进展,2001,21(4):283 - 285.
29 Zaldivar R, Shultz MC, Davidorf JM, et al. Intraocular lens power calculations in patients with extreme myopia[J]. J Cataract Refract Surg, 2000,26(5):668 - 674.
30 Sanders DR, Retzlaff JA, Kraff MC, et al. Comparison of the SRK/T formula and other theoretical and regression formulas[J]. J Cataract Refract Surg, 1990,16(3):341 - 346.
31 Gavin EA, Hammond CJ. Intraocular lens power calculation in short eyes[J]. Eye(Lond),2008,22(7):935 - 938.
32 Wang JK, Hu CY, Chang SW. Intraocular lens power calculation using the IOLMaster and various formulas in eyes with long axial length[J]. J Cataract Refract Surg,2008,34(2):262 - 267.

[收稿日期　2014 - 10 - 27][本文编辑　谭　毅　刘京虹]

新进展综述

复方口服避孕药的临床应用进展

黄立冬，　吴玉英，　杨　柳(综述)，　陈昌益(审校)

基金项目：广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻1298003-8-5)

作者单位：530021　南宁,广西壮族自治区人民医院妇科
作者简介：黄立冬(1968 -),女,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:妇产科临床和计划生育。E-mail:dong681203@163.com
通讯作者：陈昌益(1967 -),男,医学硕士,主任医师,研究方向:妇科临床和计划生育。E-mail:13978693606@163.com

[摘要]　复方口服避孕药由于避孕效果可靠,一直是世界范围使用最广泛的避孕方法之一,同时也是国际上认为研究最深入的领域之一。该文将对复方口服避孕药的早期发现、新型口服避孕药的发展趋势和目前应用现状进行简要综述。

[关键词]　复方口服避孕药；　临床应用
[中图分类号]　R 979.2+1　[文献标识码]　A　[文章编号]　1674 - 3806(2015)05 - 0480 - 04
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2015.05.31

Recent advances in clinical application of combined oral contraceptive

HUANG Li-dong, WU Yu-ying, YANG Liu, et al. Department of Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, *China*

[**Abstract**]　Combined oral contraceptive(COC) is one of the most frequently used contraception drugs worldwide, and researches on COC has become one of the most intensively investigated area in gynecology. The early discovery of COC, current status of its clinical use, and trends of new oral contraceptive are reviewed in this paper.

[**Key words**]　Combined oral contraceptive(COC);　Clinical application

避孕(contraception)是计划生育的重要组成部分,是指采用科学手段使妇女暂时不受孕,主要控制生殖过程中三个关键环节[1]:(1)抑制精子与卵子产生;(2)阻止精子与卵子结合;(3)使子宫环境不利于精子获能、生存,或不适宜受精卵着床和发育。目前常用的女性避孕方法有宫内节育器、药物避孕及外用避孕等,其中激素药物避孕自20世纪60年代美国第一个复方口服避孕药(combined oral contraceptive,COC)Enovid上市以来,激素避孕方法一直显示其可靠的避孕效果,其主要作用是抑制排卵。激素避孕分口服避孕药、长效避孕针、探亲避孕药和缓释避孕药。其中COC包括复方短效口服避孕药和复方长效口服避孕药,因其避孕高效、安全且使用简便,为国内外广大育龄妇女最常使用的可逆性的避孕选择,同时在国际上关于避孕方法中其也是被认为研究最为深入的领域。越来越多的研究发现COC除避孕作用外,对妇女的健康也起到明显的保护作用。本文将对COC的新型口服避孕药的发展趋势及其成分、目前应用情况进行综述。

