

女性激素对 胎儿发育及 婴儿健康的影响

世界卫生组织科学小组报告

技术报告丛书

657



世界卫生组织，日内瓦 1981

女性激素对胎儿发育 及婴儿健康的影响

世界卫生组织 编

翻译 马三艾

田北辰

校订 秉 中

人 民 卫 生 出 版 社

ISBN 92 4 120657 8

©世界卫生组织 1981

根据《全世界版权公约》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，应向设于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的材料，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它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。为了避免差讹和遗漏，专利产品第一个字母均用大写字母，以示区别。

女性激素对胎儿发育及婴儿健康的影响

世 界 卫 生 组 织 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米32开本 2¼印张 58千字

1983年3月第1版 1983年3月第1版第1次印刷

印数：00,001—17,100

统一书号：14048·4345 定价：0.39元

[科技新书目 41 — 81]

**世界卫生组织关于女性激素对胎儿发育及婴儿健康
影响的科研小组**

日内瓦, 1979年12月10~14日

成员

Dr E. Alberman, Pediatric Research Unit, Guy's Hospital, London, England

Dr H. W. Berendes, Epidemiology and Biometry Research Program, National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD, USA (Chairman).

Dr Ge Qin-sheng, Department of Obstetrics and Gynaecology, Capital Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China (Vice-Chairman)

Dr R. H. Gray, Department of Medical Demography, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, England

Dr S. Harlap, Department of Medical Ecology, Hebrew University, Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel (Rapporteur)

Dr O. P. Heinonen, Department of Community Health, University of Kuopio, Kuopio, Finland

Dr I. S. Marton, Postgraduate Medical School, Department of Obstetrics and Gynaecology, Budapest, Hungary

Dr P. Nylander, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria

秘书处

Dr M. A. Belsey, Medical Officer, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, WHO, Geneva, Switzerland (Secre-

tary)

Dr C. L. Berry, Department of Pathology, London Hospital Medical College, London, England (Temporary Adviser)

Dr M. Briggs, Deakin University, Victoria, Australia (WHO Consultant)

Dr D. T. Janerich, Cancer Control Bureau, State of New York, Department of Health, Office of Public Health, Albany, New York, USA (Temporary Adviser)

Dr A. M. Kuliev, Laboratory of Human Cytogenetics, Institute of Medical Genetics, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow, USSR (WHO Consultant)

目 录

1. 引言	1
2. 接触的分类及女性激素的应用	4
2.1 治疗不孕症	5
2.2 口服避孕药	5
2.3 其他激素避孕药	12
2.4 激素妊娠试验	14
2.5 产科保胎治疗	15
2.6 抑制泌乳	16
3. 发育后果不良的研究方法	17
3.1 各发育时期接触性激素的危险	17
3.2 细胞遗传学研究	18
3.3 显微镜及肉眼检查	19
3.4 初生儿及日后生活的观察	19
3.5 动物畸胎学	20
3.6 流行病学研究	20
3.7 性激素与胎儿后果研究的特殊问题	23
3.8 确定接触激素或妊娠后果时的偏差	25
3.9 混淆	26
4. 对现有资料的评价	27
4.1 治疗不孕症	28
4.2 激素避孕剂	28
4.3 激素妊娠试验	42
4.4 激素保胎治疗	45
4.5 哺乳期母亲使用甾体类避孕药	50
4.6 激素避孕药对泌乳量及授乳时期的影响	51

5. 结论与建议	57
5.1 公共卫生的影响	57
5.2 应用性激素的指征	59
5.3 对进一步研究的建议	60
参考资料	61
附录1. 女性激素的化学结构	78

女性激素对胎儿发育及 婴儿健康的影响

世界卫生组织科研小组于1979年12月10~14日在日内瓦召开了关于女性激素对胎儿发育及婴儿健康影响的会议。人类生育研究、发展、人员培训特别规划处的C.斯坦德雷夫人代表总干事主持了这次会议。

1. 引言

女性激素¹用于各种目的如治疗先兆流产、习惯性流产、早产、不孕及痛经等迄今已近40年。它也曾用作堕胎药，妊娠试验用的药物及广为应用的避孕药。现有天然的及人工合成的性激素配方约30种以上，除用于避孕、治疗不孕及痛经外，其使用效果常缺乏完整的科学根据。妊娠期前后普遍应用这些药物，不论是妊娠前、妊娠期中或分娩后，对胎儿发育和婴儿健康的影响问题，多年来引起了很多疑问。

虽然对胎儿的不良作用并非经常发生，但某些罕见的不良影响曾有报道。这些影响，不能归咎于一般范畴的性激素，而只能归咎于治疗特殊情况的特定激素。此外，用甾体类药物做避孕剂的安危率与用性激素做妊娠试验、治疗先兆流产及不孕是大不相同的。在广大群众中，权衡安危率及罕见的不良作用问题，可按以下各点做出良好判断：(1)应用性激素

