

## 口服避孕药简介

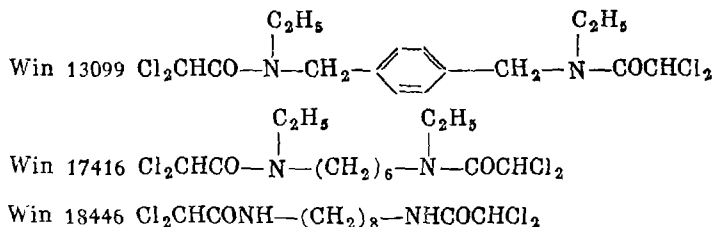
药理学教研组 章元沛

目前群众对实行计划生育之益处多已有所认识，但现有之避孕方法尚难令人满意，一种安全、有效而又方便之口服避孕药诚为众所盼望之理想。近年来国外在口服避孕药研究方面已有所进展，爰作简介，以供参考。

### 药物影响生育之方式

对于药物影响生育方式之讨论可以使我們了解避孕药之发展方向，也可以充实我们对有关药物在生殖系统方面影响之知识。药物影响男女两性生育机能之方式主要有下列五种：

1. 抑制睾丸之生精作用：睾丸内生精作用之进行有赖于垂体前叶促性腺激素之不断作用，而垂体前叶促性腺激素之分泌又受制于血液中性激素之含量。男子大量应用各种雄激素（Androgens）、雌激素（Estrogens）或孕激素（Progestins）制剂后均可造成精子缺乏症。但以这些性激素制剂作为男子方面的避孕药却有所不可，其理由为：（1）睾丸酮等雄激素制剂必须长期大量应用，才能抑制精子生成，而长期大量应用睾丸酮除可引起痤疮、水肿等反应外，还有导致前列腺癌和胆汁停滞性肝炎之危险；（2）男子长期应用雌激素制剂会发生女性化；（3）孕酮的抑制垂体前叶促性腺激素分泌作用较弱，不易产生抑制生精作用。新的孕激素制剂 Norethindrone 和 Norethynodrel 虽易抑制垂体前叶促性腺激素分泌，造成精子缺乏症，但这时睾丸间质细胞的雄激素分泌机能将同时受到抑制，会引起性征消失、性能力减退等现象。



2. 抑制卵泡之成熟和排卵：女性之卵子和卵泡虽早在胎儿时期即已基本形成，但卵泡的成熟和排卵尚有一复杂过程，其进行亦须有赖于垂体前叶促性腺激素之作用。因此，能够抑制垂体前叶促性腺激素分泌之雄激素、雌激素或孕激素制剂均能阻止卵泡之成熟和排卵。但旧有的性激素制剂并不能用作妇女的避孕药，其理由为：（1）妇女长期应用睾丸酮等雄激素

（1、2）。

用于治疗肿瘤之烷化剂（Alkylating agents）和秋水仙碱等细胞毒类药物均能抑制睾丸的生精过程。短程之氮芥、三乙烯酰胺（T. E. M.）或马勒兰（Myletan）即能使雄犬丧失生殖机能数星期。乙硫氨基丁酸（Ethionine）等代谢拮抗剂也有类似作用（1、2）。但这些药物在体内的作用面过广，用作避孕药的可能性是不大的。

以呋喃西林及其他若干种硝基呋喃类化合物长期喂饲大白鼠，可使动物的生精过程停滞于初级精母细胞阶段，成熟精子减少，停药后动物的生精机能尚能恢复（3）。具有避孕实用意义之硝基呋喃类药物尚未见诸报导。

前几年国外曾有人报告 2-氨基-5-硝基噻唑可抑制雄鸡的生精机能及其他性能力，其作用机制似为抑制垂体前叶促性腺激素之分泌（4）。国内谢力贤等发现其衍生物 2-乙酰氨基-5-硝基噻唑也能减低小白鼠的生育率（5）。

最近 Heller 等（6、7）报告双（二氯乙酰）一二胺类抗阿米巴药中的若干化合物能抑制雄性动物的生精机能，造成精子畸形或精子缺乏现象；停药后动物之生精机能仍能恢复。该类药物能选择地作用于曲精细管的上皮细胞，对于间质细胞的分泌雄激素作用并无影响，其中 Win 13099、Win 17416、Win 18446 且已经过人体试验，据云作为男子方面的避孕药颇有希望。

