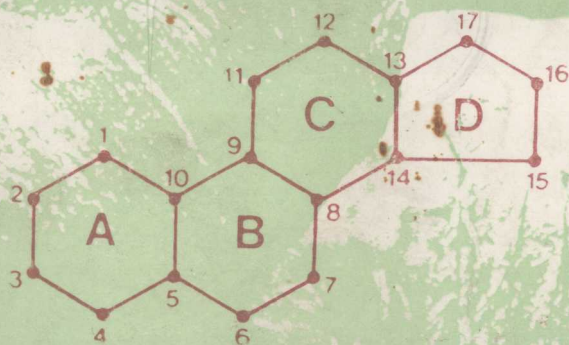


甾体

——生命的钥匙

〔奥〕R. F. 威兹曼 著

科学出版社





30287668

笛 体

——生命的钥匙

〔奥〕R. F. 威兹曼 著

马立人 王培仁 等 译

张友端 程伊洪 校

科 学 出 版 社

1987

605283

内 容 简 介

本书以故事形式叙述了甾体是怎样发现和分离的，它在医学上如何被广泛地应用，以及应用过程中所取得的种种成果，其中包括人们用甾体拯救了无数佝偻病儿童，创造了对人类生存有决定性影响的避孕药等。

本书是一本中级科普读物，可供医生、学生、教师、生物学工作者阅读。

RuPert F. Witzmann

STEROIDS

Keys to Life

Van Nostrand Reinhold

Company 1981

甾 体

——生命的钥匙

[奥] R. F. 威兹曼 著

马立人 王培仁 等 译

张友端 程伊洪 校

责任编辑 高小琪

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

北京市通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1987年2月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1987年2月第一次印刷 印张: 9¹/₄

印数: 0001—2,000 字数: 208,000

统一书号: 13031·3399

本社书号: 5079·13-10

定 价: 1.75元

译者说明

《甾体——生命的钥匙》是一本内容丰富、由浅入深的科普读物。它既可供想了解这方面知识的普通读者阅读，也适合给从事这方面工作的专业医师、药师及科研工作者阅读。书内介绍了甾体化合物在生物演化、药物研究等方面的历史沿革、发展现状和展望，为这一领域的发展提供了全貌。

本书是先以德文发表的，后由露丝玛丽·彼得(Rosemarie Peter)译成英文，我们是根据英文版翻译的。由于本书文字生动、词汇丰富，译者限于水平，恐译文不能完全表达原意，故特请中国科学院上海生物化学研究所的甾体专家张友端、程伊洪两位教授逐句校核。又请国际关系学院的张婉琼教授从文字上加以修饰。虽然如此，恐难免还有不妥之处，敬请读者随时赐正。

译者

1985.9

序

我很高兴应威兹曼(R. F. Witzmann)博士的邀请，为他的《甾体——生命的钥匙》一书写一篇序，尤其高兴的是看到这本内容丰富的书将由我的故乡维也纳的一家著名的公司——莫尔顿出版社发行。

我对出版威兹曼博士的书感到高兴，并不单单出于感情上的原因。当我周游世界讲演应激反应问题时，我接触到的各行各业的人越多，我就越觉得人民群众需要确切地了解他们在紧张状态下，身体究竟发生了什么变化。因此，我认为要用通俗易懂的语言向外行人解释清楚甾体及其功能，将是一个值得赞扬的目标。

虽然我的专长是应激反应本身，但我对甾体产生兴趣却要早得多。当我21岁时，我向布拉格的德国医师协会宣读了一篇关于维生素D(一种甾体衍生物)的毒性作用的论文，这一事件给我的印象，无疑地要比给任何一位当时在场的专家听众的印象深刻得多。这篇论文，几个月后在《临床医学》杂志上发表了。论文中涉及的工作使我对于与它密切相关的甾体激素发生了兴趣，从此以后，我对这一类物质的向往之情日益增长。在1943年，我刊印了一部共四卷的百科全书，论及甾体的化学和药理学。虽然这一次雄心勃勃的尝试取得的成功不算大，但我已认识到甾体是一个宽广而深奥的科学领域，在今后多年内将会对科学家们提出许多可以研究的课题。