¹ 本报告中“性激素”一词是指任何一种天然或合成的有雌二醇、睾酮或黄体酮生物特性的物质。“激素避孕”指用性激素避孕者。

的频率，(2)使用的原因，(3)治疗的效果。

激素避孕药发展以前，女性激素的应用即使广泛，也主要限于发达国家中享有良好医疗设备的妇女。激素避孕药的出现，国家计划生育机构的建立以及与基层保健的结合均使女性激素成为医学史上使用广泛的单一型药物。据估计约有5000万~6500万妇女经常服激素避孕药⁽¹⁾，150万~200万妇女注射长效避孕药。至少50%应用口服避孕药及全部注射避孕药者均为发展中国家的妇女。

应用激素避孕药者累及子代的潜在危险：停止避孕药后立即怀孕、怀孕早期开始用激素或因避孕药无效而怀孕者，胎儿均可因接触外源性激素而受到影响。自使用激素避孕药计划生育以来，约15~35%妇女在停药后2月内怀孕（世界卫生组织未发表资料）。尽管口服激素避孕药失败率每年不到0.3%，但每年可有多达160,000胎儿受到接触的影响。

分娩后立即服用女性激素药者，可通过授乳影响婴儿。卫生及计划生育部门在此时敦促妇女采取避孕措施有一定道理。首先，妇女刚生过孩子，有强烈的避孕要求。第二，此时期对于避孕药的副作用耐受较好，故可促其继续使用下去。第三，妇女分娩后与卫生及计划生育部门的接触增加。最后，虽然亲自哺乳，可因喂奶多少及母体营养健康水平而在一定时期内起到避孕作用，但不能成为一种可靠的避孕方法。据估计，仅哺乳未采取避孕措施而怀孕者约为0.92~11.0%（即产后首次排卵受孕）⁽²⁾。因而有许多妇女要求并使用其他方法避孕，其中包括激素避孕药。这种产后服用的激素避孕药可因母乳质和量的改变，或因激素本身或其代谢产物通过母乳到达婴儿而产生不利影响。据信婴儿生后头几个月的接触比晚些时候接触更为有害。一些地方有这种接触的

婴儿可多达 9 %。

在其他情况下使用性激素因不同国家与不同时期差别很大。黄体酮及有类似作用的合成药仍广泛用于治疗习惯性流产或先兆流产，但因缺乏有效证据在许多国家已不使用。有的国家接触性激素的胎儿多达 30~40%。同样，现在虽然已经有了更为可靠的方法诊断怀孕，但有的国家仍沿用性激素撤退出血法进行诊断。

许多卫生专家指出，胎儿、婴儿接触女性激素可致重大的公共卫生问题。子代的出生缺陷为最主要的发育障碍，但把激素影响局限于对胎儿健康有关的出生缺陷是不够的。影响子代健康的其他问题也有同等重要性。包括晚期胎儿、新生儿及婴儿死亡率的病理问题，以及自然流产率与流产胚胎的染色体异常等问题。应当注意的还有其他特征性问题也包括出生体重、性别比例、单卵或双卵孪生率、不孕率及行为变态等。这些特征的改变可能是使用甾体类避孕药所产生利弊的间接指征。婴儿对性激素的可变反应以及这些特征的易感可能性因不同人群而异。

为卫生方针提供一个良好的科学基础，需要对现有的性激素特定的类型及其应用在针对胎儿发育及婴儿健康有关的潜在危险性方面进行研究，并加以仔细评价。文献中曾对几种接触方式及用药指征采用集合法进行过研究，并为了对每一接触方式的危险性进行检查，文献表中的资料常需分别进行研究。这在检查特定接触方式的安危时十分重要，由此可分析其与公共卫生的关系。

由于不同动物种属在性激素的代谢、胎盘传送和胚胎发育的计时和受损性方面的差别很大，因而科学组在分析人类胎儿和婴儿在不同情况下用不同性激素的危险性时，不侧重

动物研究，本报告中删掉一些这类参考材料并不意味着贬低或否认动物毒理学和畸胎学研究在分析药物（包括性激素）安全上的重要性。判断性激素对胎儿发育及婴儿健康的影响问题时大部分是根据流行病学研究进行的。

