

生殖医学

——人类的生育、不育与节育

• 人民卫生出版社

• 王 一 飞 主 编

揭示人类生殖奥
秘，探索控制生育
新路，优生优育造
福人民。

陈敏章

九一年一月

努力发展生殖医学，
为提高民族素质作
贡献！

祝生殖医学出版

钱信忠

一九九一年三月

生殖医学是计划生育工作和
健康教育中一个重要的领域的
科学基础

辛未春日吳階平



序

要维护和提高健康水平就必须把生殖健康放在重要的位置上。生殖健康的范围很广，涉及到性生活、生育能力、妊娠、分娩等多方面的问题。生殖健康不仅是男和女自身的问题，也影响到夫妇关系、下一代的正常娩出和其后的健康成长。世界卫生组织的统计指出：全球有6 000万至8 000万对夫妇存在不育问题；全球每年有50万名妇女死于妊娠或分娩的各种合并症；每10万名活婴儿娩出的产妇死亡率发达国家为6至7人，而一些发展中国家则可达1 000人。这些数字充分说明生殖医学的重要。

生殖医学不仅是个人需要，也是国家和全球的需要。本世纪末全球人口将超过60亿。计划生育、优生优育是我国的基本国策，许多国家也都推行计划生育，各国有关人士无不重视人口政策和生育调节。生殖医学既是医学中的一个重要学科，也是人类社会生存、发展中一个不能忽视的科学领域。

人类生殖的许多科学问题的研究实际是适应近十余年推行计划生育的需要而开展，并不断取得成绩的。生殖医学已经成为发展很快、非常活跃的学科。

我们高兴地看到上海第二医科大学校长、上海市生殖医学研究培训中心主任王一飞教授主编的《生殖医学——人类的生育、不育与节育》一书出版。这本书是我国十几位专家通力合作写成的。这本60万字、图文并茂的著作在阐明人类生殖活动基本规律的同时，介绍了不育诊治、节育技术和优生优育的科学知识，并对生殖医学的未来发展扼要地作了介绍。特别值得指出的是作者们在书中尽量介绍了我国，包括他们自己，在这一领域内的贡献。

祝贺这本著作的问世。相信这本书对推动我国生殖医学的发展，更好地开展计划生育工作会产生重要的作用。

吴阶平

1991年春

绪 论

健康的定义决不应仅限于没有疾病而已,健康应当包括体格与精神心理健康两个要素,并应使人类更加能够适应社会与环境。人类的健康中生殖健康更具有特殊的意义及重要作用。生殖健康应当包括以下几个基本因素:① 人类具有正常的繁殖能力,并能科学地控制与调节本身的增殖;② 孕妇及新生儿的健康与安全;分娩时产妇及婴儿的健康与安全;③ 人类发生正常两性关系时,不必担心罹患性传播疾病;④ 从更积极的意义上来说,还应不断提高人类的素质——这是生殖工程的任务。

下列一些触目惊心的数字足以说明当今世界上绝大多数人群还处于生殖健康水平十分落后或很不完善的状态:据估计,到本世纪末全世界人口将超过 60 亿,但有 6000 万~8000 万对夫妇罹患不孕或不育症,有 5 亿对处于生育年龄的夫妇未能采用安全有效的节育措施,尤其缺少理想的男性避孕措施;每年全世界作人工流产以中止妊娠的妇女达 3000 万~5500 万人次,严重损害了妇女的身心健康;孕、产妇,婴儿及 1~4 岁儿童的年死亡人数分别为 50 万、960 万及 480 万。此外,性传播疾病的发病人数也在不断增长,每年有 2.5 亿人患淋病,5000 万人患梅毒,估计到 1991 年将有 5 千万人有艾滋病病毒感染。先天性畸形发生率约占出生总数的 2~3%,其中 25%与遗传因素有关;5~10%与外界环境致畸因素有关;还有 60~65%可能是多因子的综合作用的结果。问题的尖锐性还在于人口发展及生殖健康的极端的不平衡性,表现在 76%的人口居住在发展中国家(包括中国),而严峻和遗憾的是,母亲死亡的 99%,婴儿及儿童死亡的 95%,世界人口增长的 90%都在这些地区。

生殖健康的重要性决不仅限于人类的各个个体,在人体的所有生理活动中,唯有生殖活动至少涉及三个不同的个体(父体、母体及子体),因此从生理上来说有复杂的“人间”关系;从社会学上来说,有复杂的“人际”关系,涉及到伦理、道德及法律等一系列问题。更重要的是生殖活动不仅影响目前的社会,还能直接影响人类社会的未来。由此可见,生殖健康决不单纯是医学范畴的课题,而是人类社会生存、发展与进步的一个永恒主题。

