

中西医结合 生殖免疫与内分泌学

主 编 / 罗颂平 梁国珍

ZHONGXIYI JIEHE
SHENGZHI MIANYI
YU NEIFENMIXUE



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

中西医结合生殖免疫与内分泌学

ZHONGXIYI JIEHE SHENGZHI MIANYI YU NEIFENMIXUE

主 编 罗颂平 梁国珍

副主编 邓高丕 许丽绵 丘勇超

主 审 欧汝强

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

邓高丕 李小球 梁国珍 罗颂平 缪江霞

丘勇超 邱云桥 宋 红 陶莉莉 许丽绵

主编助理 赵 颖



人民军医出版社

People's Military Medical Press

图书在版编目(CIP)数据

中西医结合生殖免疫与内分泌学/罗颂平,梁国珍主编. —北京:人民军医出版社,2004. 6
ISBN 7-80194-216-7

I. 中… II. ①罗…②梁… III. ①妇产科病:免疫性疾病-中西医结合疗法②妇产科病:内分泌病-中西医结合疗法 IV. R71

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 002051 号

策划编辑:靳纯桥 加工编辑:纳 琨 责任审读:李 晨

版式设计:周小娟 封面设计:龙 岩 责任监印:李润云

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:www. pmmp. com. cn

印刷:三河市印务有限公司 装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:18.5 字数:425 千字

版次:2004 年 6 月第 1 版 印次:2004 年 6 月第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:50.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

内 容 提 要

本书分7篇27章,分别为生殖内分泌学、生殖免疫学、生殖内分泌与免疫调节的中西医研究进展、妇科疾病、产科疾病、不孕症和节育。作者从中西医相结合的角度较为详尽地阐述了生殖免疫和内分泌学的基础知识、研究进展和生殖学科常见疾病的西医病因病理、中医病机、诊断及中西医治疗等。各篇所涉及的内容均为目前临床医师经常遇到和始终关注的重点、难点与热点问题。本书内容丰富,重点突出,观点鲜明,实用性强,适合妇科、男性学科专科医生及其他科室中、高年资医师参阅,是一部很有价值的参考书。

责任编辑 靳纯桥 纳 琨

前 言

世界卫生组织在 1988 年提出生殖健康的概念,1994 年在埃及开罗召开的“世界人口与发展大会”上,这一概念被正式引入《国际人口与发展大会行动纲领》。“2015 年人人享受生殖健康”成为全世界共同奋斗的目标。生殖健康的定义是:“人类生殖过程处于体格上、精神上和社会上完全健康的状态,而不仅是没有生殖过程的疾病或失常。”

生殖免疫学和生殖内分泌学是生殖医学的分支学科。生殖免疫学主要研究妊娠免疫调节、与生殖相关的免疫性疾病以及免疫节育等;生殖内分泌学则研究生殖功能的神经内分泌调节、性激素及其受体、生殖障碍的内分泌问题及其诊治、药物避孕等。近 30 年来,随着神经-内分泌-免疫网络学说的提出,对生殖内分泌学与生殖免疫学也有了更深入的研究,使两个学科的联系更加紧密。

中医学在其漫长的发展过程中,很早就注重人类的繁衍与后代的健康,并以其整体观认识与研究人与自然、人与社会的联系。对生殖生理的认识,最早可追溯到 2 000 多年前的中医经典《黄帝内经》。在《素问·上古天真论》中分别论述了女子与男子从幼年到老年各个时期生殖功能的发育、成熟、衰退以至衰竭的生理过程。对女子的月经周期、初潮与绝经均有描述,并阐述了肾、天癸、冲任在其中的作用。在世界医学史上,中国古代内分泌学占有一席之地,这是得到公认的。

免疫学最早起源于中国,我国古代医家在医治天花病的实践中,发现天花患者康复后不再患天花,护理过天花患者或穿过患者痘痂衣服的人也可不患天花,于是创造了将天花痂粉吹入正常人鼻孔的方法来预防天花,这是世界上最早的原始疫苗。

近 50 年来,对中医理论和中药药理的研究,提示中医药在生殖功能调节和生殖障碍防治方面均有其特色与优势,应用中医学理论与现代科学方法研究生殖健康,以预防保健与计划生育,将有良好的发展前景。

我们从 1998 年开始在广州中医药大学开设“生殖免疫学与内分泌学”课程,作为中医专业本科生和中医妇科学研究生的选修课,试图从中医和西医的角度,介绍该领域的研究及其进展,以扩展学生的知识面,启发其研究思路。经过几年的教学实践,已取得较好的效果。