本报告的目的是：评价特定类型性激素的研究及其应用，确定其对胎儿发育及婴儿健康的安全性，并推荐进一步的适当研究工作。

2. 接触的分类及女性激素的应用

接触性激素及其对胎、婴儿健康的危害性可分三大类：(1)怀孕前接触；(2)怀孕期接触；(3)婴儿通过母乳接触。各类接触的实例见表1。尚难取得各类接触程度的评价。

针对表1中所列各指征有很多市售商品化合物。包括天然存在的孕酮和雌二醇，及其酯类，及多种合成衍化物。药

表1 接触性激素可能影响胎儿发育及婴儿健康的分类

怀孕前

治疗不孕

先用避孕药然后停药以促使受孕

怀孕后

由于疏忽大意或怀孕后继续用激素避孕药

性交后用激素避孕药

激素妊娠试验

治疗习惯性或先兆流产

治疗早产

分娩后

婴儿仍吃母乳时用激素避孕药

服激素退奶时仍哺乳

用雌激素、孕激素及雄激素的化学结构式见附录 1。雄激素不甚重要，因最初用于退奶，故通过乳汁达到婴儿的量甚少。有些孕激素有较弱的雄激素作用。

有关性激素的化学及药理学详述可参见文献^[3,4,5,6,7]。

2.1 治疗不孕症

性激素常用来治疗女性不孕症，表 2 列出几种在选择情况下的典型治疗概括。

表 2 女性不孕症的激素治疗

病理表现	常用方法举例
子宫发育不良	10~20mg 戊酸雌二醇 (estradiol valerate) 或苯甲酸雌二醇 (estradiol benzoate) 肌肉注射加 250mg 己酸孕酮 (hydroxyprogesterone caproate) 肌肉注射，每周一次；或苯甲酸雌二醇加 10~15mg 炔诺酮 (norethisterone) 口服，每周一次
黄体期缺陷	在周期第 19~26 天口服 5~10mg 炔诺酮；或在第 17 天肌肉注射己酸孕酮 250mg
月经周期不规律	复合口服避孕药
原发性闭经	20mg 戊酸雌二醇，肌肉注射
继发性闭经	10~20mg 炔诺酮，口服（每周一次）

用做诱发排卵的唯一性激素是克罗米芬 (clomifene)。妇女在用此药及其他诱发排卵药（即促性腺激素）以前，常先给孕激素及/或雌激素以促使子宫内膜便于着床。

2.2 口服避孕药

单用孕激素或孕激素与雌激素合用的避孕药应用最广。到目前为止，商品口服避孕药所用的雌激素只有两种，即炔

表 3 复合口服避孕药配方 (固定剂量)

孕激素	剂 量 $\mu\text{mol (mg)}$	雌激素	剂 量 $\text{nmol } (\mu\text{g})$	每周服药 药日数	商品名称
异炔诺酮 noretynodrel	33.1(9.85)	炔雌醇甲醚	477(150)	20	Enovid
	16.8(5)	mestranol	238(75)	20	Conovid
	10.1(3)		238(75)	21	Norolen
	8.4(2.5)		318(100)	20	Conovid-E
	8.4(2.5)	炔雌醇 ethinylestradiol	169(50)	21	Sinovaryl
炔诺酮 norethisterone	33.6(10)	炔雌醇甲醚	477(150)	20	Ortho-Novum 10
	16.8(5)		238(75)	20	Ortho-Novum 5
	16.8(5)		159(50)	20	Norluten D
	6.7(2)		318(100)	21	Norinyl 2
	6.7(2)	炔雌醇	169(50)	21	Econ
	3.4(1)	炔雌醇甲醚	318(100)	21	Conlunett
	3.4(1)		254(80)	21	Ortho-Novum 1/80
	3.4(1)		159(50)	21	Norinyl 1
3-去氧炔诺酮 lynestrenol	17.6(5)	炔雌醇甲醚	477(150)	20	Lyndiol
	8.8(2.5)		238(75)	22	Lyndiol 2.5
	3.8(2.5)	炔雌醇	169(50)	22	Minilyn
	3.5(1)	炔雌醇甲醚	318(100)	22	Ovestat
	2.6(0.75)	炔雌醇	126(37.5)	22	Restovar

孕激素	剂 量 μmol (mg)	雌激素	剂 量 nmol (μg)	每周期服 药 日 数	商品名称
醋酸炔雌醚 quingestanol acetate	1.2(0.5)	炔雌醇	169(50)	21	Riglovis
乙烯异诺酮 norgesterone	16.7(5)	炔雌醇	253(75)	20	Vestaline
	8.4(2.5)		338(100)	20	Vestaline M
	3.3(1)		338(100)	21	Vestaline-1
醋酸炔诺酮 norethisterone acetate	11.8(4)	炔雌醇甲醚	318(100)	21	Ovulen 35
	11.8(4)	炔雌醇	169(50)	20	Anovlar
	8.8(3)		169(50)	21	Gynovlar
	7.4(2.5)		169(50)	20	Norlestrin
	4.4(1.5)		101(30)	21	Zorane 1.5/30
	2.9(1)		169(50)	21	Minovlar
	2.9(1)		101(30)	21	Loestrin 1/30
	2.9(1)		68(20)	21	Loestrin 1/20
	1.5(0.5)		169(50)	21	Proter
双醋炔诺酮 etynodiol diacetate	5.2(2)	炔雌醇甲醚	318(100)	20	Ovulen
	2.6(1)		318(100)	21	Ovulen 21
	2.6(1)		191(60)	21	MetruLEN
	2.6(1)	炔雌醇	169(50)	21	Ovulen 1/50
	1.3(0.5)	炔雌醇甲醚	318(100)	21	Ovulen 0.5
	1.3(0.5)	炔雌醇	169(50)	21	Ovulen 0.5/50

