DOI:10.16016/j.1000-5404.1982.01.007

复方孕素Ⅰ号长效避孕片的避孕效果及其对子宫内膜超微结构的影响

第一附属医院妇产科

何世荣 韩 英*

电子显微镜室

陈聪连 张桂香 施同舟 李爱连 可金星

孕素Ⅰ号（甲地孕醇环戊烷丙酸酯）是上海第十二制药厂合成研制的。我院自1977年5月～1980年11月共用复方孕素Ⅰ号长效避孕片于132例已婚育龄妇女，共441个月经周期。在441个周期中，失败者仅一个周期，避孕有效率为99.8%。

服药方法：服药对象都经全身体检，妇科检查，肝功能检查，结果无禁忌症者。每月服两次。第一次在周期第十天服孕素Ⅰ号100mg和炔雌醚0.5mg；第二次在周期第15天服第一次药的半量（即孕素Ⅰ号50mg和炔雌醚0.25mg）。

月经改变：

在用药的132例441个月经周期中，周期为21～32天的有377个周期（85.5%），少于20天的有52个周期（11.8%），多于33天的有12个周期（2.7%）；月经周期正常者（1～7天）有426个周期（96.6%），经期天数超过8天的有12个周期（2.7%）；月经量正常的有248个周期（56.2%），经量少的有124周期（28.1%），经量多的有67周期（15.2%），见表1。

表1 132例服药者的月经周期情况

	周期（天）				经期（天）				经量				
	21～32	20天以下	33天以上	合计	正常（1～7）	不正常（8天以上）	不详	合计	正常	多	少	不详	合计
周期数	377	52	12	441	426	12	3	441	248	67	124	2	441
%	85.5	11.8	2.7	100	96.6	2.7	0.7	100	56.2	15.2	28.1	0.5	100

在132例、441个周期中，按服药对象的年龄分为三组：（1）年龄在20～30岁者有64例、204个周期；（2）年龄在31～40岁者有57例、212个周期；（3）年龄在41～50岁者有11例、25个周期，以下称（1）、（2）、（3）组见表2、表3及表4。

在第（2）组中月经周期正常的（21～32天）有191个周期（90.1%）比其他两组为高，（1）组为81.9%，（3）组为70%。各年龄组中，经期天数正常的（7天以内）都在

* 地质仪器探矿厂医务室

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表2 年龄为20～30岁（64例）服药者的月经周期情况

	周期（天）				经期（天）				经量				
	21～32	20天以下	33天以上	合计	正常（1～7）	不正常（8天以上）	不详	合计	正常	多	少	不详	合计
周期数	167	33	4	204	190	12	2	204	123	40	39	2	204
%	81.9	16.2	1.9	100	93.1	5.9	1	100	60.3	19.6	19.1	1	100

90%以上。（1）、（2）、（3）组分别为93.1%，99.5%和100%。月经量正常的在（1）和（2）组中都占本组的半数以上（分别为60.3%及56.1%）。月经量少的以第（3）组为高（56%）。月经周期天数和经期持续时间正常的在第（2）组中所占百分数最大，其次为第（1）组，但（1）组周期短者（少于20天者）稍多于其他两组。月经周期延长至33天以上及月经量少者第（3）组高于其他两组。

表3 年龄为31～40岁（57例）服药者的月经周期情况

	周期（天）				经期（天）				经量				
	21～32	20天以下	33天以上	合计	正常（1～7）	不正常（8天以上）	不详	合计	正常	多	少	不详	合计
周期数	191	16	5	212	211		1	212	119	22	71		212
%	90.1	7.5	2.4	100	99.5		0.5	100	56.1	10.1	33.5		100

表4 年龄为41～50岁（11例）服药者的月经周期情况

	周期（天）				经期（天）				经量				
	21～32	20天以下	33天以上	合计	正常（1～7）	不正常（8天以上）	不详	合计	正常	多	少	不详	合计
周期数	19	3	3	25	25			25	6	5	14		25
%	76	12	12	100	100			100	24	20	56		100

副反应：个别服药者在服药后出现轻度恶心、食欲减退和头昏等症状，持续半天至一天，一般不需治疗。

对部分服药者曾作以下检查：（1）于4例测量基础体温1～2个周期，均为单相型；（2）于33例作了阴道细胞成熟指数检查以了解卵巢功能，每例在一个月经周期内作涂片4～6次，显示雌激素轻度影响者24例，中度影响者9例；（3）宫颈粘液拉丝和羊齿叶状结晶检查者20例，均在周期的11～15天取标本进行检查。宫颈粘液拉丝的长度在1厘米以下者1例，1～2厘米者9例，3～4厘米者9例，5厘米者1例。宫颈粘液的羊齿叶状结晶呈不典型者17例，未见结晶者3例。以上结果说明服此药后，卵巢功能受到不同程度的抑制，卵巢无排卵现象。

