

普通内分泌学

〔美〕C. D. 特纳 J. T. 贝格纳尔 著

刘以训 张 星 庄临之 曹詠清 译

张致一 校

科学出版社

1983

内 容 简 介

本书自1948年初版以来,几经修订,现在已是第六版。它从比较和临床内分泌学入手,对人和动物的内分泌腺体及其激素作了全面介绍,特别着重于基本原理。同前几版相比,在第六版中作了较大的修正,增加了最新研究资料,提出了一些新的概念。本书内容全面,概念明确,条理清楚,并辅以图表,易于理解,可供大专院校生物、医药、畜牧兽医学系学生的教材或教学参考书;也可供从事内分泌学、生理学、临床医学和畜牧兽医科学研究工作者和技术人员参考。

C. Dounell Turner, Joseph T. Bagnara
GENERAL ENDOCRINOLOGY (Sixth Edition)
W. R. Saunders Company, 1976

普 通 内 分 泌 学

〔美〕C. D. 特纳 J. T. 贝格纳尔 著
刘以训 张 星 庄临之 曹泳清 译
张致一 校
责任编辑 吴爱珍

科 学 出 版 社 出 版
北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1983年9月第 一 版 开本:787×1092 1/16
1983年9月第一次印刷 印张:27 1/2
印数:0001—6000 字数:634,000

统一书号:13051·2343

本社书号:3204·13—10

定 价: 4.20 元

目 录

前言

第一章 导言	1
化学信使的类型.....	2
激素.....	2
神经激素和神经介质.....	3
各种各样的化学信使.....	4
植物激素.....	5
外激素.....	5
历史背景.....	7
内分泌学的研究范围和地位.....	14
第二章 内分泌科学	21
脊椎动物内分泌系统的一般结构.....	21
问题和概念.....	23
研究方法.....	23
激素鉴定.....	28
激素合成、释放和运转.....	29
受体机理.....	32
激素作用机理.....	34
激素间的相互作用.....	36
展望.....	37
第三章 神经内分泌学	40
神经内分泌概念.....	40
神经分泌细胞的性质.....	41
神经垂体的神经激素.....	42
正中隆起与腺垂体的关系.....	42
神经分泌的某些新方面.....	43
调节机理的演化.....	44
内分泌系统的控制.....	44
激素作用的一般特性.....	44
反馈控制系统.....	45
神经内分泌反射弧的例子.....	48
激素对大脑的作用.....	50
促垂体神经激素的概念.....	50
脑中的靶神经元.....	51
性腺激素和脑的分化.....	51
第四章 垂体：解剖学；腺垂体分泌物	55

解剖学	55
大体解剖	55
发育解剖学	57
显微解剖学	58
比较解剖学	64
腺垂体	66
去垂体作用	66
腺垂体激素	69
丘脑下部对腺垂体功能的控制	84
第五章 垂体中间部: 脊椎动物色素细胞的调节	96
色素反应的性质	96
真皮色素细胞对体色变化的调节功能	99
垂体的作用	100
暗适应	106
激素对细胞的作用机理	108
MSH 的色素外功能	111
第六章 神经垂体: 肽类神经激素	115
神经垂体激素化学和在系统发育中的分布	115
神经垂体激素的形成、贮存、释放和运转	120
神经垂体激素的生物学作用	122
第七章 甲状腺	129
解剖学特征	129
甲状腺功能的进化	132
甲状腺激素的生物化学	135
甲状腺激素的生物合成	137
抗甲状腺作用物(致甲状腺肿物)	139
降血钙素和甲状腺	141
甲状腺的生理学	141
甲状腺分泌的控制	141
甲状腺激素的生理作用	145
甲状腺激素的促生长作用	149
甲状腺激素的作用方式	157
第八章 甲状旁腺和后鳃腺: 甲状旁腺激素 (PTH)、降(血)钙素和胆钙化(甾)醇	163
甲状旁腺解剖学	163
骨骼和无机盐的代谢	166
钙代谢	167
磷酸盐代谢	169
骨的化学和组织学	170
骨的形成和再吸收	172
激素对体内矿物质的稳定	173

甲状旁腺激素 (PTH).....	173
降血钙素 (CT)	176
胆钙化(甾)醇	179
影响骨骼的其他激素	180
鸟类中的雌激素高血钙症	181
激素作用的机理	181
第九章 胰岛	187
胰岛的解剖学	188
胰腺激素和有关因子	191
胰岛素: 化学和鉴定	191
胰高血糖素: 化学和鉴定	196
胰多肽	196
具有类胰岛素活性的非胰腺因子	197
胰岛分泌的调控	197
胰腺激素生理学	198
胰岛素和胰高血糖素的一般作用	198
实验性糖尿病	199
胰岛素在糖尿病个体中的作用	204
引起低血糖的磺胺类和糖尿病	204
小鼠遗传性肥胖症和胰岛素过多症	205
胰岛激素的作用原理	206
胰岛素	206
胰高血糖素	208
第十章 肾上腺髓质: 嗜铬组织	212
肾上腺的解剖学	212
儿茶酚胺的生物化学	219
嗜铬细胞激素的生理学	223
肾上腺素的作用	224
肾上腺能受体的概念	228
自主神经系统	229
儿茶酚胺的功能效应	231
第十一章 肾上腺皮质: 甾体的生成组织	235
甾体激素的结构与命名	235
肾上腺甾体生成组织的激素	238
肾上腺甾体化合物的生物合成及代谢	242
肾上腺皮质分泌的调节	245
肾上腺的生理学	249
切除两侧肾上腺的效应	249
电解质和体液转移	250
碳水化合物的代谢	252
蛋白质与脂肪的代谢	254

