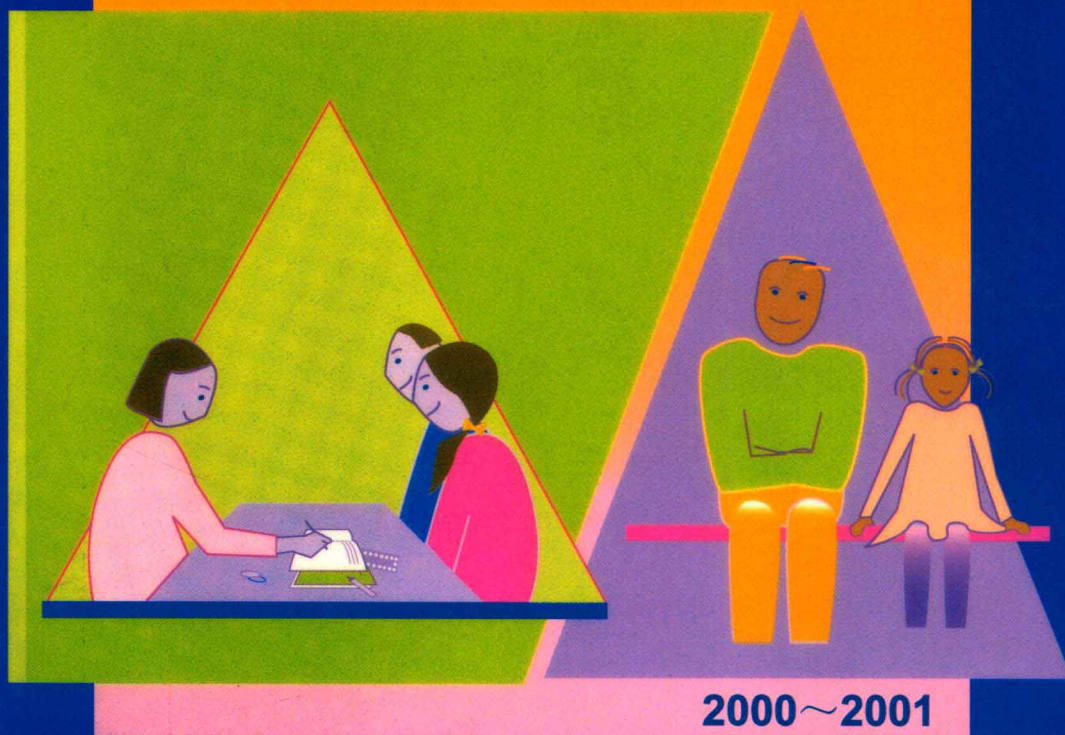


人类生殖研究、发展和研究培训特别规划署
联合国开发总署 / 联合国人口基金会 / 世界卫生组织 / 世界银行

生殖健康研究

双年度报告



2000~2001



生殖健康与研究部
家庭与社会健康
世界卫生组织, 日内瓦

人類健康研究，是國際化與跨國性國際學術
研討會與論壇，www.humanityjournal.com 或 hrjournal@163.com

生殖健康研究

2014 年 12 月



ISSN 2095-0177
CN 11-3346/R
http://www.humanityjournal.com

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

生殖健康研究

双年度报告
2000~2001

总译校 袁 伟 高尔生

世界卫生组织
日内瓦 2002

《生殖与避孕》2003 年增刊 2

REPRODUCTION & CONTRACEPTION
(BIMONTHLY)
Volume 23 Suppl. 2

Chief editor: GAO Er-sheng

Executive editor: WANG Li-xi LI Tian-qi

Edited by: Editorial Board of *Reproduction and Contraception* (No. 2140, Xie Tu Road, Shanghai, 200032 China)

Tel: +86-21-64049215-3110/3112 E-mail: randc @ sippr. stc. sh. cn

Directed by: National Population and Family Planning Commission of the People's Republic of China

Sponsored by: Shanghai Institute of Planned Parenthood Research

Cooperation Unit: National Laboratory of Contraceptives and Devices Research

Published by: Editorial Board of *Reproduction and Contraception*

Printed by: Shanghai No. 11 Printing Factory

Domestic Distribution: Shanghai Post Office

Domestic Subscription: Local Post Offices

Foreign Distribution: China International Book Trading Corporation (GUOJI SHUDIAN)

Postal Code: 4-294 (Foreign Code: Q389)

生殖与避孕
(双月刊)
第二十三卷
增刊 2

主编: 高尔生

责任编辑: 王黎茜 李天琦

编辑出版: 《生殖与避孕》编辑部
(上海斜土路 2140 号, 200032)

电话: 64049215 * 3110/3112

E-mail: randc @ sippr. stc. sh. cn

<http://www.RepaCon.com>

主管: 国家人口与计划生育委员会

主办: 上海市计划生育科学研究所

协办: 国家人口与计划生育委员会计划生育药具重点实验室

印刷: 上海市印刷十一厂

国内总发行: 上海市报刊发行处

国内订购: 全国各地邮电局

国外发行: 中国国际图书贸易公司(北京 399 信箱)

报刊代号: 4-294(国外代号: Q389)

