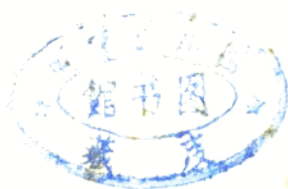


国际医学会议资料

第七屆国际計划生育會議

論文选輯



1172083

0.1

中国医学科学院科学情报研究室

1965.4

前 言

計划生育是我国社会主义建設中一項长期而重要的工作，为了便于从事計划生育工作者了解国外有关方面的情况，选譯了第七屆国际計划生育會議資料一部分文章，編印成冊；其中包括：口服避孕药、宮內避孕器和生殖生理三部分。并将搜集到的某些国家的計划生育情况、世界卫生組織人类生殖生物学科学小組报告、和第二十二屆国际生理科学联合会論文摘要有关生殖生理的部分文摘附录于后，謹供参考。

在編譯时，除对宣揚資本主义观点的内容作了删节外，基本上是全文照譯的，希望讀者批判接受。由于時間仓促，水平所限，錯誤之处，在所难免，欢迎指正。

中国医学科学院科学情报研究室

1965年4月

目 录

第一部分 口服避孕药

口服避孕药的现状	(1)
口服避孕药 (大规模临床试验结果)	(4)
周期地投给 Lynestrenol 与一种雌激素的复合物控制生育的临床经验	(10)
序贯应用雌激素和黄体激素抑制生育	(12)

第二部分 宫内避孕器

关于宫内避孕器的报告	(15)
银环与塑料环两种宫内避孕器的效果比较	(18)
宫内避孕器	(21)
关于宫内避孕器的进度报告	(24)
巴基斯坦关于塑料宫内避孕器的研究	(29)
宫内避孕器使用的三十年经验	(30)

第三部分 生殖生理

孕卵着床中的内分泌因素	(32)
抗孕激素与孕卵着床	(36)
控制孕卵着床的生理基础	(41)
人卵体外受精	(42)
实验动物和人类生育的免疫学方面的研究	(46)
用免疫法与蛋白质生物合成法控制生育的研究概况	(57)
哺乳动物精子的抗原性及其与诱导不育的关系	(66)
生殖行为的神經调节	(69)
脑与性分化的关系	(74)
用放射性物质与光学及电子显微镜研究实验动物和人的生育力	(75)
女性生殖道甘油磷酸胆碱双酯酶作用的研究	(76)

第四部分 附录

甾体口服避孕药及其存在的问题	(79)
有关口服避孕药一些医学上的问题	(88)
宫内避孕器的研究概况	(91)
宫内避孕器近况	(95)
宫内避孕器介绍	(99)
某些国家的宫内避孕器会议	(100)
日本的节制生育情况	(101)

印度的节制生育情况	(102)
英国的人口和节制生育情况	(103)
美国的节制生育研究	(104)
世界卫生组织人类生殖生物学科学小组的报告	(105)
第二十二届国际生理科学联合会会议论文摘要——生殖生理部分	
对一种下丘脑黄体激素释放因子的进一步研究	(113)
关于调节下丘脑对内分泌系统影响的途径和方式	(113)
“边缘”脑结构对雌鼠生殖机能的影响	(114)
松果体对于垂体促性腺素分泌的抑制作用	(114)
羊水的催产作用	(115)
用丙酮从组织及生物液中提取到一种与 5-羟色胺不同的平滑肌刺激物质	(115)
牛在分娩时血液中类后叶催产素活性	(116)
Prostaglandin 对离体非妊娠人类子宫运动的影响	(116)
年龄对单用 PMS 或并用 PMS 和 HCG 处理未成熟大鼠所致排卵过速的影响	(117)
卵泡刺激素对卵巢中氨基酸传送的作用	(117)
胎盘的抗坏血酸含量曲线与垂体的影响	(118)
狗睾丸、卵巢、肾上腺的雄性激素和妊娠类固醇分泌	(118)
大鼠性腺、血清、尿液和水状液中的糖蛋白	(119)
卵巢激素在决定神经内感受器反应及子宫肌反应中的重要性	(119)
大鼠原位子宫的自发电活动	(120)
一次注射丙酸睾丸酮对幼鼠生长的效应	(120)
正常和异常妊娠时雌性素对阴道上皮的作用	(121)
用催乳激素进行免疫学的研究	(121)
放射线引起的泌乳山羊“垂体切除”和切断垂体柄	(122)
肾上腺类固醇对人类和大鼠睾丸的作用	(122)
后叶催产素对公羊输精管内精子输送的影响	(123)
输精管收缩的研究	(123)

第一 部 分

口 服 避 孕 药

口 服 避 孕 药 的 現 狀

E. T. Tyler

The Tyler Clinic, 921 Westward Boulevard, Los Angeles 24, California (美)

目前几个試驗中心正在应用一些不同剂型的避孕药,还有几种新的黄体酮衍生物也正在进行試驗。一些应用較久的、称为“标准”的产品在所有的研究中共有效率均接近100%。当然某些个别产品在副作用方面有些不同,不过这些副作用可能与应用的地区和社会經濟阶层以及一些相似的因素有更特殊的关系。例如英国 Mears 組正在持續地研究 Conovid, Conovid E 及 Anovlar,根据半年来的分析,在副作用的比例方面,几乎没有差别,仅有的区别是:Conovid 使經閉及乳房不适稍有降低,退出試驗的人数有所增加。用 Conovid E 时經閉及体重改变减少,更多的人出現月經量减少,退出試驗者增加;突破性流血并未真正减少,因为許多有突破性流血的妇女改用了其他药片。Anovlar 明显地增加經閉例数及减少月經量,并且减少乳房不适的发生率。