其他各种效应	255
应激与疾病	255
肾上腺甾体的作用机理	256
第十二章 生殖生物学和繁殖	260
性别决定与个体分化	260
生殖系统的解剖学	263
脊椎动物的睾丸	264
脊椎动物的卵巢	267
雄性附性器官	272
雌性附性器官	273
第二性征	275
羊膜类胚胎的两性结构	277
生殖细胞的来源	277
性腺和附性器官的胚胎发育	278
遗传后期性腺发育的变化	280
性分化的理论	280
自发性和实验性的性别转变	281
生殖行为的模式	287
第十三章 睾丸的内分泌学	293
睾丸的结构	293
睾丸内甾体生成的部位	294
雄激素的化学	296
尿中 17- 酮甾体	298
抗雄性激素的实验	300
雄激素的作用机理	301
睾丸的生理学	301
精子发生: 依赖于激素	302
雄性附属器官的调节	303
雄激素的蛋白质合成代谢作用	307
睾丸功能的调节	308
垂体促性腺激素	308
精子发生周期的控制	310
隐睾、阴囊及蔓状睾丸静脉曲张	311
输精管切除术和睾丸功能	313
阉割	313
营养及睾丸机能	314
精子的生物学	314
精液的生物化学	315
精子代谢	316
精子的获能与失能	317
精子的体外贮藏	317

环境及性的周期性	318
食物	318
光线	319
温度	320
社会的影响	320
不起反应的时期	321
第十四章 卵巢的内分泌学	326
哺乳类卵巢的组织学	326
卵巢的滤泡囊肿	328
卵巢激素的生物化学	329
卵巢的内分泌控制	335
卵巢激素的生物学功能	337
雌激素的作用	337
松弛激素的作用	340
生殖周期	340
动情周期	341
月经周期	346
排卵的机理	348
孕激素和蜕膜反应	353
哺乳类的性激素和性行为	354
性腺激素和神经功能的控制	354
第十五章 妊娠和泌乳的激素	359
胎生动物的进化	359
妊娠和分娩中的激素	360
垂体	360
卵巢	362
妊娠特有的促性腺激素	364
子宫适应的机理	366
分娩	368
乳腺和泌乳	370
解剖学	370
乳腺的发育(乳腺生成)	371
乳汁分泌	372
泌乳的维持	374
射乳	374
第十六章 胃肠道激素和其他“候选”激素	380
胃肠道激素	380
血管紧张肽	384
尾紧张肽	387
前列腺素	387
松果体	388

胸腺	390
植物激素	391
第十七章 无脊椎动物的内分泌机理	395
几种无脊椎动物	395
棘皮动物	395
环节动物的神经内分泌机理	395
软体动物的神经内分泌机理	397
甲壳动物的神经内分泌机理	398
昆虫的神经内分泌机理	404
昆虫的生活周期	404
内分泌腺的结构及其分泌物	408
昆虫生殖中的内分泌	415
昆虫中水的平衡	416
节肢动物激素的化学性质	417
甾体激素	417
昆虫的保幼激素	418
节肢动物的神经激素	419
作为杀虫剂的昆虫激素	419
名词索引	423

第一章 导 言

由于有许多不同的观点和我们的知识贫乏,对内分泌学下一个明确的定义能为所有生物学家所接受是不太可能的。有人认为它属于生物学范畴,从广泛的角度探讨个体的化学调整;而另一些则遵循 Bayliss 和 Starling 的经典定义,倾向于把内分泌学的范畴局限于无管腺体及其特异产物的调节功能。看来前者过于笼统,后者又太生硬。随着内分泌学这一领域的研究更加深入和在细胞水平上作用机理的更多认识,将会出现某些统一的概念。对内分泌学有完全而广泛的定义虽然是可取的,而且也是重要的,但这些概念随着新的认识的出现也必须相应的改变。通过对当前还不能阐明的一系列广泛的中间物质或过渡物质的化学调整的认识,内分泌学必将不断地得到充实^[52]。随着比较内分泌学研究的深入,将会揭露更多与常规功能模式不同的现象,这一点必须予以充分重视。

人们对与激素无关的若干物质应用激素这个名词可能过于随便。由创伤组织来的物质曾称为“创伤激素”;植物中的生长物质叫做“植物激素”;神经末梢释放出的一些介质归为“神经激素”;甚至把二氧化碳也看作“呼吸激素”。还有人用“社交激素”(social hormone)这一名词描述一些释放到外界环境中的化学物质,它对同类个体的行为产生影响^[66]。例如,白蚁中的生殖蚁和兵蚁,通过分泌一种可消化的物质作用于咽侧体(一种影响分化的内分泌腺)来阻止其他个体变成它们自己的同类个体。

