

第2版

小儿与青春 妇科学

主 编 杨冬梓 石一复



人民卫生出版社

第2版

小儿与青春期 妇科学

名誉主编 郎景和

主 编 杨冬梓 石一复

副主编 张清学 乔 杰

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

小儿与青春期妇科学/杨冬梓等主编. —2版. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 10

ISBN 978-7-117-10491-3

I. 小… II. 杨… III. ①儿科学:妇科学②青春期-
妇科学 IV. R711

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 117868 号

小儿与青春期妇科学

第 2 版

主 编: 杨冬梓 石一复

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 28.25

字 数: 664 千字

版 次: 2003 年 11 月第 1 版 2008 年 10 月第 2 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10491-3/R·10492

定 价: 69.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

第一版前言

小儿和青春期妇科学作为妇科学的分支学科已经有了 60 多年的长足发展。国内的妇科前辈们业已为小儿和青春期妇科学的发展做了不懈的努力。为了反映当代世界小儿和青春期妇科的最新进展,以及国内这方面工作的成就,以适应国内小儿和青春期妇科学实践和发展的要求,我们组织撰写了这部专著《小儿和青春期妇科学》。

本书以临床实用为主,兼及有关的基础理论,如胚胎学、遗传学及药理学,或相关学科知识,如心理学、社会学及法医学等,还针对小儿与青春期的生理解剖特点,专设了介绍检查方法的章节和介绍生理正常值的附录。

本书立足于“全”(全面覆盖小儿和青春期妇科涉及的各种问题,包括生长发育及其异常,遗传疾病在幼女和少女时期妇科方面的表现,性成熟及其异常,小儿及青春期妇科炎症,肿瘤,外伤,青春期生殖健康等);“新”(利用现代电脑网络及信息交流获得更新、更多的知识并纳入本书,尤其是发展迅速的遗传学,基因功能学,检查方法学及治疗学等方面要求做到提供“Update”既最新的资料);力求其“实用性”,“科学性”和“指导性”是本书的重要编写指导思想。因此本书从理论到应用都有比较详细的介绍。旨在既能为在此领域内从事高水平深入研究的专业工作者提供参考和最新资料,也能让临床工作者从中得到原则性的指导和实际运作的帮助。

鉴于小儿和青春期妇科学涉及到社会学,心理学等其他学科,反映中国国情及其相应的流行病学和实践特点是本书的另一宗旨。书中收纳引用了大量我国多年来在小儿与青春期妇科学领域的研究和实践的总结资料及文献,特别是学术观点,可以说此书凝集了我国近代妇科工作者在这一领域的经验教训的精华。

本书得以成功出版是多方支持的结果。从编写筹备的开始,就得到了中山大学邝健全教授的热情支持和鼓励,还对编写大纲提出了宝贵的意见。在编委会的组织过程中,既有国内多位著名专家亲自加盟和大力支持,又有中青年的同道的踊跃参加,这一高水平写作班子的组成是本书顺利完成的有力保证。各位编委在不同的单位都身任重担,他们不惜牺牲宝贵的业余时间的精神和认真态度保证了本书的进度和高质量。张清学博士和郑澄宇硕士身兼编写者和编委秘书,默默地承担了大量的通信联络和电脑操作等琐碎事务。中山大学附属第二医院对本书的出版提供了部分资助。人民卫生出版社的帮助和支持起到了最终的决定性作用。在此,对以上各位以及所有支持和关心本书的朋友们致以诚挚的谢意。对我国著名的妇产科老前辈江森教授和邝健全教授为本书撰写的序言深

表衷心的感谢。

在这里要特别感谢的是我们的家人。亲人们不但对我们的编书工作自始至终给予精神上的理解与支持，还在电脑操作，文字处理和资料整理等方面不厌其烦地具体协作，助了我们不可少的一臂之力。

尽管我们尽了最大的努力，由于水平限制和时间匆促，书中仍不免有遗漏与缺憾之处，恳请医界同道们不吝指教。

编 者

2002年11月

目 录

◎ 第一章 女性生殖器官的分化、发育及生理	1
第一节 性腺与生殖胚胎学基础	1
第二节 女性生殖器官的发育	6
第三节 青春期的生理变化	19
◎ 第二章 小儿与青春期女性生殖系统的生理解剖特点	33
第一节 胎儿期及新生儿期	33
第二节 儿童期	35
第三节 青春期	37
◎ 第三章 小儿与青春期生殖器官的检查方法	39
第一节 病史	39
第二节 常规检查	41
第三节 阴道探针检查及小窥器检查	46
第四节 阴道内窥镜检查	47
第五节 影像学检查	48
◎ 第四章 生殖道缺陷及畸形	55
第一节 生殖道先天性畸形	55
第二节 性发育异常	67
◎ 第五章 生殖器官炎症	93
第一节 外阴阴道炎	93
第二节 性传播疾病	109
第三节 内生殖器炎症	130
◎ 第六章 青春期发育异常	138
第一节 性早熟	138
第二节 青春期延迟	154