Mears 进一步报告,在英国,突破性流血的情况总是显著地高于美国及其他地区的試驗,这是因为他們对于受試人发生点滴出血及突破性流血时未予治疗,而只是告訴受試人不必注意点滴出血,只有当出血量类似月經时才令其停药。而在出血第5天再开始一个新的周期。Mears 等又用100名妇女做了一个試驗,讓他們在发生点滴出血的当天晚上再服药一片。初步結果指出,当发生点滴出血时,重复用药,則突破性流血的发生率显著减少,但点滴出血的日数可能增加。这一方法对点滴出血在月經周期中发生的时间及突破性流血周期的长度沒有作用。

Goldzieher 总结了 Rice-Wray 及 N. B. Livingstone 等在美国三个不同医院的研究結果,210名妇女服用 Norethindrone (Ortho-Novum)共7,839个周期,最長者一例用药56个周期,在这一組妇女中没有发生妊娠。由于副作用而停止服药的不超过1%。另一种含有2毫克 Norethindrone 的制剂曾有104名妇女服用共1,064个周期,最長者达14个月,此組內亦无妊娠发生,停止服药者亦不超过1%。初步的資料指出副作用的产生比服用10毫克制剂时更低。对另一种孕激素 Chlor-madinone 已經做了非常細致的对照研究,在24个月內,467名妇女以每日2毫克的剂量服用总计4,793个周期。其有效率与19-去甲甾体化合物相似(妊娠率为0),临床效果可以与 Norethindrone 相比。

曾对41个服用 Norethindrone 一个时期以后再要求妊娠的妇女进行了观察,其中62%

在停药后的第一个周期发生妊娠。

作者等在加利福尼亚的研究中用了 Ortho-Novum 的三种剂型,总共服用 22,000 个周期,停止服药的比例約 5%,这可能是一个高的数字,其原因可能是这项研究是 7 年前开始的,在早期对新的方法缺乏信心或因当地医生的劝告等。有些妇女持续服用避孕药将近 7 年,服用最长的一组的用药剂量为 10 毫克,总计 567 人,16,000 个周期,在試驗的最早期有一例失败。对于合并应用 2 毫克 Norethindrone 和 100 微克 EE 3 ME,作者們也有一些經驗。曾先把 Ortho-Novum 的剂量由 10 毫克减到 5 毫克,当发现 5 毫克仍然显著有效后,立即把剂量降到 2 毫克,412 名妇女服用 4,700 个周期中没有发生妊娠。此种合并用药停药的比例不超过 3%。

334 名妇女服用 Enovid 5 毫克及 75 微克 EE 3 ME 共 10,000 个周期,放弃服药的比例約占 10%,沒有发生妊娠,主要的副作用是恶心及胃腸道障碍。

在芝加哥的計生育中心,将 Enovid 給 9,000 人应用,据 R. Frank 报告有 30% 的人因种种原因而停药。这虽然不是一项临床研究报告,但在大量妇女中没有严重的副作用,也无妊娠发生。

Chung Ching San 在新加坡提供了一个有趣的报告,她发现在 712 例服用 Gonovid, Gonovid E 及 Anovlar 总共 4,230 个月經周期中,按医嘱服药者均未发生妊娠。其中 84.1% 的妇女以前曾用过其他类型的避孕药。在 1 年半的研究中約占总例数 28.4% 停止服药(其中 39% 是由于付作用所致)其中有一半是在第一周期时停服的。Chung 氏认为,为了更清楚地評定这些口服避孕药,还需要积累更多的經驗。

G. Pincus 等对在波多黎哥的开创性研究做了进一步的观察,簡言之他們的結果仍然是很好的,沒有大的問題。在目前所用的三种片剂中,根据 Pincus 的意見,新的 ethynodiol diacetate (剂量用 1 毫克)看来稍好一些,并且正在研究这型避孕药能否减少妇女肿瘤的发生率。

K. Menon 在印度馬德拉斯用 Enovid 合并用药的研究显然是不令人鼓午的,在 700 个周期中停服率相当高,接近 40%,停服的主要原因包括副作用,不热心以及必須每日服药連續三周的麻煩,另一方面 Chinnatamby 在錫兰成功地試用了 Enovid 及 Gonovid E 大約近于 400 名妇女,仅有一例在第一周期中失败,及另一例可疑的失败。

E. Rice-Wray 分別报告了在拉丁美洲居民中避孕的結果和对避孕的态度,在口服避孕药使用以前,下意識地把避孕和墮胎等同起来,这种态度目前已有改变。作者指出“从前母亲們采用亲朋、巫医、助产士及医务人员建議的种种方法,用各种温和的以至十分烈性的有害的溶液进行冲洗,或在性交以前把去皮的檸檬、阿斯匹灵片等各种东西放入阴道。当这种方法失败后,她們就寻求任何中断妊娠的方法。在有人或无人的帮助下使用草药、注射剂、将异物放入子宮,如果經濟許可就請医生刮宮。

在智利、薩尔瓦多及墨西哥所訪問的母亲中有 27%—30% 都承认曾有一次到多次(有些多至 20 次)的墮胎,因此妇女在沒有适当的指导下就以墮胎作为限制家庭成員的一种方法,这一事实不应再被忽視。

随着口服避孕药的出現,一个新的情况已开始出现,既然大多数父母都期望把妊娠間隔扩大并限制家庭成員,在能够做到口服避孕的地方,口服避孕药已被接受。其所以受欢迎是由于以下原因:

(1) 100%有效且易于应用。

(2) 对于那些反对物理或化学方法的人，它是一种受欢迎的方法。

(3) 教会的权威和个别的牧师也开始欢迎在某些选择的受試者中应用口服避孕激素，最重要的是他們不譴責这些药。

作者在墨西哥的經驗指出，口服避孕药在各阶层妇女中非常受欢迎，很少見到妇女知道有口服片剂以后还願意接受另一种方法，甚至最貧困而未受学校教育者亦願意使用。

T. Kabayashi 等在日本报告口服黄体酮衍生物的作用机制，认为抑制排卵的靶器官是下視丘的一部分，它調节脑垂体前叶的活动。Kabayashi 派还报告了 778 名妇女在 3,494 个周期中应用不同的片剂的临床观察結果。用药者无妊娠发生，但有 41% 由于副作用而拒絕服用。另外的 29% 是由于厌烦使用药片。

Furasawa 在日本分別报告了 Norethynodrel, Norethindrone, 及 methylestrenolone 的研究情况，他指出在日本介紹简单的避孕方法是急切期望的，出生率降低到 16 是由于人工流产，近年来人工流产者每年达 100 万人以上。但是在日本接受口服避孕药是緩慢的。曾調查了 82 名医院主任、教授及妇科医生对于口服避孕药的态度，有 36.6% 反对，36.6% 贊成，7.3% 中立，19.5% 沒有意見。Furasawa 认为沒有正当的理由可以拒絕把黄体酮衍生物用作避孕药，但是长期应用后发生不良后果的可能性是不能完全忽視的。只有进一步的观察和实验才能解决这一問題。

还有一些論文是专门研究化合物的确切的生理作用及长期应用后的不良效果等問題，例如 R. P. Shearman 研究了三种黄体酮衍生物对卵巢分泌类固醇的影响。

Shearman 的研究有效地支持了黄体酮衍生物一般是抑制排卵及卵巢内部活性的論点，他也参考了許多研究者們的观察，认为在停药后，第一个周期，也可能最初的几个周期，往往大大延长，这主要是由于第一次排卵的延迟。Shearman 进一步的工作包括对服用避孕药一个时期以后遇有外科手术的病人，采取卵巢活組織检查。这将提供关于长期服用避孕药，对于卵巢組織結構的作用的十分重要的知識。

J. Haller 的实验研究指出，实验动物口服避孕甾体尤其是 Norethindrone acetate 所产生的对促性腺激素的抑制作用是可逆的。在一个精巧設計的实验中，他指出 Norethindrone acetate 对促性腺激素的刺激作用能产生明显的抑制。

关于不良反应問題，作者的落杉磯小組报告了两組关于血液的研究，一組主要是直接研究对肝功能的效应等等，另一組研究血液的凝固，我們起初发现反映肝功能的 BSP 試驗，磷质测定及血液尿素試驗有某些改变，但这些发现的意义还不容易解释。此外，也在应用 medroxy-progesterone 及 Norethynodrel 的妇女身上进行了血凝的研究，沒有明显的証据可以把应用这两种药物和血凝现象联系起来，詳細的研究仍在繼續进行中。

(赵德育摘译 雷海鵬校)

口服避孕药（大規模臨床試驗結果）

E. Mears

231 Tottenham Court Road, London, W. I. (英)

在英国已經成立了生育控制研究委员会 (C. I. F. C.)，它鼓励并从事生育領域中的研究工作，特别是进行簡便避孕方法的臨床試驗。迄今所作的大部分工作，都是与应用新的黄体酮衍化物 (progestogen) 与雌激素的混合物作为排卵抑制剂有关。

如果药厂生产的新产品尚未充分地人在身上进行过研究，即将实验室資料先行筛选，以确保产品已作过充分的初步試驗。然后由 Swyer 医师对此种新的黄体酮衍化物的排卵抑制效力、对子宫内膜的作用、延緩月經的能力及其被人应用的耐受情况进行评价。然后再在中心医院进行該产品的避孕臨床研究；常采用不同的剂量，并配合不同量和不同比例的雌激素。每种剂量均先用于 10 例，再用于 25 例。当 25 例經应用 6 个月和追踪观察后，通常即可确定該药的最适剂量。在确定剂量时，特别重要的是第一周期内的恶心，因妇女常为其所苦。全部周期内应尽可能避免突破性流血的发生。已在其他地方的妇女身上充分研究过的产品，可立即应用于中心試驗，在中心試驗中，被研究的 25 名妇女受到严密的医学监护，包括常規細胞学检查，子宫内膜活組織检查等。在这一中心試驗中，作者目前正在研究包含 9 种不同的黄体酮衍化物的 24 种不同的片剂。

当最适剂量已經找出，且初步試驗結果令人滿意时，即由 370 个計划生育协会門診之一，开始进行最少有 100 例的大規模臨床試驗。迄今为止，在 9 个医院进行了包括 1,200 例，对 10 种不同的产品用了 7,000 个周期的大規模臨床試驗。

委员会負責批准用于計划生育协会門診的各个产品，厂家通常只出售已被批准之产品。即使批准之后，每个产品还要給至少 100 例不定期地試用，以追踪其长期应用的后果。

由不同的研究者所作的臨床試驗結果通常是不可能比較的。但各个 C. I. F. C. 試驗的結果可以互相比較，因为試驗是統一組織的，医师們都要学会用同一方法来評定及記錄結果，并且都送給作者*以便进行結果分析。

最重要的是确定“突破性流血”的定义，因为各个研究者的解释有所不同。在 C. I. F. C. 試驗中，将它与“点滴出血”区别开，点滴出血是指在服药期間发生的少于正常月經量的血跡污染，而突破性流血的量与正常月經一样多。妇女在发生突破性流血后，受嘱停药，而于第 5 天再重新开始服药。

