

原著前言

生殖内分泌学的核心内容之一是利用辅助生育技术，包括体外受精（in vitro fertilization, IVF），去建立健康的家庭。1978 年，由 IVF 诞生的第一个婴儿 Louise Brown，证明通过 IVF 成功获得人类妊娠是可能的。在同一年，《Yen & Jaffe 生殖内分泌学》（第 1 版）出版了，代表了一个有坚实科研基础、研究发现直接应用于人类健康的新领域的诞生。30 年后，诺贝尔医学或生理学奖颁发给了在生殖内分泌学和不孕症领域作出重大贡献的 Robert G. Edwards, Ph. D. (1925—2013 年)。仅以《Yen & Jaffe 生殖内分泌学》（第 7 版）的出版，献给 Dr. Edwards 和所有投身于推动该领域发展的领军人。

生殖内分泌学和不孕症领域发展的最初几年，学者们主要致力于研究支持最佳的卵子和精子发生的内分泌机制、精卵相互作用，以及胚胎在为发育准备的内膜上的植入。当前，生殖细胞发育和生殖细胞生理学研究显示了非常突出的重要性，应用干细胞治疗不孕症和基因病成为可能。通过冷冻精子和卵子保存生育力已经成为癌症患者和其他考虑保留生殖潜能的患者的关键方法。基于这些转化医学进步的重要性，该版本新加入了相关章节。

人类基因组测序的完成，全基因组分析费用的降低，为找到影响生殖不同方面的基因，如影响初潮和绝经年龄的基因，子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤、多囊卵巢综合征的易感基因，影响卵巢储备和精子发生的基因，提供了新的机遇。这些将给诊断和治疗的病理生理学和新途径带来光明的重要发现，在目前这一版中作了着重阐明。

这本教科书第 6 版出版至今，我们对影响生育的环境因素，包括肥胖，有了更好地理解。这些热议话题在该新版进行了阐述。表观遗传因素被认为可能介导了环境暴露对配子、胚胎和发育中的胎儿的影响。它们也被认为是代际效应的原因。虽然仍处于发展初期，但我们看到了表观遗传学在解释生殖表现型和结局的希望。

我们感谢过去以及现在的作者，他们对于自身所在领域的状态作出了重要评估。他们的贡献大大丰富了这本教科书的内容，我们感谢他们的付出。正是他们的帮助，使得 Jaffe 和 Yen 撰写此书第 1 版时创造的卓越传统得以延续。

编辑们感谢 Elsevier 的 William Drone, Kel McGowan, Stefanie Jewell-Thomas 和 Steven Stave, Virginia Commonwealth 大学的 Karen Olinger 和 Deborah Weir 对本书准备工作的协助。

Jerome F. Strauss III, MD, PhD

Robert L. Barbieri, MD

（译者 周泽虹 审校 杨 艳）

追 忆

2006 年，内分泌学，尤其是生殖内分泌学，痛失了一位临床和转化生殖内分泌研究的巨擘，Samuel S. C. Yen（1927—2006 年）。他深具洞察力，富于远见；对他的学生严格要求，自己更是追求卓越。在他的时代，他无疑是临床生殖神经内分泌学的领军人物。

我与他合编了这本教科书的前 4 版。至今它已从英语被翻译成 5 种语言，包括中国的一个翻印版。这本教科书诞生于华丽而充满诗情画意的 Rockefeller 基金会 Villa Serbelloni 会议中心，它坐落于意大利 Como 湖的三流汇合处。就在这里，与各个国家各学科学者（我和 Sam 是仅有的两名医生）一起，我们有时间与自由完成此书的篇章。我们共同选择的作者，大部分都是他们撰写的篇章相关领域的出色研究者和临床工作者（尽管可能不是全部都如我们希望的那么迅敏）。

幸运的是，我们的第一个编辑，John Hanley，是一位和我们一样拥有追求高质和卓越的热情的真正学者。我们的原出版商，W. B. Saunders，也是如此。

对每一个版本，Sam 都延续他一贯以来对卓越的坚持，并劝导几位作者直至他们也如此。

Sam 撰写的大脑和下丘脑－垂体－卵巢轴神经内分泌调节的章节可谓经典。他与他的挚友，诺贝尔奖获得者 Roger Guillemin 进行了深入及富有创造性的合作，以 Sam 临床研究中使用的许多下丘脑促分泌激素为特色，Sam 在这本教科书中的许多评论都是基于他自己实验室的研究成果。

无论是对他自身、本书的作者，还是对与他共同工作和培训过的其他研究者，Sam 都是严格要求却富有魅力的。他的人生，富有、充实、多产，充满创造性。他是一个出类拔萃、丰富多彩的人。

像他这样的人，绝无仅有。

Robert B. Jaffe, MD

University of California, San Francisco 2008

（译者 周泽虹 审校 杨 艳）

目 录

第一部分 生殖内分泌学

第 1 章 生殖神经内分泌学	3
第 2 章 促性腺激素及其受体	27
第 3 章 泌乳素在人类生殖中的作用	43
第 4 章 甾体激素的合成与代谢	65
第 5 章 类固醇激素效应	95
第 6 章 生殖医学中前列腺素和其他脂类介质	111
第 7 章 生长因子与生殖	127
第 8 章 月经周期的神经内分泌调控	145
第 9 章 卵巢的生命周期	158
第 10 章 女性生殖道的结构、功能及其相关疾病的评价	194
第 11 章 乳房	239
第 12 章 人类妊娠的内分泌学和胎儿 – 胎盘的神经内分泌发育	246
第 13 章 下丘脑 – 垂体轴、睾丸和男性附属器官	275
第 14 章 免疫和生殖	291
第 15 章 绝经和衰老	313
第 16 章 男性生育力老化	343

第二部分 病理生理学和治疗

第 17 章 性别发育异常	355
第 18 章 青春期：性腺和肾上腺	381
第 19 章 生殖与营养	426
第 20 章 环境因素与生殖	437
第 21 章 性腺轴神经内分泌组成成分的生理学与病理生理学改变	445
第 22 章 多囊卵巢综合征和高雄状态	492
第 23 章 女性不孕	517

