

## 土荆皮甲酸和乙酸抗早孕作用和毒性的比较

王伟成、陆荣发、赵世兴、顾芝萍 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

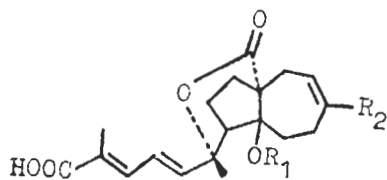
**提要** 土荆皮甲酸、乙酸 (pseudolaric acid A, B) 是从植物金钱松 (*Pseudolarix kaempferi*) 的树皮中分离所得的一类新型二萜类结晶。药理实验证明, 土荆皮甲酸的抗早孕作用和毒性明显小于土荆皮乙酸, 它们对大鼠一次 ig 的抗早孕 ED<sub>50</sub> 和 LD<sub>50</sub> 分别为 14.5, 9.3 mg/kg 和 219, 130 mg/kg, 治疗指数是 14.1 和 15.2, 安全指数是 4.3 和 3.2。

**关键词** 土荆皮甲酸, 土荆皮乙酸, 女用避孕药, 半数致死量

从中国特有植物金钱松 (*Pseudolarix kaempferi* Gord) 树皮中分得 3 种二萜酸, 称为土荆皮甲、乙及丙酸 (pseudolaric acid A, B, C), 具新型二萜类结构<sup>(1,2)</sup>, 药理实验表明<sup>(3)</sup>土荆

1987年7月1日收稿 1988年1月21日接受

皮甲酸和乙酸对不同种动物有明显的抗生育作用, 而土荆皮丙酸未见有此作用。本文比较土荆皮甲酸与乙酸的抗早孕作用和毒性, 为该两化合物的临床验证提供依据。



Pseudolaric acid	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
A	Ac	Me
B	Ac	COOMe
C	H	COOMe

## 方法和结果

### 抗早孕实验

1. 成年♀大鼠, 体重  $200 \pm \text{SD } 22 \text{ g}$ , 成年♂大鼠, 体重  $330 \pm 40 \text{ g}$ , 自由饮水和进食, 光照 7:00 am-7:00 pm, ♀♂按 2:1 合笼, 每日 8:00 阴道涂片, 以查到精子为妊娠 d 1, 取孕鼠 90 只, 土荆皮甲酸和乙酸各用 50 和 40 只, 随机分为 5 个和 4 个剂量组, 每组 10 只, 于妊娠 d 7, 8, 9 ig 给药, 药后 d 6 解剖, 记录妊娠的大鼠数。凡有一个或一个以上正常胎仔的视为妊娠动物。按 Finney 概率单位法统

Tab 1. Antifertility effects of pseudolaric acids A and B given by gavage on d 7-9 after mating in 10 rats dosed/group. \*\*\* $p < 0.01$  vs pseudolaric acid A

Pseudolaric acid	mg/(kg·d)	Rats pregnant	ED <sub>50</sub> and 95% confidence limits (mg/kg)
A	15.0	1	8.2 (5.9-11.1)
	12.5	4	
	10.0	5	
	7.5	5	
	5.0	7	
B	10.0	1	4.5***
	7.5	2	(3.3-6.1)
	5.0	5	
	2.5	8	

计 ED<sub>50</sub> 值。结果(表 1)指出, 土荆皮甲酸及乙酸 ig 3 次的抗早孕 ED<sub>50</sub> 及 95% 置信限分别是  $8.2(5.9-11.1) \text{ mg/kg}$  和  $4.5(3.3-6.1) \text{ mg/kg}$ 。

2. 妊娠仓鼠 40 只, 体重  $130 \pm 28 \text{ g}$ , 于妊娠 7-11 d ig, 停药后 6 d 解剖, 记录妊娠仓鼠数, 胎仔数及着床点。表 2 说明, 土荆皮甲酸  $60 \text{ mg/kg}$  与对照组相比, 有非常明显的抗早孕作用( $p < 0.01$ ), 而土荆皮乙酸  $20-40 \text{ mg/kg}$  有明显的抗早孕作用( $p < 0.05$  或  $p < 0.01$ )。

