

SELECTED PAPERS
ON
PLANNED
PARENTHOOD

计 划 生 育 专 题 论 文 选 集

VOLUME

25

**New Progress in Fertility
Regulating Agents for Female**

女用抗生育药物研究的新进展

Selected Papers on Planned Parenthood

Vol. 25

**New Progress in Fertility
Regulating Agents for Female**



1983

-- NOTES --

• 内部交流

N 145/1661-28

计划生育专题论文选集

第 25 卷

(英 5-1/N1661-28)

A 00250

前 言

计划生育是我国的一项基本国策，而大力开展计划生育科学研究，为育龄夫妇提供比目前更为有效、安全、简便、可逆及经济的避孕药、具，则是搞好计划生育工作的重要环节。

寻找理想的抗着床与抗早孕剂是女用抗生育药物当前研究的主要方向之一，国内外科研工作者正为此进行多途径的探索。1981年至今，国外学者在该领域研究中颇有一些引人注目的成果，然而由于反映这些成果的文献大都分散地刊载在各种国外书、刊、会议录和难得资料中，读者查找十分费力。为了使我国计划生育的科研与临床工作者能较全面地掌握国外近两年来在这方面的科研进展和动态，我们特围绕新药的临床研究、实验研究与基础研究等方面开展了有关文献的检索，并从中筛选出具有一定代表性的论文，汇编成本卷。这一卷的内容涉及：孕酮受体竞争性抑制剂 RU-486、前列腺素 E 的衍生物、孕酮的单克隆抗体、子宫孕酮受体的体外测试系统、终止妊娠的植物抗生育剂、甾体及非甾体抗早孕与抗着床剂，以及抑制素、鸦片肽、OMI、LH-RBI 等非甾体调节因子等。

鉴于文献量大和筛选水平所限，选题虽经多方审订，仍难免挂一漏万，诚望读者不吝指正，俾使“选集”今后的编选工作日臻完善。

本卷选编工作承曹霖、周毓荣、何馥瑛等同志大力协助，特此致谢。

编 者

序

在生殖系统的外周低环节上干扰生殖过程,以达到抗着床或催经止孕的目的,是女用抗生育药物当代研究的方向之一。在该领域的探索中,国际上近年来颇有一些引人注目的动向,本卷“选集”主要是围绕着这一主题进行选编的。

自从孕酮受体学说建立以来,人们一直在寻找孕酮受体的竞争性抑制剂,借以终止早孕。1982年4月,法国“快报”周刊披露了一种孕酮受体的竞争性抑制剂已为法国科学家研制成功,暂名为RU-486。据该文报道,RU-486有两种用途,一是在月经预期来潮前48小时服用,则不论是否受孕,月经均可如期来潮;另一种是在确认早孕时服用,可达催经止孕的效果。据称,RU-486无明显副反应,可由妇女自行掌握服用,发明者自誉为“新一代”的避孕药。然而有关的论文和专利至今未见发表,本卷收入了一篇有关RU-486的临床试验报告,以飨读者。

七十年代中期,人们认为 $\text{PGF}_2\alpha$ 衍生物的药效较好,为此合成了一批 $\text{PGF}_2\alpha$ 的衍生物(如15甲基 $\text{PGF}_2\alpha$ 甲酯等)。近又发现PGE的一些衍生物药效高于 $\text{PGF}_2\alpha$,且胃肠道副反应明显减轻。为此,WHO组织了世界各地的十几个临床研究合作中心对ONO802、9去氧-16,16-双甲基-9亚甲基 PGE_2 与16苯氧失4碳 PGE_2 甲基磺酰胺等三种PGE的衍生物进行了抗早孕的临床研究。本卷及时选载了这三种衍生物的有关资料,使临床工作者能了解该领域的研究进展。

自1980年起人B淋巴细胞杂交瘤融合取得成功之后,人们获得了特异性的单克隆抗体,并使单克隆抗体越来越多地应用于医学、生物学与免疫学。去年2月,英国的《Nature》杂志首次报道了单克隆抗体技术用于生育调节研究,本“选集”收入了这篇文章,这对单克隆抗体在我国计划生育科研中的应用会有所启发。

用子宫孕酮受体的体外测试系统来筛选新的抗孕激素药物,是一种简便、有效的方法,本卷的选编者着意将这一方法推荐给大家,以期对药理研究工作者有所启迪。

世界各地都十分重视民间使用的植物抗生育药的发掘和整理,本卷收入了国外有关墨西哥的 *Montanoa tometosa* 和薄荷的抗着床及终止妊娠效应研究的文献,前者无雌激素活性,后者不干扰下丘脑、垂体及卵巢的激素合成。这些文献的收入,对本卷来说当然也是切题的。

人们对于甾体及非甾体抗生育剂的筛选热情至今不衰,我国合成的A环失碳酯探亲避孕药引起了各国学者的兴趣,对其抗雌激素活性与抗生育活性的分离研究仍在继续进行。本卷还收集了有关STS-557、STS-153、STS-456、Win-32729、ORF-5513、DL-111-17等新甾体与非甾体抗生育化合物的报道。这些化合物,有的在小鼠、田鼠、大鼠中有效;有的在罗猴与狒狒上有终止妊娠的效果,至于它们有否希望上临床,还需要谨慎而大量的工作。这些文献反映了国外的研究动向,对启发我国科研工作者的研究思路不无裨益。

