

复方戊酸雌二醇和炔诺酮对动物雌激素和孕激素活性影响的研究

金三九¹,陈丽萍⁴,楼金芳²,曲双²,钱伯初³(1.杭州民生药业集团有限公司,浙江 杭州 310011;2.杭州赛利药物研究所;3.浙江医学研究院;4.浙江东阳横田医院,浙江 东阳 322118)

摘要:目的 研究戊酸雌二醇与炔诺酮的复方(E-N)对动物性激素影响。方法 小鼠子宫测重试验,观察大鼠阴道上皮细胞角化试验,观察兔子宫内膜变化试验。结果 E-N使小鼠子宫增重,促进大鼠阴道上皮细胞角化,使兔子宫内膜腺体增生。结论 动物实验表明:E-N具有显著的雌激素活性及一定的孕激素活性。

关键词:戊酸雌二醇;炔诺酮;子宫;阴道

中图分类号:R965;R979.2 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)04-0275-02

Effect of compound estradiol valerate and norethisterone(E-N) on estrogen and progestogen activity in animals

Jin San-jiu¹, ZHENG Li-peng⁴, Lou Jin-fang², Qu Shuang², Qian Bo-chu³(1. Hangzhou Minsheng Pharmaceutical Group CO. Ltd., Hangzhou 310011, China; 2. Hangzhou Sharply Pharm. & Dinst., CO., LTD.; 3. Zhejiang Medical Institute; 4. Zhejiang Dongyang Hengdian Hospital, Dongyang 322118, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of compound estradiol valerate and norethisterone(E-N) on Sex-hormonal activity in animals. **METHOD** Test followed the three experimental methods: ①Uterometry weight in mice, ②To observe vaginal epithelial cells cornifies in rat, ③To observe endometrial changes in rabbits. **RESULTS** Uterus weight was gained, E-N made vaginal epithelial cells cornified in rats; promoted endometrial gland growth in rabbits. **CONCLUSION** E-N have a significant estrogenic activity and a little progestinic activity in animals.

KEY WORDS: estradiol; valerate and norethisterone; uterus; vagina

1 药品

戊酸雌二醇含量 99.0%,批号:980601,炔诺酮含量 101.8%,批号:980502,均由浙江仙居制药有限公司提供。苯甲酸雌二醇,系上海第九制药厂生产,批号:970602

复方戊酸雌二醇为戊酸雌二醇:炔诺酮=1:0.35,复方戊酸雌二醇:炔诺酮均在临用时 0.5%羧甲基纤维素(CMC-Na)配制混悬剂供灌胃用。

2 动物

ICR 雌性小鼠,体重 8~11g(20~21d 龄);雄性 SD 大鼠,体重 190~220g;雌性新西兰白兔,体重 0.6~0.75kg,均由浙江省实验动物中心供给。

3 方法

3.1 复方戊酸雌二醇的雌激素活性影响

3.1.1 小鼠子宫增重法 用 ICR 幼年雌性小鼠 90 只,体重 8~11g,随机分为 9 组,每组 10 只。第 1~3 组给戊酸雌二醇加炔诺酮(以戊酸雌二醇量计算)1,0.5 和 0.25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 4~6 组给戊酸雌二醇 1,0.5 和 0.25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 7 组给炔诺酮 1.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 8 组阳性对照,肌注苯甲酸雌二醇 2 μg·kg⁻¹·d⁻¹,第 9 组对照给 0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na),除第 8 组外,其他各组均灌胃给药(10 mL·kg⁻¹·d⁻¹)。每日一次,连续 3d,末次给药后 24h 处死小鼠,取出子宫,剔除脂肪组织,称子宫重量,以子宫重/体重(mg·g⁻¹)表示,统计学处理用组间 *t* 测验。

3.1.2 大鼠阴道细胞角化试验 按文献记载方法,用 CD 大鼠,雌体,体重 190~220g,戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹,腹腔注射麻醉,切除两侧卵巢,1 wk 后连续检查阴道涂片 5d,证实无动情者。70 只大鼠,分为 7 组,每组 10 只。第 1~4 组给戊酸雌二醇加炔诺酮(以戊酸雌二醇量计算)2,1,0.5 和 0.25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 5 组给炔诺酮 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 6 组对照肌注苯甲酸雌二醇 2 μg·kg⁻¹·d⁻¹。次日起作阴道涂片检查,以阴道出现角化细胞为雌激素样活性指标,并记录出现角化细胞的动物数和持续天数。

3.2 复方戊酸雌二醇对孕激素活性的影响——对幼兔子宫内膜的作用

按文献报道^[1,2],测定子宫内膜腺体增生程度,用 Mcphajl 指数分级法测定孕激素的活性。新西兰雌性幼兔 15 只,分为 5 组,每组 3 只。第 1 组给戊酸雌二醇 4 mg·只⁻¹,第 2~4 组给戊酸雌二醇加炔诺酮(以戊酸雌二醇量计算)每只 1,2 和 4 mg,第 5 组给 0.5%CMCNa,各组均灌胃给药,每兔 2 mL,每日一次,连续 11d,dl 2 处死各组家兔,取子宫固定于 Bouin 氏溶液,切片,HE 染色,光镜检查。根据内膜腺体增生程度,按 Mcphajl 指数分级。

