

论著

戊酸雌二醇片在肾功能衰竭腹膜透析绝经妇女体内的代谢研究

Study on metabolism of estrogen tablet in postmenopausal women with end stage renal failure receiving peritoneal dialysis

孙万卉^{1a*}, 白文佩^{1a}, 毛广平^{1a},
汪涛^{1b}, 胡建英², 孙培红^{1c},
秦小琪^{1c}, 王兰^{1b}, 常虹²,
张小群³

(北京大学第一医院, 1a 妇产科; 1b 肾内科;
1c 统计室, 北京 100034; 2 北京大学环境学
院, 北京 100871; 3 北京儿童医院, 北京
100045)

SUN Wan - hui^{1a}, BA I Wen - pei^{1a},
MAO Guang - ping^{1a}, WANG Tao^{1b},
HU Jian - ying², SUN Pei - hong^{1c},
QING Xiao - qi^{1c}, WANG Lan^{1b},
CHANG Hong², ZHANG Xiao - qun³

(1a Department of Obstetrics and Gy-
necology; 1b Urinary Intenal; 1c
Statistical Department, The First Hospi-
tal of Peking University, Beijing
100034, China; 2 The Environmental
College of Peking University, Beijing
100871, China; 3 The Children Hospi-
tal of Peking, Beijing 100045, China)

收稿日期: 2006 - 09 - 11

修回日期: 2006 - 10 - 18

基金项目: 北京大学 985 工程基金资助项目 (No
985 - 2 - 015 - 24)

作者简介: 孙万卉 (1971 -), 女, 主治医师, 硕
士研究生, 主要从事妇产科临床研究

通讯作者: 白文佩, 副主任医师, 硕士生导师

Tel: (010) 66551122

Email: zhc@263.net.cn

* 现址: 密云县医院, 北京 101500

摘要:目的 研究戊酸雌二醇 (长效雌激素) 在绝经后肾功能衰竭 (ESRD) 腹膜透析患者体内的代谢特征。方法 6 位 ESRD 并接受腹膜透析绝经后妇女为受试者 (试验组), 6 位绝经后健康妇女作为对照 (对照组), 均单次口服戊酸雌二醇 1 mg, 抽血, 均留取尿液标本; 试验组还留取腹膜透析液, 检测雌二醇 (E₂) 含量; 并在用药前和用药 72 h 测定 2 组血中血清白蛋白、性激素结合球蛋白 (SABG) 及黄体生成素、卵泡刺激素、雄激素、孕激素、泌乳酸 (PRL) 浓度。结果 用药前后, 试验组总 E₂ 清除率、血白蛋白及 SABG 明显低于对照组; 而血中游离 E₂ 浓度明显高于对照组。用药前后, 2 组内及组间各指标无明显差异; 但实验组 PRL 水平高于对照组。结论 ESRD 腹透患者口服 E₂ 在体内有蓄积, 因此其口服剂量应较正常人减量; 若长期用药, 推荐减半剂量。

关键词: 腹膜透析; 肾功能衰竭; 雌二醇片; 代谢

中图分类号: R711.75; R692.5; R984 文献标识码: A

文章编号: 1001 - 6821 (2007) 01 - 0010 - 04

Abstract: Objective To investigate the metabolism of estrogen on postmenopausal women with end - stage renal disease (ESRD) undergoing peritoneal dialysis (PD). **Methods** Six postmenopausal females with ESRD receiving PD (trial) and six postmenopausal females with normal renal function (control) were involved in this study. Blood samples were collected at the time after orally of estradiol (E₂) at a single dose 1 mg. Urine samples of all the subjects were collected in the same way with PD. E₂ concentrations in both two groups were determined. Albumin, sex - hormone binding globulin (SHBG), luteinizing hormone (LH), follicle - stimulating hormone (FSH), testosterone (T), progesterone (P) and prolactin (PRL) in serum were determined at the time of 0, 72 h. **Results** Peak serum concentrations of E₂ in trial were higher than the control. Total clearance of E₂ in ESRD subjects of trial was lower than the control. Albumin and SHBG in trial before and after administration was significant lower than control. Albumin, SHBG, LH, FSH, E₂, T and P at the time of 0, 72 h were similar with the two groups. While PRL in trial was higher than the control. **Conclusion** The accumulation was found in trial after oral E₂ with they receiving PD. So this populations should be recommended smaller dosage, maybe half of the dose in a long term treatment.

