

UNDP/UNFPA/WHO/WORLD BANK



人类生殖研究、发展
和研究培训特别规划署
1999 年年度技术报告

生殖健康研究

1999

世界卫生组织
日内瓦 2000
WHO/RHR/00.9



第二军医大学出版社

ISSN 1000-462X (print) ISSN 1673-8233 (online)

JHR

生殖健康
研究
JOURNAL OF
REPRODUCTIVE
HEALTH
RESEARCH

生殖健康研究

1225

中国妇幼保健
杂志
JOURNAL OF
MATERNAL AND
CHILD HEALTH
CARE

第三卷 第八期 2013年8月





UNDP/UNFPA/WHO/WORLD BANK

WHO/RHR/HRP/00.9

人类生殖研究、发展和研究培训特别规划署
1999 年年度技术报告

生殖健康研究

世界卫生组织

(日内瓦 2000)

第二军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

生殖健康研究.1999/世界卫生组织人类生殖研究、发展和研究培训特别规划署编;方可娟等译.一上海:第二军医大学出版社,2001.11

书名原文:ANNUAL TECHNICAL REPORT 1999

ISBN 7-81060-149-0

I. 生… II. ①世… ②方… III. 生殖医学-研究报告-世界卫生组织-1999 IV. R339.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 075334 号

生殖健康研究

总 译 校 方可娟 周维谨

陈海林 贺昌海

责任编辑 傅淑娟

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

江苏丹阳教育印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:22.75 字数:585 千字

2001 年 11 月第 1 版 2001 年 11 月第 1 次印刷

印数:1~1 000 册

ISBN 7-81060-149-0/R·141

定价:50.00 元

译校人员名单

总译校

方可娟 周维谨 陈海林 贺昌海

翻 译

周颖燕	于 虹	丁蓓蓓	王炳顺	王 波	郑 玲
郑 伟	郭新颖	余丽宁	苏 萍	潘 勇	刘英惠
刘树森	陈爱民	赵双玲	陈锡宽	丁永刚	钟 烨
张育坚	孙月莲	张子豹			

审 校

于 艺	杨培娟	王 健	涂晓雯
武俊青	陈建兴	杨秋英	楼超华
李卫华	孙祖越	宋 思	濮季行

WHO/RHR/00.9

©世界卫生组织 2000

本文献为世界卫生组织的出版物,经世界卫生组织认可翻译,保留其全部有关权利。本文献可供引用、部分或全部复制或翻译,但不能市售或用于商业目的。

需要者可从以下地址获得本书英文文献拷贝

**UNDP/UNFPA/WHO/World Bank
Special Programme & Research,
Development and Research
Training in Human Reproduction
World Health Organization,
1211 Geneva 27,
Switzerland
Fax: 41 – 22 – 7914171
E – mail: rhrpublications@who.int**

感 谢

本文献主编 P.F.A. Van Look 博士及曾给予帮助的规划署其他职员。

目 录

执行概要

第一部分 规划署的使命和政策

规划署的目标、结构和工作	(35)
妇女的观点及性别问题	(40)

第二部分 研究、发展与技术活动

生殖健康计划和规划	(51)
青少年的性与生殖健康	(94)
生育调节研究	
特别规划署工作总结	(110)
生育调节改进方法和新方法的研究进展	(113)
使用者在生殖健康方面的观点	(169)
现有生育调节方法的安全性与有效性	(186)
生育调节方法的使用规范与指南	(210)
母亲和围生期健康	
提供和归纳依据	(219)
以证据为基础的项目实施	(236)
非安全流产	(243)
生殖道感染、宫颈癌和不孕症	(257)
女性生殖器残割和其他有害行为	(270)

第三部分 对各个国家的技术支持

概述	(275)
非洲和中东地区	(279)
美洲地区	(294)
亚洲和西太平洋地区	(302)
东欧地区	(326)

第四部分 其他活动

临床试验与信息支持	(333)
-----------------	-------

实验室操作标准化与质量控制	(339)
信息交流与传播	(346)
附录 特别规划署成员(1999 年 12 月)(英文)	(353)

