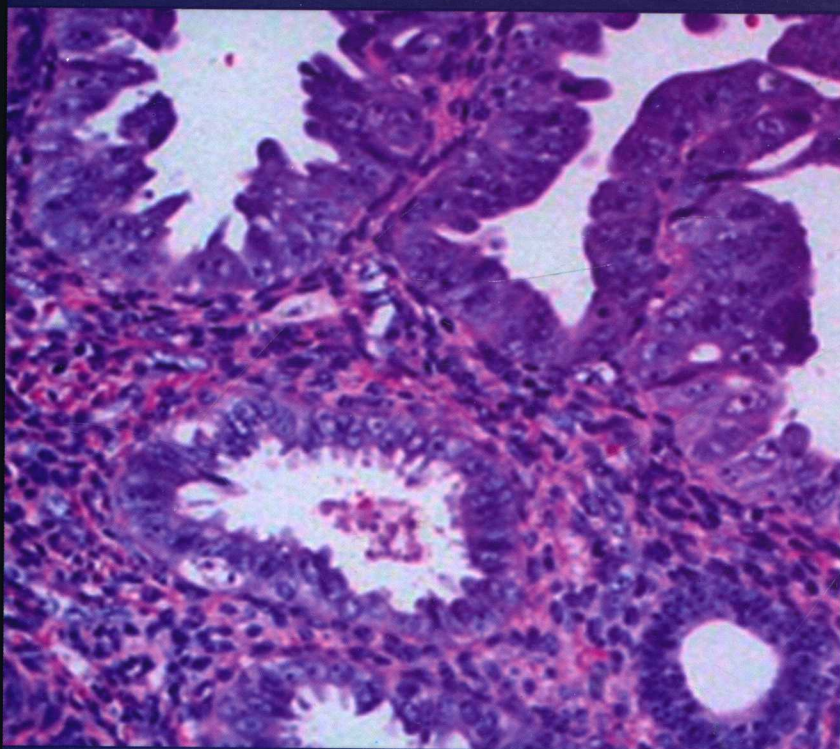
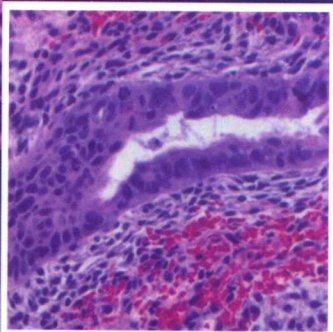
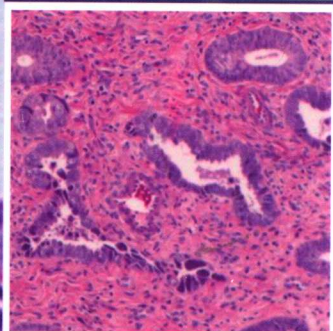
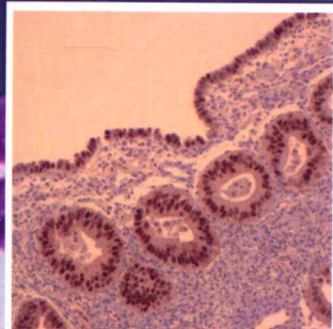


医学科学文库

妇产科病理学

主编 郑文新 (Wenxin Zheng)
沈丹华
郭东辉

Gynecologic and Obstetric
Pathology



科学出版社

R710.2
20141

妇产科学

Gynecologic and Obstetric Pathology

主 编 郑文新 (Wenxin Zheng)

沈丹华

郭东辉



科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书对女性生殖道疾病的病理学知识进行了系统的阐述,并对如何避免病理诊断的陷阱、正确解决签发病理报告时遇到的问题、应该废弃的一些术语和理论,以及部分疾病的临床处理原则等予以介绍。全书共38章,无论是具体内容还是章节的编排,都尽可能以近年国内外妇科领域的最新认识为依据,不拘泥于传统的形式。例如,将卵巢上皮性肿瘤分为三个章节,摒弃了以往将其视为卵巢表面上皮来源这一错误概念;基于对子宫内膜癌的最新认识,其癌前病变和发病机制都有独立的章节。本书还包括一些国内外妇产科疾病流行病学资料与统计数据,其中不少来自国内大样本的分析。精选的2000多幅彩色病理图片,配以清晰明了的文字叙述,方便读者阅读。全书共有5个附录,包括病理医师与临床医师的合作、女性生殖系统手术标本取材指南、女性生殖道肿瘤的FIGO分期、模板化病理报告,以及女性生殖系统肿瘤病理术语与国际疾病编码等。

本书主要面向全国各级医院的病理医师,特别是从事妇产科病理诊断工作的病理医师,相信将会成为他们案头的一部重要参考书。此外,也会为妇产科临床医生提供有益的帮助,并可作为医学生和临床住院医师学习妇产科病理学的专业教科书。

图书在版编目(CIP)数据

妇产科病理学/郑文新,沈丹华,郭东辉主编. —北京:科学出版社,2013.11

ISBN 978-7-03-037478-3

I. 妇… II. ①郑…②沈…③郭… III. ①妇产科病—病理学 IV. R710.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第099702号

责任编辑:杨小玲/责任校对:李 影 张小霞 刘亚琦

责任印制:肖 兴/封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

北京通州皇家印刷厂 印刷

北京美光设计制版有限公司 制版

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013年11月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2013年11月第一次印刷 印张:59 1/2

字数:1 875 000

定价:498.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



To my ultimate mentor: Stuart C. Lauchlan

To those who gave me their love, support, and encouragement

In memory of my parents, Maoguan Zheng and Jinxian Wang,
for their value of education

