

神经



内分泌

学

谢启文 主编

神经内分泌学

谢启文 主编

辽宁科学技术出版社

C0143430



内 容 提 要

本书是一本神经内分泌专著。全书系统地阐述了神经内分泌学的基本原理、基础知识和有关的临床知识。主要内容有：机体的两大调节系统——神经系统和内分泌系统之间的相互关系；下丘脑-垂体系统的神经内分泌解剖学；下丘脑促垂体激素和因子；中枢神经递质；神经肽；神经内分泌系统的反馈调节；生长激素、催乳素、促甲状腺激素、促皮质激素、促性腺激素的分泌及其调节；垂体中间叶、后叶激素及其分泌的调节；松果体及其分泌的调节；激素对脑的作用；行为、记忆和衰老的神经内分泌学；神经内分泌疾病，包括病因、诊断及治疗等。书中还介绍了神经内分泌学经典的和较新的研究方法。

本书既可作为高等医学院校的教科书，又可作为实用的参考书。适于高等医学院校学生、研究生及教师应用，亦可供广大医务工作者及研究人员参考。

神经内分泌学

Shenjing Neifenmixue

谢启文 主编

辽宁科学技术出版社出版（沈阳市南京街6段1里2号）
辽宁省新华书店发行 朝阳新华印刷厂印刷

开本：787×1092¹/₁₆ 印张：25³/₂ 字数：580,000 插页：5
1990年9月第1版 1990年9月第1次印刷

责任编辑：廉 翰 版式设计：李 夏
封面设计：秀 中 责任校对：王 莉

印数：1—2,400

ISBN 7-5381-0890-4/R·139 定价：13.70元

编 者 序

神经科学处于生命科学的前沿,由于神经科学中的神经解剖学、神经生理学、神经化学、神经药理学、神经内分泌学、神经病理学、神经心理学等各个领域在近年来都有了飞速的发展,特别是细胞和分子神经生物学的新进展,使神经科学更加引人注目,成为一个热点,也是我国发展医学生物学战略中的一个重点。

在种系进化中实现了神经系统与内分泌系统的统一而形成的神经内分泌整合机制,在有机体从个体发生、成熟直至衰老的整个生命过程中,协调身体各种生理功能,并维持机体与外环境的平衡。因此神经内分泌学是神经生物学的一个十分重要的领域,是我国发展神经科学战略的一个重要方面。

近年来国内相继出版了一些神经生物学方面的著作,如韩济生教授等编著的《中枢神经介质概论》、翟森教授编著的《神经生物化学》、陈宜张教授编著的《神经系统电生理学》、邹冈教授主编的《基础神经药理学》等,对推动我国神经生物学的发展,起到了很好的作用。1984年我们首先为我校研究生开设了60学时的神经内分泌学课程,并于1985年翻译出版了英国Benett与Whitehead合著的《Mammalian Neuroendocrinology》一书作为教材,学生反映很好。因此从1986年起我们又为本科生也开设了20学时的讲座。由于神经内分泌学的迅速发展,原来的教材已不能满足需要,我们在几年来教学实践的基础上又编成本书,既作为教科书,也希望能成为一本实用的参考书。如果通过本书能使更多的青年学生对神经内分泌学发生兴趣,使更多的医学生物学工作者对神经内分泌学这门新兴学科增加了解,那么我们的目的就算达到了。

本书在每章之末只列出最主要的(特别是综述性的)参考文献。插图均取自参考文献,不一一标明出处了。本书力求在有限的篇幅内达到一定的广度和深度,满足各层次读者的需要。但由于我们水平所限,一定有不少错误或不足之处,诚恳希望广大读者指正。

袁淑德同志协助审阅部分稿件，我室吕伏英、王玉波、程力岩等同志协助制备插图及誊写稿件和校对工作。辽宁科技出版社王连汉同志和我校教务处对本书出版给予了巨大帮助，我们表示深切谢意。

