



家庭計劃通訊

含動情素的口服避孕藥與血栓

黃月桂譯

編者的話：本文是紐約大學醫學院魏斯勒等人 (Stanford Wessler, MD; Stanford N. Gital, PhD; Livia S. Wan, MD; Bernard S. Pasternack, PhD) 在1976年11月出版的美國醫藥協會期刊 JAMA, 第236卷19期上所發表的研究報告。近年來報端登載口服避孕藥的副作用，尤其是與血管方面疾病的關係，頗受注目，雖然口服避孕藥已不斷的在它的劑量降低上改進了很多，對許多享受這種避孕方法的簡便和效果的幾千萬世界婦女也是很遺憾的打擊，真相是從不斷的研究探證中求得的，每一個研究都有它的價值，本文從防止血液凝固因素的變化來探討口服避孕藥中動情素和血栓的關係，尤其是這個研究結果在臨床上的意義，值得參考。

含動情激素的口服避孕藥是否會加速血栓的形成目前尚不清楚，而有關動情激素對“抗血栓素Ⅲ”(antithrombin Ⅲ)之作用的文獻報告却是互相衝突的。我們曾在57名吃口服避孕藥的婦女及48名未吃藥的婦女身上採取血漿樣品，檢查抗血栓素Ⅲ的量及活化凝血素X(activated factor X-Xa)的抑制活動(Xa-inhibitory activity)。兩組的抗血栓素Ⅲ是正常的，但相反的，在服用口服避孕藥的病人中活化凝血素X(Xa)的抑制活動却有顯著下降。將肝素鈉(Heparin Sodium)加進服用口服避孕藥婦女的血漿中，可見Xa的抑制活動升高至正常或超過正常，但抗血栓素Ⅲ的量却不變。所以動情激素的作用並非減少血漿中抗血栓素Ⅲ的量，而是降低Xa的抑制活動，而這種反應能用肝素(Heparin)破壞。

前 言

可靠的統計顯示至少有些動情激素在人體會產生血栓，此資料是從使用動情素避免懷孕、泌乳、阻礙心臟冠狀動脈疾病的改善及癌症的蔓延而來，同時也顯示用動情激素以減少更年期的症狀有產生血栓的危險。

動情激素引起血栓作用的效果常被敘述為「靜脈血栓症」(venous thromboembolism)，並不如局部腦貧血、中風那麼頻繁，更不像急性冠狀動脈血栓一樣的普遍。血栓(thromboembolism)的發生似與動情激素的劑量有關，而這可能是為什麼動情激素可用於治療更年期症狀，但並不常被認為會引起血栓作用的原因之一。

動情激素引起或加速血管內凝固的作用機序尚不清楚，雖然許多形成血塊的因素在吃口服避孕藥的病人中顯示不太正常，但是有關口服避孕藥對抗血栓素

III作用的資料却是眾說紛云的。

一九四八年，查理士貝斯特 (Charles Best) 建議：若我們將研究專注於為何血液在循環中保持液態，而非為何會凝結，則血栓的研究將進展得更快。在過去五年中，曾作過正常血漿抑制元在血管內凝結所扮演角色的精心研究，抗血栓素III是一種自然發生的血漿抑制蛋白 (plasma protease inhibitor)，類似Xa 抑制劑及肝素者，有廣泛的專一性，且在保持血液的液態扮演一個重要的角色，它的一個主要生理反應是中和 Xa，由外加入微量的肝素即可大大加強抗血栓素III的此項作用。

因為微量的肝素可增加 Xa—抗血栓素III之反應，故Xa 形成前加入少量肝素鈉 (Heparin Sodium) 將可阻礙血栓素 (thrombin) 及纖維蛋白 (fibrin) 的形成。這個原理激起了用少量肝素作食物療法的臨床試驗，可以減少手術後深部血管血栓及大肺游栓 (large pulmonary emboli)。

雖然用肝素增加 Xa 及抗血栓素III間之反應率進而增加 Xa 抑制活動或可預防血栓，但並不能確定Xa 抑制活動的減低會減少對血栓的預防，然而，這個可能性的存在是由發現先天性抗血栓素III不足的病人有易生血栓的傾向而來的。

