

# 子宫内膜分泌不良不孕妇女内膜胞浆女性激素受体和相关血清激素水平关系探讨

凌玲\* 邝健全 郑惠国

(孙逸仙纪念医院妇产科)

**提 要** 本文对内膜分泌不良妇女子宫内膜胞浆雌、孕激素受体含量变化及血清雌二醇、孕酮、促卵泡成熟激素及垂体泌乳素水平进行了分析讨论,了解子宫内膜发育与雌、孕激素受体及血清有关激素之间的关系。结果表明,内膜分泌不良组与对照组比较,雌激素受体含量明显降低 ( $P < 0.005$ ),孕激素受体含量同时降低 ( $P < 0.05$ )。提示不孕妇女子宫内膜分泌不良,可能是由于组织胞浆雌、孕激素受体含量降低,使其对相应激素的反应性下降所致。建议对这类患者的治疗方案应从激素水平及受体含量两方面进行考虑。

**关键词** 子宫内膜分泌不良 不孕 内膜胞浆雌、孕激素受体 雌二醇 孕酮 促卵泡成熟激素 垂体泌乳素

子宫内膜分泌不良,除黄体功能不全可视作为重要病因外<sup>[1]</sup>,Keller<sup>[2]</sup>对某些已诊断为黄体功能不全的病例进行了内膜组织孕酮受体含量分析,结果显示内膜分泌不良的另一重要原因可能与组织内受体含量下降有关。Keller 采用了“假性黄体功能不全”描述这一情况。Laukainen<sup>[3]</sup> Gautray<sup>[4]</sup>等也通过实验提出了同样观点。本文希望通过更系统的分析,包括病人血清雌二醇( $E_2$ )、孕酮(P)、垂体泌乳素(PRL),促卵泡成熟激素(FSH)及子宫内膜组织胞浆雌、孕激素受体(EcR、PcR)含量测定,比较内膜分泌正常与分泌不良两种情况,并观察各指标的变化,进一步了解内膜发育-受体-激素三者之间的相互关系。

## 材 料 和 方 法

### 一、研究对象

本文依据 Noyes<sup>[5]</sup>提出的经典子宫内膜组织学鉴定标准,将组织学鉴定期与实际月经周期相符者作为对照组(照片1,见插页),组织学鉴定期早于实际月经周期3天或以上者,腺体,间质及血管发育不同步者,作为内膜分泌不良组(照片2,见插页)。

两组在同一条件下测定血清  $E_2$ 、P、FSH、PRL 及组织 EcR, PcR, 不孕年龄在 35 岁以

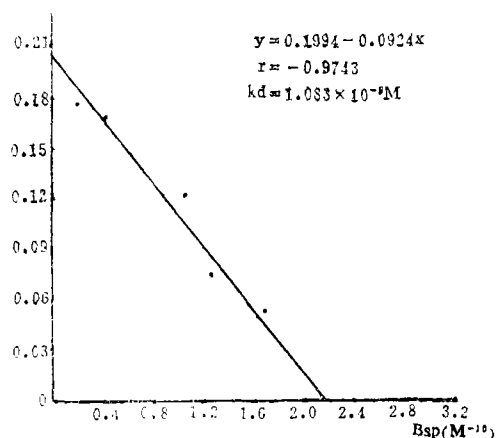
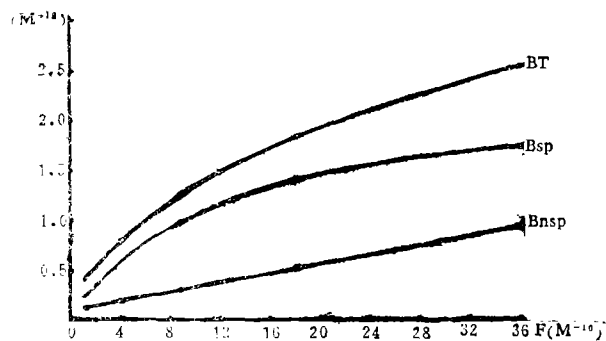


