

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.02.07

莫沙必利的妊娠安全性研究

陈汇鑫¹, 陈吉轩¹, 唐建华^{1,2*}, 毕海林², 张超², 肖裕章²

(1. 西南大学动物科学学院, 重庆 402460; 2. 重庆方通动物药业有限公司, 重庆 402460)

[收稿日期] 2018-11-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 02-0048-09 [中图分类号] S859.793

[摘要] 为准确判断孕鼠妊娠日期及给药后流产数和探究莫沙必利对小鼠的妊娠安全性及相关作用机制, 将 99 只小鼠按雌雄比 2 : 1 随机分组进行妊娠造模, 根据母鼠体重、外形及阴部变化情况综合判断小鼠妊娠日期, 造模成功后将部分妊娠 13 d 小鼠分为空白对照组、米非司酮加米索前列醇阳性对照组、莫沙必利组, 给药后观察整体子宫、胎儿及胎盘发育情况判断莫沙必利对妊娠后期小鼠流产率的影响; 将剩余造模成功小鼠随机分为空白对照组、米非司酮加米索前列醇阳性对照组、莫沙必利组, 并于妊娠 15 d 给药后采血, 测定血清中缩宫素、孕酮、雌激素、前列腺素含量。结果显示: 合笼 30 d 内共怀孕小鼠 60 只, 其中 56 只可准确判断其妊娠日期并用于后续试验, 占总试验母鼠的 84.84%; 给药后莫沙必利组胚胎均正常发育, 阳性组流产率为 100%, 空白组流产率为 1.79%; 激素测定试验中莫沙必利组各项数据与空白组差异均不显著, 与阳性对照组相比, 血清雌激素、孕酮、前列腺素含量差异极显著。结果表明: 试验中所建立的判断小鼠妊娠日期及流产数的方法准确度高且操作简便; 初步认为莫沙必利对妊娠后期小鼠的胚胎发育无影响; 莫沙必利对部分潜在致孕子宫收缩而造成流产的性激素分泌无影响。

[关键词] 莫沙必利; 米非司酮; 米索前列醇; 妊娠; 流产率; 性激素; 安全性

Pregnancy Safety Study of Mosapride

CHEN Hui-xin¹, CHEN Ji-xuan¹, TANG Jian-hua^{1,2*}, BI Hai-lin², ZHANG Chao², XIAO Yu-zhang²

(1. College of Animal Science, Southwest University, Chongqing 402460, China;

2. Chongqing Fangtong Animal Pharmaceutical Co Ltd., Chongqing 402460, China)

Corresponding author: TANG Jian-hua, E-mail: tjh1818918@163.com

Abstract: To accurately determine the pregnancy date and abortion number of mice and explore the pregnancy safety and related mechanisms of mosapride in mice, 99 mice were randomly divided into two groups according to the male to female ratio of 2 : 1 for pregnancy modeling. According to the weight, shape and genital changes of the female rats, the pregnancy date was comprehensively judged. After successful modeling Part of the 13-day pregnant mice were divided into a blank control group, mifepristone plus misoprostol positive control group, and mosapride group. The uterus, fetus and placenta development were observed after administration to judge

基金项目: 2016 年重庆市科技计划项目-社会事业与民生保障科技创新专项 (cstc2016shmszx80094)

作者简介: 陈汇鑫, 硕士研究生, 从事兽医药剂学研究。

通讯作者: 唐建华。E-mail: tjh1818918@163.com

mosapride. The effect of mice on abortion in late pregnancy; randomly divided the successful model mice into a blank control group, mifepristone plus misoprostol positive control group, mosapride group, and in pregnancy 15 Blood was collected after daily administration, and the serum levels of oxytocin, progesterone, estrogen, and prostaglandin were measured. A total of 60 pregnant mice were co-aged within 30 days, of which 56 were able to accurately determine their pregnancy date and used for subsequent trials, accounting for 84.84% of the total test mothers; the mosapride group was normal after administration. Development, the positive group had a miscarriage rate of 100%, and the blank group had a miscarriage rate of 1.79%. The morapride group had no significant difference between the data and the blank group. Compared with the positive control group, the serum female was the difference in hormone, progesterone and prostaglandin levels is extremely significant. The method for judging the date of pregnancy and the number of miscarriage established in the experiment is highly accurate and easy to operate. It is preliminarily believed that mosapride has no effect on embryonic development of mice in late pregnancy; Mosapride has no effect on the secretion of sex hormones that cause abortion in some potentially pregnant mice.

