

中医药研究资料

第13期 内部资料

(男性避孕药研究专辑)

赠阅 请交换

山东省中医药研究所

1980年2月

男 性 避 孕 药 研 究

棉籽有效成分——棉酚

(专 辑)

第 三 集

山东省中草药避孕研究协作组

1980年2月

说 明

关于男用避孕药棉酚、醋酸棉酚及甲酸棉酚的研究工作，我省始于1971年。有关这方面的研究资料，我所分别在1975年和1976年印刷了两期中医药研究资料（男性避孕药研究专辑），现将1976年3月至1980年1月间各类棉酚的研究资料加以整理，印刷第三期男性避孕药研究专辑，供参考。不当之处，请批评、指正。

1980年1月

目 录

山东省男用避孕药(棉酚)临床科研阶段总结(1975.11—1976.10秦皇岛会议交流资料).....	(1)
山东省甲酸棉酚108例临床观察小结(1976.10秦皇岛会议交流资料).....	(9)
男性口服节育药周期(间隔)服药法的临床初步总结(1976.10秦皇岛会议交流资料).....	(14)
山东省男用节育药(棉酚)临床科研工作总结(临床科研试用和小规模推广共1312例)(1977.8秦皇岛会议交流资料).....	(25)
棉酚、醋酸棉酚及甲酸棉酚848例临床观察(1977.12).....	(29)
男用避孕药——棉酚41例临床分析(1979.8).....	(43)
男用避孕药——醋酸棉酚590例临床总结(1974—1979)(1979.8).....	(45)
男用避孕药——甲酸棉酚1288例临床总结(1975.7—1979.8)(1979.8).....	(54)
男性避孕药——甲酸棉酚(1979.12).....	(61)
灌服醋酸棉酚或甲酸棉酚后大鼠脏器中棉酚含量的测定(1976.12秦皇岛会议交流资料).....	(66)
人服棉酚后精子DNA含量的测定(1976.12秦皇岛会议交流资料).....	(74)
服用甲酸棉酚及醋酸棉酚动物死亡情况比较(1977.8秦皇岛会议交流资料).....	(76)
甲酸棉酚及醋酸棉酚慢性毒性对比及最小抗生育剂量实验观察(1977.8秦皇岛会议交流资料).....	(77)
服棉酚类动物血清对抗乙酰胆碱作用的观察(1977.8秦皇岛会议交流资料).....	(80)
甲酸棉酚及醋酸棉酚对大鼠的急性毒性试验(1977.9).....	(82)
甲酸棉酚对狗的毒性及抗生育观察(1977.10).....	(83)
甲酸棉酚与醋酸棉酚对家兔的慢性毒性试验(1977.10).....	(85)
甲酸棉酚与醋酸棉酚对大鼠毒性及抗生育有效剂量的比较(1977.10).....	(86)
甲酸棉酚与醋酸棉酚半数致死量的测定(1977.12).....	(89)
棉酚、醋酸棉酚及甲酸棉酚的药理与病理研究(1977.12).....	(90)
甲酸棉酚及醋酸棉酚对小鼠肝脏解毒功能的影响(1978.1).....	(102)
甲酸棉酚与醋酸棉酚对雌性大鼠性周期的影响(1978.2).....	(104)
甲酸棉酚的毒性研究(1978.6).....	(106)

甲酸棉酚与醋酸棉酚的毒性对比研究(1978.6).....	(107)
甲酸棉酚对大鼠主要脏器毒性作用的病理及组化观察(1979.5).....	(108)
甲酸棉酚对人精子琥珀酸脱氢酶影响的组织化学观察(1979.8).....	(112)
服棉酚大鼠生精细胞核内DNA含量的扫描显微分光光度计测定(1979.9).....	(114)
服醋酸棉酚大鼠停药后生育力的恢复试验(1979.9).....	(117)
甲酸棉酚对大鼠肝细胞核DNA含量的影响(1979.9).....	(118)
男用避孕药甲酸棉酚的实验研究(1979.12).....	(126)
棉酚、醋酸棉酚及甲酸棉酚的性质、生产工艺、规格和棉酚衍生物研究 (1977.12).....	(130)
各类棉酚的生产工艺及质量控制的研究简报(1979.3).....	(139)
男性避孕药棉酚及其衍生物的研究进展(1979.12).....	(141)
聚酰胺类薄层分离鉴别棉酚类化合物的研究简报(1980.1).....	(161)
全国历届男用节育药(避孕药)棉酚研究经验交流会议时间、地点、参加省、 市及其有关棉酚研究资料汇总表(1972—1977)(1979.10).....	(165)
附:棉酚、醋酸棉酚、甲酸棉酚质量标准及其起草说明书(修订稿)	(239)

