

医师继续教育用书

生殖医学理论与实践

主 编 张慧琴

THEORY AND PRACTICE
OF REPRODUCTIVE MEDICINE

ART



世界图书出版公司

医师继续教育用书

生殖医学理论与实践

*THEORY AND PRACTICE
OF REPRODUCTIVE MEDICINE*

主 编 张慧琴



世界图书出版公司

上海 · 西安 · 北京 · 广州

图书在版编目(CIP)数据

生殖医学理论与实践/张慧琴主编. —上海: 上海世界图书出版公司, 2005. 4

(医师继续教育丛书)

ISBN 7-5062-7429-9

I. 生... II. 张... III. 生殖医学 IV. R339.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 136165 号

生殖医学理论与实践

主编 张慧琴

上海世界图书出版公司出版发行

上海市尚文路 185 号 B 楼

邮政编码 200010

上海竟成印务有限公司印刷

如发现印刷质量问题, 请与印刷厂联系

(质检科电话: 021-55391771)

各地新华书店经销

开本: 787×1092 1/16 印张: 22.5 字数: 561 000

2005 年 4 月第 1 版 2005 年 4 月第 1 次印刷

印数: 1—4 000

ISBN 7-5062-7429-9/R·108

定价: 90.00 元

<http://www.wpcsh.com.cn>

前 言

2001年我参加了在瑞士召开的第17届欧洲生殖医学会,会上见到很多部有关生殖医学书籍,深受触动。当时我就同与会的几位专家商量,打算编写一本生殖医学方面的书,深得几位专家的鼎力支持。陈贵安、朱桂金、黄元华、陈利生、黄荷凤、黄国宁等几位教授于2002年就将手稿寄来。生殖医学工作十分繁忙,然而,他们在百忙中,根据自己的经验结合国际上最新动态,查阅大量资料,将自己多年来工作中积累的宝贵经验写出来,供同道工作中参考。同时,有多位生殖医学专业的研究生也结合自己的研究课题参与了编写。

《生殖医学理论与实践》围绕生殖医学的基础理论和临床实践编写,内容分为十九章,涉及男性、女性的生殖生理,生殖内分泌异常性不孕症的处理,宫腔镜、腹腔镜及超声技术在不孕症治疗中的应用,生殖医学相关伦理法律问题等。

全书统一使用全国自然科学名词审定委员会规定的妇产科专用名词;激素分析使用法定计量单位;药物名称按《中国药典》(1998年版)法定药名编写。

本书的出版就像我们自己培养的一个试管婴儿诞生一样令人欣慰和振奋。由于初次编写,文中难免有失误或不妥之处,殷切希望妇产科与男科的同道和生殖医学界的专家提出宝贵意见。

张慧琴
2004年8月

生殖医学理论与实践

主 编 张慧琴

副 主 编 (以姓氏笔画为序)

马金涛 冯 云 朱桂金 孙莹璞 李美芝 陈利生
陈贵安 黄元华 黄国宁 黄荷风 章晓梅

编写人员 (以姓氏笔画为序)

于红玲 王绍光 王桂芳 王海燕 王 瑶 卢伟英
申 琳 宁维翹 刘冬云 刘美霞 刘桂梅 刘 媛
任春娥 孙贻娟 李 红 李宏军 李忠妹 张春芽
张浩波 张爱荣 陈咏健 陈守信 陈 莉 陈新娜
陈慧燕 孟 茜 洪凡真 唐庆来 高存阁 高敏芝
徐建平 徐 雯 徐 瑜 黄宇烽 董建春 潘光锦

编务人员 张洪红 贾晓峰 穆 琳 夏振开

目 录

第一章 女性生殖内分泌.....	1
第一节 正常女性生殖内分泌调节.....	1
第二节 女性生殖内分泌激素检测临床意义.....	2
第二章 女性生殖内分泌障碍性不孕	10
第一节 不排卵与黄体功能不足	10
第二节 闭经	19
第三节 多囊卵巢综合征	26
第四节 催乳激素分泌异常	40
第五节 促排卵与卵泡期高 LH	50
第六节 甲状腺疾病与不孕	55
第七节 先天性卵巢发育不全	59
第三章 盆腔炎症性疾病与辅助生殖技术	63
第四章 子宫内膜异位症与辅助生殖技术	78
第五章 免疫性不孕不育.....	101
第一节 男性自身免疫性不育.....	101
第二节 女性自身免疫性不孕.....	105
第六章 遗传学与不育.....	108
第一节 分子遗传学研究与不孕症.....	108
第二节 细胞遗传学与不育.....	111
第七章 男性生殖生理.....	119
第一节 睾丸生理.....	119
第二节 附睾生理.....	121
第三节 前列腺生理.....	123
第四节 精囊腺生理.....	124
第五节 尿道球腺生理.....	125
第六节 精液的组成及其功能.....	125

