



# 促性腺激素释放激素 及其类似物 在妇产科的应用

● 陆湘云 主编



1-53  
Y

上海医科大学出版社

7535.01

# 促性腺激素释放激素及其 类似物在妇产科的应用

主 编 陆湘云

编 者 (以姓氏笔划为序)

王庆年 苏放明 陆湘云 张俊慧

周剑萍 龚岳亭

上海医科大学出版社

**(沪)新登字 207 号**

责任编辑 王晓萍  
封面设计 朱振东  
责任校对 袁庆

**促性腺激素释放激素及其  
类似物在妇产科的应用**

主编 陆湘云

---

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

上海译文印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 4.5 字数 101000

1994 年 1 月第 1 版 1994 年 1 月第 1 次印刷

印数 1—4000

---

ISBN 7-5627-0184-9/R·173

---

定价: 5.40 元

## 序 言

随着生殖生物学的进展,生殖医学的发展也十分迅速,调节生殖功能药物的需求已非常迫切,可是近30年来这方面的新药提供较少。60年代人工合成雌激素和孕激素后产生了各种类型的避孕药供应市场,并开展了妇科疾病激素治疗,取得良好效果。诱导排卵方面开始有了克罗米芬与绝经后促性腺激素。70年代达那唑与溴隐亭的问世,在治疗子宫内膜异位症、闭经溢乳症与垂体泌乳细胞瘤方面取得了新的进展。80年代在生殖内分泌的药物治疗领域中,国外已有少许国家开发了促性腺激素释放激素(GnRH)及其类似物(GnRH-A)提供临床应用。这是1971年从动物的下丘脑组织中提取与分离出来的一种能使促性腺激素分泌的物质,现已搞清楚它的化学结构是由10个氨基酸组成,并已能人工合成。

对于此类药物国内已习惯称为LHRH化学名高纳瑞林(gonadorelin),商品名高乐肽及LHRH-A化学名丙氨瑞林(alarelin),商品名丙乐肽。

由上海丽珠东风生物技术有限公司生产的LHRH和LHRH-A与国外同类药物比较,具有材料来源方便、工艺相对简单、易纯化、稳定性好、成本低、毒性少、体内无滞留等优点,各项指标均已达到英国药典标准。为了使更多临床医师掌握该药性能,作者编写了本书,供同道参考。

上海医科大学妇产科医院

陆湘云教授

1993年12月

# 目 录

## 序言

<b>第一章 LHRH 的结构与功能</b> .....	1
第一节 LHRH 的神经内分泌调控 .....	1
第二节 LHRH 的结构、功能与生殖之间的关系 .....	4
第三节 LHRH 作用的受体水平调节 .....	19
<b>第二章 LHRH 的药理</b> .....	33
第一节 LHRH 及其类似物的药效学 .....	33
第二节 LHRH 及其类似物的药代动力学 .....	41
第三节 LHRH 类似物的毒理 .....	48
第四节 LHRH 类似物对实验动物异位内膜抑制 作用研究 .....	50
<b>第三章 LHRH 的临床应用</b> .....	56
第一节 垂体功能的诊断——LHRH 单次刺激试 验 .....	56
第二节 LHRH 双次刺激试验的作用机理与应用 .....	68
第三节 LHRH 及 LHRH-A 促进与调整卵泡发 育功能 .....	76
第四节 LHRH-A 对女性的抗生育作用 .....	85
第五节 LHRH-A 治疗子宫内膜异位症 .....	97
第六节 LHRH-A 治疗子宫肌瘤 .....	107
第七节 LHRH-A 治疗其他妇科疾病 .....	123
<b>第四章 LHRH 及其类似物的生产与研究概况</b> .....	130
第一节 国内 LHRH 及其类似物的生产和研究概况 .....	130
第二节 国外 LHRH-A 的生产与研究进展 .....	133

# 第一章 LHRH 的结构与功能

## 第一节 LHRH 的神经内分泌调控

### 一、生殖过程中的神经内分泌调控

妇女受到严重的精神刺激或生活环境的骤变会引起月经周期的紊乱;在育龄妇女中,卵泡期与黄体期的交替出现和激素节律性的起伏分泌,这些生理反应和行为的调整都是下丘脑神经内分泌系统积极活动的结果。

