

# 敌枯双不同给药时间对妊娠 Wistar 大白鼠的致畸效应\*

游育信 雍慧仪 钟英 王方元

(四川大学生物系 成都)

**提要** 本文主要讨论了化学药物不同给药时间的致畸效应。根据我们的实验,初步认为:对妊娠大鼠一次给药,以妊娠的第9、10或11天为宜,连续给药以9~12天为宜;如果必需进行整个妊娠期给药,可考虑在妊娠的6~15天连续给药。

**关键词** 敌枯双;致畸效应

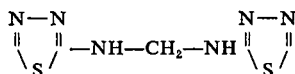
在本世纪60~70年代,美国食品、药物管理局(FDA)和日本厚生省相继提出了化学物质的畸胎学试验方案<sup>(1)</sup>。FDA提出了大白鼠的给药时间应为妊娠的第6~15天;厚生省规定大白鼠在妊娠的7~17天给药。Wilson<sup>(2)</sup>对此曾提出异议,他认为一次给药可能比多次给药更有效。king等<sup>(3)</sup>用一种抗组织胺剂(Chlorcyclizine)在大鼠妊娠的10~15天用50 mg/kg/天的剂量对孕鼠连续给药,裂腭出现率高,但在妊娠的第1~15天进行同样处理,畸形率却大大减少。这说明药物的慢性处理并不一定产生如同急性处理一样的致畸作用。我们<sup>(4)</sup>曾用 Bis-HM-A-TDA 7.5 mg/kg 剂量对妊娠大白鼠经口给药进行试验,结果发现:大白鼠胚胎对 Bis-HM-A-TDA 的反应以妊娠的第9、10和11天者最敏感;在畸形发生上则以妊娠的第10、11和12天的胚胎最为敏感。

在畸形学研究中,既要考虑实验结果的可靠性,又必需考虑尽可能节约人力和物力,从这两点出发,不同给药时间的致畸效应的研究对于实验畸形学是必不可少的;并且关于确定大白鼠的合理致畸给药时间也是有待解决的问题。本实验的目的是在以前工作的基础上企图对以上问题作出一个答案。

## 材 料 和 方 法

实验采用中国医学科学院四川分院血液研究所提供的纯系 Wistar 大白鼠。雌鼠重 195~339 g; 雄鼠重 285~373 g,雌、雄大鼠按 3:1 的比例过夜交配。每天上午 8~10 点检查阴道内有无精子,见到精子即认为交配,并被定为妊娠 0 天。然后进行分组,再按组和鼠体重给药。

实验药物为四川省农科院农药所提供的敌枯双(Bis-A-TDA)结晶纯品,结构式为:



受试药物混悬于 1% 的甲基纤维素溶液中,按 5% 的浓度新鲜配制使用。剂量为 5 mg/

\* 本文于 1981 年 11 月 4 日收到。

敌枯双: N,N'-甲-撑-双-2-氨基-1,3,4-噻二唑[N,N'-Methylene-bis-(2-amino-1,3,4-thiadiazole)](Bis-A-TDA)。

kg/天。

大鼠分为 8 个试验组和一个对照组, 详细情况见表 1 和 2。全部受试动物在妊娠的第 20 天剖腹取胎, 对黄体数、植入数、吸收数、死胎(早期和晚期)数、活胎数及活胎重均按窝进行登记。对胎儿的外部畸形和性别作了鉴定。对内部畸形<sup>(5)</sup>和骨骼畸形也作了鉴定。实验结果进行了统计处理。

## 结 果

### (一) Bis-A-TDA 不同给药时间对 Wistar 妊娠大鼠的胚胎毒作用(见表 1)

表 1 Bis-A-TDA 不同处理时间的胚胎毒作用

组 别 (给药时的妊娠天数)	妊娠鼠数	黄体数	植入数	吸 收		死 胎		活 胎				
				数目	%	数目	%	数目	%	总重 (g)	平均重	性比
9	10	119	97	18	18.6	2 <sup>a</sup>	2.1	77 <sup>e</sup>	79.4	300.2	3.5	32:45
10	8	99	90	18	20.0	22 <sup>b</sup>	24.4	50 <sup>e</sup>	55.6	175.7	3.6	26:24
11	9	98	86	8	9.3	11 <sup>a</sup>	12.8	67 <sup>e</sup>	77.9	195.8	2.9	35:32
12	9	110	91	7	7.7	3 <sup>a</sup>	3.3	81	90.1	288.8	3.6	47:34
6~8	9	94	70	12	17.1	1 <sup>a</sup>	1.4	57	81.4	201.0	3.5	31:26
9~12	9	113	88	21	23.9	44 <sup>a</sup>	50.0	23 <sup>d</sup>	26.1	69.2	3.0	10:13
13~15	8	95	89	3	3.3	0	0.0	86	96.6	313.4	3.6	48:38
6~15	8	101	79	38	48.1	22 <sup>a</sup>	27.8	19 <sup>d</sup>	24.1	41.5	2.2	10:9
对照(6~15; %甲基纤维素)	9	101	89	4	4.5	0	0.0	85	95.5	311.6	3.7	44:44

