

华大一川医成立七十五周年纪念

1910—1985

获奖论文

专 辑

(二)

华 西 医 科 大 学

卫生系 职防院 培训中心

华大一川医成立七十五周年纪念

1910—1985

获奖论文

专 辑

(二)

江苏工业学院图书馆
藏书章

华 西 医 科 大 学

卫生系 职防院 培训中心

目 录

新农药川化 018 毒性研究工作综合报告	(1)
新农药“川化018”急性和蓄积性毒性试验报告	(5)
新农药川化018对大白鼠的亚慢性及慢性毒性实验报告	(9)
鼠伤寒沙门氏菌/微粒体系统检测川化018的诱变性试验	(24)
新农药川化018 的小白鼠微核试验	(28)
氨基噻二唑化合物对体外SCE和染色体畸变的影响及其制机的研究	(31)
新农药川化 018 对妊娠大白鼠胚胎致畸及对胚胎 DNA 和蛋白质含量的影响	(45)
新农药川化018对小白鼠的显性致死性突变试验报告.....	(61)
大白鼠甲状腺功能状态的测定	(66)
新农药川化 018 对大白鼠甲状腺功能的损害.....	(74)
川化 018 所致大鼠实质性甲状腺肿的形态发生.....	(81)
新农药川化 018连续染毒大鼠后代的毒性试验.....	(89)
“川化 018”诱癌实验.....	(95)
新农药川化018对小鼠的亚慢性及慢性毒性实验报告.....	(101)
新农药川化 018 对小白鼠的繁殖试验	(109)
川化018所致甲状腺组织病理改变.....	(112)
“敌枯双”对大白鼠的亚急毒性实验	(118)
“敌枯双”及其在稻谷中残留物对小白鼠的诱癌作用探讨	(128)
“敌枯双”对亚硝酸诱发小白鼠、大白鼠癌瘤过程中促癌作用的探讨.....	(138)
敌枯双毒性新近研究及评价	(152)
敌枯双致大鼠甲状腺病理组织学及酶组织化学改变	(156)
敌枯双所致大鼠甲状腺超微结构改变	(161)
敌枯双对大鼠甲状腺功能的损害	(164)

敌枯双对大鼠的繁殖实验	(171)
新农药渝—7802毒性研究综合报告	(173)
新农药“渝—7802”急性、蓄积性及亚急性毒性研究	(180)
新农药“渝—7802”对大鼠亚慢性及慢性毒性研究	(188)
新农药“渝—7802”的微生物致突变试验	(198)
新农药“渝—7802”对小白鼠骨髓多染红细胞微核率的影响	(204)
新农药“渝—7802”对小白鼠的显性致死性突变试验	(207)
新农药“渝—7802对”人体淋巴细胞姊妹染色体单体互换的影响	(211)
农药“渝—7802”对小鼠脾脏、睾丸细胞DNA合成抑制效应观察	(215)
新农药渝—7802对叙利亚金地鼠胚胎细胞的转化试验	(220)
新农药“渝—7802”在大鼠体内代谢的研究	(224)
新农药“渝—7802”对小鼠的致畸性鉴定	(230)
新农药“渝—7802”对大白鼠致畸的研究	(235)
新农药“渝—7802”的经皮毒性研究	(241)

新农药川化018毒性研究工作

综 合 报 告

营养与食品卫生学教研室

川化 018 是四川省化工研究所首先合成,并试用于防治水稻白叶枯病,取得良好效果的杀菌剂。为对该农药的应用安全性提供依据,我们在1975年曾对其急性毒性,蓄积性毒性进行研究。发现其急性经口毒性甚低,对大白鼠基本无蓄积性毒性。1980年10月起,对省化工研究所提供的川化018样品(经原素分析及化学测定含量为95%,熔点为180℃,难溶于水)开展了较全面的毒性研究。迄今已完成如下计划研究项目:大白鼠、小白鼠、豚鼠的经口急性毒性试验;大白鼠、小白鼠经口蓄积性毒性试验;大白鼠、小白鼠3—4月经口亚慢性毒性和一年慢性毒性试验;大白鼠致畸试验;鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型基因突变试验;小白鼠显性致死突变试验;小白鼠微核试验;人外周血淋巴细胞及CHO—KI细胞姐妹染色单体互换试验;小白鼠(16)、大白鼠(21个月)诱癌试验;小白鼠三代繁殖试验;以及川化018对大白鼠甲状腺结构和功能影响的研究。

