



人类生殖研究、发展
和研究培训特别规划署
1998 年年度技术报告

生殖健康研究

1998



世界卫生组织

日内瓦 1999

WHO/RHR/HRP/ATR/98/99

第二军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

生殖健康研究. 1998/世界卫生组织编;方可娟,贺昌海,宋 思译. —上海:第二军医大学出版社,2000.10

书名原文:ANNUAL TECHNICAL REPORT 1998

ISBN 7-81060-100-8

I. 生… II. ①世… ②方… ③贺… ④宋… III. 生殖医学-研究报告-世界-1998
IV. R339.2-2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 34857 号

生殖健康研究

总 译 校 方可娟 贺昌海
宋 思

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 800 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 20.5 字数:500 760

2000 年 10 月第 1 版 2000 年 10 月第 1 次印刷

印数:1~1 200 册

ISBN 7-81060-100-8/R·059

定价:50.00 元

译校人员名单

总译校

方可娟 贺昌海 宋 思

翻 译

郑英杰	丁蓓蓓	王 波	周颖燕
赵双玲	潘 勇	刘英惠	陈锡宽
陈爱民	肖艳萍	丁永刚	彭猛业
钟 烨	张子豹	张育坚	

审 校

薛 丽	楼超华	王 健	车 焱
武俊青	涂晓雯	钱汉竹	杨培娟
王仁礼	于 艺	李卫华	杨秋英
周利锋	濮季行		

WHO/RHR/HRP/ATR/98/99

©世界卫生组织 1999

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**

目 录

执行概要

第一部分 规划署的使命和政策

规划署活动和结构范围的调整	(23)
妇女的观点及性别问题	(29)

第二部分 研究与开发

生殖健康计划和规划	(43)
社会科学研究中的焦点问题	(63)
性发育、性成熟和成长	(75)
生育调节研究	
使用者的观点	(87)
生育调节改进方法及新方法的研究	(94)
现有生育调节方法的安全性和有效性	(172)
母亲健康	(194)
生殖道感染	(209)
国家生殖健康研究	
增强研究能力	(215)
非洲和中东地区	(220)
美洲地区	(240)
亚洲和西太平洋地区	(249)
东欧	(270)

第三部分 其他活动

临床试验与信息支持	(275)
实验室操作标准化与质量控制	(283)
制定最佳生殖健康策略规范	(293)
信息交流与传播	(310)

附录 特别规划署成员(1998年12月)(英文)	(315)
--------------------------------	-------

执 行 概 要

前 言

人类生殖研究、发展和研究培训特别规划署(HRP,以下简称规划署)是生殖健康研究的一个全球性合作机构。作为联合国(UN)系统内生殖健康研究的主要执行机构,规划署将卫生保健提供者、政策制定者、科学家、临床医生、消费者和社区代表集合在一起,确定和开展旨在改善全球生殖健康水平的优先研究项目。

规划署由世界卫生组织(WHO)于1972年建立,从1988年起一直得到WHO、联合国开发署(UNDP)、联合国人口基金会(UNFPA)和世界银行(WB)的共同资助。WHO是上述资助的执行机构。这些资助机构与主要的财政支持组织及其他对生殖健康研究感兴趣的团体一起,组成了规划署的管理实体即政策和协调委员会(PCC),其职责是制定政策、评估进展、评审和批准规划署的预算。科学和技术咨询委员会(STAG)对规划署的工作提供广泛的战略指导。科学和伦理评审委员会则对所有涉及人类受试对象的研究、动物研究进行评估,并对与生殖健康有关的事件所引起的伦理问题进行处理。毒理学委员会是科学和伦理评审委员会的一个补充性评审机构,对药物的动力学、代谢、内分泌、毒理、致畸、致癌和致突变研究以及对规划署自行开发研究或者其他组织委托鉴定的程序、器具进行专业性评价。另外,规划署尚有若干科学委员会对研究战略的细节提供咨询指导。

1998年,WHO对内部行政管理进行改革,原先的所有机构重新组合成为9个部。以前的生殖健康部(技术支持)和规划署合并,组成了新的生殖健康和研究部(RHR)。RHR被划在卫生制度和社区卫生部中。WHO内部已经开始对规划署未来如何根据本部的工作和目标开展工作展开了讨论。

