

宫内节育器 的作用机制、安全性及效能

世界卫生组织编

技术报告丛书 753



中国医学科学院医学情报研究所

1988年9月

本报告为国际专家组的集体观点，并不代表
世界卫生组织的决定或规定的政策

宫内节育器 的作用机制、安全性及效能

世界卫生组织编

技术报告丛书 753



中国医学科学院医学情报研究所

1988年9月

世界卫生组织是联合国的一个专门机构，主要负责国际卫生事务与公共卫生。该机构创建于1948年，大约有165个国家的卫生专业人员通过世界卫生组织交流他们的看法和经验，以使世界上所有公民的健康于2000年达到使他们能富有成效地进行社会和经济生活的水平。

世界卫生组织，通过与该组织会员国的直接技术合作以及促进会员国之间的这种合作，进而促进综合卫生事业的发展，预防与控制疾病，改善环境条件，开发卫生人力，协调与发展生物医学和卫生事业研究以及制订与落实卫生计划等。

这些多方面的努力包括多种多样的活动，譬如：制订影响会员国人口的初级卫生保健制度；促进妇幼卫生；与营养不良作斗争；在全世界范围内根除天花；控制疟疾并控制包括肺结核和麻风病在内的其他传染病；促进群众性免疫运动以预防一些可以预防的疾病；改善精神卫生；提供安全供水；培训各类卫生工作人员等。

朝着全世界更加卫生而迈进，这还需要国际上的合作，如：制订生物制品、农药和药物的国际标准；制订环境卫生标准；推荐国际非专利药品的名称；执行国际法规；修订疾病和死因国际分类法以及收集与散发卫生统计资料等方面。

有关世界卫生组织很多方面工作的详细情报刊载在该组织的出版物中。

世界卫生组织技术报告丛书报道各国际专家组所提供范围广泛的医疗和公共卫生方面的最新科技消息。这些专家组成员并不代表各政府或其他机构，而是不计报酬地竭尽个人所能地工作。报告丛书每年出版15~20种，售价：85瑞士法郎。

ISBN 92 4 120753 1

© 世界卫生组织 1987

根据《全世界版权公约》第二条规定，世界卫生组织出版物享有版权保护。要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利，应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

本书采用的名称和陈述材料，并不代表世界卫生组织秘书处关于任何国家、领土、城市或地区或它的权限的合法地位、或关于边界或分界线的规定的任何意见。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品，并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较，已为世界卫生组织所认可或推荐。为避免差讹和遗漏，专利产品第一个字母均用大写字母，以示区别。

译 序

据统计全世界约有6,000万名妇女使用宫内节育器,我国妇女约占80%以上。宫内节育器在全球仅次于口服避孕药,占常用可靠的避孕方法的第二位。本文由17位有权威性医学专家组成的世界卫生组织宫内节育器的作用机制、安全性及效能科学组,在近10年来世界各国进行大范围、多中心随机调查研究和开发新型高续用率、低脱落率以及减少由于异常出血取出率的节育工作基础上,写出这本《宫内节育器的作用机制、安全性和效能》的技术报告丛书753号。

本书全面、系统、科学地介绍了宫内节育器基础和临床研究的最新进展。内容丰富,具有权威性、指导性及实用性。可供从事计划生育工作者和妇产科医护人员在临床、教学和研究工作中参考。

