

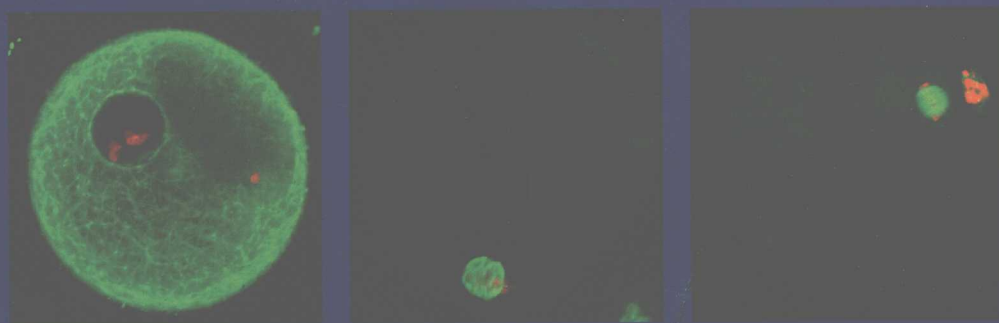
HUMAN

人类卵子学

OVA

主编

孙莹璞 相文佩



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

人类卵子学

主 编 孙莹璞 相文佩

副主编 孙青原 孙海翔 黄国宁 黄元华 胡琳莉

主 审 朱桂金

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

人类卵子学/孙莹璞,相文佩主编. —北京:人民卫生出版社,2018

ISBN 978-7-117-25909-5

I. ①人… II. ①孙…②相… III. ①卵子-人体生理学 IV. ①R339.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 047026 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!

人类卵子学

主 编:孙莹璞 相文佩

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:北京顶佳世纪印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 印张:33

字 数:1022 千字

版 次:2018 年 4 月第 1 版 2018 年 7 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-25909-5/R·25910

定 价:199.00 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)

编委名单 (以姓氏笔画为序)

孔祥东 郑州大学第一附属医院
叶虹 重庆市妇幼保健院
全松 南方医科大学南方医院
孙正怡 中国医学科学院北京协和医院
孙青原 中国科学院大学
孙海翔 南京大学医学院附属鼓楼医院
孙莹璞 郑州大学第一附属医院
孙筱放 广州医科大学附属第三医院
朱桂金 华中科技大学附属同济医院
张玲 华中科技大学同济医学院计划生育研究所
杨菁 武汉大学人民医院
相文佩 华中科技大学同济医学院计划生育研究所
胡琳莉 郑州大学第一附属医院
徐艳文 中山大学第一附属医院
黄元华 海南医学院附属医院
黄国宁 重庆市妇幼保健院
靳镭 华中科技大学附属同济医院

编者名单 (以姓氏笔画为序)

尹太郎	王婧	王雅琴	王震波	孙婧	朱丽霞	闫文杰
吴庚香	宋天然	宋文妍	张腾	张宁媛	李红	李洁
李脉	李涛	李维	李宇彬	李赛姣	沈晓婷	肖楠
陈磊	陈东红	岳静	姚桂东	胡海珊	胡梦雯	姬萌霞
徐蓓	徐家伟	徐朝阳	聂睿	戚树涛	程丹	韩树标

主编简介



孙莹璞 教授

医学博士,二级教授,博士生导师。郑州大学第一附属医院副院长兼生殖与遗传专科医院院长;中华医学会生殖医学分会主任委员;河南省医学会生殖医学分会主任委员。全国优秀科技工作者,第七届全国卫生计生突出贡献中青年专家。

