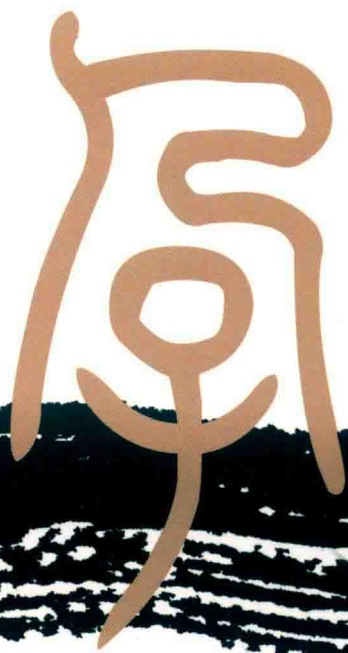




◎ 陈子江 主编

孕激素类药物的 规范化临床应用

山东大学出版社

孕激素类药物的规范化临床应用

陈子江 主编

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

孕激素类药物的规范化临床应用/陈子江主编. —
济南:山东大学出版社,2018.2
ISBN 978-7-5607-6038-4

I. ①孕… II. ①陈… III. ①孕激素—激素类药物—
临床应用 IV. ①R977.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 051092 号

责任编辑:徐 翔

封面设计:张 荔

出版发行:山东大学出版社

社 址 山东省济南市山大南路 20 号

邮 编 250100

电 话 市场部(0531)88364466

经 销:山东省新华书店

印 刷:山东新华印务有限责任公司

规 格:720 毫米×1000 毫米 1/16

12.5 印张 200 千字

版 次:2018 年 2 月第 1 版

印 次:2018 年 2 月第 1 次印刷

定 价:36.00 元

版权所有,盗印必究

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社营销部负责调换

《孕激素类药物的规范化临床应用》

主 编 陈子江

副主编 刘嘉茵 石玉华 张学红 姚吉龙
王晓红

编 委 陈子江 方超英 韩 婷 郝桂敏
黄荷凤 李 萍 梁晓燕 刘风华
刘嘉茵 马 翔 邵小光 盛 燕
石玉华 孙 贇 谭季春 王晓红
姚吉龙 张建平 张学红 张云山
赵君利 周 晶

