

米非司酮、环氧司坦及其合并用药的抗生育作用

刘昌官, 林中明, 李伟康, 吴晓云, 王忠兴, 薛涛, 徐瑞英
(上海市计划生育科学研究所, 上海200032, 中国)

R 979.21

Antifertility effects of mifepristone and epostane alone and in combination in rats

下降得比单用 Epo 12 mg·kg⁻¹时更为显著.

LIU Chang-Guan, LIN Zhong-Ming, LI Wei-Kang, WU Xiao-Yun, WANG Zhong-Xing, XUE Tao, XU Rui-Ying (Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai 200032, China)

关键词 米非司酮; 雄甾烯醇; 联合药物治疗; 女用避孕药

ABSTRACT A complete interceptive action on pregnancy was shown after ig mifepristone (RU-486) 16 mg·kg⁻¹ or epostane 96 mg·kg⁻¹ on d 10 of pregnancy in rats. The ig ED₅₀ (95% fiducial limits) of RU-486 when given alone and in combination with epostane 12 mg·kg⁻¹ were found to be 7.8 (5.3-10.0) and 2.6 (2.0-3.3) mg·kg⁻¹, respectively (P<0.05), while those of epostane when given alone and in combination with RU-486 4 mg·kg⁻¹ were 25.5 (19.4-33.6) and 5.6 (4.7-7.4) mg·kg⁻¹, respectively (P<0.05). An absorption promotor, sodium dodecyl sulfate 24 mg·kg⁻¹ ig, when given in combination with RU-486 8 mg·kg⁻¹ or epostane 24 mg·kg⁻¹, induced complete interceptive action on pregnancy. Levels of plasma progesterone declined significantly when epostane 12 mg·kg⁻¹ was given in combination with RU-486 4 mg·kg⁻¹ as compared with epostane 12 mg·kg⁻¹ alone (P<0.05). Results showed that drug combination therapy was of benefit both to RU-486 and epostane in their interceptive actions.

米非司酮(mifepristone, RU-486)为孕激素拮抗剂, 应用于临床抗早孕已获成功, 但完全流产率仅达60-70%^[1,2]. 它与塞普酮(sulprostone)合用时, 完全流产率可达95%. 环氧司坦(epostane, Epo)为3β-羟甾脱氢酶抑制剂, 对大鼠、猕猴和妇女均有明显的止孕作用, 但用药的剂量较大, 在临床上完全流产率最高亦仅84%^[1,3-6]. 如果将RU-486和Epo合并使用, 有可能通过各自的作用环节, 使疗效增强, 剂量降低, 副反应减少. 十二烷硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SD)能促使药物在肠粘膜的吸收, 在RU-486及Epo的制剂中, 适量加入SD, 有可能进一步提高它们的疗效. 本文主要探讨RU-486和Epo合用后, 对大鼠止孕作用和血浆孕酮的影响, 以及它们与SD合用后的止孕作用.

KEY WORDS mifepristone; androstrenols; combination drug therapy; female contraceptive agents

MATERIALS AND METHODS

摘要 大鼠妊娠d 10, RU-486 单用及与Epo 12 mg·kg⁻¹合用的ig 抗生育ED₅₀ (95%可信限)分别为7.8 (5.3-10.0)及2.6 (2.0-3.3) mg·kg⁻¹ (P<0.05); Epo 单用及与RU-486 4 mg·kg⁻¹合用的ig 抗生育ED₅₀ (95%可信限)分别为25.5 (19.4-33.6)及5.1 (4.7-7.4) mg·kg⁻¹ (P<0.05). Epo 12 mg·kg⁻¹与RU-486 4 mg·kg⁻¹合用时, 血浆孕酮水平

药物 RU-486由本所国家计划生育药具重点实验室合成, 纯度为99%, mp 194-196℃. Epo由上海医药工业研究院合成室合成, 纯度为99%, mp 174-175℃. SD由上海医药工业研究院制剂室合成. RU-486, Epo及SD分别混悬于茶油中. 孕酮药箱用WHO RIA Reagent Programme 产品.

动物 性成熟, 未孕的Sprague-Dawley ♀大鼠(体重为200±8g)及ICR ♀小鼠(体重为25±3g)由中英合资SIPPR-BK实验动物有限公司供应, 合格证书号分别为沪医实动单准第65号及第66号, 1991(清洁级). 按前文^[4]取得妊娠大鼠, 发现精子的当天

Received 1991-07-16 Accepted 1992-11-02

为妊娠 d 1. ♀小鼠按 2:1 与 ♂小鼠合笼, 发现阴道栓的当天为妊娠 d 1, 妊娠 d 6 剖腹检查, 如发现着床点, 随即缝合腹壁, 作为妊娠鼠进行试验.

