



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供本科临床生殖医学、妇幼保健、计划生育等专业方向用

生殖药理学

主 编 朱长虹

副主编 任 旷



人民卫生出版社

全国高等学校教材

供本科临床生殖医学、妇幼保健、计划生育等专业方向用

生殖药理学

主 编 朱长虹

副主编 任 旷

编 委 (以姓氏笔画为序)

任 旷 (吉林医药学院)

朱长虹 (华中科技大学同济医学院)

陈 立 (吉林大学基础医学院)

汪 晖 (武汉大学医学院)

谢 怡 (重庆医科大学)

廖爱华 (华中科技大学同济医学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

生殖药理学 / 朱长虹主编. —北京:

人民卫生出版社, 2007.7

ISBN 978-7-117-08851-0

I. 生… II. 朱… III. 生殖医学-药理学 IV. R979.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 091748 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

学 野 药 生

主 编 朱 虹

副 主 编 朱 虹

(重庆大学药学院) 姜 颖

(长春中医药大学) 王 玉

(湖南中医药大学) 王 玉

(湖南中医药大学) 王 玉

(湖南中医药大学) 王 玉

(湖南中医药大学) 王 玉

生 殖 药 理 学 (湖南中医药大学) 姜 颖

主 编: 朱长虹

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 13.25

字 数: 306 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版 2007 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08851-0/R·8852

定 价: 23.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

出版说明

生殖医学是研究两性生殖健康的现代医学科学的重要分支,是近年来迅速发展起来的一门新兴的综合性学科,也是本世纪最具发展前景的学科之一。生殖医学内容涉及生殖生物学、生殖病理学、生殖免疫学、生殖药理学、生殖毒理学、生殖流行病学、生殖健康学和人口学等多个学科,是当今临床妇产科学、男科学、泌尿科学以及性病学等难以涵盖的新学科。生殖医学作为一门新兴边缘学科,不仅在临床诊断、治疗方面不断有新技术和新手段,在生殖基础理论研究及应用方面也有了新发现、新认识,为生殖理论增添了新内容,更为临床应用提供了理论依据。同时一些与生殖相关的研究发展迅速,突破性的成就层出不穷,如试管内受精、克隆技术、胚胎干细胞等,将为新世纪生殖医学事业的腾飞开创更美好的前景。

1994年世界卫生组织全球政策委员会正式通过了生殖健康的定义。妇幼保健、新生儿及保健、计划生育和防治性病是生殖健康的四大要素。目前,妊娠、分娩、避孕等健康问题,不安全性行为引发的非意愿妊娠,青少年性行为的提前和未婚性行为的增加,人工流产、不孕症以及生殖道感染和性传播疾病等,使生殖健康面临着前所未有的严重威胁。

据有关资料表明,各级生殖医学研究与教学机构、各类不孕不育门诊的研究人员、教师或医师,几乎没有接受过系统的生殖医学教育。这些都将可能成为制约生殖医学发展的因素。由于历史的原因,我国的生殖医学教育隐藏在计划生育教育之后,在很长的时间内没有走到台前。首先走到台前的是研究生教育,生殖医学本科教育起步晚,从近年来生殖医学发展以及社会需求量来看,生殖医学教育,尤其是本科教育正在迅速崛起。

目前,国内已有一些院校根据临床需求,开展了生殖医学专业的本科生教育,但缺乏具有权威性的系列教材。2005年底,全国高等医药教材建设研究会与卫生部教材办公室根据国内医学教育与临床医学发展的需要,组织专家充分论证后,决定组织编写并出版五年制临床医学学生殖医学方向卫生部规划教材。2006年4月卫生部教材办公室在重庆召开了主编人会议,详细讨论并通过了10本教材的编写大纲与编写计划;从2006年开始编写该套系列教材,2007年用于教学,同时审定列为卫生部“十一五”规划教材。

