



XIANDAISHENGZHJIANKANG

# 现代生殖健康

潘丽华 胡蓉 主编

中国大百科全书出版社

# 现代生殖健康

XIANDAI SHENGZHI JIANKANG

潘丽华 胡 蓉 / 主 编

中国大百科全书出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

现代生殖健康：潘丽华 / 胡蓉编. — 北京：中国  
大百科全书出版社，2012.4

ISBN 978-7-5000-8799-1

I. ①现… II. ①潘… ②胡… III. ①生殖医学  
IV. ① R339-2

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第066716号

编 著：潘丽华 胡蓉

责任编辑：邹景峰

出版发行：中国大百科全书出版社

地 址：北京阜成门北大街17号 邮编：100037

网 址：<http://www.ecph.com.cn> Tel: 010-88390718

图文制作：北京华艺创世印刷设计有限公司

印 刷：北京君升印刷有限公司

印 张：24.25

字 数：336千字

开 本：787×1092 1/16

版 次：2012年4月第1版

印 次：2012年4月第1次印刷

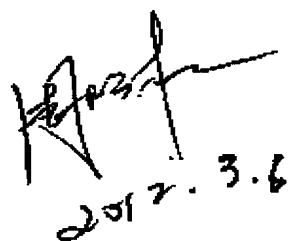
书 号：ISBN 978-7-5000-8799-1

定 价：100.00元

# 序

科学知识，日新月异。新的生殖健康将定义更新为方法、技术和服务的统一体，通过预防和解决生殖健康方面的问题来达到生殖健康的完好状态；为夫妇提供生育健康婴儿的最佳机会，包括环境、心态、生殖知识和技能等。生殖健康意味着生殖系统、生殖功能、生殖心理、生殖知识、生殖技能和生殖过程的完好状态。目前我国的妇幼保健工作在适应人群需要、将国际理念融入到生殖健康服务中做得还很不够，生殖健康领域还存在许多薄弱环节，如预防出生缺陷、生殖异常及合并其他疾病的处理、性保健服务等工作，都待广泛开展。有鉴于此，潘丽华、胡蓉诚邀郭奕斌，以及王立斌、徐仙等多人，共同协作编撰了《现代生殖健康》，并由中国大百科全书出版社公开出版发行。该书内容丰富，包括生殖的临床与基础研究、出生缺陷的产前诊断与预防、生殖相关性心理等几大内容，既详细介绍生殖及出生缺陷的基本内容，又反映了生殖健康的发展方向，同时强调了生殖健康与遗传的关系。相信该书的问世一方面弥补了新生殖健康理论知识上的匮乏，另一方面为推动生殖医学的发展奠定了基础。我们很高兴地看到这部专著的问世。可喜可贺之余记述上述文字，权作为序。

祝贺《现代生殖健康》出版成功！



2012.3.6

# 前言

生殖健康是指与人类生殖活动有关的所有方面（包括所有的功能与过程），在躯体上，心理上和社会上的完好状态，而不仅仅是身体强壮或没有疾病。因此，生殖健康就意味着人们都能过上满意和安全的性生活，都具备正常的生育能力，并拥有决定是否生育，何时生育以及生育间隔期长短的权利。1994年在开罗召开的国际人口与发展大会上提出“生殖健康”这个概念，1999年在海牙召开的国际人口与发展大会五年回顾与展望会议上提出了2015年人人享有生殖健康的目标。这使得维护与促进生殖健康成为人类社会进步与发展的永恒主题，生殖健康是人类健康的核心。生殖健康具有：1 终生性：涉及所有人群，每个年龄段的人群有不同的需求；2 社会性：涉及男、女两性及子代，与社会发展及人类社会未来息息相关；3 隐蔽性：性及生殖是人的基本权利，但又是人的隐私，与伦理、道德、法律及文化与宗教有关。总之，生殖健康因该包括以下六个方面：正常与健全的性和生殖功能（包括生理与心理及行为发育）；孕产妇及新生儿的健康与保健；安全、有效的节育技术及优质的计划生育服务；不孕及不育的预防、诊断与治疗；性及生殖系统疾病的预防、诊断与治疗；减少环境对性与生殖的影响及危害。随着社会的发展，科技的进步，人们对生殖认识的逐步提高，对生殖健康有高层次的要求，其次面临老龄化社会，妇女的结婚生育都推迟，她们面临生育力下降所致不育或高龄妊娠所致畸胎的高风险。另外肿瘤患者生育力保持问题以及随着社会法制化健全的过程中，医患共同面临的伦理问题。这些因素所引发的共同的问题就是如何促进生殖健康。

