

# 抗雌激素药三苯氧胺对早孕妇女胎盘绒毛 hCG 和孕酮分泌的作用

周美华 韩桂珍 褚云鸿

(上海医科大学药理教研室, 上海 200032)

**提要** 早孕妇女人流绒毛体外培养 4 日, 加入或不加入抗雌激素药物三苯氧胺, 每日收集培养液并用 RIA 测定孕酮和 hCG, 以观察三苯氧胺对绒毛 hCG 和孕酮分泌的作用及其时间过程。结果表明, 用药组 d 3、4 收集的培养液内孕酮和 hCG 量明显低于对照组, 提示三苯氧胺对早孕妇女胎盘绒毛的分泌有直接抑制作用。其抑制作用出现缓慢, 与临床用药 4 ~ 5 d 增强前列腺素制剂终止早孕的事实相符。三苯氧胺抑制早孕妇女胎盘绒毛分泌功能的作用可能与其降低胎盘绒毛对 GnRH 的反应性有关。

**关键词** 三苯氧胺; 胎盘绒毛; 孕酮; 人绒毛膜促性腺激素

三苯氧胺为高专一性雌激素拮抗剂, 无抗糖皮质激素活性<sup>(1)</sup>。它能有效地终止猴早期妊娠<sup>(2)</sup>, 但其在猴的抗早孕作用机理尚不清楚。

已有报道<sup>(3)</sup> 早孕妇女 po 50 mg/d 三苯氧胺, 连续 4 d, d 5 给前列腺素制剂, 抗早孕的成功率高达 90% 以上, 表明三苯氧胺能提高前列腺素制剂抗早孕成功率; 又由于前列腺素制剂用量减少, 降低了不良反应发生率。三苯氧胺终止早孕妇女的胎盘绒毛体外培养 14 h, 其 hCG 和孕酮的基础分泌量均显著地较未用药者为低<sup>(4)</sup>。为进一步研究三苯氧胺对胎盘绒毛 hCG、孕酮分泌作用的影响, 本文采用早孕妇女吸宫人流所得的胎盘绒毛作体外培养, 观察三苯氧胺对胎盘绒毛分泌功能的作用和对 GnRH 反应性的改变。

## 材 料 和 方 法

### 一. 材料

孕酮 RIA 药盒和 hCG RIA 药盒分别购自上海市内分泌研究所及卫生部上海生物制品研究所。三苯氧胺为上海第 12 制药厂产品。LHRH-A 化学结构为焦谷—组—色—丝—酪—D—色—亮—精—脯—甘, 为上海东风试剂厂产品。

### 二. 胎盘绒毛组织培养液

由 80% 1640 组织培养液(日本製藥株式會社產品)和 20% 灭活小牛血清(上海生物制品研究所产品)(V:V)配制而成, 内含青霉素 100 IU/ml, 链霉素 100 µg/ml, 谷氨酰胺 300 µg/ml, 以 7.4% NaHCO<sub>3</sub> 调节 pH 至 7.2 ~ 7.4。

### 三. 胎盘绒毛培养

取早孕妇女(孕 6 ~ 7 wk)人工流产术吸出的新鲜胎盘绒毛组织, 立即放入 4℃ 灭菌的 1640 培养液中。使用灭菌 1640 培养液洗涤 2 ~ 3 次, 去除血块, 然后在显微镜下剪取绒毛。

本文于 1990 年 12 月 13 日收到。

本课题得到国家教委基金(项目编号 870110)的资助

按 Siler-Khodr<sup>(5,6)</sup>等描述的方法,用24孔的培养平板进行体外培养。每孔内加入3~5 mg 绒毛组织,胎盘绒毛组织培养液1 ml,置95%空气-5%CO<sub>2</sub>培养箱内,于37℃连续培养4 d。每天更换并收集培养液,收集的培养液贮于-20℃冰箱内,供测孕酮和hCG。培养结束后,绒毛组织经滤纸吸干后称重。实验结果以每毫克绒毛组织的分泌量表示。

## 结 果

### 一. 三苯氧胺对早孕妇女胎盘绒毛hCG分泌功能的影响

结果由图1所示。培养的早孕妇女胎盘绒毛在24,48,72,96 h时培养液内hCG分泌量,对照组分别为2267.80±130.03,1757.45±124.32,1248.41±145.06,1208.40±97.44 ng/mg;三苯氧胺组分别为2058.55±175.15,1255.17±177.63,639.34±95.71,289.28±19.69 ng/mg。可见培养液内hCG分泌量在24,48 h时,用药组与对照组无显著差异,但在72,96 h时,较对照组显著为低(分别为 $P<0.05$ , $P<0.001$ )。

