

家蝇蛆粉的临床前致畸性研究

黎运西¹, 朱家勇², 金小宝², 曾爱华³, 褚夫江²

摘要 **目的** 探讨家蝇蛆粉对大鼠的致畸性,以评价其安全性。**方法** 家蝇蛆粉按比例定量添加到普通饲料原料中混匀,干燥,做成高、中、低剂量家蝇蛆粉饲料。将性成熟的 98 只 SD 大鼠按雌雄 2:1 的比例同笼交配。取 64 只孕鼠平均分为四组:家蝇蛆粉饲料低剂量组、家蝇蛆粉饲料中剂量组、家蝇蛆粉饲料高剂量组、普通饲料对照组。于受孕后称量体重增长情况。最后脱颈椎处死孕鼠,称子宫重量,并进行胎鼠检查。**结果** 家蝇蛆粉饲料高、中、低剂量组与对照组相比,雌鼠体重增长未见显著差异,子宫重量未见显著差异,无吸收胎、早死胎、晚死胎,各组间雄性与雌性胎鼠数均未见显著差异,各组间雄性与雌性胎鼠的外观、体重、体长均未见显著差异。各组间胎鼠骨骼和胎鼠内脏均未见显著差异。**结论** 家蝇蛆粉对 SD 大鼠未见致畸性。

关键词 家蝇蛆粉;SD 大鼠;致畸性

中图分类号 R-331 **文献标识码** A **文章编号** 1009-9727(2011)10-1259-02

Study on the preclinical teratogenicity of *Musca domestica* larvae powder. LI Yun-xi, ZHU Jia-yong, JIN Xiao-bao et al. (Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Southern Medical University, Foshan 528300, Guangdong P. R. China)

Abstract: Objective This paper evaluated teratogenicity on mice of powder extract from *Musca domestica* larvae powder (MDLP) to evaluate the safety of it. **Methods** MDLP was mixed and added to animal feeds for preparation of high dose, moderate dose and low dose of MDLP animal feeds. In each cage 2 female eugamic rats and 1 male eugamic rat were put together for mating. After conception, the 64 pregnant rats were divided into the following group: high dose of MDLP animal feeds group, middle dose of MDLP animal feeds group, low dose of MDLP animal feeds group, common animal feeds group. Growth information of body weight of the above 4 group pregnant rats were weighed. At the endpoint, pregnant rats were sacrificed and their uteruses weighed and the fetuses examined. **Results** The body weight and uteruses weight of pregnant rats, fetus' appearance, fetus' sex, fetus' body weight, fetus' stem length, fetus' bone and fetus' internal organs specimen of mice in high, moderate and low dose groups showed no significant difference compared with that of the negative group. No absorbed foetus, earlier died foetus before delivery, later died foetus before delivery for three different dose groups. **Conclusion** There no teratogenic toxicity of MDLP to SD mice was observed.

Key words: *Musca domestica* Larvae Powder; SD rats; Teratogenicity

家蝇蛆粉未见急性毒性效应和遗传毒性^[1],但由于抗高血脂与动脉粥样硬化药物有可能会用于高血脂或动脉粥样硬化孕妇,而家蝇蛆粉是否存在胚胎毒性和致畸性,却尚未明确。母体在孕期应用受试物时,如果该受试物可通过胎盘屏障,并影响胚胎的器官分化与发育,导致结构和功能的缺陷,就会造成胎仔畸形。因此,在受孕动物的胚胎着床并已进入细胞和器官分化期时给予受试物,则可检出该受试物对胎仔的致畸作用。本试验对受孕 SD 大鼠给予不同剂量的家蝇蛆粉饲料,评价家蝇蛆粉对胚胎的致畸作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 家蝇三龄幼虫(本实验室自行饲养),SD 大鼠 98 只,SPF 级,购于广州中医药大学实验动物中心,动物合格证号:SCXK(粤)2008-0020,粤监证字 2008A002,雌 66 只(未交配过),雄 32 只,体重 190~230g,75~85d。

1.2 受试物 家蝇蛆粉自制(略)

家蝇蛆粉饲料的配制

高剂量家蝇蛆粉饲料:家蝇蛆粉含量百分比为 40%;

中剂量家蝇蛆粉饲料:家蝇蛆粉含量百分比为 27%;

