



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

生殖工程学

主 编 乔 杰

副主编 苏 萍



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

生殖工程学

主 编 乔 杰

副主编 苏 萍

编 委 (以姓氏笔画为序)

马彩虹 (北京大学医学部)

田洪艳 (吉林医药学院)

乔 杰 (北京大学医学部)

孙莹璞 (郑州大学第一附属医院)

刘嘉茵 (南京大学)

苏 萍 (华中科技大学同济医学院)

陈子江 (山东大学医学院)

张丽伟 (重庆医科大学)

杨晓煜 (上海交通大学)

范立青 (中南大学)

曹云霞 (安徽医科大学)

黄荷凤 (浙江大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

生殖工程学/乔杰主编. —北京:人民卫生出版社,
2007.7

ISBN 978-7-117-08886-2

I. 生… II. 乔… III. ①生殖医学②人类遗传学
IV. R339.2 Q987

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 096504 号

本书本印次封底贴有防伪标,请注意识别。

生殖工程学

主 编: 乔 杰

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: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15.25

字 数: 351 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 978-7-117-08886-2/R·8887

定 价: 26.00 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

生殖是物种繁衍的永恒主题，是人类传宗接代的必经过程。随着精神、社会等诸多因素的影响，近年不孕夫妇的人数急剧上升，发病率在5%~15%之间。人类对生殖医学的研究已经经历了数百年的历史，1858年德国人 Schenk 第一次进行了兔、豚鼠卵细胞的同种体外受精，1891年 Heape 完成兔胚胎移植。1959年美籍华人张明觉先生进行家兔精、卵体外受精研究首次获得成功，奠定了人类生殖工程技术研究的基础。所谓生殖医学工程技术是指不经两性性生活而是借助于人工操作的方法促进精子和卵子的结合，产生新一代个体，是一种伴随着不孕症的治疗而逐渐得以发展和完善的多学科交叉结合的新技术。人类生殖工程技术已逐渐自成体系而形成一门新兴的学科，即生殖工程学。

自1978年7月25日世界上第一例试管婴儿 Louise Brown 诞生以来，揭开了人类生殖工程研究的序幕，成为20世纪世界医学史上最伟大的事件之一。随着改革开放，我国生殖工程研究虽然起步较晚，但发展迅猛，中国内地首例试管婴儿于1988年在北京医科大学第三医院诞生，之后首例 ICSI 婴儿、PGD 婴儿相继诞生，目前国内生殖工程技术水平接近国际先进水平。

生殖工程学作为生命科学中发展快速的一门新兴学科，随着近年来分子生物学和遗传学研究的不断进展，这方面的知识更新较快，虽然国外出版了一些相关的书籍和刊物，但内容多较局限，涵盖我国相关法律、法规及研究成果较少，在中国人群中的应用尚有部分局限性。本书希望能够由浅入深、由传统方法到最新进展、由理论到实践，全面介绍该领域的知识及应用。

在此，我要对参加本书编写的各位教授为本书所作的辛勤劳动和提供的丰富资料表示衷心的感谢。由于该领域发展迅猛，尽管我们查找了大量相关文献及书籍，但书中仍不可避免地会存在不妥或错误之处，希望广大读者批评指正。

乔 杰

2007年7月

目 录

目
录

第一章 绪论	1
第一节 生殖工程学的发展历史	1
一、人工授精的发展历史	2
二、体外受精-胚胎移植及其衍生技术的发展历史	2
第二节 中国生殖工程学现状	5
第二章 人类正常生殖过程	6
第一节 生殖细胞的发生	6
一、精子的发生	7
二、卵子的发生	9
第二节 下丘脑-垂体-卵巢轴功能调节	13
一、下丘脑与促性腺激素释放激素	13
二、垂体与促性腺激素	15
三、卵巢与下丘脑及垂体的关系	16
四、下丘脑-垂体-卵巢轴功能调节	16
第三节 受精	17
一、受精的过程	18
二、受精的条件	20
三、受精的意义	21
四、人工授精与体外受精-胚胎移植	21
第四节 卵裂与囊胚形成	21
一、卵裂	22
二、囊胚形成	24
第五节 胚胎植入	24
一、植入过程	24
二、植入部位	26
三、植入条件	26
第六节 三胚层的形成与分化	26
一、三胚层的形成	26
二、三胚层的分化	27

