

第三章 食品中外源化学物的毒性、损伤和影响因素

a) 食品中外源化学物引起的毒性损伤

一、损害作用与非损害作用

外源化学物在机体内可引起一定的生物学效应,其中包括损害作用和非损害作用。损害作用是外源化学物毒性的具体表现。有害作用也称为健康效应(health effect),即引起功能紊乱、损伤、疾病或死亡的生物学效应。损害作用、有害作用和毒作用具有相同的含义。

外源化学物对机体的损害作用(adverse effect),具有下列特点:

1. 机体的正常形态学、生理学、生长发育过程受到影响,寿命可能缩短。
2. 机体功能容量降低。
3. 机体对外加应激的代偿能力降低。
4. 机体对其他某些环境因素不利影响的易感性增高。

决定一种效应是否是有害作用需要专家的判断。在试验中观察到的效应,是否是有害效应,这依赖于该效应的性质。例如,有机磷酸酯农药引起的血浆胆碱酯酶抑制不应认为是毒性效应,虽然是一种效应,可作为接触标志物。肝重量的可逆性增加可能是适应性反应,而不是毒效应,但需要进行辅助的研究。

外源化学物对机体的非损害作用(non-adverse effect)与损害作用相反,一般认为非损害作用不引起机体机能形态、生长发育和寿命的改变,不引起机体功能容量的降低,也不引起机体对额外应激状态代偿能力的损伤。非损害作用中,机体发生的一切生物学变化应在机体代偿能力范围之内,当机体停止接触该种外源化学物后,机体维持体内稳态的能力不应有所降低,机体对其他外界不利因素影响的易感性也不应增高。

应该指出,损害作用与非损害作用都属于外源化学物在机体内引起的生物学作用。而在生物学作用中,量的变化往往引起质的变化,所以非损害作用与损害作用具有一定的相对意义。正如在健康和疾病状态之间没有一个绝对的分界,存在亚健康状态和亚疾病状态一样,有时也难以判断外源化学物在机体内引起的生物学作用是非损害作用还是损害作用。随着生命科学的进展,将不断出现新的概念和方法,有可能过去认为是非损害作用的生物学作用,会重新判断为损害作用。因此,应充分地认识到对损害作用与非损害作用判断的相对性和发展性。

二、毒效应谱

机体接触外源化学物后,取决于外源化学物的性质和剂量,可引起多种变化,称为毒效应谱(spectrum of toxic effects),可以表现为:①机体对外源化学物的负荷增加;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甚至死亡。机体负荷是指在体内化学物和/或其代谢物的量及分布。亚临床改变、临床中毒、死亡属于损害作用(毒效应),毒效应谱还包括致癌、致突变和致畸胎作用。

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)和耐受(tolerance)相关,但含义不同。抗性用于一个群体对于应激原化学

物反应的遗传机构改变,以至与未暴露的群体相比有更多的个体对该化学物不易感性。因此抗性产生必需有化学物的选择及随后的繁殖遗传。耐受对个体是指获得对某种化学物毒作用的抗性,通常是早先暴露的结果。耐受也可用于在暴露前即有高频率的抗性基因的群体。

耐受是由于实验前对某化学物或结构类似化学物的暴露导致对该化学物毒作用反应性降低的状态。引起耐受的主要机制可能是由于到达毒作用靶部位的毒物量降低(处置性耐受)或某组织对该化学物的反应性降低。处置性耐受的例子如四氯化碳预处理可使肝损伤的活性代谢物($\text{CCl}_3 \cdot$)生成减少,而引起对其本身的耐受。而镉可诱导金属硫蛋白生成,镉与金属硫蛋白结合而导致毒性降低。

三、毒性作用分类

外源化学物对机体的毒性作用可按以下几方面进行分类:

1. 速发或迟发性作用 某些外源化学物在一次接触后的短时间内所引起的即刻毒性作用称为速发性毒作用(immediate toxic effect)。如氰化钾和硫化氢等引起的急性中毒。一般说来,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。在一次或多次接触某种外源化学物后,经一定时间间隔才出现的毒性作用称为迟发性毒化合物。又如致癌性外源化学物,人类一般要在初次接触后10~20年才能出现肿瘤。

2. 局部或全身作用 局部毒性作用(local toxic effect)是指某些外源化学物在机体接触部位直接造成的损害作用。如接触具有腐蚀性的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。全身毒性作用(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,例如一氧化碳引起机体的全身性缺氧。除一些活性很高的物质外,大多数化学物产生全身毒作用,有些物质两种作用兼而有之。例如四乙基铅可作用于皮肤的吸收部位,然后分布至全身对中枢神经系统和其他器官产生毒作用。

3. 可逆或不可逆作用 外源化学物的可逆作用(reversible effect)是指停止接触后可逐渐消失的毒性作用。一般情况下,机体接触外源化学物的浓度愈低,时间愈短,造成的损伤愈轻,则脱离接触后其毒性作用消失得就愈快。不可逆作用(irreversible effect)是指在停止接触外源化学物后其毒性作用继续存在,甚至对机体造成的损害作用可进一步发展。例如,外源化学物引起的肝硬化、肿瘤等就是不可逆的。化学物的毒性作用是否可逆,在很大程度上还取决于所受损伤组织的修复和再生能力。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,反之,中枢神经系统的损伤,多数是不可逆的。

4. 过敏反应(hypersensitivity) 也称之为变态反应(allergic reaction),是机体对外源化学物产生的一种病理性免疫反应。引起这种过敏性反应的外源化学物称为过敏原,过敏原可以是完全抗原,也可以是半抗原。许多外源化学物作为一种半抗原,当其进入机体后,首先与内源性蛋白质结合形成抗原,然后再进一步激发抗体的产生。当再次与该外源化学物接触后,即可引发抗原抗体反应,产生典型的变态反应症状。变态反应是一种有害反应,没有典型的S型剂量-反应关系曲线,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。

5. 特异体质反应(idiosyncratic reaction) 通常是指机体对外源化学物的一种遗传性异常反应。例如,病人接受一个标准治疗剂量肌肉松弛剂琥珀酰胆碱(succinylcholine),一般情况

下引起的肌肉松弛时间较短,因为它能迅速被血清胆碱酯酶(cholinesterase)分解。但有些病人由于这种酶的缺乏,可出现较长时间的肌肉松弛甚至呼吸暂停。又如,体内缺乏NADH高铁血红蛋白还原酶(NADH reductase)的人,对亚硝酸盐及其他能引起高铁血红蛋白症的外源化学物异常敏感。

一种外源化学物的毒效应可能涉及上述几种分类。例如,强酸可引起皮肤的局部毒作用,并且是立即作用,但早期是可逆的。氯乙烯在较低剂量的长期接触可引起肝血管肉瘤,但在一次高剂量接触可引起麻醉和肝毒性。青霉素对某些个体引起的变态反应是间接作用,有时是立即的全身毒作用,此作用可能是可逆的。

四、靶器官

化学物进入机体后,对体内各器官的毒作用并不一样,往往有选择毒性(selective toxicity),外源化学物可以直接发挥毒作用的器官就称为该物质的靶器官(target organ)。如脑是甲基汞的靶器官,肾脏是镉的靶器官。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。例如铅浓集在骨中但其毒性则由于铅对造血系统、神经系统等其他组织的作用所致。同样DDT在脂肪中的浓度最高,但并不对脂肪组织产生毒作用。在全身毒作用中常见的靶器官有神经系统,血液和造血系统、肝、肾、肺等。

毒物直接发挥毒作用的器官称为靶器官,出现毒性效应的器官称为效应器官。效应器官可以是靶器官,或不是靶器官。例如马钱子碱中毒可引起抽搐和惊厥,靶器官是中枢神经系统,效应器官是肌肉。

某个特定的器官成为毒物的靶器官可能有多种原因:①该器官的血液供应;②存在特殊的酶或生化途径;③器官的功能和在体内的解剖位置;④对特异性损伤的易感性;⑤对损伤的修复能力;⑥具有特殊的摄入系统;⑦代谢毒物的能力和活化/解毒系统平衡;⑧毒物与特殊的生物大分子结合等。

机体对外源化学物的处置是影响毒性效应的重要因素。这是因为,在靶器官内的外源化学物或其活性代谢物的浓度及持续时间,决定了机体的毒性效应的性质及其强度。影响吸收、分布、代谢和排泄的各种因素和外源化学物物理化学性质均可影响在靶器官中外源化学物的量。对特定靶器官的毒性,直接取决于外源化学物与生物大分子如受体、酶、蛋白、核酸、膜脂质的作用,激活并启动了生物放大系统,靶器官和/或效应器官在生物放大系统的支配下,发生功能或形态变化,产生具体的局部毒性效应;受到机体整合、适应和代偿等因素的影响产生整体毒效应。

五、生物学标志

预防医学要求对外源化学物的有害作用进行早期预防、早期诊断和早期治疗,为了达到这样的目的,毒理学近年来发展了生物学标志的概念。

生物学标志(biomarker)是指外源化学物通过生物学屏障并进入组织或体液后,对该外源化学物或其生物学后果的测定指标,可分为接触标志,效应标志和易感性标志(图3-1)。

