

# 甲地孕醇-3-环戊烷丙酸酯对早孕家兔子宫球蛋白分泌的影响

杨以谦\* 章生艮 陈秀芳 符翠珍 (中国科学院上海生理研究所, 上海 200031)

**提要** 交配前3 d给兔 po 1次甲地孕醇-3-环戊烷丙酸酯(甲孕环酯)1.5 mg/kg后, 妊1 d子宫冲洗液出现高浓度(+++-++++)子宫球蛋白(UGL)与总蛋白(4±3 mg/2侧子宫角). 而对照组妊1 d的UGL仅微量(±), 总蛋白量也低(0.21±0.13 mg/2侧子宫角). 若于交配前1 h给药, UGL与总蛋白量同对照相似, 分别为0与0.55±0.22 mg.

**关键词** 甲地孕醇-3-环戊烷丙酸酯; 子宫球蛋白; 子宫内膜; 口服避孕药; 兔

子宫球蛋白(UGL)是家兔特有的一种孕酮诱发的子宫蛋白, 由子宫内膜上皮细胞合成, 于假孕或妊娠3-10 d的子宫液中存在<sup>(1-3)</sup>.

甲孕环酯是我国首创的一种合成孕激素, 配伍少量炔雌醚用作每月一次的避孕药, 可引起子宫内膜提早转化, 干扰卵与子宫的同步化<sup>(4,5)</sup>. 在兔只有于排卵前3-5 d po药才有100%抗着床效果, 而在排卵当天或排卵后给药无效<sup>(6)</sup>.

本文目的为探讨甲孕环酯在抗着床有效与无效时, 其对子宫球蛋白分泌的影响有无区别. 此外, 还与另一孕激素化合物炔诺醇-3-环戊烷丙酸酯(简称961)的诱发子宫球蛋白作用进行了比较.

## 方 法

**实验分组** 57只上海杂种♀兔, 体重3.7±(SD)0.5 kg, 随机分为3组: 对照组, 实验甲组(妊0 d, 配前1 h po)与实验乙组(妊-3 d给药). 对照组于妊-3 d po 0.5%西黄耆胶(1 ml/kg), 给药组 po 甲孕环酯1.5 mg/kg(混悬于0.5%西黄耆胶溶液中). 兔选用时发情良好, 于配前即刻耳缘 iv HCG 100 U, 随即与有生育力的♂兔2只各交配一次.

**子宫液的收集** 对照组与甲组于妊1, 3, 5, 7 d, 乙组于妊1, 2, 3, 5, 7 d取材. 取材时 iv 戊巴比妥钠(36 mg/kg)麻醉, 腹部正中切口, 记录卵巢排卵点或黄体数, 妊7 d组还记录子宫着床数. 妊5 d或7 d的子宫冲洗液置相差显微镜下检查卵子形态.

剪下子宫后, 小心止血以防污染子宫液. 两侧子宫角分别用5 ml 0.9% NaCl溶液自输卵管子宫接头处注入, 冲洗液从子宫角另一端流至表面玻璃皿内.

## 子宫球蛋白与总蛋白的测定

1. 子宫球蛋白 用7.5%聚丙烯酰胺凝胶, pH 8.3的不连续盘状电泳. 凝胶管0.4×7 cm. 每侧子宫角用5 ml 盐水冲洗, 在第一ml冲洗液中取出60 μl混以20 μl的饱和蔗糖溶液, 加在凝胶上端. 以Tris-甘氨酸缓冲液(pH 8.3)进行电泳. 凝胶取出后先以12%三

1982年2月6日收稿 1982年9月8日修回

1978年上海生理学会年会上宣读

\* 现在上海市计划生育科学研究所

氯乙酸固定, 在1%氨基黑(7%醋酸, 50%甲醇)液中染色1 h(60°C). UGL呈典型的兰黑色, 伴有红色闪光的区带, 易于与其他蛋白区别, 以0, ±, +, ++, +++, +++++表示UGL含量的相对值.

2. 总蛋白 在混匀的10 ml冲洗液中, 取部分样品测定蛋白含量<sup>(7)</sup>.

## 结 果

### 甲孕环酯对家兔子宫球蛋白分泌的影响

对照组妊5 d或妊7 d子宫冲洗液中存在大量UGL, 聚丙烯酰胺凝胶电泳显示含量为+++至++++(图1, 表1); 总蛋白含量也高, 分别为 $9 \pm 3$ 与 $16 \pm 14$  mg/2侧子宫角. 于妊0 d给兔po甲孕环酯(甲组)后, 妊5 d与妊7 d子宫液中的总蛋白与UGL量同对照无大差别(图1, 表1): UGL含量除2兔为++外, 另外8兔为+++至++++, 总蛋白也比较高, 分别为 $6.6 \pm 2.7$  mg(妊5 d)与 $7 \pm 3$  mg(妊7 d). 然而, 若于妊-3 d投药, 则妊5—7 d的子宫液总蛋白与UGL含量均显著下降. 其分泌高峰提早于妊1—3 d出现. 乙组(妊-3 d给药)妊5 d与妊7 d的总蛋白量甚微, 仅为 $2.9 \pm 1.3$ 与 $2.9 \pm 1.8$  mg, UGL量也仅有+至++; 而妊1—3 d时, 11只兔中的7只UGL为+++

