

临床医师诊疗实用全书

妇产科疾病的 诊断与治疗

主编 张东城



 科学技术文献出版社

妇产科疾病的诊断与治疗

主编 张东城

(三)

科学技术文献出版社

第一章 配子的生成、受精、早期胚胎的发育和着床

第一节 配子的生成

配子 (gamete) 包括卵子和精子。成熟的卵子又称次级卵母细胞, 是人体最大的细胞, 直径约为 0.1mm, 肉眼可见。而精子是人体较小的细胞。它们都来自原始生殖母细胞 (gonocyte)。

大约在妊娠 24 天, 原始生殖细胞位于卵黄囊壁。孕 4~5 周, 这些细胞移行至性腺嵴形成未分化性腺, 此时, 数量大约有 1000~2000 个。此后, 根据是否存在 Y 染色体, 分化成为精原细胞 (spermatogonia) 或卵原细胞 (oogonia), 性腺即分化成睾丸或卵巢。

一、减数分裂

人类体细胞正常的染色体数是 46 个, 同源染色体配成 23 对, 称为二倍体。而配子的染色体只有体细胞的一半, 称为单倍体, 这是在配子的生成过程中通过减数分裂 (meiosis) 形成的。

减数分裂开始与有丝分裂 (mitosis) 一样, 首先是染色体的复制, 变成 4 倍体, 此时, 每一条染色体由两条完全相同的姊妹染色单体组成, 中间由中心粒相连。在有丝分裂中, 每一条染色体的两条姊妹染色单体分离, 分别进入一个子细胞中, 形成的两个子细胞也为二倍体, 它们与母细胞及彼此之间遗传物质完全相同。而减数分裂则不同。第一次减数分裂, 两条同源染色体包括 4 条姊妹染色单体配对在细胞的中线上, 交换遗传物质 (crossing-over), 然后同源染色体对分离, 分别进入子细胞, 第二次成熟分裂与有丝分裂过程相同, 姊妹染色单体分离。由于染色体的部分交换, 2 次分裂形成的 4 个子细胞的遗传物质彼此不同, 与母细胞也不完全相同。因此, 成熟分裂的重要意义一方面在于通过先形成单倍体的配子, 然后受精以

保持染色体数代恒定，其次，通过遗传物质的交换和重组，形成千差万别的新个体，不断进化以适应环境的改变。

二、卵母细胞的生成

(一) 卵母细胞的分化

在分化成卵巢的过程中，卵原细胞先进行有丝分裂，数量不断增加，但从孕3个月开始，也同时进行成熟分裂，形成初级卵母细胞（primary oocyte）。此时的生殖细胞包括卵原细胞和卵母细胞两种。大约孕7个月，生殖细胞的数量达到高峰，约为600万~700万。此后，数量不但不再增加，而且由于持续的闭锁和退化而急剧减少，出生时，只留下200万，青春期开始时只有40万，到40~44岁时，只剩下8000左右。

此外，从孕7个月后到出生时，所有的生殖细胞都经过减数分裂变成卵母细胞，但均停止在第一次减数分裂的前期，直至排卵前在LH峰的作用下，第一次减数分裂才得以恢复和完成。卵受精后才能完成第二次成熟分裂。因此，部分卵母细胞可停止在第一次减数分裂前期长达40年。

初级卵母细胞一形成，很快被一层扁平上皮细胞即颗粒细胞包裹，形成始基卵泡（primordial follicle），这对保存卵母细胞是十分重要的。未被颗粒细胞完全包裹的卵母细胞将不可避免地闭锁。Turner's综合征胎儿的卵母细胞就未被卵母细胞完全包裹，因此生殖细胞过早、过快地闭锁耗竭，而导致原发闭经。卵泡不仅能保存卵母细胞，而且是一个多功能的内分泌器官，在适当的时候可使卵母细胞成熟，排卵，产生激素，并维持妊娠的激素水平，直至胎盘建立。

(二) 卵泡的发育

从始基卵泡开始发育到成熟排卵大约经历85天，可分为不依赖促性腺激素和依赖促性腺激素发育期。

1. 不依赖促性腺激素的发育期 始基卵泡从开始恢复发育至能对促性腺激素起反应的窦卵泡期是不依赖促性腺激素的，该期历时约10周。也有人提出，始基卵泡发育成熟需要近一年的时间。是什么原因促使卵泡开始发育仍不清楚，可能受遗传的控制，也可能受卵泡局部产生的生长因子的调节。在发育的过程中，卵母细胞体积增大，由 $15\mu\text{m}$ 增为 $80\sim 100\mu\text{m}$ ，透明带形成，颗粒细胞由扁平变为立方形，并增生为2~5层，尚无窦腔形成，但已形成卵泡刺激素（FSH）、雌激素（E）、雄激素（T）受体和缝隙连接，称为初级卵泡（primary follicle）。

