

伊维菌素原药对大鼠的亚急性吸入毒性研究

纪磊, 岑江杰, 林师道, 胡成云, 方华, 徐剑, 陈杰

(浙江省化工研究院有限公司, 杭州 310023)

【摘要】 目的 研究伊维菌素原药对大鼠亚急性吸入毒性, 求出最大无作用剂量。**方法** 采用 SPF 级 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 共 72 只, 随机分成 6 组, 每组 12 只, 雌雄各半。设 190、380、750 mg/m³ 等 3 个剂量组和 1 个溶剂对照组 (0.03% 吐温-80 溶液), 另设 1 个空白对照和 1 个附加组 (750 mg/m³)。采用动式 (口鼻式) 吸入染毒, 每天染毒 1 次, 持续 4 h, 每周染毒 5 d, 直至 28 d, 附加组动物停止染毒后继续观察 14 d。试验结束后, 分别对动物作血液常规、生化、体重及脏器系数等测定, 并进行组织病理学检查。**结果** 750 mg/m³ 剂量组雌雄大鼠在染毒后期出现被毛蓬松、呆滞、流涎、震颤等中毒反应。750 mg/m³ 剂量组雌鼠食物利用率下降, 血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平升高 ($P < 0.01$), 肝脏器系数 (脏体比) 升高 ($P < 0.05$), 且病理组织学检查发现部分大鼠肝细胞混浊肿胀现象; 750 mg/m³ 剂量组雄鼠染毒第 4 周的体重下降, 血清尿素氮 (BUN) 和 ALT 水平升高 ($P < 0.01$), 总胆固醇 (CHOL) 水平下降 ($P < 0.05$)。**结论** 伊维菌素原药对大鼠亚急性吸入毒性试验的最大无作用剂量雌、雄性均为 380 mg/m³ (4 h/d)。

【关键词】 伊维菌素原药; 亚急性吸入毒性; 最大无作用剂量

【中图分类号】 R114 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 03-0070-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.03.014

Study on the subacute inhalation toxicity of ivermectin TC in rats

Ji Lei, Cen Jiang-jie, Lin Shi-dao, Hu Cheng-yun, Fang Hua, Xu Jian, Chen Jie

(Zhejiang Research Institute of Chemical Industry, Hangzhou 310023, China)

【Abstract】 Objective To study the subacute inhalation toxicity of Ivermectin TC, and obtain its non-observed adverse effect level (NOAEL). **Methods** It was performed on the doses of Ivermectin TC 190, 380, 750 mg/m³, the solvent control group (0.03% Tween-80 solution), the control group and additional group (there were 6 female and 6 male Sprague-Dawley rats for each group). The animals inhaled with nose-only exposure for 4 weeks (4 h/d, 5 d/week). The additional group should be observed another 14 days after exposing. At the end of experiment, the rats were killed, the routine and biochemical detection, the body weight and organ to body weight ratios were all measured. **Results** In the high exposure group, clinical signs of rats included hair fluffy, dull, salivation, tremors were recorded at the exposure period; in female rats, feed efficiency was decreased, ALT and liver to body weight ratio were increased; in male rats, BUN and ALT were increased, CHOL and body weight for the 4th week were decreased. Histopathological examinations revealed that swelling in the liver cell was seen in some female rats at high exposure group. **Conclusion** The results suggested that the NOAEL of Ivermectin TC in SD rats was 380 mg/m³ (4 h/d for 28 days).