由于生殖健康涉及多学科和多个领域，迄今为止国内还没有一本关于生殖健康的专著。基于上述的社会、实践需求，我们组织相关各学科的学者，结合国际新进展和实践经验，共同编写了《现代生殖健康》一书。我们希望此书能如实全面反映生殖健康领域的科学面貌、较新成就和发展前景；在各系统阐述基本知识的同时，能将基础理论与临床研究、应用有机结合；为从事妇产科、生殖内分泌、产前诊断等领域的临床医生提供专业参考书籍，又适合医学研究生阅读所需。

由于我们能力有限，在编写过程中疏漏乃至错误在所难免，希望同行和读者发现问题予以批评纠正。

潘丽华 胡蓉

2011年10月8日

# 目 录

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| <b>第一篇 生殖与遗传</b>       | <b>1</b>  |
| <b>第一章 与生殖相关遗传学研究</b>  | <b>2</b>  |
| 第一节 性腺发育异常与遗传          | 2         |
| 第二节 不孕不育症与遗传           | 6         |
| <b>第二章 与性腺发育相关基因</b>   | <b>10</b> |
| <b>第三章 与异常生殖相关基因研究</b> | <b>14</b> |
| 第一节 女性生殖障碍性疾病的遗传病因学研究  | 16        |
| 第二节 男性生殖障碍性疾病的遗传病因学研究  | 17        |
| <br>                   |           |
| <b>第二篇 生殖异常相关疾病</b>    | <b>25</b> |
| <b>第一章 不孕症总论</b>       | <b>26</b> |
| <b>第二章 生殖异常的相关疾病</b>   | <b>30</b> |
| 第一节 多囊卵巢综合征            | 30        |
| 第二节 功能失调性子宫出血          | 34        |
| 第三节 子宫内膜异位症            | 37        |
| 第四节 子宫腺肌病              | 42        |
| 第五节 高泌乳素血症             | 44        |
| 第六节 卵巢早衰               | 48        |
| 第七节 子宫内膜结核             | 52        |
| 第八节 免疫性不孕              | 55        |
| <b>第三章 男性不育症</b>       | <b>58</b> |
| 第一节 不育症病因              | 58        |
| 第二节 不育症的诊断             | 61        |
| 第三节 不育症的治疗             | 64        |
| <b>第四章 辅助生殖技术</b>      | <b>68</b> |
| 第一节 促排卵技术              | 68        |
| 第二节 体外受精胚胎移植 (IVF-ET)  | 72        |
| 第三节 卵胞浆单精子注射术 (ICSI)   | 76        |

|      |                       |     |
|------|-----------------------|-----|
| 第四节  | 人胚胎的低温冻存 .....        | 79  |
| 第五节  | 未成熟卵体外培养 (IVM) .....  | 81  |
| 第六节  | 植入前遗传学诊断 (PGD) .....  | 82  |
| 第五章  | 中医中药治疗生殖异常 .....      | 94  |
| 第一节  | 中医中药治疗不孕 .....        | 94  |
| 第二节  | 中医中药治疗流产 .....        | 98  |
| <br> |                       |     |
| 第三篇  | 产前诊断 .....            | 103 |
| 第一章  | 概述 .....              | 104 |
| 第二章  | 产前筛查 .....            | 106 |
| 第一节  | 产前筛查的常用概念 .....       | 106 |
| 第二节  | 生化筛查 .....            | 107 |
| 第三节  | 超声学筛查 .....           | 109 |
| 第三章  | 胎儿遗传性疾病的产前诊断 .....    | 112 |
| 第一节  | 胎儿染色体病的产前诊断 .....     | 112 |
| 第二节  | 常见单基因病的产前诊断 .....     | 115 |
| 第四章  | 胎儿各系统发育畸形 .....       | 118 |
| 第一节  | 胎儿神经系统先天畸形 .....      | 118 |
| 第二节  | 胎儿胸腔畸形 .....          | 122 |
| 第三节  | 胎儿泌尿生殖系统畸形 .....      | 131 |
| 第四节  | 胎儿消化系统及前腹壁畸形 .....    | 132 |
| 第五节  | 胎儿肌肉骨骼系统畸形及肢体畸形 ..... | 135 |
| 第六节  | 胎儿颜面部畸形 .....         | 137 |
| <br> |                       |     |
| 第四篇  | 生殖与妇科疾病 .....         | 141 |
| 第一章  | 生殖与妇科炎症 .....         | 142 |
| 第二章  | 生殖与宫颈病变 .....         | 162 |
| 第三章  | 生殖与妇科肿瘤 .....         | 180 |
| 第一节  | 子宫肌瘤 .....            | 180 |
| 第二节  | 子宫内膜癌 .....           | 183 |
| 第三节  | 卵巢肿瘤 .....            | 185 |
| 第四章  | 生殖与妇科性传播疾病 .....      | 188 |

