

米非司酮对大鼠的抗着床作用研究

金爱华 张寅恭 (浙江省医学科学院计划生育研究所, 杭州 310013)

摘要 研究了米非司酮对大鼠的抗着床作用。大鼠在妊娠 d_1 、 d_2 或 d_3 口服米非司酮 10mg/kg, 每天 1 次, 连续 3d, 有显著的抗着床作用。大鼠妊娠 d_1 单次给米非司酮 40mg/kg 无抗着床作用, 妊娠 d_2 给 40mg/kg, d_3 给 10mg/kg 有显著的抗着床作用。给药组大鼠子宫内膜发育延迟, 蜕膜不能形成, 影响孕卵着床。

关键词 米非司酮 抗着床 避孕药

米非司酮 (Mifepristone, 简称 RU486, 化学名称 17 β -羟 11 β -[4-二甲胺苯基]-17 α -[1-丙炔基] 雄甾-4,9-双烯-3-酮) 是 80 年代初法国 Rossel Ulcaf 公司合成的抗孕激素化合物, 有良好的抗早孕作用, 其与前列腺素合用效果更佳。米非司酮还可用于事后紧急避孕, Glasier 报道^[1], 在房事后 72h 内, 402 例妇女一次口服米非司酮 600mg, 无一例失败。国内最近也有类似临床研究报道^[2,3], 而且药量为 50—150mg, 亦无一例失败。这些试验结果提示米非司酮也是一种高效的事后避孕药。为了观察国产米非司酮的抗着床作用, 我们进行了米非司酮对大鼠抗着床作用的研究。

1 实验材料

1.1 药物: 米非司酮系浙江仙居制药厂生产 (批号:

940624), 用时以 0.5% CMC-Na 制成水混悬剂。

1.2 动物: SD 大鼠由浙江省实验动物中心供给。

2 方法与结果

2.1 对大鼠的抗着床作用

用体重 190—210g 雌性大鼠和雄大鼠按 2:1 合笼, 次日起每天上午作阴道涂片检查, 查到精子作为妊娠 d_1 , 将孕鼠分为给药组和对照组, 每组 10 只。给药大鼠分别于妊娠 d_1 、 d_2 或 d_3 起给予米非司酮混悬剂 2.5—10mg/kg, 对照组大鼠给等量孕媒 (5ml/kg), 每日灌胃 1 次, 连续 3d, 或于大鼠妊娠 d_1 、 d_2 或 d_3 单次口服米非司酮 10—40mg/kg。各组于妊娠 d_{10} — d_{12} 解剖, 检查子宫, 计算各组怀孕动物数。结果见表 1。

表 1 米非司酮对大鼠的抗着床作用

组别	剂量 (mg/kg)	给药时间 (妊娠天数)	动物数 (只)	怀孕动物数 (只)	怀孕率 (%)
对照	溶媒 5ml/kg	1. 2. 3	10	10	100
米非司酮	2.5	1. 2. 3	10	8	80
	5	1. 2. 3	10	0	0
	10	1. 2. 3	10	0	0
	10	2. 3. 4	10	0	0
	10	3. 4. 5	10	0	0
对照	溶媒 5ml/kg	1	10	10	100
米非司酮	40	1	10	8	80
	10	2	10	5	50
	20	2	10	1	10
	40	2	10	0	0
	10	3	10	0	0

从表 1 可见,大鼠妊娠 d₁, d₂ 或 d₃ 起,连续 3d 给予米非司酮 10mg/kg,均有 100% 的抗着床作用。大鼠妊娠 d₁, d₂ 或 d₃ 单次给药,各组结果有些差别,d₁ 给 40mg/kg 无作用,d₂ 给 40mg/kg 和 d₃ 给 10mg/kg 有 100% 的抗着床作用。

2.2 对大鼠子宫内膜的影响

妊娠大鼠 36 只,分为 12 组,每组 3 只,给药和对照各 6 组。给药组在妊娠 d₁ 起给米非司酮混悬剂 10mg/kg,对照组给等量溶媒,每天灌胃 1 次,连续 3d。给药组和对照组大鼠于给药后 24、48、72h 和 4、5、6d 各处死 1 组,剖腹,取出子宫固定于 10% 甲醛溶液中,石蜡包埋,H. E 染色,光镜检查。