◎ 第七章 青春期月经异常及相关疾病	164
第一节 青春期功能失调性子宫出血	164
第二节 多囊卵巢综合征	184
第三节 闭经	205
第四节 痛经	218
第五节 子宫内膜异位症	222
第六节 经前期紧张综合征	239
◎ 第八章 幼少女生殖器官恶性肿瘤	246
第一节 卵巢肿瘤	246
第二节 幼少女阴道宫颈恶性肿瘤	254
第三节 特殊类型的性腺肿瘤	260
◎ 第九章 女性生殖器官创伤	264
第一节 单纯外伤（包括自伤）	264
第二节 性侵犯性创伤	269
第三节 医源性创伤	270
◎ 第十章 化疗患者的卵巢功能保护	272
◎ 第十一章 乳腺疾病	282
第一节 乳腺畸形	282
第二节 乳腺炎症	285
第三节 单纯性乳腺增生	287
第四节 乳房肿瘤	288
◎ 第十二章 青春期性行为及妊娠	298
第一节 青春期性意识	298
第二节 青春期性行为	299
第三节 青春期妊娠（少女妊娠）	304
◎ 第十三章 青春期避孕	307
第一节 屏障避孕法	308
第二节 甾体避孕药	310
第三节 其他避孕方法	315
第四节 避孕失败后的补救措施	317
◎ 第十四章 小儿及青春期保健	321
第一节 婴幼儿保健	321
第二节 青春期保健	324

第三节	性教育	347
第四节	性心理健康辅导	352
◎ 第十五章	儿童及青少年妇科有关的法律问题	365
第一节	性犯罪和性虐待后的妇科检查	365
第二节	性骚扰	374
第三节	生殖器官切除的法律问题	378
◎ 第十六章	小儿及青春期妇科综合征	381
◎ 第十七章	药物对女性胎儿生殖器的不良影响	400
第一节	妊娠期母儿药物动力学特点	400
第二节	药物对女性胎儿生殖器的不良影响及用药选择	404
◎ 第十八章	小儿妇科检查有关的麻醉方法	406
◎ 附录一	Tanner 性征发育分级	410
◎ 附录二	女性生殖器官及乳房的正常值	411
◎ 附录三	骨龄测定	414
◎ 附录四	实验室检查正常参考值	422
◎ 附录五	儿童与青春期妇科内分泌常用药物剂量	426
◎ 附录六	药物妊娠危险性等级分类表	428

第一章

女性生殖器官的分化、发育及生理

第一节 性腺与生殖胚胎学基础

一、性染色体与卵巢发育

二、内生生殖器官的分化

三、外生殖器的分化

第二节 女性生殖器官的发育

一、性激素与女性生殖器官发育的关系

二、内生生殖器官的发育

三、外生殖器官的发育

四、乳腺发育

第三节 青春期的生理变化

一、机体发育、心理发育及第二性征的发育

二、青春期神经内分泌调节

三、月经初潮

第一节 性腺与生殖胚胎学基础

女性和男性的生殖系统的胚胎发生都来自胚胎早期发生时的间介中胚层。在胚胎早期，它们是相似的，即为性未分化期。在人胚第6周末以前，生殖腺为未分化生殖腺，而胚胎的外生殖器则要到第9周才能辨认性别。生殖系统（包括性腺、生殖管道和外生殖器）在发生中均可分为性未分化和性分化两个阶段。决定卵巢分化的主要是性染色体或其所含的基因，而主要决定生殖管道和外生殖器分化的是性激素。

一、性染色体与卵巢发育

性染色体在性别决定中起主导作用。但是，以单纯的性染色体（X 或 Y）决定性别分化的理论已不能完全解释性染色体组成与性腺不一致的现象，其最简单的例子是核型为 46, XY 女性或 46, XX 男性。目前的性别分化理论已被由 Y 染色体上的 *SR Y* 基因为主的多个基因决定性别的理论所代替。Y 染色体上至少存在一个基因诱导睾丸的发生，即决定原始性腺发育成睾丸的睾丸决定因子（testis determining factor, *TDF*）。*TDF* 曾一度被认为是雄性