本书由三人分担翻译,译时虽努力以不失原意为主,并力求译名和笔调的一致,但限于译者们的业务和文字水平,难免有误,请读者批评指正。

本书译文由胡启寅和乌毓明二位教授审校,在此一并致谢。

中国医学科学院医学情报研究所计划生育课题组

1988年7月

世界卫生组织宫内节育器的作用机制、安全性 及效能科学组*

1986年12月1——4日 日内瓦

成员

- Dr A. T. L. Andrade, Director, Centre for Reproductive Biology, Federal University, Juiz de Fora, Brazil (*Rapporteur*)
Dr D. A. Edelman, Director, Medical Research Consultants, Inc., Chapel Hill, NC, USA
Dr Gao Ji, Professor and Head, Department of Clinical Research on Female Fertility Regulation, National Research Institute for Family Planning, Beijing, China (*Vice-Chairman*)
Dr D. A. Grimes, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, CA, USA
Dr K. Hagenfeldt, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden (*Rapporteur*)
Dr E. Johannisson, Laboratory of Analytical and Quantitative Cytology, Geneva, Switzerland
Dr G. O. Labanya, Consultant, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Zambia, Lusaka, Zambia
Dr O. A. Ladipo, Professor and Head, Department of Obstetrics and Gynaecology, University College Hospital, University of Ibadan, Nigeria
Dr I. Manuilova, Professor, All Union Research Centre for Maternal and Child Care, Moscow, USSR
Dr J. Newton, Professor, Birmingham Maternity Hospital, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, England (*Chairman*)
Dr M. E. Ortiz, Chilean Institute of Reproductive Medicine, Santiago, Chile
Dr B. L. Sheppard, Senior Lecturer in Human Reproduction, St James's Hospital, University of Dublin, Dublin, Ireland
Dr I. Sivin, Senior Associate, Center for Biomedical Research, The Population Council, New York, USA
Dr M. Topozada, Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Shatby Hospital, University of Alexandria, Egypt
Dr T. Wagatsuma, Director, Department of International Cooperation, National Medical Center Hospital, Tokyo, Japan
Dr L. V. Weström, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Lund, Sweden

秘书处

- Dr P. J. Rowe, Medical Officer, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, WHO, Geneva, Switzerland (*Secretary*)

* Dr P. Senanayake, Representative of the International Planned Parenthood Federation, London, England, was unable to attend.

目 录

1. 引言	(1)
2. 背景	(2)
2.1 目前使用的程度	(2)
2.2 宫内节育器的发展史	(3)
3. 作用机制	(6)
3.1 名词概念	(6)
3.2 形态学改变	(6)
3.3 生化改变	(7)
3.4 前列腺素及其类似物	(8)
3.5 生物学改变	(9)
3.6 胚胎特异物质	(9)
3.7 精子移动	(10)
3.8 卵子的发育和运行	(10)
4. 有效性的临床研究	(11)
4.1 资料来源	(11)
4.2 分析方法	(13)
4.3 多中心随机试验的结果	(13)
4.4 长期有效性	(18)
5. 宫内节育器的置入时间	(20)
5.1 产后置入	(20)
5.2 胎盘娩出后置入	(21)
5.3 剖腹产时置入	(22)
5.4 流产后置入	(22)
6. 异位妊娠	(23)

6.1 危险的估计	(24)
6.2 发生率	(24)
6.3 宫内节育器使用者的特点	(25)
6.4 宫内节育器的类型	(26)
6.5 宫内节育器置入期间和取出后的效果	(27)
6.6 诊断	(27)
7. 盆腔炎性疾病	(30)
7.1 诊断	(30)
7.2 微生物病因	(31)
7.3 宫内节育器尾线	(32)
7.4 流行病学研究	(33)
7.5 宫内节育器类型的影响	(36)
7.6 对不育的影响	(38)
7.7 抗菌剂治疗的选择	(38)
8. 其它问题	(40)
8.1 宫内节育器的脱落	(40)
8.2 子宫穿孔	(41)
8.3 宫内节育器失落的处理	(44)
8.4 取出宫内节育器后生育力的恢复	(44)
8.5 带节育器妊娠	(44)
8.6 致癌性	(46)
8.7 致畸性	(47)
9. 挑选病人和方法的选择	(48)
9.1 病史及体检	(48)
9.2 方法的选择	(50)
10. 经血流失	(51)
10.1 宫内节育器使用者的月经出血	(51)
10.2 经血量的正常值	(51)
10.3 放置宫内节育器者的经血流失	(52)

10.4 月经间期出血或点滴出血	(53)
10.5 经血流失增多的后果	(54)
10.6 经血流失增多的病因学	(55)
10.7 前列腺素及其有关化合物的作用	(56)
10.8 血小板的作用	(58)
10.9 经血流失增多的治疗	(58)
11. 宫内节育器与其它避孕方法比较	(60)
12. 美国的立法情况	(63)
13. 结论及进一步研究的建议	(64)
13.1 结 论	(64)
13.2 进一步研究的建议	(67)
参考文献	(70)

宫内节育器的作用机制、安全性及效能

世界卫生组织科学组的报告

1. 引言

1986年12月1日~4日世界卫生组织宫内节育器（以下简称节育器）作用机制、安全性和效能科学组在日内瓦召开了一次会议。世界卫生组织副主席 T.A.Lambo 博士代表世界卫生组织主席向大会致开幕词。

1966年和1967年世界卫生组织主席接受建议召集了两个节育器科研组，他们的报告发表在世界卫生组织技术报告系列^(1,2)。第二个报告发表后，才开始得到有关中国使用节育器的资料。现有六千多万妇女在使用节育器。现用的节育器类型也已有了很大的改进，特别是最近引进的带铜和释放激素节育器不仅减少了某些副作用，而且使妊娠率进一步降低。

