

Summarization of
Neuroendocrinology

神经内分泌学 概要

杨利敏 著



JIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

Summarization of
Neuroendocrinology

神经内分泌学 概要

杨利敏 著



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

神经内分泌学概要 / 杨利敏著. — 杭州: 浙江大学出版社, 2015. 7

ISBN 978-7-308-14736-1

I. ①神… II. ①杨… III. ①神经递体—教材 IV.
①R335

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 112549 号

神经内分泌学概要

杨利敏 著

责任编辑 张凌静(zlj@zju.edu.cn)

封面设计 续设计

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排版 杭州金旭广告有限公司

印刷 杭州日报报业集团盛元印务有限公司

开本 710mm×1000mm 1/16

印张 10

字数 185 千

版印次 2015 年 7 月第 1 版 2015 年 7 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-308-14736-1

定价 39.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部联系方式 (0571)88925591; <http://zjdxcb.tmall.com>

前 言

生物体生理功能的调节主要有三种方式:神经调节、体液调节和自身调节。神经内分泌系统与机体功能调节的这三种方式均密切相关,这足以证明神经内分泌系统在生物体内的重要作用。神经内分泌学是神经学和内分泌学之间的边缘学科,主要研究神经系统和内分泌系统之间的关系。学习和掌握神经内分泌学,对于医学生以及生物学相关领域的学生而言,非常重要。本书主要介绍了神经内分泌学的基础知识,让初学者能够比较容易又全面地了解神经内分泌学。

本书共分六章:第一章着重介绍神经内分泌学的诞生、发展历史及研究现状;第二章至第四章重点介绍神经内分泌学的解剖学基础、激素和神经递质的种类及其功能、神经内分泌学的主要研究方法;第五章至第六章重点讲述神经内分泌系统中两个重要的结构——下丘脑和垂体之间的结构与功能联系,以及他们与外周靶腺之间的关系。通过对本书的学习,初学者将会全面而深入地了解神经内分泌系统的功能及其研究,医学生和生物学学生将会为其将来从事科研实践活动打下坚实的基础。

由于著者能力有限,如有不当之处望读者给予指正。

著 者
2015年3月

目 录

第一章 神经内分泌学概述	1
一、神经内分泌学的诞生	2
二、神经内分泌学的发展	7
三、神经内分泌学在我国的发展	10
第二章 神经内分泌学的解剖学基础	13
第一节 下丘脑	14
一、下丘脑的位置、形态和构造	14
二、下丘脑的信息联系	16
三、下丘脑内神经肽的分布	18
第二节 垂体	25
一、腺垂体	27
二、神经垂体	30
三、垂体会发生的疾病	33
第三章 激素和神经递质	34
第一节 激素的分类	35
第二节 激素的受体和作用原理	41
一、激素的受体	41
二、激素的作用原理	42
第三节 神经递质	54
一、去甲肾上腺素及肾上腺素	55
二、多巴胺	56
三、5-羟色胺	56
四、组胺	58
五、乙酰胆碱	58
六、兴奋性氨基酸	59
七、抑制性氨基酸	60

- 八、一氧化氮(NO) 62
- 九、经典递质与神经肽的共存 62

第四章 神经内分泌学的研究方法 64

第一节 组织学和组织化学研究方法 65

- 一、电镜技术 65
- 二、组织化学方法 65
- 三、免疫组织化学 66
- 四、组织化学技术在追踪神经通路中的作用 66
- 五、放射自显影技术 67

第二节 生理学方法 67

- 一、外科技术 67
- 二、脑的局限性刺激和损毁 68
- 三、电生理学方法 69
- 四、生物检定技术 73
- 五、激素和神经激素分泌动态的研究 73

第三节 生物化学及神经化学方法 77

- 一、神经肽的分离、纯化与鉴定 77
- 二、高效液相层析 77
- 三、激素的放射免疫测定 78
- 四、激素和神经肽生物合成及转化的研究 80
- 五、受体、配基、激动剂和拮抗剂的研究 81

第四节 分子生物学方法在神经内分泌研究中的应用 82

- 一、核酸分子的提取及纯化 83
- 二、cDNA 文库的构建和筛选 84
- 三、核酸分子序列分析 85
- 四、核酸分子探针及分子杂交 86

第五节 研究基因表达调控的方法 87

- 一、基因暂时表达 87
- 二、足迹法 88
- 三、蛋白-DNA 印迹法 88
- 四、迁移率改变法(凝胶阻滞法) 88
- 五、核酸酶 S1 保护法 89

