

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

計畫名稱：骨質疏鬆症與停經激素代替療法及卵巢老化的研究-停經婦女使用激素代替療法後其子宮內膜組織及血液凝固因子變化之研究

Changes of endometrial histopathology and blood coagulation factors in menopausal women with hormone replacement therapy

計畫編號：NSC -88-2314-B-002-395

執行期限：87年8月1日至88年7月31日

主持人：周松男教授

執行機構及單位：臺大醫學院婦產科

一、中文摘要

本計劃研究對象是接受 HRT 的停經婦女。病人使用 premarin (0.625mg/day) 25 天再加 14 天的合成黃體素 provera (5mg/day)。在治療前與治療後定期採取病人尿液,血液,子宮內膜組織,超音波檢查,骨密度檢查及手術切除之卵巢組織做各項有關的實驗,包括子宮內膜厚度,子宮內膜細胞 PCNA 及 S-phase 細胞流式儀, PCNA 及 ECL-Western blotting 分析, PCNA 及 ELISA 分析, 尿液骨代謝指標 (N-telopeptide, 簡稱 NTx), 血液脂蛋白, 凝血因子等項目。

關鍵詞：停經、激素補充治療、子宮內膜、細胞流式儀、PCNA、ECL-Western blotting、ELISA

Abstract

Sequential combined hormone replacement therapy (HRT) was given to menopausal women. Menopausal patients received premarin (0.625mg/day) [Group A] for 25 days with either provera (5mg/day) for 14 days. The total treatment period was 12 months. Endometrial thickness, PCNA positive rates by flowcytometry, ECL-Western blotting, ELISA, urine bone maker (NTx), blood chemistry profiles, clotting profiles were analysed before and after treatment.

Keywords: menopause、HRT、endometrium、flowcytometry、PCNA、ECL-Western blotting、ELISA

二、緣由與目的

目前學界已公認停經後婦女使用激素代替療法(HRT)可以改善婦女生殖道的萎縮、去除血管運動症狀(熱潮紅及盜汗),並且可以抑制骨質流失及預防骨質疏鬆症的發生。流行病學研指出 HRT 可以減少約 50% 的心臟血管疾病的發生及死亡,但是長期使用單一的雌激素會增加子宮內膜增生甚至子宮內膜癌的發生,添加黃體素(只要劑量及天數合適)則可以避免子宮內膜的病變。停經婦女使用雌激素與黃體素的混合治療也引發一些問題,最理想的處方仍不明朗,黃體素的添加固然可以避免子宮內膜癌的發生,但另一方面卻大大降低雌激素對於脂蛋白的益處,其中黃體素劑量的多寡是最大因素。

HRT 使用的激素成份與生物效力不同於口服避孕藥的成份,血液學專家在 1960 年代發現使用口服避孕藥婦女發生靜脈血栓(DVT),因此開始注意到激素使用與血液凝固的問題。至今關於 HRT 與血液凝固/溶解方面的研究報告甚少,大部份 HRT 的藥劑是 Conjugated estrogen, 有關使用 conjugated estrogen 治療引發凝血因子變化之研究報告仍無明確定論,因此從事進一步而長期的 HRT 與凝血因子關係的研究是有必要,最終目的在澄清或證實已有的少數研究報告。

本研究分為三年,使用不同 HRT 治療方式,針對停經婦女在治療前及治療中之不同階段,採取血液、尿液及子宮內膜組織檢體,做進一步的研究。子宮內膜是在治療前及一年後採取樣品,而血、尿則在

治療前及治療 1、3、6、12 個月收集檢體。

三、結果與討論

(1).子宮內膜厚度變化:

66 例接受 HRT 的停經婦女,其子宮內膜超音波測量的厚度(正常病理組織)在治療前及治療後 3,6,12 個月分別是 2.6, 4.2, 4.0 及 3.8 mm,子宮內膜接受 HRT 後其厚度在 3 個月就達巔峰,以後就不再增厚。

(2).子宮內膜組織學變化:

子宮內膜病理採樣共計 92 例,其中無特別變化者(增殖期或分泌期內膜)占 83 例(90.2%),單純性增生占 8 例(8.7%),複雜性增生占 1 例(1.1%),子宮內膜息肉 1 例(1.1%),沒有任何子宮內膜癌之病例。

(3).子宮內膜 PCNA 及細胞流式分析:

G₂M 及 S-phase 細胞 PCNA 陽性的比例在 A 組為 91%, S-phase 細胞的百分比在 A 組為 3.3%。A 組之 PCNA 陽性率及 S-phase 百分比均比年輕生育女性子宮內膜為低。