有些物质虽有调整功能的作用,但不属于内分泌范畴。然而,必须承认,某些无脊椎动物和所有的脊椎动物都有无管腺体。另外,由于所有细胞都具有一些分泌能力,并参与机体内环境,所以人们很难对内分泌腺体下一个精确的定义。

当研究扩大并加深了我们对协调系统的知识之后,人们逐步明确了这些协调系统的产物参与机体的一切功能,甚至深刻影响个体的精神状态和行为类型。无脊椎动物和低等脊椎动物的研究指出,在动物界中,激素或类似物质的化学调整是一种普遍现象。在发育期以及成体都可能产生重要的作用。人们迫切需要进一步了解有关内分泌机理的演化历史。比较内分泌学家有可能发现更多的线索以利于解释在人体内进行着的调整过程。关于调整机理的资料正在迅速积累,正如所有科学一样,已有的数据必须根据当前研究所产生的新见解予以重新评价,这就要经常对解说加以修正,并改变名词。必须记住,现行的很多科学理论是有保留的。

生物学家已开始意识到,神经与内分泌系统(两者都是调节机体功能的)不再像以前所设想的那样是截然分开的和严格划分的。这两个系统的共同生理功能就是能合成和释放某些扩散不同距离的特异化学物质。神经细胞产生某些介质作为化学信息在局部(如乙酰胆碱)或在远距离(如催产素)产生作用。许多内分泌腺通过激素影响神经系统;另一方面,内分泌器官又常常受神经系统产物的激发和抑制。人们很少遇到只受神经系统或只受内分泌系统控制的生物现象。绝大部分是受两者的双重控制。另外,有关神经分泌的研究毫无疑问的说明,神经系统本身有释放激素的内分泌特性,神经与内分泌在功能上的联系是如此密切,以致于当前人们把两者看成是一个统一的神经内分泌系统。

激素是通过调节细胞特异化学反应速率作用于靶组织和器官。这些生化调节是在细胞水平上,根据它们的增强或限制特殊酶系的能力来完成的。在正常机体中,激素是在适当的时间和适当的剂量下释放的;如果分泌时间失误,或过分分泌,就会引起严重失调。显然,除非靶细胞或组织有对激素反应的能力,否则激素就不起作用。体内某种特定激素的能力可因体液中存在的多种具有药理作用的物质的影响而改变。

机体的迅速协调是由神经系统控制的。因为激素是通过血液循环运送的,为了达到某靶器官,必须经过细胞间的组织液传递;我们发现,激素调节着生长、再生、生殖、血液化学、蜕皮、代谢速度、色素沉淀等过程。这些调节过程需要的是时间,而不是速度。

化学信使的类型

应该承认,有许多传递方式不符合正常激素定义的范畴。因此有一个统一的命名是很重要的。Parkes 和 Bruce 所提出的化学信使一词是有优点的,曾广泛地被采用。它包括个体调节的内分泌和群体调节的外分泌^[40]。这些化学信使的分类遇到某些问题,因为各类间的界限常不明显。而且,按其性质来说,一些类别可易于确定,而另一些则不明确。无论如何,必须记住:下面这些化学信使的分类曾武断地定下来以便于讨论和理解。它们是:(1)激素;(2)神经激素和神经介质(神经传递物);(3)各式各样的化学信使;(4)植物激素;(5)外激素。

激 素

激素这个名词按其最初原义是指机体某一局部(一般指特化的无管腺)合成的一些化学物质,由血液循环带到机体的另一部位,在此作用于组织和器官产生全身性的调节作用。随着时间的进展逐渐倾向于把激素一词局限于内分泌腺的调节产物,并反对把激素的意义扩大到一些代谢物,如二氧化碳和许多其他产生局部作用的物质类型(如胚胎诱导物)。无论如何,激素在个体内促进调整作用,必须把它同越来越多的外分泌腺体的产物(外激素)区别开来,这些外激素对群体间的调整起重要的作用。

把调节过程中的神经和激素因素分开通常是困难的或者是不可能的。在脊椎动物中,内分泌腺的复杂性是十分清楚的。这个内分泌系统包括脑下垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺、胰岛以及产生激素的肠胃道部分。在某些哺乳动物中,胎盘应当认为是一个内分泌腺,因为它分泌各种甾体激素和蛋白质激素。在脊椎动物进化过程中,体内内分泌腺的位置没有发生很大变化,每个内分泌器官将分别按其结构、激素合成、功能调节、激素作用和同其他调节系统的相互关系予以考虑。所有内分泌腺都比较小,没有分泌导管,但有丰富的血管分布。

研究最全面的内分泌腺是多细胞腺体。但很可能,单细胞类型的腺体有时能穿过组织转移。也应予以承认,它们不释放其产物于一个表面上,像外分泌腺那样,而是释放到体液中。

关于胚胎起源问题,内分泌腺是从各个胚层分化而来。来自中胚层内分泌腺(肾上腺皮质、性腺)产生甾体激素;来自外胚层或内胚层的腺体分泌氨基酸、多肽或蛋白质激素。

在无脊椎动物中,大部分体内调节物质本质上属于神经分泌物,但确有局部的无管腺存在。甲壳类和昆虫的雄性腺^[37]、昆虫的咽侧体、前胸腺(蜕皮腺)以及甲壳类的Y器官都可能属于后一类型。

