

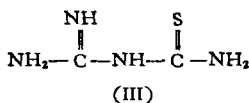
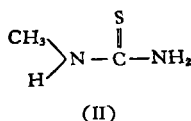
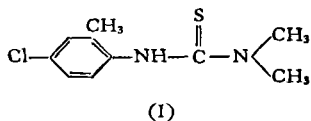
取代硫脲类农药的致畸性

浙江医科大学农药研究组

摘 要

为了评定硫脲类农药螟铃畏、N-甲氨基硫脲以及脒基硫脲的安全性,我们用 Wistar 大白鼠做了致畸试验,本文简述了试验的情况。

螟铃畏 (Nuvanol) (I) 是取代硫脲型杀虫剂,用于杀水稻螟虫、棉花红铃虫和棉铃虫。N-甲氨基硫脲 (Thiosemicarbazide) (II) 是烃基硫脲型杀菌剂,治水稻白叶枯叶病有良效。脒基硫脲 (Guanyl thiourea) (III) 是氮肥增效剂。



据报导,乙撑硫脲 (ethylenethiourea)——代森类农药的厌气代谢物对大白鼠致畸^[1-2]。

乙撑硫脲含有化学基团 $\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}$, 有抗代谢作用。上述三种取代硫脲也含此化学基团,因而怀疑它们有致畸性。为了评定这三种农药的安全性,用大白鼠进行了致畸试验*。

一、实验方法

Wistar 大鼠于孕期第 6—15 天每天口喂

螟铃畏菜油液的分四组 (每组 12 只) 剂量分别为 0、1.2、12、60 毫克/公斤体重。甲氨基硫脲水溶液每天灌胃给药的分五组 (每组 13—15 只), 剂量分别为 0、0.1、1、10、100 毫克/公斤体重。脒基硫脲淀粉混悬液每天灌胃给药的分五组 (每组 13—15 只), 剂量分别为 0、5、33、328、1093 毫克/公斤体重。

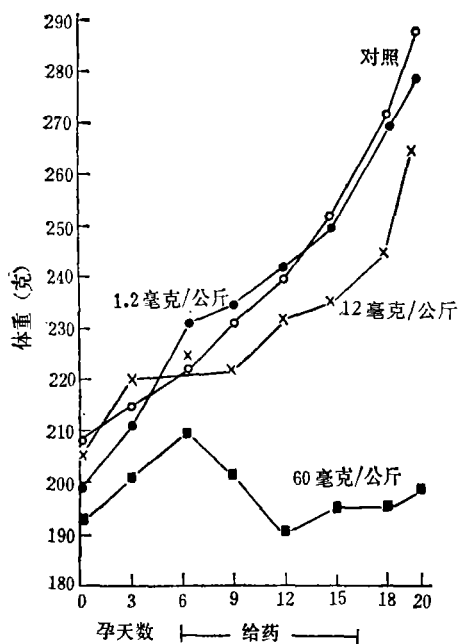
孕期第 20 天脱臼处死孕鼠,剖腹取出子宫和胚胎,检查活胎、死胎以及吸收数。活胎逐一测身长和尾长,称体重和肝脏重,检查外形,然后将 2/3 剥去皮肤,挖除内脏后直接用茜素红液染色。标本在实体显微镜下检查骨骼畸形。其余 1/3 活胎鼠浸入 Bouin 液,约一周后用刀片法检查内脏畸形^[3]。

二、实验结果

(一) 螟 铃 畏

1、对孕鼠影响: 12 毫克/公斤组孕鼠体重于给药后迅速下降然后再增长, 60 毫克/公斤组孕鼠体重在给药后大幅度下降, 停药后稍有增长 (见图)。剂量在 12 毫克/公斤以内各组对窝平均活仔数, 吸收率以及死胎率均无影响, 但 12 毫克/公斤组不孕率增高, 60 毫克/公斤组不孕率高达 91.7%, 无一活

* 脒基硫脲致畸试验是北京市防疫站做的。



螟铃畏对孕鼠体重增长的影响

表 1 螟铃畏对孕鼠生殖的影响

剂量组 (毫克/公斤)	孕鼠数 (受孕数)	不孕率 (%)	活胎		死胎		吸收	
			只数	窝平均	只数	%	数	%
0	11/12	8.3	82	8.09	0	0	11	11
1.2	12/12	0	82	6.90	9	9.9	9	9
12	9/12	25	70	7.78	0	0	6	7.9
60	1/12	91.7	0	0	1	100	8	88.9

