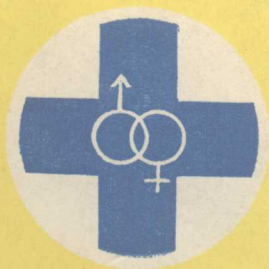
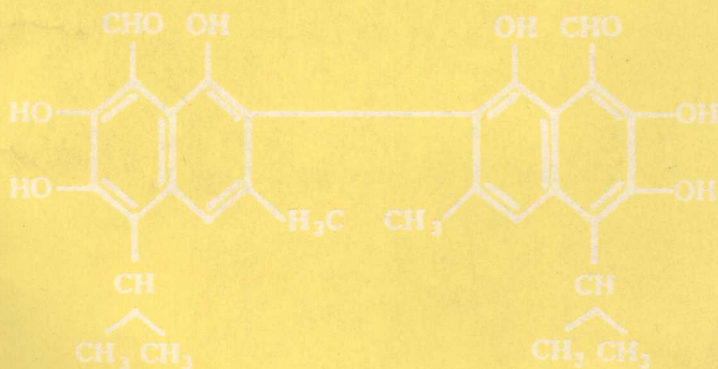


李权武
王建华 编著



兽医产科毒理



天財出版社

兽医产科毒理

李权武 王建华 编著

天则出版社

兽医产科毒理

李权武 王建华 编著

责任编辑 李保信

*

天则出版社出版

(陕西杨陵·邮箱1号)

西北农业大学印刷厂印刷

陕西省新华书店发行

787×1092 1/32 5印张 110千字

1992年12月第1版 1992年12月第1次印刷

印数 1-1000册

ISBN 7-80559-182-2/S·74 定价:5.00元

前 言

近 30 年来，随着工业的迅速发展和人口的不断增长，对动物赖以生存的大气、土壤和水源造成了严重污染。各种农药、药物和饲料添加剂的广泛应用，对动物产生了许多不良影响，最突出的问题是这些物质对动物生殖机能的毒害作用，使动物的繁殖能力降低，畜牧业与养殖业受到严重威胁。生产实践迫切要求解决此类问题。这种情况促使兽医产科学与动物毒理学相互交叉和渗透，形成了一门新的应用边缘学科——兽医产科毒理学，它研究有毒物质对动物生殖机能的毒害作用及其引起的兽医产科疾病。

兽医产科毒理学这门学科的建立和发展，对于减少动物中毒性产科疾病的发生，保护胎儿和新生动物的健康发育，提高畜牧业生产效益具有经济学意义；同时，本学科的研究成果，为人类制定有毒物质安全标准提供了有价值的资料 and 模式，这对于保护人类优生优育、提高人口素质具有社会学意义。因此，这是一个有待加强和深入研究的领域，具有广阔的发展前景。

为了普及兽医产科毒理学基本知识，笔者对多年来收集的国内外有关动物中毒性产科疾病资料进行整理，编写成这本小书，定名为《兽医产科毒理》。本书从兽医产科学角度出发，较全面地论述了有毒物质对动物生殖机能的毒害作用及所引起的产科疾病，反映了当今国内外在家畜中毒学、兽

医毒物学和动物毒理学研究中有关动物生殖毒理的理论、成果和技术，供畜牧、兽医、动物、毒理和环境保护诸专业的技术人员在科研、教学、生产等实际工作中参考。

初稿完成之际，适逢联合国环境与发展首脑会议在巴西召开，这足以说明环境污染的危害性已经引起世界各国政府的高度重视。环境污染对动物生殖的影响也是本书阐述的内容之一。

在撰写过程中，参考了大量的文献，包括专业杂志中报道的研究成果和综述资料；初稿完成后，蒙恩师王建辰教授进行了审阅、修改和补充，在此谨致谢意。

由于兽医产科毒理学是一门新的学科，许多名词概念尚无定论，一些机理仍在研究之中，笔者受学业领域和知识水平所限，书中难免存在欠妥和错误之处，恳请专家及同行们批评指正。