本书是在校内选修课教材的基础上,进一步充实内容,力图反映生殖免疫学与内分泌学的研究进展与思路,为中西医临床工作者、医学生和研究生提供参考。

由于作者水平所限,不当之处,敬请指正。

罗颂平 梁国珍
2004 年 4 月于广州

目 录

第一篇 生殖内分泌学

第 1 章 女性生殖内分泌系统	(1)
第一节 女性生殖内分泌腺的解剖与生理	(1)
第二节 月经周期的内分泌调节	(10)
第三节 其他内分泌腺及前列腺素对女性生殖功能的影响	(12)
第四节 中医学对月经周期及其调节的认识	(13)
第五节 女性各期的生殖内分泌特点	(17)
第六节 妊娠期的内分泌变化	(19)
第 2 章 男性生殖内分泌系统	(23)
第一节 男性生殖内分泌系统的解剖与生理	(23)
第二节 男性生殖内分泌	(29)
第三节 男性性行为的内分泌调节	(33)
第四节 其他内分泌腺对男性生殖功能的影响	(33)
第五节 男性一生中各个时期的生殖内分泌特点	(34)
第六节 中医对男性生殖内分泌系统的认识	(35)
第 3 章 常用的内分泌检查	(41)
第一节 病史与体格检查	(41)
第二节 基础体温测定	(42)
第三节 子宫颈黏液检查	(43)
第四节 阴道脱落细胞检查	(45)
第五节 活体组织检查	(46)
第六节 内分泌激素与激素受体测定	(48)
第七节 精液检查	(52)
第八节 超声显像、X 线与内镜检查	(54)
第九节 排卵监测	(55)
第 4 章 常用的内分泌制剂及应用	(58)
第一节 性激素	(58)
第二节 促性腺激素	(63)
第三节 促性腺素释放激素及其类似物	(64)
第四节 其他药物	(65)

第二篇 生殖免疫学

第5章 女性生殖系统的免疫防御	(68)
第一节 阴道与子宫颈局部免疫	(69)
第二节 子宫局部免疫	(69)
第三节 输卵管局部免疫	(70)
第6章 男性生殖系统的免疫屏障	(71)
第一节 睾丸的血睾屏障	(71)
第二节 附睾的免疫屏障	(72)
第三节 精浆的免疫抑制物质	(72)
第7章 与生殖相关的抗原	(73)
第一节 精子抗原	(73)
第二节 卵细胞抗原	(74)
第三节 胚胎抗原	(74)
第四节 主要组织相容性抗原	(74)
第五节 红细胞抗原(血型抗原)	(75)
第六节 其他自身抗原	(76)
第8章 妊娠免疫调节	(77)
第一节 子宫内膜或蜕膜细胞的免疫调节	(77)
第二节 滋养层的免疫调节	(77)
第三节 封闭性抗体的保护作用	(78)
第四节 激素和妊娠相关蛋白的免疫抑制作用	(78)
第9章 妇产科常用的免疫学检查	(80)
第一节 自身或同种抗体测定	(80)
第二节 免疫细胞的检测	(81)
第三节 封闭效应的检测	(83)
第四节 细胞因子的检测	(83)

第三篇 生殖内分泌与免疫调节的中西医研究进展

第10章 神经-内分泌-免疫调节网络	(85)
第一节 神经、内分泌系统对免疫系统的调节	(85)
第二节 免疫系统对神经内分泌系统的调节	(87)
第11章 中医学脏象理论的发展与现状	(89)
第12章 中医药对生殖内分泌、免疫的调节作用	(91)
第一节 补肾、健脾药对神经-内分泌的影响	(91)
第二节 补益药的免疫调节作用	(91)
第三节 活血化痰药物的药理作用	(92)

第四篇 妇科疾病

第 13 章	功能失调性子宫出血·····	(94)
第一节	无排卵型功能失调性子宫出血·····	(95)
第二节	排卵性月经失调·····	(102)
第 14 章	闭经·····	(112)
第一节	闭经的病因病理、诊断及治疗·····	(112)
第二节	精神型下丘脑功能性闭经·····	(124)
第三节	希恩综合征·····	(126)
第四节	卵巢早衰·····	(127)
第 15 章	多囊卵巢综合征·····	(132)
第 16 章	高催乳素血症·····	(145)
第 17 章	经前期紧张征·····	(152)
第 18 章	围绝经期及绝经后疾病·····	(160)
第一节	围绝经期综合征·····	(160)
第二节	绝经后骨质疏松·····	(175)
第 19 章	子宫内膜异位症和子宫腺肌病·····	(185)
第一节	子宫内膜异位症·····	(185)
第二节	子宫腺肌病·····	(192)
第 20 章	生殖系统感染与免疫·····	(194)
第一节	阴道炎·····	(194)
第二节	宫颈炎·····	(203)
第三节	盆腔炎·····	(209)
第四节	产褥感染·····	(217)

第五篇 产科疾病

第 21 章	流产·····	(222)
第 22 章	母子血型不合·····	(230)
第 23 章	妊娠高血压综合征·····	(236)

第六篇 不孕症

第 24 章	女性不孕症·····	(244)
第一节	女性内分泌失调性不孕·····	(245)
第二节	女性免疫性不孕·····	(252)
第 25 章	男性不育症·····	(262)
第一节	男性内分泌异常性不育·····	(262)
第二节	男性免疫性不育·····	(267)



第七篇 节 育

第 26 章 内分泌与节育	(272)
第一节 药物避孕与生殖内分泌	(272)
第二节 含药宫内节育器与生殖内分泌	(275)
第三节 绝育术与生殖内分泌	(277)
第四节 终止妊娠与生殖内分泌	(277)
第 27 章 免疫与节育	(281)
第一节 节育疫苗的免疫学原理	(281)
第二节 节育疫苗的研究进展	(282)

