

1. Toru S, et al. Chronic tubulointerstitial changes induced by germanium dioxide in comparison with carboxyethylgermanium sesquioxide. *Kidney Int*, 1991; 40(5):882-90.
2. Okuda S, et al. *Current Therapeutic Res*, 1987; 41(2): 265.
3. Lee WR, et al. The sex-linked recessive lethal test for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*, 1983; 123:183-279.
4. Goncharova RI, et al. A comparative study of the antimutagenic effects of antioxidants on chemical mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*, 1989; 214:257-265.
5. Maron DM, Ames BN. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. in: Kilbey BJ, et al. eds. *Handbook of Mutagenicity Test Procedures*. 2nd, Amsterdam: Elsevier, 1984; 93-140.
6. 蔡红英等. 卷心菜对鼠伤寒沙门氏菌回复突变的抑制作用. *癌变·畸变·突变*, 1992; 4(3):29-31.
7. 杨小奇等. 羧甲基锗倍半氧化物的抗诱变作用. *癌变·畸变·突变*, 1990; 2(1):5-8.
8. 刘明哲, 等. 41种中药的诱变作用及抗诱变研究. *癌变·畸变·突变*, 1992; 4(3):25-28.
9. 横山, 他グループマウムの食品中含有量C摂取量の推定. *日本卫生学杂志*, 1982; 37(1):202.

## 槐定的大鼠胚胎毒性和致畸性研究

宋永平 祝慧娟 滕素珍 黄幸纾  
浙江医科大学毒理研究室 杭州 310031

**摘要** Wistar大鼠于孕期d6-15ip槐定27、9、3mg/kg,结果高剂量组孕鼠平均增重减少,与阴性对照组相比,死胎率明显上升,胎鼠生长发育迟缓;中、低剂量组未见明显影响。各剂量组均未见畸形胎鼠。本研究结果表明,槐定27mg/kg(约为临床治疗剂量的27倍)对Wistar孕鼠具有胚胎毒性,但无致畸作用。

**关键词** 槐定;胚胎毒性;致畸作用

## EMBRYOTOXICITY AND TERATOGENICITY STUDY OF SOPHORIDINE IN WISTAR RATS

Zhu Yongping, Zhu Huijuan, Teng Suzhen, Huang Xingshu  
Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006

**Abstract** The embryotoxicity and teratogenicity of sophoridine were investigated in Wistar rats. Sophoridine was administered at 27, 9, 3 mg/kg ip on day 6-15 of the gestation. As compared to the solvent control, high dosage of sophoridine (27mg/kg, about 27 times of clinical dosage) was toxic to pregnant rats and induced embryotoxicity, as measured by percentage of dead fetuses and delayed skeletogeny, No malformation of survival fetuses was ob-

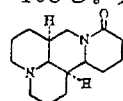
served in every group. These studies indicated that sophoridine is embryotoxic, but not teratogenic in Wistar rats.

**Key words** Sophoridine; Embryotoxicity; Teratogenicity

槐定 (Sophoridine) 系从豆科植物苦豆子 (*Sophora alopecuroides* L.) 中分离出来的一种单体生物碱。据报道, 槐定对 Lewis 肺癌等小鼠移植瘤有 30—60% 的抑瘤率, 对肿瘤细胞具有直接杀伤作用。江西省妇女保健院等临床试治恶性葡萄胎及绒毛膜癌 20 例, 18 例有效。用药后患者肺部及阴道转移灶消失, 血、尿 HG 下降至正常<sup>(1)</sup>。为了探讨槐定对子代是否有胚胎毒性和/或致畸作用, 我们二次对其进行了大鼠生殖毒性研究, 现将实验结果综合报告如下。

#### 材料和方法

1. 受试物: 槐定, 为浅金黄色晶状粉末, 在偏酸条件下溶于水。MP: 106—108°C。分子式  $C_{15}H_{24}ON_2$ 。结构式如下:



二次实验均用同一批号的受试物。受试物在低温干燥条件下保存。

2. 实验动物为我校实验动物中心 (浙医实验字 9000001) 提供的 Wistar 处女鼠, 体重 215—235g; 雄鼠体重 280—320g。

3. 根据我室对槐定进行的大鼠急性毒性试验, 槐定对 Wistar 雌性大鼠的急性 LD<sub>50</sub> 为 68.1mg/kg (ip); 江西中医学院提供的临床

