



长期频繁服用紧急避孕药毓婷对肝脏的影响

刘丽婷 赵杨叶子 周芬玲 张双琳 陈镜宇 夏妍 (长沙医学院 湖南长沙 410000)

摘要: **目的** 探讨长期频繁服用紧急避孕药毓婷对肝脏形态和肝功能的影响。**方法** 将60只健康3-4周龄雌性小鼠随机分为6组, A、C、E组(对照组) B、D、F组(实验组), A、C、E组每周灌胃1次1ml的蒸馏水溶剂, 分别持续灌胃4周、8周、12周, B、D、F组每周灌胃1次1ml的避孕药溶剂(为一颗0.75g粉状毓婷紧急避孕药的十分之一, 将其溶于1ml蒸馏水中), 分别持续灌胃4周、8周、12周。灌胃相应周数后, 抽取小鼠血液2ml, 测其血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)含量, 并记录数据, 通过t检验来反映肝功能的改变。之后处死将其肝脏制成切片, 通过显微镜观察其镜下形态的改变, 来反映对肝脏形态的改变情况。**结果** 与对照组对比, C、D组血清AST含量差异与E、F组血清ALT含量差异有统计学意义($P<0.05$), 肝脏切片发生了水样变性、气球样变。实验组之间对比, B、F组血清ALT含量差异有统计学意义($P<0.05$), 肝脏切片发生的病变愈加严重。**结论** 长期频繁服用紧急避孕药毓婷肝脏形态破坏明显, 对肝功能方面也有影响。

关键词: 紧急避孕药 毓婷 肝脏形态 肝功能;

中图分类号: R826.67

文献标识码: A

文章编号: 1009-5187(2017)17-225-01

引言

毓婷是一种在中国应用最广泛、普遍, 且有国家计划生育委员会免费提供的紧急避孕药^[1]。毓婷是由孕激素合成的, 通过对垂体与下丘脑的作用, 降低月经中期黄体生成素与促卵泡激素水平高峰, 甚至逐渐消失, 提高子宫黏液稠度及精子穿透阻力, 对排卵与卵子着床予以抑制, 达到避孕效果^[2]。据调查, 滥用紧急避孕药, 是我国目前比较普遍的一类问题, 在各年龄段、各职业女性中都有发生^[3], 而毓婷避孕药不可将其作为常规避孕药而经常服用, 反复的吃这种避孕药, 会干扰女性卵巢功能, 将会影响药效的同时, 导致妇女月经周期的紊乱^[4], 同时毓婷还可以影响子宫内膜发育及脱落, 导致突破性出血^[5]。药物的规定用法用量是根据其药效学以及药代动力学来制定的, 具有严格的限制, 剂量过小, 无法发挥作用, 剂量过大, 则可能会引起毒副作用^[6]。因此, 对于避孕药物的使用, 必须按照规定的用法用量进行, 否则可能会造成严重后果^[7]。

据左炔诺孕酮片(避孕药的一种)的说明书显示, 发现其禁忌症列有多种疾病, 如肝功能异常、心血管疾病及糖尿病等^[8]。据研究, 使用毓婷紧急避孕药需要注意患者有无肝肾疾病及禁忌用激素类疾病, 因为药品是通过肝脏代谢肾脏排泄的, 毓婷紧急避孕药激素剂量是常规避孕药的10倍^[9], 而且药物大约经过3~4个月才能排出体外, 肝功能异常的同时又短期多次服用易蓄积, 这种情况下要谨慎服药^[1]。由于短期多次服用易蓄积, 我们考虑长期重复使用毓婷紧急避孕药, 有可能伤害肝肾功能^[9]。据研究, 短效口服避孕药妈富隆片对肝功能基本无影响^[10], 但是部分研究的临床和实验室检测结果显示, 复方左炔诺孕酮和复方左炔诺孕酮对血压、血脂和肝功能等指标有影响^[11]。由此推测, 长期频繁服用毓婷紧急避孕药有可能对肝的功能方面和形态方面产生影响。

鉴于以上情况, 我们研究了雌性小鼠长期频繁服用毓婷对肝脏形态和肝功能的影响。

1. 材料与方法

第一作者简介: 刘丽婷, 女, 大学本科在读, 临床医学, 联系电话:

15874056332, 邮箱: 11123726865@qq.com

通讯作者: 夏妍

长沙医学院校级大学生创新性课题: 长医教[2016]19号-019

1.1 材料

3-4周龄雌鼠60只, 体重20-25g, 购自长沙市开福区湘华生物技术公司, 普通饲料喂养; 毓婷紧急避孕药普通规格0.75g每颗, 购自普通药店; 肝脏切片制作与肝功能检测分别送往长沙医学院附属第一医院的病理科和检验科。

1.2 方法与步骤

1.2.1 分组编号:

将60只雌鼠分为A、B、C、D、E、F六组, 每组10只。

1.2.2 喂养:

将毓婷紧急避孕药研磨成粉状, 每次喂食一只小鼠的剂量是一颗粉状毓婷紧急避孕药的十分之一(0.075g), 将其溶于1ml蒸馏水中, 一天一次。

A、B组分别每周灌胃1次1ml的蒸馏水溶剂和1ml的避孕药溶剂, 持续灌胃4周。

C、D组分别每周灌胃1次1ml的蒸馏水溶剂和1ml的避孕药溶剂, 持续灌胃8周。

E、F组分别每周灌胃1次1ml的蒸馏水溶剂和1ml的避孕药溶剂, 持续灌胃12周。

1.2.3 肝形态方面研究和肝功能方面检测:

A、B、C、D、E、F组灌胃相应周数后, 抽取小鼠血液2ml, 测其血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)含量, 并记录数据, 之后处死将其肝脏制成切片, 显微镜观察记录, 并保存切片。

1.2.4 切片的制作

肝脏先置于福尔马林, 送往长沙医学院附属第一医院病理科, 常规制作切片并标号。

1.2.5 丙氨酸氨基转移酶(ALT)含量和谷草转氨酶(AST)含量测定:

抽取小鼠0.5-0.7ml血液样品(不抗凝), 3000rpm离心10分钟, 分离血清后送往长沙医学院附属第一医院检验科检测, 标号并保存数据。

1.3 统计分析

数据以 $\bar{x}$ 表示, 多组间比较用t检验。

2 结果

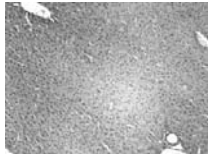
2.1 切片分析 (HE, $\times 400$)

图 1: A 组 (喂蒸馏水 4 周)

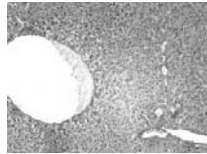


图 2: B 组 (喂药 4 周)

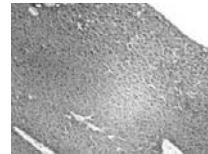


图 3: C 组 (喂蒸馏水 8 周)

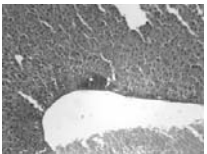


图 4: D 组 (喂药 8 周)



图 5: E 组 (喂蒸馏水 12 周)

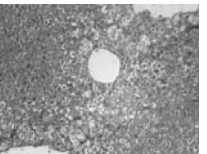


图 6: F 组 (喂药 12 周)

图 2 发生了轻度水样变性;图 4 发生了水样变性,并且有坏死灶形成;图 6 发生了气球样变。从图 2、图 4 到图 6,肝脏的破坏程度越来越严重。由此可见,服用毓婷紧急避孕药的时间越长,肝脏形态的破坏越严重。

2.2 谷草转氨酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 数据分析结果
表 1 实验组与对照组血清 ALT、AST 含量的比较

组别	血清 ALT (U/L)	p	t
A	68.5	0.12	3.18
B	91		
C	61.75		
D	77.5		
E	106	0.03	3.18
F	65		

组别	血清 AST (U/L)	p	t
A	142.33	0.20	4.3
B	197		
C	160.75		
D	235.5		
E	220.5	0.49	3.18
F	190		

表 2 实验组各组血清 ALT、AST 含量的比较

组别	血清 ALT (U/L)	p	t
B	86	0.05	4.3
D	71		
D	65		
F	77.5		
B	91	0.02	3.18
F	65		

组别	血清 AST (U/L)	p	t
B	197	0.41	4.30
D	239.6		
D	190		
F	235.5		
B	197	0.80	4.30
F	209.3		

