

21世纪

史小林 主编

供研究生用
高等医学院校教材

人类生殖学



科学出版社

21 世纪高等医学院校教材

(供研究生用)

人 类 生 殖 学

主 编 史小林

科 学 出 版 社

2002

内 容 简 介

近年来,生殖医学的研究进展很快,为了使教学适应于当前生殖医学的研究进展,我们编写了这本《人类生殖学》教材。

本教材主要由首都医科大学生殖医学研究中心和上海第二医科大学生殖医学中心的专家、教授共同编写。全书共设13章,以生殖系统的基础知识为重点,从形态、生理和病理的角度进行了较系统的论述。其内容包括人类性别决定、生殖功能的神经内分泌调控、性激素与性激素受体、生殖免疫、机体内分泌与生殖、不孕、避孕、生殖工程及常用的实验室技术等。本书资料新,其中还包括编写人员近年来的研究成果。

本书的读者对象主要是硕士研究生,也可供从事“生殖医学”的科研人员 and 教学人员、有关的临床医师、“计划生育”和“优生优育”的医务工作者等参考。

图书在版编目(CIP)数据

人类生殖学/史小林主编.-北京:科学出版社,2002.1

21世纪高等医学院校教材(供研究生用)

ISBN 7-03-009755-6

I. 人… II. 史… III. 生殖医学-研究生-教材 IV. R339.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2001)第061687号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2002年1月第一版 开本:850×1168 1/16

2002年1月第一次印刷 印张:25 1/2

印数:1—3 500 字数:527 000

定价:39.90元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《人类生殖学》编写人员

主 编 史小林

副主编 王春年 翁 静

编著者 (以姓氏笔画为序)

马 唯 王春年 王桂茹 史小林

朱继业 李伟毅 吴明章 高惠宝

诸定寿 翁 静 童明汉

前 言

“生殖健康”，是1994年在埃及开罗召开的“世界人口与发展大会”（ICPD）上通过的《世界人口与发展大会行动纲领》后，被正式提出的。

“生殖健康”是贯穿终生的一系列状态、事件和过程。世界卫生组织对“生殖健康”的定义是：“人类生殖过程处于在体格上，精神上和社会上完全健康的状态，而不仅是没有生殖过程的疾病和失常。”国际上“生殖健康”的概念一般包括人类生育、不育和节育；围生和婴幼儿的卫生保健；防治性传播疾病；预防性优生等范畴。近年来由于青春期明显提前，性教育问题也日益受到重视。由此可以概括为“生殖系统及其功能和其所涉及的一切”就是“生殖健康”的内容。

生殖医学的基本任务是实行“计划生育”和维护人类的“生殖健康”。在生殖医学学科中，除妇产科、男科学外，相继产生了生殖形态学，生殖生物学，生殖生理学，生殖内分泌学，生殖免疫学，生殖病理生理学，生殖药理学，生殖毒理学，生殖工程学，围生医学，妇幼保健和妇幼卫生学，性医学等众多学科，此外，还有与遗传优生有关的学科，说明生殖医学的内容在深度和广度上都在不断地扩展。

在科学事业发展中，往往在高度分化中又实现高度结合。生殖医学贯穿于各有关学科之间，促进相互间的联系和渗透，围绕生殖系统、生殖机能、生殖卫生、生殖健康等有关问题而开展的活动已成为新的趋势，并成为了一门非常重要的学科。相对任何其他学科，社会、心理和生理因素在生殖健康中的相互联系也许更为紧密。

20世纪60年代，国际上建立了生殖医学学科。当前世界卫生组织大力倡导“生殖健康”，进一步使生殖医学和生殖健康成为国际性关注的领域。有专家预言，21世纪“生殖健康”的研究将与生物工程、电子网络成为世界三大热门课题。

在这一形势下，本教材的编者，首都医科大学和上海第二医科大学从事生殖医学研究多年的教授们，为医学生，特别是将从事或正在从事与生殖医学研究有关的硕士研究生编写了这本《人类生殖学》教材，本教材以生殖医学的基础理论为重点，加入了部分临床和研究技术等内容，希望这本教材能有助于生殖医学专业的研究者和医务工作者的学习与工作。限于能力与时间的关系，本教材未能收集更广泛的资料，尚望见谅。

史小林

2001年7月

目 录

前言

第一章 男性生殖系统的结构与功能..... 1

第一节 男性生殖系统的功能解剖学..... 1

一、睾丸..... 1

二、生殖管道..... 13

三、附性腺..... 18

第二节 精子发生、成熟及其调节..... 19

一、精子发生及其调节..... 19

二、精子成熟及其调节..... 29

第三节 精液..... 32

第二章 女性生殖系统..... 34

第一节 女性生殖系统的结构与功能... 34

一、卵巢..... 34

二、输卵管..... 39

三、子宫..... 41

四、阴道..... 47

五、外生殖器..... 48

第二节 妊娠..... 48

一、精卵运行与精子获能..... 48

二、透明带..... 55

三、受精与着床..... 57

四、胎盘激素..... 65

附文..... 71

一、细胞因子、生长因子和黏着蛋白在着床中作用的研究近况..... 71

二、滋养层发育和机能分化与黏附因子及细胞因子..... 77

三、胚泡的发育及着床期与子宫内膜的相互作用..... 83

第三章 性别决定与分化..... 88

第一节 性别决定及调控..... 88

一、染色体性别的调控..... 89

二、表现型性别的调控..... 89

第二节 性别分化..... 97

一、原始生殖腺的形成与分化..... 97

二、睾丸分化..... 98

三、卵巢的分化..... 102

四、生殖管道的分化..... 103

五、外生殖器分化..... 104

第三节 性别分化异常..... 104

一、雄激素合成障碍..... 105

二、雄激素不敏感综合征..... 106

三、5 α -还原酶缺乏..... 107

四、MIS 异常..... 109

五、睾丸对人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 与黄体生成素 (LH) 不反应..... 109

