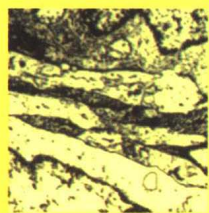




An Atlas of Reproductive  
Physiology in Men

# 男性

# 生殖生理学图集



[美] E.S.E. 哈菲兹 B. 哈菲兹 S.D. 哈菲兹 著  
刘以训 韩春生 主译



科学出版社

www.sciencepress.com

An Atlas of Reproductive Physiology in Men

# 男性生殖生理学图集

[美] E. S. E. 哈菲兹 B. 哈菲兹 S. D. 哈菲兹 著

刘以训 韩春生 主译

科学出版社

北京

图字：01-2005-2172 号

## 内 容 简 介

本书概括了近年来该领域的研究进展，涵盖了男性内分泌学、神经内分泌学、生长因子、男性健康、精子质量、生育力及生殖功能异常、性功能障碍、免疫和分子男性学、男性避孕以及将来的研究方向等各个方面。本书使用了大量图表、示意图和实物照片，解释简洁明了、深入浅出，既介绍了该领域的经典知识又指出了当今的研究状况；既有理论层次的论述又包含了实际操作的指导，具有十分重要的学术价值。

由于近年来以及未来的几十年间，我国政府和科学界将越来越重视人口资源、计划生育以及生殖健康等重大问题，强调面向重大社会问题的基础研究。本书中文版出版将对相关基础研究、大众知识普及有积极的推动作用。

本书读者对象包括从事男性生殖生理基础研究的科技人员、大专院校的老师和学生、医院的医务工作人员、政府部门从事人口计划生育和生殖健康的工作人员等。

An Atlas of Reproductive Physiology in Men

© 2003 The Parthenon Publishing Group

First Published in the United Kingdom in 2003

By The Parthenon Publishing Group, 23-25 Blades Court, Deodar Road, London SW15 2NU

### 图书在版编目 (CIP) 数据

男性生殖生理学图集/(美)哈菲兹(Hafez, E. S. E.), (美)哈菲兹(Hafez, B.), (美)哈菲兹(Hafez, S. D.)著;刘以训,韩春生主译.

—北京:科学出版社,2007

ISBN 978-7-03-019066-6

I. 男… II. ①哈…②哈…③哈…④刘…⑤韩… III. 男性-人体生理学:生殖生理学-图集 IV. R339.2-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 083553 号

责任编辑:李秀伟 王 静 乐俊河/责任校对:张 琪

责任印制:钱玉芬/封面设计:福瑞来书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2007年6月第一版 开本:787×1092 1/16

2007年6月第一次印刷 印张:14 3/4

印数:1—2 000 字数:336 000

定价:65.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

## 前 言

我希望该图集既有趣又实用，从而使读者能够通过比以前能想像到的更多的方式来增进对“上帝”给予男人的天赋的了解。据估计，大约40%~50%非自愿性不育夫妇是由于男方出了问题。男科学，是研究男生殖系统的科学，也是一个在医学、科学和公众意识等方面尚未很好建立的研究领域。仅仅在过去的10~15年间，研究者们才开始关注于男科学的研究。在与他人的交谈中，作者发现尽管“伟哥（Viagra®）”已成为公众关注的热点，该领域仍有很多问题需要解答。与妇科学不同，男科学是一个年轻的学科，它有许多有趣的线索以及令人迷惑的问题。

本图集以简表和插图的形式总结了这一领域的最新研究成果，包括男性内分泌学、神经内分泌学、生长因子、男性健康、精子质量、生育力和男性生殖缺陷、阳痿、基因、男性学、免疫和分子男性学、男性避孕以及研究方向。一些科研小组目前十分热衷于男科学的研究，借助于现代技术，特别是近年来快速发展的一些技术，可望能够在短期内取得较大成就。

“压力”是一个定义得很不清楚的概念，政治家、社会学家、医师、护士、心理医师、生理学家以及分子生物学家对它的理解大相径庭。“压力”既是内在的也是外在的，是一种真实的能够被感知的扰乱我们生理环境的事物。引发压力的因素包括暴力，创伤，多余感或失业以及物理的、化学的、生物的和心理的创伤。适应和应付压力的能力取决于遗传、经验、社会和环境等因素。压力带来的反应是来自神经、内分泌和免疫系统的综合结果。目前分子遗传学领域的成果对精确地评价压力的生理病理作用起到了很大的作用。

本图集的章节涉及多学科，在深度和广度上都反映了我们把基础研究和实际应用联系在一起的目的。其中一章专门介绍实验室技术、形态学、解剖学、生理化学、免疫学、遗传学以及微生物学的指标及其在临床中的应用。为了对重要指标进行评估，书中介绍了几种方法以供男科学家根据自己的条件来进行最合适的选择。本书还介绍了一些特殊的技术，如GnRH和 $\lambda$ CG检测、体外类固醇代谢、RNA提取和RT-PCR、H-类固醇受体结合，流式细胞技术、核浓缩以及趋化性检测等等，希望这些技术能够在临床得到应用。