郑文新 (Wenxin Zheng)

《妇产科病理学》编写人员

主 编 Chief editors

郑文新 (Wenxin Zheng)

病理学、妇产科学终身教授

山东大学特聘教授

Professor of Pathology with tenure

Professor of Obstetrics and Gynecology with tenure

University of Arizona College of Medicine

Tucson, Arizona, USA

<http://zheng.gynpath.medicine.arizona.edu/>

沈丹华

主任医师、副教授

北京大学人民医院

北京, 中国

郭东辉

主任医师

天津市中心妇产科医院

天津, 中国

高级顾问 Senior consultants

Stanley J. Robboy

Professor & Vice Chair for Diagnostic Pathology

Professor of Obstetrics & Gynecology

Head, Gynecologic & Obstetrical Pathology

Duke University Medical Center

Durham, NC, USA

张祥盛

教授、主任医师

滨州医学院附属医院

滨州, 山东, 中国

编委 editorial board (以姓氏汉语拼音为序)

陈晓端
浙江大学妇产科医院
杭州, 浙江, 中国

崔 恒
北京大学人民医院
北京, 中国

董 颖
北京大学第一医院
北京, 中国

顾依群
北京市海淀区妇幼保健院
北京, 中国

郭东辉
天津市中心妇产科医院
天津, 中国

姜彦多
沈阳军区 202 医院
沈阳, 中国

李 杰
山东大学齐鲁医院
济南, 山东, 中国

李翠珍 (Cuizhen Li)
RMH Pathology
Columbus, Ohio, USA

连芳茹 (Fangru Lian)
University of Arizona College
of Medicine
Tucson, Arizona, USA

梁晓珊 (Sharon X. Liang)
Department of Pathology and
Laboratory Medicine
North Shore - LIJ Health System
Hofstra North Shore - LIJ

School of Medicine
Lake Success, New York, USA

刘爱军
中国人民解放军总医院 (301 医院)
北京, 中国

刘从容
北京大学医学部
北京, 中国

卢 笛 (Di Lu)
University of Massachusetts
Worcester, Massachusetts, USA

宁 燕
复旦大学上海医学院,
妇产科医院
上海, 中国

庞淑洁
天津市中心妇产科医院
天津, 中国

沈丹华
北京大学人民医院
北京, 中国

沈儒龙 (Rulong Shen)
Ohio State Medical Center
Columbus, Ohio, USA

薛卫成
北京大学临床肿瘤学院
北京肿瘤医院
北京, 中国

杨文涛
复旦大学肿瘤医院
上海, 中国

张翠娟
山东大学医学院
济南, 山东, 中国

张建民
浙江省温岭市第一人民医院
温岭, 浙江, 中国

张廷国
山东大学齐鲁医院
济南, 山东, 中国

张雅贤 (Annie NY Cheung)
The University of Hong Kong
Queen Mary Hospital, Hong
Kong, China

张庆慧
山东大学医学院
济南, 山东, 中国

张祥盛
滨州医学院附属医院
滨州, 山东, 中国

赵澄泉 (Chengquan Zhao)
Magee-Womens Hospital,
University of Pittsburgh Medical
Center,
Pittsburgh, PA, USA

郑文新 (Wenxin Zheng)
University of Arizona College
of Medicine
Tucson, Arizona, USA

周庚寅
山东大学医学院
济南, 山东, 中国

Nisreen Abushahin
Department of Pathology,
Collage of Medicine
University of Jordan
Amman, Jordan

Stanley J. Robboy
Duke University Medical Center
Durham, NC, USA

陈 敏
复旦大学上海医学院
上海, 中国

陈 凌
天津市中心妇产科医院
天津, 中国

高 英
中国医科大学附属第四医院
沈阳, 辽宁, 中国

郝春燕
山东大学齐鲁医院
济南, 山东, 中国

贾 琳
山东大学齐鲁医院
济南, 山东, 中国

蒋莉莉
四川大学华西医院
成都, 四川, 中国

李 艺
北京大学人民医院
北京, 中国

林 洁
中日友好医院
北京, 中国

刘宇欣/Yuxin Liu
University of Massachusetts
Worcester, Massachusetts, USA

吕庆杰
中国医科大学附属盛京医院
沈阳, 辽宁, 中国

明 健
沈阳军区 202 医院
沈阳, 辽宁, 中国

申 彦
天津市中心妇产科医院
天津, 中国

孙笑非
北京市海淀区妇幼保健院
北京, 中国

沈旭霞
复旦大学附属肿瘤医院
上海, 中国

孙妍琳
山东大学医学院
济南, 山东, 中国

汪颖南
北京市海淀区妇幼保健院
北京, 中国

王 昀
中国人民解放军总医院
(301 医院)
北京, 中国

王 啸
国际和平妇幼保健院
上海交通大学医学院
上海, 中国

王爱春
北京市海淀区妇幼保健院
北京, 中国

王立杰
山东大学医学院
济南, 山东, 中国

肖 尹
天津市中医药研究院附属医院
天津, 中国

杨幼萍
温岭市第二人民医院
浙江, 中国

易晓芳
复旦大学妇产科医院
上海, 中国

张晓波
北京市海淀区妇幼保健院
北京, 中国

钟萍萍
北京市海淀区妇幼保健院
北京, 中国

朱扬丽
温岭市第一人民医院
温岭, 浙江, 中国

妇产科病理诊断在临床工作中起着举足轻重的作用,随着近年国际妇产科病理领域获得的大量重要进展,有关妇产科病理的传统理论亟须更新。为此,本书不仅对妇产科病理进行了全面与详细的阐述,还力求体现出这一领域的先进性与实用性。本书从2006年开始酝酿到完稿历经6年,凝聚了作者大量心血。国内外许多资深妇产科病理专家及临床专家参与编写,共同克服了许多意想不到的困难。在本书出版之际,谨向所有的协助者表示谢意。