治疗试用量为 1mg/kg, 故采用约 1/3LD<sub>50</sub> (27mg/kg) 为高剂量, 以 1/3 递减设中剂量 9mg/kg 和低剂量 3mg/kg。另设阴性对照 (注射用水 5ml/kg) 和阳性对照 (甲氨基硫脲 MATU 100mg/kg)。称取定量的槐定, 先用若干量的注射用水溶解, 然后用 0.1N HCl 滴定, 使 pH 调至 6—7, 再加注射用水配成所需浓度的药液。除阳性对照组采用灌胃给药外, 其余各组均按 5ml/kg 的容量于孕期 d6—15ip 给药, 余按本室常规方法进行<sup>(2)</sup>。

#### 结果

##### 1. 槐定对孕鼠的影响

槐定高、中剂量组的孕鼠在给药初期的 3—4d 出现兴奋性增高、抽搐、毛发脱落等中毒症状。高剂量组孕鼠平均增重减少。阳性对照组给药后孕鼠体重明显下降, 停药后又迅速恢复增重。各组孕鼠平均增重, 槐定 3、9、27mg/kg 组分别为 101.6、99.3 和 75.6g, 阴性对照组为 100.2g, 阳性对照组为 35.8g。经 t 检验, 槐定 27mg/kg 组孕鼠平均增重减少, 与阴性对照组相比有显著差异 ( $P < 0.05$ ), 阳性对照组比阴性对照组孕鼠增重极显著减少 ( $P < 0.001$ ), 其余各组之间均无显著差异 (见表 1)。

Tab 1. Effects of Sophoridine on Weight Gain of Pregnant Rats ( $\bar{x} \pm s$ )

Dose (mg/kg)	No. of pregnant rat	Initial weight	Final weight	Weight gain
Control	25	222.4 ± 27.1	322.5 ± 39.8	100.2 ± 21.0
Sophoridine 3	14	214.0 ± 29.4	315.6 ± 29.4	101.6 ± 13.1
Sophoridine 9	15	219.5 ± 20.3	318.7 ± 27.2	99.3 ± 15.2
Sophoridine 27	14	221.7 ± 28.8	297.1 ± 50.5	75.6 ± 34.9*
MATU 100	9	220.6 ± 12.9	256.3 ± 20.5	35.8 ± 13.1**

t test. \*:  $P < 0.05$  ( $t = 2.3948$ ) \*\* :  $P < 0.001$  ( $t = 8.5552$ )

2. 槐定对孕鼠生殖的影响

从表 2 可见,槐定 27mg/kg 组的活胎率降低,死胎率明显上升,分别为 73.15%和 26.85%,与阴性对照组的活胎率和死胎率(分别为 91.20%和 8.80%)相比有极显著差

异( $P < 0.001$ ),其余各项观察指标各给药组与阴性对照组比较均无显著差异(见表 2)。阳性对照组的活胎率和死胎率(分别为 80.95%和 19.05%)与阴性对照组的活胎率和死胎率相比有非常显著差异( $P < 0.01$ )。

Tab 2. Effects of Sophoridine on Reproduction

Dose (mg/kg)	Fertility %	No. of implantation ( $\bar{x}$ )	Living fetus		Dead fetus	
			No.	Rate %	No.	Rate %
Control	89.29(25/28)	284(11.4)	259	91.20	25	8.80
Sophoridine 3	93.33(14/15)	158(11.3)	148	93.67	10	6.33
Sophoridine 9	100.00(15/15)	173(11.5)	164	94.80	9	5.20
Sophoridine 27	87.50(14/16)	149(10.6)	109	73.15**	40	26.85**
MATU 100	69.23(9/13)	84(9.3)	68	80.95*	16	19.05*

$\chi^2$  test. \* :  $P < 0.01$  ( $\chi^2 = 6.8726$ ) \*\* :  $P < 0.001$  ( $\chi^2 = 24.9368$ )

3. 槐定对胎鼠生长发育的影响

3.1 胎鼠身长、尾长和体重:除阳性对照组与阴性对照组相比有极显著差异( $P < 0.001$ )

外,各剂量组与阴性对照组相比均无显著差异(见表 3)。

Tab 3. Effects of Sophoridine on Length and Weight of Fetus ( $\bar{x} \pm s$ )

