

生殖药理学

741
H
• 人民卫生出版社
• 蔡 衡 鸿 主 编

生殖药理学

主 编 褚云鸿

副 主 编 顾芝萍 顾世光

编写委员会(以姓氏笔划为序)

张桂元 (国家计划生育委员会科学技术研究所)

周美华 (上海医科大学)

顾世光 (卫生部科技司)

顾芝萍 (中国科学院上海药物研究所)

钱绍祯 (江苏省计划生育科学技术研究所)

桑国卫 (浙江省医学科学院)

程治平 (哈尔滨医科大学)

褚云鸿 (上海医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

(京)新登字081号

生殖药理学

褚云鸿 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 16开本 22印张 4插图 491千字
1992年6月第1版 1992年6月第1版第1次印刷
印数: 00 001—1 960

ISBN 7-117-01669-8/R·1670 定价: 22.30元

〔科技新书目261—225〕

编写说明

在“既要控制人口数量，又要提高人口素质”的基本政策指导下，我国计划生育科学研究和实践不断发展。为了满足广大计划生育战线上医药卫生人员、医药院校师生和从事计划生育科研工作者学习和参考，我们编写了这本生殖药理学。

本书比较全面和系统地介绍了生殖药理学的各个方面，既详细地阐述了生殖生理的基础知识，更侧重于介绍生育调节药物，包括甾体和非甾体化合物、植物抗生育成分、避孕疫苗的作用、副作用、体内过程、药代动力学研究和临床评价。

在卫生部科技司的支持下，组织了上海医科大学、中国科学院上海药物研究所、国家计划生育委员会科学技术研究所、江苏省计划生育研究所、浙江医学科学院和上海第二医科大学等单位协同编写了本书。

由于编写时间和编者水平的限制，在选材和内容设置等方面难免有欠妥或不足之处，尚望读者指正。

生殖药理编写组

一九九一年八月

前 言

随着计划生育研究的不断发展和对生殖过程的深入了解，一门研究药物、生物活性物质对生殖过程的影响以调节生育的新学科——生殖药理学 (Pharmacology of Reproduction) 产生了。它是药理学的一个分支，又是一个涉及许多学科如生理、生化、病理、妇产科、男性学以及临床药理学等的新兴边缘学科，是一门理论和应用实践相结合的科学，对于开展计划生育的科学研究和实践具有重要的指导意义。

控制人口过快增长，是当前世界各国普遍关注的大问题，在我国尤为突出和重要，它关系到我国社会经济的发展 and “四化”奋斗目标的实现，党和政府十分重视，制定了“既要控制人口数量，又要提高人口素质”的基本国策。编著生殖药理学旨在更好地贯彻这一政策，以适应我国计划生育科研、临床、生产和教学的需要，它的出版无疑将有利于我国计划生育科学研究的深入发展，而且也必将促进学科本身的发展与提高。

本书不仅系统地描述了与生殖药理密切有关的生殖生理的基本原理，全面地介绍了避孕药物的化学，药理和临床应用，概括了当前国内外研究抗生育活性物质的最新进展，而且还汇总了祖国医学在计划生育科研中的应用和抗生育植物药的研究成果。我竭诚向广大医药卫生工作者推荐本书，并预祝大家在计划生育理论研究和工作中不断取得新的成就。

中华人民共和国卫生部副部长

何界生

一九九〇年十月十日

2675/37

目 录

第一章 生殖功能的神经内分泌调节	1
第一节 神经内分泌调节的概念	1
一、神经分泌细胞的性质	1
二、神经内分泌调节的方式和机理	3
三、下丘脑-垂体-性腺轴的概念	5
第二节 下丘脑-垂体	6
一、下丘脑和垂体的关系	6
二、下丘脑对垂体促性腺激素的调节	8
三、下丘脑对垂体催乳素的调节	11
第三节 中枢神经系统对下丘脑-垂体活动的调节	12
一、中枢神经系统对GTH释放的调节	13
二、中枢神经系统对PRL释放的调节	16
三、垂体激素的相互调节	18
第四节 卵巢功能的调节	18
一、卵子生成的调节	19
二、卵巢甾体激素分泌的调节	23
三、卵巢激素对促性腺激素分泌的反馈调节	30
第五节 生殖节律、妊娠和泌乳	32
一、生殖节律	32
二、妊娠期的神经内分泌调节	34
三、泌乳的调节	36
第六节 睾丸的机能与调节	37
一、精子的生成及调控	38
二、Leydig(支持)细胞的机能与调控	39
三、间质细胞的机能与调控	42
四、睾丸对下丘脑和垂体的反馈作用	45
五、前列腺素对睾丸机能的影响	46
第二章 生殖多肽激素	49
第一节 LHRH及其类似物	49
一、概述	49
二、LHRH及其类似物的结构与功能	49
三、LHRH的生理	51
四、LHRH及其类似物的药理作用	55
五、LHRH及其类似物的临床应用	56
第二节 促性腺激素	63
一、概述	63
二、结构与功能	63
三、促性腺激素的分泌和代谢	66
四、促性腺激素与临床	69