1997年创建了郑州大学第一附属医院生殖医学中心暨河南省生殖医学中心。带领团队在试管婴儿技术、卵子及卵巢组织冷冻技术、胚胎植入前遗传学诊断技术、中期妊娠单卵多胎射频消融减胎术、双胞胎输血综合征胎儿镜下激光凝固胎盘血管交通支等技术方面走在国内前列。填补国际技术空白2项,国内技术空白3项、省内技术空白12项。2009年建立了国际上首批多囊卵巢综合征来源的人胚胎干细胞系并定向分化为脂肪细胞;2011年完成了中国首例应用单细胞SNP微阵列技术进行胚胎植入前遗传学诊断分娩健康婴儿;2015年完成了中国首例卵巢早衰患者体外激活原始卵泡的卵巢组织自体移植分娩健康婴儿;2016年完成中国首例亨廷顿舞蹈病双芯片胚胎植入前遗传学诊断获临床妊娠,成功分娩健康宝宝;2016年研发国际首例MaReCS技术阻断染色体平衡易位胚胎植入前遗传学诊断试管婴儿诞生。

承担国家自然科学基金面上项目4项,国家卫生计生委科研基金、教育部211工程三期重点学科建设项目及省厅级重大课题20多项。发表SCI收录论文90余篇,包括*Nature*、*PNAS*、*Cell Research*等权威杂志。

主编简介



相文佩 教授

医学博士,博士生导师。华中科技大学同济医学院计划生育研究所生殖药理与生殖内分泌研究室主任。

中华医学会生殖医学分会青年委员;中华医学会儿科学分会青年委员;湖北省医学会生殖医学分会常务委员;湖北省性学会理事;湖北省生殖健康学会常务委员。

2005年毕业于华中科技大学同济医学院,获得妇产科学博士学位;2011年至2013年在美国匹兹堡大学医学中心做访问学者。致力于卵子发生、女性生育力保存、卵巢衰老及干细胞研究。主持国家自然科学基金项目2项,参与国家“十二五”、重点研发等项目研究。在国内外学术期刊发表论著40余篇,在 *Scientific Reports*、*Journal of Biological Chemistry*、*Human Reproduction*、*Placenta* 等杂志发表SCI收录论文多篇。主编和参编国家“十一五”规划教材《生殖疾病学》、《临床生殖医学》、《女性不育症》等多部著作。

序

生命的繁衍源于精子和卵子的结合。卵细胞除提供一半的细胞核遗传物质以外,还有几乎全部的细胞质遗传物质。卵泡发育、减数分裂、卵泡发生的调节、卵泡发生的细胞及分子变化等过程都有其独特性和复杂性。探寻卵泡发育、激活、分裂、运送、受精等过程中的关键基因和分子机制是生殖医学工作者的焦点。

现代生活方式的改变和女性受教育程度的提高,使女性生育年龄延迟,尤其是“二孩政策”的施行,高龄再生育人群增加,对生殖医学工作者提出了新的挑战。面对高龄、卵巢功能储备减退患者如何获取高质量的卵子,成为一项新的研究课题。女性恶性肿瘤的发病率上升和年轻化,使肿瘤患者生育力保存显得尤为重要。还有日益恶劣的环境对人类生殖的损伤,林林总总,在面对新的挑战和重要的科学问题需要解决的关键时刻,我欣喜地看到《人类卵子学》专著的出版。可以说,这部专著的出现,填补了国内卵子研究领域大型专著的空白,也为生殖医学界画上了浓墨重彩的一笔。

在郑州大学孙莹璞教授和华中科技大学同济医学院相文佩教授的组织下,来自全国生殖领域的著名专家殚精竭虑、精心撰写,从基础、临床、实验室到最新研究进展,为我们呈现了内容实用、丰富、前沿的大型专著,相信此书定会对生殖医学工作者带来极大的帮助。

刘以明 院士

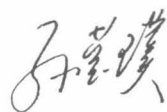
2018年3月

前言

卵子是女性一生中最珍贵而有限的细胞,是女性生育力的重要标志。卵子的发育和成熟不仅是创造新生命的开始,而且也是女性生殖健康的重要保证。近几十年来,随着辅助生殖技术的发展,人们通过各种体内和体外操作技术,对卵子的认识已从早期动物研究深入到对人类卵巢、卵泡和卵子的发生、调节和成熟的研究。并且随着社会的进步和发展,更加重视疾病与卵子发生的相关性,最终希望在通过对人类卵子全面深入认识的基础上,实现对女性生育力的保护和保存。