即使当我的主要兴趣已经从甾体转为应激概念之后，在我的漫长的事业中我也依旧忠实于甾体这一课题，因为在我

研究对抗紧张状态和应激反应疾病或“适应性疾病”时，我仍然要解这个笛体之谜。这些疾病，主要与天然存在的笛体有关。

笛体虽然复杂，但不应该吓跑想深入了解这门科学的一般人们。相反，它的错综复杂性都会向想要探明大自然奥秘的人们提出挑战。在我撰写的第一本德文版的《应激反应统治着我们的生命》书中，我在序言里写了以下的词句：

“本书敬献给所有不畏惧生活紧张和艰辛并承认此书是经过辛勤脑力劳动才写成的人。”

这一段为应激反应所写的话也同样适用于笛体这一更为广阔的领域。

因此，阅读威兹曼博士的书并不只是为了消遣。它富有教益，很值得那些想要求得科学知识却没有受过专业训练的人士去努力钻研。从所引用文献之众多，可以了解到，威兹曼博士确实是花了大量的时间和努力来涉猎这一领域中的主要论著。他并不满足于只给读者提供一个肤浅的纲要，而是深入到一些专门的笛体课题之中。本书最引人入胜之处在于作者既成功地为笛体——它毕竟在生命中占着关键的位置——提供了一个全貌，与此同时，还探讨了它们在适应和对抗各种形式的应激状态中的特殊功能。读者既可获得全貌的概念，又可窥见笛体的特殊功能。

这是一项庞大的工作，威兹曼博士已经设法达到了他的目标，其方法是科学的，语言是通俗易懂的。我希望这本书将会在所有说德语的国家中取得它应有的成功。

汉斯·赛雷(Hans Selye)

医学博士、哲学博士、科学博士

国际应激反应研究所主席

(马立人译，张友端校)

前 言

人们想要更多地了解自己本身，并由此而得益的愿望，促使生物学研究取得今天的成就。尽管这种艰苦的努力是为造福于一般人而作出的，可是对这些人来说，如果想从世界上成千个实验室发表的科学论著中去了解科学家们正在为他们做些什么，结果会是一无所获。这本书就是专门贡献给那些遭受了上百次挫折，却仍有志于探讨的门外汉的。

撰写本书时，得到来自各界的口头鼓励和帮助。这些帮助来自阿道夫·波特南德(Adolf Butenandt)，杰罗姆·康恩(Jerome Conn)，E.德恩(E. Dane)，H.丹南伯格(H. Dannenberg)，查尔斯·哈金斯(Charles Huggins)，彼得·卡尔森(Peter Karlson)，费奥多·莱能(Feodor Lynen)，拉塞尔·马克尔(Russel Marker)，塔迪厄斯·莱克斯坦(Tadeusz Reichstein)，利奥波德·鲁齐卡(Leopold Ruzicka)，汉斯·赛雷(Hans Selye)，G·索恩(G. Thorn)和其他许多人士，在此我谨致谢意。尤其要感谢的是阿道夫·温道斯(Adolf Windaus)，他的名字是与甾体不可分的。对我来说，他在格丁根的演讲为此书的撰写奠定了基础。

至于说到英文版本，我应当感谢露丝玛利·彼得(Rosemarie Peter)，她所做的工作已经远远超出了单纯的翻译范围。她的有见识的帮助是极可贵的。

目 录

译者说明

序

前言

第一章 撰写本书的初衷..... (1)

关于科学发展必须要赶上时代需要 为什么可将甾体比喻为 洋面下的
大山 甾体的简要介绍——用通俗的语言来说明

第二章 透出洋面的岩石..... (9)

山峰伸出洋面已三千年 关于两性人、太监和阉鸡 伯索尔特和
阿狄森——生命过程中内分泌和激素控制的最早的概念 永远不
会相遇的两方

第三章 发现洋面下的山岳 (生物学上的甾体以及
它们在生命过程中的靶区的发现)..... (18)

胆甾醇和细胞膜..... (18)