特异的组织相容性抗原(histocompatibility Y antigen, H-Y 抗原)基因,因证据不足终被摒弃。尽管 H-Y 抗原在精子生成中起关键性作用,但也不再被认为是睾丸分化的决定因素。1986 年,Vergranud 等首先构建了染色体缺失图,将 Y 染色体分为 7 个区段,认为 *TDF* 定位于 1 区。次年,Page 等分离出一个位于 1A₂ 区段编码含有锌指结构蛋白质的基因-锌指 Y 基因(zinc finger of the Y, *ZFY*),被认为是 *TDF* 的候选基因。不久,人们发现 XX 男性和 XX 真两性畸形患者缺乏 *ZFY*,却检测到 Y 短臂上的 1A₁ 片段,表明 *TDF* 并非 *ZFY*,其位置在 1A₁ 区域。1990 年, Sinclair 等在假常染色体区相邻的 60kb1A₁ 区段内克隆到一单拷贝基因,距假常染色体区边界约 8kb,并将其命名为性别决定区域 Y 基因(sex-determining region Y, *SRY*)。次年 Koopman 等将小鼠的 *SRY* 基因导入雌鼠胚胎后,成功地实现了小鼠性别转化,使 *SRY* 基因成为人类 *TDF* 的最佳候选基因。

SRY 是在性别决定中起首要作用的调控基因,当存在一个正常 *SRY* 基因时,它与其他性别相关基因协同作用使性别向男性发育(图 1-1-1); *SRY* 基因缺乏或突变则使性别向女性发育或引起性反转及两性畸形。*SRY* 的存在虽可指导睾丸的发育,但一个完整的性分化则是 X、Y 和常染色体上多个基因协同作用的结果。最近在 X 染色体短臂 Xp21 区域发现的名为剂量敏感性性别反转(dosage sensitive sex reversal, *DSS*)基因就是一个例子。在 *SRY* 存在的情况下,具有活性且含 *DSS* 基因的 X 染色体短臂片断的重复能导致女性个体的发生,这表明了 *DSS* 的性别决定作用。除 *DSS* 之外,其他与性决定的基因还主要包括 *WT1*、*SFI*、*SOX9*、*DAX1* 和 *SOX3* 等,目前认为 *WT1* 和 *SFI* 对性的决定作用先于 *SRY*,而 *SOX9* 与 *SRY* 呈相互抑制的关系。



图 1-1-1 *SRY* 基因与性生殖器官形成

1: 未分化生殖腺, 于受孕后 43 天形成; 2、3: 分别是胚胎睾丸和卵巢

SRY 决定睾丸生长发育, 进而影响精子的产生, 然而正常的精子产生直接受 Y 染色体上 *SRY* 以外的其他基因影响, 其中主要包括的是位于 Y 染色体长臂近端的无精基因 *AZF* (*AZF_a*、*AZF_b*、*AZF_c*)。约 10% ~ 15% 的无精病例和 5% ~ 10% 的严重少精病例都发现含 *AZF* 基因在内的称为 *DAZ* 片断的新发生性缺失。*DAX1* 已被认定为抗睾丸基因, 能促使卵巢的发育。与 *SRY* 相结合, *SOX9* 基因在胚胎期能促进睾丸细胞的形成。最近的研究也证明了位于第 1 号染色体上的 *WNT4* 基因具有阻止男性睾丸中 Leydig 细胞的发育生长。*WNT4* 的两次出现, 可使男性胚胎转变为女性。

缺乏 Y 染色体的胚胎, 其未分化性腺朝卵巢方向分化(见图 1-1-1)。卵巢的形成

比睾丸晚。人胚第9~10周,初级性索(primitive gonadal cord)向深部生长,在该处形成不完善的卵巢网(rete ovarii)。随后,初级性索与卵巢网逐渐退化,被血管和基质所取代,成为卵巢髓质。此后,生殖腺表面上皮又形成新的细胞索,称次级性索(secondary sex cord)或皮质索(cortical cord),它们较短,分散于皮质内。约人胚第16周时,皮质索断裂为许多孤立的细胞团,即原始卵泡(primordial follicle)。原始卵泡的中央是一个由原始生殖细胞分化来的卵原细胞,周围是一层由皮质索细胞分化来的小而扁平的卵泡细胞。卵泡之间的间充质组成卵巢基质。原始生殖细胞和卵原细胞都是干细胞,能不断进行分裂而生成初级卵母细胞,这一过程可发生在女性胎儿仅处于妊娠第三个月时。出生时卵巢内的卵原细胞全部消失,留下的全是初级卵母细胞,其数目可达100万~200万个。大多数的初级卵母细胞一直持续至青春期前。初级卵母细胞停留在减数分裂的核网期,数目不增多,而到女性发育进入性成熟后才能继续分裂而生成次级卵母细胞。只有在受精后,次级卵母细胞才能进一步分裂完成减数分裂的全过程。只有少部分的初级卵母细胞能够完成减数分裂全过程而生成成熟卵子,大部分则退化消失。

目前对与卵巢功能丧失(ovarian failure)有关的基因研究已有新解释,认为 *Zfx*、*c-kit* 等鼠基因是候选基因。尚没有定性的而定位于X染色体长臂关键区域的基因对卵巢功能的调控起着重要的作用。影响后期卵细胞和卵巢卵泡功能的促性腺激素基因及其受体基因与卵巢功能丧失也有密切的关系。

(杨冬梓 陆国辉)

