

妇产科学专题讲座

中国人民解放军总后勤部卫生部
医学科学委员会妇产-优生专业组

广东科技出版社

妇 产 科 学 专 题 讲 座

中国人民解放军总后勤部卫生部
医学科学委员会妇产—优生专业组

主 编

段如麟 陈解民 徐增祥

编 委

曹素月 陈光壁 李桂春 涂 冰

广东科技出版社

广东科技出版社出版发行
第一军医大学印刷所印刷

787×1092毫米 16开本 28.6印张 582千字

1985年8月第一版 1985年8月第一次印刷

印数 1—9000册

书号14182.165 定价3.70元

前 言

近二十年来,由于微电子技术、生物工程及遗传学的飞速发展,将人类带进了“信息革命”的新时代。知识更新和开发达到日新月异的程度。医学科学上基础理论的研究,诊疗技术电子化,优生遗传及体外受精试管婴儿等巨大成就,激荡着医疗战线上每个成员的心田。我们有感于此,特邀约全军妇产-优生专业组的专家们,参阅新近国内外科研进展的文献资料,结合各自的专业和数十年临床科研成果与经验,撰写成专题讲座共40篇,计产科、妇科各20篇。产科方面包括催经止孕、免疫、遗传及胎盘功能等基础,理论;胎儿监护,孕产期急、重病症和试管婴儿等新技术。妇科方面包括性分化异常,受体学说临床应用,性功能失调的生殖生理,病毒、衣原体感染,恶性肿瘤近代诊疗,细胞遗传学的应用及超声、腹腔镜检查技术等。本书紧密结合临床工作需要,可供妇产科各级临床医生,尤其是主治医生在临床、科研、教学工作中参考。

由于编写者理论水平有一定局限性,时间亦较匆促,书中错漏之处希读者与同道、前辈批评指正。

本书蒙本专业组顾问、南京部队总医院专家组妇产科前辈专家何碧辉教授亲笔书写封面标题,特敬致谢忱!

编 者

一九八四年九月

目 录

1. 催经止孕	1
2. 妊娠与免疫	12
3. 习惯性流产	23
4. 胎盘的结构与功能	33
5. 胎儿胎盘功能的生化监测	45
6. 胎儿成熟度的羊水生化监测	57
7. 胎动监护	69
8. 胎心监护	78
9. 胎儿宫内生长迟缓	92
10. 过期妊娠	102
11. 妊娠中毒症的病因、病理生理及治疗进展	107
12. 妊娠与肝病	120
13. 心血管疾病合并妊娠	130
14. 产力之生理与病理	139
15. 产程图的临床应用	148
16. 有关头位难产的若干问题	156
17. 羊水栓塞	167
18. 产科弥散性血管内凝血诊断与处理上的几个问题	178
19. 新生儿母胎血型不合溶血病	185
20. 试管婴儿技术应用与发展	193
21. 女性激素受体学说的临床应用	198
22. 性分化异常	211
23. 青春期生理及性早熟	223
24. 青春期发育迟延	235
25. 经前综合征防治研究进展	244
26. 痛经的机制与现代治疗	250
27. 高催乳素血症的诊断与治疗	259
28. 多囊卵巢综合征	270
29. 功能失调性子宫出血的诊断与治疗	280
30. 不孕症的综合治疗	294
31. 更年期综合征	312

32. 妇科领域中的疱疹病毒与砂眼衣原体感染.....	327
33. 子宫内膜异位症.....	337
34. 原发性输卵管癌.....	348
35. 卵巢恶性肿瘤诊疗进展.....	358
36. 细胞遗传学在妇产科临床的应用.....	374
37. B 型超声扫描在妇产科的应用.....	398
38. 妇科腹腔镜检查.....	422
39. 子宫内窥镜的发展和应用.....	433
40. 妇科显微手术的临床应用.....	439

1

催 经 止 孕

与催经止孕有关的生殖生理知识.....	2
催经止孕的可能途径与概况.....	6
催经止孕临床工作中几个问题.....	10

人口的迅速增长已迫使人类重视、并努力采取各种方法控制生育。近200多年来,世界人口基数越来越大,人口翻一番的年限越来越短:1650年世界人口为5亿,1850年增加到10亿,翻一番的年限是200年;1930年世界人口为20亿,间隔时间为80年;1975年世界人口为40亿,间隔时间已缩短为45年。由此推算,只要再过35年,也就是2010年,世界人口将增加到80亿。所以有人认为即将面临“人口爆炸”。控制人类生育是世界亟待研究、解决的重大问题之一。

