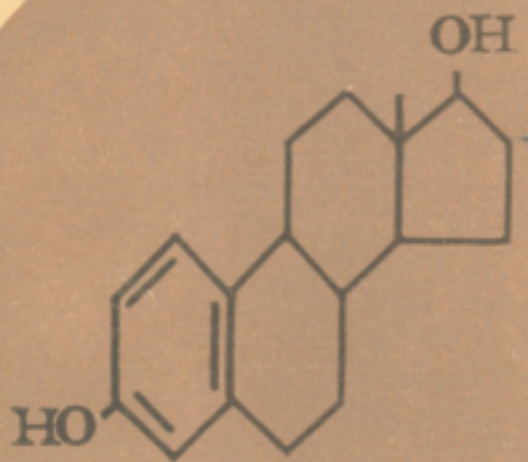


阮芳赋 编著

性激素的发现



第二版

科学出版社

性激素的发现

第二版

阮芳赋 编著

科学出版社

1983

内 容 简 介

本书从关于性、激素、甾体、性甾体激素的基本知识谈起；讲述了人类认识性激素的发展过程；论证了我国早在十一世纪从人尿中提取性激素结晶制剂这一光辉成就；讲解了性激素在性生殖过程中的作用、与第二性征等的关系、性激素分泌的调节、生体合成和人工合成等现代科学知识；介绍了性激素制剂及其在医学、畜牧业中的应用；并简略讨论了性激素研究的未来。可供中等文化水平以上的干部、医务工作者和生物学、医、农等方面的师生阅读。第二版作了全面增订，补充了近年来有关性激素研究的新进展，对性激素的发现史也作了补证。

性 激 素 的 发 现

第 二 版

阮芳赋 编著

责任编辑 谢 诚

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院开封印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1979 年 7 月第 一 版 开本：787×1092 1/32

1983 年 11 月第 二 版 印张：5 7/8

1983 年 11 月第二次印刷 字数：111,000

印数：33,031—39,230

统一书号：13031·2435

本社书号：3335·13—10

定 价： 0.75 元

目 录

第一版前言	iii
第二版前言	v
一 基础知识	1
(一) 从生物学方面看性激素	1
1. “性”的现代概念	1
2. “激素”的现代概念	21
(二) 从化学方面看性激素	24
1. “甾体”的化学	26
2. “性甾体”的化学	29
二 性激素发现的远古背景	31
三 性激素: 现代的发现	37
(一) 睾丸移植、睾丸提取物之谜和卵巢内分泌的发现	37
(二) 得到了性激素的结晶	44
(三) 性征和生殖过程奥秘的揭开	49
1. 胎儿的性激素分泌及其作用	49
2. 性激素与附性器官	58
3. 性激素与副性征	62
4. 控制者受到控制: 性腺-垂体-下丘脑系统	70
5. 月经周期	82
6. 性激素与妊娠	91
7. 性激素与精子的生成和成熟	96
8. 性激素与青春期和更年期	99

9. 人类生殖过程的复杂环节和性激素的广泛作用	106
10. 性激素与体嗅、嗅觉和“外激素”	108
(四) 性激素的“性外作用”	112
1. 性激素与物质代谢	112
2. 性激素与皮肤色素沉着	115
3. 性激素与神经精神活动	117
(五) 性激素的生体合成和人工合成	118
1. 人体内性激素的种类及其效能的比较和相互作用	118
2. 人体内的留体器官和性留体的生体合成	122
3. 性激素的人工合成	125
四 性激素: 古代的发现	129
(一) 医学史上的新篇章	129
(二) 现存最早的性激素提取的记载	131
(三) “秋石”漫话	140
五 性激素在医学和畜牧业中的应用	151
(一) 对自然的模拟——人工月经周期	151
(二) 临床诊断的武器——下丘脑-垂体-卵巢-子宫机能试验	152
(三) 缺则补之, 盛则抗之 ——代替疗法和对抗疗法	154
(四) “抗生育”的利器 ——口服避孕药	157
(五) 性激素的“性外作用”用处多	163
(六) 性激素制剂及其在临床上的应用	165
(七) 性激素在畜牧业中的应用	167
六 展望未来	171

第一版 前 言

性激素的发现，是二十世纪化学、生物学和医学的重大成就之一。

二十世纪初，甾体化学奠定了基础。大约在二十年后，人们从人尿中发现了性激素。不久，就证明性激素乃是甾体化合物。对性甾体激素的生物化学和生理学研究的迅速发展，使“生殖内分泌学”得以确立。人类对性和生殖过程的认识焕然一新。假如说，过去人们对性、性征、性周期和生殖过程的认识，只不过是外在现象的描述，那么，性激素的发现便使人类进入到对性生殖过程内在机理的阐明。而随着生殖内分泌学、甾体化学和有机合成的发展，在四十到五十年代，导致新型的性激素制剂——口服避孕药的出现，则进而使人类掌握了控制生育的利器，并开辟了寻求更理想的生育控制方法的广阔途径。当然，计划生育方面的新创造，仅仅是性激素实践应用的一个侧面。在医学和畜牧业中，性激素及其制剂，也给人类提供了多方面的帮助。

令人振奋的是，早在十一世纪，北宋年代，我国便发现了性激素的重要生理作用，并能从大量人尿中成功地提取出相当纯净的性激素结晶制剂，应用于临床，取得了很好的效果。这一光辉的历史成就，使得现代西方的科学家也大为叹服，他

们说：“中国人在好几百年以前就已勾画出二十世纪优秀的甾体化学家在二十到三十年代所取得的成就”，“这是医学史上卓著的新篇章”。对于性激素发现的历史回顾，将加强我们继承和发扬中国医药学这一伟大宝库的决心和信心。

本书是一中级科学普及读物。它通俗地从什么是性、什么是激素、什么是性激素、什么是甾体以及男、女性生殖系统的结构和机能等基础知识讲起；然后展开地谈到近代和古代性激素发现的过程，并介绍现代对性激素及其与性生殖过程的关系等方面的新认识，以及性激素在医学和畜牧实践中的应用；最后对性激素的科学研究和实践应用的未来，提出一点粗略的展望。

在编写中，参考并引用了国内外多种书刊。由于这是一本通俗性的小册子，恕不一一注明出处。谨向所引用的资料和图片的作者和出版者表示衷心的感谢。

阮芳赋

1978年9月

第二版前言

本书第一版发行之后不久，就脱销了。这对作者当然是一种欣慰和鼓励，同时，也就带来了一种义务和责任：应该把人类对性激素的认识的新进展补充进去。第二版中，正是主要把近年来对性激素及有关内容的某些新发展，按照第一版的纲目，综合进去。在此谨向第一版、第二版内所引用的资料的原作译者和出版者表示衷心的感谢和敬意。

阮芳赋

1982年10月

一 基础知识

(一) 从生物学方面看性激素

顾名思义，“性激素”就是与“性”直接有关的“激素”。因此，要明白什么是“性激素”，就必须先搞清楚什么是“性”，什么是激素。

1. “性”的现代概念

什么是性？也许有人会觉得这个问题很简单，“性”不过就是男、女两性的差别罢了。其实，问题比想像的要复杂得多。

试问，男、女两性的差别到底表现在哪些方面？其中，最初的差别又是什么？什么东西决定着胎儿是男还是女？

人类经过长期的研究，才逐渐搞清了这些问题。在现代科学概念中，“性”的差别体现在遗传上、化学上、解剖上、生理上、心理上等各个方面，下面分别加以介绍。

(1) 遗传上的性：性染色体和性染色质

性染色体 在“性”的差别中，起决定作用的乃是存在

于父、母“生殖细胞”中的“性染色体”。

大家知道,人体是由细胞构成的。“细胞”很小,平均来说,细胞的直径只有 10—30 微米^①。人的眼睛只能分辨出 100 微米(0.1 毫米)以上的东西,因此,细胞就是肉眼视界以下的细物了。

然而,细胞虽小,它的结构却很复杂。细胞由细胞膜、细胞质和细胞核三部分构成(图 1)。细胞膜就是细胞的边

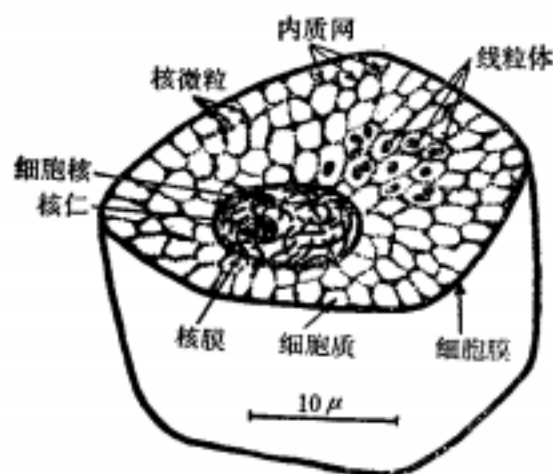


图 1 细胞的结构(立体模式图)

界,很薄,平均厚度只有 75 埃^②。细胞质是充满在细胞内的半透明物质。细胞质里面又有许多重要的细微结构,叫“细胞器”,例如线粒体、内网器、内质网、溶酶体等等(图 2)。细胞核是细胞的核心部分。它的表面也有薄薄的膜,叫“核膜”,核膜里面是“核质”,核质中有一个或数个圆形的“核仁”。我们

① 1 微米 (micron, μ 为代号) = 10^{-3} 毫米。

② 1 埃 (Angstrom, $\text{\AA}$ 为代号) = 10^{-10} 毫米。

所要讨论的“染色体”，也就在核质里面。

构成人体的数以“百万亿”计的形形色色的细胞，从性生殖和遗传的观点来看，可以分为两大类。一类叫“体细胞”，就是构成人体的骨骼、肌肉、皮肤、脑、脊髓、心、肝、脾、肺、肾、胃肠、膀胱、子宫等等器官的细胞，种类繁多，占人体细胞的大部分，是维持个体生命活动所必不可缺的；另一类叫“生殖细胞”（又叫“性细胞”），只有两种细胞属于生殖细胞，就是男性的“精子”和女性的“卵子”，是专门传种接代的细胞，是维持种族的延续所必不可缺的。



图2 细胞的结构(电子显微镜下,模式图)

“卵子”是人体中最大的细胞(图3),直径达100—200微米,“精子”(图4)则较小,直径约60微米。

“体细胞”和“生殖细胞”在结构上最重要的一个差别,就是染色体的数目不同。

染色体是细胞核的核质里面包含的一种棒状小“器官”(图5),它们是由脱氧核糖核酸(DNA)和蛋白质(主要是“组蛋白”)盘绕在一起构成的。

脱氧核糖核酸和蛋白质是构成生命物质基础的两种最重

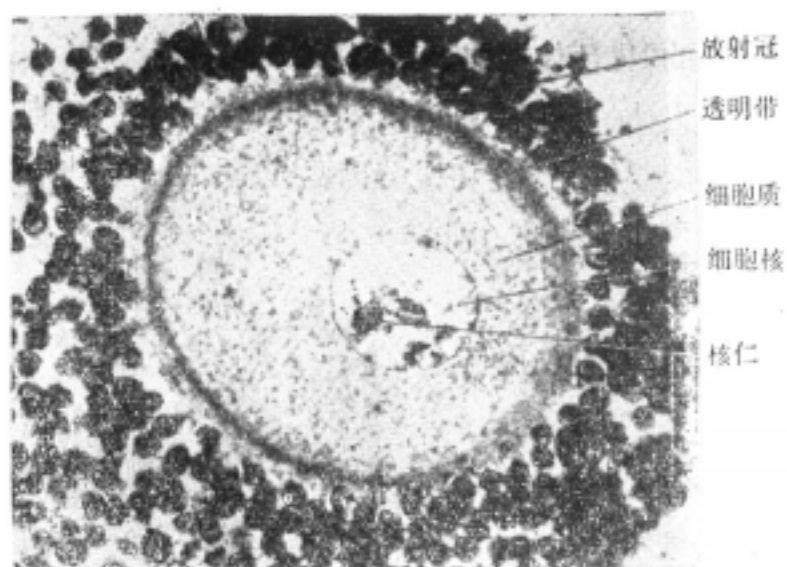


图3 卵细胞(光学显微镜下)

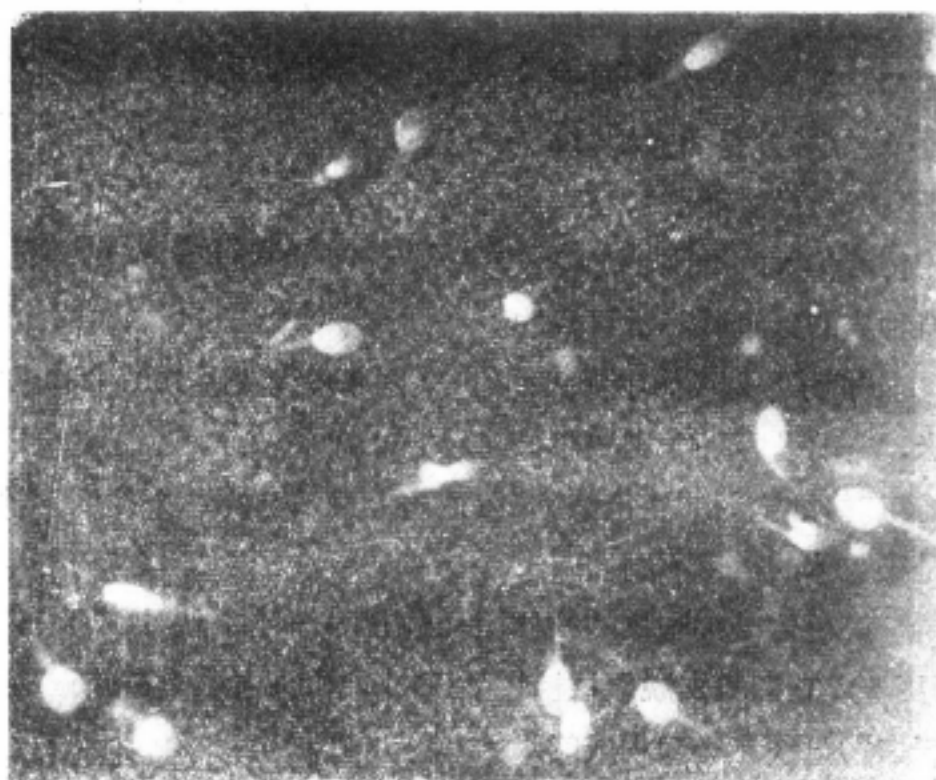


图4 精子(荧光显微镜下)

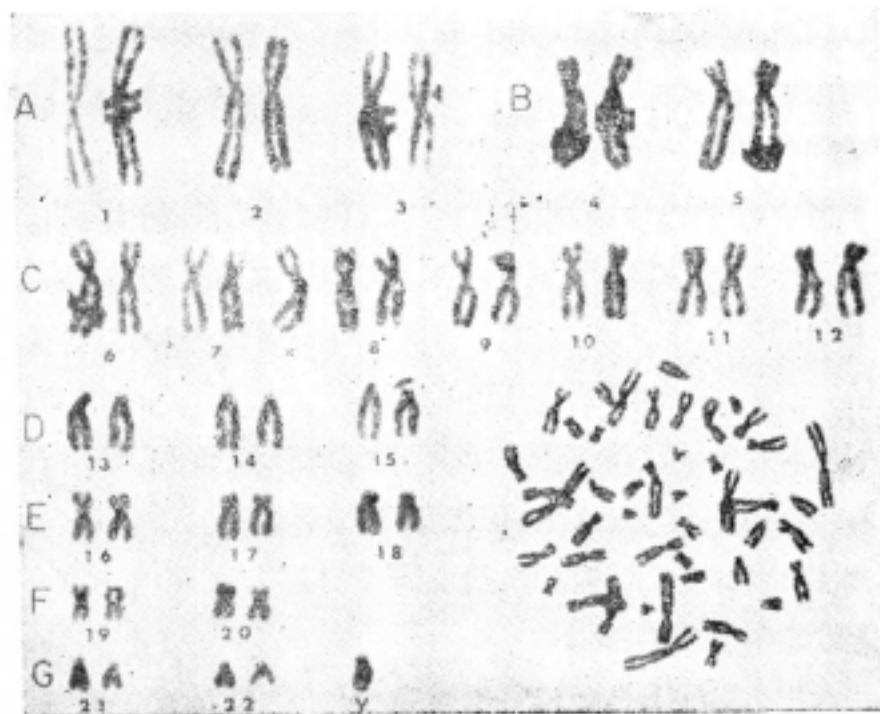


图5 人体细胞的染色体(正常男性,拉丁字母为分组,阿拉伯数字为编号)

要的高分子物质①。

蛋白质,由氨基酸以肽键相结合而构成。两个氨基酸构成二肽,三个氨基酸构成三肽,许多个氨基酸构成多肽,多肽进一步组成了蛋白质。构成人体蛋白质的氨基酸只有20种,由于它们的排列组合不同,能构成多种不同的蛋白质。据估计,人体中的蛋白质分子多达100,000种,它们分别由几十

① 分子都是由原子组成的。根据组成分子的原子的种类和数量,可以计算出该分子的分子量。例如,氢分子(H_2)由二个氢原子构成,分子量是2.0158(氢原子的原子量是1.0079, $2 \times 1.0079 = 2.0158$),这是最小的分子了。蛋白质的分子量,大的可达数千万,一般的也在一万以上;核酸分子更大,较小的核糖核酸,分子量也达2万5千左右,较大的脱氧核糖核酸分子,分子量可高达12亿,所以将蛋白质和核酸称为“高分子物质”。

个、几百个、几千个氨基酸组成(例如,参与构成染色体的“组蛋白”,就是一种可溶于水,含组氨酸、赖氨酸、精氨酸等碱性氨基酸达 20—30% 的蛋白质)。

蛋白质在人体中是很重要的。例如,酶就是蛋白质。酶乃是人体中催化各种化学反应的生物催化剂。没有酶,人体的生命活动就不可能维持。一种酶只能催化一种化学反应。目前,已经确认的酶约有 1100 种。正是由于所包含的蛋白质和酶的种类不同,造成了物种不同(同属动物,但人不同于牛马),个体有别(同属人类,但张三不同于李四),器官各异(同一个体,但心脏的结构和机能不同于肝脏),表现出丰富多彩、极为繁复的生命现象。

人生人,而且儿女和父母常常相似,这就是遗传现象。现在知道,后代个体与亲代有相似的遗传性状,乃是通过后代个体中的蛋白质、酶和亲代的相同而体现出来的。而蛋白质、酶的特异性,则是由它们的结构决定的。因而,遗传的问题,就归结为,个体的蛋白质合成是怎么控制的,也就是,亲代如何将蛋白质合成的“指令”——即构成蛋白质、酶的氨基酸的种类、数量和排列顺序这些信息,传给后代。现在已经清楚,这些信息——所谓“遗传密码”,就包含在细胞核内染色体的脱氧核糖核酸中。

脱氧核糖核酸,是核酸的一种。核酸由戊糖(五个碳原子的糖)、磷酸和碱基组成。若所含戊糖是“核糖”,这种核酸便叫做“核糖核酸”(RNA);若所含的戊糖是“脱氧核糖”,便叫“脱氧核糖核酸”。核糖核酸主要含在细胞质内;脱氧核糖核酸主

要含在细胞核内，与组蛋白相结合，形成染色体。

构成核酸分子的碱基有腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、尿嘧啶和胸嘧啶五种有机化合物。在核酸分子中，这五种碱基，三个一组，三个一组地排列起来，便组成了“遗传密码”，即每一组碱基，代表一种氨基酸，例如“腺嘌呤-尿嘧啶-胸嘧啶”代表蛋氨酸，“鸟嘌呤-胞嘧啶-尿嘧啶”代表丙氨酸，20种氨基酸都有特定的碱基“遗传密码”和它们相对应。六十年代，这些“密码”被科学工作者全部破译出来了，这是二十世纪生物科学的重大成就之一。

由于脱氧核糖核酸分子很大，里面有许许多多三个碱基一组的密码子（“三联体密码”），可以带许许多多遗传信息。假如把一个密码子比作一个“字”的话，那么，一个细胞里脱氧核糖核酸所含的字数，足可以排印成上千部书！原来遗传学上所说的决定遗传的“基因”，就是脱氧核糖核酸分子的一个节段，即一个遗传信息单位，决定一种特异性的酶或蛋白质分子的结构，即“一个基因/一种酶”或“一个基因/一条多肽链”，基因中的每个遗传密码分别决定一个特异性的氨基酸在多肽链上的位置。

染色体上的脱氧核糖核酸从亲代带来了遗传信息，它把这种信息复制到分子较小的核糖核酸上。这种核糖核酸再把脱氧核糖核酸分子带来的遗传信息，传送到细胞质中的“核微粒”那里去，所以称它为“信使核糖核酸”（mRNA）。核微粒分布在细胞质中的内质网上（图2），它是细胞中的蛋白质合成中心，把信使核糖核酸带来的遗传密码一一翻译出来，制造

出氨基酸种类、数目和排列顺序不同的酶和蛋白质来。由此便可见染色体的重要作用,它决定着酶和蛋白质的合成,决定着遗传的面貌。

人体细胞中染色体的数目现已确定是 46 个,即 23 对。23 对染色体中,有 22 对是男、女两性都一样的,称为“常染色体”(或称“体染色体”),但有一对是男、女两性不同的,称为“性染色体”。两个“性染色体”分别称为“性染色体 X”和“性染色体 Y”。人体的性别正是由性染色体所决定的。在男性,细胞中的性染色体是 X 和 Y(称为“XY 型”,图 5);在女性,细胞中的性染色体是 X 和 X(称为“XX 型”)。可见,性染色体 Y 的存在,是决定男性形态所必需,也就是说, Y 染色体带有决定男性的基因。

体细胞和生殖细胞在染色体数目上有什么差别呢? 这种差别是怎样形成的? 胎儿的性别又是怎样决定的呢?

体细胞含有 46 个染色体。细胞通过分裂而繁殖。体细胞分裂成的两个新细胞中,染色体数目仍然是各含 46 个。但,成熟的生殖细胞,却只有 23 个(22 个常染色体加上一个性染色体)。这是因为在生殖细胞的分裂发育过程中,染色体数目只有原数的一半,即所谓“减数分裂”。这样一来,固然在卵子中,都是 22 个常染色体加上一个性染色体 X,但是,在精子中,却有半数精子是 22 个常染色体加上一个性染色体 X,另有半数精子却是 22 个常染色体加上一个性染色体 Y。当发生受精形成“合子”时,染色体便重新合为 46 个。假如卵子(含性染色体 X)和含有性染色体 X 的精子发生受精,合子是

22 对常染色体加上性染色体 X 和 X (“XX 型”), 胎儿便是女性; 假如卵子 (含性染色体 X) 和含有性染色体 Y 的精子发生受精, 合子是 22 对常染色体加上性染色体 X 和 Y (“XY 型”), 胎儿便是男性。这便是遗传上的性分化 (图 6)。由此可见,

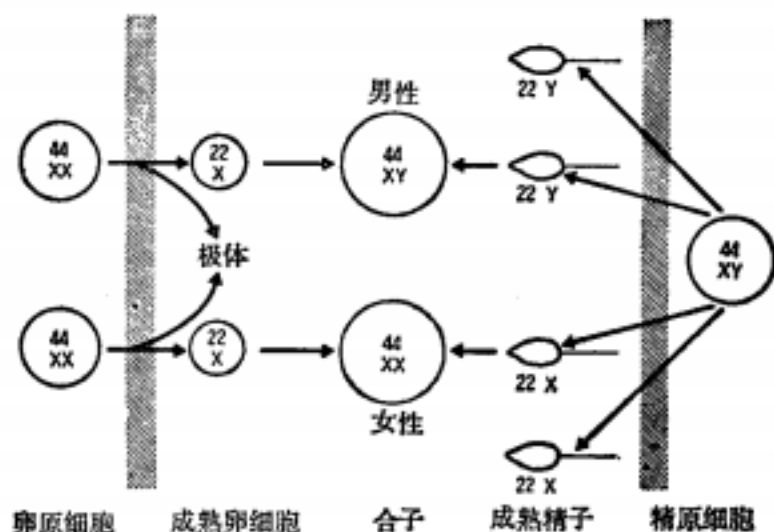


图 6 生殖细胞的分裂和性别的决定

胎儿性别的决定, 取决于父亲的带有何种性染色体的精子进入到卵子, 因此, 旧日常常将生男还是生女的责任推给女方, 是毫无科学根据的封建偏见。当然, 懂得了男、女性别决定的科学道理, 也不是要把责任推给男方。事实上, 一次射精, 精子数目达几亿之多, 是哪一个精子进入到卵子, 完全是偶然的随机事件, 不是人的主观意志所决定的。

有一些性分化上的异常, 就是由于性染色体的异常分布, 常常是由于性染色体 X 数目少了 (单体性) 或多了 (多体性)。例如, “先天性卵巢发育不全症” (“普通吐纳 [Turner] 氏综合

征”)的染色体数目只有 45 个,包括 22 对常染色体和一个性染色体 X (缺一个 X,为“XO 型”),表现为性别畸形的女性,性腺发育不全,身体矮小,并具有蹼状颈、阔胸、肘外翻等缺陷性状。再如,“原发性小睾丸症”(“普通克利弗脱 [Klinefelter] 氏综合征”、“先天性睾丸发育不全症”),染色体总数为 47,性染色体有两个 X 和一个 Y (“XXY 型”),患者虽为男性,但乳房肥大,睾丸微小,不生成精子,无生育能力。又如,“超雌”,染色体总数也是 47,比正常女性多一个 X 染色体,有三个 X 染色体 (“XXX 型”),外貌为女性,但性发育幼稚,原发性无月经,伴有智力低下。

性染色质 在体细胞中,性的差别有什么特殊的形态表现吗?有。譬如,白血球就有性别的差异。女性的嗜中性白血球的多形核上常有鼓槌状小体(图 7a 中箭头所示),男性便不大有。这便是白血球形态上的性别差异。由于这种形态



图 7 白血球上的性染色质小体 (a. ♀, 女性; b. ♂, 男性)

差别是染色质团块所形成的,所以又称为“染色质上的性”、“性染色质小体”,或称“细胞核性染色质”,简称“性染色质”。现在知道,性染色质小体是由一个在遗传上不活动的 X 染色

体所形成的。正常男性是“XY型”，只有一个X染色体，一般不形成性染色质小体，正常女性是“XX型”，有一个X染色体在遗传上不大活动，常形成染色质小体。假如性染色体数目异常，如呈“XXX型”（“超雌”），则可以有两个染色质小体存在。也就是说，染色质小体数目一般等于所含X染色体数减一。若在男性个体也发现存在性染色质小体（即“染色质阳性”），常表明其存在染色体异常。例如原发性小睾丸症，染色体为“XXY型”，便可以在嗜中性白血球的多形核上见到一个鼓槌状小体。现在还知道，性染色质小体现象，不仅多形核嗜中性白血球（幼稚的白血球只含有一叶核，称为杆状核白血球。成熟的白血球，核分叶，越老的核分叶越多，称为多形核白血球，可多至五叶），在其他不处在细胞分裂中的细胞（分裂间期细胞），例如颊粘膜细胞、毛根细胞等，亦可检查出来。

（2）性腺上的性：睾丸和卵巢

性腺又称“生殖腺”，在男性为睾丸（图8），女性为卵巢（图9）。

性腺是人体的“主要生殖器官”。生殖器官又叫“性器官”，所以性腺又叫“主性器官”。它既是生殖细胞——精子和卵子产生的地方，又是性激素——雄激素、雌激素和孕激素分泌的地方，在人体性生殖过程中起主要作用。

睾丸 位于阴囊内，呈卵圆形，左右各一。睾丸表面有坚韧的白膜，内部有许多纤维纵隔将睾丸分成许多小叶，小叶中有“曲细精管”（“精曲小管”），曲细精管互相交织成睾丸网，

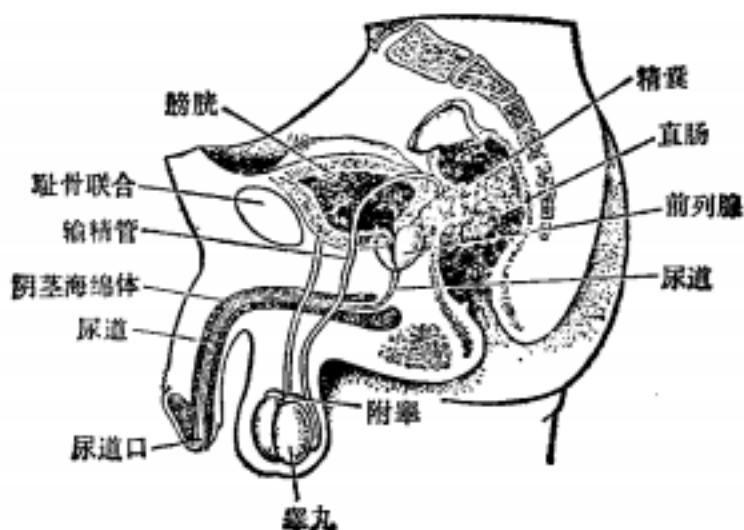


图8 男性生殖系统

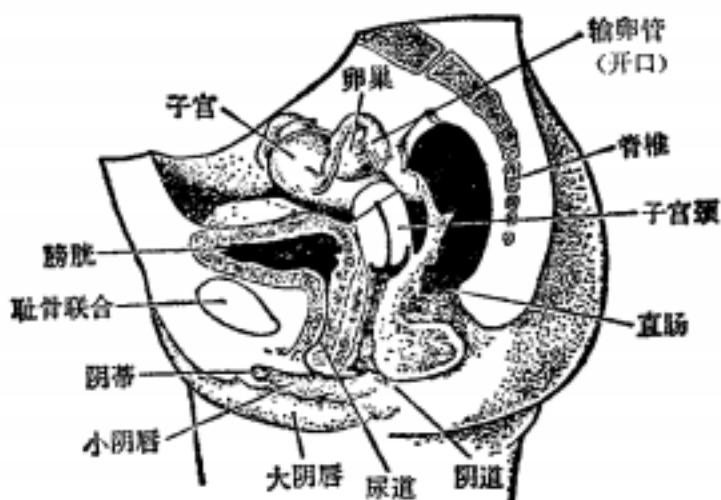


图9 女性生殖系统

经输出小管与“附睾”相延续(图 10、11)。青春期开始后,曲细精管上皮产生精子、由精原细胞几经分裂形成精子(图 12)。曲细精管之间的结缔组织中有“间质细胞”(图 13),间质细胞