二、内生殖器官的分化

人胚第6周时,男女两性胚胎都发生两套生殖管道,位于生殖嵴外侧:

中肾管(也称为午非管 Wolffian duct)由中肾直通泄殖腔,是原肾管的继续发育,为男性内生殖器的始基。

副中肾管(paramesonephric duct,也称苗勒管 Müllerian duct)是在胚胎第5周时由泌尿生殖嵴背外侧的头端体腔上皮纵行沟状陷入,向尾端发展,到第6周表面闭合而成的管道,其上端呈漏斗状,开口于体腔(腹腔),下端是盲端与尿生殖窦的背部相连,左右各一。按其走行方向可将副中肾管分为3段:上段沿背侧体壁纵行向下,平行于中肾管外侧;中段向内斜行,横越中肾管前方向体中线伸展,到达中肾管的内侧;下段的左、右副中肾管在中线合并成一个管道。汇合后的副中肾管继续向尾端延伸直达尿生殖窦的后壁,其末端(与尿生殖窦相接处)中胚层组织形成一个小突起,称为窦结节(sinus tubercle,又称 Müller 结节)。副中肾管是发育为女性内生殖器的始基。

两性生殖管道的分化受睾丸间质细胞产生的雄激素与睾丸支持细胞产生的抗副中肾管激素的调控。由于女性胎儿体内无上述两种激素,中肾管退化,副中肾管则充分发育为女性内生殖器;男性胎儿则相反,中肾管充分发育,副中肾管退化。

(一) 输卵管的形成

输卵管是由副中肾管的上段和中段衍化而来:副中肾管上段纵列,沿背侧体壁向尾侧纵行,保持细长状态,以后衍化为输卵管,其颅端的最早体腔上皮内陷部分不闭合,构成输卵管伞部。输卵管肌层及结缔组织约在胎儿第12周开始发生,至妊娠中期可辨认出肌壁和内膜两层结构,纤毛细胞出现于第19周,内膜的皱襞约在胎儿第28周以后出现。

(二) 子宫及宫颈的形成

胚胎第8周左右,副中肾管下段左右合并,逐渐向上方进展,形成子宫原基。合并初始保持有中隔,使之分为两个腔,约在胎儿第12周末中隔消失,成为单一内腔。与输卵管相连的部分,周围间叶组织增殖活跃,管壁加厚,管腔增大,构成子宫体及子宫底部分。子宫颈部则由副中肾管尾段的纵列部分衍化而成。此时子宫体和子宫颈可辨认。胎儿16周时,开始形成子宫肌层及结缔组织。第24周末子宫腔上皮层开始有腺芽,于最后12周受胎盘激素的影响,子宫迅速发育,子宫内膜增厚充血,至足月时子宫内膜腺体的发育已比较完善。胎儿的子宫颈比子宫体大得多,出生时子宫底平坦,子宫体、颈比例为1:2,直至童年期。近青春期时,子宫体、颈的这种比例才发生变化,子宫进一步发育成熟。

(三) 阴道的形成

有人认为阴道的形成分为两部分,阴道穹隆部来自副中肾管的下段,阴道的其余部分则由尿生殖窦后壁的窦结节增生而成的阴道板形成;也有人较为接受 Bulmer 提出的“阴道全部由尿生殖窦的窦阴道球演变而来”。此后的理论阐述为:孕期第9周时,胎儿副中肾管末端在与尿生殖窦相接处形成窦结节,在结节外侧两条中肾管进入尿生殖窦。在中肾管与窦结节之间的尿生殖窦组织向外增生形成成对的窦阴道球,并套入副中肾管合并体的末端。这些窦阴道球的内胚层细胞很快分裂增殖,形成一实心的细胞索,称为阴道板(vaginal plate)。以后阴道板向上增殖,增加长度,使子宫腔与尿生殖窦之间的距离增加,构成未来阴道的雏形。另外自胚胎第11周起阴道板之尾端中央的细胞退化而开始腔道化,自下而上地进行,到胚胎第5个月时,整个阴道腔形成。同时宫颈周围的间充质呈梭形增厚,阴道板向头侧围绕着发育中的宫颈增生,最后腔化,形成阴道穹隆。阴道形成后,阴道腔与尿生殖窦之间隔以一层膜,它是由尿生殖窦上皮层及一薄层中胚层构成环状薄膜,即为处女膜。妊娠后半期处女膜向外开口,阴道与体外相通。阴道腔的被覆上皮一般认为来自尿生殖窦的内胚层细胞,而阴道的纤维与肌肉则来自外周的间充质(图1-1-2)。