山东省男用避孕药(棉酚)临床科研阶段总结

(1975年11月—1976年10月)

俞昌正 乙恩波 张平治 吕佩文 谭智昌 整理

为贯彻落实毛主席关于“最好能制造一种简便的口服避孕药品”的教导，我们加强了男用节育药的科研工作。从去年十月以来，在原有服用棉酚(起效)212例的基础上，我们又扩大了试用例数，分别采用各种不同的方法和剂量，进行了300例临床观察，其中241例已达到抗生育效果(总计起效人数为453例)。现将这241例中服维持量的173例和去年的212例坚持服维持量的94例的维持效果及停药观察精液变化者54例进行阶段总结如下：

一、一般资料

1975年10月以后开展并达到抗生育指标的241例与服维持剂量的266例服药者分布如表一。

表一 山东省男用避孕药(棉酚)服药者分布情况

地 区	1975年10月 以后起效列数	服 维 持 剂 量 例 数		
		1975年 10月 前	1975年 10月 后	共 计
泰 安 组	95	31	71	102
省 直 组	66	30	54	84
昌 潍 组	60	28	48	76
青 岛 组	20	5		5
共 计	241例	94例	173例	266例

241例均为生育1—2个孩子以上的健康男子，年龄在26—50岁，其中30岁以下者60例，31—40岁者162例，41—50岁者16例。参加服药的人员中以工人、贫下中农占多数，分别为178例和48例，职工占15例，工人和贫下中农积极服药，并和我们一起随访、评议和提出改进措施，因此，大大丰富了这次科研调查内容，在15例职工中，不少是基层的领导，他们带头服药，给了我们很大的鼓励和支持，我们协作组有四名医生也亲自服药，体会药剂的效能和反应，并探索出新的服药方法。他们这种革命精神是值得我们学习的。

二、起效时间与起效剂量的观察

我们在原来临床实践的基础上，研究各兄弟省市协作组的宝贵经验，认识到“棉酚

的抗生育效能是肯定的，但服药剂量小，则起效时间太长（需三个月或更长）。服药剂量大，则出现毒副作用多，甚至有报告多脏器的毒病例。为寻找起效时间短、服药剂量少、减少毒副作用并能在抗生育作用起效后能可靠维持其抗生育作用的服药剂量和给药法，我们分别用醋酸棉酚和甲酸棉酚这两种剂型，用各种不同的剂量和不同的给药法，进行观察比较其效果，它们的服药法，起效时间、起效剂量如表二。

表二 本组醋酸棉酚各种服药方法与剂量起效时间、起效剂量表

	剂 型 与 服 药 方 法	例量	平均起效天数	平均起效剂量 (克数)	备 注	
连 续 服 药 法	醋酸棉酚冲击40天法 (30mg/日×20天, 20mg/日×20天)	19	49.5	1.00	共48例, 平均起 效时间50.8天, 平 均起效剂量1mg (1002.3毫克)	
	醋酸棉酚冲击50天法30mg/日×20天, 20mg/日× 30天	15	47.5	1.20		
	醋酸棉酚20mg/日连服40~50天(平均42.3天)	14	56.4	0.84		
	醋酸棉酚20mg/日加阿司匹林0.8mg/日连续	7	69.7	1.39		
	醋酸棉酚20mg/日加氯化钾0.5mg/日连续	16	72.3	1.44		
	醋酸棉酚40mg/日×15天20mg/日连续加氯化钾 0.5gm/日	13	52.6	1.51		
	醋酸棉酚30mg/日×15天20mg/日连续(加氯化钾 0.5gm/日	5	52.6	1.51		
周 期 服 药 法	醋酸棉酚30mg/日间周服	5	45.4	0.72		
	醋酸棉酚间旬法(第一旬40mg/日, 第二旬后20 mg/日)	13	66.7	0.92		
	醋酸棉酚每月服10天, 停20天(共17例)	25mg/日	2	79.6		0.95
		30mg/日	7			
		40mg/日	8			
	共 计	124	58.9	1.12		

表三 本组甲酸棉酚各种服药方法与剂量起效时间与起效剂量表

	剂型与服药方法	例数	平均起效天数	平均起效剂量 (克数)
连续服药法	甲酸棉酚20mg/日连续	20	72.1	1.50
	甲酸棉酚40mg/日连续	3	64.3	2.57
	甲酸棉酚40mg/日10—15天, 后20mg/日连续	45	71	1.68
周期服药法	甲酸棉酚间周法第一、三周40mg/日, 第五周后20mg/日	2	55.5	0.82
	甲酸棉酚间旬法第一旬40mg/日, 第二旬后20mg/日	8	61.1	0.68
	甲酸棉酚每月服10天, (40mg/日)停20天	23	81.2	1.19
	甲酸棉酚每半月服一次, 每次100mg/日	7	71.0	0.52
共 计		108	69.4	1.47