规划署研究任务的拓展

在1998年的第11次会议上,PCC批准了规划署的扩大研究议程,议程中的高度优先领域除了生育调节外,还包括:不安全人工流产、母亲健康、生殖道感染(包括子宫颈癌)和生殖健康的计划和规划。同时,PCC也赞同扩大的研究议程中应适当地将青少年健康、有害的生殖健康行为和对妇女的暴力包括在内。

妇女的观点和性别问题

妇女部继续召集性别顾问小组(GAP)会议,并确保其建议得以执行。目前正在制定可行的保障措施以确保规划署的所有工作都考虑到性别问题,同时规划署还在协调性别和生殖健康培训活动。1999年将在5个不同的中心举办培训课程,课程的形式将根据不同地区的特点做相应的调整。

土耳其一项对阴道隔膜可接受性、服务提供需求和使用有效性的研究结果表明,无论在私人机构还是在公共服务机构都有一部分顾客对这种方法感兴趣。被这种方法吸引的妇女认为该方法安全、无副作用。研究还表明应该消除对阴道隔膜的传统偏见,即认为阴道隔膜只适合于35岁以上、教育程度高的妇女。服务提供者应帮助愿意使用这种方法的妇女能够正确地使用。

妇女部继续对“双重保护”方法即使用一种或多种避孕方法以同时防止妊娠和性病(STDs)传播进行研究。有关女用避孕套的信息已经用法文和西班牙文出版发行。

巴西和智利开展的两项有关避孕研究中获得知情同意的现状已经完成。研究发现研究对象和研究者对研究过程和所提供信息的理解存在差异。二者对各自的权利和义务亦不明确。知情同意程序的研究将扩大到其他地区,并集中于规划署支持的研究项目。

1997年举行了WHO中东地区妇女健康倡导团体、科学家和政策制定者间的“对话”会议。作为这次会议的延续活动,规划署正在研究如何看待法律和政策改变对生殖健康的影响。1999年将继续举行有关长效注射针剂及其滥用的可能性、如何在研究和服务中体现生殖权利的对话会议。

在上述所有活动中,妇女部继续与妇女非政府组织(NGOs)密切合作,以增进区域和国际间的信息交流。

生殖健康的计划和规划

技术引入与转让战略专题组根据潜在使用者的需求和卫生保健服务能力,开展旨在帮助政府拓宽生育调节和其他生殖健康服务选择的研究。研究采用三阶段战略将新的或未被充分使用的技术引入到生殖健康规划中。

引入过程的第一阶段是在生殖健康以及社会文化、政治和资源总的框架下,对使用者的需求和看法、现有的技术和服务提供能力进行评估。1996年评估的重点是引入避孕方法。1997和1998年,战略方案作了调整,并对生殖健康的其他方面如人工流产进行了评估。该过程还用于中国优质服务试点的评估。1999年初将在老挝人民民主共和国开展一项生殖健康评估。还计划在罗马尼亚进行流产问题的评估。专门提供给决策者使用的开展第一阶段评估的现场指导手册正在编写中。

第二阶段是在提高整体服务质量的同时,对引入新的或未被充分使用的技术进行设计和试验最优模式的运作研究。玻利维亚、缅甸、南非和赞比亚第二阶段引入的研究项目还在进行。对巴西和越南的研究已于1998年完成。

巴西的研究在一个资源贫乏的市级服务系统进行,研究在注重改善生殖健康服务质量的同时,着重于扩大避孕方法的选择。除了提高妇女对避孕方法的可及性,还增加了男性输精管结扎服务,并建立了青少年中心为青少年提供生殖健康服务。

越南从1996年中期即开始了一项长效醋酸甲孕酮(DMPA)的引入性研究,目的是在加强计划生育和生殖健康服务的同时,制定DMPA引入的全国性策略。根据研究结果正在制定包括培训课程、IEC材料和其他工具在内的“工具包”,以加强对DMPA全国性扩大引入的管理,同时改善计划生育和其他生殖健康服务质量。

南非第二阶段项目是加强计划生育提供者的培训,并扩大社区成员避孕方法的选择范围。该项目为提供广泛计划生育选择范围编印了IEC材料和提供者培训教材,包括男用和女用避孕套以及紧急避孕方法。赞比亚正在进行的第二阶段活动在提高现有避孕方法服务质量的同时,引入DMPA和紧急避孕。