三、胚体形成	28
第七节 胎膜与胎盘	28
一、胎膜	28
二、胎盘	30
第三章 人类生殖功能的评估	32
第一节 女性生殖功能的评估	32
一、卵巢功能评估	32
二、排卵时间的确定	39
三、输卵管功能评估	40
四、子宫内膜容受性评估	42
第二节 男性生殖功能的评估	45
一、精子的群体特征与生殖功能评估	46
二、精子功能检测	52
三、与男性生殖能力相关的精浆（生化）分析	57
四、男性生殖能力检测技术的展望	59
第三节 影响人类生殖功能的因素	59
一、社会与心理因素	59
二、环境与职业因素	60
三、影响女性生育的常见疾病	62
第四章 人类生殖工程学技术	70
第一节 人工授精技术	70
一、概述	71
二、丈夫精液人工授精	72
三、供精人工授精	81
四、冷冻精子与冷冻精子库	84
第二节 常规体外受精——胚胎移植技术	88
一、定义及概述	88
二、适应证与禁忌证	88
三、基本设备、实验室常用试剂及耗材	89
四、术前评价	90
五、控制促排卵及监测	91
六、hCG 的使用时机	94
七、卵母细胞的获取和培养	94
八、精子准备、卵母细胞受精、胚胎培养	96
九、胚胎移植	98
十、黄体支持及妊娠管理	99
十一、影响 IVF 临床妊娠率的因素	100

第三节 体外受精-胚胎移植技术的衍生技术	101
一、单精子卵浆内注射助孕技术	101
二、植入前遗传学诊断	107
三、胚胎及卵母细胞的冷冻保存	115
四、睾丸、附睾采集精子卵浆内注射助孕技术	125
五、囊胚培养	133
六、辅助孵化	136
七、未成熟卵体外培养成熟技术	139
八、卵子、胚胎赠送以及代孕技术	141
第四节 生殖工程技术的并发症	152
一、多胎妊娠	152
二、卵巢过度刺激综合征	157
三、流产	166
四、异位妊娠	170
五、卵巢扭转	173
六、感染	175
七、损伤和出血	176
第五章 微创技术在生殖医学中的应用	179
第一节 宫腔镜技术在生殖医学中的应用	179
一、宫腔镜基本技术与器械	179
二、宫腔镜技术在生殖医学中的应用	181
第二节 腹腔镜在生殖医学中的应用	184
一、适应证与禁忌证	185
二、腹腔镜在不孕症治疗中的应用	185
三、经阴道水介腹腔镜	193
第三节 输卵管镜在生殖医学中的应用	194
一、输卵管镜检查的适应证与禁忌证	194
二、输卵管镜的类型	194
三、输卵管镜检查	194
四、输卵管镜在生殖医学中的应用	195
五、并发症	195
第六章 生殖工程学发展展望	196
一、细胞核移植技术	196
二、细胞浆移植技术	200
三、胚胎干细胞	203
四、治疗性克隆	207
五、组织工程学技术	209

第七章 人类生殖工程技术应用中的伦理学问题及相关法律法规.....	213
第一节 人类生殖工程技术应用中的伦理问题.....	213
一、人工授精技术引发的伦理问题.....	213
二、精子库技术引发的伦理问题.....	215
三、赠卵相关的伦理问题.....	215
四、体外受精-胚胎移植技术引发的伦理问题	216
五、胚胎干细胞和克隆人技术引发的伦理问题.....	217
六、植入前胚胎遗传学诊断技术引发的伦理问题.....	219
七、人类辅助生殖技术实施过程中生育与夫妻性爱分离的伦理问题.....	220
八、人类辅助生殖技术实施过程中商业化运作的伦理问题.....	220
九、人类辅助生殖技术引发的医源性疾病及相关伦理问题.....	221
第二节 人类辅助生殖技术相关的法律法规.....	221
参考文献.....	224
中英文名词对照.....	225

第一章

绪 论

生殖是人类种族繁衍永恒的主题。精、卵的正常发生、成熟、运行,受精卵的形成、种植及胎儿生长发育是人类生殖的生物学基础。近来,由于环境污染和精神压力等诸多因素的影响,不孕夫妇的人数急剧上升。世界卫生组织 20 世纪 80 年代中末期在全球 25 个国家的 33 个研究中心组织的一次采用标准化诊断的不孕症夫妇的调查研究表明,发达国家约有 5%~8% 的夫妇受到不孕症的影响,而发展中国家一些地区不孕症的患者发病率高达 30%。据不完全统计,中国育龄夫妇中不孕症患者约占 8%~15%,呈逐年上升的趋势。人类自然生殖能力遭遇到前所未有的威胁,传统的药物和手术治疗方法已不能满足患者对生育的需要,由此促使了人类辅助生殖技术的产生和发展。