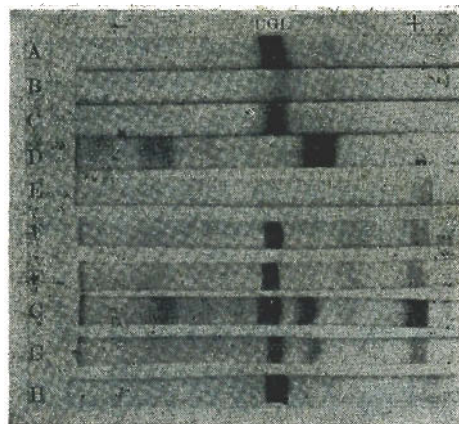


Fig 1. Disc electrophoretic patterns of rabbit uterine secretion. The uterine flushing samples were collected on d 5 and d 7 of pregnancy, showing the significant decrease of the amount of UGL after gavage of 3-cyclopentyl propionate of megestrol acetate 3 d before copulation. A) Control; B) Treated (d-3); C) Treated (d 0); D) Serum; E) Treated (d -3); F) Treated (d 0); G) Control; H) Purified UGL. A to D on d 5. E to H on d 7

至++++, 总蛋白量也高达 $4 \pm 3$  mg(妊1 d),  $11 \pm 7$  mg(妊2 d)与 $8 \pm 8$  mg(妊3 d).

对妊5 d与妊7 d子宫冲洗液中的胚泡进行镜检的结果显示, 对照组与甲组(妊0 d给药)的胚泡发育正常, 胚泡体积明显长大, 粘蛋白层消失, 部分家兔在妊7 d时着床已经发生.

Table 1. Effect of 3-cyclopentyl propionate of megestrol acetate on uterine protein secretion (in flushings of both uterine horns) in rabbits treated on d 0(group A) and d3 (group B). Number of rabbits in parentheses.  $\bar{x} \pm SD$

| Day of pregnancy | Control             |                    | Group A                      |                    | Group B                     |                    |
|------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
|                  | UGL                 | Total protein (mg) | UGL                          | Total protein (mg) | UGL                         | Total protein (mg) |
| 1                | ±(2)                | $0.21 \pm 0.13(2)$ | 0(3)                         | $0.55 \pm 0.22(3)$ | ++++(1)<br>+++ (1)<br>+ (2) | $4 \pm 3(4)$       |
| 2                |                     |                    |                              |                    | +++ (2)<br>+++ (2)          | $11 \pm 7(4)$      |
| 3                | ±(1)<br>++(1)       | $5.1 \pm 2.2(2)$   | ±(2)<br>+(1)                 | $5.2 \pm 0.6(3)$   | ++++(1)<br>0(2)             | $8 \pm 8(3)$       |
| 5                | ++++(11)<br>+++ (3) | $9 \pm 3(14)$      | ++++(2)<br>+++ (1)           | $6.6 \pm 2.7(3)$   | +(4)                        | $2.9 \pm 1.3(4)$   |
| 7                | ++++(1)<br>+++ (1)  | $16 \pm 14(2)$     | ++++(3)<br>+++ (2)<br>++ (2) | $7 \pm 3(7)$       | ++ (1)<br>+ (1)             | $2.9 \pm 1.8(2)$   |

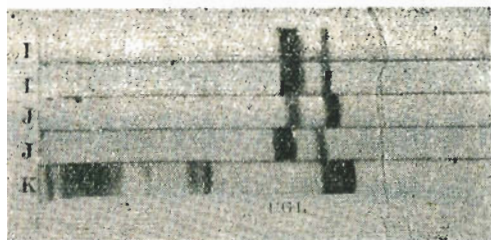


Fig 2. Disc electrophoretic patterns of rabbit uterine secretion. Both C-19 steroid (3-cyclopentyl propionate of megestrol acetate) and 19-Nor steroid (3-cyclopentyl propionate of norethisterone acetate) induced the secretion of UGL. I) Treatment with 3-cyclopentyl propionate of MA; J) Treatment with 3-cyclopentyl propionate of NA; K) Rabbit serum

而乙组(妊-3 d 灌药)妊 5 d 或妊 7 d 的卵则完全变性, 卵子体积明显缩小, 无着床发生。

**甲孕环酯与 961 诱发 UGL 的比较** 按文献<sup>(6)</sup>方法, 给发情成年♀兔 po 甲孕环酯或 961 连续 4 d, 剂量 1 mg/kg/d. 于第 5 d 冲洗子宫. 结果表明, 两种孕激素避孕药均可诱发 UGL 大量分泌(图 2)。

