



噻唑膦原药对大鼠的亚慢性毒性作用

李本长, 邓磊, 周宁

(江西省职业病防治研究院, 南昌 330006)

【摘要】 目的 研究90 d摄入噻唑膦原药对大鼠的亚慢性毒性作用, 确定其最大无作用剂量, 为安全生产及慢性毒性实验提供剂量参考。方法 将80只SD大鼠(雌雄各半)按体重随机分为4组, 分别为噻唑膦原药0.8 mg/kg体重组、4.0 mg/kg体重组、20.0 mg/kg体重和正常对照组。在实验结束后处死实验大鼠, 同时检测血清生化、体重、尿常规和脏器系数等指标, 并对结果进行统计学处理。结果 高剂量组雄、雌性大鼠体质量增长缓慢, 雄性大鼠高剂量组甘油三酯(TG)、胆碱酯酶(CHE)明显低于对照组, 雌性大鼠高剂量组碱性磷酸酶(ALP)明显高于对照组, 雌性大鼠高剂量组总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、肌酐(CREA)、血糖(GLU)、胆碱酯酶(CHE)明显低于对照组; 雄、雌性大鼠尿胆红素(BIL)、比重(SG)、尿蛋白(PRO)的阳性率与对照组相比有显著性差异; 雄性大鼠高剂量组脑、肺、肾、肾上腺、睾丸的脏器重量系数明显高于对照组, 雌性大鼠高剂量组脑、肺、肾的脏器重量系数明显高于对照组, 高剂量组的卵巢子宫的脏器重量系数明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 噻唑膦原药对雄、雌性大鼠90天经口染毒剂量为20.0 mg/kg体重及以上时, 对大鼠有毒性效应; 90天喂养噻唑膦原药对大鼠最大无作用剂量为4 mg/kg体重。

【关键词】 噻唑膦原药; 90天喂养; 毒性作用

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 06-0049-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.006.011

Toxic effects of fosthiazate feeding for 90 days in rats

LI Ben-chang, DENG Lei, ZHOU Ning

(Institute of Occupational Medicine of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China)

【Abstract】 Objective To study the toxicity of fosthiazate feeding for 90 days in rats, and to determine the maximal non-effective dose of fosthiazate, in order to provide the reference dose for safety in production and chronic toxicity experiment. **Methods** A total of 80 SD rats (half female and half male) were randomly divided into 4 groups, respectively: 0.8 mg/kg·bw·d group, 4.0 mg/kg·bw·d group, 20.0 mg/kg·bw·d group, and normal control group. The rats were sacrificed to determine the indices including serum biochemical parameters, body weight, routine urine test and organ coefficients after the end of the experiment, and the results were statistically analyzed. **Results** In the high dose group, the body weight gain was slowed in male and female rats. The TG and CHE in the high dose group of male rats and the TP, ALB, CREA, GLU, and CHE in the high dose group of female rats were significantly lower than those of normal control group. The ALP in the high dose group of female rats was higher than that of the normal control group. The positive rates of BIL, SG, and PRO in both male and female rats had significant differences compared with those of normal control group. The organ coefficients of brain, lung, kidney, adrenal, and testis of male rats, and the organ coefficients of brain, lung, and kidney of female rats in the high dose group were significantly higher than those of the normal control group. The

[基金项目] 江西省自然科学基金项目(20122BAB215026)。

[通讯作者] 李本长(1983-), 男, 主治医师, 研究方向为农药与神经毒理学。

ovaries and uterus in the female rats of high dose group were significantly lower than those of normal control group ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusions** The oral dose of fosthiazate at 4.0 mg/kg·bw·d fed for 90 days and above cause toxic effects on rats, and its maximal non-effect dose of long-term intake of low-dose fosthiazate on rats is 4 mg/kg·bw·d.