第一篇 生殖内分泌学

女性生殖内分泌学是研究女性生殖生理、病理及治疗的一门学科。它的发展非常迅速,目前对于生殖轴的神经内分泌调节已基本阐明,卵巢的局部调节因素亦初露端倪,腺体间的互相影响和调节亦被关注。生殖内

分泌的理论已广泛地应用于妇科临床的诊断与治疗,明显提高了治疗的目的性和疗效;还应用于试管婴儿、避孕等方面,并取得了较满意的成果。

第1章 女性生殖内分泌系统

第一节 女性生殖内分泌腺的解剖与生理

人体的生殖功能有赖于内分泌腺与神经系统的调节,下丘脑-垂体-性腺轴是这种调节的中心环节。

一、下丘脑

下丘脑(hypothalamus)位于第三脑室的下部和两侧。包括视交叉、灰结节、乳头体和由灰结节向下延伸的漏斗。漏斗的膨大处为正中隆起,其远端连于神经垂体(垂体后叶)(图1-1)。

(一)下丘脑的神经核

下丘脑是具有调节功能的部位,面积不大但结构复杂,由许多神经元和神经核形成多个不同功能的调节中心,分为中央部分及四周侧部。其主要神经核如下:

脑室周围区——上交叉核、室旁核、弓状核;

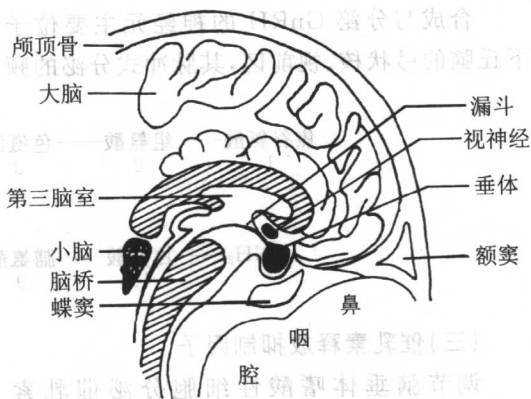


图 1-1 下丘脑-垂体解剖部位示意图

中央区——中视前核、前下丘脑核、室中核、背中核、前乳头状核、后下丘脑核;

侧区——侧视前核、视上核、侧下丘脑核、乳头状核。

下丘脑的这些神经核中含有神经内分泌

细胞,这种细胞有两种功能:即兴奋和传导的功能(这与典型的神经元相似)及合成、运输和释放特殊的激素物质的能力。

下丘脑有两个神经内分泌体系:

1. 大细胞神经分泌系 由视上核、室旁核的不同细胞产生血管加压素和催产素,并以颗粒的形式沿着丘脑下部-神经垂体束(由神经细胞的轴索形成),通过垂体柄,下达并储存在神经垂体(垂体后叶),在必要时释放进入人体循环,最终到达各自的靶组织。

2. 小细胞神经分泌系 1964年 Szentagotha 提出,激素在这些细胞合成后,由神经末梢释入正中隆起下丘脑门脉血管的毛细血管网,由血液送到腺垂体(垂体前叶),调节腺垂体促激素的合成、储存与释放。

下丘脑能产生多种释放激素和抑制激素,其中促性腺素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)及催乳素释放抑制因子(prolactin inhibiting factor, PIF)与生殖功能密切相关。

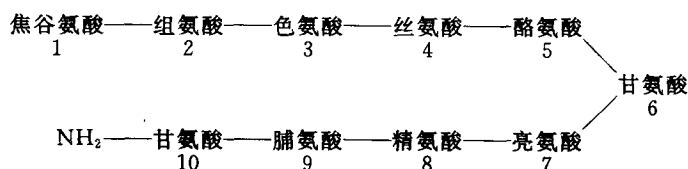
(二)促性腺素释放激素(GnRH)的种类和作用

合成与分泌 GnRH 的神经元主要位于下丘脑的弓状核、视前区,其脉冲式分泌的频

率和幅度受儿茶酚胺与神经肽的调节,同时也受卵巢雌、孕激素的影响,阿片类有抑制 GnRH 的作用。

GnRH 主要作用于垂体的促性腺激素细胞,使其合成与分泌促黄体素(LH)和促卵泡素(FSH),同时也促进这些效应细胞产生更多的 GnRH 受体,从而加强其作用。动物实验发现,在大鼠的卵巢中有 GnRH 受体,大剂量 GnRH 能抑制性腺的发育和性激素的产生,这种抑制作用在切除垂体的雌性动物中仍然存在,说明 GnRH 对性腺尚有直接作用。此外, GnRH 还可能促进性行为的直接作用。

对于 GnRH 的种类,目前意见尚不统一。一些人认为,在下丘脑除了产生促黄体素释放激素(LH-RH)外,还存在有独立的促卵泡素释放激素(FSH-RH);但又有人报道,不能分离出独立的 FSH-RH,因此不能确定有无 FSH-RH。还有一种可能,就是尽管 GnRH 对垂体产生促进 FSH 和 LH 分泌的现象,但下丘脑还只是有 LH-RH 这一种 GnRH。GnRH 为一种十肽激素,分子量为1 182。它的10个氨基酸形成“U”字形排列。



