

惠永正 主编

# 中药天然产物大全

Comprehensive Natural Products in

Traditional Chinese Medicine

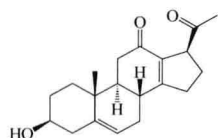
上海科学技术出版社

## 孕甾烷甾族 (pregnane steroids) P06

### P062001 降福寿草二酮

【其他名】fukujusonorone。

【CAS 登录号】26708-71-4。



【分子式】 $C_{20}H_{26}O_3$ 。

【分子量】314.41。

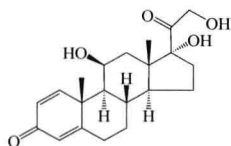
【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【来源中药】<sup>1755</sup>冰凉花:根<sup>[1]</sup>。

### P062101 11 $\beta$ , 17, 21-三羟基-孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮

【其他名】(11 $\beta$ )-11, 17, 21-trihydroxy-pregna-1, 4-diene-3, 20-dione; 1-cortisol; 1-dehydrocortisol; 11, 17, 21-trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione; delta-cortef; demethylzeylasteral; hydeltra。

【CAS 登录号】50-24-8。



【分子式】 $C_{21}H_{28}O_5$ 。

【分子量】360.43。

【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【理化性质】mp 240 ~ 241 $^{\circ}C$  分解,  $[\alpha]_D^{25} + 102$  (二噁烷), 结晶体, log *P* 1.12 (不确定值, 计算值)。

【来源中药】<sup>4134</sup>雷公藤:根木质部<sup>[1]</sup>。

【药理作用】

#### DNA 检验

人肝脏 DNA, 2 mmol/L 时, 与脱氧核糖核酸 (DNA) 结合成 4 种加合物, 总加合物水平: 53.2/( $1 \times 10^8$ ) 核苷<sup>[1]</sup>。

#### 阳性变力性

Sprague-Dawley 大鼠, 1.38、6.9 mmol/kg 腹腔注射时, 增加 +dP/dt; 0.69 mmol/kg 剂量时没有活性; 当 FR139317、SB209670 和 BQ-788 存在时, 作用被减弱<sup>[2]</sup>。

#### 释放传导物质

Sprague-Dawley 大鼠, 1.38、6.9 mmol/kg 腹腔注射时, 分别给药 3 星期和 1~3 星期后, 标题物能增加血浆中内皮素-1 的水平; 0.69 mmol/kg 剂量无

作用<sup>[2]</sup>。

#### 刺激通气

人, 40 mg/d 时, 显著增加 FVC、最大换气量、极限心率和最大氧气吸收量<sup>[3]</sup>。

#### 促肾上腺皮质激素

Wistar 大鼠垂体腺,  $1 \times 10^{-6}$  mol/L 时, 1 h 后诱导 ACTH 对 CRF 的应答, 4 h 后下降到最小值; 在  $2 \times 10^{-8}$  mol/L 时, 2 h 后诱导 ACTH 应答小峰值, 接着 4 ~ 5 h 后下降<sup>[4]</sup>。

#### 促效

C3H/He 小鼠, 10 mg/kg 时, 增加心肌病毒滴度; 心脏重量减少 (4 d 和 10 d), 心重/体重比增加 (10 d), 加速心肌坏死和细胞浸润的发展<sup>[5]</sup>。

#### 代谢

Wistar 大鼠肠黏膜匀浆 9 000 g 超浮游物, 40 mmol/L 时, 从 9 000 g 大鼠小肠上清液的药物清除率为 3.6%<sup>[6]</sup>。

#### 对 mRNA 表达的影响

马关节软骨细胞,  $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-6}$  mol/L 培养时, 减少基质金属蛋白酶 (MMP) 1、MMP3、MMP13、TIMP1、FERR、胶原 (COL) 2 和 AGG mRNAs; 能增加 LP mRNAs (1.5 ~ 2.5 倍) 和 FN mRNAs (1.5 ~ 2 倍), 对二聚糖 (BIG) 和核心蛋白多糖 (DEC) mRNAs 没有影响<sup>[7]</sup>。

#### 对肾血液动力学的影响

Sprague-Dawley 大鼠, 1.38 和 6.9 mmol/kg 腹腔注射时, 增加肾血管阻力; 0.69 mmol/kg 剂量下无作用; 标题物的作用能被 FR139317、SB209670 完全抑制, 也能被 BQ-788 减弱; 6.9 mmol/kg 腹腔注射时, 呈剂量和时间依赖性的降低肾血流量; 0.69、1.38 mmol/kg 剂量无作用; 当 FR139317 或 SB209670 存在时, 标题物的作用被减弱, 而当 BQ-788 存在时其作用加强<sup>[2]</sup>。

#### 对药代动力学的影响

Wistar 大鼠, 69 mg/kg 时, 调节地高辛的药代动力学性质: 减小 AUC, 增加 Cl<sub>tot</sub><sup>[8]</sup>。

#### 辐射敏化剂

人 B-CLL 细胞, 标题物单用细胞凋亡分数为 22.6%, 和 213Bi-antiCD19 合用时为 51.6% (无标题物 32.7%), 和 213Bi-anti-CD20 合用时为 46%, 与 g-射线辐照 40.1% (无标题物 17%)<sup>[9]</sup>。

#### 肝保护

ICR 小鼠, 10 mg/kg 时, 未减少丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和门冬氨酸氨基转移酶 (AST), 也未改善肝脏受损小鼠中肝脏的病理学变化, 但是显著地增加肝脏的重量和减轻脾脏的重量<sup>[10]</sup>。

白大鼠, 3 mg/kg 口服时, 使肝脏坏死减少, 总羟脯氨酸和不溶胶原蛋白量减少, GAG 浓度降低; 对脂质积聚无影响; 高酶血症和高胆红素血症程度减弱; 增加血脂水平 1.5 倍<sup>[11]</sup>。

#### 致高血压

Sprague-Dawley 大鼠, 1.38、6.9 mmol/kg 腹腔注射时, 呈剂量和时间依赖性地增加动脉血压; 当 FR139317 或 SB209670 存在时, 标题物的高血压作用被减弱; 而当

BQ-788 存在时其作用加强<sup>[2]</sup>。

#### 诱导基因表达

A549 人肺癌细胞,  $EC_{50} = 70 \text{ nmol/L}$ <sup>[12]</sup>。

HeLa 人上皮子宫颈细胞,  $EC_{50} = 40 \text{ nmol/L}$ <sup>[12]</sup>。

HTC 大鼠肝细胞瘤组织培养细胞,  $EC_{50} = 20 \text{ nmol/L}$ <sup>[12]</sup>。

#### 对激素的影响

人, 8~40 mg 时, 呈剂量依赖性地抑制血清皮质醇的分泌; 呈剂量依赖性地抑制血清骨钙素水平; 对胰岛素影响呈线性对数剂量相关性<sup>[13]</sup>。

#### 拮抗剂

大鼠腹膜巨噬细胞, 浓度  $\geq 1 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$  时, 显著抑制 CINC<sub>s</sub><sup>[14]</sup>。

#### 抗关节炎

Sprague-Dawley 大鼠, 5~20 mg/kg 腹腔注射, 16 天后减少关节炎 79%, 由膝关节组织学确证; 减少体重 15%, 进一步减少/部分逆转佐剂引起的胸腺退化/脾肿大<sup>[15]</sup>。

DBA 1J/BOM 小鼠, 0.05~5 mg/kg 时, 改善胶原诱导的关节炎 (CIA); 5 mg/kg 时, 废除软骨低聚基质蛋白 (COMP); 1 mg/kg 时, 不影响 COMP; 0.05~1 mg/kg 时, 不影响关节病理学<sup>[16]</sup>。

LEWIS 大鼠, 1 mg/kg 口服时, 显著减少两种致敏大鼠爪的体积增加<sup>[17]</sup>。

DBA/1J 小鼠, 5 mg/kg 皮下注射, 每日 1 次, 共 9 星期, 抑制 DBA/1J 小鼠胶原诱导的关节炎 (CIA) 的发展, 明显抑制 DTH 对 II 型胶原质的反应<sup>[18]</sup>。

#### 抗过敏

BALB/S 小鼠, 10 mg/kg 时, 显著抑制速发期反应和晚期反应<sup>[19]</sup>。

ddY 小鼠, 20 mg/kg 口服时, 对 ddY 小鼠的被动皮肤过敏症有抑制作用<sup>[20]</sup>。

ICR 小鼠, 10 mg/kg 口服时, 抑制 SRBC-DTH 引起的蹼肿胀和效应期 PC-CD 和 PC-CD 引起的耳肿胀<sup>[20]</sup>; 10~20 mg/g 时, 免疫反应激发 (10 mg/kg) 24 h 后显著抑制耳肿胀和 PC-CD (20 mg/kg) 效应阶段的耳肿胀<sup>[21]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠, 25 mg/kg 口服时, 对 SD 大鼠的直接被动局部过敏坏死反应 (DPAR) 有抑制作用<sup>[20]</sup>; 25 mg/kg 时, 对 DPAR 诱导的爪肿胀有抑制作用<sup>[21]</sup>。

WBB6F1 W/W<sup>V</sup> 小鼠, 1~10 mg/kg 腹腔注射 4~12 h, 抑制 TNF- $\alpha$  诱导的耳厚增加; 24 h 后无作用; 3~10 mg/kg 时, 24~96 h 期间, 显著抑制 2,4-DNFB 导致的耳厚变性性增加; 对 2,4-DNFB 激发的细胞中 TNF- $\alpha$ -mRNA 水平增加无作用<sup>[22]</sup>。

病原体游离 BALB/c Cr Slc 小鼠, 3 mg/kg 时, 抗原激发前 2 h 和抗原激发后 4 h 给药, 抑制后期反应; 抗原激发前 2 h 给药, 完全抑制水肿和炎症细胞渗入 (6 h 给药无此作用)<sup>[23]</sup>。

#### 抗炎

BAF/BO3 细胞系,  $IC_{50} = 16.0 \text{ mmol/L}$ <sup>[24]</sup>。

BALB/c 小鼠, 10 mg/kg 时, 显著抑制脂多糖 (LPS) 诱导的中性粒细胞计数增加和肿瘤杀死因子 (TNF)- $\alpha$  水平<sup>[25]</sup>。

J774.1 细胞, 10  $\mu\text{mol/L}$  时, 抑制 LPS 引起的 IL-1 $\beta$  产生 (从空白对照组的 275 pg/ml 降至 32 pg/ml); 细胞活力未受影响<sup>[18]</sup>。

RAW 246.7 细胞,  $IC_{50} = 125 \text{ nmol/L}$ <sup>[26]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠,  $ID_{50} = 540 \text{ nmol/耳}$ <sup>[27]</sup>。

Wistar 大鼠, 5~10 mg/kg 时, 与对照组相比, 显著降低结肠损伤分数以及末端结肠湿重与体重的比率<sup>[28]</sup>。

人, 2 mg 每日 2 次布地奈德预处理后, 用力呼气量从 1.9 L 增加至 2.0 L, 标题物 30 mg 口服每日 1 次, 5 日后用力呼气量从 1.8 L 增加至 2.1 L<sup>[29]</sup>; 5 mg 时, 无作用; 10、50 mg 时, 12 h 内增加 RM 3/1 巨噬细胞数量<sup>[30]</sup>。

瑞士小鼠, 10 mg/kg 时, 白细胞抑制作用: 81.65%; 中性白细胞变化: -97.56%<sup>[31]</sup>。

鼠 B 细胞杂交瘤 MH60/BSF 2, 白细胞介素-6 (IL-6) mmol/L 时, IL-6 生物活性抑制率大于 95%<sup>[24]</sup>。

#### 抗氧化

人分叶核白细胞, 抗氧化作用, 抑制 fMLP、佛波醇-12-肉豆蔻酸-13-乙酸酯 (PMA) 和花生四烯酸 (AA) 引起的超氧化物产生 (相对对照组的百分数): 68.23%、149.36% 和 122.45%<sup>[32]</sup>。

#### 抗增生

BALB/c 小鼠脾淋巴细胞,  $1 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$  时, 抑制率为 6.0%;  $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  时, 为 34.1%;  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$  时, 为 52.3%;  $1 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$  时, 为 68.9%;  $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$  时为 75.0%<sup>[33]</sup>。

人外周血液单核细胞 (PMBCs), 肾小球疾病患者和对照组的 PMBCs 之间, FR 增殖没有明显差异:  $1 \times 10^{-8}$ 、 $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  时, FR = 0.86/0.89 和 0.58/0.51 (给药组/对照组);  $IC_{50} = 99/49 \text{ ng/ml}$  (给药组/对照组)<sup>[34]</sup>。

人纤维母细胞,  $1 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$  时, 减少约 4% TNF- $\alpha$  刺激的白细胞介素 (IL)-1 $\alpha$  生成, 而对 IL-6 生成没有影响<sup>[35]</sup>。

人血,  $1 \sim 1000 \text{ nmol/L}$  温孵时, 呈剂量依赖性抑制淋巴细胞增殖, 对女性的  $IC_{50}$  值为 31.6 nmol/L, 男性为 29.3 nmol/L; 联合用药和三联用药与类似的性别依赖性有协同关系<sup>[36]</sup>。

人血液淋巴细胞, 最大抑制值  $I_{\max}$  为 1.00; Hill 系数为 1.57,  $IC_{50} = 2.16 \text{ mg/L}$ <sup>[37]</sup>。

#### 淋巴细胞减少

人, 12.5 mg 静脉注射时, 抑制 LC, HS 和 AP 的  $E_{\max}$  分别为 0.97 和 0.95,  $EC_{50}$  分别为 22.5 和 10.1 ng/ml,  $K_{e0}$  分别为 0.68、1.63 L/h<sup>[38]</sup>。

#### 酶抑制

Wistar 大鼠, 5~10 mg/kg 时, 与对照组相比, 显著降低三硝基苯磺酸 (TNBS) 提高的髓过氧化物酶活性<sup>[28]</sup>。

大鼠, 50 mg/kg 时, 减弱 LPS 诱导的增加血浆 RNI 作用<sup>[39]</sup>。

马关节软骨细胞,  $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-6}$  mol/L 培养时, 呈剂量依赖性抑制 IL1-b 刺激的酪蛋白酶和明胶酶的活性; 并且能减少基质金属蛋白酶(MMP)3 水平<sup>[7]</sup>。

人肝脏微粒体,  $K_i = 125$  mmol/L<sup>[40]</sup>。

人血小板, 10 mmol/L 时, PMA-或 OAG-诱导的细胞内活性氧(ROS) 增加被标题物浓度依赖性显著减少; 糖皮质激素受体阻断剂(RU486) 不影响标题物的抑制作用<sup>[41]</sup>。

#### 酶诱导

Sprague-Dawley 大鼠, 0.035 mg/g 时, 对指节减少症, 消瘦和肝肿大, 体重减轻, 增加肝糖原和蛋白质, 诱导微粒体和细胞色素 P450, 对全氯五环癸烷(mirex) 引起的肝脂肪增加无作用, 增加 mirex 引发的肝糖原增加<sup>[42]</sup>。