神经递质与激素都是传递信息的化学信使,明显的区别在于它们作用的空间与时间。细胞与细胞间沟通情报,时间上有长有短,空间上有远有近。微观上,神经细胞之间的信息传递是通过称为突触的特殊结构而实现的,它们彼此毗邻,间有空隙,释放出的神经递质扩散其间,是速战速决的瞬间化学信使,主要为单胺类(都是带有芳香环的氨基酸代谢物再经脱羧而成的衍生物)及乙酰胆碱等小分子。通过它们的斡旋,导致神经细胞间脉冲式的生物电传导和膜的去极化,首先,它们产生的效应短暂集中,以毫秒计算。与之相比,内分泌腺体释放的激素效应时间长,它们的半衰期可从几分钟至数十小时,如绒毛膜促性腺激素(hCG),并且要“远”距离输送,通过血液循环将信息传递到靶细胞,其过程为迟缓扩散。其次,神经递质是由神经末梢合成的,释放之后往往可以重新摄回,进入轴索浆内,自行参入微囊泡或迅速进行代谢。多肽激素的前体是由核糖核蛋白体合成,在高尔基体内加工剪裁,转变成激素后形成分泌颗粒转运到细胞外围,其外释过程较缓慢,然后进行扩散或进入血液循环。

经典的生理学者往往把神经系统和内分泌系统分成两个独立的信息联络网，后来 Sharrer 等把神经与内分泌两个范畴联系起来，发展成为神经内分泌学说。位于下丘脑的特殊神经分泌细胞是典型的例子，它们分泌活性肽，调节垂体功能。神经分泌细胞的双重性体现在它既象神经元，又似腺体分泌细胞，其结构上的特征是它的神经末梢并不与另一神经末梢的突触或非神经性的效应细胞相沟通，而是最终与血管丛相连。这类神经分泌细胞一方面能接受脑神经发放的信号，另一方面又自身分泌多肽激素进入体液，通过循环或扩散作用输送到较远的或邻近的效应细胞，这类活性肽又称神经激素。

过去的概念认为，脑下垂体是内分泌系统的主宰腺体。实际上，脑下垂体的功能并不是自主的，而是受更高一级的组织——下丘脑控制。下丘脑分泌的一系列活性肽，分别调控垂体前叶的特殊蛋白质和多肽激素的合成和释放，促性腺激素释放激素(GHRH)是其中的一种。

中枢神经系统与下丘脑之间的环节是信号源与协调枢纽，它将神经生物电传导性信息转变为内分泌语言，传递给垂体。脑垂体为译码器和传感器，将化学信号放大，转换成外周内分泌激素输入血液。通过循环，调节诸如甲状腺、肾上腺皮质、性腺等组织，以控制能量代谢、生长、发育与繁殖。

## 二、神经内分泌概念的由来

早在 1912 年 Aschner 就已指出，损坏丘脑下部的犬，它的生殖器官出现萎缩现象。

神经内分泌概念由 Sharrer 首先在 1928 年提出，并由 Bergmann 和 Sharrer 证明，下丘脑有一类肽能分泌性神经元，它们具有内分泌细胞的特征，并且提出其活动与垂体功能

有关。

神经解剖学的结果证实，没有神经纤维自下丘脑伸展到垂体前叶，在漏斗柄中的神经纤维都终止于垂体后叶。因此，下丘脑与垂体之间的联系方式是通过毛细血管网。正中隆起可以看作为一个神经血管联合器官，即通过正中隆起的毛细血管丛，汇集于垂体前叶的血管窦网状结构，又称为下丘脑-垂体门脉系统。正中隆起是下丘脑与垂体柄的连结区。