编著者

1992年6月定稿

目 录

绪论	1
第一章 性腺毒理	6
一、性腺毒性物质	6
二、化学物质和物理因素对性腺的影响	8
三、性腺对化学物质毒性作用的调节	12
四、性腺毒性作用的诊断和防制	14
第二章 生殖细胞基因毒理	16
一、引起生殖细胞基因毒性的因素	17
二、基因损伤	18
三、基因损伤的修复	22
四、生殖细胞基因毒性引起的遗传性疾病	24
五、遗传性疾病的诊断和防制	28
第三章 胎盘毒理	30
一、胎盘屏障	30
二、胎盘的物质转运	32
三、影响外源性化学物质通过胎盘的因素	36
四、化学物质对胎盘的影响	38
五、化学物质经胎盘致癌	41
六、胎盘毒性的病理学检查	44
第四章 胚胎毒理	46
一、胚胎毒性	46
二、有毒物质对不同发育阶段胚胎的影响	47

三、影响致畸作用的因素	51
四、致畸强度评估	53
五、致畸作用机理和途径	54
六、致畸原	56
七、畸形的诊断和防制	60
第五章 胎儿毒理	62
一、胎儿毒性与中毒性流产	62
二、中毒性流产的机理	64
三、引起中毒性流产的化学物质	66
四、中毒性流产的诊断和防治	70
五、孕畜临床安全合理用药的指导原则	73
第六章 乳腺毒理	75
一、乳腺毒物动力学	76
二、有毒物质对乳腺和乳质的影响	85
三、乳品安全性的毒理学评价	87
四、乳汁中有毒物质对哺乳幼畜的影响	89
五、幼畜安全合理哺乳的指导原则	93
第七章 中毒性产科疾病	95
一、中毒性产科疾病的诊断和防治	95
二、疯草中毒	97
三、三叶草致永久性不孕	99
四、银合欢中毒	103
五、棉酚中毒	106
六、霉草木樨中毒	110
七、黄曲霉毒素中毒	112
八、赤霉毒素中毒	117

九、麦角中毒	120
十、氯化萘中毒	123
第八章 兽医产科毒理的研究方法	125
一、畜群调查	125
二、试验和分析	127

绪 论

现代生物科学的研究不断深入，使兽医产科学和动物毒理学有了较快的发展。这两门学科相互交叉和渗透，孕育和产生了一门新的边缘学科——兽医产科毒理学。本书介绍了这门新兴学科的基本知识，由于在深度和广度上尚达不到这门学科的发展水平，故命名为兽医产科毒理。

定义 兽医产科学是研究动物生殖生理和生殖疾病的学科。生殖生理包括配子发生、发情、配种、受精、附植、怀孕、分娩、泌乳和产后期等环节；生殖疾病包括怀孕期、分娩期和产后期所发生的产科疾病，以及新生仔畜疾病、乳腺疾病、母畜不孕症和公畜不育症。

在一定条件下，凡能够对动物机体造成损害的物质称为毒物。按其来源，包括有毒饲料、有毒植物、药物、农药、有机毒物、无机毒物、真菌毒素和动物毒素等。动物毒理学是研究有毒物质与动物机体之间相互作用的学科，包括毒物来源、化学结构、理化性质、毒性、影响毒性的因素、毒物动力学、毒物的生物转化、作用机理、中毒的临床症状和病理变化、中毒的诊断、毒物的检验、中毒的治疗和防制等。

生殖是生物界所有物种都具有的最基本的生物学特征，也是物种存在和延续的最基本的生理现象。由于毒物可以引起机体生理机能发生紊乱，发生中毒时，生殖机能不可避免地也要受到影响。当生殖过程的任何一个环节受到毒害作用时，以后的环节就会受到影响，甚至发生中断。特别是在长