E. S. E. Hafez 教授

美国南卡罗来纳州 kiawah 海岛生殖医学中心

2003

## 致 谢

我感谢其他合作者对本书的支持、讨论和编辑技巧上的帮助以及 Cindy Lloyd 女士一流的秘书工作。我们非常感谢那些为我们提供并允许我们在本图集中使用其有价值的插图以及研究成果的科研人员。尤其要感谢 Nabil K. Bissada 教授 (Medical University of South Carolina, USA)、Bruno Lunenfeld 教授 (Bar Ilan University, Bar Ilan, Israel) 和 Carl Pinkert 教授 (University of Alabama, Birmingham, Alabama USA)。感谢 Parthenon 出版社所付出的热情、鼓励和巨大的努力,感谢他们所给予的智力和技术上的帮助、合理的建议,以及他们坚持不懈的工作。非常感谢那些在完成这个图集的过程中给予我们帮助的朋友和同事。尤其要感谢允许我们使用其杂志插图的生殖研究学会和美国男科学会。最后我们还要感谢那些在电话、e-mail 或个人谈话中耐心热忱地回答我们问题的人们。

# 目 录

前言

致谢

第一章	激素、神经激素和生长因子	1
第二章	精子发生与睾丸肿瘤	14
第三章	精子与精液	27
第四章	附睾	46
第五章	获能与受精	61
第六章	男性不育	68
第七章	遗传学和男性学	82
第八章	免疫男性学	93
第九章	男性更年期：内分泌学、勃起障碍和前列腺病理生理学	107
第十章	应激：男性内分泌特征和生殖功能障碍	120
第十一章	勃起功能障碍	136
第十二章	前列腺的健康与疾病	145
第十三章	辅助生殖技术	163
第十四章	哺乳动物基因工程	174
第十五章	分子男性学	180
第十六章	男科学中的技术与仪器	192
第十七章	男性避孕	212
第十八章	研究方向	219
	名词汇编	221
	中英名词对照索引	224
	附录	226

# 第一章 激素、神经激素和生长因子

## 激素

男性生殖受内分泌和中枢神经系统（CNS）的双重调节。中枢神经系统对机体的控制以快速的电神经冲动为特点，而内分泌系统则通过化学信息或激素来调节缓慢的生理过程，比如生长和生殖。

激素是一种生理有机化学物质（由内分泌腺合成和分泌），依靠循环系统进行运输。激素能抑制、刺激或者调节靶器官或靶组织的功能性活动。生长因子是控制某几个器官、组织或培养的细胞生长与发育的一类与激素相关的物质。与激素不同，生长因子是由不同组织中的细胞产生、分泌，并扩散到靶细胞中的。这一章讲述了大部分与男性生殖相关的激素和生长因子的生化结构、传递方式和反馈功能。

## 神经垂体激素

垂体后叶（神经垂体）激素不同于垂体前叶激素，它们不是由垂体本身产生的，而是由下丘脑某些核团产生而暂时贮存在此，等机体需要时释放出来。催产素（泌乳素）和血管升压素（又名抗利尿素）是下丘脑产生的两种激素，它们沿神经轴突从下丘脑转运到垂体后叶，不通过循环系统。

表 1.1 调节生殖的神经激素来源及其功能概况

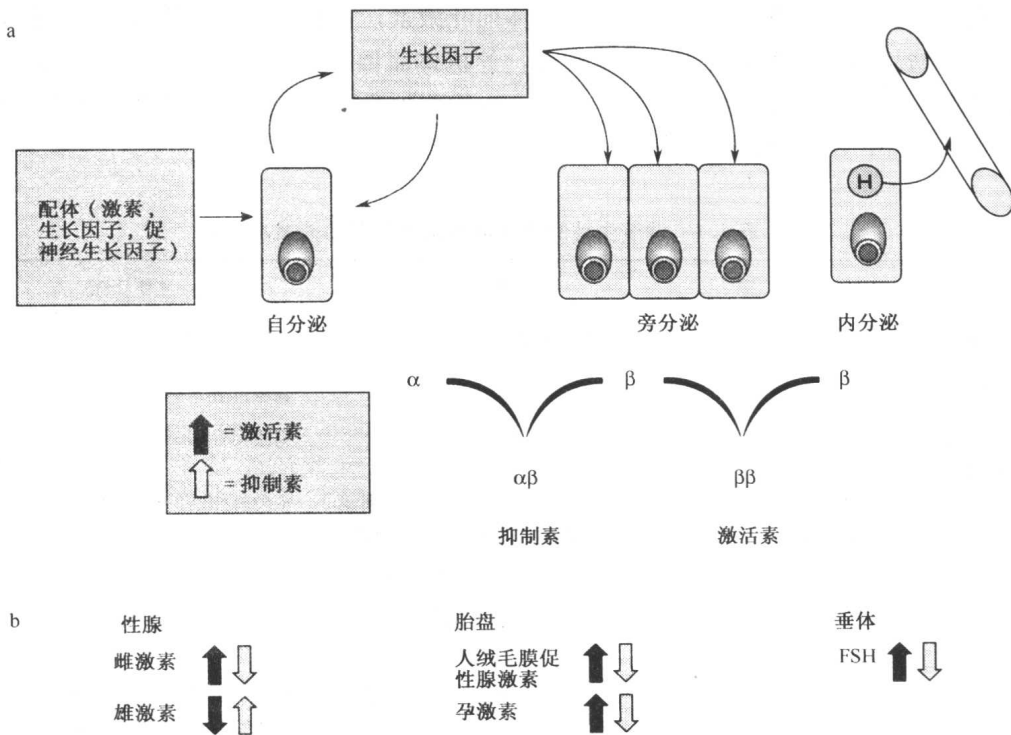
激 素	来 源	神经通路	主要功能
催乳素抑制因子	下丘脑	含多巴胺的神经	抑制催乳素释放
催乳素释放因子	下丘脑	在弓状核处	刺激催乳素释放
促性腺激素 释放激素	腹内侧核，弓状核，正中隆起 下丘脑前部，视前区视交叉核	性腺负反馈 对雌激素敏感的下丘脑细胞、具有反射性排卵的动物皮肤和生殖器上的触觉感受器	刺激促性腺激素 FSH 和 LH 释放 刺激排卵前的 FSH 和 LH 的释放
催产素	室旁核，视上核	乳腺、子宫和子宫颈的触觉感受器	诱导子宫收缩，乳汁分泌，促进配子转运
褪黑素	松果体	经视网膜下丘脑纤维到视网膜	抑制繁殖期长的动物（仓鼠）促性腺激素的分泌，刺激繁殖期短的动物（绵羊）繁殖启动