### 三、LHRH 对垂体前叶促性腺激素分泌细胞功能的直接调控

下丘脑直接控制垂体前叶活动的论点是由 Harris 于 1947 年明确提出的。他发现刺激兔灰结节及视叶前区可以促使兔排卵，并指出垂体前叶的机能依赖于下丘脑释放的神经化学物质。这一概念由下列实验所证实：下丘脑通往垂体前叶的门脉血管如被切断，垂体前叶的分泌物立即减少，如果毛细血管切端再通，垂体分泌物又重新泌出。另外，当下丘脑区受到细微损伤，垂体前叶的分泌活动就会减弱，甚至丧失功能。对下丘脑某一部位的神经细胞予以电刺激，也会引起垂体前叶激素分泌的增加。将摘除的下丘脑移植到诸如肾脏等部位，并不能恢复垂体的分泌功能，若移植至原位则能恢复垂体的分泌功能。

正中隆起部分含有称为下丘脑小细胞性 (parvicellular) 传出神经纤维束，它们的末梢能分泌出多肽物质如 LHRH，并通过门脉血管系统输送至与下丘脑仅差厘米之距的垂体前叶。由于活性肽的分泌量极微，半衰期甚短，除了抵达垂体外，不经全身扩散至远端的器官。因此，在外周循环血液中测不出 GHRH，仅能在进入垂体前叶的门脉血管中测出。

下丘脑调节因子的含量甚低。每只下丘脑仅含  $10^{-9}$  g,



但生物活性甚强。促垂体释放激素的效价以重量计算约为 1 100 000, 即 10 ng 下丘脑调节因子可释放 1 mg 垂体激素, 后者的半衰期远比前者的长。因此, 外周血液中可测出促性腺激素。

(龚岳亭)

## 第二节 LHRH 的结构、功能与生殖之间的关系

### 一、概述

Harris 等于 40 年代指出: 神经体液因子可能起源于灰结节的正中隆起。通过电刺激下丘脑或切断垂体柄等传统的生理方法证实, 下丘脑神经分泌细胞所释放的化学物质, 通过垂体门脉体系进入垂体前叶和调控促性腺激素的分泌功能。60 年代初期, McCamn 等证实, 下丘脑提取物中的肽类可刺激家兔、大白鼠的垂体前叶释放促黄体生成素(LH)并诱发排卵。从此确立了下丘脑-垂体之间的“化学传递信号”学说。1971 年 Schally 和 Guillemin 两个研究组分别从数十万头猪或羊的下丘脑中分离纯化出毫克量的 LHRH。并由 Matsuo 与 Burgus 等阐明其分子结构为焦谷·组·色·丝·酪·甘·亮·精·脯·甘酰胺。迄今尚未报道在哺乳类动物之间有种属差异的 LHRH 分子。禽类(如鸡)、两栖类、鱼类的 LHRH

表 1 不同种属的 LHRH 结构氨基酸的排列顺序

氨基酸排列顺序	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
哺乳类 LHRH	P	Glu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly	NH <sub>2</sub>
鸡 LHRH I	P	Glu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Gln	Pro	Gly	NH <sub>2</sub>
鸡 LHRH II	P	Glu	His	Trp	Ser	His	Gly	Trp	Tyr	Pro	Gly	NH <sub>2</sub>
蛙 LHRH	P	Glu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Trp	Leu	Pro	Gly	NH <sub>2</sub>
七鳃鳗 LHRH	P	Glu	His	Tyr	Ser	Leu	Glu	Trp	Lys	Pro	Gly	NH <sub>2</sub>

与哺乳类的有所差异,鱼类中出现不同的 LHRH 分子(见表 1)。

人们随即用化学方法合成了足够量的 LHRH 及其高效类似物或与它竞争其受体的拮抗物,这些合成产物的问世推动了生殖生物学、生殖医学、临床医学、畜牧兽医学以及家鱼养殖业的迅速发展。