第一篇 孕激素基础及概述

第一章 孕激素的生理作用/3

第二章 孕激素在维持妊娠中的作用/7

第二篇 常用孕激素类药物分类及药理作用

第三章 常用孕激素类药物分类及药理作用/17

第一节 天然孕激素类药物/18

第二节 天然孕激素衍生物/25

第三节 合成孕激素/29

第三篇 孕激素类药物在产科中的应用

第四章 孕激素类药物在早期先兆流产中的应用/51

第五章 孕激素类药物在晚期流产中的应用/53

第六章 孕激素类药物在预防早产中的应用及其对胎儿/新生儿的影响/56

第一节 孕激素类药物在自发性早产预防中的应用/56

第二节 孕激素类药物预防早产的安全性/59

第四篇 孕激素类药物在妇科常见疾病中的应用

第七章 孕激素类药物在闭经治疗中的临床应用/69

第八章 孕激素类药物在多囊卵巢综合征中的应用/72

第一节 孕激素类药物在多囊卵巢综合征调整月经周期中的应用/72

第二节 孕激素类药物在青春期多囊卵巢综合征中的应用/75

第三节 孕激素类药物在围绝经期多囊卵巢综合征中的应用/75

第九章 孕激素类药物在异常子宫出血中的临床应用/77

第一节 异常子宫出血概述/77

第二节 孕激素类药物在异常子宫出血中的临床应用/78

第十章 围绝经期症状及孕激素类药物在围绝经期的应用/83

第一节 围绝经期相关症状/83

第二节 孕激素类药物在围绝经期的应用/85

第十一章 孕激素类药物在避孕中的应用/89

第一节 宫内节育器/89

第二节 避孕药/93

第三节 紧急避孕法及其他/108

第十二章 孕激素类药物用于子宫内膜异位性疾病的治疗/112

第一节 子宫内膜异位症药物治疗/112

第二节 孕激素类药物治疗子宫内膜异位症及注意事项/114

第十三章 孕激素类药物用于子宫内膜癌前病变及子宫内膜癌的治疗/119

第一节 孕激素类药物在子宫内膜上皮内瘤变与子宫内膜癌的应用/120

第二节 孕激素类药物在晚期和复发子宫内膜癌的应用/124

第五篇 孕激素类药物在生殖助孕中的应用

第十四章 生殖助孕常用的孕激素药物分类、应用注意事项及副作用/135

第十五章 孕激素类药物在诱导排卵中的应用/139

第一节 孕激素类药物在诱导排卵中的应用原理/139

第二节 孕激素类药物在诱导排卵中的用药方案/140

第十六章 孕激素类药物在人工授精中的应用/141

第一节 人工授精及其适应证/141

第二节 孕激素类药物在人工授精中的使用方案/142

第十七章 孕激素在体外受精 胚胎移植中的应用/144

第一节 诱导排卵周期黄体功能特点/144

第二节 体外受精周期孕激素使用时间/147

第三节 不同促排卵方案的黄体支持方案/148

第四节 自然周期体外受精 胚胎移植中的黄体支持方案/153

第五节 冻胚移植内膜准备方案中孕激素类药物的应用/154

第十八章 生殖助孕过程中孕激素应用疗效评估/159

第六篇 孕激素应用的其他相关问题

第十九章 孕激素与乳腺疾病/171

第一节 孕激素与乳腺增生症/171

第二节 孕激素与乳腺纤维瘤/172

第三节 孕激素与乳腺癌/172

第二十章 孕激素与自身免疫性疾病/174

第二十一章 孕激素与血栓性疾病/181

第一节 孕激素与静脉血栓/182

第二节 孕激素与静脉曲张/182



第一篇 孕激素基础及概述

第一章 孕激素的生理作用

在非妊娠期,孕激素主要由卵巢黄体细胞产生和分泌,孕酮是卵巢产生的主要孕激素,其在月经周期中卵泡期的日分泌量为 2.3~5.4 mg,在黄体期的日分泌量为 22~43 mg。卵泡期血清孕酮浓度小于 1 ng/mL,排卵后黄体期孕酮浓度迅速上升,其峰值可达 10~20 ng/mL,如未受孕,随后逐渐下降,其代谢产物主要为孕烷二醇及其葡萄糖醛酸结合物。

妊娠期孕酮来源于妊娠黄体和胎盘。在孕早期,孕酮主要来源于卵巢黄体,整个孕期黄体持续分泌孕酮,妊娠 6 周左右,因颗粒黄体细胞和卵泡膜黄体细胞增殖,加上结缔组织和血管增生,妊娠黄体相对月经周期中的黄体体积可增加一倍,有时形成黄体囊肿。孕 2 月后黄体功能逐渐由胎盘替代,妊娠黄体逐渐萎缩(见表 1-1)。

表 1-1 妇女不同时期血孕激素水平

	测定时间	法定单位正常值(nmol · L ⁻¹)
月经期	卵泡期	0.6~1.9
	黄体期	20.7~102.4
妊娠期	孕 7 周	76.4±23.7
	孕 8 周	76.4±23.7
	孕 9~12 周	118.6±40.6
	孕 13~16 周	142.0±43.7
	孕 17~20 周	197.5±43.7

续表

测定时间	法定单位正常值($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
孕 21~24 周	346.0 ± 111.4
孕 25~34 周	514.8 ± 111.4
孕 35 周	630.2 ± 146.6
足月妊娠	81.1

孕激素往往在雌激素作用基础上产生效用,主要通过直接途径(内分泌途径)和间接途径(旁分泌途径)发挥其生理作用。

一、孕激素的主要生理功能

1. 下丘脑和垂体

孕激素可通过作用于下丘脑的体温调节中枢使体温升高约 0.5°C (提高体温调定点),并在黄体期维持高温,使体温呈双相变化,所以可通过测基础体温来监测排卵(BBT)。通过抑制下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的释放,使黄体生成激素(LH)、卵泡刺激素(FSH)分泌受抑制,从而抑制排卵,使宫颈黏液减少,黏度增加,子宫内膜增殖受抑制,腺体发育不良而不适于受精卵着床。

2. 子宫

(1)子宫平滑肌:孕激素可以维持子宫处于静息状态,孕末期孕激素水平降低启动正常分娩的发动。孕激素受体分为 A、B 两种亚型,孕激素受体 B 可上调孕激素激活基因的表达,而孕激素受体 A 可下调孕激素的反应活性。在孕末期,孕激素受体 A/B 升高,从而使子宫失去静息状态而诱发分娩。此外,孕激素可降低子宫平滑肌的兴奋性及其对缩宫素的敏感性,抑制子宫收缩。有研究认为子宫平滑肌收缩由两种内源性激素(前列腺素和孕激素)控制,两者作用相反,前列腺素增加子宫平滑肌的敏感性,而孕激素与钙离子结合,提高子宫平滑肌兴奋阈值,使之敏感性降低。

(2)子宫内膜:在非孕期,月经后子宫内膜在卵巢雌激素作用下产生增生期变化,排卵后黄体产生的孕酮可使增生期子宫内膜增厚,并转变成分泌期子宫内膜。子宫内膜腺体分泌能力增强,为缺乏营养物质的精子、卵子和受精卵提供营养。子宫内膜在单一的雌激素作用下,不断增生肥厚,易造成腺体增生