|            |                       |            |
|------------|-----------------------|------------|
| 第一节        | 淋病与生殖 .....           | 188        |
| 第二节        | 梅毒与生殖 .....           | 189        |
| 第三节        | 尖锐湿疣与生殖 .....         | 191        |
| <b>第五篇</b> | <b>生殖与男科疾病 .....</b>  | <b>195</b> |
| 第一章        | 生殖与泌尿系炎症 .....        | 196        |
| 第一节        | 男性生殖及其影响因素 .....      | 196        |
| 第二节        | 男性泌尿生殖系感染 .....       | 201        |
| 第三节        | 男性性病 .....            | 203        |
| 第二章        | 生殖与泌尿系肿瘤 .....        | 206        |
| 第一节        | 泌尿系肿瘤 .....           | 206        |
| 第二节        | 男性生殖系肿瘤 .....         | 211        |
| <b>第六篇</b> | <b>生殖与内分泌疾病 .....</b> | <b>215</b> |
| 第一章        | 生殖与甲状腺功能异常 .....      | 216        |
| 第一节        | 妊娠合并甲状腺功能亢进症 .....    | 216        |
| 第二节        | 妊娠合并甲状腺功能减退症 .....    | 219        |
| 第二章        | 生殖与糖尿病 .....          | 222        |
| <b>第七篇</b> | <b>生殖与感染性疾病 .....</b> | <b>233</b> |
| 第一章        | 生殖与病毒性肝炎 .....        | 234        |
| 第一节        | 生殖与病毒性肝炎总论 .....      | 234        |
| 第二节        | 妊娠合并病毒性肝炎的诊断和治疗 ..... | 237        |
| 第二章        | 生殖与结核 .....           | 242        |
| 第一节        | 肺结核 .....             | 242        |
| 第二节        | 生殖器结核 .....           | 246        |
| 第三章        | 生殖与其他感染性疾病 .....      | 250        |
| 第一节        | 生殖与麻疹 .....           | 250        |
| 第二节        | 生殖与脊髓灰质炎 .....        | 254        |
| 第三节        | 生殖与流行性腮腺炎 .....       | 256        |
| <b>第八篇</b> | <b>老年期生殖健康 .....</b>  | <b>261</b> |



|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 第一章 老年女性生殖健康 .....         | 262 |
| 第一节 绝经期综合征 .....           | 262 |
| 第二节 老年期女性生殖保健 .....        | 265 |
| 第二章 男性雄激素部分缺乏综合征 .....     | 270 |
| 第九篇 计划生育 .....             | 273 |
| 第一章 避孕方法 .....             | 274 |
| 第一节 屏障避孕方法 .....           | 274 |
| 第二节 宫内节育器 .....            | 275 |
| 第三节 药物避孕 .....             | 277 |
| 第四节 其他避孕方法 .....           | 280 |
| 第五节 紧急避孕 .....             | 281 |
| 第六节 输卵管绝育术 .....           | 282 |
| 第七节 避孕失败的补救措施 .....        | 283 |
| 第二章 计划生育措施的选择及相关法规 .....   | 288 |
| 第一节 计划生育措施的选择 .....        | 288 |
| 第二节 计划生育相关法规 .....         | 289 |
| 第十篇 与生殖相关的基础研究 .....       | 291 |
| 第一章 生殖干细胞的研究 .....         | 292 |
| 第一节 胚胎干细胞的研究 .....         | 292 |
| 第二节 精原干细胞的研究 .....         | 306 |
| 第二章 生育力保存的研究 .....         | 310 |
| 第一节 卵巢移植的研究进展 .....        | 310 |
| 第二节 人类卵子的冻存 .....          | 313 |
| 第三节 AMH 在生殖中的作用及研究进展 ..... | 316 |
| 第十一篇 与生殖相关的心理健康问题 .....    | 333 |
| 第一章 性健康与心理健康 .....         | 334 |
| 第一节 什么是性健康 .....           | 334 |
| 第二节 性心理健康 .....            | 336 |
| 第三节 婚姻生活中的性协调 .....        | 337 |
| 第二章 不孕不育患者的心理健康问题 .....    | 340 |

