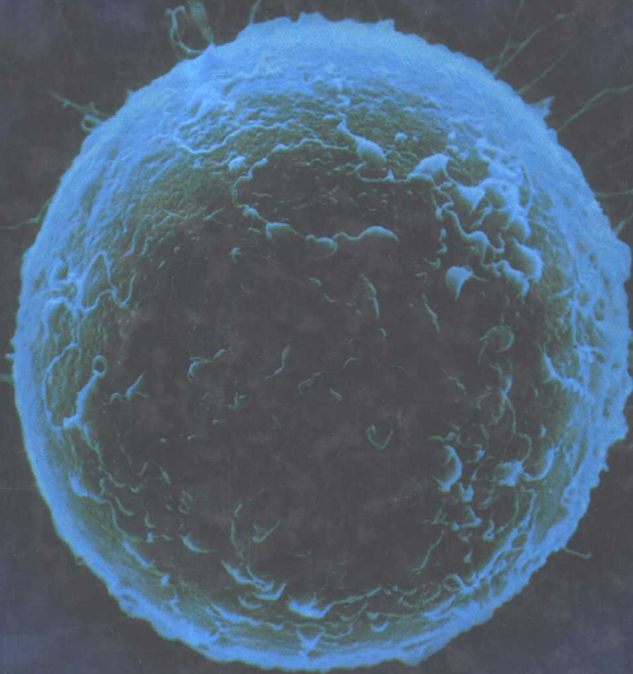
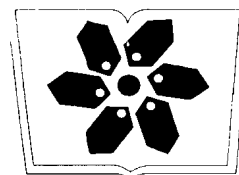


张丽珠
主编

临床生殖内分泌与不育症



科学出版社



中国科学院科学出版基金资助出版

临床生殖内分泌与不育症

主编 张丽珠

科学出版社

2001

内 容 简 介

本书由我国第一例试管婴儿的创始者张丽珠教授主编。全书在男、女性生殖系的解剖、生理、功能、发生学的基础上,进而介绍人类生殖过程,以及与生殖相关的免疫学、遗传学、内分泌变化,重点介绍影响生殖的多种疾病及其导致的不育症。最后详尽论述了体外受精和胚胎移植新技术。编写时注重基础理论与临床的结合,但以临床为主,并附有大量图和实例,对临床和有关方面的研究具有指导意义。

读者对象:临床医师、从事生殖医学、生命科学的研究人员。

图书在版编目(CIP)数据

临床生殖内分泌与不育症/张丽珠主编.-北京:科学出版社,2001.3

ISBN 7-03-008677-5

I. 临… II. 张… III. 不孕症 IV. R711.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第65334号

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

新 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2001年3月第一次印刷 印张:37 1/2 插页:1

印数:1—3 500 字数:883 000

定价:85.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(杨中))



著名妇产科专家张丽珠教授

张丽珠简历

张丽珠，1921年上海市出生。1941年上海圣约翰大学毕业，获理学士学位。1944年圣约翰大学医学院毕业，获美国宾夕法尼亚大学颁发的医学博士学位。1946~1949年在美国约翰霍布金大学及纽约肿瘤纪念医院进行博士后工作，主攻内分泌及肿瘤早期诊断。1949~1951年受聘于英国伦敦玛丽·居里医院及海克内医院从事肿瘤及妇产科临床工作。1950年获英国皇家妇产科学院毕业证书。1951年7月回国，任上海圣约翰大学医学院妇产科副教授。1952年调北京医学院第一附属医院妇产科。1958年调北京医学院第三医院负责创建妇产科并任主任。1984年担任博士生导师，1989年为国家重点学科学术带头人。

近20多年的研究工作主要集中在生殖内分泌领域。主持国家“七五”攻关项目：优生—早期胚胎的保护、保存和发育。1988年3月培育出我国大陆首例试管婴儿，1988年3月培育出首例配子输卵管内移植婴儿。首例赠卵试管婴儿于1992年6月诞生，首例冻融胚胎试管婴儿于1995年2月诞生，首例代孕母亲试管婴儿于1996年9月分娩，被誉为“神州试管婴儿之母”，为我国妇产科学的发展做出了重要贡献。荣获全国科技进步二等奖、卫生部科技进步奖和北京市科技进步一等奖。

