

带铜宫内节育器使用者的长期安全性的研究

带铜宫内节育器生化研究协作组

自从Zipper和Tatum等⁽¹⁾于1969年创用带铜宫内节育器以后,我省于1972年按照我国妇女个体特点设计制作了聚乙烯支架的带铜宫内节育器(以下简称“浙江Cu-IUD”)。实践证明这是一种避孕效果好、副反应较小的女用避孕工具⁽²⁾,且已鉴定推广。

带铜宫内节育器的铜的释放是这类节育器提高避孕效率的依据。国外最初根据对铜的溶蚀量偏高的估计,认为放置2年就需更换,随后又酌情延长到4年^(3~5)。较短的放置期限已成为影响这类节育器在某些地区推广使用的原因⁽⁴⁾。根据我们对铜在子宫腔内容蚀情况的研究,估计直径为0.2毫米的铜丝,如不出现不均匀的断裂和脱落,约可平均溶蚀15年⁽⁶⁾;若加粗铜丝直径至0.35毫米(如上海V型带铜宫内节育器),则按溶蚀迥归线外推,铜完全耗尽的平均期限为27年⁽⁷⁾,若此则可满足我国育龄避孕需要。显然,带铜宫内节育器在宫内长期放置的安全性是一个很值得探讨的问题。

一、浙江Cu-IUD在长期使用时的避孕效果

研究带铜宫内节育器长期使用的安全性,首先要确定在长期使用是否保持满意的避孕效果,否则就必须将它取出。为此,整理统计了嘉兴妇女保健院自1972年至1980年3月止的全部原始随访资料(附表)。结果表明:随着在子宫内放置时间的增长,浙江Cu-IUD的自然脱出率明显下降,带器妊娠率也有下降趋势,因症(出血和疼痛)取出率变化不明显。

带铜宫内节育器在宫内出现铜丝的不均匀溶蚀,造成铜丝局部断裂和脱落的现象是

存在的。根据我们对已放置7年左右(80~89个月)的妇女抽样调查,有28人摄盆腔X线照片,并将其中18人的节育器取出,实物

附表 嘉兴妇女保健院“浙江Cu-IUD”
临床随访历年事件百分率

宫内放置 的年数	带器 总人数*	自然脱出	带器妊娠	因症取出
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
第一年	1119	36 (3.2)	15 (1.3)	27 (2.4)
第二年	989	21 (2.2)	13 (1.3)	24 (2.5)
第三年	770	14 (1.8)	9 (1.2)	13 (1.7)
第四年	592	11 (1.9)	6 (1.0)	9 (1.5)
第五年	429	2 (0.5)	4 (0.9)	11 (2.6)
第六年	362	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)

*不包括当年失访人数

与X线片所示完全符合。证明节育器铜丝大部分脱落的只占少数(5/28)。并且,X线平片可清晰地显示出妇女宫内铜丝圈存在的实况(图1),对铜丝圈已脱落的个体也是容易及时被检出的。

根据上海国际和平妇幼保健院病理科吴金泉医师所提供的资料⁽⁸⁾,用原子吸收光谱分析法检测了上海TCu-IUD(其铜丝直径与浙江Cu-IUD相同)使用者子宫内膜的铜含量。使用5年者69例平均为 68.4 ± 83.2 微克/克干重;使用1~4年者12例为 62.4 ± 66.9 微克/克。不使用宫内节育器者12例及使用不锈钢节育器者5例的内膜铜含量分别是 16.1 ± 8.0 及 27.6 ± 28.1 微克/克。由此可见,使用Cu-IUD5年者内膜铜含量并不比使用1~4年者低。

国外若干学者认为带铜宫内节育器在宫内放置4年以上会出现避孕效率明显降低的

说法,可能是对铜溶蚀和丢失估计偏高。根据我省妇女放置浙江 Cu-IUD 6 年的随访资料(最长的已逾 8 年),她们反映良好,其避孕效率仍将继续随访。又据上海 T Cu-IUD 的 5 年随访资料,也未观察到第 5 年时带器妊娠率有所增加⁽⁹⁾,亦足资佐证。