第一节 生育期心理理论 .....340

第二节 不孕不育患者的心理状况 .....342

第三节 不孕不育患者心理调试 .....346

**第十二篇 生殖健康与伦理学研究 .....349**

第一章 辅助生殖技术的伦理问题 .....350

第一节 辅助生殖技术的相关伦理学法规 .....350

第二节 代孕的伦理学问题 .....353

第三节 卵子赠送的伦理问题 .....355

第二章 生殖性克隆技术的伦理问题 .....358

第一节 干细胞研究的伦理问题 .....358

**英文中文对照表 .....360**

**后 记 .....373**

# 第一篇

## 生殖与遗传

生殖 (reproductive) 与遗传息息相关。俗话说：种瓜得瓜，种豆得豆，老鼠孩子会打洞。这就是物种繁殖与遗传关系最形象、最生动的写照，而物种繁殖与生殖密不可分。生殖有无性生殖 (Agamogenesis/monogenesis) 和有性生殖 (gamogenesis) 之分，从低等到高等，从简单到复杂，生殖方式逐渐从无性生殖过渡到有性生殖。生殖与遗传的关系，从广义的角度来讲，人体的所有器官、系统的生长发育都与遗传有关，从精卵的形成过程 [包括异常的减数分裂不分离 (Meiosis nondisjunction) 和有丝分裂不分离 (mitosis nondisjunction)]、受精的过程 [包括异常的双雄受精 (diandry) 和双雌受精 (bigyny) 等]，到受精卵卵裂，囊胚的形成，组织的分化，器官、系统的形成等，都与遗传因素密不可分。例如：精卵的数量和质量、形态结构、常染色体和性染色体的数目、结构是否正常都与遗传有关。从狭义的角度来讲，主要是探讨生殖系统的结构与功能跟遗传的关系，如性腺的分化、发育，内外生殖器的形态结构和功能是否异常？核型 (karyotype) 与表型 (phenotype) 是否一致？不同种族 (如黄种人与白种人等)、不同民族 (如汉族与少数民族等)、不同地理位置 (如南半球和北半球，南方与北方等) 人群生殖器官的结构与功能都会存在或大或小、或多或少的差异，这些差异既有遗传的因素，也有环境的因素。除了正常的差异外，还存在很多异常的变异 (Variation)。本篇重点探讨异常生殖 (包括结构与功能) 与遗传 (细胞遗传和分子遗传) 的关系。

# 与生殖相关遗传学研究

与生殖相关的遗传学研究主要有细胞遗传学 (cytogenetics) 和分子遗传学 (molecular genetics) 的研究, 内容涉及性腺发育异常 (gonad dysplasia)、不孕不育症 (sterility infertility)、人工辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART)、遗传病的产前/植入前诊断技术等。

## 第一节 性腺发育异常与遗传

性腺发育异常通常是由于某些遗传因素的影响, 导致性腺在胚胎不同时期发生不同程度的发育不全或退化而造成的。卵巢发育不全 (ovarian hypoplasia) 者, 生殖器仍为女性; 睾丸发育不全 (testicular dysgenesis) 或退化将涉及男性生殖器的发育, 生殖器可以从完全女性到男性尿道下裂 (male hypospadias) 各种不同程度的发育异常。由于睾丸发育不全的表现多种多样, 有的称为单纯性腺发育不全 (pure gonadal dysgenesis) (又称 Swyer 综合征)、真无生殖腺 (true agonadism)、睾丸发育不全 (testicular dysgenesis)、始基或残遗睾丸 (rudimentary testis)、睾丸消失 (vanishing testis)、完全性双侧无睾 (complete bilateral anorchia)、假阴道会阴阴囊尿道下裂 (pseudovaginal perineoscrotal hypospadias) 等。Caulam (1979) 将上述多种名称总称为睾丸退化综合征 (testicular regression syndrome), 包括睾丸在胚胎不同时期与不同程度的退化所表现的各种生殖器异常, 澄清了多种名称的混乱状况。

此类性腺发育异常中以单纯性腺发育不全为最多见, 且又可分为 XX 与 XY 单纯性腺发育不全, 二者间又以前者为最多见。这两类性腺发育不全临床表现极为相似, 唯一重要区别是性染色体 (sex chromosome) 不同, 因而处理亦完全不同, 以下逐一介绍。

### 一、两性畸形

两性畸形 (hermaphroditism) 是指患者的性腺或内外生殖器 (genitalia)、副性征 (secondary sex characteristics) 具有不同程度的两性特征, 即两性特征在同一个体上具有不同程度的混杂现象。可分为两大类: 真两性畸形 (true hermaphroditism) 和假两性畸形 (pseudohermaphroditism)。