第三节 泌乳素	70
一、概述	70
二、泌乳素的理化性质与代谢	71
三、泌乳素的分泌及其调节	71
四、泌乳素的作用	74
五、泌乳素的临床	75
第三章 前列腺素	78
第一节 化学、生物合成和代谢	78
一、化学	78
二、天然前列腺素的生物合成	80
三、药代动力学	81
第二节 前列腺素与生殖	83
一、男性生殖	84
二、女性生殖	85
第三节 临床应用	95
一、适应证	95
二、前列腺素的合并用药	97
三、不良反应及禁忌证	97
第四章 子宫平滑肌药理	99
第一节 子宫平滑肌的形态和功能特点	99
一、子宫平滑肌的体积	99
二、间隙接合	99
三、平滑肌的兴奋-收缩偶联	100
四、子宫平滑肌的植物神经支配	100
五、子宫平滑肌的起搏点	102
第二节 妊娠期子宫平滑肌的变化以及激素的影响	103
一、妊娠期子宫平滑肌的变化	103
二、激素对子宫平滑肌的影响	103
第三节 子宫平滑肌受体	104
一、肾上腺素受体	105
二、前列腺素受体	106
三、缩宫素受体	106
第四节 作用于子宫平滑肌的药物	107
一、子宫平滑肌兴奋剂	107
二、子宫平滑肌抑制剂	113
第五章 生殖激素受体与药理学	118
第一节 概论	118
一、生殖激素受体的分类	118
二、生殖激素与受体结合的特点	118
三、研究生殖激素受体的意义	118
第二节 生殖肽激素受体	119
一、受体的分类、分布、结构与功能	119

二、生殖肽类激素受体的特性·····	122
三、生殖肽类激素与受体的相互作用·····	123
四、生殖肽类激素受体的调节·····	126
五、生殖肽类激素受体测定的一般原则·····	129
第三节 甾体性激素受体 ·····	130
一、甾体激素受体的发现·····	130
二、甾体性激素受体的共性·····	130
三、甾体性激素与受体结合的平衡解离常数·····	131
四、甾体性激素受体测定·····	132
五、甾体性激素与受体的相互作用·····	135
六、子宫雌激素和孕激素受体·····	136
七、甾体性激素受体在药理学研究中的应用·····	140
第六章 甾体避孕药的药代动力学 ·····	145
第一节 避孕药物的药代动力学与药效学/毒理学的关系 ·····	146
一、药代动力学与药效学·····	146
二、药代动力学与毒理学·····	147
第二节 甾体避孕药的比较药代动力学 ·····	148
一、吸收与排泄·····	148
二、血药峰值和达峰时间·····	149
三、消除半衰期·····	149
四、代谢清除率·····	150
五、绝对生物利用度·····	151
第三节 甾体避孕药的临床药代动力学 ·····	152
一、口服避孕药的药代动力学·····	152
二、蛋白结合及其他影响甾体药代动力学的因素·····	159
三、孕酮受体拮抗剂的临床药代动力学·····	161
四、注射及其他非口服甾体避孕药的药代动力学·····	163
第四节 药物相互作用及疾病对于甾体药代动力学的影响 ·····	171
一、药物相互作用对甾体药代动力学的影响·····	172
二、疾病对于甾体药代动力学的影响·····	174
第七章 雌激素和抗雌激素类药物 ·····	176
第一节 雌激素类 ·····	176
一、雌激素的来源和化学·····	176
二、体内过程·····	178
三、生理和药理作用·····	181
四、作用原理·····	185
五、临床应用·····	188
六、不良反应·····	190
七、雌激素类药物·····	190
第二节 抗雌激素类 ·····	192
一、化学·····	192
二、抗雌激素作用·····	193

