

不孕症及 生殖内分泌学

第二版

编著：张明扬
李国光
蔡鸿德
曾启瑞
杨友仕
李茂盛
宋永魁



北京大学医学出版社

不孕症及生殖内分泌学

第二版

编著： 张明扬
李国光
蔡鸿德
曾启瑞
杨友仕
李茂盛
宋永魁

北京大学医学出版社

BUYUNZHENG JI SHENGZHI NEIFENMIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

不孕症及生殖内分泌学/张明扬等编著. —2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2005.7

ISBN 7-81071-805-3

I. 不... II. 张... III. ①不孕症—研究 ②生殖—内分泌学—研究
IV. ①R711.6 ②R339.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 030505 号

经台湾合记图书出版社授权, 北京大学医学出版社在中国大陆独家出版发行中文简体字版本。

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2005-4632

不孕症及生殖内分泌学

编 著: 张明扬 李国光 蔡鸿德 曾启瑞 杨友仕 李茂盛 宋永魁

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 药 蓉 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 32.25 字数: 776 千字

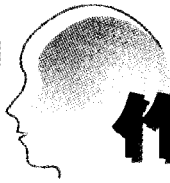
版 次: 2005 年 8 月第 2 版 2005 年 8 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 7-81071-805-3/R·805

定 价: 76.80 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



作者简介

(依姓氏笔画顺序排)

- 王家玮：**林口长庚医院妇产部助理教授级主治医师
- 王馨世：**英国伦敦大学博士
长庚医学院临床医学研究所所长暨教授
林口长庚医院妇产部教授暨医学研究部主任
- 丘林和：**秀传纪念医院妇产部主任
台大医学院兼任讲师
- 刘志鸿：**刘志鸿妇产专科试管婴儿中心
台大医学院及成大医学院兼任副教授
- 刘欧洪清：**美国康奈尔大学生殖医学中心主任
美国康奈尔大学医学院教授
- 刘忠俊：**刘忠俊妇产科诊所医师
- 江千代：**台北市立阳明医院顾问医师
台大医学院兼任副教授
台大医院兼任主治医师
- 江其鑫：**台北长庚医院生殖内分泌科主治医师
长庚医院妇产科助理教授
- 许朝钦：**许朝钦妇产科诊所医师
成大医学院妇产科兼任副教授
- 杨友仕：**台大医院妇产部生殖内分泌科主任
台大医学院妇产科教授
- 杨东川：**中国医药学院附设医院妇产部主治医师
中国医药学院医学系讲师
- 杨再兴：**台北荣民总医院妇产部临床教授
台湾骨质疏松症学会理事长
- 杨宜杰：**台南市杨妇产科诊所副院长
成大医院妇产部兼任主治医师
- 李茂盛：**李茂盛妇产科院长
台湾妇产科医学会理事长
中国医药学院医学系教授
- 李奇龙：**林口长庚医院妇产部内视镜科主任
长庚大学医学院妇产科副教授
- 李国光：**马偕纪念医院妇产部主任
台北医学院临床副教授
- 李耀泰：**台南郭综合医院妇产部主任
- 连义隆：**台大医院妇产部主治医师
台大医学院妇产部讲师
- 何弘能：**台大医院妇产部主治医师
台大医学院妇产科教授
- 何师竹：**台中荣民总医院妇产部主任
阳明医学院临床教授
- 宋永魁：**长庚医院副院长
长庚医学院妇产科教授
- 张旭阳：**高雄长庚医院妇产部主任
长庚医学院妇产科副教授
- 张宏江：**台大医院泌尿部主治医师
台大医学院泌尿科临床助理教授
- 张明扬：**台北长庚医院妇产科生殖中心主任