本书除了对女性生殖道疾病的病理学知识进行系统的阐述,还涉及了如何避免病理诊断的陷阱、正确解决签发病理报告时遇到的问题、应该废弃的一些专业术语和理论及相关疾病的临床处理原则等实用性内容。为保证全书内容的一致性,所有章节均经过主编团队成员的反复审阅与修改,对妇科病理新进展的相关内容补充。本书章节的编排以近年国际上有关妇科领域的最新认识为依据,不拘泥于传统的形式。例如,将卵巢上皮性肿瘤分为三个章节,摒弃了以往将其视为来自卵巢表面上皮这一错误观念;鉴于对子宫内膜癌的最新认识,其癌前病变和发病机制都有独立的章节。本书还包括一些国内外妇产科疾病流行病学资料与统计数据,其中不少来自国内大样本的分析。精选的2000多幅彩色病理图片,配以清晰明了的文字叙述;为方便读者阅读,还绘制了大量的图表,使内容一目了然。参考文献采取在文内加角码的方式,方便阅读和参考。文末采取双语索引,以便查找和进一步阅读中英文相关书籍和文献。在附录中,本书还介绍并提供了病理医师与临床医师的合作、女性生殖系统手术标本取材指南、女性生殖道肿瘤的FIGO分期、模板化病理报告,以及女性生殖系统肿瘤病理术语与国际疾病编码等内容。

为了方便读者,《妇产科病理学》使用了纸质出版与网上阅读(P+W)双重模式,不仅出版纸质书,还可通过网站(<http://reading.sciencepress.cn>)在线阅读。读者通过注册、登录、输入纸质书上的激活码获得授权后,在网上阅读本书的全部内容,并可根据目录跳转进行全文搜索,这将大大提升本书的使用功能。本书主要面向全国各级医院的病理医师,特别是从事妇产科病理诊断工作的病理医师,相信将会成为他们案头的一部重要参考书。此外,本书密切结合妇产科临床实际,因而也会对妇产科临床医生提供有益的帮助。本书也可作为尚无足够专业知识和临床经验的医学生和临床住院医师学习妇产科病理学的专业教科书。

本书虽经反复推敲修改,但书中错误在所难免,一些学术观点也可能会有争议,我们非常欢迎读者来信与我们交流和探讨各种学术思想和问题。相信随着医学的进步与发展,本书还会再版,进一步丰富内容和提高质量。

第一章

女性性腺及生殖道的发生与发育异常 1

第一节 性腺与生殖道发育 1

第二节 女性生殖道常见的发育异常 8

第三节 性腺分化与发育异常 18

第二章

外阴非感染性炎症改变 29

第一节 湿疹性皮炎 29

第二节 慢性单纯性苔藓 31

第三节 扁平苔藓 32

第四节 硬化性苔藓 32

第五节 银屑病 34

第六节 浆细胞性外阴炎 35

第七节 寻常型天疱疮和增殖型天疱疮 36

第八节 化脓性汗腺炎 38

第九节 Fox-Fordyce病 39

第十节 白塞病 41

第十一节 Reiter综合征 42

第十二节 坏疽性脓皮病 43

第十三节 外阴克罗恩病 44

第三章

下生殖道感染性病变 46

第一节 常见寄生虫病 46

第二节 不典型的与性传播疾病相关的常见感染 49

第三节 常见的性传播疾病 52

第四节 其他罕见的感染 63

第五节 免疫抑制相关性外阴感染性疾病 65

第四章

外阴良性囊肿、异位组织及肿瘤 71

第一节 解剖学和组织学 71

第二节 良性囊肿 71

第三节 异位组织 74

第四节 皮肤附属器良性肿瘤 75

第五章

外阴鳞状上皮癌与上皮内瘤变 78

第一节 外阴上皮内瘤变 79

第二节 鳞状细胞癌 85

第三节 基底细胞癌 92

第四节 角化棘皮瘤 94

第六章

外阴腺癌及其他恶性肿瘤 96

第一节 外阴腺鳞癌 96

第二节 外阴腺癌 97

第三节 前庭大腺癌 98

第四节 Merkel细胞癌 99

第五节 一穴肛源性肿瘤 100

第六节 转移癌 101

第七章

外阴黑色素病变 103

- 第一节 外阴黑变病 103
- 第二节 外阴黑色素细胞痣 104
- 第三节 恶性黑色素瘤 108

第八章

外阴和阴道软组织病变 118

- 第一节 间质来源的肿瘤和瘤样病变 118
- 第二节 纤维组织细胞性肿瘤 122
- 第三节 脂肪肿瘤 123
- 第四节 肌源性肿瘤 123
- 第五节 血管及淋巴管病变 125
- 第六节 颗粒细胞瘤 126

第九章

阴道良性疾病 127

- 第一节 阴道的解剖学、组织学和生态学 127
- 第二节 阴道的发育异常 128
- 第三节 阴道炎症性疾病 130
- 第四节 阴道的其他类型疾病 133
- 第五节 阴道囊肿和瘤样病变 134
- 第六节 阴道腺病 137