第六节 转基因动物及其应用和发展 90

第七节 分子生物学方法在神经内分泌疾病诊断中的应用 91

第五章 下丘脑促垂体激素 93

第一节 促甲状腺激素释放激素 94

一、分离提取及化学结构 94

二、TRH 在体内的分布 94

三、TRH 的生理作用及其机理 96

四、TRH 的生物合成、分泌和代谢 98

五、TRH 类似物 99

第二节 促性腺激素释放激素 99

一、分离提取、化学结构、生物合成及其降解 99

二、GnRH 神经元的定位和神经传入 101

三、GnRH 的生理作用 102

四、GnRH 的作用机制 103

五、LHRH 类似物 103

第三节 促肾上腺皮质激素释放激素 104

一、研究历史及分离提取 104

二、化学结构及测定 104

三、CRH 在体内的分布 105

四、CRH 的生理作用及其机制 105

第四节 生长激素释放因子 106

一、研究的历史及化学结构 106

二、GHRH 的分布 106

三、生理作用及可能机制 107

第五节 生长抑素 107

一、生长抑素的研究历史及化学结构 107

二、生长抑素的生物合成、分泌和降解 108

三、体内分布 108

四、生理作用 109

五、作用机制 111

六、人工合成类似物 111

第六节 催乳素及促黑激素的下丘脑调节因子 111

一、催乳素释放抑制因子 111

二、催乳素释放因子 112

三、黑色素细胞刺激素释放抑制因子和黑色素细胞刺激素释放因子	112
-------------------------------	-----

第六章 下丘脑-垂体系统 114

第一节 下丘脑-垂体-甲状腺轴 115

一、甲状腺的解剖及血液供应 115

二、甲状腺滤泡的结构 116

三、甲状腺及甲状腺素的功能 118

四、甲状腺的功能调节 118

第二节 下丘脑-垂体-肾上腺轴 124

一、肾上腺的解剖 124

二、肾上腺的胚胎学与组织学 125

三、肾上腺素及其功能 127

四、肾上腺激素的调节 132

第三节 下丘脑-垂体-性腺轴 139

一、下丘脑-垂体-卵巢系统 139

二、下丘脑-垂体-睾丸系统 144

参考文献 148

索 引 153

神经内分泌学概述

神经内分泌学(neuroendocrinology)是研究神经系统和内分泌系统关系的学科,也是神经学(neurology)和内分泌学(endocrinology)之间的边缘学科,包括神经系统如何调节内分泌功能、内分泌激素如何影响神经功能、神经元的内分泌功能等。虽然神经学和内分泌学都已经有一百年以上的历史,但神经内分泌学却是一门很年轻的学科。它的诞生和发展生动地展示了人类在探索自然界奥秘中的创造性思维、艰辛的努力和曲折的经历。

神经内分泌主要是指下丘脑及其调节的内分泌腺(见图 1-1)。

神经内分泌系统各部位及其分泌的激素如下:

(1)下丘脑(hypothalamus):抗利尿素(antidiuretic hormone, ADH)、催产素(oxytocin, OXT)和调节性多肽(促甲状腺激素释放激素、促性腺激素释放激素、生长抑素等)。

(2)垂体前叶:促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、生长素(growth hormone, GH)、催乳素(prolactin, PRL)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和促黑素细胞激素(melanocyte-stimulating hormone, MSH)。

(3)垂体后叶:催产素(oxytocin)和抗利尿素(vasopressin)。

(4)松果体:褪黑激素(melatonin, MLT)。

(5)甲状腺: T_3 、 T_4 和降钙素(calcitonin, CT)。

(6)甲状旁腺(甲状腺后表面):甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)。

(7)胸腺(成人期间萎缩):胸腺激素。

(8)心脏:心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)。

(9)肾上腺髓质:肾上腺素(epinephrine, E)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)。

- (10) 肾上腺皮质: 皮质醇、皮质酮、醛固酮和雄激素。
 (11) 肾脏: 红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 。
 (12) 消化道: 许多种激素; 胰岛: 胰岛素和胰高血糖素。
 (13) 男性睾丸: 雄激素(主要是睾酮)和抑制素。
 (14) 女性卵巢: 雌激素、孕激素和抑制素。

