

HỆ SINH SẢN NỮ

Tham khảo Chapter 9. Female Reproductive System

Giải phẫu chức năng

Primordial follicles = nang nguyên thủy

Primary follicle = nang sơ cấp

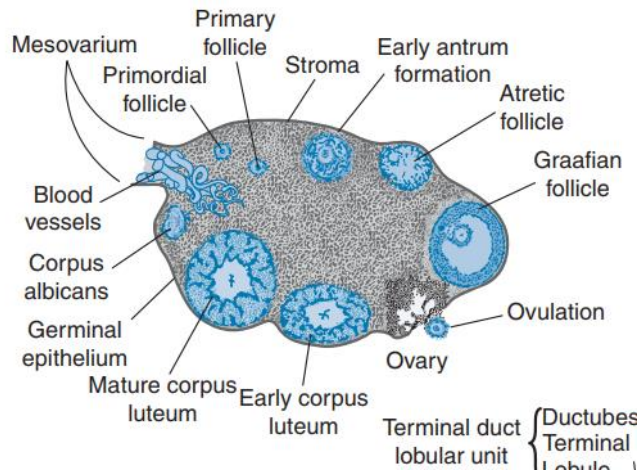
Granulosa cells = tế bào hạt.

Atretic follicle = nang de Graff, nang trưởng thành

Theca cells = tế bào vỏ.

Zona pellucida = glycoprotein-rich eosinophilic material surrounding the oocyte.

Hệ sinh sản nữ bao gồm: buồng trứng, vòi trứng, tử cung, và tuyến vú.



Chức năng điều hòa của Gonadotropin

GnRH điều hòa hoạt động tiết LH ($T_{1/2} = 30$ phút) và FSH ($T_{1/2} = 1-3$ giờ) từ tuyến yên trước. LH có biên độ dao động cao hơn FSH, nồng độ FSH ổn định và ít thay đổi hơn so với LH. GnRH được phóng ra theo xung, với cơ chế chưa hoàn toàn hiểu rõ, tuy nhiên một vài tín hiệu trung tâm và ngoại biên kiểm soát các neuron tiết GnRH đã được phát hiện ở vùng hạ đồi.

- Kích thích tiết GnRH: norepinephrine và neuropeptide Y.
- Ức chế tiết GnRH: β -endorphin, interleukin-1, GABA, dopamine, testosterone (nhờ chuyển sang 17β -estradiol tại hạ đồi)
- Kích thích/ức chế: 17β -estradiol (E_2).

GnRH neuron được kiểm soát bởi **KNDy neuron bởi peptide kisspeptin** (kích thích) hoặc dynorphin, neurokinin (ức chế). KNDy neuron chịu kiểm soát của vỏ não đồng thời của các steroids giới tính từ tầng dưới trục. KNDy đáp ứng kích thích dương của estradiol bằng sự giải phóng lượng lớn kisspeptin.

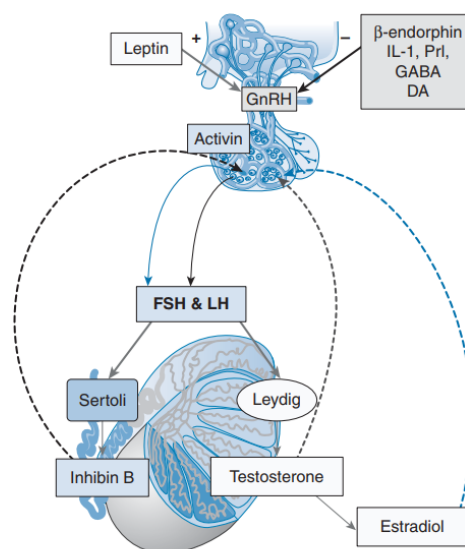
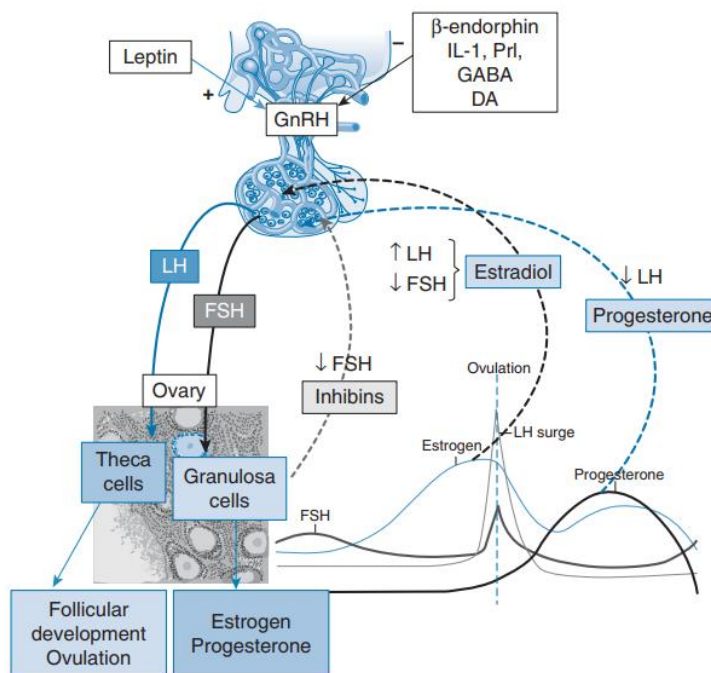