#### (一) 真两性畸形

真两性畸形是指患者体内具有睾丸和卵巢两种性腺组织, 而内外生殖器分化可以有很大变异。外生殖器呈男性或女性, 或男女性混淆, 分化不清, 社会性别 (Gender/social gender) 为男性或女性。性腺可以是单独的卵巢 (ovary) 或睾丸 (testis), 也可以是卵巢与睾丸在同一性腺内的

卵辜 (ovotestis)。患者的性腺, 约有 40% 是一侧为卵巢, 另一侧为辜丸; 另约 40% 一侧为卵巢或辜丸, 另一侧为卵辜; 还有约 20% 两侧均为卵辜, 或一侧为卵辜, 另一侧无性腺。

1. 染色体核型。真两性畸形染色体核型 (karyotype) 多数为 46, XX 型, 还有 46, XX / 46, XY 嵌合型 (gomphosis) 46, XY 较少见。其他还有 45, X / 46, XY 嵌合型; 46, XX / 47, XXY 嵌合型等。

2. 发生机理。①核型 46, XX。这类患者一侧有卵巢, 另一侧有辜丸或卵辜。其形成可能是由于 Y 染色体的 SRY 基因易位 (translocation) 到 X 染色体或某一常染色体上; 少数可能是由于 XY 嵌合型未被检出。②核型 46, XY。这类患者一侧为卵巢, 另一侧为辜丸。此型真两性畸形的发生可能与 Y 染色体特异的 3.4kb DNA 重复序列 (DYZ1) 的部分或全部缺失 (deletion) 有关; 也可能是由于 XX 嵌合型未被检出。③核型为 45, X / 46, XY。这类患者一侧为发育不良的卵巢, 另一侧为发育良好的辜丸。其形成是由于在卵裂时 Y 染色体发生丢失所致。④核型为 46, XX / 46, XY。这类患者一侧为辜丸, 另一侧为卵巢; 也可能一侧为辜丸, 另一侧为卵辜。其形成是由于卵 (ovum) 和极体 (polar body) 分别被不同精子 (sperm) 受精, 然后融合 (fuse) 发育所致。⑤核型为 46, XX/47, XXY 嵌合型。X 染色质 (X chromatin)、Y 染色质 (Y chromatin) 各有一个。为受精卵在胚胎发育的卵裂初期染色体不分离所致。

## (二) 假两性畸形

假两性畸形是指性腺和染色体核型只有一种, 但其外生殖器或副性征具有两性特征或两性混杂。假两性畸形又分为女性假两性畸形 (female pseudohermaphroditism) 和男性假两性畸形 (male pseudohermaphroditism) 两种。

1. 女性假两性畸形。患者的染色体核型为 46, XX, 性腺是卵巢, 有子宫和阴道。发生女性假两性畸形最常见的原因: ①先天性肾上腺皮质增生症 (Congenital adrenal cortex hyperplasia)。此症是一种常染色体隐性遗传病 (autosomal recessive hereditary disease)。②在胚胎发育期或分娩后受到内、外源性或母源性雄性激素 (androgen) 过多的影响。

如在孕期, 特别是孕早期孕妇服用有雄性激素作用的药物或因母体卵巢或肾上腺患有男性化作用的肿瘤, 就会导致母体雄性激素增高。以上原因均可造成女性胎儿外阴的男性化 (virilism)。

2. 男性假两性畸形。患者的染色体核型为 46, XY, 性腺为辜丸或发育不良的性腺。发生男性假两性畸形常见病因有: ①辜丸女性化综合征 (testicular feminization syndrome)。此征又称为雄性激素不敏感 (androgen insensitive) 男性假两性畸形, 是男性假两性畸形中最常见的类型, 为 X 连锁隐性遗传 (X-linked recessive hereditary)。② $17\alpha$ -羟化酶 ( $17\alpha$ -hydroxylase) 缺陷。是男性假两性畸形类型之一, 为常染色体隐性遗传。③ $17\beta$ -还原酶 ( $17\beta$ -reductase) 缺陷。为常染色体隐性遗传。④ $17, 20$ -碳链酶 ( $17, 20$ -desmolase) 缺陷。为 X 连锁隐性遗传。⑤ $5\alpha$ -还原酶 ( $5\alpha$ -reductase) 缺陷。为常染色体隐性遗传。