新近发现 PG_s 的对抗剂和PG的 α 链上双键的变化可能与抗着床作用有关,本书选

载了这方面的研究论文,以引起人们的关注。

当前,对非甾体调节因子的探索仍是生殖基础理论研究中的一个活跃领域,国际上还专门组织召开了专题学术讨论会。本“选集”第22卷曾刊载过部分文献,本卷着重选编抑制素、鸦片肽、卵泡成熟抑制素(OMI)、促黄体生成素受体结合抑制素(LH-RBI)等方面的新文献。

抑制素是分子量为150,000~200,000道尔顿的蛋白质。它在男性生殖调节中的作用已受到人们的注意,但在女性中的调控机制尚未得到应有的重视。现已证实卵巢滤泡液中的颗粒层细胞也能分泌抑制素,它可选择性地抑制垂体FSH的分泌,从而间接影响排卵。研究还表明,卵巢滤泡液中抑制素-F的含量高低与卵泡闭锁的机制有关。这些发现使人们建立了中枢神经系统与卵巢控制系统相互作用来调节垂体促性腺素分泌的新概念。

LH-RBI的进一步研究证实了它确实存在于人类的黄体中,并调节着人类黄体对LH的反应。

新的研究还证明,OMI是通过卵丘细胞起作用的,LH可通过cAMP阻断卵细胞与卵丘细胞的联接,使OMI信息不能传到卵细胞,从而解除了它对卵细胞的抑制,促使卵细胞的进一步发育。

本书收入的有关鸦片肽对LH分泌调节的文献,这对我们来说是一个新概念。

上述非甾体调节因子的研究成果虽还处于基础研究阶段,但它开拓了生育调节探索的新途径,展现了计划生育研究的广阔前景。

值得一提的是本卷选入的第一篇论文。这是一篇综述,作者根据大量的背景材料分析,概括了31项未来的生育调节方法,为我们描绘了一幅国际计划生育研究的图景。作者科学地预测了本世纪九十年代与二十一世纪初可以问世的新型避孕药具,对我国计划生育科研人员和管理人员有一定参考价值。这是一本正在印刷的书籍中的一章,编者及时地获得了这份有价值的情报并编入了本卷。

这卷“选集”一共收载了27篇文献,较集中地反映了1981~1982年国外抗着床与抗早孕研究和非甾体调节因子探索的概貌。经编选者们几个月来的集体劳动,如今将它奉献给读者,希望它能对我国计划生育科研、临床工作起到一些有益的推动作用。

何馥瑛 曹霖

CONTENTS

目 次

Review

综述

- Future Methods of Fertility Regulation: New Methods Available by Year 2000 3
未来的生育调节方法:可望于 2000 年获得的新方法

Experimental Research

实 验 研 究

- Progesterone Monoclonal Antibody Blocks Pregnancy in Mice57
孕酮单克隆抗体阻断小鼠妊娠
(*Nature*, Vol. 295, p. 415-417, 1982)
- Screening of Anti-Progestins Using *in vitro* Human Uterine Progesterone Receptor Assay System60
用体外人子宫孕酮受体测试系统筛选新的抗孕激素药物
(*Journal of Steroid Biochemistry*, Vol. 14, No. 8, p. 733-740, 1981)
- Evaluation of STS-557 As a Postcoital Contraceptive in the Baboon68
STS-557 在狒狒作事后避孕药的评价
(*Contraception*, Vol. 23, No. 3, p. 335-338, 1981)
- Win 32,729, a New, Potent Interceptive Agent in Rats and Rhesus Monkeys73
Win 32,729 在大鼠和罗猴作为一个新的有效的止孕剂
(*Contraception*, Vol. 24, No. 3, p. 289-299, 1981)
- Antiestrogenic and Antifertility Actions of Anordrin (2 α , 17 α -diethynyl-A-nor-5 α -androstane
-2 β , 17 β -diol 2,17-dipropionate)84
A 环失碳酯的抗雌激素和抗生育活性
(*Steroids*, Vol. 38, No. 6, p.679-691, 1981)
- Antifertility Activities of Newly Synthesized Steroids in Rats Administered Postcoitally before and
after Implantation and Their Interceptive Effects in the Baboon97
新合成的甾体化合物在大鼠交配后及着床前、后给药的抗生育活性,以及它在狒狒上的抗生育效应
(*Pharmazie*, Jg. 35, H.1, p. 45-47, 1980)
- Prototype for a New Class of Atifertility Agents, 3,5-Bis (Dimethylamino)-1,2,4-Dithiazolium
Chloride100
一种新的抗生育剂——3,5 双二甲基胺-1,2,4-二噻唑盐酸盐
(*Contraception*, Vol. 21, No. 5, p. 529-535, 1980)

A New Non-Hormonal Pregnancy-Terminating Agent	106
一种新的非激素抗生育剂——DL111-1T (<i>Contraception</i> , Vol. 23, No. 2, p. 163-180, 1981)	
Antifertility Effects of GnRH	124
促性腺素释放激素的抗生育效应 (<i>Journal of Reproduction & Fertility</i> , Vol. 64, No. 2, p. 503-515, 1982)	
Antifertility Activity of (+)Gossypol	137
(+)棉酚的抗生育活性 (<i>Current Science</i> , Vol. 50, No. 2, p. 64-66, 1981)	
Antifertility Activity of Montanoa Tomentosa(Zoapatle)	140
墨西哥植物 Zoapatle 的抗生育活性 (<i>Contraception</i> , Vol. 23, No. 2, p. 133-139, 1981)	
Postcoital Antifertility Effect of Mentha arvensis	147
薄荷的事后抗生育效应 (<i>Contraception</i> , Vol. 24, No. 5, p. 559-567, 1981)	
Effect of Intrauterine Administration of Antiprostaglandin Drugs on Implantation in the Rat	156
宫内注射前列腺素对抗剂对大鼠着床的影响 (<i>Contraception</i> , Vol. 24, No. 3, p. 283-288, 1981)	
Prostaglandin Analogues Possessing Antinidatory Effects. 2. Modification of the α Chain	162
具有抗着床作用的前列腺素类似物. 2: α 链上的改进 (<i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 23, No. 5, p. 525-535, 1980)	