孕激素	剂量 μmol (mg)	雌激素	剂量 nmol (μg)	每周服药 药日数	商品名称
三烯炔诺酮 norgestrienone	6.8(2) 1.7(0.5)	炔雌醇	169(50) 169(50)	21 21	Planor Miniplanor
18-甲基炔诺酮 norgestrel	1.6(0.5) 1.6(0.5) 0.96(0.3)		169(50) 101(30) 101(30)	21 21 21	Ovral Eugynon-30 Microgynon-30
左旋18-甲基炔诺酮 levonorgestrel	0.80(0.25) 0.80(0.25) 0.48(0.15)	炔雌醇	169(50) 101(30) 101(30)	21 21 21	Nordiol Neogynon-30 Nordette
氯地孕酮 chlormadinone acetate	7.4(3) 4.9(2)	炔雌醇甲醚	101(30) 318(100)	21 21	Nordette Nogestin
醋酸甲孕酮 medroxyprogesterone acetate	26.0(10) 26.0(10) 13.0(5) 10.4(4) 5.2(2) 5.2(2)	炔雌醇	159(50) 169(50) 169(50) 202(60) 253(75) 169(50)	21 20 20 20 20 21	Femigen Provest Ciclofarlutal Aliben Estrofarlutal Protex
甲地孕酮 megestrol acetate	13.0(5) 10.4(4) 5.2(2)	炔雌醇甲醚 炔雌醇	318(100) 169(50) 338(100)	20 20 21	Delpregnin Volidan Vuvacon
methenmedinone acetate ^a	13.0(5)	炔雌醇甲醚	318(100)	20	Antigest(Superlutin)

^a 17-羟-16-甲烯- Δ^5 -黄体酮

表 4 口服避孕药的可变量

周 期 (日)	孕 激 素	化 合 物	雌 激 素		商品名称
			化 合 物	剂 量 $\mu\text{mol} (\mu\text{g})$	
5~19 20~24	异炔诺酮		炔雌醇甲醚	238(75)	Feminar
			炔雌醇甲醚	238(75)	
5~19 20~24	异炔诺酮		炔雌醇甲醚	318(100)	Feminar 21
			炔雌醇甲醚	318(100)	
5~19 20~25	炔诺酮		炔雌醇	338(100)	Norquental
			炔雌醇	338(100)	
5~18 19~25	炔诺酮		炔雌醇甲醚	318(100)	Ortho-Novin SQ
			炔雌醇甲醚	318(100)	
5~18 19~24	炔诺酮		炔雌醇甲醚	254(80)	Norquen
			炔雌醇甲醚	254(80)	
5~18 19~24	炔诺酮		炔雌醇甲醚	254(80)	Norace-1
			炔雌醇甲醚	254(80)	
5~18 19~24	炔诺酮		炔雌醇甲醚	159(50)	Mestronil
			炔雌醇甲醚	159(50)	

周 期 (日)	孕 激 素		雌 激 素		商品名称
	化 合 物	剂 量 $\mu\text{mol} (\mu\text{g})$	化 合 物	剂 量 $\mu\text{mol} (\mu\text{g})$	
1~7			炔雌醇甲醚	238(75)	Ovanon
8~23	3-去氧炔诺酮	8.8(2.5)	炔雌醇甲醚	238(75)	
5~18			炔雌醇甲醚	254(80)	Evelea
19~25	双醋炔诺酮	2.6(1)	炔雌醇甲醚	254(80)	
5~15			炔雌醇甲醚	318(100)	Miniquen
16~25	双醋炔诺酮	1.3(0.5)	炔雌醇甲醚	318(100)	
5~20			炔雌醇	338(100)	Oracon
21~25	二甲炔睾酮	74.4(25)	炔雌醇	338(100)	
5~15			炔雌醇甲醚	254(80)	Sequential
16~25	氯地孕酮	4.9(2)	炔雌醇甲醚	254(80)	
5~20			炔雌醇甲醚	254(80)	Sequens
21~25	氯地孕酮	4.9(2)	炔雌醇甲醚	254(80)	
5~15			炔雌醇	159(50)	Menol
16~25	氯地孕酮	4.9(2)	炔雌醇	159(50)	
5~18			炔雌醇甲醚	318(100)	Sequens-21
19~25	氯地孕酮	3.7(1.5)	炔雌醇甲醚	318(100)	