FSH, 促卵泡生成素; LH, 促黄体生成素。

神经激素的来源和对男性生殖功能的调节总结见表 1.1。不育男性出现膜  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATP 酶的活性降低，可能是由于超极化的神经传导物质如多巴胺(dopamine)、吗啡(morphine)和去甲肾上腺素(norepinephrine)减少，去极化物质如 5-羟色胺(serotonin)、土的宁(strychnine)、尼古丁(nicotine)和喹啉酸(quinolinic acid)增加。多巴胺、吗啡和去甲肾上腺素减少，而 5-羟色胺、土的宁、尼古丁增加的神经传导模式普遍见于不育男性，并成为其无生育能力的诱因(Carpenter and Buchnan, 1994)。在不育男性中，这种经常观察到的神经传导模式和上调的类异戊二烯通路表明，不育男性和那些右半球优势的个体是类似的。在右半球优势的个体中，类异戊二烯通路伴随地高辛(hyperdigoxinemia)水平升高而上调，色氨酸代谢增加，酪氨酸代谢降低(Kurup and Kurup, 2003)。因此男性不育多发生在右半球优势的人群中。

### 生长因子

上皮细胞有 3 种：分泌腺细胞、非分泌腺基底细胞(basal cell)和神经内分泌细胞。基底细胞是分泌上皮细胞的干细胞，并且由于其自身不表达雄激素受体，因此它们不依赖于雄激素。神经内分泌细胞在调节分泌细胞的生长和功能中发挥作用。间质细胞





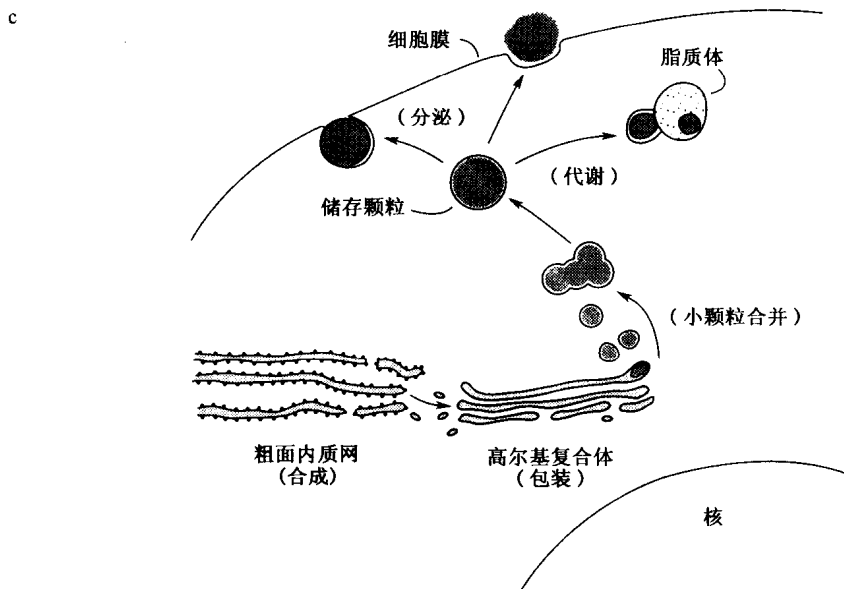


图 1.1 (a) 细胞间通讯模式。局部产生的生长因子通过旁分泌或自分泌形式对靶细胞内分泌起调节作用。(b) 抑制素和激活素生理作用的概括 (改自 Vale *et al.*, 1994)。(c) 垂体细胞催产素的合成、储存、分泌和代谢。激素在粗面内质网合成, 在高尔基复合体包装成颗粒。该颗粒成熟, 并贮存起来。当有合适的刺激时, 颗粒移向细胞表面, 和膜融合在一起。如果缺乏连续刺激促使其释放, 颗粒则被结合入自噬泡, 被溶酶体中的酶消化

包括平滑肌细胞、纤维原细胞、淋巴细胞和嵌入在细胞外基质中的神经肌肉组织(图 1.1)。

间质细胞和上皮细胞的相互作用在男性副性器官的发育中起重要作用。其全部的发育过程受雄激素启动。尽管雄激素的作用很重要, 但单独的雄激素不足以维持男性副性器官发育所需的正常激素水平 (Tanji *et al.*, 2001)。担负雄激素靶器官发育的间质细胞实际上是雄激素在上皮细胞作用的目标和调节者。睾酮扩散进入这些细胞, 在细胞中被  $5\alpha$  还原酶诱导变为有活性的雄激素  $5\alpha$  双氢睾酮 (DHT)。DHT 首先和间质细胞的雄激素受体结合, 随后诱导源于基质的生长因子转录, 然后通过第二信使系统, 与没有雄激素受体的上皮细胞发生作用, 终致实现上皮细胞增殖所需的基因转录 (Tenniswood, 1986)。