突破性流血的发生率，在我們的試驗中，似比別处为高，因为我們不象別处那样用加大药量来治疗突破性流血。

点滴出血和加倍服药的分析

由于突破性流血的例数在英国显然要比在美国以及其他地方的試驗結果要高，故决定进行一个 100 例的試驗，在第一周期以后，嘱受試者于出現点滴出血的当天晚間再服药一片，

* 作者为英国計划生育协会医学秘书

以观察是否影响突破性流血发生率。本试验尚未完成，但初步结果（见表1）表明，当妇女在流血时加倍用药，突破性流血发生率显著下降（由50%至20%），但点滴出血的天数似有增加（一倍以上）。这种服药方法对周期中点滴出血出现的时间或突破性流血周期的长度无影响。

表 1₍₁₎ 点滴出血和加倍服药的分析

	第1周期 期終了	第2周期 期終了	第3周期 期終了	第4周期 期終了	第5周期 期終了	第6周期 期終了	第7周期 期終了	第8周期 期終了	总周期数
1. 妇女月数	61	60	58	50	38	31	19	7	324
2. 突破流血总数	15	11	6	2	3	2	1	2	42
3. 无点滴出血的 突破流血	7	6	1	0	2	1	1	1	19
点滴出血	15	11	11	5	4	3	1	2	52
点滴出血和加 倍服药	1	6	8	3	3	3	1	2	27
虽加倍服药仍 有突破流血	0	0	2	1	0	1	1	1	6

表 1₍₂₎ 加倍用药对点滴出血的影响

周 期	例 数	影 响	天 数	周期数	突破流血周期数
第1周期	14	点滴出血未加倍用药	24	15	8 (50%)
其他周期	8	点滴出血未加倍用药	12	8	4 (50%)
其他周期	14	点滴出血并加倍用药	49	29	6 (20%)
全部周期	8	无点滴出血有突破流血	19/40=50%		

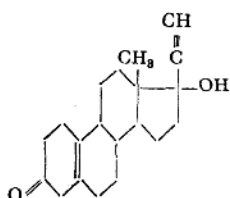
表 1₍₃₎ 平均点滴出血天数

加倍用药 14 天	未加倍用药 14.6 天
-----------	--------------

表 1₍₄₎ 突破性流血周期平均长度

无点滴出血 19.5	有点滴出血未加 倍用药 18.5	有点滴出血加 倍用药 18.4
---------------	---------------------	--------------------

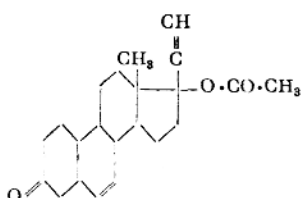
迄今已批准了4种口服避孕药，其中3种在英国市场上已可买到，第4种仅在数天以前才被批准应用。因此这最后一种药——Volidan 未包括入产品比较表内。下图为各个黄体酮衍化物的化学式及4种被批准的产品的组成。



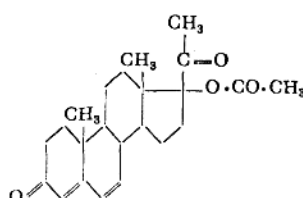
Norethynodrel

Conovid
5 mg. norethynodrel
+0.075 mg ethinyl oestradiol
3 methyl ether (EE 3 ME)

Conovid E
2.5 mg. norethynodrel
+0.1 mg. EE 3 ME



Norethisterone
acetate



Megestrol

Anovlar
4 mg. norethisterone acetate
+0.05 mg. ethinyl oestradiol

Volidan
4 mg. megestrol
+0.05 mg. ethinyl oestradiol

表 2 比較了已用的 3 种产品的效力及可接受性。可以看出, 尽管在 Conovid 及 Conovid E, 有 2 例因妇女自己的疏忽而造成的妊娠, 无 1 例因药片无效造成的妊娠。事实上, 在所有的試驗中, 虽然总有些妇女漏服药片, 但漏服 4 片以下的妇女, 无一例发生妊娠。值得注意的是, 用 Anovlar 的很多妇女纵有漏服药片情况, 但并无妊娠发生。可能因为用 Anovlar 的妇女, 子宫内膜相当萎缩, 以致即使漏服多次足以造成突破性排卵, 而植入仍不可能。从退出試驗的妇女数目, 可以看出药片的可接受性。退出的原因可分为与药片有关及无关两类。尽管妇女用它的時間比其他两种較短, 看来, Anovlar 还是最受欢迎的。

表 2 已批准应用的口服避孕药的效力及可接受性

产 品	受試人数	試 驗 周期数	妊 娠		退 出 試 驗 者	
			药片失效	妇女疏忽	原因与药片有关	原因与药片无关
Conovid	216	3,267	无	2	47	33
Conovid E	262	2,718	无	2	60	17
Anovlar	196	2,093	无	无	16	17

表 3 为副作用比較。分別計算为第 1 周期及全部周期的百分率。对于妇女最重要的副作用可能要算第 1 周期内的恶心; 在发生率上, 有一个很大的差别, 就是用 Anovlar 的妇女仅 20% 訴有恶心。值得注意的是, Conovid 及 Conovid E, 尽管其雌激素含量各不相同, 但妇女恶心的百分率相近。体重增加也很重要; 用 Anovlar 的多数妇女体重增加 3 磅或 3 磅以上, 而用 Conovid 者, 多数妇女体重增加 7 磅或更多。体重增加的形式似乎不同; 在 Conovid 和 Conovid E, 体重增加似与液体潴留有关, 且可用口服利尿药解除, 而 Anovlar, 似为蛋白同化性质, 且伴有全身健康感觉, 食欲亦有增进; 这种体重增加可因膳食限制而解除, 而非利尿剂所能奏效。