1991年任中华妇产科学会副理事长，1995年聘为顾问。现任《中华妇产科杂志》副主编、《中华医学杂志英文版》编委。主编的著作有《中国大百科全书·医学卷·妇产科分册》、《妇产科经验教训101例》，参加编写的重要著作有《临床妇科学》、《人类生殖调节图谱》、《实用妇科内分泌学》、《中华妇产科学》、《中国名医手术经验丛书》等。在国内外一级杂志发表学术论文100余篇。

曾荣获全国“三八”红旗手、全国卫生先进工作者、北京医科大学“桃李奖”、全国优秀归侨侨眷知识分子等荣誉称号。

编写人员名单

(以书中出现先后为序)

张丽珠	教授	北京大学医学院第三医院妇产科
杨池荪	副教授	北京大学医学院第三医院妇产科
周羨梅	教授	北京大学医学院第三医院妇产科
乔杰	副教授	北京大学医学院第三医院妇产科
潘天明	教授	北京大学医学院第三医院泌尿科
黄毅	副主任医师	北京大学医学院第三医院泌尿科
汪士昌	教授	北京大学医学院第一医院心理科
叶蓉华	副教授	北京大学医学院第三医院妇产科
林其德	教授	上海第二医科大学附属仁济医院妇产科
张小为	副研究员	北京大学医学院第三医院妇产科
王泽密	主任医师	北京大学医学院第三医院妇产科
陈秉枫	主任医师	北京大学医学院第三医院妇产科
苏延华	教授	南京军区总医院妇产科
李美芝	教授	北京大学医学院第三医院妇产科
顾方颖	教授	北京大学医学院第三医院妇产科
庄广伦	教授	中山医科大学第一附属医院生殖医学中心

前 言

生殖内分泌是从妇产科学分化出来的一门新兴学科,近十几年来进展十分迅速。它与妇女一生各时期的生理变化、疾病发生、保健措施密切相关。生殖内分泌紊乱最常见的临床表现为月经不调、不排卵及不育症。不育症患者承受着身心压抑,往往成为夫妇感情破裂,家庭不和,社会不安的因素。治疗不育症是我国计划生育政策的组成部分,和避孕相辅相成。1988年3月10日我国大陆首例试管婴儿诞生。试管婴儿技术使不育夫妇获得了做父母亲的权利。近年来发展的阴道B超技术,创伤性小,可以连续观察卵泡的发育及子宫内膜的生长,结合激素测定能提供可靠的数据,阐明了卵泡发育的不同类型和排卵及内膜生长的关系。激素的生物学效应不仅依赖激素的浓度,且与其受体水平有关。如蜕膜中的孕激素受体和蜕膜发育及胚胎着床有关,在此理论上发展了避孕药及人工流产新药物。妊娠期血液中前列腺素、前列腺环素及血栓素代谢产物测定,为应用小剂量阿司匹林防治妊高征奠定了基础。分子生物学的飞跃发展使很多新技术进入到生殖医学研究中。从细胞染色体核型检查进入到多态链反应及核酸分子原位杂交,用以诊断先天性缺陷,防止后代发生遗传病。药物制作的不断改进提高了促排卵效果,减少了不良反应。以体外受精-胚胎移植技术为基础,发展了赠卵、代孕、冷冻胚胎储存及胞浆内单精子注射,使过去认为不能生育的夫妇有了自己的后代。体外受精、胚胎移植是人类的生殖模型,深入研究可以进一步揭示生殖的奥秘。生殖标志着—个生命的诞生,

还和遗传、优生、优育密切相关,是生命科学的核心部分。目前辅助生育技术还存在很多伦理学、心理学、法学等社会学问题。

据不完全统计我国不育症患者已占已婚夫妇的10%,由于环境污染,性传播性疾病不断增加,不育症还呈上升趋势。近年来国内很多大医院,甚至县一级医院都纷纷成立生殖医学研究所或不育症治疗、助孕技术、试管婴儿中心等医疗机构,可见其需求的增长。目前有关这方面的参考书还很缺乏,编写本书的目的即在于使有关的专业人员获得必备的知识和技能,用于临床。

本书是一本高级参考书,全书力求做到基础理论紧密结合临床实践,既全面又突出重点。各章节作者结合各自的研究课题和诊治经验进行编写,并提出今后发展趋势和自己的见解。书中还介绍了实验室新技术的基本原理和操作方法,对于临床开展工作并推动基础研究具有指导意义。全书尽量避免内容的重复,但也适当照顾各章的相对独立性,并保持作者的不同写作风格。

