

中药新药生血宁致畸敏感期毒性试验

The Toxicological Study in Sensitive Period to Teratogenic Agent of Shengxuening Tablet

罗京¹, 吴瑜¹, 舒宏²

(1. 武汉联合药业有限责任公司, 湖北 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430060)

基金项目: 国家科学技术进步二等奖, 国家级火炬计划项目。项目编号: 2002EB021007。

摘要:目的 观察生血宁致畸敏感期给药是否对动物胎鼠有影响。方法 将试验动物分为生血宁大、中、小剂量组和对照组, 在雌性动物妊娠后第 6 天至第 15 天连续给药灌胃给予生血宁。结果 各组胎鼠情况良好, 未见明显异常。结论 生血宁对动物无致畸敏感期毒性作用。

关键词: 生血宁; 致畸敏感期; 实验研究

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1000-0704(2013)04-0016-02

生血宁系以蚕砂为原料制备的中药二类新药, 其主要成分为铁叶绿酸钠及叶绿素衍生物, 主治缺铁性贫血(气血两虚证)^[1,2]。临床试验表明生血宁对成人、儿童缺铁性贫血具有良好的疗效, 且安全性良好^[3-5]。为扩大适应人群范围, 给妊娠期妇女用药提供安全性依据, 我们以《新药研制开发生产技术与药物临床、非临床研究管理手册》^[6]为依据对生血宁进行了生殖毒理学研究。其中, 致畸敏感期毒性试验主要侧重于研究生血宁对动物子宫和子宫内胎鼠是否有影响, 在致畸胎敏感期是否会导致胎鼠发育异常和内脏畸形等情况。

1 材料与方法

1.1 动物

试验选用 SPF 级昆明系健康小白鼠, 雌鼠 160 只, 雄鼠 80 只, 由山东大学实验动物中心提供, 动物许可证号 SCXK(鲁) 20030004, 体重为 25g ± 3g。动物购入后首先适应性饲养 1 周, 动物交配前按照每饲养笼(面积 40cm × 25cm) 放置 5 只雌性动物规模饲养; 动物交配时按照雌雄动物 2:1 比例放置过夜。

1.2 方法

1.2.1 给药方法

将生血宁以蒸馏水配置成混悬液备用。雌性鼠按体重随机均衡分为 4 组, 即高剂量组(H)、中剂量组(M)、低剂量组(L) 以及空白对照组, 分别按 2.4% 生血宁, 0.6% 生血宁, 0.15% 生血

宁以及蒸馏水灌胃, 灌胃容量均为 20mL/kg, 按体重给药则高、中、低剂量组分别为 480mg/kg、120mg/kg、30mg/kg, 分别相当于临床人用剂量的 80 倍、20 倍及 5 倍(按公斤体重折算)。灌胃给药时间为在雌性动物妊娠后第 6 天至第 15 天。

1.2.2 观察指标

试验期间逐日观察雌鼠每日一般情况, 记录饮水量、摄食量、死亡数以及健康情况(包括活动、行为、排泄物、背毛、眼睛分泌物等)。观察动物交配行为, 计算受孕率。雌鼠受孕妊娠后观察孕鼠体重变化情况, 在妊娠第 18 天脱颈椎处死动物, 剖取动物子宫称重, 外观检查子宫内有无吸收胎、死胎。检查测定胎仔的身长、尾长以及骨骼发育情况、组织器官有无发育异常。

2 结果

2.1 雌鼠和孕鼠的一般情况

试验结果显示, 在动物妊娠后的第 6 天至第 15 天(即致畸敏感期), 给动物分别灌服高、中、低剂量的生血宁, 服药动物的一般情况良好, 体重增长速度正常, 无死亡现象出现。孕鼠体重变化和雌鼠受孕率组间比较未见显著性差异($P > 0.05$), 见表 1。子宫内检查发现生血宁中小剂量组以及对照组动物个别(1-2 只) 存在有吸收或死胎现象, 而生血宁高剂量组却无此情况, 因此分析与生血宁无关。各组孕鼠子宫称重未见组间显著性差异($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 孕鼠体重变化情况和雌鼠受孕率比较

组别	动物数(只)	受孕数(只)	受孕率(%)	体重(g, $\bar{x} \pm s$)				
				妊娠 0d	3d	6d	12d	18d
生血宁 H 组	40	23	57.5	28.59 ± 2.21	29.28 ± 1.96	29.55 ± 2.08	44.58 ± 4.76	51.41 ± 2.32
生血宁 M 组	40	28	70.0	29.18 ± 1.80	29.88 ± 2.25	29.98 ± 1.70	43.92 ± 5.48	51.65 ± 1.57
生血宁 L 组	40	23	57.5	28.76 ± 1.58	29.00 ± 1.86	29.92 ± 2.12	43.50 ± 4.76	51.33 ± 1.47
对照组	40	24	60.0	28.58 ± 2.21	28.99 ± 2.64	29.16 ± 1.99	42.46 ± 4.85	50.87 ± 4.32

