

14种常用静脉麻醉药物致突变性的 Ames 试验检测

杨功群 刘明哲¹ 张金龙²

浙江省人民医院麻醉科 杭州 310014 ¹浙江中医学院分子医学研究所 ²浙江中医学院 92 级研究生

摘要 本文报导了 14 种临床常用静脉麻醉药物致突变性的 Ames 试验检测结果。实验结果显示,除氯丙嗪(Chlorpromazine)在本实验剂量下对 TA98 和 TA100 呈强烈抑菌无法得到其致突变性结果外,其余 13 种麻醉药物在 S9⁻ 时均为诱变阴性, S9⁺ 时 10 种为诱变阴性, 3 种显弱的致突变作用。0.313-1.25mg/皿卡肌宁(Atracurium besylate)和 0.625-2.50mg/皿硫贲妥钠(Thiopental)平板掺入对 TA98(S9⁺)呈诱变阳性, 但对 TA100(S9⁺)不显诱变作用; 6.25-25.0mg/皿羟基丁酸钠(Sodium hydroxybutyrate)平板掺入可使 TA100(S9⁺)回变菌落数明显增加, 但对 TA98(S9⁺)不显诱变作用。与阳性对照药物 2-氨基苊(2-Aminofluoren)比较, 上述 3 种静脉麻醉药物的致突变性是较弱的。

关键词 静脉麻醉药物; Ames 试验; 致突变性

有些医用药物会产生毒副作用, 某些甚至引起药源性疾病, 如神经性药物的远期付作用更受重视^(1, 2)。麻醉药物是手术前用药, 有无毒副作用, 其中有无致突变性已有作者以染色体损伤为指标对一些麻醉药物作过研究^(1, 3, 4), 认为氯丙嗪、眠尔通 (Miltown)、东莨菪碱 (Scopolamine)、安定 (Diazepam) 和利眠宁 (Librium) 是染色体断裂剂。作者曾以染色体畸变为指标对羟基丁酸钠静脉复合麻醉药物作一研究⁽⁵⁾, 发现异丙嗪 (Phenergan) 和乙酰吗嗪 (Accpromazine) 有一定的诱发大鼠骨髓细胞染色体畸变作用。而用 Ames 试验检测麻醉药物的致突变性尚未见报导。本工作就此对常用的 14 种静脉麻醉药物致突变性进行检测。现将结果报告如下:

材料和方法

1. 菌株 鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型菌株 TA98 和 TA100, 由杭州市卫生防疫站引种, 经鉴定, 基因型和生物学特性合

格。

2. 静脉麻醉药物 卡肌宁等 14 种(表 1)。

3. 阳性对照药物 2-氨基苊 (2-AF), Fluka AG 出品。

4. S9 按文献方法⁽³⁾, 由 SD 大白鼠肝脏提制。

5. 致突变性检测 各静脉麻醉药物均用生理盐水配制成 3 个浓度 (表 1), 每皿顶层中加待测药液 0.1ml, 进行加 S9 混合液 (S9⁺) 和不加 S9 混合液 (S9⁻) 2 种测试, 每 1 浓度均作 3 皿重复, 37℃ 48h 温育后观察计数回变菌落数/皿。阳性对照药物 (2-AF) 平板掺入量为 10μg/100μl。

6. 结果判定 以每皿回变菌落数高于每皿自回变菌落数 1 倍以上, 且 3 皿重复结果为诱变阳性。

结 果

1. 待测药物的抑菌试验

作致突变性检测前对各静脉麻醉药物和阳性对照药物均作了对 TA98 和 TA100 生长(加组氨酸培养)是否抑制的试验, 试验结果列于表 2。

表 1 14 种静脉麻醉药物生产厂及实验浓度

| 药 物 | 浓度 * (mg / ml) | | | 生产厂 |
|------------------------------|----------------|-------|--------|-------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| 卡肌宁 Atracurium besylate | 12.5 | 6.25 | 3.13 | 英国宝威大药厂 |
| 潘可罗宁 Pancuronium | 2 | 1 | 0.5 | N.V.Organon Oss Holland |
| 硫贲妥钠 Thiopentol | 25 | 12.5 | 6.25 | 上海新亚药厂 |
| 士可林 Succinylcholine | 50 | 25 | 12.5 | 上海海普药厂 |
| 羟基丁酸钠 Sodium hydroxybutyrate | 250 | 125 | 62.5 | 无锡市第七制药厂 |
| 万可松 Norcuron | 4 | 2 | 1 | N.V.Organon Oss Holland |
| 安定 Diazepam | 5 | 2.5 | 1.25 | 江苏泰兴药厂 |
| 氟哌啶 Droperidol | 2.5 | 1.25 | 0.625 | 北京东风药厂 |
| 氯胺酮 Ketamine | 50 | 25 | 12.5 | 北京药厂 |
| 氯丙嗪 Chlorpromazine | 25 | 12.5 | 6.25 | 上海天丰药厂 |
| 异丙嗪 Phenergan | 25 | 12.5 | 6.25 | 广州天心药厂 |
| 杜冷丁 Dolantin | 50 | 25 | 12.5 | 青海药厂 |
| 芬太尼 Fentanyl | 0.05 | 0.025 | 0.0125 | 湖北宜昌药厂 |
| 普鲁卡因 Procaine | 100 | 50 | 25 | 金华七一药厂 |

