

注射用避孕药对纤溶酶原活化物抑制因子活性影响的研究

蒋海瑛 卢凤英 陈爱君 孙丹利 童 琮 沈康元(杭州 310013 浙江省医学科学院计划生育研究所)

摘要 观察 94 名妇女使用 Mesigyna 或 Cyclofem 9mo 后其血浆中纤溶酶原活化物抑制因子(PAI)的活性变化,并与口服低剂量避孕药的妇女作比较。结果显示注射用药的妇女 PAI 在用药期间略有升高,但变化处在正常范围内,且停药 3 个月后恢复至用药前水平,这些改变与口服用药的妇女相比较没有统计学意义。说明 Mesigyna 和 Cyclofem 作为生育控制是安全的。

关键词 避孕药;PAI;安全性

The effects of injectable contraceptives Mesigyna and Cyclofem on plasminogen activator inhibitor

Jiang Haiying(Jiang HY), Lu Fengying(Lu FY), Chen Aijun(Chen AJ), et al (Family Planning Research Institute, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

ABSTRACT To evaluate the effects of injectable contraceptives on plasminogen activator inhibitor(PAI), ninety-four healthy women received Mesigyna or Cyclofem monthly for nine months. Forty-five women who used low-dose pill were recruited as control. The results showed that PAI levels increased slightly but still in normal range in women using injectables. There was no statistical significant difference between injectable and oral pill groups.

KEY WORDS contraceptive, PAI, safe

避孕针剂 Mesigyna 和 Cyclofem 是目前使用较广的两种雌/孕激素复合型注射用避孕药,五项大规模的临床Ⅲ期研究已证实 Mesigyna 和 Cyclofem 在 9793 名妇女长达 102058 个妇女月中使用的高效性^[1]。随着其应用的更趋广泛,亦已进行多项相关的安全性研究。有关两种针剂对妇女凝血和纤溶系统影响的研究已有文献报道^[2,3],大部分研究侧重于报道有关凝血因子和蛋白酶的变化。对纤溶酶原激活因子/纤溶酶系统的影响则报道甚少,近年来的研究表明,纤溶活性下降是导致血栓形成的主要原因之一。纤溶酶原活化物抑制因子(PAI)是纤溶酶原(PA)的特异性抑制剂,是调节纤溶活性的主要因素^[4]。

本文对 94 名使用 Mesigyna 或 Cyclofem 9mo 的妇女作血浆中 PAI 活性变化的动态观察,并与低剂量口服避孕药所致的变化作比较,以期更特异地反映对于纤溶活性的作用,为避孕针的安全性研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:154 名年龄 18~35a 的健康育龄妇女,入选标准为停止哺乳 6mo 以上;产后或流产后 6mo 以上;停止避孕后至少有二次正常的月经周期;无吸烟史;无出血倾向和血栓栓塞史;全身检查及血液学检查均正常。被接纳的对象根据自己的意愿选择口服避孕

药(每片含醋酸炔诺酮 50mg 加炔雌醇 35 μ g)或注射避孕针,选择注射避孕针的对象根据 WHO 提供的随机表分成两组,分别使用 Mesigyna(每毫升含庚酸炔诺酮 50mg 加戊酸雌二醇 5mg)或 Cyclofem(每 0.5ml 含醋酸甲孕酮 25mg 加环戊丙酸雌二醇 5mg)。

参加研究的 154 名妇女因个人原因等未能完成全部随访的有 15 名,三个组共 139 名妇女完成了整个研究。她们的一般特征见表 1。各组对象的一般生理特征经统计学分析差异无显著性意义($P>0.05$)。

表 1 对象生理特征($\bar{x} \pm s$)

对象生理特征	组 别		
	Mesigyna (n=48)	Cyclofem (n=46)	OC (n=45)
年龄(a)	30.92 $\pm$ 3.18	29.83 $\pm$ 2.86	31.09 $\pm$ 2.60
体重(kg)	52.02 $\pm$ 5.57	50.98 $\pm$ 7.56	51.96 $\pm$ 7.69
身高(cm)	160.87 $\pm$ 3.63	161.26 $\pm$ 4.89	159.73 $\pm$ 4.39
收缩压(kPa)	14.1 $\pm$ 1.2	14.7 $\pm$ 1.4	13.7 $\pm$ 1.1
舒张压(kPa)	9.4 $\pm$ 0.8	9.3 $\pm$ 0.9	9.3 $\pm$ 0.8

1.2 方法:静脉取血安排在上午 8~10 时,首次取血在用药前月经周期的滤泡期和黄体期,其次在注射第 3 和第 9 针(即用药第 3 和第 9mo)的当天、注射后第 1 与第 3WK;停针后 3mo 月经周期的滤泡期和黄体期。用