六、母亲孕期服用含雄激素类药物..... 109

第四章 生殖功能的神经内分泌调节..... 110

第一节 神经内分泌调节的概念..... 110

一、神经分泌细胞的性质..... 110

二、神经内分泌调节的方式..... 111

三、下丘脑-垂体-性腺轴的概念..... 114

第二节 下丘脑-垂体..... 114

一、下丘脑和垂体的关系..... 114

二、下丘脑对垂体促性腺激素的调节..... 117

第三节 中枢神经系统对下丘脑-垂体活动的调节..... 118

一、中枢神经系统对 GTH 释放的调节..... 119

二、中枢神经系统对 PRL 释放的调节..... 120

三、垂体激素的相互调节..... 121

第四节 睾丸的功能与调节..... 121

一、精子的发生与调控..... 121

二、支持细胞的功能与调控..... 123

三、Leydig 细胞的功能与调控..... 124

四、睾丸对下丘脑和垂体的反馈作用..... 137

第五节 卵巢功能的调节..... 138

一、卵子生成的调节	138	第二节 机体内分泌腺功能异常对生殖的影响	203
二、卵巢甾体激素分泌的调节	141	一、肾上腺皮质与生殖	203
三、卵巢激素对促性腺激素分泌的反馈调节	145	二、甲状腺与生殖功能	207
第五章 性激素与性激素受体	147	三、松果体与生殖	210
第一节 性激素	148	第三节 内分泌异常对生殖的影响	214
一、甾体激素的一般特性	148	一、高雄激素血症	214
二、甾体激素的生化与生理作用	151	二、高催乳素血症	220
第二节 性激素受体	158	第八章 避孕	224
一、激素受体的基本概念	158	第一节 女性避孕	224
二、激素受体	159	一、避孕药	224
第六章 生殖免疫	168	二、避孕针剂	248
第一节 免疫的基本概念和免疫系统	168	三、皮下埋植剂	251
一、免疫器官	168	四、避孕工具	253
二、免疫细胞	170	五、自然避孕法	263
三、免疫分子	174	第二节 男性避孕	269
第二节 男性生殖与免疫	177	一、避孕套避孕	269
一、睾丸与免疫	177	二、体外排精避孕法	272
二、血附睾屏障和黏膜屏障	179	三、会阴尿道压迫避孕法	272
三、免疫细胞	179	四、外用杀精子药物避孕法	273
四、免疫球蛋白	180	第九章 不孕症	275
五、细胞因子	181	第一节 女性不孕	276
第三节 精浆免疫抑制因子	183	一、病因	276
一、精浆的免疫抑制作用	183	二、不孕症检查	284
二、精浆免疫抑制因子特性	184	三、不孕症治疗	285
三、精浆免疫抑制因子的作用机制	186	第二节 男性不育	288
四、精浆免疫抑制因子的生理和病理	187	一、病因	288
第四节 男性不育与免疫	188	二、不育症检查及治疗	290
一、人精子抗原	188	第十章 生殖工程	293
二、抗精子抗体	190	第一节 试管婴儿的培育方法	293
三、抗精子抗体与男性不育	192	一、常规“试管婴儿”培养技术	293
四、抗精子抗体的测定及临床意义	193	二、显微授精	299
第五节 女性生殖与免疫	194	三、着床前遗传病诊断技术	302
一、女性生殖道的免疫保护机制	195	四、传统 IVF-ET 基础上衍生的技术	303
二、精子在女性生殖道免遭攻击的机制	196	五、未成熟卵的体外成熟	303
三、女性不孕与免疫	196	第二节 人工授精	306
四、习惯性流产与免疫异常	197	一、适用的范围	306
第七章 机体内分泌与生殖	200	二、人工授精的治疗程序	306
第一节 生殖器官的发育	200	第三节 精子、卵子和胚胎的冷冻保存	308
一、性激素与生殖器官的发育	200		
二、机体内分泌腺的发育	201		