卵泡开始恢复生长是一个连续的过程，始基卵泡一开始形成，就一批又一批持续不断地生长、发育，即使在青春期前、更年期和妊娠期也不会中断。这个过程不受激素的支配，因此，临床上无法预测和控制。但这种发育只持续很短时间就以闭锁或退化告终，直至所有的卵泡消失。只有青春期后，在垂体促性腺激素的调节下，一群卵泡才得以进一步发育，但每月也只有一个优势卵泡可达到成熟，移向卵巢表面排卵。因此，健康妇女的一生中，只有约 400~500 个卵泡可成熟排卵，这决定了卵泡的结局主要是闭锁，只有极少数能逃脱闭锁的命运而完成排卵。

近来研究表明，卵泡闭锁的机制与凋亡 (apoptosis) 有关。快速生长的卵泡未发现凋亡现象，而闭锁的卵泡首先在颗粒细胞层，然后在卵泡膜层出现凋亡现象，继而闭锁。

2. 依赖促性腺激素的发育期 青春期后，部分卵泡的发育进入促性腺激素依赖期。在每次月经周期中，虽然有数百至上千个始基卵泡开始发育，但只有 20~40 个卵泡可对促性腺激素起反应，而且随着年龄的增长，这个数目不断减少。该期卵泡的特点是有窦腔和卵泡膜细胞形成，卵泡膜细胞与颗粒细胞层之间由血管基层分隔，这两项变化是促性腺激素依赖期开始的标志。此后，卵泡发育呈现周期变化，即一群卵泡继续生长，但最后只有一个成熟，排卵，黄体化。该过程是规律的，可以预知和加以控制，又称为“盆腔钟”。它历时约 15 天，可分为募集，选择，优势卵泡期和排卵期。

(1) 卵泡的募集：月经周期的开始，由于黄体退化，雌激素 (E) 和孕激素 (P) 下降，对垂体、下丘脑的负反馈抑制作用降低，FSH 开始上升，一群窦卵泡在 FSH 的刺激下进入下一个生长期，称为募集。募集开始于上一周期的黄体期末至月经周期的 5~6 天，通常在月经开始的 7 天内。在正常生理情况下，FSH 的生理上升，只能支持一个卵泡继续生长，其余的卵泡将会闭锁，但此时，若给予外源性的 FSH，则可挽救这些卵泡免于闭锁，FSH 愈高，能挽救的卵泡愈多，这就是用 FSH 或 hMG 诱发排卵的基础。

窦卵泡能进一步发育成熟的关键就是使卵泡内的雄激素环境变成雌激素环境，以防止闭锁。在募集期内，FSH 与颗粒细胞膜的特异受体结合，刺激颗粒细胞的增生和芳香化酶的活性，雌二醇 (E_2) 的产生增加，在 E_2 和 FSH 的共同作用下，FSH 受体进一步增加，使卵泡对 FSH 更敏感，产生的 E_2 更多。同时， E_2 刺激卵泡膜细胞产生 LH 受体，在 LH 的作用下卵泡膜细胞产生雄激素，雄激素作为 E_2 的底

物，也增加了 E_2 合成。此外，FSH 还与胰岛素样生长因子 - I (IGF - 1) 有协同作用，刺激颗粒细胞增生，激活芳香化酶的活性，将卵泡内的雄激素转化为雌激素，又通过刺激激活素 (activin) 抑制雄激素的合成。

(2) 选择：28 天周期的第 5 ~ 7 天，卵巢已选定一个卵泡继续发育，称为优势卵泡，又称 (Graafian follicle)。优势卵泡的被选择可能取决于它自身的 FSH 阈值，芳香化酶的活性，以及生长因子的调节。当 FSH 开始上升时，卵巢内一批窦卵泡的 FSH 阈值不同，对 FSH 的敏感性不同，因此，FSH 阈值最低的窦卵泡首先激活芳香化酶，产生 E_2 ，一旦优势卵泡形成，它产生的雌激素一方面维持自己的继续生长，另一方面通过对垂体的负反馈使 FSH 下降。由于优势卵泡 FSH 阈值最低，受 FSH 刺激时间最长，增生的颗粒细胞多，有较长时间激活芳香化酶， E_2 和 FSH 受体多，当 FSH 下降时，它已较少依赖血中的 FSH，所以 FSH 的下降对它影响不大。而其他卵泡当 FSH 低于其阈值时，则失去了 FSH 的支持而闭锁。这样保证每月只有一个卵泡成熟排卵。实验证明，优势卵泡的内分泌也与其他卵泡不同。在募集期，两侧卵巢血中的 E_2 水平相同，一旦优势卵泡形成，优势侧卵巢血流的 E 和 P 水平均升高，而将要闭锁的卵泡内 E、P 低而 T 高。

