

本报告汇集了国际专家组的观点  
并不代表世界卫生组织的决定和规定的政策

世界卫生组织技术报告丛书

871

# 药物终止妊娠的方法

世界卫生组织专家组报告

主 译 刘云嵘 孙爱军

翻 译 (按姓氏笔画排序)

于 洁 石 敏 刘云嵘 刘欣燕  
朱 玲 孙爱军 李北氢 常勇杰

世 界 卫 生 组 织



人 民 卫 生 出 版 社



世界卫生组织委托中华人民共和国  
卫生部由人民卫生出版社出版本书中文版

ISBN 92 4 120871 6

©世界卫生组织 1997

根据《世界版权公约》第二条规定,世界卫生组织出版物享有版权保护。要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利,应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

本书采用的名称和陈述材料,并不代表世界卫生组织秘书处关于任何国家、领土、城市或地区或它的权限的合法地位、或关于边界或分界线的划定的任何意见。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品,并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较,已为世界卫生组织所认可或推荐。为避免差讹和遗漏,专利产品第一个字母均用大写字母以示区别。

## 药物终止妊娠的方法

世界卫生组织专家组报告

刘云嵘 孙爱军 主译

人民卫生出版社出版发行

(100078北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼)

三河市宏达印刷厂印刷

1000×1400 32开本 3.125印张 100千字

1999年8月第1版 1999年8月第1版第1次印刷

# 目录

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 前言                 | 1  |
| 2. 流产的人口统计学           | 3  |
| 2.1 人工流产成为一个重要的公共卫生问题 | 3  |
| 2.2 不安全流产的人口统计学       | 3  |
| 2.3 避孕方法的使用           | 4  |
| 2.4 人工流产在决定生育率方面的作用   | 4  |
| 2.5 控制流产的立法           | 5  |
| 2.6 流产发生的评估           | 7  |
| 2.6.1 年流产发生数          | 7  |
| 2.6.2 流产率 and 比       | 7  |
| 2.6.3 流产率的趋势          | 9  |
| 2.7 人口统计学因素与社会因素      | 9  |
| 2.7.1 年龄              | 11 |
| 2.7.2 婚姻状况            | 11 |
| 2.7.3 产次              | 11 |
| 2.7.4 社会经济状况          | 12 |
| 2.7.5 种族特性            | 13 |
| 2.7.6 妊娠时间长短          | 13 |
| 2.8 结论                | 13 |
| 2.9 建议                | 14 |
| 3. 药物流产的机制            | 14 |
| 3.1 生殖生理              | 14 |
| 3.1.1 月经周期            | 15 |
| 3.1.2 胚泡植入            | 15 |
| 3.1.3 维持妊娠            | 16 |
| 3.2 用于药物流产的制剂及其作用方式   | 16 |
| 3.2.1 前列腺素类           | 16 |
| 3.2.2 抗孕激素            | 18 |
| 3.2.3 爱波司坦            | 19 |

|       |                |    |
|-------|----------------|----|
| 3.2.4 | 催产素            | 19 |
| 3.2.5 | 高渗性制剂          | 20 |
| 3.2.6 | 依沙吖啶乳酸盐        | 20 |
| 3.2.7 | 亲水性宫颈扩张器 (塞条)  | 21 |
| 3.2.8 | 促宫颈成熟装置        | 21 |
| 4.    | 停经 63 天以内的流产方法 | 22 |
| 4.1   | 方法的可得性         | 22 |
| 4.2   | 手术方法           | 22 |
| 4.2.1 | 月经引导法          | 22 |
| 4.2.2 | 扩宫与负压吸引术       | 23 |
| 4.3   | 药物方法           | 23 |
| 4.3.1 | 前列腺素           | 23 |
| 4.3.2 | 米非司酮           | 24 |
| 4.3.3 | 米非司酮与前列腺素联合使用  | 24 |
| 4.3.4 | 药物流产的提供        | 26 |
| 4.4   | 药物流产与负压吸引术的比较  | 27 |
| 4.5   | 结论             | 27 |
| 4.6   | 建议             | 28 |
| 5.    | 妊娠 9~14 周的流产方法 | 28 |
| 5.1   | 目前的临床方法        | 28 |
| 5.2   | 流产前宫颈的准备       | 28 |
| 5.2.1 | 益处             | 28 |
| 5.2.2 | 受术者的选择         | 29 |
| 5.2.3 | 方法             | 29 |
| 5.3   | 手术方法           | 31 |
| 5.3.1 | 扩宫和刮宫术         | 31 |
| 5.3.2 | 扩宫和负压吸引术       | 31 |
| 5.4   | 药物方法           | 32 |
| 5.4.1 | 前列腺素类          | 32 |
| 5.4.2 | 米非司酮与前列腺素联合使用  | 32 |
| 5.5   | 负压吸引术与药物方法的比较  | 32 |
| 5.6   | 结论             | 33 |
| 5.7   | 建议             | 33 |

|                        |    |
|------------------------|----|
| 6. 妊娠 14 周后的流产方法       | 34 |
| 6.1 妊娠中期的流产问题          | 34 |
| 6.2 流产前宫颈的准备           | 34 |
| 6.3 药物方法               | 35 |
| 6.3.1 阴道用前列腺素          | 35 |
| 6.3.2 非胃肠道用前列腺素        | 36 |
| 6.3.3 羊膜腔内注射前列腺素       | 37 |
| 6.3.4 羊膜腔外注射前列腺素       | 38 |
| 6.3.5 米非司酮与前列腺素联合使用    | 38 |
| 6.3.6 应用前列腺素流产前用昆布准备宫颈 | 39 |
| 6.3.7 羊膜腔内注射高渗性制剂      | 39 |
| 6.3.8 羊膜腔外注射依沙吖啶乳酸盐    | 40 |
| 6.4 手术方法               | 40 |
| 6.4.1 扩宫和刮宫术           | 40 |
| 6.4.2 子宫切开术            | 41 |
| 6.5 影响流产方法选择的因素        | 42 |
| 6.5.1 影响妇女选择的因素        | 42 |
| 6.5.2 影响医生选择的因素        | 42 |
| 6.6 结论                 | 43 |
| 6.7 建议                 | 44 |
| 7. 流产并发症及其预防           | 44 |
| 7.1 死亡率                | 45 |
| 7.1.1 非法流产             | 45 |
| 7.1.2 合法流产             | 45 |
| 7.2 发病率                | 45 |
| 7.3 影响流产并发症的因素         | 46 |
| 7.3.1 孕龄               | 47 |
| 7.3.2 年龄与产次            | 47 |
| 7.3.3 流产方法             | 47 |
| 7.4 并发症的分类             | 47 |
| 7.4.1 即刻并发症            | 48 |
| 7.4.2 迟发并发症            | 50 |
| 7.4.3 晚期并发症            | 51 |
| 7.5 结论                 | 53 |
| 7.6 建议                 | 54 |

|                                |               |
|--------------------------------|---------------|
| <b>8. 药物流产的可接受性</b>            | <b>54</b>     |
| 8.1 影响可接受性的因素                  | 54            |
| 8.1.1 个人因素                     | 54            |
| 8.1.2 与流产方法有关的因素               | 55            |
| 8.2 可接受性的评估问题                  | 55            |
| 8.3 早期药物流产的可接受性研究              | 55            |
| 8.3.1 药物流产与负压吸引术可接受性的比较        | 56            |
| 8.3.2 药物流产环境的可接受性              | 65            |
| 8.4 流产服务提供者的可接受性               | 65            |
| 8.5 结论                         | 66            |
| 8.6 建议                         | 66            |
| <br><b>9. 引入药物流产作为常规临床服务措施</b> | <br><b>66</b> |
| 9.1 法国和英国的经验                   | 66            |
| 9.2 发展中国家的经验                   | 67            |
| 9.3 制定提供早期药物流产计划               | 68            |
| 9.3.1 引入服务的可行性评估               | 69            |
| 9.3.2 应考虑的因素                   | 69            |
| 9.4 结论                         | 73            |
| 9.5 建议                         | 73            |
| <br><b>致谢</b>                  | <br><b>74</b> |
| <br><b>参考文献</b>                | <br><b>75</b> |

## 世界卫生组织药物终止妊娠的方法专家组

1994 年 4 月 25 日~27 日, 日内瓦

### 成员\*

- Dr E. Aubény, Head, Family Planning Centre, Broussais Hospital, Paris, France
- Dr D. Baird, Professor of Reproductive Endocrinology, Centre for Reproductive Biology, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland (*Chairman*)
- Dr M. Bygdeman, Professor of Obstetrics and Gynaecology and Medical Director, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden
- Dr K.J. Coyaji, Director, Department of Obstetrics and Gynaecology, King Edward Memorial Hospital, Pune, Maharashtra, India
- Dr M. Gomez-Alzugaray, Endocrinologist, Department of Human Reproduction, National Institute of Endocrinology, Fajardo Hospital, Havana, Cuba
- Dr F. Greenslade, President, International Projects Assistance Services (IPAS), Carrboro, NC, USA
- Dr D.A. Grimes, Vice-Chairman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA, USA
- Dr E. Hardy, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil
- Dr P.C. Ho, Reader, Department of Obstetrics and Gynaecology, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, Hong Kong
- Dr D.B. Paintin, Chairman, Birth Control Trust, London, England (*Rapporteur*)
- Dr Suporn Koetsawang, Director, Siriraj Family Health Research Centre, Department of Obstetrics and Gynaecology, Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand
- Dr M. Toppozada, Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Shatby Hospital, Alexandria, Egypt
- Dr B. Winikoff, Senior Medical Associate, The Population Council, New York, NY, USA
- Dr Xiao Bilian, Director, National Research Institute for Family Planning, Beijing, China (*Vice-Chairman*)

---

\* 未出席成员: Professor M. Gamerre, Belle-de-Mai Maternity Hospital, Marseille, France;  
Ms A. Germain, Vice-President, International Women's Health Coalition, New York, NY, USA.