一、精子的冷冻保存	308	二、细胞凋亡的生物学意义	348
二、胚胎和卵子的冷藏技术	309	第二节 细胞凋亡的应用远景	349
第四节 转基因动物技术的简介	309	一、细胞凋亡与机体稳态	349
一、转移系统的构成	310	二、细胞凋亡与疾病	349
二、技术方法	310	三、肿瘤细胞凋亡的研究	350
第五节 动物克隆技术 (细胞核移植)		四、药物研制开发与细胞凋亡	351
概述	311	第三节 凋亡细胞	352
一、概述	311	一、形态学特征	352
二、哺乳动物细胞核移植 (克隆) 的方法	313	二、生化特征	354
附文 有关干细胞 (stem cell)	315	三、蛋白酶在细胞凋亡中的作用	355
一、小鼠胚胎干细胞的分离培养	315	四、胞浆 Ca^{2+} 与细胞凋亡	355
二、胚胎干细胞的生物学特性与鉴定	316	五、胞浆 pH 的变化及其对细胞凋亡的 调控	356
三、干细胞系	317	六、线粒体与细胞凋亡	356
第十一章 性与生殖健康	319	第四节 女性生殖与细胞凋亡	357
第一节 性生理学	319	一、女性生殖系统	357
一、性成熟的表现	319	二、黄体细胞凋亡与黄体萎缩	359
二、性行为与性反应	321	三、妇科恶性肿瘤与细胞凋亡	360
三、性功能障碍	326	第十三章 生殖医学的实验技术	363
第二节 性心理学	327	一、精子染色技术	363
一、性意识的发展	327	二、精浆生化及微量元素的测定	364
二、恋爱与婚姻	330	三、精子功能的检测	367
三、性心理的调整与治疗	334	四、精液免疫学检测	368
第三节 性社会学	336	五、精子表面标志的检测	370
一、性行为的功能	336	六、精子处理技术	370
二、性行为与健康	337	附录	376
三、青少年的性行为	341	一、精子染色技术	376
第四节 人类的优生	343	二、精浆生化及微量元素的测定	378
一、遗传学	343	三、精子功能的检测	383
二、畸形学	344	四、精液免疫学检测	385
三、环境学	345	五、精子表面标志的检测	388
第十二章 细胞凋亡与生殖	347	六、精子处理技术	388
第一节 研究简史	347		
一、一般历史过程	347		

第一章

男性生殖系统的结构与功能

第一节 男性生殖系统的功能解剖学

一、睾 丸

(一) 睾丸的解剖结构

睾丸(testis)左右各一,呈卵圆形,位于阴囊中。成人的睾丸长约 4.5cm,宽约 2.5cm,厚约 3.0cm,重约 12g。睾丸大小有一定的个体差异。睾丸表面包以睾丸被膜,包括鞘膜脏层、白膜和血管膜三部分。鞘膜脏层是睾丸被膜的最外层,很薄,为浆膜。它与贴附于阴囊壁的鞘膜壁层之间有一很狭小的鞘膜腔,正常时,鞘膜腔内有少量液体,称鞘膜液。鞘膜液具润滑睾丸、减少睾丸活动时的摩擦作用。白膜较厚,由致密结缔组织构成,含有大量的胶原纤维和少量的成纤维细胞。人类白膜有成层分布的平滑肌纤维。白膜在睾丸后缘增厚形成睾丸纵隔。睾丸纵隔形成系列的小隔伸入睾丸实质,将睾丸实质分成 200~300 个锥形睾丸小叶,每个睾丸小叶含有 1~4 条高度弯曲的生精小管。生精小管在近睾丸纵隔处汇合成短而直的直精小管。直精小管进入睾丸纵隔相互吻合,形成睾丸网,最后与输出小管相连通。生精小管之间的疏松结缔组织为睾丸间质,含有能分泌雄激素的间质细胞。血管膜是睾丸被膜的最内层,薄而疏松,与睾丸实质紧密相连,并深入至生精小管之间,难以与睾丸实质剥离。睾丸被膜有支持和容纳睾丸实质的作用。在人类,睾丸被膜有节律的收缩和舒张对睾丸实质有按摩作用,并增加睾丸内压,促使睾丸精子向附睾排放。睾丸被膜的舒缩与神经和温度刺激、前列腺素以及钙离子相关。

睾丸血供来自于睾丸动脉,而睾丸动脉血供主要来源于精索内动脉和输精管动脉,睾丸动脉从睾丸后缘进入睾丸后反复分支;有的通过睾丸纵隔进入睾丸小隔,有的通过白膜和血管膜进入睾丸小隔,然后进入睾丸小叶的间质并形成毛细血管网,分布于生精小管周围,继而先后汇合成管间静脉,白膜静脉和睾丸静脉,最后形成蔓状静脉丛。睾丸静脉表浅,位于阴囊皮下,因此返回至蔓状静脉丛的静脉血

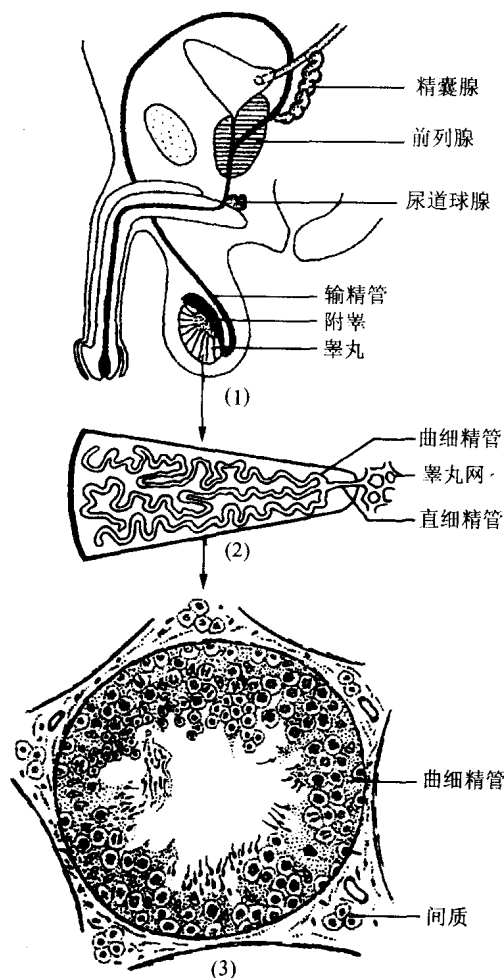


图 1-1 睾丸

250nm。两侧睾丸的生精小管总长度约 500~600m 左右。生精小管由界膜围绕,管壁上皮由两类结构和功能不同的细胞组成,一类是生精细胞,包括精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞及精子;另一类是支持细胞。

