

医学科学译丛

计划生育

第三輯

上海市医学科学技术情报研究站 編
计划生育译丛編譯委员会



上海市科学技术編譯館

医学科学译丛

計 划 生 育

第 三 輯

上海市医学科学技术情报研究站 編
計 划 生 育 译 丛 編 譯 委 員 会

*

上海市科学技术編譯館出版
(上海 南昌路 59 号)

上海新华印刷厂印刷 新华书店上海发行所发行

*

开本 850×1156 毫米 1/32 印张 6 10/32 字数 200,000
1966 年 4 月第 1 版 1966 年 4 月第 1 次印刷
印数 1—5,500

編号 14·378 定价(科七) 1.05 元

I. 綜 述

1. 一种非口服长效孕激素-雌激素化合物的抑制排卵作用 ...	1
2. 甾化剂类对生育力的作用	5
3. 长期服用炔诺酮与甲醚炔醇制剂以控制人类生育力的临床报告	10
4. 应用激素排卵抑制剂的临床及实验經驗	15
5. 使用口服避孕药 8 年来的經驗及使用低剂量炔诺酮后的分析	20
6. 节育环对受孕的控制	25
7. 子宮內避孕器	30
8. 口服內分泌避孕剂的临床研究	36

II. 抗生育总論

9. 关于受精卵着床机制的研究:一种抗着床药物——麦角考宁反应的分析	44
10. 子宮內异物 I. 在大鼠中对生殖过程的作用	50
11. 子宮內异物 II. 大鼠对蜕膜反应的抑制	57
12. 子宮內异物在大鼠中对子宮液氢离子浓度指数的影响	62
13. 人类精液、精子和睪丸的抗原性	66
14. 自体免疫引起精子形成障碍	71
15. 用长效黄体激素类节育的初步报告	75
16. 复合长效双甾黄体酮(Deladroxate)用于抑制排卵	77
17. 阴囊涂抹氯化鋅使大鼠和恒河猴絕育	80
18. 局部加热对清醒公羊的睪丸血流量和代謝的影响	92
19. 睪丸內注射氯化鋅的雄性动物絕育	100

- 20. 小剂量雌二醇对鼠的两种促性腺激素的不同作用 106
- 21. 雌激素的抗孕作用和典型作用的区别 118

III. 口服避孕药

- 22. 应用较新的孕激素复剂以减少抑制排卵时发生副作用 ... 121
- 23. 子宫内膜对周期性应用排卵抑制剂的反应 127
- 24. 用口服甾体药物的序贯式与合并式服药法, 在节育
周期中所产生的子宫内膜变化 130
- 25. 人体子宫内膜生长状态与其对氯地孕酮反应的相互关系 132
- 26. 序贯服用口服避孕药雌激素及孕激素对子宫内膜组
织学及阴道细胞学的改变 138
- 27. 周期性长期口服合成孕激素类对阴道细胞的影响 144
- 28. 在长期服用炔异诺酮后的严重子宫出血 150
- 29. 长期周期性服用炔异诺酮后, 子宫与卵巢的组织形态 ... 153
- 30. 妊娠期或口服避孕药期间, 周围静脉的扩张度及静
脉血流的速度 156
- 31. 血液凝集力与口服避孕药 159
- 32. 脱氧炔诺醇(与雌激素共用或不共用)在较长期治疗
后的肝功能 162

IV. 节育方法

- 33. 子宫内避孕: 一种新的途径 165
- 34. 子宫内节育器对子宫腔内细菌菌属的影响 171
- 35. 输卵管角凝固绝育术的远期效果, 关于输卵管图象
自然消失问题 177

V. 其 他

- 36. 3分钟免疫妊娠试验 182
- 37. 费氏(Friedman)妊娠试验和试管内妊娠试验的临床比较 186
- 38. 用子宫颈管粘液镜检法诊断早期妊娠 194

I. 綜 述

1. 一种非口服长效孕激素-雌激素化合物的抑制排卵作用

作者 Taymor, M. L.; Planck, S.; Yahia, C.