表四

混合剂型的起效时间与起效剂量表

剂型与服药方法	例数	平均起效天数	平均起效剂量克数
醋酸棉酚20mg/日 甲酸棉酚20mg/日连续服药	9	67	2.67

三、毒副作用

我们诊断副作用和评定副作用严重度的标准如下：

1. 副作用诊断标准：

- (1) 服药前无此症状，或没有引起这种症状的疾病。
- (2) 药片服下后立即或短时间内即出现症状，或在服药期间频繁出现的症状。
- (3) 服药后出现症状，在停药或改服维持量后症状逐渐消失。
- (4) 同期服药者亦有这种反应出现，而其他未服药者无此现象。

随访时医生根据以上各条分析判断，是否属药物引起的副作用。

2. 评定副作用严重的标准：

- (1) 轻度：不影响工作、能继续服药，不需作治疗，症状能自行消失者。
- (2) 中度：不影响工作，但不愿继续服药；或需作症状治疗后能坚持服药者。
- (3) 重度：症状严重、不能支持工作必需停药；或服药后脏器出现中毒性损害者。

者。

根据以上标准，241例中共有57例，出现60人次，除4例属中度外，其余53例均属轻度副作用，有54例在服维持量后症状消失，仅三例在随访时仍有症状。

241例全部作了随访，在随访时有190例做了血钾检查，其中服醋酸棉酚103例血钾全部正常，服甲酸棉酚87例，1例为13mg%（无自觉症状、EKG检查正常）。173例做了肝功能测定，其中甲酸棉酚88例，有1例肝功能单项增高（辛浊度19.3）无自觉症状。服醋酸棉酚85例，有1例肝功能单项增高，（C、C、f、T++无自觉症状）。213例做了EKG检查，其中服甲酸棉酚者108例，仅1例服药后出现低电压，右束枝传导阻滞，以后复查消失。服醋酸棉酚者105例，亦有1例显示T波低平，服药者无自觉症状，血钾亦正常。另有6例服药前有窦性心动过缓，服药后复查正常。

对发生副作用的57例，除1例未做查体及检查血钾、肝功及EKG外，其余全部作了体格检查，结果服药前后的体格检查均无变化，此56例均做血钾、肝功、EKG结果均正常。对12例于抗生育作用起效前后出现的胃痛、反酸、厌食等消化道症状者，有5例做了胃肠钡剂检查，结果4例正常，1例有12指肠炎，其余7例由于症状较轻很快消失或于随访时获知服药时曾有此症状，随访时已消失故未做胃肠钡剂检查。

有10例出现性欲减低，其中1例还表现性交时间短，另1例还表现排精时痛，这10例性欲减低的服药者，在随访时均能按要求时间留出标准精液，8例于起效后改服维持量时症状已消失，仅2例在随访时仍叙述性欲减低并有性交时间短或射精痛，但症状也有所减轻。

出现的其他症状如头晕、乏力、眼睑浮肿、胃痛反酸等等，在改服维持量期间除 1 例患12指肠炎者，仍有胃痛外，其余服药者症状均已消失。

关于各种副作用及出现时间如表五。

表五 副作用与出现时间表

副作用	服药初期	服药中期	起效前后	共 计
胃痛、不适、恶心、烧心	10	1	6	17
食欲减低、厌油腻食			6	6
嗝气、反酸	3	1		4
腹胀	2			2
胸闷		1		1
困倦、乏力、头晕	2	2	14	
性欲减低		1	7	8
性交时间短，排精痛			2	2
眼睑浮肿			2	2
共 计	17例 27.6%	6例 10.5%	34例 52.7%	57例 60人次

服用醋酸棉酚124例，发生副作用39例（占31.5%）。服甲酸棉酚108例，发生副作用18例（占16.8%），其中醋酸棉酚的周期服药法共35例发生副作用 6 例（17.1%），甲酸棉酚的周期服药共40例，发生副作用 5 例（12.5%），按连续服药法服醋酸或甲酸棉酚者共167例，发生副作用46例（占27.6%），而周期服药法75例，出现副作用11例占（16%）。可以看出周期服药法及服甲酸棉酚者出现副作用较少。（表六）。