时间受到低剂量毒物危害所引起的慢性中毒时，可能产生致癌、致畸和致突变作用，并引起遗传性疾病或先天性疾病。兽医产科毒理学就是研究有毒物质对动物生殖机能影响的一门学科，包括有毒物质对配子发生、发情、配种、受精、附植、胚胎发育及器官分化、胎儿生长发育、分娩、泌乳及哺乳、新生动物生长发育等生殖过程中各个环节的有害作用 and 影响。

发展简史 我国古代就认识到药（毒）物对生殖的有害作用，使用不当时，可以引起流产和胎儿死亡。在古典医学书籍中，记述了 40 种妊娠忌服中药，这对于指导孕畜临床安全合理用药具有重要的意义。

1927 年，穆勒发现，用 X 射线照射果蝇精子，可以人工诱发基因突变，证明环境因素对生殖有影响。其后一系列实验又证明，化学物质也可使哺乳动物的遗传物质发生改变。这些实验是兽医产科毒理研究的开端。

更能说明药物对胎儿毒害作用的实例莫过于“反应停事件”。50 年代末到 60 年代初，原联邦德国合成了一种新药塞拉多米，化学名称为酞胺哌啶酮，该药具有镇静、催眠和止吐作用，受到妊娠反应孕妇的欢迎，因此又名反应停。但是应用一年之后，服用该药的一些孕妇相继产出短肢畸形的“海豹状”婴儿。到 60 年代中期统计，联邦德国、法国、英国和日本等国陆续出生了一万余例短肢畸形婴儿。“反应停事件”事引起医学界极大重视，通过多次动物实验，肯定了反应停对胎儿的致畸作用，从而严禁应用，保护了胎儿健康发育。这个悲惨事件说明一些药物对胎儿有严重的毒害作用，也从反面说明药物的毒性试验和安全性评价是何等重要。

有毒物质对动物生殖的影响是畜牧业生产中存在的实际问题之一。有时因环境污染或采食有毒饲料而呈流行性疾病，损失更为严重；有时因基因突变而呈遗传性疾病，影响更为深远。临床上最常见的是引起流产、胎儿畸形和新生仔畜发育不良。能引起流产的化学物质有数十种，而能引起胎儿畸形的化学物质多达数百种。加州藜芦是最早被证明为致畸胎的植物，怀孕母羊采食后怀孕期延长，并引起胎羔独眼畸形和肾上腺皮质发育缺陷。

我国近年来已重视和开展对兽医产科毒理学的研究工作，例如：硝硫氰胺治疗血吸虫病引起耕牛流产的毒性试验，烟曲霉菌引起山羊流产，玉米赤霉烯酮引起猪的类雌激素综合征，黄曲霉毒素对猪致畸和对马流产的研究，氟化物通过胎盘对胎儿的影响，哺乳犊牛和绵羊棉酚中毒及其防治，乳房灌注皮质激素引起奶牛流产，黄花棘豆引起奶山羊流产的研究，微量元素对动物繁殖的影响，乳汁中药物、毒物和农药的含量等。这些研究报道对畜牧业生产和兽医临床治疗均有指导意义，有些研究具有较高的学术水平。

研究内容 动物生殖是多环节的序列过程，周期较长；而有毒物质种类繁多，成分和理化性质各异，两者交互作用，形成复杂的病理过程。从产科学考虑，要研究每个生殖环节可能受到的毒害作用；从毒理学考虑，要研究每种毒物对生殖过程的潜在性危害作用。因此，兽医产科毒理学的研究内容量大面广，综合考虑，共包括下列三部分内容：

第一部分（本书第1—6章）：有毒物质对生殖序列过程的影响，包括性腺毒理、生殖细胞基因毒理、胎盘毒理、胚胎毒理、胎儿毒理和乳腺毒理。

第二部分（本书第7章）：中毒性产科疾病。

第三部分（本书第8章）：兽医产科毒理的研究方法。

意义及前景 动物繁殖是畜牧业生产中最重要和最关键的环节，发展畜牧业的中心任务就是不断增加动物的数量，逐步改良动物的质量，以提高畜牧业的经济效益，而这些都是必须通过繁殖才能达到目的。新生动物先天性疾病、胎儿流产和死亡是畜牧业经济效益下降的重要原因之一，因此，必须尽可能使其发病率降到最低限度。

