



家庭計劃通訊

長效黃體素的現況與展望

蔡榮福 譯

[本文摘譯自人口報告：Long-Acting Progestins—Promise and Prospects, Series K, No.2, May 1983, Population Reports。文中就下列五種長效黃體素避孕方法：避孕針劑、能釋放荷爾蒙的子宮內避孕器、植入皮下的避孕劑、陰道環，及每月服用一次的口服避孕藥等，分析其現況與問題，並討論今後可能的發展。譯者現任中華民國家庭計畫國際訓練中心主任。]

摘要

在新避孕方法的開發中，長效黃體素雖然頗有前途，却也有它的問題。目前至少有五種利用黃體素以達到較長期間避孕效果的方法：

- 避孕針劑；
- 能釋放荷爾蒙的子宮內避孕器；
- 植入皮下的避孕劑；
- 陰道環；及
- 每月服用一次的口服避孕藥。

不同的黃體素有不同的效期。每日口服的黃體素避孕藥，只有二十四小時的效期。有些黃體素，把它們加在注射液內，或經由能逐漸釋放荷爾蒙的物體，能延長其效期自一個月至五年以上。

所有經試驗過的黃體素中，至少有三種經證明是十分有效的長效避孕劑：

- DMPA (medroxyprogesterone acetate, 普強藥廠—Upjohn Company 的「狄波—Depo-

Provera)：

- norethindrone enanthate (NET EN；先靈藥廠—Schering AG 的寧樂天 Noristerat)，及

- levonorgestrel。

前二種是針劑，第三種則利用不同的媒體。

長效黃體素最大的優點是，不必在性交當時另外有所行動，例如套上保險套；也不必每日實施，例如服用口服避孕藥。這種方法又可以復原。它們的最大缺點是，干擾正常的月經周期，引起不規則出血，無月經，甚至有時候引起大量出血。沒有證據能證明月經周期的改變會危及健康。事實上，因為減少月經出血，反倒能減少貧血。目前尚待確定的主要問題是，人類長期使用某些黃體素，是否增加或減少各類癌症的危機。

避孕針劑

兩種避孕針劑相當普遍：狄波 (DMPA) 和寧天 (

NET EN)，大約曾在一百多國家使用過。狄波是每三個月注射150mg，有時也六個月注射一次。寧天則每八週注射200mg，或開始六個月每隔八週，以後每隔十二週注射一次。據估計約有兩百三十萬婦女正使用狄波，多半集中在牙買加、泰國、錫蘭，和紐西蘭。約有二十七萬五千名婦女使用寧天。一九七八年至八一年間，國際機構對開發中國家每年約提供五十萬至二百萬劑的針劑。墨西哥及中國大陸則使用含有黃體素及激情素而每月使用一次的針劑。

兩種針劑均十分有效，懷孕率約低於每一百婦女年之一。除了月經問題外，很少副作用。有些使用狄波的婦女增加體重，約一至五公斤。大部份婦女在停用後四至五個月內不孕，不過並沒有證據證明生殖力會受到完全破壞。針劑還有非避孕性的益處。有些使用狄波的哺乳婦女，乳液可能增加。狄波也像口服避孕藥，能減少骨盆發炎症（PID, pelvic inflammatory disease）。狄波也可能減少鐮狀細胞疾病（sickle-cell disease）的症狀。這是一種常見於非洲及有非洲血統的民族的一種遺傳性異常。

針劑的繼續使用率大約是一年後百分之五十五至七十五。停用的主要原因是月經不規則。

在美國，因為食品藥物局（FDA）尚未許可，狄波不得當做避孕藥劑出售。

有關針劑的爭論集中在兩項研究上：小獵犬因針劑而產生良性與惡性乳癌，和猴子因為接受大量的荷爾蒙而產生子宮內膜癌（endometrial cancer）。有些懷疑動物實驗的結果，是否可以直接引用在人類身上。尤其以狗做實驗，使用的劑量又相當高，是爭論的重點。

人類實驗的結果並不顯示癌症的危機增加。不過，大部份的人類實驗因為人數不多，缺少適當的控制組，或沒有長期的追蹤，因此未能定論。世界衛生組織的人類生殖研究發展及訓練專案（WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction）目前正在進行的大規模研究，對癌症的問題正提供更明確的答案。初步的結果顯示狄波的使用不會增加乳癌或子宮頸癌的危機。（普強藥廠主持的其他大型研究正在紐西蘭及肯亞進行中）。此外，若干在研究方法上十分可靠的研究計畫指出，混合型口服避孕藥中的黃體素

，對人體有防止子宮內膜及卵巢癌的作用，而且也不增加乳癌的危機。事實上，包括狄波在內的黃體素，都用來治療子宮內膜癌。在研究過癌症的問題之後，世界衛生組織毒物審查小組（WHO Toxicology Review Panel）和國際家庭計畫聯盟的醫療諮詢小組（IPPF Medical Advisory Panel），均支持狄波的使用。

釋放黃體素的子宮內避孕器

一九七〇年代早期就開始將天然及合成黃體素加在子宮內避孕器上。T型 Progestasert 子宮內避孕器每日約釋放65ug的黃體素，大約一年有效。這種子宮內避孕器與一般的子宮內避孕器比起來，好處是月經量較少，經痛也減輕。缺點是：價格較高、每年須換新、經期間點狀出血，及可能有較多的子宮外孕。人口局（Population Council）正在研究一種 levonorgestrel 子宮內避孕器，每天約釋放20至30ug的荷爾蒙。這種避孕器也能減少經血量和經痛。世界衛生組織則正在開發一種低劑量 levonorgestrel 子宮內避孕器，每天約釋放2ug的荷爾蒙。這些避孕器都可能維持七年有效。

植入劑

將荷爾蒙裝在聚合體類製成的棒或膠囊中，植入皮下以便慢慢釋放黃體素。因黃體素的量和種類，有些經植入後避孕效果可長達七年左右。人口局已開發出兩種植入劑，稱為NORPLANT，能每日釋放30至68ug的 levonorgestrel。甚至三年後，少於百分之一的婦女懷孕。只要移去植入劑，生殖力便可復元。在臨床試驗中，第一年也只有百分之二十的婦女停用，停用原因主要是月經的不規則。雖然植入胳膊時，有時可以從外面看到，但很少因此不用。Norplant目前尚未公開販賣。

陰道環

利用聚合體做成的陰道環，慢慢釋放荷爾蒙的方式有二：

• 抑制排卵環：每天約釋放250至290ug的 levonorgestrel 和少量的激情素。通常的用法是：使用三星期後取出一星期。每一環約可用六個月。

• 低劑量環：每天約釋放 20 至 50ug 的黃體素，但不抑制排卵。世界衛生組織曾推廣一種叫 Varlevo-20 的陰道環，能使子宮頸黏液不利精子的通行。這類陰道環可以放置數個月。有關其效果的資料尚無。

兩種陰道環仍在研究中，還不供一般使用。陰道環有時被排出，不過很容易再放入。在初期試驗中，有些婦女認為在性交時有不適感。

當前的問題

各類長效黃體素的價錢和普遍性相差很大。狄波和寧天的大批採購價格大約是每劑美金五角至一元。植入劑及子宮內避孕器本身大約要美金十元，裝置費另計。

其他尚在進行中的研究計有：能生物溶化的植入劑，新的針劑，含有黃體素及激情素的每月一次避孕藥，及男性避孕藥。這些長效避孕方法尚在開發中，人體上的試驗還十分有限，因此價錢和普遍性很難預料。

背景

避孕方法研究的目標之一，便是開發一種有效、長效，不必每天或在每次性交時必須行動準備，而且又可復元的避孕方法。自願結紮固然能提供長效避孕作用，但是一般而言不能復元。子宮內避孕器固然長效，而且可以復元，但是未必適用於每一個婦女。女性荷爾蒙是一種長效而可以復元的避孕方法，但是要找出一種沒有嚴重副作用嫌疑的荷爾蒙避孕方法，似乎並不容易。

一九五〇年代中期開發出來的第一種荷爾蒙避孕方法，是口服的短效黃體素。這些黃體素固然能有效地抑制排卵以達到避孕的效果，不過也引起不規則的月經出血。此後發現，加入激情素後可以減輕月經上的困擾。這就是混合型口服藥，是第一種商品化的荷爾蒙避孕藥。此後在一九六〇年代後期出現了低劑量的黃體素口服避孕藥，也就是迷你口服藥。

既使在混合型口服避孕藥首次上市的一九六〇年代，已經有人合成了長效的黃體素針劑。研究者使用塑膠、橡膠、聚合體技術等為媒介，使荷爾蒙在子宮、陰道，甚至皮下，慢慢釋放。於是，針劑、含荷爾蒙子宮內避孕器、陰道環、及植入劑等，一一出現。