三、作用机理·····	193
四、临床应用·····	194
五、抗雌激素类常用药物·····	194
第八章 孕激素和抗孕激素·····	198
第一节 孕激素·····	198
一、孕激素来源和生物活性·····	198
二、孕激素化合物的分类·····	200
三、孕激素的体内过程·····	201
四、孕激素作用机理·····	203
五、孕激素对女性生殖系统和糖、脂质代谢的影响·····	205
六、孕激素的临床应用·····	208
七、孕激素的不良反应·····	209
八、常用孕激素·····	209
第二节 抗孕激素·····	211
一、概论·····	211
二、常用抗孕激素·····	212
第九章 雄激素和抗雄激素·····	216
第一节 雄激素·····	216
一、雄激素的化学·····	216
二、雄激素的生物合成与分泌·····	218
三、雄激素的代谢和排泄·····	220
四、雄激素的作用·····	223
五、雄激素的作用机理·····	224
六、雄激素的临床应用·····	226
七、雄激素的副作用·····	227
八、雄激素及同化激素制剂·····	227
第二节 抗雄激素·····	227
一、抗雄激素的定义·····	228
二、抗雄激素的作用和作用机理·····	228
三、抗雄激素的分类·····	229
四、抗雄激素的副作用·····	232
第十章 女用甾体避孕药·····	234
第一节 口服甾体避孕药·····	234
一、复合型甾体避孕药·····	234
二、单一孕激素避孕微丸·····	245
三、事后避孕药和探亲避孕药·····	246
第二节 长效注射避孕药·····	247
一、单一孕激素长效注射避孕药·····	247
二、复合型长效注射避孕药·····	248
第三节 皮下植入剂·····	249
第四节 含药避孕阴道环·····	249
第十一章 男性节育药·····	252

第一节 激素类干扰生精药物	252
一、雄激素类	252
二、孕激素类	253
三、促性腺激素释放激素	254
四、抑制素	258
第二节 非激素类干扰生精药物	260
一、棉酚	260
二、1-代吡唑-3-羧酸	264
三、双二胺类	265
四、其他	265
第三节 作用于附睾精子的药物	266
一、 α -氯丙二醇类	266
二、6-氯代去氧糖类	266
三、磺胺水杨嗪	267
四、雷公藤	267
五、番木瓜	268
第四节 作用于附睾后的药物	268
一、酚苄明	268
二、1-代咪唑类	269
第十二章 植物抗生育有效成份	271
第一节 天花粉蛋白	271
一、天花粉蛋白的中期引产作用	271
二、天花粉蛋白的抗早孕作用	275
第二节 二萜原酸酯类	275
一、芫花酯甲	277
二、芫花酯乙	278
三、引产作用机理	278
第三节 土槿皮酸类化合物	279
第四节 其它	280
一、环丙烷三萜类化合物	280
二、马蔺子素	280
三、月橘烯碱	281
四、黄酮类化合物	281
五、马兜铃酸及马兜铃内酰胺	281
六、巴拉圭菊醇及其类似物	281
七、胡萝卜子挥发油	281
八、穿心莲内酯	281
九、棉酚	284
第十三章 杀精剂	287
第一节 杀精剂的种类和用法	287
第二节 杀精剂的效果、安全性和接受性	289
第三节 几种杀精剂的药理和临床研究	290
一、壬苯醇醚	290

二、普萘洛尔·····	291
三、氯化苄烷铵·····	293
四、棉酚·····	293
第四节 新杀精剂的评价·····	294
一、杀精效力的评价·····	294
二、安全性评价·····	295
第十四章 避孕药的临床评价 ·····	297
第一节 避孕药物临床试验的分期·····	298
第二节 避孕药物临床评价的总原则及特殊性·····	299
第三节 避孕药物的Ⅰ期临床试验·····	300
一、试验目的·····	300
二、开展新避孕药Ⅰ期临床试验的条件·····	300
三、Ⅰ期临床试验方案的设计及实施·····	300
四、Ⅰ期临床试验的结论与评价·····	305
第四节 避孕药物的Ⅱ期临床试验·····	305
一、Ⅱ期临床试验第一阶段·····	305
二、Ⅱ期临床试验第二阶段·····	309
第五节 药物上市后的监督·····	322
一、药物副作用报告(ADRS)·····	323
二、大规模实验研究·····	323
三、正规流行病学研究·····	323
四、间接相关研究·····	324
五、发病调查·····	324
第十五章 生殖免疫药理学 ·····	327
第一节 生殖活动中的免疫现象·····	327
一、精子的抗原性及其免疫屏障·····	327
二、女性生殖道的免疫防御机制·····	328
三、胎儿免遭免疫排斥的机理·····	328
第二节 避孕疫苗·····	329
一、激素抗原·····	330
二、细胞相关抗原·····	331
第三节 避孕疫苗的效果分析·····	333
一、对疫苗的要求·····	333
二、抗生育效果的分析·····	334
第四节 避孕疫苗的安全性研究·····	334
一、动物模型·····	335
二、免疫药理试验·····	335
第五节 人绒毛膜促性腺激素疫苗·····	337
一、人绒毛膜促性腺激素(hCG)疫苗·····	337
二、第Ⅰ期临床试用前应完成的安全性研究·····	338
三、第Ⅱ期临床试用前必须完成的观察·····	339
四、第Ⅲ期临床试用前应完成的检查·····	339