### 其他组织代表<sup>†</sup>

*International Planned Parenthood Federation (IPPF)*

Dr C. Huezo, Director, Medical Programmes, IPPF, Regent's Park, London, England

*Population Council*

Dr S. Segal, Distinguished Scientist, Population Council, New York, NY, USA

### 秘书处

Dr P.F.A. Van Look, Associate Director, UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, WHO, Geneva, Switzerland (*Secretary*)

---

<sup>†</sup> 被邀请但未到会的代表: United Nations Population Fund (UNFPA), New York, NY, USA.

# 1. 前言

世界卫生组织于1994年4月25~27日在日内瓦召开了关于药物方法终止妊娠的专家组会议。总干事助理胡庆礼博士代表总干事热烈欢迎与会者,并主持会议开幕。

胡庆礼博士指出,世界卫生组织第1次召开有关流产问题的专家组会议是在1969年。举办该次会议是对1967年世界卫生大会所采纳的一项议案所做的响应。该届世界卫生大会认为,在许多国家流产已经成为一个严重的公共卫生问题,大会主张世界卫生组织应当帮助成员国在基础保健服务领域内开展计划生育服务<sup>[1]</sup>。为了对1967年的世界卫生大会决议作出响应,1969年世界卫生组织召开了关于自然流产和人工流产的专家组会议,讨论了有关定义、术语和资料来源,审查了流产的流行病学和健康效应,并制定了有关的研究建议<sup>[2]</sup>。

1972年世界卫生组织创建了人类生殖健康研究、发展和研究培训扩展规划署(后改称特别规划署)。特别规划署活动主要集中在生殖健康研究的科研和培训方面,尤其强调发展中国家的需求。

特别规划署一贯担忧目前所使用的计划生育方法和服务不能够充分满足实际需要。这表现在计划生育目的与避孕的应用方面的不协调、许多计划生育方法具有很高的不连贯性、大量的非计划妊娠以及高比例的人工流产终止妊娠等。这类人工流产通常是在不安全的环境中完成的。不安全流产已成为一个世界性的重要公共卫生问题,并只能通过更好地提供避孕措施和安全的流产方法来加以解决。

因此,特别规划署一贯支持有关各种人工流产方法对健康的影响、流产的预防及其安全性和有效性的科学研究。世界卫生组织人工流产专家组对这项研究结果进行了考察,在1977年召开的专家组会议上回顾了人工流产的流行病学、所用技术的有效性和安全性以及从事流产服务的组织。专家组在其报告中提出了如下的研究建议:

发展一种非外科的流产方法,该方法在有效剂量内对妇女应无毒副作用并应是非致畸性的、应能够确保妊娠产物的完全排出、适用于非临床环境并对所有国家的妇女而言在经济上是易接受的<sup>[3]</sup>。

自该项建议提出以来,已取得了许多重要的进展。继单独使用前列腺素类似物的临床研究,抗孕酮甾体类米非司酮联合使用前列腺素类似物的非介入性的药物终止妊娠方法已在中国、法国、英国和瑞典应用。

摆在世界卫生组织有关药物终止妊娠方法专家组面前的特殊任务是：

- 综述药物流产方法终止早期妊娠（first-trimester pregnancy）和中期妊娠（second-trimester pregnancy）的新信息；
- 提出应用药物流产方法所需服务环境的建议；
- 确定药物终止妊娠领域进一步研究的需求。

对该报告而言，专家组选择了医学同行和世界卫生组织自然流产和人工流产专家组所使用的流产定义：“在胎儿获得生存能力，即能够独立在子宫外生活之前终止妊娠”<sup>[2]</sup>。Miscarriage 这一术语被用作描述自然流产。

此外，专家组把流产时的妊娠（或怀孕）持续时间定义为自妇女末次月经期的第 1 天起停经的完整天数或周数。这就是全世界临床医生通常所使用的定义。其与妊娠的生物学时间长度有一相当恒定的关系，因为大多数月经的周期为 28 天，而怀孕约发生在第 14 天，胚泡植入子宫要晚 6~8 天。因此，当妊娠（或怀孕）的持续时间预定为 63 天（或 9 周），那么这个时间是从末次月经停经第 1 天算起所经历的时间，而不是胎儿的胎龄（age of fetus）。怀孕 64 天被定为 9 周，而直到 70 天才满 10 周。

对该报告来说，妊娠早期被看作是到 14 周末之前这段时期。

在该报告审议期间，专家组提出了一系列与所讨论的主题有关的建议，并在每个章节的最后列出。此外，在报告的结论中，专家组提出了下述的综合性意见：

- 药物流产方法增加了流产方式的选择性，并有助于改善生殖健康。
- 进一步的研究是要开发比目前所使用的制剂性质更优良或作用方式不同的新型药物制剂，以改善目前的药物流产方法。

根据其规范的技术作用，WHO 对于广泛的医学和公共卫生问题提出了最新的科学技术建议。专家组的专家们和其他与会者尽个人能力工作直到会议结束，但报告中陈述的观点并不反映他们政府或 WHO 的观点。特别关于人工流产的主题，WHO 赞成保留 1994 年在开罗召开的国际人口与发展会议所采纳的行动纲领中（8.25 节）的声明：

绝不应把流产作为计划生育的方法加以提倡。应敦促各国政府和各有关的政府间和非政府组织增强它们对维护妇女健康的承诺，把不安全流产对健康造成的影响视为主要的公共卫生问题加以处理，并通过扩大和改善计划生育服务减少流产。非意愿妊娠的妇女应可随时得到可靠的信息和具有同情心的咨询。防止非意愿妊娠应当始终被置于最优先地位，并应竭尽全力去消

除流产的需求。只有依据国家立法程序,才有可能在国家水平或地方水平上确定卫生系统内任何有关流产的措施,或作出变更。在不违反法律的情况下,流产应是安全的。在所有情况下,妇女都应得到处理流产并发症的优质服务。流产后应当及时地提供咨询、教育和计划生育服务,这将有助于避免再次发生流产。

## 2. 流产的人口统计学

### 2.1 人工流产成为一个重要的公共卫生问题

世界卫生组织最新的报告估计,每天发生的性交行为超过1亿次<sup>[4]</sup>。在所导致的约91万例妊娠中,约50%是非计划的,约25%是非意愿的。每天大约有15万例或每年5300万例非意愿妊娠通过人工流产而终止。人口统计专家估计,1/3到1/2的妇女在更年期前至少曾经有过1次人工流产<sup>[5]</sup>。其中的1/3是在不安全的条件和不良的社会和法律氛围下进行的,从而导致每天约135~275例死亡(每年约5万~10万例死亡)<sup>[6]</sup>。在全球每年发生的约50~60万例孕妇死亡中,约20%是由不安全流产所导致的。这类死亡中的大部分发生在发展中国家,在这些国家流产服务既不能广泛获得也不为法律体系所允许。不安全流产使许多妇女存在近期和远期的健康问题。正如世界卫生组织所言:“不安全流产在发展中国家是一个被严重忽视的卫生保健问题,也是育龄妇女的一个需要十分关注的问题”<sup>[4]</sup>。

### 2.2 不安全流产的人口统计学

评价不安全流产发生率的间接方法是根据由于不安全流产,如盆腔感染或产道损伤而住院的妇女数量、死亡证明资料和妇女抽样调查为基础进行的<sup>[7,8]</sup>。但是,这些方法中没有一种方法是十分准确的,这是由于在医学上,人工流产与自然流产(miscarriage)并非经常能够被区分开来。此外,还有未知的一小部分妇女因严重不安全流产并发症而入院治疗,其中仅有一小部分死亡。同时,妇女勉强同意去进行流产,而为了维护自己和家庭的名誉以及避免被起诉,医生可能在病例记录或死亡证明中隐瞒这个信息。

罗马尼亚可以作为一个典型例子,来说明不同的因素可以影响不安全流产方法的使用。自1957年起在妊娠早期可通过申请获得合法流产,

而在 1966 年开始严格起来。此外，禁止避孕药具的进口，并动用财政手段来鼓励多子女家庭。相应地，粗出生率从 1966 年最初的 14.3‰ 增长到 1967 年的 27.4‰，到 1983 年又逐渐回落到最初水平 14.3‰。然而，流产导致的孕妇死亡率却急剧升高，从 1966 年的 30/10 万活产升高到 1984 年的 128/10 万活产，而其他原因所致的孕妇死亡率从 65/10 万活产下降到了 21/10 万活产。在 1984 年，449 例或 86% 的孕妇死亡是流产所致。1989 年 12 月，罗马尼亚政府再次更改政策，即通过申请便可获得流产。从而使流产所致的孕妇死亡迅速下降，由 1989 年的 545 例下降到 1990 年的 181 例，1992 年继续下降到 100 例。同时，合法流产的数量从 1989 年的 82 479 例迅速上升到 1990 年的 913973 例，而由于能够更广泛地获得避孕措施，到 1992 年则逐渐下降到 621166 例<sup>[9]</sup> (M. Horga, 个人交流, 1994)。

