

复方口服避孕药对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

黄培, 黄勋彬

(华中科技大学同济医学院计划生育研究所, 武汉 430030)

[摘要] 复方口服避孕药(combined oral contraceptives, COCs)由外源性雌孕激素配伍而成,主要是通过高于生理水平的雌孕激素负反馈抑制垂体-卵巢轴,降低内源性促性腺激素和性激素的水平,影响卵泡的发育而避孕。但在周期性的COCs的无活性药间期(hormone-free interval, HFI)会有垂体-卵巢轴活性的恢复,其激素水平的变化及卵泡发育的情况与雌激素的剂量、孕激素的剂型、HFI的改变相关。

[关键词] 复方口服避孕药;无活性药间期;激素;卵泡

[中图分类号] R9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2015)06-0016-05

1 前言

自COCs(combined oral contraceptives)研制成功进入临床以来,以其安全、有效、方便等优势得到广泛应用,据统计全球约有10亿育龄妇女服用口服避孕药^[1],我国对避孕药的需求也迅速增长,中国零售药品研究发展中心统计数据显示,2009年避孕药零售销售比2008年增长了13.5%^[2]。COCs大多数为人工合成复方制剂,由雌孕激素配伍而成,为提高其有效性及安全性主要有两大发展趋势:一是雌激素剂量的减低,由最初大于0.05 mg的剂量减至目前的0.035 mg、0.03 mg、0.02 mg甚至更低,目前常用的雌激素主要指炔雌醇[乙炔雌二醇(ethinyl-estradiol, EE)];二是新型孕激素的出现,孕激素依据生物活性的不同有其发展过程,炔诺酮(norethindrone, NE)、醋酸炔诺酮(norethisterone acetate, NETA)为第一代孕激素,有较强的孕激素活性和较弱的雄激素活性,第二代左炔诺孕酮(levonorgestrel, LNG)的孕激素活性增强而雄激素活性明显减弱,孕二烯酮(gestodene, GSD)和去氧孕烯(desogestrel, DSG)显示了更强的孕激素活性,几乎无雄激

素作用为第三代孕激素,新一代的孕激素屈螺酮(drospirenone, DRSP)不仅孕酮活性强,还具有抗盐皮质激素样作用和抗雄激素的活性^[1]。COCs主要是通过抑制垂体卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的分泌而抑制正常月经周期中内源性雌二醇(estradiol, E₂)、孕酮(progesterone, P)的水平,进而影响卵泡发育、改变子宫内膜形态和宫颈粘液的性质等^[3]来避孕。尽管COCs能有效预防妊娠,但是有一些研究依据内源性激素的产生和卵泡的发育情况证实了其对卵巢功能的不完全抑制作用^[4,5],对于周期性的COCs,在HFI(hormone-free interval)间期会有撤退性出血和垂体巢轴功能的恢复^[6-8],表现为促性腺激素及性激素(E₂、P)的增加和卵泡的发育,在HFI之后即使已经开始服用下一周期的COCs的活性片,但由于垂体促性腺激素(FSH、LH)的水平下降较慢不足以阻碍卵泡的发育和排卵的发生^[9],从而影响避孕的有效性。理论上不同剂型的COCs对垂体-卵巢轴活性的影响不同,现从雌激素剂量的变化、HFI间期的改变及孕激素剂型的不同对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响分别进行初步探

[收稿日期] 2015-06-16

[作者简介] 黄勋彬,1963年出生,男,湖北武汉市人,副教授,研究方向为避孕与不育;E-mail:huangxb@mails.tjmu.edu.cn

讨。

2 雌激素剂量变化对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

在COCs的发展进程中,降低雌激素的剂量一方面是减少与雌激素相关的副作用,如心血管疾病^[10]的发生、脂代谢异常、乳房肿胀、水肿等来提高耐受性,另一方面是因为雌孕激素具有协同抑制排卵的作用,每种成分的低剂量即可达到避孕效果^[11]。理论上随着雌激素剂量的变化会对垂体-卵巢轴活性有不同的影响,也会不同程度地影响避孕的有效性。

