·药物研究·

Raloxifene 对去卵巢大鼠子宫内膜的影响

黄德芳 高玉芬 朱明月 茅菁 陈高翔

【摘要】 **目的** 比较 EVISTA(Raloxifene)和 Livial 用于治疗去卵巢大鼠骨质疏松时对子宫内膜的影响。**方法** 32只4月龄雌性SD大鼠随机分为4组:假手术组、模型组、Raloxifene组及Livial组,每组8只,用药实验60d,处死大鼠取子宫,对大鼠子宫内膜进行形态学检查。**结果** 模型组、Raloxifene组和Livial组大鼠子宫内膜腺体数目均比假手术组少,$P<0.01$;Raloxifene组与模型组子宫内膜形态相似:子宫内膜腺体缩小,内膜上皮较薄;Livial组子宫内膜上皮有增宽趋势,少数可见轻至中度鳞状上皮化生和不典型增生。**结论** 在治疗去卵巢大鼠骨质疏松的过程中,Raloxifene对子宫内膜无明显作用,Livial对大鼠可能有促进子宫内膜上皮生长趋势和不典型增生,提示临床应用中需注意定期妇科检查。

【关键词】 骨质疏松; Raloxifene; Livial; 去卵巢大鼠; 子宫内膜形态学

Effects of raloxifene on endometrium of ovariectomized rats *HUANG Defang, GAO Yufen, ZHU Mingyue, et al. Wuxi Third People's Hospital, Wuxi 214041, China.*

【**Abstract**】 **Objective** To compare the effects of raloxifene and livial on the endometrium of ovariectomy-induced osteoporostc rats. **Methods** Thirty-two 4-month-old SD female rats were randomly divided into 4 groups: sham operated group, bilateraly ovariectomized group (model group), ovariectomy plus raloxifene group (raloxifene group), and ovariectomy plus livial group (livial group). **Results** After treatment with raloxifene and livial for 60 days, glands of endometrium in the model group, raloxifene group and livial group were fewer in number than those in the sham operatied group ($P<0.01$). There was similar morphology of endometrium in the raloxifene and the model groups, the glands were narrowed, and the epithelium of endometrium was thin. In the livial group, however, the epithelium of endometrium tended to be enlarged, and mild to intermediate degree squamoas epithelial metaplaria and local atypical hyperplasia were seen in some rats. **Conclusion** Raloxifene has no significant effect on endometrium while livial may induce local atypical hyperplasia of endometrium Hence, postmenopausal women with osteoporosis being treated with livial should undergo regular gynaecological examination.

【**Key words**】 Osteoporosis; Raloxifene; Livial; Ovariectomized rats; endometrial morphology

本研究采用动物实验方法,比较选择性雌激素受体调节剂(SREM)Raloxifene(商品名:Evista)与雌激素Livial在防治去卵巢大鼠骨质疏松时对子宫内膜的影响,为临床药物防治绝经后骨质疏松提供实验依据。

材料和方法

1. 实验对象:4月龄雌性SD大鼠(中科院上海实验动物中心提供)32只,随机分为4组:假手术组(行下腹切开,寻找双侧卵巢,但不切除任何组织),模型组(行双侧卵巢切除),Raloxifene组(双侧卵巢切除后用Raloxifene治疗),Livial组(双侧卵巢切除后用Livial治疗);每组8只。

2. 实验用药:Raloxifene组(Eli Lilly Canada Inc. Toronto, Ontario, C3892A)切除卵巢后第15天开始给药,每天灌胃,药量为5.44 $mg*kg^{-1}\cdot d^{-1}$,共60 d。

Livial组(南京欧加农制药有限公司,批号:L9-1903-10)切除卵巢后第15天开始给药,每天灌胃,药量为0.23 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$,共60 d。

药物剂量换算公式为:

$$d_B = d_A \times \frac{R_B}{R_A} \times \left(\frac{W_A}{W_B}\right)^{\frac{1}{3}}$$ [1]

所有动物采用标准饲料饲养,假手术组和模型组与药物治疗组同时每天灌胃。

3. 标本制作:动物麻醉后摘除眼球放血处死,取子宫,甲醛固定,每一侧取2段制作石蜡切片,HE染色,做宫内膜病理组织学检查。

4. 统计方法:数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$),结果进行方差分析。

作者单位:江苏,无锡市第三人民医院

结 果

1. 假手术组、Raloxifene 组和 Livial 组各有死亡1只，经尸体解剖发现均有食道糜烂，考虑为灌胃损伤所致。

2. 子宫内膜形态学比较：模型组与假手术组比较：双侧子宫明显缩小，内膜腺体直径小，数量少，间质细胞也少，内膜上皮较薄，见图1、2。Raloxifene 组与各组比较子宫形态学表现与模型组相似：子宫小，内膜上皮较薄，腺体直径小，数量少，间质细胞也少，见图3。Livial 组与各组比较特点为：(1)内膜上皮有增宽趋势；(2)少数腺上皮有轻至中度鳞状上皮化生，其中1例有不典型增生，见图4。