接触生物学标志(biomarker of exposure)是测定组织、体液或排泄物中吸收的外源化学物、其代谢物或与内源性物质的反应产物,作为吸收剂量或靶剂量的指标,提供关于暴露于外源化学物的信息。接触生物学标志包括反映内剂量和生物效应剂量两类标志物(如化学物原型、代谢物、血红蛋白加合物、DNA加合物等),用以反映机体生物材料中外源性化学物或其代谢物或外源性化学物与某些靶细胞或靶分子相互作用产物的含量。这些接触生物学标

志如与外剂量相关或与毒作用效应相关，可评价接触水平或建立生物阈值。

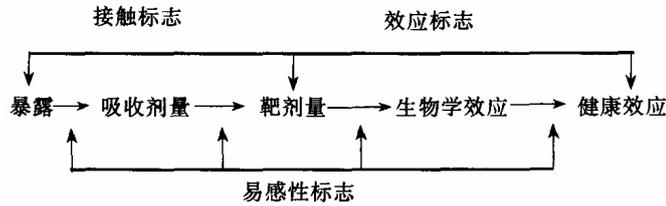


图3-1 从暴露到健康效应的模式图和与生物学标志的关系

效应生物学标志(biomarker of effect)指机体中可测出的生化、生理、行为或其他改变的指标，包括反映早期生物效应(early biological effect)、结构和 / 或功能改变(altered structure / function)及疾病(disease)三类标志物，提示与不同靶剂量的外源化学物或其代谢物有关联的对健康有害效应的信息。

易感性生物学标志(biomarker of susceptibility)，是关于个体对外源化学物的生物易感性的指标，即反映机体先天具有或后天获得的对接触外源性物质产生反应能力的指标。如外源化学物在接触者体内代谢酶及靶分子的基因多态性，属遗传易感性标志物。环境因素作为应激原时，机体的神经、内分泌和免疫系统的反应及适应性，亦可反映机体的易感性。易感性生物学标志可用以筛检易感人群，保护高危人群。

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，生物学标志可能成为评价外源化学物对人体健康状况影响的有力工具。接触标志用于人群可定量确定个体的暴露水平；效应标志可将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 表示毒性损伤的指标

一、剂量—反应关系

(一) 效应和反应

效应(effect)是量反应，指接触一定剂量外来化学物后所引起的一个生物、器官或组织的生物学改变。此种变化的程度用计量单位来表示，例如毫克、单位等。例如某种有机磷化合物可使血液中胆碱酯酶的活力降低，四氯化碳能引起血清中谷丙转氨酶的活力增高，苯可使血液中白细胞计数减少等，均为各种外来化学物在机体引起的效应。

反应(response)是质反应，指接触某一化学物的群体(population)中出现某种效应的个体在群体中所占比率，一般以百分率或比值表示，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。

(二) 剂量效应关系和剂量反应关系

剂量-效应关系(dose-effect relationship)或剂量-反应关系(dose-response relationship)是毒理学的重要概念，即随着外源化学物的剂量增加，对机体的毒效应的程度增加，或出现某种效应的个体在群体中所占比例增加。如果某种外源化学物与机体出现的某种损害作用存在因

果关系，则一定存在明确的剂量-效应或剂量-反应关系。

剂量-效应和剂量-反应关系都可用曲线表示，即以表示效应强度的计量单位或表示反应的百分率或比值为纵坐标，以剂量为横坐标，绘制散点图，可得出一曲线。不同外源化学物在不同具体条件下，所引起的效应类型不同，剂量-效应关系曲线一般可呈现上升或下降的不同类型的曲线，呈抛物线型、直线型或S-形曲线等多种形状。如苯可使血液中白细胞计数减少，即为下降的曲线。而有机磷化合物可使血液中胆碱酯酶和羧酸酯酶的活力降低，如将纵坐标换算成抑制百分率，则剂量-效应关系曲线分别为直线型(胆碱酯酶)和抛物线型(羧酸酯酶)，见图3-2。

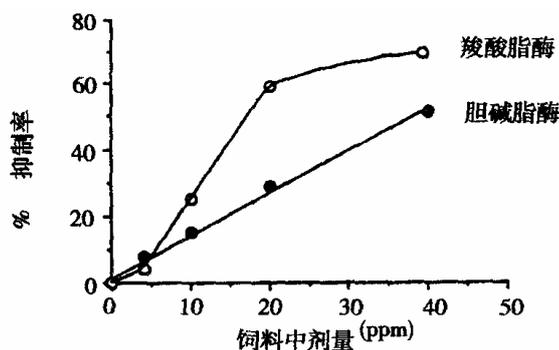


图3-2 在饲料中敌杀磷染毒七天的剂量-效应关系

以剂量为横坐标，以效应为纵坐标，量效曲线为先陡后平的曲线(抛物线型)。如把剂量转换成对数剂量，将效应转换成最大效应的百分率，则量效曲线为S形曲线，常采用半数有效量(median effect dose, ED_{50})来计算化学物(或药物)的强度(Potency)。

在一般情况下，剂量-反应关系曲线的基本类型是S-形曲线。剂量-反应曲线反映了人体或实验动物对外源化学物毒作用易感性的分布。如果人体或实验动物对外源化学物易感性完全相同，则在某一个剂量(TD，即中毒剂量)全部个体都发生相同的毒作用(图3-3中1A)，剂量-反应曲线应该成为图3-3中1B的形状。S-形曲线反映个体对外源化学物毒作用易感性的不一致性(图3-3中2A)，少数个体对外源化学物特别易感或特别不易感，整个群体对外源化学物的易感性成正态分布。S-形剂量-反应曲线的特点是在低剂量范围内，随着剂量增加，反应增加较为缓慢，然后剂量增加时，反应也随之急速增加，但当剂量继续增加时，反应强度增加又趋向缓慢。曲线开始平缓，继之陡峭，然后又趋平缓，成为S-形(图3-3中2B)。曲线的中间部分，即反应率50%左右，斜率最大，剂量略有变动，反应即有较大增减。根据所用指标不同可分别称为半数有效剂量 ED_{50} ，半数中毒剂量 TD_{50} 和半数致死量 LD_{50} 。实际上更为常见的剂量-反应曲线是非对称S-状曲线。非对称S-形曲线两端不对称，一端较长，另一端较短(图3-3中3A)。非对称S-形曲线反映个体对外源化学物的毒作用易感性成偏态分布(图3-3中3B)。

剂量-效应关系或剂量-反应关系的研究是毒理学试验的重要目的。在一个实验群体中剂量-反应关系的研究的基本概念是有害效应的发生率和严重度是与剂量有关的。固定剂量的染毒随染毒期限增加引起效应的发生率增加时，也可见到时间-反应关系。

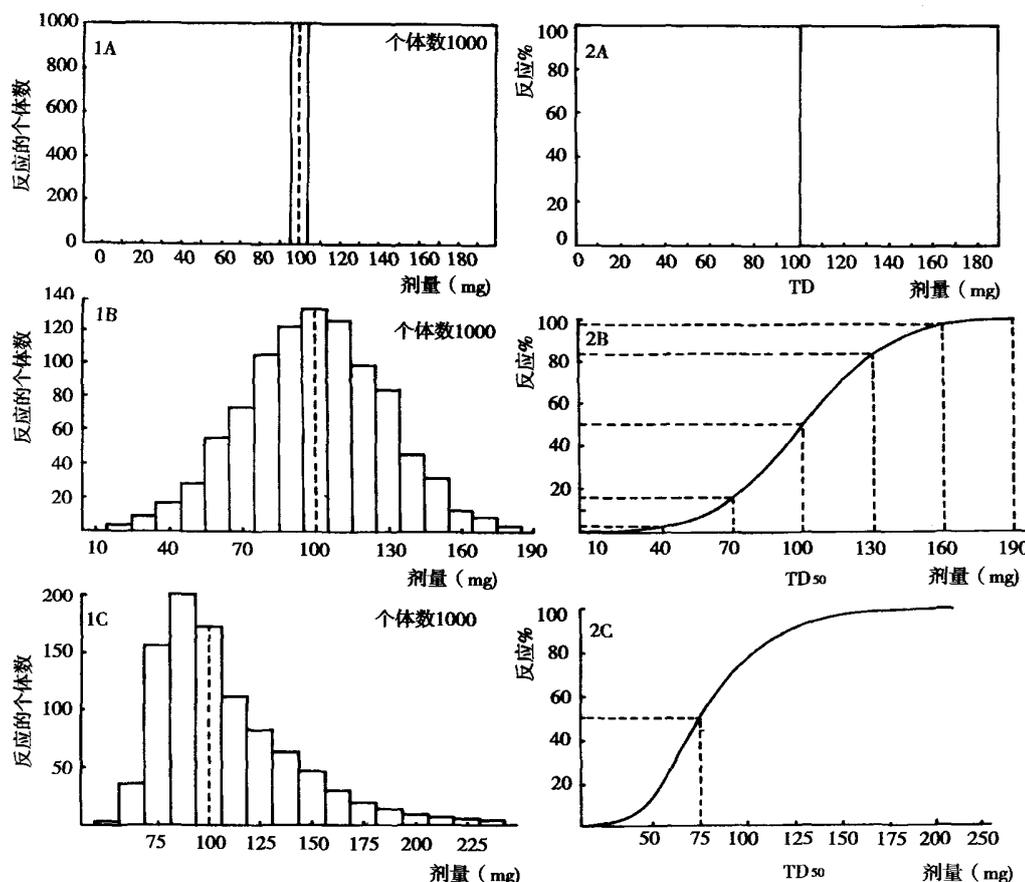


图3-3 实验动物个体对外源化学物的易感性分布和剂量-反应关系的模式图
 个体易感性: A. 完全相同; B. 成正态分布; C. 成偏态分布

二、毒性参数和安全限值

可以利用两种方法来描述或比较外源化学物的毒性,一种是比较相同剂量外源化学物引起的毒作用强度,另一种是比较引起相同的毒作用的外源化学物剂量,后一种方法更易于定量,这就规定了下列毒性参数和安全限值的各种概念。

