

神 经 肽

〔美〕哈罗德·盖纳 编

邹 冈 奚国良 易庆成 华家桢 等译

科 学 出 版 社

1980

内 容 简 介

神经肽是神经科学中的一个令人振奋的新领域。这类肽可能是一类新的神经递质或神经调节物质,参与神经元活动的调节、脑的高级功能和行为控制等方面。本书是第一本系统介绍这一新领域的专著,由 21 位作者执笔,除介绍新进展外,还讨论了各种研究途径和实验方案。全书十四章可分为四个方面:(一)生化方法学,(二)中枢活性肽的解剖定位和生化分析,(三)肽的代谢,(四)肽的生理、药理和行为效应。对生物,生理,生化,药理,心理的科研、教学人员和有关专业学生以及神经、精神科医师都有裨益。

Harold Gainer
PEPTIDES IN NEUROBIOLOGY
Plenum Press, 1977

神 经 肽

〔美〕哈罗德·盖纳 编

邹 冈 奚国良 易庆成 华家怪 等译

*

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

*

1980 年 5 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

1980 年 5 月第一次印刷 印张:22 1/2

印数:0001—4,710 字数:513,000

统一书号:13031·1228

本社书号:1709·13—10

定 价: 3.45 元

译者序

神经肽是当前神经生物学研究中的一个崭新的领域。近年来发现控制垂体前叶各种促激素的肽类释放激素,也分布于丘脑下部以外的脑区,提示它们有更广泛的生理功能。最近又证明许多消化道的肽类激素也存在于脑内。垂体前叶的ACTH和后叶的催产素和加压素也在脑内及脑脊液中找到,并且证明它们对学习记忆有明显的影响。近年来又发现了一大类吗啡样肽分布于脑内不同区域,可能和痛觉的调制等有关。同时还找到了一些具有催眠效应的肽类物质。这许多引人入胜的发现,促使人们对神经肽产生极大的兴趣。由于蛋白质和肽化学的发展,人们比较容易地对肽类物质进行分离提取、结构鉴定和人工合成,放射免疫分析和免疫组织化学技术又为生物学研究创造了条件,因而神经肽的研究迅速兴起。可以预期今后十年将是神经肽研究蓬勃发展的十年。这是一个综合性特别强的领域,需要多种学科从不同的角度进行研究。

本书是第一本系统介绍神经肽的专著,由21位作者执笔,其中好几位是这方面的先驱者。为了推动国内这方面工作的开展,同时结合自己工作的需要,我们翻译了这一本书,但是我们都缺乏翻译方面的经验,难以做到既忠实于原文又文笔流畅,敬请读者们批评指正。

在名词翻译方面我们基本按照英汉生物化学词汇(科学出版社,1977)。上海师范大学生物系周本湘教授为我们翻译了许多比较解剖学名词,我所照相室为我们复制了许多图表,特别是高怡生所长对我们大力支持和鼓励,为此特向他们表示衷心的感谢。

中国科学院上海药物研究所《神经肽》翻译小组

1978年7月

序

肽类作为丘脑下部-垂体前叶释放因子或调节激素所起的重要作用的阐明,促使人们近年来认识到肽亦可能是神经系统其他部位的细胞间信使。这方面有趣的是,原先建议为脊髓可能神经递质的 R 物质,被 Leeman 等在寻找丘脑下部促皮质激素释放因子时再度发现。的确由于放射免疫技术的广泛应用,现已弄清各种丘脑下部释放因子同样存在于中枢神经系统其他部位。本书表达了一种信念:神经肽的研究对神经生物学的影响假如不超过,至少可与近年来单胺类研究所获得的成就相媲美。如今已有迹象说明,今后脑内肽的研究无疑将发现一大批新的对神经药理学有重大意义的候选递质。这一领域最惊人的进展,或许是发现了内源性吗啡样多肽(脑啡肽和内啡肽)和某些肽的重要生理和行为效应。这些肽的功能和作用机制目前还不清楚,但人们满怀信心地预言,这些问题的解决将导致神经生物学概念上的革命。因此这一原来纯属神经内分泌学领域的问题,如今已成为整个神经生物学的重大课题。