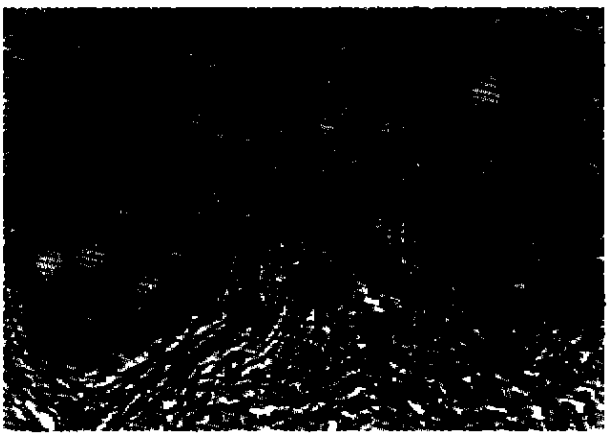

图1 假手术组(20×10)

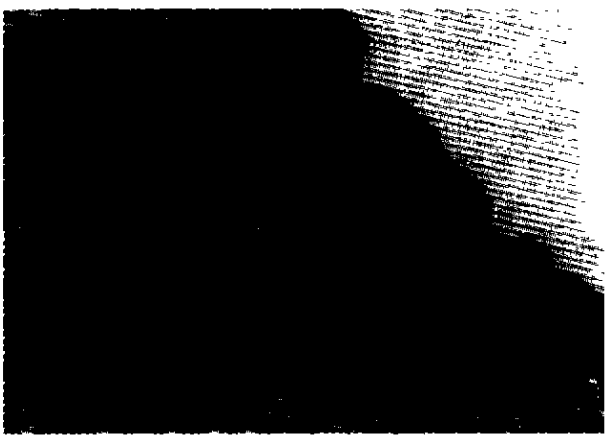

图2 模型组(20×10)

3. 子宫内膜腺体数比较：腺体数目(个)：假手术组为 23.80±9.84；模型组 14.80±6.01；Raloxifene 组 13.60±6.85；Livial 组 13.35±9.04；各实验组与假手术组比较腺体数目明显减少，$P<0.01$，差异有显著性；各实验组间比较腺体数目差异无显著性，$P>0.05$。

图3 Raloxifene 组(20×10)

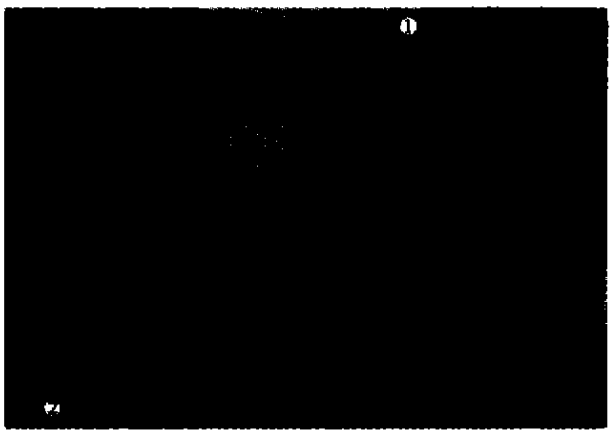

图4 Livial 组(10×10)
1.不典型增生 2.鳞状上皮化生

讨 论

随着老年人口的增加，骨质疏松相关性骨折越来越常见，由此带来的社会、家庭经济负担引起社会及医学界的重视，骨质疏松症的防治已成为现代医学的热门话题。雌激素替代治疗，对绝经后骨质疏松有肯定作用，但雌激素的应用有增加子宫内膜癌和乳腺癌的风险，在实际应用中，医生及患者均有一定的顾虑，因而限制了其临床广泛应用。

Livial 是7-甲基异炔诺酮，在体内转化为3α-OH(Ⅰ)与3β-OH(Ⅱ)代谢产物及Δ4(Ⅲ)异构体，Ⅰ、Ⅱ与雌激素受体结合，促使骨量增加，在脂代谢中也有良好的调节作用[2]；而Ⅲ则与孕激素、雄激素受体结合，可对子宫内膜、乳腺组织起保护作用。据山西省人民医院李兰等报导[3]，Livial 作为雌激素替代(HRT)治疗，对绝经后骨质疏松的治疗作用强，副作用少，可作为 HRT 的首选药物，但在临床应用中，乳腺胀痛、阴道出血仍有一定发生率。本实验显示该

组动物子宫内膜腺体数目与模型组及 Raloxifene 比较无差异，但子宫内膜有增宽趋势，少数有鳞状上皮化生和不典型增生发生，提示临床应用中应注意药物剂量及定期妇科检查。

为了避免雌激素的不良反应，国际上开发研究出新一代药物“选择性雌激素受体调节剂 SREM”——Raloxifene，选择作用于骨骼、心血管，而对子宫内膜及乳腺无副作用。本实验结果表明，该药对大鼠子宫内膜无影响。在美国、加拿大等国进行的长达3年的大规模临床试验（more randomized trial）显示 Raloxifene 能增加骨密度，降低骨折风险[4]，降低乳腺癌的风险[5]，可降低总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），对高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）无作用，但与雌激素相比，Raloxifene 的调脂作用较弱[6]，由于该药是近年开发用于临床的，其长期疗效及安全性有等进一步观察。

参 考 文 献

1 孙瑞元主编.《定量药理学》.北京：人民卫生出版社，1985:247.

2 Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, et al. Tibolone: Influence on markers of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 1752-1756.

3 李兰，周炯，邵晋康，等.绝经期骨质疏松雌激素替代治疗临床研究.中国骨质疏松杂志，2000, 6(2):48-51.

4 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA, 1999, 282: 637-645.

5 Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. JAMA, 1999, 281: 2189-2197.

6 Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. New Engl J Med, 1997, 337: 1641-1647.