Clinical Research

临 床 研 究

The Effect of Antiprogesterone Steroid (RU-486) in Women: Interruption of the Menstrual Cycle and Early Pregnancy	175
抗孕酮甾体 (RU-486) 在妇女的抗生育效应: 催经止孕 Termination of Early First Trimester Pregnancy by Vaginal Administration of 16,16-Dimethyl-Trans- Δ^2 -PGE ₁ Methyl Ester	189
应用16,16-双甲基-反式- Δ^2 -PGE ₁ 甲酯终止第一期妊娠 The Use of 16-16 Dimethyl Trans Δ^2 PGE ₁ Methyl Ester (ONO 802) Viginal Suppositories for the Termination of Early Pregnancy. A Comparative Study	201
应用16,16-双甲基-反式- Δ^2 -PGE ₁ 甲酯 (ONO802) 阴道栓剂终止早孕的比较研究 (<i>British Journal of Obstetrics & Gynecology</i> , Vol. 87, p. 712-717, 1980)	
Self-Administration of Prostaglandin for Termination of Early Pregnancy	207
应用前列腺素自我给药终止早孕 (<i>Contraception</i> , Vol. 24, No.1, p. 45-52, 1981)	
A Comparison of Two Stable Prostaglandin E Analogues for Termination of Early Pregnancy and for Cervical Dilatation	215
两种稳定的用于终止早孕的前列腺素E类似物与负压吸宫扩宫颈的比较 (<i>Contraception</i> , Vol. 22, No.5, p. 471-483, 1980)	

New Concepts on the Regulation of Pituitary Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone	231
垂体 LH 与 FSH 调节的新概念 (In: "Non-Steroidal Regulators in Reproductive Biology and Medicine", p.1-26, Fujii, T., et al. [Eds.], Pergamon, 1982)	
Control of Follicular Secretion of Inhibin <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	257
卵泡分泌抑制素调控的离体与在位研究 (In: "Non-Steroidal Regulators in Reproductive Biology and Medicine", p.41-59, Fujii, T., et al. [Eds.], Pergamon, 1982)	
Purification, Characterization and Physiological Significance of Inhibin from Ovarian Follicular Fluid	276
卵巢卵泡液抑制素的提纯、特性与生理意义 (In: "Non-Steroidal Regulators in Reproductive Biology and Medicine", p. 73-83, Fujii, T., et al. [Eds.], Pergamon, 1982)	
Correlation between Human Ovarian Follicular Atresia and Follicular Fluid (FF1) Inhibin-F Content	288
人卵巢卵泡闭锁和卵泡液抑制素-F 含量之间的相关性 (In: "Non-Steroidal Regulators in Reproductive Biology and Medicine", p. 231-232, Fujii, T., et al. [Eds.], Pergamon, 1982)	
Follicular Regulation of Oocyte Maturation	290
卵母细胞成熟的卵泡调节 (In: "Non-Steroidal Regulators in Reproductive Biology and Medicine", p. 147-159, Fujii, T., et al. [Eds.], Pergamon, 1982)	
Role of Opioid Peptides in Regulating Gonadotropin Secretion	303
鸦片肽类在调节促性腺素分泌中的作用 (In: "Non-Steroidal Regulators in Reproductive Biology and Medicine", p.187-197, Fujii, T., et al. [Eds.], Pergamon, 1982)	
LH-Receptor Binding Inhibitor in Aqueous Extract of Human Corpora Lutea	314
人黄体水抽提物中的 LH 受体结合抑制剂 (In: "Non-Steroidal Regulators in Reproductive Biology and Medicine", p. 213-214, Fujii, T., et al. [Eds.], Pergamon, 1982)	

中文摘要

未来的生育调节方法: 可望于2000年应用的新方法..... 3

作者全面综述了目前世界上正在研究与开发的各种生育调节方法, 并对其成功的可能性及可望研究成功的时间给予科学预测和论证。

作者认为 1990 年前很可能研究成功的新方法有下列 9 种: 更安全的口服避孕药; 经过改进的各种宫内节育器; 新型的阴道隔膜; 经改良的甾体长效避孕针; 用于安全期避孕的新的排卵测定方法; 缓释甾体激素的阴道环; 女用的促性腺素释放激素类似物避孕药; 妇女自己投放的催经止孕药——前列腺类似物。

下列 11 种新方法在 1990 年前虽有成功的希望, 但无确切把握: 每月服一次的甾体口服避孕药; 新的每月一针的甾体避孕针剂; 新型含药宫内节育器; 含药量极微的阴道避孕环; 女用避孕疫苗; 新型男用避孕器具; 男用的抑精避孕药; 女性可复性绝育; 简便的女性绝育技术; 简便的男性绝育术; 妇女自己投放的催经止孕药——促性腺素释放激素的类似物。