Dose (mg/kg)	No. of living fetus tested	Length of body (cm)	Length of tail (cm)	Body weight (g)
Control	259	3.74 ± 0.09	1.33 ± 0.06	3.77 ± 0.42
Sophoridine 3	148	3.71 ± 0.11	1.31 ± 0.05	3.53 ± 0.35
Sophoridine 9	164	3.74 ± 0.09	1.30 ± 0.05	3.63 ± 0.32
Sophoridine 27	109	3.67 ± 0.11	1.35 ± 0.04	3.76 ± 0.40
MATU 100	68	2.91 ± 0.02** ( $t = 26.4882$ )	0.69 ± 0.02** ( $t = 32.1725$ )	2.44 ± 0.03** ( $t = 9.4046$ )

t test. \*\* :  $P < 0.001$

3.2 胎鼠骨骼发育检查发现,阳性对照组枕骨及第二、五、六胸骨发育不良率较阴性对照组明显增高,二者之间有极显著差异( $P < 0.001$ )。槐定 27mg/kg 组第五、六胸骨发育不良率明显增高,与阴性对照组相比有极显著差异( $P < 0.001$ )和非常显著差异( $P < 0.01$ ),其余各组各项指标与阴性对照组相比未见有明显差异(见表 4)。

4. 槐定对胎鼠外观、骨骼和内脏畸形的影响

4.1 外观检查发现阳性对照组受检的 68 只胎鼠中,脑膨出占 62%,短尾占 75%,驼背占 100%,肾盂积水占 60%,顎裂占 20%。各给药组与阴性对照组均未发现外观畸形。

4.2 胎鼠骨骼检查,除阳性对照组可见多肋、肋骨变形或错位、锁骨变形等外,其余各组均未见有明显变异。

4.3 内脏徒手切片检查各组均未发现明显异常。

Tab 4. Effects of Sophoridine on Development of Skeleton of Fetus

Dose (mg/kg)	No. of living fetus tested	No. of hypoplasia of occipital bone(%)	No. of hypoplasia of sternum(%)		
			I	V	VI
Control	173	19(10.98)	2(1.16)	10(5.78)	2(1.16)
Sophoridine 3	99	9(9.09)	2(2.02)	9(9.09)	6(6.06)
Sophoridine 9	112	8(7.14)	2(1.79)	6(5.36)	1(0.89)
Sophoridine 27	66	10(15.15)	3(4.55)	18(27.27) * *	7(10.61) *
MATU 100	45	36(80.00) * *	22(48.89) * *	24(53.33) * *	7(15.56) * *
		( $\chi^2=90.1740$ )	( $\chi^2=78.2487$ )	( $\chi^2=61.3443$ )	( $\chi^2=15.2465$ )

$\chi^2$  test. \* ,  $P < 0.01$  \* \* ,  $P < 0.001$

讨论

槐定与槐果碱的化学结构近似,均是苦参碱的异构体,这类生物碱对多种肿瘤具有抑制作用,作用机理尚未完全明了<sup>(3)</sup>。正常大鼠 iv 槐定 40mg/kg 后 30min、2h、24h 时子宫中槐定含量均比血液高出一倍左右,说明槐定有在子宫中浓集的趋势。本研究表明,高剂量的槐定能透过胎盘屏障影响胎鼠的生长发育,并导致部分胎鼠死亡,但未见畸形胎鼠。槐定的胚胎毒性可能与染色体损伤无关,而与其抑制核酸等生物大分子物质的代谢有

关<sup>(1,4)</sup>。

参考文献

1. 李雪梅,吴运枕,陈绍勋,等. 槐定的抗癌作用. 中国药理学报,1987;8(2):153.
2. 黄幸纤,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,1985:294—311.
3. 李雪梅,李兰珍,陈绍勋,等. 槐果碱对动物肿瘤的抑制作用. 中国药理学报,1984;5(2):123.
4. 秦秀生,刘桂亭,郑智敏,等. 槐定对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率的影响. 中国药理学与毒理学杂志,1990;4(4):247.

环氧乙烷遗传毒性的研究<sup>①</sup> V. 亚慢性吸入环氧乙烷的小鼠骨髓细胞染色体结构畸变试验

夏国兴 张 龄<sup>1</sup> 陆静芬<sup>1</sup> 钟 坤<sup>1</sup> 方 芳  
上海市卫生学校 上海 200237 <sup>1</sup>上海职工医学院

摘要 本文观察环氧乙烷(ETO)亚慢性吸入染毒小鼠(54mg/m<sup>3</sup>,360mg/m<sup>3</sup>,2h/day,6d/wk,/14week)骨髓细胞染色体结构畸变率显著高于正常对照组(4.2%  $P < 0.01$ ),54mg/m<sup>3</sup>染毒组未见显著性差异。此

① 国家自然科学基金资助题