1　COC的发现与发展

美雌醇异炔诺酮(Enovid-10)是美国研制的第一个COC,自20世纪60年代获美国食品药品监督

管理局(FDA)批准上市,该药每片含美雌醇(炔雌醇甲醚)150 mg,异炔诺酮9.85 mg[2]。Enovid的问世是20世纪计划生育的里程碑,之后COC逐渐在世界范围内成为使用最广泛的避孕方法之一。COC是联合制剂,主要由雌激素与孕激素组成。目前COC的研究方向主要是研发新型孕激素、降低雌激素剂量以及发展多相型的COC剂型,其主要目的是降低或减少甾体激素的副作用,让其能成为更多的育龄妇女选择的避孕方法之一。孕激素的发展从炔诺酮、左炔诺孕酮、去氧孕烯和孕二烯酮直到屈螺酮,先后经过四代的发展。这四代COC其中雌孕激素的含量和成分分别是[3]第一代COC:Enovid-10,异炔诺酮9.85 mg,含炔雌醇甲迷0.15 mg;复方甲地孕酮片,甲地孕酮1.0 mg,含炔雌醇0.035 mg;复方炔诺酮片,含炔诺酮0.6 mg,炔雌醇0.035 mg。第二代COC:复方左炔诺酮片,左炔诺酮0.15 mg,炔雌醇0.03 mg。第三代COC:妈富隆(Marvelon),含去氧孕稀0.15 mg,含炔雌醇0.03 mg;敏定偶(Minulet),孕二稀酮0.075 mg,含炔雌醇0.03 mg。第四代COC:优思明(Yasmin),含屈螺酮3.0 mg,含炔雌醇0.03 mg。现代COC通常雌激素含量为20~35 mg+第二代以后的孕激素,使用方法正确则其避孕效果近100%。目前对口服COC研究趋势主要为降低雌、孕激素含量,研制活性更强的孕激素,并生产出不同剂型的避孕药,以达到使用简便,长效、安全的目的。COC的活性成分为孕激素加雌激素,其作用机理是通过抑制下丘脑-垂体-卵巢轴(H-P-O轴),从而使垂体促性腺激素的周期性合成和释放得到抑制,进而使卵巢内卵泡的发育和成熟抑制,最终抑制卵巢的排卵而达到避孕作用。同时也起到对抗雄激素、抑制子宫内膜增生等作用。因此,COC除避孕作用以外尚对育龄妇女有多种益处[4]。

2 COC的避孕效果

COC是通过干扰H-P-O轴的正常功能达到避孕作用,主要通过阻止垂体释放黄体生成激素(LH)和卵泡刺激素(FSH);COC中的雌激素也可以使FSH的释放得到抑制,并能稳定子宫内膜而防止子宫异常出血,即突破性出血;而COC中的孕激素是通过抑制LH起抑制卵巢排卵的功效[2]。COC研究方向是降低雌激素的含量,随着雌激素含量的降低,虽然减低心血管疾病发作风险,但也有学者认为其避孕效果也可能受到影响。有一项研究显示[3],对18项随机比较试验结果荟萃分析,COC中的雌激素含量为20 μg与30~35 μg之间的避孕效果是无差异的,考虑不同剂量的雌激素在抑制排卵的作用是等效的;同时可得知雌激素的COC标准低剂量(30~35 μg)和含量非常低(20~25 μg)的产品理论上其益处是无差异性。世界卫生组织(WHO)和美英国家对20~35 μg不同剂量雌激素COC的研究和临床试验结果提示,其避孕效果虽无明显差异,但由于血清中的激素浓度偏低,如发生漏服时可能更易受孕。理论上,同时应用具有干扰雌、孕激素代谢的药物时,更低剂量雌激素COC的避孕效果也容易受到影响。Goldzieher[5]报道在San Antonio有210名妇女服用ortho-novun已5年半,共9 000周期,也无一例失败。