毫无疑问,生殖医学的任务是维护人类的生殖健康,具体内容如下:① 人类的生育、不育与节育;② 孕产妇以及婴幼儿的健康;③ 性传播疾病的控制;④ 预防性及演进性优生;⑤ 环境与社会对人类生殖的影响,以及人类的性行为与生殖活动对环境和社会的作用。概括起来说生殖医学的重点是生育、不育、节育与优生。

对人类生育、不育与节育的探索可以追溯到久远的古代,但作为一门独立的学科——生殖医学,还只有很短的历史,尤其是对男性生殖规律的认识还十分肤浅。与其他领域相比,生殖医学中未知领域很多,诸如精卵发生、受精、着床等一系列基本问题还未被阐明。近二、三十年来,细胞与分子生物学及免疫学、胚胎学与内分泌学的飞速进展,为这些生殖活动奥秘的最终揭示提供了现实可能,也为在基础理论研究的基础上提高不育症诊治水平,寻找更为理想的避孕途径提供了广阔的前景。从某种意义上来说,不育是自然界进行的避孕试验,了解不育的确切病因可以有助于探寻新的避孕途径。只有将

总 目 录

绪论·····	1
第一篇 人类的生育 ·····	3
第一章 性别决定与性别分化·····	3
第二章 精子的发生成熟与运转·····	20
第三章 卵子发生与月经周期·····	31
第四章 生殖激素·····	57
第五章 受精·····	92
第六章 着床与妊娠生理·····	118
第七章 生殖活动中的免疫学·····	136
第八章 人类的性功能·····	151
第九章 人类的优生·····	161
第二篇 人类的不育 ·····	176
第十章 女性不育·····	176
第十一章 男性不育·····	231
第十二章 人类不育的细胞遗传学基础·····	255
第十三章 性功能障碍·····	271
第十四章 免疫不育·····	291
第十五章 体外受精、胚胎移植及人工授精·····	304
第三篇 人类的节育 ·····	315
第十六章 节育研究的可能途径·····	315
第十七章 甾体激素避孕药·····	326
第十八章 宫内节育器·····	360
第十九章 绝育技术的现代研究·····	385
第二十章 棉酚抗生育作用的研究·····	404
第二十一章 前列腺素·····	412
第二十二章 免疫避孕·····	432
第二十三章 排卵预测·····	448
第二十四章 其他抗生育因子的研究·····	458

绪 论

健康的定义决不应仅限于没有疾病而已，健康应当包括体格与精神心理健康两个要素，并应使人类更加能够适应社会与环境。人类的健康中生殖健康更具有特殊的意义及重要作用。生殖健康应当包括以下几个基本因素：① 人类具有正常的繁殖能力，并能科学地控制与调节本身的增殖；② 孕妇及新生儿的健康与安全；分娩时产妇及婴儿的健康与安全；③ 人类发生正常两性关系时，不必担心罹患性传播疾病；④ 从更积极的意义上来说，还应不断提高人类的素质——这是生殖工程的任务。

下列一些触目惊心的数字足以说明当今世界上绝大多数人群还处于生殖健康水平十分落后或很不完善的状态：据估计，到本世纪末全世界人口将超过 60 亿，但有 6000 万～8000 万对夫妇罹患不孕或不育症，有 5 亿对处于生育年龄的夫妇未能采用安全有效的节育措施，尤其缺少理想的男性避孕措施；每年全世界作人工流产以中止妊娠的妇女达 3000 万～5500 万人次，严重损害了妇女的身心健康；孕、产妇，婴儿及 1～4 岁儿童的年死亡人数分别为 50 万、960 万及 480 万。此外，性传播疾病的发病人数也在不断增长，每年有 2.5 亿人患淋病，5000 万人患梅毒，估计到 1991 年将有 5 千万人有艾滋病病毒感染。先天性畸形发生率约占出生总数的 2～3%，其中 25% 与遗传因素有关；5～10% 与外界环境致畸因素有关；还有 60～65% 可能是多因子的综合作用的结果。问题的尖锐性还在于人口发展及生殖健康的极端的不平衡性，表现在 76% 的人口居住在发展中国家（包括中国），而严峻和遗憾的是，母亲死亡的 99%，婴儿及儿童死亡的 95%，世界人口增长的 90% 都在这些地区。

生殖健康的重要性决不仅限于人类的各个个体，在人体的所有生理活动中，唯有生殖活动至少涉及三个不同的个体（父体、母体及子体），因此从生理上来说有复杂的“人间”关系；从社会学上来说，有复杂的“人际”关系，涉及到伦理、道德及法律等一系列问题。更重要的是生殖活动不仅影响目前的社会，还能直接影响人类社会的未来。由此可见，生殖健康决不单纯是医学范畴的课题，而是人类社会生存、发展与进步的一个永恒主题。

