

农药双灭多威毒理学实验研究

山东省石油化学职业病防治研究所

一九八九年三月

农药双灭多威毒理学实验研究

山东省石油化学职业病防治研究所

一九八九年三月

前 言

受省化工厅委托，我们对农药双灭多威进行了毒理学实验研究。根据农牧渔业部84农（农）字第24号文附件九第二条规定，并结合工业毒理学的根本任务是为改善生产环境，贯彻预防为主方针，开展了急性毒理试验、蓄积毒性和致突变试验、亚慢性实验及急性中毒实验治疗，通过以上的实验研究为农药双灭多威安全性评价，有关卫生标准制定及防治提供了科学依据。

本课题研究承蒙青岛海洋大学化学系、山东医科大学、山东医学科学院、山东省劳动卫生职业病防治研究所、济南军区医学科学研究所等有关单位的协助支持，特致谢意。

山东省石油化学职业病防治研究所

一九八九年三月

课题负责人：谢玉萍

课题参加者：王向农、夏荧、高明、刘衍忠、徐冰、戈扬、

张冬梅。

课题协助者：刘新菊、张敏。

内 容 提 要

《农药双灭多威的毒理学研究》系在省化工厅的大力支持下，由山东医科大学、山东省医学科学院、山东省劳动卫生职业病防治研究所、济南军区医学科学研究所等有关单位协助下，有关专家教授的指导下，于1988年7月~1989年3月这8个月期间课题组业务人员查阅了有关文献，阅读了大量有关资料，通过一系列实验做了不少工作，积累了较多的毒理学资料，为防治双灭多威中毒提供了重要的科学依据，填补了国内学术上的空白。现将其研究内容简介如下：

一、急性毒性试验

1、小鼠经口一次性灌胃 $LD_{50} 68.1 \text{ mg/kg}$

95%可信限39.6~117 mg/kg

2、大鼠经口一次性灌胃 $LD_{50} 100 \text{ mg/kg}$

95%可信限39.3~255 mg/kg

3、大鼠经皮染毒(4小时)查出 $LD_{50} 2150 \text{ mg/kg}$

95%可信限1330~3360 mg/kg

二、蓄积毒性和致突变试验

1、蓄积毒性试验：采用20天定期递增剂量试验

结果：蓄积系列K值>5，双灭多威为弱蓄积毒性。

2、致突变试验

(1) 鼠伤寒沙门氏菌诱变 Ames 试验结果阴性。

(2) 骨髓细胞染色体畸变分析。通过试验证明双灭多威没能使骨髓细胞染色体畸变率增高。

(3) 显性致死突变试验。双灭多威无明显的致突变效应。

三、亚慢性毒性试验

1、一般综合性指标和一般化验指标均属正常范围，而特异最敏感指标为全血胆碱酯酶活力下降，下降的程度与剂量大小呈正相关。

2、农药双灭多威经口最大无作用剂量为 2.36 mg/kg 。

3、急性毒作用带 > 25 ，慢性毒作用带为 1.31 。

四、MAC的建议

通过系列实验求出 ADI 为 0.564 mg/kg ，双灭多威的 MAC 为 0.626 mg/m^3 ，确切数据有待接触现场的调查来加以验证。

五、实验治疗

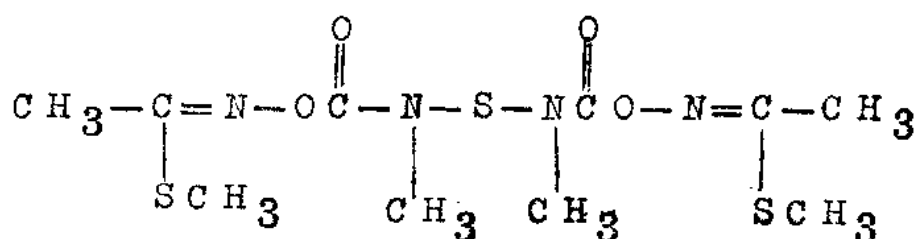
动物实验治疗表明：急性中毒解毒治疗阿托品为首选药物，其次为氢溴酸东莨菪碱。当治疗中达到阿托品化以后，维持量应再给 3 天。解磷定无效。

目 录

双灭多威简要文献	1
双灭多威急性毒性实验	4
双灭多威蓄积毒性实验	9
双灭多威致突变实验	11
A m e s 实验	11
染色体畸变实验	14
显性致死实验	17
双灭多威对全血胆碱酯酶活力影响	20
空气中双灭多威 M A C 初步研究	24
双灭多威急性中毒及治疗实验	31
双灭多威的展望	38
参考文献	40

农药双天多威简要文献

双天多威化学结构式为：



通用名称：thiodicarb

代 号：UC 51762 CGA 45156

商品名：Larvin (UCC) Dicarb sulf

Lepicron 1978年联合碳化物公司提出。

化学名称：N, N'-(硫双(甲亚胺基)碳氧基)一双亚胺羧乙酸
甲酯

Dimethyl N, N' (thiobis
(methylimino) Carbo-nyloxy)
-bisethanimidothioate

CA主题索引名

Ethanimidothioic acid N N-
(thiobis ((methyl-imino)
Carbonyloxy)) bis-dimethyl
ester