以上试验系统在我们实验条件下的研究结果表明,所试川化 018 属低毒农药,致畸及致突变作用较小,未出现对小白鼠和大白鼠的诱癌作用,是一种较安全的农药。为此特综合报告其毒性研究结果如下,以供评审。

川化018属噻二唑类化合物,与农药敌枯双的结构十分近似,二者的差别仅噻二唑环第5位碳原子上所接的基团不同,前者接巯基(—SH),后者接氢原子。

一、急性毒性试验:

分别以霍恩氏法及改良寇氏法对 Wistar 大白鼠及昆明种小白鼠进行了 2~3 次试验,对豚鼠进行了一次试验。测得大白鼠经口 LD_{50} 为 3160~8250mg/kg,小白鼠经口 LD_{50} 为 3480~6200mg/kg;豚鼠经口 LD_{50} 为 3160mg/kg。按农药毒性分级,大白鼠经口 LD_{50} 大于 500mg/kg,属低毒农药。

二、蓄积性毒性试验:

采用四日剂量递增法,经口每日灌胃染毒共28天,测得大白鼠蓄积系数大于7,即累计染毒剂量大于大白鼠的经口 LD_{50} 的七倍时,才出现半数动物死亡,可认为基本无蓄积作用。

小白鼠试验结果,蓄积系数大于3,属中等蓄积,重复三次试验结果一致。

三、亚慢性毒性及慢性毒性试验:

将川化 018 拌入饲料,分别喂饲大白鼠三月及一年。试验期间,测量了动物体重、食物

利用率、血和尿中的多种生化指标（包括肝、肾功能）以及处死后的器官重量，并作了全面的病理学检查。结果在2.5mg/kg组中除病理学检查发现川化018对大白鼠甲状腺尚有毒性作用外，其它指标均属正常。这说明甲状腺可能是该农药的靶器官，它的改变无疑地是反映该农药毒性最敏感的指标。

川化018引起的甲状腺改变主要为腺泡增生、腺泡腔胶质显著减少及腺细胞空泡变性。出现改变的百分率有明显的剂量——反应关系，即250mg/kg组为100%，25mg/kg组为50%，2.5mg/kg组为22%，0.25mg/kg组及对照组未出现改变。为此我们确定川化018的最大无作用剂量为0.25mg/kg。

小白鼠每日拌饲喂养染毒，经四月及一年试验，结果仍然以甲状腺毒性为主要表现。比较所测各项指示，确定川化018对小白鼠的最大无作用剂量为2.5mg/kg。表明小白鼠对川化018的一般毒性反应似不及大白鼠敏感。

从大白鼠的最大无作用剂量，推算人体的每日容许摄入量为0.0025mg/kg（安全系数为100），以55公斤体重成年男子每日进食稻米0.5公斤计算，得出稻米中川化018的最高允许残留量为0.275mg/kg，而稻米中的实际最高残留量只有0.25mg/kg，说明在实际生产条件下使用过川化018的稻米对人是无毒的。

四、致畸胎实验：

对确定受孕的雌大白鼠从妊娠的第8天至第11天，每日拌饲染毒或灌胃染毒，于妊娠终期（妊娠第20天）处死母鼠、取出胎鼠观察并计算其外形，内脏及骨骼畸形发生率，部分母鼠妊娠第12天处死，取出胎鼠测定其蛋白质及DNA含量。结果，300mg/kg组畸胎率增高，胎鼠蛋白质及DNA含量降低，与正常组比较有显著差异（ $P < 0.05$ ），100mg/kg组与正常组比较无明显差异（ $P > 0.05$ ）。1mg/kg敌枯双组（阳性对照）则出现严重致畸效应。

