

两种长效避孕针对抗凝血酶Ⅲ 活性和含量影响的研究

孙丹利 陈爱君 卢凤英 沈康元 蒋海瑛 童琮

(浙江省医学科学院计划生育所, 杭州 310013)

李新杨 (浙江省人民医院妇产科, 杭州 310016)

摘 要 96名健康育龄妇女, 随机分为Cyclofem组(复方醋酸甲孕酮)和Mesigyna组(复方庚炔诺酮), 连续用针9个月, 观察两针对抗凝血酶Ⅲ及X因子的影响, 并以口服片Ortho-Novum 1/35作对照。结果表明, Cyclofem组, ATⅢ活性变化不明显, 其含量则呈升高趋势, 对X因子无明显影响。Mesigyna组, ATⅢ活性略有下降, 而其含量则无明显变化, 同时, X因子明显下降(降低4.2%到10.7%)。在OC组, ATⅢ活性稍有下降, 但不显著, 其含量的基础值高于用针组($P < 0.05$), 服药期间呈下降趋势, X因子则显著增加(16.8%到23.5%)。认为两种避孕针对ATⅢ的影响均无重要的临床意义。

关键词 抗凝血酶ATⅢ, X因子; 复方醋酸甲孕酮(Cyclofem); 复方庚炔诺酮(Mesigyna); 动态平衡

使用甾体类激素避孕药对凝血因子的影响国内外已有许多研究报道, 尤其是雌激素成分含量较高的口服避孕药, 对凝血因子的改变, 可能增加了血栓形成和心血管疾病的危险性。抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)是人体生理上最重要的抑制因子, 它在凝血的控制调节上具有重要的作用。我们观察了96名妇女连续使用Cyclofem(复方醋酸甲孕酮)和Mesigyna(复方庚炔诺酮)9个月抗凝血酶Ⅲ及X因子的变化, 以口服片OC(Ortho-Novum 1/35)作为比较。

材料和方法

1 **制剂:** Cyclofem避孕针剂为内含25毫克醋酸甲孕酮和5毫克环戊丙酸雌二醇微晶水混悬液。

Mesigyna避孕针剂为内含50毫克庚炔诺酮和5毫克戊酸雌二醇油剂。该两种针剂均为每月一次长效避孕针剂。口服避孕片Ortho-Novum 1/35内含1毫克炔诺酮和35微克乙炔雌二醇。

2 **实验对象:** 96名妇女随机分入Cyclofem组和Mesigyna组, 另45名妇女服用口服片为对照。这些妇女身体健康, 年龄18—35岁, 停止使用激素类避孕药后至少两个正常月经周期, 目前未哺乳或停止哺乳至少六个月; 产后或流产后至少六个月及有一个正常月经周期。具有下列情况的妇女不予接纳: 糖尿病、巴氏涂片3级以上、血栓史、高血压患者、服用阿斯匹林药物、巴比妥类药、抗惊厥药、或任何长期使用的药物及近六个月内大手术者。

3 血样采集: 所有样本采集在早上进行, 实验对象应避免过分体力锻炼, 抽血前至少休息15分钟。本研究血样采集于用针(或用药)前月经周期的滤泡期和黄体期, 随后用针组的第3、第9次注射前即刻及此二次注射后的第1、第3周, 口服药组为第3、第9次服药周期的当天及此二次服药后第1、第3周; 用针(或服药)9个周期后, 至少2个月用非激素方法避孕, 于第二个正常月经周期的滤泡期和黄体期再次采集血样。

