

# 安得孕 與 排卵

馬偕醫院 婦產科

蔡明賢

1961年, Dr. Greenbalt發現Clomiphene (圖1)可以誘導排卵。

1965年, Dr. Kistner 發表安得孕可以誘導排卵, 成功率高達70%, 而其中有28%達到懷孕的目的。從此以後, 安得孕在世界各地廣泛地被實驗, 在相繼的幾年內, 由於許多學者醫師們的苦心, 使我們對於安得孕有了進一步的認識。

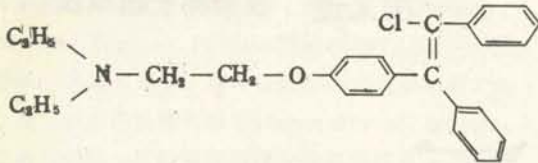


圖1. 安得孕(Clomiphene)的構造式

## 排卵(Ovulation)

FSH-RF (FSH-releasing factor) 和 LH-RF (LH-releasing factor) 在視丘下部, 特別是Median eminence 的地方儲存, 經過Portal system (Fig. 2), 分泌到腦下垂體前葉, 刺激垂體分泌FSH和LH. 卵巢在FSH和LH的作用之下, 在一定的情況下產生排卵。

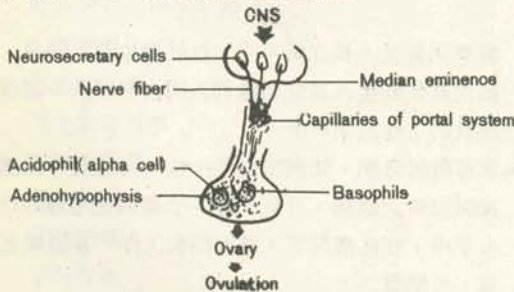


圖2. Relationship of hypothalamus to adenohypophysis and its target

檢定有無排卵的方法有下列幾種:

1. 懷孕。
2. 用Culdoscopy 看有無黃體。
3. 陰道細胞檢查 (Vaginal smear)。
4. Fern test
5. 基礎體溫 (BBT)。

6. 子宮內膜檢查。

前二項是絕對的; 而後四項乃是比較性的 (relative)。有了懷孕以及見到了黃體, 則百分之百有排卵; 但是其餘四種檢查, 陽性只表示有黃體素 (Progesterone) 的存在而已。

## 安得孕(Clomiphene)

### I. 對LH的影響:

Dr. Jacobson 在1968年發表了20個病例, 用了安得孕之後, 在第6.6天時, LH在血中的量約用後第一天的二倍, 以後逐漸下降, 在第十一天時恢復正常。在第13.3天時, 約第一天的三倍, 但在一天之內, 又恢復正常。(安得孕治療一個過程是五天。) 我們把它叫做 Clomiphene peak。每次 peak 之後, 就是可能排卵的時候。所以用安得孕, 百分之九十以上, 其排卵的時間在用藥後七天至十四天之間。用安得孕後第二或第三天時, 就可發現 LH 在血中的量增加, 而 estrogen 沒有變化, 所以 Dr. Jacobson 認為安得孕的 Primary action 是在 Hypothalamic - pituitary axis, 而非直接作用於卵巢。

### II. 對estrogen 的影響:

Dr. Smith 在1966年發表, 認為安得孕是直接作用於卵巢, 促進 estrogen 的形成, 然後刺激垂體分泌 LH, 再作用於卵巢而排卵。Dr. Smith 認為這是像普通排卵前, estrogen 突然增加的情形一樣。在實驗試管理, 有人實驗發現安得孕可使 TPNH 的可用性增加; TPNH 乃 steroidogenesis 所必需。

### III. 對各種組織的影響 (Histological change)

Dr. pildes 在1960年發表了一個病理解剖的個例這個病例乃是每天用75mg的安得孕, 總共用了五天。在半個月之後, 由於作心臟導管 (cardiac catheterization) 發生 Cardiac arrest 而死。經過死後病理檢查發現下面種種組織的變化。