表 2 螟铃畏对胎鼠生长发育的影响

剂量(毫克/公斤)	平均体重(克)	平均身长(厘米)	平均尾长(厘米)	平均肝重(克)
0	3.12±0.318	3.25±0.158	1.24	0.25
1.2	3.38	3.60	1.20	0.25
12	3.03±0.328	3.51±0.128	1.23	0.25
60	—	—	—	—

胎。(表 1)。

2、胎鼠生长发育：剂量 12 毫克/公斤以下各组胎鼠身长、尾长、体重以及肝重各组与对照组比较均无明显差别($P > 0.05$)(表 2)。

3、胎鼠骨骼发育：缺胸骨第五节或仅有一小点的胎鼠数随农药剂量增加而增多，经显著性测验各组之间有非常显著的差别($P < 0.01$)(表 3)。12 毫克/公斤组有 5 只胎鼠肋骨弧度异常，向背面凹陷较深；另有 4 只胎鼠颅骨骨质较疏松，边缘不整齐，个别胎鼠枕骨骨化迟缓。最小致畸剂量 12 毫克/公斤。

表 3 螟铃畏对胎鼠骨骼发育的影响

剂量 (毫克/公斤)	检查 胎鼠 数	缺胸骨第五节或仅一小点		多 肋		肋骨变形	
		鼠数	%	鼠数	%	鼠数	%
0	89	2	2.3	5	5.9	0	0
1.2	82	18	21.9	3	3.6	0	0
12	70	34	48.6	8	11.4	5	7.1

4、致畸敏感期试验：分别于孕期第 6、8、10、12、14 天给药的孕鼠，只有 12、14 天给药的孕鼠子宫内有胎鼠，故对螟铃畏致畸敏感期在第 6—10 天。

(二) N-甲基硫脲

1、对孕鼠影响：剂量 100 毫克/公斤组孕鼠增重比对照组明显小些($P < 0.05$)，不孕率比对照组明显高些($P < 0.05$)，各剂量组窝平均活胎数、吸收数和死胎数没有差别($P > 0.05$)(表 4)。给药期间孕鼠食欲明显下降。

2、胎鼠生长发育和外观畸形：共检查 475 只活胎鼠，剂量 100 毫克/公斤组几乎全

表 4 N-甲基硫脲对孕鼠生殖的影响

剂量组 (毫克/公斤)	孕鼠数/受孕数	不孕率 (%)	活胎		死胎		有死胎的孕鼠		吸收	
			只数	窝平均	只数	%	只数	%	数	%
100	9/13	31	68	7.6	6	8.1	5	66.6	10	20
10	11/15	24	79	7.2	1	1.2	1	9.1	7	8.0
1	15/15	0	108	7.2	7	6.1	3	20	12	9.4
0.1	14/15	7	124	8.9	3	2.4	2	14	10	7.3
0	14/14	0	96	6.9	5	5.0	4	29	7	6.5

表 5 N-甲基硫脲对胎鼠生长发育和畸形的影响

剂量组 (毫克/公斤)	活胎数	身长 (厘米)	尾长 (厘米)	体重 (克)	胎盘 重(克)	脊柱 后凸	短尾	脑膜 膨出
100	68	2.91	0.69	2.44	0.52	100%	75%	62%
10	79	3.34	1.26	2.95	0.58	0	0	0
1	108	3.37	1.25	3.13	0.61	0	0	0
0.1	124	3.27	1.27	2.86	0.50	0	0	0
0	96	3.39	1.28	3.21	0.59	0	0	0

部活胎都比较短小,脊柱后凸,皮下水肿;62%胎鼠有脑膨出,胎鼠平均体重较对照组轻($P < 0.05$),尾巴较对照组短($P < 0.05$)。其它三个给药组与对照组比较,上述指标没有明显差别。

3、胎鼠骨骼发育:共检查 328 只胎鼠骨骼染色标本。发现有 10 种骨骼畸形或异常表现,即枕骨骨化迟缓、颈椎骨化迟缓、胸椎、腰椎缺少或异常、骶椎缺少或缺损、多肋、肋骨变形或错位、锁骨变形、胸骨骨化迟缓、胫骨骨化迟缓、掌骨未骨化。剂量 100 毫克/公斤组检查胎鼠中全部均有上述 10 种骨骼异常或畸形指标,与对照组比较有非常显著差别($P < 0.01$)或显著差别($P < 0.05$)。其它三个剂量组仅枕骨和胸骨(V、VI 节)骨化迟缓比对照组明显增多($P < 0.05$)。最小致畸剂量为 0.1 毫克/公斤(表 6)。