生殖医学包括的范围很广。我们特邀请相关领域一些有成就的专家参加编写有关章节,如南京军区总医院苏延华教授、上海第二医科大学仁济医院林其德教授、中山医科大学第一附属医院生殖医学中心庄广伦教授和我院泌尿科潘天明教授等。在此,谨对参加本书编写的专家及编辑同志的支持表示感谢。书中存在的缺点,望读者指正。

张丽珠

2000年6月

目 录

第一章 卵巢功能的调控	1	第五章 人类生殖过程	153
第一节 卵泡的发育和排卵	1	第一节 受孕过程	153
第二节 卵巢性甾体激素	12	第二节 性交活动与性反应周期	154
第三节 下丘脑-垂体-卵巢轴	18	第三节 配子形成	159
第四节 松果体	31	第四节 卵的受精过程及发育	162
第五节 神经介质对下丘脑促垂体的调节作用	32	第五节 胚胎着床	166
第六节 卵巢内调节	33	第六章 妊娠期内分泌	172
第二章 月经周期	39	第一节 人胎盘的结构与血循环	172
第一节 月经和卵巢的关系	39	第二节 胎儿-胎盘单位及其内分泌功能	175
第二节 子宫内膜周期性变化	41	第七章 生殖免疫	189
第三节 子宫内膜的生化改变	45	第一节 配子免疫	189
第四节 月经周期性激素变化的生物学效应	48	第二节 生殖道组织的局部免疫	191
第五节 生殖激素的测定	51	第三节 孕期免疫	196
第六节 甾体激素受体测定	56	第四节 病理妊娠与免疫	204
第七节 激素变化及意义	57	第八章 生殖与遗传	212
第三章 女性生殖道及性腺发育与性分化异常	62	第一节 生殖与遗传及遗传病	212
第一节 正常性分化	62	第二节 细胞遗传学基础	213
第二节 生殖道发育异常	66	第三节 母亲生育年龄与新生儿染色体异常的几率	226
第三节 性分化异常	78	第四节 染色体畸变与生殖	227
第四章 男性生殖	103	第九章 分子生物学原理、技术方法	230
第一节 男性生殖系统的发生、解剖和生理	103	第一节 基因组的结构	230
第二节 男性生殖内分泌的调节及功能	114	第二节 基因表达	236
第三节 男性生殖内分泌疾病	116	第三节 DNA 重组技术及常用的工具酶	237
第四节 男性不育症	124	第四节 分子生物学常用的实验技术方法	240
第五节 无精子症	144	第十章 B 超在妇科的应用	253
第六节 精子冷冻技术与人类精子库	146	第一节 超声诊断的基本知识	253
		第二节 女性内生殖器的超声图像	262

第三节 阴道超声监测正常月经周期的卵巢及子宫内膜变化	270	处理	403
第四节 阴道超声在妇科不孕症中的应用...	277	第四节 垂体泌乳素瘤	406
		第五节 高泌乳素血症病人的随访	407
第十一章 青春期	292	第十六章 子宫内膜异位症和子宫腺肌病 ...	409
第一节 青春期的生理变化	292	第一节 子宫内膜异位症的发病机制和病理	410
第二节 青春期体格变化	294	第二节 子宫内膜异位症的临床表现 ...	414
第三节 性早熟	297	第三节 子宫内膜异位症与不育症的关系	415
第四节 青春期延迟	300	第四节 诊断和鉴别诊断	417
第五节 青春期心理改变	301	第五节 子宫内膜异位症的预防和治疗...	424
第十二章 月经异常	305	第六节 子宫腺肌病	438
第一节 闭经	305	第十七章 不育症	443
第二节 功能性子宫出血	320	第一节 不孕和不育	443
第三节 经前期综合征	323	第二节 不孕症的原因	445
第十三章 围绝经期和老年期	326	第三节 不育症的检查	456
第一节 围绝经期和老年期卵巢功能和激素的变化	326	第四节 促排卵药物及其应用	464
第二节 性激素缺乏与疾病	329	第五节 输卵管复通手术	478
第三节 性激素替代治疗	352	第六节 辅助生育技术	483
第十四章 多囊卵巢综合征	367	第十八章 体外授精和胚胎移植	491
第一节 病因学	368	第一节 概况	491
第二节 病理生理学	373	第二节 步骤	495
第三节 临床表现	384	第三节 合并症	513
第四节 诊断与鉴别诊断	387	第四节 影响妊娠成功的因素	518
第五节 治疗	390	第五节 从体外受精, 胚胎移植衍生的新助孕技术	521
第十五章 高泌乳素血症	400	第六节 助孕技术新进展	524
第一节 泌乳素的生理学	400	第七节 有关伦理学和法律问题	556
第二节 垂体泌乳素的调控及作用	402	第八节 显微操作	557
第三节 高泌乳血症的临床表现、诊断及		第九节 种植前遗传学诊断	569
名词缩写	577		
名词索引	580		