生长因子是细胞增殖、分化和死亡的重要的调节因子 (Steiner, 1993)。有些生长因子既有刺激也有抑制男性副性器官生长的作用, 如表皮生长因子 (EGF)、转化生长因子  $\alpha$  ( $TGF\alpha$ )、转化生长因子  $\beta$  ( $TGF\beta$ )、类胰岛素因子 (IGF) I 和 II、肝细胞生长因子 (HGF) 等 (表 1.2)。

表 1.2 可能的自分泌或旁分泌调节因子和生殖功能

调节因子	主要功能
EGF (上皮生长因子)	刺激排卵中卵巢表面裂解后的上皮再生
类 ECG-1 多肽	促进新生儿子宫发育和生长; 与雌激素作用的关系尚不清楚
FGF (纤维生长因子)	18 kDa 蛋白, 刺激胚泡植入所需要的各种细胞的增殖和胚胎发育
GHRH (生长因子释放激素)	在卵泡成熟过程中, GHRH 对性腺的调节作用依赖于 FSH 的协同作用
GMCSF (细胞巨噬细胞集落刺激因子)	胎盘细胞分泌, 在胎儿组织内起某些自分泌调节作用。非常重要的细胞因子, 在哺乳动物怀孕时, 是母体免疫系统和生殖组织之间作用的基础
IFN (干扰素)	细胞因子, 在绵羊和牛的研究中, 对免疫系统细胞有多种复杂作用。孕体产生的 IFN 是植入前的主要分泌因子
IGF (胰岛素样生长因子)	在反刍动物妊娠早期发挥重要作用。子宫内膜合成并分泌 4 种 IGF 同分异构体。睾丸 EGF 在调节生精细胞分裂和 IGF-1 产生的过程中有重要作用。睾丸 IGF-1 无周期性浓度变化
卵泡内生长因子	通过芳香化酶的活性, 调节卵巢较大卵泡颗粒细胞甾类激素的生成
PAF (血小板激活因子)	人胚泡分泌的一种磷脂, 属于自分泌因子, 在胚胎植入时需要。妊娠时, PAF 具有自黄体化和促黄体化功能
PDGF (血小板衍生生长因子)	采用体外显微注射抗 PDGF 抗体到子宫腔内, 促进孵化和胚泡生长
松弛素	多肽, 和胰岛素样生长因子结构相似, 由黄体合成和分泌
TNF (肿瘤坏死因子)	免疫组化定位在卵巢的颗粒细胞。具有增加间质细胞孕酮的产生, 抑制颗粒细胞基础孕酮的产生以及 FSH 刺激后的孕酮产生的作用 TNF 和促绒毛膜促性腺激素 (hCG) 协同刺激能增加孕酮的分泌, 超过单独最大剂量 hCG 刺激孕酮分泌的作用

## 激素受体

激素受体属于 5 个超家族之一。

- (1) 核受体是配体调节的转录因子 (疏水性激素)。
- (2) 某些膜受体具有内切酶活性, 例如酪氨酸蛋白激酶、丝氨酸—苏氨酸激酶和鸟苷酸环化酶。
- (3) 细胞质受体缺乏内切酶活性, 但与可溶性酪氨酸激酶有联系。
- (4) 其他首先与 G 蛋白耦联的受体, G 蛋白受效应物三磷酸鸟苷酸 (GTP) 调节。
- (5) 配体—离子通道型, 依靠离子作为第二信使 (Bolander, 2000)。

## 核受体

类固醇和三碘甲腺原氨酸是疏水的, 能快速穿过细胞膜和那些受甾类激素调节的转录因子结合, 这些配体调节的转录因子有统一的结构。第一, 转录激活区在氨基端, 参与通用转录机制的因素在此循环, 它也是核改变结构的蛋白质区域。DNA 结合区把核受体移向特定的一组基因。铰链区包含核转位信号; 羧基端拥有很多功能。包括第二转录激活区、配体结合位点、二聚化区和供给分子伴侣的受体结合位点。分子伴侣又名热休克蛋白, 具有稳定受体的作用, 这最后一个与热休克蛋白联合的位点并不发生在所有

的核受体家族 (Bolander, 2000)。

虽然所有的核受体家族是类似的,但是根据它们的功能可以分为 3 个家族。

(1) 糖(肾上腺)皮质激素家族,包括的受体有可的松、醛固酮、雄激素、孕激素。这是最相似的一组,需要热休克蛋白形成同源二聚体,结合反转的重复核序列 TGTCT。

(2) 甲状腺激素家族是最古老、最多样化的家族,包括三碘甲腺原氨酸受体,类维生素 A、维生素 D、蜕皮激素和几个二十碳烯酸和脂肪酸。它们通常和类维生素 A 受体中的一个形成异构二聚体,作为通用的亚单位。它们不需要热休克蛋白,可以直接结合或结合反转的 TGACC 重复序列。

(3) 雌激素家族,只包括雌激素受体。它的特性介于前两者之间。例如糖皮质激素,它形成同源二聚体,需要热休克蛋白,结合反转的重复序列,但这些序列只装配那些被甲状腺激素家族识别的受体 (Bolander, 2000)。

### 雌激素受体

已分离出两种雌激素受体:  $ER\alpha$  和  $ER\beta$ 。生理浓度的雌激素和  $ER\beta$  有很大的亲和力。 $ER\alpha$  有 8 个外显子,在染色体 6q 上。分子质量为 66 000,有 595 个氨基酸,半寿期为 4~7 个小时。 $ER\beta$  位于染色体 14q22-24,非常接近导致阿尔茨海默病的基因。核受体的配体结合区域是一个含 3 层  $\alpha$  螺旋的三明治结构。最后一个  $\alpha$  螺旋远离其他  $\alpha$  螺旋平面,暴露在疏水核心。与配体结合时,该末端的  $\alpha$  螺旋像盖子一样盖住配体,产生一个新的表面,利于二聚体化和与转录活化子结合。在皮质激素和雌激素家族,这种结构的变化也能诱导热休克蛋白解离,暴露核位置的信号,导致这些受体聚积在核里。甲状腺家族缺少热休克蛋白,并能持续位于核上 (Bolander, 2000)。结构的改变是和磷酸化的受体相关联的 (Bolander, 2000)。

