鱼肝油酸的杀精子作用与避孕栓

王建中　朱瑞龙　陈破读

（上海东海制药厂研究室）

鱼肝油(包括鱼油)与一般动植物油脂不同，在于组成鱼肝油的脂肪酸具有较长的碳链与多不饱和度，特别是海产鱼的肝油中富含 w_3 型多不饱和脂肪酸．这种特有的构成在抗生育的研究中得到了高度的重视[1]．近年来，以鳐鱼肝油为原料制得的鱼肝油酸(混合脂肪酸，10℃放置半小时不应有结晶析出)的杀精子作用的研究已被用于临床．在此基础上，研究鱼肝油酸中主要杀精子成分，杀精子的机理，阐明脂肪酸的不饱和度与杀精子作用强弱的关联是必然的．

已除去不皂化物的鱼肝油酸用 BF_3-甲酯法甲醇化后进行气相色谱分析，鉴别出组成鱼肝油酸的脂肪酸有 16 种（图 1）．主要的多不饱和脂肪酸和单烯酸是廿二碳六烯酸，廿碳五烯酸、花生四烯酸、亚麻酸、亚油酸、油酸和芥酸等．这些脂肪酸的高纯样品加入 10% 的“普流罗尼”(环氧乙烷醇的醚型非离子型表面活性剂)的生理盐水溶液中，制成 0.01mol/ml 的稳定乳液，使用时用 10% 的“普流罗尼”生理盐水溶液稀释成 0.001 mmol/ml，0.002 mmol/ml，0.004 mmol/ml，0.008 mmol/ml 各个浓度的乳液．同样，这些脂肪酸加入用 2mol/lNaOH 调至 pH 9.5 的生理盐水中，使成 0.01 mmol/ml 的皂液，使用时用生理盐水稀释成 0.001 mmol/ml，0.002 mmol/ml，0.004mmol/ml，0.008mmol/ml 各个浓度的皂液．鱼肝油酸加入 10%的“普流罗尼”生理盐水溶液中，制成 0.25% 的乳液，使用时用 10% 的“普流罗尼”生理盐水溶液稀释

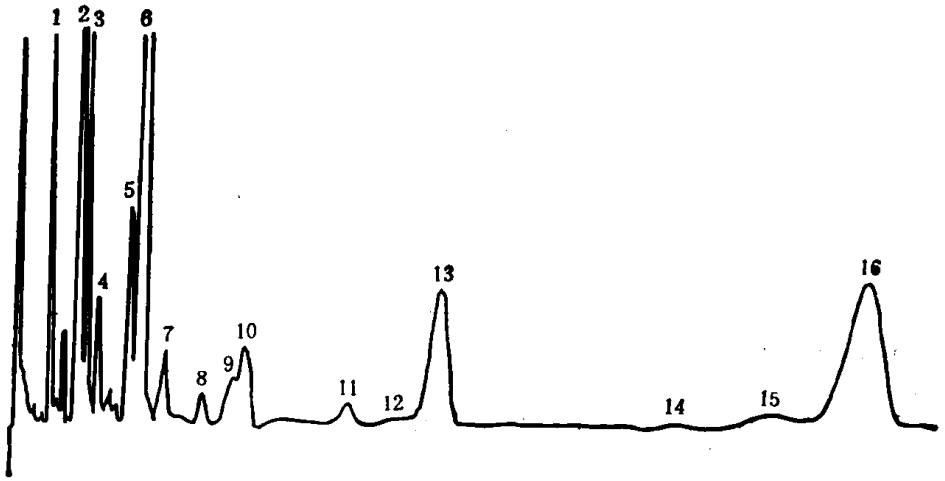


图 1　鱼肝油酸甲酯气相色谱图

柱：2m × 3mm，10%DEGS；温度：200℃；检出器：FID

1.$C_{14:0}$　2.$C_{16:0}$　3.$C_{16:1}$　4.$C_{17:0}$　5.$C_{18:0}$　6.$C_{18:1}$　7.$C_{18:2}$　8.$C_{18:3}$　9.$C_{20:0}$
10.$C_{18:4}$　11.$C_{20:4w_6}$　12.$C_{20:4w_3}$　13.$C_{20:5}$　14.$C_{24:1}$　15.$C_{22:5}$　16.$C_{22:6}$

本文 1987 年 4 月 25 日收到．

至0.10%，0.05% 的浓度. 鱼肝油酸也加入 pH9.5 的生理盐水中，制成 0.25% 的钠盐溶液，使用时用生理盐水稀释至 0.10%，0.05% 的浓度.心得安的杀精子作用已被确认[2]，由于纯度高，分子量也与廿碳脂肪酸相当，故被选作对照药物，制成乳液与生理盐水溶液，浓度同脂肪酸.