在编写教材时,仍然坚持“三基”、“五性”和“三特定”的原则;适量增加英文词汇量;注意联系人文学科内容;强化学生的法律意识。通过教学实践与不断改进,力争将本套教材建设成为精品教材。本套教材即可作为临床医学(本科)生殖医学方向的专业教材,也可作为从事生殖医学研究和临床工作人员的参考书。

在本套教材中,由于学科特点,有些内容在不同的教材中保留了必要的重复,但

重复的层次与重点各不相同。在使用过程中,各院校、各位授课教师可根据实际情况,对教学内容作适当调整。哪本书作为必修课或选修课,由各院校自行选择。

教材目录

教材名称	主 编	副主编
1.《生殖生物学》	窦肇华	江一平
2.《发育生物学》	张远强	李质馨
3.《生殖系微生物与免疫学》	徐 晨	宋文刚
4.《生殖病理学》	周作民	杨宁江
5.《生殖药理学》	朱长虹	任 旷
6.《临床生殖医学》	熊承良	王 冬
7.《生殖健康学》	王应雄	王心如
8.《性医学》	徐晓阳	黄勋彬
9.《生殖工程学》	乔 杰	苏 萍
10.《人口学》	许彦彬	唐贵忠

临床医学（本科）生殖医学专业方向卫生部

“十一五”规划教材评审委员会

主任委员	窦肇华
副主任委员	熊承良 周作民
委 员（按姓氏拼音为序）	江一平 乔 杰 王应雄 徐 晨 许彦彬 张远强
办公室主任	李质馨

前 言

根据卫生部 2006 年教材工作会议精神，华中科技大学同济医学院组织并邀请了全国 5 所高等院校的专家和学者进行《生殖药理学》教材的编写工作。

本书在内容的编写上努力做到具有科学性、先进性、适应性、创新性和启发性，能反映现代生殖药理学的进展；在文字上，力求言简意赅、定义准确、概念清楚和条理清晰。结合多年的教学与科研经验，重点介绍了生殖药理学的基本理论、基本知识和基本技能，还适度增加了一些有关分子及细胞水平的理论知识，并简要介绍了国内外生殖药理学发展简史，这些内容有利于培养学生的创造性思维能力，培养独立思考问题及解决问题的能力。

编写通用参考书有《Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics》(2001)、《药理学和药物治疗学》(杨藻宸, 2000)、《人类生殖生物学》(王一飞, 2005) 等。

在本书编写过程中，承蒙卫生部有关部门、人民卫生出版社、华中科技大学同济医学院领导的大力支持，及同济医学院计划生育研究所各位老师的热心帮助。在参加编写的各位专家的鼎力合作下，特别是吴熙瑞教授、杜肇华教授等，为本书的编写和质量保证花费了大量的时间和精力；学术秘书廖爱华教授在本书的医学名词和法定计量单位等规范化工作上、在稿件的整理上、在编写索引和缩略语等工作上作了大量卓有成效的工作，在此我们一并表示深深的感谢。

由于生殖药理学发展日新月异，加上编者学识及能力有限，书中难免有错误、缺点和不足，恳切希望读者给予批评指正。

朱长虹 任 旷

2007 年 7 月

目 录

第一章 概论	1
第一节 生殖药理学与生殖医学发展的关系	1
第二节 我国生殖药理学发展简史	3
第二章 促性腺激素的生物合成、分泌、受体和作用	5
第一节 卵泡刺激素与黄体生成素的结构	5
第二节 卵泡刺激素与黄体生成素的合成、分泌、代谢与排泄	7
一、LH 和 FSH 的合成与分泌	7
二、LH 和 FSH 合成与分泌的调控	8
三、LH 和 FSH 的代谢与排泄	11
第三节 卵泡刺激素与黄体生成素的受体和作用机制	11
一、促性腺激素受体的组织分布	12
二、促性腺激素受体的蛋白结构与基因	12
三、促性腺激素受体第二信使信号途径	12
四、脱敏作用	13
五、促性腺激素的生理作用	13
第四节 促性腺激素释放激素的结构、合成、分泌及调控	14
一、促性腺激素释放激素的结构	15
二、促性腺激素释放激素的合成与分泌	15
三、促性腺激素释放激素合成与分泌的调控	16
四、促性腺激素释放激素的体内代谢	17
第五节 促性腺激素释放激素的受体和作用机制	18
一、促性腺激素释放激素受体	18
二、促性腺激素释放激素的作用机制	18
三、促性腺激素释放激素的生理作用	18
第六节 促性腺激素对性腺的调控	20
一、卵泡成熟的调节	20
二、促性腺激素在月经中期的作用	21
三、促性腺激素在黄体期的作用	21