在 1990 年前不可能研究成功、但在 2000 年可望问世的新方法也有 11 种: 男用避孕疫苗; 男用抗精子药物; 男用抗精子成熟药物; 女性哺乳期用的口服避孕药; 用于安全期避孕的排卵预测法; 新型女用抗排卵避孕药; 阻断卵子运行的女用避孕药; 男性可复性绝育; 药理或免疫性的女性绝育术; 药理或免疫性的男性绝育术; 除 LRF 类似物外的妇女自己投放的催经止孕药。

1980 年美国技术评定署召集了一次生育调节技术评定会议, 专家们根据大量的背景材料对现在正在进行的生育调节方法进行了评价和科学预测, 作者根据该会议的讨论资料整理成本文。

黄体酮单克隆抗体终止小鼠妊娠的作用..... 57

单克隆抗体 (Monoclonal Antibody) 长期以来一直是免疫学家和生物化学家梦寐以求的物质。1980 年, 人-人 B 淋巴细胞杂交瘤融合取得成功, 第一次获得人的特异性单克隆抗体。目前, 单克隆抗体已越来越多地应用于免疫学、医学和生物学领域。本文报道了抗黄体酮单克隆抗体的培养技术及抗生育作用。

抗黄体酮单克隆抗体 (Clone III A₁) 在妊娠 1~5 天小鼠, 连续五天每次注射 15 微升; 不论腹腔或静脉注射, 都有阻止妊娠的作用。小鼠交配后 32 小时, 单次腹腔注射抗黄体酮单克隆抗体, 13 只小鼠全部被阻止着床, 交配后 109—130 小时注射, 着床同样被阻断。

小鼠妊娠 1~5 天, 每天注射抗黄体酮单克隆抗体, 实验组的血清黄体酮浓度比对照组高, 但两者之间没有显著差异; 交配后 32 或 65 小时, 单次注射单克隆抗体, 在妊娠 10—15 天期间收集血样测定, 其血清黄体酮水平比连续注射五天组低一半; 而在交配后 109—180 小时注射, 其血清黄体酮水平和对照组相似。

本文还介绍了抗黄体酮单克隆抗体的制备方法并简要讨论了它在小鼠阻止妊娠的机理。

用体外人子宫孕酮受体测试系统筛选新的抗孕激素药物..... 60

本文介绍用人子宫孕酮受体发展成的一种体外测定系统作为筛选新的抗孕激素的方法。作者筛选了 62 种甾体与非甾体化合物。发现某些合成的孕激素对人子宫孕酮受体显示出相当高的结合亲和力 (称 RBA), 是良好的抗孕激素。在 30 种有希望的抗孕激素中, R2323 对子宫孕酮受体有 41% 的 RBA, 而它有明显的抗着床作用; STS-557 有 7% 的 RBA, 也具有显著的抗着床作用; RMI-14156 有 12% 的 RBA, 具有较强的抗着床和抑制蜕膜瘤的效应。

STS-557在狒狒作事后避孕剂的评价..... 68

STR-557 是一种合成的孕酮类化合物, 在小鼠、大鼠和狒狒上都具有抗着床作用。本文主要介绍 STS-557 在狒狒身上的重复试验。

18 只狒狒在交配后 6 小时, 口服 STS-557, 剂量 0.4 毫克, 42 小时后再服一次。结果: 其妊娠率为 22%; 对照的狒狒 (20 只) 妊娠率为 25%。血浆雌二醇、孕酮水平在给药组和对照组之间没有明显的区别。两组的妊娠都正常。说明 STS-557, 在狒狒作为事后避孕剂没有抗生育作用。

一个新的强效止孕剂——Win 32729 73

Win-32729 系 (2 α 、4 α 、5 α 、17 β)-4,5-epoxy 环氧-17 羟-4,17 双甲基-3 酮-雄烷-2 腈基化合物。在大鼠和罗猴它是一种口服止孕剂。妊娠 10 天的大鼠, 单次口服剂量 48 毫克/公斤体重, 能终止妊娠。在罗猴, 妊娠 5 天, 口服 50 毫克/猴 (7 毫克/公斤); 34 只孕猴中有 26 只终止妊娠; 如每猴口服 100 毫克/公斤体重, 24 只孕猴终止妊娠 18 只; 若口服 250 毫克/公斤, 6 只孕猴全部终止妊娠。

Win-32729 为 250 毫克/猴剂量时, 能抑制 ACTH 刺激糖皮质激素的产生。它选择性地抑制性腺的作用在啮齿类上没有得到证明。

Win-32729 在多数情况下, 连续口服 50—100 毫克可终止 50 天妊娠的孕猴。单次皮下注射 250 毫克同样有效, 七只孕猴全部终止妊娠。

A 环失碳酯 (Anordrin) 的抗雌激素和抗生育活性 84

本文报道了美国西北大学药学院对 A 环失碳酯 (抗孕—53) 的进一步的工作。发现单次剂量 62.5 微克皮下注射 A 环失碳酯, 24 和 72 小时后可刺激子宫重量的增长, 但子宫总可溶性蛋白、总 DNA 却无显著增加。而 17 β -雌二醇在相同条件下, 仅 3.0 微克就能明显地增加子宫的重量、总蛋白和总 DNA 量。

A 环失碳酯在上述的剂量下 (62.5 微克), 能显著地增高小鼠子宫细胞核雌激素受体量; 单纯用 17 β -雌二醇亦能增加子宫细胞核雌激素的受体。用 17 β -雌二醇-[H]³竞争法测定, Anordrin 对 8S 雌激素受体的结合约为 $2 \times 10^6 M^{-1}$ 。

