

运动与内分泌

(全国运动内分泌放免学习班讲义)

中国运动医学学会

一九八八·九·长沙

前 言

随着内分泌学的发展，运动内分泌作为运动医学的重要组成部分也在迅速发展，为适应这种形势，使新兴的学科知识能更快的促进体育科研水平的提高，更好的服务于运动实践，经过较长时间的筹备决定举办首届运动内分泌放射免疫学习班。

这本讲义是为了学习班需要，由担任本次教学的诸多专家教授亲自编写，讲义大体分三大部分，第一部份为运动内分泌的基础与实践，第二部分为放射免疫基础与实验，第三部分为科研方法，我相信通过这次学习和讲义的交流，将会推动我国运动内分泌研究的发展。

湖南体科所及湖南学会的同志具体承担了这次学习班的筹备工作，邀请了全国及湖南地区十多位教授专家编写了讲义，付出了辛勤的劳动，在此我代表运动医学学会致以谢意。

中国运动医学学会秘书长

杨 天 乐

目 录

第一章	运动内分泌生理	王步标 (1)
第二章	运动中激素调节	冯炜权 (19)
第三章	运动与内分泌疾病	伍汉文 (27)
第四章	女运动员月经失调与内分泌激素关系	浦钧宗 (34)
第五章	兴奋剂与雄激素治疗	浦钧宗 (39)
第六章	放射免疫在体育科研中的应用	王武韶 (42)
第七章	放射免疫基本原理	郭肖南 (46)
第八章	放射免疫探测器原理	周东波 (55)
第九章	放射免疫质量控制	骆绳祖 (59)
第十章	放射防护及实验室要求	谢复诚 (64)
第十一章	睾酮及放射免疫分析	周东波 (78)
第十二章	雌二醇及放射免疫分析	朱秀兰 (85)
第十三章	肌红蛋白及放射免疫分析	苏见知 (92)
第十四章	科学研究的设计	郭兆贵 (96)
第十五章	文献检索	邓品山 (101)

运动内分泌生理

湖南师范大学体育系 王步标

第一节 概 述

一、内分泌系统与激素

内分泌系统是包括内分泌腺和分散存在于机体各处的内分泌细胞一个大系统。

内分泌系统与神经系统紧密联系，相互作用，是调节机体各种功能，维持内环境相对稳定的两大信息传递系统。内分泌系统的信息传递者是内分泌细胞产生的高效能有机化学物质——激素。激素经体液传送至其他细胞后发挥刺激或抑制作用，以调节被作用细胞（靶细胞）的功能。激素在血液中的常见浓度一般在 10^{-6} 至 10^{-12} M 之间，其量虽极少，但效能甚强，故是高效能生物性物质。由于内分泌细胞不经过管道释放激素，故激素也可以叫做内分泌。

过去认为激素只是腺体细胞的产物，随着研究的进展，这个观念也有改变。目前已知，体内可以分泌激素的细胞很多，可概称为内分泌细胞。其中，有的比较集中，称为内分泌腺，如垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、胰岛和性腺等，有关内分泌腺的知识，现在仍然是内分泌生理的主要内容。另外一些内分泌细胞比较分散，如消化道的粘膜中便分散存在不少可以分泌高效能物质的内分泌细胞。还有的是兼内分泌作用的细胞，如下丘脑的某些神经细胞可分泌肽类激素称为神经内分泌或神经激素，并由此而形成一支专门研究兼具神经和内分泌作用的新兴科学，称为神经内分泌学。此外，如肾脏细胞可分泌促红细胞生成素，胎盘可分泌性激素等等。

同时，随着内分泌研究的发展，对于传递激素方式的認識也逐步深入。除大多数激素经血液运输，可达到远距离靶组织外（这称远距离分泌）；还可通过扩散而作用于邻近细胞，起局部调节作用，并把这类能产生生物活性物质以作用于邻近的细胞，称为旁分泌细胞，或旁分泌，如消化道的某些激素。另外，也可沿轴突借轴浆流动而运送至所连接的組織，如神经垂体，或经垂体门脉流向腺垂体，这两种情况是下丘脑神经激素传送的方式，称为“神经分泌”。

内分泌的研究进展迅速，已发展成为一门独立的分支科学。因由于时间的限制，在本章中，不可能对内分泌生理做较系统的叙述，而只能选择它其中的某些共同性的基本问题做扼要的介绍。

二、激素分类

激素可按激素来源、作用与化学性质分类。这里从化学性质分类，相应介绍中英文名、缩写及来源（表1），以示梗概。

表1 主要激素化学性质

化学性质	中文名	英文名	缩写	主要来源
I 含氮激素 肽、蛋白质类	促甲状腺(激)素 释放激素	thyrotropin-releasing hormone (thyroliberin)	TRH	下丘脑、中枢 神经系统其它 部位
	促性腺(激)素释 放激素	gonadotropin-releasing hormone (gonadoliberin)	GnRH (LRH)	下丘脑、中枢 神经系统其它 部位
	生长素释放抑制激 素(长抑制素)	growth hormone release inhi- biting hormone (soma-tosta tin)	GHRH (GIH)	下丘脑、中枢 神经系统其它 部位 胰岛、消 化道
	生长素释放因子	growth hormone releasing factor (somatolibrin)	GHRF (SRF)	下丘脑
	促肾上腺皮质(激) 素释放因子	coricotropin-releasing factor (corticoliberin)	CRF	下丘脑
	促黑(素细胞)激 素释放因子	melanophore-stimulating hormone releasing factor	MSHRF (MRF)	? 下丘脑
	促黑(素细胞)激 素释放抑制因子	melanophore-stimulating hormone release-inhibiting factor	MSHRIF (MIF)	? 下丘脑
	催乳素释放因子	prolactin-releasing factor	PRF	下丘脑
	催乳素释放抑制因 子	prolactin release-inhibiting factor	PIF	下丘脑
	精氨酸加压素(抗 利尿激素)	arginine-vasopressin (antid- iuretic hormone)	AVP (ADH)	下丘脑神经垂 体
	催产素	oxytocin	OXT	下丘脑、神经 垂体
	促肾上腺皮质(激) 素	adrenocorticotropin	ACTH	腺垂体、脑
	生长激素(躯体刺 激素)	growth hormone (somatotro- pin)	GH (STH)	腺垂体
	催乳素	prolactin	PRL	腺垂体
	促黑(素细胞)激 素	melanophor-stimulating hor- mone	MSH	垂体
	降钙素	calcitonin (thyrocalcitonin)	CT	甲状腺C细胞
	甲状旁腺激素	parathyroid hormone	PTH	甲状旁腺
	生长素介质	somatomedin	SOM	肝
	胰高血糖素	glucagon		胰岛A细胞
	胰岛素	insulin		胰岛B细胞
	促胰液素	secretin		消化道
	胆囊收缩素-促胰 酶素	cholecystokinin-pancreozy mine	CCK-P Z	消化道、脑
	胃泌素	gastrin		消化道、脑