辅助生殖技术(assisted reproductive technique, ART)是指对配子、胚胎或者基因物质进行体外系统操作而获得新生命的技术。ART 无疑是生殖医学领域里的一场革命,解决了大多数不孕症患者通过其他治疗后仍不能受孕的问题。二十余年来,ART 的发展突飞猛进,其范围已从单纯的不孕症治疗扩展到对人类配子进行筛选、优选,人们已经可以通过改变生物自然生殖的过程,即不经两性性生活而是借助于人工操作的方法促进精子和卵子的结合,产生新一代个体。这一伴随着不孕症的治疗而逐渐得以发展和完善的多学科交叉结合的新技术称为生殖医学工程技术。狭义的生殖工程技术主要指体外受精-胚胎移植及其衍生技术,如配子输卵管内移植、单精子卵浆内注射、植入前遗传学诊断等。广义的生殖工程技术则囊括了所有通过非自然性交途径对人类生殖过程进行干预的助孕技术或优生技术,除体外受精-胚胎移植及其衍生技术外,还包括人工授精、人类胚胎干细胞以及克隆技术等。生殖医学工程技术所涉及的领域除妇产科、生殖内分泌外,还涉及了实验胚胎学、遗传工程、基因工程、心理学、伦理学、分子生物学、显微外科学以及免疫学等学科。因此,人类生殖工程技术已逐渐自成体系而形成一门新兴的学科,即生殖工程学。

第一节 生殖工程学的发展历史

生殖工程学的形成与发展经历了漫长的历史过程。动物人工生殖的研究最早可追溯到 1858 年德国人 Schenk 第一次进行的兔、豚鼠卵细胞的同种体外受精,而受精卵

移回子宫发育的胚胎移植则最早见于 1891 年 Heape 完成的兔胚胎移植。1959 年美籍华人张明觉进行家兔精、卵体外受精研究首次获得成功,并将胚胎重新移植到家兔子宫内生出了遗传学上与它们双亲的相似的“试管兔”,奠定了人类生殖工程技术研究的基础。

一、人工授精的发展历史

人工授精是收集丈夫或自愿捐献者的精液,在体外进行处理后由医生注入女性生殖道以达到受孕目的的一种助孕技术,是人类生殖工程领域中实施较早的生殖工程技术之一。使用丈夫精液的人工授精称夫精人工授精,主要适用于各种原因引起的性交困难使精液无法正常进入女性生殖道内而男性精液正常或轻度异常、宫颈因素所致不孕以及免疫学性因素等所致不孕。用自愿捐精者精液的人工授精称供精人工授精,适用于丈夫精液中无精子和男方患有显性常染色体病或男女双方均是同一常染色体隐性杂合体。1770 年英国伦敦的 John Hunter 医生将一位严重尿道下裂患者的精液取出,注入到其妻子阴道内施行人工授精治疗并获得妊娠,成为人类历史上最早的夫精人工授精成功的案例。此后, Sims 等将夫精人工授精技术用于 6 例精子穿透试验阴性的不孕夫妇的治疗,并使 1 对夫妇成功受孕。1884 年 William Pancoast 报道世界上第 1 例供精人工授精获得成功。但人工授精技术一直未能在临床上得以广泛使用。直到 1953 年,美国阿肯色大学医学中心的 Sherman 等利用液氮蒸气法超低温长期冻贮精液获得成功,人工授精技术才开始在临床上被日益广泛应用起来,人类生殖工程技术也随之进入了真正的发展时期。世界上第 1 例冻精供精人工授精婴儿诞生于 1954 年。我国首例冻精人工授精婴儿于 1983 年诞生于湖南医科大学人类生殖工程研究室。性传播性疾病是供精人工授精的主要风险,为了将供精人工授精手术可能传播性传播性疾病包括 HIV 的风险降低到最小,目前大多数国家已明令禁止使用新鲜精液进行供精人工授精,而强制性使用冷冻 6 个月以后的精子。