表 4 为对于月經周期的影响。对医师來說, 以控制周期, 特别是对突破性流血的发生率最为重要。所有的产品, 引起突破性流血均以第 1 周期为多, 以 Conovid E 的发生率最高,

表 3 副 作 用

产 品	周 期 数	症 状(%)			体 重 增 加	
		恶 心	乳房不适	头 痛	3 磅	7 磅
Conovid	第 1 周期 216	43	22	14	20%	14%
	全部周期 3,267					
Conovid E	第 1 周期 262	46	18	12	12%	5%
	全部周期 2,718					
Anovlar	第 1 周期 196	20	26	17	33%	9%
	全部周期 2,093					

表 4 对月经周期的影响

产 品	周 期 数	对 周 期 的 影 响			月 經 量 变 化	
		点滴出血	突破流血	闭 經	增 加	减 少
Conovid	第 1 周期 216	34%	26%	3.5%	8%	22%
	全部周期 3,267	14%	16%	2%		
Conovid E	第 1 周期 262	27%	34%	2.5%	8%	52%
	全部周期 2,718	9%	27.5%+	1.5%		
Anovlar	第 1 周期 196	14%	5%	2%	7%	86%
	全部周期 2,093	6%	3.7%	3%		

而以 Anovlar 最低。事实上, Conovid E 的发生率甚至还要高于 27.5%, 因为 30 多名妇女, 因不断流血而必须改变所投给的药量。

月经量的改变对妇女来说是重要的; 如表 4 所示, 大多数用 Anovlar 的妇女出血量减少, 此种出血量减少, 以 Conovid 的人数最少。只要妇女不受烦扰, 此种影响似无害处。

表 5 比较了 Megestrol 与乙炔雌二醇(EE)不同配合量的结果。含 0.1 毫克 EE 的药片,

表 5 Validan 中 Megestrol 与乙炔雌二醇(EE)不同组合的结果比较

	2 mg.+ 0.05 EE	2 mg.+ 0.1 EE	3 mg.+ 0.1 EE	3 mg.+0.1 EE (又 1)	4 mg.+ 0.05 EE	4 mg.+ 0.1 EE	5 mg.+0.1 EE, ME
妇女月数	23/239	23/68	79/271	44/192	24/109	21/50	24/67
突破性流血	33%	13%	13%	8%	6%	8%	2%
点滴出血	20%	14%	9%	9%	7%	8%	7%
闭 經	2%	1%	0.5%	—	1%	—	5%
月经量增加	2%	0.5%	2%	0.5%	3%	—	2%
月经量减少	6%	24%	4%	4%	55%	32%	8%
体重增加		50%			20%		25%
体重减少		8%			8%		8%
恶 心	7%	25%	18%	23%	7%	30%	20%
乳房不适	15%	11%	9%	7%	20%	6%	27%
头 痛	9%	12%	9%	9%	6%	20%	9%

恶心发生率比含 0.05 毫克的高得多。这点揭露了在这些产品中应用 EE 3 ME 与 EE 的有趣的区别。较大剂量的 Megestrol 会促使乳房不适及其他孕激素性效应的发生率增高，而在初步试验中似乎足够的剂量（因为 Megestrol 作用很强）——2 毫克片剂，周期控制的效力却极不足。

象作者所作，给至少 25 例用各种不同的剂量进行临床评价是一个费时间的确定剂量的方法，作者现在正在探寻与子宫内膜活组织检查、细胞学涂片等的相互关系，虽然迄今尚未发现任何有用的材料。从临床观点来看，也许两个最重要的标准是：在第一周期不要有太多的恶心以及突破性流血发生率尽可能低（低于 10%）。

通过大规模试验来评定一种口服避孕药要用多长时间

经过初步试验，一旦达到大规模临床试验的阶段，作者认为，100 例用一种产品 6 个月，即足可对该产品与其他曾试验过的产品作出比较。表 6、7、8 表明同一批妇女应用 3 种最

表 6 Conovid(5 mg.norethynodrel+0.075 mg.EE 3 ME)

	6个月 終了	1年 終了	18个月 終了	2年 終了		6个月 終了	1年 終了	18个月 終了	2年 終了
妇女月数	350	867	1,900	3,267	恶 心：第 1 周期	48%	36%	36%	43
突破流血：第 1 周期	27%	23%	28%	26%	乳房不适：第 1 周期	30%	24%	24%	22%
其它周期	23%	17%	20%	16%	其它周期	20%	17%	16%	12%
点滴出血：第 1 周期	30%	29%	29%	31%	头 痛：第 1 周期		13%	13%	14
其它周期	20%	14%	18%	14%	其它周期		10%	11%	9
闭 经：第 1 周期	6%	3%	4%	35%	退出试验：(例数)				
其它周期	6%	5%	4%	2%	妊 娠	0	0	2	2
月经量：增加	8%		8%		与药物有关的原因	2	6	34	47
减少	22%		22%		与药物无关的原因	5	13	12	33
体 重：增加	18%	40%	20%	20%					
减少	10%	12%	6%						

表 7 Conovid E(2.5 mg.norethynodrel+0.1 mg.EE 3 ME)