譯自美国 "Fertil Steril" 1964, 15 (6): 653~660 (英文)

Fried 氏等曾于 1961 年描述, 从 16 α , 17 α -双羟基黄体酮 (16 α , 17 α -Dihydroxy-progesterone) 获得的一种新的使子宫内膜起分泌反应的甾族化合物。Lerner 氏等对其中的一种——双羟基黄体酮缩甲基苯基甲酮 (Dihydroxy progesterone acetophenide) 在动物上的生物学效能作了描述。这种化合物促使子宫内膜分泌和使切除卵巢的鼠继续妊娠, 有类似炔诺酮的作用, 受孕前如给此药可妨害动情期。这种化合物不含有雄激素、雌激素或肾上腺皮质激素的作用, 并证实不致使雌鼠胚胎发生雄性化。特别有趣地观察到, 如不经口服, 可延长药物的作用。本文初步报道, 单用此药或与长效雌激素一起注射时, 对女性生殖器作用有: 对子宫内膜的分泌反应作用、作用持续的时间、抑制排卵的能力, 以及周期性重复给药的效果。

材 料 和 方 法

在有正常排卵的对象中, 进行了单用 Deladroxone*, 对子宫内膜起分泌反应的初步研究。通过基础体温记录和周期的第 10~22 天的孕二醇测定, 证实了在治疗前确有排卵。在治疗周期的第 5 天, 注射 Deladroxone 100 毫克, 于本周期的第 10 天及第 22 天再测孕二醇。在注射后的第 7 天及第 14 天和月经来潮时, 分别作子宫内膜活检, 并记录出现子宫出血的时间。

* Deladroxone 是 Dihydroxy progesterone acetophenide 的商品名——编者注

第二組是 6 例继发性閉經者。为使子宮內膜有所准备，首先每日口服雌激素(綴合雌甾酚酮 Conjugated estrone 2.5 毫克)共 14 天，此后，注射 Deladroxone 100 毫克，同时，继续应用雌激素，并记录出血的时间。

第三組是要求控制排卵的对象。于周期第 8 天，注射复合长效双羟黄体酮(Deladroxate)，即 Deladroxone 和注射用的长效雌激素(庚酸雌二醇 Est-radiol enanthate)化合物。此后，每次月经后第 7 天给药继续 5 个周期，除有异常出血必须停止用药者外，一律不停止用药。本组 24 例分成两组，一组给予 6 次周期性注射复合长效双羟黄体酮-110(内含 Deladroxone 100 毫克，庚酸雌二醇 10 毫克)；另一组注射复合长效双羟黄体酮-120(内含 Deladroxone 100 毫克，庚酸雌二醇 20 毫克)，于周期第 8 天和第 22 天用 Klopfer 氏法测定孕二醇。

結 果

单注射 Deladroxone

7 例有正常周期者，于周期第 5 天，注射 Deladroxone 100 毫克，注射后第 14~28 天发生子宫撤退性出血，平均有效期间为 22.1 天(表 1)。在对照周期中，月经期前的孕二醇水平是 2.4~9.1 毫克/24 小时，而与作者实验室测定排卵后的孕二醇水平是 2~9.1 毫克/24 小时相近。在此治疗周期中，7 例内仅 1 例的孕二醇水平超过 2.0，表示 6 例排卵受到抑制。这 1 例对照期的孕二醇排泄水平是 9.1 毫克/24 小时。因此，孕二醇在 2.2 毫克/24 小时水平，可能符合抑制排卵的水平。

表 1 在正常周期第 5 天注射 Deladroxone (100 毫克)的效果

例 号	撤退性出血 (天)	出 血 情 况	經 前 孕 二 醇	
			对 照 期	治 疗
1	22	正 常	5.2	1.5
2	20	微 着 色	3.7	0.9
3	27	正 常	5.3	0.9
4	27	着 色	2.4	1.8
5	28	着色 10~28	9.1	2.2
6	17	着色 7~17	2.8	1.3
7	14	微 着 色	—	0.4

腺体和间质的状相变了，期别也不符了，但显现有良好的分泌效果，基底空泡早在第 17~18 天所提示的分泌效果是多样性的，而间质水肿似提示出时

間較長的階段。同一例子在肌肉注射 Deladroxone 100 毫克後的第 19 天,當時子宮出血已開始,有良好的分泌,但不符合典型的月經期子宮內膜,腺體仍很活躍,間質致密,并呈蛻膜前反應,再一次提示間質反應是較晚的。

單用孕激素的 7 例中,2 例有正常的子宮內膜撤退性出血。因此認為,為了摹仿正常的子宮出血,需要加入雌激素與 Deladroxone 合用。

Deladroxone 和口服雌激素

6 例閉經者給雌激素(Premarin 或 Amnestrogen),準備 14 天後再注射 Deladroxone 100 毫克者,其結果如下:例 1,第 14 天出血;例 2,第 20 天;例 3,第 12 天;例 4,第 20 天;例 5,第 20 天;例 6,第 32 天出血。她們的子宮撤退性出血的性質多正常,但作用期限似有明显不同。子宮出血能發生在注射後的第 14~32 天,平均在第 17.9 天。