在实验动物体内试验得到的毒性参数可分为两类。一类为毒性上限参数,是在急性毒性试验中以死亡为终点的各项毒性参数。另一类为毒性下限参数,即有害作用阈剂量及最大未观察到有害作用剂量,可以从急性、亚急性、亚慢性和慢性毒性试验中得到。毒性参数的测定是毒理学试验剂量-效应关系和剂量-反应关系研究的重要内容。

1. 致死剂量或浓度 指在急性毒性试验中外源化学物引起受试实验动物死亡的剂量或浓度,通常按照引起动物不同死亡率所需的剂量来表示。

(1) 绝对致死量或浓度(LD₁₀₀或LC₁₀₀): 指引起一组受试实验动物全部死亡的最低剂量或浓度。由于一个群体中,不同个体之间对外源化学物的耐受性存在差异,个别个体耐受性过高,并因此造成100%死亡的剂量显著增加。所以表示一种外源化学物的毒性高低或对不同外源化学物的毒性进行比较时,一般不用绝对致死量(LD₁₀₀),而采用半数致死量(LD₅₀)。LD₅₀较少受个体耐受程度差异的影响,较为准确。

(2) 半数致死剂量或浓度(LD₅₀或LC₅₀)指引起一组受试实验动物半数死亡的剂量或浓度。它是一个经过统计学处理计算得到的数值,常用以表示急性毒性的大小。LD₅₀数值越小,表示外源化学物的毒性越强,反之LD₅₀数值越大,则毒性越低。与LD₅₀概念相似的毒性参数,还有半数致死浓度(LC₅₀),即能使一组实验动物在经呼吸道接触外源化学物一定时间(一般固定为2或4小时)后,死亡50%所需的浓度(mg/m³)。环境毒理学中,还有半数耐受限量(median tolerance limit, MTL)用于表示一种环境污染物对某种水生生物的急性毒性,即一群水生生物(例如鱼类)中50%个体在一定时间(48h)内可以耐受(不死亡)的某种环境污染物在水中的浓度(mg/L),一般用MTL48表示。

(3) 最小致死剂量或浓度(MLD, LD₀₁或MLC, LC₀₁)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。

(4) 最大耐受剂量或浓度(MTD, LD₀或MTC, LC₀)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。

2. 观察到的有害作用的最低剂量(lowest observed adverse effect level, LOAEL) 在规定的暴露条件下,通过实验和观察,一种物质引起机体(人或实验动物)形态、功能、生长、发育或寿命可检测到的有害改变的最低剂量或浓度,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。LOAEL是通过实验和观察得到的,应具有统计学意义和生物学意义。

3. 未观察到的有害作用剂量(no observed adverse effect level, NOAEL) 在规定的暴露条件下,通过实验和观察,一种物质不引起机体(人或实验动物)形态、功能、生长、发育或寿命可检测到的有害改变的最高剂量或浓度。机体(人或实验动物)在形态、功能、生长、发育或寿命改变可能检测到,但被判断为非损害作用。

4. 未观察到的作用剂量(no observed effect level, NOEL) 在规定的暴露条件下,通过实验和观察,与同一物种、品系的正常(对照)机体比较,一种物质不引起机体(人或实验动物)形态、功能、生长、发育或寿命可检测到的改变的最高剂量或浓度。在具体的实验研究中,比NOAEL高一档的实验剂量就是LOAEL。应用不同物种品系的实验动物、接触时间、染毒方法和指标观察有害效应,可得出不同的LOAEL和NOAEL。

急性、亚急性、亚慢性和慢性毒性试验都可分别得到各自的LOAEL或NOAEL。因此,在讨论LOAEL或NOAEL时应说明具体条件,并注意该LOAEL有害作用的严重程度。LOAEL或NOAEL是评价外源化学物毒性作用与制订安全限值的重要依据,具有重要的理论和实践意义。

5. 阈值 为一种物质使机体(人或实验动物)刚开始发生效应的剂量或浓度,即稍低于阈值时效应不发生,而达到或稍高于阈值时效应将发生。一种化学物对每种效应都可有一个阈值,因此一种化学物可有多个阈值。对某种效应,对不同的个体可有不同的阈值。同一个体对某种效应的阈值也可随时间而改变。就目前科学发展程度,对于某些化学物和某些毒效应还不能证实存在阈剂量(如遗传毒性致癌物和性细胞致突变物)。阈剂量应该在实验测定的NOEL和LOEL之间。在利用NOEL或LOEL时应说明测定的是什么效应,什么群体和什么染毒途径。当所关心的效应被认为是有害效应时,就称为NOAEL或LOAEL。阈剂量并不是实验中所能确定的,在进行危险性评价时通常用NOAEL或NOEL作为阈值的近似值。

6. 安全限值 动物试验外推到人通常有三种基本的方法:利用不确定系数(安全系数);利用药物动力学外推(广泛用于药品安全性评价并考虑到受体敏感性的差别);利用数学模

型。毒理学家对于“最好”的模型及模型的生物学意义尚无统一的意见。

安全限值是指为保护人群健康，对生活和生产环境和各种介质(空气、水、食物、土壤等)中与人群身体健康有关的各种因素(物理、化学和生物)所规定的浓度和接触时间的限制性量值，在低于此种浓度和接触时间内，根据现有的知识，不会观察到任何直接和/或间接的有害作用。也就是说，在低于此种浓度和接触时间内，对个体或群体健康的危险度是可忽略的。安全限值可以是每日容许摄入量(ADI)、可耐受摄入量(TI)、参考剂量(RfD)、参考浓度(RfC)和最高容许浓度(MAC)等。

(1) 每日容许摄入量(acceptable daily intake, ADI)是以体重表达的每日容许摄入量，以此量终生摄入无可测量的健康危险性(标准人为60kg)。

(2) 可耐受摄入量(tolerable intake, TI)是由IPCS(国际化学品安全规划署)提出的，是指没有可估计的有害健康的危险性对一种物质终生摄入的容许量。取决于摄入途径，TI可以用不同的单位来表达，如吸入可表示为空气中浓度(如 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 或 mg/m^3)。

(3) 参考剂量和参考浓度是美国环境保护局(EPA)对非致癌物质进行危险性评价提出的概念。参考剂量(reference dose, RfD)和参考浓度(reference concentration, RfC)，是指一种日平均剂量和估计值。人群(包括敏感亚群)终身暴露于该水平时，预期在一生中发生非致癌(或非致突变)性有害效应的危险度很低，在实际上是不可检出的。

(4) 最高容许浓度(maximal allowable concentration, MAC) 系指某一外源化学物可以在环境中存在而不致对人体造成任何损害作用的浓度。我国在制订MAC时遵循“在保证健康的前提下，做到经济合理，技术可行”的原则，因此与上述几种以保护健康为基础的安全限值有区别。MAC的概念对生活环境和生产环境都适用，但人类在生活与生产活动中的具体接触情况存在较大差异，同一外源化学物在生活环境中与生产环境中的MAC也不相同。

7. 不确定系数和安全系数 安全系数(safety factor, SF)是根据所得的最大无有害作用剂量(NOEL)提出安全限值时，为解决由动物实验资料外推至人的不确定因素及人群毒性资料本身所包含的不确定因素而设置的转换系数。安全系数一般采用100，据认为安全系数100是为物种间差异(10)和个体间差异(10)两个安全系数的乘积(图3-4)。