【Key words】 Fosthiazate; 90 days feeding; Toxicity; Rats

噻唑磷原药 (Fosthiazate)^[1-3] 是一种新颖、高效、广谱型非熏蒸型有机磷杀线虫剂,其学名为 (R,S)-S-仲丁基-O-乙基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基硫代磷酸酯,具有优异的触杀性和内吸传导性,其广泛应用于植物寄生线虫的危害防治上,有效期可长达 2~3 个月,且施用效果不受土壤条件的影响,尤其适用于防治蔬菜类等农作物寄生线虫的危害。为了明确长期低剂量摄入噻唑磷原药的毒性作用并确定其最大无作用剂量,我们依据 GB 15670-1995《农药登记毒理学试验方法》对烯草酮原药进行了大鼠经口毒性试验,现分析讨论如下,以供生产单位、使用者、同行及农业卫生监督管理部门参考。

1 材料和方法

1.1 动物、试剂与仪器设备

SPF 级 SD 大鼠 (90~120)g, 80 只,雌雄各半,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,合格证号为 SCXK(湘)2009-0004;噻唑磷原药,主要成分为 $\geq 96\%$ 噻唑磷,性状为浅黄色至红棕色油状液体,由国内某化工股份有限公司提供;全自动生化分析仪 (Toshiba TBA-40 FR, 日本)、Clinitek STATUS 拜施达尿分析仪 (德国 Bayer 公司) 和 TLT 10SG 干化学尿析试纸条。

1.2 实验动物染毒与处置

实验动物适应饲养观察 5 d 后,动物饲养于江西省职业病防治研究院屏障环境 (使用许可证号: SYXK(赣)2008-0003),依据噻唑磷原药急性经口 LD₅₀ 的 1/125、1/25、1/5,将雌、雄大鼠随机分成低、中、高 3 个实验组及空白对照组,每组 20 只,雌雄各半。低、中、高剂量组雌雄大鼠染毒剂量分别为 0.8 mg/kg 体重、4.0 mg/kg 体重、20.0 mg/kg 体重。将受试物混入饲料中连续喂饲 90 d,动物自由饮水进食。

1.3 检测指标

1.3.1 日常观察和体重:每天观察并记录实验动物各种状态及异常表现。期间每周测动物体重 1 次,并按本次各剂量组体重结果配制下周各组喂饲用粉料。在动物染毒结束后称取空腹体重,用于计算

各剂量组脏器系数。

1.3.2 尿常规检测:13 周试验结束,隔夜禁食,股动脉取血,测定 pH 值、亚硝酸盐 (NIT)、尿糖 (GLU)、比重 (SG)、隐血 (BLD)、尿蛋白 (PRO)、尿胆红素 (BIL)、尿胆元 (URO)、酮体 (KET) 和白细胞 (WBC) 等指标。

1.3.3 血清生化检测:股动脉取血 5 mL 以 3 000 r/min 离心 10 min,分离出血清,测定丙氨酸氨基转移酶活性 (ALT,酶动力法)、门冬氨酸氨基转移酶活性 (AST,酶动力法)、碱性磷酸酶活性 (ALP,酶动力法)、总蛋白含量 (TP,终点法)、白蛋白含量 (ALB,终点法)、总胆红素含量 (TBIL,两点法)、尿素氮含量 (BUN,两点法)、肌酐含量 (CREA,两点法)、血糖含量 (GLU,终点法)、胆固醇含量 (CHOL,终点法)、甘油三脂含量 (TG,终点法)、胆碱酯酶 (CHE,酶动力法) 等指标。

1.3.4 脏器检查和脏器重量系数测定:13 周试验结束,取脑、心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、睾丸、卵巢 (含子宫) 测定其脏器重量系数。

1.4 统计学方法

实验所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 软件包,组间均数比较采用 LSD-t 检验,数据分析采用单因素方差分析和等级资料的秩和检验。

2 结果

2.1 噻唑磷原药对大鼠日常状态和体重的影响

试验期间各组动物一般情况良好,无死亡、厌食和其它异常行为;高剂量组雄、雌性大鼠周平均体重分别从第 2 周和第 1 周开始至实验结束均明显低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$),无毒理学意义,见表 1、表 2。