本书从基础、临床、辅助生殖技术和实验室方面分为四篇,共二十五章,结合最新研究进展详细地从卵巢、卵泡和卵子的发生与调节机制开始,在此基础上分析临床疾病如内分泌疾病、卵巢相关疾病和遗传性疾病等对卵泡和卵子发生的影响机制,进一步通过辅助生殖技术对卵子在体外的临床操作、实验室对卵子的检测和评估明晰而完整地概括对人类卵子的全面认识,特别是纳入了基础和临床科学研究中许多重要的和最新的发现,其中包括分子、细胞和遗传的发现及其与临床的相关性,以及干细胞和卵巢组织移植等最新的临床应用。本书各章节理论与实践相结合,各有侧重,又密切相关,铺衬延续。

本书是由专注于人类卵子基础和临床研究的成绩斐然的专家,花费大量精力认真、严肃地收集资料,集思广益,反复修改编写而成的大型专著。在此,向为本书编写付出辛劳的各位同仁致以由衷的感谢!希望对人类卵子感兴趣的研究者和临床医生们会发现本书有益于他们的工作。



2018年3月

目 录

第一篇 基础篇

第一章 卵巢与卵泡的结构与功能	3
第一节 卵巢的结构与功能	3
第二节 卵泡的结构与功能	8
第二章 卵泡发育	13
第一节 胎儿期的卵巢及卵泡发育	13
第二节 青春期前的卵巢及卵泡发育	18
第三节 生育期卵巢及卵泡生长发育	22
第四节 卵泡的成熟及排卵	26
第五节 卵泡的闭锁	31
第三章 卵泡发生的调节	37
第一节 下丘脑-垂体-卵巢轴	37
第二节 卵泡库的维持及卵泡生长启动的调控	39
第三节 卵泡生长的激素调节	42
第四节 卵母细胞成熟的激素调节	45
第五节 排卵的调节	47
第六节 其他因子对卵泡发生的调节	50
第七节 卵巢微环境对卵泡发生的调节作用	53
第四章 卵子发生的细胞及分子变化	57
第一节 卵子发生及成熟过程中的细胞学变化	57
第二节 成熟卵子的结构及卵子极性	66
第三节 卵母细胞减数分裂恢复调节分子机制	69
第四节 卵母细胞减数分裂纺锤体组装与染色体分离调节	75
第五节 卵子发生过程中的 mRNA 转录及蛋白质合成	80
第六节 卵母细胞和颗粒细胞的相互作用	81
第七节 卵母细胞 M II 期阻滞机制	84
第八节 卵子老化	85

第五章 卵子的运送及受精	91
第一节 卵子和胚胎在输卵管中的迁移及调节	91
第二节 卵子与精子相遇及识别	94
第三节 精子穿过卵子透明带	96
第四节 卵子与精子融合	98
第五节 卵子激活	101
第六节 合子形成	105
第七节 卵子防止多精受精的机制	107
第八节 早期胚胎发育的母源控制	111
第九节 卵子孤雌激活	114
第六章 卵子线粒体及中心体遗传	119
第一节 卵子线粒体	119
第二节 卵子线粒体遗传	121
第三节 卵子中心体命运	124
第七章 卵子发生与表观遗传	127
第一节 卵子发生过程中全基因组甲基化变化	127
第二节 受精后早期胚胎发育过程中全基因组甲基化变化	129
第三节 X 染色体失活	132
第四节 卵子母本印迹	136
第五节 卵子发生及组蛋白修饰	139
第六节 卵子中非编码 RNA 的表达与功能	141
第八章 卵母细胞与免疫	146
第一节 卵母细胞抗原	146
第二节 自身免疫对卵巢功能的影响	150
第九章 女性生殖衰老	156
第一节 卵泡库耗竭	156
第二节 生殖衰老发生机制	156
第三节 绝经及生殖能力丧失	161
第四节 生殖干细胞及生育力保护	166
第十章 影响卵泡发生和卵子质量的理化因素	171
第一节 激素类药物对卵泡发育的影响	171
第二节 其他药物对卵泡及卵子的影响	178
第三节 化疗药物对卵泡及卵子的影响	181
第四节 放疗对卵泡及卵子的影响	182
第五节 烟、酒及咖啡对卵泡发育及卵子质量的影响	183
第六节 外界物理因素对卵泡发育的影响	184
第七节 各种农药、重金属对卵泡发育的影响	185