第 24 章	男性不育	541
第 25 章	内分泌紊乱对生殖的影响	555
第 26 章	子宫内膜异位症	570
第 27 章	良性子宫疾病	591
第 28 章	妊娠期内分泌疾病	609
第 29 章	激素相关性恶性肿瘤	656

第三部分 生殖技术

第 30 章	不孕症的促排卵治疗	705
第 31 章	辅助生殖	736
第 32 章	配子和胚胎操作	775
第 33 章	生育力保存	792
第 34 章	实验室评估	822
第 35 章	生殖内分泌盆腔成像	850
第 36 章	避孕	883
彩图		905

第一部分

生殖内分泌学

生殖神经内分泌学

(原著 Christopher R. McCartney, John C. Marshall)

一、生殖的中枢控制

正常的生殖功能保障着物种的繁衍生息。生物的生殖系统是一个包含多种组织与信号通路的高度复杂的功能系统，其正常运行保障着生殖过程中大量重要节点事件的发生，如产生足量配子（包括卵母细胞和精子），配子的运送与结合受精，以及雌性为可能的妊娠而发生的适应性变化等。神经内分泌系统为两性（包括雄性与雌性）生殖功能的正常运行提供原始的驱动力，其中以下丘脑促性腺激素释放激素（GnRH）的功能最为重要。目前我们认为，即使 GnRH 不是腺垂体促性腺激素细胞合成、分泌的黄体生成素（LH）和卵泡刺激素（FSH）唯一的刺激信号，它也是其中最重要、最基本的刺激信号，而这两种促性腺激素（LH 和 FSH）可直接介导生殖性腺轴的基本功能，即配子发生与性腺甾体激素的合成。

正是由于生殖功能对物种如此重要，需要保证生殖系统在各种内在因素与外界影响的干扰下依旧能够正常运转。与此相对应的是，当面临强烈的外界应激时（如明显的能量利用障碍），个体的生育能力将会出现短暂且显著下降。虽然这对雌性而言（特别是短暂的生育期）代价相当高，但对个体甚至物种而言依然是相对有利的。而生殖功能的正常运转（或静息），离不开一系列错综复杂的信号系统的运行管理。例如，来自性腺的反馈信号（如性激素浓度变化）将向下丘脑-垂体轴反映性腺的功能状态，负反馈地影响 GnRH 和促性腺激素（Gn）的分泌，从而形成保障性腺功能在较窄范围内波动协同而紧密联系的反馈调节系统。生殖系统同时也与包括能量调节与应激适应在内的其他神经内分泌系统有着广泛的联系。生殖神经内分泌系统在整合无数反馈信号后，由 GnRH 分泌性神经网络充当着生殖中枢调控的最终共同通道。

因此，GnRH 的分泌调节，是生殖神经内分泌学研究的核心和焦点。

鉴于临床研究在伦理上的限制，我们目前掌握的生殖神经内分泌学知识多来自于对啮齿类动物、羊类及非人灵长类动物的研究。由于许多神经生物学规律在哺乳动物中具有相当的普适性，因此，这些动物不论是现在还是未来都是我们了解生殖神经内分泌奥秘所不可或缺的工具。然而不可忽视的是，生殖神经内分泌的某些方面在不同物种间确实迥然不同。因此，在本章中，来源于人类的临床研究的数据将被放在首位，只有当讨论某些特定的来自动物研究的发现可能与人类吻合或不同时，我们才会引用。

二、神经内分泌学：神经生物学与内分泌学的分界面

内分泌学是研究特定的化学物质（如激素）通过循环血流完成远距的细胞信息传递，而“神经内分泌学”指的是中枢神经系统，尤其是下丘脑，也参与其中。该领域的研究既往主要关注下丘脑神经元性因子通过神经垂体分泌的激素，直接或间接地通过下丘脑释放的因子控制垂体激素的分泌作用于多种靶器官。神经内分泌系统介导着多种重要的生物学过程，比如机体生长与发育、能量与内环境稳态、应激反应及生殖过程等。

神经细胞（神经元）高度分化且形态各异，可通过一种称为动作电位的电冲动传递信息。神经元的细胞体内含有细胞核、线粒体和一些具有合成功能的细胞器。同时，神经元还有能够接收和传送电冲动的细胞突起（包括树突与轴突，图 1-1）。树突较短，分支广泛，因而接触表面积相当大，以利于其接收信息（传入电冲动）。轴突是单个细胞突起，

能够将来自细胞体的所谓“神经兴奋”传递出去。

在静息态的神经元中,其细胞膜内相对细胞膜外为负电位(如这种“静息电位”在 GnRH 神经元中通常为 $-50\sim-75\text{mV}$)。这种电位极性是由跨膜离子内外的分布差异所导致,而这种差异则是通过特异性的蛋白离子通道所介导与维持(如钠离子、钾离子、氯离子等)。跨膜离子的改变能够使膜电位(绝对值)增大或减小,即超极化或除极。当除极至某阈值时,膜电位将会产生快速而短暂的逆转(一个动作电位),其可迅速沿神经元细胞膜传递。值得注意的是,动作电位的幅度并不随着刺激强度的改变而发生变化,只要到达了阈值,一个完全的动作电位就会发生,这也就是所谓的“全或无”现象。虽然刺激的强度无法改变动作电位的幅度,但却可以改变动作电位发生的频率。这样,神经元就能够将信息传递给其他的神经元和效应器组织内的细胞了。

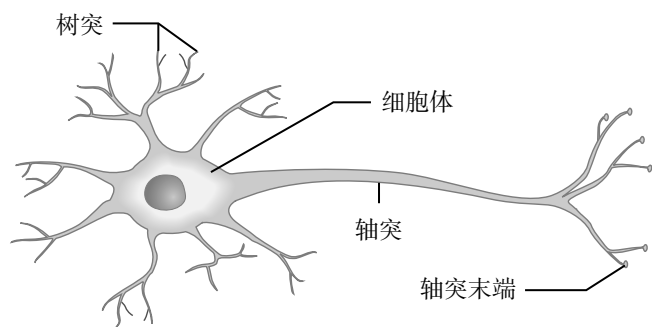


图 1-1 神经元的形态结构

神经信号在神经元与神经元连接间(突触)的传导是通过化学性神经递质实现的。首先,神经冲动引起轴突末端钙离子通道开放,内流的钙离子能够促进含有神经递质的突触小泡的胞吐作用,从而释放神经递质到突触间隙。随着神经递质与突触后膜上的配体结合引起特异性的离子通道改变,突触后膜上将产生新的动作电位。参与突触间信号传导的神经递质的类型很多,包括氨基酸(如乙酰胆碱、谷氨酸、 γ -氨基丁酸)、生物胺(如去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺)及神经肽(如 kisspeptin, 神经激肽 B, 强啡肽、 β -内啡肽、生长激素抑制素、阿黑皮素原、神经肽 Y)。