在小鼠妊娠第 7 天, 口服 8 毫克/公斤的 A 环失碳酯的抗早孕作用被同时口服 0.8 毫克/公斤的 17 β -雌二醇所对抗; 估计 A 环失碳酯还具有抗雌激素活性。

新合成的甾体化合物在大鼠交配后和着床前、后给药的抗生育活性及其在和狒狒上的抗生育效应..... 97

本文对五种新合成的雌激素类化合物 (STS-153、287、456、593 和 J628) 在大鼠和狒狒上进行了抗生育活性的研究。

在大鼠, 这五种化合物与炔雌醚 (M)、炔雌醇 (EE)、17 β -雌二醇、雌三醇进行了比较; 抗着床作用以 STS-456 最强, 为 M 的 4 倍以上, 或 EE 的 7 倍以上; STS-593 和 287 的作用与 M 相似; J-628 和 STS-153 的作用比 M 弱。这些化合物都能减少宫内的着床位, 一般 STS-287 和 J628 与 M 相似; STS-456 和 STS-593 分别是 M 的 10 倍和 2.5 倍; STS-153 则弱得多。在着床后抑制生育的活性方面: STS456 > STS153 > M > J628 > STS287 > STS593。

狒狒交配后 24 小时开始口服上述药, 连续 3 天、5 天或 7 天, 结果这类化合物都有高度的抗生育活性。

因此, 实验指出: 此类化合物不但有防止着床的作用; 在着床后给药, 还能使胎盘剥离、胎儿死亡和着床部位坏死。

一种新的抗生育制剂——3,5双二甲基胺—1,2,4—二噻唑盐酸盐(ORF5513) 100

3,5 双二甲基胺—1,2,4—二噻唑盐酸盐(ORF5513)是女性抗生育的一种新药。在 Wistar 种大鼠,排卵前口服 0.01~0.1 毫克/公斤/天,连续 2 或 3 天,于动情期当日处死动物,观察输卵管和卵巢内卵子存在情况。结果发现在排卵前以 0.1 毫克/公斤,连续三天给药,完全抑制排卵。

ORF5513 又能终止大鼠各期妊娠:终止妊娠第 1 天~第 6 天,或妊娠第 7 天~第 10 天的最小有效剂量 <10 毫克/公斤/天;妊娠第 10 天~第 13 天,或妊娠第 13 天~第 16 天的最小有效剂量是 5 毫克/公斤/天;终止妊娠第 16 天~第 19 天的最小有效剂量为 10 毫克/公斤/天。测定 ORF5513 的内分泌活性表明对所有受试动物均无激素样作用。但在卵巢代偿性肥大测定中,显示此化合物有促进腺体的活性。体外研究也证明了以上结果。

妊娠第 16 天服 ORF5513 后,最容易看到绒毛膜细胞的变化,尤其是干扰绒毛导管和胎盘血管间的血循环,导致胎盘退化;但母体胎盘循环完整无损。

一种新的非甾体抗生育制剂——DL111-1T 106

DL111-1T, [3-(2-乙苯基)-5-(3-甲氧苯基)-1H-1,2,4 三唑]系一类新的非甾体抗生育制剂。在小鼠、大鼠、田鼠和狗上,皮下、肌肉、阴道或口服给药,都有终止妊娠的作用。DL111-1T 皮下或肌肉注射:连续给药,ED₅₀ 分别为 0.04(田鼠)、0.3(小鼠)、0.7(大鼠)和 0.15 毫克/公斤/天(狗),单次给药的 ED₅₀ 为 0.4(田鼠)、12(小鼠)、30—50 和 10 毫克/公斤/天(狗)。阴道和口服给药在上述动物中同样有效,但剂量比皮下或肌肉注射的有效剂量高 10—20 或 40—100 倍。该化合物有缓慢和持续的抗生育活性,作用结果导致胚胎变性、退化或重吸收。其作用点是在子宫-胎盘连接处。孕酮不能拮抗 DL111-1T 的抗生育活性,DL111-1T 在终止妊娠期间,孕酮水平未见变化,表明药物的抗生育活性不属于溶黄体作用。

该药物的毒性是非常低的。LD₅₀ 在小鼠为 3910 毫克/公斤,大鼠为 3190 毫克/公斤(皮下)和 >2000 毫克/公斤(肌肉),仓鼠 >2000 毫克/公斤。停药后能立即恢复正常的生育能力。

促黄体素释放激素的抗生育效应 124

本文综述了促黄体素释放激素(GnRH)的抗体、对抗剂和类似物的抗生育作用并讨论成为一类避孕剂的可能前景。如果能巧妙地应用 GnRH 的抗体、对抗剂、促效剂都可产生抗生育作用。GnRH 促效剂在妇女注射 400—600 微克就能抑制排卵,它有望发展成一个新的避孕手段。在男子需用 10 倍此剂量,才可以阻止精原细胞形成,并有性欲减退的副作用。

应用 GnRH 刺激垂体和干涉生育有三种不同的方式:(一)GnRH 的抗体结合垂体前叶血液中的 GnRH,阻止 GnRH 到达垂体的受体;(二)GnRH 的化学对抗剂能够阻断 GnRH 受体;(三)长期给予 GnRH 促效剂会出现抑制作用。

