

更年期综合征

神经—内分泌—免疫网络的变化

主 编 叶雪清

副主编 葛杏林

陕西科学技术出版社

(陕) 新登字第 002 号

更年期综合征

神经—内分泌—免疫网络的变化

主 编 叶雪清

副主编 葛杏林

陕西科学技术出版社出版发行

(西安北大街 131 号)

新华书店经销 西北工业大学印刷厂印刷

850×1168 毫米 32 开本 12.25 印张 4 插页 31 万字

1996 年 7 月第 1 版 1996 年 7 月第 1 次印刷

印数: 1—2,000

ISBN 7-5369-2309-0/R · 539

定价: 15.40 元

目 录

第一章	人体性轴的神经—内分泌调节	(1)
第二章	松果体	(26)
第三章	抑制素和活化素	(33)
第四章	神经—内分泌—免疫网络在女性衰老过程中的相互作用	(50)
第五章	激素的致老与抗老的作用	(64)
第六章	更年期	(76)
第七章	更年期卵巢的形态和其内分泌功能变化	(88)
第八章	围绝经期的内分泌系统的变化	(102)
第九章	更年期综合征中的心血管症状	(121)
第十章	更年期精神障碍	(126)
第十一章	绝经前子宫出血	(134)
第十二章	卵巢早衰	(143)
第十三章	更年期综合征	(159)
第十四章	绝经后泌尿系统的改变	(179)
第十五章	绝经后骨代谢及骨质疏松症	(188)
第十六章	激素代替治疗	(208)
第十七章	祖国医学对更年期及更年期综合征的论治	(244)
第十八章	绝经后生殖器出血	(251)
附 录	作者对更年期综合征研究的有关论文	(284)
1.	更年期综合征发病机理的临床观察	(284)
2.	老化对雌性大鼠下丘脑 β -内啡肽含量的影响	(290)
3.	甲蓉健宁片和雌激素对去势大鼠下丘脑内源性阿片肽影响的比较	(292)
4.	卵巢切除后外周血血小板 α 受体结合和 5-羟色胺浓度	

的改变及其临床意义初探	(297)
5. 子宫亮氨酸脑啡肽及其作用的初步探讨	(305)
6. 绝经后妇女血 β -内啡肽及其抗体改变	(312)
7. 雌激素、 β -内啡肽及免疫因子在更年期综合征发病 中的作用	(315)
8. 5-羟色胺代谢与更年期综合征发病机理的临床研究	(321)
9. 吲哚类神经递质在妇女血浆与脑脊液中的相关性 ...	(332)
10. 血浆5-羟色胺代谢与绝经前后妇女性功能的研究 ...	(335)
11. 血浆儿茶酚胺在更年期综合征患者中的变化.....	(339)
12. 绝经后卵巢甾体激素定位及其超微结构观察.....	(344)
13. 绝经后卵巢的内分泌功能.....	(346)
14. 补肾中药片对围绝经期妇女骨质疏松代谢的影响	(359)
15. 卵巢切除大鼠骨代谢及植入脱钙骨的改变和中药对 其影响的研究.....	(365)
16. 更年期潮热与内源性鸦片肽.....	(373)
17. 甲蓉片或乙烯雌酮对卵巢切除大鼠牙周组织的影响 ——组织学观察.....	(381)

●第一章●

人体性轴的神经—内分泌调节

神经—内分泌学是一门新兴的学科，是经典的神经学和内分泌学之间的边缘学科。为了能更好地阐述更年期的病理生理改变及更年期综合征的发病机理，本章将简要地介绍神经—内分泌学的进展及对其发展作一简单的展望。

