

七、激素

在人和动物体内经常分泌着具有不同专一生理功能的激素，调节控制着生长、发育、生殖、新陈代谢等。它是人体内调节一系列生理变化的重要物质。

激素(hormone)这个词(希腊文，我能激起活性)是伦敦大学生理学家威廉·M·贝利斯(Bayliss, 1860—1924)和E·H·斯塔林(Starling, 1866—1927)于1902年发现分泌素之后提出的。这个多肽激素是从十二指肠粘膜中分离出来的，它能促进胰液的分泌。较早时，就曾有人提出过存在化学分泌的说法，这种分泌作用能调节人体内的化学组成。

胰岛素。胰在碳水化合物代谢中所起的作用是1889年由冯·默林(Mering)和明科夫斯基(Minkowski)揭示出的。他们将狗的胰腺割去，使狗得了糖尿病。1916年，当激素的存在还是想象中的事时，E·A·沙佩沙弗尔(Sharpey-Schafer)就提出了胰岛素这个名字，当时他猜测，分泌作用来源于胰岛，这些特殊的细胞簇在1869年为德国医生D·朗格汉斯(Langerhans)在胰腺中发现。分离激素的早期努力没有获得成功，因为萃取液沾染有胰蛋白酶，胰蛋白酶也是由胰产生的一种蛋白质分解酶。

F·班廷(Banting, 1891—1941)在多伦多大学J·J·R·麦克劳德(Macleod)生理实验室工作时，与C·H·贝斯特(Beste, 生于1899年)一道，后来又与J·B·科利普(Collip, 生于1892年)一道，于1922年得到了胰岛素的无毒萃取液，这种萃取液起初是从狗的体内，后来是从牛胎中，最后是从牛肉胰中获得的。胰岛素不久就被用于治疗糖尿病。J·霍普金斯实验室的J·J·艾贝尔(Abel)、美国哥伦比亚的O·温特施泰纳(Wintersteiner)以及英国的D·A·斯科特(Scott)和C·R·哈灵顿(Harington)都对胰岛素化学进行了广泛研究。这个激素的蛋白质特性很快就被阐明了，斯科特发现胰岛素晶体中含有锌。正如前面已经指出的，桑格确定了胰岛素的结构，并且合成了胰岛素。

肾上腺素。1895年，G·奥利弗(Oliver)和沙佩沙弗尔(Sharpey-Schafer)观察到，由肾上腺中提取的一种萃取物对血压的升高影响很大。几年后，艾贝尔从肾上腺的髓质中获得了这种化合物的苯酰衍生物。1904年，斯托尔茨(Stoltz)和达金(Dakin)合成了这个化合物。该化合物被命名为肾上腺素。若用0.2到0.5毫克肾上腺素，可使血压升高，加速心脏跳动，并能抵消过量胰岛素的影响。肾上腺素的结构证明是与盐酸麻黄素有联系，后者是在中药里发现的。肾上腺素还与苯异丙胺、苯丙胺和新生复林等合成物的结构相似，这些合成物被用于治疗支气管哮喘和鼻充血，并用于使毛细管收缩。

脑下垂体激素。大脑底部的脑下垂体腺证明是许多激素的源泉，这些激素在控制某些肌肉的活动及刺激各种器官产生激素方面起着重要的作用。垂体腺后叶中的激素，作用短暂而急促，而前叶中的激素，作用迟缓且持续时间长。人们已对前叶激素中的两个——催产素和后叶加压素进行了研究，这两个激素具有增加血压、刺激子宫收缩和减少尿液分泌的作用。这两个激素都是八肽；其分子式是在1953年确立的，杜·维尼奥用氨基酸合成了催产素。

前叶中至少含有六种激素，它们全是多肽或蛋白质，其中有的分子中还存在碳水化合物。在这些激素中，有一个能促进生长；其余的对甲状腺、肾上腺皮质(ACTH)、乳腺、卵巢囊、黄体 and 睾丸具有刺激作用。

