

盐酸特拉唑嗪 (Terazosin HCl) 是一种 α -受体阻断剂, 治疗高血压的新药。为了检测该药是否具有诱发小鼠骨髓细胞微核的增加作用, 我们对盐酸特拉唑嗪进行了小鼠骨髓细胞微核试验的研究^[1-2], 现将实验结果报告如下:

材料和方法

1. 动物 昆明种健康雄性小鼠, 鼠龄 7wk, 体重 $22 \pm 2g$, 由第三军医大学实验动物中心提供。随机分成 11 组, 每组 6 只。
2. 药物 盐酸特拉唑嗪(河北省药物研究所提供) 为白色粉末, 批号 920527, 临用前用蒸馏水配成悬浮液。环磷酰胺(上海第十二制药厂生产, 批号 920515)。
3. 剂量 盐酸特拉唑嗪设 4 个剂量组, 最高剂量 $4000mg/kg$ (小鼠口服 $\frac{1}{2}LD_{50}$), 高中低剂量为 2000, 200 和 $20mg/kg$ 。另设空白、溶剂及阳性对照(环磷酰胺 $100mg/kg$) 各一组。
4. 途径 灌胃给药, 体积每 10g 体重 $0.2ml$ 。
5. 时间 $4000mg/kg$ 给药后分别于 12, 24, 36, 48 和 72h 剖检取材, 余下各实验均在给药后 24h 剖检。
6. 微核制片 颈椎脱臼处死动物, 用 $1ml$ 小牛血清冲洗骨髓、混匀、离心、制片、甲醇固定、Giemsa 染色。
7. 镜检 每只小鼠显微镜下观察 1000 个胞质完整的嗜多染红细胞, 计数微核出现的频率, 以千分率表示。
8. 结果判断 各实验组微核细胞出现的频率应与空白或溶剂对照组比较, 增加有统计学意义, 且具剂量-效应关系时判为阳性, 反之为阴性。

结果

最高剂量组动物在给药后 30min 开始出

现活动减弱、闭眼、毛发竖立和潮润, 不食等中毒症状, 在观察 72h 过程中仅发现 1 只动物死亡。但是盐酸特拉唑嗪在 $4000mg/kg$ 分别位于 12, 24, 36, 48 和 72h 的微核细胞率(%) 与空白对照组比较, 经检验无显著性差异 ($P > 0.05$), (表 1 见第 384 页)。

盐酸特拉唑嗪高中低剂量组的微核细胞率与溶剂对照组比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$), 而环磷酰胺阳性对照组与溶剂对照组比较, 有非常显著性差异 ($P < 0.01$), (表 2 见第 384 页)。

上述结果表明盐酸特拉唑嗪用不同剂量、不同时间取材所获的小鼠骨髓细胞微核率均在正常范围, 对微核细胞率无明显的影响。

讨论

微核试验是检查染色体损伤的一种快速、简便、经济、有效的方法。本研究根据盐酸特拉唑嗪人体应用情况, 对受试动物采用与临床一致的给药途径。在最高剂量为 $\frac{1}{2}LD_{50}$ 时, 动物出现了一定的毒性反应, 说明研究中所选剂量是正确的。且采用空白、溶剂和阳性对照作平行试验, 增加了盐酸特拉唑嗪在试验中的可比性, 使结果判断更为可靠。实验结果表明 4 个剂量组的微核细胞率均在正常范围, 与溶剂组比较无统计学意义的差异, 而阳性对照组的微核细胞率高达 35.33%, 表明本试验系统可靠。

本测试结果表明盐酸特拉唑嗪未诱发小鼠骨髓细胞微核增加。

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部药政局, 新药(西药)临床前研究指导原则汇编(药理学、毒理学), 1993, 211.
2. Schmid W. The micronucleus test. *Mutat Res.* 1975, 31(1): 9

盐酸特拉唑嗪对小鼠骨髓细胞微核率的影响

李练兵 鹿 纯 徐小丽 马明福 曾维三 王治乔¹

(重庆市计划生育科学研究所 重庆630020¹ 军事医学科学院毒物药物研究所 北京100850)

摘 要 盐酸特拉唑嗪分成20, 200, 2000和4000mg/kg 4个剂量组, 灌胃给药。最高剂量组在12 72h 5个时间点的微核细胞率分别为1.83, 2.50, 1.80, 2.33和1.66%。高中低剂量24h的微核率为1.67, 1.83和2.17%。空白、溶剂和阳性对照组为2.0, 1.67和36.33%。各剂量组分别与溶剂对照比较无显著性差异 ($P>0.05$), 实验结果表明盐酸特拉唑嗪未诱发小鼠骨髓细胞微核增加。

关键词 盐酸特拉唑嗪; 微核试验; 小鼠骨髓细胞

THE EFFECT OF TERAZOSIN HCL ON MICRONUCLEUS IN BONE MARROW OF MICE

Li Lianbing, Lu Chun, Xu Xiaoli, Ma Mingfu, Zengn Weisa, Wang Zhiqiao¹
Chongqing Family Planning Scientific Research Institute, Chongqing 630020.¹Institute of pharmacology and toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850

Abstract Terazosin HCl was divided into four groups at doses 20, 200, 2000 and 4000 mg/kg. From 12 to 72 hours after administration, the micronucleus frequency of polychromatic erythrocytes in mouse bone marrow were 1.83, 2.50, 2.33 and 1.66% in the highest dose. When 24 hours after administration, the micronucleus frequency of polychromatocyte in bone marrow of mice received doses of 20, 200 and 2000 mg/kg were 1.67, 1.83 and 2.17%, in solution control was 1.67%, in positive control was 36.33%. The result suggested that there were no significant statistical differences between each tested group and solution control ($P>0.05$). It is proved that Terazosin HCL would not be to induce increase of its micronuclei in this experiment.

Key words: Terazosin HCL, micronuclei test, mouse bone marrow