人肝细胞瘤(Hep G2) 细胞, 1.83 ~ 9.15 mmol/L 时, 剂量和时间依赖性的 CYP3A mRNA 诱导作用, 1.83 mmol/L 时在第 5 日对 CYP3A4, CYP3A5 和 CYP3A7 mRNA 达到最大诱导作用(对照的 6.26 倍), 在第 2 日(1.30 倍)<sup>[43]</sup>。

#### 免疫刺激

外周血液单核细胞,  $1 \times 10^{-6}$  mol/L 时, 刺激 IkBam-RNA 表达(大约为 40%)<sup>[44]</sup>。

#### 免疫调节

人, 28 ~ 46 mg 口服时, 增加 NP 计数, AUEC 6.53  $\times 10^4$  个细胞/(h · ml)、SC50 41.0 ng/ml 及 *kout* 0.065 7 L/h<sup>[45]</sup>;  $IC_{50} = 27.6$  mg/L<sup>[46]</sup>。

人外周血液单核细胞,  $1 \times 10^{-8}/1 \times 10^{-7}$  mol/L 温孵时, 抑制 PHA 激活的淋巴细胞增殖, 抑制率分别为 12% ~ 19%/50% ~ 60%<sup>[47]</sup>。

人外周血液单核细胞(PBMC),  $1 \times 10^{-7}$  和  $1 \times 10^{-8}$  mol/L 时, 抑制 PHA 诱导的<sup>3</sup>H-胸苷结合, 平均抑制率分别为 28% 和 5%<sup>[48]</sup>。

#### 免疫抑制

BALB/c 小鼠, 0.15 mmol/20(g · d) 时, 存活时间为 232.4 h; 0.75 mmol/20(g · d) 时为 248.9 h, 1.50 mmol/20(g · d) 时为 278.8 h<sup>[33]</sup>。

人, 20 mg 时, 对粒细胞和淋巴细胞有显著作用<sup>[49]</sup>; 28 ~ 46 mg 口服时, 减少 T-血细胞计数器(HC) 和 T-SC 计数, 在约 5 h 时达到最低点, 在 20、16 h 恢复至基础值; T-HC 和 T-SCI 的  $C_{50}$  分别为 5.35、19.2 ng/ml, *kbe* 分别为 0.361、0.281 L/h; AUEC 分别为  $1.31 \times 10^7$ 、 $6.07 \times 10^6$  细胞/(h · ml)<sup>[45]</sup>。

人外周血液单核细胞(PBMCs), 0.01 ~ 100 000 nmol/L 孵育时, 标题物与琥珀酸钠泼尼松龙的  $IC_{50}$  比值在 0.16 ~ 0.28 范围内变化; 平均效价大约比琥珀酸钠泼尼松龙的效价高出 7 倍; 5 mg/kg 静脉注射时, WBLP 立即被完全抑制且抑制作用持续长达 4 h; 和西罗莫司合用增强这种作用; 5 mg/kg 静脉注射 1.5 ~ 4 h 后与安慰剂对照组相比, 减少 T 辅助细胞及 T 型细胞毒性淋巴细胞数目; 与西罗莫司合用这种作用保持<sup>[50]</sup>。

人外周血液淋巴细胞, 0.1 ~ 10 000 mg/L 时, 抑制泼

尼松龙耐药性细胞增殖; 强烈抑制刀豆蛋白 A 和 PHA 激活的细胞芽基发育<sup>[51]</sup>。

人血液细胞因子 IFN- $\gamma$ , 0.3 mg/L 时, 抑制人细胞因子 IFN-g 生成, 抑制率 = 95.4%<sup>[52]</sup>。

人血液细胞因子 IL1B, 0.3 mg/L 时, 抑制人细胞因子 IL-1b 生成, 抑制率 = 88.5%<sup>[52]</sup>。

人血液细胞因子 IL2, 0.3 mg/L 时, 抑制人细胞因子 IL-2 生成, 抑制率 = 93.9%<sup>[52]</sup>。

人血液细胞因子 IL4, 0.3 mg/L 时, 抑制人细胞因子 IL-4 生成, 抑制率 = 96.1%<sup>[52]</sup>。

人血液细胞因子 IL8, 0.3 mg/L 时, 抑制人细胞因子 IL-8 生成, 抑制率 = 90.3%<sup>[52]</sup>。

人血液细胞因子 TNF- $\alpha$ , 0.3 mg/L 时, 抑制人细胞因子 TNF- $\alpha$  生成, 抑制率 = 88.5%<sup>[52]</sup>。

外周血液单核细胞,  $1 \times 10^{-7}$  mol/L 时, 抑制 IL-2 mRNA 表达和 IL-2 产生, 抑制率分别为 25% 和 43%<sup>[44]</sup>。

#### 生物转化

Sprague-Dawley 大鼠肝脏微粒体, 168 nmol/L 时, 一半以上(52%) 标题物维持不变; 代谢没有受到西罗莫司明显影响<sup>[53]</sup>。

#### 受体结合活性

HTC 细胞系 H4-II-E-C3,  $IC_{50} = 33.4$  nmol/L<sup>[27]</sup>。

RAW 264.7 鼠细胞表达糖皮质激素受体,  $IC_{50} = 124.4$  nmol/L<sup>[26]</sup>。

大鼠脑膜,  $IC_{50} \geq 10$  mmol/L<sup>[54]</sup>。

人糖皮质激素受体,  $-\log IC_{50} = 6.99$ <sup>[55]</sup>。

#### 对运输的影响

CACO-2 细胞,  $4.81 \times 10^{-5} \sim 0.000 481$  mol/L 时, 标题物的 Papp, ab, Cs 约为  $2.0 \times 10^{-5}$  cm/s; Papp, ba, Cs/Papp, ab, Cs 约为 1.3; 标题物的浓度不改变 Papp; HPLC 保留时间或次级峰无差别; 渗透性不能归因于代谢作用<sup>[56]</sup>。

人结肠直肠癌 CACO-2 细胞, 50 mmol/L 培养时, 从基底面(B) 到肠腔面(A) 方向的渗透性更强:  $Papp_{A \rightarrow B} = 3.6 \times 10^{-6}$  cm/s,  $Papp_{B \rightarrow A} = 7 \times 10^{-6}$  cm/s; 当与维拉帕米联用时, 标题物两个方向的渗透速度相当<sup>[57]</sup>。

无毛小鼠皮, 穿透完整皮肤和剥露的皮肤的速率分别为 0.112、8.458 mg/(cm<sup>2</sup> · h)<sup>[58]</sup>。

#### 增加死亡率

C3H/He 小鼠, 10 mg/kg 时, 增加 ECMV 诱导的死亡率<sup>[5]</sup>。

#### 诱导细胞凋亡

C3H/HeN 小鼠胸腺细胞,  $1 \times 10^{-14} \sim 1 \times 10^{-6}$  mol/L 时, 呈浓度和时间依赖性诱导细胞凋亡; 作用被 RU486 抵消, 说明糖皮质激素/糖皮质激素受体相互作用对诱导细胞凋亡是必需的<sup>[59]</sup>。

#### 细胞毒性

鼠 B MH60 细胞,  $IC_{50} \geq 100$  mmol/L<sup>[24]</sup>。

#### 细胞因子

人血液, 0.015 ~ 1 mmol/L 时, 适当地抑制粒-巨噬

细胞集落刺激因子增殖; 1 mmol/L 时, 抑制 43%; 浓度依赖性抑制 PHA-诱导的人类血液中的细胞因子产生 ( $IC_{50}=0.05$  mmol/L); 有效拮抗 g-干扰素的产生 ( $IC_{50}=0.23$  mmol/L); 降低白细胞介素-2 产生的能力低于降低白细胞介素-5 的能力 ( $IC_{50}=0.28$  mmol/L)<sup>[60]</sup>。

#### 抑制细胞增殖

人宫颈癌细胞系 HeLa S3,  $IC_{50}=86.9$  mmol/L<sup>[61]</sup>。

#### 降低胸腺重

Wistar 大鼠, 5~10 mg/kg 时, 与对照组相比, 显著降低胸腺湿重与体重的比率<sup>[28]</sup>。

#### 致血液病

人, 8~40 mg 时, 除了 8 mg 外, 其他的都显示了显著的抑制嗜酸性粒细胞的作用对血淋巴细胞的影响较小, 只有在 40 mg 时才会显著降低血淋巴细胞数<sup>[13]</sup>。

#### 氧化

长白猪肺动脉段, 0.01~1 mmol/L 时, 剂量依赖性增加超氧化物负离子形成, 但对内皮裸露的部分作用小; 参考化合物有相似作用; TNF- $\alpha$  提高化合物的作用<sup>[62]</sup>。

长白猪肺动脉内皮细胞, 0.01~1 mmol/L 时, 剂量依赖性增加超氧化物负离子的形成; 参考化合物与其作用相似; TNF- $\alpha$  增强化合物的作用, 夹竹桃麻素和 DPI 抑制化合物的作用; 别嘌呤醇、阿司匹林或鱼藤酮无作用<sup>[62]</sup>。

#### 药物动力学

Hr/Kud 无毛小鼠皮, 0.5% (W/W) 时, 药物在存活皮肤中水平逐渐升高, 第 7 日达到 10.22 mg/cm<sup>2</sup>,  $D_d=(2.92 \times 10^{-5})$  cm<sup>2</sup>/h,  $K_d=3.52$ ,  $K_s=502.2$ ,  $D_s=(1.43 \times 10^{-8})$  cm<sup>2</sup>/h<sup>[63]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠, 2 mg/kg 时, 单独 CBG 处理减少标题物 56% 的 CL 和减少 35% 的  $V_{ss}$ <sup>[64]</sup>; 3 mg/kg 时, AUC 可以从 1 590 (ng·h)/ml 降至 975.6 (ng·h)/ml;  $C_{max}$  可以从 575.3 mg/ml 降至 458.6 ng/ml;  $T_{max}=1$  h<sup>[65]</sup>。

Wistar 大鼠, 0.1 mmol/L 时, 30 min 时, 在十二指肠、空肠和回肠中消失的剂量百分率分别为 97.5%、72.6% 和 44.9%<sup>[66]</sup>; 10 mg/kg 时, 血浆浓度-时间曲线下面积为 167~1 318 (ng·h)/ml; 平均滞留时间为 3.0~3.9 h;  $C_{max}$  为 39~451 ng/ml;  $t_{max}$  为 0.7~3.0 h; 生物利用度为静注的 2.8%~21.9%<sup>[28]</sup>。

人, 1.25~100 mg 口服时, 总(游离)化合物的  $C_{max}$  和 AUC 剂量依赖性增加, 从 52.7~1 231 (5.41~343) ng/ml 和 245~8 590 (18.4~1 798) (ng·h)/ml;  $t_{max}=1.36$ ~1.58 h, 平均滞留时间 (MRT) = 5.58~9.82 h, CL/F = 6.31~14.1 (63.9~89.0) L/h; Vd/F = 16.7~80.8 (144~325) L<sup>[67]</sup>; 10 mg/d 时, 通过药物动力学参数  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、V/F、ka、kel、 $t_{1/2}$ 、CL/F 和 AUC 研究在第 1 日和第 7 日药物对自然杀伤细胞运输的抑制作用<sup>[46]</sup>; 12.5 mg 静脉注射时, HS 和 AP 中标题物的 VD 分别为 49.5、64.4 L; AP 中的  $t_{1/2}$  为 3.80 h<sup>[38]</sup>; 20 mg 时, 平均参数: 浓度峰值为 0.96 mmol/L; 达峰时间为 58 min; AUC 为 371 (mmol·min)/L; 稳态浓度为 0.26 mmol/L<sup>[68]</sup>; 20 mg 时, 其药物代谢动力学变量为  $C_{max}$ (ng/ml): 303 ± 44;  $t_{max}$ (h): 1.5;  $t_{1/2}$ (h): 2.8 ±

0.4; AUC (ng·h/ml): 1 810 ± 242<sup>[69]</sup>; 20 mg 时, 研究健康受试者平均血浆浓度-时间曲线; 药物代谢动力学数据为 AUC、AUMC、MRT、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、CL/F、Vd/F<sup>[49]</sup>; 25 mg 静脉注射或 30 mg 口服时, 非结合的清除率在经绝后的妇女中较绝经前的妇女中低; 在总清除率和半衰期方面也有区别; 生物利用度和容量没有区别; 激素治疗没有改变药代动力学<sup>[70]</sup>; 28~46 mg 时, 峰值浓度约 200 ng/ml; ka 2.84 L/h、V/F 156 L、kel 0.296 L/h 及 CL/F 45.3 L/h<sup>[45]</sup>; 50 mg 口服时,  $C_{max}=1 020.9$  ng/ml; AUC = 204.5 (0~15 h) 和 212.2 (mg·min)/ml (0~无限);  $t_{max}=39.6$  min<sup>[71]</sup>。

兔, 肌肉、脑、心脏、肺的预测 Pt, p: 0.57、0.64、0.58、0.59, 实验值 0.35、0.48、0.67、0.66<sup>[72]</sup>。

小猎兔犬, 0.57~4 mg/kg 时, 与强力霉素结合无病理因果关系<sup>[73]</sup>。

#### 药物相互作用

C3H/He 小鼠, 10 mg/kg 时, 联合治疗改善药物诱导的感染小鼠死亡率, 与对照组无区别, 但病毒滴度高于 IFN 组; 联合治疗减少心重 (4 d), 增加心重/体重比 (4 d 和 10 d), 不改变心肌坏死和细胞浸润<sup>[5]</sup>。

DBA 1J/BOM 小鼠, 0.05 mg/kg 时, 与白细胞介素 (IL)-1b 产生协同效应: 改善胶原诱导的关节炎 (CIA); 软骨低聚基质蛋白 (COMP) 与 IL-1b 一起显著减少; 5 mg IL-1b 有软骨保护作用<sup>[16]</sup>。

Tif:MAGf 白化小鼠, 3~30 mg/kg 时, 剂量依赖性降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1b、前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), 且对于抑制渗出和组织中髓过氧化物酶 (MPO) 活性效价相似<sup>[74]</sup>。

人, 20 mg 时, 在连续 4 d 每日使用 1 次安慰剂或伊曲康唑后其药物代谢动力学变量分别为  $C_{max}$  (ng/ml): 303 ± 44, 312 ± 21;  $t_{max}$  (h): 1.5, 1.5;  $t_{1/2}$  (h): 2.8 ± 0.4, 3.6 ± 0.4; AUC (ng·h/ml): 1 810 ± 242, 2 240 ± 353<sup>[69]</sup>; 20 mg 时, 不影响血浆雌二醇水平<sup>[68]</sup>。

人 CLL/NHL 肿瘤样本, 交叉耐药的相关性 (浓度 mg/L): 环孢素 A (10) 1/0.31, SDZ PSC 833 (10): 1/0.27, 长春新碱 (0.5) 1/0.60, 美法仑 (2.5) 0.32, 多柔比星 (0.5) 0.43, 克拉屈滨 (0.2) 0.21, 阿糖胞苷 (0.5) 0.31<sup>[75]</sup>。