第一节 人体的两大调节系统

过去，人们一直认为人体能保持完整与生存，主要依靠神经和内分泌这两个独立的调节系统的相互协调、相互制约来完成的。这两大调节系统在许多方面有相当大的不同点：在组织学上，神经系统的基本单元是神经元，后者有胞体、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连系，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，胞浆内有分泌颗粒，它们没有腺导管而直接将分泌物（激素）释放入血流中（称内分泌）或旁邻细胞（称旁分泌），或对分泌细胞本身发生作用（叫自分泌）。从生理学讲，神经元的主要特征是具有兴奋性和传导性，靠神经递质（神经终末释放的化学物质）将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，如此在神经网络的传导来传导信息。内分泌系统则靠血流将激素带到全身各处而传导信息，或渗进旁邻细胞传达信息。因此，神经信息的传导比内分泌信息的传导快得多，而且作用时间也比内分泌的作用时间短暂得多。总的说来，神经系统反应快，较局限，定位明确，主要为运动性反应；而内分泌系统则反应慢，较广泛，后作用较长，主要为代谢性反应。

另一方面，内分泌腺虽然也有神经支配，但大多数是血管运动神经或感觉神经，而不是分泌神经。

正是由于上述原因，在很长时间内，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。

但事实上，人们发现许多迹象表明这两个系统并不是完全独立的，它们之间存在着许多密切的连系。大量的事实说明神经系统能调节内分泌系统的活动。例如，急性寒冷刺激引起垂体促甲状腺激素（TSH）及甲状腺素的分泌增加；创伤、疼痛及禁锢等应激能引起 ACTH 分泌亢进；交配能使家兔分泌 LH 导致排卵；胸部创伤能引起高泌乳素血症或泌乳闭经等等。反之，内分泌系统功能的改变同样可以影响神经系统功能的异常。例如，甲状腺功能低下能导致脑发育障碍和智力低下，甲状腺功能亢进时表现诸多的神经系统功能紊乱的症状，激素对行为的影响已受到越来越多的注意。

因此，在探讨人体功能和功能衰退时（如更年期）有必要深入探讨神经系统与内分泌系统之间的关系，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（肾上腺，甲状腺，性腺）都受腺垂体调节，而腺垂体又紧靠下丘脑，并通过垂体柄与下丘脑连结。因此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如何来实现这种调节。

第二节 中枢神经刺激对垂体 或松果体分泌的影响

一、视觉或触觉刺激

最典型的是光照使视网膜传入的光信号神经冲动，通过去甲肾上腺素的作用，使松果体释放褪黑素。嗅觉、听觉和温度觉等刺激都可影响松果体的功能。其中一些刺激引起的神经冲动通过视交叉上核 (SCN) 传递到松果体，另一些则经后联合直接到达松果体。形象视觉刺激也对生殖内分泌活动有影响。隔离的雌鸽不排卵，但看见雄鸽或另一雌鸽，甚至从镜中看见自己，则可发生排卵及产卵。

触觉刺激也可引起所谓反射性排卵，如电流刺激或机械刺激子宫颈可以引起兔、猫、雪貂等排卵。机械性刺激子宫颈还可使大、小鼠分泌 PRL，发生伪孕状态；兔交配可引起 FSH 分泌。

温度觉刺激，如急性寒冷刺激可引起 TSH 分泌，维持在低温环境中的大鼠性周期延长，有些两栖类动物只有在环境温度超过一定水平时才繁殖。

吮乳或对乳头的机械性刺激可引起授乳妇女的 PRL 分泌，如将乳头的传入神经切断则无此效应。

二、精神或躯体的应激可影响腺垂体激素的分泌

战争引起的恐惧和紧张造致闭经，这已是极为常见的病例。某些迫切要求受孕或过分害怕怀孕的情绪可发生闭经或假孕现象。精神性创伤可能诱发甲状腺功能亢进。各种应激可能激活垂体—肾上腺皮质轴活动，使 ACTH、 β -END、PRL 分泌增加，应激也