2.1 降低雌激素剂量对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

Baerwald等^[12]认为服用含有0.03~0.035 mg EE与0.02 mg EE的COCs的人群相比,有较小的卵泡直径、较少的卵泡数量和较低的FSH、LH水平。van Heusden等^[8]对29位分别服用0.02 mg EE/0.15 mg DSG、0.03 mg EE/0.15 mg DSG的两组人群进行了比较,结果显示0.02 mg EE组在HFI的第3天起FSH开始增加,有18%的人群可以检测到 ≥ 10 mm的卵泡,而0.03 mg EE组在HFI的第4天起FSH开始增加,没有检测到优势卵泡,而Brenner等^[13]观察到对于含有0.05 mg EE的COCs在HFI间期的第4天至第6天的促性腺激素水平仍受抑制。由此可初步判断随着雌激素剂量的降低会减弱对垂体促性腺激素分泌的抑制作用并促进卵泡的发育。

2.2 增加雌激素剂量对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

相反,在HFI间期加入低剂量雌激素会增强对垂体-卵巢轴的抑制作用。2008年Vandever等^[9]对33位先服用84 d的含有0.03 mg EE/0.150 mg LNG的活性片再服用7 d安慰剂(84/7 d)或者0.01 mg EE(84/7 EE)的两组人群的激素和卵泡水平进行了评估,结果表明84/7 d组比84/7 EE组的FSH、 E_2 水平高,发育的卵泡数量也较多,Killick等^[14]比较了先服用21 d的0.02 mg EE/0.15 mg DSG再服用7 d安慰剂(21/7 d)或者2 d安慰剂后加服5 d 0.01 mg EE(21/2/5 d)两组,观察到在21/7 d组有较大的卵泡,并且可以检测到排卵。

然而也有部分研究者有不同的观点,2012年Bentzen等^[15]研究发现窦卵泡计数与雌激素的剂量间不存在相关性,Rabe等^[16]也提出不能证明在服用

含有0.02 mg EE和0.03~0.035 mg EE的口服避孕药人群间卵巢活性存在明显的差异性。出现这种差异的原因可能与个体间的敏感性、依从性及研究样本量较小等有关。

虽然雌激素剂量的改变在一定程度上会影响对垂体-卵巢轴的活性,但是雌激素剂量的降低并不会影响其避孕的有效性。Van Heusden等^[8]研究表明不同剂量EE的组间虽有促性腺激素和卵泡发育的不同,但是在两组间均未检测到排卵。世界卫生组织(WHO)对六种COCs(EE含量从0.02~0.05 mg不等)进行了研究,发现其避孕效果无明显差异^[17],对于含 $EE \leq 0.02$ mg与 $EE > 0.02$ mg的COCs间的避孕效果无明显差异也得到了验证^[11]。

3 HFI改变对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

经典的COCs为先在经期前21 d服用活性片,然后7 d服用赋形剂(21/7 d),此后为了减少撤退性出血水平和点滴出血率,推出将HFI缩短为4 d的24/4 d的制剂;目前也有部分人群在服用7 d赋形剂之后漏服下一个周期的活性片,间接引起了HFI间期的延长。现从HFI改变对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响进行初步说明。

3.1 延长HFI对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

理论上延长HFI后会增加排卵的风险,但各研究结果不尽相同。1998年Elomaa等^[18]观察到将HFI间期扩展至10 d时,在0.02 mg EE/0.15 mg DSG组比0.03 mg EE/0.075 mg GSD组有较大的卵泡直径(18.5 mm与14.2 mm, $P < 0.022$),在HFI间期的第10 d 0.02 mg EE组的血清 E_2 浓度比0.03 mg组高,但在两组中均未检测到排卵发生。但是2008年Klipping等^[19]对服用含有EE/DRSP的21/7 d制剂的人群,在服用第三个周期时将HFI扩展至10 d,结果发现有4位出现排卵,排卵率占8%。2013年Zapata等^[20]对将HFI扩展至8~14 d的多项研究进行了系统分析比较,发现卵泡的发育与发生排卵的结果不尽相同,与研究的样本量较小或对排卵定义标准不同甚至某些研究无相关标准有关。

