

罗世芳 ● 主编

排卵障碍性 不孕症

PAILUAN ZHANGAI XING
BUYUNZHENG
ZHENDUAN YI ZHILIAO

诊断及治疗



中国医药科技出版社

排卵障碍性不孕症 诊断与治疗

主 编 罗世芳

副主编 张向群 林海英

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书详述了排卵障碍性不孕症的诊断与治疗,全书从受孕的机制、卵巢功能、内分泌测定、促排卵药物的作用机制与应用、常见排卵障碍性不孕症、免疫功能与抗体测定五个方面,详述了排卵障碍性不孕症的诊断方法、临床治疗方法及适用范围,在重点内容下还附有真实的病例及病例分析。本书内容丰富、严谨,突出临床经验,适合广大的妇产科医生特别是不孕不育专科医生阅读。

图书在版编目(CIP)数据

排卵障碍性不孕症诊断与治疗/罗世芳主编. —北京:中国医药科技出版社, 2012. 1

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5288 - 6

I. ①排… II. ①罗… III. ①不孕症 - 诊疗 IV. ①R711. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 239254 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www. cmstp. com](http://www.cmstp.com)

规格 958 × 650mm ¹/₁₆

印张 9 ³/₄

字数 154 千字

版次 2012 年 1 月第 1 版

印次 2012 年 1 月第 1 次印刷

印刷 北京市密东印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5288 - 6

定价 28.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

主 编 罗世芳

副主编 张向群 林海英

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 红 王丽君 刘 群 李 月

李秋霞 邱 扬 郑志雄 郭艳军

从本书的撰写到整理、编辑的全过程中，得到无数患者的真诚配合。同时，医院领导和专科医师们都给予了大力支持和帮助，在此特别鸣谢：

航天中心医院：金永成、杜继臣、李晓宇；

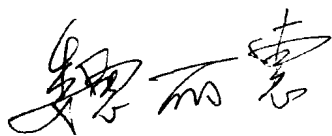
北京天伦医院：郑志雄、林海英、张军、晏晓东、柴春艳；

中国白求恩精神研究会办公室：王富荣、董桂荣。

写在前面

罗世芳主任以其近 60 年的丰富教学和临床经验，编写了本书。全书由浅入深，从理论、临床思维、治疗手段到预后，比较全面、详尽地介绍了关于不孕症的诊断和治疗，以及介绍了相关疾病。特别是以具体病例为例，介绍了在不孕症治疗中，从医患不同角度互相理解、支持和配合的重要性，体现了罗世芳主任对患者的深切同情和爱护。对从事不孕症治疗的医师及患者均有很强的可读性。

35 年前，刚走出校门的我，在甘肃临夏回族自治州医院妇产科工作，有幸在罗世芳主任的亲自指导下，开始了我的妇产科医生生涯。作为妇产科启蒙老师，罗世芳主任全面的知识、精湛的技术，处理患者大胆果断的风格，以及她的敬业精神，影响了我一生的妇产科职业作风。一日为师，终生难忘。作为学生，欣然为老师写书提笔，不敢妄称为序，加上对不孕症无更深入的研究，只敢写成“前面的话”以表对罗世芳老师的尊敬和感激之情。

A handwritten signature in black ink, reading '罗世芳' (Luo Shifang) in a cursive style.

2011 年 6 月

前 言

据统计全世界有 5000 万 ~ 8000 万人患有生育问题，每年还增加约 200 万对新的不孕不育夫妇，而我国约有 10% ~ 15% 的夫妇不孕。

不孕是指育龄夫妇无防护性生活两年而未受孕者，不育是指有过妊娠，但均以流产、早产、死胎或死产告终，无活婴者。不孕与不育两者内涵不同，但可能有共同的病因，如组织结构、感染、内分泌及免疫因素等异常。本书主要研究内分泌失调引发的排卵障碍性不孕症的诊断与治疗。