复合长效双羟黄体酮的周期

在 24 例接受 122 個周期的复合长效双羟黄体酮注射(Deladroxone 与庚酸雌二醇化合物),对抑制排卵的作用见表 2。37 个对照排卵周期中,在第 22 天测定的孕二醇为 2~9.1 毫克/24 小时。于周期第 8、第 9、或第 10 天注射复合长效双羟黄体酮的 60 个治疗周期,大約在第 22 天时测定的,孕二醇排泄接近 0.1~1.4 毫克/24 小时。另外,在 122 个治疗周期期間沒有发生妊娠。

表 2 复合长效双羟黄体酮的周期和抑制排卵

	孕二醇水平 (22 天)
37 个排卵的周期 (对照)	2.0~9.1 毫克/24 小时
60 个复合长效双羟黄体酮的周期 (第 8~10 天)	0.1~1.4 毫克/24 小时

注射复合长效双羟黄体酮后,发生子宮撤退性出血的期限,变动很大,在 11~21 天的範圍內。12 例給药 58 个周期,其最常见的作用期限是給药後的第 14 天。如果在第 8 天注射,将形成 22 天的周期,58 个周期中平均为 15.8 天,或者平均周期为 23.8 天。

12 例中,9 例有良好的周期,3 例因注射后发生 6 次不規則子宮出血或出血延長而停止用藥。在有良好周期的 9 例中,6 例的記錄表示正常的子宮出血,而 3 例則出血增加。

7 例作了严密随訪:2 例于末次撤退性出血停止后 2 周,很快有排卵;其它 5 例出現无排卵月經,或持續周期 1~3 月。

注射复合长效双羟黄体酮-120 的变化仍較明显,有效期限較長,大多数受試者的撤退性出血發生在注射後的第 19 天。12 例中的 64 个周期,其平均

有效期限为 18.6 天,平均周期为 26.6 天。

在有良好周期的 10 例中,有 1 例在第 5 次注射后出血 25 天,另 1 例在第 3 次给药后闭经 35 天。

8 例经严密随访,发现闭经或无排卵持续 2~4 月,大多数病例需用孕激素治疗。

应用复合长效双羟黄体酮-120 后的活体检验是在注射药物 1 cc 后的第 23 天作的,月经在次月来潮。腺体仍显示未成熟,具有基底空泡,但间质较成熟,与单用 Deladroxone 者相似。

討 論

由于习惯和爱好的不同,目前尚无一个能满足所有人要求的节育方法。注射的次数可能有部分人会有迫切要求,最多每月不多于一次。

周期性地应用复合长效双羟黄体酮,出乎意料之外地受到群众欢迎,特别是门诊病人。这些人宁愿由医生负责来控制生育。

单纯注射 Deladroxone (100 毫克),能在相当时期内刺激和维持子宫内分泌反应。但是为了产生象正常排卵时的周期性子宫出血,必须加用雌激素,不论是口服或注射。根据测定孕二醇排泄量的减少,证明单注射 Deladroxone 是能抑制排卵的。当加用雌激素时,给药甚至可延迟到周期第 8 或第 10 天,亦能抑制排卵。将周期第 8 天选为注射日,对试用者较为方便,且所产生的周期能接近 28 天。

起初选用作为研究的长效孕激素和雌激素的剂量,企图造成良好的周期是令人失望了。采用 Deladroxone 100 毫克,加复合长效双羟黄体酮 10 毫克所造成的周期太短,12 例中只有 6 例的周期既不短又不长,经过 2~10 周后,才恢复正常排卵周期。这种稍稍延迟排卵恢复的现象,在口服孕激素时亦有同样情况。

并用雌激素 20 毫克所产生的周期是很接近 28 天,12 例中仅 2 例未达到目的。但在很多受试者应用时,这一比例可能不易被接受,而且许多受试者持续无排卵性月经达 3 月之久,需要给孕激素来恢复正常周期。虽然这现象可能无害,但肯定是一种心理上的缺点。

采用注射方法控制排卵是符合生理的。但在临床广泛应用之前,对药物的定性或定量方面,将要求更进一步的实验研究。

(胡仲瑾节译 田雪萍校 王淑贞审)

2. 烴化剂类对生育力的作用

作者 Jackson, H.

