

盐酸丁螺环酮的胚胎毒性与致畸性

王爱平

(军事医学科学院毒物药物研究所 北京 100850)

摘要 盐酸丁螺环酮是一种新抗焦虑药,大鼠致畸胎试验结果表明,给药剂量达到 75mg/kg 时,产生一定的母体毒性和胚胎毒性。但未见致畸胎作用。对仔鼠出生存活率、出生后生长发育、学习能力、神经行为发育和生殖能力等无影响,无作用剂量水平为 2mg/kg。

关键词 盐酸丁螺环酮;胚胎毒性;致畸作用

盐酸丁螺环酮(buspirone hydrochloride,简称 Bus)1968 年在日本合成,其化学名为 8-[4-[4-(2-噻唑基)-1-哌嗪基]丁基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮盐酸盐(8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione hydrochloride)。Sathananthan 等^[1]首先注意到该化合物可能有抗焦虑作用。Goldberg 等^[2,3]对其进行了动物试验及人体治疗,证实其抗焦虑作用较强,并已开发成一种新的抗焦虑药^[4]。甲斐修一等^[5]对该药的生殖与发育毒性进行了较详细研究,现将有关资料综述如下:

1. Bus 对亲代动物的影响

1.1 一般状况及死亡情况 高剂量组(75mg/kg×10d,器官发生期 P.O)大鼠妊娠 d 7~17 全部出现自发运动抑制,中剂量组(12mg/kg×10d,P.O)和低剂量组(2mg/kg×10d,P.O)的孕鼠无明显中毒症状。各组动物均无死亡。

1.2 体重、摄食及饮水量变化 高剂量组孕鼠妊娠 d 8~20 体重增长抑制,中、低剂量组孕鼠体重与对照组比较无显著性差异。中、低剂量组孕鼠在妊娠 d 8、高剂量组孕鼠在妊娠 d 7~19 摄食量减少。

1.3 器官重量及剖检所见 妊娠末期剖检发现中、高剂量组母鼠肝重增加。高剂量组

的脾重减轻、肾上腺、脑、脑垂体、卵巢的重量增加。断乳时剖检各组主要器官的重量恢复正常。未见特征性内脏畸形。

2. Bus 对胎鼠(F₁)的影响

2.1 子宫内发育情况 Bus 对平均黄体数、平均着床数、死胎率、平均活胎率、性比、胎盘重量等项指标无明显影响。低剂量组活胎鼠尾长缩短,高剂量时体重减轻、身长和尾长缩短。

2.2 胎鼠外观及内脏检查 外观检查在高剂量组发现 1 例痕迹尾,3 例肾盂轻度扩张。内脏检查除发现各组均有个别胎鼠有颈部胸腺残留外,未见特征性内脏畸形。

2.3 骨骼检查 高剂量组第 5 及第 6 胸骨未骨化率增高,胸骨骨化减少。上枕骨骨化不全,舌骨、跖骨及颈椎弓骨化不全率增高。中剂量组掌骨骨化减少。低剂量组舌骨骨化不全率降低,第 5 胸骨骨化不全率增高。中、高剂量组哑铃形胸椎发生率增高。对照组、中剂量组和高剂量组肋骨结节发生率分别为 0.6%、0.6%和 6.9%。波状肋发生率分别为 0.6%、0.6%和 5.0%。高剂量组的骨骼畸形率明显增高。

3. Bus 对仔鼠(F₁)的影响

3.1 出生状况及生存率 低剂量组死产率增高。各组的平均着床数、出生率、平均活仔鼠数、活仔鼠的性比和体重、母鼠的妊娠期

等未受影响。未发现新生仔鼠有外观畸形。中、高剂量组的出生存活率降低,但哺育成活率均在正常范围。各组母鼠的妊娠率均为 100%。

3.2 仔鼠发育状况 仔鼠的耳廓分离、门齿萌出、腹部出毛、睁眼、睾丸下降、阴道张开等生理发育指标检查未见异常。

3.3 仔鼠的体重、摄食量和饮水量 高剂量组雌仔鼠出生后 4、7 和 9 周时体重增长抑制。雄仔鼠 6~8 周时、雌仔鼠 5 周时的摄食量减少,各组仔鼠有阶段性饮水减少。