1. 生精小管界膜

生精小管界膜,也称固有层、管周组织、管周层或边界组织。人类生精小管界膜可分三层:内层为基膜,其厚度呈年龄性递增。基膜向内贴附于支持细胞和精原细胞基底部,有时可见基膜形成的结节状突起伸入生精上皮。基膜主要含有层粘连蛋白、Ⅳ型胶原蛋白、硫酸肝素类糖胺多糖等,邻近肌样细胞的基膜还含有纤维蛋白和Ⅰ型胶原蛋白。中层为肌样细胞层。肌样细胞呈扁长形,胞质含有两种细丝,为肌动蛋白或类肌动蛋白样物质。基膜层的主要成分由支持细胞和肌样细胞共同分泌、形成。界膜的最外层是淋巴样内皮细胞层。在界膜中还存在少量的巨噬细胞和肥大细胞。

生精小管的界膜有一系列重要功能:

温度接近于阴囊表面温度。蔓状静脉丛与细长弯曲的精索内动脉关系密切,血流在精索内动脉时进行了逆行性热交换,降低了动脉血温度。而睾丸动脉血流速度缓慢,使到达睾丸的动脉血温度更有明显降低。

阴囊皮肤菲薄,缺少皮下脂肪,并有一层平滑肌,称肉膜。阴囊皮肤还富含温度感受器,可对周围环境温度的变化作出积极的应答。当受到冷刺激时,平滑肌收缩,阴囊皮肤形成皱褶,阴囊体积减小,散热减少。当受到热刺激时,平滑肌舒张,阴囊皮肤伸长,有利于散热。同时,阴囊血供丰富,并富含汗腺,温度增高时,阴囊皮肤汗腺汗液排出量增加,增加散热。

由于睾丸血管及阴囊形态结构的上述一系列特点,使阴囊温度低于体温 3℃ 以上,睾丸温度也明显低于体温。这是保证正常精子发生的重要条件之一(图 1-1)。

(二) 生精小管

成人的生精小管(seminiferous tubule)长 30~80 cm,直径 150~

(1) 界膜是生精上皮和睾丸间质进行物质交换的通道,是构成血睾屏障的组成部分,对正常精子发生起重要作用。

(2) 基膜的细胞外基质对支持细胞的分化、正常形态结构维持、细胞间紧密连接的形成以及正常功能的行使具有重要调节作用;基膜的细胞外基质还能储存生长因子,这些生长因子在精子发生和雄激素合成过程中发挥调节作用。

(3) 肌样细胞能够收缩,有助于精子向附睾方向输送;如果肌样细胞功能受损,界膜可能发生病理性增厚。

(4) 肌样细胞有旁分泌和自分泌功能。它分泌的肌样细胞刺激支持细胞因子(peritubular modifeyes sertoli,简称 PMods)对支持细胞合成、分泌 ABP、运铁蛋白具有强烈的刺激作用,分泌的其他生长因子如 $TGF\alpha$ 、 $TGF\beta$ 、IGF-1 等和睾丸其他细胞分泌的生长因子,共同构成了一复杂的生长因子网络,对睾丸的功能起局部调节作用。

2. 支持细胞

(1) 支持细胞的形态结构:1865 年,德国人 Enricol Sertoli 首先描述了支持细胞,故支持细胞又称 Sertoli 细胞。在光镜下,支持细胞轮廓不清,核不规则,染色浅,核仁明显。在电镜下,支持细胞呈高度不规则的圆柱形,其基部紧贴生精小管基膜,顶部突向生精小管腔面,侧面和管腔面有许多不规则凹陷,其内镶嵌着各级生精细胞,每个支持细胞大约能与 47 个处于不同发育阶段的生精细胞相接触。

支持细胞核大,多呈细长形,与细胞长轴方向相一致,细胞核多位于细胞基底部,有的核凹陷深,呈分叶状,核膜有较多的皱褶。核孔多,核质呈均质状,染色质稀疏,核仁发达。人支持细胞的核仁为复合体结构,由中间的核仁网和两侧致密的核旁小体组成。核仁网,呈 Feulgen 反应阴性;核旁小体,呈 Feulgen 反应阳性。

支持细胞胞质电子密度高于生精细胞,但不同的支持细胞也有差异,因而有人根据胞质电子密度的高低,将支持细胞分为“暗型”和“亮型”两种,其确切意义尚不清楚,可能与细胞的不同功能状态有关。暗型支持细胞在细胞增殖期多见,被认为是增殖型细胞,也有人认为暗型支持细胞是一种变性细胞。支持细胞胞质内基质致密,线粒体多而细长。高尔基体发达,位于核旁,由一些平行扁平囊及小囊泡组成。粗面内质网丰富,多分布于细胞基底部,呈管状。滑面内质网尤其丰富,在细胞基部,滑面内质网常聚集于脂滴周围,形成多个同心圆状的内质网结构,称为环行板层结构;在围绕精子顶体的支持细胞顶部胞质中,滑面内质网平行排列,形成表面小池,可能与精子的释放有关。致密小体多见,并有膜包裹,形态大小各异,可能是溶酶体、自噬体和异噬体。细胞质中还有许多微丝、微管。微丝和微管是细胞骨架,与支持细胞的运动及形态维持有关,并参与支持细胞的信号传导。人支持细胞胞质内还有两种不同的晶体:Lubarsch 晶体和 Spangaro 晶体,前者较大,长 10~25nm,宽 2~3nm;后者较小,长约 1.5nm,宽约 1nm。晶体的功能目前仍不清楚。支持细胞顶部胞质中常常可见吞噬的精子残余体,基部胞质中有脂滴、糖原等内含物。其含量与支持细胞的功能状态有关,部分脂滴可能是吞噬的残余体分解产物(图 1-2)。