譯自 "Brit Med Bull" 1964, 20(2):107~114 (英文)

一、精子的形成

对鼠和鼯鼠精子形成詳細过程的了解以及过程中各阶段的时期划分,目前都已达到了相当精确的程度。精子形成的增殖期是从精原干細胞开始的。精原干細胞发生分裂,经过形态学上的几个精原阶段,轉变为休眠的精母細胞,然后进入一个較长的成熟分裂前期,达到成熟分裂时即为增殖期的終了。鼠的增殖期全部時間約为 35 天,接着是一个过程复杂的变态期(从精子細胞发展为形态学上的成熟精子,共 20 天),随后是精子的成熟和经过附辜輸送約 15 天。这些知識和啮齿类的精子形成为一稳定的动力学的过程,是解释对抗生育研究資料的基础。成熟精子的产生是連續不停的,产生的速度也基本上不受交配次数和接触有关化合物的影响。对后一論点如果認識不足,就可能对实验报告作出錯誤的解释。

使经过处理的雄鼠进行一系列的交配,所获得生育力的資料,可作为一个生育力的模型,这就是精液采样方法(Bock 和 Jackson 二氏, 1957; Jackson, Fox, 及 Craig 等氏, 1959, 1961)。这些細胞的起源可以根据生育結果和受影响的細胞类型之間的直接关系,向前推算到处理时或处理期間所出現的成精細胞为止。生育力中显然含有两个因素——精子的数量和精子的作用能力,一般而論,若精原細胞計数达到正常的 20%,則生育力即属正常。所以从睪丸細胞輸出量的粗略估計即可得出生育力。在选定時間內,对睪丸精細胞的数字进行鉴别分析,可以获得补充資料(Craig 及 Jackson 二氏, 1962)。通过显性致死突变的研究,可以发现生殖損伤的迹象(Craig 及 Jackson 二氏, 1963),但这项工作需耗用大量的实验动物。

二、射綫和烴化剂的抗生育作用

有少数烴化物质已經由充分的实验証明是致癌原。但是从这类具有生物活性的化合物的全部范围内看来——包括芥子类、氮丙啶类、磺胺酯及环氧衍生物(Epoxydes)等类——都有許多可疑之处。目前还只能作为假設的致癌

原。它們的抗生育作用(单独使用时或結合使用时)有两个类型:(1)在各增殖期抑制精子形成,以后产生明显的精子减少或精子缺乏而造成不育;(2)造成“功能性”的不育,此时的精子形成过程照常进行。精子的輸出量、形态和运动都保持正常。

(一) 射 綫

鼠体經X綫全身照射后,所产生的抗生育,是在生殖机构损伤的基础上,对精原細胞发生选择性的抑制和破坏(Oakberg 氏, 1956; Craig 氏等, 1962)。在治疗之后,即可影响生育力,这和某些烷化剂的选择性作用是大不相同的。最低生育力或不育的开始時間(按照射的剂量),鼯鼠和鼠分别为7周和10周,这一情况和精子形成時間的种別差异是一致的。关于部分照射剂量对哺乳类胚細胞的高度积累作用,是众所周知的事实。

(二) 氮芥子类

从最近的鼠实验証明,使用最大耐受量的氮芥(HN_2) 0.5 毫克/公斤靜脉內注射和使用异丙基或 N-丁基的双(β -乙基氯)胺——用量分别为0.3 毫克/公斤及1.0 毫克/公斤——并不能产生明显的抗生育作用。使用反应性大的酯类氮芥子类,所获得的实验結果与以前发表过的使用反应性較小的芳香芥子类, Melphalan 和 Chlorambucil (Jackson 氏等, 1959) 的实验結果是一致的。事实上,只有用甲基双(β -乙基氯)胺 N-氧化物时 (4×20 毫克/公斤),才能在第一周内显示出抗生育作用;虽然,經这样处理的动物都出现病态而且大部分不肯进行交配。从这里得出的結論是:鼠类的生精上皮对于单次大剂量的氮芥子类所致的损伤具有惊人的抵抗力。当然,对于可能产生的累积作用还是应当加以研究的。

(三) 氮丙啶的衍生物

氮丙啶具有致癌性 (Walpole 氏, 1958),同时在鼠体内产生利尿作用 (Jackson 和 James 二氏, 1963)。氮丙啶和 N-甲基氮丙啶都没有任何显著的抗生育作用。必須用适当的补充基质来使氮丙啶环起活化作用。简单的脂肪酸型的单功能酰基氮丙啶类, $\text{C}_n\text{H}_{2n+1} \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 是致癌性的,但烷烃磺酰氮丙啶类(以及酰基衍生物)却并无致癌性 (Walpole 氏, 1958)。遺憾的是找不到这些化合物的有关生育力的資料,但另一型的酰基氮丙啶即乙撑脲