4 结果

4.1 复方戊酸雌二醇的雌激素活性影响

4.1.1 小鼠子宫增重

从表 1 可见,给药各组子宫较对照组有不同程度的增

重,经 t 测验有显著差异 ($P < 0.05$)。复方戊酸雌二醇各组对子宫重量增加与剂量成依赖关系,子宫重量和单用戊酸雌二醇各组比较无显著差异 ($P > 0.05$)。表明幼雌小鼠口服复方戊酸雌二醇,能使小鼠子宫显著增加,具有雌激素活性。同时显示,复方戊酸雌二醇组子宫增重程度小于单用戊酸雌二醇或苯甲酸雌二醇,表明该复方有一定的孕激素的作用。

表 1 复方戊酸雌二醇对小鼠子宫增重作用 ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$

Tab 1 Weight gained effect of compound estradiol valerate on mice uterus ($\bar{x} \pm s$), $n = 10$

对照	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)		子宫重/体重 ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
	戊酸雌二醇	炔诺酮	
1	1.00	0.35	40 \pm 0.30 ^{1,2)}
2	0.50	0.175	92 \pm 0.35 ^{1,2)}
3	0.25	0.088	34 \pm 0.36 ^{1,2)}
4	1.00		3.62 ¹⁾
5	0.50		2.94 \pm 0.38 ¹⁾
6	0.25		2.48 \pm 0.52 ¹⁾
7		1.10	1.50 \pm 0.21 ¹⁾
8	C2.0 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)		3.37 \pm 0.40 ¹⁾
9	D0.5 ($\text{mL} \cdot \text{只}^{-1}$)		0.88 \pm 0.10 ¹⁾

注:¹⁾:与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$),²⁾与戊酸雌二醇组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)

Note:¹⁾:compared with control group ($P > 0.05$),²⁾:compared with estradiol valerate group ($P > 0.05$)

4.1.2 大鼠阴道细胞角化试验

从表 2 可见,复方戊酸雌二醇各组大鼠在给药后 d2 出现角化细胞,2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 组 1 只大鼠角化细胞持续 1 d 外,其余均在 d3 恢复。炔诺酮 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和对照组角化细胞大鼠 0 只。苯甲酸雌二醇 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 组 10 只大鼠均出现角化细胞,其中 3 只持续 1 d。表明复方戊酸雌二醇口服具有雌激素活性,同时显示大鼠阴道细胞角化作用于苯甲酸雌二醇组,表明该复方具有一定的孕激素作用。

4.2 复方戊酸雌二醇对孕激素活性的影响一对幼兔子宫内膜腺体的作用

从表 3 可见,戊酸雌二醇组 Mcphail 指数为 0,表明无孕激素活性,而各复方戊酸雌二醇组 Mcphail 指数有明显的升高,表明有明显的孕激素活性。

表 2 复方戊酸雌二醇对大鼠阴道上皮细胞角化的雌激素作用

Tab 2 The estrogen effect of compound estradiol valerate on

rat vaginal epithelial cells keratinization

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 戊酸雌二醇	动物 炔诺酮	动物 (只)	出现角化细胞 动物数(只)	角化细胞持续 时间($\bar{x} \pm s$, d)
1	2.00	0.7	10	10	1.1 \pm 0.30
2	1.00	0.35	10	8	0.8 \pm 0.4
3	0.500	0.17	10	3	0.3 \pm 0.5
4	0.25	0.08	10	0	0
5		2.0	10	0	0
6	C2 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)		10	0	0
7	D0.5 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)		10	10	1.3 \pm 0.5

A:戊酸雌二醇;B:炔诺酮;C:苯甲酸雌二醇;D:对照组(0.5%CMC Na)

A: estradiol valerate; B: norethisterone; C: estradiol benzoate; D: control group(0.5%CMC Na)

表 3 复方戊酸雌二醇对幼兔子宫内膜腺体的影响 ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The effect of compound estradiol valerate on endometrial gland changes in young rabbits

	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{只}^{-1}$)		Mcphail 指数 ($\bar{x} \pm s$)
	戊酸雌二醇	炔诺酮	
1	1	0.35	1.7 \pm 0.60
2	2	0.70	2.3 \pm 0.3
3	4	1.40	3.2 \pm 0.8
4	4	0.0	0
5	D2 $\text{mL} \cdot \text{只}^{-1}$		未成熟子宫

5 讨论

目前,临床上常应用雌激素和孕激素的复方作为激素替代法治疗围绝经期综合症及提高中老年妇女生活质量等,雌激素和孕激素的复方已广泛地应用于临床,复方中的孕激素可减少雌激素的不良反应,如抑制子宫内腺体的过度增生等,但孕激素也可对抗雌激素的作用,复方的合理性是即要有显著的雌激素活性,又要有一定的孕激素作用以减少雌激素的不良反应.我们先后以瑞士诺华制药有限公司生产的复方戊酸雌二醇片(Climesse)中的雌二醇与炔诺酮的配比(1:0.35)对动物进行雌激素与孕激素活性的研究,结果口服不同剂量对不同的动物模型均有显著的雌激素活性及一定的孕激素活性,从而说明该复方的组方配比具有一定的合理性。

稿日期:2001-08-24