激素水平下降导致激素受体解离,并逆行上述过程。受体脱磷酸,分解为单体。糖皮质激素和雌激素与核分离,再和热休克蛋白结合。

### 膜受体

亲水性激素,比如蛋白和多肽激素,不能穿过细胞膜,因此必须与其受体在细胞表面结合。这些受体是完整的膜蛋白,它们被限制在细胞膜,并产生第二信使到细胞内部。有 4 种主要的膜受体。

- (1) 具有内切酶活性的受体,
- (2) 细胞因子受体,
- (3) G 蛋白耦联受体,
- (4) 配体—门离子通道。

### 类固醇/调节非基因组功能受体

类固醇通过性激素结合蛋白 (SHBG) 发挥作用。因为类固醇是疏水的,它们在血液中的转运需要与具有疏水位点的特异转运蛋白结合。但是,SHBG 不是转运蛋白,它有自己的膜受体,与 cAMP 的合成相耦联。这一过程可能被性激素和 SHBG 的结合

所干扰 (Bolander, 1994, 2000; Nakhla *et al.*, 1999)。

这些激素是转录因子的变构调节子, 它们同时也能作为其他分子的变构调节者, 比如酶或者细胞骨架蛋白。例如, 三碘甲腺原氨酸直接结合并稳定无活性的单体丙酮酸激酶; 甲状腺激素结合微管蛋白, 抑制它们聚合 (Davis and Davis, 1996; Giguere *et al.*, 1996)。另一方面, 这些激素也可变构其他激素的膜受体。例如, 不同的性激素结合, 加强了 GABA 的受体作用, 但抑制谷氨酸和催产素受体的作用 (Grazzini *et al.*, 1998; Rupprecht and Holsboer, 1999)。一些疏水性激素的膜受体具有类似核受体样的免疫作用。ER 基因转染进入缺少这种蛋白的细胞, 就能在膜和核上产生雌激素结合位点 (Razandi *et al.*, 1999)。典型的受体通过 mRNA 的差别拼接, 或者通过翻译后修饰, 产生膜受体, 例如脂质的共价增加 (Bolander, 1994)。

在某些情况下, 膜受体似乎是一种独特的蛋白, 明显区别于传统核受体。维生素 D 的膜受体显示出配体特性, 无传统的受体共性。平滑肌的孕激素受体是少见的此种受体之一, 其序列已知, 具有独特的初级结构 (Falkenstein *et al.*, 1996; Bolander, 2000)。

### 酪氨酸激酶受体的交互激活

酪氨酸激酶受体 (TKR) 和细胞因子受体的激活简单而直接, 一种激素和它的特异受体结合, 诱导多核苷酸聚合, 并使内在的或者结合的酪氨酸激酶发生磷酸转移。TKR 形成二聚体的过程是不稳定的。举例说, EGF 家族结合 4 个独立受体, 依靠配体, 形成异源二聚体。这个二聚体导致磷酸转移、激活, 二聚体解离, 并以未加修饰的模式再形成二聚体, 随后导致磷酸化 (Bolander, 1994, 2000; Gamert *et al.*, 1997)。

来源于不同家族的 TKR 可以相互磷酸化。比如, 激活的 EGF 受体二聚体能磷酸化并激活未被结合的血小板衍生生长因子 (PDGF) 受体和 IGF1 受体 (Burgaud and Baserga, 1996; Habib *et al.*, 1998)。这种交互作用也可发生在 TKR 和细胞因子受体之间。激活的干细胞因子受体 (一种 TKR) 可以磷酸化促红细胞生成素 (一种细胞因子受体); 生长因子 (一种细胞因子) 可以磷酸化 EGF 受体 (Wu *et al.*, 1997; Yamachi *et al.*, 1997; Bolander 1994, 2000)。

### 抑制素

抑制素是由两个不同的二硫化物相连的亚单位组成。这两个异构二聚体, 称为 A 和 B, 抑制垂体促性腺激素的产生 (图 1.1)。抑制素对垂体的这些功能依靠二聚体的形成。血中游离的  $\alpha$  亚单位对垂体无抑制 FSH 分泌的功能。通过采用抗体针对抑制素分子的不同区域的最新发展的分析技术, 能特异测定有生物活性的抑制素二聚体, 即抑制素 A 和 B, 以及抑制素  $\alpha$  亚单位前体 pro- $\alpha$ C。pro- $\alpha$ C 的功能还没有完全确定, 但在血中浓度远远超过抑制素 A 和 B 的浓度 (Burger and Igarashi, 1998; de Kretser *et al.*, 1989; Illingworth *et al.*, 1996)。

睾丸分泌大量抑制素 pro- $\alpha$ C。它可能作为旁分泌和自分泌调节因子参与男性生殖生理过程中睾丸局部调节。 $\alpha$  抑制素前体调节 FSH 和它的受体结合, 以及生物活性。在这种方式下, 即使抑制素前体蛋白的浓度很低, 在性腺 FSH 受体水平也能调节 FSH 的