## 二、LHRH 的分布

利用放射免疫测定法以及免疫酶标定位技术,已能确定下丘脑神经分泌细胞中的 LHRH 的分布。下丘脑内 LHRH 总含量的 85% 左右集中于正中隆起的弓状核区。在终板(lamina terminalis)附近的视前叶区和上交叉区以及第三脑室周围区域也都有 LHRH 的分布。除下丘脑外,脑脊髓液、松果腺、其他脑区等也有 LHRH 的分布,乃至肠、胰等脑外组织及乳汁也有 LHRH 样免疫活性物质的存在。尤其是人胎盘中发现有 LHRH 前体基因及其 LHRH 样表达产物,更引起人们的注意,其结构顺序尚未完全肯定。因为它首先在下丘脑中发现而且其调节垂体前叶的促性腺激素分泌作用显著,人们仍偏向于称之为下丘脑活性肽。

## 三、LHRH 的分泌

下丘脑 LHRH 由特殊分化的神经分泌细胞所合成,储存于神经末梢的分泌颗粒中。当受到生理刺激后脉冲式地释放,扩散到门脉体系,经短距离的输送进入垂体前叶,从而刺激 LH 和促卵泡成熟素(FSH)的合成和起伏式地释放。

下丘脑 LHRH 的分泌据称受脑内神经递质的影响,如去甲肾上腺素(NE)可促进 LHRH 的分泌,多巴胺(DA)则抑制其分泌。甾体激素亦可影响 LHRH 的分泌。据报道雌二醇能加速 DA 的转换率和减慢 NE 的转换率,从而增强

LHRH 的分泌。垂体功能健全时，LHRH 刺激垂体的效应非常灵敏，但需依赖于雌激素与孕酮的水平以及两个甾体激素的浓度比值。前列腺素 E 能刺激 LHRH 的分泌，上述实验均为在大鼠脑室内灌注药物而得出的结果。

#### 四、控制 LHRH 分泌的两个中心

在妇女月经周期中以及大白鼠性周期中的不同阶段，LHRH 的分泌及其刺激垂体释放促性腺激素体现出一定的节律性。有人认为，脑中存在着两个调节 LHRH 分泌的中心。此两个中心的神经突触与下丘脑不同区域的神经分泌细胞相连，但是各种神经分泌细胞所合成的 LHRH 都分别汇集于正中隆起区域，最后从那里扩散到垂体门脉系统。其中之一称为“紧张性”或“持续性”分泌中心 (tonic center)，位于下丘脑的弓状核和腹内测核。它能控制整个月经周期的 LHRH 分泌量，在很大程度上，它的作用又取决于雌激素的负反馈效应，即雌激素对该中心的抑制程度，从而调控月经周期或性周期的促性腺激素分泌。另一称为“周期性”分泌中心 (cyclic center)，位于视交叉上核及内侧视前核。属于此中心的神经元可受雌激素的正反馈效应，这就是在排卵前出现雌激素水平的高峰，并伴随着门脉系统中 LHRH 的水平升高，与以后导致 LH 的潮涌而促使排卵。黄体期中，周期性中心受到孕酮的抑制后，阻遏了雌激素的正反馈作用，使大量的孕酮不但能保护子宫内膜，而且还抑制了 LHRH 的分泌，并阻遏雌激素对垂体分泌 LH 的刺激作用，防止再度出现高峰和额外排卵。在这种意义上，孕酮可看作为“抗雌激素”的一种物质。

离体实验中促性腺激素分泌细胞对 LHRH 的反应特征也被证实是受到雌激素的双相影响。首先表现为反应的降低，

随后才是增强,总的说来是反应增强。给妇女注射雌激素拮抗剂也能减弱垂体前叶对 LHRH 的反应。上述结果说明,在卵泡期由于雌激素分泌量逐渐增加,使垂体前叶对 LHRH 的敏感性逐步提高,垂体促性腺激素分泌细胞质膜上的 LHRH 受体的数目也增加,同时细胞内储存的 LH 量也增多,因而排卵前的垂体对 LHRH 的反应特别灵敏,形成排卵前 LH 潮涌的出现。孕激素的作用与雌激素的相反。因此,在妇女月经周期的黄体期,孕酮分泌旺盛,可使垂体对 LHRH 的敏感性显著减弱。