第三章 甾体激素的合成、分泌、受体和作用	22
第一节 性激素的结构	22
一、雌激素	22
二、孕激素	23
三、雄激素	23
第二节 性激素的合成、分泌、代谢与排泄	24
一、雌激素的合成、分泌、代谢与排泄	24
二、孕激素的合成、分泌、代谢与排泄	26
三、雄激素的合成、分泌、代谢与排泄	27
第三节 性激素的生理作用	28
一、雌激素的生理作用	28
二、孕激素的生理作用	29
三、睾酮的生理作用	30
第四节 性激素受体及其作用机制	31
一、性激素受体动力学	31
二、性激素受体的结构、功能和分布	32
三、性激素受体的作用机制——基因表达学说	35
四、性激素受体的调节	36
第四章 前列腺素类药物	38
第一节 类花生酸类物质的合成、代谢与受体	39
一、类花生酸类物质的合成	39
二、前列腺素的代谢	43
三、前列腺素受体	46
第二节 氧自由基与生殖系统	47
一、氧自由基防护物	47
二、氧自由基对生殖系统的作用	48
第三节 前列腺素与生殖系统	49
一、类花生酸类物质和促性腺激素的释放	49
二、卵巢内的类花生酸类物质	49
三、子宫和输卵管内的类花生酸类物质	51
四、妊娠与类花生酸类物质	52
第五章 促性腺激素类药物和拮抗药物	55
第一节 促性腺激素类药物	55
一、化学结构	55
二、药理作用	55
三、临床应用	56
四、促性腺激素类药物	56

五、促性腺激素释放激素类药物	60
第二节 促性腺激素拮抗药物	66
第六章 雌激素及抗雌激素类药物	70
第一节 雌激素类药物	70
一、来源和化学	70
二、体内过程	71
三、药理作用	71
四、临床应用	72
五、不良反应	73
六、常用雌激素类药物	74
第二节 抗雌激素类药物	82
一、来源和化学	83
二、体内过程	83
三、药理作用	83
四、临床应用	84
五、抗雌激素类药物	85
第七章 孕激素及抗孕激素类药物	89
第一节 孕激素类药物	89
一、来源和化学	89
二、体内过程	89
三、药理作用	90
四、临床应用	91
五、不良反应	92
六、常用孕激素类药物	92
第二节 抗孕激素类药物	99
一、孕酮受体阻断药	99
二、3 β -羟基甾体脱氢酶 (3 β -SDH) 抑制剂	102
第八章 雄激素及抗雄激素类药物	104
第一节 雄激素类药物	104
一、来源与化学	104
二、体内过程	104
三、药理作用	105
四、临床应用	106
五、不良反应	106
六、常用雄激素类药物	107
第二节 抗雄激素类药物	110