第八章 男性不育的病因学	133
第一节 生殖道感染所致男性不育	133
第二节 精道阻塞性男性不育	140
第三节 阴茎勃起功能障碍所致男性不育	144
第四节 精索静脉曲张所致男性不育	154
第九章 男性不育的诊断学	159
第十章 子宫镜技术	181
第一节 子宫镜技术的基本情况	181
第二节 常见子宫腔内疾病的子宫镜治疗	190
第十一章 腹腔镜在不孕症诊治中的应用	212
第十二章 超声波检查在不孕症中的应用	228
第十三章 体外受精与胚胎移植	234
第一节 取卵技术的研究进展	234
第二节 体外受精与胚胎移植	236
第三节 胚胎种植与子宫内膜的容受性	242
第十四章 卵胞浆内单精子注射与辅助孵化	248
第十五章 人类胚胎冷冻与冷冻胚胎复苏移植术	256
第一节 人类胚胎冷冻技术	256
第二节 冷冻胚胎复苏技术方案的选择	264
第十六章 卵母细胞体外培养成熟	266
第十七章 辅助生殖技术的并发症与安全性	273
第一节 IVF 技术的并发症与安全性	273
第二节 卵巢过度刺激综合征	281
第三节 IVF 实验室的污染	285
第十八章 人类胚胎干细胞研究	289
第十九章 辅助生殖技术中伦理道德法律	298
第一节 概论	298
第二节 不孕症与 ART 带来的伦理冲击	300

第三节 21 世纪生殖医学伦理难题与困惑挑战	304
主要参考文献	307
关键词索引	313
附件	318
I 人类辅助生殖技术规范(中华人民共和国卫生部科教发[2001]143 号文件)	318
II 人类精子库基本标准和技术规范 (中华人民共和国卫生部科教发[2003]176 号文件)	327
III 人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则	332
附图	335

第一章 女性生殖内分泌

第一节 正常女性生殖内分泌调节

女性生殖内分泌最为显著的特征是规律的月经周期。在月经周期中,卵泡周期性地生长、成熟、排卵、黄体形成和黄体萎缩,周期性地分泌雌激素和孕激素。雌、孕激素作用于生殖系统,使之发生周期性的变化。女性的生殖系统生理以生殖为中心、以周期性为特征。在每一个月经周期中,排出一个卵子,并为卵子的受精、胚胎发育和胚胎着床提供一次机会。

中枢神经系统-下丘脑-垂体-卵巢性腺轴功能稳定,对维持女性的正常月经周期、生殖内分泌及生育功能至关重要。其任何部位发生异常都将导致生殖内分泌激素失衡,从而引发各种生殖内分泌疾病与不孕不育。因此,了解女性生殖生理和病理情况下生殖内分泌激素指标的变化,有助于正确指导不孕症的治疗。其中子宫内膜的增生、分泌对于胚胎的着床十分重要。

下丘脑、垂体和卵巢间通过激素相互作用是形成女性特有的月经周期的基础。下丘脑通过促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)控制垂体的促性腺激素(gonadotropin hormone, GnH)的分泌,进而控制卵泡和黄体的发育与功能;而卵巢激素又作用于下丘脑,调节下丘脑 GnRH 的分泌功能。正是这一相互影响的调节环路,产生了女性的月经周期,伴随着黄体萎缩,血中雌、孕激素下降,月经来潮,月经周期开始。由于雌、孕激素水平降低,对下丘脑的负反馈抑制解除,下丘脑分泌 GnRH 增高,垂体分泌 GnH,主要是卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)增高,促进卵泡开始生长。随着卵泡的生长,卵泡分泌雌激素是由卵泡膜细胞与颗粒细胞协同作用的结果,在 LH 的作用下,卵泡内膜细胞产生雄激素,合成的雄激素进入颗粒细胞,在 FSH 作用下,颗粒细胞内芳香化酶将雄激素转化为雌激素。雌激素一方面作用于外周靶器官,产生相应的变化,如子宫内膜增生,使卵泡自身对 GnH 的敏感性增加;另一方面作用于下丘脑,使 GnH 的分泌逐步下降。当卵泡发育成熟时,体内出现雌激素分泌高峰。雌激素高峰是排卵的重要信号,它对下丘脑产生正反馈作用,由下丘脑分泌大量的 GnRH,进而垂体分泌产生 GnH 峰。GnH 峰以黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)为主。在 GnH 高峰分泌的作用下,卵泡破裂,排卵。排卵后卵泡内膜细胞层内的血管向剩下的颗粒细胞层内生长,卵泡内膜细胞和颗粒细胞在 LH 的作用下增生肥大,形成黄体。黄体分泌雌、孕激素。雌、孕激素的联合作用在外周生殖器官,发挥相应的生理功能,子宫内膜出现分泌改变。雌、孕激素对于下丘脑则有较强的负反馈抑制作用,使 GnRH 分泌抑制,垂体分泌 GnH 逐步下降。大约在黄体期(排卵后)的第 12 天, GnH 降到较低的水平,黄体不能维持而开始萎缩。排卵后 14 天黄体不能有效地分泌雌、孕激素,血中雌、孕激素下降。一方面子宫内膜坏死而脱落,月经来潮;另一方面对下丘脑的抑制解除,新的月经周期开始。

第二节 女性生殖内分泌激素检测临床意义

一、卵泡刺激素

卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)主要作用于卵泡颗粒细胞,使颗粒细胞增生并激活其中的芳香化酶产生雌二醇(estradiol, E_2),促使卵细胞分化及促进优势卵泡的选择和发育。