4 实验室方法: 血样采集后放入枸橼酸盐抗凝管, 离心, 分离血浆。

1) ATⅢ活性: 功能法测定, 使用 Coatest, Kabivitrum 药盒。

2) ATⅢ含量: 单向免疫扩散法测定, 使用 NOR-Partigen 免疫药盒。

3) X因子活性: 终点法测定, 使用 Coatest, Kabivitrum 药盒。

5 统计方法: 使用重复测定法评估实验对象 ATⅢ和X因子自身变化, Student's t 检验测定各组间差异。

结 果

表1所示为参加本研究实验对象特征。表2所示为各组在药前、用药期间各随访期及停药后 ATⅢ及X因子的变化。

由表2可见, 各组的 ATⅢ活性药前基础值(滤泡期和黄体期的均值)无明显差异, 而 ATⅢ含量用针组较 OC 组为低, Cyclofem 组较为明显 ($P < 0.05$)。ATⅢ活性变化在 Mesigyna 组较明显, 与药前周期比, 呈降低趋势, 除第35周外, 均有统计学上的显著性。在 Cyclofem 组, 仅在第9周有明显的 ATⅢ活性下降 ($P < 0.05$)。而 OC 组, 服药期间 ATⅢ活性略有减少(无显著性), 但在停药后的二个随访期显著升高(分别 $P < 0.05$, $P < 0.01$)。

ATⅢ含量的变化在 Cyclofem 组呈增高趋势, 于第8、第11和第45周尤为显著(分别为 $P < 0.01$, $P < 0.001$)。而 Mesigyna 组 ATⅢ含量呈轻微波动性变化, 仅在第33周明显减少 ($P < 0.05$), 停药后逐渐恢复。在 OC 组, 服药期间, ATⅢ含量下降, 尤以第9、第33和第35周明显(分别 $P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.05$), 但在停药周期即恢复至药前水平。

Cyclofem 组与 OC 组相比, ATⅢ活性无明显差异, 仅在已停针的第47周 OC 组的值高于 Cyclofem 组 ($P < 0.01$), 而 ATⅢ含量, 由于 OC 组水平降低, 两组间在第11、33、35、45周有明显差异。Mesigyna 组与 OC 组相比, ATⅢ活性在第45、47周的停药周期存在显著差异, OC 组水平高于 Mesigyna 组(分别 $P < 0.01$, $P < 0.001$), ATⅢ含量两组间无差异存在。

X因子在 Cyclofem 组无明显变化, 而在 Mesigyna 组却明显减少(各随访期均有统计学显著性)。在服药期间, OC 组X因子水平显著升高(均 $P < 0.001$), 但在停药周期基本恢复至药前水平。在用药期间, 两用针组与 OC 组之间X因子水平存在显著差异(均 $P < 0.001$), 停药周期 Mesigyna 组仍与 OC 组有显著差异。

讨 论

正常人血液中存在许多天然的凝血抑制因子, 它们起着维持凝血和纤溶内环境平衡的调节作用, 而其中最重要的是 ATⅢ, 它具有广谱抗丝氨酸蛋白酶的作用, 包括凝血酶、因子 Xa、IXa、XIa、XIIa、纤溶酶、胰蛋白酶和激肽释放酶等, 其中对凝血酶和因子 Xa 抑制作用最强, 因而其在抗血栓形成中起着重要的保护作用。当血浆中 ATⅢ浓度降到正常值70%时, 使血液的凝血平衡偏离, 血栓形成的危险性增加[1], 现已把血中 ATⅢ减少作为体内凝血亢进的诊断指标之一[2]。有大量的研究表明服用含有雌激素的口服避孕药可使 ATⅢ水平下降[3-7, 8], 一般解释是雌激素对 ATⅢ的影响[9], 认为雌激素可增加 ATⅢ水平的消耗[8], 而另根据实验推测, ATⅢ活性减少可促进血管内皮细胞纤维蛋白形成, 进而参与血栓形成过程[2]。

