



中华医学会
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION

继续医学教育教材

Consensus Interpretation on Luteal
Phase Support and Progesterone Supplement

黄体支持与孕激素补充 专家共识及解读

主 编 乔 杰



人民卫生出版社



中华医学会

继续医学教育教材

国家卫生和计划生育委员会 主管
中华医学会 主办
中华医学会继续医学教育教材编辑部 编辑

黄体支持与孕激素补充 专家共识及解读

Consensus Interpretation on Luteal
Phase Support and Progesterone Supplement

主 编 乔 杰

副 主 编 陈子江 杨慧霞 李 坚

学术秘书 李 蓉

统筹策划 左 力 赵秋平

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

黄体支持与孕激素补充专家共识及解读/乔杰主编. —北京:人民卫生出版社,2017

ISBN 978-7-117-23965-3

I. ①黄… II. ①乔… III. ①黄体-临床应用-研究②孕激素-临床应用-研究 IV. ①R711②R322.6③Q579.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 004995 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

黄体支持与孕激素补充专家共识及解读

主 编: 乔 杰

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 10

字 数: 237 千字

版 次: 2017 年 2 月第 1 版 2017 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23965-3/R · 23966

定 价: 39.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者名单

编者（按姓氏笔画排序）

- | | | | |
|-----|----------------|-----|-----------------|
| 马彩虹 | 北京大学第三医院 | 孙 贇 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 马黔红 | 四川大学华西第二医院 | 李尚为 | 四川大学华西第二医院 |
| 王晓红 | 第四军医大学唐都医院 | 李 蓉 | 北京大学第三医院 |
| 王晓晔 | 北京大学第三医院 | 杨慧霞 | 北京大学第一医院 |
| 王 晨 | 北京大学第一医院 | 罗岚蓉 | 首都医科大学附属北京妇产医院 |
| 龙 燕 | 首都医科大学附属北京友谊医院 | 赵扬玉 | 北京大学第三医院 |
| 叶 虹 | 重庆市妇幼保健院 | 赵伟娥 | 中山大学附属第六医院 |
| 田 莉 | 北京大学人民医院 | 侯 振 | 南京医科大学第一附属医院 |
| 冯国芳 | 浙江大学医学院附属妇产科医院 | 聂 玲 | 江西省妇幼保健院 |
| 朱依敏 | 浙江大学医学院附属妇产科医院 | 徐 阳 | 北京大学第一医院 |
| 朱桂金 | 华中科技大学附属同济医院 | 徐艳文 | 中山大学附属第一医院 |
| 乔 杰 | 北京大学第三医院 | 高 军 | 中山大学附属第一医院 |
| 伍琼芳 | 江西省妇幼保健院 | 龚 斐 | 中南大学生殖与干细胞工程研究所 |
| 刘 平 | 北京大学第三医院 | 盛 燕 | 山东大学附属生殖医院 |
| 刘欣燕 | 北京协和医院 | 梁晓燕 | 中山大学附属第六医院 |
| 刘嘉茵 | 南京医科大学第一附属医院 | 曾 珣 | 四川大学华西第二医院 |
| 孙 梅 | 山东大学附属生殖医院 | 蔺 莉 | 首都医科大学附属北京友谊医院 |

学术秘书 李 蓉

前言

随着社会的发展，人们生活环境、饮食结构的改变，不孕症的发病率显著增加。全世界超过 10% 的育龄期夫妇受到不孕症的困扰，世界卫生组织也已经提出，将不孕症、心血管疾病及肿瘤列为当今影响人类生活和健康的“三大疾病”。不孕症正在成为影响育龄人群最重要的健康问题之一，严重地影响了他们的工作和生活，并给社会带来不安定因素。不少导致不孕不育的疾病与黄体功能障碍相关，如子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、高催乳素血症等。如何评估黄体功能，如何合理地补充和支持黄体功能，一直是妇科内分泌研究中的重点之一。

1959 年，美籍华人张明觉的研究使家兔精、卵体外受精成功；1978 年 7 月 25 日，英国 Steptoe 和 Edwards 培育了世界首例试管婴儿。1988 年 3 月 7 日，我国首例试管婴儿在北京大学第三医院诞生。2010 年，试管婴儿之父 Edwards 获得诺贝尔生理学或医学奖。辅助生殖技术及其衍生技术帮助众多有生育困扰的家庭，给千千万万个家庭带来了福音。据估计，迄今已有超过 500 万试管婴儿诞生。但是，辅助生殖技术中控制促排卵和取卵技术的应用导致相应的黄体功能的不足。因此，辅助生殖技术中黄体支持治疗已经成为其治疗中的重要组成部分。

在女性正常月经周期中，排卵后黄体形成是黄体期的主要特征。黄体是甾体激素的主要来源，正常的黄体功能是维持妊娠的重要环节。黄体功能不全会导致正常妊娠难以维持，可能导致不孕、流产等问题。因此，自古就有医者探索研究如何保胎，这正是黄体支持治疗的起源。