Figure 8–2. Negative feedback regulation of gonadotropin synthesis and release. Gonadotropin release from the anterior pituitary gland is controlled by the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse generator. Factors that stimulate GnRH release include norepinephrine (NE), neuropeptide Y (NPY), and leptin. Factors that inhibit GnRH release include β -endorphin, interleukin 1 (IL-1), γ -aminobutyric acid (GABA), and dopamine (DA) neurons. The activity of the pulse generator and the release of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) are regulated by the gonadal hormones testosterone and inhibin B and by locally produced factors such as activin. Activin interacts with inhibin B, thus increasing FSH β -subunit synthesis. The negative feedback regulation exerted by testosterone is mediated by local conversion to 17β -estradiol.

Tần số phát xung có liên quan đến tỉ lệ tổng hợp FSH hay LH. GnRH có tần số xung chậm thì β -subunit của FSH được sản xuất ưu thế, nhưng nó lại bị ức chế khi GnRH phát xung nhanh hơn, lúc này β -subunits của LH sẽ tăng tổng hợp. Testosterone ức chế tiết LH và FSH ở tuyến yên nhờ được chuyển sang 17β -estradiol tại đây.

Ở nữ, LH kích thích rụng trứng, phóng noãn; duy trì và kích thích hoàng thể tiết progesterone. LH kích thích tế bào vỏ sản xuất androgen. FSH kích thích tế bào hạt tổng hợp estrogen và là động lực chọn lọc noãn nang.

Ở nam, LH điều hòa sự sản xuất *testosterone* từ tế bào Leydig, còn FSH đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của tinh hoàn chưa trưởng thành, đặc biệt trong kiểm soát sự tăng sinh tế bào Sertoli và tăng sinh ống sinh tinh (seminiferous).



Tổng hợp hormone buồng trứng

Estrogen

Androgen

Progesterone

LH thúc đẩy tổng hợp được progesterone chẳng qua là thay đổi biểu hiện enzyme, nên không đi theo con đường chuyển thành estradiol mà thành progesterone.