化学性质	中文名	英文名	缩写	主要来源	
I 含氮激素 肽、蛋白质类	抑制素(睾丸)	inhibin		睾丸支持细胞	
	卵泡抑制素	follicostatin		卵泡颗粒细胞	
	促卵泡激素(卵泡刺激素)	follicle-stimulating hormone	FSH	腺垂体	
	黄体生成素(间质细胞刺激激素)	luteinizing hormone (interstitial cell stimulating hormone)	LH (ICSH)	腺垂体	
	促甲状腺(激)素	thyrotropic hormone (thyrotropin)	TSH	腺垂体	
	绒毛膜促性腺激素	chorionic gonadotropin	CG	胎盘	
	脂(肪)酸释放激素(溶脂激素)	lipotropin	B-LPH	腺垂体	
	内啡肽	endorphin		腺垂体, 脑	
	脑啡肽	enkephalin		腺垂体, 脑	
	神经降压素	neurotensin		下丘脑	
	P物质	substance P		脑, 消化道	
	肾素	renin		肾、脑	
	血管紧张素 I	angiotensin I	ATI	血	
	血管紧张素 II	angiotensin II	ATII	血	
	胸腺素	thymosin		胸腺	
	激肽	kinin		血、胰、唾液腺、肾、消化道等	
	胺类激素	去甲肾上腺素	norepinephrine (noradrenaline)	NE (NA)	(神经系统、肾上腺髓质)
		肾上腺素	epinephrine (adrenaline)	E (A)	肾上腺髓质
甲状腺素		thyroxine	T ₄	甲状腺	
三碘甲腺原氨酸		3,5,3x-triiodothyronine	T ₃	(甲状腺、外周组织中 T ₄ →r-T ₃)	
逆-三碘甲腺原氨酸		3,3,5,-triiodothyronine	r-T ₃	外周组织 T ₄ →T ₃	
褪黑激素		melatonin	MLT	松果腺	
II 类固醇激素		糖皮质激素, 如皮质醇	glucocorticoid hormone, cortisol		肾上腺皮质
		醛固酮	aldosterone		肾上腺皮质
	睾(丸)酮	testosterone	T	睾丸间质细胞及胎盘	
	雌二醇	estradiol	E ₂	男: 睾丸 女: 卵泡, 黄体, 胎盘	
	孕酮	progesterone	P	黄体细胞, 胎盘	
	III 类固醇激素	胆钙化(甾)醇(维生素 D ₃)	cholecalciferol (Vit D ₃)	vD ₃	皮肤, 食物
25-羟胆钙化(甾)醇		25-hydroxycholecalciferol	25(OH)-D ₃	肝	
1,25-二羟胆钙化(甾)醇		1,25-dihydroxycholecalciferol	1,25(OH) ₂ -D ₃	肾	

三、内分泌学的研究方法

在19世纪以前, 内分泌学的研究主要集中于内分泌病的临床描述与分析, 发展较慢, 到19世纪, 开始进入一个迅速发展的阶段, 近20年来, 由于将生物化学、组织学、免疫学和遗传生物学等方面的新技术, 新概念运用于内分泌的研究, 使这一领域的研究迅速向亚细胞水平和分子水平深入。研究内分泌活动较为常用的有下列的方法, 这几种方法对确定某一分泌腺或某种组织细胞的内分泌功能, 寻找新的激素及探索激素作用机理可提供有益的资料。

(一) 摘除和移植实验

要初步证明一个腺体组织是否具有内分泌机能, 可以借摘除该腺体后机能是否发生变化和发生怎样的变化来判断。例如, 摘除动物的甲状旁腺后, 血钙水平逐步下降, 动物出现肢体搐搦, 从而判断甲状旁腺具有维持正常血钙水平的作用。为了检验这一推断, 可以将甲状旁腺组织重新植入摘除甲状旁腺的动物体内, 或是将甲状旁腺的提取物注入该动物体内, 此时, 动物的血钙水平回升, 搐搦停止, 因而证明了甲状旁腺的确含有调节血钙水平的活性物质。

(二) 激素的提纯和人工合成

当证明了一个腺体的提取物具有某种激素活性时, 就需要进一步从该腺体组织或有关体液中提纯这种激素, 并对它进行化学分析, 以确定它的化学成分和分子结构, 为人工合成这种激素打下基础。人工合成具有生物活性的激素, 不仅对于深入了解激素的作用具有重要意义, 而且通过改变激素分子结构上某些与激素活性有密切关系的基团, 可为医疗实践提供来源丰富, 治疗作用更强而副作用较小的激素制剂。现代科学不仅已经人工合成了多种类固醇和胺类激素, 而且已经合成了多种肽类激素, 如抗利尿素、降钙素、胰高血糖素等并已应用于临床。我国科学工作者于1965年在世界上首先人工合成了第一个具有生物活性的蛋白质激素——结晶牛胰岛素。

