

院長曾在“今日醫學”雜誌，發表多篇有關Hormone'之文章，可參照。

—編者—

Estrogen

代謝之 最新知見

徐 千 田

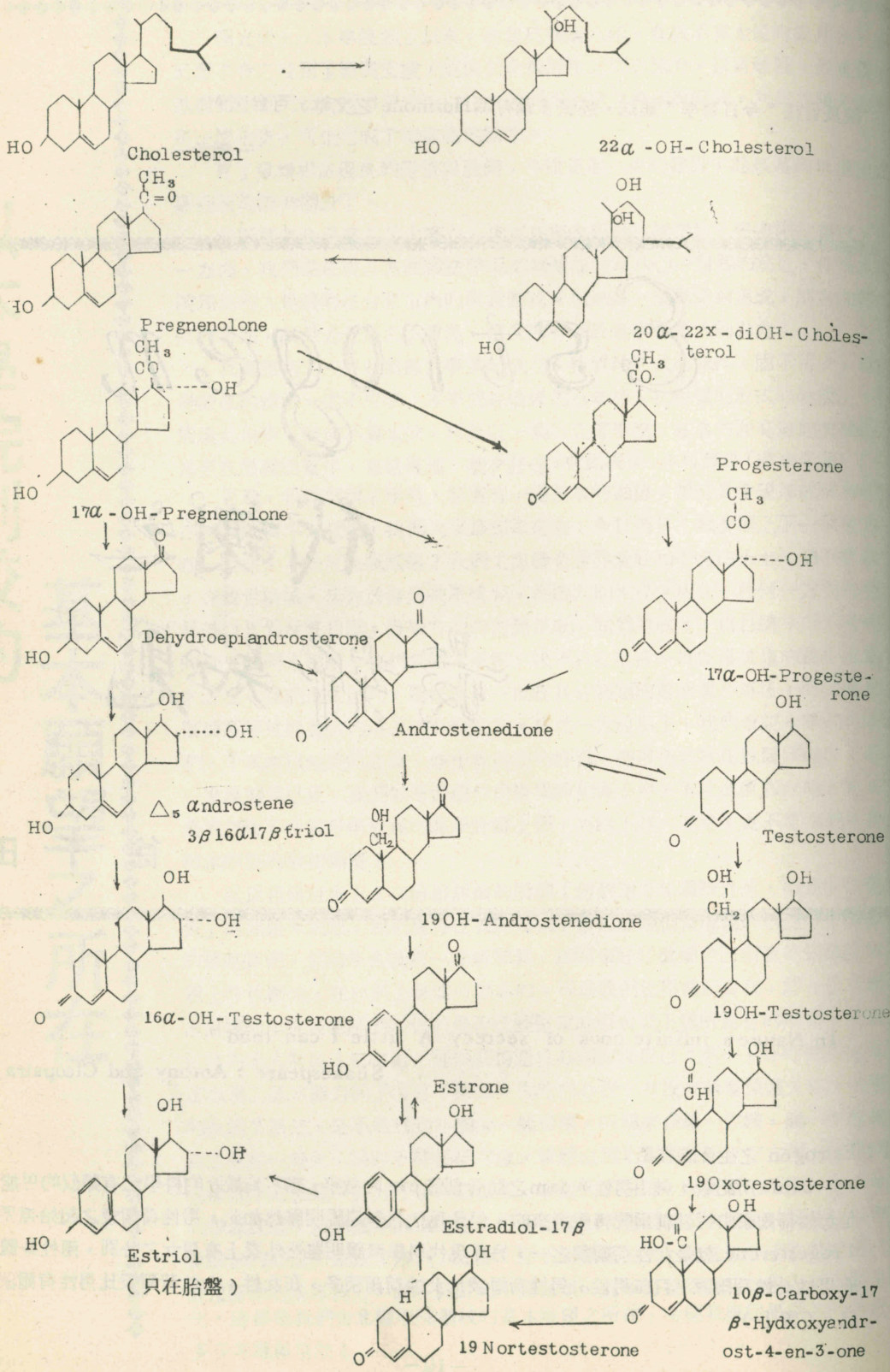
“ In Nature's infinite book of secrecy A little I can read ”

Shakespeare : Antony and Cleopatra.

