

女性周期的数理分析

马大风

(长春师范学院物理系)

王恩实

(吉林建工学院基础部)

刘秉正

赵振业

(东北师大物理系)

正常育龄妇女,有以二十八天左右的所谓女性周期(又称月经周期),在此周期中整个女性生殖系统,特别是性激素呈现规律性的变化。这是一个多级(卵巢、垂体、下丘脑以及中枢神经),多种激素(雌激素、孕激素、促黄体素,促滤泡素及促黄体素释放激素)相互联系,相互制约,精密协调地进行变化的整体。过去有人对此类周期过程作过唯象的数学描述,如井上昌次郎等曾对鼠的动情周期做了研究^[1],但用的是较简单的线性方程;Bogumil 等对女性周期也进行了计算^[2],用的方程有一部分类似经验公式。这些方法都不太理想。从物理学的观点来看,生物的这类有序现象就是非平衡理论中的所谓自组织现象;从控制论来看,这就是闭环自动控制系统。

下面我们对影响女性周期的主要因素进行估价。当然我们不能用方程表示这现象的机制,而是在影响女性周期的有关量之间建立一个定量的关系。这种定量关系对妇科生理和病理研究以及计划生育研究不会没有好处的。

一、关于女性周期系统变量的简化假设

按通常观点,构成此周期的系统是神经中枢一下丘脑—垂体—卵巢轴,它们的作用机制极为错综复杂,有许多机制至今尚不完全清楚。此外,影响这个系统的多种激素有的变化规律也不十分清楚。为了便于分析,必须做如下的简化假设:

1. 忽略各处血浆里激素浓度的差别。下丘

脑或垂体距卵巢较远,但是,由于循环作用,各处血浆中各种激素浓度可以认为是均匀的,即可以不考虑扩散效应带来的复杂性。

2. 体循环垂体门脉系统以及各器官内部之间激素浓度的差别自然都是很大的。为简化计,假设每一种激素在各处的浓度相互成比例。另外,雌激素等类固醇激素在血浆中大部分是以结合球蛋白(SHBG)形式存在,小部分以游离形式存在。实验测得的血液中激素浓度是这两部分之和(总浓度)。可以认为此总浓度与游离部分的浓度成比例。

3. 近来发现,雄激素(AH)、催乳素(PRL)和前列腺素(PG)对妇女的促性腺激素(FSH和LH)雌激素以至卵泡和黄体的发育和功能都有影响。但作为初步近似,三者均可忽略不计。理由如下:

各种雄激素在女性周期中的变化都比较小^[3,4]。而它除作为雌激素的前体(这一点自然地计入在雌激素的产生里面)外,对女性激素周期影响比较小。另外,从一些外源性实验结果看,雄激素主要是对FSH和LH的抑制作用。但是,从绝经期妇女来看,雄激素的浓度仍很高,而FSH和LH却达到青年妇女的通常值的十来倍。可见它的抑制作用也是很弱的。

实验证明,在女性周期中,催乳素基本上无变化^[5]或变化不如其他促性腺激素和性腺激素突出^[6]。因此可以认为在周期的调节反馈机制中,催乳素的作用也是次要的。

至于前列腺素,近年来发现它对孕酮有刺

激作用,有人却发现它有抑制作用。又有人发现,切除灵长类(包括人)子宫并不影响黄体功能,而妇女的 PG 主要来源于子宫。因此,可以假设即使 PG 对女性周期有影响,也不会很强。

雌激素和孕激素,各包含好几种成分。实验表明,雌激素中的雌二醇(E_2 , 本文简写为 E)和孕激素中的孕酮(PH, 本文简写为 P)的生物学活性远大于其他成分,在反馈控制中,更是由这两种成分起主要作用。因此在雌激素和孕激素中,只考虑雌二醇和孕酮的作用。