	第三节 同化激素类药物	112
■	第九章 避孕药	117
目	第一节 短效避孕药	117
录	一、短效避孕药雌激素成分	119
	二、短效避孕药孕激素成分	120
	第二节 长效避孕药	128
	一、口服长效避孕药	128
	二、注射长效避孕针	131
	三、埋置型避孕药	134
	四、缓释避孕环	136
	五、其他长效避孕药	137
	第三节 外用避孕药	138
	一、表面活性剂	138
	二、非表面活性剂	140
	第四节 男用避孕药	140
	一、激素类避孕药	140
	二、非激素类避孕药	142
	第十章 抗早孕药与抗早产药	143
	第一节 抗早孕药	143
	一、抗孕激素药物	143
	二、前列腺素类药物	145
	三、其他抗早孕药	150
	第二节 抗早产药	152
	一、 β -肾上腺素受体激动剂	152
	二、硫酸镁	154
	三、钙离子通道阻断剂	155
	四、前列腺素合成酶抑制剂	156
	五、缩宫素受体拮抗剂	156
	六、NO 供体	157
	第十一章 影响性功能的药物	158
	第一节 性功能兴奋剂	158
	一、治疗勃起功能障碍的药物	158
	二、治疗女性性功能障碍的药物	168
	第二节 性功能抑制剂	168
	一、药物引起性功能障碍的机制	168
	二、引起性功能障碍的药物	168

第十二章 作用于生殖系统的其他药物..... 174

第一节 作用于子宫平滑肌的药物..... 174

一、子宫平滑肌兴奋药..... 174

二、子宫平滑肌抑制药..... 179

第二节 影响催乳素分泌的药物..... 180

一、抑制催乳素分泌的药物..... 180

二、促进催乳素分泌的药物..... 183

第三节 治疗前列腺增生的药物..... 183

一、5 α -还原酶抑制剂 184

二、 α -肾上腺素能受体阻滞剂 185

三、植物类药..... 188

参考文献..... 190

中英文名词对照..... 191

第一章

概 论

生殖是生命之本,没有生殖过程,生物有机体就不能繁衍,系统进化就不可能出现。有别于妇产科学和泌尿科学,生殖医学(reproductive medicine)是综合研究生殖的科学,作为生命科学中一门新的独立科学,其涉及的领域除妇产科学、生殖内分泌学和泌尿科学外,还涉及到优生学、遗传学、计划生育医学、胚胎学、生殖药理学、辅助生殖医学、医学心理与伦理学、免疫学、基因学等学科,一直是生命科学中研究的重点和热点。

第一节 生殖药理学与生殖医学发展的关系

回顾生殖医学的发展历程,我们不难看出对生育调节物质的探索、研究和应用,以及控制生育的实践可以说是生殖医学形成的萌芽。四千多年前,中国妇女在实践中发现,虽然大剂量的水银和砒霜会导致成年人死亡,但小剂量的此类物质却可以杀死腹中的胎儿,因此很多古代的女性饮用汞、砒霜或马钱子碱来避孕。世界上最古老的避孕法是由古埃及人发明使用的,那是一种用石榴籽及蜡制成的锥形物,石榴籽带有天然雌激素,完全可以跟避孕药一样抑制排卵,虽然不像现在的药片那么有效,但是的确能够达到避孕目的。

20世纪初,Starling将激素(hormone)的概念引入到生理学,生殖生理学(reproductive physiology)的研究取得突破性进展。1921年,Haberlandt将卵巢移植到雌性兔子身上,可造成数月不孕,因此他提出卵巢的提取物有可能作为口服避孕药。20世纪30年代,Russel Marker发现,一种被妇女用来减轻痛经的墨西哥植物,这种植物的根含有高浓度的甾体皂苷(steroid sapogenin)。当他在墨西哥从这些甾体激素中提取出孕激素时,即成为避孕药的一个里程碑。直到今天,它仍被用作生产妈富隆内的孕激素去氧孕烯(desogestrel)的原料。

著名的玛格丽特·桑格在20世纪初,发起了控制生育运动,对口服避孕药进行了开发性研究,参与有关研究的有被誉为“避孕药之父”的生物学家Gregray Pincus,美籍华人张明觉和妇产科医生John Rock。1953年Pincus和Chang经过动物实验证明激素能够抑制兔子的排卵,决定将异炔诺酮和炔诺酮开发成单纯孕激素避孕药,但在生产过程中由于混入了炔雌醇甲醚,从而发现加入雌激素可以更好地控制周

