

抗坏血酸对抗咖啡因的大鼠胚胎毒和畸胎毒效应

程所迪¹、陈牧群、董丽萍、贾秀荣

(华北煤炭医学院药理教研室, 唐山 063013)

提要 ig 咖啡因 25 或 50 mg/kg/d × 10 d 未能引致大鼠畸胎。75 mg/kg/d 即出现一定的胚胎毒性和部分畸胎, 如皮下出血、肠外露和胚胎吸收等。100 mg/kg/d 时, 则胚胎毒性和致畸胎作用十分明显。但在 ig 咖啡因 100 mg/kg/d 的同时, 加用抗坏血酸 ig 或 im, 均可明显减轻咖啡因的胚胎毒性与致畸程度。

关键词 抗坏血酸; 咖啡因; 大鼠; 致畸胎物

大剂量咖啡因 (Caf) 对大肠杆菌有诱变作用⁽¹⁾, 和致畸胎作用⁽²⁾。抗坏血酸(AA)有抗肿瘤作用⁽³⁾, 但有无对抗 Caf 的胚胎毒作用, 迄今未见报道。本文旨在探讨 AA 对抗 Caf 的胚胎毒性与畸胎毒作用。

材 料 和 方 法

25% 苯甲酸钠咖啡因注射液, 承德制药厂生产, 在本实验中一律 ig。po 用 AA, 天津化学试剂一厂产品, AR, 临用前溶于生理盐水。注射用 AA 系沈阳第一制药厂产品, 敌枯双 (MAT), 化学名 *N, N'*-methylene-bis-(2-amino-1,3,4-thiadiazole), 四川省农科院农药所生产, 作为致畸胎阳性对照药⁽⁴⁾, 用前以 1.5% 羧甲基纤维素钠制成混悬液。

Tab 1. Antagonistic effect of ig or im ascorbic acid on embryotoxicity of *N, N'*-methylene-bis-(2-amino-1,3,4-thiadiazole, MAT) and caffeine in rats

Treatment (mg/kg, ig)	Rats	Fetuses in uteri of rats		
		Total	Alive (%)	Resorbed (%)
saline	9	101	100	0
MAT 1	9	107	66.4	33.6
Caf 100	7	93	39.8	60.2
Caf 100 + AA 200	8	97	94.8	5.2
Caf 100 + AA 125(im)	8	97	96.9	3.1

Wistar 成年大鼠, 体重 250 ± SD 30 g, 由中国医学科学院动物中心供应。将 ♀♂ 大鼠按 2:1 比例合笼, 每晨检查阴道涂片, 以发现精子之日作为 d 0。将孕鼠分为 8 组, 每组 7-9 只, 于 d 6 至 d 15, 每晨给药 1 次, 于 d 20 处死, 检查活胎、死胎、早期吸收胎数和活胎外观畸形。将 2/3 活胎剥皮, 取出内脏后, 用茜素红染色, 透明后以实体显微镜检查骨骼畸形。1/3 活胎用改良的 Bouin 氏液固定, 检查内脏畸形。均依照致畸实验常规方法^(4,5)进行。

结 果

AA 减少 Caf 引致的胎鼠吸收 生理盐水组活胎率为 100%, MAT 组胚胎吸收率为 33.6%, 且存活胎鼠外观畸形明显。Caf 组, 随着剂量的加大, 胎鼠畸形逐渐明显, 吸收胎增多。当 25, 50, 75 与 100 mg/kg 时, 胚胎吸收率分别为 0, 0, 4.2 与 60.2%。但当 Caf 100 mg/kg 加用 AA 200 mg/kg ig 或加用 AA 125 mg/kg im 后, 则胚胎吸收率分别降为 5.2 和 3.1%。表明 AA 能对抗 Caf 引致的胎鼠吸收(表 1)。

Tab 2. Antagonistic effect of ig or im ascorbic acid on caffeine-induced embryotoxicity and teratogenicity in rats ($\bar{x} \pm SD$). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

Treatment ig (mg/kg)	Rats	Body length (mm)	Fetuses in uteri of rats	
			Tail length (mm)	Body wt (g)
Saline	9	40.8 ± 2.1	13.4 ± 0.8	3.9 ± 0.3
Caf 100	7	36.2 ± 1.7**	11.9 ± 0.2**	3.4 ± 0.2**
Caf 100 + AA 200	8	38.1 ± 4.6*	14.5 ± 1.6*	3.7 ± 1.3*
Caf 100 + AA 125 (im)	8	38.6 ± 0.4**	12.9 ± 0.6*	3.6 ± 0.3*

AA 对抗 Caf 引致的胎鼠外观畸形 生理盐水组胎鼠 101 只, 不论外观及骨骼均未见任何畸形。

MAT 组胎鼠 107 只中, 有 10 只出现外观畸形(肠外露、足内翻、脑膨出和腭裂等), 占存活胎鼠的 14%。45 只胎鼠出现骨骼畸形(卷尾、无尾、尾痕迹、短肋、融合肋和波状肋等), 占存活胎数的 63%。