可使松果体 MLT 分泌增加（图 1-1）。

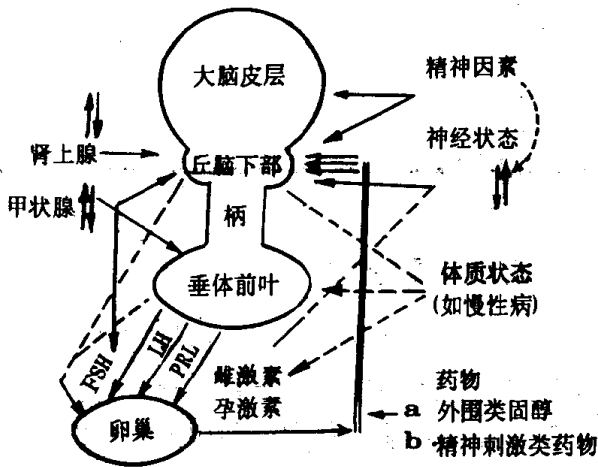


图 1-1 影响下丘脑—垂体—卵巢轴的多
种因素的功能调节机理

三、脑区的刺激或损伤对腺垂体分泌的影响

刺激或损伤一些脑区，尤其是下丘脑的若干区域，对腺垂体功能有极显著的影响，对松果体的功能也有显著的影响。例如电刺激兔下丘脑灰白结节可引起排卵，临床上可见到局限性间脑病变可导致性早熟，也可见到臀位产时，如新生儿下丘脑受损伤，以致生长激素（GH）分泌不足，引起垂体性侏儒的报道。脑损伤、脑炎、脑膜炎、颅咽管瘤等能引起高泌乳素血症、闭经、尿崩症等等。

第三节 中枢神经系统怎样 调节腺垂体功能

过去有人否认中枢神经系统对腺垂体的支配功能，因为从解剖学上来看，垂体柄内的下丘脑神经纤维几乎完全中止于垂体后叶，可能有极少数进入垂体中间部及结节部，但并无纤维进入腺垂体。在腺垂体内也几乎没有发现神经纤维支配。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。

一、随着科学技术的发展，各种精细的检测手段相继用于科学研究

例如用免疫组化技术，发现腺垂体内有若干肽能神经末梢。

二、切断垂体柄后下丘脑对腺垂体的作用的研究

Harris 等对此进行了反复的实验研究，发现：23 只雌性大鼠作垂体柄切断后，一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。进行血管灌注和组织学检查后，证明在切断处都有门腺血管再生，其再生程度与生殖功能保存程度相平行。如切断垂体柄时采取措施有效地防止门脉的再生，则大鼠生殖器官和性周期必然萎缩和消失。研究还表明垂体柄切断后生殖功能的受累并非是腺垂体缺血和萎缩所致，因为腺垂体只要残存 30% 已足够维持正常功能。观察也表明术后生殖功能异常与否和垂体残存量无关。腺垂体的血液供应并非仅仅来自垂体门脉，实际上术后无性功能的动物其垂体仍有相当多的血液供给。用小鼠研究发现：小鼠切除垂体柄后，应激引起的淋巴球减少反应消

失，但 6~15 天后门脉血管再生，跨越切断处，此反应又逐渐恢复。且对应激的淋巴球减少程度与门脉再生程度有关。如采取措施，防止了血管再生，则术后 11 天时反应仍不能出现，同时肾上腺也萎缩。

三、垂体移植试验

众所周知，除腺垂体以外，其它内分泌器官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。但是垂体移植到远离下丘脑的任何部位时，即使迅速发生血管化，血液供应充足，仍然没有正常分泌功能，其分泌的激素明显下降，使性腺、甲状腺和肾上腺功能显著降低。此时，如将垂体再移植回到正中隆起下方，则其功能可明显恢复（图 1-2）。

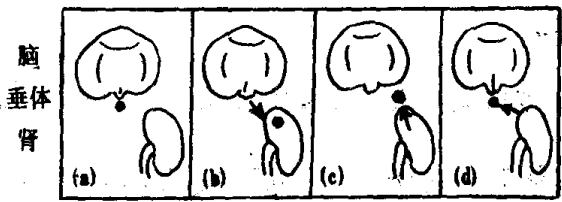


图 1-2 垂体移植及再移植对大鼠内分泌功能的影响
(Nikitovitchwiner 和 Everett 的经典试验)