(Ethyleneurea)及其 N-甲基衍生物,曾造成过不育,因它們对附辜精液和精子細胞产生作用。如果用大剂量,則能造成生精上皮的大面积损伤和长期的不育(Jackson 氏等, 1959, 以及 Jackson 和 James 二氏的未发表資料),可惜这些化合物的致癌活动至今还未能确切了解。

在双功能和多功能的氮丙啶类中,有一系列化合物具有较高的生物能力,对精子产生及生育力有更大选择性的作用。最显著的效用是对精子細胞形成。例如,使用小剂量的三胺嗪(Tretamine) 0.2 毫克/公斤之后,在第 4 周能产生不育。如果再进行一个短程处理(5×0.2 毫克/公斤),或給予一次剂量(1.0 毫克/公斤),这一不育作用还可延續到成熟分裂后的各个发展阶段,即分化和附辜阶段。在这“功能性”的不育以后,即使是經過最大剂量(1.0 毫克/公斤)处理的,也很少有任何精原細胞的損害,只有在細胞組成的研究方面,发现 A 型細胞有暫时的抑制现象(Steinberger 氏, 1962)。三胺嗪对精子細胞的作用是有累积的(Bock 和 Jackson 二氏, 1957)。双功能和三功能氮丙啶类产生的抗生育作用,大体上和三胺嗪是相似的,只是在精母細胞阶段的抗药性較大。如果将功能組增至 4 个或 6 个,則精原损伤有所增加,因而它們的抗生育反应变为显著的双相性。对鼠和鼯鼠的显性致死研究,发现由三胺嗪造成的不育是能够遗传的(Bateman 氏, 1960)。如果以經過三胺嗪处理的雄鼯鼠为父代,則在其 F_1 代的雄性幼畜中不育和半不育的比率很高,这是一个强有力的証明(Cattanach 氏, 1959; Cattanach 和 Edwards 二氏, 1958)。但有一个现象是难以理解的:为什么精子細胞和精子的遗传物质具有那样的易感性,即使三胺嗪的每日剂量用得很少,也能产生作用。而成熟分裂前的精母細胞,在同样的物质条件下的影响如何,由于最近在磺酯类方面的研究进展(将在下文中論述),对氮丙啶的衍生物的累积抗生育作用及其致癌潜能是值得作一番深入考察的。

(四) 磺 酯 类

氮丙啶类对生育力产生的作用表现出相当大的一致性,这說明载体分子对精原細胞的影响主要是在作用的强度方面,而不是在作用的选择性方面。对于磺酯类更便于进行系統的结构活动研究。因为,极简单的酯类的药理作用是可以檢驗的,烷基团的结构是可以一个碳原子一个碳原子地逐步改变的。

简单的单功能团酯类所具有的物理性质,尤其是在水和油的溶解度方面,和細胞容易接触是一致的。双功能团酯类的不溶解性是較大或很大的;但这对药理活动的影响并不比試管內的稳定性更大。关于后一点只要把“麦里浪”*

* “麦里浪”是 Myleran 的音譯——編者

与次甲基-双甲磺酸 (Methylene bismethanesulphonate) 进行对比, 即可証明。“麦里浪”在水和油中都是稳定而不溶解的, 次甲基-双甲磺酸則能略溶于水, 且不稳定 (在氢离子指数为 7 和温度在 37°C 时, 其半水解期为 22 分钟)。然而, 这两种化合物在同剂量水平上能表现出类似的生物作用——对精原細胞的抑制作用。

“麦里浪”所具有的延迟的选择性抗生育作用 (Jackson 氏等, 1961), 已經为辜丸內細胞組成的分析所証实 (Craig, Fox 氏和 Jackson 氏, 1964)。这是对 A 型精原細胞的发展产生抑制的結果。虽然从生育力的研究資料看来, 这一种药物对其它精原細胞、精母細胞阶段也能产生一定的作用。

次甲基-双甲磺酸的单次剂量 (約 $\frac{1}{2}\text{LD}_{50}$), 在应用后的第一周内, 能产生极明显的不育, 此后即行恢复, 并无成熟分裂前的损伤迹象 (Fox 和 Jackson 二氏的未发表資料)。但如果改为較低剂量的短程处理, 則除了能对成熟精子产生累积作用外, 还表现出强度的精原細胞抑制。正在进行的实验証明, 若每日口服剂量达 2 毫克/公斤时, 是能累积的。虽然多功能团氮丙啶类和双磺酯类的抗生育作用是彼此类似的, 但有理由可以相信, 它們对不同細胞阶段的作用焦点是有区别的。

