

## 乙酰水杨酸拮抗棉酚的抗生精作用

许 焯 王 文 华 钱 绍 祯\* (南京药物研究所, 南京 210009)

**提要** 棉酚 15 mg/kg/d 连服 6 周, 可使♂大鼠丧失生育力和附睾尾部精子全部失活, 同量棉酚与乙酰水杨酸 240—300 mg/kg/d 合用 6 周, 大鼠仍有生育力, 且附睾精子大部保持活力, 乙酰水杨酸不降低棉酚的急性毒性。

**关键词** 棉酚; 乙酰水杨酸; 前列腺素; 抗生育作用

对于棉酚所致慢性低血钾症的发生, 前列腺素(PG)可能参与作用, 而 PG 合成酶抑制剂对之有一定治疗效果<sup>(1)</sup>。PG 是否也参与棉酚的抗生精机制, 是一个颇有兴趣的问题。为有助于阐明此点, 故进行本工作。

### 方法与结果

大鼠及小鼠为我所动物房繁殖。棉酚(G)纯度 99.3%, 批号 740529; 醋酸棉酚(Ga)纯度 101.1%, 批号 791203, 由我所生产车间供应。乙酰水杨酸(A)购自南京第二制药厂(药用粉剂, 批号 740211)。药物均混悬于 1% CMC, po 给药。

附睾精子的观察, 体重  $240 \pm (SD) 36$  g ♂

Table 1. Changes of spermatozoa in cauda epididymidis

Group	Rats dosed	Rats died	Motility (%)	Malformation (%)
Control	10	0	93±8	2.5±1.9
Ga	10	0	1.0±1.7***	91±7***
Ga + A	12	2	54±34***	35±25***
A	10	1	96.6±2.7*	2.7±1.8*
Control	6	0	93.8±2.1	2.8±1.0
Ga	6	0	0***	89±6***
Ga + A	12	1	60±28***	28±24***
A	12	2	93.3±2.4*	4.4±2.6*

Ga = gossypol acetic acid; A = aspirin

Comparison of corresponding groups, \*P>0.05  
\*\*\* P<0.01

Table 2. Fertility of ♀ rats cohabited with treated males

Group	Rats cohabited	Rats impregnated	Fetuses/rat(n=12)
Control	12	11	8.7±4.3
G	12	0***	0***
G + A	12	9***	4.4±3.6***

G = gossypol; A = aspirin

Comparison of corresponding groups, \*\*\*P<0.01

大鼠, 随机分为 4 组(表 1): Ga 组, 每晨空腹 po Ga 15 mg/kg; A 组, 每天 4—5 pm 饱

1982 年 5 月 17 日收稿 1982 年 7 月 22 日修回

\* 现在江苏省计划生育研究所

腹 po A 300 mg/kg; Ga + A 组, po 两药, 剂量、用法同上; 对照组给适量 1% CMC, 均连用 6 周, 每周 6 d. 停药次日如前观察附睾尾部精子活率和畸形率<sup>(2)</sup>、共进行二批实验. 从表 1 可见, 两批实验结果基本一致: Ga 组附睾尾部精子完全或基本失活, 畸形率高达 90% 左右, Ga + A 组附睾精子活率超过 50%, 畸形率低于 40%, 两组相应数据的差别均非常显著 ( $P < 0.001$ ). A 组附睾精子无明显改变. 结果表明, 乙酰水杨酸可拮抗醋酸棉酚的抗生精作用.

生育力的观察. ♂ 大鼠 12 只, 随机等分为 3 组: G 组, 每 d 灌服 G 15 mg/kg; G + A 组, G 量同上, 另每 d 加服 A 240 mg/kg, 两药用法同前; 对照组给适量 1% CMC, 均连服 6 周, 每周 6 d. 自第 6 周始, 各组 ♂ 鼠均按 1:1 与 ♀ 鼠合笼, 每周更换 ♀ 鼠一轮, 共 3 轮. ♀ 鼠于撤离后 10 d 剖验有无仔鼠及仔鼠数, 以判断 ♂ 鼠生育力. 从表 2 可见, 无论以孕鼠数或每鼠怀仔数来衡量, G + A 组的生育力均显著高于 G 组. 表明乙酰水杨酸能拮抗棉酚的抗生育作用.