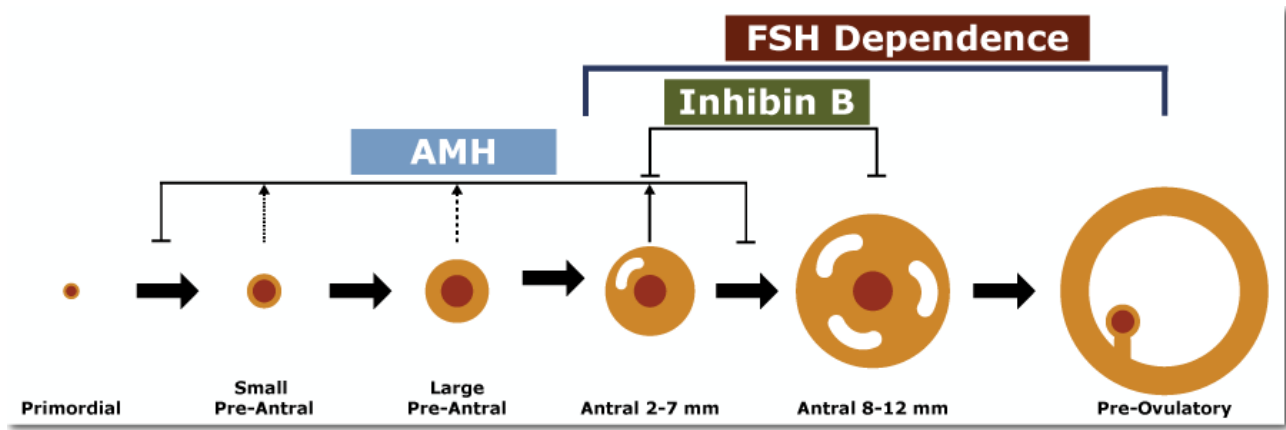
Inhibins

Inhibin được sản xuất từ tế bào hạt dưới sự điều hòa của FSH và LH, và bởi các yếu tố tăng trưởng tại chỗ. Inhibin B là một marker tốt của chức năng tế bào hạt dưới sự kiểm soát của FSH, còn inhibin A là marker của chức năng hoàng thể (corpus luteum) dưới sự kiểm soát của LH. Inhibin kiểm soát FSH và LH bằng cơ chế feedback *lên tuyến yên trước*. Inhibin A tăng vào giữa pha phân tiết, và giảm vào cuối pha phân tiết, giúp cho FSH tăng lên được vào pha noãn nang.

Table 9-1. Production and secretion rates of principal female sex steroid hormones

Hormone	Production/Secretion rate (mg/d)	
	Follicular	Luteal
Progesterone	2/1.7	25/24
Estradiol	0.09/0.08	0.25/0.24
Estrone	0.11/0.08	0.26/0.15
Androstenedione	3.2/2.8	NC
Testosterone	0.19/0.06	NC

NC, no change.



Activin và follistatin

Activin được sản xuất bởi tế bào hạt. Chức năng cận tiết của nó giúp tăng biểu hiện thụ thể FSH trên tế bào hạt, kích thích tế bào hạt tăng sinh, điều chỉnh tổng hợp các hormone sinh dục. Trên trục hạ đồi, activin là đối vận với inhibin.

Buồng trứng kiểm soát hoạt động của GnRH và gonadotropin

Estradiol và progesterone cho feedback lên cả hạ đồi và tuyến yên trước, inhibin chỉ có feedback lên tuyến yên trước.

Pha tăng sinh (pha noãn nang)

Estradiol tăng dần tới giữa chu kỳ, FSH giảm dần. Khi estradiol đủ nồng độ cần thiết, nó tạo **feedback dương lên hạ đồi và tuyến yên trước**, tăng tần suất xung GnRH, tăng biểu hiện thụ thể GnRH ở tuyến yên, dẫn đến LH tăng tiết với tần số xung khoảng 90 phút, tạo ra đỉnh LH. Sau đó 24-36 giờ, (TBL là 36 giờ), hiện tượng phóng noãn xảy ra. Inhibin B được sản xuất bởi các nang có hóc, đạt đỉnh sau 4 ngày FSH đạt đỉnh giảm nồng độ đột ngột 2 ngày trước khi phóng noãn. Inhibin A tăng dần từ cuối pha nang noãn.

Pha phân tiết (pha hoàng thể)

Progesterone tăng dần, **tạo feedback âm lên hạ đồi và tuyến yên**, làm giảm dần nồng độ LH. LH chịu trách nhiệm bảo vệ sự toàn vẹn của hoàng thể. Hoàng thể tiếp tục sản xuất estradiol và progesterone.