文献记载公元前 2 世纪，中国人就能从人的尿液中提取性激素和垂体激素，命名为“秋石”，并用于临床治疗。1200 年后西方学者开始在中国研究记载的基础上继续发展性研究。随着药物制造工艺及制备技术的提高，从 20 世纪 40 年代起人工合成孕激素广泛在临床应用，再到天然黄体酮，种类繁多，制剂类型多样，临床药物选择及治疗方案也有多种选择。

但是，目前临床用于黄体支持的药物众多，剂型、剂量及方案也多种多样。药物如何选择？剂量如何控制？西药、中药相互如何结合？研究如何深入进行？黄体支持治疗方面有许多令人困惑的问题需要统一意见，需要深入研讨。

为了更好地指导和规范黄体支持的治疗，中华医学会生殖医学分会、围产医学分会和中华医学会计划生育学分会的专家们共同协作，在多位专家的努力下，2015 年在《生殖与避孕》杂志发表了“黄体支持与孕激素补充共识”。共识对黄体的生理、黄体

支持的适应证、禁忌证及药物的选择等进行了简单的介绍。但由于篇幅的限制，一些内容未能纳入其中，或未能详述。为此，在中华医学会继续教育继续医学教育教材编委会的大力帮助下，联合全国范围内妇产科、辅助生殖技术领域的专家教授，通力合作，编写《黄体支持与孕激素补充专家共识及解读》。该继续教育教材将详述黄体的概念、正常黄体生理与黄体功能不全、黄体支持的适应证和禁忌证、黄体支持药物的分类及其药理作用、黄体支持在不孕症治疗中的应用、黄体支持对子宫内膜容受性的影响、激素补充在流产和早产防治中的应用、黄体支持安全性及并发症处理以及常见影响孕激素水平的内分泌疾病等。本教材将从病理生理学、药理学以及临床用药选择、相关疾病等方面，全方位地对黄体支持及孕激素补充基础知识及最新进展进行介绍，同时对共识进行解读。

衷心希望本教材的编写和出版有助于普及和统一黄体支持及孕激素补充基础理论知识和临床治疗领域的新进展，使更多从业人员掌握规范的黄体支持及孕激素补充方案，提高临床治疗效果及安全性，从而更好地帮助广大患者。

乔 杰 马彩虹
北京大学第三医院
2016 年 12 月

目 录

第一章 黄体的概念、正常黄体生理与黄体功能不全	1
第一节 黄体的概念	1
第二节 正常黄体生理	4
第三节 黄体功能不全	8
第二章 黄体支持的适应证和禁忌证	20
第一节 黄体支持与孕激素补充适应证	20
第二节 黄体支持和孕激素补充禁忌证	25
第三章 黄体支持药物的分类及其药理作用	31
第一节 黄体酮类	31
第二节 人绒毛膜促性腺激素的分类及其药理作用	39
第三节 雌激素	44
第四节 促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa) 的分类及其药理作用	47
第四章 黄体支持用药选择	54
第一节 黄体支持在常规促排卵中的应用	54
第二节 黄体支持在促性腺激素释放激素激动剂治疗中的应用	57
第三节 黄体支持在促性腺激素释放激素拮抗剂治疗中的应用	60
第四节 黄体支持在冻融胚胎周期中的应用	64
第五章 黄体支持对子宫内膜容受性的影响	70
第一节 评估子宫内膜容受性的常用方法	70
第二节 黄体酮类药物对子宫内膜容受性的影响	76
第三节 绒促性素对子宫内膜容受性的影响	77
第四节 雌激素	77
第五节 促性腺激素释放激素类似物 (GnRHa)	79

第六章 孕激素补充在流产中的应用	81
第一节 流产的概述	81
第二节 孕激素补充在早期先兆流产中的应用	84
第三节 孕激素补充在晚期先兆流产中的应用	90
第四节 孕激素补充在复发性流产中的应用	93
第七章 孕激素补充在早产预防中的应用及药物选择	97
第一节 孕激素补充预防早产的机制	97
第二节 预防早产的用药方案及选择	101
第三节 预防早产的用药指征评估和时机	108
第四节 孕激素治疗对产科并发症和新生儿的影响	112
第八章 黄体支持安全性及并发症的处理	115
第一节 黄体支持安全性	115
第二节 孕酮在黄体支持中的不良反应	120
第九章 常见影响孕激素水平的内分泌疾病	126
第一节 多囊卵巢综合征	126
第二节 下丘脑性闭经	130
第三节 卵巢功能减退的黄体支持及孕激素补充	132
第四节 子宫内膜异位症的孕激素补充与黄体支持	136
第五节 高催乳素血症	142
第六节 甲状腺功能异常	145