第一章

卵巢功能的调控

张丽珠

卵巢的功能有两方面,即排卵和产生激素。在妇女的一生中,从出生到发育期、育龄期,最后到绝经期和老年期,卵巢经历了一系列变化,这些变化影响生殖功能、性特征及心态变化。

第一节 卵泡的发育和排卵

一、生殖细胞的变化

女性在出生前,卵巢中有卵原细胞,含 46 条染色体,进行有丝分裂。妊娠 3 个月时,胎儿卵巢中很多卵原细胞进入减数分裂,成为初级卵母细胞。出生后所有女性生殖细胞都成为初级卵母细胞,含 46 条染色体,减数分裂停滞在前期的核网期(dictyotene),并可长期停滞达 50 年之久,最后成熟的只有少数,大多数凋亡。有丝分裂和减数分裂的区别在于,有丝分裂时细胞复制其遗传物质,以后分裂成两个细胞。最初卵原细胞各含 46 条染色体(二倍体, $2n$),有丝分裂形成 2 个相同细胞(46 条染色体)。减数分裂只限于生殖细胞,其特点是 DNA 复制一次,但分裂二次,结果细胞从二倍体变为单倍体(23 条染色体)(图 1-1-1)。

在减数分裂中核网期可见细线期、偶线期和粗线期,此时可见父源染色体片段和母源染色体之间的互相交换。双线期的初级卵母细胞(primary oocyte)各含 46 条染色体, DNA 已复制。减数分裂停滞在此期。第一次减数分裂发生在排卵前,形成次级卵母细胞(secondary oocyte),含 23 对染色体,同时释出第一极体,含少量胞浆,也含 23 对染色体。第二次减数分裂发生在精子进入前,形成成熟卵母细胞,含 23 条染色体,精子也含 23 条染色体。精卵结合后,形成合子,含 46 条染色体。

卵巢中的生殖细胞在胎儿 5 个月时数目最高,约 700 万个。卵泡发育过程中伴有闭锁及卵母细胞凋亡。由于卵母细胞不断凋亡,在出生时已减少为 200 万个,青春期约 30 万个。95% 卵泡开始发育后不久即闭锁。妇女的一生在生育年龄期只有 400~500 个卵泡完全发育成熟并排卵,绝经期妇女的卵巢已不存在卵母细胞(图 1-1-2)。