(一) FSH 的合成

在下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)作用下,垂体前叶嗜碱性细胞合成和分泌FSH。FSH是糖蛋白激素,具有 α 和 β 两个肽链亚基。垂体前叶细胞分泌的FSH先形成浓缩的小泡存留在细胞浆中,有人称之为激素的储备池或储备库,然后含有激素的小泡渐渐移向细胞表面,向细胞外的血循环中释放,这部分激素则称之为释放池。这种释放是间断脉冲式的,频率为60~120分钟一次。在卵泡期, E_2 对FSH负反馈的抑制较LH为强,故FSH轻度下降,这时由于低水平的雌激素对下丘脑GnRH的释放和脑垂体促性腺激素释放的负反馈抑制,以及卵泡所分泌的抑制素抑制脑垂体释放FSH,使LH、FSH积聚在脑垂体的储备池中。 E_2 逐渐增加并出现 E_2 高峰,高水平雌激素促使下丘脑GnRH的释放,使脑垂体储备池开闸,所积聚的LH和FSH全部释放。故 E_2 高峰后12~24小时出现FSH和LH峰,排卵后7~8天FSH和LH达最低点。

(二) FSH 在血中的浓度

FSH在血液内存留的时间取决于激素结构中的涎酸含量。促性腺激素经肝脏代谢,涎酸部分被酶除去或破坏,形成无涎酸糖蛋白,后经肾脏排出。人FSH的涎酸含量为5%,其半衰期为3小时。临床上所用的人绝经期尿促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)即是这种已去涎酸的激素,效能明显减低。FSH在卵泡早期慢慢上升,到卵泡中期又缓缓下降,排卵前FSH出现一个分泌高峰,此后又下降。在整个黄体期,FSH维持低水平,直到黄体末期。如果没有怀孕,FSH又重新升高。卵泡期FSH在血清中含量约1~9 IU/L,排卵前6~30 IU/L,黄体期1~10 IU/L。在绝经或卵巢功能衰退后FSH均可明显升高。

(三) 促排卵周期 FSH 水平变化

在应用克罗米酚促排卵周期中,FSH水平逐渐上升,系克罗米酚与 E_2 竞争下丘脑-垂体雌激素受体,从而拮抗 E_2 对FSH负反馈作用。在应用HMG促进卵泡发育的过程中,高水平FSH募集多个卵泡生长,并继续发育至排卵前成熟阶段。

(四) FSH 测定的临床应用

1. 协助明确闭经的原因 FSH及LH水平低于正常,低于5 IU/L,常提示闭经原因在腺垂体或下丘脑,如席汉综合征。若FSH、LH低于正常,PRL升高,提示患高催乳激素血症。如果FSH及LH水平高于正常,病变在卵巢。若FSH两次测定大于40 IU/L,可诊断为卵巢早衰。此外,围绝经期、绝经期、双侧卵巢发育不良,均表现为FSH水平升高,行垂体兴奋试验及克罗米酚试验明确病变在下丘脑或垂体。

(1) 垂体兴奋试验:检查垂体LH及FSH的储备功能。静脉注射GnRH 100 μ g(10肽),在注射前及注射后15、30、60、180分钟时分别采血2 ml测定FSH、LH。

1) 正常反应:当注入 GnRH 后, LH 值上升, 比基础值升高 2~3 倍, 高峰值出现在 15~30 分钟或 60~120 分钟。FSH 的高峰值可比基础值升高 2~3 倍。

2) 过度反应: LH 在高峰值比基础值升高倍数超过 5 倍。

3) 延迟反应: 高峰出现时间向后延迟。

4) 无反应或弱反应: 高峰值达不到正常限。

根据反应情况判断病变部位: ① 下丘脑功能不全型: 用药前 FSH、LH 基值正常或偏低, 用药后反应正常。② 垂体功能不全型: FSH、LH 基值偏低, 用药后无反应。发生此情况宜连续反复测定, 如无反应则诊断为垂体性闭经。③ 卵巢功能不全型: 试验前 FSH、LH 基值大于 30 U/L, 用药后出现垂体过度反应, 示卵巢性闭经。④ 多囊卵巢型: 试验前 LH 基值较高, 通常为 FSH 值一倍, 用药后 LH 过度反应, 而 FSH 基值正常或偏低, 试验后 FSH 反应值正常。

(2) 克罗米酚试验: 从月经第 5 天开始, 口服克罗米酚 50~100 mg/d, 共 5 天。在服药前及服药后测定血清 FSH、LH 值。在服用克罗米酚第 5 天时, 血 FSH、LH 升高达高峰值, 可分别增加 50%、80%, 停药后 FSH、LH 水平下降。本试验阳性常提示轻度下丘脑性闭经。如临床或生化证实有良好反应, 则基本上可排除生殖轴的器质性病变。

2. 估计卵巢储备能力 一般卵泡期 FSH 水平在 3~10 U/L, 若大于 20 U/L, 卵巢储备能力下降, 卵泡对促排卵药物的反应不良。克罗米酚试验于月经周期第 10 天测 FSH 大于 25 U/L, 提示卵巢储备能力下降。GnRH 刺激试验 FSH 反应大于 LH, 提示卵巢功能衰退。

(1) 诊断性早熟: 真性性早熟由促性腺激素分泌增加引起, FSH 与 LH 呈周期性变化。假性性早熟 FSH 及 LH 水平较低, 且无周期性变化。

(2) 诊断多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS): FSH 水平正常, LH 水平升高, $LH/FSH \geq 3$ 时为诊断 PCOS 的标准之一。