早期的人工授精方式主要为阴道内或宫颈内人工授精,即将液化后的精液直接导入阴道上部或宫颈管内。这些方法简单易行,精液不需特殊处理。1957 年 Mastroianni 等尝试宫腔内人工授精,将精液直接注入患者子宫内,但治疗 29 对不孕症夫妇,仅获 1 例妊娠。精浆内含有的前列腺素等物质可能引起严重的子宫痉挛性疼痛,且将未经处理的精液直接注入女性宫腔内存在导致子宫和盆腔炎症的风险,从而阻碍了宫腔内人工授精技术的广泛应用。随后,人们通过洗涤、上游或离心等方法去除精浆内抑制受精的物质、前列腺素、免疫性细胞和抗精子抗体等,大大减少了宫腔内人工授精术后下腹部痉挛性疼痛和女性生殖道感染的风险,且临床妊娠率明显提高,达到 15%~25%。宫腔内人工授精是目前人工授精治疗中应用最为广泛的授精方式。

二、体外受精-胚胎移植及其衍生技术的发展历史

体外受精-胚胎移植是将妇女的卵子从卵巢内取出,使之在体外与精子受精形成受精卵,受精卵在体外继续培养成早期胚胎后,再移植到妇女子宫内发育成熟获得新生儿。由于新生命形成的最初阶段是在体外进行的,因此也称试管婴儿。

20 世纪 60 年代末,英国妇科学家 Steptoe 和胚胎学家 Edwards 开始了人类试管

婴儿的合作研究工作。1974 年建立了包括腹腔镜取卵、卵子体外受精、胚胎培养及胚胎移植的全套技术。1976 年采用药物促排卵结合腹腔镜取卵技术获得了第 1 例妊娠,但遗憾的是输卵管妊娠。于是他们放弃药物促排卵周期而改用自然周期,终于在 1978 年 7 月 25 日诞生了世界上第 1 例试管婴儿 Louise Brown,揭开了人类生殖工程研究的序幕,成为 20 世纪世界医学史上最伟大的事件之一。二十多年来,随着不孕不育诊断技术的不断提高,不孕不育的病因日益为人们所知,借助不断发展的分子生物学技术,生殖工程技术得到了突飞猛进的发展,试管婴儿技术日趋成熟,同时由该技术派生出了许多新的生殖工程技术。

卵细胞浆内单精子注射技术的成功是男性不育症治疗的一项突破。男性少弱畸形精子因不能穿过卵母细胞透明带使卵母细胞受精形成受精卵而导致试管婴儿失败。近来越来越多的环境污染和精神压力等因素的影响,男性少弱畸形精子症患者明显增加。于是,人们尝试通过显微授精技术帮助少弱畸形精子穿过透明带。1992 年布鲁塞尔自由大学的 Palermo 等在显微镜下将单个精子直接注射到卵细胞胞浆内,并获得世界上首例卵细胞浆内单精子注射婴儿。卵细胞浆内单精子注射受精率高,而且能显著降低多精受精率。目前无论是来自自然射精的精液,还是取自附睾、睾丸、逆行射精膀胱内的精子行卵细胞浆内单精子注射,甚至是精细胞卵浆内单精子注射,都获得了成功,使许多无精症的患者也有了生育的可能。然而,卵细胞浆内单精子注射技术避开了人类生殖的自然选择过程,可能会增加后代出生缺陷的患病率。已有研究表明,Y 染色体长臂基因或基因簇微缺失与无精或严重少弱精有关。此外,严重少弱精患者染色体异常包括嵌合体比例较正常人群高。因此,卵细胞浆内单精子注射手术应严格掌握适应证,并重视术前的遗传学咨询及检查。

植入前遗传学诊断是现代分子生物学技术与显微操作技术结合的产物,通过对早期胚胎的部分细胞进行遗传学分析筛查,将无遗传病的胚胎移植入宫腔,从而有效防止遗传病患儿的妊娠及出生,为不愿意终止妊娠的遗传病患者提供了选择手段。卵细胞浆内单精子注射结合植入前遗传学诊断,还可以降低卵浆内单精子注射婴儿罹患遗传病的风险。目前可通过植入前遗传学诊断技术诊断的单基因遗传病包括常染色体遗传性疾病、性连锁性遗传性疾病以及线粒体疾病等共 30 余种。随着人类基因组计划的完成以及对人类基因的进一步认识,将为遗传性疾病的植入前遗传学诊断提供更大的空间。自 1990 年世界上首例植入前遗传学诊断婴儿诞生以来,至今全世界已有超过 400 个健康植入前遗传学诊断婴儿出生。然而,由于人类胚胎中存在高比例的染色体嵌合型,因此单个卵裂球是否能代表整个胚胎还需要人们进一步研究。