选择性渗透是生命的先决条件 胆甾醇这一类物质的基础 它
的分离始于拿破仑时代 1903——一名科学家开始干起来了

维生素D和骨骼..... (23)

生理学家也动手了 鱼肝油结束了软骨病 双方在格丁根会合
温道斯分离出第一种甾体维生素 是维生素还是激素 最新的发
现

威兰德的第一个甾体结构式..... (36)

胆汁酸和脂肪消化 脂肪是怎样穿透肠壁的 胆汁酸与脂肪酸夹
层物

性激素与生殖..... (42)

性的差别万岁 性别是发育的必要条件 多伊西的小鼠试验 分
离出第一种女性激素 布特南德识别出它的甾体本质,又分离出两
种新的激素 性别的演变,生物反馈系统以及平卡斯怎样利用它

震撼全球的药丸

保护性甾体和防御..... (77)

威瑟林的发现 有毒的甾体作为心脏损伤者的救命药 从海葱和铃兰到糖毒和箭毒 海参的保护性甾体消灭癌细胞 细菌毒素用作抗生素

可的松和应激反应..... (92)

青铜色皮病启发人们探索一类新的激素 肾上腺皮质的作用 库兴氏病 赛雷的应激反应概念 治疗上的突破:发现可的松的三项诺 贝尔奖

解毒甾体与攻击行为..... (121)

机体如何破坏毒物而不是避开它 有待发现的保护性激素的理论 合成激素用于治疗

醛甾酮和水平衡——第四个问题..... (129)

在鱼登上陆地的时候……或“四个问题” 它们血管内随带着原始海洋 康恩的最新发现 由避不见面的激素控制钠泵 甾体阻断剂作为一种治疗原则

第四章 勘察群山 (甾体激素机制的发现)..... (148)

甾体激素的发展史..... (148)

从藻类到爱因斯坦有相同的原则 十五亿年前完成的设计 动物和植物的甾体靶组织 甾体库 发展到尽头的激素和已消失的甾体

甾体是激素类物质的信使..... (157)

为什么“第一信使”是蛋白质激素 萨瑟兰解开了“第二信使”之谜 为什么“第三信使”必须是甾体

来自分子生物学的帮助..... (165)

巴顿和哈塞尔——构型和构象及其意义 甾体与手的相似性: “右手”和“左手”甾体

秘密的揭露..... (175)

波特南德和卡尔森发现了作用的关键机制 甾体能够活化染色体

第五章 岩石上建屋 (有目的地合成甾体)..... (186)

全合成前的漫长道路..... (186)

鲁齐卡合成了第一个甾体激素 战前时期的欧洲卡特儿 拉塞尔·

马克尔——被遗忘的薯蓣根发现者 德国的截击战斗机刺激了美国的研究 从六万头牛的胆汁中制备可的松 原料大搜寻 莱克斯坦和羊角拗种子失踪案 细菌改变了局面 原料危机,靠黄豆来解围 全合成法克服了原料短缺和垄断 布洛克和莱能找到了大自然的途径 每年生产一千亿服药剂

作用谱的改进..... (213)

区分激素各种作用的尝试及其原因 合成自然界中原来不存在的激素 三种增强药效的方法 “抗激素”——一种新的药物 作用谱的未知终端:寻找未知的激素 我们脑中的激素 失踪的强心激素 是什么引起“发烧”的 为什么寻找激素的工作愈来愈困难了

第六章 甾体的展望 (尝试性的预测)..... (233)

生态环境的保护..... (233)

人类对昆虫的斗争中甾体会成为决定性因素吗 甾体在土壤耕作和畜牧业中的重要性

扩大治疗药物的种类..... (238)

向癌症宣战..... (246)

甾体能致癌吗 对癌症开战的第一次尝试 1939年9月1日——在战争的混乱中悄悄度过的一天——哈金斯对前列腺癌耸人听闻的试验 治疗乳腺癌 甾体抑制癌生长的各种途径

后记..... (258)

诺贝尔奖获得者..... (260)

最重要的天然甾体化合物的结构式..... (262)

术语汇编..... (269)

参考文献..... (283)