二、黄体生成激素

黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)促使卵泡内膜细胞增生发育合成雄激素, 提供颗粒细胞合成雌激素的原料。月经中期的 LH 峰对卵泡发育成熟及排卵至关重要, 并促使颗粒细胞和卵泡内膜细胞于排卵后转化为黄体细胞, 黄体细胞分泌雌、孕激素。

(一) LH 的合成

LH 与 FSH 一样亦由垂体前叶嗜碱性细胞分泌。LH 和 FSH 都是糖蛋白激素, 由 α 和 β 两个亚基组成, 两者的 α 亚基都为 89 个氨基酸, 排列顺序亦相同, β 亚基均为 115 个氨基酸, 排列顺序却不尽相同, 故功能亦不同。同样在 GnRH 作用下, 垂体前叶分泌 LH 形成浓缩小泡留在储备池中, 但 LH 与 FSH 分别位于不同的小泡中。卵泡期 E_2 对 FSH 的负反馈强于 LH, 故 FSH 水平轻度下降, 而 LH 水平略有上升。GnRH 促使脑下垂体释放大量的 LH 及少量 FSH。动物试验亦表明将 GnRH 影响去除后, LH 的消失速度比 FSH 快。注射 GnRH 后 FSH 分泌反应较 LH 差。 E_2 高峰出现后由于大量雌激素对 GnRH 的正反馈作用, 于 12~24 小时出现较高的 LH 峰。LH 上升后 24~36 小时成熟卵泡破裂排卵。LH 峰后 LH 很快下降, 排卵后 7~8 日, 黄体功能达高峰, 孕激素(progestogen, P)和 E_2 的产生亦达高峰, 这时促性腺激素 LH 和 FSH 降到最低点。

(二) LH 的血中浓度

正常月经周期中,排卵前 LH 在血清中的含量较低,约为 5~20 U/L,月经中期 LH 峰值升高是基础值的 3~8 倍,可高达 150 U/L,排卵后迅速降到卵泡期水平。绝经后、双侧卵巢切除术后 LH 可升高。LH 经肝脏代谢,经肾脏排出,其在血内存留时间亦取决于其结构中涎酸的含量,人 LH 中的涎酸占激素的 2%,半衰期为 30 分钟,短于 FSH。

(三) 促排卵周期 LH 水平变化

克罗米酚治疗周期和正常排卵周期激素变化的显著区别在于卵泡早期 LH 水平增高,这种药物诱发增高的 LH 水平,被称为“氯蔗酚胺峰”。LH 刺激卵泡膜细胞产生过量的雄激素,干扰宫颈黏液的分泌和生理性功能,即克罗米酚的抗雌激素效应。在 HMG 治疗周期,FSH 逐渐升高并维持较高水平,而 LH 则处于较低水平。

(四) 测定 LH 的临床应用

1. 预测排卵 可发现隐匿 LH 峰。无论在自然周期或超促排卵周期,LH 峰的启动与排卵时间关系较为稳定。因此测定 LH 是预测排卵的有效手段。如果以卵泡早期的 LH 水平均值作为基值,当血 LH 上升达基础值 1.5 倍时,排卵将在 23.6~38.2 小时发生,平均 32 小时。在超促排卵周期可能有隐匿 LH 峰(attenuated LH surge)的发生,一方面它不足以诱导排卵的发生,另一方面又使卵细胞的成熟分裂恢复。因此,LH 测定可以发现隐匿 LH 峰。在有些生殖医学中心,一旦发现隐匿 LH 峰,就放弃本治疗周期。但是,笔者建议立即注射 HCG,并在 24~36 小时后取卵,有的患者仍可获得妊娠和分娩。因为尿 LH 测定快速、方便、无创伤,多数生殖医学中心采用 ELISA 尿 LH 测定试剂盒测定 LH 峰。研究证实尿中 LH 与同期血中 LH 水平间有很好的相关性,但是,LH 由血液进入尿液中,时间滞后,一般不超过 12 小时。对于接近排卵期的患者,合理的选择是:每日至少测定 2 次尿液样品,97%~99% LH 峰被检出,如果每日测 1 次,5%~10% 排卵女性 LH 峰会被遗漏。应注意 HCG 的 β -亚单位的氨基酸序列中有 85% 与 LH 相同,尽管 LH 测定应用了单克隆抗体,仍可能与尿液中 HCG 发生非特异性交叉反应,所以发现 LH 峰出现的时间与临床不符时应排除妊娠等可能。LH 测定仅用于注射 HCG 之前。在超排卵周期应用 GnRH-a 使 LH 分泌和生物活性下降,从而减少过早出现的 LH 峰。CC/HMG 方案血 LH 为 7.4 U/L, GnRH-a 方案血 LH 为 3.8 U/L,自然周期血 LH 为 6.4 U/L。

2. 诊断 PCOS PCOS 患者血 LH 处于高值,而 FSH 相对低值,若血浆中 LH:FSH ≥ 3 ,为诊断 PCOS 的指标之一,对治疗有效者,血 LH 水平下降。