自一九五〇年代以來，這些長效方法都曾試驗過。其中只有狄波的使用較廣，其他方法如：各種針劑與含荷爾蒙子宮內避孕器等，使用較不廣。至於植入劑和子宮環等，則尚在開發中。

針劑的歷史

第一種針劑由雅格曼 (Karl Junkmann) 於一九五三年開發出來。一九五七年雅格曼等先靈柏林廠合成了 progestin norethindrone 酯 (又稱為 norethisterone)。約在同時，美國的普強公司也開發成功了 DMPA，商品名稱為狄波 (Depo-Provera)。

寧天 (NET EN) 是第一種避孕針劑。一九六五年先靈 AG 開始試驗。寧天於一九六七年首次在秘魯上市。寧天雖然在四十餘國登記，却不如狄波普遍。美國食品藥物局已核准在婦女身上做臨床試驗。

狄波的臨床試驗始於一九六三年。一九六七年普強公司向美國食品藥物局申請准予狄波在美國以避孕藥物出售。此後幾經波折，始終沒有獲准。詳情請參閱「家庭計畫通訊，第六十一期：「狄波」現狀。

使用情形

根據製造廠商的調查與報告，目前約有四百萬婦女正在使用某一種長效荷爾蒙避孕劑，其中大部份使用針劑。約有十至十五萬美國及西歐婦女正使用含荷爾蒙子宮內避孕器。其他的長效避孕方法還在試驗階段。

針劑避孕藥經一百多國核准使用，其中以狄波較為普遍。一九八二年普強藥廠售出可供二百萬婦女使用一年的八百萬劑。先靈在同一年售出可供二十七萬五千婦女使用的一百四十萬劑。使用針劑較多的地方計有：牙買加、泰國、紐西蘭、墨西哥、錫蘭、中國大陸、及千里達等。

牙買加的針劑使用比例最高。育齡有偶婦女有百分之十一，或所有避孕者中的百分之二十一，正在使用狄波，其普遍情形僅次於口服避孕藥。最近的報告指出，一九七一年時狄波是百分之十一的新案選用的方法，到一九七六年已增加到百分之三十四。

狄波在泰國已經用了二十年。一九八一年的報告指出，百分之七的育齡有偶婦女正在使用針

劑。針劑也是僅次於女性結紮及口服避孕藥的第三種避孕方法。

表一 避孕中之育齡有偶婦女使用針劑之百分比 (1971—1981)

肯亞	8(%)	賴索托	4(%)	孟加拉	2(%)
香港	3	泰國	12	墨西哥	8
瓜地馬拉	6	牙買加	21	千里達	8
巴拉圭	5	秘魯	3		

效 果

針劑是非常有效的避孕方法，每一百婦女年的懷孕率低於一。

針劑的避孕作用主要是：

- 在大部份婦女抑制排卵；
- 使子宮頸黏液稠又少，對精子構成阻礙；
- 使子宮內膜不適於受精卵的着床；
- 可能改變卵子在輸管卵的通行速度。

表二 世界衛生組織對狄波及寧天的比較研究，1982,1983 每一百婦女停用理由

月數	藥類	劑量	婦女數	懷孕	出血	無月經	其他醫 療上原因	非醫 療上原因	繼續使用率
12	狄波	150mg/90日	1,587	0.1(%)	150(%)	11.9(%)	8.7(%)	20.7(%)	48.6(%)
	寧天	200mg/60日	789	0.4	136	6.8	9.3	24.5	50.3
	寧天	200mg/60—84日	796	0.6	137	8.4	9.9	22.8	49.7
24	狄波	150mg/90日	1,587	0.4					

針劑，尤其是寧天，避孕效果決定於：

- 注射的時機；
- 藥的新陳代謝率；
- 婦女的體重；
- 注射技術。

為了確定婦女並未懷孕，一般建議在月經周期的五至七日內注射。在周期的早期注射，避孕效果也較好。七千九百三十名接受狄波的泰國婦女，在周期八日內注射的懷孕率是每一百婦女之1.6；在周期九日後注射的懷孕率則為百分之6.2。部份懷孕可能發生於注射之前。最近一項泰國的研究指出，周期一星期後注射，有時不能抑制該周期的排卵。例如，二十四名婦女在周期第九或第十一日注射，有五名在該周期內排卵；二十五名在周期一星期內注射，沒有人排卵。

影響避孕荷爾蒙代謝率的因素還不清楚。不

狄波以不同劑量使用結果，都有避孕效果。以每三個月150mg的標準劑量，經一萬八千婦女年的累積經驗結果，也只有低於每一百婦女年之一的懷孕率。最近的小型研究還表示，低劑量(每三個月100或75mg)也同樣有效。以250、300、400、或450mg的狄波做六個月注射的結果，一般來講懷孕率較高，約每一百婦女年0至3.6次懷孕。

200mg的寧天若以較短的間隔注射，效果較好。以十二星期或九十日的間隔注射時，懷孕率約為每一百婦女年之五，有的甚至更高。懷孕多半發生於第一或第二次注射後的第三個月。若以八星期間隔注射，則懷孕率約為每一百婦女年0至0.7次。在印度對二百名婦女以每月20mg使用寧天的結果，懷孕率為每一百婦女年之0.2。

世界衛生組織曾做過兩次隨機試驗，比較狄波和寧天，結果如表二。

同種族的婦女有十分不同的代謝率。例如，注射150mg狄波後，印度婦女在二個月半內排卵，瑞士婦女則至少在五個月內不排卵。另一項研究中，印度與泰國婦女經注射200mg寧天後恢復排卵的時間平均約兩倍於巴西婦女。

體重是否影響荷爾蒙的代謝並不清楚。世界衛生組織的第一次比較研究發現，使用寧天而懷孕的婦女，一般比未懷孕者體重顯著地輕。狄波使用者就沒有這種差異。泰國一項小型的研究則認為，體重並不影響荷爾蒙的代謝或排卵的恢復。

注射技術對狄波和寧天都很重要。如果沒有把全部針劑吸入針筒內，劑量就不夠。使用狄波前必須將小瓶充份搖動，以免殘渣留在瓶底。寧天是溶於膠黏的油性溶液中，較難吸入或排出針筒。熱一下小瓶可能有幫助。如果針劑沒有深深注入肌肉內，或按摩注射部位，會加速針劑的釋

放，因而縮短避孕的效期。狄波通常注射在胳膊上，寧天則注射在臀部。

副作用

黃體素針劑最普遍也是最煩人的副作用便是月經困擾。其他較常見的副作用是體重增加和頭疼。針劑對循環系統的作用似乎少於口服避孕藥。使用狄波可能產生若干代謝的改變，胰島素水準略為提高，高密度脂蛋白類 (lipoprotein) 的減少等。這些改變在臨床上的重要性並不清楚，也沒有發現過臨床上有關的問題。對一些婦女，狄波還可能提供相當的其他益處。例如，初步的研究認為狄波對鎌狀細胞疾病 (sickle-cell disease) 有好的效果。

月經週期困擾

大部份婦女使用針劑時，都發生月經困擾，例如：無月經 (amenorrhea)，不規則出血和點狀出血，出血次數、期間，和量的改變等。一般而言，有三分之二的狄波用者和半數的寧天用者，在用藥第一年內都不會有正常的周期。月經周期的作用與用藥期間長短有關。月經間出血及點狀出血隨時間而減少，無月經情形則增加。最近的研究顯示，有百分之六至二十五的婦女，因出血情形的改變而停用。

狄波比寧天引起更多的出血、點狀出血，和無月經。出血達十天以上的情形，以狄波較多。雖然如此，在世界衛生組織的兩項比較研究中，二者因不規則出血的停用率都差不多，狄波為一年後 9 至 15，寧天為 10 至 13。使用第一年後，無月經情形達九十日以上的，在狄波為百分之五十五，寧天為百分之三十四。世界衛生組織的第一次研究，當兩種針劑都以九十日間隔注射時，因無月經的停用率，在狄波為 11.5，在寧天為 1.8。在第二次研究時寧天以每隔六十日注射，結果因無月經的停用率增加四倍，不過還是低於狄波。無月經雖然使部份婦女耽心，却減少了貧血的危機。

大量出血的情形很少。世界衛生組織的第一次研究中，在 1,214 名婦女 13,800 婦女月的使用經驗中，只有六名 (0.5%) 因大量出血或長期出血需要接受治療。