神经冲动也能促进神经源性激素释放至血液循环(即神经激素的分泌)。促垂体神经元分布于下

丘脑释放促激素释放激素,如促性腺激素释放激素(GnRH)、促肾上腺激素释放激素(CRH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、促生长激素释放激素(GHRH)等,属于垂体门脉系统的一类神经元。这些神经元释放的促激素释放激素反过来又能够刺激腺垂体细胞的增殖。不过并非所有下丘脑神经元都遵循这一模式,下丘脑释放至垂体门脉系统的多巴胺就抑制垂体泌乳素的释放。而下丘脑神经源性分泌的血管升压素和缩宫素会直接释放至血液循环,分别作用于肾小管和子宫等远处的靶器官。

神经胶质细胞(如星形胶质细胞、室管膜细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞)在中枢神经系统中约占 90%。胶质细胞并不传导动作电位,但它们执行着至关重要的支持功能。例如,星形胶质细胞构建了中枢神经系统的框架,并在各突触间隙之间起着绝缘的作用(防止神经冲动的非特异性传播);它们还能易化神经细胞营养物质的转运,并在血-脑屏障中起着重要作用。除此以外,有研究发现,星形胶质细胞在 GnRH 分泌的调控和性成熟方面具有重要作用。比如,有研究者发现,星形胶质细胞大量分布于 GnRH 神经元,并能够分泌多种生长因子影响神经元的活动;而分布于 GnRH 神经元周围的星形胶质细胞通过接触能够影响突触前兴奋,并且该过程可能与雌激素相关(在啮齿类动物及非人灵长类动物中)。与之类似的是某种分布于正中隆起的室管膜细胞(伸长细胞),似乎能够影响 GnRH 神经元向垂体门脉系统的分泌。

(一) 下丘脑-垂体轴的解剖结构

下丘脑及腺垂体的一部分共同构成了生殖中枢轴的原始效应器,即下丘脑神经组织分泌 GnRH 进入垂体门静脉,刺激腺垂体分泌黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH),而分泌的 LH 和 FSH 则引导着性腺(包括卵巢和睾丸)的功能。

1. 下丘脑 位于大脑基底部(图 1-2),尽管体积微小(约 10 g,不到脑组织总重量的 1%),但它对于机体整体稳态的维持具有至关重要的作用。它的主要功能有:调控饥饿感,维持机体的体重相对稳定;维持代谢、生长、渴觉与肾排水功能、体温、自主神经系统、睡眠、昼夜节律及情感等多种功能的稳定与稳态。更为重要的是,下丘脑还是调控生殖与性行为的初级中枢。

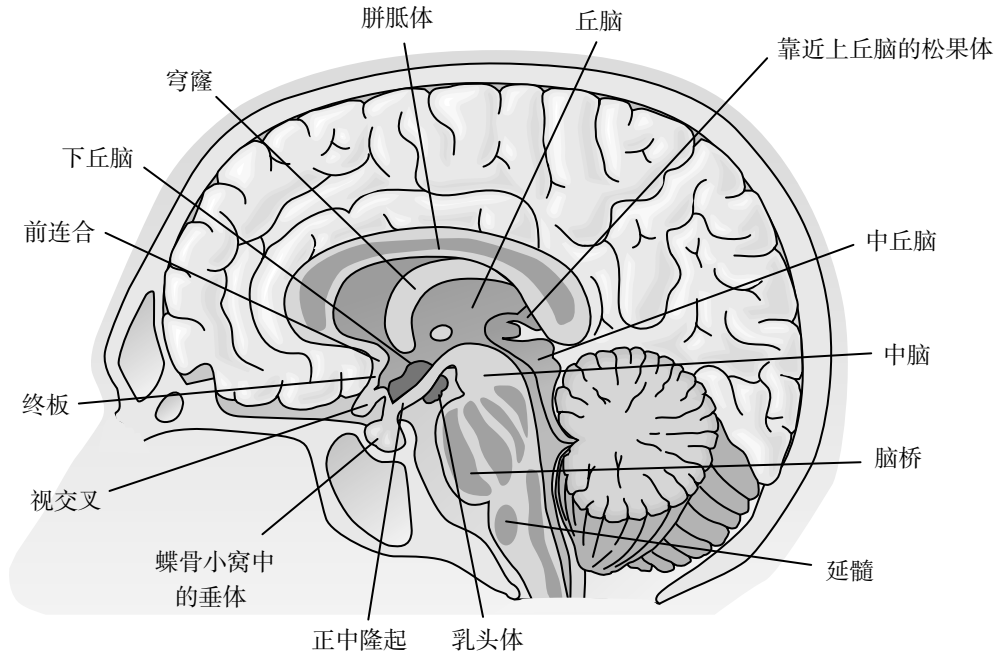


图 1-2 人类大脑的断层（矢状面），包括下丘脑、正中隆起和垂体

[图片来源于 Johnson MH, Everitt BJ. Essential reproduction, ed 5. Blackwell Science, 2000, Fig. 6.1.]