Key words: mosapride; mifepristone; misoprostol; pregnancy; abortion; sex hormones; safety

随着生产生活方式的不断转变,胃肠功能障碍性疾病发病率逐年升高,国内外促胃肠动力药物的用量也随之不断加大^[1],目前常用促胃肠动力药物有多巴胺受体阻断剂、5-HT₄受体激动剂、胃动素受体激动剂、阿片受体激动剂以及中药制剂等。莫沙必利作为一种高选择性 5-HT₄受体激动剂,在临床中被广泛使用,该药物通过对肠肌层 5-HT₄受体的激活,加速神经末梢对乙酰胆碱的释放,并作用于胃肠道平滑肌,加快胃肠道蠕动从而促进胃肠道生理机能^[2],有研究表明,该药物促胃肠动力作用明显优于其他几类促胃肠动力药物。

目前,越来越多药物致意外流产事件的发生,使药物的妊娠安全性受到广泛关注,流产可分为自然流产及人为因素流产,其中染色体异常、母体内分泌失调、生殖道感染等均能造成自然流产,而人为因素流产多为药物所致的流产作用,其中包括药物对母体性激素水平的改变、对胚胎的毒性等。有研究表明,目前兽医临床中常用促胃肠动力药物氯化氨甲酰甲胆碱及甲硫酸新斯的明因其对子宫平滑肌的收缩作用,不能用于妊娠动物^[3],美国食品和药物管理局(FDA)按妊娠期孕妇用药的安全性将药品分为 5 大类,其中人医临床中常用促胃肠动力药物多为 B 类、C 类以及未分级^[4],按其分级方

法说明^[5]可知,多数促胃肠动力药物在妊娠期的使用安全性均有待进一步考证,这对于临床用药而言是一个极大的隐患。据此本研究通过观察小鼠妊娠过程中各项生理指标的变化,建立一个完整的判断小鼠准确妊娠日期及流产数的方法,同时通过观察莫沙必利对妊娠后期小鼠流产率的影响以及测定给药后血清中缩宫素、孕酮、雌激素、前列腺素含量,来判断莫沙必利的妊娠安全性,并对潜在致流产作用机制进行探究,以此为莫沙必利的临床应用提供参考价值,也为今后研究其他药物对妊娠后期胚胎的影响提供实验数据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验药品 枸橼酸莫沙必利片:成都康弘药业集团股份有限公司,生产批号 180109;米非司酮片:华润紫竹药业有限公司,生产批号 43170507;米索前列醇片:华润紫竹药业有限公司,生产批号 431706062;缩宫素、孕酮、雌激素、前列腺素酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒:南京森贝伽生物技术有限公司,生产批号 201809。

1.1.2 实验动物 清洁级昆明小鼠 99 只(5 周龄,30~35 g,昆明纯种,雌雄比 2:1),由西南大学动物科学学院实验动物中心提供。小鼠进行一周适应性饲养,室温 22~26 ℃,自由光照,每天定时定

量饲喂。于买回后第 7 天开始合笼,采用连续合笼的方式按雌雄比 2:1 进行合笼。

1.2 试剂配制 枸橼酸莫沙必利混悬液:精密称定莫沙必利 100 mg 溶于 100 mL 水中,超声 10 min,用柠檬酸调 pH 至 3.5~4.5,配制为相当于 10 mg/kg 对小鼠进行灌胃,当天使用;米非司酮混悬液:取米非司酮片 1 片,溶于 25 mL 水中,超声 30 min,配制为相当于 10 mg/kg 对小鼠进行灌胃,当天使用;米索前列醇混悬液:取米索前列醇片 1 片,溶于 20 mL 水中,超声 30 min,配制为相当于 0.01 mg/kg 对小鼠进行灌胃,当天使用。

1.3 实验方法

1.3.1 妊娠日期判断

1.3.1.1 母鼠检查 合笼后,每天观察母鼠阴部变化情况 2 次并记录,将其阴部变化分为明显阴栓、隐性阴栓及发情;每天定时称量小鼠体重,并观察小鼠腹部形态,若观察到其腹部明显肿胀,且每天体重增长变化明显,记已怀孕。