期。因此,使复方避孕药成为至今仍使用最广泛的配伍。1957年 Pincus 在北美的波多黎各对口服避孕药进行了首次的临床试验,共对 100 例妇女进行观察。1960 年 6 月第一个复方口服避孕药经美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准在美国上市,其商品名为 Enovid210,含异炔诺酮 9.85mg,炔雌醇甲醚 150 μ g。口服避孕药的广泛使用,促进了对新产品的开发,为满足对口服避孕药高效、安全和良好的周期控制的要求,近年来口服避孕药的主要发展趋势表现在三个方面:①降低雌激素的剂量;②发展多相型口服避孕药;③开发和应用新型孕激素。

生殖生理学的这些进展表明,激素在生殖活动的调节中起着极为重要的作用。因此,一个新的学科名称——生殖内分泌学 (reproductive endocrinology) 应运而生,并立即得到人们的普遍承认。特别是肽类激素的提取、合成、特性分析和作用机制研究极大地促进了生殖内分泌学的发展。生殖内分泌学最大的进展不仅揭示内分泌和生殖的性腺——下丘脑、垂体和卵巢(睾丸)各部位的功能,亦研制出作用于下丘脑-垂体-性腺轴各部位的药物。1971 年吉尔曼和沙利分别自羊和猪的下丘脑分离鉴定出一种能刺激黄体生成素释放的 10 肽,称为黄体生成素释放激素,并进行了人工合成,后发现黄体生成素释放激素也刺激卵泡刺激素的释放。究竟是只有一种促性腺激素释放激素,兼有刺激黄体生成素和卵泡刺激素释放的作用,还是另外存在单独的卵泡刺激素释放激素,尚存在两种不同的观点,不过目前支持前一种观点的实验证据较多,因此认可黄体生成素释放激素改称为促性腺激素释放激素。其他药物还有如替代下丘脑的多肽激素——促性腺激素释放激素;替代垂体的蛋白激素——人绝经期促性腺激素和人绒毛膜促性腺激素,分别替代卵泡刺激素和黄体生成素;替代性腺的类固醇激素,如雌激素、孕激素和雄激素。

20 世纪 60 年代,由于细胞学和分子生物学迅速发展,生命科学领域内传统学科之间的界限开始融合,其结果使自然科学中各分支学科的大量信息和技术引进到生殖研究中,因而加速了它的发展,出现了一个新的学术领域——生殖生物学 (reproductive biology)。生殖生物学把生殖内分泌学的研究推进到以前从未达到的深度和广度,当前的研究方向多集中在细胞和分子的水平上,包括精子和卵子的发生与成熟、精子与卵子的识别和融合、胚泡与子宫内膜的相互作用;生殖免疫以及与生殖有关的激素和受体的分子生物学。同时,由于生物技术的迅猛发展,进一步促进了生殖药理学 (reproductive pharmacology) 的发展和进步。20 世纪 80 年代初,法国 Roussel-Uclaf 药厂研制出抗孕激素化合物米非司酮 (mifepristone, RU486),具有在受体水平阻断孕激素作用的能力,实验及临床试验均发现其具有催经和终止早孕的效果,目前作为抗早孕药和紧急避孕药广泛应用于临床。

1953 年, Bunge 和 Sherman 首次成功使用冷冻精子人工授精获取妊娠。1978 年 7 月 25 日, Steptoe 和 Edwards 采取体外授精-胚胎移植技术 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 获得了试管婴儿 Louise Brown 的出生。IVF-ET 的成功及相关技术的开发和应用,如配子输卵管内移植技术 (gamete intrafallopian transfer, GIFT)、单精子细胞质内注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)、着床前遗传学诊断技术 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 等,是生殖生理学、神经内分泌学和生殖内分泌学的成就和结晶,标志着生命科学中一门新的独立科