注射用避孕针剂对 ATⅢ的影响也有些报道。使用单方孕酮避孕针剂15个月 ATⅢ活性下降[10], 单方炔诺酮对 ATⅢ则无明显影响[11, 12], 而 Mesigyna 使 ATⅢ活性下降或无改变[13, 14]。这些报道与我们的研究稍有不同。本文中 Cyclofem 组 ATⅢ活性与用药前相比改变不明显, 其含量则呈升高趋势, 考虑可能是由于该针剂对 X 因子无明显影响而使 ATⅢ消耗不大所致。而 Mesigyna 组 ATⅢ活性呈下降趋势, 在停针周期仍未恢复至药前水平, 而 ATⅢ含量则无明显的变化, 由于该

表1 各组实验对象特征

	Cyclofem(n=46)		Mesigyna(n=50)		Ortho-Novum(n=45)	
	mean	S	mean	S	mean	S
年龄(岁)	29.6	2.8	30.8	3.2	31.3	2.7
体重(Kg)	51.3	7.1	52.4	6.7	51.9	7.7
身高(cm)	161.3	4.9	160.3	4.8	160.9	4.8
肥胖指数	2.0	0.2	2.0	0.2	2.0	0.2
收缩压(mmHg)	105.5	10.5	106.0	9.3	103.0	8.2
舒张压(mmHg)	69.5	7.1	70.0	6.7	69.8	6.1

表2 各组药前、各随访期及停药后的ATⅢ及X因子变化

	ATⅢ活性(%)		ATⅢ含量(抗原性)(%)		X因子(%)	
	mean	SE	mean	SE	mean	SE
Cyclofem(n=46)						
药前	116.6	2.10	91.6	1.40	89.4	2.00
第8周	0.14	1.98	5.22**	1.63	1.03 $\Delta\Delta\Delta$	1.35
第9周	-5.34*	2.25	2.33	2.05	-1.12 $\Delta\Delta\Delta$	1.39
第11周	-1.71	2.02	8.11** $\Delta\Delta$	1.86	0.92 $\Delta\Delta\Delta$	1.53
第32周	0.75	2.16	1.83	1.79	0.95 $\Delta\Delta\Delta$	1.69
第33周	-1.21	2.19	1.13 $\Delta\Delta$	1.92	0.73 $\Delta\Delta\Delta$	1.95
第35周	1.66	2.20	2.91 Δ	2.05	-1.34 $\Delta\Delta\Delta$	1.60
第45周	0.82	2.15	8.04** $\Delta\Delta$	1.97	-0.29	1.55
第47周	-0.45 Δ	2.32	1.30	1.41	-3.68*	1.61
Mesigyna(n=47)						
药前(n=50)	116.7	1.80	92.3	1.30	90.8	2.00
第8周(n=50)	-3.27*	1.76	1.35 Δ	2.13	-4.16** $\Delta\Delta\Delta$	1.53
第9周(n=49)	-9.87***	1.93	-2.96	2.08	-6.01*** $\Delta\Delta\Delta$	1.43
第11周	-5.45**	1.80	1.50	2.23	-5.98*** $\Delta\Delta\Delta$	1.44
第32周	-5.04*	2.09	-0.76	1.92	-7.06*** $\Delta\Delta\Delta$	2.01
第33周	-5.47**	1.86	-3.97*	1.50	-9.57*** $\Delta\Delta\Delta$	1.70
第35周	-2.79	1.54	-1.63	1.67	-7.83*** $\Delta\Delta\Delta$	1.82
第45周	-4.45* $\Delta\Delta$	1.81	2.71	1.75	-6.83*** $\Delta\Delta\Delta$	2.13
第47周	-7.06*** $\Delta\Delta\Delta$	1.80	0.88 Δ	2.03	-10.53*** $\Delta\Delta\Delta$	2.02
OC(n=45)						
药前	113.3	2.00	97.8	1.50	88.8	2.00
第8周	0.72	2.23	0.00	2.36	13.93***	2.29
第9周	-3.25	2.05	-6.33*	2.42	14.67***	2.34
第11周	-1.41	2.01	-0.96	2.54	19.42***	2.54
第32周	3.48	2.07	-2.36	2.01	14.67***	2.95
第33周	-2.01	2.16	-7.31***	1.87	15.56***	3.11
第35周	-3.23	2.29	-4.62*	2.20	14.16***	3.16
第45周	5.08*	1.90	-1.22	2.21	1.53	2.28
第47周	9.17***	2.10	0.42	2.17	1.42	2.53