## 讨 论

本工作表明, 甲孕环酯对 UGL 分泌的影响与投药时间有密切关系. 当妊 0 d(配前 1 h)投药时, UGL 的分泌与对照组一致, 于妊 5-7 d 时达到高峰; 而当妊-3 d 投药时, UGL 则提早分泌, 高浓度的 UGL 于妊 1-3 d 时出现, 妊 5-7 d 时 UGL 明显下降. 这一结果与 Beier<sup>(2)</sup>配前黄体酮处理可引起 UGL 提早分泌的结果类似。

我们另外的工作<sup>(6)</sup>表明, 妊 0 d 投药时孕卵着床未受影响, 而妊-3 d 投药则引起完全的抗着床效果. 本工作对胚泡的镜检也显示妊 0 d 给药时 5-7 d 龄胚泡发育正常, 而妊-3 d 给药时则引起胚泡变性。

这些实验结果表明, 妊 0 d 给以甲孕环酯, 妊 5-7 d 的 UGL 分泌正常, 胚泡发育也正常, 着床未受干扰; 而妊-3 d 给药时, 妊 5-7 d 的 UGL 分泌显著减少, 胚泡发生变性, 药

物的抗着床效果达到 100%. 提示排卵前给以甲孕环酯的抗着床效果或许与 UGL 的提早分泌有一定关系。

关于 UGL 与胚泡发育和着床的关系尚有争论<sup>(9,10)</sup>, 本文提供的数据支持子宫环境成分(包括 UGL 与总蛋白量)的改变可能与胚泡的发育和着床有关。

文献<sup>(8)</sup>提出, 19-去甲基睾酮衍生物不能刺激 UGL 分泌, 而 17 $\alpha$ -羟基孕酮类化合物能刺激 UGL 分泌. 实验表明<sup>(3)</sup>, 许多种 19-去甲基甾体如醋酸炔诺酮, 18-甲基炔诺酮, R2323 等在诱发家兔 UGL 方面同 17 $\alpha$  羟基孕酮类具有同样作用. 本文关于 961 诱发 UGL 的结果也支持 19-去甲基睾酮类化合物同样引起 UGL 的分泌, 从而认为以 UGL 分泌作为划分两类孕激素避孕药的提法不妥。

**致谢** 李恕香、陈惠卿和顾敦瑜参加部分动物实验, 上海第十二药厂刘其明等提供甲孕环酯

## 参 考 文 献

- 1 Beier HM, Mootz U, Fischer B. New aspects on the physiology of uteroglobin. In: Beato M, ed. *Steroid induced uterine proteins*. 1st ed. Oxford: Elsevier, 1980: 47-67
- 2 Beier HM. Uteroglobin and other endometrial proteins. In: Beier HM, Karlson P, eds. *Proteins and steroids in early pregnancy*. 1st ed. NY: Springer, 1982: 39-71
- 3 Elger W, Beier HM. Pharmacological aspects of early pregnancy and contraception. *Ibid* 1982:311-34
- 4 杨以谦、洪明霞、陈惠卿. 生理学报 1979 年 7 月; 31 (3):283
- 5 杨以谦、陈蕊玲、洪明霞、周寿康、符翠珍. 实验生物学报 1981 年 12 月; 14 (4):379
- 6 杨以谦、陈蕊玲、宋锦芬、符翠珍、周寿康、危友民、罗焯敏. 生殖与避孕 1982 年; 2 (4):23
- 7 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. *J Biol Chem* 1951 Nov; 193 (1):265
- 8 Arthur AT, Chang MC. *Fertil Steril* 1974 Mar; 25 (3):217
- 9 Beier HM. *J Reprod Fertil* 1974 Mar; 37 (1): 221
- 10 Daniel JC Jr. *Adv Biosci* 1971; 6:191

## EFFECT OF 3-CYCLOPENTYL PROPIONATE OF MEGESTROL ACETATE ON UTEROGLOBIN SECRETION IN EARLY PREGNANT RABBITS

YANG Yi-qian, ZHANG Sheng-gen, CHEN Xiu-fang, FU Cui-zhen

(*Shanghai Institute of Physiology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031*)

**ABSTRACT** This work studied the premature secretion of rabbit uteroglobin (UGL) induced by a gavage of 3-cyclopentyl propionate of megestrol acetate. The secretion of UGL into the uterine lumen started on d 3 of pregnancy (d 0 being the mating day), reached its peak value on d 5-7, and then declined by d 10. When a single dose of the compound (1.5 mg/kg) was orally administered 3 d before copulation, the uterine flushings collected on d 5 and d 7 of pregnancy showed a signifi-

cant decrease of the UGL and total protein content. Meanwhile, high concentration of UGL (3+ to 4+) and total protein (4±3 mg/2 uterine horns) appeared in d 1 uterine flushings of treated group. When the compound was given on d 0, the premature changes of endometrial secretion did not occur.

**KEY WORDS** 3-cyclopentyl propionate of megestrol acetate; uteroglobin; endometrium; oral contraceptive agents; rabbits