DOI:10.16016/j.1000-5404.1982.03.002

硝喹对三种动物致畸作用的观察

胡友梅 况明书

摘 要

86只小白鼠、66只大白鼠和44只家兔从怀孕第6天起每天分别各服硝喹1mg/kg、2mg/kg和5mg/kg三种剂量，大、小白鼠连服10天，家兔连服13天（最大总剂量相当于小白鼠半数治疗量的58～75倍）。小白鼠、大白鼠和家兔分别在怀孕第19天、20天和30天活杀，取鼠和兔胎检查有无畸形并测量身长和体重等。结果三种动物分别服用该剂量后，畸形发生率均与对照组无显著差异。说明硝喹没有致畸作用。

硝喹醋酸盐（简称硝喹）是一种新的抗疟药，化学结构为2,4二氨基-6-[(3,4二氯苄基)亚硝基]喹唑啉醋酸盐。经动物实验证明其安全范围较大。治疗小白鼠感染伯氏鼠疟，CD_{50}为0.86±0.1mg/kg，而LD_{50}却为534.6±69.6mg/kg，化疗指数（LD_5/CD_{95}）为194。狗和猴服用大剂量中毒后主要损伤肠粘膜和肾上腺皮质[1]。对大批疟疾患者单独使用或伍用氨苯砜治疗剂量的毒副反应极低[2][3]。28例孕妇在怀孕的不同时期服过硝喹治疗量，分娩的婴儿均无异常发现[4]。本文通过对小白鼠、大白鼠及家兔服药后鼠、兔胎的研究，观察本药有否致畸作用，为临床广泛使用进一步提供依据。

材 料 与 方 法

药物：硝喹由上海医药工业研究院提供，使用时加吐温80配成不同浓度的乳剂，按体重给动物灌服容量为：小白鼠0.1ml/10g，大白鼠0.1ml/100g，家兔1 ml/kg。

动物：小白鼠重30～45g，大白鼠200～400g，家兔2.4～3.8kg，均为我校动物所繁殖。

实验方法：

（1）将成年小白鼠雌雄各一，配对置同一饲养缸中过二昼夜，然后将雌鼠取出单独饲养，此日作"怀孕"的第1天。第6天将小鼠分成4组，三组分别灌服硝喹1mg/kg、2mg/kg和5mg/kg，每日一次，连续10天（总量分别为硝喹LD_{50}的1/60、1/30和1/10；相当于CD_{50}的12、24和58倍），一组在同样条件饲养，不给药，作为对照。第19天剖腹取胎。对怀孕的86只小白鼠剖腹取出鼠胎（个别小白鼠此时已自然分娩），计数活胎数、死胎数和被吸收的胎数。将鼠胎逐个称体重，量身长（从头顶至臀部）和尾长。仔细观察鼠胎的外形（头部、躯干、四肢）。扒开口腔，观察有否腭裂。由腹中线从下而上剪开，暴露腹、胸腔脏器，肉眼观察，有的并用解剖显微镜观察各脏器（胸腺、心、肺、肝，脾、胰、胃肠、肾、肾上腺、膀胱和生殖器官等）的位置、形状以及有无缺损等畸形。

（2）将成年大白鼠雌雄各一，配对置同一笼内，次晨仔细检查笼底的粪便盆，若发现有阴道栓即将雌鼠取出单独饲养，并将此日定为怀孕的"0"天。动物分组、给药时间和剂量等均与小白鼠相同。在怀孕的第20天剖腹取胎，观察项目也与小白鼠组相同。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

（3）将成年雌雄兔各一，置同一笼内，观察到它们有交配行为后，便将刚交配了的雌兔取出单独饲养，并将当天定为怀孕的“0”天。44只雌兔分为4组，每组11只，在怀孕第6天起灌药，每天剂量与小白鼠组同，连续服用至第18天（服药13天，各组总剂量分别相当于CD_{50}的15、30和75倍）。于第30天剖腹取胎，观察方法与项目均与小白鼠组相同。