广告经营许可证: (徐)工商广临字 95-002 号

©世界卫生组织 2002

版权所有。世界卫生组织的出版物可以从世界卫生组织的市场传播部获得。(20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland; 电话: +41 22 791 2476; 传真: +41 22 791 4857; 电子信箱: bookorders@who.int)。世界卫生组织保留其全部有关权利。无论是用于销售或非商业传播而复制或翻译世界卫生组织的出版物,都必须事先告知上述出版部门并得到许可,地址同上(传真: +41 22 791 4806; 电子信箱: permissions@who.int)。

本书使用的命名和刊载的资料,并不表明 WHO 对下列问题持有任何观点:有关任何国家、区域、城市、地区和当局的法律地位,以及有关其国境或边界的划分。地图上的点线仅代表大致的边界线,该界线可能尚未得到完全的认可。

在本书中提到一些特定的公司或某些厂商的产品,并不意味着这些公司或产品优于未被提及的其他类似公司或产品,而被 WHO 所认可或推荐。为了避免错误和被忽略,专用产品名称以其首字母大写的形式来区分。

世界卫生组织不能保证本出版物包含的所有信息都是完整和正确的,同时对因采用该信息而造成的任何损害不负有责任。

(原著声明)

译校人员名单

(按出现顺序排列)

总 译 校

袁 伟 高尔生

翻 译

卜玲玲 高 峻 王筱金 郭立燕
黄伟栋 崔元起 赵 泉 谢 锋

审 校

周维谨 车 炎 楼超华
赵双玲 武俊青 涂晓雯

前 言

性和生殖健康是人们生活和幸福的核心内容。在支持性的环境下发展并成长为一个性与生殖功能健全且负责的成年人,在不受到伤害或感染的情况下享受性生活、自主选择而非意外的生育能力是使我们被定义为人类的独特的属性之一。对性和生殖健康的特别关注不仅是基于人权、公平性及社会公正性上的考虑,而且具有重大的公共卫生学意义。这是因为生殖健康不良不仅在很大程度上导致全球性疾病重负,而且我们可以采取经济有效的资源配置方法来预防或至少控制大部分生殖健康不良。

30 年前,当我们的特别规划署成立的时候,全球健康和发展的主题是非意愿生育及人口快速增长对发展的影响。今天,论述的本质已发生了改变。如今,我们关注的焦点已经转移到贫穷、人口和流行病学模式的转型以及 HIV/AIDS 对发展的影响。显然,这种演变反映了变化中的现实,同时也反映出我们在给那些有控制生育需求的人们提供信息和服务方面所付出的努力取得了巨大成就。在过去的 30 年中,避孕率大幅度提高(在发展中国家超过 6 倍),全世界生育率普遍下降。我相信没有人会怀疑我们特别规划署在取得这一成就中所起的关键作用。当然,现在还存在一些尚未解决的问题,世界上还有一些没有从这个成就中受益的地区。我们承诺我们将完成这项工作。

尽管在生育调节方面大部分的基础工作是适当的,但在性和生殖健康的其它方面我们的知识基础还不够。例如:母亲健康、青少年性和生殖健康以及 HIV/AIDS 方面。我深信在国际性研究组织中,特别规划署会在拓展这些领域的知识范围方面做得最好。我们有条件将在生育方面积累的知识和经验应用到那些在性和生殖健康方面相对不发达的地区。特别是在 HIV/AIDS 领域,特别规划署有理由认为我们具有较大的优势,因为许多防止艾滋病流行的干预措施只能通过性和生殖健康服务,包括计划生育来实施。

特别规划署的相对优势很大程度上来自过去 30 年间所建立起来的全球研究网络。今天这一网络利用着世界上近 1/3 国家,半数以上的发展中国家中超过 120 个研究机构的资源。有了这一网络我们可以提供世界上不同环境和文化背景下人类生殖方面的数据。

这个报告包含了大量 2000~2001 双年度完成的研究项目。如果没有进入这样一个全球性研究网络,这些研究项目就可能不会进行或不可能有今天这样的影响。

特别规划署的社会科学研究可提供直接的例子来说明如何需要一个多元文化方法,以寻找有关生殖健康和性行为问题的答案。我们在开展关于性和生殖行为及生殖健康不良的行为和社会基础方面研究的同时,也开展了越来越多的流行病学和临床方面的研究。其中一个例子是对 16 个发展中国家 20 000 例妇女的避孕措施利用情况进行的人口和健康调查。在分析中我们发现一个有趣的现象,即半数以上的夫妻在采用避孕套避孕一年内放弃了避孕套的使用。我们特别规划署也着重开展了大量的社会科学研究,旨在探究多种不同文化背景下青少年的性及生殖行为的“秘密”。

从一开始,特别规划署就致力于加强生殖健康实践的证据基础,旨在消除对计划生育方法和其它生殖技术安全性的疑虑或证实其有效性。例如,在这两年期间完成的对 8 个发展中国家 15 000 余名妇女皮埋避孕药的安全性研究,证实了缓释左旋 18-甲基炔诺酮的皮埋剂 Norplant 是高效和安全的。其它关于宫内节育器安全性的研究表明,含铜 TCu-380A 是安全的,效