是否吃口服避孕藥的女人抗血栓素III會減少？或者 Xa 抑制活動會減低？此外，假若這些異常發生的話，我們想了解這些現象是否可用肝素還原？

方 法

一、抗血栓素III的量測定法：

這個抗血栓素III的測定法可以測出血漿中抑制元 (inhibitor) 的總量。(詳述於1975年出版的 JAMA 第七卷 5~16頁中)。

二、活化凝血素X (Xa) 抑制活動：

因為抗血栓素III的一個抑制元 (inhibitor) 已知為對熱不穩定 (heat-labile)，故此方法被修改為測定在攝氏56度下，未被破壞的血漿纖維蛋白。為了加速含有肝素血漿樣本的 Xa 抑制活動的定量，此過程更被修改為用培養前期 (preincubation period) 三分鐘，而非五分鐘。

這個方法決定血漿樣本抑制 Xa 的速率。使用未

稀釋的血漿，而且只有一小部分的可用抑制元被消耗。既然 Xa 抑制速率可由最初的反應速率決定，則此速率可被抗血栓素III抑制元影響，也可以被抗血栓素的促進元 (如肝素) 所影響。如此，Xa 抑制速率則視抗血栓素III的最初濃度及其他抑制性的血漿因素而定。假若血漿樣本中含有等量的抗血栓素III，那麼任何可以觀察得到的 Xa 抑制速率的差異，是由於抗血栓素III分子的改變或者因抗血栓素III抑制元或促進元 (activator) 的存在而引起的。一旦確定被破壞的 Xa 抑制活動並非因抗血栓素III的減少而引起，即能使用此種定量方法來測定 Xa 的抑制活動。