作用。当成熟  $\alpha$  亚单位被分泌出来与  $\beta$  亚单位结合形成二聚体抑制素时，通过不同的游离的  $\alpha$  亚单位前体的分泌和对 FSH 在血液系统的内分泌调节，这种调节机制保证了 FSH 对靶细胞自分泌和旁分泌的调节 (Sehneyger *et al.*, 1991; Tuohimaa *et al.*, 1993; Anawalt *et al.*, 1996)。

目前，在所有男性中都可检测到 pro- $\alpha$ C，包括睾丸切除患者。但在正常和有各种睾丸疾病的男性中，pro- $\alpha$ C 没有明显的不同。与其他组别相比，没有发现在睾丸切除患者中有明显的 pro- $\alpha$ C 低水平现象。

在患有少精症的男性，抑制素 A 水平是检测不到的，但抑制素 B 的浓度和 FSH 呈负相关，与精子数和双侧睾丸容积呈正相关。pro- $\alpha$ C 的血清浓度为 pg/ml，表明与血清 FSH/LH/T 精子浓度或双侧睾丸容积无相关性。抑制素 pro- $\alpha$ C 与抑制素  $\beta$  不相关。与抑制素  $\beta$  相比，pro- $\alpha$ C 在不育男性中，对精子生成不像是一个有用的标记分子 (Fujiisawa *et al.*, 2002)。

### 下丘脑—垂体—睾丸轴

在给予人工合成的促性腺激素释放激素后，通过测量 LH 和 FSH 的反应来评价下丘脑—垂体—睾丸轴的功能 (图 1.2)。实验发现，在 GnRH 刺激 30、60、90 分钟后，不论是通过比较 LH 和 FSH 的百分比，还通过比较患者和正常人群的绝对值，两种促性腺激素均增加。LH 和 FSH 对 GnRH 刺激的反应均值与性别、年龄和个体性成熟度有关。青春期腺垂体对十肽 GnRH 的敏感性增加，是确定下丘脑—垂体—睾丸轴成熟的标志。LH 在 GnRH 刺激 30 分钟后达到最高峰，FSH 到达最高峰的时间有一些延迟 (Roth *et al.*, 1972; Garnier *et al.*, 1974; Sprat *et al.*, 1985)。用人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 刺激实验可测定给予 hCG 后 2、24、48 和 72 小时的性腺激素水平，包括睾酮、雌激素和 17-羟孕酮。通过该实验鉴别不同性腺激素模式，从青春期后性腺发育区分青春前期。

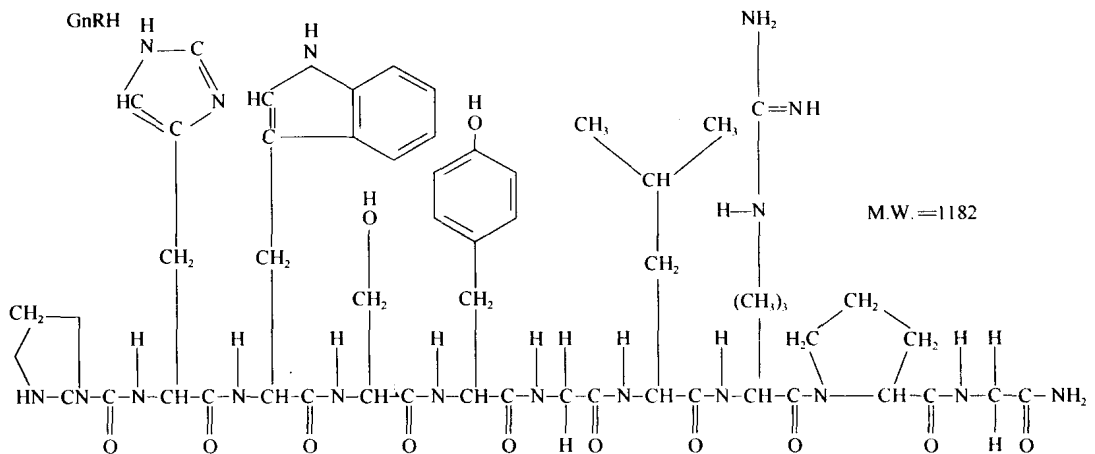


图 1.2 促性腺激素释放激素 (GnRH) 的氨基酸序列 (经授权复制于 Capen 和 Martin, 1989)

Osuna 等在委内瑞拉做了一个调查，评价少年和成年人中垂体 LH 和 FSH 对 GnRH 反应的不同。hCG 刺激 2、24 和 72 小时后，发育属于 Tanner4 期的男性性腺激素分泌降低，发育属于 Tanner5 期的男性出现性腺激素对 hCG 刺激后的反应。青少年组与成年组结果类似。在青春后期，LH 对 GnRH 的反应既不与年龄相关也不与性别相关；相反，FSH 对 GnRH 的反应与年龄和性别均相关。

## 促性腺激素释放素类似物

通过 Lunenfeld 和 Gooren 的最初研究 (2001)，目前已经有几种 GnRH 类似物被美国食品与药品管理局 (FDA) 所承认。GnRH 类似物的应用导致 LH、FSH 和性激素 (如睾酮) 急速增加，同时伴随着受体下调、失敏，导致 LH 和 FSH 都受抑制，使得性激素抑制到与去势水平相似的程度 (图 1.3)。有几种或长或短的实验方案，对体外受精 (IVF) 都非常有效。还有一些基本的类似方案 (Felberaun *et al.*, 2001)。与没有 GnRH 类似物的处理相比较，长期方案更有效，也比 GnRH 激动剂处理的其他方案，如短期的和极短期方案更有效。