【Key words】 Ivermectin TC; Subacute inhalation toxicity; NOAEL

伊维菌素 (ivermectin, IVM) 是由阿维链霉菌发酵产生的半合成大环内酯类多组分抗生素, 自 1981

年投入市场作为兽用驱虫药后, IVM 因其高效及安全的杀虫效果, 已被广泛应用于杀灭寄生在家畜及水产动物等体内的线虫和节肢动物。但即便如此, 随着伊维菌素市场需求量的不断增大, 其对健康的影响仍应该受到重视。目前伊维菌素的毒性文献报道较少, 为了解较长时间暴露伊维菌素可能引起的毒性效应, 我们根据国家标准 GB15670-1995《农药登记毒理学试验方法》并参考经济合作与发展组织(OECD)化学品测试方法^[1-2]对伊维菌素的大鼠亚急性吸入毒性进行了研究。

1 材料和方法

1.1 受试物

伊维菌素原药, 本白色粉末, 无刺激性气味, 难溶于水, 含量为 90%, 由浙江某农药公司提供。

1.2 仪器

HOPE-8052 型吸入染毒装置、美普达 UV-6100 紫外可见分光光度计、日立 7020 型全自动血生化分析仪、MEK-7222K 全自动血细胞分析仪、优利特-200 自动尿液分析仪、Thermo Shandon Excelsior 脱水机、Thermo Shandon Histocentre 2 石蜡包埋机、Leica RM2235 轮转式切片机。

1.3 动物及环境

试验采用 72 只 SPF 级 SD 大鼠, 雌雄各半, 雌鼠体重 184~203 g, 雄鼠体重 198~211 g, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司【SCXK(沪)2008-0016】提供。本研究在本机构动物实验设施中进行【SYXK(浙)2009-0125】, 动物房内通风 10~12 次/h, 人工照明, 12 h/12 h 明暗交替, 室温 20℃~26℃, 相对湿度 40%~70%, 动物单独编号, 同性别 2 只一笼, 饲养于不锈钢笼具内, 动物自由摄食, 饮用灭菌水, 饲料为全价营养辐照饲料。本研究编号为 APS2013120258A, 经过实验动物管理小组审核批准后实施, 按实验动物使用的 3R 原则给予实验动物人道关怀。

1.4 剂量设计

预先进行大鼠急性吸入毒性试验和 3 周反复吸入毒性试验, 得出伊维菌素原药急性吸入 LD₅₀ (吸入 4 h) 为 3690(2710~5010) mg/m³。3 周反复吸入试验显示: 在 380 mg/m³ 剂量条件下动物无明显中毒症状及体重和进食量无明显差异, 在 750 mg/m³ 剂量条件下, 第 5 天起动物开始出现流涎、被毛潮湿等中毒症状, 在染毒结束回笼 2 h 后逐渐恢复, 次日

染毒前症状基本消失。3 周染毒期间动物无死亡。因此正式试验中, 将动物按体重随机分成 190、380、750 mg/m³ 等 3 个剂量组, 1 个溶剂对照组(0.03% 吐温-80 溶液)、1 个空白对照组和 1 个附加组(750 mg/m³), 每组 12 只, 雌雄各半。

1.5 供试品配制

供试品先加入 1% 吐温-80 进行乳化, 用蒸馏水配成不同浓度乳化液, 作为各剂量组和附加组的试验用液。空白对照组不使用任何溶剂和供试品, 吸入染毒直接通空气。溶剂对照组采用 0.03% 吐温-80 蒸馏水溶液, 其它条件同试验组。

1.6 染毒方法

采用 HOPE-8052 型动式吸入(口鼻式)染毒装置, 染毒装置柜体容积为 0.06 m³。大鼠用固定器固定后插于染毒柜上, 仅暴露口鼻。设定染毒装置参数: 药物流速 1.3 mL/min、进气流速 2.2 m³/h、染毒时间 4 h。用磁力搅拌器低速搅拌受试液, 启动染毒装置, 发生气溶胶。染毒期间染毒柜内保持温度在 20℃~26℃、氧含量不低于 19%, 染毒期间动物禁食、禁水, 染毒结束, 取出动物回笼、自由进食饮水。每天连续经呼吸道吸入染毒 4 h, 每周染毒 5 d, 直至 28 d, 附加组动物在染毒结束后继续观察 2 周。

