



性激素的

临床应用

主编 邵敬於

復旦大學
出版社

性激素的临床应用

主 编 邵敬於

编写者(按章节次序排列)

季慧玲	邵敬於	陆惠娟	李儒芝
吴学浙	吴 红	程怀瑾	黄冰清
於亢笛	凌 耘	左 瑛	朱丽萍
王丽芝	王海云	冯令达	林 敏
周佩英	杨 帆	庄桂霞	许 宁
余剑敏	孙 静		

復旦大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

性激素的临床应用/邵敬於主编. —上海:复旦大学出版社, 2003. 11

ISBN 7-309-03724-3

I. 性… II. 邵… III. 性激素-临床应用
IV. R458

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 073248 号

性激素的临床应用

主编 邵敬於

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 邮编 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 王晓萍

装帧设计 陈 萍

总 编 辑 高若海

出 品 人 贺圣遂

印 刷 上海第二教育学院印刷厂

开 本 850 × 1168 1/32

印 张 15.875

字 数 398 千

版 次 2003 年 11 月第一版 2003 年 11 月第一次印刷

印 数 1—3 100

书 号 ISBN 7-309-03724-3/R·802

定 价 28.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

序

我曾于 1996 ~ 1998 年间,受卫生部妇幼司的委派,作为全国三级甲等妇幼保健院上等达标验收检查团成员去较多的省市进行业务考核,并受上海市卫生局妇儿处委派对本市一些综合性医院妇产科及妇幼保健院进行业务考核,以及通过高评委评审工作,发现有些妇产科医师对性激素的临床应用较生疏,例如功能性子宫出血的止血及性周期调节、子宫内膜增生过长的性激素转化治疗、绝经后性激素的补充疗法等,或知之甚少,或用药紊乱,甚至误治。其原因是有的医院设立的内分泌专科门诊只有少数人参与,性激素的临床应用知识未能在院内或科内普及;有的因药物供应不足或对新药缺乏足够的认识等。

由邵敬於教授主编的《性激素的临床应用》一书,结合理论与实践,对妇产科临床医师有切实的指导意义,谨予推荐,以利同道们能更好地为妇女生殖健康服务。

上海市第一妇婴保健院

陈如钧教授

2003 年 9 月

前 言

20 世纪重大医学科技进步之一是试管婴儿,而它的成功标志着生殖生理学、神经内分泌学和生殖内分泌学的成就和结晶。半个世纪来,生殖内分泌学最大的进展不仅揭示内分泌和生殖的性轴——下丘脑、垂体和卵巢各部位的功能,亦研制出性轴各部位的商用制剂,如替代下丘脑的多肽激素——促性腺激素释放激素(GnRH);替代垂体的蛋白激素——人绝经期促性腺激素(HMG)和人绒毛膜促性腺激素(HCG),分别替代促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH);替代卵巢的类固醇激素,如雌激素(estrogen)、孕激素(progestogen)和雄激素(androgen)。目前上海市可生产上述各类高科技生物制剂,临床上用来治疗性轴各部位病变引起的排卵障碍,使诱发排卵由必然王国走向自然王国,也使很多无排卵性不孕症妇女获得了做妈妈的权利,显示党和政府对人民生活的关爱。

回顾生殖激素历史,不难看出,最早始于卵巢激素的研究,早在 1816 年已认识到雌激素不足可产生更年期综合征,曾有用干燥的动物卵巢来治疗此征。1926 年原始的雌激素制剂用于临床,1929 年雌三醇和雌酮问世,1935 年纯化雌二醇分离成功,1934 年纯化孕酮用于临床,此后各种雄激素制剂问世,近年来习惯上把这些卵巢激素简称为性激素(sex hormone)。

性激素有天然与合成制剂之分,种类日益繁多,作用不同,制剂各异,亦各有不同的不良反应,目前已广泛用来治疗功能失调性子宫出血等妇科病、计划生育避孕和妇女保健的围绝经期激素替代疗法(HRT)等。由于各种性激素均有其适应证和禁忌证,临床



医师应熟悉各种性激素的特性,合理选择治疗对象、药物剂型、剂量和疗程,旨在减少毒副作用或医源性疾病。因此临床上迫切需要这本性激素临床应用方面的专著,对规范临床用药十分有益。本书是上海医科大学出版社 1994 年出版的由陆湘云主编《GnRH 及其类似物在妇产科应用》、1998 年出版的由邵敬於主编《人绝经期促性腺激素临床应用》的姐妹篇。相信本书会受到妇产科、生殖内分泌和计划生育工作者的欢迎。由于时间匆促,书中难免有不足之处,还望同道批评指正。