二、浙江 Cu-IUD 长期使用者的血铜和肝功能

任何避孕药械首要的标准是对使用者的健康安全。为此我们进行了两方面的工作,第一是对全身性的影响;血铜和肝功能;第二是对子宫内膜局部的影响;子宫内膜细胞培养与染色体观察。

我们曾对使用浙江 Cu-IUD 的妇女,在放置 1 个月转经后和放置 1~2 年者,分别测定了血清铜和肝功能(血清谷-丙转氨酶活力和锌浊度)。测定方法是:血清铜是用铜试剂(二乙胺硫代甲酸钠)络合分析法,肝功能是按浙江省统一常规方法。血清铜和肝功能均在正常水平,与未采用避孕的健康妇女及使用不锈钢节育器的妇女相比均无显著差别。换言之,使用带铜宫内节育器并不干扰全身铜代谢和损害肝功能⁽¹⁰⁾。

为阐明带铜节育器的长期效应,我们继续测定了放置浙江 Cu-IUD 7 年左右(80~89 个月)的妇女的血清铜水平和肝功能。测定方法同前,检测 28 例的结果(平均数±标准误)如下:

血清铜	130.8±3.7 微克/100 毫升
血清谷-丙转氨酶	16.8±1.91 单位
锌浊度试验	8.0±0.36 单位

与 11 例健康妇女组相比(其数值分别为 136.7±8.1 微克/100 毫升,16.4±3.23 单位和 7.5±0.28 单位⁽¹⁰⁾)均无显著差别。这说明该节育器的长期(7 年左右)使用并不干扰全身铜代谢和损伤肝功能,故对使用者是安全的。

三、浙江 Cu-IUD 长期使用者的子宫内膜培养细胞的核型分析

长期使用带铜宫内节育器是否会导致子宫内膜细胞染色体异常或出现致癌效应问题,迄今没有肯定的阳性病理证据。国外报导曾对 Cu-IUD 使用者 6,000 名在整个 4 年期间每年作 Papanicolaou 涂片,并未发现恶变前期的或恶性的宫颈损伤的证据。其中部分妇女还做了一系列内膜活检,结果表明,除白细胞浸润外无其他病理学改变,亦无新生物变。为了进一步验证带铜宫内节育器的长期安全性,我们自放置浙江 Cu-IUD 的妇女(放置年限最短 6 年 11 个月,最长 7 年 7 个月)23 例取出子宫内膜进行核型分析。

培养方法:无菌法取子宫内膜少许,按常规组织块培养法,以 20% 小牛血清的 199 液 37℃ 孵育 48 小时,见组织块周围有细胞生长,继续孵育至 7~10 天,细胞生长旺盛,出现较多胀大的圆形细胞,供染色体检查用。

染色体制备:在收集细胞之前 6 小时,培养瓶内加入浓度为 10 微克/毫升的秋水仙素 3~4 滴,继续培养 6 小时,将原液移入离心管中。在接种瓶内加入 0.25% 胰酶消化 5 分钟,离心沉淀,吸除上清液,加入已温热至 37℃ 的 0.075M 氯化钾 5 毫升,放在 37℃ 水浴中保温 20 分钟。离心,吸除上清液,加 1:3 甲醇:冰醋酸 5 毫升,固定 30 分钟。离心,除去上清液,将沉淀重复固定一次。在沉淀物中再加入 1:1 甲醇:冰醋酸固定液 3 毫升,静置数小时,离心,吸去一部分上清液,摇散沉淀物成悬液。将此悬液滴在以冰水预冷洁净的载玻片上,烘干,常规 Giemsa 染色或作显带处理。浙江 Cu-IUD 使用者内膜培养细胞分裂相 23 例与不用节育器者 21 例进行核型分析,其染色体数和组型均属正常,2n=46,染色体形态亦未发现异常。(图 2)