## 2.3 避孕方法的使用

在妇女处于育龄期 (15~49 岁) 的所有夫妇当中，目前约有 55% 正在采用某种避孕方法<sup>[10]</sup>。而 1965—1970 年期间相应的数字是 9%。遗憾的是，对某些夫妇来说，现在的许多避孕方法尚难以获得和使用，并且所有方法均有避孕失败的可能。避孕失败可导致每年 800 万例到 3000 万例妊娠<sup>[11]</sup>。虽然尚不能确定这些妊娠当中到底有多少最终被终止，但它们对年总流产数有极大影响。造成人工流产的另一个主要因素是由于种种原因夫妇双方都没有采用避孕措施而导致的非意愿妊娠。

急需一系列更加有效的，文化上可接受的，并能支付得起的调节生育的方法。然而，即使这方面技术相当先进，仍会有非意愿妊娠发生，因为在生活中许多夫妇有时会避孕失败。一定比例的非意愿妊娠将会采用流产的方法终止，因为由于社会经济压力而不敢生育的情况是如此的严重，以至于妇女们甘冒健康甚至生命的危险去做流产。提供安全流产降低死亡率和发病率的相关危险性比继续妊娠到足月分娩的相关危险性要少。

## 2.4 人工流产在决定生育率方面的作用

一对夫妇期望生育孩子数是受社会和经济因素，以及他们对自己的孩子存活到成人的机会的认识所决定的。从大规模家庭到小规模家庭、增长型人口到稳定型人口的人口转型过程中，避孕和流产都是非常重要的。当一对夫妇开始感到不得不去限制家庭规模时，避孕和人工流产使用的增加使得生育率相应下降。在这一过程的早期阶段，由于避孕措施的可获得性仍很低，而且提供给夫妇们的使用知识也相当贫乏，所以人工流产通常会增加。随着时间的推移和小规模家庭的实现，人工流产率

下降，同时避孕措施使用增加。如果没有合法流产或非法流产的使用，人口要达到一个低生育率水平是不可能的，许多发展中国家仍处于这个过程之中<sup>[12]</sup>。

## 2.5 控制流产的立法

对于胎儿地位的伦理学讨论至少从有文字记载以来就已经开始<sup>[13]</sup>。希腊和罗马文明接受经过慎重考虑的早期妊娠的终止。发展中的基督教文化和伊斯兰文化强烈反对堕胎，但是至少到17世纪末，依然效法希腊哲学允许早期妊娠流产（通常指到妇女感觉到第1次胎动，约为16~18孕周）。19世纪宗教和非宗教的态度变得愈加严厉，部分是由于医学的职业化和不合格开业医生的压力，部分是因为日益丰富的有关胎儿宫内发育的知识表明并不存在一个说明胎儿已发育成人的明确孕期。虽然新的法律并未明确地准许医生为了挽救妇女的生命而去进行流产，但是除了一些宗教团体外，社会上认为这样的流产是符合伦理的和合法的。这些法律为仍存在流产的许多发展中国家提供了严格立法的基础，特别是非洲和拉丁美洲。

20世纪，工业化社会开始关注非法流产对妇女所致的伤害，以及非意愿生育对妇女和她们的家庭所造成的痛苦。1920年，由于社会原因，前苏联第一个认可了流产（一些法规在1936年颁布）。几个欧洲国家也相继颁布了相关法律，在妇女的健康受到威胁时，给予医生有限的自由去进行流产。冰岛在1935年，瑞典在1938年，丹麦在1939年，分别出台了相关法律<sup>[14]</sup>。这些法律在解释上有很大的灵活性，所以只要是妊娠可能会因不利的社会环境对妇女造成极大压力时，就可以判断为对健康发生了威胁。然而除了前苏联1920年的法律外，流产的决定权往往掌握在医生或专门的委员会的手中，而不是掌握在妇女自己的手中。与许多相关法律有关的官员常使获准流产的过程冗缓，因此有些流产一直被耽搁到妊娠中期才进行<sup>[15]</sup>。而且，一些妇女由于申请遭到拒绝而不得不继续妊娠直至分娩。

20世纪40年代后期，东欧国家开始效仿前苏联的法律。然而，在西欧有关流产的讨论一直未能取得进展，直到1967年英国才出台流产法，该法自1968年4月27日起生效。该法律规定，只有在两位医生证明流产对保护妇女的生命或健康是必需的，或是婴儿在出生后有严重残疾的显著危险性的情况下，才准许进行流产。它同时强调，在评估流产对妇女健康的威胁时，医生应当考虑妇女的“现实的或可合理预见的状况”，以及妊娠对其孩子的健康的影响。这个法案也适用于居住在其他国家的妇女。在英格兰和威尔士1973年的16.9万例合法流产中，5.6

万例不是当地居民<sup>[15]</sup>。随后，许多发达国家通过法律准许在妇女本人申请的情况下进行直到 10 或 12 孕周的流产。假如胎儿严重畸形或者继续妊娠会加剧妇女现有的恶性状况，某些法律甚至准许终止 20 孕周或 24 孕周的妊娠。

全球约有 63% 的妇女因申请或因社会原因可获得流产<sup>[12]</sup>（图 1）。约有 25% 的妇女生活在禁止流产的国家中，除非继续妊娠将会使妇女的生命受到威胁。在余下的 12% 中，当妇女的健康受到威胁，或因强奸或乱伦导致妊娠或当胎儿症状为终止妊娠提供了正当理由时，方可获得流产。

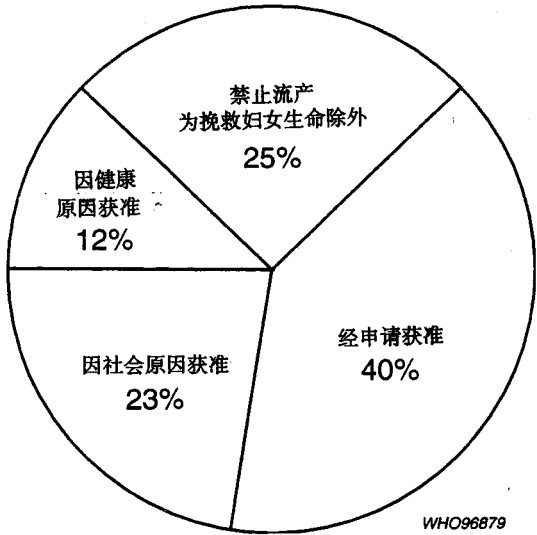


图 1 全球流产合法化的状况\*

\*资料来源：参考文献 12，引用获得准许。

社会工作者和医务工作者对流产法的诠释或许大相径庭。例如，在瑞士不同的州之间，流产的可获得性差别很大。同时，一个准许因社会原因而流产的法律可能没有使流产服务能够更加广泛地获得和易于接受，因此一些妇女仍然感到不得不去采用不安全的流产方法。社会经济状况可以影响流产的获得，特别在立法严格的国家中或许只有相对的富有者才有可能获得安全流产。于是在评价服务的提供时，合法流产数并不能够反映整个人口的流产状况。正因为如此，评估“安全”流产和“不安全”流产的数量比评估“合法”流产和“非法”流产的数量更加重要。

在流产的提供中，费用对妇女们来说是一个重要的影响因素。例如生活在英格兰和威尔士每年接受流产的妇女中，仅约 50% 的流产是由国家卫生部免费提供<sup>[15]</sup>。这是由于一些妇产科学家不愿提供流产和妇

产科资源相对短缺所致。因此，三个大的提供流产的慈善机构应运而生。这些机构以比那些盛行的私人医生相对低的价格提供流产，但通常并非免费，甚至当申请者处于没有收入的情况也是如此。相反，20 世纪 70 年代早期，由于荷兰国家医院妇产科不提供这项服务导致了一个独立诊所网络的迅速发展，在那儿妇女可以获得由熟练医务人员提供的流产，并且可以从国家卫生计划中支付费用。美国在同一时期，流产的开放导致了自由独立诊所的发展，因为许多已经建成的医院不愿进行流产。是否由国家财政支付流产费用这样的讨论仍在继续着，并且因在部分农村地区流产服务的缺乏，妇女们常常不得不跋涉相当长的路程去获取她们所需的服务。

## 2.6 流产发生的评估

### 2.6.1 年流产发生数

流产虽然常见，但对它的测算却十分困难。评估合法流产的数量可以通过以下几种方法：通过指令性要求报告流产的国家公布的数字；通过提供流产服务组织的记录；或者对于药物流产而言，可从药物生产者所售出的药品剂量得出。但所有的这些方法均不够准确，因为妇女和保健服务提供者均不愿提及此事而使得调查得到的流产数量低于实际的数量。女性人口的随机抽样调查甚至更不可信。评估不安全流产数量的正确方法尚未找到，而那些可利用的间接方法也会低估实际状况（见 2.2 节）。

### 2.6.2 流产率和比

通常，流产的发生用率（rates）和比（ratios）来测量。流产率是流产数与总人口数之比，流产比是流产数与出生数或妊娠数之比。这两种方法提供了不同但却互补的信息。

流产率（abortion rates）可以用几种方式表示；例如，其分母可为每千人口数、每千育龄妇女数（通常界定为 15~44 岁）或每个年龄组每千妇女数（例如，5 岁年龄组）。总和流产率（total abortion rate）可由年龄别流产率（age-specific abortion rates）求得，假如目前的年龄别流产率保持稳定的话，总和流产率也就是 1000 名妇女在她们的生育期所发生的流产数。

流产比（abortion ratios）通常用已知的妊娠数或活产数的百分比（或千分比）表示，同流产率一样，它也可以用不同的年龄组分别作出计算。

表 1 列出了一些国家的流产率和比, 这些国家的流产统计被认为是相当可信的。这些数值变化很大, 反映了在这些国家中诸多因素的差别, 如期望的家庭规模, 对妇女作用的文化态度, 避孕方法的使用, 以及避孕服务的可获得性和可接受性等。

