

去氢表雄酮硫酸酯钠盐对妊娠大鼠 子宫颈张力的影响及作用机理

左晓春 乔凤霞 王乃功 周兰芳 关慕贞

(中国医学科学院药物研究所,北京 100050)

去氢表雄酮硫酸酯为正常人体肾上腺所分泌,是合成雄激素和雌激素的前体。1970年日本钟仿制药厂正式生产该产品作为宫颈成熟剂,用于治疗宫颈成熟不全和产程延长等。Mochizuki 给妊娠末期的妇女 iv 去氢表雄酮硫酸酯钠盐(DHA-S) 100 mg,共2次,发现 DHA-S 能促进子宫颈的成熟,缩短产程⁽¹⁾。日本 Honda 在临床应用中也得到同样的结果,并且发现血清及胎盘组织中雌二醇明显升高⁽²⁾。Tomojo 给妊娠末期的恒河猴注射 DHA-S,发现 DHA-S 能软化猴宫颈⁽³⁾。我们在妊娠末期的大鼠观察了国产 DHA-S 对宫颈张力的影响及其作用机理。

DHA-S 为本所合成室提供。次黄嘌呤和己烯雌酚均为美国 Sigma 公司产品。胰岛素购自丹麦 Novo 药厂。hCG 购自日本 Sankyo Zoki 有限公司。M199 是美国 GIBCO 产品。Sprague-Dawley 大鼠,雌性,250~300 g,国家计生委科研所提供。Wistar 大鼠由本院动物中心提供。

DHA-S 对妊娠末期大鼠宫颈张力的影响

实验用成年雌性 Sprague-Dawley 大鼠与雄性成年大鼠合笼,每日晨检查阴栓,发现阴栓的当天作为妊娠的第1天,于妊娠第19天经尾 iv DHA-S 5%葡萄糖溶液。每组5只动物。大鼠于给药后20 h 处死,剪取宫颈,置于宫颈测定仪的恒温(37℃)水浴槽中,注入 Krebs-Ringer 缓冲液,并通入5% CO₂与95% O₂的混合气体,记录在外力作用下宫颈张力的大小⁽⁴⁾。

由图1可见,DHA-S 10 mg/kg 组对大鼠宫颈张力的影响与对照组比较无明显差别;20与40 mg/kg 组能明显降低妊娠末期大鼠宫颈的张力,与对照组比较有显著的差异($P < 0.05$)。

DHA-S 对妊娠末期大鼠宫颈羟脯氨酸含量的影响

Wistar 大鼠,于妊娠14~18 d,每天 ip DHA-S 葡萄糖溶液,剂量分别为20及40 mg/kg 组,对照组每天 ip 10%葡萄糖溶液,每组10只动物。大鼠于妊娠第19天处死,剪取宫颈,制成匀浆,用比色法测定羟脯氨酸的含量⁽⁵⁾。

给 DHA-S 20和40 mg/kg 后,大鼠宫颈的羟脯氨酸含量分别为 8.70 ± 2.0 和 8.3 ± 2.4 mg/g 宫颈,与对照组(14.05 ± 3.4 mg/g 宫颈)比较有显著差异($P < 0.05$)。

DHA-S 对离体卵巢和胎盘雌二醇分泌的影响

妊娠17 d 的 Wistar 大鼠,处死,取胎盘或卵巢,加到 M199 培养液中(含谷氨酸2 mmol/L,己烯雌酚10 mol/L,次黄嘌呤0.125 mmol/L,胰岛素26 mU/ml 和 hCG 0.4 U/ml),对照和给药组各为5个平行管,分别加入对照溶液和 DHA-S 5%葡萄糖溶液,DHA-S 的终浓度为0.1 mg/ml。在37℃恒温水浴中培养4 h 后,用 RIA 方法测定培养液中雌二醇的含量。

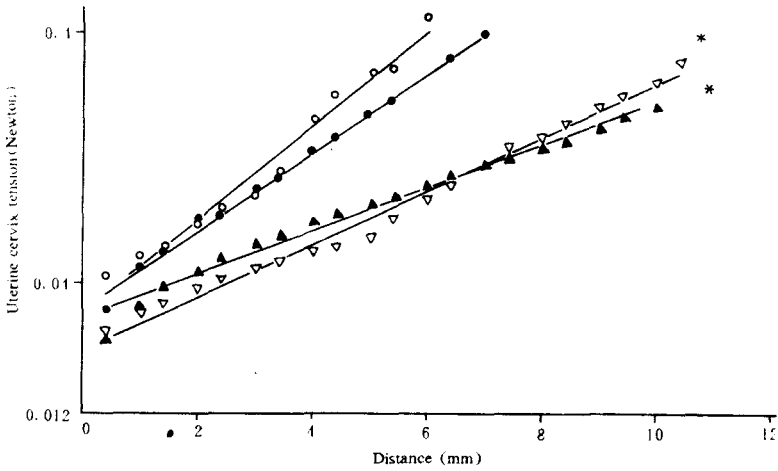


Fig 1 Curve of uterine cervix tension, ○—○ Control; ●—● DHA-S 10 mg/kg; ▲—▲ DHA-S 20 mg/kg; △—△ DHA-S 40 mg/kg. $P < 0.05$.