第一章 生殖功能的神经内分泌调节

第一节 神经内分泌调节的概念

本世纪初神经学和内分泌学是作为独立的学科而发展的。近几十年来,越来越多的实验证据表明,神经系统和内分泌系统之间存在着密切的相互联系,神经系统通过多种方式调节内分泌腺的活动,内分泌腺又通过其激素影响着神经系统的功能。它们的协同作用调节有机体的功能,也就是说,机体的稳态是通过神经内分泌(neuroendocrine)调节而实现的。神经内分泌系统是一个由神经系统和内分泌系统紧密联系、相互作用所构成的信息网络,在这个网络中,神经分泌细胞(neurosecretory cell),执行着把这两个系统联在一起的作用,使神经冲动转化成内分泌信息。内、外环境变化产生的刺激由中枢神经系统接受并整合后,其冲动由神经元传到神经分泌细胞,使之释放神经激素,释放入血液循环,从而引起较远距离的效应;另一方面,各器官的反馈信息(feedback information)也随时对中枢的反应进行校正,以维持机体的稳态,这就构成了严密而复杂的神经内分泌调节。

一、神经分泌细胞的性质

神经分泌细胞是朝内分泌细胞分化的神经元。经典的神经元通过电冲动传递电信息,在神经末梢局部释放神经递质,直接控制其它细胞的活动,而内分泌细胞分泌的激素则通过血液循环传递化学信息。1928年德国青年科学家 E. Scharrer 首先发现,体内某些神经元,除具有一般神经元的结构和功能特征外,还有分泌激素的特征,它能把电信号转变为由激素中介的化学信号。与此同时,我国生理学家朱鹤年在研究美洲袋鼠间脑的形态时,也指出室旁核具有神经分泌的特征。直到40年代,这一概念才由 Bargmann 和 Scharrer 的开创性组织化学研究加以证实,从而导致神经内分泌学的迅猛发展。

近20年来,神经内分泌学的研究表明,神经分泌细胞主要集中在下丘脑的神经核团内,如视上核、室旁核、视前区、正中隆起等处,而位于下丘脑正下方的垂体是神经激素作用的主要靶器官和中介区。神经分泌细胞的特点是,这些细胞的树突接受电信号之后,胞体内核周体(perikarya)合成相应激素或前激素并形成分泌颗粒,然后由轴浆运送到轴突末梢贮存,或立即释放入血液循环,或弥散到细胞间液,对远距器官或相邻细胞产生影响(图1-1)。下丘脑视上核和室旁核合成催产素(oxytocin)和加压素(vasopressin)的细胞就是典型的神经分泌细胞,合成后的激素由神经轴突传递到垂体后叶,以颗粒的形式贮存,或释放到血液循环。下丘脑合成与分泌垂体激素释放激素和抑制激素的细胞也属于神经分泌细胞,它们将激素分泌到垂体门脉毛细血管内,进而调节垂体的功能。最近发现,在松果体、胃肠道、脑内其它区域以及体内许多器官也存在神经分泌细胞,其分泌物在体内发挥着各种各样的生物活性。

神经激素在化学性质上绝大多数是肽类物质,故称为神经肽(neuropeptide),这类神经分泌细胞也被称为肽能神经元。神经肽是这些细胞内结构基因通过转录和翻译所形