3 COC的非避孕临床应用

COC在国内是1963年开始使用,已经成为广大育龄妇女最有效的避孕方式之一[6]。口服避孕药除了其主要的避孕作用外,同时对妇女健康有更多的近期或远期有利的用途。

3.1 改善痛经 痛经是指经前后或月经期出现下腹部疼痛、坠胀,伴有腰酸或其他不适,症状严重影响生活质量者。痛经分为原发性和继发性两类,原发性痛经是指生殖器官无器质性病变的痛经,占90%以上;继发性痛经是指盆腔器质性疾病引起的痛经[1]。有研究证明[7],引起原发性痛经的重要原因是前列腺素所致,排卵与痛经也有密切的关系,经研究分析证实,在排卵期的妇女体内出现高水平的前列腺素,使子宫肌肉缺血和子宫收缩即痛经发生。使用COC可减少子宫内膜厚度和抑制卵巢排卵,使产生前列腺素的月经量减少,也可使服用COC妇女体内的6-酮前列腺素F1α、前列腺素F2α、血栓素、前列腺素E2的降低,从而缓解痛经或使痛经消失[6]。

3.2 治疗功能失调性子宫出血 功能性子宫出血分为无排卵型和有排卵型。无排卵型功能性子宫出血占70%~80%,多见于青春期和围绝经期,有排卵型功能性子宫出血仅占20%~30%[8]。无论是青春期还是围绝经期功能失调性子宫出血,在用COC治疗前,排除生殖道器质性病变,先止血(青春期功能失调性子宫出血主张用雌孕激素联合使用止血,围绝经期功能失调性子宫出血用孕激素使内膜萎缩止血),再用3个周期COC调节月经周期。有报道[9,10],对"围绝经期"的妇女口服避孕药可有效治疗或改善月经失调。但对合并有血栓性疾病、糖尿病、高血压和吸烟等人群的围绝经期功能失调性子宫出血要谨慎用避孕药治疗。

3.3 COC与女性肿瘤的关系 服用COC与女性肿

瘤的发生发展的关系，不能一概而论。研究显示[11]，COC 的使用可以使子宫内膜癌、卵巢癌的发病率降低，而宫颈癌的风险增加。有调查提示，对随访 25 年的 4 600 例妇女的资料分析，短期服用 COC 可使卵巢上皮癌的发生率降低 40%，长期应用 10 年以上其危险降低 80%；平均卵巢癌的发生危险减少 5%；而且 COC 用药 1 年后对卵巢癌和子宫内膜癌才开始产生预防保护作用，可持续至停药后 10 ~ 30 年[12]。有研究显示[13]，COC 可降低良性乳腺疾病的发生率，并将已患乳腺癌但却较长期（1 ~ 8 年内）服用口服避孕药的患者与一直未服用口服避孕药的乳腺癌患者相比，前者的病灶较局限。长期服用 COC 不但能使结肠、直肠癌的发生风险降低 50%，还能降低结、直肠癌腺瘤性息肉的发生率[14]。

3.4 治疗某些妇科疾病　在临床工作中，常将 COC 应用于治疗妇科疾病中且取得满意疗效。COC 的醋酸环丙孕酮炔雌醇片（“达英 35”）、去氧孕烯炔雌醇片和屈螺酮炔雌醇片（“优思明”）等都可以用于治疗多囊卵巢综合征（PCOS）[15]，也可以用 COC 来抑制卵巢雄激素的产生和促进卵巢排卵。也可用 COC 治疗子宫内膜异位症，主要目的是为了抑制卵巢排卵、降低雌激素水平，使异位的子宫内膜逐渐萎缩、坏死直至吸收。有研究显示 COC 可明显使子宫内膜异位症患者的疼痛症状得到缓解[16]。

3.5 改善生活质量　对服用 COC 的患者的体重、痤疮的临床观察显示，在控制体重方面，使用 COC 后体重下降和不变者占到 78%，体重平均降低 1.2 kg（$P < 0.001$）[6]。服用 COC 对痤疮可以起到很好的治疗作用，其使用方法与避孕相同，需服用 9 ~ 12 个周期后会改善痤疮和改变皮肤的光泽。吴美梅等[17]研究表明，含有屈螺酮的优思明显著改善或缓解乳胀、抑郁情绪、腹部不适、易激惹等经前期紧张综合征。由于优思明中屈螺酮有抗皮质激素的作用，从而减少水钠潴留，达到控制体重的作用。