RU-486 的小鼠和大鼠抗生育试验

1 取 50 只妊娠小鼠, 随机分为 4 个实验组和 1 个对照组, 每组 10 只, 于妊娠 d 6 起, 每 d 分别 ig RU-486 0.25, 0.5, 1, 2 mg·kg⁻¹ 及等容量茶油, 连续 3 d. 妊娠 d 16 解剖小鼠, 记录胎仔数目.

2 取 50 只妊娠大鼠, 妊娠 d 6 起, 每 d 分别 ig RU-486 0.5, 1, 2, 4, 8 mg·kg⁻¹ 及等容量茶油, 连续 3 d, 妊娠 d 16 解剖, 记录胎仔数目.

3 取 60 只妊娠大鼠, 分 5 个实验组和 1 个对照组, 每组 10 只. 于妊娠 d 10 单次 ig 不同剂量的 RU-486 和等容量茶油, 妊娠 d 16 解剖, 按 Finney 法计算其抗生育 ED₅₀.

Epo 对大鼠的止孕作用 取 50 只妊娠大鼠, 分为 5 组, 每组 10 只, 于妊娠 d 10, 分别单次 ig 不同剂量的 Epo. 妊娠 d 16 解剖, 按上法计算 Epo 的抗生育 ED₅₀.

RU-486 与 Epo 合并用药对大鼠的抗生育试验

取 100 只妊娠大鼠, 分为 10 组, 每组 10 只, 于妊娠 d 10 的 9:00—10:00 ig Epo, 同天的 15:00—16:00 ig RU-486. 其中 5 组, Epo 的剂量固定为 12 mg·kg⁻¹, 而 RU-486 的剂量则按等剂距递减. 按上法, 求得与 Epo 12 mg·kg⁻¹ 合用时, RU-486 的抗生育 ED₅₀. 另外 5 组, RU-486 的剂量固定为 4 mg·kg⁻¹, 而 Epo 的剂量则按等剂距递减. 按上法, 求得与 RU-486 4 mg·kg⁻¹ 合用时, Epo 的抗生育 ED₅₀. 给药方案见 Tab 2.

RU-486 及 Epo 分别与 SD 合并用药的抗生育试验

取 30 只妊娠大鼠, 分为 3 组, 每组 10 只, 分别 ig: RU-486 4 mg·kg⁻¹+SD 24 mg·kg⁻¹; RU-486 8 mg·kg⁻¹+SD 24 mg·kg⁻¹; Epo 24 mg·kg⁻¹+SD 24 mg·kg⁻¹.

血浆孕酮的测定 取妊娠大鼠 40 只, 分为 5 组, 每组 8 只, 于妊娠 d 10, 分别 ig: 1) Epo 12 mg·kg⁻¹; 2) Epo 12 mg·kg⁻¹+RU-486 4 mg·kg⁻¹; 3) Epo 24 mg·kg⁻¹; 4) Epo 24 mg·kg⁻¹+RU-486 4 mg·kg⁻¹; 5) 茶油. 于妊娠 d 10, d 12, d 14 及 d 16, 从尾静脉采血, 肝素抗凝, 按 RIA 测定法^[7], 测定其血浆孕酮含量.

RESULTS

RU-486 的小鼠和大鼠抗生育试验 妊娠

小鼠和大鼠于妊娠 d 6 起, 每 d ig 不同剂量的 RU-486, 连续 3 d, 结果见 Tab 1. 妊娠大鼠于妊娠 d 10, 单次 ig 不同剂量的 RU-486, 其抗生育 ED₅₀ (95% 可信限) 为 7.8 (5.3—10.0) mg·kg⁻¹ (Tab 2).

Tab 1. Antifertility effects of RU-486 ig on d 6—8 of pregnancy in mice and rats. n=10, $\bar{x}\pm s$. *P>0.05, *P<0.01 vs control.

Dose/mg·kg ⁻¹	Animals pregnant	Viable fetuses
Mouse		
—	10	11.8±1.5
0.25	9	10.1±2.0*
0.5	7	8.2±6.2*
1	8	7.5±6.4*
2	0	0*
Rat		
—	10	12.8±2.0
0.5	10	11.8±2.4*
1	9	10.1±3.3*
2	8	9.5±6.5*
4	1	2.8±5.9*
8	0	0*

Epo 对大鼠的止孕作用 妊娠大鼠于妊娠 d 10, 单次 ig 不同剂量的 Epo, 其抗生育 ED₅₀ (95% 可信限) 为 25.5 (19.4—33.6) mg·kg⁻¹ (Tab 2).