谢启文

一九八九年六月于中国医科大学
神经内分泌研究室

2002/2705

目 录

绪 论	谢启文	1
第一节 机体的两大调节系统		1
第二节 中枢神经系统调节腺垂体功能的证据		2
第三节 腺垂体与中枢神经系统间的神经性联系		4
第四节 垂体门脉及其功能意义		4
第五节 神经分泌		6
第六节 下丘脑调节腺垂体功能的神经-体液学说		7
第一章 下丘脑-垂体系统的神经内分泌解剖学	宋可钦	13
第一节 下丘脑		13
第二节 脑垂体		26
第二章 下丘脑促垂体激素和因子	宋淑兰	41
第一节 促甲状腺激素释放激素		42
第二节 促性腺激素释放激素		47
第三节 生长抑素		51
第四节 促肾上腺皮质激素释放激素		55
第五节 生长激素释放因子		57
第六节 催乳素及促黑激素的下丘脑调节因子		58
第三章 中枢神经递质	谢启文	61
第一节 去甲肾上腺素		62
第二节 多巴胺		72
第三节 5-羟色胺		76
第四节 乙酰胆碱		80
第五节 氨基酸递质		84
第六节 组织胺		87
第七节 前列腺素		90
第八节 中枢神经递质调制腺垂体分泌的几种可能途径		91
第四章 神经肽	谢启文、白凤林	95
第一节 神经肽的生物合成		96
第二节 神经肽的降解		101
第三节 主要的神经肽和肽能神经元及其生物功能		102
第五章 神经内分泌系统的反馈调节	盛培琳	122

第一节	控制论与反馈调节	122
第二节	神经内分泌系统反馈调节的形式和作用点	122
第三节	长环反馈系统	125
第四节	短环反馈系统	128
第五节	超短环反馈系统	130
第六章	神经内分泌学的研究方法	谢启文 131
第一节	组织学和组织化学研究	131
第二节	生理学方法	134
第三节	生化学和神经化学方法	142
第七章	生长激素及其分泌的调节	盛培琳 150
第一节	生长激素的生化学及生理学	150
第二节	中枢神经系统对生长激素分泌的调节	153
第三节	生长激素释放激素和生长抑素对生长激素分泌的调节	154
第四节	神经递质和神经肽的作用	158
第五节	激素对生长激素分泌的影响	164
第六节	其它因素对生长激素分泌的作用	166
第八章	催乳素及其分泌的调节	谢启文 169
第一节	催乳素的生化学	169
第二节	催乳素的生理学	172
第三节	催乳素分泌的调节 PIF与PRF	176
第四节	催乳素分泌的调节 中枢神经递质的作用	181
第五节	催乳素分泌的调节 激素和自家调节	184
第六节	妊娠、泌乳和催乳素	187
第七节	催乳素分泌异常	192
第九章	促甲状腺激素及其分泌的调节	杜威 194
第一节	促甲状腺激素的生化学和生理学	194
第二节	下丘脑促垂体激素对促甲状腺激素分泌的调节	196
第三节	影响促甲状腺激素分泌的中枢神经递质	198
第四节	影响促甲状腺激素分泌的其它因素	200
第十章	促皮质激素及其分泌的调节	袁淑德 204
第一节	促肾上腺皮质激素及其相关肽的生物合成	205
第二节	促肾上腺皮质激素分泌的调节	209
第三节	下丘脑对促肾上腺皮质激素分泌的控制	212
第十一章	生殖的神经内分泌学	223
	——促性腺激素及其分泌的调节	宋淑兰 223
第一节	促性腺激素的生化学	223
第二节	促性腺激素的生理学	225

