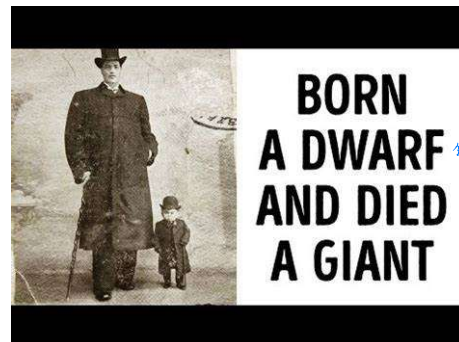


2021 Fall "Physiology"

内分泌、神经生理学部分



Adam Rainer (1899-1950)

真地剂 18岁 1.22m
父母正常 1.71m
智力正常 智商 120

生长激素：侏儒症→巨人症
就可逆转 肢端肥大症
良性肿瘤压迫垂体分泌生长激素

内分泌与激素

下丘脑-垂体系统及松果体内分泌

甲状腺内分泌

胰岛内分泌

肾上腺内分泌

稳态 (homeostasis)

体液 (body fluid)

细胞内液 (intracellular fluid)

细胞外液 (extracellular fluid)

组织间液 (interstitial fluid)

血浆 (blood plasma)



Claude Bernard (1813-1878), 法国生理学家, 现代生理学的奠基人之一。1857年提出生物“内环境”的重要概念。



Walter Bradford Cannon (1871-1945), 美国生理学家及神经内科学家。1926年提出“自稳态” (homeostasis) 理论。

稳态调节：神经系统和内分泌系统

内分泌调节的发现

先前认为只有神经调节

神经内分泌

1894年, 巴甫洛夫实验室发现: 酸性食糜进入小肠→大量胰液分泌。

1896年, 巴甫洛夫实验室: 切断迷走神经和内脏神经, 破坏延髓, “注射盐酸至十二指肠→大量胰液分泌”的反应仍存在。

1901年, Wertheimer[法]等:

a. 注射盐酸至十二指肠→大量胰液分泌

b. 注射盐酸至血液, 不引起胰液分泌;

c. 注射盐酸至已切除全部神经的小肠, 仍引起胰液分泌。神经未切除干净?

1902年, Bayliss和Starling:

一条狗的空肠粘膜提取液注入另一条狗的静脉, 引起大量胰液分泌。

促胰液素(secretin)

W. M. Bayliss
(英, 1860-1924)



E. H. Starling
(英, 1866-1927)



内分泌 (endocrine)

由内分泌细胞分泌的高度活性物质, 经过体液运输到靶细胞并调节这些靶细胞的功能。

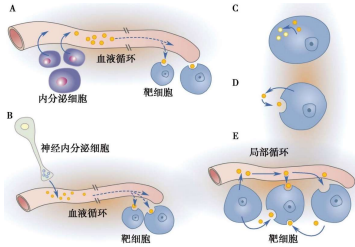
激素 (hormone)

由内分泌腺或器官组织的内分泌细胞所合成和分泌的高效能的生物活性物质, 以体液为媒介, 在细胞间传递调节信息。

维持机体稳态、调节新陈代谢、促进生长发育、调节生殖过程。

内分泌的形式

- 远距离分泌 (telecrine or hemocrine)
- 神经内分泌 (neuroendocrine)
- 内分泌 (intracrine)
- 自分泌 (autocrine)
- 旁分泌 (paracrine)



信息素 (pheromone)

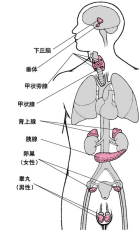
- 外分泌 (ectocrine)