## (三) 诊断与鉴别诊断

外生殖器有阴茎或阴囊而性染色体为 46, XX 时, 应考虑真两性畸形。诊断必须通过开腹探查

(Abdomen ascertainment) 或腹腔镜 (laparoscope) 从外观辨认卵巢与睾丸两种性腺组织, 并对性腺进行活检, 送病理检查, 明确两种性腺组织的存在。不能只靠外生殖器和性染色体进行诊断。对真两性畸形的鉴别, 必须有卵巢和睾丸组织的病理鉴定才能确诊。真两性畸形有时不易与 45,X/46,XY 性腺发育不全和先天性肾上腺皮质增生相鉴别, 它们均有类似的外生殖器发育异常。混合型性腺发育不全有可能是发育不全的真两性畸形。

## 二、性逆转综合征

性逆转综合征 (sex reversal syndrome) 是指患者的核型与表型相反, 也称为性反转综合征。包括 46, XX 男性和 46, XY 女性两种类型。

### (一) 46, XX 男性

核型为 46, XX, 表型为男性。睾丸发育不良、隐睾, 阴囊发育不良, 尿道下裂。精子少或无精子。阴毛呈女性分布。其病因可能是由于: 患者体内存在 XX / XY 嵌合体, 但未能从外周血 (Peripheral Blood, PB) 染色体检查中检出; 存在光学显微镜 (optical microscope) 下未能识别的 Yp / XD、Y / 常染色体间的易位; 参与性别决定 (sex determination) 的其它基因发生突变 (mutation)。

### (二) 46, XY 女性

该类患者是一种染色体性别和性腺性别不相符合的性逆转综合征, 也称 XY 单纯性腺发育不全。患者染色体核型为 46, XY, 表型为女性, 缺乏睾丸, 其性腺组织常常向卵巢方向分化发育, 内、外生殖器属发育不良的女性, 双侧条索状性腺 (streak gonads), 有原发性闭经 (primary amenorrhea), 乳房及第二性征不发育。

其病因目前认为与 46, XX 男性相同, 是由于: 患者体内存在 XX / XY 嵌合体, 但未能从外周血 (Peripheral Blood) 染色体检查中检出; 存在光学显微镜下未能识别的 Yp / XD、Y / 常染色体间的易位; 参与性别决定的其它基因发生突变。但也有人认为, 本症属睾丸发育不全所致, 属 X 连锁遗传, 不能排除常染色体隐性遗传。近期的研究提示, 性别决定的关键是睾丸组织的分化发育。90 年代初, Sinclair 等揭示了在胎生哺乳动物的 Y 染色体短臂存在着决定性别的主宰基因—Y 染色体性别决定区基因 (sex determining region of the Y, SRY)。而 SRY 是睾丸决定因子 (testis determining factor, TDF) 的最佳候选基因 (candidate gene)。许多证据表明 SRY 基因在胚胎的极早期决定着原始性腺向睾丸发育。根据国内外学者所做的大量研究证实, 46, XY 女性所发生的性反转 (sex inversion) 是由于 SRY 基因的突变, 使其编码的 SRY 蛋白残缺不完整甚至缺乏; 或是由于 SRY 蛋白作用所必须的另一种基因的功能丧失所致。

## 三、XY 单纯性腺发育不全

### (一) 临床表现

在胚胎早期睾丸不发育, 未分泌睾酮 (testosterone) 和一种称作苗勒管抑制素 (Mullerian

inhibiting substance, MIS) 的激素, 因此中肾管 (mesonephric duct) 缺乏睾酮刺激, 未能向男性发育, 副中肾管 (Mullerian duct) 未被 MIS 抑制而发育为输卵管、子宫与阴道上段, 外生殖器不受雄激素 (male hormone) 影响而发育为女性外阴。其临床特点为正常的女性内外生殖器官, 双侧条索状性腺, 染色体为 46,XY, 称 XY 单纯性腺发育不全 (XY pure gonadal dysgenesis)。Swyer (1995) 首先描述了此类疾病, 故亦称为 Swyer syndrome。此类患者出生后均按女性生活, 常因青春期乳房不发育或原发闭经而就诊。

