

女性生殖保健与

药物治疗



主 编 张全胜 张玉珍
副主编 丁 明 张 涛
主 审 张嵒美

山东科

版社

序

女性生殖保健涉及妇女生活质量、女性素质、优生优育等,是妇幼卫生保健工作的重要内容。国内这方面的专著较少。张全胜同志等收集有关资料,并结合自己的工作经验,编著出版《女性生殖保健与药物治疗》一书,围绕妇女一生不同时期的生殖生理变化特征,对内分泌失调引起的各种疾病,从病因、临床表现和药物治疗等方面做了详细叙述,并着重介绍在这个领域近几年药物治疗的进展,具有较高的科学价值和实用性,通俗易懂,是一本适合妇幼保健工作者和广大读者阅读的好书。因此,我很高兴为本书作序并向读者推荐。

吴葆杰

一九九六年一月

前 言

妇女是人类的母亲。妇女的健康与整个民族素质的提高、社会的发展密切相关。女性的生殖保健、优生优育涉及每个家庭,影响中华民族的未来,是一项具有重要意义的群众性的社会工程。

党和政府历来重视和关心妇幼保健工作,世界卫生组织也将妇幼保健列为初级卫生保健的八大任务之一。普及女性卫生保健知识,实现“2000年人人享有健康”的目标,是广大妇幼保健工作者乃至全体医务工作者应尽的义务。

随着经济文化的发展,昔日以母婴保健为中心的妇幼卫生工作已不能涵盖今日妇女保健工作的全部内容。由于女性性生理和生殖内分泌的特殊情况以及女性在计划生育中所处的重要地位,需要开展女性一生中各个性机能变化时期的保健。本书针对女性一生中中性机能的变化,重点介绍每一时期生殖内分泌失衡及药物治疗。从青春期到更年期长达30多年的时间里,女性要经历婚姻、怀孕、生育、哺乳、绝经等过程。了解每一时期的生殖生理的变化,掌握药物调整和治疗原则,有益于女性保健和优生优育,从而达到降低

女性因生理或生殖功能紊乱而引起的疾病的发生率，
改善女性的生活质量，提高女性健康水平的目的。

愿本书成为广大姐妹们的良师益友。

张全胜 张玉珍

1996年1月

目 录

第一章 概论	(张全胜)(1)
第一节 女性生殖器官及生理功能	(1)
一、外生殖器	(1)
二、内生殖器	(1)
第二节 女性生殖内分泌调节与月经周期	(3)
一、生殖内分泌调节轴的组成及其内分泌功能	(3)
二、生殖内分泌激素与性轴的相互作用	(6)
三、月经周期的调节	(7)
第三节 女性激素与人工合成制剂	(8)
一、女性激素化学结构与生物合成	(8)
二、女性激素生理作用	(10)
三、人工合成甾体激素生物效能	(12)
四、常用甾体激素药物	(15)
第二章 青春期生殖保健与月经失调的药物治疗	(张涛)(19)
第一节 青春期性生理与性心理特征	(19)
一、生殖系统发育成熟与第二性征	(19)
二、性心理的发育和发展变化	(20)
三、青春期生殖内分泌调节	(20)
第二节 青春期生殖保健	(21)
一、心理卫生保健	(21)
二、生理卫生保健	(22)

第三节 青春期生殖内分泌紊乱与月经失调的药物治疗	(23)
一、功能失调性子宫出血	(24)
二、闭经	(30)
三、痛经	(33)
四、经前期紧张综合征	(41)
五、月经稀发	(44)
六、月经频发	(45)
第三章 女性不孕症药物治疗	(张涛)(46)
第一节 不孕症病因与治疗原则	(46)
一、病因	(46)
二、不孕症治疗原则	(48)
第二节 常用治疗药物	(49)
一、促排卵药物	(49)
二、抗子宫内膜异位症药物	(54)
三、其他常用药物	(55)
四、中医中药	(56)
第四章 孕期、哺乳期用药	(丁明)(59)
第一节 药物对胎儿和新生儿的影响	(59)
一、孕周与药物致畸的关系	(59)
二、孕期禁用药物(肯定致畸或产生损害)	(60)
三、孕期慎用药物(潜在致畸或产生损害)	(62)
四、不良嗜好对胎婴的影响	(68)
第二节 哺乳期用药对婴儿的影响	(69)
一、哺乳期禁用和慎用药物	(70)
二、哺乳期妇女用药注意事项	(72)
第五章 避孕节育	(张全胜)(73)
第一节 受孕与避孕	(73)

