

FU
CHAN
KE
NEI
FEN
BI
XUE

妇产科内分泌学

(下 册)

俞 霁 峰 主 编

上海科学技术出版社

妇 产 科 内 分 泌 学

(下 册)

主 编 俞 霭 峰

副主编 葛秦生 吴一鸷

上 海 科 学 技 术 出 版 社

编辑 方婷娜

妇产科内分泌学

(下册)

主编 俞霭峰

副主编 葛秦生 吴一鸷

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海商务印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 14 插页 4 字数 329,000

1985年11月第1版 1985年11月第1次印刷

印数 1—9,400

统一书号: 14119·1753 定价: 3.90元

目 录

产科神经内分泌

第 一 章 人类绒毛膜促性腺激素	2	三、皮质醇的分泌及其调节	44
一、人类绒毛膜促性腺激素的化学结构、生物合成、代谢、清除和组织及血中浓度	2	四、皮质醇的输送	44
二、人类绒毛膜促性腺激素的分泌调节	4	五、皮质醇的降解及其代谢产物的排泄	45
三、人类绒毛膜促性腺激素的生理作用	5	六、皮质醇的生理作用	45
四、人类绒毛膜促性腺激素的测定方法及其临床应用	6	七、妊娠期母儿的皮质醇	48
第 二 章 胎儿-胎盘单位的甾体激素	9	八、皮质醇与分娩	48
一、胎儿-胎盘单位的概念	9	第 六 章 肾素-血管紧张素-醛固酮系统	50
二、胎儿-胎盘单位的甾体激素	11	一、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的生理调节	50
三、胎儿-胎盘单位功能的测定方法与正常值	16	二、正常妊娠时肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化	52
第 三 章 人类胎盘泌乳素	21	三、正常分娩期肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化	53
一、人类胎盘泌乳素的生物化学	21	四、对肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的估计	54
二、人类胎盘泌乳素的代谢	23	第 七 章 神经垂体激素	55
三、影响人类胎盘泌乳素的因素	23	一、神经垂体激素的化学	55
四、人类胎盘泌乳素的测定	24	二、神经垂体激素的合成、贮存和释放	56
五、人类胎盘泌乳素的生理作用	25	三、神经垂体激素的功能与调节	57
六、人类胎盘泌乳素测定的临床应用	27	四、母体神经垂体激素对分娩的作用	59
第 四 章 泌乳(激)素	29	五、胎儿和新生儿的神经垂体激素	59
一、泌乳素的生物化学	29	六、小结	60
二、泌乳素的代谢	31	第 八 章 前列腺素	62
三、泌乳素的分泌调节及影响因素	32	一、前列腺素的化学结构	62
四、泌乳素的生理作用	36	二、前列腺素的合成和代谢	62
五、泌乳素水平与临床关系	39	三、前列腺素的生物活性及生理作用	63
第 五 章 皮质醇	42	四、前列腺素与妊娠和分娩	64
一、皮质醇的化学结构	42		
二、皮质醇的生物合成	42		

妊娠有关的内分泌变化

第 九 章 早期妊娠的内分泌变化与早孕诊断	68	三、早期妊娠雌激素的变化	70
一、月经黄体的退化和妊娠黄体的维持	68	四、早期妊娠人绒毛膜促性腺激素的变化	70
二、早期妊娠孕酮的变化	69	五、早期妊娠脑垂体激素的变化	75

第 十 章 中、晚期妊娠内分泌变化与 胎儿-胎盘功能监护	78
一、孕酮	78
二、雄激素	78
三、雌酮与雌二醇	78
四、雌三醇	79
五、胎盘生乳素	84
六、妊娠特异性糖蛋白 β_1	86
七、高危妊娠中测定雌三醇, hPL, SP ₁ 估计胎儿预后的评价	86
第 十 一 章 分娩期的内分泌变化	89
一、孕酮的变化	89
二、雌激素的变化	89
三、催产素的变化	90
四、肾上腺皮质激素的变化	91
五、前列腺素的变化	91
六、各种激素改变的时相联系	93
第 十 二 章 产后期内分泌变化	95
一、胎儿-胎盘单位内分泌的变化	95
二、下丘脑-垂体轴的变化	96
三、卵巢功能的变化	97
四、乳腺与泌乳	98
第 十 三 章 羊水中的激素	105
一、羊水中的甾体	105

二、羊水中的前列腺素	106
三、羊水中的甲状腺素	107
四、羊水中的蛋白激素	107
五、羊水中激素测定的临床应用	108
第 十 四 章 胎儿内分泌学	109
第一节 胎儿下丘脑和垂体	109
一、形态发育	109
二、功能发育	110
三、下丘脑-垂体单位的先天异常	118
第二节 胎儿的性分化	119
一、性染色体及与性分化有关的基因	119
二、胎儿性腺的发育及性腺性分化	120
三、内生殖器的性分化	123
四、外生殖器的性分化	123
五、中枢神经系统的性分化	124
第三节 胎儿肾上腺	124
一、肾上腺皮质	124
二、肾上腺髓质	129
第四节 胎儿甲状腺	130
一、胎儿甲状腺的形态发育	130
二、胎儿甲状腺的功能发育	130
三、胎儿甲状腺的功能	132
四、先天性甲状腺功能低下的发生及其 筛选	133

病理妊娠的内分泌变化

第 十 五 章 妊娠剧吐(妊娠恶阻)	136
一、妊娠剧吐病因	136
二、妊娠剧吐的病理生理变化	137
三、妊娠剧吐临床表现	138
四、妊娠结局	138
五、妊娠剧吐治疗	139
第 十 六 章 流产	141
一、妊娠有关的内分泌变化	141
二、自然流产的病因	142
三、自然流产患者体内激素变化及其对 预后的估价	143
四、对内分泌失调性流产激素治疗的价 值	145
第 十 七 章 早、中孕期人工引产的 内分泌学	147
一、人绒毛膜促性腺激素的变化	147