左旋棉酚的抗生育作用 137

本文介绍了左旋棉酚在 Albino 和雌性大鼠上的抗着床作用。结果皮下注射 10 毫克/公斤体重剂量,有 100% 的抗着床效果,棉酚在此剂量水平无毒性,LD₅₀ 为 15 毫克/公斤。其口服抗着床作用的有效剂量为 30 毫克/公斤体重。

棉酚抗着床作用的可能机制是抑制蜕膜、阻断组胺释放酶、或竞争性地同组胺受体结合。

棉酚也具有弱的雌激素活性。

墨西哥“茶”(Montano tomentosa)的抗生育活性 140

根据墨西哥妇女口服植物(Montano tomentosa)水提物(或“茶”)有促进分娩、催经和终止早期妊

娠作用的民间传说,选用妊娠 22 天的豚鼠为动物模型,证实此植物的水提物有抗生育活性;并用这样的模型指导植化工作,分离出两种主要抗生育成分 *Zoapatanol* 及 *Montanol*。

实验结果表明,在妊娠第 22 天的豚鼠上,一次腹腔注射 *Montanoa T.* 的粗提物、半纯化提取物及 *Zoapatanol* 均能使动物终止妊娠,每组死胎数随剂量增加而增加;而 *Montanol* 的作用较弱。在大鼠、小鼠妊娠 1~6 天口服给药,田鼠妊娠 4~6 天皮下给药,随着 *Montanoa T.* 的提取物进一步纯化,有效成分的剂量增加,亦可见到抗着床作用。初步发现, *Montanoa T.* 的提取物无雌激素活性,具有独特的抗生育作用,有可能成为新一代的计划生育药物。

薄荷的抗生育作用..... 147

本文主要报道薄荷的水提物——U.M. 部分对大鼠妊娠的影响及其雌激素和抗性腺激素活性。

在妊娠 1~10 天 Albino 种大鼠,连续皮下注射 5 毫克/公斤体重、10 毫克/公斤体重的薄荷 UM 部分,结果:10 毫克/公斤组在妊娠第 10 天处死大鼠有 85% 以上终止妊娠,妊娠第 20 天处死大鼠有 90% 以上终止妊娠的作用。在妊娠不同阶段给予 10 毫克/公斤,发现妊娠第 7—9 天组有 100% 抑制早孕作用。

经雌激素活性测定(去卵巢幼鼠子宫增重法),U.M 部分有协同雌激素作用;抗性腺激素活性测定表明,U.M 部分没有抗性腺激素作用和性腺激素活性。

作者最后认为:U.M 部分对子宫的直接作用,可能和提高内源性雌激素活性有关,其抗生育作用的部位,未涉及下丘脑和垂体前叶,也不干扰卵巢激素的合成和释放。

宫内注射前列腺素对抗剂对大鼠着床的影响..... 156

本文介绍三种前列腺素对抗剂:阿斯匹林、消炎痛和布洛芬(异丁苯丙酸)对大鼠着床的影响。在大鼠妊娠的第四天、以不同剂量宫腔给药,结果布洛芬 400 毫克可全部抑制大鼠的着床;若给予 10 毫克或 200 毫克,就没有如此的抗着床作用。给予阿斯匹林、消炎痛 400 毫克,同样具有抑制着床作用,但比较弱。

具有抗着床作用的前列腺素类似物..... 162

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 的抗着床作用约为 $\text{F}_{1\alpha}$ 的 10 倍,而前者与后者仅在 α 链上有一个顺式双键之差,因此作者认为前列腺素 α 链上双键的变化可能是抗着床作用的重要因素。因而合成了 60 多个在 α 链上含有各种不同双键的 PG 类似物,测定了它们的抗着床效果,并和 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 比较。

结果:16-(芳氧基)-17,18,19,20-四去甲前列腺素[I]类化合物的抗着床作用都高于 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 。其中 [23b] 的抗着床效力为 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的 1200 倍,子宫收缩作用也为的 10~20 倍。

α 链的芳基上 X 取代的基对抗着床活动的影响很有规律,料 $\text{H} > \text{间-Cl} > \text{间-CF}_3$ 递减。

α 链上双键数目、位置以及几何构型对抗着床作用也有较大影响。“30-b”和“29-b”仅 5 位双键顺反之别,活性相差 10 倍;“7”和“24-b”仅少一个 5 位双键,活性小 20 倍;2,4-二烯的“36-b”和 3,5-二烯的“26-b”仅双键位置之差,活性差 10 倍。通常以链上有两个双键者活性高于只有一个双键者,但有三个双键者活性却极低。

妇女使用抗孕酮甾体催经止孕..... 175

RU-486 是一种甾体化合物,它对孕酮受体有高度的亲和力,但却没有孕酮的活性。动物实验证实它是一种高效的孕酮对抗剂。妇女口服后可阻断黄体期月经周期,并终止妊娠。

作者以 11 名年龄在 18—24 岁的早期妊娠妇女为受试对象,她们的孕周为 6—8 周,每天给药 200 毫克,共 4 天。服药后第 1 天有 7 例阴道出血,服药后 2 天又有 2 例阴道出血,其中 2 例于服药 3 天后排出孕体,3 例于 4 天后排出孕体,另 3 例在服药后 5 天排出孕体。