一、受孕	(73)
二、避孕	(76)
第二节 甾体类避孕药	(79)
一、甾体避孕药抗孕原理	(79)
二、甾体避孕药副作用及处理	(80)
三、甾体避孕药安全性问题	(83)
四、甾体避孕药的生物活性评价	(87)
五、常用药物介绍	(90)
第三节 其他避孕方法	(99)
一、阴道用避孕药	(99)
二、月经周期避孕法	(101)
三、分娩后及哺乳期避孕	(104)
四、阴道用避孕工具	(105)
五、宫内节育器	(106)
六、终止妊娠药	(114)
第六章 更年期保健与药物	(张玉珍)(127)
第一节 更年期生殖生理内分泌及心理变化特征	(127)
一、生殖生理内分泌的变化	(127)
二、心理变化	(129)
第二节 更年期内分泌失调与药物调整	(130)
一、更年期月经失调与药物调整	(130)
二、更年期综合征临床表现与治疗	(131)
第三节 更年期发病倾向与药物预防	(139)
一、骨质疏松症的治疗和预防	(140)
二、更年期冠心病	(142)
第四节 更年期性问题及调整	(148)
一、影响性功能的因素	(148)

二、保持合谐性生活应注意的问题	(150)
第七章 老年保健与抗衰老	(张玉珍)(152)
第一节 老年期身心变化	(152)
一、老年期生殖器官及内分泌的变化	(152)
二、老年人的心理变化	(153)
第二节 老年人用药问题	(154)
一、老年人药物代谢动力学特点	(154)
二、老年人药效动力学特点	(156)
三、常用药物对老年人的影响	(157)
四、老年人用药原则	(161)
第三节 抗衰老药	(162)
一、抗氧化剂与自由基清除剂	(162)
二、微量元素制剂	(165)
三、免疫功能增强剂	(166)
四、大脑功能促进剂	(167)
第四节 祖国医学与强身	(169)
一、扶正强壮药的应用	(169)
二、养生与强身	(175)

第一章 概 论

第一节 女性生殖器官及生理功能

女性生殖器官由体外可见到的外生殖器和体内的内生殖器两部分组成。

一、外生殖器

外生殖器又称外阴，位于耻骨联合至会阴以及左右两股内侧之间。主要组成部分有：阴阜、大阴唇、小阴唇、阴蒂、阴道前庭、处女膜、前庭球、前庭大腺、尿道口、会阴。

二、内生殖器

内生殖器包括阴道、子宫、输卵管、卵巢。

(一)阴道 位于内外生殖器之间，为一富有弹性的管腔。成年女性的阴道上皮受卵巢产生的性激素的作用而发生周期性变化。阴道虽不含腺体，但阴道上皮分泌物、宫颈粘液和子宫内膜分泌液可使阴道壁保持湿润。阴道杆菌能够分解上皮细胞内含有的糖原，产生乳酸，使阴道保持一定酸度，起到自洁作用。阴道具有收缩、扩张、分泌和吸收的生理功能，它是月经和白带排出的通路，是性交器官，也是产道的组成部分。

(二)子宫 位于盆腔中央，是一个壁厚、中空、前后扁平的梨形器官。它由平滑肌组织构成。子宫可分为子宫体、子宫底、子宫颈和子宫峡部。子宫壁分为三层：内层是粘膜层即子宫内膜；中层是肌层；外层是浆膜层。子宫内膜血管分布因卵

巢激素和妊娠的变化而异。内膜间质含有富于变化的螺旋微动脉,它们是围绕内膜腺体的终末血管。间质细胞在孕激素的作用下生长发育为蜕膜细胞,在经期出血时脱落或在分娩时随胎盘脱落。正常子宫内膜因卵巢分泌激素水平不同而发生周期性改变。子宫是月经产生和胎儿发育生长的器官。

子宫颈在生殖中也占有重要地位。子宫颈的收缩活动、宫颈粘液的性质等对精子通过子宫颈产生直接影响。

(三)输卵管 呈管状,左右各一,长约8~14cm。每侧输卵管有2个开口,内侧开口于宫腔,外侧开口于腹腔。从内口到外口,输卵管分为间质部、峡部、壶腹部、伞部四部分。伞部为输卵管的最末端,周缘有多条放射状不规则突起,具有吸引卵子的作用。输卵管是精子和卵子的通道和结合场所,也是雌、孕激素的靶器官。它具有同时向相对方向运送精子和卵子的独特功能,输卵管的分泌液对精子的存活、受精卵的卵裂是必需的。