二、人胎盘泌乳素的变化	148
三、孕酮的变化	148
四、雌二醇的变化	149
五、垂体泌乳素的变化	150
六、前列腺素的变化	150
第 十 八 章 早产	153
一、早产时激素的变化	154
二、早产的处理	155
第 十 九 章 妊娠中毒症	159
一、肾素-血管紧张素-醛固酮-前列腺素 系统功能失调	159
二、胎盘激素与妊娠中毒症的关系	160
第 二 十 章 滋养细胞疾病的内分泌 变化	163
一、滋养细胞疾病的绒毛膜促性腺激素 变化	163

二、滋养细胞疾病的胎盘泌乳素和特异性 β_1 糖蛋白变化	164	五、滋养细胞疾病的处理	169
三、滋养细胞疾病的甾体激素变化	166	六、滋养细胞疾病化疗后的生育情况	172
四、葡萄胎清除后的随访	166	七、滋养细胞疾病治疗后的避孕方法选 择	173

妊娠合并内分泌疾病

✓ 第二十一章 妊娠合并糖尿病	176	第二十四章 妊娠合并肾上腺功能 失调	198
一、妊娠期有关代谢的特点	176	第一节 肾上腺皮质	198
二、妊娠对糖尿病的影响	177	一、妊娠期肾上腺皮质类固醇激素的变 化	198
三、诊断及分级	177	二、肾上腺功能失调合并妊娠	200
四、糖尿病对妊娠的影响	178	第二节 肾上腺髓质	204
五、处理	180	一、肾上腺髓质激素分泌过度	204
第二十二章 妊娠合并甲状腺疾病	183	二、嗜铬细胞瘤合并妊娠	204
一、妊娠期甲状腺形态上的改变	183	第二十五章 妊娠合并垂体前叶腺 瘤	207
二、甲状腺激素的生物合成代谢	183	一、垂体前叶腺瘤的发生率和种类	207
三、甲状腺激素的胎盘通透性问题	183	二、妊娠期正常垂体的变化	207
四、妊娠期的甲状腺功能及其调节	184	三、妊娠对垂体前叶腺瘤的影响	208
五、妊娠期甲状腺功能各种检查方法	186	四、垂体前叶腺瘤对妊娠的影响	209
六、妊娠合并甲状腺疾病	188	五、垂体前叶腺瘤妇女诱导排卵问题	209
第二十三章 妊娠合并甲状旁腺疾 病	194	六、垂体前叶腺瘤妇女妊娠期的处理	210
一、甲状旁腺及钙的平衡	194	七、垂体前叶腺瘤妇女产褥期及哺乳问 题	211
二、甲状旁腺的功能试验	195	专用名词中英文对照	215
三、妊娠期甲状旁腺功能的变化	195		
四、妊娠合并甲状旁腺功能低下	196		
五、妊娠合并甲状旁腺功能亢进	196		

产科神经内分泌

第一章 人类绒毛膜促性腺激素

人类绒毛膜促性腺激素(hCG)是一种糖蛋白,由胎盘产生。“胎盘作为一个妊娠后出现的暂时性的内分泌器官”这一概念悠源已久,早在1905年 Halban 就认识到绒毛是释放雌性激素样物质的组织,但是对胎盘的内分泌作用却不了解。直到1913年 Fillner 和 Aschner 才分别报告了胎盘中含有促性腺激素。到1929年,日本的 Marata 和 Adack 从葡萄胎和绒毛膜上皮癌组织的提取物中发现有促性腺激素。1927年 Ascheim 和 Zondek 发现在孕妇血和尿中含有一种物质,该类物质可使未成熟的雌性大鼠的卵泡成熟及黄素化。开始时他们认为该物质是来自母方的垂体,并命名为 Prolan。稍晚的研究,Phillipp 等证实该激素产自胎盘滋养层的绒毛组织,故命名为绒毛膜促性腺激素。

一、hCG 的化学结构、生物合成、代谢、清除和组织及血中浓度

(一) hCG 的化学结构(图 1-1) 已如前述, hCG 系一糖蛋白激素,近年来用超速离

心技术估计其分子量为 39,000 道尔顿(一个道尔顿相当于 O_2 分子体积的 1/16),由 237 个氨基酸组成,结构中包含 α 及 β 二个非共价键结合的亚基 (Canfield 1970, Swamisath 及 Bahl 1970)(图 1-2,3)。 α 链与 β 链由 11 或 12 个二硫链相连接, α 链的结构与垂体前叶所分泌的其他三种糖蛋白激素 LH、FSH 和 TSH 相类似。如果将 α 及 β 链行人工分离后即失去其生物活性;反之,如重新组合可恢复原来活性的 80% 以上。hCG 氨基酸的一级结构已经清楚, hCG α 亚基是由 92 个氨基酸组成,其分子量为 16,000, 而 β 亚基则由 145 个氨基酸组成,其分子量为 23,000。hCG- β 链前段的 115 个氨基酸序列与 hLH- β 链者相同。

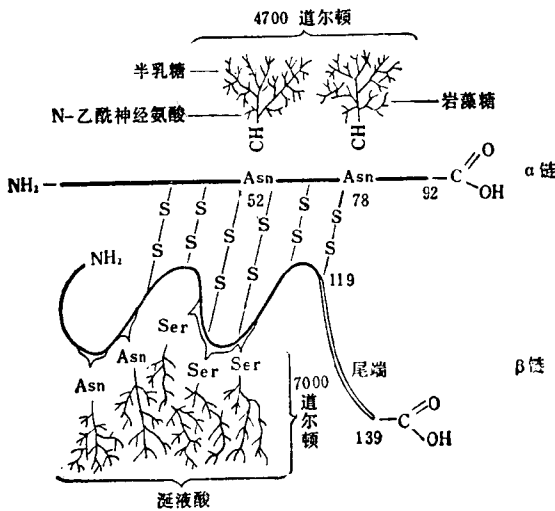


图 1-1 hCG 结构示意图

Asn: 门胺酸 Ser: 丝氨酸

Morgan 等成功地分析了 hCG- β 链的结构,分析出在 β 链的羧基端有 30 个氨基酸的所谓尾部(tail fraction)以及四个侧链附着在丝氨酸残基上的碳水化合物。这个尾部是 hCG- β 亚基所特有,从结构上区别于 hLH。此尾部富于脯氨酸, hCG 的 β 亚基中的 5 个糖分子有 3 个在尾部。这个尾部不包括在受体结合之中,也就是说它对 hCG 及 hLH 的生物活力不是必需的。