1.7 浓度测定

在染毒柜内动物呼吸带, 用大气采样机串联气泡吸收管(以 10 mL 甲醇为吸收液)采集 5 L(流量 1 L/min、采集时间 5 min)染毒气溶胶, 应用紫外分光光度法(以受试物为标样, 以 245 nm 为测定波长), 于第 1、2、3、4、5、15、22、28 天, 每天 3 次, 采样测定动物呼吸道染毒浓度, 平均值为实测浓度。

1.8 观察指标

1.8.1 一般指标: 试验期间每日观察大鼠的活动和中毒症状, 并进行周进食量和周体重变化的记录, 并测定食物利用率。

1.8.2 血生化和血常规测定: 于试验结束时, 各组大鼠经眼眶静脉采血, 进行血液生化和血常规测定。血液生化指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)、总胆固醇(CHOL)、胆碱酯酶(CHE)、血糖(GLU)等。血常规指标包括白细胞计数(WBC)及其分类、红细胞计数(RBC)、血红蛋白浓度(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均

红细胞血红蛋白浓度 (MCHC)、红细胞分布宽度 (RDW)、血小板计数 (PLT)、平均血小板体积 (MPV)、血小板分布宽度 (PDW)、血小板压积 (PCT) 等。

1.8.3 尿常规测定: 试验结束前 1 d 留取 6 h 尿液进行尿常规测定, 指标包括尿 pH 值、亚硝酸盐 (NIT)、蛋白质 (PRO)、糖 (GLU)、维生素 C (VC)、隐血 (BLD)、比重 (SG)、胆红素 (BIL)、尿胆原 (URO)、酮体 (KET)、白细胞计数 (WBC) 等。

1.8.4 脏器系数及病理检查: 试验结束动物进行大体解剖, 检查各脏器肉眼可见病变, 称取脑、心、肺、肝、脾、肾、肾上腺、睾丸和卵巢等脏器湿重, 计算脏器系数。对溶剂对照组、空白对照组、高剂量组及附加组动物主要脏器以及大体解剖时发现的异常组织取样固定于 15% 中性甲醛溶液, 作组织病理学检查。

1.9 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 所有计数数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 One-Way ANOVA 的 Dunnett-t 检验或/和 Kruskal-Wallis 秩和检验来检验各染毒组均数与溶剂对照组比较是否具有显著性差异, $P < 0.05$ 则判定差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试物染毒浓度实测结果

表 1 伊维菌素原药对大鼠体重变化和食物利用率的影响
Tab.1 Effects of Ivermectin TC on body weight and feed efficiency in the rat

性别 Sex	组别 Group	染毒前 Before exposure	染 毒 期 (周) Exposure period (week)						平均食物 利用率 (%) Feed efficiency
			1	2	3	4	5	6	
雌 Female	空白对照 Negative control	195 ± 8	213 ± 8	229 ± 13	239 ± 11	247 ± 14	—	—	9.27 ± 2.72
	溶剂对照 Solvent control group	193 ± 9	210 ± 8	221 ± 9	240 ± 12	249 ± 10	—	—	9.43 ± 1.80
	190 mg/m ³	194 ± 8	215 ± 11	228 ± 12	233 ± 13	240 ± 16	—	—	8.44 ± 2.53
	380mg/m ³	195 ± 6	207 ± 10	221 ± 12	227 ± 16	236 ± 15	—	—	7.50 ± 2.67
	750mg/m ³	195 ± 8	205 ± 7	222 ± 12	234 ± 17	228 ± 21	—	—	5.94 ± 4.11 **
	750mg/m ³ (附加组) Additional group	194 ± 7	206 ± 7	226 ± 14	232 ± 7	243 ± 14	256 ± 10	274 ± 10	9.40 ± 2.36
雄 Male	空白对照 Negative control	204 ± 5	241 ± 4	285 ± 6	305 ± 10	325 ± 9	—	—	17.06 ± 0.96
	溶剂对照 Solvent control group	205 ± 5	242 ± 14	271 ± 8	311 ± 22	327 ± 20	—	—	15.54 ± 2.03
	190 mg/m ³	204 ± 6	245 ± 12	281 ± 15	311 ± 14	331 ± 19	—	—	18.42 ± 2.33
	380mg/m ³	205 ± 6	239 ± 9	275 ± 9	314 ± 16	335 ± 20	—	—	18.63 ± 2.22
	750mg/m ³	205 ± 6	235 ± 15	264 ± 8	308 ± 13	293 ± 28 **	—	—	12.62 ± 3.75
	750mg/m ³ (附加组) Additional group	205 ± 5	235 ± 9	259 ± 20	288 ± 21	302 ± 20 *	336 ± 23	365 ± 23	15.54 ± 3.68