上海市第一妇婴保健院

邵敬於

2003 年 9 月

目 录

第一章 卵巢的胚胎发生与异常发育	1
第一节 卵巢发生的决定因素	1
第二节 卵巢的胚胎发生	2
第三节 卵巢的异常发育	5
第二章 卵巢的解剖学与组织学	12
第三章 卵巢的生殖内分泌功能和性轴调控	20
第四章 性激素的种类与代谢	31
第五章 卵巢功能检测方法	61
第六章 性激素对全身各系统的作用	67
第一节 性激素对乳房的影响	67
第二节 性激素对中枢神经系统的作用	73
第三节 性激素对骨骼的作用	78
第四节 性激素对血管的作用	84
第五节 性激素对泌尿系统的作用	90
第六节 性激素对皮肤的作用	96
第七节 妊娠与分娩期间的性激素	100
第八节 产褥期性激素的临床应用	108
第九节 性激素对胎儿和新生儿的影响	113
第七章 性激素在男科中的应用	122
第八章 功能失调性子宫出血病的性激素治疗	146
第一节 月经期子宫内膜出血和止血机制	146



第二节 无排卵型功能失调性子宫出血	148
第三节 有排卵型功能失调性子宫出血	157
第九章 闭经与月经稀发的性激素治疗	160
第十章 多囊卵巢综合征的性激素治疗	179
第十一章 子宫内膜增生过长的性激素治疗	201
第十二章 子宫内膜异位症与子宫肌腺症的性激素治疗	220
第十三章 性激素在女性性早熟中的应用	251
第十四章 高雄激素血症的性激素治疗	259
第十五章 女性下泌尿生殖系统感染的性激素治疗	276
第十六章 性激素在流产与引产中的应用	283
第一节 妊娠期内分泌的生理变化	283
第二节 宫颈成熟及临床意义	287
第三节 分娩发动中的内分泌学变化	290
第十七章 雄激素在中老年妇女中的应用	298
第十八章 性激素在保胎中的应用	309
第一节 雌激素	309
第二节 孕激素	315
第三节 绒毛膜促性腺激素	324
第四节 其他激素	325
第十九章 围绝经期及绝经后期性激素补充疗法	327
第一节 围绝经期及绝经后期相关疾病	327
第二节 围绝经期及绝经后期性激素补充治疗	353
第二十章 绝经期妇女赠卵试管婴儿的性激素应用	385
第二十一章 性激素在计划生育中的应用	396
第二十二章 植物雌激素	421
第二十三章 性激素在子宫体癌及乳腺癌中的应用	438



第二十四章 性激素应用的不良反应	450
第二十五章 卵巢储备功能的评估	463
附录一 妇产科内分泌激素测定参考正常值	479
附录二 常用缩略语和中英文对照	483

卵巢的胚胎发生与异常发育

卵巢是生殖内分泌下丘脑-垂体-卵巢轴的重要组成部分,它不仅能在下丘脑、垂体激素的作用下分泌性激素和排卵,还能反过来调节下丘脑、垂体的功能。卵巢分泌的性激素又可作用于周围的靶器官,形成女性特有的生殖周期。因此,从人类生存繁衍的角度看,卵巢是女性最重要的腺体,常被称为“盆腔之钟”。本章对卵巢的胚胎发生和发育作一详述,有助于更好地理解卵巢功能。

第一节 卵巢发生的决定因素

卵巢发生是性别分化的重要环节。性别的确定首先决定于染色体,如果染色体为 46,XY,性腺就发育为睾丸;如果为 46,XX,性腺就发育为卵巢。性腺确立后,分泌相应的性激素,导致内外生殖器官向不同的方向发育,最终形成相应的表型性别(男或女)。

决定卵巢发生与否的是 Y 染色体上的睾丸决定因子(testicular determinating factor, TDF)。性腺原基本性具有发育为卵巢的固有方向,只有在 TDF 存在下,性腺原基才向睾丸方向发育;相反无 TDF 存在时,性腺原基向卵巢方向发育。TDF 是 Y 染色体短臂上的一个或多个基因,而 X 染色体上携带调节卵巢分化的基因。