在 hCG 的分子结构中,约有 30% 由碳水化合物所组成,其中 10~11% 中性糖, 10~11% 氨基糖, 8~9% 唾液酸。唾液酸的存在增加了 hCG 的纯化困难,因为在纯化过程中常使该酸失活,其结果可产生六个不同的片断,这样不但改变了 hCG 分子的结构和分子的表

NH₂-丙-脯-门冬-缬-谷胺⁵-门冬-半胱-脯-谷-半胱¹⁰-苏-亮-谷胺-谷-门冬¹⁵-脯-苯丙-苯丙-丝-谷
 胺²⁰-脯-甘-丙-脯-异亮²⁵-亮-谷胺-半胱-蛋-甘³⁰-半胱-半胱-苯丙-丝-精³⁵-丙-酪-脯-苏-脯⁴⁰-亮-
 精-丝-赖-赖⁴⁵-苏-蛋-亮-缬-谷胺⁵⁰-赖-门胺 CHO-缬-苏-丝⁵⁵-谷-丝-苏-半胱-半胱⁶⁰-缬-丙-赖-
 丝-酪⁶⁵-门胺-精-缬-苏-缬⁷⁰-蛋-甘-甘-苯丙-赖⁷⁵-缬-谷-门胺 CHO-组-苏⁸⁰-丙-半胱-组-半胱-
 丝⁸⁵-苏-半胱-酪-酪-组⁹⁰-赖-丝⁹²-COOH

NH₂-丝-赖-谷-脯-亮⁵-精-脯-半胱-精¹⁰-脯-异亮-门胺 CHO-丙-苏¹⁵-亮-丙-缬-谷-赖²⁰-谷-甘-半
 胱-脯-缬²⁵-半胱-异亮-苏-缬-门胺 CHO³⁰-苏-苏-异亮-半胱-丙³⁵-甘-酪-半胱-脯-苏⁴⁰-蛋-苏-精-
 缬-亮⁴⁵-谷胺-甘-缬-亮-脯⁵⁰-丙-亮-脯-谷胺-缬⁵⁵-缬-半胱-门胺-酪-精⁶⁰-门冬-缬-精-苯丙-谷⁶⁵-
 丝-异亮-精-亮-脯⁷⁰-甘-半胱-脯-精-甘⁷⁵-缬-门胺-脯-缬-缬⁸⁰-丝-酪-丙-缬-丙⁸⁵-亮-丝-半胱-谷
 胺-半胱⁹⁰-丙-亮-半胱-精-精⁹⁵-丝-苏-苏-门冬-半胱¹⁰⁰-甘-甘-脯-赖-门冬¹⁰⁵-组-脯-亮-苏-半胱
¹¹⁰-门冬-门冬-脯-精-苯丙¹¹⁵-谷胺-门冬-丝-丝-丝¹²⁰-丝 CHO-赖-丙-脯-脯¹²⁵-脯-丝-亮-脯-丝
¹³⁰-脯CHO-丝-精-亮-脯¹³⁵-甘-脯CHO-丝-门冬-苏¹⁴⁰-脯-异亮-亮-脯-谷胺¹⁴⁵-COOH

图 1-2 hCG-α与hCG-β 亚基氨基酸序列

面变化,而且还直接影响激素的生物活性。如将唾液酸分子全部除掉,可以得到非常纯的标准品,但由于失去了生物活性,因而对临床是无用的。如果在 hCG 链末端的碳水化合物侧链上增加唾液酸的含量,可使半寿期延长,生物活性增加。实验研究证实唾液酸残端对 hCG 与其靶细胞受体的结合以及对细胞间生化反应的刺激并非必要,但唾液酸的丢失可使 hCG 的生物活性降低、半寿期缩短、清除率增加。但 Pricer 和 Ashwell 等则认为去除唾液酸恰好暴露了亚基末端的半乳糖残基,而这个残基能被受体特异地识别和结合。van Hall 在进行 hCG 唾液酸含量在血浆中循环半寿期的关系研究中,证实了体内生物学活性的丧失可能是由于在肝脏内加速了清除的缘故。还有的工作证实去唾液酸的 hCG 能与卵巢和睾丸的受体结合并保持显著的生物学活性 (Kammerman 等)。因此碳水化合物成分在 hCG 分子结构及其功能基团中的意义是相当重要的。

除唾液酸之外,在 hCG 碳水化合物侧链的中性糖中的主要成分是乙酰基葡萄糖、半乳糖、甘露糖、岩藻糖、乙酰基半乳糖等。

(二) 分泌部位及生物合成 早期的研究证实合体滋养层细胞及细胞滋养层细胞均能分泌 hCG,前者有很强的增生及分泌 hCG 能力,自应用免疫荧光染色技术及超微结构的研究方法后,认为合体滋养层细胞是分泌 hCG 的主要部位,但更近期的工作应用混合凝集技术和免疫荧光技术又证实合体滋养层和细胞滋养层细胞均能分泌 hCG,而后者以分泌 hCGα 亚基为主。电镜检查合体滋养层细胞有全部细胞器,特别是发育良好的内质网,其特点是参予蛋白质的合成,在粗面内质网的内池内可见有 hCG 分泌颗粒,故现今多支持 hCG 由合体滋养层细胞所分泌,但是关于 hCG 分泌确切部位或细胞器内的分泌部位的意见目前尚不完全一致。现已证实不仅胎盘滋养层细胞能够产生和分泌 hCG,肺癌细胞也能产生 hCG,这些癌细胞如同一个组织培养物,可以产生具有完全生物活性的 hCG。

胎盘中 hCG 的浓度能反映出正常妊娠时血清 hCG 的浓度。正常胎盘除 hCG 外还含有游离的 α 亚基,在妊娠过程中胎盘中 hCG 及其 α 亚基的浓度均下降,但 α 亚基下降较少,于妊娠 20 周时胎盘中的 α 亚基的浓度超过 hCG,并逐渐升高,胎盘中未发现游离的 β 亚基。