优势卵泡的另一个生理变化是颗粒细胞外层 LH 受体形成，这种促性腺激素受体分布的变化可能与卵泡的进一步发育有关，具有 FSH 和 LH 受体的颗粒细胞可对两种促性腺激素起反应，而刺激芳香化酶的活性和 E 的产生，这进一步保护了优势卵泡不受 FSH 下降的影响。

如果在募集期除去发育最好的卵泡，对周期无影响，另一个卵泡将成为优势卵泡，正常的卵泡期如期完成而无延迟，但如已经选择了优势卵泡后再除去它，整个募集期必须重新开始，排卵将延迟 14 天。

(3) 优势卵泡期：卵泡继续生长，卵泡腔增大，颗粒细胞和卵泡膜细胞增生，颗粒细胞产生 E_2 进一步增加。一旦颗粒细胞有足够量的 LH 受体，Graafian follicle 进入最后排卵前的生长。GnRH 脉冲频率加快，垂体对 GnRH 的敏感性增加， E_2 达高峰， E_2 峰后 24h，引发 LH 峰，下丘脑垂体轴需要 E_2 达 200pg/ml 至少 36h 以引发 LH 峰。

(4) 排卵前卵泡：成熟卵母细胞的直径约 110 ~ 120 μm ，加上透明带为 140 ~ 150 μm 。卵膜的表面覆盖着微绒毛，长约 1 ~ 3 μm ，密度约为每平方微米 10 个。在细胞膜内，有许多圆形的细胞器，称为皮质颗粒，细胞膜被透明带包围，透明带外

面是颗粒细胞，颗粒细胞伸出的突起穿过透明带进入卵母细胞，可能起到传递信息和营养物质的作用。

LH峰发生在卵泡破裂前34~36h，它必须维持阈值浓度14~27h，通常持续48~50h，以使卵母细胞完全成熟。在LH峰后大约28~32h，卵母细胞经历一系列的变化而发育成熟，包括恢复减数分裂，颗粒细胞和卵泡膜细胞黄体化和P上升，卵丘细胞分散，颗粒细胞膜由无血管变成有血管，最后排卵。因此，是Graafian follicle自己决定何时准备释放成熟的卵子。

①减数分裂的恢复：卵泡液内含有卵母细胞成熟抑制因子(OMI)，它防止卵母细胞早熟，LH峰可抑制OMI的作用。LH峰后数小时，放射冠细胞通过透明带的突起与卵母细胞的联系中断，大约25h后卵母细胞核(生殖泡)消失，第一次减数分裂恢复并完成，逐出第一极体，并很快进行第二次成熟分裂并停止在中期，这个过程是抑制的解除。皮质颗粒由细胞浆内移向细胞膜下，卵丘细胞呈放射状排列，卵丘基质变成黏液性。

②黄体化：LH峰后孕酮(P)明显上升，事实上P上升发生在LH峰之前12h。排卵前P的上升放大了E对LH的正反馈作用。LH峰后，卵泡细胞由主要产生E。变成产生E和P。而P上升改变了GnRH的脉冲和LH的释放。

③颗粒细胞由无血管变成有血管：卵泡破裂前，血管只限于卵泡膜细胞，排卵后，颗粒细胞血管化，8~9天达最高峰。

(5) 排卵：排卵不是一个突然的过程，它包括一系列的变化，最后释放卵母细胞和卵丘颗粒细胞。排卵的时间也有很大的变异，即使同一个妇女，每个周期也不相同。

LH峰对于排卵十分重要，首先它刺激孕酮的合成和孕酮受体在颗粒细胞的表达。孕酮上升，通过负反馈又终止了LH峰。孕酮直接抑制颗粒细胞的有丝分裂，使卵泡壁伸展，变薄，因此卵泡液增加而卵泡内压无变化，孕酮还引起了FSH峰，使卵丘细胞分散，使卵母细胞从卵泡壁分离，游离在卵泡液中。LH峰还使颗粒细胞和卵泡膜细胞合成纤溶酶原激活物，刺激纤溶酶和胶原酶的合成，破坏卵泡壁。排卵是蛋白溶解酶消化卵泡壁顶端的结果。LH峰刺激排卵前卵泡液中PGE₂、PGF_{2α}和其他花生酸明显增加，排卵时达高峰，使卵泡壁血管形成，充血，(炎症样反应)释放蛋白溶解酶，因此，抑制PG的合成，可阻止卵泡破裂排卵，但不影响LH峰引起的卵母细胞成熟和卵泡细胞的黄体化。PG还能使平滑肌收缩有助于逐出卵丘

复合体。因此，不孕病人应避免使用 PG 合成抑制剂。此外，LH 峰促使释放组胺也可诱发排卵。FSH 在排卵中的作用是能确保适当地补充颗粒细胞中的 LH 受体。

(三) 卵母细胞发育的调节

过去认为，在月经周期的调节中，垂体是主要的腺体，较新的概念又认为下丘脑居主导地位。近 10~15 年生殖医学的发展则认为，月经周期的变化主要是由将要排卵的卵泡所产生的类固醇和多肽激素控制的，卵泡自己产生的内分泌环境控制只允许一个卵泡成熟，并引起宫颈、输卵管、子宫内膜发生相应的变化，以达到妊娠的目的。而下丘脑和垂体功能正常是周期变化的基本条件。

