

# 江阴市急性毒性试验分析 亚慢性毒性试验

产品名称	江阴市急性毒性试验分析 亚慢性毒性试验
公司名称	浙江广分检测技术有限公司
价格	.80/项
规格参数	
公司地址	江苏省昆山市陆家镇星圃路12号智汇新城B区7栋
联系电话	18662248593 18662248593

## 产品详情

急性毒性试验 急性毒性试验是一次或于24h内多次重复将受试物给予动物，观察短时间(长达4周)内动物可能出现的毒性表现。进行急性毒性试验的目的是对受试物毒性作用的性质和强度进行初步了解，并为亚慢性和慢性毒性试验的剂量和观察指标的确定提供依据。一般多用半数致死量表示受试物急性毒性作用的强弱。半数致死量亦称致死中量或LD50。即在一定条件下，可使一群实验动物中有半数因摄入受试物而中毒死亡的剂量，一般以相当于实验动物每公斤体重的毫克数表示。半数致死量为统计学计算值，有一定误差范围或可信限范围。给予受试物的方式、途径以及所用实验动物的种属、年龄、体重、性别、过去营养情况等因素均可影响受试物对动物的急性毒性作用。因此，于表示一种受试物半数致死量时，必须说明所用动物和给予受试物的方式，如滴滴涕LD50为250mg/kg(体重)(大鼠，经口)。正式实验报告尚应注明95%可信限。如林丹LD50为125mg/kg(体重)(100~150mg/kg大鼠，经口)。通过急性毒性试验，可对一种外来化合物对动物经口毒性作用的强弱有一初步了解。通常可根据半数致死量的大小将外来化合物的急性毒性强弱进行粗略分级。分级方法有多种，但基本相似。举例见下表：

### 毒物急性毒性分级表

毒性级别LD50mg/kg(体重)(大鼠，经口)

特剧毒

剧毒

毒

微毒

实际无毒<1

1~

50~

500 ~

5000 ~

试验方法进行急性毒性试验时，一般系测定一种受试外来化合物的半数致死量。基本方法是将受试物按一系列剂量分别给予许多组动物，观察并记录在一定时间内各组动物死亡的数目，然后用统计学方法，计算出能使一群动物死亡50%的剂量。试验动物一般多用小鼠或大鼠，雌雄动物应分别同时进行。如条件允许应采用三种动物，除小鼠和大鼠两种啮齿动物外，可再选用一种非啮齿动物，如狗或猴。采用非啮齿动物的目的，并非重复用啮齿动物进行的LD<sub>50</sub>测定，而是用来观察其主要中毒症状、进行于小动物不易进行的某些肝、肾功能试验或其他观察、确定于不同动物间有无种属差异、并对啮齿动物观察的结果加以验证。所用小鼠或大鼠应为初成年(出生后2~3个月左右)，动物的年龄体重应基本接近，体重相差不超过10%。一般每组10只，至少6只；大鼠体重200g左右，小鼠20g左右；计算结果时所用的统计学方法如对动物数和剂量分组有特殊要求者，应按要求进行。一般应设6个剂量组。确定剂量分组时，应先用少数动物通过预试确定低和高剂量组。一般要求能使10%左右动物死亡的剂量为低剂量，90%左右死亡者为高剂量。可先选三个剂量，按二倍或三倍递增(如50mg/kg体重、100或150mg/kg体重、200或450mg/kg体重)，如动物死亡数不符合要求，则调整再试，直到符合要求为止。低和高剂量组确定后，可在此范围内，按对数等距插入4个剂量组。

食品毒理学试验时，受试物给予动物的途径，主要以经口为主。由于鼠类多在夜间进食，进行急性毒性试验时，一般应在试验前一日夜晚开始停食8~10h，次晨空腹灌胃，以保证剂量精确，灌胃后3h内不喂食。由于生物节律差异的存在，对不同受试物或不同动物LD<sub>50</sub>进行比较时，好于每天同一时间内进行。受试物为可疑食物时，可制成混悬液或浸出液进行灌胃，也可混入饲料喂饲动物。除剂量组外，应另设对照组，以所用溶剂灌胃，受试物为可疑食物时，可将组成成分类似的正常食物作为对照组。