4、胎鼠内脏畸形:共检查 69 只胎鼠内脏、剂量 100 毫克/公斤组胎鼠全部有脑积水和脊髓膜下积水,60%有肾盂积水,20%有颞裂。脑积水大部分属脑室积水(internal hydrocephalus)。该组有几只胎鼠有颅内血肿,明显压迫大脑。剂量 10 毫克/公斤组 20%胎鼠有脑室积水。其余三组未见内脏畸形。

(三) 脘基硫脲:

1、对孕鼠影响:剂量 1093 毫克/公斤组孕鼠体重在给药期间不但不增长反而明显下降,三只孕鼠中毒死亡,三只发生流产。该组死胎率 16.3% 比对照组显著增加。各组窝

平均活胎数和吸收率都没有显著差别($P > 0.05$)。

2、胎鼠生长发育和外观畸形:剂量 1093 毫克/公斤组 39 只胎鼠的平均身长、体重、肝重以及胎盘重与对照组有非常显著差别($P < 0.01$)。全部均短尾,18 只胎鼠脑膨出,10 只短肢(phocomelia),10 只颞裂,其它给药组上述生长发育指标与对照组无显著差别,也未发现外观畸形。

3、胎鼠骨骼发育:共检查 418 只胎鼠标本,剂量 1093 毫克/公斤组全部胎鼠胸骨和枕骨骨化异常,87%肋骨异常,97%椎体异常,多数胎鼠凶门较宽大。328 毫克/公斤组胸骨异常的占 64%,枕骨异常的占 18%,椎体异常的 13%,多肋的占 9.4%,33 毫克/公斤组胸骨异常的占 67%。5 毫克/公斤组骨骼异常与对照组没有明显差别($P > 0.05$)。胎鼠骨骼异常与剂量有依存关系。由此得出最小致畸剂量为 33 毫克/公斤。

三、讨 论

1) 蜈铃畏致畸机制可能是它对动物体内呼吸链氧化磷酸化起解连作用。因为据先前的研究蜈铃畏使大鼠体温下降,氧耗减少,血糖升高^[4]。

N-甲基硫脲和脘基硫脲与蜈铃畏一

样,含有 $\text{N}-\overset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N}$ 基团,但蜈铃畏致畸的情况与前面两化合物有些不一样。给 N-甲基硫脲和脘基硫脲的大鼠的畸胎表现的形态与乙撑硫脲相似,表明它们可能有相同的致畸机理。

2、化学农药胚胎毒性的大小或致畸强度我们建议用它的急性毒性(LD_{50})对最小致畸剂量的比值来表示。设 LD_{50} 为 A,最小致畸剂量为 B,

$$\text{则致畸指数 (teratogenic index)} = \frac{A}{B}$$

应用此式算出本文研究的三种农药的致

表 6 N-甲基氨基硫脲对胎鼠骨骼发育的影响

(毫克/公斤) 剂量组	检查胎鼠数	枕骨骨化迟缓①		颈椎骨化迟缓②		胸椎、腰椎体少或缺损③		多肋(14肋)		肋骨变形或错位④		颈椎缺少或缺损		胸骨骨化迟缓或左半(右半)错位										锁骨变形		掌骨未骨化		胫骨骨化迟缓⑤	
		枕骨骨化迟缓①		颈椎骨化迟缓②		胸椎、腰椎体少或缺损③		多肋(14肋)		肋骨变形或错位④		颈椎缺少或缺损		II 节		V 节		VI 节		其他节骨化迟缓⑥		胸骨多节融合或左半(右半)错位		锁骨变形		掌骨未骨化		胫骨骨化迟缓⑤	
		数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%
100	45	36	80△	—	34	75.6△	13	28.9+	33	73.3	14	31.9△	22	48.9△	24	53.3△	7	15.6	6	13.3	6	13.3+	7	15.6△	4	8.9+	4	8.9+	
10	56	11	19.6△	—	4	7.1	5	8.9	1	1.8	—	—	1	1.8	23	41.1+	17	30.4△	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1	74	16	21.6△	—	2	2.7	15	20.3	3	4.1	—	—	1	1.4	18	24.3	12	16.2+	—	1	1.4	—	—	—	—	—	—	—	
0.1	85	27	31.8△	3	3.5	4	4.7	18	21.3	1	1.2	1	8	9.4	43	50.6△	36	42.4△	3	3.5	—	—	—	—	1	1.2	—	—	
0	68	4	5.9	—	—	—	9	13.2	—	—	—	—	3	4.4	15	22.1	3	4.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