(三)催乳素释放抑制因子

调节脑垂体嗜酸性细胞分泌催乳素(PRL)的主要环节在下丘脑。下丘脑有三种参与调节 PRL 释放与抑制的因子或激素,即:催乳素释放抑制因子(PIF)、催乳素释放因子(PRF)及促甲状腺素释放激素(TRH),其中最主要的是 PIF。经证实,在下丘脑的生殖调节区内有分泌多巴胺的细胞,多巴胺

有抑制催乳素分泌的功能,多数学者认为它就是 PIF。但也有学者提出 PIF 为多巴胺所激发的专一物质,但尚未被证实。PIF 的主要生理作用是抑制垂体 PRL 的分泌,当 PIF 分泌增多时,垂体的 PRL 分泌减少,从而调节外周血及垂体的 PRL 含量。PIF 的化学性质及结构尚不清楚,有人预测,它是一个分子量不太大的多肽。

二、垂体

垂体(hypophysis)位于蝶骨的垂体凹内,与丘脑下部相连接(图1-2),大小约为 $1.2\text{cm}\times 1\text{cm}\times 0.5\text{cm}$,正常人其最大直径不超过 1.5cm 。成人男子垂体的重量为 $0.5\sim 0.6\text{g}$ 。50岁前,女性垂体小于同龄的男性;50岁后,女性垂体略重于男性,孕妇垂体可重达 1g 。此外,垂体的重量与体重亦密切相关。

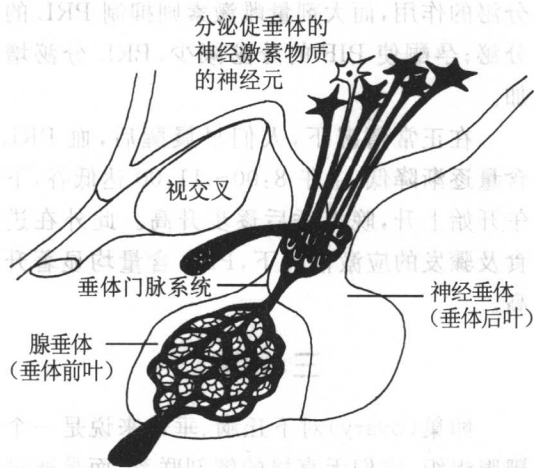


图1-2 垂体门脉系统

(一) 组织结构

垂体可分为腺垂体和神经垂体两部分。腺垂体的腺细胞分为嗜色细胞和嫌色细胞两种,此外还有滤泡细胞。嗜色细胞又分嗜酸性细胞和嗜碱性细胞。嗜酸性细胞有生长激素细胞和催乳素细胞两种;嗜碱性细胞可分为促性腺激素细胞(包括FSH细胞和LH细胞)、促甲状腺素细胞及促肾上腺皮质激素细胞。

(二) 垂体的激素及其生理作用

1. 促性腺激素 1931年Fevold等人肯定了促性腺激素(GnH)的蛋白质性质,并且弄清楚促性腺激素(GnH)包括两种具有完全不同生物效能的激素,即FSH和LH。FSH和LH是糖蛋白激素,即由蛋白质中心

和糖类(多糖)侧链组合而成。FSH、LH与促甲状腺素(TSH)的蛋白质部分均由两个亚单位(α 、 β 亚单位)组成。LH的 α 亚单位由89个氨基酸组成,与TSH、FSH的 α 亚单位的结构相同。FSH和LH的 β 亚单位同样由115个氨基酸组成,其中39个位置上的氨基酸相同,LH的 β 亚单位分子中有6个二硫键,含有2个糖类分子,分别在第13位和第30位上;FSH的 β 亚单位有2个糖类分子,在第7位及第24位上。因此,LH和FSH的生物活性是由 β 亚单位所决定的。

(1) 促性腺激素的生理功能:促性腺激素的生理作用是刺激卵泡的生长发育、排卵和性激素的分泌。FSH首要的生理功能是它的形态学效应——刺激卵泡的生长发育、排卵,包括卵泡内膜细胞的分化、颗粒细胞的增生、促进卵泡液的分泌,使卵泡腔增大;并促使卵泡细胞合成FSH受体,颗粒细胞内的芳香化酶活化,使雄激素转化为雌激素。FSH的这些作用通常是在LH和雌激素的参与协同下才能完成。已经证实卵巢的颗粒细胞上有FSH受体存在。排卵则主要靠LH的作用,在LH和一定比例的FSH影响下发生卵泡壁的破裂、卵子被排出,黄体的形成和维持也需要LH的作用。LH激发卵巢产生类固醇激素,使胆固醇转变为孕烯醇酮;在这个过程中LH是激活酶系统所必需的蛋白。

(2) FSH与LH的周期性变化:月经周期中FSH、LH的分泌受下丘脑的GnRH及卵巢雌、孕激素之间的相互调节而有周期性变化:FSH在卵泡早期慢慢地上升,到卵泡中期以后又缓缓下降,直到排卵期出现一个分泌高峰,以后又下降;在整个黄体期FSH维持低水平,直到黄体末期即月经来潮前夕(如果没受孕)又重新升高。LH在卵泡期维持恒定,一直到月经中期,排卵前 $12\sim 24\text{h}$,出现突发性高峰,此后即发生排卵,排卵后LH复降至较低水平;这个高峰是排卵机制中重要的一环。