素制剂可引起男性化现象；（2）已烯雌酚等雌激素制剂必须用至极大剂量才能抑制排卵。大剂量之雌激素制剂可引起不快之消化道反应，如长期应用更有诱发女性生殖器肿瘤之危险。（3）孕酮的抑制排卵作用较弱，且不能用口服法给药（1、8）。

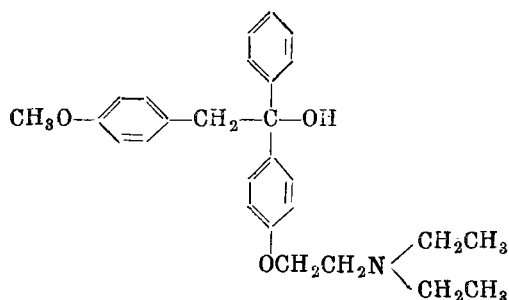
1956 年 Pincus 等（9）发现若干 19-去甲类固醇化合物（19-Nor-steroids）口服后有强大之孕激素

作用,可使雌兔停止排卵,雌鼠不育。近年国外試用其中的 Norethynodrel 和 Norethindrone 作为妇女的避孕药已获初步成功。两药的内分泌学性质、应用方法及避孕效果等将在下文中詳細介紹。

以美洲紫草、Lithospermum ruderal 喂飼小白鼠,可以扰乱其动情周期,减少其生育率。进一步的研究証明其中含有能在外周方面拮抗垂体促性腺激素之物质<sup>(2,10)</sup>。据謝力賢等<sup>(5)</sup>报告,我国的新疆紫草也有类似作用。印度文献报导,植物 Mallotus philippinesis 的浸膏也具有抗垂体促性腺激素作用<sup>(1,2)</sup>。

3.阻止卵子受精:有一种解释卵子受精机制之学说,即卵子排出以后,其周围原由泡細胞包围着,且有透明的凝胶性物质使这些泡細胞与卵子紧紧粘連。精子分泌透明质酸酶,后者能溶解卵子周围之凝胶性物质,使泡細胞分散脫开,为精子钻入卵子創造条件。磷酸化橙皮甙(Phosphorylated hesperidine)可减少大白鼠的生育率,据說其机制即为抑制精子透明质酸酶的活力<sup>(1,2)</sup>。但另外的一些实验資料表明抑制透明质酸酶的活力并不足以妨碍卵子的受精<sup>(1)</sup>。

4.妨碍受精卵的移行和植入:卵子在輸卵管上部受精以后要經過八天左右才移行到子宮內并植入于子宮內膜中。这一过程之正常进行有賴于一定比例之孕激素和雌激素的共同作用。孕激素能使子宮內膜发生一定变化,以适应受精卵之植入和胎盤之形成。如果在这个时期內发生内分泌机能失調,雌激素分泌过多而孕激素分泌不足,或自体外輸入大量雌激素,均可妨碍孕卵之生长<sup>(2)</sup>。印度文献称間舍氢醌(M-Xylohydroquinone)可降低大白鼠的生育率,其作用机制可能为拮抗孕酮对子宮內膜的作用<sup>(1,7)</sup>。有一种称为 Ethamoxytriphetol (MER-25) 的药物只需在交配后的最初4天給予大白鼠,便可阻止受孕。据說其机制为損害在輸卵管內运行中之受精卵<sup>(1,7)</sup>。



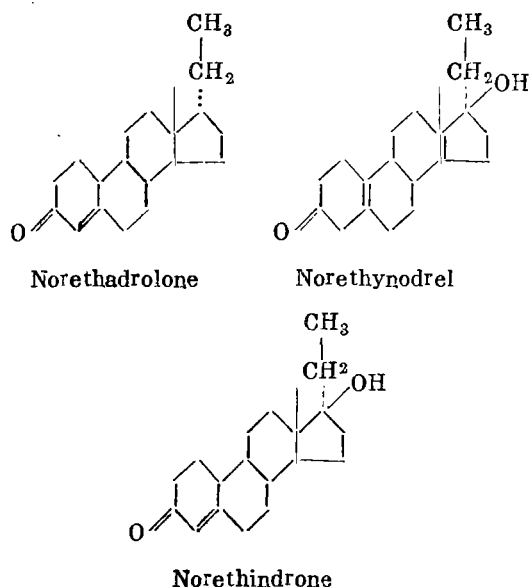
Ethamoxytriphetol

5.影响植入后的胚胎发育:氮芥等烷化剂、秋水仙鹼等細胞毒类药物及氨蝶呤等代謝拮抗剂都能損害胎儿,造成畸胎或流产<sup>(1,2)</sup>。作用于这一环节的藥物显然是不能用作避孕药的。