(4).血清脂蛋白濃度:

血清膽固醇總量(T-CHO)及低密度脂蛋白(LDL)在 HRT 治療一年後下降約 4.5% 及 11%。高密度脂蛋白(HDL)在 A 組病人經 HRT 後並無顯著變化。此結果表示 HRT 的 A 組可以獲得心臟血管疾病的保護作用。

(5). 血液凝固因子:

HRT 治療一年後,A 組與 B 組病人血液 PT 及 PTT 值並無明顯的改變,但 Antithrombin-III 值卻下約 7-10%。至目前為止,在所有接受 HRT 治療的病人沒有任何人發生靜脈血栓或栓塞的病例。

(6).尿液骨代謝指標 NTx 的變化:

HRT 治療 3 個月後 NTx 就下降 26%, 12 個月以後 NTx 下降 48%,因此 NTx 的測定是反應 HRT 後骨代謝的一個相當靈敏的指標。

(7).骨密度(BMD)變化

A 組脊椎(L2-L4)骨密度治療前是 0.9g/cm², HRT 一年後增加為 0.911g/cm²,接受 HRT 治療的病人骨密度有稍微增加。

(8).子宮內膜 PCNA 及 ECL-Western blotting 分析

將子宮內膜組織抽取之蛋白經電泳分析,並以 anti-PCNA 之抗體及 ECL-Western blotting 分析,27 例接受 HRT 治療的停經後婦女內膜組織中之 PCNA 含量比起未接受 HRT 治療正常生育婦女內膜組織中之 PCNA 含量還低,約為 75%。

(9).子宮內膜 PCNA 及 ELISA 分析

將子宮內膜組織抽取之蛋白經電泳分析,並以 anti-PCNA 之抗體及 ELISA 分析,接受 HRT 治療的停經後婦女內膜組織中之 PCNA 含量比起未接受 HRT 治療正常生育婦女內膜組織中之 PCNA 含量還低,約為 40%。

(10).依目前實驗所得結果顯示,以 premarin 及 provera 混合之 HRT 治療法對於停經後婦女之子宮內膜並未有負面影響,其使用之劑量應在安全範圍內。

四、計劃成果自評

本計劃已順利完成第一年及第二年計劃,大致而言各項實驗均能依照日期完成。目前也進行第三年計劃,研究成果將會很豐碩。

五、參考文獻

1. Chow SN et al. A comparison HRT using sequential conjugated estrogen (premarin) with micronized progesterone (utrogestan) or medroxyprogesterone acetate (provera): effect on serum lipoproteins in post menopausal women, 1997. (unpublished data).
2. Chow SN et al. Studies of monoclonal antibodies against human chorionic gonadotropin II. Applications of human chorionic gonadotropin monoclonal antibodies on immunoassays. Diagnostic Immunology, 4: 194-200, 1986.
3. Chow SN, Ouyang PC, Chu CT, Lee CYG. Rapid and simple immunoassays for measurement of human chorionic gonadotropin using monoclonal antibodies. J

Formos Med Assoc, 89: 792-798, 1990.

4. Bramley TA et al. Human placental gonadotropin-hormone (GnRH) binding sites. I. Characterization, perspective and ligand specificity. *Placenta*, 13: 555-581, 1992.
5. Eidne KA et al. Gonadotropin-releasing hormone binding sites in human breast carcinoma. *Science (Washington DC)*, 229: 989-993, 1985.
6. Emons G et al. High affinity binding and direct antiproliferative effects of LHRH analogues in human ovarian cancer lines. *Cancer Res.*, 53: 5439-5446, 1993a.
7. Srkalovic G. et al. Detection and partial characterization of receptors for [D-Trp6-luteinizing-hormone releasing hormone and epidermal growth factor in human endometrial carcinoma. *Cancer Res*, 50: 1841-1846, 1990.
- 8 Khodr GS et al. Placental luteinizing hormone-releasing factor and its synthesis. *Science (Washington DC)*, 207: 315-317, 1980.
9. Harris N et al. Gonadotropin-releasing hormone gene expression in MDA-MB-231 and ZR-75-1 breast carcinoma cell lines. *Cancer Res*, 51: 2577-2581, 1991.
10. Irmer G. et al. Expression of luteinizing hormone releasing hormone and its mRNA in human endometrial cancer cell lines. *J. Clin Endocrinol. Metab*, 79: 916-919, 1994.