

甾体类避孕药的遗传毒理作用

(综 述)

农药毒理研究室 张维维*

甾体类避孕药作为一种广泛、长期使用的生育控制药物,对服药者及其停药后生育的子代会不会产生遗传毒理效应,这一问题已引起人们的关注。近十多年来,随着遗传毒理学的迅速发展,国内外学者在不同水平上探讨了甾体类避孕药的致变(即诱变)、致畸和致癌作用。大量的文献报道和激烈的争论又促进这一主题的研究。本文试对这类研究中典型的、有争议的文献综述如下。

甾体类避孕药的致变作用

甾体类避孕药(Steroid Contraceptives以下简称SC)的致变研究,根据检测方法可分为两大类:染色体畸变分析和诱变试验。

一、染色体分析

早在1968年,William就提出孕酮能引起减数分裂的染色体异常,主要表现为染色体粘着变性和染色体异常聚集。Rao发现17 β -雌二醇可使HeLa细胞停滞在有丝分裂前期,这种作用有剂量-效应关系。Mc Quarrie等将服药妇女的淋巴细胞作培养,发现有染色体断裂和重排增加。相反,Stenchever等用外周血培养法,在4个剂量水平上试验了5种孕激素和3种雌激素化合物对淋巴细胞的影响,均无异常发展。以后,其他几位学者也有类似报道。但1975年Littlefield等对54名妇女的849份淋巴细胞培养,其染色体分析表明,服药妇女比未服

药妇女染色体断裂率明显增高。因此作者认为人工合成的甾体类激素在一定程度上能损伤染色体⁽¹⁾。近年,Kabarity等报道两种避孕药(Anovlar和Lyndiol)对洋葱根尖细胞有抗有丝分裂作用,导致微核增多及细胞分裂异常⁽²⁾。

二、诱变试验

有关SC的诱变研究报道很少。Bard等的早期工作证实大剂量SC可引起雌性小鼠的显性致死突变率明显增高。但Parádi报告口服避孕药的果蝇隐性致死试验阴性。Schörcich等用STS₅₅₇(一种新型事后避孕药)作雌雄小鼠的显性致死试验,发现总的诱变性未明显增加,但第二和第四交配期平均着床数减少。为了比较,作者用同样方法检验了d-18-甲基炔诺酮,发现着床后死亡率显著增加,同时伴有第一交配期的着床前流产率增加。同年,Rao等用Ames试验证实,炔雌甲醚和炔诺酮,有辅诱变作用。当两药分别与阈下诱变剂量的2-AAF*或亚硝嘧啶同时用于Ames试验,则使后两者诱变作用加强,呈现出剂量-效应关系⁽³⁾。这可能是SC能诱导酶的活性或SC与生物大分子结合增强了化学物的诱变性。值得注意的是,在仅有几个口服避孕药的SCEs(Sister-Chromatid Exchanges姐妹染色体单交换)试验中,出现相反的结果。Murthy等用SCEs分析复方甲基炔诺酮,发现15名服药者与正常对照相比,每细胞的SCEs率明显增高,提出口服避孕药能增加

* 82级研究生

* α -乙酰炔诺酮

环境的诱变性⁽⁴⁾。另一学者, Husum针对这一结论, 报告115名年龄为15~43岁的健康妇女, 其中服用SC52名, 未服任何药品63名, 两组比较, 外周血淋巴细胞的SCEs率差异无显著性⁽⁵⁾。国内学者在分析长期服用复方18甲基炔诺酮和避孕1号妇女的外周血淋巴细胞SCEs中, 发现其SCEs率高于对照组, 但统计学处理 $P>0.1$ 。