注: 1. 药前值为用药前黄体期、滤泡期均值, 各治疗周期值为其与药前值的差数。

2. 与药前周期相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

与OC组相比, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ 。

针剂具有较强的抗雌激素作用,故在本研究中对X因子有较明显下降的影响(降低4.2%至10.7%),所以我们认为ATⅢ活性的下降与其消耗的减少有关,而不是合成的减少。在OC组,用药期间ATⅢ活性略有下降但不显著,停药周期明显升高;而ATⅢ含量的基础值明显高于用针组的基础值($P < 0.05$),在服药期间则有下降,表明抗原量的减少,同时X因子显著增加(增加16.8%至23.5%),推测ATⅢ的改变可能是由于X因子的增加使机体以消耗ATⅢ来抑制高水平的X因子以保持血凝和抗凝系统的动态平衡的自我调节。

由于本研究中各组ATⅢ的变化幅度大都在10%以内,故这些改变并无重要的临床意义。本文观察结果表明,该两种避孕针剂Cyclofem和Mesigyna对ATⅢ活性和含量仅有轻微的影响。

参 考 文 献

- 1 刘椒红,李家增.抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)的分子生物学. 国外医学输血及血液分册, 1993, 16(3):134
- 2 卢兴国,陈朝仕,李家增.抗凝血酶Ⅲ的抗凝作用及其临床意义. 国外医学输血及血液分册, 1980, 3(2):70
- 3 Ball MJ, Ashwell E, Gilliner MDG. Progestogen-only oral contraceptives: comparison of the metabolic effects of levonorgestrel and norgestrel. Contraception, 1991, 44(3):223
- 4 Ball MJ, Ashwell E, Jackson M et al. Comparison of two triphasic contraceptives with different progestogens: effects on metabolism and coagulation proteins. Contraception, 1990, 41(4):363
- 5 Inauen W, Stocker G, Haerberli A et al. Effects of low and high dose oral contraceptives on blood coagulation and thrombogenesis induced by vascular subendothelium exposed to flowing human blood. Contraception, 1991, 43(5):435
- 6 WHO/HRP. A multicenter study of coa-

- gulation and haemostatic variables during oral contraceptive: variations with four formulations. British J. Obstet. & Gynecol., 1991, 98(11):1117
- 7 Basdevant A, Conard J, Pelissier C et al. Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 ug to 20ug in oral contraceptives containing desogestrel. Contraception, 1993, 48(3):193
- 8 刘葛如,李家增.抗凝血酶Ⅲ. 国外医学输血及血液学分册, 1983, 6(2):70
- 9 Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. The New England J. of Medicine, 1981, 305(11):612
- 10 Fahmy K, Khairy M, Allam G et al. Effects of depo-Medroxyprogesterone acetate on coagulation factors and serum lipids in Egyptian women. Contraception, 1991, 44(4):431
- 11 Meng YX, Virutamasen P. Effect of Norethisterone enanthate on endometrial bleeding and changes in coagulation function, ovarian hormones and endometrial histology in Thai women. Contraception, 1991, 44(1):73
- 12 McEwan JA, Griffin M. Long-term use of depot-norethisterone enanthate: effect on blood coagulation factors and menstrual bleeding patterns. Contraception, 1991, 44(6):639
- 13 Meng YX, Jiang HY, Chen AJ et al. Hemostatic changes in women using a monthly injectable contraceptive for one year. Contraception, 1990, 42(4):445
- 14 Meng YX, Jinag HY, Lu FY. The effects of long-term using once-a-month injectable contraceptive norethisterone enanthate/estradiol valerate on coagulation in Chinese. Thrombosis and Haemostasis, 1990, 64(4):548