• 1 •

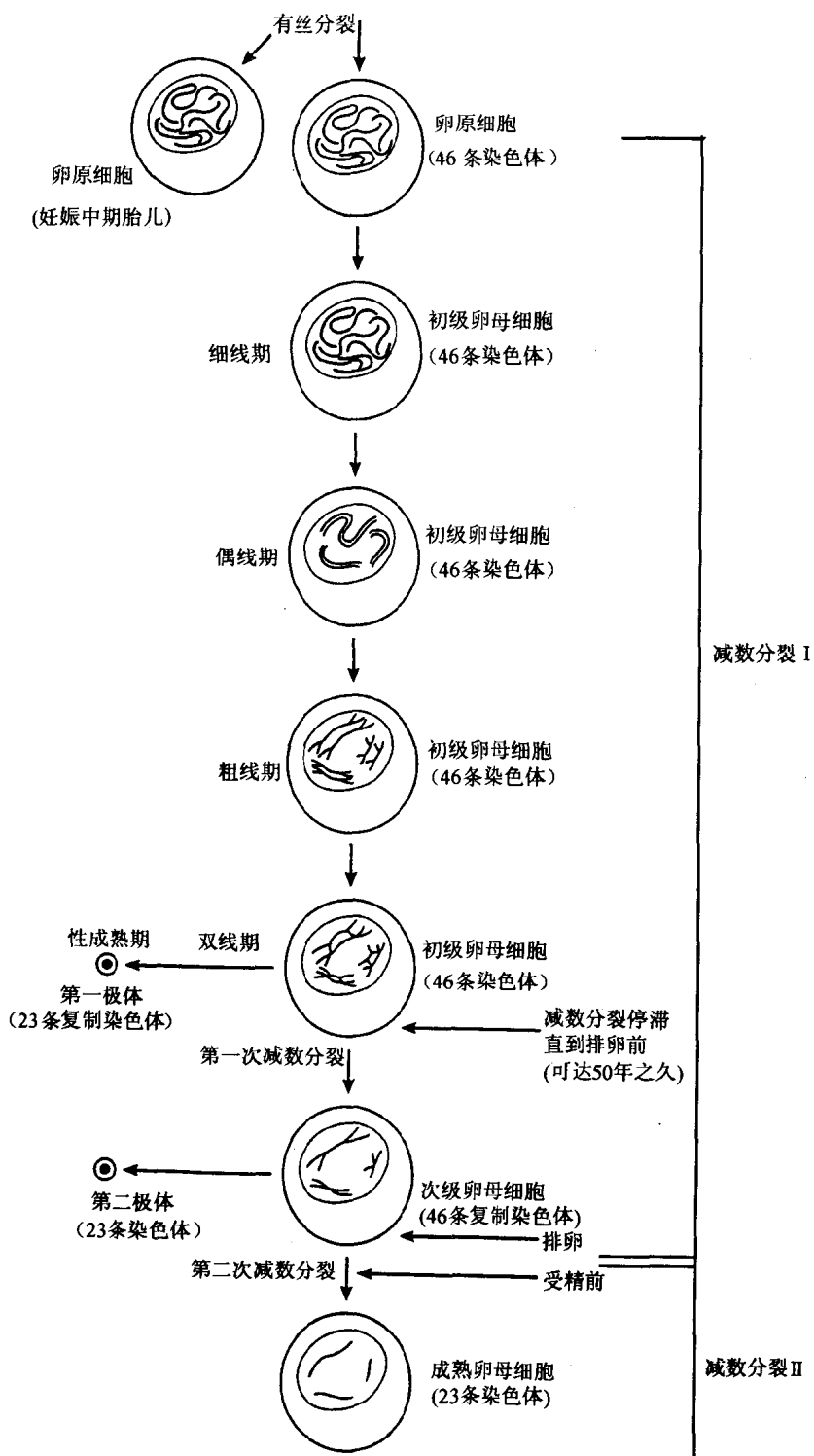


图 1-1-1 卵母细胞的减数分裂

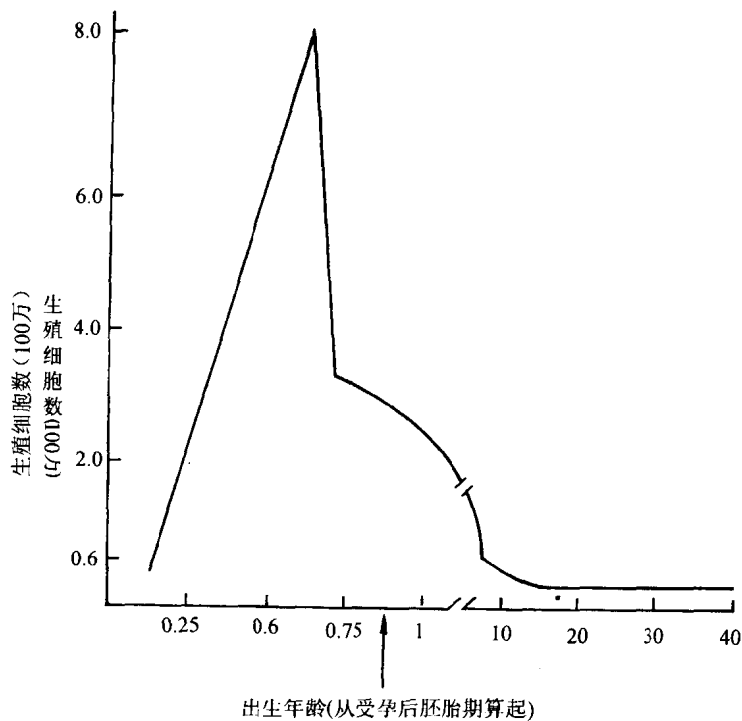


图 1-1-2 妇女一生中卵巢生殖细胞的变化

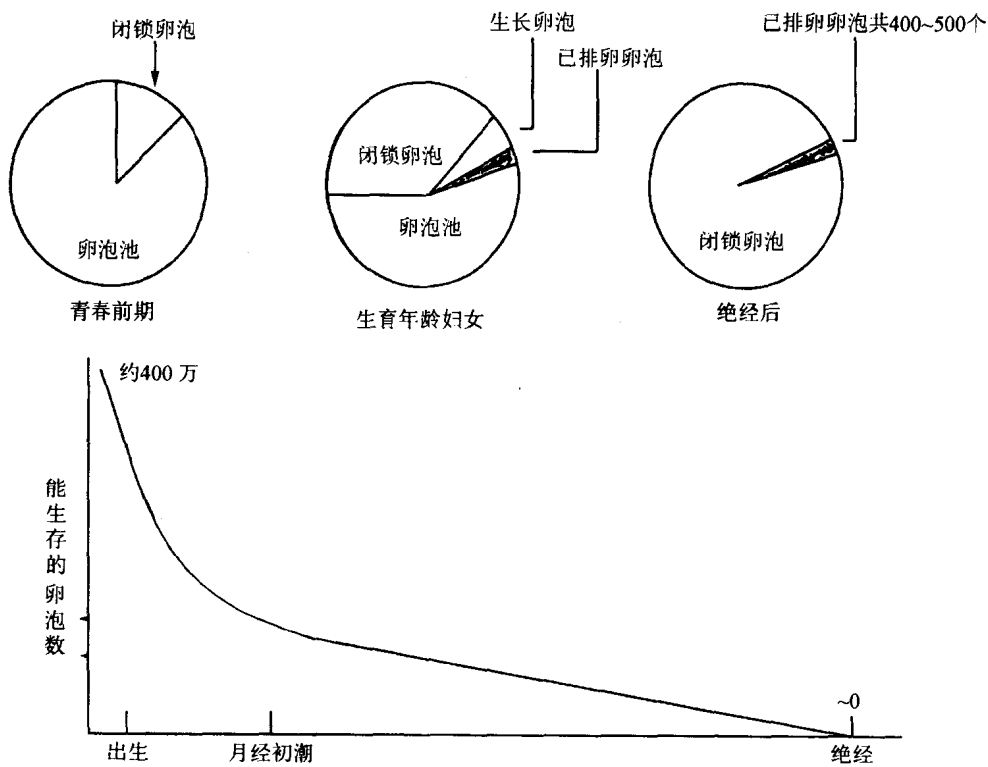


图 1-1-3 出生后卵泡数量变化

青春前期也有卵泡发育,但到了一定阶段都闭锁。育龄妇女多个卵泡发育,伴有一个优势卵泡形成及排卵,其他都在发育过程中闭锁。绝经后绝大多数的卵泡都闭锁,可生存并可排卵的卵泡已不存在(图 1-1-3)。

二、卵泡发育过程

卵巢中有很多始基卵泡,从开始生长到排卵共需 85 天,在发育过程中不断发生闭锁。卵泡中只有一部分被募集并选择,最后有一个发育成优势卵泡而排卵。自然周期中对促性腺激素反应阈值最低的一个卵泡被选中。在药物刺激下的超排卵中,应用了不同剂量的促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)及黄体生成激素(luteinizing hormone, LH),对反应阈值高的卵泡也有可能被刺激而发育。