表 1 1985—1987 年间一些国家的流产数、流产率、流产比和总和流产率<sup>a</sup>

| 国家      | 年份   | 流产数       | 15~44 岁妇女<br>流产率 (‰) | 已知妊娠的<br>流产比 (%) | 总和流产率 <sup>b</sup><br>(‰) |
|---------|------|-----------|----------------------|------------------|---------------------------|
| 澳大利亚    | 1988 | 63 200    | 16.6                 | 20.4             | 484                       |
| 加拿大     | 1987 | 63 600    | 10.2                 | 14.7             | 299                       |
| 捷克斯洛伐克  | 1987 | 156 600   | 46.7                 | 42.2             | 1400                      |
| 丹麦      | 1987 | 20 800    | 18.3                 | 27.0             | 548                       |
| 英格兰和威尔士 | 1987 | 156 200   | 14.2                 | 18.6             | 413                       |
| 芬兰      | 1987 | 13 000    | 11.7                 | 18.0             | 356                       |
| 匈牙利     | 1987 | 84 500    | 38.2                 | 40.2             | 1137                      |
| 冰岛      | 1987 | 700       | 12.0                 | 14.0             | 336                       |
| 荷兰      | 1986 | 18 300    | 5.3                  | 9.0              | 155                       |
| 新西兰     | 1987 | 8 800     | 11.4                 | 13.6             | 323                       |
| 挪威      | 1987 | 15 400    | 16.8                 | 22.2             | 493                       |
| 苏格兰     | 1987 | 10 100    | 9.0                  | 13.2             | 255                       |
| 新加坡     | 1987 | 21 200    | 30.1                 | 32.7             | 840                       |
| 瑞典      | 1987 | 34 700    | 19.8                 | 24.9             | 600                       |
| 美国      | 1985 | 1 588 600 | 28.0                 | 29.7             | 797                       |

<sup>a</sup> 资料来源: 参考文献 12。

<sup>b</sup> 定义为每千名妇女在其整个生育阶段 (生育生命, reproductive lifetimes) 所经历的流产数, 根据现时的年龄别流产率得出。例如, 总和流产率为 1000 表示每名妇女在其整个生育阶段平均经历 1 次流产。

荷兰是世界上流产率报告最低的国家, 可能是由于有一个以完善的系统为保障的非严格限制的流产法, 这个系统包括普遍的学校性教育以及易于获得的针对青少年的特殊服务和提供紧急避孕措施的计划生育服务<sup>[16]</sup>。

中欧和东欧国家的流产率和流产比均高, 这可能是由于在流产合法化的同时还具备避孕服务或不习惯使用避孕的那些地方的人们期望小规模家庭的结果。当家庭规模已部分地被避孕措施的提供所决定的同时, 大部分其他发达国家在法律上的改变使流产更加易行。在这两种情况下,

在很大程度上合法流产替代非法流产，以及人工流产的总数量保持相对的稳定都是有可能的。有关影响流产统计因素的详细讨论见 2.7 节。

### 2.6.3 流产率的趋势

用上述的不确定因素去解释每年流产统计的变化是难以令人信服的。此外，漏报 (under-reporting) 的程度会随时间而发生变化。

## 2.7 人口统计学因素与社会因素

各种因素，诸如年龄、婚姻状况、产次、种族、避孕方法的现用率以及接受教育的情况等，均会影响流产率。尚未获得可用以分析所有这些因素的资料，在试图从中获得信息的同时，也必须考虑它的局限性 (如选择性漏报的可能)，获得合法流产的可能性可因年龄和社会经济状况等因素而变化。

英格兰和威尔士的统计数据为研究影响流产率的因素提供了一个模式，因为在这两个国家，按法律要求有义务对合法流产以及所有活产和死产作出报告。图 2 显示了英格兰和威尔士 1988—1992 年间的流产率<sup>[17,18]</sup>。在 20 世纪 60 年代末至 70 年代中期，流产率的迅速升高是由于合法流产的可获得性增加和非法流产的相应下降所致。

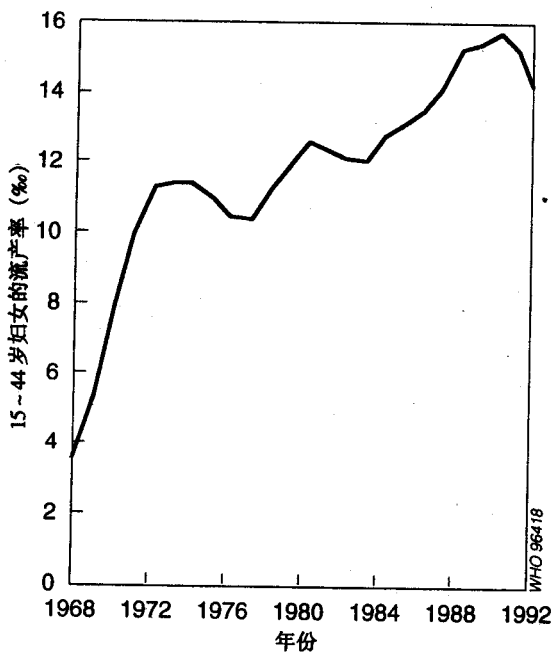


图 2 1968—1992 年间英格兰和威尔士常住居民中 15~44 岁妇女的流产率 (%)<sup>a</sup>

<sup>a</sup>资料来源：参考文献 17 和 18，引用获得准许。

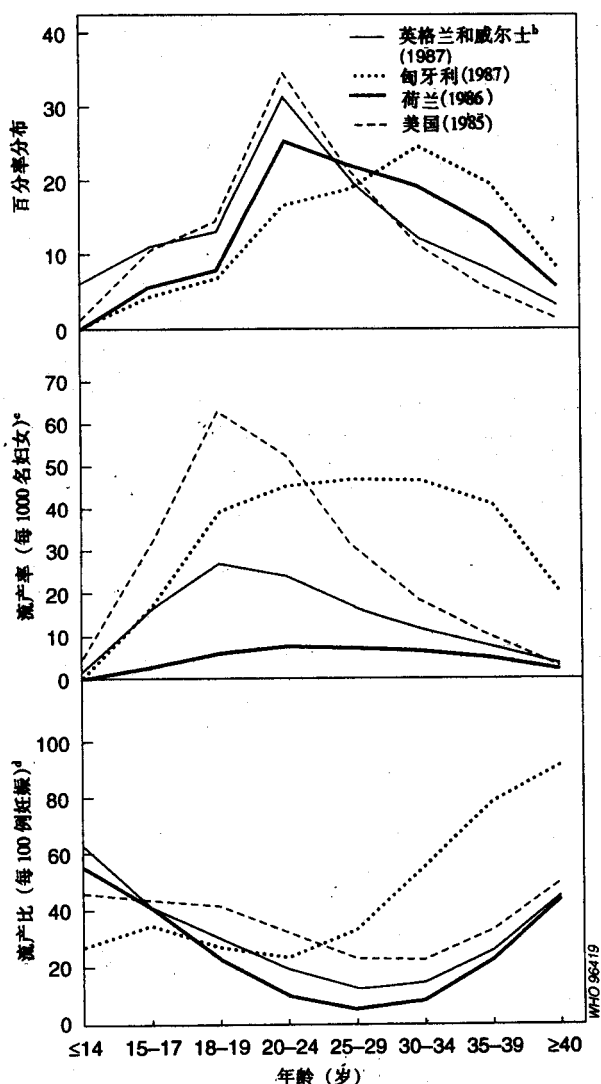


图3 在几个选择的国家中不同年龄组的流产百分率、15~44岁妇女的流产率(‰)和已知妊娠的妇女的流产比(%)<sup>a</sup>

<sup>a</sup>资料来源：参考文献12。引用获得准许。

<sup>b</sup>仅包括常住居民。

<sup>c</sup>对于15岁以下的妇女，流产率是按每千名13~14岁年龄段妇女计算的；对于20岁以下的妇女，流产率是按每千名15~19岁年龄段妇女计算的；对于40岁或以上的妇女，流产率是按每千名40~44岁年龄段妇女计算的。

<sup>d</sup>每百例已知妊娠流产比（定义为合法流产加上活产，两者调整为妇女怀孕时的年龄）。在美国，凡妊娠6个月后分娩和流产终止妊娠都称之为妊娠终止。没有获得其他国家需要进行这样调整的数据。

### 2.7.1 年龄

图3显示出所选择的一些被认为统计数据相当可信的国家中流产按年龄的分布情况。在已经多年可广泛获得避孕方法的国家里,如英格兰、威尔士、荷兰和美国,所有流产妇女中半数以上的年龄在25岁以下。传统上不使用避孕方法的以及获得避孕和绝育方法受到限制的国家里,如中欧和东欧国家(如匈牙利),大多数终止妊娠的妇女年龄在35岁或以上。在这些国家里,未婚妇女怀孕后通常就结婚并继续妊娠;对于已婚夫妇,流产或许是他们间隔生育的唯一方法。在日本,通常不能获得口服避孕药,并且很少进行绝育,它所显示出的图形与东欧国家相似。在西欧的几个国家里,如荷兰和斯堪的纳维亚国家,流产的年龄分布介于英格兰和威尔士与匈牙利之间。这可能是由于在荷兰和斯堪的纳维亚国家25岁以下的妇女中避孕措施使用率高,但与那些讲英语的发达国家相比,接受绝育的高龄妇女较少。

不同国家之间青少年流产率差别相当大(图3)。在美国,20岁以下妇女的流产率最高。英格兰和威尔士的青少年流产率约为美国的一半,并且青少年的流产率与20~24岁的流产率相比略高。在大不列颠和美国的大城市的贫民区青少年的妊娠率最高。相反,在所有被认为统计数据相当可信的国家中,荷兰青少年的流产率和生育率最低。

