



左旋炔诺酮宫内系统对人体血脂代谢、肝功能的影响

额外增加性激素对人体代谢尤其是对血脂和肝功能等的影响为人们普遍关注。释放左旋18-甲基炔诺酮宫内系统(LNG-IUS, 商品名: 曼月乐)含高效孕激素甲基炔诺酮(LNG), 被广泛应用于避孕、月经过多以及子宫肌瘤和子宫内膜异位症等的治疗, 但其对血脂影响的报道则极少[1], 国内目前未见同类研究资料。我院自2002年起使用该系统并监测其对人体血脂代谢、肝功能等影响, 现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

自2002年10月起在我院使用LNG-IUS的育龄妇女35人, 年龄(33.4 ± 4.2)岁(23~39岁); 身高(1.57 ± 3.8) m ($1.55 \sim 1.68$ m); 体质量(52.2 ± 6.9) kg ($44 \sim 65$ kg); 收缩压(14.5 ± 1.54) kPa($12.0 \sim 16.8$ kPa); 舒张压(9.67 ± 0.94) kPa($8.0 \sim 10.8$ kPa)。6个月内无妊娠、流产史, 无吸烟嗜好, 排除高血压、冠心病、高血脂、糖尿病及肝肾功能异常。3个月内未使用过甾体避孕药, 未服用任何影响脂蛋白代谢及肝功能的各类药物。

1.2 LNG-IUS及其放置

使用芬兰Leiras公司生产的LNG-IUS, T形纵杆内含有左旋18-甲基炔诺酮52 mg, 外被医用标准聚二甲基制成的硅药物缓释膜, 每日恒定释放量约20 μ g。于月经第7天前由专人负责操作, 放置LNG-IUS并确认位置正常。

1.3 标本采集

于放置LNG-IUS前及放置后6月、1年采取晨间(空腹12 h)静脉血8 ml, 室温分离血清, 并将新鲜血清进行测试。

1.4 实验方法

按WTO《脂类、脂蛋白及载脂蛋白测试标准方法手册》操作。GOD-CE-POD酶终点法测定总胆固醇(TC), GPO-POD酶终点法测定甘油三脂(TG), 高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)用直接法, 载脂蛋白A(Apo A)和载脂蛋白B(Apo B)使用免疫透射比浊测定法, 肝功能ALT测定使用酶法, 总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)测定采用钒酸盐法, 总蛋白(TP)为双缩脲法, 白蛋白(ALB)为溴甲酚缘法。

1.5 数据的处理与分析

每例对象放置前各项脂质及肝功能水平作为自身对照的基础水平, 用配对t检验进行分析, 检验放置前后各参数变化的显著性差异。

2 结果

35例放置LNG-IUS后各期脂质脂蛋白水平见表1, 放置后6月血清HDL-C、APO-A 水平较放置前明显上升, LDL-C、APO-B明显下降且一直持续至放置后1年, TG、TC水平于放置后6月有所下降, 但无统计学意义, 放置后1年TG、TC水平显著下降。TG/HPL-C、 LDL-C/HDL-C比值显著下降、 Apo A/Apo B比值显著上升(表2)。肝功能各项指标在正常范围内, 胆红素有上升趋势, 球蛋白水平在放置后6月有所下降, 1年后下降显著(表3)。

表 1 操作前后各阶段脂质、脂蛋白水平比较

Tab.1 Comparison of the levels of lipids and apolipoproteins before and after insertion (mmol/L, Mean±SD)

	Pre-insertion	6 months post-insertion	1 year post-insertion
TG	5.38±0.65	5.19±0.71	0.487±0.69*
TC	1.24±0.50	1.10±0.37	0.98±0.30*
HDL-C	1.23±0.29	1.43±0.30*	1.50±±0.30*
LDL-C	3.16±0.62	2.98±0.65*	2.90±±0.65*
Apo-A	1.29±0.18	1.42±0.13*	1.49±0.12*
Apo-B	0.88±0.34	0.77±0.30*	0.66±0.29*

TG: Triglycerides ; TC: Total cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; Apo: Apolipoprotein. * $P < 0.05$ vs before insertion

表 2 放置前后各项参数比值的比较

Tab.2 Comparison of the parameter of ratio before and after insertion (Mean±SD)

	Pre-insertion	6 months post-insertion	1 year post-insertion
TG/HPL-C	4.55±1.24	3.79±0.86*	3.36±0.84*
LDL-C/HDL-C	2.71±0.87	2.18±0.72*	2.02±0.72*
Apo A/Apo B	1.73±0.80	2.15±0.91*	2.88±1.83*

* $P < 0.05$ vs before insertion

表3 放置前后各阶段肝功能的比较

Tab.3 Comparison of the levels of hepatic functions before and after insertion (Mean±SD)

	Pre-insertion	6 months post-insertion	1 year post-insertion
ALT	15.27±7.8	17.73±8.29	21±12.55
TB	11.55±4.60	11.99±3.15	14.28±5.68
DB	2.55±1.37	3.12±1.13	2.86±1.43
IB	8.46±3.59	8.74±2.91	10.8±4.74
TP	76.63±6.14	75.19±4.76	73.60±4.88
ALB	45.5±3.76	45.98±3.47	45.11±2.72
GLB	31.13±4.78	30.15±3.91	28.57±3.21*