(三) 测定体液中激素的浓度

直接测定血液、尿液或其他体液中激素的含量, 对于了解激素在机体内的代谢动态和诊断内分泌疾病都有重要价值, 是研究内分泌功能常用方法。检测的方法要求专一性强、灵敏度高的精确可靠, 重复性好, 还要简便行, 费用不高。目前所用的方法都还不同程度的达不到上述全部要求, 常用的有以下几种。

1. 生物检定法 生物检定法是利用某个激素对动物机体或离体组织所产生生理效应作为检定该激素活性的方法, 在一定范围内, 特定的生理效应的强度与存在的激素含量呈正比关系。例如, 待测样品中胰岛素的含量与动物血糖浓度降低的程度呈正比, 样品中胰岛素的含量愈多, 血糖降低也愈明显。由于很多激素的活性都是用生物检定法测得的, 所以目前常采用生物学单位来表示它们的浓度。生物检定法的优点是, 激素未经提纯就可以用此法来定量。它的缺点是, 由于血液或其他体液中激素的含量一般都极少, 因此, 在测定以前必须先将激素抽提或浓缩, 而且测定所依据的生理效应变化较多, 精确性较低, 灵敏度一般也不够高。

2. 物理化学方法 这一方法包括两个步骤, 第一步将样本中的激素用化学方法提取

出来，第二步利用激素结构中某些基团与化学试剂的特殊反应，形成某种反应物，然后根据反应的特点，用比色、分析等技术对激素含量进行定量检测。测试时，将不同剂量（至少三个）激素纯品所得数值绘成标准曲线——剂量反应曲线，根据样本反应的大小，可从曲线上找出相对应的剂量。这一方法的缺点是灵敏度不够，需血过多，提取步骤繁琐等。

3.放射免疫法 从1959年开始，这一方法给激素测定技术带来巨大变化，现已成为测定激素的最常用方法。由于对其测定原理及方法在以后将做详尽的介绍，在此不赘。

（四）同位素示踪法

同位素示踪法的应用大大推动了激素代谢的研究，为人们观察激素在体内甚至在细胞内的动态变化提供了一个有力的手段，因而解决了许多老的方法不能解决的问题。这一方法的基本原理是用某种具有放射性的同位素或是某种稳定性的同位素结合到所要观察的激素分子上，也就是用同位素标记需要观察的激素，然后借着放射性探测仪器或是分析同位素的质量就可以追踪激素在体内的动态，从而了解与该激素有关的内分泌腺活动规律、激素在体内的代谢情况以及激素与靶细胞的结合等情况。应用放射性同位素 ^{131}I 研究甲状腺功能就是一个典型的例子。通过对 ^{131}I 的追踪，可以了解甲状腺组织对碘的摄取能力，了解合成甲状腺激素的过程，了解甲状腺激素在运输途中存在的形式以及了解甲状腺激素的代谢和排泄情况。利用 ^{131}I 来了解甲状腺功能目前已经为临床普遍采用。

（五）临床观察

医疗和生产实践给人们提供了很多有关内分泌腺功能的知识，并推动着对内分泌腺功能的科学研究。另一方面，从科学实验中获得的有关激素作用和内分泌腺机能调节等的理论知识，应用来指导医疗实践，并在实践中检验理论知识，进一步促进理论研究。因此，有计划的严肃认真的临床观察，是研究内分泌活动的一个重要方面。

三、激素的几个共同问题

机体内的激素虽然种类很多，具体功能也各异，但每一激素在体内作用的全过程中，都存在要经过合成、贮存、释放、运输、作用以及代谢等许多共同问题。在这里，我们将扼要地对这些问题做概括性介绍，至于某一激素在这些具体问题中的具体过程或方式，请参阅有关书籍，这里不一一介绍。

（一）激素合成

肽类激素一般在核糖体上通过翻译过程合成的，储存于高尔基体的小颗粒内，在适宜条件下释放出来。

新近的资料指出：许多肽类激素几乎都有前身物质（前体），称为激素原。它是比激素大的分子，肽链较长，脱去一定肽段后，即转变成为 $\times\times$ 激素，如PTH原（90肽），脱去9个氨基的肽段，便成为PTH（84肽）。一些激素原还有更大分子的前身称为前激素原，如前PTH原（115肽），经肽链裂断后，可转变为PTH原（90肽）。

类固醇激素与胺类激素的合成主要通过一系列酶促反应，作用于胆固醇与酪氨酸完

成的例。如皮质激素的合成。这一合成是在肾上腺皮质细胞的线粒体内进行的，在ACTH作用下，胆固醇转变为孕烯醇酮，这是关键的一步，然后经一系列的羟化酶与氧化酶的酶促反应而形成皮质激素。

(二) 激素的贮存

各种激素的贮存量有多有少。甲状腺激素的贮量在所有激素中居首位，可供2~3个月之用；这是因为甲状腺激素是由酪氨酸经碘化合成，而食物含碘量变化极大，所以在生物进化过程中，甲状腺产生了大量贮存激素的能力。其他激素的贮存量均较少，一般来说，在应急情况下只有依靠加速合成，以应需要。

(三) 激素的释放(分泌)与调节

1. 激素释放的周期性与阶段性。生物对地球物理环境以及社会环境长期适应的结果，使激素的释放表现与年、月、日相适应的周期性，血中激素浓度可以呈现日周期波动，月周期波动，以及年周期波动。这种周期性波动与其他刺激引起的波动毫无关系，是一种独特的周期性。除周期性外，激素的释放往往还表现阶段性。这在腺垂体激素比较明显，可能腺垂体中存在两种贮存激素的池。如腺垂体内有两个LH贮池，其中之一是激素较易释放的池，在受到适宜刺激后可立即将池内LH释放入血；而另一个LH贮池，则需要较大较久的刺激下才释放其中的LH，使血中LH出现第二个峰。

2. 激素释放的调节 激素的作用能否得到合理的发挥，重要的关键在于机体接受适当信息后(神经的或激素的)，是否及时开始，以及能否及时调整与停止释放激素。调节激素释放的方式有下列二种：