观察指标 在半数致死量测定中，主要观察指标为实验动物死亡数，同时应记录动物开始出现中毒症状的时间、主要中毒症状和死亡时间等。观察期应持续至大多数出现典型中毒症状而未死亡的动物完全恢复健康为止，一般为24~48h。记录观察期中动物死亡数。经观察后好仍将动物留养1周。如给予受试物24h后才出现中毒症状或死亡，表示有迟发毒性作用。观察期应延长到2周或4周。

急性毒性试验，如目的为测定一种受试物的LD<sub>50</sub>，则不必对死亡动物进行病理组织学检查，如拟确定受试物的主要作用器官，则可适当进行病理组织学检查。

LD<sub>50</sub>计算方法 常用方法有概率单位法、寇氏法和霍恩法。

(1)概率单位法：即将剂量以对数值表示，死亡率以概率单位表示。概率单位法不要求各组动物数目相等和各组剂量呈等比或等差关系，计算较为方便。本法又可分为图解法、直线回归法(小二乘法)和加权直线回归法。图解法系在特制概率单位纸上绘出剂量与死亡率关系曲线，虽较简便，但目测中有主观因素，不够十分精确；直线回归法或加权直线回归法则可避免目测主观因素，结果较为精确。

(2)寇氏法：又称平均剂量法。本法要求各组实验动物数目相等，各组剂量应成等比级数。计算较简便，结果也较精确。

(3)霍恩法：又称剂量递增法或流动平均法。所需动物数较少，一般可用大鼠5只，结果计算简便，但误差较大。常用于动物数目较少及预试时采用。

亚慢性和慢性毒性试验 亚慢性毒性试验是于相当实验动物生命的1/10左右时间内使动物每日或反复多次摄入受试物的毒性试验；啮齿动物至少进行3个月(2~6个月)，狗为10年。如于动物生命的大部分时间或终生摄入受试物，则称慢性毒性试验，啮齿动物约为2年(6~24个月)。世界卫生组织对啮齿动物进行3个月以内的毒性试验称短期毒性试验；3~6个月称长期毒性试验；进行更长时间，观察动物终生者，则称终生毒性试验，如小鼠1年半，大鼠2年，狗6年。

亚慢性毒性试验的目的是于急性毒性试验基础上，为慢性毒性试验进行准备。慢性毒性试验的目的是观察长期摄入受试物对机体可能造成的损害，确定受试物的大无作用量(或称大无作用剂量)及小有作用量(或称小有作用剂量)。据此可制订受试物于食品中的大容许量和人体每日容许摄入量(ADI)。大无作用量即于一定时间内动物摄入受试物无任何中毒表现的大摄入量(mg/kg体重);所谓一定时间在慢性毒性试验中为动物生命大部分时间或终生。小有作用量为于一定时间内摄入受试物可引起轻微中毒的低剂量(mg/kg体重)，亦称为阈剂量。亚慢性与慢性毒性试验的内容和方法基本相似，主要是观察时间长短不同。

试验方法 采用啮齿动物多为初断奶的大鼠或小鼠，非啮齿动物则为狗或猴。一般要求啮齿动物和非啮齿动物各用一种，至少于一种啮齿动物全面系统进行。每组动物数目应充分考虑试验过程中自然患病死亡情况，必须保证试验结束时，能满足对结果进行统计学处理的要求。在二年的慢性毒性试验开始时，啮齿动物每组应有雌雄各25只(20~30只)，对照组应为50只。试验结束时，每组至少应有雌雄各10~15只。非啮齿类大动物试验开始时每组雌雄各6~8只。试验过程中，如需每隔一定时间处死一部分动物进行检查，此种动物数应事先考虑在内。一般共设4~5个剂量组和1个对照组。剂量分组原则应有1~2个高剂量组，使其在试验过程中有明显的中毒表现;另有1~2个低剂量组，使其不出现明显中毒现象;另设中间剂量组。

