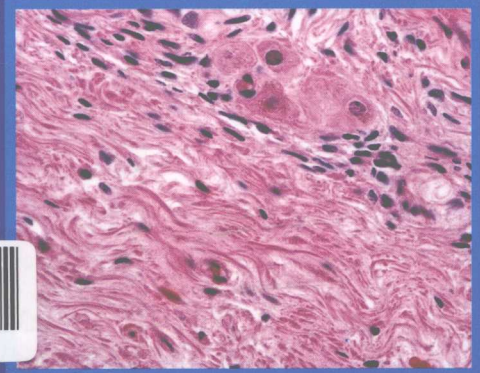
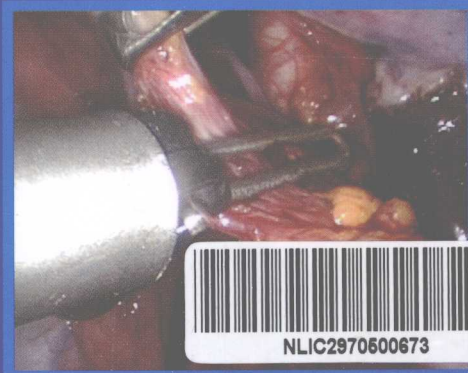
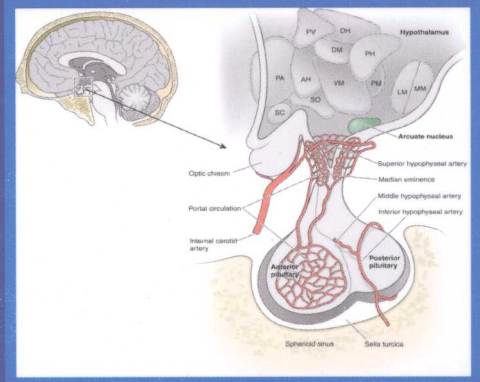
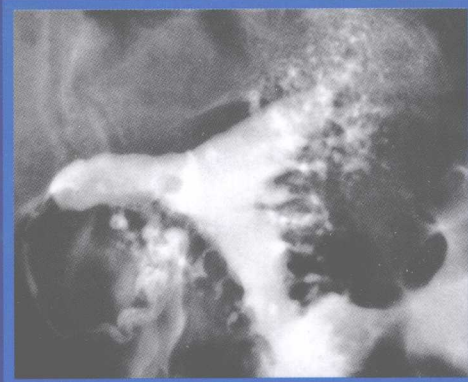


临床生殖医学与手术

Clinical Reproductive Medicine and Surgery



主 编 Tommaso Falcone

William W. Hurd

主 译 乔 杰



北京大学医学出版社

临床生殖医学与手术

Volume 11 | Number 1 | February 2018



Volume 11 | Number 1 | February 2018

ISSN 1548-8725

Volume 11 | Number 1



Volume 11 | Number 1

临床生殖医学与手术

Clinical Reproductive Medicine and Surgery

主 编 Tommaso Falcone

William W. Hurd

主 译 乔 杰

北京大学医学出版社
Peking University Medical Press

图书在版编目 (CIP) 数据

临床生殖医学与手术 / (美) 法尔科恩 (Falcone, T.),
(美) 赫德 (Hurd, W. W.) 主编; 乔杰等译. —北京: 北
京大学医学出版社, 2009

书名原文: Clinical Reproductive Medicine and Surgery
ISBN 978-7-81116-494-7

I. 临… II. ①法… ②赫… ③乔… III. ①生殖医学 ②泌
尿系统外科手术 IV.R339.2 R699

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 160414 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2008-4166

Clinical Reproductive Medicine and Surgery

Tommaso Falcone, William W. Hurd et al.

ISBN-13: 978-0-323-03309-1

ISBN-10: 0-323-03309-1

Copyright © 2007 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

978-981-272-069-6

981-272-069-3

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2009

2009 年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2009 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 协议出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 是为违反著作权法, 将受法律之制裁。

临床生殖医学与手术

主 编: 乔 杰

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 李海燕 吕晓凤 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 55.25 插页: 12 字数: 1779 千字

版 次: 2010 年 1 月第 1 版 2010 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-81116-494-7

定 价: 285.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

译者名单

主 译：乔 杰 北京大学第三医院生殖中心

参译人员（按姓氏笔画为序）：

马彩虹	王 妍	王 威	王 颖
王丽娜	王晓晔	王海燕	王雅楠
白 泉	卢 珊	江元慧	张 梦
张秋芳	李 蓉	李红真	宋雪凌
杨 艳	杨 硕	杨 蕊	迟洪滨
陈咏健	罗 莉	范燕宏	郭红燕
崔立刚	梁华茂	韩劲松	甄秀梅
颜耀华	熊光武	魏书明	