按 WHO 的标准，女性不孕症是指有规律的不避孕的性生活一年后仍不怀孕者；我国标准为两年。对原发不孕、闭经或长期继发闭经者不需要等 12 个月再检查。

不孕虽然不是致命的疾病，但它能造成个人痛苦、家庭危机、社会不安定，现已成为世界范围的一个重要医学与社会问题。

人的生殖能力是有限的，正常育龄夫妇有规律性生活者，其每个周期的受孕率约为 25%，生殖能力随着年龄的增长而下降，不孕率随之增加。尤其是现代社会因环境的污染、市场竞争的压力、晚婚、晚育、不规范的人工流产、性传播疾病（STD）的蔓延、吸烟、吸毒等问题使不孕者增多。所幸现代科技发展，新药及新的治疗方法层出不穷，使过去视为原因不明的诸多不孕症得到了治疗。但是，人体之间各有差异，而且任何一种治疗方案都不是固定不变的，因此必须因人而异，体现个体化、个性化。

本书主要阐述对排卵障碍性不孕症切实可行的临床治疗原则和方法。首先要强调的一点是：在诊疗过程中要耐心细致地问诊，通过全身体检、妇科检查、专科的物理与生化方面的筛查，找到病因，方能对症下药。这就要求我们不仅要通晓生殖生育方面的理论，还要了解性腺轴激素分泌的脉冲节律，掌握周期性变化，要认真负责地追踪观察每一病例在每个周期治疗中的变化，包括心理变化，以便随时修正剂型用法，最终达到治疗目的。

其次，在诊疗过程中，要医患互信、互动，不可误诊、误治、过治。不孕患者承受着多方面的压力，既有来自上一辈的期盼、督促，也有亲友间有意无意的攀比，甚至是冷嘲热讽。有的患者在年轻、生育力旺盛期因忙于工作或谋生，视生育为拖累，等到事业有成经济基础稳定后，年龄已



大才迫切地要求生育；有的虽属高龄，但再婚后想建立一个稳定的家庭，即使年过 40 仍急切求治；等等。患者心理状态复杂，可表现为抑郁、苦闷、急躁或忍气吞声。但都迫切要求药到病除，就诊当月怀孕。患者期望值越高，医生的压力就越大，责任也越重。所以作为一名不孕专科的医生，必须耐心、细心地体会患者的苦衷，不能训导式的对待患者，要帮助其解除顾虑和心理障碍，让患者在整个治疗过程中始终配合。

最后要具有高度的责任心，全心全意认真负责地为患者解决问题。要求医生诊断必须明确，治疗必须到位，不能强治或过治。妊娠是个自然的生理过程，不但受其本身生殖轴系统的调节，同时也受到情绪和生存环境的影响。只有了解病因、明确诊断才能采取适时、适当的措施。如果错失良机，就会延误一个周期的治疗，浪费精力、财力和时间，这是医患都不愿承受的。因而必须按照病情的变化规律随时修订治疗方案，调整用药剂量剂型。在帮助患者树立信心的同时要求患者坚持治疗，定时随诊，不可半途而废，医患协作才能达到治疗目的。

不孕症的病因和诊治是当前世界医药界研究的新课题与难点。本书以基础的生殖生育理论为导向，重点阐述各种排卵监测方法，促排卵药物的作用机制和治疗方案，诱发不孕或排卵障碍的常见病和多发病的近现代观点以及相应的诊治措施，以期为本业内医师提供有益的参考，为渴望健康生育的公众和更多的家庭带去福音。

编 者

2011 年 9 月

目 录

第一章 受孕的机制	1
第一节 性腺轴反馈系统的调控机制	1
第二节 卵泡的发育	5
第三节 受精的必备条件	8
第二章 卵巢功能、排卵监测、内分泌测定	10
第一节 基础体温	10
第二节 宫颈黏液评分	12
第三节 超声监测	14
第四节 内分泌（激素）测定及意义	18
第五节 阴道细胞周期涂片	22
第六节 子宫内膜活检	24
第七节 性交后试验	24
第八节 排卵预测	26
第三章 促排卵药物的作用机制与应用	28
第一节 促排卵药物应用指征与禁忌证	28
第二节 促排卵药物类型及应用	29
第三节 促排卵治疗的辅助药物	49
第四节 促排卵疗程期间常见并发症	56
第五节 长期应用促排卵药物对母婴的风险	67
第六节 促排卵合宫内人工授精	72
第七节 卵巢储备功能的预测	74
第四章 常见排卵障碍性不孕症	77
第一节 多囊卵巢综合征	77
第二节 黄体功能不良	95
第三节 不破裂卵泡黄素化综合征	99
第四节 子宫内膜异位症	102



