

· 药物与临床 ·

盐酸丁螺环酮的围产期毒性作用

王爱平

(军事医学科学院毒物药物研究所 北京 100850)

摘要 盐酸丁螺环酮是一种具有较强抗焦虑作用的新药,大鼠围产期及哺乳期毒性试验结果表明,本品对 Cri:CD 大鼠无致畸胎作用。剂量高于 12mg/kg 时对母鼠及胎仔有一定的毒性作用。其无作用剂量为每天给药 2mg/kg,该剂量相当于人临床用量的 3 倍。提示就生殖毒性而言,盐酸丁螺环酮在人临床用量的剂量范围内使用是比较安全的。

关键词 盐酸丁螺环酮;大鼠;生殖毒性

Reproductive toxicity of buspirone hydrochloride

Wang Aiping

(Institute of pharmacology and toxicology, academy of military medical sciences)

盐酸丁螺环酮(buspirone hydrochloride,简称 Bus)是一种具较强抗焦虑作用的新药^[1]。甲斐修一等^[2]用 Cri:CD(Sprague-Dawley)大鼠对其进行了围产期及哺乳期毒性试验,发现当剂量达到一定程度时,对母鼠及胎仔具有一定的生殖毒性,现将有关资料综述如下:

一、Bus 对亲代大鼠(F₀)的影响

1. 一般症状及死亡状况 Bus 高剂量组(75mg/kg×25d)雌鼠妊娠 17d 至分娩后 2~3d,自发运动抑制。分娩后 18d 和 13d 和有 1 例母鼠死亡。中剂量组(12mg/kg×25d)和低剂量组(2mg/kg×25d)未见明显中毒症状。

2. 体重变化、摄食量及饮水量 低剂量组分娩后 14d、中剂量组分娩后 3~21d、高剂量组妊娠 20d 和分娩后 3~21d 体重增长抑制。低剂量组大鼠妊娠 14~16d、中剂量组妊娠 14~16d 及分娩后 0~20d、高剂量组妊娠 17d 至分娩后 20d 摄食量减少。Bus 中剂量

组大鼠分娩后 3 周时、高剂量组妊娠第 3 周至分娩后第 3 周饮水量减少。低剂量组大鼠妊娠期及哺乳期的饮水量正常。

3. 器官重量及剖检所见 Bus 中剂量组母鼠的心脏重量减轻,脑和肾上腺重量增加。高剂量组母鼠的胸腺、心、肝、肾、脾、卵巢重量减轻,肾上腺、脑、肺、垂体重量增加。剖检时未见各组母鼠有特征性结构畸形。

二、Bus 对仔代(F₁)的影响

1. 出生状况及存活率 Bus 低剂量组出生率增高。高剂量时产死仔鼠数增多,雌雄活仔鼠的体重降低。各组的平均着床数、平均活仔鼠数、活仔鼠的性比等无明显变化。仔鼠无外观畸形。中、高剂量组出生存活率降低,但哺育成活率正常。各组的妊娠率均为 100%。

2. 仔鼠的生长发育状况 Bus 中、高剂量组仔鼠睁眼时间延迟。高剂量组仔鼠耳廓分离、腹部出毛完成时间延迟。各组仔鼠的门齿萌出、睾丸下降和阴道张开等项指标正常。

3. 仔鼠的体重、摄食及饮水情况 体重:雄鼠中剂量组 1~3 周龄时,高剂量组 0~3 周龄及 9~12 周龄时体重增长抑制。雌鼠中剂量组 3 周龄及 6~11 周龄时,高剂量组 0~12 周龄时体重下降。低剂量组雌雄仔鼠的体重正常。摄食量:中剂量组雄鼠 4~6 周龄及 9 周龄时,雌鼠 6~7 周龄及 9、12 周龄时摄食量减少。高剂量组雄鼠 4~12 周龄,雌鼠 4~12 周龄时摄食量下降。低剂量组仅雌鼠在 7 周龄时摄食减少。饮水量:低、中剂量组的仔鼠饮水量正常。高剂量时雄鼠 4~7 周龄及 9、11 周龄时饮水减少。雌鼠 4~5 周龄时饮水量下降。

4. 水迷宫试验 Bus 高剂量组雄鼠 d2 第 4 次测试、及 d3 第 3 次测试所需时间延长,雌鼠低剂量时 d1 第 4 次测试错误次数增加。

5. 旷场试验 除低剂量组雄鼠 d3 测试排尿大鼠减少外,各剂量组仔鼠的潜伏期、横跨区格数、直立次数、修饰次数及排粪大鼠数等项指标均在正常范围。

6. 翻正反射、角膜反射、眼睑反射、瞳孔反射及听觉试验 各组雌雄仔鼠未见异常。

7. 生殖机能 各剂量组仔鼠交配率、受孕率及出生率正常。

8. 器官重量及剖检所见 断乳时剖检,低剂量组雄鼠胸腺重量减轻。中剂量组雄鼠胸腺、心、肺、肝、肾上腺、生殖器官的重量减轻,雌鼠肾重量减少。高剂量组雄鼠胸腺、心、肺、肝、肾、甲状腺、肾上腺、生殖器官重量下降,肺相对重量增加。雌鼠胸腺、心、肝、肾、脾、甲状腺、肾上腺、生殖器官重量增加。10 周龄时剖检,中剂量组雄鼠甲状腺重量减少。高剂量组雄鼠脑、心、垂体、睾丸、附睾重量减少,雌鼠脑、垂体重减轻。交配后剖检,低剂量组雌鼠心重量减少。中剂量组雌鼠心绝对重量及相对重量减少,肺、肾上腺重量减少。高剂量组雄鼠心、肺、肝、肾、垂体、附睾重量下降,脑、肺的相对重量增加,雌鼠的心、肺、