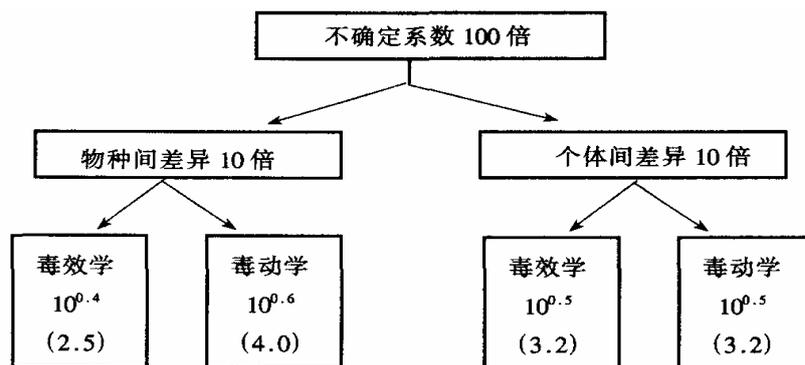


图3-4 100倍不确定系数(安全系数)的构成(Renwick,1993)

不确定系数(UF): 为求得可耐受摄入量(TI)说明关键研究(pivotal study)的适宜性(可信性),物种间外推,在个体间变异,全部资料的适宜性(充分性)和毒性的性质的各个因子的乘积。将临界效应(critical effect)的NOEL或LOEL除以不确定系数即求得安全限值。此术

语比安全系数更为适当，因为此术语避免被误解为绝对安全，并且UF的大小与不确定性大小成比例，而不是与安全性成比例。UF的选择应根据可利用的科学证据。

将动物资料外推到人100倍的不确定系数(安全系数)是作为起点，并可因毒效应的性质和所用毒理学资料的质量而改变。

(1) 如果具有关于人体资料，则10倍物种间变异可能不是必需的。但是在安全性评价时人体研究的参数较少，并且罕有关于致癌性、生殖和慢性毒性的资料。因此，即使在人体测定的参数是与在实验动物测定的最敏感的有害作用相同(如红细胞胆碱酯酶抑制)，对其他参数的潜在毒作用的不确定性仍然存在。因此SF极少低到10倍。

(2) 在动物实验(和在人体实验)确定NOAEL的资料的质量可影响SF的选择。

(3) 如缺失重要的资料，则增加SF。

(4) 最初的毒性反应的类型和重要性可改变SF，因此对可逆的毒效应SF降低。

(5) 实验动物数量不足可能增加SF。

(6) 剂量-反应关系的形状可影响SF的确定。

(7) 代谢饱和和导致毒性，双相代谢谱和比较代谢的资料都可影响SF。

(8) 在实验动物和人毒作用机理的比较研究可影响SF的选择。

在制定MAC时，由于所需保护的人群多少不同(环境卫生和食品卫生标准要保护全部人口，而劳动卫生标准只需要保护职业人群)，人群接触时限不同(环境卫生和食品卫生的标准人群要终生接触，而劳动卫生的标准人群只在成年后至退休前接触)，所以采用宽严不同的安全系数是必要的。

制定安全限值的前提是必须从动物实验或人群调查得到LOAEL或NOAEL。目前，一般认为，外源化学物的一般毒性(器官毒性)和致畸作用的剂量-反应关系是有阈值的(非零阈值)，而遗传毒性致癌物和性细胞致突变物的剂量-反应关系是否存在阈值尚没有定论，通常认为是无阈值(零阈值)。根据定义，一个有阈值的外源化学物在剂量低于实验确定的阈值时，没有危险度。对无阈值的外源化学物在零以上的任何剂量，都有某种程度的危险度。这样，对于致癌物和致突变物就不能利用安全限值的概念，只能引入实际安全剂量(virtual safety dose, VSD)的概念。化学致癌物的VSD，是指低于此剂量能以99%可信限的水平使超额癌症发生率低于 10^{-6} ，即100万人中癌症超额发生低于1人。致癌物的VSD可以用多种数学模型或用不确定系数来估算。

在致癌试验中，一般发现为S型剂量-反应曲线，并可检测到表观的LOAEL和NOAEL(图3-5)。关于致癌作用有无阈值的问题，曾对遗传毒性致癌物2-乙酰氨基苊(2AAF)进行大规模剂量-反应研究——“百万小鼠(megamouse)”试验(Staffa等，1980)，此试验利用雌BALB/c St Cifl C3H / N ctr小鼠，此品系小鼠本底肿瘤发生率较低，寿命较长，共用24192只小鼠分到各组(在饲料中2AAF为0、30、35、60、75、100和150ppm，喂饲15个月)。动物于试验的第9、12、14、15、16、17、18、24和33月处死。结果发现2AAF诱发肝细胞癌的剂量-反应曲线接近线性，潜伏期约18个月，不能确定阈浓度(图3-6)。此试验提示利用动物致癌试验，精确研究低水平肿瘤发生率的剂量-反应关系是不可能的。此试验的计划用了18个月，生产小鼠和分组9个月，实验和分析用了4年，共花费约700万美元。此后，一般都认为遗传毒性致癌物是没有可检测的阈值，没有必要进行更大规模的致癌试验。而该研究发现膀胱癌呈现S型剂量-反应曲线，说明同一种致癌物，对不同靶器官致癌作用可有不同的剂量-反应关系。美国FDA(1995)

提出“法规阈值”(threshold of regulation),即规定食品中的成分产生可忽视危险性的阈值为0.5ppb(ppb为10亿分之一)。此规定是基于对477种物质致癌强度的分析,并假定致癌性是最敏感的毒性终点。

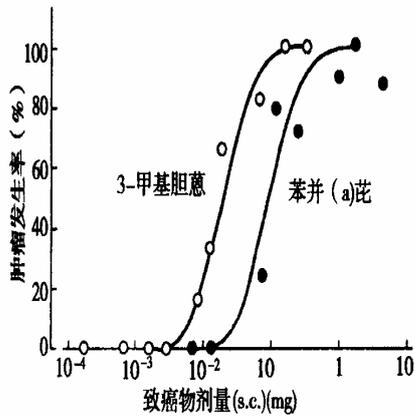


图3-5 致癌试验的剂量-反应关系

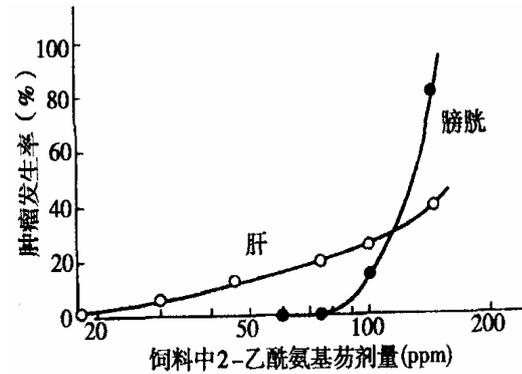


图3-6 2AAF“百万小鼠(megamouse)”试验结果

定安全限值或VSD是卫生毒理学的一项重大任务。对某一种外源化学物来说,上述各种毒性参数和安全限值的剂量大小顺序见图3-7。

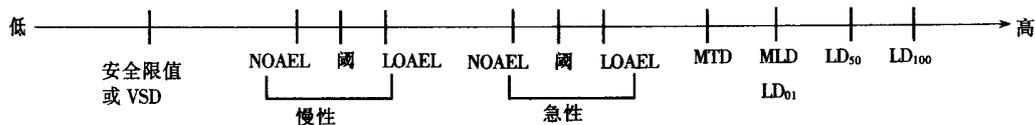


图3-7 各种毒性参数和安全限值的剂量轴

第三节 毒性损伤(细胞损害)的机制

人体由75万亿个细胞组成,包括200种不同性质的细胞,共约4万个基因。人的大脑有140亿个细胞,各种细胞有其独特的功能。随着对基因研究的深入,对细胞功能和运作将有更多了解,这对外源化学物毒性损伤机制的了解亦将有很大的帮助。所以食品毒理学者应密切注意分子水平和基因水平的研究、结果和方法。对外源化学物毒作用机制的研究,正从整体、器官、细胞及分子水平各层次都取得了巨大的进展。

外源化学物进入机体后,在靶部位与关键性的生物大分子作用,引起各种结构和功能异常,当超过机体的解毒功能、修复功能和适应能力时,就出现毒作用。毒作用机制是复杂的,主要涉及干扰正常受体-配体的相互作用、干扰生物膜功能、干扰细胞能量生成、与生物大分子共价结合、氧自由基过量生成、细胞内钙稳态失调、细胞因子和细胞信号转导途径紊乱、选择性细胞致死毒性、细胞程序性死亡(凋亡)、癌基因等肿瘤相关基因突变等等。毒作用机制的阐明有助于我们对外源化学物有害作用的早期预防、早期诊断和早期治疗提供线索和依据。对外源化学物毒作用机制的研究还方兴未艾,正在深入发展。

一、细胞运作对物质的需求与限制

作为生命基本单位的细胞,包括一系列细致的程序性的化学反应,这些反应以严格的程

序和精确的时间与速度发生,并且与其他代谢通路相互联系。这需要某些协调、整合和控制。细胞主要产生能量和合成细胞本身或另一些细胞成分所需的特殊化合物。因此,不同化学反应通路之间是相互依赖的。不同细胞、组织、器官之间也是相互联系和相互依赖的。生物体是在其种种功能平衡中有序、协调以及和谐的系统,好像交响乐团在演奏音乐那样。