1. 垂體 (Pituitary gland): 大部份是 deg

Investigators	No of patients	Ovulation rate per pts (%)	Pregnant rate per patient	Drug Cycles	Ovulatory cycles (%)	Pregnancy rate per ovulatory cycles
Becks etc	129	68	17	299	53	14.01
Roy etc	179	77.6	15.1	956	60.2	5.73
Rico & Rock	70	86	35.7	287	86.9	11.25
Yale-New Haven	81	60.5	25.9	346	43.1	15.4

圖3 Results of clomiphene to induce ovulation and pregnancy

regulated delta-1 細胞及 delta-2 細胞。前者被認為是 LH 的來源；而後者乃 FSH 的來源。

2. 卵巢：很多濾泡性囊腫 (Multiple follicular cysts) 存在。卵巢的 Granulosa cells 顯着在增殖，以及 theca interna 的黃素化 (luteinization)。

3. 子宮內膜：發育不全 (Hypoplastic)。

4. 甲狀腺及副腎上腺：沒有特殊變化。

### III. 結果：(Fig. 3)

由 Fig. 3. 我們可以得到下面幾點事實：

1. 大約有 50—60% 的 treat cycle 可以排卵；以病人來算，約有 60—80% 可以成功排卵。

2. 以病人來算，約有 15—35% 的不妊症病人可以得到懷孕；如以排卵期來算，大約有 10—15% 可以懷孕。

3. 懷孕的成功率與排卵的成功率相去甚遠，這是因為實驗的病人當中，有未結婚的，也有結婚而不要孩子的；有不妊症的病因不是沒有排卵而是其他的因素；以及 "Insufficient luteal phase" 所致。

### V. 用法，併發症及毒性：

用法尚未一致。但大部份使用每天 50mg，連續 5 天為一 Cycle。吃了五天之後，就依排卵檢定法去檢查有無排卵。假如沒有排卵，則一個月後可以同樣的劑量 (50mg) 服用 5 天，再去檢定。假如連續三個 Cycle 都無效，則劑量可以用 100mg 服用 5 天，再無效的話，就表示安得孕對人沒有作用，再試也是徒然。

併發症大略有下列幾種：

1. 卵巢擴大或卵巢囊腫：有人發表高達 45% 的病人會發生。只要停用安得孕，卵巢很快就恢復正常。

2. 下腹部痛：普通只是輕微的不適，大約有 1/3 的病人有此感覺。

3. Hot flush：大約有 20% 的病人會發生。

4. 皮膚疹：在臉部，背部或四肢會發生斑丘疹

狀紅斑，約有 9% 的病人會發生。對於 antihistamine 有效。

5. 視力模糊：有少數病人會發生。

6. 其他如毛髮脫落，小便頻繁，及神經質亦偶有所見。

安得孕乃在肝臟新陳代謝，有肝臟病時最好不要用。有一半的病人，發現 Prothrombin time 延長，但並沒有出血傾向。血液的檢查以及腎臟功能的試驗都沒有顯着的變化。雖然在動物實驗，安得孕會產生先天性畸形，但在人類使用中，尚無先天性畸形的報告。

## 結 論

不妊症的病發率很高，十對夫妻，就有一對得不到孩子。雖然我們已知道很多不妊症的原因，但到目前為止，可以有效地去治療的方法並不多。在手術發達的今天，我們可以把 Tubal obstruction 重新打開，但所得成功的機會也不過 15% 左右而已。安得孕用來誘導排卵，因而能夠懷孕的有 15—35%，已算難能可貴了。難怪有人稱呼它為“不妊症的仙丹”，雖有點過份，但也是件可喜的事。

因為不妊症的原因很多，而且安得孕的用法如果不當，常會發生很多的併發症來，所以凡要用安得孕的病人都應該接受婦產科醫師的檢查。處方及吩咐。每用安得孕一個 Cycle 完後，都需要按照醫師的指定時間來追蹤。如果有卵巢囊腫或其他併發症，都需要停止繼續服用。

其次，大約有 10% 成功的病人 (懷孕) 會有雙胞胎或多胞胎的可能，所以凡是經過安得孕治療而懷孕的產婦，都需要定期接受產前檢查。

我在一年前，就遇到一個隨便服用安得孕的病人，她僥倖地獲得；懷孕而且是雙胞胎，可是在整個過程裡，却發生了黃體囊腫與破裂，產生內出血而開刀；以及在生產時，發生 atonic bleeding，在別的地方被子宮切除。真是得不償失！小心，小心。