是内分泌腺细胞，分泌性激素，特别是分泌雄激素（以“睾丸酮”为主）。

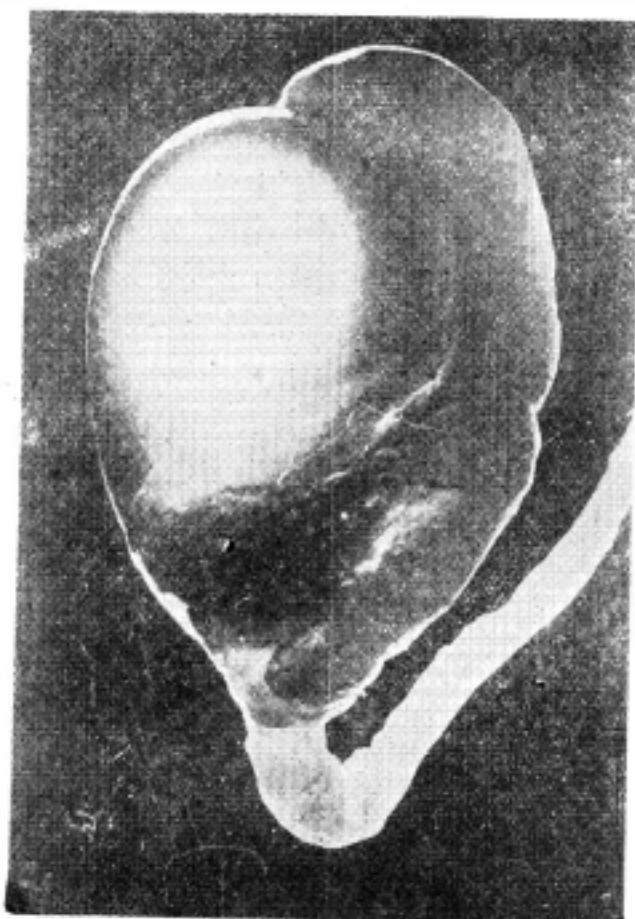


图 10 睾丸、附睾和输精管(实物,二十岁男性)

卵巢 位于骨盆腔内,为白色扁椭圆体,左右各一。生育年龄妇女卵巢约比拇指头稍大($4 \times 3 \times 1$ 厘米),重约 4—6 克。卵巢的表面有一层“单层立方上皮”细胞(称为“生发上皮”),在它的下面有一层致密纤维组织(称为“卵巢白膜”),再往内为卵巢的实质部分,分为皮质和髓质。皮质居外,是卵巢

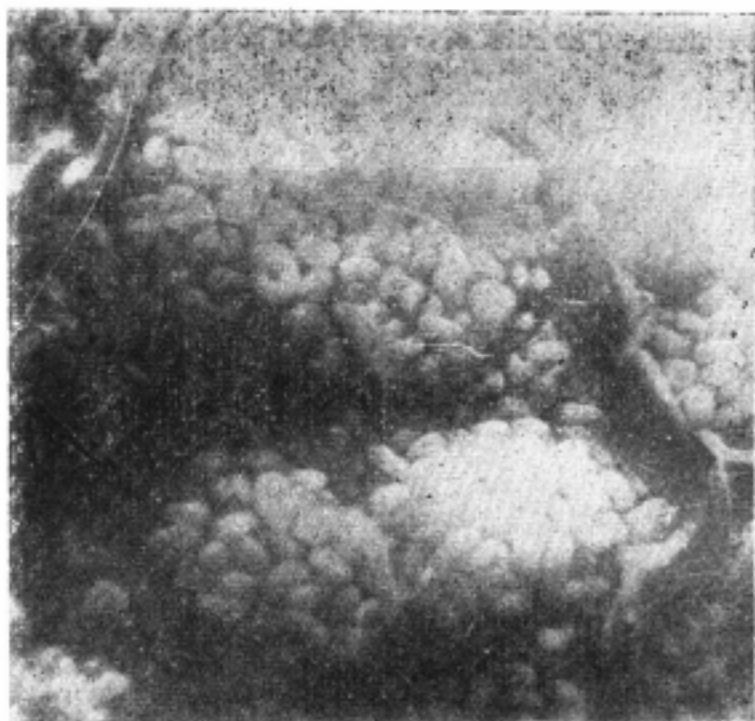


图 11 睾丸的内部构造

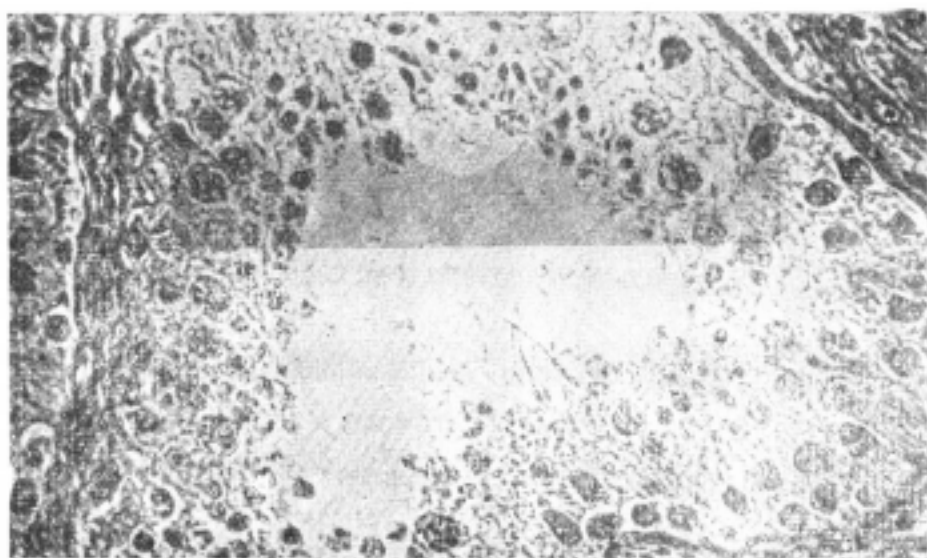


图 12 精子的生成

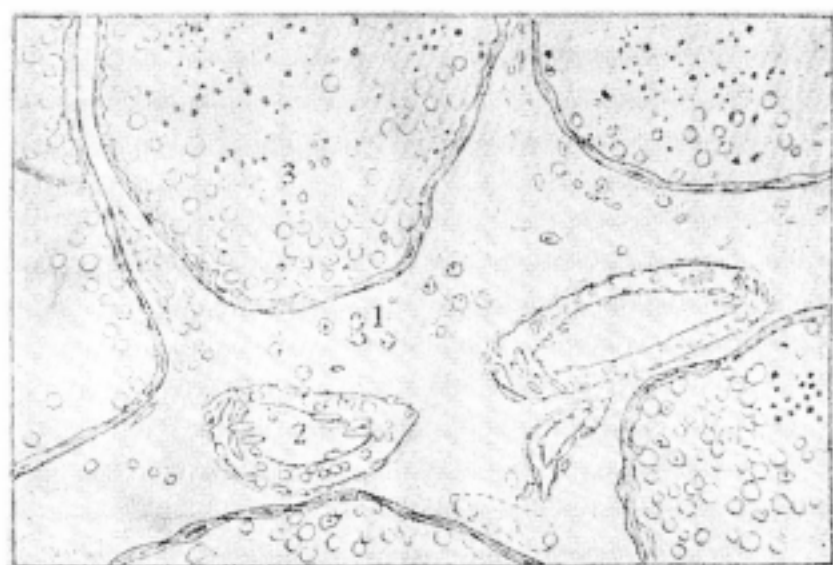
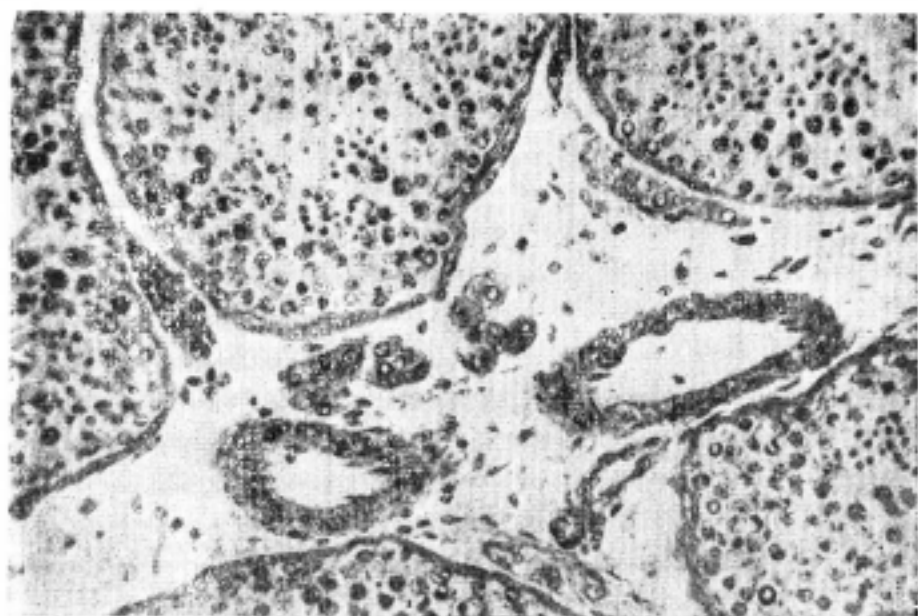


图 13 睾丸中的间质细胞

1. 间质细胞； 2. 间质组织内的小动脉； 3. 曲细精管

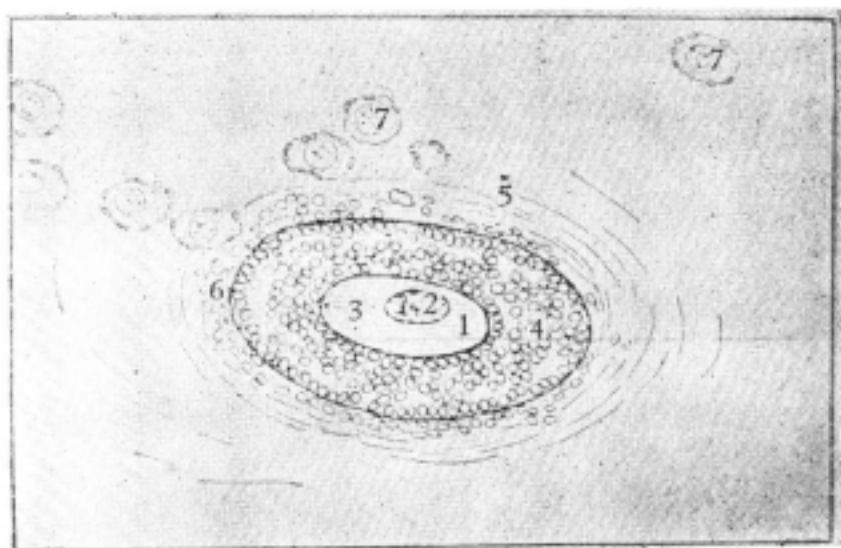
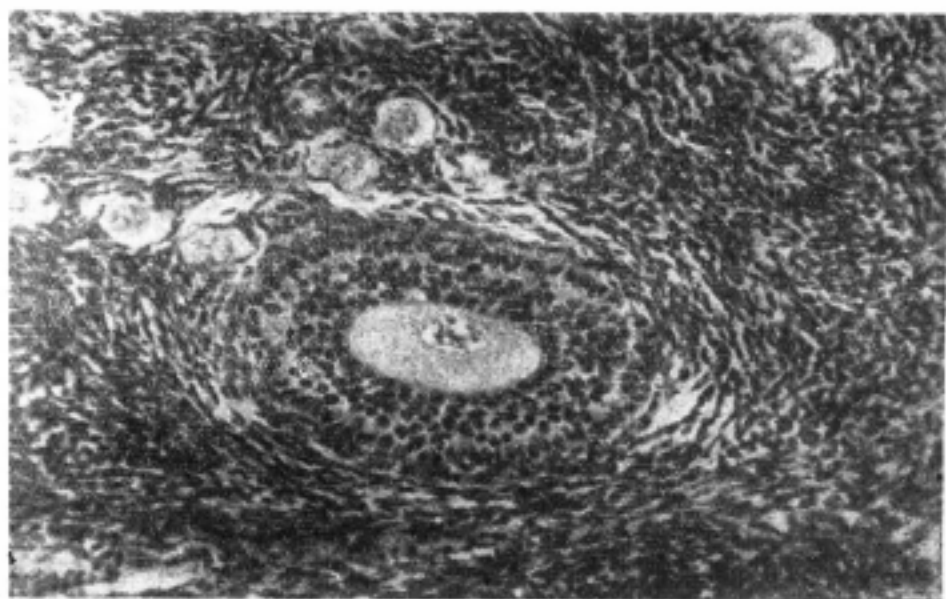


图 14 初级卵泡和次级卵泡

1. 卵细胞; 2. 卵细胞核; 3. 透明带; 4. 颗粒细胞;
5. 基底膜; 6. 卵泡膜内膜; 7. 初级卵泡

的主要部分。皮质内有许多处在不同发育阶段的“卵泡”。未发育的卵泡,称为“初级卵泡”,生下来时多达 200 万个,但不断退化,到性成熟期还约有一万个左右。生育年龄内,每月有几个初级卵泡发育为“次级卵泡”(图 14),但只有一个能发育到“成熟卵泡”,其他都中途退化成“闭锁卵泡”,后被吸收。成熟卵泡将其中的卵细胞排出,称为“排卵”,排出的卵细胞就是卵子(图 3),而成熟卵泡排出卵子后剩余下来的部分,开始因卵泡膜血管破裂,血液溢入卵泡腔内,故称为“血体”;后来由于留在卵泡内的颗粒细胞增生,细胞质内出现黄色颗粒,这些细胞称为“黄体细胞”,卵泡内膜细胞也出现黄色颗粒,则称为“卵泡膜黄体细胞”,这时“血体”便变成了“黄体”,黄体最大时直径可达 1—3 厘米,约占整个卵巢的三分之一。假如排出的卵子没有受精,黄体在排卵后九天便开始退化,变成“白体”,后来也逐渐被吸收而消失(参阅图 34)。

卵泡膜的内膜细胞(图 14)和黄体都能够分泌性激素(雌激素和孕激素)。

睾丸和卵巢是由胚胎称为“生殖嵴”的一小部分发育而成的。性染色体 Y 的存在,使生殖嵴在胚胎第 7 周时发育为睾丸,而两个性染色体 X 的存在,则使生殖嵴在胚胎第 9 周时发育为卵巢。可见,性腺的分化是由染色体上的性分化所决定的。

(3) 生殖道和外生殖器上的性

生殖道 男性生殖道包括附睾、输精管、射精管以及尿

道;此外,还有精囊腺、前列腺和尿道球腺等附属腺体与之相通连(图8)。

附睾,与睾丸输出小管相延续,是一高度卷曲的细管,总长度达4—6米。从睾丸曲细精管产生的精子是缺乏活动能力的,生育力几乎等于零,它们要在附睾中停留5—25天(平均12天),才能在生理上成熟,获得使卵子受精的能力。附睾还有吸收解体精子的机能。

精囊腺,分泌一种淡黄色粘稠的碱性液体,其中主要成分为果糖、枸橼酸和前列腺素。其碱性可对阴道和子宫颈部酸性物质起中和作用,而有利于精子的生存和活动。果糖可被精子直接利用。精子本身在附睾内的活动能力很差,和果糖接触后,才获得正常的活动能力。前列腺素(二十个碳的不饱和脂肪酸,是作用广泛的一种激素)也与精子的成熟有关,有人报告说每毫升精液中含前列腺素E(人体分泌的前列腺素现已发现16种以上,E是其中的一类)不足11毫克时,精子就不能成熟,可导致男性不育症。

前列腺,分泌一种乳白色浆性液体,也呈碱性。前列腺分泌液中还含有大量“透明质酸酶”,这种酶在精液中为精子开路,使精子容易穿过子宫颈的粘液栓和卵细胞的透明带(图3),在受精过程中起到一定的作用。前列腺分泌液中也含有前列腺素等。

女性生殖道包括输卵管、子宫和阴道(图9)。

输卵管,左右各一(图15),长8—14厘米,在远端开口处为“伞部”(“繖部”),与卵巢并不相连,但很邻近,卵巢排卵入

腹腔后,伞部将其吸入(图 37),卵子便进到输卵管内。受精发生在膨大的“壶腹部”。输卵管壁为平滑肌,肌纤维收缩时,引起输卵管蠕动,有助于受精卵向子宫输送。

子宫,呈倒置扁梨状(图 15),壁厚腔小,平均长、宽、厚分别为 $7.5 \times 5 \times 2.5$ 厘米,其下三分之一称“子宫颈”。“子宫内膜”由上皮(单层柱状上皮)和结缔组织(称为“固有膜”,含有血管、神经以及子宫腺体等)构成。子宫内膜下面是很厚的平滑肌构成的“子宫肌

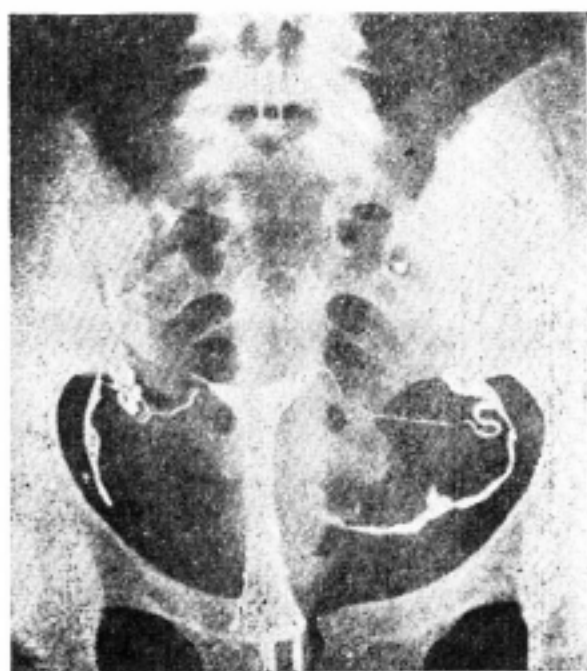


图 15 子宫输卵管 X 线造影图

层”,具有较强的收缩能力。子宫颈能分泌少量碱性粘液,有利于精子的活动。

阴道,是一前后略扁的肌性管道,伸缩性较大。其粘膜上皮为“复层鳞状上皮”。上皮细胞富含糖元,可被阴道内一种细菌分解成为乳酸,因而,阴道内呈酸性,不利于致病菌的生长,是人体的一种抗感染的防御屏障。但是,酸性环境也不利于精子的生存和活动。精液中精囊腺、前列腺等分泌物的碱性具有中和阴道酸性的作用,从而保证精子的存活和活动能

力。

外生殖器 男性外生殖器包括阴囊和阴茎；女性外生殖器包括阴阜、大阴唇、小阴唇、阴蒂、前庭、前庭球、前庭大腺、尿道口、阴道口、处女膜(或处女膜痕)和阴唇系带等结构。

看起来，男、女性的生殖道和外生殖器迥然不同(其实它们，特别是外生殖器，具有共同的来源)，但是，生殖道和外生殖器的差别，并不是性别差异中具有决定意义的东西。无论是在母体内的胚胎发育还是离开母体后的生后发育，生殖道和外生殖器的发生、发展完全取决于性激素的作用。

(4) 体形上的性：副性征(第二性征)

正常成年人在身体外形上的性别差异是显著的。这种差异是从青春期开始(女8岁、男10岁)以后逐步形成的。生下来就已成形的生殖器上的差别，可称为“主性征”、“第一性征”，青春期才成形的非生殖器本身的差别，则称为“副性征”或“第二性征”，包括男性的长胡须、高大的体格、粗壮的肌肉、突出的喉头、声音的低调等等；女性的不长胡须、骨盆的宽大、乳腺的发达、丰满的体脂、声音的高调等等。第二性征的出现和维持，也完全是性激素作用的结果。

(5) 社会心理上的性

在现代社会中，男、女性的装束有别，在待人接物、职业状况等方面也各有特色，在心理学上，也有关于男、女性在情感、

爱好、性格等方面的或多或少的差别的描述,这些都是属于社会心理上的性别差异。虽然,曾有人把这些差异称为“第三性征”,但是,实际上它的形成和发展比体形上的性别差异——“第二性征”还要早好几年。现在一般认为,在两岁左右,幼儿便形成了把自己当成“男孩”或“女孩”的基本社会心理特点,在衣着、发式、梳装习惯等方面便表现不同。当然,这些特点的形成是社会的,是来自父母、兄弟姐妹、保育人员以及周围其他人的交往养育过程,并不断被强化。客观研究表明,即使把一个在性腺和生殖器上实是男性的幼儿有意当成女孩来养育,或相反地把一个女婴有意当成男孩来养育,他们后来在社会心理上的性别特征,却正是与他们所养育的“性”一致,而与他们解剖生理上的性别相反。可见,在社会上作为一个“男人”或“女人”的心理性别特征,是社会因素所决定的,而并非生物学地为性器官和性激素所先天地决定的。对于人类性别心理学特征的这一现代研究,也是马克思关于“人的本质是一切社会关系的总和”这一著名论断的一种自然科学佐证。

上面简略地回答了什么是“性”这个问题,讨论了“性”的差异在遗传上、性腺上、生殖器上、副性征上和社会心理上的表现,并提示了性激素在几种性征形成中的决定作用。为了搞清楚什么是“性激素”,下面就来回答另一个问题:什么是激素?

2. “激素”的现代概念

激素,又称内分泌素(旧曾音译为“荷尔蒙”),是人体内的

“化学信使”，它的分泌量很小，一般在“毫微克”甚至“微微克”（1克的十亿分之一）的水平，但作用却很显著，很重要。每一种激素所影响的器官或组织细胞，称为“靶器官”（若为腺体则

称为“靶腺”）或“靶细胞”，说明激素就像箭射向特定的靶一样，对体内的一定器官或组织细胞产生特定的生理作用。

在人体的运动、血液循环、呼吸、消化、泌尿、生殖、内分泌和神经这八大系统中，神经系统和内分泌系统是控制全身的调节系统。

神经系统主要由“神经元”（图16）构成。神经元通过它的轴突传达控制信息，所以神经系统可以比作是人

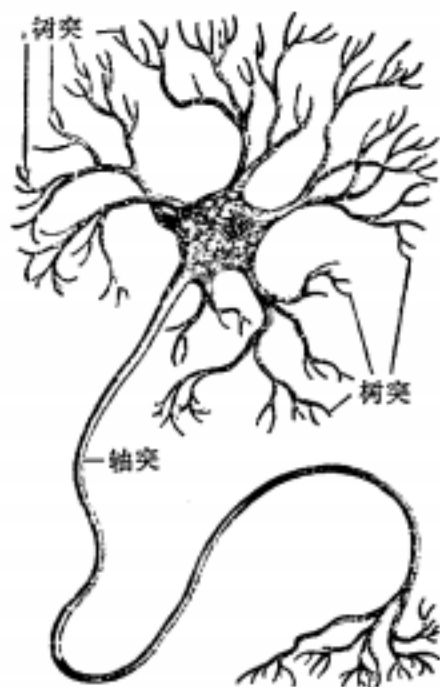


图16 神经元

体内的“有线通信”，控制信息以“神经冲动”的方式，通过特定的通路——密布于全身的“神经”送到各器官系统。内分泌系统则是一种“无线通信”，通过分泌（图17）特殊的化学物质——“激素”，以体液（血液和组织液）传输的方式，弥散性地把控制信息送到各器官系统。

近年来对于内分泌腺及它们所分泌的激素的研究，进展很快。不但对早已熟知的专门分泌激素的“专职”内分泌腺

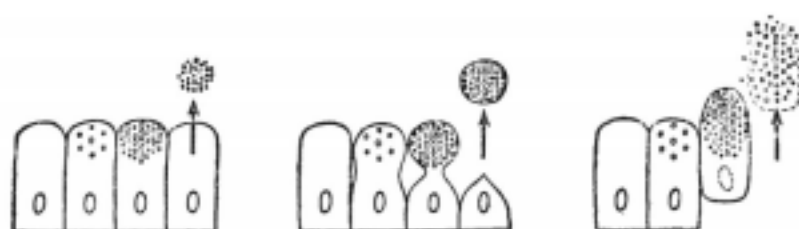


图 17 腺细胞的三种分泌方式

体,例如甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺、垂体(图 18)等所分泌的已知的激素(如甲状腺分泌的甲状腺素、胰岛分泌的胰岛素,等等)的作用和作用机理有新的认识,而且又新发现了它们还分泌一些过去不知道的激素(如甲状腺还分泌降钙素,胰岛还分泌胰高血糖素,等等);对于多年来不能肯定其机能的“松果腺”、“胸腺”(图 18)等,也已证明它们确实分泌激素(如松果腺分泌黑色素紧张素,胸腺分泌胸腺素);此外,除原



图 18 人体的主要内分泌腺

表 1 人体内的激素

激素名称(常用简写)	产生部位	化学本质	主要作用
1 黑色素紧张素	松果腺	胺	抑制腺垂体促性腺激素的分泌
2 促甲状腺素	腺垂体 (垂体前部)	糖蛋白	刺激甲状腺分泌甲状腺激素
3 促肾上腺皮质激素 (ACTH)		39 肽	刺激肾上腺皮质的生长和分泌
4 卵泡刺激素 (FSH)		糖蛋白	促进卵巢中卵泡的发育和睾丸中精子的生成
5 黄体生成素 (LH)		糖蛋白	促进卵巢黄体 and 睾丸间质细胞的分泌
6 生长素		蛋白质(191个氨基酸)	促进生长发育
7 生乳素		蛋白质(205个氨基酸)	促使乳腺分泌乳汁
8 黑素细胞刺激素 (MSH)		22 肽	促进皮肤黑素细胞合成黑色素
9 抗利尿激素 (ADH)	下丘脑分泌, 神经垂体 (垂体后部) 释放	9 肽	减少尿量, 升高血压
10 催产素		9 肽	使子宫收缩, 乳汁排出
11 卵泡刺激素释放激素	下丘脑	10 肽	控制腺垂体激素的分泌与释放
12 黄体生成素释放激素		多肽	
13 生乳素释放激素		多肽	
14 生乳素抑制激素		10 肽	
15 生长素释放激素		14 肽	
16 生长素抑制激素(生长抑素)		3 肽	
17 促甲状腺素释放激素		多肽	
18 促肾上腺皮质激素释放激素		5 肽	
19 黑素细胞刺激素释放激素	甲状腺	3 肽	促进新陈代谢和生长发育
20 黑素细胞刺激素抑制激素		氨基酸	
21 甲状腺素 (T_4)		32 肽	
22 三碘甲腺原氨酸 (T_3)			
23 降钙素			降低血钙

(续表)

激素名称(常用简写)	产生部位	化学本质	主要作用
24 甲状旁腺素	甲状旁腺	蛋白质	升高血钙
25 胸腺素	胸腺	蛋白质	刺激机体产生淋巴细胞和抗体
26 胰岛素	胰岛	蛋白质	降低血糖
27 胰高血糖素	胰岛	29 肽	升高血糖, 增强心肌收缩力
28 胃泌素	胃	17 肽	刺激胃腺细胞分泌胃液
29 促胰液素	小肠上段 粘膜	多肽	刺激胰腺分泌胰液
30 胆囊收缩素-促胰酶素			刺激胰腺分泌胰酶、使胆囊收缩
31 “肠抑胃素”[如抑胃多肽]			抑制胃的分泌和运动
32 促肠液素			刺激小肠液的分泌
33 胆维丁	皮肤	甾体	促进小肠吸收钙
34 25-羟胆维丁	肝、肾		
35 1,25-双羟胆维丁	肾		
36 促红细胞生成素	肾、血浆	蛋白质	刺激骨髓制造红血球
37 肾素-血管紧张素	肝、肾、血浆	多肽	收缩血管、升高血压
38 肾上腺素	肾上腺髓质	胺	使心跳加强加快, 支气管舒张
39 去甲肾上腺素			使血管收缩, 血压升高
40 糖皮质激素[如氢化可的松]	肾上腺皮质	甾体	使血糖升高, 抗炎症、抗过敏等
41 盐皮质激素[如醛固酮]			保留水分和钠, 排出钾, 维持血量
42 雌激素[雌二醇等]	卵巢、胎盘	甾体	刺激附性器官发育, 维持副性征
43 雄激素[睾酮等]	睾丸、肾上腺皮质		促进精子生成, 刺激附性器官发育, 维持副性征
44 孕激素[黄体酮等]	卵巢、胎盘	糖蛋白	保证受精卵的着床、维持妊娠
45 绒毛膜促性腺激素(HCG)	胎盘		维持卵巢黄体, 促使其分泌雌激素、孕激素
46 绒毛膜生长素(HPL, HCGP)			促进生长, 促进代谢, 生乳
47 绒毛膜促甲状腺素(HCT)	卵巢	多肽	刺激甲状腺的分泌
48 松弛素			使骨盆松弛有利分娩
49 前列腺素	精囊腺、前列腺、子宫等	脂肪酸	具有使子宫收缩等广泛的生理作用
50 血管舒张素[缓激肽]	唾液腺、胰腺、汗腺等	9 肽	使血管舒张、毛细血管通透性增加
51 抑素(抑制素)	睾丸、卵巢	多肽	抑制垂体卵泡刺激素的分泌
52 胰多肽	胰腺	36 肽	抑制胃液、胰液的分泌, 抑制胆囊活动
53 性腺素	卵巢	多肽	促进垂体促性腺激素的分泌
54 8-精加催素(AVT)	松果腺	多肽	抑制性腺的功能

先知道消化道和胎盘并非专门的内分泌腺却也分泌激素外，又发现在肾脏、下丘脑、皮肤、精囊腺、前列腺、子宫等等人体内很多器官内都有内分泌细胞，分泌多种重要的激素（表1）。

总起来说，激素的作用主要是调节人体内糖、蛋白质、脂肪和水盐等物质的代谢过程以及与代谢有密切关系的生长、发育、生殖等基本生理过程。人们把其中专门（或主要）调节生殖过程的激素，合称为“生殖激素”。性激素就是生殖激素的一部分，此外，生殖激素还包括垂体的促性腺激素（卵泡刺激素、黄体生成素的总称）、生乳素、生长素，神经垂体的催产素，下丘脑的促性腺激素释放激素（卵泡刺激素释放激素、黄体生成素释放激素的总称），松果腺的黑色素紧张素，卵巢的松弛素，胎盘的绒毛膜促性腺激素，绒毛膜生长素，绒毛膜促甲状腺素以及前列腺素等。

激素的化学本质概括地说主要有二类，一类是含氮物质，包括氨基酸、多肽、蛋白质和胺类；另一类是甾体物质。还有个别激素属于其他物质（如前列腺素为一种脂肪酸）。性激素都是甾体物质。

（二）从化学方面看性激素

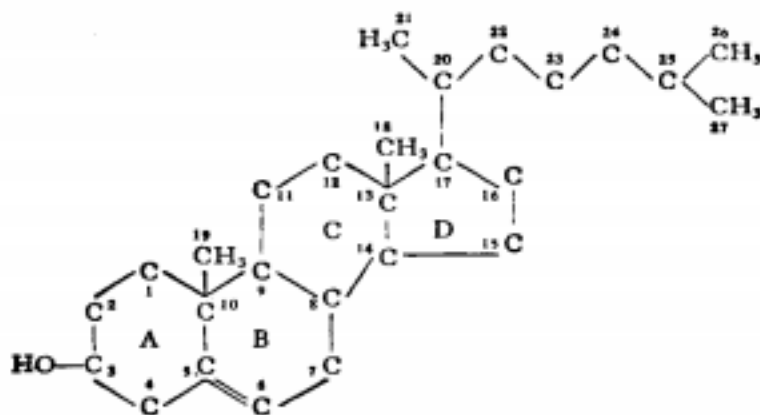
1. “甾体”的化学

甾字，古已有之。读〔zī〕与“淄”同，是地名，在山东临淄一带。现代，甾字被化学工作者取来作为一个象形字，表示

在动、植物界广泛存在的一类有机化合物——甾体化合物，读音为 [zai]。

有机化合物，就是含有碳原子的化合物。碳原子可以彼此连接成长长的“碳链”，或是成为封闭的多角形的“碳环”，然后再和其他原子（如氢、氧、氮等）连接，可以形成非常大的分子，一个有机物分子含有上百万个原子，并不罕见，前面讲到的蛋白质、核酸，特别是脱氧核糖核酸，都是很大的有机化合物分子；而且，由于碳原子以及所含其他原子的数目不同、结构不同，有机化合物的种数是非常多的，现在已知的有机化合物至少在 170 万种以上，而且，新的有机化合物还在不断地出现。