毫无疑问，生殖医学的任务是维护人类的生殖健康，具体内容如下：① 人类的生育、不育与节育；② 孕产妇以及婴幼儿的健康；③ 性传播疾病的控制；④ 预防性及演进性优生；⑤ 环境与社会对人类生殖的影响，以及人类的性行为与生殖活动对环境和社会的作用。概括起来说生殖医学的重点是生育、不育、节育与优生。

对人类生育、不育与节育的探索可以追溯到久远的古代，但作为一门独立的学科——生殖医学，还只有很短的历史，尤其是对男性生殖规律的认识还十分肤浅。与其他领域相比，生殖医学中未知领域很多，诸如精卵发生、受精、着床等一系列基本问题还未被阐明。近二、三十年来，细胞与分子生物学及免疫学、胚胎学与内分泌学的飞速进展，为这些生殖活动奥秘的最终揭示提供了现实可能，也为在基础理论研究的基础上提高不育症诊治水平，寻找更为理想的避孕途径提供了广阔的前景。从某种意义上来说，不育是自然界进行的避孕试验，了解不育的确切病因可以有助于探寻新的避孕途径。只有将

生育、不育与节育研究有机结合，才可望取得突破性进展。

控制人口增长与提高人口素质是相辅相成、不可偏废的两个方面。以往一提及优生，常常仅想到遗传因素，近年来对环境因素的重要性日益重视，出现了优境学与社会优生学等新的领域；以往优生学的任务在于筛查和预防先天性疾患，目前的趋势已从预防性优生向更积极的演进性优生发展；此外，生物高技术的迅速发展还给一直视为棘手难题的先天性疾患的治疗开辟了以前无法想象的前景。

本书是由十几位在生殖医学各分支领域工作的专家与实际工作者集体撰写而成。我们力图使本书既概述近代生殖医学的理论与进展，又能对解决生殖医学中的实际问题有指导与参考价值；我们尽可能在本书中反映我国生殖医学的成就与丰富经验。我们真挚地期望本书能成为我国第一本系统的生殖医学专著，为维护生殖健康、控制人口增长和提高人口素质作出我们应有的贡献。本书在编撰过程中，卫生部陈敏章部长、中央顾问委员会委员、卫生部前部长钱信忠同志、医学科学院吴阶平教授高瞻远瞩的指示，给了我们以极大的鼓舞和激励，他们还为本书题词，在此表示最诚挚的感谢。

上海第二医科大学校长

上海市生殖医学研究培训中心主任

王一飞 教授

1991年春

第一篇 人类的生育

第一章 性别决定与性别分化

第一节 原始生殖细胞	4
第二节 性别决定	6
第三节 性别分化	8
一、诱导学说	8
二、特异生长学说	8
三、激素学说	8
四、H-Y抗原能使未分化性腺发育成睾丸的学说	9
第四节 性腺的分化	10
一、睾丸的发生	10
二、卵巢的发生	10
三、睾丸和卵巢的下降	11
第五节 生殖管道的分化	12
一、男性生殖管道和附属腺的发生	12
(一) 前列腺的发生	13
(二) 精囊腺的发生	13
二、女性生殖管道和附属腺的发生	13
第六节 外生殖器的发生	14
一、未分化期	14
二、男性外生殖器的发生	15
三、女性外生殖器的发生	15
第七节 激素在性分化中的作用	15
第八节 生殖系统的先天性畸形	16
一、两性畸形	16
(一) 女性假两性畸形	16
(二) 男性假两性畸形	16
(三) 真两性畸形	17
二、卵巢发育不全	17
三、单纯性性腺发育不全	17
四、睾丸女性化综合征	18
五、混合生殖腺发育异常	18
六、尿道下裂	18
七、尿道上裂	18

正常情况下,高等动物的性别发育包括三个步骤:①受精对遗传性别的决定;②遗传性别转变为性腺性别,亦即未分化的性腺发育成睾丸或卵巢;③性腺性别转变为表现型性别。

第一节 原始生殖细胞

受精是两个单倍体细胞(精子与卵子)的融合过程。精子及卵子经历漫长的发育过程(图 1-1),由原始的双倍体细胞经过特殊的成熟分裂才演变为单倍体的精子及卵子。值得一提的是,一旦开始成熟分裂,生殖细胞就不再具有有丝分裂能力,当然也就不能再增殖。在女性,早在胚胎时期就开始成熟分裂,故女孩出生时卵巢内已无卵原细胞。与之相反,在男性体内始终保留着一部分精原细胞持续不断地具有有丝分裂潜能。