过长或癌变,孕激素有预防和阻断作用。另外,子宫内膜在缺乏孕激素作用下产生脱落异常,造成功能性子宫出血。

在孕期,孕激素对于正常妊娠的维持具有极其重要的作用。即:①促进子宫内膜的分泌期改变及适当的蜕膜化;②增加血流及螺旋动脉的形成,调节胎盘血供;③维持宫颈韧性和稠性黏液,预防宫内感染。

(3)宫颈:孕激素可使宫口闭合,黏液分泌减少,性状变黏稠,降低拉丝度、结晶力和精子穿透力,使精子不易通过。孕激素可使宫颈上皮的成熟指数、角化指数和嗜酸性细胞指数降低。

3. 输卵管及阴道

孕激素可抑制输卵管肌节律性收缩的振幅。孕激素可加快阴道上皮细胞的脱落,降低阴道上皮的成熟指数、角化指数和嗜酸性细胞指数。同时减少宫颈黏液的分泌量,增加黏液的黏稠度,使精子不易穿透。孕激素可降低阴道局部免疫力,不但可直接抑制 Th1 型细胞因子生成,还可增强 Th2 型细胞因子表达。

4. 乳腺

孕激素在雌激素的作用基础上进一步促进乳腺腺泡的发育,为泌乳做准备。

5. 其他

(1)免疫作用:孕激素的免疫效应表现为妊娠后通过促进母-胎界面 CD56⁺ 淋巴细胞分泌孕酮诱导封闭因子(PIBF),促进母-胎界面的免疫耐受,防止胚胎排斥。PIBF 对 T 辅助细胞及自然杀伤(NK)细胞等均有调节作用。PIBF 对胚胎保护性免疫调节机制包括:①产生特异性的封闭抗体;②激活 Th2 型细胞因子,诱发封闭抗体的产生,减少免疫性流产的发生,在母体免疫系统中对半同种异体胎儿起免疫保护作用,保护妊娠的免疫环境。

(2)消化系统:孕激素可使消化道平滑肌松弛,促使血管扩张,加速血液流动,改善消化道血流量。

(3)孕激素促使体内钠和水的排出。

二、孕激素的周期性变化

1. 排卵前

在卵泡早期孕激素低于 1 ng/mL,这些孕酮目前认为是肾上腺产生的孕

烯醇酮在合成类固醇和醛固酮时的副产品。在卵泡期卵巢开始分泌孕酮并在排卵后明显增加。

2. 排卵后

孕酮在排卵后分泌显著增加,至黄体中期浓度可达 $10\sim 20\text{ ng/mL}$ 。

(1)若未妊娠,孕酮水平于卵泡晚期下降,至月经前期降至 1 ng/mL 以下。

(2)妊娠后黄体继续分泌孕酮以维持妊娠。一旦妊娠,月经黄体在 hCG 作用下转化为妊娠黄体,其分泌孕激素作用进一步增强,为妊娠做好物质准备。

(兰州大学第一医院 张学红)

第二章 孕激素在维持妊娠中的作用

孕激素是所有胎盘类哺乳动物在妊娠建立和维持过程中必不可少的甾体激素,兼具内分泌和免疫调节的双重效应。孕激素在妊娠过程中可影响卵泡、胚胎生长发育,促进增生期子宫内膜向分泌期转化,促进子宫内膜蜕膜化,为受精卵着床和发育做准备,发挥着维持妊娠过程中子宫稳态、调节母胎界面免疫环境等多种功能。

孕激素在妊娠早期由卵巢妊娠黄体产生,妊娠 8~10 周后胎盘合体滋养细胞是产生孕激素的主要来源。随着妊娠进展,母血中孕激素水平逐渐增高,其代谢产物为孕二醇。在孕期任何阶段抑制或阻止孕激素合成,可造成流产或早产。孕激素主要通过以下几个方面维持妊娠。

一、孕激素的合成

女性排卵后,由卵泡形成的富有血管的暂时性内分泌腺体被称为黄体,其主要功能是合成甾体激素,其中实质内的黄体细胞主要合成孕激素。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,无法将胆固醇从线粒体膜外转移至膜内,因此在早卵泡期并不合成孕激素。而当 LH 排卵峰发生时,排卵前卵泡的颗粒细胞黄素化,类固醇合成急性调节蛋白表达增加,胆固醇侧链裂解酶、 17α -羟化酶等被激活,将胆固醇转化为孕激素,开始分泌少量孕激素。排卵之后血管侵入颗粒细胞层,黄体毛细血管网形成,黄体颗粒细胞内胆固醇增加,因此孕激素大量合成,并被释放到血液循环中。若排卵后黄体发育不良,分泌孕激素水平不足或黄体过早退化,临床上则主要呈内膜发育