由于猴的卵巢未发现雌激素受体，人类颗粒细胞也未发现 E 受体的 mRNA，因此，在灵长和人类，可能是卵巢局部自/旁分泌产生的肽类激素，生长因子取代了类固醇激素来调节卵巢内卵泡的发育和成熟。17-羟化酶缺乏的患者不能产生雌激素和雄激素，但用外源性 Gn 治疗，有正常的卵泡生长和发育，并能成功地在体外受精，这一事实进一步支持了 E 在人类的作用较小。

早期卵泡期，未成熟卵泡的颗粒细胞产生激活素 (activin)，激活素能增加 FSH 的活性，加强 FSH 刺激芳香化酶的活性和 FSH，LH 受体的形成，同时，抑制卵泡膜细胞合成雄激素。在适当激活素和 FSH 的刺激下，将要排卵的卵泡是获得最高芳香化酶活性和 LH 受体的卵泡，具有最高 E 水平 (对中枢负反馈) 和抑制素水平 (局部和中枢作用)。晚期卵泡期，颗粒细胞合成抑制素 (inhibin) 增加，而激活素合成减少，促进 LH，IGF1 刺激膜细胞合成雄激素，为颗粒细胞产生更多的 E 提供底物。此时，激活素则可防止卵泡未成熟黄体化和孕酮的合成。

三、精子的生成

精子的生成是一个连续过程，可分为三个阶段，生殖细胞的产生，功能的分化 (成熟分裂)，结构的分化 (使之具有活力)。

在睾丸的分化过程中，原始生殖细胞通过有丝分裂形成精原细胞，此后，维持静止状态直至青春期。青春期后，精原细胞在继续进行有丝分裂增加数量的同时，部分细胞停止分裂，分化成初级精母细胞，初级精母细胞进行第一次成熟分裂形成次级精母细胞，次级精母细胞再进行第二次成熟分裂形成 4 个精子细胞，精子细胞再经过形态的分化形成精子，这个分化过程称为 spermiogenesis。精子细胞变长，出现鞭毛，分化完成后，精子进入曲精细管管腔内，运送至副睾储存并进一步成熟，整个过程历时约 64 天。

精子的功能是给卵提供父体的一套染色体 DNA，以完成受精及激活卵的进一步发育，因此，它的形态也完全适应精子的这种功能。精子是由形态和功能完全不同的头和尾两晨分组成。成熟的精子头扁平，切面呈楔形，长 $6\mu\text{m}$ ，赤道水平切面宽 $4\mu\text{m}$ ，高 $2\mu\text{m}$ 。精子头去除了细胞内所有不必要的成分，如核糖体、内质网和高尔基体，仅由高度固缩的单倍体核构成，核内的 DNA 无活性。核前方包有顶体，内含有水解酶，当精子和卵子的透明带一结合，即发生顶体反应，释放顶体酶。尾长 $45\sim 50\mu\text{m}$ ，鞭毛是由微管和纤维构成的复杂结构，近端被大量的线粒体包围，为尾部的运动提供能量。

第二节 精卵的运输

一、精子的运送

从精子开始发育，然后到达副睾尾部，约需 72 天。精子在向副睾移动的过程中获得活动和受精的能力。副睾仅是贮存精子的部位，因为未通过副睾的精子也能受精。

射精后，精液立即呈胶冻状， $20\sim 30\text{min}$ 后被前列腺酶液化。精液呈碱性，保护精子不受阴道酸性的伤害，但这种保护作用是一时的，进入阴道内的精子，大多数在 2h 内失去活力。较幸运的精子通过自身的活动进入宫颈阴道部的黏液中，精浆留在阴道内。从阴道到输卵管的运行中，精子的数量消耗很大。阴道内贮存的精子平均有 2 亿 \sim 3 亿，但只有不到 200 个能接近卵，绝大部分在阴道内丢失，主要从阴道口排出，其次被阴道酶消化和被生殖道吞噬细胞吞噬。精子不贮存在输卵管，很多精子越过卵母细胞出现在腹腔内。但宫颈黏液作为精子的贮存库可不间断地提供精子长达 72h。

宫颈黏液在宫颈管内形成网状物。网孔径小于精子头，因此，精子必须活力很强才能通过宫颈黏液的微孔结构上游。子宫收缩挤压宫颈黏液有助于加速精子的运动。单纯精子头异常，或同时伴有鞭毛运动异常，精子头表面有抗体都可引起精子穿过黏液障碍而导致不孕。