人外周血液单核细胞 (PBMC),  $1 \times 10^{-7}$  mol/L 时, 分别与环孢菌素 (100、300 ng/ml)、他罗利姆 (1、10 ng/ml) 霉酚酸、pentoxifylline、免疫球蛋白、纳巴霉素共同平均抑制 PHA 诱导的<sup>3</sup>H-胸苷接合, 抑制率分别为 47%、52%; 65%、50%; 46%、41%; 49%、48%<sup>[48]</sup>。

人血液淋巴细胞, 竞争性相互作用 Q 值为 0.95; 非竞争性相互作用 Q 值为 1.49<sup>[37]</sup>。

鼠巨噬细胞样 ATCC RAW 264.7 细胞, 25 mmol/L 时, 与标题物或人参皂苷 Rb<sub>2</sub> 单独使用相比, 联用增强对 TNF- $\alpha$  的生成抑制作用, 其抑制率提高到 80%<sup>[76]</sup>。

小鼠肺血管内皮细胞, 10 mmol/L 培养时, 标题物与肺泡巨噬细胞直接接触的情况下更明显地减少中性红摄取的降低<sup>[77]</sup>。

#### 抑制成骨细胞活性

人, 12.5 mg 静脉注射时, 抑制鲑鱼降钙素 (OC), 在



HS 和 AP 中  $E_{\max}$  分别为 0.89 和 0.97,  $EC_{50}$  为 13.91、24.8 ng/ml;  $Ke_0$  为 0.59、0.86 L/h, OC 的 AUC 为 213.6、95.2 ng/(ml·h)<sup>[38]</sup>。

#### 抑制传导物质释放

Sprague-Dawley 大鼠, 1.38、6.9 mmol/kg 腹膜内注射时, 呈时间和剂量依赖性降低血浆硝酸盐/亚硝酸盐水平; 0.69 mmol/kg 剂量下没有作用<sup>[2]</sup>。

长白猪肺动脉内皮细胞, 1 mmol/L 时, 下调 NO 释放, 但 SIN-1 存在时增加 NO 产生, TNF- $\alpha$  存在时不增加 NO 产生; L-NAME 导致 NO 进一步减少; 参考化合物增加 NO 释放<sup>[62]</sup>。

人, 12.5 mg 静脉注射时, 抑制 DECP, 在 HS 和 AP 中  $E_{\max}$  分别为 50.3、30.9 ng/ml,  $EC_{50}$  为 73.7、15.51 ng/ml;  $Ke_0$  为 0.37、0.24 L/h, DECP 的 AUC 为 128.6、175.3 ng/(ml·h)<sup>[38]</sup>; 给药后, ECP 反应的  $DAUC_{5-10}$  减少至平均值 76.8%<sup>[78]</sup>。

#### 抑制蛋白表达

长白猪肺动脉内皮细胞, 1 mmol/L 时, 显著减少内皮一氧化氮合酶(NOS)蛋白表达; TNF- $\alpha$  提高标题物的作用; SIN-1, DETA-NONOate, 8-bromo-cGMP 和 8-pCPT-cGMP 阻断标题物的作用; ODQ 逆转 SIN-1 和 DETA-NONOate 的作用<sup>[62]</sup>。

#### 抑制激素释放

Sprague-Dawley 大鼠, 1.38~6.9 mmol/kg 腹膜内注射时, 呈时间和剂量依赖性降低血浆皮质酮的水平<sup>[2]</sup>。

人, 12.5 mg 静脉内注射, 给药 4、10 h 后, OC 的浓度时间曲线下面积降低 2.3%; 25 h 后这一作用没有持续; 给药 10 h 后, 氢化可的松浓度降至 66.9 nmol/L; 在 25 h 时, 对氢化可的松没有持续的抑制作用(358.9 nmol/L)<sup>[78]</sup>; 12.5 mg 静脉注射时, 抑制 HS 和 AP 的血浆氢化可的松(COR)(最大 10 倍)约为 20 h 和 16 h; 增加 HS 的  $Ke_0$  到 0.33 h, 而对照为 0.09 h, AP 中增加到 0.29, 而对照为  $1.6 \times 10^{-4}$ ; HS 和 AP 中 COR 的 AUC 分别为 3951.5、3025.6 ng/(ml·h)<sup>[38]</sup>; 28~46 mg 时, 抑制氢化可的松(COR)分泌; COR 的昼夜节律在约 15 h 后重新开始;  $IC_{50} = 1.87$  ng/ml,  $k_{out} = 1.73$  L/h,  $AUEC = 1510$  (ng·h)/ml<sup>[45]</sup>。

#### 抑制糖胺聚糖释放

牛关节软骨移植,  $IC_{50} = 0.600$  nmol/L<sup>[79]</sup>。

#### 抑制吞噬

BALB/c 小鼠腹膜巨噬细胞, 吞噬作用抑制(光密度 OD):  $1 \times 10^{-9}$  mol/L 时为 0.64,  $1 \times 10^{-8}$  mol/L 时为 0.58,  $1 \times 10^{-7}$  mol/L 时为 0.56,  $1 \times 10^{-6}$  mol/L 时为 0.52,  $1 \times 10^{-5}$  mol/L 时为 0.48<sup>[33]</sup>。

#### 诱导 L-酪氨酸-2-氧戊二酸盐氨基转移酶

HTC 细胞系 H4-II-E-C3,  $EC_{50} = 11.6$  nmol/L<sup>[27]</sup>。

#### 诱导蛋白质表达

长白猪肺动脉内皮细胞, 1 mmol/L 时, 显著增加 gp91phox 表达; TNF- $\alpha$  提高标题物的作用; SIN-1, DETA-NONOate, 8-bromo-cGMP 和 8-pCPT-cGMP 抑制标题物的作用; ODQ 逆转 SIN-1 和 DETA-NONOate 的作用<sup>[62]</sup>。

#### 止汗

Sprague-Dawley 大鼠, 0.5% W/W 时, 抑制耳水肿形成(耳厚度为 4.3 mm, 对照组为 5.02 mm)和炎症反应, 减少胸腺重量、肾上腺重量和体重, 降低 PCL<sup>[63]</sup>。

#### 止血

人, 15~160 mg 时, 87% 的个例中位数 8 d 内完全恢复(时程: 1~240 d), 20 例(7%)死亡; 皮质类固醇治疗和未经治疗患者的恢复速率没有任何差别<sup>[80]</sup>。

#### 【毒性】

##### 基因毒性

大鼠细胞, 致突变检测, 30 mg/L<sup>[1]</sup>。

人, DNA 抑制, 6300  $\mu$ g/kg (8w)<sup>[2]</sup>。

人肝脏, DNA 加合物, 2 mmol/L<sup>[3]</sup>。

人淋巴细胞, DNA 抑制, 1 mg/L<sup>[4]</sup>; 姐妹染色单体交换, 4560  $\mu$ g/L<sup>[5]</sup>。

小鼠淋巴细胞, DNA 损伤, 900  $\mu$ mol/L<sup>[6]</sup>; 哺乳动物体细胞突变, 1450  $\mu$ mol/L<sup>[6]</sup>; 微生物突变, 1600  $\mu$ mol/L<sup>[7]</sup>。

##### 急毒

大鼠, 静注, 除致死量外, 未见其他毒性作用内容报道,  $LD_{50} = 120$  mg/kg<sup>[8]</sup>; 皮下注射, 营养代谢与总代谢-体重减轻或体重增加量减少,  $LD_{50} = 147$  mg/kg<sup>[9]</sup>; 腹腔注射, 除致死量外, 未见其他毒性作用内容报道,  $LD_{50} = 2$  g/kg<sup>[10]</sup>。

人, 男性, 口服, 习性-中毒性精神病,  $TDL_0 = 9$  mg/kg (2w-I)<sup>[11]</sup>。

人, 女性, 口服, 习性-中毒性精神病,  $TDL_0 = 14$  mg/kg (13d-I)<sup>[11]</sup>。

小鼠, 口服, 除致死量外, 未见其他毒性作用内容报道,  $LD_{50} = 1680$  mg/kg<sup>[12]</sup>; 静注, 除致死量外, 未见其他毒性作用内容报道,  $LD_{50} = 180$  mg/kg<sup>[8]</sup>; 腹腔注射, 除致死量外, 未见其他毒性作用内容报道,  $LD_{50} = 65$  mg/kg<sup>[13]</sup>; 皮下注射, 除致死量外, 未见其他毒性作用内容报道,  $LD_{50} > 3500$  mg/kg<sup>[14]</sup>。

##### 其他毒性

大鼠细胞, 宿主间介试验, 10 mg/kg<sup>[6]</sup>。

大鼠, 皮下注射, 体重减轻或体重增加量减少, 死亡,  $TDL_0 = 1702$  mg/kg (13w-I)<sup>[15]</sup>。

犬, 口服, 肾, 输尿管, 尿液成分的其他改变, 钠改变,  $TDL_0 = 105$  mg/kg (6w-I)<sup>[16]</sup>; 皮下注射, 肝重改变, 肾上腺重改变, 其他蛋白,  $TDL_0 = 182$  mg/kg (13w-I)<sup>[17]</sup>。

##### 生殖毒性

仓鼠, 雌性, 受孕后第 11 日, 肌注, 胎儿毒性(胎儿发育受阻), 颅面(包括鼻与舌),  $TDL_0 = 56$  mg/kg<sup>[18]</sup>。

大鼠, 雌性, 受孕后第 14~15 日, 皮下注射, 特异性发育异常-颅面(包括鼻与舌),  $TDL_0 = 100$  mg/kg<sup>[19]</sup>; 雌性, 受孕后第 14~15 日, 皮下注射, 后植入死亡率, 颅面(包括鼻与舌),  $TDL_0 = 200$  mg/kg<sup>[19]</sup>; 雌性, 受孕后第 5~15 日, 口服, 后植入死亡率, 胚胎外部结构(如胎盘, 脐带),  $TDL_0 = 250$  mg/kg<sup>[20]</sup>; 雌性, 受孕后第 9~14

日,皮下注射,胎儿毒性(胎儿发育受阻),断乳或泌乳指数, $TDL_o = 30 \text{ mg/kg}^{[21]}$ ;雌性,受孕后第5~22日,口服,肝胆管系统,生长统计(如体重增减百分比), $TDL_o = 600 \text{ mg/kg}^{[22]}$ ;雌性,受孕后第9~14日,皮下注射,骨骼肌系统,生长统计(如体重增减百分比), $TDL_o = 7\,500 \text{ }\mu\text{g/kg}^{[21]}$ ;雌性,受孕后第10~15日,特定性发育异常-血液及淋巴系统(包括脾脏与骨髓), $TDL_o = 900 \text{ mg/kg}^{[23]}$ 。

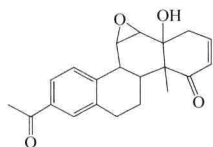
人,女性,雌性,受孕后第1~33周,对胚胎及胎儿的影响-死胎, $TDL_o = 23 \text{ mg/kg}^{[24]}$ ;雌性,受孕后第1~35周,对胚胎及胎儿的影响-胚胎外部结构(如胎盘、脐带), $TDL_o = 25 \text{ mg/kg}^{[24]}$ ;雌性,受孕后第1~40周,中枢神经系统,死产,初生期措施及作用, $TDL_o = 56 \text{ mg/kg}^{[24]}$ 。

小鼠,雌性,受孕后第10日,肌注,对生育力的影响-后植入死亡率, $TDL_o = 100 \text{ mg/kg}^{[25]}$ ;雌性,受孕后第11~14日,皮下注射,后植入死亡率,胎儿毒性(胎儿发育受阻),颅面(包括鼻与舌), $TDL_o = 100 \text{ mg/kg}^{[26]}$ ;雌性,受孕后第13~18日,皮下注射,特定性发育异常-泌尿生殖系统, $TDL_o = 12 \text{ mg/kg}^{[27]}$ ;雌性,受孕后第7~12日,皮下注射,对胚胎的其他影响,死产,断乳或泌乳指数, $TDL_o = 120 \text{ mg/kg}^{[21]}$ ;雌性,受孕后第9~12日,口服,骨骼肌系统发育异常, $TDL_o = 1\,200 \text{ }\mu\text{g/kg}^{[28]}$ ;雌性,受孕后第10日,肌注,特定性发育异常-颅面(包括鼻与舌), $TDL_o = 330 \text{ mg/kg}^{[25]}$ ;雌性,受孕后第12日,皮下注射,习性,身体方面, $TDL_o = 4 \text{ mg/kg}^{[29]}$ ;雌性,受孕后第10~13日,眼睛,特定性发育异常-颅面(包括鼻与舌), $TDL_o = 6 \text{ mg/kg}^{[30]}$ ;雌性,受孕后第10~13日,眼睛,特定性发育异常-泌尿生殖系统, $TDL_o = 60 \text{ mg/kg}^{[30]}$ ;雌性,受孕后第12~13日,皮下注射,生长统计(例如:体重增减百分比),身体方面, $TDL_o = 8 \text{ mg/kg}^{[29]}$ 。

#### P062102 假酸浆酮-10

【其他名】nic-10。

【CAS 登录号】40071-61-2。



【分子式】 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 。

【分子量】338.39。

【类型】孕甾烷甾族(pregnane steroids)。

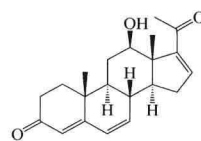
【理化性质】mp 207℃, 结晶体(乙醇)。

【来源中药】<sup>6269</sup>假酸浆:叶<sup>[1]</sup>。

#### P062103 夹竹桃烯酮 A

【其他名】neridienone A。

【CAS 登录号】53823-05-5。



【分子式】 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 。

【分子量】326.42。

【类型】孕甾烷甾族(pregnane steroids)。

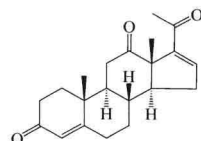
【理化性质】mp 210~211℃,  $[\alpha]_D +71.5$  (甲醇), 结晶体(丙酮/己烷), 可溶于甲醇、苯, 微溶于水。

【来源中药】<sup>5717</sup>杠柳:根皮<sup>[1]</sup>。

#### P062104 孕甾-4,16-二烯-3,12,20-三酮

【其他名】pregna-4,16-diene-3,12,20-trione。

【CAS 登录号】72959-47-8。



【分子式】 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 。

【分子量】326.42。

【类型】孕甾烷甾族(pregnane steroids)。

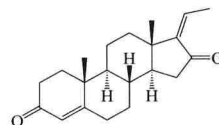
【理化性质】结晶体。

【来源中药】<sup>3510</sup>蒺藜:果实<sup>[1]</sup>。

#### P062105 4,17(20)-孕甾二烯-3,16-二酮

【其他名】4,17(20)-pregnadiene-3,16-dione; guggulipid; guggulsterone。

【CAS 登录号】95975-55-6。



【分子式】 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 。

【分子量】312.43。

【类型】孕甾烷甾族(pregnane steroids)。

【理化性质】log P 3.53 (不确定值, 计算值)。

【来源中药】<sup>3854</sup>没药树:油胶树脂<sup>[1]</sup>。

#### P062106 4,16-孕(甾)二烯-12β-羟基-3,20-二酮

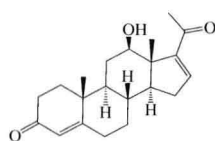
【其他名】4,16-pregnadien-12β-hydroxy-3,20-dione。