长庚医院妇产科副教授

张荣州：张荣州妇产专科诊所医师
长庚医学院妇产科助理教授

张淑如：台北医学大学附设医院生殖医学中心
技术员

陈芳萍：基隆长庚医院妇产科主任
长庚大学副教授

陈明哲：台中荣民总医院妇产部生殖医学科
主任

陈思源：台大医院妇产部主治医师
台大医学院妇产科临床助理教授

陈信孚：台大医院妇产部主治医师
台大医学院妇产科助理教授

林保良：日本川崎市立川崎医院妇产科主任
首都医科大学客座教授
西安医科大学客座教授

郑幼妃：台北医学大学附设医院生殖医学中
心技术员

赵光汉：台大医院妇产部主治医师

台大医学院妇产科临床讲师

胡玉铭：马偕纪念医院妇产部主治医师
马偕护专兼任讲师

郭宗正：台南郭综合医院院长
高雄医学大学兼任教授

郭鸿璋：郭鸿璋妇产科诊所院长
成大医学院部定讲师

黄国恩：长庚医院名誉院长
长庚大学妇产科教授

黄俊嘉：李茂盛妇产科不孕症研究室主任

曾启瑞：台北医学大学附设医院妇产科主任
台北医学大学生殖医学研究中心主任

赖英明：程得胜赖英明张俊英联合妇产科医师
长庚医学院兼任副教授

蔡英美：高雄医学大学附设医院妇产部教授

蔡鸿德：中国医药学院附设医院妇产部主任
医师
中国医药学院医学系教授



序言

20世纪中叶以来，生殖医学的研究呈现了神速的进展。从枸橼酸氯米芬（clomiphene citrate）的研发，成功地诱发排卵，由怀孕母马尿液中萃取出性腺激素（PMS）的临床应用，乃至人类绝经期促性腺激素（hMG）的研制成功，对不孕妇女的治疗皆有重大的贡献。接着在此一领域中，GnRH分子结构被解明，使得两位卓越的生殖内分泌学家 Schally 和 Guillemin 因而共同获得诺贝尔医学生理奖桂冠的最高殊荣。在不孕症的治疗及研究上，由于放射免疫测量法（RIA）的开发，更精确地分析出血清微量激素，让月经周期完整的激素分泌情况得以一目了然，使医学界更进一步了解排卵障碍及无月经患者的种种病因。在人工生殖方面，Edwards 及 Steptoe 两位教授于1978年首次以体外受精及胚胎植入（IVF-ET）法成功地治疗以往认定不可能受孕的妇女；自此，配合胚胎学及培养技术的精进，加上促进排卵药物科技的进展，使得生殖科技的应用日益普遍，且更臻成熟，这些都有赖于全球各地先进学者们持续不断的努力与锲而不舍的研究，而终能开花结果，造福众生。

在全球生殖科技研发进展的轨迹中，台湾的生殖医学与不孕症的临床治疗与研究并未缺席，而是紧跟着世界先进国家的步调不断进步。其中，知识与资讯的交流扮演了一个相当重要

的角色。《不孕症及生殖内分泌学》的出版及再版，足以显现生殖医学界精英们在这一方面的企图与苦心。本书除了完整呈现全球顶尖学者在不孕症与生殖内分泌学方面多年来的研究成果与结晶，也同时加入了台湾本土的相关研究资料；对于此一领域后学者或已入门者在临床研习及学问探索上必有相当的助益及启发。而全体编著者致力于科学中文化，让尖端医学科技深耕台湾，立足本土的精神与用心，更令人感佩，亦值得给予起立欢呼。

近年来，台湾医学界在不孕症治疗，尤其是体外受精及胚胎植入方面的进步，有目共睹，并常有世界级的顶级研究佳作出现；相对的，在生殖内分泌学方面的成就则稍嫌不足，本书的出版与修订，期盼能对优秀的年轻学者起引导与启示之效，以为弥补。

本人身为台湾生殖内分泌学界的一员，并曾见证现代世界生殖医学史的发展，深深期许台湾不孕症与生殖内分泌学的临床医疗及学术研究水准得以永续提升，不断进步；相信本书的问世、再版将使此一期待得以真正落实。故本人乐为作序，并慎重诚恳地将此一良书推荐给我的同侪、好友。

黄国恩



致谢

感谢各章节作者精心著作。并感谢赵光汉、江其鑫
医师拨冗对全书作最后全面性的阅览及更正。

目录

第 1 篇 生殖生理学

张明扬

- ① 生殖神经内分泌学 张明扬 1
- ② 卵子的成熟、排卵与调节 宋永魁 15
- ③ 受精与早期胚胎发育 赖英明、刘欧洪清 25
- ④ 男性生殖生理学 杨友仕、陈思原 41
- ⑤ 青春期 张旭阳 55

第 2 篇 内分泌异常

张旭阳

- ⑥ 性染色体与性别发育异常 张旭阳 63
- ⑦ 无月经症 王馨世 71
- ⑧ 慢性无排卵 王馨世 77
- ⑨ 高催乳素血症 陈信孚 87
- ⑩ 高雄激素症 刘志鸿 97
- ⑪ 黄体功能不全 黄国恩 105
- ⑫ 异常子宫出血 何师竹 111

第 3 篇 不孕症

李国光

- ⑬ 不孕症概论 宋永魁 123
- ⑭ 诱导排卵 刘志鸿 135
- ⑮ 不孕症的子宫颈因素 张荣州 145
- ⑯ 不孕症的子宫因素 许朝钦、郭鸿璋 153
- ⑰ 输卵管手术 陈明哲、何师竹 167
- ⑱ 子宫内膜异位症 李国光 183
- ⑲ 如何做好保守性腹腔手术 江其鑫 199

第 4 篇 男性不孕

曾启瑞

- ⑳ 男性不孕的病因与诊断 陈芳萍 205
- ㉑ 男性不孕的治疗 张宏江 213

- ⑫ 抗精子抗体与不孕 刘忠俊、张淑如等 221
- ⑬ 人工授精与精液处理 简立维、张淑如等 227
- ⑭ 精子银行、精液捐赠的注意事项 黄俊嘉 237

第 5 篇 内镜手术

宋永魁

- ① 子宫内镜手术 林保良 243
- ② 腹腔镜生殖手术 李奇龙 253
- ③ 腹腔镜手术的合并症 丘林和 261
- ④ 腹腔镜治疗子宫外孕 李奇龙 267

第 6 篇 人工生殖技术

李茂盛

- ① 不孕症的检查及诊断 蔡鸿德 273
- ② 实验室配合事项 黄俊嘉 279
- ③ 取卵、取精、体外授精与胚胎植入 李茂盛 289
- ④ 输卵管内植入术 杨友仕、陈信孚 295
- ⑤ 胚胎共同培养系统与配子显微操作术 赖英明、王家玮 305
- ⑥ 冷冻胚胎发育 胡玉铭、李国光 319
- ⑦ 配子捐赠 李茂盛 327