学——生殖医学的形成。

随着辅助生育技术广泛的应用,促进了影响精子和卵子的药物研制。20世纪90年代初,促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α)被用于超排卵。它能诱导垂体产生脱敏作用,消除黄体生成素峰。对成熟前黄体生成素峰起到良好的抑制作用,从而避免卵泡出现过早黄素化、卵子老化、改善卵泡的同步发育,提高卵子质量,同时也减少了低应答反应的发生。20世纪90年代后期,从尿中提取的高纯度卵泡刺激素和基因重组卵泡刺激素被用于超排卵。最近促性腺激素释放激素拮抗剂也被应用于临床,它能竞争性阻断促性腺激素释放激素受体,产生效应迅速。和促性腺激素释放激素激动剂相比,具有短期实现直接抑制垂体黄体生成素、卵泡刺激素水平;没有集束效应,卵巢囊泡形成率低,过度刺激症状明显减少;停药后垂体功能迅速恢复,不需要黄体支持等优点。

第二节 我国生殖药理学发展简史

《神农本草经》是我国最早的药书,大约著于公元1世纪前后,也是世界上第一部药理学著作。1596年明朝李时珍通过毕生对于药物的调查、考证和实践,在历代本草的基础上去粗取精、去伪存真,写成《本草纲目》。全书52卷,约190万字,载药1892种,插图1160幅,药方11000余副。对药物的生态、形态、性味、功能等作了比较系统的记述。这部伟大的著作不仅是中药的经典,还受到国际医药学界的广泛重视。用于生育调节的中药、方剂、单方、验方经过历代医家的临床验证,沿用至今,其中不乏有效者。如动物类滋补药蛤蚧、海马等;植物类淫羊藿、菟丝子等;中成药和方剂类如五子衍宗丸、六味地黄丸、乌鸡白凤丸等。

我国现代生殖药理研究工作起步较晚。20世纪50年代,黄鸣龙首先在植物性甾体化合物方面,对甾体皂素进行了研究,获得较好的甾体药物的半合成原料。在化学方面则偏重于甾体激素的合成,于1958年利用薯蓣皂苷元为原料,用微生物氧化加入 11α -羟基和用氧化钙-碘-醋酸钾加入C₂₁-OAc的方法,七步合成了可的松。这不仅填补了我国甾体工业的空白,而且使我国可的松的合成方法跨进了世界先进行列。有了合成可的松的工业基础,许多重要的甾体激素,如黄体酮、睾酮、可的松、泼尼松、泼尼松龙和地塞米松等,都在20世纪60年代初期先后生产出来。

在口服避孕药的研究方面,黄鸣龙参考Pincus的工作,与有关的生产单位一起合成了炔诺酮、甲地孕酮和氯地孕酮等药物。甲地孕酮用作口服避孕药是我国的首创,它在英国也被用作口服避孕药。

龚岳亭是我国多肽激素合成与应用、结构与功能关系研究领域的开拓者之一。其成果被应用于临床医学、计划生育的研究及畜牧业、渔业等方面。用液相法合成的催产素1968年在上海生产出品。20世纪70年代人工合成的促性腺激素释放素及其高效类似物,首次成功地被应用于淡水鱼的催情产卵。21世纪初,我国首个国家级生育调节创新药物——赛米司酮已进入Ⅲ期临床试验。赛米司酮是抗孕激素化合物,与米非司酮具有相似的作用,具有在受体水平阻断孕激素作用的能力,实验及临床试验均发现其具有催经和终止早孕的效果,但其副作用明显少于米非司酮,作为抗早孕药