兩種針劑引起月經型態的改變，多半無法預

測。體重較重使用狄波婦女，發生無月經的情形似乎較多，寧天使用婦女則不然。

出血的處理

到目前似乎沒有好方法防止因黃體素引起的出血。有一時期曾廣泛使用激情素，因為缺少控制研究，因此無法證明激情素能減少或防止月經的困擾。最近泰國一項隨機配對研究，使狄波使用婦女服用 estrogen quinestrol 並與服用安慰劑的婦女比較，兩者的出血情形或因月經不規則而停用的情形，並無大異。

大部份的臨床醫師都不再建議於注射避孕針劑後，例行服用激情素。激情素的補充，還可能抵銷針劑的若干好處。例如：婦女必須記得服藥，激情素會引起頭暈、嘔吐，也可能引起血液結塊。

雖然點狀出血或無月經並不需要例行的治療，很大量或長期的出血，雖然發生不多，却需要治療。世界衛生組織的刊物建議，在處理大量或長期出血的婦女時，應先探討針劑以外的出血原因。該刊物也建議，凡使用狄波或寧天而引起中度和長期出血或大量出血的婦女，可以用 25ug 的強力激情素 (estradiol)，每日三次每次一粒，繼續服用三日。若無效，或婦女的主訴是非常大量的出血時，宜注射 5mg 的 estradiol cypionate 油狀懸液。若二十四小時後出血仍不止，應再注射一次。如繼續出血，應考慮子宮刮除。普強藥廠建議服用 0.05 至 1.0mg 的口服乙炔強力激情素 (ethinyl estradiol) 七至二十一日。一、二周期後如果出血仍不止，則應改用其他避孕方法。

體重體加

雖然有四分之一左右的針劑使用婦女，體重會減輕，大部分婦女的體重會增加。平均增加量不大，在第一年間約增加一至五公斤。每三個月注射一次的狄波，與每二個月一次的寧天，在體重增加上類似。

體重增加的原因不明。增加的體重似乎是脂肪，而不是體液。有些研究者認為狄波刺激下視丘 (hypothalamus) 的食慾管制中心，使婦女吃得更多。

心血管效果

不像黃體素、激情素的混合型避孕藥，只含黃體素的針劑似乎對血壓或血液凝固很少作用。許多研究顯示，不論是使用寧天或狄波的婦女，收縮壓或舒張壓的變化很少。

沒有證據指出，狄波或寧天的使用者會增加血液凝固或其他循環系統疾病的危機。許多關於狄波的研究認為，雖然以高劑量治療癌症的情形下，血液凝固與分解纖維蛋白的系統並未發生任何變化。口服避孕藥增加血液凝固的危機，與激情素有關，而針劑中並不含激情素。不過，最近的研究認為，服用口服避孕藥會增加心臟病和中風的危機，可能與黃體素有關。

脂類代謝 (lipid metabolism) 的改變，尤其是高密度脂蛋白類 (high-density lipoprotein, HDL) 膽固醇水準的降低，據說與心血管疾病的危機有關。黃體素使用者有時會有這類變化，不過其臨床上的重要性並不確定。一方面，低HDL膽固醇的人容易發生動脈硬化，另一方面也沒有證據證明HDL膽固醇的下降會促發動脈硬化的發展。這方面的研究仍有待加強。

針劑對HDL膽固醇的作用並不清楚，因為研究的婦女數不多，時間也很短。

有少數報告提到使用針劑的婦女發生心血管併發症。在11,500名使用狄波達二十萬婦女月中，只有十五名婦女 (0.13%) 發生血液凝固或其他類型的血栓疾病。有一名使用狄波的婦女發生顱內高血壓 (intercranial hypertension)；另一位抽菸的亞洲婦女，在使用二劑狄波後，發生致命性的中風。這些情形與口服避孕藥的循環系問題成一個對照。有關口服避孕藥與血液凝固和中風的報告，使大家認為其間可能有關係。針劑在這方面的報告幾乎沒有，因此可以認為針劑並不增加循環系疾病的危機。不過，也可能因為長期使用的婦女多半在開發中國家，因此病例的報告較少也未可知。

代謝效果

與其他荷爾蒙一樣，狄波會改變碳水化合物代謝，不過還沒有報告說使用狄波避孕的婦女，會發生顯性糖尿病 (overt diabetes)。以高劑量的MPA (DMPA的口服藥) 治療癌症的婦女，發生糖尿病的情形不多，也不比預期的多。寧天在這方面的研究較少。在五項研究中，只有一項

發現胰島素的水準增加。

世界衛生組織認為糖尿病並不構成使用針劑的禁忌。不過，該組織也建議有糖尿病的婦女，或是在懷孕期間有過糖尿病病歷的婦女，如使用針劑時，必須監視她們的葡萄糖耐力 (glucose tolerance)。

除了少數例外，研究報告都指出針劑或用來治療子宮內膜癌的高劑量MPA，都不會影響肝功能。普強公司在狄波上市二十年間，只接到十二份關於黃疸 (jaundice) 或其他肝異常的報告。有些研究人員因此認為，有黃疸或肝病病歷的婦女，可以安全使用針劑。有肝吸蟲感染 (parasitic liver fluke infestation) 的婦女，使用狄波也不會有不良效果。

針劑一般不會改變蛋白質或維他命的代謝。寧天使用者的血清鋅水準 (blood serum level of zinc) 可能比不使用者低。這種變化的臨床意義還不清楚。

其他副作用

除了體重增加，其他與月經無關的副作用形形色色。一般的副作用，在種類上和次數上，都與口服避孕藥和子宮內避孕器的副作用類似。最常見的是頭疼，發生的比例從低於百分之一至百分之十七不等。其他副作用如：腹部不適或膨脹，狄波的使用者多於寧天的使用者。

益處

像口服避孕藥一樣，針劑除了避孕外可能還有其他益處。針劑可能增加血紅素濃度 (hemoglobin concentration)，因此能防止貧血。有些研究認為MPA和其他荷爾蒙可能防止鎌狀細胞疾病 (sickle-cell disease) 的紅血球細胞異形化。最近對二十三名有鎌狀細胞疾病的牙買加婦女研究結果，在使用狄波期間比在控制期間使用安慰劑的情形下，發生骨痛的情形顯然減少。因此，研究人員認為，狄波是患有鎌狀細胞疾病的婦女最好的避孕方法。

針劑也可能防止骨盆感染。最近的世界衛生組織研究發現，使用狄波的婦女比不使用任何方法的婦女，更少發生骨盆發炎疾病 (PID)。狄波與寧天也可能減少陰道移植 (vaginal colonization) 和受微生物 *Candida albicans* 感染的機

會。這方面的報告還是初步的。

對生殖能力的影響

沒有證據證明針劑在停用後對人類生殖能力有持久性的影響。雖然如此，必須注意下列幾點：

- 停藥後，生殖能力多半要在數月後才能恢復；

- 某些黃體素，若在懷孕期間高劑量使用時，對女嬰有時有男性化的作用；

- 狄波和寧天可能增加乳汁的分泌。不過，這一點因為控制實驗不容易進行，因此不能確定。兩種荷爾蒙都會微量傳給哺乳嬰兒；長期的影響雖然還不明白，到目前為止却尚未發現有任何不良的效果。

生殖能力的恢復

一般雖然認為 150mg 的狄波經過九十日之後就沒有避孕效果，就大部份的婦女而言，狄波在九十日之後仍有效。平均起來，狄波使用者要比口服避孕藥或子宮內避孕器，多一個半月至三個月後才會懷孕。泰國一項大型研究中發現，凡停用避孕方法以便懷孕的婦女中，停用後至懷孕的中位數時間在狄波為最後一次注射後的九個月；子宮內避孕器使用者為四個半月，口服避孕藥使用者為三個月。不孕期間的長短可能與狄波的代謝率，也可能與體重有關。

沒有證據證明針劑會永久損害生殖能力。百分之五十以上婦女在停用六個月後就已開始月經來潮。百分之八十五則在一年以後月經便來潮，表示生殖能力已經恢復。希望再懷孕的婦女，有百分之六十以上在停用一年之後，百分之九十在二年之後便已懷孕。在泰國的研究中，停用兩年後，百分之九十二的狄波使用者，百分之九十三的子宮內避孕器使用者，和百分之九十五的口服避孕藥使用者均已懷孕。其間的差異並不顯著。

使用寧天 200mg 標準劑量後生殖能力的恢復情形，雖然沒有大量研究，可能要比狄波快些。寧天的代謝較快，注射後四個月，在血液中便已無法查到。排卵多半在注射後三個月發生，雖然有時長達五個月。兩種針劑自停至排卵的平均時間，似乎因民族而異。