我国自1956年开始重视计划生育工作,并着手研究和推广各项避孕与节育措施。1978年党中央号召一对夫妇只生一个孩子,提倡晚婚晚育、优生优育,并将计划生育工作列为我国基本国策之一。近年来还对外建立国际联系,协作和交流,大力开展对人类生殖生理和控制人类生育措施的研究,取得了一定成绩。但是我国人口从解放初期4.5亿,至今已增加到10亿左右,仅30年就超过一倍多。人口增长过快带来的问题和困难,我们都有深刻体会。经过宣传教育,群众要求节育的自觉性已有提高。但目前各种避孕药、具,节育或绝育措施还存在不足之处:不够简便,难于坚持;或效果还不是百分之百可靠和安全;有的还不符合群众心理的要求。总之,还需要探索改进。

1969年Schering妊娠机理讨论会中有人提出,将妊娠终止于最早阶段(着床前后或停经6周左右),即我国所称之“催经止孕”。因为它具有避孕药和人工流产的优点,而没有长期受药物影响或人流吸刮宫的弊害。所以被称为“新一代避孕药”。

我国经多次学术交流,对催经止孕的设想是:生育年龄妇女,月经过期10天左右,不经医生,自行用药,引起一次类似月经的阴道出血,使胚胎随之排出,之后一切恢复正常,不影响今后排卵、月经或生育。自行用药,必须安全有效,简便易行,群众愿意接受,易于推广。对此,国外多采用前列腺素类似物,国内则倾向于综合措施,但与设想都还有距离。

“催经”含意为诱发月经,止孕则指终止早早孕。对“催经止孕”的理解,一般认为如月经过期,不论妊娠与否,能诱发一次月经,或在终止早早孕的基础上引起一次类似月经的阴道出血,两者都达到了控制生育的目的,都算成功。至于停经期限,多数规定为6~7周,也有长到8周者。

最近美国哈珀教授的《生育调节研究的进展》一文中提出在1990年之前,前列腺素类似物或LH-RH类似物可能应用于催经止孕,妇女自行用药;其它催经止孕剂,则须待2000年才有可能成功,结合我国国情,及当前开展催经止孕综合措施的情况,进一步加深人类生殖等基础知识的理解和研究,有组织、有计划、有重点地开展大协作,提前找出其它比较理想的催经止孕措施也是可能的。

与催经止孕有关的生殖生理知识

生殖生理是一个复杂而又严谨有序的生理生化过程。阻断这一过程的任何一个环节,都将达到终止妊娠的目的。由于生殖生理有显著的种属差异,不同妊娠阶段维持妊娠的机理也不尽相同,所以终止妊娠的效果也不一样。如对动物抗着床、抗早孕有效的药物,对人类未必有效。对终止中、晚期妊娠,我们积累了较丰富的经验,但对催经止孕或终止早早孕(除吸刮宫手术外),进展还比较缓慢;这是由于我们没有全面掌握早孕的生殖生理知识,在研究手段和物资配备上还存在一些难题。

科学迅速发展,如激素信息学说、激素受体学说、激素的超微量测定、生殖过程有关生化因子的分析、电子扫描亚微结构的观察、细胞培养、体外受精和体外受精卵移植技术(即试管婴儿)等为研究生殖生理创造了良好条件,也推动了控制生育的进展。为了解国内外催经止孕的进展,下面扼要地温习当前有关人类早孕生殖生理方面的基础知识。

生殖虽属内分泌系统,但也是在大脑皮质和神经系统调控下进行的。神经系统由神经纤维传递神经冲动,调节控制器官的运动、感觉和思维活动等。而内分泌系统则依赖于激素的作用传递信息,调节控制个体的生长、发育、代谢和生殖等。两系统既各自独立,又互相协调,互相影响。如针刺可促使排卵,假孕有恶心呕吐症状,剧烈情感波动可致闭经或流产,都说明两大系统对生殖生理的影响及调控作用。

丘脑下部是神经内分泌调节中枢,丘脑下部含有若干神经核,分泌具有生物活性的多肽激素。丘脑下部在接受体内、外的信号后,将这些信号转化为神经体液信号(Neurohumoral signals)、即神经激素,下达垂体以调节垂体、性腺的分泌活动。丘脑下部弓状核及腹内侧核区域控制着垂体前叶FSH与LH的合成及持续性分泌,故称为张力中枢(Tonic center)。卵巢激素(以雌激素为主)对FSH及LH分泌的负反馈影响、除作用于张力中枢、也直接对垂体前叶有明显抑制作用。在丘脑下部视前区及交叉上区域有一周期中枢(cyclic center),它是在增殖期后阶段雌激素对FSH及LH产生正反馈的作用部位。实验表明:雌二醇(E_2)浓度很高时(200pg/ml以上),就可引起周期中枢兴奋,后者通过突触联系可引起弓状核释放大量促性腺激素释放激素(Gn-RH),因而使垂体前叶LH与FSH分泌大增。

Gn-RH受以下因素调节:

受大脑皮质控制:体内、外刺激或改变,脑细胞分泌肾上腺素能或胆碱能化合物,

这些物质作为神经介质而影响Gn-RH的分泌。

雌激素(E)、孕激素(P)的反馈作用：小剂量E对张力中枢产生正反馈，使之分泌Gn-RH，促使FSH持续性分泌，E大量分泌时，对张力中枢产生负反馈，使FSH分泌下降；但对周期中枢产生正反馈作用，使Gn-RH大量分泌，促使垂体释放大LH。孕激素对张力中枢及周期中枢都产生负反馈作用（有人认为天然孕酮负反馈作用不明显）。

前列腺素PGE₂可直接作用于丘脑下部之Gn-RH神经原上，使垂体门脉毛细血管内Gn-RH的浓度增加。

丘脑下部分泌之Gn-RH中以LH-RH对生殖生理影响最大，现已能人工合成同等或高活性LH-RH类似物，已用于科研、临床及生产实践。LH-RH可直接作用于卵巢，甚至子宫。有抑制排卵、溶黄体（人类尚待证实）及使月经提前等作用。

垂体前叶为内分泌控制中心，垂体前叶的嗜硷细胞分泌的糖蛋白，促卵泡激素(FSH)与黄体生成素(LH)，它们都由两条多肽链组成，分别称为 α 亚单位与 β 亚单位，FSH与LH的 α 亚单位相似，而 β 亚单位差异较大，后者是决定激素特异生物活性的部位。FSH与LH直接调节卵巢的内分泌功能与排卵，在月经周期中，FSH引起卵巢卵泡的成熟，卵泡成熟时，血浆中E量达高峰。高浓度E对垂体前叶或丘脑下部周期中枢有正反馈作用，从而促使垂体前叶大量释放LH，形成LH高峰，同时也出现较低的FSH高峰。排卵主要是由于LH突然大量释放产生的刺激作用，但是FSH增高也是不可缺少的。排卵时，卵泡破裂是在蛋白酶与透明质酸酶活性升高情况下发生；但也有资料表明：LH可使成熟卵泡间质中平滑肌收缩，也是促使卵泡破裂原因之一。成熟过程中的卵泡只有在FSH与少量LH共同作用下才能合成雌激素及孕激素，LH为卵泡成熟、排卵及形成卵巢黄体所必需，在卵巢分泌的E、P的量与时的精确调配下，使子宫内膜在排卵前后呈增殖期与分泌期变化。如果没有受精，由于E和P对FSH及LH的负反馈影响，黄体在排卵后的第12~14天萎缩，它分泌的E、P急剧下降，导致子宫内膜脱落出血，形成月经。同时解除了对FSH与LH的负反馈影响，于是FSH与LH分泌又行增高，从而引起新的卵泡发育，又开始一个新的生殖周期。如果发生受孕，则卵巢黄体在胚胎激素（信息）及胚胎滋养层合体细胞分泌的绒毛促性腺激素(HCG)的作用下，将继续生长发育，并通过分泌大量P、E，避免月经来潮，防止胚胎流产，这种黄体称为妊娠黄体。人类受孕最初5~6周，必须依靠卵巢黄体的甾体激素维持，以后就由胎盘自身分泌维持妊娠，但胎盘合成甾体激素的前体物质必须来自母体和胎儿，故将胎儿—胎盘看成一个功能单位，如孕晚期尿中之E₃系胎盘分泌，E₃的前体物质却来自胎儿肾上腺皮质，如E₃突然下降，可作为判断死胎指标之一。

受精是两性细胞互相激活和双亲的遗传物质相互融合过程的开始。受精发生在输卵管壶腹部，一般在排卵后20小时以内，受精卵形成后，便开始分裂，72小时左右形成桑椹胚，通过输卵管平滑肌节律性收缩，管壁纤毛上皮的摆动和管内液体的流动，受精卵不断分裂，并向子宫腔内运行。于受精后3~4天，发展为囊胚进入宫腔，5天后透明

带消失，囊胚表面分化出与囊胚营养和着床有关的滋养层。受精后第6~8天，囊胚以其极端滋养叶附着于子宫内壁上，并通过它所分泌的蛋白酶将子宫内溶解，形成一个直径约一毫米左右的缺口，囊胚由此植入，缺口迅速愈合，这一过程称为着床或植入，着床约发生于受精后第7~8天。