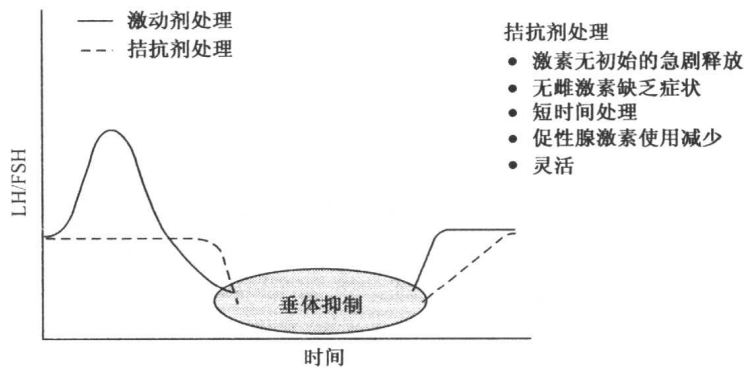


图 1.3 给予促性腺激素释放激素拮抗剂与类似物对垂体黄体生成素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH) 水平的影响 (经授权复制于 Lunenfeld, 2001)

## 催乳素

催乳素对睾丸间质细胞甾体激素合成有双重调控。生理浓度的 PRL 增强促性腺激素对间质细胞的刺激，增加孕酮和睾酮的产生。更高浓度的催乳素抑制促性腺激素诱导的甾体激素合成 (WesisMesser *et al.*, 1996)。已知有几种化合物调节垂体催乳素释放。从下丘脑分泌的促甲状腺素释放素 (TRH)、抗利尿激素和血管活性肠肽都刺激垂体催乳素产生，多巴胺抑制其产生 (Behre *et al.*, 1997)。血浆雌二醇、睾酮，甚至生理和心理上的应激反应均可增加催乳素在血清中的水平。

# 褪黑素

在人类，褪黑素作用在睾丸水平上可诱导精子运动，调节精子浓度。然而，长期给予正常男性褪黑素，在性激素分泌模式上没有上述激素的作用。这表明雌激素和褪黑素可能是人类精子发生正常进行所必需的，通过局部产生影响（图 1.4）。在人类睾丸已证明 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  存在，并证明低浓度的雌二醇能有效抑制生精细胞凋亡（Pentikainen *et al.*, 2001）。在成年男性睾丸间质细胞胞浆质和支持细胞胞质中也发现芳香化酶活性（Lmkster *et al.*, 1995）。事实上，雄激素受体在大多数雌激素受体和芳香化酶表达的大部分部位也表达，说明雌激素和雄激素作用的局部平衡非常重要（Swan *et al.*, 2000）。

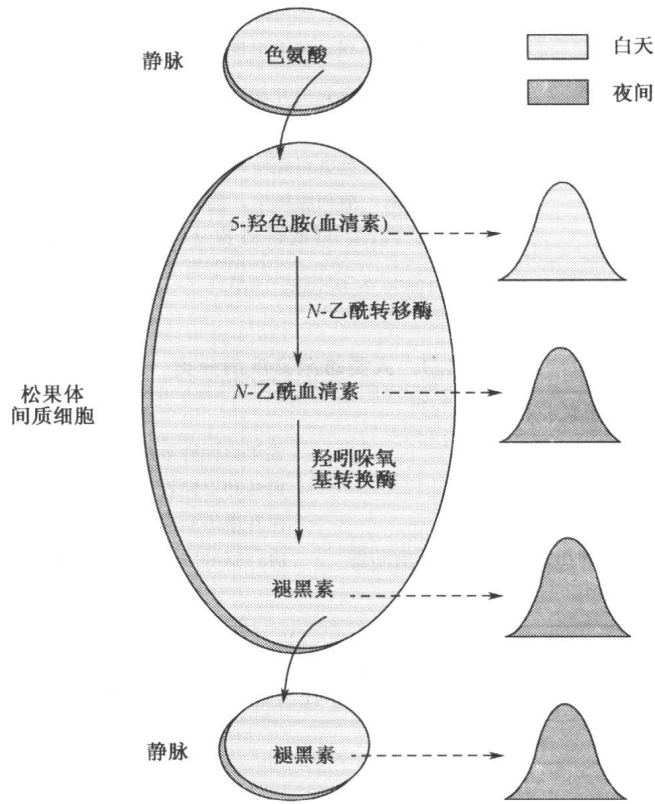


图 1.4 褪黑素的形成及其在松果体和血液中的每日分泌节律

# 激素紊乱

男性生殖周期发生的生理活动概括于表 1.3。在男性相关的雄激素疾病主要分为两类：高血清雄激素和正常血清雄激素（表 1.4）。男性性腺功能减退和相关症状在男性性成熟过程中分为：原发性睾丸发育障碍、继发性睾丸发育失败障碍和雄激素功能缺陷（表 1.5）。

表 1.3 男性生殖周期生理活动概况

生命周期	年龄 (岁)	解剖学特征和生理功能
胚胎分化 (妊娠周数)	5 (CRL7)	性腺原始细胞 (原胚) 出现
	6 (CRL16)	精索发育
	7 (CRL29)	间质细胞出现
	8 (CRL40)	苗勒氏管退化
	9 (CRL50)	沃尔夫管发育, 尿生殖褶融合入阴茎 (第一前列腺芽出现)
成年 (年)	12~17	间质细胞普遍发育
	11~12	睾丸和脂肪快速增长, 曲细精管分化 (精原细胞和初级精母细胞)
	12~13	直阴毛出现, 间质细胞分化, 次级精母细胞出现, 阴茎快速增长和身高迅速增加, 卷曲的阴毛出现
	13~14	声音变粗, 第一次射精, 肛周毛发出现
	15~17	精子细胞出现, 腋毛出现, 汗腺和皮脂腺分泌旺盛
生殖衰老	多种变化	脂肪减少, 睾丸尺寸和硬度下降, 曲细精管的固有膜增厚, 曲细精管的直径缩小, 生精上皮退行性变化, 精子产生减少, 支持细胞缺失, 内见黄灰色染料颗粒, 进行性管内纤维化, 引起曲细精管和血液供应分离, 前列腺增生, 前列腺液浓度降低, 性交次数从每年 109 次 (35~44 岁) 降低到 81 次 (45~53 岁) 再降低到 22 次 (65~74 岁)