表 2 孕鼠子宫称重情况

组别	样本数(只)	子宫净重(g, $\bar{x} \pm s$)
生血宁 H 组	12	15.9122 ± 1.2118
生血宁 M 组	12	15.8160 ± 1.0367
生血宁 L 组	12	15.2391 ± 2.1165
对照组	12	15.5238 ± 2.1812

2.2 胎鼠

通过测定存活胎仔的身长及尾长,未发现组间出现显著性差异($P > 0.05$),见表 3。胎鼠的骨骼发育以及内脏器官检查未见明显异常和畸形,即生血宁在试验剂量下不会引起胎鼠骨骼发育障碍以及内脏组织器官畸形。

表 3 孕鼠子宫内存活胎仔测量结果比较(cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	样本数(只)	胎仔身长	尾长
生血宁 H 组	142	2.2290 ± 0.2512	1.0308 ± 0.1592
生血宁 M 组	116	2.3306 ± 0.1824	1.0947 ± 0.1054
生血宁 L 组	132	2.2176 ± 0.1968	1.0182 ± 0.1191
对照组	117	2.3472 ± 0.2238	1.0923 ± 0.1365

3 讨论

我国广大妊娠中晚期孕妇缺铁性贫血患病率在 50% 左右^[7],长期以来“孕妇缺铁不影响胎儿铁代谢”的习惯思维影响着人们。但有研究证实,孕妇轻度缺铁时对胎儿铁代谢没有影响,但孕妇缺铁较严重时,则可影响胎儿铁代谢,即孕妇对胎儿的铁供给是有限的,妊娠期间预防性地给予铁剂可有效地防治铁缺乏^[7]。

目前治疗缺铁性贫血多采用传统的口服铁剂的方法,又以硫酸亚铁等二价无机铁盐和富马酸亚铁等有机铁盐为代表,对胃部刺激较大。

生血宁的结构和自然血红素结构极其相似,其功效成分——铁叶绿酸钠的结构与血红素相似,通过肠绒毛上的血红素受体,血红素铁可以被直接吸收,吸收率约 20% - 25%^[8],而

非血红素铁和无机铁都必须经过解离为二价铁离子之后才能与肠腔中的转铁蛋白结合,再经肠粘膜上的受体吸收,进入肠粘膜细胞,吸收率仅 1% 左右^[7]。人体通过吸收食物中血红素的机制来吸收生血宁,无毒性反应,而且吸收率高。临床试验结果显示无明显副作用,尤其没有一般铁剂所具有的胃肠道反应。

本试验表明生血宁对动物子宫和子宫内胎鼠无明显影响,在致畸胎敏感期不会导致胎鼠发育异常和内脏畸形,证实了生血宁无明显致畸敏感期毒性作用,即在致畸敏感期不会引起胎鼠骨骼发育障碍以及内脏组织器官畸形。作为一种服用安全、方便的纯中药制剂,生血宁为妊娠中、后期缺铁性贫血患者提供了一种新的治疗选择。

参考文献:

- [1] 刘朝胜,魏克民. 治疗缺铁性贫血新药生血宁片[J]. 中国新药杂志,2001,10(1):61.
- [2] 魏克民,浦锦宝,祝永强,等. 蚕砂提取物研制治疗缺铁性贫血新药生血宁片[C]. 全国中西医结合血液病学术研讨会浙江省中西医结合学会血液病专业委员会成立大会首次学术年会暨继续教育学习班论文汇编,2006:110-113.
- [3] 陈云亮,杨明均. 生血宁片治疗缺铁性贫血 65 例[J]. 中国新药杂志,2001,10(1):57-59.
- [4] 窦建卫,陈云亮. 生血宁片治疗儿童缺铁性贫血气血两虚证临床观察[J]. 中药新药与临床药理,2000,11(3):138-140.
- [5] 史晓霞,魏克民. 生血宁片治疗儿童缺铁性贫血 60 例[J]. 医学研究通讯,2004(33):50-51.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 新药研制开发生产技术与药物临床、非临床研究管理手册[M]. 吉林音像出版社,2002:712-61.
- [7] 钱忠明. 铁代谢—基础与临床[M]. 北京:科学出版社,2000:287.
- [8] 张雅楠,张贵君. 中药材蚕沙化学成分及药理作用研究概况[A]. 第三届中国中药商品学术年会暨首届中药葛根国际产业发展研讨会论文集,2012:4.

(收稿日期:2012-12-20 编辑:邵企红)