(四)卵巢 为女性的性腺。左右各一,为扁椭圆形。是产生卵子和女性激素的场所,因而具有生殖和内分泌两种功能。生殖功能表现为每个月经周期中排卵1次,内分泌功能表现为周期性分泌女性激素。卵巢实质又分皮质和髓质两部分。皮质内有数十万个初级卵母细胞及发育到不同阶段的卵泡,卵泡之间是致密的结缔组织。随着年龄的增长,皮质愈来愈薄。髓质中的结缔组织比较疏松,含丰富的血管、淋巴管和神经。卵巢内结缔组织又称卵巢间质。进入更年期时,卵巢功能逐渐下降,绝经期后,卵巢逐渐失去功能并萎缩。

第二节 女性生殖内分泌调节与月经周期

女性生殖功能的一个明显现象是月经。从14岁左右月经来潮到50岁左右月经停止,女性生殖器官经历着多次的变化,这些变化是在生殖内分泌系统的调节下进行的。这个调节系统称为生殖内分泌调节轴,也叫月经周期调节轴,简称性轴。

一、生殖内分泌调节轴的组成及其内分泌功能

生殖内分泌调节功能是在大脑皮层的控制下,由丘脑下部、脑垂体前叶、卵巢相互调节完成的。特别是丘脑下部、脑垂体、卵巢三者之间的相互作用,是调节生殖的主要环节,称为丘脑下部—脑垂体—卵巢轴。

(一)丘脑下部 也称下丘脑,是中枢神经系统和垂体间的通路。下丘脑中底部神经组成神经分泌导体,从下丘脑其他部位来的传入冲动,从大脑其他部位来的上行及下行冲动,无论是神经性兴奋还是化学性刺激,都会聚集在这些神经元上,引起神经分泌反应,从而有效地调节各种代谢。与生殖生理关系最为密切的促性腺激素释放激素(GnRH)是下丘脑释放的激素之一。GnRH又称促黄体激素释放激素(LHRH),是一种直线排列的10肽,分子量约为1000。目前认为GnRH是调节脑垂体促性腺激素释放的唯一因素。大脑皮层与下丘脑直接相连,通过这些连接,下丘脑可直接受大脑控制。下丘脑对垂体前叶的控制不是依靠神经通路,而是依靠垂体—门脉系统的神经体液联系。通过这种联系,GnRH可诱发脑垂体释放两种促性腺激素即促卵泡素(FSH)和黄体生成素(LH)。而

脑垂体释放的 FSH 和 LH 又对下丘脑 GnRH 的释放产生反馈性调节作用。

(二)脑垂体 主要由腺垂体和神经垂体两部分组成,两者皆具内分泌功能。体内一些重要的内分泌激素主要来源于腺垂体的远部。其中调节卵巢功能的促性腺激素有两种:促卵泡成熟激素(FSH)和黄体生成素(LH),也属于肽类结构。FSH 具有刺激卵巢中卵泡生长发育的功能,在 LH 的参与下使卵巢产生雌激素。LH 具有促使成熟的卵泡排卵的功能,在 FSH 的参与下使黄体形成并产生孕激素和雌激素。FSH 和 LH 通过对卵巢酶系统活性的抑制和激动来调节和控制卵巢激素的合成与分泌,而卵巢激素对脑垂体 FSH 和 LH 的释放以及下丘脑 GnRH 的释放有反馈性调节作用。

脑垂体还分泌一种生殖肽激素即泌乳素(PRL)。它作用于乳腺组织可促进乳蛋白的合成。PRL 可影响卵巢激素的合成。

(三)卵巢 卵巢的内分泌功能与卵子的生长、发育、成熟、排卵以及孕卵的发育密切相关。

1. 垂体促性腺激素和卵巢性激素对卵泡生长发育起着重要的调节作用 卵巢内基本生殖单位是原始卵泡,其发育受卵巢本身控制。随着原始卵泡中颗粒细胞的变化,成为初级卵泡。初级卵泡进一步发育,细胞内出现 FSH、雌激素和睾酮的受体,因此 FSH、雌激素、睾酮对初级卵泡的生长发育起着重要的调节作用。随着卵泡膜的出现,初级卵泡便由无血管的卵巢皮质转移到富于血管的髓质中去,使之获得外周血浆的激素,发育而形成次级卵泡。

2. 垂体激素对 FSH 产生协同作用,促使卵细胞的发育

成熟 初级卵泡发育成排卵前卵泡约需 14 天。在这段时间内,颗粒细胞在 FSH 作用下,在卵泡内膜分泌甾体激素细胞的协同下,发生一系列变化:卵泡液形成;诱发芳香化酶活性使雌激素合成增加;PRL 受体和前列腺素受体出现;它们影响甾体激素的生成,参与对颗粒细胞功能的调节,诱发 LH 受体,使其数量逐渐增加,到排卵前最多。次级卵泡对 LH 的敏感性不断增强,卵泡液中 LH 的水平也升高,促使甾体激素合成能力加强。当次级卵泡处于排卵前期末时,LH 含量突然升高,甾体激素浓度在排卵前也达到最高水平。