简单的直鏈单功能团酯类只能对生育力发生功能性的作用, 这和成熟分裂后期对辜丸和附辜細胞的干扰是符合的。容易水解的异丙脂和直鏈酯不同, 它能在成熟分裂前所有各阶段造成不育, 但并不影响后期的精液发展阶段 (Jackson 氏等, 1961; Craig 氏等, 1964; Craig 及 Jackson 二氏, 1963)。

总的来看, 口服烷烴磺酰 (Alkanesulphonyl) 酯类的作用与它們的化学稳定性极少有关系。单次剂量的单功能团酯类的作用, 口服不如注射。但如果用小的分散剂量同时口服和注射, 則它們的累积作用相当大。长期口服甲基和甲磺酸异丙酯的报道, 使这类化合物中的一些早期研究資料得到了补充 (Jackson 氏等, 1961)。甲磺酸异丙酯的累积作用是非常明显的, 由于精子缺乏, 第 8 周后沒有幼畜产生。如果按 10 毫克/公斤的剂量, 无限期地使用, 就沒有一个动物能存活, 而大多数在第 9 周后死亡, 显然是由于骨髓萎縮所致。这一实验結果, 与使用作用力較小的甲磺酸正丙酯的結果大不相同, 后一种化合物的作用与同系的直鏈酯类相似。

与上述情况相反, 甲磺酸甲酯的每日口服剂量率可以无限期耐受, 而不育作用完全产生在成熟分裂后的各阶段。甚至用单次的最大剂量 (腹腔內注射 100 毫克/公斤), 也只能引起精原細胞計数的暂时下降。奇怪的是, 在这样的

下降之后，并不产生成熟减低的波动 (Craig 和 Jackson 二氏, 1963)。最小的完全有效剂量率是每天 5 毫克/公斤，在长期处理的全部过程中，始終能維持着一种恢复性的不育。不育的开始和停止处理后生育力的恢复時間是可以預知的。这表示化合物对成熟分裂后，各分化阶段所产生的累积作用的功能。由于精子的形成过程具有連續和正确的特性，所以在每天处理时都有許多属于易感期的細胞，象靶子一样被药物发射所击中。成熟分裂后的发展阶段約占有 5 周的时间，这些細胞內产生的累积作用也只能在这一个時間內产生。在这一个期間(从第一次剂量算起的)，“第一代”的成熟分裂后的細胞，由于成熟为精子而消失，它們的位置被“第二代”所取得。到第 5 周末，成熟精子(仍作为成熟分裂后的細胞看待的)，对所給剂量率的“药物接触量”将达到最大程度。在此后的又一个 5 周時間中，新出現的精子，在它們的成熟分裂前(增殖期)，都在繼續发展。除了前 5 周中所接受的精子細胞剂量外，又繼續与药剂接触，这是在第 10 周末就达到最大程度。在这一基础上，經過 10 周之后在成熟分裂的前后各阶段，可能产生的累积作用。一半的“接触剂量”在分化期产生；另一半在增殖期对精液基础細胞总数有机会引起累积性的破坏。由于作者着重討論的是各种不同型細胞的比較敏感性，所以把这里所述的归入“总接触剂量”的範圍內。經处理的精液約在第 10 周后开始出现累积作用，这种作用能随着不停的处理而无限期地持續下去。用不同的日剂量水平所获得的 5 周过程資料，使作者有可能估計，在成熟分裂前后各阶段所产生的累积作用和用多少“接触剂量”而产生一致的不育效果。从更长过程所得出的生育力資料，还可以帮助了解干細胞內的累积作用。由此可知，用甲基甲烷磺盐，每日口服剂量达到 20 毫克/公斤时，仍未能使处理后的不育作用延长 5 周以上；用单次大剂量腔膜內注射 100 毫克/公斤(全致死量为 110 毫克/公斤)，亦未能在成熟分裂前造成不育。这一情况表示，这些活性烷化合物对鼠类成熟分裂后各阶段的药理作用是有明显限度的。前面已經指出，对于这些药物及其同系化合物的最易感受的阶段，似乎是在辜丸和附辜精子阶段。因此，这些药物的主要效果也必然是在这些細胞內發揮之。要使产生这种功能性不育的最低累积的“接触剂量”，約为每公斤 75 毫克。

用各种不同剂量水平处理好几个月以后，仍能預期生育力的恢复，其恢复情况和經過 5 周处理过程后发生的是一致的。这就清楚地表明，在增殖和分化阶段，都沒有任何意外的累积作用。尤其可以証明，在精原干細胞內沒有任何进行性损伤。显然，对哺乳类的精子形成采用不同的处理計劃，可以推断出累积化合物发生作用的特性和作用部位。無論是可溶性或不可溶性化合物的

實驗資料,都表示生精上皮的細胞和附辜精子是易于接受藥理干擾的。

(江 魚節譯 王以敬校 熊汝成審)

3. 長期服用炔諾酮與炔雌甲醚的制劑 以控制人類生育力的臨床報告

作者 Tyler, E. T.; Olson, H. J.; Gotlib, M.; Levin, M.; Behne, D.