动情周期	100%	0	0	93%
卵巢重量 (mg/100g 体重)	27	6.1	4.3	19
甲状腺摄碘 (24h)	7%	1.2%	0.3%	3%
肾上腺重 (mg/100g 体重)	9.1	2.4	2.8	5.4

以上结果充分说明，下丘脑对腺垂体功能的调节中，垂体门脉起到重要的作用。这种作用显然不是一般意义上的血液供应，而是中枢神经系统中有关的各种神经组织相互作用影响下丘脑功能，由垂体门脉向垂体提供能影响腺垂体分泌的某些特殊物质（激素）（图 1-3）。

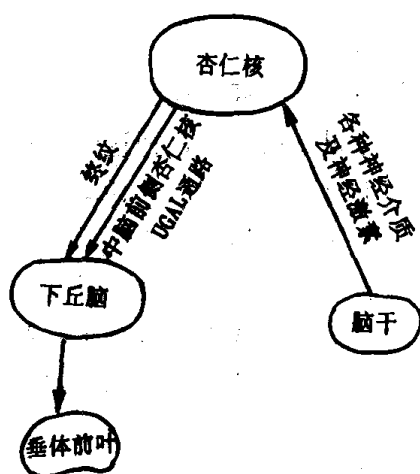


图 1-3 各种神经组织在调节垂体前叶功能中的相互作用

第四节 下丘脑调节腺垂体的神经激素

根据以上资料，可以设想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，这些神经元通过其垂体门脉初级丛附近的终末向门脉血管释放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，从而刺激或抑制腺垂体相应的激素的分泌。这样，就把神经和内分泌这两大调节系统有机地结合起来，形成了既有充分根据而又合乎逻辑的人体完整的调节机理。近 40~50 年来，许多科学家围绕这一机理，作了大量的科研工作，终于证实了下丘脑确有一些调节腺垂体功能的各类调节因子或激素。

紧接着就是从下丘脑提取液中分离、提纯并鉴定这些因子的艰苦工作。终于于 60 年代末成功地分离和提纯了下丘脑促垂体激

素—促甲状腺素释放激素 (TRH), 紧接着又分离, 纯化并鉴定了 LHRH (10 肽) 和生长抑制 (SS, 14 肽)。近年来, 又相继分离和鉴定了 CRH (41 肽) 和 GnRH。

这一系列的辉煌成果正式宣告神经系统和内分泌系统不再是互不相干的两大独立的调节系统了, 把这两个调节系统连系在一起的环节已经找到, 作为机体一切生命活动的统一整合机构。从此, 神经内分泌学作为独立的学科正式诞生了。

已经阐明了下丘脑促垂体激素的结构并建立了对它的放射免疫测定和免疫组化技术。人工合成了各种下丘脑促垂体激素及它们的类似物, 分析了它们的构效关系及作用机理。

利用上述的研究成果, 便可以全面探索下丘脑促垂体激素和靶腺激素的反馈 (长、短及超短反馈) 以及二者的相互作用在垂体和靶腺激素的基础分泌与诱发分泌中的作用, 反馈作用的部位及其机理, 各种激素分泌的节律及其成因, 激素作用的分子机理。

对各种神经肽的生物合成 (前体、DNA、mRNA、转录、翻译及翻译后加工) 和降解, 分布及各种可能的作用 (促垂体、递质、行为、局部激素等效应) 都有了深入的研究。应用 cDNA 技术不仅解决了许多已知神经肽的起源和定位, 而且还发现了新的神经肽, 和确定可能作为递质的神经肽和肽能神经系统, 开发了各种递质的激动剂和拮抗剂。

由于所有这些进展, 使我们对生命活动的许多基本过程, 包括维系个体生存的生长与发育、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及主要的情绪、心理和行为等, 以及为保证种系繁衍的性分化、性成熟、性行为等全部生殖过程等等, 都有了更全面、更深入的认识。除了上述各种正常生理情况外, 由于神经—内分泌学的进展, 使人们对机体异常情况也有了进一步的认识, 如机体衰老过程中神经内分泌系统的作用, 以及某些疾病 (如心血管疾病、垂体瘤、乳腺癌、前列腺癌等等) 与神经内分泌功能紊乱的关系等是目前医学研究的重要课题。