第一章 撰写本书的初衷

早期的研究，并未受到人们的重视。由于有了合成物、抗生素、计算机以及许许多多的发明和发现，使现代研究逐渐不再满足于那些表面的事实而开始去寻找潜在的真理，探索星球以外的太空、物质最早的起源和统管生命进化的规律。

实际上，这场宏伟的哲学复兴是通过相对论和核研究而兴起的，并在第二次世界大战之后扩展到了生命科学本身。人们开始问：生命究竟是“怎么回事”而不再问生命“为什么如此”。因为这个问题，他们永远解答不了。

不管怎样，由于应用研究的落后，使研究开始遇到了困难。当人们越是接近想像的目标时，就有越来越多的研究失去它使人感兴趣的明晰性。于是，它逐渐孤立，但孤立不是唯一的危险。

为了应付这些新问题，就必须像九头蛇一样，不断地产生各种新的专业，每天出现新学科并忘掉原来的目标，今天，无数科学刊物的存在已经超出了最杰出专家的接受能力。这使人们想起“魔法师的徒弟”的情况，并且可以设想要不了多久，所有现存的研究人员将不做别的事，而只是把大部分时间花在将已有的知识传递给后人而已。

……人们要征服的只是那些已经发现过的事物。一次、两次或更多次……，战斗的任务只是找回那些已经丢失的东西。找回了又一次、一次地丢失。

[埃利奥特(T.S.Eliot)Four Quartets]

不满于现状不只限于科学界。反主流文化随着它们的宣扬者而得以发展，并把怀疑照此研究的有效性作为他们的职业。怀疑已变成时髦的事，炫耀虚无主义就像翻领钮扣一样时髦。对此您感到奇怪吗？

大约三、四十年前，受过教育的外行人会有兴趣(即使他们对详细内容不尽了解)去阅读丁二烯如何聚合，靛青的结构是怎样阐明的等等。这些结果可从曲颈甑中取得，是可以被人们所感觉到和触摸到的，可以被人们理解并加以利用的，如：印度橡胶、苯胺染料以及最早的化学治疗药物等。但今天人们看到的却是因为阐明了“3,5-环腺苷酸的作用机制”或者“环烃的立体结构”而获得诺贝尔奖。对这些，人们一无所知。如果有人试想听懂一些有关甾体的行话，而听到的却都是“提取AS-因子的缓冲剂含有0.001M^①叠氮钠”等。这人就会用苏格拉底的话来作结论说：“我生来就完全不适于这种研究。”因此，懂行的少数人和不懂行的大多数人之间的距离就日益扩大了。

除此之外，还有另一个原因：科学家都易于用傲慢和难懂的行话来吓唬外行人，结果使这些外行人更不愿去学习日益增长的、不太好理解的科学发展。

然而，没有理由要这样自大。当科学家们陷入文摘中而有失去与外界接触的危险时，西方世界的基本观点却又转移到生命以及人在其中的地位，并且正在迫切地探讨按指数增长的科学发展与人类的关系。这是外行人的一个大胜利，值得感谢。至于他的努力有时没有导致成功而是受到挫折，这不能单单责怪他本人。上面提到的困难，如科学的过于专门化，使知识不能交流，以及外行的科学知识不足(至少对部

① 1M=1mol/L

分人说是如此),也都是造成失败的原因。然而这些问题都是可以克服的。

为了克服过分的专业化,偶尔回顾一下过去的知识也是必要的,通过回顾即使是复杂的问题也变得不难理解了。甾体物质,由于其对生命的重要性,显然可代表这样一类复杂问题。本书的目的就是要帮助读者回顾过去,使您可以了解各种内在的关系。

尽管有人对必要的简化会嗤之以鼻,但毫无疑问这个领域在整体上处在一种多数人可以理解的状况中。撰写本书并不是为了供专家使用,而是为了那位在给玫瑰花浇水时考虑着为什么花上有毛虫的我的邻居,为了我的牧师,我的家庭,甚至可能是为了那位在20年前毕业于医学院的我的家庭医生。