第十章

阴道肿瘤 140

- 第一节 上皮性肿瘤及相关病变 140
- 第二节 间叶性肿瘤及相关病变 147
- 第三节 混合性上皮和间叶肿瘤 152
- 第四节 其他少见肿瘤 152

第十一章

宫颈癌发生发展、检测和预防 156

- 第一节 宫颈癌发生的危险因素 157

- 第二节 HPV 158

- 第三节 HPV感染致癌机制 160

- 第四节 HPV感染后细胞形态改变 162

- 第五节 宫颈癌筛查 164

- 第六节 宫颈癌预防 165

第十二章

宫颈鳞状细胞肿瘤 169

- 第一节 宫颈癌前病变——宫颈上皮内瘤变 169
- 第二节 宫颈微小浸润癌 182
- 第三节 浸润性鳞状细胞癌 188

第十三章

宫颈腺上皮肿瘤及相关病变 197

- 第一节 宫颈腺癌的前期病变 198
- 第二节 宫颈早期浸润性腺癌 205
- 第三节 宫颈浸润性腺癌 208
- 第四节 易与宫颈腺癌相混淆的良性病变 223

第十四章

宫颈神经内分泌肿瘤、混合性上皮-间叶肿瘤、间叶肿瘤及其他 229

- 第一节 神经内分泌肿瘤 229
- 第二节 未分化癌 235
- 第三节 混合性上皮-间叶肿瘤 235
- 第四节 间叶肿瘤 240
- 第五节 黑色素细胞病变 243
- 第六节 恶性淋巴瘤和髓系肉瘤 246
- 第七节 其他疾病 248

第十五章

子宫内膜月经周期变化和外源性激素影响 254

- 第一节 子宫内膜的解剖与组织学 254

第二节 子宫内膜月经周期变化	256
第三节 对刮宫子宫内膜标本的评估	262
第四节 月经周期紊乱的子宫内膜变化	267
第五节 外源性激素和子宫内膜	273

第十六章

子宫内膜癌的发生和发展	281
第一节 I 型子宫内膜癌	281
第二节 II 型子宫内膜癌	285

第十七章

子宫内膜癌前驱病变	293
第一节 I 型子宫内膜癌前病变	293
第二节 II 型子宫内膜癌前病变	306
第三节 子宫内膜上皮内癌	313

第十八章

子宫内膜腺癌、癌肉瘤及其他 上皮性肿瘤	317
第一节 子宫内膜癌	317
第二节 癌肉瘤	348
第三节 其他少见子宫内膜癌	350

第十九章

子宫内膜炎性病变与瘤样病变	355
第一节 子宫内膜炎	355
第二节 子宫内膜息肉	364
第三节 子宫内膜化生与细胞分化的改变	370
第四节 子宫内膜其他良性病变	377

第二十章

子宫间叶性肿瘤	382
第一节 概述	382
第二节 子宫内膜间叶肿瘤	383
第三节 子宫平滑肌肿瘤	395

第四节 混合性上皮和间叶肿瘤	419
第五节 其他间叶肿瘤	422
第六节 瘤样病变	428

第二十一章

输卵管	434
第一节 输卵管的解剖学与组织学	434
第二节 输卵管与盆腔浆液性肿瘤的关系	437
第三节 输卵管肿瘤	439
第四节 输卵管非肿瘤性病变	446
第五节 常见标本的处理方法	456

第二十二章

卵巢非肿瘤性病变	459
第一节 卵巢的结构和功能	459
第二节 常见手术标本	464
第三节 妊娠相关病变	466
第四节 与不孕有关的卵巢病变	472
第五节 卵巢围绝经期和绝经后变化	475
第六节 卵巢感染	478
第七节 卵泡囊肿	479
第八节 引起卵巢增大的原因	482
第九节 卵巢残体综合征	484

第二十三章

腹膜和阔韧带疾病与肿瘤	486
第一节 腹膜一般性疾病	486
第二节 腹膜米勒型病变	500
第三节 阔韧带疾病	507

第二十四章

卵巢癌的发生	513
第一节 卵巢癌发生模型	513
第二节 卵巢上皮性癌的细胞起源	515
第三节 分子生物学发生机制	520

第四节 卵巢癌发生新认识对临床应用的指导	521
----------------------------	-----

第二十五章

卵巢浆液性肿瘤	524
---------------	-----

第一节 概述	525
第二节 卵巢良性浆液性肿瘤	527
第三节 卵巢浆液性交界性肿瘤	529
第四节 浆液性交界性肿瘤的特殊问题	534
第五节 卵巢高级别与低级别浆液性癌	542

第二十六章

卵巢子宫内膜样和透明细胞肿瘤	561
----------------------	-----

第一节 卵巢子宫内膜样肿瘤	561
第二节 透明细胞肿瘤	573

第二十七章

卵巢黏液性肿瘤、Brenner 肿瘤和其他少见肿瘤	583
---------------------------------	-----

第一节 卵巢黏液性肿瘤	583
第二节 卵巢Brenner肿瘤	600
第三节 其他上皮性肿瘤	607

第二十八章

卵巢上皮性肿瘤以病理为依据的治疗与结局	616
---------------------------	-----

第一节 卵巢上皮性肿瘤的分期程序	616
第二节 卵巢癌FIGO分期与5年生存率	618
第三节 卵巢浆液性交界性肿瘤	619
第四节 上皮性恶性肿瘤	620

第二十九章

卵巢生殖细胞肿瘤和混合性生殖细胞-性索-间质肿瘤	625
--------------------------------	-----

第一节 畸胎瘤	625
---------------	-----

第二节 单胚层畸胎瘤和与皮样囊肿相关的体细胞型肿瘤	631
---------------------------------	-----

第三节 原始生殖细胞肿瘤	636
--------------------	-----

第四节 性腺母细胞瘤和不能分类的混合性生殖细胞-性索-间质肿瘤	648
---------------------------------------	-----