玻利维亚第二阶段研究通过改善计划生育服务质量和引入避孕针剂,扩大避孕选择。缅甸一项研究的重点是建立一个改善计划生育和其他生殖健康服务质量的镇级水平示范点。

第三阶段评估旨在确保研究结果应用于政策和规划的制定。它包括了利用和推广第二阶段的结果和经验。巴西的第三阶段评估将根据一个市所获得的教训总结经验,并推广至其他三个市。越南的第三阶段评估将很快开始。

1998 年对三阶段战略方案本身进行了评估。其目标是:①从战略的影响、对改善服务质量的效果以及时间、费用和人力资源的可行性角度来对战略进行评估;②完善战略的设计和实施,以提高其效果、可行性和影响,以及对其他生殖健康产品的适用性;③为今后规划署在技术引进和转让领域中的工作提供指南。评估中提出的建议已经被采纳。

规划署在紧急避孕联合会中仍起着重要作用,致力于提供紧急避孕药方面的信息,特别是提高单纯含孕激素的药片 Postinor-2 的可获得性。在产品引入之前,规划署在印度尼西亚和斯里兰卡进行了基础水平的研究,并将于 1999 年对这些引入活动的评估提供支持。

规划署继续积极地与新的生殖健康与研究司(RHR)及联合国艾滋病规划署(UNAIDS)的女用避孕套工作组紧密合作。1998 年,该工作组开展了以下工作:信息的收集与传播;继续确定研究需求和制定研究计划;提高产品的可得性。同时,规划署继续支持女用避孕套重复使用的可行性和安全性,以及引入策略的研究。

正在编写针对国家规划管理者的避孕获取指南。规划署还在开展产品管理方面的工作。在完整的服务质量概念中产品管理对保证避孕产品的质量极为重要,这方面的工作亦在进行之中。1998 年规划署支持孟加拉国开展了几项活动,以确定避孕产品中存在的质量问题的严重程度及原因。

社会科学研究战略专题组在计划和规划领域也十分活跃,体现在确定了生殖健康规划的监督和评估指标。1998 年该工作已有三篇重要文章发表并广泛传布,5 个国家的案例研究报告也已编辑出版。

社会科学研究中的交叉问题

1998 年规划署在该领域进行的研究着重于以下两个相互交叉的生殖健康问题:非意愿妊娠的双重危险和 HIV/STDs 感染的预防;男性在生殖健康中的作用,包括他们对危险行为和避孕的看法。

“HIV/STDs 时代的计划生育和性行为”的多国研究已完成了第一阶段的工作。在乌干达恩德培召开研讨会,以总结研究结果和修改第二阶段研究的调查表。肯尼亚参与研究的社区也参加了对第一阶段结果的讨论。

几项关于男性在生殖健康中的作用的研究已经完成。这些研究揭示了不同发展中国家男性在性风险和避孕方面的行为和观点。

性发育、性成熟和成长

1998 年开展了几项有关性发育、性成熟和成长的研究。在性行为、男性角色和流产问题研究活动的早期,规划署曾支持重点针对青少年的研究。1998 年有些研究项目已经完成。其他项目还在进行中,其中包括两项在中国开展的多中心研究项目。这些研究和早些年完成的其他研究有力地证明了需要共同努力对年轻人的需求和看法进行研究。

本年度,规划署制定并启动了一个新的研究计划“青少年的性和生殖健康”。在泰国举行了旨在提高亚洲地区项目申请书撰写水平的区域性研讨班。类似的研讨班 1999 年上半年还将在肯尼亚和巴西举行。

中国、哥伦比亚和秘鲁举办了发布结果和讨论政策意义的全国性研讨会。1998 年 3 月在印度孟买举行的生殖健康国际会议上,报告了一篇总结发展中国家青少年非意愿妊娠和人工流产研究结果的论文。另一篇阐述社会科学研究对保护青少年性和生殖选择重要性的文章在匈牙利 Siofok 举行的第十二届世界医学法律大会的生殖权利研讨会上宣读。

规划署还对一项改善青少年生殖健康服务的多国合作项目进行协调。这个项目参与的国家包括贝宁、布基那法索、喀麦隆、科特迪瓦、圭亚那、马达加斯加和塞内加尔。除了协调项目外,规划署还提供支持以增强参与国的研究能力,但研究资金由各国自行筹集。