排卵障碍性不孕症诊断与治疗

PAI LUAN ZHANGAI XING BU YUN ZHENG ZHENDUAN YU ZHI LIAO

第五节 功能性下丘脑性无排卵	106
第六节 卵巢早衰	109

第五章 免疫功能与抗体测定

127

第一节 抗体形成与测定	127
第二节 复发性或习惯性流产	129

第一章

受孕的机制

妊娠是发生在男女双方的生理过程，需要正常的卵和精子。性交后，精子在通过女方宫颈管、宫腔到达输卵管的过程中获能；输卵管拾取由卵巢排出的卵，在壶腹部与精子相遇而受精。受精卵在输卵管中运行3~5天获得营养发育成胚胎，植入宫腔内膜后继续发育成为胎儿。故女性能否受孕必须具备一套健全的生殖系统。正常排卵的生殖功能取决于内分泌腺和神经系统即性腺轴系的控制：下丘脑（Hypothalamus, H）- 垂体（Pituitus, P）- 卵巢（Ovary, O）轴。各自分泌一定的激素（Hormone）呈周期性变化，相互调节和制约，形成性腺轴反馈系统。

第一节 性腺轴反馈系统的调控机制

一、性腺轴反馈系统

1. 女性性腺轴，即下丘脑 - 垂体 - 卵巢。

2. 性腺激素，包括下丘脑分泌促性腺激素释放激素（Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH）；垂体前叶分泌促性腺激素（Gonadotropin, Gn），即卵泡素（FSH）和黄体生成素（LH），卵巢分泌雌激素（Estrogen, E）、孕激素（Progesterone, P）与雄激素（Testosterone, T）。

下丘脑呈脉冲式节律分泌的 GnRH，经门脉系统直接至垂体前叶，低脉冲节律促进垂体分泌 FSH，高脉冲节律促进垂体分泌 LH，FSH 与 LH 直接影响卵巢的性激素分泌，故称下丘脑为性中枢。

(1) FSH 主要促使卵泡发育、优势化，分泌雌激素

作用机制 ①促进卵泡的颗粒细胞增生。②促进卵泡膜细胞分化。③促进卵泡分泌液增多，致卵泡囊腔增大。④促进分泌雌激素，形成卵泡期雌二醇第一次峰值。

(2) LH 主要促使成熟卵细胞排卵变成黄体，分泌孕激素

作用机制 ①激发卵细胞的减数分裂，使其成熟。②促进卵泡膜细胞发育增生，产生雄激素并经颗粒细胞上的芳香化酶作用而成雌激素，形成



黄体期雌激素的第二次峰值。③激发卵细胞成熟，分泌前列腺素，使成熟卵泡最终破裂而排卵。④排卵后使颗粒细胞和卵泡内膜细胞变成黄体，分泌孕激素形成黄体中期的孕激素峰值。

3. 排卵周期及月经形成

子宫内膜在卵泡期受雌激素的作用增生呈增殖期变，排卵后受孕激素作用而呈分泌期变。当雌、孕激素撤退，内膜剥脱而形成月经。当排出的卵细胞受精后则黄体继续分泌孕激素，以保证受精卵着床并发育成胚胎。

二、性腺轴反馈系统的调控机制

性腺轴的分泌由自身的反馈系统调控，同时也受大脑皮层的监控，在感觉冲动（视、听、触、嗅）时，大脑皮层的兴奋或抑制均影响 GnRH 的分泌。当情绪激动（喜、怒、哀、悲）时，交感神经系统的肾上腺素能物质或副交感神经的胆碱能物质可直接经神经通道至下丘脑，或经血循环至垂体，影响性激素的分泌，造成排卵障碍或月经紊乱。