著者名单

Cynthia Abacan, MD

Fellow
Department of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Ashok Agarwal, PhD, HCLD

Director
Andrology Laboratory and Reproductive Tissue Bank;
Director
Reproductive Research Center;
Professor
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Case Western Reserve University;
Glickman Urological Institute and Departments of Obstetrics
and Gynecology, Anatomic Pathology, and Immunology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Raedah Al-Fadhli, MD

Fellow
Reproductive Endocrinology and Infertility
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Shyam S.R. Allamaneni, MD

Resident
Department of General Surgery
Saint Vincent Catholic Medical Center
Jamaica, New York

Lawrence S. Amesse, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology
Wright State University School of Medicine
Dayton, Ohio

Aydin Arici, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Francisco Arredondo, MD, MPH

Department of Obstetrics and Gynecology
University Hospitals of Cleveland
Cleveland, Ohio

Khalid Ataya, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
MetroHealth Medical Center
Cleveland, Ohio

Marjan Attaran, MD

Head
Section of Pediatric Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Cynthia Austin, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Jaswant S. Bal, MD, FRCOG, FACOG

Assistant Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
SUNY Health Science Center
Syracuse, New York

Sheela Barhan, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Wright State University School of Medicine
Dayton, Ohio

Kurt Barnhart, MD, MSCE

Associate Professor of Obstetrics and Gynecology and
Epidemiology
Penn Fertility Care
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Kshonija Batchu, MD

Research Assistant
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Mohamed A Bedaiwy, MD

Fellow
Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Sarah L. Berga, MD

Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Charles V. Biscotti, MD

Department of Anatomic Pathology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Linda D. Bradley, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Ronald T. Burkman, MD

Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
Baystate Medical Center
Springfield, Massachusetts;
Deputy Chair and Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts

John Carey, MD

Department of Rheumatic and Immunologic Disease
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Allison M. Case, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Royal University Hospital
Saskatoon, Saskatchewan, Canada

Robert F. Casper, MD

Professor
Toronto Center for A.R.T.
Toronto, Ontario, Canada

SuYnn Chia, MD

Department of Endocrinology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Gregory M. Christman, MD

Associate Professor of Obstetrics and Gynecology
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
University of Michigan Medical School;
Associate Professor
Reproductive Sciences Program
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan

Brian Clark, MD, PhD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Magee-Womens Hospital
Center for Medical Genetics
Pittsburgh, Pennsylvania

Damon Davis, MD

Resident
Department of Urology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Miriam Delaney, MD

Department of Rheumatic and Immunologic Disease
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Nina Desai, PhD

Assistant Professor
Director
In Vitro Fertilization Laboratories
Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Anne S. Devi Wold, MD

Reproductive Research Center
Lexington, Massachusetts

Michael P. Diamond, MD

Associate Chair and Kamran S. Moghissi
Professor of Obstetrics and Gynecology
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Obstetrics and Gynecology
Wayne State University
Detroit, Michigan

Richard L. Drake, PhD

Professor
Department of Education
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Janice Duke, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Wright State University School of Medicine
Dayton, Ohio

Kristin A. Englund, MD

Department of Infectious Disease
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Navid Esfandiari, DVM, PhD, ELD, HCLD

Director
IVF, Andrology and Research Laboratories
Toronto Center for A.R.T.
Toronto, Ontario, Canada

Charles Faiman, MD

Department of Endocrinology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Tommaso Falcone, MD

Professor and Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Stephanie Fisher MD, FRCS(C)
Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Maria Fleseriu, MD
Assistant Professor
Division of Endocrinology, Diabetes, and Clinical Nutrition
Oregon Health and Sciences University
Portland, Oregon

Margo Fluker MD, FRCS(C)
Co-Director
Genesis Fertility Center;
Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Gita Gidwani, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Jeffrey M. Goldberg, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

James Goldfarb, MD, MBA
Clinical Professor
Beachwood Family Health Center
Cleveland Clinic
Beachwood, Ohio

Dorothy Greenfeld, MSW, LCSW
Associate Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Sciences
Yale University Fertility Center
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Manjula K. Gupta, PhD
Department of Clinical Pathology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Robert Hemmings, MD
OVO Clinic
Montreal, Quebec, Canada

Melissa Hiner, BS
Embryologist
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Gary M. Horowitz, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Southern Illinois School of Medicine
Springfield, Illinois

Elizabeth M. Hurd, RN, BSN
Lactation Consultant
Miami Valley Hospital
Dayton, Ohio

William W. Hurd, MD, MS
Professor of Obstetrics and Gynecology and Community Health
Department of Obstetrics and Gynecology
Wright State University School of Medicine
Dayton, Ohio

Shahryar K. Kavoussi, MD, MPH
Fellow
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan

Elizabeth Ann Kennard, MD
Ohio Reproductive Medicine
Columbus, Ohio

Harry J. Khamis, PhD
Director and Professor
Statistical Consulting Center
Wright State University
Dayton, Ohio

Peter N. Kolettis, MD
Division of Urology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Layne Kumetz, MD
House Officer
Department of Obstetrics and Gynecology
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

William H. Kutteh, MD, PhD, HCLD
Division of Reproductive Endocrinology
University of Tennessee
Memphis, Tennessee

Steven R. Lindheim, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Wisconsin
Madison, Wisconsin

Hanna Lisbona, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

James H. Liu, MD

Arthur H. Bill Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
University Hospitals/MacDonald Women's Hospital;
Department of Reproductive Biology
Case School of Medicine
Cleveland, Ohio

J. Ricardo Loret de Mola, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
University Hospitals of Cleveland
Cleveland, Ohio

Tammy L. Loucks, MPH

Director of Clinical Research
Department of Obstetrics and Gynecology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Andrea Magen, MD

Department of Radiology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Neal Gregory Mahutte, MD

Assistant Professor
Reproductive Endocrinology and Infertility
Dartmouth Medical School
Lebanon, New Hampshire

Beth A. Malizia, MD

Fellow
Reproductive Endocrinology and Fertility
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Mohamed F. Mitwally, MD

Clinical Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Wayne State University
Detroit, Michigan

Dana A. Ohl, MD

Professor of Urology
Department of Urology
Head
Division of Andrology and Microsurgery
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Sophia Ouhilal, MD

Assistant Professor
Reproductive Endocrinology and Infertility
Dartmouth Medical School
Lebanon, New Hampshire

Kelly Pagidas, MD

Department of Reproductive Medicine
Women and Infants Hospital
Providence, Rhode Island

John K. Park, MD

Division of Reproductive Endocrinology and Fertility
Department of Obstetrics and Gynecology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Pasquale Patrizio, MD, MBe

Yale Fertility Center
Yale University
New Haven, Connecticut

Teresa Pfaff-Amesse, MD

Assistant Professor,
Departments of Pathology and Neuroscience,
Cell Biology, and Physiology
Wright State University School of Medicine
Dayton, Ohio

Barry Peskin, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Susanne A. Quallich, NP

Nurse Practitioner
Division of Andrology and Microsurgery
Department of Urology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

S. Sethu K. Reddy, MD

Department of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Robert L. Reid, MD

Department of Obstetrics and Gynecology
Queen's University
Kingston General Hospital
Kingston, Ontario, Canada

Ellen S. Rome, MD

Department of Pediatric and Adolescent Medicine
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Jonathan Ross, MD

Glickman Urological Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Joseph S. Sanfilippo, MD, MBA

Professor, Obstetrics-Gynecology and Reproductive Sciences
University of Pittsburgh School of Medicine;
Vice Chairman, Reproductive Sciences
Division Director, Reproductive Endocrinology
Residency Program Director
Magee-Womens Hospital
Pittsburgh, Pennsylvania

Erin J. Saunders, MD
Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Timothy G. Schuster, MD
Assistant Professor
Department of Urology
Division of Andrology and Microsurgery
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Beata Seeber, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania;
Department of Gynecologic Endocrinology and Reproductive
Medicine
Medical University of Innsbruck
Innsbruck, Austria

Rakesh K. Sharma, PhD
Center for Advanced Research in Human Reproduction,
Infertility, and Sexual Function
Glickman Urological Institute
Department of Obstetrics and Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Howard T. Sharp, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Utah Medical Center
Salt Lake City, Utah

Cristine Silva, BS
Embryologist
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Gary D. Smith, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Jonathon M. Solnik, MD
Director
Minimally Invasive Gynecologic Surgery
Department of Obstetrics and Gynecology
Cedars-Sinai Medical Center;
Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
The David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California

Michael P. Steinkampf, MD
Director
Alabama Fertility Specialists
Birmingham, Alabama

Thomas G. Stovall, MD
Women's Health Specialists
Germantown, Tennessee

Holly L. Thacker, MD, FACP
Director
Women's Health Center
Departments of Internal Medicine and Obstetrics and
Gynecology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Geoffrey D. Towers, MD
Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Wright State University
Dayton, Ohio

Togas Tulandi, MD, MHCM
Professor and Chief of Obstetrics and Gynecology, JGH
Department of Obstetrics and Gynecology
Milton Leong Chair in Reproductive Medicine
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Meike L. Uhler, MD
Clinical Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Loyola University School of Medicine
Maywood, Illinois;
Fertility Centers of Illinois
Chicago, Illinois

Joseph C. Veniero, MD
Department of Radiology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Gary Ventolini, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Wright State University
Dayton, Ohio

James L. Whiteside, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire

Mylene W. M. Yao, MD
Assistant Professor
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