第三节	中枢神经系统调节促性腺激素分泌的证据	227
第四节	神经肽对促性腺激素分泌的调节	228
第五节	中枢神经递质对促性腺激素分泌的调节	229
第六节	激素对促性腺激素分泌的调节	232
第十二章	生殖的神经内分泌学	
	——生殖功能的神经内分泌控制	宋淑兰 235
第一节	性分化	235
第二节	青春期的神经内分泌机理	237
第三节	季节性繁殖的神经内分泌控制	240
第四节	女性生殖功能的神经内分泌控制	242
第五节	男性生殖功能的神经内分泌调节	252
第六节	生育控制的神经内分泌学基础	254
第十三章	垂体中间叶激素及其分泌的调节	袁淑德 257
第一节	MSH 的生物合成及其生理作用	257
第二节	MSH 分泌的调节	260
第三节	中间叶分泌的其它肽类	263
第十四章	垂体后叶激素及其分泌的调节	杜威 265
第一节	垂体后叶激素的生化学和生理学	265
第二节	抗利尿激素和催产素分泌的调节	271
第三节	室旁核和视上核神经元的电生理	275
第十五章	松果体及其分泌的调节	杜威 280
第一节	松果体的解剖学	280
第二节	松果体激素	281
第三节	松果体激素分泌的调节	285
第四节	松果体的节律性活动及与生殖功能的关系	288
第五节	松果体的其它生理作用	293
第十六章	激素对脑功能的影响	袁淑德 295
第一节	脑内激素与受体的相互作用	295
第二节	激素作用于脑的电生理学研究	301
第十七章	行为及记忆的神经内分泌学	袁淑德 306
第一节	摄食行为的神经内分泌学	306
第二节	性行为的神经内分泌调制	314
第三节	学习与记忆的神经内分泌学	325
第十八章	衰老的神经内分泌学	袁淑德 331
第一节	衰老过程中生殖功能的减退	331
第二节	衰老时生长激素分泌的变化及其与机体机能减退的关系	343
第三节	衰老时乳腺和垂体肿瘤的发生及其与神经内分泌系统的关系	346

第四节	老龄时神经内分泌功能低下的特点及成因	348
第五节	结论及展望	352
第十九章	神经内分泌疾病	富朴云 354
第一节	垂体茎疾病	354
第二节	下丘脑对渗透压调节失常的疾病	355
第三节	GHRH调节失常的神经内分泌疾病	358
第四节	催乳素调节失常的神经内分泌疾病	365
第五节	下丘脑LHRH调节失常的神经内分泌疾病	368
第六节	促甲状腺激素释放激素失常性神经内分泌疾病	381
第七节	CRH调节失常的神经内分泌疾病	383
第八节	神经代谢调节失常疾病	386
第九节	神经内分泌与精神疾病	388
总参考书目		392
缩略语表		392
索引		397

绪 论

经典的神经学和内分泌学已经有几十年甚至一百年的历史了，它们之间的边缘学科——神经内分泌学，则是一门新兴的年轻学科。本章将简要回顾神经内分泌学的发展历史及取得的重大进展并对其发展作一展望。

第一节 机体的两大调节系统

机体各组织、器官和系统的生理活动都不是各自孤立地进行的。它们只有相互协调、相互制约才能使有机体真正成为一个统一的机体，才能有效地适应外界的各种变化，保持有机体的完整与生存。神经系统和内分泌系统是实现这种相互制约与相互协调的两大调节系统。这两大调节系统在许多方面有相当大的不同：从组织学看，神经系统的基本单元是神经元，典型的神经元有胞体、树突和轴突等结构，一个神经元的轴突终末与其它神经元的胞体，树突或轴突形成突触联系，构成极其复杂的神经网络。内分泌系统的基本单元是腺细胞，胞浆内多有分泌颗粒，它们没有腺导管而直接把分泌物（激素）释入血流中。从生理学看，神经元的主要特征是具有兴奋性和传导性。神经系统靠神经冲动在神经网络的传导来传导信息，内分泌系统则靠激素被血流带到全身各处而传递信息。虽然神经冲动从一个神经元传到另一个神经元或由神经元传到效应器细胞必须依靠神经终末释放的化学物质——神经递质，但递质和激素仍有许多不同之处：递质一般是小分子的物质（儿茶酚胺、乙酰胆碱等），激素则多为大分子的物质（类固醇、多肽等），递质从神经终末释出后只在突触间隙局部起作用，这种作用迅速被终止（降解或再摄取），激素则被血流带到远隔的靶组织起作用，作用持续时间较长，从总体水平看，神经系统反应迅速、主要表现为运动性反应，反应比较局限、定位明确，后作用很短。而内分泌系统则反应较慢，主要表现为代谢性反应，反应比较广泛，有较长的后作用。

另一方面，虽然许多内分泌腺也有神经支配，但大多数是血管运动神经或感觉神经，而不是分泌神经，许多内分泌腺体在移植后（失去神经支配而只有血液供应）仍可维持正常功能。

正是由于上述原因，在很长的时间里人们一直认为神经系统和内分泌系统是互相平行但却相互独立的两大调节系统。

可是许多迹象表明，神经系统与内分泌系统之间存在密切联系。大量的现象说明神经系统也调节内分泌系统的活动。例如对神经系统的各种刺激引起内分泌腺分泌的改变，急性寒冷刺激引起垂体TSH及甲状腺激素分泌增加，躯体或精神性应激（创伤、疼