细胞的运作是由多种特异的酶介导的,它们呈区域化分布,主宰着细胞活动的协调和控制。物质的进出靠膜上通路。膜系统控制细胞或它的细胞器中物质的进与出,由此调节细胞的内外环境。细胞的运作是定性,定量和定时的。亦即需要特定类型的化合物,以特定的量在特定的时间到位。在一定限度内任何偏差都会产生细胞运作的失调。当一个器官或组织中功能细胞总数中有较大比例发生失调,就会出现可检测出的功能异常。细胞功能失调是否表现出肉眼可见组织结构的损伤,取决于这些组织或器官的贮备能力。

(一)细胞运作对物质性质的需求 细胞运作需要特异的酶,而酶的催化作用具有专一型,它们只利用(作用于)特定的化合物或结构相似的化学物。细胞本身合成的化合物要能及时被获得。这样就保证细胞内精确的生化通路得以顺利运行。但是仍然有一些必需的化合物,人体细胞不能合成或量不够,需要从体外获得。这些物质统称为营养素(nutrients)。必需的营养素中有的被贮存在体内(如脂肪可供热)以备应急之需。

(二)细胞运作对物质数量的需求 蛋白质和核酸是由大量更小的单位组成,因此细胞不断把它们排出去,否则会干扰正常细胞功能。由于反抑制机制,某些化合物过多时会抑制调节某个代谢通路的酶。过多的化合物可能会加速某些反应或代谢通路,甚至超出细胞的耐受能力。总之,细胞运作中一些必需化合物的需求在数量方面要求适度,不过少也不过多。

(三)细胞运作的时间限度 细胞运作的各种过程遵守动力学规律。在某些特殊细胞中能量产生过程的时限很狭窄。例如大脑细胞缺氧数秒钟就可能产生严重后果。通常按细胞接触毒物后的时间顺序分为三个阶段:

1. 初级作用(primary events) 指毒物接触后最早出现的直接损害。许多毒物需经代谢转化为其活性代谢物,然后启动一个或更多的初级作用,例如醋氨酚和溴苯引起的肝损害。而在另外一种情况下,有些毒物则无需代谢活化,原母体化学物或一种稳定的代谢物本身即可启动初级作用。例如氧化物的细胞毒性是关键酶抑制的结果,而一氧化碳则剥夺细胞对氧的需要。主要的初级作用有:

脂质过氧化(lipid peroxidation)

大分子的共价结合(covalent binding to macromolecules)

巯基状态的改变(changes in thiol status)

酶抑制(enzyme inhibition)

缺血(ischemia)

有时,几种初级作用可同时出现相互关联,有时则仅出现一种初级损害。

2. 次级作用(secondary events) 指继发于初级作用后出现的细胞改变。当一个细胞遭到损害时,可以检测到许多生化或结构方面的改变,其中有些变化是相互关联的。这些改变是损害的后果而不是原因,是由于细胞失去控制或代偿引起的。主要的次级作用包括:

膜结构和通透性的改变(changes in membrane structure and permeability)

细胞骨架的改变(changes in the cytoskeleton)

线粒体损害(mitochondrial damage)

ATP 及其他辅因子耗竭(depletion of ATP and other cofactors)

Ca²⁺浓度的改变(changes in Ca²⁺ concentration)

DNA 损害与聚 ADP-核糖基化(DNA damage and poly ADP-ribosylation)

溶酶体不稳定(sosomal destabilization)

细胞凋亡刺激(stimulation of apoptosis)

内质网损害(damage to the endoplasmic reticulum)

上述这些改变有时也可以是初级作用，但在大多数情况下，它们往往是继发于初级作用或另一次次级作用。

3. 三级作用(tertiary events) 指毒物接触后最终可观察到的表现，这些表现可同时发生或依次发生。主要的三级作用有：

脂肪变性(steatosis / fattychange)

水样变性(hydropic degeneration)

大疱形成(blebbing)

细胞凋亡(apoptosis)

坏死(necrosis)

上述改变除了最后两种改变外都是可逆的。当细胞停止毒物接触或使用相应的拮抗剂后，这些损害是可以恢复的。

(四)细胞活动与组织活动的协调 各种细胞与组织由于相互依赖它们的功能应该同步与协调。例如血红蛋白的合成必须与血液其他成分合成同步以满足身体所有细胞对营养物质的需求。所有器官系统也要与外环境协调与和谐。虽然，应该有某种细胞外物质控制细胞内活动并调节各器官系统对外环境的反应。这种控制是通过神经系统与分泌系统来实现的。这两个系统自身也是协调的。

二、外源化学物对细胞功能的干扰

因为细胞的组成是反应性化学物，显然许多外源化学物能够与之反应并可能干扰它的功能。这些能干扰细胞活动的外源物称为“内在毒物”(intrinsic toxicants)。那些细胞本身含有或常常出现而在过量时有毒的化合物称为“相对毒物”(relative toxicants)。许多“相对毒物”实际上是细胞正常活动需要的，还有些则是代谢终产物。

身体具有保护机制来对付那些无用的化学物的干扰，但是并不完整。一旦保护机制失灵，毒效应便出现。最终表现为功能紊乱，必然在分子水平引起损伤。尽管许多化合物毒性的生化机制还不清楚，它们毒性的基础离不开下述一种或多种类型。

(一) 缺乏必需的营养物质：人体自身不能合成的一些营养素需从食物中获得，被吸收的营养素还必须分布到所需要的细胞中。除了由膳食来源的营养素缺乏造成的细胞中营养素缺乏(原发性缺乏)，还有由体内营养素分布和代谢障碍而造成的缺乏(继发性缺乏)。

(二) 代谢酶受抑制：有机磷农药抑制胆碱酯酶、酯酶和神经传导必需的酶。抗抑郁药通过对单胺氧化酶的抑制增加多种食物中加压胺的生物学活性。

(三) 干扰神经传导：蛤房毒素强烈地阻断神经突轴的钠离子流，所以引起严重中毒甚至死亡。滴滴涕(DDT)开放Na⁺泵而部分地阻断K⁺泵。多种神经递质易受食物中有毒物质作用，如单胺类、儿茶胺、正肾上腺毒性损伤引起的生化效应素、多巴胺、5-羟色胺。

(四) 干扰 DNA 和 RNA 的合成与功能：有毒物质能与 DNA 和 RNA 直接作用而影响

其合成与功能。如亚硝酸胺将嘌呤和嘧啶碱基烷化而干扰 DNA 复制与 RNA 转录，从而影响蛋白质合成。有毒物质嵌入 DNA 双链能阻止其复制。岛青霉菌的藤黄醌茜素 (luteoskyrin) 能与 DNA 结合，阻断 RNA 多聚酶在 RNA 转录中作用，该毒素是致癌性肝毒素。食品物质中能干扰细胞 DNA 或 RNA 而诱发突变的例子很多。

(五) 细胞膜损伤和细胞内 Ca^{2+} 稳态失调：作为信息的外源化学物，大多数情况下都通过细胞信息转导系统作用于细胞效应器而引起效应。该系统包括受体、第二信使、基因以及基因产物。 Ca^{2+} 是第二信使之一。

外来化学物引起细胞膜成分改变，如引起膜磷脂和膜蛋白结构改变，或引起细胞膜生物物理性状改变，而影响其通透性和膜镶嵌蛋白、酶以及受体的活性。例如农药对硫磷引起效应的浓度低于引起抑制胆碱酯酶的浓度，它还能引起脑神经细胞突触小体酯流动性降低。乙醇使肝细胞酯质流动性增高。不同化学物使膜改变的机制也不同，需要逐一研究。

外源化学物与膜上酶发生作用。例如对硫磷抑制神经突触小体膜和红细胞膜上 Ca^{2+} -ATP 酶和 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶。 Pb^{2+} 和 Cd^{2+} 能与 Ca^{2+} -ATP 酶上的巯基结合，抑制其活性。

细胞内外的 Ca^{2+} 起第二信使作用。转导信号使细胞内钙由低浓度变高，然后又恢复稳定。细胞内钙浓度变化伴有钙调素 (CaM) 的活化，激活分解 cAMP 的磷酸二酯酶 (PDE) 和激活 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 在低浓度时与 Ca^{2+} 排出细胞或进入线粒体，激活肌凝蛋白氢链激酶等。重金属离子 Ca^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} 在低浓度时与 Ca^{2+} 竞争而与 CaM 结合，产生与 Ca^{2+} 相似作用，呈现毒效应 (小剂量、多次接触时)。

(六) 细胞膜脂质过氧化：身体在正常代谢过程中不断生产过氧化脂质自由基。它能改变膜脂质流动性，使蛋白质和酶类活性发生变化。更重要的是脂质过氧化物，如果未被灭活，就会攻击 DNA 上腺嘌呤和鸟嘌呤的 C-8，嘧啶的 C-5 与 C-6 的双键，导致 DNA 上碱基置换和脱嘌呤等，发生突变。