性激素。阉割作用很早就在农业史上观察到了。阉牛与公牛之间、阉马与公马之间、阉鸡与公鸡之间、阉人与人之间的差异太明显了，以致不会不受到人们的注意。人们一直设想，阉割作用是因缺少一种物质引起的，这种物质可从睾丸中分泌出来，但有关内分泌的第一次正式说法则是在 1833 年由 J·缪勒提出的，1849 年，A·A·伯特霍尔德 (Berthold) 证实，把公鸡的睾丸移植到阉鸡体内，可使阉鸡重新变成外表正常的公鸡。

芝加哥大学的 F·C·科克 (Koch, 1876—1948) 实验室在 20 年代取得了显著进展，他们从公牛的睾丸中提取了一种物质，这种物质注射到阉鸡体内，会使第三种性特征再生，特别是能使鸡冠长得很大，从尿中也得到了一些活性较弱的提取物。1931 年，A·布特南德 (Bute-nandt, 1903—1995) 从 15000 升的尿中分离出 15 毫克的结晶激素雄甾酮。他提出了雄甾酮的结构，并由 L·鲁济卡 (Ruzicka, 1887—1976) 证实，后者用胆固醇合成了雄甾酮。与之密切相关的甾族化合物也得到了分离和鉴定。然而，这些化合物并不具有睾丸提取物那样的效力。睾丸素是一种活性很高的甾族化合物，它是在 1935 年由 E·拉奎勒尔 (Laguer, 1880—1947) 的阿姆斯特丹实验室分离出来的。这以后不久，布特南德和鲁济卡合成了睾丸素，并因此确立了它的结构。

20 年代，有关雌性激素的研究一直盛而不衰，特别是格廷根的布特南德和圣路易斯大学的 E·A·多伊西 (Doisy, 生于 1893 年) 所作的工作，这两位工作者在 1929 年各自独立地分离出了雌素酮，该物的研究可追溯到 1923 年，那年，多伊西曾证实，存在一种囊液状的物质，这种物质能诱发老鼠的发情期。他还发明了一种估量这种物质的实验。这种物质最初是从孕妇的尿中提取出来的。1930 年，B·桑德克 (Zondek) 证实，怀孕母马的尿中含有丰富的这种物质，后来发现，公马尿是这种物质的最富来源。一旦甾核的基本问题获得了解决，雌素酮的分子式也就很快确定了。

雌素酮的酮基经还原能生成雌素二醇，它比雌素酮更活泼。这一发现使多伊西等人从半吨重的母猪卵巢中分离出了这种活性更高的化合物。雌素二醇还可由怀孕母马的尿中分离出来，正像活性很弱的雌三醇和马萘雌酮能由怀孕母马的尿中分离出来一样。

从母马和孕妇尿中提取的雌素酮不久就被作用药物。随着它的主要产物越来越多地投入使用，它们在化学上被转变为许多更为有效的化合物。雌素二醇最初是还原雌素酮制备的，而目前还可由胆固醇等天然甾族化合物合成。人们已进一步发现，二己烯雌酚和己雌酚等合成产物具有显著的雌激素活性。

人们发现，在卵泡成熟期间，卵巢中形成的天然雌激素会引起发情的子宫发生变化，在排出卵细胞后，破裂的卵泡就逐渐被一种叫做黄体的黄色物质所充满。黄体能产生一种激素，这种激素可使雌激素引起的子宫变化得以完成。这种激素，即黄体酮，使子宫壁变化以接收受精卵的植入，并阻止其它卵泡的变化，同时刺激乳腺的长大。假如卵细胞没有发生受精，黄体就会退化，新的卵泡就要生成。黄体酮的分离工作是 1934 年由波兰但泽的布特南德、波兰布雷斯劳的 K·施洛塔 (Schlotta)、美国哥伦比亚的温特施泰纳和瑞士巴塞尔化工公司实验室的 A·韦特斯坦 (Wettstein) 完成的。该物的结构很快就被确立了，此后不久就用豆甾醇、胆固醇、胆酸或皂草配质、地奥配质进行了这种激素的工业合成。