譯自美國 "Clin Med" 1964, 71, (6): 997~1024 (英文) .

研究目的性

炔諾酮臨床效果的研究是在 1954 年開始的,最初的探索階段是想對一些較新的黃體酮樣活性劑的可能應用範圍,特別包括黃體缺乏症及控制受孕方面的作用能力及其局限性提供一個初步估價。在控制受孕方面所得的結果,促使提出更肯定的長期研究的任務,而在這些供試藥物中,炔諾酮兼有高的效力及服用者對之有好的耐受性。

第一次用本藥作控制受孕的臨床研究是在洛杉磯計生育中心站進行的。最初 4 年的研究結果確立了一項安全有效的劑量療程,即每周期 20 天,日服含有 10 毫克炔諾酮及 0.06 毫克炔雌甲醚的制劑 1 片。

因這一劑量已在實際應用中証實完全有效,很自然提出了是否較低的劑量可同樣奏效的問題。自 1960 年 5 月開始,所有新的受試者僅給予含 5 毫克炔諾酮加 0.075 毫克炔雌甲醚的片劑;在 1961 年 5 月開始,在第三組給以 2 毫克孕激素和 0.1 毫克炔雌甲醚的片劑。原來服用 10 毫克劑量組的 570 人增至 606 人。為了觀察長期的效果,其中 230 人仍積極參加此研究計劃。故就應用 10 毫克片劑 7 年以上及服用較低劑量的 4,000 周期的經驗,提出報告。

對象的選擇

整個試驗過程中的人數,視藥物供應量而定,並控制在一定的限額內,以便能對每人作必要的觀察和隨訪。作為研究的對象需符合以下的條件:(1)最少經過一次懷孕証實有生育能力(正常足月分娩),並在末次生產後已有 3 次以上月經來潮,極少例外;(2)參加研究的最短時期為 12 個月;(3)某些器官

上的疾病对試驗服药的禁忌問題，这要从病史及全面的体格检查来决定，除了例如下文所提出的情况；(4)每月作再訪检查和进行實驗室試驗。

同时患有其它疾病

在研究的后期，对受試者的疾病条件加以放宽，即同意患有某些常见疾病（如糖尿病、心脏病、过敏症、癫痫，当然也包括偶发的急性疾病）的人接受試驗。本組中包括为治疗原有疾病而服用各种药物的病人，其目的是驗證炔諾酮加炔雌甲醚与同时应用其它药物治疗是否有任何药理上的禁忌，以及口服避孕剂是否能加剧或改变原有的病情。

药 物

在所有的試驗中，俱用未包衣的加有炔雌甲醚的炔諾酮口服片剂，3种药片剂量为 10, 5 及 2 毫克的炔諾酮相应地分別加入 0.06, 0.075 及 0.1 毫克炔雌甲醚。

服 法

关于如何服用药片，各受試者均个别給予指示（口述及书面）：不論所用每片的剂量多少，均为每一周期服 20 天，从第 5~24 天，每天服 1 片，以月經来潮日作为第 1 天；嘱她們每天在同一時間服药，以就寝时为宜。如发生突破性出血，每天改服 2 片直至出血停止。如果在服药 20 天后停药，月經不出現，則在前一疗程結束后的第 7 天，再以同样的剂量及服法繼續服药。

随 訪 检 查

所有計劃中的受試者，每月均保持联系。在每次检查时，由負責护士查詢关于按规定服药的情况，并設法找出有无因服药引起的不适。因副作用是研究目的之一，故提出許多服药后可能发生不适的暗示性問題。这样提問导致了較多存在疑問的副作用，但相信可以避免忽視任何副作用的可能。不管这些副作用看来和服药是不会有什麼关系的。

受試者皆进行常规的体格检查，特別注意体重变化、乳部触痛及充血、有无痤疮或男性化象征。每年要进行两次子宮內膜活組織检查及 Papanicolaou 氏涂片；此外，有些服药者在一定时期进行各种血液检查及激素測定，还在总数中任意选出較少人数作特殊的血凝固測定。