精子游动速度很快，射精后 90s 即可在宫颈黏液中发现，射精 5min 后，破坏阴道内所有的精子并不影响兔的受精，说明了精子运行速度极快。但兔的实验表明，这些较早出现在输卵管的精子活力差，常有头膜的破坏，这些精子的“先头部

队”很少可能受精。而停留在宫颈黏液内和接近子宫输卵管峡部的精子则缓慢到达输卵管壶腹部与卵结合。性交后 80h 仍可在输卵管内发现精子，这些精子仍能穿过去透明带苍鼠卵。动物精子可受精的时间是存活时间的一半。性交后 24h 内，宫颈黏液中的精子数量相对恒定，48h 后极少仍存在于宫颈黏液中。

精子在输卵管内受输卵管上皮的影响，活力增加，速度加快，以利受精。

二、精子的获能

精子在副睾内经历成熟的过程，但射精后还不具有受精的能力，必须在女性生殖道内（子宫颈，子宫和输卵管）或体外培养进一步成熟才能穿过卵子，精子的这种转变过程称为获能。获能主要是精子头膜发生了一系列超微结构和生化变化。获能后的精子有三个特点，能发生顶体反应，活动力提高和能与透明带结合。获能除去了精子表面的精浆因子，改变了表面的电荷，降低了胞浆膜和顶体外膜的稳定性。当获能的精子接近卵子时，胞浆膜和顶体外膜融合破裂发生顶体反应，释放顶体酶和透明质酸酶，这些酶能在精子穿过卵子时发挥作用。精子头膜的变化也使精子做好了与卵膜融合的准备。此外，获能赋予精子高活力，增加其速率，这在精子穿过卵子时可能十分必要。

精子也可以在体外短期培养而不经女性生殖道获能。体外获能需要培养平衡盐溶液中含能量物质、如乳酸、丙酮酸和葡萄糖及蛋白如白蛋白，血清，卵泡液。洗涤精子可能除去精子表面的因子，为精子顶体反应做好准备。体外获能的时间是 2h。

三、卵的运送

排卵前卵母细胞和它的卵丘细胞与卵泡壁脱离，准备离开卵泡。排卵后 2 ~ 3min，卵丘和卵母细胞即出现在输卵管壶腹部，但卵只有在输卵管停留的早期才能受精。

（一）拾卵

在灵长类和人类，排出的卵和卵丘细胞的黏液团具有黏附性，可黏附在卵巢表面，伞表面的纤毛有黏附部位，输卵管伞扫过卵巢的表面拾卵，这可能与卵开始进入输卵管有关，如除去这些细胞就妨碍了拾卵。只有一侧卵巢和对侧输卵管的妇女也能妊娠，说明输卵管可拾取对侧卵。此外，经阴道将卵母细胞注入陶氏腔内也可被输卵管拾取。输卵管肌肉收缩时伴有负压，但拾卵并不依靠负压的吸引，因为，

靠近伞端结扎输卵管并不影响它的拾卵。尽管认为输卵管伞十分重要，但切除伞仍有妊娠的报告。卵巢移植至子宫角，排卵直接进入宫腔，完全不通过输卵管，也能成功妊娠。

(二) 卵的运送

不同种属卵通过输卵管各部分需要的时间是不同的。大多数需要3天。兔卵通过壶腹部很快，而人卵从壶腹部到壶腹部和峡部连接部需要30h，并继续在此停留30h，然后快速通过峡部。

大多数人认为输卵管肌肉的收缩是卵移动的主要动力，但输卵管肌肉收缩不是朝前一个方向，而是朝向卵巢和远离卵巢两个方向，干扰兔输卵管肌肉的收缩并不能阻止卵的运送。

纤毛对卵在峡部和壶腹部的运送所起的特殊作用仍不清楚。将兔输卵管壶腹部部分反接，使纤毛向卵巢方向摆动，可以干扰妊娠但并不影响受精，受精卵在与移植区接触后即停止发育，这说明纤毛的摆动对卵的运送十分重要。但在人类，纤毛的作用似乎不明显，因为在Kartagener's综合征患者，先天性输卵管和呼吸道的纤毛不能摆动，但可以生育。

类固醇激素对卵运送的作用结果尚不一致，一般说来，药物剂量的雌激素，倾向将卵保留在输卵管内，而孕激素可部分阻断这种作用。

输卵管峡部肾上腺素能神经分布非常广泛，但外科除去输卵管的神经并不能阻断卵的运送。前列腺素E (PGE) 抑制而PGF刺激输卵管的活动，尽管PGF_{2a}刺激输卵管在体内运动加快，但并不能加快卵的运送速度。