小 结

为了证明带铜宫内节育器使用者的长期安全性,对已放置浙江 Cu-IUD 7 年左右的妇女作了抽样检查。结果表(下转第 216 页)

有着丝点细长化的细胞占90% (图7), 但未能重复出来。

四、几种对照组的多倍体在0.6~0.75%, 与国外报道⁽⁷⁾基本相符。10种农药中仅敌枯双(150毫克/公斤)的多倍体发生率(2.5%)与相应对照组有显著差异。此外, 4-氯邻甲苯胺(227毫克/公斤)的平均多倍体发生率虽不高, 但其中有1只动物, 多倍体发生率高达12%。并见到一个超过六倍体的细胞(图8)。多倍体的增加说明化合物直接影响纺锤体, 有似秋水仙素效应。某些致癌药物如己烯雌酚能使中国小鼠细胞多倍体增加⁽⁸⁾。

五、Maureen⁽⁹⁾指出, 能诱发小鼠(或大鼠)骨髓细胞染色体畸变的农药, 除少数几种外, 几乎也都是啮齿动物的致癌原或致畸原。将8种农药染色体畸变试验结果与我组原先做的(同一批号农药)致畸试验结果比较(表3), 除脘基硫脲外基本一致, 可

表3 八种农药染色体畸变试验与致畸试验的比较

农 药	染色体畸变试验	致 畸 试 验
杀虫脒	—	—
胺草灵	—	—
甲胺硫脲	+	+
敌枯双	+	+
脘基硫脲	—	+*
螟蛉畏	+	+
二氯苯醚菊酯	—	—
乙酰甲胺磷	—	—

*系北京市卫生防疫站资料

见能诱发啮齿动物骨髓染色体畸变的农药很可能也是致畸原。

10种农药做小鼠骨髓细胞染色体畸变试验结果表明, 螟蛉畏、甲胺硫脲及4-氯邻甲苯胺在一定剂量时有诱变作用, 敌枯双可认为是一种强诱变剂。(图见插页第17页)

(本文大部分染色体制片, 承浙江省化工研究所二室张文泉同志协助, 特此致谢)

参 考 文 献

1. Raymond L M: A widely applicable technic for direct processing of bone marrow for chromosomes of vertebrates. *Stain Technology* 44(3): 155, 1969
2. Evans H J, et al: Human peripheral blood Lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests. *muta Res* 31: 135, 1975
3. A Léonard, et al: Cytogenetic effects of myleran in vivo on bone-marrow cells from male mice. *muta Res* 56(3): 329, 1978
4. Kihlman, B A: Actions of chemicals on dividing cells, prentice-Hall, Englewood cliffs, N.Y. 1966
5. 赵寿元: 癌与遗传学研究, *遗传* 2(2): 6, 1980
6. Danvta Rozynkova, et al: Destructive effect of methyl mercury chloride on human mitosis in living cells in vitro. *muta Res* 56: 185, 1977
7. Renner H W: Chromosome studies on bone marrow cells of Chinese hamsters fed a radio-sterilized diet. *Toxicology* 8: 213, 1977
8. Minoru Sawada et al: Colchicine like effect of diethylstilbestrol (DES) on mammalian cells in vitro. *muta Res* 57(2): 175, 1978
9. Maureen H: Mutagenicity of chemicals and drugs. *Science* 171: 51, 1971

3. Hagenfeldt K: *Contraception* 6: 37, 1972
4. Orians FB: *Contraception* 10: 543, 1974
5. Kosonen A: *Fertil Steril* 30: 59, 1978
6. 朱寿民: 刘子贻: *医学研究通讯* 8: 10, 1980
7. 朱寿民: 带铜宫内节育器在子宫腔内铜的溶蚀和铜离子对子宫内膜某些酶活性的影响. *国际生育调节新进展学术讨论会材料* (单行本), 北京, 1980
8. 吴金泉: 私人通讯, 1980
9. Zhang Peizhu (张佩珠): Five years experience with Shanghai Copper T200, 850 cases, WHO 宫内节育器指导委员会上发言稿, 1980
10. 浙江医科大学生物化学教研组: *中华妇产科杂志* 14: 97, 1979

