

• 生药学 •

中草药体外杀精子抗生育作用的研究进展*

秦路平 郭志学 郭庆华(第二军医大学药学院 上海 200433)

摘要 综述了单味中草药以及中草药有效成分(包括皂甙、生物碱、萜类、酚酸和脂肪酸类及其他成分)体外杀精子抗生育作用的国内外研究进展。

关键词 中草药; 杀精剂; 抗生育

体外杀精子剂系用一种或数种杀精子活性物质与一种惰性基质(如聚乙烯醇等)配制而成。用时放入阴道内,前者杀灭精子,后者作为赋形载体,有生理屏障作用,促进精子在阴道中即被杀灭或丧失活力,从而达到避孕的目的。

60年代前后,口服避孕药(大部分是化学合成药物)应用占优势,但口服避孕药多仿照人体激素制成,经常服用有影响激素代谢的副作用。所以国内外都一直试图从天然药物中寻找高效、低毒的新型体外杀精子药物。自80年代以来,中外学者应用我国传统的中医理论结合现代医学技术,从自然界中已发掘了一些具有较好抑制或杀灭精子的药物。本文对中草药及其活性成分体外杀精子的实验研究进行综述。

1 单味中草药的体外杀精子抗生育作用

程传芬等^[1]在中草药杀精作用研究中,对50余种中草药进行杀精实验,以小鼠、家兔及人的精子作为杀精对象。按国际计划生育基金会(IPPF)的标准进行,并以生理盐水为对照组,经反复实验、比较,结果有8种可使精子在1min内失活,其中又以乌梅、川楝子和路旁菊的杀精作用最强。

1.1 乌梅

蔷薇科植物梅 *Armeniaca mume* Sieb. 的干燥近成熟果实。性平,味酸、涩。程传芬等^[2]从50余种中草药中筛选出乌梅的杀精效果较好。经化学分析,提纯,确定其杀精有效成分为枸橼酸,最低杀精有效浓度为0.09%。

1.2 七叶一枝花

百合科植物七叶一枝花 *Paris polyphylla* Smith 的根茎。性味苦、辛、寒,有毒。曹霖等^[3]报道,其提取物对大鼠精子在20s内抑制的最低有效浓度为0.6%,对人精子为1.2%。

1.3 慈菇

泽泻科植物慈菇 *Sagittaria sagittifolia* L. 的球茎。性味甘、苦,微寒。其提取液中含有多功能的蛋白酶抑制剂,在330ug/ml以上浓度时,能全部抑制兔精子的体外受精,对兔精子顶体酶的抑制呈典型的抑制反应曲线。其机理为抑制兔精子的顶体酶,从而影响获能后的精子,阻碍兔卵受精,达到避孕效果^[4]。

1.4 石榴皮

石榴科植物石榴 *Punica granatum* L. 的干燥果皮。主要含有鞣质,树脂、树胶和生物碱等。其避孕机理是由于石榴皮对粘液有强烈的凝聚作用,破坏精浆蛋白,干扰精子生存的内环境,使精子不能成为游离的精子,阻止精子向前运动,从而达到避孕之目的^[5]。

1.5 楝子油

楝科植物川楝 *Melia toosendan* Sieb. et Zucc 或苦楝 *M. azedarach* L. 的种子油。贾瑞鹏^[6]采用 Scander-carmer 法评价川楝子油的体外杀精效果。川楝子油在20s内可使精子丧失活力。而其中一环己酮复合物的杀精作用随其浓度增加而增加。精子复活试验表明川楝子油对精子的上述影响是不可恢复的。在印度,楝子油(命名为DK-1)的杀精子作用已在进

* 计划生育药具国家重点实验室资助课题 No. B2-98-3

行 I 期临床试验,并申请了专利^[7]。

1.6 蛇床子

伞形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. 的干燥成熟果实。性温,味辛、苦。朱淑英^[8,9]报道,蛇床子有较好的抑精作用,当蛇床子浓度为 0.3g/ml 时,在与等量人精液作用瞬间(20s 内)即可制动全部精子。其杀精子的作用机理为破坏精子的质膜和顶膜,破坏中段线粒体,损伤精子微管系统。

1.7 猪胆

性味苦寒。其成分有胆酸和去氧胆酸等。5%猪胆汁提取物,1%胆酸钠和 0.1%去氧胆酸钠能使人精子瞬间失去活力,并导致精子碎裂。本品对阴道无刺激,不干扰阴道内环境,且能清洁阴道,治疗宫颈糜烂有明显疗效。