Tab 2. Effects of pseudolaric acids A and B on early pregnancy at d 7-11 after mating in 8 hamsters dosed/group. \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs control

mg/(kg·d)	Number of fetuses Live	Number of fetuses Dead	Implantation sites
0	$9.9 \pm 2.4$	0	$10.1 \pm 2.0$
A	$40 \quad 9.1 \pm 2.5^*$	$0.6 \pm 0.7$	$9.8 \pm 2.0^*$
	$60 \quad 2.4 \pm 3.8^{***}$	$3.2 \pm 2.4$	$7.2 \pm 3.1^*$
B	$20 \quad 4.6 \pm 4.5^{***}$	$2.9 \pm 3.5$	$10.0 \pm 1.2^*$
	$40 \quad 0.3 \pm 0.9^{***}$	$7.6 \pm 1.5$	$8.3 \pm 1.1^*$

### 急性毒性实验

1. 小鼠 iv, ip 的 LD<sub>50</sub> ♀小鼠 200 只, 体重  $19.3 \pm 1.4 \text{ g}$ , 随机分组。每种途径按等比级数分 5 个剂量组。每组 10 只, 观察给药后 3 d 内各组的死亡率。按上法统计, 结果(表 3), 土荆皮甲酸和乙酸对小鼠一次 iv 的 LD<sub>50</sub> 及 95% 置信限分别为  $486(430-548) \text{ mg/kg}$  和  $423(404-442) \text{ mg/kg}$ , 对小鼠 ip 的 LD<sub>50</sub> 是  $397(347-453) \text{ mg/kg}$  和  $316(285-351) \text{ mg/kg}$ , 小鼠 iv 后出现痉挛, 头颈部强直, 5 min 左右痉挛缓解, 呈无力弛缓状态, 张口呼吸等中毒症状, 3 h 后逐渐恢复, 死亡多在 24 h 内。

Tab 3. LD<sub>50</sub> (mg/kg) of pseudolaric acids A and B in mice. \*\* $p < 0.05$  vs pseudolaric acid A

Route	Pseudolaric acid	LD <sub>50</sub> and 95% fiducial limits
iv	A	486 (430-548)
	B	423 (404-442)**
ip	A	397 (347-453)
	B	316 (285-351)**

2. 大鼠一次 ig 的  $LD_{50}$  及治疗指数, 安全指数 取体重  $234 \pm 31$  g 的♀大鼠 110 只, 分成 11 组, 每组 10 只, 土荆皮甲酸及乙酸各用 5 和 6 组, 剂距按等比级数, 一次 ig, 观察 1 wk 内大鼠的死亡数, 按上法统计, 得土荆皮甲酸和乙酸对大鼠的  $LD_{50}$  分别为 219 (193-250) mg/kg 和 130 (114-149 mg/kg (表 4)。中毒症状主要有腹泻, 厌食等。

取妊娠 7 d 大鼠 100 只, 分成 10 组, 各组于妊娠 d 7 一次 ig 不同剂量的土荆皮甲酸及乙酸, 给药后 d 6 解剖, 纪录未孕大鼠数, 按上法算得土荆皮甲酸和乙酸的抗早孕  $ED_{50}$  为 14.5 (11.7-17.7) mg/kg 和 9.3 (8.5-10.5) mg/kg, 并计算  $LD_5$  和  $ED_{95}$  得治疗指数和安全指数 (表 4)。

Tab 4. Comparison of toxicities between pseudolaric acids A and B given by gavage on d 7 after mating in rats. 95% fiducial limits in parentheses. \* $p > 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs pseudolaric acid A