甾体类避孕药的致畸作用

关于SC改用同步作用的文献主要涉及自发性流产和新生儿畸形

一、自发性流产

Poland和Ash于1973年对715例(妊娠20周前)自流标本进行了分析, 发现106例为停药6个月内受孕者, 258例为从未服用过避孕药, 余为其它方法避孕。分析结果: 服药组异常标本的发生率为54.7%, 比对照组42.2%显著增高($P<0.05$)⁽⁶⁾。SC导致自然流产率增加可能是外源性激素引起胚胎染色体畸变, 这一推测与流产胎儿的染色体分析结果相符。Carr于1970年报告, 54例妊娠前6个月停药妇女的自流胎儿, 其染色体畸变率为48%, 而227例对照中仅22%, 差异十分明显。并且服药组流产胎儿的多倍性(三倍体和四倍体)染色体畸变率比对照组明显增高($P<0.001$)。在另一研究中, 分析了2620例自流标本的992个核型, 其中服药18个月以上妇女的自流胎儿异常核型超过20%($P=0.01$)。但Lauritsen和Klinger等均提出服药组与对照组之间自流胎儿的染色体畸变差异并不显著, 如果孕妇在早孕阶段应用大剂量SC, 则会增加多倍体胚胎的发生率。

二、新生儿畸形

SC引起的畸胎主要表现为: 生殖器畸形、神经管畸形、肢体短缺和心血管畸形。

Wilkin在分析101例女婴男性化病例中发现, 这些女婴的母亲在孕期分别接受过孕

酮、已烯雌酚、炔诺酮和羟炔诺酮。Jacobson报道孕妇接受炔诺酮后所生育的女婴中18%出现男性化。这一结果可能是由于母体对外源性激素异常代谢或自身体内产生过多雄激素, 通过胎盘干扰胎儿的性器官发生和发育。此外, 也有SC引起男婴外生殖器畸形的报道。Aarskag于1971年首次报道100例尿道下裂的婴儿中9例患儿的母亲在早孕阶段用过孕激素。以后, Heinomen和Lorber也有类似报道。但Guenter分析了3602个男婴样本, 33例患有尿道下裂, 其中8例的母亲在早孕阶段接受过孕激素, 其相对危险性为1.75, 作者认为孕激素引起男婴尿道下裂的危险不高⁽⁷⁾。

Gal等将100名生育患有脊髓脊膜突出或脑积水婴儿的妇女与生育正常婴儿的100名妇女配对分析, 发现异常婴儿组中19名妇女服过妊娠试验药, 与对照组4名相比, 差异显著($P<0.01$)。但在另一个回顾性调查中, 271名妇女其婴儿患有神经系统畸形, 以323名妇女作对照, 两组接受激素性妊娠试验比率差异不显著。

1974年Janerich等对108例先天性肢体短缺的患儿与相同数量的正常婴儿配对, 分析其母亲的孕期用药史。其中15例患儿的母亲在孕前接受过避孕药(6名)、或早孕期接受过激素妊娠试验(3名)、或孕期接受过外源性激素治疗(6名)。对照组中仅4名妇女有用药史。差异显著。作者提出SC与先天性肢体缺陷有关。继而, Harlap等的研究证实这一结论。他们报告在1966~1968两年的预期性研究中, 11,468个婴儿中有432(3.8%)例在孕期接触过SC, 先天性畸形率为108.8%, 与未接触外源激素的婴儿畸形率77.6%相比, 有统计学意义⁽⁸⁾。

关于SC引起先天性心血管畸形的报道首见于1973年。Nora等于1975年报告224例孕期使用过雌激素复合药物的妇女, 其子代中有20例患先天性心脏病, 而262例

对照中仅4例婴儿异常。同时还报道15例VACTERL(脊柱(V)、肛门(A)、心肌(C)、气管(r)、食管(E)、肾脏(R)或桡骨(R)和肢体(L)等复合先天性畸形)综合征患者,其中9例的母亲在胚胎器官发生期接受过激素治疗⁽⁹⁾。在另一个前瞻性调查中,Heinonen等对50,282个母—婴配对作了分析,结果先天性心脏病患儿伴有母亲在早孕期接受过激素的为18.2%,同类患儿不伴母亲有用药史的为7.8%⁽¹⁰⁾。