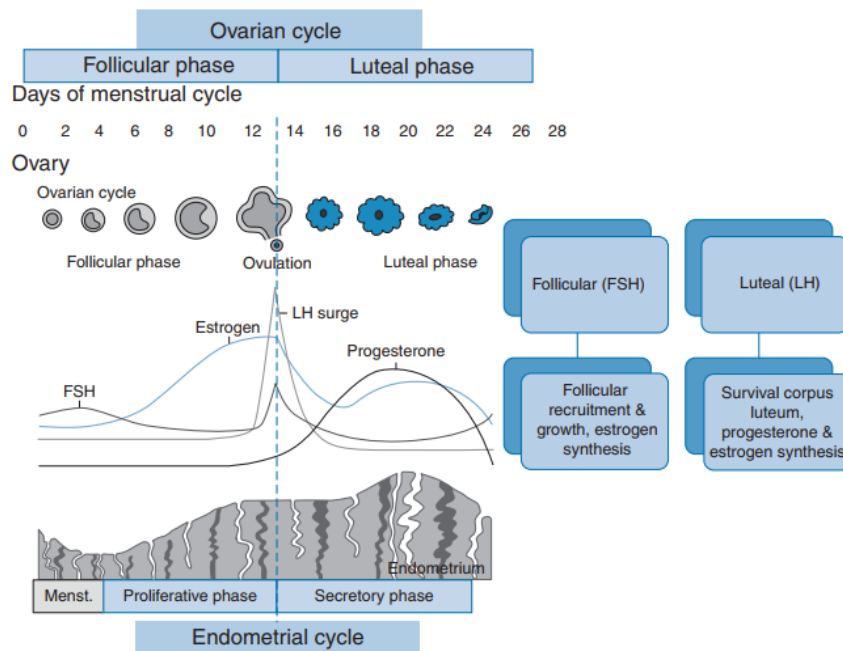
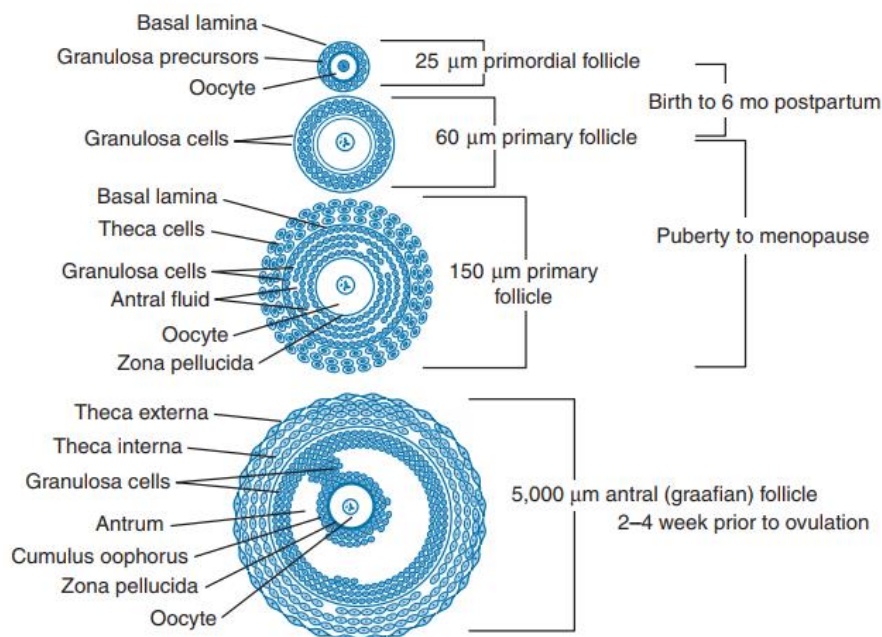


Figure 9-4. Hormonal events during the ovarian and endometrial cycles. Plasma concentrations of inhibins, estrogen, progesterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone (FSH) during the human menstrual cycle correspond to proliferative and secretory changes in the endometrium and to follicular development and ovulation.

Phát triển noãn nang và sự tạo thành nang noãn ưu thế

Thai nhi

Từ tuần thứ 15, các tế bào sinh dục nguyên thủy tăng sinh và di cư đến gờ sinh dục. Sau đó, chúng bắt đầu giảm phân, và dừng ở **prophase (tiền kỳ) của giảm phân một**, với bộ nhiễm sắc thể 2X. Sau sinh, các tế bào trứng huy động các tế bào hạt bên cạnh, tạo thành các nang nguyên thủy. Khi đến tuổi sinh sản, chỉ còn khoảng 10% nang nguyên thủy.