## Norethynodrel 和 Norethindrone

八年前 Pincus 等在寻求可供口服的孕激素制剂时发现19-去甲基固醇化合物中的 Norethadrolone

具有孕激素作用,但同时也有雌激素作用和同化作用。他們又将药物的結構作种种改变,以提高作用之专一性。最后終于获得了 Norethynodrel 和 Norethindrone 二种具有强大孕激素作用,口服即能有效之新激素制剂<sup>(1,9)</sup>。



Norethynodrel 和 Norethindrone 分別又称 Enovid 和 Norutin。两者系一对異构体。它們的内分泌学性质基本上和孕酮相同,但稍有区别。现根据 Pincus 等<sup>(9,11)</sup>、Drill 等<sup>(12,13)</sup>、Epstein 等<sup>(14)</sup>自大白鼠、兔子等实验动物身上所获資料,列表比較如下:

表 1 Norethynodrel, Norethindrone 和孕酮的内分泌学性质比較

| 制 剂           | 内分泌学性质 | 使子宮內膜发生分泌性改变 | 維持交配后去卵巢动物的妊娠 | 抑制卵的成熟与排卵 | 抑制垂体前叶促性腺激素之产生 | 其他作用      |
|---------------|--------|--------------|---------------|-----------|----------------|-----------|
| 孕 酮           |        | +            | +             | +         | +              |           |
| Norethynodrel |        | ++           | -             | ++        | ++             | 有微弱之雌激素作用 |
| Norethindrone |        | ++           | -             | ++        | ++             | 有微弱之雌激素作用 |

Norethynodrel 与 Norethindrone 既然对卵泡的成熟和排卵具有强大之抑制作用,它們是否可以用作为避孕药呢? Pincus 等<sup>(9)</sup>首先用实验証明两药确能使雌性大白鼠不能受孕。Saunders<sup>(15)</sup>进一步証明停止給予 Norethynodrel 以后大白鼠的生育能力仍能恢复。接着 Rock 等<sup>(16)</sup>观察了 Norethynodrel 和 Norethindrone 对妇女月經期之影响,发现連續給予这两种制剂中之任何一种,均能支持子宮內膜之生长,取消月經現象;停药后则可发生类似正常月經之

子宮粘膜出血。他們并從測量基礎體溫、測定尿內孕二醇含量等方面證明 Norethynodrel 與 Norethindrone 也能抑制人類每月之排卵。這樣用 Norethynodrel 和 Norethindrone 作為婦女避孕藥之理論基礎已初步奠定。

自從1957年以來試用 Norethynodrel 和 Norethindrone 作為婦女避孕藥的臨床報告已有多篇，各作者<sup>(8,10,11,14,17~20)</sup>的用藥方法十分相似，所獲結果也很一致，現予綜合如下：

**制剂及剂量：**Norethynodrel 和 Norethindrone 均以片剂型式服用。一般片剂內常附加微量之 Ethinylestradiol 等雌激素制剂以減少服藥期間偶有之子宮点滴出血。以前採用的劑量較大，最近已有減少，Norethynodrel 每天5毫克已能產生確實效果，每天2.5毫克則嫌不足<sup>(14)</sup>。Norethindrone 前幾年採用之劑量為每天10毫克，但最近 Mears等<sup>(19)</sup>報告每天4毫克已足能避孕。

**服法：**于月經來後之第5天開始服藥，每天一次，連服20天後停藥。此時由於藥物對於子宮內膜的支持作用消失，2—4天後可出現類似正常月經之子宮出血。在該次月經來後之第5天再繼續服藥，如此常年不斷。如停藥階段未發生出血現象（稀有），亦應照例休息八天後再行服藥。如在服藥階段發生子宮出血（亦少見），若出血較少，可照舊服藥；若出血較多，接近於一般月經，則亦應停藥5天以後再行服藥。這種間息服藥法之好處為：（1）每月有近似正常月經之子宮出血，可使服藥者心理上不致有異樣感；（2）月經的出現可使服藥者確知自己未曾受孕<sup>(11,18)</sup>。

**避孕效果：**Pincus等<sup>(11)</sup>、Morris等<sup>(8)</sup>、Cook等<sup>(10)</sup>和 Mears<sup>(18)</sup>用 Norethynodrel，Rice-Wray等<sup>(20)</sup>、Goldgieher等和 Mears<sup>(19)</sup>用 Norethindrone 各于連續1—5年內試用於數百例正在生育年齡之已婚婦女，所獲結果一致表明如能嚴格按照規定服藥，兩藥的避孕效果都幾可達到100%，但服藥如發生遺漏，則避孕效果將大受影響。