(七) 与大分子共价结合：外源化学物或其活性代谢物与重要的生物学大分子共价结合后会改变核酸、蛋白质、酶、膜脂质等的化学结构和功能，从而引起病理学改变。例如黄曲霉毒素与 DNA 共价结合；有机磷与胆碱酯酶的酯解部分共价结合使酶不可逆地受抑制。外源化学物与 DNA 共价结合还有可能致癌。如烷化剂和 N-亚硝基化合物。

外源化学物经活性代谢，攻击 DNA 亲核中心，以碱基共价结合形成加合物，有可能使 DNA 在复制过程中发生基因突变，引发致癌或致畸。

(八) 光毒反应 (phototoxic reaction)：皮肤细胞中某些外源性和内源性物质在足够剂量光照下，转变为与细胞成分强烈反应的物质，造成细胞广泛地损伤或死亡。与食物有关的光毒物质有卟啉、核黄素、糖香豆素、金丝桃素等和某些药物如氯丙嗪和磺胺类。香料、香水以及灰菜也会引起光毒性皮炎，卟啉病人 (遗传性) 吃了含大量卟啉的蔬菜、水果后，晒太阳即发生毒性反应。光化学反应可以在皮肤中形成强致癌物 (如胆固醇 α -氧化物)，所以过多晒太阳有潜在危险性。

第四节 影响外源化合物毒效应的因素

化学物对机体的毒效应受多种因素影响，这些因素可分为外来因素和内在因素。外来因素如化学物结构、剂量、接触的频数、接触途径、其他化合物的存在以及各种环境因素。内

在因素如胃肠道状态、肠道微生物群、肝的代谢能力以及潜伏期（对致癌）。

一、外来因素

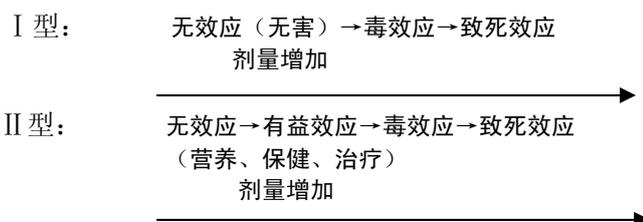
（一）剂量（dose）其概念较为广泛，可包括以下几种：

接触剂量(exposure dose) 又称外剂量(external dose)是指外源化学物与机体(如人、指示生物、生态系统)的接触剂量，可以是单次接触或某浓度下一定时间的持续接触。

吸收剂量(absorbed dose) 又称内剂量(internal dose)，是指外源化学物穿过一种或多种生物屏障，吸收进入体内的剂量。

到达剂量(delivered dose) 又称靶剂量(target dose)或生物有效剂量(biologically effective dose)，是指吸收后到达靶器官(如组织、细胞)的外源化学物和 / 或其代谢产物的剂量。

化学物对机体的损害作用的性质和强度，直接取决于其在靶器官中的剂量，但测定此剂量比较复杂。一般而言，接触或摄入的剂量愈大，靶器官内的剂量也愈大。因此，常以接触剂量来衡量，接触剂量以单位体重接触外源化学物的量(如mg/kg体重)或环境中浓度(mg/m³空气或mg/L水)来表示。任何有害物质的效应首先取决于剂量。大多数化学物在体内的生物学效应随剂量增加而转化。根据效应的转化可以把化学物分为两类型：



II型中比较复杂，有益效应包括：①营养的；②保健功能；③治疗疾病。这里面对有些物质是有效的，包括营养素，药品抗生素，食品中的外源化学物，如茶中咖啡因和茶多酚；在同一食品中可能同时含有I型（如农药残留）和II型的外源化学物（如咖啡因）。

食品毒理学的重要任务之一是要确定某种物质与效应之间的关系（因果的和数量的）。就某个外源化学物而言，产生某种（可观察到的）特定效应的剂量又取决于受作用的特定对象（人、实验动物）。效应有阈值，超过此就可能观察到有益或有害效应。许多化学物的阈值超过1万个分子/细胞。效应还随群体、个体的不同而异（如年龄、性别、种族），还受多种其他因素影响。随着接触（摄入）剂量的增加群体中表现有一种或多种不良反应的个体数目也增加，直到全部对象都出现程度不同的严重毒效应。最后达到一定剂量时先是部分个体然后全体死亡，这称为绝对致死剂量LD₁₀₀。

致死剂量（lethal dose）：在受试群体中导致50%死亡的剂量称为半数致死剂量即LD₅₀。它常用以比较不同化学物或食品的急性毒性的大小（仅指急性毒性）。

未观察到效应剂量（no observed effect level, NOEL）：毒性试验以受试物不同剂量为纵坐标，相应的某种毒效应（死亡或检测指标）为横坐标，可绘出剂量效应曲线（见图3-8、3-9、3-10），NOEL代表最大无效应剂量。在亚慢性和慢性毒性试验中，获得无效应剂量是最主要目的，NOEL与LD₅₀是食品安全性毒理学评价中最重要的两个指标。前者代表食品或化学物的长期迟发毒性，后者代表急性毒性。需要指出，化学物的LD₅₀与NOEL之间没有必然的联系，例如有的致癌化学物的急性毒性可以很小。

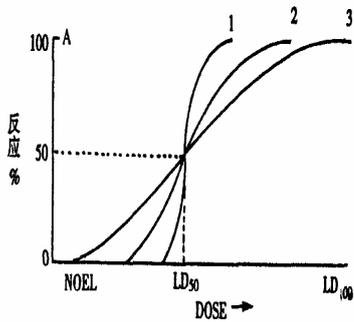


图 3-8 A 3 个化学物有相同的 LD_{50} 的剂量反应曲线

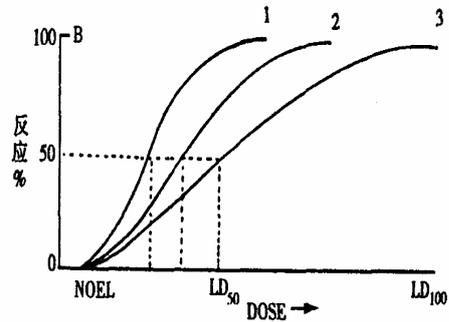


图 3-9 B 3 个化学物有不同的 LD_{50} 但相同的 NOEL 的剂量反应曲线

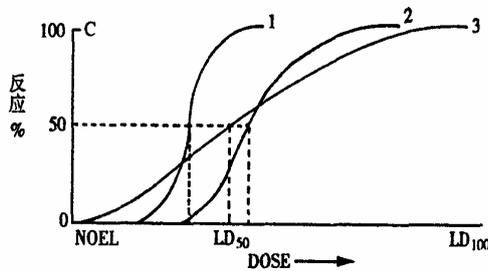


图 3-10 C 3 个化学物有不同的 LD_{50} , NOEL 的剂量反应曲线

很大的困难在于把动物毒理学试验结果，例如 NOEL 外推到人。实验动物与人虽有共性，但又有差别，不同性质的化学物质的差别可能又不一样，动物试验结果具有不肯定性（uncertainty）。但是对一个新的受试物往往又只能靠动物试验结果来外推。对 NOEL 的认识不要绝对化，当然从管理角度又要认为它是“正确的”。例如，致癌试验中首先每剂量组的动物数大大影响获得的 NOEL，如果其他条件相同，每组动物数量越多，得出的黄曲霉毒素致癌的 NOEL 就越小，可以达到几倍之差。这样以少数动物（如每组 100 只）结果外推到广大人群，存在相当的误差。

以化学致癌物为例，不可能做到食品中绝对没有，但有可能限制到一定量。美国 FDA 提出了社会可接受剂量（socially acceptable dose, SAD）概念，因为人的肿瘤发病率以十万人为基数来表示，后来采用从动物致癌试验结果估算对人的致癌剂量，然后利用数学模型算出十万人中发生肿瘤的概率（危险度），称为可接受危险度（acceptable risk）。在计算 3-甲基胆蒽的 SAD 时，提出了接触水平是 1 分子 3-甲基胆蒽对 16 个人体细胞，而对肝细胞来说是 175 : 10。Dinman 与 Hutchinson (1964) 认为在 1 个细胞内某种化学物分子数不超过 1 万不会引起生物学效应，或者说许多化学物的阈值超过 1 万个分子。当然作用于特定靶器官细胞时不需要那么大的比值（与全身细胞数之比）。人体细胞总数约 140 万亿个，肝细胞数约 5000 亿个。

（二）化学物性质 呈现毒性的前提是外源化学物被吸收。化学物在胃肠道中吸收取决于它的分子量、在水或脂质介质中的溶解度以及荷电性或极性。不能吸收的有毒物质能通过

损伤肠粘膜使营养素不能被吸收，或使体内水分漏入肠腔。不能吸收的有毒物质能改变血液与肠腔液间的渗透压平衡，这也是毒性。肠道细菌可以将不能吸收的物质转化为有毒或无毒。不能吸收的物质与营养素物理结合或化学结合而使营养素不能吸收。所以不能吸收的物质不等于没有毒性。这点在食品毒理学试验中也有意义，很大剂量的某些受试物（其中含有不能吸收物质如纤维）实际上影响着动物对饲料营养素的吸收。