进行慢性毒性试验时，如已掌握受试物人体实际摄入量或可能摄入量，则可以实际摄入量的100倍为低剂量组，1000~2000倍为高剂量组;必要时可以5000倍为高剂量组，另设中间剂量组。以实际摄入量的100倍作为低剂量组的原因是考虑到制订卫生标准时多以100倍为安全系数。有时为了扩大观察范围，也可在100倍以下，再设实际摄入量的10倍剂量组。根据亚慢性毒性试验结果确定剂量分组时，可以亚慢性毒性试验中确定的大无作用剂量的1/2~1/3、1/4~1/5、1/10和1/100为剂量分组范围。如仅进行过急性毒性试验，掌握受试物的半数致死量，则可将LD<sub>50</sub>的1/10、1/50、1/100和1/1000作为剂量分组范围。一般1/10LD<sub>50</sub>常可引起显著中毒，LD<sub>50</sub>的1/100~1/50约相当于中毒阈剂量，1/1000LD<sub>50</sub>常低于大无作用量。进行亚慢性毒性试验时，可于LD<sub>50</sub>的1/10~1/5范围内考虑剂量分组。希望试验期动物可出现明显中毒，但不致很快死亡。受试物如为一可疑食品，并非单纯化学物质，可将可疑食品按一定比例混入饲料中，由于可疑食品毒性常较纯化学物质低，故于能保证动物合理营养的原则下，应尽量加大动物摄入量，以求得明确可靠的结果。可疑食品可为饲料的50%、80%、甚至100。在慢性或亚慢性毒性试验中，可将受试物混入饲料，由动物自由进食，尽量避免采用灌胃方式。观察指标 试验期间应观察动物一般健康状况和进食量。每周应称重一次，掌握其生长发展情况并计算饲料效价。饲料效价是动物每摄入100g饲料可能增长的体重克数，或每增长1g体重所消耗的饲料克数。进食量和体重变化是反映动物一般健康状况的良好指标。饲料效价计算可于试验开始后初3个月内进行，此后动物生长发展缓慢，已无实际意义，但仍应记录进食量，每周称体重。

肝、肾功能和血象也为重要观察指标。肝功能可采用血清谷丙转氨酶活力测定。肾功能则可通过血清尿素氮含量测定，并可收集新鲜尿液进行尿常规检验，尿液中葡萄糖、蛋白和胆红素可于定性检出后进行定量检验。由于目前尚缺乏较理想肾功能检验方法，故应参考肾脏病理组织学检验结果进行评价，有时极有参考价值。血液学检查可按常规进行，一般可先进行白细胞计数、血红蛋白测定和白细胞分类;如有需要可于试验结束时，对全部动物骨髓进行细胞学检查。白细胞分类和骨髓细胞学检查，可将全部动物制备标本，并先于高剂量组和对照组进行检查，必要时继续检查其他各组。

除上述常规指标外，尚可根据受试物的特殊毒性作用，进行血液生化、某些酶活力及其他特异性灵敏指标的检查。如有机磷化合物对胆碱酯酶有抑制作用，铅可使尿中-氨基-酮戊酸(-ALA)含量增高，及对红细胞内-氨基-酮戊酸脱水酶(-ALA-D)活力的抑制，均可做为特异性指标。病理学检查可于试验结束时进行，也可于试验中每隔一定时间处死一部分动物进行。主要包括肉眼检查和组织器官的显微镜检查。检查对象主要为脑、脊髓(包括三个高度水平)、外周神经、心脏、胸腺、气管、肺、肝、脾、胰、食管、胃、小肠、大肠、肾、膀胱、卵巢、睾丸、子宫、前列腺、脑垂体、甲状腺、肾上腺、淋巴结、胸骨骨髓等。其他肉眼检查有病变或可疑病变者均应进行显微镜检验。根据多年来文献中对大量化合物进行动物毒理试验结果，肝脏易出现病理学变化，其次是肾。

近年，随着毒理学发展，观察到中枢与外周神经功能以及动物的行为由于受某些外来化合物作用，也可发生异常变化，且常于其他观察指标尚未出现变化前出现。机体的免疫功能对某些外来化合物常较其他

功能敏感。因此神经功能、行为和免疫功能今后可能也列为常规观察指标。