目前有 3 种基因被认为是与性腺分化可能有关的 TDF。

1. H-Y 抗原 H-Y 抗原是雄性小鼠的细胞膜成分,曾经被认为是雄性的性别特异性抗原。但是很多研究发现无 H-Y 抗原者也有睾丸成分;XX 男性携带 Y 染色体短臂远端,但确无 H-Y 抗原表达,因此目前多数学者认为 H-Y 抗原不是睾丸分化的决定因子。

2. ZFY 抗原 1987 年 Page 等发现了 Y 染色体短臂上 1A2 区内有一基因,编码的蛋白羧基端含有锌指结构,因而命名为锌指 Y 基因(ZFY 基因),并认为 ZFY 可能就是睾丸决定基因。此后,又发现 X 短臂上有一与 ZFY 结构和 DNA 顺序相仿的基因,即为 ZFX。但后来发现人的 46,XX 真两性畸形中和一部分 XX 的男性,虽然有睾丸分化,ZFY 确为阴性,因而认为 ZFY 并不是决定睾丸分化的基因。

3. SRY 基因 1990 年 Sinclair 在 Y 染色体短臂 1A1 区内发现一段基因与睾丸分化有关,并称之为 Y 染色体上的性别决定区(sex-determining region of the Y, SRY)。很多证据表明 SRY 是 TDF 基因的编码区:Y 染色体突变的鼠,其 SRY 脱失,这类鼠就出现卵巢的分化。如果人 SRY 基因发生突变,其性腺分化就出现异常;将 SRY 的基因片段注入鼠的 XX 合子中,会出现睾丸分化。所以,目前多数学者认为 SRY 就是 TDF。

因此,Y 染色体上 TDF 存在与否,是影响性腺分化的决定因素。染色体为 46,XX 即不存在 TDF,是卵巢正常发生和发育的前提。

第二节 卵巢的胚胎发生

胚胎第 3~4 周时,中线两侧的中胚层增厚,形成一对纵嵴称为尿生殖嵴。随即尿生殖嵴中间出现一条纵沟,将该嵴再分为内外两部分,内侧部分为生殖嵴,形成原始性腺,进而向性腺发育,分化为卵巢或睾丸;外侧部分为中肾嵴,向中肾管或副中肾管发育。



胚胎第5周时,生殖嵴表面的细胞很快分化为生发上皮,深面的细胞形成疏松间充质。第6周时,生发上皮多处向深部增生成条索,垂直伸入间充质内称为初级生殖腺索,其内含原始生殖细胞。此时性腺无性别区分,称为未分化性腺。未分化性腺向睾丸或卵巢发育取决于生殖细胞上有没有TDF。女性胚胎细胞无Y染色体,细胞上无TDF,性腺约在胚胎的第8周开始分化为卵巢,较睾丸分化发育晚1~2周。

胚胎第10~11周时,初级生殖腺索伸入髓质,在此形成卵巢网。随后整个初级生殖腺索和卵巢网都退化,被血管和基质所替代,成为卵巢髓质。以后性腺表面的生发上皮分裂增生伸入间充质内集合成次级生殖腺索。

约在胚胎第16周时,次级生殖腺索在间充质内断裂或被分隔为孤立的细胞巢,称为原始卵泡。原始生殖细胞穿入其内,增殖、发育为卵原细胞、初级卵母细胞,包围卵母细胞的生殖腺索细胞先发育为单层扁平的卵泡细胞,以后变为立方形并增殖为多层,衍变为颗粒细胞、含有血管的卵泡内膜细胞和纤维性的卵泡外膜细胞,其余间充质继续发展成卵巢的支持组织。

2个月的胚胎卵巢中约有60万个卵原细胞,此后一方面继续进行有丝分裂,以增加卵原细胞,另一方面卵原细胞分化为初级卵母细胞,表现为细胞体积增大,细胞核进入第一次成熟分裂的前期。初级卵母细胞周围是一至数层立方形或矮柱状的卵泡细胞,这样构成了初级卵泡。颗粒细胞增殖及出现卵泡腔后,成为次级卵泡。胎儿5个月时,卵巢中约200万个卵原细胞和500万个初级卵母细胞,此时生殖细胞最多。胎儿6~7个月时,卵母细胞数急剧减少,到足月时只有100万个初级卵泡。尽管在母体促性腺激素的刺激下,部分卵泡可生长发育,但绝大多数卵母细胞一直停滞在第一次减数分裂的双线期,直到青春期后才继续发育(图1-1)。