执 行 概 要

引 言

生殖健康研究部

世界卫生组织(WHO)的生殖健康研究部(RHR)成立于 1998 年 11 月,这一部门包括联合国开发总署(UNDP)/联合国人口基金(UNFPA)以及世界卫生组织/世界银行人类生殖研究,发展和研究培训特别规划署(HRP)和前 WHO 生殖健康(技术支持)分部(RHT)。WHO 管理系统之所以将这两大体系结合起来是为了将有关生殖健康研究和行动纳入同一部门内。在 WHO 内部,该司属家庭和社区保健部(原名卫生体系和社区保健,1999 年重命名)。

RHR 的主要使命是“帮助人们享有健康的性和生殖生活”。因此,它的总目标是增强各国的能力,使人们能够增进和保护自身以及性伴侣的健康,因为性和生殖与双方的健康相关;同时,使人们在需要的时候能获得优质的生殖健康服务。

1999 年,该部门决定在基层组织开展工作,即组成以任务定向的小组。因此,该部门形成了四个小组:

- 调查取证;
- 规划和技术发展组
- 国家技术支持组
- 宣传和人权组

这些小组体现了该部门开展工作的策略运作部分。

上述 4 个小组的成立是为了分头执行该部门的工作,以便更好地满足各国的需求。比如,首要的需求是确定和评估生殖健康问题,并探索出有据可依的解决方法。这需要通过研究和寻求证据来实现,因此这属于研究和证据小组的职责。研究策略必须转变为实用的规范、指南、工具和干预措施后才能被各国所采用,这是规范和工具开发小组的任务。随后,又需要一套将上述开发出的规范、工具和干预措施进行传递和执行的机制,这将由对国家的技术支持小组来负责。最后,必须对生殖健康的概念、实现最终目标所需的社会及其他方面的变化进行持续不断的宣传,这将由宣传和人权小组来提供支持。

根据该部门相对的优势和四个小组各自的贡献,其工作领域是:

- 生殖健康计划和规划
- 性的发育、成熟和健康
- 生育调节
- 母亲健康和围生期保健
- 不安全流产
- 生殖道感染(包括宫颈癌和不孕症)
- 女性生殖道残割和其他有害的手术操作

联合国开发总署/联合国人口基金/世界卫生组织/世界银行人类生殖研究发展和研究培训特别规划署

由 WHO 于 1972 年组建的。联合国发展总署/联合国人口基金/世界卫生组织/世界银行人类生殖研究、发展和研究培训特别规划署,将作为 RHR 内的一个实体而继续存在。HRP 的共

同倡导者(UNDP、UNFPA、WHO 和世界银行)将与主要财政捐助者和其他有兴趣的团体一起,组成 HRP 的管理体系,即政策和协调委员会(PCC)。它负责政策制定、进展评估和 HRP 的经费评审和批准。科技指导小组(STAG)为 HRP 的工作提供广泛的策略建议(附录 1)。(1999 年,STAG 承担了对整个部门的工作进行回顾和建议的责任。)科学和伦理评审专家小组(附录 2)回顾了包括以人类为研究对象和动物实验在内的所有项目,并对与生殖健康有关的伦理问题进行了论证。毒理专家小组(附录 3)是科学和伦理评审专家小组的补充体,它将由 HRP 开发研制或 HRP 推荐的药物,实验过程或器具等对药物动力学、新陈代谢、内分泌学、毒理学、致畸性、致癌性、诱变性研究各方面提供专业性鉴定。另外,HRP 有几个科学委员会为研究策略提供详尽的建议。

妇女观点和性别问题

在 RHR 内,这项活动由宣传和人权小组负责。该小组试图:

- 确保 RHR 进行性别分析;
- 确保女性和妇女的观点能渗入 RHR 各部门和决策过程中,包括确定国家和国际的生殖健康研究的优先领域;
- 增进妇女团体对 RHR 工作的广泛理解,加强这些团体和 RHR 的信息交流;
- 将妇女观点和性别问题与增强研究和机构的活动相结合。

把性别的考虑结合到该部门的工作中去将继续通过评估生殖健康研究中性别问题的方法以及研究申请评阅者的辅助方法的完善来实现。这一方法目前正由部门各委员会和未来的研究者们进行“现场测试”。

