

醋酸氯脱氢孕酮等抑制家兔 排卵机制的初步探讨

吴从愿 池芝盛

(首都医院内分泌科)

复方孕激素是一类行之有效的女用口服避孕药,其抗生育效果业已肯定,但作用机制尚不十分明确。米歇尔(Mishell)¹⁾等多数学者认为是通过排卵的抑制,但伯格斯特(Bergsjø)²⁾等作者则认为这是由于影响生殖道的结果。至于抑制

排卵的途径是经由下丘脑、垂体还是卵巢?药物的效果主要仰赖于其中所含的孕激素、雌激

1) Mishell DR Jr, et al., 1977 *Amer. J. Obst. Gynec.* 128: 60.

2) Bergsjø P, et al., 1972 *Inter. J. Fertil.* 17: 35.

素或两种成分的协同作用?迄今尚有争论,因此有进一步加以探讨的必要。

我们系统地研究了国产醋酸氯脱氢孕酮(Chlormadinone acetate, 氯孕酮)对家兔的排卵及垂体促性腺激素的产生和释放的影响,并观察了服药后卵巢组织形态的改变,试图了解其抗生育的机制。此外,本文还报道了家兔长期口服乙炔雌二醇(简称 EE)或炔诺酮(Norlutin)后,卵巢组织形态的改变,并与氯孕酮的作用进行了比较。

一、材料和方法

(一) 实验动物 均系分笼饲养 3 周以上、未生育过的青紫蓝杂种动情雌兔。

(二) 药物 本实验用的氯孕酮、炔诺酮和 EE 都是上海公私合营信谊制药厂出品的片剂,批号 064081。促黄体生成激素(LH)为瑞典 Ferring AB, Malmg 出品,批号 1663。孕马血清促性腺激素(PMS)为德国 Schering A. G. Berlin 厂出品,批号 Ceel 018, CJEJ 062。人绒毛膜促性腺激素(HCG)来自巴黎 Roussel 厂。

(三) 动物分组及实验方法和步骤

1. 氯孕酮、炔诺酮及 EE 对家兔排卵的影响:

28 只动情雌兔随机分为 7 组,每组 4 只。正常组动物于交配或耳静脉注射 45 国际单位(IU) LH 后 20—24 小时,在乙醚麻醉下打开腹腔,检查两侧卵巢有无排卵点。服药组动物于服药后 24 小时或服药(每天 1 毫克氯孕酮)30 天停药,第二天令与有生育力的雄兔交配或静脉注射 45IU 的 LH, 20—24 小时后,依上法进行同样的观察。部分动物的卵巢作胭脂红染色(表 1)。

2 家兔长期口服 3 种甾体化合物后卵巢的组织形态观察如下:

(1) 20 只动情雌兔随机分成 4 组,每组 5 只,经 4 天的观察后,分别于每日上午给服 1 粒黄豆(对照组)、0.5 毫克 EE、10 毫克炔诺酮及 1 毫克氯孕酮,共 30 天。在实验期间每日给予等量食物,记录其一般情况。于服药满 30 天后

表 1 三种人工合成的甾体激素对动情家兔排卵的影响

组别	例数	处 理	有无排卵
1	4	交配后 20—24 小时剖腹检查	有
2	4	交配前 24 小时口服 0.5 毫克 EE, 交配后 20—24 小时剖腹检查	无
3	4	交配前 24 小时口服 10 毫克炔诺酮, 交配后 20—24 小时剖腹检查	无
4	4	交配前 24 小时口服 10 毫克氯孕酮, 交配后 20—24 小时剖腹检查	无
5	4	注射 LH 后 20—24 小时剖腹检查	有
6	4	注射 LH 前 24 小时口服 1 毫克氯孕酮, 注射后 20—24 小时剖腹检查	有
7	4	口服 30 天氯孕酮(1 毫克/日)停药的第二天注射 LH 后 20—24 小时剖腹检查	有

停药,第二天上午由耳静脉注入空气处死之,取出垂体和卵巢,分别在扭力天平上称重,取一侧卵巢行胭脂红染色,作 10 微米厚(μ)的连续切片,另一侧卵巢用银浸染法(麦兆煌)¹⁾显示卵泡的高尔基物质,作 10 μ 厚连续切片。