生育调节研究

使用者的观点

1998 年规划署资助了许多国家开展使用者对生育调节方法和服务的看法研究。中国、南非和泰国避孕套有效性的新研究项目已经开始。阿根廷和缅甸开展了提供者对生育调节方法的看法的研究。中国还完成了产后避孕方法使用的研究。1998 年 3 月在印度孟买举行的生殖健康国际会议上报告了一篇有关使用者看法的论文。

一项新的研究计划正在制定。该计划旨在研究生殖健康服务质量对避孕方法选择、续用、失败和非意愿妊娠的影响。这项研究计划还将探索使用者对“服务质量”定义的看法。

1998 年泰国完成了一项月经出血模式改变与使用 DMPA 针剂和 Norplant 的关系研究。泰国 DMPA 和 Norplant 的续用率都比较高。但两种方法都会引起月经失调,如随着使用时间延长,DMPA 易引起妇女闭经;而 Norplant 易引起月经不规则和出血期延长。这项研究发现,闭经比出血期延长更不易为泰国妇女所接受,因此 DMPA 比 Norplant 续用率低。研究强调了对避孕方法的选定和续用起重要作用的副反应明显受到文化和社会因素的影响。

1998 年墨西哥完成了男性使用输精管结扎的影响因素调查。促进使用该方法的因素包括:①有 3 个或 3 个以上的孩子;②曾使用过体外排精法;③主要采用传统避孕方法;④在性和避孕问题上与性伴侣有较多的交流。没有结扎意向的男性认为该法不易得到或反对计划生育。令人感兴趣的是,该方法一般被社会所接受,认为对男子气概没有影响,对健康也没有危害。

改进现有的并研制新的生育调节方法

规划署致力于现有避孕方法的改进(使其更安全、有效和易于接受)及新技术和新干预措施的研究,以满足已发现但尚未得到满足的需求。目前的研究和开发计划是通过以下两个途径产生的:①秘书处和负责各产品开发的研究组对需求、机遇和进展进行连续评估;②规划署的技术发展与评估科学评审委员会每两年一次对整个研究规划进行深入评估后确定优先项目。

每日一次不含雌激素避孕药(米非司酮)

由于研究对象中妊娠数超过了可接受水平,每日 0.5 mg 米非司酮的避孕有效性研究而终止。结果正在分析,并将于 1999 年发表。不再计划开展米非司酮每日剂量有效性的研究。

3 个月一次注射针剂(左旋 18-甲基炔诺酮丁酸酯,LNG-B)

通过改进悬浮液配方和评价稳定性的研究,已经制备出了容易配制和装入所需容器的左旋 18-甲基炔诺酮丁酸酯(LNG-B)制剂。该制剂两年内理化性质稳定。本年度的配方研究将持续到 1999 年。需要研究的问题包括:连续稳定性测试、合成 LNG-B 时所用的各种溶剂对产量的影响以及 LNG-B 晶体对 γ 射线的抵抗力。

以前的研究发现采用 γ 射线消毒可使杂质增加到 4%。1998 年的研究发现随着放射剂量的增加,降解水平也增加。但在射线剂量达到最高时,杂质水平仍接近 1%。该发现与以前的研究结果不一致,正在总结研究结果。同时还在研究其他消毒方法。

一旦研制出临床可接受的配方,将进行药代动力学和局部耐受性(肌肉应激性)的动物实验。如动物实验获得成功,将申请重新开始临床试验。

6 或 12 个月一次的注射针剂(hCG 避孕疫苗)

通过 1997 和 1998 年的研究,筛选出了一种原型 hCG 避孕疫苗的先进复合配方,该疫苗能产生预期的、对 hCG 具有保护水平的免疫力,并且不会像以前的原形疫苗那样,在注射部位产生令人难以接受的局部反应。1998 年开展了研究以确定所选制剂的生产、配制及分析的条件和要求。根据药品生产质量管理规范(GMP)的要求,制备出了一批样品并进行了分析。已在兔身上作 I 期前的局部耐受性(肌肉应激性)和亚急性毒性研究。正在开展研究开发不需要白喉类毒素载体的全合成的优化 hCG 避孕疫苗,以及改善释放系统使得单次注射后即能达到期望的保护时间。

所选剂型和配方的改进型原型 hCG 避孕疫苗的局部耐受性(肌肉应激性)和亚急性毒性研究将会在 1999 年第一季度出来结果。如果结果令人满意,则会在该年末向管理当局提出开展 I 期临床试验的申请。