第 7 篇 怀孕前期生理与病理学

何弘能

- ① 着床生理学 赵光汉 335
- ② 习惯性流产 何弘能 345
- ③ 多胞胎的形成与减胎术 连义隆 359
- ④ 着床前遗传诊断 张明扬 367

第 8 篇 家庭计划与避孕

江千代

- ① 家庭计划的意义与重要性 江千代 377
- ② 女性避孕方法的种类 江千代 381
- ③ 男性避孕方法的种类 郭宗正、李耀泰 427

第 9 篇 更年期医学

刘志鸿

- ① 绝经妇女是否应接受激素治疗 杨宜杰、黄国恩 433
- ② 绝经妇女心脏血管疾病与激素的关系 蔡鸿德、杨东川 443
- ③ 绝经后骨质疏松症 杨再兴 453
- ④ 选择性雌激素受体调节剂的作用机制及临床作用 蔡英美 461
- 中英文专业名词对照 469
- 英中文专业名词对照 479

下丘脑 (Hypothalamus)

下丘脑位于大脑正中底部，紧邻视丘区域下方，围绕第三脑室并形成第三脑室的底部。下丘脑由此向下延伸成正中隆起 (median eminence, ME)，于此处和垂体的基部相连，形成一个漏斗区 (infundibulum)，是下丘脑分泌进入垂体的大门 (图 1-1)。

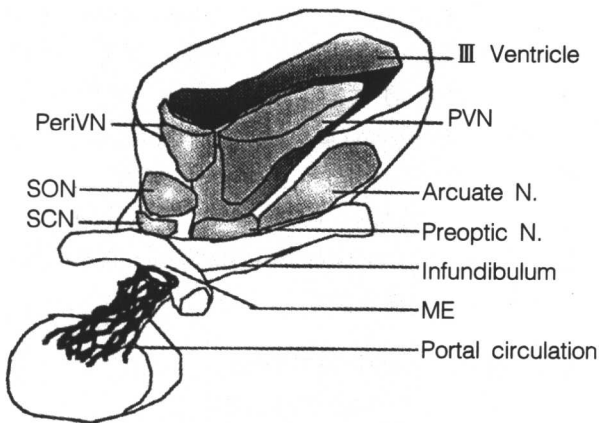


图 1-1 下丘脑各神经核及垂体立体关系图。各神经核在第三脑室周围的排列以透视法描绘，以表示其相互的关联性 (PeriVN: Periventricular nucleus; PVN: Paraventricular nucleus; SON: Supraoptic nucleus; SCN: Suprachiasmatic nucleus; ME: Median eminence)

下丘脑在内分泌学观点上被认为是大脑与垂体联系上的一个桥梁，下丘脑接受大脑皮质以及其他脑部中枢的直接 (轴突分泌) 或间接

(脑室内脑脊液) 影响，而产生种种平衡身体反应的分泌。这些分泌经由垂体释放进入血液，传至身体各处内分泌腺 (内分泌系统) 或直接反应回脑部。

垂体前叶是目前所知作用最明显的内分泌促进素 (stimulating hormones) 制造中心。分布于下丘脑不同位置的内分泌神经核制造激素刺激素释放激素 (releasing hormones or factors) 或抑制激素 (inhibiting hormones or factors)，经由位于中央突起区的神经轴突释放出来，进入门脉循环 (portal circulation)，最后到达垂体前叶的各个分泌细胞，进而刺激 (或抑制) 激素刺激素的制造与释放，经由垂体静脉进入全身循环。

目前所知下丘脑所分泌进入门脉循环来影响垂体前叶分泌的促进或抑制因素主要的有以下几种 (表 1-1):

(一) 促甲状腺激素释放激素

(Thyrotropin-releasing hormone, TRH)

作用于垂体前叶释放促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH); 此促激素对于催乳素分泌细胞也有刺激作用，因此也可以称为一种催乳素释放激素 (prolactin-releasing hormone, PRH 或 PRF); 但催乳素分泌的调控主要并非靠释放激素，因催乳素分泌细胞为主动性分泌，而是以催乳素抑制因子 (prolactin inhibiting factor, PIF) 来调节分泌量。

表 1-1 各种垂体分泌促进素的影响因素与功能

垂体分泌促进素	分泌神经元位置	刺激分泌因素	抑制分泌因素	刺激垂体结果
TRH	PVN (paraventricular N)		T3, T4	分泌 TSH, PRL
GnRH	Arcuate nucleus			
GHRH	Arcuate nucleus		GH, IGF-1	分泌 GH
SS	Periventricular N, PVN			抑制 GH 分泌
CRH	PVN	压力, 炎性反应, 低血糖, NPY, Angiotensin	Cortisol, POMC, beta-endorphin	分泌 ACTH
DA (PLF)	Arcuate nucleus	PRL, α -MSH		抑制 PRL 分泌
VP	SON (supraoptic N), PVN			
OT	SON (supraoptic N), PVN			

(二) 促性腺激素释放激素

(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)

作用于垂体前叶促性腺细胞 (gonadotrope) 使之制造并分泌两种促性腺激素: 黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)。

(三) 生长激素释放激素

(Growth-hormone-releasing hormone, GHRH)

作用于垂体前叶生长激素分泌细胞 (somatotroph) 使之分泌生长激素 (growth hormone, GH)。

(四) 生长抑素 (Somatostatin, SS)