(1) 反馈调节(闭环调节) 各内分泌细胞的分泌水平所以能够保持相对稳定，主要是通过负反馈这种自我调节机制而实现的。概括地说，这里的负反馈调节就是某个激素作用于靶细胞引起特定生理效应，当这种效应达到一定水平时，便会返回来抑制这一激素的分泌；反之，当激素的效应降低到某一水平时，反馈抑制作用消失，激素的分泌即增加。这样，负反馈调节使内分泌腺的分泌水平保持在适当范围，不致过高过低。负反馈调节的形式是多种多样的，最简单的调节形式，仅包括内分泌细胞和激素效应之间的相互作用；复杂的负反馈调节机制牵涉几个环节间的相互作用。例如下丘脑分泌释放因子促进腺垂体分泌某种促激素，腺垂体的促激素又促进内分泌靶腺分泌激素，当后者在血中浓度过高时，便反馈地抑制下丘脑和腺垂体，分别使下丘脑的释放因子和腺垂体促激素分泌减少。人们称这种反馈途径为“长反馈”。在下丘脑释放因子作用下，腺垂体分泌促激素，当促激素的浓度过高时，可反馈抑制下丘脑分泌释放因子，这种反馈途径较短，因而称“短反馈”，此外还有超短反馈途径，这是指下丘脑分泌的释放因子达到一定浓度时，也能抑制下丘脑的分泌细胞本身。

(2) 非反馈调节(开环调节) 当内外环境发生急剧变化(如剧烈运动、紧张、恐惧、疼痛等)，脑内较高位中枢根据从感觉系统传入的信息，控制下丘脑的活动，并通过下丘脑直接改变腺垂体分泌水平，间接地影响受腺垂体控制的诸靶腺的活动水平。此外，中枢神经系统还可通过神经途径，分别调整神经垂体、肾上腺髓质和胰岛等内分泌细胞的激素分泌水平。这种调节方式，不构成反馈闭合回路，因而这种调节影响将一直持续到环境消除，激素分泌才回复原有水平。

(四) 激素的运输

激素运输的线路有长有短，形式多样，前已提及。激素（主要是类固醇激素）在血液中运输时，一部分与血中蛋白质结合，而且以不同的比例与不同的蛋白质结合，另一部分则以游离状态随血液运行。游离型激素有生理作用，结合型激素需转变为游离型才起作用；但结合型可以看作激素在血液中的临时储库，而且，结合型激素经过肝脏时，降解较慢，因此可延长激素的寿命。

(五) 激素的代谢

激素从释放出来到消失所经历的代谢过程有长有短，短的只有千分之几秒，长的可达若干天。为了表示激素的更新速度，一般采用激素活性在血中消失一半的时间——半衰期（half life）作为衡量标志。但这必须与作用速度及持续时间相区别。作用速度主要与激素作用的方式有关；作用持续时间则看分泌是否继续，如继续分泌的话，半衰期虽只有几分钟，其作用却能延长至几小时，甚至几天。激素的消失主要由于被血液稀释，由组织摄取，经与肾肝灭活处理，和随尿、粪排出。

第二节 激素的作用

激素的作用是内分泌生理的主要内容。从上一节激素的分类可以看出，机体内激素的种类很多，且每一种有其专门的作用，但限于篇幅，在这里只对激素作用的主要共同问题：即激素作用的一般特征，激素作用的机制做概略的叙述。而对各激素的具体作用即不做一一的叙述，仅将它们的作用综合为五个方面进行概述。

一、激素作用的一般特征

(一) 激素作用的特异性

激素随着血流分布到全身各处，与组织细胞有广泛的接触，但是激素只对那些能识别该激素信息，并对它发生反应的组织细胞才产生作用。这些能被激素作用的细胞和靶器官称为靶细胞和靶器官，靶细胞之所以能识别特异的激素信息，是因为靶细胞的表面或胞浆内存在着能与该激素发生特异性结合的受体。这种激素与靶细胞之间存在的特异性关系，是内分泌系统得以调节其功能的一个重要因素。但是，各种激素所作用的靶细胞的数量和广泛性有很大差异。有些激素只作用于某个靶腺或靶器官，如腺垂体的促甲状腺激素，只作用于甲状腺细胞；另一些激素既有局限的靶细胞，也有更广泛的作用，如性激素，既作用于特殊的靶器官，也具有广泛影响细胞代谢的作用。第三类激素，如生长素、甲状腺激素、胰岛素和氢化可的松几乎对全身的组织细胞都发生作用，而没有特别局限的靶器官。但是这类激素仍然只与细胞膜上或胞浆内特异的受体结合，并激活细胞内一定的生理化过程，因此它们的作用在分子水平上仍然是具有特异性的。

(二) 激素间的相互作用

各种内分泌腺虽然位于身体不同部位，但是它们的作用并不是互相孤立的，而是相互联系相互影响的。它们所分泌的激素，有的是相互增强作用，例如生长素、甲状腺素、肾上腺素、胰高血糖素和氢化可的松都作用于糖代谢，虽然它们可作用的环节和方

式不尽相同，但共同使血糖升高。有的则是相互抵抗，例如上述一些激素的升血糖作用与胰岛素的降血糖作用相抵抗；甲状旁腺素的升高血钙作用与降钙素降低血钙的作用相拮抗。正是由于在神经体液调节下，各种激素间存在的复杂联系和相互影响，使它们构成一个完整的调节机体使基本生命过程的内分泌系统，并且这种调节具有很大的可变性和精确的等级性。

激素间协同作用的另一种类型是某些激素的允许作用。有一些激素，它们本身并不能在所作用的器官或细胞上直接引起某种生理效应，但是它的存在是其他激素引起生理效应的必要条件。例如氢化可的松本身对血管平滑肌并没有收缩作用，但缺乏它时，去甲肾上腺素却难于发挥其血管效应，这就是激素的允许作用。