甾体类避孕药的致癌作用

1933年Lacassagne首次用连续注射雌激素的方法使雄性小鼠产生乳癌,这一工作后来经许多学者重复和验证。此外,大量研究还揭示性激素能促进化学致癌物、包皮垢、局部刺激、X射线等对实验动物的致癌作用。但SC对人类的致癌作用至今仍在争论。

一、子宫内膜癌

由于雌激素能促进子宫内膜增生,多数学者认为雌激素与子宫内膜癌发病相关。已有报道用雌激素治疗Turner's综合征和卵巢切除病人引起子宫内膜癌。在回顾性流行病学调查中,Ziel等报道,94例子官内膜癌患者与188名正常对照相比,服药后患癌危险性增高7.6倍,并随用药时间延长而递增。McDonald等分析145例子官内膜癌患者,考虑到年龄其他因素,把患者与对照妇女1:4配对,结果表明,服用SC6个月以上患癌相对危险性为4.9,用药3年以上为7.9,这种危险性随剂量增加而增大⁽¹¹⁾。对这些回顾性分析,许多学者认为存在偏差和误差。提出这些配对分析的危险因素是经过选择的,如果剔除由于患者本身已存在的其它危险因素,纠正分类错误中的假阳性,这种危险性将下降。

孕激素在许多方面对雌激素有拮抗作用,因为孕激素能干扰雌激素受体的补充。

两类激素诱发内膜癌的报道也有矛盾。Rozier等报道孕激素能抑制内膜癌的进展,在治疗的患者中有30~50%出现癌症缓解。McDaniel等报道泰国北部广泛应用缓释型醋酸甲孕酮(DMPA)已15年之久,在这个地区的7所医院中,对9例确诊为内膜癌的患者追踪,没有患者曾用过DMPA⁽¹²⁾。

复合型避孕药对子宫内膜的作用取决于药物的类型(含雌、孕激素成份不同)、剂量和用药时间。Silverberg等(1975)报道21例患内膜癌的年轻妇女曾服用过SC6个月至10年不等。继而,Kaufman等(1976)报道7例分化良好的内膜癌,患者服用过序贯避孕药(Oracon)至少4年以上⁽¹³⁾。但同年Kreutner等报道在111例长期服用Oracon的妇女子宫内膜活检中,仅有13.5%腺瘤状增生和63%腺体扩张⁽¹⁴⁾。

二、子宫颈癌

Ellen最近提出,SC从理论上讲是免疫抑制剂,也是当前年轻妇女流行宫颈癌的关键因素。Swan等分析了1969~1980年中12次有关的大规模流行病学调查资料,把这些文献的结论分为4类⁽¹⁵⁾:①服用SC的妇女宫颈癌患病率增加,但无统计学意义;②SC可以显著增加宫颈癌发病率;③SC可以增加宫颈癌发病率,而工具避孕可以降低发病率;④已诊断为宫颈细胞增生的妇女继续服用SC,患癌危险增加。Swan等认为这些矛盾的结论是由于流行病学调查中的偏差所引起。除选择误差和分类误差外,性生活史是重要的混杂因素。如首次性交年龄过早与宫颈癌发病相关已较为明确。

三、乳腺肿瘤

在70年代初,MacMahon等就提出雌激素是诱发乳腺癌的危险因素。同时还提出初潮年龄早、初孕年龄晚、未生育和绝经晚等因素也可以增加乳腺癌发病率。以后,多数关于SC与乳腺肿瘤有关的报告都强调,SC可以增加患乳腺肿瘤的危险性,尤其是

在初孕前或更年期用药。Paffenbarger 等发现,首次在妊娠前服药者患乳腺癌的相对危险性是未服药者或经产后服药者的2.7倍,差异有显著性($P=0.03$)⁽¹⁶⁾。Jick 等把132例乳癌患者分为30~45、46~50、51~55岁三个年龄组,其中服药者患癌率分别为0.71%、8.7%和25.5%,未服药者患癌率分别为0.65%、2.2%和1.6%。可见45岁前服药妇女与未服药者的患癌危险性几乎相当,但更年期用药者的危险性是未服药者的4倍,而51~55岁妇女服药,患癌危险性更大。作者认为SC与乳腺癌发病有年龄依赖关系⁽¹⁷⁾。Pike 和 Harris 等的报告均支持上述的结论⁽¹⁸⁾。

