

# 炔诺酮探亲片对妇女血清中性激素结合球蛋白及铜蓝蛋白水平的影响

宋 思、郑树衡、陈俊康 (上海市计划生育科学研究所, 上海 200032)

**提要** 妇女口服炔诺酮探亲片 5 mg/d, 连续 14 d, 血清性激素结合球蛋白(SHBG)含量逐步降低, 铜蓝蛋白(CP)含量逐步增高, 至服药结束时, 分别为药前的  $52 \pm 17\%$  及  $139 \pm 20\%$ 。与此同时, 血清雌二醇及孕酮水平均示排卵抑制状态。表明 SHBG 及 CP 从不同角度反映了避孕药物的激素活性, 炔诺酮以探亲片剂量服用, 显示了一定的雄激素及雌激素活性。

**关键词** 性激素结合球蛋白; 铜蓝蛋白; 炔诺酮; 雌二醇; 孕酮; 放射免疫测定

1984年8月16日收稿 1985年2月2日修回  
本工作得到世界卫生组织的支持

炔诺酮探亲片<sup>(1)</sup>的避孕效率达 99.5%。由于甾体化合物的使用常会影响血液中两种肝原性蛋白: 性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)<sup>(2)</sup>或铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)<sup>(3)</sup>的含量, 其影响的程度由化合物中雌素或雄素活性的强弱而定。因此, 它们可以作为测定激素活性的一种生物学指标。有关炔诺酮对 SHBG 及 CP 的影响, 国外报道多为横向性研究, 仅有服药前后的对比。至于探亲类型的服药方法, 特别是在妇女服药

周期中这两种蛋白质的动态变化,以及停药后的恢复,则尚未见过类似报道。本文在这方面作了观察,并通过测定血清雌二醇及孕酮,了解内源性性激素水平的变化。

### 对象和方法

**对象** 育龄妇女 8 人志愿参加本研究,年龄  $24.8 \pm SD 2.0$  岁, 身高  $163 \pm 5$  cm 及体重  $53 \pm 4$  kg。 月经周期 28-30 d, 经期 3-7 d。 试验前 3 个月内未曾应用任何甾体激素或宫内节育器。 试验期间也未服过任何其他药物。

受试者于月经周期第 5 天开始服药 (d 0), 每天 8-9 pm 口服  $5 \text{ mg/d} \times 14 \text{ d}$ 。

在 d-1 或 d-2 及 d-3 或 d-4 各抽血 1 次, 作为药前对照, 药后 d 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 14, 19, 24, 29 的 8-9 am 各抽血 10 ml。 凝血后离心取血清,  $-20^\circ\text{C}$  贮存。

**药物** 炔诺酮  $5 \text{ mg/丸}$ , 天津力生制药厂、批号 821002。

### 方法

1. 性激素结合球蛋白 以  $5\alpha$ -双氢睾酮作配体, 用硫酸铵沉淀法<sup>(4)</sup>测定。 实验批间误差的 CV 为 7.5%。

2. 铜蓝蛋白 按氧化酶活性法<sup>(5)</sup>测定。 实验批间误差的 CV 为 6.1%。

3. 雌二醇及孕酮 用 WHO 1983 年所提供的生殖激素放射免疫配对试剂, 并按《WHO

放射免疫测定手册》进行。 批内和批间误差的 CV 都在 10% 以下。

### 结果

**性激素结合球蛋白** d-1 至 d-2 及 d-3 至 d-4 血清中 SHBG 的含量分别为  $52 \pm 17$  及  $51 \pm 19 \text{ nmol/l}$ , 都在正常范围<sup>(6)</sup>以内。 在连续服用炔诺酮 2 wks 的过程中, 血清 SHBG 含量逐渐下降 (图 1)。 d 5 时, 水平就开始下降到  $37 \pm 13 \text{ nmol/l}$  ( $p < 0.01$ )。 以后继续下降, d 9 降为  $28 \pm 9 \text{ nmol/l}$ 。 服药结束 (d 14) 时, 最低水平达  $24 \pm 7 \text{ nmol/l}$ , 为服药前水平的  $52 \pm 17\%$  ( $p < 0.01$ )。 停药后, SHBG 的水平逐渐回升, 到停药 2 周 (d 29) 时水平  $39 \pm 13 \text{ nmol/l}$ , 为服药前的  $78 \pm 19\%$ 。