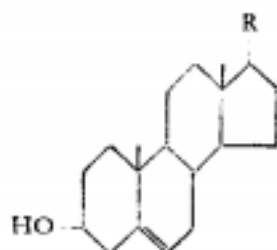
甾体化合物，或简称甾体，就是一种既含有碳链，又含有碳环的有机化合物，它所含有的碳环达 4 个之多并且不止一种，既有三个“六碳环”，又有一个“五碳环”。“胆固醇”就是最常见的一种甾体，我们就用胆固醇的结构式作为例子，来看看



胆固醇

甾体化合物到底是什么样子。

胆固醇共有 27 个碳原子,在有机化学上将它们统一编号如上结构式所示,并把 4 个环分别称为 A、B、C、D 环(这也适用于其他甾体化合物)。为了简便起见,常常不将结构式中的碳原子标出,而且,第 10 和第 13 这两个碳原子上连接的甲基也可不标出,再用一个“R”字来代表第 17 个碳原子上所连接的侧链,那么,胆固醇的结构式可以简化成下图:



这样一来,也就可以看出“甾”字的妙处。原来“甾”字中的“𠂔”就表示第 10、13、17 位碳原子上的三条侧链,“田”就表示骈合着的 A、B、C、D 四个碳环。“甾”字,现代就成了这类化合物的象形的专有名词了。

大家知道,带有“羟基”(OH)的一些有机化合物,叫做“醇”。胆固醇之所以称为“醇”,就因为它的第 3 个碳原子上带有一个醇羟基。之所以说它“固”,是因为它是最先发现的一种在室温下呈固体状态的醇类,不像酒精那样是液态的。之所以冠以“胆”,那是因为胆固醇主要由肝脏所制造,并且在胆汁中含有很多胆固醇。“胆石症”患者胆囊中的胆石,几乎都是胆固醇。胆固醇在有机化学中又称它为“胆甾醇”,因为它是一种甾体,含有“甾核”——就是连在一起的 A、B、C、D 四

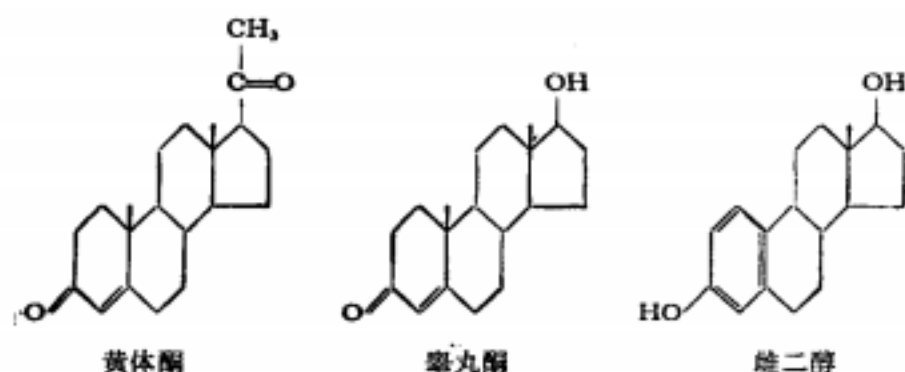
个碳环。同时，也常常把“甾体”称为“类固醇”（“固醇类”）。

胆固醇的名声似乎很坏。因为胆固醇过多了，会出现胆石、动脉粥样硬化之类的毛病。其实，正常量的胆固醇，是人体必不可缺的，它具有多种重要功用，例如，本书所要讨论的性激素，就是由胆固醇转变而成的。

除了胆固醇、性激素之外，人体内的肾上腺皮质激素、维生素D、胆汁酸等有重要生理功用的物质也是甾体。

2. “性甾体”的化学

性激素是胆固醇侧链断裂、结构转变而成。胆固醇有 27 个碳原子。性激素包括孕激素、雄激素和雌激素，它们的碳原子一个比一个少。孕激素只有 21 个，雄激素才 19 个，雌激素更少，只有 18 个。当然，作为甾体，它们的结构中一定保留有甾核。孕激素的代表物质是黄体酮，雄激素的代表物质是睾酮，雌激素的代表物质是雌二醇。看看这三种物质的结构，



就可以大体洞悉性激素这类物质的同与异了。

由以上结构式可以看出，黄体酮，在第 17 位上的侧链只有 2 个碳原子，而胆固醇却有 8 个，少了 6 个，所以碳原子总数由胆固醇的 27 个变成了黄体酮的 21 个，在第 3 和第 20 个碳原子上，黄体酮是“羰基”（即一个碳原子和氧原子相连，“ $C=O$ ”），含有这种基团的化合物，在有机化学上称为“酮”，所以这个主要由卵巢黄体分泌的 21 碳的甾体称为“黄体酮”。睾酮，第 17 位所接为羟基（“ OH ”），根本没有侧链，所以比黄体酮又少了 2 个碳原子，整个结构的碳原子总数降为 19 个，在第 3 位仍是酮基，主要由睾丸分泌，故称为“睾酮”。雌二醇，第 13 位上连的甲基也没了，比睾酮又少了一个碳原子，成了 18 个碳原子的甾体化合物，共有 2 个醇羟基（第 3、第 17 位），主要由女性的卵巢分泌，所以称为“雌二醇”。

异中有同，孕激素、雄激素和雌激素都有甾核，是甾体化合物，主要是由性腺分泌的，所以，这些性激素又叫“性甾体激素”（“性类固醇激素”），简称“性甾体”。同中有异，孕激素、雄激素和雌激素的结构有别，正是这种结构上的差别造成了它们功能上的相异。雄激素主要刺激雄性附性器官和副性征；雌激素主要刺激雌性附性器官和副性征；孕激素则主要作用于子宫，保证妊娠过程。这就是关于性激素的简单概念。下面将从人类对性激素的认识史出发，进一步具体阐明性激素的生理作用及其实际应用。

二 性激素发现的远古背景

人类出现在地球上已有二、三百万年的悠久历史。假如把人类对性器官和第二性征的观察作为对性激素认识的萌芽,那么,这一认识史就和人类的出现同样古老。退一步说,对性激素的认识的萌芽,也可以追溯到原始人类的畜牧业中对家养动物的阉割——性腺的切除,即“去势”。

人类从什么时候开始采用阉割术,现在还难以准确判断。不过,据现有的材料,我国大约在六、七千年前,便会驯养动物,出现了原始的畜牧业。“阉割”当然会是在畜牧业出现以后的事。

我国是世界上文化发达最早的国家之一,文字的出现也比较早。在今天已发现的汉字中,甲骨文是最古的一种。现在认为在甲骨文中便已出现阉割家畜的记载。

甲骨文,是“龟甲兽骨文字”的简称,也叫“契文”、“殷墟文字”。它是我国商殷王朝,利用龟甲兽骨,占卜吉凶,并在其上刻卜辞以及和占卜有关的记事的文字。

在甲骨文中,有一个豕字。据我国近代著名学者闻一多在《古典新义·释为释豕》中所作的考证,说这个字应“当释为豕。……豕、豨、豨、豨并与豕音同义通。豕去阴之称,通之于人,故男子宫刑亦谓之豕”。“豕”与雕琢的“琢”字也同音,意

义也有相通之处。雕琢总是要去掉东西的。“豕”就是将猪(豕, shǐ)的“阴”去掉,也就是“去势”,“豕”就是阉割了的猪。据此,可见我国至少在三、四千年前,便会进行阉割术,也就是说,已经对性腺的功用有所认识,并且把这种知识应用到实践中去。

我国牲畜的阉割应用很广,据医史学者范行准的考证,猪的阉割称为“豕”、“豨”;马的阉割称为“驢”或“扇”(即“骗”);牛的阉割称为“犍”;羊的阉割称为“羯、羯”;犬的阉割称为“猗”或“阉”;鸡的阉割称为“敦”或“制”,等等。

在古书中也有所记载,例如《周礼》中,对马的饲养、配种、产驹等都有比较详细的记载,在《周礼·校人》中说的“颁马攻特”,就是马的阉割。

为什么要阉割牲畜?大概有两方面的原因,一方面是生产力低下时,牲畜繁殖太多,粮秣不足,阉割可控制繁殖率;另一方面,则是由于观察到牲畜阉割后,可使动物性情变得温驯,便于管理、使役;并能获得肥膘,增加肉食品的产量,提高肉食品的质量;还可避免牲畜合群饲养时的早死、乱配,有利于育种工作。直到现在,这种阉割牲畜家禽的方法,还广泛地应用在畜牧业中。

印度,也是世界上文化发达最早的国家之一。印度有一部最古的宗教文献和文学作品的汇集,叫做《吠陀》,编订成集约在公元前十四世纪到公元前六世纪,也就是说,记录的是距今 3,000 年以前的事情,和我国甲骨文时代大体相当。《吠陀》是印度古语言梵语的音译,意思是“知识”。在《吠陀》中,已经

推荐用睾丸组织来治疗阳痿。阳痿是一种男性性功能障碍，就是阴茎不能勃起。睾丸组织中有雄激素，用雄激素治疗阳痿，直到今天还在医疗实践中应用着。

古希腊有一位学者，名叫亚里士多德（公元前 384—322 年），是距今二千多年前的一位哲学家、逻辑学家、自然科学家。他对生物学、生理学、医学也都有贡献。在亚里士多德的著作中，曾经相当精确地描写到睾丸与雄性的副性征的关系，他指出：幼禽阉割后便丧失雄性的特征，小儿阉割后到了成年声调仍然很高，性毛也不生长。

总之，在古代，无论东方、西方，都对性腺的生理作用有一定的认识，并且曾经有成效地应用到畜牧和医疗实践中去。当然，那时并没有“性腺”、“性激素”、“副性征”（“第二性征”）这些现代科学概念，但毕竟是一种很有用的正确知识。

古代，还曾颇为盛行地对人施行阉割。我国约在殷商时代就有阉割这种刑罚。《尚书·吕刑》中说：“爰始淫为劓、刵、椓、黥”。郑注说“椓，破阴”，便是“宫刑”，即阉割男性的生殖器（包括睾丸在内）。《周礼》、《周易》中都有宫刑的记载。至于用阉割了的男人来作宫室的内侍——“宦官”即“太监”，也是很早就有的。《后汉书》中就曾记载“中兴之初，宦官悉用阉人”。“中兴之初”，就是东汉初，相当于公元 25 年以后，“悉用”就是说用得已很普遍，那也是距今一千七百多年前的事了。我国现存最老的医学经典《内经》中对人的阉割也有所描述，例如在《灵枢·五音五味》中说：“宦者去其宗筋”。

有一段时候，贩卖阉人竟然成了一种行业。恩格斯在《家

庭、私有制和国家的起源》的一个脚注中写道：“据克雷莫纳的主教利乌特普朗德说，十世纪在凡尔登，也就是说，在神圣德意志帝国，制造阉人成了一个主要的行业，因为把这些阉人输入西班牙，供摩尔人的后宫使用，可获厚利”。

宫刑，或者说对人的阉割，是很残酷的。例如，清宫末代太监马德清，在他口述的《难忘的酷刑》一文中，回忆他“净身”（阉割）的痛苦经历说：“这件事，我从来不愿意对人讲，我并不是害羞，实在是太痛苦了。请想一想，那年头，没有麻药，没有什么注射针、止血药那一类东西，硬把一个活蹦乱跳的孩子按在那儿，把他的要命的器官从他身上割下去，那个孩子该多么疼啊！一根根脉通着心，心疼得简直要从嘴里跳出来了。从那一天起，我的整个生殖器官便同我分家了。动完这种手术后，要在尿道上安上一个管子，不然，肉芽长死了，尿就撒不出来啦，还得动第二次手术。还不能让伤口很快地结疤，要经过一百天，每换一次‘药’，都把人疼得死去活来。我记得，那个时候，我整天躺在土炕上，有的时候，脊梁骨像断了一样，想翻一下身，可是哪敢动呢，就是略微欠一下身子，伤口也牵着心疼呢！”尤其是对女性的宫刑（所谓“幽闭”）死亡率很高，有的记载说受“幽闭”宫刑的妇女十有九死！又如明朝徐树丕《识小录》中说：“传谓男子割势，女子幽闭，皆不知幽闭之义，今乃得之，乃是于牝剔去其筋，如制马豕之类，使欲心消灭。国初常用此，而女往往多死，故不可行也。”据考证，“筋”（“宗筋”）是包括睾丸、卵巢等在内的生殖器官的某种总称。即使不因手术而死去，卵巢的去除对于妇女的健康也颇有影响，人变得

容易衰老。十九世纪的法国风行“独子制”，甚至一个孩子也不要，许多妇女没有科学的避孕方法，便摘除卵巢，以求不生育。著名文学家左拉在小说中曾写到这些妇女的命运：她们年值青春，却已开始早衰，成了老太婆。正是看到去掉性腺会使人提早衰老，著名法国医学家布朗-塞卡便想到注射性腺提取物是否就能延缓衰老呢？这就导致了后面就要比较详细介绍的布朗-塞卡的轰动一世的“返老还童”试验。

关于“割势”，曾有认为只是割去阴茎，这是误解，元人熊忠等《韵会举要》中已指出“去势”（“割势”）割去“外肾”即睾丸。我国伟大的历史著作《史记》的作者司马迁就受过宫刑，他曾经非常愤慨地谴责封建统治者的这种迫害。阉官——太监、宦官——实际上也是封建统治者穷凶极欲的受害者，备受摧残。这些阉人的相貌非男非女，面上无须，发音尖细，肖似女音，皮下脂肪多，乳部、腹部、臀部也多脂肪，身体的形状也有明显的变化，肩膀狭，下身骨盆增大，推想起来，大概是由于观察到先天性睾丸发育不全等疾病的患者，失去生育能力，并且出现外形、性格上一系列的变化，才发明出宫刑阉割这种残害人的作法的。当然，在客观上，由此也反映出人们对性腺、性器官和副性征的某种认识，对阉人的观察，又使人们对这方面的认识加深了一步。

对于性征和性别的变异的观察，也是人类早期认识性腺作用的一个方面。例如我国古代史籍中有“魏襄王十三年（公元前306年），有女子化为丈夫”。“汉哀帝建平中（公元前3—5年），豫章男子化为女子”、“汉献帝建安二十年（公元215

年),越雋男子化为女子”等等记载,便可能是由于体内性激素分泌的异常,出现第二性征向异性转化的案例。

无论是殷周、古代印度还是古代希腊,对性腺及其作用的认识和应用,只是人类对性激素的现代科学认识的一种遥远的背景,并不一定有什么直接延续关系。

三 性激素：现代的发现

性激素的发现，象任何重大发现一样，既有它的远古渊源（例如古代原子论之于今世的原子科学，古代的“爆竹”之于当代的火箭、喷气机），又有它的近期发展。而且，似乎都不那么一帆风顺，总是有点波折。用近代科学方法对性腺的功能进行客观的实验研究，从而导致性激素发现的历史，至少要回溯到 200 年以前。

（一）睾丸移植、睾丸提取物之谜 和卵巢内分泌的发现

十八世纪，英国有一位实验生理学家和外科医生，名叫约翰·亨特（John Hunter，1728—1793），曾经成功地进行睾丸移植术，不仅进行过自体移植，而且进行过异体移植，把雄鸡的睾丸移到了母鸡身体中去，累获成功。这本来是证明睾丸内分泌功能的非常直接有效的科学实验。可惜，被埋没了多年。因为，亨特的一位妻弟，名叫霍姆（Everard Home，1756—1832），对亨特的成绩非常嫉妒，竟在亨特死后，把亨特睾丸移植实验等记录，统统私下烧毁了。今天，我们仅能从 1771 年在伦敦出版的亨特著的《人类牙齿的自然史：对牙齿的结

构、功用、形成、生长和疾病的探索》(第一卷)中找到这样一句话:“我曾多次将公鸡的睾丸取出,再把它重新放回它原来附着的腹腔中去,它长得很好,而且,我还曾将公鸡的睾丸放到母鸡的腹腔里,也得到了同样的效果”。

然而,亨特的实验记录可以烧掉,科学的必然发展是烧不掉的。1849年,关于睾丸移植的更精细的实验研究的详细记录和明确结论,终于在欧洲大陆问世了。

德国哥丁根的柏尔托德(A. A. Berthold, 1803—1861),在1849年发表了一篇题为《睾丸的移植》的重要论文。这篇论文不仅是关于性激素、生殖内分泌学的头一篇科学论文,而且是整个内分泌学的第一篇具有重要价值的文献。欣赏一下这篇备受推崇的科学原著是有意义的。下面是它的原文(略加删节):

“今年的8月2日我阉割了6只幼年雄鸡,即三个月大的a、b、c及两个月大的d、e、f。……a及d的两个睾丸被摘除,这些鸡以后显示了荐鸡的典型性质,行动似懦夫,仅偶然的、简短的及无力的与雄鸡斗争而发出荐鸡著名的单调声音。鸡冠与垂肉变成苍白色,发育不良……b及c……只从体内移去一个睾丸,另一个是孤立腹腔中……c及f两个睾丸均从腹腔中摘除,然后将c的一个睾丸放在f的腹腔内,将f的一个睾丸放在c的腹腔脏腑之间。这四只雄鸡(b, e, c, f)在它们的一般行为上表现出未阉割的鸡的性质,它们叫的声音相当大,它们经常彼此斗争也和其他的幼小雄鸡斗争,并对雌鸡表现一般的友好的关注,它们的鸡冠及垂肉的发育也正

常。……从以上实验结果就得出了下列一般性的生理学结论：
(1) 睾丸是可移植的器官，在其从腹部移植后，又可愈合，一个个体的睾丸可以移植到另一个个体，既可在被摘除的睾丸原来所处的位置上，也可在胃肠壁这样十分不同的部位上愈合，……(4)……在移植了睾丸的雄鸡，它们的声音、性本能、好斗性、鸡冠及垂肉的生长，都与生来未加任何处置的雄鸡没有差异。因为睾丸被移植到一个不同的部位，就不能再和原来的神经相联系，……由此显然可见是睾丸的产物作用于血液，而随之通过血液作用于整个有机体，当然，神经系统在作为一个整体的有机体内是一个极其重要的部分”。

论文简明扼要，实验设计严密，只用了六只动物，还分成了三组，对照很完整，从正、反两个方面证明了睾丸对于雄性第二性征（公鸡的鸡冠、垂肉的生长、叫声大等）的决定性作用，并揭示了这种作用的特征：睾丸的可移植性，即不依赖局部的神经支配。直到现在仍然认为一个器官是内分泌腺的最明确的简单证据，就是将这个器官移植到机体的远处还可保持它的正常功能。因此，柏尔托德实际上已证明了睾丸是内分泌腺体，而且，他还确切指出睾丸产物是经由血液，通过血液循环即体液途径而作用于整个机体，这正是内分泌物——激素作用的基本特点，但同时，作者又没有忽视神经系统在整体调节中的主导作用，避免了片面性，没有犯后来所谓“体液论”者过分强调激素作用的错误。

然而，这样一篇设计严密、效果显著、结论明确的开创性科学论文，当时并没有受到足够的重视。仅仅在后来人们才

认识到这篇文章的价值。对一个重要发现的意义,在经过若干年后,才被重新认识和评价的事情,在科学史上是屡见不鲜的。

但是,有直接实用目的的发现,却常常容易引人注意,甚至造成轰动。而这种发现,就其试验设计的严密性、结果的可靠性甚至就其在科学上的意义来说,还不一定比得上类似柏尔托德当时的研究。

法国著名医学家布朗-塞卡(C. E. Brown-Séquard, 1817—1894)在 1889 年宣布的一项发现就引起了这种轰动。布朗-塞卡是十九世纪医学史上鼎鼎大名的人物,他是神经学家,内分泌学家和临床医学家。1852 年,他刺激兔颈部交感链观察到兔耳血管收缩反应,证明了交感神经支配血管、使血管收缩的重要生理作用;1856 年,他证实切除两侧肾上腺必定导致死亡,从而得出了肾上腺为维持人体生命必不可少的结论,使人们注意到内分泌的重要性;1863 年,他描述了脊髓半横断的表现(病侧瘫痪、深感觉消失、对侧冷热觉和痛觉消失),至今称为“布朗-塞卡综合征”。1889 年,他 72 岁了,还在自己身上进行试验:他把狗或豚鼠的睾丸提取物注射到自己身体内(皮下注射 1 毫升,持续两周)后,体力和精神活动能力都显著改善达四周之久,声称得到了“返老还童”的奇妙效果。布朗-塞卡对睾丸提取物的热烈赞颂,引起了一些人的热烈拥护,争相仿效,睾丸提取物的注射,一时风行起来;同时,也引起了一些人的怀疑反对,冷静思考。显然,布朗-塞卡勇于试验的研究精神是值得学习的,但,从今天对药物效果的科学实

验要求来看,布朗-塞卡的研究,并不严格,难以得出可靠的结论。虽然他曾正面否认“返老还童”效果是心理作用(“自我暗示”),但事实上,他当时采用的粗制的睾丸提取物——雄激素的含量并不足以发挥显著的药理作用,何况,即使今天用大剂量纯的雄激素制剂,也未必能得到“返老还童”的作用,所以,即使布朗-塞卡及其追随者确实见到了奇妙的效果,这种效果主要也正是心理性的。当然,即使如此也应该看到,布朗-塞卡的试验在内分泌学的发展史上起到了巨大的推动作用。因为,在他的试验宣布之后,无论拥护者还是反对者,都需要对睾丸组织的提取、纯化等进行进一步的研究,这就促进了对性腺内分泌以至整个内分泌领域的科学研究。这就是所谓对谬论的争论也可以导致真理,何况,布朗-塞卡发表的还不能说是谬论,在西方,还一度称他为“内分泌学之父”呢!

以上是对雄性性腺——睾丸的内分泌研究的早期情况。对于雌性性腺——卵巢的研究,在十九世纪末二十世纪初也获得了重要进展。

1893年,瑞吉斯(E. Regis)用卵巢提出物给动物作皮下注射,发现它可使受阉割的雌性动物的子宫、阴道免于退化、萎缩。1896年,德国生物学家克劳尔(E. Knauer)等发现了卵巢的内分泌功能,他用狗作实验,证明移植卵巢可以防止阉割后的子宫萎缩。同时,英国著名的生殖生理学家马绍尔(F. H. A. Marshall, 他著的《生殖生理学》在1910年问世,是第一部生殖生理学专著)。1905年在伦敦皇家学会报告了题为《对哺乳类生殖生理学的一些贡献。第一部分:卵巢是一

个内分泌器官》的论文，预见到了卵巢的内分泌功能，报告中说：“哺乳类卵巢除了产生成熟的卵子之外，还是一个内分泌器官，影响动物的全身代谢……其分泌可能在所有时间或多或少地都有，但在重复出现的周期中的某些时候分泌量增多，引起了‘动情前期’和‘动情期’……正是在这些时候…卵子成熟，卵泡排卵，排卵之后，黄体形成，继续分泌，这一黄体的分泌对于妊娠第一阶段胚胎的着床和发育是不可缺少的”。马绍尔等还发现，引起动物出现动情期的卵巢分泌物（就是后来确定的“雌激素”）和黄体分泌物（指后来确定的“孕激素”）不一样。1903年，福然克尔（L. Fraenkel）发表了题为《黄体的功能》的论文，证明了黄体的存在对于维持早孕的重要性。

1905年马绍尔等发现，阉割的雌性动物如接受了卵巢提出液的注射，可使子宫、阴道重新出现动情期的变化。

虽然“内分泌”这个词是著名法国生理学家伯尔纳（Claude Bernard, 1813—1878）早在1855年所创用的，但伯尔纳用“内分泌”这个词来指肝脏把葡萄糖直接释放到血液中去，与今天所指的内分泌腺分泌激素并非一回事。现在所用的“激素”一词，是1905年英国生理学家斯他林（Starling）引入的，用来指他们在1902年发现的一种真正的激素——“促胰液素”之类的“化学信使”（这是斯他林当年用的原词）。1909年潘德（N. Pende）创用“内分泌学”一词，指对内分泌腺及其分泌的激素的研究。正是“激素”和“内分泌学”等新的科学概念的形成和确立，促使了对柏尔托德杰出工作的重新评价，也推动了对睾丸和卵巢内分泌功能的进一步研究。

二十世纪初，1901年布恩（P. Bouin）、斯泰纳赫（E. Steinach）等指出睾丸的“间质细胞”是分泌细胞；1903年罗瓦塞尔（G. Loisel）注意到间质细胞含脂肪颗粒，暗示睾丸内分泌物是脂类（甾体化合物如胆固醇等也可列入脂类）。1908年，瓦尔克尔（C. E. Walker）在英国《皇家医学会记录》上发表了题为《睾丸对家禽第二性征的影响》的论文，他用公鸡睾丸的盐水浸出物重复注射于正常的幼小母鸡体内，观察到鸡冠的生长，1911年，帕查（A. Pézard）证实了在睾丸提取物中含具有生理作用的物质，这就为布朗-塞卡 1889 年的发现提供了第一个客观证据。

然而，对于雄激素、雌激素和孕激素的突破性进展，是十多年后，在二十世纪二十年代和三十年代出现的。

(二) 得到了性激素的结晶

任何重大发现,既有它的发展过程——犹如“量”的积累,又有它的关键性突破——就是“质”的飞跃了。对于性激素的现代研究,突破性的重大飞跃,出现在本世纪的二十和三十年代。那时,对性激素的种种新发现,象雨后春笋般地涌现。

1923年,美国解剖学家 E. 阿兰 (E. Allen, 1892—1943) 和生物化学家多伊西 (E. A. Doisy) 从大母猪卵巢的卵泡液中证实雌激素(当时称为“一种卵巢激素”)的存在,他们用小白鼠和大白鼠作实验动物,将其双侧卵巢切除,再皮下注射卵泡液,在第一次注射 40—48 小时后,所有动物均表现出完全的动情期(用阴道涂片和子宫、阴道的组织学检查证实)。

1925年,德国妇产科学家桑戴克 (B. Zondek) 等人,也从卵巢的卵泡中分离出“雌激素”(当时称为“卵巢激素”)。

1927年,阿什汉 (S. Aschheim) 和桑戴克发现孕妇尿中存在大量雌激素,并从孕妇尿中提取出雌激素。这一重要贡献,常被誉为生殖内分泌学中划时代的发现。一年后,他们提出了妊娠诊断试验法,现在使用的诊断早孕的“青蛙试验”就是由此发展而来。

1927年,美国的麦克吉 (L. C. MacGee) 从牛的睾丸中提取出雄激素(当时称为“睾丸提取物”),证实它是脂溶性的,并将这一激素物质纯化和浓缩到了相当程度,以题为《睾丸提

取物的生物活性》的著作，作为他在芝加哥大学的博士论文。随后，进一步研究了这一睾丸提取物（“雄激素”）对附性器官和第二性征的作用。

1928年，德国的洛维（S. Loewe）等人发现尿中有雄激素。

1929年，美国的W. M. 阿兰（W. M. Allen），当时只有25岁，还是罗彻斯特大学的医学生，便作为该校解剖学教授柯纳（G. W. Corner）的合作者，完成了对黄体生理学的一系列研究。他们在1929年发表于《美国生理学杂志》的论文中，证实了孕激素（黄体酮，当时称为黄体提取物）的重要生理作用，文中说：“黄体的提取物包含有一种特殊的激素，这种激素的功能之一在于引起子宫内膜增生，以使子宫作好受孕的准备。”他们用这种黄体提取物给切除了两侧卵巢的兔子注射，使兔子的妊娠得以维持。

1929年，美国的多伊西，德国哥丁根的布特南特（A. Butenandt），稍后（1930年），荷兰的拉阔尔（E. Laqueur）等，分别地从孕妇尿中提取出雌酮（一种雌激素）的结晶。

1930年，马利安（G. F. Marrian），1931年，布特南特等从孕妇尿中得到雌三醇（一种雌激素）的结晶；这种物质布朗（Browne）在1930年也从人的胎盘中得到。

1931年，布特南特首先从男人尿中得到了头一个雄激素的结晶，不久之后，将此物质命名为“雄酮”。同年，布特南特指出了雌激素和胆固醇的关系。

1932年，美国的穆尔（C. R. Moore）等提出性激素等生

殖激素与月经周期的关系。

1934年，布特南特从人尿中提取出脱氢雄酮（一种雄激素）的结晶。

1934年，德、美等国布特南特等；W. M. 阿兰等；哈特曼（M. Hartmann）等；斯洛特（K. H. Slotta）等四组科学家同时分别地先后得到黄体酮的结晶。

1934年，瑞士的卢吉卡（L. Ružička）人工合成雄酮获得成功，并确定了雄酮的结构式。

1935年，拉阔尔从公牛睾丸分离提纯睾丸酮，得到了睾丸酮的结晶（图19）。

1935年，大卫（K. David）等人也成功地得到了睾丸酮的结晶。

1935年，布特南特和卢吉卡等分别地人工合成睾丸酮成功。事实上，在生物体分泌的睾丸酮结晶得到之前，布特南特等便胜利地将其人工合成了。

1935年，温特斯泰纳（O. Wintersteiner）等从妊娠马尿中得到雌二醇，多伊西等从卵巢得到雌二醇。雌二醇是人体内作用最强的雌激素。

到1935年为止，对于性激素的提取、纯化、确定化学结构以及进行人工合成便大体完成。从二十年代中期到三十年代中期这十年内，性激素研究上的飞速发展有一个显著的特点：

不同的国家，那么多研究工作者，不约而同地，几乎在大体相同的时间，独立地获得了同样的或类似的结果。

这就极其有力地说明，科学技术的发现和发明，决不是一两个人的智力的偶然创造，而是生产发展、条件成熟、众人努力的必然成果。事实上，在二十世纪二十到三十年代性激

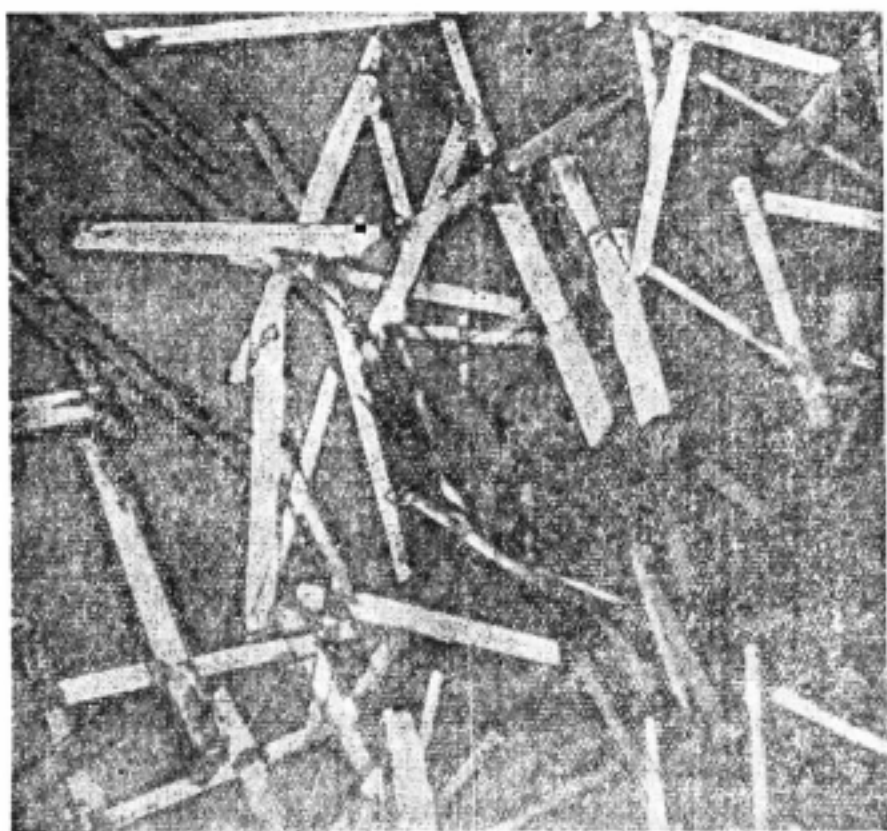


图 19 睾丸酮结晶

素的研究之所以得到突出的发展，至少和以下因素有关：

1) 从十八世纪以来，特别是到了二十世纪初，人们对睾丸、卵巢的解剖生理学研究已有相当成就；

2) 对睾丸提取物等的研究，在布朗-塞卡的“返老还童”试验之后，受到了很大的推动；

3) 激素和内分泌学的科学概念已经提出,这一新兴学科的出现,推动了对性腺内分泌物——性激素的研究,也为这种研究提供了更简明确切的理论指导;