CA登记号

59669-26-0

理化性质

白色结晶粉末，熔点 $170^{\circ}\text{C}\sim 173.5^{\circ}\text{C}$ 。溶解度：水中300 ppm，丙酮中100克/公斤，乙醇中20克/公斤，乙醚中1克/公斤，甲醇中3克/公斤，二氯甲烷中50克/公斤，二甲苯中100克/公斤。

毒性

对大鼠急性口服 LD_{50} 值为160毫克/公斤。急性经皮 LD_{50} 值大于1600毫克/公斤（4小时接触）。

制剂

75%和85%可湿性粉剂，44%胶悬剂，3%和10%粒剂2%解剂。

应用范围

杀虫活性与天多威相差不多，毒性较天多威低，0.23公斤/公顷剂量能防治棉花、大豆、玉米等许多作物上的棉铃虫、粘虫、毛虫、卷叶蛾、尺蠖、蜗牛等。残效7~10天。

制备方法（省略）

分析方法

残留：可将抽提物用硫酸水解成天多威后，用气液色谱法分析。

以上为查阅资料的简要文献。

目前国内外许多农作物产生抗药性，当前有机磷类农药较为严重，因此开发新型氨基甲酸酯类农药非常必要并应加快投入农业生产，以提高农作物的产量，事关重要。

国外70年代末至今先后有美国、日本、联邦德国等国已投入生产，广泛使用效果甚佳：

我国对该产品于1987年由青岛海洋大学化学系复制成功。并通过鉴定，结果其理化性质、纯度、杂质、成份含量基本与国外相同。为了中试生产并在全省推广使用，我所于1988年7月受省化工厅委托，对农药双天多威进行毒理学实验研究，根据农牧渔业部（84）农（农）字第24号文的要求，并结合研究内容的需要进行如下专题实验研究，课题于1989年3月实验内容全部结束。

农药双灭多威急性毒性试验

一、小鼠经口急性毒性实验

(一) 材料和方法

1、农药双灭多威由青岛海洋大学化学系提供，白色结晶粉末，纯度98%，加吐温-80助溶配成乳浊液。

2、实验动物：由上海实验动物中心提供健康的昆明种小白鼠，体重18~20g。

3、方法：取动物16只随机分为4组，每组4只，雌雄各半，隔夜禁食经口一次灌胃给药，最小剂量为21.5 mg/kg，最大剂量为215 mg/kg，给药后观察动物中毒表现及死亡情况，一周后将存活动物处死，按Horn氏法计算半数致死量(LD₅₀)。

(二) 结果

1、中毒表现：染毒后5 min可见动物兴奋躁动，全身肌肉震颤，步态不稳，流涎，管状尾，呼吸困难，大小便失禁；10 min后大剂量组发生死亡。24 h后存活动物中毒表现缓解，逐渐恢复正常。

2、动物死亡情况见表1

表1 双灭多威小鼠经口急性毒性实验动物死亡情况

剂量 (mg/kg)	21.6	46.4	100	215
死亡数/动物数	0/4	1/4	3/4	4/4

按Horn氏法查得半数致死量该农药LD₅₀为68.1 mg/kg (95%可信限39.6~117 mg/kg)。

(三) 结论

农药双灭多威急性毒性实验结果表明：该农药对小鼠一次经口给药LD₅₀>50 mg/kg，按我国农药急性毒性分级暂行标准该农药属中等毒类，中毒表现类似有机磷农药中毒。

二、大鼠经口急性毒性实验

(一) 材料方法

1、农药双灭多威由青岛海洋大学化学系提供白色结晶粉末，纯度98%，加温水~80助溶配成乳浊液。

2、实验动物：由上海实验动物中心提供健康的Wistar大白鼠体重180~200g。

3、方法：取动物16只随机分成4组，每组4只，雌雄各半，隔夜禁食，经口一次灌胃给药，最小剂量为46.4 mg/kg，最大剂量为464 mg/kg，给药后观察中毒表现，死亡情况一周后存活动物处死，按Horn氏法查得半数致死量(LD₅₀)。

(二) 结果

~5~

1. 中毒表现：染毒后10 min可见动物兴奋，躁动不安，全身肌肉震颤，眼球突出、流泪，结膜充血，并有血性分泌物，管状尾，流涎，鼻腔分泌物增多，并带有血性。呼吸困难，大小便失禁。大剂量组染毒后，20 min即发生死亡，8 h内全部死亡。小剂量组，中毒表现较轻。24 h后各组动物中毒表现缓解，逐渐恢复正常。

2. 死亡情况见表2。

表2 大鼠经口急性毒性试验动物死亡情况

剂量 (mg/kg)	46.4	100	215	464
死亡数/动物数	1/4	2/4	3/4	4/4

根据动物死亡情况，用Horn氏法查出LD₅₀为100 mg/kg。(95%可信限为39.3~255 mg/kg)