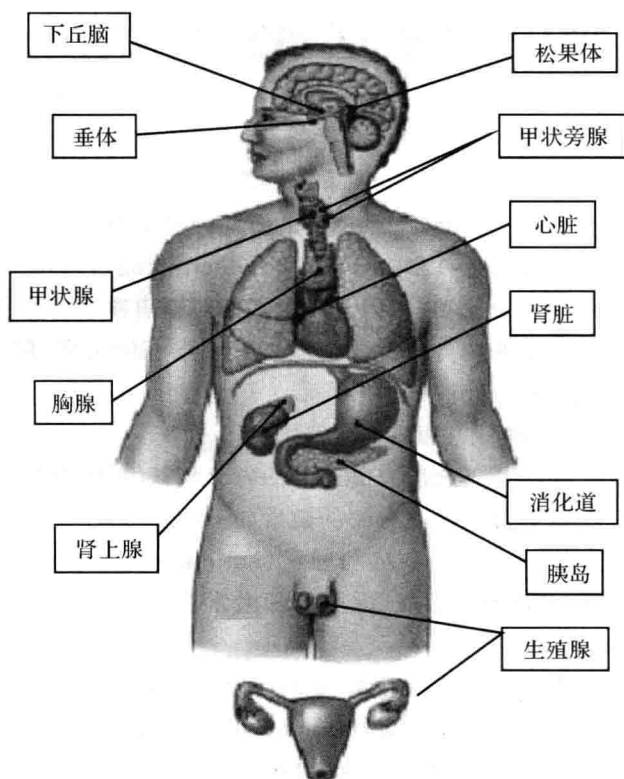


图 1-1 神经内分泌系统

一、神经内分泌学的诞生

机体各组织、器官和系统的生理活动不是各自孤立的,而是相互协调、相互制约的,使机体成为一个统一的整体,这样才能有效地适应机体内外的各种变化,保持机体的生存和功能的完整。神经系统和内分泌系统是实现这种协调与制约的两大调节系统。在相当长的时间里,人们一直认为它们是互无联系、相互独立的两个系统,因为它们在许多方面存在差异。从形态学方面看,神经细胞有树突与轴突,与其他神经细胞形成突触联系,构成复杂的神经网络;内分泌细胞是腺上皮细胞,有很多分泌颗粒。从生理功能方面看,神经细胞通过神经冲动在

神经网络的传导来传递信息;而内分泌细胞则通过将激素释放入血液,由血流带到靶细胞来传递信息。神经系统的反应一般非常迅速,定位明确而局限,后作用很短;内分泌系统的反应则比较缓慢、广泛,后作用较长,而且内分泌腺即使没有神经支配(例如移植后),仍可维持其正常功能。

但是,许多现象又说明神经系统与内分泌系统之间存在着密切联系。神经系统的许多刺激能引起内分泌腺分泌功能的改变,例如,急性寒冷引起垂体促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)和甲状腺激素的分泌增加;疼痛引起垂体促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和肾上腺皮质激素(adrenocorticohormones, ACH)的分泌增加;交配引起兔垂体黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的分泌,导致排卵等。同样,临床上也常见内分泌功能的改变影响神经系统功能的现象,如甲状腺功能亢进症患者多有自主神经功能紊乱,甲状腺功能减退症患者智力低下等。因此,人们开始探索神经系统与内分泌系统之间的关系,特别是神经系统是否可以调节以及如何调节内分泌系统的功能。由于主要的内分泌腺(甲状腺、肾上腺、性腺)都受腺垂体调节,而垂体又通过垂体柄与下丘脑相连,人们很自然地首先关注中枢神经系统(特别是下丘脑)是否可以调节腺垂体的功能以及如何调节的问题。

(一) 中枢神经系统调节腺垂体功能的证据

1. 各种神经性刺激使腺垂体分泌发生改变

一般哺乳类动物的生殖节律对光照变化十分敏感。例如,一昼夜光照与黑暗时间为2:1时,可促进雪貂(长日照繁殖动物)的性周期;而光照与黑暗时间为1:2时,则促进绵羊(短日照繁殖动物)的性周期。如果切断动物的视神经,使之目盲,上述效应均不出现。