近10年新理论认为：受精、着床过程中，囊胚与母体之间必须互相识别、互相亲合，一切活动必须协调同步。两者之间必须有信息传递，才能同步。子宫内一旦出现活的囊胚，就会抑制黄体周期性解体而转变为妊娠黄体，这就是母体对囊胚的识别。已有实验证明，在着床前，囊胚本身就能合成DNA、RNA、溶酶体酶，囊胚激素（E、P、HCG、PG等）以完成从桑椹期向囊胚期的转变，使透明带脱落、溶解来影响或调节着床过程。有人提出证明囊胚内确有许多促进因子，它们可以作为囊胚进入的信息，调节它与母体最适合的条件的同步而着床；甚至推测囊胚本身可能存在于一个由酶蛋白或多肽组成的自我调节系统。人类可通过干预囊胚的正常活动、造成囊胚与母体互不相识，或干扰两者之间的信息传递，胚胎也就自然死亡，而且不会对母体产生不良影响，这是当前深入研究的课题。

在囊胚植入的刺激和局部组织溶解所产生的组织胺影响下，子宫内膜蜕膜化更为显著，合成代谢及酶活性更形活跃，并分泌胚激肽，促使囊胚发育并给囊胚着床提供良好条件。子宫内膜发生一系列变化都是在丘脑下部、垂体和卵巢激素调控下进行的。

着床是将不同基因类型、及完全不同发育阶段的母体和胚胎在结构上统一起来的过程，两者既紧密联系，又保持各自的独立性。着床也是胚盘形成的前奏，所以着床是生殖过程中的关键。约半数胎生动物的受精卵虽然经历了受精、分裂、发育成为囊胚，但是由于不能成功地着床，不能存活而遭淘汰。上面已经提到囊胚与子宫必须发育同步，也就是指受精卵发育至囊胚期时透明带必须脱落、子宫内膜必须蜕膜化和子宫进入敏感状态。

子宫敏感期或接受期极短，根据目前实验结果认为有以下三种可能：①子宫上皮细胞分泌某种物质激活囊胚着床；②子宫上皮细胞停止合成某种防止着床的物质；③囊胚以某种形式诱发子宫的接受性。如兔子宫分泌液中之特殊酯蛋白（胚激肽）与囊胚的生长发育有关，可能作为一种信息，促使子宫发生相应变化。实验证明孕酮可以增加胚激肽量，E可通过防止某种抑制性物质的合成和释放而刺激着床。

胚胎的基因与母体不同，如何不受到排斥？已有研究表明：蜕膜绒毛间并不存在机械性屏障，而且囊胚在着床前已具有移植抗原，子宫内壁上能发生移植反应，新近实验证实：早在受精时，母体血清中即可用玫瑰花抑制试验测出一种免疫因子—早孕因子（Early Pregnancy Factor、简称EPF）。Morton等证实：人卵受精48小时后，母体血循环中EPF十分明显。在自然流产之前，玫瑰花抑制试验的滴度先恢复正常，而人工流产则需在术后四周抑制滴度才恢复正常。它在防止免疫排斥中可能起独特作用，国外妇产科学和家畜繁殖学中，已用早孕因子作为一种监测受精和妊娠持续的指标。

受精后7~8天，母体血液中即能测出HCG，HCG存在于滋养层表面，它使母体淋

巴细胞的免疫力发生一种可逆的非细胞毒性的改变，从而保护胎儿免受母体的排斥，注射孕酮可以降低免疫排斥。动物试验注射孕酮后可使移植在子宫内的肿瘤组织不但不被排斥，而且肿瘤组织还可向子宫壁内生长。此外，孕酮可以改变子宫肌细胞膜对离子的通透性，使细胞膜处于超极化状态，降低子宫的传导性，并使子宫肌对各种刺激（如催产素）不敏感。给动物点滴孕酮抗体，可使血中孕酮下降到某临界水平，妊娠即终止。其它如人胎盘催乳素、甲胎蛋白、妊娠带蛋白等，也参与了抑制母体免疫排斥反应，但要到妊娠4~9周才出现于母体血液循环中。

据上所述，一切生殖活动都是在大脑皮质控制下、神经系统与内分泌系统的协调下，通过各类激素的作用来完成的。因此必须对激素的性质、功能和作用原理有一个明确的认识，才能理解激素对生殖的调节和控制作用。

激素是一类化合物，具有下列共同特性：①高度的生物活性，含量极小、生物效应却很大；②特有的专一性。激素被血液运至全身，但只作用于特有的器官或细胞；③正负反馈调控性能。由于激素有上述特性，所以它被认为是体内细胞间的信息。有人称之为一级信息。

就化学性质而言，激素可分为三类：①蛋白质或多肽类激素，如丘脑下部产生的多肽激素；②甾体类激素，可溶于脂溶剂，卵巢、睾丸、肾上腺皮质所分泌的激素都属于这一类；③胺类激素，肾上腺髓质分泌这类激素。还有前列腺素（PGS），广泛存在于哺乳动物各重要组织与体液之中，主要存在于生殖系统。前列腺素是由某些必需脂肪酸合成，它不像内分泌腺分泌的激素通过血循环作用于靶器官，而是在需要时受神经和激素的影响在局部合成和释放。前列腺素因结构上的微细差异，能在本质上完全改变它的生物效应。在妇产科领域里，前列腺素参与了从排卵、月经、受精、着床、妊娠到分娩整个一系列生殖生理过程。

