

青春期内分泌学

主编 杜敏联

 人民卫生出版社

青春期内分泌学

主 编 杜敏联

特邀编者 杨冬梓 静 进 王 伟

编 者 (以姓氏笔画为序)

马华梅 王 伟 李燕虹 江 波

杜敏联 杨冬梓 陈红珊 苏 喆

梁立阳 静 进



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

青春期内分泌学/杜敏联主编. —北京:
人民卫生出版社, 2006.9

ISBN 7-117-07883-9

I. 青… II. 杜… III. 青春期-内分泌学
IV. R725.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 083793 号

青春期内分泌学

主 编: 杜敏联

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 27.75 插页: 1

字 数: 651 千字

版 次: 2006 年 9 月第 1 版 2006 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07883-9/R·7884

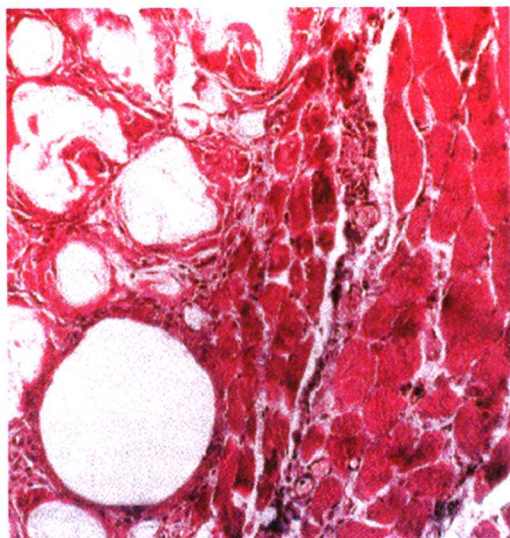
定 价: 50.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

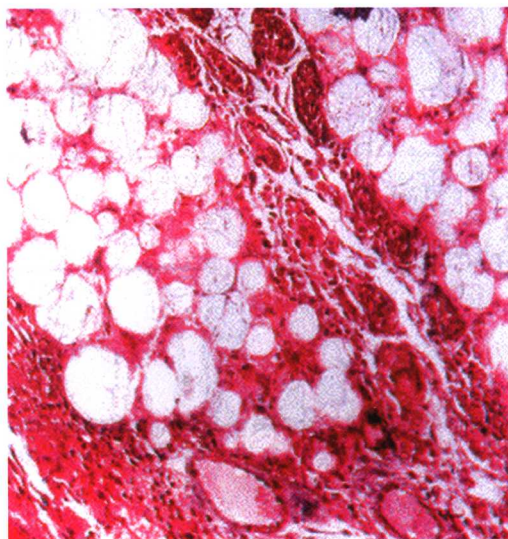
(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



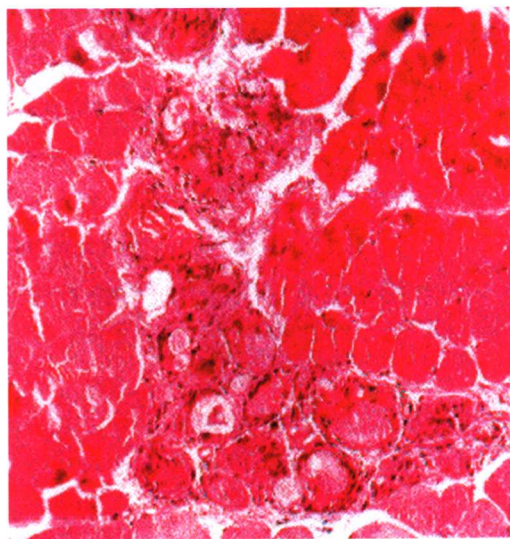
彩图 5-1-2 在雌激素作用下处女膜肿胀、增厚



A. 注射后第5天，肌肉内微粒清晰可见，周围有巨噬细胞包裹



B. 第22天，微粒部分被吸收，微粒变小



C. 第43天，已见不到微粒，巨噬细胞的再吸收结束

彩图 9-1-3 鼠肌注 GnRHa 后的肌组织切片，显示生物微粒（囊）的吸收过程
(本图由博福-益普生公司提供)