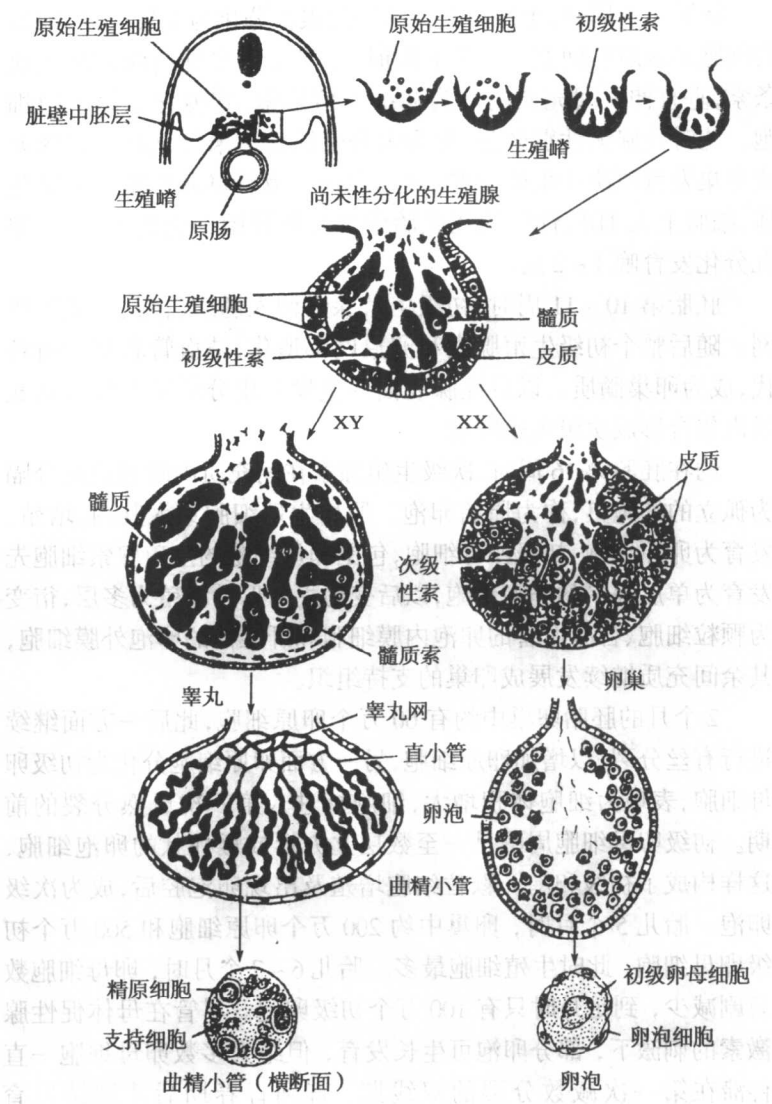


图 1-1 男女性腺的胚胎发生



第三节 卵巢的异常发育

卵巢的异常发育多数是由于性染色体组型异常或染色体构造缺陷造成,偶尔由常染色体异常引起。染色体正常时,由于胚胎发生期某些因素的影响亦可致性腺发育异常。

一、性染色体异常

决定性别的最根本因素是性染色体。经过减数分裂的精子和卵子结合后,合子的染色体是2个X,性腺将发育为卵巢,合子的性染色体为一个X一个Y,性腺将发育为睾丸。在Y染色体短臂区有一个结构基因,称为SRY。目前,认为它是原始性腺发育为睾丸的睾丸决定因子。但近来一些研究发现,SRY并不等同于TDF,SRY阴性的个体可以出现睾丸,SRY阳性的个体可表现为良好的卵巢,故目前认为SRY基因只是决定性腺的一个重要调节基因。性染色体为XX是卵巢正常发育的前提,任何其他性染色体均可致卵巢发育异常。

(一) 先天性卵巢发育不全

此类患者由Turner 1938年首先描述,故又称Turner综合征(Turner syndrome)。

1. 核型 Turner综合征染色体核型主要为45X(80%),还可有多种嵌合体(20%),如45,X/46,XX; 45,X/47,XXX或45,X/46,XX/47,XXX。Turner综合征亦可由于性染色体结构异常,如X长臂等臂、短臂等臂、长臂或短臂缺失等。

2. 临床表现 身材矮小,一般不超过150cm。女性外阴,发育幼稚,有阴道,子宫小或缺如。躯体特征为多痣,眼睑下垂,耳大位低,腭弓高,后发际低,颈短而宽,有颈蹼,胸廓桶状或盾形,乳头间距大,乳房及乳头均不发育,肘外翻,第4或第5掌或跖骨短,掌



