

文章编号:1004-616X(2002)03-0189-02

检测研究 ·

## 地洛他定对 ICR 小鼠的致畸作用研究

孙美芳,王取南,魏凌珍,徐德祥,余素贞

(安徽医科大学公共卫生学院毒理系,安徽 合肥 230032)

**【摘要】**目的:观察地洛他定对孕鼠致畸敏感期的毒性,包括对母体和对胚胎发育的影响。方法:ICR 小鼠于妊娠第 6~15 d 灌胃给予地洛他定,剂量为 50.0 mg/kg·bw、25.0 mg/kg·bw 和 12.5 mg/kg·bw,同时设立阴性和阳性对照组,检查孕鼠体重、一般行为特征和胎鼠发育各项指标。结果:地洛他定高、中剂量组孕鼠出现了母体毒性。高剂量组死胎数(率)、吸收胎数(率)显著高于阴性对照,且有 2 窝胎鼠共出现 2 例变形肋(2/44);低剂量组胎鼠有 1 例左后肢短小(1/152),1 例卷尾(1/152),但与阴性对照比较皆无显著性差异。结论:本实验条件下,地洛他定在较高剂量时有母体毒性和胚胎毒性。

**【关键词】**地洛他定;致畸作用

中图分类号:R345.57

文献标识码:A

地洛他定(Desloratadine)为抗过敏药物,用于缓解季节性过敏性鼻炎有关的症状<sup>1</sup>,亦适用于治疗慢性特发性荨麻疹、瘙痒性皮肤病及其他过敏性疾病的症状及体征<sup>2</sup>。欧洲经济合作组织于 2001 年 3 月 8 日已把它作为一类新药批准上市,国内某研究所也已研制成功。为了确保用药的安全性,了解该药有无潜在的致畸作用,用 ICR 小鼠对地洛他定进行了致畸实验研究<sup>3</sup>。

## 1 材料与方

1.1 材料 地洛他定,由国内某单位提供。使用前充分碾磨,用 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液配成混悬液。

1.2 动物 ICR 小鼠(清洁级),购自上海西普尔—必凯实验动物有限公司;体重:雌鼠 23~31 g,雄鼠 28~32 g;合格证:沪动合证字 153 号。

1.3 试验方法<sup>4</sup> 动物适应性喂养 1 周后,按 2:1 (雌:雄)合笼,每日上午检查雌鼠阴栓,查到阴栓者定为受孕第 0 d,孕鼠随机分 5 组,阳性组于受孕第 10 d 肌肉注射环磷酰胺 20 mg/kg·bw 1 次。其余组于受孕第 6~15 d 连续灌胃,地洛他定设 50.0 mg/kg·bw、25.0 mg/kg·bw 和 12.5 mg/kg·bw 3 个剂量。于孕 0 d、3 d、6 d、9 d、12 d、15 d 和 18 d 称体重,根据体重变化调整给药量。孕鼠于第 18 d 处死,按常规

进行各项检查。

1.4 统计学处理 母体增重、胎鼠体重、身长、尾长等数值变量差异用方差分析,流产率、着床数、死胎数、吸收胎数、畸形率等分类变量差异用卡方检验或直接概率法。

## 2 结果

2.1 对孕鼠的影响 地洛他定高、中剂量组孕鼠均有流产发生(分别为 5/16、2/15),低剂量组孕鼠在试验期进食饮水、外观行为未见异常,未发现流产。孕第 18 d 尸检时,肉眼观察未发现可归因于地洛他定处理的异常变化(表 1)。

表 1. 地洛他定对孕鼠母体的影响

组别	孕鼠数	流产孕鼠数
50.0 mg/kg	16	5
25.0 mg/kg	15	2
12.5 mg/kg	17	0
阴性对照	15	0
阳性对照	16	0

2.2 对胚胎形成的影响 地洛他定高剂量组死胎数(率)、吸收胎数(率)与阴性对照组比较均有显著差异( $P < 0.05$ ),但不存在剂量反应关系。高剂量组的其