1.3.1.2 准确妊娠日期判断方法 观察到小鼠成功怀孕后。再比对每天观察的阴部变化情况,以此判断小鼠准确怀孕时间:以交配时间算,观察到有明显阴栓记妊娠 0 d;若无明显阴栓但观察到有隐性阴栓记妊娠 0 d;若无明显阴栓,也无隐性阴栓,但观察到有发情或连续发情,且后一天阴部恢复正常状态,记发情最后一天为妊娠 0 d;除此以外的妊娠小鼠不参与试验数据统计。将对比到的阴部变化情况记为阴部有效变化。

1.3.2 流产率试验

1.3.2.1 母鼠给药 于妊娠 13 d 开始灌胃给药,一天 2 次,连给 2 d。莫沙必利组按 10 mg/kg 给药;阳性对照组按米非司酮 10 mg/kg 及米索前列醇 0.1 mg/kg 合用分次给药;蒸馏水空白对照组按 10 mL/kg 灌胃给药。

1.3.2.2 流产判断方法

1.3.2.2.1 处死及解剖 于给药后第三天(妊娠 15 d)断头处死怀孕小鼠,打开腹腔,观察子宫在体形态;取下子宫,分离附着的筋膜,观察离体子宫形态;打开子宫,分离胚胎,观察胎儿,胎盘发育情况。

1.3.2.2.2 流产数判断 解剖后通过子宫整体形态及观察到的胚胎发育情况将妊娠小鼠子宫分为流产子宫(完全流产子宫、不完全流产子宫)以及正常妊娠子宫;打开子宫体,通过胎儿及胎盘的发育情况判断流产数,将萎缩的胎儿及其附属胎盘记为 1 个流产胚胎;将无胎儿,但有未完全吸收胎盘记为 1 个流产胚胎;将胎儿及附属胎盘均正常发育记为正常胚胎。

1.3.3 血清性激素含量测定试验

1.3.3.1 小鼠采血及解剖 于妊娠 15 d 灌胃给药,给药量同 1.3.2.1 项,给药后 1 h 摘眼球取血,取血后打开小鼠腹腔,取下整体子宫分离附着的筋膜并称重,观察胚胎个数,计算小鼠胚胎平均重量。

1.3.3.2 血样处理 血液在 4 ℃ 下静置 10~20 min,凝固后 2000~3000 r/min 离心 20 min,取上清液 -20 ℃ 保存待测,使用 ELISA 试剂盒测定血清中缩宫素、孕酮、雌激素、前列腺素含量,方法按说明书上操作。

1.3.4 数据记录 统计小鼠阴部变化情况数,计算有效率,阴部有效变化率(%)=阴部有效变化数/阴部变化总数×100%。统计每只妊娠母鼠子宫内胚胎发育情况,计算各组小鼠流产率,流产率(%)=流产胚胎/(流产胚胎+正常胚胎)×100%。

1.4 统计学分析 试验中数据均采用 SPSS 公司开发的统计学软件 SPSS 20.0 进行处理,数据的表示形式为均数±标准差($\bar{x} \pm s$),组内比较采用独立样本 *t* 检验(independent-samples *T* test)或配对 *t* 检验(paired-samples *T* test),多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。假设检验水准按 $\alpha=0.05$ 判定,以 $P<0.05$ 时,有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 妊娠小鼠造模

2.1.1 阴部形态观察 正常阴部形态:阴道口紧闭,无其他异物;明显阴栓:阴道内有明显黄白色或白色阻塞物,触感坚硬,且 12~24 h 后消失;隐性阴栓:阴部外突,阴道口扩张且自然状态下不闭合,触感坚硬,用小镊子掰开阴道口,有时可见内部有栓子堵塞;发情:外阴明显红肿,触感柔软,阴道口扩张,阴道内湿润,大量分泌物(图 1~图 5)。



图 1 正常母鼠外阴
Fig 1 Normal female vulva

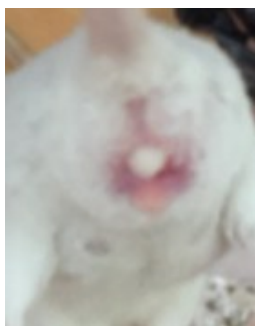


图 2 明显阴栓外阴
Fig 2 obvious vaginal plug vulva



图 3 隐性阴栓外阴
Fig 3 hidden vulva plug vulva



图 4 发情小鼠红肿外阴
Fig 4 estrus mice redness vulva



图 5 发情小鼠阴道大量分泌物
Fig 5 estrus vaginal secretions

2.1.2 母鼠形态观察 正常小鼠腹部平整,腹部左右凸起不明显,饲后也只见腹部腹侧膨胀。而妊娠小鼠在妊娠 10 d 左右就可见其腹部左右凸起明显(图 6~图 7)。