對胎兒的影響

一九七八年美國食品藥物局不核准狄波為避孕藥劑的理由之一，便是顧慮到狄波與畸型胎兒的問題。這個顧慮倒不是基於針劑避孕藥引起畸型胎兒的報告，而是基於在懷孕期間使用大量的其他黃體素的結果。通常很難直接研究針劑的效果，因為針劑使用期間的懷孕本來就很少，而且先天性畸型胎兒發生的情形也非常少之故。

胎兒接觸到寧天或狄波的機會很少。使用期間懷孕的機會很少。使用後在荷爾蒙水準降到相當程度以前，也很少會懷孕。如果在月經周期第一星期內注射，則第一次使用前懷孕的情形也很少。普強藥廠的狄波研究發現，在第一次注射時，約有 0.3 % 的懷孕未經查出。

在極少數與狄波接觸的孕婦個案中，先天性畸型或早產的情形並未見增加。同樣，在狄波的避孕效果終止後懷孕的婦女，先天性畸型也未見增加。在泰國，1,133 使用過狄波的婦女所生下的嬰兒中，與所有先天性畸型的發生率是 2.3 %；4,029 名未曾使用荷爾蒙避孕藥婦女所生嬰兒的先天性畸型發生率是 2.2 %。使用過狄波的婦女與七千名未使用者比較，其嬰兒在死產或多胎的發生率上，性比例上，或出生體重上均無差異。

哺乳

產後使用狄波可能改進哺乳也可能沒有任何影響。寧天也同樣對哺乳沒有不良的影響。含激情素與黃體素的口服避孕藥則會減少乳汁的分泌量。與不使用婦女比較，使用針劑的婦女有時分泌更多的乳汁或哺乳更久。

狄波也不致於改變乳汁的組成。狄波使用者乳汁中的蛋白質與脂肪含量，與不使用者相同或更高。乳糖含量不變。到目前為止唯一有關免疫效果的研究發現，使用狄波或寧天的婦女與未使用者比較，乳汁中的免疫球蛋白濃度不變。

荷爾蒙經乳汁的傳送

哺乳婦女使用任何荷爾蒙，少量的荷爾蒙將經由乳汁傳給嬰兒吸收。嬰兒究竟會有任何不良的長期效果還不清楚，目前仍在研究中。

由乳汁傳給嬰兒的荷爾蒙很少，少於母體所攝取量的 0.5 %，剛注射時最高，以後迅速減少。可能只有極少數的荷爾蒙經由嬰兒的消化系統吸收。

寧天的荷爾量傳送量較少。泰國的研究發現，注射一星期後，嬰兒從600 ml的乳液中攝取的寧天量是0.5至2.4 μg ，狄波量是1至13 μg 。

因荷爾量的短期影響不大。嬰兒的體重增加與發展並不受到影響，有些甚至有進步。

早期接觸荷爾蒙會發生什麼長期的效果，仍有待研究。在智利，一項對三至六歲兒童的長期研究，初步結果認為兒童在心理動作上的發展和疾病的感染方面，母親在哺乳期間使用荷爾蒙的兒童，和未使用荷爾蒙者的兒童之間，並無差異。狄波使用者的兒童平均體重較輕，而且相當多的兒童體重低於該年齡的標準體重。研究人員認為可能是哺乳期間太長的緣故。

其他的研究追蹤兒童達十年之久，結果發現經由乳液接觸針劑的兒童，在成長上，或身體與心理的發展上，並無差異。經由乳液接觸大量狄波的老鼠，在性的發展上較遲緩。有關人類青春期的研究尚未進行。

世界衛生組織和國際家庭計畫聯盟並不限制哺乳婦女使用狄波。寧天的研究較有限，因此世界衛生組織建議在哺乳期間以使用狄波或其他方法較宜。為了減少任何可能的影響，普強藥廠建議在產後六星期後開始使用。這時候，嬰兒代謝與排泄藥物的能力已經有相當的發展。

癌症問題

長效黃體素針劑，尤其是狄波，是否影響癌症的危機，爭論不休。一方面，實驗室的動物經接觸狄波或寧天後，與控制組比較，在子宮及乳房部發生更多的腫瘤，有的甚至是惡性腫瘤。另一方面，人類婦女使用黃體素後，並未發生癌症。事實上，包括MPA在內的有些黃體素，常以高劑量用在抑止生殖器官癌的生長；激情素與黃體素的混合型口服避孕藥，則能防止子宮內膜和卵巢癌。兩項基本的問題尚待解決：

• 動物研究所得的惡性結果與人類婦女的關係如何？

• 人體研究的結果可靠性如何？這些研究發現並沒有不良的影響。但是這些研究在人數上、使用時間，和追蹤程度上都有限。

癌症危機的探討

有關一種藥品或物品可能引起癌症與否的資

料，主要來自實驗室動物的毒性試驗和人類的流行病學研究。

不過，動物研究的結果與人類的關係，並不十分清楚。主要有兩點：

• 該種屬的動物對某種藥物的反應，是否與人類一樣？如果不一樣，是否就表示該藥物對人類的癌症危機有不同的影響？尤其是生殖荷爾蒙，對不同種屬產生不同作用，因此更是一個問題。

• 大劑量長時間的投藥，是否較正常的劑量，對動物形成質上的不同效果？若是如此，動物實驗的結果與人類使用低劑量的結果，可能沒有關聯。

人體研究能直接精確計量危機。雖然如此，流行病學的研究未必能經常提供結論性的結果，尤其是性荷爾蒙與生殖器官癌方面的研究，更是如此。因為：

• 許多行為上與遺傳上的因素會影響生殖器官癌的危機。例如：初次生產的年齡影響乳癌的危機。這些因素必須考慮在內。如此則可能需要相當大的樣本與複雜的研究設計。

• 許多引起癌症的因素，在接觸該因素至發現癌症之間，可能經歷數年至數十年。因此研究對象是數年前接觸該項藥物的人。

• 短期的接觸可能不容易查出危機。若是長期接觸的人數不多，研究便困難。

• 較稀少的癌症，可能需要歷經數十年，才能蒐集足夠的個案，供適當的流行病學分析。

• 即使是較普遍的癌症，如乳癌，能用以決定曾使用與未曾使用荷爾蒙避孕藥者的發病率所需的大型、長期、前瞻性研究，既難又費用高。

動物實驗與乳房腫瘤

動物實驗結果發現：

• 在老鼠，寧天引起乳房腫瘤，狄波則否。

• 在小獵犬，狄波引起乳房腫瘤（寧天對小獵犬的資料尚無）。

• 在猴子，狄波與寧天均引起子宮內膜癌，狄波引起良性乳結（寧天與乳房變化關係的資料尚無）。

高劑量的寧天與老鼠的良性與惡性乳房腫瘤有關一事，一般認為該項結果與人類無直接關係。寧天對老鼠有極強的激情素作用，引起泌乳素（prolactin）的分泌增加，結果刺激乳房組織的

成長，因此理論上認為可能發生異常細胞的成長。寧天與狄波對人類則產生黃體素效果，不增加泌乳素的分泌。此外，黃體素引起老鼠乳房腫瘤的機會，因族群而異。

兩項以小獵犬為對象的長期研究中，控制組與接受狄波的實驗組均發生乳結 (breast nodules)，唯接受狄波的一組發生較多。有些接受狄波的狗也發生了癌。結果摘要如表三：

表三 小獵犬發生乳結情形

IRDC 研究

	控制組	狄波劑量	
		1x	25x
受檢個案數	16	4	16
發生乳結數	9	3	12
發生惡性數	0	0	2

Dawson 研究

	控制組	狄波劑量		
		1x	10x	25x
受檢個案數	20	20	20	20
發生乳結數	2	13	15	12
發生惡性數	0	7	10	9

	控制組	黃體素劑量	
		1x	25x
受檢個案數	20	20	20
發生乳結數	2	13	4
發生惡性數	0	0	2

狗一向都用來做毒性試驗，不過用以做黃體素試驗似乎不適當，因為狗對於自然或合成黃體素的反應，不同於人類或其他種屬。狗和鼩是唯一會因黃體素而產生某種乳部組織顯著成長的動物。這種在正常情形下正常細胞的異常快速成長，與腫瘤生長有關係。若干研究人員認為，任何黃體素若經由適當途徑以高劑量繼續給予小獵犬數年，均可能刺激乳部腫瘤。接受黃體素的小獵犬引發乳結，顯然與成長荷爾蒙水準的升高有關。狄波對人類婦女不會引起成長荷爾蒙水準的升高。

由於小獵犬與人類的差異，有些研究人員和四個專家團：世界衛生組織毒物審查小組 (WHO Toxicology Review Panel)，國際家庭計畫聯盟的國際醫學諮詢小組 (IPPF International