退出試驗的人數

原有 829 人參加 10 毫克與 2 毫克的試驗，而有 439 人中途停止試驗(其中 409 人因遷居外地及準備懷孕等與試驗方法本身無關而停藥的)。在 10 毫克組中約有半數受試者是服藥 2 年以上的，也有已持續將近 6 年；2 毫克組的 223 人中，經 24 個月的研究期有 63 人退出；在總數中僅 30 人(占 3.6%)是由于藥物的原因而停止服用的(表 1 從略)。在研究的早期退出率較高，無疑是由于對本法的效果缺乏信心所致，隨着對本法的安全有效的認識逐步傳播，這問題已不復存在。

避 孕 效 果

確按規定服藥的受試者中，經 6 年余的研究，並無一人懷孕。發生意外妊娠的有 10 例，其中 9 人是未按規定服藥，另 1 人雖自稱是正規服藥的，然並不可靠。

再度生育的影響

本研究的經驗指明，即使連續 5 年應用口服避孕劑，停藥後並不降低生育能力。在總數中有 26 人因再要妊娠而停藥，結果都在停藥後最初 3 個周期內懷孕，研究証實停藥後生育力迅速恢復。孕激素在生育功能方面的短暫性作用的更有力証據是：如疏忽了按處方劑量服藥的最低要求時，即顯然迅速懷孕。服用 10 毫克片劑者有 10 例意外的懷孕，其中 9 人承認未按規定服藥。

對妊娠、分娩及胎兒發育的影響

曾服炔諾酮而再計劃懷孕者，無 1 人有因藥物引起的任何併發症，都是足月妊娠和正常分娩。

並未發生胎兒不正常的情况。鑒於有文獻報道，在妊娠早期服黃體酮樣活性藥物，能產生胎兒男性化，因而特別注意了生殖器的形狀；但即使是不按規定服藥而意外懷孕者，在妊娠診斷確定前的短時期內仍繼續服藥，所產嬰兒並未發現陰莖肥大或其它男性化特征。

對經期的影響

周期性應用孕激素作避孕劑的重要問題之一是保持月經正常，任何不正常的情况將使受試者缺乏信心或產生顧慮而引起壞作用。因此，對閉經、突破

性出血或經間期的点滴出血等偶发情况,以及月經量的增減等要加以注意。

閉經是一个主要問題,因不产生撤退性出血,容易引起怀孕的恐惧。在 10 毫克的一組中, 140 人有 1 周期或更多時間的閉經, 总数有 365 个周期, 約占 2.3%。有些受試者較其他人更易于閉經, 曾有少数例子, 在 6~7 个月未发生撤退性出血; 只要在第 7 天繼續服药, 这种现象似乎并不增加受胎的危險。必須使受試者确信自己并未受孕, 月經不潮亦无害处, 就不成为問題。在 2 毫克的一組中, 仅极少数产生閉經现象。

突破性出血或經間期点滴出血在 2 毫克的受試者中有 28.3%, 10 毫克的为 49.2%, 分別占总周期数的 3.5% 及 3.9%, 突破性出血的发生約两倍于經間期点滴出血。这类出血总数的 38.2% 是发生在最初的三个周期, 实际上, 对所有个别出血现象, 暫改为每天增至 2 片的剂量, 即可迅速痊愈。

周期性服用炔諾酮加炔雌甲醚, 也出現月經量减少的傾向, 一經說服后, 大多数受試者懂得这是肯定的优点而不以为弊。

应加注意, 当周期性服用炔諾酮加炔雌甲醚停止后, 由于开始排卵延迟而下一周期有相当的推迟, 有时第二周期也較一般为长, 这种趋向对于不同的剂量(10 毫克、5 毫克或 2 毫克)无明显区分。

体 重 增 加

由于作用强的孕激素易有蛋白同化作用并傾向于盐和水的潴留, 故在受試者周期性服药时有某些程度的体重增加是不足为奇的。服用 2 毫克者体重增加得較少(表 2 从略)。

对胃肠功能的影响

周期性服用孕激素常见的症状是恶心, 其中服 10 毫克剂量的有 74 人(12.2%), 而服 2 毫克的为 8 人(3.6%), 这种症状在 19,068 个周期中仅有 111 次, 占 0.6%。

恶心一般是輕度的, 并在第 1, 2 周期后即消失; 2 毫克組并无因恶心严重而中断服药者。

男 性 化

每月虽对声音的变化、女性多毛症、痤疮及阴蒂肥大作仔細检查, 无任何男性化的迹象。