三、病人的血漿：

此研究所檢查的血漿是在一九七五年四月至五月由 Bellevue 醫院家庭計畫門診的 105 個婦女得來，此外還有 7 位先天性抗血栓素III不足的病人。

結 果

一、口服避孕藥的影響：

從57位服口服避孕藥的婦女及48位未服藥者的身上取血漿樣本，她們的平均年齡，年齡範圍及避孕藥的形式與使用期間皆列於表一。

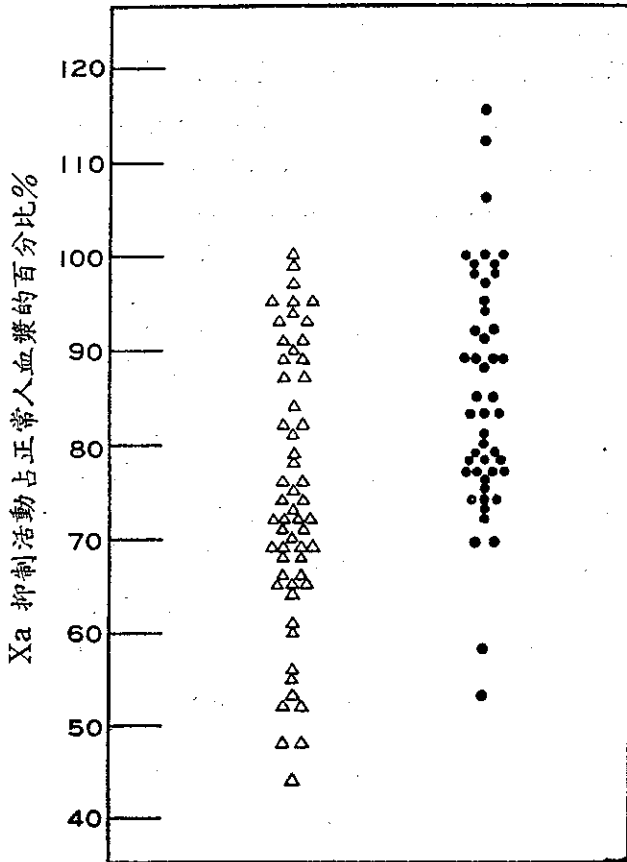
表一 服避孕藥婦女分佈情形

口服避孕藥之種類	人數	平均年齡	年齡範圍	服藥期間 (月)
無	48	24.4	18~45
Ethinodiol diacetate, 1 mg; ethinyl estradiol, 50 μ g (Demulen)	15	22.3	18~32	3-53
Norethindrone, 1 mg; mestranol, 50 μ g (Norinyl- 1-FE)	5	25.6	18~34	8-72
Norethindrone acetate, 1mg; ethinyl estradiol, 50 μ g (Norlestrin)	17	24.0	18~40	4-90
Norethindrone, 1mg mestranol, 50 μ g (Ortho- Novum)	4	23.0	19~26	10-68
Norgestrel, 0.5 mg; ethinyl estradiol, 50 μ g (Ovral)	16	25.3	19~36	1-48
全 部 種 類	57	24.9	18~40	1-90

在兩組間，抗血栓素III的量並無顯著差別 (見表二)，相反的，服藥者的 Xa 抑制活動却比未服藥者有顯著降低，由圖 1 分佈的點及兩組 Xa 抑制活動的累積分佈 (圖 2) 可見。兩組之分佈皆符合常態分佈

，如此，以平均值及標準差為基礎，我們可以算出兩組 Xa 抑制活動少於某特定值的百分比。例如：
有 16% (9/57) 服藥的婦女 Xa 抑制活動低於 60%
，然而在沒吃藥者只有 4% (2/48)。

圖 1 服藥婦女(三角形)及控制組(圓點)Xa 抑制活動分佈圖



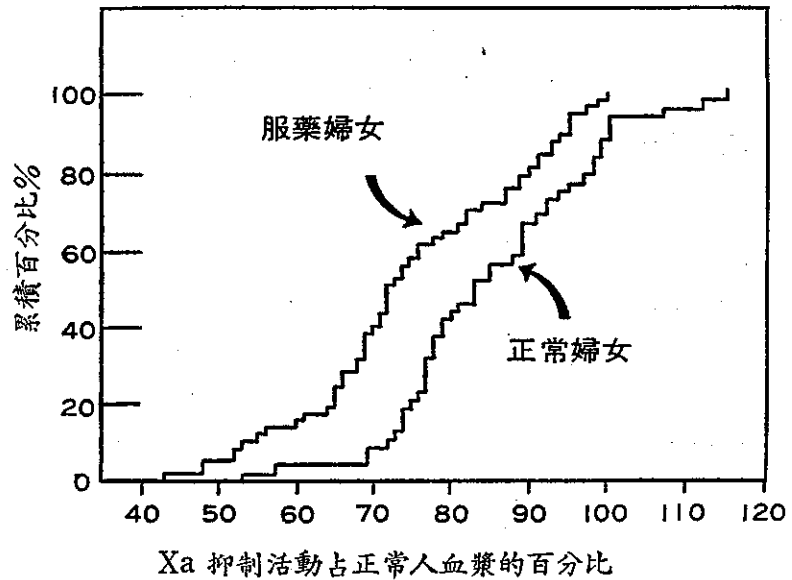
表二、口服避孕藥對抗凝血素III之作用

	人數	平均抗白栓素III量 (%) 註*	平均 Xa 抑制活動 (%)
沒吃藥 (控制組)	48	103±9	85±13
吃藥 (實驗組)	57	101±8	74±14
統計上之意義	...	P > .10	P < .001

* 正常人體血漿百分比±標準差

病人年齡或避孕藥形式與 Xa 抑制活動間沒有相關性，與服藥期間之長短亦無關：在 Xa 抑制活動最低值中有一個病人只服藥一個月，然而在數個已服藥四年的病人其值却近乎 100%。

圖 2 服藥婦女與控制組 Xa 抑制活動的累積分佈圖



二、先天性抗血栓素III缺乏：

在七名先天性抗血栓素III缺乏的病人中，有五名在臨床上曾有過一次以上的血栓或肺游栓 (pulmonary embolism)，而他們的抗血栓素III的值在正常值的46~52%，Xa 抑制活動在正常的34~57%。這些病人的抗血栓素III量及 Xa 抑制活動的平行降低顯示：血漿中主要的 Xa 抑制活動乃存在抗血栓素III中。