1999 年将开展进一步的研究优化 hCG 避孕疫苗。将继续对所选的人工合成或生物工程生产的 B 细胞和 T 细胞构成物进行比较评估,同时改善释放系统,以开发出一种单次注射即能产生预期的特异性抗体、免疫保护水平和有效时间的制剂。

紧急避孕

米非司酮

一项 6 个国家 1 717 名妇女参加的随机化临床试验比较了无保护性交后 120 小时(5 天)内单剂量使用米非司酮 600、50 和 10 mg 的有效性和副作用。三组的妊娠危险无明显差异。期望妊娠数和实际妊娠数(136 和 20)比较结果显示药物可防止 85% 的妊娠。下次月经延迟与米非司酮剂量显著相关(600、50 和 10 mg 组分别有 36%、23% 和 18% 的妇女下次月经延迟。)

左旋 18-甲基炔诺酮(LNG)与 Yuzpe 方案

一项对 LNG(先服两片含 LNG 0.75 mg 的药片,12 小时后再服两片)和 Yuzpe 两项紧急避孕方案进行比较的随机化、双盲临床试验的研究结果已于 1998 年发表。性交和服药的最长间隔是 72 小时。14 个国家 21 个中心的 1 998 名妇女参加了该研究。每组中近 50% 的妇女是在无保护性交后 24 小时内服药,80% 以上的妇女是在 48 小时内服药。Yuzpe 方案组的妊娠率是 3.2%,LNG 组是 1.1%。研究的一个重要发现是有效性与性交服药间隔存在线性关系。LNG 组不同性交服药间隔的妊娠预防率分别为:24 小时内 95%,25~48 小时内 85%,49~72 小时内 58%;Yuzpe 方案组则分别是:24 小时内 77%,25~48 小时内 36%,49~72 小时内 31%。正如预料的,LNG 组较少发生恶心(LNG 组:23%,Yuzpe 方案组:51%)、呕吐(LNG 组:5.6%,Yuzpe 方案组:18.8%),LNG 组眩晕和疲劳显著低于 Yuzpe 组(两组比较, $P < 0.01$)。两组月经恢复时间无显著差异。两组合并计算,多数妇女(57%)的下次月经在预期时间的 3 天内来潮,15% 的妇女月经提前,13% 的妇女月经延迟 7 天以上。该研究对紧急避孕服务产生了重要影响。有几个国家的药品管理当局对单纯 LNG 方法的注册表示有兴趣。正在修改发给提供者的指导手册。

米非司酮和左旋 18-甲基炔诺酮(LNG)的比较

正在开展一项多国随机化双盲研究,以比较无保护性交后 120 小时内 10 mg 米非司酮和两种 LNG 给药方案(一种是间隔 12 小时两次各服用 LNG 0.75 mg,另一种是单次服用 LNG 1.5 mg)作为紧急避孕的有效性和副作用。该研究正在 15 个中心进行,目标是观察 4 200 名妇女。预计临床试验将在 2000 年的上半年完成。

其他正在开展或计划开展的研究

中国正在开展一项研究观察 IUD 作为紧急避孕的续用率和副反应。规划署还计划对孕三烯酮(gestrinone)用于紧急避孕的有效性和副作用进行评价。

非手术流产(米非司酮加米索前列醇)

观察服用 200 mg 或 600 mg 米非司酮 48 小时后加服 0.4 mg 米索前列醇的有效性和副作用,其研究结果于 1998 年已递交待发表。结果显示两组的有效性无显著差异。但是由于完全流产率与孕周呈负相关,因此对于月经逾期 21 天以上的妊娠来说,口服 0.4 mg 米索前列醇剂量太低而不能说明它在方案中所起的作用。更重要的是,月经逾期时间越长,失败率越高。当月经逾期时间在 4~5 周时,失败率可达 9%。

一项 0.2 mg 和 0.4 mg 米索前列醇口服或经阴道给药的子宫收缩以及药动学和药效学研究已经完成,结果已递交待发表。该研究显示对月经逾期时间较长的 3 个月内妊娠,米索前列醇阴道给药比口服更有效。

一项关于服用米非司酮后多次口服米索前列醇(每天两次,每次 0.4 mg)可能出现的副作用的研究结果已经发表。参加研究的 20 名妇女中约有一半报告在两周的治疗时间里有一定程度的腹泻,但没有人因此停止用药。其他副作用的发生率很低,所有妇女均完全流产。