低剂量家蝇蛆粉饲料:家蝇蛆粉含量百分比为 13%。

1.3 大鼠的饲养和检查 98 只 SD 大鼠,被笼养于可控制温度的 SPF 级别的动物房中,保持温度在 20~25℃,相对湿度为 40%~60%,光线照射时间为白天 12h。雌雄分笼饲养,雄性大鼠每笼 1 只,雌性大鼠其中 30 笼为每笼 2 只,2 笼为每笼 3 只。每天喂以普通饲料、水煮鸡蛋和生瓜子,适应环境 2 周。待大鼠性成熟后,把 32 笼雌鼠随机分到 32 笼雄鼠中,其中 30 笼的雌雄比例为 2:1,两笼的雌雄比例为 3:1。每天早晨观察阴道栓,并进行阴道涂片,显微镜下查精子。被查出阴道栓或在阴道涂片上找到精子的雌鼠被认为是已交配的,当天记为“受孕”0d。如果 5d 内仍有雌鼠未交配,则交换雄鼠,直到交配为止。检出的孕鼠取 64 只,随机分为 4 组,每组 16 只,并编号:高剂量家蝇

基金项目:广东省教育部产学研结合项目(No.2008B090500191)与广东省产业技术研究与开发项目(No.2008B080703065)

作者单位:1.南方医科大学附属顺德第一人民医院检验科,广东 佛山 528300; 2.广东省生物活性物质研究重点实验室,广东 广州 528300; 3.广东药学院药科学院,广东 广州 510000

作者简介:黎运西(1973~),男,医学硕士,副主任技师,研究方向:生物活性物质研究。

蛆粉饲料组,中剂量家蝇蛆粉饲料组,低剂量家蝇蛆粉饲料组,普通饲料对照组。将各孕鼠在受孕⁰d,3d,7d,15d,22d 时称量体重。在受孕的第 7~16d,高、中、低剂量家蝇蛆粉饲料组和普通饲料对照组每天分别按 82.5g/kg 体重喂以高剂量家蝇蛆粉饲料、中剂量家蝇蛆粉饲料、低剂量家蝇蛆粉饲料和普通饲料。

1.4 孕鼠的处死和检查 在雌鼠受孕 21d,脱颈椎处死孕鼠,解剖子宫,称量子宫重量。检查并记录早死胎、晚死胎、吸收胎和活胎数。

1.5 活胎鼠一般检查 按文献方法^[2,3]检查胎鼠外观有无异常,各组每胎雄性胎鼠数,雌性胎鼠数,各胎鼠的体重和体长。

1.6 胎鼠骨标本检查按文献方法^[2]将每窝胎鼠的一半去皮、去内脏和脂肪后,放入茜素红溶液浸泡,当天摇 2~3 次,24h 后换入透明液 A 中 48h,再换入透明液 B 中 72h,最后置甘油中保存。

1.7 胎鼠内脏检查 按文献方法^[2,3]略)

2 实验结果

2.1 致畸试验孕鼠体重增长情况家蝇蛆粉高、中、低剂量饲料组和普通饲料对照组孕鼠体重增长情况,见图 1。经统计分析可知,家蝇蛆粉高、中、低剂量饲料组孕鼠体重增长与普通饲料对照组相比,差异无统计学意义, $P>0.05$ 。

2.2 致畸试验胚胎发育情况 家蝇蛆粉高、中、低剂量饲料组

和普通饲料对照组胎鼠性别、体重和体长,见表 1。经统计分析可知,家蝇蛆粉高、中、低剂量饲料组胎鼠性别、体重和体长与普通饲料对照组相比,差异无统计学意义, $P>0.05$ 。

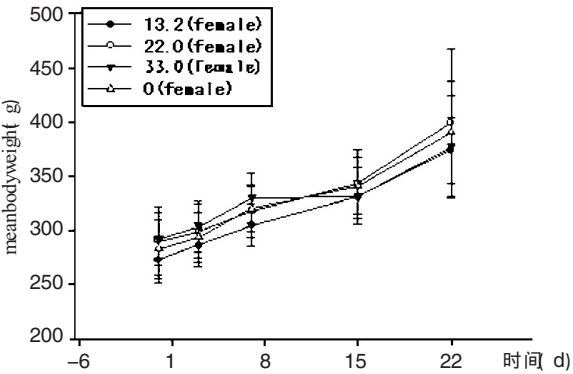


图 1 家蝇蛆粉饲料致畸试验孕鼠体重增长情况

2.3 致畸试验胎鼠外观体格检查 家蝇蛆粉高、中、低剂量饲料组胎鼠外观均未见异常,与普通饲料对照组相比无显著差异。

2.4 致畸试验胎鼠骨骼检查 家蝇蛆粉高、中、低剂量饲料组胎鼠骨骼检查未见异常,与普通饲料对照组相比,未见显著差异。

2.5 致畸试验胎鼠内脏检查 与对照组相比,家蝇蛆粉高、中、低剂量饲料组胎鼠内脏检查未见显著差异 ($P>0.05$)。

表 1 致畸试验孕鼠子宫重量、胎鼠性别、体重和体长在不同剂量组中的差异 ($P>0.05$)