第三节 受 精

受精 (fertilization) 是卵子和精子的融合。受精的意义在于受精使卵从代谢缓慢转入代谢旺盛状态，启动细胞不断地分裂。一旦精子头部与卵子表面接触，便开始了受精过程，已获能的精子穿过次级卵母细胞的透明带，精子细胞膜与卵子细胞膜接触为受精的开始，精原核和卵原核的融合为受精的完成。受精卵的形成，标志新生命的开始。体外受精和胚胎移植 (IVF - ET) 的成功，为了解人类受精过程提供了大量的资料。

一、受精的部位

在输卵管的壶腹部和峡部交界处。人卵可受精的时间约为排卵后 12~24h, 精子可受精的时间估计为 48~72h, 受精大多发生在排卵后 12h 内。在体内, 输卵管内只需要数条精子即可受精, 而在体外则需要 5 万~10 万。

在大多数种属, 卵发育的先决条件是必须在输卵管内停留一段时间。兔卵可在子宫内受精, 但除非在受精后 3h 内移入输卵管内, 否则不能发育。可能是子宫在排卵后 48h 内含有对卵发育不利的因素。因此, 输卵管不仅起着运输作用, 而且有保存功能 (holding action)。

动物与人发生异位妊娠的机会不同, 动物很少发生异位妊娠, 即使受精后立即结扎啮齿动物的子宫输卵管连接部, 也没有发生异位妊娠, 胚胎发育至囊胚期自行退化。

二、受精的过程

精子首先穿过卵丘, 然后透明带和卵膜才能与卵融合。

(一) 穿过卵丘

卵丘是由胶冻样的聚合透明质酸基质以及散在其中的卵丘细胞构成, 前者为粘多糖, 透明质酸酶可以使其水解。精子头的形态必须正常, 顶体必须完整而且形态规则才能穿过卵丘与透明带结合, 顶体帽太小、不规则或不对称都不能受精。在人体, 精子可能仅靠尾部强有力的运动即可穿过卵丘。而在其他种属, 精子在穿过卵丘之前不久活力增强, 尾部运动的频率大大增加, 运动的方式由二维变成三维, 以利穿过卵丘。

(二) 穿过透明带

透明带 (zona pellucida, ZP) 厚约 15~20 μm , 是无细胞的多孔结构, 由 ZP1, ZP2 和 ZP3 三种糖蛋白连成的网构成。透明带有精子的受体, 具有种族特异性, 只有人类精子才能与人卵的透明带结合。此外, 顶体上也有受体, 这些受体在与透明带的结合中非常重要, 没有这些受体, 即使精子活力正常也不能受精。精、卵开始接触是受体调节的过程。

分子研究表明, 精子的粘连分子可能是 Galase, sp56 或 p59 与透明带的受体很可能是 ZP3 疏松结合, 由 ZP3, 卵丘糖蛋白, 以及卵丘细胞产生的与蛋白结合的孕酮形成的复合物诱发顶体反应, 胞浆膜与顶体外膜立即融合, 引起顶体外膜的溶

解，释放顶体内的蛋白酶，包括顶体酶，这些蛋白酶局部消化了透明带，使精子能依靠自己的尾部强有力地运动穿过透明带进入卵周间隙。顶体反应 10 ~ 15min 即完成，只留下赤道区部分顶体膜。一旦与卵接触，精子头赤道部分即与卵母细胞膜融合。

在释放的蛋白酶中，顶体酶最为重要，它不仅是一种蛋白酶，还能与透明带糖蛋白中的糖结合，刺激精子与透明带结合。近来研究表明，顶体酶改变了精子头赤道部分胞浆膜的结构，使精子能与卵膜融合。

(三) 穿过卵膜

在卵周间隙的精子必须穿过最后的屏障——卵膜。精子并非垂直“钻入”卵细胞，而是以一定的角度与卵接触。首先，卵细胞膜与精子头赤道部分密切接触，特殊的粘连蛋白分子使二者融合在一起。分子研究提示，可能是精子头表面的 fertilin 与卵细胞膜上相应的整合素 (integrin) 主要是 $\alpha\beta 3$ 和 $\alpha 6\beta 1$ 结合，这些融合蛋白可能位于精子头赤道部分的细胞膜上，融合一开始即引起卵细胞皮质 (膜及其下层) 的反应，逐出皮质颗粒，同时细胞的构架发生改变而激活，开始吞没精子头，细胞膜继续融合，精子头最后被卵吞没，该过程与吞噬过程类似。

(四) 皮质反应

卵细胞与精子头一结合，使细胞内钙离子释放，诱发皮质反应，皮质颗粒排出其内的蛋白酶到卵周间隙，改变了 ZP3 和 ZP2 的结构，破坏了透明带上的特异性精子受体，在数秒钟内透明带即发生反应而变硬，阻止了其他精子穿过透明带，皮质反应引起的透明带反应是防止多精受精的重要机制。