随着年龄的增加,女性生育能力逐渐下降,卵子质量也日趋衰退。对于她们当中非常希望生育有着自己遗传学特征后代的女性,人卵细胞胞浆置换或卵细胞核移植技术无疑为他们带来了希望。通过与年轻女性的卵细胞浆进行置换,或直接将卵细胞生殖泡核移植到年轻女性的去除生殖泡核的卵细胞浆中,可以使高龄不孕妇女获得自己血亲的后代。然而供卵者卵细胞浆中线粒体 DNA 被带入受精卵细胞浆者基因中的可能也是不可忽视的一个问题。

生殖冷冻技术是生殖工程技术中非常重要的一部分,为生殖工程技术研究及治疗提供了更为广阔的空间,包括人类精子、卵子或卵巢组织和胚胎冷冻技术。人类精子

和卵子包括卵巢组织冷冻获得成功,不仅使长期保存生殖细胞或生殖组织成为可能,还能为患者手术、化疗或放疗前以及目前不想生育,但担心将来可能遭遇生育能力下降而导致不育者“储存生育力”。胚胎冷冻可以将患者多余胚胎保存起来,以选择合适的时机移植。此外,卵子冷冻的成功使赠卵试管婴儿更易于控制,卵子捐赠和接受者月经周期可以不同步,同时还可以避免取卵后因特殊情况不能及时受精而浪费。2004年,意大利学者应用卵浆内单精子注射技术对慢速冷冻卵母细胞与冻融睾丸精子受精后再次冻存多余胚胎,解冻胚胎移植后分娩一健康女婴,为世界首例“三冻”试管婴儿。2006年北京大学第三医院成功应用玻璃化冷冻技术冷冻卵母细胞,分娩世界第2例“三冻”试管婴儿。由于卵细胞对低温非常敏感,冷冻后的卵子会发生不同程度的细胞损伤、染色体异常等。因此卵子及卵巢组织的冷冻技术还有待进一步完善。

早期的试管婴儿技术主要是针对女性输卵管阻塞性不孕,之后随着人未成熟卵细胞体外培养获得成功,对于因某种因素致使卵巢或卵泡抽吸液中无成熟卵细胞的患者如多囊卵巢综合征、卵巢早衰以及卵巢低反应患者也可以通过未成熟卵细胞体外培养结合试管婴儿技术获得妊娠。辅助孵化能促进体外培养胚胎的孵出率,提高体外胚胎培养的着床率;而精子优化技术的出现,则为IVF-ET提供高质量的精子悬液,促进卵母细胞受精,进而提高试管婴儿的妊娠率。此外,在超排卵方案方面,经历了由促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-agonist)与促性腺激素(Gn)联合超排卵到运用高纯度促卵泡激素(HP-FSH)及基因重组促卵泡激素(rec-FSH),直到目前应用的新一代促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-antagonist)的不断改进;卵子和胚胎的捐赠能帮助无排卵妇女和双方均无配子产生或携带不宜生育的遗传病基因的夫妇生育健康的后代;囊胚培养的成功使单胚移植成为可能,并为植入前遗传学诊断提供了时间。总之,现代生殖工程技术的发展十分活跃,试管婴儿技术也日益完善,使得过去难以想像的绝经后及其他已丧失生育力的妇女也可通过激素治疗及供卵、赠胚生育子女。

近来生殖工程技术的发展已经超越了治疗不孕的范围,而逐渐进入了对生命奥秘的探索和研究。1998年美国Wisconsin大学的Thomson实验室从体外受精的14个胚胎中获得5个胚胎干细胞系。同年,美国John Gearhart实验室报道了人胚胎干细胞建系工作。近期,体外培养生精干细胞也获得成功。人类生殖干细胞的建系成功,为体外诱导分化呈不同细胞或组织甚至器官研究奠定了基础。Dolly羊的诞生是震惊世界的医学事件,它扩充了新的生殖理论和实践,具有不可估量的医学价值。美国于1997年12月报道了人胚胎克隆成功,但由于禁止人克隆的呼声,12天后被销毁。可以预见,随着生殖工程技术的高速发展,无精子生殖、单性生殖以及胚胎切割克隆等技术的成功或许不是梦想。