新生动物的先天性疾病，只有很少一部分是遗传性疾病，大部分则是单独由环境因素（包括有毒物质）或环境因素与遗传因素共同作用引起的。近30年来，工业发展严重地破坏了自然环境和生态平衡，对动物赖以生存的大气、土壤、水源和饲料造成了污染。在畜牧业生产中，大量应用农药、药品和饲料添加剂，虽然促进了畜牧业生产发展，但也伴随着带来了有害作用，直接或间接地对动物生殖造成不良影响，引起突变、畸形、致癌、流产、初生重降低、出生后孱弱、生长发育缓慢等。生产实践迫切需要解决诸如此类的问题，在这种情况下，兽医产科毒理学应时而生。这门学科的建立和发展，对于降低动物中毒性产科疾病的发生，保护新生动物健康发育，提高畜牧业经济效益，减少人类因乳汁残毒造成的危害，都具有极其重要的意义。

有毒物质不仅对动物的生殖产生不良影响，也对人类的生殖有毒害作用。动物是有毒物质和环境污染的最先受害者，大多数中毒首先发生在动物身上。同时，在检测有毒物质和环境污染时，动物是最佳的生物监测者，而胚胎和胎儿又是监测环境中有害影响的最敏感的生物指示者。其中的专

门毒性试验，如繁殖试验、致畸试验和致突变试验，都应用动物来进行。因此，兽医产科毒理学研究，可以为人类制定有毒物质安全标准提供有价值的模式和资料，这对于保护人类优生优育，提高人口素质，减少一些社会问题的发生都具有深远而重大的意义。如果从这个角度认识兽医产科毒理学的重要性，这门学科更具有非常广阔的发展前景。

目前，兽医产科毒理学还处于起步阶段，资料零散，缺乏专门研究机构和研究人员，更无专门书刊，很不适应本门学科的发展势头和实践要求。建议从事畜牧兽医工作的科技人员，特别是从事兽医产科学和动物毒理学的科技人员，加强对这一新兴学科的研究，推动本门学科的发展。可以考虑首先在高等院校畜牧、兽医、动物专业开设有关课程，或者在兽医产科学、动物中毒学、动物毒理学、饲料毒物学和兽医药理学教材中增添本学科内容的章节，普及本门学科的基本知识。

第一章 性腺毒理

性腺是产生性腺激素和配子的器官。性腺激素对生殖的全过程——配子发生、受精、怀孕、分娩和泌乳等起着调节作用，保证生殖序列过程顺利进行。配子是高度分化的细胞，通过受精作用，使精子和卵子分别携带的父母双亲遗传物质结合在一起，形成和发育为具有亲代特性但又与亲代不同的新个体。

一、性腺毒性物质

性腺的生理机能受遗传、环境、营养和病理等因素影响，其中环境因素包括生物学因素（例如病毒、抗体等）、物理学因素（例如射线、高温、震动等）和化学因素。凡能够使性腺生理发生功能性改变，或使性腺结构发生器质性改变的一切外源性化学物质，称为性腺毒性物质。由于性腺的生理功能与其它生殖器官的功能密切相关，因此广义的性腺毒性物质，还应该包括对配子排出和性机能有影响的化学物质。