第一章

黄体的概念、正常黄体生理 与黄体功能不全

第一节 黄体的概念

一、黄体的形成

自然周期中,促黄体生成素(lutealizing hormone, LH)峰诱导卵母细胞恢复减数分裂并最终成熟,使原来较紧密的卵冠丘复合物周围的颗粒细胞变得较为分散,卵母细胞从卵泡壁剥离,卵泡破裂,黄体生成。LH峰同时还改变了排卵前卵泡颗粒细胞和卵泡膜细胞的形态、分子特征和内分泌状态。LH峰后或人绒毛膜促性腺素(human chorionic gonadotropin, hCG)注射后,血浆孕酮和 17α -羟孕酮(17α -hydroxyprogesterone, 17α -OHP)水平升高,提示颗粒细胞和卵泡膜细胞开始黄素化。这一反应在30分钟之内出现,说明合成孕酮所需的酶和蛋白在胞内迅速产生^[1]。颗粒细胞黄素化过程经历了LH受体表达增加、孕酮受体表达增加,与激活StAR(steroidogenic acute regulatory protein)基因转录的因子结合增加。StAR基因的转录和蛋白的表达在黄体的早-中期最丰富,而且与孕酮水平呈正相关。此外,细胞色素P450侧链裂解酶,环氧合酶-2和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族的表达均被诱导,参与孕酮的合成、卵母细胞的成熟和卵泡的破裂^[2]。

黄体的发育伴随着极其迅速的血管化,在原来无血管的颗粒细胞层,通过血管再生(源于原有泡膜层血管扩张)或血管发生(源于循环血管前体细胞)形成黄体新生血管,构成密集的毛细血管网络。在成熟黄体中绝大部分黄体细胞比邻一个或多个毛细血管^[3]。血管的改变与黄体的发育(血管形成)及黄体的退化(血管破坏)显著相关^[4],血管化的程度也将直接影响黄体的功能。黄体早期大部分的分裂细胞是微血管内皮细胞^[5]。一般认为,黄素化/黄体细胞产生的血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)通过微血管内皮细胞上的VEGF受体/共同受体^[6]发挥作用,促进血管形成。LH峰的刺激,通过转录或转录后作用直接引起灵长类黄素化颗粒细胞层和发育黄体VEGFA产物的增加^[7,8],局部因子如胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)和2协同LH作用促进VEGF的产生^[8]。

蛋白酶的活性和(或)基底膜的破裂是黄体血管生成的开始,而且具有多重效应:

1. 除掉了颗粒细胞层血管形成的生理屏障。
2. 细胞外基质碎片化及播散,产生更为宽敞的环境,更有利于内皮和其他细胞的运动和迁徙。
3. 基底膜隔离的所有血管生成因子将被释放。
4. 刺激卵泡细胞分化(如暴露于纤维连接蛋白的颗粒细胞经历黄素化)。蛋白水解活性的增加也将刺激原有血管周围的细胞外基质降解,这是血管生成的先决条件。

二、黄体的结构

排卵后,卵泡液流出,卵泡腔内压力下降,卵泡壁塌陷形成许多皱襞,残留在卵泡壁的卵泡颗粒细胞和内膜细胞开始向内入侵,细胞体积增大。周围仍有结缔组织的卵泡外膜包围,共同形成黄体。人类的黄体由甾体合成细胞(卵泡膜细胞和颗粒细胞)和非甾体合成细胞(内皮细胞、免疫和纤维细胞)组成,可以被看作是一个暂时性的内分泌腺体,在排卵后分泌大量的孕酮、雌激素和雄激素,是女性甾体激素的主要生产地。其中,孕酮的分泌状态决定了月经的周期模式、子宫内膜的容受性和早期的妊娠维持。

三、黄体的退化与溶解

黄体的退化与溶解是生殖过程中的一个重要过程,它控制着生殖周期的长短,并与妊娠的建立和维持密切相关。黄体寿命依赖于 LH 的持续分泌,切除垂体的妇女其正常黄体功能的维持需要少量的 LH 不断的持续刺激分泌。黄体的萎缩取决于一定的黄体溶解机制。

在非妊娠周期,黄体经历退化溶解的过程,表现为腺体结构的退化和功能的退化^[9]。功能的退化表现为黄体酮分泌减少;黄体结构的退化发生于功能退化之后,表现为细胞的死亡。不同的种属黄体溶解退化的机制不同。

黄体功能退化的主要特征为黄体酮分泌减少,StAR 基因和蛋白的表达减少。某些分子,包括前列腺素 $F_{2\alpha}$ 、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 、内皮素、单核细胞趋化因子-1、雌激素和活性氧都参与了黄体溶解的过程^[10]。还有研究认为,外源性给予雌激素会降低垂体分泌 LH,从而与黄体溶解有关;在 IVF 的刺激周期中超生理量的雌激素会反馈性抑制垂体 LH 的分泌,成为进行黄体支持治疗的理论基础之一。黄体结构和功能的退化也引起黄体灌注的减少,影响内皮细胞的功能,导致 VEGF 表达下降。对于黄体功能退化后至细胞结构破坏前发生的分子事件目前尚不清楚。有研究显示,与早-中期的黄体比较,晚期和退化黄体中检测到的 DNA 碎片增加^[11,12,13]。现有资料显示凋亡是人类黄体退化的特征,但是控制黄体退化的机制还不清楚。具有凋亡信号的黄体细胞比例很低,只有 5%~7%,因此凋亡是否是黄体细胞死亡的唯一途径还有待确定^[14]。其他细胞死亡的类型还包括自体吞噬和细胞坏死等。