1. 始基卵泡(primordial follicle) 在胚胎期即已存在,在卵原细胞周围有一层扁平上皮细胞,外面有基底膜。直径约 0.03~0.06mm,每个卵原细胞具 46 条染色体,进行有丝分裂(mitosis)。妊娠 3 个月时,有些卵原细胞含 23 对染色体。

2. 初级卵泡(primary follicle)和次级卵泡(secondary follicle) 此时单层上皮细胞转变为立方形的颗粒细胞(granulosa cell),其中含初级卵母细胞,卵泡直径大于 0.06mm。次级卵泡达到 0.12mm 直径。

3. 窦前卵泡(preantral follicle) 颗粒细胞增生达 6~7 层,直径约 0.12~0.20mm 大小,垂体促性腺激素对窦前卵泡无作用。颗粒细胞合成并分泌黏多糖,形成透明带。

4. 窦卵泡(antral follicle) 当卵泡直径 0.2~0.4mm 时,颗粒细胞间产生液体,堆积形成腔。卵泡腔将颗粒细胞分为卵丘细胞围绕着卵母细胞在及另一层基底膜内,在卵泡周围基底膜外的是卵泡内膜细胞。从窦卵泡以后发育到排卵前卵泡(Graffian follicle)主要依靠 FSH 的刺激。此时卵泡直径达 16mm。