3.2 缩短HFI对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

虽然雌激素剂量的降低不会影响避孕的有效性,但当COCs中的 $EE \leq 0.02$ mg时,血中雌激素浓

度较低,若妇女漏服^[21]或服用其他影响雌孕激素代谢的药物后会增加妊娠的风险,Sulak等^[22]研究提示对于含有7 d HFI的COCs会有周期性的撤退性出血并伴有乳房胀痛、情绪异常、头痛等经期不适症状,有些研究者就此提出^[23]缩短HFI间期来抑制内源性激素分泌并使之趋于平稳进而改善经期不适症状^[24,25],同时提高其避孕的有效性。

1999年Sullivan等^[26]比较了含有EE/GSD的21/7 d与24/4 d两种服药模式分别对卵巢活性的影响,在24/4 d组中 17β -E₂小于50 pg/mL,最大卵泡直径小于10 mm而在21/7 d组中 17β -E₂会增加至大于100 pg/mL,有大于13 mm的卵泡出现,但两组间均未检测到排卵。Spona等^[5]也得出了相近的结论。2006年Willis等^[27]对12位服用含有EE/DRSP的制剂在HFI间期由7 d缩短为3 d或4 d进行了研究,发现在将HFI间期缩短后FSH、LH、抑制素B(Inhibin B, INHB)、E₂的水平增加缓慢,2008年Klipping^[19]等也认为24/4 d与21/7 d相比有较低的血清激素水平和变化率。2013年Fels等^[28]对32例分别服用含有EE/NETA的24/4 d和21/7 d两组进行比较,在服药的第12~16 d和HFI间期的最后一天测定激素水平,结果提示在HFI的最后一天21/7 d组有较高的E₂浓度,服用避孕药活性片和HFI间期均会抑制垂体-卵巢轴,但是Rible等^[29]比较相同的剂型,在服药第二个周期的21~28 d和第三个周期的1 d、2 d、3 d、7 d测定FSH、LH、 17β -E₂、P水平的变化,组间各激素水平及直径大于10 mm的卵泡数组间均没有统计学差异,考虑出现这种结果的原因是NETA具有在其代谢过程中会转换成EE的特性,因此含有0.02 mg EE的制剂会转变成0.022~0.030 mg EE的剂量,EE的增加会使两组间对卵巢激素水平的变化和卵泡的发育之间的差异变小同时这项研究的样本量较小也是需要考虑的因素。

4 不同的孕激素剂型对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

在COCs发展的进程中,孕激素的剂量也经历了逐渐降低的过程,如NE的剂量从最早的10 mg降至1.0 mg、0.5 mg,虽然进一步降低剂量会减少不良反应但不能抑制LH峰的形成,这样就增加了排卵的风险,影响避孕效果^[30],因此合成新的孕激素,使其生化和药理特性与天然孕激素相似以减少与应用无关的不良反应^[2]也是COCs的一种发展趋势。

前述各个研究提示HFI间期改变后对垂体-卵巢轴活性影响不一,考虑孕激素类型不同也是原因之一。

4.1 雄激素活性不同的孕激素对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

随着孕激素的发展,孕激素可分为两类即传统孕激素(NE、LNG、GSD)和新型孕激素[DRSP、地诺孕素(dienogest, DNG)、曲美孕酮(trimigestone, TMG)]^[31],新型孕激素具有较低的雄激素活性。含有雄激素活性的孕激素可能会通过抑制促性腺激素的分泌,干扰在小卵泡生长阶段雄激素和FSH间的协同作用,抑制卵巢功能的恢复,影响卵泡的数量,2013年Barad等^[32]研究证明含有抗雄激素活性的DRSP和醋酸环丙氯地孕酮(cyproterone acetate, CPA)的卵泡发育情况相似,与服用含有无抗雄激素活性的COCs相比有较大的卵泡出现。

4.2 半衰期不同的孕激素对垂体-卵巢轴激素及卵泡发育的影响

2011年Dinger等^[33]指出分别服用含有相同服药模式的EE/DRSP与EE/NETA的人群避孕失败率分别为2.8%和4.7%,出现这种差异的原因可能是DRSP半衰期为30 h,而NETA的半衰期大约7~8 h,那么含有半衰期较长的COCs会比相同剂型的含有半衰期较短的COCs对卵巢的抑制作用较强同时也会提高避孕的有效性。Van Heusden等^[8]研究表明对于分别服用EE/DSG、EE/GSD的两组在HFI的第1天和第7天的FSH、LH、E₂水平和卵泡大小没有统计学差异,考虑是由于DSG与GSD均为第二代孕激素,有相似的生物活性和半衰期,对垂体-卵巢轴的影响也相近。