第五节 促性腺激素释放激素

70年代初,从猪及绵羊下丘脑分离出一种肽,能使黄体生成素释放,称其为黄体生成素释放激素,以后发现,它也促使促卵泡激素释放,且迄今尚没有分离出FSH释放因子,故改称为促性腺激素释放激素,简称GnRH。其结构为10肽,分子量为1000,并已人工合成GnRH及其类似物,效力与天然品相同。我国也已于1973年人工合成GnRH,并已用于临床。

一、GnRH的生理学及生物化学

(一) GnRH的分布

用免疫荧光细胞化学、免疫酶标细胞化学和免疫电镜等新技术,对下丘脑的GnRH作了比较准确的定位,主要在正中隆起及弓状核的分泌GnRH的肽能神经元合成,正中隆起是它最集中的部位,弓状核次之。经动物实验发现,下丘脑有两个调节垂体促性腺激素释放的中枢。一个为基础分泌中枢,持续小量释放GnRH,使LH或FSH维持在卵泡发育所必需的水平。此中枢位于腹中弓状核,破坏此区使动物动情周期终止,卵巢萎缩。另一个为周期分泌中枢,能周期性大量释放GnRH,主要调控排卵前的LH峰的出现及排卵。此中枢位于视交叉上视前区。对称性破坏此区,动物虽有成熟卵胞但不发生卵及黄体形成。在人类,女性以周期性中枢占优势,因而GnRH分泌呈周期性,而男性的周期中枢无明显活力,因而仅受持续分泌中枢控制。妇女卵泡期GnRH脉冲分泌间隔时间为78~90分钟,黄体期为100~339分钟。

(二) GnRH的转运

肽能神经元合成GnRH后,借轴流转送到有丰富毛细血管丛

的正中隆起,然后运送到垂体门脉系统进入腺垂体。这可能是它的转运主要方式。近来,多突室管膜细胞运送 GnRH 的作用引人注意。正中隆起的室管膜细胞分胞体,胞颈和胞尾。胞体位于室管膜层本身,胞颈有纤毛或微纤毛伸向脑室腔,与脑脊液接触,能选择地摄取脑脊液中物质。尾部伸向软脑膜表面,向垂体门脉初级毛细血管丛突出,与其突起互相交错。故此有人提出“跨正中隆起转运假设”,认为 GnRH 首先释放到第三脑室的脑脊液中,然后由多突室管膜细胞吸收,转运到垂体门脉初级毛细血管丛,进入腺垂体。

(三) GnRH 分泌的调节

含有 GnRH 免疫反应物质的脑区,其神经传入是广泛的,表明神经信息高度复杂的整合。这种神经信息不仅来自性激素的反馈调节机制,而且还来自环境因素和非特异性刺激(如情绪刺激)。下丘脑多巴胺能神经元在调节 GnRH 分泌上具有重要作用。已证实正中隆起的多巴胺能神经末梢和含有 GnRH 神经末梢间存在轴-轴联系;且多巴胺对 GnRH 释放和促性腺激素分泌具有复杂的效应。一般认为支配下丘脑 GnRH 的神经发自脑干蓝斑的去甲肾上腺素能神经元。而中脑 5-羟色胺能神经元则发出 LH 高潮的神经信号传入到下丘脑,这些神经纤维把外部(视、听、嗅)和内部因素的作用传向下丘脑,调节 GnRH 的释放。

此外,脑内 β -内啡肽神经原起源于弓状核,已发现 GnRH 神经原胞浆内除 GnRH 颗粒外,细胞壁周围有 β -内啡肽颗粒。 β -内啡肽颗粒积极参与去甲肾上腺素和 5-HT 对 GnRH 分泌的作用。现已比较公认存在一个调节 GnRH 分泌的阿片肽-儿茶酚胺相互作用系统。