DHA-S 0.1 mg/ml 的卵巢培养液中,雌二醇的浓度是对照组的4.5倍,DHA-S 组和对照组浓度分别为 1165.25 ± 50.05 和 257.65 ± 69.20 pg/ml,二者之间有显著性差异($P < 0.01$)。同时,DHA-S 0.1 mg/ml 使离体胎盘分泌雌二醇明显增加,浓度为236.30 pg/ml,而对照组雌二醇未检出,差异有显著性($P < 0.01$)。

讨 论

DHA-S 具有明显降低妊娠末期大鼠宫颈张力和羟脯氨酸含量的作用,并能使卵巢和胎盘分泌雌二醇增加。幼大鼠和妊娠末期大鼠注射 DHA-S 后,子宫颈的重量及其含水量都有所增加,对照药物雌二醇也具有该种作用^(6,7)。产妇用药后,血浆及宫颈组织雌二醇水平也有明显升高,提示雌二醇参与 DHA-S 的促子宫颈成熟作用。

羟脯氨酸是胶原纤维的主要成分,羟脯氨酸含量的降低表明胶原纤维的减少,是 DHA-S 降低宫颈张力和宫颈软化的主要原因之一。Honda 对妊娠末期的妇女注射 DHA-S 后,发现雌二醇水平升高,激活了子宫颈组织的胶原酶,引起胶原纤维的分解、断裂⁽²⁾,导致宫颈的软化。

在本实验中,DHA-S 在大鼠卵巢和胎盘能转化为雌二醇,且以卵巢为主,文献报道,DHA-S 能促进卵巢颗粒细胞分泌雌二醇⁽⁷⁾,由此可见,DHA-S 的促子宫成熟作用与其在卵巢和胎盘中转化为雌二醇有关。

另一方面,雌激素可增加妊娠子宫对垂体后叶分泌的缩宫素的敏感性,引起子宫底部肌肉间隙性收缩,同时使子宫颈平滑肌松弛⁽⁸⁾,这也有利于胎儿的娩出。

致谢 国家计生委科研所施少清教授和左壮同志给予热情帮助并参加部分实验。

关键词 去氢表雄酮硫酸酯;宫颈张力;羟脯氨酸;雌二醇

参 考 文 献

- 1 Mochizuki M, et al. Clinical and basic studies on the effect of dehydroepiandrosterone sulfate on so-called uterine cervical maturity. In: Toongswan S and Suvonnakote T, eds. *Proc-Asian Congr Obstet Gynaecol* 7th. Bangkok: 1977:293~302. *CA* 1980;92:104883P.
- 2 Honda T, et al. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on softening and dilatation of the uterine cervix in pregnant women. In: Naftolin F and Stulfield PG, eds. *Dilatation Uterine Cervix; Connect Tissue Biol Clin Manage*. Raven, New York: 1980:267~86. *CA* 1980;92:104897P.
- 3 Tomojo Y, et al. Studies on the uterus cervix softening action of dihydroepiandrosterone sulfate in the rhesus monkey. *Jitchukeen Zenrinsho Kenkyuho* 1979;5:45. *CA* 1980;92:158182V.
- 4 施少清,等. 动情周期和妊娠期豚鼠宫颈张力的变化与性激素水平的关系. *生殖与避孕* 1990;10:10.
- 5 Bergman J, et al. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Anal Chem* 1963;35:1961.
- 6 入木久惠. Dihydroepiandrosterone sulfate の子宮に及ぼす効果ないび性ホルモン作用につじて. *基础と臨床* 1976;10:7.
- 7 王迺功,等. 去氢表雄酮硫酸酯钠盐对子宫及其雌激素受体的影响. *中国医学科学院学报* 1992;14:135.
- 8 《医用药理学》编写组. *医用药理学*. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 1982:502.

EFFECT OF DIHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE ON THE TENSION OF UTERINE CERVIX AND ITS MECHANISMS

XC Zuo, FX Qiao, NG Wang, LF Zhou and MZ Guan

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050*)

ABSTRACT After iv injection of dihydroepiandrosterone sulfate (DHA-S) at 20 or 40 mg/kg to female rats on day 19 of gestation, the tension and hydroxyproline level of uterine cervix were decreased obviously. However, DHA-S at 10 mg/kg showed no effect on the tension of uterine cervix. DHA-S *in vitro*, at 0.1 mg/kg significantly increased estradiol secretion in the ovaries and placenta of late pregnant rats.

Key words Dihydroepiandrosterone sulfate; Uterine cervix; Hydroxyproline; Estradiol