与 GHRH 成为互相拮抗的激素, 抑制生长激素分泌, 又称之为生长激素分泌抑制因子 (somatotropin-release-inhibiting factor, SRIF), 它同时也抑制 TSH 的分泌。生长抑素不但作用于垂体前叶, 在全身各处, 包括脑部其他位置、胃肠道, 以及胰腺等处也都曾经分离出亲和性很强的受体, 显示其与代谢系统有紧密的互动功能。

(五) 促肾上腺皮质激素释放激素

(Corticotropin-releasing hormone, CRH)

促使垂体前叶分泌肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH), 同时还刺激所谓垂体中叶 (intermediate lobe, 这个部位只在胎儿时期有明显的功能) 制造一种许多应激激素的共同原生物: 前阿黑皮素 (POMC, pro-opiomelanocortin), 随之分解为包括促脂素 (lipotropin)、 β -内啡肽 (beta-endorphin)、脑啡肽 (enkephalin), 以及黑素细胞刺激激素 (melanocyte-stimulating hormone, MSH) 等脑内调节激素。

(六) 催乳素分泌调节因子

(Prolactin-regulating factors)

有催乳素抑制因子 (prolactin-inhibiting factor, PIF) 作用的多巴胺 (dopamine, DA) 以及有催乳素释放因子 (prolactin-releasing factors, PRF) 作用的 TRH 和血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 等。在各种生理状况之下调节催乳素的分泌。



(七) 垂体后叶

是下丘脑神经轴突的延伸。垂体后叶的神经纤维均来自下丘脑的视上核 (supraoptic nucleus, SON) 与室旁核 (paraventricular nucleus, PVN)。两个神经核均含有分泌血管加压素 (vasopressin, VP) 与催产素 (oxytocin, OT) 的神经细胞。其神经纤维除了进入垂体后叶之外, 还分支至正中隆起 (ME)、第三脑室底部与脑干区域, 显示其对垂体前叶的激素分泌与脑部其他系统运作也有一定的影响力。

促性腺激素释放激素 (GnRH) 的分泌与控制

脊椎动物的鼻腔入口或口腔上方都有一对嗅觉器官: 犁鼻器官 (vomeronasal organ, VNO), 此器官 (人类则处于鼻孔入口的鼻中隔处) 感应同性或异性皮肤或性器官所散放出来的信息素 (pheromone), 传达到鼻腔上缘的嗅球中心 (olfactory bulb), 嗅觉神经由嗅球神经核释放轴突进入额叶位于视交叉前方的梨状皮质 (piriform cortex), 经由此处再传导进入脑部的额叶眶部皮质 (frontoorbital cortex), 与个体的情绪掌管系统有直接的联系, 称之为原生性嗅觉皮质 (primary olfactory cortex); 第二

条途径经由梨状皮质进入下丘脑外侧区神经核之中, 明显影响个体的食欲与性别行为模式 (图 1-2)。

GnRH 神经元 (neuron) 在胚胎时期是与嗅神经一并由鼻腔的上部开始发育, 经由嗅球 (olfactory bulb) 在视交叉处前方形成视前核 (preoptic nucleus, PON); 另一部分 (也是最重要的分支) 进入下丘脑内侧基底区 (medial basal hypothalamus, MBH), 形成弓状核 (arcuate nucleus), 作为非常重要的下丘脑分泌细胞集团。胚胎发育时期如因神经细胞移行障碍造成嗅球与弓状核发育不良, 而有嗅觉的丧失与 GnRH 分泌缺乏, 患者外观上尚合并有第二性征发育迟滞的症状, 被称为卡尔曼综合征 (Kallmann syndrome)。

GnRH 神经元相互连结成为复杂的网路, 并与其他神经纤维关联。处于下丘脑后部的神经元也有分支进入垂体后叶; 位于下丘脑前部的神经元则有分支进入边缘系统 (limbic system), 此两部分神经元可能与生物的各种行为模式有关而与垂体的分泌较无关联。

弓状核的自我节律性

GnRH 神经元在弓状核中, 有节律性的主动分泌能力。1980 年 Knobil 等人发现 GnRH 的分泌是以不同的频率 (frequency) 与振幅

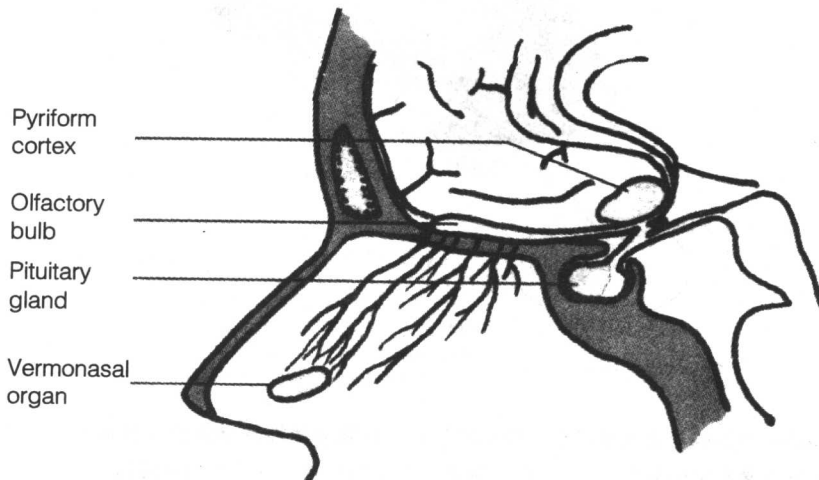


图 1-2 嗅神经与下丘脑关系图

(amplitude) 以一定的时间点的脉冲波 (pulse) 释放。脉冲波愈频繁, 愈偏向 FSH 分泌 (表现为卵泡生长期 follicular phase); 反之, 则偏向 LH 分泌 (表现为黄体期 luteal phase)。GnRH 的半衰期为 2~4 分钟, 其短效性代表了此激素的局部性作用 (譬如进入正中隆起的激素只经由门脉循环作用于垂体而不进入体内循环), 所以一般以其作用的产物 LH 作为侦测 GnRH 分泌的表现。