4) 已经有了一种简便而准确的用于性激素实验研究的定性以至定量的测定方法。1917年,施托卡德(C. R. Stoc-kard, 1879—1939)和帕帕尼可劳(G. N. Papanicolaou, 1883—1962)创用阴道涂片的方法观察豚鼠的动情周期。紧接着,1920年,朗格(J. A. Long)和伊万斯(H. M. Evans)将这种方法应用于大鼠,1922年,E. 阿兰和多伊西应用于小白鼠,1923年,柯纳应用于猴子。很快地,主要实验动物的确定动情周期的阴道涂片法,都已建立。这种方法操作简便,对于鉴定雌激素、孕激素的作用,是一强有力的工具,大大推动了对性激素的科学研究;

5) 1815年发现了胆固醇,开始了对甾体的研究。到二十世纪初,甾体化学已经建立,为性激素的提取、纯化、确定结构和人工合成,提供了很好的基础。最重要的甾体化学家温道斯(A. D. R. Windaus, 1876—1959)和最重要的性激素研究家布特南特,都是德国哥丁根的科学家,他们还有师承关系,布特南特是在温道斯的指导下获得博士学位的(1927年)。“甾体”这一有机化合物的名称,就是温道斯在1903年提出的,用地芫皂宁(digitonin)能定量地沉淀多种甾体这一重要反应,也是温道斯在1909年发现的;

6) 有机化学和有机合成工业的发展,为性激素的提取和性激素的人工合成提供了技术基础。而纯的结晶物的取得以

及人工合成品的生产，又为对性激素的生理作用的实验研究和性激素的实践应用，提供了可靠的物质保证。

从性激素发现的现代史的简短回顾，可以看出，象对已有科学成就的学习和继承（如睾丸提取物研究的数以百年计的经验吸取）；新的实验方法的创造和运用（如阴道涂片法）；注意吸取邻近领域的新概念、新方法（如二十世纪初确立的甾体化学、内分泌学）；不同专业的科学工作者的协作（如解剖学、组织学、生物化学、有机化学、内分泌学、生理学等方面的工作者在性激素研究中的互相配合）等等，都是导致性激素这项二十世纪生物—医学科学的重大发现的重要因素，也是值得我们吸取的历史经验。

（三）性征和生殖过程奥秘的揭开

1. 胎儿的性激素分泌及其作用

性激素的重要作用，早在胎儿时期就开始了。

为了理解胎儿的性激素分泌及其作用，并为以后讲解性激素在性生殖过程中的作用和性激素的实践应用，提供必要的基础知识，这里先对妊娠和胚胎发育过程作简短的介绍。

成熟卵受精以后，便在输卵管内进行分裂，一变二、二变四、四变八，……（图 20）。约经四天，到达子宫腔。这时受精卵已分裂成一个细胞团（形如桑椹，故称桑椹期）。细胞团继

续发育,中间出现了一个大腔,成为“胚泡”(又叫“囊胚”)。胚泡的壁叫滋养层,滋养层内面的细胞群,叫内细胞群(“内细胞团”)。受精后第二周,滋养层细胞增殖很快,形成很多突起,

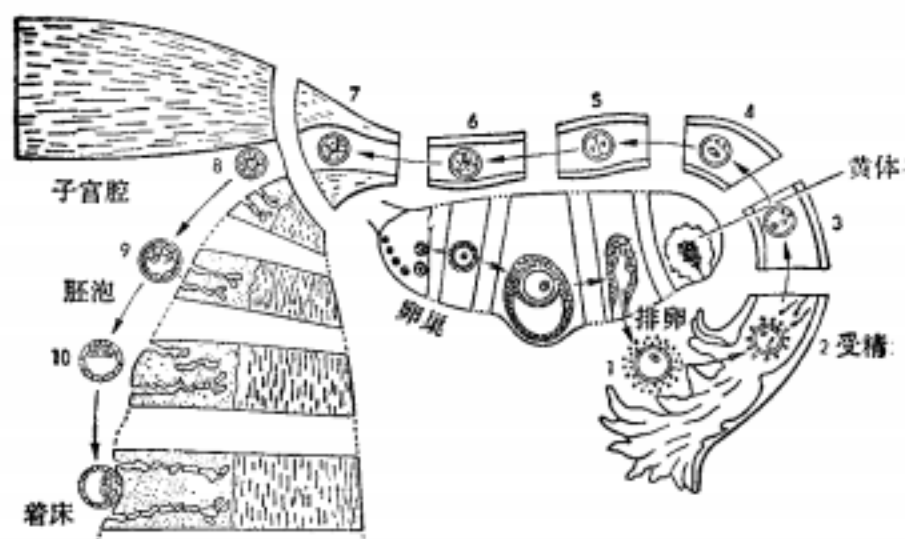


图 20 排卵、受精、受精卵的分裂和着床

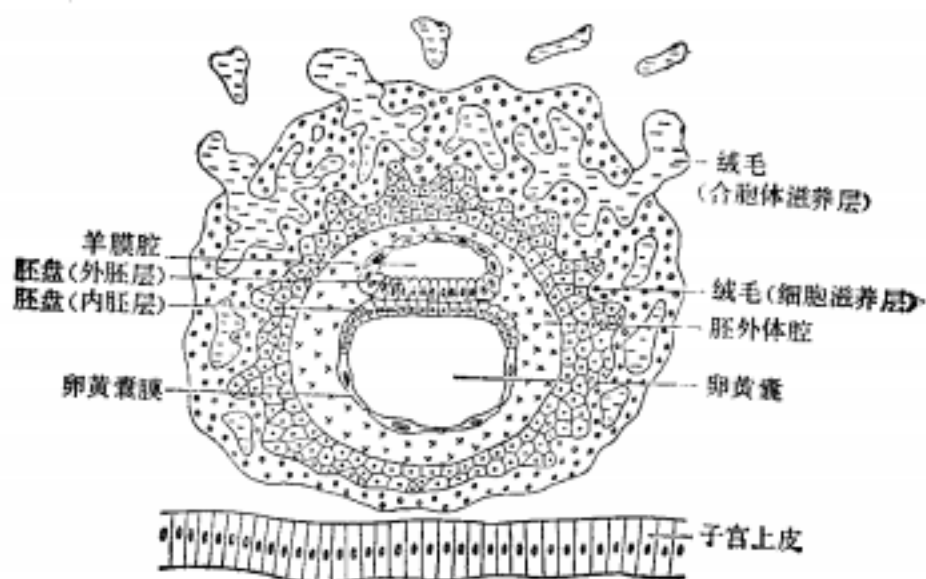


图 21 胚盘

叫做绒毛(图 21)。这时滋养层改称为“绒毛膜”。同时,内细胞群的细胞也不断分裂和分化,形成了两个重叠在一起的囊。上面的囊叫“羊膜囊”、下面的囊叫“卵黄囊”(图 21)。羊膜囊和卵黄囊借体蒂与绒毛膜相连。羊膜囊的底壁叫“外胚层”,卵黄囊的顶壁叫“内胚层”。两胚层贴在一起呈盘状,故称为胚盘(图 21)。胚盘是胚胎发育的基础。

受精后第三周,外胚层细胞增生,伸入胚盘的内、外胚层之间,形成了中胚层。这时,胚盘具有了内、中、外三个胚层。后来,绒毛膜成为胎盘(图 22)的组成部分,胎盘在妊娠第四个月时完全形成;羊膜囊不断增大,羊膜为半透明的薄膜,最后与绒毛膜相贴,它能分泌羊水,羊水充满于羊膜囊之中,足

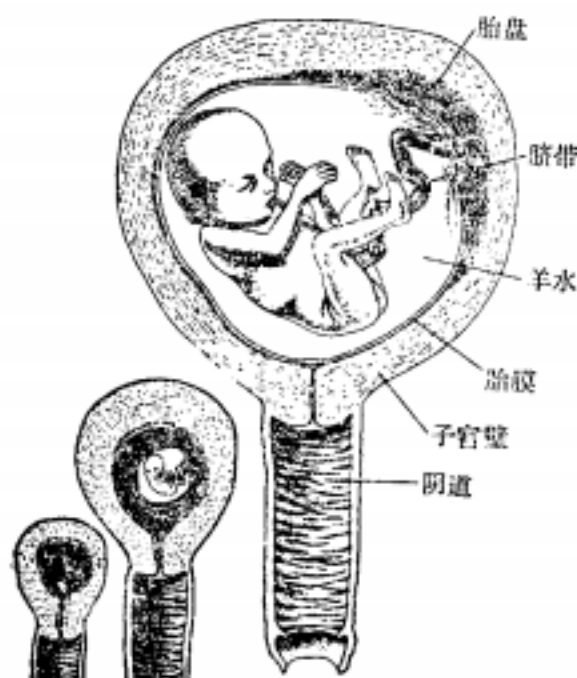


图 22 胎盘

月临产前,可达 500—1000 毫升,胎儿即浮游在羊水中;卵黄囊则逐渐退化;体蒂后来成为脐带,是胎儿从母体取得血液、营养物和氧气等供应的必由之路;三胚层形成后便不断分化,形成了人体的各个器官系统。

从一个受精卵发育成为足月胎儿,通常说是“十月怀胎”。这里说的“十月”,乃是所谓“妊娠月”,即以 28 天为一个“妊娠月”,共计在母体子宫内(简称“宫内”)280 天,即十个妊娠月。受精从哪一天算起?由于目前还没有简便可靠的方法确定受精日期,因此,在临床上都是以末次月经的第一天作为妊娠的



图 23 11 周的人胎

开始, 往后共计 280 天(有的人可能长几天, 有的人可能短几天)。所谓“妊娠一个月”即“停经一个月”, “妊娠二个月”即“停经二个月”, 余类推。然而, 排卵或者说受精实际上一般发生在末次月经第一天之后的第 14 天左右, 也就是说, 从末次月经起算与从受精起算相差约两周, 妊娠第一个月末, 相当于受精后半个月(两个星期), 妊娠第二个月末, 相当于受精后一个半月, 余类推。这两种表示方法(妊娠月、受精后天数)都需要知道, 并应注意它们之间的差别。

人胚的性别并不是一开始就能从外观上看出的, 到妊娠第二个月末(第 8 周), 胚胎身长约 3 厘米左右, 还分不出男女; 直到妊娠三个月末, 胎儿身长达 9 厘米, 已具人形(图 23、图 24), 外生殖器才显示出男、女的差别。

怎样从胚胎发展成为男女有别的胎儿? 性激素在其中又



图 24 12 周的人胎

起到什么作用呢？

性腺和生殖道（合称为“内生殖器”）大部分是由中胚层的“生肾节”分化而来；外生殖器则由胚胎腹面的结构演发而成。

由生肾节演化出生殖嵴、中肾管（乌尔夫 [Wolff] 氏管）、副中肾管（中肾旁管，苗勒 [Müller] 氏管）等结构（图 25）。生殖嵴，又叫“原始生殖腺”，后来分化为睾丸或卵巢；副中肾管后来分化为输卵管、子宫和阴道（上、中段）；中肾管后来分化为附睾、输精管、射精管和精囊腺；外生殖器男、女大体由同样的一些结构（简称为“泄殖腔”）分化而成（表 2）。

现在认为，就生殖道和外生殖器的发育来说，不管受精卵的性染色体是“XY 型”还是“XX 型”，都将自动地发育为女性。即副中肾管将自动发育，变成输卵管、子宫和阴道（上、中段），而泄殖腔诸结构将自动发育为阴道（下段）和女性外阴。而且，这种发育与卵巢的作用无关。

也就是说，一切胚胎发育成女是自然而然的，之所以能有

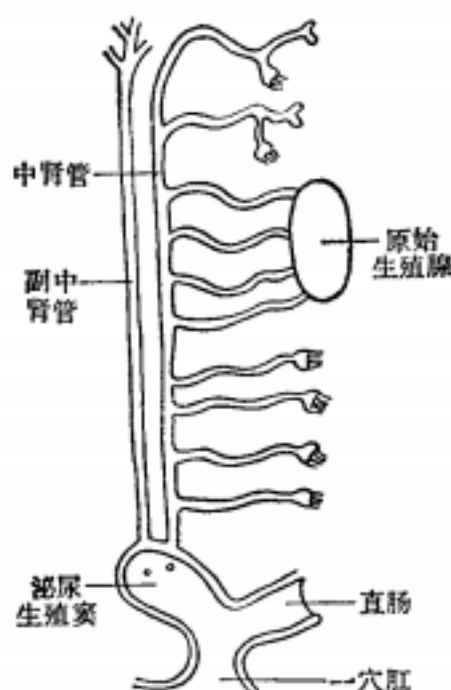


图 25 原始生殖腺、中肾管和副中肾管

表 2 人体生殖器官的发生

胚胎结构的名称	在男性分化为	在女性分化为
生殖嵴(原始生殖腺)	睾丸	卵巢
中肾管(乌尔夫氏管)	附睾, 输精管, 射精管, 精囊腺	[退化]
副中肾管(苗勒氏管)	[退化]	输卵管, 子宫, 阴道(上、中段)
生殖结节	阴茎	阴蒂
尿道皱襞	海绵体	小阴唇
生殖隆起(阴唇、阴囊皱襞)	阴囊	大阴唇
尿生殖窦	前列腺囊, 尿道球腺	阴道(下段)、前庭大腺

两性的差别,关键在于有否睾丸的存在,以及睾丸能否发挥其正常机能。正常的睾丸作用的存在,就使胚胎发育成男性——胚胎的男性化不是自动的,而是睾丸主动作用的结果。

胚胎睾丸的出现及其分泌出的雄激素等物质,有四大作用:第一,抑制副中肾管的发育,使之退化;第二,刺激中肾管的发育,使之变成附睾、输精管、射精管和精囊腺;第三,促使泄殖腔诸结构发育为阴茎、阴囊等;第四,使下丘脑促性腺激素释放激素的分泌不呈现周期性(男性化)。

而睾丸的发育,关键则在于性染色体Y的存在。只要有一个性染色体Y的存在,不管性染色体X多少,生殖嵴就发育为睾丸(约在胚胎7周时);而只要不存在性染色体Y,不管存在两个还是两个以上性染色体X,生殖嵴就发育为卵巢(约在胚胎8、9周时),仅仅一个X染色体(即“XO”型),则为性腺发育不全的女性。

睾丸分泌雄激素(睾丸酮)的功能,在成人是受其腺垂体

分泌的“黄体生成素”控制的。胎儿睾丸也分泌雄激素,但出生之后,睾丸的间质细胞便退化(到青春期重新生长),不分泌雄激素,可见它在宫内的分泌活动,也是受到某种促性腺激素的控制的。可以设想,在胎儿,睾丸的分泌可能受到三种来源的促性腺激素的刺激,第一种是母体腺垂体分泌的黄体生成素,第二种是胎儿腺垂体分泌的黄体生成素,第三种是胎盘分泌的绒毛膜促性腺激素。

绒毛膜促性腺激素具有和黄体生成素同样的作用,它们都是糖蛋白,结构相象,功能相似。现在认为,很可能只是(或主要是)绒毛膜促性腺激素促使胎儿的睾丸分泌雄激素。因为,无脑儿(腺垂体也不存在)的睾丸间质细胞仍可分泌雄激素,至少证明胎儿腺垂体的黄体生成素并非必要的。

现在用新的激素定量测定方法(放射免疫法),已经证明,早在受精后6天左右(即孕卵着床前),绒毛膜促性腺激素便开始分泌,到胚胎六、七周时,绒毛膜促性腺激素分泌量很大,正达顶峰期,足以刺激睾丸的间质细胞分泌雄激素。

睾丸酮对胎儿内、外生殖器,特别是外生殖器的发育,作用极为显著,是决定性的。例如,若女胎的血液循环中出现过量的雄激素(肾上腺皮质可分泌雄激素,它的异常增生,可分泌过量的雄激素,这就是女胎出现雄激素过量的情况之一),女胎的外生殖器就长得完全象男性。即使其内生殖器还是女性的,外生殖器也完全男性化,出生时根据外生殖器判断其性别,便会搞错。

总起来说,含有性染色体Y的胚胎约在7周时出现睾丸

(由尚无性别差异的生殖嵴发育而成)，那时，绒毛膜促性腺激素正大量分泌，8周时，睾丸的间质细胞出现，随之分泌睾丸酮等，再经2—3周以后，内、外生殖器在睾丸酮的作用下发育成男性。假如没有睾丸酮的作用，胎儿便发育为女性（副中肾管发育为输卵管、子宫等不需激素刺激）。这样，就造成了怀胎三月后，男、女已定形。现在还有人正在研究通过测定母体血浆、尿液以及羊水中睾丸酮的含量来鉴定胎儿的性别。

睾丸酮在宫内，不仅决定着内、外生殖器的分化，也决定着脑的性分化，即决定着下丘脑“促性腺激素释放激素”的分泌特点。这一作用能影响终生，非常重要。假如没有睾丸酮的作用（在女胎），下丘脑促性腺激素的分泌便是周期性的，这就造成了女性青春期后的月复一月的生殖激素的规律性波动，形成月经周期（生殖周期）；假如出现睾丸酮的作用（在男胎），下丘脑促性腺激素释放激素的分泌便失去这种周期性，变为连续性的分泌，这就是男性能连续不断地生成精子的缘故。

由此可见，性激素（这里主要指的是雄激素睾丸酮）的作用，早在胚胎发育中，就是非常重要的。它既是内、外生殖器发育中性分化的决定者，又是下丘脑这个高级的性中枢中的性分化的决定者。

生后，性激素的分泌暂告停止。直到青春期，才又重新开始。这时，雄激素、雌激素和孕激素更表现出多种多样的作用，造成了性生殖的一系列复杂表现。

2. 性激素与附性器官

附性器官是性激素的靶器官,它们的发育和维持,以及它们的正常机能活动,都取决于性激素的作用。

从某些性腺机能障碍的疾病所引起的后果,可以清楚地看出性激素对附性器官的作用。

例如,有一种毛病叫“无睾症”,患者没有睾丸组织,其外生殖器便不发育;“先天性卵巢发育不全症”,患者卵巢不发育,其外生殖器也不发育;“继发性卵巢机能减退”的患者,原来卵巢、生殖道和外生殖器均已发育,后由于某些原因,引起卵巢功能减退时,便出现子宫、阴道和外阴的萎缩,月经也停止;而当“性早熟”时,由于某些原因引起睾丸或卵巢过早成熟,便出现外生殖器等的过早发育,患者可早在 1—2 岁时便出现外生殖器的发育长大,甚至女孩在 1—2 岁时便来月经。

也就是说,外生殖器和生殖道,在生后发育还是不发,早发育还是晚发育,发育得好不好,发育之后能否继续维持其发育状态,都取决于性腺功能的状态。而性腺之所以能起到控制生殖器发育的作用,就是通过它所分泌的性激素。在实验条件下,可以用移植性腺的办法,在临床实践中,可以通过及时给予性激素制剂,来防止或治疗性腺功能丧失所引起的后果,就证明了性腺正是通过性激素来管理附性器官的发育和功能的。下面分别概述雄激素、雌激素和孕激素在青春

开始之后,对男、女性附性器官的作用。

(1) 雄激素

雄激素可促进前列腺、精囊腺、尿道球腺、阴茎等的正常发育。并可使它们维持在成熟状态而不致萎缩。这是因为雄激素经常分泌,在血液中总保持有一定浓度的缘故。

(2) 雌激素

雌激素可促进输卵管、子宫、阴道和外阴部的发育,并使它们维持在成熟状态。由于雌激素对生殖道各部分的作用各有特点,并且在计划生育和妇产科临床中,有广泛的应用,需要分别加以细致些的叙述:

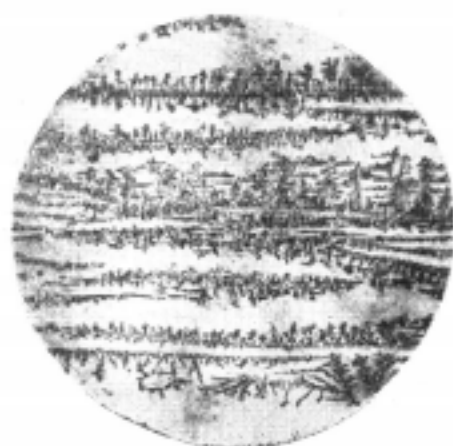
子宫 雌激素可促使子宫肌细胞分裂,使子宫发育增长,并能加强子宫平滑肌的自动收缩,还能使子宫对催产素(见表1)的敏感性升高,即使子宫更易受催产素的作用而出现收缩;雌激素还可使子宫内膜增殖变厚、使子宫腺体及血管增生(这些就是月经周期中的“增生期”变化)。

子宫颈 雌激素可以使子宫颈变软,宫口松开,使宫颈粘液的分泌增多、变稀薄,有利于精子通过子宫颈。这时的子宫颈粘液易拉成细丝而不断。如果将这时的宫颈粘液干燥在玻璃片上,可以出现典型的羊齿植物样结晶(图26,第8、第10、第13天)。

输卵管 雌激素可使输卵管活动性增高,加强输卵管上皮纤毛的运动,并促进输卵管粘液腺的分泌,有利于卵子向

子宫方向移动。

阴道 雌激素可促进阴道粘膜上皮增生变厚，并使上



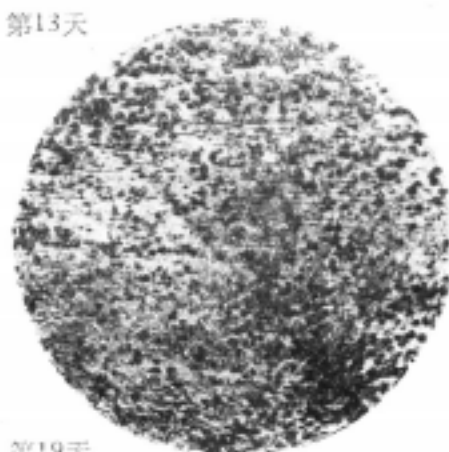
第8天



第13天



第10天



第19天

图 26 性激素与宫颈粘液结晶

皮细胞“角化”(细胞大、呈多角形,细胞核变得致密甚至脱失,图 27 上图)。临床上常采取阴道液,作成涂片,通过观察阴道脱落细胞的角化程度,作为测定雌激素分泌水平的指标。

在雌激素的作用下,阴道上皮细胞糖元储藏增加,阴道内呈酸性反应,有利于防止细菌的生长,增强对感染的抵抗力。

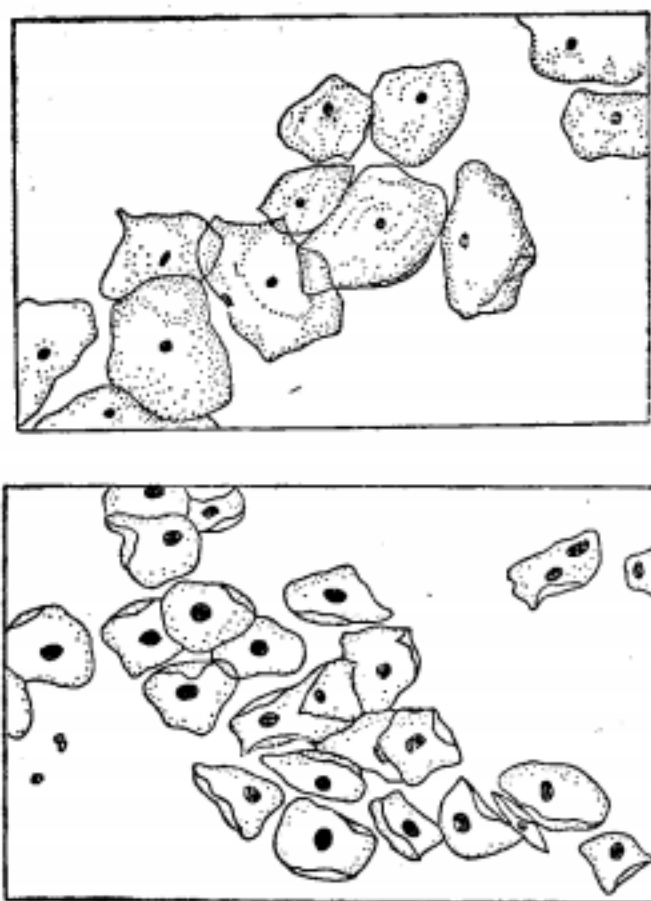


图 27 性激素与阴道脱落细胞的形态

上图：增生期，雌激素的作用 下图：分泌期，孕激素的作用

(3) 孕激素

孕激素对女性附性器官的作用，通常是在雌激素作用的基础上发挥出来的。

子宫 孕激素能抑制子宫平滑肌的收缩，降低子宫的

紧张度和子宫肌肉对催产素的敏感性,故常用于“安胎”(“保胎”),也可减轻痛经。

孕激素对子宫内膜的作用,在于使雌激素引起的增生的子宫内膜进入分泌,即进一步使子宫内膜增生,腺体、血管增长,使子宫内膜充血、增厚,腺体出现分泌(这些就是月经周期中的“分泌期”变化),为孕卵的着床作好准备。

子宫颈 孕激素使宫颈口闭合,宫颈粘液分泌减少变稠,不能拉成细丝,也不透明,精子不易通过,并使宫颈粘液羊齿状结晶消失而形成椭圆体(图 26, 第 19 天)。临床上常用宫颈粘液结晶的形态来间接了解卵巢内分泌的情况。

输卵管 孕激素能抑制输卵管肌肉的收缩,延缓卵子向子宫方向移动。

阴道 孕激素使阴道上皮细胞中角化前(即未角化的)细胞比例增加,角化细胞大大减少,脱落细胞积聚成堆,边缘卷皱(图 27 下图)。

总起来说,性激素对附性器官的作用,雄激素主要促进和维持雄性生殖器的发育;雌激素主要促进和维持雌性生殖器的发育;孕激素主要是为受孕作准备,并保证妊娠过程的顺利发展。

3. 性激素与副性征

副性征,即第二性征,这一概念是十八世纪约翰·亨特首先提出来的。他用这个术语来指公鸡的鸡冠等性征,但并没

有精确的定义。十九世纪,伟大的英国生物学家、进化论的奠基人达尔文 (Charles Darwin, 1809—1882), 在他的名著《人类原始和性选择》中, 大量描述了第二性征的表现, 但也没有给这一概念作出精确的定义。十九世纪末、二十世纪初, 著名英国学者霍理斯 (Havelock Ellis, 1859—1939), 在他的专著《男人和女人: 人类第二性征的研究》(1894 年第一版, 伦敦) 中, 对第二性征作出如下定义: “第二性征是在两性间高度分化、呈现差别的一些特点, 起到增强两性间互相吸引的作用, 从而促进精子和卵子的结合。”(据该书 1904 年第四版)

然而, 即使在霍理斯那本专门讨论第二性征的专著中, 也只是对人类两性在身体上和心理上的差别, 进行了现象上的描述, 并没有(也不可能)对这些差别是如何形成的进行机理上的阐明。

十多年后, 对性激素的研究发展了, 前已提及的瓦尔克尔等人开始证实第二性征与性激素(当时称为“睾丸提取物”等)的关系。

二千多年前亚里士多德肯定第二性征与性腺的关系, 是在家禽身上观察到的; 七十年前瓦尔克尔等也是用家禽(鸡)来研究的; 直到现在, 仍然是用鸡作实验, 能最方便、最显著地显示出性激素对第二性征的决定性作用。

雄鸡具有明显的第二性征, 如宽大鲜红的鸡冠, 发达的垂肉, 粗长艳丽的羽毛, 雄壮的啼鸣等。当摘除雄鸡两侧睾丸后, 便发生明显的改变: 鸡冠萎缩而呈暗红色, 羽毛变得细柔

而褪色，并且失去啼鸣能力等等。如果向这种阉割的鸡体内移植睾丸或直接注射雄激素，则雄鸡又重新恢复它原来的面貌。更有说服力的是，当把雌鸡的卵巢移植给阉割的雄鸡或直接注射雌激素，那么这昔日的雄鸡，外形竟完全变成雌鸡的



图 28 性激素与第二性征(鸡)

模样！应用雌鸡作相似的实验，也可得到类似的失去雌鸡特点甚至变成雄鸡的结果（图 28）。

人类两性在体形上的差别，在正常成年人，是很显著的（图 29）。

概括地说，在青春期后，男性生长胡须，肌肉发达，体格高

大,喉头突出,声调较低;女性骨盆宽大(图 30),乳腺发达,脂肪丰满,声调较高。

当性腺机能障碍时,象附性器官一样,第二性征也会因性腺障碍类型不同,而有提前或延缓出现、根本不出现、或出现后又失去等表现,证明了性激素对第二性征的决定作用。



图 29 人类男、女性
体形的差别

现在,就来具体说明这些第二性征的差别是怎样形成的,它们和性激素的关系究竟是怎样的。

为什么男性个子一般比女性高些?

其实,女孩子一度比同年龄的男孩子要高。因为,女孩子青春开始得比男孩早二年左右,而且开始发育的女孩子体内雌激素多,雌激素有促进骨骼生长的作用。因此,在青春头一些年内,女孩的生长快,个子平均比同年龄男孩高一些。但是,雌激素又有促进骨骺闭合的作用。骨骺是长骨端使骨骼往长里长的地方,骨骺部有骺软骨,若此软骨骨化,即“骨骺闭合”,骨骼就不能再往上长,身材也就停止长高了。由于雌激素促进骨骺闭合作用,使女孩生长的停止比男孩早,所以成年女性的身高一般比男性更低些,成年男性反倒显得高大了。

为什么男性肌肉粗壮,女性脂肪丰满?

