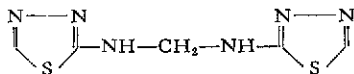


敌枯双煮沸水溶液对妊娠小白鼠的致畸和菸酰胺的解毒作用

四川大学生物系敌枯双教研组

敌枯双对水稻白叶枯病、花生青枯病和柑桔溃疡病有优异的防治效果。国外对其生物学活性和毒性进行了不少研究。我们在 1974—1975 年,在四川省科委的领导下,进行了敌枯双煮沸水溶液对妊娠小白鼠的致畸和菸酰胺的解毒实验。

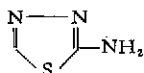
敌枯双的结构式如下:



N, N'-甲撑-双(2-氨基-1, 3, 4-噻二唑) (Bis-ATDA)

纯品为白色针状结晶。经四川医学院药理教研组测定,对雌性小白鼠皮下注射 LD₅₀ 为 145 毫克/公斤。

当敌枯双水溶液煮沸后,可分解为敌枯唑。敌枯唑的结构式为:



2-氨基-1, 3, 4-噻二唑 (ATDA)

据四川省农业科学院农药研究所测定,敌枯双 1% 的水溶液经煮沸一小时,绝大部分分解为敌枯唑。而敌枯双无论进入水稻或人体后,均被分解为敌枯唑。

材料和方法

1. 实验所用动物为昆明种小白鼠,体重 25—35 克,生长良好。动物上午饲以稻谷,下午饲以我系动物饲养场的粉粒混合蒸料(玉米粉 2 份+黄豆粉 1 份+面粉 1 份+麸皮 1 份+高粱粉 0.5 份+鱼粉 1 份+牛奶 1 斤+鱼肝油少许),冷开水自由摄取。各批实验动物均在相同的饲养条件下进行饲养。饲养房室温为 20—30℃。

2. 实验用药敌枯双和菸酰胺均由四川省农业科学院农药研究所提供的敌枯双和菸酰胺纯品。敌枯双用蒸馏水加热煮沸约一小时溶解;菸酰胺在室温下溶解。敌枯双和菸酰胺均新鲜配制使用。

3. 实验基本上参照 T. H. Maren 等人的方法*。曾采用多种浓度以两次皮下注射给药加以实验。第一次注射 75% 的量,第二次注射 100% 的量。注射药物的时间在妊娠的 9—14 天。妊娠时间的确定主要根据阳性精子试验,并参照每天称重数据,以见到精子的日期作为妊娠 0 天进行计算。

4. 菸酰胺的解毒实验,以敌枯双 60 毫克/公斤+菸酰胺 60 毫克/公斤和敌枯双 60 毫克/公斤+菸酰胺 120 毫克/公斤两种设计进行,以敌枯双 60 毫克/公斤作为对照。敌枯双和菸酰胺各均为两次皮下注射。

结 果

1. 敌枯双煮沸水溶液对妊娠小白鼠的致畸效应见表 1。

从表 1 可以看出: 1) 随着敌枯双剂量的递增,吸收率、死胎率、外形和骨骼畸形的胎儿百分率逐渐上升,而活胎率则逐渐下降; 2) 畸形类型在各剂量组变化不大; 3) 在外部畸形上,似乎尾为好发部位,后肢出现畸形者,绝大部分尾都出现了畸形,只有后肢畸形而尾部正常的胎儿很少,60 毫克/公斤和 75 毫克/公斤组的绝大部分胎儿都是后肢和尾共同受到损伤; 4) 裂腭的比率随剂量上升而明显增高。

2. 菸酰胺对敌枯双煮沸水溶液致畸作用的解救。关于噻二唑类化合物的致畸和解毒剂的研究,国

* Maren, T. H. 等: Hopkins Med. J. 130:95—104, 1972。

表 1 敌枯双煮沸水溶液对妊娠小白鼠的致畸效应

剂 量 (毫克/公斤)	总植 入数	吸收 数 (率)	死胎 数 (率)	活胎 数 (率)	胎 儿 畸 形 分 布						畸 形 类 型
					尾部	四肢	四肢及 尾部	头骨	脊柱	裂腭	
45	64	20 31.2%	1 1.5%	43 67.1%	13 30%	3 7%	16 37%	20* 50%	20* 50%	2* 5%	短尾、卷尾, 后肢短小, 弯曲足、多趾。头骨骨化延迟, 脊柱骨化延迟, 骨化中心重复、错位, 椎体裂
60	43	30 69.7%	2 4.6%	11 25.5%			11 100%	11 100%	11 100%	3 27%	短尾、卷尾, 后肢弯曲足, 多趾、并趾。骨骼畸形同上
75	60	35 58.5%	19 31.6%	6 10%	2 33.3%		4 66.6%	6 100%	6 100%	4 66%	尾极短, 后肢短小而弯曲, 缺趾、多趾。骨骼畸形同上
对 照	34	1 2.6%		33 97%							