神经激素和神经介质

从肠腔动物、扁虫直到人类,在其神经系统中有些神经细胞表现出有内分泌腺的功能^[8,41]。这些细胞在性质上属于神经分泌细胞,并释放所谓神经激素的化学信使。虽然神经分泌细胞能传导神经冲动,但其主要功能是合成和释放神经激素。实际上它们结合了神经细胞和腺体细胞的双重作用,因为它们一方面通过一般传出神经元接受来自神经中枢的信息;另一方面又通过释放化学信使做出反应。脊椎动物神经垂体激素(催产素和加压素)是一些简单的肽类,它们的功能已进行了广泛研究。脊椎动物丘脑下部正中隆起的各种促垂体因子,认为是神经肽类激素,它们经门脉血管循环带到腺垂体,调节其激素分泌。无脊椎动物的大部分神经激素也属于肽类,它们参与许多调节过程,如:颜色变化(甲壳类)、蜕皮和变态(昆虫)、诱发再生(环节动物)、配子发生和代谢(某些环节动物和节肢动物)。

在1921年Loewi的精巧的实验帮助解释了为什么交感和副交感神经经常对其所支配的效应器官起彼此相反的作用。他用了离体的青蛙心脏,保持完整的神经支配,用任氏溶液经第一个心脏灌注到完全分开的另一个心脏,当刺激第一个心脏的迷走神经(副交感神经)时,可使两个心脏收缩速率同时减慢;如果刺激交感神经,两个心脏速率同时加快。显然,在灌注第一个心脏时,两类不同神经释放到灌注液中两种不同类型的物质。进一步研究表明,副交感神经末梢释放乙酰胆碱;而大部分交感神经后神经节末梢释放去甲肾上腺素,可能还有极少量的化学物质。肾上腺素能介质过去叫做“交感素”,但现在已知是去甲肾上腺素。按所释放的神经分泌物的类型,人们习惯的把自主神经系统纤维分为“胆碱能纤维”和“肾上腺素能纤维”。中枢神经系统的传递可能涉及到各种类型的化学物质,包括乙酰胆碱和去甲肾上腺素,多巴胺(dopamine)和五羟色胺(serotonin)等。

轴突末梢所释放的因子是普通神经细胞的产物,叫做神经介质。人们经常认为它是“局部激素”或“弥散性激素”。虽然分泌神经体液的能力支持了分泌作用是所有神经细胞的一个基本性质的概念。但普通神经元却没有神经激素分泌细胞那种腺样特化结构。神经末梢上的神经介质是微量的,半衰期很短并迅速为酶灭活,或者(特别是在肾上腺素能神经末梢)在它迅速返回产生它的前神经元时失去活性,暂时贮存于此。一旦需要,再重新释放^[53]。神经介质显然是一些非常重要的化学信使,但它与一般激素不同,因为它不经血液循环传递,从来源来看,它们又不同于神经激素。它来自一般神经细胞而不是神经分泌细胞。由于有各种中间等级,所以没有可能把神经激素与神经介质清楚地予以划分。应当承认,这些中间过程的意义,因为借此可以强调在神经化学传递机理中存在着高度的伸缩性和变异性^[53]。

各种各样的化学信使

这是一个一般的分类,把大量各种各样的化学信使根据一个或多个特征归于这一类以符合“激素”这个名词的要求。各种动物的细胞,无论是单细胞或多细胞,都能产生和释放某类物质,改变体内和外界环境的化学。从这种意义上说,没有任何细胞丧失它的腺体特性,即使它向另一方向高度分化。许多来源于体内的化合物(像二氧化碳和尿素)虽然与内分泌腺的特殊分泌物不同,其调整作用也是重要的。

死组织或创伤组织产物,如组织胺和白细胞的引诱剂参与发炎过程。促红细胞生长激素(erythropoietin)是由肾脏,可能还有其他器官,对缺氧反应所释放的一种调节物质。其作用是促进骨髓增殖红血细胞。胸腺素是胸腺产生的类激素因子,它在发动某些微粒抗原和皮肤同种异体移植物所引起的免疫反应中是重要的。各种组织提取液都含有抑制细胞分裂的物质,称之为抑制素(chalones)^[17]。在各种组织中,特别是在颌下腺有神经性生长因子(NGF),它有力地刺激神经系统的生长和发育,尤其是对感觉和交感神经细胞。一种类似的表皮生长因子(EGF),经常与NGF一起分离出来,其主要功能是刺激表皮生长和角质化^[21]。在食物中有一种叫促分泌素的外因子,血液吸收后能刺激胃肠道腺。诱导物在胚胎期是很重要的;它局限于产地,远离产地即无效。前列腺素最初是在人的精液中发现的。但现在已知存在于大部分哺乳动物组织中,它们有广泛的生物学功能,但严格地说,它并不是激素。重要的是在鉴别各类异常调节因子时,不要抽掉激素这个名词所表达的经典含义。

当必要的酶、底物和能量具备时,细胞外的体液中能合成化学信使,这可能比想像的更为广泛^[7]。一个明显的例子是血管紧张素 II (angiotensin II) 的合成,它是一种八肽,具有强烈的加压作用。至少在某些动物中它能刺激肾上腺皮质分泌醛固酮。血管紧张肽原酶(renin)是哺乳动物肾脏中的一种蛋白水解酶,可能来自近肾小球器(juxtaglomerular apparatus),排入血液并作用于血蛋白(底物)产生血管紧张素 I,再经酶解转化为有生物活性的血管紧张素 II。