### 二. 三苯氧胺对早孕妇女胎盘绒毛孕酮分泌功能的影响

结果由图2所示。培养的早孕妇女胎盘绒毛在24,48,72,96 h时培养液内孕酮的分泌量对照组分别为69.86±4.82,27.04±3.70,14.86±0.91,14.85±0.84 ng/mg;三苯氧胺组分别为72.38±4.14,26.72±2.33,7.13±0.25,1.52±0.78 ng/mg。可见培养液内孕酮分泌量在24,48 h时,用药组与对照组无显著差异,但在72,96 h时,较对照组显著为低(二者均为 $P<0.001$ )。

### 三. LHRH-A对胎盘绒毛hCG和孕酮分泌功能的影响

早孕妇女胎盘绒毛分对照和三苯氧胺(40 μg/ml)二组。在培养第48,72 h时,加入LHRH-A(8 μg/ml),并以48 h时收集所得培养液的hCG和孕酮测定值为100%,以观察在三苯氧胺的作用下,胎盘绒毛对LHRH-A的反应有无改变。结果由图3所示。在对照组,培养液内hCG量在72,96 h(给LHRH-A后d1和d2)时分别为给LHRH-A前的161.31±16.00和315.72±56.07%;在三苯氧胺组,分别为33.3±5.30和23.42±4.40%。表明加入LHRH-A能使胎盘绒毛hCG分泌增高,而三苯氧胺可对抗LHRH-A增高胎盘绒毛hCG分泌的作用。同时发现在对照组,培养液内孕酮量在72,96h(给LHRH-A后d1和d2)时分别为给LHRH-A前的60.98±6.80和63.32±6.50%;在三苯氧胺组,分别为29.11±6.00和13.91±6.40%。表明加入LHRH-A并不增加胎盘绒毛孕酮分泌,LHRH-A亦无明显拮抗三苯氧胺抑制孕酮分泌作用(见图3)。

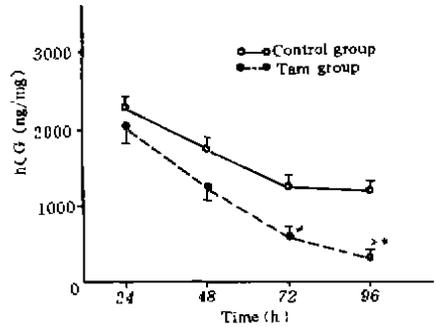


Fig 1. Effect of tamoxifen (Tam) on hCG secretion of placental tissue obtained from pregnant women of 6~7 week gestation. Bars represent mean ± SE. \*\* $P<0.001$ ; \* $P<0.05$

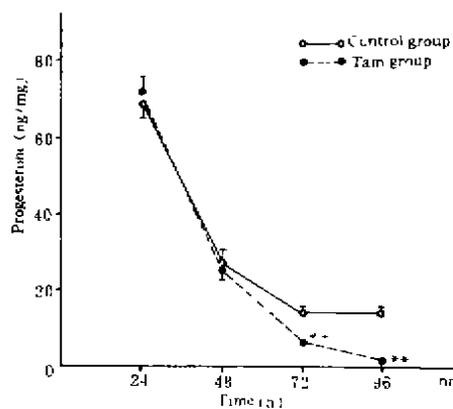


Fig 2. Effect of tamoxifen (Tam) on progesterone secretion of placental tissue obtained from pregnant women of 6 ~ 7 week gestation. Bars represent mean  $\pm$  SE. \*\*  $P < 0.001$

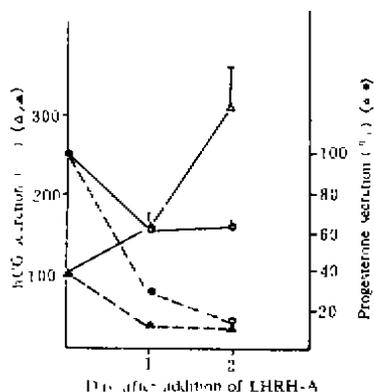


Fig 3. Effect of GnRH on hCG and progesterone secretion of placental tissue obtained from pregnant women of 6 ~ 7 week gestation in the presence or absence of tamoxifen.  $\circ - \circ$  Absence of tamoxifen;  $\bullet - \bullet$  Presence of tamoxifen.  $\triangle - \triangle$  Absence of tamoxifen;  $\blacktriangle - \blacktriangle$  Presence of tamoxifen.

