

除草剂“胺草灵”毒性试验

III. 小鼠显性致死试验

农药毒理研究室 王敏* 徐惟安 郝国令** 来美珍 倪祖敏 黄幸纤

对环境化学品进行遗传毒理学的研究是毒性研究的重要项目之一。据报道, DDT、六六六、敌敌畏、马拉松、西维因、代森锰、代森锌、代森锌锰等农药均对雄性实验动物有性腺毒作用⁽¹⁾。

在有机磷除草剂胺草灵(amiprofos)的迟发性神经毒性试验时, 发现胺草灵能引起鸡冠萎缩下垂, 睾丸明显萎缩, 睾丸脏器系数比对照组小5~6倍⁽²⁾。小鼠睾丸细胞染色体畸变的分析表明, 60毫克/公斤剂量的胺草灵对精母细胞有诱变作用⁽³⁾。

“显性致死”(dominant lethality)是生殖细胞染色体多处断裂而引起杂合子的死亡⁽⁴⁾。根据上述试验结果推测胺草灵对小鼠可能有显性致死作用。因此用胺草灵对小鼠进行了显性致死试验。

材料和方法

胺草灵纯品(含量100%)为南开大学元

素有机化学研究所提供。用食油配成悬浮液。设3个剂量组, 分别为100、20、4毫克/公斤。另设食油对照组(10毫升/公斤)和1个环磷酰胺阳性对照组(30毫克/公斤)。每组12只雄性小鼠, 每天1次灌胃投药, 并连续交配6周。按同笼那周中间1天算起, 第14天用颈椎脱臼法处死母鼠, 剖腹, 检查子宫, 记录每组受孕雌鼠数, 活胎数与死胎数, 然后进行统计分析。

实验动物为本校动物房繁殖、饲养的昆明种小鼠, 雄鼠体重35~40克, 母鼠体重30~35克。

实验结果

实验结果按Simon及Embree等提出的指标及统计学处理方法进行分析^(5~7)。死胎数用Freeman-Tukey平方根转换法及非参数法进行显著性检验。其它均数用t检验作显著性检验。

表1 不同周次交配各组雌性小鼠的妊娠率

给药后交配时间 (周)	阴性对照		阳性对照	胺草灵毫克/公斤		
	食油	10毫升/公斤	环磷酰胺 30毫克/公斤	100	20	4
第 1 周	83.3		91.7	83.3	91.7	90.9
第 2 周	90.9		75.0	50.0	100.0	72.7
第 3 周	81.8		83.3	83.3	100.0	90.9
第 4 周	81.8		58.0	91.7	90.9	72.7
第 5 周	66.7		80.0	63.6	100.0	63.6
第 6 周	81.8		57.1	81.8	66.7	63.6

一、由表1可见, 食油与环磷酰胺阳性对照组和胺草灵各实验组6周内妊娠率均在50%以上, 最高达100%。其中最低的是胺草

灵100毫克/公斤剂量组, 第2周交配母鼠的妊娠率虽然只有50%, 但经统计学处理与对照组无显著差异。

*华北辐射防护研究所

**鞍山市卫生防疫站

表2 不同周次交配各组雌性小鼠的平均着床数

给药后交配时间 (周)			阴性对照	阳性对照	胺草灵 毫克/公斤		
			食油 10毫升/公斤	环磷酰胺 30毫克/公斤	100	20	4
第1	周		11.0±1.70	8.3±2.37	10.3±2.95	9.2±2.96	9.9±2.69
第2	周		10.6±2.27	9.4±1.81	10.8±1.94	10.8±2.95	10.8±2.31
第3	周		8.4±3.90	11.5±2.37	11.3±3.50	12.0±1.62	12.6±2.95
第4	周		11.0±1.73	10.9±2.67	10.6±2.06	9.5±2.55	10.8±2.87
第5	周		8.5±3.78	10.3±1.04	11.0±2.77	9.4±2.57	11.0±2.52
第6	周		9.0±2.12	7.3±3.20	9.0±2.78	10.7±1.63	11.9±0.69

二、由表2可见,各组的平均着床数,除环磷酰胺第6周(7.3)外,均波动在8.3~12.6之间。各组间均无显著差异。

三、由表3可见,食油组平均死胎数均低于1,环磷酰胺组第1、2、3、5周均高于1,最高达4.0。第1、2、3周平均死

胎数与食油组相比,有非常显著差异($P < 0.01$)。胺草灵各剂量组虽然分别在各周中,有的平均死胎数高于1,但经显著性检验,仅100毫克/公斤剂量组第5周与食油组相比有显著差异($P < 0.05$)。

表3 不同周次交配各组雌性小鼠的平均死胎数

给药后交配时间 (周)			阴性对照	阳性对照	胺草灵 毫克/公斤		
			食油 10毫升/公斤	环磷酰胺 30毫克/公斤	100	20	4
第1	周		0.70	3.27**	0.90	0.73	1.20
第2	周		0.90	4.00**	1.83	0.50	0.75
第3	周		0.78	3.90**	0.50	1.25	1.36
第4	周		0.89	0.86	0.82	0.90	1.00
第5	周		0.17	2.25*	1.43*	0.67	1.00
第6	周		0.44	0.75	1.44	0.67	1.57