果大约是其它同类产品的 2 倍,但价钱也要贵一些。

在过去的 20 年中,特别规划署在紧急避孕领域也起到了带头和催化的作用。我们资助的研究项目遍布全球广大地区,这些项目有助于证实左旋 18-甲基炔诺酮的有效性以及如何使其更方便、更安全的使用。今天,世界上超过 80 个国家的妇女把它作为无保护性交之后采取的补救性避孕措施。

在两年中,我们开展的一些旨在促进妊娠安全的研究也显示出实用效果。在一项有 33 个国家 175 所医院 10 000 名妇女参加的名为“镁饼”(Magpie)的试验(可能是此类临床试验中规模最大的)中,我们发现了一种天然、价廉的化合物——硫酸镁盐,它可以使患先兆子痫妇女的惊厥危害减少一半。

发现和传播有关怀孕、分娩的最佳健康保健实践的、最好的、可用的证据,也是我们特别规划署在促进妊娠安全方面所作努力的一部分。例如我们已建成的世界卫生组织生殖健康图书馆,正日益成为公共卫生保健人员获取信息的最有用的来源之一。

本报告中描述的结果并不都是令人鼓舞的。例如,一项由特别规划署部分资助的、由国际癌症研究所(International Agency for Research on Cancer)开展的研究结果表明,长期服用口服避孕药可能使感染人类乳头瘤病毒的妇女患子宫颈癌的机率增大 1~2 倍。在 2002 年 3 月召开的一次专家会议上,专家们对这些数据进行了复审,并得出结论,从风险与收益的观点出发,这些结果并不能作为改变目前口服避孕药使用状况的依据。

特别规划署也长期广泛地致力于发现最廉价、最方便且效果好的非手术药物流产。目前,8 项共包括 20 个国家 6 000 多名妇女的研究正在进行中,但已有结果显示,一种米非司酮加前列腺素的低剂量方法用于药物流产具有与最初推荐的高剂量方法相同的效果。

总之,过去两年产生了大量对政策和实践有深远影响的结果。我相信,这些报道的研究成果让我们确信,精心策划设计的合作研究是一种良好的推广和提炼最优生殖健康服务所需知识的方法。同时也让我们更加相信我们的工作能够在急切需要新知识的生殖健康领域产生积极的影响。

所以读者毫不奇怪,宏观经济和卫生委员会(Commission on Macroeconomics and Health)将我们特别规划署作为可以从每年新增的 15 亿美元研究和发展基金中受益的组织之一。该委员会认为:在全球消除贫穷的斗争中,“用于生殖健康,包括计划生育和避孕方法的获得方面的投入,是疾病控制投入的一个关键辅助部分。”

Paul F. A. Van Look, MD, PhD, FRCOG
主任(Director)

(卜玲玲译,周维谨校,袁伟、高尔生复校)

目 录

前 言	(I)
第一章 计划生育——扩大选择	(1)
用使用者的眼光来看待避孕方法.....	(2)
现有计划生育方法的安全性.....	(3)
现有计划生育方法的有效性	(10)
通过提供新的和更好的避孕方法以扩大选择	(10)
第二章 更安全妊娠	(17)
提高孕产妇健康水平	(18)
孕产妇死亡率的测量及死亡原因	(22)
第三章 预防生殖道感染	(23)
描述生殖道感染的流行	(24)
预防生殖道感染	(25)
人类乳头瘤病毒(HPV)和子宫颈癌	(26)
预防 HIV 感染	(27)
第四章 预防不安全流产	(29)
各地安全的非手术流产	(30)
流产的动力学和决定因素	(30)
第五章 青少年的生殖健康	(35)
危险性行为	(35)
脆弱环境中的青少年	(36)
非自愿性行为	(36)
危险性行为的后果	(37)
寻求保健服务的障碍	(38)
第六章 国际合作	(39)
地区间的合作	(41)
与国家的合作	(46)
附录 I 2000~2001 双年度财政概述	(50)
附录 II 2000~2001 年特别规划署合作中心	(53)
附录 III 特别规划署工作人员(2001 年 12 月)	(60)



第一章

计划生育——扩大选择

当今,全世界 10 亿对育龄夫妇中有一半以上采用了某种形式的避孕措施,因此他们能够选择孩子的生育数量及其生育的时间。在发展中国家,大约 55% 的夫妇使用了避孕药,而 50 年前这一比例只有 9%。这种增长主要反映了可靠避孕方法的可获得性增加,同时这也反映了国际生殖健康社团在推广应用这些方法时不懈的努力。自 1972 年人类生殖研究、发展和研究培训特别规划署——国际生殖健康社团成员之一——成立以来,它已经资助和推动了旨在扩大夫妇避孕措施选择的研究。通过收集和发布研究得到的证据,特别规划署已经得出了这样一个共识:这种选择不再依靠直觉、道听途说、信念或教会的信条,而是依靠可信的科学信息。

然而,还有许多问题没有答案。一方面,就其本身或它的使用方法来说,没有一种避孕方法是完美的。事实上,在全世界范围内,采取避孕措施的人群中每年约有 600 万到 2 700 万次非意愿妊娠发生。另一方面,估计有 1.2~1.5 亿对夫妇没有采取任何避孕措施(主要在发展中国家),尽管他们对计划生育的需求很明显并对获得这项服务没有大的障碍。