### 讨 论

本文结果表明,三苯氧胺为早孕胎盘绒毛 hCG 和孕酮分泌的有效抑制剂。这一结果与用药妇女胎盘绒毛 hCG、孕酮基础分泌较未用药组显著下降的观察结果<sup>(4)</sup>相似。提示三苯氧胺对早孕胎盘绒毛的分泌功能有直接抑制作用。本文的结果也表明这种抑制作用出现缓慢,与临床连续用药 4 d、可增强 15-甲基-PGF<sub>2α</sub> 终止早孕作用相一致。

已报道胎盘中 LHRH 样物质参与胎盘内分泌的调节。外源性 LHRH-A 可影响体外培养的胎盘绒毛分泌 hCG 和孕酮。本文结果表明 LHRH-A (8  $\mu$ g/ml) 能促进早孕胎盘绒毛分泌 hCG, 但该剂量的 LHRH-A 对培养液内孕酮量无明显影响, 三苯氧胺可对抗 LHRH-A 增高绒毛 hCG 分泌的作用。提示三苯氧胺使早孕胎盘 hCG 分泌减少的作用有可能与其使绒毛对内源性 LHRH 样物质反应性下降有关。

众所周知, 胎盘分泌的 hCG 是早孕维持的重要保障, 它作用于妊娠黄体, 以维持孕酮分泌; 另外, 自妊娠 7 wk 起, 胎盘成为孕酮生成的主要来源。孕酮能使子宫保持安静状态, 使早孕子宫自发活动减少, 有利于胚胎在子宫内发育, 使妊娠得以维持。

显然, 凡能抑制胎盘 hCG 合成和分泌、拮抗孕酮作用、抑制胎盘或妊娠黄体孕酮合成及收缩子宫平滑肌等药物均能发挥抗早孕作用。

前列腺素制剂能引起子宫平滑肌强烈收缩, 发挥抗早孕作用, 但能引起不良反应。故前列腺素制剂合并用药抗早孕已愈来愈引起国内外学者的关注。三苯氧胺抑制胎盘绒毛 hCG 和孕酮分泌, 从而使子宫平滑肌对前列腺素的敏感性增高, 增强了前列腺素制剂的抗早孕作用。显然, 三苯氧胺与前列腺素制剂合用时, 二者作用环节不同, 是它们协同作用的药理基础。

## 参 考 文 献

1. Furr BJA, et al. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 127.
2. Ravindranath N, et al. Use of tamoxifen, an antiestrogen, in establishing a need for oestrogen in early pregnancy in the bonnet monkey. *J Reprod Fertil* 1987; 81: 327.
3. 程利南, 等. 三苯氧胺合并  $d1-15-$  甲基  $PGF_{2\alpha}$  抗早孕的临床研究. 国际生育调节研究新进展学术讨论会论文摘要, 上海: 生殖与避孕杂志编辑部编辑出版, 1989: 39.
4. 韩桂珍, 等. 三苯氧胺对入胎盘绒毛滋养层细胞分泌功能的影响. 中国临床药理学杂志 1991; 7: 28.
5. Siler-Khodr TM, et al. Gonadotropin-releasing hormone effects on placental hormones during gestation: I. Alpha-human chorionic gonadotropin, human chorionic gonadotropin and human chorionic somatotrophin. *Biol Reprod* 1986; 34: 245.
6. Siler-Khodr TM, et al. Gonadotropin-releasing hormone effects on placental hormones during gestation: II. progesterone, estrone, estradiol and estriol. *Ibid* 1986; 34: 255.

## EFFECTS OF ANTIESTROGENIC DRUG TAMOXIFEN ON HUMAN PLACENTAL SECRETION OF PROGESTERONE AND HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN DURING EARLY GESTATION

MH Zhou, GZ Han and YH Chu

(Department of Pharmacology, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

**ABSTRACT** Placental villus tissue obtained from pregnant women of 6 to 7 weeks was cultured *in vitro* for four days, with or without addition of tamoxifen (Tam), an antiestrogenic drug. The levels of both progesterone (P) and human chorionic gonadotropin (hCG) in culture medium collected every day were measured by using radio-immuno assay, so as to observe the effects of Tam on the secretion of P and hCG by villus tissue as well as the time course of these effects.

The experimental results showed that the levels of both P and hCG in the culture medium collected on the 3rd and 4th days in the Tam-treated group were significantly lower than those in the control group, indicating that Tam could have a direct inhibitory effect on the secretory function of the placental villus tissue during early pregnancy. The slow onset of the inhibitory effect was in correspondence with the clinical observation that the early pregnancy terminating effect of PGS would be potentiated after 4 ~ 5 days of Tam medication. In addition, this inhibitory effect of tamoxifen on the placental secretory function was suggested to be associated with a decrease in the responsiveness of placental tissue to GnRH.

**Key words** Tamoxifen; Placental villi; Progesterone; Human chorionic gonadotropin (hCG)