2 讨论

国内现有文献,对避孕药与肝功能影响的研究,多数以常规避孕药作为研究对象,而从未研究过紧急避孕药对肝的作用,所以目前尚不太清楚毓婷紧急避孕药对肝脏形态和肝功能的影响。

本次实验中选择测量 ALT、AST 的值来判断肝功能的变化。相关研究表明,丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST),这两项为肝功能指标^[12]。ALT 和 AST 主要存在于肝细胞内,正常细胞由于细胞膜的包裹,ALT 和 AST 不会释入血中。肝细胞受到损害后,细胞变性、坏死,细胞膜破碎或细胞膜的通透性增加,肝细胞中所含的 ALT 和 AST 就会被释放到血液中,使血中 ALT、AST 活性增加,所以本次实验中选择测量 ALT、AST 的值来判断肝功能的变化。通过数据分析,与对照组对比,C、D 组血清 AST 含量差异有统计学意义 ($P < 0.05$),E、F 组血清 ALT 含量差异有统计学意义 ($P < 0.05$);实验组之间对比,B、F 组血清 ALT 含量差异有统计学意义 ($P < 0.05$),由此可见,长期频繁服用毓婷紧急避孕药会对肝功能有影响。但有几组无统计学意义有可能是由于小鼠个体存在差异,或是喂养期还达不到使肝功能下降的效果。本次实验通过取雌鼠肝脏并制作成切片来观察其形态学方面的变化,通过显微镜观察,我们发现,喂毓婷避孕药 4 周的雌鼠肝脏发生了一些病变,只是出现了轻度的水样变性,但从喂毓婷紧急避孕药 8 周的雌鼠开始到 12 周,肝脏发生的病变变得严重,出现了气球变性,并且有坏死灶形成。由此可见,短期内服用毓婷紧急避孕药对肝脏的损坏小些,但是长期服用便会引起更严重的肝脏形态病变。

通过实验,我们观察到小鼠长期频繁服用紧急避孕药毓婷,其肝脏形态和肝功能方面都有异常变化,服药时间越长,肝脏异常越严重。本次实验研究的成果,对临床上使用毓婷紧急避孕药的用药次数及时间方面有参考意义。避孕药物的应用是一个长期的话题,指导临床合理的使用避孕药物也是一个长期的任务,科学用药,安全用药也应引起临床和用药妇女的高度重视^[6]。

参考文献

- [1]郭凌,荆彦清.毓婷用于紧急避孕药的研究.《中国社区医师:医学专业》.2011.36: 347.
- [2]郑珊珊.米非司酮和毓婷紧急避孕的有效性和安全性评价分析.《北方药学》2015.12: 126-126, 97.
- [3]李溢冬.如何使用紧急避孕药及滥用紧急避孕药的危害.《中外女性健康研究》.2015.8: 9-10.
- [4]唐艳.紧急避孕药使用情况调查与分析.《中外医学研究》2012.8: 75-76.
- [5]夏明红.人工月经周期治疗毓婷导致月经失调 1 例分析.《青岛医药卫生》.2014.3: 223-224.
- [6]黄会英,郑瑞.避孕药物合理应用分析《黑龙江医药》2013.5: 865-866.
- [7]吴才根.避孕药物的使用分析《海峡药学》2015.2: 195-196
- [8]红娟.哪些病不适宜服避孕药?《中医健康养生》2016.7: 64-65.
- [9]邓东锐.紧急避孕药一年最多服三次.《医药与保健》.2009.11: 23.
- [10]余豪情.连续服用短效避孕药妈富隆片对糖代谢、脂代谢、肝功能的影响.《临床合理用药杂志》2014.14: 82-83.
- [11]丁永刚,方可娟,周维谨,车焱,孙月莲,韩耀玲,OlavMeirik, PeterFajans.我国长效口服避孕药的系统评估《中国计划生育学杂志》北大核心 2005.6: 348-352.
- [12]王胜江,查涛,白杨,王志红,才建华.乙型肝炎病毒血清标记物与肝功能指标 ALT、AST 及 GGT 关系研究.济南艾迪康医学检验中心.2015.8: 9-10.