痛、禁锢等)引起ACTH分泌亢进,交配引起家兔LH分泌导致排卵等等。在临床实践中,神经系统病变导致内分泌紊乱的情况不少,如下丘脑的创伤、炎症、肿瘤等常常引起垂体低功或生殖内分泌紊乱。

内分泌功能改变对神经系统同样有显著影响。甲状腺低功时脑的发育障碍,智力低下,甲状腺功能亢进患者多有植物神经功能紊乱。激素对行为的影响已受到越来越多的注意。

因此有必要深入研究神经系统与内分泌系统之间的相互关系,特别是神经系统怎样调节内分泌系统的活动。由于身体内主要的内分泌腺(甲状腺、性腺、肾上腺)都受腺垂体调节,而腺垂体又紧靠下丘脑并通过垂体柄与之连结。因此人们很自然地首先要阐明中枢神经系统(特别是下丘脑)是否调节腺垂体的功能以及这种调节(如果有的话)是怎样实现的。

第二节 中枢神经系统调节腺垂体功能的证据

一、各种外感受性神经性刺激使腺垂体分泌发生改变

1. 视觉刺激 一般哺乳类的生殖节律对光线照明变化十分敏感。例如24小时内光照与黑暗持续时间为2:1时,促进雪貂(长日照繁殖动物)的性周期,反之,比例为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盲目,则上述效应均不出现。日照时间长度是许多季节性繁殖动物决定其生殖内分泌活动的重要因素。

视觉刺激也对生殖内分泌活动有影响。隔离的雌鸽不排卵,但如与雄鸽同居或看见雄鸽或另一雌鸽,甚至从镜中看见自己,则发生排卵及产卵。

2. 温度觉刺激 急性寒冷刺激可以引起TSH的分泌,已如前述。温度也是决定季节性繁殖动物繁育期的一个因素。维持在低温环境中的雌大鼠性周期延长,许多两栖类只有环境温度超过一定水平时才繁殖。

3. 触觉刺激 兔、猫、雪貂等所谓反射性排卵者,只有交配才引起排卵。电流或机械刺激子宫颈有同样效果。大、小鼠等自然排卵者机械刺激子宫颈可引起PRL分泌,发生伪孕状态。机械扩张雌羊子宫角使性周期缩短,如果事先将子宫角去神经则无此效应。兔交配还可引起TSH分泌。

吮乳或对乳头的机械刺激可引起授乳妇女或动物的PRL分泌,如果将乳头的传入神经切断或麻醉则此效应消失。在动物实验中横断脊髓后,吸吮横断面以上乳头可引起PRL分泌,吸吮横断面以下乳头则无此效应。

二、精神或躯体的应激可影响腺垂体激素的分泌

在战争时期由于恐惧和紧张,妇女闭经现象极为常见。在和平时期有些妇女由于过分惧怕妊娠或过分盼望妊娠而出现闭经或伪孕的情况亦屡有报道。精神性创伤很可能是甲亢的重要发病因素。各种应激激活垂体-肾上腺皮质轴活性,使ACTH、 β -END分泌

增加, PRL分泌增加。但使甲状腺对 ^{131}I 的摄取减少。

三、刺激或损伤脑区对腺垂体分泌的影响

刺激或损伤一些脑区,特别是下丘脑的若干区域,对腺垂体功能有极显著影响,例如,损毁豚鼠正中隆起(ME)使性周期消失,生殖器官萎缩。损毁大鼠两侧室旁区后发生持续动情状态,表明LH分泌缺乏。电刺激兔下丘脑灰白结节可引起排卵。临床上某些局限性间脑病变可导致性早熟。

损毁ME、PHA及MB可以防止应激引起ACTH分泌。损毁ME可阻止摘除一侧肾上腺后对侧肾上腺发生代偿性肥大。刺激犬AHA、灰白结节后部、MB等均可刺激ACTH分泌。

损毁狗ME可抑制甲状腺对 ^{131}I 的摄取。损毁VMN和SON之间的区域可抑制硫酸胺引起的甲状腺肥大。电流刺激下丘脑后,大鼠和兔甲状腺组织学呈活动增强所见。