	6个 月 終了	1年 終了	18个月 終了	2年 終了		6个月 終了	1年 終了	18个月 終了	2年 終了
妇女月数	181	704	1,228	2,718	恶 心：第 1 周期	54%	48%	46%	46%
突破流血：第 1 周期	34%	31%	31%	34%	乳房不适：第 1 周期	26%	20%	21%	18%
全部周期	43%	34%	30%	27.5%+	全部周期	17%	9%	4%	7%
点滴出血：第 1 周期	20%	23%	24%	27%	头 痛：第 1 周期		14%	14%	12%
全部周期	12%	11%	10%	9%	全部周期		3%	3%	3%
闭 经：第 1 周期	4%	2.5%	2%	2.5%	退出试验：(例数)				
全部周期	9%	3%	1%	2%	妊 娠	—	1	2	2
月经量：增加		8%	9%	8%	与药物有关的原因	3	10	33	60
减少		20%	18%	52%	与药物无关的原因	2	12	12	17
体 重：增加		28%	12%	12%					
减少		17%	9%	7%					

表 8 Anovlar (4 mg.norethisterone acetate +0.05 mg.ethinyl oestradiol)

	6个月 終了	1年 終了	18个月 終了		6个月 終了	1年 終了	18个月 終了
妇女月数	358	1,023	2,093	恶 心: 第1周期	35%	36%	20%
突破流血: 第1周期	8%	8	5	乳房不适: 第1周期	26%	24	26
全部周期	3%	3.8	3.7	全部周期	17%	16	7
点滴出血: 第1周期	18%	18	14	头 痛: 第1周期	18%	13	17
全部周期	9%	5	6	全部周期	14%	11	9
闭 经: 第1周期	1%	—	2%	退出試驗:			
全部周期	1%	1%	3%	妊 娠	—	—	—
月經量: 增加	5%	8%	7%	与药物有关的原因	—	15	16
减少	50%	74%	86%	与药物无关的原因	—	5	17
体 重: 增加		20%	33				
减少		6	9				

常用的产品(每6个月换用一种)的结果分析。可以看出,后面的结果与前6个月的没有什么区别。用 Conovid 的妇女,闭经和乳房不适的发生率有所降低,而退出試驗的人数增多。用 Conovid E,闭经的发生率也有降低,多数妇女的月經量减少,退出試驗的人数增多(突破性流血病例数显著减少是人为的,因为妇女遵嘱在发生此情况时即退出試驗)。用 Anovlar 者,乳房不适发生率有所降低。闭经发生率有所增加,且月經量有较显著的减少。

表 9 列出正在 G. I. F. C. 进行大规模临床試驗的其他药物。試驗例数最少 100 例。

表 9

Lyndiol:	Ortho-Novin:	I. C. I.
5.0 mg. Lynestrenol+	2.0 mg. Norethisterone	15×5 序贯投药(sequential dosage)
0.15 mg. EE 3 ME	+0.1 mg. EE 3 ME	Mestranol 0.08 mg. 单用15天,继用 2.0mg
		Chlormadinone +0.08 mg. EE 3 ME 5天
Sc. 11800:	Norlestrin	
2.0 mg. Ethynodiol diacetate	2.5 mg. Norethisterone	
	acetate	
+0.1 mg. EE 3 ME	+0.05 mg. EE	

长期应用的效果

- (1) 所有参加試驗的妇女,无 1 例发生男性化现象。
- (2) 希望妊娠而退出試驗者,以后受孕并无困难。44 例退出者中,迄今已有 39 例妊娠。其中 32 例发生在 3 个月内,其余亦均在 6 个月内受孕。
- (3) 在作者試驗的 1,200 例中,曾有 4 例发生血栓性静脉炎。这是在正常范围之内的。
- (4) 癌涂片:妇女在治疗前及以后每隔 6 个月,均进行常规的癌涂片检查。迄今,在治疗开始以前,曾发现有 4 例阳性或怀疑的涂片(正常予期为 4%)。在治疗中并无阳性涂片发现。

(郭荣惠译 陈承霖校)

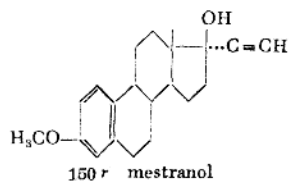
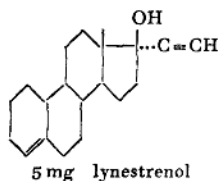
周期地投給 Lynestrenol 与一种雌激素 的复合物控制生育的临床經驗

M.N.G. Duckes 等

N. V. Organon, oss, (荷)

三年前，我們的临床研究部主持了口服排卵抑制剂 Lyndiol (見結構式) 的首次人身試驗。Lyndiol 是含 5 毫克 Lynestrenol 及 150 微克雌激素 mestranol 的复合片剂。

Lyndiol 的結構式：



从那时起，自第 5 天至第 25 天周期地投給 Lyndiol 的标准方法已用了几十万个周期。并无妊娠之报告。

本文将提出可資分析的詳細观察結果的材料的一小部份。研究資料是从与荷兰合作的 13 个国家 (荷兰, 英国, 德国, 比利时, 瑞典, 芬兰, 瑞士, 匈牙利, 意大利, 阿联, 伊拉克, 巴基斯坦, 日本) 的 32 名医师那里收集来的。虽然以 Lyndiol 在全世界的应用来说, 这些資料所包括的还不到 1%, 但作者們确信其具有充分的代表性。

共給 1,453 名妇女用了 Lyndiol 共計 7,257 个周期——平均每人 5 个周期, 个别妇女用到长达 30 个周期。其中 126 名 (8%) 被特定为“高生育力”者。

撤退性流血通常发生在停药后 3—5 天, 有一小部份人停药与流血之间的間隔時間較短。如果此种間隔時間延长, 則撤退性流血可能被下一个周期治疗所抑制; 尽管偶尔也可能成为早期突破性流血。在医师观察她們宁願等待撤退性流血的 980 个周期中, 仅 2% 流血迟于第七天。但大多数研究者, 对于停药 5 天尚无流血者, 在第六天的下午即开始下一个周期給药, 并登記一次失誤的撤退性流血 (所謂寂靜的月經)。如所予期, 此种例数的百分率也相近, 在 2,484 个周期中占 2.7%。我們认为如果等待足够的时间, 撤退性流血总会出現的, 虽然也可能极偶尔的延迟。