2.2 噻唑磷原药对大鼠脏/体系数的影响

雄性大鼠高剂量组脑、肺、肾、肾上腺、睾丸的脏器重量系数明显高于对照组 ($P < 0.01$),雌性大鼠高剂量组脑、肺、肾的脏器重量系数明显高于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$),高剂量组的卵巢子宫的脏器重量系数明显低于对照组 ($P < 0.01$),见表 3、表 4。

表 1 90 d 喂养噻唑膦原药对雄性大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Tab.1 The effect on body weight of male rats caused by 90 days feeding fosthiazate ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 染毒周数 Feeding (weeks) | 对照组 Control group | 低剂量组 Low-dose group | 中剂量组 Moderate dose group | 高剂量组 High-dose group |
|-------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 0 | 95.50 ± 2.55 | 95.40 ± 2.68 | 95.00 ± 2.36 | 95.30 ± 2.50 |
| 1 | 128.30 ± 9.12 | 136.50 ± 6.77** | 134.30 ± 5.23* | 127.30 ± 4.22 |
| 2 | 193.00 ± 6.62 | 196.40 ± 7.21 | 196.60 ± 9.11 | 186.20 ± 6.39* |
| 3 | 256.70 ± 8.93 | 255.30 ± 10.92 | 250.00 ± 14.81 | 242.00 ± 11.60** |
| 4 | 326.70 ± 11.86 | 325.30 ± 12.73 | 322.30 ± 19.51 | 303.10 ± 18.84** |
| 5 | 368.50 ± 12.55 | 371.00 ± 20.20 | 372.30 ± 24.55 | 338.90 ± 26.05** |
| 6 | 417.00 ± 19.97 | 408.50 ± 18.79 | 374.80 ± 22.91** | 348.80 ± 29.98** |
| 7 | 435.40 ± 22.32 | 435.20 ± 16.57 | 404.70 ± 29.47* | 371.30 ± 31.53** |
| 8 | 462.00 ± 27.74 | 457.10 ± 29.07 | 433.90 ± 33.40* | 397.50 ± 31.82** |
| 9 | 477.20 ± 30.36 | 472.90 ± 29.25 | 457.20 ± 45.01 | 424.40 ± 31.17** |
| 10 | 492.80 ± 31.91 | 485.30 ± 36.52 | 446.80 ± 38.67** | 419.60 ± 24.49** |
| 11 | 520.90 ± 38.65 | 518.60 ± 39.85 | 499.70 ± 49.97 | 452.90 ± 28.06** |
| 12 | 492.90 ± 41.92 | 488.20 ± 45.51 | 467.2 ± 41.77 | 421.10 ± 27.01** |
| 13 | 546.20 ± 45.58 | 541.70 ± 38.89 | 511.10 ± 49.33 | 440.10 ± 22.10** |

* 与对照组比较 $P < 0.05$, ** 与对照组比较 $P < 0.01$
 Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 90 d 喂养噻唑膦原药对雌性大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Tab.2 The effect of fosthiazate feeding for 90 days on the body weight of female rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 染毒周数 Feeding (weeks) | 对照组 Control group | 低剂量组 Low-dose group | 中剂量组 Moderate-dose group | 高剂量组 High-dose group |
|-------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 0 | 92.60 ± 5.38 | 92.30 ± 5.52 | 92.00 ± 5.40 | 92.20 ± 4.64 |
| 1 | 132.40 ± 8.61 | 127.10 ± 11.40 | 126.80 ± 6.02 | 120.80 ± 4.89** |
| 2 | 181.50 ± 15.55 | 179.30 ± 15.56 | 172.60 ± 9.12 | 162.40 ± 8.07** |
| 3 | 203.10 ± 17.08 | 208.40 ± 16.74 | 200.20 ± 10.67 | 189.20 ± 11.14** |
| 4 | 227.40 ± 22.40 | 226.00 ± 15.03 | 221.90 ± 9.36 | 206.70 ± 12.81** |
| 5 | 249.00 ± 28.03 | 244.30 ± 23.73 | 235.50 ± 10.85 | 215.20 ± 17.93** |
| 6 | 266.50 ± 29.97 | 264.90 ± 20.30 | 251.80 ± 11.67 | 234.40 ± 13.73** |
| 7 | 271.30 ± 23.05 | 269.00 ± 19.00 | 258.00 ± 16.93 | 238.70 ± 16.08** |
| 8 | 279.20 ± 32.18 | 281.10 ± 26.13 | 270.90 ± 12.00 | 253.30 ± 16.19* |
| 9 | 279.70 ± 32.83 | 280.10 ± 22.20 | 265.20 ± 12.74 | 231.90 ± 18.16** |
| 10 | 281.60 ± 23.06 | 284.70 ± 23.50 | 267.80 ± 11.34 | 210.40 ± 14.07** |
| 11 | 301.00 ± 33.02 | 297.40 ± 24.14 | 284.10 ± 15.42 | 238.70 ± 19.94** |
| 12 | 281.60 ± 25.64 | 288.50 ± 26.18 | 274.20 ± 12.14 | 199.00 ± 21.55** |
| 13 | 298.30 ± 34.64 | 303.40 ± 30.34 | 287.40 ± 10.42 | 241.70 ± 19.63** |