虽然2014年Cho等^[34]提出孕激素的剂型及剂量并不影响HFI的激素变化,但是这项研究包含62个样本量并不能代表全体服用COCs的人群,也不能反映总体的内源性激素的变化趋势。

5 结语

综上所述,不同COCs对垂体-卵巢轴激素和卵泡发育的影响不同,虽然研究者之间得出结论有所差异,但很大程度上与研究样本量及个人对COCs中活性成分的敏感性和依从性有关,可初步认为随着雌激素剂量的降低会减弱对垂体-卵巢轴的抑制作用,增加排卵的风险,缩短HFI会增强对垂体-卵巢轴的抑制作用,降低妊娠的风险并减少经期不适

症状,不同生物活性的孕激素对垂体-卵巢轴的影响不同。目前COCs以其优势在全球范围内已作为一种主要的避孕方式,但中国对COCs的使用率仍远低于发达国家,与国内一直鼓励长效避孕措施及人们对其认识不足有关。因此,国内需要以优质的计划生育服务提高人们对COCs的认知,同时也需要在保证避孕有效性的基础上开发出安全性更高、使用更简便、依从性更高的避孕药具。

参考文献

- [1] 黄紫蓉. 现代口服避孕药的发展与研制特点[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(2): 67.
- [2] 朱 焰, 谢淑武, 曹 霖. 新型孕激素及抗孕激素国外研发进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(19): 23.
- [3] Deb S, Campbell B K, Pincott-Allen C, et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound[J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2012, 39(5): 574-580.
- [4] Holt V L, Cushing-Haugen K L, Daling J R. Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2003, 102(2): 252-258.
- [5] Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development[J]. *Contraception*, 1996, 54(2): 71-77.
- [6] Anzai Y, Heger-Manhn D, Schellschmidt I, et al. Suppression of ovarian activity with a low-dose 21/7-day regimen oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mcg/drospirenone 3 mg in Japanese and Caucasian women[J]. *Contraception*, 2012, 86(1): 28-34.
- [7] Schlaff W D, Lynch A M, Hughes H D, et al. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: The effect on follicular suppression[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 190(4): 943-951.
- [8] van Heusden A M, Fauser B C. Activity of the pituitary-ovarian axis in the pill-free interval during use of low-dose combined oral contraceptives[J]. *Contraception*, 1999, 59(4): 237-243.
- [9] Vandever M A, Kuehl T J, Sulak P J, et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens[J]. *Contraception*, 2008, 77(3): 162-170.
- [10] Schallmayer S, Hughes B M. Impact of oral contraceptives and neuroticism on cardiovascular stress reactivity across the menstrual cycle[J]. *Psychology Health & Medicine*, 2010, 15(1): 105-115.
- [11] Gallo M F, Nanda K, Grimes D A, et al. Twenty micrograms vs >20 microg estrogen oral contraceptives for contraception: Systematic review of randomized controlled trials[J]. *Contraception*, 2005, 71(3): 162-169.
- [12] Baerwald A R, Pierson R A. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: A review[J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2004, 26(1): 19-24.
- [13] Brenner P F, Mishell D R Jr, Stanczyk F Z, et al. Serum levels of d-norgestrel, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol and progesterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing DL-norgestrel[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1977, 129(2): 133-140.
- [14] Killick S R, Fitzgerald C, Davis A. Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel: Effects of low estrogen doses during the hormone free interval[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 179(1): S18-S24.
- [15] Bentzen J G, Forman J L, Pinborg A, et al. Ovarian reserve parameters: A comparison between users and non-users of hormonal contraception[J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2012, 25(6): 612-619.
- [16] Rabe T, Nitsche D C, Runnebaum B. The effects of monophasic and triphasic oral contraceptives on ovarian function and endometrial thickness[J]. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 1997, 2(1): 39-51.
- [17] World Health Organization. A randomized double-blind study of six combined oral contraceptive pills[J]. *Contraception*, 1982, 25(3): 231-241.
- [18] Elomaa K, Rolland R, Brosens I, et al. Omitting the first oral contraceptive pills of the cycle does not automatically lead to ovulation[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 179(1): 41-46.
- [19] Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen[J]. *Contraception*, 2008, 78(1): 16-25.
- [20] Zapata L B, Steenland M W, Brahmi D, et al. Effect of missed combined hormonal contraceptives on contraceptive effectiveness: A systematic review[J]. *Contraception*, 2013, 87(5): 685-700.
- [21] Elomaa K, Lähteenmäki P. Ovulatory potential of preovulatory sized follicles during oral contraceptive treatment[J]. *Contraception*, 1999, 60(5): 275-279.
- [22] Sulak P J, Scow R D, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2000, 95(2): 261-266.
- [23] Anderson F D, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol[J]. *Contraception*, 2006, 73(3): 229-234.
- [24] Yonkers K, Brown C, Pearlstein T, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, 106(3): 492-501.
- [25] Coffee A L, Sulak P J, Kuehl T J. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen[J]. *Contraception*, 2007, 75(6): 444-449.
- [26] Sullivan H, Furniss H, Spona J, et al. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 µg) and ethinyl estradiol (15 µg) on ovarian activity[J]. *Fertility and Sterility*, 1999, 72(1): 115-120.
- [27] Willis S A, Kuehl T J, Spiekerman A M, et al. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval[J]. *Contraception*, 2006, 74(2): 100-103.
- [28] Fels H, Steward R, Melamed A, et al. Comparison of serum and cervical mucus hormone levels during hormone-free interval of 24/4 vs. 21/7 combined oral contraceptives[J]. *Contraception*, 2013, 87(6): 732-737.
- [29] Rible R D, Taylor D, Wilson M L, et al. Follicular development in a 7-day versus 4-day hormone-free interval with an oral contraceptive containing 20 mcg ethinyl estradiol and 1 mg norethindrone acetate[J]. *Contraception*, 2009, 79(3): 182-188.
- [30] 陈丽刚, 熊承良. 口服避孕药中孕激素的应用及进展[J]. 国外