Medical Advisory Panel)，英國的醫藥安全委員會 (Commiffee on Safety of Medicine)，和代表美國援外署研究狄波的狄波諮詢委員會 (Ad Hoc Consultative Panel on Depot Medroxyprogesterone Acetate) 等，均認為小獵犬不是用來評價荷爾蒙避孕藥的適當動物。

二十隻接受相當於人類劑量一倍或十倍狄波的猴子，有八隻在研究過程中能觸診到乳結。控制組十八隻中只有二隻有此現象。大部份的乳結不久便消失。研究結束時，接受狄波的三隻猴子有乳結。這些結顯然是局部結性增殖 (focal nodular hyperplasia)，是正常組織的異常但良性生長。有關寧天的資料尚缺。

猴子的子宮內膜炎

接受相當於人類五十倍劑量狄波的十二隻猴子中，有二隻發現有子宮內膜炎；同時在一項尚在進行中的試驗，二十四隻接受相當於人類五十倍劑量寧天的猴子中，有一隻發現有子宮內膜炎。控制組則無此現象。這些結果與人類婦女的關係，也同樣受到懷疑：

- 在猴子，子宮內膜炎發生於萎縮的子宮內膜 (atrophic or atrophied endometrium)。在人類婦女，子宮內膜炎往往與激素引起的增殖 (hyperplasia，正常細胞的異常快速生長) 有關。狄波和其他黃體素抑制子宮內膜炎生長，並防止增殖。

- 有些病理學家爭論說，猴子的子宮內膜炎是一種不同於人類子宮內膜炎的細胞型態。

- 一位病理學家假設，經過狄波處理的猴子所產生的腫瘤，乃是起源於一種因黃體素而形成的上皮斑 (epithelial plaque)。人類婦女就不會發生這種情形。

- 大劑量的荷爾蒙對猴子可能引起比低劑量在質上不同的效果。此外，因為猴子無法很快把大劑量的荷爾蒙代謝，藥便在體內累積，於是猴子便暴露於不止人類五十倍的藥量中。

人體研究結果安全

三類證據指出黃體素針劑不會使婦女發生癌症：

- 到目前為止的流行病學與臨床研究。
- 黃體素用來相當有效地治療某些癌症。

• 有關口服避孕藥的研究結果，發現口服避孕藥不會增加乳癌的危機，而且對於子宮內膜癌及卵巢癌還有防止作用。

沒有一項流行病學研究指出，針劑與任一種癌症有關。大部份的研究都使用狄波，不過都以短期使用者為對象，因此長期使用者的危機如何，就不能據此定論了。

到目前為止最有力的研究，初步結果認為狄波並不形成子宮頸或乳癌的危機。世界衛生組織目前正在九個國家十一個中心舉辦一項配對研究。該研究在調查有生殖器官癌、乳癌、肝和膀胱癌的婦女與沒有這些癌的婦女，目前或過去使用口服避孕藥或針劑的情形。到一九八三年初期，該研究已蒐集五百餘子宮頸癌患者，並與一千八百多名控制個案比較。初步分析結果發現，狄波的使用和侵襲性（invasive）或原位（in situ）子宮頸癌無關。到一九八三年初期，該研究能以百分之九十的精確性，指出使用者的危機只高於不使用者 1.6 倍。

世界衛生組織的研究也在泰國蒐集了一百多乳癌個案，並與一千八百多控制個案比較。初步的結果認為，使用狄波並不增加乳癌的危機，甚多還有若干保護作用。

其他類型的癌症，包括子宮內膜癌，個案數太少尚不夠分析。

最近兩項美國的研究也指出，短期使用狄波並不增加乳癌、卵巢和子宮癌的危機。

有關子宮內膜癌，不論是狄波或寧天，都還沒有配對研究的資料。麥克當尼爾（Edwin McDaniel）和波特（Malcolm Potts）發現，在泰國清邁省自一九七四至一九七八年間，每年因子宮內膜癌入院的個案數並沒有增加。這期間因子宮內膜癌入院的十六名婦女，按年齡與居住地區很可能曾經使用過狄波，其中只有九名能追蹤到，這九名都未曾使用過狄波。自一九七九年以後，追蹤個案已增加到十四名，其中沒有一人使用過狄波。因為人數尚少，而且以醫院資料為依據，資料不全，也可能忽略不住院的個案。

治療方面的證據

使用大劑量狄波針劑或口服狄波，以治療子宮內膜癌或停經後症狀的婦女，乳房腫瘤的危機並不增加。例如，一百多名每週口服一公克狄波

（約為避孕用八十倍）達數年以上的婦女，並沒有發現乳部官能不良（breast dysfunction）或發育不良（dysplasia，異常細胞的生長）情形。

激情素中加入黃體素，包括狄波在內，用來治療停經後的症狀，可以減少增殖和與這種治療有關的癌症發生的機會。狄波也是治療子宮內膜癌有效的藥物，美國食品藥物局也核准狄波在這方面的用途。

口服避孕藥方面的證據

關於混合型口服避孕藥的研究，發現口服避孕藥並不增加乳癌的危機，而且對於子宮內膜癌、卵巢癌、和良性乳部腫瘤等均有防止作用。到目前為止最大型的研究，認為不論是全體口服避孕藥服用婦女或任一分組，都沒有發現乳癌的危機會增加。甚至含有 chlormadinone acetate 和 megestrol acetate（這些黃體素與狄波同，使小獵犬發生乳結）的口服避孕藥，也與乳癌無關。服用口服避孕藥婦女發生良性乳部疾病的情形顯著減少，而且黃體素的劑量愈高，保護作用愈大。不過，良性乳部疾病與乳癌的關係尚不明確。

服用混合型口服避孕藥的婦女，能防止若干生殖器官癌。曾服用過的婦女發生子宮內膜癌的機率，約只有未服用者的五分之一至二分之一。高劑量的黃體素可能有更大的保護作用。口服避孕藥也能防止卵巢癌。保護作用隨服用期限而增加，並且延續到第一次服用後十五年。這種保護作用一般認為是因為抑制排卵的結果。

繼續使用率與接受率

針劑的繼續使用率變異很大，主要是依使用者忍受月經困擾的意願而定。使用每三月一次針劑的婦女，約有百分之五十至七十五，在一年後仍在用。這個比率與口服避孕藥略同，略低於子宮內避孕器。

寧天與狄波的繼續使用率大致相同。世界衛生組織的報告指出，使用每八週一次或每八和十二週一次寧天的婦女，其一年後的繼續使用率是百分之五十；狄波則為百分之四十八。高劑量每六個月一次的狄波，其繼續使用率約為百分之四十一至八十六。

對月經困擾的不滿

對針劑的不滿多半起因於月經周期的破壞。不規則出血使百分之二十至二十五的婦女停用。世界衛生組織的研究發現，約有百分之六十五的狄波停用者，和百分之四十五的寧天停用者，都是因為出血問題。

長期的無月經和長期的出血引起最大的不滿例如，在三個月內出血達三十天以上的婦女，比出血較少的婦女，停用的機會在三倍以上。同樣，三個月內完全無月經的婦女，其停用機會為至少來經一次婦女的三倍。夫婦若在第一次注射前以及以後每次注射時，有機會與保健人員商量，則忍受不規則出血的情形會更好。

無月經雖然對健康不構成威脅，對某些婦女可能是不願使用針劑的原因。有些文化下的婦女認為，月經是在排泄體內的壞血，如果沒有月經，血會在體內累積，因此引起頭痛、嗜眠、癡狂和衰弱。世界衛生組織在十個國家五千三百名婦女的研究發現，婦女認為無月經與停經、不孕和老年有關。年輕、受過教育的都市婦女較能忍受無月經。

長期而不規則的出血可能干擾婦女的日常生活。例如，回教婦女在出血期間不准朝拜；有許多文化禁止月經期間的性交或認為有害，因此丈夫可能反對使用針劑。其他如烹飪、訪友等，也可能受到禁止。

其他副作用

其他副作用較少引起停用。世界衛生組織第一次試驗指出，因月經問題以外的其他副作用引起的停用率，在寧天為每一百婦女之1.6，在狄波為3.1。很少婦女因體重增加而停用。普強藥廠對美國婦女的研究發現，在三年內只有百分之1.7的婦女因為這個理由而停用。有些開發中國家的婦女還認為體重增加是針劑的一項好處。其他副作用，如：頭痛、腹痛、焦慮與不安，約使百分之一、二的婦女停用。

針劑的普遍性

許多婦女認為針劑是一種很好的避孕方法。如果任由婦女選擇，約有四分之一至四分之三的婦女選用針劑。打針的方式可能是針劑受歡迎的原因之一。在開發中國家，一般人都喜歡注射，因為注射曾經是治病的好方法。