* 与对照组比较 $p < 0.05$, ** 与对照组比较 $p < 0.01$
 Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 3 90 d 喂养噻唑膦原药对雄性大鼠脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Tab.3 The effect of fosthiazate feeding for 90 days on the organ coefficient in male rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 脏器名称 Organs | 对照组 Control group | 低剂量组 Low-dose group | 中剂量组 Moderate-dose group | 高剂量组 High-dose group |
|----------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 脑 Brain | 0.415 ± 0.038 | 0.412 ± 0.037 | 0.437 ± 0.027 | 0.506 ± 0.034** |
| 心 Heart | 0.269 ± 0.028 | 0.268 ± 0.027 | 0.288 ± 0.030 | 0.283 ± 0.021 |
| 肺 Lung | 0.341 ± 0.027 | 0.336 ± 0.039 | 0.366 ± 0.031 | 0.389 ± 0.039** |
| 肝 Liver | 2.703 ± 0.125 | 2.716 ± 0.327 | 2.742 ± 0.196 | 2.837 ± 0.333 |
| 脾 Spleen | 0.169 ± 0.022 | 0.179 ± 0.014 | 0.175 ± 0.021 | 0.183 ± 0.028 |
| 肾 Kidneys | 0.618 ± 0.049 | 0.630 ± 0.049 | 0.653 ± 0.041 | 0.690 ± 0.057** |
| 肾上腺 Adrenal | 0.012 ± 0.002 | 0.011 ± 0.002 | 0.012 ± 0.002 | 0.016 ± 0.002** |
| 睾丸 Testes | 0.786 ± 0.063 | 0.768 ± 0.080 | 0.816 ± 0.068 | 0.999 ± 0.088** |

* 与对照组比较 $P < 0.05$, ** 与对照组比较 $P < 0.01$
 Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.3 噻唑膦原药对大鼠尿常规指标的影响

雄、雌性大鼠 BIL、SG、PRO 的阳性率与对照组相比差异有显著性,见表 5、表 6。

2.4 噻唑膦原药对大鼠血清生化指标的影响

雄性大鼠高剂量组 TG、CHE 明显低于对照组

($P < 0.05, P < 0.01$), 雌性大鼠高剂量组 ALP 明显高于对照组 ($P < 0.05$), TP、ALB、TBIL、CREA、GLU、CHE 明显低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 其它差异无显著性,无毒理学意义,见表 7、表 8。