分组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	对照组
孕鼠子宫重量 (g) ($\bar{x}\pm SD$)	5.0437 \pm 0.9600	5.8250 \pm 1.3599	5.8323 \pm 0.4949	5.9990 \pm 0.3085
雄性胎鼠数 (只) ($\bar{x}\pm SD$)	5.6 \pm 2.7	7.2 \pm 1.9	7.4 \pm 3.4	7.0 \pm 1.6
雌性胎鼠数 (只) ($\bar{x}\pm SD$)	6.6 \pm 1.1	6.0 \pm 1.6	6.2 \pm 3.1	7.8 \pm 1.9
雄性胎鼠体重 (g) ($\bar{x}\pm SD$)	6.6904 \pm 0.2213	6.3816 \pm 0.2684	6.0276 \pm 0.4297	7.0840 \pm 0.4834
雌性胎鼠体重 (g) ($\bar{x}\pm SD$)	6.1261 \pm 0.5422	6.3618 \pm 0.3881	5.7552 \pm 0.3449	6.6823 \pm 0.7317
雄性胎鼠体长 (mm) ($\bar{x}\pm SD$)	49.62 \pm 1.99	51.18 \pm 1.47	47.18 \pm 1.47	48.33 \pm 4.10
雌性胎鼠体长 (mm) ($\bar{x}\pm SD$)	49.67 \pm 2.37	49.58 \pm 0.83	48.50 \pm 0.50	50.03 \pm 0.99

3 讨论

在家蝇蛆粉抗高血脂与动脉粥样硬化的药效学研究中,每天 10g/kg 体重的 SD 大鼠的剂量为最佳治疗剂量。而根据杨海峰等的报道^[2],SD 大鼠的用量约为成人临床使用剂量的 60 倍。因此,60kg 成人的用药剂量为 10g/d,相当于 0.17g/kg 体重。在本试验的给药剂量设计上,以 33.0g/kg 体重作为最大用药剂量,相当于人的用药剂量的 194 倍,比杨海峰等报道的临床使用剂量的 30 倍还要高^[2]。而据毒理学标准^[4],将大鼠毒性试验外推到人时,鉴于种属和个体差异,安全系数通常为 100。据报道,致畸性研究的受试物的最高剂量为推荐摄入量的 100 倍而未观察到明显的母体毒性、胚胎毒性和致畸性,则可认为该受试物无致畸毒性作用^[4]。在高、中、低 3 个剂量的家蝇蛆粉的致畸试验中,均未发现胚胎毒性或致畸作用。因此,在本试验的剂量设计对家蝇蛆粉的致畸性评价是有意义的。

本研究中,家蝇蛆粉高、中、低剂量组孕鼠体重增长与对照组相比,差异无统计学意义,表明家蝇蛆粉对孕鼠无显著毒性作用,对子宫和胚胎发育无显著影响。由于家蝇蛆粉高、中、低剂量组孕鼠的胎鼠中,各剂量组的平均雄性胎鼠数与雌性胎鼠数无显著差异,表明家蝇蛆粉对雌鼠受孕能力无显著影响。由胎鼠体表各检查项目,胎鼠骨骼检查和内脏检查的结果可见,家蝇蛆粉对胎鼠各组织结构、器官发育无显著致畸毒性作用。有文献报道,致畸药物引起的胚胎体重减轻和胚胎畸形通过上调

细胞色素 P-450 基因表达而起作用^[5]。但据 Albert W 等的观点,用基因表达的方法替代动物试验进行药物安全性评价还未完善^[6],目前还是以动物试验作为致畸试验的金标准。

参考文献

[1] 黎运西,朱家勇,金小宝,等. 家蝇蛆粉对小鼠急性毒性及突变性作用 [J]. 中国公共卫生,2010,26(11):1416-1417.

[2] 杨海峰,万荣峰,张玲玲,等. 壳聚糖对大鼠的致畸胎试验 [J]. 癌变畸变突变,2007,19(1):64-66.

[3] 吴惠岭,郑云燕,傅剑云,等. 六月霜的安全性评价 [J]. 现代预防医学,2008,35(10):1919-1926.

[4] 夏勇,郑云燕,宋燕华. 某妊娠期保健食品的致畸性和致突变性研究 [J]. 海峡预防医学杂志,2005.11(5):52-53.

[5] Park D, Kim S, Kang H. Preventive effect of piperonyl butoxide on cyclophosphamide-induced teratogenesis in rats [J]. Birth defects research,2009,86(5):402-408.

[6] Albert W. Mbaya, Chukwunyere O. Nwosu, Patrick A. Onyeyili. Toxicity and anti-trypanosomal effects of ethanolic extract of Butyrospermum paradoxum (Sapotaceae) stem bark in rats infected with Trypanosoma brucei and Trypanosoma congolense [J]. J Ethnopharmacology,2007,11(3):526-530.