收稿日期:2001-11-19;修订日期:2001-12-10

作者简介:孙美芳(1966-),女,主管技师,主要从事药品、农药等的毒理学研究。

他检查指标及中、低剂量组的各项检查指标与阴性对照组比较均无显著差异(表2)。

表2. 地洛他定对胚胎形成的影响

组别	孕鼠数	黄体数 (总数, $\bar{x} \pm s$ )	着床数 (总数, $\bar{x} \pm s$ )	活胎数 (总数, $\bar{x} \pm s$ )	死胎数 (总数, %)	吸收胎数 (总数, %)
50.0 mg/kg	11	134, 12.2 $\pm$ 2.2	105, 9.5 $\pm$ 2.2	81, 7.4 $\pm$ 3.5	12, 11.43 *	12, 11.43 *
25.0 mg/kg	13	149, 11.5 $\pm$ 2.3	145, 11.2 $\pm$ 2.5	139, 10.7 $\pm$ 2.6	2, 1.38	4, 2.76
12.5 mg/kg	17	220, 12.9 $\pm$ 2.5	192, 11.3 $\pm$ 4.5	176, 10.4 $\pm$ 4.0	4, 2.08	12, 6.25
阴性对照	15	180, 12.0 $\pm$ 2.1	164, 10.9 $\pm$ 2.8	150, 10.0 $\pm$ 3.1	8, 4.88	6, 3.66
阳性对照	16	195, 12.2 $\pm$ 1.7	181, 11.3 $\pm$ 1.9	38, 2.4 $\pm$ 3.3 * *	127, 70.17 * *	16, 8.84 *

与阴性对照组比较 \*  $P < 0.05$ , \* \*  $P < 0.01$

2.3 对胎鼠生长发育的影响 地洛他定3个剂量组 性差异(表3)。胎鼠的身长、尾长、体重与阴性对照组比较皆无显著

表3. 地洛他定对胎鼠生长发育的影响

组别	活胎数	胎仔体重 /g	胎仔身长 /cm	胎仔尾长 /cm	性比(雄/雌)
50.0 mg/kg	81	1.22 $\pm$ 0.18	2.27 $\pm$ 0.15	1.14 $\pm$ 0.07	1.08(42/39)
25.0 mg/kg	139	1.17 $\pm$ 0.17	2.19 $\pm$ 0.11	1.10 $\pm$ 0.06	0.85(64/75)
12.0 mg/kg	176	1.28 $\pm$ 0.23	2.27 $\pm$ 0.18	1.14 $\pm$ 0.10	1.0(88/88)
阴性对照	150	1.18 $\pm$ 0.21	2.25 $\pm$ 0.12	1.12 $\pm$ 0.04	0.70(62/88)
阳性对照	38	0.78 $\pm$ 0.11 * *	1.67 $\pm$ 0.18 * *	0.73 $\pm$ 0.24 * *	0.58(14/24)

与阴性对照组比较 \* \*  $P < 0.01$

2.4 对胎鼠外观、内脏及骨骼的影响 地洛他定低剂量组胎鼠有1例左后肢短小(1/152)、1例卷尾(1/152),但与阴性对照组比较皆无显著性差异。3个剂量组及阴性对照组均未发现胎鼠内脏异常,虽都有第5块胸骨缺失发生,但发生率与阴性对照组比较无显著性差异。高剂量组胎鼠在2窝共有2例变形肋(2/44)发生,与阴性对照组比较无显著性差异(直接概率法)。

### 3 讨论

本实验在胎鼠的器官形成期即受孕后的6~15d给予受试物,采用的最高剂量是人拟用量的25倍。高、中剂量组的孕鼠给药后部分动物出现了流产,表明地洛他定具有母体毒性。高剂量组死胎数(率)、吸收胎数(率)显著高于阴性对照;外观及骨骼检查虽发现高剂量组有2窝胎鼠共出现2例变形肋(2/44),低剂量组胎鼠有1例左后肢短小(1/152),1例卷尾(1/

152),但与阴性对照比较皆无显著性差异(直接概率法)。3个剂量组均未发现内脏畸形,而阳性对照组则表现出典型的外观、内脏、骨骼畸形,证明本实验设计合理,所选动物对致畸剂敏感。

本研究表明,地洛他定在较高剂量下有母体毒性和胚胎毒性。因此,为了安全起见,建议临床上孕妇应禁用地洛他定。

### 参考文献:

- Baena-Cagnani CE. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma J. *Allergy*, 2001, 56:21~27.
- Ring J, Hein R, Gauger A. Desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria J. *Allergy*, 2001, 56:28~32.
- [3] 袁伯俊,王治乔. 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,1997,117~151.
- [4] 黄幸纾,陈星若. 环境化学物致突变、致畸、致癌试验方法[M]. 杭州:浙江科学技术出版社,1985,258~262.