a: 均为早期死胎;

b: 除 1 只为晚期死胎外, 其余均为早期死胎;

c: 9、10 和 11 天给药组与对照组在活胎数上的差异, 非常显著,  $P < 0.01$ ;

d: 9~12 天给药组与 6~15 天给药组在活胎数上, 无显著性差异,  $P > 0.05$ 。

表 1 的结果表明, 1. 第 9、10 和 11 天一次给药引起活胎率的明显下降, 即有显著的胚胎毒作用; 2. 9~12 天连续给药和 6~15 天连续给药所造成的胚胎毒作用没有明显差异。

### (二) Bis-A-TDA 不同给药时间对 Wistar 妊娠大白鼠的胎鼠毒作用(见表 2)

表 2 Bis-A-TDA 不同给药时间的致畸效应

组 别 (给药时的妊娠天数)	妊娠鼠数	植入数	活 胎		外 部 畸 形		内 部 畸 形		骨 骼 畸 形	
			数 目	%	数 目	%	数 目	%	数 目	%
9	10	97	77	79.4	1	1.3	6	20.7	8	16.7
10	8	90	50	55.6	16	32.0	8	38.1	16	55.2
11	9	86	67	77.9	49 <sup>b,c</sup>	73.1	18	60.0	25	67.6
12	9	91	81	90.1	23	28.4	6	18.8	23	49.9
6~8	9	70	57	81.4	0	0.0	0	0.0	11	29.7
9~12	9	88	23	26.1	14 <sup>b,c</sup>	60.9	4	50.0	11	73.3
13~15	8	89	86	96.6	0	0.0	4	11.8	10	19.2
6~15	8	79	19	24.1	19 <sup>c</sup>	100.0	8	100.0	11	100.0
对 照	9	89	85	95.5	1	1.2	1	2.9	9	17.6

a. 外部畸形是对全部活胎的观察计数, 可视为总畸形。

b. 第 11 天给药组和 9~12 天连续给药组在总畸形数上无显著性差异,  $P > 0.05$ ;

c. 第 11 天给药组和 6~15 天连续给药组, 在总畸形数上, 有显著性差异,  $P < 0.05$ ;

第 9~12 天连续给药组和 6~15 天连续给药组, 在总畸形数上的差异非常显著  $P < 0.01$ 。

表 2 的结果表明: (1) 在妊娠的第 11 天一次给药, 对 Wistar 大鼠胎儿诱发出很高的畸形率(73.1%), 这一结果与我们<sup>(4)</sup>过去结果一致; (2) 6~15 天连续给药产生最强的致畸作用(100%); (3) 第 9 天一次给药, 第 6~8 天和 13~15 天连续给药均未诱发出比对照组高的畸形率。

### (三) Bis-A-TDA 不同给药时间所产生的畸形类型(见表 3)

表 3 Bis-A-TDA 不同给药时间对胎鼠不同畸形发生上的作用

观 察		给 药 时 的 妊 娠 天 数								
		9	10	11	12	6~8	9~12	13~15	6~15	对 照
外 部 畸 形	检查胎儿数	77	50	67	81	57	23	86	19	85
	产生畸形胎儿窝数	1	4	6	4	0	3	0	2	1
	畸形胎儿数/窝仔数	1/8	4/10, 3/3, 6/6, 3/10	10/10, 9/9, 8/8, 11/11, 6/6, 5/5	1/9, 8/8, 7/8, 7/7	0	6/6, 6/6, 2/8	0	6/6, 13/13,	1/11
	畸形胎儿总数	1	16	49	23	0	14	0	19	1
畸 形	畸形类型数	1	8	4	2	0	7	0	13	1
	畸形总数	1	51	68	36	0	34	0	66	1
	畸形数/畸胎	1.0	3.2	1.4	1.6	—	2.4	—	3.5	1.0
内 部 畸 形	检查胎儿数	29	21	30	32	20	8	34	8	34
	畸形胎儿数	6	8	18	6	0	4	4	8	1
	畸形类型数	2	9	11	4	—	9	2	11	1
	畸形类型/畸胎	0.3	1.1	0.6	0.7	—	2.3	0.5	1.4	1.0
骨 骼 畸 形	检查胎儿数	48	29	37	49	37	15	52	11	51
	畸形胎儿数	8	16	25	23	11	11	10	11	9
	畸形类型数	8	15	11	9	6	13	5	12	5
	畸形类型/畸胎	1.0	0.9	0.4	0.4	0.5	1.2	0.5	1.1	0.6