針劑所以受歡迎，也因為使用容易。許多婦女寧可每數個月注射一次，也不願每天服藥或記錄體溫。針劑也與性交時機無關，婦女也不需要購存避孕藥物。針劑可以隨時在三個月後停用，子宮內避孕器等方法則需要受過訓的保健人員代為取出。針劑在家外注射，沒有隱私的問題，而且也可以不讓丈夫或其他人知道。

針劑和口服避孕藥一樣有相當高的避孕效果。針劑却無口服避孕藥的若干副作用，例如：頭暈，或稀少但很嚴重的血凝問題。哺乳的婦女可能比較歡迎針劑，因為黃體素不會減少乳液的分泌量。

每月針劑

每月一次針劑的研究，有激情素與黃體素的混合型和只含黃體素的兩類，始於一九六〇年代早期。雖然已開發的針劑有十五種之多，只有三種曾大量試驗過，其中只有兩種已經上市。每月針劑的黃體素，不論含有激情素與否，均低於三個月一次的針劑。效果高，不規則出血和無月經等副作用較少。這些固然是優點，但是必須考慮到每年注射十二次的不便與費用，以及激情素對若干婦女可能產生的副作用。同時出售每月一次和每三月一次針劑時，前者較受歡迎，可能與月經周期有關，也可能是藥商推廣的結果。

一種含150 mg的dihydroxyprogesterone acetophenide和10 mg的estradiol enanthate的每月針劑至少有八家藥廠在拉丁美洲及西班牙製售，如：百樂達(Perlutal)、投巴色(Tobasel)者。在美國，施貴賢藥廠(Squibb)在一九六〇年後期取消了高劑量得樂露(Deladroxate)的臨床試驗，因為：(1)毒物試驗結果，在小獵犬發現乳房腫瘤，在老鼠發現腦下垂體增殖(pituitary hyperplasia)；(2)激情素成份在體內的分佈與排泄無法完全確定。

得樂露曾做過二萬多劑的試驗，沒有人懷孕。約百分之二十五的周期有不規則出血。因出血問題而停用的婦女約有百分之7.5至26。生殖力的恢復較慢，約在停用一個月至三十九個月後懷孕。

另一種廣泛試驗過的每月針劑，叫賽寶(Cyclo-Provera)，也有十分完全的避孕作用和相當好的月經周期。早期的賽寶劑量較高，目前

研究中的賽寶含 25 mg 的狄波和 5 mg 的 estradiol cypionate，每二十八日注射一次。在泰國的一項試驗，111 名使用賽寶的婦女中，有百分之八十每月來經一次，只有百分之七的婦女有三個月以上無月經。繼續使用率在一年後為百分之七十九，二年後為百分之四十四。體重增加相當普遍。血清試驗及血壓，在用藥期間並無變化。最近對血漿水準 (plasma level) 的研究認為，劑量可以再減少。世界衛生組織正在研究含 12.5 mg 狄波與 2.5 mg 的 estradiol cypionate 製劑。賽寶目前尚未上市。

世界衛生組織也正在研究含寧天和 estradiol valerate 的針劑。為了決定適當的劑量，目前試驗中的有兩種：50 mg 寧天與 5 mg estradiol valerate，和 25 mg 寧天與 2.5 mg estradiol valerate。

含黃體素子宮內避孕器

一九七〇年代早期曾把天然及合成黃體素加在子宮內避孕器上。這是第一次將避孕荷爾蒙經由局部釋放而不由組織吸收。目前市販的唯一含黃體素子宮內避孕器稱為保吉塞 (Progestasert)，是一種 T 型含 38 mg 黃體素的避孕器，能在一年內每天定量釋放 65 μg 的黃體素。這個份量的黃體素不足以抑制排卵，但能抑制子宮內膜的正常周期性變化，使受精卵無法着床。一種含 52 mg 黃體素可以維持兩年的避孕器也曾試驗過，後來因為二十至二十二個月後懷孕增加，因而停止試驗。

保吉塞與一般子宮內避孕器比較，其優點是少出血，經痛也較少。缺點是每年需要換新，月經間出血、點狀出血，子宮外孕也可能較多。

世界衛生組織和人口局正在試驗含 levonorgestrel 的 T 型避孕器。世界衛生組織的一種含有 10 mg 的 levonorgestrel，每天以 2 μg 釋放，可用十年。這種避孕器的作用不在抑制排卵，而在引起子宮頸黏液和子宮內膜的局部作用以達到避孕效果。目前尚缺臨床資料。

人口局最初開發了兩種避孕器，一種含 43 mg 的 levonorgestrel，每天釋放 20 μg ；另一種含 56 mg，每天釋放 30 μg 。日常試驗中的一種

是含 60 mg 的 levonorgestrel，每天釋放 20 μg 。這種避孕器每天釋放的藥量約為世界衛生組織避孕器的十倍，能在使用第一年間，使百分之二十至三十的婦女抑制排卵。

含黃體素子宮內避孕器的效果很好。保吉塞的懷孕率是每一百婦女年之二至三。人口局的 levonorgestrel 避孕器，懷孕率更低。裝置 56 mg 避孕器的一百六十三名婦女，在兩年內沒有人懷孕。裝置 43 mg 避孕器的一百六十四名婦女，兩年的懷孕率只有 0.6。這種比率與狄波的懷孕率相同。不過，如果懷孕，黃體素的釋放對胎兒有什麼作用，還不知道。兩年後的繼續使用率約為百分之五十五。

含黃體素避孕器最常見的副作用是月經間出血和點狀出血。總出血日數甚至可能高出裝置前的百分之四十二。有些研究認為，每周期總出血日數隨使用時間而減少。使用第一年間，有百分之 5.6 至 11 的婦女，因出血和疼痛而停用。

含黃體素避孕器雖然增加點狀出血，也減少出血總量達百分之四十。一項對三百名使用 levonorgestrel 避孕器婦女的研究中，有百分之十一的婦女在一年內變得無月經。使用含黃體素避孕器婦女的平均血紅素或血清鐵質 (serum ferritin) 水準高於裝置前的水準。保吉塞和人口局的避孕器，均能減少三分之一左右的經痛。

雖然還是初步的結果，黃體素對子宮內膜和輸卵管的局部作用，可能減少骨盆發炎或感染的危機。Levonorgestrel 使子宮頸黏液濃稠，使細菌無法進入子宮頸。同樣，稀少的月經不足以使細菌生長。人口局的避孕器，經一萬五千多婦女月的使用，只有三個人因骨盆感染而取出，比率為一百婦女年之 0.24。初步對少數婦女的研究結果認為，使用保吉塞婦女發生輸卵管非細菌性發炎的情形，少於使用不含荷爾蒙避孕器的婦女。

證據指出使用保吉塞發生子宮外孕的情形，比使用其他子宮內避孕器為多。保吉塞的子宮外孕率約為每一千婦女年之五；樂普及安全圈 (Saf-T-Coil) 為 1.2；銅避孕器則為 0.96。人口局避孕器的試用中，在 1,660 婦女年中，只有一次子宮外孕。這種避孕器能使一些婦女抑制排卵，子宮外孕率因此較低。

植入劑

第一種避孕植入劑開發於一九六〇年代。當時用一種有彈性，不能生物分解的管，裝上荷爾蒙，然後植入皮下。植入劑能提供長效的避孕作用，不需要經常的醫療照顧，也不用使用者經常有所準備的行動。而且，藥劑不斷而相當定量的釋放，產生較少的副作用。相對的，針劑會在初期造成很高荷爾蒙的血漿水準；口服避孕藥會使每天的荷爾蒙量水準高低變化。

釋放方式

大部份的植入劑都使用彈性聚合體 (elastomer polydimethylsiloxane, Silastic)。有兩種形狀。

- 中空的膠囊，內裝荷爾蒙；或
- 塑成實心的細棒，浸以荷爾蒙。

大部份的細棒或膠囊，約二至四公分長，外圍直徑約 2.4 mm，可以用大型的皮下針 (10 至 11 號套針, Trocar) 植入皮下。植入劑必須植入皮膚正下方，這一套手續需要經過訓練。需要局部麻醉，全部過程約需十至十五分鐘。取出時因為必需在植入劑上方皮膚做約 5 mm 的切口，因此也需要局部麻醉。如果植入劑深入皮膚下肌肉內，就比較難找，也不容易取出。人口局建議將植入劑植入前臂 (forearm) 或上臂 (upper arm) 的內側 (underside)。植入在臀部或大腿的植入劑可能在皮下移動，不容易取出。能生物分解的植入劑正在研究中。這種植入劑，除非婦女想提早懷孕，不必取出。