节育器有高的避孕效果，但与其它避孕措施一样对妇女也可能有严重副作用（如宫外孕或盆腔炎），或使人烦恼的副作用如疼痛、月经失血量增加和贫血。过去十年中，节育器的研究主要集中在发展具有高续用率及低脱落率和低出血异常取出率的新型节育器。此外世界卫生组织人类生殖研究、发展和研究培训特别规划，以及一些非官方组织，如人

口委员会和国际家庭保健组织也开展了许多大规模随机多中心研究，这些研究包括了新型节育器和已在各国计划生育工作中使用的节育器。

最近，有关节育器使用和安全性的最重要的收获是发现使用节育器有可能增加盆腔炎性疾病和继发输卵管性不育的危险。在许多国家，尤其是美国，这一发现已成为法律诉讼案的主题，这些判决既有支持也有反对使用节育器的。这种情况导致美国两个主要制造厂家停止了节育器的生产和销售^(3,4)。接着又引起了除美国以外其它国家政府、计划生育机构、新闻界和个人对节育器安全性的密切关注，世界卫生组织已从其成员国中收到了许多要求就此问题提出建议的请求信。

因为这个原因，同时也为了满足世界卫生组织健康研究全球顾问委员会提出的世界卫生组织应定期回顾节育领域的发展之要求，世界卫生组织主席组织了一个关于节育器作用机制、安全性和效能的科研组。

2. 背景

2.1 目前的应用程度

现在节育器可能仅次于口服激素类避孕药，是第二种最常用的可逆性避孕方法。如前所述，估计有六千多万妇女使用节育器，其中至少80%在中国。在中国的某些地区，一半以上的育龄妇女都放置了节育器。世界其它地区节育器的使用很少，发达国家约为6%，非洲南撒哈拉仅为0.5%⁽⁵⁾。

(见表1)。

表1: 估计使用宫内节育器的人数 (1981年)^a

地区	估计使用节育器 的人数 (百万)	已婚育龄妇女 的比例 (%)
非州 (南撒哈拉)	0.3	0.5
亚洲 (不包括日本)	45.9b	13
发达国家	11.7c	6
拉丁美洲/加勒比	1.8	2.2
西南亚/北非	0.8	2
全世界	60.5	8.7

a: 来源: 参考文献5

b: 包括中国的4230万, 或35%的已婚育龄妇女; 1985年数字为39% (高纪, 个人交流)。

c: 包括日本的100万, 或5%的已婚育龄妇女。

2.2 宫内节育器的发展史

1909年为了避孕目的专门研制出了第一个节育器⁽⁶⁾, 它是由蚕肠绕成的一个环。1931年Graefenberg描述了一种以蚕肠为轴心外镀一种铜、镍、锌的合金, 具有高避孕效果的节育器⁽⁷⁾。1934年⁽⁸⁾又出现了Ota环——一种金或镀金银环, 环中心为一小圆盘通过三根辐条与环相连。这两种设计都取得了一些局部成功, 但是医疗舆论的力量却阻止了它们的大规模应用。1959年, Oppenheimer⁽⁹⁾报告了1,500名妇女使用Graefenberg环, Ishihama也发表了在20,000名妇女中使用Ota环的情况⁽¹⁰⁾。

次年 (1960年), 第一个所谓的“第二代宫内节育器”——Margulies盘香环⁽¹¹⁾问世。这种节育器全由塑料制成。不含任何金属, 加入了硫酸钡使其具有放射不透明性。1962年Jack Lippes介绍了Lippes曲, 此节育器至今仍是各国计划

生育工作中最常用的节育器之一⁽¹²⁾。这种宫内节育器有一蛇形“双S”构型，是第一个下端系有尼龙线的节育器。尾丝使节育器的取出更加容易，而且也有可能通过简单的阴道检查确定节育器是否在宫腔内。

带铜节育器：自从观察到兔子的一侧子宫角放置一小段铜线与对侧子宫角放置模拟物相比，能明显减少受精卵着床数目之后⁽¹³⁾，Zipper等于1974年报告了智利的临床试验⁽¹⁴⁾，表明普通不带铜的T形节育器妊娠率为18/100妇女年，在环上加约200mm²表面积的铜线后，妊娠率降至大约1/100妇女年。

现在，许多带铜节育器包括铜-7，上海V形，不同形状的铜-T如TCu-200、TCu-220C、和TCu-380A，以及含有银线芯的（Nova T、TCu-380Ag）和多荷（multiload）节育器已有市售。节育器名称上的数字代表节育器上铜的表面积（mm²）。