第二篇 临床篇

第十一章	内分泌和代谢疾病与卵泡及卵子发生	191
第一节	高泌乳素血症	191
第二节	下丘脑疾病	196
第三节	脑垂体疾病	199
第四节	甲状腺疾病	202
第五节	肾上腺疾病	204
第六节	糖尿病	205
第七节	Kallmann 综合征	209
第八节	肥胖与过度消瘦	211
第九节	其他内分泌疾病	215
第十节	精神因素	216
第十二章	卵巢疾病与卵泡及卵子的发生	218
第一节	先天性卵巢发育异常	218
第二节	多囊卵巢综合征	224
第三节	未破裂卵泡黄素化综合征	232
第四节	卵巢功能早衰	236
第五节	卵巢子宫内膜异位症	241
第六节	卵巢肿瘤	247
第七节	卵巢炎症	252
第十三章	遗传性疾病与卵泡发育	261
第一节	染色体病	261
第二节	单基因遗传病	264
第三节	多基因病	268
第四节	线粒体遗传病	271
第五节	体细胞遗传病	271
第六节	表观遗传学修饰与卵泡发育	272
第十四章	盆腔疾病与卵泡发育	277
第一节	子宫内膜异位症	277
第二节	盆腔炎症(TB/非特异性炎症)	288
第三节	输卵管疾病	293
第十五章	避孕节育	306
第一节	避孕药物抑制卵泡发育的作用机制	306
第二节	抗孕激素抑制卵泡发育的机制	308
第三节	免疫避孕	310

第三篇 辅助生殖技术篇

第十六章	卵巢储备功能	317
------	--------------	-----

第一节	卵巢储备功能评估	317
第二节	卵巢储备功能与卵母细胞质量及辅助生育结局	324
第十七章	体外受精-胚胎移植及其衍生技术	331
第一节	卵子成熟与取卵时机	331
第二节	卵子质量的评估	334
第三节	卵子体外受精	338
第四节	卵母细胞激活	348
第五节	胚胎体外培养	350
第六节	胚胎质量评估	355
第七节	透明带异常与胚胎辅助孵出	359
第八节	胚胎冷冻保存	363
第九节	植入前遗传学诊断	369
第十节	PGD 技术的安全性	382
第十八章	卵巢保护及利用	391
第一节	手术中的卵巢功能保护	391
第二节	放疗和化疗中卵巢功能的保护	397
第三节	卵巢及卵巢组织冷冻	402
第四节	卵巢及卵巢组织移植	408
第五节	卵子线粒体及细胞质移植	414
第十九章	人卵母细胞体外成熟及卵泡体外培养	421
第一节	卵母细胞的体外成熟培养	421
第二节	影响卵母细胞体外培养的因素	424
第三节	IVM 取卵的方式和时机	425
第四节	卵泡体外培养	426
第二十章	人类卵母细胞冷冻保存	431
第一节	卵母细胞冷冻的基本原理	431
第二节	卵母细胞冷冻方法	434
第三节	冷冻对人类卵母细胞功能和超微结构的影响	438
第四节	影响卵母细胞冷冻存活的因素	441
第五节	卵母细胞的复苏	444
第六节	卵母细胞捐赠	446
第七节	卵母细胞捐赠的伦理、法律和宗教问题	448