3. 雌二醇和 LH 的大量释放导致排卵 排卵前,卵泡内 17β -雌二醇浓度明显升高。其原因主要是卵泡膜细胞在 LH 刺激下分泌的雄激素由颗粒细胞芳香化反应变为雌激素,另外卵泡细胞本身也产生一些雌激素。 17β -雌二醇的水平升高对神经内分泌中枢起反馈调节使 LH 和 FSH 大量释放,促使卵泡出现一系列结构和生化方面变化,致使排出成熟的卵细胞。

4. 黄体形成,产生孕酮和雌激素 排卵后,破裂的卵泡发育而成黄体。黄体细胞产生大量孕酮,黄体中期最高,晚期下降,这时黄体细胞对 LH 的敏感性也下降。黄体也分泌一定量的雌激素和雄激素,以月经周期的第 13~17 天分泌量最大,第 22 天后明显减少。在月经周期的第 24 天(即排卵后 9~10 天),黄体开始退化,分泌女性激素减少。一般黄体寿命为 12~16 天,平均为 14 天。

一旦受孕,黄体便不再萎缩,能维持到妊娠 4~6 个月,在孕 6~9 周孕酮逐渐转由胎盘产生。卵泡膜黄体细胞在孕 10~11 周进一步萎缩。颗粒细胞退化较晚,有部分细胞维持其

酶的活性直至妊娠足月。妊娠期卵巢发育中的卵泡由于没有垂体促性腺激素的刺激很快转为闭锁卵泡,而卵巢间质的分泌功能加强。

一个性成熟期的健康妇女,除妊娠及哺乳外,卵巢内不断发生着卵泡发育与成熟、排卵、黄体形成与退化等周期性变化。在每一个卵巢周期性变化中,虽有多数卵泡发育,但当卵泡生长达初级卵泡时,闭锁卵泡数量增加,因只有一个次级卵泡继续分化发育达排卵前卵泡。所以,由排卵失去的卵细胞为数极少。比如 30 年中每 28 天排一个卵,一生中排卵总数仅 400 个左右。

由于排卵与内分泌关系密切,可通过测定月经中期的 LH 峰;孕酮与基础体温的关系;阴道涂片和宫颈粘液检查等来预算排卵时间,但排卵的远期预测(至少 6 天以前)还比较困难。

二、生殖内分泌激素与性轴的相互作用

(一)下丘脑 GnRH 释放有两种形式 下丘脑一方面控制整个月经周期促性腺激素的合成及少量释放;另一方面是在月经中期排卵前大量释放 GnRH,促使垂体分泌 LH 出现高峰。

(二)垂体促性腺激素脉冲性释放 LH 的释放呈脉冲性。在月经期中,每 1~2 小时释放一次。其脉冲性释放受 GnRH 控制。性甾体激素可通过对下丘脑的反馈作用对 LH 的脉冲性释放产生调节。

垂体释放的两种促性腺激素呈协同作用,FSH 刺激卵泡发育,在少量 LH 参与下促使卵泡分泌雌激素。LH 在一定量的 FSH 共同作用下促使排卵、黄体形成及分泌孕激素和雌激

素。

(三)卵巢激素对下丘脑及垂体的反馈调节 大量雌激素对下丘脑 GnRH 呈现正反馈和负反馈作用:成熟卵泡分泌大量的雌激素在月经周期中出现第一个雌激素高峰,促使 GnRH 大量释放,出现 LH 高峰,呈正反馈作用。成熟的黄体形成后血中雌激素出现第二个高峰,但由于黄体分泌大量孕酮,这两种激素共同作用的结果是抑制 GnRH 释放,FSH 和 LH 分泌减少,呈负反馈作用。

少量雌激素对下丘脑 GnRH 分泌产生正反馈作用,从而刺激脑垂体分泌 FSH 和 LH。

少量孕激素对下丘脑 GnRH 释放产生正反馈作用,使 FSH 和 LH 分泌增加。

大量孕激素对下丘脑和脑垂体均产生负反馈作用,使 FSH 和 LH 分泌减少。

三、月经周期的调节

在卵巢分泌女性激素的周期性变化与影响下,子宫内膜也发生相应的周期性变化。子宫内膜在一个月经周期中大致要经历修复、增生、分泌、萎缩、脱落等过程。根据内分泌激素的变化和子宫内膜的相应改变将月经周期分为四个阶段:

(一)子宫内膜修复增生期 随着前次月经周期的卵巢黄体萎缩过程,孕激素和雌激素的分泌量随之下降,少量雌、孕激素对下丘脑和脑垂体的正反馈作用的结果使 GnRH 分泌增加,因而 FSH 分泌增加,促使卵泡生长发育,FSH 在少量 LH 的协同下,促使卵泡分泌雌激素,在雌激素作用下,子宫内膜开始修复和增生。随着雌激素分泌量的增加,对下丘脑产生负反馈作用,导致 FSH 水平下降。

(二)子宫内膜增生晚期 当卵泡发育成熟时,大量分泌雌激素,出现第一个雌激素高峰,对下丘脑呈现正反馈作用,使之释放大量 GnRH,同时也激发垂体释放 LH,出现 LH 高峰,在 FSH 共同作用下促使成熟的卵泡发生排卵,子宫内膜进一步增生变厚。

(三)子宫内膜分泌期 LH 高峰持续 24 小时后迅速下降,FSH 也降低。破裂的卵泡形成黄体,黄体在成熟过程中分泌大量孕激素,在排卵后第 7~8 天黄体成熟时分泌量达高峰。在孕激素作用下,增生期子宫内膜转变为分泌期。同时,黄体也分泌雌激素,刚排卵后雌激素水平较低,随着黄体的发育,雌激素水平上升,黄体成熟时,出现了雌激素第二个高峰。

(四)子宫内膜脱落期 大量的孕激素和雌激素共同作用的结果导致对下丘脑负反馈作用。随着 FSH 和 LH 分泌的减少,黄体开始退化萎缩,孕激素和雌激素水平下降,子宫内膜得不到性激素的支持即发生萎缩、脱落和出血,又一次月经来潮,下一月经周期随之开始。

一个正常的月经周期也就是相邻两次月经之间的间隔时间一般为 28~30 天,如果在 21~35 天之内,恒定而且规律者也属正常。每次月经来潮的持续时间即经期,通常为 3~5 天,在 2~7 天之内也属正常。每次月经出血量平均为 50ml 左右。

第三节 女性激素与人工合成制剂

一、女性激素化学结构与生物合成

女性激素的基本结构是环戊烷多氢菲环。即一个苯环、两个萘环、三个菲环,再加上一个戊烷。环戊烷多氢菲环又称甾

环,因此又称为甾体激素,或类固醇激素。按照碳原子的数目和功能,性甾体激素可分为三大类:碳-21 序列者是孕激素,其基本结构是孕烷核;碳-19 序列者是雄激素,其基本结构是雄烷核;碳-18 序列者为雌激素,其基本结构是雌烷核。

甾体激素的生物合成过程基本相同。正常的卵巢组织能够产生雌、孕、雄三种甾体激素。除了胎盘以外,所有产生甾体激素的器官都由乙酸合成胆固醇,血液中的胆固醇进入卵巢细胞后,直接进入甾体激素的合成途径,在合成甾体激素细胞的线粒体内,转化为孕烯醇酮,在酶的作用下经过一系列变化而成为雄烯二酮。雄烯二酮是甾体激素的前体,它通过芳香化酶转化为碳-18 序列的雌酮;也可被 17β -醇甾-脱氢酶转化成睾酮,睾酮再被芳香化成为雌二醇。外周血中还有雌三醇,它属雌二醇和雌酮在外周代谢的产物。在体内,雌二醇生物活性最强,其次是雌酮与雌三醇。血中有一定量雌激素,是由雄激素外周转化而成,这也是绝经后妇女发生子宫出血的原因之一。绝经后妇女的雄激素,特别是雄烯二酮,主要来源于肾上腺。正常非孕妇女,雌二醇的产生率大约每日 $100\sim 300\mu\text{g}$,雄烯二酮是每日 3mg 。约有 1% 的雄烯二酮在外周转化为雌酮。由于雄烯二酮的分泌量为几毫克,而雌激素产量仅为几微克,因此即使极少量的雄烯二酮转化为雌激素,也会明显增加雌激素的总量。经测 24 小时尿中雌激素总排泄量,由高至低依次为:排卵前期、黄体期、卵泡期、绝经期、青春前期。

孕酮是卵巢分泌的,是具有生物活性的主要孕激素。非孕妇女,不能由前体激素外周转化成孕酮,因此其产生率是卵巢和肾上腺分泌量的总和。排卵前期孕酮产生率为每日 $2\sim 3\text{mg}$,排卵后黄体形成,产生率增至每日 $20\sim 30\text{mg}$ 。