

氟碳代血液对大鼠的胚胎毒性和致畸胎作用

鍾宝珍 唐琪妮 周祥凤 张胜年 秦逸秋 忻佩君 徐妙霞 沈菊芳 王炳森

(上海市劳动卫生职业病研究所, 上海 200003)

提要 Wistar 雌性大鼠, 受孕后 d 6, 9, 12, 三次 iv 氟碳乳剂(FCE)总剂量 10, 40 ml/kg 后, 无死亡. 母鼠体重增长、着床数、吸收数、活胎数无改变, 未见胚胎毒作用. d 20 剖得胎鼠全部存活. 胎盘平均重量、胎鼠性别、体重、身长、尾长无明显改变. 除 40 ml/kg

剂量组出现枕骨及第 II、VI 胸骨骨化迟缓外, 内脏肉眼和显微镜检查均未见畸形. 母鼠肝和脾脏重量增加; 含 FCE 5-6 mg/g 湿重, 电镜见网状内皮细胞内有多量小泡状物质积聚. 仔鼠肝未见增重, 网状内皮细胞无 FCE 乳粒, 示 FCE 未能通过胎盘屏障转运入仔鼠.

1983年2月21日收稿 1983年8月18日修回

关键词 氟碳化合物; 静脉输注; 大鼠; 致畸胎物

氟碳乳剂 (fluorocarbon emulsions, FCE), 可应用于外、内、儿、妇等科, 因而应进行全面的的安全性评价, 包括潜在性危害的测试。本文以妊娠大鼠为实验动物, 经不同剂量投药后, 观察其胚胎毒和畸胎毒作用, 为临床安全使用提供实验依据。

材 料 和 方 法

大鼠 选用 $212 \pm (SD) 20 \text{ g}$, ♀ (未经产) Wistar 大鼠, 交配受精后, 将孕鼠 58 只, 随机分成 FCE 高剂量 (40 ml/kg) 组 12 只; FCE 低剂量 (10 ml/kg) 组 13 只; 对照盐水 (40 ml/kg) 组 15 只及敌枯双 [N, N -methylene bis (2-amino-1, 3, 4-thiadiazole), 简称 MB] (5 mg/kg) 阳性对照组 18 只。

药物与剂量 FCE 由中国科学院有机化学研究所提供, 批号 820106。氟碳含量实测为 25 mg/ml , 96% 乳粒直径 $< 0.2 \mu\text{m}$, 其中 $< 0.1 \mu\text{m}$ 的乳粒占 35%, 粘度为 $0.00025 \text{ N}\cdot\text{s/m}^2$ 。MB 为建湖农药厂产品, 含量 43%。各剂量组以总剂量等分 3 份, 依次于受孕后 d 6, d 9, d 12 各 iv 给药。

观察指标 大鼠自交配 d 2 始, 每晨作阴

道涂片, 以检得精子日为受孕 d 1。母鼠妊娠期每 3 d 称重一次。妊娠 d 20 剖腹观察检查胎鼠、着床数、黄体数、吸收胎数及胎盘重量。1/3 仔鼠以 Bouin's 液固定作大体病理及内脏检查, 2/3 胎鼠以茜素红 S 染色作骨路检查。部份母鼠及仔鼠作肝、脾、胸腺中 FCE 含量测定⁽¹⁾及组织学检查。

结 果

对胚胎形成影响 实验全程未见死亡。母鼠自妊娠 d 6 开始给药后, 体重增长与对照组比较无差异。见表 1。受孕、着床、吸收、活胎数各项指标, 与对照组间比较均无明显差别, MB 组胚胎吸收率有明显增加。

对胎鼠生长、发育影响 妊娠 d 20 剖腹取胎所得胎鼠全部存活。胎鼠的性别分布组间未见差异。FCE 无明显胎毒作用见表 2。MB 组表现明显胎毒作用, 胎鼠重量及胎鼠尾长显著低于对照组。