对亚慢性毒性试验的部分大白鼠仔代，断乳后继续每日拌饲染毒至雌雄仔鼠性成熟时，令其交配，直至孕鼠妊娠20天，进行致畸检验。结果川化018剂量达25mg/kg时，仍未见胚胎毒性及致畸作用。

以上结果表明川化018对大白鼠在100mg/kg时为无致畸作用的剂量。

五、致基因突变试验：

按Ames氏法，对鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100五株菌种及鼠伤寒沙门氏菌野生型菌种进行了试验。在加大鼠肝微粒体活化及不活化条件下。测得川化018（每皿加入川化018量400~1000微克）对各试验菌株的回复突变指数全部小于2，表明川化018无致基因突变作用。试验重复2~3次，结果一致。

六、小白鼠微核实验：

分别经灌胃染毒两次（36小时内），每日拌饲染毒两天，测得1000mg/kg组微核率为2.45%（每只小白鼠计数2000个骨髓嗜多染红细胞），阴性对照组微核率为1.95%，经统计处理无显著差异。阳性对照组（150mg/kg环磷酰胺灌胃）微核率则高达111.35%。

用拌饲染毒试验四月的小白鼠作骨髓微核计数，结果：125mg/kg组微核率为2.4%，阴性对照组为2.3%；对同期正常饲养的小白鼠灌喂环磷酰胺150mg/kg（阳性对照组），其微核率则高达62.3%。

以上结果表明，川化018在本实验系统条件下无致染色体畸变作用。

七、显性致死性突变试验：

雄性断乳小白鼠，经拌饲川化018喂养染毒六月后，与正常成年雌小白鼠交配（♂1：♀2），每周交换雌鼠一批，共五批作显性致死突变试验。阴性对照组受孕率为60~90%，实验最大剂量组（25mg/kg）的显性致死突变指数仍小于15，而阳性对照组（甲基磺酸乙酯）的显性致死突变指数则达80以上。

结果表明川化018对雄性小白鼠生殖细胞染色体无显性致死性突变作用。

八、姐妹染色单体互换（SCE）试验：

用健康人外周血作淋巴细胞体外培养，检查川化018对SCE的影响，每组计数25个第二中期相淋巴细胞SCE。结果：川化018在培养液最终浓度为100 μ M时，SCEs为 7.24 ± 2.47 ；阴性对照组的SCEs为 5.08 ± 1.94 ，二者相较有明显差异（ $P < 0.01$ ），但SCEs相差未超过一倍，属弱阳性反应。川化018为10 μ M时SCEs为 6.20 ± 3.10 ，与阴性对照组比较无显著差异（ $P > 0.05$ ）。而敌枯双组（阳性对照）其浓度达0.9 μ M时其SCEs即为 10.16 ± 2.62 ，已达到阴性对照组的两倍，故属强阳性反应。

以上结果表明川化018对人血淋巴细胞姐妹染色单体互换有很弱的诱发作用。

九、诱癌试验：

对小白鼠每日经口染毒（拌饲喂养）16个月，川化018实验组剂量为2.5mg/kg~25mg/kg。试验期第四月开始，每两月处死一批动物，每组处死动物只数为86~102只。初步计算实验组最终（第16个月）肿瘤发生率最高为40%，正常对照组肿瘤发生率为14.3%。经统计处理，差异无显著性（ $P > 0.05$ ）。肿瘤类型主要为肺腺瘤及肺腺癌，实验组与对照组无明显差异。最早观察到的第一例肿瘤出现在第四个月处死的对照组动物的肺部，表明川化018无促使小白鼠肺肿瘤提前发生的作用。

对大白鼠每日拌饲染毒，经21个月。前后共分三批处死动物，每组共处死大白鼠40只。实验组川化018剂量为0.25mg/kg~25mg/kg，初步统计肿瘤发生率为15.4~37.50%；对照组肿瘤发生率为40%。各实验组与对照组比较，均无显著差异（ $P > 0.05$ ），最早肿瘤出现在试验第15个月的对照组大白鼠中。

