

# 实验二

## LD<sub>50</sub>的测定

---

## 配套虚拟实验：急性毒性试验LD50的测定

---

- 限于学时限制，无法在课堂上开展一个最完整的LD50的实验，因此请同学们结合虚拟实验（急性毒性试验LD50的测定），该虚拟实验从实验最初的动物购买，测试样品制备等环节，再到方案设计，数据处理等等以虚拟实验的方式全面展示出来，让同学们对这个实验有更全面更完整的思考和认识。
- 虚拟实验地址：访问实验教学中心网站 <http://etcps.fudan.edu.cn/>，进入实验教学--虚拟实验平台--账号密码登陆--药理生化实验--急性毒性试验LD50的测定

# 概念和用途

---

## 一. LD<sub>50</sub>的概念:

指使半数动物死亡的药物剂量,  
是药物急性毒性大小的一个重要指标。

## 二. LD<sub>50</sub>的用途

比较同类药物毒性: LD<sub>50</sub>大则毒性小, 反之毒性大

合理选择实验动物的治疗量:  $1/5-1/3 LD_{50}$

合理选择慢性实验的试验剂量

计算治疗指数: 治疗指数 =  $LD_{50}/ED_{50}$

- 同样动物, 同样给药途径测定值
- 安全性指标: 治疗指数大, 安全性好

# LD<sub>50</sub>测定的影响因素

---

动物的种属差异

动物的性别差异

室温

体重

给药途径

昼夜节律

# LD<sub>50</sub>测定的目的

---

通过实验学习测定药物LD<sub>50</sub>的方法，步骤和计算过程。

了解急性毒性试验的常规。

# 实验方法

1) 探索剂量范围: 0%~100%死亡率的剂量范围

---

2) 剂量设计:

- 设4~5个剂量组, 各剂量间呈等比, 1:0.7~1:0.85(药物毒性大则比值小)
- 尽可能使半数组的死亡率在50%以上, 另半数组的死亡率在50%以下(0%和100%死亡率不能同时出现)

### 3) 正式实验

试验前动物要求禁食：**ig 禁食6hr; ip 禁食3hr**

动物按体重随机分组,每组**10**只

给药:从中剂量开始,以便于及时调整两端的剂量

4) 观察**7-14**天, 附: 动物死亡分布表

5) 计算: **LD50**、可信限率 (**<15%**)

# 材料与动物

---

动物: ICR小鼠 18~22g

药品: 0.005%新斯的明

给药途径: 腹腔(ip)

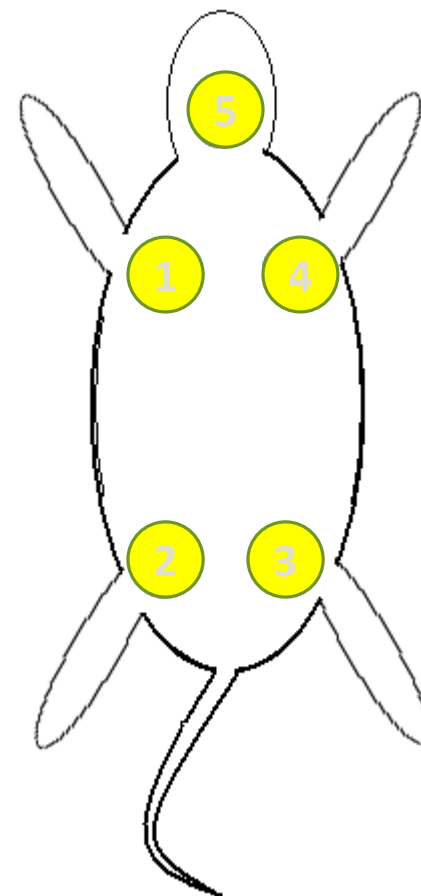


# 实验方法

小		大
18	18	18.5
20	19.5	19
一	二	三



体重均匀分布



动物标记苦味酸

# 本次实验（1）

---

每组10只小鼠，称重,编号。先取5只  
ip 0.55mg/kg即0.11ml/10g新斯的明

观察小鼠的反应，1hr后计算死亡率

若死亡数  $\geq 3$  则剂量下调( $\times 0.7\sim 0.8$ )

<3 上调( $\div 0.7\sim 0.8$ )