3. 闭经原因的诊断 LH 作用同 FSH。垂体兴奋试验测得 LH 值明显升高,表明病变在下丘脑,若不增高病变在垂体。

4. 诊断性早熟 同 FSH 作用。

三、催乳激素

催乳激素(prolactin,PRL)能够促进妇女乳房发育及泌乳,是妊娠必需的生殖激素,但是催乳激素升高能够引起妇女卵巢功能紊乱而造成闭经、溢乳和不孕症。

(一) 催乳激素的合成

PRL 是由腺垂体后侧位的嫌色细胞分泌的一种蛋白类激素,是 198 个氨基酸组成的多肽链,分子量 22 000。催乳激素的分泌受多种因素影响,因此变化很大。下丘脑的催乳激素

抑制因子(prolactin inhibitory factor, PIF)即多巴胺经门静脉达垂体前叶,抑制 PRL 的分泌。PRL 分泌后对下丘脑起反馈作用,影响多巴胺的分泌量。促甲状腺释放激素、组氨酸、内啡肽类物质,都有促进催乳激素分泌或释放作用。雌激素促进垂体中分泌 PRL 的分泌细胞增生肥大,增加 PRL 合成和释放量。雌激素还有抑制多巴胺的作用。雄激素尤其是睾丸酮有轻微的促 PRL 分泌作用。黄体酮、LH 的 α 亚基、肾上腺皮质醇、剧烈的体力活动、创伤等应激情况都能够引起 PRL 分泌增加。

(二) 妇女体内 PRL 水平

新生儿出生时血清 PRL 最高可达 $500 \mu\text{g/L}$, 3 个月后下降至低水平, 儿童期男女 PRL 水平均很低, 青春期随着卵巢分泌雌激素的增高, PRL 水平也逐渐上升。正常生育年龄妇女血清 PRL 值为 $1\sim 25 \mu\text{g/L}$ 或 1000 mIU/L 以下。如 $>30 \mu\text{g/L}$ 或 $>1000 \text{ mIU/L}$, 为高催乳激素血症, 绝经后滤泡耗尽, 雌激素下降, 血清 PRL 也处于低水平。

垂体分泌 PRL 是脉冲式的, 有昼夜节律变化, 入睡后增高, 醒前达高峰, 醒后逐渐下降, 非睡眠处于较低水平。饭后血清 PRL 升高, 因此测定以上午 $10\sim 11$ 时为宜。

PRL 有无周期性改变尚无一致看法, 有些学者则认为月经中期有 PRL 峰, 现认为黄体期 PRL 水平及波动频率是下降的。妊娠早期从卵巢黄体至孕中期以后的胎儿-胎盘, 分泌大量雌激素可使垂体泌乳素细胞增生, 血清 PRL 值也逐渐上升, 妊娠足月可达 $100\sim 200 \mu\text{g/L}$, 分娩后血清 PRL 值逐渐降低。不哺乳者在产后 $2\sim 3$ 周下降到基础水平, 哺乳者在产后 6 个月 PRL 下降到基础水平。

(三) 高催乳激素血症

高催乳激素血症可伴有闭经、溢乳、不孕, 其机理为高 PRL 经短路反馈, 使 PIF 增多, 抑制促性腺激素的周期性分泌, 不发生 LH 峰, 排卵障碍。此外, 高 PRL 直接作用于卵巢阻断卵巢受体对促性腺激素的反应; 高 PRL 还可以直接抑制颗粒细胞合成孕酮。常见的病因有:

1. 催乳激素肿瘤 PRL 水平增高, 仍为脉冲式分泌, 但无昼夜变化。
2. 药物 消耗下丘脑多巴胺或阻滞多巴胺的药物如酚噻嗪类均可使 PRL 升高, 雌激素类药物也可增加血清 PRL 水平。
3. 下丘脑垂体柄疾病 下丘脑疾病使 PIF 产生或运送发生紊乱, 如垂体肿瘤压迫垂体柄影响 PIF 的运送。
4. 肝肾疾患 肝硬化、肝性脑病血清 PRL 水平升高, 可能由于下丘脑多巴胺产生缺陷所致; 肾功能衰竭时 PRL 经肾脏排泄障碍。
5. 肾上腺功能低下 糖皮质激素可抑制 PRL 基因的转录和释放。
6. 原发性甲状腺功能低下 甲状腺功能低下可以导致促甲状腺激素释放激素(TRH)和促甲状腺素(TSH)上升, 使 PRL 升高。
7. 异位 PRL 分泌 罕见, 可发生在卵巢畸胎瘤, 含有异位垂体组织, 使 PRL 升高。
8. 空蝶鞍综合征 由于先天异常或创伤、手术, 致使蝶鞍隔的缺陷, 蛛网膜形成疝, 进入蝶鞍, 压迫垂体和垂体柄, 由于运送多巴胺受到影响, 使 PRL 升高。
9. 特发性 未查出原因, 有一部分可发展为垂体催乳激素肿瘤。

四、雌激素

雌激素为 18 碳类固醇激素,是由卵巢分泌的重要激素,可反映卵巢功能和卵泡发育状态。与孕激素序贯作用于子宫内膜,使之发生周期性变化,为孕卵着床做准备。雌激素促进第二性征的发育和维持,当下丘脑-垂体-卵巢轴任何一部位发生异常都会导致雌激素分泌异常,继而引起一系列的病变。