4 COC 的临床副反应

COC 有避孕作用，对女性的健康有不少保护作用，但也有其副作用。2007 年蒋涛等[18]报道 COC 的一些常见的副反应如下。

4.1 胃肠道反应　COC 的药物说明有胃肠道反应的副作用，在临床使用过程中，约有 10% 妇女服药初期出现胃肠道反应。主要表现有恶心、食欲不振、呕吐或腹泻、乏力、头晕等症状，但绝大数妇女坚持服药 3 ~ 4 个周期后胃肠道反应自然减轻或消失。临床症状较轻者无需处理，如恶心症状严重者予以口服山莨菪碱和维生素 B_6 各 10 mg，3 次/d，若恶心症状仍未改善者，则改用低剂量单纯孕激素制剂或低雌激素制剂。

4.2 月经紊乱　（1）月经过少，甚至闭经。因约有 50% 以上女性在服 COC 前月经就不规则，少数还患有 PCOS。若出现月经过少或闭经这种情况常常是暂时性的，对身体健康并无多大影响。约有 1% ~ 2% 的服药妇女可发生闭经，但用克罗米芬或加人体绒毛膜促性腺激素（HCG）治疗，可使 50% ~ 70% 闭经妇女产生排卵周期，其中小部分可恢复正常排卵周期或怀孕。如果连续 3 个月闭经，就停止使用 COC 避孕，改用其他避孕方法，若月经恢复后可继续使用 COC。若停药后 30 d 内月经仍未来潮，则应到专科医师进行相关检查，排除妊娠等情况，采用药物调理或催月经治疗，并改用其他的避孕药[19]。（2）突破性出血。即服药期出血，常见在周期治疗中漏服药物之后，分为周期的前半期和后半期出血。如在周期的前半期发生出血可继续服用 COC 的同时加服炔雌醇 0.005 ~ 0.015 mg，直至服完本周期为止；如在周期的后半期发生出血，可在继续服用 COC 基础上，每晚加服避孕片 1/2 ~ 1 片，直至本周期为止；如出血似月经量，应视月经来潮，可当天停服 COC，于停药的第 5 天再开始服下个周期的 COC。

4.3 体重增加　对于绝大多数的女性来说，新型的低剂量口服避孕药并不会导致体重增加。只有少数女性（约 15%）可能会因服用新型的低剂量口服避孕药而导致体重略微增加。如果伴有浮肿，应适当采用利尿剂和低盐食物；如果体重明显不断增加，应停药改用其他避孕方法[20,21]。

4.4 血栓栓塞病　使用 COC 的健康妇女较不服 COC 健康妇女发展为深部静脉血栓或肺栓塞的危险性约大 5 倍[18]。据几年前对西方人种血栓发病率的调查数据[18]，服用 COC 的妇女发生血栓栓塞者为 0.015%（15/10 万），没有服用 COC 的妇女发生血栓栓塞者为 0.005%（5/10 万），怀孕的妇女发生血栓栓塞者为 0.06%（60/10 万）。亚洲人血栓的发病率更低。发生率虽低，但后果严重，应高度重视。使用 COC 促使血栓形成的机制[22]：（1）增加凝血因子，使血液呈高凝状态；（2）直接作用于静脉，使血液缓慢或停滞；（3）降低某些血凝抑制剂，如抗凝血酶Ⅲ；（4）改变血小板功能。

4.5 皮肤症状　约有 5% 服药妇女在额部或颊部，有时下腹部出现褐色或黑色色素斑[22]。停药后可能减轻或消退。

4.6 抑郁症 绝大多数使用COC的妇女不会出现抑郁症。用药后易发生抑郁妇女主要是原有抑郁或经前哭泣史的病人。抑郁症者可选择一个低剂量雌激素及孕酮制剂,同时补充维生素 B_6 等。