还有最后一个反对意见,那就是外行人缺乏必需的基础知识。这可能是个严重的问题,但他本人是不会赞同的。的确,通向了解科学之路比过去时代的“寻找细菌”和“与死亡斗争”更困难了。材料已经变得更难理解,但又决不是不可能弄懂。在二十年代,核物理曾经是非常神秘的一个领域,面对着它的公众在科学知识上是毫无准备的。然而由于玻尔(Bohr)的原子行星模型,使核物理的原理,特别是它的重要性,在今天已经普遍地被人们理解了。同样,甾体代表另一类在我们知识水平线上出现的新的复杂物质,这次是出现在生物学领域里的。起初,它们似乎也是太难理解了。然而,如果外行人确实想弄清楚是怎么回事,他必然会愿意拼命钻研在学校里不曾遇到过的一些概念。这正像几年前我们必须学习电子、质子和中子一样。今天在我们毕生的学习过程中也必须包括像蛋白质分子、甾体分子、激素阻断剂这一类名词。

我们的教育应当日益适应科学的现状，这是我们时代的要求之一。假如我们想要进步（我谨慎地使用这一名词），这一点就是不可避免的，当然也不是没有困难的。在向量计算方面，我的女儿们比我更熟练。这一事实并不使我感到不安，因为这只是在步骤上作了些时髦的变化而已，有关这方面的知识我还是熟悉的。但是她们对于钚的了解或者对于国家宪法比我知道更多，却使我感到烦恼，因为这些领域内我曾有过的知识都已经过时了。

在生物学领域里也有同样的情况。我们自己以为奠定了坚实教育基础的愉快年代里所积累的知识大部分都已过时了。有时，只是重点变化了，旧的和新的知识一样有用，然而，新知识时常确实是新的，我们必须弄懂它，才能了解在我们面前生物学研究前沿上每天所取得的进展。

掌握这些新知识并不要人们花费比计算出到慕尼黑的车费更多的精力。只要一个人没有失去信心，或者对少数专门名词的奇怪发音不是闭耳不听，当他感到自己无能为力地漂泊在无边无际的知识海洋中时，出乎意外地碰到了露出水面的岩石，他就会明白在海底有山岳存在。这群山岳代表着生命的不变的原理，它从前寒武纪的时代起直到地球上最后一个细菌死亡为止始终是存在的。

最初，生命中的所有偶然事件都使我们迷惑，但是我们已经学会去寻找基本的、主要的、必然发生的以及与这个地球上生命概念有关的东西。有一些海底岩石已经露出头来。起初人们对于有机物生成的奥秘不解，认为只有从“有生命的物质”才能产生。直到1828年，武勒（Wöhler）证明尿素可以人工合成，才揭开这个谜。

此后多年，蛋白质仍是一个大谜团。当人们发现仅有20种氨基酸就能产生地球上存在的所有蛋白质时，终于第二块

海底岩石又显露出来了。化学家们应用这些知识合成蛋白质（人们也曾认为蛋白质只能由有生命的物质产生），从而开始对第二块岩石的考察。

往后又有越来越多的岩石显露出来，其中有着最大的一块：因为人们发现自然界用于合成蛋白质的所有氨基酸都只能使偏振光左旋；而人们一般在合成时生成的是右旋和左旋组分的混合物。所以人们猜想所有的蛋白质不仅相互关连，而且出自同一工厂，从恐龙到人都一样，而它们的合成也总是根据同样的机理。这一想法导致人们发现遗传密码。更确切地说，证实了实际上的确存在着一张宏伟的蓝图，根据这张蓝图人们可以召唤成千上万决定卵细胞发育方式的蛋白质（酶）。至于是谁作出的决定或怎样进行这一召唤的都还不清楚。

然后在大约50年前，海洋上显露出另一个山峰，但当时没有人能够猜测到它也可能是一个巨大的水下山岳的一部分。人们发现一类具有很强活性的物质，这些非常奇异的物质都属于称为甾体的一类罕见的化合物。多年来人们发现了愈来愈多的这类物质。逐渐地，科学家开始认识到不可能再把自然界中千篇一律地反复使用的这类复杂的核心结构看成是偶然的事，并且意识到他们也许已找到了另一块岩石，但当时人们还不能认识它的重要性。