表六 剂型、服药方法与副作用的关系

药物名称	醋酸棉酚		甲酸棉酚	
	连续服药法	周期服药法	连续服药法	周期服药法
总 人 数	89例	35例	68例	40例
副作用人数	33例	6例	13例	5例
副作用%率	37%	17.1%	19.1%	12.5%
备 注	124例中副作用39例 （31.5%）		108例中副作用18例 （16.8%）	

四、抗生育作用的维持

我们对服药后达到抗生育效能，并按 I、II 两种方案服维持量，继续维持它的抗生育效能者共266例。（I 方案：每周期一次每次服醋酸棉酚或甲酸棉酚40mg，II 方案：每月服一周，每天服一次，每次服醋酸棉酚或甲酸棉酚20毫克。）其中1975年10月前的服药者有94例（最长已观察27个月），1975年10月以后的服药者173例（最长已观察 8 个月）。266例中获得随访并有定期精液检查者共202例，其维持效果见表七。

表七

202 例 维 持 量 效 果 表

维持月数 方案	维持1—5个月 有 效	维持六个月以上 有 效	共 计	维持1—5个月 无 效	维持6个月以上 无 效	共 计
I 方案 134 例	120 (90%)	0	120 (90%)	8	6	14例 (10%)
II 方案 68 例	28	36	64 (94%)	4	0	4 例 (6%)

服用维持量维持效果不好者共有18例，分析其原因可能有：

1. 不能坚持服药或出差遗忘服药共有10例。
2. 服药量的错误，每周服一次，每次20毫克者2例。
3. 服用起效的基础起效剂量较少，如每半月服一次，每次100毫克者有2例。
4. 原因不明4例。

以上情况说明两种方案，如能认真服药，均能满意维持抗生育效能，而且绝大多数在服药时出现的副反应，在抗生育作用起效改服维持量后，副作用逐步消失，少数（3例占5.3%）虽未消失，但也减轻，所有在服维持量期间的服药者，随访时没有新的副反应出现。

五、停药后睾丸生精功能恢复情况

在抗生育作用起效后，曾服了不同时间的维持剂量，停药观察精液内精子回升情况者共54例，停药后精子恢复情况见表八，由表八可看到：

表八

54 例 服 药 起 效 后 精 子 回 升 表

起 效 后 服 维 持 量 时 间	复查精液不回升 避孕值以下	有回升但不正常 4百万—2千万	回升正常精子 2千万以上	共计例数
未服维持量18例	1例(以后未查精)	0	7	18
三个月检查			7	
四个月检查			7	
五个月检查			2	
九个月检查	1			
服1—2个月维持量,停药三个月检查			2	2
服3—4个月维持量,停药三个月检查	3	7	6	16
服5—6个月维持量,停药三个月检查	2	1	1	4
服7—12个月维持量停药3—15个月复查	4	2	1	7
服13—14个月维持量停药已3—10个月复查	6	4		7

(1) 于抗生育作用起效后，不服维持量的18例，于5个月内有16例精子回升，1例于停药3个月时复查尚未回升，此后未查精液，另1例停药后9个月复查仍未回升。

(2) 于抗生育作用起效后服1—4个月维持量者18例，在停药3个月时检查8例精子恢复正常，7例虽有回升，但仍在2000万以下，有3例不回升。

(3) 于抗生育作用起效后服7个月以上维持量者共14例, 有10例不回升, 其中有停药10、15个月者。

这些情况说明, 抗生育作用起效后, 如果不服用维持剂量或服药时间不长者, 多数可于3—5个月内恢复生精功能, 说明这时药物造成睾丸生殖上皮的损伤, 可能是仅限于精子细胞或初级精母细胞, 而精原细胞尚未受影响, 所以停药后, 生精功能尚能恢复, 但服药时间较长者, 由于药物对生殖上皮反复造成损害, 使精原细胞亦受到干扰破坏, 这时就可造成虽已停药, 但生精功能不易恢复。

六、讨 论

1. 关于抗生育作用的起效时间

从本组资料的起效时间来看, 大多数服药者的抗生育作用起效时间在60天左右, 这是服棉酚后不断破坏睾丸生殖上皮, 干扰睾丸生精机能的结果, 起效时间与睾丸的生精周期、服药剂量、服药时间等有密切的关系, 少数服药者在30天后起效, 也有少数服药者延迟到100天或更久才起效。从我们观察到的现象看, 影响抗生育作用起效时间的一些因素如下:

(1) 睾丸的生精周期。睾丸的制造精子有一定的时间, 从精子形成到成熟的时期约为70天左右。所以不可能在服下药去立即或短短的几天内即起效, 本组最短起效者也在30余天, 这可能是药物干扰了较成熟的精细胞, 同时未受药物干扰的精细胞成熟后排出体外较快的结果。