译者前言

生殖是人类繁衍的重要过程，精、卵的正常发生、成熟、运行以及受精卵的形成、种植，是人类生殖的基本步骤，任何一个环节的异常都会导致生育力的下降。近年来，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。不孕症虽然不是致命性的疾病，但却是一种特殊的生殖健康缺陷，不同于其他临床疾病，由于其生理、心理因素并存，可造成个人身心痛苦、夫妻感情破裂、家庭不和等社会问题，其与心血管疾病及肿瘤并列为当今影响人类生活和健康的三大主要疾病。传统治疗方法已不能满足患者对生育的需求，由此也促使了人类生殖医学的产生和发展。

三十余年来，随着试管婴儿技术的诞生、腹腔镜等微创技术的临床应用，广大生殖医学家及妇产科医生不断改进生殖医学药物和手术治疗的方法，使生殖医学成为近年来发展最迅猛的学科之一。

本书针对生殖医学药物和手术的最新观念和技术

进行了详尽的阐述，全面回顾了临床生殖医学药物治疗和手术治疗的各个方面，同时收集和组织了本领域许多专家的信息，编写连贯、通俗易懂。手术的可视化学习可以增强读者对理论知识的理解和应用，对于临床生殖医师至关重要，请读者根据每本书提供的防伪码登录北京大医学出版社网站（<http://pumpress.bjmu.edu.cn>）下载本书的指导性视频演示。

我们历经两年翻译、校对此书，希望这本书可以成为接受生殖医学培训和低年资妇产科医师和男科医师的工具书。

乔杰

北京大学第三医院生殖中心

2009年8月

著者前言

生殖医学的药物治疗和手术治疗二者已共同发展、逐步演化成当代妇科学中的一个独特领域。这一领域的焦点是对人类生殖系统所罹患的医学疾病和解剖学异常进行甄别和恢复。替代治疗和更大范围的手术仅在必要时才使用，因为即使最佳的辅助生殖技术，其有效性和安全性也远不如自然生殖功能。

自 20 世纪下半叶以来，生殖医学知识取得了令人瞩目的增长，出版了许多百科全书式的书卷。然而，这些著作主要涉及生殖医学的药物治疗，而很少论及生殖医学的手术治疗。本书独到之处就在于包括了药物治疗和手术治疗两方面内容，我们坚信后者能更好地反映生殖医学临床实践。

本书的编著侧重两个目的。首先，全面回顾临床生殖医学药物治疗和手术治疗的所有方面。包括基础科学和病理生理学、临床诊断和影像学以及药物和手术治疗方法。其次，更有挑战性的目的是，本书以更适于读者阅读的方式编排，而不是设计成供查找用的参考书。最后，我们将诸多专家提供的信息进行了精

心组织，以易于理解和前后连贯为原则，编写成 53 个章节。我们希望，本书能够为正在接受培训和低年资的医务人员，尤其是计划参加有关这方面信息综合考试的人员，提供简明的基础知识。

有基于此，我们将该书分成七大部分。第一部分为基础科学部分，覆盖神经生理学、配子发生、受精和遗传学、解剖学、组织学、统计学和生物伦理学。临床医学篇幅包括三个部分，涵盖儿科、青少年和成人临床生殖医学以及男性不育和女性不孕。另有独立篇幅介绍女性避孕和影像学的广泛领域。最后，重点介绍保留生育功能的生殖医学手术。

本书将基础医学、临床医学以及外科手术学要点揉合在了一起，我们希望通过这种卓有成效的阐述方式，在扩展对基础科学理解的基础上，有利于临床医师为患者提供更全面的治疗方法。

Tommaso Falcone

Bill Hurd

目 录

第一部分 基础科学

第1章 下丘脑-垂体-卵巢轴以及月经周期的调控	1
第2章 卵巢激素：结构、生物合成、功能、作用机制及实验室诊断	19
第3章 卵母细胞发生	57
第4章 雄性配子发生生理学	81
第5章 生殖遗传学	93
第6章 正常受精和植入	111
第7章 腹腔及盆腔解剖	125
第8章 生殖内分泌系统疾病的病理学	135
第9章 临床统计学	147
第10章 生殖伦理学	157

第二部分 儿童期与青春期疾患

第11章 正常青春期与青春期疾患	167
第12章 女性生殖道先天性异常	181
第13章 儿科妇科学	203
第14章 青春期生殖疾患	213

第三部分 成人生殖内分泌学

第15章 多囊卵巢综合征	231
第16章 闭经	247
第17章 泌乳和溢乳	269
第18章 多毛症	279
第19章 无排卵及排卵功能障碍	293
第20章 卵巢早衰	305
第21章 异常子宫出血	317
第22章 垂体、肾上腺和甲状腺疾病的治疗	333
第23章 经前期综合征和月经相关性病症	359
第24章 绝经	379
第25章 骨质疏松症	401