第三十章

卵巢性索-间质肿瘤	653
-----------------	-----

第一节 简介	653
第二节 粒层-间质细胞肿瘤	656
第三节 支持-间质细胞肿瘤	670
第四节 混合性与未分类的性索-间质肿瘤	676
第五节 类固醇细胞瘤	678

第三十一章

卵巢转移性肿瘤	685
---------------	-----

第一节 概述	685
第二节 来自消化系统的转移性肿瘤	688
第三节 来自女性生殖道的转移性肿瘤	699
第四节 转移性乳腺癌	705
第五节 其他转移性肿瘤	707

第三十二章

子宫内膜异位症和内膜异位相关性肿瘤	714
-------------------------	-----

第一节 子宫内膜异位症的一般特征	714
第二节 子宫内膜异位症的发病机制	716
第三节 子宫内膜异位症的病理变化	719
第四节 特殊器官与部位的子宫内膜异位症	727
第五节 子宫内膜异位症相关性肿瘤与恶变	734

第三十三章

妊娠早期并发症与滋养细胞疾病	742
----------------------	-----

第一节 早期胎盘的发育	742
第二节 妊娠早期并发症	745

第三节 妊娠滋养细胞疾病	746
--------------	-----

第三十四章

妇科细胞学	762
-------	-----

第一节 子宫颈阴道脱落细胞学	762
第二节 腹水及腹腔冲洗液的诊断	782

第三十五章

胎盘总论	793
------	-----

第一节 解剖和组织胚胎学	793
第二节 胎盘的评估	795
第三节 胎盘的固定及特殊处理	797
第四节 胎盘的大体表现	798
第五节 多胎妊娠胎盘大体检查及表现	807
第六节 胎盘的组织学检查	809

第三十六章

妊娠疾病和胎盘	814
---------	-----

第一节 胎盘梗死和感染	814
第二节 血管病变	821
第三节 绒毛病变	823
第四节 母体疾病合并妊娠	824
第五节 妊娠期胎儿疾病	828
第六节 多胎妊娠	830
第七节 流产的胎盘	832
第八节 畸形胎儿的胎盘	833
第九节 过期妊娠	834
第十节 死胎胎盘的病理学表现	834
第十一节 产后和围生期出血的胎盘	835

第十二节 胎盘肿瘤	837
-----------	-----

第三十七章

分子生物学和遗传学在妇科病理中的应用	842
--------------------	-----

第一节 分子生物学和遗传学基本内容	842
第二节 常用的分子生物学技术	843
第三节 肿瘤遗传学	850
第四节 分子生物学在妇科疾病中的应用	852

第三十八章

免疫组化在妇科病理中的应用	860
---------------	-----

第一节 免疫组化在子宫病理诊断中的应用	860
第二节 免疫组化在卵巢病理诊断中的应用	865
第三节 免疫组化在外阴和阴道病理 诊断中的应用	874
第四节 免疫组化在滋养层细胞肿瘤病理 诊断中的应用	875

附录1 病理医师与临床医师的合作	878
------------------	-----

附录2 女性生殖系统手术标本取材指南	885
--------------------	-----

附录3 女性生殖道肿瘤的FIGO分期	895
--------------------	-----

附录4 模板化病理报告	904
-------------	-----

附录5 女性生殖系统肿瘤病理术语与国际 疾病编码	911
-----------------------------	-----

中文索引	926
------	-----

英文索引	930
------	-----

第一章 女性性腺及生殖道的发生与发育异常

Abnormal Genesis and Development of Female Gonads and Genital Tract

庞淑洁 陈 凌 郭东辉 李 杰 郑文新 (Wenxin Zheng)

第一节 性腺与生殖道发育/1	第二节 女性生殖道常见的发育异常/8	五、女性生殖道的胚胎发育残件..... 15
一、生殖嵴..... 1	一、外阴发育异常..... 9	第三节 性腺分化与发育异常/18
二、性别决定和卵巢发育..... 1	二、阴道发育异常..... 9	一、卵巢发育异常..... 18
三、女性生殖道的分化..... 4	三、子宫发育异常..... 11	二、性腺发育不全..... 19
四、外生殖器..... 7	四、输卵管发育异常..... 14	三、性发育紊乱..... 21
		四、性早熟..... 26

女性生殖系统包括性腺、生殖管道与外阴，自胚胎第4周开始，经过一系列复杂的演化过程而形成。其中最重要的过程包括：生殖细胞从卵黄囊迁移到肠系膜背侧后形成性腺，中肾旁管（又称米勒管，Müllerian管）形成并发育为女性生殖管道，宫颈及阴道被覆鳞状上皮的诱导形成，以及内外生殖器形成及发育中一系列上皮-间质的相互作用^[1]。在此

过程中的每一个事件都直接或间接地受到多种转录因子表达、X染色体完整性、生殖细胞发育以及性激素的影响。胚胎的遗传（染色体）性别控制着性腺性别的分化，而性腺又支配着表型性别的分化。了解正常女性生殖系统的发育，有助于我们更加清楚地理解发生于女性生殖系统的异常以及某些肿瘤的起源，尤其是卵巢的性索-间质肿瘤及生殖细胞肿瘤。

第一节 性腺与生殖道发育

女性生殖道的发育可大致分为生殖嵴、卵巢、生殖管道及外生殖器四个部分，它们源自不同的始基，性腺、生殖管道及外生殖器均经历了未分化期与分化期。大部分女性生殖道组织起源于中胚层，生殖细胞起源于内胚层。女性生殖道各部位发生的顺序总结见表1-1。