激素既然是一种信息，靶器官或靶细胞必须有特定的接受器（受体）接受信息。不同受体识别不同信息（激素），受体对激素有高度的特异性和亲和力。换言之，激素必须与其特异受体相结合才能发挥生物效应，激素的生物效应的强弱不仅与它本身的量有联系，而且还与受体数量的多少、激素—受体复合物持续时间的长短成正比。

受体的基本定位：多肽类激素分子量较大，它的受体蛋白存在于靶细胞的细胞膜的外侧面上，如Gn-RH、FSH、LH、儿茶酚胺等；甾体激素的受体在靶细胞浆中；甲状腺素的受体在细胞核内。

激素的作用机理：以多肽类激素为例，多肽类激素与靶细胞膜外侧面上之受体形成复合物后，激活细胞膜内侧面上的腺苷酸环化酶，促使细胞内三磷酸腺苷（ATP）转变为环磷酸腺苷（cAMP），由于它能向细胞内传递消息，因此cAMP是肽类激素的第二信使，而肽类激素则是第一信使。

cAMP激活蛋白激酶是它行使第二信使功能的主要机理、蛋白激酶能进一步活化某些必要的酶，使某些蛋白质磷酸化，这些磷酸蛋白质进入细胞核内，再由染色质接受，其后又通过DNA的转录和信息核糖核酸（mRNA）的译制，按特定信息翻译促进合成激

素所需要的酶；并产生一系列生物效应。cAMP在细胞内可被磷酸二酯酶迅速降解为AMP，并失去其第二信使的活性。

甾体激素之作用机理：E、P在血液中大部分与血浆蛋白结合，小部份以游离状态存在，二者处于动态平衡。游离状态的E、P，能通过脂溶性细胞膜进入与细胞浆中受体结合；E、P细胞浆受体复合物活化后进入细胞核，与核受体结合而为新的复合物；它能与染色体某些部位上的基因阻遏蛋白相结合，消除该部位基因的阻遏状态，使基因开放，在RNA聚合酶的作用下，形成各种RNA（mRNA、tRNA、rRNA）。新形成的RNA离开细胞核，在细胞浆的内质网内，合成各种对E、P反应所产生的蛋白质和酶，使靶细胞及靶组织发生变化。

生殖内分泌的研究推动了控制生育技术的发展，临床实践与科研又丰富了基础的内容。生殖内分泌涉及知识面很广，如生殖生理、生殖生化、生殖药理、胚胎…等学科。当前生殖生物学与生殖医学科研中一个重要方向，是对生殖系统非甾体激素因子的研究。这些因子多为肽类化合物。如黄体生成素受体抑制素（LH-RHI），它是从妊娠大鼠卵巢巢中提出，它具有热稳定性和水溶性，能专一性地抑制LH与其受体的结合，从而导致终止早孕。

由此可见，科学突飞猛进，有关调控人类生育的知识和技术日新月异。我们只有抓紧学习，不断实践，对于催经止孕这个比较理想的节育方法，能较早地由必然王国走向自由王国。

催经止孕的可能途径与概况

一、诱发月经

根据雌、孕激素在血液中浓度突然下降、月经来潮的规律，对月经过期、有妊娠可能之妇女，每日肌注孕酮20mg，连续3天，停药后7天内阴道出血。如不出血，则可能为妊娠或卵巢功能高度减退，因需时10天以上，临床已很少用。

二、干扰受精卵发育

干扰受精卵发育及分泌囊胚激素，必然会终止妊娠。具体方法尚在探索中。用细胞毒素或抗代谢药物杀伤胚胎，因付作用太大，尚不能用于临床。

三、透明带抗原的研究

现已能制备提纯的透明带抗原，将透明带抗原注入雌性动物后，产生的透明带抗体，不但能遮盖透明带上的受体，阻止受精，而且在卵受精后注射，能抗着床。透明带抗原有两点优点：①组织专一性强，抗体只作用于透明带，不影响其它组织；②具有种间的交叉反应，即一种透明带所诱发的抗体，可作用于其它动物的透明带，抑制受精或着床，这就为今后制备透明带疫苗提供丰富的药源。透明带抗原研究正在许多国家进行，颇有前途。