反馈（Feedback）是指外围靶腺（即性腺，如卵巢）激素对下丘脑 - 垂体系统激素分泌和功能的调节作用，如月经中期的雌二醇高峰促进 GnRH - LH 高峰诱发排卵，是由于卵巢激素促进或增加下丘脑 - 垂体系统激素的合成和分泌的作用，谓之正反馈（positive feedback）。而黄体期卵巢分

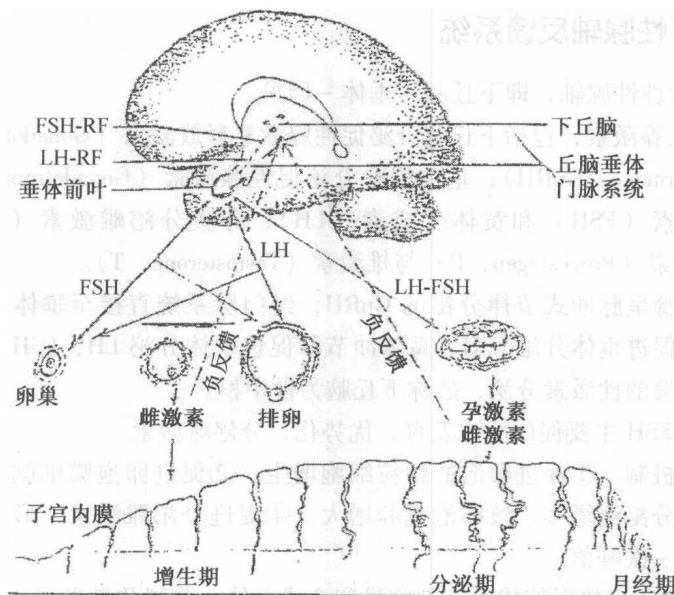


图 1-1 神经内分泌反馈系统、排卵周期、月经形成

泌的雌激素、孕激素、雄激素对下丘脑 - 垂体促性腺激素的合成和分泌呈抑制作用，谓之负反馈（negative feedback）。（图 1-1，图 1-2）

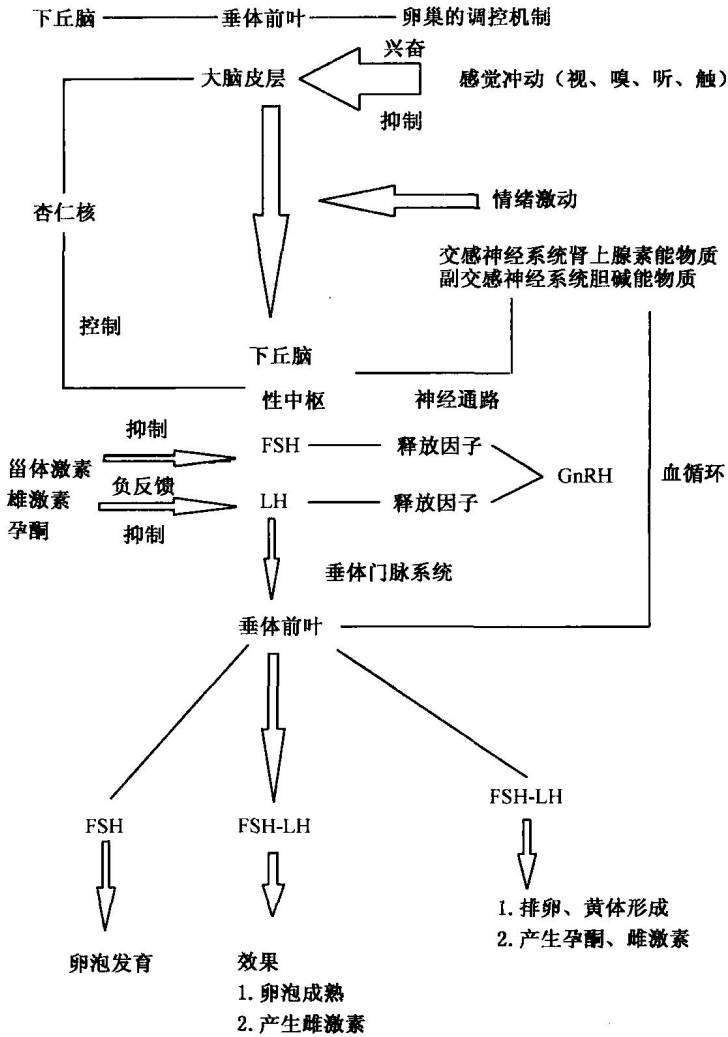


图 1-2 性腺轴反馈系统

1. 长反馈

即卵巢激素对下丘脑垂体系的反馈途径，是作用持久而稳定的反馈方式。卵泡期卵巢激素（E、P）经长反馈途径，负反馈作用于下丘脑垂体系，抑制 GnRH - GnH 的分泌；排卵期雌二醇高峰（ $E_2 > 300\text{pg/ml}$ ）出现时 E_2 以正反馈方式作用于下丘脑，促进 GnRH - LH 高峰而诱发排卵；黄



体期雌孕激素共同的负反馈作用抑制 FSH - LH 的分泌，使之于月经来潮前降至最低点而导致子宫内膜脱落和月经来潮。

2. 短反馈

为垂体激素对下丘脑的反馈途径，其作用迅速而短暂。FSH - LH 经短反馈途径，负反馈抑制下丘脑的 GnRH 分泌。

3. 超短反馈