Key words: peritoneal dialysis; renal failure; estrogen tablet; metabolism

目前,全世界约有 115 000 余因肾功能不全而接受腹膜透析的治疗患者,占透析患者的 14%,肾功能不全可累及全身各个系统。其中的女性患者常因下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱,表现低雌激素状态和高泌乳素血症^[1]。临床上出现月经紊乱、性欲低下、不孕、溢乳等,常需要同时使用性激素^[2]。有研究者^[3]曾予肾功能不全患者经皮肤吸收雌激素治疗,患者雌激素水平上升,泌乳素水平明显下降,骨密度明显升高,性活动增加。目前有 11% 绝经、终末期肾衰的女性患者接受激素替代治疗^[4]。但对肾功能不全、腹透患者雌激素药代动力学研究尚未见报道。本研究将口服雌激素治疗引入肾功能不全并接受腹膜透析治疗领域,探讨其对绝经后该类患者的体内代谢特点,探讨适宜的给药剂量。

材料、对象与方法

1 研究对象

于 2004-03—2005-04,在北京大学第一医院肾内科腹透中心受试者 6 例。经全身体格检查,包括测量血压、乳腺触诊和常规妇科检查,并行阴道超声测量子宫内膜厚度、宫颈防癌涂片等。

入选标准 40~60 岁女性患者,绝经 1 年以上,雌二醇 (E_2) $< 20 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,卵泡刺激素 (FSH) $> 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,终末期肾功能衰竭同时行腹膜透析者,透析时间 > 6 个月,乳腺检查未提示异常,子宫内膜厚度 $< 0.5 \text{ cm}$,宫颈刮片 $<$ 级。签署知情同意书。

排除标准 3 个月内接受过雌激素、孕激素治疗;子宫肌瘤直径 $> 3 \text{ cm}$;乳腺癌;子宫内膜癌史;深静脉血栓史和栓塞性疾病病史;需用胰岛素治疗的糖尿病;不明原因的阴道流血;肝功能异常;腹膜炎及血红蛋白浓度 (Hct) $< 26\%$ 。

2 药品与仪器

戊酸雌二醇 (商品名:补佳乐),规格:每片 1 mg,批号:34040B,广州先灵药业有限公司生产。

LD5-2A 离心机,北京医用离心机厂产品。

3 分组、给药及样品采集

以同样标准选择体质量指数相匹配的健康绝经妇女 (血肌酐 $< 1.4 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 6 例为对照。

均予口服戊酸雌二醇 1 mg;试验组同时更换腹膜透析液。

于用药前、用药后 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 和 72 h 抽血,并将 24 h 腹膜透析液混匀留作 1 份标本,共 3 次。

同法留取尿液标本。

4 标本处理和测定指标

血液标本在室温静置 1 h 后,将其与尿液标本及腹透液标本均以 $2\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min;均取上清液于 -80°C 保存。待成批,于北京大学环境学院浓缩 100 倍后,检测。

以放免法 (DPC, 双抗法) 测定雌二醇 (E_2) 浓度。测定各标本的 E_2 水平,测定用药前和用药 72 h 血清白蛋白和性激素结合球蛋白 (SHBG) 浓度,以及用药前后血中的孕激素 (P)、雄激素 (T)、卵泡刺激素 (FSH)、泌乳素 (PRL)、 E_2 水平,白蛋白均于北京大学第一医院生化室统一检测;SHBG 标本送北京市法医鉴定中心检测。

5 数据分析和统计学方法

Excel 2000 和 SPSS 10.0 软件进行统计分析。药代动力学参数用 DAS ver 1.0 (Drug And Statistics for Windows) 软件计算。肾的 E_2 清除率用尿中 E_2 的量除以 AUC 计算。腹膜的 E_2 清除率用腹透液中 E_2 的量除以 AUC 计算。

结 果

1 一般情况

实验组入组 6 名患者,其中 1 名患者每日透析 1 次,2 名患者每日透析 2 次,3 名患者每日透析 4 次。每日尿量为 $0 \sim 1\,500 \text{ mL}$,血肌酐为 $235 \sim 769 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血尿素氮为 $13.24 \sim 34.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2 组比较无显著性差异,有可比性,见表 1。

Table 1. General information both two groups

Group	Age (year)	BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	Menopause time (year)	Dialysis time (month)
Trial	51.17 \pm 5.38	23.81 \pm 2.80	4.42 \pm 2.83	8.00 \pm 2.28
Control	51.50 \pm 4.93	23.67 \pm 2.86	4.62 \pm 2.52	—

mean \pm SD; Trial ($n=6$): Postmenopausal women with end stage renal failure receiving peritoneal dialysis; Control ($n=6$): Healthy postmenopausal women

2 血药浓度—时间曲线

2.1 总雌二醇

试验组及对照组各时点血总雌二醇 E_2 浓度-时间曲线如图 1。

由图 1 可见, E_2 血药浓度曲线为双峰,这与其肝肠循环有关。试验组口服 E_2 1 mg 后,血中 E_2 平均达峰时间为 2 h,峰值为 $(56.55 \pm 34.8) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$;对照