**铜蓝蛋白** d-1 至 d-2 及 d-3 至 d-4 血清 CP 的含量分别为  $116 \pm 14$  及  $113 \pm 11 \text{ U/l}$ , 都在正常范围<sup>(6)</sup>以内。 在 2 wks 的服药过程中, CP 水平逐渐增高 (图 1)。 d 3 就增加到  $130 \pm 10 \text{ U/l}$  ( $p < 0.01$ ), d 5 升到  $136 \pm 11 \text{ U/l}$ , 在服药结束 (d 14) 时增加到  $163 \pm 24 \text{ U/l}$ , 为服药前水平的  $139 \pm 20\%$ 。 停药后迅速回复, 在停药 2 周 (d 29) 时为  $114 \pm 12 \text{ U/l}$ , 已经回复到正常。

连续服用上述的炔诺酮, 雌二醇和孕酮的周期性变化明显受到抑制 (图 1)。 整个服药周期中雌二醇范围在  $20-553 \text{ pmol/l}$ , 水平在

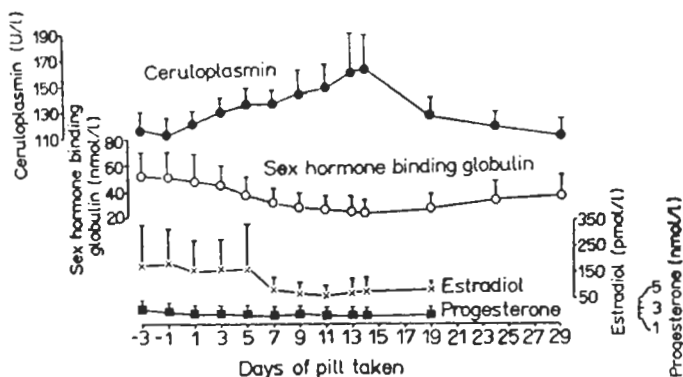


Fig 1. Serum concentrations of sex hormone binding globulin, ceruloplasmin, estradiol and progesterone during norethindrone visiting pill treatment in 8 women,  $\bar{x} \pm SD$ .

56±(SD)35 至 179±131 pmol/l, 均未出现正常排卵前后的峰值; 与此同时, 孕酮范围在 0.8-4.6 nmol/l, 水平在 1.6±0.6 至 2.7±0.7 nmol/l, 未显示有任何黄体功能的表现。因此, 所有服炔诺酮者, 均呈排卵抑制状态。

## 讨 论

实验表明, 较大剂量(5 mg×14 d)炔诺酮可逐步使 SHBG 降低及 CP 升高, 从图 1 的变化幅度, 显然与药量的累积呈明显相关, 且作用的开始及恢复都较快。

药后 CP 的峰值为药前的 139±20%, 有明显的促进作用, 与 Briggs 等<sup>(7)</sup>报道妇女 1 mg/d 及 10 mg/d, 连服 1 周期的结果相符, 说明药物存在雌激素活性。因为雌激素可使 CP 升高, 而雄素对它不起作用<sup>(8)</sup>; 对 SHBG, 文献报道炔诺酮可对抗雌激素, 其强度取决于双方剂量的大小<sup>(9)</sup>, 但是, 迄今尚未见到单用较大剂量的报告。本实验药后 SHBG 的最低值为药前的 52±17%, 有明显的抑制作用, 说明药物具有雄素活性。因为雌激素可以促进。而雄素则抑制 SHBG 的合成。Anderson<sup>(10)</sup>提出, 任何一种孕素化合物, 对雌激素引起 SHBG 升高的抑制作用, 并非其孕激素活性, 而取决于其雄激素生物活性。结合本实验对 SHBG 及 CP 水平的作用综合分析, 显然, 药物的雄素活性强于雌激素活性, 因为, SHBG 对雌、雄激素间比例的改变具有很高的敏感性, 其水平在较大程度上, 取决于雌、雄激素间的平衡。