内 容 提 要

本书是一本系统的以青春期内分泌为主题的有关青春期发育的基础和临床现代新进展的专著。重点阐述了青春期的神经内分泌、性腺-促生长素轴协同的交联调控,以及分子生物学研究进展和相关临床新知识、新技术的进展。全书共 16 章,分为三大部分:正常青春期发育,青春期发育异常的疾病和相关内分泌检查等辅助诊断。正常青春期发育包括生殖器官分化及其调控,青春期发育启动及性征发育和青春期生长调控的机制,骨骼生长/骨密度问题,青春期发育临床评估方法(性征、生长、骨龄评估及相关激素测定)。疾病部分收入了性腺轴发育异常各类疾病以及伴青春期发育异常的其它非性腺的内分泌疾病。除对发病机制、病理及临床诊断和治疗作系统阐述外,突出其近年新进展。包括性早熟、性分化异常和性发育不良,青春期发育延迟,青春期生长异常,月经异常。伴青春期发育异常的非性腺内分泌病包括与青春期发育关系密切的先天性肾上腺皮质增生症,生长激素缺乏的青春期问题,糖尿病,肥胖症,神经性厌食以及近年有较大研究进展的宫内生长迟缓和恶性疾病存活患儿的青春期问题等。

本书特点是临床和基础并重,注重新而全,新而实用,图文并茂。既注重系统性又突出新进展,在注重介绍最新进展同时注重临床应用,能体现本专著较强的实用性。

本专著是主要供各级儿科和妇科临床医师作为在青春期内分泌专科方面学习提高和指导临床实践的高级参考书。

前言

近半个多世纪以来,世界经济的发展,营养的改善,儿童的体格生长及青春发育的年龄发生了逐步提前的趋势。这使青春期从原来儿科和内科/妇科“管辖”范畴的“中间地带”,自然地进入了儿科范畴。生长发育是儿童和青少年特有的生理现象,而青春期又是在从儿童至成年期过渡中的一个特殊时期,是以内分泌调控为主导的生理转折过程。期间发生了生殖系统发育以及体格生长的突增,最终发育成熟为具生殖能力和成年体格的个体。近年来,随着生命科学整体研究的突飞猛进,对生长发育规律及其调控的研究和认识,尤其在细胞和分子层面上,发生了一系列重大的概念上的突破。这些突破使近年对青春期的认识发生了根本性转折,从传统的仅限于对生殖器官和性征发育的形态学研究,以及经典的对垂体-性腺轴激素改变的认识突进至包括了在细胞和分子层面调控的认识。同时,另一在此领域更大突破是发现和证实了促生长素-性腺轴之间不可分割的协调调控的关系,使得以将性发育-青春期生长作为一个整体去认识和评价青春期。

由于青春发育年龄的提前,青春期已成为儿科医生必须了解和进行医学服务的范畴,包括保健以及相关疾病的诊治基础。青春期内分泌学是整个医学科学中的一个很小的分支,一般的“儿科学”、“妇产科学”乃至“儿科内分泌学”的专著中均难以允许有更多篇幅深入地阐述青春期内分泌学的相应以上问题。因此,我们编写本专著旨在阐述近年世界医学对青春期内分泌范畴的研究进展包括青春发育的生理调控进展,青春发育异常相关病理以及临床诊治的研究进展。以临床医学为主线,包括正常青春期临床评估,青春期发育相关疾病的诊断和治疗手段的新方法和新技术等;但又紧密结合基础医学进展,使临床医生能从基础深层的角度去解读,透视临床现象,深化和提高临床诊断处理水平乃至开拓诊治的新举措。

我们将此专著献给儿科内分泌医生、妇产科医生、儿童保健医生、儿科医生、成人内分泌医生,以及所有希望深入了解青春期内分泌基础和临床的医学工作者,希望本专著能在为帮助青少年健康地完成其青春发育的医学服务中有所帮助。

杜敏联

2006年5月

目 录

第一章 青春期内分泌学概论	1
第一节 青春期内分泌学概念.....	1
第二节 性分化调控.....	3
第三节 性腺的分化发育.....	9
第四节 内、外生殖器的分化发育	11
第五节 乳腺的分化发育及调控	14
第二章 神经内分泌与生殖轴	19
第一节 生殖轴神经内分泌调控	19
第二节 促性腺激素释放激素	33
第三节 松果体和性腺轴	36
第三章 垂体-性腺轴相关激素	43
第一节 垂体-性腺轴相关激素的生物特征	43
第二节 卵巢发育及其功能调控	61
第三节 睾丸发育及其功能调控	66
第四章 下丘脑-垂体-性腺轴功能调控和青春发动	73
第一节 下丘脑-垂体-性腺轴功能调控	73
第二节 青春发动的机制和内分泌调控	77
第五章 青春期性征及临床评价	86
第一节 青春发育的临床表现及分期	86
第二节 青春发育的年龄	93
第六章 青春期生长	102
第一节 青春期前及青春期生长规律.....	102
第二节 青春期生长调控和相关激素.....	104

