

孕早期用药对人胚绒毛细胞染色体的诱变作用观察

曲 鸥 韩维田 孙晓玲 宋玉兰

辽宁省计划生育研究所优生遗传研究室 沈阳 110031

摘要 本文对 139 例孕早期用药妇女的人胚绒毛细胞染色体诱变性进行了分析。在用药的种类上着重分析了抗菌素、激素、磺胺等类药物对人胚绒毛细胞的诱变作用。研究结果说明：这几类药物对孕早期人胚绒毛细胞染色体有明显的诱变作用。用药组染色体的诱变率高于未用药组。药物的种类不同，诱变的程度与对染色体诱变作用的类型也不同。磺胺类药物对观察的各项指标均有明显的影响。而激素类药物对人胚绒毛细胞微核影响大于其它类药物，是未用药组的 6 倍以上。通过研究我们认为：孕期用药必须十分慎重，宜采用最小有效剂量，尤其是在孕早期器官形成阶段。

关键词 人胚绒毛细胞；染色体；微核；诱变性实验

孕早期用药能否引起胎儿细胞染色体诱变一直是广大优生遗传学者探讨的。许多文献曾通过大量的动物胚胎实验证实：凡对生殖细胞有诱变作用的化学物质均可致畸^①。本文利用孕早期人胚绒毛细胞染色体的直接检测方法，着重探讨了药物对绒毛细胞染色体的诱变性，以正确指导孕妇用药，降低药物引起的出生缺陷率。

材料和方法

在沈阳市内选择夫妇双方无遗传病史，年龄在 20—36 岁之间，非近亲婚配，早孕龄 40—60d，非医疗原因做人工流产妇女 811 例。其中孕早期用药 139 例，占受检者总数的 17.14%。根据用药种类不同可分为抗菌素类（39.57%），激素类（5.04%），磺胺类（7.91%），镇静类（4.32%）与使用其它药物（43.16%）或未用药组作对照比较。

按常规取 10g 左右新鲜人胚绒毛组织，用直接法制备绒毛细胞染色体。每例计数 50 个完整分裂相。观察染色体的数目和结构异常，同时每例计数 2000 个间期细胞，观察微核的发生率。

结 果

在 139 例孕早期用药受检者中用药时间均在 3 个月之内，平均为 5—30d 左右。用药量分别按各类药物每天的治疗量。

实验结果显示：孕早期用药对人胚绒毛细胞染色体有明显的诱变作用。用药组的诱变率均高于未用药组，2 组间经统计处理具有显著差异（ $P < 0.05$ ）

由于药物的种类不同，所致人胚绒毛细胞染色体诱变类型也不一样。抗生素类药物（如四环素族类、大环内脂类如螺旋霉素）和磺胺类药物（复方新诺明）对绒毛染色体数目异常有一定的影响。在数目异常中超二倍体（三体型）的发生率明显高于服用其它类药物，更高于未用药组，组间比均有显著性差异（表 1）。

孕期用药对绒毛染色体的结构影响较大的是磺胺类和镇静类药物。孕早期服用这 2 种药物引起绒毛染色体结构异常危险性是未用药组的 2—3 倍（表 2）。结构异常的类型以染色体或染色单体裂隙最多，其次是染色体和染色单体的断裂，二者占结构异常的 82.35%。

表 1 孕早期使用不同种类药物绒毛染色体超二倍体发生率比较

组 别	例数	观察细胞数	异常细胞数	%	组间比	χ^2	P
1、抗菌类药	55	3395	252	7.42	1:2	0.02	>0.05
					1:4	346.65	<0.001
2、磺胺类	11	698	53	7.59	2:3	5.09	<0.05
					2:4	91.65	<0.001
3、使用其它类药组	73	4472	244	5.46	3:1	12.63	<0.01
4、未用药组	672	41226	893	2.17	4:3	179.99	<0.001

表 2 不同药物对人胚绒毛细胞染色体结构异常的影响(未用药 RR=1)

药物分类	例数	观察细胞数	异常细胞数	异常率%	χ^2	RR	P	95% CI
镇静药	6	368	14	3.80	6.94	2.03	<0.01	1.18—3.48
激素药	7	429	7	1.63	0.17	0.85	>0.05	0.40—1.80
抗菌素药	55	3395	53	1.56	2.06	0.81	>0.05	0.79—1.28
磺胺类药	11	698	28	4.01	15.92	2.15	<0.01	1.47—3.14

研究表明:孕早期使用激素类药物(包括女性激素、皮质激素等)的微核发生率达到未用药组的 5 倍以上(RR=5.81,95%CI=5.05—6.68)。磺胺类药物次之,其微核发生率是未用药组的 3 倍。抗菌素类药物对微核的升高也有一定的影响(表 3)。

表 3 不同药物对人胚绒毛细胞微核发生率的影响(未用药 RR=1)

药物分类	例数	观察细胞数	微核	异常率%	χ^2	RR	P	95%CI
镇静药	6	12000	7	0.58	0.14	1.07	<0.07	0.77—1.49
激素药	7	14000	42	3.14	814.14	5.81	<0.0001	5.05—6.68
抗菌素药	55	110000	69	0.63	5.82	1.15	<0.02	1.03—1.28
磺胺类药	11	22000	39	1.77	296.48	3.26	<0.0001	2.81—3.79

讨 论

孕期如何正确选则用药是一个十分重要的问题。用药时不但要考虑到药物的治疗作用,更重要的是要考虑到药物对胚胎发育的毒副作用。本文结果提示:孕早期因某种原因而服用一些药物会诱发胚胎不同程度的遗传损伤,从而使遗传物质发生改变。另外由于妊娠期生理改变及胚胎存在也可直接影响体内药动学,此期药动学变化不完全与非孕相同。IIIexTMAH,MM 等人认为:机体随妊娠及

其进展而产生的巨大生理变化,改变了孕妇体内药物动力学参数,导致药物代谢及从孕妇体内排出减慢。这可能是孕早期药物引起人胚绒毛细胞染色体诱变的重要原因之一。

药物的种类不同对人胚绒毛细胞染色体诱变的程度也不同。这可能与药物本身的分子量大小、脂溶性和解离度以及与血浆蛋白结合率有关。通过研究我们发现:磺胺类药物对观察的各项指标均有明显的影响,与徐人庆等人⁽²⁾报导孕期服用磺胺类药物出生缺