当然,大多数现有的避孕方法或多或少存在一些缺陷,限制了它们的可接受性和夫妇们对避孕方法的选择。有调查显示,大约有 3 亿对夫妇对他们使用的避孕方法不满意。此外,性生活、妊娠和生育尽管在任何地方都处于人类生活的中心地位,但由于社会文化环境的差异之大,以至计划生育方法和产品在全世界各地不能同等地被接受。

因此,需要扩大这一产品系列以使人们可以做出他们的选择,同样需要了解不同背景下人

们如何做出自己的选择。同时,还有必要消除或证实人们对现有方法的安全性和有效性的担忧和疑虑。

简而言之,目前仍需要继续研究,以研制出比现有的避孕方法更安全、更有效以及更能普遍被接受的产品。本章描述了 2000~2001 双年度由特别规划署支持的与上述需要有关的已进行的、已报道的或已计划的研究活动。

用使用者的眼光来看待避孕方法

要使生殖健康服务和产品能满足人们的需求和期望,首先要了解人们如何理解和使用这些服务和产品,包括为什么有的人更倾向于某种方法,以及有的人停用一种方法而转换成另一种方法的理由。特别规划署在社会科学项目上投入大量资源,寻找在发展中国家的答案,因为世界上超过 80% 的育龄夫妇生活在发展中国家。

避孕方法 — 选择、使用、停用、转换

其中一个项目是 2000 年特别规划署与伦敦卫生与热带病学院合作开展的,在 16 个发展中国家调查近 20 000 名妇女的避孕方法使用情况。这些国家包括孟加拉国、玻利维亚、巴西、哥伦比亚、多米尼加共和国、埃及、危地马拉、肯尼亚、印度尼西亚、摩洛哥、尼加拉瓜、巴拉圭、秘鲁、菲律宾、土耳其以及津巴布韦。这些妇女已经在 90 年代的人口和健康调查(Demographic and Health Survey, DHS)中接受过调查。这 16 个国家共有 8.53 亿人口,其中有 8 000 万避孕方法使用者。研究发现,在开始使用后的 12 个月内,1/3 的使用者放弃了使用。

在这 16 个国家中,各种避孕方法停用的比例从高到低依次为:阴道隔膜、避孕泡沫和避孕冻胶(在第一年中有 67% 的使用者放弃这些方法)、避孕套(58%)、体外排精(46%)、安全期(42%)、口服避孕药(39%)和避孕针剂(32%)。第一年停用率最低的是 Norplant 皮下埋植剂(只有 3.3% 的使用者在一年内停用)和宫内节育器(IUD)(13%) (图 1.1)

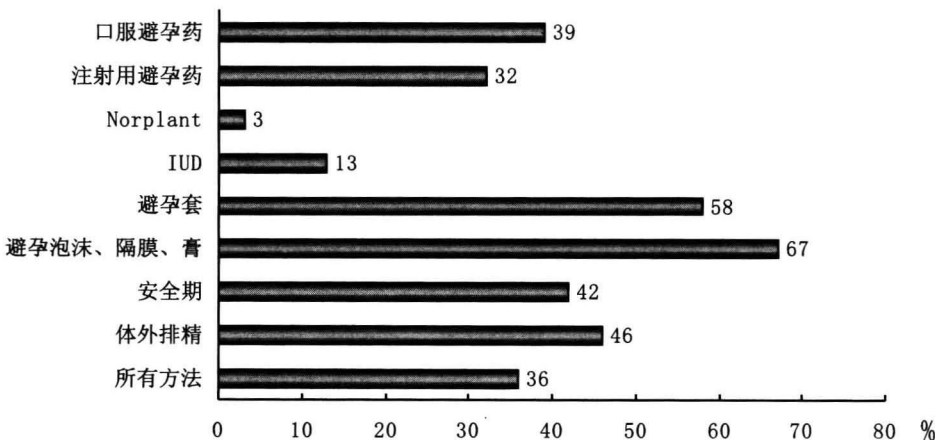


图 1.1 采用一年后各种避孕方法停用的比例(来源:人口与健康调查 1990~1999)

研究发现,人们停用避孕方法的原因有多种:希望生育孩子、使用不便、丈夫反对、费用高、避孕药具获取困难以及方法失败(特别是避孕套)。

DHS 资料可以比较已婚夫妇如何使用避孕套和口服避孕药。尽管发达国家避孕套的使用比发展中国家普遍,在某些 HIV 患病率高的国家,避孕套作为抑制 HIV 传播的一种有效方法正越来越多地被推广,甚至在关系稳定的夫妇之间也如此。该调查显示,已婚夫妇在使用避孕方法的第一年中,放弃避孕套者多于放弃口服避孕药者(使用避孕套的夫妇中为 58%,使用口服避孕药的夫妇中为 46%)。对避孕套因不满而停用的比例(46%)也比对口服避孕药的(35%)高,同时避孕套因失败而停用的比例也高于避孕药(9%比 6%)。当所选方法失败后,避孕套使用者比避孕药使用者更倾向于做人工流产(21%比 14%)或转换其他避孕方法(76%比 58%),而不愿意继续妊娠(10%比 17%)。