(四) 内生殖器官韧带的形成

女性生殖器官的韧带是由生殖嵴的残余部分和中肾体的系膜合并组成,后两者的组

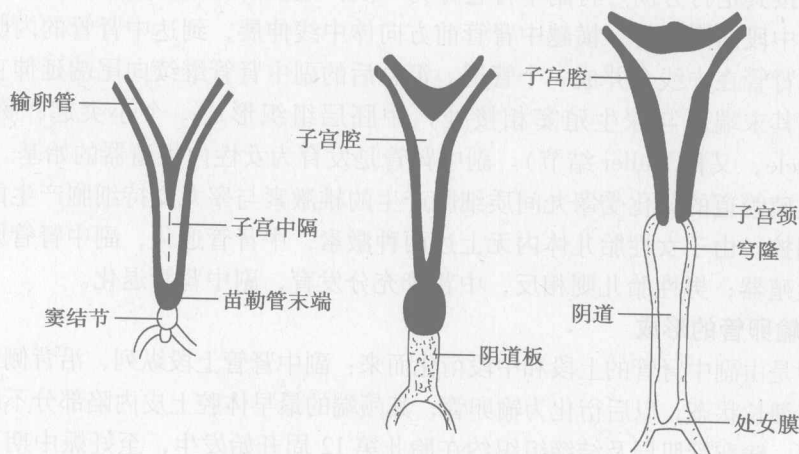


图1-1-2 子宫和阴道的形成

组织均起源于间叶，在形成韧带过程中有纤维及肌肉的增生，因此变成结实的带状结构，在关键的段落形成女性内生殖器的韧带。起初，生殖嵴是个比较细长的结构，与中肾体有共同的生殖中肾系膜。当椭圆形的卵巢形成而中肾体退化时，残余的生殖嵴及中肾系膜便结合起来成为韧带。首先，卵巢上端以上的生殖嵴及中肾系膜变致密，成为悬吊卵巢上端的韧带，称为卵巢悬韧带。卵巢下端的生殖嵴及中肾系膜又形成韧带，以连接卵巢至子宫角的后面，成为卵巢固有韧带。这条韧带穿过子宫壁，由子宫角的前面伸向盆壁的前侧，成为连接子宫与骨盆前壁的引带。引带又沿腹股沟延伸至生殖隆突，与隆突的韧带连接。人们把引带加隆突韧带统称为圆韧带。由于中肾管、副中肾管和性腺均发生在腹膜后，当生殖腺及中肾体体积增大突入胚腔时，将生殖中肾系膜牵引入胚腔。后来2个苗勒管跨过中肾体向中间靠拢的时候，生殖中肾系膜更延长，使变粗的苗勒管位于系膜的背面。当2个苗勒管会合于中线时，中肾体显著缩小，几乎消失。于是系膜变得较薄，但由于系膜中纤维组织增生，变得更结实，以支持增大的苗勒管的并列体，当苗勒管在中线融合成子宫及宫颈时，该系膜成为子宫两侧的阔韧带，其上沿有输卵管，侧面连盆壁，下面与盆底的腹膜相连。

三、外生殖器的分化

人胚第9周前，外生殖器不能分辨性别。胚胎第3周时，泄殖腔膜周围隆起，称为泄殖腔褶（cloacal fold），而围绕泌尿生殖窦周围的隆起称为尿生殖褶（urogenital fold），两褶间形成的凹陷称为尿道沟（或称尿道褶），沟底覆有尿生殖膜，第9周时该膜破裂。尿生殖褶前方左右相结合呈结节状隆起，称生殖结节（genital tubercle）。胚胎第4周左右时，尿生殖褶外侧再生一对隆起，称为左右阴唇阴囊隆起（labioscrotal swelling，也称生殖隆起 genital swelling）。在没有雄激素作用时外生殖器向女性分化，胚胎第9~12周时，生殖结节略增大发育形成阴蒂；左右尿生殖褶不合并而成为小阴唇；左右阴唇阴囊隆起在阴蒂前方愈合，形成阴阜，后方愈合形成阴唇后联合，大部分不愈合变成大阴唇。阴道最先开口于泌尿生殖窦内深处，当窦结节头端腹侧部分增殖，向尾端延伸，形成尿道阴道隔，区分开尿道与阴道。尿道阴道隔尾端隆起成为尿道隆突（urethral swelling），尿道即开口于此处。尿道沟扩展，并与泌尿生殖窦下段共同形成阴道前庭。前庭大腺则是当胎儿第12周末，泌尿生殖窦上皮向两侧陷入而发生的（图1-1-3）。

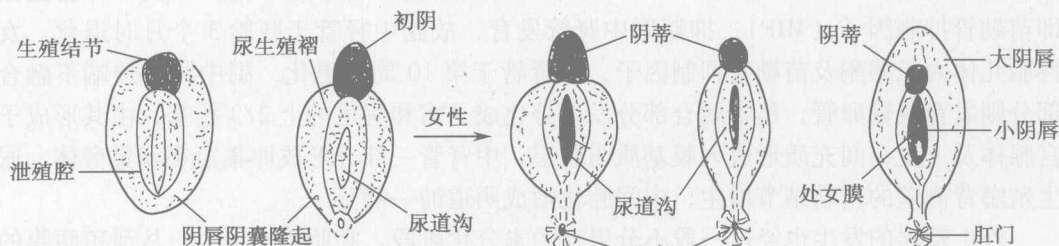


图1-1-3 女性外生殖器的发生与发育

(张帝开)