【CAS 登录号】72959-46-7。

【分子式】 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 。

【分子量】328.43。

【类型】孕甾烷甾族(pregnane steroids)。



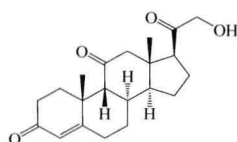
【理化性质】mp 235℃,  $[\alpha]_D + 115$  ( $c$  0.17, 甲醇), 结晶体, 可溶于甲醇、丙酮、己烷, 微溶于水。

【来源中药】<sup>5632</sup>黄花夹竹桃: 叶<sup>[1]</sup>。

### P062107 11-去氢皮质甾酮

【其他名】11-dehydrocorticosterone。

【CAS 登录号】72-23-1。



【分子式】 $C_{21}H_{28}O_4$ 。

【分子量】344.43。

【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【理化性质】mp 183 ~ 183.5℃,  $[\alpha]_D + 239$  (二噁烷), 棱柱体 (丙酮水溶液)。

【来源中药】<sup>8670</sup>紫河车: 胎盘<sup>[1]</sup>; <sup>8920</sup>黄牛: 肾上腺皮质<sup>[2]</sup>。

【药理作用】

**影响代谢**

鸽肝脏微粒蛋白 I, 在 NADPH 存在下, 氘标记的 Triton DF-18 被野鸽肝微粒代谢为皮质酮和四氢-11-脱氢皮质甾酮<sup>[1]</sup>。

**抗高血压**

Wistar-Kyoto 大鼠, 皮下注射, 不增加尿水平, 无抗利尿或促尿钾排泄作用<sup>[2]</sup>。

**抗体结合物**

牛甲状腺球蛋白, 为提高抗体结合与 11-脱氧皮质醇的交叉反应<sup>[3]</sup>。

**酶抑制**

人法尼基蛋白质转移酶,  $IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ <sup>[4]</sup>。

**免疫调节**

兔, 与皮质醇竞争反应抗皮质醇-21-丁二酸半酯-牛血清白蛋白的抗血清<sup>[5]</sup>。

新西兰白兔, 抗皮质酮-3(*O*-羧甲基)-胍-BSA 免疫原与皮质酮抗菌血清具有低交叉反应性<sup>[6]</sup>。

**影响排泄**

肾上腺切除雄性大鼠, 每只大鼠 5  $\mu\text{g}$  时, 对甘珀酸处理的切除肾上腺的雄性大鼠抗尿钠排泄活性有显著作用, 在试验剂量时, 使尿钾增多; 不用 CS 处理的大鼠, 不影响尿钠钾离子分泌<sup>[7]</sup>。

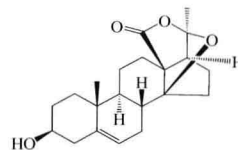
**受体结合活性**

牛, 抑制<sup>125</sup>I-血管紧张素 II 与牛肾上腺血管球和胎儿牛肾皮质结合,  $IC_{50} = 0.9 \text{ mmol/L}$ , <sup>125</sup>I-血管紧张素 III 的结合,  $IC_{50} > 3.0 \text{ mmol/L}$ <sup>[8]</sup>。

### P062108 侧金盏花内酯

【其他名】(3 $\beta$ , 14 $\beta$ , 20*R*)-14, 20-epoxy-3, 20-dihydroxy-pregn-5-en-18-oic acid,  $\gamma$ -lactone; adonilide。

【CAS 登录号】21132-14-9。



【分子式】 $C_{21}H_{28}O_4$ 。

【分子量】344.43。

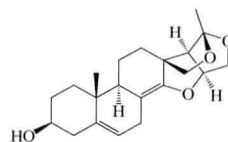
【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【来源中药】<sup>1755</sup>冰凉花: 根<sup>[1]</sup>。

### P062109 脱水何拉得昔元

【其他名】(16*S*, 20*S*)-14, 16, 15, 20, 18, 20-triepoxy-14, 15-secopregna-5, 8(14)-dien-3-ol; 8, 14-didehydro-14-deoxyhirundigenin; anhydrohirundigenin。

【CAS 登录号】20853-99-0。



【分子式】 $C_{21}H_{28}O_4$ 。

【分子量】344.43。

【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

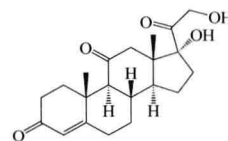
【理化性质】mp 212 ~ 217℃,  $[\alpha]_D - 27.4$  (氯仿), 结晶体 (丙酮)。

【来源中药】<sup>5660</sup>华北白前: 根<sup>[1]</sup>。

### P06210A 17-羟基-11-去氢皮质甾酮

【其他名】17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; cortisone。

【CAS 登录号】53-06-5。



【分子式】 $C_{21}H_{28}O_5$ 。

【分子量】360.43。

【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【理化性质】mp 220 ~ 224℃ (230 ~ 231℃),  $[\alpha]_D + 209$  (氯仿), 三角晶系小板状物 (乙醇), log *P* 0.14 (不确定值, 计算值)。



【来源中药】<sup>8920</sup>黄牛:肾上腺皮质<sup>[1]</sup>。

### 【药理作用】

#### 雌激素样作用

Y-1 小鼠肾上腺肿瘤培养细胞,在连续 30、120 h 培育期间,对促肾上腺皮质激素(ACTH)诱发的 20 $\beta$ -双氢孕酮生成无抑制作用<sup>[1]</sup>。

#### 抗炎

Sprague-Dawley 雄性大鼠,抗胸膜炎,1.42 mg/kg 时,腹腔注射,产生液体 9%<sup>[2]</sup>。

雄性 CFI 小鼠,体内,2~8 mg/(kg·d),对脂多糖(LPS)沙门菌属诱发感染性休克无保护作用<sup>[3]</sup>。

雄性 Sprague-Dawley 大鼠,体内,胸膜炎试验,口服,1.42 mg/kg 时,降低液量至对照组的 9%<sup>[3]</sup>。

#### 血管抑制

小鼠,剂量 1 mg/kg 时,降低肝素血管生成刺激物<sup>[4]</sup>。

#### 药物相互作用

大鼠腹膜分叶核白细胞(PMNL),5-脂肪氧化酶活性无变化,50  $\mu$ mol/L 时,不影响乙酰基-11-酮- $\beta$ -乳香酸的抑制作用<sup>[5]</sup>。

#### 致糖尿病

人,0.25~2 mg/kg,处理 1 个月后,在禁食葡萄糖(FG)、糖化血红蛋白(GH)、果糖胺(FA)或已试验的口服葡萄糖耐量(OGTT)中,标题物和地夫可特(D)之间没有差别;当用 1:1.5 MG 的等效比率时,标题物和 D 对葡萄糖耐量有相似影响<sup>[6]</sup>。

### 【毒性】

#### 基因毒性

哺乳动物肝,DNA 损伤,1 mmol/L<sup>[1]</sup>。

哺乳动物淋巴细胞,DNA 损伤,10  $\mu$ mol/L<sup>[1]</sup>。

大鼠,DNA 抑制,168 mg/kg (3d-C)<sup>[1]</sup>;非常规 DNA 合成,168 mg/kg (3d-C)<sup>[2]</sup>。

人肝脏,DNA 加合物,2 mmol/L<sup>[2]</sup>。

小鼠肝脏,DNA 损伤,100  $\mu$ mol/L<sup>[1]</sup>。

#### 生殖毒性

大鼠,雌性,受孕后第 1~22 日,肌注,对新生动物的影响-迟发效应,TDLo = 110 mg/kg<sup>[4]</sup>;雌性,受孕后第 1~22 日,肌注,特定性发育异常-内分泌系统,TDLo = 110 mg/kg<sup>[5]</sup>;雄性,交配前 9 d,对生育力的影响-交配效能,TDLo = 144 mg/kg<sup>[6]</sup>;雌性,受孕后第 13~22 日,肌注,特定性发育异常-血液及淋巴系统(包括脾脏与骨髓),TDLo = 225 mg/kg<sup>[7]</sup>;雌性,交配前 70 d,非消化道给药,对女性生殖系统的影响-子宫,子宫颈,阴道,TDLo = 35 mg/kg<sup>[8]</sup>;雌性,受孕后第 8~17 日,皮下注射,特定性发育异常-颅面(包括鼻与舌),TDLo = 500 mg/kg<sup>[9]</sup>;雌性,受孕后第 11 日,肌注,对胚胎的其他影响,内分泌系统,生化与代谢,TDLo = 82 500  $\mu$ g/kg<sup>[10]</sup>。

人,女性,交配前 16 星期,口服,对新生动物的影响-初生措施及作用,TDLo = 160 mg/kg<sup>[11]</sup>;女性,受孕后第 1~34 星期,特定性发育异常-颅面,TDLo = 476 mg/kg<sup>[12]</sup>;女性,受孕后第 90 日,口服,眼/耳,骨

骼肌系统,心血管(循环)系统,TDLo = 90 mg/kg<sup>[13]</sup>。

兔,雌性,受孕后第 20~27 日,非消化道给药,胎儿毒性(胎儿发育受阻),死胎,TDLo = 32 mg/kg<sup>[14]</sup>;雌性,受孕后第 16~30 日,对生育力的影响-后植入死亡率,TDLo = 450 mg/kg<sup>[15]</sup>。

小鼠,雌性,受孕后第 6~15 日,口服,骨骼肌系统发育异常,TDLo = 1 g/kg<sup>[16]</sup>;雌性,受孕后第 11~12 日,肌注,特定性发育异常-颅面,TDLo = 100 mg/kg<sup>[17]</sup>;雌性,交配前 1 d,对生育力的影响,TDLo = 120 mg/kg<sup>[18]</sup>;雌性,受孕后第 11 日,腹腔注射,后植入死亡率,颅面,TDLo = 200 mg/kg<sup>[19]</sup>;雌性,受孕后第 12 日,肌注,活产指数,成活率指数,生长统计(如体重增减百分比),TDLo = 300 mg/kg<sup>[20]</sup>;雌性,受孕后第 12 日,肌注,对新生动物的影响-身体方面,TDLo = 300 mg/kg<sup>[21]</sup>;雌性,受孕后第 11~14 日,腹腔注射,颅面,皮下注射,后植入死亡率,肌注,TDLo = 400 mg/kg<sup>[22]</sup>;雌性,受孕后第 6~15 日,口服,特定性发育异常-颅面,TDLo = 500 mg/kg<sup>[23]</sup>。

#### 遗传毒性

蚕,细胞遗传学分析,100  $\mu$ mol/L<sup>[24]</sup>。

#### 其他毒性

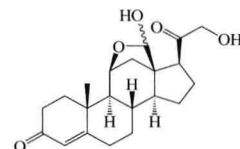
兔,非消化道给药,肝炎(肝细胞坏死),带状,其他改变,肝重改变,TDLo = 35 mg/kg (7d-I)<sup>[3]</sup>。

P06210B

### 醛甾酮

【其他名】11,21-dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-18-al; 11,21-dihydroxypregn-4-ene-3,18,20-trione; aldosterone; aldosterone; oxocorticosterone。

【CAS 登录号】52-39-1。



【分子式】C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>。

【分子量】360.43。

【类型】孕甾烷甾族(pregnane steroids)。

【理化性质】mp 164~169 $^{\circ}$ C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +161 (氯仿),结晶体(乙酸)。

【来源中药】<sup>8450</sup>眼镜蛇:肾上腺组织<sup>[1]</sup>; <sup>8454</sup>青环海蛇:血<sup>[2]</sup>; <sup>8920</sup>黄牛:肾上腺皮质<sup>[3]</sup>。

### 【药理作用】

#### 雌激素样作用

Y-1 小鼠肾上腺肿瘤培养细胞,在连续 30、120 min 培育期间,抑制 ACTH 刺激的 20 $\beta$ -双氢孕酮生成<sup>[2]</sup>。

#### 刺激分泌

Sprague-Dawley 大鼠内皮细胞,10  $\mu$ mol/L 时,稍微提高分泌<sup>[3]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠血管平滑肌肉细胞,10  $\mu$ mol/L 时,刺激肾上腺髓质素(AM)分泌,不影响内皮素-1

(ET-1)分泌<sup>[3]</sup>。

#### 促效

大鼠回肠, 该物激活 317% 11 $\beta$ -羟基甾体脱氢酶 11 $\beta$ -HSD 活性<sup>[4]</sup>。

大鼠小肠 (IEC-18) 细胞, 激活 31% 的 HSD 活性<sup>[4]</sup>。

人结肠腺癌 (HT-29) 细胞, 50 nmol/L 激活 11 $\beta$ -HSD 活性<sup>[4]</sup>。

#### 检测受体

Sprague-Dawley 大鼠, 标题物改变 5-羟色胺 (5-HT) 浓度效应曲线, 5-HT 1A 受体 (给出  $EC_{50}$  和  $E_{max}$ ) 和 G 蛋白质功能, 不改变钾流的逆转电位的流-压关系及电导<sup>[5]</sup>。

#### 拮抗

Sprague-Dawley 大鼠血管平滑肌细胞, 本身不影响亚硝酸盐产生水平, 剂量依赖方式抑制亚硝酸盐刺激的白细胞介素-1 $\beta$  累积, 抑制氧化亚氮合酶 mRNA 和蛋白质表达<sup>[6]</sup>。

#### 抗氧化

人中性粒细胞, 1 nmol/L 时超氧化物产生为 3.3 nmol/10<sup>6</sup> 细胞, 10 nmol/L 时为 3.19 nmol/10<sup>6</sup> 细胞, 100 nmol/L 时为 3.30 nmol/10<sup>6</sup> 细胞; 平均浓度 37 nmol/L 时为 3.26 nmol/10<sup>6</sup> 细胞, 对照为 3.22 nmol/10<sup>6</sup> 细胞<sup>[7]</sup>。

#### 酶检验

爪蟾 A6 细胞, 浓度 0.01 ~ 1  $\mu$ mol/L 时, 增加 GTP 水解<sup>[1]</sup>。

#### 酶抑制

MADIN DARBY 犬肾 (MDCK) 细胞, 1 mmol/L 时, 12-O-十四烷酰佛波酯-13 (TPA) 单独刺激使环氧合酶 (COX) 活性增加约 6 倍, 标题物预孵化, MDCK 细胞 COX 活性降低约 60%, 作用与地塞米松相当<sup>[8]</sup>。

大鼠肾脏小球系膜细胞, 1 mmol/L 时减少白细胞介素 (IL)-1 $\beta$  刺激的 COX mRNA 表达约 25%, 是比地塞米松弱的抑制剂; IL-1 $\beta$  单独刺激使 COX 活性增加约 2.5 倍, 0.1 mmol/L 的标题物预孵化细胞使环氧合酶活性减少 35%, 不如地塞米松有效<sup>[8]</sup>。