### 2.7.2 婚姻状况

在所有可以获得资料的发达国家中,未婚妇女比已婚妇女的流产比高。英格兰和威尔士的资料提供了这样一个例子(图4)。近20年来,英格兰和威尔士的年轻已婚妇女中流产比的下降也可以在其他发达国家中观察到,如法国、德国、荷兰和斯堪的纳维亚国家。在发达国家中,年轻妇女相对高的流产比反映了妇女在社会中作用的变化和她们为获得教育和职业而推迟婚育的趋势。发展中国家缺乏有关资料。在印度和新加坡,获得流产的妇女通常是已婚者。非洲与拉丁美洲国家未婚妇女流产比例高于已婚妇女的情况介于亚洲与欧洲国家之间<sup>[21]</sup>。

### 2.7.3 产次

产次与婚姻状况是密切联系的,因此在流产者是年轻未婚者而不是年长的已婚妇女的大多数国家里,据此推断这些流产的妇女很少有甚至没有孩子。除意大利外,在大多数西欧和讲英语的国家里,几乎一半有过流产的妇女确实如此。相反,在中欧和东欧的国家里,不到20%获得流产的妇女没有子女。在过去的10~20年里,这种情况在一些国家

中已经发生了明显的变化。例如新加坡，从1970—1987年，做过流产的无子女妇女的比例从低于1%升高到了41%，而至少有5个子女的妇女则相应地从53%下降到了2%<sup>[12]</sup>。

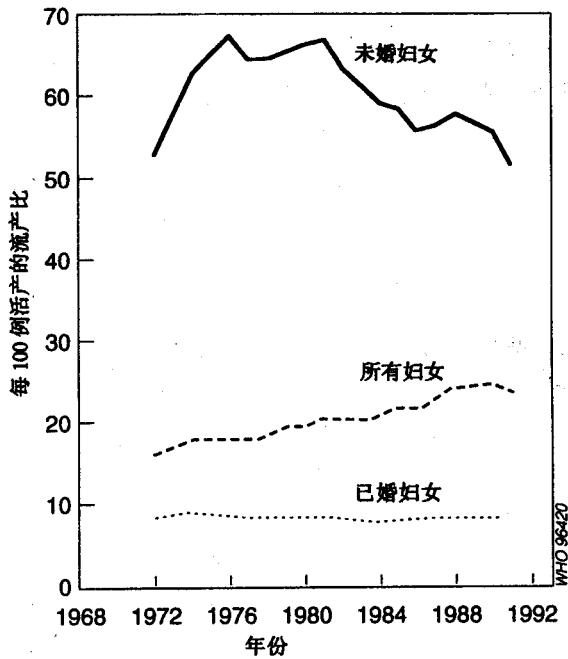


图4 1972—1991年英格兰和威尔士常住居民中15~44岁  
妇女按婚姻状态分组的流产比\*

\*资料来源：参考文献19和20，引用获得准许。

2.7.4 社会经济状况

在非严格立法的国家里，很少有研究就社会经济状况对流产率的影响进行评估，主要是因为这些资料未被系统地收集。1980—1990年间，在苏格兰泰赛德（Tayside）的贫穷地区，20岁以下妇女的妊娠率是富裕地区的6倍。然而，富裕地区的青少年合法终止妊娠的的流产比例高于贫穷地区，富裕地区为2/3，贫穷地区为1/4<sup>[22]</sup>。在美国，有报告说流产率与收入之间呈负相关<sup>[23]</sup>。

生活在城市的妇女比生活在农村的妇女有较高的流产率趋势。造成这种差别的原因是复杂的，重要的因素是城市抚养孩子的花费、妇女为了有利于事业的发展而推迟生育以及在城市里更易获得无论是合法还是非法的流产服务。此外，生活在农村的妇女和希望匿名的妇女可能偏爱于从城市的流产提供者那儿获得此项服务。

在有严格限制流产立法的国家里，一般处于社会经济上层的妇女比

处于下层的妇女更易于获得安全流产<sup>[24]</sup>。在那些法律准许流产，但提供的服务水平不能满足需要的国家里，也可能如此。

### 2.7.5 种族特性

在许多国家里，不同的民族和种族之间流产率常常有着明显地不同。1987年，美国少数民族妇女的流产率是白种妇女的2.7倍<sup>[25]</sup>。因为许多难以控制的因素，诸如接受教育情况、社会经济状况以及获得避孕和流产服务的可得性等因素，所以有关少数民族妇女的流产率的研究报告很少。在荷兰，移民中妇女的流产率比常住居民中荷兰妇女要高得多<sup>[65]</sup>。

### 2.7.6 妊娠时间长短

影响流产时孕龄（gestational age）的因素包括获得可满足需要的和方便的流产服务的可能性以及有关流产的专门立法。在许多国家里，如法国和意大利，法律仅对妊娠早期的流产是不严格限制的，而在妊娠中期，只有在胎儿畸形和当母亲处于有生命威胁的状况时，妇女才可以获准流产。在英格兰和威尔士，13%的流产是在妊娠13周后进行的。在斯堪的维纳亚国家和荷兰仅分别有5%和6%的流产是在妊娠中期进行的，其原因可能是因为充足的流产服务使得流产大多于妊娠早期实施。大多数东欧国家一般仅允许有临床指征的妊娠中期的流产，因此在这些国家里，妊娠中期的流产很少见<sup>[5]</sup>。

流产时的孕龄是十分重要的，因为随着妊娠的继续，流产的方法变得更加复杂，并且所需费用也變得更高，而且发生严重并发症的危险也增加。

## 2.8 结论

1. 在所有的妊娠中，约有50%是非计划的，约有25%是非意愿的。每天约有15万例（每年合计约5300万例）非意愿妊娠使用人工流产加以终止。在这些人工流产中，约有1/3是在不安全的情况下进行的，从而导致了每年约5万~10万例死亡。更多的妇女患有有可能对她们的健康带来长期后果的并发症。

2. 在全球采用避孕措施的夫妇中，约有55%失败，估计导致每年800万~3000万例妊娠，其中许多通过人工流产加以终止。

3. 约有63%的妇女生活在只有通过申请或因为社会原因才能获准流产的国家里。即使在法律对流产的限制不严格时，流产的可得性还依赖于医务工作人员的态度和流产服务的组织。

4. 不安全流产对健康的威胁实际上可以通过提供易于获得的安全流产来消除。

5. 即使在法定要求对流产作出报告的国家中, 只有相当少数的几个国家有关人工流产的统计数据是可信的。非法流产的发生也仅能通过间接方法作出非常粗略的估计。

6. 在人工流产合法化但避孕方法难于获得的国家中, 报告的流产率非常高。而低流产率与高水平有效避孕方法的使用紧密相关。任何避孕方法都有可能失败, 因此认为非计划妊娠和人工流产可以完全预防是不现实的。

7. 人工流产有利于从高生育率到低生育率的人口转型。在开始阶段, 避孕方法的使用和报告的流产数都会增加; 而后, 避孕方法使用进一步增加, 有助于流产的减少。

8. 影响流产率的因素相当复杂。在将流产率的升高或降低归因于避孕措施使用的变化或社会经济的影响之前, 应就人口中年轻妇女和已婚妇女所占比例的变化进行调查。

9. 流产的漏报程度各国之间不同, 而且不可知。在国家之间进行流产比较时必须将其考虑进去。

## 2.9 建议

1. 在法律准许流产的地方应当易于获得安全流产。

2. 应当提倡有效的性教育和容易获得的避孕方法, 以有助于减少人工流产。

3. 在有全国统计资料收集的国家, 应当对所报告流产数的准确性作出估计。

4. 在法律未禁止流产的地方, 应当可以获得更安全和更有效的人工流产方法, 并予以推荐。

## 3. 药物流产的机制

### 3.1 生殖生理

有关女性生殖系统和早期妊娠方面的生理学与生物化学的知识使人们能够认识到, 药物制剂是用于干预妊娠进程并引起流产而终止妊娠中的关键点。从理论上讲, 可以开发能够特异抑制种植与胎盘形成方面的制剂, 但目前所能得到的一些药物是用于干预防止子宫收缩并保持宫颈关闭直到胎儿成熟足月分娩等机制的。从生理观点看, 妊娠是月经周期黄体期的延续, 因此对月经周期的理解是了解妊娠的基础。

### 3.1.1 月经周期

在每个月经周期,女性生殖系统都在通过卵泡成熟产生雌激素而为妊娠做准备。雌激素刺激子宫内膜的血管生长并增加血管形成,血液内快速增加的雌激素浓度通过一复杂的内在作用,包括下丘脑与垂体释放的促黄体生成素促使优势卵泡排卵。排卵后,破裂的卵泡转化成黄体并产生越来越多的孕酮。孕酮使内膜腺体变宽并且更加弯曲,刺激腺体上皮分泌<sup>[26]</sup>。在黄体期,内膜上皮细胞的雌孕激素受体数量减少,但间质细胞孕酮受体数量增加<sup>[27]</sup>。间质细胞增大,间质水肿导致子宫内膜蜕膜化。在某种程度上,这种情况在每一个周期发生,如果没有妊娠,在排卵后的11~12天黄体所分泌的孕酮开始减少,再过2~3天,可导致内膜剥脱而产生月经。前列腺素在这一过程中很重要。雌孕激素两者都增加内膜产生前列腺素的能力,但当孕酮水平突然下降抑制了前列腺素脱氢酶时,前列腺素的合成受抑制,组织浓度保持低水平,直到黄体晚期<sup>[28,29]</sup>。