2. 垂体催乳素(PRL) PRL 是腺垂体分泌的一种多肽蛋白激素。早在 1923 年人们已从牛的垂体中发现这种催乳汁分泌的物质,1970 年才从人的垂体组织中分离出 PRL,并弄清楚其化学结构是由 198 个氨基酸组成的,分子量为 22 000。人血中 PRL 有四种形态:

小分子 PRL:占 75%~85%,分子量为 22 000,为单节型激素,与其受体结合是高亲和性与高生物活性的。

大分子 PRL:占 10%~20%,分子量为 50 000,化学结构为 2 节或 3 节型,与其受体结合是低亲和性的,但可以在血循环中脱开转化为小分子 PRL。

大大分子 PRL:占 1%~20%,分子量为 100 000,它与其受体的结合力及亲和性很差。

异型 PRL:分子量为 25 000,比小分子 PRL 的免疫性差,但大量存在血浆中。

(1)催乳素的生理作用:PRL 的生理作用主要是刺激乳腺腺泡的发育、促进乳汁的生成与释放。同时 PRL 还有控制水和电解质平衡的作用,经前期紧张征的妇女月经来潮前血中 PRL 升高,故有水钠潴留和水肿的症状。实验证明 PRL 还能影响蛋白质合成、糖类及脂类代谢。PRL 与 FSH、LH 同样是卵泡发育成熟所必需的物质,又是促性腺激素的调节剂,可抑制 FSH 的分泌,当 PRL 升高时,FSH 和 LH 水平下降,并导致黄体功能不足。但适量的 PRL 对孕酮的产生及黄体功能的健全是必需的,妊娠早期血清 PRL 水平低的病人常因黄体功能不足而致流产。PRL 对黄体功能的影响主要是对黄体内的 LH 受体起直接的调节作用:一是增加 LH 受体的含量,通过 LH 使黄体分泌雌、孕激素;二是与雌激素协同作用,促使黄体增加孕酮的分泌。

(2)PRL 的分泌调节:参与 PRL 分泌调节的主要有 PIF、TRH、PRF、脑内神经递质

(儿茶酚胺与 5-HT)及外周血的反馈机制。PIF 由下丘脑分泌,通过垂体门脉血管网到达腺垂体,控制 PRL 的分泌。多巴胺(DA)控制 PIF 的释放,多巴胺能神经兴奋,PIF 分泌增多;多巴胺能神经被阻断,PIF 分泌减少,PRL 分泌则增加;5-HT 能刺激 PRL 的分泌,TRH 和 PRH 有促进 PRL 分泌的功能。许多实验证明,血清 PRL 水平过高,可以反馈地促使下丘脑分泌 PIF,而使垂体 PRL 分泌减少;小剂量雌激素有促使 PRL 分泌的作用,而大剂量雌激素则抑制 PRL 的分泌;孕酮使 PIF 的分泌减少,PRL 分泌增加。

在正常情况下,人们早晨醒后,血 PRL 含量逐渐降低,上午 8:00~11:00 达低谷,下午开始上升,晚上睡后逐步升高。此外在进食及骤发的应激情况下,PRL 含量均显著升高。

三、卵巢

卵巢(ovary)对下丘脑、垂体来说是一个靶腺组织,它们无直接的解剖联系,而是通过血循环传递的激素进行相互调节。卵巢本身所分泌的性激素又有其作用的靶器官(子宫及其他副性器官)。因此,卵巢在性调节轴中占有极为重要的地位,也就是说卵巢是女性内分泌学研究的中心环节。

随着研究的进展,有作者提出了与月经相应的卵巢周期,并对卵巢的生理及局部调节有了新的认识。

(一)卵巢周期

可分为四个时期:

1. 卵泡的募集 卵泡的发育是从上个周期的黄体后期开始的,由原始卵泡至小窦期卵泡开始,并在本周期的第 1~4 天,在促性腺激素的作用下,激发募集一组卵泡。

2. 卵泡的选择 即从募集的一组卵泡中进行挑选。此期约为月经周期的第 5~7 天,当促性腺激素的浓度恰好与卵泡细胞上

的促性腺激素受体相匹配时,这个卵泡就被选中,并在FSH与LH等激素作用下逐渐成熟,并产生雌二醇(E_2)及抑制素(inhibin)。

3. 优势卵泡 月经周期的第8~12天,所选中的卵泡迅速发育,成为优势卵泡;优势卵泡排卵后就形成黄体(在周期的第16~24天)。同时通过雌激素和抑制素,抑制同一组募集的其他卵泡的发育。

4. 卵泡的退化 月经周期的第24~28天,黄体退化,新的一组卵泡有待募集。

(二)卵巢的激素

卵巢所合成与分泌的激素分为两大类,即类固醇激素(雌激素、孕激素、雄激素)和多肽激素类(松弛素、制卵泡素及性分泌素)。卵泡的内膜细胞、颗粒细胞及黄体的颗粒黄体细胞、内膜黄体细胞为激素的分泌释放单位。