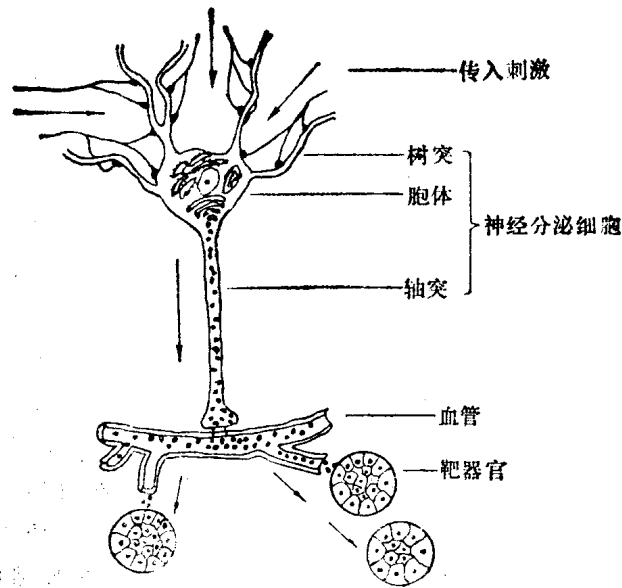


图 1-1 典型的神经细胞模式图

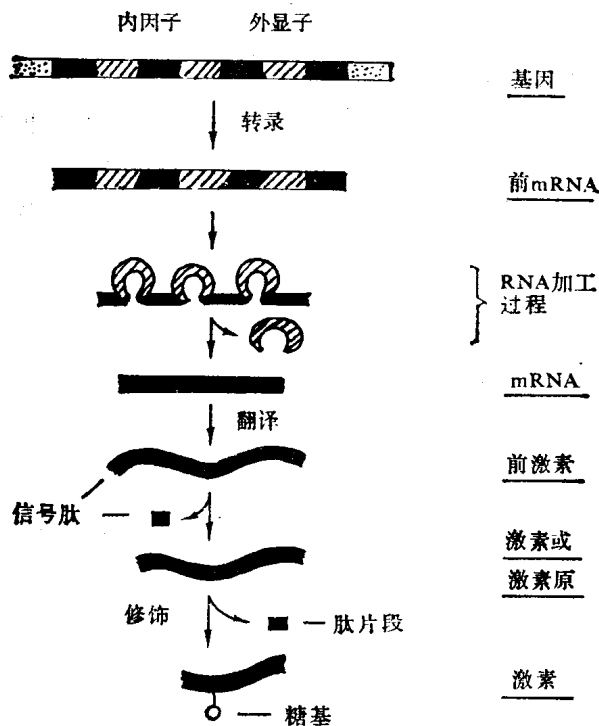


图 1-2 多肽激素生物合成步骤

成的，其生物合成步骤见图 1-2。这一生物合成过程是在与内质网相连的核蛋白体上进行的，然后被运送到高尔基复合体形成原始颗粒。这些颗粒是电子密度很高的球状物，直径在 $1\,000\sim3\,000\text{\AA}$ 之间，并由膜包围着。在原始颗粒内的神经肽，通常是无活性的激素原，在颗粒转运和贮存的同时，与神经肽一起被包入颗粒内的特异性肽酶把激素原

加工成有活性的激素,有些激素还在颗粒内与其运载蛋白相结合,最终在神经末梢经出胞作用(exocytosis)释放全部颗粒内含物^[1]。

二、神经内分泌调节的方式和机理

神经内分泌调节的方式实质上可以看作是神经内分泌反射。以家兔排卵为例,当交配使子宫颈受到刺激后,引起子宫颈感受器发出神经冲动,传至脊髓,上升到高级中枢神经系统,经整合后,信息传达到下丘脑,下丘脑中的神经分泌细胞因兴奋而分泌促垂体神经肽,从而刺激腺垂体产生促性腺激素(gonadotropic hormone, GTH),它经血液循环作用于卵巢,诱发排卵。在这个反射调节中,感受器、传入神经与中枢是神经性的,而部分传出通路和效应器则是内分泌性的,其中神经分泌细胞成为联系这两大调节系统的纽带。事实上,许多生殖功能的神经内分泌调节过程往往比上述例子复杂得多,各种信息传递的方式也有很大差异,大体上可以归纳为如下七种^[1]:

(一) 神经元间的突触传递 这一经典的信息传递方式是由前一个神经元接受电信号后,由突触末稍膨大处合成神经递质,释放递质到突触间隙,对突触后膜产生局部作用,将信息传递至后一个神经元,这是神经系统中信息传递的最基本的方式。

(二) 神经分泌细胞的信息传递 有人把这类细胞称为神经内分泌换能器(transducer)。通过它们的作用可以把神经系统的电信号转变成化学信息,后者经血液循环达到远距离的靶器官而产生影响。因此,神经分泌细胞既有神经元的功能,又有内分泌细胞的功能。

(三) 内分泌细胞的信息传递 经典的内分泌细胞只接受化学信号,在胞体内合成、贮存并直接释放激素进入血液循环,以影响远隔靶组织的功能,这是腺垂体激素作用于全身各组织、器官的主要方式,也是内分泌腺体反馈作用于中枢神经系统的主要方式,这样,机体内的调节构成一个完整的信息传递网络。