* 以 40 只胎儿骨骼材料计。

表 2 菸酰胺对敌枯双煮沸水溶液致畸作用的解救

组 别	对 胚 胎 发 育 的 影 响			
	总植入数	吸收数(率)	死胎数(率)	活胎数(率)
中 毒 组 (敌枯双 60 毫克/公斤)	38	37 97%		1* 2.6%
解 毒 组 I (敌枯双 60 毫克/公斤 + 菸酰胺 60 毫克/公斤)	78	9 11.5%	4 5.1%	65** 83.3%
解 毒 组 II (敌枯双 60 毫克/公斤 + 菸酰胺 120 毫克/公斤)	60	8 13.3%		52 86.6%

* 仅见一只活胎儿, 生后被吃掉。

** 与中毒组在活胎数上的差异非常显著 ($P < 0.01$)。

表 3 菸酰胺对妊娠小白鼠解毒的时间范围

处 理	给药时间、方式和剂量	胎儿畸形(%)	说 明
敌枯双+菸酰胺(同时)	在妊娠的 10—13 天两次皮下注射, 敌枯双 60 毫克/公斤 + 菸酰胺 60 毫克/公斤		1975 年 11—12 月, 65 只存活胎儿, 全部正常
敌枯双+菸酰胺(间隔 18 小时)	在妊娠的 10—13 天两次皮下注射, 敌枯双 60 毫克/公斤 + 菸酰胺 60 毫克/公斤	69	1975 年 6 月, 胎儿总数 23 只, 畸形胎儿 16 只
菸酰胺+敌枯双(间隔 18 小时)	在妊娠的 10—12 天两次皮下注射菸酰胺 60 毫克/公斤 + 敌枯双 60 毫克/公斤	73	1975 年 6 月, 胎儿总数 44 只, 畸形胎儿 32 只

外进行过一些工作。我们曾于 1975 年在小白鼠中进行过研究, 其结果见表 2。

在解毒组 I 和解毒组 II 间, 在活胎数上, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

在解毒组 I 的 65 只存活胎儿和解毒组 II 的 52 只存活胎儿的外形上, 均未发现畸形。

由此可见, 在妊娠的 10—13 天期间, 小白鼠用 60

毫克/公斤敌枯双注射后, 无论立即注射 60 毫克/公斤菸酰胺还是立即注射 120 毫克/公斤菸酰胺均能逆转敌枯双对妊娠小白鼠的致畸作用。

在实验中, 我们还发现菸酰胺对于敌枯双是否有解毒效果, 与两种药物注射的间隔时间关系很大, 超过一定的时间, 即无解毒作用, 其结果见表 3。

从表 3 可见, 在 60 毫克/公斤剂量条件下, 只要间

隔 18 小时,无论是敌枯双先注射,还是菸酰胺先注射,菸酰胺对敌枯双均无解毒作用。

结 论

1. 不同剂量敌枯双煮沸水溶液对妊娠小白鼠的致畸实验证明: 敌枯双煮沸水溶液对妊娠小白鼠的致畸存在着明显的“剂量-反应”关系(见表 1)。

2. 在致畸实验中,敌枯双煮沸水溶液对妊娠小白鼠胚胎发育的影响主要表现在吸收上,尤以 60 毫克/

公斤和 75 毫克/公斤最为突出。

3. 敌枯双煮沸水溶液对胎儿外形所造成的畸形,主要表现在尾部(卷尾和短尾),其次是后肢(后肢异常短小,弯曲足,先天性缺趾、多趾和并趾等),前肢畸形频数较低。

4. 菸酰胺能有效地逆转敌枯双煮沸水溶液对妊娠小白鼠胚胎的致畸作用。但敌枯双与菸酰胺投药间隔的时间十分关键,超过一定的时间即无解毒作用。