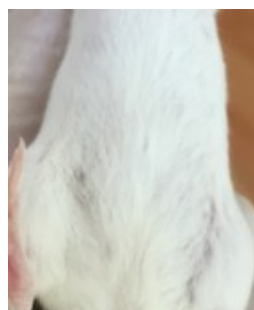


图 6 正常母鼠腹部形态
Fig 6 Abdominal morphology of normal female rats

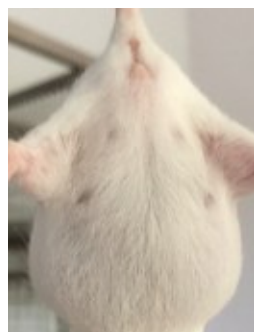


图 7 妊娠 10 天左右母鼠腹部形态
Fig 7 Pregnant mice abdominal morphology
10 days pregnant

2.1.3 妊娠小鼠体重变化 妊娠小鼠平均体重随妊娠天数的变化见图 8,其变化趋势图符合多项式方程 $Y=0.1014 \cdot x^2-0.82139 \cdot x+33.48011$,图像顶

点为 (4.05025, 31.81669), 一阶导数方程为 $Y = 0.2028 \cdot x - 0.82139$, 由此可知, 从第 4 天开始妊娠小鼠平均体重随妊娠天数的变化逐渐加快, 且从第 9 天开始, 每天的体重增长超过 1 g。

2.2 小鼠受孕情况

2.2.1 合笼后小鼠受孕情况 合笼后检测到母鼠怀孕情况见表 1。66 只母鼠合笼后 30 d 共检测到 60 只怀孕小鼠, 另外 6 只母鼠一直未孕, 怀孕母鼠占试验母鼠总数的 90.91%。

2.2.2 检测到小鼠怀孕的方式 母鼠阴部变化情况见表 2、表 3。通过明显阴栓检测到怀孕小鼠 36 只, 其阴部有效变化率为 62.07%; 通过隐性阴栓检测到怀孕小鼠 11 只, 其阴部有效变化率为 26.19%; 通过发情检测到怀孕小鼠 9 只, 其阴部有效变化率为 4.55%; 无特征怀孕小鼠 4 只, 占怀孕母鼠总数 6.67%。有效数据共 56 个, 占试验母鼠总数的 84.85%。

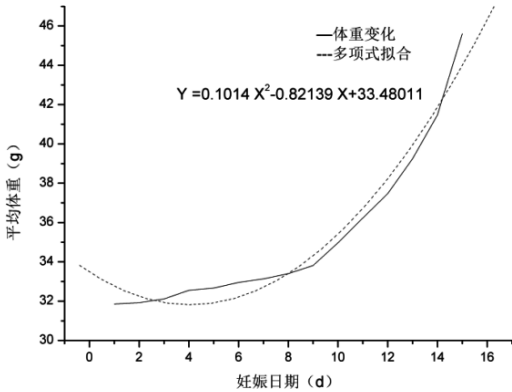


图 8 妊娠小鼠平均体重随妊娠天数的变化
Fig 8 Changes in the average body weight of pregnant mice with the number of days of pregnancy

表 1 合笼后检测到孕鼠情况

Tab 1 The condition of pregnant mice was detected after closing

确认怀孕日期	10~20 d	21~30 d	合计
检测到孕鼠/只	34	26	60

表 2 小鼠阴部变化情况统计
Tab 2 Statistics of mouse genital changes

阴部变化情况	总数/次	有效数/次	有效率/%
明显阴栓	58	36	62.07
隐性阴栓	42	11	26.19
发情	198	9	4.55
合计	298	56	18.79

表 3 小鼠有效阴部变化情况统计
Tab 3 Statistics on effective genital changes in mice

合笼后天数	明显阴栓/只	隐性阴栓/只	发情/只	合计/只	无效怀孕/只
1~10 d	19	7	6	32	2
11~20 d	17	4	3	24	2
合计	36	11	9	56	4