至少对铜-T和铜-7来说，其脱落率看来低于较大的不含药的节育器如Lippes曲^(15, 16, 17)，而且与节育器有关的月经失血量的增加也比第一代节育器如Lippes曲少^(18, 19)。

释放激素的节育器：由Scommegna等⁽²⁰⁾首创的这种节育器已显示出与带铜节育器一样有效。这种T形释放Pro-gestasert的节育器大小与铜-T差不多，由一种可透性聚合物膜构成，这种聚合物膜能控制每24小时释放65μg孕激素达1年⁽²¹⁾。这种节育器尽管增加了经间点滴出血的发生率⁽²²⁾，但具有比放置前经血量明显减少的优点⁽²³⁾。不过它也有两个突出的缺点，即需要每年换一次节育器以及费用较高。类似的含孕激素量较大、释放速率更低的节育器预期有效时限至少3~5年，但在多中心研究中发现有效期仅1.5~2年⁽²⁴⁾。

最近发表的文章^(25, 26)表明，一种与Nova T形状相似，

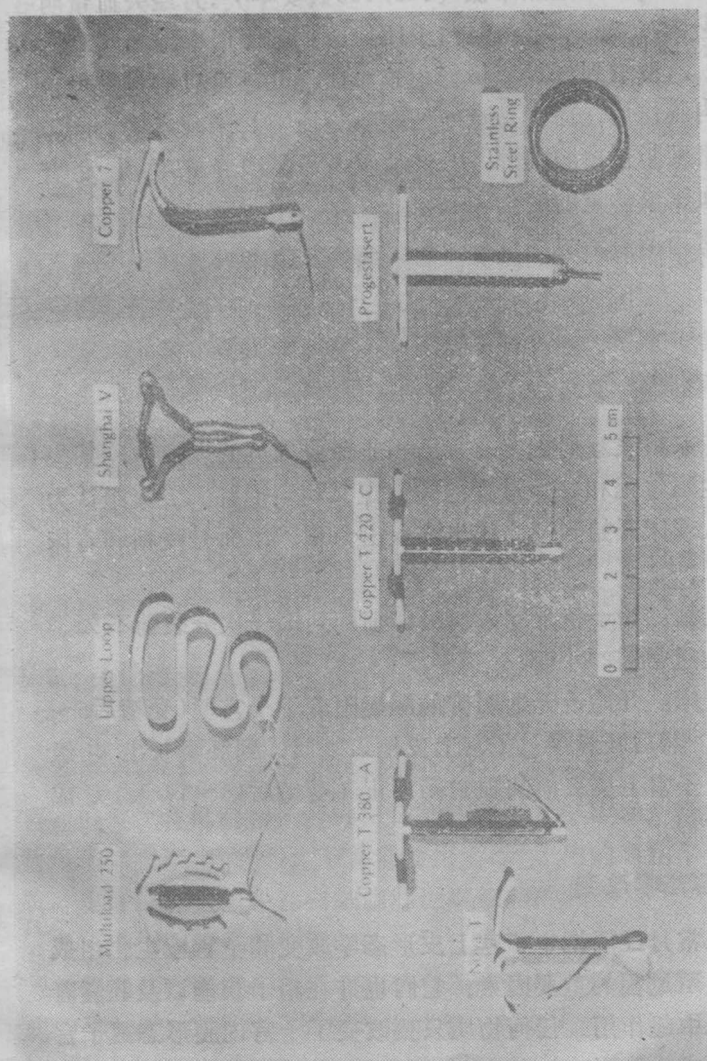


图1 常用节育器名称

可从一聚甲硅氧烷贮存池中以 $20\mu\text{g}/\text{天}$ 速度释放左旋18-甲基快诺酮的节育器妊娠率低($0.3/100$ 妇女年),月经失血量明显减少⁽²⁷⁾,痛经减少,但由于闭经所致的停用率增加(高达10%)。考虑到妊娠率极低,这种闭经几乎可以肯定是局部子宫内膜作用,而不是意外妊娠的指征⁽²⁸⁾。未观察到血脂、血高密度脂蛋白胆固醇⁽²⁹⁾、产后置入母乳喂养或婴儿发育⁽³⁰⁾、血压或体重的变化⁽²⁶⁾。