肾、肾上腺重量减轻。剖检时未见各组仔鼠有肉眼可见的特征性畸形。

9. 妊娠期及哺乳期体重、摄食及饮水情况 Bus 中剂量组仔鼠在妊娠 d7、高剂量组在妊娠 d0 至分娩后 d3 体重增长抑制。各组的摄食量及饮水量无明显改变。

三、Bus 对 F₂ 大鼠的影响

Bus 对 F₂ 性比有一定影响,低、中剂量组雄鼠增多。低剂量组 F₂ 仔鼠出生存活率低。各剂量组的平均着床数、死产率、出生率、平均活仔鼠数及妊娠期正常,未见 F₂ 仔鼠有外观畸形。

四、结论

围产期和哺乳期毒性试验结果表明, Bus75mg/kg 组母鼠给药期食耗降低,自发活动减少,体重增长抑制,脑、肾上腺、肺、垂体重增加,出现明显母体毒性。F₁ 仔鼠死产率增高,出生存活率下降,耳廓分离、腹部出毛、睁眼时间延迟,体重增长抑制,食耗减少。雌鼠心、脑重量减轻,雄鼠 10 周龄时脑重减少,说明 Bus 在此剂量时对仔鼠生长发育有不良影响。12mg/kg 组母鼠给药期摄食减少,体重增长抑制,脑、肾上腺重量增加。F₁ 雌雄仔鼠食耗减少,体重增长抑制,雌鼠心重量减轻,表现出一定的毒性作用。2mg/kg 组的母鼠及仔鼠未见明显异常。Bus 对 F₁ 的学习记忆能力、活动运动能力、神经行为发育及生殖能力无影响,对 F₂ 仔鼠亦无明显影响,其无作用剂量为 2mg/kg/天。Bus 人用剂量为每日最大剂量 40mg^[3],体重 60kg 的人,相当于 0.67mg/kg/天。Bus 的无作用剂量是人临床用量的 3 倍,提示就生殖毒性而言,Bus 在人临床用量的剂量范围内使用是比较安全的。

参考文献

- [1]Eison MS and Eison AS. Buspirone as a midbrain modulator: Anxiolysis unrelated to traditional benzodiazepine mechanisms. *Drug Dev Res* 1984;4:109-19
- [2]Shuichi KAI, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of buspirone hydrochloride (II); Oral

administration to rats during perinatal and lactation periods. J Toxicol Sci 1990;15(suppl. I):61-84

cy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. Am J Psychiatry 1979;136:1184-7

[3]Goldberg HL and Finnerty RJ. The comparative efficacy

青矾片治疗急性传染性肝炎的药理作用探析

汪 洋 徐军弢 马丽君

(武警辽宁总队医院 沈阳 110034)

摘要 青黛、明矾为青矾片的主要成份、青黛能泻肝经实火、利胆,明矾性燥烈收湿气,蚀腐肉生好肉,促进肝细胞再生。上述二药组方为较理想的治疗肝病药物。我院应用此药防治急性传染性肝炎已有 20 余年的历史,治愈率达 94.6%。动物实验表明:此药具有增加胆汁排出量,保护肝脏,促进受损肝细胞再生的作用。

关键词 青矾片;青黛;明矾;急性传染性肝炎

急性传染性肝炎为发病率较高的消化道传染病,在我国大部分地区有不同程度的流行。此病流行广,病程较长,且无针对性强的药物,在治疗上有一定困难。自 70 年代以来,我院应用青矾片多次防止了该病在部队的流行,同时也使上千患者得到了及时有效的治疗。本文依据中医理论对处方组成进行分析,同时依据动物实验结果,探讨青矾片治疗急性传染性肝炎的作用机制。

处方组成分析

早在 50 年代,就有人用青黛、明矾治疗黄疸病。中医认为:急性传染性肝炎(阳黄)为湿热实证。多因气血郁滞,湿热之毒邪外袭或饮食不节,湿浊内生。日久行成血症,热毒壅淤,郁而不化,蕴结于脾胃,熏蒸于肝胆,肝胆失于疏泄而致。青黛味咸软坚,性寒,入肝经。能清肝凉血,清热解毒,用后则血洁而流行,瘀滞去血症消。肝主疏泻,性喜条达,助脾统血营运。火郁伤脾,营运不利,病人感觉腹胀满,食欲不振。青黛咸寒,泻肝经实火,去火郁

则腹胀消,食欲增。明矾味酸涩,性寒,归肺、大肠、肝经,通常取其收敛,固涩作用。本方利用了明矾“蚀腐肉、生好肉”的特点,也就是促进肝细胞的再生。“矾石入足太阴脾膀胱经,善收湿淫,最化瘀浊……矾石酸涩燥烈,最收湿气而化瘀腐”《金医要略》中说:“黄家所得,从湿得之”,而明矾的“善收湿淫、燥烈收湿气”正克肝病之湿热,且取其“蚀腐肉生好肉”去腐生新之功。本方以此两药组方可获相得益彰之功效。

动物实验

一、利胆实验

(一)材料与方法 健康狗 18 只,平均体重 15.5~15.8kg。实验组和对照组各 9 只。实验组给青矾片吐温水混悬液 2g/kg;对照组给等量吐温水溶液。均为十二指肠灌注给药。于给药前 1h 给药后 1~3h,分别记录排胆汁量。排胆汁量实验方法从略。

(二)实验结果 见附表。

附表 排胆汁量(g)的对照比较

组别	给药前	给药后		
		第 1 小时	第 2 小时	第 3 小时
实验组	0.176	0.509*	0.166	0.076
对照组	0.231	0.214	0.147	0.099

* P<0.01