(2) 15 只动情雌兔分为 5 组,每组 3 只,分别于交配、耳静脉注射 45IU 的 LH、口服 1 毫克氯孕酮后 24 小时再交配、口服 1 毫克氯孕酮 24 小时后由耳静脉注入 45IU 的 LH 及口服 30 天氯孕酮(1 毫克/天)停药的第二天再由耳静脉注入 45IU 的 LH 等处理后 8 小时取出两侧卵巢,分别行胭脂红或银浸染,均作 10 μ 厚的连续切片。

3. 垂体及血清 LH 和 FSH (促卵泡成熟激素)的测定。垂体及血清中 LH 和 FSH 的测定分别参考博利曼(Boliman)²⁾及布朗(Brown)³⁾等的方法。

为观察动情雌兔口服 1 毫克氯孕酮对交配后垂体 LH 及 FSH 释放的影响,将 12 只动物分为正常、交配及口服 1 毫克氯孕酮后 24 小时再进行交配等 3 组,每组 4 只。正常组动物直接心脏穿刺取血,分离出血清供鉴定 FSH 和

1) 麦兆煌 1963 病理组织标本制作技术第 163 页。人民卫生出版社。
2) Boliman FA. 1960. *Nature* 185: 321.
3) Brown PS. 1955 *J. Endocrinol* 13: 59.

LH 用。于取血后立即经耳静脉注入空气将动物处死,取出垂体,在扭力天平上称重后,制成生理盐水匀浆液,其浓度为 1 毫克兔垂体/0.2 毫升生理盐水,当天进行 LH 鉴定。后两组于交配后 1 小时依上法采血和取垂体制备匀浆。

另 12 只家兔随机分为正常、服药、正常、服药等 4 组,每组 3 只。前两组作 LH 的测定,后两组进行 FSH 的测定。服药组每只家兔每天给服氯孕酮 1 毫克,共 30 天,于停药的第二天抽血和取出垂体供 LH 和 FSH 的鉴定用,以了解长期服药后垂体及血中 FSH 和 LH 的水平。

二、结 果

(一) 氯孕酮、炔诺酮及 EE 对家兔排卵的影响 正常动情雌兔于交配或静脉注射 45 IU 的 LH 后 20—24 小时,其卵巢均有卵泡破裂并形成黄体;而口服 1 毫克氯孕酮、10 毫克炔诺酮或 0.5 毫克 EE 后 24 小时再进行交配,排卵全被抑制。但口服氯孕酮 1 天或 30 天的动物,与未服药的一样,于静脉注射 LH 后 24 小时,卵巢也有卵泡破裂和黄体形成(表 1,图 1 见封 3,下同)。

(二) 卵巢的组织学观察 对卵巢的切片进行镜下观察并用测微尺测量卵泡及其卵子的直径,结果发现,氯孕酮组与正常组动物一样,两侧卵巢均有 7—15 个直径在 1100μ 以上的卵泡,其中只有 1/2—1/3 呈现不同程度的闭锁改变;而炔诺酮组及 EE 组则未见有直径在 1100μ 以上的卵泡,且多数中等大小的卵泡均呈现程度不等的闭锁改变。

正常动情雌兔于交配或静脉注射 LH 后 8 小时,正常成熟卵泡中的卵子有第一极体形成;卵子胞浆中的嗜银颗粒均匀分布,整个胞浆显得暗黑,放射冠细胞中嗜银物质的线条状分化及其树根状分枝极为明显。口服 1 毫克氯孕酮的雌兔,不管服药时间是 1 天或 30 天,于交配后 8 小时,正常成熟卵泡中的卵子未见有上述改变;而静脉注射 45IU 的 LH 后 8 小时,与未服药的一样,正常成熟卵泡中的卵子有第一极体形成,嗜银物质的数量及分布也出现特异的

改变(图 2, 3)。

此外,在交配前 24 小时口服 10 毫克炔诺酮或 0.5 毫克 EE 的动物,于交配后 8 小时,成熟卵泡中的卵子未见有第一极体形成,卵泡系统的嗜银物质也未见有任何明显的改变。