(数据来自 Charny *et al.*, 1952; Tanner, 1965; Newman, 1970)

表 1.4 人类雄激素疾病分类

高血清雄激素水平	正常血清雄激素水平
男孩女孩的先天气早熟	成年男性性欲高, “攻击”性强
成年女性多毛症	男性和女性青春期痤疮, 脂溢性分泌物增多
成年女性出现男性样的秃头	在有遗传倾向的个体中成年男性秃头
女性出现男性化所有症状, 即出现类似男性化瘤和使用雄激素所引起的症状	前列腺增生, 雄激素依赖的癌症 (即前列腺癌)

表 1.5 男性性功能低下的原因和在男性性成熟过程中的相关现象

综合征	病因	临床表现	LH	FSH	T
<b>先天性睾丸发育不全</b>					
Klinefelter 综合征	染色体缺陷, 呈 XXY 型	多变, 乳腺发育, 小睾丸, 类似无睾丸, 稀疏的胡须, 腋毛和阴毛, 精子缺乏, 偶见智力落后	↑	↑	↓
Noonan 综合征	不知, 偶见性染色体异常	多变, 小睾丸, 小阴茎, 隐睾症, 肺动脉瓣狭窄, 矮小, 蹼状颈, 肘外翻, 智力落后	↑	↑	↓
无睾丸症	先天异常	无性成熟, 完全没有雄激素产生	↑	↑	↓
	只有支持细胞, 由睾丸炎和放射、化学因素所致	睾丸雄激素分泌正常, 睾丸大小正常或偏小, 无精或少精	N	N 或 ↑	N
<b>后天性睾丸发育不全</b>					



续表

综合征	病因	临床表现	LH	FSH	T
下丘脑-垂体疾病	治疗或其他自身原因引起	青春期前得病, 性成熟延迟, 无胡须、腋毛和阴毛, 声调高, 力量差, 小睾丸和小阴茎, 无精, 阳痿, 皮肤光滑, 类似无睾丸症	↓	↓	↓
促性腺激素低下	成血管细胞瘤, 肉芽肿, 脓肿	青春期后得病, 性欲降低, 阳痿, 无精, 胡须减少, 睾丸减小, 皮肤光滑, 力量减弱	↓	↓	↓
性功能减退		青春期前发病表现同下丘脑-垂体疾病; 青春期后发病, 表现为各种嗅觉异常或嗅觉减退 (Kallmann 综合征), 色盲, 耳聋, 联带运动	N↓	N↓	↓
肾上腺生殖综合征	肾上腺皮质缺少糖皮质激素合成酶, 合成过多的肾上腺雄激素, 而抑制促性腺激素	青春期前, 类性早熟, 大阴茎, 肌肉体积增大, 粉刺增多, 阴毛腋毛增多; 青春期后, 第二性征增强, 小睾丸, “攻击”性行为增多, 无精或少精	N↓	N↓	↑
药物	外部给予雄激素或雌激素, 或生类固醇肿瘤	雄激素表现类似肾上腺生殖综合征, 雌激素: 青春期前, 乳房增大, 性成熟发育正常或延迟; 青春期后, 胡须减少, 呈女性乳腺发育, 女性体征, 小睾丸, 无精	N↓	N↓	↑
非性腺疾病状态	甲状腺功能亢进或低下疾病	性成熟一般正常, 但可能导致少精	N	N	N
<b>缺少雄激素作用</b>					
假男性, 雌雄同体症, 睾丸完全女性化综合征	先天性内分泌器官对雄激素不发生反应	表型 XY 的女性: 无腋毛和阴毛, 乳腺充分发育, 两侧睾丸发育不成熟, 在腹腔、腹股沟、大阴唇中, 无女性内生殖器官	↑	↑	↑
不完全型 (I 型)	先天性部分内分泌器官对雄激素起反应, X 染色体连锁隐性性状	出生时性别模糊: 小阴茎装配有大阴蒂, 尿道下裂, 阴囊两裂, 不完全多样的青春期发育, 小阴茎和睾丸, 乳腺发育, 女性阴毛分布, 稀疏胡须, 无精, 隐睾, 声调高	↑	N 或 ↑	↑
不完全型 (II 型)	先天异常, 不能将雄激素转化为二氢睾酮, 常染色体隐性性状	出生时鉴别为女性: 严重尿道下裂和阴道不发育, 无女性内生殖器官, 青春期部分男性化, 伴有性欲旺盛	N	N	N

LH, 黄体生成素; FSH, 卵泡刺激素; N, 正常; ↑, 增加; ↓, 降低。

(数据来自 Chaves-Carballo 和 Hayles, 1966; Walsh *et al.*, 1974; Wilson *et al.*, 1974)

## 给药系统

表面活性剂和聚合物在给药系统中起着重要作用。它们能明显提高治疗效率、控制药物释放速度、增加有效药物溶解度、减少药物降解、帮助降低药物毒性和促进药物吸