至于促性腺素释放激素(因子),现已肯定只有一种释放激素存在,即促黄体激素释放激素^[7] (LHRH, 用 G 表示),它对 FSH 和 LH 都有激活作用。

综上所述,在女性周期中,起决定性作用的激素是 LHRH, FSH, LH, E_2 和 PH 五种。本文的分析就是围绕这五种激素进行的。

此外,考虑到卵泡和黄体的发育在女性周期中起了极重要的作用,引入了卵泡(滤泡)功能度(或活动度,用 f 表示)和黄体功能度(或活动度,用 l 表示)两变量。

因此在分析激素变化规律时,共用了七个变数: G, F, L, E, P, f 和 l 。

4. 许多外源性实验指出,各种激素可以在数分钟最多数十分钟到达靶器官,并发生作用^[8-10]。这表明,如果用天作为时间单位来列出各激素变化的方程,就可以认为各种激素之间的相互作用过程都是瞬时的,即如果激素 A 影响激素 B 的分泌,则 B 的分泌率 $\frac{dB(t)}{dt}$ 是 $A(t)$ 的简单函数

$$\frac{dB(t)}{dt} = F(A(t))$$

5. 激素对靶器官的作用机理,虽已有所了解,但还远不是很清楚的,特别是激素的调节反馈机理的具体生化反应过程更是很不明确。因此目前我们只能按控制论中“黑箱”方法:认为 A 对 B 是激活作用(A 促进 B 的释放,正反馈)则有

$$\frac{dB}{dt} \propto A$$

如 A 对 B 是抑制作用(A 抑制 B 的释放,负反馈)则有

$$\frac{dB}{dt} \propto \frac{1}{1 + KA}$$

或

$$\frac{dB}{dt} \propto \frac{1}{1 + K_1A + K_2A^2}$$

等等。

负反馈也可能为 A 能促进 B 的降解,这时,

$$\frac{dB}{dt} \propto -KA$$

二、各种激素的相互作用及其变化方程

1. 各种激素的分泌、调节

综合生理学上的分析研究结果,整个月经周期中,各种激素的基本相互作用可表示如下:

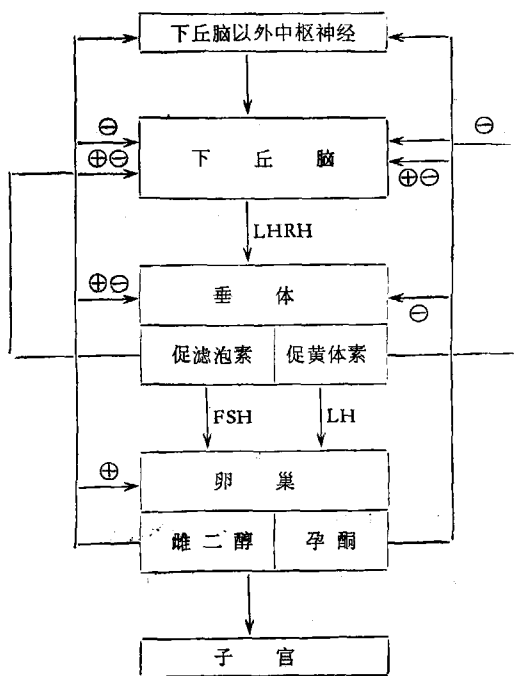


图 1

⊕正反馈 ⊖负反馈

2. 方程

根据前面的假设,可列出下列微分方程:

$$\frac{dF}{dt} = \frac{K_{24}(1 + K_{25}E)G}{1 + K_{11}E + K_{12}P + K_{13}E} - \Gamma_1 F \quad (1)$$

$$\frac{dL}{dt} = \frac{K_{24}(1 + K_{25}E)G}{K_{21} + K_{22}E + K_{23}P} - \Gamma_2 L \quad (2)$$

$$\frac{dE}{dt} = K_{31}Ff + K_{32}Ll - \Gamma_3(E - K_{33}) \quad (3)$$

$$\frac{dP}{dt} = K_{41}Ll - \Gamma_4(P - K_{42}) \quad (4)$$

$$\frac{df}{dt} = K_{51}(E - K_{52}) - \Gamma_5(1 + K_{53}L^2)f \quad (5)$$

$$\frac{dl}{dt} = K_{61}(E - K_{62}) - \Gamma_6 l \quad (6)$$

式中 F, L, E, P, G 分别为血液中 FSH, LH, E_2 , PH, LHRH 的浓度, f 为滤泡期卵巢功能度; l 为黄体期卵巢功能度。 K_{ij} 均为比例系数。 Γ_1, Γ_2 是 FSH 和 LH 的代谢清除率; Γ_3, Γ_4 是雌二醇和孕酮的降解率; Γ_5, Γ_6 则分别代表滤泡和黄体的功能退化系数(退化率)。

