

文章编号:1004 - 616X(2000)02 - 0108 - 03

八峰氨基酸口服液对大鼠的致畸作用

周立国¹, 向佳华², 向富权²

(1. 同济医科大学药学院, 湖北武汉 430030; 2. 鹤峰县八峰制药厂, 湖北鹤峰 445800)

摘要:目的:应用八峰氨基酸口服液对大鼠进行了传统致畸试验。观察本品是否引起母体毒性和胚胎毒性反应。方法:设8g/kg、4g/kg、2g/kg(相当临床的30、15、6倍)3个剂量组。浓鱼肝油为阳性对照物,自来水为阴性对照组。结果:高、中剂量

法A)以及受试物抑制致突变物对菌株的致突变作用(方法B)二种试验发现,香菇多糖胶囊能明显抑制由诱变剂(NaN_3 、2-AF等)引起的回变菌落数的增加,尤其在直接灭活致突变物的试验中,在有代谢活化酶S9的条件下,其抑制率更高,TA98高达73.9%,TA100高达84.9%。认为:香菇多糖胶囊具有较强细胞外抗突变作用。从实验结果看到:方法A较方法B更灵敏,提示香菇多糖提取物可直接与诱变剂作用使之灭活而起抗突变作用;从表1、2可见,在无阳性物的条件下,香菇多糖提取物在+S9和-S9的实验中,对TA98、TA100菌落数的变化无影响;在阳性物存在的条件下,香菇多糖提取物在+S9和-S9的条件下,均能抑制阳性物引起的TA98、TA100回变菌落数的增加,且+S9比-S9更敏感。这是否与香菇多糖提取物含一定量蛋白质的抑制作用有关尚待进一步实验研究。

在体内抗骨髓细胞微核试验中,按卫生部《保健食品功能学评价程序和检验方法》对小鼠需连续灌胃28天后进行实验,为了较系统地了解其香菇多糖胶囊预防诱变剂作用的能力,我们在实验中期增设了一个组。结果发现:对小鼠连续灌胃两周、四周,香菇多糖提取物对诱变剂环磷酰胺有一定预防作用,且连续灌胃二周香菇多糖胶囊就能保护细胞遗传物质免受染色体断裂剂环磷酰胺的伤害,抑制小鼠微核率的增加,三个剂量组的抑制率分别为46.7%、45.32%、53.90%。可见多菇多糖胶囊灌胃二周对小鼠就能产生一定的作用,能阻断由环磷酰胺引起的染色体

DNA分子的损伤,其结果与体外实验结果相一致,这与香菇多糖的化学成分有密切相关。

据资料报道⁵,香菇的浸出液含有6种多糖体,香菇多糖为一种葡聚糖,呈双螺旋结构。在动物实验中,香菇多糖可阻断化学及病毒致癌作用。在临床上发现它能抑制肿瘤的转移,对癌症患者有较好的辅助治疗作用,并能通过刺激细胞的成熟、分化和增殖,通过改善宿主机体平衡来达到恢复或提高宿主细胞对淋巴细胞等其它生物活化因子的反应性的作用,从而提高宿主的免疫力。宋为民曾以姐妹染色单体互换实验进行测试,香菇多糖有一定的抗突变作用,我们以体外抗细菌回复突变和体内抗微核实验进一步证实了香菇多糖有一定的抗突变作用⁶,能保护遗传物质DNA免受损伤,其作用机理还有待进一步探讨。

参考文献:

- 1 李忠. 多糖类成分的药理作用J. 药学通报, 1988, 23(8): 455 - 458.
- 2 黄幸纾, 陈星若. 环境化学致突变致畸致癌试验方法M. 第一版. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1985. 20 - 30.
- 3 卫生部. 保健食品功能学评价程序和检验方法J. 1996. 63 - 66.
- 4 刘毓谷. 卫生毒理学基础M. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 215 - 220.
- 5 Chinara G. 香菇多糖的免疫药理作用J. 国外医药. 植物药分册, 1993, 8(4): 165 - 166.
- 6 宋为民. 香菇药理新观—抗变效应J. 中国食用菌, 1991, 10(2): 7 - 8.

收稿日期:1999 - 05 - 02; 修订日期:1999 - 07 - 04

作者简介:周立国(1946 -),男(土家族),湖北鹤峰人,副教授。从事新药毒理学研究。

组孕鼠体重增长明显高于阴性对照组,高、中、低剂量组的胎鼠体重也都高于阴性对照组。结论:八峰氨基酸口服液各剂量组对胎鼠有促进生长发育的作用,对孕鼠无母体毒性,无胚胎毒性和致畸作用。

关键词:八峰氨基酸口服液;大白鼠;致畸作用

中图分类号:R977.4 文献标识码:A

八峰氨基酸口服液是以赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、甘氨酸等研制而成的一种口服液。氨基酸是构成蛋白质的基本组成单位¹,在疾病的发生、防治方面的作用很关键。同时具有增强食欲、促进新陈代谢、提高机体免疫力等作用。作为新研制而成的一种口服液,很有必要了解对妊娠及胚胎生长过程中是否产生不利影响。为此,我们按新药毒理学研究指导原则²对大鼠进行了传统的致畸试验。