Pseudolaric acid	A	B
$LD_{50}$ (mg/kg)	219(193-250)	130(114-149)***
$ED_{50}$ (mg/kg)	14.5(11.7-17.7)	9.3(8.5-10.5)***
Therapeutic index	15.2	14.1
$LD_5$ (mg/kg)	138(104-182)	84(64-110)***
$ED_{95}$ (mg/kg)	33(21-50)	27(22-31)*
Safety index	4.3	3.2

## 讨 论

土荆皮甲酸和乙酸为一类新型的二萜类化合物, 对不同动物都有明显的抗早孕作用。两

者在结构上, 母核相同, 差别主要是七元环的 C-7 部位, 前者连一甲基, 若将甲基改为季胺甲基, 则对大鼠、仓鼠的抗早孕作用和对大鼠的毒性都明显大于土荆皮甲酸。此外, 在七元环的 C-4 部位, 若将 OAc 基改为 OH 基, 其抗早孕作用消失, 说明七元环的 C-7 部位为一重要的活性中心。在对不同种属动物的抗早孕作用的强度上是有差别的, 土荆皮甲酸和乙酸对大鼠的抗早孕作用较之对仓鼠更强。

土荆皮乙酸无论对大鼠 ig 或对小鼠的 iv、ip 的毒性, 皆明显大于土荆皮甲酸, 且两者的毒性差别与其抗早孕作用的强弱是相应的, 如大鼠一次 ig 给药, 其毒性  $LD_{50}$ ,  $LD_5$  与疗效  $ED_{50}$ ,  $ED_{95}$  相比, 土荆皮甲酸与土荆皮乙酸的治疗指数是 15.2 和 14.1, 其安全指数是 4.3 和 3.2。同一种动物对这两个化合物的毒性反应基本相同, 如大鼠 ig 给药主要表现为消化道的症状, 对小鼠 iv, ip 给药主要表现为神经系统的症状, 产生这种差别的原因可能是给药途径不同, 但本文并不能排除由动物种属不同所产生的差别。

## 参 考 文 献

- 1 Zhou BN, Ying BP, Song GQ, Chen ZX, Han J, Yan YF. Pseudolaric acids from *Pseudolarix kaempferi*. *Planta Med* 1983; 47 : 35
- 2 Xu RS, Gao YS. Recent advances in chemical studies on the active principles from plants for fertility regulation. *Pure Appl Chem* 1986; 58 : 811
- 3 王伟成, 陆荣发, 赵世兴, 朱雅珍. 土荆皮乙酸的抗生育作用. *中国药理学报* 1982; 3 : 188

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Sep, 9 (5) : 445-448

## Comparison of early pregnancy-terminating effect and toxicity between pseudolaric acids A and B

WANG Wei-Cheng, LU Rong-Fa, ZHAO Shi-Xing, GU Zhi-Ping

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** Two novel diterpenoids, pseudolaric acids A and B, were first isolated

in China from the root of *Pseudolarix kaempferi* Gordon. Chemically, A and B have

the same main structure with different substituted groups at C-7. Our experimental results indicated that the  $ED_{50}$  of A given by gavage daily in rats on d 7-9 after mating was 8.2 (5.9-11.1) mg/kg and that of B was 4.5 (3.3-6.1) mg/kg, while the single oral  $ED_{50}$  of A and B given on d 7 after mating in rats were 14.5(11.7-17.7) and 9.3 (8.5-10.5) mg/kg, respectively. In rats the single oral  $LD_{50}$  of A was 219 (193-250) mg/kg and that of B was 130 (114-149) mg/kg. The therapeutic indices

of A and B were 14.1 and 15.2 and the safety indices were 4.3 and 3.2, respectively. It is concluded that pseudolaric acids A and B possess significant early pregnant-terminating activity in rats and hamsters. However, the antifertility activity are significantly larger than A.

**KEY WORDS** pseudolaric acid A; pseudolaric acid B; female contraceptive agents; lethal dose 50