

## 磷酸咯萘啶对大鼠三代生殖的影响

邵葆若 湛崇清 哈淑华 (中国预防医学中心寄生虫病研究所\*, 上海 200025)

**提要** 6周龄亲代( $F_0$ )♂大鼠每日 ig 咯萘啶 10 及

20 mg/kg, 连续 60 d, 仅大剂量组 2/14 鼠中毒死亡. 3月龄  $F_0$ ♀ 大鼠每日 ig 相同剂量咯萘啶连续 14d 后, 与同剂量组的♂鼠交配.  $F_0$  孕鼠于孕后 20 d 解剖, 20 mg/kg/d 组的吸收胎率及死胎率都明显高于对照组, 示有一定的胚胎毒性, 但不影响  $F_1$  的生长发育.

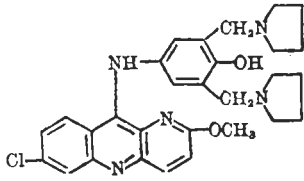
1984年2月17日收稿 1984年7月16日修回

\* 世界卫生组织疟疾、血吸虫病、丝虫病合作中心. 本研究得到联合国开发计划署/世界银行/世界卫生组织热带病研究培训特别规划的部分支持

F<sub>1</sub> 无外观或骨骼畸形。F<sub>1</sub> 交配生殖 F<sub>2</sub> 也未见有异常。

**关键词** 抗疟药； 疟原虫裂殖体杀灭剂； 咯萘啶； 三代生殖

本所创制的疟原虫裂殖体杀灭剂咯萘啶，化学名 2-甲氧基-7-氯-10-[(3', 5'-双四氢吡咯次甲基-4'-羟基-苯基)氨基]苯并[b]1,5-萘啶(pyronaridine)，其特点是作用迅速，与氯



Pyronaridine

喹无交叉抗药性<sup>(1)</sup>。该药与某些抗疟药相仿，也可诱发鼠伤寒沙门氏突变菌株 TA 1537 回复突变<sup>(2)</sup>。妊娠大鼠 ig 咯萘啶后无致畸胎性，但有胚胎毒性<sup>(3)</sup>。♂小鼠 ig 咯萘啶 3 d 的显性致死试验未见对精细胞的成熟及其活力有明显影响<sup>(4)</sup>。为较全面地了解咯萘啶的毒性，乃进行了本实验。

### 材料和方法

大鼠购自安徽省和县姥桥动物繁殖场。磷

酸咯萘啶为本所药物化学研究室合成，用蒸馏水溶解后按盐基量 ig 给大鼠。

三代生殖实验基本上参考文献<sup>(5)</sup>。亲代(F<sub>0</sub>)6周龄♂鼠分3组：ig 咯萘啶 10 mg/kg/d (临床 3 d 疗法的每 d 剂量)，20 mg/kg/d，连续 60 d 及对照组。每周称体重，调整药量。当 F<sub>0</sub>♂鼠 ig 药 60 d，F<sub>0</sub>3月龄♀鼠 ig 药 14 d 时，同剂量组的♂与♀鼠按 1:2 同笼交配，每天连续给药。♀鼠阴道涂片查见精子为受孕(d 0)，以后仍每 d ig 咯萘啶，直到分娩后 21 d。

F<sub>0</sub>孕鼠于 d 20 剖杀半数，检查子宫胎数、吸收胎、死胎与活胎(F<sub>1</sub>)、胎鼠外观与胎鼠平均体重。再将 F<sub>1</sub> 用 95%乙醇固定，茜素红 S 染色，甘油透明，检查骨骼。另半数 F<sub>0</sub>孕鼠任其自然分娩 F<sub>1</sub>。产后次日称 F<sub>0</sub>母鼠体重，以后每周称重 1 次。

F<sub>1</sub>于出生后 21 d 离乳，称重，检查外观。出生后 28 d 按♀♂分笼饲养。出生后 2 个半月左右，将亲代服相同剂量但不同窝的 F<sub>1</sub> 同笼交配。各组 F<sub>1</sub>孕鼠于 d 20 处死半数作检查；另半数 F<sub>1</sub>孕鼠任其自然分娩 F<sub>2</sub>，观察 F<sub>2</sub> 的发育。