作为一个单独的解剖结构，下丘脑虽然并没有明确的分界线，但它构成了第三脑室的基底与下外侧壁（图 1-3）。下丘脑的内部主要由细胞体组成，其外侧面则主要由神经纤维（轴突）组成，这些神经纤维能够将下丘脑与脑组织的其他部分连接起来（但应当特别指出的是，下丘脑大部分是相对独立的，与其他脑区并不相连）。依照惯例，我们将这些紧密相连的神经元细胞体集合称之为核团，也正是由室旁核、背内侧核、腹内侧核及弓状核（在人体也称漏斗状核）内的神经元向垂体门脉系统分泌着促垂体激素释放激素。GnRH 神经元细胞体并不形成单独的细胞核团，而是散在分布于下丘脑视叶前区及内侧基底部（图 1-4），通常是视叶前区的细胞轴突伸向内侧基底部，由视交叉后区（即视交叉后方区域）延伸至乳头状小体，它包含了弓状核（漏斗状核）及正中隆起。

2. 正中隆起 位于第三脑室基底部，是下丘脑与腺垂体的解剖学连接处。正中隆起的内侧部分位于第三脑室的腹侧底面，主要由大细胞型神经元（分泌血管加压素和缩宫素）和从下丘脑向神经垂体和正中隆起外侧部分迁徙中的促垂体性神经元的轴突构成（图 1-5）。正中隆起的外侧部分包含促垂体性神经元的终末树突，它们释放的促激素释放激素将

经毛细血管丛到达远端的垂体门脉系统。此外，该区域的某些终末树突还能够影响其他终末树突，调控激素的释放（如 kisspeptin 作用于 GnRH 神经元树突可能会影响 GnRH 的释放）。

第三脑室分界的室管膜层内存在有一群特别的细胞，我们称之为室管膜细胞。室管膜细胞（伸长细胞）的一个短足伸向脑室表面，而另一长足沿正中隆起伸向门脉毛细血管丛。当 GnRH 神经活动兴奋或静息时，室管膜细胞的长足会相应地包绕 GnRH 神经元终末树突或形变收缩，从而与 GnRH 神经元终末树突分离。因此，室管膜细胞可能通过 GnRH 神经元终末树突与门脉毛细血管丛隔离过程，实现对 GnRH 分泌的调节。也有研究认为，室管膜细胞可能是连接脑脊液与外侧区域的某些生理过程（如第三脑室至门脉血流的物质转运）的纽带。

正中隆起毗邻脑室，属于所谓的“室周器官”，是血-脑屏障的筛孔。尽管脂溶性的分子扩散进出中枢神经系统相对容易且细胞转运机制保证了离子的选择性通过，但血-脑屏障借由内皮细胞间的紧密连接及星形胶质细胞足部与小胶质细胞形成的神经元-毛细血管分隔，阻止了带有电荷的大分子进入大脑和下丘脑的某些特定区域。然而，中枢神经系统

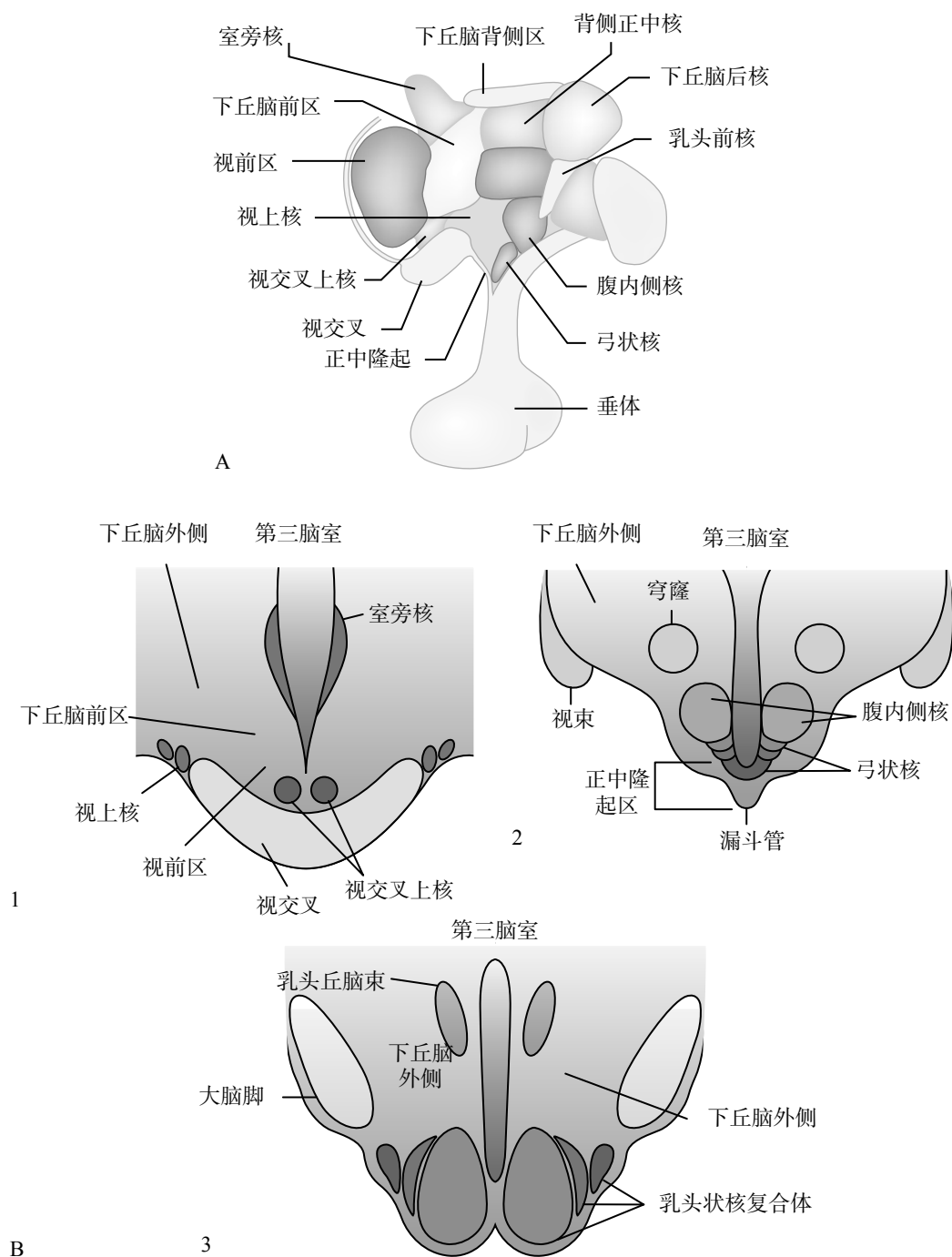


图 1-3 下丘脑核团与功能区域

A. 习惯上我们将下丘脑核团与功能区域根据从前到后的位置分为三组：前群、结节群、后群（乳头群）。前群由室旁核、视上核、视交叉上核及下丘脑前部与视前区组成。结节群——因其位于灰结节（垂体漏斗与垂体颈延伸部）上方而得名——包含背内侧核、腹内侧核、弓状核及正中隆起。结节群的核团与室旁核均包含能分泌促垂体分泌激素（即调节腺垂体细胞中的激素合成与释放的激素）。后群包括下丘脑后核与乳头核。B. 人类下丘脑断层（冠状面），包括①喙部；②中间部；③尾部

[图 B 来源于 Johnson MH, Everitt BJ. Essential reproduction, ed 5. Blackwell Science, 2000, Fig. 6.3.]