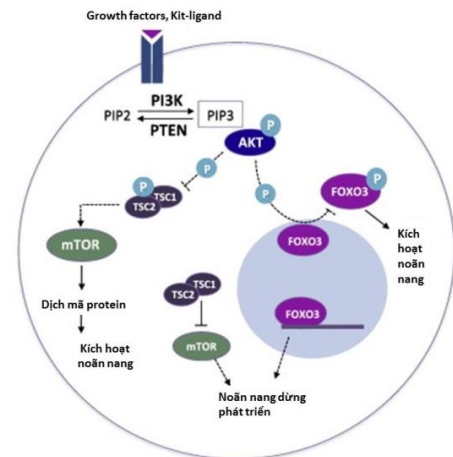


Độ tuổi sinh sản

Có hai giai đoạn: Không phụ thuộc Gonadotropin (tiền hóc) và giai đoạn phụ thuộc gonadotropin (nang có hóc hay trưởng thành).

Sự chiêu mộ nang noãn

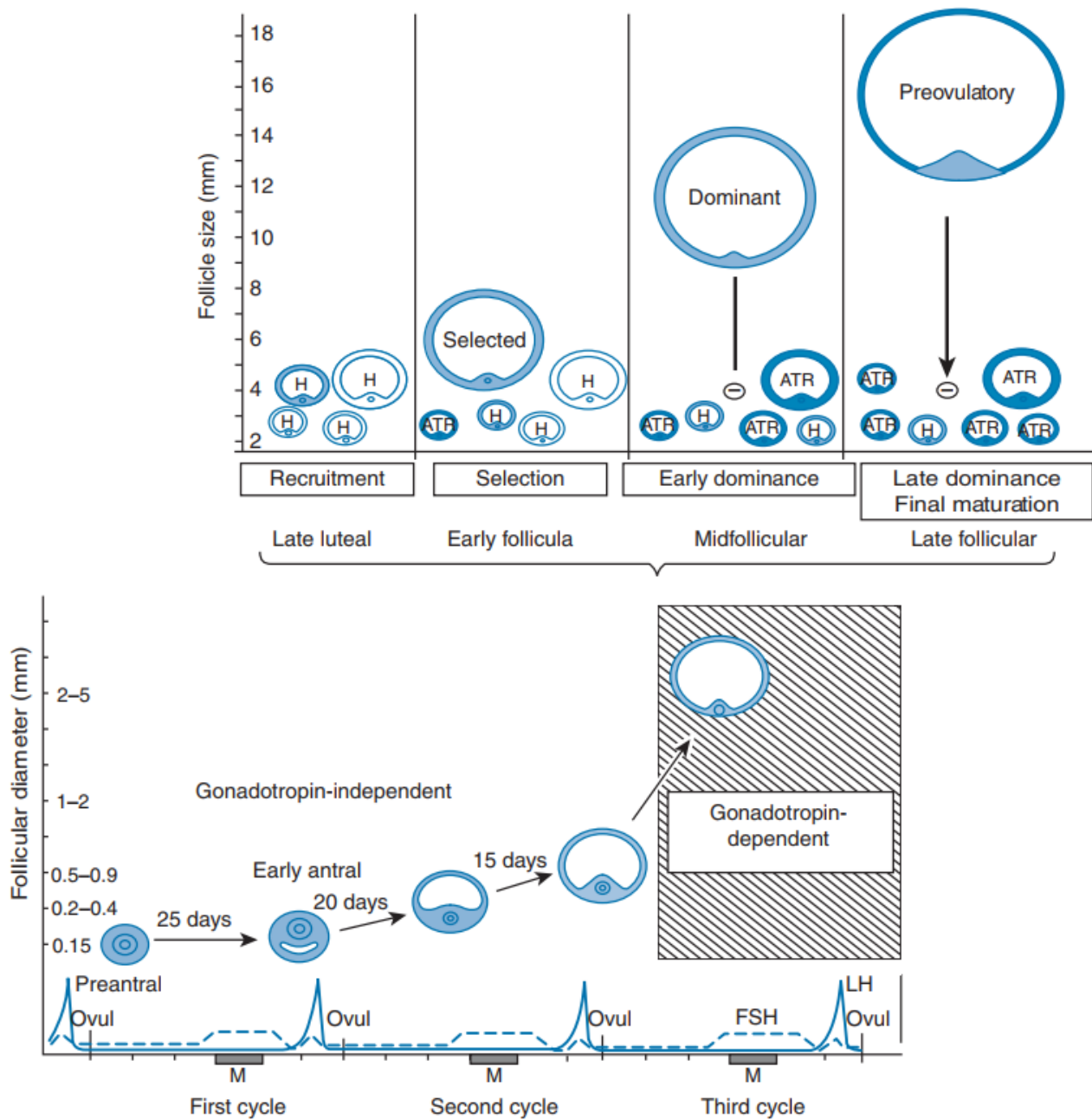
Vai trò của con đường PTEN/PI3K/Akt là quan trọng trong chiêu mộ nang noãn. **PI3K thúc đẩy con đường chiêu mộ bằng giải phóng chúng khỏi ức chế, thúc đẩy dịch mã.** Còn PTEN ngăn cản tiến trình này (PTEN – Prohibit). **PI3K chuyển PIP2 thành PIP3, PIP3 lại khiến phosphoryl hóa FOXO3**, giúp giải phóng tỏa DNA do FOXO3. Từ đó, **Akt được kích hoạt**, thúc đẩy dịch mã đưa nang noãn nguyên thủy vào quá trình chiêu mộ.