2 中草药有效成分的体外杀精子抗生育作用

2.1 皂甙类活性成分

其药理作用为能干扰精子细胞生物代谢酶系统的释放,抑制生殖细胞活性。由于这类药物具有数量多、作用快、效果明显、毒副作用小等特点,故在植物性抗生育药的研究中占有重要的地位。

2.1.1 满天星皂甙 来源于石竹科植物满天星 *Gypsophila paniculata* L.。李卫民等^[10]报道,满天星皂甙在 1% 浓度就有杀精子的活性,且无明显的粘膜刺激性。有人将其用聚乙二醇制成 2% 的混悬液,获得理想的杀精子活性。

2.1.2 油茶子皂甙 来源于山茶科植物油茶 *Camellia oleifera* Abel. 的干燥种子。芦金清等^[11]报道,油茶子皂甙在 20s 内抑制鼠和人精子的最低有效浓度分别为 0.0313mg/ml 和 0.0625mg/ml。本品对动物阴道无刺激性,对乳酸杆菌无抑制作用,且资源极其丰富。

2.1.3 白头翁皂甙 来源于毛茛科植物白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bge) Regel 的干燥根。慕慧等^[12]的体外杀精研究表明白头翁皂甙具有较强的杀精子作用,使精子瞬间丧失活性的最低有效浓度为 0.73mg/ml,杀精效果比 TS-88 强而稍弱于 NP-10。

2.1.4 土贝母皂甙 来源于葫芦科植物假贝

母 *Bolbostemma paniculatum* (Maxim) Farn-quet 的块茎,其总皂甙即有杀精活性,其中的皂甙 A 在浓度(0.0375 ± 0.013)% 时便使人精子瞬间失活。皂甙 D 的最低杀精浓度为(0.0304 ± 0.016)% ,它们对精子的损伤是不可逆的,均能降低精子顶体酶活性。

2.1.5 果扁樵皂甙 来源于爵床科植物 *Justicia simplex*。果扁樵皂甙(justici saponin-1) 能干扰精子中酸性水解酶和蛋白酶的释放,从而阻碍卵子的受精,起到避孕作用。

2.1.6 雷公藤皂甙 来源于卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f.。钱绍桢报道^[13],雷公藤皂甙 10mg/(ml·d) 给大鼠 po,每周 6 次,连续 8wk,使生育能力完全丧失。停药 4wk 后,生育能力又恢复正常。

2.2 生物碱成分

其药理作用表现为减少精子数量,降低精子活动能力。

文殊兰生物碱(hippadine) 来源于石蒜科植物文殊兰 *Crinum asiaticum* L. hippadine 能影响睾丸功能,以 1.5mg/ml 的浓度每日 3 次处理大鼠附睾溢出液,可使精子数量明显减少。DNA 含量从 300+48mg 降至 24 ± 16mg/ml,生殖力丧失 83.3%,而肝、肾、肾上腺等组织器官未见损害,停药 8~12wk 后,生殖力恢复正常。

另外,土根碱、奎宁、阿的平和氯喹等生物碱亦有杀精作用。这 4 种生物碱都有抑制人精子氧化代谢和活动力的作用。活性最强的是氯喹,其最低有效杀精浓度为 3.6×10^{-5} mol/L。

2.3 萜类成分

萜类成分杀精药效强,毒副作用低,是很有希望的一类抗生育药。

百合科植物大蒜 *Allium sativum* L. 的体外杀精子有效成分是萜类衍生物大蒜素^[14],0.75% 浓度的大蒜素能使人 and 鼠的精子在 20s 内全部失去活力,(0.093~0.015)% 浓度时,3~5min 内使精子失活。本品在有效抑精浓度时,对动物阴道无刺激作用,不抑制乳酸杆菌的生长和繁殖。另外,雷公藤中的主要成分二萜

类和三萜类均可使男性生育力下降,服用雷公藤制剂可导致精子数明显减少,停药 3mo 以上,精子明显增多或恢复正常。

2.4 酚酸和脂肪类及其他成分

杀精药效最强的当属棉酚(gossypol)^[15]。棉酚系锦葵科植物草棉 *Gossypium herbaceum* L. 种子和根中分离出的多酚性化合物。棉酚 15~40mg/ml 可致大鼠不孕,停药后疗效保持 3~5wk。苔黑酚(orcino)为地衣植物染料地衣(梅衣) *Parmelia tinctorum* Despr. 水提液中分得的二元酚性化合物。其最低杀精有效浓度为 4mg/ml,苔黑酚衍生物苔色酸丁酯的最低杀精有效浓度为 2mg/ml^[16]。