表 4 90 d 喂养噻唑膦原药对雌性大鼠脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 The effect of fosthiazate feeding for 90 days on the organ coefficient in female rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 脏器名称 Organs | 对照组 Control group | 低剂量组 Low-dose group | 中剂量组 Moderate-dose group | 高剂量组 High-dose group |
|-----------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 脑 Brain | 0.706 ± 0.074 | 0.708 ± 0.067 | 0.712 ± 0.033 | 0.820 ± 0.061 ** |
| 心 Heart | 0.342 ± 0.030 | 0.314 ± 0.038 | 0.349 ± 0.052 | 0.346 ± 0.023 |
| 肺 Lung | 0.496 ± 0.058 | 0.468 ± 0.062 | 0.474 ± 0.061 | 0.570 ± 0.082 * |
| 肝 Liver | 2.904 ± 0.180 | 2.830 ± 0.282 | 2.928 ± 0.176 | 2.993 ± 0.173 |
| 脾 Spleen | 0.207 ± 0.019 | 0.197 ± 0.023 | 0.200 ± 0.014 | 0.202 ± 0.020 |
| 肾 Kidneys | 0.722 ± 0.052 | 0.683 ± 0.039 | 0.730 ± 0.056 | 0.782 ± 0.047 ** |
| 肾上腺 Adrenal | 0.021 ± 0.003 | 0.023 ± 0.005 | 0.020 ± 0.008 | 0.024 ± 0.002 |
| 卵巢子宫 Uterus & ovaries | 0.331 ± 0.060 | 0.313 ± 0.080 | 0.318 ± 0.059 | 0.243 ± 0.083 ** |

* 与对照组比较 $P < 0.05$, ** 与对照组比较 $P < 0.01$

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 5 噻唑膦原药 90 d 经口毒性试验雄性大鼠尿液检查结果(阳性数/总份数)

Tab. 5 Results of routine urine test of male rats after fosthiazate feeding for 90 days (positive rate/total copies)

| 组别 Groups | 尿糖 GLU | 尿胆红素 BIL | 酮体 KET | 比重 SG | 隐血 BLO | 酸碱度 pH | 尿蛋白 PRO | 亚硝酸盐 NIT | 白细胞 WBC | 尿胆元 URO |
|---------------------|-----------|-------------|-----------|----------|-----------|-----------|------------|-------------|------------|------------|
| 对照组 Control | 0/6 | 1/6 | 2/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 | 2/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 |
| 低剂量组 Low-dose | 0/6 | 3/6 | 4/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 | 2/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 |
| 中剂量组 Moderate-group | 0/6 | 2/6 | 4/6 | 1/6 | 0/6 | 0/6 | 3/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 |
| 高剂量组 High-dose | 0/6 | 5/6 ** | 3/6 | 2/6 ** | 0/6 | 0/6 | 4/6 * | 0/6 | 0/6 | 0/6 |

* 与对照组比较 $P < 0.05$, ** 与对照组比较 $P < 0.01$

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 6 噻唑膦原药 90 d 经口毒性试验雌性大鼠尿液检查结果(阳性数/总份数)

Tab. 6 Results of routine urine test of female rats after fosthiazate feeding for 90 days (positive rate/total copies)

| 组别 Groups | 尿糖 GLU | 尿胆红素 BIL | 酮体 KET | 比重 SG | 隐血 BLO | 酸碱度 pH | 尿蛋白 PRO | 亚硝酸盐 NIT | 白细胞 WBC | 尿胆元 URO |
|--------------------|-----------|-------------|-----------|----------|-----------|-----------|------------|-------------|------------|------------|
| 对照组 Control | 0/6 | 0/6 | 2/6 | 1/6 | 0/6 | 0/6 | 1/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 |
| 低剂量组 Low-dose | 0/6 | 0/6 | 3/6 | 2/6 | 0/6 | 0/6 | 1/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 |
| 中剂量组 Moderate-dose | 0/6 | 0/6 | 2/6 | 2/6 | 0/6 | 0/6 | 2/6 | 0/6 | 0/6 | 0/6 |
| 高剂量组 High-dose | 0/6 | 2/6 ** | 3/6 | 5/6 ** | 0/6 | 0/6 | 4/6 ** | 0/6 | 0/6 | 0/6 |