#### 前列腺素合成

MADIN DARBY 犬肾 (MDCK) 细胞, 0.01 ~ 11 mmol/L 时, TPA 单独刺激使前列腺素 E<sub>2</sub> 浓度增加约 6 倍, 标题物预孵化 MDCK 细胞浓度依赖地降低前列腺素 E<sub>2</sub> 含量, 最大抑制 62%<sup>[8]</sup>。

大鼠肾脏小球系膜细胞, 0.01 ~ 11 mmol/L 时, 0.5 ng/ml IL-1 $\beta$  单独刺激 20 h 后前列腺素 E<sub>2</sub> 浓度增加约 4 倍, 5 ng/ml 时约 5 倍, 标题物预孵化细胞浓度依赖地降低前列腺素 E<sub>2</sub> 含量, 最大抑制 68%<sup>[8]</sup>。

#### 受体结合活性

COS-1 细胞溶质表达 rtMR, <sup>3</sup>H-皮质醇结合的竞争配体<sup>[9]</sup>。

MADIN DARBY 犬肾 (MDCK) 细胞, 1.25 ~ 40 nmol/L 时, 最大结合  $B_{max}$  = 0.11 nmol/L, 受体/细胞约为 66 000,  $K_d$  = 19.5 nmol/L<sup>[8]</sup>。

PIRBRIGHT-白豚鼠, 1  $\mu$ mol/L 时, <sup>125</sup>I-胃泌素-17-I 结合是没有添加时的饱和的结合放射性的 92%<sup>[10]</sup>。

大鼠肾脏小球系膜细胞, 1.25 ~ 40 nmol/L 时, 最大结合  $B_{max}$  = 0.12 nmol/L, 受体/细胞约为 72 000,  $K_d$  = 8.6 nmol/L<sup>[8]</sup>。

人肝细胞瘤 PLC-PRF-5 细胞, 0.1 nmol/L ~ 1  $\mu$ mol/L 时, 浓度依赖性降低鼠代血管紧张素 II 结合, 剂量 1  $\mu$ mol/L 时降低鼠代血管紧张素 II 的特异性结合至对照的 54%,  $EC_{50}$  = 310 nmol/L<sup>[11]</sup>。

#### 对运输的影响

人皮肤, 角质层脂质双分子层横向扩散系数 = (7.55 ~ 8.78)  $\times 10^{-9}$  cm<sup>2</sup>/s<sup>[12]</sup>。

爪蟾 A6 细胞, 浓度 0.01 ~ 1 mmol/L 时, 增加多孔载体 Na<sup>+</sup> 转运率, 不增加单孔塑料盘 Na<sup>+</sup> 转运率<sup>[1]</sup>。

#### 药物相互作用

Sprague-Dawley 大鼠, 0.25 mg/kg 时, 以标题物替代治疗不能使鼠对烟碱脱敏<sup>[13]</sup>。

#### 止泻

Wistar 大鼠, 血清中的药物量明显增加, 但对电解质浓度没有这样的影响,  $EC_{50}$   $\approx$  6  $\mu$ mol/L<sup>[14]</sup>。

#### 【毒性】

##### 基因毒性

大鼠, DNA 损伤, 23 mg/kg; 非常规 DNA 合成, 23 mg/kg<sup>[1]</sup>。

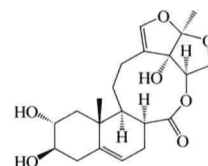
非哺乳动物细胞, 致突变检测, 70 nmol/L<sup>[1]</sup>。

P06210C

### 华北白前苷元 B

【其他名】hancogenin B。

【CAS 登录号】147512-46-7。



【分子式】C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>。

【分子量】392.43。

【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【来源中药】<sup>5660</sup>华北白前:根<sup>[1]</sup>。

P06210D

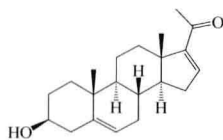
### 3 $\beta$ -羟基孕-5,16-二烯-20-酮

【其他名】(-)-pregnadienolone; (3 $\beta$ )-3-hydroxy-pregna-5,16-dien-20-one; 16-dehydropregnenolone; 16-pregnenolone; 3 $\beta$ -hydroxy-20-oxopregna-5,16-diene; 3 $\beta$ -hydroxypregna-5,16-dien-20-one; pregna-5,16-dien-3 $\beta$ -ol-20-one; pregnadienolone。

【CAS 登录号】1162-53-4。

【分子式】C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>。

【分子量】314.45。



【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【理化性质】mp 210 ~ 212°C,  $[\alpha]_D^{25} -34$  (c 1, 氯仿/二噁烷), 结晶体(丙酮)。

【来源中药】<sup>6293</sup>乳茄:果实<sup>[1]</sup>; <sup>6313</sup>假烟叶树:果实<sup>[2]</sup>; <sup>6313</sup>假烟叶树:叶<sup>[2]</sup>。

【药理作用】

酶抑制

$C_{17,20}$ -裂解酶, 体外,  $IC_{50} = 0.49 \mu\text{mol/L}$ <sup>[1]</sup>。

大鼠,  $IC_{50} = 31.3 \text{ nmol/L}$ <sup>[2]</sup>。

大鼠睾丸 P450 17 $\alpha$ -羟化酶/ $C_{17,20}$ -裂解酶, 1 500 nmol/L 时 22.3% 抑制<sup>[2]</sup>。

人睾丸 P450 17 $\alpha$ -羟化酶/ $C_{17,20}$ -裂解酶, 150 nmol/L 时 7.2% 抑制,  $IC_{50} = 510 \text{ nmol/L}$ <sup>[2]</sup>。

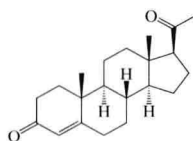
人睾丸微球蛋白 17 $\alpha$ -羟化酶, 体外,  $IC_{50} = 0.51 \mu\text{mol/L}$ <sup>[1]</sup>。

P06210E

## 孕甾酮

【其他名】agolutin; corlutin; gesterol; glanducordiene; luteohormone; nalutron; progesterone; progestone; syngesterone; utrogestan; vitarrine; 黄体酮。

【CAS 登录号】57-83-0。



【分子式】 $C_{21}H_{30}O_2$ 。

【分子量】314.45。

【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【理化性质】mp 121 ~ 122°C (127 ~ 131°C), 双晶晶体,  $[\alpha]_D^{20} +192$  (c 2, 二噁烷), 结晶体(汽油), log P 3.77 (不确定值, 计算值)。

【来源中药】<sup>2669</sup>苹果:种子<sup>[1]</sup>; <sup>8077</sup>蚱蜢:血淋巴<sup>[2]</sup>; <sup>8379</sup>中国林蛙:腓肠肌<sup>[3]</sup>; <sup>8397</sup>海龟:垂体及血<sup>[4]</sup>; <sup>8450</sup>眼镜蛇:肾上腺组织<sup>[5]</sup>; <sup>8454</sup>青环海蛇:肾上腺<sup>[6]</sup>; <sup>8599</sup>珠颈斑鸠雄鸟:血<sup>[7]</sup>; <sup>8670</sup>紫河车:胎盘<sup>[8]</sup>; <sup>8764</sup>香鼬:子宫<sup>[9]</sup>。

【药理作用】

DNA 检验

人神经母细胞瘤 (SK-N-MC) 细胞, 10 nmol/L 时, 显示高转录活性;  $ED_{50} = 6.0 \text{ nmol/L}$ <sup>[1]</sup>。

mRNA 表达

HMC-1 人白血病肥大细胞, 1 ~ 10  $\mu\text{mol/L}$  时, 优于离子载体刺激: 显著抑制诱导的 mRNA 表达 IL-3, 但是较少影响 IL-4 和 IL-8 mRNA; 两浓度完全抑制诱导的 mRNA 表达 IL-3 和 IL-8, 仅 10  $\mu\text{mol/L}$  时抑制

IL-4<sup>[2]</sup>。

雌激素样作用

DMBA-诱发大鼠乳房肿瘤细胞, 在与孕甾酮受体结合中与 <sup>3</sup>H-17,21-二甲基-19-去甲孕甾-4,9-二烯炔-3,20-二酮或 16 $\alpha$ -乙基-21-羟基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮的竞争<sup>[3]</sup>。

刺激分泌

Sprague-Dawley 大鼠, 环状肽催产素 mRNA, 下丘脑室旁的神经核类固醇治疗动物比假治疗动物高很多; 垂体环状肽催产素肽含量无明显改变<sup>[4]</sup>。

促效

CYP3A23 和 mPXR 转染的 LLC-PK1 猪肾细胞, 标题物活化 LLC-PK1 细胞中 CYP 3A 23 DR-3 与 PXR 和 TK-LUC 共转染<sup>[5]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠纹状体切片, 400 nmol/L 时, 在怀孕第 5、第 15 日大鼠切片中, 进一步增加 NMDA 刺激的 <sup>3</sup>H-多巴胺释放, 但在怀孕第 1、10、20 日和产后大鼠切片中无此作用<sup>[6]</sup>。

非洲绿猴纤维母细胞 (CV-1 细胞),  $EC_{50} = 2.9 \mu\text{mol/L}$ <sup>[7]</sup>。

人乳癌 T-47D 细胞,  $EC_{50} = 1.8 \mu\text{mol/L}$ <sup>[7]</sup>。

影响代谢

人鼻咽癌 KB 细胞, 40  $\mu\text{mol/L}$  培养时, 抑制乙酸酯、油酸盐、胆固醇掺入胆固醇酯中; 增加 KBMDR 和 KBV20C 菌株细胞内 <sup>3</sup>H-长春碱的净含量, 使其水平上升至亲本 KB 细胞水平, 但不会影响亲本 KB 细胞内 <sup>3</sup>H-长春碱的净含量; 不影响任何受试细胞中胆固醇的生物合成<sup>[8]</sup>。

人肝脏微粒体, 0 ~ 100  $\mu\text{mol/L}$  时, 抑制米非司酮脱甲基最多至对照活性的 77%<sup>[9]</sup>; 0.1 ~ 1 000  $\mu\text{mol/L}$  温孵时, 剂量依赖性非竞争性地抑制环孢霉素 A 代谢,  $K_i = 65 \mu\text{mol/L}$ <sup>[10]</sup>。

人外周血液淋巴细胞 (PBLs), 40  $\mu\text{mol/L}$  培养时, 强烈抑制胆固醇的酯化 (产生 5.4 cpm/ $\mu\text{g}$ , 对于未处理的静止细胞和 PHA-刺激细胞, 分别为 21.1、63.7 cpm/ $\mu\text{g}$ )<sup>[8]</sup>。

猪小肠微粒体, 0.1 ~ 1 000  $\mu\text{mol/L}$  温孵时, 剂量依赖性非竞争性地抑制环孢霉素 A 代谢,  $K_i = 49 \mu\text{mol/L}$ <sup>[10]</sup>。

调节蛋白质表达

Wistar 大鼠, 5 mg/kg 时, 恢复因大鼠卵巢切除诱发的主动脉和肾脏的缓激肽 B2 受体表达水平的下降, 心脏和子宫的上述水平不受影响<sup>[11]</sup>。

影响蛋白质结合

11E6 人单克隆抗体,  $IC_{50}$  比为 100<sup>[12]</sup>。

5C2 人单克隆抗体,  $IC_{50}$  比为 55<sup>[12]</sup>。

Holtzman 大鼠, 2 ~ 4 mg/kg 时, 溶媒、标题物处理组子宫中雌激素受体结合率 (fmol/100  $\mu\text{g}$ ) 分别为: 103.98、51.16 (部位: 胞浆), 58.90、75.57 (部位: 细胞核)<sup>[13]</sup>。

Merino 羊血液,  $K_i = 0.00528 \mu\text{mol/L}$ ;  $IC_{50} = 0.0144 \mu\text{mol/L}$ <sup>[14]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠脑毛细管蛋白质, 妊娠素微弱抑制 P-GP 标记(P-GP 的 78.4% 碘代芳基叠氮嘧啶唑光亲和标记)<sup>[15]</sup>。

Wistar 大鼠血液,  $K_i = 0.022\ 2\ \mu\text{mol/L}$ ;  $IC_{50} = 0.056\ 50\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[14]</sup>。

抗地高辛药 1B3 人单克隆抗体,  $IC_{50}$  比为 36 000<sup>[12]</sup>。

抗地高辛药 7F2 人单克隆抗体,  $IC_{50}$  比为 69<sup>[12]</sup>。

Wistar 大鼠子宫细胞溶质,  $K_d = 2.3\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[16]</sup>。

抗地高辛药 1B3 人单克隆抗体,  $K_i = 36\ 000\ \text{nmol/L}$ <sup>[12]</sup>。

#### 致断裂

Sprague-Dawley 白化大鼠, 100 mg/kg 时, 统计学上显著增加微核肝细胞频率, 比对照高 3.5 倍: 分别为  $2.9 \times 10^{-3}$  和  $0.83 \times 10^{-3}$ ; 不显著增加双核肝细胞的频率<sup>[17]</sup>。

#### 对肝脏的作用

Sprague-Dawley 大鼠, 60 mg/kg 时, 不显著改变肝细胞核的倍性; 给药 1~10 d 后, S 期二倍体百分率降低; 60 mg/kg 时, 增大嗜酸性细胞质, 增加双核和多倍体肝细胞数量, 有丝分裂和异常有丝分裂以及 c-有丝分裂细胞数量, 改变胞质微管, 增生和增加光面内质网<sup>[18]</sup>; 显著增加血清 P4 水平, 对体重和肝乙氧基卤灵-O-去乙酰酶活性无影响<sup>[19]</sup>。

#### 对细胞内钙离子水平的影响

Sprague-Dawley 大鼠血管平滑肌肉细胞, 10  $\mu\text{mol/L}$  时, 抑制 KCl 诱导增强钙离子通道电流, 抑制率为 75%; 该作用经 15 min 的洗出完全逆转<sup>[21]</sup>。

#### 钙离子作用

约克夏猪冠状平滑肌细胞, 0.01 和 0.1  $\mu\text{mol/L}$  时, 抑制稳态  $\text{PGF}_{2\alpha}$  诱发的钙离子增加, 仅 0.1  $\mu\text{mol/L}$  时, 显著降低 KCl 诱发的钙离子; 0.1  $\mu\text{mol/L}$  时, 不影响咖啡因和氯化氨甲酰胆碱诱发的钙离子增加<sup>[22]</sup>。

#### 松弛肌肉

Wistar 大鼠, 类固醇松弛: 53.01%, 用木防己苦毒素: 53.28%, 用苏玄明碱: 58.22%<sup>[23]</sup>。

#### 积累

CACO-2 细胞顶膜, 100  $\mu\text{mol/L}$  时, 长春碱和司氟沙星蓄积量分别为对照组的 601% 和 159%<sup>[24]</sup>。

人外周血液淋巴细胞 (PBLs), 40  $\mu\text{mol/L}$  培养时, 不影响细胞内长春碱的累积<sup>[8]</sup>。

#### 对激素的影响

Sprague-Dawley 大鼠间质细胞, 醋酸铅以剂量依赖性抑制标题物产生: 100、250、500  $\mu\text{mol/L}$  时的抑制率分别为 72%、85%、95%; hCG 诱导产生标题物; 醋酸铅抑制 hCG 诱导标题物的产生<sup>[25]</sup>。

