

Norplant 对女性内分泌影响的研究^①

余妙真^② 邝健全 陈学煌

(中山医科大学孙逸仙纪念医院妇产科; 广州, 510120)

摘要 选用 Norplant(非生物降解型皮下埋植物)接受者的 50 个月经周期作宫颈粘液涂片观察及以 RIA(放射免疫)法检测 5 例埋植前及埋植后 3 年内的妇女体内不同时期血清中 5 项激素的浓度变化, 以进一步了解 Norplant 的避孕机理。结果: ①促卵泡生成素及泌乳素在埋植前后无改变, 黄体生成素于埋植后各周期的值都明显低于对照周期($P < 0.05$), 雌二醇(E_2)和孕酮的值亦显著降低($P < 0.01$); ②宫颈粘液的平均拉丝度为 (4.0 ± 2.2) cm, 有 92% 未见羊齿状结晶。提示: Norplant 埋植后血清 E_2 浓度有周期波动而无黄体活性出现者占本组的大多数; 有 65% 的周期呈无排卵, 即使少数周期有排卵活动亦表现有黄体功能不全。另外, 我们还发现埋植者的阴道出血是与其血清中 E_2 峰值的高低不平稳有关。

关键词 左炔诺孕酮/药理学; FSH/血液; 雌二醇/血液; 催乳素/血液; LH/血液; 孕酮/血液

中图分类号 R 164.41

Norplant 植入法是一种高效的避孕方法, 药效可持续 5 年。至今世界上已有许多国家推广, 使用人数超过 150 万^[1]。Norplant 埋植剂是一种强效的合成孕激素—左旋 18 甲基炔诺酮 (Levonorgestrel, LNG)。LNG 不完全依赖于抑制排卵而达到避孕作用, 还可以通过使宫颈粘液变稠, 或抑制黄体功能等多环节作用^[1,2]。至于 LNG 对下丘脑-垂体-卵巢功能的影响, 国内外报道不一, 本研究是通过对我院首批部分 Norplant 接受者宫颈粘液观察及了解其埋植后 3 年内不同时期体内内分泌 5 项激素的情况, 从而进一步论证 Norplant 的避孕机理及探讨 LNG 埋植剂引起接受者月经异常的原因, 为进一步提高本避孕法的续用率及对副反应防治提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 对 象

收集本院首批(1990 年 3 月~1994 年 3 月)自愿采用 Norplant 避孕的妇女。年龄在 25~35 岁, 已生育有一个孩子, 既往月经为 28~30 d 一个周期, 无特殊疾病史的接受者 48 例。

1.2 材 料

使用的 Norplant I 型埋植剂系芬兰 Liras 药厂提供。每套 6 根硅胶管, 每根含 LNG 36 mg 6 根共

216 mg 全部按埋植常规置入。埋植后均发月经卡, 每月填写, 以备随访。

1.3 方 法

宫颈粘液涂片检查: 取自经埋植后有较规律月经周期的 43 例接受者, 共 50 个周期, 分成 3 个时间组, 其中埋植后 6 个月组有 20 个周期; 埋植后 9 个月组有 20 个周期; 埋植后 12 个月组有 10 个周期。3 组受检者均于其月经干净后开始, 隔天涂片 1 次, 连做 10 次, 观察羊齿状结晶及查看宫颈粘液量, 性状, 拉丝度等。

基础体温测定(BBT): 取 5 例月经正常的妇女, 在埋植前连续 2 个月测 BBT, 埋植后 3、9、12、36 个月亦作相应监测, 以自身对照监测排卵, 协助内分泌激素的测定。

内分泌激素测定: 取上述 5 例经 BBT 测定 2 个月的妇女, 在埋植前 1 个月及埋植后 3、9、12、36 个月内每月取血 4 次(从月经第 5 天开始), 每周 1 次(即来月经的第 5、13、21、26 天各 1 次), 作自身对照, 测定血清中的促卵泡素、促黄体生成素、雌二醇、孕酮、泌乳素的浓度共 25 个周期, 并结合埋植前后的 BBT, 测定有无排卵。血样本尽快取血清置于 -20°C 冷冻箱后集中进行放射免疫测定。药盒为天津德普生物公司提供。批内和批间误差分别为 $< 10\%$ 及 15% 。