由该部门协调的有关性别和生殖健康的启动培训活动共有 3 周的课程,分别在阿根廷、澳大利亚、中国和肯尼亚几个分中心内进行。最后,培训核心课程将被评估和修改以体现不同地区的经验,并将再次进行现场测试后于 2001 年年中出版。

作为对 STAG 提出的建议的应答,该部门对现存的对生殖健康有负面影响的法律和政策进行了复审。因为这一问题的复杂性,有必要进行进一步的分析和明确 RHR 在此领域内的确切作用的着重点。同时,RHR 还向一些联合国条约国作了有关生殖健康和权利的报道,并开始详细阐述不同的途径,以便确保在生殖健康工作中以权利为基础。

妇女团体则继续开展其对女用避孕套有关活动的协调作用,来自三个国家的有关阴道隔膜的研究结果将被提交发表。土耳其进行的阴道隔膜可接受性和使用有效性的研究使得该国卫生部支持在全国范围内有选择性地引入阴道隔膜的计划。

生殖健康计划和规划

为了改善人民的生殖健康,各国都需要高质量的研究所提供的可靠信息,作为制定政策和实施规划的依据。RHR 负责产生、综合、传播和实施具有可靠依据的、最新的、与各国需求相关的保健形式。计划和规划小组的目的是帮助各国开发出与本国需求相关的生殖健康规划。

计划与规划小组还通过一系列求证活动来进行数据清理,进行一些与生殖健康规划有关的研究。同时,它也与规范和工具开发小组合作研究生殖健康评估指标、制订基本的保健实施

指南以及最后通过为各国提供技术支持以帮助这些国家实施有据可依的活动和规划。

调研取证

计划和规划小组在这一领域内的主要任务是为资源匮乏地区产生和综合开展促进生殖健康临床和规划活动时所需的证据。在此情况下,1997年启动了一项题为“确定最佳生殖健康活动计划”的活动。这项活动提供了有关生殖健康问题高度优先的论据实体。一些新的系统性综述,如紧急避孕干预、不完全流产的抗生素预防性应用、米索前列醇应用于分娩过程等都已发表,而对相当一部分以往的综述也进行了更新。另外还启动了一项题为“卫生保健部门的结合活动”的系统性复审。1999年第二期《世界卫生组织卫生保健图书馆》出版,共有英语和西班牙语两个版本。这两个版本均受到了世界各国卫生工作者的好评。在三个国家的区级医院内,还获准并开始进行一项随机对照试验以评估使用《世界卫生组织卫生保健图书馆》和主动发放信息的规划。这项试验将评估在墨西哥、南非和泰国的40所医院内实施有据可依的生殖健康活动的策略。RHR将继续维持生殖健康主要数据库。这些数据主要用来估计重要生殖健康指标。1999年,RHR开始对孕、产妇死亡率和围生期死亡率进行新的估计。

规范和工具开发

1999年,发表了一本题为《冲突和更替中的生殖健康》的手册。同时,一项有关传播、改编和使用RHR技术文档的策略也正在拟定中,并将与其他机构(包括非政府组织和双边安排等)进行协作。进一步的工作计划于2000年制订出一套国际认可的生殖健康指标。

对各国的技术支持

由HRP开发的避孕技术引入的策略方案已被改编用来论述其他生殖健康问题。这个研究方法分三个阶段来引入新的或未充分使用的技术和改善生殖健康规划中的服务质量。

第一阶段对使用者的需求和观点、现行的技术和服务发放系统的能力进行评估以决定是否需要引入新的或未被充分使用的技术。已经拟订出有关实施第一阶段评估的现场指南草案,并准备于1999年进行现场测试。老挝民主共和国已经完成了第一阶段对生殖健康需求的评估。目前正准备对在中国引入IUD进行需求评估。

第二阶段包括为引入技术或服务的行动研究设计和测试最佳的模式,以促进整个卫生保健的质量。第二阶段的项目于1999年在玻利维亚、缅甸和赞比亚继续进行,而南非的项目已结束。