组血中 E₂ 平均达峰时间为 6 h, 峰值为 (36.27 ± 9.13) pg · mL⁻¹。

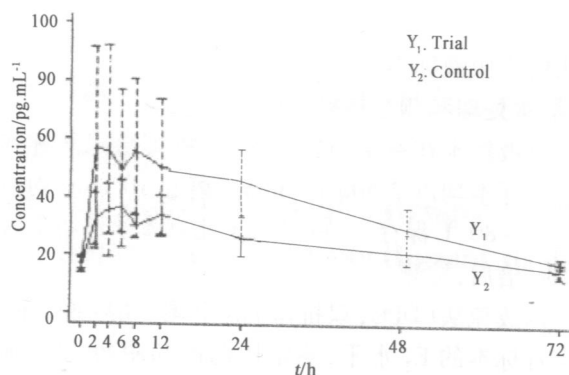


Figure 1. The concentration - time curves of total estradiol (E₂) in plasma

2.2 游离 E₂

试验组及对照组各时点血游离 E₂ 浓度 - 时间曲线如图 2。

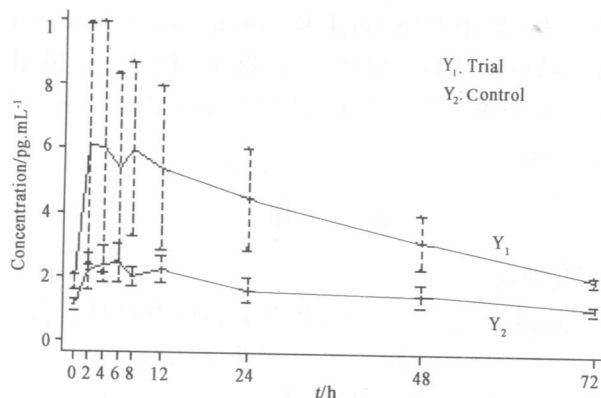


Figure 2. The concentration - time curves of free E₂

3 用药前后白蛋白和性激素结合球蛋白的变化

试验组及对照组 0, 72 h 白蛋白和性激素结合球蛋白 (SHBG) 结果见表 2。用药前后, 白蛋白及 SHBG 水平试验组明显低于对照组, 其差别有统计学意义 ($P < 0.05$); 而用药前后白蛋白及 SHBG 水平组内无明显差异。

Table 2. Sex - hormone binding gbbulin (SHBG) and albumin level (ALB) at the time before and 72 hours post - medication

Item	Time (h)	Trial	Control
ALB (g · L ⁻¹)	0	36.35 ± 2.82	40.88 ± 2.29
	72	36.52 ± 2.56	40.37 ± 2.00
SHBG (nmol · L ⁻¹)	0	71.92 ± 28.28	122.00 ± 80.65
	72	78.38 ± 33.60	132.92 ± 90.57

Compared with the two groups, $P < 0.05$

4 雌二醇在腹透液及尿中含量

6 名患者共 18 份腹透液标本, E₂ 浓度在 0 ~ 280 pg · mL⁻¹; 仅 2 份标本未测出 E₂ 浓度, 结果见表 3。

Table 3. Estradiol (E₂) level in peritoneal dialysate (PD) and urine

Time (h)	PD (ng)		Urine (ng)	
	Trial	Control	Trial	Control
First 24	2146 (74.8, 243600)	—	0.49 (0.5, 4.3)	12.13 ± 2.96
Second 24	700 (0, 113242)	—	0.22 (0.1, 2.5)	5.60 ± 3.63
Third 24	6416 (8.4, 158172)	—	0.13 (0, 0.90)	1.98 ± 0.27

—: Was not detected

从表 3 可以看出, 试验组腹透液和尿中均可测出雌激素, 可见腹膜透析可以透出部分雌激素。

5 药代动力学参数

药代动力学参数见表 4。

Table 4. Pharmacokinetic parameters of E₂ after a single dose 1 mg

Item	Trial	Control
CL/F [mL · (min · kg) ⁻¹]	268 ± 121	324.9 ± 105
C _{avg} (pg · mL ⁻¹)	36.6 ± 9.46	24.1 ± 4.7
E ₂ renal clearance rate [mL · (min · kg) ⁻¹]	0.00 ± 0.00	0.05 ± 0.00
E ₂ clearance rate of PD [mL · (min · kg) ⁻¹]	0.39 ± 0.05	—
Free E ₂ (pg · mL ⁻¹)	1.34 ± 0.42	0.57 ± 0.12
Absorption (K _a)	3.51 ± 3.41	2.63 ± 2.19
Excretion (K _e)	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00
t _{1/2} (h)	42.38 ± 23.91	58.19 ± 11.23