(一) 雌激素的合成

雌激素 95% 为卵巢分泌,从肾上腺及周围血转化而来的雌酮仅为 5% 以下。月经周期中卵巢所产生的雌激素,主要为 $17-\beta$ 雌二醇(E_2),其次为雌酮(estrone, E_1),两者的代谢产物是雌三醇(estriol, E_3),三者的活性比例为 $E_2:E_1:E_3=100:30:20$ 。

雌激素是在 FSH 和 LH 两种促性腺激素作用下由卵巢卵泡内膜细胞、颗粒细胞共同合成的,即两促性腺激素两细胞学说。卵泡发育过程中,卵泡内膜细胞上有 LH 受体,接受 LH 刺激合成雄激素,即雄烯二酮(androstenedione, A)和睾酮(testosterone, T),颗粒细胞不能合成雄激素,但细胞上有 FSH 受体,接受 FSH 刺激激活芳香化酶,将周围卵泡内膜细胞所提供的雄激素经芳香化酶作用后合成 E_2 和 E_1 。颗粒细胞和卵泡内膜细胞虽然都可以单独合成雌激素,但颗粒细胞的芳香化酶为卵泡内膜细胞的 700 倍,两种细胞一起培养,雌激素产量可大大提高。 E_2 合成后可进入血流,并集中在卵泡液中。排卵前卵泡液中雌激素水平可千倍于血中水平。

(二) 血中雌激素浓度

雌激素在血浆中 45% 与白蛋白结合,54% 与性结合球蛋白结合,仅 1% 呈游离状态。雌激素主要在肝脏代谢,降解产物大部分经肾小管分泌到尿中排出,小部分从粪便排出。

1. E_2 在正常月经周期中, E_2 有两个分泌高峰,在卵泡晚期排卵前 E_2 可达 $918 \sim 1835 \text{ pmol/L}$ ($250 \sim 500 \text{ pg/ml}$),排卵后 E_2 水平下降,黄体中期又可以形成第二高峰,约为 459 pmol/L (125 pg/ml),黄体萎缩时 E_2 下降到卵泡早期的水平,约 183 pmol/L (50 pg/ml)。正常月经周期的卵泡期血 E_2 水平 $93 \sim 262 \text{ pmol/L}$ ($25 \sim 75 \text{ pg/ml}$),黄体期 $370 \sim 1110 \text{ pmol/L}$ ($100 \sim 300 \text{ pg/ml}$)。绝经后 $18.5 \sim 92.5 \text{ pmol/L}$ ($5 \sim 25 \text{ pg/ml}$)。

2. E_1 变化与 E_2 相仿,产量仅为 E_2 的 $1/2 \sim 1/3$,血循环中 E_1 主要来自卵巢($1/2$)及腺外转化,绝经后妇女血循环中雌激素主要是 E_1 ,基本上来自雄烯二酮的外周转化, E_1 110 pmol/L (30 pg/ml), E_2 约 50 pmol/L (14 pg/ml), E_2 主要来自 E_1 的转化。

(三) 促排卵周期雌激素的变化

在 PCOS 继发闭经采用克罗米酚治疗周期,第 6 天后 E_2 逐渐提高,排卵前达到第一个分泌高峰,排卵后 E_2 水平维持在 $200 \sim 400 \text{ pg/ml}$,直至月经前不久才迅速下降; E_1 反应系在正常水平。HMG 治疗因促性腺激素低下造成的性腺功能不全继发闭经时,尽管 E_2 逐渐上升但没有形成反馈机制控制 FSH, E_2 、 E_1 相似于正常排卵周期,但水平显著提高。在应用 GnRH-a 长方案的患者垂体受抑制的标准为 $E_2 < 185 \text{ pmol/L}$ ($< 50 \text{ pg/ml}$)。

(四) 监测雌激素水平的临床应用

1. 闭经原因的诊断 无论原发闭经或者继发闭经,检测雌激素水平,可以了解卵巢的功能状态,协助诊断闭经原因。如果雌激素水平在正常范围而闭经者,则闭经原因可能在子宫本身,如生殖道结核或先天性子宫发育不良;若雌激素水平低,而子宫本身无异常,则测定