在清洁的玻璃试管中加入 0.1ml 健康志愿者的精液，再加入 0.5ml 不同浓度的脂肪酸乳液或皂液，立即计时. 用吸管均匀至少 10 次，滴在载玻片上，用低倍显微镜观察 5 个视野里精子的活动能力，分别观察 20s, 1, 2, 3min. 每一个样品的试验至少重复二次.

实验结果指出，脂肪酸的杀精子作用与脂肪酸的不饱和度有关，不饱和度越高，杀精子作用越强. 廿二碳六烯酸有最强的杀精子作用，使精子失活的有效浓度为 0.001 mmol/ml，(2min)，与心得安相当. 廿碳五烯酸与花生四烯酸的有效浓度为 0.002 mmol/ml (3min)，亚麻酸和亚油酸的有效浓度分别为 0.004 mmol/ml (3min) 与 0.008mmol/ml (2min)，油酸与芥酸的杀精子作用极弱. 这些脂肪酸的钠盐溶液有与乳液相似的杀精子作用. 鱼肝油酸使精子失活的有效浓度为 0.1%(1min)，鱼肝油酸的钠盐的杀精子有效浓度与此相同，作为外用杀精子剂，鱼肝油酸的有效浓度是较强的[3]. 廿碳和廿二碳多不饱和脂肪酸是主要的杀精子成分.

鱼肝油及鱼肝油酸的甲酯没有杀精子作用，"普流罗尼"的生理盐水溶液与 pH9.5 的生理盐水对精子的活力没有影响. 因此可以推论脂肪酸及其钠盐的杀精子作用基团是其游离的羧基. 碳链越长，不饱和度越高，羧基的电位越强. 碳链的长短与不饱和键的多寡使脂肪酸对精子膜的作用有明显的差异. 精子膜膜性电位的改变导致了精子的失活.

由于鱼肝油酸有较强的杀精子作用，水溶性基质和鱼肝油酸制得的含鱼肝油酸每丸 40mg 的栓剂自 1983 年 11 月起，作为外用杀精子剂被广泛试用. 1700 余志愿者中，使用达一年者 1300 人，使用达二年者 367 人. 经计算，有效指数为 95.9/100 妇女年.

鱼肝油酸已被作为降血脂和抗血栓药物被应用[4]. 小鼠灌胃 LD 50 — 50 g/kg. 此外，Ames 试验为阴性[6]；小鼠灌服鱼肝油酸后骨髓细胞染色体畸变试验和嗜多染红细胞核率试验也为阴性，均不显示诱变性. 各种剂量阴道给药亦未引起小鼠胎仔外观畸形和内脏异常，无致畸性. 眼结膜、阴道粘膜刺激试验为阴性. 长期用该药妇女阴道厌氧菌属和需氧菌属也未见异常. 因此鱼肝油酸作为外用杀精子剂是安全的.

本文首次报道了鱼肝油酸的杀精子作用，指出廿碳、廿二碳多不饱和脂肪酸是其中的主要成分. 富含多不饱和脂肪酸的鱼肝油酸为外用杀精子剂的研究开辟了一条新的途径. 由于安全有效、来源广、价格低，因而是有前途的.

参 考 文 献

[1] 余明龙、王建中. 海洋药物，4(1985)，3：39—43.
[2] Hong, C. Y., *Br. J. Clin. Pharmac.*, **14** (1982), 3:269—272.
[3] 刁筱辉、胡宜彰，生殖与避孕，6(1986)，2：3—6.
[4] 王建中，食品科学，1985，11：55—64.
[5] 王建中、徐冠雄，海洋药物，4(1985)，4：25—27.