激素来源

经典内分泌腺体：
垂体、甲状腺、胰岛、肾上腺、性腺等。

非内分泌腺器官：
脑、心、肝、肾、胃、肠道等。

组织器官中转化而成：
血管紧张素II (肺)、1,25-二羟维生素D3 (肾)。



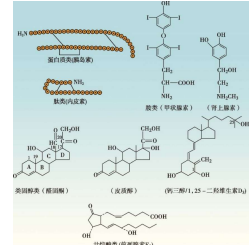
激素种类

胺类激素：
儿茶酚胺、甲状腺激素、褪黑素等。

多肽和蛋白质类激素：
血管升压素、缩宫素和胰岛素等。

类固醇类激素：
孕酮、醛固酮、皮质醇、睾酮等类固醇激素。

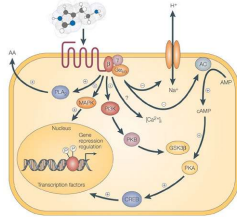
脂肪酸类激素：
二十烷类激素、维甲酸等。



激素作用机制

细胞膜受体

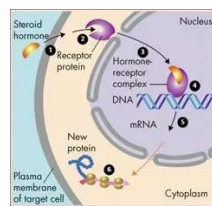
- 七次跨膜受体 (GPCR)



第二信使: cAMP、IP3、DG、Ca²⁺
→ 启动 gene 表达

- 单次跨膜受体 (络氨酸蛋白激酶、鸟苷酸环化酶)
胰岛素、神经生长因子等激素。

胞内和核受体



皮质醇、醛固酮、孕激素、雄激素、雌激素、钙三醇、甲状腺素等。

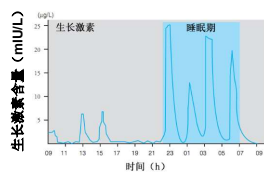
激素作用的特性

- 信使作用 (第一信使)
- 特异作用 (受体组织特异性)
- 高效作用 (放大)
- 相互作用 (协同、拮抗、允许作用)

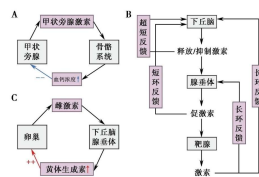


激素分泌调节

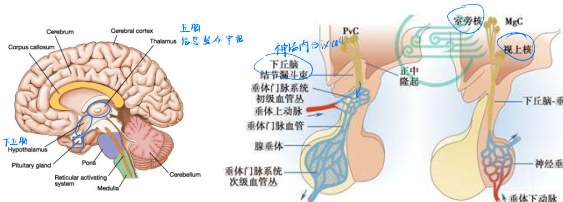
- 生物节律性分泌 (昼夜、月、或年节律)
- 体液调节
轴系反馈调节: 下丘脑-垂体-靶腺轴
效应物反馈调节: 血糖-胰岛素
- 神经反射性调节: 交感-肾上腺髓质



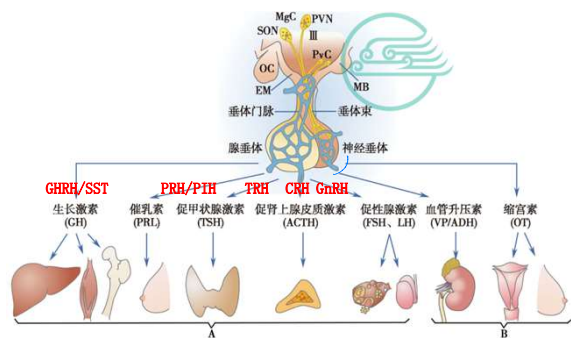
成人24小时血液生长激素含量变化



下丘脑-垂体的内分泌

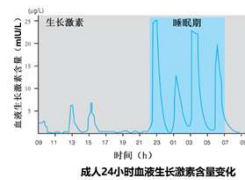


下丘脑调节肽-垂体激素系统

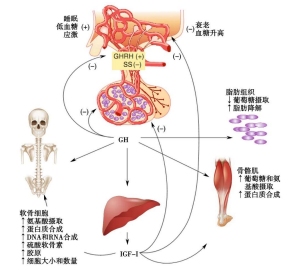


生长激素 (growth hormone, GH)

- 促进生长发育 (骨骼、肌肉、内脏)
- 促进代谢作用 (蛋白质、脂肪、糖)



GH分泌的调节



下丘脑-神经垂体系统

神经垂体激素

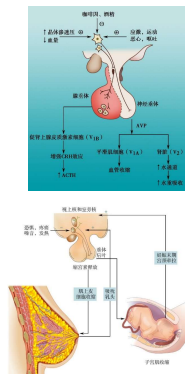
- 下丘脑视上核、室旁核合成
- 神经垂体不含腺体细胞, 不能合成激素; 是贮存和释放激素的部位