* 与对照组比较 $P < 0.05$, ** 与对照组比较 $P < 0.01$

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 7 90 d 喂养噻唑膦原药对雄性大鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tab. 7 The effect of fosthiazate feeding for 90 days on the serum biochemical parameters in the male rats($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| 指标 Items | 对照组 Control group | 低剂量组 Low-dose group | 中剂量组 Moderate-dose group | 高剂量组 High-dose group |
|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 丙氨酸氨基转移酶 ALT (U/L) | 37.33 ± 5.61 | 35.33 ± 6.41 | 34.17 ± 2.93 | 33.50 ± 6.35 |
| 门冬氨酸氨基转移酶 AST (U/L) | 212.17 ± 51.04 | 185.00 ± 50.61 | 196.50 ± 38.86 | 182.33 ± 47.19 |
| 碱性磷酸酶 ALP (U/L) | 126.33 ± 38.19 | 109.17 ± 11.50 | 121.83 ± 27.06 | 139.50 ± 65.49 |
| 总蛋白 TP (g/L) | 73.33 ± 2.50 | 78.83 ± 2.79 | 75.50 ± 3.21 | 72.33 ± 2.58 |
| 白蛋白 ALB (g/L) | 39.97 ± 1.09 | 40.25 ± 0.96 | 41.45 ± 1.18 * | 40.98 ± 1.02 |
| 总胆红素 TBIL (μmol/L) | 0.13 ± 0.05 | 0.12 ± 0.04 | 0.15 ± 0.12 | 0.13 ± 0.08 |
| 尿素氮 BUN (mmol/L) | 5.37 ± 0.89 | 5.63 ± 1.07 | 5.23 ± 0.76 | 5.17 ± 0.68 |
| 肌酐 CREA (μmol/L) | 72.67 ± 4.72 | 73.67 ± 5.68 | 74.17 ± 8.13 | 70.33 ± 9.44 |
| 血糖 GLU (mmol/L) | 3.88 ± 0.46 | 4.77 ± 0.22 | 3.53 ± 1.06 | 4.37 ± 1.00 |
| 胆固醇 CHOL (mmol/L) | 1.73 ± 0.33 | 1.89 ± 0.40 | 2.12 ± 0.23 * | 1.87 ± 0.23 |
| 甘油三脂 TG (mmol/L) | 1.17 ± 0.20 | 1.01 ± 0.32 | 1.12 ± 0.50 | 0.73 ± 0.07 * |
| 胆碱酯酶 CHE (U/L) | 168.67 ± 83.64 | 159.67 ± 32.36 | 163.00 ± 40.27 | 136.83 ± 22.01 ** |

* 与对照组比较 $P < 0.05$, ** 与对照组比较 $P < 0.01$

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 8 90 天喂养噻唑磷原药对雄性大鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Tab. 8 The effect of fosthiazate feeding for 90 days on the serum biochemical parameters in female rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

| 指标 Items | 对照组 Control group | 低剂量组 Low-dose group | 中剂量组 Moderate-dose group | 高剂量组 High-dose group |
|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 丙氨酸氨基转移酶 ALT (U/L) | 41.17 ± 15.55 | 28.00 ± 4.56 * | 30.50 ± 4.04 | 30.67 ± 7.09 |
| 门冬氨酸氨基转移酶 AST (U/L) | 191.00 ± 45.51 | 173.17 ± 43.60 | 183.33 ± 36.44 | 192.33 ± 59.92 |
| 碱性磷酸酶 ALP (U/L) | 68.67 ± 19.01 | 60.50 ± 12.05 | 58.17 ± 10.30 | 88.83 ± 10.38 * |
| 总蛋白 TP (g/L) | 84.67 ± 7.23 | 81.83 ± 6.37 | 83.17 ± 4.54 | 72.83 ± 1.94 ** |
| 白蛋白 ALB (g/L) | 46.70 ± 3.54 | 44.97 ± 3.14 | 46.28 ± 1.97 | 41.58 ± 0.74 ** |
| 总胆红素 TBIL (μmol/L) | 0.18 ± 0.08 | 0.15 ± 0.08 | 0.12 ± 0.04 | 0.10 ± 0.00 * |
| 尿素氮 BUN (mmol/L) | 7.29 ± 1.76 | 6.69 ± 0.68 | 7.64 ± 1.92 | 6.03 ± 0.78 |
| 肌酐 CREA (μmol/L) | 82.17 ± 7.08 | 79.00 ± 4.00 | 81.17 ± 7.14 | 68.17 ± 2.32 ** |
| 血糖 GLU (mmol/L) | 4.71 ± 0.47 | 5.36 ± 0.95 | 4.38 ± 0.71 | 3.61 ± 0.45 * |
| 胆固醇 CHOL (mmol/L) | 2.49 ± 0.21 | 2.55 ± 0.35 | 2.36 ± 0.25 | 2.44 ± 0.52 |
| 甘油三脂 TG (mmol/L) | 1.22 ± 1.06 | 0.61 ± 0.05 | 0.97 ± 0.68 | 0.69 ± 0.20 |
| 胆碱酯酶 CHE (U/L) | 1679.20 ± 600.43 | 1459.70 ± 412.28 | 1547.80 ± 190.40 | 466.33 ± 100.74 ** |