本试验结果提示, RU486 是催经止孕的又一种新药。

用 16, 16-双甲基-反式 Δ^2 前列腺素E₁甲酯阴道投药终止第一期妊娠 189

世界卫生组织的 10 个人类生殖临床研究合作中心对 358 例月经过期 56 天以内的妊娠妇女用 16, 16-双甲基-反式- Δ^2 -PGE₁ 甲酯进行抗早孕研究。药物做成阴道栓剂型; 每栓含 1 毫克, 每隔 3 小时投药一次, 每次一栓, 共 5 次。投药 2 周后评定完全流产、不完全流产和继续妊娠率。每个病人均做妊娠试验、妇科检查, 对需作刮宫术者做组织病理学检查。各合作中心的试验结果不同, 完全流产率从 74.2—100%, 平均为 87.1%。5 个研究中心的完全流产率最高, 它们的完全、不完全流产率与失败率分别为 93%、4.3% 与 2.7%。胃肠道副反应较用 15 甲基 PGF₂ 甲酯为低, 并发症发生率低, 盆腔感染率为 2.5%, 无人发生严重出血。研究表明, 该药终止早期妊娠的效果似不如真空负压人流术, 但有 5 个研究中心的成功率与手术人流相同, 手术人流的胃肠道副反应及并发症发生率低于药流。此药流在扩大使用前, 还需对各合作研究中心试验结果不同的原因作出进一步的分析。

应用 16, 16 双甲基反式 Δ^2 前列腺素E₁甲酯(ONO802)阴道栓剂终止早孕的比较研究 201

本文报道用 ONO-802 阴道栓剂、局麻吸宫及全麻吸宫各 30 例进行抗早孕临床试验效果的比较。结果表明, 完全流产率分别为 87%、87% 及 100%。三组阴道流血量无明显差别。ONO-802 组呕吐和腹泻平均各发生 0.9 及 0.7 次。本文也对其他作者用 ONO-802 及其它前列腺素类似物终止早孕和负压吸宫作了对比, 认为用 ONO-802 阴道栓剂是一种安全、可靠的终止早孕方法。

应用前列腺素自我给药终止早孕 207

本文选择停经 49 天以内、妊娠试验阳性、有过一次妊娠的孕妇 40 人, 由孕妇自己在家放置 9-去氧 16, 16 双甲基-9 亚甲基阴道栓剂终止妊娠。第一次剂量为 75 毫克, 6 小时后第二次给药, 剂量为 30 毫克。用药一周、二周后进行随访。二周随访时作血色素测定, 并按血浆下降情况及子宫大小评定流产效果。二周时如不能肯定为完全流产者, 则作超声波协助诊断。用药后二周至第一次月经复潮期间如需刮宫者, 则组织物送病理检查。结果 40 例中 39 例为完全流产; 1 例经超声检查为过期流产, 作了刮宫。2 例(5%) 由于有强裂子宫收缩痛, 来院注射度冷丁。约 40% 人全无副作用, 近 50% 人偶有呕吐及/或腹泻, 仅 1 人有较重的胃肠道副作用。

本研究认为由孕者在家自我给药终止早孕是可以实现的, 至少可供选用。

两种稳定的前列腺素类似物用于终止早孕及负压吸宫前扩宫颈的比较 215

本文报道应用两种新而稳定的前列腺素类似物 9-去氧 16, 16 双甲基 9 亚甲基 PGE₂ 及 16 苯氧失四碳 PGE₂ 甲基磺酰胺终止早孕及吸宫前扩宫颈观察不同用药剂量的效应。终止早孕的对象为停经 49 天以内, 共 150 例。用 9-去氧 16, 16 双甲基-9 亚甲基 PGE₂ 75 毫克阴道给药, 两次间隔 6 小时; 或 16 苯氧失四碳 PGE₂ 75 甲基磺酰胺每 3 小时肌注 0.5 毫克, 共 3 次。结果表明, 完全流产率分别为 100% 及 94%。胃肠道副作用比以往用 PGF 类似物为低, 约 60% 无胃肠道副作用。两组因子宫收缩痛需注射止痛剂者各为 36% 及 56%。在负压吸宫前 12 小时用药扩宫颈共 239 例, 主要对象为妊娠 10~12 周的初孕妇。其中单次阴道用 9-去氧 16, 16 双甲基 9 亚甲基 PGE₂ 3 毫克及单次肌注 16 苯氧失四碳 PGE₂ 甲基磺酰胺 0.5 毫克两组扩宫颈效果相等, 在负压吸时宫颈均已扩大至 9 毫米以上。

垂体促黄体生成激素和卵泡刺激素调节的新概念 231

本文提供了一个关于调节垂体分泌 LH 及 FSH 的新概念。在性周期正常的大鼠, 从动情前期到排卵

前出现 LH 和 FSH 的高峰,发生一系列的生理变化。随着卵泡的成熟、卵泡对基础水平浓度的 LH 起反应并开始分泌雌激素(在动情间期第二天),这种升高的雌激素在动情间期第二天到动情前期使垂体对 LHRH 变得敏感,并还可刺激新 LHRH 的合成、转运,储存在中央隆起。

随着 LHRH 的增高, LH 及 FSH 也增高。LHRH 的释放是由于在视前区——上视交叉——漏斗结节正肾上腺素分泌的增高。而正肾上腺素的增高又是由于雌激素的增高而引起的。排卵前 LH 及 FSH 的增加使卵巢功能也随着起变化:(1) 卵巢雌二醇的分泌下降,孕激素分泌升高,(2) 卵巢分泌的 FSH 抑制素减少,(3) 发生排卵。

随着卵巢分泌抑制素-F 的减少,垂体 FSH 的分泌从负反馈的抑制中释放出来,呈现出 LHRH 浓度的轻度增高,再出现 FSH 分泌的增加。这就提出了中枢神经系统和卵巢控制系统相互作用来调节垂体促性腺激素分泌的新概念。