(五) 原核的形成和融合

精、卵膜一融合，精子核膜立即消失，核固缩，被一层膜包被形成雄性原核。同时卵母细胞也被激活，完成第二次减数分裂，逐出第二极体。卵母细胞的染色体也被一层膜包被形成雌性原核。原核在形成时相距甚远，逐渐向中央移动，大约受精后 20h，原核已移至中央彼此接近。数小时后原核膜消失，两个配子的遗传物质融合在一起，受精过程完成，形成一个含有 46 个染色体的细胞，称为孕卵或合子。体外受精还可见到单原核、三原核及多原核。Plachot 报道体外受精的卵母细胞，6.4% 为多原核。多原核的原因可能是皮质反应障碍不能阻止多个精子穿过透明带或精子活力太强，也可能是卵母细胞未逐出第二极体。

受精不仅恢复了染色体数，而且使子代具有父母双方的遗传物质。合子的核物

质并不被一层膜包被而形成二倍体的核，而是立即形成染色体开始第一次卵裂。

(六) 胚胎基因组的激活

受精卵在头两轮的细胞分裂中必须要激活基因组才能继续分裂，进一步发育。

第四节 早期胚胎的发育

受精卵借助输卵管蠕动和纤毛推动从输卵管向子宫方向的运行中，不断进行分裂的过程称为卵裂 (cleavage)。卵裂产生的子细胞称卵裂球 (blastomere)。随着卵裂球数目的增加，细胞越来越小，形成一个由 12~16 个卵裂球构成的实心胚，称为桑葚胚 (morula)。桑葚胚继续细胞分裂并由输卵管进入子宫腔。桑葚胚细胞之间出现一些含液体的小腔隙，许多腔隙逐渐融合，最后形成中空的胚泡称为囊胚 (blastocyst)。一层扁平细胞构成的胚泡壁称为滋养层 (trophoblast)，中心的腔称为胚泡腔 (blastocoel)，在胚泡一侧滋养层内面的一群细胞，称内细胞群 (inner cell mass)。桑葚胚和早期囊胚的外面仍有透明带包围。随着胚泡的增大，透明带逐渐变薄，最后溶解消失，胚泡与子宫内膜接触，开始植入。

受精后 40~44h，受精的卵母细胞卵裂成 2~4 个细胞，受精后 3 天，分裂成 6~8 个甚至 10~12 个细胞，受精后 4 天形成桑葚胚，受精后 5 天，形成囊胚，此时，已分化成内细胞团和外层的滋养细胞。受精后 7~8 天，囊胚开始孵化，破壳钻出透明带准备着床。

2% 的胚胎可由未受精的卵母细胞形成，该过程称为孤雌繁殖 (parthenogenesis)，这些卵母细胞甚至可发育至 8 细胞的胚胎，并可以着床而引起生化妊娠。

第五节 着 床

晚期囊胚植入到子宫内膜的过程称着床 (imbed) 或植入 (implantation)，它包括胚胎与子宫壁接触，穿过上皮层，然后与母亲血管系统形成胎盘的过程。着床前，孕卵所需要的营养来自卵细胞的胞浆，及卵管和子宫内膜腺体的分泌物，着床后，孕卵即可从母血中获得发育生长所需的营养物质，并通过胎盘将其代谢废物经母血排出体外。植入约始于受精后第 6~7 天，至 11~12 天完成。

一、着床的条件

子宫有一个极短的敏感期允许受精卵着床,称为着床窗(implantation window)为,为28天月经周期的第16~19天。囊胚植入时的子宫内膜处于分泌期,厚约10~14mm,分泌活动达高峰,内膜细胞含有丰富的糖原和脂肪。囊胚着床的基本条件是必须先是在子宫液的作用下失去透明带,囊胚细胞滋养细胞分化出合体滋养细胞。囊胚和子宫内膜同步发育并互相配合。

二、与着床有关的因子

(一) 早孕因子

妊娠1~2天内母血中即可发现早孕因子(early pregnancy factor, EPF)。着床前,EPF由胚胎刺激卵巢产生,着床后EPF由胚胎产生。EPF有免疫抑制作用并与细胞增殖和生长有关。在滋养层和内膜还发现很多其他的蛋白,但生物作用仍不清楚。

(二) HCG

人胚胎在6~8个细胞时,就可发现HCG的mRNA信号。受精后3天,胚胎即可达到8~12个细胞,因此,人胚胎在着床前即产生HCG。排卵后6~7天,母血中即可发现HCG。但在发现HCG前,即可测出母血中E和P明显升高,可能是黄体受到来自子宫HCG的刺激。妊娠前7~9周,黄体的功能十分重要,此时切除黄体可引起流产,同样,早孕时注射抗HCG血清也可引起流产。

三、着床过程

着床开始于受精卵进入宫腔内2~3天,即受精后的5~7天,周期的第18~19天。着床部位在子宫后壁上方中线上,着床过程包括定位(apposition)、粘着(adhesion)和穿透(penetration)3个阶段。