在132例服药者中曾对5例进行子宫内膜超微结构的观察，其中3例同时作了病理组织学或组织化学的检查。（见表5）

以上五例中三例（例3、例4及例5）子宫内膜糖原含量同时经组织化学和电镜观察，两种方法的结果一致，例5因服药时间长达42周期而且年龄较大，虽在周期22天，但其内膜不易取出。组织化学观察腺体糖原为（±），间质糖原阴性。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表5 服药后子宫内膜的改变

例数	取内膜时间	病理组织学改变	组织化学(PAS)	超微结构
1	周期11天	见子宫内膜间质和极少量破碎的腺体		见电镜观察例1的描述
2	周期16天	•		同上见例2
3	周期20天	腺体弯曲分枝，核下空泡不明显，间质疏松，腺腔内有少许分泌物	腺上皮糖原顶部+++，底部++—+++，间质++—+++，腺腔内有少许糖原颗粒	同上见例3
4	周期22天	腺体弯曲扩张，腺腔内未见分泌物，核下空泡不明显，细胞顶部胞浆疏松	腺体上皮糖原分布在细胞顶部++—+++，底部十—++，间质细胞及细胞内糖原十	同上见例4
5	周期22天		腺体糖原±，间质糖原—	同上见例5

电子显微镜观察

在132例中，对5例观察了子宫内膜的超微结构。

表6 取内膜组织的时间和服药周期数

例数	年龄	取内膜组织的时间(在月经周期的天数)	服药周期数
1	26	11	3
2	30	16	3
3	30	20	2
4	26	22	6
5	39	22	42

此5例服药时间在2月到3年半左右（2—42周期），分别在月经周期不同的天数取子宫内膜。标本立即固定于4%戊二醛液中（磷酸缓冲液配制），冲洗后，再用1%四氧化锇固定，以Epon 812或国产环氧树脂618包埋，制成超薄切片，作电子显微镜观察。结果如下：

例1，服药3周期，在月经周期第11天取子宫内膜检查，其腺体上皮呈柱状，排列整齐密集，细胞核稍离开基底部。高尔基体、粗面内质网显不同程度发育。核旦白体丰富，广泛分布于胞质中，线粒体数目较多，呈圆形、长形多成堆分布于细胞顶部及基底部，未见巨型线粒体。糖原颗粒分散或聚集。微绒毛上皮细胞顶部胞质多显致密，表面微绒毛密集、高直并显轻度膨胀。少数顶部胞质突起，其中充满糖原颗粒，作顶浆分泌显示提早转化(图1)。上皮细胞外侧膜、底膜平直或轻度折叠。腺腔内有少许分泌物。未见核仁管道系统 (nucleolar channe system，以下称NCS)。

例2，服药3周期在月经周期第16天取内膜，上皮细胞的高尔基体扁平囊及小囊泡较多，位于细胞上部。线粒体呈圆形，数目不多，分散或聚集分布。糖原较多，分散或成堆。细胞表面微绒毛长短不一，显轻度膨胀。细胞顶部有少量胞质突起（图2）。细胞核外形不规则，未见NCS。

例3，服药两周期于月经周期第20天取内膜，腺上皮细胞核移向细胞中部，核外形欠规

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

则，未见NCS。多数细胞顶部胞质发育良好而较致密，含成堆圆形、长形线粒体，糖原颗粒及一些扩张囊泡和致密体。细胞底部亦可见成堆线粒体与糖原颗粒（图3）。细胞外侧膜、底膜折叠明显。微绒毛轻度膨大，腺腔内含有少许分泌物。

例4，服药6周期于月经周期第22天取内膜。腺体上皮细胞的超微结构改变与未服药的月经周期第22天者相似。腺上皮细胞顶部胞质较疏松，含散在糖原及少量粗面内质网，以及长形或圆形线粒体。表面微绒毛稀少，胞质突起明显（图4）。含变性细胞器，腺腔内有分泌物。腺上皮细胞侧膜高度折叠，底膜纡曲（图5），核下区有成堆空泡。未见NCS。