#### 拮抗剂

Wistar 大鼠, 在活体外, 3  $\mu\text{g}$ /卵巢时, 明显防止  $\text{PGF}_{2\alpha}$  诱发增加  $20\alpha$ -羟基甾体脱氢酶 (HSD) 活性和  $\text{PGF}_{2\alpha}$  诱发抑制  $3\alpha$ -HSD 活性<sup>[26]</sup>。

Wistar/MOL/IO/RR 白化大鼠, 4 mg/kg 时, 降低 3-MC 诱导的醛脱氢酶 (ALDH3C) 活性增加, 降

低 83%<sup>[27]</sup>。

人子宫内组织, 0.5  $\mu\text{mol/L}$  时, 抑制雌二醇诱发的 MMP-3 和 MMP-7 表达<sup>[28]</sup>。

#### 结合亲和力

Sprague-Dawley 大鼠, 60 mg/kg 时, 给药 10 d, 降低其与微粒体结合位点的结合<sup>[18]</sup>。

#### 抗癌

人鼻咽癌 KBMDR 细胞,  $IC_{50} = 2.4\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[8]</sup>。

人鼻咽癌 KBV20C 细胞,  $IC_{50} = 2.7\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[8]</sup>。

人鼻咽癌 KB 细胞,  $IC_{50} = 33.5\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[8]</sup>。

#### 抗雌激素

HSD/Cpb: ORGA 去势雌性大鼠, 8 mg/kg 时, 抑制雌二醇诱发的雌激素反应<sup>[29]</sup>。

#### 抗惊厥

CF/1 小鼠, 250  $\mu\text{g/kg}$  时, 不能防止戊四唑诱发的惊厥; 发情期 (<50%) 比动情前期 (25% 死亡率) 具更高的惊厥和死亡百分率<sup>[30]</sup>。

小鼠, 呈剂量依赖方式防御小鼠对抗戊四唑诱发癫痫发作,  $EC_{50} = 94\ \text{mg/kg}$ ; 呈剂量依赖方式阻滞由电休克引起的强直后肢伸展,  $EC_{50} = 235\ \text{mg/kg}$ <sup>[31]</sup>。

#### 抗氧化

人中性粒细胞, 1、10、100 nmol/L 培养时, 超氧化物产量为 3.06、2.77、2.43 nmol/10<sup>6</sup> 细胞 (平均浓度 37 nmol/L 时为 2.75 nmol/10<sup>6</sup> 细胞, 对照组为 3.22 nmol/10<sup>6</sup> 细胞)<sup>[32]</sup>。

#### 抗有丝分裂

人外周血液淋巴细胞 (PBLs), 40  $\mu\text{mol/L}$  时, 显著抑制胸苷掺入脱氧核糖核酸 (DNA) 中 (产生 34.8 cpm/ $\mu\text{g}$ , 对于未处理的静止细胞和 PHA-刺激细胞, 分别为 <3 cpm/ $\mu\text{g}$  和 114.9 cpm/ $\mu\text{g}$ )<sup>[8]</sup>。

#### 抗肿瘤

肾上腺, 在原发性醛固酮增多症、Cushing's 综合征和非功能亢进肿瘤患者的肾上腺中的含量与肾细胞癌患者正常肾上腺中的含量比较是比较低的<sup>[33]</sup>。

小鼠培养间质肿瘤细胞 MA-10, 单独由 hCG 或 12-O-十四碳酰基-佛波醇-13-乙酸酯治疗有意义增加细胞产生, hCG 和 12-O-十四碳酰基-佛波醇-13-乙酸酯共用治疗则降低<sup>[34]</sup>。

#### 类孕酮活性

兔, 1 mg/kg 时, 平均 McPhail 指数为 3.8<sup>[35]</sup>。

#### 酶检验

大鼠, 显著降低 MOB、AOB 的谷氨酸脱羧酶活性 (GADA); <mor>: AOB 的 GADA 降低, MOB 不受影响<sup>[36]</sup>。

酵母微粒体, 100  $\mu\text{mol/L}$  时, 当有 100  $\mu\text{mol/L}$  硝苯地平平时, 标题物以 25% 抑制硝苯地平氧化酶活性; 10  $\mu\text{mol/L}$  硝苯地平无作用<sup>[37]</sup>。

#### 酶抑制

人肝脏微粒体,  $K_i = 45\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[20]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠肝脏微粒体, 0.625、10  $\mu\text{mol/L}$  时, 分别以 <5% 和 20% 抑制雌酮-3-硫酸酯酶活性<sup>[38]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠, 60 mg/kg 时降低肝脏细胞色素 P450 水平; 不影响细胞色素 b5 水平<sup>[18]</sup>。

甘油醛-3-磷酸盐脱氢酶 (磷酸甘油醛脱氢酶), 10~100 nmol/L, 10 nmol/L 时不改变酶活性, 100 nmol/L 时减少 GAPDH 的  $V_{max}$ <sup>[39]</sup>。

小鼠卵巢表面上皮 ID8 细胞, 1~10  $\mu\text{mol/L}$  时, 对四氯二苯二噁英 (TCDD) 诱导乙氧基-9-羟基异吩噁唑酮-邻-去乙基酶 (EROD) 酶活作用无影响, 单独用药 (无 TCDD) 不诱导 EROD 酶活性的产生<sup>[40]</sup>。

#### 酶诱导

Sprague-Dawley 大鼠, 25 mg/kg 时, 除增加 HX 雄大鼠硫转移酶 (ST) 1E2 表达 200% 外, 不影响 HX 大鼠肝 ST 表达<sup>[41]</sup>。

#### 免疫调节

AO 大鼠, 10 mg/kg 时, 与 sham-卵巢切除的 (OVX) 和 OVX 比降低脾细胞产生, 及表达 TCR $\alpha\beta$  +, CD4 + 和 CD8 + 受体的脾细胞数目; 不明显增加 TCR $\alpha\beta$ -受体数, 不增加脾重量<sup>[42]</sup>。

#### 免疫反应

兔抗毒毛花苷抗血清, 标题物的交叉反应性 0.000 1, 两种抗血清的交叉反应性 0.001<sup>[43]</sup>。

#### 皮肤渗透

小鼠皮, 整个皮肤的渗透系数: 121.1~120.3  $\mu\text{m/h}$  [经表皮失水 (TEWL) 从 0~42  $\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ ]; 角质层: 437~384.8  $\mu\text{m/h}$  [TEWL 从 0~42  $\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ ]<sup>[44]</sup>。

#### 生物转化

nigricans 青霉素、产黄青霉素、黄曲霉素, 5 mg 时, 给药 48 h 内在真菌培养物中检测到其残留物及雄烯二酮<sup>[45]</sup>。

piscarium 青霉素、阿姆斯特丹曲霉、镰刀菌 2、镰刀菌 3、茄病镰刀菌 4、茄病镰刀菌 5, 5 mg 时, 给药 48 h 内在真菌培养物中检测到其残留物及睾酮<sup>[45]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠不成熟间质细胞, 1  $\mu\text{mol/L}$  培养时, 标题物转化为睾酮的量为 1.12  $\text{ng}/10^5$  细胞<sup>[46]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠前体细胞, 1  $\mu\text{mol/L}$  培养时, 标题物转化为睾酮的量为 0.90  $\text{ng}/10^5$  细胞<sup>[46]</sup>。

waksmani 青霉素、橘青霉、伞形青霉素、雪白曲霉、杂色曲霉, 5 mg 时, 给药 48 h 内在真菌培养物中检测到其残留物及雄二烯二酮<sup>[45]</sup>。

串珠镰刀菌, 5 mg 时, 给药 48 h 内在真菌培养物中检测到其残留物 (25.9%)、睾酮 (6.1%)、雄二烯二酮 (1.3%)<sup>[45]</sup>。

大鼠新生期间质细胞, 标题物转化为睾丸酮不受任何试验的 OP 浓度影响;  $TL = 15 \sim 18 \text{ ng}/10^5$  细胞<sup>[47]</sup>。

港海豹肝脏, 标题物代谢率 [ $\text{pmol}/(\text{min} \cdot \text{mg})$ ], 多氯联苯 (PCB) 肝浓度,  $\mu\text{g}/\text{g}$  (湿重) 分别为: 52~153 (0.2)、63~75 (1.15)、43~52 (2)、22~37 (2.8)、35 (4)、8 (5.73); 环境暴露于 PCB 下, 减少标题物肝脏代谢<sup>[48]</sup>。

构巢曲霉、聚多曲霉, 5 mg 时, 给药 48 h 内在真菌培养物中检测到其残留物、雄烯二酮和雄二烯二酮<sup>[45]</sup>。

尖孢镰刀菌 152, 5 mg 时, 给药 48 h 内在真菌培养物中检测到其残留物 (26.6%) 及睾酮 (5.5%)<sup>[45]</sup>。

尖孢镰刀菌 153, 5 mg 时, 给药 48 h 内在真菌培养物中检测到其残留物 (19.8%) 及睾酮 (4.9%)<sup>[45]</sup>。

双孢镰刀菌, 100~400  $\text{mg/L}$  时, 在最适条件下, 处理的早期阶段 (6~24 h) 在媒介中检测到睾酮 (T)、雄甾烯二酮 (AD) 和 ADD; 发酵晚期主要产物 (AD) 几乎完全消失, 而第一个 36 h 后生成了一个新产物 (TL)<sup>[45]</sup>。

#### 影响生殖系统

Sprague-Dawley 大鼠, 2.5  $\text{mg/kg}$  时, 性腺类固醇激素上调中间视前区  $\mu$ -阿片样物质受体结合, 不影响邻近脑区域的结合; 标题物不改变侧面视叶前区氘代 DAGO 的结合密度<sup>[49]</sup>。

#### 受体调节

大鼠子宫, 40  $\text{mmol/L}$  时, KCl 特异性温度依赖性生成 PR-HRE 络合物,  $K_a = 0.113 \text{ nmol/L}$ <sup>[50]</sup>。

#### 受体结合活性

Hartley 豚鼠脑膜,  $^3\text{H-NE-100}$  专一结合被标题物抑制,  $K_i = 824.3$ <sup>[51]</sup>。

Long-Evans 大鼠,  $IC_{50} = 6 \text{ nmol/L}$ <sup>[52]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠, 5  $\text{mg/kg}$  时, 降低  $\mu$ -阿片样受体数目 ( $B_{max}$ ), 而不影响配体与  $\mu$ -受体亲和力 ( $K_d$ ); 乙醇和孕甾酮分别单用或联用不改变标题物的作用<sup>[53]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠子宫细胞溶质,  $EC_{50} = 50.3 \text{ nmol/L}$ <sup>[54]</sup>。

Wistar 大鼠子宫细胞溶质,  $K_i = 14800 \mu\text{mol/L}$ <sup>[16]</sup>。

埃维人胎儿血清,  $3,3\text{'-T 2S}$  放射免疫测定分析中抗血清 WO-213 对  $3,3\text{'-T 2S}$  抗体的交叉反应小于 0.000 01%<sup>[55]</sup>。

大鼠肾匀浆,  $EC_{50} = 29.85 \mu\text{mol/L}$ <sup>[56]</sup>。

大鼠子宫细胞溶质, 结合  $^3\text{H-孕甾酮}$  的浓度依赖于标题物的浓度,  $K_d = 7.2 \text{ nmol/L}$ <sup>[57]</sup>; 与用 RU 5020 相比, 相对结合亲和性为 12%<sup>[58]</sup>。

猴肾 (COS-1) 细胞,  $IC = 0.09 \mu\text{mol/L}$ ; 抑制常数 = 0.35  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[1]</sup>。

家兔子宫细胞溶质, 孕酮、 $16\alpha, 17\alpha$ -丙环-、-戊环-、-己- $3\text{'-烯环-}$ 、-己环-孕酮和  $6\alpha$ -甲基- $16\alpha, 17\alpha$ -己环-孕酮的  $K_d$  值分别为: 13.5、9.9、11.6、5.2、2.2、18.3  $\text{nmol/L}$ ; 放射活性结合浓度依赖于标题物的浓度,  $K_d = 2.2 \sim 18.3 \text{ nmol/L}$ <sup>[57]</sup>。

人肝细胞瘤 PLC-PRF-5 细胞, 1  $\mu\text{mol/L}$  时, 稍微降低氘代血管紧张素 II 特异性结合至对照的 94%<sup>[59]</sup>。

人肾细胞溶质,  $^3\text{H-标记的标题物}$  的结合浓度依赖于未标记的孕酮配体浓度,  $K_d = 21000 \text{ nmol/L}$ <sup>[57]</sup>。

人孕甾酮受体,  $K_i = 3.5 \mu\text{mol/L}$ <sup>[7]</sup>。

人子宫细胞溶质,  $^3\text{H-标记的孕酮}$ 、 $16\alpha, 17\alpha$ -丙环-、-戊环-、-己- $3\text{'-烯环-}$ 、-己环-孕酮和  $6\alpha$ -甲基- $16\alpha, 17\alpha$ -己环-孕酮的  $K_d$  值分别为: 7.0、1.0、99、7.5、3300  $\text{nmol/L}$ ; 结合放射活性浓度依赖于标题物的浓度,  $K_d = 1.0 \sim 3300 \text{ nmol/L}$ <sup>[57]</sup>。

小鼠子宫细胞溶质,  $pK_i = -3.000$ <sup>[60]</sup>。



叙利亚金仓鼠精液泡囊, 10 ~ 200 nmol/L 时, 对雌激素受体无亲和力<sup>[61]</sup>。

#### 输运

CACO-2VCR25 细胞, CR 增加,  $EC_{50} = 121 \mu\text{mol/L}$ <sup>[62]</sup>。

CACO-2 细胞, 渗透率系数 =  $23.7 \times 10^6 \text{ cm}^2/\text{s}$ <sup>[63]</sup>。

Sprague-Dawley 大鼠小肠,  $Pa = 0.323 \mu\text{mol}/(\text{L} \cdot \text{mg} \cdot 30 \text{ min})$ <sup>[64]</sup>。

牛脑微血管内皮细胞, 100  $\mu\text{mol/L}$  时, 渗透系数:  $16 \times 10^6 \text{ cm}^2/\text{s}$ <sup>[65]</sup>。

人结肠肿瘤 CACO-2/TC7 细胞, 扩散系数:  $4.8 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ ; 表观渗透值:  $9.47 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ <sup>[66]</sup>。

人皮肤, 角质层脂质双分子层横向扩散系数 =  $(1.77 \sim 4.09) \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ <sup>[67]</sup>。

人腺癌 HT29-MTX GOBLET 细胞, 扩散系数:  $4.7 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ ; 表观渗透值:  $9.30 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ <sup>[66]</sup>。

#### 松弛

Sprague-Dawley 大鼠尾动脉螺旋剥离条, 以剂量依赖性抑制 60 mmol/L KCl 刺激的离体大鼠尾动脉环收缩,  $IC_{50} = 8.9 \mu\text{mol/L}$ , 该抑制作用不会被比枯灵改变<sup>[21]</sup>。