本书主要目的是为神经生物学界提供进展迅速的神经肽领域中的基础资料和展望。提出来的一些核心问题是:有哪些证据说明肽参与了神经系统的控制?肽是神经递质和神经调节物质的可靠候选者吗?假若是,那么又和一般神经递质有何区别?肽能神经元是否表现出与一般神经元相仿的细胞生物学性质?蛋白水解酶在肽的生物合成与灭活中的作用如何?最后,肽是否影响或传递行为?本书略去有关释放因子神经内分泌功能和诸如神经生长因子(NGF)等肽的详细资料,主要因为文献上已详细论及。相反,本书主要集中讨论鉴定神经肽性质和功能方面行之有效的战略战术。除系统介绍神经生物学中的肽以外,本书的作者们还提出了各种模型和假说,希望激起新的想法和实验验证。

本书十四章可分为四个方面:(1)生化方法学;(2)中枢活性肽的解剖定位和生化分析;(3)肽的代谢;(4)肽的生理、药理和行为效应。各章之间尽量避免重复。(下略)

神经生物学中肽的研究目前还处于幼年时期,但已有足够证据提示这类分子将给神经生物学家——他们的兴趣从分子到行为各个水平各不相同——带来惊奇、欢乐和有关脑功能的启示。我们希望本书将成为记录神经肽进展的许多书籍中的第一卷。

哈罗德·盖纳
马里兰州贝塞斯达
(邹冈译)

简称或缩写表

ACh	乙酰胆碱	GABA	γ -氨基丁酸
ACTH	促肾上腺皮质激素	GAML-Bradykinin	甘-精-甲硫-赖氨酸 (舒)缓激肽
AGT II	血管紧张肽 II	GH	生长激素
Ala	丙氨酸	GHRF	生长激素释放因子
AMP	腺苷酸	Gln	谷氨酰胺
cAMP	环腺苷酸	Glu	谷氨酸
Arg	精氨酸	Gly	甘氨酸
Asn	天冬酰胺(天门冬酰胺)	cGMP	环鸟苷酸(环磷酸鸟苷)
Asp	天冬氨酸(天门冬氨酸)	GRIF	生长抑制素
ATP	三磷酸腺苷	HC	血蓝蛋白
AVT	精氨酸催产素	HE	苏木精伊红
Bio-gel	生物凝胶	HE-DI	纯种遗传性尿崩症动物
BGH	牛生长激素	HGH	人生长激素
Bpp	爆发性起步电位	Hip	马尿酸
BSA	牛血清白蛋白	His	组氨酸
CAR	条件性回避反应	HO-DI	同窝异种尿崩症动物
CC	昆虫心侧体	5-HT	5-羟色胺
CCK	缩胆囊肽	HSV	人单纯疱疹病毒
CLIP	促肾上腺皮质激素样肽	Hyp	羟基脯氨酸
CNS	中枢神经系统	ID ₅₀	半数抑制量
CRF	促肾上腺皮质激素释放因子	IgG	免疫球蛋白
CS	条件刺激	Ile	异亮氨酸
CSF	脑脊液	Ki	抑制常数
Cys	半胱氨酸	LAH	光适应激素
Cys-Scy	胱氨酸	LD ₅₀	半数致死量
Cyt. C	细胞色素 C	Leu	亮氨酸
DA	多巴胺	LH	促黄体生成激素
DAB	四氯化双氨基联苯胺	LH-RH, LRH, LRF	促黄体生成激素释放激素(因子)
DAH	暗适应激素	β -LPH	β -脂肪酸释放激素
DBH	多巴胺- β -羟化酶	γ -LPH	γ -脂肪酸释放激素
DFP	二异丙基氟磷酸	LVP	赖氨酸后叶加压素
DG-AVP	(去-甘氨酸-氨基 ⁹ ,精氨酸 ²)加压素	Lys	赖氨酸
EDTA	乙二胺四乙酸	MDPF	2-甲氧基-2,4-二苯基-3 (2H) 咪喃酮
FAF	铁蛋白-抗铁蛋白		
FSH	促滤泡激素(促卵泡激素)		