生理学以及物理学上都要求所求的系数均大于零。

3. 方程求解

以上方程中大量系数都是未知的, 为了求解, 必须定出系数。我们利用已经测得的女性周期中血清内各激素水平作为已知条件, 经计算, 得到如下具有确定系数的微分方程组。

$$\frac{dF}{dt} = [32.1231(1 + 7.76 \times 10^{-2}E)G] / [1 + 5.8629 \times 10^{-5}E^2 + 3.86128 \times 10^{-1}P + 2.77947 \times 10^{-3}E] - 3.19865F$$

$$\frac{dL}{dt} =$$

$$\frac{85.781773(1 + 7.7 \times 10^{-2}E)G}{1 + 5.503914 \times 10^{-3}E + 1.793952 \times 10^{-1}P} - 16.5967L$$

$$\frac{dE}{dt} = Ff + 11.9Ll - 49.7347(E - 30.9633)$$

$$\frac{dP}{dt} = 0.6Ll - 49.9973(P - 0.31982)$$

$$\frac{df}{dt} = \begin{cases} 0.124469(E - 25.0147) - 0.18(1 + 3.4565 \times 10^{-5}L^2)f & (t \leq 14) \\ -2f & (t > 14) \end{cases}$$

$$\frac{dl}{dt} = 0.016(E - 25.5476) - 0.717l$$

用变步长龙格—库塔 (Runge-Kutta) 方法求这组方程的数值解。

三、结 果

计算机计算结果得到各激素分泌曲线如下 (图 2, 图 3)。

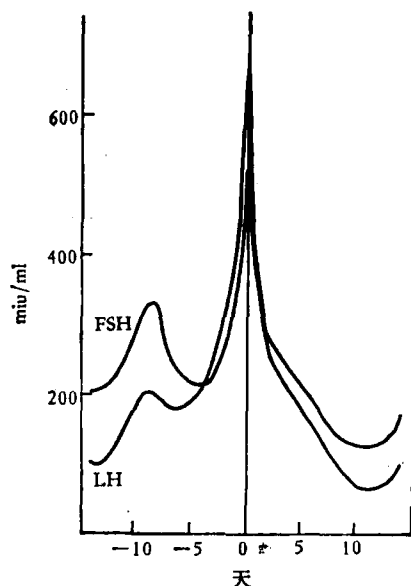


图 2

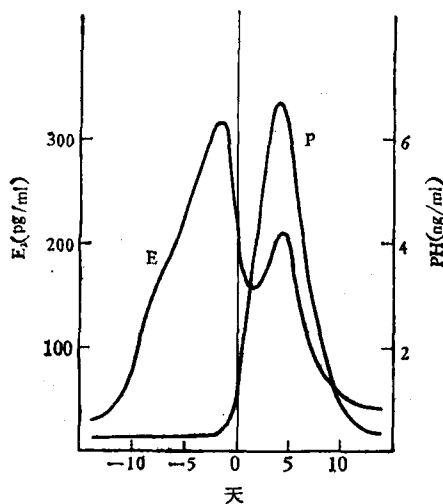


图 3

四、讨 论

1. 计算曲线(图 2, 图 3)与实验曲线^[12]