骨骼肌的重量,在男性,占了全身体重的 42%;在女性,

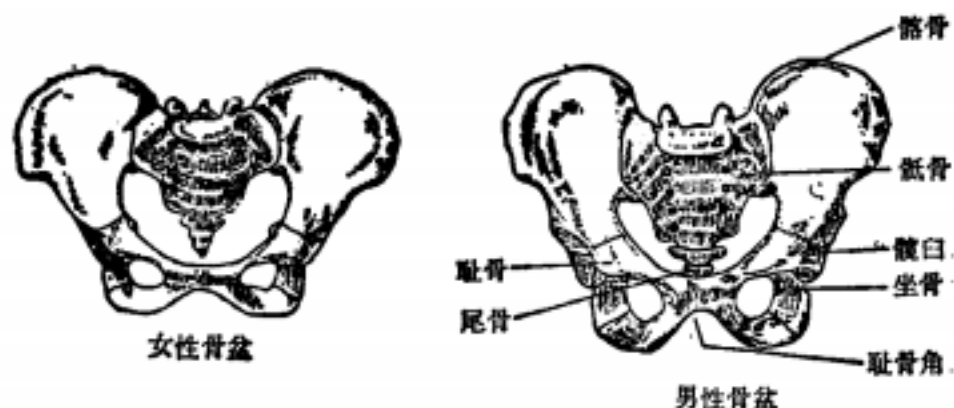


图 30 男性骨盆和女性骨盆

则只有 36%。而女性身体脂肪丰满,那是因为女性的皮下脂肪较多。在男性,脂肪只占体重的 18%;在女性,却占到 28%。而且女性脂肪的分布也有一定的特点,在肩、颈,特别是在腰、臀、股部皮下脂肪很丰富。由于男性肩、胸部骨骼和肌肉发达;女性骨盆较宽(有利于分娩)、髋腰部脂肪层又较厚,因此造成了男性肩部宽于髋部,女性髋部宽于肩部的体型特点。

男性肌肉之所以发达,主要是因为雄激素有促进蛋白质合成、促进肌肉发育的作用;女性脂肪之所以丰满,主要是因为雌激素能促进皮下脂肪的沉积。这种体脂的存贮,显然是一种很好的能量库,有利于供应孕育下一代的能量需要。

为什么男性的力气一般比女性更大、也更耐久?

从生理上来说,这有多方面的因素。首先,就体型来看,男性肩宽而骨盆窄,形成上宽下窄的体型,比较适于承受重力;

女性则是骨盆部宽大,肩和下肢都比较狭窄,因而较不宜于承重。再者,就运动系统的结构来看,女性全身骨骼和肌肉不如男性发达,女性四肢较短,骨密质也较薄,全身骨骼总重量比男性平均约轻 20%,女性肌肉总量约为男性的 60%,而且所含水分和脂肪比男性多,但肌肉纤维内含糖量却较少,这些都造成女性肌肉收缩和运动的能力较男性弱,并且更容易出现疲劳,疲劳后的恢复时间也较长。第三,就循环系统和呼吸系统的机能来看,女性也不及男性,女性心脏的容积和重量一般较男性小 10—15%,因此心脏每一次跳动所搏出的血液量也较小,动脉血压约低于男性 10% 左右,心搏频率则女性较男性快 8—10 次/分,进行运动或劳动时,女性心搏的增快更为明显,男性在运动或劳动时,虽然心搏也增快些,但更主要的是靠心肌收缩力量的增强来供应更多的血量;女性全身血量、血液内的红细胞和血红蛋白含量都较男子低,因此运输氧气和二氧化碳的能力也比男性稍差;女性的肺容量一般不如男子大,再加上胸廓运动幅度较小,因此肺活量比男子小 1/3 左右,呼吸频率也较男性稍快,因而在运动或劳动时更容易出现呼吸急促的现象。第四,就社会生活中的实际锻炼来看,一般女性自幼较男性更少参与各种剧烈的体力活动,因而使两性在解剖生理上的以上差别,更形显著。后天的锻炼影响很大。一个经年从事强劳动的女性,力气和耐力都会比一个“文弱书生”强得多。不过,总的说来,在社会生活和劳动安排中,都应该注意保护妇女的健康,照顾她们在解剖生理上的种种特点。

男、女性在体力上的这些差别的形成,也与性激素的作用

有关。雄激素睾酮，促进肌肉发育的作用很明显，以至有人因而称它为“青春激素”，并有时用来治疗肌肉不发育的人；睾酮还可增加骨基质的总量，使骨骼变粗，也引起钙盐在骨内的沉着；男性的红细胞(红血球)要比女性的平均每立方毫米血液多 50 万到 100 万个，这是由于雄激素通过对肾脏的作用，增加“促红血球生成素”的分泌，从而刺激红细胞的生成，而且，睾酮的代谢产物“本胆烷醇酮”有直接刺激骨髓的作用，可加速血红蛋白的合成。

为什么女性皮肤一般较男性更细腻些？

雄激素和雌激素对皮肤的影响也有所不同，睾酮增加全身皮肤的厚度，并且增加皮下组织的皱纹。皮肤的这些变化也许是由于睾酮促进蛋白质同化的作用，蛋白质在皮肤内沉着。雄激素还可促使皮脂腺增生肥大，使皮脂分泌增多，有时皮脂淤积，堵塞了毛囊口，便会形成“痤疮”(粉刺)。青春期的女性，雄激素的水平也会增高，所以也会长“痤疮”，当然，男青年的发生率要高些。

雌激素可使皮肤的血管更丰富，其结果往往会使皮肤温度增高——因为皮肤的温度正是由血管里带来的血液的温度所决定的。而且，当皮肤割伤时，女性流血量也会比男性多些。雌激素使脂肪在皮下组织大量沉着，尤其是在乳房、臀部、大腿内侧等部位有更大量的脂肪沉着，这既参与形成女性特有的丰满的体型曲线，也使女性皮肤较为柔软。

为什么成年男性喉结突出，声音低沉，而成年女性喉结不突出，声音调高？

那是因为雄激素可使咽喉部扩大,并使声带增厚。宽厚的声带,就象长而粗的弦一样,发音自然就比较低沉。

为什么女性乳房发达,而男性乳房却不发育?

这是由于雌激素可以促使乳腺管增生,并使乳头、乳晕着色,而孕激素则可以促进乳腺腺泡发育。男性体内雌激素很少,起不到使乳房发育的作用。在异常情况下,男性体内雌激素过多,也就会出现乳房增大,称为“男性乳房发育症”,在内

分泌疾病中是比较常见的。不过,多数男性乳房增大,仍属于生理性,并非什么严重的疾病。

为什么男性长胡须,女性不长胡须,但腋毛、阴毛却男、女性都长呢?

当然,还是雌激素和雄激素在起作用。雄激素和雌激素对身体不同部位的毛的生长各具有特定的刺激或抑制作用(图31),因而就造成了男、女毛发分布的显著差别。

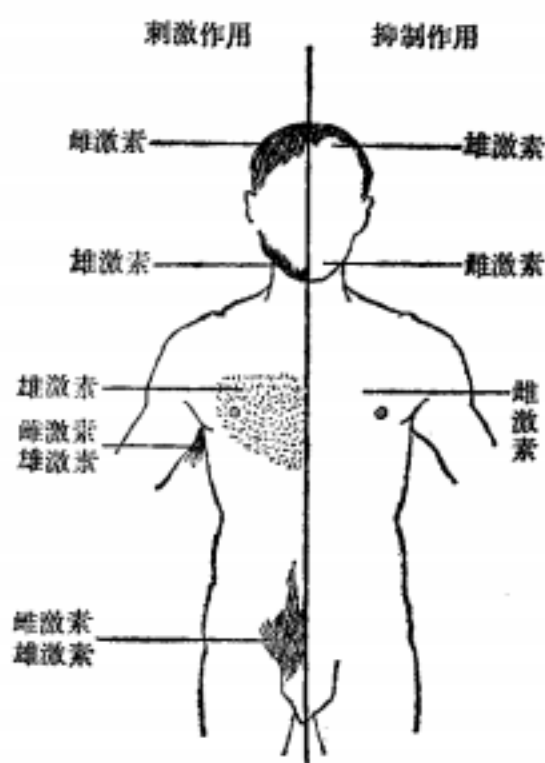


图31 性激素与毛发的生长和分布

了男、女毛发分布的显著差别。

雌激素和雄激素对腋毛和阴毛都有刺激作用,因而两性

都有腋毛和阴毛生长；雌激素刺激头发的生长，雄激素抑制额部特定区域毛发的生长，因而女性头发浓密，男性在额部呈现特定的凹入形发际；雄激素可以刺激须髯的生长和胸部毛的生长，而雌激素则对它们的生长加以抑制，因而男性长须髯，有些男性胸部有明显的长毛，女性则没有（顶多有少许短毛）。但是，当女性因某些疾病而出现雄激素增多（如“肾上腺皮质肿瘤”、“多囊卵巢”）时，也会长出胡子、甚至在肩、腰骶、大腿等处也长出长毛来，这就是所谓的“多毛症”，是“男性化”的一种表现。女性体内肾上腺皮质正常分泌的雄激素，对女性正常的毛发生长起到重要作用，假如出现肾上腺皮质机能低下，雄激素减少，则会出现毛发脱落的症状，假如注射雄激素，则毛发又可长出。就男性来说，须髯的生长受睾丸雄激素（主要是睾丸酮）的控制，切去睾丸，则胡须不生长，而腋毛、阴毛则仍可生长，因为腋毛、阴毛的生长，在男女性都主要受肾上腺皮质的雄激素（主要是脱氢表雄酮）的控制的。有人认为男性的秃顶与雄激素的增多有关，古代太监是不掉头发的，从反面提供了一种证据。

以上充分说明，人类第二性征和附性器官的发育和维持，完全是受性激素所控制的。但是，睾丸和卵巢果真就是第二性征和附性器官的无上的控制者吗？否！

4. 控制者受到控制：性腺-垂体-下丘脑系统

睾丸和卵巢，虽然通过其分泌的性激素，控制着附性器官

和第二性征。然而，它们本身的发育、维持和功能活动，又受到腺垂体(垂体前部)的控制。

某些病理情况，提供了这种腺垂体对性腺的控制关系的明显证据。例如，在青春期前，由于肿瘤或感染等原因，造成腺垂体机能减退，患者可出现性器官不发育及第二性征缺乏，男性则睾丸细小如黄豆或绿豆，不生成精子，前列腺小，外生殖器小似婴幼儿的，胡须、腋毛、阴毛均不生长(腺垂体机能减退时肾上腺皮质机能也低下)，声调似小孩；女性则卵巢不发育，从无月经出现(“原发性闭经”)，子宫小，外阴似小女孩的，乳房、臀部等均不发达，体形无成年女性的特征，腋毛、阴毛均不生长。在成年以后，性器官和第二性征本已正常发育，由于产后大出血、肿瘤、炎症等原因，造成腺垂体机能减退，女性也会出现卵巢萎缩、子宫缩小，阴道、外阴部萎缩，年轻女子一似老年，乳房萎缩，不分泌乳汁，月经长期停闭，毛发脱落，尤以腋毛、阴毛更明显，甚至眉毛也可脱去；男性则出现睾丸萎缩，可小似黄豆，胡须变稀少，常诉阳萎。这就说明睾丸、卵巢的正常功能，依赖于腺垂体的正常机能。腺垂体出现毛病，不能刺激性腺，就会出现睾丸和卵巢形态和功能障碍，继而不能保持附性器官和第二性征的正常状态。

那末，腺垂体是如何控制性腺的活动呢？

通过“促性腺激素”。

在人类，腺垂体分泌的促性腺激素有两种，一种叫卵泡刺激素(FSH)，一种叫黄体生成素(LH)。

顾名思义，卵泡刺激素的作用主要是促进卵泡的发育和

成熟；在男性则是促进精子的生成，所以又称“配子生成素”。黄体生成素的主要作用是促使排卵，所以又有“排卵激素”之称，并使排卵后的卵泡转变为黄体，促进黄体分泌孕激素和雌激素；在男性，则刺激间质细胞，使它分泌雄激素，所以又叫“间质细胞刺激素”（ICSH），但现在一般在男性也用“黄体生成素”这一名称。需要指出的是，卵泡刺激素和黄体生成素的作用并不是互相割裂的，而是有着精细的内在联系。例如，卵泡刺激素可以单独使初级卵泡变为次级卵泡，但此时，还不能分泌雌激素；而次级卵泡发育为成熟卵泡以及卵泡分泌雌激素，都需要有少量的黄体生成素参与，和卵泡刺激素共同作用才行。另一方面，固然排卵前黄体生成素的急剧升高，对于引起排卵是必要的，但现在证明，也要有卵泡刺激素的共同作用。

总的来说，在女性，卵泡的生长主要由卵泡刺激素控制；排卵、雌激素分泌、黄体形成和孕激素的分泌，则主要由黄体生成素控制。在男性，卵泡刺激素控制精子的生成；黄体生成素控制雄激素的分泌。

这就可以理解，为什么腺垂体机能减退会出现性器官不发育和第二性征缺乏等等临床表现了。附性器官和第二性征为性腺的内分泌机能所决定；性腺的机能又为垂体促性腺激素的作用所决定：卵巢和睾丸本身的发育成熟，它们的生卵、生精和分泌性激素的机能，都是为卵泡刺激素和黄体生成素所控制的。

那么，脑垂体就是性和生殖机能至高无上的控制者吗？

也不是。现在知道，卵泡刺激素和黄体生成素的分泌又是由下丘脑的“卵泡刺激素释放激素”（“释放激素”曾称“释放因子”）和“黄体生成素释放激素”所控制的。

在十多年前，有人写道：“目前似有较多的证据认为，下丘脑调节垂体前部活动的生理机制主要是神经-体液性的：即由下丘脑发出而终止于正中隆起（为神经垂体的一部分，靠近下丘脑）的神经纤维，释放出一种或几种体液性因素或化学介质，进入到垂体门静脉起始端的毛细血管中，然后沿门静脉血流带至垂体前部，引起其中分泌细胞的兴奋或抑制（图 32）。

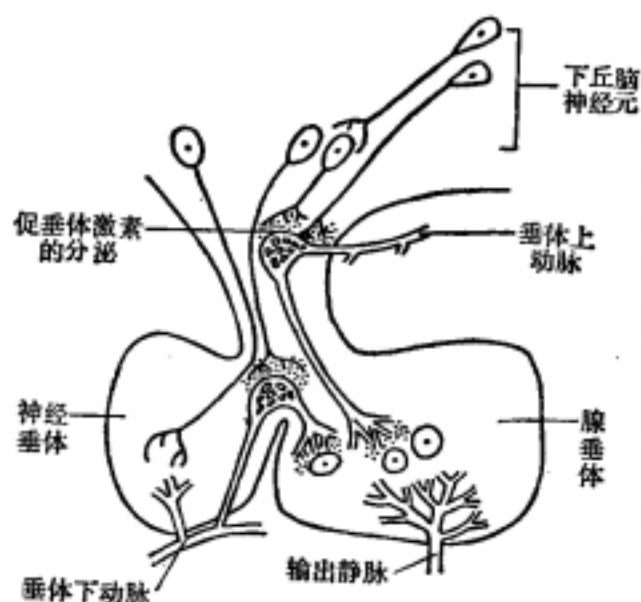


图 32 下丘脑-垂体的门静脉系统

现在这个神经血管道路存在的解剖学证据，似无可疑。重要的问题是：在这中间起传递冲动的化学介质到底是什么物质？”

对于促性腺激素的分泌来说,这个问题在 1971 年找到了答案。

1971 年,美国图兰大学的科学工作者,从 16 万 5 千只猪的下丘脑中,分离出纯的黄体生成素释放激素 1 毫克(每只猪下丘脑中只含有 10^{-12} 克),证明这种物质能促使黄体生成素释放,同时也能促使卵泡刺激素的释放。因此,认为“黄体生成素释放激素”和“卵泡刺激素释放激素”是同一种物质,它的化学结构是一种十肽,已经人工合成成功,合成物的活性和天然物相同,临床上应用于人也已成功,可引起人腺垂体黄体生成素和卵泡刺激素两者的分泌增加。

但是,一些内分泌学者并不同意黄体生成素释放激素和卵泡刺激素释放激素是一种物质。虽然至今纯的卵泡刺激素释放激素还没有得到,但 1973 年已有人报道从猪的下丘脑中得到两种物质,一种象黄体生成素释放激素,可以引起黄体生成素和卵泡刺激素的释放,另一种虽然也可以引起黄体生成素和卵泡刺激素的释放,但却以卵泡刺激素的释放为主,卵泡刺激素释放激素,可能就在这种提取物里面。不久的将来,这个问题可能会得到澄清。

促性腺激素释放激素的提纯和人工合成的成功(我国也已合成成功),引起了人们的注意。它可应用于治疗某些类型的闭经,也可诱发某些不育的妇女排卵,同时试图从这方面来探索计划生育新途径的设想也接连出现:用促性腺激素释放激素来人工促使排卵,使排卵时间可以被掌握,而提高安全期避孕法的效率;用注射促性腺激素释放激素来干扰月经周期,

干扰排卵和着床；合成竞争性的拮抗剂或用免疫学方法造成促性腺激素释放激素的抗体来阻断其作用，等等。当然，这都还只是一些设想，正在研究中，它们是否真的安全、有效，是否真的能付诸实用，还需要深入研究才能有个眉目。

至于分泌促性腺激素释放激素的神经内分泌细胞的活动，又是怎样受到控制的？

最近几年证明，这些细胞又受到下丘脑另外一些以单胺类（包括多巴胺、去甲肾上腺素等）为神经介质的神经元的控制。也就是说，下丘脑中的某些神经元释放多巴胺等，从而使下丘脑中另一些神经元释放促性腺激素释放激素，从而再使垂体释放促性腺激素。例如，动物实验证明，小剂量的多巴胺注射到第三脑室，在 10 分钟之内便可以引起黄体生成素和卵泡刺激素的血浆水平升高 4 倍，20 分钟可升高达 8 倍。临床观察也证明，注射“左旋多巴”能使血浆内卵泡刺激素持续升高。

控制者还有控制者。下丘脑那些释放单胺类的神经元，肯定还要受到更高级的神经中枢的影响。虽然这种控制的细节，现在了解得还很少，但是，神经系统的高级部位，包括大脑的精神活动，对性和生殖过程的作用，那是肯定存在的。例如，很久以来，人们就知道月经周期可因情感紊乱而变化，在第二次世界大战中，有许多妇女的闭经就是在轰炸后发生的；气候、职业、各种刺激引起的精神改变，都可影响到月经，催眠也可改变月经周期；还发生过怕怀孕引起闭经，渴望生小孩引起不育，收义子后却又怀孕的情况；早在古希腊时代就知道有

些妇女很想有孕或很怕怀孕，却出现肚子大起来的现象——“假孕”。在威廉斯《内分泌学》这一著名教科书中，对此作了现代的科学描叙，书中综述道：“一种模拟怀孕的情况或称假孕……显现了许多在体格上和内分泌上与正常怀孕相似的地方……大多数病例中，闭经的时间要整整9个月后才结束。在1937年的444例记录中，假孕期间只有52个患者经历有正常的月经……子宫胀大的有33例……有恶心呕吐，心境变态或食欲不振，乳房隆起而有压痛的变化和典型的乳晕色素加深，……腹部的胀大通常是由于肥胖……假孕的第四、五月时通常有胎动的感觉……通常在病人希望分娩时出现痉挛现象……对怀孕的恐惧……(以及)……极想怀孕……时……发现有假孕的发生。假孕时……卵巢……有持久的黄体”。

显然，所有这些变化都是通过神经系统对内分泌系统等的作用而出现的。直到现在，还不能精确地解释这些过程的内在细节，然而，由于对下丘脑控制腺垂体活动等的机理日益明瞭，这就使我们对于这些似乎是“奇谈”的临床资料有了科学的理解基础。这些事例说明：情绪和精神因素可以明显地影响到生殖激素的分泌以及其他器官系统的功能，并且在很多病理状态的发生、发展具有很大的意义。这也说明，医务工作者在医疗工作中，必须用革命乐观主义的精神鼓舞病人，克服患者的消极情绪，发扬积极情绪，努力调动病人及其家属等的主观能动作用，这对于提高医疗预防效果是很重要的。

从现有比较确切的知识来看，下丘脑是性生殖的高级控

制者。它控制着腺垂体的活动,腺垂体则控制性腺,性腺再直接控制附性器官和第二性征。

然而,还是控制者受到控制。下丘脑的高级性生殖中枢,不仅受到更高级的大脑精神活动等的影响,而且,它还受到它所控制的腺垂体和性腺所分泌的激素的控制。

这就是具有重要意义的所谓“反馈”作用。

1948年,著名美国数学家维纳(Nobert Wiener, 1894—1964),发表了《控制论》一书,奠定了自动控制的理论基础。他指出,不论是在机器,还是在生物体、人体内,一切自动控制过程的关键因素就是“反馈”的存在。

什么是“反馈”呢?

简化地说,假如把“甲”作用于“乙”称为控制(在这里,“甲”就是“控制器”,相当于生物体、人体内的神经中枢,它发出指令,或是说发出“控制信息”;“乙”乃是“效应器”,它产生一定的反应活动),那末,“乙”反过来作用于“甲”,就是“反馈”(有人译为“回授”),这种效应器的活动反过来影响控制器的联系,就叫“反馈联系”或“反馈径路”,这种效应器除了接受控制,还反过来影响和改变控制器的活动的作用,就叫“反馈作用”。

反馈作用有两大类型。“甲”使“乙”升高,“乙”反过来又使“甲”的活动更升高,便叫“正反馈”;“甲”使“乙”升高,而“乙”反过来却使“甲”的活动降低,便叫“负反馈”。

在生物体、人体的调节中,正反馈不是没有,但是显然不如负反馈那样广泛而重要——正是负反馈调节,保证了我们

的各项身体机能保持在相对稳定的正常范围内。

性激素对它的控制中枢的抑制作用，就是一个很典型而具有重要生理意义和实践意义的负反馈作用。

1921年，就有人发现孕激素可以抑制排卵，后来又发现雌激素和雄激素也有抑制排卵的作用。前面已经讲到，排卵主要受黄体生成素和卵泡刺激素的控制。性激素对于排卵的抑制，实际上是对黄体生成素和卵泡刺激素的分泌的抑制的表现。也就是说，性腺在腺垂体促性腺激素的作用下，分泌性激素，而进入到血液循环中的性激素水平的升高，反过来又抑制促性腺激素的分

泌，从而防止性激素的过度分泌，这就是一种负反馈作用。过去认为这种负反馈的作用部位在腺垂体，即性激素直接作用于腺垂体促性腺激素的分泌细胞，从而抑制黄体生成素和卵泡刺激素的分泌。近年来研究证明，这种负反馈的作用部位主要在下丘脑，即性激素抑制下丘脑促性腺激素释放激素的分泌和释放，从而抑制了腺垂体促性腺激素的分泌和释放。

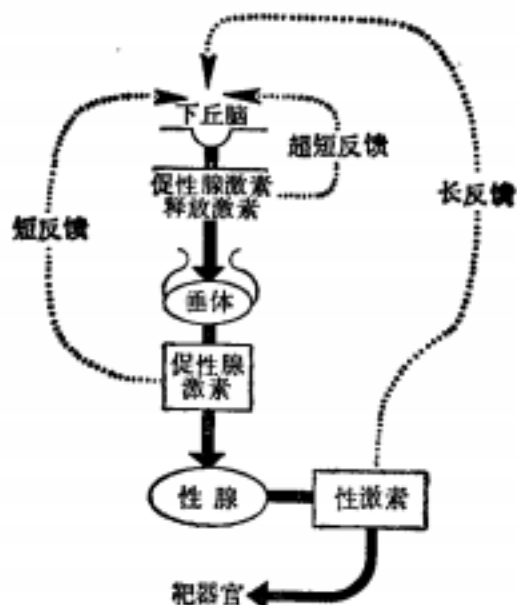


图 33 下丘脑-垂体-性腺系统
及其反馈抑制途径

不仅性激素对下丘脑促性腺激素释放激素有负反馈作用,而且,下丘脑分泌的促性腺激素释放激素,使腺垂体分泌出促性腺激素后,促性腺激素除作用于性腺外,同时也作用于下丘脑,使促性腺激素释放激素的分泌减少,从而防止了促性腺激素的过度分泌,这又是一种负反馈作用。由于腺垂体离下丘脑很近,路程短,所以便把腺垂体对下丘脑的反馈联系称为“短反馈径路”(还有人指出下丘脑分泌的促性腺激素释放激素本身就可抑制下丘脑进一步分泌这种激素,这就是“超短反馈径路”了),而把性腺对下丘脑的反馈联系,称为“长反馈径路”(图 33)。由此可见,在性生殖方面,下丘脑、腺垂体、性腺之间存在着相互联系、相互制约、相互控制的复杂关系,这也可说是人体精确微妙的自动调节过程的一种典型写照。

近几年内,一些新的发现,进一步揭示了下丘脑、垂体及性腺之间的复杂相互关系。例如,许多研究人员在动物实验以至临床应用中观察到,下丘脑的促性腺激素释放激素及其某些人工合成的高活性类似物(其生物活性可比天然物高 100 倍以上),除具有原先知道的刺激垂体分泌和释放黄体生成素、卵泡刺激素并诱发排卵之外,在大剂量时,又能抑制生殖系统的机能,甚至还可有抗生育作用,即具有抑制排卵、延缓卵着床、阻断妊娠、引起睾丸萎缩、防止精子生成等作用。1978 年尼留斯(S. J. Nillius)给月经规律的妇女连续皮下注射促性腺激素释放激素的高活性类似物,出现了血液中促性腺激素水平下降、性激素水平下降、排卵抑制等效应,停药后,则又恢复了正常的排卵周期。1979 年列麦(A. Lemay)等

人,在健康妇女排卵后应用大剂量促性腺激素释放激素,结果引致黄体期缩短,月经提前,表明大剂量促性腺激素释放激素,可能具有溶黄体作用,从而可用于抗生育和人工控制月经来潮的时间。大剂量促性腺激素释放激素的这种抑制作用,既可以通过垂体实现,也可以直接作用于性腺。睾丸和卵巢在大剂量促性腺激素释放激素的作用下,甾体合成受到干扰,性激素的分泌降低。

再如,近几年还相继发现了性腺能分泌出几种非甾体物质,发挥对性腺和生殖机能的一定的控制作用(有时人们总称它们为“性腺内的控制素”):

抑素(抑制素, inhibin) 1932年便有人推测睾丸可能分泌一种抑素,直到七十年代才先后在雄性和雌性动物都成功地提取出这种物质。抑素为水溶性非甾体物质,不耐热,是一种多肽或蛋白质,具有选择性地抑制垂体分泌卵泡刺激素的作用,因而在雄性,可干扰精子生成,在雌性则可减少孕激素(黄体酮)的产量。抑素的发现,使男性体内卵泡刺激素分泌的闭环式反馈调节通路得以明确。过去已知道,在男性体内,黄体生成素与睾丸间质细胞膜上的受体结合,促进睾丸酮的分泌,而睾丸酮又反馈地作用于下丘脑和垂体,控制黄体生成素的分泌,从而构成了一个完整的闭环式反馈调节。至于卵泡刺激素分泌的调节,已知卵泡刺激素作用于睾丸支持细胞(又叫塞托利细胞),促进精子的成熟,现在又发现支持细胞能产生抑素,可以选择性地抑制卵泡刺激素的分泌,这就揭示了卵泡刺激素分泌的闭环式反馈调节通路。在女性体内,抑素

由卵巢的颗粒细胞等处分泌，其作用也是抑制垂体卵泡刺激素的合成和分泌。

卵母细胞成熟抑制因子(oocyte maturation inhibitor) 卵巢的颗粒细胞产生的一种多肽，分子量低于 2000，可阻止卵母细胞的减数分裂和成熟，也可抑制黄体酮的分泌。

黄体化抑制因子 (inhibitor of luteinization) 存在于卵巢的中、小滤泡的滤泡液中，是一种多肽，可以抑制黄体生成素的作用，阻止颗粒细胞过早黄体化，降低黄体酮的分泌。黄体化抑制因子的作用，可被卵泡刺激素阻断。这都说明这种抑制因子和促性腺激素有对抗作用。

卵泡刺激素结合抑制因子 (FSH-binding inhibitor) 是一种多肽，分子量低于 700，存在于卵巢滤泡的滤泡液中，可阻止卵泡刺激素与颗粒细胞的结合，从而抑制雌激素的生成和分泌，促使滤泡停止生长而闭锁。

黄体生成素/绒毛膜促性腺激素结合抑制因子 (inhibitor of LH/hCG binding) 一种分子量为 3000 的多肽，存在于黄体化的卵巢中，可控制滤泡的发育和成熟，在月经周期的后半(黄体期)黄体功能的下降中可能起一定作用。

性腺素 (gonadocrinin) 美国加利福尼亚州圣地亚哥索尔克研究所神经内分泌实验室副研究员应绍尧 (S. Y. Ying)，1980 年 9 月，在北京召开的国际生育调节新进展学术讨论会上，报告了他们实验室发现卵巢的颗粒细胞分泌一种多肽激素“性腺素”，分子量低于 3500，具有刺激垂体细胞释放卵泡刺激素和黄体生成素的作用。性腺素也可能在卵巢中局部抑

制卵母细胞的成熟，从而在决定发生排卵的卵泡数量及卵泡闭锁中具有一定的意义。

以上性腺内分泌的激素或“组织激素”(局部激素)的发现，加深了以至更新了人们对下丘脑、垂体与性腺之间的相互关系的认识，揭示了性腺对垂体、下丘脑的反馈控制的新途径，同时，也为抗生育的研究提供了新的探索方向，例如，是否可用抑素通过抑制卵泡刺激素的分泌，从而抑制精子发生，作用一种男用避孕途径等等，乃是研究工作者们正在试验中的课题。

5. 月 经 周 期

月经周期，是生育年龄妇女的一种显著生理现象。

月亮圆了又缺，缺了又圆，很有规律，成为阴历论月纪年的根据；子宫的内膜，长好了又剥落，剥落了又长好，就象月亮约 29 天复初一样，妇女的经血，也约 29 天一见，很有准信，所以我国古代就把月经叫做“月信”。人体的月经周期，用近年来新的科学语言，可以说是一种以月为周期的人体生理钟了。

“月经钟”到底在哪里？它是怎样运转的？性激素也在其中起着关键的作用吗？

让我们先来看看月经周期的种种表现。

正常生育年龄(月经初潮后到绝经之前)的妇女,每隔 28 天左右(一般在 25—32 天之间),出现规律性的经血流出,这就是月经。在医学上把流血的那几天称为“月经期”,而把整个 28 天左右的周期性过程称为“月经周期”。可见,“月经期”和“月经周期”是不同的概念。习惯上都把“月经期”的开始,算作“月经周期”的开始,即开始流出经血的那天,算作一个月经周期的第一天。

虽然流出经血是月经周期可见的一种突出表现,但,这却并非月经周期的全部表现,更不是月经出现的原因。

事实上,在月经周期中,整个女性生殖系统,以至全身都有规律性的变化。

例如,在月经周期中,前已述及阴道上皮细胞的角化和脱落呈现有规律的变化;子宫颈粘液的分泌量、透明度,粘液能否拉成细丝以及可以拉成多长,是否呈现羊齿状结晶,都有一定的改变;子宫内膜则在月经周期中经历着剥落、增生、分泌、剥落的过程——正是子宫内膜的剥落,造成了经血的流出;卵巢内则经历着卵泡的发育、成熟、排卵、黄体形成、黄体退化的过程(图 34)。甚至广及全身,在月经周期中,妇女的白血球数、体温、皮肤色素、乳房、脑电图、脾气等 30 多项指标,都可有周期性的变化。