从月经期起, LH 的分泌在卵泡前期 (early follicular phase) 分泌大约每 90 分钟一个周期, 每周期约 6.5 IU/L; 随着卵泡生长, 在卵泡后期 (约为排卵前期) 分泌增加至每 60~70 分钟一个周期, 分泌量增加到 7.2 IU/L。排卵过后, 黄体期开始, 分泌频率降为每 100 分钟一次, 但分泌量则增加至 15.0 IU/L; 到了黄体晚期, 分泌周期更降为每 200 分钟一次, 振幅也减少到 8.0 IU/L。

GnRH 利用其所影响产生的激素产物来作自身的长周期 (生殖腺分泌产物)、短周期 (垂体分泌产物) 与超短周期 (自己轴突分泌的

GnRH) 反馈循环 (long, short, ultrashort feedback loop)。但真正控制其分泌的中心还是中枢神经系统 (CNS)。

中枢神经系统可利用多种神经传导物质直接作用于 GnRH 神经元来调节分泌作用: 包括去甲肾上腺素 (norepinephrine), 多巴胺 (dopamine), 内啡肽 (endorphin), 5-羟色胺 (serotonin), 以及黑色素抑制素 (又称褪黑素, melatonin) 等 (图 1-3)。

(一) 去甲肾上腺素系统 (Norepinephrine system)

相关神经元大多位于脑干 (brain stem) 区, 此神经细胞亦制造 5-羟色胺, 除了刺激 GnRH 分泌外, 与精神状态的控制也有关系。

(二) 神经肽 Y (Neuropeptide Y, NPY)

是脑对应饥饿或营养不良所分泌的神经蛋白, 也同时刺激 GnRH 的分泌与调控垂体前叶对 GnRH 的感应。但在性腺激素如雌激素缺乏的状态下, 却反而产生抑制 GnRH 分泌的结

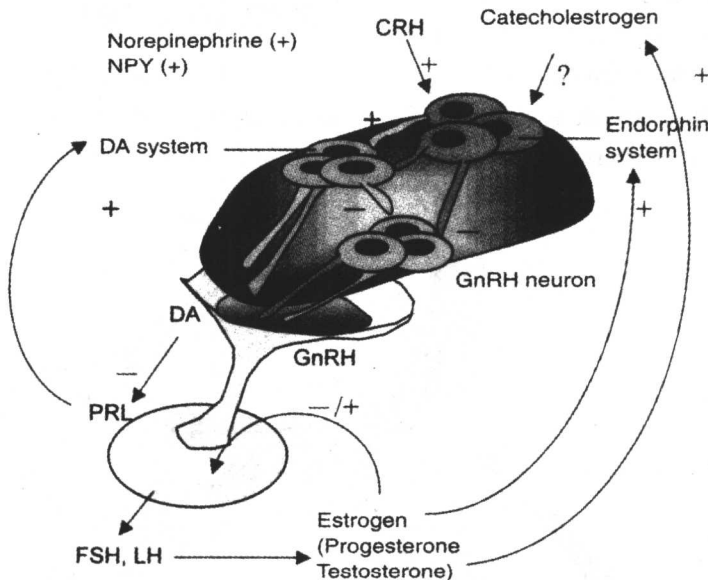


图 1-3 下丘脑中 GnRH 分泌的反馈系统图示。GnRH 神经元自我节律性分泌受到中枢系统 NE 与 NPY 蛋白的促进, 但受其所刺激产生的 FSH、LH、性腺激素的负反馈抑制, 其抑制机制经过内啡肽系统作用。多巴胺抑制垂体催乳素的制造, 但催乳素增加的状况可使 DA 系统启动, 并经由内啡肽系统抑制 GnRH 的分泌



果。在神经性厌食症的患者，其脑脊液中含有极高量的 NPY，而 GnRH 的分泌量极低，显示此肽与生殖系统极其相关的证据。

(三) 多巴胺系统 (Dopaminergic system)

此神经元位于弓状核内部，分泌进入正中隆起，主要作为垂体前叶催乳素抑制因子 (PIF)。下丘脑所含 α -黑素细胞刺激激素 (α -MSH) 可增加多巴胺 (DA) 的制造频率，但主要控制因素应是受到来自垂体前叶回流的催乳素的促进。在某种病态情况下，催乳素分泌增加的时候，DA 的分泌亦随之增加，进而促使 β -内啡肽 (β -endorphin) 的分泌上升、GnRH 分泌受抑制，而引起排卵障碍。