然而,人类生殖工程技术是一把双刃剑,在不断造福于人类的同时,也带来了许多伦理道德和社会法律问题:如选择胎儿性别技术一旦用于生育上,必将导致男女比例失衡的社会问题;胚胎切割复制遗传特性相同的人,对人类是福是祸争议很大;出生的试管婴儿,如供精、供卵、供胚者不是亲生父母,则要分别确定“生物学父母”和“法律父母”的权利和义务,以及婴儿未来的家庭关系、血缘关系和继承权问题;

冷冻胚胎的命运由谁决定？克隆技术有利于干细胞克隆组织或器官提供医学应用，但克隆人将是值得商榷的伦理问题。此外，如何防止生殖工程技术商业化已引起高度关注。因此，生殖工程技术的规范化管理及运行机制还有待进一步成熟与完善。

第二节 中国生殖工程学现状

我国生殖工程技术研究起步较晚，但发展较快。新中国成立初期，就有少数医生为治疗不孕症而采用人工授精技术。1981年在湖南医学院生殖与遗传研究室建立了我国第一个人类冷冻精子库，1983年诞生了中国内地首例冷冻精液人工授精婴儿。随着人工授精技术的不断完善与规范，尤其供精人工授精技术及人类精子库的规范管理，人工授精技术在我国不孕症治疗中发挥重要作用。目前我国已有超过数千例人工授精婴儿诞生。

中国内地首例试管婴儿于1988年在北京医科大学第三医院诞生，与世界首例试管婴儿相差近10年，但大陆首例卵细胞浆内单精子注射试管婴儿则于1996年出生于广州中山医科大学，与世界首例卵细胞浆内单精子注射试管婴儿相差约4年。近年国内生殖工程技术发展非常迅猛，生殖医学中心由最初的数家发展到目前近百家，试管婴儿及其衍生技术也日趋成熟，如首例赠卵试管婴儿于1992年、首例冻融胚胎移植试管婴儿于1995年、首例植入前遗传学诊断技术健康儿于1999年、国内第1例“三冻婴儿”（冻精、冻卵、冻胚）于2006年分别诞生。我国每年进行试管婴儿的周期约20000个，临床妊娠率保持在30%~40%左右。所有这些都标志着我国生殖工程技术的发展已进入国际先进行列。

生殖工程是人工操纵下的一种生殖方法。针对所涉及的医学伦理及道德法律等问题，我国相关部门已开始着手制定相应的全国性法规，开展生殖工程技术已实行准入制度，并加大国家法令性监控力度，严防生殖工程技术商业化，引导我国生殖工程技术沿着健康、实用的轨道发展。

（苏 萍）

第二章

人类正常生殖过程

第一节 生殖细胞的发生

人体胚胎发生及发育始自两性生殖细胞 (germ cell) 的结合, 止于胎儿出生, 历时 38 周, 分为两个时期: 从受精卵至第 8 周末为胚期 (embryonic period), 形成胚 (embryo), 于此期末胚的各器官、系统及外形发育初具雏形, 形成胎儿 (fetus); 从第 9 周至出生为胎期 (fetal period), 此期内胎儿逐渐长大, 各器官、系统继续发育, 多数器官出现不同程度的功能活动。两性生殖细胞的发生和成熟是胚胎发生的必备和先决条件。

在基因指导下, 胚胎发育早期性腺内的原始生殖细胞分别分化发育为精原细胞和卵原细胞; 精原细胞和卵原细胞经过有丝分裂 (mitosis) 达到数量上的增殖, 并分化产生精母细胞和卵母细胞; 在成熟阶段, 精母细胞和卵母细胞经过减数分裂 (meiosis), 分别产生精子和卵子, 即配子 (gamete) (图 2-1)。