① 本校及本院的科研基金及全国计生办 Norplant 多中心研究基金资助课题; ② 第一作者, 1947 年出生, 女, 副主任医师

1.4 统计学处理

采用方差分析和直线相关分析,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 宫颈粘液涂片

3个不同时间组的50个埋植者月经周期的宫颈粘液都明显减少,呈浑浊粘稠,粘液拉丝度平均为(4.0±2.2)cm。在50个宫颈粘液涂片周期中,有39个周期来见羊齿状结晶出现,占78%;有7个周

期呈不典型结晶,占14%。

2.2 基础体温测定

5例妇女埋植前连续2个月的BBT都出现典型的双相曲线反应,而埋植后20个周期的BBT并未见有典型的双相曲线出现。

2.3 内分泌激素测定

5例对象在埋植前一个对照周期及埋植后3年内不同阶段血清中的促卵泡素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、泌乳素(PRL)的浓度变化见表1~4。

表1 埋植前及埋植后3年内卵泡期的激素含量 ($\bar{x} \pm s$)

	埋植前	埋植后			
		第3个月	第9个月	第12个月	第36个月
FSH(IU/L)	13.26±4.63	9.06±2.87	6.36±3.10	12.24±1.07	14.02±4.95
LH(IU/L)	17.68±6.54	11.77±5.01	10.29±7.36	5.62±2.84	11.92±4.78
E ₂ (ng/L)	236.54±140.00	84.54±41.95	184.19±33.24	83.12±45.46	95.19±28.54
P(μ g/L)	4.15±1.99	3.32±0.27	3.19±0.00	4.03±1.89	3.18±0.01
PRL(μ g/L)	10.88±5.16	10.18±2.46	21.25±13.68	20.10±11.54	9.59±1.95

从表1见:埋植后3年内,在相当于埋植前的卵泡期,血清FSH、PRL的均数均在正常范围内波动,而LH、E₂、P含量比埋植前低,尤其是第12个月的E₂值仅为埋植前的1/3。

从表2见:埋植后3年内,在相当于埋植前的排卵前期,血清FSH、PRL的均数与埋植前近似,而

LH、E₂、P含量则低于埋植前,尤其是第12月。

从表3见:埋植后3年内,在相当于埋植前的黄体期(即排卵后第6天),血清的FSH及PRL均数与埋植前相近似,而LH、P均数则显著低于埋植前对照周期,E₂则变化不大。

表2 埋植前及埋植后3年内排卵前期的激素含量 ($\bar{x} \pm s$)

	埋植前	埋植后			
		第3个月	第9个月	第12个月	第36个月
FSH(IU/L)	11.25±2.95	8.92±5.40	11.05±3.28	9.83±4.45	11.62±2.66
LH(IU/L)	38.52±26.02	14.54±6.74	12.82±10.12	5.12±1.57	9.95±4.03
E ₂ (ng/L)	233.49±142.50	84.81±21.77	158.30±86.00	76.50±28.76	208.30±83.25
P(μ g/L)	6.54±3.92	3.44±0.34	3.19±0.00	5.20±2.88	4.31±1.73
PRL(μ g/L)	8.88±4.59	19.12±11.36	13.15±5.23	24.87±14.18	14.08±5.49

从表4见:埋植后3年内,在相当于埋植前的黄体萎缩阶段,血清FSH、PRL的均数与埋植前相似,而LH、P均数更呈显著低下,E₂均数也较埋植前低。

现排卵反应后,其血清的E₂及P均数都出现明显峰值,即E₂>153 ng/L、P>7.66 μ g/L(本院实验室标准值为:排卵期E₂是153~237 ng/L,黄体期P值是7.66~>25.6 μ g/L)。但在埋植后相当于对照周期的各阶段,除FSH及PRL变化不大外,其余3项