以上结果初步表明，川化018对大、小白鼠无诱癌作用。

十、小白鼠三代繁殖试验：

亲代小白鼠断乳后每日染毒（拌饲喂养），经四月后雌雄鼠交配作三代繁殖试验。结果各实验组（2.5~25mg/kg）雌鼠受孕率为40~100%，仔鼠出生存活率为54.2~100%，哺育成活率为45.5~77%；正常对照组受孕率为50~100%，出生存活率为32.1~92.7%，哺育成活率为33.3~38.5%。实验组与对照组比较无显著差异（ $P > 0.05$ ）。此外，实验组每窝产仔平均数、平均胎鼠重量与对照组亦无显著差异。结果表明川化018对小白鼠繁殖无明显影响。

十一、川化018对大白鼠甲状腺结构及功能影响的研究：

采用电子显微镜、酶组织化学、吸碘功能、 ^3H 亮氨酸掺入及放射免疫等方法，研究了川化018对大白鼠甲状腺结构及功能的影响。研究结果揭示，一定剂量的川化018可造成大白鼠甲状腺结构及功能的明显改变。据所测指标推断，川化018对大白鼠甲状腺毒作用的机理，可能是干扰甲状腺素的合成，从而造成甲状腺功能低下，以致甲状腺代偿增生。

从对甲状腺功能影响的角度也证明了0.25mg/kg为川化—018的最大无作用剂量。

毒性研究几点结论:

1. 在所用的试验系统和所进行的实验条件下, 川化018急性经口毒性属低毒, 对大白鼠经口基本无蓄积作用。大白鼠经口染毒(川化018拌入饲料每日喂养)一年, 无作用剂量为0.25mg/kg。稻米中川化018的最高允许残留量为0.275mg/kg, 而稻米实际残留量(省化工研究所报告为0.25mg/kg)低于允许残留量。

2. 与同类化合物比较, 川化018致畸作用甚弱, 大白鼠妊娠第8~11天染毒, 无致畸作用剂量为100 mg/kg。对小白鼠经三代繁殖试验, 未对生殖发生明显影响。

3. 人血淋巴细胞体外培养姐妹染色单体互换试验弱阳性。基因突变试验(即 Ames 试验)、小白鼠微核试验、小白鼠显性致死性突变试验均为阴性。对我院喂养昆明种小白鼠及WiSta_r大白鼠经口诱癌试验(分别为16个月及21个月)未见诱癌作用。

4. 川化018毒作用靶器官为甲状腺。据实验结果推论川化018对甲状腺的作用机理, 是干扰甲状腺素合成, 造成甲状腺功能减低。

5. 为最终评定川化018的毒性, 尚须继续完成并重复一些重要毒性试验; 研究川化018在实验动物体内的代谢; 可能时应对使用地区人群进行卫生流行病学调查。

综合报告执笔 徐维光

一九八二年七月三十日

新农药“川化018”急性和蓄积性 毒性试验报告

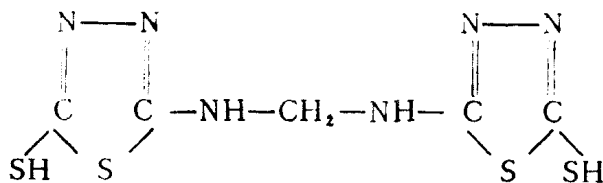
徐维光 衡正昌△ 夏义倬※

营养与食品卫生学教研室

川化018系四川省化工研究所首先研制成功的一种杀菌剂,试用于防治水稻白叶枯病取得较好效果。我们于1976年首次对该农药进行急性毒性及蓄积性毒性试验,初步认为川化018急性、蓄积性毒性低。1980年再次试验,结果与首次试验一致。

材 料 与 方 法

一、川化018:由四川省化工研究所提供(以后试验同)。外观为一种白色粉末。熔点180℃,难溶于水、酸、易溶于碱。经元素及化学分析^[1],川化018含量为95%,分子量为278,其化学式为C₈H₈N₄S₄。结构如下:



川化018属氨基噻二唑类化合物,与农药“敌枯双”结构十分相似,后者仅噻二唑环第5位碳原子上接的是氢原子而与前者不同。

二、实验动物:为我院动物饲养科供应,自养繁殖的wistar种小白鼠,昆明种小白鼠,及豚鼠。

三、方法:

急性毒性试验

首次试验,选用成年健康大白鼠,小白鼠及豚鼠,按霍恩氏法^[2]进行剂量分组。受试物川化018系用2%淀粉糊制成适当浓度悬浮剂,对实验组动物一次灌胃给药(灌胃量为动物体重的3%),对照动物用2%淀粉糊灌胃。给药后两周内观察中毒现象,记录中毒死亡动物数,计算动物半数致死剂量(LD₅₀)。

再次试验,按改良寇氏法^[3]对动物进行剂量分组,同上试验给药观察,最后计算半数

△环境卫生教研组 ※本室进修生

致死剂量。

蓄积性毒性试验：

用成年健康大白鼠、小白鼠，按四日剂量递增法¹⁴进行试验。受试动物每日用川化018灌胃一次（2%淀粉糊悬浮剂）。每四日称动物体重，调整递增给药剂量，每次灌胃体积为动物体重的百分之二。试验期中，动物自由进食、饮水。结束实验时，按半数动物死亡时的累计给药总剂量与半数致死剂量相比，所得比值即为蓄积系数。系数越小表明蓄积作用越大，反之表示蓄积作用小。

结 果

一、急性毒性：

结果见表1

表1

川化018经口急性毒性试验结果

动物	性	别	体 重	半数致死剂量(mg/kg)
大白鼠①	○		238 ± 20.0	8250 (5620~12100)
	+			
	↑ ○		231 ± 11.0	3160 (1690~5920)
②	○	↑ 各半		>7000
	+	○		
小白鼠①	○		19.6 ± 0.9	3480 (2740~4420)
	+			
	↑ ○		19.9 ± 1.1	5010 (3440~7300)
②	↑ ○		20~22	6200
③	↑ ○		22~26	2450*
	↑ ○		24~28	4305*
	↑ ○			
豚鼠	↑ ○		254 ± 13	3161

表中①、②、③为试验次数。*溶剂为二甲亚砜，溶剂对照组动物有死亡。

表列结果说明，川化018对大白鼠、小白鼠、豚鼠的经口半数致死剂量基本一致。

试验中，多数动物表现为活动减少。给药四小时后，高剂量动物不饮不食。最早死亡的雄性大白鼠出现在给药后35分钟。最早死亡的雌大白鼠出现在给药后约5小时。多数动物在两天内死亡，个别动物在给药后6—7天死亡。中毒死亡前有呼吸急促及抽搐表现。死亡动物尸体

解剖未见脏器有特殊改变。低剂量组动物出现中毒症状者较少，且多于次日恢复正常。

以上结果表明，大白鼠经口 LD_{50} > 500毫克/公斤，按国际农药分级标准⁵，川化018属低毒级农药。

二、蓄积性毒性：

表2 川化018动物经口蓄积性毒性试验结果

动物	性别	只数	体重（克）	半数动物死亡累计给药总量	蓄积系数
大白鼠	↑ ○	30	136.0~222.5	78.3 × 3160	>8.3
小白鼠①	↑ ○	40	23~25	3.76 × 6200	3.76
	○ +	40	21~23	3.25 × 6200	3.25
②	↑ ○	30	20~22	3.78 × 2450*	3.78

*以二甲亚砜为溶剂进行的试验

由表2可见川化018经口灌胃，其蓄积系数>8.3，可认为基本无蓄积作用。而对小白鼠两次试验的结果，却显示川化018对小白鼠具有中等蓄积毒作用。

试验中观察到，中毒动物多数在灌胃染毒第八天（相当于累计给药 $1 \times LD_{50}$ ），出现进食量减少，体重下降现象。少数动物死亡前有腹泻症状。死亡动物尸体解剖，一般未见明显病变，少数动物小肠分泌似较增多。个别中毒死亡小白鼠肾脏表面可见粟粒状微黄色斑点，经病理组织切片镜检，发现肾近曲小管浊肿，远曲小管明显扩张。