mepp	微终板电位	Sephades	交联葡聚糖
Met	甲硫氨酸(蛋氨酸)	Ser	丝氨酸
MRF	促黑激素释放因子	SON	视上核
MIF	黑色素细胞抑制因子	SP	P 物质
MSH	促黑激素	SRF	生长激素释放因子
α -MSH	α -促黑激素	SRIH, SRIF	生长激素释放抑制激素(因子)
β -MSH	β -促黑激素	SYS	伸腰及呵欠综合症
β -NA	β -奈酰胺	Tau	牛磺酸
NBD	7-氯-4-硝基苯并-2-氧-1,3-重氮化合物	TCA	三氯乙酸
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺	TH	促甲状腺激素
NE	去甲肾上腺素	TG	甲状腺球蛋白
NRA	神经降压肽相关抗原	Thr	苏氨酸
NT	神经降压肽	TLC	薄层层析
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	TRH, TRF	促甲状腺激素释放激素(因子)
PAP	过氧(化)物酶-抗过氧(化)物酶	Trp	色氨酸
PAS	高碘酸-Schiff 试剂	Tris	三羟甲基氨基甲烷
PCMB	对氯高汞苯甲酸	TSH	促甲状腺激素
Phe	苯丙氨酸	TTX	河豚毒素
PGL	焦性谷氨酸-赖氨酸	Tyr	酪氨酸
PLG	脯氨酸-亮氨酸-甘氨酸	Val	缬氨酸
PRF	催乳激素释放因子	V ₀	外水体积
Pro	脯氨酸	V _t	床体积
PS	异相睡眠	mol	克分子量
PTH	甲状旁腺激素	nmol	毫微克分子(10^{-9})
hPTH	人甲状旁腺激素	pmol	微微克分子(10^{-12})
PVN	室旁核	fmol	尘克分子(10^{-15})
RER	粗内质网	M	克分子浓度
RIA	放射免疫分析	mM	毫克分子浓度
RNA	核糖核酸	μ M	微克分子浓度
mRNA	信使核糖核酸	nM	毫微克分子浓度
rRNA	核蛋白体核糖核酸	pM	微微克分子浓度
tRNA	转移核糖核酸	fM	尘克分子浓度
R-NT	能作放射分析的神经降压肽	g	克
RSA	节律性慢活动	mg	毫克
SDS	十二烷基磺酸钠	μ g	微克
$\pm$ SDs	$\pm$ 标准差	ng	毫微克
$\pm$ SEs	$\pm$ 标准误	pg	微微克
		mu	毫单位

作 者 表

- Barker, J. L. 国立卫生研究院, 国立儿童健康与人类发育研究所行为生物学系, 美国马里兰州贝塞斯达
- Brownstein, M. J. 国立精神卫生研究所临床科学实验室药理组, 美国马里兰州贝塞斯达
- Carraway, R. E. 哈佛医学院人类生殖与生殖生物学实验室及生理学系, 美国马萨诸塞州波士顿
- Cooke, I. M. 夏威夷大学感觉科学实验室及动物学系, 美国夏威夷州檀香山
- de Wied, D. 乌得勒支大学医学院鲁道夫·马格纳斯药理研究所, 荷兰乌得勒支
- Edminson, P. D. 奥斯陆大学精神病院神经化学系, 挪威奥斯陆
- Frontali, N. 高级卫生研究所, 意大利罗马
- Gainer, H. 国立卫生研究院, 国立儿童健康与人类发育研究所行为生物学系功能神经化学组, 美国马里兰州贝塞斯达
- Gispen, W. H. 乌得勒支大学医疗系鲁道夫·马格纳斯药理研究所, 荷兰乌得勒支
- Klee, W. A. 国立精神卫生研究所普通及比较生物化学实验室, 美国马里兰州贝塞斯达
- Leeman, S. E. 哈佛医学院人类生殖与生殖生物学实验室及生理学系, 美国马萨诸塞州波士顿
- Loh, Y. P. 国立卫生研究院, 国立儿童健康与人类发育研究室行为生物学系功能神经化学组, 美国马里兰州贝塞斯达
- Marks, N. 纽约州立神经化学与药瘾研究所, 美国纽约州华德岛
- Mroz, E. A. 哈佛医学院人类生殖与生殖生物学实验室及生理学系, 美国马萨诸塞州波士顿
- Reichelt, K. L. 奥斯陆大学精神病院神经化学系, 挪威奥斯陆
- Sarne, Y. 特克尼昂 (Technion) 医学院行为生物系, 以色列海法市
- Scharrer, B. 爱因斯坦医学院解剖学系, 美国纽约市布朗克斯
- Stein, S. 罗氏分子生物学研究所, 美国新泽西州努特利 (Nutley)
- Sternberger, L. A. 埃奇伍德军械库免疫学系, 美国马里兰州埃奇伍德
- Straus, E. 退伍军人总署医院伯森 (Solomon A. Berson) 实验室, 美国纽约市布朗克斯
- Yalow, R. S. 纽约市立大学西奈山医学院, 美国纽约市