(I) Estrogen 之生成徑路：

Bible 所記載：神由男性Adam之肋骨創造eve的故事，想不到最近的科學已有類似的可能，就是女性荷爾蒙由男性荷爾蒙轉變過來的，但是現代科學還證明雖然如此，男性荷爾蒙之起始還要經過Progesterone 就是女性荷爾蒙之一，另外現代科學還證明雖然外表上有男女之分別，兩性身體內均有男性女性荷爾蒙，只在男性；男性荷爾蒙比女性荷爾蒙多，在女性，女性荷爾蒙比男性荷爾蒙多而已。(表I)

表 I



III 妊娠時(胎生時) Estrogen 之代謝:

Diczfalusy 發現, Placenta 和 Fetus, 關於 Estrogen 的代謝互相不同; 兩個系統有無相通構成一個 Fetoprecental unit, 乃因兩個系統所有的酵素不同之故。

(a) Placenta 以放射性 Testosterone, androstenedione dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate 灌注時 80% 之 Phenolic material 是 Estrone 和 Estradiol 17- β (Estradiol 沒有), Placenta 是 Aromatization 之主要地方是可以明白的看出來。

(b) Fetus 之組織以 Estrogen incubate 時胎兒各組織證明的 Estrogen 都是 Estradiol。

(c) 放射性 Dehydroepiandrosterone sulfate 由臍靜脈(胎兒)或母親之肘窩靜脈注射後, 可證明由臍靜脈注射時比由母親時肘窩靜脈注射時, 母親小便中可證明多量的 Estrogen, 特別是 Estradiol 可以比 Estrone 或 estradiol, 明顯得多。

(d) Placenta 與 Ovary 不同, 不能由 Acetate, Progesterone, Cholesterol, Pregnenolone 來生成 Estrogen, 但 Placenta 有很大的力量將 C19-steroid 改變為 Estrogen, 即 Placenta 有 Aromatization 的很大力量。

(e) Placenta 中缺乏 17- α hydroxylation, steroid 側鎖分解能力, 也沒有 Sulphurylation 之能力。

(f) 以上可以作一個結論:

母親或胎兒 Pregnenolone sulfate 在胎盤變為 Progesterone, Progesterone 可以到母親或胎兒兩方面輸送, 輸送到胎兒的 Progesterone 一面利用為種種的 Corticosteroid, 一面在胎兒內 Pregnenolone sulfate 變為 17-hydroxypregnenolone sulfate, 以後輸送到 Placenta 來變為 17-hydroxyprogesterone; Dehydroepiandrosterone sulfate 由胎兒來胎盤中可變為 Androstenedione, 以後變為 Estrone 和 estradiol 17- β , Estrone 和 Estradiol 在胎兒內受 Sulphurylation 變為 Estrone sulfate, Estradiol sulfate, dehydroepiandrosterone sulfate; Androstenedione; testosterone 在胎兒內特別在腎上腺囊再受 16 α -hydroxylation; 以後改變為 Estradiol-3-sulphate, 再輸送到 Placenta 受水解。Ancephalus 胎兒因 Adrenal 欠缺之故, 不能變成 Estradiol, 所以母親尿中 Estradiol 甚低。

(g) Estrone 和 Estradiol 17- β 在胎兒內可能改變為 2-Methoxy compound (請參考表 III IV)

III Stein-Leventhal syndrome

Stein-Leventhal syndrome 並不是單純的狀態。

由 Estrogen 來說有二種 Type: 一為繼續性有 Estrogen 高的; 另一種為 Estrogen 值頗有變動。Shearman and Cox 說在 Polycystic ovary 中 Steroid 產生有缺陷。即 3 β -ol-dehydrogenase, 19-hydroxylase 或 Aromatization, enzyme system 有缺陷之故, 而有 Androstenedione 排泄之增加。此種卵巢組織和 Androstenedione; 17-hydroxyprogesterone 和 Progesterone incubate 時, Testosterone 之合成會增加。