已知人的血液中含一些酶能使甾体激素引起各种转化与相互转化,更重要的是能由效能小的转化为效能高的生物活性化合物^[10]。有一项研究指出,在妇女中 60% 的血浆睾酮(高效雄性素)是由雄(甾)烯二酮(弱效能雄激素)转化而来的^[34]。至于血浆中这些酶的来源尚不清楚。

“甾体激素协同合成”的概念,即多种器官参与甾体激素逐级合成的概念是值得注意,特别是对比较内分泌学家^[47]。对鱼类肾小管 stannius 小体的内分泌性质已争论了多年;现在人们似乎认为,它们对甾体激素的转化是很有限度的。同哺乳动物肾上腺皮质一类腺体相比,它们对甾体激素的合成能力是微不足道的。但它们只要能产生一种关键性的转化作用,它们在体内就可能是有用的。昆虫和甲壳类甾体激素(蜕皮激素)通常认为是由前胸腺和 Y 器官合成的。但基于下述事实,这一点是有疑问的,因为在这些结构中缺乏脊椎动物合成甾体激素腺体所特有的那种亚显微特征。这些器官无疑是适宜于胆固醇合成甾体激素,但它们或许不具备甾体激素全合成所需要的生化条件。然而还没有证明,这些器官确能释放一些酶和底物,即在体液内所产生的真正激素的合成。

植 物 激 素

植物没有神经系统,显然它们的生物调节多半是由合成和排出化学信使来完成的^[38]。植物生理学家和生物化学家在阐明这样的调节物质如植物生长素、赤霉素、所谓“创伤素”、叶生长物质、根生长调节剂、激肽以及成花素等作出了重大进展。这些植物物质主要是生长调节剂,并找到了它们的实际应用价值。植物激素和动物激素在许多方面是相似的,至于来源和传递方式却有很大的差异^[42]。合成和释放植物激素的植物细胞不是充分分化了的内分泌腺体。另外,植物激素的传递主要是从细胞到细胞,而不是依靠管道运输达到远距离的靶器官。然而可能会发现,某些动物激素的扩散在很大程度上是通过从细胞到细胞的途径,这是目前不可知的。

Raper 指出,真菌 (*Achlya*) 性器官的发育包括一系列步骤,每一步骤都受其他个体释放的外激素所控制,并经过外界水的传递。

外 激 素

虽然听觉和视觉是个体间通讯最原始的机制,但化学信息也是十分重要的。化学信息有两类:同种个体间的通讯信息(种内通讯)叫做外激素;不同种间的通讯信息(种间通讯)叫做异激素 (allomones 或 kairomones)。前者指的是有利于生产者的物质,而后者则为有利于接受者的物质^[40]。

外激素原来是用于昆虫的性引诱剂,但随着实验资料的增加,这个名词已扩大到包括各类释放到外界环境,并在一些主要物种中有调节种群的物质。外激素不是激素,因为它们一般是外分泌腺的产物;然而外分泌腺产生外激素的能力经常依赖于激素的刺激^[5,45,50]。某些动物已逐渐出现激素的特异受体。许多外激素的化学结构已经肯定。当目前尚不可能得出一个广泛结论的时候,应该注意到,大部分这类物质是一些简单的小分子化合物。其中许多是脂肪酸或萜烯类 (terpenes) 的衍生物。这些环境因素通过躯体表面吸收或经嗅觉传入,引起行为、发育或生殖方面的反应。从生态和种属延续的观点来看有重大意义。外激素在以下几个方面是同激素有区别:(1)外激素是通过外环境传递的;(2)它们与激素相比,有更典型的种属差异性;(3)它们能引起其他个体内的调整作用,而不像激素那样,其作用只局限于产生这些激素的个体本身。但区别并不总是那么明显。有些例子说明,同一内分泌腺体的产物可作用于个体之内(激素),或许也可作用于不同种群的个体间(外激素)。白蚁咽侧体的某些激素可能有上述双重功能。还有宿主的激素影响其寄生体的生殖过程的一些例子,抑制组织和器官的发育。在这种情况下,同样的一种物质对宿主来说是激素,对寄生体来说则是外激素。在许多不同种类动物中,外激素在共生和寄生关系之间起着非常重要的作用^[25]。因此内分泌学家有三个理由来研究外激素:(1)产生外激素的外分泌腺经常依赖于激素;(2)在某些动物中,机体内排出的激素代谢物有外激素的作用;(3)“引子”(primer)外激素(如垂体和性腺)可激发中枢神经系统和多种内分泌腺体,产生长时间的生理调节作用。它们的作用可用图解的方式说明外激素的变化是如何冲击神经和内分泌系统以引起机能和行为上的变化。