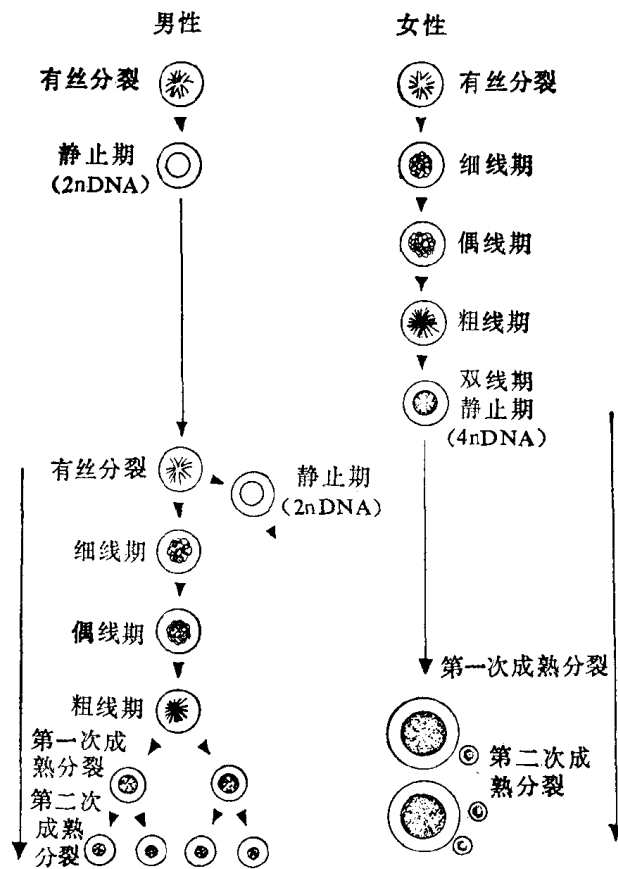


图 1-1 生殖细胞的发育史

两性生殖细胞在生殖腺分化后立刻进行有丝分裂。所有的女性生殖细胞于胎儿期都已进入成熟分裂阶段,而男性生殖细胞却停留在静止期干细胞阶段,这些细胞在整个成年期均可进行有丝分裂,并进而发生成熟分裂

最原始的生殖细胞可追溯到尿囊附近卵黄囊内胚层中的原始生殖细胞(primordial-germ cell)(图 1-2)。这些细胞沿着后肠逐步迁移到生殖嵴,即将来发育为睾丸与卵巢的部位。在形态上很容易将原始生殖细胞与其他体细胞相区别;前者细胞核圆形,异染色质稀疏,有一个很大的海绵状的核仁,胞浆中细胞器稀少;最重要的特征是胞浆中有

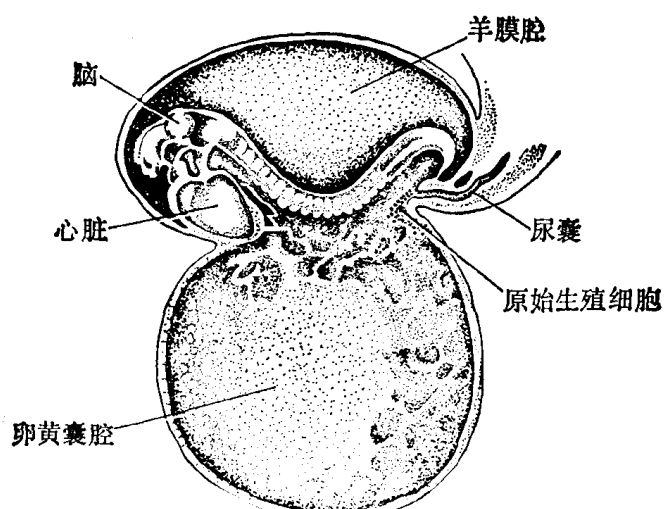


图 1-2 人胚24天的原始生殖细胞

图示原始生殖细胞的起源部位

丰富的碱性磷酸酶。用碱性磷酸酶细胞化学染色技术可追踪与计数原始生殖细胞。当生殖细胞开始成熟分裂后就失去碱性磷酸酶染色反应。用定时摄影技术已证实原始生殖细胞通过活跃的阿米巴样运动逐步由胚外迁入生殖嵴。种种迹象表明生殖嵴的生发上皮可产生一种趋化物质吸引原始生殖细胞。在迁移过程中,有些细胞并不迁入生殖嵴内,这些细胞大部分变性死亡。偶或这些性腺外的原始生殖细胞可增殖而形成肿瘤。在开始迁移时,原始生殖细胞约有 100 个。一面迁移,一面有丝分裂。人胚第 3 周时,原始生殖细胞有几百个,第五周时达到 700 万的峰值 (表 1-1)。