某些继发性闭经病人, 虽然雌二醇水平较低, 却无 SHBG 的明显下降<sup>(11)</sup>。本实验测得内源性激素值, 显示排卵受抑制, 并不能解释 SHBG 和 CP 的动态变化。这一结果支持了两种蛋白的变化, 与内源性雌、孕激素无直接关系或关系很少。

炔诺酮对 SHBG 及 CP 的影响, 可能主要是通过它的合成代谢, 并通过受体发挥作用<sup>(12,13)</sup>。与内在的性激素竞争雌激素或雄素受

体. 所不同的是: SHBG 决定于两种复合物; 而 CP 仅受一种复合物, 即化合物-雌激素受体的影响。此外, 炔诺酮表现雄素活性的原因, 还可能和置换 SHBG 上的睾丸酮有关<sup>(10)</sup>。

SHBG 及 CP 可以从肝脏代谢角度反映药物的激素活性, 是两种互为补充的测试指标。实验证明炔诺酮探亲片兼有一定雌激素和雄素活性。且雄素活性强于雌激素, 虽然临床应用, 未见多毛或面部粉刺副反应, 然而, 若能适当地减少剂量, 将是今后努力的方向。

## 参 考 文 献

- 1 胡志远、雷海鹏. 中华医学杂志 1981; 16: 73
- 2 Anderson DC. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974; 3: 69
- 3 Schenker JG, Jungreis E, Polishuk WZ. *Int J Fertil* 1972; 17: 28
- 4 Rosner W. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 983
- 5 Schosinsky KH, Lehmann HP, Beeler MF. *Clin Chem* 1974; 20: 1556
- 6 Limpongsanurak S, Jenkins N, Fotherby K. *Curr Med Res Opin* 1981; 7: 185
- 7 Briggs M, Briggs M. *Biochem Pharmacol* 1973; 22: 2277
- 8 Molen HJV, Klopper A, Lunenfeld B, Castro MN, Sciarra F, Vermeulen A. *Hormonal factors in fertility, infertility and contraception*. 1st ed. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982: 122
- 9 Odland V, Victor A, Johansson EDB. *Contraception* 1982; 25: 457
- 10 Anderson DC. *Br J Fam Plan Suppl* 1984; 10: 26
- 11 Laurell CB, Rannevik G. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 719
- 12 Cullberg G, Dovre PA, Lindstedt G, Steffensen K. *Acta Obstet Gynecol Scand [Suppl]* 1982; 111: 47
- 13 Schwarz S, Heidemann P, Stecher W. Specific and non-specific modulation of various liver proteins, especially hormone binding globulins, by steroids and by antimetabolites. In: Langer M, Chiandussi L, Chopra IJ, Martini L, eds. *The endocrines and the liver*. 1st ed. London: Academic Press, 1982: 387-91

## EFFECTS OF NORETHINDRONE VISITING PILL ON SERUM LEVELS OF SEX HORMONE BINDING GLOBULIN AND CERULOPLASMIN IN WOMEN

SONG Si, ZHENG Shu-heng, CHEN Jun-kang

*(Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai 200032)*

**ABSTRACT** The consecutive changes of serum sex hormone binding globulin (SHBG) and ceruloplasmin (CP) levels were measured in 8 women receiving norethindrone used as visiting pill, in 5 mg dosage for 14 d.

The results showed a decrease in SHBG and an increase in CP concentrations. At the end of treatment, the levels of the 2 proteins were  $52 \pm 17\%$  and  $139 \pm 20\%$  of their original levels, respectively. Simultaneously, the levels of estradiol and progesterone indicated that ovulations were suppressed.

This norethindrone formulation exhibited some androgenic and estrogenic activities, and both SHBG and CP were good indicators for assessing the hormonal activities of steroidal contraceptive drugs.

**KEY WORDS** sex hormone binding globulin; ceruloplasmin; norethindrone; estradiol; progesterone; radioimmunoassay