## (二) 鉴别诊断

本病需与完全型雄激素不敏感综合征 (完全型睾丸女性化) 和 46,XY 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏相鉴别。这三类患者染色体均为 46,XY, 外生殖器均为女性, 但由于病因不同, 临床表现也有所差别。XY 单纯性腺发育不全患者乳房不发育, 有阴道和子宫, 人工 (月经) 周期 (artificial menstrual cycle) [人工周期试验是指在单用雌激素 (Estrogen) 没有引起撤退性出血的情况下, 口服 21 日己烯雌酚 (diethylstilbestrol, DES) 的最后 4 日每日加肌肉注射 (intramuscular injection) 黄体酮 (Progesterone) 20mg, 用于检查子宫内膜是否有生理性增殖反应] 有撤退出血, 性腺为条索样; 完全型雄激素不敏感综合征患者的乳房发育, 阴道呈盲端 (caecum), 无子宫 (womb/uterus), 人工周期无反应, 性腺为发育不良的睾丸; 而 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏的患者虽亦无乳房发育, 阴道也呈盲端, 人工周期也无反应, 但患者常伴有高血压 (Hypertension)、低血钾 (Hypokalemia)。

目前认为 XY 单纯性腺发育不全的主要病因是由于 SRY 基因的突变或 SRY 蛋白作用所必须的另一种基因的功能丧失所致。

本病患者已有通过供卵和体外胚胎移植 (试管婴儿) 成功妊娠的报道。

## 四、XX 单纯性腺发育不全

此类患者的临床表现与 XY 单纯性腺发育不全基本相同。表现型为女性, 身高正常, 类似去睾 (extesticulate) 体型, 原发闭经, 神经性耳聋 (nerve deafness) 发生率稍高。乳房及第二性征不发育, 内外生殖器为发育不良的女性, 有输卵管、子宫与阴道。用人工周期可以来月经。性腺呈条索状, 但染色体为 46,XX, 区别于 XY 型。此类患者出生后也均按女性生活, 因青春期乳房不发育或原发闭经而就诊。成年时血清雌激素水平低下, 促性腺激素水平升高。不同于 XY 单纯性腺发育不全的是, 性腺发生肿瘤甚少。

已有报道多个家族姐妹中有 2 个以上的患者, 父母中有近婚史, 提示可能是一种常染色体隐性遗传病, 但仅限于 46,XX 个体。性腺发育不全可来自基因突变 (gene mutation), 亦可由于染色体异常, 因此染色体正常并不排除性腺发育不全。因基因突变而造成性腺发育不全的, 其姐妹或母系其他后裔也有可能发生此病。

诊断需与其他病因造成的原发闭经相鉴别。对于染色体为 46,XX 的原发闭经患者, 通过腹腔镜观察双侧为条索状性腺即可诊断 XX 单纯性腺发育不全。与先天性卵巢发育不全 (congenital ovarian hypoplasia, 即 Turner 综合征) 的区别是此类患者身材较高, 且无其他 Turner 综合征的

躯体异常特征。

有关 XX 单纯性腺发育不全的形成原因仍不明确，目前认为有以下可能：①常染色体隐性遗传病；②基因突变或染色体异常。

## 五、SRY 基因诊断在性发育异常中的应用

在人类性别决定中关键是有无 Y 染色体，有 Y 染色体则有睾丸发育，有睾丸即可分泌雄性激素，而雄性激素可使个体发育为男性。这是因为在 Y 染色体的短臂上载有睾丸决定因子（testis determining factor, TDF）基因。而在 Y 染色体上的性别决定区（sex determining region Y）SRY 基因被证明是 TDF 的最佳候选基因。SRY 在胚胎的极早期即决定着原始性腺向睾丸发育。但是，性别的决定和分化又是一个极其复杂和多环节的过程。通常，染色体化性别、性腺性别和表型性别是协调一致的，但其中任何一个环节出现差错都可能造成上述各种层次的性别不一致而发生多种多样的性别差异。人类性别决定可能是 SRY 基因为主导，一系列基因参与协调表达的调控串模式，而性别的分化则可能是由 SRY 基因决定性别后，再由其他因素参与共同完成的。一旦 SRY 基因发生缺失或突变均会造成性发育异常。临床上，SRY 基因检测是诊断性别发育是否异常的重要手段。

## 第二节

## 不孕不育症与遗传

凡婚后未避孕、有正常性生活、同居 2 年而未曾受孕者，称不孕症（infertility）。婚后未避孕而从未妊娠者称原发性不孕（primary infertility），曾有过妊娠（包括足月妊娠，早产，流产，异位妊娠，葡萄胎等）而后来在没有避孕情况下连续 2 年不孕者称继发性不孕（secondary infertility）。根据不孕患者的性别，可分为男性不育与女性不孕，但有时双方都有异常，不易区分。据调查，已婚夫妇不孕约占 15%，其中女性不孕约占 40%~50%，男性不育约占 30%~40%，原因不明者约占 15%~20%。