注: 与溶剂对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
Note: Compared with the solvent control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

在染毒期间实测动物呼吸带受试物浓度 24 次, 测得 190、380、750 mg/m³ 和附加组的受试物平均浓度分别为 184、380、739、741 mg/m³。

2.2 一般状况、进食量及体重检查

750 mg/m³ 剂量组雄鼠体重与溶剂对照组相比下降, 差异与有极显著性意义 ($P < 0.01$), 其余各组动物体重与溶剂对照组相比无明显差异 ($P > 0.05$)。各组进食量与溶剂对照组相比无明显差异 ($P > 0.05$), 750 mg/m³ 剂量组雌鼠的食物利用率与溶剂对照组相比下降, 差异有极显著性意义 ($P < 0.01$) (表 1)。750 mg/m³ 剂量组和附加组在染毒的第 15 ~ 26 天相继观察到个别或部分动物出现被毛蓬松、流涎、被毛潮湿、俯卧及震颤症状。上述症状在动物染毒结束回笼 2 h 后开始缓解, 次日染毒前均恢复正常。其他剂量组和对照组动物均未观察到中毒症状。附加组动物中毒症状在 2 周观察恢复期开始后 2 ~ 3 d 消失, 亦未见死亡。

2.3 血液生化测定

血液生化测定显示染毒结束 750 mg/m³ 剂量组雌雄大鼠的 ALT 水平显著高于溶剂对照组 ($P < 0.01$); 雄鼠的 BUN 水平显著高于溶剂对照组 ($P < 0.01$); 雄鼠的 CHOL 水平低于溶剂对照组 ($P < 0.05$), 其他血液生化指标未见异常改变 (表 2)。

表 2 伊维菌素原药对大鼠血液生化指标的影响
Tab.2 Effects of Ivermectin TC on blood biochemical index in the rat

性别 Sex	组别 Group	动物数 Number of rat	ALT (U/L)	BUN (mmol/L)	CHOL (mmol/L)
雌 Female	空白对照 Negative control	6	53 ± 8	7. 82 ± 0. 85	1. 93 ± 0. 25
	溶剂对照 Solvent control group	6	55 ± 5	9. 21 ± 1. 02	1. 94 ± 0. 21
	190 mg/m ³	6	56 ± 9	8. 32 ± 0. 21	2. 27 ± 0. 29
	380mg/m ³	6	60 ± 8	9. 84 ± 1. 13	2. 36 ± 0. 46
	750mg/m ³	6	91 ± 33 **	9. 85 ± 0. 51	2. 12 ± 0. 64
	750mg/m ³ (附加组) Additional group	6	46 ± 8	7. 08 ± 0. 80 **	2. 16 ± 0. 29
雄 Male	空白对照 Negative control	6	74 ± 16	8. 30 ± 1. 31	1. 70 ± 0. 24
	溶剂对照 Solvent control group	6	63 ± 11	8. 31 ± 1. 69	1. 88 ± 0. 26
	190 mg/m ³	6	64 ± 6	8. 55 ± 0. 83	1. 84 ± 0. 13
	380mg/m ³	6	66 ± 12	8. 31 ± 0. 51	2. 16 ± 0. 34
	750mg/m ³	6	85 ± 42 **	10. 47 ± 1. 92 **	1. 44 ± 0. 34 *
	750mg/m ³ (附加组) Additional group	6	55 ± 8	6. 54 ± 0. 85 **	1. 65 ± 0. 26