表 1-1 人胚生殖细胞、性腺及生殖导管的发育

胚胎年龄	发育阶段
24天	原始生殖细胞出现
第 4 周	中肾导管形成
31~35天	性腺原基出现
28~35天	原始生殖细胞迁入性腺原基
44~48天	苗勒 (Müller) 管出现

迁入人胚卵巢的原始生殖细胞从第 3 个月开始就进入成熟分裂期,在以后的 4~5 个月中,越来越多的卵原细胞进入成熟分裂期,至出生前后几乎所有的卵原细胞均变为卵母细胞。相反,迁入睾丸的原始生殖细胞要到青春期才开始分批进入成熟分裂期。

中肾细胞分泌的成熟分裂诱导物质(meiosis inducing substance MIS),是促使生殖细胞进入成熟分裂的启动因子。在女性,胚胎期的中肾分泌大量 MIS,使卵原细胞变为卵母细胞,但通常停留在第一次成熟分裂前期。一些实验结果提示,卵泡细胞可产生成熟分裂抑制因子使之中止在前期。此时 DNA 已复制,故在卵巢中含有在排卵与受精时就已合成的“陈旧”DNA,这些 DNA 可存在许多年,这给药物及辐射造成 DNA 损伤,

从而使子代发育异常成为可能。在男性, 虽然中肾也分泌 MIS, 但在生殖索内还产生一种成熟分裂阻抑物质(meiosis-preventing substance, MPS)。显然, MIS 与 MPS 的比例是决定男性生殖细胞是否开始成熟分裂的关键因素。

第二节 性别决定

19 世纪后期, 关于性别决定具有很多学说和理论。有人认为后代的性别是由受精时卵子和精子的年龄决定的; 另一些人认为父母亲的年龄、营养条件, 甚至怀孕的季节和近亲的程度等均可影响性别。1891 年 Henking 在昆虫精母细胞的成熟分裂中, 发现了一个比其它染色体染色要深得多的特殊染色质成分。由于它只分配到一个子细胞中, 而不是平均分配到两个子细胞中去, 因而形成两类精子。这是第一次发现在个体的性别和特异的染色体组成之间存在的相关性。

所有的雌性哺乳动物细胞中均有两条 X 染色体, 因此卵子均为 X 染色体型; 而雄性哺乳动物的细胞内含有两条不同的性染色体——X 与 Y 染色体, 故而成熟分裂后形成的精子有两大类——X 染色体型及 Y 染色体型。有趣的是, 鱼类、两栖类、爬行类及鸟类动物, 雌性的性染色体为 ZW 型, 而雄性的为 ZZ 型, 正巧与哺乳动物相反。一个最合理的解释是哺乳动物中 Y 染色体与雄性分化有关。事实上在绝大多数情况下, 卵子与 Y 染色体型精子受精发育为男性。若无 Y 染色体, 则不管有几条染色体总是发育为女性; 反之, 有 Y 染色体时, 不管存几条 X 染色体总是发育为男性。但也存在极少数情况下可发现 XX 型的男性和 XY 型的女性。

Y 染色体上基因为数很少, 但 Y 染色体上有一个编码弱组织相容性抗原的基因, 称为 H-Y 抗原基因。此基因可理解为睾丸决定基因 (testis-determining gene), 就像鸟类 W 染色体上的 H-W 基因是卵巢决定基因一样。H-Y 抗原基因在性腺分化中的作用可见图 1-3。

