

阿扎斯丁的抗生育作用及对妊娠大鼠和兔血浆孕酮的影响

刘昌官、戴茂征、李伟康、刘桂明、林中明

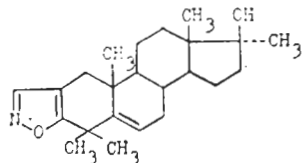
(上海市计划生育科学研究所, 上海 200032)

马如鸿 (上海医药工业研究院, 上海 200433)

提要 在大鼠妊娠 d 10, 单次 ig 阿扎斯丁 (Aza) 24 mg/kg 可完全止孕; 单次 ig Aza 6 mg/kg + im 15-甲 PGF_{2α} 0.1 mg/kg 也可完全止孕。Aza 能使妊娠大鼠和兔血浆孕酮水平明显下降。在大鼠妊娠 d 10, 单次 ig Aza + 吲哚美辛 (Ind), 结果显示, Ind 能阻断 Aza 的止孕作用, 其剂量愈大阻断作用愈明显。

关键词 阿扎斯丁; 女用避孕药; 孕酮; 15-甲基前列腺素 F_{2α}; 吲哚美辛

能终止孕卵着床后妊娠的药物称为止孕剂 (interceptives)。阿扎斯丁 (azastene, Aza) 是其中之一^(1,2), 化学名 4,4,17α-三甲基雄甾-5-烯并[2,3-d]异噻唑-17 醇。为了找出 Aza 的最佳给药方案, 本文研究了 Aza 和 15-甲基前列腺素 F_{2α} (15-甲 PGF_{2α}) 各自单独用药及两者合并用药对大鼠的止孕效果; 观察了 Aza 对大鼠子宫和胚胎的形态学影响。为了探讨 Aza 的止孕机理, 测定了它对妊娠大鼠和兔血浆孕酮的影响; 还研究了 Aza 和吲哚美辛 (indomethacin, Ind) 各自单独用药及两者合并用药对大鼠的止孕效果。



Azastene

材料和 方法

药物 Aza, 上海医药工业研究院合成; 15-甲 PGF_{2α}, 上海第九制药厂产品; Ind, 上海第十九制药厂产品; 黄体酮注射液, 上海第九制药厂产品; 放射免疫测孕酮药箱, 世界卫生组织 (WHO) 提供。

动物 将♀性成熟未育 Sprague-Dawley 大鼠和有生育力的♂性大鼠合笼, 每天早晨作阴道涂片, 发现精子作为妊娠 d 1。把 120 只体重为 205 ± SD 24 g 的妊娠大鼠随机分组, 每组 10 只, ig 和 im 药物者为实验组, ig 纯茶油者为对照组。

将♀性成熟未育兔在动情期与有生育力的♂性兔合笼, 以交配后阴道内检出精子者为妊娠 d 1。把 12 只体重为 2.8 ± 0.2 kg 的妊娠兔随机分成实验组和对照组, 每组 6 只。

Aza、15-甲 PGF_{2α} 给药方法和止孕指标观察 在大鼠妊娠 d 10⁽¹⁾, 对各实验组分别单次 ig Aza 3, 6, 12, 24 mg/kg; 单次 im 15-甲-PGF_{2α} 0.1 mg/kg; 单次 ig Aza 6 mg/kg + im 15-甲 PGF_{2α} 0.1 mg/kg; 单次 ig Aza 12mg/kg + im 15-甲 PGF_{2α} 0.1 mg/kg。所用的 Aza 混悬于茶油中给药。给对照组 ig 纯茶油。在妊娠 d 16 解剖大鼠, 记录孕鼠数, 存活胎仔数, 吸收点数和着床点数, 对存活胎仔数作 t 检

验。对用药有效者观察子宫内有无残余胎物。

组织学检查 对单次ig Aza 6,12,24 mg/kg, 单次ig Aza 12 mg/kg + im 15-甲 PGF_{2α} 0.1 mg/kg 组以及对照组大鼠子宫用磷酸缓冲液配制的4%中性甲醛固定,切片后HE染色,光学显微镜观察。

血浆孕酮测定 在大鼠妊娠 d 10, 给实验组单次ig Aza 24 mg/kg, 给对照组ig 纯茶油, 在妊娠 d 10, d 12, d 14 和 d 16, 从尾静脉采血。在兔妊娠 d 15 和 d 16, 每天给实验组单次ig Aza 100 mg/kg, 给对照组ig 纯茶油, 在妊娠 d 10, d 15, d 16, d 18 和 d 19, 从耳静脉采血。大鼠或兔的血用肝素抗凝, 1500 × g 离心 15 min, RIA 分析⁽³⁾, 并用 WHO 提供的配对试剂测定孕酮含量。每批试验的批间误差小于 15%。对大鼠或兔血浆孕酮值分别作 t 检验。