Caf 75 mg/kg 组 119 只胎鼠中, 除 5 只被吸收外, 4 只胎鼠出现皮下出血, 肠外露, 占存活胎数的 3.4%。

Caf 100 mg/kg 组 93 只胎鼠中, 除 56 只被吸收外, 2 只胎鼠出现血管痣和皮下出血等, 占存活胎数的 5%。

Caf 25 mg/kg 组, 104 只胎鼠, 50 mg/kg 组 75 只胎鼠, Caf 100 mg/kg + ig AA 200 mg/kg 组 97 只, 及 Caf 100 mg/kg + im AA 125mg/kg 组 97 只胎鼠均未发现外观畸形。

AA 对抗 Caf 引起的胎鼠发育不良 测量了各组胎鼠的体重、身长及尾长, 其中 Caf 25, 50 及 75 mg/kg 组胎鼠尾长与对照组相比均无显著差异, 而 50 mg/kg 组的胎鼠体重与 75 mg/kg 组的胎鼠身长较对照组为小 ($p < 0.05$)。100 mg/kg 组胎鼠身长、尾长和体重均较对照组为小 ($p < 0.05$, 表 2) 但 Caf 100 mg/kg + AA 200 mg/kg ig 组, 胎鼠的体重、身长、尾

长与生理盐水组相比, 均无显著差异 ($p > 0.05$)。Caf 100 mg/kg + AA 125 mg/kg im 组的胎重, 尾长与生理盐水组相比, 无显著差异。身长虽有差异 ($p < 0.05$), 但比单用 Caf 75 或 100 mg/kg 组的胎鼠身体明显为长 ($p < 0.05$)。

讨 论

实验表明 ig Caf 75 mg/kg 即引起大鼠胚胎毒性与致畸效应, 与文献报道^(2,9)的最小致畸剂量 75 mg/kg 相一致。按致畸系数公式⁽⁷⁾求得: $\log LD_{50} / \log$ 最低致畸剂量 = $\log 200^{(8)} / \log 75 = 2.301 / 1.875 = 1.2$ 。

每杯茶约含咖啡因 50-150 mg^(8,9), 即使同时饮 5 杯茶, 总摄入量也仅为 250-750 mg, 而这一剂量已使人不适⁽⁹⁾, 此剂量仅为最小致畸剂量的 1/5; 因此目前文献^(9,1)不强调饮茶的这一毒性是有一定理由的。

本文结果提示: 即使大剂量 Caf 有胚胎毒性与致畸性, 也可多食富含 AA 的蔬菜预防之。由于致畸、致癌、致突变三者间有着共同的分子变化基础, 都涉及 DNA 的损伤与修复, 故本文结果只用了一种动物, 虽具有一定的局限性, 但对致突变剂的预防和研究仍具一定意义。

致谢 张巍娥同志协助试验

参 考 文 献

- 1 Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. NY: Macmillan, 1980 : 599-600
- 2 Elmazar MMA, McElhatton PR, Sullivan FM. *Toxicology* 1982; 23 : 57
- 3 张月明、陈朝伦. 生理科学进展 1983; 14 : 168
- 4 王方元、钟英、雍慧仪、游育信、王喜忠. 药学学报 1981; 16 : 654
- 5 Palmer AK. Teratology and safety evaluation. In: Galli CL, Murphy SD, Paoletti R, eds.

- The principles and methods in modern toxicology*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980 : 139-57
- 6 Schardein JL. *Drugs as teratogens*. 1st ed. Cleveland: CRC Press, 1976; 14
 - 7 Johnson EM. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21 : 417
 - 8 Foster RW, Cox B. *Basic pharmacology*. 1st ed. London: Butterworth, 1980; 152
 - 9 Bowman WC, Rand MJ. *Textbook of pharmacology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1980; 42. 41

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Mar, 7 (2) : 185-187

Antagonistic effects of ascorbic acid on caffeine-induced embryotoxic and teratogenic activities in rats

ZHAI Suo-di, CHEN Mu-qun, DONG Li-ping, JIA Xiu-rong

(Dept Pharmacology, North China Coal Medical College, Tangshan 063013)

ABSTRACT Caffeine ig 75 mg/kg \times 7 d in pregnant Wistar rats induced embryotoxicities and teratogenicities, including early absorption of the fetuses, short and curl tails, decreased body weight and length even bone abnormalities, which became more serious under caffeine ig 100 mg/kg. Under the effect of caffeine ig 100 mg/kg + ascorbic acid ig 200 mg/kg or caffeine ig 100 mg/kg

+ ascorbic acid im 125 mg/kg, all the abnormalities were lessened, similar to that induced by caffeine 75 mg/kg. These results show that ascorbic acid antagonizes the caffeine-induced embryotoxicities and teratogenicities.

KEY WORDS ascorbic acid; caffeine; rats; teratogens