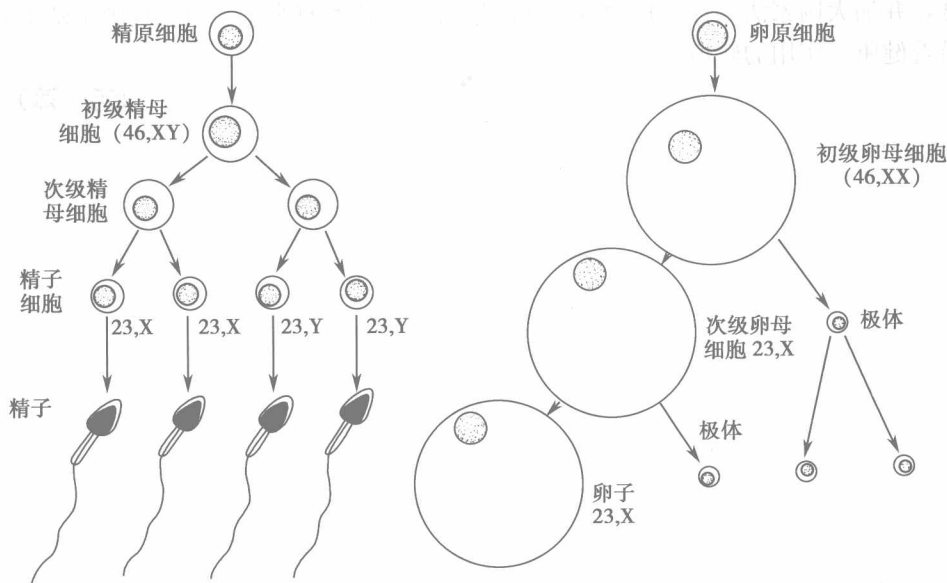


图 2-1 精子与卵子发生示意图

一、精子的发生

精子在睾丸生精小管中发生。精子发生是一个复杂而有规律的细胞分化过程。从精原细胞的有丝分裂增殖、精母细胞的减数分裂到精子细胞变态分化和运行至附睾的成熟过程中,都受到诸多基因和激素的协同调控。精子发生过程可分为三个主要阶段:

(一) 有丝分裂期

1. 原始 A 型精原细胞 (primitive type A spermatogonium) 精子在睾丸中的发生起源于原始的 A 型精原细胞,又称为精原干细胞 (spermatogenic stem cell)。此类细胞通过有丝分裂,产生两种子代细胞: A 型精原细胞,仍保持精原干细胞的特征进行有丝分裂; B 型精原细胞,进入精子发生周期,通过分化途径形成精子。精原细胞紧贴生精上皮基膜,单层排列,圆形或卵圆形,直径约 $12\mu\text{m}$,胞质内除核糖体外,细胞器不发达。

2. A 型精原细胞 (type A spermatogonium) A 型精原细胞又分为暗型精原细胞 (dark type A, Ad 型) 和亮型精原细胞 (pale type A, Ap 型)。Ad 型精原细胞的核呈椭圆形,染色质较深,核中央常见淡染区; Ap 型精原细胞核染色质细密,有 1~2 个核仁附在核膜上。Ad 型精原细胞是生精细胞中的干细胞,经过不断地分裂增殖,一部分 Ad 型精原细胞继续作为干细胞,另一部分分化为 Ap 型精原细胞,再分化为 B 型精原细胞。

3. B 型精原细胞 (type B spermatogonium) Ap 型精原细胞经过 5 次有丝分裂,最终形成 B 型精原细胞。B 型精原细胞核圆形,核膜上附有较粗的染色质颗粒,核仁位于中央。B 型精原细胞经过分裂形成初级精母细胞,进入减数分裂期。

有丝分裂的精原细胞均位于睾丸的基底小室。

(二) 减数分裂期

配子是通过减数分裂产生的单倍体。减数分裂仅发生于有性生殖细胞发生过程中的某个阶段,其特点是细胞连续分裂两次,而 DNA 只复制一次,结果产生只含有单倍体遗传物质的细胞。含有单倍体遗传物质的两性生殖细胞通过受精形成合子,染色体又恢复到体细胞的数目,从而可以维持物种的正常繁衍。因此,减数分裂是生物有性生殖的基础。

亲代细胞通过减数分裂中形成的联会复合体,使来源于双亲的同源染色体的基因或 DNA 片段得以充分地重组和交换,使后代在保持其基本遗传特征的基础上不断出现新的变化,为生物的不断进化和多样性的提供了可能。因此,减数分裂也是生物进化及生物多样性的基础保证。

B 型精原细胞有丝分裂停止后,发育为初级精母细胞,并进入减数分裂期。细胞进行两次减数分裂。初级精母细胞经过第一次减数分裂形成次级精母细胞,次级精母细胞经过第二次减数分裂形成单倍体的精子细胞。两次减数分裂之间的间期或长或短,但无 DNA 合成。两次减数分裂分为前期 I、II,中期 I、II,后期 I、II 及末期 I、II。

1. 初级精母细胞 (primary spermatocyte) 处于第一次减数分裂期的细胞为初