大鼠下丘脑损伤使GH分泌减少,对胰岛素敏感增加。临床亦有下丘脑损伤造成侏儒症的报道。

四、垂体柄切断对腺垂体分泌的影响(早期的观察)

在本世纪三十年代和四十年代,为了证明下丘脑对腺垂体功能是否有影响,以及这种影响是否通过垂体柄传到腺垂体,许多人进行了切断垂体柄的实验,但所获得的结果及其结论却十分混乱。

例如,切断垂体柄对腺垂体促性腺激素分泌的影响,有些人报告,切断垂体柄后,性周期延长(大鼠, Richter, Brorks),性腺萎缩(大鼠, Westman, B*olin; 兔, Harris Hinsey, Westman; 狗, Dott)。另一些人则报告切断垂体柄后性功能仍正常(狗, Keller; 人, Dandy)。还有一些人报告上述两种结果同时存在(豚鼠, Dempsey, Lerringer; 狗, Breckenridge),或性周期消失一段时间后又出现(兔, Brorks)。

小鼠垂体柄切断后,应激引起的淋巴球减少效应消失,但术后6—15天内此效应又逐渐恢复。

垂体柄切断后,甲状腺萎缩,对寒冷的TSH分泌反应减弱(大鼠, Brolin, Uotila; 兔, Westman, Bawnet),可是也有人报告甲状腺组织学正常,仍能发生代偿性肥大(大鼠, Uotila)。

由于当时多数学者都认为任何经由垂体柄传到腺垂体的影响只能是通过神经纤维传递,而中枢神经系的神经纤维在切断后不能再生,因此对于上述矛盾的结果,简单地用垂体柄切断完全或不完全加以解释。

总括以上四方面的证据,除了垂体柄的作用还有待进一步肯定外,中枢神经系统(特别是下丘脑)对腺垂体功能的调节作用是毋庸置疑的,因此有必要进一步阐明中枢神经系统怎样调节腺垂体的功能。

第三节 腺垂体与中枢神经系统间的神经性联系

一、下丘脑与腺垂体间的神经性联系

关于腺垂体的神经支配在很长时期内一直有争议。垂体柄内丰富的下丘脑垂体束纤维几乎完全终止于垂体后叶，可能有极少数纤维进入垂体中间部及结节部，但并无纤维进入腺垂体。过去对多种脊椎动物的垂体进行的检查，在腺垂体内几乎没有发现神经支配。上述结论与脑垂体的胚胎发育是一致的。众所周知，垂体后叶来自间脑底，而腺垂体则来自口腔外胚层凸出的Rathke氏囊（详见第一章）。但近年来用免疫组化方法，发现腺垂体内有若干肽能神经末梢，其起源及功能意义仍有待进一步研究。

二、交感神经

形态学观察表明颈动脉周围的交感神经丛有纤维随动脉供给进入垂体。但对从圆口纲到人类75种脊椎动物研究结果表明，这些纤维主要在结节部，这也提示这些纤维主要是血管运动性的，因为结节部最富于血管。腺垂体部分如接受任何纤维的话也是极少的。

生理学实验进一步证明这些交感神经纤维与腺垂体功能无关。切除颈交感神经不妨碍雌猫的正常生殖，也不引起猫或大鼠明显的代谢变化。人工刺激宫颈仍可引起大鼠伪孕，无效交配仍可引起兔排卵。

三、副交感神经

早在三十年代已发现面神经大浅岩支有神经纤维进入颈动脉丛，认为属于扩血管副交感神经，并认为分泌性副交感神经纤维也可能通过同一途径到达腺垂体。但生理学实验否定了这一可能性。家兔在摘除双侧面神经膝状节或破坏膝状结的岩神经后，交配仍可引起排卵。

综上所述，垂体结节部由于富含血管，可能存在血管运动神经，但结节部并无分泌功能。可能进入腺垂体的极少量血管运动神经对其分泌功能不可能起任何调节作用。

第四节 垂体门脉及其功能意义

由于不能证明腺垂体与下丘脑之间的神经联系，二者间的血管联系乃受到注意。

一、垂体门脉系统

在垂体柄上可以清楚地看到沿柄纵行的血管。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，发现垂体柄血管向上终止于ME的毛细血管