在这些变化中,最重要的变化是卵巢的改变。

生育年龄的妇女,每月在卵巢中,有几个原始卵泡开始发育,但大多中途夭折而闭锁、消失,只有一个能发育成熟。这个发育成熟中的卵泡,到一定阶段,便开始分泌雌激素(图

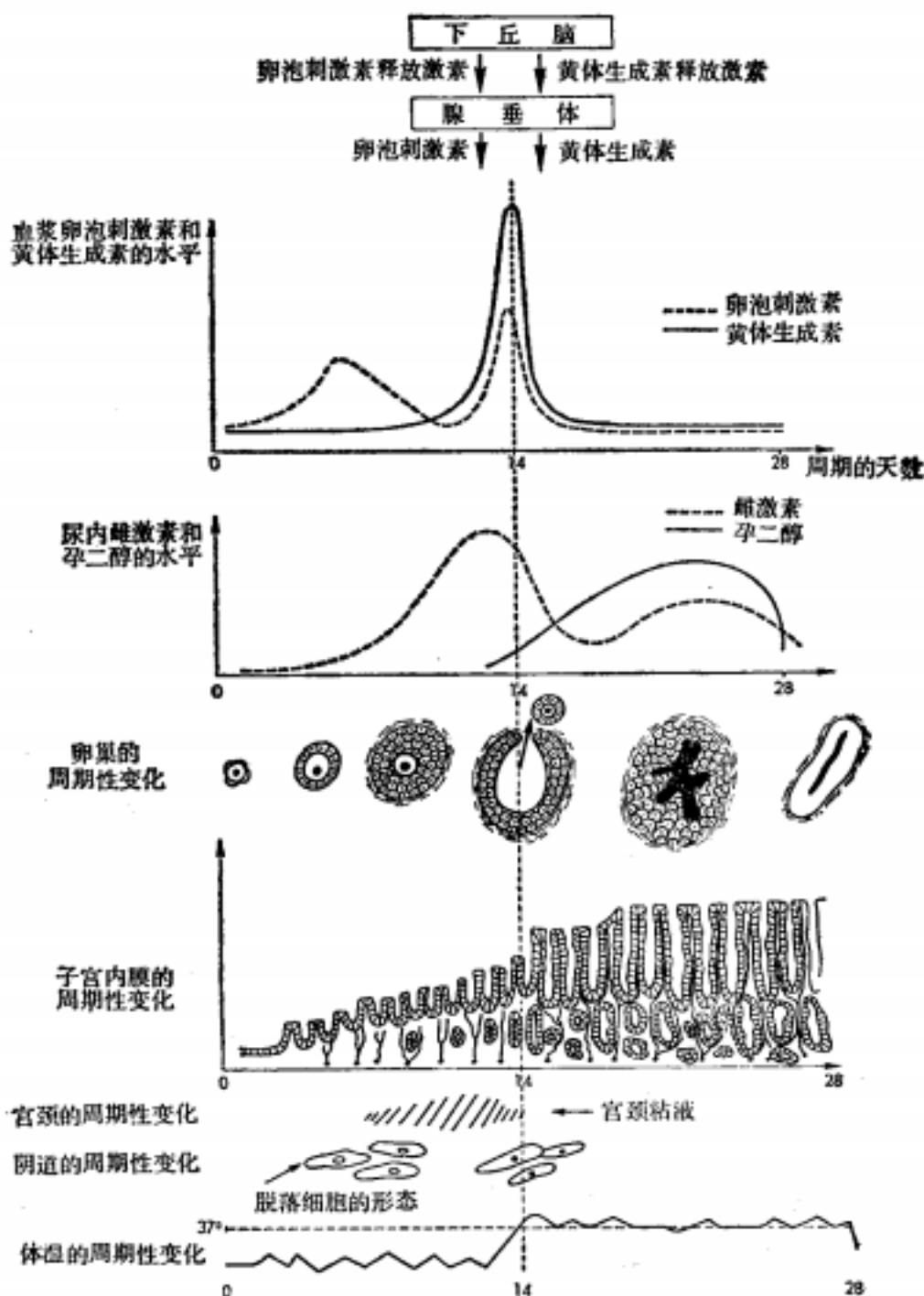


图 34 月经周期时生殖激素、卵巢、子宫、宫颈粘液、阴道上皮和体温的变化

34、35),正是雌激素的作用,使阴道上皮细胞角化,使宫颈粘液量增多、变稀,拉丝度增加,呈现羊齿状结晶,易于精子穿过;使子宫内膜从“月经期”的剥落状态中恢复过来,进入“增生期”(参阅图 34),再度生长起来。

卵泡发育成熟,大约在下次月经来临前的第 14 天,出现排卵,将卵子排出到腹腔,然后进入输卵管。而遗留在卵巢中的成熟卵泡的其余部分则变为“黄体”,然后变为“黄体”。黄体继续分泌雌激素,并开始大量分泌孕激素(图34、35)。孕激素

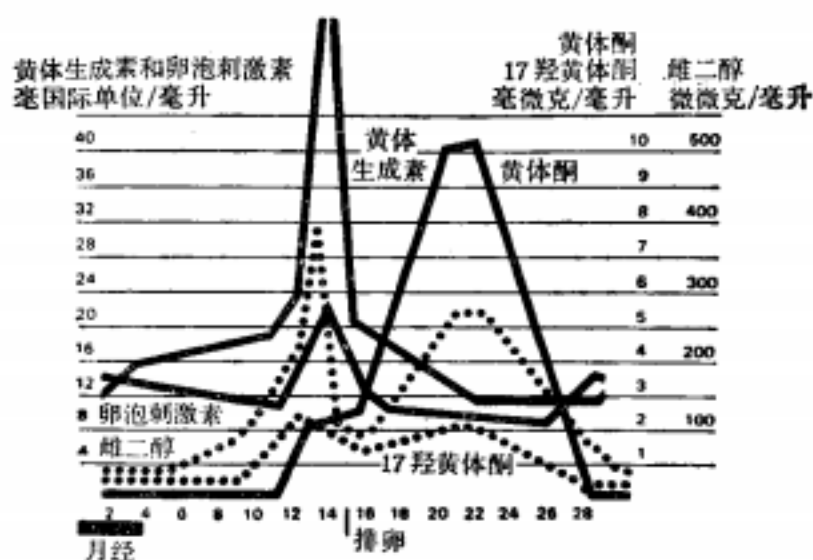


图 35 月经周期中垂体促性腺激素和卵巢激素的周期性变化

在雌激素作用的基础上,使增生的子宫内膜进入“分泌期”(图 34),子宫腺体出现分泌活动而富于营养,使子宫内膜变得适于受精卵的着床。同时,孕激素还有使乳腺腺泡发育,使体温升高(约 1℃)等作用(图 34)。

当排出的卵,在合适的时间、地点和精子相遇,发生受精,

受精卵进行细胞分裂(卵裂),在受精后六、七天胚泡便开始有“绒毛膜促性腺激素”分泌(图 36),因而促使卵巢黄体继续存在,继续分泌大量雌激素、孕激素,以维持妊娠(这时的卵巢黄体称为“妊娠黄体”)。假如没有发生受精,卵巢中的黄体(称为“月经黄体”)自然寿命只有 8—10 天左右,到时候就自动退化,这就引起雌激素和孕激素分泌的锐减,子宫内膜失去雌激素和孕激素的支持,便崩溃脱落,于是血管断裂,经血流出,又进入“月经期”。这就又开始了下一个月经周期。

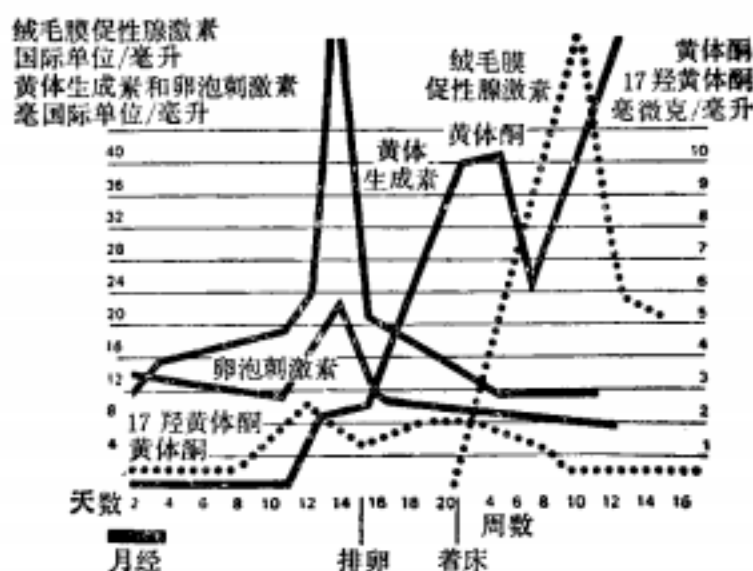


图 36 排卵、着床和妊娠时生殖激素的水平

由此可见,月经周期中子宫、阴道、体温等种种变化,是派生于卵巢中卵泡的发育、成熟、黄体的生成、退化,派生于卵泡和黄体所分泌的性激素的水平。因此,有人把卵巢称为女

性生殖周期的钟。

实际上，控制女性生殖周期即月经周期的“钟”，并不在卵巢。

卵巢中的卵泡怎么就会开始发育？怎么到時候就会排卵？

前面已经讲过，卵巢中的种种变化，又完全受腺垂体促性腺激素的控制：

正是腺垂体分泌“卵泡刺激素”，使得卵巢中的初级卵泡开始发育，并在腺垂体分泌的“黄体生成素”的协同作用下，促使卵泡开始分泌雌激素，并使卵泡发育成熟；而在月经周期的中间，“黄体生成素”的突然升高（图 35），触发了排卵；后来，黄体生成素又促使黄体生成和分泌孕激素等。似乎控制女性生殖周期的“钟”是在腺垂体。

其实，也还不是。前面已经讲过，腺垂体的分泌，又是受到下丘脑促性腺激素释放激素的控制的。

下丘脑的某些神经细胞，周期性地分泌“促性腺激素释放激素”，从而使腺垂体周期性地释放“促性腺激素”，从而使卵巢周期性地释放性激素，从而使子宫、阴道等出现周期性的变化。因此，可以说控制月经周期的生物钟主要是在下丘脑。

至于下丘脑神经细胞，怎么就能使它的分泌活动具有周期性，这个问题还不完全清楚。可能原因不只一个。现在至少可以考虑如下两个重要的因素。

一个是胚胎发育过程中下丘脑的性分化。即由于女胎缺乏雄激素（睾丸酮）对下丘脑的作用，使下丘脑的有关神经细

胞保持了一种周期性分泌的特点；另一个是性激素对下丘脑的负反馈作用。

为什么性激素对下丘脑的负反馈作用可以促成下丘脑分泌的周期性，从而演成月经周期呢？

排卵后，在黄体生成素的作用下，黄体分泌大量孕激素和雌激素，由于血内孕激素和雌激素水平的升高，对下丘脑有抑制作用，使下丘脑促性腺激素释放激素的分泌减少，因而腺垂体分泌的黄体生成素和卵泡刺激素也大为减少。由于缺少卵泡刺激素的刺激，卵巢内便没有新的初级卵泡再发育成熟，由于缺乏黄体生成素的刺激，黄体便退化，这样一来，雌激素和孕激素的分泌剧减，已增殖得很厚的子宫内膜，突然失去雌激素、孕激素的支持，便崩溃剥落，这就导致经血流出，月经来临；同时，由于雌激素、孕激素水平的剧减，对下丘脑的负反馈作用也就失去，于是下丘脑又开始分泌促性腺激素释放激素，从而增加腺垂体卵泡刺激素等的分泌，又促使卵巢内有新的初级卵泡进入发育，开始了一个新的月经周期。

就这样，周而复始地不断进行着。

总之，月经周期，是多级（卵巢、腺垂体、下丘脑）、多种激素（雌激素、孕激素；卵泡刺激素、黄体生成素；卵泡刺激素释放激素、黄体生成素释放激素）相互联系、相互制约、精密协调地加以控制的。假如要简单地回答“月经钟”究竟在那里，可以说是在下丘脑。然而，在演成月经周期的种种表现中，起直接的关键作用的乃是性激素。

下丘脑对月经的控制作用，还可从更广泛的方面来看。例

如，为什么女孩要到十三、四岁才出现月经来潮——“初潮”，现代研究也已证实，原因并不在子宫、卵巢的成熟、也不在腺垂体的成熟，而在于下丘脑的某些神经细胞的发育成熟上。

当然，就月经周期而论，说到下丘脑问题也并没有完。月经周期显然还受到其他体内、外因素的影响。

例如，松果腺就能影响到下丘脑的活动，从而也就可以影响到卵巢和月经周期。

松果腺（图 18）分泌的“黑色素紧张素”（表 1，又译为“黑素调节素”等），有抑制下丘脑促性腺激素释放激素的作用。而黑色素紧张素的分泌又受到光照的影响。

黑色素紧张素，化学上叫“5-甲氧基-N-乙酰色胺”，是由人体中具有重要生理作用的“5-羟色胺”转变而成的。这一转变需要一种酶（羟基吲哚-O-甲基传递酶，简写“HIOMT”）来催化。这种酶只存在于松果腺，因此，黑色素紧张素的产生几乎只限于在松果腺。这种酶的活性在夜间（黑暗）高，而在白天（光照）低，因此夜间比白天有更多的黑色素紧张素合成。日照长的气候条件下，发育更早，可能就是因为黑色素紧张素分泌更少，对下丘脑从而对腺垂体、性腺的抑制较少的缘故。也许还可以用这一机理来解释一些过去令人迷惑不解的现象：靠近北极的爱斯基摩人，处在冬天黑夜漫长缺乏光照的条件下，黑色素紧张素的分泌便增多，因而抑制了下丘脑-垂体-卵巢系统，妇女便停经了；芬兰妇女，在夏季能得到充分的阳光照射，黑色素紧张素的分泌减少，对下丘脑-垂体-卵巢

的抑制不大,性腺便活跃起来,受孕率就升高了。

还有些新资料表明,在月经周期中,黑色素紧张素也有明显的周期性变化,月经期黑色素紧张素在血内的水平最高,排卵期则最低,因而认为黑色素紧张素也可能参与月经周期的调节。

近年发现松果腺还分泌一种多肽激素,由于这种多肽具有催产素(oxytocin)的5肽环和加压素(vasopressin)的3肽侧链,而且在侧链的第8位为精氨酸(arginine),所以命名为“8-精加催素”(8-arginine vasotocin 又译“精氨酸管产素”),简称AVT,具有抗利尿和催产作用,而且有很强的抑制性腺生长的作用。8-精加催素对卵巢代偿性增大的抑制作用,较黑色素紧张素强100万倍(0.001微克8-精加催素等于100微克黑色素紧张素)!其作用部位可能是中枢性的(即作用于下丘脑、垂体),也可能是外周性的(即直接作用于性腺),或者两者兼而有之。

月经周期还受到嗅味、情绪等许多因素的影响。因此,月经周期的天数偶有变化,假如没有其他异常,是用不着担心的。“人体钟”(“月经钟”仅仅是它的一种)毕竟不象机械钟表那样单纯而准确,何况钟表还有时走得快些,有时走得慢些呢!

近年来,甚至还发现,百余年来,人类月经周期出现的年龄(“初潮”)明显地提早了。据记载,挪威的女孩子,在十九世纪四十年代,初潮年龄平均是17岁,而在二十世纪五十年代,则平均在13、4岁初潮,一百年内大体提前了三、四岁之多。日本的调查1909年平均初潮年龄为14.10岁,1967年则平

均初潮年龄已提前到 12.11 岁。德国、瑞典、芬兰、丹麦、英国、美国等国家的材料都证明了这一月经初潮提前的现象。同时,也有研究证明初潮年龄与营养、生活条件等的关系。生活条件、健康状况、种族、气候等的关系。不过,近年来国内外资料表明,气候影响不象以往想象的那样显著,热带少女并不明显早于温带和寒带。我国各地初潮年龄差别不算很大,虽然东北地区较冷,但并不影响月经的来潮。1978 年 11 月到 1980 年 2 月,“全国妇女月经生理常数协作组”在我国 29 省、市、自治区,对 9 岁以上的 131,410 名妇女进行调查,全国妇女月经初潮平均年龄为 15 岁(95% 的正常范围在 12—19 岁)。就地区来说,平均年龄最早的是广州和北京,分别为 13.26 和 13.6 岁;最迟者为山东省和锦州地区,分别为 15.4 和 15.56 岁。看来,初潮年龄与社会活动及外界接触有关,例如,1979 年中山医学院第二附属医院调查广东省 3,524 名女青年,以广州市市区初潮年龄较早,平均为 12.95 岁,沿海农村地区和一些山区则较迟,分别为 13.89 和 13.72 岁。这都说明,人类性生殖生理过程与社会因素是有关的。

回想一下,近几十年来,对与人类同样古老的月经周期现象,增添了多少新认识! 科学总是不断地帮助我们对一个问题的认识更深入一些,更细致一些,更本质一些,更全面一些。

6. 性激素与妊娠

妊娠开始于卵子和精子的结合。

卵子由卵巢排出到腹腔后,经由输卵管伞端,进入到输卵管(图 37)。

精子在射入阴道后,由阴道上升,经过子宫颈、子宫腔,进入到输卵管(图 38)。在这一过程中,精子发生一系列改变



图 37 正到达输卵管伞外方的一个卵子(扫描电子显微镜像)

(主要是生物化学上的),而进一步达到完全成熟,获得穿透入卵子的能力。这些变化称为“精子的获能”(这一现象在一些动物中发现,在人体还没有完全搞清楚)。精子在女性生殖道的运动和获能,都与阴道、子宫颈、子宫、输卵管的运动和分泌有关,从而也就与性激素有关。因为,阴道、子宫颈、子宫、输卵管的运动和分泌是受到雌激素和孕激素的控制的。

受精发生在输卵管中三分之一与外三分之一交界处的壶腹部。

人的精子在女性生殖道内的寿命，一般不超过 1—3 天。精子的存活时间也与性激素有关。动物实验证明，雌激素增

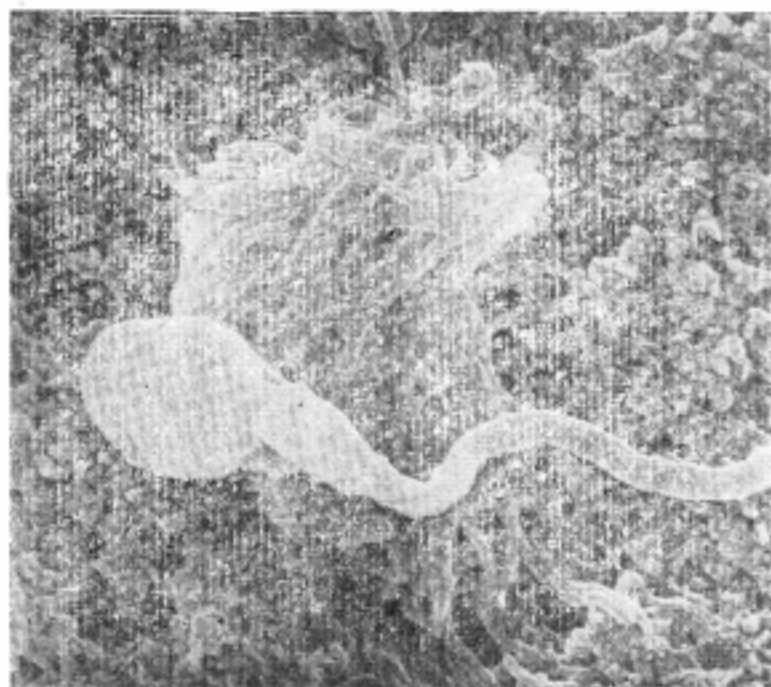


图 38 正到达输卵管内的一个精子(扫描电子显微镜像)

加,大大缩短精子存活时间。

精子必须在卵子尚未进入子宫前，甚至在未进入输卵管最近段(接近子宫的那三分之一)之前，与卵子相遇，才会发生受精。因为卵子进入子宫或输卵管最近段，所需时间较长，卵子本身迅速退化而丧失了受精能力。这一过程也与性激素的作用有关，因为性激素能影响输卵管的运动和分泌，从而影响到卵子的运输。

受精卵在输卵管中停留 3—4 天,才能到达子宫。在输卵管内停留期间发生卵裂形成桑椹胚。进入子宫后变成胚泡。这一转变过程可能和子宫腔内出现的某些特殊物质有关。受精后的第 5—8 日,胚泡游离在子宫腔,同时子宫内膜作好着床的准备,即子宫内膜“蜕膜化”:子宫内膜增厚、血管增多、细胞肿胀,并有丰富的糖元。

受精后的第 7—13 天,胚泡侵蚀子宫内膜,植入于子宫内膜的致密层。子宫内膜表面上的缺口迅速修复以后,整个受精卵即被包埋在子宫内膜中间。这就是“着床”或称“植入”(图 20)。

着床的主要先决条件是胚泡和子宫内膜发育的精确“同步”(即第 6 天的受精卵,一定要种到第 5—6 天的子宫内膜)。受精卵若过早地进入子宫,子宫内膜将抵抗其着床而把它排出;若过晚地进入子宫,也将产生变性,而被排出。

人们认为,着床这一环节,也许是整个生殖过程中最脆弱的。由于卵子、精子或受精卵本身的缺陷、由于受精卵和子宫两者的发育程度不相适应(不同步)等等原因,据估计,仅有 50% 的受精卵能成功地着床。

对于正常的受精卵来说,着床能否实现,决定性的因素看来是合适的性激素水平。母体子宫内膜等的变化和胚泡的发育两方面,都需要有合适水平的性激素的作用,才能保证实现正常着床。

人们熟知,孕激素对着床是不可缺少的。因为,它导致子宫内膜呈分泌期变化,在受精发生后,进一步使子宫内膜“蜕

膜化”，以适于受精卵的植入存活；近年的研究还证明，雌激素对于着床也是不可缺少的，例如，实验证明，雌激素可以刺激子宫内膜产生一些酶，使胚泡的透明带溶解，使它有可能附着于子宫内膜。一般来说，排卵和受精发生在月经周期的第14天左右，着床发生在月经周期的第23天左右，恰好是在月经周期的第23天左右，雌激素和孕激素达到又一个高峰值（图36）。

性激素还影响孕卵的运输。雌激素和孕激素的水平不适宜，卵就会过快或过慢地进入子宫腔，从而破坏孕卵发育和子宫内膜变化的同步，阻碍着床。

总之，受精卵的运输和着床的控制，关键在于雌激素和孕激素两者的适宜水平，即它们之间的精细的激素平衡。无论给较大剂量的孕激素或雌激素，都会打破这一生理平衡，改变两者的适宜比例，阻碍着床（“抗着床”）。这正是近年出现的一些所谓“事后”生育控制剂（例如“探亲避孕药”）的理论基础。

着床以后，胚胎继续发育、长大，子宫也必须跟着增大。子宫的增大，以及子宫腺体的分泌和对胎儿的营养支持等过程，都需要有大量雌激素、孕激素的作用，才能正常进行。甚至由于雌激素、孕激素影响到子宫肌肉的收缩，影响到子宫平滑肌对催产素的敏感性，因此，它们的适宜水平对于安胎、分娩都可能起到某种作用。也就是说，整个妊娠过程，从受精到分娩，自始至终，都与雌激素和孕激素有关。当然，在妊娠的早期和中期，雌激素和孕激素的作用更为显著，更带有决定

性。

顺便提到,有人指出雌激素和孕激素的含量有个体特点,而且这和女性的体型,以至妊娠和分娩是否顺利还有关系。例如,西班牙的妇产科学家波特拉-路西亚 (José Bottella-Llusia) 在其名著《妇女内分泌学》中描述道,有一些妇女雌激素占优势,这种妇女身材瘦高,脂肪较少,皮肤平软,毛发不多,血压偏低,代谢较高,受孕较少,宫缩较弱,骨盆较小,分娩较难;有一些妇女孕激素占优势,这种妇女身材矮胖,脂肪较多,毛发较盛,血压偏高,神态宁静,易于受孕,分娩顺利;有少数妇女,雄激素较多,在外形、体力等方面颇似男性;有少数妇女,性激素不足,在发育、外形等方面颇象幼童。

当然,波特拉-路西亚的论断未必全都准确,也可能会引起异议。但,不同妇女体内性激素总的水平,以及雌激素、孕激素和雄激素三者分别占的比重,肯定是有差别的。掌握这种差异,至少对于计划生育实践中选择适当的避孕药是有好处的。对于雌激素占优势的妇女,应该给予主要成分为孕激素类的避孕药,对于孕激素、雄激素占优势的妇女,给雌激素为主的避孕药就更好些。这样选择性地配药,有利于防止或减少避孕药的副作用,甚至,对她们身心的平衡发展也有所帮助。

7. 性激素与精子的生成和成熟

睾丸有双重功能:生成精子和分泌性激素。

精子是在睾丸的曲细精管内生成的。由精原细胞,经过多次分裂成为精母细胞,后者再进行减数分裂成为精子细胞,最后变态形成精子(图12),大概需要61天左右(“生精周期”)。曲细精管很细(直径0.3—0.4毫米),每条曲细精管长约30—70厘米,若把睾丸全部曲细精管的长度加起来,总长达250米。人体的生精作用是连续而大量的。一克睾丸组织一天可产生约一千万个精子(成年人的睾丸重约10.5—14克)。一次射精量约3—5毫升,每毫升精液所含精子数多达6千万到1亿5千万个。精子的生成受腺垂体卵泡刺激素的控制。

性激素的分泌是在曲细精管之间的间质细胞(又叫雷狄[Leydig]氏细胞,图13)中。睾丸分泌的性激素主要是雄激素,而在雄激素中,又主要是睾丸酮。正常男性每天睾丸静脉中可以测得睾丸酮的分泌率为7毫克左右(激素是极微量的“化学信使”,7毫克是一个很大的数字了)。间质细胞分泌性激素的活动是受腺垂体黄体生长素的控制的。

睾丸这两种功能不是互不相关的。近年来有许多研究证明,间质细胞所分泌的睾丸酮,对于正常精子的生成极为重要。只需要极小量的卵泡刺激素就可刺激和维持生精过程,但同时,曲细精管局部睾丸酮的浓度,对生精过程的正常进行非常重要。间质细胞分泌的睾丸酮可直接进入曲细精管,促进和调节生精过程。但是,大剂量的口服或注射睾丸酮或其制剂,则抑制睾丸的生精功能。这是由于血液内睾丸酮水平大大升高,通过对下丘脑的负反馈作用,抑制了腺垂体黄体生

成素的分泌,从而减少了内源性的睾丸酮之故。也就是说,由于黄体生成素下降,睾丸间质细胞便受到抑制,睾丸酮的分泌便减少,曲细精管内局部的睾丸酮浓度降低了,使生精作用受到抑制。这就证明曲细精管内睾丸酮浓度对生精的重要性。测定表明,血液内睾丸酮浓度增加一倍,腺垂体促性腺激素分泌量可减少 50%。

此外,睾丸酮对于精子在附睾、精囊腺中的成熟也是必要的。

附睾的内环境对于精子的成熟和贮存有很大的生理价值。这种内环境的特点是:酸碱度低,渗透压高,氧少,糖少,二氧化碳多。当体内缺乏雄激素时,这种内环境就会产生变化,而不利于精子的成熟和贮存,精子便会丧失受精能力。附睾中的分泌物的产生也与雄激素有关。阉割可使附睾的分泌物减少,而注射睾丸酮则可使之部分恢复。

精囊腺对于精子获得正常活动能力很重要。精囊腺作为附性器官的一部分,对雄激素的依赖性很明显。睾丸切除后,精囊腺就逐渐萎缩退化,精液中的果糖含量便大大下降以至消失,而果糖正是精子的能量来源,对保证精子的正常活动是不可缺少的。注射睾丸酮后,精液中又可出现果糖。由于睾丸酮与精液中果糖的关系如此密切,在临床上,可用精液中果糖的含量来反映睾丸内分泌功能的情况。

综上所述,可以看出,生精和分泌性激素是在睾丸中不同的地方,受腺垂体不同的促性腺激素控制的两个过程。它们的关系在于生精作用需要性激素(主要是睾丸酮)的支持,但

间质细胞分泌性激素的功能，并不依赖于精子的生成。这就使我们理解到“输精管结扎术”，并不会引起男性第二性征和附性器官的退化，不会引起“男变女”或变成“不男不女”，不会引起性欲减退，是一种安全可靠的绝育手术。因为，这种手术只是切断了精子输出管道，使得精液中不含有精子，而达到节制生育的目的。手术对间质细胞的形态和机能并无影响，雄激素等的分泌仍正常进行，所以第二性征、附性器官和性欲，不致受到影响，生精过程也还照常在进行，只不过这些精子不能排出，后来被身体吸收了。性交时，射精过程也照样进行，因为前列腺、精囊腺等的分泌都还正常进行，精液中的果糖含量也正常（这也是睾丸间质细胞分泌雄激素的功能正常的一种证据）。对于输精管结扎术后的影响的科学研究，足以消除人们对这种手术的不必要的顾虑。男性输精管结扎术比女性的输卵管结扎术简单，在广大农村、山区基层医疗单位，甚至农村社员家庭均可安全地进行。

8. 性激素与青春期和更年期

无论女性还是男性，从出生到死亡这整个一生之中，都经历着幼年期、青春期、成年期、更年期和老年期这样几个阶段。这一年龄变化，伴随着并取决于性激素等生殖激素的变化。当然，不仅这些年龄阶段各有特点，而且，男、女性在各阶段的表现也有所不同。

在表现上，差别最大的是两个过渡时期：青春期和更年

期。

青春期 指的是性成熟过程,即从性不成熟、不能生育的幼年期,转变为性成熟、有生育能力的成年期的过渡时期。

当然,青春期是可以划分出几个阶段来的,例如,初期,以体格形态发育的突然增快现象为主,在女童为 8—12 岁,男童为 10—13 岁;中期,以第二性征发育为主,在女童为 13—16 岁,男童为 14—17 岁;后期,即达到发育成熟的最后阶段,女子为 17—23 岁,男子为 18—24 岁。

青春期主要出现哪些变化,这些变化出现的顺序和具体时间,可参看表 3。了解这一发育时间表,有助于判断一个儿

表 3 人体青春发育的时间表

年龄(岁)	男 性	女 性
8—9		子宫开始发育
9—10		骨盆开始加宽,乳头发育
10—11	睾丸、阴茎开始增大	乳房开始发育,阴毛出现
11—12	前列腺开始活动	阴道粘膜出现变化,乳头、乳晕突出,内、外生殖器发达
12—13	阴毛出现	乳头色素沉着,乳房显著增大并成熟
13—14	睾丸、阴茎急速增大	初潮(开始为不排卵的月经,不能受孕),腋毛出现
14—15	腋毛出现,变声	月经变为规律的、有排卵的周期,有可能受孕
15—16	精子生成	变声,脸上长痤疮
16—18	开始长胡子等,脸上长痤疮	骨骼闭合,停止长高
22	骨骼闭合,停止长高	

童的性成熟过程是否正常,是过早了(性早熟),还是过迟了(发育迟缓),甚至是不是不发育。但是,不同地区、不同民族、不同生活条件、不同个体,在发育的时间上可有差异,所以,只能将表示平均大概进程的年岁和事件(表3)作为参考。

前面已经讲过,所有这些附性器官和第二性征的发育,都是性腺等分泌的性激素作用的结果。对于血液内性激素水平所作的测定,也证明了这一点(以男孩的睾丸酮分泌为例,图39)。

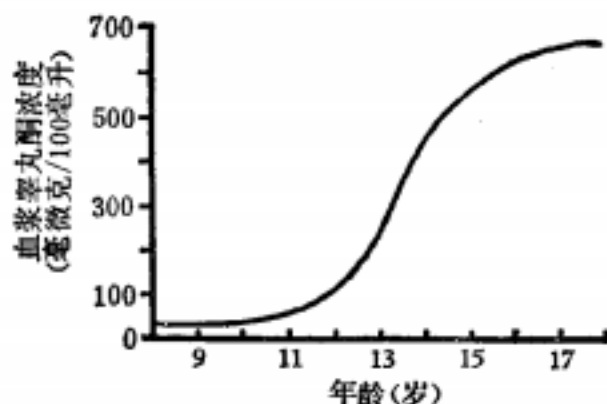


图39 男孩青春期睾丸酮分泌曲线

当然,青春期卵巢、睾丸活动起来,性激素的分泌逐渐旺盛,这也应是在腺垂体的促性腺激素作用之下实现的。对血内促性腺激素水平所作的测定,也证实了这一点。在性激素开始分泌之前,促性腺激素就开始增加分泌,而且随着青春期的进展,促性腺激素的分泌逐渐增多(以黄体生成素为例,图40)。

问题在于,为什么到达一定的年龄,促性腺激素、性激素

就突然分泌增加,也就是说,青春期的发育是在哪里又是怎么发动起来的?