第三节 青春期生长和成年身高	111
第七章 青春期骨骼生长	123
第一节 骨生长及骨转换生理	123
第二节 骨转换的生化标记	124
第三节 骨密度（骨量）及其年龄相关改变	126
第四节 骨龄及其评估方法	133
第八章 青春期心理行为和保健	138
第一节 青春期生理心理发育	138
第二节 青春期心理及行为异常	140
第三节 青春期心理卫生保健	145
第四节 青春期心理咨询	147
第五节 青春期性行为及妊娠	148
第六节 青春期保健和性教育	153
第九章 性早熟	158
第一节 促性腺激素释放激素依赖性性早熟	158
第二节 不完全性中枢性性早熟	181
第三节 非促性腺激素释放激素依赖性（外周性）性早熟	185
第四节 异性（外周性）性早熟	196
第五节 环境雌激素与性发育	197
第十章 性发育不良和青春期发育延迟	212
第一节 低促性腺激素性性腺发育不良	212
第二节 高促性腺激素性性腺发育不良	215
第三节 体质性青春发育延迟	217
第十一章 性分化发育异常	220
第一节 性决定和性分化	220
第二节 性分化异常疾病的病因	222
第三节 性决定遗传因素异常相关性性征发育异常性疾病	223
第四节 女性假两性畸形	228
第五节 男性假两性畸形	229
第六节 性分化发育异常的诊断和治疗	234
第七节 男性青少年乳房发育症	236
第八节 多毛	242
第九节 乳腺发育不良和巨乳症	253

第十二章 青春期月经异常	258
第一节 闭经和月经稀发.....	258
第二节 青春期功能失调性子宫出血.....	270
第三节 多囊卵巢综合征.....	284
第四节 痛经.....	290
第十三章 性腺以外的内分泌疾病伴发的青春期发育异常	297
第一节 肾上腺皮质发育与青春期.....	297
第二节 先天性肾上腺皮质增生症的青春期发育问题.....	300
第三节 生长激素缺乏症的青春期发育.....	307
第四节 原发性甲状腺功能低下和青春期发育.....	308
第五节 青春期与胰岛素抵抗.....	309
第六节 糖尿病的青春​​期.....	310
第七节 肥胖对青春期的影响.....	311
第八节 宫内生长迟缓患儿的青春期发育问题.....	312
第九节 神经性厌食.....	317
第十节 恶性疾病存活儿童远期的青春期发育问题.....	319
第十一节 体质性生长延迟和青春期发育.....	320
第十二节 青春期营养不良.....	323
第十三节 运动对性腺轴和青春期发育的影响.....	325
第十四章 青春期发育及性分化异常疾病的基因研究进展	337
第一节 先天性肾上腺皮质增生症相关基因.....	338
第二节 Kallmann 综合征与 KAL1 基因.....	347
第三节 Gs 蛋白及其基因.....	350
第四节 促性腺激素受体基因.....	357
第五节 雄激素受体基因.....	361
第六节 抗苗氏管激素基因.....	364
第十五章 内分泌实验检查方法	370
第一节 垂体-性腺轴的实验室检查.....	370
第二节 垂体-肾上腺轴的实验室检查.....	373
第三节 促生长素轴检查.....	382
第四节 胰岛细胞功能, 糖代谢的实验室检查.....	385
第十六章 常见青春期发育异常相关疾病的影像学检查	389
第一节 下丘脑-垂体影像学检查.....	389
第二节 肾上腺的影像学检查.....	400

附录一 1995 年中国儿童体格发育指标 405

附录二 GREULICH - PLYLE 骨龄图谱模式图 413

附录三 根据 G-P 图谱测骨龄法预测成年身高表 417

附录四 内分泌疾病常用药物..... 419

第一章

青春期内分泌学概论

第一节 青春期内分泌学概念

青春期是从儿童过渡至成人的重要阶段，期间经历了从下丘脑-垂体-性腺轴的发动，性腺发育、副性征和内外生殖器的发育以及生殖系统功能发育完成，成为具备生育能力的成年个体；性成熟同时，伴随了性生长加速，身体成分和形体的改变以及心理行为的变化。当以上综合发育成熟时即是长成了一个具备了成年体格、生育能力和具健康心理行为的成年个体。以上变化是以性腺轴-促生长素轴为核心的内分泌调控所介导。而青春期内分泌学正是研究内分泌系统对正常青春生理的调控以及异常（病理）青春期的内分泌紊乱的基础和临床学科。