相对较低的避孕套使用率(尤其是在已婚夫妇中),以及第一年使用中大大超过一半的已婚夫妇停用避孕套的事实,似乎为双重避孕法(诸如避孕套加上口服避孕药或避孕针剂)提供了依据。但很少有证据表明这类策略在发展中国家,甚至 HIV 感染流行的国家切实可行和可接受。

 在中国上海进行的一项前瞻性研究,调查了 7500 对新婚夫妇。2000 年发表的结果显示,尽管这些夫妇中避孕率很高,但在一孩夫妇中,近一半在第一个孩子出生后经历过一次或多次非意愿性妊娠。其中 1/3 是因为安全期计算错误;近 1/5 因为避孕套使用不正确;还有近 1/5 带器怀孕;另 13% 是由 IUD 脱落造成(主要是中国产的不锈钢单环)。

现有计划生育方法的安全性

与防疫疫苗类似,计划生育方法的大量使用者中大部分是健康人。如今,有近 6 亿健康人群正在使用各种避孕方法以防止非意愿妊娠。当然,若发现其中任一种方法对健康有害,其波及范围之大都是不容置疑的。

因此,特别规划署的一个重要职责是监测目前所有避孕方法的安全性和有效性,以便育龄夫妇在选择避孕方法或卫生官员在考虑将哪一种方法纳入国家计划生育规划时,可以依据各种避孕方法安全程度及满足其目的的精确信息做出决定。

以下部分描述了由特别规划署提供资助的对几种广泛使用的避孕方法的安全性和有效性的研究,诸如皮下埋植、口服避孕药、避孕针剂、IUD、输精管切除术和避孕套。

皮下埋植剂的安全性

人们相信 14 世纪寻求避孕的欧洲妇女饮用了某些被认为具有避孕作用天然物质,诸如油、水果、谷物,甚至尿、汞、砒霜、番木碱。但直到 20 世纪中期,第一种合成口服避孕药——“*The pill*”——才问世。

该药含有两种合成激素:孕激素和雌激素,前者起到类似天然激素孕酮的作用。它是女用避孕方法中仅次于女性绝育(1.87 亿使用者)和 IUD (1.3 亿)的第三大避孕方法。目前全世界有将近 8 000 万妇女在使用这种复合避孕药,但它的缺点是必须每日服用。半个世纪来,这一缺点一直促使研究人员致力于寻求替代品以减少服用频率。现在已经有可以每月,甚至每两个

月或三个月服用一次的产品。

在 20 世纪 60 年代后期,纽约人口理事会(Population Council)的研究人员另辟捷径,并且颇有成效。他们将孕激素包裹在一个很小的硅胶棒中,这种硅胶棒可以植入妇女的皮下,通常为上臂内侧,它能在以后的几年中持续地释放激素。

1983 年,Norplant 成为第一种获准给人类使用的埋植避孕药物。它通过 6 个胶囊持续地释放左旋 18-甲基炔诺酮,至少可达 5 年。目前,Norplant 在将近 60 个国家大约 6 至 7 百万名妇女中使用。在过去的 5 年中,出现了胶囊数更少的第二代产品,使得使用皮埋避孕药的妇女增至 1 000~1 100。

临床试验已经证实了 Norplant 避孕有效率:在 5 年多的使用过程中,1 000 名使用者意外妊娠数<2。临床试验还表明该方法非常安全,严重副反应极少,总的安全性情况与其它激素类避孕方法基本相同。然而,正如其他单纯孕激素避孕药一样,皮埋的一个主要缺点是可能扰乱正常阴道出血模式。这个问题会在 1/3~1/2 的使用者身上出现。



临床试验尽管很大,但都是在控制良好的条件下进行的。因此,可能发现不了在受控条件相对不好情况下(尤其是在发展中国家)出现的问题。基于此原因,20 世纪 80 年代中期,特别规划署与非政府组织“家庭健康国际”(Family Health International)和“人口理事会”共同设计了一项 5 年的上市后监测研究,以期确定 Norplant 在发展中国家的长期避孕有效性和安全性,并与 IUD 和绝育方法相比。

该项研究始于 1987 年,在 8 个发展中国家——孟加拉国、智利、中国、哥伦比亚、埃及、印度尼西亚、斯里兰卡和泰国——的 32 个计划生育门诊中招收了 16 000 名妇女。在 5 年随访期末,该研究累计观察了 78 323 个妇女年。

这项研究的全部结果于 2001 年发表,它证实了 Norplant 的避孕效果(5 年随访妊娠率为 1.5%,而含铜 IUD 为 4.2%,无铜 IUD 为 13%)。研究结果也确认了其安全性,Norplant 使用后出现的健康问题与 IUD 或绝育的妇女所出现的健康问题数量相同。应重点指出,Norplant 的使用者癌症或心血管疾病包括中风的危险性并没有上升。研究还证实了有关 Norplant 使用与卵巢囊肿增大之间的联系。不出所料,出血是 Norplant 相对常见的问题,主要是月经出血过多和闭经。这些问题致使在 5 年中有 13.7% 的使用者放弃这种方法,而含铜 IUD 为 6.4%,无铜 IUD 为 4.7%。