对照组正常妊娠大鼠子宫,24h 后可见子宫内膜增厚,腺体增生,可见核下空泡,部份间质细胞肥大;48h 子宫内膜增厚,腺体增生明显,腺上皮细胞内有核下空泡,间质细胞肥大;72h 和 d₁ 子宫内膜改变和 48h 所见相同;d₅ 子宫内膜明显增厚,可见蜕膜细胞增生,蜕膜中可见散在腺体,子宫肌层水肿;d₆ 子宫内膜形成大片蜕膜,蜕膜细胞肥大,胞浆透明或呈嗜碱性染色,核圆或椭圆,体积较大,核膜厚,核质疏松,可见 1—2 个核仁,偶见多核巨细胞。宫腔变

窄。给米非司酮大鼠子宫内膜 72h 内均处于增生状态;d₄ 开始出现腺体分泌,间质细胞仍处于增生状态;d₅—d₆ 腺体仍处于早期分泌,间质细胞未见明显肥大。和对照组比较,给药组大鼠子宫内膜发育延迟,蜕膜未形成,孕卵不能着床。

3 讨论

国外报道^[4],在大鼠妊娠后 1—18d 中任何一天单次口服米非司酮 100mg/kg 或连续 3d 口服 10mg/kg,均有 100% 的抗着床或引产作用。我们的实验结果也证实了米非司酮对大鼠的抗着床作用。从大鼠单次给药结果来看,米非司酮对大鼠的抗着床作用,妊娠 d₁ 最差,d₂ 效力有所加强,d₃ 效果最好,10mg/kg 即可达到 100% 的抗着床作用。

已知正常着床有赖于孕卵转运与子宫内膜发育的同步化。正常妊娠大鼠的子宫内膜在雌、孕激素协调作用下,使内膜细胞转化为蜕膜细胞,为孕卵着床创造了有利环境。给药组大鼠由于米非司酮的抗孕激素作用,因而抑制了内膜细胞向蜕膜细胞的转化,导致孕卵不能着床。可以认为,米非司酮干扰了子宫内膜的发育是其抗着床作用的主要机理。

参 考 文 献

- 1 Glasier A, Thong KJ, Dewar M, et al. Mifepristone (RU486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *New Engl J Med*, 1992,327:1041
- 2 吴金水. 米非司酮可用于屏障避孕失败后紧急避孕. *生殖与避孕*, 1994,14(6):457
- 3 韩学军, 翁梨驹, 张力萍, 等. 米非司酮、双炔失碳酯单独或联合应用于紧急避孕的临床观察. *生殖医学杂志*, 1995,4(4):206
- 4 顾芝萍, 桑国卫, 陈俊康. *生殖药理学*. 安徽:安徽教育出版社, 1990:126

收稿日期:1996—10—15

刊误:1997 年增刊第 175 页,“外用 I 号洗液质量控制及体外抑菌实验的分析”一文的第一作者为“银尹华”,误为“钱尹华”。

Studies of the Anti-implantation Effect of Mifepristone in Rats

Jin Aihua, Zhang Yingong

(Family Planning Research Institute of Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310031)

Abstract The anti-implantation effect of mifepristone was investigated. The anti-implantation of mifepristone was significant in rats orally received a daily dose of 10mg/kg on the first three days of pregnancy. However, a single dose of 40mg/kg mifepristone on the first day of pregnancy had no implantation effect, while it was demonstrated that a single dose of 40mg/kg or 10mg/kg on day 2 or day 3 of pregnancy respectively had the anti-implantation effects to rats. It was found that the development of endometrium of mediated rat was very slowly, the decidua was not formed and the implantation of pregnancy egg was suppressed.

Key words mifepristone anti-implantation rat

第14卷 第6期

中国现代应用药

学 1997年12月

(on page 6)