【生殖器官发育阶段划分】 生殖系统的发生至成年完全成熟具备正常的生育能力其间包括了4个主要的阶段。第一是宫内阶段，包括了性腺和内外生殖器的分化发育完成而初具两性各自特征的内外生殖器官。第二阶段是在解剖形态发育上相对静止的阶段，从婴儿期直至青春前期，内分泌生殖轴处极低下状态，内外生殖器几乎不随全身体格增长而发生有意义的大小和形态的改变。第三阶段是青春期，是生殖系统一生中变化最大的时期，期间完成了形态和功能的巨大转变，包括了生殖内分泌（青春期内分泌）的激活性巨大变化及伴随的性腺发育和第二性征的发育完成直至呈成熟的成年状态。其后则是成年的生育阶段和性器官衰竭和退化。

【生殖内分泌概念】 生殖内分泌是整个内分泌系统的一部分，它具有内分泌系统的共同特性，对生殖内分泌的认识不仅限于对性激素的范围而是应包括了生殖轴相关激素，如近10余年来进展快速的促生长素轴和性腺轴的密切调控关系。本学科研究相关激素产生的器官的解剖生理，所产生的相关激素的作用及其机制，该器官或激素（及其作用）异常时产生的临床后果。此外，和其它激素一样，生殖轴相关激素的分泌涉及神经内分泌的调控。随近年对神经内分泌研究的深入，发现在某种意义上神经系统和内分泌系统间无截然的区别和界限：它们是机体赖以实现内、外环境交流以协调内环境平衡的主要基础。神经系统释放的化学物质可以作为局部的神经介质或是释放入血中的

循环激素；而内分泌腺释放的某些激素又可作为 CNS 的神经介质，例如儿茶酚胺就具有这种双重的身份。此外，下丘脑-垂体之间它们更具有神经-内分泌的直接解剖联系，而得以使两个功能系统整合为一个控制单位。自分泌和旁分泌控制机制的存在，更使神经-内分泌成为一综合体，同时也改变了经典的内分泌概念。

【青春期内分泌概念】 青春期内分泌不仅限于对青春期内分泌的了解，近年来从发现宫内生长迟缓儿成年后可发生多激素轴异常的相关疾病现象中，在进一步的深入研究中提出了“胎儿程序化”的概念。多个内分泌激素的调控模式是在宫内的不同关键时刻形成的，在此发育的关键时刻内（critical window）胎儿遭遇不良宫内环境时会使正常模式建立的程序受影响而变更，可使生后多种激素调控产生永久性改变；如胰岛素抵抗，多囊卵巢综合征，男性性发育低下等。同样，儿童期的营养状态也对青春发育产生至关重要的影响。

青春期内分泌学本质上属生殖内分泌学的一部分；但是，与成人生殖内分泌重要的不同之处还在于，青春期内分泌学研究的对象是生长中的个体，青春期生长突增，是青春期的重要特征。因此，了解青春期特有的生长调控模式与性发育调控具并重意义。20 世纪 90 年代初所揭示的促生长轴-性腺轴呈协同调控的重大进展，更使对青春期生长的深入研究成为青春期内分泌的重要组成。

【性激素的多重作用】 传统和经典的生殖内分泌学和青春期内分泌学对性腺轴激素作用的认识主要集中在性发育和生殖上。鉴于近年来随内分泌学科的总体发展，包括了对下丘脑-垂体-性腺单位精细组织解剖结构的近代认识；性激素在下丘脑-垂体-靶腺-靶组织的作用；对激素合成、转运、受体、受体后作用的认识，从循环中激素水平直至细胞，分子水平不同层面的作用机制的不断揭示；同时还发现了性腺轴与其它激素轴之间的相互关系——与以促生长素轴为主的相互协同调控，乃至与肾上腺皮质激素轴和甲状腺轴间的关系，这使对性腺轴的认识不再局限于性器官及生殖作用。因此性激素可具有多重作用，它可以是直接的经其经典的作用途径发挥其性发育相关作用，例如睾酮除对胚胎期男性外生殖器分化发育和青春期副性征发育，生精的作用外，还涉及体毛生长，促进促红细胞素的合成乃至头皮颞侧头发的脱落等。而对受体及受体后调控机制的认识更发现了性激素的与非生殖相关作用的关系。例如，对甾体受体遗传发生学同源性的认识，得以解释了睾酮能与雌激素受体结合而具抗雌激素作用，睾酮也能与皮质醇受体结合而阻断皮质醇的分解代谢效应。此外，性激素受体不仅分布在性器官，还分布在全身多个器官而使它能产生多重作用。近年，对性激素受体后信号通路分子机制的发现更得以使人们从另一层面认识性激素的非生殖的多重作用。例如雌激素（E）近年认定它是一个促细胞分裂原，其受体广泛分布于全身组织。E 能刺激包括骨骼在内的（有雌激素受体表达的）多种器官的生长；除 E 的直接作用外，其可能的机制还由于雌激素与胰岛素样生长因子（IGF-1），以及其它生长因子（如转上皮生长因子，TGF- α ）在受体后信号通路间的“对话”性交联（cross-talk），而激活细胞丝裂原通路使靶组织细胞增殖。以上这些复合的关系，使医学界得以从多激素轴和细胞及分子层面的复杂的网络性调控关系去认识性激素的多重作用在青春期的生理和病理改变中的意义。