第四部分 避孕

第26章 激素避孕	419
-----------------	-----

第27章 宫内节育器新理念	439
第28章 绝育手术	453

第五部分 生殖影像

第29章 子宫输卵管造影	465
第30章 盆腔超声及超声子宫造影	477
第31章 磁共振成像	497

第六部分 不孕与反复性流产

第32章 癌症患者生育力的保护	521
第33章 感染与不孕	535
第34章 女性不孕	547
第35章 男性不育的评估	567
第36章 人工授精	583
第37章 诱发排卵	595
第38章 辅助生殖技术：临床部分	613
第39章 辅助生育技术：实验室方面	629
第40章 辅助生殖技术的并发症	647
第41章 反复妊娠丢失	659

第七部分 生殖医学手术

第42章 诊断性和手术宫腔镜：息肉切除、子宫肌瘤切除和子宫内膜消融	677
第43章 宫腔粘连与子宫纵隔的宫腔镜治疗	695
第44章 妇科腹腔镜	715
第45章 腹腔镜与宫腔镜手术的并发症	723
第46章 子宫平滑肌瘤	739
第47章 输卵管疾病	753
第48章 异位妊娠	767
第49章 子宫内膜异位症	785
第50章 附件肿物的腹腔镜治疗	805
第51章 苗勒管和外生殖道畸形的手术治疗	817
第52章 粘连的预防	839
第53章 男性不育的外科治疗	853

第一部分 基础科学

I

下丘脑-垂体-卵巢轴以及月经周期的调控

Neal Gregory Mahutte and Sophia Ouhilal

引言

下丘脑及垂体构成一个整体，对包括性腺在内的大部分内分泌器官进行调节。本节主要阐述在中枢神经系统、其他内分泌系统及环境因素的综合作用下，下丘脑-垂体-卵巢轴以及月经周期的调控。下丘脑-垂体-卵巢轴的主要激素包括促性腺激素释放激素 (GnRH)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇及孕酮 (表 1-1)。抑制素、激活素、卵泡抑素及内啡肽也起到辅助调节作用。

下丘脑

下丘脑构成了第三脑室的底部及侧壁下部，重量

约为 10g，并被明确地分为 8 个特异性神经核群（包括数组神经元）以及 3 个区（神经核群较少，不容易区分的神经元），详见图 1-1。其中，对于生殖最重要的是弓状核与室前核，为产生 GnRH 神经元的主要部位^[1]。弓状核位于下丘脑基底部中部，是所有下丘脑核团中与视交叉及垂体柄最接近的神经核团，也是抑制催乳素分泌的多巴胺神经元及分泌生长激素释放激素神经元的位置所在。

包括 GnRH 在内的下丘脑神经内分泌细胞的产物自正中隆突即第三脑室基底部垂体柄的突出部位，释放至门脉系统。门脉系统作为一条主要通道联系下丘脑与腺垂体。反之，垂体柄（漏斗部）直接联系下丘脑内的神经细胞体及神经垂体。而垂体柄正好位于视交叉后方。

表 1-1
下丘脑-垂体-卵巢轴的主要激素

激素	结构	基因位点	产物的主要部位	半衰期	血清浓度
GnRH	10 肽	8p21-8p11.2	下丘脑弓状核	2~4 min	N/A
FSH	含 α 和 β 亚单位的糖蛋白	α : 6q12.2 β : 11p13	腺垂体的促性腺激素	1.5~4 h	5~25 mIU/ml
LH	含 α 和 β 亚单位的糖蛋白	α : 6q12.21 β : 19q12.32	腺垂体的促性腺激素	20~30 min	5~25 mIU/ml
雌二醇	18 碳甾体激素	N/A	颗粒细胞	2~3 h	20~400 pg/ml
孕酮	21 碳甾体激素	N/A	黄体膜细胞	5 min	0.1~30 ng/ml
抑制素	含 α 和 β 亚单位的肽 抑制素 A= α + β A 抑制素 B= α + β B	α : 2q33 β A: 2q13 β B: 7p15	颗粒细胞	30~60 min	A: 10~60 pg/ml B: 10~150 pg/ml

