

· 药理 ·

紫杉醇对大鼠的一般生殖毒性作用

张清林 王爱平

(军事医学科学院毒物药物研究所 北京 100850)

摘要 紫杉醇是一种抗肿瘤新药,对大鼠的一般生殖毒性实验结果表明,给药剂量在 1.0mg/kg 时雄鼠和雌鼠摄食量减少,体重增长下降,雌鼠肾上腺及卵巢重量减轻,雄鼠的生育率和雌鼠受孕率下降。但对交配率无明显影响。母鼠剖检时发现黄体数、着床数及活胎数减少,着床痕数增加。未见致畸胎作用。对活胎体重、身长和尾长无明显影响。

关键词 紫杉醇;生殖毒性;大鼠

Reproductive toxicity studies of paclitaxel to rats prior to and in the early stages of pregnancy

Zhang Qinglin, Wang Aiping

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences Beijing 100850)

ABSTRACT Paclitaxel, an antineoplastic agent, was administered intravenously to rats daily at dose levels of 0 (saline and vehicle), 0.1, 0.3 and 1.0 mg/kg for 63 days prior to mating and during the waiting period in males, and for 14 days prior to mating and during the mating period as well as day 0 to 7 of gestation in females. The results manifest that 1.0 mg/kg Paclitaxel caused suppression of the body weight gains accompanied by the decreased food consumption in either male or female rats. Adrenal and ovarian weight were decreased in 1.0 mg/kg dams at term. The fertility indices in both sexes of 1.0 mg/kg were lower than the saline-treated group. However, the copulation indices in both sexes in 1.0 mg/kg rats were comparable to those of the saline-treated group. Decreases in the number of corpora lutea, implantations and live fetuses or increases in the number of empty implantation sites and total embryofetal deaths were observed in 1.0 mg/kg dams. However, the fetal weights, crown-rump distances and tail lengths in live fetuses were not affected by paclitaxel treatment.

KEY WORDS paclitaxel, reproductive toxicity, rats

紫杉醇(Paclitaxel, 商品名 Taxol)是从紫杉树皮中分离提纯的一种天然产物。美国 NCI 发现紫杉树皮的粗提物具有抗肿瘤作用^[1]。Wani 等^[2-4]用纯紫醇经实验证明具有

抗肿瘤作用,该药主要作用于细胞微管系统,是一种细胞分裂抑制剂。日本甲斐修一等^[5]对紫杉醇的一般生殖毒性作用进行了较详细的研究,现将其一般生殖毒性结果综述如下。

一、剂量与分组

(一) 药物来源 实验使用美国 Bristol-Myers squibb 公司生产的紫杉醇 (Lot S₉₀ M₁₄₄)。

(二) 剂量 设高剂量组 1.0mg/kg, 中剂量组 0.3mg/kg 和低剂量组 0.1mg/kg。另设溶剂对照及生理盐水对照各 1 组。每组用雌雄动物各 20 只。

(三) 给药时间及亲代动物的交配 雄鼠交配前给药 63d, 雌鼠给药 14d 后交配, 交配期间雄鼠和雌鼠继续给药, 雌鼠给药至妊娠后 d7。雄鼠给药至交配结束。

(四) 交配方法 雄鼠给药 63d 和雌鼠给药 14d 后, 同组内雌雄鼠以 1:1 同笼交配, 雌鼠阴道查到精子之日定为妊娠 d0。雌雄分开, 未查到精子继续交配。

二、观察指标

(一) 一般情况观察 给药期间每天观察动物的饮水摄食情况, 发现异常情况及时记录, 每 2 周称一次体重, 每周测一次摄食量。

(二) 观察指标 雄鼠交配结束后用氟烷麻醉放血处死, 肉眼观察内脏器官有无异常, 测定脏器重量。母鼠妊娠第 20 天处死, 观察内脏器官有无异常, 测定脏器重量。称卵巢和子宫重, 计黄体数、着床数, 死胎和活胎数。活胎鼠用苯巴比妥钠腹腔注射处死, 检查性别, 称体重, 测身长和尾长、称母鼠胎盘重、观察胎仔有无外观畸形, 未孕母鼠检查子宫有无着床痕、早吸收胎和晚吸收胎。

三、对亲代大鼠体重及摄食量的影响

(一) 一般症状 紫杉醇给药各剂量组亲代大鼠未见明显的中毒症状及动物死亡。与溶剂对照组和生理盐水对照组无明显差别。

(二) 体重变化 紫杉醇 1.0mg/kg 组雄鼠给药 d25 至 63 时, 与生理盐水对照组和溶剂对照组比较体重增长抑制, 经统计学处理有非常显著性差别。紫杉醇 0.3 和 0.1mg/kg 组在交配前给药 (d15、43、63 和 d36、63)

与生理盐水和溶剂对照组相比体重有增加的倾向。紫杉醇对雌鼠体重的影响, 1.0mg/kg 组雌鼠与生理盐水对照组比较在妊娠 d2 至 20 体重增长抑制, 有非常显著性差别。与溶剂对照组比较在妊娠第 5 至 20 天体重增长抑制。0.3 和 0.1mg/kg 组雌鼠与对照组比较无明显变化。