【性激素的多重来源】 生殖相关性激素的合成不限于性腺，例如雄激素和促绒毛膜性腺激素，后者几乎可在任一组织中合成（当然正常情况下不一定能表达）。而性激

素有些则是在非性腺的组织内转化形成,例如在 CNS, 脂肪组织以及毛囊内的 E 可以从雄激素转化而来。此外,近年发现除性腺外有二十余个组织细胞内含有甾体激素合成酶,它们可以独立的合成雄激素,它们以肾上腺的去氢表雄酮(DHEA)为底物,并可以是靠胞内分泌形式(intracrine)合成相当量的 E 和 T,这对绝经后妇女更为重要。

【青春期内分泌紊乱的病理】青春期内分泌紊乱总体与其它内分泌疾病一样分为功能亢进和功能低下两大类,但在病因学上则与成人内分泌疾病有所不同,更倾向于小儿内分泌疾病特点。例如,青春期多囊卵巢综合征可由于宫内生长迟缓所致激素控制的“程序化”改变;单个靶腺单个激素过多病变成人多见于腺体肿瘤或增生,但儿童期常可来自遗传性病因,例如雌激素分泌过多仅极少由于卵巢肿瘤,而更常见的是 G-偶联蛋白受体的 α 亚基 $Gs\alpha$ 激活性变异所致的卵巢自律性雌激素分泌过多(McCune-Albright 综合征)。雄激素分泌过多的病因中睾丸肿瘤也少见,却可见于遗传性限性男性外周性性早熟(旧称特发性高睾酮血症)。这些异常均是近年分子生物学进展对病因学揭示的新贡献。受体基因突变可发生单个器官异常,如雄激素抵抗综合征以睾丸女性化为主要表现;但也可发生多器官受累,如 McCune-Albright 综合征可伴甲亢、皮质醇增多等。激素合成酶的缺陷也是儿童和青春期内分泌疾病的重要病因,一般可发生多种激素分泌异常,最典型的是先天性肾上腺皮质增生症呈现肾上腺皮质功能不全以及性激素分泌异常(过多或不足)。激素的异常反馈调节也是病因之一,如先天性甲状腺功能减退,可因垂体负反馈导致过多的 TSH/LH 的共同 α 亚基分泌而致中枢性性早熟或高泌乳素血症(PRL)。一些亚临床的内分泌异常,因诊断手段的进步近年亦受到关注,例如,某激素的部分抵抗,可引起相应激素水平不适当的升高,但临床可无相应“亢进”症状,一些迟发性的遗传性激素合成酶缺陷,因酶不完全缺陷,故在生后早期无典型表现,而至青春期才以非特异性症状发病;如迟发型先天性肾上腺皮质增生的某些类型可以在青春期以多毛或其它青春发育异常发病,相关激素的异常往往需作激发等试验才能被检出。

可见,对青春期内分泌异常,尤其是病因诊断上应注意与成人和幼儿的差异。

(杜敏联)

第二节 性分化调控

近 40 年来基础生物医学的进展,尤其是分子遗传技术的发展成为了解性分化调控的有力手段,在对性分化异常患者的研究中明确了大量性分化和性决定的生物学标记。除了分子生物学外,这些研究成果的获得还归咎于一系列相关学科的进展,包括了胚胎学,甾体生物合成,生化和细胞遗传学,细胞发生学,内分泌学,免疫学,移植生物学乃至行为科学。这些学科知识的相互渗透和互补使对性分化的认识获得了前所未有的飞跃。