多巴胺神经纤维在弓状核中分布于阿片类神经元和 GnRH 神经元上，具有促进内啡肽加速分泌，及抑制 GnRH 的作用；反之在压力状态之下的内啡肽系统激活，也会抑制多巴胺的形成，而使催乳素的浓度提高，却又同时抑制性腺功能的运作。

(四) 内生性阿片类系统 (Endogenous opiates)

阿片类神经元分泌的阿片肽 (opioid peptides) 是对应于应激 (stress) 所产生的脑内激素，以 β -内啡肽 (β -endorphin) 为代表。 β -内啡肽乃是经由 CRH 作用于含 POMC 的分泌细胞进行裂解所得 (图 1-4)，是最强力的阿片肽。在下丘脑，POMC 的制造也受到性腺激素的控制，在某些性腺激素极度缺乏的情况下，POMC 几乎没有什么分泌。

因 GnRH 神经元上并没有雌激素的受体，据信雌激素对 GnRH 的负反馈作用乃是经由内啡肽系统所达成的：性腺激素刺激内啡肽形成，内啡肽抑制 GnRH 分泌；内啡肽在下丘脑同时还影响体温、心血管系统以及呼吸系统功能的协调；此外，内啡肽同时对身体的疼痛反应与情绪作用而进行必要的整合功能。

POMC 的分泌细胞几乎分布于全身各处，包括脑内与周围神经纤维、垂体前叶、肾上腺髓质、胎盘、性腺，甚至胃肠道与肺部之中。

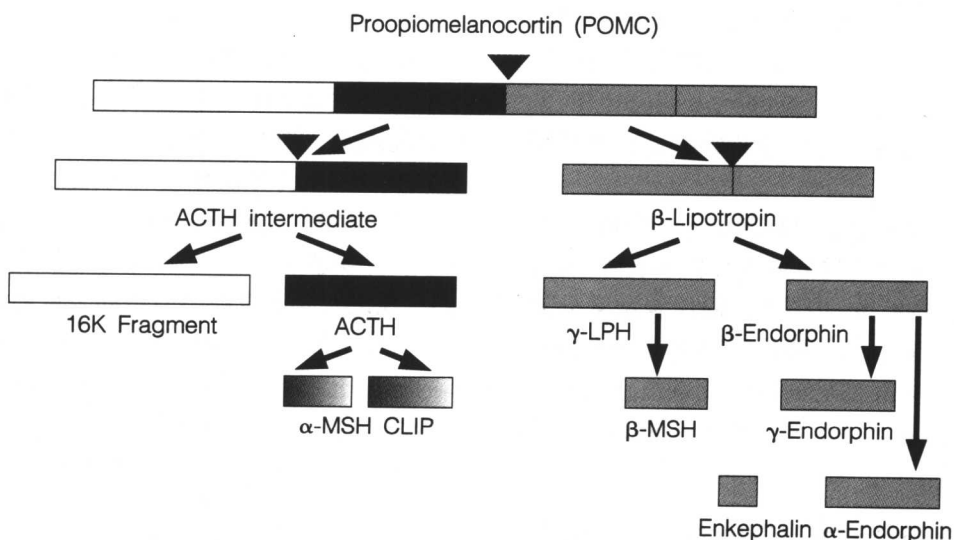


图 1-4 POMC 家族

POMC 产物，在各分泌系统各不相同。在下丘脑的 POMC 细胞，主要产物为 α -MSH 和 β -内啡肽
LPH: lipotropin; MSH: melanotropin stimulating hormone

但各部位对应 CRH 的刺激所产生的 POMC 产物并不相同：在垂体前叶，POMC 分解后可产生 ACTH 与 β -促脂素 (β -lipotropin)；在大脑内部，前者还进一步分解成 α -黑素细胞刺激激素 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH)，后者分解为 β -黑素细胞刺激激素 (β -melanocyte stimulating hormone, β -MSH)，脑啡肽 (enkephalin)， α 、 β 、 γ 内啡肽 (α -， β -， γ -endorphins) 等产物；胎儿时期的垂体中叶并不分泌 ACTH，而是将其再分解为 α -MSH 与 CLIP (corticotropin-like intermediate lobe peptide)，后者在胎儿时期的真正作用尚不清楚。

β -内啡肽在月经来潮期间为最低点，之后随着激素浓度的增高而日渐上升，直到黄体中期达到最高峰，此浓度的变化几乎与血清中 E2 的曲线成正比。性腺激素促进内啡肽的制造，转而抑制 GnRH 的分泌频率，此种反馈机制绝大多数在下丘脑部位进行，而只少量发生于垂体（垂体主要是受抑制素的调控）。内啡肽系统的过度旺盛可能是下丘脑性性腺功能低下 (hypothalamic hypogonadism) 的重要原因之一；而内啡肽系统的旺盛，又间接跟 CRH (应激激素) 有关。许多下丘脑性无月经患者血液中的高肾上腺素 (hypercortisolism) 现象间接证明了压力对女性月经的影响是有迹可循的。

另有研究发现给予较高剂量的吗啡或 β -内啡肽，可抑制多巴胺的分泌而促使催乳素增加，证明了应激-多巴胺-内啡肽-促性腺激素分泌激素四者之间复杂的关联性。其实，许多垂体激素的分泌大多数都受到内啡肽系统直接或间接的影响，尤其是 ACTH、促性腺激素，以及血管加压素 (vasopressin) 等。