一、生殖嵴

泌尿生殖系统的发生始于胚胎的第3周，此时未分化的间充质细胞沿着肠系膜根部两侧延伸。除膀胱及外生殖器外，其余的泌尿生殖器均由这些间充质细胞分化而来。胚胎第4周，这些未分化的间充质细胞在中肾的腹侧纵行增厚，形成性腺的原基，称为生殖嵴（genital ridge）。在以后的发展中，女性胎

儿的性腺原基最终分化成卵巢髓质，而体腔上皮则分化成为卵巢皮质及表面上皮。生殖嵴与早期卵巢的发育相对复杂，为了帮助理解，将其基本概念和毗邻关系总结于图1-1。

二、性别决定和卵巢发育

总的来说，胎儿性别的分化包括遗传性别、性腺性别与表型性别三个步骤^[2]。首先是遗传性别，它取决于受精卵的染色体核型，核型为46, XY的受精卵发育成男性，而46, XX的受精卵发育成女性。性腺与表型性别均需经历未分化期与分化期两个阶段，在开始分化前，男性和女性胚胎的生殖系统相似，称生殖器官的未分化期。其次，性腺性别是第二个重要事件，胚胎发育至第7周，性腺开始分化，

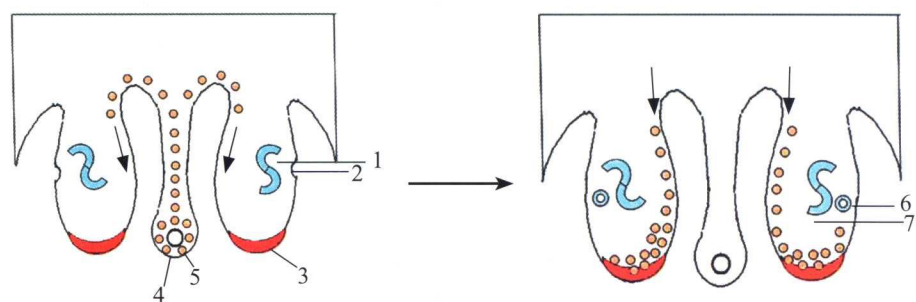


图 1-1 生殖嵴与早期卵巢的发育
1. 中肾管；2. 中肾旁管起源位点；3. 性腺嵴；4. 后肠；5. 原始生殖细胞；6. 中肾旁管；7. 髓质

表 1-1 女性生殖道的发育

胎龄	卵巢	输卵管/子宫/阴道	外阴
第3周	卵黄囊壁出现原始生殖细胞		原始间充质形成生殖结节及泄殖腔褶
第4~6周	生殖细胞沿着背侧肠系膜迁移进入尿生殖嵴，形成初级性索	生殖嵴头端外侧，体腔上皮陷入形成中肾旁管，具备中肾管和中肾旁管两套生殖道始基	泄殖腔褶分化形成尿道褶及肛褶，尿生殖褶的外侧形成阴唇阴囊隆起
第7~8周	表面体腔上皮穿透间充质形成皮质条索，间质雌二醇产物决定卵巢结局	双侧中肾旁管继续发育，上端开口于腹腔，尾端开始汇合，成为“Y”形	外生殖器呈未分化状态
第3个月	次级性索形成	中肾旁管头端分化形成双侧输卵管，子宫阴道腔形成，阴道板出现	开始女性外阴分化
第4~5个月	次级性索细胞围绕卵原细胞形成粒层细胞，原始卵泡达最大数目 ($>7 \times 10^6$)	至第5个月末，子宫基本分化完成，阴道腔化	外生殖器发育完全 ①生殖结节发育为阴蒂 ②尿生殖褶发育为小阴唇 ③阴唇阴囊隆起发育为大阴唇
第7个月	卵原细胞停止增殖，进入减数分裂		
足月	生殖细胞数量减少至70%		

此时未分化性腺向卵巢或睾丸的转化取决于性染色体及其相关基因。最后，表型性别即外生殖器发育为女性或是男性，主要由性激素影响来决定，胎儿的性别特征要到第9周才能辨认。

(一) 性别决定

性别决定是一个由多基因调控的复杂过程，尽管性染色体在性别决定中起主导作用，但还受到其他调控基因、转录因子、生殖细胞发育、母体或外源性激素等各种因素的影响。目前单纯的染色体决定性分化理论已被 Y 染色体上的 SRY (sex determining region Y) 基因为主的多基因决定性别理论所取代^[3]。

SRY 基因位于 Y 染色体上，在诸多与性别决定相关的调控基因中起到首要作用，其存在或缺失是决定性别的关键因素^[4]。SRY 基因在与其他性别相关基因的协同作用下，可使胎儿性别发育为男性。而缺乏 SRY 基因或该基因突变时，胎儿性别将发育为女性或两性畸形。正常 X 染色体及常染色体缺乏 SRY 基因，但在核型为 XX 的男性 X 染色体上则存在该基因，SRY 基因导致此类患者的性腺性别与表型性别以及染色体核型不一致，称为“性逆转” (sex reversed)。由于遗传学分裂，有 SRY 基因的 46, XX 女性胚胎可发育为男性^[5]。在一些罕见的情况下，SRY 基因单个碱基对的点突变或者影响基因表达的启动子区域的突变都可以导致核型为 XY

的个体发育成为女性^[6]。此外,雄性特异性组织相容性Y抗原(histocompatibility Y antigen, H-Y抗原)一度被视为睾丸分化的决定因素^[7],但这一论点近年备受争议,广为接受的是分子遗传学的新观点(详见下文)。