(2) 服药的剂量: 剂量小起效时间慢, 如10毫克/日连续服90天或165.4天后始起效, 剂量增大可以缩短起效时间, 但起效时间亦没有少于平均40天者, 其原因可能与生精周期有关, 但是剂量增大引起的中毒症状已有病例报道。

(3) 较长时间的漏服药: 例如曹×在服药过程中有二次较长时间的漏服, 一次连续漏服约半月余, 另一次漏服约1月, 其间还有偶尔漏服1—2天不等, 结果他在150天后始起效, 我们认为这是较长时间的漏药, 体内棉酚浓度降低或消失, 而使原先药物造成的生精上皮损害有机会恢复, 故影响了起效时间。

(4) 服药期间的排精次数: 若连续排精次数过多, 虽然睾丸的生殖上皮尚未受到广泛的损伤, 但由于原先存留的精子因排精频繁而迅速减少, 有的可造成抗生育起效的假象, 但实际上其生殖上皮并未受到广泛抑制, 所以随后的精液检查出其精子数又可回升。但若1—2个月才排精一次, 则起效时间就可能延长, 这是因未受到干扰的成熟精子能在2—3次排精而排空的结果。

例如: 郑××于76年5月1日开始周期间句法服醋酸棉酚醇, 服药前后的精子数如下: 76年4月26日6200万, 6月7日(服药后的第38天)260万, 6月17日(第48天)970万, 6月21日90万, 7月5日(第65天)250万, 此后各次的精液检查均在抗生育指标以下。所以若以第38天作为起效时间, 而服维持量放弃避孕措施, 就有可能造成再孕。

(5) 加用增加睾丸生殖上皮损伤的措施, 如放射线、加温、药物等等, 从理论上应该缩短起效时间, 我们加用阿匹西林, 观察效果并不显著, 但服药的例数太少, 也不

可作否定的结论。

(6) 药物的蓄积现象(或药物继续对生殖上皮的干扰作用)。根据青岛协作组的观察,在连续服醋酸棉酚20毫克/日40—50天,平均42.3天停药,虽然在停药时多数服药者精液检查尚未达到抗生育指标,但平均经过14天后,精子计数均可降到“0”,我们分析这一现象可能是:1. 停药时药物对睾丸生殖上皮虽已达到一定程度的损害,但仍有少数生殖上皮保持生精功能,此后由于在体内积聚的药物继续损害睾丸生殖上皮,所以精子数继续下降到“0”。2. 因停药时,棉酚已完全干扰了睾丸的生精机能,在原先存留的精子排完后,精子数才降到“0”。这种现象也可由“40天服药法”中看出,此法服药40天,平均起效时间为49.5天。此外,我们从测定棉酚在血液内的浓度看出,服药后棉酚在血液内可保持相当长一段时间后才逐渐排空。都可证明药物的蓄积或后续作用。

(7) 我们所标记的起效日期,一般是指达到抗生育指标的那一次查精日期,所以确切的起效时间应该在这次查精的前几天甚至更久。

根据以上,我们认为起效时间的差异如上所述,但是如果能在二个月的时间,有规律的服药(醋酸棉酚或甲酸棉酚均可)40天左右,剂量在800—1000毫克,绝大多数服药者均能在60天左右产生抗生育作用。

2. 关于起效剂量

根据我省各种不同的服药方法,起效剂量较小,而起效时间在60天左右者,连续服药法中有20mg/日连续40—45天平均42.3天(起效剂量为846mg,起效时间为56.4天),冲击连续40天法起效剂量1000毫克,起效时间为49.5天,冲击连续50天法,起效剂量1200毫克,起效时间为47.5天(此法较40天法多服10天药量而起效时间会显著的提前,所以我们考虑这后10天的药足可以省去的)。

周期服药法共75例,平均起效剂量为936.7mg,其中醋酸棉酚起效剂量为877mg,起效时间为773.7天。甲酸棉酚起效剂量为994.5mg,起效时间为72.3天。周期服药法起效的在生精周期以内的41例,其平均起效天数为61.4天(实际服药天数平均为28天)用药总量为795mg。

根据以上结果,我们认为这些服药方法的起效剂量比较小(在800—1000毫克左右),他们的实际服药天数在30天(周期服药法)—42.3天左右,这是目前看到的较小的有效起效剂量。假若能进一步寻找更小的有效起效剂量,我们认为他必然能更进一步降低副作用而推广应用。