卵泡分泌抑制素控制的离体与在位研究..... 257

本文作者用垂体细胞(大鼠)培养方法来测定猴、猪和大鼠卵巢静脉血及卵泡液内抑制素-F 的含量。通常在卵泡内抑制素-F 的含量 10 倍于卵巢静脉内抑制素的含量。在猴早期卵泡相时测不到抑制素-F; 卵泡相晚期在具有排卵前卵泡的卵巢静脉血中其抑制素的含量是增加的;在排卵时其含量下降,而在对侧卵巢静脉内含量升高。在大鼠动情期时其抑制素升高,而在动情前期抑制素水平下降。注射 LH 和 FSH 可导至卵巢静脉血中抑制素的下降。马与人的闭锁卵泡中抑制素含量较低。

卵巢的粒层细胞分泌抑制素,由大卵泡来的粒层细胞与来自小卵泡的粒层细胞相比较,前者分泌抑制素的能力比后者大;而由小卵泡来的卵泡液却含有高于从大卵泡来的卵泡液的抑制素。这可能是由于大卵泡内的血流快,从而加速了抑制素的清除。

用层析及乙醇沉淀法提纯抑制素,发现抑制素 F 是分子量为 150,000—200,000 道尔顿的蛋白质。

卵巢卵泡液中抑制素的提纯、特性与生理意义..... 276

本文主要介绍从羊卵泡液和羊粒层细胞的培养液中经过色层析及放射标记等方法提纯出一种蛋白激素。这种蛋白激素称为抑制素,其分子量约为 65,000 道尔顿。

在雌性动物抑制素存在于卵巢卵泡液内,现认为卵泡内粒层细胞是分泌这种抑制素的细胞;在雌性动物睾丸内也含有这种抑制素。

抑制素选择性地抑制垂体 FSH 的分泌,从而间接影响卵巢排卵卵泡的数目及睾丸内支持细胞的发育。

人卵巢卵泡闭锁与卵泡液中抑制素-F 含量之间的关系..... 288

本文作者测定了人卵泡液中的抑制素-F 活性与甾体激素含量,结果表明,卵泡液中抑制素-F 的含量同 Δ^4 雄甾二酮与雌激素之比呈负相关。闭锁相卵泡与囊性卵泡中抑制素-F 的含量明显低于有活力的卵泡相卵泡,黄体相卵泡中的抑制素-F 含量低于有活力的卵泡。这一结果提示,卵泡中抑制素-F 的活性反映了卵泡的活力。黄体相卵泡的抑制素-F 水平之所以较低,可能因为它们大多是闭锁的。黄体相时闭锁卵泡中抑制素-F 含量的低下和同时出现的血中甾体激素的变化可部分归因于血清 FSH 的升高。

卵母细胞成熟的卵泡内调节..... 290

本文介绍了卵泡内因子对卵细胞成熟过程的调节作用。

排卵前卵细胞减数分裂的恢复是一个复杂的过程,它受卵泡内成份的调节。体外实验证明,在卵泡液内含有一种成分(卵细胞成熟抑制因子: OMI)可以抑制卵细胞的成熟。这种抑制因子是由卵泡内的粒层

细胞所分泌,而卵泡内膜细胞不分泌这种抑制因子。卵泡内抑制因子对卵细胞成熟的抑制无种属特异性。它只对具有完整卵丘细胞的卵细胞才起抑制作用,所以有人认为此种抑制作用是通过卵丘细胞而起作用的。

LH可以抑制 OMI 对卵细胞成熟的抑制作用, LH 的这种作用可能是通过 c-AMP 而阻断卵细胞与卵丘细胞间的联接,从而使 OMI 抑制作用的信息不能传到卵细胞,卵细胞因而解除了被 OMI 的抑制而进一步发育。

鸦片肽类在调节促性腺激素分泌中的作用..... 303

在去势的大鼠脑内注射 β -endorphin、dynorphin 和 α -新-endorphin 能阻断 LH 的自发的脉动。注射 Naloxone, 这个作用就被反转。未成熟雌大鼠服苯苄胺(α -肾上腺素对抗剂)能完全阻断 Naloxone 的增进血清 LH 的作用。另一方面,可乐宁(Clonidine, α -肾上腺素剂)对给过 β -endorphin 的大鼠,约有半数血清 LH 水平提高。这些结果提示在调节 LH 分泌中,鸦片肽和去甲肾上腺素剂之间存在着相互作用的机制。前列腺素 E_2 (PGE_2)有提高去势大鼠的血清 LH 水平作用,而 PGD 却呈阻断作用。这些前列腺素系统也和鸦片肽相互作用。本文还讨论了鸦片肽在调节 LH 分泌中可能的生理意义。

人黄体水提物中的LH受体结合抑制素 314

本文证实了 LH 受体结合抑制素 (LH-RBI) 在人体中确实存在,并讨论了 LH-RBI 的生理作用。LH-RBI 为人黄体受体的非甾体调节剂,分子量低(小于 12,400),其抑制作用呈现为非竞争的方式。黄体组织中 LH-RBI 随黄体的“年龄”而增高可能系接近黄体相后期 LH 受体降低之故。人类 LH-RBI 不能抑制 I^{125} -hLH 对猪颗粒细胞和猪黄体的结合。LH-RBI 能调节人黄体对 LH 的反应。

Review