Hình 1: Con đường PTEN/PI3K/AKT

Vai trò của AMH

AMH được sinh ra từ cả nang noãn nguyên thủy đã được chiêu mộ, từ tế bào hạt. Vì số lượng nang noãn đi vào chiêu mộ từ dự trữ nang có liên quan đến số lượng nang noãn còn, nên định lượng AMH có giá trị trong dự báo dự trữ buồng trứng. AMH khống chế số lượng nang noãn đi vào chiêu mộ trong một chu kỳ, và kiểm hãm tốc độ phát triển nang noãn nhằm tránh chúng vào giai đoạn phụ thuộc gonadotrophin quá sớm. **AMH ức chế chiêu mộ nang noãn, bằng cách khiến cân bằng PTEN/PI3K nghiêng về PTEN, nghĩa là ức chế.**

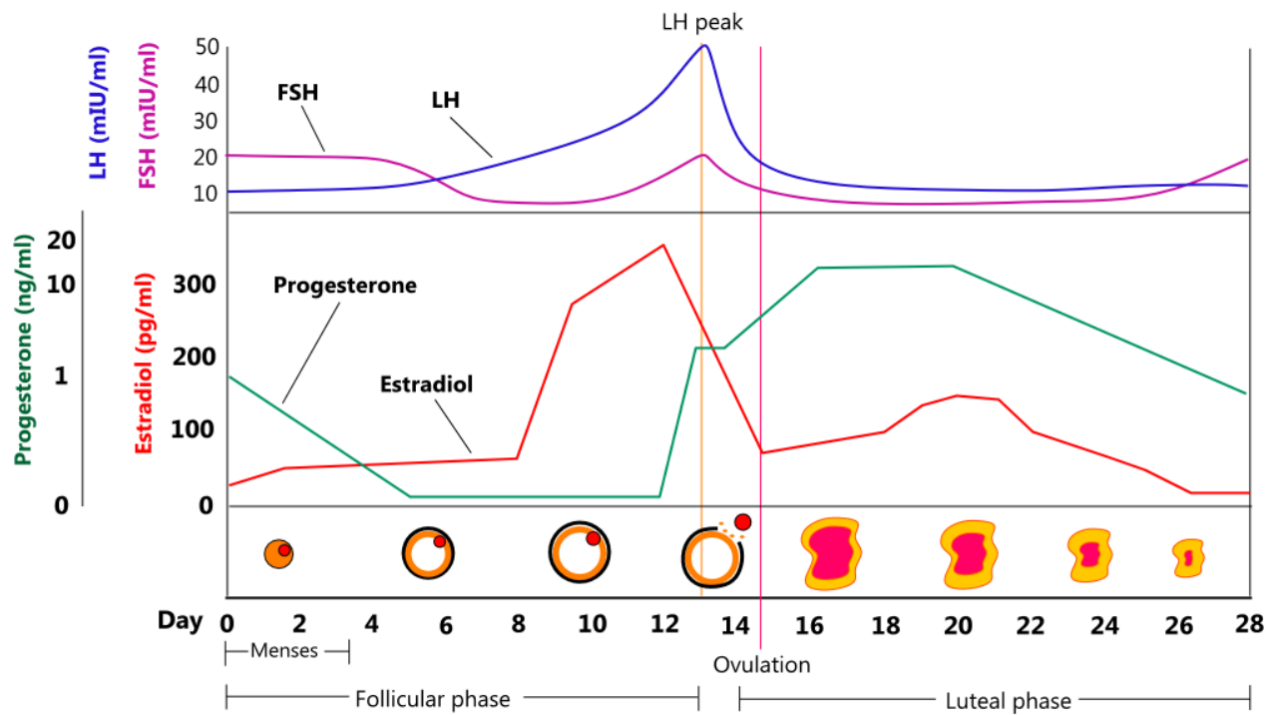


Nồng độ các hormone trong chu kỳ

Tham khảo: [Reproductive hormones - Best Tests Issue 18 \(bpac.org.nz\)](http://bpac.org.nz), [Female hormone physiology \(straighthealthcare.com\)](http://straighthealthcare.com)

Hormone	Nồng độ sinh sản	Nồng độ mãn kinh	Ghi chú
Estradiol	12.5-498 pg/ml	0 - 55 pg/ml	
Progesterone	0.2 - 27 ng/ml	0.1 - 0.8 ng/ml	
FSH	3.5 - 21.5 mIU/ml	25.8 - 135 mIU/ml	
LH	2.4 - 95.6 mIU/ml	7.7 - 58.5 mIU/ml	

- Vào ngày thứ 3 chu kỳ, **FSH > 10-15 mIU/ml, Estradiol > 60 – 80 pg/ml** gợi ý trữ lượng buồng trứng thấp.



Reference range

The reference range for FSH and LH in adult females is: ¹

The reference range for FSH in adult males is 2 – 12 IU/L and for LH is 2 – 9 IU/L. ¹

Phase	FSH (IU/L)	LH (IU/L)
Early follicular	3 - 10	2 - 8
Mid-cycle peak	4 - 25	10 - 75
Post-menopausal	> 20	> 15
Pregnancy	< 1	2 - 9

Reference range

The adult female reference range for oestradiol is: ¹

Phase	Oestradiol (pmol/L)
Early follicular	< 300
Ovulatory surge	< 500 - 3000