二、激素作用机制

无论是含氮激素（肽类、蛋白类、胺类），还是类固醇激素，在血液中的浓度均很低，一般在毫微克（ ng/dl ， ng/100ml ）甚至微微克（ pg/dl ）级数量；这样微小的数量能够产生明显的生物学作用，先决的条件是激素可以被靶细胞的接受位点或受体（receptor）所识别。近一二十年，关于激素在分子水平起作用的问题，研究较多，发展很快。目前认为含氮激素与类固醇激素的作用机制有所不同，现分别予以讨论。

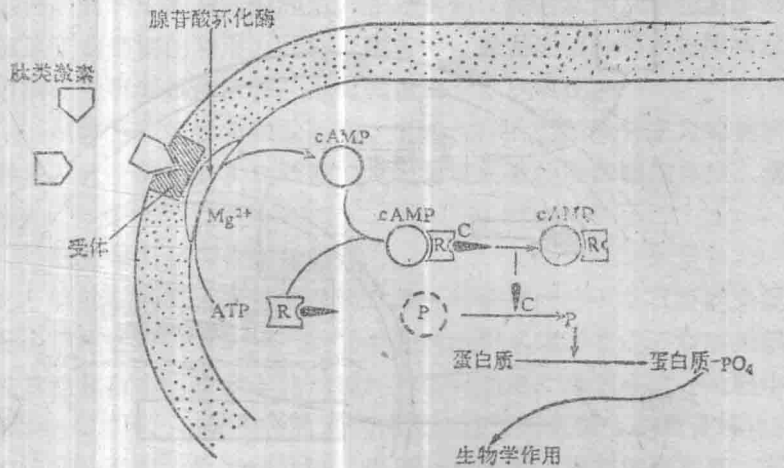
（一）含氮激素作用机制——第二信使说

第二信使说是 Sutherland 等于 1965 年提出来的。Sutherland 学派在研究糖原酵解第一步所需限速酶——磷酸化酶的活性时，发现胰环高血糖素（蛋白激素）与肾上腺素（胺激素）可使肝脏匀浆在 ATP 、 MgMg^{2+} 与腺苷酸化酶，（adenylatecyclase, Ac）的作用下产生一种新物质，这一物质具有激活磷酸化酶，从而催化糖原酵解的作用；经证明它是环一磷酸腺苷（adenosine-3'-5'-monophosphate, cAMP），简称环腺苷酸，它在磷酸二酯酶（phosphodiesterase）的作用下，降解为 $5'\text{AMP}$ 。随后，进一步发现 cAMP 之所以能激活磷酸化酶是由于 cAMP 先激活了另一个酶，即依赖 cAMP 的蛋白激酶（cAMP-dependent protein kinase, cAMP-PK）完成的。

Sutherland 综合这些资料提出第二信使学说。其主要内容包括以下几项：

- ① 激素可以看作第一信使，它可与靶细胞膜上具有立体构型的专一性受体结合；
- ② 这一结合随即激活膜上的腺苷酸环化酶系统；
- ③ 在 Mg^{2+} 存在的条件下， ATP 转变为 cAMP。cAMP 是第二信使。信息由第一信使传递给第二信使；
- ④ cAMP 使无活性的蛋白激酶系统转为有活性，从而激活磷酸化酶，引起靶细胞的固有的（内在的）反应：腺细胞分泌、肌肉细胞收缩与舒张、神经细胞出现电位变化、细胞膜通透性改变、细胞分裂与分化以及各种酶反应等等。

实验证明，这一系列的链锁反应，一个接一个，逐级放大效果，形成一个效能极高的生物放大系统。据估算，一个分子的膜高血糖素与一个分子的腺苷酸环化酶结合后可激活 1,000 个分子的磷酸化酶。据此不难理解血中激素浓度虽低，作用却非常明显（图 1。）



图第二信使作用示意图

第二信使学说的提出，不仅为激素作用机制的研究开辟了新的领域，也大大推动了分子内分泌学的迅速发展，启示人们思考许多新的问题：

第一、为什么膜受体能识别含氮激素呢？化学分析实验表明，膜受体与激素分子的

表面并非光滑平坦，而是起伏不平，极不对称；分子的各个基团、各原子各占一方，形成极为复杂的而又可变的立体构型。所以，激素是一种变构性配体，而受体则是变构性配基，又可相互诱导而改变本身的构型以适对方构型，这就为激素与受体发生专一性结合提供了物质基础。现在知道，激素与受体的结合力——亲和力（affinity）不是不变的，而是可变的；如某一激素与受体发生结合时，其邻近受体的亲和力可出现增高或降低的现象。一个激素引起最大生物效应时往往只占用靶细胞膜表面的5~20%的受体，其余受体为备用受体。

第二、cAMP以外还有无其他第二信使？近来积累的资料愈来愈多，发现：cAMP与生物效应的关系不经常一致，如，胰岛素对脂肪与肝组织及肌肉都使糖原合成酶活性增加，但在前两种组织内cAMP浓度下降而在肌肉却上升；另外，当含氮激素使组织中cAMP浓度发生改变时，不少时候可以看到另一核苷酸，环一磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）也发生变化，它们的变化方向往往相反，或一个升高，一个不变。因此，有人认为，cAMP也许不是唯一的第二信使，它需要“其他信使”的配合才能更完善地发挥其作用。此外，在胰腺分泌胰岛素与肾上腺分泌肾上腺素的过程中，必需有Ca²⁺存在，单纯给外源cAMP不能引起分泌。因此，又有人提出：Ca²⁺可能是“真正”第二信使。