目 录

译者序	i
序	ii
简称或缩写表	iii
作者表	xii
第一章 神经生物学中的肽: 历史介绍	1
一、神经分泌性神经元和神经分泌概念	1
二、垂体后叶激素的丘脑下部起源	2
三、丘脑下部对腺垂体的控制	3
四、通向内分泌和非内分泌效应细胞的非激素性神经分泌信号	3
五、肽能中间神经元联系	4
六、结论	4
第二章 荧光技术在肽研究中的应用	7
一、引言	7
二、材料与装置的准备	8
三、从组织中分离肽	8
四、肽的分离和检测	9
(一) 游离肽的非柱层析法	9
(二) 游离肽的柱层析法	10
(三) 预标记肽的非柱层析法	13
(四) 预标记肽的柱层析法	14
五、应用	16
(一) 纯肽的分离	16
(二) 定量分析	17
(三) 生理学研究	18
(四) 化学鉴定	19
六、结论	21
第三章 神经肽用放射免疫分析法识别和定量中的特殊问题	25
一、引言	25
二、用于在神经组织中检测性质明确的肽的放射免疫分析	25
(一) 种特异性	25
(二) 组织提取物的制备	27
(三) 伪迹的来源	28
(四) 理化性质的鉴定	31
三、新描述的肽的放射免疫分析系统的建立	33
(一) 抗血清的生成	34
(二) 标记肽	35

(三) 标准品制备	36
(四) 分离技术	36
四、结论与推测	36
第四章 神经肽及其受体的免疫细胞化学	41
一、引言	41
二、非标记抗体酶法——免疫细胞化学的灵敏度	41
三、非标记抗体酶法的改良	44
四、神经组织的免疫细胞化学染色	44
五、神经递质通路——儿茶酚胺与 5-羟色胺	46
六、丘脑下部垂体通路	50
(一) 催产素、后叶加压素及血管紧张肽	50
(二) 促黄体生成激素—释放激素 (LH-RH)、生长抑素 (somatostatin) 及促皮质素 释放因子 (CRF)	55
七、神经多肽受体	57
八、非垂体神经分泌性肽通路	60
第五章 P 物质和神经降压肽	67
一、引言	67
二、生物活性肽分离的指导原则	67
(一) 活性检测	67
(二) 活性的定量	68
(三) 确认活性物质为肽	68
(四) 逐步分离纯化	69
(五) 顺序测定	70
(六) 合成	71
三、小肽放射免疫分析指导原则	72
(一) 一般方法	72
(二) 抗血清的产生	72
(三) 抗血清的选择	73
(四) 操作和解释	73
四、P 物质	74
(一) 活性检测	74
(二) 活性的定量	75
(三) 鉴定为肽	75
(四) 分离程序	75
(五) 氨基酸顺序	80
(六) 合成	81
(七) 放射免疫分析	82
(八) 免疫细胞化学研究	84
(九) P 物质作为神经递质	84
五、神经降压肽	85
(一) 活性检测	85
(二) 活性的定量	85

(三) 鉴定为肽	86
(四) 分离程序	86
(五) 氨基酸顺序	88
(六) 合成	88
(七) 生物学特性	89
(八) 生物活性区段	92
(九) 放射免疫分析	92
第六章 哺乳动物中枢神经系统生物活性肽	101
一、引言	101
二、历史展望	101
三、神经分泌细胞的间接定位法	103
(一) 损毁	103
(二) 垂体移植	104
(三) 电刺激	104
(四) 切断丘脑下部传入通路	105
(五) 电生理方法	105
四、某些肽的区域性分布	106
(一) 促黄体生成激素释放激素 (LH-RH)	106
(二) 甲状腺素释放激素	108
(三) 生长激素释放抑制激素 (生长抑素)	110
(四) 后叶加压素、催产素和后叶激素运载蛋白	111
(五) P 物质和神经降压肽	112
(六) β -脂酸释放激素、ACTH、 β -促黑激素和脑啡肽 (内啡肽)	112
(七) 肌肽	113
(八) 促胃酸激素 (gastrin)	113
五、结论	113
第七章 中枢神经系统包括有希望的递质候选者在内的肽	121
一、中枢神经系统肽的一般性质	121
二、由 N-末端乙酰天冬氨酸合成肽和肽胺	122
三、影响中枢神经系统肽水平和释放的因子	123
(一) 释放因子分泌的调节	123
(二) 中枢神经系统肽酶的作用	124
四、肽作为多种信号整合最终共同通路的工作假说	124
五、工作假说中的特例	125
六、结论	126
第八章 神经肽的生物合成	130
一、引言	130
二、前体-蛋白质 (激素原) 概念	131
三、神经元中肽生物合成的研究方法	131
(一) 整体系统	131
(二) 前体的鉴定	132
四、以海兔的肽能神经元作为模型系统	133