参考文献

1. 乐杰. 妇产科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 363-364
2. 邹仲之. 胚胎学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 262-271
3. 曹泽毅. 中华妇产科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1682-1694
4. 陆国辉. 产前遗传病诊断. 广州: 广东科技出版社, 2002: 1441-1448
5. 成令忠. 组织学与胚胎学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 291-300
6. Ogata T, Matsuo N. Sex determining gene on the X chromosome short arm; dosage sensitive sex reversal. *Acta Paediatr Japonica*, 1996, 38: 390
7. Patel M, Vilain E, Dorman K, et al. DAX1, SF1 and SOX9: Evolutionary rates of sequence variation may reflect relative positions in the mamalian determining pathway. *Am J Hum Genet*, 1999, suppl 65: A378
8. Jordan BK, Mohammed M, Ching ST, et al. Up-regulation of WNT-4 signalling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am J Hum Genet*, 2001, 68: 1102
9. McElreavey K, Krause C. Male infertility and the Y chromosome. *Am J Hum Genet*, 1999, 64: 928
10. Popovici RM, Betzler NK, Krause MS, et al. Gene expression profiling of human endometrial-trophoblast interaction in a coculture model. *Endocrinology*, 2006, 147 (12): 5662-5675.

第二节 女性生殖器官的发育

一、性激素与女性生殖器官发育的关系

女性生殖器官的生长及成熟直到性成熟期的完整功能皆受一系列内分泌及神经过程的调节, 随时间改变具有不同作用。主要关系到视丘下部中枢区及脑垂体、性腺、甲状腺及肾上腺皮质。在这些互相关系中, 女性激素影响具有特殊意义。

(一) 胚胎期及胎儿期

1. 性激素与生殖器官分化发育的关系 性激素是性器官分化发育的决定因素之一。生殖器官发育的始基为中肾管 (mesonephric duct) 和副中肾管 (paramesonephric duct), 中肾管又称午非管 (Wolffian duct), 副中肾管亦称苗勒管 (Müllerian duct)。男性胎儿的睾丸于胚胎第7周时形成, 8~9周时睾丸间质细胞开始分泌睾酮, 以及一种糖蛋白即苗勒管抑制因子 (MIF), 抑制副中肾管发育, 故副中肾管于胚胎3个月时退化。女性胎儿体内无睾酮及苗勒管抑制因子, 中肾管于第10周时退化, 副中肾管顶端不融合部分则发育成输卵管, 尾端融合部分发育分化成子宫和阴道的上2/3始基, 由其形成子宫腺体及上皮, 间充质形成内膜基质与肌层, 中肾管一部分形成卵巢冠和卵巢旁体。尿生殖窦背侧壁的苗勒结节增生, 中间腔化形成阴道的一部分。

外生殖器的发生也经过一段不分男女的未分化阶段。胚胎第4周时, 从泄殖腹膜的腹侧发生尿生殖结节, 继之在泄殖腔膜两侧发生尿生殖隆突和尿生殖褶, 无性别差异。若胎儿为男性, 睾酮经5 α -还原酶转化成双氢睾酮, 在其作用下未分化的尿生殖结节发育成阴茎体, 尿生殖隆突发育成阴囊。女性胎儿无睾酮, 而尿生殖结节发育成阴蒂, 尿生殖褶发育成小阴唇, 原生殖隆突则发育成大阴唇。

2. 脑垂体与性腺发育的关系 脑垂体是由两种不同的组织所形成, 前叶腺垂体来自颅颊囊 (Rathke's pouch), 后叶神经垂体来自间脑底部漏斗。垂体前叶所产生的各种激素在胎儿 12 周时可以从细胞中提取出来, 到 20 周时才进入胎儿血液, 所以在胎儿 20 周以后才可在血中测定出来。故在妊娠早期, 胎儿的性腺和肾上腺的发育可能是受胎盘激素的影响。4~6 个月的胎儿垂体前叶激素分泌增多, 垂体门脉系统也发育完善, 促性腺激素增加, 并进入胎儿血液, 性腺的负反馈机制成熟, 此时下丘脑虽已有促性腺素释放激素, 但水平甚低。在胎儿期的最后 3 个月反馈系统发育成熟, 开始调控下丘脑的释放激素。

3. 胚胎期与胎儿期体内生殖激素的情况 胎儿在宫内成长的关键之一是与母体有效地交换营养和代谢产物。胎儿与胎盘在各个不同的时期和条件下, 利用母体提供的基质, 相互依赖和协作, 以合成所需要的各种类固醇。