### 五、LHRH 的自身引发效应

LHRH 有自身引发效应(self-priming effect),也就是它本身也能提高垂体前叶细胞对 LHRH 的敏感性。实验时以不同的时间间隔两次注射 LHRH 于动情前期大白鼠体内,第二次注射后的灵敏度更高,而且以间隔 60 min 的反应最强。可能的原因是:第一次注射时,LHRH 促垂体生物合成促性腺激素,并增加库存量。第二次注射时便可动员更多储存的促性腺激素释放,即所谓的两种 LH 功能池。LHRH 的自身引发效应,需要有雌激素的存在。在卵泡中期妇女,如相继注射 LHRH,其后再注射 LHRH,垂体反应的灵敏度可明显增加。卵泡后期先注射小剂量 LHRH,1 h 后再次注射 LHRH 垂体释放 LH 的量则迅速上升。在男性中也可出现此现象,这充分说明 LHRH 的自身引发效应。

在育龄妇女中,垂体 LH 的含量随月经周期变化而起伏。在卵泡初期,垂体对 LHRH 反应的灵敏度较差,此时垂体中 LH 的库存量也低。随着雌激素水平的逐步提高,近排卵期时 LH 生物合成加速和可动员的 LH 库存逐渐增加。排卵期时垂体内可动员的 LH 库存明显上升,排卵后垂体中 LH 的库

存则迅速下降。垂体中 FSH 的变化方式不如 LH 的明显,但其基本的起伏趋势相似。

LHRH 对刺激垂体释放 LH 的作用往往出现双相反应,并受甾体激素的影响。注射 LHRH 后第一个血液 LH 高峰出现在 30 min 左右,第二个峰出现在 90 min 左右,可持续 2~4 h。这提示垂体组织中有预存的 LH 库,并可立即迅速地被释放。第二库存意味着先动员促性腺激素蛋白质的生物合成,补充可动员的 LH 库存,然后在 LHRH 的进一步刺激下再释放 LH,即所谓的“双池”理论。这一过程在卵泡期尤为重要。

#### 六、垂体对 LHRH 的反应变化

LHRH 对 FSH 的分泌效应并不如对 LH 那么灵敏或出现两相反应,仅出现逐渐上升且缓慢的一个峰,幅度也没有 LH 的明显,这可能与垂体中 FSH 预存库不足或成熟的分泌颗粒较少有关。

在人类 LH 的分泌一般都是阵发性(episodic)的,而 FSH 的分泌一般都在基础水平上稍有浮动。垂体 LH 脉冲式释放是门脉系统中 LHRH 阵发出现的结果。

在妇女卵泡期的较早阶段, LH 脉冲频率约为 90 min,在睡眠时暂不显示脉冲,这或许是鸦片样肽作用的结果。卵泡中期的 LH 脉冲频率可增加到每隔 60 min 一次,但幅度减小,晚间的 LH 脉冲又开始出现。在卵泡后期, LH 脉冲频率继续增加,雌二醇浓度也逐渐上升,它对 FSH 的抑制,即其负反馈效应消失,而转化为正反馈效应。导致 LH 高峰,此时 LH 的脉冲频率更快,幅度也高,同时垂体的 LHRH 受体数目骤增,它对 LHRH 的灵敏度最高。也就是说,排卵期前的垂体兴奋性高, LH 储存量升高。

排卵后孕酮分泌逐渐上升，LH 脉冲频率下降，幅度增高。这种格式随着黄体期的推进越来越明显，亦即是孕酮在下丘脑水平上的负反馈效应的结果。

由于 LH 和 FSH 分泌细胞对 LHRH 的反应灵敏度有所上下，以及甾体激素的反馈效应和抑制素(inhibin)选择性抑制 FSH 等因素的影响，垂体分泌 LH 与 FSH 的程度就有所差异。因此，FSH/LH 比值在正常月经周期的不同阶段(卵泡期、排卵期、黄体期)出现变化。卵泡期的促性腺激素释放脉冲是高频率与低幅度，黄体期则为较低频率和较高幅度。多囊卵巢综合征的妇女，血浆 LH 水平升高，脉冲频繁，而 FSH 水平却很低，并不呈现脉冲释放现象，其结果是 FSH/LH 比值较低。黄体发育不全的妇女，排卵前 FSH 水平较低，卵泡的发育因此不够成熟，排卵后黄体的不足，可导致黄体期缩短。绝经期妇女，卵巢功能衰退，常引起雌二醇水平下降，卵巢中抑制素对 FSH 的抑制作用亦减弱，从而导致 FSH 水平持续性上升，LH 水平往往在正常范围内，表现为卵泡期和月经周期的缩短。