(一) 已鉴别的肽能和非肽能神经元	133
(二) R_1 神经元的脉冲-追踪实验	133
(三) 袋状细胞的生物合成和亚细胞分级分离的研究	136
(四) 神经肽生物合成和转运模型	138
五、垂体后叶肽类和后叶激素运载蛋白 (neurophysin) 的生物合成	140
(一) 历史背景	140
(二) 实验系统	141
(三) 蛋白质合成和转运的时程	141
(四) 转运到垂体后叶的蛋白质的分析	142
(五) 前体的生物合成证据	145
(六) 前体的轴突转运和加工	146
(七) 提要及结论	147
六、神经肽生物合成的调节	147
七、肽生物合成的前体方式的生物学意义	148
八、结论	150
第九章 神经肽的转化与灭活作用	157
一、引言	157
(一) 蛋白水解酶分类的论述	157
(二) 方法学上需考虑的问题	160
二、激素原的转化	162
(一) 促肾上腺皮质激素与脂肪酸释放激素	162
(二) 垂体-丘脑下部激素	164
(三) 血管紧张肽-血管紧张肽原酶系统	164
(四) 激肽 (kinin) 系统	166
(五) 非中枢神经系统肽类	167
三、活性肽的灭活作用	168
(一) 促黄体生成素释放激素	168
(二) 生长抑素	170
(三) 促甲状腺素释放因子	171
(四) P 物质与神经降压肽	173
(五) 催产素与后叶加压素	174
(六) 黑色素细胞抑制因子 (MIF)	175
(七) 胰岛素	175
(八) 血管紧张肽	176
(九) 激肽	177
(十) 与脂肪酸释放激素有关的肽	178
第十章 无脊椎动物神经系统中的肽	188
一、引言	188
二、腔肠动物	191
(一) 激头 (head-activator) 肽	191
(二) 诱颈 (neck-inducing) 因子	191
三、节肢动物(甲壳纲)	191

(一) 作用于体壁色素细胞的肽	191
(二) 作用于视网膜色素的肽	192
(三) 心脏活性肽	193
(四) 高血糖因子	193
(五) 抑制蜕皮因子	194
(六) 似昼夜节律调节物	194
四、节肢动物	194
(一) 影响心率的肽	194
(二) 作用于肠管的肽	195
(三) 作用于利尿和马氏管运动的肽	197
(四) 作用于前胸腺的肽(蛋白质)——促前胸腺激素	198
(五) 蚕胚滞育激素	199
(六) 作用于神经自发放电活动的肽	199
(七) 硬壳激素(bursicon)及其它鞣化因子	199
(八) 高血糖肽	201
(九) 促脂肪分解激素	202
(十) 雄性副性腺中的肽和蛋白质外激素(pheromones)	202
(十一) 迄今未证实肽性质的神经分泌因子	203
(十二) 神经系统中功能未知的肽	203
五、软体动物门	203
(一) 具有心脏活性的肽	203
(二) 调节神经元活动的肽	203
(三) 调节盐和水的肽	204
(四) 与生殖有关的肽	204
六、棘皮动物门: 桡神经因子	205
七、结论	205
第十一章 肽在神经系统中的生理作用	215
一、引言	215
(一) 神经递质	215
(二) 神经激素	217
二、P物质	218
(一) 分布	218
(二) 对中枢神经系统的作用	219
(三) 对周围神经系统的作用	223
(四) 结论	223
三、血管紧张肽 II	223
(一) 分布	224
(二) 对中枢神经系统的作用	224
(三) 对周围神经系统的作用	227
(四) 结论	228
四、小细胞肽	228
(一) 分布	229
(二) 对中枢神经系统的作用	229

