动物或同种动物的不同个体或不同发育阶段所产生的毒性有很大差异，这主要是由于机体的感受性和耐受性不同所致，并随动物种属、年龄、性别、营养和健康状况等因素而异。

1) 种属和个体差异

不同种属的动物或不同个体之间对同一毒物存在感受性的差异，其原因很多，但主要由于毒物在体内代谢(包括代谢酶)的差异所致。例如氰化物对草食动物的毒性较其他动物为低，因其体内的酶适应性强，故其解毒能力也较人、狗等杂食动物强。2-乙酰氨基苄(2-AAF)对很多种动物都有致癌性，但对猴、豚鼠则不致癌，这主要由于代谢的不同，2-AAF在大鼠体内经N-羟化后，形成致癌3-OH-2-AAF，而在猴体内经芳香族羟化后，形成不致癌的7-OH-2AAF之故。

对化学物致畸作用的种属差异，可能还与胎盘屏障的转运情况不同有关。如反应停的剂量低至0.5~1.0mg/kg，对人即有致畸作用，而对大小鼠则剂量高至4000mg/kg，几乎无致畸效应，仅在某种品系的兔、猴、狒狒中此药可引起畸胎。相反，农药敌枯双对大小鼠具有强烈致畸性，但对人是否致畸尚无可靠证据。故在进行化学物的毒性试验时，应多用几种动物，一般至少用两种以上，其中一种非啮齿动物。

对毒物反应的个体差异，也是生物体基本特征之一。在急性动物实验中，一组动物在给予相同剂量受试物后，有的存活，有的死亡，明显反映出个体差异。性别相同，年龄、体重、健康状况相近的纯种动物，差异较小。因此选用动物时，尽可能使条件基本一致，以减少个体差异。

2) 年龄与体重

人们早就认识到新生或幼年动物通常对毒物较成年动物敏感。对多数毒性，估计要敏感1.5~10倍。例如新生大鼠一般对有机磷农药(马拉硫磷、对硫磷等)要比成年大鼠敏感。但也不尽然，新生动物神经系统发育不全，故对中枢神经系统(CNS)的兴奋剂敏感性较差，而对抑制剂则较敏感。如DDT对新生大鼠的LD₅₀值为成年大鼠的20倍以上，这种对DDT毒性的不敏感性对于评价该农药的潜在危险性可能很

有意义，因婴幼儿通过母乳或牛奶摄入DDT较多。年龄对其他CNS兴奋剂，包括其他有机氯杀虫剂（如狄氏剂）敏感性的影响似乎没有如此明显（表7-1）。

表7-1 年龄对三种农药大鼠急性毒性的影响(LD₅₀, mg/kg)

农药名称	新生大鼠	断乳前大鼠	成年大鼠
马拉硫磷	134.4	925.5	3697.0
DDT	4000.0	437.8	194.5
狄氏剂	167.8	24.9	37.0

新生动物中膜的通透性(包括血-脑屏障)较强,因此对甲基汞等脂溶性神经毒物毒性反应大。新生动物缺乏毒物代谢酶,老年动物酶活性也下降。所以,凡需在体内转化后才显示毒性的化学物,对年幼动物的毒性比成年动物低,反之,在年幼动物显示毒性较大。例如八甲磷,其甲基需经羟化后才具有毒性,新生鼠缺乏此酶,毒性低,成年鼠则毒性反应大,死亡率高。老年鼠死亡率又降低。

此外,幼年和成年动物对毒物吸收与排泄能力的差异,也可影响毒性。例如儿童对铅的吸收较成年人多4~5倍,对镉则多20倍。鸟本苷(箭毒)对新生大鼠的毒性为成年大鼠的20倍,因成年大鼠的肝脏能迅速将其从血浆中清除掉。

因此,在毒理学实验中,一般选用成年动物,染毒剂量常按体重进行推算,以减少动物体重间的差异。

3) 性别与激素

性别对毒性的影响主要见于成年动物。性别差异主要与体内激素与代谢功能的差别有关。一般来说,雌性动物对毒物的敏感性较强,已发现苯、二硝基酚、对硫磷、艾氏剂等对雌性动物毒性较大,但也有些化学物,如铅、乙醇等对雄性大鼠毒性大。

孕激素能抑制肝微粒体酶的氧化过程和葡萄糖醛酸的结合作用。实验证明怀孕可明显增加孕鼠对某些毒性如农药的敏感性。哺乳期对一些金属的毒性反应也增强。

4) 营养和健康状况

营养对毒物的影响随毒物在体内生物转化过程的改变而不同。营养不良，尤其是蛋白质缺乏，由于酶蛋白合成减少而引起各种酶活性降低，使毒物在体内的转化过程缓慢，机体对多数毒物的解毒能力降低，显示毒物的毒性增加。如喂以低蛋白饲料的大鼠对各种农药的敏感性可增高 2~26 倍。另一方面少数经生物转化后毒性增高的化学物如四氯化碳，二甲基亚硝胺等，低蛋白饲料可降低其对大鼠肝脏的毒性和致死作用。

缺乏维生素A、C、E等也可抑制微粒体混合功能氧化酶的活性，但维生素B₁缺乏则有相反的作用。维生素A缺乏还可增高呼吸道对致癌物的敏感性。

个体健康可影响毒性反应，如肝病时机体对毒物的解毒能力下降而毒性增加。慢性支气管炎和肺气肿患者，易发生刺激性气体中毒，且其后果也较严重，如 1952 年英国伦敦烟雾事件死亡人数中，80%是心、肺病患者。

4. 环境因素

影响毒物毒性的环境因素很多，诸如气温、气湿、气压、季节或昼夜节律，以及其他物理因素(如噪声)、化学因素(联合作用)等。这里仅就影响毒性的主要气象因素简介如下：

环境温度的改变会影响毒性。高温可使代谢亢进，促进毒物吸收，使毒性增高，温度下降可使毒性反应减轻。有人比较了 58 种化学物在不同温度下对大鼠 LD₅₀的影响，结果表明，55 种化学物在 36℃ 高温环境中毒性最大，26℃ 时毒性最小。有些化学物本身可影响体温的调节过程而改变机体对环境温度的反应性。因此，在研究温度与毒性的关系时，应注意化学物对体温的影响。一些引起代谢增高的物质如五氯酚、2,4 二硝基酚等，在 8℃ 时毒性最小，而引起体温下降的物质如氯丙嗪则在 8℃ 时毒性最大。

在高温环境中某些化学物如HCl、HF和H₂S的刺激作用增大。某些毒物还可改变其形态，如SO₂在高湿条件下，一部分可变为SO₃和H₂SO₄从而使毒性增加。此外，某些化学物如大气中的氮氧化物和醛类，在强烈日光的照射下，可转化成毒性更强的光化学烟雾等。