(紧接第218页)明: 一、随访资料表明使用这种节育器1~6年并无出现避孕效率降低, 而且自然脱出率明显地逐年下降。二、使用这种节育器7年左右的妇女未见血清铜水平与肝功能的异常变化, 亦未看到这种节育器有致染色体畸变的效应。(图见插页第18页)

参 考 文 献

1. Zipper JA, et al: *Amer J Obstet Gynec* 105: 1274, 1969
2. 浙江省带铜塑料宫内节育器协作组: *中级医刊* 12: 4, 1979

带铜宫内节育器使用者的长期安全性的研究

(正文见第217页)



图1 浙江Cu-IUD使用者盆腔X线摄影照片，
箭头示局部铜丝有脱落

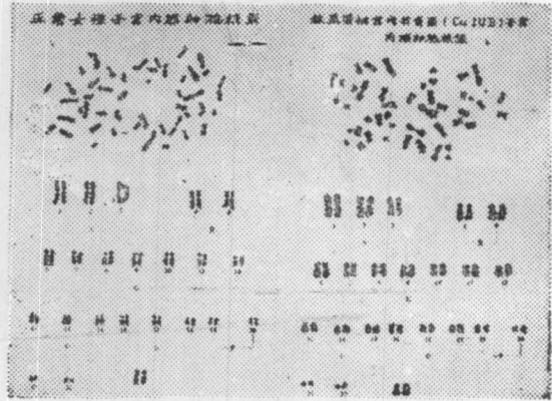


图2 子宫内膜细胞模型

先天性肾病综合征 (二例报告及文献复习)

(正文见第254页)

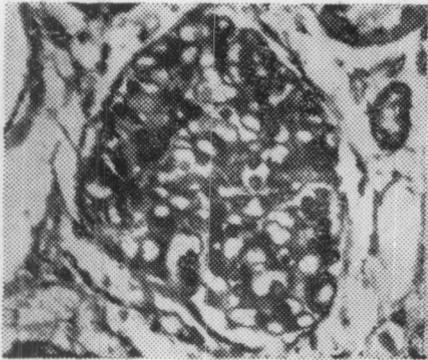


图1

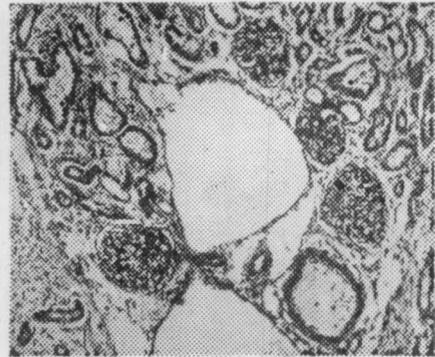


图2

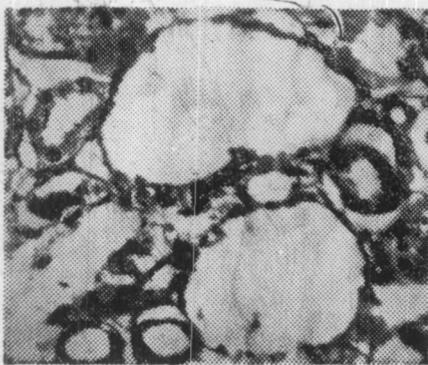


图3

图1 肾小球肿胀，基底膜增厚、细胞增生，鲍氏囊基本消失 (HE 245×)

图2 4个肿胀的肾小球细胞增生，基底膜增厚
鲍氏囊消失 (HE 112×)

图3 肾皮质2个近曲小管囊状扩张
(HE 245×)