【性别的概念】人类的性别和正常性分化含三个依次不可分割的性别决定成分和阶段:①遗传性别:由受精时形成的性染色体所决定,46XY 为男性,46XX 为女性;更重要的是位于 Y 染色体短臂远端的 SRY 基因及其相关的下游基因。有 SRY 基因正常转录时,原始的性腺发育为睾丸,该基因缺失或突变时,原始性腺不能分化为睾丸;SRY 阴性者发育成卵巢。②性腺性别:是指具睾丸或卵巢组织的个体,它决定了男性

或女性。③表型性别：是指内、外生殖器分化为男性或女性的结构，它们取决于睾丸支柱细胞（Sertoli cell）分泌的苗氏管抑制因子（MIF 或 AMH）以及睾丸间质细胞（Leydig cell）分泌的睾酮；前者使苗氏管（子宫和输卵管及阴道上 1/3 的始基）退化，后者使华氏管结构分化发育完成（包括附睾、输精管和精囊）。此外，睾酮经 5α -还原酶作用转化为双氢睾酮（DHT）使外生殖器完成男性分化发育而具男性外表。青春发育则使两性的特征更进一步明确区分。

对于人类而言另一个附加的非生物因素的性别是抚养性别或社会性别，它可以依从于生物学决定的性别，但也可以与之无关。例如有因间性畸形错误抚养或是因父母或患者本人的某些社会或心理原因所决定，将小儿作为“男”性或“女”性抚养。

【性染色体】性染色体包括了 X 和 Y 染色体，XX 构成女性，而 XY 则为男性，两种性染色体上负载了不同的基因，它们与性分化调控，尤其是性腺的分化有关。

1. Y 染色体 Y 染色体总体负载了正常二倍体基因组 0.5% 的基因，包括了对睾丸分化及生精起决定作用的有关基因（其基因分布见图 1-2-1）。短臂携带了睾丸发育决定基因，而与生精相关的基因则在长、短臂上均有。

（1）短臂：用 G 带染色显示短臂上仅含两个区带，假性常染色体区（pseudoautosomal region, PAR）和性别特异区。

1) 假性常染色体区：PAR 位于短臂的最远端和长臂的远端，故分别称为 PAR1 和 PAR2。在细胞有丝分裂时它们对性决定起重要作用。Y 的 PAR 与 X 染色体上的 PAR 具同源性，此区与男性生殖细胞在减数分裂时 X 和 Y 染色体的配对有关，如在配对时此共享序列发生错误的交换重组，则 X 染色体不能显示典型的 X 染色体的连锁功能。

在 Y 的 PAR 最远端的基因是编码粒细胞集落刺激因子受体的亚基（ α -subunit of the granulocyte colony-stimulating factor receptor, CSF2RA），向近端紧接的是白介素 3A 受体的 α 亚基的基因 IL3RA，其后的基因分别编码腺苷酸转移酶（adenine nucleotide translocase, ANT3），乙酰 5 羟色胺甲酰转移酶（ASMT），功能不明的 XE7 和能被单克隆抗体辨认的细胞表面抗原（MIC2）。在 PAR 远端的另一个重要的基因是 SHOX 基因（short stature homeobox-containing gene）/PHOG 基因（pseudoautosomal homeobox-containing osteogenic gene），该基因主要在成骨细胞和骨髓的基质的纤维母细胞内表达，它编码的转录因子可激活多个靶基因，与性腺发育不良和矮身材有关。已确定 PAR1 区内 170Kb 是 SHOX 基因的关键节段，SHOX/PHOG 分别编码 292 和 225 氨基酸的蛋白。某些矮身材患者有 XP2.2 或 YP11.3 的缺失或重排。在特发性矮身材的筛查中发现 SHOX 基因缺陷是特发性矮身材的主要病因之一；已知的缺陷有错义性突变（产生断端的 SHOX 蛋白），并有报道 4 个家族中的 3 代人患病。