(五) 儿茶酚胺雌激素 (Catechol estrogen)

下丘脑中高量的雌激素羟化酶 (estradiol 2-hydroxylase) 可将雌激素与儿茶酚胺 (catecholamine) 结合，此种成分同时含有两者

的化学特性，因 GnRH 分泌细胞上并无雌激素受体，据信此一结合产物可能与雌激素对 GnRH 的反馈效应有关，但至今并无进一步证据显示其真正机制。

(六) 松果体 (pineal gland) 的作用

松果体位于第三脑室的顶端，与周围神经细胞之间并没有许多纤维交通，只有来自视网膜，经由视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus) 与室旁核 (PVN) 的神经纤维，及颈上神经节 (superior cervical ganglion) 来的交感神经纤维，进入松果体。将前一神经关联切断，会产生黑暗效应：松果体制造褪黑素增加，其浓度增高。松果体与视网膜的单一联络，显示其与光线刺激的紧密相关性：在没有光线刺激的情况下，松果体接受交感神经的去甲肾上腺素 (NE) 指令，制造褪黑素 (melatonin)。主要用来减少视网膜的黑色素成分，使光线的讯息得以进入脑部；亮光则抑制松果体的活动，藉由视网膜的黑色素增加以调节光线进入的剂量。人类的褪黑素在白天活动很少，进入黑夜开始分泌增加，而在半夜达到最高值。这种节律控制中心乃位于视交叉上核中。

褪黑素的分泌据信是用来控制睡眠与降低体温，同时也经由血液循环到达下丘脑（也有部分经由第三脑室的脑脊液直接进入下丘脑）来抑制 GnRH 的分泌作用。将老鼠养育在完全光亮的环境里，松果体会缩小，褪黑素分泌减少，但卵巢重量增加（显示光亮会增加性腺功能）；反之长年养育在黑暗中的老鼠则松果体增大，分泌增加，并且卵巢减轻（功能减少），垂体的分泌也减少。这种现象可能可以推论于动物的季节性交配习惯的养成。

临床上发现松果体增生性肿瘤会降低性腺功能；反之，破坏性肿瘤则使小孩发生早发性初经，显示性腺激素的分泌也间接受到光线明暗的影响。

松果体也含有所有性腺激素的受体，可对性腺激素的刺激，转化睾酮与黄体酮成为脑



部重要的 $5-\alpha$ 还原型激素 ($5-\alpha$ reduced hormones), 它同时也含有将雄激素转成为雌激素的芳香酶 (aromatase)。虽然如此, 松果体在人体的真正效应尚未获得实验方面的直接证据。

(七) 瘦素 (leptin) 的影响

文献显示将老鼠下丘脑的腹内侧核 (ventromedial nucleus, VMN) 破坏, 将导致老鼠丧失饱足感, 发生过度饮食与降低活动意愿, 结果造成极度的肥胖。近期的研究证实, 饱足感觉的减弱并非神经核本身的破坏, 而是伤害了经过其周遭的腹侧去甲肾上腺素神经束 (ventral noradrenergic bundle) 的结果。腹侧去甲肾上腺素神经束是由延髓和脑桥神经细胞发出进入下丘脑的感应神经丛。肿瘤、外伤、炎症与动脉瘤均可能造成突然间的过度进食与肥胖。

许多因素会直接或间接影响饮食中枢或肠胃系统而改变体重, 如: 内啡肽、P 物质 (substance P)、胆囊收缩素 (cholecystokinin)、CRH、神经降压素 (neurotensin) 等, 其中较受瞩目的因素是由脂肪细胞所分泌的瘦素 (leptin)。

瘦素是由 167 个氨基酸结合成的脂蛋白, 分泌进入血液并传递到中枢神经以控制饮食习惯与能量的分配。女性血液中瘦素浓度较男性高, 肥胖者又比瘦者高; 停经后妇女瘦素值下降, 但在无月经的女性运动员或神经性厌食症 (anorexia nervosa) 女性血中浓度均明显低于正常值, 显示对脂肪含量的影响。

瘦素受体广泛分布于下丘脑各个神经核之中, 但主要作用位点在弓状核, 肥胖促使瘦素浓度提高, 抑制下丘脑 NPY 制造, 降低食欲 (NPY 是强力的食欲促进因素); 瘦素同时刺激下丘脑的 CRH 分泌 (NPY 也有同样效果) 并提高垂体的 ACTH 浓度, 也会降低食欲。

一般饥饿的状况下, NPY 制造增加, CRH 制造减少, 此两种现象均可增加食欲与提高 GnRH 的分泌频率 (CRH 的降低使内啡肽系统

功能减弱, 对 GnRH 的抑制减少); 但在应激性厌食症或运动性体重极度降低的情形, 瘦素减少, NPY 分泌增加, 但 CRH 也因为压力而增加, 应运而生的内啡肽系统活性便抑制促性腺激素的形成, 反而抑制性腺功能的正常化。

研究显示瘦素与 CRH 的关系并非绝对性, 而瘦素与身体脂肪的数量也不成正比, 以目前对瘦素的了解程度, 完全以身体的肥胖与否或瘦素的浓度并不能圆满解释所致性腺功能的变化。