孕 7 周时, 胎儿的肾上腺皮质分化为增厚的胎儿带 (内层) 和较薄的定型带 (外层), 增长迅速, 3 个月时达到或大于肾脏大小。在高雌激素的环境中, 3β -羟类固醇脱氢酶 (3β -ol-dehydrogenase) 和异构酶 (Δ^{4-5} isomerase) 被抑制, 此时胎儿从母体吸取胆固醇和孕烯醇酮, 主要沿着 Δ^5 代谢途径合成脱氢表雄酮 (DHEA) 和硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)。20 周后, 每天可产生 200mg, 约为母体的 10 倍, 供胎盘合成雌酮 (E_1) 和雌二醇 (E_2), 经胎儿肝脏的 16α -羟化作用的 DHEAS 则作为胎盘合成 E_3 的前体。

孕 10 周胎儿下丘脑出现促性腺素释放激素 (GnRH), 10~13 周垂体分泌卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成激素 (LH), 20 周达高峰, 提示妊娠中期以前下丘脑-垂体轴的功能已成熟。随后, 由于该轴对性激素抑制作用的敏感度增加。使促性腺激素的水平下降。胎儿的促性腺激素有性别的差异, 女性胎儿的 FSH 和 LH 都高于男性, 其产生卵子峰和卵泡闭锁的开始等, 都受胎儿促性腺激素的调控。

(二) 新生儿期

出生后的新生儿仍处于母体激素影响之下, 胎儿期母体激素经过胎盘, 虽然有一定的中和及分解, 但对胎儿及新生儿的生殖器官起作用。

出生 3 周后, 小儿机体内即无母体激素。由于脱离胎盘与母体激素的影响, 占肾上腺皮质 85% 的胎儿带迅速缩小, 被稳定型带所替代, DHEAS 的分泌量亦因之而下降; GnRH 和促性腺激素水平上升, 并伴有性腺活动, FSH 高于 LH, 男婴于 6 个月后下降达低水平, 女婴则持续到出生后 1~2 年。

(三) 儿童期

儿童期约为 10 年, 此时生殖器官处于相对静止状态。下丘脑对负反馈作用较敏感, 2~4 岁时最敏感, 较成人高 5~10 倍。4 岁后血液中的 FSH 及 LH 均缓慢上升, 女孩 FSH 的水平较男孩高, LH 水平则相同; 10 岁前 E_2 较低, 10~12 岁则明显上升; 12 岁前睾酮、双氢睾酮、雌酮等的水平无明显上升。

(四) 青春期

随着儿童期卵巢激素缓慢的作用, 生殖器官成熟期开始。青春期是从儿童期末到性成熟期之间的一段生命时期, 在此时期内性腺所分泌的激素增生殖器官的生长和出现第二性征。发育成熟的特征是出现月经初期。

1. 下丘脑-垂体-卵巢轴功能成熟 进入青春期后,下丘脑对性激素的负反馈机制的敏感性进一步降低。LH 呈现脉冲式分泌,开始仅在睡眠时出现,以后昼夜均呈脉冲式分泌,青春期中期及晚期正反馈机制成熟。下丘脑所分泌的 GnRH 达到成熟水平时生理性脉冲水平为 200ng/ml,频率为 1~2 小时一次,垂体对 GnRH 的反应性增加。因此,促性腺激素及类固醇激素都逐渐增多,下丘脑-垂体-卵巢轴的功能及其反馈机制均成熟,卵巢正常排卵,表示进入性成熟期。下丘脑-垂体-卵巢轴的关系也随着各腺体的发育成熟而发生变化(表 1-2-1)。

表 1-2-1 不同发育阶段下丘脑-垂体-性腺轴的变化

发育阶段	内分泌变化
胎儿	垂体分泌 FSH 及 LH, 胎儿约在 80 天时下丘脑分泌 GnRH, 约在 100~150 天性腺负反馈机制成熟, 150 天以后性腺已分化, GnRH 低水平, 直达足月
婴儿及儿童期	负反馈控制 FSH 及 LH, 血中 FSH 及 LH 水平较低, 对性激素高度敏感。2~4 岁时最敏感, 较成人高 5~10 倍
青春前期	下丘脑对性激素的敏感性降低, GnRH 分泌增加, FSH 及 LH 分泌增加, 雌激素分泌亦增加
青春期	对性激素的负反馈机制的敏感性再降低, 睡眠时 LH 分泌的幅度增大, 逐渐出现第二性征。在中期与晚期正反馈机制成熟, 诱发 LH 峰, 出现排卵

2. 青春期体内性激素的变化 根据女孩乳房的发育、阴毛的生长和其他一些变化, 可将女孩自青春前期以前到性成熟期这段过程分为 5 期(即 Tanner 分期)。这 5 期的生理意义如下:

I 期: 第二性征尚处于青春前期以前的水平

II 期: 为青春前期早期

III 期 IV 期: 为青春期中期

V 期: 已达成成年人水平

在此 5 个阶段中促性腺素与雌激素的分泌均有逐渐的变化(表 1-2-2)。

表 1-2-2 女性青春期血液中激素水平

Tanner 分期	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E ₂ (pmol/L)	DHEA (nmol/L)
I	0.9~5.1	1.8~9.2	<3.67	0.66~10.48
II	1.4~7.0	2.0~16.6	25.69~135.79	1.56~66.48
III	2.4~7.7	5.6~13.6	33.03~216.53	4.34~60.31
IV	1.5~11.2	7.0~14.4	36.7~572.52	5.31~45.84
V	3.0~20.0	5.0~25.0	110.1~367.00	5.62~56.21

注: DHEA = 脱氢表雄酮

(五) 性成熟期

青春期末出现月经初潮。在初潮后的 1~2 年内, 月经常表现为无排卵性出血,

故周期时而规则，时而不规则，但 80% 以上的周期为有排卵的月经周期，少数女孩的月经周期表现为较多的无排卵性出血。月经周期是下丘脑-垂体-卵巢轴相互协调及生殖道靶组织对性激素反应的结果。全身各系统的器官也随着性激素的周期性变化而有所变化。

规律的月经周期是性成熟的主要特征。月经周期可分为 3 个阶段：卵泡期、排卵期及黄体期。黄体期末雌、孕激素均下降，月经来潮，垂体的卵泡刺激素开始上升，促使一组初级卵泡发育，新一批卵泡所产生的雌激素水平逐渐上升。在卵泡早、中期发育过程中无孕激素分泌，但发育到排卵前 1~2 天颗粒细胞已开始黄素化，在血液中可以测定出少量孕激素，包括孕酮和 17 α -羟孕酮（17 α -hydroxyprogesterone）。LH 的分泌水平在卵泡期逐渐缓慢升高，而 FSH 在晚期卵泡期却有所下降。在排卵前 1~2 天 FSH 的分泌出现高峰，LH 的分泌也出现高峰，LH 的峰明显高于 FSH。排卵期 LH 的迅速升高是由于卵泡的雌激素的正反馈作用。当 LH 达高峰时，E₂ 下降，卵泡成熟与排卵，孕激素仍继续上升。排卵后，黄体渐形成，FSH 受黄体所分泌的雌激素与孕激素的负反馈作用，而维持在偏低水平。黄体在 LH 的作用下进一步发育，分泌大量的雌激素与孕激素。如果此时未受精，黄体发育到一定程度后则开始衰退，雌、孕激素分泌量均逐渐下降，继之下一个周期又开始。

二、内生殖器官的发育

内生殖器官的形态、大小、位置和组织学表现从出生到青春期有很大的改变。在青春前期发育缓慢，基本处于幼稚状态。进入青春期后，在激素的作用下迅速发育，并与其他系统共同进入成熟阶段。

（一）阴道

在胎儿期，阴道的发育速度随孕周的增加而增长，且孕晚期的增长速度比孕中期快；孕 14~28 周平均每周增长 1~2mm，28 周以后平均每周增长 2~4mm。出生时，阴道长约 3~4cm，阴道口的周径大约是 5cm，可利用宫腔镜进行阴道的窥视检查。在儿童期，阴道增加 0.5~1cm，进一步的发育在第二性征出现前开始，持续到月经初潮或更晚些。初潮时，阴道长约 10.5~11.5cm；性发育成熟时，阴道前壁长 7~9cm，后壁长 10~12cm。

阴道壁由黏膜、肌层和纤维组织膜构成，有很多横纹皱襞，故有较大的伸展性。幼儿的阴道黏膜上皮甚薄，皱襞少，阴道壁薄，伸展性小，容易创伤而感染。而至青春期与性成熟期，阴道壁的横纹皱襞逐渐增多，特别以阴道前壁下段接近尿道口处更为明显，皱襞增粗、突起，阴道壁增厚，故伸展性有显著的提高。

阴道上皮是内分泌对内生殖器影响的一面镜子，特别是雌激素及孕激素。在胎儿期，由于母体激素的影响，阴道上皮明显增生、肥大。初出生时，同样由于孕期母体激素效应，阴道黏膜较肥厚而折叠，阴道覆盖着一层发育完好的复层上皮细胞，阴道黏膜显示浅灰黄色。阴道涂片细胞学表现如月经初潮时所见，可见嗜碱性萎缩形核的表层细胞及中层细胞，有时也有嗜酸性表层细胞。之后，随着母体雌激素效应消退，这些细胞迅速消失，阴道上皮细胞层减少；不成熟阴道上皮带有一层基底层细胞与中层细胞，少有表层细胞且没有角化现象。原来浅灰黄色阴道黏膜变为一种玫瑰色，一直保持至青春