注:与溶剂对照组相比, * *P* < 0. 05, ** *P* < 0. 01。
Note:Compared with the solvent control group, * *P* < 0. 05, ** *P* < 0. 01.

表 3 伊维菌素原药对大鼠脏器系数的影响
Tab.3 Effects of Ivermectin TC on organ indexes in the rat

性别 Sex	组别 Group	动物数 Number of rat	脑 Brain	心 Heart	肺 Lung	肝 Liver	脾 Spleen	肾 Kidney	肾上腺 Adrenal	卵巢 (睾丸) Testicle
雌 Female	空白对照 Negative control	6	0. 77 ± 0. 06	0. 34 ± 0. 02	0. 40 ± 0. 02	3. 67 ± 0. 20	0. 23 ± 0. 03	0. 67 ± 0. 05	0. 029 ± 0. 005	0. 035 ± 0. 007
	溶剂对照 Solvent control group	6	0. 77 ± 0. 05	0. 33 ± 0. 02	0. 40 ± 0. 03	3. 43 ± 0. 28	0. 19 ± 0. 03	0. 72 ± 0. 05	0. 029 ± 0. 003	0. 039 ± 0. 006
	190 mg/m ³	6	0. 80 ± 0. 07	0. 33 ± 0. 02	0. 40 ± 0. 04	3. 73 ± 0. 15	0. 19 ± 0. 02	0. 72 ± 0. 03	0. 027 ± 0. 001	0. 039 ± 0. 006
	380mg/m ³	6	0. 80 ± 0. 05	0. 33 ± 0. 01	0. 40 ± 0. 04	3. 85 ± 0. 25	0. 20 ± 0. 03	0. 72 ± 0. 04	0. 032 ± 0. 003	0. 036 ± 0. 007
	750mg/m ³	6	0. 83 ± 0. 06	0. 34 ± 0. 02	0. 40 ± 0. 01	3. 95 ± 0. 36 *	0. 20 ± 0. 01	0. 76 ± 0. 04	0. 003 ± 0. 006	0. 035 ± 0. 008
	750mg/m ³ (附加组) Additional group	6	0. 69 ± 0. 07	0. 32 ± 0. 03	0. 38 ± 0. 22	3. 36 ± 0. 52	0. 19 ± 0. 03	0. 67 ± 0. 06	0. 027 ± 0. 003	0. 035 ± 0. 003
雌 Female	空白对照 Negative control	6	0. 64 ± 0. 05	0. 31 ± 0. 02	0. 35 ± 0. 02	3. 44 ± 0. 24	0. 18 ± 0. 03	0. 68 ± 0. 09	0. 017 ± 0. 002	0. 91 ± 0. 07
	溶剂对照 Solvent control group	6	0. 63 ± 0. 03	0. 36 ± 0. 03	0. 35 ± 0. 03	3. 40 ± 0. 16	0. 18 ± 0. 03	0. 74 ± 0. 04	0. 017 ± 0. 002	0. 96 ± 0. 07
	190 mg/m ³	6	0. 64 ± 0. 05	0. 32 ± 0. 01	0. 33 ± 0. 02	3. 44 ± 0. 13	0. 19 ± 0. 02	0. 70 ± 0. 07	0. 078 ± 0. 002	0. 97 ± 0. 03
	380mg/m ³	6	0. 62 ± 0. 05	0. 32 ± 0. 02	0. 32 ± 0. 01	3. 50 ± 0. 13	0. 18 ± 0. 01	0. 72 ± 0. 04	0. 017 ± 0. 003	0. 89 ± 0. 06
	750mg/m ³	6	0. 70 ± 0. 07	0. 34 ± 0. 01	0. 35 ± 0. 03	3. 39 ± 0. 30	0. 19 ± 0. 04	0. 79 ± 0. 05	0. 022 ± 0. 004	1. 04 ± 0. 10
	750mg/m ³ (附加组) Additional group	6	0. 57 ± 0. 03	0. 33 ± 0. 04	0. 32 ± 0. 03	3. 38 ± 0. 34	0. 19 ± 0. 02	0. 70 ± 0. 03	0. 017 ± 0. 001	0. 77 ± 0. 03