2.3 流产数判断

2.3.1 子宫体形态观察 正常妊娠: 子宫通体粉红, 形似葡萄串状, 内部胎儿及附属胎盘均正常发育; 完全流产: 在体以及离体子宫内明显出血, 且极度缩小; 不完全流产: 子宫内有个别胚胎明显缩小且灯光下观察该胚胎内部浑浊(图 9~图 11)。

2.3.2 流产胚胎数判断 正常胎盘: 连接胚胎腹侧和子宫内壁, 呈粉红色, 形似人体红细胞的扁平形

态; 正常胎儿: 胚胎外形个体圆润, 内部无血样浑浊, 打开被膜可见模糊轮廓状完整胎儿; 吸收胎盘: 将子宫剪成小段, 用手轻捏子宫段, 触及到米粒大小硬物, 取出观察通体为暗红色小颗粒; 吸收萎缩胎儿: 胚胎个体明显较正常发育相同天数胚胎小, 且内部有明显血样浑浊, 打开被膜无完整胎儿个体(图 12~图 16)。



图 9 正常子宫
Fig 9 normal uterus



图 10 完全流产子宫
Fig 10 Complete abortion of the uterus



图 11 不完全流产子宫
Fig 11 Incomplete abortion of the uterus

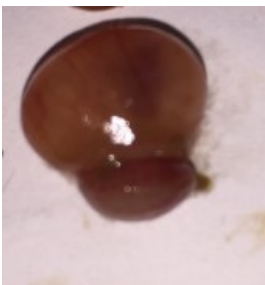


图 12 正常胚胎及胎盘
Fig 12 Normal embryos and placenta



图 13 正常胎盘
Fig 13 normal placenta

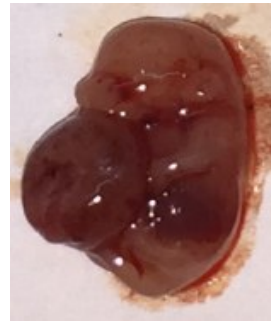


图 14 正常胎儿及附属胎盘
Fig 14 Normal fetus and attached placenta



图 15 吸收萎缩胎儿
Fig 15 Absorbing atrophic fetus



图 16 流产无胎儿萎缩胎盘
Fig 16 abortion without fetal atrophy placenta

2.4 小鼠流产统计 给药后小鼠流产情况统计见表 4。莫沙必利组与空白组流产子宫数相比 $P>0.05$,无统计学意义,同时莫沙必利组、阳性对照组及空白对照组流产率分别为 0.00%、100.00%、1.79%,说明莫沙必利不会引起妊娠后期小鼠流产。

表 4 莫沙必利对妊娠小鼠的影响

Tab 4 Effect of mosapride on pregnant mice

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	孕鼠/只	流产子宫数 ($\bar{x}\pm s$)/个	胚胎发育情况		
				胚胎数/个	流产胚胎/个	流产率/%
莫沙必利	10	8	0 [*]	92	0	0
阳性对照	—	8	1.00±0.00	84	84	100.00
空白对照	—	10	0.20±0.45	112	2	1.79

流产子宫数与空白组比较^{*} $P>0.05$
The number of abortion uterus is compared with the blank group^{*} $P>0.05$

2.5 莫沙必利对性激素的影响

2.5.1 小鼠胚胎重量 根据小鼠子宫总重量及胚胎个数,计算小鼠胚胎均重,结果见表 5。各组间整体子宫重量,胚胎数及胚胎均重均不显著,无统计学意义,说明各组胚胎的发育时间相近。

2.5.2 血清性激素含量 给药后血清中性激素含量见表 6,莫沙必利组小鼠血清中各项性激素含量与空白组比较差异均不显著;与阳性组相比,血清雌激素、孕酮、前列素含量显著降低。同时三组中血清缩宫素含量差异均不显著,表明在给药短时间内米非司酮、米索前列醇、莫沙必利均无引起垂体后叶分泌缩宫素的途径。

表 5 小鼠子宫及胚胎重量

Tab 5 mouse uterus and embryo weight

组别	n	整体子宫重量/g	胚胎数/个	胚胎均重/g
空白组	10	9.99±1.85B	11.60±2.41 ^B	0.87±0.28 ^B
莫沙必利组	10	10.84±1.96 ^{AB}	12.60±2.41 ^{AB}	0.86±0.15 ^{AB}
阳性组	10	9.57±1.26 ^A	10.90±1.60 ^A	0.88±0.19 ^A