RU-486 与 Epo 合并用药对大鼠的抗生育试验 当 RU-486 与 Epo 12 mg·kg⁻¹ 合用时, 其抗生育 ED₅₀ (95% 可信限) 为 2.6 (2.0—3.3) mg·kg⁻¹, 与单用 RU-486 的抗生育 ED₅₀ 相比, 有显著性差异 (P<0.05). 当 Epo 与 RU-486 4 mg·kg⁻¹ 合用时, 其抗生育 ED₅₀ (95% 可信限) 为 5.6 (4.7—7.4) mg·kg⁻¹, 与单用 Epo 的抗生育 ED₅₀ 相比, 也有显著性差异 (P<0.05) (Tab 2).

RU-486 和 Epo 分别与 SD 合并用药的抗生育试验 妊娠大鼠于妊娠 d 10, 分别 ig: 1) RU-486 4 mg·kg⁻¹+SD 24 mg·kg⁻¹; 2) RU-486 8 mg·kg⁻¹+SD 24 mg·kg⁻¹; 3) Epo 24

mg · kg⁻¹ + SD 24 mg · kg⁻¹, 均可使大鼠完全止孕。

Tab 2. Intra-gastric ED₅₀ of RU-486 and epostane administered alone and in combination on d 10 of pregnancy in rats. n = 10, $\bar{x} \pm s$. ^bP < 0.05 vs RU-486 alone. ^aP < 0.05 vs epostane alone.

Dose/mg · kg ⁻¹	Rats pregnant	ED ₅₀ & 95% fiducial limits/mg · kg ⁻¹
—	10	
RU-486		
1	10	
2	9	7.8
4	8	(5.3—10.0)
8	6	
16	0	
Epostane		
6	10	
12	9	25.5
24	6	(19.4—33.6)
48	1	
96	0	
RU-486 + Epostane		
0.5	12	10
1	12	9
2	12	9
4	12	1
8	12	0
4	1.5	10
4	3	9
4	6	4
4	12	1
4	24	0

血浆孕酮的测定 Epo 12或24 mg · kg⁻¹, 当与 RU-486 4 mg · kg⁻¹合用时, 其血浆孕酮水平平均比单用时为低(P < 0.05) (Fig 1)。

DISCUSSION

RU-486和 Epo 在小鼠和大鼠上均有明显的抗生育作用。为了提高它们的疗效, 降低剂量, 我们将它们合并使用, 得到了满意的结果。在考虑合并使用 RU-486和 Epo 时, 我们必须

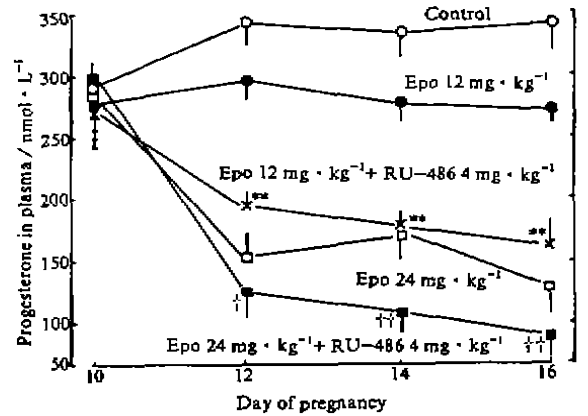


Fig 1. Plasma progesterone after ig epostane alone and in combination with RU-486 on d 10 of pregnancy in rats. n = 8, $\bar{x} \pm s$. ^{**}P < 0.05 vs Epo 12 mg · kg⁻¹ alone. [†]P > 0.05. ^{††}P < 0.05 vs Epo 24 mg · kg⁻¹ alone.