育龄期妇女的月经周期中,黄体期几乎无差异,平均14天,但增殖期则变化较多。因此,妊娠(通常在排卵的24小时内发生)与妇女首次错过月经的日期较其末次月经真正开始的时间关系更密切。28天一个周期的妇女,增殖期与分泌期约持续14天,但35天为一周期的妇女,增殖期延长至21天。这一点很重要,与临床妊娠的诊断有关,特别是如果考虑早期药物流产时。

### 3.1.2 胚泡植入

如果卵子受精,由黄体产生的孕酮得以维持并增加,导致蜕膜样改变更加明显。孕酮导致蜕膜产生许多特异的蛋白质,例如妊娠蛋白(PP14, PP12)、松弛素和泌乳素<sup>[30]</sup>。它们的作用尚未确定,但PP14与PP12似乎在种植过程中起部分作用<sup>[31]</sup>。发育的卵子在分化的早期阶段停留在输卵管,约3天后进入子宫。再过3~5天,即排卵后6~8天发生种植。

人类种植的生物学原理尚未被完全研究过。在几乎所有的哺乳类,滋养细胞渗透入子宫上皮及与之相关的基底层<sup>[26]</sup>。一些滋养细胞形成绒毛,同时另一些细胞侵入蜕膜内的母体血管壁,替换了内皮层与肌层。这意味着滋养层成为控制母体血管管径大小的组织,母体血管供应胎盘并控制胎儿发育的血供。这一过程的调节包括滋养层与母体来源的细胞因子与生长因子<sup>[32,33]</sup>。

所有的囊胚细胞都包含有父方的基因,但对于防止免疫排异的机制仍有很多不甚了解<sup>[34]</sup>。在其他组织中未发现滋养层中所表达的人类白细

胞抗原 I, 但这种情况在所有的妊娠中都一样。这种抗原可能通过与蜕膜的大量粒细胞相互作用而预防排异, 否则, 推测它可能杀死滋养细胞。

### 3.1.3 维持妊娠

人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 对于妊娠后孕酮的连续分泌至关重要。囊胚一旦附着在蜕膜上后, hCG 即通过滋养细胞分泌进入血液, 在黄体内与黄体生成素受体结合, 保持孕酮的分泌。从妊娠后的第 8~9 天即可在母血中检测到 hCG<sup>[36]</sup>, 它在血或尿中的存在构成了妊娠诊断试验的基础。

从黄体期到妊娠期, 子宫增大, 但并不收缩而且保持宫颈关闭, 宫颈管被有粘性的粘液堵塞, 因此为胎盘与生长中的胎儿提供了一个受保护环境。雌激素负责子宫的增大, 而孕酮对预防宫缩并维持宫颈牢固与紧闭非常重要。这两种甾体激素最初是在黄体内产生, 但从妊娠后 35 天左右, 由滋养层分泌, 分泌量逐渐增加并足以维持妊娠<sup>[37]</sup>。孕酮改变肌层细胞表面的电荷以致在诱发子宫收缩时需要更大的刺激。孕酮也阻断通过联合间隙及肌层细胞连接间的电脉冲传导, 这在子宫作为一个整体收缩的协调性中起作用<sup>[38]</sup>。如果孕酮水平下降, 蜕膜、胎膜与宫颈内的前列腺素与周期因子的分泌被激活。这些物质对组织的作用与损伤或感染时相关联的炎性反应中产生的情况相似<sup>[39, 40]</sup>。这些物质通过软化宫颈与诱发宫缩而终止妊娠。

## 3.2 用于药物流产的制剂及其作用方式<sup>1</sup>

### 3.2.1 前列腺素类

#### 地诺前列腺素与地诺前列酮 (dinoprost and dinoprostone)

天然的前列腺素  $\text{PGF}_{2\alpha}$  与  $\text{PGE}_2$  在调节子宫运动中起重要的作用, 特别是就生产而言, 不管是在足月时还是在相关联的流产时。 $\text{PGE}_2$  有软化宫颈的作用因而有利于宫颈扩张。两种前列腺素对消化道的平滑肌、外周血管系统与支气管有作用, 并能引起恶心与呕吐, 也能扩张血

---

<sup>1</sup> 在某些情况下, 本节所描述的器具 (这个报告中的任何地方) 已由制造商的名字或商标所确认。但是, 这并不意味着这样的产品是 WHO 或专家组认可或推荐的, 或优于其他未被提到的相似种类的产品。当然, 提到的特殊产品代表了那些专家组所知道的、普遍使用的产品。如果有其他普遍使用的器具, WHO 愿意对其进行了解, 目的在于在将来有关人工流产方面的报告中能包含对其用途的描述。

管并引起低血压。PGF<sub>2α</sub>也能引起气管痉挛。它们在微克/升的浓度即有活性并迅速被组织的酶降解。

到60年代晚期已能获得这些天然的前列腺素，如前列腺素 PGF<sub>2α</sub>和前列腺素 PGE<sub>2</sub>。前列腺素 PGE<sub>2</sub>在诱导子宫运动时活力约是前列腺素 PGF<sub>2α</sub>的5倍。两种药物都能在静脉内、羊膜腔内或羊膜腔外使用。前列腺素 PGE<sub>2</sub>也有阴道用的栓剂。尽管它们在引产中有效，但在临床上并不完全满意，因为它们的半衰期短，如果按羊膜腔内或外途径给予的安全剂量而意外经静脉或肌肉注射给药，则可引起相当危险的副作用。在那些发放制剂执照的机构批准一种或多种人工合成的前列腺素类似物销售的国家里，地诺前列腺素与地诺前列酮的临床使用正在下降。

### 卡波前列腺素 (carboprost)

卡波前列腺素 (15-甲基前列腺素 PGF<sub>2α</sub>, 15 (S)-15-methyl PGF<sub>2α</sub>) 是唯一可得到的临床使用的前列腺素 PGF<sub>2α</sub>类似物。同样剂量下，其效力为原化合物的20倍，并且它的生物学作用持续3~6小时而不是几分钟。卡波前列腺素可通过肌肉或羊膜腔内注射，而且它的甲基酯可通过阴道栓剂的形式给予。卡波前列腺素与它的甲基酯在诱发子宫收缩与流产中都有效，但与下列所描述的PGE类似物相比，它可引起更多的胃肠道副作用。

### 磺前列酮 (sulprostone)

磺前列酮 (16-苯氧基-ω-17, 8, 19, 20-tetranor PGE<sub>2</sub>-甲基-硫) 是PGE<sub>2</sub>的类似物。它对子宫肌肉有选择性的作用，并且在同样剂量时，比卡波前列腺素引起胃肠道副作用似乎明显少。临床作为一种可控制的静脉输液使用。

肌肉注射用磺前列酮制剂最近被停用，因为它在个别的病例中引起冠状动脉痉挛、低血压和心肌缺血<sup>[42]</sup>。

### 吉美前列腺素 (gemeprost)

吉美前列腺素 (16, 16 二甲基-转-Δ<sup>2</sup>-PGE<sub>1</sub>-甲酯) 是一种PGE<sub>2</sub>的类似物。它仅被作为阴道栓剂使用。一枚1mg栓剂的作用持续3~6小时。对于所有阴道给予的前列腺素，释放率主要决定于形成栓剂所使用的载体。与使用卡波前列腺素相比，吉美前列腺素引起胃肠道副作用较少并且较轻，但在极少数使用者引起腹泻与恶心。而致命性的心血管副作用未见报道。吉美前列腺素已在几个国家中使用，并已成为应用最广泛的前列腺素类似物。

### 甲烯前列腺素 (meteneprost)

甲烯前列腺素 (9-去氧-16, 16-二甲-9-亚甲基-PGE<sub>2</sub>) 是一种仍未上市的 PGE<sub>2</sub> 类似物, 但在临床试验中已显示出相当大的前途<sup>[43,44]</sup>。除了实验性的将甲烯前列腺素与抗孕激素制剂, 米非司酮联合口服使用, 目前几乎全部通过阴道途径使用 (见 3.2.2 节)。同样剂量下, 它约是吉美前列腺素效力的 1/3, 但其他方面的作用相似。

### 米索前列醇 (misoprostol)

与以上所讨论的所有的前列腺素相比, PGE<sub>2</sub> 类似物米索前列醇 ((±)-15 脱氧-(16RS)-16 羟-16 甲基-PGE<sub>1</sub>-甲基酯) 在室温下是稳定的, 当口服给药时被活化, 半衰期约 1.5 小时。胃肠道副作用相当轻。当口服给药 (300~600mg) 时, 米索前列醇可诱导规律的子宫收缩, 但与 1mg 吉美前列腺素的阴道栓剂相比, 活性相对较小。没有危险副作用的报道。米索前列醇抑制胃酸分泌并且因而保护胃粘膜免患溃疡, 特别是在服用非甾体激素的抗炎药物的病人。60 多个国家支持并销售这一药物用于此适应证。当用米索前列醇的口服片剂经阴道途径给药时, 在诱导子宫收缩中也显示有效。

## 3.2.2 抗孕激素

### 米非司酮 (mifepristone)

米非司酮是一种能特异阻断孕酮与糖皮质激素受体的 19-非甾体激素。口服给予后活化, 并在 2 小时内达到血浆峰值水平。它在血浆内的半衰期是 26~28 小时, 但毫微克分子浓度可持续数天<sup>[45]</sup>。子宫收缩力在给药 12 小时内增加, 并在约 36 小时后达到最大值<sup>[46]</sup>。