在不同的发育阶段，促性腺激素的分泌也反映出明显的变化。青春期前后的卵巢变化主要根据血液中 FSH/LH 的比值。在青春期前，由于 LHRH 的分泌量微小且无脉冲样释放方式，LH 与 FSH 的水平均较低，FSH/LH 比值略高，进入青春期的女孩在晚间睡眠时会出现 LH 升高的趋势并开始出现脉冲样释放；当青春期逐步推进时，垂体分泌 LH 明显地依赖于 LHRH 的脉冲式释放，作出反应的程度超过 FSH；青春期后的女子，在清醒时也出现脉冲式 LH 的分泌。育龄妇女的 FSH/LH 比值下降，并有周期性 LH 与 FSH 的高峰出现，前者尤为突出，排卵前的 LH 分泌骤增使 FSH/

LH 比值下降更为明显。

### 七、LHRH 的结构与功能关系

LHRH 是一个不含有游离氨基与羧基并由 9 种不同类型的氨基酸所组成的十肽，N 端为焦谷酰氨基与 C 端为酰胺的结构是活性肽激素的一种特征，其分子结构如表 1 所示。

LHRH 在水溶液中无稳定的特殊构象，但在三氟乙醇中具有  $\beta$ -回折的特征。有一种推测认为，LHRH 分子中的 Ser·Tyr Gly·Leu 顺序可能处于“U”转折，使分子的羧端部分回折并与氮端区凑近。这样的构象适合与 LHRH 受体结合，或者当配体与受体结合时要求这种构象上的配合。LHRH 分子中第 3 位 Trp 的吲哚环与第 5 位 Tyr 的芳香环提供疏水性基团，同时也有电荷分配。第 6 位 Gly 并无侧链，自由度较大，有利于形成  $\beta$ -转折。

简述之，LHRH 的第 1 位与第 4 至第 10 位氨基酸残基参与和受体的结合，以及稳定分子的特殊构象。第 2 位 His 和第 3 位 Trp 是生物活性中心之一，此两残基的取代或缺失可导致生物活性的明显减弱或消失。当然，并不排斥它们也参与和受体的结合。第 6 位 Gly 是十分关键的，它对维持发夹形构象起了重要的作用。若换以 L-型氨基酸残基，由于空间障碍，则破坏上述二级结构而导致活力丧失。当 Gly-6 为 D-型疏水性氨基酸残基或带有芳香环的残基所取代，诸如 D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Trp、D-Ser(But) 或 D-萘丙氨酸取代之，LHRH 的  $\beta$ -回折结构并不受影响，所得的 LHRH 类似物活性均成倍地增强。其原因可能是非极性基团，尤其是庞大的烷基侧链或芳香环与 LHRH 受体蛋白的结合形成疏水面，从而增强了配体与受体的亲和力。另外，D-氨基酸肽键不会被蛋白水解酶作用，因而延长了它在体内的半衰期。

间接地反映出其药物效价的提高。第8位 Arg 是识别位点之一。第10位 Gly-NH<sub>2</sub> 换成乙基胺后 LHRH 活性也成倍地增强,其原因亦可能是抵制酶的作用。若将第6、10位的 Gly-残基同时换为上述有关基团,生物活性的增加并不是两者效应的加合而是几何级数的倍增,比天然 LHRH 活性高达数十倍乃至百倍以上。