讨 论

一、新农药川化018与“敌枯双”结构十分相似，但急性和蓄积性差异很大。

根据以往的研究⁽⁶⁾，“敌枯双”对大白鼠经口半数致死剂量为260毫克/公斤，三个月亚慢性毒性试验中，10毫克/公斤剂量组累计给药总量仅140毫克/公斤，约相当于 $\frac{1}{2}LD_{50}$ 时，动物死亡已超过半数，表明其蓄积毒性较大。两个结构基本一致的化合物出现毒性显著差异，除考虑试验使用剂型不同外，川化018含有巯基而影响该化合物的活性值得重视。据研究，生产和使用“敌枯双”的人员于工作后发生类似菸酰胺缺乏皮肤症状或过敏性皮炎⁽⁷⁾，但接触川化018农药的各类人员都未出现任何不良反应，也提示我们注意研究结构近似化合物毒性时，不能满足于用已有的指标对同类化合物进行研究评定。

二、大白鼠与小白鼠对川化018出现的蓄积毒性差异很大。

试验结果出现的川化018对大、小白鼠急性毒性基本一致，而蓄积毒性差异很大，其原因除

了种属的差异外,我们认为在小动物进行的蓄积试验还要受给药方式的影响。同样对小白鼠经口引入川化018,在小白鼠亚慢性毒性试验时,采用拌饲自由进食,每日剂量为125毫克/公斤,不递增剂量的方式,结果累计给药总量达45570毫克/公斤,相当于 $7.35LD_{50}$ (7.35×6200 毫克/公斤)时,动物却很少死亡⁸。表明连续灌胃方式较自由进食对动物毒性表现有一定影响。为此我们认为评定未知蓄积毒性时,可采用多种方式进行试验,以免片面判定受试化合物的毒性。

小 结

对川化018进行的二至三次试验结果,一致表明该农药的急性和蓄积性毒性作用较低。与类似物“敌枯双”相比,有成为防治水稻白叶枯病优选农药的较大可能性。

参 考 文 献

- [1] 四川省有机化学研究所:待发表资料。
- [2] Horn·H·J, Biometrics, 12:311, 1956
- [3] 孙瑞元:药学学报 1963年2月 65页
- [4] СИДОРОВ, К, К; ВЫПУСК(9), 19, 1967
- [5] WHO, Chronicle Recommended classification of pesticides by hazard, 29: 397—401, 1975
- [6] 四川省敌枯双农药鉴定会议资料。
- [7] 同上
- [8] 徐维光等:新农药川化018对小白鼠亚慢性及慢性毒性试验。(待发表)

新农药川化018对大白鼠 的亚慢性及慢性毒性实验报告

徐维光 肖邦良 东云华 周洪明 姜淑蓉 张祖辉

华西医科大学

新农药川化018, 即巯基敌枯双, 化学名N, N'-甲撑一双-(2-氨基-5-巯基-1, 3, 4-噻二唑), 为四川省化学工业研究所首先合成, 并试用于防治水稻白叶枯病取得良好效果的杀菌剂。其化学结构与农药敌枯双[N, N'-甲撑一双-(2-氨基-1, 3, 4-噻二唑)]十分近似。

关于敌枯双的毒性, 国内外都有过研究报导^{1,2,3,4}。指明敌枯双经口急性毒性属中等, 对大白鼠经口半数致死剂量为260毫克/公斤; 有中等蓄积毒性; 对大白鼠有较强的胚胎毒性及致畸胎作用。新近的研究⁵还发现该化合物对哺乳动物细胞染色体有较强的诱发突变作用。

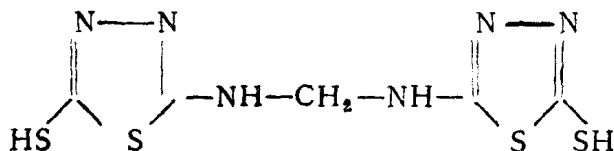
关于巯基敌枯双(以下简称“018”)的毒性, 国内报导极少, 国外尚无研究报告。本文作者于1976年对川化018进行急性毒性及蓄积毒性实验, 发现“018”对大白鼠经口急性毒性很小, 其半数致死剂量大于500毫克/公斤; 基本无蓄积毒性⁽⁶⁾。表现出与敌枯双(以下简称“双”)的毒性有较大的差异。