1. 雌激素(estrogen) 血中雌激素有三种类型,即雌二醇(E_2)、雌酮(E_1)和雌三醇(E_3),一般认为 E_2 是卵巢分泌的激素,而 E_3 是 E_2 和 E_1 的代谢产物。其中 E_2 的生物活性最强, E_1 次之, E_3 最弱,其活性比例为100:30:20。

雌激素的生理作用:

(1)对性器官的影响:雌激素对性器官的作用是刺激其生长、发育,使子宫肌细胞增生肥大、肌层变厚,子宫体积增大;提高子宫肌层对催产素的敏感性;使子宫内膜细胞分裂活跃、内膜增生变厚——呈增生期变化;同时也参与月经后内膜的再生与修复过程。 E_3 对子宫内膜及子宫肌层的作用虽不及 E_2 那样强,但它在子宫颈的生长及影响子宫颈的松弛度方面有很强作用:使宫颈黏液分泌增多、变稀、易于拉丝,出现羊齿状结晶。对阴道的作用:雌激素能促进阴道上皮细胞的成熟、增生、角化,使阴道黏膜变厚并增加细胞内糖原的含量。

(2)对乳腺及第二性征的影响:对于乳腺的增生、发育,雌激素是十分重要的。其主要

是刺激乳腺腺管的增生发育,促进女性第二性征的形成,如女性体态的形成、脂肪的分布、骨盆变宽大、声调变高、阴毛与腋毛的生长分布等无一不受雌激素的影响。

(3)对卵巢、垂体、下丘脑的影响

①卵巢:卵巢本身的发育、卵巢生发上皮的功能、皮质中各级卵泡的成长、卵细胞生命力的维持都需要雌激素的存在。卵泡的卵泡膜细胞及颗粒细胞既是分泌雌激素的单位,又有雌激素受体并接受雌激素的刺激,否则卵泡的成熟和排卵将成为不可能。

②垂体和下丘脑:雌激素对垂体及下丘脑产生反馈调节,有抑制性的负反馈,也有促进性的正反馈作用。负反馈:雌激素通过影响下丘脑,使GnRH分泌减少而使垂体FSH的分泌减少,使外周血中FSH维持低水平;正反馈:雌激素可促使LH分泌增加。

(4)对机体代谢的影响

①糖代谢:雌激素能增强葡萄糖刺激胰岛素分泌的反应,使血中胰岛素水平增加,能降低糖耐量。

②脂代谢:雌激素参与血浆胆固醇的代谢,促进它的降解和排泄,从而降低血浆总胆固醇和 β -脂蛋白水平,增加血清磷脂和 α -脂蛋白的含量,降低胆固醇与磷脂比例,减少动脉硬化的发生,有利于预防冠心病的发生。

③蛋白质代谢:雌激素能增加蛋白质的合成,但增加蛋白质合成的能力不及雄激素。

④水和盐代谢:雌激素不直接影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的功能,但它参与孕酮和醛固酮的竞争而引起水和钠的潴留,临床上经前期水肿的发生可能与上述作用有关。雌激素对钙、磷代谢有一定影响,对骨质的成骨细胞有特殊的刺激作用,并影响长骨中心及骨髓的愈合。只有在足够量的雌激素存在时,钙盐及磷盐才能在骨质中沉积以维持正常骨质;更年期与老年期,由于雌激素缺乏,骨基质形成不够,钙盐无法沉积而发生骨质疏松症。

2. 孕激素 自然孕激素以孕酮(progesterone)与 17α -羟孕酮为主,由黄体的颗粒细胞合成。孕二醇是孕酮的主要代谢产物,与葡萄糖醛酸相结合成为水溶性物质从肾脏排出。

孕激素的生理作用:

(1)对性器官的影响:孕激素最基本的生理功能是对妊娠的维持。

①对子宫的作用:阻止雌激素对子宫内膜的增生刺激,引起子宫内膜的分泌样变化;影响子宫平滑肌细胞膜的通透性,使细胞内钾离子浓度降低,而钠离子浓度升高,使肌纤维松弛,兴奋性降低,对催产素的敏感性也降低,从而减少子宫收缩;使子宫颈黏液减少变稠,细胞成分增加,结晶消失。

②对阴道及输卵管的作用:孕激素影响阴道上皮细胞成熟,使成熟指数降低,角化现象消失;孕酮可使输卵管收缩减慢,影响其蠕动。

(2)对乳腺的影响:在雌激素刺激乳腺腺管增生的基础上,孕酮作用于乳腺腺泡,使之发育成熟;减少乳糖及乳酪蛋白的合成,抑制生乳过程。

(3)对下丘脑及垂体功能的影响:孕激素对下丘脑、垂体具有负反馈调节作用。

(4)其他:孕激素能兴奋下丘脑的体温调节中枢,使体温升高,借此临床上用以监测排卵和孕激素的存在。

3. 雄激素 卵巢中的自然雄激素有睾酮(testosterone)和作用较弱的雄烯二酮(androstenedione)。女性的睾酮主要来自肾上腺皮质,卵巢也分泌一部分,但多数是雌激素合成过程中的代谢产物。