- 医学(计划生育/生殖健康分册),2006,25(1):44-47.
- [31] Africander D, Verhoog N, Hapgood J P. Molecular mechanisms of steroid receptor mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception[J]. Steroids, 2011, 76(7): 636-652.
- [32] Barad D H, Kim A, Kubba H, et al. Does hormonal contraception prior to in vitro fertilization (IVF) negatively affect oocyte yields? - a pilot study[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2013, 11:28-33.
- [33] Dinger J, Minh T D, Buttman N, et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen[J]. Obstetrics and Gynecology, 2011, 117(1):33-40.
- [34] Cho M, Atrio J, Lim A H, et al. Pituitary and ovarian hormone activity during the 7-day hormone-free interval of various combined oral contraceptive regimens[J]. Contraception, 2014, 90(1):94-96.

Pituitary-ovarian hormone and follicular development of various combined oral contraceptives regimens

Huang Pei, Huang Xunbin

(Family Planning Research Institute/Center of Reproductive Medicine, Tongji Medical School, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] The combined oral contraceptives (COCs) are combinations of exogenous estrogen and progestin. The primary mode of action for COCs is thought to be suppression of the pituitary-ovarian axis by higher than physiological levels of estrogen and progestin, secondarily leading to suppression of endogenous gonadotropin and gonadal hormone secretion and ovarian function. During the hormone-free interval (HFI), COCs users experience activation of their pituitary-ovarian axis. The level of hormones and follicular development are associated with the doses of estrogen, progestin formulations and the changes of HFI.

[Key words] COCs; HFI; hormone; follicle

(上接15页)

first menstruation times ((28.41±1.61) days) of study group after curettage are significantly different to the control group, $P<0.05$. The endometriums of study group ((9.12±1.12) mm) after curettage are significantly different to the control group ((6.23±1.16) mm), $P<0.05$. Incidence of intrauterine adhesions between the two groups are significantly different, $\chi^2=4.67$, $P=0.031$. Conclusions: The missed abortion patient treated with dropirenone and ethinylestradiol tablets after curettage is a effective method to prevent intrauterine adhesions.

[Key words] missed abortion; intrauterine adhesions; dropirenone and ethinylestradiol tablets