(三) hCG 的代谢与清除 hCG 的每一个亚基均含有 30% 的碳水化合物,凡是 hCG

分子中的碳水化合物百分比越高,其血浆中的半寿期则较其他糖蛋白激素长。另外,在 hCG 分子中的唾液酸残基的存在可以保护其不被水解,当将去脱唾液酸的 hCG 给予动物后,它就被肝脏摄取,并被肾脏清除,而在外周血中消失。如将游离的 hCG 亚基给未成熟的雌性大鼠注射则很快被清除,解离的 hCG 在血浆中半寿期低于 15 分钟,而未解离的 hCG 则为 2~12 小时,人类未解离的 hCG 血浆半寿期为 37 小时。hCG 的代谢清除率(mCR)为 3~9L 血浆/24 小时,超过其肾清除率(RCR),后者约为 0.5~1.5L/24 小时;因而,只有 5~25% hCG 通过尿液排除。所以,对 hCG 来说,其肾外的代谢机制是可能的,是否去唾液酸作用在体外自然发生为 hCG 代谢的生理机制的一种形式尚未明了。

表 1-1 hCG 的生产和清除率,血浆半寿期和浓度(胎盘组织和体液中)高峰值 = 第二妊娠季末

生产率(mg/24 小时)	峰值 = 25~50 孕末 = 1
孕妇尿($\mu\text{g}/24$ 小时)	峰值 = 5000 孕末 = 2500
孕妇血($\mu\text{g}/\text{ml}$)	峰值 = 5 孕末 = 0.5
脐带血 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.002
羊水 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.1
胎盘组织 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	峰值 = 10~30 孕末 = 0.5~1
代谢清除率 (l/24 小时)	3~9
肾清除率(l/24 小时)	0.5~1.5
血浆半寿期(小时)	
第一组份(internal)	4~16
第二组份(external)	20~37

(四) 组织和血中的浓度及消退时间 妊娠期胎盘组织与血清中的 hCG 浓度基本对称。孕妇血清中 hCG 每天的波动不超过 30%。利用 ^{14}C 标记氨基酸方法观察结果证实每一个细胞合成 hCG 的最大量是在妊娠的第 4~10 周,每一个合体滋养层细胞每天能分泌 $4 \times 10^{-2}\text{IU}$ hCG (0.04 IU),而一个绒毛细胞在体内每天能分泌 $5 \times 10^{-5}\text{IU}$ hCG (0.00005 IU),在体外分泌 $5 \times 10^{-7}\text{IU}$ hCG (0.0000005 IU),所以认为早孕时滋养层细胞分泌 hCG 的功能较绒毛细胞更活跃。妊娠后,hCG 消失时间主要和测定方法有关,用尿测定方法(Brown 与 Bramhall)产后 4 天已转阴性,比较灵敏的血浆测定方法需至产后 14 天左右才能转为阴性(Mitchell 与 Bagsbawe, 1976)。人工流产后,血中 hCG 可至 27 天才消失。Borodisky 发现妊娠 37 周后,女胎的母体血清 hCG 较男胎者高。有的作者认为男胎的雄激素影响 hCG 的分泌,妊娠足月时给孕妇 DHEA 也能抑制 hCG 的分泌。

在妊娠 8~10 周时,可在血浆及尿中测得游离的 hCG α 亚基,大约为 hCG 全分子的 10~30%, α 亚基的测出量较 hCG 全分子低,可能因 α 亚基的半寿期较 hCG 短所致。Hagen 报道,足月时能自母体外周血中测出 hCG β 亚基。

二、hCG 的分泌调节

人体内的激素分泌水平的高低都有一个调节系统加以控制,但 hCG 的分泌调节机理问题,目前尚未完全阐明。有人报告妊娠期胎盘合体滋养层细胞分泌 hCG 的调节可能是自主性的,即不受神经-内分泌系统的制约。实验证实切除妊娠大鼠的下丘脑不影响胎盘 hCG 的分泌水平,说明下丘脑神经分泌细胞所分泌的促黄体生成激素释放激素(LH-RH)对 hCG 的分泌功能不起支配作用。因此 LH-RH 对与 LH 的结构及功能有不少相似之处的 hCG 有什么作用?这个问题也是研究 LH-RH 的垂体外作用的一个十分吸引人的研究方向。最近发现人胎盘中有高水平的 LH-RH,并已有测定了整个妊娠期胎盘的 LH-RH 含量,胎盘 LH-RH 的含量随妊娠期进展而变化,提示它和其他激素之间可能存在调节或者反馈的相互作用。Khodr 等使用免疫荧光技术测定 LH-RH 在

胎盘的定位,提示细胞滋养层可能是产生 LH-RH 的部位,而合体滋养层细胞释放与合成 hCG。可以推测,胎盘产生的内源性 LH-RH 起着调节 hCG 生成的作用。许多工作证实,在体内人胎盘可合成 LH-RH,但在体外人胎盘组织培养后所释放的 LH-RH 比胎盘组织原来的 LH-RH 含量大许多倍,也进一步说明胎盘组织能够合成 LH-RH。外源性 LH-RH 在体外能刺激人胎盘产生 hCG。有人实验在妊娠 6~8 周在胎盘组织释放 LH-RH 不断增加时,释放 hCG 的能力不断下降,可见 LH-RH 与 hCG 之间有着一定的内在关联。是否还有别的调节以说明为什么在妊娠早期(10~12 周)hCG 出现一个分泌高峰,很快下降后维持一个低平曲线,直到妊娠末季时出现另一个分泌小峰,该峰幅度不大,且有的在正常妊娠期内并无此峰的出现,这些现象如单纯用 LH-RH 的调节机制加以解释是不满意的。总之, hCG 的分泌与神经内分泌的调节关系目前尚不十分清楚。在妊娠期其他激素的分泌规律是否与胎盘 hCG 分泌调节有关,有待进一步证实。看来妊娠期 hCG 的分泌调节是一个十分复杂的问题,不少环节还不清楚,但 LH-RH 的参与恐已确切无疑。