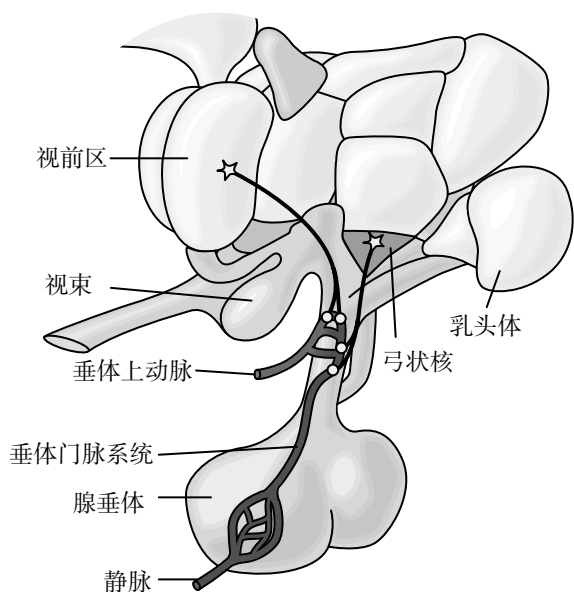


图 1-4 下丘脑 GnRH 神经元与腺垂体（垂体前叶）中靶细胞的解剖关系。GnRH 神经元细胞体位于视前区与下丘脑基底内侧部。GnRH 神经元轴突向正中隆起投射，并于正中隆起向垂体门脉系统分泌

[图片来源于 Johnson MH, Everitt BJ. Essential reproduction, ed 5. Blackwell Science, 2000, Fig. 6.4.]

仍然需要包括激素、代谢物甚至毒物在内的部分生物大分子反馈信号通过血-脑屏障，而室周器官的毛细血管具有孔隙，能够允许带电荷的大分子通过。因此，正中隆起是作为中枢神经系统感受外周信息过程中的关键节点而存在的。同样，具有小孔的血管也能够使下丘脑释放的因子进入垂体门脉系统。

3. 垂体门脉系统 下丘脑与腺垂体之间并没有直接的神经性连接。然而，垂体门脉循环（下丘脑-垂体门脉系统、垂体门脉系统）却实现了正中隆起和腺垂体功能上的联结（图 1-4）。垂体上动脉（颈内动脉的一个分支）在正中隆起外侧部分支成毛细血管网，形成的环路可到达正中隆起内侧部。毛细血管的血窦汇流至垂体门静脉。在跨过垂体颈后，垂体门脉系统将为腺垂体提供血液。血液的流动方向一般是由下丘脑流向腺垂体，不过也存在部分由腺垂体流向回下丘脑的短回路回返血流。

4. 垂体（脑垂体） 垂体位于蝶鞍窝（蝶骨马鞍状凹陷）内，在解剖学上更像是下丘脑基底部的延伸（图 1-2）。腺垂体源自外胚层，胚胎时期由咽上皮向上的反折部（拉特克憩室）发育而来。

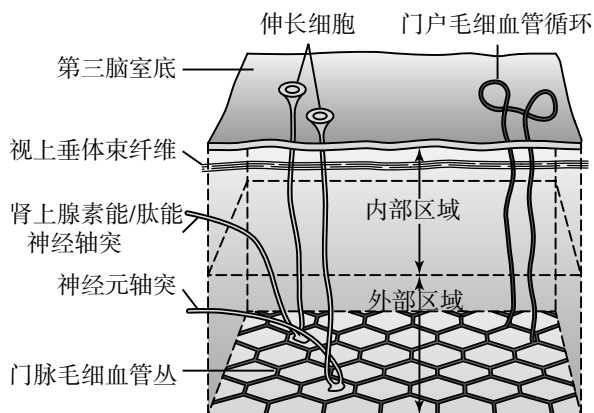


图 1-5 正中隆起解剖

腺垂体主要由垂体前叶（远侧部）构成，其内包含多种能够分泌特异性激素的细胞类型：如促性腺激素细胞（分泌 LH 和 FSH）、泌乳素细胞（分泌泌乳素）、促皮质素细胞（分泌促肾上腺皮质激素）、促甲状腺素细胞（分泌促甲状腺激素，TSH）及促生长激素细胞（分泌生长激素）。成年人类的垂体中叶通常退化，但其内包含一小群与神经垂体存在联系的细胞（POMC 细胞）；而垂体的结节部则环绕垂体的漏斗部与垂体颈，其细长的组织层内含有分泌 LH 的促性腺激素细胞与分泌 TSH 的促甲状腺素细胞。

与腺垂体不同，神经垂体主要由神经组织构成，在胚胎发育时期由漏斗管的神经外胚层向下延伸发育而成。因此，它是下丘脑的直接延伸。神经垂体包括垂体颈与垂体神经部（垂体后叶）。视上核与室旁核内分别包含能够产生催产素和血管升压素（AVP，也被称为抗利尿激素，ADH）的大细胞神经元。这些神经元的轴突投射至神经垂体，在那里将产生的催产素和血管升压素通过毛细血管网汇流至垂体静脉（即直接进入血液循环）。神经垂体内还存在一类称为垂体细胞的神经胶质细胞，当神经活动兴奋或静息时，垂体细胞也会相应地包绕分泌激素的大神经元终末树突或形变收缩与其终末树突分离。