第四篇 实验室篇

第二十一章	卵巢功能的检查	455
第一节	基础体温测量法	455
第二节	B 超在卵巢功能评估中的应用	456
第三节	内分泌学检测	457
第四节	卵巢刺激试验	459

第五节 宫颈黏液检查	459
第六节 其他检查	460
第二十二章 免疫学检查	463
第一节 概述	463
第二节 卵母细胞的抗原检查	464
第三节 卵巢的自身抗体检查	466
第二十三章 卵子的遗传学检查	470
第一节 卵子染色体标本的制备和卵子染色体的检查	470
第二节 卵子线粒体的检查	473
第三节 卵子和极体的 aCGH 检查	474
第四节 卵子的单核苷酸多态性检查	476
第五节 人单个卵母细胞的基因组分析技术	478
第二十四章 卵子研究中的新技术	481
第一节 形态学技术	481
第二节 组学技术	485
第三节 单细胞技术	488
第四节 其他技术	491
第二十五章 干细胞与卵子发生	492
第一节 概述	492
第二节 卵巢干细胞定向诱导卵泡发生	493
第三节 体外激活沉睡的卵泡	497
第四节 干细胞在女性不孕中的应用前景	502
中英文名词对照索引	507

基础篇

第一篇

第一章

卵巢与卵泡的结构与功能

第一节 卵巢的结构与功能

卵巢(ovary)属于女性内生殖器,与输卵管合称为子宫附件(uterine adnexa)。

一、卵巢的形成

在人体胚胎发育到第3~4周时,卵黄囊内胚层开始出现原始生殖细胞。第4~5周时,胚胎形成泌尿生殖嵴。泌尿生殖嵴位于体腔背面,是由肠系膜基底部两侧体腔上皮增生形成的两个隆起部位组成,泌尿生殖嵴内侧为生殖嵴,外侧为中肾。原始生殖细胞迁移至生殖嵴后被性索包围形成原始生殖腺。在胚胎发育至第8周时,若无睾丸决定因子存在,原始生殖腺则分化为卵巢。

原始生殖细胞具有多种分化潜能,对人类性腺的发育具有诱导作用。人类原始生殖细胞来源于卵黄囊尾侧的内胚层细胞,大约于胚胎第4~6周时开始游走进入生殖腺,到达卵巢组织后原始生殖细胞则称卵原细胞(oogonia)。原始生殖细胞在迁移途中及到达生殖嵴后迅速分裂,由胚龄10~15周时最初的1000个原始生殖细胞已经分化增殖到约60万个卵原细胞,并继续增殖,因而卵原细胞遍布于卵巢皮质,是卵巢内繁殖分裂的干细胞。在胚龄15~20周,卵原细胞开始分化进入并停留在减数分裂前期I,此时称为初级卵母细胞(primary oocyte)。卵巢中只有5%的卵原细胞可以发育成活,其余绝大多数均走向退化。在第15~17周,卵泡细胞伸入卵母细胞间,卵母细胞间的相互联系消失,开始出现原始卵泡,22~26周为原始卵泡发育的高峰期,出现大量的原始卵泡(primitive follicle),主要位于皮髓交界区。新生儿时期,双卵巢内原始卵泡数目大约在70万~200万个;在女性青春期中,原始卵泡数目在30万~50万个左右;女性围绝经期时(40~50岁),双侧卵巢内只剩下数百个原始卵泡。在生育期(青

春期至绝经期之间的30~40年),卵巢在下丘脑及垂体的调节下开始有周期性排卵,原始卵泡数目虽然众多,但在正常女性一生之中能够发育成熟并排卵的只有400个左右,其余原始卵泡则会闭锁。