例5，服药42周期于月经周期22天取内膜。腺上皮细胞的核位于基底部。高尔基体，内质网发育良好。线粒体数目多，呈圆形长圆形，成堆分布于细胞顶部。细胞顶部胞质致密，表面有少许短小微绒毛呈轻度膨胀（图6）。腺腔内分泌物少。腺上皮细胞以上这些改变相当于分泌早期的改变，即发育受到抑制。未见NCS。

讨　　论

复方孕素Ⅰ号避孕片有效率高达99.8%，服后副反应少。每月只服两次，对月经的影响不大，是一种服用简便的高效避孕药物。

据报导，动物实验结果证明孕素Ⅰ号（甲地孕醇环戊烷丙酸酯）对家兔有较长的抗排卵作用。作者曾为部分服药者测量基础体温，检查宫颈粘液结晶和拉丝长度以及阴道细胞涂片成熟指数。结果说明孕素Ⅰ号可抑制卵巢功能导致无排卵现象，达到避孕的作用。

观察子宫内膜超微结构改变者五例。五例中的第一例，见部分腺上皮细胞顶部胞质突出，其中充满糖原颗粒。外侧膜、底膜轻度弯曲、折叠。以上改变可以说明内膜腺体细胞提前向分泌期转化，但在此例的内膜上皮细胞内其他细胞器的发育与正常相应的月经周期天数相符合。服用长效孕素Ⅰ号，在光学显微镜下，可见子宫内膜提早转化[1]，对此，本文提供了超微结构的证据，说明子宫内膜腺体上皮细胞有提早转化现象。电镜观察的第二例，系在月经周期第16天取内膜者，腺上皮细胞的分泌象不明显，相当于正常未服药者月经周期的第11天的改变，细胞器的发育在服药后受到不同程度的抑制，核下糖原量不多，无巨大线粒体，内质网和高尔基体没有充分发育。第三例，只服药两周期于第20天取内膜者，其内膜腺上皮细胞的超微结构改变符合正常分泌早期的改变，但未见到NCS。第四例腺体上皮细胞的改变符合相应的月经周期天数（周期22天），亦未见NCS。第五例，39岁，服药42周期，在月经第22天取内膜，其腺体上皮的改变相当于分泌早期。子宫内膜的改变较相应的周期天数有所推迟，黄体期子宫内膜与孕卵发育的同步化受到响影，阻碍孕卵着床。未见NCS。例五及例四虽然都在周期的第22天取内膜，例五有内膜腺体的抑制现象，而例四则没有，可能与例五服药周期长，年龄较大有关。以上5例中有3例（例三、例四及例五）都在月经周期的第20天以后取内膜，都未见到[4-8]NCS，可能由于避孕药影响NCS的形成[7][8]。据报导在正常月经周期17—20天，即排卵后3～6天，可在细胞核周围见到NCS，这与排卵有一定关系。NCS的出现和消失，与孕激素的有无及其水平的高低，以及此时孕激素和雌激素含量的比例有关。

总之，根据我们观察的结果，长效口服孕素Ⅰ号片的作用有两方面：①抑制排卵；②子宫内膜与卵龄不能同步化，使孕卵不能着床。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

小　　结

1．应用复方孕素Ⅰ号避孕片于132例441个月经周期，其避孕的有效率为99.8%。

2．服药者无明显的副反应，不影响正常工作和生活。

3．根据服药者的基础体温、宫颈粘液结晶和拉丝长度、阴道细胞涂片成熟指数以及子宫内膜超微结构改变，可以推断复方孕素Ⅰ号避孕片的作用，包括对卵巢功能的抑制和导致子宫内膜与卵龄不能同步化，孕卵难以着床。

参 考 文 献

1．杨以谦等：《生理学报》 31:283，1979

2．第四军医大学电镜室及附二院妇产科：《中华妇产科杂志》 60:653，1980

3．李相忠等：《中华医学杂志》 55:160，1975

4．Wynn RM and Harris JA：Fertility and Sterility 18:632，1967

5．Wynn RM and Woolley RS：Fertility and sterility 18:721，1967

6．Cavazos F，et al：American Journal of obstetrics & Gynecology 99:833，1967

7．Armstrong EM，et al：Journal of Obstetrics and Gynecology of the British commonweatth 80:146，1973

8．Gompel C and Silverberg SG：Pathology in Genecology and obstetrics 2nd. ed. p.120，Lippincott Company，Philadelphia，Toronto，1977

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net