对公、母畜性腺有毒性的化学物质有药物、植物毒素、真菌毒素、农药、工业化学物质和微量元素等，分别见表 1-1 和表 1-2。

表 1-1 对公畜性腺有毒性的化学物质

药 物	类固醇类：天然或合成的雌激素、雄激素和孕激素。 磺胺类 硝基呋喃类：呋喃西林、呋喃唑啉、呋喃唑酮 驱虫药：四氯化碳、吩噻嗪 其它：阿托品、巴比妥类、安体舒通、利血平
饲 料	三叶草：异黄酮 霉玉米：玉米赤霉烯酮(F-2 毒素) 棉籽饼：棉酚
农 药	氨基甲酸酯类：西维因 有机磷类：马拉硫磷 有机氯类：DDT、狄氏剂 除草剂：2, 4-D、2, 4, 5-T 杀真菌剂：二溴氯丙烷
工业化学物质	氯乙烯单体、二硫化碳、二恶英、多氯联苯、苯系化合物、苯并芘
微量元素	铅、镉、汞、锑、硼、铝、钼

表 1-2 对母畜性腺有毒性的化学物质

药 物	类固醇类：天然或合成的雌激素、雄激素、孕激素
	磺胺类 巴比妥类
饲 料	三叶草、异黄酮
	霉玉米：玉米赤霉烯酮(F-2 毒素)
农 药	氨基甲酸酯类：西维因
	有机磷类：六六六、艾氏剂、狄氏剂、DDT
	有机磷类：对硫磷、马拉硫磷、甲基对硫磷
	除草剂：2, 4-D、2, 4, 5-T
工业化 学物质	有机汞：西力生、赛力散、谷仁乐生
	多环芳烃、苯并芘、多氯联苯、二硫化碳、苯系化合物
	单体：氯乙烯、苯乙烯、氯丁二烯、己内酰胺
微量元素	铅、汞、镉、砷、锰、镍

二、化学物质和物理因素对性腺的影响

具有性腺毒性的化学物质和物理因素，可引起性腺或生殖细胞发生损伤，导致繁殖机能障碍和繁殖效率降低。

(一) 影响配子发生

配子是生殖的物质基础，配子发生障碍，表现为配子不能发生或发育异常，导致配子不能受精而引起不育，即使受精，但卵裂不能进行或胚胎发育异常，可能引起早期胚胎死

亡、胎儿畸形或流产。

1、对精子发生的影响 精子发生包括细胞分裂和形态变化等一系列过程。这个过程分为三个阶段：精原细胞经有丝分裂形成初级精母细胞，初级精母细胞经减数分裂形成精细胞，精细胞经形态变化形成精子。物理和化学因素对精子发生的全过程都能产生有害影响，表现为精子密度和精子活力降低、死精子和形态异常的精子百分率升高、精子存活时间缩短等，由于精子质量降低而影响受精和受胎率。例如用红外线照射睾丸，可使精子发生障碍，高强度电离辐射可引起睾丸生精上皮的细胞分裂停止，并出现病理性有丝分裂，核浓缩、崩解和空泡形成；给小白鼠长期注射铝盐，引起睾丸重量减轻，生精细胞受到抑制，精子发生过程受到破坏；农药西维因能改变睾丸内酶的活性，导致精子活力降低、存活时间缩短；饲料中加入 15ppm 的甲基汞，能引起北京鸭的精细管破坏，几乎完全抑制精细胞的生成；磺胺类药物能引起幼龄公鸡性早熟、睾丸增大和精细管增生。物理和化学因素也能对胎儿的睾丸产生影响，例如用 50 拉德的射线照射妊娠后期的母鼠，引起胎鼠的睾丸发育不良，精原细胞变性。

2、对卵子发生的影响 卵子是在卵泡内发育成熟的，任何能影响卵泡发育的化学和物理因素，同样对卵子也能产生有害作用。表现为卵巢中无卵泡发育或卵泡发育缓慢、排卵延迟或不排卵、卵子死亡或受精能力降低，以及由于卵泡发育受阻而引起发情周期紊乱等。例如：用 20 拉德的射线照射新生小鼠，引起发育的卵母细胞变性；高强度电离辐射可引起卵泡数量减少；汞对卵巢有直接毒性作用，给新生大