(四) 细胞间局部的信息传递 是指细胞释放某种化学物质之后,通过细胞外液间隙,弥散至邻近的靶细胞的局部信息传递,这被称为旁分泌(paracrine),所分泌的物质为旁激素,多为肽类物质。由于局部释放的激素极微,难以测定,因此还不能确定这种调节方式存在的普遍性。但在胃肠道已发现一定的形态学证据,并已广为承认。这类激素也可局部作用于分泌细胞自身,调节自身的机能状态,这种分泌调节方式为自分泌(autocrine)。

(五) 细胞与细胞之间信息的直接传递 以上所述的四种细胞间信息传递的方式都是间接的。体内是否有直接的细胞间信息传递方式呢?现已证实,在生殖细胞之间,细胞间桥(intercellular bridge)和缝隙连接(gap junction)起着直接传递细胞间信息的作用^[2]。由于细胞间桥的存在,使细胞间信息得以迅速传递,生殖细胞的周期发育可以同步进行。在Cecropia蛾的卵泡发现,在具有细胞间桥的滋养细胞和卵母细胞之间存在着电位差,这种电极性所产生的差异导致卵原细胞或者分化成卵母细胞或是分化成滋养细胞。而颗粒细胞间的缝隙连接,允许一细胞内的cAMP传递到另一细胞,cAMP作为第二信使,把前一细胞对促性腺激素的反应传给后一细胞,这样,在同一组织内,即使不是所有的细胞都直接受到促性腺激素的刺激,也可以全部发生反应。在卵母细胞发育过程中,卵泡细胞和卵母细胞之间的缝隙连接则具有营养作用。另外,在胚胎发育

过程中,也常可观察到分化细胞之间信息传递通路的终止现象,以示分化成不同组织的各细胞之间的信息传递受阻。

(六) 细胞内信息的相互调控 两种或两种以上化学物质共存于同一细胞内,作为神经递质或分泌物而相互制约的现象已屡见不鲜。由于免疫细胞化学等新技术的发展,不但以大量证据支持共存的论点,而且将共存现象进一步分为肽激素和肽激素的共存,如 β -内啡肽和 α -及 γ -黑素细胞刺激素;肽激素和非肽激素共存,这种组合是形形色色的,如儿茶酚胺类或乙酰胆碱与各种肽激素的组合;非肽类神经递质间的共存,如 γ -氨基丁酸(GABA)和多巴胺(DA)在弓状核神经元共存^[1,3]。这些共存现象在几乎所有动物的体内普遍存在,从生理学的角度来看,共存现象增加了神经内分泌调节的精细性和准确性,也使各种激素、受体和第二信使间的关系复杂化;从药理学的角度来看,共存概念对于设计新的药物配伍具有重要的指导意义,由于不了解共存关系而导致用药不当的现象已逐渐引起人们的注意。例如,早已熟知的 α -肾上腺素能受体参与抗交感神经诱导血管收缩的作用就是由于神经肽Y和去甲肾上腺素共同释放的结果^[3]。

(七) 外激素的信息传递 外激素(pheromone)是一些由某一个体分泌至体外,而由同种的另一个体所感受,引起后者性行为或体内激素改变的化学物质。最早被认识、作用最明显的外激素是昆虫之间的性引诱剂,随着实验资料的增加逐步认识到,大部分外激素是一些简单的小分子物质,如短链脂肪酸或萜烯类(terpens)的衍生物,为方便起见,将这类物质统称为copulins,它们是由于体内激素对外分泌腺的刺激而分泌的。外激素可通过神经或神经-内分泌系统引起快速可逆的反应,也可以调节一系列慢性、发展持续时间较长的神经内分泌活动。如将几只雌小鼠合笼,可引起性周期的相互干扰,摘除嗅叶后上述反应缓解,可见这是外激素气味在小鼠间传播引起的,而外来陌生雄小鼠的气味可引起雌小鼠神经内分泌的一系列干扰,导致新怀孕的小鼠妊娠终止^[4]。动物的外激素多来源于尿、脚垫和阴道分泌物,除脂肪酸类物质外,有些性甾体激素的代谢产物也被认为是外激素。在正常育龄妇女, copulins 在阴道分泌物中的含量随月经周期而变化,在卵泡晚期最多;而用口服避孕药的妇女则明显减少并丧失其周期性变化规律。关于这类物质的全部生理作用还不清楚。