能明显减少流产后的出血时间。

男性抗生育药物的研究远远落后于女性避孕药物的研制，以致迄今尚无一种被广泛使用的理想男性抗生育药。棉酚是由棉籽中分离提出的一种黄色酚类物质，它作为棉籽的毒性成分来研究已有一百多年的历史了，可是它的抗生育作用却是我国从 20 世纪 50 年代后期注意到的。经过大量动物试验和上万名受试者的临床观察后证实，棉酚是迄今为止世界上唯一的高效抗生精药物，而且受到受试者欢迎，这是棉酚的宝贵优点，但由于存在比较明显的副作用，故目前尚未能成为实用的男性节育药。

棉酚抗生育机制为抑制精子的发生，服用棉酚后睾丸生精上皮和生精细胞受到损伤。棉酚直接作用于生精细胞，而精子的线粒体则是损伤出现最早、最严重的靶细胞器。精原细胞对棉酚有相对的耐药性，这是停药后大多数患者能恢复生精过程和生育力的物质基础。但是当服用剂量过大、服用时间过久时，也能杀伤精原细胞从而导致绝育。这是棉酚的一个主要副作用。国际上对节育药的一个起码要求就是停药后能恢复生育力，据估计，棉酚导致的绝育发生率为 20%~30% 左右。低血钾是服用棉酚的另一个主要副作用，发生率约为 10%。

需要指出的是，中国中药专家们试图从中药寻找生育调节药物。如朱槿引起睾丸损害可抑制精子生成，故有抗生育功能。从中药雷公藤中提取雷公藤总苷可使精子在附睾尾部活力明显下降。

(朱长虹)

第二章

促性腺激素的生物合成、
分泌、受体和作用

促性腺激素 (gonadotropic hormone, GTH) 主要包括四种激素: 垂体分泌的黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH), 人和马胎盘分别合成与分泌的人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 和马绒毛膜促性腺激素 (equine chorionic gonadotropin, eCG)。

GTH 的发现与纯化经历了漫长的历史。20 世纪 20 年代发现大鼠垂体切除后出现严重的生殖功能紊乱, 去垂体后幼鼠停止成熟, 成鼠出现性腺萎缩和繁殖能力丧失。从 1927 年开始, 先后从孕妇、葡萄胎和绒癌患者尿中发现有 hCG。此后发现动物胎盘中也有绒毛膜促性腺激素。1933 年 Fevold 等证明腺垂体有两种 GTH, 属糖蛋白激素。20 世纪 50 年代开始分离与纯化。1959 年首次由羊垂体中分离出 LH, 随着蛋白纯化方法的进步, 先后由牛、人、大鼠、猪、兔和马垂体分离出较纯的 LH。由于 FSH 不够稳定, 故分离纯化较为困难, 于 20 世纪 60 年代分离和纯化了羊和牛的 FSH。20 世纪 70 年代测出 LH、FSH 的氨基酸序列。现已有高度纯化的人、羊、马、猪和大白鼠的 FSH。

第一节 卵泡刺激素与黄体生成素的结构

垂体促性腺激素 (FSH、LH)、绒毛膜促性腺激素 (hCG) 都属糖蛋白激素, 有相似的化学结构。化学结构中含有糖基, 糖基与激素的生物活性密切相关。

(一) LH 和 FSH 亚单位的结构

LH 和 FSH 的化学结构相似, 均由 2 个非共价结合的含糖亚单位即 α 和 β 亚单位组成。采用 DNA 重组技术发现, 所有人糖蛋白激素 α 亚单位的氨基酸序列几乎相同, 而 β 亚单位各有其独特的氨基酸序列。因此 β 亚单位决定每个激素的特异性, 对各自特异性受体的识别和结合起决定作用。只有 α 、 β 二聚体才有生物活性。

从 1000 个人垂体可分离到约 70mg LH、20mg FSH 和 500mg 生长激素 (growth hormone, GH), 因此, LH 和 FSH 在垂体中的含量较 GH 低。LH 和 FSH 相对分子量分别为 28 000 和 33 000, 它们的 α 亚单位的相对分子量约为 14 000。人 LH 和 FSH 的 α 亚基是由 92 个氨基酸组成。比较人 LH β 、FSH β 、hCG β 亚单位之间的氨基酸序列, 除 C 末端外, LH β 和 hCG β 有 80% 同源性; 而 LH β 与 FSH β 仅有 30%~