(三) 垂体及血中 FSH 和 LH 的测定

1. 动情雌兔口服 1 毫克氯孕酮后 24 小时对交配后垂体 LH 及 FSH 释放的影响 正常动情雌兔于交配后 1 小时(组 2),血清中 LH 的水平明显升高,而单位重量(6 毫克)垂体中 LH 的含量则显著减少,大约比未交配的减少一半(组 1),提示交配后 1 小时垂体释放出大量 LH。口服 1 毫克氯孕酮后 24 小时再进行交配(组 3),无论是垂体或血中 LH 的水平均与未交配的正常动情雌兔(组 1)无显著差别(表 2),说明药物抑制家兔交配后垂体 LH 的释放。至于血中 FSH 的水平,根据共变分析的结果,上述三组差别不显著(表 3)。

2. 动情雌兔口服 30 天氯孕酮后垂体及血中 FSH 和 LH 的水平:

在服药组与正常组之间,无论是垂体或血清中 FSH 和 LH 的水平均无显著差别(表 4 和 5),表明药物既不影响垂体 FSH 和 LH 的产生,也不抑制平常(交配后的除外)垂体促性腺激素的分泌。

三、讨 论

氯孕酮是一种高效的孕激素,其抑制家兔交配后排卵的作用比炔诺酮强 18.4 倍,金克尔(Kincl)¹⁾。关于这种化合物抗排卵的机制,确切的资料不多。我们在本研究中观察到,家兔交配后 1 小时,循环血中 LH 的水平明显升高,而垂体 LH 的含量则大约减少一半。若于口服 1 毫克氯孕酮后 24 小时再进行交配,在交配后 1 小时,不论是垂体或血中 LH 的水平均与未交配的正常动情雌兔无显著差别;而每天口服 1 毫克氯孕酮,共 30 天,于停药的第二天,垂体或血清中 LH 及 FSH 的水平,也与未交配的正

1) Kincl FA, et al., 1963 *Acta Endocrinol Suppl* 73: 17.

表2 动情雌兔口服1毫克氯孕酮后24小时对交配后垂体LH释放的影响⁺

组别	例数	平均体重 (公斤)	平均 垂体重 (毫克)	血清中 LH 的水平(3 毫升/只)			垂体中 LH 水平(6 毫克/只)		
				幼小鼠数	平均血体 数/只	P 值°	幼小鼠数	平均血体 数/只	P 值°
组 1 (正常)	4	2.5	27.6	32	1.31		16	11.06	
组 2 (交配)	4	2.4	25.9	32	3.00*	<0.02	16	5.76*	<0.001
组 3 (服药+交配)	4	2.3	27.4	32	1.28	>0.25	16	10.31	

+ 对照组(只注射 PMS, 不注射样品)共用 40 只小鼠, 平均血体数/只为 0.325, 与表中各组差别非常显著。

* 与组 1 比较, 差别非常显著。

○ 与组 1 比较。

表3 动情雌兔口服1毫克氯孕酮后24小时对交配后血清中FSH水平的影响⁺

组别	例数	幼小鼠数	幼小鼠平均体重 (克)	幼小鼠平均卵 巢重(毫克)	修正均数	P 值°
组 1 (正常)	4	23	10.51	8.18	8.63	
组 2 (交配)	4	20	11.36	10.04	9.61	>0.05 <0.10
组 3 (服药+交配)	4	20	11.04	9.20	9.10	

+ 对照组(只注射 HCG, 不给兔血清)共用 22 只幼小鼠, 体重和卵巢重的均数分别为 9.39 和 5.85, 修正均数为 6.22, 与表中各组差别非常显著(与组 1 比较, $P < 0.001$)。

○ 与组 1 (正常组)比较。

表4 正常与口服30天氯孕酮(1毫克/天)家兔垂体及血清中LH的水平⁺

组别	例数	平均体重 (公斤)	平均垂体重 (毫克)	血清中 LH 的水平(3 毫升/只)			垂体 LH 的水平(6 毫克/只)		
				幼小鼠数	平均血体 数/只	P 值°	幼小鼠数	平均血体 数/只	P 值°
1. 正常组	3	3.0	26.2	24	2.67		12	13.92	
2. 服药组	3	2.5	26.8	24	2.96	>0.25	12	12.25	>0.25

+ 对照组(只注射 PMS, 不给样品)共用 24 只幼小鼠, 平均血体数/只为 1.42, 与组 1 血清中 LH 的水平比较, 差别非常显著 ($P < 0.05$) ($P > 0.01$)。