V 副腎皮質中之 Estrogen 之生合成。

(a) 人副腎中 Estrogen 生合成之直接證明。

副腎靜脈中如果可以分離 Estrogen 時就可以證明, 副腎可以生成 Estrogen, 迄今尚未有人由副腎靜脈中分離, Estrogen, 由人副腎組織分離 Estrogen 乃均由腫瘍的組織。

(b) 間接證明: Dao 在乳癌婦人以 X 光去勢或手術去勢後證明 Estrogen 可減少至術前之 1/2, 但副腎剔出後尿中就不能分離 Estrogen, Greenwood 發表正常婦人去勢後 24 小時尿中 Estrone 為 2.2 r, Estradiol-17- β 為 1.2 r, estradiol 為 3.8 r; Diczfalusy 與同人在 17 名乳癌病人中, 卵巢照射或卵巢剔出後 Total estrogen 尚有 7.1-9.8 r/24 小時, 可以與卵泡期之 13.6 r 及黃體期之 27.6 r 相比。他們以為去勢後 Estrogen 是由副腎生成的。Tullner 在剔出卵巢的猴子, ACTH 注射後證明子宮內膜呈增殖期像而可見有月經, 可證明受 ACTH 的刺激副腎可以產生 Estrogen, 許多研究家證明 ACTH 注射後或 Stress 時, 尿中 Estrogen 會增加; 在台北醫學院我們同人證明在子宮癌手術剔出兩側卵巢後, 還有相當多量的 Estr-

ogen之排泄，可證明Adrenal可以產生Estrogen，不但如此，因大手術Stress之故，其分量常可超出術前之分量（表V、VI），不但ACTH, Gonadotropin也可以刺激Adrenal產生Estrogen。上面事實均可以間接證明Estrogen不但在卵巢，在副腎也可以產生，但Chang and Dao在剔出卵巢和副腎的乳癌病人中，授與Cortisone C14時，尿中證明有 11β -OH-estrone和 11β -OH-estradiol，所以恐怕C21或C19 Steroid在末梢組織內可能轉換為Estrogen；由此點看起來，如果直接證明尚未成功之前，Adrenal cortex在生理狀態下產生Estrogen的事，似乎要作一保留性的結論。

VI Estrogen 定量在臨床上的意義：

Estriol之排泄，在18~22週為2mg，28~32週為8mg，38週以後為12mg，為正常和異常之境界，4%之正常妊娠Estriol會Subnormal，但Estriol值一直降下（繼續二三週）可表示胎盤功能低下（Placental insufficiency）胎兒有生命威脅；子宮癌手術後之Estrogen之排泄狀態，每個病例不同。Meigs注意到此種Estrogen指數之差異恐可能與豫後（Prognosis）有關。我們同人在台北醫學院研究子宮癌病人尿中Estrogen排泄之目的還在這一點，副腎皮質腫瘍所分泌的Hormone是Glucocorticoid, aldosterone, androgen, 但是Feminizing adrenocortical carcinoma, 病人可以排泄很多的Estrogen，不但如此，連Virilizing adrenal tumor的一部分也可能有estrogen的分泌增加，所以尿中Estrogen之定量有時對Adrenal tumor的診斷有補助。Estrogen在生體內所推行的生物學反應雖然有許多寶貴價值的研究，但現在仍不怎麼明白，特別為什麼妊娠中有Estriol的大量生成及排泄，仍完全還是一個謎，所以將來非常需要這方面的研究。

Table III. Suggested role of the foeto-placental unit in the steroid biogenesis of mid-pregnancy. Δ^5 PS=pregnenolone sulphate, Δ^5 P=pregnenolone, P=progesterone, 17HP=17 α -hydroxypro-gesterone, 17OH Δ^5 PS=17 α -hydroxypregnenolone sulphate, 17OH Δ^5 P=17 α -hydroxypregnenolone. DHAS=dehydroepiandrosterone sulphate, DHA=dehydroepiandrosterone, A=androstenedione, OE₁=oestrone, OE₂=17 β -oestradiol, OE₁S=oestrone sulphate, OE₂S=17 β -oestradiol sulphate, OE₃=oestriol, OE₃S=oestriol sulphate. According to Diczfalusy et al.