ALT: Alanine aminotransferase; TB: Total bilirubin; DB: Direct bilirubin; IB: Indirect bilirubin; TP: Total protein; ALB: Albumin; GLB: Globulin. * $P < 0.05$ vs before insertion

3 讨论

LNG作为一种高效孕激素，较其他种类的孕激素雄激素活性更强，并有雌激素和抗雌激素活性，因此对脂代谢的影响要大于其他各类甾体激素。以往资料中关于含LNG的口服避孕药、皮下埋植剂等对血脂的影响报道不一[2][3][4][5][6]，而对LNG-IUS的报道则极少[7]。

LNG-IUS每日恒定释放LNG 20 μg ，国家计划生育委员会科学技术研究所测定其LNG的血药浓度维持在314.26~470.63 pmol/L，Pekka测定为100~200 pg/ml水平，远远低于口服剂量避孕药(含LNG 0.75 mg/片)的血药浓度，也仅为皮下埋植剂Norplant LNG血药浓度的1/2。以此推测，LNG-IUS对脂代谢和肝功能的影响要低于口服避孕药及皮下埋植剂。

本研究结果显示，使用LNG-IUS后各项脂质、脂蛋白水平的改变以降低为主，在观察期内TG、TC、LDL-D有所下降、HDL则有所上升，于放置后1年差异有显著统计学意义。TG/HPL-C、LDL-C/HDL-C比值明显下降、APO A/APO B比值明显上升，差异有显著性，提示短期使用对脂代谢无不良影响。

HDL的主要生理功能是将周围细胞中的胆固醇运输至肝脏，进一步分解代谢，从而起到清除胆固醇的作用，因而对心血管系统具有保护作用，HDL-C水平与患心血管疾病的危险性直接相关。体内TC水平与动脉粥样硬化相关，而TC的转后代谢又依赖于HDL-C水平，因此，如HDL-C下降同时伴有TC升高是心血管疾病危险信号。本研究结果显示，使用LNG-IUS后TC下降，而HDL-C水平放置后观察周期的均数值明显高于放置前，TG/HPL-C、LDL-C/HDL-C比值明显下降，表明LNG-IUS并不增加动脉粥样硬化和心血管疾病的危险。

HDL中的主要蛋白成分是ApoA，ApoA被认为对心血管系统有保护作用。LDL中的主要蛋白成分是ApoB，与动脉粥样化形成有关，本研究结果显示，放置后LDL下降，ApoA水平稍有升高，ApoB降低，导致ApoA I/ApoB比值亦有所升高。另一方面，本研究中血清TG浓度下降在所有样本中表现明显，可能与LNG的雄激素作用促进肝脏排泄TG有关。由此可知，使用ING-IUS并无增加动脉粥样硬化和冠心病的危险。

实验室检查发现，肝功能各项指标均在正常范围内，胆红素有上升趋势，球蛋白水平在放置后6月有所下降，放置后1年下降明显，提示ING-IUS不影响肝功能。可能由于ING-IUS低剂量释放作用于子宫局部，药物大部分直接吸收而不必经过肝脏，从而减少对肝脏的副作用。

本研究表明，低剂量且局部作用于子宫的ING-IUS对人体脂代谢和肝功能无明显不良副作用，提示左旋18-甲基炔诺酮对脂代谢和肝功能的影响可能与使用途径和剂量有关。但由于例数较少，个体差异大，随访时间不长，尚需进一步观察。而且，不能忽视LNG具有雄激素的活性，尽管各项监测值在正常范围内，仍要考虑潜在的副作用，长期使用仍应引起注意，加强临床随访。

(责任编辑：段咏慧)

参考文献：

- [1]Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device[J]. Fertil steril, 1997, 68(3): 426-9.
- [2]杨培娟, 宋 思, 杨秋英, 等. 含不同生物活性的甾体激素避孕药对中国妇女脂代谢的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2000, 10(66): 439-45.
- Yang PJ, Song S, Yang QY, et al. The impact of steroid hormone contraceptives with different bio-activity on lipids profile[J]. Chin J Plan Parenthood, 2000, 10(66): 439-45.
- [3]吴玉璘, 李 瑛, 孙志明, 等. 长期服用复方18-甲基炔诺酮对脂代谢的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2001, 4(72): 219-22.
- Wu YL, Li Y, Sun ZM, et al. Effect of long-term use of low-dose combined 18-methyl-norethisterone on Lipid metabolism[J]. Chin J Plan Parenthood, 2001, 4(72): 219-22.
- [4]吴嵩龄, 杨 大. Norplant皮下埋植避孕法对肝功能及糖、脂、蛋白质的影响[J]. 生殖与避孕, 1992, 12(3): 74-5.
- [5]房敬燕摘. 对新加坡使用Norplant避孕妇女代谢变化的研究[J]. 国外医学·计划生育分册, 1993, 12(2): 104.
- [6]Shaaban MM, Sasan I, Elwan SA, et al. Effect of subdermal levonor-gestrel contraceptive implants, Norplant, on serum lipids[J]. Contraception, 1984, 30(5): 413-9.
- [7]邓 珊, 郎景和. 左炔诺孕酮宫内缓释系统的临床功用及相关基础研究[J]. 国外医学·妇产科学分册, 2004, 31(5): 285-8.