人囊胚停在子宫的分泌液中72h,然后从透明带中孵化出来准备着床。在体内,子宫液中的酶可溶解透明带,而在体外,囊胚的收缩和膨胀使透明带破裂。囊胚定位标志着床的开始。

随着胚胎与内膜密切接触,表面微绒毛变平,与子宫内腔的上皮互相交错,此时用生理盐水不再能把胚胎从子宫中冲洗出来。

植入时,内细胞群一侧的滋养层首先与子宫内膜接触并分泌蛋白酶,分解内膜上皮及邻近的结缔组织,形成一个缺口,胚泡由此逐渐进入子宫内膜。此时,与子

宫内膜接触的滋养层细胞迅速增殖，滋养层增厚，浅层滋养层的细胞界限消失，称合体滋养层（syncytiotrophoblast），深部的一层立方细胞分界明显，称细胞滋养层（cytotrophoblast）。细胞滋养层的细胞通过分裂增殖，不断产生新的细胞补充人合体滋养层。滋养细胞沿着向基膜的方向侵入子宫内壁上皮之间，上皮细胞离开基底膜，使滋养细胞潜入上皮细胞下，滋养细胞与子宫内壁上皮融合，该过程由于混合了母亲与胚胎的细胞浆，是否发挥了免疫抑制作用值得进一步探讨。早期胚胎发育期，滋养组织高度增生很可能是受到胎儿和母体产生的很多因子的调节，进一步的侵入和幸存则依靠胚胎能够抑制母亲免疫系统对父亲抗原的反应。即使在着床前，子宫内膜组织就能在囊胚的刺激下合成蛋白，以促进生长因子的活性和免疫抑制作用，母亲能排斥染色体异常的胎儿，可能是由于异常胚胎不能产生能被母亲辨认的早孕信号。当胚泡全部进入子宫内膜后，植入处的子宫上皮细胞增殖，修复缺口，植入完成。在植入过程和植入后，滋养层细胞增殖迅速，使滋养层迅速增厚，并形成许多不规则的突起，称为绒毛，滋养层也随之改名为绒毛膜。绒毛膜从子宫内膜摄取营养，供胚胎的发育。

植入后的子宫内膜血供更加丰富，腺体分泌更加旺盛，内膜进一步增厚，结缔组织细胞变肥大并富含糖原和脂滴。子宫内膜的这系列变化称为蜕膜反应，此时的子宫内膜改称为蜕膜（decidua）。根据蜕膜与胚胎的位置关系，可将蜕膜分为3部分：底蜕膜（basal decidua），是胚胎植入的深部蜕膜；包蜕膜（capsular decidua），是覆盖在胚胎表面的蜕膜；壁蜕膜（parietal decidua），是子宫其余部分的蜕膜。

第二章 母体 - 胎儿 - 胎盘单位的生理变化

第一节 胎 儿

正常胚胎的发育主要依赖于复杂的遗传和非遗传因素之间的相互影响。胎儿 (fetus) 母体内的生长发育是一个连续不断的过程, 它始于精子进入卵细胞后的受精卵, 即合子, 再由单个的合子细胞经生长和分化等过程而发育成为一个由多细胞所构成的不同组织、器官和系统的成体, 直至胎儿出生。胎儿的发育大致可分为胚胎期和胎儿期两个阶段, 即受精卵形成后的 8 周是胚胎的早期发育阶段。胎儿各个器官和系统基本上是在这段时期内形成的, 故有人称该期为器官形成期。但更多人称之为胚胎期 (也有人将 4~8 周称为胚胎期, 而此前期为胚胎前期)。这一时期虽仅仅只有两个月, 但正常的发育过程可能受遗传缺陷和所处环境因素的影响, 人类许多先天性异常多在此阶段发生, 因而这段时期极为重要, 它是胎儿畸形形成的最危险时期。到第 8 周末, 胚胎长约 3cm, 重 2~2.7g, 90% 器官系统均已建立, 有了上下肢芽及人的外形, 此时生殖器官尚未分化, 性别尚难确定。通常人们把受精后 56 天视为胚胎期和胎儿期的分界。故从受孕第 8 周至胎儿娩出的这段时间称为胎儿期 (fetal period)。此期是继胚胎前期和胚胎期之后的一个重要发育阶段。在此前所形成的各种器官结构进行组织分化和功能发生。此后, 身体随之迅速发育, 胎儿不仅体积和重量成倍增加, 而且胎儿的外形和各器官的组织结构也发生重大变化。胎儿期的变化有着一定时空规律, 且受着若干内在和环境因素的影响。在这段时间发生先天畸形很少, 但若干细胞毒性因子常损伤神经细胞而致胎儿产后行为异常, 因此了解胎儿发育过程中这些变化规律和影响因素, 对于围生期胎儿的保健工作有着十分重要意义。

一、胚胎的生长发育

现有的资料表明, 胚胎由器官发生完成直至妊娠晚期成熟, 胎儿体重呈直线增