* 与对照组比较 $p < 0.05$, **与对照组比较 $p < 0.01$ Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3 讨论

90 d 喂养噻唑磷原药的大鼠经口毒性试验的结果表明:雄、雌性大鼠高剂量组体质量增长较对照组缓慢,而实验动物体质量的变化是反映动物机体中毒效应及毒物毒性的最基本指标^[4]。实验动物血清生化、尿常规和脏器系数是生物医学研究的重要基础指标,是临床医疗和科学研究的重要依据,是病理学、毒理学研究以及探讨发病机理等研究中动物选择的根据。在本试验中,雄性大鼠高剂量组 TG、CHE 明显低于对照组,雌性大鼠高剂量组 ALP 明显高于对照组,雌性大鼠高剂量组 TP、ALB、TBIL、CREA、GLU、CHE 明显低于对照组,提示受检样品对雄、雌性大鼠肝脏功能和糖类代谢及对雄、雌性大鼠肝功能有一定影响 ($P < 0.05, P < 0.01$); 脏器重量系数是提供受试物靶器官的重要指标,试验结果表明,雄性大鼠高剂量组脑、肺、肾、肾上腺、睾丸的脏器重量系数明显高于对照组,雌性大鼠高剂量组脑、肺、肾的脏器重量系数明显高于对照组,高剂量组的卵巢子宫的脏器重量系数明显低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。本试验所测定的血清生化、尿常规及脏器系数等指标,在受试雄性和雌性动物的高剂量组中都呈现出明显的毒理学变化,结合体质量的检测结果,能反映出高剂量喂饲噻唑磷原药可以造成实验动物亚慢性毒理学损伤,表明 fosthiazate 原药有一定的毒性作用。

上述试验结果表明,实验动物体质量、生化指

标、尿常规指标和脏器重量系数相互支持,具体协同作用机制有待进一步深入研究。本次试验表明,噻唑磷原药对雄、雌性大鼠染毒剂量为 20.0 mg/kg 体重及以上时,对大鼠有毒性效应。因此,在本试验条件下,90 d 喂养噻唑磷原药对雄、雌性大鼠经口毒性的最大无作用剂量均为 4.0 mg/kg 体重。

噻唑磷原药在我国具有较大开发价值及较好的推广使用前景,越来越多地受到生产厂家的重视。为此,对其毒性的检测监控和毒性管理成为迫在眉睫的新的课题。本项目通过长期低剂量摄入噻唑磷原药的经口毒性动物试验,对其毒性作用特点进行了观察,相关指标表明,该药对大鼠的生长及大鼠的肝功能、糖类代谢、胆碱酯酶和体质量等有一定影响,在实际生产和应用中应予以注意。

参考文献:

- [1] Chabrier C, Hubervic J, Queneherve P. Evaluation of fosthiazate in banana fields in Martinique [J]. Nematropica, 2002, 32 (2):137-148.
- [2] Kimpinski J, Arsenault WJ, Sanderson JB. Fosthiazate for suppression *Pratylenchus penetrans* in potato on Prince Edward Island [J]. J Nematol, 1997, 29(4s):685-689.
- [3] 罗秀满,刘玉法,刘自发. RP-HPLC 法测定杀虫剂噻唑磷原药含量 [J]. 山东师范大学学报, 2010, 25(2):61-62.
- [4] 何国平,杨慎华,徐宇萍,等. 长期低剂量摄入烯草酮原药对大鼠的毒性作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(4): 23-27.

[修回日期]2014-04-08