三、hCG 的生理作用

(一) hCG 的一般生理作用 hCG 在结构上与 hLH 相似,对卵巢和睾丸功能的影响, hCG 和 hLH 有相似之处,但其生理效应却较垂体的促性腺激素局限,临床上用此在患无排卵性不孕症女子中诱发排卵。hCG 还有内在的微小的 hFSH 的活力,可对胎儿卵巢的卵泡发生影响。Robinowitz 发现高度纯化的 hCG 至少具有某些内在的与 hFSH 受体结合的亲和力, Cole 认为 hCG 的这种 hFSH 活性的出现是 hCG 本身的问题而不是污染问题。hCG 既和 hLH 竞争受体,同时也和 hFSH 竞争受体。在非妊娠期给未孕的妇女注射外源的 hCG 可见它具有维持黄体功能的作用,可延长卵巢的黄体期,从而使月经周期延长。此外, hCG 还能影响卵巢中甾体激素的合成和代谢。如给排卵后 7~15 天的妇女注射 hCG,发现尿中雌激素总量升高。实验证明在卵巢黄体中有 hCG 的受体,所以它能刺激孕酮的产生,

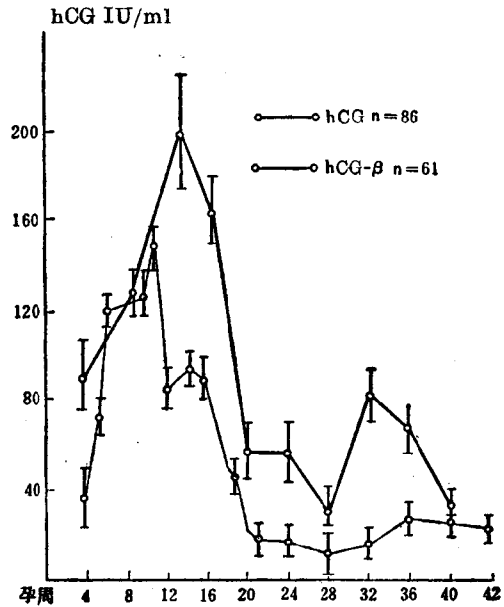


图 1-3 妊娠期 hCG、及 hCG-β 亚基分泌曲线

其机理不外是它与卵巢颗粒黄体细胞受体结合以后进入细胞浆内,通过 cAMP 去调节蛋白激酶的合成。Savard 等人用人黄体薄片与 hCG 共同保温时,能促进 ^{14}C 标记乙酸盐合成,使孕酮和雌二醇的分泌量增加。在卵巢黄体期给妇女注射 hCG 后能引起尿中雌激素和孕二醇排泄量的增加。

hCG 本身还兼有某些促甲状腺功能的活性,此种促甲状腺功能是 hCG 本身特有的生理功能,还是另有一种由滋养层细胞分泌所谓绒毛膜促甲状腺激素(hCT)的存在,目前尚有争议,但有人报道能从孕妇及葡萄胎患者的尿中提取出类似 hTSH 物质,并称之为 hCT 或 mCT。该物质如用放射免疫法测定时,与 hPL、hCG、hTSH 等均无交叉反应。葡萄胎及其他滋养叶恶性肿瘤的患者常常伴有某些甲亢症候群可能与该物质有关。

(二) 妊娠期 hCG 的生理作用 首先在妊娠早期使卵巢的妊娠黄体分泌孕酮以支持早期胚胎的发育需要。至 6~8 周以后, hCG 量上升而妊娠黄体孕酮量下降,胎盘将成为分泌孕酮的主要来源。早孕期如 hCG 分泌量不足,卵巢的妊娠黄体功能不良可成为早孕阶段引起自然流产的主要原因。

在妊娠期 hCG 在胎儿胎盘功能单位中促进类固醇激素的合成。第一,用胎盘组织保温, Vilee 等提示 hCG 能加速胆固醇到孕烯醇酮和孕酮的转换;第二,胎盘 hCG 可以激发 ^{14}C 甾体的羟化过程;第三,循环的 hCG 可以刺激胎儿肾上腺的去氢表雄酮(DHEA)的合成过程。如在妊娠中期流产了的胎儿肾上腺的游离细胞中加入 hCG,可见去氢表雄酮硫酸盐(DHEAS)的明显增加。另外,给新生儿、早产儿用外源 hCG 以后,在尿中可见 DHEA 分泌的增加。综上所述 hCG 是参予调节 DHEA 的生成,后者是一个胎盘能将其转变为雌激素(E_2)的前驱物。hCG 在刺激胎儿睾丸组织分泌睾酮上起着相当作用,人类胎儿的睾丸上具有 hCG 的特别结合位点,在性分化阶段,胎儿睾丸组织可被生理量的 hCG 所刺激而分泌产生睾酮,后者可抑制下丘脑 LH-RH 周期中枢的发育而促进持续中枢的发育,男性下丘脑得以完成性分化。男胎儿血清的睾酮浓度的升高约在 hCG 的分泌高峰阶段。当母血中 hCG 达高峰时,男胎睾丸的间质细胞有增殖现象。在妊娠中或晚期,当 hCG 量下降时,此种增殖现象也减少。hCG 对胎儿卵巢发育的影响尚不十分清楚,但 hCG 所具有的类 FSH 活性的功能在调节胎儿卵巢功能方面将起一定的作用。hCG 具有预防胚胎被母体排斥的免疫抑制功能,即有抑制免疫反应的作用;但另外一些作者认为 hCG 这种所谓免疫抑制功能是由于 hCG 被某些免疫抑制剂污染的假象,该问题尚待进一步研究。因为 hCG 一般不透过血脑屏障,故脑脊液中 hCG 的生物活力很低或没有。Rushworth 和 Bageshawe 等在绒癌脑转移的病人中测定 hCG 的含量常比血中 hCG 的含量高。但据宋鸿钊等的观察,无脑转移的患者脑脊液中 hCG 的测定也可阳性。

四、hCG 的测定方法及其临床应用

hCG 的测定方法很多,其发展趋势是逐步地由繁杂到简便,由灵敏度差到灵敏度高,由特异性差到特异性强。测定方法分为生物鉴定法、免疫学测定法和细胞化学法等。本节仅就常用的放射免疫测定法做一简要介绍。