与空白组比较^A $P>0.05$,与阳性组比较^B $P>0.05$
^A $P>0.05$ compared with blank group, ^B $P>0.05$ compared with positive group

表 6 孕鼠血清性激素含量

Tab 6 Serum sex hormone levels in pregnant rats

组别	缩宫素/(ng · L ⁻¹)	雌激素/(pmol · L ⁻¹)	孕酮/(pmol · L ⁻¹)	前列腺素/(pg · mL ⁻¹)
空白组	28.26±3.54	39.85±3.12 ^b	1360.57±149.29 ^b	243.80±18.71 ^b
莫沙必利组	29.75±2.78	39.38±2.37 ^b	1456.41±177.76 ^b	243.71±13.93 ^b
阳性组	28.76±5.47	46.97±4.91 ^a	1079.06±104.23 ^a	306.92±43.03 ^a

与空白组比较^a $P<0.01$,与阳性组比较^b $P<0.01$
^a $P<0.01$ compared with blank group, ^b $P<0.01$ compared with positive group

3 讨 论

小鼠妊娠模型被应用于多个研究之中,而在建模过程中,准确妊娠日期的判断并无统一标准。多项研究资料显示判断小鼠妊娠的常用方法有两种,一是阴道涂片,检查阴道中是否有精子存在;其次是通过阴栓来判断小鼠是否怀孕。试验结果显示,

阴道明显阴栓的有效率为 62.07%, 这表明, 虽然检测到明显阴栓后成功妊娠几率较其余两者阴部变化情况大, 但检测到明显阴栓的母鼠并非一定妊娠成功, 阴栓是由雄性小鼠精囊腺和凝固腺的分泌物在阴道内凝固而形成^[6], 阴栓只能表明公鼠与母鼠有交配行为, 但交配后母鼠并非一定受孕, 同理, 通过阴道涂片法来判断小鼠妊娠也存在相同的问题。同时试验结果中只有 56 只怀孕小鼠数据有效, 占试验总母鼠量的 84.85%, 其中有 4 只母鼠至发现其怀孕均未观察到其阴部有任何变化, 这说明在母鼠交配后并无阴栓形成, 同时另外 6 只母鼠至试验结束均无任何妊娠迹象。所以通过常规妊娠日期判断方法进行试验会造成统计数据的误差, 而本次试验所设计的妊娠日期判断能极大的降低数据统计过程中存在的误差, 而且由于各组小鼠胚胎均重组间差异均不显著, 表明各胚胎的发育时间基本相同, 且试验中所观察到的妊娠 15 d 胚胎外形与文献报道一致^[7], 说明该方法所判断的小鼠妊娠日期准确度高。

目前国内外多数促胃肠动力药物使用说明都是对孕妇的安全性尚不明确, 有研究表明, 妊娠期间时常伴有胃肠道激素分泌异常等情况, 造成孕妇的消化道功能紊乱^[8], 而在用药过程中, 多数医师的建议是“如有不适, 暂停用药”, 这就导致孕妇用药过程都是在未知风险的情况下进行, 而且国内外目前也都未见有促胃肠动力药物对妊娠动物或孕妇影响方面的完整试验性研究, 这对临床用药而言是一个极大的隐患。试验结果显示莫沙必利组妊娠小鼠所有胚胎均正常发育, 与空白组差异不显著, 表明莫沙必利并不会引起妊娠后期小鼠流产。

怀孕期间, 母体各项性激素水平保持在一个相对平衡的状态, 有研究表明, 缩宫素、雌激素、孕酮、前列腺素均与妊娠期间子宫平滑肌的收缩有关^[9], 其中孕酮可降低子宫平滑肌的敏感性, 从而促进子宫平滑肌的静止, 雌激素、前列腺素以及缩宫素均能促进子宫的收缩。目前人医临床中常用的流产药物为米非司酮配伍米索前列醇, 其中米非司酮通

过与孕酮和糖皮质激素的拮抗作用^[10], 使蜕膜绒毛退化、变性、坏死, 再配以前列腺素衍生物米索前列醇促子宫平滑肌收缩, 软化宫颈的作用, 两者合用可达到安全终止妊娠的目的^[11], 有研究表明, 其完全流产率可达 90% 以上^[12], 试验结果显示, 与空白组比较, 阳性组血清孕酮含量明显降低, 前列腺素含量明显升高, 而且雌激素含量也明显升高, 三者协同作用促进子宫平滑肌收缩, 达到流产的结局, 而莫沙必利对此三种激素的分泌均无影响, 表明莫沙必利并不会引起妊娠期间子宫平滑肌的收缩, 同时也不会打破妊娠期间性激素之间的平衡, 从而不会引起由于性激素的改变所造成的流产。