(二) 未分化性腺发生

未分化性腺由原始生殖细胞(primordial germ cell)及生殖嵴表面上皮和间充质共同形成。其中原始生殖细胞为一种胚胎性干细胞,来自内胚层,由外迁移而来,是精原细胞或卵原细胞的前身,具有双向分化的潜能。这一时期的性腺还不具备卵巢或睾丸的分化特征。

胚胎第3周时,原始生殖细胞出现于卵黄囊后壁近尿囊处^[8],最突出的特点是体积明显大于周围体细胞,直径达25~30 μm 。细胞呈圆形或椭圆形,胞质透明。细胞核泡状,偏心,染色质均匀,有1~2个核仁。原始生殖细胞可合成糖原与碱性磷酸酶,免疫组织化学PLAP和CD117(c-kit)标记阳性。

胚胎发育第4~6周时,生殖嵴出现体腔上皮的增厚区,称为表面上皮或生殖上皮(germinal epithelium)。随后这些表面上皮日益增厚,并以条索状长入上皮下方的间充质,形成许多不规则的细胞索,即初级性索(primary sex cord)。初级性索出现后便开始正常性腺的发生。

于第6周开始,卵黄囊壁上的原始生殖细胞沿背侧肠系膜迁移至生殖嵴,并被初级性索包围。原始生殖细胞的迁移约在1周内完成,这一步骤对性腺的发育具有重要意义。未完成原始生殖细胞的迁移,生殖腺就不能发育。在第6周末初级性索与表面上皮脱离进入间充质后,性腺已可分出皮质与髓质,前者为表面上皮增厚的部分,后者有初级性索,皮质和髓质内均有原始生殖细胞,但还无法辨认是睾丸还是卵巢。

(三) 性腺的发生

自胚胎第7周,原始性腺开始性别分化,男性胚胎具有SRY基因,其未分化性腺在第7周分化为

睾丸,其间初级性索与表面上皮分离后演变为曲精小管与深部的网状结构睾丸网,分布在曲精小管之间的间充质分化为间质与睾丸间质细胞(Leydig细胞),髓质消失。女性胚胎缺少功能性SRY基因,在大约第8周开始卵巢的衍化,与卵巢发生相关的基因被活化,未分化性腺分化为卵巢。卵巢的分化在时间上比睾丸晚1~2周,因此女性性腺的未分化期与分化早期包含有相当于初期睾丸分化的组织,但是发育程度很低,且为时短暂,形成不久就会退化与消失,少许遗留的组织见于卵巢门区。

卵巢皮质和表面上皮来自生殖嵴周围的体腔上皮,髓质在初级性索与卵巢网都退化之后形成。卵巢网(rete ovarii)是初级性索向深部生长形成的网状结构,类似于男性的睾丸网,胎儿第10周后初级性索与卵巢网都退化,替代的间充质细胞、血管、淋巴管和基质构成卵巢髓质,但与皮质还无明显分界。胚胎第8~12周时性腺的一些间充质细胞分化为类似于睾丸的间质细胞,但是在其后大部分都会退化,少许残留在卵巢门,被称为卵巢门细胞(hilus cells)。

第11~13周,生殖嵴表面上皮再次增生,髓质中的间质细胞将其分割为许多较短的细胞条索,称为次级性索(secondary sex cord)或皮质索(cortical cord),其中含有原始生殖细胞。约在第16周,次级性索断裂后形成许多孤立的细胞团,中间为卵原细胞,周围以次级性索衍化的单层扁平细胞,即原始粒层细胞。在继续发育的过程中,卵原细胞变为初级卵母细胞,原始粒层细胞增多,成为粒层细胞,形成始基卵泡(primordial follicles)(图1-2和图1-3)。原始生殖细胞与卵原细胞都是干细胞,不断分裂生成初级卵母细胞。出生后的卵巢内有100万~200万个初级卵母细胞,卵原细胞则完全消失。青春期前,初级卵母细胞停留在减数分裂的核网期,直至性成熟期后才能继续分裂为次级卵母细胞。

卵巢间质来自卵泡之间的间充质,富有网状纤维和梭形间质细胞。第6~7个月时,卵原细胞进入减数分裂,皮质中含有各级卵泡。卵巢白膜来自卵巢表面上皮下的间充质,见于第26周,至第38周时形成完整的薄层

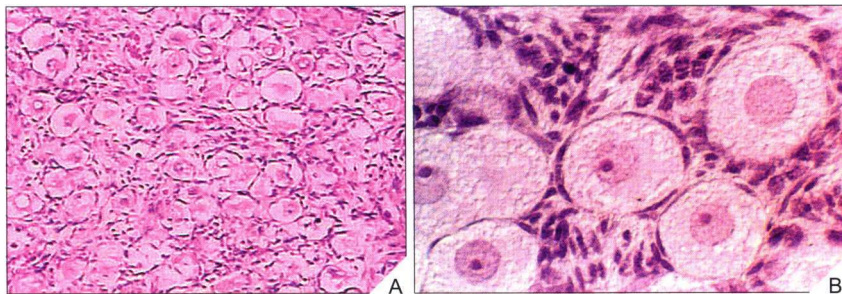


图1-2 晚期妊娠胎儿卵巢

显示大量初级卵母细胞(A),放大后卵原细胞核及核仁清晰可见,周围有单层原始粒层细胞(B)