5. 成熟卵泡 在发育过程各期都有卵泡闭锁。自然周期只有一个优势卵泡排卵。卵泡从进入生长期开始至排卵需 85 天,经过募集和选择达到成熟。募集表明一个卵泡进入到生长途径,从休息池到生长和发育。此生长的卵泡可在任何阶段离开此途径而闭锁,说明此途径是排卵必经之路,但还不一定达到排卵,此阶段约 65 天。选择意味着将逐渐成熟的卵泡群缩小到一定限度。选择同样不能保证排卵,只是更接近于排卵。此期间约有 15~26 个窦卵泡被选择,从 2mm 直径生长,有的长大,有的闭锁,其中只有一个为主导,长大到 20mm 直径后排卵(图 1-1-4)。

6. 未成熟卵母细胞体外发育及成熟与凋亡过程 我们从妇科患者的卵巢和卵巢组织获得的直径为 4~10mm 的有腔卵泡,相当于已进入募集和选择的 4~7 级生长期卵泡,从其中取得卵-冠-丘复合物(oocyte-corona-cumulus complex, OCCC),属未成熟型。其形态特征是,整个卵-冠-丘复合物为具有紧密的放射冠和紧密的颗粒细胞团,卵母细胞处于生发小泡期(germinal vesicle, GV)。用适当卵泡液,加入人类绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, hMG),以颗粒细胞作为培养剂,体外培养 32~72 小时,未成熟型卵泡向中间型卵-冠-丘复合物转化,直径增大,放射冠细胞分散,卵母细胞 GV 移向细胞边缘,生发小泡破裂,向中期 I(metaphase I, MI)转化,最后几乎 50%以上成为成熟型卵-冠-丘复合物。形态特征是,颗粒细胞展开,细胞之间距离加大,放射冠细胞分散,卵母细胞排出第一极体,此时为 MII 期卵母细胞(图 1-1-5、1-1-6)。

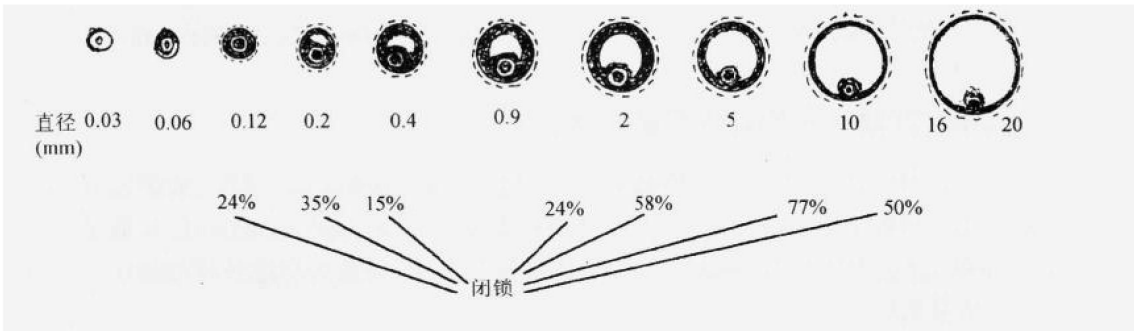


图 1-1-4 卵泡发育过程

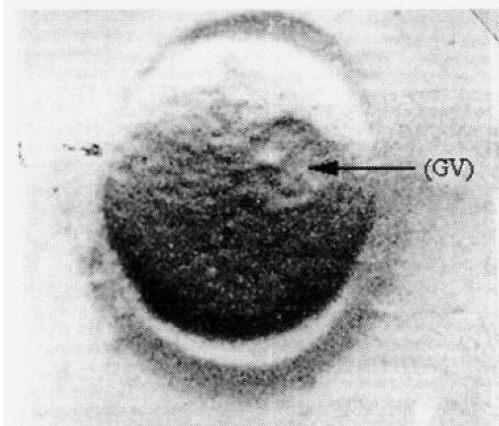


图 1-1-5 卵母细胞未成熟型

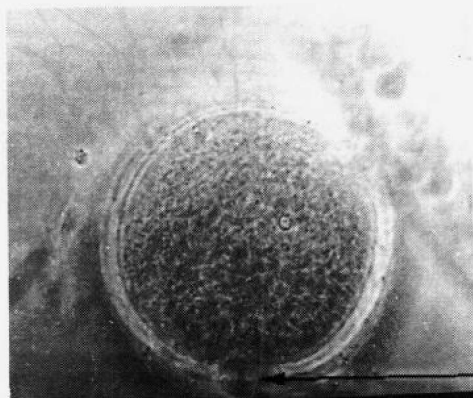


图 1-1-6 卵母细胞排出第一极体($\times 400$)