表皮激素。1855年，有人把肾上腺的退化与阿狄生病联系起来，20世纪20年代未曾观察到，用肾上腺表皮中的提取物，可使切去肾上腺的动物生存下来，这一观察开创了一系列研究，特别是在瑞士的赖希斯坦实验室、梅奥医学研究所的肯德尔实验室和美国哥伦比亚的温特施泰纳实验室进行的研究。几年内，分离出了28种甾族化合物；1953年分离出了第29种甾族化合物。这些物质的结构绝大部分是在赖希斯坦实验室测定的。这些物质都显示出激素活性，其中有7种能控制体液中的电解质平衡、调节肾功能和控制由蛋白质进行的碳水化合物合成。某些甾族化合物可用来治疗阿狄生病。1949年，亨奇（Hench）和肯德尔（Kendall）观察到，用可的松能使得风湿性关节炎的病人解除痛苦。合成方面的研究已获得许多活性更高的化合物，这些化合物中有的含有不饱和度更高的环，有的含有氟原子。

1943年，美籍华裔生物化学家李卓浩（1913—1987）和美国解剖学家埃文斯（H.M.Evans，1882—1971）从数以万计的脑下垂体中，提取出促肾上腺皮质激素（ACTH），大大促进了垂体激素的分离和研究工作。ACTH以及垂体分泌的其他激素都属蛋白质激素，从50年代氨基酸序列分析方法建立后，很快就阐明垂体激素的结构，如ACTH是由39个氨基酸组成的多肽，生长素是由191个氨基酸组成的蛋白质等等。

20世纪后半叶在激素方面最激动人心的成就是提取分离并化学分析了下丘脑分泌的神经激素。主要是两位生物化学家吉尔曼（Roger Guillemin，1924，法国—美国生物化学家）和沙莱（A.Schally，1926—，波兰出生）在美国国家卫生研究院的支持下进行了14年工作的结果。

吉尔曼在步入研究的初期决定对G·哈里斯（Geoffrey Harris）关于脑垂体受下丘脑产生的激素的控制的假说进行研究。因为垂体前叶分泌好几种激素，因为无法确定从什么地方研究，最后决定去研究控制脑垂体释放促肾上腺皮质激素（ACTH）的下丘脑因子即促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）。后来证明这是一个不幸的选择，因为经过7年吉尔曼一无所获。以后6年他又对促甲状腺激素释放因子（TRF）进行了毫无结果的研究，结果使很多从事内分泌研究的同道产生了怀疑。主要的困难是这些激素含量很少。当吉尔曼于1968年最终成功地分离出1毫克促甲状腺激素释放因子（TRF）时，它是从500万头绵羊的下丘脑获得的。分析结果表明它是一种比较简单的三肽，并且容易合成。罗沙琳·耶洛（Rosalyn Yalow，1921—）的用于微量物质检测的放射免疫法的发展是一个重要的帮助。其它的成就紧接着出现。安德鲁·沙莱在1971年分离出了黄体生成激素释放因子。吉尔曼在1972年分离出控制生长激素释放抑制因子。1977年吉尔曼和沙莱以及耶洛分享了诺贝尔生理学或医学奖。

激素作用原理的研究也随着分子生物学和细胞生物学的发展而有很大进展。美国生物化学家萨瑟兰（E.W.J.Sutherland，1915—1974）于1957年发现cAMP。这是一个具有巨大生物意义的分子——3,5-腺嘌呤核苷——磷酸，更通俗的叫法为环化腺苷酸（cAMP）。那时，他和拉尔（T.Rall）一起研究有关肾上腺激素（肾上腺素）如何影响血糖升高的机制。他们发现该激素刺激腺苷酸环化酶的释放并进入肝细胞，后者反过来又将三磷酸腺苷（ATP）转化为环化AMP，然后环化腺苷酸开始一系列复杂的转化，使肝脏中储藏的糖原转化为血中的葡萄糖。这个反应的重要性在于肾上腺素没有直接作用于肝细胞的分子，它显然需要并召唤第二信使，这就是环化腺苷酸。萨瑟兰进

一步证明其他激素，如像胰岛素，也以环化 AMP 作为第二信使，而且实际上也被用来控制细胞的很多过程。由于萨瑟兰发现了环化 AMP，他被授予 1971 年诺贝尔生理学或医学奖。