#### 释放褪黑素

白化 Wistar 大鼠, 1 nmol/L ~ 1  $\mu\text{mol/L}$  经皮给药时, 光照时褪黑素的生成减少约 50%<sup>[68]</sup>。

#### 胃肠功能变化

Sprague-Dawley 大鼠, 20 或 40 mg/kg 时, 增强胃排空, 更低剂量无作用; 10 mg/kg 时胃肠通量减少<sup>[69]</sup>。

#### 细胞毒性

T1 细胞系, 0.01 ~ 10 mg/L 时, 呈现阳性效应; 最低转化剂量: 0.01 mg/L<sup>[70]</sup>。

#### 扩张血管

猪, 剂量依赖性增加冠状动脉血流量 (CBF) (冠状血管扩张), 不影响左室 DP/DTMAX; 机制包含内皮释放 NO, 不包含毒蕈碱胆碱能受体和肾上腺素受体<sup>[71]</sup>。

#### 药物递送系统, 受控释放

Wistar 大鼠, 在短促的初始爆发作用后, 标题物以几乎恒定的速率释放, 时间超过 4 w<sup>[72]</sup>。

#### 药物动力学

Wistar 大鼠, 0.1 mmol/L 时, 增加 6 $\alpha$ -甲基强的松龙在回肠的吸收, 增加率约为 130%; 给药 30 min 后, 在十二指肠、空肠和回肠的吸收分别达到 99.3%、97.6% 和 96.9%。20  $\mu\text{mol/L}$  时, 将长春碱在十二指肠的吸收率从 23.7% 提高到 51.7%, 在空肠的吸收率从 13.2% 提高到 21.3%, 在回肠空肠的吸收率 53.9% 提高到 61.7%<sup>[73]</sup>。

人, 14 和 30 d 后, 与基础值比较, 血清中标题物水平明显更高, 第 14、30 日无明显差异; 与 50 mg 剂量比较, 100 mg 剂量获得更高的水平; 50/100 mg 时,  $t_{\text{max}}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $C_{\text{max}}$  和 AUC 值分别为 6.1/6.4 h, 13.18/13.7 h, 20.43/31.61 nmol/L 和 154.15/247.61 nmol/(h · L); 年长妇女的/年纪少于 40 岁的, 50/100 mg 剂量  $t_{\text{max}}$  值分别为 5.47/8.0 h 和 5.89/7.27 h<sup>[74]</sup>; 200 mg 经阴道胶囊给

药, 计算  $C_{\text{max}}$  值和半衰期,  $C_{\text{max}} = 50\%$ , 半衰期为 14.82 s<sup>[75]</sup>。

#### 药物相互作用

Wistar 大鼠, 与标题物溶液比较, 注射载有标题物的纳米粒子血浆半衰期延长; 给多聚(L-乳酸)(PLA)-PEG-PLA 纳米粒子后, 标题物在肝脏和脾脏的分布大约是给 PLA 时的一半<sup>[76]</sup>。

大鼠小肠, 作为有效的 P-糖蛋白调节剂, 30 mg/kg 时增强被测环基底外侧转运<sup>[77]</sup>。

人室心肌组织, 30  $\mu\text{mol/L}$  时, 在人心室中, 对 Bay K 8644 的药效没有明显作用; 基部 = 2.2 mN, 最大  $PIE^+ = 2.0 \text{ mN}$ ,  $EC_{50} = 0.17 \mu\text{mol/L}$ <sup>[78]</sup>。

#### 抑制钾离子通道

爪蟾卵母细胞, 10  $\mu\text{mol/L}$  时, 对  $I_{(\text{minK})}$  作用微弱, 仅抑制 2.7%  $I_{(\text{minK})}$ <sup>[79]</sup>。

#### 抑制去氧肾上腺素诱发的血管收缩

Sprague-Dawley 大鼠主动脉, 37  $\mu\text{mol/L}$  时, 抑制苯肾上腺素诱发的主动脉环段收缩, 抑制率为 14%<sup>[80]</sup>。

#### 影响钙离子通道电流

Sprague-Dawley 大鼠血管平滑肌肉细胞, 1  $\mu\text{mol/L}$  和 10  $\mu\text{mol/L}$  时, 抑制钙离子通道电流, 使之与空白对照相比分别降低 16% 和 37%, 该作用经 15 min 的洗出完全逆转<sup>[21]</sup>。

#### 影响细胞毒性

KB-8-5 细胞, 1.6  $\mu\text{mol/L}$  时, 耐药性改善指数修改耐药指数 (RMI) 值为 2.7<sup>[81]</sup>。

#### 影响细胞增生

Sprague-Dawley 大鼠, 60 mg/kg 时, 增加  $K_{t67}$  标记指数和诱导细胞增殖<sup>[18]</sup>。

#### 致癌

BALB/c 小鼠, 20 mg 时发病率为 95%,  $TE_{50} = 35 \text{ w}$ <sup>[82]</sup>。

#### 【毒性】

##### 毒性试验

Sprague-Dawley 大鼠, 60 mg/kg 时不影响体重、绝对和相对肝脏重量; 给药 10 d 后, 诱导睾丸重量减少 (睾丸萎缩) 和/或隐睾症<sup>[1]</sup>。

大鼠, 微核试验, 100 mg/kg<sup>[2]</sup>。

##### 基因毒性

人淋巴细胞, DNA 抑制, 5  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[3]</sup>; 姐妹染色单体交换, 20 mg/L<sup>[4]</sup>。

人肾, DNA 抑制, 100  $\mu\text{g/L}$ <sup>[3]</sup>。

兔, DNA 损伤, 100  $\mu\text{g/kg}$ <sup>[5]</sup>。

小鼠, DNA 损伤, 1060 mg/kg<sup>[6]</sup>; DNA 抑制, 200 mg/kg<sup>[7]</sup>; 非常规 DNA 合成, 200 mg/kg<sup>[6]</sup>。

##### 急毒

大鼠, 腹腔注射, 除致死量外, 未见其他毒性作用内容报道,  $LC_{50} = 327 \text{ mg/kg}$ <sup>[8]</sup>。

小鼠, 静注, 对癫痫发作影响, 共济失调, 肺, 胸腔, 呼吸困难,  $LDLo = 100 \text{ mg/kg}$ <sup>[9]</sup>。

##### 其他毒性

小鼠纤维母细胞, 形态学转化, 80  $\mu\text{g/L}$ <sup>[10]</sup>。



大鼠,腹腔注射,促黄体生成激素改变,血清成分改变(如总蛋白、胆红素、胆固醇),前列腺重量改变, $TDL_o=750\text{ mg/kg}$  (15d-1)<sup>[11]</sup>。

#### 生殖毒性

仓鼠,雌性,交配前1d,皮下注射,对女性生殖系统的影响-子宫,子宫颈,阴道, $TDL_o=2\text{ mg/kg}$ <sup>[12]</sup>;雌性,交配前1d,皮下注射,对生育力的影响, $TDL_o=240\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[13]</sup>;雌性,交配前3d,非消化道给药,对生育力的影响-交配效能, $TDL_o=2400\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[14]</sup>;雌性,交配前1d,皮下注射,对生育力的影响-雌性生育指数(精子阳性雌体怀孕率,交配雌体怀孕率), $TDL_o=32\text{ mg/kg}$ <sup>[15]</sup>;雌性,受孕后第1日,皮下注射,分娩,活产指数, $TDL_o=80\text{ mg/kg}$ <sup>[16]</sup>。

仓鼠胚胎,形态学转化, $30\text{ mg/L}$ <sup>[17]</sup>。

大鼠,雌性,受孕后第9日,皮下注射,对新生动物的影响-习性, $TDL_o=1\text{ mg/kg}$ <sup>[18]</sup>;雌性,受孕后第20~24日,对女性生殖系统的影响-分娩, $TDL_o=100\text{ mg/kg}$ <sup>[19]</sup>;雌性,受孕后第1~22日,肌注,对新生动物的影响-迟发效应, $TDL_o=110\text{ mg/kg}$ <sup>[20]</sup>;雄性,交配前9d,口服,对男性生殖系统的影响-前列腺,精囊,尿道球腺,副腺, $TDL_o=180\text{ mg/kg}$ <sup>[21]</sup>;雌性,交配前30d,皮下注射,对女性生殖系统的影响-月经周期改变或紊乱, $TDL_o=188\text{ mg/kg}$ <sup>[22]</sup>;雌性,受孕后第23日,皮下注射,分娩,产后,生长统计(如体重增减百分比), $TDL_o=20\text{ mg/kg}$ <sup>[23]</sup>;雄性,交配前48d,肌注,睾丸,附睾,输精管,前列腺,精囊,尿道球腺,副腺,对男性的其他影响, $TDL_o=200\text{ mg/kg}$ <sup>[24]</sup>;雄性,交配前30d,皮肤给药,对男性生殖系统的影响-前列腺,精囊,尿道球腺,副腺, $TDL_o=240\text{ mg/kg}$ <sup>[25]</sup>;雌性,交配前1d,口服,对生育力的影响-交配效能, $TDL_o=25\text{ mg/kg}$ <sup>[26]</sup>;雌性,交配前1d,脑内,对生育力的影响, $TDL_o=250\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[27]</sup>;泌乳期雌性,分娩后第2日,植入,对女性生殖系统的影响-产后, $TDL_o=250\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[28]</sup>;雌性,交配前24d,植入,对女性生殖系统的影响-卵巢,输卵管, $TDL_o=30\text{ mg/kg}$ <sup>[29]</sup>;雌性,受孕后第1~6日,肌注,对胚胎及胎儿的影响-胎儿毒性(胎儿发育受阻), $TDL_o=30\text{ mg/kg}$ <sup>[30]</sup>;雌性,受孕后第14~20日,肌注,对胚胎及胎儿的影响-胚胎外部结构(如胎盘、脐带), $TDL_o=35\text{ mg/kg}$ <sup>[30]</sup>;雌性,受孕后第7~17日,非消化道给药,中枢神经系统,生化与代谢, $TDL_o=36300\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[31]</sup>;雌性,受孕后第9日,皮下注射,特定性发育异常-中枢神经系统, $TDL_o=4\text{ mg/kg}$ <sup>[18]</sup>;雌性,受孕后第15~17日,皮下注射,对胚胎及胎儿的影响-死胎, $TDL_o=420\text{ mg/kg}$ <sup>[32]</sup>;雌性,交配前1d,口服,对生育力的影响-交配效能, $TDL_o=50\text{ mg/kg}$ <sup>[33]</sup>;雌性,交配前2d,皮下注射,对生育力的影响, $TDL_o=500\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[34]</sup>;雌性,受孕后第16~19日,非消化道给药,特定性发育异常-血液及淋巴系统(包括脾脏与骨髓), $TDL_o=60\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[35]</sup>;雌性,受孕后第10~16日,皮下注射,对生育力的影响-流产, $TDL_o=7\text{ mg/kg}$ <sup>[36]</sup>;雌性,交配前14d,口服,对女性生殖系统的影响-子宫,子宫颈,阴道, $TDL_o=700\text{ mg/kg}$ <sup>[37]</sup>;雌性,交配前70d,非消化道给药,对女性生殖系统的影

响-子宫,子宫颈,阴道, $TDL_o=8750\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[38]</sup>;雌性,受孕后第15~20日,皮下注射,特定性发育异常-泌尿生殖系统, $TDL_o=9\text{ mg/kg}$ <sup>[39]</sup>;雌性,受孕后第6~14日,肌注,对生育力的影响-后植入死亡率, $TDL_o=900\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[30]</sup>。

大鼠胚胎,形态学转化, $2600\text{ }\mu\text{g/L}$ <sup>[2]</sup>。

猴,雄性,交配前60d,吸入,精子发生(包括遗传物质、精子形态学、活力及数量),睾丸,附睾,输精管, $TCL_o=30\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot 30\text{ min})$ <sup>[40]</sup>;雌性,交配前8d,肌注,对生育力的影响, $TDL_o=12\text{ mg/kg}$ <sup>[41]</sup>;雌性,交配前52星期,阴道给药,对女性生殖系统的影响-卵巢,输卵管, $TDL_o=17155\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[42]</sup>;雌性,交配前10d,吸入,对生育力的影响, $TDL_o=4\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[43]</sup>;雌性,交配前52星期,阴道给药,子宫,子宫颈,阴道,生育力, $TDL_o=85410\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[42]</sup>;雌性,交配前9d,皮下注射,对生育力的影响, $TDL_o=900\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[44]</sup>。

马, donkey, 雌性,受孕后第45~47星期,非消化道给药,对女性生殖系统的影响-分娩, $TDL_o=16667\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[45]</sup>。

牛,雌性,受孕后第39~41星期,肌注,对女性生殖系统的影响-分娩, $TDL_o=1700\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[46]</sup>;雄性,交配前30d,皮下注射,精子发生,对男性的其他影响, $TDL_o=3\text{ mg/kg}$ <sup>[47]</sup>。

犬,雌性,交配前5日,皮下注射,对女性生殖系统的影响-子宫,子宫颈,阴道, $TDL_o=16\text{ mg/kg}$ <sup>[48]</sup>;雌性,交配前4星期,植入,对生育力的影响, $TDL_o=360\text{ mg/kg}$ <sup>[49]</sup>;雌性,交配前60星期,植入,对女性生殖系统的影响-乳房,泌乳(妊娠前或妊娠期), $TDL_o=600\text{ mg/kg}$ <sup>[49]</sup>。

人,男性,雄性,交配前21d,肌注,对男性生殖系统的影响-阳痿, $TDL_o=15\text{ mg/kg}$ <sup>[50]</sup>;雄性,交配前70d,肌注,精子发生,乳房发育, $TDL_o=50\text{ mg/kg}$ <sup>[50]</sup>。

人,女性,雌性,交配前20d,口服,对女性生殖系统的影响-子宫,子宫颈,阴道, $TDL_o=100\text{ mg/kg}$ <sup>[51]</sup>;雌性,受孕后第6~32星期,口服,特定性发育异常-泌尿生殖系统, $TDL_o=113\text{ mg/kg}$ <sup>[52]</sup>;雌性,交配前20d,口服,对生育力的影响, $TDL_o=120\text{ mg/kg}$ <sup>[53]</sup>;雌性,交配前20d,口服,月经周期改变或紊乱, $TDL_o=120\text{ mg/kg}$ <sup>[33]</sup>;雌性,交配前20d,口服,对女性生殖系统的影响-子宫,子宫颈,阴道, $TDL_o=200\text{ mg/kg}$ <sup>[54]</sup>;雌性,交配前3星期,阴道给药,对女性生殖系统的影响-月经周期改变或紊乱, $TDL_o=210\text{ mg/kg}$ <sup>[55]</sup>;雌性,交配前3星期,非消化道给药,对女性生殖系统的影响-月经周期改变或紊乱, $TDL_o=32\text{ mg/kg}$ <sup>[55]</sup>;雌性,受孕后第18~34星期,特定性发育异常-泌尿生殖系统, $TDL_o=386\text{ mg/kg}$ <sup>[56]</sup>;阴道给药,对女性生殖系统的影响-月经周期改变或紊乱, $TDL_o=475\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[57]</sup>;雌性,受孕后第67~71日,非消化道给药,特定性发育异常-泌尿生殖系统, $TDL_o=600\text{ }\mu\text{g/kg}$ <sup>[58]</sup>。