总之，从全面来看，cAMP是大多数肽类与胺类激素的第二信使，勿庸置疑；但是，它不是唯一的第二信使，或者说，必需有其他因素配合才能充分而完善地发挥作用。

（二）类固醇（甾体）激素作用机制——基因调节说

类固醇激素分子量仅300左右，分子小而有脂溶性，因此可透过细胞进入细胞，在膜上没有特异的受体。在进入细胞之后经过两个步骤影响基因表达而发挥生物学作用。

第一步是激素与胞浆结合，形成激素—胞浆受体复合物，复合物在37℃下发生变构，因而获得透过核膜的能力；第二步是与核内受体相互结合，转变为激素—核受体复

合物，进而启动DNA的转录过程，从而促进mRNA的形成，并诱导新蛋白质的生成，如醛固酮诱导蛋白（AJP）。类固醇激素的作用便是通过新的诱导蛋白来完成的（图2）。

（三）激素作用的其他方式

激素除了通过cAMP系统影响细胞膜的通透性外，有的还可直接作用于细胞膜起

作用，如胰岛素、甲状腺素与生长激素。其中胰岛素的直接作用研究较多；当胰岛素与膜上受体结合时，可打开膜的葡萄糖通道，促进葡萄糖的跨膜转运。

类固醇激素也可不通过基因机制而直接作用于细胞膜。溶酶体混悬液实验表明，糖皮质激素具有使溶酶体膜稳定，不易破裂的作用，因而溶酶体中蛋白水解酶较难放出。糖皮质激素（药理量）治疗炎症有效，可能与其稳定溶酶体膜以致减少组织破坏有关。

二、激素的作用

机体内的激素的种类很多，每一种激素的具体作用也不同。但总的说来，激素的作用可概括为五个方面。限于篇幅，本节仅以这五个方面为线索，对主要激素的作用做概括的简述，而不一一列举各激素的作用。激素在五个方面的作用是：

（一）维持代谢稳态

激素这一作用是通过调节蛋白质、糖和脂肪等物质代谢和水盐代谢，以维持代谢稳态并为生理活动提供能量，如胰岛素、皮质激素、甲状腺素与某些垂体激素都是以调节代谢为主的激素，可称为“代谢激素。”

1. 激素对糖代谢的调节 激素对糖代谢的调节是通过调节糖元合成与分解、糖酵解与糖的有氧氧化与糖异生等过程实现的。

糖原的合成与分解分别受磷酸化酶及糖原合成酶的控制。这些酶都有活性与无活性两种形式，激素即通过改变这两个酶的活性状态而对糖原的合成与分解实现调节作用。由于cAMP通过蛋白激酶的作用使糖原合成酶由活性型转为无活性型，而肾上腺素及胰高血糖素都能活化肌细胞膜上的腺苷环化酶，使cAMP产生增加，故能促进糖元的分解，而胰岛素却使cAMP减少，因而抑制糖元的分解。

糖酵解与糖的有氧氧化是机体生命活动中产生能量的两个主要途径。它们的氧化速度受激素及其他因素的调节。糖的消化产物葡萄糖，经肠粘膜吸收收入血后运输到代谢器及其进入细胞内的速度，都与代谢速度有关。甲状腺素、生长素的能促进葡萄糖进入细

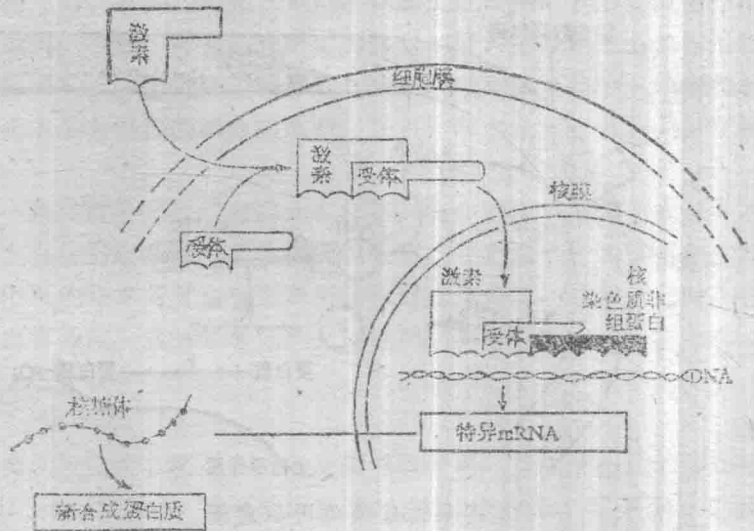


图2 类固醇激素作用机制

胞内，有利于葡萄糖的利用。胰岛素通过促进肌肉及脂肪组织细胞膜载体运输葡萄糖，加速了葡萄糖的利用。此外，胰岛素还能促进糖酵解限速酶磷酸果糖激酶的合成，提高丙酮酸脱氢酶系的活性，进而促进葡萄糖的氧化。

机体将非糖物质如氨基酸、乳酸、甘油、丙酮酸转变为葡萄糖或糖的过程，称为糖的异生，肾上腺素，胰血糖素，肾上腺皮质激素能促产糖的异生，胰岛素的即降低糖的异生。

2. 激素对脂类代谢的调节

脂肪酸的氧化是机体提供生理活动能量的另一个重要的来源。被氧化的脂肪酸，不是由消化道吸收入血的，就是由脂肪组织水解得来的。脂肪组织中经常有部分脂肪水解成甘油及自由脂肪酸，此过程称为脂肪动员，激素在这一过程中起重用作用。胰高血糖素、ACTH、和促甲状腺激素都能激活脂肪细胞膜上的腺苷环化酶，增加细胞内cAMP的浓度，因而活化了脂肪酶，促进脂肪水解，增加脂肪动员。甲状腺激素一是可能通过增加脂肪组织对上述激素及生长素，可的松等激素的敏感性，使脂肪细胞上 β 肾上腺素能受体接受刺激时，腺苷酸环化酶活化，使cAMP浓度升高，结果使脂肪水解加速；二是可能其本身能促脂组织中腺苷环化酶的合成，因此也有利脂肪酶的活化，促进脂肪的动员。皮质醇通过抑制脂肪组织对葡萄糖的摄取利用，降低脂肪酸的酯化；并通过抑制磷酸二酯酶活性，减少cAMP的分解，因而有利于脂肪的动员。生长素也有较弱的增加脂肪动员作用。