四、肝脏肿瘤

从1953年到1977年,共有142篇文献报道了277例与避孕药有关的肝脏肿瘤病例⁽¹⁹⁾。其中1973年以后的大量文献提出年轻妇女良性肝脏肿瘤与SC相关。Klatskin报道12例肝脏原位肿瘤患者停用SC后,肿瘤消退。Schmidt等同时也报道1例部分肝切除患者继续服用SC,肝细胞癌复发。Edmondson等在一次回顾性调查中,将34例肝癌妇女与正常妇女配对分析,发现服用含炔雌甲醚的SC患癌相对危险性随药期延长而增加,持续服药60个月后又更为明显⁽²⁰⁾。这一报道引起广泛争论和进一步研究。多数学者认为这一研究中有许多偏差。如把所有未服避孕药的病例列为“无危险”范围。但是,对1977年以前的大量研究,美国食品药物管理局(FDA)作了以下结论:“SC与肝良性腺瘤和其它肝损伤有关,SC的激素效能越强,危险性越大。虽然SC引起的是良性肝损伤,但这些损伤可以恶变或引起致死性腹腔出血。SC与肝细胞癌有关的报道已有不少,在目前,尚不能证明两者有因果关系。近年来,有争议的报道继续涌现。

结 语

根据本文回顾的文献,甾体类避孕药的遗传毒理作用及评价可以归纳为:

一、甾体类避孕药有轻度诱变和辅诱变作用,在高剂量水平上,这种作用明显增加。但临床上常用剂量引起突变的可能性较小。

二、甾体类避孕药可通过性腺毒作用和

胚胎毒作用影响胚胎发育,导致自然流产率增加和先天性畸形。停药后短期内妊娠、激素类药物妊娠试验或性激素治疗先兆流产均可能增加避孕药致畸的危险性。

三、尚无直接依据证实甾体类避孕药与致癌有明显的因果关系。但具有潜在的危险性。随着用药量增加或用药期延长,这种危险性可增加。此外在一定条件下甾体类激素可能有协同致癌作用。

鉴于甾体类避孕药的致变和致癌危险性,应避免多年连续使用同一种药物。妊娠期妇女不能滥用甾体激素类药物。对使用避孕药避孕失败或停药后三个月内妊娠,考虑到胚胎可能已受药物影响,应及早检查,采取措施,减少畸胎出生率。

参 考 文 献

1. Littlefield LG, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 976.
2. Kabarity A, Mazrooei S. *Mut Res* 1984; 135: 181.
3. Rao TK, et al. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 69(1): 48.
4. Murthy PBK, et al. *Mut Res* 1979; 68: 149.
5. Husum B, et al. *Mut Res* 1982; 103: 161.
6. Poland BJ. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 1138.
7. Guenter M. *Teratology* 1931; 24: 285.
8. Harlop S, et al. *Lancet* 1975; 1: 682.
9. Nora AH, Nora JJ. *Arch Environ Health* 1975; 30: 17.
10. Heinonen OP, et al. *N Engl J med* 1977; 296: 67.
11. McDonald TW, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 72.
12. Benagiano G, Primiero FM. *Drug* 1983; 25: 570.
13. Kaufman RH, et al. *JAMA* 1976; 236: 923.
14. Kretnier A, et al. *Ferti Steril* 1976; 27: 905.
15. Swan SH, et al. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 10.
16. Paffenbarger RS, et al. *Cancer* 1977; 39: 1887.
17. Jick H. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 577.
18. Harries NV, et al. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 643.
19. Kamran SM, Ed. *Controversies in contraception*. Baltimore: The Williams & Wilkins Company. 1979: 93.
20. Edmondson JIA, et al. *N Engl J Med* 1976; 249: 470.