对糖皮质激素受体的阻断是通过增加垂体促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的分泌与增加肾上腺糖皮质激素的分泌而快速补偿。

对孕酮受体的阻断使蜕膜内母体毛细血管的破裂<sup>[47]</sup>, 并导致蜕膜腺体上皮合成前列腺素<sup>[48]</sup>以及对前列腺素水解酶的抑制。所造成的前列腺素水平的增加诱发了子宫收缩。在蜕膜内发生的类似于炎症时的那些改变与额外的前列腺素的释放相关联<sup>[50]</sup>。宫颈也发生类似的变化<sup>[51]</sup>, 但前列腺素 E 的水平在宫颈组织不增加, 宫颈的成熟不被非甾体激素类抗炎药物所阻断。这一点可以通过米非司酮诱导宫颈组织前列腺素受体数量增加来解释。软化与扩张宫颈促进宫缩的发动<sup>[52]</sup>。上述改变很复杂尚未被完全了解。其中一个问题是对其反应有所不同, 因

此当米非司酮在停经56天内单独给予，即使所给予的剂量已大大地超过了能诱发大多数妇女出血的剂量，而只发生60%~65%的妊娠流产。

米非司酮使子宫对前列腺素类似物的敏感性比通常增加了约5倍<sup>[53]</sup>。这种作用在24~48小时后发生，而且这是早期药物流产给药方案的基础，在此方案中，先口服给予米非司酮，36~48小时后再给予前列腺素类似物（见4.3.3节）。

### **Lilopristone 与 Onapristone**

Lilopristone与米非司酮结构上非常相似，并且有相似的流产作用<sup>[54]</sup>。

Onapristone是一种不寻常的甾体激素，由于它在C-13与C-17位置上的构型反转而导致在C与D环之间的甾体框架从反式结构到顺式结构。这种抗孕激素在人类中的致流产作用尚未确定。

### **3.2.3 爱波司坦**

这种化合物可抑制 $3\beta$ -羟基类固醇脱氢酶的作用，而这种酶在孕酮的合成中起重要的作用。不像化学上相关的化合物三烯雄烷（trilostane），爱波司坦（环氧司坦，epostane）对肾上腺皮质激素的产生有极少或无作用。爱波司坦的口服给药方案，200mg，每日4次，共7天，在84%的妊娠少于56天的妇女中诱发流产<sup>[55]</sup>。这些结果与单独给予米非司酮时类似，当加用前列腺素类似物后，在流产率的显著增加方面，爱波司坦的作用也与米非司酮相似<sup>[56]</sup>。目前尚无诱发流产用的爱波司坦药品。

### **3.2.4 催产素**

当静脉给予合成催产素时，诱发规律的宫缩。血浆内合成催产素的半衰期是5~15分钟。在分娩期或自然产程中，子宫对每分钟1~10毫国际单位（mIU）有反应，但在较早期的妊娠，每分钟输入50单位或更多单位的催产素，所引起的宫缩也可能不足以使得宫颈扩张。快速给药时，子宫张力增加而且可能破裂。肌肉注射给予催产素也有效，但常出现子宫高张力，而且现已不采用这种给药途径。单独使用催产素时，它是一种相对低效诱发流产的方法，但如果在之前数小时给予前列腺素，子宫的肌肉反应更强。催产素的一个主要并具潜在危险的副作用是抗利尿作用。在输入速度为每分钟8mIU时，可检测到排泄水量能力的降低，在每分钟10~20mIU时临床作用显著，每分钟50mIU时的作用

强度最大<sup>[57]</sup>。长时间输液，给予 3L 或更多的液体超过 24 小时，可导致水中毒。极早发现水过量的早期征兆并停用催产素可以对此加以纠正，但也有过永久性脑损伤与死亡的报道<sup>[58]</sup>。水过量的明确证据是血钠浓度 $\leq 125\text{mmol/L}$ 。为了避免这种副作用，催产素应该用输液泵以非常少量的液体给予。必须持续密切注意体液平衡，特别是当药物输入量是靠输液（gravity-fed infusion）的滴数控制时。

### 3.2.5 高渗性制剂

#### 高渗盐水（hypertonic saline）

羊膜腔内注射高渗盐溶液导致渗透性损伤而引起羊膜、绒毛膜与胎儿表面胎盘坏死。除非注射-流产间期（injection-to-abortion interval）特别短，否则通常引起胎儿死亡。大多数临床研究中，用 40g 氯化钠溶入 200ml 水中。更大量并不更有效，而且易于产生危险的副作用<sup>[59]</sup>。在注射后 5~10 小时后发生宫缩，如果不使用其他药物，平均注射-流产的间期约为 35 小时。在盐水注入后，羊水与母体血浆中前列腺素的浓度增加。在没有心脏或肾脏疾病史的情况下，所有妇女都显示血钠与血氯的浓度在注射后增加，但因口渴而摄入水，则导致钠负荷的有效排出。有肾脏或心脏疾病的妇女不应该使用高渗盐。已受损害的肾脏功能可能阻止氯化钠的快速排泄以致血容量增加，并且可能发生充血性心力衰竭。意外的静脉注射高渗盐可导致昏迷与脑损伤。

#### 高渗性尿素（hypertonic urea）

1971 年临床上开始使用高渗性尿素溶液引产<sup>[61]</sup>。这是一种由 80g 尿素溶入 100ml 的 0.9% 的盐水中而构成的溶液，通过羊膜腔内注射给予。尚未研究过它的作用模式，但推测其通过对羊膜与绒毛膜的渗透性损伤导致前列腺素的释放而诱发了宫缩与流产。除非特别迅速的娩出胎儿，否则通常引起胎儿死亡。注射-流产间期通常是 50 小时，但如果没有使用其他刺激子宫的药物，可能是 100 小时或更长。

尿素比氯化钠在体液中分布更迅速而且更广泛，在没有肾脏疾病病史的情况下，血浆渗透性可以被调节以适应尿素浓度的短暂增加。有肾脏疾病的妇女不应使用高渗性尿素。与高渗盐相比，意外注入静脉后耐受性更好，并有报道对脑或心血管系统无危险的副作用。

### 3.2.6 依沙吖啶乳酸盐

依沙吖啶乳酸盐（ethacridine lactate）这种化合物是一种吖啶染料，

有弱的抗菌特性。经宫颈管通过尿管将 0.1% 的溶液注射入羊膜腔外；通常的剂量是每孕周 10ml，最多到 150ml。有研究显示，依沙吖啶可刺激外源性前列腺素的产生，这可能是对胎膜与蜕膜化学损伤的结果。

发表的临床资料提示，依沙吖啶对人类无毒性<sup>[62]</sup>，但在实验动物上有一些急性毒性的证据<sup>[63-65]</sup>。

### 3.2.7 亲水性宫颈扩张器（塞条）

#### 昆布 (*laminaria*)

昆布塞条是 5cm 长的干燥的海藻 *Laminara japonica* 或 *L. digitata* 的茎，有不同直径的塞条可供应用。塞条通过放射消毒并在用后即丢弃。一个或更多的塞条被放置在宫颈管，这样前面一端超过宫颈管内口而另一端留在阴道上部。不需要麻醉。塞条从宫颈分泌物中吸收水分，在 4~12 小时内其直径增加 3~5 倍。管道的物理性扩张伴有宫颈组织的软化。在第 1 次置入后的 12 小时，通过第 2 次尽可能多的置入宫颈所能容纳量的塞条而使其扩张。子宫穿孔、移入宫腔或在宫颈嵌塞、断裂等问题不太常见<sup>[66]</sup>。

#### Lamitel

Lamitel 是由聚乙烯醇制成的海绵状物，内浸有约 450mg 的硫酸镁形成了一个圆柱型的塞条，直径 3~5mm，长 75mm。当吸收宫颈的水分后，这种塞条的直径增加，但因它相对变软，而对宫颈产生的力量相对小。这种塞条刺激宫颈部溶胶原的作用并增加宫颈组织对  $\text{PGE}_2$  的敏感性<sup>[67]</sup>。

#### Dilapan

Dilapan 是由一细的塑料杆外包有一种亲水性的丙烯腈聚合物 (hypan) 构成。它比其他亲水性的扩张塞条膨胀更迅速且扩张效果更佳，在 2~4 小时内可将宫颈自 5mm 扩张至 12mm<sup>[66]</sup>。它主要通过机械力量起作用。通常易于放置与取出，但如果这种塞条在宫颈存留超过 4 小时，一种类似于腰形的收缩可能会妨碍其取出。与使用昆布 (*laminaria*) 时一样，这种塞条在进入宫腔或经宫颈取出时偶尔也可能断裂<sup>[68]</sup>。

### 3.2.8 促宫颈成熟装置

经宫颈放入的球状尿管可能是通过对子宫下段及宫颈组织的机械作用和诱发生化改变二者共同作用而引起宫颈软化与扩张。与那些在吸水

后即膨胀的吸水性宫颈扩张塞条不同的是，它们自身的体积并不改变。

### **Foley 尿管**

放置 Foley 尿管后，气囊位于宫颈内口的上方，如果在原位停留 12~18 个小时，可诱导宫颈软化与扩张。在妊娠 12~16 周妇女中所进行的一项对照实验显示，与使用 3mg 地诺前列酮栓剂相比，插入气囊为 25ml 的 14 号尿管可导致更显著的宫颈扩张<sup>[69]</sup>。

### **Atad 双气囊管**

32 名妊娠 12~15 周的妇女使用双气囊管扩张宫颈<sup>[70]</sup>。一个子宫气囊恰好放在内口上方，而另一气囊在内部气囊充气后通过牵拉管子而放在外口处。每一气囊充填有 60~80ml 盐水。在大多数妇女当中，这种方法在 9 小时内即可引起宫颈扩张 10~18mm。这项研究的结果必须仔细解释说明，因这一研究中包括未产妇与多产妇，一些妇女曾接受羊膜外的 PGE<sub>2</sub>，而且插入与取出的间隔时间也不一样。