○ 组 2 与组 1 比较。

表5 正常与口服30天氯孕酮(1毫克/天)家兔垂体及血清中FSH的水平⁺

组别	例数	平均体重 (公斤)	平均 垂体重 (毫克)	垂体中 FSH 的水平(3 毫克/只)				血清中 FSH 的水平(2.5 毫升/只)			
				幼小鼠 数	幼小鼠平 均体重 (克)	幼小鼠平 均卵巢重 (毫克)	修正 均数	幼小鼠 数	幼小鼠平 均体重 (克)	幼小鼠平 均卵巢重 (毫克)	修正 均数
1. 正常组	3	2.8	24.4	15	10.04	8.88	8.71	18	10.06	7.74	7.86
2. 服药组	3	3.0	20.5	15	9.81	8.99	9.16	18	10.33	7.81	7.70

+ 对照组共用 12 只幼小鼠, 平均体重和卵巢重分别为 10.09 和 6.19, 与组 1 血清中 FSH 的水平比较, 差别非常显著。

注 组 2 与组 1 比较, 垂体及血清中 FSH 的水平均无显著差别 (P 值分别为 >0.25 及 >0.10)。

常动物无明显的不同。上述结果表明, 1 毫克氯孕酮仅抑制动情雌兔交配后垂体 LH 的冲击性释放, 而不影响垂体前叶 LH 和 FSH 的产生和持续性分泌。

氯孕酮虽抑制家兔交配后的排卵, 但并不影响静脉注入 LH 的促排卵作用, 不管受试动物服药的时间是 1 天或 30 天。服药 30 天后, 卵巢的组织学(包括卵泡高尔基物质)观察并无异常发现; 与未服药的动物一样, 静脉注射 LH 后 8 小时, 正常成熟卵泡中的卵子有第一极体形成, 高尔基物质也出现特异的改变。根据这些结果看来, 1 毫克氯孕酮并不影响家兔卵巢对外源性 LH 的反应或直接损伤卵泡。

一般认为, 垂体促性腺激素的分泌受中枢神经系统和性激素的双重控制。下丘脑通过促性腺激素释放激素而调节垂体前叶中 LH 及 FSH 的分泌(维尔, Vale)¹⁾。关于家兔的交配活

动促使垂体释放 LH 的机制, 迄今尚未完全阐明, 但是大量的资料表明, 下丘脑前部的兴奋与 LH 的冲击性分泌有密切关系(麦卡恩, McCann)²⁾。因此, 氯孕酮抑制家兔交配后 LH 的冲击性分泌, 可能与下丘脑前部或高级神经中枢活动的改变有关。

此外, 我们还观察到, 动情雌兔口服 EE 或炔诺酮后 24 小时再进行交配, 排卵全被抑制。每天分别口服上述两种药物, 共 30 天后, 卵巢的连续切片中未见到正常成熟卵泡。看来, 这两种化合物的作用方式可能有类似之处, 而且似乎都与氯孕酮有所不同。至于其确切的机制, 尚有待今后继续研究方能阐明。

-
- 1) Vale W, et al., 1977 *Amer Rev Physiol* 39: 473.
 - 2) McCann SM, et al., 1964 *Recent Progr Horm. Res.* XX: 131.

《醋酸氯脱氢孕酮等 对抑制家兔排卵机制 的初步探讨》一文的附图

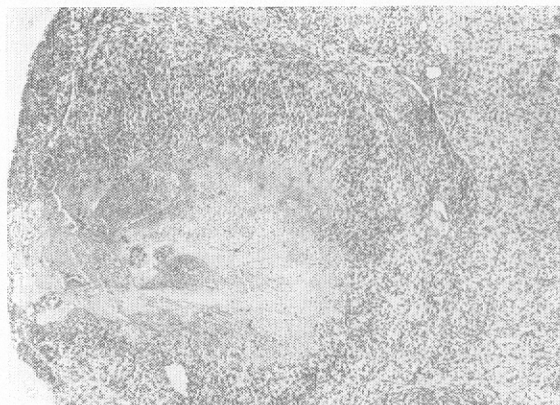
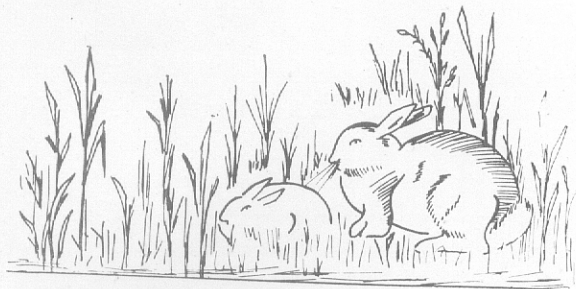