# 本次实验（2）

---

再取5只小鼠，称重，编号

ip 调整后的剂量，观察1hr，计算死亡率

观察指标：

潜伏期

中毒症状及出现的先后顺序

死亡时间（开始、集中和末只死亡时间）

死亡症状（死前现象），只数

尸解及病理切片。

# LD<sub>50</sub>计算

---

$$LD_{50} = \lg^{-1} \left[ \frac{i (Y_{50} - Y_1)}{Y_2 - Y_1} + X_1 \right] \quad (\text{单位:mg/kg})$$

$$LD_{50} \text{的可信限} = \lg^{-1}(X_{50} \pm 1.96 SE_{LD_{50}}) \quad (P=0.95)$$

$$SE_{LD_{50}} = \frac{i}{(Y_2 - Y_1)^2} \times \sqrt{\frac{4(Y_{50} - Y_1)^2 + (Y_2 - Y_1)^2}{\sum W}}$$

$$LD_{50} \text{的可信限率} = \frac{LD_{50_{\text{高限}}} - LD_{50_{\text{低限}}}}{2LD_{50}}$$

# LD<sub>50</sub>计算

---

$X_1, X_2$ : 剂量的对数, 从小到大

$Y_1, Y_2$ : 概率单位, 从小到大

$W$ : 权重(权重系数 $W_c \times$ 各组动物数)

$Y$ 和 $W_c$ 查表

$i$ :: 剂量间比值的对数 =  $X_2 - X_1 (>0)$

$X_{50} = \lg LD_{50}$

## 8.什么是LD<sub>50</sub>的可信限、LD<sub>50</sub>的平均可信限率？

---

**可信限:** 总体均数所在范围，表示样本均数与总体均数的偏离程度，其范围可反映实验的精密度，范围窄则误差小，结果可靠。

**平均可信限率:** 亦反映实验结果的精密度，其越小则精密度越高，一般要求其 $\leq 15\%$ ，若 $> 15\%$ ，则说明实验结果不可靠，需重新调整设计实验：

- a. 调整剂量间等比关系
- b. 增加样本量
- c. 增加组数

# 报告要求

---

**可信限：**总体均数所在范围，样本均数与总体均数的偏离程度，实验精密度，范围窄则误差小，结果可靠。

**平均可信限率：**实验结果的精密度。小于**15%**

**调整方法：**

- 1) 剂量间等比关系
- 2) 动物数

表1: 百分率、概率单位和权重系数对照表  
(上行: 概率单位 下行: 权重系数)

---

0	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90%
	3.72	4.16	4.48	4.75	5.00	5.25	5.52	5.84	6.28
	0.343	0.49	0.576	0.622	0.637	0.622	0.576	0.49	0.343



表2： 质反应P=0%或100%的估算概率单位及权重

动物数 n	概率单位		权重 W	动物数 n	概率单位		权重 W
	0%	100%			0%	100%	
1	3.36	6.64	0.53	6	2.76	7.24	1.44
2	3.13	6.87	0.82	7	2.71	7.29	1.54
3	3.00	7.01	1.02	8	2.67	7.33	1.63
4	2.90	7.10	1.19	9	2.63	7.37	1.72
5	2.82	7.18	1.32	10	2.60	7.40	1.81

# 报告要求

---

LD50

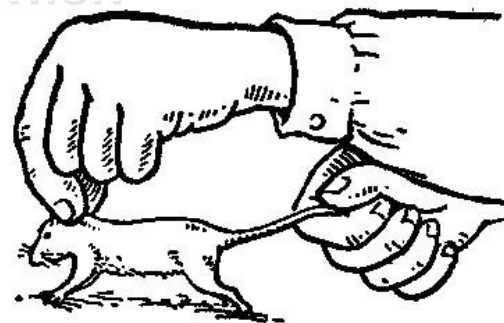
LD50的可信限

LD50的平均可信限率

剂量 mg/kg	对数剂量 (X)	动物数 (只)	死亡动 物数(只)	死亡率 (%)	概率单位 (Y)	权重系数 (Wc)	权重 (W)

# 示教

- 1.如何吸取药品，排气泡，读数？
- 2.怎么捉持小鼠？
- 3.怎么用苦味酸标记？
- 4.如何腹腔给药？
- 5.怎么处死？



DXY.CN