荷爾蒙的釋放量因下列因素而異：

- 所使用的荷爾蒙：有些荷爾蒙分散較快，因此壽命較短。分散較慢的荷爾蒙壽命較長，可是需要較多的植入劑才能維持有效的劑量。一般而言，荷爾蒙的釋放量隨時間而減少，有些荷爾蒙的釋放量在最初幾個月後便趨於穩定。
- 細棒或膠囊的表面積：植入劑的表面積增加，荷爾蒙的釋放速度也增加。
- 植入劑的種類：細棒的釋放速度約三、四倍於膠囊，因為荷爾蒙到達植入劑表面的距離較短。
- 細棒或膠囊的數量：有一至十二個。
- 植入劑的滅菌：有些細棒或膠囊不應以照光 (irradiation) 滅菌，因為如此可能減低釋放速度。
- 使用者的特徵：不同婦女的釋放速度為何

不同，尚不清楚。有些婦女在植入劑附近形成一層厚纖維組織，可能使釋放緩慢，不過並不增加懷孕率。藥物進入血管循環的速度，部分可能與局部血液供應、體脂肪量有關，也可能與個體的活動有關。

荷爾蒙

二十年來至少有十餘種荷爾蒙曾被試用過。其中比較可行的有：

- ST 1435,
- norgestrienone,
- levonorgestrel.

ST-1435 是衍自睪丸脂酮 (testosterone) 的黃體素。以一至五個膠囊臨床試驗結果，懷孕率低於每一百婦女年之一，副作用也很少。不過，這種植入劑的效期只有六個月。ST-1435 可能是哺乳婦女的好避孕方法，因為由母乳分泌的 ST-1435 對嬰兒可能不發生作用。

Norgestrienone (或 R 2010) 的效期也較短，每六個膠囊中約十八至二十四個月。懷孕率約為每一百婦女年之 3.5，因出血問題的停用率低，一年內約百分之 4.3。

Levonorgestrel 植入劑

人口局採用 levonorgestrel，因其分散較慢，而且少量就相當有效。人口局目前在試驗中的有兩種：第一種稱為諾普蘭 (Norplant)，共有六個膠囊，每一膠囊含 36 mg 的 levonorgestrel，估計效期達五年以上。開始的幾星期，每日的釋放量是 68 μg ，一年後降至每日 40 μg ，第五年時約為每日 30 μg 。這個量約為低劑量混合型口服避孕藥 levonorgestrel 量的五分之一。

人口局也在美國、歐洲和拉丁美洲比較諾普蘭和諾普蘭二號的效果。二號使用兩條細棒，每棒含 70 mg 的 levonorgestrel，二棒每天的釋藥量為 50 μg 。因為只有兩條細棒，比較看不到，而且容易裝卸，因此可能較容易為婦女所接受。

諾普蘭的兩項長期臨床研究指出三年的懷孕率低於每一百婦女之一。繼續使用率在五年時為百分之五十四。人口局在六個拉丁美洲和北歐國家的研究指出三年的懷孕率為 0.7。

使用 levonorgestrel 植入劑的前三年中，有一次子宮外孕，比率为每一千婦女年之 0.7。至於

子宮外孕是否隨使用期間而增加則不清楚。使用第一年時，每有百分之十的月經周期發生排卵。以後，因釋藥量降至每日 30 至 40 μg ，排卵情形增加，約 30 至 75 %。

副作用

與其他黃體素避孕劑一樣，植入劑也干擾月經周期。不規則及長期出血是主要的副作用。

出血隨使用時間而減少。人口局的研究指出，裝置後三個月內，百分之 36 的婦女有三十一日以上的出血；第九至第十二月間，則只有百分之 12。前三個月內，無月經達六十日以上的有百分之 32，第九至十二月間，則為百分之 24。levonorgestrel 每日釋放量較大的植入劑，能減少不規則與長期的出血，但增加無月經。使用植入劑時，雖然出血的次數多、時間長，經血的量反而比裝置前少，使用諾普蘭的婦女，其分血器 (hematocrit) 和紅血球水準或不改變，或增加。

Levonorgestrel 植入劑除了引起月經困擾外，甚少有全身的副作用：

- 平均體重增加不大，使用第一年間平均為 1.4 至 2.7 公斤；

- 血壓、醣類或脂類 (lipid) 代謝，或肝酵素 (transaminase) 水準等均無變化；

- 一項研究發現，諾普蘭的長期使用者，其總膽固醇和三甘油脂 (triglyceride) 的水準，均低於子宮內避孕器使用者。兩組的 HDL 膽固醇水準類似。

- 關於腎上腺血漿 (plasma cortisol) 水準的報告不一致，不過臨床上的腎上腺官能不足 (hypoadrenalism) 情形並未發現。

- 雄性副作用 (androgenic side-effects) 包括長髮和面疱等，在五年研究中約有百分之十五婦女發生，不過不構成停用的原因。這些現象可能是因黃體素而起。不過在另一項研究中，這些現象發生的情形，並不比使用含銅子宮內避孕器者多。

- 智利研究的 101 名婦女中，百分之十一發生下腹部痛及輸卵管或卵巢的暫時性腫大。有一婦女因卵泡囊腫 (follicular cysts) 而必須開刀。其他人的症狀隨即消逝。使用 megestrol acetate 或其他荷爾蒙植入劑的婦女，有百分之四十有附件 (adnexa) 的疼痛或腫大。

- 諾普蘭使用者中，約有百分之十五至三十三發生頭痛、緊張、抑鬱。不過，這類情形比使用含銅子宮內避孕器的控制組少。

- 植入地點發生感染的情形少。每一百婦女中少於一個有局部發炎的現象。

生殖能力因移去植入劑而恢復。五十三名希望懷孕的婦女中，在移去後一年內有百分之七十七懷孕。懷孕時機不因使用年限而異。

接受情形

全國性家庭計畫對植入劑的接受情形如何，目前因為只限於臨床試驗，因此無此預估。初步結果發現大部份的使用者都很滿意。在兩項臨床試驗中，一年的總繼續使用率為百分之 76 和 87。

使用者中約有百分之 80 至 85 的婦女，建議朋友們使用。容易使用是最常被提起的優點。主要的副作用還是月經不規則等。有些婦女認為植入時略痛，有百分之卅左右的婦女認為移去時會痛。百分之十至十二的婦女認為在使用時略有不適感。

植入劑因為看得見，使有些婦女煩惱。約有百分之四十的婦女報告說她們的親友曾注意到，其中有四分之一覺得尷尬。不過，只有百分之七的婦女認為「看得見」是植入劑最討厭的一點。目前已一改過去把植入劑植入下臂的方式，植入在上臂內側，因此比較看不見。

陰道環

能釋放荷爾蒙的陰道環始於一九六〇年代後期和一九七〇年代初期，採用與植入劑類似的聚合物 (Silastic)。將含有荷爾蒙的環狀體裝在子宮頸上，可以留置三星期或三個月。

形狀

有不同的形狀與大小。目前試驗中的陰道環，直徑約 50 至 60 mm，厚度 7.5 至 9.5 mm。陰道環不像一般子宮隔膜，不能阻隔精蟲，因此不必精確吻合。不過，環的大小會影響使用者的舒適。大型或較硬、較薄的環，可能引起陰道糜爛或刺激。

荷爾蒙的釋放量因環的形狀和荷爾蒙的溶解性而異。已試驗過的陰道環有四種形狀。均質型，使荷爾蒙平均分佈在環上，初時釋放量很高，

以後顯著減少。膠帶型，將荷爾蒙裝在一條膠帶中，把膠帶附在環的外圍；膠帶常斷或脫離。這兩種形狀已放棄不同。貝殼型，目前人口局在開發中，是中空的環，繞以細長裝有荷爾蒙的帶子，再以聚合體包起來。實心型，世界衛生組織在開發中，荷爾蒙裝在 3.5 mm 直徑的環心中。

陰道環的開發有兩個方向。一種是釋放的荷爾蒙量足以抑制排卵。這種環多半留置在陰道內三星期，然後取出一星期使之來經。這類陰道環目前由人口局在開發。

另一種是世界衛生組織正在開發的陰道環。這種環能釋放低劑量的黃體素，可以產生對子宮頸黏液和子宮內膜的局部效果，因而避孕，但不抑制排卵。這種環可以留置三個月，不必每月取出。

接受情形

陰道環的接受情形如何尚不得知。陰道環有若干優點：可由使用者完全控制，不必每天有所做為，也不必像子宮隔膜，在性交前裝上。不過，陰道環也可能兼有陰道避孕法的缺點和荷爾蒙避孕劑的全身效果。而且使用陰道環的觀念也不太容易接受。