图1 EcR 饱和曲线及 Scatchard 图

\*研究生

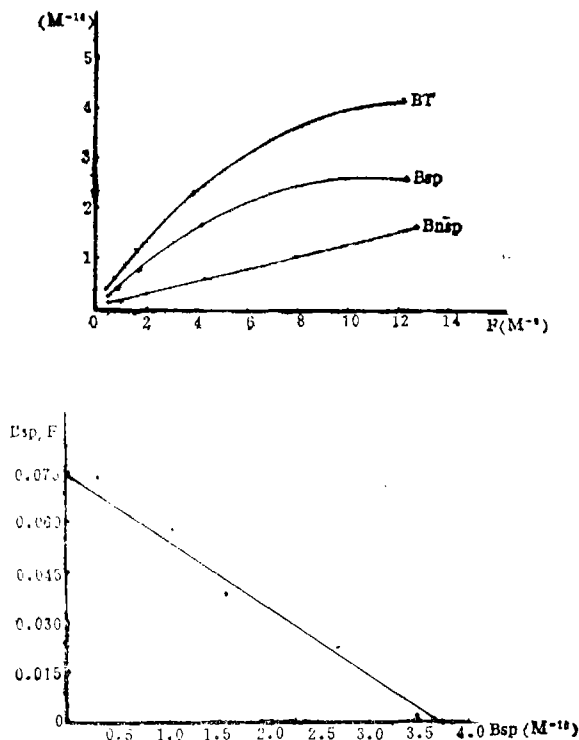


图2 EcR 饱和结合曲线及 Scatchard图

下, BBT 连续记录三个周期以上为双相型, 月经周期规则, 受检前一个月以上禁用任何激素类药物, 在受检月经周期的黄体中期(月经第20~23天), 于上午8~8:30取血, 在同一个月经周期末, 预期月经来潮前三天内, 在子宫后壁近宫底处取内膜组织约200mg, 分别用于组织学鉴定及 EcR, PcR 定量。

## 二、组织胞浆EcR, PcR含量测定

本实验所采用的 $^3H-E_2$ (2, 4, 6, 7- $^3H$ -17 B Estradiol, 86ci/mmol)及 $^3H-P$ (1, 2, 6, 7- $^3H$ -Progesterone, 96ci/mmol)均为中国科学院上海核技术开发公司产品。实验方法参照 Bayard<sup>[6]</sup>介绍的葡聚糖包裹活性碳(DCC)放射受体分析法。具体操作过程是: 在0~4℃条件下, 将组织匀浆, 所得匀浆液经800g×10分钟以除去内源性激素后, 再以4000g×40分钟离心, 弃去沉淀, 加入DCC悬液, 振荡吸附10分钟离心, 留上清液待测受体含量。测

定时分别将上清液与 $^3H-E_2$ ,  $^3H-P$ 孵育16~20小时, 测定其总结合量, 并分别加入过量未标记配体, 以测定 $^3H-E_2$ 与 $^3H-P$ 的非特异结合量。最后采用DCC除去游离激素, 测定已与受体结合的标记配基放射性强度。受体浓度以fmol/mg蛋白表示, 胞浆蛋白浓度用Lowry法<sup>[7]</sup>测定, 以西德Serva公司牛血清蛋白为标准, 含氮纯度>99%。

## 三、血清激素水平测定

血清 $E_2P$ , FSH, PRL四种激素均采用放射免疫分析法进行定量测定。血清标本按要求获取, 即置-20℃冰箱保存待测。 $E_2$ 、P采用上海第二医科大学内分泌研究所生产的药盒测定; PRL采用美国DPC诊断仪器公司药盒; FSH则为上海生物制品所生产的药盒。

## 结 果

### 一、子宫内膜 EcR, PcR 饱和曲线及其 Scatchard 图

为了鉴定本实验所测 EcR, PcR 是否符合受体蛋白高亲和性, 低容量的衡量指标, 作饱和结合实验及 Scatchard 图分析。结果如图(1, 2)。EcR kd 值 =  $1.083 \times 10^{-9}M$ , PcR kd 值 =  $4.97 \times 10^{-9}M$ 。

