

墮胎藥：RU-486

RU-486: Preparing for the abortion drug

Christopher J. White, MD

摘譯 / 蔡宗儒

譯自 MORDERN MEDICINE
Vol. 58 FEBRUARY 1990

前言

RU-486 (mifepristone) 是法國所發展出來的一種藥物，目前在當地已廣泛的運用為墮胎藥物。假若美國最高法院進一步裁定限制使用真空吸引墮胎的方法，顯然地，RU-486將會在美國變成合法，或成為黑市的另一種選擇。

RU-486這種賀爾蒙抑制劑的治療效果在美國已經不再有爭議；但這種效果很好的法國墮胎藥却被認為是嬰兒的殺手，而聯邦基金也被禁止用在RU-486有關墮胎方面的研究。不過，假若正規的真空吸引墮胎法一旦變成非法或是變得難以尋得醫師願意做這種手術，那些不想懷孕的婦女必會尋求其它的墮胎方式。無疑的，RU-486將會是其中一種選擇，因為它是既安全、效果好，又沒有侵襲性的藥物，即使沒有醫師也可以墮胎。

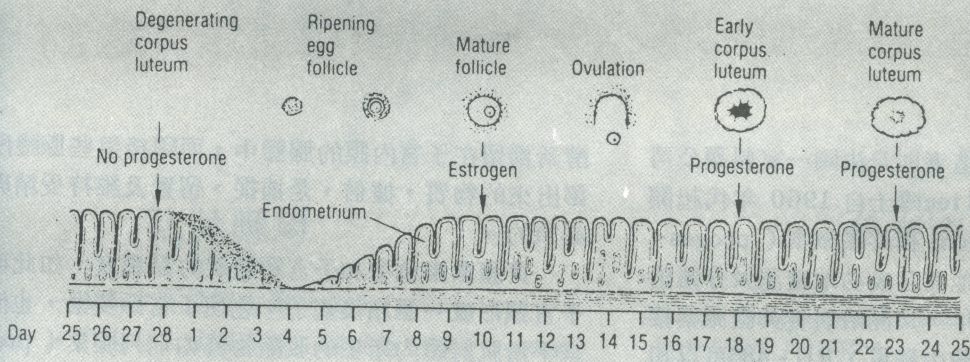
背景

在排卵後或懷孕早期服用RU-486，它會阻礙黃體激素 (progesterone) 的作用，使得月經發生，就像卵子沒有受精或著牀一樣。若在排卵前服用，却得到不同的身體反應，不僅月經沒有發生；反而使子宮內膜會增生，而同時排卵也受抑制。

RU-486具有阻斷黃體激素接受器 (progesterone receptor) 的能力，也有其它方面的特性，譬如，它有拮抗糖皮質醇 (Anti-glucocorticoid) 的能力。因此，科學家正致力於研究把RU-486運用於避孕藥或某些癌症的治療或是其它與黃體激素有關之疾病的可能性。

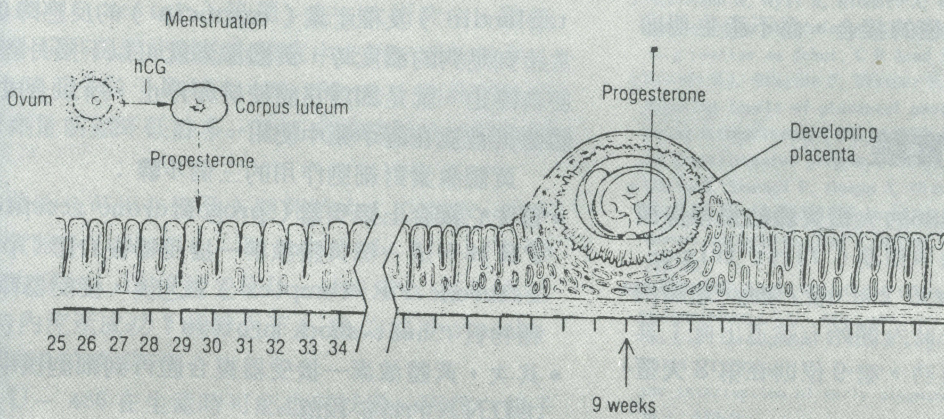
這個藥物的主要發明人是 Etienne-Emile Baulieu博士；他是法國國家醫學研究機構的科學家。(Institut National de la Santé et de la Rech-