### 结 果

F<sub>0</sub>♂鼠 14 只 ig 咯萘啶 20 mg/kg/d 连续 4 周及 9 周时各死 1 鼠，其余连续 2 月，大多数活动减少，皮肤黄染，但平均体重与对照组相比

Tab 1. Body weight (g,  $\bar{x} \pm SD$ ) of F<sub>0</sub> rats administered ig with pyronaridine from 60 d before mating (d -60) up to the day of mating (d 0). The rats of control and drugged groups were about the same age. \*p>0.05 in comparison with the controls.

Daily dose (mg/kg)	Male rats				Female rats			
	n	d -60	d -30	d 0	n	d -14	d -7	d 0
0	21	—	—	260±30	54	—	—	206±17
10	14	121±7	218±23	261±16*	25	209±13	215±14	221±15*
20	14	130±12	218±41	258±52*	54	218±19	221±19	225±20*

Tab 2. Examination of F<sub>0</sub> and F<sub>1</sub> rats at termination of pregnancy \*p>0.05, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01 in comparison with the controls.

Generation	Pyronaridine (mg/kg/d)	Dams	Fetuses			Live fetuses per litter	Body weights of live fetuses (g)
			Resorbed (%)	Dead (%)	Alive (%)		
F <sub>0</sub>	0	20	11(7.5)	21(14.4)	114(78.1)	5.7±2.8	3.5±0.6
	10	14	4(13.3)*	3(10.0)*	23(76.7)*	4.6±3.8*	3.9±0.3*
	20	10	13(29.5)**	13(29.5)**	18(40.9)**	2.3±2.7***	3.0±0.4*
F <sub>1</sub>	0	9	0	0	86(100)	9.5±4.4	3.7±0.6
	10	6	1	9	48(82.8)	8.0±4.4*	3.9±0.2*
	20	7	2	4	57(90.5)	8.1±3.2*	4.5±0.9*

未见明显差异(表1)。20, 10 mg/kg/d 与对照组 F<sub>0</sub> 孕鼠自 d 0 至 d 20 体重增长( $\bar{x} \pm SD$ )依次为 66±35, 80±24 和 76±21 g, 与对照组无明显差异, p>0.05。3 组 F<sub>0</sub> 孕鼠的平均妊娠期也相仿, 依次为 22.1, 22.6 和 22.2 d。

F<sub>0</sub> 孕鼠于 d 20 剖杀检查: 20 mg/kg/d 组的吸收胎率与死胎率都明显高于对照组, p<0.05(表2), 个别鼠无活胎。各组 F<sub>1</sub> 的外形与骨骼未见畸形; 10, 20 mg/kg 与对照组胎鼠胸骨骨化不全率依次为 17.4%(4/23), 22.2%(4/18)与 32.7%(36/114)。3 组 F<sub>1</sub> 离乳 3 周后的体重相近, 20 mg/kg/d 组 48 只 F<sub>1</sub> 的平均体重为 117±15 g, 10 mg/kg/d 组 48 只 128±17 g, 对照组 113 只 117±18 g。

F<sub>0</sub> 各组孕鼠的体重在喂乳期未见明显下降, 20 mg/kg/d 组产后平均体重为 250±25 g, 离乳时为 245±30 g; 10 mg/kg/d 组分别为 266±31 与 251±29 g; 对照组分别为 244±20 与 242±24 g。3 组 F<sub>0</sub> 孕鼠离乳时体重比产后体重低的鼠数, 依次占 6/7, 8/10 与 14/25, 无统计学差异, p>0.05。

ig 相同剂量咯萘啶的 F<sub>0</sub> 所产的 F<sub>1</sub>, 孕后 20 d 剖杀检查各组的活胎率都在 80% 以上, 不低于 F<sub>0</sub> 对照组的 78.1%, F<sub>2</sub> 鼠外观与骨骼均未见畸形; 用药组与对照组的胸骨骨化不全率都在 30—34% 间。F<sub>2</sub> 幼鼠出生 21 d 离乳时的体重, 20, 10 mg/kg/d 与对照组的依次为 38±14, 28±3 g 与 30±7 g, p>0.05。