材料与方 法

1 受试物与动物

八峰氨基酸口服液由中日合资湖北八峰氨基酸有限公司提供(批号 9801010)。Wistar 大鼠由同济医科大学医学实验动物学部提供。浓鱼肝油购自武汉市医药公司,由厦门鱼肝油厂出品(含 VA50000IU/ml,VD5000IV/ml)。

2 方 法

选用未经产 100 - 120d 龄 Wistar 大鼠,在本动物室饲养一周后,按 2 1(雌 雄)合笼,每日上午检查阴栓

和精子。发现阴栓和精子者定为受孕零天,至孕鼠数达到实验设计要求为止。孕鼠随机分为 5 组,分别为八峰氨基酸口服液 8g/kg bw、4g/kg bw、2g/kg bw,阳性对照组为浓鱼肝油 25ml/kg,阴性对照给予等量的自来水。所有受试动物在妊娠 6 - 15d 每天按时灌胃一次。记录实验动物症状,孕鼠于 0d、3d、7d、10d、13d、16d 和 20d 称体重,并按体重变化调整给供试物的量,第 20d 脱臼处死孕鼠,按常规进行各项检查。

3 资料处理:体重、黄体数、着床数、活胎数、活胎体重等均值用 *t* 检验。妊娠率、交配率、活胎率用²检验;吸收胎率、死胎率、畸胎率用非参数统计³。

结 果

在八峰氨基酸口服液对大鼠致畸敏感期毒性试验中,雌鼠的总交配率为 76.7%,孕鼠的总妊娠率为 65.6%,孕鼠的总死亡率为 1%,其它结果如下。

1 八峰氨基酸口服液对孕鼠体重的影响

高、中剂量组孕鼠体重增重都大于阴性对照组并有显著性差异 $P < 0.05$ (见表 1)。

表 1 八峰氨基酸口服液对各组孕鼠不同日期体重变化的影响($\bar{g}, \bar{x} \pm s$)

天数	高剂量组 (17 只)	中剂量组 (15 只)	低剂量组 (16 只)	阴性对照组 (17 只)	阳性对照 (15 只)
0 天	199.76 \pm 11.65	200.13 \pm 14.64	206.73 \pm 10.34	214.57 \pm 17.78	191.73 \pm 12.55
3 天	206.88 \pm 13.59	207.47 \pm 18.00	212.91 \pm 11.69	221.00 \pm 21.37	198.64 \pm 13.25
6 天	221.94 \pm 16.91	216.87 \pm 20.87	228.27 \pm 15.94	227.43 \pm 18.27	207.82 \pm 13.01
10 天	228.24 \pm 20.21	227.27 \pm 21.62	233.09 \pm 17.11	238.00 \pm 18.33	208.09 \pm 15.58
13 天	235.59 \pm 23.07	235.53 \pm 22.73	242.73 \pm 15.73	247.00 \pm 19.36	210.45 \pm 22.38
16 天	246.53 \pm 24.39	248.87 \pm 23.75	252.73 \pm 19.90	261.86 \pm 21.20	219.18 \pm 29.69
20 天	297.12 \pm 36.46	289.20 \pm 26.33	287.27 \pm 35.72	292.57 \pm 35.03	259.82 \pm 23.09
体重净增	87.35 \pm 29.85	89.40 \pm 17.72	80.55 \pm 35.31	78.00 \pm 20.74	68.09 \pm 24.14*

与阴性对照组比较有非常显著性差异 $P < 0.01$

与阳性对照组比较有非常显著性差异 $P < 0.01$

2 八峰氨基酸口服液对胚胎形成的影响

阴性对照组和各剂量组的吸收胎均无显著性差异 $P > 0.05$,但阳性对照的死胎与阴性对照比较有非常显著性差异 $P < 0.01$,而低剂量组的死胎与阳性对照组比较无显著性差异 $P < 0.05$ (见表 2)。

表 2 八峰氨基酸口服液对各组胚胎形成的影响

组别	孕鼠数	死胎数(%)	吸收胎数(%)	总畸胎率(%)
阴性对照	17	0(0.0)	3(3.57)	3(3.57)
阳性对照	14	12(11.11)	3(2.44)	15(13.55)
高剂量组	17	0(0.00)	2(1.12)	2(1.12)
中剂量组	15	0(0.00)	2(1.32)	2(1.32)
低剂量组	16	13(15.29)	1(1.18)	14(16.47)