为探讨“018”对实验动物的毒作用表现及程度, 以便为评价应用该化合物的安全性提供依据, 我们于1980年开始, 进行了“018”对大白鼠的亚慢性及慢性毒性实验, 现报告结果如下。

材 料 与 方 法

实验用“018”样品, 由四川省化学工业研究所提供。该品为白色粉末, 熔点180℃; 难溶于水, 能溶于二甲基甲酰胺及吡啶; 在水中煮沸一小时, 或在当量盐酸、当量氢氧化钠溶液中40小时, 无明显变化。以元素分析及化学测定法确定, 本品含巯基敌枯双量为95%。主要杂质成份为合成“018”过程的中间体(2-氨基-5-巯基1,3,4-噻二唑), 以下简称“间体”。

“018”结构式为:



动物及分组：实验使用我院动物供应科提供自养繁殖的 Wisfar 种初成年大白鼠，雌雄动物随机区组分至“018”5000PPM、500PPM、50PPM、5PPM(饲料中“018”浓度)组，“间体”250PPM组，“双”20PPM组及正常对照组。“间体”及“双”都由四川化工研究所提供。

试验方法：采用拌饲喂法。即将“018”、“间体”及“双”分别直接拌入基础饲料，配成以上浓度实验饲料，分别喂养各组动物，正常对照组动物喂基础饲料。基础饲料为本室配制，配方为面粉10%，玉米粉34%，麦麸20%，黄豆粉20%，菜籽油2%，酵母粉1%，鱼粉10%，骨粉2%，食盐1%。此外，每公斤饲料另加鱼肝油0.02毫升(含维生素A1000单位，含维生素D100单位)及核黄素40毫克。

动物单笼饲养，自由摄食饮水。每日观察动物中毒表现。实验开始前期，每周称体重一次，观察动物体重变化；并对各组雌雄各5只动物作食物利用率测定。

实验进行至三个月时，每组随机抽选雌雄各5只动物，于股部血管放血处死，检测血红蛋白白细胞数，血清转氨酶，血清尿素氮，血清异柠檬酸脱氢酶，血清乳酸脱氢酶，血清磷酸肌酸激酶，血清碱性磷酸酶，血清钙，全血胆碱酯酶，血糖，全血丙酮酸，尿溶菌酶及尿中N'-一甲基菸酰胺等血液学及泌尿生物化学等指标，并进行脏器称重，按常法作大体解剖和组织病理检查。

实验进行至一年时，每组随机抽选雌雄动物各10只，同上方处死，进行上述部分指标检查。

结 果

一、实验动物中毒表现：

“018”5000PPM组动物于实验开始十天后，多数动物出现进食量减少，精神萎靡，部分动物眼部出现血性分泌及眼球突出症状(约经两周后消失)，同时出现腹泻，给药后第50天出现第一例动物死亡，解剖发现为明显小肠炎，余未见明显改变。此后，死亡动物数增多。于实验第80天统计，雌鼠死亡率为18.5%，雄鼠为31.8%。

“双”组动物中毒表现与以上相同，但程度更为严重。表现为实验第3天后，摄食量明显下降，仅为正常对照组进食量的 $\frac{1}{2}$ 左右，于实验第28天出现第一例死亡，该组死亡率明显高于“018”5000PPM组($P < 0.01$)。部分动物12天后出现突眼症状。

“018”500PPM以下各组，“间体”250PPM组动物未见明显中毒表现。

“018”及“双”致大鼠中毒症状及死亡比较，见表1。

表1 “018”及“双”致大鼠中毒症状及死亡比较

组 别	食欲下降		眼睑血性分泌及突眼(%)		(腹泻%)		死亡率(%)	
	○ +	↑ ○	○ +	↑ ○	○ +	↑ ○	○ +	↑ ○
“双”20PPM	廿	廿	25.9	31.8	22.2	50.0	85.2*	63.6**
“018”5000PPM+	+	+	11.1	13.6	18.5	31.8	25.9	13.6
其它各组	-	-	○	○	○	○	○	○