四、妊娠周期的黄体挽救

胚胎着床后黄体被挽救,继续分泌黄体酮以维持妊娠。在妊娠周期,滋养细胞产生 hCG 预防黄体退化。在妊娠周期和非妊娠周期,从早黄体期开始激素分泌的特点就是不

同的。在妊娠周期,从 LH 峰后 4~5 天血清 LH 和 E_2 的水平即显著增高,与之相反,在这一段时间内血清 FSH、P 和松弛素的水平没有差异。血清 hCG 在种植窗期即可被测出(排卵后 8 天),并于妊娠 12 周内逐渐升高。通过阴道超声发现黄体的体积在早孕期迅速增加,与 17α -OHP、雌激素、孕激素的升高并不同步。在妊娠 6 周之内,血清 17α -OHP 水平被认为是黄体甾体激素合成最好的标记物,因为这期间滋养细胞并不表达 P450c17,因此不合成 17α -OHP。而黄体体积、松弛素和 hCG 水平之间呈正相关。由此推测,早孕期黄体体积的增加是源于增生的细胞而非分泌细胞。

对妊娠黄体结构和功能的研究资料有限。有研究希望通过在中-晚黄体期给予 hCG,来观察黄体救援的分子基础。黄体晚期给予 hCG 较黄体中期相比,将使 StAR mRNA 和蛋白的储存更加丰富,黄体酮和雌激素水平更高。另外, hCG 可以促进泡膜细胞和颗粒细胞层之间的血管网的建立^[15]。hCG 还可以改变晚期黄体细胞凋亡的进程。妊娠黄体给予 hCG 的晚黄体期,凋亡前蛋白 Bax 表达降低。孕酮在黄体中的作用目前并不明确,有些研究认为孕酮可以直接促进黄素化的颗粒细胞存活^[16],影响 LH 受体的表达^[17]和甾体激素合成酶的活性^[18]。人类黄体还表达 PR-A 和 PR-B,均在晚黄体期表达下降。另外,黄体上还具有膜连接的孕酮结合活性。因此孕酮的撤退会直接影响合成甾体细胞的功能。推测孕酮在黄体挽救中也起重要作用。如果孕酮在黄体溶解过程中起主要作用,那么晚黄体期黄体救援时 PR 将不被降调节。然而体内体外实验均显示, hCG 并不能阻止 PR 被降调节^[19]。这并不意味着孕酮在黄素化的颗粒细胞中没有功能,而是不支持孕酮在黄体溶解-黄体挽救的转换中发挥作用。

(徐阳)

参考文献

1. Christenson LK, Devoto L. Cholesterol transport and steroidogenesis by the corpus luteum. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2003, 1: 90.
2. Richards JS. Genetics of ovulation. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2007, 25: 235-242.
3. Reynolds LP, Redmer DA. Growth and development of the corpus luteum. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1999, Supplement 54 181-191.
4. Hazzard TM, Stouffer RL. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. *Baillieres Best Pract Res Clin ObstetGynaecol*, 2000; 14 (6): 883-900.
5. Christenson LK, Stouffer RL. Proliferation of microvascular endothelial cells in the primate corpus luteum during the menstrual cycle and simulated early pregnancy. *Endocrinology*, 1996, 137 (1): 367-374.
6. Neufeld G, Cohen T, Shraga N, et al. The neuropilins: multifunctional semaphorin and VEGF receptors that modulate axon guidance and angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med*, 2002, 12 (1): 13-19.
7. Hazzard TM, Molskness TA, Chaffin CL, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin regulation by gonadotrophin and steroids in macaque granulosa cells during the peri-ovulatory interval. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5 (12): 1115-1121.
8. Martinez-Chequer JC, Stouffer RL, Hazzard TM, et al. Insulin-like growth factors-1 and-2, but not hypoxia, synergize with gonadotropin hormone to promote vascular endothelial growth factor-A secretion by monkey granulosa cells from preovulatory follicles. *Biol Reprod*, 2003, 68 (4): 1112-1118.
9. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regres-

- sion. *Endocrine Reviews*, 1993, 28: 117-149.
10. Devoto L, Vega M, Kohen P, et al. Molecular regulation of progesterone secretion by the human corpus luteum throughout the menstrual cycle. *Journal of Reproductive Immunology*, 2002, 55: 11-20.
 11. Shikone T, Yamoto M, Kokawa K, et al. Apoptosis of human corpora lutea during cyclic luteal regression and early pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81: 2376-2380.
 12. Yuan W, Giudice LC. Programmed cell death in human ovary is a function of follicle and corpus luteum status. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82: 3148-3155.
 13. Vaskivuo TE, Ottander U, Oduwole O, et al. Role of apoptosis, apoptosis-related factors and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in human corpus luteum regression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002, 194: 191-200.
 14. Vega M, Urrutia L, Iñiguez G, et al. Nitric oxide induces apoptosis in the human corpus luteum in vitro. *Molecular Human Reproduction*, 2000, 6: 681-687.
 15. Kohen P, Castro O, Palomino A, et al. The steroidogenic response and corpus luteum expression of the steroidogenic acute regulatory protein after human chorionic gonadotropin administration at different times in the human luteal phase. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, 88: 3421-3430.
 16. Makrigiannakis A, Coukos G, Christofidou-Solomidou M, et al. Progesterone is an autocrine/paracrine regulator of human granulosa cell survival in-vitro. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 900: 16-25.
 17. Jones LS, Ottobre JS, Pate JL. Progesterone regulation of luteinizing hormone receptors on cultured bovine luteal cells. *Mol Cell Endocrinol*, 1992, 85: 33-39.
 18. Chaffin CL, Disson GA, Stouffer RL. Hormonal regulation of steroidogenic enzyme expression in granulosa cells during the peri-ovulatory interval in monkeys *Mol Hum Reprod*, 2000, 6: 11-18.
 19. Duncan WC, Gay E, Maybin JA. The effect of human chorionic gonadotrophin on the expression of progesterone receptors in human luteal cells in vivo and in vitro. *Reproduction*, 2005, 130: 83-93.