二、卵巢的位置

卵巢,形状为扁椭圆形,位置位于子宫两边,宫底外侧、输卵管下方,可分为内、外侧两面,上、下端,前、后两缘。卵巢内侧面,又称肠面(intestinal surface),多与回肠紧邻,朝向盆腔,外侧面与盆腔侧壁相邻。卵巢上端又称输卵管端(tubal extremity),较钝圆,与输卵管的伞端相连接;下端又称子宫端(uterine extremity),较上端稍尖,朝向子宫。卵巢前缘有卵巢系膜(mesovarium)附着,称为卵巢系膜缘(mesovarian border),卵巢系膜为卵巢与子宫阔韧带间的腹膜皱襞,长度很短,卵巢系膜与阔韧带后叶相连的部位称为卵巢门(ovarian hilum)。通往卵巢的血管、神经及淋巴管通过卵巢门和卵巢系膜进出卵巢。卵巢后缘隆起较明显,朝向后内方,又称为独立缘(free border),不与周围组织相连。卵巢的内侧(子宫端)与子宫之间有卵巢固有韧带相连接,外侧(盆壁端)与骨盆壁之间以卵巢悬韧带(骨盆漏斗韧带)相连接(图1-1)。

(一) 固有韧带

卵巢固有韧带(utero-ovarian ligament)又名卵巢子宫索(utero-ovarian cord),是由平滑肌和纤维组织构成的索条,位于卵巢与子宫底外侧角间,其内含有血管。卵巢固有韧带起自卵巢的子宫端,止于子宫底外侧的输卵管与子宫相结合处的后下方,卵巢固有韧带经由子宫阔韧带的两层间接近后叶处穿过,从子宫阔韧带背面观察,卵巢固有韧带穿行处的阔韧带后叶微隆起,并呈皱襞状。

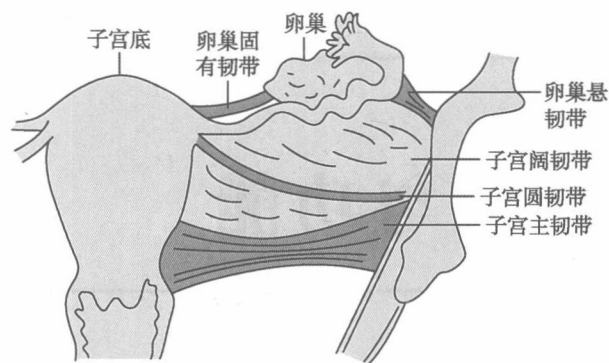


图 1-1 子宫各韧带

(二) 悬韧带

子宫阔韧带上缘腹膜向上延伸,外 1/3 包绕卵巢血管,形成骨盆漏斗韧带(infundibulo pelvic ligament),又称卵巢悬韧带(suspensory ligament)。卵巢悬韧带位置居于骶髂关节前方,起自骨盆入口处的髂总血管的分叉处,向下行走,止于卵巢的输卵管端,卵巢悬韧带实质上是腹膜皱襞,在其内穿行的有卵巢动静脉、淋巴管、卵巢神经丛及少量平滑肌纤维和致密的结缔组织等。另外,与卵巢输卵管端相连的输卵管卵巢伞,对卵巢也能起到一定的固定作用。

卵巢为腹膜内位器官,为子宫阔韧带后叶所包裹形成卵巢囊(ovariancapsule)。卵巢的活动性较大,其位置一般位于卵巢窝(ovarianfossa)内,外侧与盆腔侧壁的腹膜相接。卵巢窝位于髂内动脉和髂外动脉起始部的交角内,其前界为脐动脉索,后界为髂内动脉和输尿管,底部由盆筋膜、腹膜壁层及闭孔内肌组成。卵巢窝底部的腹膜外组织内,有神经和血管通行。