对胎鼠骨路发育影响 胎鼠骨路检查 MB 组见枕骨骨化迟缓、肋骨缺失及骨化迟缓, 胸骨缺失或骨化迟缓及胸腰椎畸形等。结果见表 3, 与对照组相比, MB 组有非常显著的骨路

Tab 1. Effects of iv infusions of fluorocarbon emulsion (FCE) (d 6, d 9, d 12 of gestation) on embryos. @ Number of resorbed fetuses/total number of implantations. NS = normal saline, MB = N, N' -methylene bis (2-amino-1, 3, 4-thiadiazole). $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$

Total dose	Gravid rats	Inc of body weight(g)	Number of implantations	@ Resorbed fetuses	Live fetuses
NS 40 ml/kg	15	68 ± 33	9.5 ± 1.9	1.4%	9.3 ± 2.1
FCE 10 ml/kg	13	$60 \pm 28^*$	$10.0 \pm 1.9^*$	3.1%	$9.7 \pm 2.2^*$
FCE 40 ml/kg	12	$62 \pm 45^*$	$10.4 \pm 1.7^*$	0%	$10.4 \pm 1.7^*$
MB 5 mg/kg	18	$72 \pm 29^*$	$10.0 \pm 2.5^*$	8.3%***	$9.2 \pm 3.1^*$

Tab 2. Effects of prenatal FCE infusions (d 6, d 9 and d 12 of gestations) on fetal development. No dead fetus was found. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Total dose	Placental weight(g)	Fetal weight(g)	Fetal length(mm)	
			body	tail
NS 40 ml/kg	5.9 ± 1.2	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1
FCE 10 ml/kg	$5.4 \pm 1.3^*$	$2.9 \pm 0.2^*$	$3.0 \pm 0.1^*$	$1.0 \pm 0.1^*$
FCE 40 ml/kg	$6.2 \pm 1.3^*$	$2.9 \pm 0.2^*$	$3.0 \pm 0.1^*$	$1.0 \pm 0.1^*$
MB 5 mg/kg	$5.4 \pm 2.0^*$	$2.6 \pm 0.3^{***}$	$2.9 \pm 0.2^*$	$0.9 \pm 0.1^{**}$

Tab 3. Fetuses dyed with alizarin red after iv treatment of the gravid rats with FCE. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Total dose	Fetuses examined	Number of missing or retarded ossifications								
		Occiput	Rib	Sternum					Thoracic or lumbar vertebrae	
				I	II	III	IV	V	VI	
NS 40 ml/kg	93	0	0	12	42	3	4	57	43	0
FCE 10 ml/kg	78	0	0	8*	52***	8*	8*	48*	53***	0
FCE 40 ml/kg	85	6**	0	5*	64**	8*	6*	28*	68***	0
MB 5 mg/kg	107	36***	3**	30***	93***	26**	29***	60*	93***	1

Tab 4. Weights of liver, spleen and thymus of mother rats and fetuses after infusion of FCE 40 ml/kg (d 6, d 9 and d 12 of gestation). $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

Total dose	n	Gravid rats			Fetal rats		
		Body wt (g)	Coefficient of organs (g/100 g body wt)			n	Liver wt (g)
			Liver	Spleen	Thymus		
NS 40 ml/kg	15	301 ± 46	4.0	0.2	0.1	35	0.2 ± 0.03
FCE 40 ml/kg	13	313 ± 50	5.9**	0.4**	0.1*	55	0.2 ± 0.03*

发育异常出现。FCE 40 ml/kg 组除见枕骨骨化迟缓及第 II、VI 胸骨骨化迟缓与对照组自然发生率比较有显著差异外，其他未见差别。

对胎鼠外观及内脏发育影响 MB 组出现 6 例露脑、6 例腭裂，2 例无尾。FCE 组均未出现外观畸形。内脏大体检查亦属正常。

母鼠体重肝、脾、胸腺重量及仔鼠体重变化见表 4。受试母鼠肝、脾重量及脏器系数较对照组均有明显增加，外观形态、大小色泽有明显差异。胸腺未见异常。接受 FCE 输注之孕鼠所产仔鼠肝重与对照组比较并不增加，肝组织中亦未能检得 FCE。电镜观察肝实质细胞及网状内皮细胞内均无小泡状 FCE 乳粒积聚。