纹呈通贯手形,下肢淋巴水肿,肾发育畸形,主动脉弓狭窄等。这些不一定每个人都有,智力发育不一,有的完全正常,有的智力较差。寿命与正常人相同。剖腹探查可见性腺为条索状,为2~3cm长,0.5cm宽,在相当于卵巢部位,女性内生殖器均较小。嵌合型的临床表现据嵌合体中哪种细胞系占多数。正常性染色体占多数,则异常体征较少。反之,若异常染色体占多数,则典型的异常体征亦较多。

3. 诊断 除临床特征外,首先进行染色体核型检查确定染色体为45X,需有足够数量的细胞以明确是否有嵌合体的存在。若属结构异常,需通过分带技术了解缺失或易位部分的染色体。

4. 治疗 治疗的目的是促进身高、刺激乳房和生殖器官发育、防止骨质疏松等。为促进身高,骨骺愈合前,可用小剂量雄激素,如苯丙酸诺龙 25 mg 肌肉注射,2周一次,共3~6个月,停药6个月,若骨骺未愈合可重复使用。亦可用含雌、孕、雄激素的药物如替勃龙(利维爱),利用其雌、雄激素的作用治疗 Turner 综合征。生长激素治疗可从4~5岁开始,但由于疗效不肯定、费用高、需每天皮下注射等原因,尚难以推广。过早应用雌激素可促进骨骺早期愈合。骨骺愈合后,用雌激素使乳房和生殖器官发育。通常采用雌、孕激素周期疗法,从小剂量开始,如戊酸雌二醇 1 mg/d,连续21天,亦可用于雌、孕激素周期治疗,有内膜者可有月经来潮。

(二) 超雌

女性有2个以上X染色体时称为超雌或超雌综合征。发生原因是由于卵母细胞或精母细胞在第二次减数分裂中不发生分离。

1. 核型 47,XXX; 48,XXXX; 49,XXXXX; X0/核型的嵌合体如X0/XX/XXX或X0/XXX。

2. 临床表现 主要特点是智力低下,X染色体愈多,智力低下愈严重。本征对性分化影响不大,大部分患者生殖器发育正常,部分患者子宫偏小,卵巢多数正常,仅个别病例卵巢内正常卵泡减



少,卵巢间质分化不良和小卵巢。大部分患者有正常月经史,约20%青春时期有不同程度的闭经、月经不调及早期绝经。

3. 诊断 对临床上有月经异常或不孕伴有智力异常的患者,需行外周血染色体组型分析以明确诊断。口腔粘膜性染色体(Barr小体)有2个或2个以上X染色体,比血细胞中少1个X染色体,也可诊断。

4. 治疗 对闭经患者以人工周期替代治疗,亦可用氯米芬(克罗米酚)促排卵,成功妊娠者需作产前检查,绒毛或羊水核型分析,理论上讲可分娩异常染色体核型儿,但实际上均分娩正常染色体儿。

(三) XO/XY 性腺发育不全

1. 核型 45,X/46,XY。

2. 临床表现 此类患者性腺多样:双侧发育不全的睾丸或卵巢;一侧发育不全的睾丸或卵巢,另一侧发育不全的卵巢或条索状性腺;双侧条索状性腺或双侧异常睾丸。内外生殖器依其性腺而定:条索状性腺侧,苗勒管发育呈女性表现;性腺为睾丸,则其中肾管系统获得发育呈男性表现;睾丸发育不全,则该侧可有中肾管和副中肾管两个系统的内生殖器。外生殖器的发育主要根据所分泌的睾酮水平,睾酮不足时将出现外生殖器模糊。大多数患者呈程度不等的男性化,但却多数按女性抚养,因其外生殖器具有中线会阴开口(实属尿道下裂),阴茎貌似肥厚的阴蒂,阴囊貌似阴唇其内多数缺乏睾丸,少数外生殖器明显时按男性抚养。故多数患儿属表现型女性,直到青春期才出现男性化。

3. 治疗 凡有Y染色体而性腺发育不全者发生性腺母细胞瘤可能性大,故建议尽早行预防性性腺摘除术。若按女性抚养,以防止青春期后出现男性性征,故应在青春期前施行上述手术。

(四) 真两性畸形

1. 核型 多数为46,XX(约占60%),也可为46,XY(约占