为血液中或垂体门脉血管系统内的下丘脑激素对下丘脑神经元的反馈途径。该系统作用在脑区内协调下丘脑垂体间激素分泌的节律和幅度。如 GnRH - a 制剂即是经超短反馈途径以升调或降调作用治疗妇科内分泌疾病。

在月经周期的不同时期，雌激素对 Gn 呈现不同的反馈作用，卵泡早期和黄体期呈负反馈作用，抑制 GnRH 分泌，月经中期 E_2 峰则呈正反馈作用，引起 LH 高峰，促进排卵。 E_2 促进排卵期 LH 高峰的正反馈作用，需要血清 E_2 维持 200pg/ml 至少 50h，其作用的部位在垂体，也可通过下丘脑脉冲释放频率而促进 LH 释放。

下丘脑分泌的 GnRH 刺激垂体 (Pit) 分泌 FSH，FSH 刺激性腺分泌类固醇激素，后者可反馈作用于下丘脑和 (或) 垂体，从而抑制 FSH 的分

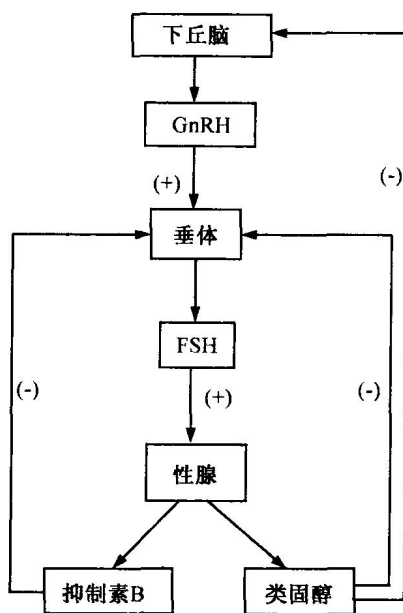


图 1-3 FSH 分泌与作用的调节



泌。FSH 还能刺激性腺合成抑制素 B，后者可抑制垂体分泌 FSH。

下丘脑分泌的 GnRH 刺激垂体 (Pit) 分泌 FSH，FSH 刺激卵泡颗粒细胞增殖并合成类固醇芳香化酶，该酶能将雄烯二酮（由 LH 刺激卵泡膜细胞产生）转化为雌二醇。在卵泡发生早期，雌二醇反馈作用于或垂体从而抑制 FSH 的分泌。在卵泡发生晚期，囊状卵泡产生的血液中高浓度雌二醇刺激 LH 和 FSH 的突然大量释放，这可能是由于类固醇激素直接刺激垂体，或通过增加下丘脑分泌 GnRH 来直接刺激垂体分泌大量促性腺激素。前者是雌二醇正反馈的一个范例（图 1-3）。