1. 血管升压素 (抗利尿激素)

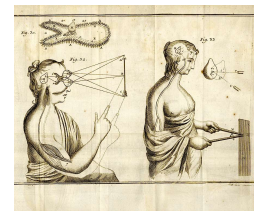
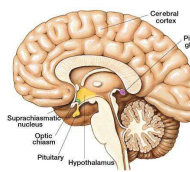
- 血管平滑肌V1受体: $IP_3/DAG/Ca^{2+}$
- 肾脏远曲小管和集合管V2受体: cAMP

2. 催产素 (oxytocin, OT)

- 对子宫: 妊娠子宫--强烈收缩
非孕子宫--收缩作用弱
- 对乳腺: 收缩乳腺导管肌上皮--参与射乳反射



松果体内分泌

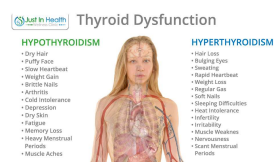
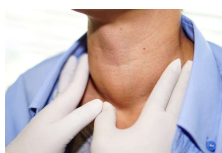


Rene Descartes (1596-1650)

褪黑素 (melatonin)

- 对神经系统: 镇静、催眠、镇痛、抗抑郁等
- 对生殖和内分泌系统
抑制下丘脑-垂体-性腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴的活动以及对肾上腺皮质和髓质活动
- 褪黑素的合成和分泌与昼夜节律有关, 白天分泌减少, 而黑夜分泌增加

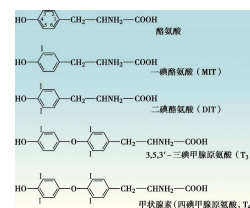
甲状腺内分泌



甲状腺激素 (thyroid hormone, TH)

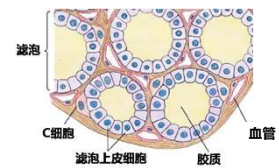
- T_4 : 四碘甲状腺原氨酸/甲状腺素 (thyroxine)
- T_3 : 三碘甲状腺原氨酸—活性最强
- rT_3 : 逆三碘甲状腺原氨酸—极少量, 无活性

甲状腺激素及酪氨酸、MIT和DIT的化学结构



合成: 碘 (iodide) + 甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, TG)

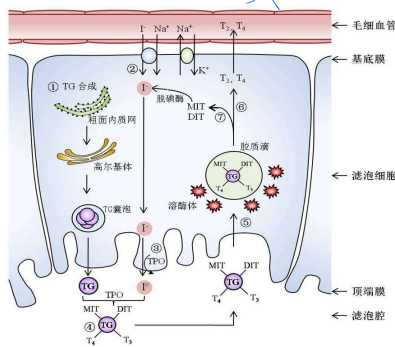
- 合成部位: 滤泡上皮细胞 (内)
- 贮存部位: 滤泡腔胶质 (细胞外)



甲状腺激素的合成过程

- 聚碘
- 碘的活化
- 酪氨酸的碘化
- 碘化酪氨酸的缩合

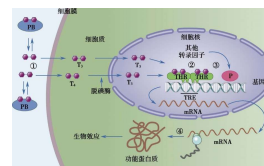
- ①TG合成和释放: TG在滤泡细胞粗面内质网合成, 在高尔基体包装分泌, 由滤泡腔到滤泡腔;
- ②滤泡聚碘: 细胞基底膜Na⁺泵介导的继发性主动转运I⁻转运滤泡腔内;
- ③碘的活化: 滤泡腔内的I⁻被TPO活化为有机碘I₂;
- ④酪氨酸的碘化: TG分子上酪氨酸残基在TPO作用下碘化生成MIT和DIT, MIT和DIT缩合生成T₄和T₃;
- ⑤TG脱碘: TG进入滤泡腔内, 被滤泡腔蛋白水解酶水解成游离的T₄、T₃以及MIT和DIT;
- ⑥T₄、T₃分泌释放入血;
- ⑦脱碘: 滤泡腔;