80% 的撤退性流血持續 3—5 天, 其极限是 2—7 天。尽管月經量的明显减少仅見于 16% 的例数中, 但妇女易于注意到月經量比正常减少且顏色加深。2—3 周期后, 出血即趋于近似正常月經。胃的副作用过去曾被称为某些口服排卵抑制剂的主要缺点, 故应特殊重視。分析 832 例的第一个 Lyndiol 治疗周期, 发现其中 11.3% 有过恶心或呕吐, 1.6% 因甚感不适而停药 (表 1), 其余 9.7% 尽管有这些症状, 仍自願繼續用药。在第二及第三周期, 恶心降至 3%, 第四周期为 1.5%, 并且不再有退出試驗的妇女。

胃症状发生率在不同組間有明显的差别。一組 20 例中有 8 例恶心, 而在很多更大的組中, 則全无恶心病例。人們不得不怀疑某些身心因素在起作用, 特别是发现在仔細分析的一組中,

为避孕服用药片而发生恶心的较用作妇科治疗者为多。作者們还认为有地理性差异存在。早晨用药者，呕吐发生率较晚間用药者为高，而且与既往严重痛經及妊娠剧吐史有一定程度相关性，然而这些仅为初步所見而已。

突破性流血或点滴出血不成为什么问题。在用 Lyndiol 期中，輕度的流血或点滴出血占周期数的 1.3%，因較明显的突破性流血而必須暂时停药者，在 3,742 周期中有 6 个，仅占 0.17%。在特殊类型的妇女中，突破性流血可能再发（表 2）。

性欲并不明显受 Lyndiol 的影响，虽然完全避孕效果的暗示性影响可能有很大的反作用。因此，虽然仅有 1.25% 的欧洲妇女报告性欲有所改变（增或减），而另一方面，在 56 名因面临着家庭迅速扩大的困难的中东妇女組中，用 Lyndiol 的结果，90% 性欲有所增长。

至于乳房，在报告的 8 例中仅 1 例乳房有所脹大，且伴有輕度疼痛或不适。这种效应在各組都大致相同，但在治疗 1—2 周后即告減輕。在乳房发育不全者中可見有持續的乳房脹大。

約 3.5% 的妇女有食欲或 体重增加，或二者兼有。体重即有增加亦不严重，但发生迅速，怀疑有一类用药者有一定程度的水潴留。这些人是否在正常月經周期中亦有水肿趋向，值得了解（表 3）。

在 1,453 例中，仅 6 例妊娠，且全系用药不当者（表 4）。其中 4 例有一个周期开始得太迟——在第 9，10 或 11 天，其余 2 例漏服 4 或多片。

表 1 Lyndiol 恶 心

	第一周期	第二周期	第三周期	第四周期
輕度至中度的恶心	7.9%	3%	3%	1.5%
不至于中断治疗的恶心呕吐	1.8%			
造成治疗中断的严重恶心及/或呕吐	13例 (1.6%)	—	—	

表 2 用 Lyndiol 期中的流血

观察例数：735 观察周期数：3,742		
	周 期 数	人 数
輕度流血或仅点滴出血	48(1.3%)	40(5.5%)
明显的流血，治疗暂停	6(0.17%)	6(<1%)

表 3 Lyndiol 体重与食欲

分 析 1,453 例	
体重和食欲增加	1
食欲增加	5
体重增加	44
食欲减退	3

} 50人=3.5%

表 4 Lyndiol 妊娠

6 例妊娠：用药不当	
(1)	晚 4 天开始
(2)	晚 4 天开始
(3)	晚 5 天开始
(4)	晚 6 天开始
(5)	仅在第 5, 6, 7 天用了药
(6)	在周期中漏服 4 片

为了完整起见，将在用药期間所记录的其它症状，受試者主訴或印象列出于下（表 5，表 6）。但其中大多数仅由專門查詢而发现的，故其意义是值得怀疑的。

表 5 用 Lyndiol 的其他主观症状观
察結果 (1,453 名妇女)

主 观 症 状	例数	主 观 症 状	例数
疲倦	7	頸部不适	1
衰弱	12	妊娠感	6
神经过敏	10	下腹沉重感	1
抑郁	2	腹部膨胀感	1
不舒服	1	痛經	1
头痛	13	經前期紧张	2
毛发生长增进	1	經前期出汗	1
头发变得油腻	1		

表 6 用 Lyndiol 的其他客观症状观
察結果 (1,453 名妇女)

客 观 症 状	例数	客 观 症 状	例数
面部浮肿	1	妊娠时的微血管 扩张再发	1
液体滞留	5	恶心、水肿、乳 房胀大	3
顔面充血	3	痤疮改善	1
荨麻疹	1	白带	4
乳头色素沉着	1	糖尿病控制受破 坏	1

我們的結論是，在停药后，正常生育力很快或立即恢复。在一組 12 名为了怀孕而停药的妇女中，9 例在 3 个月內怀孕，所有的都已用了 Lyndiol 約 6 个周期。最早一例妊娠发现于末次撤退性流血一个月后，其間并未有“正常”月經。

(郭荣惠译 陈承儒校)

序貫应用雌激素和黄体激素抑制生育

J. W. Goldzieher 等

Southwest Foundation for Research and Education, San Antonio. (美)