## **4. 停经 63 天以内的流产方法**

### **4.1 方法的可得性**

60 年代早期，扩宫术与负压吸引术已经作为流产的标准方法，并用于停经 63 天以内的流产。这项操作可在局麻或全身麻醉下完成，通常不需要住院。严重并发症的发生率很低。

70 年代出现了临床可用的前列腺素，而 80 年代末期又拥有了孕酮受体阻滞剂米非司酮，使药物流产成为这一孕期的另一种可供选择的方法。与扩宫术与负压吸引术相比，用米非司酮和前列腺素进行药物流产是一种安全及有效的方法，而且并无更多的副作用。对一些妇女来说，药物流产更能被接受，它提供了更加方便的流产措施。

### **4.2 手术方法**

#### **4.2.1 月经引导法**

月经引导法 (menstrual extration) 包括吸宫与诱发子宫出血，用于月经过期不超过 14 天的妇女。在用窥具暴露宫颈后，将一根与 50ml 空针相连的 4~6mm 可弯曲的管子放入宫腔。通常不需要宫颈扩张<sup>[71]</sup>。

通常不麻醉，但由于有相当比例的妇女经历有疼痛，一些术者常规使用宫颈旁阻滞麻醉和/或止痛剂。

因为这项操作最初针对那些担心自己可能怀孕但又未接受妊娠检测的妇女，这种方法已在一些法律上对流产有限制的国家中使用，在这些国家，月经引导法在法律上并不认为是一项流产措施。当在此基础上使用这项操作时，一些妇女被证实没有怀孕，这个比例约从月经过期 7 天妇女中的 40% 降低到月经过期 14 天时的 20%<sup>[72]</sup>。子宫出血和感染等并发症在非妊娠妇女与妊娠妇女中出现的频率相同。因此，如果月经引导法只提供给妊娠试验阳性的妇女时，就可以避免不必要的发病率。正是控制流产的法律才使这一方法得以应用。

#### 4.2.2 扩宫与负压吸引术

扩宫与负压吸引术 (dilatation and vacuum aspiration) 的操作包括通过宫颈管在宫腔内插入一根金属管子以吸出妊娠产物。可以用一个大的手控吸引器来吸空宫腔，如果用柔韧的管子接在既可以手控又可以电控的塑料或玻璃容器中则更加方便、快捷。最大的吸管 8mm，可用于停经 63 天以内的人工流产。只有小部分经产妇在放进吸管时无不适，大部分都需要扩张宫颈。在妊娠 63 天以内，这种方法通常容易而且无损伤，没有证据表明利用前列腺素类似物或亲水性扩张器来处理宫颈可以减少近期或远期并发症的发生率或严重程度。

这一操作可以在局麻或全麻下进行，通常不需要住院。使用局麻时，能够阻滞扩张宫颈时的疼痛，但是妇女仍能感觉到在阴道放置窥具，以及吸出妊娠物时子宫的疼痛或痉挛。准备在局麻下通过负压吸引术流产的妇女需要手术者及手术室工作人员的精神支持。一些妇女得益于附加的麻醉；哌替啶 (pethidine, meperidine)、芬太尼 (fentanyl)、地西泮 (diazepam) 以及咪达唑仑 (midazolam) 都曾经使用过而且被证实有效<sup>[73]</sup>。在应用这些药物时必须注意要保证妇女足够清醒以能够维持正常的呼吸。另外，接受了手术的妇女必须有足够的恢复时间，以确保她能够安全地返回家中。通常必须立即通过检查吸出物确定妊娠产物的完全吸出，因为如果是异位妊娠时宫腔是空的。直到这些都结束后妇女才能离开手术室。在第 7 章将更详细地讨论与流产相关的并发症。

### 4.3 药物方法

#### 4.3.1 前列腺素

虽然经阴道使用吉美前列腺素和甲烯前列素已显示出能有效地诱发

停经 49 天内的流产，但二者均未被常规采用<sup>[43,74]</sup>。这是因为必须每隔 3~6 小时给药一次并重复数次，这一过程缓慢并有产生副作用的可能性。

首次给药后 3~6 小时阴道开始出血，血量类似于一次大量的月经，平均失血量 62ml。出血持续 1~2 周，并且时常可见血斑直至第一次月经<sup>[43]</sup>。

所有的妇女都有子宫疼痛现象，12%~56% 的妇女疼痛可能很重，需要镇静止痛药，30%~40% 偶尔会发生呕吐或腹泻。有 3%~7% 的妇女不完全流产，尽管用药但仍有达 3% 的妇女继续妊娠。WHO 曾对月经延迟 21 天内所完成的流产开展的一项随机化研究显示，负压吸引术与肌肉注射磺前列酮相比较，前者造成的不完全流产率更低一些 (2.8% 对 7.4%)<sup>[74]</sup>。

#### 4.3.2 米非司酮

作为终止停经 56 天内妊娠的流产药物，单独使用米非司酮相对来说不能取得令人满意的效果，因为仅有 60%~70% 的妇女完全流产。这是在应用不同的给药方式，于 4~7 天内分成几次给予总量为 1600mg 的米非司酮后观察到的结果<sup>[75]</sup>。在非常早期的妊娠中疗效最好；85% 的月经过期 10 天内的妇女，在 2~4 天内服用总量为 400~800mg 后，即发生了流产<sup>[76]</sup>。

#### 4.3.3 米非司酮与前列腺素联合使用

一次性给予停经 63 天内的妇女，600mg 米非司酮或分成 5 次给予，每次 25mg (间隔 12 小时)，36~48 小时后再给一次适当剂量的前列腺素，完全流产的发生率为 95%。1985 年瑞典在使用经肌肉注射的 0.25mg 磺前列酮时首次证明这一点，接着在英格兰以阴道栓剂的形式给予 0.5 或 1.0mg 的吉美前列腺素<sup>[77]</sup>和在法国使用 1mg 吉美前列腺素<sup>[78]</sup>中也得到了进一步证实。继这些小规模的临床试验之后，法国和英国开展了两项大规模的多中心的研究<sup>[79,80]</sup>。这些研究表明，一次性口服使用 600mg 的米非司酮，48 小时后再经肌肉注射 0.25~0.50mg 的磺前列酮或给予 1mg 吉美前列腺素的阴道栓剂，结果使大约 95% 的妊娠完全流产。仅有 0.4%~0.8% 的妊娠未受影响。

#### 剂量

米非司酮的最佳剂量有待于进一步确定。几项研究已提示，一次性使用少于 600mg 的米非司酮，然后使用前列腺素类似物吉美前列腺素

可得到相似的效果。近期开展的一项 WHO 多中心研究报道, 对于月经推迟 28 天以内的妇女, 一次性给予 200、400 或 600mg 的米非司酮, 48 小时后再以阴道栓剂的形式给予 1mg 的吉美前列腺素, 完全流产率是 95%<sup>[81]</sup>。在三种处理方案之间, 相关的治疗结果、报道的合并症数、出血方式、血压与血红蛋白的变化均无显著的差异。

### 可选用的前列腺素

许多妇女不喜欢经阴道给药。目前不再提供肌肉注射用的磺前列酮, 并已发现口服米索前列醇与经阴道给予吉美前列腺素的效果相同, 至少对于停经 49 天以内的妇女是这样的<sup>[82]</sup>。法国开展了一项多中心的研究, 参加者为 895 名停经 49 天以内的妇女<sup>[83]</sup>。总共 505 名妇女接受 600mg 的米非司酮, 48 小时后再接受 0.4mg 的米索前列醇; 完全流产率是 97%。余下的 390 名妇女应用了相同的方案, 只是在第 1 次给药 4 小时后若仍未发生流产, 则再追加 0.2mg 的米索前列醇。这种方案将完全流产率提高到 99%。这些结果有力地提示, 当与米非司酮合用时, 至少对于停经达 49 天的妇女, 米索前列醇与吉美前列腺素的效果相同。与其他前列腺素类似物相比, 米索前列醇的价格低廉、在室温下稳定, 而且这种口服的给药方式有更好的可接受性, 这些对提供临床使用而言是极大的优点, 尤其在发展中国家更是如此。

### 效果

**流产** 接受前列腺素 4 小时后, 60%~70% 的妇女可观察到妊娠产物排出, 24 小时后为 85%。给予前列腺素 7 天内, 约 95% 的妇女完全流产。不完全流产者接受负压吸引术处理。约有 0.5%~1% 的妇女为止血而进行此项操作, 以便控制严重的出血。其余 2%~3% 的妇女要选择性地清宫, 通常是因为持续阴道失血、点状出血或提示有不完全流产的征兆。

**持续妊娠** 所有大规模的临床研究报告, 米非司酮与前列腺素联合使用终止妊娠时约有 0.5%~1% 的失败。对于失败的原因, 包括继续妊娠的比例、米非司酮的剂量与前列腺素的类型和剂量之间的关系有必要进一步加以研究。

**出血** 几乎所有的妇女在接受米非司酮后都出现阴道出血, 这种情况在使用前列腺素之前的发生率约为 50%~60%。其余的妇女, 出血通常发生在接受前列腺素后的前几小时内。在法国的多中心研究中, 出血平均持续 8 天, 90% 妇女的出血小于或等于 12 天<sup>[84]</sup>。虽然许多妇女发现这种出血在某种程度上比月经量多, 但极少需要治疗。在法国和英