## 讨 论

本实验所采用的大鼠, 曾做过三批致畸试验<sup>(6-8)</sup>。其结果, 各批正常对照鼠的交配和生殖情况较稳定, 胎鼠未见有外观和内脏畸形, 仅部分胎鼠胸骨骨化不全; 孕鼠对敌枯双与五氯酚钠等致畸原敏感, 胎鼠的畸变率高。因此在未获得纯种大鼠前, 可采用这种鼠初步观察药物对三代生殖的影响。

F<sub>0</sub> 鼠从交配前起至孕后 20 d, 连续 ig 咯萘啶 20 mg/kg/d 组的吸收胎率与死胎率都明显高于不给药对照组, 示有胚胎毒性, 但未见外观与骨骼畸形。这结果与妊娠鼠在孕后第 7 d 起 ig 咯萘啶 330 mg/kg/d × 3 的相同<sup>(3)</sup>。较长期 ig 咯萘啶的 F<sub>0</sub> 孕鼠所生的 F<sub>1</sub> 和 F<sub>2</sub> 鼠, 其发育、外观和骨骼都未见明显异常。由于本实验各组胎仔数有限, 未作内脏徒手切片检查。已有数据提示, 咯萘啶对大鼠三代生殖无明显影响。

## 参 考 文 献

- 1 中国医学科学院寄生虫病研究所原症疾研究室新药组. 药学报 1981; 15: 630
- 2 倪奕昌、徐月琴、邵葆若. 中国药理学报 1982; 3: 51
- 3 倪奕昌、湛崇清、哈淑华、邵葆若. 药学报 1982; 17: 401
- 4 邵葆若、湛崇清、哈淑华、倪奕昌. 寄生虫学与寄生虫病杂志 1983; 1: 121
- 5 Guidelines for preclinical and clinical testing of new medicinal products. Part 1-Laboratory investigations. London: The Association of the British

Pharmaceutical Industry, 1977:37-40  
 6 邵葆若、湛崇清、哈淑华、倪奕昌. 寄生虫学与  
 寄生虫病杂志 1983;1(3):134

7 邵葆若、湛崇清、哈淑华. 同上 1983;1(4):5  
 8 邵葆若、湛崇清、哈淑华. 新杀螺药溴乙酰胺对  
 孕大鼠和胎鼠的毒性. 同上 待发表

*Acta Pharmacologica Sinica* 1985 Jun, 6 (2) : 131-134

## INFLUENCE OF PYRONARIDINE PHOSPHATE ON THREE- GENERATION REPRODUCTION IN RATS

SHAO Bao-ruo, ZHAN Chong-qing, HA Shu-hua

(*Inst Parasitic Diseases\**, China National Centre of Preventive Medicine, Shanghai 200025)

**ABSTRACT** The parental ( $F_0$ ) male rats at approximately 6 wk old received pyronaridine, a new antimalarial drug, ig 10 and 20 mg base/kg daily, starting from 60 d before mating. Two of 14  $F_0$  males in the 20 mg/kg group died before mating.

Half of the  $F_0$  pregnant rats were autopsied on d 20 of gestation. The resorptions and dead fetuses in the 20 mg/kg group were much more than those in the control group, indicating that the drug is embryotoxic. But no external and skeletal anomalies were seen in the medicated groups.

$F_1$  progeny in the same group at 2-3 months old were paired (no sib-mating) to provide  $F_2$  fetuses for examination. Neither external nor skeletal dysmorphism in  $F_2$  progeny was found.

**KEY WORDS** antimalarials; *Plasmodium* schizontocide; pyronaridine; three-generation reproduction

---

\* WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis. Partial financial support was received from UNDP/World Bank/WHO TDR