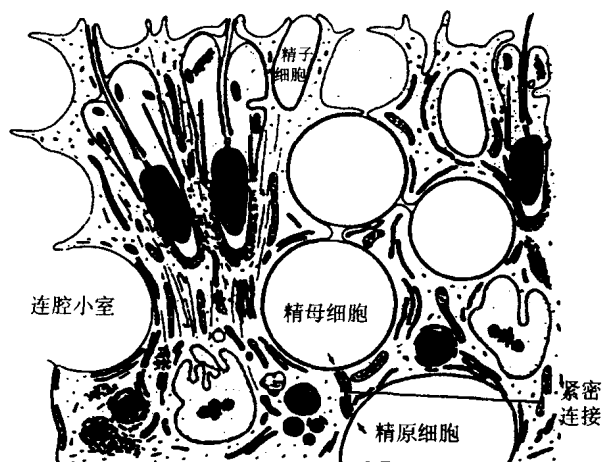


图 1-2 支持细胞超微结构模式图

(2) 支持细胞的发育和成熟:支持细胞有一发育与成熟的过程。青春期前的支持细胞属未成熟型。未成熟型支持细胞有 Sf 型、Sa 型和 Sb 型三种。Sf 型为胚胎型支持细胞,一般在出生后 2 周转化为 Sa 型。1 岁后,Sa 型转化为 Sb 型。至青春期,随着生精小管管腔的出现,Sb 型细胞转化为 Sc 型,即成熟型支持细胞。未成熟型支持细胞呈立方或矮柱状,核卵圆形,有 1~3 个,凹陷少,界浅,核仁呈核仁网状或致密体,但未形成核仁复合体结构;内质网不丰富,未出现晶体结构;相邻的支持细胞未形成连接复合体,仅为结构简单的指状镶嵌。未成熟型支持细胞具有较强的吞噬能力,并能抑制精原细胞完成减数分裂。至青春期,支持细胞发生一系列成熟变化,出现了具有特征性的形态结构,使睾酮转化为雌激素的芳香化酶逐渐减少;FSH 受体逐渐增多,并开始具有合成雌激素结合蛋白运铁蛋白的能力。成熟型支持细胞无分裂能力。

(3) 支持细胞的功能

1) 支持细胞参与形成血睾屏障(血-生精屏障),创造了相对稳定的生精内环境。相邻的支持细胞在近基底面形成了紧密连接和缝隙连接的连接复合体,对组织液有选择性通透作用,构成了血睾屏障的重要组成部分。电镜观察显示,在支持细胞紧密连接的两侧胞质中存在着与粗面内质网相连续的内质网池,称表面下池(subsurface cisternae),表面下池和紧密连接的胞膜之间有大量相互平行的微丝束,紧密连接、微丝束和表面下池形成了一外形似“三明治”的结构。

支持细胞的连接复合体将生精上皮分隔成基底小室和连腔小室两部分;也有人认为将生精上皮分为基底小室、中间小室和连腔小室三部分。基底小室位于基膜和支持细胞的连接复合体之间,精原细胞和细线前期精母细胞位于其中;连腔小室内有正在发育的其他各级生精细胞(图 1-3)。

基底小室和连腔小室的微环境是不同的,血循环和淋巴循环中的一些物质可能通过睾丸间质的结缔组织和生精小管的界膜,进入基底小室,与其中的生精细

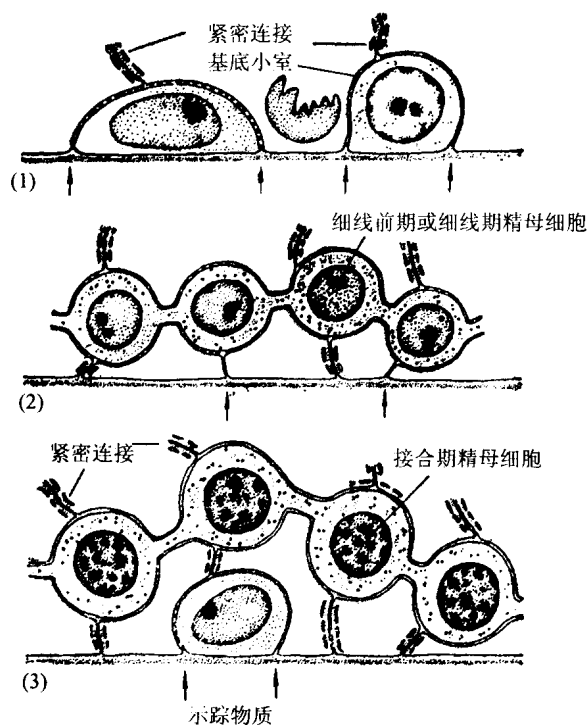


图 1-3 血睾屏障示意图

胞相接触,但为支持细胞的连接复合体所阻挡,不能进入连腔小室。所以,连腔小室与血循环和淋巴循环是分隔开的,这保证了连腔小室内精母细胞的成熟分裂和精子细胞的变态在稳定的微环境中进行,免受循环中有害物质的损害。由于血睾屏障的存在,使基底小室和连腔小室之间维持着一定渗透压梯度,这有利于生精上皮产生的液体向管腔方向排泄。同时,血睾屏障也是有效的免疫屏障。发育中的精母细胞、精子细胞和精子具有特异的自身抗原,正常情况下的血睾屏障阻止这些特异性抗原与机体的免疫系统相接触,因而不会发生免疫反应。即使生殖管道远端的屏障受到破坏,机体对精子抗原发生了自身致敏而产生抗精子抗体,但是循环中的抗精子抗体也不能通过血睾屏障进入连腔小室,故而不能与发育中的生精细胞发生免疫反应。临床上也发现了一些男性血循环中存在抗精子抗体,但他们仍具有生育力。