温度也是决定季节性繁殖动物繁育期的一个因素。低温环境中的雌性大鼠性周期延长,多数两栖类动物只有在环境温度超过一定水平的条件下才繁殖。

吮乳或挤奶等对乳头的机械性刺激可引发哺乳期妇女或动物催乳素(prolactin, PRL)的分泌,麻醉或切断传入神经则此效应消失。在动物实验中,横断脊髓后,吸吮横断面以上的乳头可引起PRL分泌,吸吮横断面以下的乳头则无此效应。

2. 精神性应激可影响腺垂体分泌

战争时期,由于恐惧和紧张,妇女闭经现象极为普遍;而在平时时期,有些妇女因为过分盼望妊娠或过分恐惧怀孕都可能发生伪孕或闭经现象。甲亢患者在患病前常有精神性创伤史。

3. 刺激或损伤大脑对腺垂体分泌的影响

刺激或损伤大脑某些区域,特别是下丘脑的一些区域,对腺垂体的功能有显著影响。例如,电刺激兔的下丘脑灰白结节可引起排卵;刺激犬下丘脑前区(anterior hypothalamic area, AHA)、灰白结节后部、乳头体(mammillary body, MB)等部位均可刺激 ACTH 分泌。临床上某些局限性间脑病变可导致性早熟。损毁正中隆起(median eminence, ME)、下丘脑后区(posterior hypothalamic area, PHA)及 MB,可防止应激引起的 ACTH 分泌。电流刺激下丘脑后,大鼠和兔甲状腺组织呈现活动增强趋势。大鼠下丘脑损伤使生长激素(growth hormone, GH)分泌减少,对胰岛素(insulin)的敏感性增加。

以上几个方面的证据说明中枢神经系统对垂体功能具有调节作用。

(二) 腺垂体与中枢神经系统间的神经联系

关于腺垂体的神经支配问题在很长时期内一直存在争议。垂体柄内部丰富的神经纤维几乎全部终止于神经垂体(后叶),极少数可能进入中间部和结节部,但没有纤维进入腺垂体(前叶)。过去对多种脊椎动物垂体进行组织学检查,未发现腺垂体细胞的神经支配。从胚胎发育看,神经垂体来自间脑底,而腺垂体则来自口腔外胚层,似乎也支持上述结果。然而,第四军医大学的鞠躬教授在大鼠腺垂体中观察到肽能神经纤维,这似乎又说明腺垂体由神经支配。

(三) 垂体门静脉系统及其功能

由于始终找不到下丘脑与腺垂体之间的直接神经联系,所以两者之间的血管联系备受关注。

在垂体柄上可以清楚地看到沿垂体柄纵行的血管。1930年,Popa 与 Fielding 对这些血管进行了系统的研究。他们用连续切片追踪法,发现垂体柄血管向上终止于正中隆起的毛细血管网,向下终止于垂体的毛细血管网。这种连接两个毛细血管网的血管结构类似于肝门静脉血管的情况,故命名为下丘脑-垂体门静脉系统。哺乳类动物的垂体门静脉系统是从颈内动脉发出垂体上动脉,到正中隆起形成丰富的毛细血管网(门静脉初级血管网),然后汇合为垂体门静脉,沿垂体柄向下注入腺垂体的毛细血管网。在垂体门静脉初级血管网的血管壁附近,有丰富的神经末梢。

垂体门静脉血管具有很强的再生能力。Harris 等证实,大鼠垂体柄切断后 24~48h,新生的毛细血管已经把切断处又连接起来,大的血管在数周内即可跨越切断处。如果在切断处仅塞以棉花,毛细血管可以穿透棉花间隙重新恢复正中隆起与腺垂体的联系。如果在垂体柄的切断处插入蜡纸片则能有效地防止垂

体门静脉的再生,导致大鼠出现生殖器萎缩和性周期消失,而且这种生殖功能的丧失并非腺垂体缺血萎缩所致。对小鼠、兔、猴等的研究都证实了上述发现,这表明各种属动物的垂体门静脉血管都有很强的再生能力。将同种垂体组织移植到正中隆起下方后,从门静脉初级丛也有丰富的新生毛细血管长入移植组织中。