注:与溶剂对照组相比, * *P* < 0. 05。
Note:Compared with the solvent control group, * *P* < 0. 05.

2.4 血常规测定

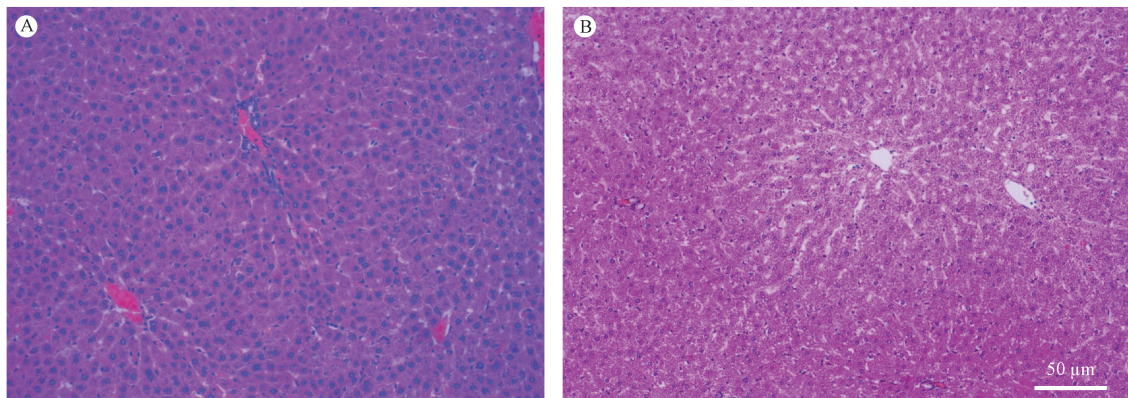
血常规测定显示染毒结束 190 mg/m^3 剂量组雄鼠 RBC 和 HGB 水平高于溶剂对照组 ($P < 0.05$), 但与空白对照组相比差异无显著性, 且在本实验室检测值正常范围内, 故无临床意义; 雌鼠的血液学指标均未见异常改变。

2.5 尿常规测定

尿常规检测结果显示各剂量组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.6 脏器系数和病理学检查

染毒结束时, 动物大体解剖显示, 190 mg/m^3 剂量组 1 例雄鼠右肾缺如, 左肾大, 其余均未见肿瘤及其它肉眼可见的病变。脏器系数结果表明, 750 mg/m^3 剂量组雌鼠肝脏器系数高于溶剂对照组雌鼠, 有显著性差异 ($P < 0.05$) (表 3)。病理组织学检查发现, 750 mg/m^3 剂量组部分雌鼠肝脏出现肝细胞混浊肿胀现象 (图 1)。其它动物受检脏器均未见有意义的组织病理学改变。



注: A. 溶剂对照组雌性大鼠肝脏, 无异常; B. 750 mg/m^3 剂量组雌性大鼠肝脏, 肝细胞混浊肿胀。

图 1 伊维菌素引起高剂量组雌性大鼠肝脏混浊肿胀 (HE $\times 10$)

Note: A. In the solvent control group, there was no abnormal liver in the female rat;