2) 支持细胞有支持生精细胞和促进生精细胞转位及精子释放的作用。支持细胞是各级生精细胞的支架,支持细胞结构和位置的变化可以影响生精细胞的排列规律和正常发育。支持细胞与各级生精细胞之间形成的连接结构,可能是机体内细胞之间最为复杂的连接。支持细胞不但与生精细胞形成桥粒——缝隙连接、连接复合体,而且各自还能形成一些与对方密切相关的特化性结构。如:在围绕精子细胞顶体和精母细胞的支持细胞形成了一种胞浆特化性复合体(ectoplasmia specialization),它由肌动蛋白丝组成,连接胞膜和内质网池;伸入支持细胞凹陷的一些

精子细胞浆内形成了管泡状结构;此外,还有支持细胞隆突(sertoli cell processes)、精子细胞隆突(spermatids processes)和精子残余体(residual bodies),这些特化结构参与了支持细胞和生精细胞之间的连接、物质转运和信号传导。并且与支持细胞结构一样,这些特化结构也随着生精周期而呈现相应的变化。

大量研究证实,支持细胞的数目及其正常结构和功能,在很大程度上决定了一种动物或某个个体的生精效率。精细胞转位包括精子释放于生精小管管腔,都是在支持细胞作用下完成的。重要依据有:① 精子释放是不同因子直接作用于支持细胞的结果;② 支持细胞能合成分泌纤溶酶原激活因子和其他蛋白水解酶,精母细胞进入连腔小室,精子细胞移位和精子释放都需要这些蛋白水解酶;③ 生精细胞的运动与自身无关,但依赖于支持细胞骨架系统的完整;④ 支持细胞隆突和胞浆特化复合体参与了生精细胞转位和精子释放(图 1-4)。

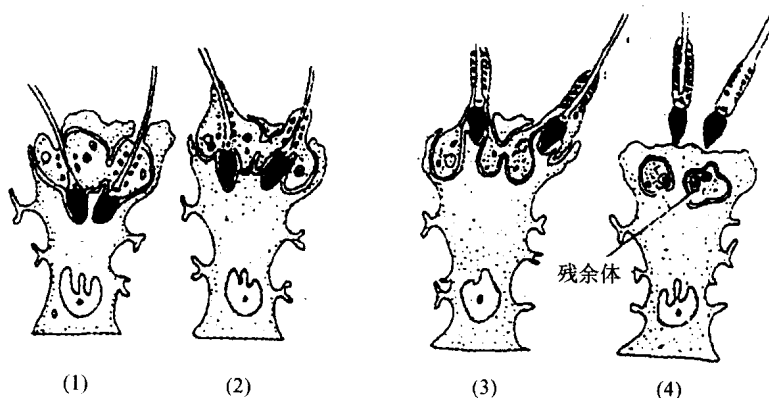


图 1-4 精子排放过程示意图

3) 支持细胞有旺盛的分泌功能。随着分子生物学的进展和支持细胞体外培养体系的完善,对支持细胞的分泌功能有了更广泛的了解,除了生精小管管腔液主要由支持细胞分泌外,支持细胞还能分泌多种物质,按照其功能,可粗略归为以下几类:

a. 转运蛋白类:雄激素结合蛋白(androgen binding protein, ABP)、运铁蛋白(transferrin)、铜蓝蛋白(cerula plasmin)、维生素结合蛋白、硫酸糖蛋白 1 和硫酸糖蛋白 2、 γ -谷氨酰转移酶等属于此类。ABP 与睾酮、脱氢睾酮有高亲和力,与雄激素结合后,可维持生精小管内雄激素的高浓度,形成有利于生精细胞分化、成熟的内环境。同时,它随睾丸液流向附睾,对附睾结构和功能的正常维持有重要意义。而运铁蛋白、铜蓝蛋白、维生素结合蛋白、硫酸糖蛋白 1 和硫酸糖蛋白 2 及 γ -谷氨酰转移酶分别可转运 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 、 Cu^{2+} 、维生素、脂类及氨基酸至生精细胞,参与精子发生。

b. 调节蛋白类:中肾旁管抑制物质(mullerian-inhibiting substance, MIS)是胚胎早期支持细胞分泌的一种蛋白质,它能使中肾旁管退化消失,参与性别分化。成熟型支持细胞能分泌一种分子量为 80kDa 的间质细胞激活蛋白,可促进间质细胞

的功能。

c. 生长因子类:抑制素(inhibin)、激活素(activin)、转化生长因子 α (TGF α 、转化生长因子 β (TGF β)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、白介素-1(IL-1)等,这些生长因子与睾丸其他细胞分泌的生长因子,构成了一睾丸局部生长因子网络。

d. 其他:参与构成生精小管基膜的层粘连蛋白、IV型胶原蛋白、enactin 和硫酸肝素类糖胺多糖;与支持细胞间、支持细胞与生精细胞间连接有关的细胞黏附分子;参与基膜更新及支持细胞连接复合体开放和关闭的纤溶酶原激活剂和抑制子;以及雌激素和可渗透的甾体类物质。