* 浓度 1 为产品原浓度, 浓度 2 为原液稀释 1 倍, 浓度 3 为浓度 2 稀释 1 倍。

表 2 14 种静脉麻醉药物对测试菌株生长抑制结果

| 药 物 | 测 试 菌 株 | | | | | |
|------------------------------|---------|---|---|-------|---|---|
| | TA98 | | | TA100 | | |
| | 1* | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 卡肌宁 Atracurium besylate | - | - | - | - | - | - |
| 潘可罗宁 Pancuronium | - | - | - | - | - | - |
| 硫贲妥钠 Thiopentol | - | - | - | - | - | - |
| 士可林 Succinylcholine | - | - | - | - | - | - |
| 羟基丁酸钠 Sodium hydroxybutyrate | - | - | - | - | - | - |
| 万可松 Norcuron | - | - | - | - | - | - |
| 安定 Diazepam | - | - | - | - | - | - |
| 氟哌啶 Droperidol | - | - | - | - | - | - |
| 氯胺酮 Ketamine | - | - | - | - | - | - |
| 氯丙嗪 Chlorpromazine | + | + | + | + | + | + |
| 异丙嗪 Phenergan | - | - | - | - | - | - |
| 杜冷丁 Dolantin | - | - | - | - | - | - |
| 芬太尼 Fentanyl | - | - | - | - | - | - |
| 普鲁卡因 Procaine | - | - | - | - | - | - |

* 1、2、3, 即表 1 中的 3 个浓度 +表示抑制菌株生长, -表示不抑制菌株生长

表 3 14 种常用静脉麻醉药物 Ames 试验测变结果(回变菌落数 / 皿)

| 药 物 | 测 试 菌 株 | | | | | | | | | | | |
|------------------|---------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|-----------|----------|--|
| | TA98 | | | | | | TA100 | | | | | |
| | -S9 | | +S9 | | -S9 | | +S9 | | -S9 | | +S9 | |
| 1 [△] | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | |
| 自回变 | 38±3.4 | | | 36±5.1 | | | 134±6.3 | | | 131±10.5 | | |
| 2-AF | 34±6.0 | | | > 1000 | | | 138±7.9 | | | > 1000 | | |
| 卡普罗宁 | 27±4.0 | 41±2.5 | 34±3.6 | 153±5.0* | 160±4.7* | 161±2.8* | 107±3.4 | 116±4.0 | 112±5.1 | 156±4.0 | 172±4.4 | |
| 潘可罗宁 | 29±4.1 | 38±2.0 | 43±5.1 | 28±6.0 | 36±7.1 | 41±3.9 | 107±4.5 | 156±4.2 | 172±3.3 | 112±3.7 | 150±5.0 | |
| 硫贛妥钠 | 39±3.0 | 42±2.9 | 40±3.1 | 88±5.0* | 140±7.0* | 155±5.6* | 208±4.0 | 201±3.7 | 200±2.5 | 212±4.1 | 241±6.3 | |
| 士可宁 | 24±4.5 | 36±3.7 | 34±5.1 | 44±4.1 | 46±3.8 | 42±5.0 | 102±4.1 | 114±6.0 | 123±3.9 | 144±3.8 | 126±1.9 | |
| 1-羟基丁酸钠 | 31±4.0 | 30±4.2 | 40±3.9 | 28±2.7 | 25±7.1 | 31±4.3 | 88±6.2 | 96±4.5 | 90±3.9 | 290±11.0* | 304±6.7* | |
| 万可松 | 27±3.7 | 28±3.1 | 27±4.0 | 26±2.1 | 24±5.0 | 26±3.9 | 120±9.1 | 119±8.2 | 122±7.6 | 177±7.3 | 110±10.3 | |
| 安定 | 34±4.0 | 38±5.2 | 29±6.0 | 31±7.0 | 344±8.1 | 33±6.3 | 130±6.0 | 141±8.0 | 136±7.0 | 142±11.0 | 138±9.7 | |
| 氟哌定 | 42±3.6 | 40±5.0 | 44±4.1 | 41±6.0 | 38±7.0 | 46±2.5 | 150±4.5 | 148±6.0 | 142±9.0 | 146±7.1 | 145±5.9 | |
| 氯噻酮 | 38±6.0 | 40±5.3 | 36±6.1 | 36±5.8 | 32±7.0 | 40±3.9 | 124±11.1 | 122±9.7 | 120±10.1 | 141±9.9 | 139±6.8 | |
| 氯丙嗪 ¹ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 异丙嗪 | 42±3.0 | 44±4.4 | 40±3.6 | 40±5.1 | 43±6.0 | 46±3.8 | 106±9.0 | 123±9.0 | 109±8.2 | 108±4.2 | 125±10.3 | |
| 杜冷丁 | 40±4.0 | 41±5.0 | 45±3.2 | 38±6.0 | 42±3.8 | 40±5.5 | 125±7.0 | 132±6.4 | 130±3.9 | 123±5.6 | 144±5.3 | |
| 芬太尼 | 38±2.9 | 41±5.1 | 40±4.2 | 39±5.5 | 40±7.0 | 39±5.6 | 132±1.4 | 128±3.2 | 125±6.1 | 123±4.3 | 146±3.7 | |
| 普鲁卡因 | 39±2.6 | 40±4.4 | 40±3.5 | 40±5.0 | 42±4.1 | 43±2.7 | 109±6.0 | 121±4.7 | 131±8.1 | 122±4.8 | 134±6.3 | |