不孕的原因繁多复杂，有遗传性的也有非遗传性的，其中由遗传疾病引起的不孕症包括生化代谢异常性、染色体异常性和单基因突变性，而且男女有别。本节只简单介绍与遗传相关的而且比较常见的不孕不育症的遗传病理学改变或相关疾病。

### 一、男性不育与遗传

男性不育症患者中有相当部分是与遗传疾病有关的。这些疾病涉及的范围，上至下丘脑产生促性腺激素释放激素障碍引起的精子生成（spermatogenesis）障碍，下至输精管梗阻引起的无精子症（azoospermia）。其中主要包括 kal1mann 综合症、Prader-Willi 综合征、Bardet 综合征、镰状细胞贫血（sickle cell anemia）、地中海贫血（Thalassemia）等影响睾丸前因素的遗传性疾病



病; Klinefelter 综合征、Noonan 综合征、46XX 男性等影响睾丸的遗传性疾病; 囊性纤维化 (cystic fibrosis)、先天性双侧输精管缺如、特发性附睾梗阻 (Idiopathic epididymis obstruction)、多囊肾 (polycystic kidney)、不动鞭毛综合征 (Fixed flagellum syndrome)、 $5\alpha$ -还原酶缺乏等影响睾丸后因素的遗传疾患。在目前的医疗条件下上述某些疾患引起的男性不育症是可以经过治疗或人工授精 (artificial insemination) 而生育的, 这样就会把疾病遗传给他们的后代, 因此在治疗男性不育症时要预先排除上述遗传性疾患, 以免给患者和他的后代造成不幸。

### (一) Y 染色体数目和结构异常

1. 数目异常: 造成男性不育的染色体数目异常最典型的例子是克氏综合征 (Klinefelter syndrome), 其核型是 47, XXY, 占男性不育症患者的 1/10; 而超雄综合征 (Super male syndrome, 其核型为 47, XYY) 患者生殖器发育通常是正常的, 大多有生育能力。

2. 结构异常: Y 染色体的短臂 (short arm, Yp) 或长臂 (long arm, Yq) 缺失都可以导致男性不育。位于 Y 染色体短臂末端的 SRY 基因决定睾丸生长发育而影响精子的产生, 然而, 正常精子的产生是受 Y 染色体短臂上 SRY 以外的其他基因的影响, 其中主要是位于 Y 染色体长臂近端 Yq11.23 上的 AZF (azoospermia factor) 基因 (包括 AZFa、AZFb 和 AZFc) (1-1)。该区域的缺失将导致男性不育症, 又称 Y 染色体微缺失综合征 (Micro loss syndrome), 呈 Y 染色体连锁遗传方式 (Y-linked inheritance, 也称 Y 伴性遗传)。12% 的非阻塞性无精病例和 6% 的少精 (<5 百万 /ml) 病例都发现有 AZF 基因在内的 Y 染色体长臂微缺失 (Long arm micro lack), 并以 AZFc 缺失最常见。

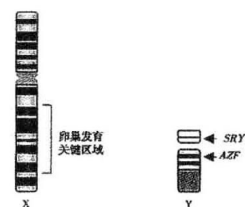


图 1-1-1 X 染色体和 Y 染色体

3. 其他异常: 包括 Y 倒位 (inversion) 引起的变异性 Y 染色体和 X 染色质的异常等都与男性不育相关 (表 1-1)。

### (二) 其他染色体异常

主要是相互易位 (reciprocal translocation), 其次是罗伯逊易位。罗伯逊易位 (Robertsonian translocation)、与 X 或 Y 染色体相关的染色体平衡易位 (Balanced translocation) 和额外标志染色体 (mark chromosome) 都会引起生精功能障碍和不育症。这种染色体异常可能导致基因不平衡, 产生少精症或无精症。部分病例即使能使配偶怀孕, 但最终也往往导致流产。

在评估结构性 X 染色体异常导致女性不孕的可能性时应特别注意三点: (1) 断裂点 (breaking point) 是否落在卵巢发育关键区域上; (2) 断裂点是否正好发生在基因上而改变了基因的正常功能; (3) X 染色体失活偏好 (skewed X chromosome inactivation) 现象对有关异常染色体和有关基因功能的影响。

### (三) 性逆转综合征

患者表型为男性, 染色体核型为 46, XX。临床表现与克氏综合征 (Klinefelter syndrome) 相似: 小睾丸、隐睾、尿道下裂、外生殖器小, 乳房增大、无精症。睾丸活检 (Testicular biopsy) 缺乏