丛，向下终止于垂体的毛细血管窦，这种两次毛细血管网颇类似肝门脉血管的情况，遂命名为下丘脑-垂体门脉。但当时他们认为其中血流是从垂体向下丘脑方向。

以后经过其他人，特别是Harris等的研究，通过对活体的直接观察，证实垂体门脉的血流方向是从下丘脑向垂体，流入腺垂体。现在我们知道，哺乳类的垂体门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丛（门脉初级丛），汇合为垂体门脉沿垂体柄向下，注入腺垂体的毛细血管窦中。在门脉初级丛血管壁附近，有丰富的神经终末。

二、垂体门脉的再生能力

研究发现，垂体门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—48小时，新生的毛细血管已经把切断处又连接起来，大的血管干在数周内即可跨越切断处。如果在切断处塞以棉花，毛细血管网可以穿过棉花间隙重新恢复ME与腺垂体的联系。对小鼠，兔、雪貂、猴的研究也都证实了上述发现，表明各种属动物的垂体门脉血管都有很强的再生能力。

将同种垂体组织移植到ME下方后，从垂体门脉初级丛也有丰富的新生毛细血管长入移植块中。

三、垂体柄切断的再研究

鉴于早期垂体柄切断实验结果的不一致，以及垂体门脉极易再生的新发现，Harris等乃再次进行垂体柄切断的实验研究，发现：

1. 23只雌性大鼠作垂体柄切断后，1只发生生殖器官萎缩，性周期消失，8只性周期变得不规则，14只始终正常。在进行血管灌注和组织学检查后，证明在切断处都有门脉血管的再生，且再生程度与其生殖功能保存程度相平行。

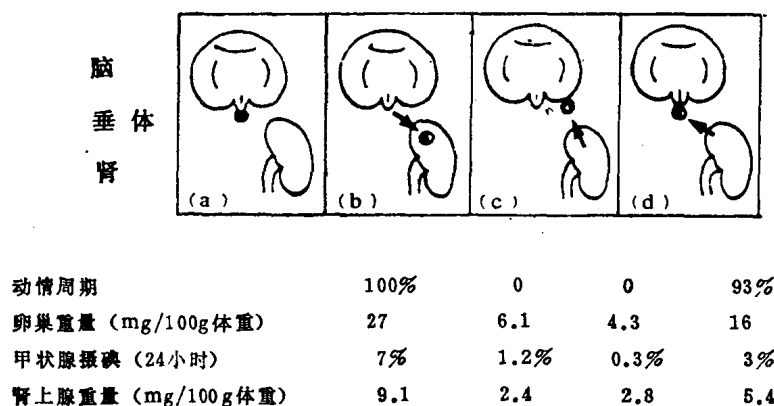
2. 如果在切断柄时在切断处插入蜡纸片，只要有效地防止了门脉的再生，则必然导致大鼠生殖器官萎缩和性周期消失。

3. 垂体柄切断后生殖功能的受累并非是腺垂体缺血萎缩所致，因为腺垂体只要残存30%已足够维持正常的性功能。观察也表明术后生殖功能异常与否和腺垂体残存量无关。腺垂体的血液供应并非仅来自垂体门脉，实际上术后无性功能的动物其垂体仍有相当多的血液供应。

4. 用小鼠进行类似实验获得同样结果。小鼠垂体柄切断后，对应激的淋巴球减少反应消失，但6—15天后此反应又逐渐恢复，血管灌注及组织学检查证明，门脉血管再生、跨越切断处。而且对应激的淋巴球减少程度与门脉再生程度相关。如在切断处插入蜡纸片防止了再生，则术后11天时应激反应仍不能出现，同时肾上腺亦萎缩。

四、垂体移植实验

Nikitovitch和 Everett的经典垂体移植实验，最能说明垂体门脉血管供应在维持腺垂体分泌功能中的特殊作用。众所周知，除腺垂体以外，其它内分泌腺移植到身体任何部位，只要能迅速发生血管化，恢复足够的血液供应，就可以基本保持正常的分泌功能。但腺垂体在被移植到远离下丘脑的任何部位（如肾包膜下）时，即使迅速发生血管化，但血液供应充分，仍然不能维持正常分泌功能，TSH、ACTH、LH、FSH和GH等激素分泌显著降低，导致甲状腺¹³¹I摄取降低，性腺萎缩、性周期停止，肾上腺萎缩等靶腺功能降低的表现。此时如再将腺垂体植回到正中隆起下方，则其功能将有明显的恢复，而如果植到其它脑区（如颞叶旁），则虽然亦可血管化，垂体功能却不能恢复。（图绪—1）