3. 关于毒副作用的防治

241例中发生毒副作用者共57例(占23.7%),较前组副作用24.5%,可疑副作用11.3%有所减少。我们从研究副作用发生的时间提示以下现象。

发生在服药初期(半月以内)的副作用是胃痛、胃部不适、烧心、恶心、暖气反酸等共13例,大多数同志反映有一般乙醚味,另外药片中加了钾或阿斯匹林增加对胃的刺激,他们反应在饭后服,或服药后饮水一杯就可解除些胃部不适感。发生在服药中期者六例均为偶发的副作用,持续时间亦短。发生在服药后期(起效前半月或起效后短期

者)共34例37人次,主要表现为轻度头晕、乏力、食欲降低、恶心、厌油腻食物、性欲减低以及眼睑浮肿等等,发生在这一段时间的副作用,我们认为可能由于服药剂量太大,有的虽已停药,但已在体内蓄积的药量引起的副作用,这34例中有一些因出现副作用而查精时发现已达到抗生育指标,在改服维持量后短期内症状消失。我们认为这可能是体内蓄积的药物排出的原故。

从药的剂型来看,甲酸棉酚的平均起效剂量较醋酸棉酚略大些,而发生副作用的例数较醋酸棉酚少些,动物试验甲酸棉酚的半数致死量为4382毫克较醋酸棉酚1912毫克普通棉酚1615毫克都大,说明其毒性较醋酸棉酚小,但若服用甲酸棉酚的剂量过大,也可以造成中毒性损害。

因此我们认为防止副作用有效措施,应该是寻找有效的最低起效剂量,此外,定期随访和周密适当的精液检查,发现情况随时指导纠正,药片裹以糖衣或胶囊可减少药剂的异常气味和刺激等都是减低毒副作用的有效措施。

4. 简化服药方法的设想

前阶段繁琐的查精及检验工作,就是为了今后在工厂农村简化服药及检查措施,根据以往实践体会,我们认为在二个月的时间内,按周期法服药(以周期隔周法为好)或连续法服药(以服40天后停药为好)剂量在800—1000毫克,根据检查精液情况决定服维持量避孕与否,假若没有查精条件,根据大多数例子60天土起效,所以可在第三个月进入服维持量,第四个月放弃避孕措施。

每月服10天停20天法,起效时间在80天左右,所以周期服药三个月,如果没有查精液的条件,可在第四个月进入服维持量放弃避孕措施。

半月服一次每次100毫克的方法,例子太少,观察服维持量的例子更少而且维持量效果差,需进一步实践摸索规律,但考虑把它作为一种新的服维持量方案来观察它的维持抗生育效果。

对于服维持量时间应该是多久,我们认为长期服用棉酚可以造成睾丸生殖上皮不可逆的损害,这已有临床病历和睾丸活检资料证实,我们观察到在抗生育作用起效后服维持量时间短者,在停药后精子数尚能回升。这样起到在这一阶段的避孕作用,但也有少数虽然回升,但也有少数虽然回升,但数目尚不正常。在服维持量时间愈长者,则停药后精子不回升者增多,有的可能达到绝育的结果,所以棉酚引起的抗生育效能的程度与服起效剂量及服维持量的大小成正比。因此,如何掌握好服药剂量来达到“避孕”或“绝育”以及达到绝育后寻找恢复睾丸生殖上皮损害的有效措施,这些都是今后“棉酚”深入研究的内容之一,目前看到的现象如果服药者希望达到“绝育”,那应在抗生育作用起效后服8—12个月的维持量,如果精子数是“0”则以停药,以后2—3个月检查精子回升与否,如停药后连续半年精子数均为“0”,则提示绝育现象,要避免长期无休止的服维持量情况。

一九七六年十月

山东省甲酸棉酚108例临床观察小结

乙恩波 整理

在毛主席革命路线指引下，为了落实伟大领袖毛主席关于“最好能制造一种简便的口服避孕药品”的指示，以实现人数要控制自己做到有计划地增长的伟大理想。我省在去年对甲酸棉酚临床观察基础上，苏州会议（75年10月）后，又作了进一步临床观察。简要小结如下：

一、一般情况

本组服用甲酸棉酚的121例中起效108例，其中对77例进行1—5个月的维持效果观察。服药者年龄多在25—36岁之间，有一例年龄为51岁。基础药量的服药方法基本上有两种：（一）连续服药法：其中有20毫克每日连服，40毫克每日连服以及冲击式每日连服（如40毫克连服10天后，改为20毫克每日连服等）。（二）周期服药法：其中有40毫克每月连服10天，100毫克每半月服一次，间隔一周和间隔一句服药等方法。维持抗生育效果的服药法采用两种方案：每周一次，每次40毫克（方案Ⅰ）；20毫克/日，每月连服一周（方案Ⅱ）。