第二节 正常黄体生理

一、卵泡黄素化

垂体来源的 LH 通过激活 PKA 依赖的信号传导通路,亦可能通过与 LH 受体结合,激活磷脂酶 C,产生甘油二酯和肌醇三磷酸改变细胞内 Ca^{2+} 浓度,触发颗粒细胞和膜细胞的黄素化过程^[1]。月经中期的 LH 峰或促排卵周期的 hCG 应用,使排卵前卵泡的颗粒细胞和膜细胞形态、分子表型以及内分泌特点发生改变,随后,血浆孕激素和 17 α -羟孕酮 (17 α -OHP) 浓度升高,提示颗粒细胞和膜细胞黄素化开始。这一反应的快速进行 (30min),提示孕激素合成相关的酶和蛋白已出现在细胞内或者可以被快速诱导^[2]。

人颗粒细胞黄素化使 LH 受体表达、孕激素受体表达,以及 *StAR* 基因启动子激活转录因子结合增加,同时,分别与孕激素合成、卵子成熟和卵泡破裂相关的细胞色素 P450 侧链裂解酶 (P450_{scc})、环氧合酶-2 (COX-2) 和金属蛋白酶家族 (MMP) 表达增加^[3]。

二、膜黄体细胞和颗粒黄体细胞的类固醇激素合成

黄体由类固醇生成细胞 (膜黄体细胞,颗粒黄体细胞) 和非类固醇生成细胞 (内

皮细胞、免疫细胞和成纤维细胞等)组成,在类固醇的合成过程中起着重要的作用^[4]。组成黄体的各种细胞的数量、形态、功能以及分泌能力等随整个黄体期发生变化^[5],类固醇生成细胞约占30%,其中膜黄体细胞发展成小黄体细胞^[6],表达LH和hCG受体^[7],调节低密度脂蛋白胆固醇受体结合和胆固醇内吞;颗粒黄体细胞发展为大黄体细胞^[6],具有更强的激素合成能力,但缺乏刺激生长和提供胆固醇底物的LH和hCG受体^[4]。在基础孕激素的合成中颗粒黄体细胞占较大比重,然而,在hCG暴露时,膜黄体细胞甾体激素的合成有较大程度增加,同时表达17 α -羟化酶/17,20-裂解酶(P450c17)。膜黄体细胞还产生17 α -OHP以及雄激素的前体,其中雄激素的前体经颗粒黄体细胞的芳香化作用,生成雌激素(两细胞理论)^[8,9]。大、小黄体细胞通过缝隙链接在细胞间快速传递信号,形成一种机制,使缺乏LH受体的大黄体细胞可以对LH刺激产生反应,成为孕激素的主要来源^[10]。

排卵卵泡向发育良好的黄体转化的过程中伴随血管内皮细胞大量增生,最终形成一个丰富的毛细血管网。黄体的血管结构对促性腺激素和底物物质的运输有至关重要的作用,因此,一些调节黄体血管系统的因子对黄体激素合成的功能有重要的调节作用^[11]。血管内皮生长因子(VEGF)mRNA和蛋白在颗粒黄体细胞表达,在hCG应用后其表达显著增加^[12]。黄素化不破裂卵泡和黄体功能不全时,黄体血流发生改变,提示血管结构对黄体功能的重要性^[13]。

此外,黄体中还存在免疫细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞,巨噬细胞和内皮细胞可与其他黄体细胞密切接触,通过旁分泌机制调节黄体细胞。

黄体最主要的生理功能是合成甾体激素,这些激素的合成主要依赖于垂体来源的LH,通过激活cAMP第二信使信号系统调节激素合成和黄体发育相关基因的表达^[14]。黄体激素合成对内膜容受性建立和妊娠的维持具有重要作用。

三、黄体孕激素合成

孕激素的合成仅需两步酶催化反应,一是由线粒体内膜上P450_{ssc}催化的胆固醇向孕烯醇酮(P5)转化,另一个是由滑面内质网上3 β -羟化类固醇脱氢酶(3 β -HSD)催化的P5向P转化^[15]。然而,同其他类固醇合成细胞一样,黄体细胞合成激素首先需要完成胆固醇前体的获取,人类固醇合成黄体细胞通过内吞作用摄取低密度脂蛋白运输的胆固醇,并储存酯化胆固醇。高密度脂蛋白亦可通过清道夫受体B₁提供激素合成的前体。由于P450_{ssc}复合体存在于线粒体内膜,在促性腺激素刺激下,胆固醇需从线粒体外膜运输至线粒体内膜作为激素合成的底物。目前观点认为,胆固醇的线粒体转移是孕激素合成的限速步骤^[16,17]。