从研究对象埋植前对照周期中可见,当BBT呈

都明显低于对照周期(LH的 P 值 < 0.05 、 E_2 和 P 的 P 值 < 0.01)。

表3 埋植前及埋植后3年内黄体期的激素含量 ($\bar{x} \pm s$)

	埋植前	埋植后			
		第3个月	第9个月	第12个月	第36个月
FSH(IU/L)	9.60±7.85	9.46±5.80	9.05±3.27	9.09±5.74	8.01±3.18
LH(IU/L)	24.29±12.48	14.22±14.90	11.56±7.03	12.24±1.07	6.13±1.79
E_2 (ng/L)	169.71±41.76	85.48±23.09	156.47±85.34	128.26±32.79	181.34±197.55
P (μ g/L)	50.07±46.82	3.57±0.57	3.19±0.00	4.72±3.45	3.18±0.02
PRL(μ g/L)	7.94±2.63	15.78±6.37	14.23±7.08	17.88±10.24	13.10±6.02

表4 埋植前及埋植后3年内黄体萎缩期的激素含量 ($\bar{x} \pm s$)

	埋植前	埋植后			
		第3个月	第9个月	第12个月	第36个月
FSH(IU/L)	5.48±0.40	9.70±6.38	9.64±4.94	8.67±6.94	6.15±1.50
LH(IU/L)	16.59±7.96	16.68±14.48	12.92±10.15	6.29±2.88	7.15±2.07
E_2 (ng/L)	225.42±85.95	70.02±37.72	177.71±149.24	107.98±91.85	206.78±83.06
P (μ g/L)	102.85±39.21	3.25±0.13	3.46±0.59	5.09±3.06	4.70±2.68
PRL(μ g/L)	14.44±2.64	18.85±9.93	29.79±17.47	11.96±8.39	9.21±5.10

2.4 月经情况

从埋植后随访所收集的月经卡中发现：“干扰正常月经”是 Norplant 的主要副反应。临床表现为突破性出血、经期延长(包括点滴状出血)、月经稀发或闭经等。以本研究组5例内分泌测定者的3年月经卡为例作统计，平均每月的月经情况如下表(见表5)。

表5 埋植后3年内平均每月的月经情况(d)

时间(d)	例1	例2	例3	例4	例5
经期持续	5~6	8~10	8~10	7~18	5~7
月经周期	30 ⁺ ~40 ⁺	50 ⁺ ~90 ⁺	20 ⁺ ~30 ⁺	20	26~33

从月经卡记录的月经情况结合其内分泌激素的变化分析,本组约有60%的周期出现月经异常,特别在无黄体活动且 E_2 处于低水平时(有1次以上 P 的均数 $> 3.9 \mu$ g/L表示为黄体活动^[3]),子宫出血会持续较长。有黄体活动且 $E_2 \geq 153$ ng/L持续维持时,可无子宫出血,有时还会出现月经稀发或闭经。

3 讨论

Norplant 所含的 LNG 属甾体类孕激素,它以恒定速度缓慢释放而达到长效避孕目的。据报道,改变宫颈粘液性质,阻止精子穿透是其避孕机理之一。本研究组对埋植后不同时间的50个周期宫颈粘液检查见粘液拉丝度短,有92%未见羊齿结晶或结晶不典型。此结果与文献报道相同^[1~3]。至于其释放的左旋18甲基炔诺酮对机体内分泌激素影响如何,亦引起不少学者重视。本资料显示:接受 Norplant 避孕的妇女血清中的 FSH、PRL 浓度变化不大,而 LH 的血清浓度却明显下降,特别在埋植后的36个月时,LH 的血清浓度可随埋植时间的增延更趋低下。至于 E_2 及 P 的血清浓度,埋植后无论那一阶段都显著低于对照组,说明 LNG 可明显抑制排卵。Donald 等于1978年报道^[4]:每周抽血1次测 E_2 和 P 浓度, $E_2 > 150$ ng/L、 $P > 3 \mu$ g/L提示有排卵可能。本研究组有7个周期类似有排卵(占35%),即有 E_2 峰波动及 P 低水平活动($E_2 \geq 150$ ng/L、 $P \geq 3.9 \mu$ g/L),但随后却无典型的黄体曲线出现($P >$