许多常用节育器见图1

3. 作用机制

3.1 名词概念

专家组注意到在专业人员和非专业人员的表述中,某些早期生殖过程和妊娠过程的关键定义相当混乱。专家组认为妊娠从着床开始到胚胎排出或取出为止。下面是受精和着床的定义。

受精:始于精子穿入次级卵细胞到第一次分裂前不久。

在人类通常需24小时。

着床:开始于无透明带的胚囊附着于子宫壁(受精后5~6天),然后胚囊穿过子宫上皮植入基质,到胚囊长出初级绒毛,子宫上皮表面缺损封闭为止(受精后13~14天)完成植入过程。

3.2 形态学改变

正常月经周期中子宫上皮形态学改变和子宫液生化组成均是生殖过程的重要因素。它们也许在精子获能以及胚囊着床过程中起作用。任何物质只要改变了子宫内膜形态或子宫液的组成就能影响生殖生理过程。一种节育器的作用机制不

同于另一种, 放置节育器后内膜组织的生化改变并不一定与子宫液组成的变化相一致。

一旦有异物进入宫腔, 内膜组织就会发生一系列特殊变化, 如血管通透性增加和水肿, 以及白细胞包括中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞的基质浸润^(31, 32)。

各种节育器均刺激内膜组织和子宫液内环境的白细胞增加。不过, 内膜组织中出现白细胞并非是使用节育器者所特有。在正常月经周期中, 月经来潮前大约24~48小时亦出现大量白细胞浸润⁽³³⁾。

应该强调, 使用含药和不含药的节育器时, 即使无细菌感染也能发生异物反应^(34, 35), 而且在节育器的周围反应最明显。

异物反应不应与子宫内膜炎混淆, 子宫内膜炎是细菌性炎性反应。子宫内膜炎的形态特点包括子宫内膜组织结构的分解与坏死, 大量白细胞浸润, 浆细胞数目对诊断有重要性。子宫内膜炎应通过组织的特殊染色或细菌培养来证实。

3.3 生化改变

惰性节育器置入后会发 生真正的异物反应, 可以看到白细胞移动穿过子宫内膜的表浅溃疡⁽³⁵⁾。已有人提出惰性节育器的抗生育机制与子宫内白细胞^(36, 37), 尤其是巨噬细胞数量增加直接相关⁽³⁸⁾。节育器使用者子宫内的高水平蛋白质, 也许反映这些中性白细胞和巨噬细胞的分解⁽³⁵⁾, 从而更进一步加强抗生育作用⁽³⁹⁾。

带铜节育器增强了不含药节育器所致的异物反应^(40, 41)。此外, 带铜节育器影响子宫内膜的酶、子宫内膜细胞中DNA的量、子宫内膜的糖原代谢和雌激素摄取⁽⁴²⁾。从节育器释

放出的铜离子也可以抑制精子在宫颈粘液和子宫腔内的运行⁽⁴³⁾。

使用释放类固醇激素的节育器者，其子宫内膜所发生的异物反应也已有报道^(28,44,45)。另外，释放类固醇激素的节育器对子宫内膜有特殊的形态学影响，如抑制内膜增生和腺体萎缩，基质的广泛蜕膜样变。形态学改变的同时也伴有生化改变，与正常月经周期及置入带铜节育器后的子宫内膜相比，酶的活力普遍降低^(44,46)。

3.4 前列腺素及其类似物

前列腺素是非常活跃的生物物质，能够影响生殖过程的许多环节。

已经发现，在一些非灵长类动物中，节育器可增加子宫内前列腺素 (PGF_2) * 的合成，引起黄体溶解⁽⁴⁷⁾。在受节育器影响的子宫内膜和子宫液中，观察到许多细胞和血管变化，基本上都由花生四烯酸的代谢产物所引起。并且，附着于惰性或带铜节育器上的细胞均有合成 PGF_2 和 PGE_2 的能力⁽⁴⁸⁾。

已知经脂肪氧合酶 (Lipoxygenase) 途径产生的花生四烯酸代谢产物，如白细胞三烯和 Liopxin 是人类多形核白细胞的产物⁽⁴⁹⁾。这些物质引起一系列生物学变化，如细胞毒性、趋化性和血管通透性增加⁽⁵⁰⁾。尚未从节育器的观点探索这些作用的潜在联系。

关于受节育器影响的子宫内膜上，经典前列腺素水平的资料尚不充分。在已发表的三项研究结果中，第一项研究是关于 Dalkon 盾型节育器置入前后子宫内膜 PGF_2 和 13, 14-

* 译者注：原文为 PGF_2 译者认为应是 $\text{PGF}_2\alpha$