(图 4, 图 5) 基本相吻合, 说明我们所建立的数学模型较好地反映了女性周期中各种主要因素之间的制约关系。

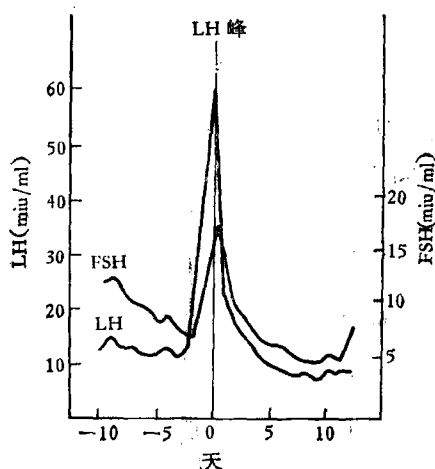


图 4

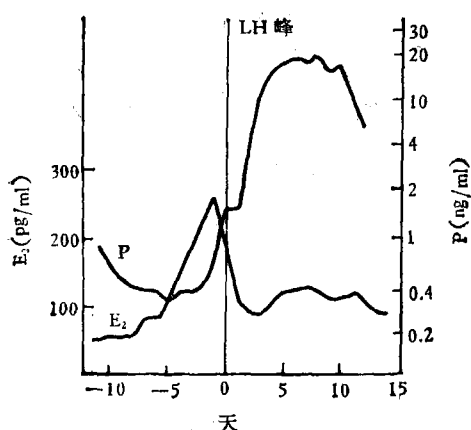


图 5

2. 方程(1)(2)右端相似, 反映了 FSH, LH 受性激素的反馈作用基本相同。方程(1)中第一项分母中含有 E 的二次项, 而方程(2)中只有一次项, 这表明 E 对 FSH 的负反馈作用要强于它对 LH 的负反馈作用。

由于 FSH 和 LH 都是糖蛋白, 分泌机制和所受到的反馈作用应该基本相同。因此, 它们在血液中浓度的变化也几乎是同步的。即除了排卵峰值外, FSH 在周期的第四天左右有一次峰值, LH 也是如此。这与实验结果一致。

3. 实验指出, LH 的半衰期约为三十分钟,

FSH 的半衰期约为三小时^[12], 这说明人体中 FSH 的代谢清除率低于 LH 的代谢清除率, 计算也基本上反映了这一点。即由

$$\Gamma_1 = 3.19865 \quad \Gamma_2 = 16.5976$$

可知

$$\Gamma_1 < \Gamma_2, \quad \frac{\Gamma_2}{\Gamma_1} \approx 5$$

此比值与实验结果基本一致。

实验所得半衰期, 雌二醇约为六分钟, 孕酮约为五分钟^[13]。方程中也体现了这一点。即方程(3)、(4)中的系数

$$\Gamma_3 = 49.7347 \quad \Gamma_4 = 49.9973,$$

基本上相等。

4. 关于 FSH 和 LH 的作用

长期以来人们一直认为促滤泡素, 促黄体素对卵泡和黄体的成长发育有促进作用。我们也曾试图在表示卵泡期和黄体期卵巢功能变化的方程(5)、(6)中, 用与 FSH 和 LH 成比例的项来表示这种关系。但是, 多次计算总得不到合理的结果。因此, 我们认为, 方程(5)、(6)中不存在直接与 FSH 和 LH 成比例的项。这并不是说促滤泡素和促黄体素对卵泡和黄体的变化依赖于雌二醇。而方程(3)(4)表明卵泡和黄体分泌雌二醇是需要促滤泡素和促黄体素的。

A. Crook 等人的研究指出^[14], 卵泡和黄体的发育不需要垂体分泌的促性腺激素。P. Landis, Keyes 等也指出^[15], 黄体的发育离不开雌二醇; 如离开雌二醇, 即过早死掉。近年有研究指出^[16], 促性腺激素的作用主要在于激活合成性激素所必须的各种酶。而方程(5)和(6)所反映的和上面这些说法是比较吻合的, 即 FSH 和 LH 对滤泡和黄体是间接作用。

5. 我们还得到了卵泡期和黄体期卵巢功能随时间变化的曲线(图 6)。

限于目前的研究水平, 精确确定这两个状态量的变化规律是有困难的。但我们认为这两条曲线是合理的。卵泡功能在排卵前一天左右达到极大值, 这与雌二醇的第一个峰值对应。在