二、抗生育效果

（一）起效情况：表一

本组起效的108例，起效天数总平均为69.48天，基础药量总平均为1472.6毫克。连续服药法和周期服药法的平均起效天数，分别为71.3天、74.1天；平均基础药量分别为1758.8毫克、994.5毫克。两种服药法的起效天数近似，但周期服药法的药量较连续服药法的药量大为减少（接近减少二分之一）。连续服药法中：20毫克每日连服20例平均起效天数为72.1天，平均基础药量为1504毫克；40毫克每日连服3例，平均起效天数为64.3天，平均基础药量为2573毫克；四种不同剂量冲击式连续服药44例，平均起效天数为71天，平均基础药量为1680毫克。周期服药法中：40毫克每日连服10天周期法23例平均起效天数为81.26天，平均基础药量为1194.9毫克；100毫克每半月一次周期法7例的平均起效天数为71天，平均基础药量为528.57毫克；冲击式周期服药法10例平均起效天数为60天，平均基础药量为860毫克。从上述统计看出，以冲击式周期服药法的平均起效天数为最少（60天），平均基础药量也较小（860毫克），值得重视。

另有，混合药型（甲酸棉酚、醋酸棉酚各20毫克），40毫克每日连服9例，平均起效天数为67天，平均基础药量为2671毫克。表二看出，在精液检查时精子数或活动力已达“0”，其实际起效天数应较统计数字为低。两种药型合用是否有协同作用，其合理服药量，合理服药方法等均有待进一步研究。

（二）效果维持情况：

表一 甲酸棉酚服药方法、起效时间、起效剂量、维持抗生育效果统计表

服 药 方 法	例 数	起 效						维 持			备 注
		平 均 起效天数	平 均 起效剂量 (毫克)	平 均 起效天数	平 均 起效剂量 (毫克)	平 均 起效天数	平 均 起效剂量 (毫克)	服药 例数	服药 月数	效果 维持 月数	
20毫克/日	20	72.1	1504					I 16	1-5	1-5	全部维持效果
40毫克/日	3	64.3	2573	71.09	1730			I 2	2-3	2-3	全部维持效果
40毫克×10+20毫克/日(冲击式)	5	64	1480					II 1	1	1	
40毫克×15+20毫克/日 (冲击式)	30	718	1735.3	71	1680	71.3	1758.8	I 2	2	0	*此二例一个月也未维持
40毫克×15+20毫克×15+40 毫克/日(冲击式)	1	47	1580					II 10	1-3	1-3	10例维持效果
40毫克×15+20毫克×32+40 毫克/日(冲击式)	8	75.5	2380					I 1	4	4	此例服药二个月维持1个月
								I 7	3-4	3-4	4个月精液检查均为“0”
								II 1	3	1	7例维持效果
											此例服3个月维持1个月
40毫克/日×10/月	23	81.26	1194.9					I 4	1-2	1-2	全部维持效果
100毫克/日×2/月	7	71	528.57			74.1	994.5	II 7	1-3	1-3	
40毫克/日×10, 20毫克/日×10 (冲击式间服药法)	8	61.1	887.5					注 3	2	0	注: 同起效服药法
40毫克×7疗程+ 20毫克×7疗程停药 (冲击式间服药法)	2	55.5	820	60	360			I 3	1-2	1-2	其中2例一个月也未维持
合 计	107*	69.48	1472.6					II 2	2-3	2-3	全部维持效果
								77*			*一例服药方法不规律,未统计在内。 其起效天数为71天,药量为1480毫克。

表二 混合型（甲酸棉酚20毫克+醋酸棉酚20毫克）服药起效观察表

姓名	服药日期	精液检查情况												说明
		精液检查天数	量(毫升)	精子数(每毫升)	活率(%)	精液检查天数	量(毫升)	精子数(每毫升)	活率(%)	精液检查天数	量(毫升)	精子数(每毫升)	活率(%)	
韩××	76.6.3	44天	2	2150	40	68天		90	0	126	2	0	0	
宋××	7.27	73		0	0									实际起效天数早于73天
宋××	6.3	72	2	270	10	126	1.5	0	0					
代××	6.3	68	2	10	0	126	3	0	0					
宋××	6.3	44	2	2780	0	68	3.5	0	0					实际起效天数早于68天
宋××	6.3	50	2	370	0	68	3	180	0	126	2.5	0	0	
宋××	6.3	44	1.5	1200	0	72	1	0	0					实际起效天数早于72天
宋××	6.3	44	2	1360	0	69	0.8	50	0	126		0	0	
宋××	7.27	72		0	0									实际起效天数早于72天