### 八、LHRH 的降解代谢

由下丘脑神经分泌细胞所释放的 LHRH 通过门脉系统直接输入垂体前叶,未经全身循环或经肝或肾脏对 LHRH 的失活作用。但经循环后, LHRH 甚易降解。

LHRH 的氨端与羧端并非游离,免受外端蛋白水解酶如氨肽酶或羧肽酶的作用,但其他肽键很易被酶所降解。因此,它在体内的半衰期甚短,且分泌量又低,很难在外周血液中测出 LHRH。下丘脑内存在着破坏 LHRH 的可溶性酶系,可将 LHRH 水解为焦谷·组·色·丝·酪·甘和亮·精·脯·甘酰胺。脑中也存在着水解羧端脯酰甘酰胺之间的肽键的酶,还有水解焦谷酰肽键的酶等,经过血液循环可进一步将 LHRH 的碎片降解。因此,天然 LHRH 不易滞留体内。化学合成的 LHRH 类似物能抵制部分酶的作用,延长了在体内的半衰期,使效应延长。通过 <sup>125</sup>I 与氙双标记 LHRH 研究其药代动力学,其半衰期约为 4 min。肝、肾、垂体、松果腺似能摄取 LHRH。

### 九、LHRH 拮抗物

化学家热衷于设计 LHRH 拮抗物,寻找合适的避孕途径。一般讲,多肽激素的作用机理是,首先必须与专一的细胞受体有选择性的紧密结合,然后开动信息传递部位的机器,触发 AMP 环化酶的作用等一系列生化过程。作为理想的激素



拮抗物，它必须与天然激素的受体有更紧密的亲合力和选择性结合，以堵塞受体与天然激素结合的位置，捷足先登，先入为主。其次只能占据与受体结合的位点而丝毫不能启动信息传递的机器，这好比钥匙塞进锁孔却不能旋转。

迄今设计的 LHRH 拮抗物，按照上述思路，将 LHRH 分子中的第 1、2、3、5、6、8 和 10 位置的氨基酸残基以非天然存在的基团所取代，它们都与 LHRH 受体有更紧密的结合，因而阻遏了内源性 GnRH 与其受体的结合而导致抗性腺或抗生育效应。人们期望发展避孕药物，使 LHRH 拮抗物能发挥长效、高效作用，药物较容易在生理 pH 条件下溶于水溶液，并不呈现释放组胺的副效应。已有报道某些 LHRH 拮抗物虽强效，但能诱导短暂性水肿现象，这是由于肥大细胞释放出组胺的结果。直接的证据为 LHRH 拮抗物能与肥大细胞结合，而 LHRH 及其高效激动类似物并无此现象。LHRH 拮抗物释放的组胺可能是由于 D-Arg-6、Arg-8 和 N-端区数个非天然存在的疏水性芳香环密集而致。N-Ac-D-2-Nal、D-4-Cl-Phe<sup>2</sup>、D-3-Pal<sup>3</sup>、Nic-Lys<sup>3</sup>、D-Nic Lys<sup>6</sup>、iLys<sup>3</sup>、D-Ala<sup>10</sup>-GnRH(Antide)、N-Ac-D-2-Nal<sup>1</sup>、D-4-Cl-Phe<sup>2</sup>、D-3-Pal<sup>3</sup>、D-Arg<sup>3</sup>、D-Glu<sup>6</sup>、D-Ala<sup>10</sup>-GnRH(Nal·Glu)与 N-Ac-D-2-Nal<sup>1</sup>、D-4-Cl-Phe<sup>2</sup>、D-3-Pal<sup>3</sup>、D-hArg(Et<sub>2</sub>)<sup>6</sup>、h-Arg(Et<sub>2</sub>)<sup>8</sup>、Ala<sup>10</sup>-GnRH(Rs-26306)是最强的 LHRH 拮抗物，具有“生物活性构象”和受体紧密结合，而且能抵制酶对它的降解作用，其半衰期很长。

上述拮抗物对实验动物产生抗生育功能，停药后可恢复性功能，并尝试应用于男性避孕，但尚须辅以睾酮。将来可望发展成为医用，治疗垂体激素依赖性乳腺癌与前列腺癌。缓释系统的含 LHRH 拮抗物埋植剂也在试验中。