四、改变受精卵的运行速度

即干扰胚胎发育与子宫内膜的同步。输卵管蠕动受肾上腺素能神经活动的控制，而肾上腺素能受体又受卵巢性激素的影响。在排卵前性雌激素增加时， α 肾上腺素能受体兴奋，使峡部缩窄；排卵后孕酮分泌增加时， β 肾上腺素能受体兴奋，使峡部舒张，让受精卵进入宫腔。此外，前列腺素对输卵管平滑肌的收缩与松弛也起一定作用。一般PGF₁与PGF₂刺激输卵管运动，而PGE₁与PGE₂则抑制其运动。现在有人用大量雌激素或抗雌激素作用的化合物作为事后片，干扰卵子运行的速度来控制生育；用肾上腺素及前列腺素等药物，可以使输卵管及子宫收缩加强，引起早孕流产。

五、干扰子宫内膜与囊胚发育同步

(一) 用外源性甾体激素改变E、P的正常状态、影响着床。现用的低剂量孕激素化合物或缓慢释放孕激素的硅胶囊或环，就是根据这个原理设计的，只局部发挥效应，而不影响垂体功能。

(二) 抗孕激素干扰子宫内膜孕激素受体：抗孕激素能与孕激素竞争受体，但又不具有孕激素活性。目前已合成几种较好的抗孕激素，如R₂₃₂₃及RMI₁₂₉₃₈，对大鼠着床前后确有使黄体退化、孕酮水平降低、终止妊娠作用。对人类也有抗孕激素活性，并能调节月经；但由于作用不够强，不够专一，大剂量又有付反应，限制了临床应用。另一种为抗孕酮甾体Ru₁₈₈，用于11名孕6~8周妇女，每日口服Ru₁₈₈200mg，连续4天，9名妇女于服药后1~2天发生阴道出血，8名于5天内排出妊娠产物，提示Ru₁₈₈是催经止孕又一新药。

六、干扰卵巢黄体功能

(一) HCG免疫研究：HCG对妊娠黄体的形成和维持早孕起重要作用。用HCG免疫动物，使它产生HCG抗体，受精卵着床后，滋养层细胞分泌的HCG在其进入血液而未到达黄体前，就被HCG抗体中和而灭活，以致黄体功能受到干扰、导致流产。Hearn等用HCG β 抗原或抗血清给猴进行免疫，可使早孕流产及控制生育。1974年印度Talwar采用免疫吸附技术将HCG β 亚单位与一种大分子蛋白、破伤风毒素耦合，以提高HCG β 亚单位的抗原性，用它进行动物免疫试验后，表现不同程度的抗生育作用。联合国卫生组织(WHO)又对36例妇女进行临床观察，免疫注射后，血中可以测到具有生物活性的抗体，但个人免疫反应差异很大，个别妇女甚至不产生抗体；抗体水平低时，失败率高。虽免疫后对肝、肾功能、血液、月经无影响，但其安全性还不敢肯定。

(二) 1975年动物试验，大剂量LH-RH及其高活性类似物有抑制生殖系统机能和抗生育作用。Lemay等临床研究表明：LH-RH或类似物可使妇女月经周期缩短。在卵泡期早期，每日皮下或肌肉注射或滴鼻，有明显抑制排卵作用，停药后又恢复正常，可用于女性调节生育，但对人类终止早孕无效，推测与HCG出现较早有关，当HCG水平升高到足以诊断早孕时，LH-RH及其类似物已无法终止妊娠。当前，生殖生物与生殖医学科研中又开展了非甾体调节因子的研究，从妊娠大鼠提取物中获得黄体生成素受体抑制素(LH-RHI)，能专一地抑制LH与其受体的结合，从而导致终止早孕。

LH-RH是否能发展为人類抗早孕剂是很令人向往的。

七、发动宫缩抗早孕

前列腺素 (PGS) 及其类似物对未孕妇女、早期、中期、晚期妊娠妇女子宫肌有强烈刺激作用。在正常妊娠期间PGS与孕酮处于一定平衡状态。抗早孕主要是增加外源性PGS以干扰它与孕酮之协调以达到流产。临床用各种药物引产,其宫缩都可用PG拮抗剂(消炎痛)缓解,因此有人认为PGS是不同刺激物作用于子宫的共同通路。

1971年Karim对12名月经延迟2~12天妇女(其中8例早孕)用PGE₂ 20 mg或PGF₂α 50mg阴道给药2次,每4小时一次,催经止孕效果达90%,但呕吐、腹泻严重。后Karim又用16、16PGE游离酸与胶冻甘油剂制成阴道栓,每栓500μg,4小时一次,共4次,18例中14例2周内,3例于3周内妊娠试验转阴性,仅1例失败,病人可自行上药,较为方便,付作用较轻。