甾体化合物抑制排卵用以控制生育的原理現已确立。早在 1921 年就发现，将某一卵巢所产生的黄体激素轉移入另一个完整的雌性动物体内，可导致暂时性的不孕。以后的研究阐明了黄体酮可以抑制排卵。这个发现在当时主要具有学术意义而无多大实际意义，因为黄体酮口服效力低，而注射所起的作用又短暫。19-去甲甾体化合物的合成彻底改变了这种状况。这类化合物具有高度黄体激素样作用和抑制排卵作用，并且口服有效。与雌激素配合，可以保证产生子期的周期性撤退性流血，現已証明它們是很好的避孕药物。其应用效果至少为目前所用的避孕器械或局部施用化学药品的 10 倍。作者在德克薩斯州圣安多尼俄的試驗小組，已累积了用甾体避孕药的 12,000 个周期的經驗，确无 1 例受孕。

其他激素，如雄激素和雌激素，亦能抑制排卵，已为人所熟知。这一原理在 1947 年被 Goldzieher, Haus 及其他人应用于治疗痛經。已知功能性痛經并不发生在排卵停止的周期中；因此周期雌激素疗法，被用来抑制排卵并暂时解除疼痛。在一些研究中，曾发现每日用 3 毫克己烯雌酚或 3.75 毫克硫酸雌激素酮 (Premarin)，共 20 天，是有效的。但在几个周期以后，雌激素的垂体抑制作用即告消失；这一点已被充分証实。

近年来出現一种新的药理学观念：甾体化合物具有一系列生物学作用——这些作用可因分子化学结构的微小变化而产生相互之間的巨大改变。因此提出一个問題：能否找到一种雌激素，在某一剂量水平上，保持雌激素作用在可接受的生理限度之內，而垂体抑制作用又

不致消失？为了回答这个问题，作者进行了以下研究：给正常生育的妇女每周期20天用mestranol（乙炔基雌二醇3-甲醚），观察其垂体抑制作用。初步研究获得的有希望的结果，特别是长期抑制排卵而无“垂体逃脱”的明显证据，鼓励作者对此药进行了区域性的临床试验。

治疗方法是从周期第5天起，连续投给mestrand 80微克，共15天，以后5天再加用Chlormadinone（ Δ^6 -6-氯17-乙酰氧基-黄体酮2毫克/日）。加用黄体激素是为了产生良好的分泌期子宫内膜，而发生规律的生理性的撤退性流血。

临床试验包括3组妇女：墨西哥城256例，圣安多尼俄283例（其中主要为拉丁美洲人）以及俄亥俄州的哥伦布，399例。受试者 $\frac{1}{2}$ 为白人， $\frac{1}{2}$ 为黑人。迄今已积累了6,314个周期的经验。任意选择受试者，收集周期第20或21日的24小时尿，测定尿中孕二醇。结果的低值，进一步证明了黄体酮分泌始终受到抑制。

由以下事实可看出这一方法的避孕效果：在圣安多尼俄的1,425个周期及墨西哥城的1,352个周期中，无1例妊娠。在哥伦布，3,537个周期中有4例妊娠，其中至少2例确可归咎于病人的疏忽。

在各个不同的地区试验中，序贯疗法(sequential therapy)已用了将近2年。可以看出，即使在第一疗程，也能很好地维持月经周期的规律性。继续用药，则较短及较长的月经周期数均进一步减少。

应该强调，作者所用“迟误的月经”一词，系指直到周期第32天还无撤退性流血而言，即使第32天尚未流血，也在当天重新开始治疗。很明显，象其他甾体避孕药一样，这种月经迟误发生的频率在最初几个周期以后即迅速降低。但3个研究组的反应也有显著区别。从突破性流血发生频率的分布情况，可见在头几个周期以后，发生率即迅速减少而成为可忽略的，但各组间也存在着差异。

各种口服避孕药的常见付作用之一是恶心，应用序贯疗法的受试者也发生恶心，证明该症状是由此药及其他药品中所含雌激素所致。尽管查询及收集资料是用统一的标准化方法，但恶心的发生率在各组之间仍有差异。作者不相信不同地区人群上的差别是由于提示或会见者的启发所致。由于收集资料的标准化方法，因而有可能比较治疗期间自诉不适的发生率与病历所记录的月经期及月经前症状。因此作者认为，许多归因于口服避孕药的症状并非由该药物引起，因为这些症状在治疗前病史中即已常见。目前正在进行这一重要问题的详细统计学分析。在墨西哥城组中，头痛是治疗前及治疗后常见的症状，但在圣安多尼俄及哥伦布组，却绝无头痛发生。神经过敏及体重增加的发生率几可忽略。试验以来，仅见有1例褐斑、及3例痤疮。

凡无因付作用而终止治疗者，序贯治疗的可接受性与norethindron相当，而与已发表的Enovid情况显然相反，对于后者，各个不同地区的人群，在第一年的放弃率达33%以上。

由用避孕药获得的子宫内膜状态甚为重要。已经确知，每周期用黄体激素类药物20天，可产生特殊的复旧过度的子宫内膜，伴有腺体萎缩以及基质的不均衡发展和假蜕膜形成。治疗一结束，这种特异的子宫内膜即恢复正常，且特别易受着床。然而，若能达到同样的避孕效果，而又有更近于生理性的子宫内膜，当更为理想。关于这一点，从第5—25天用雌激素，而仅在月经周期的黄体期才用黄体激素的方法，可认为比连续用20天黄体激素更“生理性”些。子宫内膜的激素环境自然地反映了这种区别；在投给雌激素期间所作的子宫内膜活组织检查，显示为有良好分裂活动的增殖期内膜，没有分泌证据。开始用Chlormadinon约