另一方面，胰岛素可因降低脂肪细胞中的cAMP而抑制脂肪酶，前列腺素E₁即通过阻断cAMP的形成抑制脂肪酶的活性，故他们可减少脂肪的动员。

3. 激素对蛋白质的调节

蛋白质是生命过程最重要的物质基础，随着细胞活动的变化，经常不断地在代谢即合成与分解。蛋白质代谢受神经、体液的调控，其中激素的调节起着重要作用，神经系统亦往往通过激素而发挥其作用。

影响蛋白质代谢的最主要激素有生长激素、甲状腺激素、胰岛素、糖皮质激素、性激素等。其中，生长激素、胰岛素是重要的同化激素，它们促进蛋白质的同化作用的机理，一是通过影响细胞膜对氨基酸的通透性，促进或加速一些氨基酸（如甘氨酸、丙氨酸等等）向细胞内运转，二是通过蛋白质合成的转录或翻译阶段，促进蛋白质的生物合成。性激素中的睾丸酮、雌二醇及孕酮也具有促进蛋白质生物合成的作用，其中睾丸酮更是人体内重要同化激素之一，给动物注射睾丸酮后，体内蛋白质合成增加，分解代谢减弱，尿中排氮量显著减少，呈现正氮平衡。其它性激素可促进性器官的蛋白质合成，对促进性器官的生长发育具有重要作用。

糖皮质激素对蛋白质代谢的作用，总的说来是抑制蛋白质合成，促进其分解。实验中，给动物注射皮质醇，可见尿中氨基酸排泄增加，这主要是由于分解代谢增加，血液中氨基酸浓度增高的结果。分解代谢加强可导致骨基质分解，骨质疏松，肌肉消瘦无力，皮肤萎缩变薄，儿童如长期应用皮质素可影响生长。

正常情况下，甲状腺激素对蛋白质合成有促进作用，当甲状腺功能低下，甲状腺激素分泌减少时，蛋白质合成减慢，使患者生长发育停滞。而当甲状腺功能亢进时，蛋白质合成反受抑制，分解增加，特别是骨骼肌蛋白质分解亢进，使体重减轻。此外，甲状

腺激素与生长激素有协同作用，生长激素在缺乏甲状腺激素的情况下，不能发挥正常的促进蛋白质合成、促进生长的作用。

4. 激素对水盐代谢的调节 调节水盐代谢的最主要激素有神经垂体分泌的抗利尿激素和肾上腺皮质分泌的盐皮质激素，它们主要是通过影响肾功能来调节水和盐的代谢。其中，抗利尿激素通过提高肾小管和集合管细胞对水和尿素的通透性，增加它们的重吸收，使尿量减少，尿浓度增加，减少水的排泄。皮质激素对水盐代谢的作用主要是通过促进肾小管的远曲小管、收集管对钠的重吸收和泌钾以实现“保钠排钾”。

此外，甲状旁腺素、降钙素等调节体内钙磷代谢。甲状腺激素、生长激素、性激素等参与水与盐的调节。

(二) 维持组织器官的正常生长，发育

激素通过促进细胞的分裂与分化，确保各组织、各器官的正常发育、成熟及生长，并影响衰老过程，如生长素、甲状腺激素、性激素、皮质醇、胰岛素等便是以促进形态变化为主的激素。对器官、骨骼及神经细胞分化、成熟起重要作用，可称为“形态形成激素”。Humble曾将有关激素对生长的影响表达如下：

促生长 ←————→ 抑制生长

(生长素 + 甲状腺激素 + 胰岛素 + 雄激素) (皮质醇)

在成年两侧趋于平衡，幼年时以左侧为主。

“形态形成”激素的作用虽然需要代谢做基础，然而代谢在整个生命过程中具有连续的性质，而激素对形态的作用却是断续的，表现明显的阶段性。例如，性激素对性器官的生长发育及副性征的出现，在青春期特别显著，甲状腺对生长发育的影响，则在儿童期作用较大，等等。因此，两类作用既有联系，又有区别。

(三) 影响脑的功能

脑控制着内分泌系统的活动，它通过下丘脑这一神经内分泌换能器传递信息，转而调整控制整个内分泌系统的功能。然而，脑不仅是内分泌腺功能的调节者，而且它本身也是激素作用的靶器官，也受激素的调节。激素可通过完整的内分泌反馈通路影响下丘脑—垂体系统，还可通过大脑皮层对整个反射环的调控影响机体的代谢和行为。归结起来，激素对脑的作用主要表现在以下六个方面：

(1) 对下丘脑的垂体激素分泌的反馈调节，如血中雌激素水平变化对下丘脑促性腺激素释放激素和垂体促性腺激素分泌的影响。

(2) 对生物本能活动的调节，如性激素对性行为的调节。

(3) 激素在脑的性分化过程中的作用，如雄激素的致男性化作用。

(4) 激素与应激行为的相互关系，如ACTH，抗利尿激素和肾上腺皮质激素在应激状态下的分泌及作用均与应激行为有密切关系。

(5) 激素所致的代谢变化对脑的作用，如胰岛素所致的低血糖对脑功能的影响。

(6) 激素在学习和记忆过程中的作用，如加压素对学习和记忆的影响。

(四) 调节生殖功能

激素促进生殖器官的发育与成熟，调节包括受精、受精卵运行、着床、怀孕、泌乳

等生殖过程，这些功能由性腺激素以及垂体中催乳素、促激素、催产素等实现的。

(五) 与神经系统密切配合使机体能更好地适应变化环境

内外环境是不断的在变化着的，机体的功能之所以能随环境的变化而产生相应的变化，而精确地与环境保持适应，是通过体内存在着的神经与体液调节机制精确调节的结果。实现体液调节的主要因素是激素。神经与激素二者在调节上各有特点，神经调节的特点是迅速、局限和短暂，体液调节的特点是缓慢、广泛和持久。两者紧密配合，使机体能更好地适应环境的变化。