雄激素有促进蛋白质合成作用,能促进肌细胞生长和骨骼的发育,青春后期也促进骨骼的愈合。雄激素在排卵前的 LH 高值的影响下,分泌量略升高。若卵泡内雄激素含量增高或雄激素比例过大时,可妨碍卵泡的细胞功能,而促使卵泡闭锁。雄激素过高时,可引起一些男性化体征:如皮肤增厚变粗糙,阴

毛、腋毛及身躯毛发增多,阴毛呈男性化分布,声音低沉,皮脂腺活性增加而发生痤疮等。

4. 抑制素(inhibin)与激活素(activin) 两者均由卵巢的颗粒细胞和卵泡膜细胞所分泌。它们都是糖蛋白激素,抑制素由两个亚基(α 、 β)组成;激活素则由两种 β 亚基构成。它们的生理作用主要是参与卵巢的局部调节,抑制素抑制 FSH 的分泌,而激活素则促进垂体 FSH 的释放并加强 FSH 在卵巢中的作用,从而调节垂体激素和卵巢激素的分泌。抑制素和激活素的分泌呈周期性波动:在卵泡成熟过程中,早期激活素含量最高,随着卵泡的生长,出现抑制素后,激活素的含量逐渐下降,而抑制素的含量则不断增加(图 1-3),并持续到排卵后。

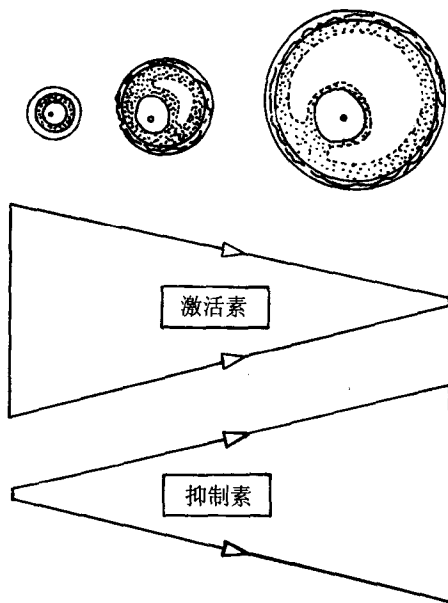


图 1-3 卵泡发育过程中激活素与抑制素的变化

(三)卵巢雌、孕激素的周期性变化

在卵泡早期,雌激素的分泌很少,随着卵泡的发育,分泌量逐渐增多,排卵前达到高峰。其峰式分泌波较 LH 的分泌峰约早 24h,以后降低。在黄体发育的过程中雌激素的分泌量又逐渐增加,于排卵后 7~8d 黄体成熟时达第二高峰,以后又逐渐减少,至经

前急剧降低至最低水平。卵泡期孕激素的分泌量甚微,至排卵前,卵泡开始黄素化,孕激素的分泌量略升高。排卵后随着黄体的发育成熟,孕激素的分泌量显著增多,于排卵后7~8d达到高峰,以后逐渐下降,至黄体后期急剧下降,月经前达最低水平。

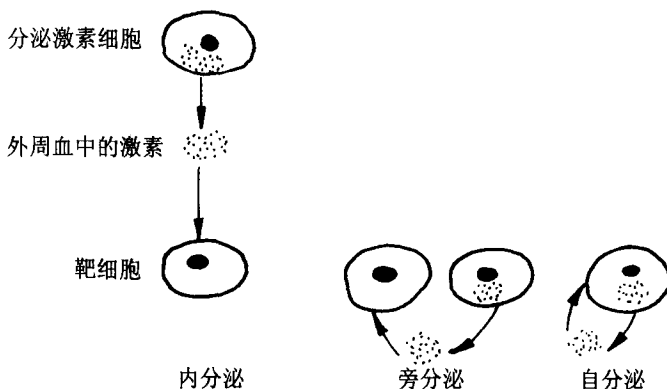


图 1-4 旁分泌、自分泌示意图

卵巢的局部调节剂有:①抑制素激活素系列:抑制素、激活素、卵泡抑制素;②胰岛素样生长因子系列:胰岛素生长因子-I (IGF-I)、胰岛素生长因子-II (IGF-II)、胰岛素生长因子结合蛋白 (IGFBP);③白细胞介素系列:白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-1受体拮抗素、白细胞介素-1可溶抗体;④其他生长因子:表皮生长因子 (EGF)、转移生长因子- α (TGF- α)、转移生长因子- β (TGF- β)、转移生长因子结合蛋白、纤维母细胞生长因子 (FGF);⑤其他肽类因子:卵巢肾素-血管紧张素系列、内皮素等。

四、子宫

子宫 (uterus) 是性激素的靶器官,在卵巢的性激素作用下发生周期性变化。其中以子宫内膜增生-分泌-脱落的周期性变化最为显著。雌激素对子宫内膜的效应取决于雌激素水平、内膜的雌激素受体和作用的时间三个因素,也就是说雌激素水平愈高、内膜雌激素受体含量愈高,作用的时间愈长,子宫内膜

(四) 卵巢的局部调节

卵巢周期除受下丘脑-垂体的激素调节外,在性腺水平可能存在一种局部调节机制:①旁分泌:这种物质由一个或更多的细胞分泌到间质,作用于邻近的靶细胞。②自身调节:分泌物作用于分泌细胞本身(图 1-4)。