40%类似。不同种属间 α 亚单位的相似性可达74%~95%，因而某一种属 α 亚单位可与另一种属 β 亚单位重组。一种激素的 α 亚单位同另一激素的 β 亚单位重组而产生的“杂交分子”具有 β 亚单位的活性。如LH α 同胸腺刺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的 β 亚单位重组的糖蛋白激素，只有TSH活性，而无LH活性，因此能与TSH受体结合，而不能与LH受体结合。

(二) 糖基与LH/FSH亚单位

LH和FSH的化学结构中含有糖基，其来源各不相同，与促性腺细胞中存在一系列组织特异的糖基转移酶介导不同糖基的合成有关。糖基连接在每个亚单位的特定部位，对蛋白的稳定性及激素的生物活性和代谢起关键作用。 α 亚单位有两个寡糖，人LH β 亚单位有一个寡糖，FSH β 亚单位有两个寡糖。寡糖以共价的方式结合在氨基酸残基的侧链上，它们占分子量的百分数约为：LH为16%~20%，FSH为18%~27%。亚单位的N-乙酰葡萄糖胺与辅基蛋白中特定的天冬酰胺残基偶联。

(三) 活性决定簇

α 与 β 亚单位结合并维持其分子四级结构的完整性，是保持GTH生物活性所必需的先决条件。大鼠睾丸放射受体分析表明，拆分hCG的 α 与 β 亚单位几乎完全失掉生物活性，半衰期下降到完整激素的5%~8%。将拆分后的 α 与 β 亚单位重组只能恢复60%~85%的生物活性。糖基是延长半衰期提高生物活性的关键因素。去唾液酸的hCG迅速从血液循环中被清除，半衰期缩短到数分钟，在体的生物活性仅为完整的hCG的3%。去半乳糖后生物活性也有下降。在离体情况下，单独去唾液酸和同时去唾液酸及半乳糖的hCG仍保留同Leydig细胞受体的结合能力，但甾体生成功能分别下降50%和15%，说明这两个糖基并非是同受体结合的决定因素。糖蛋白激素特异性决定簇可能是位于第93~100经双硫键相连的8肽的“决定环”。

(四) 基因结构/染色体定位

LH和FSH的亚单位由分布在不同染色体上的基因编码。在促性腺细胞中，亚单位基因首先转录为mRNA，再翻译形成亚单位前体。典型的分泌蛋白除辅基蛋白外，还包括一含20~24个氨基酸的引导序列或信号肽。在共翻译过程中，该信号肽被切除，寡糖连接到适当的天冬酰胺残基部位，其后部分糖基化的 α 、 β 亚单位在内质网内结合，在高尔基体内与寡糖进行进一步加工，最后糖蛋白激素被包裹形成分泌颗粒。

1. α 亚单位基因 在许多种属中已分离出编码 α 亚单位的基因和cDNA。该基因位于人染色体6p21.1~23，其长度为8~16.5kb，有4个外显子和3个内含子。核苷酸序列分析表明， α 亚单位基因的编码区高度保守，成熟的mRNA约含730~800个核苷酸。所形成的 α 亚单位mRNA经翻译后产生一个含120个氨基酸的前体多肽，其中含一24个氨基酸前导序列和一含96或92（人类由于N端缺少4个氨基酸残基）个氨基酸辅基蛋白序列。

2. β 亚单位基因 各种 β 亚单位由不同染色体上的不同基因编码。在人类有一单独的LH β 亚单位基因，长度为1.1kb，比 α 亚单位的基因小，含3个外显子和2个内含子，存在于人染色体19q13.3上的一个LH/CG- β 基因簇中。LH β 亚单位mRNA约700个核苷酸大小，编码一前体蛋白，含一24个氨基酸引导肽和一121个