注: ① 枕骨骨化迟缓是指枕骨下缘凹沟深度超过枕骨纵高的 1/2、二个骨化点、线状、完全未骨化。

② 颈椎骨化迟是指颈椎体缺损、颈椎体与椎弓之间未连接。

③ 多见于 1, 2, 3, 6, 7, 12, 13 胸椎及第一腰椎等。

④ 肋骨变形包括长短不齐, 几根连在一起, 肋骨中段或末端与邻近肋骨并拢, 肋骨断根, 断端与邻近肋骨连接, 肋骨弧度变小。

⑤ 指胸骨 1, 3 节骨化迟或未骨化。

⑥ 胫骨呈圆点状, 正常为园柱形。

△ 与对照组比较有非常显著差别 ($P \leq 0.01$)。

+ 与对照组比有显著差异 ($P \leq 0.05$)

畸指数并与不致畸的乙酰甲胺磷比较如表 7.

这一指数比 Robson 提出的化学物对母体毒作用的剂量与对胚胎致畸剂量的比值^[5]更切合实用.

3、有的农药有较高的胚胎毒性,如螟铃畏 60 毫克/公斤剂量组除一只孕鼠外都没有着床胚胎.有的农药在比胚胎致死剂量小得多时已有致畸作用,N-甲氨基硫脲属于这种情况.显然后者比前者危险得多,因为前者主要是胚胎毒性,而后者主要引起畸胎.六十年代轰动欧美医学界的反应停(thalidomide)致畸,就是主要引起畸胎而不产生胚胎毒性

表 7 几种农药的致畸指数的比较

农药名称	对雌鼠的 LD ₅₀ (A)(毫 克/公斤)	最小致畸剂 量(B)(毫 克/公斤)	致畸指数 (A/B)	分 级*
螟铃畏	613	12	50	致畸
咪基硫脲	3,800	33	111	强烈致畸
N-甲氨基 硫脲	681	0.1	6,810	强烈致畸
乙酰甲胺 磷	825	大于162	小于5	不致畸

* 暂订致畸指数 10 以下为不致畸, 10 以上为致畸, 100 以上为强烈致畸

的药物.

4、含有 $\begin{array}{c} \text{S} \\ || \\ \text{—NH—C—} \end{array}$ 基团的化合物有可能引起甲状腺和肝肿瘤^[6]. 本文研究的三种农药都含有此基团, 另外螟铃畏在大鼠体内主要代谢物之一是 4-氯邻甲苯胺, 而后者在小白鼠身上能诱发血管肉瘤(haemangiosarcoma)^[7]. 所以对这三种农药致癌可能性需引起注意.

5、根据本实验结果, 今后合成取代硫脲类农药应先考虑其致畸作用.

参 考 文 献

- [1] Teramoto, S., Pesticides Abstracts, Vol. 9, No. 9, 76: 2306, 1976.
- [2] Stula, E. F., Toxicol. Appl. Pharmacol, 41, 35, 1977.
- [3] Wilson, J. G., Environment and Birth Defects, P. 151, 1973.
- [4] 浙江医科大学农药研究组: 螟铃畏急性毒性试验 浙江化工 No. 5, 6, p. 42, 1976.
- [5] Kott, W., Viewpoints on the Study of Drug Toxicity, PP. 43—49, 1963.
- [6] Jukes, T. H., Shaffer, C. B., Science 132, 296, (1960).
- [7] Pesticide Residues in Food—Report of the 1976 Joint FAO/WHO Meeting P. 12 WHO 1977.

(上接第 12 页)

参 考 文 献

- [1] Committee on Biologic Effects of Atmospheric Pollutants, Fluorides, (1971).
- [2] G. L. Waldbott, et al., Proceedings of the Third International Clean Air Congress, (1973).
- [3] Edward Groth III, Environment, 7, No. 3, (1975).
- [4] Michael Treshow, Environment and Plant Response, (1970).
- [5] R. Guderian, Air Pollution, Phytotoxicity of Acidic Gases and its Significance in Air Pollution Control, (1977).
- [6] T. H. Nash, Air Pollution and Lichens, (1973).
- [7] L. N. Less and A. McGregor, Intern. J. Environ. Studies, 7, No. 2, (1975).
- [8] J. B. Mudd and T. T. Kozlowski, Responses of Plants to Air Pollution, (1975).
- [9] J. Lovelace, G. W. Miller and G. W. Wilkie, Atmospheric Environment, 2, pp. 187—190, (1968).
- [10] Julie Ye-O Cheng, Ming Ho Yu, Gene W. Miller and George W. Wilkie, Environ. Sci. and Technol., 2, No. 5, (1968).