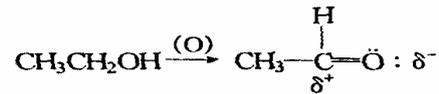
决定一个化学物毒性的最重要性质是它的化学反应性。高反应性的物质能与身体中的酶、核酸、激素、基因、神经细胞、细胞膜以及其他靶分子或位点作用，并干扰它们的功能。发生代谢转化或结合的物质能大大地改变它的毒性，使之减毒或增毒。

此外，凡是在化学结构上与重要代谢物或营养素相似的物质几乎都有毒性。

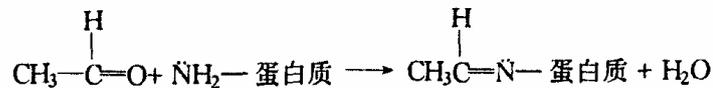
（三）化合物化学结构与毒性 任何化合物的化学结构决定它的化学反应性、生物学活性、胃肠吸收率、进入组织与细胞、生物学转化以及排泄。化学结构还影响它对肠道细菌的代谢。

例一：乙烷衍生物乙醇

乙醇作为乙烷的衍生物，其毒性大于乙烷，主要是由于在体内代谢为乙醛后反应性增加，其大鼠经口急性毒性增加 7 倍，LD₅₀从 13 变为 1.93g/kg.bw。



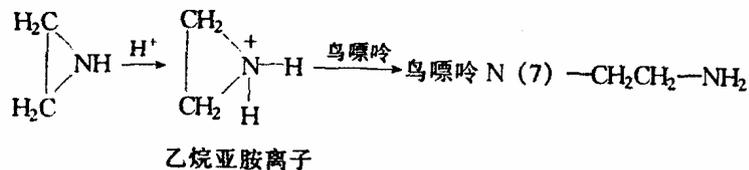
乙醛与蛋白质的氨基通过对羧基加成形成亚胺（imines）



该反应可以导致酶的抑制，如对乙醛脱氢酶（AD）和单胺氧化酶（MAO）。对 MAO 的抑制可以部分地解释饮酒后血中神经胺(neuroamines)含量增加，对酒的成瘾性可能与体内产生精神活动的类吗啡生物碱有关。乙醇代谢为乙醛越快的人，饮酒越容易醉。

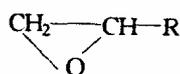
例二：乙烷衍生物氮丙啶

氮丙啶（ethyleneimine）代表一类有高度应变环的化合物。它们的毒性很高，因为有高反应性和烷化作用。高反应性来自它的高应变的三元环结构。在体内它获得一个质子而转化为乙烷-亚胺离子。该新电子物能攻击强亲核中心，如核酸鸟嘌呤的 N-7：



该鸟嘌呤部位特别容易受多种烷化剂攻击。

氮丙啶的致癌性随着其在氮上的氢被烷基、酰基或某些芳香基取代而增加。另外还有些高应变环状化合物也是高反应性，因而是高毒性的。最简单结构的代表是环氧乙烷（其中 R 为 H）。



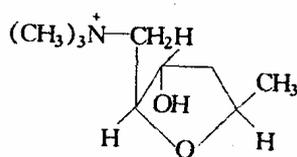
单功能环氧化物

环氧乙烷是刺激性有毒气体，应用于消毒医疗保健用品和食品器皿。式中的 R 的取代基团为芳香胺衍生物、苯基、脂肪酸的缩水甘油酯、醛、甲基或其他环氧系统时，化合物具有致癌性。这些取代化合物原来的简单环氧化物有更大脂溶性。它们的环很容易被打开，最初的反应是氧的加质子作用，随之形成碳离子中间物，然后在第二个碳上发生亲核攻击，从而损伤核酸。

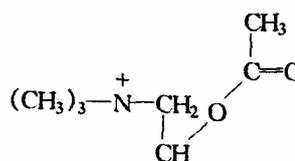
例三：生物碱类

不少食物含生物碱，它们在结构上都有一个特征氮原子。许多含有带 N 杂环的生物碱都是毒性高的。但杂环并非高毒性的先决条件。

重要的是许多生物碱的生物学活性是因为其结构类似动物和人组织内源化合物（往往是生理学重要的物质）。例如藜芦碱（muscurine）的神经毒性是因为它的结构类似乙酰胆碱—重要的神经递质。



藜芦碱



乙酰胆碱

藜芦碱有毒性是因为它模拟乙酰胆碱的功能并且被酶降解速度比乙酰胆碱慢。

多种具有中枢神经效应的其他生物碱是因为其结构类似神经递质。如二甲-4-羟色胺磷酸（psilocybin）结构类似 5-羟色胺。苯异丙胺即安非他明（amphetamine）墨斯卡灵（mescaline）都是神经毒物，其结构类似正肾上腺素和肾上腺素。苯异丙胺是目前常见的毒品“摇头丸”的主要成分。该两毒物在体内受酶（单胺氧化酶等）代谢降解很少，大部分以原形排泄。多次服安非他明的人脑中多巴胺能细胞部分发生病理改变甚至死亡。

对化合物的结构与毒性特别是致癌性的估计与预测，近年来借助计算机有了一定成就，但是准确性与符合率还有待提高。

（四）接触频数 接触期限和接触频率同样也影响外源化学物对机体毒作用的性质和程度。毒理学一般将动物实验按染毒期限分成四个范畴：急性、亚急性、亚慢性和慢性毒性试验。急性毒性试验定义为24小时内一次或多次染毒，亚急性毒性试验是指在1个月或短于1个月的重复染毒，亚慢性毒性试验是指在1个月至3个月的重复染毒，慢性毒性试验是指在3个月以上的重复染毒。亚急性、亚慢性和慢性毒性试验可统称为重复染毒试验。重复染毒引起毒作用的关键因素是接触频率，而不是接触期限。

身体与化学物接触频数与剂量有关。对慢性毒性来说，有些毒物如化学致癌物一次接触也可能引起肿瘤。但有些致癌物，多次小剂量长期接触后毒性更易出现，如致癌亚硝胺类。

多次接触使毒性损伤连续，有可能出现累积效应。多次接触实质上产生相对大的总剂量。对食品物质来说，通常是多次长期以及终生接触。所以，对食品物质的安全性评价着重考虑

多次、长期以及终生接触。

(五) 接触途径 (route of exposure) 一个化学物的毒性随接触途径而有差异。

表 3-2 接触途径与化学物急性毒性 (以LD₅₀表示) 关系

毒物	动物	指标	p.o.	s.c.	i.v.
KCN	大鼠	MLD	10~15	17	2.5
咖啡因	大鼠	LD ₅₀	233±14	—	104.8±1.87
亚硝酸钠	狗	MLD	330	50~	—
乙醇	小鼠	LD ₅₀	9488		1973

注意: 毒性试验时配制受试物所用的溶剂或悬乳剂会影响获得的数据。

由表 3-2 可见, 这些化学物急性经口接触比其他途径都低。有一些例外是某些化学物在胃肠道中被消化酶或其他组织酶或细菌转化或活化而毒性增高, 例如苏铁素。

经口染毒时, 因化学毒物在胃肠道吸收后经由门静脉系统到达肝脏被代谢 (称为首过效应, first pass effect), 代谢产物的毒性直接影响特定化学毒物对机体的损害能力。

(六) 膳食因素 膳食中的长链脂肪酸与有毒金属形成金属皂从而降低其吸收程度。抗坏血酸可防止胃肠中的亚硝化反应。膳食中脂肪促进或延缓脂溶性化合物的吸收。脂肪使胃排空减慢, 因而使摄入的毒物的吸收也慢。与营养素或其他化学物共用主动运输系统的毒物可能被取代, 如钙取代铅。

(七) 其他外来因素 光线、温度、气压等都影响化学物的毒性。光线的影响如光毒作用。

二、内在因素

毒性反应发生在分子水平上, 生化学和生理学差异造成不同个体对毒物效应的差别。个人的遗传、年龄、性别、免疫能力、营养、代谢能力以及生理状态对毒效应有很大影响。“对某人是食品而对另外一个人可能是毒品” (Lueretius, 公元前)。

(一) 肠道吸收与屏障 肠道有三个功能: 即吸收营养物质, 屏障有害物质以及代谢营养物质和外源化学物。对经口进入的外源化学物, 胃肠道是对毒性损伤的第一防线。

肠道细菌在调节许多化合物毒性中也起重要作用, 可以是正面或负面影响。对人类来说, 摄食是接触环境化学物最主要途径。已经分化出“肠道毒理学” (intestinal toxicology) 这一分支学科。