第三阶段是对第二阶段研究结果及重复进行或“大规模开展”活动时的政策和规划之经验的运用。巴西已开展一项评估以重复城市生殖健康服务的新模式。越南则正把第二阶段开发出的一项有关引进DMPA,并同时改善提供所有避孕方法之服务质量的策略,向国内34个省份进行推广应用。

将继续对各国引进女用避孕套提供支持,为其开发国内计划和规划指南(与UNAIDS及妇女保健公司合作)、研究重复使用的可行性和安全性,并支持南非制订一项国内引入策略。对印度尼西亚、南非和赞比亚引入紧急避孕继续给予技术支持。在罗马尼亚则进行有关服务传递的研究,考虑服务对象的可接受性以及在此有流产服务项目中加入药物流产所需对服务传递系统进行的修改。

青少年的性和生殖健康

根据性的发育、成熟和健康这一主题,活动的重点仍是青少年的性和生殖健康。RHR 有两项研究目标将由 HRP 负责实现:形成有关青少年性和生殖健康的文件,包括青少年生活的重要性、决定因素和后果;通过干预研究和对不断进行的干预及规划、提供最佳保健和信息服务和最好的实践以及对青少年需求的有效应答的评估进行鉴定。

1999 年进行了 3 项主要的研究活动。首先,完成了对当时正在进行或完成不久的以青少年为中心的社会科学研究的综述。这些研究由 HRP 提供技术支持,是以前所进行的有关流产、性行为 and 男性角色的社会学研究启动项目的后续研究。计划将这一综述发表于 RHR 1999 年创刊的不定期论文丛书。

其次,有关青少年性和生殖健康在 1998 社会科学研究的创意下,支持了规范化的干预研究。对递交申请书和意向书倡议的应答,共收到了来自 50 多个发展中国家研究人员所递交的 250 多项文本。1998 年底到 1999 年初,为了增强研究能力,帮助撰写项目申请书、提高有希望中标之申请书的质量以及进一步加强始创项目,在肯尼亚的内罗毕、泰国的曼谷和巴西的格兰曼都举办了三个培训班。共有来自亚洲、非洲、拉丁美洲的 56 名研究人员参加了这三个培训班。研究人员相互间对各自的申请书进行了严格的审阅,到 2000 年 1 月,共有 29 项申请书获得了资助。这些研究项目的内容包括从危险行为及双重保护到性强迫和性服务提供者对青少年生殖健康服务的观点。

第三,在讲法语的非洲国家进行的改善青少年生殖健康保健服务的运作研究项目,已在科特迪瓦完成了一项规范性的研究并获得了结果。另外,由 USAIDS 资助的生殖健康工程的前沿研究已同意塞内加尔加入这项针对四个国家青少年的运作研究中。这项工作将与 RHR 合作进行。

2000 年,HRP 将继续在不同的发展中国家实施和协调这些研究项目。研究意向还包括建立所有参加由 HRP 资助的青少年性和生殖健康项目的研究人员网络。对 WHO 东地中海地区、东欧及其新独立国家内有关青少年性和生殖健康研究项目的启动将给予特殊的帮助。

另外,一些正在设想中的研究活动包括:启动有关湄公河流域国家(中国、老挝人民民主共和国、缅甸、泰国和越南)的青少年流动人群生殖健康需求的研究;在蒙古进行有关青春前期少女阴道异常分泌物的研究;对使用 DMPA、庚酸炔诺酮(NET-EN)或复方口服避孕药的年轻妇女测定骨密度研究进行 5 年随访研究。

在由全球医疗法协会组织的第 12 届全球医疗法大会生殖权利研讨班上准备了一篇题为“社会科学研究在保护青少年性和生殖选择上的重要性”的论文,并发表于医疗和法律:中欧和东欧性和生殖健康权利研讨会专辑。

生育调节

生育调节新方法或改良方法的开发

近些年来,由于资金有限,HRP 支持的研究局限于技术发展评估策略委员会在 1997 年 11 月会议中确定的优先领域,即紧急避孕、男用和女用激素类避孕针剂、免疫避孕和终止妊娠