类固醇合成急性调节蛋白(StAR)是37000Da大小的前蛋白,含有一个线粒体靶向序列,可以引导蛋白至其线粒体外膜上的作用位点,是胆固醇转移过程必不可少的蛋白^[17]。当前蛋白进入线粒体,发生蛋白水解,并去除前蛋白序列,StAR的作用即完成。随后,在滑面内质网中,激素合成过程的第一产物孕烯醇酮经3 β -HSD转化为孕酮。在LH峰发生之前,由于颗粒细胞缺乏类固醇合成急性调节蛋白(StAR),从而无法将胆固醇从线粒体膜外转移至膜内合成孕激素^[18];然而,排卵前的卵泡膜细胞因含有高水平的StAR,可以利用胆固醇合成雄激素^[19],因此,当LH峰发生时,黄素化的

膜细胞可能是迅速升高的孕激素来源^[15]。

在黄体期, StAR 的转录和蛋白表达在黄体早期和中期达到最大, 与孕激素的浓度呈正相关, StAR mRNA 和蛋白表达的下降预示功能性黄体溶解的开始。在整个黄体期, P450_{scc} 和 3 β -HSD 的 mRNA 整体表达相对稳定, 然而在退化的黄体组织中, 3 β -HSD 表达水平明显下降, 一些研究表明, 利用 P5 对不同时期的黄体细胞进行培养, 孕激素分泌均显著增加, 提示 3 β -HSD 不是孕激素合成的限速步骤。因此, P450_{scc} 和 3 β -HSD 被认为不是黄体期孕激素合成的限速步骤^[2]。

孕激素是妊娠建立和维持必不可少的甾体激素^[20]。可负反馈调节下丘脑-垂体-卵巢轴, 抑制 FSH 和 LH 的分泌, 使妊娠期间无排卵发生。孕激素与子宫内膜孕激素受体结合, 使增生期内膜向分泌期转化, 为受精卵着床和发育做准备; 诱导内膜基质细胞增生、分化, 促进子宫内膜蜕膜化。妊娠过程中孕激素可通过与 Ca²⁺ 结合, 提高子宫平滑肌兴奋阈值, 抑制子宫收缩从而维持妊娠。除了内分泌效应外, 孕激素还具有免疫效应, 可直接参与调解母胎界面微环境, 促进母胎耐受。

一定水平的孕激素对妊娠的维持至关重要, 研究表明, 妊娠 7 周前切除黄体可导致流产^[21], 而外源性孕激素的补充, 可使妊娠得以维持, 这表明, 孕激素是维持早期妊娠唯一必需的激素。然而, 孕激素呈脉冲式分泌, 不同个体、不同时间检测差异较大, 难以作为临床参考。

四、黄体雌激素合成

黄体通过两细胞模型的理论合成雌激素^[1]。黄体期, 膜黄体细胞在 LH 的作用下产生雄激素, 在 FSH 作用下经颗粒黄体细胞芳香化形成雌激素。研究认为, 雌激素并非维持妊娠所必需^[1,21], 黄体雌激素的具体作用尚不明确, 有研究者推测雌激素可能与灵长类生物的黄体溶解有关^[22]。此外, 两种雌激素受体均在黄体表达, 也提示雌激素对黄体功能可产生局部影响^[23]。

五、合成蛋白激素

除了甾体激素外, 黄体还合成和释放大量的蛋白激素, 包括松弛素、催产素和抑制素等^[24]。

(孙 赟)

参考文献

1. Luigi Devoto, PK, Alex Muñoz. Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. Reprod Biomed Online, 2009, 18 (Suppl 2): 19-24.
2. ChristensonLK, DevotoL. Cholesterol transport and steroidogenesis by the corpus luteum. Reprod Biol Endocrinol, 2003, Nov 10 (1): 90.
3. RichardsJS. Genetics of ovulation. Semin Reprod Med, 2007, 25 (4): 235-242.
4. RetamalesI, CarrascoI, TroncosoJL, et al. Morpho-functional study of human luteal cell subpopulations. Hum Reprod, 1994, 9 (4): 591-596.
5. CarrascoI, TroncosoJL, DevotoL, et al. Differential steroidogenic response of human luteal cell subpopula-