B. In the high dose group of 750 mg/m^3 , Hepatic cell cloudy swelling was observed in the female rat.

Fig. 1 Ivermectin caused by high dose group of female rat liver cloudy swelling (HE $\times 10$)

3 讨论

伊维菌素的作用机制在于: 药物与虫体细胞上的特异性高、亲和力强的位点结合, 影响虫体细胞膜中的谷氨酸钠离子通道对氯离子的通透性, 进而引起抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 的释放增加, GABA 作用于突触前的神经末梢, 减少兴奋性递质的释放, 使突触后膜产生兴奋性突触后电位减少, 突触后神经元因膜电位的去极化程度达不到阈值而不能进入兴奋状态, 从而引起抑制而使虫体麻痹、死亡^[3-7]。此次实验研究我们对大鼠进行反复吸入伊维菌素原药 28 d 后, 发现: 在 750 mg/m^3 剂量组, 雌雄大鼠在染毒后期出现被毛蓬松、呆滞、流涎、震颤等中毒反应, 雌鼠食物利用率下降、血液 ALT 水平与肝脏体比升高, 且病理组织学检查发现部分大鼠肝细胞混浊肿胀现象; 雄鼠血液 ALT 和 BUN 水平升高、第 4 周体重和 CHOL 水平下降。在 750 mg/m^3 以下剂量组动物均未发现有意义的改变。附加组 (750 mg/m^3) 动物在停止染毒后 14 d 观察期内体重、食物利用率以及血生化水平等指标均

恢复正常。在本试验条件下, 伊维菌素原药对大鼠亚急性吸入毒性试验的最大无作用剂量雌、雄性均为 380 mg/m^3 (4 h/d)。在反复吸入 750 mg/m^3 伊维菌素后, 雌雄大鼠血液 ALT 水平上升, 雄鼠 BUN 水平上升, 雌鼠肝脏体比升高, 且病理检查肝脏有肝细胞混浊肿胀现象, 因此初步判断肝脏可能是伊维菌素作用靶器官。本试验结果为安全评价伊维菌素原药的亚急性吸入毒性提供了有价值的毒理学资料, 并为慢性毒性试验剂量设计提供良好参考。

有文献报道^[6], 伊维菌素的药动学显示, 给药途径 (经口或皮下注射)、动物种类对趋杀体内外寄生虫的疗效没有影响, 均吸收迅速, 分布广泛, 对动物经口服用 (犬、猪) 或皮下注射 (牛、羊), 生物利用度均可达 95%。伊维菌素原药对大鼠急性经口 LD_{50} (mg/kg): 雄 11.6, 雌 24.6 – 41.6^[7], 按 GB15670 – 1995^[1] 判定, 伊维菌素属高毒。而我们测得伊维菌素原药对大鼠急性吸入 LC_{50} (吸入 4 h) 为 3690 (2710 – 5010) mg/m^3 , 属低毒。还有文献报

(上转第 69 页)