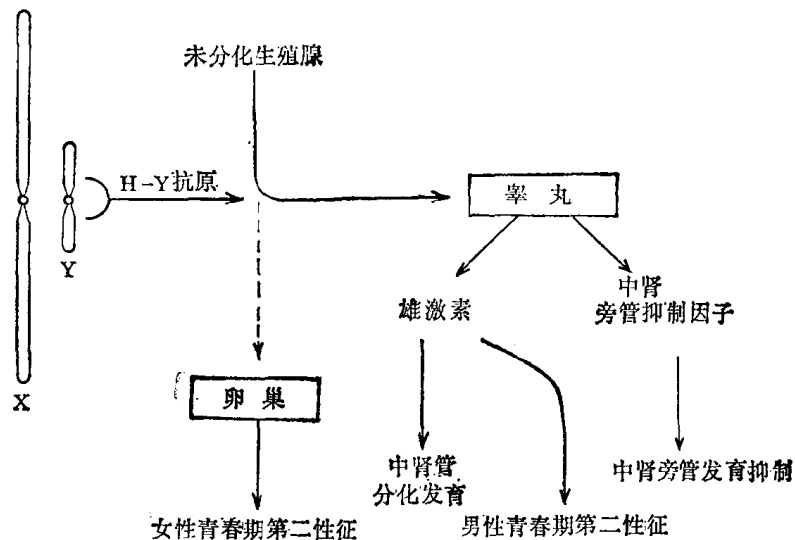


图 1-3 H-Y 抗原在性腺分化中的作用

H-Y 抗原使未分化生殖腺组织生长发育形成睾丸, 无此抗原则形成卵巢

这是胚胎学上发现的第一种, 也是迄今为止唯一的、对某种器官发生起定向作用的蛋白质分子, 被公认为是分子胚胎学划时代的发现。其所以称作组织相容性 Y 抗原, 是

因为哺乳类动物在正常情况下这种抗原和细胞内Y染色体的存在是一致的。

当雄性小鼠皮肤移植于同系雌性个体后，这雌性个体不仅出现对雄性移植物的排斥现象，而且在此雌性个体血浆内出现H-Y抗体。若将雄性小鼠脾细胞注入同系雌性小鼠腹腔内，在该雌性个体内也出现H-Y抗体。用这小鼠H-Y抗血清可检知动物体内各种细胞有无H-Y抗原。当H-Y抗体及补体与雄性小鼠的表皮细胞或精子的细胞膜上的H-Y抗原结合后，这些细胞便死亡，易为台盼蓝等染料着色，这称作细胞毒性试验。小鼠的H-Y抗体可和任何动物的任何细胞的H-Y抗原特异性结合。若小鼠H-Y抗血清中的H-Y抗体与某待检细胞膜上的H-Y抗原结合，亦即H-Y抗体被吸着后，剩下的抗血清对雄性小鼠表皮细胞或精子的细胞毒性便降低乃至消失。因此，也可用此法检知任何细胞抗原量的多少。

用上述方法可以检知：在雄性哺乳动物（包括人类）体内，在肝、脾、肾、肺、心、内分泌腺、血细胞和精子等的细胞膜上都有H-Y抗原。

雄性组织有H-Y抗原，H-Y抗原能直接或间接地诱导原始性腺分化为睾丸。缺乏H-Y抗原时，胚胎性腺能自然地形成卵巢。编码H-Y抗原的位点一般在Y染色体中心粒处的短臂上。在哺乳类中，H-Y抗原的出现和睾丸组织的存在是严格一致的，但不一定要有Y染色体的存在。

在性腺性别与染色体性别不相符的个体中，最容易看到H-Y抗原与睾丸决定基因产物之间的一致性。表现为雄性的个体，不论其染色体组型如何，均具有H-Y抗原。而H-Y抗原为阴性的个体，则常表现为雌性（表1-2）。

表 1-2 H-Y抗原与性腺性别的关系

染色体性别	性腺性别	H-Y表现
XX小鼠	♂	+
XY林鼠	♀	-
XY林鼠	♂	+
XX小鼠 (SXr)	♂	+
XX(人)	♂	+
XO黾形田鼠	♂	+
XO黾形田鼠	♀	-

临床上，47XY Y及48XXYY男性体内H-Y抗原比正常男性要多2倍左右。

H-Y抗原一般与细胞膜紧密结合，体内唯一能分泌H-Y抗原的细胞是睾丸支持细胞，但某些肿瘤细胞系也可分泌H-Y抗原，将这种抗原纯化，与雌性小牛胎儿性腺体外培养可使之发育为睾丸，这表明，从某种意义上来看H-Y抗原的作用类似于循环激素。

尽管H-Y抗原是使原始性腺向睾丸发育的关键物质，但H-Y抗原并不能使生殖细胞性别转换。XX型生殖细胞，甚至XXY型者在睾丸环境中均不能生存，因此所有XX型的男性，即使H-Y抗原阳性，也无生育能力。

X染色体比Y染色体大得多，当然所含基因信息也多得多。哺乳动物X染色体上的

基因在进化过程中十分保守，这可以用来解释许多性连锁的遗传疾患。女性体细胞中有 2 条 X 染色体，男性只有 1 条。现已证实女性细胞内有 1 条 X 染色体被灭活。尽管女性原始生殖细胞中 2 条 X 染色体中也有 1 条被灭活，但在卵母细胞中灭活的 X 染色体又被重新激活。而在男性生精细胞中唯一的 1 条 X 染色体恰在成熟分裂早期被灭活。在人类具有超数 X 染色体的女性 (XXX 及 XXXX) 或男性 (XXY 及 XXXY) 其多余的 X 染色体均被灭活。灭活的 X 染色体可在细胞水平上被检测，如颊粘膜细胞核中的 Barr 小体及中性粒细胞核的“鼓槌”。