PG类似物种类繁多,已逐渐减轻对胃肠道作用,如Sulphonotone 500μg,每4小时肌注一次,共1~4次,94%完全流产。世界卫生组织(WHO)组织10个人类生殖临床研究协作中心,对358名月经过期56天以内之孕妇,用ONO₂·s₂阴道栓进行抗早孕研究,每栓含ONO₂·s₂ 1 mg,每3小时一次,每次一栓,共5次,各研究中心效果不一,完全流产率74.2~100%,平均为87.1%,其中5个研究中心完全流产率最高,其完全流产、不完全流产与失败率分别为93%、4.3%及2.7%,副反应小,并发症少,慢性盆腔炎为2.3%,无严重阴道出血者。各研究中心效果不同的原因正在研究中。

1974年国内开始用PG抗早孕,宫腔内PGE₂、成功率80.9%;次年,上海PG临床协作组用dL-15-甲基PGF₂α注入宫腔内,成功率90%,感染4例(2.1%);阴道给药或肌注,成功率仅80%,故多加用其它措施,如上海第一医学院附属中山医院加用丙酸睾酮;江苏医学院附属医院于口服R₂·s₂后,以PGE₂ 5mg单次注入宫腔,宫颈内放置无菌干脐带棒。也有加用神经介质利血平者。总的意图是提高效果、减少PG用量、减少副反应。

最近程利等报道60例停经<49天之孕妇用阴道海绵含dL-15-甲基PGF₂α 3~4 mg两次,肌注2 mg一次,并肌注丙睾 100mg/日,连续3天,动态测定βHCG含量(RIA),抗早孕有效率为96~100%,与国外第二代PG类似物效率相仿,并高于该院试用进口ONO₂·s₂抗早孕的有效率。加用丙睾,PG用量减少,从而减轻付反应,有利于在门诊推广。丙睾之作用有五:①通过动态测量HCG,丙睾使HCG倍增时间从正常1.7~2天延长到11.67±1.7天,不利于妊娠黄体之形成;②使蜕膜退化变性;③电镜下可见绒毛合体细胞中线粒体轻度肿胀、嵴减少;④体外培养,丙睾可使绒毛合体细胞受损;⑤丙睾对垂体之负反馈作用可使LH分泌减少。

PG类抗早孕之机理:主要在于发动宫缩,从而子宫腔内压增高,血管收缩造成缺氧,血中HCG及孕酮量下降,子宫收缩阈降低,致使组织损伤产生内源性PG,进一步兴奋子宫,宫缩加强,排出妊娠产物而流产。武汉医学院附属二院对用ONO₂·s₂抗早孕之妇女,用B超动态观察,证实了上述机理。

八、天花粉、芫花药膜及方剂药

国内关于筛选抗着床、抗早孕药物的动物试验,探讨抗早孕有效药物的机理的报道颇多,已为大家所熟悉,不一一描述。仅将民间堕胎方中的天花粉及芫花制剂用于抗早孕或催经止孕情况作一简单介绍:

沈阳刘国武等用结晶天花粉蛋白复合用药抗早孕402例,结果:完全流产371例(92.28%),不全流产6例(1.49%),失败25例(6.23%)停经最短5周,最长10周,8周以内313例,占77.86%,流产时间7天以内者,占68.22%。体温升高 $38\sim 39^{\circ}\text{C}$ 者占7.55%,持续4~12小时,不需治疗,对心、肝、肾功能,血液(除白细胞总数稍有升高外)均无明显变化。

方法:将结晶天花粉蛋白 $1.2\sim 2.0\text{mg}$,以生理盐水4ml溶解,经细塑料管注入宫腔,肌注丙睾 100mg 及利血平 $0.6\sim 0.8\text{mg}$,共两次,中药怀牛膝50克,水煎服,共两剂。

在门诊用药后留察一小时,无不良反应即可回家,嘱流产后将胎物送来,一周后复查。

作者等又用同法给86名妇女催经止孕,确诊为早孕者68名,非孕者18例,全部停经6周以内,用药后18例非孕者全部成功,68例早孕者有58例发生流产,催经止孕成功率88.37%。多数催经者用药后3天、止孕者3~5天开始阴道出血,一般流血3~7天,流血量在月经量以内者占88.16%。随访67例月经恢复正常,另4例月经错后,第二周期恢复正常。关于终止早孕机理,实验证实天花粉可使滋养层合体细胞退化变性,产生内源性PG,引起宫缩,并使HCG分泌减少;利血平降低脑内儿茶酚胺介质水平,抑制垂体LH的释放,从而使黄体退化,孕酮浓度降低,宫缩加强,终至流产。至于诱发月经之机制有待探讨。口服怀牛膝煎剂可提高流产效果。经大鼠、家兔动物实验,注射怀牛膝提取物,有明显抗早孕效应。但结晶天花粉复合用药流产时间仍比较长。

洛阳地区刘玉兰等用芫花根提取剂,以大分子载体制成膜剂,经阴道放入宫颈管或宫腔,20例36~50天之早孕妇女均获完全流产,肉眼可见完整绒毛球,刮宫病检无正常绒毛。流产机制为芫花制剂作用于绒毛,造成变性。