（二）促性腺激素释放激素（GnRH）：生殖中枢调控的共同通路

促性腺激素释放激素（GnRH）曾被称作促黄体生成素释放激素，是由一小群特定的下丘脑神经元所合成与分泌的。GnRH 最初是从猪的下丘脑中分离纯化得来，人们发现它可以刺激垂体促性腺激素的释放。

GnRH 的主要功能是调控垂体促性腺激素的分泌,但有研究发现, GnRH 对多种组织具有自分泌和旁分泌调控功能(如卵巢、胎盘等)。

GnRH 分泌的调控非常复杂且包含多条信号通路,正是这样才可能保障生殖中枢功能的稳定。但除 GnRH 以外,目前尚未发现其他调控促性腺激素(Gn)分泌的方式。因此,目前认为,自然的生育完全依赖于正常的 GnRH 分泌功能。例如, GnRH-1 基因突变的小鼠其性腺功能十分低下,但当外源性注射 GnRH-1 或移植胎鼠的 GnRH 神经元时,其生殖功能即可恢复。与之类似的是,许多 GnRH 基因突变导致的无 GnRH 分泌(或水平十分低下)的病人也会产生性成熟障碍、促性腺激素分泌不足、性生育力低下及不孕的症状,也能够通过外源性补充 GnRH 的治疗使症状完全消失。

GnRH 的分泌受包括性激素、摄食及应激状态等许多因素的影响。在某些哺乳动物中, GnRH 的分泌还受昼夜节律、光照周期(季节性哺乳的动物,如绵羊)、社交信号及信息素的影响。

1. GnRH 的结构 GnRH (主要指 GnRH-1) 是一类十肽,其一级结构即氨基酸序列为(焦酚)谷氨酸-组氨酸-色氨酸-丝氨酸-酪氨酸-甘氨酸-亮氨酸-精氨酸-脯氨酸-甘氨酸。

氨酸-精氨酸-脯氨酸-甘氨酸-氨基。所有的哺乳动物的 GnRH 的蛋白质一级结构基本相同,除了中间的酪氨酸-甘氨酸-亮氨酸-精氨酸以外, GnRH 的氨基酸在脊椎动物中高度保守。GNRH-1 基因位于 8 号染色体短臂(8p11.2-p21),编码一个名为促性腺激素释放激素原的包含 92 个氨基酸的多肽前体。该多肽包括一个信号序列(23 个氨基酸), GnRH 十肽(10 个氨基酸),一个蛋白水解位点(3 个氨基酸)及 GnRH 相关肽(56 个氨基酸)(图 1-6)。其中, GnRH 相关肽能够促进促性腺激素分泌并抑制催乳素的分泌,尽管其具体的生理作用仍不清楚。GnRH 通过与 GnRH-I 型受体结合发挥作用。

GnRH 的另一亚型 GnRH-2 及其受体在包括人类在内的多个物种中均存在。GnRH-2 也是一类十肽,其一级结构与 GnRH-1 类似:(焦酚)谷氨酸-组氨酸-色氨酸-丝氨酸-组氨酸-甘氨酸-色氨酸-酪氨酸-脯氨酸-甘氨酸-氨基(下划线标记与 GnRH-1 结构不同之处)。与 GnRH-1 不同,编码 GnRH-2 的基因位于 20 号染色体(20p13)。GnRH-2 在中枢神经系统内外均广泛表达,在某些物种的生育行为的调控中可能具有一定的作用。在低等生物中, GnRH-2 通过其独有的受体,在结构功能方面发挥与

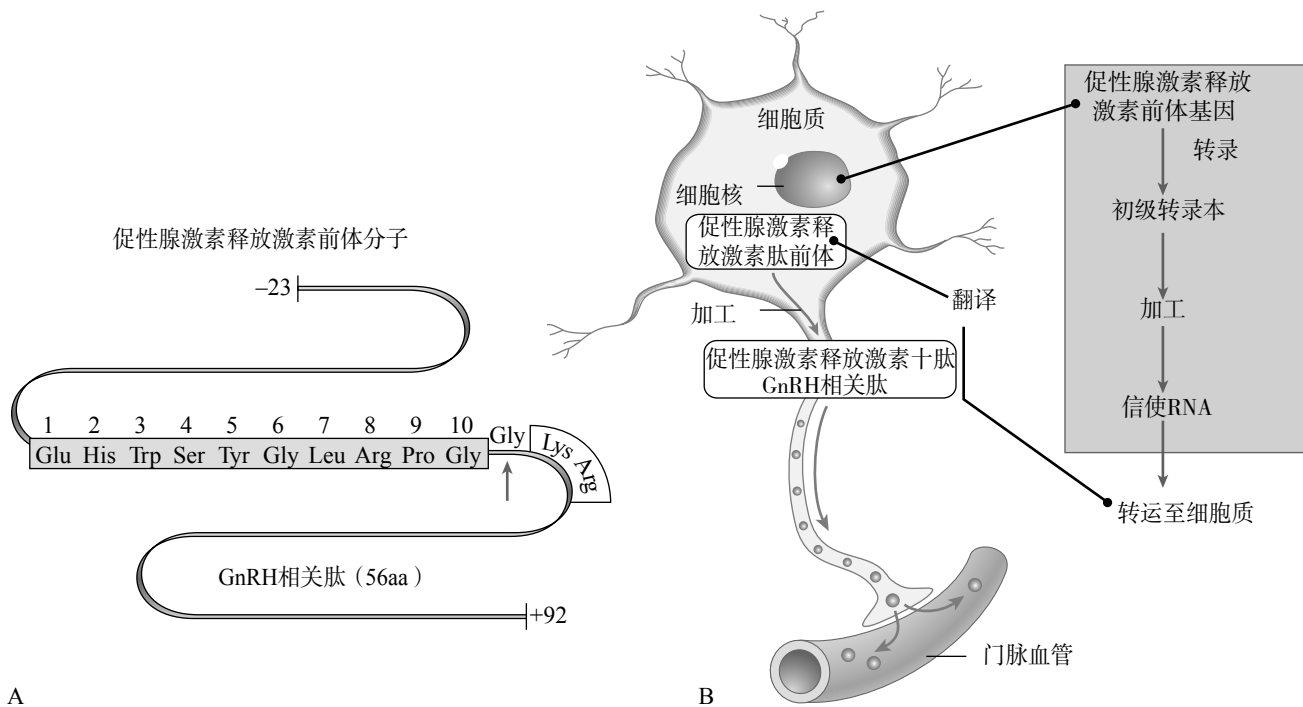


图 1-6 GnRH 分泌

A. GnRH 的前体分子, 包含 23 个氨基酸的序列、GnRH、蛋白水解位点(甘氨酸-赖氨酸-精氨酸)及 GnRH 相关肽。箭头指示蛋白水解清除及 C-酰胺化位点。B. 神经性 GnRH 合成与分泌

GnRH-1型受体截然不同的作用。而尽管人体中存在GnRH-2受体的同源基因,但由于该基因存在一个移码突变而提前出现终止密码子,因此,人体中的GnRH-2信号也是通过GnRH-1型受体发挥作用的。目前尚不清楚人体中GnRH-2是否具有具体的生理作用。