**表2 每日口服 Norethynodrel 10 毫克之避孕效果(Pincus資料，由Drill<sup>(18)</sup>轉引)**

| 一月經周期內<br>漏服藥片日數 | 受試(人×年)數 | 受孕數 | 受孕百分率 |
|------------------|----------|-----|-------|
| 0                | 1,260    | 1?  | 0.08  |
| 1—5              | 120      | 12  | 10.0  |
| 6—19             | 42       | 19  | 45    |

**不良反應：**Norethynodrel 與 Norethindrone 的不良反應主要為惡心嘔吐，初服時其發生率可高達15—25%，進入第二月經周期以後多能稍減，發生時之經過與妊娠嘔吐相似<sup>(11,18)</sup>。亦有頭暈、頭痛及腹

痛，但發生率較低。少數婦女長期服藥後可發生體重增加。原有痛經者服藥後多可減輕。因服藥期間經期主要由藥物控制，故多較規則，經量一般不變或稍減。對性慾無影響，亦不影響以後之生育力。不少婦女于連續用藥2—3年後停藥，1—2月內又即懷孕。因服藥不當而懷孕者，產出嬰兒完全正常<sup>(18)</sup>。Norethindrone 雖然在動物實驗中表現一些雄激素作用，但在臨床應用中迄未發生引起男性化現象<sup>(17,19,20,21)</sup>。

六年來的實踐已初步證明 Norethynodrel 與 Norethindrone 為基本上能滿足吾人期望之口服避孕藥。目前英美若干學術團體對兩藥之避孕應用已予認可<sup>(18~20)</sup>，據云正在採用兩藥避孕者已在百萬人以上<sup>(21)</sup>。但另一方面，由於 Norethynodrel 與 Norethindrone 尚存在着易致惡心嘔吐，必須每日服藥，稍有遺漏即可影響避孕效果等缺點，而且更長期用這些藥物抑制垂體前葉促性腺激素之分泌是否會產生直接或間接之不良後果，猶未可知。因此，我們在推薦這兩種避孕新藥時必須採取十分審慎的態度，新的、更好的口服避孕藥尚需繼續大力研究。

除了避孕以外，Norethynodrel 和 Norethindrone 尚可用于下列婦科疾患：（1）月經不調，包括痛經及閉經等；（2）由於黃體機能不足之不孕症；（3）子宮內膜異位症<sup>(13,22,23)</sup>，此處從略。

## 參考文獻

（1）Epstein, J. A. and Kupperman, H. S.: Oral antifertility measures, Clin. Pharmacol. Therap. 3:216, 1962.

（2）Jackson, H.: Antifertility substances, Pharmacol. Rev. 11:135, 1961.

（3）Nelson, W. O. and Steinberger, E.: Effects of nitrofurantoin compounds on the testis of rat, Fed. Proc. 12:103, 1953.

（4）Pino, J. A. et al: Inhibition of pituitary gonadotropin secretion in domestic fowl by 2-amino-5-nitrothiazole, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87:201, 1954.

（5）謝力賢、許紹芬、顧漢頤：中藥紫草根及其他藥物對小白鼠避孕作用的初步觀察，上醫學報（6）：601, 1959.

（6）Heller, C. A. et al: Suppression of spermatogenesis and chronic toxicity in man by a new series of bis-(dichloroacetyl)-diamines, Toxicol. and Appl. Pharmacol. 3:1, 1961.

（7）Smelik, P. G. and Sawyer, C. H.: Pharmacological control of adrenocortical and gonadal secretions, Ann. Rev. Pharmacol. 2:373, 1962.

（8）Morris, J. A.: Physiologic control of conception with norethynodrel, Am. J. Obst. Gynec. 82:428, 1961.