外激素大致分为两大类：(1)信息或释放性的外激素，它们可通过中枢神经系统或者沿迅速反应的神经内分泌途径引起快速而可逆的反应；(2)引子外激素，它调节一系列慢慢发展并需长时间刺激的神经内分泌活动。昆虫的性引诱剂以及追踪和警报物是有信息作用的外激素例子。在哺乳动物中，陌生小雄鼠的攻击行为可引以为例，它来源于尿和脚垫中的有关外激素。摘除嗅球或破坏嗅觉上皮可消除攻击行为，但这并不能保护免于完整雄鼠的攻击。依赖雄激素调节的澳洲兔的颈囊腺分泌物含有一种抵遇和制约其他雄兔的信息。劣势雄兔的颈腺比优势雄兔的颈腺小，在窝内很少用颈勾拉包括雌兔和幼兔在内的物体^[13]。

蜜蜂群的生殖活动是受蜂王上颚腺分泌的外激素所调节。这种外激素的化学结构是9-酮癸酸，并已人工合成。这种分泌物有一种约束作用，经工蜂吞食，抑制卵巢发育，同时也阻止工蜂产生王房（royal cells）孵出新蜂王。蜂王精也有信息作用，因在婚飞期可作为性诱导剂，因此它也能产生信号作用。某种雌性狼蛛和蟑螂分泌一些具有激发性欲特性的物质，通过接触性的化学感受而传递给雄体^[14]。小鼠的引子外激素研究得最详尽。雌小鼠合笼可引起性周期的相互干扰，使正常发情的动物出现假孕或间情期延长（Lee-Boot效应）。摘除嗅叶上述作用缓和。它似乎不依赖听觉、视觉或个体接触，而是气味在雌鼠间的相互传播引起的。人们还知道，把一个雄小鼠引入一群小雌鼠中可促进发情和缩短性周期。引起上述作用的外激素存在于雄鼠尿中，阉割后尿中外激素消失；而注射睾酮于阉割的雌雄鼠中可重新出现^[15]。因此，尿中的因子被认为是一种雄激素的代谢产物，或者是一种依赖于雄激素组织的产物。外来雄小鼠的气味可引起雌小鼠神经内分泌的一系列干扰（图 1-1），使新怀孕小鼠终止妊娠。如果在这期间注射催乳素或孕酮可阻止妊娠

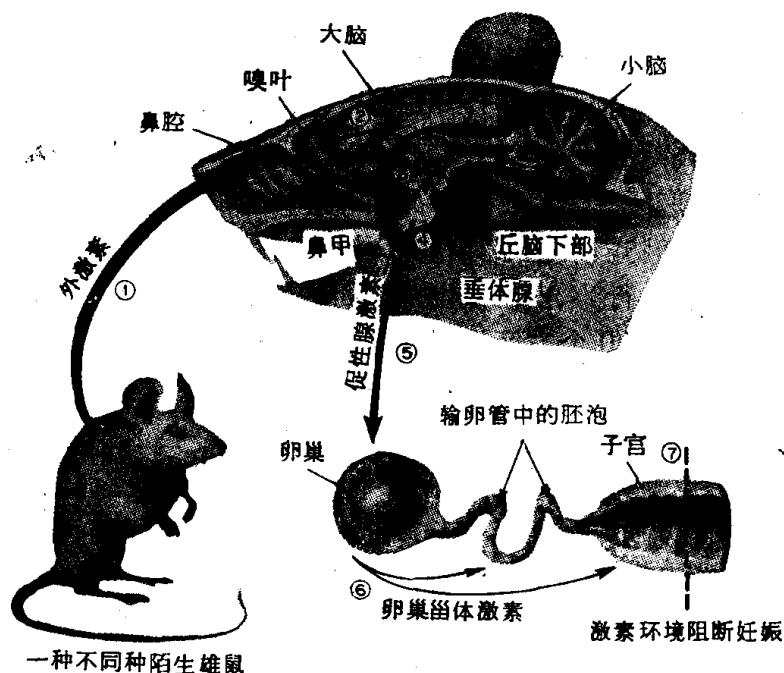


图 1-1 外激素引发出的一系列神经内分泌反应。将新妊娠小鼠暴露给陌生的不同种雄鼠，小鼠的妊娠即会终止（Bruce 作用）。1.嗅球上皮接受挥发性外激素；2.冲动经嗅叶和大脑传入丘脑下部；3.正中隆起的促性腺释放因子经垂体门静脉系统转运到垂体前叶；4.释放因子调节垂体促性腺激素的产生；5.促性腺激素影响卵巢产生甾体激素；6.由于卵巢激素不足或错误类型，妊娠样子宫不能发展和维持；7.胚泡不能着床，妊娠终止（为了清楚起见，垂体的大小和形状有所增大）。

终止。移植的垂体所分泌的内源促乳素或哺乳也有同样效果^[14]。给雌鼠注射利血平可降低丘脑下部的活动,并防止妊娠终断。这种外激素存在于膀胱的尿中,不含有附性腺的分泌物。但对它的来源和特性是不清楚的。阉割成年小鼠,外激素消失;如果在青春前期阉割动物,外激素从不出现。给去卵巢动物连续注射雄激素,可获得妊娠终断的能力。