图绪—1 垂体移植及再移植对大鼠内分泌功能的影响 (Nikitovitch-Winer和Everett的经典实验)

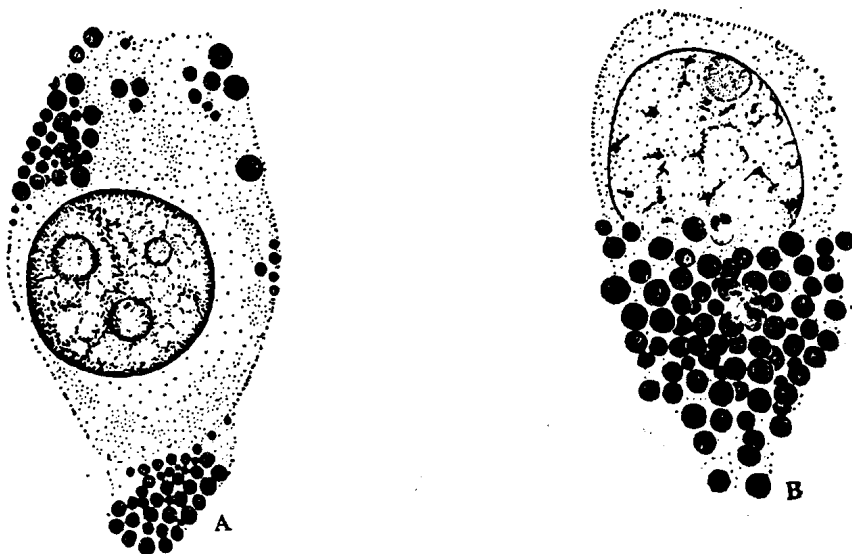
以上结果充分表明，垂体门脉在维持腺垂体分泌功能，实现下丘脑对腺垂体功能的调节中有重要作用。这种作用显然不是一般意义上的血液供应，而提示垂体门脉血中含有影响腺垂体分泌的某些特殊物质（激素）。

第五节 神经分泌

在第一节中已经提到，神经细胞和内分泌细胞在形态、生理、生化等各方面都有显著区别，然而早在本世纪初已有人看到在鳐的脊髓的某些神经元胞浆中有类似分泌颗粒的物质。1928年Scharrer等描述了鳐鱼视前神经元内有类似的颗粒，并提示某些神经元可能具有分泌功能，提出了神经分泌的概念（图绪—2）。

这一大胆的假说当时不被学术界所接受，一般认为所看到的现象可能是人工伪迹或某种病理现象。但以后 Scharrer 等证实这是从无脊椎动物直到脊椎动物普遍存在的现象。

关于垂体后叶激素究竟在何处生成一直存在争论。因为在后叶没有典型的分泌细



(A) 蟾蜍 (*Bufo americanus*) 视前核中的

(B) 猴 (*Cebus capucinus*) 室旁核中的

图绪—2 两种动物的神经分泌细胞

胞，而在充满后叶的神经纤维中却可以看到类似分泌颗粒。1938年 Ranson 等证明损毁 SON 或切断垂体柄使后叶萎缩，发生多尿。有人主张 ADH 是由后叶的神经末梢释出。Green 注意到后叶中的神经纤维末梢不与神经元或效应器形成突触，而是与血管紧密贴近。以后又发现了神经纤维中的轴浆流现象。这些都提示后叶激素很可能是由下丘脑 SON 等神经元生成后运到后叶释放入血。

但最有力的证据还是在 Bargmann 利用当时染胰岛的 Gomori 氏染色法染下丘脑神经元之后获得的。这种染色法极其鲜明地显示下丘脑 SON、PVN 神经元，以及其轴突，一直到垂体后叶中的神经纤维内，都有被其染色的颗粒存在。后叶毛细血管周围的神经末梢内这种染色物质尤多。当动物脱水时，这种染色物质即减少或消失，给动物饮水后，则又出现。切断或结扎垂体柄后，染色物质在其近中枢侧堆积，而在其末梢侧（后叶）消失。凡是存在染色物质的部位均证明有后叶激素活性。从而确证了后叶激素由下丘脑 SON、PVN 神经元生成的学说。神经分泌概念遂亦得到确立，被广泛接受。