1998 年启动了一项多国研究,比较服用米非司酮后采用三种不同方案给予米索前列醇的

有效性。该研究将在 15 个中心观察 2 250 名妇女。

流产后出血的控制和管理

启动了一项研究,观察流产后立即口服避孕药对缩短流产后出血时间的效果。但结果显示,口服避孕药可能会增加药物流产后的出血量,因此建议妇女在出血量减少后再开始服避孕药。

3 个月一次的男用注射针剂(左旋 18-甲基炔诺酮丁酸酯加睾酮丁酸酯)

已开展进一步的研究确定适用于临床前研究和临床试验的睾酮丁酸酯(TB)的最高剂量。研究的结果之一是确定了一种至少可保持一年稳定的 400 mg/ml 悬浮液的复合配方。该配方的稳定性和最佳 TB 合成和消毒工艺的研究尚在进行。

11 酸睾酮(TU)是一种睾酮酯,其注射剂型的药代动力学特征介于庚酸睾酮(TE)2~3 周的有效期和 TB 3 个月的有效期之间。这为开发单独或与孕激素联合的 1 或 2 个月一次的避孕针剂提供了希望。1998 年在中国的 6 个中心开始了评估 TU 有效性的多中心研究。

最近的研究证实每日口服醋酸环丙孕酮(CPA)联合每周注射 TE 对正常男性有明显的抑制精子发生作用。规划署正计划开展一项多中心研究,以评价每日口服 20 mg CPA 联合每 8 周注射 1 000 mg TU 对精子发生的影响。

有人认为,参加单纯雄激素和雄-孕激素复方男性避孕药临床试验的部分男性产生持续性低水平的精子,可能是由于持续低水平地产生双氢睾酮(DHT)所致。HRP 为这方面的一个研究提供了部分资金。该研究观察服用 5 α -还原酶抑制剂 finasteride(一种阻断睾酮转换为 DHT 的物质)是否能完全抑制服用外源性睾酮后没有引起精子缺乏的男性的精子发生。该研究未发现 finasteride 对睾酮引起的精子发生有抑制作用。

可接受性和行为研究

正在中国开展的有 6 个中心参加的 TU 避孕有效性研究(见上文)中结合了可接受性和行为评估研究。该研究采用定性和定量的方法收集避孕使用可接受性、期望家庭规模、避孕使用的决定和对男性避孕针剂的看法方面的信息。预期 1999 年可获得深入分析的结果。另外,英国开展了一项研究,收集、开发、修改和验证一系列以前没有或未曾使用过的心理测量工具,对健康成年男性与睾酮有关的行为改变(特别是抑郁)进行量化。用于男性及其性伴的两个调查表设计已经完成。

非手术输精管粘堵(硅胶栓子)

1998 年没有支持硅胶输精管粘堵的研究,但 1998 年 4 月召集了由研究人员和制造商参加的小型咨询会,总结了该领域不同动物和临床研究获得的结果。荷兰与印度尼西亚临床试验的结果明显不同,提示将来在决定进行临床试验之前,还需要做进一步的动物实验。

阴道避孕环

每日释放 20 μ g LNG 的阴道环的有效性较低,特别对于体重较重的妇女,因此计划研制一种每日释放 35 μ g LNG 的新型阴道环,作为最终的产品。1998 年,规划署正在与位于美国

弗吉尼亚州阿灵顿的美国避孕药具研究和发展规划署(CONRAD),以及有可能生产出部分产品用于临床测试的工业合作伙伴进行谈判。

自然避孕法

1998年规划署与美国华盛顿特区乔治敦大学的生殖健康研究所(IRH)合作设计了一项9~19天标准规则法有效性的前瞻性多中心研究。IRH在玻利维亚启动了一个预初试验,预计1999年春天将完成累计200个使用周期的任务。随后,将在IRH资助的拉丁美洲和菲律宾的几个中心,以及规划署资助的亚撒哈拉非洲的2个中心开展研究。

哺乳期不育

由于缺乏资金,过去4年该领域没有启动新的项目。1998年进行的唯一一个项目是研究体力活动与哺乳期间闭经的关系。研究已完成,结果正在分析。

目标导向型基础研究

子宫内膜出血

规划署继续研究正常月经周期及其使用孕激素对月经周期的影响机制。近年来,规划署和其他机构的研究表明,月经是对孕酮撤退的炎症性反应:免疫系统细胞侵入内膜(或)被激活,释放出能够增加基质金属蛋白酶(MMPs)产生和活化的调节分子,但不释放MMPs的抑制因子(金属蛋白酶组织抑制因子,TIMPs)。这种不平衡导致子宫内膜结缔组织的破坏和功能层的退化,使得血管和内膜腺体暴露。按照这种新理论,组织破坏是月经来潮的首要条件。