综上所述, 莫沙必利作为一种副作用小的高效促胃肠动力药物, 其妊娠安全性同样较高, 因此, 当妊娠动物发生消化道功能障碍性疾病时, 可使用该药物进行治疗。同时, 因其安全性较高、药效好且体内消除快的特点, 若将该药物研发成为兽用制剂, 用于家畜家禽及宠物行业, 这不仅能很好改善目前兽医临床中所存在的促胃肠动力药物使用不规范的问题, 而且对于兽药行业而言, 有着极高的经济价值。

参考文献:

- [1] 刘鑫荣. 胃动力药大品种开足马力[N]. 医药经济报, 2016-11-2(3).
Liu X R. Large variety of gastric motility drugs[N]. Medicine Economic Reporter, 2016-11-2(3).
- [2] Katayama K, Morio Y, Haga K, et al. Cisapride, a gastroprokinetic agent, binds to 5-HT₄ receptors. [J]. Folia Pharmacologica Japonica, 1995, 105(6): 461-468.
- [3] 陈汇鑫, 唐建华. 促胃肠动力药物研究现状[J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(9): 75-78.
Chen H X, Tang J H. Research Status of Gastrointestinal Motility Drugs[J]. Chin J Vet Drug, 2018, 52(9): 75-78.
- [4] 肖小敏. 孕产妇用药 第四讲 消化系统常用药物在妊娠期的应用[J]. 新医学, 2002, 33(8): 496-499.
Xiao X M. Maternal medication - Fourth lecture - Application of commonly used drugs in the digestive system during pregnancy [J]. Journal of New Medicine, 2002, 3(8): 496-499.

- [5] 戴钟英. 妊娠期用药 FDA 五级分类法[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2004,20(6):60-61.
Dai Z Y. FDA five-stage classification of medication during pregnancy[J]. Chin J Prac Gynecol Obstetr,2004,20(6):60-61.
- [6] 翟青新,招霞,哈惠馨. 小鼠的生殖特性及阴栓[J]. 实验动物科学,2009,26(2):62-63.
Zhai Q X,Zhao X,Ha H X. Reproductive characteristics of mice and vaginal plug[J]. Lab Anim Sci,2009,26(2):62-63.
- [7] 刘小蓉. 小鼠胚胎器官发育的形态学和免疫组织化学研究[D]. 第一军医大学,2004.
Liu X R. The morphological and histochemical study on the development of mouse embryo organs[D]. Master Dissertation of Southern Medical University,2004.
- [8] 吴善昌,滕天申. 妊娠时胃肠道激素的改变[J]. 上海第二医科大学学报,1987,(2):186-188.
Wu S C,Teng T S. Changes in gastrointestinal hormones during pregnancy[J]. Acta Universitatis Medicinalis Secundae Shanghai, 1987,(2):186-188.
- [9] 刘华杰,宇兴江,倪华. 妊娠中的子宫收缩调控[J]. 生殖与避孕,2007,27(6):417-421.
Liu H J,Yu X J,Ni H. Regulation of uterine contractions during pregnancy[J]. Reprod Contracept,2007,27(6):417-421.
- [10] Cadepond F,Ulmann A,Baulieu E E. RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses[J]. Annu Rev Med, 1997,48(1):129-156.
- [11] 马亚红,刘存威,郭瑞清,等. 孕早期米非司酮配伍米索前列醇流产的机制及效果[J]. 中国生育健康杂志,2003,14(3):191-192.
Ma Y H,Liu C W,Guo R Q,*et al.* Mechanism and effect of mifepristone in combination with misoprostol in early pregnancy[J]. Chin J Reprod Heal, 2003,14(3):191-192.
- [12] 曾红清. 米非司酮联合米索前列醇在终止妊娠中的应用效果及其安全性[J]. 临床合理用药,2018,5(6):92-93.
Zeng H Q. Application effect and safety of mifepristone combined with misoprostol in termination of pregnancy[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use,2018,5(6):92-93.

(编辑:侯向辉)