甲状腺激素的作用

作用机制

- 进入靶细胞核内
- 与胞核内THR结合形成TH-THR, 形成同二聚体
- 或与视黄酸X受体 (RXR) 聚合成异二聚体
- 结合靶细胞DNA分子甲状腺激素反应元件 (TRE)
- 唤醒沉默基因的转录, 翻译表达新的功能蛋白质
- 靶细胞最终出现生物效应



作用特点: 广泛、缓慢而持久

1. 促进生长发育 (尤其对脑)
2. 调节新陈代谢: 促进能量代谢 (产热!); 促进物质代谢 (蛋白质、脂肪和糖代谢)
3. 影响器官组织功能, 如神经系统、心血管兴奋性

呆小症/克汀病 (cretinism)

特点: 身材矮小且智力低下; 治疗: 在生后3个月之前及早补充TH疗效好

调节新陈代谢

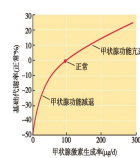
(1) 增强能量代谢

TH显著增加机体耗氧量和产热量, 提高基础代谢率 (BMR)

- 甲亢: 喜凉怕热, 易出汗; BMR升高
- 甲减: 喜热恶寒; BMR降低

(2) 调节物质代谢 (双向性)

- 生理剂量: TH对物质的合成和分解代谢均有促进作用
- 大剂量: 促进分解代谢的作用更明显



糖代谢

甲亢: 进食后血糖先↑, 甚至糖尿, 随后又快速↓

脂肪代谢

甲亢: 血胆固醇↓; 甲减: 血胆固醇↑

蛋白质代谢

甲减: 因蛋白质合成障碍, 组织间的黏蛋白增多, 使水分子滞留皮下, 出现黏液性水肿;
甲亢: 消瘦无力, 尿氮、尿钙增加

甲状腺功能的调节

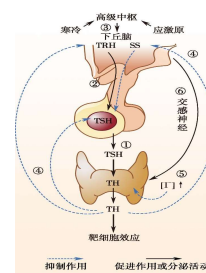
下丘脑-腺垂体-甲状腺轴调节系统

1. 下丘脑对腺垂体的调节
2. TSH对甲状腺的作用
3. 甲状腺激素的反馈调节

自身调节

根据血碘水平, 改变自身摄碘与合成TH能力。

- 血碘 > 1mmol/L时, TH的合成增多;
- > 10mmol/L, 抑制碘活化, TH合成减少。

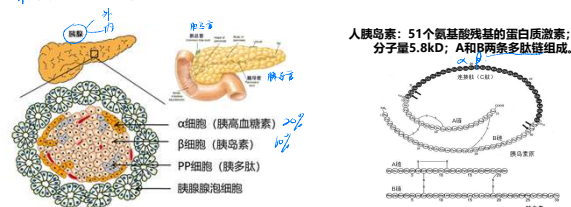


长期缺碘→TH↓→对腺垂体的负反馈抑制↓→TSH↑→甲状腺代偿性增生、肿大 (地方性甲状腺肿)

甲状腺激素分泌异常相关疾病

	甲亢 (甲状腺功能亢进症)	甲减 (甲状腺功能减退症)
产热	BMR↑→患者体温↑, 怕热, 多汗	相反
蛋白质代谢	蛋白分解↑→消瘦	蛋白合成↓, 组织间黏蛋白↑→黏液性水肿
糖代谢	进食后血糖↑↑ (糖尿), 但随后快速↓	血糖正常或偏低
脂肪代谢	胆固醇分解↑→血胆固醇↓	胆固醇、甘油三酯↑
神经系统	CNS兴奋性↑→易怒烦躁、失眠、注意力不集中、肌颤等	相反
生长发育	正常	幼儿智力低下, 身材矮小 (呆小症)
循环系统	心脏正性变→心悸、心肌肥大甚至心衰; 血管舒张→脉压↑	心率减慢, 心音无力, 中老年血压升高

糖尿病: 食/饮/尿多 体重小 胰岛内分泌



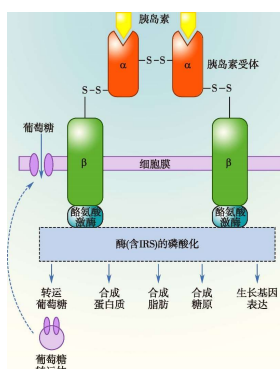
人胰岛素: 51个氨基酸残基的蛋白质激素; 分子量5.8kD; A和B两条多肽链组成。