Aza、Ind 给药方法和止孕指标观察 在大鼠妊娠 d 10, 对各实验组分别单次ig 药物: Aza 12 mg/kg; Ind 4, 8 mg/kg; Aza 12 mg/kg + Ind 4 mg/kg; Aza 12 mg/kg + Ind 8 mg/kg。以上药物均混悬于茶油中。给对照组ig 纯茶油。在妊娠 d 16 解剖大鼠, 记录孕鼠数, 存活胎仔数, 吸收点数和着床点数。对存活胎仔数作 t 检验。

结 果

Aza 单独给药, 15-甲 PGF_{2α} 单独给药以及两者合并用药对妊娠大鼠的止孕作用 结果见表 1。ig Aza 3 mg/kg 无止孕作用; 6 mg/kg 对小部分大鼠有止孕作用; 12 mg/kg 对绝大部分大鼠有止孕作用, 但宫内有一些残余胎物; 24 mg/kg 有完全的止孕作用, 且宫内残余胎物已很少见; ig Aza 6 mg/kg + im 15-甲 PGF_{2α} 0.1 mg/kg 和 ig Aza 12 mg/kg + im 15-甲 PGF_{2α} 0.1 mg/kg 亦有完全的止孕作用, 且宫内无残余胎物。

组织学检查显示, 对照组胚胎横切面结构完整, 各组织器官清晰可见, 羊膜和卵黄囊亦可见, 胎盘结构完整, 子宫肌层轮廓正常。ig

Aza 12 mg/kg 组的胚胎基本上已被吸收, 胎盘已不复存在。ig Aza 24 mg/kg 组的胚胎进一步被吸收, 整个子宫向恢复正常方向转化。ig Aza 12 mg/kg + im 15-甲 PGF_{2α} 0.1 mg/kg 组的子宫在胚胎和胎盘全部被吸收后已恢复到接近正常的状态, 妊娠后消失了原先的子宫腔已重新形成。

Aza 对妊娠大鼠血浆孕酮水平的影响 结果见图 1。在 d 14 和 d 16, 实验组血浆孕酮水平低于对照组 ($p < 0.01$)。

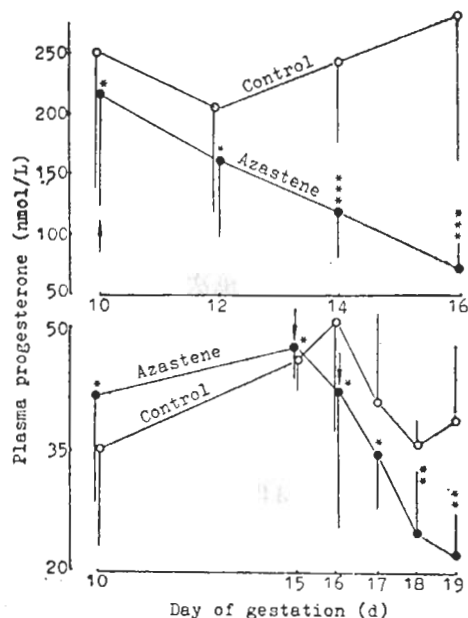


Fig 1. Effects of azastene on concentration of plasma progesterone in pregnant rats (upper, $n = 10$, $\bar{x} \pm SD$) and rabbits (lower, $n = 6$, $\bar{x} \pm SD$) * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$; ↓ administration of Aza 24 mg/kg (upper), and 100 mg/kg (lower)

Aza 对妊娠兔血浆孕酮水平的影响 结果见图 1 下。在 d 18 和 d 19, 实验组血浆孕酮水平低于对照组 ($p < 0.05$)。

Aza 单独给药, Ind 单独给药以及两者合并用药对妊娠大鼠的止孕作用 结果见表 1, ig Aza 12 mg/kg 有明显的止孕作用; ig Ind 4, 8 mg/kg 无止孕作用; ig Aza 12 mg/kg + Ind 4 mg/kg 和 ig Aza 12 mg/kg + Ind 8 mg/kg 对部分大鼠有止孕作用。

Tab 1. Interception of pregnancy by azastene (Aza), 15-methyl-PGF_{2α} (PG) and indomethacin (Ind) in rats. n = 10, $\bar{x} \pm SD$. *p > 0.05, ***p < 0.01 vs control; †p < 0.05 vs azastene 6 mg/kg; ‡p < 0.05, ‡‡p < 0.01 vs azastene 12 mg/kg.

Dose (mg/kg)			Pregnant rats	Viable fetuses	Resorption sites	Implantation sites
ig Aza	im PG	ig Ind				
—	—	—	10/10	10.9 ± 0.9	0	10.9 ± 0.9
3	—	—	10/10	10.4 ± 1.6*	0	10.4 ± 1.6
6	—	—	8/10	8.0 ± 5.6*	0	8.0 ± 5.6
12	—	—	1/10	1.0 ± 3.2***	10 ± 4	11.3 ± 3.1
24	—	—	0/10	0***	0	0
—	0.1	—	6/10	6.3 ± 5.1*	4 ± 6	10.8 ± 1.9
6	0.1	—	0/10	0††	0	7.1 ± 6.2
12	0.1	—	0/10	0‡‡	0	0
—	—	4	10/10	10.0 ± 4.0*	0	10.0 ± 4.0
—	—	8	10/10	9.5 ± 2.1*	0	9.5 ± 1.3
12	—	4	5/10	6.0 ± 5.9‡‡	4 ± 6	10.5 ± 2.6
12	—	8	7/10	9.1 ± 4.4‡‡‡	1 ± 4.4	10.1 ± 4.1