第二节 卵泡的发育

一、概述

卵巢在胚胎期 4 周至 8 周已形成；成熟期卵巢体积 $4\text{cm} \times 3\text{cm} \times 1.5\text{cm}$ ，重 $5 \sim 6\text{g}$ ，持续 35 ~ 40 年；绝经后卵巢缩小，体积约 $2\text{cm} \times 1\text{cm} \times 0.5\text{cm}$ ，重 $1 \sim 2\text{g}$ 。

卵泡在卵巢皮质内发育，源于卵黄囊上皮的原始生殖细胞，在胚胎 25 天时开始发育，至孕 6 周成为卵原细胞 (Oogonia)，进行有丝分裂，至孕 8 周约 60 万个，20 周时达高峰约 700 万个；于 3 ~ 5 个月发育成初级卵母细胞 (Primary Oocyte)，开始进行第一次减数分裂，形成初级卵泡 (Primary Follicle)。在约 7 个月时大部分 (99%) 卵泡于开始发育后的不同生命阶段即自行凋亡，其余保持静止状态达 40 ~ 50 年。出生时数量减至 200 万个，青春期约剩余 30 万 ~ 40 万个。但女人一生中仅有 300 ~ 400 个卵泡发育成熟为优势卵泡 (Dominant Follicle, Graaf Follicle) (图 1-4)。

静止状态的卵泡要经过一系列的生长发育过程，即“生长曲线”，共 8 个阶段约 85 天（或 3 个周期）。在这个过程中的任何时期，卵泡都可发生闭锁而离开生长曲线。在每个月经周期的黄体期，都有 15 ~ 20 个发育到 4 ~ 5mm 的窦状卵泡被募集，接受性腺激素的刺激，最后只有 1 ~ 2 个卵泡被选择发育，优势化成熟后排出。从募集、选择到优势化共约 2 周。

二、卵泡发育周期

1. 开始生长期

卵原细胞进行有丝分裂，进而发育成初级卵母细胞。

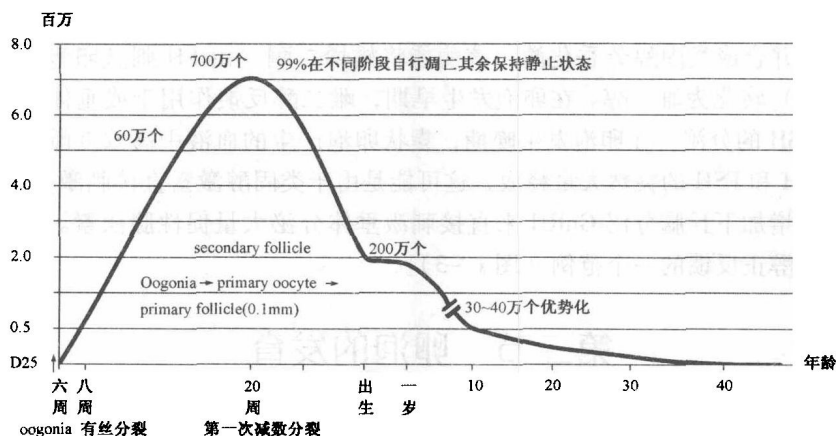


图 1-4 卵泡的发育

2. 持续生长期

初级卵母细胞进行第一次减数分裂，发育成次级卵母细胞，单层颗粒细胞增长成多层立方形颗粒细胞，并生成 FSH、雌激素、雄激素、泌乳素受体及芳香化酶 IGF 等。当细胞增大细胞膜内膜出现后，生成抑制素、LH、前列腺素受体，成为窦前卵泡。此过程都是卵泡自身内在的变化，不受垂体 Gn 的影响。