### 二、对照组与内膜分泌不良组的 EcR, PcR 含量比较

对照组17例, 测得子宫内膜 EcR 为  $128.25 \pm 53.27$  fmol/mg 蛋白(范围50.88~263.4 fmol/mg 蛋白); PcR 为  $67.17 \pm 45.76$  fmol/mg 蛋白(范围9.71~138.68 fmol/mg 蛋白)。内膜分泌不良组14例, 测得其 EcR 为  $66.86 \pm 49.05$  fmol/mg 蛋白(范围3.28~164.99 fmol/mg 蛋白); PcR 为  $33.42 \pm 28.93$  fmol/mg 蛋白(范围1.11~71.8 fmol/mg 蛋白)。将两组 EcR 及 PcR 进行 t 检验, 结果表明两组间 EcR 均值有极显著性差异, ( $t = 3.324$ ,  $P < 0.005$ ); PcR 均值有显著性差异( $t = 2.393$ ,  $P < 0.05$ ), 参见图3。

### 三、对照组与内膜分泌不良组的血清 $E_2$ 、P、FSH 及 PRL 含量比较

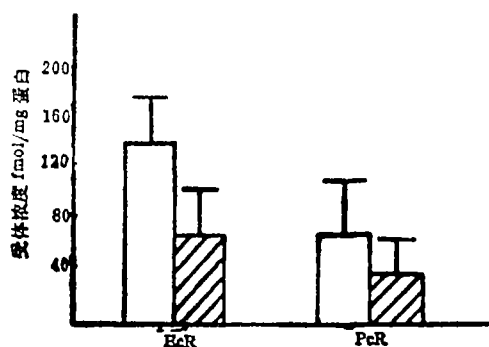


图3 对照组与子宫内膜分泌不良组子宫内膜 EcR  
PcR 含量比较

将对照组与内膜分泌不良不孕妇女黄体中期  $E_2$ , P, FSH 及 PRL 水平 进行比较, 以了解这几种激素与子宫内膜发育的关系, 经统计学 t 检验, 对照组与内膜分泌不良组二者间四种血清激素均值, 未见显著性差异 (附表)。

#### 四、胞浆 EcR、PcR 与血清 $E_2$ 、P、FSH、PRL 关系

采用统计学二元直线相关法分析对照组与内膜分泌不良组胞浆 EcR, PcR 与血清四种激素水平之间的相关性, 经显著性检验后, 未显示黄体中期血清  $E_2$ 、P、FSH、PRL 与内膜组

表 对照组与子宫内膜分泌不良组血清 P、 $E_2$ 、FSH、PRL 的比较

| 组 别   | PRL(ng/ml)    | FSH(miu/ml) | $E_2$ (Pg/ml)   | P(ng/ml)    |
|-------|---------------|-------------|-----------------|-------------|
|       | n = 15        | n = 16      | n = 17          | n = 17      |
| 对照组   | 25.63 ± 12.17 | 4.26 ± 3.25 | 203.22 ± 102.10 | 9.84 ± 2.9  |
| 内 膜 分 | n = 14        | n = 14      | n = 14          | n = 14      |
| 泌不良组  | 25.37 ± 15.28 | 4.35 ± 3.15 | 203.56 ± 170.17 | 7.52 ± 4.41 |

$E_2$ 、P、FSH、PRL 四种血清值两组比较  $P > 0.05$

织 EcR, PcR 两两间存在相关性。

## 讨 论

本文对内膜分泌不良者从血清  $E_2$ 、P 等激素及靶组织形态和组织胞浆受体含量三方面进行了探讨。此外还测定了血清 FSH, PRL 两种下丘脑激素, 并分析了这两种激素与 EcR、PcR 之间的关系。结果表明, 当内膜分泌不良时, 血清激素水平与对照组比较并无显著性差异, 而此时组织 EcR, PcR 显示明显低值。表明在这部分病人中, 受体含量下降是组织内膜分泌不良的重要影响因素。结果与 Laatikainen<sup>[3]</sup>等相似。内膜分泌不良可使受精卵着床及早期妊娠的维持发生障碍, 造成不孕或极早期流产。因此, 在部分原因不明的不孕病人中, 子宫内膜 EcR、PcR 含量异常, 应视为必须考虑的因素之一。目前许多实验证实血循环中的雌激素对受体 (EcR, PcR) 有正向调节作用, 而孕激素类则为负向调节作用<sup>[8,9]</sup>。依此机理,