Norplant 使用者中出现的轻度健康问题,比如头痛或偏头痛、体重增加、情绪不稳定、瘙痒、湿疹以及粉刺的人数显著多于非激素避孕方法的使用者。这项研究还表明了使用 Norplant 与胆囊疾病、高血压以及呼吸不适间轻微但具有统计意义的联系。然而胆囊疾病与口服避孕药的联系也曾报道过,研究人员认为与高血压和呼吸系统性疾病之间的微弱联系可能部分是由于这些问题的报告偏移而造成的。使用 Norplant 也没有增加抑郁症或结缔组织疾病包括系统性红斑狼疮的危险(这是理论上推测可能引发的疾病)。同样 Norplant 的使用者出现盆腔炎者少于 IUD 使用者,宫外孕危险仅是 IUD 使用者的一半。一项意外的阳性发现是:Norplant 使用者下生殖道疾病诸如宫颈炎、白带异常以及阴道炎比其它方法使用者为低。

最近出现了两种新的孕激素皮埋装置。一种是 Jadelle,它也是由美国人口理事会的研究人员研制的,除了用两个小棒代替 6 粒胶囊释放左旋 18-甲基炔诺酮之外,与 Norplant 一样。Jedalle 已在美国和一些欧洲国家(5 年使用期),以及泰国和印度尼西亚(3 年使用期)注册,目

前正在等待另外 30 个左右国家注册申请结果。第二种是 Implanon, 它只有一根释放孕酮 etonorgestrel 的药棒, 由荷兰 Organon 公司生产, 最早于 1998 年在印度尼西亚注册, 现已在另 12 个国家注册。

2001 年夏季, 特别规划署组织了一批专家到瑞士日内瓦回顾已有的有关女用埋植避孕药具的资料。2002 年 1 月出版的国际杂志“Contraception”发表了为此次会议准备的 13 篇背景文献。在写本文本之时, 这次会议的最终报告正在等待另一份期刊发表。该报告的要点是埋植避孕药具 Norplant、Jedelle 和 Implanon 是“安全且高效的”。

特别规划署已设计了一项试验来比较 Jadelle 和 Implanon 的安全性、有效性和可接受性, 计划在 2002 年开始。该试验将在 WHO 的 6 个地区中开展, 在每个区的 10~12 个中心招录 1 000 名妇女, 并于 2005 年结束。该项研究将密切关注出血问题的发生频率以及在植入或取出这些药具时可能出现的困难。

单纯孕激素避孕药具的安全性

据信, 全世界现有 2 千万妇女在系统的服用含有单纯孕激素的避孕药。这些产品之所以这么受欢迎是因为它们具有高效的避孕作用(12 个月的失败率仅为 0.3~1%), 作用时间长, 因而服用次数相对较少。这种药具有多种形式: 皮下植入, 比如 Norplant (持续时间多达 5 年, 请参阅以上内容); 避孕针(持续时间多达 3 个月); IUD (请见以下内容); 以及阴道环。这些单纯孕激素产品主要的缺点是可能引起十分无规律的子宫内膜出血, 甚至闭经(请见框 1.1)。

除了作用于生殖系统, 雌激素还有增进骨组织钙吸收的作用, 以维持正常骨密度。雌激素水平降低, 如闭经时或绝经后, 与骨密度下降有关, 会增加患骨质疏松症的危险。从某种程度上来说, 所有的激素避孕药均有抑制卵巢产生雌激素的作用, 然而, 理论上来说单纯孕激素避孕药的这种作用大于含有孕、雌激素的产品。1991 年, 新西兰的研究人员报道使用醋酸甲孕酮(DMPA)(这是使用最广泛的单纯孕激素避孕药, 使用者达 1 300 万)的妇女的骨密度比非 DMPA 使用者低 7%, 以后的研究也证实了这种作用。尤其在长期使用者中更明显, 但停用该避孕药后可使情况明显恢复。

由于对其他孕激素避孕药是否影响骨密度尚不了解, 1994 年, 特别规划署开展了一项为期 3 年的研究。在孟加拉、巴西、中国、埃及、墨西哥、泰国和津巴布韦, 调查了 2 500 多名 30~34 岁刚刚开始使用 Norplant、DMPA 或复方口服避孕药的妇女。2000 年发表了研究结果。研究表明, Norplant 和 DMPA 使用者骨密度轻微降低, 具有统计意义, 但该变化在停用后即会恢复。

1997 年, 特别规划署在南非德班资助了第二项研究, 以了解孕激素避孕药对尚未达到骨密度高峰的青春期少女及面临骨密度自然降低的绝经前期妇女的骨质是否有影响及影响程度。该项目的研究对象是 400 多名 DMPA 或其他单纯孕激素避孕针, 炔诺酮庚酸盐或复方口服避孕药的使用者, 将在 2004 年结束。

宫内节育器(IUD)的安全性

全世界有 1.3 亿(或 13%)育龄妇女使用 IUD, 它是全球范围内仅次于绝育(1.87 亿, 或 19%)的第二大避孕方法。IUD 的普及主要由于它的有效性(0.6~3.0% 的失败率)以及作用的