与月经不同,孕激素引起的子宫内膜出血是不可预测的,并且发生在浅表小静脉和毛细血管。一项研究比较了Norplant使用者出血期和非出血期子宫内膜的不同变化。对23名志愿者子宫内膜进行活检发现,子宫内膜的异常出血与子宫内膜基质破坏、基质破坏处间质胶原酶(pre-MMP-1)的表达以及pre-MMP-1的活化有关。

另一项独立的研究比较了Norplant使用者和正常对照组子宫内膜基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和迁移细胞的免疫定位。MMP-9阳性细胞经确认实际上是中性的白细胞、嗜酸性细胞、CD3⁺T细胞和巨噬细胞,在靠近这些细胞的组织脱落部位观察到MMP-9免疫染色。

启动了两项研究来比较不同方法治疗孕激素引起出血时间延长的效果。智利正在开展的双盲、安慰剂对照的试验检验了米非司酮改善Norplant使用者出血模式的效果。另一项双盲、随机、安慰剂对照的临床试验则检验了维生素E作为抗氧化剂、低剂量阿司匹林作为抗炎药物单独使用和联合使用对治疗Norplant引起出血时间延长的效果。

男性生殖生理

雄激素是男性激素类避孕药具中不可缺少的成分。然而,为了获得长期效果,需要大量注射类固醇。正在开展一项研究,调查一种高效能非17-烷基雄激素对小鼠睾丸、前列腺和肝脏的作用,以确定较小剂量的高效能雄激素是否可以取得相同水平的抑制和替代作用。

对雷公藤根部提取物雷公藤内酯引起雄性大鼠不育的机制研究仍在继续。目前的结果表明,雷公藤内酯对成熟和发育期生殖细胞有两种不同的作用。第一种作用表现较早,主要损害

精子上皮,表现为精子数量和活动力的明显下降,第二种作用表现较晚,影响精子发生。

规划署继续研究精子发生的机制。一项为期 3 年的项目已经完成,该项目研究了小鼠精子细胞中特异表达的截短型原癌基因 *c-kit* 在精子发生中的生理学意义。将来的研究将培养 *tr-kit* 促发因子基因缺失的小鼠动物模型,观察这种小鼠是否还有正常精子发生,以及产生的精子是否具有受精能力。

现有生育调节方法的安全性和有效性

WHO 关于心血管疾病与类固醇激素避孕药关系的合作研究的最后一份主要论文已于 1998 年发表。该文论述了使用单纯孕激素口服药、单纯孕激素针剂和复方针剂与心血管疾病的关系。1998 年的另一个相关出版物是 WHO 心血管疾病和类固醇激素避孕药科学小组的报告。研究组的一个主要结论是育龄妇女中所有心血管疾病(脑卒中、急性心肌梗死和静脉栓塞疾病)的发生率和死亡率都很低。为科学小组会议准备的背景文章已经发表。

骨密度和激素避孕药的多中心研究已经完成。结果显示,单纯孕激素避孕药对骨密度产生很小而不利的影响。该研究的一篇论文已经递交待发表。另一项新的关于 DMPA、庚酸炔诺酮(NET-EN)和复方口服避孕药对年轻(16~20 岁)和年长(45~49 岁)妇女骨密度长期影响的研究申请书也已完成。

前列腺癌和输精管结扎的多中心研究在 1997 年已经完成。1998 年对数据进行了分析,并完成了论文初稿。

Norplant 上市后监测的资料分析已经完成,正在撰写 3 篇论文。与使用非激素避孕方法的妇女相比或与人群发病率估计的期望数相比,Norplant 使用者恶性肿瘤或心血管病(如脑卒中、心肌梗死和静脉血栓疾病)发病率没有增加。

Multiload 375 和释放 20 μg LNG IUD 分别与 Tcu380A 比较的长期安全性和有效性研究分别进行到第 9 年和第 5 年。用阴道活检方法研究激素避孕药对阴道上皮影响的研究已经完成,正在对活检标本进行评价。新西兰前列腺癌和输精管结扎关系的研究正在进行。正在进行的还有患系统性红斑狼疮妇女使用激素避孕方法的安全性评价和中国的药物流产对以后妊娠结局影响的多中心研究。