图1 表示卵子业已排出, 剩余的颗粒细胞和内膜细胞已呈现黄体化的改变。H. E., $\times 63(71057-6)$

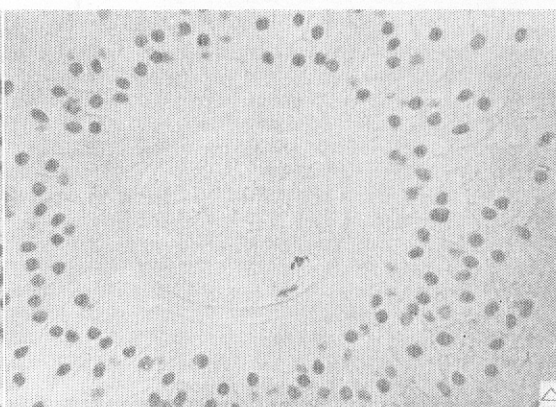
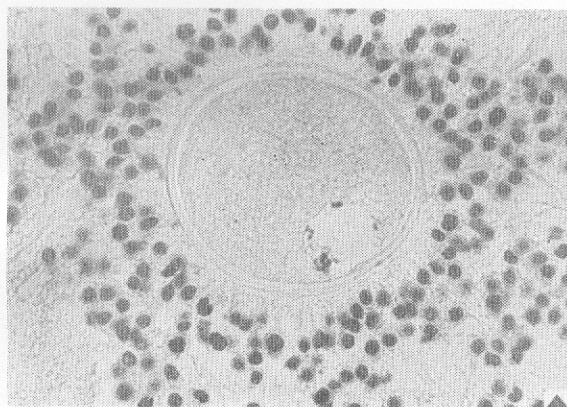


图2 正常成熟卵泡中卵子核的状态胭脂红染色, $\times 400$

- ▲ 未经任何处理 (71027—15)
- △ 注射 LH 后 8 小时 (71027—26)

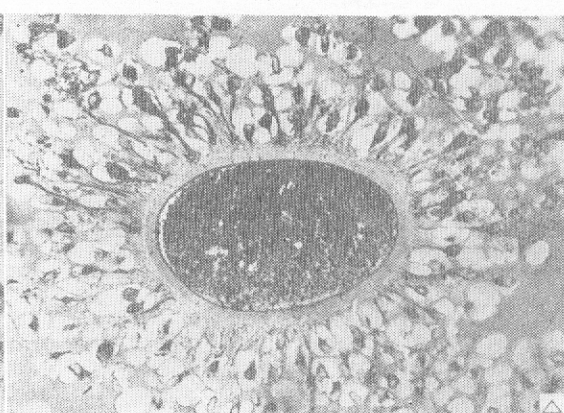
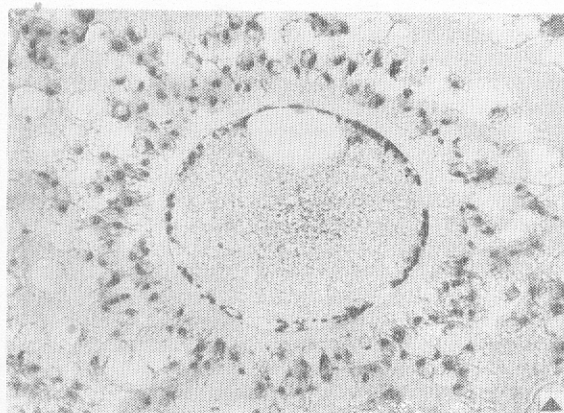


图3 正常成熟卵泡中的高尔基物质。银浸染, $\times 350$

- ▲ 未经任何处理 (70353—5)
- △ 注射 LH 后 8 小时 (69765—12)