

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 例变形胎(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¹,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²。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³。

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⁴ 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 6~15 d 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.
- 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.
- 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.