垂体门静脉在维持腺垂体功能、实现下丘脑对腺垂体功能的调节中有特殊且重要的作用。这种作用显然不是一般意义上的血液供应,而是提示垂体门静脉血液中可能含有影响腺垂体分泌的某些特殊物质(激素)。Nikitovitch 和 Everett 的经典垂体移植实验最能说明垂体门静脉系统在维持腺垂体功能中的特殊作用。一般的内分泌腺移植到身体其他部位,很快就发生血管化,恢复腺体的血液供应,腺体的分泌功能也很快恢复。然而,腺垂体被移植到其他部位时(如肾包膜),虽然迅速发生血管化,但是仍然不能恢复正常的分泌功能,除 PRL 外,其他垂体激素的分泌显著降低,导致甲状腺¹³¹I 吸收率降低,出现性腺萎缩、性周期停止、肾上腺萎缩等靶腺功能降低的表现。此时,如及时将垂体移植回正中隆起下方,垂体(以及靶腺)功能明显恢复,而移植到其他地方(如颞叶下)则无此效果。

(四) 下丘脑调节腺垂体分泌的神经-体液学说

关于下丘脑调节腺垂体分泌的情况,进行了大量的研究。根据研究的结果,可以归纳为如下几点:

(1) 对神经系统的各种影响可以改变腺垂体的分泌,这一效应是通过下丘脑实现的。

(2) 在腺垂体未能找到来自下丘脑、调节分泌功能的神经联系。

(3) 下丘脑通过垂体门静脉系统与腺垂体联系,对维持腺垂体分泌、实现下丘脑对腺垂体的调节有特殊而重要的意义。

(4) 下丘脑神经元可以分泌激素,下丘脑神经元有大量末梢存在于垂体门静脉初级毛细血管丛附近,而垂体门静脉血是朝着腺垂体方向流动的。

由此,Harris 提出了下丘脑调节腺垂体分泌的神经-体液学说:各种神经性传入最终将作用于下丘脑的一些具有神经分泌功能的神经元,这些神经元能将神经性传入转变为神经元分泌的输出。分泌的体液因子(促垂体激素或因子)通过正中隆起的末梢释放到垂体门静脉初级毛细血管网,由垂体门静脉血流带到腺垂体次级毛细血管网,以调节相应垂体细胞的分泌。Harris 的这一学说具有划时代的伟大意义,他第一次提出把神经和内分泌两大系统有机地结合起来的合乎逻辑而又有充分根据的完整机制,因此备受世人瞩目。但是要使这一设想从假说成为科学的理论,其关键在于获得由下丘脑神经元分泌的促垂体因子。于是,从 20 世纪 50 年代初开始,许多科学家相继投身到这一探索中来。

初期的工作大多是观察下丘脑的粗提物在机体内对各种垂体激素分泌的影响,这些工作取得了令人鼓舞的结果,提示存在着多种下丘脑促垂体因子(见表 1-1)。

表 1-1 下丘脑促垂体因子

因子名称	年 份	首次发现者
促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)	1955	Saffran & Schally; Guillemin & Rosenberg
黄体生成素释放因子(LHRF)	1960	McCann, <i>et al.</i> ; Harris, <i>et al.</i>
催乳素释放因子(PRF)	1960	Meites, <i>et al.</i>
催乳素释放抑制因子(PIF)	1961—1963	Talwalker, <i>et al.</i> ; Pasteels
促甲状腺激素释放因子(TRF)	1961—1962	Schreiber & Kmentova; Guillemin, <i>et al.</i>
生长激素释放因子(GRF)	1963—1964	Deuben & Meites
促卵泡素释放因子(FRF)	1964	Igarashi & McCann; Mittler & Meites
促黑素细胞激素释放抑制因子(MIF)	1965	Kastin, <i>et al.</i>
促黑素细胞激素释放因子(MRF)	1965	Taleisnik & Orias; Kastin, <i>et al.</i>
生长激素释放抑制因子(GIF)	1968	Krulich & McCann