兔,雌性,交配前1d,口服,对生育力的影响, $TDL_o=1\text{ mg/kg}$ <sup>[59]</sup>;雌性,交配前1d,皮肤给药,对生育力的影响, $TDL_o=1\text{ mg/kg}$ <sup>[60]</sup>;雌性,交配前1d,口

服, 交配效能,  $TDL_o = 100 \text{ mg/kg}^{[61]}$ ; 雌性, 交配前 1 d, 皮下注射, 对女性生殖系统的影响-卵巢, 输卵管,  $TDL_o = 100 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[62]}$ ; 雌性, 交配前 21 d, 子宫内, 对生育力的影响-雌性生育指数,  $TDL_o = 105 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[63]}$ ; 雌性, 受孕后第 6~29 日, 对新生动物的影响-断乳或泌乳指数,  $TDL_o = 120 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[64]}$ ; 雌性, 交配前 1 d, 皮下注射, 对生育力的影响-交配效能,  $TDL_o = 150 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[65]}$ ; 雌性, 交配前 2 d, 肌注, 前植入死亡率, 其他发育异常,  $TDL_o = 2500 \text{ mg/kg}^{[66]}$ ; 雌性, 交配前 21 d, 子宫内, 对生育力的影响-后植入死亡率,  $TDL_o = 260 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[63]}$ ; 雌性, 交配前 2 d, 皮下注射, 对生育力的影响-前植入死亡率,  $TDL_o = 300 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[67]}$ ; 雌性, 交配前 1 d, 皮下注射, 对生育力的影响,  $TDL_o = 50 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[65]}$ ; 雌性, 交配前 5 d, 皮下注射, 对女性生殖系统的影响-子宫, 子宫颈, 阴道,  $TDL_o = 50 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[68]}$ ; 雌性, 交配前 1 d, 皮肤给药, 对生育力的影响-前植入死亡率,  $TDL_o = 500 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[69]}$ ; 雌性, 交配前 14 d, 子宫内, 对生育力的影响-前植入死亡率,  $TDL_o = 684 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[70]}$ ; 雄性, 交配前 14 d, 皮下注射, 精子发生, 对男性的其他影响,  $TDL_o = 70 \text{ mg/kg}^{[71]}$ ; 雌性, 受孕后第 2~9 日, 肌注, 对生育力的影响-前植入死亡率,  $TDL_o = 8 \text{ mg/kg}^{[72]}$ ; 雌性, 受孕后第 25~32 日, 肌注, 对女性生殖系统的影响-产后,  $TDL_o = 8 \text{ mg/kg}^{[73]}$ 。

小鼠, 雌性, 交配前 1 d, 对生育力的影响,  $TDL_o = 10 \text{ mg/kg}^{[74]}$ ; 雌性, 受孕后第 1 日, 皮下注射, 对生育力的影响,  $TDL_o = 100 \text{ mg/kg}^{[75]}$ ; 雌性, 交配前 3 d, 皮下注射, 对女性生殖系统的影响-子宫, 子宫颈, 阴道,  $TDL_o = 1500 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[39]}$ ; 雌性, 受孕后第 6~9 日, 皮下注射, 后植入死亡率, 胎儿毒性 (胎儿发育受阻),  $TDL_o = 20 \text{ mg/kg}^{[76]}$ ; 雌性, 受孕后第 14~16 日, 皮下注射, 生化与代谢, 迟发效应,  $TDL_o = 240 \text{ mg/kg}^{[77]}$ ; 雄性, 交配前 20 d, 皮下注射, 对男性生殖系统的影响-睾丸, 附睾, 输精管,  $TDL_o = 2400 \text{ mg/kg}^{[78]}$ ; 雌性, 交配前 5 d, 植入, 对女性生殖系统的影响-子宫, 子宫颈, 阴道,  $TDL_o = 3 \text{ g/kg}^{[79]}$ 。

驯养动物, 雌性, 交配前 14 d, 皮下注射, 月经周期改变或紊乱, 生育力,  $TDL_o = 1273 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[80]}$ ; 雌性, 交配前 70 d, 肌注, 月经周期改变或紊乱,  $TDL_o = 2545 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[81]}$ 。

猪, 雌性, 交配前 1 d, 皮下注射, 对生育力的影响,  $TDL_o = 1667 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[82]}$ ; 雌性, 受孕后第 15~25 日, 肌注, 特定性发育异常-泌尿生殖系统,  $TDL_o = 18333 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[83]}$ ; 雌性, 受孕后第 1~5 日, 皮下注射, 对生育力的影响,  $TDL_o = 2250 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[84]}$ ; 雌性, 交配前 16 d, 皮下注射, 对女性生殖系统的影响-卵巢, 输卵管,  $TDL_o = 40 \text{ mg/kg}^{[85]}$ ; 雌性, 交配前 14 d, 非消化道给药, 对女性生殖系统的影响-月经周期改变或紊乱,  $TDL_o = 5833 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[86]}$ 。

豚鼠, 雄性, 交配前 70 d, 肌注, 睾丸, 附睾, 输精管, 交配效能,  $TDL_o = 1480 \text{ mg/kg}^{[87]}$ ; 雌性, 受孕后第 18~60 日, 皮下注射, 特定性发育异常-泌尿生殖系统,  $TDL_o = 86 \text{ mg/kg}^{[88]}$ 。

### 遗传毒性

犬, 细胞遗传学分析,  $100 \text{ } \mu\text{g/kg}^{[5]}$ 。  
人肾, 细胞遗传学分析,  $100 \text{ } \mu\text{g/L}^{[89]}$ 。  
小鼠胚胎, 细胞遗传学分析,  $1 \text{ mg/L}^{[90]}$ 。

### 致癌

犬, 肌注, 根据 RTECS 标准为可疑致肿瘤物质, 肿瘤,  $TDL_o = 26643 \text{ mg/kg} (4y-I)^{[91]}$ ; 植入, 根据 RTECS 标准为可疑致肿瘤物质, 肿瘤,  $TDL_o = 270 \text{ mg/kg} (78w)^{[92]}$ 。

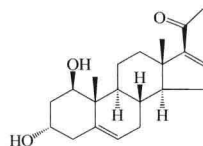
小鼠, 植入, 根据 RTECS 标准, 卵巢肿瘤,  $TD = 1300 \text{ mg/kg} (78w-I)^{[93]}$ ; 植入, 根据 RTECS 标准, 感性品系肿瘤发病率增高,  $TD = 14 \text{ g/kg} (77w-C)$ ; 植入, 根据 RTECS 标准为可疑致肿瘤物质, 感性品系肿瘤发病率增高,  $TD = 19 \text{ g/kg} (77w-C)^{[94]}$ ; 皮下注射, 根据 RTECS 标准为可疑致肿瘤物质, 白血病,  $TD = 200 \text{ mg/kg} (5w-I)^{[95]}$ ; 植入, 根据 RTECS 标准为可疑致肿瘤物质, 感性品系肿瘤发病率增高,  $TD = 216 \text{ mg/kg} (77w-C)$ ; 植入, 根据 RTECS 标准, 感性品系肿瘤发病率增高,  $TD = 2592 \text{ mg/kg} (77w-C)$ ; 植入, 根据 RTECS 标准为可疑致肿瘤物质, 感性品系肿瘤发病率增高,  $TD = 648 \text{ mg/kg} (77w-C)^{[94]}$ ; 皮下注射, 根据 RTECS 标准, 肿瘤,  $TD = 9500 \text{ mg/kg} (19w-I)^{[96]}$ ; 非消化道给药, 根据 RTECS 标准为可疑致肿瘤物质, 卵巢肿瘤, 子宫肿瘤,  $TDL_o = 1289 \text{ mg/kg} (78w-C)^{[97]}$ ; 植入, 根据 RTECS 标准, 感性品系肿瘤发病率增高,  $TDL_o = 1296 \text{ mg/kg} (77w-C)^{[94]}$ ; 皮下注射, 根据 RTECS 标准, 肿瘤,  $TDL_o = 40 \text{ mg/kg}^{[96]}$ 。

P06210F

### 1,3-二羟基-孕甾-5,16-二烯-20-酮

【其他名】(1 $\beta$ ,3 $\alpha$ )-1,3-dihydroxy-pregna-5,16-dien-20-one; tupipregnenolone。

【CAS 登录号】497142-93-5。



【分子式】 $C_{21}H_{30}O_3$ 。

【分子量】330.45。

【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【理化性质】 $[\alpha]_D^{24} -19.3$  (c 0.88, 氯仿), 无定形固体。

【来源中药】<sup>7232</sup>开口箭; 根茎<sup>[1]</sup>。

P062110

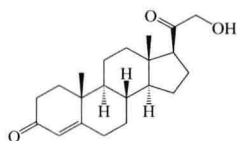
### 11-去氧皮质甾酮

【其他名】11-desoxycorticosterone; deoxycorticosterone; 去氧皮质甾酮。

【CAS 登录号】64-85-7。

【分子式】 $C_{21}H_{30}O_3$ 。

【分子量】330.45。



【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【理化性质】mp 141 ~ 142℃,  $[\alpha]_D^{25} + 178$  (乙醇), 结晶体(乙醚), log *P* 3.25 (不确定值, 计算值)。

【来源中药】<sup>8450</sup>眼镜蛇: 肾上腺组织<sup>[1]</sup>; <sup>8454</sup>青环海蛇: 肾上腺<sup>[2]</sup>; <sup>8670</sup>紫河车: 胎盘<sup>[3]</sup>; <sup>8920</sup>黄牛: 肾上腺皮质<sup>[4]</sup>。

【药理作用】

雌激素样作用

与孕甾酮和对于11 $\alpha$ -羟孕酮丁二酸半酯固相抗体的11 $\alpha$ -羟孕酮丁二酸半酯-辣根过氧化物酶(E. C. 1. 11. 1. 7, RZ 1.0 ~ 1.5) 的交叉反应<sup>[1]</sup>。

Y-1 小鼠肾上腺肿瘤培养细胞, 在连续 30、120 h 培育期间, 增加基底和抑制 ACTH 诱发的 20-DHP 生成, 对随后的用霍乱毒素、双丁酰环腺苷酸 (dbcAMP) 或孕烯醇酮的处理无抑制<sup>[2]</sup>。

调节钙代谢

人精液, 与孕甾酮比较, 相对钙离子流入: 64%<sup>[3]</sup>。

监测

Wistar 大鼠, 5 mg/kg 时, 增加血压, 不改变胰岛素和葡萄糖水平<sup>[4]</sup>。

抗炎

棉球诱发肉芽肿, 局部抗炎活性, 8、40、200  $\mu\text{g}$ /丸的抑制率分别为 8.3%、13.6%、16.9%<sup>[5]</sup>。

胸腺, 局部抗炎活性, 8、40、200  $\mu\text{g}$ /丸的抑制率分别为 1.2%、6.9%、0<sup>[5]</sup>。

抗肿瘤

L1210 淋巴样白血病培养细胞, 体外,  $ED_{50} = 21.0 \mu\text{mol/L}$  (72 h)<sup>[6]</sup>。

肾上腺, 在原发性醛固酮增多症、Cushing's 综合征和非功能亢进肿瘤患者的肾上腺中的含量与肾细胞癌患者正常肾上腺中的含量比较是比较低的<sup>[7]</sup>。

免疫反应

兔抗毒毛花苷抗血清, 标题物的交叉反应性为 0.018, 两种抗血清的交叉反应性为 0.001<sup>[8]</sup>。

受体结合活性

COS-1 细胞溶质表达 rtMR, 体外, 100 nmol/L 时, 对<sup>3</sup>H-皮质醇结合, 标题物是一个竞争配体<sup>[9]</sup>。

对运输的影响

大鼠 LLC-PK<sub>1</sub> 细胞, 以浓度依赖方式抑制 Oatp1 介导的地高辛运输, 10、100  $\mu\text{mol/L}$  时, 与对照比分别为 75.3%、13.6%; 对 Oatp1 介导的雌二醇-17 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸苷运输抑制, 10 和 100  $\mu\text{mol/L}$  时, 与对照组比分别为 20.6%、1.34%<sup>[10]</sup>。

【毒性】

基因毒性

人肝脏, DNA 加合物, 2 mmol/L<sup>[11]</sup>。

急毒

小鼠, 除致死量外, 未见其他毒性作用内容报道,

$LD_{50} = 1 \text{ g/kg}$ <sup>[2]</sup>。

生殖毒性

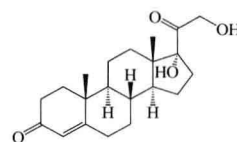
大鼠, 雌性, 交配前 70 日, 肌注, 对新生动物的影响-迟发效应,  $TDL_0 = 14\ 500 \mu\text{g/kg}$ <sup>[3]</sup>; 雌性, 交配前 70 日, 非消化道给药, 对女性生殖系统的影响-子宫, 子宫颈, 阴道,  $TDL_0 = 8\ 750 \mu\text{g/kg}$ <sup>[4]</sup>。

P062111

### 17-羟基-11-去氧皮质甾酮

【其他名】17-hydroxy-11-desoxycorticosterone。

【CAS 登录号】601-05-8。



【分子式】 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 。

【分子量】346.45。

【类型】孕甾烷甾族 (pregnane steroids)。

【来源中药】<sup>8920</sup>黄牛: 肾上腺皮质<sup>[1]</sup>。

【药理作用】

调节钙代谢

人精液, 与孕甾酮比较, 相对钙离子流入: 29%<sup>[1]</sup>。

抗炎

棉球诱发肉芽肿, 局部抗炎活性, 8、40、200  $\mu\text{g}$ /丸的抑制率分别为 8.0%、10.8%、14.0%<sup>[2]</sup>。

胸腺, 局部抗炎活性, 8、40、200  $\mu\text{g}$ /丸的抑制率分别为 7.3%、7.6%、0<sup>[2]</sup>。

抗氧化

人中性粒细胞, 1 nmol/L 时超氧化物产生为 3.20 nmol/10<sup>6</sup> 细胞, 10 nmol/L 时为 3.55 nmol/10<sup>6</sup> 细胞, 100 nmol/L 时为 3.30 nmol/10<sup>6</sup> 细胞; 平均浓度 37 nmol/L 时为 2.73 nmol/10<sup>6</sup> 细胞, 对照组为 3.35 nmol/10<sup>6</sup> 细胞<sup>[3]</sup>。

免疫反应

兔抗毒毛花苷抗血清, 标题物的交叉反应性为 0.18, 两种抗血清交叉反应性为 0.001<sup>[4]</sup>。

受体结合活性

COS-1 细胞溶质表达 rtMR, <sup>3</sup>H-皮质醇结合的竞争配体<sup>[5]</sup>。

P062112

### 4-孕(娠)烯-20,21-二醇-3,11-二酮

【其他名】4-pregnen-20,21-diol-3,11-dione。

【CAS 登录号】600-70-4。