GnRH, 促性腺激素释放激素; FSH, 卵泡刺激素; LH, 黄体生成素; N/A, 未见

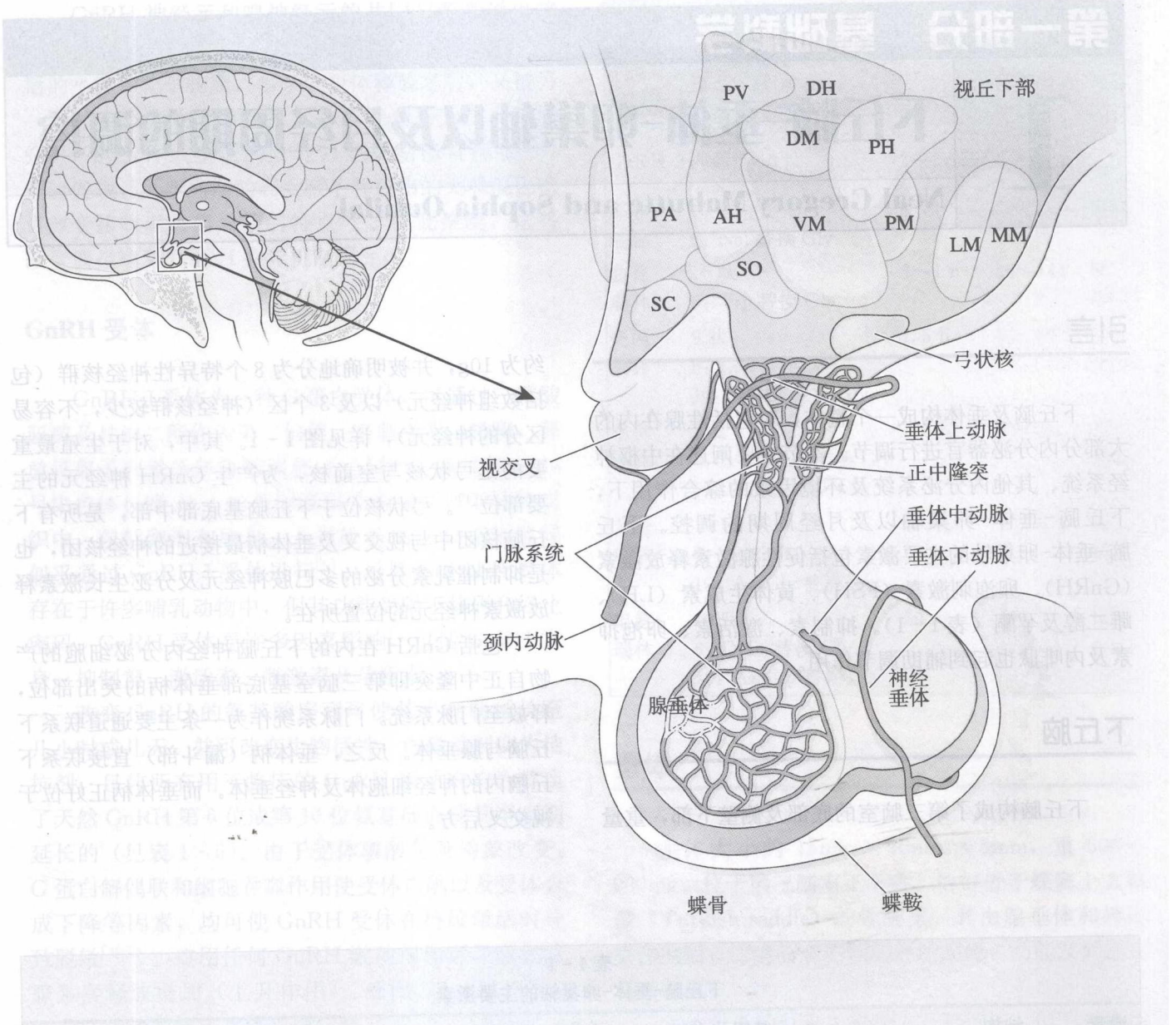


图 1-1 下丘脑、垂体、鞍区及门脉系统。初级神经元位于弓状核内，分泌促性腺激素释放激素 (GnRH)。GnRH 刺激门脉系统的正中隆突。垂体血供来自颈内动脉。除了弓状核，其他下丘脑神经核分别为视上核 (SO)、视交叉上核 (SC)、室旁核 (PV)、背内侧核 (DM)、腹内侧核 (VM)、下丘脑后核 (PH)、前乳突核 (PM)、侧乳突核 (LM) 及正中乳突核 (MM)。视前区 (PA)、下丘脑前区 (AH) 及下丘脑背侧区 (DH) 即三个下丘脑区。

GnRH

GnRH 是下丘脑分泌的调节垂体生殖功能的最主要的物质。现已确定人类 GnRH 有两种形式 (GnRH-I 和 GnRH-II)^[2,3]。二者均为 10 肽，有不同的基因编码。在鱼类、两栖类生物中，证实有至少 20

种其他类型的 GnRH，但在人类中尚未发现^[4,5]。

GnRH-I 是由 Andrew Schally 及 Roger Guillemin 于 1971 年首次定性并合成的，两位学者为此获得了诺贝尔奖^[6-9]。GnRH-I 在所有哺乳动物中广泛存在，体内作用无明显性别差异 (图 1-2)，由包含 92 个氨基酸的肽前体合成，后者含有 GnRH 相关肽¹⁰。随后，GnRH-I 沿着结节漏斗部的神经轴突前