此后,接着就开始了从下丘脑提取液中分离、纯化和鉴定这些因子的艰苦工作。由于这些因子在下丘脑中含量极微,下丘脑本身体积也很小,又是许多生物活性物质集中的部位,当时人们对于这些物质的性质一无所知,如同大海捞针。在这种旷日持久、劳而无功的情况下,许多人知难而退,许多财团停止了对这一“无底洞”项目的资助,其困难是可想而知的。美国的 Schally 和 Guillemin 等人坚持不懈,克服了无数艰难困苦,经过将近 20 年艰苦卓绝的,有时几乎是令人绝望的努力,前后用了几百万只羊和猪的下丘脑(总重量以吨计),终于在 20 世纪 60 年代末分离、纯化了第一个下丘脑促垂体因子 TRF。进而又阐明了它的结构,即焦谷氨酰组氨酰脯氨酰胺,正式将其命名为促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)。习惯上,人们将已阐明结构的活性物质称为激素,尚未阐明结构的称为因子。羊和猪的 TRH 结构完全一致,极微量 TRH 在体内外都能刺激 TSH 的分泌,且有剂量-效应关系。这一获得诺贝尔奖的辉煌成果不仅标志着 Harris 学说已从假说变成了科学的理论,而且也宣告神经内分泌学作为一门独立学科由此诞生。

二、神经内分泌学的发展

神经内分泌系统作为机体所有生命活动的统一的整合系统,无论在生理过程中还是在病理过程中都起着极其重要的作用,所以尽管它还是一门新兴的学科,但在 40 多年的时间里已经获得了突飞猛进的发展。

(一) 下丘脑促垂体激素相继获得分离、鉴定

在鉴定了 TRH 后仅仅 1 年, Schally 等就成功地分离、纯化并鉴定了第二个促垂体激素——黄体生成素释放激素(LH releasing hormone, LHRH)。它是由 10 个氨基酸构成的小肽, N 端也是焦谷氨酸。随后, 于 1973 年 Guillemin 等又分离、纯化和鉴定了第一个抑制性的促垂体激素——生长抑素(somatostatin, SS), 它是由 14 个氨基酸组成的环状多肽。此后, 1981 年 Vale 和 Burguss 等人终于从 50 万个羊下丘脑中成功地分离、鉴定了促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH), 它是由 41 个氨基酸组成的直链多肽。同年, Vale 和 Guillemin 等人分别从人的胰腺肿瘤中分离、鉴定了生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH), 它主要有 40 肽和 44 肽两种。1984 年, Guillemin 等人证明人下丘脑 GHRH 为 44 肽, 与从胰腺肿瘤中分离的一致。

(二) 下丘脑促垂体激素的分布及其作用的阐明

借助于放射免疫测定(radioimmunoassay, RIA)和免疫组织化学分析, 弄清促垂体激素在下丘脑、其他脑区、血液和全身各种组织中的分布状况, 并测定了它们在体内外的基础分泌水平及在各种情况下分泌水平的变化。这一方面使我们对许多生命活动的基本过程, 包括保证个体生存的生长、发育与代谢, 各器官系统的生理活动和生物节律, 对内外动因的迅速反应和长期适应, 主要的情绪、心理和行为, 维系种系繁衍的性分化、性成熟、性行为等全部生殖过程, 以及育幼、母爱行为等, 都有了更全面、更深入的认识。同时, 对这些活动的神经内分泌整合有了更透彻的了解。另一方面也使我们对这些促垂体激素本身的分泌及其调节因素有了更深入的认识, 知道了各种神经肽和神经递质在神经内分泌整合中的作用; 追寻许多递质系统的通路和功能, 发现了不少可能作为递质的神经肽和肽能神经系统; 研究垂体和靶腺激素对下丘脑促垂体激素和垂体激素分泌的影响、作用部位和机制, 全面探索了腺垂体激素分泌的反馈调节、旁分泌和自分泌调节。

人工合成了大量促垂体激素的类似物, 人工合成的激素既阐明了激素的

构-效关系,弄清其作用机制,又开发了大量作用更特异、更持久、更强的激动剂和拮抗剂,为实验研究和临床应用开辟了极其广阔的前景。如 GHRH 治疗侏儒症,用 SS 的类似物治疗巨人症及肢端肥大症,LHRH 的类似物在避孕、人工授精、激素依赖性肿瘤的治疗等。用一些神经递质的激动剂或拮抗剂检查垂体功能已在临床上得到广泛应用,用多巴胺的激动剂溴隐亭治疗垂体瘤、高催乳素血症仍然是目前最有效的非手术疗法。此外,在畜牧业(如提高产乳量)、渔业(如咸水鱼的淡水养殖)中也有许多应用。