2) 性别特异区：位于 PAR 近端至长臂的异染色质区是性别特异区，该区内负载了对

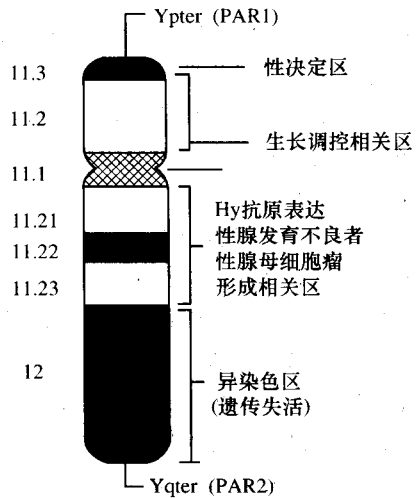


图 1-2-1 Y 染色体的结构与相关基因组分布
PAR：假性常染色体区

睾丸形成和男性分化的关键基因。与 PAR 正相毗邻的 35kb 段是 SRY 基因区 (sex-determining region Y), 其中含有一高度保守的高泳动组分区 (high-mobility-group region, HMG)。雌鼠若带此基因则性腺分化为睾丸并形成男性表型。SRY 对睾丸发育贡献的机制不完全明确, 但与 SRY 基因所含的 HMG 有关, 其编码产物 (核 HMG 蛋白) 与 SRY 的转录因子与靶基因的 DNA 序列结合有关。

SRY 基因近端是一功能不明的 RPS4Y 基因, 再近端则是锌指 Y 基因 (Zinc finger Y, ZFY), 其转录的蛋白的功能类似于锌指蛋白, 以其特异序列方式与靶基因 DNA 结合而调节转录。

(2) 长臂: 长臂上含的基因有甾体硫化酶假性基因 (pseudo gene for steroid sulfase, STS), 控制 H-Y 抗原 (histocompatibility Y antigen) 表达的 SMCY 基因和生精因子 (ACF) 有关的 Y-RNA 结合模块 (Y-located RNA binding motif, YRBM), YRBM 在睾丸内表达, 它编码 RNA 结合蛋白。长臂远端区域的异染区是无遗传活性的部分, 该处有 Y 特异的和非特异的 DNA, 这些 DNA 呈高度重复, 长臂的长度与其重复程度有关, 使 Y 染色体长臂在正常男性中呈高度的多形性——长臂长度可有 3 倍之差, 但并不表现出显著表型的异常。

2. X 染色体 X 染色体的功能远较 Y 为复杂, 其所含的基因对男、女两性的性分化均起重要作用, 同时也对男性的体格的性特征有作用。X 染色体上有 200 个基因是与性发育无关的 X 性连锁基因, 2 条完整的 X 染色体对卵巢的分化和卵泡的成熟是必需的。X 染色体基因分布见图 1-2-2。

(1) 短臂: 短臂的远端部分是 X 的 PAR, 它含与 Y 的 PAR 同源的节段 (XP22.3→Pte) 以及 X 的特异区。PAR 内至少有 8 个基因, 与 Y 染色体一样的有 CSF2RA、IL3RA、MIC2 和 PHOG (SHOX); 此外有 ANT3、ASMT、XE7 和 PBDX 基因。

SHOX 基因是在 XP22 和 YP11.3 位上的 170kb 片段, 证实其变异可导致矮小而被命名为矮身材同源盒基因 (short-stature homeobox-containing gene, SHOX) 旧称 PHOG, 其编码的蛋白可能是转录因子, 可激活多个靶基因。在对特发性矮身材的筛查中 SHOX 缺陷发生率约 0.03%~6%, 是特发性矮身材的主要病因之一。

紧挨 PAR 的基因有硫化酶 (STS) 基因, 与齿胚釉质发育有关的基因, 点彩性骨骺软骨发育不良征基因以及锌指 X 基因 (ZFX)。ZFX 能与 ZFY 的探针呈交叉杂交,