(三) 结论	231
五、大细胞肽	231
(一) 脊椎动物的研究	231
(二) 无脊椎动物的研究	234
六、结论	239
第十二章 神经分泌末梢的电活动和肽类激素释放的控制	252
一、引言	252
(一) 电活动和激素释放的相关性	252
(二) 钙假说	253
二、甲壳类 X-器官腺神经分泌系统	254
(一) 背景	254
(二) 一种生物检定系统	255
(三) 对刺激的电反应和激素释放间的相关性	256
(四) 高钾生理溶液中的激素释放	259
(五) 细胞内记录的神经分泌末梢电活动	260
(六) 末梢及轴突电位的离子基础	262
(七) 重复刺激时末梢反应的变化	264
三、一般结论	266
第十三章 内源性阿片样肽	273
一、引言	273
二、阿片受体	273
(一) 药理学证据	273
(二) 生物化学研究	274
(三) 与腺苷酸环化酶的偶联	275
三、腺苷酸环化酶与成瘾机制	275
四、内源性阿片样物质	276
(一) 药理学证据	276
(二) 分离和鉴定步骤	276
(三) 脑啡肽	276
(四) 吗啡和脑啡肽结构有关吗?	278
(五) β -脂肪酸释放激素和内啡肽	279
(六) 其它类型内啡肽	280
五、内源性阿片样肽的生理作用	281
六、增补	281
第十四章 肽的行为效应	291
一、引言	291
二、垂体在获得和维持条件性回避行为中的作用	291
(一) 腺垂体切除和垂体切除对获得主动、被动回避性行为的影响	291
(二) 垂体后叶切除对获得和维持主动回避行为的影响——垂体肽的作用	293
(三) 遗传性尿崩症大鼠的主动和被动回避行为	294
三、具有行为活性的促肾上腺皮质激素片段	294
(一) 完整大鼠中的行为作用	294

(二) 构效关系的研究	296
(三) 作用部位	298
(四) 电生理效应	299
(五) 对情绪行为中的心血管反应的影响	300
(六) 在引起伸腰和过度理毛行为中的作用	300
(七) 和阿片受体的相互作用	301
(八) 生化方面的效应	302
四、后叶加压素及其同系物的行为效应	306
(一) 对主动与被动回避反应、性行为及遗忘的影响	306
(二) 具有行为活性的后叶加压素片段的构效关系的研究	307
(三) 脑脊液作为转运介质	309
(四) 作用部位	309
(五) 电生理效应	310
(六) 对情绪行为中的心血管反应的影响	311
(七) 后叶加压素和吗啡耐受性	311
五、总讨论	312
(一) 垂体摘除引起的行为缺陷;前体分子;神经肽的长期效应和短期效应	312
(二) ACTH 的 <i>N</i> -末端部分对行为作用的重要性	313
(三) 后叶加压素在记忆巩固过程中的意义	315
(四) 释放激素和其他寡肽的行为效应	315
(五) 摘要	317
英中名词对照	331

第一章 神经生物学中的肽：历史介绍

Berta Scharrer

当前,神经生物学研究相当大的注意力集中在不同于经典突触传递并涉及非常规、特别是肽类化学递质的信息传递方式上。这第一章作为回顾“肽能”神经元的发现和阐明,主要讨论神经分泌(neurosecretion)现象,这是神经科学中最异端的部分。

一、神经分泌性神经元和神经分泌概念

现代关于这一独特类型神经元及其在神经化学传递中的地位的观点,是从原先较为局限但更富于革命性的概念逐步修正而发展起来的。这里无须详述这一发展过程,因已在他处(例见 B. Scharrer, 1969, 1970, 1972, 1974a, b, 1975a, b, 1976)介绍并将在以下各章讨论其各个方面。

简单但目前常用的定义认为,神经分泌性神经元是一类在化学介质生成的专门化程度上远远超过较常规的神经元、并具有相当于腺体细胞分泌活动的神经细胞。经典的神经分泌性神经元还有分泌物属蛋白质性质的特点。实际上,这些细胞也就是由于这一点而被发现的,因为其分泌物可选择性地被某些混合染料染色,从而在显微镜下显示出来。