Luteal surge	100 - 1400
Post-menopausal	< 200

Reference range

Detecting ovulation – measured on day 20 – 23 of a normal 28 day cycle:

The reference range for progesterone in adult males is < 1 nmol/L. ¹

0 – 6 nmol/L	ovulation unlikely
7 – 25 nmol/L	ovulation possible
> 25 nmol/L	ovulation likely

Table 1: Recommended hormone tests in the general practice setting

Clinical scenario	FSH	LH	Oestradiol	Prolactin	Testosterone	hCG	Notes
Primary amenorrhoea	✓	✓	✓	✓	✓	±	Also TSH and FT4. First exclude pregnancy where appropriate.
Secondary amenorrhoea or oligomenorrhoea	✓	✓	✓	±	±	✓	First exclude pregnancy. Tests dependent on suspected cause, may add TSH, FT4.
Menopause	±	-	-	-	-	-	Only consider if age < 45 years, hysterectomy or recently stopped ocp
Delayed puberty in males	✓	✓	-	✓	✓	-	Also TSH and FT4
Late-onset hypogonadism in males	±	±	±	±	✓	±	Add LH if low testosterone. Add FSH only if fertility concerns. Tests dependent on suspected cause. Add oestradiol and hCG if gynaecomastia is suspected.
Fertility in females with regular menstruation	✓	✓	✓	-	-	-	May add day 21 progesterone. If irregular menstruation, investigate as per secondary amenorrhoea.
Fertility in males	±	±	-	-	±	-	Following abnormal semen analysis. Add testosterone if hypogonadism suspected, followed by LH and FSH if low
Confirming pregnancy	-	-	-	-	-	✓	Urine test usually sufficient

Key: ✓ = recommended ± = may be required - = not usually required

Hormonal regulation at various parts of the menstrual cycle

Eric Wong

Adapted from: Silverthorn Human Physiology 4E, figure 26-14