放射免疫测定法:鉴于生物鉴定法操作上的困难和免疫试验法灵敏度上不足,而放射免疫测定法的应用是 hCG 定量测定的一大进展。自 1960 年放射免疫测定技术应用于实践,它的灵敏度高,精密度好,可靠性大。在目前的放免测定中,应用放射性同位素 ^{125}I 标记 hCG 形成 ^{125}I hCG,该 hCG ^{125}I 标记物与病人血样中的 hCG 竞争(或曰分配)hCG 抗体分子上

的结合位点。如果在病人血清中不含 hCG，则 hCG 抗体上的结合位点将全部被加入的 ^{125}I -hCG 所占有，即形成所谓最大结合；如果在病人血清中含有一定量的 hCG，则 hCG 抗体上的位点不仅被 ^{125}I -hCG 所占有，同时也被待测血清中的 hCG 所占有，这就形成了所谓竞争结合。病人血清中的 hCG 含量越多，则 ^{125}I -hCG 与抗体的结合就越低，形成竞争抑制关系。从放射性 ^{125}I -hCG-抗体复合物的多少可以间接知道血清中所含 hCG 量的多少。为了测知血清 hCG 的量，在实验中先用已知不同浓度的 hCG 标准品(第二国际参考标准)与固定量的抗体和 ^{125}I 标记 hCG 共同作用制作一条竞争抑制反应曲线(标准曲线或曰校正曲线)，然后再根据加入未知血清和标记 hCG 与抗体结合量在标准线上测得未知血清的含量。标记激素与未标记激素与抗体的结合部分与游离部分的分离方法目前多采用双抗体法，第二抗体的作用是为加大第一抗体与抗原(标记与未标记的)的质量，便于通过离心可以沉淀结合部分分离出来。游离标记激素或结合标记激素可用 γ 计数器计数。双抗体法的灵敏度和重复性均好，但原法的整个操作时间太长(约 4~5 天)，不符合快速出结果的临床要求，故近年来采用了提高抗体亲合力及温育温度($14^{\circ}\text{C} \rightarrow 37^{\circ}\text{C}$)或缩短温育时间，即在双抗体法的基础上加用聚乙二醇做为分离剂的办法，大大缩短出结果的时间，最快者可在 3~4 小时之内出报告。近年来还有人应用固相抗体系统，可以免除分离步骤，从而减少了测定时间，提高了出报告的效率。hCG 放射免疫测定法的不足之处是它在测定中不能排除 hLH 的干扰(后者与 hCG 有共同的抗原决定簇)。1971 年最先由 Morgan 和 Canfield 报告了分离及纯化 hCG- β 亚基抗原，同年 Vaitukaitis 及以后 Kosasa 等成功地制备成了特异性高的抗 hCG- β 亚基的抗血清(SB_0)，并建立了 hCG- β 亚基的放射免疫测定方法，该法可以鉴别 hCG 与 hLH。现今已有现成的药盒广泛应用于临床，其灵敏度为 5~10 mIU/ml。近 2~3 年来为提高测定的特异性及灵敏度，又出现了“序列特异抗体”，该抗体制备是应用 hCG- β 亚基的特殊尾部多出来的 30 个氨基酸去免疫动物，产生“序列特异抗体”，后者可以更加提高测定的灵敏度及特异性。

表 1-2 常用的 hCG 测定方法比较

试 验 名 称	灵 敏 度	所 需 时 间	缺 点
1. 凝集抑制试验(尿)	mIU/ml 1000~2000	2 分钟	5%以上假阳性
2. 常规生物鉴定法(尿)	500~1000	1~5 天	昂贵、时间长并且不能区别 LH 和 hCG
3. 放射受体法(血)	100~200	1 小时	不能区分 LH 及 hCG
4. 细胞化学法(血)	0.5	5 天 (包括组织准备)	需要精密仪器并且不能区分 LH 及 hCG
5. 放射免疫法(血)	5~10	12~24 小时	不能很快得出结果

近几年来，对 hCG- β 亚基在免疫避孕的应用上也做了不少工作。hCG 为维持早期妊娠黄体所必需，妊娠黄体又能维持子宫蜕膜，为孕卵着床创造条件。在早孕期应用 hCG 的抗体去中和内源的 hCG，从而消除其功能，使妊娠黄体失去支持，胚胎流产。Tulwar 和 Steren 等应用处理过的 hCG- β 亚基与破伤风类毒素连接后(Pr-hCG β -TT)给动物注射，使之产生抗 hCG- β 亚基和破伤风类毒素的抗体(破伤风类毒素是目前最纯的细菌抗原的一种，注射用局部反应少，致热源性小)。此偶合物给妇女注射 4~6 周以后产生抗体，该抗体效价不断上升，可维持一年左右(其间测定 LH、FSH、 E_2P 等均不受干扰，排卵正常)，

一年后效价下降,可再怀孕。

(天津医学院 胡自正 俞霭峰)

参 考 文 献

- [1] 吴一鹤综述,彭新颖校:《国外医学》计划生育妇产科分册 5:205,1979
- [2] 宋鸿钊等:滋养细胞肿瘤的诊断和治疗,82~90页,213页,人民卫生出版社北京,1981
- [3] 胡自正等:人类绒毛膜促性腺激素放射免疫分析法及其临床应用,天津医学院学报 4:16,1979
- [4] Dan Tulchinsky, Kenneth Ryan: Maternal-fetal, Endocrinology pp19~24, 1980 by W B Saunders Company
- [5] Givens: Endocrinology of pregnancy pp186~190, 1981
- [6] Goldstein DP, et al: Gestational trophoblastic of neoplasm, in Ristner RW: Principles and practice of gynecology, 2nd ed, Chicago: Year Book Medical Publishers Inc. 1979
- [7] Morgan FJ, et al: Nature of the subunits of human chorionic gonadotropin, Endocrinology 88: 1045, 1971
- [8] Morgan FJ, et al: The amino acid sequence of human chorionic gonadotropin, the α -subunit and β -subunit, J Biol Chem 250: 5247, 1975
- [9] Pierce GB, et al: An ultrastructural study of differentiation and maturation of trophoblast of the monkey, Lab Invest 13: 451, 1964
- [10] Sheldon J Segal: Chorionic gonadotropin pp65, 89, 147, 199, Plenum Press, New York and London, 1979
- [11] Thomas S, et al: The use of the hCG- β subunit RIA in obstetrics and gynecology, Current Problems in Obstetrics and Gynecology 3(8): 4, 1980
- [12] Vaitukaitis JL, et al: Changing placental concentrations of human chorionic gonadotropin and its subunits during gestation. J Clin Endocrinol Metab 38: 255, 1974