三、肝素的影響：

當少量的肝素加進吃藥或沒吃藥病人的血漿中，Xa 抑制活動有顯著的增加 (見表三)，但抗血栓素III之量却維持不變。這個反應與所加的肝素的量有關。

當少量的肝素加進先天性抗血栓素III缺乏的病人血漿，Xa 抑制活動也會增加，但其增加不像在吃避孕藥而致 Xa 抑制活動降低的婦女那樣顯著 (見表三)。

表三、肝素對 Xa 抑制活動的影響

	凝血因子 Xa 抑制活動 ⁺ %		
	無肝素 [†]	0.1單位肝素/ 毫升血漿	0.25單位肝素/ 毫升血漿
沒吃藥(控制組)			
1	100	130	208
2	52	84	150
吃藥(實驗組)			
1	79	108	208
2	45	81	164
抗凝血素 III 不足者			
1	47	55	82
2	31	43	60

此表所列，1 為最高值，2 為最低值
⁺對未加肝素的正常人類血漿之 Xa 抑制活動的百分比。
[†]此乃假設肝素存在，同樣以三分鐘的培養前期下操作的所得結果。

評 語

吃口服避孕藥的婦女平均 Xa 抑制活動比沒吃者少 11%，在統計上是“具有高度意義的”。(P < 0.001)

評價此發現在臨床上的重要性可以從以下二方面來講：

- ① 檢查先天性抗凝血素 III 不足病人之血漿，也就是那些有血栓高患率的病人血漿。
- ② 分析那些吃口服避孕藥又作過急診開腹術的婦女調查報告。

在這七個先天性抗凝血素 III 缺乏的病人中，他們沒有其他凝血上的毛病，所以我們可以很合理的說：血栓增加的傾向乃由於血漿中抗凝血素 III 量之減少而引起，而這現象可由 Xa 抑制活動的減少反應出，而且 Xa 抑制活動的減少可被肝素還原，且不增加抗凝血素 III，這種反應亦可見於吃口服避孕藥病人(表三)

Sagar 等人曾報告過：對 37 位作過小型腹部手術的婦女開完刀後用碘 -125 纖維蛋白元 (fibrinogen) 掃描，發現在 22 位吃口服避孕藥的婦女中有 6 位有深部血栓，且此 6 位手術前之 Xa 抑制活動都在正常值之 50% 或以下 (此 50% Xa 抑制活動乃與此報告中之 60% 相較)。但此深部血栓在其他 16 位吃避孕藥的婦女或 15 位沒吃藥的婦女並未發生，此項發現與先前資料符合——手術時吃含動情激素的避孕藥而有手術後血栓者比沒吃藥者多 3~6 倍。

所以，在兩個不同的組，一組為先天性抗白栓素 III 不足，另一組為吃避孕藥又作腹部手術，結果顯示血栓高患率與 Xa 抑制活動降低有關。因此，當 Xa 抑制活動在 60% 以下時，血栓有增加的傾向。此值 (60%，無任何血栓跡象) 乃由 16% (9/57) 吃避孕藥者與 4% (2/48) 沒吃藥者觀察得來的。

(註：作者意即將小於正常者兩個標準差的人數視為危險。)

Xa 抑制活動少於 60% 顯示真實的“高可凝狀態” (hypercoagulable)，而與引起血栓素的纖維蛋白元無關，這些發現替“高可凝性” (hypercoagulability) 下了一個定義——變態的血液比正常的需要更少的“促凝物質” (clot-promoting substance) 便可引發血管內凝結。因此，當抗凝血素 III 在正常量而 Xa 抑制活動降低時，那並不意味該病人的血液是易凝塊的；而只是若該人遭遇手術、外傷，或其他引起凝血過程的事件時，則血栓的可能性增加。

結 論

若 Xa 抑制活動降低能表示血栓增加的傾向，則此理論可用於鑑定吃避孕的婦女是否處於血栓的危險中。此外，實驗室的結果也提示我們吃避孕藥的婦女需作緊急手術或有外傷時，可考慮用低劑量的肝素以避免或減少手術後及外傷後的肺游栓 (pulmonary embolism)。