雖然陰道環因為副作用的停用率與口服避孕藥大致相同，因使用上的困難而停用的情形則較多。裝置與取出困難和「難受」是最大的原因。有些婦女丟了環。清洗和貯存陰道環在有些情形下也很困難。有百分之十五至二十的婦女曾經排出陰道環，多半在蹲下或排洩時發生。

性交時，陰道環應該留置在陰道內。不過，在多明尼加和巴西的研究，有百分之二十五的婦女有時在性交前把陰道環取出。百分之八的巴西男性和百分之二十四的多明尼加男性，訴說在性交時因為陰道環而略感不適。

長效方法的新研究

研究的方向計有：

- 開發新的長效荷爾蒙。
- 發明新的輸送方式。

這些新方法的人體試驗仍十分有限。

生溶方式 (Biodegradable systems)

- 生溶方式以一種能慢慢溶解在身體組織的媒

介物輸送藥物。試驗中的有兩種：(1)植入皮膚下的植入劑；(2)注射在皮膚下的微膠囊。兩種方式都能相當定量的釋放荷爾蒙，不像針劑之初期釋藥量較高。荷爾蒙藥效過後，不必除去。

世界衛生組織和美國國立兒童衛生與人類發展研究所 (US National Institute of Child Health and Human Development, US NICHD) 曾使用 polyorthoesters 為媒體，以 norethindrone 或 levonorgestrel 做植入劑的初步試驗，結果因為引起局部發癢與發炎而終止。NICHD 已經針對一種叫可普諾 (Capronor) 的植入劑做毒性試驗。可普諾能每月釋放約 20 至 40 μg 的 levonorgestrel，效期一年。媒體可以取出，否則在植入二、三年後生溶。初期結果顯示，可普諾使八名婦女抑制排卵各一週期。

Lee Beck 等人開發出一種 copolymer 的微膠囊，內含 norethindrone 的晶體。每一劑含有不同大小的微膠囊。大型微膠囊釋藥的速度較慢。初期試驗每三個月注射 75 mg，每天的釋放量約為 500 至 800 μg ，足以抑制排卵。婦女均有不規則月經與點狀出血。

針劑

有幾種荷爾蒙針劑正接受試驗。在巴西，Coutinho 等人發現，一種新的黃體素，ORG2154，能抑制排卵達五至十個月。不規則月經發生情形與狄波同。血液化學試驗結果正常。在西德，初步的動物試驗顯示兩種新的黃體素，NET glycotridecanoate 和 levonorgestrel glycotridecanoate，能抑制排卵達四至五個月。

參加世界衛生組織化學合成計畫 (WHO Chemical Synthesis Programme) 的十二個國家，共合成了兩百多種長效黃體素。US NICHD 將這些酯類 (esters) 按生物活動情形加以淘汰。有四種 levonorgestrel 比狄波的效果高達二倍以上。動物毒性試驗開始於一九八二年，一九八三年時將選出其中一種做臨床試驗。

每月一次的混合型口服藥

中國大陸已經在使用幾種每月服用一次的口服避孕藥。不像其他長效荷爾蒙避孕劑，幾乎所有的每月一次口服藥都含有一種叫 quinnestrol 的激情素，這種激情素能貯存於體脂肪中，然後

慢慢釋放。大陸上使用的口服藥含有 3 mg 的 quinestrol 和 12 mg 的 d, l-norgestrel。一九七九年在北平製造了三百萬劑的長效口服藥，約二十萬婦女服用一年。第一粒藥於月經來潮後第五日服用；第二粒則在二十日後服用。以後每四星期服用一粒。這樣服用似乎很有效，不過真正的效果尚未有報告。與每天服用的口服避孕藥一樣，每月一次的口服藥會暫時提高膽固醇(cholesterol)和三甘油脂(triglycerides)的水準，並損壞婦女對葡萄糖耐力試驗(glucose tolerance test)的反應。在血壓和肝功能方面尚未發現有顯著的變化。動物和人體試驗的結果認為，乳房腫瘤或子宮頸癌發生的機會並未增加。

男性避孕藥

能抑制精蟲生產的長效荷爾蒙，正研究中。大部分的研究都採用一種雄性素(androgen)和一種黃體素。這兩種荷爾蒙能抑制腦下垂體分泌FSH(follicle stimulating hormone)和LH(luteinizing hormone)，為精蟲的生產所必需。含androgen testosterone和estrogen estradiol的植入劑，能引起恒河猴完全絕育，而且生殖能力也能恢復。人體試驗尚未開始。

雄性素或黃體素不能單獨使用。低劑量的androgen testosterone必須每月使用四次才能抑制精蟲的生產。高劑量雖然藥效較久，會增加鈉與水的保留，並改變脂蛋白類(lipoproteins)的血清水準。黃體素單獨使用雖然也能抑制精蟲的生產，却同時降低睪丸脂酮(testosterone)的水準，有時產生性慾減退、性無能，或乳部腫大。因此兩種荷爾蒙的合用較為可行。

Paulsen等人認為最有效而方便的製劑，應該是狄波與一種雄性素的混合劑。世界衛生組織的男性避孕法研究小組(WHO Task Force on Male Methods)建議就200 mg的狄波與250 mg的睪丸脂酮(testosterone enanthate)，每月使用一次的方式再做研究。效果試驗因故延後，目前則在研究這兩種荷爾蒙對HDL膽固醇的效果如何。在各種投藥的方式下，如每月注射100至300 mg的狄波加注射或植入睪丸脂酮，約有百分之七十五以上的男性，精蟲的產量降到每cc精液中一千萬以下。百分之十四至七十九的男性完全停止生產精蟲。

精蟲的產量要低到什麼程度才不會引起懷孕，目前還不清楚。男性不孕症的標準是每cc精液少於二千萬的精蟲。不過，最近的報告稱，有九個婦女在男性每cc精液中少於一百萬精蟲的情形下懷孕。這些資料認為，若要男性避孕方法完全有效，男性必須完全停止精蟲的生產。目前研究中的荷爾蒙，在少於毒性劑量下，還不能達到這種地步。

子宮頸避孕器

有幾種裝在子宮頸上，能不斷釋放存物的子宮頸避孕器(intracervical devices, ICD)，正接受研究中。最早的ICD在一九七〇年代初期開發，含progesterone或progestin chlormadinone actate。最近的避孕器每天約釋放levonorgestrel 10至25 µg。

初期的報告並不表示ICD優於含銅或荷爾蒙子宮內避孕器。有些報告指出，排出率高，裝置較難，下腹部疼痛等。世界衛生組織因為這些理由而停止研究。在唯一的大型研究中發現，釋放10 µg的ICD，其懷孕與取出率大約與TCu-200 IUD同，而高於每日釋放15.5 µg的IUD。

使用上的注意

健康婦女使用長效黃體素避孕劑時，並沒有任何已知的禁忌症。世界衛生組織建議有下列情況的婦女，不要使用針劑：

- 乳部或生殖器官癌；
- 原因不明的不正常出血；
- 懷孕的可能。

避免為孕婦注射，最好的辦法便是在月經來潮時或一週內給予第一次注射。

至於禁忌症應該是那些，因為不能具體地指出，世界衛生組織便建議，凡是服用口服避孕藥的禁忌都應該加以小心考慮。世界衛生組織同時也建議，凡是有糖尿病或懷孕時有糖尿病病歷的婦女，都要仔細追蹤，因為狄波在若干試驗室試驗中，曾經改變了碳水化合物代謝。有些人則指出，因為擔心血液凝固或有癌症家族史的婦女，黃體素避孕劑尤其是適當的方法。

世界衛生組織不贊成提供針劑給未生育或四十歲以上的婦女，雖然並沒有證據指出狄波或寧天會永久損害生殖能力。事實上，一項研究未生

育婦女生殖力恢復的結果發現，四十名曾使用狄波的婦女，與曾使用狄波的經產婦女，幾乎有同樣的懷孕率。雖然如此，一般家庭計畫均不願意冒險給可能已經不孕的夫婦提供針劑，免得他們事後把不孕怪罪於針劑。因此，一般都以曾經至少有一次以上懷孕經驗的婦女為對象。對於四十歲以上的婦女，因針劑和其他黃體素方法而引起

的不規則出血，可能與停經或其他婦科疾病的症候混亂。

陰道環與植入劑的禁忌症包括肝疾病、黃疸、肝腫瘤、懷孕和不明原因的子宮出血。黃體素子宮內避孕器與一般子宮內避孕器一樣，凡是有先天性子宮異常，或曾有過骨盆發炎症或子宮外孕的婦女均不得使用。