58例连续服药法的维持效果：其中53例(方案Ⅰ计42例,方案Ⅱ计11例)占91.38%，能维持良好效果1—5个月(即服药月数与维持月数一致亦即服维一致)；3例占5.17%服药月数与维持月数不一致(方案Ⅰ计2例,方案Ⅱ有1例)；2例占3.45%不能维持效果(即失败)，此二例均为方案Ⅰ。服药维持效果不佳者均与不能按时服药或不认真服药有关。

19例周期服药法的维持效果：其中16例(方案Ⅰ计7例,方案Ⅱ计9例)占89.47%能维持良好效果1—3个月(即服维一致1—3个月)；另3例基础服药方法与维持服药方法相同(即100毫克每半月一次，起效后仍按此方法服维持量)，此3例中，1例维持效果一个月，2例不能维持效果，这可能与服药方法，维持方法不理想有关。

根据各地观察和本组维持效果情况，一致认为维持量以月总量为150毫克左右为合理药量。服药方法以方案Ⅰ，方案Ⅱ两种方案较为合理。是否有更为合理的维持服药方法有待进一步研究。

三、甲酸棉酚对精子数和活力影响的观察

74年我省首用甲酸棉酚作临床观察，检查精液发现：部分精子活力的变化较精子数先期达到抗生育指标。又在小鼠动物试验中，发现服用甲酸棉酚后附睾内精子全部死亡，而睾丸内精子仍活跃、曾考虑(设想)甲酸棉酚的作用环节可能在较成熟的精子细胞。但以上观察例数较少、时间较短。75年10月苏州会议后、我们对甲酸棉酚又进行了临床和基础研究。一年来观察服用甲酸棉酚72例的精液变化有三种情况：(一)精子数未达到抗生育指标(最高为5630万)而精子活力已先期达到“0”，计15例占20.83%；(二)精子数的下降与活力的下降相一致(即精子数与活力均相应下降至接近或达到抗生育指标)计32例占44.44%；(三)精子数的下降与活力的下降无明显的平行规律，计

25例占37.7%。可以认为,这一现象尚不足以说明、甲酸棉酚的作用环节的部位,有待进一步研究。

四、毒 副 反 应

本组108例出现副对应18例占16.8%,其中乏力6例,性减4例*。胃痛3例,胃部不适食减3例,恶心食减2例,烧心一例。*其中一例伴有胃不适食减。

与本省一组醋酸棉酚124例中发生副反应39例,占31.5%相比,甲酸棉酚副反应的发生率明显降低。本组服药量虽较醋酸棉酚为大,但其副反应反而为小,说明此种药型较其他药型对人体的不良影响为小。

本组87例血钾测定未发现明显下降现象,多在15—25毫克%之间,仅一例服药后,由服药前的20毫克%下降为13毫克%,本人无明显自觉症状,心电图亦无异常发现。88例肝功能检查,仅一例锌浊度升高为19.3单位,本人无自觉症状,体征亦无异常发现。46例非蛋白氮测定有一例升高为48.5毫克%,无自觉症状,尿检正常。

本组108例心电图中心电图中一例有一过性心肌损害:第二次图Ⅱavf降低,Ⅲ变为负正。第三次Ⅱ,Ⅲavf较第二次略为升高,第四次同第一次。

混合药型9例无一例出现副反应,其他功能指数亦在正常范围。

讨 论

男用节育药全国各地多采用普通棉酚和醋酸棉酚两种药型。我省自74年起对甲酸棉酚进行了基础和临床观察研究。

关于起效时间:

同等剂量的三种药型的起效对比:

药 甲 酸 棉 酚	剂 量 20毫克/日	例 数 20	平均起效天数 72.1	单 位 本 组
普 通 棉 酚	"	17	63.9	江 苏
醋 酸 棉 酚	"	140	77.5	山 东

表中以普通棉酚的起效时间最快,甲酸棉酚次之,醋酸棉酚又次之。

药物起效是节育过程的重要环节。目前关于这方面的研究结果表明,药物起效时间的快慢固然与药物的剂量有关,更为重要的是与药物的作用环节和精子发生的生理过程有关。众所周知精子发育成熟需要61—72天左右。棉酚的作用环节是在初级精母细胞这一环节而不是影响精子发育的整个过程的所有环节,故药物的起效时间一般多在精子发育成熟所需时间范围内(61—72天左右)。临床观察研究结果与精子生理发育过程相一致。目前看来,这可能是一个合理的起效时间。为了确定一个合理的起效时间,进行了大量的药型,服药方法的研究。但尚须找到一个合理的起效药量,以及与此相适应的服药方法,这样才能满足起效的合理要求(包括合理的起效时间、合理的起效基础药量、合理的服药方法)。本组10种服药方法和药量就是为了解决这一问题而努力一部分(另