Laatikainen 和 Goldstein<sup>[11]</sup> 曾提出, 在月经早、中期设法提高血循环中雌激素水平, 增加组织中 EcR 及 PcR 含量, 以改善内膜组织对激素的反应性, 治愈内膜分泌不良。本文资料支持这一建议。在临床治疗内膜分泌不良病人, 尤其是那些对孕酮治疗反应不佳患者, 应进行内膜组织受体含量分析, 以确定某些“假性黄体功能不全”病例, 对这类情况不应单独使用抑制受体合成的孕酮类药物, 而应选择能同时提高机体雌、孕激素水平的药物治疗为妥。

(承本院妇科放免室及病理室同志协助血清四种激素水平测定及子宫内膜组织学诊断, 特此致谢)

## 参 考 文 献

- [1] Jones GS. The luteal phase defect. Fertil Steril 1966;27:35.
- [2] Keller DW. et al. Pseudocorpus luteum insufficiency: A local defect of progesterone action

- on endometrial stroma. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48:127.
- [3] Laatikainen T, et al. Progesterin receptor levels in endometrium with delayed or incomplete secretory changes. Obstet Gynecol. 1983;62:592.
- [4] Gautray JP, et al. Clinical investigation of the menstrual cycle. Clinical, endometrial, and endocrins aspects of luteal defect. Fertil Steril 1981; 35:296.
- [5] Noyes, RW, et, al. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril 1950;1:3.
- [6] Bayard F, et al. Cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human endometrium. J Clin Endocrinol Metab 1978; 46:63.
- [7] Lowry CH, et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Bio Chem 1952; 193:265.
- [8] Scatchard G. The attraction of protein for small molecules and ions. Ann NY Acad Sci 1949;51:660.
- (9) 牛恩美, 等. 116例正常月经周期妇女子宫内膜胞浆雌、孕激素受体含量的研究. 生殖与避孕 1984; 4:33.
- [10] Natrahan PK et al. The effects of progesterin on estrogen and progesterin receptors in human endometrium. J Reprod Med 1982; 27:227.
- [11] Goldstein D, et al. Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. Fertil Steril 1982;37:3400.

# On the Relation between the Contents of Cytosol Estrogen and Progesterin Receptors and Serum Levels of Estradiol, Progesterone, FSH, PRL in Infertile Women with Inadequate Secretory Endometrium

Ling Ling      Kuang Jianquan      Zheng huiguo

(Department of Gynecology and Obstetrics, Sun Yat-Sen Memorial Hospital)

## Abstract

Fourteen patients with inadequate secretory endometrium were analysed between their serum levels of estradiol, ( $E_2$ ), Progesterone (P), FSH, PRL and cytosol estrogen and progesterin receptors (EcR, PcR) contents in the endometrial tissues. The result shows that EcR and PcR are significantly lower ( $EcR:P<0.005$ ;  $P<0.05$ ) in the patients than that of control group. It seems that inadequate maturation of the endometrium correlated with insufficient development of EcR and PCR contents rather than with decrease of serum  $E_2$ , P FSH and PRL levels. Perhaps the reactivity of the tissue to the correlative hormones is caused by the decrease of EcR and PCR contents. The report suggests that when the patients are treated, the hormones level in the blood circulation and the EcR, PcR contents in the tissue both should be considered at the same time.