在卵母细胞体外发育中,也有一小部分卵母细胞走向凋亡,开始出现凋亡的早期形态变化,即形态不规则,容积缩小,与透明带的间隙变宽,染色质变得非常致密,染色体凝固,核片断化,最后形成凋亡小体(图 1-1-7、1-1-8)。

从体外培养来看,三组不同年龄的卵母细胞凋亡过程的时间及凋亡率有明显差异,凋亡过程时间以 41~50 岁为最短,凋亡率也以这组为最高。从而可以解释年龄大者生育能力降低,卵母细胞质量差,对促排卵反应也下降。Croucher(1998 年)报道,在体外受精中 20~25 岁年龄组的妊娠率为 48%,而 41 岁及以上年龄组的妊娠率为 8%。

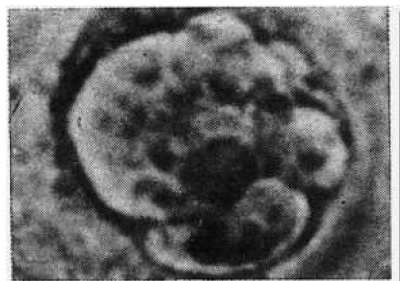


图 1-1-7 卵母细胞质膜小泡的形成($\times 400$)

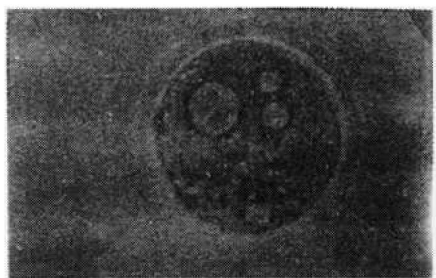


图 1-1-8 卵母细胞形成凋亡小体($\times 200$)

三、两种细胞、两种促性腺激素学说

卵-冠-丘复合物从内到外包括卵细胞、透明带(zona pellucida, ZP)、放射冠(corona radiata, CR)和卵丘(cumulus oophorus, CO)。颗粒细胞(granulosa cells)包在基底膜内,无血流供给,卵泡内膜细胞(theca interna)中有毛细血管,外面为卵泡外膜细胞(theca externa)及卵巢基质(图 1-1-9)。

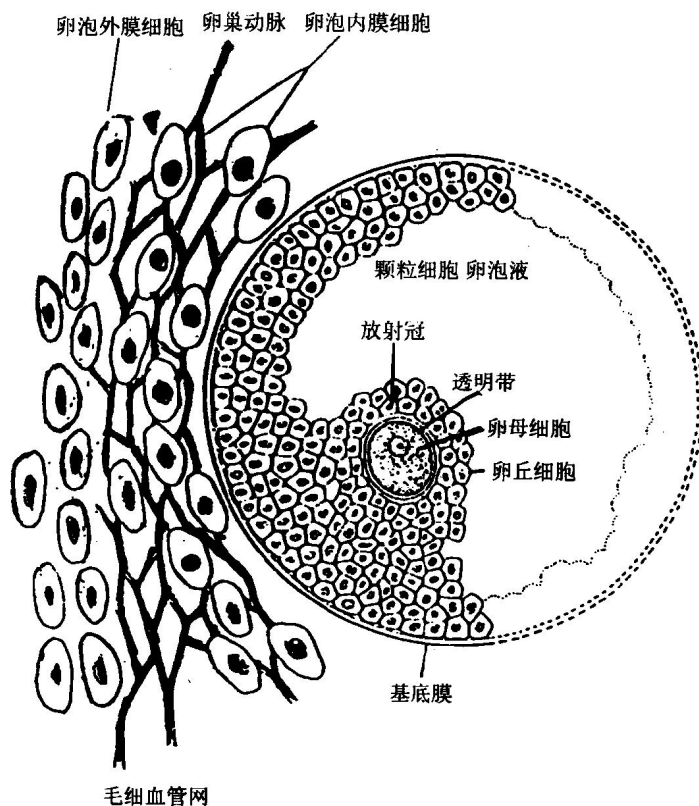


图 1-1-9 卵冠丘复合物的组合

早在 1959 年 Falck 通过动物实验说明小鼠卵泡雌激素的产生,依赖于卵泡内膜细胞与颗粒细胞之间的合作。以后 Hilliar、McNatty、Baird 等进行了一系列人类卵泡的体外培