4) 支持细胞有营养生精细胞的作用。因为血睾屏障的存在,连腔小室内生精细胞正常发育所需的营养物质和代谢废物的排出,都必须通过支持细胞转运。生精细胞发育过程中的能源物质如丙酮酸盐、乳酸盐,是支持细胞生成,并通过支持细胞与生精细胞之间的桥粒——缝隙连接供给的。而 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 、 Cu^{2+} 、氨基酸、脂类和各种维生素营养物质也都由支持细胞产生的相应转运蛋白输送给生精细胞。精子发生过程中,大量变性或凋亡的生精细胞、变态时形成的大量残余体、代谢废物,多数都可被支持细胞吞噬、吞饮,而加以消化(图1-5)。

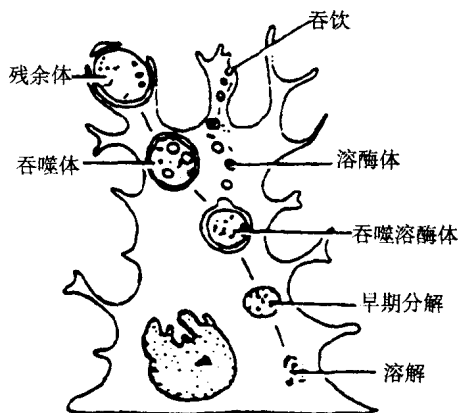


图 1-5 支持细胞吞噬功能示意图

5) 支持细胞有免疫屏障功能。支持细胞能表达 FasL,并有膜结合型和分泌型两种存在形式。FasL 结合于侵入的免疫细胞膜上 Fas 受体,诱导免疫细胞凋亡。所以支持细胞是睾丸作为免疫豁免(immune privilege)的重要物质基础。

3. 生精细胞

生精细胞(spermatogenic cell)包括精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞和精子。青春期启动之前,生精上皮只有支持细胞和精原细胞,其他生精细胞缺如;青春期启动之后,生精细胞不断增殖、分化,形成精子,生精上皮中可见各级生精细胞。将精原细胞增殖、精母细胞减数分裂到精子形成的连续发育过程,称为精子发生(spermatogenesis)(图1-6)。

(1) 精原细胞(spermatogonium):精原细胞是成熟睾丸中最幼稚的生精细胞,位于基底小室,贴附于生精上皮基膜。根据精原细胞核的形态、大小,染色质的染色致密度,核仁的位置及数量,胞质中有无糖原等特点,可将精原细胞分为三型:暗型精原细胞 A(dark type A, Ad)、亮型精原细胞 A(pale type A, Ap)和 B 型精原细胞(type B)。Ad 型精原细胞核呈圆形或卵圆形,染色质呈细粒状,染色深,核中常有 1~2 个浅染区,核仁明显,胞质中有糖原、微管及由很多小管组成的 Lubarsch 晶体。每个小管的长度大约为 $3\mu\text{m}$,相互平行,并有致密物质相连形成片层状结构。Ap 型

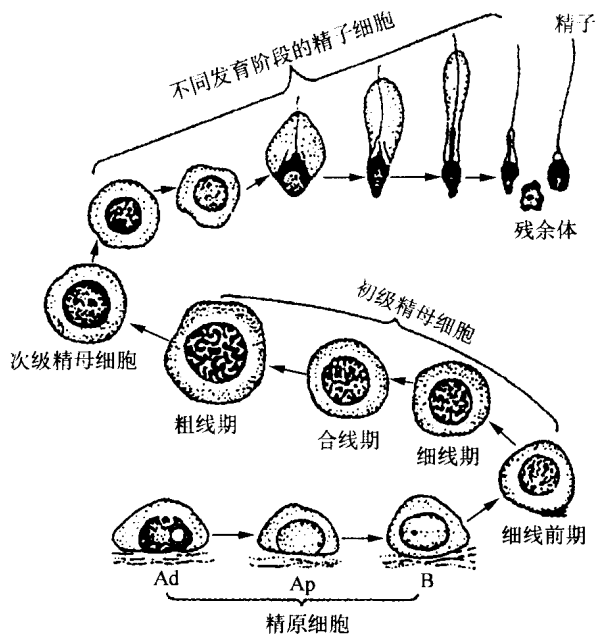


图 1-6 精子发生示意图

精原细胞大而圆,核圆形,染色质呈细颗粒状,染色浅,核膜处有 1~2 个核仁,胞质中无糖原,无微管,无 Lubarsch 晶体,在相邻的 Ap 型精原细胞间有桥粒样结构。在 Ad 型精原细胞中,线粒体常成堆分布,线粒体间有深染的电子致密物质连接。Ap 型精原细胞线粒体单个或成双存在,相互间有致密物质相连。B 型精原细胞为圆形,与生精上皮基膜接触面较小,有时仅有一个狭窄的胞质突起与其接触。核呈球形,染色质呈细颗粒状,大小各异,沿核膜分布或附于核仁,核仁不规则,一般位于核中央,线粒体分散在胞质中。