浙江舒士健报道34例早孕妇女,停经45~55天,妊娠试验阳性,口服方剂药终止妊娠,有效者30例、无效4例,一般服3~5剂有效。如服10剂后无效,应采取其它措施。药方为:益母草、丹参、车前子各30克,当归、泽兰、冬葵子、牛膝各15克,川芎10克,桔梗5克,实热者加丹皮、赤芍,虚寒者加肉桂、炮姜;中医认为因使冲任气血逆乱而流产。

关于调经、堕胎,古代医书早有记载,民间也流传秘方,天花粉结晶就是发掘与提高祖国医学的一大成果,也是我们探寻催经止孕剂或辅助药途径之一。

为提高效果、减小影响面和副作用,又要便于妇女自用,阴道用药应当比较理想。如有简便方法测知排卵,对用催经止孕药更有指导意义。

催经止孕临床工作中几个问题

一、药物催经止孕的关键

关键问题是早孕的诊断和效果的判断。育龄妇女不避孕也仅1/3会受孕。月经延迟14天以内,有人统计20~25%不是早孕。另一方面,不被临床诊断、甚至孕妇本人也没察觉的早早孕流产、即隐蔽性流产发生率为16~19%;Hertig凭组织学诊断则为27.6%,故只检查排出组织是不可靠的,如能连续检查血、尿HCG含量当能明确诊断。HCG须在着床后才能测出,如敏感度高的HCG放射免疫测定(HCG-RIA),受孕后第9天的阳性符合率为100%。乳胶试验、羊红血球凝集抑制试验阳性出现时间较迟,阳性率也较低。上海最近制成的交联胶乳试剂敏感度较高,如有专人操作并严格遵照操作规程,基本上可满足临床要求。所以在分析效果时,应详细说明观察项目及测量hCG的方法。

二、随访时间及随访内容

给药后1周、2周、4周、6周、8周各随访一次。随访时应询问自觉症状、流血情况,如有组织排出,应送病检。催经止孕效果在第二周随访时根据临床表现,妇检及血、尿HCG测定作出初步判断,如能随诊2月,可提高诊断符合率与有效率。对流血时间较长者,HCG-RIA有助于判断流产是否完全,可及时刮宫或避免不必要之刮宫。

随访中还应注意月经恢复时间及情况,有无排卵。可作阴道侧壁(上1/3)细胞涂片及测量基础体温以资参考。如有条件,可进行内分泌测定。如用PG抗早孕,Mandelin(1978)报导95例中,28%在用药后28天内恢复排卵。Blazer(1980)报道用PG抗早孕用药后一月内E₂、P、FSH、LH含量均恢复正常。如又受孕,也应注意其经过及后果。对附加药物或措施,不论为提高效果或减少付反应的近、远期效果,都应随访掌握。

三、催经止孕的时机

月经过期多久才催经止孕?这是医生和就诊妇女共同关心的问题。1979年Kinshita对停经25~35天12名正常妇女,用PG催经止孕,其中6例孕妇流产,另外6例非孕妇妇女用药后少量出血,至月经期才流血量增多,流血时间较长。PG类似物是当前催经止孕效果最好的化合物,Bygdeman建议在停经49天以内才催经止孕,其它药物也可参考他的建议进行。

早孕停经多少天用药较为合适?根据报道资料,用PG抗早孕,用药越早越好,月经过期7天以内者,完全流产率高,时间长者,刮宫率高;阴道出血量与停经时间长短成正比。

四、催经止孕效果评定标准

催经成功,以用药后两周内(具体时间尚待商榷)有一次类似月经样阴道出血为准,如流血量多或时间过长应该注明。

止孕评定标准:①完全流产:绒毛球完整排出而无大出血,不需刮宫者;血、尿HCG值明显下降,用药后4~6周降至非孕水平者;②不全流产:血或尿HCG值下降缓

慢，用药后4～6周仍高于非孕水平者，或刮宫组织镜检有绒毛结构者；③失败：用药后子宫继续增大或hCG值继续上升，刮宫见新鲜绒毛者。完全流产为成功，不全流产只能算有效。

五、注意群众心理

当前积极响应计划生育号召的群众占多数，而避孕措施还存在不足之处。据统计，60～70%妇女妊娠是由于没有坚持避孕，一旦月经延期，就感到心虚、胆怯，忧虑而积极求援，临床工作者应以极大同情、耐心细致，争取当事人的信赖、配合，并想方设法，达到催经止孕的最好效果，共同完成控制人类生育的目的。切忌态度冷漠、或责难，更不能工作粗疏，影响情绪、效果和计划生育工作的开展。

武汉部队总医院 何佩瑶