增生愈显著,而孕激素对内膜的效应则取决于先前雌激素的刺激作用以及雌激素与孕激素的比例。因此,雌激素所诱导的内膜实体越大,则需要越多的孕激素来促使其分泌型的转变和分泌功能的维持。另外,子宫颈的形态及子宫颈黏液的量、性状、结晶状态也有周期性变化。

子宫除了它的周期性变化外,近代观点认为,子宫是人体的内分泌器官之一,它所分泌的功能性物质主要是:

1. 激素类 前列腺素、催乳素、松弛素、胰岛素样生长因子、上皮生长因子、内皮素。

2. 酶类 金属肽链内切酶 (MMEP)、磷脂酶 A_2 、组织蛋白酶 D、芳香化酶、DNA 聚合酶 α 。

3. 功能蛋白和肽类 孕激素依赖蛋白、雄激素依赖蛋白、甲状旁腺激素相关蛋白 (PTH-RP)、P-糖蛋白 (P-GP)、子宫运铁蛋白、 β -内啡肽和脑啡肽等。

4. 免疫因子 白细胞介素、肿瘤坏死因子、子宫乳蛋白、补体 C_3 、CA125、血小板激

活因子(PAF)等。

子宫所分泌的这些生物活性物质,在生理情况下,通过自分泌和旁分泌调节生殖生理活动、妊娠及分泌过程;病理情况下,部分物质可作为相关因子参与妊娠相关疾病、妇科肿瘤及子宫内膜异位症的发病过程。但许多物质的功能尚未明了,有待进一步研究。

五、松果体

松果体(pineal gland)是由来源于第三脑室的变形管膜细胞形成的,具有分泌功能的器官。其外观呈扁平锥形,状似松果,重量100~150mg,借一短而细的柄与间脑顶部相连,并向第三脑室突出。它的组织成分主要是松果体细胞。

松果体的功能主要是分泌褪黑素(melatonin, MEL),尚分泌神经肽类物质,如加压素、肾素血管紧张素、ACTH和其他与前阿片类黑色皮质素有关的肽类。对生殖功能影响最大的是褪黑素。

动物实验表明,褪黑素参与生殖功能的调节,主要是通过改变 GnRH 的脉冲频率来调节产生 LH 脉冲的神经元,从而决定季节性生殖状态。在人类,褪黑素除了作为生物节律(生物钟)的标记,使人的许多生物功能,如睡眠与觉醒、体温和肾上腺皮质激素的分泌等具有周期性外,还可能也参与下丘脑-垂体-卵巢轴的成熟过程。

(一)褪黑素与青春期

有研究报道,青春期褪黑素低于青春前期,日间低于夜间。人在出生后1~3个月松果体所分泌褪黑素水平很低,无昼夜差异,约3个月后松果体分泌的褪黑素出现明显差异,血褪黑素水平升高,特别是夜间。2岁时夜间褪黑素水平为1300 pmol/L,6岁为900 pmol/L,10岁则<450 pmol/L。褪黑素具有抗促性腺激素的作用,出生后高水平的褪黑素足以抑制已经成熟的 GnRH 脉冲神经元;成年后随着年龄的增加,与体块指数

(body mass index)成负相关的血褪黑素浓度逐渐下降,它的抑制作用也随着减弱。当褪黑素的血浓度达到临界量(500 pmol/L)时,GnRH 脉冲神经元再度活跃,从而导致性发育和性功能的成熟。1986年Gupla等报道,性早熟儿童的褪黑素水平低,而性发育延迟儿童的褪黑素水平高,说明褪黑素与青春期性成熟的启动有关,但其详细机制尚有待进一步研究。

(二)褪黑素与月经周期

青春期后,随着性成熟,褪黑素的分泌维持在较稳定的昼夜节律水平上,其分泌量随着年龄逐渐缓慢地下降,到老年时其昼夜差异也减少。说明褪黑素与月经周期有一定关系。Berga等(1990)研究报道:具有正常排卵功能的女性,在月经周期的早、晚卵泡期和早、晚黄体期的四个阶段褪黑素的昼夜分泌节律无明显变化,说明褪黑素的分泌模式不受性激素波动的影响,但仍存在着因褪黑素昼夜节律变化对 GnRH 脉冲神经元的影响,从而影响月经周期。

(三)褪黑素对卵巢的直接作用

大多数研究资料证明,褪黑素对生殖功能的影响是通过垂体和中枢神经系统,抑制垂体对 GnRH 的反应或直接抑制下丘脑 GnRH 的分泌脉冲。也有些报道认为褪黑素可直接调节卵巢的类固醇合成。

(四)褪黑素与中枢性性功能低下

Berga等(1988年)对促性腺激素低下、性腺功能低下的不孕病人做褪黑素测定,发现夜间峰值与对照组相比分别是(721±100) pmol/L, (314±110) pmol/L 和 (689±168) pmol/L, (358±34) pmol/L,提示这些不孕病人夜间的褪黑素水平明显高于正常对照组。若夜间褪黑素水平>500 pmol/L 达数小时之久,则可能抑制 GnRH 脉冲式分泌,从而干扰卵巢功能,说明褪黑素可能引起生殖功能的病理状态。

综上所述,褪黑素与生殖功能有密切关