- of HepG2 cells to cisplatin[J]. *Planta Med*, 2012, 78(16): 1740–1748.
- [3] Yajima Y, Miyazaki M, Okita N, *et al.* Production of Ginkgo leaf-shaped basidiocarps of the Lingzhi or Reishi Medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* (higher Basidiomycetes), containing high levels of α - and β -D-glucan and ganoderic acid A [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2013, 15(2):175–182
- [4] Srinivasan K, Thomas B. Teaching neuroimages: optic nerve glioma with perineural arachnoid gliomatosis in a patient with neurofibromatosis-1 [J]. *Neurology*, 2015, 84(13):e97.
- [5] Ameri A. Ganoderic Acid in the treatment of prostate cancer[J]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2012, 7(3):85–86.
- [6] Liu RM, Li YB, Zhong JJ. Cytotoxic and pro-apoptotic effects of novel ganoderic acid derivatives on human cervical cancer cells in vitro [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 681(1–3):23–33.
- [7] Song J, Song Y, Guo W, *et al.* Regulatory roles of KDR antisense oligonucleotide on the proliferation of human prostate cancer cell line PC-3 [J]. *Journal of Buon*, 2014, 19(3):770–774.
- [8] 张家文, 冯晓源, 姚振威, 等. CT 灌注成像与大鼠 C6 胶质瘤 CD105 表达的相关性 [J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(03): 27–30, 69, 后插 5 页.
- [9] 左龙, 赵越, 李怀业, 等. 磁共振示踪法定量测量大鼠 C6 胶质瘤模型细胞外间隙扩散参数 [J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(12):1–7.
- [10] 王晓武, 李康樗, 丁桂荣, 等. SD 大鼠与 Wistar 大鼠脑胶质瘤动物模型的建立及比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(05):8–11.
- [11] 黄书铭, 杨新林, 王帮武, 等. 灵芝醇溶性组分的抗肿瘤作用 [J]. *天然产物研究与开发*, 2004, 16(2):146–148.
- [12] 唐文. 灵芝酸 T 提高多药耐药性肿瘤细胞对阿霉素敏感性的初步研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(8):1052–1055.
- [13] 吕贤荣, 丁苏明, 李国涛, 等. 体外 MTT 法对灵芝酸抗人乳腺癌细胞株 MCF-7 作用的评估 [J]. *医学信息*, 2014, 27(11):92–92.
- [14] 邵建立, 李志忠, 焦根龙, 等. 灵芝酸 A 对人骨肉瘤细胞增殖、凋亡和迁移的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(5):619–624.
- [修回日期]2016–01–20

(下接第 74 页)

道,伊维菌素与 P-糖蛋白抑制剂联合使用时,会对雄鼠生殖系统造成影响^[8];对雄性大白鼠经口灌胃给予伊维菌素达到一定剂量时,可引起大白鼠睾丸及附睾脏器系数下降^[9];对雄性鲫空腹口灌给予伊维菌素时,雄性鲫生殖腺指数(GSI)下降^[10],而本次研究未观察到雄性大鼠睾丸脏器系数下降,这可能与给药途径不同有关。伊维菌素的经口与吸入毒性差异很大,说明暴露途径非常重要,在伊维菌素使用上要着重避免经消化道接触,兽医或动物医院在使用伊维菌素时,要严格保管,防止丢失。

参考文献:

- [1] 国家技术监督局. GB15670–1995. 农药登记毒理学试验方法[S].
- [2] OECD. OECD Guideline for Testing of Chemicals, 412 Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study [S]. Paris: OECD, 2009.
- [3] David W F. Analytical profiles of drug substances, Ivermectin [J]. 1988, 17:155.
- [4] 吴中兴, 钱益新. 伊维菌素的药效、药理和临床研究 [J]. *热带病与寄生虫学*, 2003, 1(3):184–187.
- [5] 黄清臻. 新型杀虫杀蛾剂—伊维菌素 [J]. *中华卫生杀虫药械*, 2003, 9(3):75–76.
- [6] 徐楷, 王巧玲. 兽用伊维菌素研究进展 [J]. *国外畜牧学—猪与禽*, 2011, 31(1):85–86.
- [7] 刘长令. 世界农药大全—杀虫剂卷 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2012: 71–74.
- [8] Abeer FE, Ibrahim ME. Effect of ivermectin on male fertility and its interaction with P-glycoprotein inhibitor (verapamil) in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2008, 26:206–211.
- [9] 姜晓文, 冯国锋, 徐明星. 伊维菌素对雄性大白鼠生育功能的影响 [J]. *中国畜牧兽医*, 2010, 37(6):174–175.
- [10] 王荻, 李绍戊, 耿龙武, 等. 伊维菌素对雄性鲫的生殖毒性评价 [J]. *应用生态学报*, 2015, 26(10):3174–3180.
- [修回日期]2016–01–19