WHO 提供的 Coatest 药盒,采用发色底物法测定。本实验室所测 PAI 的正常范围为 2.9~15.5KU/L。

2 结 果

2.1 三组对象在用药前周期中滤泡期、黄体期的 PAI 活性经配对“t”检验分析其差异无统计学意义,故将其均值作为治疗前基础水平,与用药后 PAI 的水平相比较。

2.2 Mesigyna:在长达 9 个周期的用药期间 PAI 变化很小,仅在 32WK 时稍有升高(见表 2),但与用药前相比无统计学差异($P>0.05$)。

表 2 用药前后 PAI 的测定值(单位:KU/L)($\bar{x} \pm s$)

取血时间	组 别		
	Mesigyna (n=48)	Cyclofem (n=46)	OC (n=45)
滤泡期	8.77±3.83	7.93±3.28	8.35±3.38
黄体期	9.11±4.82	8.65±3.98	9.82±5.08
第 8 周	8.98±3.47	9.16±4.69	9.62±4.73
第 9 周	7.80±2.91	8.66±3.99	8.12±4.40
第 11 周	8.32±3.80	8.64±4.31	8.08±3.94
第 32 周	10.23±4.94	10.01±5.09* ¹	10.72±5.90* ¹
第 33 周	9.95±4.68	10.26±5.31* ¹	9.76±3.97
第 35 周	9.56±5.24	10.69±4.91* ²	8.87±3.66
第 45 周	10.46±4.89	10.23±4.13* ¹	10.74±3.84* ¹
第 47 周	8.94±3.22	9.76±4.11	9.91±4.79

注:与药前相比,*¹ $P<0.05$; *² $P<0.01$

Cyclofem 组:用针后 PAI 有上升趋势,注射第 9 针时尤为明显,32WK 时 PAI 的测定值为 10.01±5.09KU/L,33WK 时为 10.26±5.31KU/L,35WK 时为 10.69±4.91KU/L,三者分别与用药前相比有统计学差异($P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.01$),上述变化仍在本实验室的正常范围内。停药后 PAI 逐渐恢复至药前水平,47WK 时为 9.76±4.11KU/L。

OC 组:用药 9 个周期内除第 45WK 时 PAI 为 10.74±3.84KU/L,显著高于用药前水平外,其余各次测定结果均与给药前无统计学差异。

PAI 在注射用药组所致的变化与口服组相比较,各阶段均无统计学差异。

3 讨 论

机体凝血、抗凝和纤溶是三个复杂的酶系统,在正常生理状态下,活性较低,且处于动态平衡状态。PAI

为新发现的一种蛋白酶抑制物,它特异地抑制 PA,从而在纤溶系统中起重要的调节作用,并与血栓性疾病及动脉粥样硬化等病理过程有密切关系。自 1982 年发现 PAI 以来,越来越多的实验室开展了 PAI 的研究。许多资料表明深静脉血栓形成时,除有 PA 释放障碍外,尚有 PAI 水平升高^[5]。

口服避孕药引起肺血栓病的首次报道见于 1961 年,至今已 30 余年。近年来口服避孕药的最重要发展,就是降低了雌激素含量,进而明显减少服药并发症的产生。复方低剂量(雌/孕激素)配方药丸可使口服避孕药引致的深部静脉血栓形成和心血管并发症的发病率进一步降低,甚至成为罕见^[6]。

本文的研究结果提示:使用 Mesigyna 或 Cyclofem 9mo 后所致的 PAI 变化与口服低剂量避孕药的妇女没有显著性差别。虽然使用 Cyclofem 组的妇女在治疗周期结束时 PAI 增加了 28%,但仍处于正常范围之内,且在停止治疗后的 3mo 内可恢复至用药前水平。

因此,本文结果提示目前的临床资料并不表明注射用药的妇女其纤溶活性低于服药妇女。换言之, Mesigyna 和 Cyclofem 作为生育控制是安全、有效的药物。

致谢:整个研究期间参予英国曼彻斯特血凝质控。

参考文献

- 1 Bulletin of the world health organization.1993,17(6):677.
- 2 Meng YX, Jiang HY, Cheng AJ, *et al*. Hemostatic changes in women using a monthly injectable contraceptive for one year. Contraception,1990,42(4):455.
- 3 Sun DL, Lu FY, Cheng AJ, *et al*. A comparison study of the effects of injectable contraceptive Cyclofem on blood coagulation and fibrinolysis. Reproduction & Contraception,1995,6(1):1.
- 4 Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. Blood, 1987,69(2):381.
- 5 Nilsson IM, Ljunger H, Tengborn L, *et al*. Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitors. Br Med J,1985,290(6480):1453.
- 6 J Bonnar. Oral contraceptives and blood coagulation. Asian Medical News,1986,128(23):15.

收稿日期:1997-06-10