4.7 头痛 在服药期间偶有少数妇女可发生严重头痛。如果头痛是与避孕药有关,应立即停用避孕药;如果有严重持续性头痛者应予停药,有可能是脑血管意外前的危险信号,应到专科做相应检查和治疗。

5 结语

COC从20世纪60年代开始使用至今,已是国内外广大育龄妇女采纳的常见避孕方法之一。COC研究方向是孕激素活性不断增强,雌激素剂量减少,雄激素活性减至最小,但避孕效果不减低,副反应尽可能减少,因此有关的副反应发生率也明显下降。这样广泛使用而且是需要每天服用的药物,对人类健康的影响尤其是安全性受到广泛关注。对其研究的广泛和深入可能没有其他药物可以相比。既认识它可能引起的副反应,也要正确评估其对健康的有益影响。

参考文献

1 乐 杰.妇产科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:316-319,364-371.

2 王 骁,熊承良.口服避孕药中雌激素的应用和进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2013,32(4):254-257.

3 钱淑萍.口服避孕药的应用研究[J].医学信息(中旬刊),2010,5(5):1248-1249.

4 傅 爽.复方口服避孕药非避孕作用的临床应用[J].医学理论与实践,2013,26(17):2280-2281.

5 Goldzieher JW. Newer drugs in oral contraception[J]. Med Clin North Am,1964, 48(3):529-545.

6 余永飞.浅谈口服避孕药在临床上的应用[J].中国实用医药,2013,8(11):146-147.

7 Liedman R, Hansson SR, Howe D, et al. Reproductive hormones in plasma over the menstrual cycle in primary dysmenorrhea compared with healthy subjects [J]. Gynecol Endocrinol,2008,24(9):508-513.

8 林 农,渠 洋,张维嘉.口服避孕药的非避孕益处[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2009,28(2):89-92.

9 Williams JK. Contraceptive needs of the perimenopausal woman[J]. Obstet Gynecol Clin North Am,2002,29(3):575-588.

10 Kaunitz AM. Enhancing oral contraceptive success: the potential of new formulations[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004,190(4 Suppl): s23-s29.

11 Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study,1968-2004[J]. Br J Cancer,2006,95(3):385-389.

12 MacLennan AH, Henderson VW, Paina BJ, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study [J]. Menopause,2006,13(1):28-36.

13 Thorneycroft IH. Yasmin: the reason why [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care,2002,7(Suppl 3):s13-s18.

14 李晓燕,冷金花.子宫内膜异位症疼痛研究进展和治疗策略[J].国际妇产科学杂志,2009,36(3):225-227,237.

15 Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Jaisamrarn U. A comparison of cycle control, efficacy, and side effects among healthy Thai women between two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradio 1/75 microg gestodene (Meliane) and 30 microg ethinylestradio 1/75 microg gestodene (Gynera) [J]. Contraception, 2002,66(6):407-409.

16 张 炜.复方口服避孕药在妇科疾病治疗中的应用[J].上海医药,2011,32(3):110-112.

17 吴美梅,周运花.屈螺酮炔雌醇(优思明)治疗多囊卵巢综合征的临床疗效观察[J].中国现代医生,2013,51(34):77-79.

18 蒋 涛,李幼平.口服避孕药对妇女健康及子代的影响[J].中国妇幼健康研究,2007,18(1):80-83.

19 Moodley M, Moodley J, Chetty R, et al. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review[J]. Int J Cynecol Cancer, 2003,13(2):103-110.

20 Torpy JM, Lynm C, Glass RM. JAMA patient page. Perimenopause: beginning of menopause [J]. JAMA, 2003,289(7):940.

21 Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with autiminer alocorticoid properties: a short review[J]. Mol Call Endocrinol,2004,217(1-2):255-261.

22 杜明昆.口服避孕药常见副反应[J].实用妇产科杂志,2001,17(6):320-322.

[收稿日期 2014-10-20][本文编辑 谭 毅 韦所苏]