第三节 性别分化

性别分化不仅指性腺的分化，也包括生殖管道、外生殖器及脑等非生殖系统的性分化。

性腺的分化机制问题，多年来也是一个十分活跃的研究领域，至今仍有很大分歧。主要的学说有：

一、诱导学说

早在本世纪中期就有人提出了性腺分化的诱导学说。他们认为性腺的皮质产生皮质素，髓质产生髓质素。皮质素可抑制髓质的分化，诱导皮质分化为卵巢。髓质素可抑制皮质的分化，诱导髓质分化为睾丸。性腺最终分化成卵巢还是睾丸，取决于皮质和髓质哪一部分占优势。这一理论是基于对两栖类和鸟类的研究，因此有很大的局限性。

二、特异生长学说

Mittwoch 是这一主张的代表之一。她认为显性性别性腺的分化是由于胚胎发育的特定阶段，生长加快的结果。例如，大鼠的雄胚在 14.5 天时，雄性性腺要比雌性大 40%，她认为如果发育成睾丸，在一定发育阶段性腺必须达到一定的大小，否则就只能形成卵巢。那么，为什么雄性个体中，性腺的生长发育较快？Glucksmann (1978) 提出，Y 染色体比 X 染色体体积小，DNA 含量少，因而 DNA 复制的速率高，雄性机体细胞的增殖也就快。有人推测 Y 染色体上含有在发育的特定阶段积极合成 RNA 的位点，并能刺激未分化的性腺细胞加快有丝分裂。

三、激素学说

1917 年 Lillie 发现牛的异性双生的雌性个体中有雄性化的现象，其中肾旁管消失或退化，卵巢退化甚至失去作用，并能见到曲细精管。他将此现象解释为双生子中的雄性个体所分泌的雄性激素通过循环进入雌性双胞胎中的缘故。此后，很多学者都用激素的作用来解释性的分化。他们做了很多外源添加性激素的实验，结果发现，它只能部分影响性腺分化，而且作用很不完全。如 Short 等人在雌性小牛胚胎性腺分化前，注入大量睾酮，并不能使小牛产生完全的牝犊表现型。有一些人还用生化及电镜等方法研究未分化性腺合成及分泌甾体激素的能力，发现哺乳类显性性别的未分化性腺中有激素活性。这就说明，激素可能与初级性别分化有关。但到目前为止，对激素在初级性腺分化中的作用问题还不很清楚。大量的资料证实的是性激素对第二性征发育的作用，即性激素

可影响生殖管道及外生殖器的性分化。Jost (1970) 曾做了一个有名的实验：如果在生殖管道未分化前阉割睾丸组织，雄激素消失，虽然体细胞仍然保留着Y染色体和H-Y抗原，却发育雌性的第二性征。给阉割睾丸的雄胚添加雄激素时，中肾管保留，中肾旁管也不消失。如果给雄性胚胎注射抗雄激素药物（也就是仅抑制雄激素的产生，而不抑制睾丸的其它作用），则中肾管和中肾旁管均消失。直到后来才弄清楚，曲细精管里的支持细胞能产生一种抗中肾旁管分化的因子（Jost 因子）。

个体表现雄性性征，除了要有睾丸和雄激素外，还和X染色体上的雄激素受体基因有关。这个受体基因在Tfm位点上。雄激素受体蛋白与雄激素结合，发生构形变化，才能与操纵基因结合而开动操纵子，于是结构基因进而产生特定的蛋白质。雄激素靶细胞的活动总和，使雄性表现型全部表达出来。而Tfm/Y个体就是因为这一位点发生了突变，没有雄激素受体，因而不能表现出雄性的特征。

四、H-Y 抗原能使未分化性腺发育成睾丸的学说

男性细胞膜上的H-Y抗原在初级分化中起关键作用。其作用机制可能如下：当原始生殖细胞从卵黄囊迁移到生殖嵴的时候，原始生殖细胞和原始性腺组织直接发生接触，如果原始生殖细胞和生殖嵴中胚层都有H-Y抗原，那么，通过相互识别和相互作用，原始生殖细胞就分化为精原细胞，生殖索细胞分化为支持细胞，它们一起构成曲细精管。另一部分生殖嵴细胞则分化为睾丸间质细胞（Leydig cell）。也就是说H-Y抗原能使未分化的性腺雄性化，发育成睾丸。如果细胞膜上没有H-Y抗原，那么原始生殖细胞就和一部分生殖嵴的细胞构成卵泡，分化为卵原细胞及卵泡细胞，原始性腺就分化为卵巢。