3. 促性腺激素调节生长期

窦前卵泡的颗粒细胞继续增多，卵泡液增加，具有卵泡膜内膜细胞层及透明带时，生成各种甾体与肽类激素的受体，此过程接受 Gn 的调控。当卵泡增大到 7~8mm 称为窦状卵泡。窦状卵泡在 FSH 调控下，进行募集—筛选—优化过程；在 LH 和 E 的协同作用下，卵泡成熟直径可达 18~20mm，然后卵泡破裂排出卵子，卵子直径可达 120 μ m，卵泡成为黄体。

卵泡发育的持续生长期及促性腺激素调节生长期前后经历 3 个月经周期共约 85 天。(图 1-5，图 1-6)

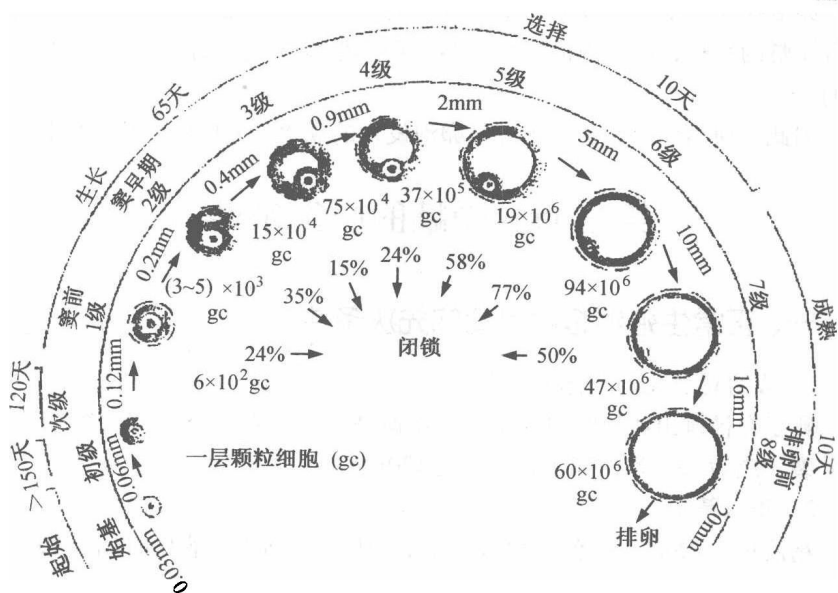


图 1-5 成人卵巢内卵泡生长发育的各阶段及各级生长卵泡出现闭锁的比例

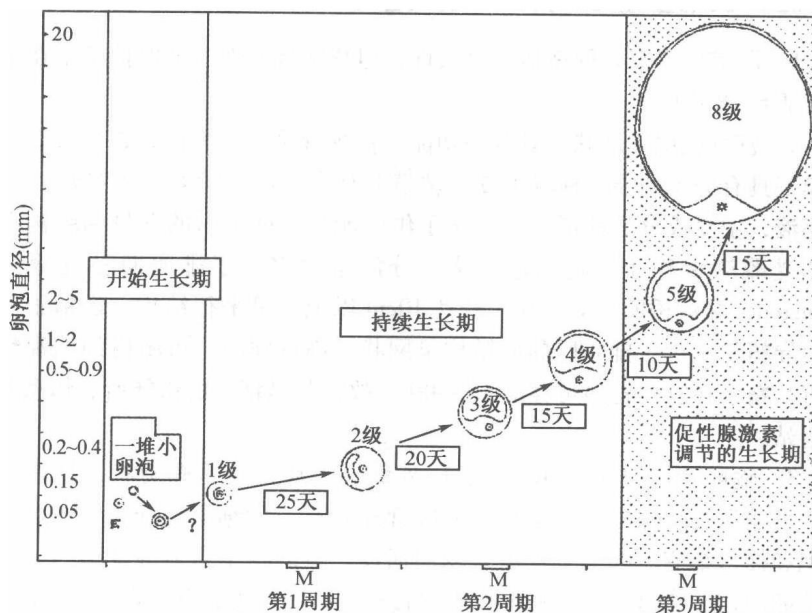


图 1-6 卵泡的生长成熟与排卵

(摘自葛秦生:《实用女性生殖内分泌学》)