正常月經週期及懷孕與RU-486 引起墮胎之比較



正常月經週期

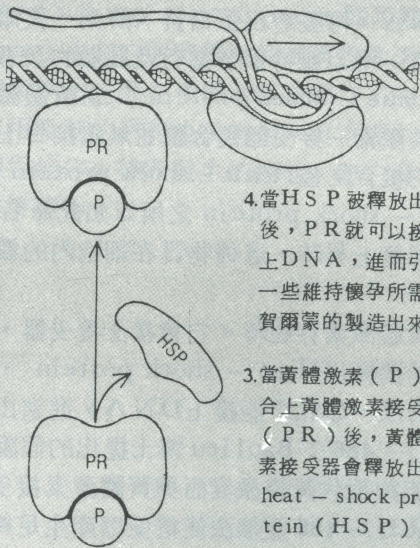
1. 在正常的 28 天月經週期中，賀爾蒙分泌的情形。



正常懷孕

2. 懷孕期的賀爾蒙分泌情形，包括人類絨毛膜性腺激素 (Human chorionic gonadotropin; HCG)。

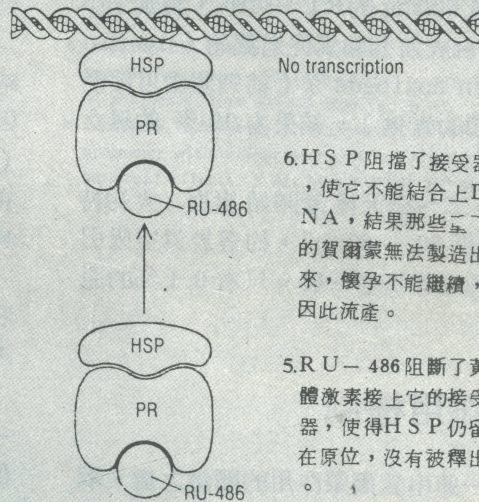
正常懷孕 y



4. 當 HSP 被釋放出來後，PR 就可以接合上 DNA，進而引發一些維持懷孕所需之賀爾蒙的製造出來。

3. 當黃體激素 (P) 接合上黃體激素接受器 (PR) 後，黃體激素接受器會釋放出 heat - shock protein (HSP)。

墮胎



No transcription

6. HSP 阻擋了接受器，使它不能結合上 DNA，結果那些要的賀爾蒙無法製造出來，懷孕不能繼續，因此流產。

5. RU - 486 阻斷了黃體激素接上它的接受器，使得 HSP 仍留在原位，沒有被釋出。

erche Medicale)。製造者則是法國一家製藥公司：Roussel Uclaf。Baulieu博士自1960年代起開始從事動情激素(Estrogen)和黃體激素(progesterone)接受器的研究，他並且成功地確認及分離出黃體激素接受器。1978年，又開始研究黃體激素接受器阻斷劑，在首次的實驗中發現，RU-486可以和細胞上的黃體激素接受器緊密的接合，而不產生明顯的作用。

人體實驗

1982年，首次RU-486的人體實驗結果報告被提出來。研究中，有11位懷孕初期(first trimester)的婦女服用RU-486 200 mg/day，連續四天。結果有九位在24~72小時內開始有陰道出血；其中8位在3到5天內墮胎成功，第9位則在第8天墮胎。其餘2位則失敗。

在後續的許多次實驗中也獲得類似的結果。其中一個很成功的例子，有120位婦女都是月經沒來少於8週，給予單一劑量600mg的RU-486，再加上小劑量0.5~1mg的合成前列腺素促進藥物(synthetic prostaglandin analogue)(前列腺素可促使子宮體收縮和子宮頸的鬆弛)。結果有99%的婦女墮胎成功。

服用RU-486二~三天後會開始出血，大約持續10天，出血量將近70~80ml，約等於真空吸引墮胎或中量到大量的月經出血一般。只有0.1%的服用者需要輸血。

作用機制

RU-486在一連串賀爾蒙作用的關鍵之處，取代了黃體激素的作用，因而影響到月經週期及懷孕。(見圖)

Progesterone：黃體激素是由排卵後，卵巢中的黃體激素的濃度上升，會引發生殖系統許多動作的產生。如，它使子宮內膜血管增生，把肝醣和許多

酵素滯留在子宮內膜的腺體中，而隨後這些腺體所分泌出來的物質，據信，是捕捉、留置及維持受精卵所必須的。

黃體激素會增加子宮頸粘液的粘稠度，如此可在子宮頸形成一個粘液塞子。它使子宮頸變緊，也使子宮平滑肌對體內產生的收縮物質如前列腺素(prostaglandin)及催產素(oxytocin)的反應降低。當達到足夠的濃度時，黃體激素就可以干擾月經週期使其停止。就是因為它能使排卵停止，所以合成的黃體激素被放在避孕藥中使用。