表 3 的结果表明: (1) 按每一畸形胎鼠所出现的外部畸形频率看, 以 6~15 天连续给药和第 10 天一次给药为最高; 其次是 9~12 天连续给药; 再则是 11 和 12 天给药。说明这些时间给药, 胎鼠致畸强度较高。(2) 按内部畸形类型数/畸胎计, 以 9~12 天连续给药最为敏感, 其次是 6~15 天连续给药, 再其次是第 10 天一次给药, 而第 11 天和 12 天各一次给药, 则十分接近, 这说明, 在内部致畸的敏感程度上, 9~12 天连续给药 > 6~15 天连续给药 > 10 天一次给药 > 第 11 天(或 12 天)一次给药。

以上分析表明: 在化学药物诱发的内部畸形上, 妊娠第 9~12 天连续给药, 6~15 天连续给药和第 10 天一次给药, 均有可取之处, 这一结果与外部畸形的情况十分类似。

(3) 从骨骼畸形发生上看, 仍以 9~12 天连续给药, 6~15 天连续给药最为敏感, 其次是第 9 和 10 天一次给药。而第 11 天和 12 天给药则敏感性较差。

## 讨 论

Wilson<sup>(2)</sup>曾指出, “早期的胚胎致死性可能掩盖致畸性。”1966 年, 他在阿糖胞苷(Cytosine arabinoside)的实验中曾发现, 妊娠第 9 天一次给予大鼠(20 mg/kg), 结果使得大部分胚胎死亡, 而在妊娠第 12 天一次给予大鼠(100 mg/kg), 却诱发出 67% 的畸形, 而死胎数并不比对照组高。我们<sup>(4)</sup>也曾发现大鼠胚胎以妊娠的第 9 天对外来致畸原最为敏感, 而畸形发生则以 10、11 和 12 天最为敏感。本实验结果表明:

1. 第 10 天给药引起较高频率的早期吸收(20%)和死胎(24%), 而 9~12 天连续给药和 6~15 天连续给药所造成的胚胎毒作用没有明显差异;

2. 第 11 天一次给药和 9~12 天连续给药所诱发的外部畸形均出现高的百分比(分别为 73.1%和 60.9%);

3. 在内部畸形和骨骼畸形上, 妊娠第 10 天给药; 9~12 天连续给药和 6~15 天连续给药均诱发出高的百分比。

总之, 在各种畸形的诱发上, 除 6~15 天连续给药外, 以妊娠第 10 天一次给药和 9~12 天连续给药更为敏感; 妊娠第 11 天一次给药所诱发的各种畸形也是形形色色的。

### 参 考 文 献

1. 高野喜一, 他: 薬物の特殊毒性 (I) 胎児毒性と遺伝毒性 东京南江堂 p11~14, 1975
2. Wilson J G: *Environment and Birth Defects*, Academic Press New York, p137~171, 1973
3. King C T, et al: Antihistamines and teratogenicity in the rat. *J Pharmacol Exp Therap* 147:391, 1965
4. 王方元等: 2-N, N-双羟甲基氨基-1.3.4-噻二唑对妊娠大白鼠和小白鼠致畸敏感期的测定。实验生物学报 12:289, 1979
5. Wilson J G and J Warkany: *Teratology: Principles and Techniques* 1st ed p262~277, Composed and Printed by the University of Chicago Press, Chicago, Illinois, USA, 1965

# EFFECT OF TIME OF ADMINISTRATION OF Bis-A-TDA ON ITS TERATOGENIC ACTIONS IN PREGNANT WISTAR RATS

YOU Yu-xin, YONG Hui-yi,  
ZHONG Ying and WANG Fang-yuan

*(Department of Biology, University of Sichuan, Chengdu)*

## ABSTRACT

This experiment was conducted with virgin wistar female rats. The body weight of the female rats was 195~339 g, that of the males was 285~373 g. The males and females were allowed to mate over-night at a ratio of 3:1. Then the pregnant rats were divided into groups (see table 1 and 2). Bis-A-TDA was given orally on various days.

The rats were killed on day-20 of gestation so as to count the number of corpora lutea, implantation sites and live fetuses. The living fetuses were removed, weighed, inspected for gross abnormalities and sexes; the internal and skeletal malformations of live fetuses were examined by Wilson's method.

The following results were obtained:

1. If one dose is given, the most suitable time is to give the drug on the 9th, 10th or 11th day of gestation;
2. Continued treatment is appropriate from the 9th to the 12th day of gestation;
3. The drug may be given for 6~15 days if necessary during whole period of gestation.

**Key words** Bis-A-TDA; Teratogenic action