鼠、猴脑内具有多种性甾体激素受体的神经原,称性甾体激素浓集神经原(Steroid concentration neuron),在弓状核内有很多,它们对甾体激素水平的变化很敏感。并已发现在儿茶酚胺能神经原内有大量雌二醇和去氢表雄酮受体。这些都是性甾体激素调节 GnRH 释放的解剖生化基础。排卵前,雌激素水平达到足够高峰

时,刺激 GnRH 释放,致垂体门脉血中 GnRH 水平升高,伴随血中 LH 高峰。动物试验切除大鼠卵巢后,下丘脑 GnRH 释放量下降,投与雌激素可使之升高。这说明雌激素对 GnRH 释放有正反馈作用。但如果在 GnRH 基础分泌中枢处植入雌二醇,则表现对垂体功能的抑制作用,这说明雌二醇对下丘脑的负反馈作用及其作用部位。

在高雌激素和孕激素水平下,纳络酮(Naloxone)可增加 LH 分泌;先给人 DA,再给纳络酮,就不引起 LH 分泌的增加。已知 DA 可促进 β -EP 的分泌,后者可通过 CA 神经轴突上阿片肽受体抑制该神经的分泌后动,这形成了一个超短反馈系统,故可能是 β -EP 通过减少 GnRH 神经元周围的肾上腺素能兴奋信号的输入来抑制 GnRH 分泌。此外,松果体也影响 GnRH 的分泌,对调节生理昼夜规律及季节性节律特别重要。

(四) GnRH 的生理作用

GnRH 通过受体起作用。垂体和卵巢内都有 GnRH 受体。GnRH 与垂体促性腺细胞膜上的受体结合后,通过第二信使 Ca^{++} 离子作用后,使细胞分泌 LH 和 FSH,似乎不涉及腺苷酸环化酶。也有人认为是通过磷脂酰肌醇二磷酸影响细胞内蛋白激酶 C 活性而促进腺垂体促性腺激素(GTH)的释放(图 1-4)。对 GnRH 促进 FSH 分泌的问题,目前尚有一定的争论。GnRH 释放脉冲与血内 GTH 脉冲是同步。GnRH 又具有调节垂体 GnRH 受体数目的功能。切除卵巢后,失去雌激素对 GnRH 的负反馈作用,GnRH 水平升高,可使垂体 GnRH 受体增加,伴随垂体促性腺激素增加,这是正向调节(Upregulation),这种 GnRH 升高的分泌是脉冲式的。如 GnRH 持续升高,如静脉点滴注入 GnRH 或投用长效 GnRH,则垂体 GnRH 受体数目减少,引起 GTH 分泌下降,这是负向调节(Downregulation)。对绝经后妇女,静脉持续给予 GnRH,其血中 GTH 水平即可下降。