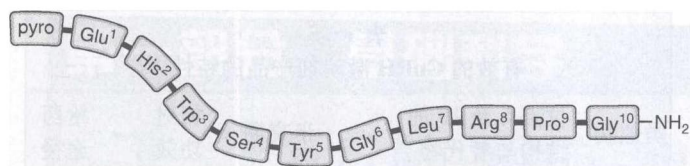


图 1-2 GnRH-I 结构。

行至下丘脑的正中隆突，并以脉冲式分泌的方式释放至门脉循环。GnRH-I 的半衰期很短（2~4 分钟），因其会快速地于第 5-6 位、6-7 位和 9-10 位裂解。由于半衰期很短并且迅速被周围循环所稀释，故血清中难以测定 GnRH-I，并无法与垂体功能相关联。

GnRH-I 对腺垂体促性腺激素有三种基本作用：(1) 合成和储存促性腺激素，(2) 将促性腺激素从储备池中动员至容易释放的位点，以及 (3) 直接释放促性腺激素。GnRH-I 脉冲释放响应弓状核中 GnRH 神经元本身的内在节律活动而产生。GnRH-I 从正中隆突脉冲式释放，产生决定促性腺激素正常脉冲式分泌的频率和幅度^[11,12]。而 GnRH-I 持续性非脉冲式释放则可导致 FSH 和 LH 分泌以及促性腺激素基因转录受抑制^[13,14]。

若性腺反馈作用消失，GnRH 脉冲频率则可达到每小时 1 次^[15]。月经周期中，GnRH 的频率与幅度可随下丘脑反馈而变化（见表 1-2）^[16]。一般来说，卵泡期脉冲的特点为高频率、低幅度，而黄体期则为低频率、高幅度^[17,18]，但这种变化因人而异^[19]。人类 GnRH 脉冲的频率和幅度基本可通过测量 LH 脉冲的频率和幅度获得。

与 GnRH-I 不同，GnRH-II 主要表达于脑外器官，包括肾脏、骨髓及前列腺。尽管 GnRH-II 可促使 FSH 及 LH 释放，但其作用在脑外更广泛，包括调节细胞的增殖、调控卵巢及胎盘的激素分泌^[20]。

周期时段	平均频率 (/分)	平均幅度 (mIU/ml)
卵泡早期	90	6.5
卵泡中期	50	5
卵泡晚期	60~70	7
黄体早期	100	15
黄体中期	150	12
黄体晚期	200	8

在 20 世纪 90 年代中期，科学家在 GnRH 神经元上确定雌激素受体的最初尝试并未成功^[21,22]。随后，通过更为复杂的技术，人们确定了弓状核上存在雌激素受体 α 和 β ^[23-26]。在体内，两种受体均可介导雌激素作用于 GnRH 神经元^[27,28]。GnRH 基因包含了对雌激素-雌激素受体复合物作用的激素反应元件^[29]。GnRH-I、GnRH-II 基因的转录在不同程度上受雌激素调节^[30]。雌激素对 GnRH 的调节作用相当复杂，可抑制 GnRH 的基因表达与生物合成，但对 GnRH 分泌的影响并不确定，可能增加、降低或是无作用^[31,32]。

下丘脑活性受到上层大脑中枢神经刺激的进一步调控。GnRH 神经元与其他神经元有许多联系。调控 GnRH 分泌的神经递质见表 1-3。这些神经递质的功能和作用能够解释生理及临床疾病影响月经的发生机制（表 1-4）。

产生 GnRH 的细胞起源于胚胎时期的嗅板^[33]。GnRH 神经元像鼻腔中的嗅觉上皮细胞一样有纤毛^[34]。在胚胎发生时期，GnRH 神经元自嗅板中央迁至下丘脑的弓状核^[35]。而 Kallmann 综合征可从侧面证实 GnRH 神经元与嗅神经元的共同起源，该综合征表现为 GnRH 缺乏伴嗅觉丧失。目前认为该病为多种基因缺陷导致神经元细胞迁移受阻所致^[36]。

神经递质	作用
多巴胺	抑制 GnRH 释放
内啡肽	抑制 GnRH 释放
血清素	抑制 GnRH 释放
去甲肾上腺素, 肾上腺素	刺激 GnRH 释放

高催乳素血症	多巴胺增加，抑制 GnRH
甲状腺功能低下	增加 TRH 致催乳素升高，而后导致多巴胺升高而抑制 GnRH
应激	增加促肾上腺皮质激素 (ACTH)，导致内啡肽升高（二者具有相同的肽前体），内啡肽抑制 GnRH
运动	增加内啡肽，抑制 GnRH
TRH, 促甲状腺激素释放激素; GnRH, 促性腺激素释放激素	