Key words    Inadequate secretory endometrium    Infertility    Cytosol estrogen and progesterin treceptors    Estradiol    Progesterone    FSH    PRL

# 子宫内膜分泌不良不孕妇女内膜胞浆女性激素受体和相关血清激素水平关系探讨 (正文见第9页)

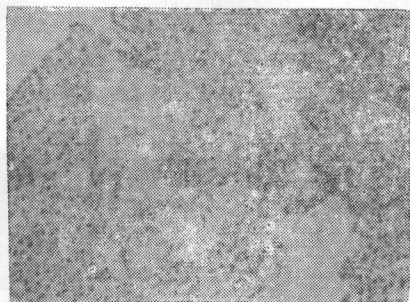


图1 对照组子宫内膜 Date: 经期第27天, 实际经期第28天

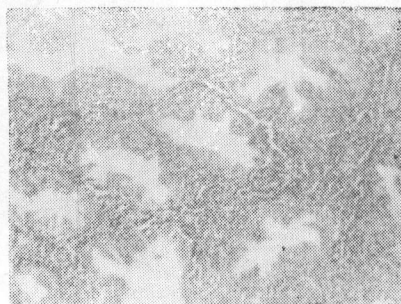


图2 内膜内分泌不良组内膜, Date: 经期第24天, 实际经期第28天

## 恶性黑色素瘤的免疫组化和透射电镜诊断 (正文见第61页)

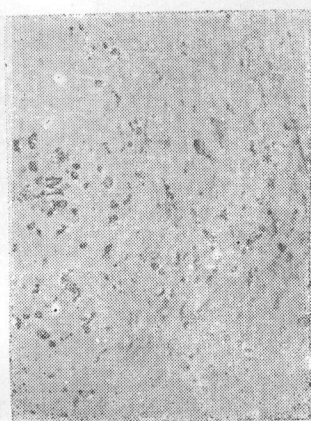


图1 中等色素性恶黑瘤组织中可见中等量黑色素(M), S-100染色呈弥漫云雾状弱至中度阳性(※) S-100染色 × 100

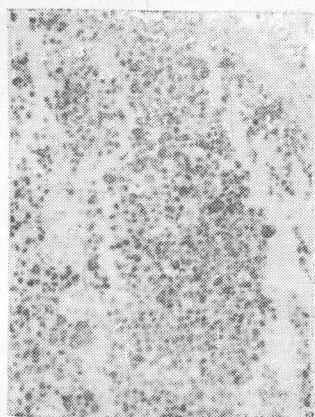


图2 无色素性恶黑瘤组织无黑色素, 瘤细胞S-100染色呈粗颗粒状棕红色强阳性 S-100染色 × 100

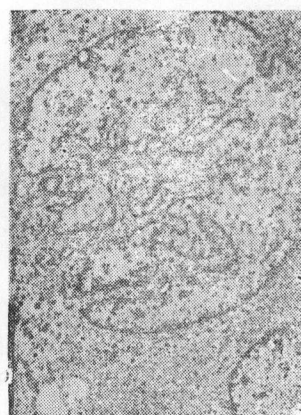


图3 无色素性恶黑瘤, 图示瘤细胞核畸形, 胞浆内仅见少量体积很小的前黑色素小体 (※) EM × 6,000

## 应用等电聚焦检测新鲜血液及血痕酸性磷酸酶表型 (正文见第63页)

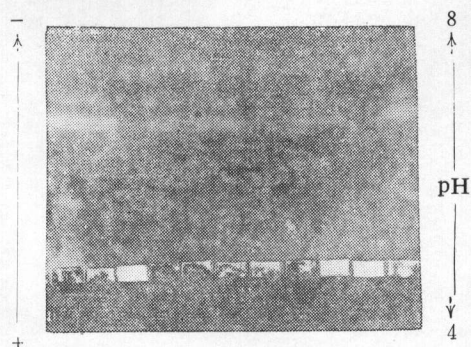


图1 EAP表型等电聚焦电泳图谱1, 2, 6, 9, 11号标本为EAP B-B型; 3, 10号标本为EAPA-A型; 4, 5, 7, 8号标本为EAPB-A型。其中7, 9, 10号标本为室温下保存的血痕