前面已经指出过,青春期发育的发动者是下丘脑。这也

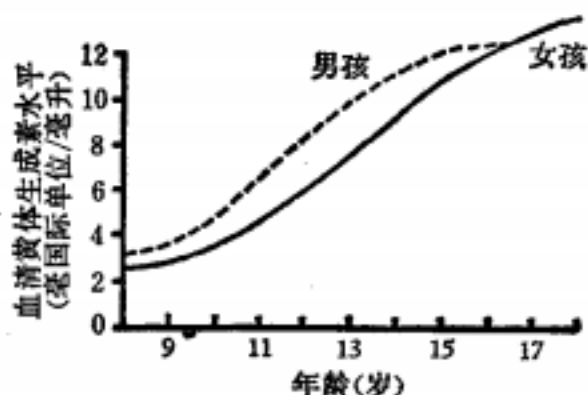


图 40 青春期黄体生成素分泌曲线

好理解,因为正是下丘脑分泌的促性腺激素释放激素控制着腺垂体的活动。问题在于,下丘脑又是怎么发动起来的?

这个问题还没有解决,但是已有一些说法。

现在证明了,在青春期之前,体内已有低水平的促性腺激素和性激素的分泌。有人认为,在幼年期,下丘脑性中枢对性甾体极为敏感,血液内存在着少量性激素,就会对下丘脑产生显著的负反馈作用,而青春期开始后,下丘脑便失去了这种敏感性,下丘脑便从抑制中解脱出来,促性腺激素释放激素、促性腺激素、性激素的分泌便增加起来。按照这种解释,诱发青春期的因素,就是引起下丘脑对性甾体的敏感性降低的因素。

引起这种降低的原因还不明确。有一种可能是来自松果

腺。在青春期前，松果腺对下丘脑性中枢有抑制作用。进入青春期时，松果腺开始退化，对下丘脑性中枢的抑制便减弱了。当幼童有松果腺疾病时，可以导致性早熟，这可说是一种旁证。当然，也可能还有其他神经中枢原来对下丘脑性中枢也有抑制作用，后来，这种抑制作用减弱或消失了，下丘脑性中枢便活动起来，分泌和释放“促性腺激素释放激素”，从而使促性腺激素、性激素的分泌增加，性器官和第二性征便迅速发展起来，而进入到有生育能力的成年期。

应该指出，导致青春发育的性激素，并不完全来自性腺，也有一部分来自肾上腺皮质。在青春期开始前 1—1.5 年，肾上腺皮质网状带已有增殖，随着青春期的到来，它分泌脱氢表雄酮、雄烯二酮和雌酮等性激素，与个体的加速生长、肌肉增重和毛发的生长、发育有密切关系。特别是在女性青春期，脱氢表雄酮的水平显著升高，参与阴毛、腋毛的发生。

更年期，指的是由成年期到老年期的过渡时期。男性通常在 55—65 岁，女性通常在 45—55 岁。由于在女性变化比较大，容易出现一些异常情况，所以女性更年期更应受到注意。

在更年期，妇女卵巢功能衰退，月经周期紊乱，经量减少或增多，经期缩短或延长，后来完全停止（绝经），不再排卵，生育力丧失。由于卵巢分泌的性激素大大减少，对下丘脑、垂体的负反馈作用显著减弱，因而促性腺激素的分泌大大增加，例如，卵泡刺激素大量排出，可达原来量的 20—50 倍，黄体生成素排出的量也在原来量的 30 倍以上。也就是说，在更年期，

体内下丘脑-垂体-卵巢的关系发生了改变，原有的激素平衡被打破，因此，在精神及身体上需要重新适应，约有 75% 的妇女可能出现面部潮红、胀热、出汗、头痛、手麻、情绪不稳定、烦躁、耳鸣、失眠、腰痠、乳房胀痛、浮肿、血压升高等表现，这就是所谓“更年期症候群”，或称“绝经期症候群”，一般为时 2 年（95% 正常范围在 1—5 年），症状可以自然消失，约有 25% 患者需要治疗。这些症状在很大程度上是由于雌激素缺乏引起的。一般认为雌激素缺乏可引起下述病理生理变化：

(1) 对上皮细胞、平滑肌及结缔组织生长的刺激减少，从而发生生殖道、泌尿道、乳腺管以及体毛的退化；(2) 植物神经系统不稳定，引起血管舒缩运动障碍；(3) 大脑皮质功能可能受到影响，易出现情绪波动、烦躁等表现；(4) 骨质重吸收增加，可引起骨质疏松症，累及脊柱，出现腰背痛；(5) 或可促使冠心病、高血压、脑血管意外或老年性精神病的发生或已有病情的加重。因此，雌激素的补充，便成为治疗比较严重的更年期症状的一种主要措施。

由于绝经期后的妇女（50—70 岁）血液中促性腺激素的浓度很高，可作为提取促性腺激素的来源之一。临床上用的“人类绝经期促性腺激素”（简写 HMG），就是由此提取的。

与初潮年龄的移动（约每 10 年提前 4 个月）相似，人们也发现，近一百多年来，绝经的年龄也有明显的移动，即越来越延后了。据历史记载和近代的统计，欧洲妇女，中世纪时，约在 40 岁左右绝经；到 1500 年至 1840 年间，则为 45 岁；到 1940 年，平均绝经年龄变为 48 岁；1960 年，延为 49.3—49.5

岁;1964年的统计已达到了50.1岁。由于同时存在着初潮提前和绝经延后两种倾向,就使得女子生育年龄期显著地延长了。

同时还发现,一个女子的绝经岁数和她初潮的岁数有密切关系。一般的规律是初潮发动越早,绝经来临越晚。据巴尔肯(Balken)1958年对2266名女子的统计,初潮岁数与绝经岁数的关系如表。

表4 初潮、绝经和生育年限的关系

初 潮 年 龄	12	13	14	15	16	17	18	19岁
绝 经 年 龄	49.6	49.1	49	47.9	46.8	46.2	45.7	45岁
性成熟期(大体等于“生育年限”)	37.6	36.1	35.0	32.9	30.8	29.2	29.1	26.0年

男性更年期出现症状的较女性为少。进入更年期后,男性生精作用逐渐减弱,但并不完全停止,老年期内仍可有精子的生成,这和女性完全停止排卵、停止月经是有所不同的。不过,也有些男性在更年期出现所谓“更年期忧郁症”等,有失眠、疲乏、工作能力减退、进而出现焦虑、猜疑、疑病等表现。

在此可概述性激素的分泌在一生中的变动。男性:在胎儿时期,由于来自母体胎盘的促性腺激素的刺激,睾丸也可分泌少量睾丸酮,约从胚胎第二个月开始分泌,对于胎儿的男性性分化起决定性作用。出生以后,儿童时期基本上不分泌睾丸酮。大约到11—13岁,睾丸酮的分泌很快增加,直到性成熟期,以后就在整个生命期的绝大部分时间内持续分泌,到

40岁以后,则逐渐减少,到80岁时,只有高峰时期的1/5。女性:雌激素在青春期以前分泌极少。青春期到来以后,随着月经周期的出现,雌激素的分泌也周期性地出现一个又一个高峰(图35),并且随着女子的成熟,雌激素的高峰排泄量也越来越多,与儿童时期相比,增长20倍以上。40岁以后逐渐减少,45—50岁以后,周期性分泌停止,也就进入绝经期了。孕激素在青春期前和绝经以后,卵巢不排卵,也就没有黄体形成,不分泌孕激素。仅在生育年龄期间,在每一次月经周期出现一个孕激素分泌的高峰(图35)。

总之,从胚胎到出生,从婴儿到老死,不仅仅在每一个断面,可以碰到性激素的作用,而且,不论男、女,在整个一生,从受精卵到死亡,都会碰到性激素的作用及其变动。因此,熟悉性激素及其作用,对于理解人体的生理和病理,对于预防和治疗与性激素有关的疾病,都是有好处的。

9. 人类生殖过程的复杂环节和性激素的广泛作用

生殖过程,指的是男、女性成熟之后——即成年期——孕育下一代的生理过程。

人类的生殖过程是很复杂的,至今,了解得还不很充分。根据现有知识,大体上可以把人类生殖过程概括为如下的17个环节。其中的每一个环节,都包含有性激素的这种或那种作用。足见性激素在生殖过程中作用的广泛性。可根据这17个环节所提示的要点,回忆和小结前面都已谈到的性激素的

作用。

1) 生殖过程实际上开始于神经系统的活动。发号施令的是下丘脑。下丘脑分泌“促性腺激素释放激素”，控制腺垂体的活动；

2) 腺垂体卵泡刺激素和黄体生成素的产生和释放；

3) 促性腺激素对于卵巢和睾丸的作用：生精、生卵和分泌性激素；

4) 排卵，卵子进入输卵管及在输卵管内的输送；

5) 精子向附睾输送和精子在附睾、精囊腺中的进一步成熟；

6) 精子通过输精管、射精管向尿道输送，性交时通过射精输送到阴道；

7) 射出的精子在精液和阴道内的适宜状态；

8) 精子穿过子宫颈和子宫颈的适宜状态；

9) 精子上升经过子宫与输卵管，获得受精的能力；

10) 在合适的时间、地点，一个精子得以穿入卵子完成受精过程，形成孕卵(即“受精卵”)；

11) 孕卵通过输卵管，同时，在这一过程中发生卵裂，形成桑椹胚；

12) 子宫内膜“蜕膜化”，作好受孕的准备；

13) 桑椹胚在合适的时间(通常是在受精后4天)进入子宫腔，在子宫腔内游离2、3天，形成胚泡，子宫内膜和胚泡发育的同步；

14) 胚泡在子宫内膜“着床”；

15) 胚盘的形成,胎盘的形和胎儿的发育;

16) 分娩;

17) 哺乳: 在妊娠过程中,母体乳腺即在雌激素、孕激素作用下不断发育,分娩后腺垂体“生乳素”(表 1)的分泌明显增多,促使乳腺分泌乳液,神经垂体“催产素”(表 1)则促使乳腺平滑肌收缩,排出乳液,婴儿吸吮乳头的刺激,通过传入神经促进垂体分泌生乳素和催产素,维持乳腺的分泌机能(泌乳)和排出机能(排乳)。

熟悉以上这 17 个环节,不仅提供了一种归纳性激素对生殖过程的作用的思路,而且,对于理解应用于计划生育中的各种技术措施很有用处。事实上,任何一种生育控制措施,都是由于它阻断了上述第 1 到第 15 个环节中的一个或数个环节,并且,还可以针对其中的某些环节,创造出更好的生育控制方法来。

10. 性激素与体嗅、嗅觉和“外激素”

人体皮肤上发散着特有的体味。这种体味因种族、性别、个体的不同而不同。

皮肤的体味来源有三,一是大汗腺,二是小汗腺,三是皮脂腺。最主要的是大汗腺。

平常出汗的汗腺是小汗腺,大约有 200 万个。大汗腺数目较少,分布的部位比较局限,只存在于腋窝、乳房、外生殖器、肛门周围及胸、腹部皮肤等处。而且,大汗腺仅仅在青春

期之后才发育,随着性成熟,才开始分泌。这就说明大汗腺的发育和分泌是与性激素有关的,实际上也可以看成是第二性征的一个组成部分。大汗腺的分泌物具有特定的臭味,有些人腋窝部等的大汗腺特别多,分泌比较旺盛,因而带有强烈的臭味,这就是所谓的“腋臭”(“狐臭”)。

性激素不仅与身体的臭味有关,而且,令人惊讶的是,人的嗅觉感受性也与性激素的作用有关。

1952年,法国的勒·马格农(Le Magnen)证明,妇女对一种人工合成的类似麝猫香酮的物质的嗅感受性,随月经周期而有变化,最大感受性出现于下次月经前的第7—9天,而且证明,对这种物质的嗅感受性和雌激素有关。男性、未成年的幼女、切去卵巢的成年妇女,都嗅不出这种物质的臭味。因为,这些人体内的雌激素水平太低了。假如给他们注射或口服雌激素制剂之后,就可以嗅出这种物质的气味了。1967年,美国的维尔林(Vierling)再次证实了勒·马格农的发现,并指出,实际上妇女对这种物质的臭味最敏感的日子有两天,即下次月经前的第17天和第8天,正好和月经周期中两个雌激素分泌的高峰(图34、35)相吻合。现在知道,不仅对这种物质,还有一些其他物质,如麝猫香酮、未阉公猪肉的某种腐味物质等,都是妇女比男人敏感得多,说明对这些物质的嗅觉感受性和雌激素的水平密切相关。

近年来进展很快的“外激素”研究,也证明外激素的产生和性激素有密切的关系。

1932年,贝特(Bethe)提出“外激素”一概念,指的是机

体产生的通过嗅觉(除个别例外)影响其他个体的“化学信使”(与“激素”不同,激素是影响自体的)。外激素最早发现于昆虫,现在有一些高效的杀虫剂,就是利用昆虫外激素的性引诱作用。对于高等哺乳类外激素的研究,以六十年代末、七十年代初英国迈克尔(R. P. Michael)等人对所谓“钝嗅类”的灵长类“恒河猴”的研究最为著名。他们在设计精巧的实验环境中,成功地发现了外激素和嗅觉在恒河猴生殖行为中的重要意义。后来,他们在雌猴的阴道分泌物中提取出一种物质(“Copulin”,交媾素),也就是一种外激素,决定着雄猴是否对雌猴出现性兴奋。这种物质的产生和雌激素的作用有关,黄体酮则抑制其产生。阉割的雌猴不产生这种物质,雄猴对这种雌猴便不产生性兴奋。把这种提取物抹在阉割了的雌猴性皮肤区,便可引起雄猴的性兴奋。已确定这一有效提取物乃是一种混合物,包括有醋酸、丙酸、异丁酸、正丁酸、异戊酸。人工配成的这几种短链脂肪酸的混合物,也具有雌猴阴道提取物那样的性引诱作用。狒狒、人类阴道冲洗物中也含有这几种脂肪酸,将其施用于恒河猴,也同样有效。

1971年,美国哈佛大学的麦克克林多克(M. K. McClintock)发表了一项引人注目的研究,他在一个女子学院中的设计严密的研究证明,同一个寝室的以及经常在一起的女学生之间,月经周期出现同步(即来月经的日子原来存在的差别明显减小,而趋于一致),这一现象在统计学上极为显著($P \leq 0.0007$)。排除了食物、光照、主观控制等等因素的影响之后,认为这一作用可能是通过嗅觉途径,因而强烈暗示在人体也可能分泌

外激素。当然，这种可能性还有待更多的工作加以证实或排除。

对外激素的研究，除了在农业高效杀虫剂等方面有很大的实践意义外，在人类生育控制中，也可能有意义。1959年，英国剑桥大学的布鲁斯（H. M. Bruce）发现，已经怀孕的雌鼠，在嗅到陌生雄鼠的气味（后来证明是陌生雄鼠的尿味）之后，胚胎多不能着床，而出现妊娠阻断的情况；加之，早在古希腊希波克拉底时代，就认为某种嗅味可有堕胎作用，自古以来就广泛流传麝香有终止妊娠的效果（麝香就是一种外激素，由雄麝位在脐下的麝腺，在发情季节分泌，以其特有气味引诱雌麝），因而人们就设想，假如能找到一种具有特定气味的物质，只要嗅嗅，就能使妇女的早期妊娠安全终止，那就会是一种很好的控制生育方法。通过嗅觉途径用药，十分简便，用药量可以减到最小限度，其有效剂量，不是以毫克、微克计算，而简直是以分子数来计算，例如，在一升空气中含有 10^{-7} 毫克紫罗兰酮人们就很易嗅到，这样的极微量用现有化学方法根本不能测出。用微小信号（通过影响生殖激素的分泌）来控制生育，经济方便，易于接受，副作用小，是研制计划生育用药的理想途径之一，国际计划生育联合会在1973年7月出版的一幅生育控制方法的挂图中，就把“外激素”和“免疫”、“下丘脑释放激素”并列，作为将来可能发展为两性均可使用的生育控制方法。当然，目前，这还只是一种设想。能否实现，有待大量的科学实验工作才能分晓。

（四）性激素的“性外作用”

性激素除了直接控制附性器官和第二性征，在性生殖过程中起重要作用外，还影响身体内其他一些过程，这些过程习惯上并不直接归属于性生殖方面，因此，拟把这些作用称为“性外作用”。

1. 性激素与物质代谢

糖、脂肪、蛋白质和水分、无机盐等物质的新陈代谢，是人体一切生命活动的物质基础。生物体、人体内的物质代谢作用，可以分为两大类。一类是同化作用，一类是异化作用。

机体从外界环境中摄取营养物质，并把它们制造成为机体自身物质的过程，叫“同化作用”，又叫“合成代谢”，一般是由小分子变成大分子，是需要吸收能量的过程；机体自身的物质进行分解，把分解产物排出体外的过程，叫“异化作用”，又叫“分解代谢”，一般是由大分子变为小分子，在这一分解过程中，会释放出能量，可供机体活动的需要。

性激素对糖、脂肪、蛋白质和水、盐等物质的代谢各有不同程度的影响，下面分别加以说明。

（1）雄激素

雄激素对物质代谢的最显著、最重要的一项作用是雄激素的蛋白同化作用。

早在 40 多年前便已发现雄激素有使机体发生氮贮留的现象。蛋白质是含氮物质。氮贮留现象说明蛋白质的同化作用增强、异化作用减弱(氨基酸的分解减低),也就是说雄激素能使身体内蛋白质合成增强,同时,促使氮、钾、钙、磷等物质在体内积存,因而使肌肉增长,骨骼生长,体重增加。

阉割的男子或睾丸机能低下的患者,给予雄激素后,代谢便升高,肌力和体重增加,身体显得充实,贫血情况也有所改善。

雄激素还能刺激骨髓的造血机能,使红细胞(即红血球)和血红蛋白(即血色素)增多。有人用雄激素的这一作用来解释成年男性的红细胞数和血红蛋白量高于女性这一生理现象(我国成年男性的红细胞数平均为每立方毫米血液 450—550 万个,血红蛋白含量平均为每 100 毫升血液中 12—15 克;女性则分别为 380—460 万个,11—14 克)。当试验动物给予睾丸酮后,发现骨髓增生,肝、脾中出现“髓外造血灶”(原来肝、脾不造血,注射后出现造血现象,说明体内造血过程变得旺盛)以及红细胞增生现象。临床上,睾丸酮对再生障碍性贫血、骨髓纤维化症等,均有暂时缓解作用,也证明雄激素有促进造血的作用。

雄激素对脂肪代谢的作用是使体内贮存的脂肪减少。

(2) 雌激素

雌激素对物质代谢的影响，最显著的是它对脂肪组织的作用。雌激素可以改变体脂的分布，使皮下脂肪含量增加。

雌激素对糖代谢和蛋白质代谢也有影响。动物实验证明，增加或减少雌激素，都可使子宫内的糖代谢表现出显著变化：注射雌激素于未成熟的子宫，可以引起增加核糖、核糖核酸、和蛋白质合成的一些生化变化。

雌激素有促进肾脏对钠和水的重吸收的作用，因而可以增加血量和细胞外液量，可使皮下含水量增加。在一般情况下，雌激素这一作用可能不很明显，但在一些月经前或妊娠时出现浮肿的妇女，雌激素对水盐代谢的这一作用可能是一个因素。

雌激素还有一个引人注目的作用，就是它对脂蛋白、胆固醇和磷脂代谢的关系。

早就观察到，动脉硬化、冠状动脉硬化性心脏病(冠心病)和心肌梗塞的发生率，都是男性比女性高，但随着年龄的增长，男、女之间的这种差别便减小。就女性本身来说，生育年龄时更少患冠心病，而绝经后 15 年，则冠心病的发病率上升。显然，这里存在的一个重要的差别便是体内雌激素的水平(女高于男，生育年龄妇女高于绝经后妇女)。

现在知道，雌激素有降低胆固醇和脂蛋白的作用，同时，可提高磷脂和胆固醇的比率(一般认为血浆磷脂和胆固醇之

比的比值低于 0.89 者,易发生动脉粥样硬化),因而就更不易发生胆固醇和胆固醇酯在动脉血管壁的沉积,即更不易发生动脉粥样硬化和冠心病。近年还发现,生育年龄妇女体内对身体有益的、可将多余的胆固醇运走的“高密度脂蛋白”比同年龄的男性更高得多,这也是一个重要因素。

(3) 孕激素

孕激素的一个显著作用是可以增高身体的基础代谢,使体温升高,即有致热作用。排卵后黄体形成,分泌大量黄体酮,作用于下丘脑体温调节中枢,使体温升高,从而使月经周期中基础体温曲线变成一下一上的双相曲线(图 34)。临床上广泛应用测量基础体温(清晨尚未起床时测量的没有体力活动和精神紧张时的体温),作为推断有、无排卵及排卵的时间的一种指标(雄激素的某些代谢产物也有明显的致热作用)。

孕激素可以促进身体的分解代谢,引起氮排泄增加,水、无机盐的排泄增加。但是,因为孕激素有对抗醛固酮(表 1,一种肾上腺皮质激素)的作用,可引起代偿性的醛固酮分泌增加,而醛固酮可以减少水、钠的排泄,因此,总的效果,还是使水潴留。所以,黄体酮也许对月经前水肿和妊娠时的水肿倾向,多少也有些关系。

2. 性激素与皮肤色素沉着

人体皮肤的颜色,主要取决于下列因素:①各种色素的

多少,主要是黑色素(皮肤内的“黑素细胞”以“酪氨酸”为原料而制成),此外有胡萝卜素(黄色)、血色素(红色);②皮肤的厚薄、血管扩张还是收缩等生理状态;③病理改变,如是否存在缺氧(变紫)、黄疸(变黄)等等。

从生理上来说,决定全身皮色是白,是浅棕,是淡黄,是浅黑,还是深黑的关键因素,乃是黑色素的多寡。而对于某一局部来说,假如缺乏黑色素,这一块皮肤就白极了——这就是“白癜风”;假如黑色素沉着过多,这一块皮肤就变得很黑——这就是“黑斑”。

体内的激素,影响黑色素沉着的有:黑素细胞刺激素(表1)、促肾上腺皮质激素(表1)、性激素,这三种激素可以增加黑素沉着,使皮色变深;肾上腺素、黑色素紧张素,这两种激素可以使皮色变浅,但,这种皮色变浅的作用在人类不明显(甚至不存在),在两栖类等低等动物很明显——它们的皮肤可以变色,时深时浅。

就激素对皮色的影响来说,最常见到的是性激素的作用。因为,这种作用在许许多多的正常妇女身上便可出现。

由于妊娠期内,开始是由卵巢黄体,后来则由胎盘,分泌大量雌激素和孕激素,这两种激素可使皮肤色素加深,因而在妊娠期可以出现黑斑——妊娠斑,主要是在脸部、腹部中线(腹白线)、乳房等部位色素沉着,而一眼可见的当然就是脸上那蝴蝶形的斑块了。在分娩后,胎盘娩出,雌激素、孕激素的分泌量大大下降,妊娠黑斑也就消退了。

现在使用的口服避孕药基本上是孕激素和(或)雌激素类

物质,因而也就可能引起面部黑斑(100个服用避孕药的妇女中可能有几个人出现)。

为什么妊娠斑和口服避孕药引起的黑斑都好发在面部?至少有两个因素:一是面部黑素细胞比较多,二是面部外露,易受到阳光的照射,而阳光中的紫外线有促进酪氨酸转变为黑色素这一化学反应的作用。

在临床上和实验中,也可以见到性激素影响皮肤色素沉着的例证。例如,用雌激素治疗前列腺癌时,可见男性乳腺周围出现色素沉着;阉割的或闭经后的女性,日光照射后给予雌激素,则可在照射部位出现色素沉着;原发性卵巢发育不全的患者,给予雌激素,可出现色素沉着;肝脏有病时,由于对雌激素的破坏减少(雌激素主要在肝脏破坏),也就等于雌激素增多,因而脸部也可出现黑斑——因此黑斑有时又称为“肝斑”。

雄激素也有增强黑色素形成、加深皮肤色素的作用。阉割的男性,日光照射皮肤也不变黑,而给予睾丸酮注射后,则出现与露光部位一致的色素沉着。有人认为,睾丸酮对黑素细胞有和“黑素细胞刺激素”相似的作用。

总之,性激素都有使皮肤沉着色素,加深皮色的作用,它们加在一起,就使这一作用变得更为明显。

3. 性激素与神经精神活动

前面已经提到雄激素对下丘脑性分化的作用,性激素对

下丘脑的负反馈作用，当更年期性激素不足时可出现一些神经精神症状，在月经周期中随着性激素水平的变化妇女的脾气也可能出现变化，等等。

这里还可补充的是，孕激素对神经中枢有抑制作用，可以降低神经中枢的兴奋性，甚至有对抗痉挛的作用。大剂量的孕激素，可以起到中枢麻醉的作用。在动物实验中观察到，静脉注射黄体酮，有止痛、麻醉效果。临床上用黄体酮治疗晚期子宫体腺癌，也发现有抑制癌细胞生长和止痛的作用。

雄激素对行为活动或许有些影响。动物实验证明，攻击和好斗的行为，和睾丸酮有关。而从本世纪四十年代以来，便广泛认为雄激素与男、女两性的性欲有关。然而，近年对大量切除睾丸的病例的研究表明，这种流行已久的论断未必可靠。

（五）性激素的生体合成和人工合成

1. 人体内性激素的种类及其效能的比较和相互作用

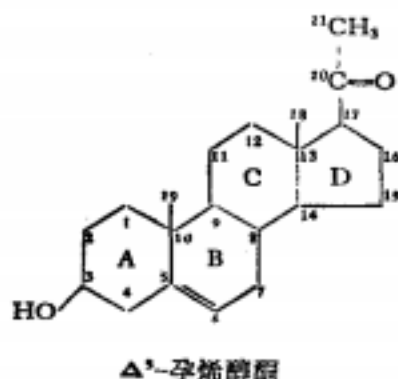
性激素所包括的雄激素、雌激素、孕激素都不是单一的某种物质的专名，而是具有相似的结构和相似的作用的一类物质的通称。

为了懂得这些具体物质的名字，需要知道一点甾体化合物的命名方法。

在名字中出现的阿拉伯数字，是表示所要指的碳原子在

A、B、C、D 四个环中的位置(第27页已经介绍其统一编号); 在名字中出现的希腊字母 α (读“阿尔法”)、 β (读“贝塔”), 是指该物质的立体结构中的两种情况, β 表示该处的化学键是朝向观察者(画结构式时此键常用粗黑线表示), α 表示离开观察者(画结构式时此键常用虚线表示); 在名字中出现的“烷”、“烯”、“醇”、“酮”都是有机化学中的术语, “烷”指碳原子都饱和了氢原子(一个碳原子可以和四个氢相连), 没有双键; “烯”指碳原子有的没有饱和氢, 存在双键, 双键所在的位置则用希腊字母 Δ (读“得尔塔”) 右上角加一阿拉伯数字表示, 该数字即指双键所在处碳原子的号码; “醇”指存在有醇羟基(“OH”)的化合物; “酮”则指存在有羰基(“=CO”)的化合物。

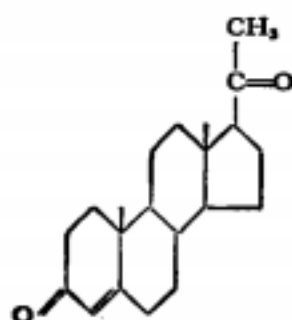
例如, 有一种物质叫做“ Δ^5 -孕烯醇酮”(一般只称“孕烯醇酮”或“孕醇酮”, Pregnenolone), 它的结构式如下:



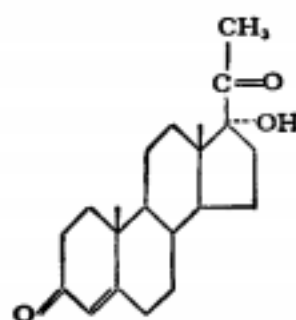
它在第 3、第 20 个碳原子上分别有一个醇羟基、酮基, 所以叫“醇酮”, 在第 5 个碳原子上有一个双键(表示为 Δ^5), 是“烯”, 所以又叫“烯醇酮”。

又如有一种物质叫 17α -羟黄体酮 (17α -OH 黄体酮), 它

与黄体酮的不同就在于第17个碳原子上有一个羟基，而且这个羟基在空间结构上是远离观察者方向的，试比较下列结构式：



黄体酮



17 α -羟黄体酮

假如按照甾体化合物的命名法，黄体酮的化学名就应叫做“ Δ^4 -孕甾烯-3, 20-双酮” (Δ^4 -pregnene-3, 20-dione)。因为，它是 A、B、C、D 环联合的甾体化合物，在第 4 个碳原子上有双键，故有“ Δ^4 ”“甾烯”之称，第 3、第 20 个碳原子上各有一酮基 (=CO)，故有“3, 20-双酮”之称。当然，平常为简便起见，只称为“黄体酮”或“孕酮”。

仅仅需要了解上面的简单介绍，就大体可以知道一个名字所指的是什么意义了。为避免烦琐，以后就不再一一画出各种物质的结构式，也不再一一列举它们的结构特点和命名根据了。

现在，就可以来看看人体中的一些性激素物质的具体名称。

属于雌激素的有：2-羟雌酮，2-甲氧雌酮，雌酮，16 α -羟雌酮，16 β -羟雌酮，17 β -雌二醇（一般简称“雌二醇”），雌三

醇, 16-氧雌二醇, 16-表雌三醇等;

属于孕激素的有: 黄体酮(孕酮), 17-羟黄体酮, Δ^4 -3-酮孕烯-20-醇, 20α -羟孕-4-烯-3-酮, 孕二醇等;