2. GnRH神经元的解剖结构 GnRH神经元是下丘脑中一类异质性很强的细胞群体,总计仅有1500~2000个,大多数GnRH细胞体位于弓状核漏斗部(即下丘脑内侧基底部)和视前叶中部。尽管GnRH神经元在解剖上分布相对分散,但在功能上却具有协同性。除了与其他神经元有连接外,GnRH神经元之间也形成了大量的相互连接。目前认为,弓状核中的GnRH神经元对于促性腺激素的分泌必不可少,其轴突沿GnRH漏斗部向正中隆起投射。而下丘脑前叶和后叶的GnRH神经元分别向边缘系统和神经垂体投射,其生理功能仍不清楚,其中的某些回路系统可能与多种行为反应相关。

3. 胚胎期GnRH神经网络的发育 脊椎动物的GnRH神经元在中枢神经系统的发育中作用非常独特。其最初起源于中枢系统之外的鼻基板(有时也被称为嗅基板),但有胚胎鼻外植体培养试验及胚胎(小鼠)头部组织切片证实,GnRH神经元在胚胎发育期会迁徙进入中枢神经系统。GnRH神经元的迁徙路径最初是通过小鼠不同胚胎发育时期的GnRH免疫组化染色阳性的细胞的位置绘制的(图1-7)。具体来说,在小鼠胚胎10~11d,GnRH阳性细胞出现在鼻基板内。在胚胎13d时GnRH阳性细胞迁徙至筛板附近,而胚胎14d时则已到达下丘脑,逐渐接近胚胎16d时下丘脑中的终点。这条迁徙路径在哺乳动物中相对保守,在非人灵长类动物与人类中也已得到证实。

GnRH神经元的顺利迁徙与嗅觉系统的正常发育密不可分,可能也侧面反映了哺乳动物进化中生殖系统与嗅觉系统(如信息素)间的紧密联系。鼻基板可以发育产生鼻上皮与嗅觉神经元,而后的轴突会投射到嗅球。目前认为,嗅觉神经元中的犁鼻神经元就有轴突从犁鼻神经发出后延伸至嗅球,它们与信息素的感受相关。还有一部分嗅觉神经元(犁鼻神经元)的轴突在鼻基板形成神经束后向下丘脑放射。这些轴突的重要意义还在于,它们可以引导GnRH神经元沿轴突迁徙,通过鼻上皮穿过前脑,之后到达最终的目的地下丘脑。

GnRH神经元的迁徙依赖于嗅觉系统的正常发

育,可以用卡尔曼综合征(Kallmann syndrome)作为例证。卡尔曼综合征是一类先天性促性腺激素分泌缺失或低下,性腺功能减退,并伴有嗅觉缺失的疾病。患者由于嗅觉系统发育异常,其GnRH神经元无法沿正确的路径迁徙至下丘脑。卡尔曼综合征最先被鉴定出的病因是KAL1基因的缺失。KAL1基因位于X染色体(Xp22.3),编码一种表达于嗅球的分泌型糖蛋白anosmin-1。尽管具体机制尚不清楚,但目前认为,anosmin-1对于GnRH神经元迁徙出鼻基板时所依赖的嗅觉元件的形成具有重要作用。有1例对人妊娠19周的X连锁卡尔曼综合征胎儿的报道证实,位于筛板后表面的犁鼻神经和嗅神经丛中的GnRH阳性细胞,其嗅神经轴突与嗅球均缺失。在另一项对于人X连锁卡尔曼综合征胎儿(妊娠16周)的研究也发现,患病胎儿的GnRH神经元仅分布于鼻黏膜的神经束末端。该综合征提示,若嗅神经系统引导迁徙的框架缺失,GnRH迁徙至下丘脑的过程就不能实现,也就无法释放GnRH进入垂体门脉系统了。

目前,已陆续有若干和卡尔曼综合征发生有关的单基因突变被鉴定出来。例如,前动力蛋白2(PROK2)及其受体(PROKR2)、纤维母细胞生长因子-8(FGF8)及其受体(FGFR8)、鼻胚胎促黄体素释放激素因子(NELF)及染色质螺旋酶DNA结合蛋白7(CHD7)等基因的突变。这些基因的功能都通过基因敲除小鼠的实验进一步得到了验证。例如,PROK2或PROKR2缺失的胎鼠,其绝大多数GnRH神经元会滞留在嗅/犁鼻神经网内,只有极少数能够迁徙至下丘脑。然而,尽管这些基因的产物对于GnRH神经元的发生具有重要的作用,但具体的机制仍不清楚。

通过小鼠实验,人们还发掘出许多对于胚胎时期GnRH神经元迁徙可能具有重要影响的因素。例如,在小鼠GnRH神经元表达的趋化因子受体4(CXCR4)可以与一种趋化因子机制细胞衍生因子1(SDF-1)的分泌蛋白相互作用,在鼻间质中呈浓度梯度表达,其中以筛板处浓度最高。这种浓度梯度为GnRH神经元迁徙至筛板提供了方向信息——CXCR4基因敲除小鼠中,鼻间隔内迁徙的GnRH阳性细胞数量较正常小鼠显著减少。再例如,犁鼻神经向腹侧下丘脑的尾丛的延伸过程需要轴突导向因子1(netrin-1)间的互相作用。Netrin-1在下丘脑中也呈梯度表达,其受体是结肠癌缺失因子(DCC)。有研究发现,netrin-1或DCC敲除的胎鼠,其犁鼻神经尾丛并不向