从甾体的最初发现和分离，直到医学上被广泛地应用，以及在这过程中观察所得到的成就，这一系列进程构成了一个精彩的故事。甾体研究始于古代，而在二十世纪初期结束了它的第一篇章。那时，已发现由于人体中的甾体缺乏而产生的所有临床症状，但还未了解透真正的根本原因。这是敏锐的观察家、博物学家和医生们的时代。但由于缺乏必要的技术条件，他们还不能认识到这些疾病具有共同的甾体本质，

也不能察觉到积累了两千多年的所有各种各样症状，都是整体的一部分。

1903年标志着第二时期的开始。当时一名年轻的化学家开始从事不皂化脂肪的研究，回想起来其起因仅仅能解释为天才的显露。他只是认定他所涉及的是一类重要的物质。他研究了处理这些难弄的物质所需的方法，并和来自德国、美国的其他二、三名研究者一道组成了一个研究甾体的“绅士俱乐部”。这个俱乐部在当时看来有点神秘，还有点幼稚，可能也有一点势利。其后出现了二十年代的大发展，全世界都把年轻的科学家们送到格丁根城中小小的汉诺威大学来。二十多年来这个“绅士俱乐部”已经进行了几乎所有重要的甾体分离工作，阐明它们的结构，揭示了在激素与强心毛地黄毒素、胆汁酸、细胞建筑材料以及维生素D之间意想不到的关联。这就是三十年代的巨大冒险活动，以后再也没有重新出现过。

随后，是把结果应用于实际——治疗时代。借助于这些新发现的活性物质，人们学会了创造各种奇迹：使久病者恢复健康；推断出造成自然界从未知道的缺乏或过剩某类物质的各种情况；把无数佝偻病儿童拯救出来，并创造了对人类的生存可能会有决定性影响的避孕药。

技术的时代随之而来。由于对皮质激素的大量需要，自然而然地开始了一场对原料的竞争，这使人们回忆起竞争橡胶的时代。同时，全世界的实验室都着手来改变自然界。科学家们检查了未知领域中激素的活性作用谱，希望划分出单一的波长，以增强其中的一些作用或减弱另外一些作用。用譬喻来说，即对已经发现的岩石进行实地勘察。有少数探索者冒险潜泳到洋面之下，但当时还没有一个人已瞥见山岳的全貌。

那只是在第五个时期才发生的事。海洋深处仍是一片黑暗，还要求助于分子生物学才能辨认出山岳的轮廓。人们看到了一些难以相信的事。甾体已经给我们提供解开遗传密码的钥匙。这些遗传密码可以影响细胞内蛋白质的合成，从而影响着整个人的生命。然而这是一个很长的过程。

尽管我们常常要提到医学或化学中的一些事实，但听懂下面这个故事并不要求读者先去获得医学或化学学位，因为化学，至少甾体化学丝毫不可怕。许多年前，人们为了了解原子弹的原理，只需要根据玻尔的原子模型去学习电子如何围绕着质子和中子在轨道中运行的道理。同样，为了了解甾体化学那就要知道碳原子有臂(价键)，通过这些键它们相互联接而形成链。因为每个碳原子都有四个臂，其中就还有两个臂是自由的，所以能抓住其它原子，尤其是一价的氢原子。五个或六个碳原子倾向于形成一个称为环戊烷或环己烷的环。在这些环里，每个碳原子又都抓住了两个氢原子。见图 1-1。为了节省时间，人们就简单地画一个五角形或六角形，如图 1-2 所示。这样，甾体就只是由三个环己烷和一个环戊烷构成的核心骨架(见图 1-3)。

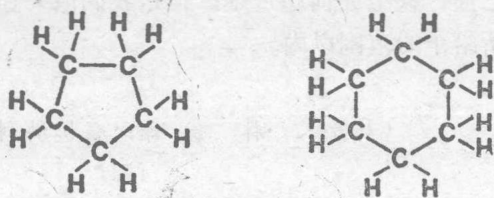


图 1-1



图 1-2