典型的肽能神经分泌性神经元就是脊椎动物丘脑下部的那些神经元。首先是 E. Scharrer (1928) 在硬骨鱼鰐鱼(*Phoxinus laevis*)的间脑视前核所发现的,根据细胞学的特征,他认为这些神经元具有内分泌性质,并且其活动与垂体功能有关。后来的研究证实,在整个脊椎动物系的丘脑下部的同源神经核中都有相同类型的“分泌性”中枢,其中以哺乳动物的视上核及室旁核最引人注意。最后证实它们与神经垂体有着密切的功能联系,同时形成了神经分泌系统的主要概念。

这些系统由位于神经系统内部的神经分泌胞体群、轴突以及贮存和释放神经分泌物入循环的神经血管(neurohemal)器官所组成,例如已经提到的丘脑下部神经核、形成丘脑下部-神经垂体束终止于后叶。后来又发现一个类似然而独立的系统(结节-漏斗束)联系着丘脑下部某些核,如弓状核和通向垂体的入口的正中隆起(见下),与丘脑下部-垂体系统相类似的神经分泌复合体也存在于无脊椎动物,特别是节肢动物(Hanström, 1941; B. Scharrer 和 E. Scharrer, 1944)。

这些以及相似系统的显著特征是:它们的末梢并不与其他神经元或非神经性的效应细胞形成突触,而是终止于血管壁上。这种排列使得神经化学信使释放后通过全身循环可以达到较远的效应细胞,因此,这些信使被合理地称为神经激素(neurohormones)。这种独特的空间排列的功能意义是明显的。整个器官复合,而不是其中任何部分,起着生成、细胞内运送、贮存和释放相应神经化学信使的作用。

然而应该指出,并非所有神经分泌神经元都是这一器官复合的一部分。神经系统内

一些空间上远离、而且与垂体或无脊椎动物的垂体类似物无关的区域,也存在着肽能神经细胞群。最早 (Speidel, 1919) 的报道是关于鳐 (skates) 的脊髓中的“腺体样”神经细胞,进一步探索无脊椎动物,从后鳃蜗牛 (opisthobranch snail) (B. Scharrer, 1935) 的神经分泌中枢开始,包括所有其他门的代表性动物,直到最低等的腔肠动物 (Lentz, 1968),获得了丰富的成果。

这一给人以深刻印象的累积起来的资料很有启发性,它揭示了一种普遍现象和在整个多细胞动物系中具有显著的相似性 (例见 Hanström, 1941; B. Scharrer 和 E. Scharrer, 1944; E. Scharrer, 1956)。所有这些特殊神经元的共同点是具有高度的多面性,这是由它们的神经元和腺体性质相结合而产生的。

这种双重性质也体现在一些名词中,如“腺体样神经细胞”,“神经腺体细胞”、“间脑腺”及“神经分泌细胞”。后者在突触化学传递的阐明 (Bacq, 1975)——提醒人们“分泌活动”同样存在于绝大多数常规神经元、而非肽能细胞所特有——之前已被广泛采用。神经分泌一词,应用于上述下过定义的特殊神经元类型仍然是有用的,不仅因为其意义目前已牢固地确定下来,而且没有满意的名词可取代它。有人曾建议采用“神经内分泌细胞” (Cross 等, 1972),但不能概括,因并非所有神经分泌物都以 (神经) 激素的方式起作用。

神经元也可以起内分泌腺功能的概念为何曾长期遭到几乎一致的反对? 原因之一是: 最初的细胞学证据很晚才得到生理学资料的支持。许多学者认为没有必要去研究明明是神经元的这种细胞在他们看来属“异端”的功能,而且推论也无需这种活动,因为已经有另一个整合系统,即结构与功能性质和早已明确的正统内分泌器官起着这种活动,但有一个例外曾经是个谜,即具有看上去非腺体样细胞的垂体后叶“腺”,直到认识神经元成分具有内在的产生激素的能力之后才解开。

二、垂体后叶激素的丘脑下部起源

阐明神经分泌功能的第一个突破是认识到“后叶激素”,即后叶加压素和催产素及其类似物,是丘脑下部神经元合成的。在高等脊椎动物,其细胞体位于视上核与室旁核 (Bargmann 和 Scharrer, 1951)。这一概念之所以能形成和收集到其后的实验证据,是因为 Bargmann 及其同事 (1949) 用 Gomori 染料选择性地染神经分泌物的方法,成功地追踪了整个神经分泌神经元的分布途径。