3.4 水迷宫试验 低剂量组雄仔鼠 d 2 第 2 次测试、雌仔鼠 d 1 第 4 次测试、及中剂量组雄仔鼠 d 2 第 1 次测试通过迷宫所需时间延长。

3.5 旷场试验 各组仔鼠的潜伏期、横跨格子数、直立次数、修饰次数、排粪和排尿大鼠数等各项指标均未见异常。

3.6 反射发育检查 各组仔鼠的平面翻正反射、角膜反射、眼睑反射、瞳孔反射及听觉试验正常。

3.7 生殖机能 Bus 各剂量组 F₁ 大鼠的交配率、受孕率、妊娠率等与对照组比较无显著性差别。

3.8 内脏器官重量及剖检所见 断乳时剖检,高剂量组雄鼠肺相对重量减少,雌鼠肺重量明显减轻。10 周龄时剖检,雄鼠脑重量减轻,雌鼠心重量减少,脾重增加。交配结束时剖检,雌、雄鼠脑重量减轻,雄鼠肺及附睾重量明显减少。在中、低剂量组,未见大鼠内脏器官重量异常。

3.9 妊娠期及哺乳期 F₁ 大鼠的体重、摄食量及饮水量未受影响。

4. Bus 对仔鼠(F₂)的影响

F₂ 仔鼠出生情况检查 中剂量组活仔鼠的性比低于对照组,各剂量组的平均着床

数、仔鼠死产率、出生率、出生存活率、活仔鼠的体重、妊娠期等正常。

5. 结论

大鼠致畸胎试验结果表明, Bus 75mg/kg 组母鼠给药期间活动减少, 食耗下降, 体重增长抑制, 肝、脑、垂体、肾上腺和卵巢重量增加。胎鼠体重减轻, 身长和尾长缩短, 生长发育迟缓, 并有串珠肋和波状肋, 同时伴有第 5、6 胸骨缺失和颈椎、前肢、后肢骨化迟缓等骨骼异常。F₁ 雌鼠 4~9 周龄时体重增长抑制, 雄鼠 6~8 周龄时食耗降低, 10 周龄时脑重减轻, 雄鼠肺重量减少, 雌鼠脾重增加。出现明显的母体毒性及胚胎毒性。12mg/kg 组母鼠肝重增加, 胎鼠有骨化迟缓现象。提示对胚胎生长发育有一定影响。2mg/kg 组母鼠、胎鼠及 F₁ 仔鼠未见异常。Bus 对母鼠分娩, 对 F₁ 仔鼠出生存活率、出生后生长发育、学习能力、运动能力、神经行为发育和生殖能力, 对 F₂ 大鼠的生长发育无影响。无致畸胎作用, 口服给药对母鼠和仔鼠无作用剂量为 2mg/kg/d。

参考文献

- [1] Sathanathan GL, et al. MJ9022: Correlation between neuroleptic potential and stereotypy. *Curr Ther Res*, 1975; 18: 701-705
- [2] Balster RL and Woolverton WL. Intravenous buspirone self-administration in rhesus monkeys. *J Clin Psychiatry*, 1982; 43: 34-37
- [3] Goldberg HL and Finnerty RL. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry*, 1979; 136: 1184-1187
- [4] Eison MS and Eison AS. Buspirone as a midbrain modulator: Anxiolysis unrelated to traditional benzodiazepine mechanisms. *Drug Dev Res*, 1984; 4: 109-119
- [5] Shuichi KAI, et al. Reproductive and development toxicity studies of buspirone hydrochloride (I): Oral administration to rats during the period of fetal organogenesis. *J Toxicol Sci*, 1990; 15(suppl. I): 31-60