讨 论

大鼠在受孕后 7-15 d 对致畸原最为敏感。根据 FCE 药代动力学研究表明⁽²⁾，FCE 在肝、脾中滞留高峰以组织中 FCE 含量为参数，则在给药后 6 h-3 d；如以增重为参数，则肝、脾重量明显增加在 7-12 d，因此采用孕后 6-12 d 阶段给药，使药物在孕鼠体内的作用活性及滞留高峰期与致畸敏感期吻合。

已经证实 FCE 在接受注射的母鼠肝、脾网

状内皮系统中有明显沉积，因而出现脏器重量增加及组织中有 FCE 5 mg/g 湿重被检出。但实验结果表明 FCE 未能通过胎盘屏障而进入仔鼠体内。在胚胎毒和畸胎毒的各项检测指标中，FCE 输药组不出现明显毒作用。总剂量 40 ml/kg 组在骨骼畸形指标中，与有一定数量自然发生率的对照组比较，枕骨骨化迟缓及第 II、VI 胸骨骨化迟缓虽有显著差异，但在外观及内脏组织检查，均无畸胎发生，并作进一步观察自然分娩胎鼠亦未见骨骼异常。

上述实验结果与文献^(3,4)一致。孕鼠输注 FCE 40 ml/kg 后，对其后代没有明显毒性作用，亦无致畸胎作用。

参 考 文 献

- 1 鍾宝珍、唐琪妮、周永贵、忻佩君、丁训诚。中国药理学报 1983, 4: 35
- 2 丁训诚、张胜年、刘春芳、王根发、王炳森。中国药理学报(待发表)
- 3 光野孝雄、大柳治正。医学のあゆみ 1978; 105: 553
- 4 Natio H, Yokoyama K. Carcinogenicity of fluosol DA. In: The Green Cross Corporation, ed. Technical Information Ser. № 5. 1st ed. Osaka: The Green Cross Corporation. 1978: 161

EMBRYOTOXICITY AND TERATOGENICITY OF FLUOROCARBON EMULSION IN RATS

ZHONG Bao-zhen, TANG Qi-ni, ZHOU Xiang-feng, ZHANG Sheng-nian, QIN Yi-qiu, XIN Pei-jun, XU Miao-xia, SHEN Ju-fang, WANG Bing-sheng

(*Shanghai Inst Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Shanghai 200003*)

ABSTRACT Embryotoxic and teratogenic studies were carried out on Wistar rats. The total dose of fluorocarbon emulsion (FCE) 10 ml/kg and 40 ml/kg were infused iv on d 6, d 9 and d 12 after gestation. All the rats survived. In comparison with the control, there were no significant differences in maternal body weights, number of implantations, number of resorbed fetuses and number of live fetuses. FCE did not show embryotoxicities in rats at the doses used.

The fetuses were all alive on d 20 after gestation. No abnormalities were found in the sex organs of fetuses. The fetal weights and the lengths of fetal bodies and tails had not been changed evidently. No congenital malforma-

tions were found except the points of retarded ossification in occiput and the 2nd and 6th sternums in the group dosed with 40 ml/kg.

After iv FCE 40 ml/kg, the weights of maternal livers and spleens were increased obviously with the concentrations of FCE 5-6 mg/g wet wt. No apparent changes were revealed on weight, ultrastructure and FCE granules in fetal hepatic cells as compared with the control. FCE was not detected in fetal liver by gas chromatography.

KEY WORDS fluorocarbon emulsions; intravenous infusions; rats; teratogens