- tions. *Hum Reprod*, 1996, 11 (8): 1609-1614.
6. FujiwaraH, UedaM, HattoriN, et al. A differentiation antigen of human large luteal cells in corpora lutea of the menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod*, 1996, 54 (6): 1173-1183.
7. BrannianJD, StoufferRL. Progesterone production by monkey luteal cell subpopulations at different stages of the menstrual cycle: changes in agonist responsiveness. *Biol Reprod*, 1991, 44 (1): 141-149.
8. SandersSL, StoufferRL. Localization of steroidogenic enzymes in macaque luteal tissue during the menstrual cycle and simulated early pregnancy: immunohistochemical evidence supporting the two-cell model for estrogen production in the primate corpus luteum. *Biol Reprod*, 1997, 56 (5): 1077-1087.
9. KohenP, CastroO, PalominoA, et al. The steroidogenic response and corpus luteum expression of the steroidogenic acute regulatory protein after human chorionic gonadotropin administration at different times in the human luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (7): 3421-3430.
10. MesenTB, YoungSL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *ObstetGynecol Clin North Am*, 2015, 42 (1): 135-151.
11. FraserHM, DicksonSE, LunnSF, et al. Suppression of luteal angiogenesis in the primate after neutralization of vascular endothelial growth factor. *Endocrinology*, 2000, 141 (3): 995-1000.
12. YanZ, WeichHA, BernatW, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77 (6): 1723-1725.
13. KupesicS, Kurjak A Fau- VujisicS, Vujisic S Fau- PetrovicZ, et al. Luteal phase defect: comparison between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers, 0960-7692.
14. LuigiDevotoPK, Margarita Vega, Olga Castro. Control of human luteal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 186: 137-141.
15. DevotoL, FuentesA, KohenP, et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril*, 2009, 92 (3): 1067-1079.
16. StoccoDM, ClarkBJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *EndocrRev*, 1996, 17 (3): 221-244.
17. StraussJFnd, Kallen Cb Fau- ChristensonLK, Christenson Lk Fau- WatariH, et al. The steroidogenic acute regulatory protein (StAR): a window into the complexities of intracellular cholesterol trafficking. *Recent Prog HormRes*, 1999, 54: 369-394.
18. ChaffinCL, DissenGA, StoufferRL. Hormonal regulation of steroidogenic enzyme expression in granulosa cells during the peri-ovulatory interval in monkeys. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6 (1): 11-18.
19. KiriakidouM, McAllisterJM, SugawaraT, et al. Expression of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 (11): 4122-4128.
20. Szekeres-BarthoJ, WilczynskiJR, BastaP, et al. Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion and preterm labour. *Front Biosci*, 2008, 13: 1981-1990.
21. Csapo AI, PM, Wiest WG. Effects of lutectomy and progestreone replacement therapy in early pregnancy patients. *Am J ObstetGynecol*, 1973, 115: 759-65.
22. le NestourE, MarraouiJ, LahlouN, et al. Role of estradiol in the rise in follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77 (2): 439-442.
23. HosokawaK, OttanderU, WahlbergP, et al. Dominant expression and distribution of oestrogen receptor beta over oestrogen receptor alpha in the human corpus luteum. *Mol Hum Reprod*, 2001, 7 (2): 137-145.
24. 李继俊. 妇产科内分泌治疗学. 第3版. 北京: 人民军医出版社, 2014.

第三节 黄体功能不全

黄体功能不全 (luteal phase deficiency, luteal phase defect, LPD, inadequate luteal phase, luteal phase insufficiency) 的定义并不明确, 是指黄体产生的孕酮水平低或持续时间短, 不足以维持子宫内膜适当的分泌功能, 因而影响胚胎的着床和进一步发育。LPD 也被定义为子宫内膜成熟延迟, 即受检的子宫内膜组织学时相落后于正常标准时相至少 2 天。

妊娠的建立和维持需要排卵后和早孕黄体产生孕酮的支持, 直至胎盘功能的建立, 胎盘功能建立之前切除黄体会导致自然流产。鉴于黄体在建立和维持正常妊娠中的重要性, 那么黄体功能不全, 内源性孕酮不足, 不能维持分泌期内膜的功能以及正常胚胎的着床和生长, 势必会造成不孕和流产, 从理论上来说这是合理的推测。因此, 长期以来, LPD 都被认为是不孕和反复流产的重要原因。但自 1949 年 Jones 首先提出这个概念至今, 65 年来 LPD 却一直是生殖医学中最具争议的话题。争议的焦点主要是缺乏可靠的诊断方法和 LPD 是否是不孕和反复流产的原因? 而诊断方法之所以不可靠又主要是判断排卵的方法不准确, 从最早使用末次月经倒推 14 天为排卵日, 逐渐过渡到目前使用 LH 峰和超声判断排卵日, 而根据末次月经判断排卵日的方法受到越来越多的诟病。因此, 65 年来用不同标准和方法诊断的 LPD 存在极大的异质性, 很难用于分析和比较。显然, 按照这种不可靠标准诊断的 LPD, 它与不孕和流产的关系也受到质疑, 治疗效果更不能令人信服。鉴于诊断 LPD 的方法存在诸多问题, 美国生殖医学学会在 2012 年和 2015 年两次全面地概括了这些争议和问题, 认为没有可重复的、与生理相关的、能在临床上有实用价值的标准来诊断 LPD 和鉴别有生育和不孕患者, 尽管孕酮对着床的过程和早期胚胎的发育非常重要, LPD 作为一个引起不孕的独立的疾病并未被证实。