垂体促性腺激素,可以鉴定闭经原因在卵巢或者在下丘脑-垂体部位,如继发卵巢功能低下、高催乳激素血症。

2. PCOS PCOS 患者卵巢仅能合成少量 E_2 , 雄烯二酮代偿性在腺外转化为 E_1 , E_1 相当于卵泡中期水平,而 E_2 相当于卵泡早期水平, E_2 与 E_1 比例倒置。

3. 卵巢肿瘤 卵巢肿瘤若有雌激素水平升高时,则可能为卵巢颗粒细胞瘤或卵泡膜细胞瘤。

4. 监测卵泡发育及排卵 在正常月经周期,当 E_2 水平升高至基值的 1.5 倍时,预测排卵发生的时间为 82 ± 5 小时,95%认为在 54~100.5 小时。在超促排卵周期中可以监测反应程度及结局。根据血中 E_2 水平,将卵巢对 HMG 的反应分低、中、高 3 类, <300 pg/ml、 $300 \sim 600$ pg/ml、 >600 pg/ml。HMG 治疗期间正常反应在 $300 \sim 600$ pg/ml 时使用 HCG 最适当,能获得较高妊娠率。24 小时尿雌激素是较早用于促性腺激素周期的监测卵泡发育的方法,在治疗开始时相对较低,小于 $25 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ 。利用雌激素监测卵泡发育的同时,必须结合超声掌握卵泡大小和数目,因为 E_2 为 500 pg/ml 或 800 pg/ml,可由一个或两个卵泡产生,而 E_2 为 400 pg/ml 时也可存在多个健康卵泡。 E_2 测定对预测 OHSS 也有帮助,但是,目前尚无法划定一定明确界限判断 E_2 浓度与 OHSS 的相关性。比较敏感的指征是高危患者如 PCOS 患者,血浆 E_2 水平上升一倍以上,或 24 小时尿雌激素超过 $500 \mu\text{g}$ 时 OHSS 发生的危险增加。一般认为血浆 E_2 超过 4000 pg/ml 应考虑减少 HCG 注射量 ($3000 \sim 5000 \text{ U}$), E_2 超过 6000 pg/ml, OHSS 发生率 38%; 卵泡数目超过 30, OHSS 发生率 23%, E_2 超过 8000 pg/ml, OHSS 发生率高于 80%。目前,还有应用多普勒监测子宫动脉、卵巢动脉及子宫内膜血流,结合 E_2 测定预测及预防 OHSS 的做法。

五、孕激素

孕激素是由卵巢黄体细胞分泌的 21 碳原子的甾体激素。在雌激素作用于子宫内膜增生的基础上,孕激素进一步使子宫内膜细胞分泌糖原等营养物质,同时使子宫内膜血供丰富,有利于孕卵着床,孕激素对妊娠的维持特别重要。

(一) 孕激素的合成

妇女体内的孕激素主要为孕酮(progesterone, P), 其代谢产物为孕二醇。孕激素血液产生的速率在卵泡期是 $2.4 \sim 7.9 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$, 其中 90% 是来源于肾上腺皮质或者周围组织中的其他孕激素类物质, 卵泡期颗粒细胞也能合成孕酮。但是, 颗粒细胞层因不含有血管, 孕酮不能进入血液; 再者, 卵泡期颗粒细胞芳香化酶非常丰富; 主要是将卵泡内膜细胞产生的雄激素转化为 E_2 , 因此, 排卵前孕酮含量较低。排卵后内卵泡内膜细胞及颗粒细胞形成黄体细胞, 其中酶系统也发生了变化, 黄体细胞主要产生孕激素。

(二) 血中孕激素浓度测定

肝脏是孕酮降解灭活的主要器官, 孕二醇是孕酮的主要代谢产物。肾脏是孕酮还原代谢产物的主要排除器官。孕激素在血浆中 48% 与白蛋白结合, 50% 与皮质醇结合球蛋白结合, 2% 呈游离状态。排卵前孕酮很低, $<3.2 \text{ nmol/L}$ (1 ng/ml), 排卵后逐步上升到 48 nmol/L (15 ng/ml)。正常月经周期第 20~24 天, 当血中孕酮 $>18 \text{ nmol/L}$ (5.6 ng/ml) 时, 可以看作是有排卵的指征。绝经后孕酮含量减少。早孕 7 周时血中孕酮约为 $24.5 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$, 随着妊娠周数而增加, 妊娠 8 周后胎盘滋养层细胞是合成孕酮的主要场所。

(三) 促排卵周期孕激素的变化

应用克罗米酚、FSH、HMG 促排卵周期时,孕酮分泌形式相似于正常排卵周期,但水平显著升高。根据促排卵形成卵泡数多少而不同,最高达 55 ng/ml。在注射 HCG 日,如血清孕酮超过 1.9 ng/ml,妊娠率明显下降,可能由于过早 LH 及孕酮升高,影响了卵子质量。GnRH-a 方案减少了过早 LH 升高,也降低了血清孕酮的水平。

(四) 监测孕激素水平的临床应用

1. 了解卵巢有无排卵 正常月经周期卵泡期孕酮极低,如在月经周期 20~24 天测定孕酮值大于 18 nmol/L(5.6 ng/ml),提示有排卵。如周期长,在周期 14 天后,需要每周测两次 P 值。监测孕酮血清水平,需配合 B 超除外未破裂卵泡黄素化综合征。原发或继发闭经、无排卵性月经或无排卵性功能失调性子宫出血、PCOS 及口服避孕药或长期使用 GnRH 激动剂,均可使孕酮水平下降。

2. 估计黄体功能 黄体期孕酮水平低于生理值 16~64.2 nmol/L(5~20 ng/ml),提示黄体功能不足,月经来潮 4~5 日仍高于生理水平,提示黄体萎缩不全。

3. 估计妊娠预后 习惯性流产动态测定 P 值,估计预后,如水平不随妊娠日期增长,则预后不良,若 P 值小于 15.6 nmol/L(5 ng/ml),提示死胎。

4. 其他 血中 P 值异常升高者,可能有肾上腺功能亢进或者肾上腺肿瘤。

六、雄激素

雄激素是 19 碳类固醇激素,是雌激素合成的前体。正常育龄妇女体内存在适量的雄激素,与女性正常生殖生理、阴毛、腋毛分布以及女性性欲有关。但是,雄激素浓度过高时,却对雌激素产生拮抗,影响卵泡的发育,继而引起男性化改变。