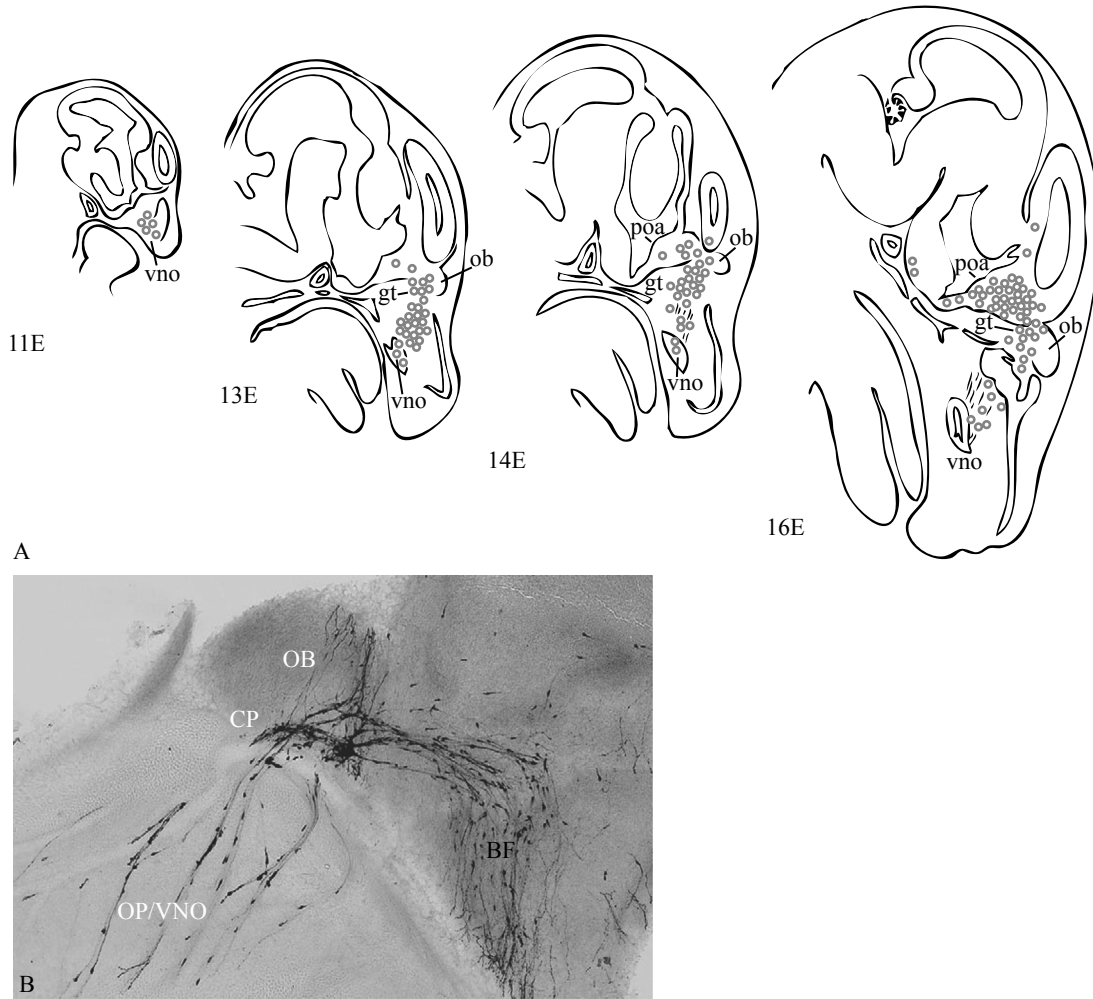


图 1-7 胚胎发育期 GnRH 神经元的迁徙

A. GnRH 阳性细胞（小圈）在不同胚胎发育时期的位置。胚胎 11d 时，GnRH 细胞位于鼻（嗅）基板（vno）处。GnRH 细胞通过筛板向嗅球（ob）迁徙。随后 GnRH 神经元沿犁鼻神经尾部向前脑和下丘脑迁徙。而在胚胎 16d 时，GnRH 神经元主要位于视前区（poa）。gt. 终末神经节

[图片摘自 Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Neurons. *Nature*, 1989 (338): 161-164.]

B. 大脑矢状面切片（小鼠，胚胎 15d）指示出 GnRH 细胞迁徙途径。阳性染色的是 GnRH 与外周蛋白（神经中间纤维）。OP/VNO. 嗅基板 - 犁鼻器；CP. 筛板；OB. 嗅球；BF. 前脑基底部分

[图片来源于 Wierman, ME, Pawlowski JE, Allen MP, et al. Molecular mechanisms of gonadotropin-releasing hormone neuronal migration. *Trends Endocrinol Metab*, 2004 (15): 96-102.]

腹侧下丘脑方向延伸，而是向大脑皮质投射，因而其 GnRH 神经元也将沿着该路径迁徙至大脑皮质。在类似嗅神经向下丘脑的延伸和 GnRH 神经元与嗅 / 犁鼻神经间相联系中起作用的许多相互作用均已被研究证实，但在人体中是否也存在这些作用机制尚不知晓。目前尚未见人类 DCC 或 netrin-1 基因突变导致 GnRH 神经元迁徙停滞的相关报道。

在进入下丘脑后，GnRH 神经元与嗅神经轴突分离并散布开来。接下来，在完成关键的 GnRH 神经元轴突向正中隆起投射这一步后，GnRH 神经元就能

够向垂体门脉系统释放 GnRH 了。

4. GnRH 神经元兴奋与 GnRH 分泌 GnRH 神经元兴奋的标志是产生动作电位，其动作电位的模式与频率是可变的。目前通常认为，GnRH 分泌的变化与 GnRH 神经元兴奋频率的改变有关，尽管两者的具体关系仍不清楚。GnRH 神经元似乎具有自己固有的兴奋模式（如高频兴奋和低频兴奋），但它们也会接受神经递质与神经调质（如谷氨酸、 γ -氨基丁酸、kisspeptin）的调节。虽然性激素能够显著影响 GnRH 神经元的兴奋频率，但 GnRH 神经元并不