“双”与“018”5000M组比, $**P<0.01$

二、体重变化及食物利用率:

各组动物实验前平均体重, 雄鼠为174.7~184.4克, 雌鼠为152.6~157.2克, 各组之间体重基本相同 ($P<0.05$), 经本室观察一周 (喂基础饲料), 各组体重都有增加。至给药前, 各组体重为, 雄鼠203.8~212.2克, 雌鼠为181.5~188.6克。各组体重变化未见明显差异 ($P>0.05$)。

实验开始至染毒80天, 各组动物体重变化结果见表2、表3、及图1、图2。

由表2、表3及图1、图2可见, “018”5000PPM及“双”20PPM对雌雄鼠体重均有明显影响。

“018”5000PPM组动物, 于给药后第11天开始出现体重增长减慢。第25天至52天, 雄鼠体重基本无增长, 52天至80天体重出现持续下降。雌鼠体重自第25天开始出现持续下降。实验第80天本组动物平均体重显著低于除“双”以外的其它各组 ($P<0.01$)

“双”组动物, 于给药后即出现体重增长减慢。给药第11天后, 雌雄动物都出现体重持续下降现象, 并以雌鼠反应更为突出。为获得本组一定数量观察例数, 于实验第51天至52天停喂“双”组饲料, 改喂基础饲料三天, 三天后调整给“双”剂量为6.6PPM。自此之后, 可见雌雄动物体重都开始出现增加。至本组动物实验80天卡均体重明显低于“018”5000PPM以下各组、“间体”组及正常对照组 ($P<0.01$)。

表2

雄鼠平均体重变化 (克)

组别	例数	观察前	给药前	11天	25天	31天	38天	45天	52天	59天	66天	73天	80天
正常对照	22	177.5	208.9	255.9	327.5	353.4	377.8	394.1	417.8	421.7	429.2	435.4	444.6
"018"5PPM	22	178.8	212.2	259.2	330.8	350.6	371.5	386.7	395.3	405.1	412.8	422.5	430.4
50PPM	22	184.4	212.0	256.0	330.0	353.6	374.4	381.9	402.1	409.9	411.6	427.3	436.7
500PPM	22	177.1	203.8	259.5	333.8	359.6	382.1	394.4	410.1	417.1	423.8	428.3	435.1
5000PPM	22	174.7	206.5	251.3	279.0	276.7	276.8	269.3	273.3	254.0	245.0	237.5	226.6**
"间体"250PPM	22	184.3	210.9	254.1	330.1	362.9	388.6	397.2	421.8	402.1	404.8	418.5	434.1
"双"20PPM	22	177.4	205.5	218.9	194.1	189.8	190.5	194.4▲	201.6	216.6	211.8	225.0	236.0**

▲第44天起停药三天, 第48天起改为6.6PPM。

**与对照组比, $P < 0.01$

表3

雄鼠平均体重变化(克)

组别	例数	观察前	给药前	11天	25天	31天	38天	45天	52天	59天	66天	73天	80天
正常对照	27	155.7	185.0	216.2	254.0	258.7	264.8	264.1	271.0	274.4	274.3	277.6	285.8
"018"5PPM	27	154.4	181.5	213.0	242.2	251.7	261.5	263.3	266.3	269.5	269.9	273.6	279.9
50PPM	27	152.6	183.7	213.2	240.4	249.3	252.8	253.9	267.9	273.1	262.9	267.8	270.2
500PPM	27	156.0	187.7	222.1	240.2	256.2	257.1	261.6	265.5	271.9	276.1	277.5	277.9
5000PPM	27	157.2	184.2	213.3	228.1	222.7	214.9	207.0	204.9	205.6	196.3	189.8	188.3**
"体间"250PPM	27	156.3	185.2	208.8	250.5	260.6	263.1	265.1	270.4	274.6	275.0	282.5	283.9
"双"20PPM	27	153.4	188.6	183.7	164.7	155.1	156.5	152.7▲	156.8	168.4	178.8	193.8	190.4**

▲第45起停药三天, 第48天起改为6.6PP。 **与对照组比 $P < 0.10$