结　　果

解剖86只小白鼠母鼠，共得仔鼠745只，各组畸形发生情况见表1。各剂量组及对照组均有1～2只仔鼠发生腭裂或腹壁裂，发生率在各用药组与对照组间并无显著差异。各组均有9～10个在怀孕早期死亡而被吸收的胚胎残体。在2mg/kg组有一个已成形的死胎。活胎的平均身长和体重，于1mg/kg组较对照组为长和重，经统计学处理有显著差异，其余两剂量组与对照组则无明显差异。三个用药组的小白鼠尾长均较对照组略短，经统计学处理有显著差异。

解剖66只大白鼠共得仔鼠499只，各组畸形发生情况见表2。4个组中祇有对照组及5mg/kg组分别有3只和5只发生畸形，表现为腭裂和肾缺失，对照组中还有一只发生腭裂兼两前肢并趾。在怀孕过程中被吸收的胚胎数于5mg/kg组有38个，较其他三组为多，死胎数与对照组相同，各2只。1mg/kg及2mg/kg组未发现死胎。活胎的平均身长与体重于1mg/kg组较对照组略短和轻，经统计学处理有显著差异，但2mg/kg及5mg/kg组分别与对照组比较均无显著差异。

表1　　口服硝喹对小白鼠鼠胎发育的影响

	对　照	剂量（mg/kg/日）		
		1	2	5
怀胎动物数	20	22	21	23
仔鼠数	173	209	176	187
鼠胎体重（g，平均数±SD）*	0.95±0.27	1.10±0.38**	0.89±0.31	1.01±0.29
鼠胎身长（mm，平均数±SD）*	19.5±2.8	21.6±3.5**	18.6±2.9	20.0±3.2
鼠胎尾长（mm，平均数±SD）*	10.6±1.5	10.0±2.0**	8.8±2.0**	9.1±1.8**
胚胎被吸收数（发生胎数）	9(5)	10(7)	10(4)	9(5)
死胎数（发生胎数）	0	0	1(1)	0
畸形鼠数/检查数（发生率）	1/173(0.57)	1/209(0.48)	2/17.6(1.13)	1/187(0.51)
见有畸形的胎数/检查胎数	1/20	1/22	2/21	1/23
畸形表现***	腭裂	腭裂	腭裂	腹壁裂

* 自然生产及死胎未计算在内，故对照组、1mg/kg、2mg/kg和5mg/kg组统计仔鼠分别为143，144，126和156只

** 经统计处理，与对照组比较差异显著（$P<0.05$）

*** 包括检查死胎

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表2　　口服硝喹对大白鼠鼠胎发育的影响

	对照	剂量（mg/kg/日）		
		1	2	5
怀胎动物数	18	16	15	17
仔鼠数	162	141	94	102
鼠胎体重(g,平均数±SD)*	2.99±0.66	2.61±0.74**	2.93±0.93	2.91±0.82
鼠胎身长(mm,平均数±SD)*	32.4±3.6	31.1±3.5**	32.3±4.8	32.4±4.0
鼠胎尾长(mm,平均数±SD)*	11.4±1.1	11.1±1.0	11.6±1.3	11.2±1.4
胚胎被吸收数（发生胎数）	11(6)	19(9)	27(12)	38(11)
死胎数（发生胎数）	2(2)	0	0	2(2)
畸形鼠数/检查数（发生率）	3/162(1.85)	0/141(0)	0/94(0)	5/102(4.9)
见有畸形的胎数/检查胎数	3/18	0/16	0/15	2/17
畸形表现***	腭裂 腭裂兼二前肢并趾 肾缺失			腭裂 肾缺失

* 自然生产及死胎未计算在内，故对照组、1mg/kg、2mg/kg和5mg/kg组统计仔鼠分别为117、141、86和101只

、* 与表1脚注同

解剖44只雌兔共得仔兔290只，各组畸形发生情况见表3。对照组中1只仔兔有右肾缺失，左肾较通常的大；1mg/kg组1只仔兔有小颅脑兼胸腹壁裂，心、肝和部分肠外露；5mg/kg组2只仔兔（同一胎）有腹壁裂。2mg/kg组的73只仔兔未发现畸形。怀孕过程中1mg/kg组未见被吸收的胚胎残体，其余各组均有2～5个胚胎被吸收。死胎于对照组为5只，1mg/kg组6只，其余两组各1只。活胎的平均身长与体重，5mg/kg组较对照组为短和轻，统计学处理差异显著，而1mg/kg及2mg/kg组分别与对照组相比，差异不显著。