许多实验结果有利于上述的假设。如Ohno等人采用哺乳类及鸟类胚胎组织的分离细胞体外重新组合的技术，将新生BALB/C小鼠的睾丸组织用胰酶分离而得到细胞悬液，其质膜的H-Y抗原位点，则用H-Y抗体使之封闭，结果这些处理过的睾丸细胞产生与卵巢的卵泡极相似的圆形聚合体。但是在同样条件下，从其它血清（非H-Y抗体）处理过的对照睾丸细胞悬液中的分离细胞，则重新聚合成圆柱形的管状结构。类似的实验是，将新生大鼠睾丸细胞制成悬液，也用H-Y抗血清处理，结果这些细胞也能重新组合成卵泡状组织，对照无关血清则不能阻止睾丸细胞形成管状结构。用大鼠卵巢悬液加入H-Y抗原后，能重新组成睾丸组织，这种组织学上转化了的卵巢，功能也改变了。

根据上述实验，这些作者得出结论，H-Y抗原在分化的关键时刻，能作为一种分化抗原对参加形成曲细精管索的细胞成分优先起作用。换言之，H-Y抗原的主要作用是使性腺尚未分化的胚胎有发育为卵巢的这种自然倾向转变为形成睾丸。

有人研究了两种性别的大鼠，其不同组织结合H-Y抗原的能力。结果表明，非性腺组织（肝、肾、脑、表皮）中没有结合能力，而性腺则能结合外源的H-Y抗原，可见只有性腺中才具有H-Y抗原受体的特异位点，这是H-Y抗原使睾丸结构分化的前提。

有人对小鼠胚胎发育过程中，H-Y抗原的出现过程进行观察，4细胞胚胎上未发现H-Y抗原，而在8细胞的胚胎中即已能找到H-Y抗原。这说明，在胚胎植入前，

Y 染色体就已在性分化中起作用,这也有利于说明,H-Y 抗原在睾丸组织建成中的作用。

第四节 性腺的分化

当原始生殖细胞迁入生殖嵴时(约 6 周),生殖嵴的体腔上皮增生,呈索条状伸入间充质内,称原始性索。从卵黄囊迁移来的原始生殖细胞进入索内。无论男性还是女性胚胎,此期原始生殖索都与表面上皮相连,性腺还不能区分男性和女性。因而此期性腺称未分化性腺。

一、睾丸的发生

具有 Y 染色体的胚胎在第 7、8 周时,原始性索继续增生,伸入性腺髓质,分支形成许多界限不清互相吻合的细胞索,称为睾丸索。在性腺门处的这些索成网状,形成睾网。在进一步发育过程中,性索与生殖上皮分离。第 7 周末,性索与表面上皮之间形成一层致密结缔组织,为最早的睾丸白膜,分隔性索和表面上皮。性腺表面的上皮细胞变扁,成为间皮。白膜成为位于间皮下的睾丸被膜。白膜的形成是睾丸发生的最早特征,即判断生殖腺为男性的指征(图 1-4)。

4 个月人胚胎睾丸索呈马蹄形,末端连于睾网,索内有原始生殖细胞和性索上皮细胞,前者分化为精原细胞,后者分化为支持细胞(又称 Sertoli 细胞)。早期的睾丸索有丝分裂相很少,继后索的中心部位坏死、脱落,形成空腔,生殖索发育成为曲细精管,小管增长,形成蟠曲的袢。

青春期前的曲细精管一直由两类细胞组成,支持细胞和精原细胞。从新生儿到青春期,人睾丸支持细胞的结构变化不大。新生儿的精原细胞,一部分退化,一部分分化为成人的精原细胞。曲细精管间的间充质细胞,一部分分化为睾丸间质细胞,另一部分分化为成纤维细胞,共同构成睾丸间质。睾丸间质细胞在 4~6 个月的人胚中最多。

二、卵巢的发生

缺乏 Y 染色体的胚胎,生殖腺发育很慢,在第 10 周还不能确切辨认出卵巢的结构。原始性索不发达,它们伸入髓质后形成卵巢网。卵巢网和原始性索通常都退化消失。

胎儿期,从生殖上皮发生一种新的细胞索,为次级性索,它们伸入深层的间充质内,继而索增大,原始生殖细胞进入索内。约 16 周时,皮质索断裂形成孤立的细胞团,称为原始卵泡。原始卵泡由来自原始生殖细胞的卵原细胞和来自皮质索的卵细胞组成。卵细胞围绕卵原细胞。胎儿期卵原细胞有丝分裂旺盛,产生大量卵原细胞。Baker 对人生殖细胞变化的分析结果为:妊娠 2 个月胚胎卵巢内有生殖细胞 60 万个,绝大多数是卵原细胞。从此时起,进入有丝分裂前期的初级卵母细胞增多。5 个月的胎儿卵巢内有 700 万个生殖细胞(220 万个为卵原细胞,480 万个为初级卵母细胞)。足月分娩胎儿,生后不再产生卵原细胞,大部分卵原细胞在出生后退化,仅有 200 万个分化成初级卵母细胞保留下来。