与胚胎发育不同步的表现,与不孕、流产等密切相关。

受孕后随着胎盘 hCG 分泌下降,黄体分泌孕激素的作用逐渐减弱,并被胎盘滋养细胞所取代。胎盘滋养细胞分泌的孕激素是孕早期之后孕激素的主要来源,其分泌水平随孕期的进展逐步上升直至分娩。合成分泌孕激素是胎盘的重要功能之一,是维持妊娠的关键环节。此外,孕激素是类固醇激素合成过程中的重要中间产物,肾上腺皮质亦可分泌,发挥生理作用。

二、孕激素受体

孕激素的生理活性可通过高亲和力的孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 介导完成。近年来发现了多种 PR 调节基因,如 IHH、BMP2、HOXA10、HAND2 等,与胚胎种植和子宫内膜发生蜕膜化相关。PR-A 和 PR-B 与 FOS、JUN、C/EBP β 和 STAT3 等转录因子协同调控子宫上皮细胞增殖、间质分化、血管生成、局部免疫反应等环节,进而提高子宫内膜容受性,发挥维持妊娠环境的作用。

三、孕激素对卵泡的影响

1. 孕激素与卵细胞发育

多种激素和因子协同作用调控卵泡发育、排卵和黄体期的全程,其中孕激素发挥着重要作用。从窦前卵泡向排卵前卵泡发育有赖于窦前卵泡和窦状卵泡开始分泌雌激素,窦前卵泡的颗粒细胞出现 FSH 受体,卵泡内膜细胞出现 LH 受体,从而具备合成甾体激素的能力。卵泡内膜细胞在 LH 的刺激下将胆固醇转化为雄烯二酮,雄烯二酮作为颗粒细胞的底物,在 FSH 激活颗粒细胞芳香化酶的催化下转变成雌激素。雌激素和 FSH 的协同作用提高了颗粒细胞对 FSH 的敏感性,促进卵泡发育成熟,随着颗粒细胞 LH 和 PRL 受体的形成,窦状卵泡发育为排卵前卵泡。排卵前卵泡可合成孕激素并直接作用于颗粒细胞上的孕激素受体膜原件 1,进而促进卵泡生长并抑制其凋亡能力。孕激素还可通过抑制卵丘细胞的凋亡,间接促进卵细胞的发育,提示孕激素可与卵丘细胞协同作用于卵细胞的成熟过程。

2. 孕激素与优势卵泡

血清中的孕激素波动可以调节促性腺激素释放激素呈脉冲式释放,进一步调节 LH 分泌的脉冲频率,进而决定优势卵泡的排卵时机。当孕激素含量很高时,LH 脉冲频率降低,导致了优势卵泡闭锁。因此,孕激素通过调节 LH 脉冲频率影响优势卵泡的发育和卵细胞质量;而对于妊娠期女性,孕激素可以负反馈调节下丘脑-垂体-卵巢轴,抑制 FSH 和 LH 分泌,保证妊娠期间无排卵发生。

四、孕激素对胚胎的影响

胚胎发育受到多因素共同调节。孕激素受体广泛分布于胚胎各细胞组分和胚胎旁相关支持细胞,故孕激素可直接作用于胚胎上的孕激素受体影响其生长发育。孕激素亦可作用于胚胎周围的支持细胞,调节其细胞因子的分泌而间接调控胚胎发育。孕期孕激素的水平呈逐步上升,孕早期的孕激素水平相较于孕期全程处于低水平,而这一时期胚胎包括心血管系统在内的多种功能细胞进行分化,过高的孕激素水平可能抑制细胞的分化导致畸形。目前认为维持胚胎发育需要适当的孕激素水平,而非越高越好。

五、孕激素调控子宫环境

1. 维持子宫内膜蜕膜化,提高子宫内膜容受性

排卵后孕激素水平迅速上升,抑制上皮细胞增殖,促使其分化为具有分泌功能的上皮,内膜由增殖期转化为分泌期,开启了决定胚胎种植关键的“种植窗”。这一期间是孕激素分泌的高峰时期,子宫内膜会经历一系列形态与功能上的变化。

孕激素可以调节多种子宫内膜基因表达,并依赖多种信号因子及转录因子间的相互作用;可以改变甾体激素代谢酶类的表达,限制雌激素对内膜的增殖作用,使增生期内膜向分泌期转化,为受精卵着床和发育做准备;介导间质细胞增殖,促进蜕膜化并增加黏附分子的表达;调节滋养细胞的侵袭和迁移等。子宫内膜功能正常的女性,只需要少量孕激素即可发挥生殖作用。