的非手术方法。这些优先领域研究比预期的要慢,原因是由于未预期的技术困难和由于延迟了与生产伙伴的商洽。

紧急避孕

HRP 正在观察左旋十八甲基炔诺酮(LNG) 和米非司酮对紧急避孕的潜在作用。一项由 1 998 名妇女参加的,比较米非司酮和 Yuzpe 方案对紧急避孕的疗效与副作用,随机、双盲、多国研究结果已于 1998 年 8 月发表。试验表明:左旋十八甲基炔诺酮比 Yuzpe 耐受性好,疗效也更好。同时,研究也发现:如果两种方法联合使用,且在无保护性交后越早治疗,疗效越显著。这些发现对社区计划生育服务提供者、决策者和科研人员影响很大。1999 年,在世界各地进行了进一步的详细研究。结果发表在《柳叶刀》等其他杂志上,另外关于延迟用药对避孕效果的影响也进行了分析。许多国家的药物检测部门对注册单用左旋十八甲基炔诺酮的避孕方法表示感兴趣,并针对服务提供者更新了服务指南。作为紧急避孕方法的每包二片左旋十八甲基炔诺酮(每片 0.75 mg),已在巴西、加拿大、中国、法国、匈牙利、牙买加、肯尼亚、尼日利亚、斯里兰卡、英国、美国和也门等国家注册。关于该药品在其他一些国家注册的问题也正在协商。

1992 年,使用 600 mg 米非司酮研究抗孕激素米非司酮在紧急避孕中的潜在作用已在二项研究中获得证实。随后,HRP 组织了随机跨国性临床试验,在无保护性交后 120 小时内(5 天)分别用三种不同剂量米非司酮(600 mg、50 mg 和 10 mg),比较其疗效和不良反应。1999 年发表该试验结果,1 717 名受试妇女中,21 名用药后仍怀孕。3 种剂量组之间,怀孕危险度相似(1.1%~1.3%),避孕率达 85%。除下次月经时间与用药剂量明显相关外($P < 0.01$),尽管最低及最高剂量值之间相差 60 倍,但是 3 个剂量的药物不良反应无明显差异。该研究结果具有一定临床使用价值。低剂量组价格便宜,而且推迟下次月经的可能性较小。

为降低非意愿妊娠及流产,HRP 在技术方面正参与一项在中国首先启动的为期 3 年的有关使用米非司酮的适应证的研究。此研究的临床部分在中国 10 个研究中心开展的随机、双盲临床试验刚结束。该研究比较 10 mg 和 25 mg 两种剂量的国产米非司酮的疗效和副作用。该研究共有 3 002 名妇女参加,最终的研究结果预期将于 2000 年公布。

一个尚未解决的重要问题是相对左旋十八甲基炔诺酮而言,米非司酮是否是紧急避孕的更好选择。目前用于紧急避孕的 LNG 与 Yuzpe 方案一样,具有相同的缺点。即该疗法两次服药须间隔 12 小时。如果两次服药时间合并,则该方法更为实用。为确定这是否可行,HRP 目前正在进行一项大规模的随机双盲跨国试验,以比较在无保护性交后 120 小时内,口服 10 mg 米非司酮或首服 0.75 mg LNG,12 小时后再服 1 片,及单剂量 LNG 1.5 mg 一次口服的疗效及不良反应。

在某些情况下,含铜宫内节育器(IUD)可作为紧急避孕中激素避孕药的备选方法。对 19 项有关研究进行 Meta 分析后发现,性交后放置 IUD,其紧急避孕效果优于 Yuzpe 方案 15 倍。目前无任何有关放置 IUD 紧急避孕法的不良反应和致病率的前瞻性研究报道。为肯定这种方法的有效性、可接受性、不良反应和可能的并发症,HRP 在中国 16 个研究中心进行了放置 TCu380A IUD 用于紧急避孕的前瞻性研究。中期研究结果很不错。到目前为止,尚无妇女在治疗周期内怀孕,也没有严重的不良反应和并发症报道。

有些妇女因为宗教或其他原因而不使用紧急避孕方法。因为她们认为,所谓的紧急避孕疗法无非是堕胎或阻止受精卵着床。而 Yuzpe 方案似乎并非通过影响已着床的人类胚胎来达