一项多中心研究正在进行预初试验,对研究工具和设计合理性进行测试,该研究比较 HIV 血清阳性妇女使用不同避孕方法对 HIV-1 感染的临床进程和宫颈/阴道泻流 HIV-1 的影响。

正在制定一项研究计划,以评估提高计划生育服务提供者的医学知识和咨询技巧对计划生育方法的安全性、有效性和续用的影响。最后,正在准备开展女用避孕套的避孕有效性研究。乳胶和非乳胶男用避孕套的避孕有效性研究目前还在进行中。

母亲健康

新的战略专题组的主要目标是通过帮助各国制定可接受和可负担的基于国情的卫生规划,以减少孕产妇发病率和死亡率。

按照 STAG 的要求,1998 年召集了关于母亲健康的技术咨询会。要求该组确定母亲健康研究领域中的、长期战略规划和优先项目,并尽可能根据规划署的总体目标对优先项目进行排

序。

母亲健康研究战略专题组将通过以下活动开展工作:①对文献做系统回顾;②对与母亲健康研究相关的方法学问题进行审议;③如果可行,采用最严格的方法对有前景的干预措施进行评估;④开展妊娠相关研究的人群随访研究以及监督研究结果的推广实施。上述活动中有些已经开始实施。

一项大规模的多中心、随机化、对比试验正在阿根廷、古巴、沙特阿拉伯和泰国进行,以评价一项新的产前保健规划对母亲和新生儿健康的影响。这项新规划提供的产前保健措施仅限于那些已被科学证明能有效改善母亲和新生儿健康的产前化验、临床程序和随访活动。这些经过选择的产前保健活动在妊娠期的4次访问中实施。截至1998年4月,共招收了到诊所寻求产前保健的24 703名妇女。90%以上的资料已经收集完毕。研究的3个组成部分(临床评估、妇女/提供者满意度和经济评估)的最后资料分析将在1999年进行。正在计划广泛地发布研究结果,包括在各种会议上报告以及在医学和非医学刊物上发表。

规划署1997年启动了一项多中心、双盲、随机化对比试验,目的是评价与肌肉注射(IM)或静脉注射(IV)10 U催产素相比,口服600 mg米索前列醇对减少产后大量失血的有效性,以及评价孕期第三阶段增加治疗措施的必要性。截至1998年年底,大约对6 000名妇女完成了研究。初步研究的资料已经送到试验数据安全委员会,他们建议对试验计划不作任何修改而继续进行研究。预计1999年所有的妇女都将完成研究。结果将在1999年底以前出来。

国家生殖健康研究

“国家生殖健康研究”是指在发展中国家规划署合作中心网络内开展的与国家或全球相关的研究。1998年发展中国家的24个机构接受了增强能力的资助:非洲和中东地区5个,拉丁美洲和加勒比海地区1个,东南亚和西太平洋地区18个。东欧和中亚还有7个国家参与了本地区内科学工作组(SWG)发起的研究。

PCC于1997年建立的地区顾问小组(非洲和中东地区、美洲、东南亚和西太平洋地区各有1个)对规划署的研究和增强活动能力提供指导。

完成了对指定的54个WHO人类生殖研究合作中心的审查,已开始对中心的数量和分布作了调整。这项工作预计在1999年完成。

非洲和中东地区

1998年非洲和中东地区有24个国家与规划署合作,其中5个国家机构获得了长期研究发展资助(LID),3个获得了资源维持资助,17个获得了充实图书馆资源和购买实验室材料的小额资助。

本年度,继续围绕上一年确定的本地区三个优先领域中的二个开展研究。这二个优先领域是女性生殖器残割(FGM)和非洲法语国家青少年生殖健康服务。联合国基金会批准资助一项题为“6个亚撒哈拉非洲国家预防FGM的最佳实施方案”的研究。该研究的主要目标是通过在6个亚撒哈拉国家(布基那法索、喀麦隆、刚果、加纳、肯尼亚和科特迪瓦)的FGM评估和研究结果以及与FGM行为斗争的效果,获得并传播预防和消除FGM的最佳方案。

在7个亚撒哈拉法语非洲国家(贝宁、布基那法索、喀麦隆、海牙、圭亚那、马达加斯加和塞