持久性(目前上市的几种 IUD 产品可使用 5 年至 10 年以上)。由于使用寿命长,IUD 使用者需访问服务人员的次数少,这意味着省时、省钱、省精力——在发展中国家显然这些尤为受欢迎。

框 1.1 子宫内膜出血——基础的探索

超过 2 千万的妇女服用仅含一种激素——孕激素或类黄体酮样合成激素——的避孕药。使用最广泛的单纯孕激素避孕药是 DMPA,一种针剂。使用者达 1 300 万。其次为 Norplant,它是一种通过释放左旋 18-甲基炔诺酮的皮埋产品,使用者达 6~7 百万。两种方法都因为避孕作用有效,且时间长而显得方便。

然而,单纯孕激素避孕药有一个令人头痛的缺点:许多使用者(50%~90%,因具体产品而异)正常月经出血模式受到干扰。月经出血变得不规则、频繁、时间延长或闭经。尽管绝大多数情况对健康没有任何不良作用,但它给妇女的日常生活造成了不便,特别是在那些禁止妇女在月经期参加某些社交或宗教活动的社会更是如此。大约有 10%~30%的妇女由于这个原因而放弃使用含单纯孕激素的避孕药。

迄今为止仍没有令人满意的解决办法。雌激素(正如在口服避孕药中所含的成分)可以缩短月经出血时间,但在理论上,长期使用可能降低单纯孕激素产品的有效性。雌激素主要的缺点是服用频繁,这又抵消了孕激素产品的主要优点——用药间隔时间相对较长。

特别规划署已经资助了几项治疗不规则出血的临床研究。



其中一项研究在智利、中国、多米尼加共和国、印度尼西亚和突尼斯进行。该研究显示,在480名Norplant使用者身上,维生素E和/或低剂量的阿司匹林对出血问题没有益处。



另一项研究在智利进行。在120名Norplant使用者中发现抗孕激素——米非司酮能显著地减少出血时间。然而该研究的对象太少,不足以获得明确的结论。

另外,人们也担心抗孕激素会削减孕激素避孕效果(该研究中有一名 Norplant 使用者使用米非司酮后怀孕了)。最后,米非司酮也较为昂贵。

特别规划署因此搁置了单纯孕激素避孕药使用者的异常子宫内膜出血治疗的临床试验。然而,特别规划署将继续支持关于该问题的生物机制的基础研究。



在澳大利亚和印度尼西亚进行的几项研究对使用Norplant的妇女做了子宫内膜组织活检,并发现几种基本机制,包括雌激素和孕激素受体、血管生长、以及血管周围子宫内膜组织的稳定性。后续的研究正探索这些发现对治疗的潜在价值。

IUD 的一个主要缺点是有引起大量的,甚至疼痛性出血的倾向。此外可能出现的问题是脱落和异位妊娠,但相对较少。另一个比较严重的问题是盆腔炎的危险性增加了一倍,这可能导致不孕,对患有性病的妇女危险性更高,在放置 IUD 后的最初几个星期内危险性最高。事实上,放置 IUD 次数越少,一生中引发的危险性越少。例如,新型的含铜 IUD 可以安全安放 10 年或许更久。因此引发盆腔炎的可能性比早期含铜 IUD 或即使是新近能释放激素的 IUD(几年内要更换)要低。

自 20 世纪 60 年代首个塑料 IUD (Lippes Loop, Margulies Spiral, Saf-T-Coil 等)问世以来,IUD 技术已经发展了很长的时间。60 年代末,研究人员发现,在塑料中加入铜生产出来的 IUD 避孕效果更好,并且可以减少出血的问题。首批含铜 IUD——Copper-7、TCu-200 以及

Nova T——出现于 20 世纪 70 年代初,但需要 2 年或 3 年更换一次。经过进一步的研制,于 20 世纪 70 年代末,生产出了第二代含铜 IUD,携带了更多的铜。大家比较熟悉的有 TCu-380A、TCu-220C 和 Multiload-375。与以前的 IUD 相比,这些 IUD 不仅减少了副作用发生率而且使失败率显著降低。

同时,在 20 世纪 70 年代中期,特别规划署开始响应社会需求,资助了一些独立的设计良好的研究项目,以使科学及公共卫生团体能对当时众多的节育器品质做出判断,帮助政府和非政府组织进行知情选择,决定哪一种节育器纳入其计划生育规划。

1975 至 1976 年间,特别规划署启动了一项在 9 个国家有将近 3 000 名妇女参加的研究,比较当时 3 种最流行的 IUD:Lippes Loop、TCu-220C 和 Copper-7。1979 年,TCu-220C 以其低失败率和低脱落率脱颖而出。