在不同年龄阶段,卵巢的位置也会有一定的变化,胎儿时期,卵巢的位置位于腰部和肾的附近,与男性睾丸的位置相似;出生时,卵巢位置较高,略呈斜位;随年龄增长,卵巢位置下降,至成年,卵巢位置较低,其长轴近于垂直位;老年女性的卵巢位置则更低。卵巢的位置可因子宫位置变化而受到影响,当子宫向左倾时,左卵巢稍向下移位,子宫端稍转向内;右倾时则相反;当妊娠时,随着子宫的增大、移动,卵巢位置也会有极大的改变,当胎儿娩出后,卵巢一般不能回到原位置。此外,大肠充盈程度对卵巢的位置也会有一定的影响。

三、卵巢形态结构

卵巢是女性的生殖器官,位于子宫两侧,左右各一枚,颜色为灰红色,质地较为韧硬,形状为呈扁平

的椭圆形。卵巢的形状、大小和外观随着年龄的改变而有不同。青春期前,卵巢尚未开始排卵,表面光滑;青春期,卵巢开始排卵,由于卵泡的生长和卵母细胞的排出,卵巢表面变得凹凸不平,并可见排卵孔。绝经后的卵巢萎缩变小变硬。

卵巢表面无腹膜,仅覆盖有一层由单层立方上皮组成的生发上皮,生发上皮下为一层纤维组织构成的卵巢白膜,白膜下为卵巢组织;卵巢组织分为皮质和髓质,卵巢皮质较厚,位于卵巢的外周,是卵泡的生长发育的场所,其内含有各个生长阶段的卵泡、黄体、白体和闭锁退化的卵泡,卵泡与卵泡之间为含有大量梭形基质细胞和网状纤维的致密结缔组织。卵巢髓质和皮质之间没有明显界限,髓质位于卵巢中心,无卵泡,由疏松的结缔组织构成,髓质内含有血管、神经、淋巴及少量的平滑肌纤维。卵巢的结构示意图如图 1-2 所示。

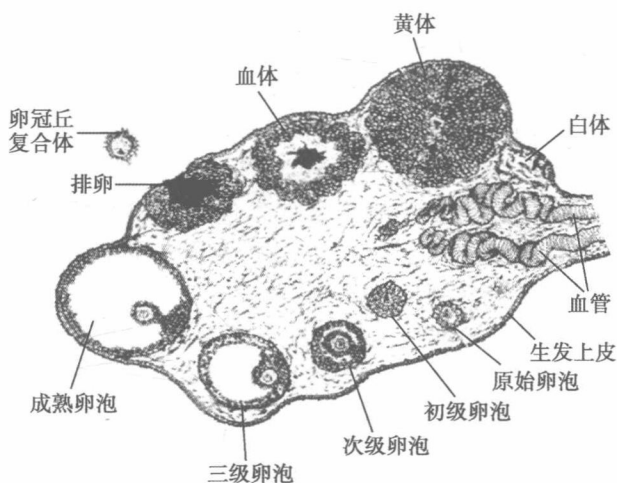


图 1-2 卵巢的构造模式图

四、卵巢附属器官

卵巢的附属器官是指附属属于卵巢的胚胎残余器官,包括卵巢旁体、卵巢冠及囊状附件。

(一) 卵巢冠

卵巢冠(epoophoron):又名副卵巢,位于卵巢系膜内,由 10~20 条横小管(transverseductulus)和一条卵巢冠纵管(longitudinal epoophoron duct)构成。横小管来源于中肾小管,在男性类似于附睾迷管和睾丸输出小管,冠纵管位置靠近输卵管,并与之平行,是中肾管萎缩遗留的部分,与男性的附睾管相当。横小管的一端靠近卵巢称为卵巢端,另一端靠近输卵管为输卵管端,并以直角汇入卵巢冠纵管。两者均为上皮小管,管壁肌层较厚,具有分泌现象,