毒性观察.  $20 \pm 2$  g ♂ 性小鼠 100 只, 随机分为 8 组(表 3), 分别 po G(晨空腹给药一次), A(每天 4—5 pm 饱腹 po, 连服 5 d)或 G + A(两药用法同上), G 只于 d 3 给一次). 记录给 G 后 5 d 内(或未次给 A 后 3 d 内)的死

Table 3. Effect of aspirin on acute toxicity of gossypol

Group	Mice	Dose of A mg/kg/d × 5	Dose of G mg/kg, on d 3	Mice died
G	1	20	750	18
	2	20	850	19
G + A	1	100	750	10
	2	250	850	10
	3	500	850	10
A	1	100		0
	2	250		0
	3	500		0

亡数. 从表 3 可见, 乙酰水杨酸不能降低棉酚的急性毒性.

## 讨 论

一般认为, 一些据称为棉酚的作用基团, 亦为其毒性基团<sup>(3)</sup>. 棉酚的经典解毒药硫酸亚铁, 可能因破坏这些基团而降低棉酚的毒性<sup>(4)</sup>, 同时拮抗其抗生精作用. 硫酸亚铁也降低动物肝中棉酚含量<sup>(5)</sup>, 故其拮抗棉酚作用的机制可能也包括减少棉酚吸收以及加速棉酚降解和排泄等因素. 本工作表明, 乙酰水杨酸拮抗棉酚的抗生精作用, 但不降低其毒性.

乙酰水杨酸与棉酚合用不降低大鼠肝中棉酚含量. 据此可以认为, 乙酰水杨酸拮抗棉酚作用的机制不同于硫酸亚铁.

一定水平的 PG 对生精过程是必要的, 但大剂量则抑制生精. 近研究表明, PGE 所损伤的生精细胞谱与棉酚所损伤者类似<sup>(2)</sup>, 而本工作又指出, 棉酚的抗生精作用可被 PG 合成酶抑制剂乙酰水杨酸所拮抗. 因此, 作者推测, 棉酚抗生精机制的一个途径, 可能是促进睾丸内 PGE 的生物合成. 为求充分发挥药效, 第一项实验中所用乙酰水杨酸量(300 mg/kg/d)为文献介绍的最高剂量<sup>(6)</sup>, 故过程中有少数鼠死亡.

虽然不少酚类物质能促进 PG 生物合成<sup>(7)</sup>, 但要确证棉酚是否影响睾丸内 PG 合成, 需分别检测睾丸各室(主要是曲细精管腔内)的 PG 浓度, 这在目前方法学上有一定困难. 本工作仅从侧面提示有此可能.

致谢 曹如勤、蔡 鸣及李瑶卿同志参加部分工作

## 参 考 文 献

- 1 Qian Shao-zhen (钱绍祯). Effect of gossypol on K and PG metabolism and mechanism of action of gossypol. In: Chang CF, Griffin D, Woolman A, eds. *Recent advances in fertility regulation*. 1st ed. Geneva: Merkel/Atar, 1981: 152-9

- 2 叶干才、许 焯、钱绍祯、蒋秀娟、孙伟康、唐希  
 灿. 药学学报 待发表
- 3 吴国沛、王文华、应慧卿. 生殖与避孕 待发表
- 4 王文华、俞家华、周志仁、陈昭文、赵南江、李瑶  
 卿. 中药通报 1982 Jan; 7 (1):32
- 5 Smith FH, Clawson AJ. *J Am Oil Chem Soc*

- 1970 Nov; 47 (11):443
- 6 Roszkowski AP, Rooks WH II, Tomolonis AJ,  
 Miller LM. *J Pharmacol Exp Ther* 1971 Oct;  
 179 (1):114
- 7 Collier HOJ, McDonald-Gibson WJ, Saeed SA.  
*Br J Pharmacol* 1976 Oct; 58 (2):193

*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Jun; 4 (2) : 122-124

## ANTAGONISM OF ANTIFERTILITY EFFECT OF GOSSYPOL BY ASPIRIN

XU Ye, WANG Wen-hua, QIAN Shao-zhen\*

(*Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing 210009*)

**ABSTRACT** In male rats, gossypol 15 mg/kg/d orally for 6 wks caused infertility and loss of motility of epididymal spermatozoa. These effects were antagonized when aspirin, a prostaglandin synthetase inhibitor, 240-300 mg/kg/d was given together with gossypol, but aspirin did not decrease the acute toxicity of gossypol. It seems very tempting to postulate that sti-

mulation of gonadal prostaglandin biosynthesis may be one of the mechanisms of the antispermatogenic action of gossypol.

**KEY WORDS** gossypol; aspirin; prostaglandins; antifertility

\* Present address: Jiangsu Family Planning Institute, Nanjing 210005.