然而,在 20 世纪 80 年代中期,研究人员发现一种名为 Dalkon Shield 的 IUD 与妊娠中期三个月频发的感染性流产(与盆腔感染相关的流产或先兆流产)有关时,IUD 的使用率急剧下降。这种 IUD 于 1971 年在美国投放市场,由于面临诉讼和不利的新闻报道于 1974 年退出市场。整个 IUD 市场由于这个原因而似乎前景暗淡。出于对此问题做出定论的需求,1986 年 WHO 召集了一个专家组会议,专家们的结论是:IUD 作为一种可靠、安全和可逆的生育调节方法,应继续支持在发达国家和发展中国家使用。专家组还注意到,新型含铜的 IUD,特别是 Multiload-375 和 TCu-380A,使用两年后明显优于老一代产品。他们还认为,从特别规划署长期研究项目中所得出的结果已证明,这些含铜 IUD 的使用期可从 2 年延长至少到 5 年。

从 1979 年开始,特别规划署进行了 5 项有关 IUD 的国际多中心研究,包括 Multiload-250(Multiload-375 的前一代产品)、Nova T 和一种释放激素的新型 IUD,progestasert(于 1976 年开始使用的释放孕激素的 IUD)。在 1986 年召开 WHO 专家组会议时,TCu-220C(始于 1974 年)和 TCu-380A(始于 1979 年)的大型多中心队列研究仍在进行。此会议之后,特别规划署启动了对 Multiload-375(始于 1985 年)和 Plexigard(90 年代中期开始使用的一种由外科尼龙线串起的 6 个铜管组成的无框 IUD)的研究。并于 1989~1990 年开始了一项比较 Multiload-375 和 TCu-380A 的临床试验。

2001 年底,3 种 IUD 脱颖而出:TCu-380A、Multiload-375 以及 Mirene(或 levonova)。Mirena 始于 1984 年,是一种释放左旋 18-甲基炔诺酮的宫内节育器。特别规划署仍在进行三项长期的国际多中心试验,招收了大量育龄妇女。

☞ 其中一个关于 TCu-380A 的试验将要持续到 2004 年,届时的证据可能会将这种 IUD 的使用期延长(超过 10 年)。

☞ 第二个试验开始于 1989~1990 年,是比较 TCu-380A 和 Multiload-375,在 8 个国家 19 个城市将近 4 000 名妇女中进行。经过 10 年随访,结果表明 TCu-380A 与 Multiload-375 一样安全,但有效性为后者的 2 倍(表 1.1),且价格低许多(最便宜的仅为 Multiload-375 的 1/8)。另外,已证明 TCu-380A 的寿命为 10 年,而 Multiload-375 仅为 2 年。

☞ 第三个研究项目始于 1993 年,是在 10 个国家的 20 个中心近 4 000 人中进行,比较 TCu-380A 与 Mirena(一种释放左旋 18-甲基炔诺酮的 IUD)。此项研究仍在进行中。经过 6 年的随访后,2001 年底的中期结果显示,Mirena 的妊娠率低于 TCu-380A (0.6%对 2.0%),但出现了更多的月经问题(36%比 11%)(表 1.2)。

表 1.1 TCu-380A 和 Multiload-375 两种宫内节育器停用原因比较

	TCu-380A	Multiload-375	统计学显著性($\alpha=0.05$)
总妊娠率	3.4	5.4	有
异位妊娠	0.8	0.1	有
正常妊娠	2.7	5.3	有
脱落率	11.6	14.9	有
医学原因取出率	29.9	30.3	无
由于盆腔炎	0.4	0.5	无
失访率	11.3	10.6	无
续用率	39.7	36.7	无

* TCu-380A 共观察了 9 923 个妇女年, Multiload-375 共观察了 9 794 个妇女年

表 1.2 TCu-380A 和含左旋 18-甲基炔诺酮 Mirena 两种宫内节育器停用原因比较

	TCu-380A	Mirena	统计显著性($\alpha=0.05$)
总妊娠率	2.0	0.6	有
正常妊娠	1.8	0.6	有
异位妊娠	0.1	0.0	无
总脱落率	8.2	7.8	无
完全脱落	1.7	3.0	有
部分脱落	6.6	4.9	无
穿孔率	0.0	0.1	无
盆腔炎发生率	0.0	0.3	有
月经异常率	10.7	36.2	有
闭经	0.6	23.8	有
出血减少	3.0	11.2	有
出血增多	7.0	5.6	无
疼痛	5.9	5.2	无
激素相关因素	0.1	4.9	有
器具相关因素	0.6	0.9	无
取出率(器具原因)	24.9	47.9	有
取出率(其他原因)	11.3	15.9	有
方法续用率	66.6	43.8	有

* TCu-380A 共观察了 7 200 个妇女年, Mirena 共观察了 6 139 个妇女年

输精管结扎的安全性

目前全世界有 4~5 千万男性(约 5% 的育龄夫妇)做了输精管结扎术或男性绝育术, 仅次于女性绝育(19%)、IUD(13%)和口服避孕药(8%)而成为第四大避孕方法, 紧随其后的是男用避孕套(4%)。

就避孕效率而言, 该手术与 Norplant、复方避孕针剂(含雌激素和孕激素)、单纯孕激素避孕药(皮埋或针剂)、含铜 IUD 以及女性绝育术处于同一水平(失败率 $<1\%$), 但比女性绝育更简单、更安全。

输精管结扎的主要优点是它的永久性(复通很少成功), 这也是它的主要缺点。除此之外,