黃體激素對細胞作用的三個步驟：

- 首先它接合上接受器(progesterone receptor, PR)，形成一個黃體激素—接受器複合體(progesterone-PR complex)；之後，接受器釋出一種物質“heat-shock protein”。
- 其次，黃體激素—接受器複合體再到細胞核中，接上DNA的特定段落。
- 最後，在這段落的DNA或鄰近的DNA會被轉譯成RNA，再製造出蛋白質、酵素、賀爾蒙、及許多物質，用以維持懷孕進行及胚胎的發育。

Heat-shock protein：當黃體激素不存在時，黃體激素—接受器複合體並無法接合上DNA，因為它的接合位被Heat-shock protein所佔據。(Heat-shock protein之所以如此命名，是因為在細胞溫度上升時，這種物質在細胞內的濃度也會上升)

當黃體激素存在時，它會接上接受器，使接受器形狀改變而釋出Heat-shock protein，露出DNA的接合位，如此才能接上DNA，進出許多物質。

RU-486：Baulieu博士提出的假說認為：RU-486能夠取代黃體激素而與黃體激素接受器結合。但是，RU-486並無法使接受器產生足夠的形狀改變，因而無法釋出Heat-shock protein，如此，就無法接上DNA，也就無法製造出那些維持懷孕進行的賀爾蒙了。沒有了那些賀爾蒙，月經週期就會繼續進行，產生月經；通常在服用RU-486的227天內發生。

臨牀應用

RU-486 主要是用在懷孕初期 (first trimester)，但也有人試著在第二期或第三期 (second or third trimester) 使用。在一次研究中，欲使用羊膜外前列腺素注射的方法來中止第二期的懷孕；若 24 小時前先給予 RU-486 200mg，則所需的前列腺素劑量明顯降低許多，而且完成墮胎的時間也較短。

這藥物也可用在懷孕末期死胎的人工流產。在一次雙盲實驗中 (double-blind study)，24 位懷有死胎的婦女，12 位接受 RU-486 者，有 8 位在 72 小時內流產成功；相較之下，12 位接受 placebo 者，只有 2 位成功。

RU-486 在生產時可能也可以用，因為它使子宮頸鬆軟，減少使用剖腹生產的機會。它也被研究用來治療乳癌，Cushing's syndrome，腦膜瘤 (meningioma) 或其它與黃體激素或黃體激素接受器有關的一些疾病。它具有多種有關賀蒙作用的特性，對賀爾蒙作用機制的研究也很有用。更重要的是，它在排卵前服用能停止排卵發生的特性，使它非常可能被用做避孕藥物。

參考資料

1. Cherfas J, Etienne-Emile Baulieu: In the eye of the storm. Science 1989, 245: 1323-4.
2. Herrmann W, Wyss R, Riondel A, et al. Effet d'un steroide anti-progesterone chez la femme: Interruption du cycle menstruel et de la grossesse au debut. C R Acad Sci (III) 1982, 294: 933-8.
3. Howell RJ, Olajide F, Teisner B, Grudzinskas G, Chard T. Circulating levels of placental protein 14 and progesterone following mifepristone (RU 38486) and gemeprost for termination of first trimester pregnancy. Fertil Steril 1989, 52: 66-8.
4. Maria B, Stampf F, Goepf A, Ulmann A. Termination of early pregnancy by a single dose of mifepristone (RU-486), a progesterone antagonist. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988, 28: 249-55.
5. Rodger MW, Logan AF, Baird DT. Induction of early abortion with mifepristone (RU-486) and two different doses of prostaglandin pessary (gemeprost). Contraception 1989, 39: 497-502.
6. Baird DT, Rodger M, Cameron IT, Roberts I. Prostaglandins and the interruption of early pregnancy. J Reprod Fertil 1988, (suppl 36): 173-9.
7. Baulieu EE. RU-486 as an antiprogestosterone steroid. JAMA 1989, 262: 1808-14.
8. Baulieu EE. Contraception and other clinical applications of RU-486, an antiprogestosterone at the receptor. Science 1989, 245: 1351-7.
9. Urquhart DR, Bahad C, Templeton AA. Efficacy of the antiprogestin mifepristone (RU-486) prior to prostaglandin termination of pregnancy. Hum Reprod 1989, 4: 202-3.
10. Padayachi T, Moodley J, Norman RJ, Heys A. Termination of pregnancy with mifepristone after intrauterine death: Clinical and hormonal effects. S Afr Med J 1989, 75: 540-2.