与高、中剂量及阴性对照组比较 $P < 0.01$,与低剂量组比较 $P > 0.05$

3 八峰氨基酸口服液对胎仔一般发育的影响
高、中、低剂量组胎鼠重与阳性对照比较均存在

非常显著性差异 $P < 0.01$ 。高、低剂量组与阴性对照组比较均有显著性差异 $P < 0.05$ (见表 3)。

表 3 八峰氨基酸口服液对各组胎鼠发育一般情况的影响

组别	活胎数 (只)	雌雄鼠(胎重) 只($\bar{x} \pm s$)	雄胎鼠(胎重) 只($\bar{x} \pm s$)	雌胎鼠(胎重) 只($\bar{x} \pm s$)	胎长 (cm, $\bar{x} \pm s$)	尾长 (cm, $\bar{x} \pm s$)
阴性对照	143	3.49 \pm 0.56	79(3.82 \pm 0.82)	64(4.06 \pm 0.85)	3.60 \pm 0.31	1.44 \pm 0.17
阳性对照	88	3.23 \pm 0.96	51(3.34 \pm 0.49)	37(3.12 \pm 0.43)	3.26 \pm 0.24	1.27 \pm 0.12
高剂量组	176	4.52 \pm 1.23	90(4.73 \pm 1.27)	86(4.30 \pm 1.19)	3.66 \pm 0.46	1.42 \pm 0.22
中剂量组	150	4.34 \pm 1.11	78(4.29 \pm 1.06)	72(4.38 \pm 1.15)	3.62 \pm 0.44	1.38 \pm 0.20
低剂量组	111	4.98 \pm 1.01	60(5.26 \pm 0.94)	51(4.69 \pm 1.08)	3.67 \pm 0.55	1.42 \pm 0.23

与阳性对照组比较 $P < 0.01$ 与阴性对照组比较 $P < 0.01$

4 八峰氨基酸口服液对胎鼠外观发育的影响

实验组胎鼠的外观和内脏畸形率与阴性对照组比较无显著性差异 $P > 0.05$,阳性组外观畸形率高达 52%,主要类型有露脑,脑膨出,腭裂,伸舌,短尾等畸形与阴性对照组比较差异非常显著 $P < 0.01$,内脏畸形为 10.86%,表现为肾积水。

各剂量组,阴性对照组和阳性对照内脏和骨骼发育迟缓主要表现在囟门颅骨,胸骨 5,6 与阳性对照组比较无显著性差异 $P > 0.05$ (见表 4)。

表 4 八峰氨基酸口服液对各组胎鼠外观发育一般情况的影响

组别	活胎数(只)	外观畸形(%)	骨骼畸形(%)	内脏畸形(%)
阴性对照	143	6.43	3.40	0
阳性对照	88	52.80	9.30	8
高剂量组	176	7.10	2.80	0
中剂量组	150	5.40	3.25	1
低剂量组	111	6.20	3.20	0

注:试验组胎鼠外观,骨骼和内脏的畸形与阴性对照组比较无显著性差异 $P > 0.05$,而与阳性对照组比较则有非常显著性差异 $P < 0.01$ 。

讨论

八峰氨基酸口服液 8g/kg·d、4g/kg·d、2g/kg·d 对孕鼠致畸敏感期连续灌胃受试物 10d 能使高、中剂量组的孕鼠体重净增值明显大于阴性对照组。同时本品能促进胎鼠的发育生长,各剂量组胎鼠体重与阴性对照组比较有显著性差异 $P < 0.05$,它是一种很好的营养滋补品。另外,八峰氨基酸口服液对各剂量组胎鼠的外观,内脏和骨骼发育均无影响。但低剂量组的死胎与阴性对照比较肯定有非常显著性差异 $P > 0.01$,这是因为在低剂量组 16 只孕鼠中有一只孕鼠的 14 只胎鼠就有 13 只死胎是由于动物个体差异因素的影响所致。

随着我国人口老龄化趋向,人们的保健意识和对“生命质量”的要求不断提高,对氨基酸的需求将不断增加。据国内医药信息部门预测,从现在起到 2000 年,仅氨基酸输液每年将以 15% - 20% 的速度递增。

氨基酸的生物作用日益被人们认识,美国政府把氨基酸列为首选的保健品,并把含氨基酸成分的提取物,代谢物及混合物等列为允许生产的保健品范围,氨基酸不仅是重要的营养保健品,而且将成为人体生命的基本原料⁴。

我国氨基酸的开发和利用与发达国家相比相差甚远,在临床使用上只有氨基酸输液,品种单一,且使用有诸多不便。八峰氨基酸口服液是新一代产品,为我国氨基酸的开发利用开辟了一个新的途径。结合长期毒性试验和药理试验⁵,八峰氨基酸口服液新品可以供人饮用。

参考文献:

- 1 蒋滢. 氨基酸的应用 M. 第一版. 世界图书出版公司北京公司出版,1996. 129.
- 2 中华人民共和国卫生部药政局 Z. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编,1993. 238.
- 3 王治乔,袁伯俊. 新药临床前安全性评价与实践 M. 北京军事医学科学出版社,1997. 142 - 150.
- 4 任建生. 疲劳 - 恢复与氨基酸 J. 科学进步与对策,1999,16(2):110.
- 5 周立国. 浅谈八峰氨基酸口服液的药理作用 J. 科学进步与对策,1999,16(3):114 - 115.