第六节 下丘脑调节腺垂体功能的神经-体液学说

总结前述各个方面，可以归纳如下：

1. 对神经系统的各种影响可以改变腺垂体的分泌，这一效应是通过中枢神经系统，特别是下丘脑实现的。
2. 然而下丘脑与腺垂体之间几乎没有神经纤维的直接联系。随血管进入垂体的交感或副交感神经对腺垂体分泌功能没有明显作用。
3. 下丘脑与腺垂体之间存在垂体门脉的联系，垂体门脉联系对维持腺垂体的分泌和实现下丘脑对腺垂体功能的调制有特殊重要作用。
4. 垂体移植等实验表明垂体门脉的这一重要性不在于一般意义上的供血，而表示

门脉血中可能有特殊的调节腺垂体分泌功能的物质。

5. 下丘脑神经元可以具有分泌功能, 分泌激素类物质。垂体门脉初级丛附近有大量下丘脑神经纤维终末。

Harris 根据以上资料, 提出了一个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, 这些神经元通过其位于ME垂体门脉初级丛附近的终末向门脉血管释出调节腺垂体分泌的液递因子(促垂体激素或因子), 被门脉血流运到腺垂体而刺激或抑制腺垂体相应激素的分泌。

Harris这一学说, 具有划时代的意义, 它第一次提出了把神经和内分泌这两大调节系统有机地结合起来并有充分根据而又合乎逻辑的完整的机理。因此它一提出, 便立即受到世人瞩目。但是很明显, 这一学说要从大胆的(尽管是有相当根据的)假说变成被大家接受的确立的理论, 最关键的, 是要真正证明并获得设想中的由下丘脑神经元分泌的促垂体激素。从五十年代初开始, 就有许多科学家致力于这一工作。

初期的比较粗糙的工作, 一般是将下丘脑的粗提取物在生体内, 特别是生体外体系中检验其刺激(或抑制)腺垂体激素分泌的效应, 这一类工作获得了令人鼓舞的结果, 提示了多种下丘脑促垂体因子存在的证据(表1)。

表1 各种下丘脑促垂体因子存在证据的提出年代和提出者

因 子	年代	研 究 者
1. 促皮质激素释放因子 CRF	1955	Saffran & Schally, Guillemin & Rosenberg
2. 黄体生成素释放因子 LHRF	1960	McCann等, Harris等
3. 催乳素释放因子 PRF	1960	Meites等,
4. 催乳素释放抑制因子 PIF	1961—1963	Talwalker等, Pasteels,
5. 促甲状腺素释放因子 TRF	1961—1962	Schreiber & Kmentova, Guillemin等,
6. 生长激素释放因子 GRF	1963—1964	Deuben & Meites.
7. 促卵泡素释放因子 FRF	1964	Igarashi & McCann, Mittler & Meites
8. MSH释放抑制因子 MIF	1965	Kastin等
9. MSH释放因子 MRF	1965	Taleisnik & Orias, Kastin等
10. 生长激素释放抑制因子 GIF	1968	Krulich & McCann

紧接着就开始了从下丘脑提取液中分离, 提纯并鉴定这些因子的艰苦奋斗。由于这种因子在下丘脑中含量极微, 下丘脑本身的体积很小, 又是大量生物活性物质集中的部位以及检定各种因子活性的检定系统尚未完善等多方面的原因, 这一工作的艰巨性是可以想象的。美国的A. V. Schally和R. Guillemin 所领导的两个研究组, 经过将近20年艰苦卓绝的, 有时几乎是令人绝望的努力, 在六十年代末从几十万个(总重量以吨计)羊及猪的下丘脑中终于第一次成功地分离、提纯了第一个下丘脑促垂体激素——促甲状腺素释放激素(TRH), 并进而阐明了它的一级结构: 焦谷氨酰组氨酰脯氨酰胺。一年以后Schally小组又分离、纯化并鉴定了第二个促垂体激素LHRH, 一个十肽。随后在1973年