促性腺激素 (gonadotropin) 的分泌与控制

(一) 升调节与降调节

GnRH 经由神经轴突释放进入下丘脑正中隆起之后, 随即被门脉循环的微血管吸收, 携带入垂体前叶, 与前叶中的促性腺细胞 (gonadotrope) 表面受体结合, 此受体结合达到一个数量之后, 细胞表面便会向内凹陷形成一个水滴状空泡, 与细胞膜内表面分离进入细胞质内, 此过程称为内吞作用 (internalization), 大多数的蛋白质激素都是以此方式来使激素进入细胞内作用。

吞噬进入细胞内部的激素与受体接着受到溶酶体 (lysosome) 的消化作用将激素与受体分离, 激素进入细胞内部反应, 受体则游离回细胞膜等待下一个分子的结合 (图 1-5)。

细胞内吞噬作用可视为一种细胞去敏感化 (desensitization) 的现象, 使细胞得以完整利用进入的激素。GnRH 有间歇性的分泌, 使受体得以结合进入细胞反应, 并有足够的时间回到表面接受续发的刺激, 且促性腺激素分泌细胞有自我增加受体的现象, 间歇性的刺激使能够反应的受体数量逐次增加, 造成激素制造与分泌亦逐渐强化, 称之为上调 (up-regulation); GnRH 如持续分泌, 或外来给予长效型 GnRH

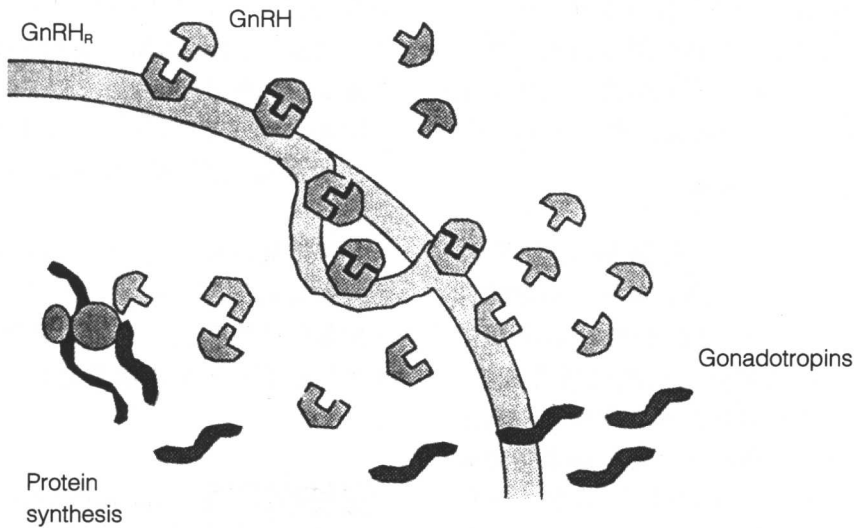


图 1-5 绘图显示促性腺激素分泌细胞与 GnRH 分子作用的过程。GnRH 分子与受体结合之后，即聚集并进入细胞之中 (internalization) 分解。GnRH 分子作用于细胞产物的分泌，受体则回到细胞表面继续作用

类似剂 (GnRH analogue) 将受体大量占据，虽然初期可以释放出大量刺激促性腺激素产物 (称之为爆发反应 flare up)，长期作用之后因受体的不足而反成为抑制现象，此称为下调 (down-regulation)。下调控制在临床上已被广泛地利用作为抑制性腺活动的治疗方式，最常应用在子宫内膜异位症、子宫肌瘤、早发性青春期，以及子宫异常出血等疾病。

研究显示持续性刺激所产生的抑制作用，最先是因受体占据效用，续发现象则产生受体丧失与受体结构破坏而产生的解偶联 (uncoupling)，当持续刺激作用消失而恢复间歇性分泌之后，细胞将产生新的受体而恢复上调。

GnRH 激动剂 (GnRH agonist) 是将 GnRH 分子的第 6 个与第 10 个氨基酸替换，衍化为效用更强、半衰期更长的药物；GnRH 拮抗剂 (antagonist) 则替代的氨基酸更多，且作用方式是以毫无 GnRH 类似作用的药物，直接与 GnRH 竞争结合于受体，产生的效果直接且快速，近日用之于促进排卵治疗中，对早发性黄体生成激素突升波 (premature LH surge) 的控制。

(二) 促性腺激素的分泌控制

促性腺激素分泌细胞 gonadotropes 表面受体是经由 G-蛋白系统 (G-protein system, GTP binding protein system) 所启动，对应于 GnRH 的结合，启动细胞内部的 G-蛋白，引发腺苷酸环化酶 (adenylcyclase) 将细胞内的 ATP 转化为 cAMP，细胞因此活化制作产物 (或产生抑制作用，视启动受体的激素分子种类与方式而定)。

GnRH 产生促性腺激素的作用有 3 种：

(1) 形成储存库 (reserve pool)：制造及储存促性腺激素。

(2) 自我催化作用 (self-priming action)：从储存库转入为可即时释放的促性腺激素。

(3) 即时释放 (direct secretion)：接受刺激马上释放激素进入血液。

经静脉直接一次注射 GnRH 可在 5 分钟内产生 LH 和 FSH 的加速分泌，LH 在 20 分钟后达到峰值，FSH 则在 45 分钟后达到，经过数小时后慢慢降至未刺激前水准；如果以持续性静脉灌注的方式给予 GnRH，可发现在 225~240 分钟之后会产生第 2 个分泌高峰，此