(三) 神经-内分泌-免疫网络的提出

近年来的研究又发现,免疫细胞既能生成和分泌各种内分泌激素和神经递质,又具有这些激素或递质的受体;下丘脑的神经内分泌细胞既有各种细胞因子的受体,又能生成和分泌各种细胞因子;在神经内分泌系统和免疫系统之间存在双向调节。研究者把神经内分泌系统与免疫系统联系在一起(见图 1-2 和图 1-3),提出了神经-内分泌-免疫调节网络的概念,使神经内分泌整合的范畴与内涵得以扩大和丰富。

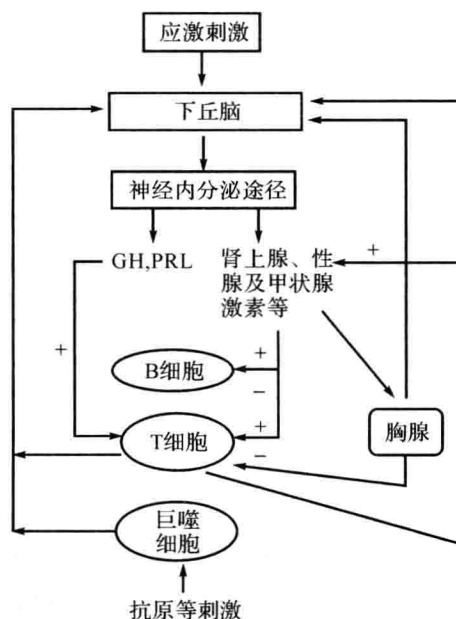


图 1-2 神经内分泌免疫调节网络图示

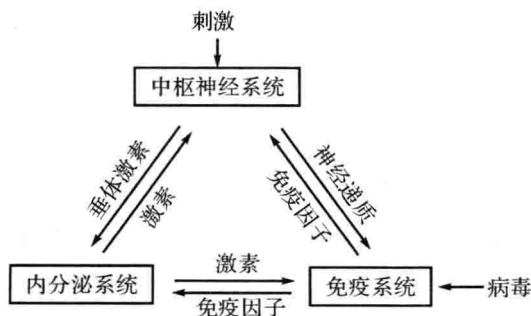


图 1-3 神经-内分泌-免疫三大系统联系图示

(四) 一些医学传统概念的更新和发展

神经内分泌学的发展还从根本上更新或发展了医学的一些传统概念。例如,“激素”和“递质”这两个传统上完全不同的概念,现在它们之间的界限已越来越模糊了。按照经典的定义,“激素”是由内分泌细胞分泌的、被血液运送到远隔部位的靶细胞发挥作用的化学物质;而“递质”是由神经终末释放于突触间隙,作用于突触后神经元的化学物质。但神经内分泌学的研究却证明,许多神经元在其终末释出的是公认的“激素”,如 LHRH、TRH 等,但它们显然起着递质的作用,甚至还在脑内追踪到由它们组成的神经通路。另一方面,由下丘脑释出、被垂体门静脉血流带到腺垂体调节 PRL 分泌的促垂体激素,正是公认的“递质”——多巴胺(dopamine, DA)。

根据经典的 Dale 法则,过去一直认为一个神经元只能合成和分泌一种递质。但是,神经内分泌学的研究却证明在同一神经元中,经典的神经递质与可能起递质作用的神经肽共存,它们既可以存在于不同的囊泡中,也可以存在于同一囊泡中,在神经兴奋时共同释出。从 Claude Bernard 时代起,内环境恒定的观念已深入人心,后来 Cannon 又提出稳态(homeostasis)的概念,似乎机体对待变化着的环境始终是“以不变应万变”,体液中的各种成分总能保持稳定。但神经内分泌学的研究却发现,下丘脑促垂体激素和垂体激素几乎都是以脉冲方式分泌的。如大鼠生长激素的分泌,脉冲周期约为 3h,脉冲高峰可以超过 RIA 测定的上限,脉冲间谷可低于 RIA 测定的下限。除脉冲方式以外,激素的分泌还有各种节律性波动,如近日节律、月节律、年节律等。

分子生物学的发展和分子生物学技术在神经内分泌学中的应用,使神经内分泌学有了巨大的进展。各种促垂体激素、垂体激素、调节肽、神经递质、细胞因子及其受体的基因相继被克隆,它们的表达过程及其调控机制、配基-受体相互作用以及细胞内信号转导的详细机制相继被揭示,大大推进了我们对神经内分