讨 论

本实验对妊娠大鼠单次 ig Aza 与 Creange 等⁽¹⁾报道的结果基本上一致。Creange 等对妊娠大鼠 ig Aza 后 3 h 测出血浆孕酮水平下降。本文作者则在对妊娠大鼠和兔 ig Aza 后的更长时间测出血浆孕酮水平下降(图 1)。Aza 能抑制卵巢和胎盘的 3β-羟基甾体脱氢酶活性^(1,4)，从而阻断孕烯酮转化为孕酮，使妊娠终止。

15-甲 PGF_{2α} 在临床上用于中期引产已多年。它能促进宫缩^(5,6)和宫内压升高⁽⁶⁾。本实验中单独 ig Aza 12 mg/kg 能使绝大部分的妊娠大鼠终止妊娠，但在宫内可检出一些残余胎物；ig Aza 12 mg/kg 和 im 15-甲 PGF_{2α} 0.1 mg/kg 合并用药时，则不仅能终止妊娠，而且能促进宫内胎物的排出，这是两种药协同作用的结果。将来临床上如把 Aza 和 15 甲 PGF_{2α} 合用，效果会更好而且各自的有效剂量比单独使用时要低。

Ind 是前列腺素在体内合成和释放的抑制剂⁽⁷⁾。本实验证明，Ind 能阻断 Aza 的避孕作用，剂量愈大阻断作用愈明显。由此可推断 Aza 避孕的另一机理：它能促进体内前列腺素

的合成和释放，从而引起宫缩而流产。单独 ig Aza 12 mg/kg 的大鼠子宫内存在残余胎物，可能是由于其剂量较低以至引起体内前列腺素的合成和释放的量不够高所致。

参 考 文 献

- 1 Creange JE, Schane HP, Anzalone AJ, Potts GO. Interruption of pregnancy in rats by azastene, an inhibitor of ovarian and adrenal steroidogenesis. *Fertil Steril* 1978; 30 : 86
- 2 Schane HP, Creange JE, Anzalone AJ, Potts GO. Interceptive activity of azastene in rhesus monkeys. *Ibid* 1978; 30 : 343
- 3 WHO. *Method manual: programme for the provision of matched assay reagents for the radioimmunoassay of hormones in reproductive physiology*. 4th ed. Geneva: WHO, 1980 : 71-83
- 4 Goldman AS. Specific retention of an inhibitor of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase in enzyme-containing tissues of the rat. *Endocrinology* 1970; 86 : 678
- 5 束怀德、魏湘、励福娣、杨藻宸. 15 甲基前列腺素 F_{2α} 对在位兔子宫收缩和电活动的影响. *动物学报* 1978; 24 : 307
- 6 刘昌官、李伟康、刘桂明、林中明. 15 甲-前列腺素 F_{2α} 对家兔子宫收缩及血浆孕酮水平的影响. *生理学报* 1986; 38 : 539
- 7 Csapo AI, Csapo EF. The "prostaglandin step", a bottleneck in the activation of the uterus. *Life Sci* 1974; 14 : 719

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Nov, 8 (6) : 540-543

Interceptive action of azastene and its effects on plasma progesterone in pregnant rats and rabbits

LIU Chang-Guan, DAI Mao-Zheng, LI Wei-Kang, LIU Gui-Ming, LIN Zhong-Ming
(Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai 200032)

MA Ru-Hong (Shanghai Research Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200433)

ABSTRACT Azastene suspended in tea seed oil (Aza, ig) and 15-methylprostaglandin $F_{2\alpha}$ (15-Me-PGF $_{2\alpha}$, im), alone or combined, were given to rats on d 10 of pregnancy. A complete interceptive action on pregnancy was obtained after Aza 24 mg/kg alone or 6 mg/kg combined with 15-Me-PGF $_{2\alpha}$ 0.1 mg/kg. Plasma progesterone levels were lowered by Aza 24 mg/kg given on d 10 of pregnancy to 114 ± 39 nmol/L (d 14, $p < 0.01$) and 67 ± 23 nmol/L (d 16, $p < 0.01$) in pregnant rats; and by Aza 100 mg/kg given on d 15 and d 16 to 24 ± 8 nmol/L

(d 18, $p < 0.05$) and 22 ± 5 nmol/L (d 19, $p < 0.05$) in pregnant rabbits, respectively. Aza (ig) and indomethacin (Ind, ig), alone or combined, were administered to rats on d 10 of pregnancy. The effects of Aza 12 mg/kg on pregnancy were nullified by Ind 4 mg/kg ($p < 0.05$) and 8 mg/kg ($p < 0.01$).

KEY WORDS azastene; female contraceptive agents; progesterone; 15-methylprostaglandin $F_{2\alpha}$; indomethacin