肠道是食物中外源化学物被吸收的第一屏障。小肠中大分子的吸收是通过肠粘膜细胞由受体介导的吞饮(endocytosis)和非受体介导的胞饮 (pinocytosis) 来实现的。小肠壁中的淋巴样集结内的 M 细胞也把肠腔内的抗原转运到淋巴样集结内, 后者受抗原刺激而产生 IgA 前体细胞。所以新生儿很容易吸收饮食中的有毒大分子和病原菌与病毒。吸收少量大分子 (是个体发育的残余) 对健康无妨。但如果吸收大量抗原或有毒物质就会出现问題; 例如胃和胰腺不正常的成人, 对大分子消化差, 造成大量大分子进入小肠细胞内, 然后吸收到体内; 又如肠粘膜受损 (如射性损伤) 促使大分子被动地通过, 免疫缺陷时抗体产生少, 也使大分子吸收增加。某些疾病如过敏性胃肠炎, 肠道炎症, 病毒与细菌性肠炎, 肠道寄生虫病, 放射性肠炎都可能促进大分子的吸收与运输。

研究不同性质和大小的颗粒物（如超微粒子）以及大分子透过小肠上皮的吸收对提高食品营养素和保健食品功能成分的生物利用度有实际意义。

（二）毒物与血浆蛋白和组织结合 血浆蛋白和某些组织能有效地与毒物结合。这种结合会改变有效剂量而影响宿主的毒性效应，毒物与血浆蛋白有不同的亲和力，如果亲和力小的化学物被亲和力大的取代就会增加有效剂量也就是增加毒性。例如农药代谢物 DDE 和某些药物能取代与血浆结合的胆红素，游离的胆红素能扩散到大脑组织中，使新生儿发生核黄疸（kernicterus），对大脑严重损伤。

脂肪组织、骨、肾以及肝都是毒物结合的特殊组织。

脂溶性毒物及其代谢物能大量贮存在脂肪组织，毒物在体内某些组织的贮存暂时地降低了毒作用，特别是急性毒作用。然而，后来当毒物从新释出到血流中时毒性再出现。重金属铅就是例子。

肝也同样地大量与外源化学物结合，使血流中的浓度迅速降低，一种称为 *ligandin* 的肝蛋白质能与许多有机化合物结合，肝还能与有毒重金属如铅结合。肝的这种作用还与这些化合物的生物学转化中的重要作用一致。这种亲和力部分地解释为何肝容易受损伤。

肾也容易与某些类型外源化学物结合，如镉形成金属硫蛋白，可以作为对身体毒效应的特异性判断指标之一。

（三）排除过程 被吸收的有毒化合物主要排出途径是经尿和胆汁。

1. 经尿排除 已吸收化合物的排出机制是被动肾小球滤过、小管滤过以及主动小管运输。大部分有毒物和其他化合物由肾小球过滤和主动小管运输来排除。根据尿 pH 的不同肾小管内的化合物可能通过被动扩散而被再吸收，因此要看毒物是酸性或碱性，尿 pH 可以加速或延缓它经尿排除。所以，碱性尿有利酸性化合物排除，反之亦然。

一种化合物的存在肾中可能延缓另一种化合物的排除，如果他们利用同一运输系统；还可能发生一种化合物取代另一化合物的排除。

肾功能不全的人和新生儿（泌尿功能未充分发育），体内有毒化合物不能很快排泄时它的毒效应就增加。

2. 经胆汁排除 血中许多有毒化合物是由肝经胆汁排除。

显然，肝胆功能不良的人很可能对某些化合物毒性反应较严重。患病毒性肝炎的人是否比健康人对某些有毒化合物更敏感有待研究。慢性酒精中毒的人可能也有同样问题。

最后，肝胆系统发育未成熟的新生儿需要特别保护，使他（她）们避免摄入某些主要经胆汁排泄的外源化学物。

3. 其他排泄途径：经呼出气、汗液、唾液以及乳汁参与排泄有害化学物质，但比起上述经尿和经胆汁排泄来说重要性相对小些。但对饮奶的婴幼儿来说，乳汁还是重要的，牛奶甚至人奶可能含有药物、农药以及环境污染物质，曾经在美国引起集体性（非细菌性）食物中毒。目前我国还少有对乳类的这方面的系统检测与研究。

（四）肠道微生态 虽然胎儿肠道无菌，但生下来很快就有微生物群（*microflora*）。应该把正常肠道微生物看成人体组成的部分并加深对它们的认识。肠道微生物群是消化食物所必需，另一方面对食物中一些物质的毒性又有重要影响。表 3-3 是健康成人肠道微生物的分布、数量和优势菌属，它们主要是类杆菌属（*Bacteriodes*）和双歧菌属（*Bifidobacterium*），都是无芽胞形成厌氧菌。

表 3-3 肠道的微生物群

微生物种类	每克湿样品的活菌数				
	胃	十二指肠-空肠	回肠	结肠	直肠-粪便
链球菌 Streptococci	0~10 ⁵	0~10 ⁵	10 ³ ~10 ⁴	—	10 ² ~10 ⁶
乳酸杆菌 Lactobacilli	0~14 ⁴	0~10 ²	10 ³ ~10 ⁶	10 ⁴ ~10 ⁹	10 ² ~10 ⁹
类杆菌 Bacteriodes	0~14 ⁴	0~10 ⁵	10 ⁵ ~10 ⁷	10 ⁶ ~10 ⁷⁰	10 ⁹ ~10 ¹¹
双歧菌 Bifidobacteria	0~13 ³	0~14 ⁴	10 ⁵ ~10 ⁷	10 ⁴ ~10 ⁸	10 ⁹ ~10 ¹¹
肠球菌 Enterobacteria	0	0	10 ³ ~10 ⁴	10 ⁶ ~10 ⁸	10 ⁴ ~10 ⁸
梭状芽胞杆菌 Clostridia	0	0	0	—	0~10 ⁵
韦水氏球菌 Veillonellae	0	0	0~10 ³	0~10 ⁴	0~10 ⁶
葡萄球菌 Staphylococci	0	0	0	—	—
酵母菌 Yeast	0	0	0	—	0~10 ⁴

在没有食物或pH<3时,胃通常是无菌的。吃食物后,从口腔带进的细菌每ml内容物菌数达10⁵。在小肠内菌数随食物而增加,近端可达10⁵,回肠远端可增至10⁷。该处有需氧菌也有厌氧菌。到了大肠和直肠细菌更多,菌种也增加数倍,甚至多达10¹¹/g内容物。粪的大部分是由细菌组成。

胃肠道细菌群受多种因素影响,胃酸度是其中之一。胃酸缺乏的人胃内细菌数可达10⁶/ml,胆汁刺激细菌生长,吃西式膳食的人粪中胆盐及其衍生物量较多,其中类杆菌数也较多。中国人膳食正在转变,是否部分人肠道中细菌群也在逐渐发生变化,值得研究。肠蠕动也影响肠道菌数量。患“肠道刺激综合症”(irritable bowel syndrome)的人对营养素特别是钴、脂肪酸、维生素D₃以及糖吸收差,易产生营养不良。

肠道细菌对食物的发酵作用使肠内环境变酸,促进某些类型的反应,如亚硝胺形成,具有毒理学意义。

肠道细菌对食品非营养组分的代谢作用也有重要毒理学意义:回肠远端的细菌具有高度代谢能力。在小肠上段未吸收的化合物在下段可能被其中的微生物降解为毒性更小(或更大)的产物,通常转化为更易吸收的衍生物。肠道细菌的代谢类型很多,多数属于降解型。这些反应在食品安全性毒理学评价中有重要意义。

(五) 年龄与代谢能力 一般说来,新生儿和幼儿对许多有毒化学物较敏感如前述。胎儿和新生儿对化学致癌物更敏感,有许多动物实验资料证明。Druckery等对乙基亚硝胺(ENU)新生大鼠单剂量致癌试验表明迟10天后给药造成患癌动物致死的半数致死时间(LT₅₀)相差100天,这充分说明年龄与感受性的关系,即年龄越小致癌物致癌剂量越小。羟化酶在大鼠胎儿发育末期才发育成熟,所以二甲基亚硝胺和二乙基亚硝胺(强致癌剂)仅在孕期末(D21~22)给予才经胎盘致癌。就肿瘤发病率而言,八十年代以来,儿童肿瘤呈上升趋势。这提示胎儿期和新生儿期接触致癌物,食品可能是重要来源之一。

胎儿和新生儿对外源有毒物质较敏感的分子学与细胞学基础是他们的组织细胞处于快速增殖状态,此时的药物代谢酶水平尚低。例如葡萄糖醛酸结合酶和环氧水化酶缺乏使解毒能力较差。

根据人类肿瘤发病率与年龄的相关研究，肿瘤潜伏期为 20—30 年（对中年）和 20—50 年（对老年），所以防癌应早防，重点应针对新生儿和儿童，因为这时期很小量（与成人比较）致癌物也有可能致癌。

（六）性别 有些化合物男性较敏感，有些则女性较敏感。根据动物试验资料，急、慢性毒性的性别判别可达到 5—6 倍之大。

（史永亮 王枫 叶琳 季爱玲）