以上五方面的作用有时难以截然分开，而且不论是哪一种作用都只能对机体的生理过程起加速或减慢的作用，既不增加能量、也不增添成分。从本质上讲，激素仅仅起着“信使”的作用，传递信息而已。在这方面，激素与酶颇有相似之处，但是，两者又有显著的差别：①有的激素不是蛋白质；②激素由内分泌细胞分泌，作用于其他细胞；③有的激素需转变为其他更有效的物质才能起作用；④激素的运输方式复杂多样，已如前述，有的还有特殊的运载工具；⑤激素的作用与神经系统作用密切联系。正因如此，一门新的学科——神经内分泌学已经诞生。综合来看，不难看出激素与酶应属于两个不同的范畴。

到老年，性激素的合成与代谢首先减少，随之，其他激素也逐渐减少，随之，其他激素也逐渐减少，激素的作用也就日益消退。

第三节 神经内分泌

长期以来人们认为腺垂体与下丘脑的联系不大。但自从1955年Harris发表他的名著“垂体的神经控制”以及1960年前后，Guillemin与Schally等相继从下丘脑提取、纯化、合成下丘脑的促甲状腺释放激素和促性腺释放激素成功以来，人们才确切相信下丘脑与腺垂体有及紧密的联系，并在功能上可将它们看作一个单位，下丘脑—垂体单位。并从此开始建立了一门新的学科——神经内分泌学，成为一门研究机体两大调节系统（神经系统与内分泌系统）相互作用关系的科学。它具体的内容大致包括如下几个方面①神经对内分泌的控制；②靶器官激素对脑的影响；③激素对行为、记忆等的影响；④生物钟反应；⑤“应激”反应等。本节主要对第一个内容作概要的介绍：

一、下丘脑与腺垂体的功能联系

腺垂体是脑垂体的一个组成部分，其细胞所分泌的激素至少有七种，既生长素，促甲状腺激素，促肾上腺皮质激素、促黑（素细胞）素、促卵泡素、黄体生成素及催乳素。其功能涉及机体的生长、发育、行为、生殖、授乳并影响三大营养物质的代谢、水盐代谢和色素的调节。因其在协调身体许多主要内分泌的功能，故有“内分泌之首”之称。腺垂体这些功能的完成，有赖于下丘脑的正常功能活动。改变下丘脑的正常调节，就会影响垂体的功能，再使许多内分泌器官的正常活动发生变化。反之，周围靶器官所分泌的激素也可作用于下丘脑和腺垂体，使下丘脑所分泌的肽类激素和腺垂体所释放的激素进一步受到‘正’或‘负’的反馈调节。下丘脑—腺垂体与靶器官之间的功能调节关系，

联成几个轴，各轴成平行关系，彼此间没有直接的调节作用，目前知道有三个轴：

1. 下丘脑—垂体—肾上腺轴
2. 下丘脑—垂体—甲状腺轴
3. 下丘脑—垂体—性腺轴

下丘脑与腺垂体之间的密切关系，表现在：①下丘脑是一个将高级中枢信号转换成内分泌腺活动的“换能器”；②下丘脑与腺垂体之间的联系，不是通过神经纤维的支配，而是通过一个特殊的血管联系即垂体门脉系统来完成；③下丘脑与腺垂体的信息传递是通过化学递质——释放因子（激素）来实现的。

二、垂体门脉系统及促垂体区

垂体门脉系统是将下丘脑与腺垂体在功能上紧密联系起来的基础。下丘脑没有神经纤维直接进入腺垂体，两者间主要通过血管联系，联系它们的血管称垂体门脉。垂体上动脉首先发出分支，到下丘脑的正中隆起及漏斗干的上部，分支成毛细血管网，这就是垂体门脉的初级毛细血管丛。此毛细血管汇集成为若干条小静脉，下行至腺垂体，这就是长垂体门脉，在腺垂体又一次分支，成为次级毛细血管丛，这就组成了垂体长门脉系统，垂体下动脉主要供应神经垂体及垂体柄下部，此处毛细血管，可汇集为短垂体门脉血管，注入腺垂体窦的毛细血管丛。短门脉血管的作用，可能主要是运输神经垂体分泌的加压素及其他分泌物至腺垂体，对腺垂体中某些激素的合成和分泌起调节作用。

下丘脑促垂体神经分泌细胞，可产生多种促（抑）垂体释放激素或因子，促进或抑制垂体激素的合成和分泌，这些神经分泌细胞的轴突末梢与垂体门脉的初级毛细血管丛接触，构成神经—血管接触。促垂体神经细胞兴奋时，可将促垂体或抑制垂体的激素释放入初级毛细血管丛的血液中，经垂体门脉运至腺垂体，再由次级毛细血管透出，作用于腺垂体细胞，调节腺垂体激素的合成与分泌。这就是腺垂体调节的“门脉递质学说”。近来发现，门脉系统中血液不仅由下丘脑流向腺垂体，还可反向流动，说明垂体激素也能作用于下丘脑。在下丘脑基底部存在“促垂体区”，主要包括正中隆起、弓状核、视交叉上核、腹内侧核、室周核等核团。这里的神经元一方面产生和分泌神经肽或神经素，经门脉系统以控制腺垂体的内分泌功能，同时又与中脑、边缘系统以及大脑皮层等处传来的神经纤维构成突触，接受中枢神经系统的控制。所以这种神经元既能分泌激素，具有内分泌细胞的作用，又保持典型神经细胞的作用。从分泌的性质来看，分泌的是肽类激素，属于肽能神经元；从其作用来说，它们将从大脑等处传来的神经信息，转变为激素信息，因此，起着换能神经元的作用。

三、下丘脑的促垂体激素

下丘脑的促垂体区含有多类神经分泌细胞，每类分泌细胞，只分泌一类促（抑）垂体激素。目前已发现的促垂体激素（因子）共有九种，其结构可能均属肽类。由于这些神经分泌细胞属于肽能神经元，故又称神经肽。

1. 促甲状腺激素释放激素（TRH）是三肽激素。主要作用是促进腺垂体分泌促甲状腺激素，还有轻度刺激垂体释放催乳素与生长素的作用。由于它还存在于脑的其他