表3　　口服硝喹对家兔兔胎发育的影响

	对照	剂量（mg/kg/日）		
		1	2	5
怀胎动物数	11	11	11	11
仔兔数	65	80	73	72
兔胎体重(g,平均数±SD)*	38.43±7.05	40.67±5.45	38.86±7.14	34.73±8.67**
兔胎身长(mm,平均数±SD)*	91.0±6.4	89.8±10.9	92.7±6.6	86.3±7.9**
兔胎尾长(mm,平均数±SD)*	11.1±1.7	11.4±1.8	12.5±2.0	11.2±1.6
胚胎被吸收数（发生胎数）	5(2)	0	2(1)	3(3)
死胎数（发生胎数）	5(3)	6(5)	1(1)	1(1)
畸形兔数/检查数（发生率）	1/65(1.54)	1/80(1.25)	0/73(0)	2/72(2.77)
见有畸形的胎数/检查胎数	1/11	1/11	0/11	1/11
畸形表现***	肾缺失	小颅脑兼脑腹壁裂（心、肝、肠外露）		腹壁裂

* 自然生产及死胎未计算在内，故对照组、1mg/kg、2mg/kg和5mg/kg组统计仔兔分别为57、73，72和62只

、* 与表1脚注同

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

讨　　论

药物的致畸作用受到试验动物的种属、给药剂量和时间等多方面因素的影响。不同种的动物对同一药物的致畸敏感性不尽相同，因此世界卫生组织规定测定化合物的致畸作用必须用2～3种动物。尽管如此，动物实验结果也不一定完全适用于人。本文用小白鼠、大白鼠和家兔三种动物各服用三种剂量，大、小白鼠最大总剂量为LD_{50}的1/10，相当于CD_{50}的58倍，家兔最大总剂量相当于CD_{50}的75倍。服药时间是动物妊娠的整个“危险期”。如所得结果基本一致，则具有较大的参考价值。本实验结果证明，小白鼠、大白鼠和家兔各个剂量组与对照组的畸胎自然发生率比较，均无显著差异，各组畸胎发生率均在自然发生率的范围以内。各剂量组发生的畸胎和死胎并没有剂量—效应关系，如小白鼠畸胎发生率对照组为0.57%，而1mg/kg，2mg/kg和5mg/kg组则分别为0.48%、1.13%和0.51%，即剂量增加，畸胎发生率并没有相应增加。大白鼠及家兔的畸胎发生率在三个剂量组也是不规则的。死胎发生率除大白鼠5mg/kg组较多外，小白鼠及家兔比对照组略高或略低，亦无剂量—效应关系。从鼠、兔胎的身长、体重和尾长等发育情况来看，三种动物也没有发现随剂量增大而发育影响严重的情况。从畸形表现来看，三种动物对照组与用药组均以腭裂或腹壁裂为多见，还有一些动物发生肾缺失，只有家兔1mg/kg组发现1只仔鼠有小颅脑兼胸腹壁裂，但这种畸形亦有自然发生的报导[5]。

由此可见，三种动物服硝喹半数治疗量的58～75倍量后所发生的畸形与对照组均无明显区别，可以认为服用硝喹治疗剂量不致产生致畸作用。

参 考 资 料

（1）胡友梅等：对抗疟药硝喹毒性作用的观察和安全剂量的确定
解放军医学杂志6(4)：211—215　1981

（2）河南省濮阳县卫生防疫站等：抗疟药679复方对间日疟根治效果的观察
医学科研资料(1)：15—20　1977　中国人民解放军第三军医大学编印

（3）河南省濮阳县卫生防疫站等：抗疟药679复方治疗间日疟效果的观察　同上　P.21—25

（4）第七军医大学等：抗疟药CI679醋酸盐及其复方在云南疟区现场防治效果观察　医学科研资料(2)：12—20　1975　中国人民解放军第七军医大学编

（5）Schardein JL：Principles For Testing Teratogenic Effects in Animals. in “Drugs As Teratogens” Charpter 2. P.35—48 Published by CRC Press Inc Ann Arbor Michigan 1977

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net