从狗的胰脏提取胰岛素并用于临床

阐明牛胰岛素的氨基酸序列 用放射免疫法测定血液胰岛素含量

胰岛素的信号转导

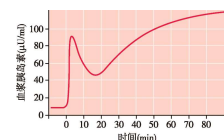


- 与受体 α 亚单位结合
- 受体 β 亚单位酪氨酸残基磷酸化, 激活酪氨酸蛋白激酶
- 细胞内胰岛素受体底物 (IRS) 蛋白酪氨酸残基磷酸化
- 经IRS下游信号途径, 引发蛋白激酶、磷酸酶的级联反应, 引起生物学效应

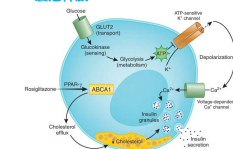
胰岛素的分泌

血糖水平是调节胰岛素分泌的最重要的因素

- 快速分泌:** 在血糖急剧升高后的5分钟内, 胰岛素的分泌量可达基础分泌水平的10倍
- 慢速分泌:** 快速分泌结束, 胰岛素又逐渐增加并在此后的2~3小时达到一个平稳的高水平, 并持续较长时间



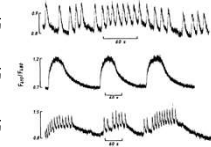
- 葡萄糖转运进胰岛细胞
- ATP浓度升高, 关闭 K_{ATP} 通道
- 细胞去极化
- 钙离子通道开放
- 囊泡释放



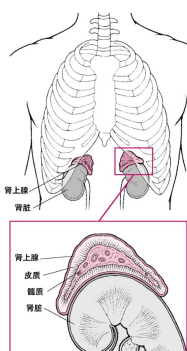
快速震荡

慢速震荡

复合震荡



肾上腺内分泌

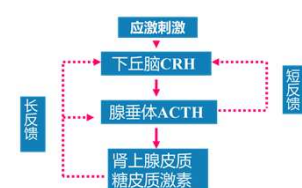
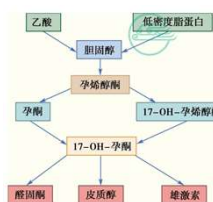


髓质与皮质

- 起源不同(皮质←中胚层; 髓质←外胚层);
- 激素类型不同(皮质分泌类固醇激素, 其中GC受HPA轴调控; 髓质分泌儿茶酚胺类激素, 受交感神经支配)。
- 皮质是维持生命必须的内分泌器官(只切除肾上腺髓质的动物可以存活较长时间)。



下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴



糖皮质激素 (glucocorticoids, GC: 皮质醇、皮质酮、雄激素)
盐皮质激素 (mineralocorticoid, MC: 醛固酮)

应激反应 (stress reaction):

各种有害刺激 (感染、缺氧、饥饿创伤、疼痛、精神紧张等) 引起血中ACTH、糖皮质激素分泌增加, 并产生一系列的非特异性反应。

意义: 提高机体对刺激的耐受能力和生存能力。但强烈应激刺激引起机体过强的应激反应, 将对机体造成伤害, 如严重创伤可引起应激性溃疡。

肾上腺髓质激素

肾上腺素和去甲肾上腺素

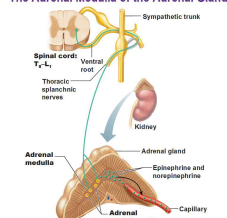
(一) 生物学作用

- 调节物质代谢
- 参与应急反应 (emergency reaction)

(二) 分泌调节

- 交感神经作用
- ACTH和GC的作用
- 自身反馈性调节

The Adrenal Medulla of the Adrenal Gland



应急反应: emergency reaction (交感神经兴奋+肾上腺髓质分泌↑), 动员机体潜在能力运动、寒冷、低血糖及精神紧张等⇒下丘脑和交感神经⇒Adr及NE分泌↑⇒心脏活动↑、流经肌肉血流量↑、糖原分解↑...

应激反应: stress reaction (下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴), 增强机体的耐受能力