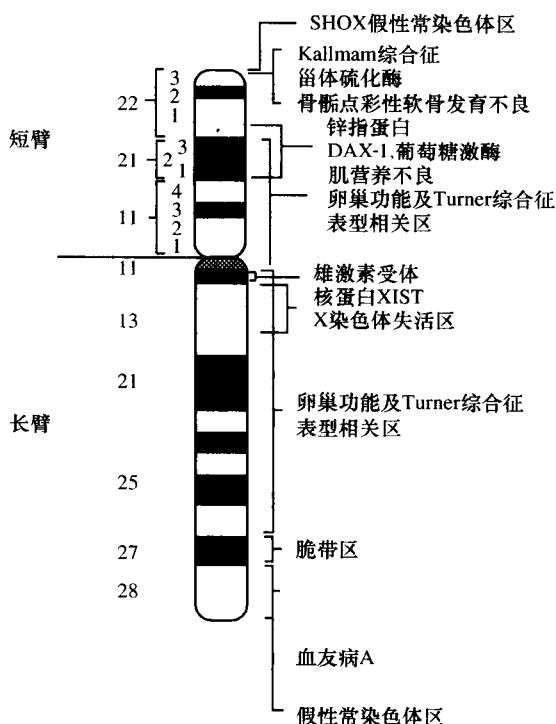


图 1-2-2 X 染色体的结构与相关基因组分布

因两个锌指蛋白基因的氨基酸序列具 97% 的同源性。在此区内还有 Kallman 综合征的基因 (KAL1), 这 3 个紧挨的基因能逃脱 X 的失活。KAL1 与 Yq11.2 具同源性, 但 Yq11.2 是无功能的。再向近端 XP21 区的基因有 Duchenne 肌营养不良 (DMD) 和甘油激酶 (GK) 基因; 在此区还有重叠的二个基因, 是有关先天性肾上腺发育不良 (AHC) 和剂量敏感性性逆转 (dosage-sensitive sex reversal, DSS) 基因。而在 DSS-AHC 区域, 新近又克隆出 DAX1 基因, 该基因缺失和突变可致男性肾上腺发育不良和低促性腺激素性性腺发育低下。DSS 与卵巢发育有关。XP11.1-4 和 XP21.1-3 与卵巢功能和 Turner 综合征的表型特征有关。

(2) 长臂: 含大量与 X 染色体失活有关的基因以及与 X-性连锁遗传疾病有关基因。紧靠着丝点的是雄激素受体基因, 其下是与 X 染色体失活有关的核糖体蛋白 S4X 基因 (RPS4X), 而在 Xq13 区内含已认定的 X 失活中心。

(3) X 染色体的失活: 女性有 2 条 X 染色体, 2 条完整的 X 染色体对卵巢的分化是必需的, 因此在胚胎和生后卵巢的细胞内 2 条 X 均有活性。但在体细胞中, 父源或母源的 X 随机失活, 在间期细胞内有一条 X 呈高度卷曲状, 呈遗传学上失活状态。此体细胞以此状态传至所有的下一代细胞系, 使女性的基因剂量几乎与男性相等。可见, X 的失活是女性在基因剂量上的代偿。Xq13 上的 XIC 还对失活是必需的, 可称之为失活中心。但是, 在一些性连锁疾病中, 如 X 性连锁的肾上腺脑白质营养不良和 Lesch-Nyhan 综合征的 X 失活却是非随机的。同时, 一般情况下并非整条 X 的失活, 如在短臂的 PAR 区可免去失活, PBDX、STS 以及 ZFX 基因不会失活。在 PAR 和在长臂近端的两个基因 XIST 和 RPS4 也不会失活。

失活的 X 染色体卷曲成微密的异染质, 在间期细胞内粘附于核膜边缘, 呈深染的异染质 X 小体, 在正常女性的颊粘膜涂片中可见, 阳性率超过 20%。

【性分化调控的相关基因和物质】 性决定和性分化的过程包括了前述的 (合子) 染色体决定了遗传性别; 性染色体上的遗传物质, 性决定物质决定了性腺性别; 性腺分泌的激素决定了表型性别以及在青春发育进一步使两性的特征明确区分。

性决定至少涉及在性染色体和常染色体上的 50 个基因。性器官的共同始基具双向分化的潜能, 但如无男性化因子的调控则胚胎会呈遗传学上的女性化倾向, 无论有无睾丸或卵巢都会发育成女性的表型特征。但反之, 如睾丸已分化并能分泌睾酮, 此时即使给以高浓度的雌激素和孕激素, 但仍发育成男性。

1. SRY 基因和睾丸决定因子 Y 染色体短臂上有数个基因认为是睾丸决定基因, 如 20 世纪 70 年代认定的 HY 抗原, 80 年代中期发现的 ZFY 基因等; 但直至 80 年代末才发现并确定了 SRY 基因才是控制男性性决定的主基因, 成为性分化研究中的重大转折点, 该基因转录的蛋白被称之为睾丸决定因子 (testis determining factor, TDF), 它是性别决定和分化的联级调控的最上游基因, 由它调控和发动了一系列性分化有关基因协调的序列性联级激活过程。

(1) SRY 基因结构: SRY 基因位于 YP11.3 区段, 有 900 个碱基对, 仅含单个外显子, 无内含子 (基因结构见图 1-2-3), 鼠与人的 SRY 呈同源性, 其 5' 端上游侧翼区是启动子区。比较各种系间的 DNA 序列, SRY 均具备一个高度保守的高泳动组分序列 (HMG)。HMG 盒是由 80 个残基组成的区段, 它与其它转录因子具高度同源性, 如与性分化有关的常染色体上的 SOX 基因之间有 60% 序列的同源性。其编码产物与靶基因