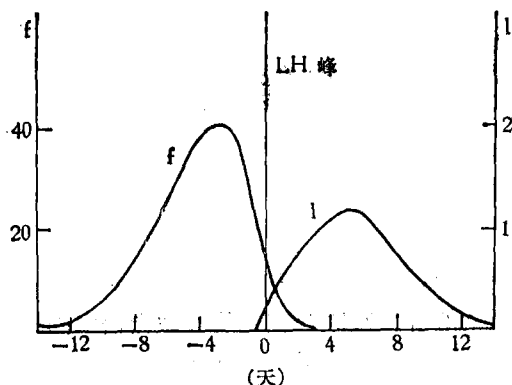


图 6

卵泡期的末期由于 LH 值开始增大,卵泡中有大量 LH 受体出现,开始孕育着黄体的形成,因而使卵泡功能下降。排卵后,卵泡迅速黄体化,因此, f 的曲线骤然下降,到第十六、七天消失。而黄体则很快形成。使黄体期卵巢功能曲线很快上升,并在二十二天前达到极大,此时也正对应着 E 和 P 的峰值。随后黄体萎缩,功能下降,雌二醇和孕酮的浓度曲线也下降。

此外,从 FSH 和 LH 的曲线与 f 和 l 的曲线对比中,也可以看出,卵泡的成长不与 FSH 成比例,而黄体的成长也不与 LH 成比例,否则 FSH 的升降应与 f 的升降同步, LH 的升降应与 l 的升降同步,但实际上 E 的变化基本上跟 f 与 l 之和同步,这也说明了 FSH 和 LH 对卵巢功能的间接作用。

6. 由于排卵机制尚不清楚,我们把排卵期作为间断点来处理。影响排卵的因素有很多,不少人指出,要有 FSH 与 LH 的协同作用。在方程(5)中用 L^2f 项前面的负号表示由于卵泡中 LH 受体的增加,使排卵因素增加。这是因为 LH 对卵泡的成长起抑制作用,当 LH 较

小时它的影响不大;但在 LH 峰值处其影响激增,这就使得卵泡停止发育,准备排卵,从而也使得卵泡分泌的雌二醇在排卵前也开始下降。

此工作只是一个初步的尝试,深入细致的研究尚待进行。

参 考 文 献

- [1] Inoue, S. et al.: *Endocrinol. Japan*, 17 567—583, 1970.
- [2] Bogumil, R.J. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*, 35, 126, 1972.
- [3] Vermeulen, A. and Verdonck, L.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 125, 491, 1976.
- [4] R. Guerreiro, et al.: *Acta Endocrinol.*, 81, 133, 1976.
- [5] Midgley Jr. A. R. and Jaffe R. B.: *Circulating human Prolactin. Endocrinology: Proc. of the 4th Intern. Congress of Endocr.*, Washington, D. C. June 18—24 629, 1972.
- [6] 刘世范等:《生殖与避孕》, 3, 43, 1981.
- [7] Guillemin, R.: *Science*, 202, 390, 1978.
- [8] Yen, S.C., et al.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 35, 931, 1972.
- [9] Baliga B. S.: *Endocrinology*, 94, 815, 1974.
- [10] Convey, E. M. et al.: *J. Clin. Endocr.*, 68, 1—25, 1981.
- [11] Abraham, G. E. et al.: *J. Clin. Endocr. Metabolism*, 34, 312 1972.
- [12] 王淑贞等:《妇产科理论与实践》, p. 92, 上海科技出版社, 1981.
- [13] L. 特雷格(邹继超译):《类固醇激素》, p. 240, 258, 科学出版社, 1980.
- [14] Crooke, A. C. et al.: *Gonadotropin* (ed by Resenberg, E.), Geron-X Inc. Los Altos, Calif., 1968.
- [15] Keyes, P. Landis, et al.: *Ovarian Follicular and Corpus Luteum Function* (ed. by C. P. Channing et al.), p. 459 Plenum Press, New York and London, 1979.
- [16] 同[12], p. 114.

[本文于1984年2月7日收到]