第二章 胎儿-胎盘单位的甾体激素

甾体激素包括雌激素、孕激素和雄激素,非妊娠期及妊娠早期主要由卵巢分泌。在妊娠早期,必需保持子宫肌相对安静状态,以及子宫内膜间质蜕膜化来维持妊娠。主要由卵巢黄体及胎盘分泌孕激素和雌激素,在孕、雌激素的相互调节作用下维持上述两种功能。孕5周后胎盘逐步代替黄体功能,在孕7周左右黄体开始退化,于整个妊娠期间至足月,退化的黄体仍然分泌少量的激素。妊娠第8周时,胎盘即已成熟,代替卵巢黄体分泌孕激素。发育的胎盘也产生雌激素。母体与胎儿的雌激素前体,通过胎盘合成雌三醇。以后,特别是妊娠晚期,大量的雌激素来自胎儿-胎盘-母体单位,雌激素中90%为雌三醇,在胎盘合成或转变为雌三醇;妊娠过程中,孕酮随妊娠的进展而逐渐增高,以维持正常妊娠体内的生理需要。

雄激素自卵巢间质产生,由颗粒细胞将雄激素代谢为雌激素。

一、胎儿-胎盘单位的概念

19年前形成了“胎盘是一个不完全的产生甾体激素的器官”的概念,它与成人的卵巢、睾丸、肾上腺不同,后三者均能将醋酸盐转变为胆固醇,而胎盘无此转变作用;必须依靠从胎儿及母体的循环中获得前体。胎儿中缺乏的酶,在胎盘中含有,相反,在胎盘中缺乏的酶在胎儿中含有(表2-1),胎儿与胎盘互相提供合成甾体所缺乏的酶,两者互相结合就能合成妊娠期间所需要的甾体。由于这种胎儿-胎盘及母体间的独特相互依赖,又产生“胎儿-胎盘-母体单位”的概念。

复习一下甾体激素的一般生物合成的途径,对了解这一概念是有益的。形成甾体的基础物质是含有27碳胆固醇,从这点开始,在生成甾体激素的相继步骤中,逐渐失去碳原子。从生物化学来看,在失去碳之前,必然发生羟化或加OH基。从醋酸盐二碳部分合成胆固醇,并形成甾体的第一步,就是在胆固醇C-20及C-22碳原子引进羟基,这一步一旦完成,在胆固醇侧链裂解酶的作用下,6碳原子分裂为异己酸。胆固醇侧链裂解产物为孕烯醇酮,是C-21甾体。孕烯醇酮是合成各种甾体的重要前体,是一个 Δ^5 (双键位于C-5, C-6之间)甾体,可转变为 Δ^4 (双键位于C-4, C-5之间)甾体——孕酮。此转变需要通过3 β -羟甾体脱氢酶及异构酶参加。下一步在C-17进行羟化,形成17 α -羟孕烯醇酮,脱氢后成为17 α -羟孕酮。加入羟基,2个附加的碳团被碳链酶断开成为C-19化合物,这就是雄激素。17羟孕烯醇酮在C-20处折断形成脱氢表雄酮(DHA)。DHA及其硫酸盐(DHAS)是一个弱雄激素,大量的雄激素是肾上腺产生的。如果DHA是 Δ^5 雄激素形成的,相应的 Δ^4 甾体形成雄烯二酮,雄烯二酮是相对的弱雄激素,大量的由卵巢产生。雄烯二酮部分与最有效力的雄激素——睾酮互相转换,而睾酮是睾丸的主要雄激素。睾酮也可经由中间的 Δ^5 雄烯二酮形成。

C-19羟化以后,形成C-18化合物——雌激素。雄激素转化成雌激素的过程称之为芳香化。因为一个芳香化A环(不饱和的)的形成,是在第19位碳失去之后,具有这种转变作用的酶叫芳香化酶。雌酮来源于雄烯二酮,17 β 雌二醇来源于睾酮。雌酮与雌二醇部分转换,其中雌二醇的活性最强。成年人个体的甾体产生腺体(steroid-producing glands)能

表 2-1 胎儿、胎盘合成甾体时相互含有的重要的酶

酶	胎 儿	胎 盘
重新合成胆固醇	+	-
20,22-碳链酶	+	+
3 β 01-脱氢酶	-	+
12 α -羟化酶	+	-
17,20-碳链酶	+	-
硫酸激酶	+	-
硫酸脂酶	-	+
16 α 羟化酶	+	-
芳香化酶	+	+
11-羟化酶	+	-
21-羟化酶	+	-
18-羟化酶	+	-