到终止妊娠的目的。由于迄今为止尚无有关口服左旋十八甲基炔诺酮 0.75 mg 间隔 12 小时服第 2 片,共 2 次这一疗法的信息,研究者们正致力于研究这一疗法影响受精和妊娠的作用机制。

非手术流产

米非司酮合并前列腺素衍生物终止早孕的疗法已在 13 个国家注册,但其中只有一个是发展中国家。因此需要对该方法加以改进以使更多的发展中国家能应用于临床。这些改进措施包括:降低药物剂量以降低治疗成本、减少出血时间和出血量、扩大该方法的适用范围,从停经后 7 周延长至 9 周。

HRP 的研究提示,服用米非司酮后加服前列腺素衍生物如 gemeprost 或米索前列醇 200 mg 与 600 mg 具有相同的疗效。HRP 最近有研究表明,随着妊娠进展,前列腺素的作用将变得更为重要。该研究还指出,口服米索前列醇对于停经超过 7 周者效果较差。令人担忧的是,服药后继续妊娠率在停经 5、6 周者分别为 1.4% 和 1.2%,但对于月经延期 4~5 周,即停经 8~9 周者,这一比例高达 9%。研究结果重点表明:治疗前,特别是口服米索前列醇前,必须准确估算孕周,治疗后须对病人进行随访。

1999 年,HRP 发表了与斯德哥尔摩的研究者共同设计的一项研究的结果,该研究主要比较了米索前列醇口服和阴道给药后的宫缩情况。结果发现,大多数口服米索前列醇者均有无规则宫缩出现。而阴道给药者则先出现缓慢的子宫强直性收缩,随后持续为规则宫缩,并超过 4 小时的观察时间。这些研究结果也解释了最近其他研究者的发现,即为何口服米索前列醇对于孕周较大者临床疗效较差,而阴道给药却有较好的疗效。

1998 年在 15 个中心进行的随机双盲试验比较了在口服米非司酮 200 mg 两天后,分别给予三种不同米索前列醇治疗方案的效果。这三种治疗方案分别是:①首剂口服 0.8 mg,随后每次口服 0.4 mg,一天两次,共 7 天;②首剂阴道给药 0.8 mg 后,每次口服 0.4 mg,一天两次,共 7 天;③一次性阴道给药 0.8 mg。计划征召 2 250 名妇女,按照不同的孕周分为 3 组,每组 750 名:①停经 49 天以内;②停经 50~56 天;③停经 57~63 天。到 1999 年底,已有 1 896 名妇女加入了研究,估计到 2000 年初可完成所有受试对象的征集工作。

1999 年,由 HRP 资助的一项随机双盲安慰对照试验的结果得以发表。该试验主要评估口服避孕药对药物流产结局及流产后出血时间长短的影响,共有 200 名妇女(香港和上海各 100 名)参加了这项研究。这些停经 49 天内的妇女先阴塞米索前列醇 0.4 mg,两天后再给予米非司酮 200 mg。一天后,随机给予她们口服避孕药(乙炔雌二醇 30 μ g/片,或左旋-18-甲基炔诺酮 0.15 mg/片)或安慰剂,均服用 21 天。口服避孕药组完全流产率为 98%,安慰剂组为 99%。两组流产后平均出血时间无差别,但口服避孕药组流产后 2 周内血红蛋白浓度显著降低,平均下降 53 g/L。研究结论是没有预期到药物流产后口服避孕药会增加出血量,因此需要进一步研究。

以往研究提示米索前列醇有助于宫颈软化、扩张,但是最佳的剂量及给药途径还有待进一步确定。HRP 与香港的研究人员共同设计了一项随机双盲安慰对照研究,比较对停经 8~12 周的妇女行负压吸引术前 3 小时口服或阴道给予米索前列醇 0.2 mg 或 0.4 mg 与服用安慰剂的效果。已发表的研究结果提示,给予米索前列醇者,吸引手术中扩宫强度及出血量均明显少于对照组。米索前列醇的副反应与剂量及给药途径无关。由于妇女们多倾向于口服给药,研究者建议口服剂量以 0.4 mg 为宜,于负压吸引术前 3 小时给药,将有助于宫颈扩张。