（下轉第39頁）

或通过人体后性状有所变化值得探究。

本文菌株經小白鼠測毒，多于4~12小时内死亡，虽剂量各别，趋向相同。并与柳沢文德的实验报告中提及多数小鼠在15小时左右死亡之结果相近<sup>(11)</sup>。

嗜盐菌为海水細菌(Marine bacteria)，因而可广沾于海产品中。从大黃魚（包括新鮮及鹹品）、烏賊体内包括含盐份較少的肌肉部分中检出本菌的结果，与分得菌株的广盐性生长适应性不无連系。

从魚体内分得菌与见諸报导的各处分得之中毒患者体内检出菌株无甚区别，更有力地証实了海产品由于处理不当而导致嗜盐菌食物中毒的可能性，因而认为在今后預防嗜盐菌食物中毒的措施上，首先要强调海产魚品食前充分加热的作用，同时須防止生熟食品間的交叉污染。对某些习惯上生食的海产品（如梭子蟹）等亦应采取有效杀菌和卫生处理，諸如饱和盐水浸漬和食前充分清洗等方法，以达到防止嗜盐菌食物中毒发生的目的。

## 小 結

一、从大黃魚及烏賊体内分得嗜盐菌51株，不同部位检出率均在20%上下，以鰓表部略高，肌肉、肠管内次之。

二、分得菌株均呈广盐型生长性状，其他

性状亦与以往见諸报导的嗜盐菌相似。

三、对14株嗜盐菌的鞭毛形态作了較細致的观察与描述。

四、对魚体内嗜盐菌与食物中毒的发生、預防作了初步討論。

（本文承屠宝琦教授指导审正，謹致謝忱）

## 参 考 文 献

(1) 何浙生：浙江省1960—1961年細菌性食物中毒的流行病学分析报告，浙江医学科学院科研論文資料汇编，第150頁，1961。

(2) 松田心一：过去的原因不明食物中毒に見られる病原性好盐菌中毒について，日本传染病学杂志34：25，1961。

(3) 孟昭赫等：嗜盐菌食物中毒文献簡述，医学科学参考資料4：26，1962。

(4) 屠宝琦等：从新鞭毛染色法对細菌形态学的研究，中华医学杂志3：165，1957。

(5) 福見秀雄等：好盐菌による食中毒症，日本公众卫生6：328，1961。

(6) 田中香澄：好盐性を有するキチン分解菌に关する卫生細菌学的研究，日本卫生学杂志14：725，1959。

(7) 叶自儒等：嗜盐菌引起的食物中毒，中华医学杂志8：534，1962。

(8) 宮本泰：神奈川县病原性好盐菌引起食物中毒，日本食品卫生研究8：43，1961。

(9) 我妻正三郎：宮城县下の細菌性食中毒患者より分离された好盐性細菌について，日本細菌学杂志16：263，1961。

(10) 馬子竹等：致病性嗜盐菌及其所致疾病（病原部份），中华医学杂志10：617，1962。

(11) 柳沢文德等：病原性好盐菌的技术检查，日本臨床検査5：79，1961。

（上接第45頁）

(9) Pincus, G. et al: The biological activity of certain 19—nor steroids in female animals, Endocrinol. 59: 695, 1956.

(10) Cook, H. H. et al: Oral contraception by norethynodrel, Am. J. Obst. Gynec. 82: 437, 1961.

(11) Pincus, G. et al: Effects of certain 19—nor steroids on reproductive processes and fertility, Fed. Proc. 18: 1051, 1959.

(12) Drill, V. A.: Biological effects of some steroids with progestational activity, Fed. Proc. 18: 1040, 1959.

(13) Drill, V. A.: Steroids inhibiting Ovulation, Jap. J. Pharmacol. 11: 88, 1962.

(14) Epstein, J. A. et al: Comparative pharmacological and clinical activity of 19—nortestosterone and 17—hydroxyprogesterone derivatives in man, Ann. N. Y. Acad. Sci. 71: 560, 1958.

(15) Saunders, E. J. et al: Progesterone-like activity of a series of 19—nortestosterones, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 94: 717, 1959.

(16) Rock, J. et al: Effect of certain 19—nor steroids on the normal human menstrual cycle, Science 124: 891, 1956.

(17) Goldzieher, J. W. et al, Study of norethindrone in contraception, J. A. M. A. 180: 359, 1962.

(18) Mears, E., Clinical trials of oral contraceptives, Brit. M. J. 2: 1179, 1961.

(19) Mears, E. and Grant, E. C. G., "Anovlar" as oral contraceptive, Brit. M. J. 2: 75, 1962.

(20) Rice-Wray, E. et al: Long term administration of norethindrone in fertility control, J. A. M. A. 180: 355, 1962.

(21) Venning, G. R.: World population, Lancet 1: 637, 1962.

(22) Rakoff, A. E.: Use of new progestational hormones in gynecology and obstetrics, Fed. Proc. 18: 1066, 1959.

(23) Beckman, H.: The year book of drug therapy, 1960~1961, PP. 436~440, The year book publishers, Chicago.