

棉酚与保钾利尿药合用的实验研究

江苏省计划生育研究所 许 宁 钟昌奇 许 烨 钱绍祯

棉酚所致低血钾症,严重影响其临床应用,引起这种低血钾症的直接原因为肾性失钾。目前,临床除补充钾盐外,尚未见到其它有效的防治方法。保钾利尿药氨苯喋啶可减少肾小管远端 Na^+ 重吸收,抑制 K^+-Na^+ 交换,从而减少 K^+ 从肾脏排出,该药可防治其它原因引起的肾性失钾。本研究观察氨苯喋啶是否影响棉酚的抗生育作用和毒性,为临床合用棉酚与保钾利尿药提供依据。

材料与方法

醋酸棉酚(无锡轻工学院提供,含量 98.8%)、氨苯喋啶(南京第二制药厂产品)均混于 1% 羧甲基纤维素钠(CMC)溶液中,灌胃给药,每周给药 6 次,连续 8 周。

Wistar 雄性大鼠 80 只,体重 200~250g,分 4 组:(1)对照组(C,灌服等量 CMC)。(2)棉酚组(G,每日 25mg/kg)。(3)氨苯喋啶组(T,每日 60mg/kg)。(4)氨苯喋啶(每日 60mg/kg)加棉酚(每日 25mg/kg)组(GT)。

检测附睾尾精子活率、计数及性腺称重。

检测血清碱性磷酸酶(AKP)、酸性磷酸酶(ACP)、胆固醇、甘油三酯、尿素氮、胆红素(以上方法参见湖南医学院第二附属医院检验科编《临床生化检验》第 532 页)。用萤火虫发光酶法测定精子 ATP 含量;用分光光度法测定精子 ADP、AMP。

尿 Na^+ 、 K^+ 含量测定,于给药第 6 周,每组随机取 8 只鼠置代谢笼内,定量给饲料,弃去入笼首日尿,收集第 2 天 24 小时尿,用火焰光度法测 Na^+ 、 K^+ 含量。

心、肝、肾、肺、大肠及小肠组织标本经石蜡包埋、HE 染色后光镜观察。

睾丸、附睾、肾及肝组织标本经 812 包埋、超薄切片,电镜观察。

结 果

G 组及 GT 组 8 周可见死精、少精及断头精子。精子计数、活率及畸变率两组间无明显差异。

G 及 GT 组精子 ATP、ADP 以及 AMP 含量均显著减少,与 T 及 C 组有显著差别,而 T 组与 C 组间则无显著差别,见表 1。

表1 大鼠精子ATP、ADP及AMP含量
(10^{-15}M /每条精子)

组别	动物数	ATP	ADP	AMP
C	10	54.6 ± 16.8	19.2 ± 4.1	1.1 ± 0.7
G	9	$3.9 \pm 0.4^*$	$0.8 \pm 0.4^*$	$0.11 \pm 0.02^*$
T	12	58.2 ± 11.8	18.3 ± 7.9	0.90 ± 0.50
GT	8	$3.3 \pm 1.5^*$	$1.0 \pm 0.7^*$	$0.31 \pm 0.03^*$

*与C及T组比 $P < 0.01$, 表内数据为 $\bar{M} \pm \text{SD}$, 下表同

各组大鼠血清睾酮、AKP、ACP、甘油三酯、胆固醇、胆红素及尿素氮含量水平均无明显差异。

各组血清 K^+ 、 Na^+ 含量无显著改变。T 组尿 Na^+ 排量增加,尿 K^+ 排量减少,与 G 组及 C 组比较有显著差别,但 TG 组与 C 组比较无显著差别,见表 2。

表2 各组大鼠24小时尿 K^+ 、 Na^+ 浓度 (mEq/L)

组别	动物数	K^+	Na^+
C	8	1.09 ± 0.19	23 ± 8
G	8	$1.29 \pm 0.11^*$	$19 \pm 4^*$
T	8	$0.60 \pm 0.08^{**}$	$105 \pm 12^{**}$
GT	8	$0.85 \pm 0.33^*$	$85 \pm 3^{**}$

*与C组比较 $P > 0.05$, **与C组比较 $P < 0.05$

光镜见 G 及 GT 组大鼠睾丸大部分曲细精管出现严重损伤,体积缩小,变形或极度萎缩;大部分生精细胞脱落,残留以支持细胞和精原细胞为主的网架结构,但两组间无显著差别。T 与 C 组睾丸均无明显改变,各组附睾管形态、上皮基本未见异常现象。各组重要脏器均未见明显病理改变。电镜与光镜所见基本相同。

讨 论

大鼠每日口服棉酚 20mg/kg,连续 39 周可引起心、肝、肾脏损害。本研究用每日 25mg/kg,连续 8 周,未见对重要脏器有损害。氨苯喋啶利尿作用较弱而有保钾排钠作用,该药仅在大剂量时对肾功能有损害,本研究用每日 60mg/kg 连续 8 周对心、肝、肾等重要脏器均无明显损害,对精子质量也无显著影响。将棉酚与氨苯喋啶合用 8 周亦未见肝、肾、心、肺等脏器的改变。由此可见,两药合用不影响棉酚对雄性大鼠的抗生育作用,对心、肝、肾、肺等重要脏器无毒性,为临床合用两药提供了实验依据。