损伤丘脑下部-神经垂体束可以看到分泌物近端堆积而轴突远端排空 (Hild, 1951),从而证实活性肽及其载体 (后叶激素运载蛋白 neurophysins) 是经神经元内运送而达到后叶的。昆虫类的类似实验也得到相同结果 (B. Scharrer, 1952)。用药理学方法测定各种组织提取物的激素活性,也与这些组织内能染色物质的量相符。

简言之,以前无法解释的结构和实验资料已找到满意的解答。只要将后叶看成是一种神经血管器官,而不是内分泌腺就合理了。然而,阐明后叶激素的起源,并不足以说明为何来自神经元的内分泌物质对肾或乳腺“末端靶细胞”有直接作用。早已指出,这种一级控制不仅在脊椎动物而且高等无脊椎动物如昆虫,同样可以由正统的内分泌器官来执行。但高等动物的这样一级神经分泌活动可以从进化角度来理解 (B. Scharrer, 1976)。

所有多细胞动物,包括那些缺乏“常规”内分泌的,都可以找到既有神经分泌活动又有激素控制机制的细胞学证据,所以神经激素是种系发生上最古老而且是低等动物仅有的血缘性信使。因此祖先神经元的概念性模型具备功能上多样化结构的属性,既能发送信号到远处又能进行严格局部的信号传递。从这种角度看,就可以理解由后叶加压素为例表现出来的控制方式实际上代表了一种古老的、当时仅有的控制机制被保留至今。

结构与功能上类似垂体后叶的神经血管器官也出现于各种无脊椎动物,最著名的是昆虫的心侧体 (*corpus cardiacum*) 和甲壳类的窦腺 (*sinus gland*) (见 B. Scharrer 和 E. Scharrer, 1944)。

三、丘脑下部对腺垂体的控制

阐明神经内分泌现象的新的、具有深远意义的时期,随着认识到高等动物的正统的内分泌器官需要有一种在两大整合系统间起相互作用的机制而到来了。由于神经分泌神经元具备着高度专门化的双重性能,被认为可以填补以各自方式活动的神经和内分泌调节中枢之间的空白 (E. Scharrer, 1952, 1965, 1966)。仔细研究神经内分泌轴的作用方式已成为新学科——神经内分泌学的主要课题 (E. Scharrer 和 B. Scharrer, 1963; Weitzman, 1964—1977)。

再一次证明需要采用多种实验研究方法来说明比原先估计更为复杂的机制,这一方面的成就主要归功于新技术的发展和创造的应用,特别是电镜、生化、酶免疫细胞化学和电生理。

证明垂体门脉系统是控制腺垂体功能的一类神经激素的“直接”通路,是一个重要的开端 (Harris, 1955)。使人们认识到正中隆起是另一个神经血管器官,各种类型神经分泌物的电镜检定,其生物合成(见第八章)和突触样 (*synaptoid*) 释放的阐明等进展,为研究这些和其他神经激素活性的定位提供了有力的工具。

后来通过既适用于光学也适用于电子显微镜水平的免疫细胞化学技术获得了丰富而给人以深刻印象的资料(见第四章),特别是一旦化学结构搞清,就可以分析垂体后叶激素和促垂体“调节”或“释放因子”的选择性分布(见第三章),同时由于很容易得到这些物质及其类似物的合成品,又开辟了研究化学结构-功能关系的各种鉴别方法的途径。随着这些进展,临床神经内分泌学方面也开始探索这些化合物的诊断和治疗用途 (Besser 和 Mortimer, 1976)。

在具有非神经来源激素的高等无脊椎动物,如昆虫的咽侧体 (*corpus allatum*) 也有一种与脊椎动物很相似的神经分泌通路,联系着脑和相应的内分泌腺。事实上早在 1917 年, Kopeć 就证明鳞翅目 (*Lepidoptera*) 幼虫脑内含有一种引起化蛹的神经激素,但花了许多年才认识到神经分泌细胞是它和其他内分泌因子(其中有些起二级系统作用)的来源。

四、通向内分泌和非内分泌效应细胞的非激素性神经分泌信号

“半专用”的门脉,看来具有高度优越性,但并非所有脊椎动物都以此作为对垂体神经化学控制的通路。对神经内分泌联系的仔细的比较研究,揭示出神经系统具有很强的适