7.66 $\mu\text{g/L}$), 此现象显示黄体功能不全。其余 13 个周期表现为无排卵或未破裂卵泡黄素化(占 65%), 此结果与 Brache 等^[6]对 27 例埋植者 1~7 年的研究结果相似。

研究还发现, 随着埋植时间的延长, E_2 在正常值范围内波动, 且伴 P 活性的周期会随之增多。本研究组中, 埋植后 3~9 个月仅有 10% 的周期出现上述现象, 而 12~36 个月则增多至 50%, 与 Brache^[3]报道的 3 年组占 53% 相仿。由此可见, 使用 Norplant 至末期, LNG 对内分泌激素的抑制会逐渐减弱, 卵巢功能开始日趋恢复。

对于单独 E_2 峰出现而无 P 活性的现象在本组偶有发生, 国内学者认为^[5]: 可能与卵泡有不同程度发育有关。我们认为此现象除反应了 LNG 对卵泡发育抑制不完全外, 亦未能排除 LNG 可直接影响垂体乃至下丘脑的功能, 这有赖于我们日后研究证实。

子宫出血是 Norplant 的主要副反应, 本组绝大多数的出血都发生于 E_2 值突然下降或 E_2 峰值低平时, 而月经稀发或闭经则显示 E_2 波峰持续 $\geq 150 \text{ ng/L}$ 的时间较长。因此, 可以肯定埋植者的月经异常是与血清中 E_2 浓度有密切关系。

参 考 文 献

- 1 郑树衡, 贺昌海. 皮下埋植剂研究及临床应用. 生殖与避孕, 1995, 15(1):3
- 2 顾素娟. 一^oNorplant 皮下埋植避孕法的可接受性研究. 中华妇产科杂志, 1989, 24:291
- 3 Brachev, Alvares Sanches F, Faundes A. Ovarian endocrine function through five years of continuous treatment with Norplant subdermal contraceptive implants. Contraception, 1990, 41(2):167~177
- 4 Donald E, Subir roy, Frank Z. Bleeding & serum d-norgestrel estradiol & progesterone patterns in woman using d-norgestrel, subdermal polysiloxane capsules for contraception. Contraception, 1978, 17(4):365
- 5 郑树衡, 吴学浙, 樊宝剑. 使用国产长效避孕皮下埋植剂妇女第一年血清中左旋 18 甲基炔诺酮, 雌二醇及孕酮水平. 生殖与避孕, 1993, 13(3):177
- 6 Brache V, Faundes A, Johnsson E. A no ovulation Hadequate Luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant implants. Contraception, 1985, 31(3), 261~271

(1996-09-16 收稿 1997-03-27 修回)

EFFECT OF NORPLANT IMPLANTS ON FEMALE ENDOCRINIUM

Yu Miaozhen Kuang Jianquan Chen Xuehuang

(Obstetric and Gynecology Department Sun Yat-sen Memory Hospital,
Sun Yat-sen University of Medical Sciences Guangzhou, 510120)

To further verify the pharmacologic effect of Norplant, cervical mucus were observed in 50 menstrual period of Norplant users, and serum concentrations of female endocrinium were measured by the method of RIA in 5 women before and at different period within 3 years after Norplant implantation. No significant changes in serum FSH and PRL were seen. LH decreased significantly in each cycle through the 3 years of Norplant use ($P < 0.05$). The mean geometric value into threads measuring $(4.0 \pm 2.2) \text{ cm}$, moreover observations showed that no burning or typical crystal could be seen in 92% of the cervical mucus. The study indicated that the majority of the cycles showed periodic fluctuation of E_2 concentration and no P activity. About 65% of the cycles showed no ovulation, and luteal phase defect could be seen even if ovulation occurred. And we could see that vaginal bleeding was concerned with the unstable peak concentration of serum estradiol.

Subject headings levonorgestrel/pharmacology; FSH/blood; estradiol/ blood; prolactin/blood; LH/blood; progesterone/ blood