海洋鱼油中富含 ω 多不饱和脂肪酸,其中 DHA(廿二碳六烯酸)和 EPA(廿碳五烯酸)的杀精作用很强^[17],DHA 杀精有效浓度为 0.001mm。另据钱耀贤等^[18]报道,鱼肝油酸钠在体外对人及动物精子具有很强的抑灭作用,在 0.33min 内对人精子最低抑精浓度为 1.25mg/ml,对动物精子仅为 0.025mg/ml。在有效抑精剂量时,也不抑制乳酸杆菌的生长与繁殖。

张复复等^[19]报道,环节动物蚯蚓杀精作用的有效成分是蚯蚓总酸和蚯蚓总碱,尤其是蚯蚓总酸。其中的琥珀酸是杀精的主要有效成分,瞬间杀精的有效浓度是(0.42~0.70)%,而蚯蚓总碱的瞬间杀精有效浓度是 3.5%。

常凤岚等^[20]从葫芦科植物苦瓜 *Momordica charantia* L. 果实中分得一种植物蛋白质,能有效抑制鼠精子的发育,具有显著的抗生育活性,有效率达 88% 以上。

3 小结

外用杀精子避孕药已成为一种安全、经济、效果良好的外用避孕法的首选药。但目前推广使用的外用杀精避孕药尚有一定的副作用,如对外生殖器有轻微的刺激,个别妇女有阴道分泌物增多的现象。所以寻找新的高效、安全的这类药物仍是研究的主要方向。将来的高效杀精药物必须能迅速有效地杀灭精子或使精子失去受精能力;必须无全身毒性,对阴道粘膜无刺激性;对胚胎或胎儿的发育无不良影响;同时最好兼具抗性传播疾病(STD)的作用。我国有丰

富的中草药资源,又有前人积累的宝贵遗产,加之近年来有了长足的研究经验,我们完全可以有信心从中草药中开发出高效、低毒的体外杀精避孕药物。

参考文献

- 程传芬,黄庆玉,张金池等. 中草药体外杀精作用的研究. 泰山医学院学报, 1994, 15(3): 164
- 程传芬,黄庆玉,张金池等. 乌梅-枸橼酸的杀精作用及被杀精子的透射电镜观察. 泰山医学院学报 1995, 16(2): 77
- 曹霖,沈淑人,刘承权. 七叶一枝花等四种化合物抑精子活性的研究. 中草药, 1987, 18(10): 19
- 张燕林,谢表明,顾锡根,等. 慈菇蛋白酶抑制剂对家兔精子体外受精的影响. 生殖与避孕, 1984, 4(3): 9
- 孙文华,周江桥,詹炳炎. 新型阴道避孕药石榴皮的药理试验研究. 生殖与避孕, 1994, 14(5): 350
- 贾瑞鹏. 川楝子油体外杀精子研究. 南京铁道医学院学报, 1995, 14(4): 207
- 彭亚贞. 从印度楝种子油中提取杀精子剂. 国外医药植物药分册, 1996, 11(4): 190
- 朱淑英. 中药蛇床子杀精作用的实验研究. 哈尔滨医科大学学报, 1992, 26(2): 155
- 朱淑英. 中药蛇床子对人精子超微结构影响的研究. 哈尔滨医科大学学报, 1995, 29(1): 22
- 李卫民,杨长林. 中草药抗生育研究进展. 中成药, 1994, (8): 45
- 芦金清,张平,刘超凡等. 油茶子杀精子活性的研究. 湖北中医杂志, 1988, (3): 50
- 慕慧,杜俊杰. 白头翁皂甙体外杀精效果研究. 西北药理学杂志, 1996, 11(3): 119
- 钱绍桢. 雷公藤的化学及生育调节研究进展. 药学通报, 1988, 23(11): 3
- 钱耀贤,沈佩娟,胡惠琴. 大蒜素的杀精作用. 药学通报, 1986, 21(12): 708
- ShaozhenQian, ZhenGangwang. Gossypol: A Potential Antifertility Agent for Males. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 1984, 24: 329
- 白世泽,黄光倍,李新生等. 苔黑酚及苔色酸的抗生育作用研究. 药学学报, 1979, (11): 662
- 王建中. 鱼油多不饱和脂肪酸及其钠盐的杀精子作用. 生殖与避孕, 1987, (3): 24
- 钱耀贤. 鱼肝油酸钠的抗生育作用. 中国药理学与毒理学杂志, 1990, (3): 237
- 张复复,郭宝珠,王惠云等. 蚯蚓体内杀精子物质的实验研究. 陕西中医, 1996, 17(5): 234
- 常凤岚,李建梅. 苦瓜抗生育活性成分的化学研究. 中草药, 1995, 26(6): 281

(收稿: 1998-09-14)