有效地形成孕激素、雌激素和雄激素(图 2-1)。

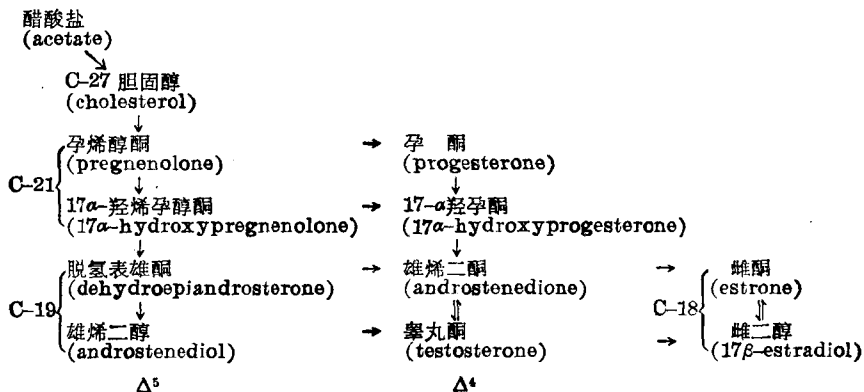


图 2-1 甾体激素的生物合成过程

但是胎盘并不如此,在妊娠期间大量的性甾体是由胎儿、胎盘和母体不断地相互影响而产生的。胎盘雌激素的产生是依靠来源于胎儿与母体各自的雌激素前体,而胎盘孕酮的产生大部分是利用循环中母体的胆固醇来完成。在胎盘,胆固醇第一步转变成为孕烯醇酮,以后快速而有效地成为孕酮,在妊娠终结时每日约产生孕酮 250mg。此时循环中水平约为 130ng/ml。孕酮一旦形成,约 90% 分布到母体,主要将其代谢成为孕二醇。其余 10% 左右分布到胎儿,在此也是用来合成其他甾体的前体。具有活跃芳香化能力的胎盘,是利用循环中的雄激素生成雌激素,这首先来自胎儿,也来自母体。形成胎盘雌激素大量的雌激素前体是硫酸去氢表雄酮 (DHAS),此化合物主要是来自胎儿肾上腺。因为胎盘有丰富的硫酸酯酶(sulfatase),DHAS 到达胎盘后先被水解为游离的 DHA,然后成为雄烯二酮,成为睾酮,最后转变为雌酮及 17 β 雌二醇。

在人类妊娠期间,产生大量雌激素,既不是雌酮,又不是雌二醇,而是另一个雌激素雌三醇。非妊娠期妇女的卵巢不分泌雌三醇。雌三醇在 16 位有一个另外的羟基团,包括在妊娠尿中占已知雌激素的 90% 以上。在尿中是以硫酸盐及葡萄糖醛酸结合的形式排出。浓度随妊娠的进展而增加,其范围:妊娠 16 周时 2mg/24 小时尿,足月时 35~45mg/24 小时尿。

在羊水及母体循环中也发现高浓度的雌三醇存在,足月时母体循环中雌三醇浓度约为8~13ng/100ml。妊娠期雌三醇的产生有其独特的生物合成步骤,已证明产生过程在胎儿、胎盘和母体之间相互依赖。注意到 DHAS 是由胎儿肾上腺产生的主要雄激素,最大的量是在胎儿区产生,来自胎儿或者母体的 DHAS 达到胎盘时形成雌酮及雌二醇。不过非常少的雌酮或雌二醇经由胎盘转变为雌三醇,少数 DHAS 主要是在胎儿肝脏,少量是在胎儿肾上腺进行 16α 羟基化作用。当形成了的 16α -羟硫酸去氢表雄酮(16-OH-DHAS)到达胎盘,胎盘的硫酸酯酶裂开硫酸盐侧链,这种未结合的(unconjugated) $16\alpha\text{-OH-DHA}$ 被芳香化而形成雌三醇,然后雌三醇进入母体循环,到达母体肝脏,结合形成硫酸雌三醇、葡萄糖醛酸雌三醇及混合的结合物硫代葡萄糖醛酸雌三醇,此处形成物均从母体尿中排出(图 2-2)。

要知道为什么每天产生这么多的孕酮和雌三醇,必需回答这两种激素在妊娠中的功能问题,注意到黄体酮的作用是集中于维持子宫肌肉系统——子宫肌层,在妊娠期居于相对安静的状态,起镇静作用。

Siiteri 等提出胎盘、卵巢或二者产生的孕酮是哺乳动物妊娠的基础激素。因为它可以抑制 T 淋巴细胞介质的反应,包括组织内排斥。基于他们的实验,证明孕酮作用在于延长异体移植,预防炎症,促进人类滋养层的组织在啮齿类动物中的生存。他们认为在宫腔内高浓度孕酮能够有效地阻断对外来抗原的细胞免疫反应。Siiteri 指出孕酮被恰当地称之为妊娠激素,在所有实验哺乳动物中,均表现为主要的是维持妊娠。而且在各种类动物,以及低等动物如软体动物,已检出这种激素的存在。孕酮对维持妊娠的重要性质已经实验证明,服用抑制黄体合成的药物或黄体抗体可诱发流产。Moriyama 和 Sugawa 研究证实,将培养的异体细胞注射到雌激素灌注过的仓鼠子宫(estrogen-primed),在服用孕酮期间,肿瘤细胞不被排斥,长成类似肿瘤的肿块,认为孕酮可以抑制子宫的免疫反应。在正常妊娠时,它使妊娠继续下去,使胎儿不被排斥。

雌三醇在妊娠中的功能作用引起很多的推测,在很多生物学系统,雌三醇是一个弱的雌激素,按重量具有 0.01 的雌二醇效能或 0.1 雌酮的效能。雌三醇表现的效果和其他雌激素相同;有增加子宫胎盘血流的能力。因此, Meschia 等指出这是每天产生大量雌三醇的主要作用。它对其他器官系统比较弱的作用,可能使它成为完成这一个作用的理想选择物。Resnick 证明,雌激素对血流的作用,系通过前列腺素的刺激而产生的。

二、胎儿-胎盘单位的甾体激素

在人类妊娠期间,胎盘合成大量孕酮、雌二醇、雌酮及雌三醇,并分泌这些甾体激素到母体及胎儿循环。妊娠的正常过程,无疑地取决于这些作用于母体生殖道及代谢系统胎盘甾体的绝对和相对的量,到达胎儿的胎盘甾体在那里被广泛的代谢和结合,但是他们对胎儿的正常发育和代谢所起的作用,尚未受到足够的重视。

妊娠时,黄体的生命至少延长几个星期,重要的是黄体维持妊娠一直到胎盘承担起产生甾体功能为止。即使如此,胎盘永远不会成为一个有独立功能的内分泌器官。胎盘产生的甾体来源于母亲与胎儿血流中的甾体或甾醇前体,孕酮来自母体胆固醇,雌二醇及雌酮来自母体和胎儿去氢表雄酮硫酸盐,雌三醇大量来自胎儿 16α 羟基去氢表雄酮硫酸盐($16\alpha\text{-hydroxydehydroepiandrosterone sulfate}$)。从一个无内分泌活性的前体,转变为一个有活性的内分泌物质,例如在脂肪组织中雄烯二酮转变为雌酮,这是以前激素概念的改变。