小鼠对这种终断妊娠的外激素的反应敏感性维持到交配后4天,这时输卵管中的合子正在发育中。因为卵巢不能产生必要的激素来建立着床所需要的那类子宫内膜,胚泡进入子宫,但不能着床。随着妊娠终止,雌鼠迅速恢复动情、排卵和再次接受雄鼠,这涉及到神经内分泌系统的复杂的调整作用,介于从嗅觉刺激和子宫内膜退化之间(图1-1)。刺激丘脑下部,可降低垂体前叶分泌促乳素,结果使卵巢黄体减少孕酮分泌。动情恢复需要垂体其他两种激素的产生,即促滤泡素和促黄体素。其作用途径是:受刺激的嗅觉上皮→中枢神经系统的普通神经元(神经分泌物)→丘脑下部神经分泌细胞(三种释放因子或神经激素)→垂体前叶三种促性腺激素→卵巢(孕酮和雌激素)→附性腺器官反应和行为的变化^[16]。

历史背景

在内分泌学发展史中应指出五点:(1)医用内分泌学得到了发展,但基本理论方面没有受到重视;(2)在几乎所有的情况下,大量的生理实验总是先于其激素化学特性的研究;(3)一种新激素发现之后往往过分夸张,并对其在体内的作用过于简单化;(4)神经和内分泌系统在功能上的相互关系正开始受到应有的重视;(5)通过现代技术的应用,对其在细胞内的作用机制已取得了真正的进展,这导致对内分泌学的重新认识,特别着重于激素在靶细胞水平上的作用问题。有迹象表明,专一的激素在特定细胞中可能有多方面功能;在不同靶器官组织中其作用机理可能是不同的。

我们虽然不能确切说出内分泌概念是何时和如何开始的,但原始萌芽的概念可能同人类历史一样悠久。可以肯定,最杰出的成就在本世纪初期就已出现。科学领域在其发展的每一阶段,新发现和新概念不断出现,像长距离接力赛一样,每个科学工作者总是捡起前人留下的问题。十九世纪许多生物学家所提出的理论现在都必须否定或修正,但这些早期的科学工作者确实成功地建立了内分泌学基础。

早期历史

从古时起人们就普遍相信,从动物或杀死的敌人身上所取下的心脏、性腺和脑子一类器官,如果给人吃了可增进健康。这个古老的信念似乎带进了早期的医学实践之中,并最终导致用健康器官的提取物来治疗同类患者的器官。某种意义上来说,这是替代疗法的原始概念。

Hippocrates (公元前460—357年)是希腊医生,他否认疾病是由神灵和妖魔作怪引起的。在他的“四种体液”(血液、黑胆汁、黄胆汁和粘液)学说中,他欣赏这样一个概念:即健康是以体内各种物质的正确平衡为条件的。

人和家畜的阉割已有很久的历史。Aristotl (公元前384—322年)十分精确地描述了阉割对鸟类的影响,并且把这些退化同人阉割后所产生的变化进行了比较。虽然那时不

了解有关的作用机制,但经验明确指出,睾丸同人的性征和生殖能力相关。

John Hunter (1728—1793) 是英国外科医生,他进行了一系列迷人的移植实验,把人和狗的牙齿移植到公鸡鸡冠上。他还成功地报道了母鸡和公鸡间相互移植距 (spur) 的实验。事实证明, Hunter 远在 1791 年或更早些时期就已成功地进行了鸟类睾丸的移植。他发表了一篇关于野鸡中自发性变的论文,并试图把睾丸移植到母体中,但却未能发现任何明显的作用。现在没有证据说明, Hunter 当时就知道睾丸释放分泌物到血液中去以维持雄性性征。

第一个最明确和成功地有关内分泌腺的实验是在 1849 年由 Berthold 报道的。他是 Göttingen 的一位医生和教授^[9]。他阉割小公鸡,并又把单个睾丸移回这些小鸡的腹腔中,他发现带有睾丸移植物的动物显示出正常的性行为,其附性器官同正常雄鸡相同。阉割后鸡冠萎缩,但只要植入一个没有神经联系的睾丸就能使鸡冠生长正常。他的结论是睾丸向血液释放某些物质,维持雄性行为和第二性征。

Berthold 对其实验结果的解释受到他的遗传概念的影响——一种泛生论的变种。这个理论认为,从身体各部分释放出一些颗粒,通过血液在全身循环,最后集中于生殖器官,在此形成一种聚合物能产生与亲本或双亲相似的后代。不管 Berthold 做实验的动机如何,他有两个有用的概念:即身体的某些部分向血液释放特异物质,并携带到身体的特定部位,为特殊需要而利用。Berthold 发表了他的实验结果后活了 12 年,我们不知道他为什么没有继续进行研究。Forbes 认为,“他可能失去了兴趣,或者他的实验受到嘲弄,也可能他没有意识到他已清楚地开辟了一条通向新的科学领域的道路”^[27]。

Bernard (1855) 用化学方法所获得的结果表明,肝脏能直接向血液释放葡萄糖,并把这个功能看成“内分泌”。同年 Addison 报道了一种人的综合症状(现在叫做 Addison 氏病),它是由于肾上腺皮质萎缩引起的。他描述的症状是:消化不良,低血压,肌肉极度无力,肠胃道不适,皮肤脱色,最终死亡。当时虽然已积累了某些关于甲状腺功能不足和亢进的知识,Addison 氏病似乎是第一个对临床内分泌器官缺陷症状的详尽描述。