GnRH 神经元和嗅神经元的共同起源学说也显示了信息素与月经周期有关。信息素是一种经空气传播的小分子化学物质,由某个个体释放之后,又被另一同种个体接收,导致性行为或社会行为。众所周知,一起工作或生活的女性月经周期经常同步^[37]。同时发现,处于经期的妇女腋下释放出的无味混合物可改变接收者月经周期的特点^[38]。因此推测,这些改变通过嗅觉 GnRH 介导机制来完成。

GnRH 受体

GnRH-I 受体为一种 G 蛋白受体,可通过三磷酸肌醇及甘油二酯作为第二信使,来刺激蛋白激酶,释放钙离子和激活环磷酸腺苷(cAMP)。该受体由 14 号染色体长臂 21.1 的基因编码并表达于许多脑外组织中,包括卵泡和胎盘。人类的 GnRH-II 信号传导似乎通过 GnRH-I 受体进行^[5]。尽管 GnRH-II 受体存在于许多哺乳动物中,但其功能受限于移码和终止密码。GnRH 受体受许多因素影响,包括 GnRH 本身、抑制素、激活素、雌激素及孕激素。

改变 GnRH 的氨基酸序列可使其半衰期延长至几小时或几天,并可改变生物活性,由激动剂变为拮抗剂。目前所有用于临床的 GnRH 激动剂均为替换了天然 GnRH 第 6 位或第 10 位氨基酸而使其半衰期延长的(见表 1-5)。由于受体磷酸化及构象改变、G 蛋白解偶联和细胞吞噬作用使受体内陷以及受体合成下降等因素,均可使 GnRH 受体在持续激活时导致脱敏^[39,40]。应用任何 GnRH 激动剂均可导致促性腺激素释放增加(上升作用)。然而,7~14 天后,GnRH 受体脱敏,垂体受到抑制。

反之,GnRH 拮抗剂可直接抑制促性腺激素的分泌。在结构上,GnRH 拮抗剂的特点是天然 10 肽 GnRH 中多个氨基酸被取代。GnRH 拮抗剂西曲瑞克及加尼瑞克为天然 GnRH 1 号位置上加入大片段氨基酸。GnRH 拮抗剂竞争性占据垂体 GnRH 受体,阻断内源性 GnRH-GnRH 受体的结合。与 GnRH 激动剂不同,GnRH 拮抗剂无促性腺激素上升的作用。由于受体数量未减少,因此持续给予拮抗剂保证所有 GnRH 受体被持续占据是必需的。故 GnRH 拮抗剂的治疗剂量单位明显大于激动剂(mg 对 μg)。

表 1-5
有效的 GnRH 激动剂产品的特性

类似物	位点 6 及 10 的结构与替代物	半衰期	相对功效	给药途径
GnRH	内源性 10 肽	2~4 min	1	IV, SC
那非瑞林	10 肽 6: Nal 替换 Gly	3~4 h	200	鼻内
曲普瑞林	10 肽 6: Trp 替换 Gly	3~4 h	36~144	SC, IM 库
亮丙瑞林	9 肽 6: Leu 替换 Gly 10: NHEt 替换 Gly	1.5 h	50~80	SC, IM 库
布舍瑞林	9 肽 6: Ser(O'Bu) 替换 Gly 10: NHEt 替换 Gly	1.5 h	20~40	SC, 鼻内
戈舍瑞林	10 肽 6: Ser(O'Bu) 替换 Gly 10: AzaGly 替换 Gly	4.5 h	50~100	SC 植入
组氨瑞林	10 肽 6: DHis 替换 Gly 10: AzaGly 替换 Gly	50 min	100	SC

垂体

垂体大小约 15mm × 10mm × 6mm,重 500~900mg。位于第三脑室正下方,恰好处于蝶窦上方蝶鞍(Turkish saddle)的骨腔里。其由腺垂体和神经垂体构成,二者有着不同的胚胎起源、功能及调控机制(见图 1-3)。

垂体激素的分泌主要受下丘脑调控。但下丘脑及垂体的活性受更高级神经中枢的神经冲动与循环中的激素水平影响。下丘脑和腺垂体之间无直接神经联系,二者借助下丘脑-垂体门脉系统进行交流。

垂体的动脉血液供应源自颈内动脉的分支。所有哺乳动物腺垂体的血供均很丰富,来自垂体上动脉,形成下丘脑正中隆突的毛细血管网,并重组形成垂体柄与腺垂体间长长的门静脉,然后再分成另一个毛细血管网。神经垂体的血液供应则来自垂体中动脉和下动脉。来自这些动脉的静脉汇总至筛窦,最终汇聚至岩静脉窦,然后抵达颈静脉。