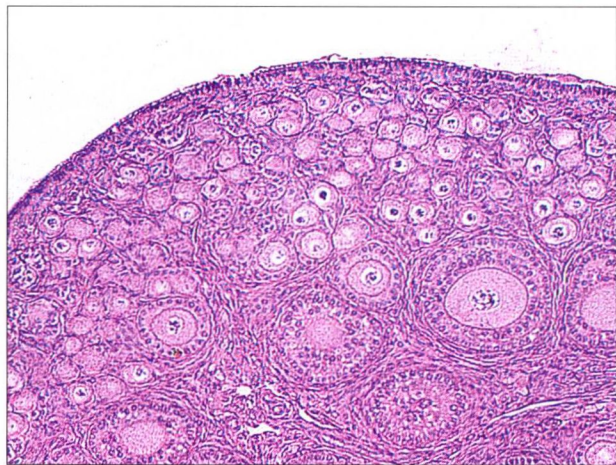


图1-3 晚期妊娠胎儿卵巢

显示性索成分围绕在生殖细胞周围，右下可见始基卵泡，表面覆盖卵巢表面上皮

(早期白膜)，含有纤维和少量成纤维细胞(图1-4)。

卵巢的正常发育存在诸多复杂的环节，包括不同来源与发展阶段的细胞，尤其是生殖嵴间充质细胞、体腔上皮细胞以及迁移来的原始生殖细胞之间的相互作用。另外，多种基因也与卵巢的发生相关。如LHX9与卵巢间质发生相关，该基因缺失时尽管生殖细胞正常迁移，但是生殖嵴不发生增殖，影响性腺的形成。与SRY有关的基因SOX9可启动生殖嵴的未分化细胞向支持细胞分化，其突变时可导致XY核型的胎儿向女性发育^[8]。另一种孤核受体SF1是SOX9的辅助调节基因，表达于生殖嵴支持及间质前驱细胞。作为生殖系统的主要调节因子，可调节许多与性腺发生及激素合成相关的基因的表达。该基因的突变可能是造成与性腺发育不全相关的肾上腺功能不全的原因^[9]。DAX1可抑制SOX9的功能^[10, 11]。它是核激素受体家族成员之一，为胚胎睾丸发生阶段许多节点所必需的基因，而且在性别分化中起关键作用。该基因的过表达会导致不同程度的性腺发育不全，研究发现小鼠体内该基因过高的表达，会发生雄性-雌性逆转^[12]。WNT是卵巢决定基因^[13]，可

调节DAX1的表达及其他与卵巢发育有关的基因，存在WNT4基因缺陷的患者，表现出Mayer-Rokitansky-Hauser样症状，并表现出Müllerian结构缺失、单侧肾发育不全，以及雄激素分泌过多的临床表现^[14]。FIG α 和GDF9等细胞生长因子参与颗粒细胞的生长发育^[15, 16]，若GDF9因子缺乏，卵泡的发育则停止在原始卵泡阶段。卵巢生殖细胞的维持有赖于X染色体的完整，X染色体异常如Xp11、Xq13或特殊的基因ZFXA与DAZLA缺失，可导致卵泡闭锁加速。

(四) 性腺的下降

男、女生殖腺最初都位于后腹壁的上方，随着在发育中不断增大，逐渐突向腹腔，与后腹壁之间的联系变成了系膜，将卵巢悬在腹腔中的系膜称为卵巢系膜(mesovarium)。在生殖腺的尾侧到大阴唇之间，有一条由中胚层形成的纵索，称为引带(gubernaculum)。引带末端与阴囊阴唇隆起相连，随着胚体长大，超过引带的生长速度，引带相对逐渐缩短，导致生殖腺的下降。到第18周时，生殖腺的位置已移至骨盆边缘，卵巢停留在骨盆缘稍下方，位置由最初的纵位变为横位。睾丸则继续下降到腹股沟管内口附近，最后降至阴囊。

三、女性生殖道的分化

生殖道的始基包括中肾管(Wolffian管)与中肾旁管(Müllerian管)，无论男性还是女性，在胚胎6周时体内都存在两套系统，具有向男、女生殖道双向演化的潜能，中肾管在中肾旁管的发育中起到导线的作用，而决定生殖道分化方向的关键是胎儿是否存在功能性睾丸。从时间上看，生殖道的分化晚于性腺，9周前为未分化期，其后进入分化期，此时其中一套退化，另一套继续发育，直至7个月之后分化完全。

生殖道分化受多因素制约，除取决于遗传性别，关键期胎儿性腺分泌的性激素的作用至关重要。男性胎儿睾丸的支持细胞可分泌米勒管抑制物

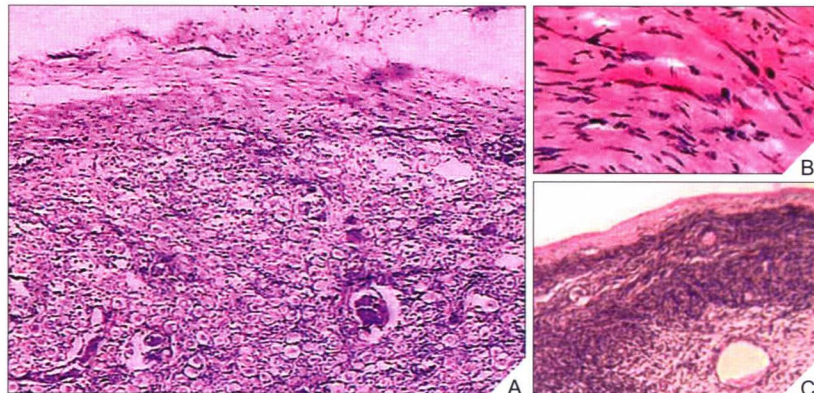


图1-4 新生儿卵巢间质和白膜

卵巢表面可见层状的纤维与成纤维细胞(A)，放大后的成纤维细胞(B)；与成人卵巢白膜(C)相比，新生儿卵巢白膜间质细胞疏松