△ 1, 2, 3 表示 3 个浓度 * 表示与自顺变比较, 差异显著, 表 1 氯丙嗪 6.25-25.0mg/ml 3 个浓度均强烈抑制 TA98 和 TA100, 故无法观察回变结果。

由表 2 可见, 除氯丙嗪 3 个浓度 (6.25mg/ml, 12.5mg/ml 和 25.0mg/ml) 均严重抑制 TA98 和 TA100 的生长外, 其余待测麻醉药物和阳性对照药物均不抑制 TA98 和 TA100 生长。

2. 静脉麻醉药物致突变性

各浓度的静脉麻醉药物和 2-氨基芴 (2-AF) 的致突变结果列于表 3。

由表 3 结果可见, 除氯丙嗪在 3 种浓度下均呈严重抑制 TA98 和 TA100 生长得不出其致突变性结果外, 其余 13 种药物中 10 种为致突变阴性, 3.13-12.5mg/ml 卡肌宁和 6.25-25.0mg/ml 硫贲妥钠 0.1ml 平板掺入对 TA98 在有 S9 情况下显诱变阳性, 但对 TA100(S9⁺) 不显诱变作用; 62.5-250mg/ml 羟基丁酸钠 0.1ml 平板掺入对 TA100(S9⁺) 有明显增高回变菌落数作用, 但对 TA98(S9⁺) 不显此作用。13 种静脉麻醉药物对 TA98 和 TA100 在不加 S9 情况下均呈诱变阴性。

讨 论

静脉麻醉药物为临床麻醉常用药物, 了解其有无致突变作用对临床安全合理用药具参考价值。Ames 试验是目前公认的常用测变方法^(6,7), 适用于对众多临床用药的筛试。本工作结果显示: 14 种常用静脉麻醉药物大多数是无致突变性的, 卡肌宁和硫贲妥钠在本实验剂量下有一定的致突变作用。宝威大药厂的卡肌宁说明书也指出其在低剂量下不显诱变作用, 高剂量有一定的致突变作用, 与本工作结果相符。羟基丁酸钠对 TA100(S9⁺) 可诱发较高的回复突变, 虽回复菌落数尚未达到判定阳性的标准 (超过自回变菌落数 1 倍以上), 但与自回变比较差异显著, 应予以注意。与阳性诱变剂 2-AF 比较, 上述 3 种麻醉药

物的诱变性较弱, 提示可能通过掌握用量来减少或避免其潜在危害。3 种有一定诱变性的麻醉药物 S9⁻时均不显诱变作用, 只有 S9 存在时才显诱变阳性, 表明为间接致突变诱变物, 其对 TA98 和 TA100 诱变反应有差别: 卡肌宁和硫贲妥钠对 TA98 (S9⁺) 显诱变阳性, 对 TA100 (S9⁺) 不具诱变作用, 而羟基丁酸钠对 TA100(S9⁺) 有增加回变作用对 TA98 (S9⁺) 不显此作用, 这可能是不同药物对不同基因型菌株诱变反应差异所致^(6,7)。

与诱发染色体损伤资料比较, 普鲁卡因 (Procaine) 为诱变阴性, 与余金甫等人结果一致⁽⁴⁾。安定和异丙嗪文献报导有诱发染色体断裂作用^(1,4), 而本实验显示诱变阴性, 而显示有一定诱变作用的羟基丁酸钠在以前的工作中表现为无诱发大鼠骨髓细胞染色体畸变作用⁽⁵⁾, 造成此种差异的原因有待进一步深入探究。

参考文献

1. Meyler L, Peck HM. Drug-induced diseases. Volume 4. 1st Amsterdam: *Excerpta*, 1972; 60-80
2. 邵锦文, 刘水渠. 药源疾病. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1982; 1-37
3. 李璞, 刘权章, 田瑞符. 医学遗传纲要. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1980; 206-209
4. 余金甫, 杨益寿, 熊桂仙等. 东莨菪碱、氯丙嗪和普鲁卡因诱发染色体畸变的研究. 中华麻醉学杂志, 1983; 3 (1): 3
5. 杨功群, 刘明哲, 杨文儒等. 静脉复合麻醉药物对细胞分裂和染色体畸变作用的研究. 临床麻醉学杂志, 1990; 6 (2): 87
6. 幸纾, 陈星若. 环境化学物致突变致畸致癌试验方法. 第 1 版. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1985; 13-54
7. Maron DM, Ames BN. Revised Methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutat Res*, 1983; 113(3/4):173