(2) 精母细胞(spermatocyte):精母细胞位于生精上皮的中层,分为近基底的初级精母细胞和近腔面的次级精母细胞。B 型精原细胞经过数次有丝分裂,分化形成初级精母细胞;初级精母细胞经第一次成熟分裂,形成两个次级精母细胞。初级精母细胞体积较大,直径约 $18\mu\text{m}$,染色体核型为 46,XY,DNA 含量为 $4n$,细胞分裂期分为前、中、后和末期。初级精母细胞分裂前期的染色体变化十分复杂,历时较长。因此,前期依次可分为细线期(leptotene)、偶线期(zygotene)、粗线期(pachytene)、双线期(dipotene)、终变期(diakinesis)。细线期的 DNA 已完成复制,胞核的染色体呈细丝状,每一条染色体均形成双股线。在偶线期,来自两个亲本的同源染色体相互配对,联结在一起,叫联会(synapsis)。联会的结果,是每对同源染色体形成一双价体(bivalent)或联合复合体(synaptonemal complex)。在电镜下,双价体的两侧为两条平行的致密粗线,中间为透亮的细丝,呈三分体结构。粗线期的染色体经螺旋化渐为粗短,每条染色体分裂成两条染色单体,称二分体。这样,每个二价体有 4 条染色单体,称四分体(tetrad);每条染色体的两条染色单体称姐妹染色单体,同源染色体的染色单体称非姐妹染色单体。两条非姐妹染色单体之间有时

存在部分交叉,同源染色体之间发生了片断的互换,具有重要的生物学意义。接着细胞进入双线期,同源染色体之间相互排斥而分离,但发生交叉的部位仍相连,各染色体的交叉数目不一。至终变期,染色体进一步螺旋化而更为粗短,核仁、核膜消失。随后,细胞分裂进入分裂中期,各四分体排列于核中央,形成赤道板,纺锤丝与着丝粒相连。在分裂后期,纺锤丝牵引每个四分体中的一个二分体,随机平均移向细胞两极,即同源染色体发生了分离,但着丝粒并不分裂;进入细胞分裂末期后,各二分体移至细胞两极,染色体解旋,核仁、核膜重新出现,分别形成两个细胞核,胞体一分为二,形成两个次级精母细胞。次级精母细胞的染色体数为 23 条, DNA 含量为 $2n$ 。次级精母细胞形成后,经过或不经短暂的细胞间期, DNA 不进行复制,即进入第二次成熟分裂。第二次成熟分裂时,各二分体的着丝粒分裂,形成两条相当于染色体的单分体(monad),纺锤丝牵引单分体移向细胞两极,形成两个细胞,即精子细胞。由于第一次成熟分裂前期持续时间长,所以在睾丸组织切片上可见到处于不同增殖阶段的初级精母细胞,而次级精母细胞间期短,甚至不存在间期,迅即进行并完成第二次成熟分裂,形成精子细胞,故而睾丸组织切片中难以见到次级精母细胞。

(3) 精子细胞(spermatid):精子细胞靠近管腔,体积较小,直径约 $9\mu\text{m}$,为初级精母细胞的一半。核圆,直径约 $6\mu\text{m}$,相对较大,位于细胞中央,染色体致密。精子细胞染色体 23 条, DNA 含量为 $1n$ 。精子细胞不再分裂,它经过一个结构复杂的变化过程,由球形转变为蝌蚪形的精子,该过程称为精子形成(sperminogenesis)或精子变态。在形态上:哺乳动物的精子形成一般可分为高尔基期、顶帽期、顶体期和成熟期 4 个时期。主要变化有:① 核染色质极度浓缩,核变长并移向细胞一侧,形成精子头部;② 高尔基复合体形成顶体泡,并逐渐增大,凹陷为双层帽状覆盖于核的头侧,成为顶体(acrosome);③ 中心粒迁移至核的尾侧,发出轴丝,随着轴丝长长,精子细胞形成鞭毛;④ 线粒体从膜下聚集于轴丝近侧端周围,形成螺旋形的线粒体鞘;⑤ 在精子核、顶体和轴丝周围仅存有薄层细胞质,多余的细胞质形成残余体,最后脱落,为支持细胞所吞噬或吞饮。根据精子细胞核的形态变化,可将精子细胞分为 4 种类型,即 S_a 型、 S_{b1} 和 S_{b2} 型、 S_c 型、 S_{d1} 和 S_{d2} 型。 S_a 型相当于高尔基期, S_{b1} 和 S_{b2} 型涉及到顶帽期和顶体期; S_c 核进一步变长,在核内出现电子致密颗粒,散在分布,核电子密度深,但在核后区可较清亮; S_{d1} 型染色质颗粒增粗,体积变小, S_{d2} 型已接近成熟,染色质颗粒呈致密的团块(图 1-7)。

(4) 精子(spermatozoon):精子是一种高度分化的细胞。精子形成时,大部分细胞器丢失,核高度浓缩,基因关闭,基本上不表达蛋白质。精子中无核糖体、粗面内质网及高尔基体。正常精子形似蝌蚪,全长 $60\mu\text{m}$ 。光镜下,精子分为头、尾两部分。头部主要由核、顶体及后顶体鞘所组成;尾部又称鞭毛,在电镜下,可看到分为中段、主段和末端,在精子头、尾部之间为精子颈部(图 1-8)。

1) 精子头部:正面观,头部呈卵圆形,侧面观呈梨形,长 $4\sim 5\mu\text{m}$,宽 $2.5\sim 3.5\mu\text{m}$ 。人精子核染色质呈细颗粒状,不像其他哺乳动物成熟精子核的染色质致密