(三) 摄食量 溶剂对照组雄鼠摄食量增加, 与生理盐水对照组相比有明显差别。紫杉醇 1.0mg/kg 组给药 d28~62 雄鼠摄食量明显减少。紫杉醇 0.3 和 0.1mg/kg 组雄鼠给药 (d21、27、42、62 和 d21、27、35、62) 摄食量均高于生理盐水对照组。紫杉醇 1.0mg/kg 组雌鼠在交配前给药 d3 至妊娠 d3 摄食量明显减少。紫杉醇 0.3 和 0.1mg/kg 组雌鼠摄食量与溶剂对照组和生理盐水对照组相比无明显差别。

四、对生殖功能的影响

(一) 对雄鼠交配的影响 溶剂对照亲代雄鼠与生理盐水对照组相比交配率无明显差别。紫杉醇 1.0mg/kg 组雄鼠受精率和生育率明显下降, 与生理盐水对照组和溶剂对照组相比有明显差别。0.3 和 0.1mg/kg 组雄鼠受精率和生育率与生理盐水对照组和溶剂对照组比较无明显差别。

(二) 对雌鼠生殖功能的影响 紫杉醇 1.0mg/kg 组雌鼠生殖功能减低, 受孕率下降, 与生理盐水对照组和溶剂对照组相比有明显差别。0.3 和 0.1mg/kg 组雌鼠生殖功能与生理盐水对照组和溶剂对照组无明显差别。

五、对亲代大鼠脏器重量的影响

(一) 对雄性大鼠脏器重量的影响 紫杉醇 1.0mg/kg 组肾上腺、附睾绝对重量减轻, 脑、心、肝、肺、肾、脾、脑垂体和前列腺相对重量增加, 与生理盐水对照组比较有明显差别。0.1mg/kg 组肝、肾绝对重量增加。

(二) 对雌鼠脏器重量的影响 紫杉醇 1.0mg/kg 组雌鼠肾上腺、子宫、卵巢绝对重

量和相对重量减轻、肾脏相对重量增加,与生理盐水对照组比较有明显差别。与溶剂对照组相比 1.0mg/kg 组雌鼠子宫绝对和相对重量减轻,肾脏相对重量增加。

(三)亲代雄鼠和雌鼠解剖所见 溶剂对照组和生理盐水对照组雌雄性大鼠活杀解剖未见到特征性脏器异常。紫杉醇 1.0mg/kg 组雄鼠发现 1 例睾丸萎缩,1 例附睾脓肿。1.0mg/kg 组 1 例不孕雌鼠有卵巢水肿。

六、对 F1 胎鼠发育的影响

紫杉醇 1.0mg/kg 组母鼠的黄体数、着床数和活胎数减少,着床痕数增高,胚胎一胎死亡数明显增高。胎盘重量明显增加。紫杉醇 0.3 和 0.1mg/kg 组活胎性比、体重、身长、尾长均未见明显改变。紫杉醇各剂量组均未见致畸胎作用。溶剂对照组与生理盐水对照组母鼠的黄体数、着床数、死胎数、活胎数及性比、体重、身长、尾长、胎盘重均在正常范围。

七、结论

紫杉醇的一般生殖毒性实验结果表明,1.0mg/kg 组雄鼠和雌鼠摄食量减少,体重增长抑制。母鼠肾上腺及卵巢重量减轻。雄鼠生育率和雌鼠受孕率下降。1.0mg/kg 组

母鼠黄体数、着床数和活胎数减少,着床痕数增加。然而,对 F1 活胎体重、身长和尾长无明显影响。根据大鼠一般生殖毒性实验的各项生殖和 F1 胎鼠的发育指标检查结果,紫杉醇对亲代大鼠和 F1 代仔鼠的无毒性作用剂量为 0.3mg/kg/d。

参考文献

- [1]Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al. Phase I trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. J. Natl. Cancer Inst, 1991; 83:1797~805
- [2]Wani Mc, Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*, J Am Chem Soc, 1971;93(9):2325~7
- [3]Rowinsky EK, Cazenave, LA, and Donehower RC. Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. J. Natl. Cancer Inst, 1990; 82:1247~59
- [4]Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, et al. Taxol: The first of the taxanes, an important new class of antitumor agents, seminars in Oncology. 1992; 19:646~62
- [5]Shuichi KAI, Hisashi KOHMURA, Eiko HIRAIWA, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of paclitaxel (I); Intravenous administration to rats Prior to and in the early stages of Pregnancy. J Toxicol Sci, 1994;19(Suppl, I):69~91

抗高血压药物对血压波动性的影响

龚 侃 朱铨英 苏定冯

(第二军医大学基础部药理学教研室 上海 200433)

血压不是恒定的,而是在一定范围内波动的。自 60 年代以来,随着血压监测仪器的发展,出现了血压波动性(Blood pressure variability; BPV)这一新概念,并且成为研究心血管活动的新指标^[1]。BPV 是指在某段时间内血压波动的性质和程度。一般采用一段时间内血压的标准差作为 BPV 的量化指标^[2]。BPV 的研究方法有两种,即时域中研

究和频域中研究,目前进行较多的是时域中研究,包括短期波动性(半小时内波动性)、长期波动性(半小时之间波动性)和总波动性(所取时间段的波动性,包括长、短期波动性)许多研究认为,BPV 和血压水平的调控机制不尽一致^[3~5],故 BPV 已被作为有别于血压的一项独立的心血管活动指标。中枢神经脑干区尤其是孤束核(NTS)对 BPV 的调