1. GnRH 对垂体的作用:已如上述,GnRH 呈脉冲性释放。一个 GnRH 脉冲式释放引起垂体释放一次促性腺激素。GnRH 这种

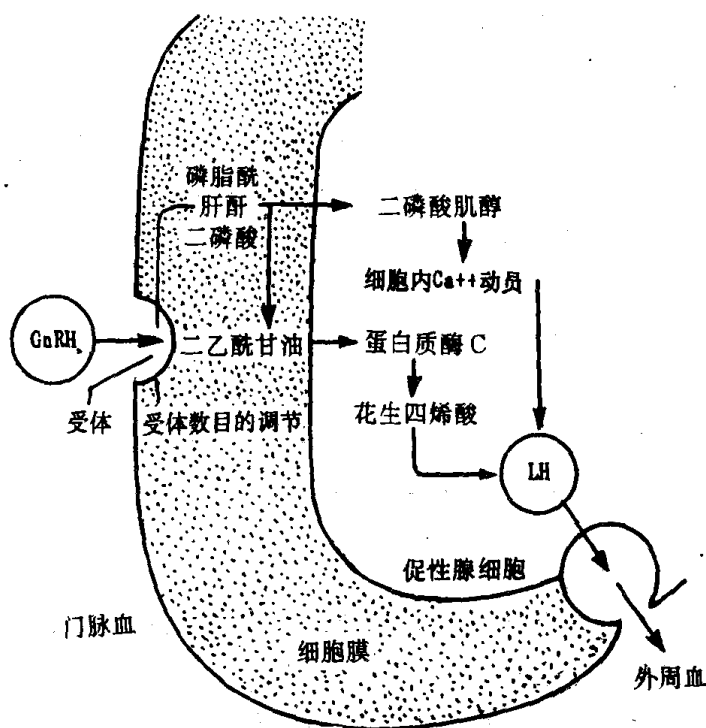


图 1-4 GnRH 的作用机制

脉冲式分泌对垂体具有重要作用。

(1) GnRH 的脉冲式释放可维持垂体细胞对 GnRH 的反应性。离体培养的垂体细胞,可对 GnRH 反复脉冲式刺激发生反应;所产生的每一个 GTH 的脉冲峰值基本保持一致,甚至超过基础值 10 倍以上。即使在 48 小时后,在细胞内 80% 以上的 GTH 被排空的情况下,对 GnRH 仍能产生反应。但对人或其它某些啮齿类动物持续不间断地点滴输入 GnRH,不但不能使血中 GTH 水平持续升高,相反却是先升高,然后下降,最后回到原来的基础水平。GnRH 持续作用所产生的这种效应,并非由于垂体促性腺细胞内激素排空所致,而是由于 GnRH 的持续作用使垂体失敏。此时,尽管细胞内 GTH 的含量仍为 GnRH 作用前的 40~50%,但对 GnRH 刺激已处于不再反应状态。目前认为,垂体细胞的失敏

可能仅仅是分泌机制的关闭，而不是它的破坏。可能与 GnRH 结合到垂体促性腺细胞后，引起受体数目减少有关。GnRH 的持续作用使细胞膜表面受体连续不断的与之结合、内移、降解，造成数目减少，来不及补充新受体，当减少到一定程度时，细胞就不再对 GnRH 发生反应了。

(2) GnRH 的脉冲式释放可调节 LH/FSH 比值。改变 GnRH 脉冲释放的频率和幅度，可明显改变 LH 和 FSH 释放量及两者间的比值。GnRH 的脉冲频率减慢，可使 GTH 释放增加，以 FSH 增加为明显，进而降低了 LH/FSH 比值。反之，GnRH 的脉冲频率加快，则使 GTH 分泌减少，其中 FSH 减少更显著，使 LH/FSH 值上升。显著增加 GnRH 脉冲幅度也能选择地抑制 FSH 分泌，LH/FSH 比值上升。由此可见，GnRH 脉冲释放的频率和幅度可以调节 LH/FSH 比值，这是十分重要的问题。临床上见到的某些情况下 LH/FSH 比值改变，可能是下丘脑 GnRH 脉冲频率和幅度改变所引起，如多囊卵巢综合征。

(3) GnRH 的脉冲释放结合月经周期中期的雌二醇的高峰，接受雌激素的正反馈，可能是排卵前 LH 峰值形成的主要原因。

2. GnRH 对行为的影响：在中枢神经系统，广泛存在可被 GnRH 刺激兴奋的神经元，特别是在下丘脑和视前区。因此，GnRH 可能参与各种行为的启动和调节。已经证实 GnRH 是性行为的主要介导者。但 GnRH 诱导交配行为，必须同时有性激素的作用（雄性须有雄酮，雌性须有雌激素）。损伤雌性大鼠下丘脑视前区，便见不到性行为。有人报道。对性功能障碍的病人，使用 GnRH 治疗，可改善性欲，也有人报道 GnRH 能加强正常人和性功能丧失的病人（主要是男性）的性功能。但也有人认为无影响。

3. GnRH 对性腺的影响：GnRH 对卵巢的作用主要是调节卵巢甾体激素的合成和卵母细胞的成熟。已有实验证明，GnRH 对大鼠的卵巢或睾丸功能产生直接的抑制和兴奋效应，也有人证实卵巢的颗粒细胞和黄体细胞以及睾丸的间质细胞均有 GnRH 受