由此可见,各种信息传递物质的作用方式多种多样,经典的神经递质和内分泌激素之间出现了大量交叉现象,同一种化学物质在身体不同组织可以不同作用方式表现不同的功能,既可作为神经递质,也可作为神经激素、内分泌激素或是旁激素发挥各种各样的调节作用;而产生和发挥作用的部位既可以在中枢神经系统,也可以在外周各器官组织内。这种现象以神经肽和胃肠道肽类激素之间的交错关系最为明显。无数实验证明,脑外组织也存在神经分泌细胞,可释放神经肽样物质,对局部组织进行直接调节;而大量的胃肠道激素,如胃泌素、胆囊收缩素等在脑内相继发现,对神经系统的功能产生明显的影响。在生殖系统,下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GmRH),已经在卵巢和睾丸组织中发现,并具有其独特的调节作用^[5]。因此,1905年由Starling首创的经典激素概念受到了严重的冲击,激素不只是必须“经血液循环携带至机体远处组织,发挥其特殊生理作用的一类化学物质”,而是可以通过多种途径传递的化学信息。因此, Growthman 认为^[6],神经分泌、内分泌和旁分泌细胞实际上都应归在一个家族,统称为调节细胞(regulatory cell),产生的分泌物统称为调节素(reg-

ulin)。但目前这一观点尚未被广泛接受，人们仍习惯于“激素”这一名称，但它的含义已有所扩展，与经典的提法不尽相同。

由于激素作用方式的复杂性，它们的作用机理也必然各不相同。根据激素的化学性质大体上可分为两大类：一是多肽类激素，它们在发挥作用时，首先与细胞表面的特异性受体相结合；另一类是甾体激素和甲状腺激素，它们是与细胞内的受体相结合。一般来说，含氮激素(包括肽类、蛋白质和胺类)和受体的相互作用激发细胞内某些介质的生成或浓度发生改变，从而导致一系列激素作用。而第二类激素和受体的结合导致某些特定基因转录的启动或终止，由 mRNA 的翻译产物体现激素的效应。随着组织细胞学技术的发展，近来发现有些甾体激素和甲状腺激素的作用不是通过影响核内基因活动而产生的，它们可直接影响蛋白质合成或第二信使的水平，而有些肽类激素也可与细胞内受体发生反应⁽⁷⁾。关于各种激素的作用机理将在以下各章节论述。

三、下丘脑-垂体-性腺轴的概念

“轴”即是中心的意思。下丘脑-垂体-性腺(卵巢和睾丸)三级结构形成一个机能中心，使生殖功能活动维持正常，即，下丘脑-垂体-性腺轴。这个轴系统的主线是下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH, LHRH)通过垂体门脉血流到达腺垂体控制垂体促性腺激素(LH,FSH)的分泌，后者经血液循环达到性腺，调节性腺的活动。相反，性腺分泌的激素也经血液循环达到下丘脑和垂体发挥调节作用；垂体促性腺激素也反作用于下丘脑，这种调节作用称为反馈调节(feedback regulation)(图 1-3)。这个轴系的建立，主要基于 50 年代Harris 与其同事们的工作，他们用大量资料证明“垂体门脉循环”是连系下丘脑和垂体的桥梁，从而确立了中枢对垂体分泌的控制作用。最近30年，越来越多的实验和临床资料进一步证明Harris的学说的正确性。Schally等人从下丘脑提纯 GnRH

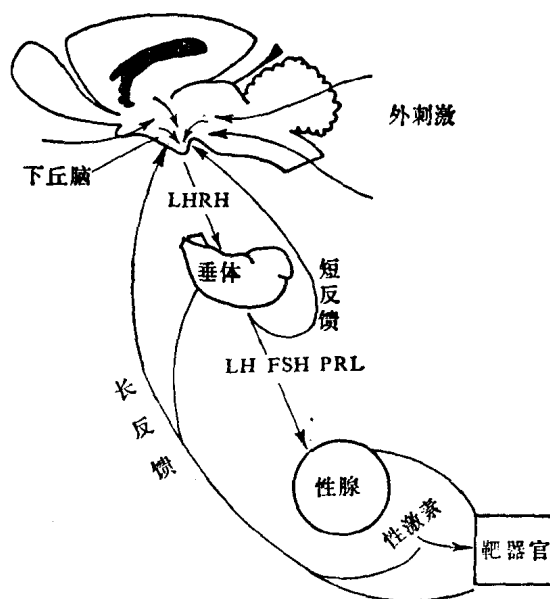


图 1-3 下丘脑-垂体-性腺轴

成功对形成下丘脑对垂体促性腺激素分泌的调控这一概念，起了极为重要的作用，是下丘脑-垂体-性腺轴研究中的一项重大突破。

然而，正常的生殖功能除受上述轴系的调节之外，还要受各级神经中枢神经递质的调控及效应器官反馈信息的影响。中枢神经递质传递到下丘脑的信息代表了各种环境因素的影响，如外环境(温度、光照)、紧张状态(疼痛、恐惧和精神因素)和内在节律性(日周期、月周期和季节周期)。这些内、外因素也对生殖功能的调节起着重要的、不可忽视的作用，它们集中到下丘脑，然后由下丘脑-垂体-性腺轴系进行表达与执行。因此，下丘脑即成为连系中枢神经系统和内分泌系统的中心，故可被称为神经内分泌调节