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表4 不同周次交配各组雌性小鼠的突变指数[△]

给药后交配时间 (周)			阴性对照	阳性对照	胺草灵 毫克/公斤		
			食油 10毫升/公斤	环磷酰胺 30毫克/公斤	100	20	4
第1	周		6	40**	9	8	12
第2	周		8	42**	17	5	7
第3	周		9	34**	4	10	10
第4	周		8	8	8	9	9
第5	周		2	22**	13*	7	9
第6	周		5	10	16*	6	13

$$\Delta \text{突变指数} = \frac{\text{死胎数}}{\text{着床数}} \times 100$$

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

四、由表4可见,食油组的突变指数都在10以下,而环磷酰胺组第1、2、3、5周都超过10,最高达42,与食油组相比均有

非常显著差异($P < 0.01$)。胺草灵100毫克/公斤剂量组第5、6周突变指数与食油组相比有显著差异($P < 0.05$)。

表5 不同周次交配各组雌鼠有死胎母鼠的百分率

给药后交配时间 (周)			阴性对照	阳性对照	胺草灵 毫克/公斤		
			食油 10毫升/公斤	环磷酰胺 30毫克/公斤	100	20	4
第1	周	50.0	100.0*	70.0	45.5	40.0	
第2	周	70.0	100.0	100.0	41.7	25.0	
第3	周	77.8	90.0	30.0	66.7	50.0	
第4	周	66.7	71.4	63.6	70.0	75.0	
第5	周	16.7	62.5	71.4	58.3	42.9	
第6	周	22.2	50.0	55.6	50.0	57.1	

* $P < 0.05$

五、由表5可见,各组孕鼠中有死胎母鼠的百分率环磷酰胺组第1、2周高达100%,胺草灵100毫克/公斤剂量组第2、5周分别达100%及71.4%。但因食油组有死胎母鼠百分率也较高,故经统计处理,仅环磷酰胺第1周与食油组相比有显著差异($P < 0.05$)。

讨 论

一、环磷酰胺是已知的诱变物,对小鼠具有显性致死效应⁽⁸⁾。本实验表明,环磷酰胺30毫克/公斤剂量,每天1次连续5天经腹腔注射,第1、2、3、5周交配的母鼠平均死胎数及第1、2、3、5周突变指数都明显高于食油组。第1、2周交配的孕鼠中,有死胎的孕鼠百分率高达100%,显性致死为阳性。这表明环磷酰胺能作用于精母细胞、精细胞及精子本身。

二、胺草灵100毫克/公斤剂量组,每天1次,连续5天灌胃给药,第5周交配的孕鼠,平均死胎数增加,第5、6周突变指数也相应升高,与对照组有显著差异($P < 0.05$)。平均死胎数增加是评价显性致死的最主要指标。根据以上实验结果,可认为胺草灵100毫克/公斤剂量亚急性经消化道给药,对小鼠有显性致死效应,主要作用于精母细胞。根据原先的研究⁽³⁾,其作用机理是由于第一次减数分裂期的精母细胞发生染色体断裂,而染色体断裂容易造成染色体易位,进而导致胚胎的早期死亡⁽⁹⁾。据报道⁽¹⁰⁾,大部份化

学物质主要作用于精细胞,但有少量化学物质如丝裂霉素C主要作用于精母细胞。胺草灵则属于后一种类型。

三、按Samuel等人⁽⁴⁾提出的标准,本试验中食油对照组有死胎孕鼠的百分率偏高,其原因待查。

四、胺草灵引起显性致死的生化毒理机理——是否通过对睾丸酮合成的干扰——有待进一步研究。胺草灵对精子发生的影响也应加以研究。

小 结

胺草灵亚急性灌胃给药100毫克/公斤剂量,对小鼠引起显性致死突变,主要作用于第一次减数分裂期精母细胞。这表明胺草灵对人有潜在的遗传危害。

参 考 文 献

1. 黄幸纤: 劳动卫生与环境医学 (6): 38, 1980
2. 黄幸纤等: 浙江医科大学学报 8(2): 63, 1979
3. 徐惟安等: 浙江医科大学学报 8(3): 125, 1979
4. Sidney Green, et al: Conference on Current status of Bioassays in Genetic Toxicology (GEN-Tox) P64 Dec. 325, 1980 USA EPA
5. Simon G S, et al: Toxicol Appl Pharmacol; 47(2): 415, 1979
6. Samuel S, et al: Toxicol Appl Pharmacol 23(1-4): 288, 1972
7. Embree J W, et al: Toxicol Appl pharmacol 140(2): 261, 1977
8. Sykora D, et al: Mutation Research 66(3): 291, 1979
9. 高野喜一等: 药物的特殊毒性(1) 胎儿毒性与遗传毒性 P130, 1975
10. Council of the Environmental Mutagen Society Science 187: 504, 1975