6 生化指标变化

生化指标结果显示, 试验组 PRL 水平明显高于对照组; 而其他指标 2 组相似。

讨 论

单剂量、单次给药的药代动力学研究实验设计, 受试者应在 6 例以上^[5]。文献报道的肾衰血透患者的雌激素代谢的研究样本量为 6 例。为此, 本研究 2 组均选 6 例。

雌二醇主要经肝脏代谢, 低活性的代谢产物雌三醇、雌酮经尿液排出或进入肝肠循环, 肾功能不全将影响 E₂ 的清除^[6]。肾功能不全、接受血液透析患者, 单剂量口服 E₂ 1, 2 mg 后的结果提示^[7], 给予肾衰血透患者 (6 例) 连续序贯口服 E₂ 0.5 mg 及配伍安宫黄体酮 2.5 mg 的研究结果提示^[4], 推荐用于正常妇女激素治疗 (HT) 的雌激素用量, 对肾功能不全、血液透析者剂量可能过高。

本研究结果显示, E_2 血药浓度曲线为双峰, 这与其肝肠循环有关。同样给予 E_2 1 mg, 结果表明, 2组总 E_2 清除率及游离 E_2 , 肾功能衰竭患者较正常者剂量过大; 终末试验、接受腹透的患者口服 E_2 1 mg后有蓄积效应。因此, 肾衰腹膜透析患者接受激素替代治疗, 亦应减量。本研究根据文献报道^[8]的单次、单剂量给药所取得的药代动力学数据, 推算出多次给药的剂量和给药时间间隔, 由此推算出终末肾衰、腹透患者用戊酸雌二醇剂量应减半或隔日给药 1次。

本实验将腹透液浓缩 100倍后, 只有少量标本未测出 E_2 浓度。本研究提示, 残肾功能越差, 其腹透液样本测出 E_2 浓度越高, 血中雌激素也无过高蓄积, 说明当雌激素不能从肾脏排出时, 从腹透液中清除的比例将增大; 但是, 腹透液清除能力不能完全代替肾脏的功能。

研究提示^[9-12], 给予肾功能正常的绝经后妇女口服雌二醇 3个月后, SHBG升高 45%; 而口服或经阴道给药, 则 SHBG水平无明显变化。本实验用药前后 SHBG水平 2组差异无统计学意义, 可能与用药时间短有关 (单次给药 1 mg)。

肾衰腹膜透析患者总的 E_2 清除率低于健康对照组, 平均血药浓度高于对照组, 游离 E_2 水平明显高于对照组, 终末肾衰、腹膜透析患者服用戊酸雌二醇 1 mg有蓄积效应。因此, 终末肾衰、腹膜透析患者口服戊酸雌二醇应减量, 推荐长期服用时, 用半量或隔日给药。但此结论仍需大样本的临床验证。

参考文献:

- [1] Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, et al Course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation [J]. *Nephron*, 2002; 92: 735 - 737.
- [2] Valdes SH, Magis D, Betae D, et al Pituitary diseases in elderly patients with chronic renal insufficiency [J]. *Rev Med Liege*, 2002; 57: 375 - 381.
- [3] Jang C, Bell RJ, White VS, et al Women's health issues in haemodialysis patients [J]. *Med J*, 2001; 175: 298 - 301.
- [4] Catherine SB, Anderson G Pharmacokinetics of oral micronized Beta-estradiol in postmenopausal women receiving maintenance hemodialysis [J]. *Kidney Int*, 2003; 64: 290 - 294.
- [5] Joanna MR, Katarzyna S, Radowicki S, et al The benefits of hormone replacement therapy in premenopausal women with estrogen deficiency on haemodialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 1238 - 1243.
- [6] 李家泰. 临床药理学 (第 2版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 154 - 156.
- [7] Vree TB, Timmer CJ. Enterohepatic cycling and pharmacokinetics of oestradiol in postmenopausal women [J]. *Pharm Pharmacol*, 1998; 50: 857 - 864.
- [8] Ginsburg ES, William F, Owen WF Jr Estrogen absorption and metabolism in postmenopausal women with end-stage renal disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 4414 - 4417.
- [9] 魏树礼, 张强. 生物药剂学与药物动力学 (第 2版) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 146 - 147.
- [10] Nachtigall LE, Raju U, Banerjee S, et al Serum estradiol-binding profile in postmenopausal women undergoing three common estrogen replacement therapies: Associations with sex hormone-binding globulin, estradiol and estrone levels [J]. *Menopause*, 2000; 7: 243 - 250.
- [11] Serin IS, Ozcelik B, Basbug M, et al Long-term effects of continuous oral and transdermal estrogen replacement therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001; 99: 222 - 226.
- [12] Ropponen A, Aittomaki K, Vilma V, et al Effects of oral and transdermal estradiol administration on levels of sex hormone-binding globulin in postmenopausal women with and without a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 3431 - 3434.