的中枢,见图 1-3。以下各节将分别叙述这个复杂的信息网络中各环节的相互关系。

第二节 下丘脑-垂体

一、下丘脑和垂体的关系

(一) **下丘脑** 下丘脑具有解剖学和生理学两方面的含义。从解剖学来看,下丘脑是前脑基底部的一块灰质区,被第三脑室分为两半。其前方(鼻侧)以视交叉为界,后方(尾侧)以乳头体为界,两侧以视束为界,背侧与丘脑相邻,下方与垂体相连。下丘脑的神经核团数目繁多,结构复杂,其主要核团排列在第三脑室两侧,与调节垂体有关的大多在内侧,下面的模式图显示下丘脑主要核团以及丘脑下部激素产生的大致部位(图 1-4)。

下丘脑的血液供应也极为丰富,它本身的功能直接受血中各种因子和激素的调控。它具有对离子浓度变化敏感的渗透压感受器,以及接受各种外周激素反馈信息的相应受体。除上述来自基底动脉环的大循环血液之外,有些垂体的血管与长门脉血管相连,血液还可由腺垂体流向下丘脑,从而对解释腺垂体激素反馈控制下丘脑和脑内存在腺垂体激素等现象,提供了有意义的资料。

(二) **垂体** 成年人的垂体是一个约重 500mg 的卵形器官,位于蝶鞍中。垂体被硬脑膜包被,形成蝶鞍隔,后者环绕着漏斗柄。根据垂体的形态和功能,可将其分为三个部分:① 垂体前叶,也称腺垂体,在胚胎学上,前叶是由口腔的外延(Rathke 囊)形成的;② 垂体后叶即神经垂体,它起源于下丘脑的一个称为脑漏斗的外突囊,由垂体柄与正中隆起相连;③ 中间叶是存在于前叶和后叶之间腺垂体的一小部分,在胚胎发育过程中,外胚层的 Rathke 囊和脑漏斗迅速相遇,与脑漏斗相接触的 Rathke 囊壁分化成为垂体的中间叶(图 1-4)。

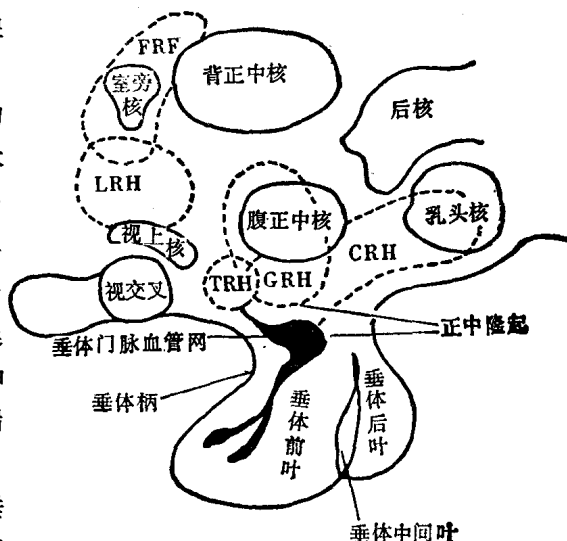


图 1-4 下丘脑主要核团(——)和激素分泌部位(……)示意图

垂体前叶细胞在光镜下由于嗜色性的不同,可分为嗜酸性、嗜碱性和嫌色性三种细胞。近年来,依电镜和免疫组织化学特性,比较肯定的至少也有三大类细胞,即单激素分泌细胞、双激素分泌细胞和无激素分泌细胞。但光镜分类法目前尚未彻底废弃。研究表明,嗜酸性细胞大多数为 GH 分泌细胞、PRL 分泌细胞或是 GHPRL 双重分泌细胞;嗜碱性细胞多数为 ACTH 分泌细胞、TSH 分泌细胞或促性腺激素分泌细胞。至于嫌色性细胞,它可能是各类机能细胞发育的前身或分泌颗粒释放后的一个时相。对同一前叶细胞进行延续性动态观察,发现在许多情况下,同种细胞在不同时期和不同功能状态下会出现结构各异的形态,如同一促性腺激素细胞或促甲状腺激素细胞具有两、三种