1889 年法国医生 Brown-Séquard (当时已经 72 岁)试图通过皮下注射狗睾丸的提取液使自体返老还童,振动了科学界。他生动地描述了治疗后所取得的惊人的疗效。虽然他的内分泌替代疗法引起了很大的兴趣,但是现在知道,他所声称的返老还童只不过是自我心理上的幻觉,而不是由于在水溶性提取液中有任何雄性激素。另外,1889 年是内分泌学上出色的一年,因为人们看到了关于摘除狗胰腺后引起糖尿病的一篇报告。

英国医生 Murray (1891) 制备了羊甲状腺的甘油乳化剂,并指出通过肠胃道给患甲状腺低能的病人可提供一个有效的替代疗法。在当时甲状旁腺被看作是甲状腺的一小团附属组织。直到同年 Gley 才证明,这两种组织有不同的功能。

Baumann (1895) 观察到在甲状腺中含有浓度非常高的碘,比其他组织高出几百倍。他指出,沿海地区居民的甲状腺比远离海岸的居民的甲状腺含碘量更多。Magnus-Levy (1896) 发现,甲状腺功能不足引起基础代谢速度显著降低。

Oliver 和 Schäfer (1895) 的实验证明了肾上腺提取物有加压效应,因而引起了对肾上腺素的分离、纯化、分子鉴定和最终的化学合成。他们还制备了垂体腺的提取物,并发现静脉注射后可引起血压迅速上升。几年后,其他学者指出,这种有效的加压素只能从“垂体后叶”获得,并对子宫有强烈收缩效应。

至此,内分泌概念还未完全确立,对甲状腺贮存碘的重要意义还有许多争论。许多学者宣称,从甲状腺血液中提出碘可以解释为一种解毒作用。碘是合成甲状腺素分子不可缺少的一种原子的观点是在1900年前开始形成的。这是对甲状腺的生物化学开始发生广泛兴趣的一个时代,并一直持续到现在。

二十世纪

二十世纪初,达尔文进化论和孟德尔遗传论开始渗透到人们的生活和思想各方面中,从那以后,在生物科学的迅速进展多半是由于接受了机械论的观点。研究工作者开始认为,一切生物现象(包括遗传、生长、生殖等)都遵循一定的自然规律,这些规律是能为人们发现和解释的。有机进化论(指一切生物都有遗传血缘)指出,人体生物学最好应以动物的祖先为借鉴。整个生物界的酶系统都很相似,这是不足为奇的。细菌和酵母细胞中能量交换的化学同哺乳动物肌肉中的化学变化没有什么区别,说明整个生物界都是按基本模式构成的,种属之间差别很小。1900年以来,比较内分泌学已渐渐成立,研究结果表明,它对研究人类内分泌学是一个非常成功的途径。

内分泌学的诞生 真正的内分泌科学可能是通过 Bayliss 和 Starling (1902—1905) 的实验而诞生的^[6]。他们的工作指出了分泌素的存在和作用方式。当酸性食物从胃进入十二指肠时,其粘膜细胞释放分泌物,通过血液循环到达胰脏,并刺激胰脏经胰管产生胰液。虽然在这以前已经认识到各种内分泌腺对机体都有影响,但这一新的发现是划时代的,它第一次明确证明了在没有神经系统参与下可以出现化学调节。它清楚肯定了某些特异腺体产生化学因子的观点,这些因子进入血液循环,并对远距离的靶器官和组织有调节作用。

Starling 首先在1905年把“激素”这个名词(希腊语 *hormon*, 表示振奋和调整运动的意思)用于分泌素。“激素”这个术语按其实际定义来讲并不完全令人满意,但一般仍在使用。现在已知激素有激发也有抑制作用。并且激素不能促使代谢转化,只能改变这些转化的速率。几年后,Penole 引进了“内分泌学”这个术语(希腊语 *endo*, 在内; *Krinein*, 分泌)。

到二十世纪,已分离出和分析出许多种脊椎动物和少量无脊椎动物的激素和它们的化学结构。内分泌学的生化时代是从 Takamine 和 Aldrich (1901) 的工作开始的,他们在结晶一种肾上腺髓质激素(肾上腺素)方面分别获得成功。

这一新兴科学的缓慢发展 Gudernatsch (1912) 发现,甲状腺组织中含有一种促进青蛙和蝶螈变态的活性极大的物质^[28]。蝌蚪的变态反应为鉴定甲状腺制备物的效价提供了一个灵敏的方法。Kendall (1919) 从猪的甲状腺中获得了纯化的甲状腺素; Harrington 指出,它是一种与酪氨酸相关的氨基酸,并在1926年确定了它的化学结构。

分离胰岛素是一项困难任务,因为胰腺中的蛋白水解酶破坏胰岛素的活性。Banting 和 Best (1921, 1922) 应用经事先结扎胰管而引起退化的狗的胰腺组织,成功地制备了高效价的提取物^[3]。它的效价测定是根据在实验动物中有降低血糖的能力。Abel (1926) 制备了胰岛素结晶,并且证明了它的蛋白质性质。

在生殖过程中,卵巢不仅仅产生卵子,而且还有其他方面更为微妙的作用,这是多年来已很清楚的了。但直到人们有可能把卵巢周期性变化同附性器官的变化联系起来以