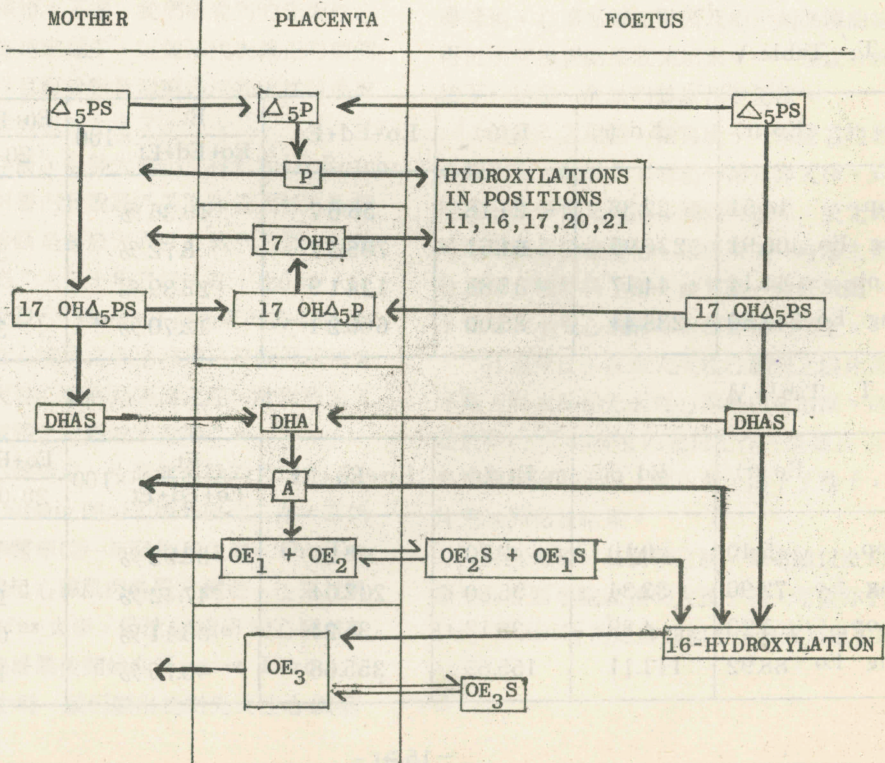


Table IV Suggested distribution between the placental and foetal compartments of enzyme systems involved in the biogenesis of steroid hormones in midpregnancy

enzyme activity	Placenta	Foetus
Sulphatases	+ + + a)	- b)
Sulphokinases	-	+ + +
20.22-desmolase	? c)	? d)
31-ol dehydrogenase isomerase	+ + +	(+)
17.20-desmolase	-	+ + +
11-hydroxylase	?	+ + +
16-hydroxylase	-	+ + +
17-hydroxylase	-	+ + +
19-hydroxylase	+ + +	?
aromatizing enzyme	+ + +	? a)
17β-ol dehydrogenase	+ + +	+ + +
20-hydroxylase	?	+ + +
21-hydroxylase	?	+ + +

- a) abundant
- b) little, if any
- c) no information available
- d) detectable, but quantitatively unimportant

C.Y.T. Table V

	Eo (r)	Ed (r)	Et(r)	Eo+Ed+Et	$\frac{Et}{Eo+Ed+Et} \times 100$	$\frac{Eo+Ed+Et}{20.000} \times 100$
pre op.	14.51	22.38	21.18	58.07	40.36 %	
IV20 mg Eo	406.91	236.95	61.51	705.37	8.72 %	3.52 %
post op.	44.14	44.17	35.88	124.19	28.89 %	
IV20 mg Eo	345.80	238.41	85.00	669.21	12.70 %	3.34 %

C.H.T. Table M

	Eo (r)	Ed (r)	Et (r)	Eo+Ed+Et	$\frac{Et}{Eo+Ed+Et} \times 100$	$\frac{Eo+Ed+Et}{20.000} \times 100$
pre-op.	5.40	0.10	2.70	8.20	32.93 %	
IV20 mg Eo	72.90	33.34	95.80	202.04	47.42 %	1.01 %
post op.	1.23	4.89	30.12	36.24	83.11 %	0.18 %
IV20 mg Eo	88.92	111.11	155.65	355.68	43.76 %	1.77 %