但诊断方法的不可靠, 和内膜的组织学定期方法的无效, 并不能排除存在 LPD。有足够的证据证实, LPD 是真实存在的。目前, 比较一致的意见是在 (Assisted reproductive technique, ART) 中, 使用 GnRH 激动剂或拮抗剂超促排卵的周期, 明显存在黄体功能不全, 确切的证据是应用支持黄体的治疗能明显提高妊娠率, 而不支持黄体妊娠率明显下降, 流产率增加, 黄体期明显缩短。因此, 美国生殖医学学会和皇家澳大利亚和新西兰妇产科医师学会都认为在 ART 周期中, 支持黄体是合理和必要的。循证医学的资料也提示, 自然妊娠中, 预防性的黄体支持是不必要的, 先兆流产和反复流产患者可支持黄体, 但需要进一步研究资料的证实。早孕时测孕酮水平可作为预测妊娠结局参考指标, 与 hCG 作用一样, 但不能作为黄体支持的依据, 孕酮水平低更多的是反映胎儿发育的异常, 因此不主张孕期测孕酮。

一、黄体功能不全的历史回顾

1949 年 Jones 首先提出黄体功能不足的概念, 并认为是不孕的原因。Jones 等研究了 98 例没有器质性病变的原发或继发不孕患者, 探讨他们不孕的原因与卵巢功能和代谢的关系。他们采用基础体温, 宫颈黏液检查, 尿孕二醇测定和内膜活检的方法评估卵巢的功能。用基础体温评估黄体功能, 255 个周期中, 206 个有排卵, 35 个周期表现黄

体功能不全 (inadequate luteal phase), 发生率为 13%。诊断标准为体温上升小于 0.8F 度, 或体温升高少于 10 天。

以尿孕二醇排出作为标准, 34.3% 的患者有黄体功能缺陷, 诊断标准为黄体高峰期, 48h 尿孕二醇排出少于 4mg。

以内膜活检作为诊断标准, 50% 的妇女或黄体功能不全或内膜对孕酮刺激反应不良, 79% 的周期有排卵。

1950 年 Noyes 修订了组织学诊断 LPD 的标准, 按排卵后内膜组织在孕酮持续作用时间的不同而发生的特异变化将内膜分期 (dating), 将内膜成熟延迟至少 2 天以上作为诊断 LPD 的标准。此后, 内膜活检逐渐成为诊断黄体功能不全的金标准, 而黄体功能不全作为不孕和反复流产的病因被广泛地加以研究, LPD 也成为不孕症的基本检查项目之一。

二、LPD 的发生率

由于诊断标准各异, 估计 LPD 发生率的范围很广, 为 3.5%~60%, 在原发或继发不孕症中为 3%~10%, 反复流产中为 35%。但是, 一般认为, 在不孕和反复流产妇女中的发生率为 5%~10%。在唯一已发表的, 对有生育妇女子宫内膜进行的前瞻性随机研究中, 期外内膜 (out-of-phase) 的发生率为 15%~26%, 而在不育妇女中则为 6%~33%。

Li 及其同事发现, LPD 更多发生在子宫内膜异位症和原因不明的不孕患者中。LPD 在子宫内膜异位症和原因不明不孕症中的发生率高于正常有生育的妇女和输卵管因素引起的不孕患者, 在原发不孕中高于继发不孕, 反复流产患者中高于有正常生育史者。但也有人观察到, 在不孕症和反复流产患者中, LPD 的发生率并不高于有生育的正常妇女。提示, 在不孕和正常有生育妇女中诊断的 LPD 仅代表一种随机的变化。

三、LPD 的发病机制

引起 LPD 可能有 2 种不同的机制。较常见是孕酮和 E_2 分泌不足, 它又可由于优势卵泡本身的发育不良或刺激卵泡发育的激素异常, 最后导致黄体孕酮分泌障碍。第二种机制是内膜本身对正常水平的 E_2 和 P 不能发生适当的反应。

黄体来源于排卵的卵泡, 黄体期需要 LH 的刺激, 因此, 无论在卵泡或黄体期, 垂体分泌 Gn 的任何异常都可导致黄体功能异常。而 Gn 的正常分泌, 又需要 GnRH 脉冲频率在相当狭窄的范围, 脉冲频率异常低 (如运动和减肥) 会降低卵泡期 FSH 的分泌, 通常与黄体功能不足有关。FSH 水平低, FSH/LH 比值发生改变, 或 FSH, LH 脉冲异常都可能影响卵泡的发育而导致黄体的异常。多项研究均发现, FSH 水平下降与孕酮水平低或内膜活检异常有关, 但是也有其他研究报告了 LPD 患者 FSH 水平正常。LH 脉冲异常也可能是 LPD 的原因, 在 LPD 患者中, 可见月经中期 LH 峰脉冲频率异常加快, LH 的免疫和生物活性降低, 黄体期 LH 生物活性降低。Soules 等发现, 部分 LPD 妇女在整个早卵泡期 LH 的脉冲频率增加并且固定不变, 而黄体功能正常的妇女在接近排卵时 LH 峰脉冲频率加速, 提示在早卵泡期, 较早增加 LH 脉冲频率会降低黄体期 LH 的生物活性, 减少孕酮的分泌。而 LH 的脉冲频率又反映了下丘脑 GnRH 脉冲频率, 该频