(三) 结论

双灭多威大鼠经口急性毒性实验结果表明，该农药大鼠经口LD₅₀ > 50 mg/kg，按我国农药急性毒性分级暂行标准，该农药属中等级毒性，中毒表现同小鼠基本一致。

三、农药双灭多威大鼠经皮急性毒性实验

1. 材料方法

(1) 双灭多威由青岛海洋大学化学系提供，白色结晶粉末

纯度98% 加吐温-80助溶配成混悬液。

(2) 实验动物：由上海实验动物中心提供健康Wister大白鼠体重180~220g。

(3) 方法：取动物16只随机分成4组，每组4只雌雄各半，试验前一天将大鼠背部用脱毛剂脱光。实验时将双灭多威乳液均匀涂在背部皮肤上，并盖直径4cm圆形塑料盖，防止挥发，染毒时间进行了4h，染毒剂量最小为464mg/kg，最大剂量为4640mg/kg。染毒结束后用肥皂水、自来水彻底清洗，解回笼内，观察中毒表现、死亡情况，用Horn氏法查得半数致死量(LD₅₀)。

2、结果

(1) 中毒表现：染毒15min后，各剂量组先后出现中毒表现，表现为全身肌肉震颤，管状尾，眼球突出，球结膜充血，流泪并有血性分泌物，鼻腔有血性分泌物，流涎，个别呕吐，大小便失禁，呼吸困难，大剂量组染毒2h开始死亡，所有动物清除样品后，未见皮肤反应。

(2) 染毒后动物死亡情况见表3。

表3 双灭多威大鼠经皮急性毒性实验动物死亡情况

剂量 (mg/kg)	460	1000	2150	4640
死亡数/动物数	0/4	0/4	2/4	4/4

按Horn氏法查出大鼠经皮半数致死量 (LD_{50}) 为2150 mg/kg。95%可信限为1380~3360 mg/kg。

3、结论

双天多威大鼠经皮急性毒性实验结果表明，Horn氏法查得 LD_{50} 为2150 mg/kg > 1000 mg/kg，按我国农药急性毒性分级暂行标准，该农药经皮属低毒级。中毒表现与小鼠基本相同，但表现症状较大小鼠经口更为典型，大剂量2 h开始出现死亡，较经口染毒者出现死亡的时间为长。小剂量组症状轻恢复正常快，说明皮肤吸收较缓慢，量少，符合低毒级。

蓄积性毒性实验

一、材料方法

1、农药双灭多威由青岛海洋大学提供，白色结晶粉末，纯度98%加吐温-80助溶配成一定浓度乳油液。

2、实验动物：Wistar大白鼠由上海实验动物中心提供。

3、方法：选择健康，大白鼠体重180—200g取40只雌雄各半随机分成2组，实验组30只，对照组10只。采用定期递增剂量法染毒，首次剂量为0.1 LD₅₀以4天为一期，每期给予受试物剂量按等比级数1.5倍逐期递增，对照组给蒸馏水连续20天，每日灌胃一次给药，记录中毒表现，死亡情况，以求得蓄积系数。

定期递增剂量法使用剂量表

接触天数	1~4 天	5~8 天	9~12 天	13~16 天	17~20 天
每日接触剂量 (LD ₅₀)	0.1	0.15	0.22	0.34	0.50
四日接触剂量 (LD ₅₀)	0.4	0.6	0.9	1.4	2.0
累计接触总剂量 (LD ₅₀)		0.40	1.0	1.9	3.3
		~9~			5.3

二、结果

动物染毒后，第9天起总剂量达 100 mg/kg 以上，每次染毒后，可见到动物全身肌肉震颤，口鼻分泌物增多，2~4 h后症状逐渐缓解消失，第17天染毒后动物死亡一只，对照组未发生死亡。

三、结论

双灭多威大鼠经过蓄积毒性实验结果表明，实验结束总剂量累积已达到5.3个 LD_{50} ，从定期递增剂量法使用剂量表可得，蓄积系数 $K > 5$ ，按蓄积系数评价标准判定，受试物双灭多威为轻度蓄积性农药。

致 突 变 试 验

——A m e s 实验

A m e s 试验是利用组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌 (*salmonella typhimurium*) 检测化学物质致突变性的方法之一。此法准确、快速、简便、经济，其所显示的诱变作用，可预示某些化学物质对人类产生的致癌作用。为此，我们用此法初步检测了双天多威的致突变作用。

一、材料与方 法

1、材料

菌株：选用鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型标准菌株 T A 9 7、T A 9 8、T A 1 0 0、T A 1 0 2 作为测试菌株。由第二军医大学提供。

阳性对照致突变物：疟的平、2, 7—二 A F、N a N₃、M M C、2—A F、二—乙基亚硝胺。

阴性对照致突变物：二甲亚砷

培养基：营养肉汤培养基、V o g e l—B o n n e r 培养基和上层琼脂。

样品：由青岛海洋大学化学系提供双天多威试样纯度达 98 %。

2、方 法

~ 1 1 ~