(一) 雄激素的合成

妇女体内的雄激素有睾酮(T)、雄烯二酮(A)、脱氢表雄酮(dehydro-epiandrosterone, DHEA)及其硫酸盐 DHEA-S。T、A、DHEA 的活性比为 100:12:16。T 可能是人体产生的惟一有生理意义的雄激素,体内所有的雄激素经 5 α 还原酶作用转化为活性较强的双氢睾酮(DHT)后才能发挥生物效应。妇女体内的雄激素来源于卵巢、肾上腺和周围组织的转化。

1. 卵巢源性雄激素 来自于卵巢的雄激素主要是 T 及 A,后者约 25%来自肾上腺,因此,T 是卵巢雄激素的重要标志物。在体内的 T 有 1/3 来自卵巢直接合成,约 2/3 血中的 T 由周围的雄激素前体转化而来。卵巢产生雄激素的细胞是卵泡内膜细胞及卵泡膜黄体细胞,这两种细胞表达 LH 受体,并且有甾体脱氢酶、胆固醇侧链分裂酶合成并分泌雄激素。随着卵泡的发育,从卵泡直径 7~10 mm 开始雄激素分泌,并且伴随血中 LH 主峰出现逐渐增加。当卵泡直径达 10~15 mm 为雄激素分泌的顶峰,当出现 LH 峰后,细胞内 P45017 α 酶活性下降,卵泡膜间质细胞开始分泌黄体酮。除下丘脑-垂体-卵巢轴对雄激素的产生进行调节外,卵巢局部尚存在一个多因子调节系统。目前,研究最多的是胰岛素及胰岛素样生长因子(IGF-1)系统,IGF-1 作用是启动始基卵泡,促进卵泡发育,加强 LH 受体表达,促进雄激素合成。

2. 肾上腺源性雄激素 肾上腺产生的雄激素主要为 DHEA 及 DHEA-S。肾上腺雄激素主要来源于肾上腺皮质网状带,血中 DHEA 90%来自肾上腺,DHEA-S 只有肾上腺分

泌,测定 DHEA-S 的含量,可以代表肾上腺分泌雄激素的情况。7~10 岁时,血中开始出现 DHEA 及 DHEA-S 的缓慢升高,肾上腺分泌雄激素高峰在 20~30 岁,之后开始下降。肾上腺雄激素的分泌受下丘脑-垂体轴分泌的 ACTH(adrenocorticotrophic hormone)的调节。

(二) 血中雄激素浓度

雄激素在血浆中 40% 与白蛋白结合,48% 与性结合球蛋白结合,10% 与皮质醇结合球蛋白结合,仅 2% 呈游离状态。雄激素 80% 在肝脏代谢。

1. T 成年女性每日产生 T 为 0.25~0.3 mg,血清中浓度为 0.7~2.8 nmol/L(20~80 ng/ml),为成年男子的 1/20,不随月经周期变化。绝经后妇女雄激素主要由肾上腺分泌,处于低值。

2. A 正常育龄妇女血清中 A 的含量为 1.4~9.5 nmol/L,绝经后卵巢仍可分泌一定的雄烯二酮,它在外周可转化为雌酮。

3. DHEA 及 DHEA-S 正常育龄妇女血清中 DHEA-S 含量为 2.7~8.8 nmol/L。

(三) 促排卵周期雄激素的变化

在 PCOS 伴有继发闭经用克罗米酚治疗期间,T 水平不仅于排卵前,而且在排卵中期,甚至排卵后出现显著上升趋势,可达 72 ng/ml。一般认为月经中期雄激素增加,干扰宫颈黏液的分泌和生理性功能,即所谓克罗米酚抗雌激素作用。HMG 治疗因促性腺激素低下造成的性腺功能不全伴继发闭经时,雄激素水平维持在一定水平,但是,在 HCG 处理之后,T 浓度突然上升,并保持在较高水平。因此,推测 HCG 不仅仅触发卵泡破裂,也促进膜黄素化后刺激更多雄激素分泌,其影响尚明白了。

(四) 常见的高雄激素血症

1. PCOS 最常见的高雄激素血症为 PCOS,PCOS 患者卵巢和肾上腺源性雄激素均升高,雄激素产生及代谢异常几乎存在于所有的患者。PCOS 患者过量 LH 刺激卵巢间质卵泡膜细胞分泌雄激素,胰岛素抵抗及继发的高胰岛素血症亦刺激雄激素的产生。86% 的患者有 T、A 升高,血浆中 T 的升高属中等程度,约为 3.7~5.21 nmol/L(100~150 ng/dl),超过 5.2 nmol/L(150 ng/dl)少见,约有 50% 的患者 DHEA-S 及 A 均有轻度升高。

2. 肾上腺皮质增生和肿瘤 先天性肾上腺皮质增生如 21-羟化酶缺乏则 DHEA、DHEA-S、A、T 均明显升高。肾上腺雄激素肿瘤以 DHEA-S 为主,T、A 也增高。库欣综合征、阿狄森病、醛固酮增多症中雄激素亦升高。

3. 卵巢功能性肿瘤 如卵巢睾丸母细胞瘤、门细胞瘤、卵巢支持-间质细胞瘤雄激素升高。T 值超过 1.94 nmol/L 或达到正常上限的 3 倍时即应考虑卵巢支持-间质细胞瘤。

4. 卵巢间质性卵泡膜增生 T 水平比 PCOS 患者高,DHEA-S 正常。

(王海燕 陈贵安)