首先选择最佳的给药时间和适当的给药剂量。由于 Epo 的最佳给药时间为妊娠 d 10—11, 在此以前或以后给药, 它的抗生育作用都有减弱, 以至消失^[4], 因此我们选择妊娠 d 10作为合并用药的时间。RU-486主要作用于子宫内膜和蜕膜, 与孕酮竞争结合受体, 从而抑制孕酮活性, 使妊娠不能维持。Epo 是3-β羟甾脱氢酶抑制剂, 它阻断了孕烯醇酮转化为孕酮, 使血浆孕酮下降而终止妊娠。我们设想, 前者的作用可能较后者为快。为了充分发挥两者的作用, 我们将 Epo 的给药时间安排在9:00—10:00, 而 RU-486的给药时间则安排在同天的15:00—16:00, 二者之间约有6 h的间隔。Snyder等^[8]在合并使用 Epo 和 ZK 系列化合物时, 发现 Epo 提前4 h给药, 比同时给药效果为佳。我们的做法与他们相似。RU-486 4 mg · kg⁻¹和 Epo 12 mg · kg⁻¹在单独使用时, 其抗生育作用均与对照组无显著差异。当它们分别与不同剂量的 Epo 和 RU-486合用时, 均可明显降低 Epo 和 RU-486的抗生育 ED₅₀, 说明二者有明显的协同增强作用^[9]。SD本身无抗生育作用, 但它能促使 RU-486和 Epo 在肠

胃道中的吸收。因此当SD与它们合用时,也能提高它们的抗生育作用。目前RU-486在临床上应用,常与前列腺素合用。本文结果将为临床医生在使用抗早孕药物时,提供更多的选择余地。

REFERENCES

1 Birgerson L, Odland V. Early pregnancy termination with anti-progestins: a comparative clinical study of RU 486 given in two dose regimens and Epostane. *Fertil Steril* 1987; 48 : 565-70.

2 Gao J, Qian GM, Wu YM, Wu ME, Zhang SR, Han ZB, et al. Pregnancy interruption with RU 486 in combination with dl-15-methyl-prostaglandin F_{2α}-methyl ester: the Chinese experience. *Contraception* 1988; 38 : 675-83.

3 Creange JE, Anzalone AJ, Potts GO, Schane HP, Win 32, 729, a new, potent interceptive agent in rats and rhesus monkeys. *Contraception* 1981; 24 : 289-99.

4 Liu CG, Li WK, Xu RY, Shen QC, Lin ZM. A pharmacological study on interceptive effects of epostane in rats. *Reprod Contracep* 1989; 9 : 42-6.

5 Birgerson L, Olund A, Odland V, Somell C. Termination of early human pregnancy with epostane. *Contraception* 1987; 35 : 111-20.

6 Webster MA, Gillmer MDG. Induction of abortion in early first trimester human pregnancy using epostane. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 : 340-5.

7 Sufi SB, Donaldson A, Jeffcoate SL. *Method manual; Programme for the provision of matched assay reagents for the radioimmunoassay of hormones in reproductive physiology*. 13th ed. Geneva; WHO, 1989 : 67-79.

8 Snyder BW, Reel JR, Winneker RC, Batzold FH, Potts GO. Effect of epostane, ZK 98299, and ZK 98734 on the interruption of pregnancy in the rat. *Biol Reprod* 1989; 40 : 549-54.

9 Zhou YY, Wang HY, Tang ZG, Ma DL. Two new formulae for evaluating effectiveness of drug combination and revision of Búrgi's and Jin's modified Búrgi's formulae. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5 : 217-21.

440-442

(16)

精脒对氯喹进入伯氏疟原虫的影响¹

R 978.61

常惠玲, 王琴美, 蓝勤娴, 邱持平 (中国预防医学科学院寄生虫病研究所, 上海200025, 中国)

Effect of spermidine on uptake of chloroquine by *Plasmodium berghei*

CHANG Hui-Ling, WANG Qin-Mei, LAN Qin-Xian, QIU Chi-Ping (Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT To probe into the effect of spermidine on chloroquine (Chl) uptake by *P. berghei* and its role of Chl-resistance, mice infected with Chl sensitive strain (CS) of *P. berghei* were given Chl 20 mg·kg⁻¹ ig combined with spermidine (Spe) 42 mg·kg⁻¹ ip. It was found that 3 and 16 h after combined administration,

Chl quantity uptaken by the parasites was reduced respectively by 59.6% and 53.8% in comparison with that in the Chl group. However, there was no difference in parasitaemia between Chl group (2.3±1.0) and Chl-Spe group (1.7±1.0), whereas the untreated control group remained a parasitaemia of 36±9. The authors deemed that Chl resistance is not merely attributed to the insufficient quantity of Chl in the Chl resistant parasites, the change in the sensitivity to Chl of Chl resistant parasites and the role of Spe in Chl resistance production should also be taken into consideration.

KEY WORDS chloroquine; spermidine; *Plasmodium berghei*; combination drug therapy

A

Received 1990-10-10 Accepted 1993-02-24
¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 3880202.

摘要 伯氏疟原虫氯喹敏感株(CS)感染小鼠ig氯喹20 mg·kg⁻¹及合并精脒42 mg·kg⁻¹后3 h与16 h,测定疟