属于雄激素的有: 雄烯二酮(Δ^4 -雄烯-3, 17-二酮), 睾丸酮(睾酮), 雄酮, 表雄酮, 脱氢表雄酮, 雄烷二醇, 双氢睾丸酮等。

前面已经指出过, 雌激素、孕激素和雄激素的代表物分别为雌二醇、黄体酮和睾丸酮。这是因为它们的分泌量大、作用典型而显著。其他的, 有些是它们的前身, 有些是它们转变而成的, 有些则是它们的作用已大大减弱以至丧失的代谢产物。

例如, 在女性体内, 雄烯二酮是睾丸酮的主要来源, 17-羟黄体酮则是雄烯二酮的来源; 在男性体内, 睾丸酮可以变成雄烯二酮, 再变成雄酮, 激素作用便减弱, 最后由尿和粪排出, 睾丸酮在靶子组织中还可以变成双氢睾丸酮, 活性有所增强, 约为睾丸酮的 2.5 倍(表 5)。双氢睾丸酮是人体内直接起作用的雄激素, 如果在组织内睾丸酮不能转变为双氢睾丸酮, 那末, 即使睾丸酮的分泌正常, 也会出现男性缺乏副性征等表现。

在女性体内, 卵巢分泌的雌激素主要是雌二醇, 活性最

表 5 人体内主要雄激素作用强度的比较

主要雄激素	睾丸酮	双氢睾丸酮	雄烷二醇	雄 酮	脱氢表雄酮
作用强度(相对数, 以雄酮为 1)	7—10	17—25	10—15	1	0.2—0.3

强。它在血内变成与蛋白质结合的雌酮;在肝内,雌二醇和雌酮变成作用力弱的雌三醇,后者与葡萄糖醛酸结合便失去活性,经尿和粪排出。黄体酮则在肝中变成孕二醇及其他代谢产物,并与葡萄糖醛酸结合,经尿和粪排出。

就雌激素、孕激素、雄激素三者和作用上的关系来说,大量的雄激素有对抗雌激素的作用,同样,大剂量的雌激素也有对抗雄激素的作用。孕激素和雌激素的关系,一方面孕激素的功能往往要以雌激素的作用为基础,但孕激素的作用又是抗雌激素的,就它们对输卵管、子宫、子宫颈和阴道的作用来看,都有着相反的效果,例如,雌激素使子宫内膜增生,孕激素则拮抗这一作用,使快速的增生转化为腺体分泌。就雄激素和孕激素的关系来说,它们有某种程度的相似,例如孕激素和雄激素代谢产物都有致热作用,雄激素也有拮抗雌激素对子宫和阴道的作用的效果,就这些方面来说,雄激素有点孕激素的作用,同时,孕激素也有时出现男性化作用。

2. 人体内的甾体器官和性甾体的生体合成

正常人体,产生甾体激素的器官有卵巢、睾丸、肾上腺皮质和胎盘。

在卵巢,卵泡膜内膜细胞(图14)和“卵泡膜黄体细胞”产生雌激素(主要是雌二醇),两种黄体细胞均产生孕激素(主要是黄体酮);卵巢间质则可产生少量雄激素。

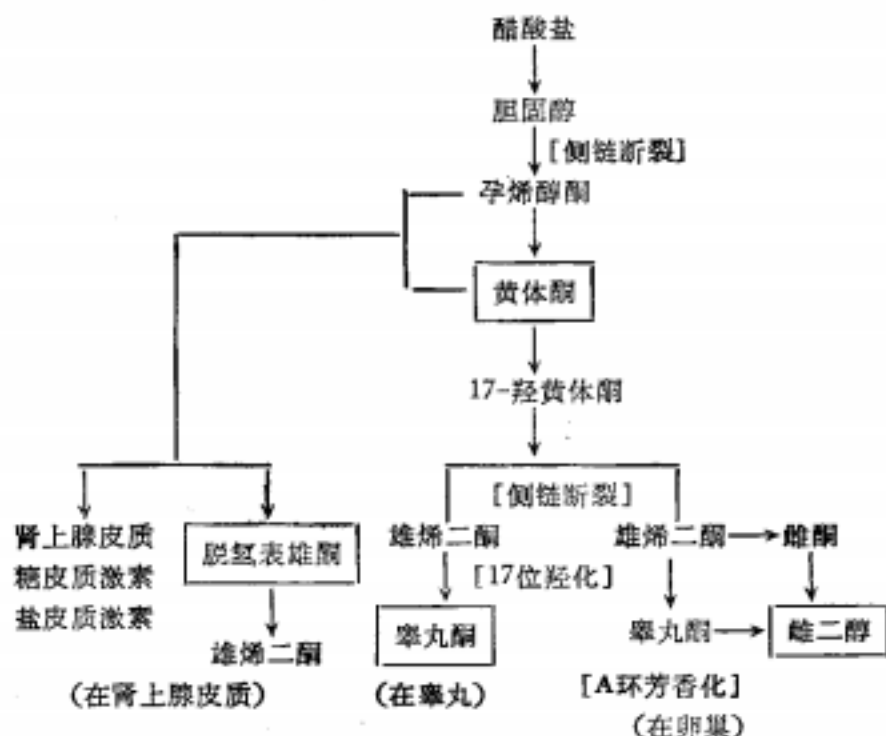
在睾丸,间质细胞产生雄激素(主要是睾丸酮),也产生少

量的雌激素(主要是雌二醇)。

在肾上腺皮质的内层——网状层,分泌雄激素(主要是脱氢表雄酮,成人每天分泌 15—30 毫克,此外是雄烯二酮),也分泌少量黄体酮(每天 0.4—0.8 毫克)和微量雌二醇。

在胎盘,绒毛的合体细胞可以产生大量孕激素和雌激素(主要是雌三醇)。

大略地说,任何一个产生性甾体的器官,可以分泌任何一种性激素。而且,都是由醋酸盐(又叫乙酸盐)合成胆固醇,再由胆固醇转变为各种甾体激素化合物,可简示如下(→表示反应的方向,[]中的注字表明这一反应的化学要点):



所有这些化学反应,当然,是由一定的酶促成的。由于各甾体器官所包含的酶不尽相同,因而,实际上,各甾体器官产

生的甾体激素种类、生成的具体途径和分泌量都各有特点。例如,胎盘并不能直接从胆固醇生成雌激素,而主要是从胎盘血液中来自胎儿或母体的脱氢表雄酮转化成雌激素。表5列举了各甾体器官合成性甾体的一般特点(“+”表示反应可以进行及其程度,“-”表示反应不能进行)。

表6 人体甾体器官内甾体激素的生成

	肾上腺皮质	睾丸	卵巢	胎盘
醋酸盐变成胆固醇	+++	+++	+++	+
胆固醇变成孕烯醇酮	+++	+++	+++	++++
孕烯醇酮变成黄体酮	+++	+++	+++	++++
生成糖皮质激素和盐皮质激素	++++	±	—	—
侧链断裂成雄激素	+++	++++	++	—
A环芳香化成雌激素	±	++	+++	++++

表7 人体血液内性激素的正常水平(每毫升血液内毫微克数)

		雄烯二酮	睾丸酮	雌酮	雌二醇	黄体酮	17-羟黄体酮
男孩		少量	0.4				
女孩		少量	0.2				
成年男性		1.2	6.5	0.06	0.024	1.5	0.9
成年女性	卵泡期 (月经周期前半)	1.6	0.5	0.06	0.07	0.5	0.4
	黄体期 (月经周期后半)	1.6	0.5	0.12	0.17	10.0	1.5
	妊娠期(最大值)	4.2	1.4		200	140	
绝经后女性					0.015	0.75	

表 8 人体尿内性激素及其代谢产物的正常排泄量

		17-酮类固醇* (毫克/ 24小时)	雌激素(微克/ 24小时)	孕二醇(毫克/ 24小时)	睾丸酮(微克/ 24小时)
男孩	5岁	1.7	<1	0.7	
	青春期紧前	5	1	0.7	<5
女孩	5岁	1.7	<1	0.7	
	青春期紧前	5	2	0.7	<5
成年男性(25岁)		14(8—23)	10	0.9	50—60
成年女性(25岁)		9(5—17)	13—56**	0.8—4.2**	5—15
老年男性		5	10		20
老年女性		3	5	0.6	
孕妇		11	100—40,000	10—50	
阉割男性		7	1		5
阉割女性		2	1	0.7	

* 尿中 17-酮类固醇包括雄酮、表雄酮、脱氢表雄酮、原胆烷醇酮等,多与葡萄糖醛酸或硫酸结合,男性 2/3 来自肾上腺,1/3 来自睾丸,女性几乎全部来自肾上腺。

** 成年女性尿中雌激素和孕二醇的排泄量随月经周期而波动。

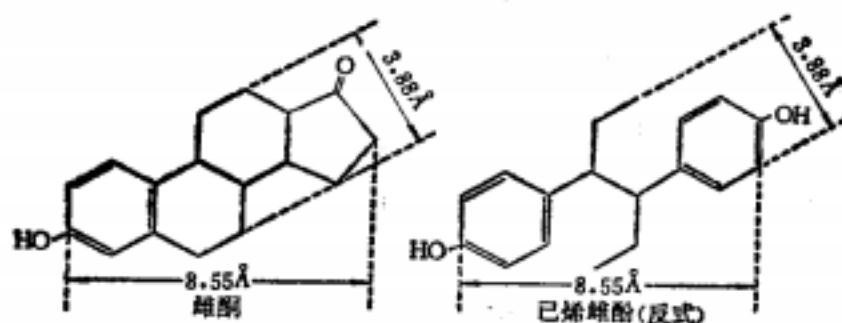
正常人体内血液中性甾体激素的水平见表 7,在尿中的排泄量见表 8。这些数字为理解某些生理和病理现象及某些和性激素有关的疾病的临床诊断提供了基础。

3. 性激素的人工合成品

人类在了解性激素的结构之后,现在已经能够人工合成

许许多多的性激素制剂。这些制剂,多数也是甾体化合物,但有一些已经不是甾体化合物,却也表现出了性激素的作用,例如,己烯雌酚是一种具有很强的雌激素作用的人工合成物,但并非甾体化合物。

为什么呢?原来,雌激素物质的作用,与其结构上的立体特点有密切关系,这方面的要求甚至超过了其结构类型(是或不是甾体)。虽然己烯雌酚(反式)并不具有甾核,但是它的立体结构和雌酮极为相似。如两者的空间长度和宽度均为 8.55 埃和 3.88 埃。



人类化学工业所制造的许许多多具有性激素作用的合成品,并不只是对天然品的单纯模仿,而是按照人类的需要,有目的地改造了天然品的结构,从而得到了天然品所不具有的新优质。或者使结构简化而易于制造;或者把不能口服的变成口服有效;或者把作用时间短的加以延长;或者强取所需,把符合实践需要的性质加以增强,同时,把实践上不需要甚至有害的性质加以减除,从而使这些巧夺天工的合成品,在不同方面,更好地为人类服务。

例如,上面介绍过的己烯雌酚(又叫“乙蔗酚”、“乙烯雌酚”),就是结构简单,较易制备,活性很强,足与雌二醇比美,并且不易被肝脏破坏,可供口服的良好制品。

己烷雌酚(己二酚)则作用强度虽稍弱于己烯雌酚,但副作用小,特别是引起呕吐的副作用较少,片剂可口服,油剂可肌肉注射。

雌二醇虽然在天然雌激素中作用最强,但难以提取(一吨卵巢只能得到6毫克)难以合成,而且易为肝脏所破坏,不宜口服,也不易在血液中较长时间维持有效浓度。人工制成品,除有作用同样强的己烯雌酚类药物外,又有可延长雌二醇有效作用时间的“雌二醇苯甲酸酯”或“雌二醇戊酸酯”,还有口服效果比雌二醇强20倍的 17α -乙炔基雌二醇(及其3-甲醚)。

天然黄体酮,口服无效,必须肌肉注射才行,而且肌肉注射作用时间也维持不长,人工合成品“安宫黄体酮”(即“醋甲孕酮”)则可以口服;“己酸黄体酮”肌肉注射一周只需1—2次,有长效作用,故又称“长效黄体酮”。

近十余年来涌现的许多口服避孕药,虽然作用上都是和天然孕激素、雌激素类似的化合物,但是,它们在结构加以改造后,对下丘脑、腺垂体的负反馈作用增强了,而其对附性器官和第二性征的刺激作用则被削弱了。对于避孕应用来说,这正是增其利而削其弊。

睾丸酮,在体内易被破坏,也是口服无效,只能肌肉注射,而且作用不能持久,也难以提取,从一吨睾丸只能提取到

90—270 毫克的睾丸酮。人工制成的睾丸酮的衍生物“甲基睾丸素”，在体内破坏较慢，口服有效；“丙酸睾丸酮”油溶液供肌肉注射（虽可口服但作用只及注射的十分之一），可以延长有效作用的时间。

人工合成的所谓“同化激素”类药物，则是对睾丸酮的结构加以改变而得到的新型制品，增强了雄激素的蛋白同化作用，而减弱了雄激素刺激附性器官和第二性征的作用，也是按照人类需要而增强其所需、削弱其所害的好例证。目前临床上应用于急、慢性消耗重症等的“同化激素”有“苯丙酸去甲睾丸酮”、癸酸诺龙、“醋酸 4-氯睾丸酮”等。

而且，人类还合成了一些可以促使性激素分泌或对抗性激素作用的药物，以满足实践应用上的不同需要。

例如，氯底酚胺（克罗米芬，三芳氯乙烯），具有比较多样的作用，既可以提高雌激素的水平（可能是通过抑制雌二醇变为雌三醇）；又可促进促性腺激素（特别是黄体生成素）的分泌，促进排卵（如在月经周期第 9—10 天起，每日口服 50—100 毫克，共 5 天，停药后 3—11 天可能出现排卵）；还能对抗雌激素的作用。上海制成本药后，于 1974 年 5 月—1975 年 8 月，用于治疗月经失调、溢乳、多囊肿卵巢等妇科疾病 167 例，获得了一定的疗效。

总之，性激素人工合成的种种胜利，告诉我们，应该研究自然，从自然得到启示，但决不应局限于自然。科学和生产使人类能够征服自然，超过自然。

四 性激素:古代的发现

(一) 医学史上的新篇章

二十世纪六十年代,著名英国学者、东亚科学技术历史图书馆馆长李约瑟博士(Joseph Needham)和他的助手鲁桂珍博士,发表了一系列论文指出,我国古代医化学家早在十一世纪,便成功地从大量人尿中提取出相当纯净的性激素结晶制剂,并运用于临床实践,取得了很好的疗效。

1963年,李约瑟和鲁桂珍在罗马尼亚布加勒斯特出版的《斯塔芬·米尔库纪念文集》中,发表了题为《中世纪中国的内分泌学》的论文,简短地描述了这一历史发现。接着,还在英国的《自然》和《医学史》杂志上发表了以《中世纪的尿甾体激素制剂》为题的论文,详细论证了我国古代这一卓越成就。1968年,再次以《中世纪的性激素》为题,在以英、法、德、意、西班牙文五种文字出版的《科学进展》杂志上发表文章,介绍了我国古代这一重大发现和发明。

李约瑟和鲁桂珍说:“我们对于人类和哺乳动物性器官的内分泌功能的知识,是相当晚才获得的。……阿什汉和桑戴克在1927年关于孕妇尿内含有大量性甾体激素的经典发现以及其他来源的尿液中存在类似物质的种种发现,在中国,

好多个世纪以前，就在制剂中完成了。……我们关于相当纯的激素制剂的最重要的来源之一是著名学者叶梦得（公元1077—1148年）所著的一本名叫《水云录》的书……现在我们来描述《本草纲目》中记载的六种主要制备方法……第二种方法和第三种方法来自叶梦得的《水云录》……最后说到升华物色如莹玉便强有力地指明那时观察到的正是结晶甾体的闪闪发光的珍珠般的外观”。

“毫无疑问，在公元十一世纪和十七世纪之间，中国医化学家得到了雄激素和雌激素的制剂，并且在那个时代半经验性的治疗中可能十分有效。这肯定是在现代科学世纪之前任何类型的科学医学中的非凡成就”。

由于李约瑟是著名的生物化学家，鲁桂珍也是生物化学家，同时，他们还特请生殖内分泌学家肖特（R. Short）、生物化学家狄克逊（H. Dixon）等专家参与谘询，因此，他们从现代性甾体化学等方面提出了可靠的论证。他们的结论在生殖内分泌学界引起了轰动。例如，美国生殖内分泌学家芝加哥大学的威廉斯-阿什曼（H. G. Williams-Ashman）和雷迪（A. H. Reddi）在1971年的《生理学年鉴》中题为《脊椎动物性激素的作用》这一综述中，用专节《中世纪中国的原内分泌学》介绍这一发现，激动地写道“在内分泌学史中揭开了令人兴奋的新的篇章。……中国人在好几百年以前就已勾划出二十世纪优秀甾体化学家们在二十到三十年代所取得的成就”。《科学进展》杂志则称颂这一成就为“医学史上卓著的新篇章”。

然而,李约瑟和鲁桂珍只是根据《本草纲目》卷 52“人部”中“秋石”项下的“附方”,而且主要是根据其中所引的叶梦得《水云录》的记载来论证的。据笔者的考证,实际上,叶梦得的记述并不是这一杰出成就的现存原始记载,而仅仅是杰出的科学家沈括*《良方》中的“秋石方:阴炼法、阳炼法”的摘抄。

(二) 现存最早的性激素提取的记载

叶梦得,号石林,是我国宋代(主要是南宋)的著名学者。他生活的年代(1077—1148年),比沈括(1031—1095年)晚几十年。《本草纲目》中李时珍明白地注“阴阳二炼丹”引自叶石林《水云录》,而且稍前在“发明”栏内,李时珍还在正文中特别写了一句话“叶梦得《水云录》极称阴阳二炼之妙”,似乎不好认为李时珍的标注是笔误。然而“叶梦得《水云录》”一书不仅现在找不到,而且《艺文志二十种综合引得》、《四库全书总目》、《四库采进书目》、《中国丛书综录》等汇集历代图书的大型书目中也未有录载。甚至叶梦得的五裔孙叶德辉撰的《石林

* 沈括,字存中,北宋杰出的政治家、经济学家、军事家、外交家、文艺家,同时,又是我国科学技术史上伟大的科学家。仅就沈括在世界上居于领先地位的贡献来说,就有发现磁偏角;最先创制立体地形模型;创立高阶等差级数求和的公式;解决了已知圆的直径和弓形的高求弓的弧长的算法;主张彻底改革历法,提出了“十二气历”的崭新主张;描述过多种化石,是古生物学的先驱,等等。因此,李约瑟在他的《中国科学技术史》(第一卷)中,把沈括称之为“中国整部科学史中最卓越的人物”。

遗事》中，有一卷专门罗列、考证叶梦得的著作，举出存、佚叶梦得的著书三十种以上，也没有提到《水云录》。权且认为叶梦得《水云录》是各书目漏载，李时珍幸见后又告散失的一种佚书。因此，无法查明叶梦得在原书中是否说过他关于“秋石”的记述是引自沈括。然而，只要把《本草纲目》中所引的文字和《苏沈良方》中的文字一相比较，就足以证明叶梦得的记述不过是沈括著述的直接摘引。

例如，叶文一开头说：“世之炼秋石者，但得火炼之法，此药须兼阴阳二炼，方为至药”。通行本《苏沈良方》则为“凡世之炼秋石者，但得火炼一法而已。此药须兼用阴阳二石，方为至法”。两段文字有点意义差别的是“至药”与“至法”。实际上，这种差别只是《苏沈良方》不同刻本之间的差别。《四库全书》本、《聚珍版全书》本、《知不足斋》本、《艺海珠尘》本、《苏沈良方》都是“至药”，和叶梦得的行文一致。

看来，叶梦得在引用时，主要是删节，仅个别字有点改动，都是修辞性的。倒是有些技术细节被略去，显现出作为文学家的叶梦得对科学技术问题的引述，自然不及大科学家沈括精到。例如叶文“阳炼法用人尿十余石，各用桶盛，每石入皂荚汁一碗竹杖急搅百千下，候澄去清留滓，并作一桶，如前搅，澄取浓汁一二斗，滤净，入锅熬干，刮下捣细，再以清汤煮化，笊箕铺纸淋过，再熬”这一段，在通行本《苏沈良方》中则为：“阳炼法小便不计多少，大约两桶为一担，先以清水按好皂角浓汁，以布绞去滓，每小便一担桶，入皂角汁一盞，用竹篦急搅。令转百千遭乃止，直候小便澄清，白浊者皆沉淀底，乃徐徐

撇去清者不用，只取浊脚，并作一满桶，又用竹篦子搅，更候澄清，又撇去清者不用，十数担，不过取得浓脚一二斗。其小便，须是先以布滤过，勿令有滓。取得浓汁，入净锅中煎干，刮下捣碎，再入锅，以清汤煮化，迺于笊箕内，丁淋下清汁，再入锅熬干”。将《苏沈良方》中的本文加以删节，连接起来，几乎就成了叶文的全文。很明显，像皂角汁的制法以及整个操作过程，叶文都不如沈文详尽。叶说“用人尿十数石”，似乎比沈说“小便不计多少”更准确，其实，沈文后面说了“十数担不过取得浓脚一二斗”，叶不过把“十数担”三个字移前了，却没有沈括原文那样含意丰富，“不计多少”，既有多多益善的意思，又有少一点也不是不可以的意思。而且，沈文明确指出，“十数担不过取得浓脚一二斗”，比叶文“澄取浓汁一二斗”清楚得多（叶文可误解为只取用浓汁一二斗）。叶文说“笊箕铺纸淋过”，似乎加了“铺纸”这一重要技术环节，其实只不过因为通行本的《苏沈良方》在此脱落十一字以上，把“迺于笊箕内布纸筋纸两重，倾入笊箕内”（据知不足斋本《苏沈良方》），刻成了“迺于笊箕内”，实际上，还是沈文比叶文详尽。

关于“秋石”的疗效，叶文中只引了两个症例说的都是“有人”：“有人得瘦疾且嗽，诸方不效，服此即瘳。有人病颠眩，腹鼓，日久加喘满，垂困，亦服此而安。”这两个症例在沈文中都有，写的是：“先大夫曾得瘦疾，且嗽，凡九年，万方不效，服此而愈”，“又予族子常病颠眩，腹鼓，久之渐加喘满，凡三年，垂困，亦服此而愈”。一例就是沈括的父亲，另一例也是沈括的本家。所说的病情、疗效是一样的，文字也基本相同，仅把

沈括所写具体的特指的人，改成了“有人”，这就有力地证明，《本草纲目》所载叶石林《水云录》有关“秋石”的记述完全是从沈括的著作中摘引而来。沈括则决不可能是单纯转抄他人，因为其中介绍的四个病例，一个是他父亲，一个是他父亲的朋友郎简的妻子，一个是沈括的本家，另一个就是沈括自己。

结论是明确的：沈括是原作者，叶梦得引自沈括。

熟悉中医书的同志可能会问，《苏沈良方》不是苏轼、沈括著的吗，为什么能断定从《苏沈良方》中引的这些文字是沈括写的呢？

首先，要知道，《苏沈良方》并不是苏轼（字东坡，1036—1101年）和沈括合著的。

李约瑟在《中国科学技术史》（第一卷）中说沈括和苏东坡“两人合作写了一本医书《苏沈良方》”。这是一种疏忽。南宋人晁公武在他的《郡斋读书志》中，关于《苏沈良方》一书就说过：“沈括通医学，尝集得效方成一书，后人附益以苏轼医药杂说，故曰苏沈。”《四库全书总目》也说：“《苏沈良方》”宋沈括所集方书，而后人又以苏轼之说附之者也。”现通行本《苏沈良方》中程永培的跋说得更直接：“《沈氏良方》，后人益以苏氏之说，遂名之曰《苏沈良方》，非当时合著之书也。……约略宋末人为之耳。”最近我们得到一个证据表明，不是在宋末而是早在南宋初年，《沈氏良方》（即沈括《良方》）就已经杂以苏轼杂说。不过，那时《苏沈良方》这一书名可能还未确立。刘昉的《幼幼新书》、李庚序和楼钥跋都署绍兴二十年庚午，即公元1150年，该书第40卷《近世方书第十四》中写道：“《良方》，

眉山苏子瞻梦溪沈存中所论方书”(据日本景写明抄宋刊墨写真本《幼幼新书》，丹波元坚朱笔手校，栖芬室藏书，海内孤本)。

正因为这种掺混，在今本《苏沈良方》中的文字，哪些是沈括的著述，哪些是苏轼的杂说，便需要鉴别。这一鉴别工作可有多种根据。有些比较容易判定，有的则比较困难。《苏沈良方》中关于“秋石”的三段文字，倒是比较容易判定是沈括所著。

第一，在该文中有“先大夫”“沈殿中”在“番禺”和“郎侍郎简”谈“秋石還元丹”等记述。“先大夫”、“沈殿中”在这里就是指沈括的父亲沈周。“大夫”、“殿中”乃是用官职来称人的敬语。番禺就是广州。根据王安石给沈周写的墓志铭和《宋史》卷299郎简传，可以看出沈周和郎简确是同时代的人。郎简确实是侍郎，也确在广州作过官。这样，就是一种直接证据把《秋石方》等三段文字和沈氏相联系。

第二，在该文中还写到“时予守宣城”。宣城，即宣州，相当于现在安徽宣城等地。《东都事略》和《宋史》中的沈括传都记载了沈括在宣州任职，苏轼则并未在宣城任过职(据查慎行著《东坡先生年表》，清康熙年间刻本)，因此“予守宣城”的“予”字就是沈括的自称，这又是一种直接证据，既正面证明这三段相关连的文字乃是沈括的著述，又从反面否定了出自苏轼的可能性。下面，就是沈括《良方》中关于性激素提取的记载。仅将其中“夜梦神人”、“空中掷下数十粒”的那段迷信文字略去。为了理解上的方便，在括号中加了一些现代科学上

或文字上的解释（单纯将原文译成白话则加引号“ ”以示区别）。正文以人民卫生出版社 1956 年影印的清乾隆年间程永培的刻本《苏沈良方》为底本，根据明刊有图本（藏书家、医史学者范行准“栖芬室”藏，海内孤本）、《四库全书》原抄本（北京图书馆善本室藏，图 41）、清代《知不足斋丛书》、《武英殿聚珍版》、《艺海珠尘》、《六醴斋医书》等丛书中的《苏沈良方》刻本以及日本宽政年间的刻本两种（分别为北京大学图书馆“李

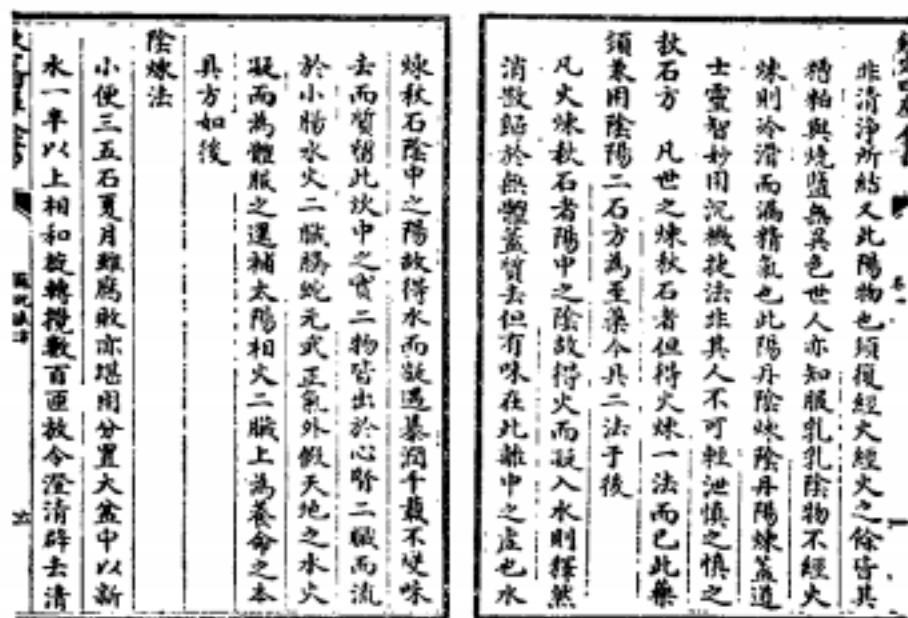


图 41 《四库全书·苏沈良方·秋石方》书影

氏藏书”和中国医学科学院图书馆藏）等十余种版本加以校勘。为避免烦琐，下面只将校勘后的本文直接印出（加了标点，繁体字已改为简体字），校改处也不再一一作校注。

沈括《良方》：秋石方

凡世之炼秋石者，但得火炼一法而已。此药须兼用阴、阳二炼，方为至药（“才是最好的药”）。今具二法于后。

.....

阴 炼 法

小便三、五石（“石”现读为[dàn]，同“担”，在古书中则读[shí]，容量单位，一石是十斗），夏月虽腐败亦堪用（“在夏天，尿液虽然腐败了，仍然可以用”）。分置大盆中，以新水一半以上相和（用清水稀释，并可有引入电解质，破坏尿液的胶体性的作用，以利沉淀固体、去除杂质），旋转搅数百匝（读[zā]，一匝即一周），放令澄清（沉淀作用）。撇去清者留浊脚（“将上清部分弃去，留下沉淀盆底的浊脚”），又以新水同搅，水多为妙。又澄去清者，直候无臭气，澄下秋石如粉，即止（“这样反复加大量清水搅拌，然后澄清，去掉上清部分，直到不再有臭味，沉淀下来的秋石，像粉一样，便可停止”）。暴干（蒸发处理），刮下，如腻粉光白，粲然可爱，都无臭气为度（“在阳光下暴晒，干了，就从盆底刮下沉淀物，像擦脸的粉一样光滑洁白，灿烂可爱，一点臭味也没有，就可以了”）。再研以产男之乳（加乳汁，其中的蛋白质成分，有利于

沉淀甾体),和如膏,烈日中暴干,如此九度,须拣好
日色乃和,盖假太阳真气也。第九度即丸之,如梧桐
子大,暴干。每服三十九,温酒吞下。

阳 炼 法

小便不计多少,大锅两桶为一担。先以清水接
(读[ruó],即揉搓)好皂角浓汁,以布绞去滓。每小
便一担,入皂角汁一盞,用竹篦子急搅,令转百千遭
乃止。直候小便澄清,白浊者皆定底(“白浊的沉淀
物都静定于底部”),乃徐徐撇去清者不用,只取浊脚,
并作一满桶。又用竹篦子搅百余匝,更候澄清,又撇
去清者不用。十数担不过取得浓脚一、二斗。其小
便须是先以布滤过,勿令有滓。取得浓汁入净锅中熬
干。刮下,捣碎。再入锅,以清汤(汤即热水)煮化。
乃于笊箕(读[shāojī],即淘米用的竹器)内布纸筋
纸两重,倾入笊箕内,滴淋下清汁(过滤,去掉杂质),
再入锅熬干,色未洁白,更准前滴淋,直候色如霜雪
即止(“假如经过两次熬干、煮化、过滤、熬干,所得的
提出物还不够洁白,便要按照前面的办法再煮化、过
滤、熬干,直到颜色洁白有如霜雪,就停止”)。乃入
固济砂盒内,歇口火煨成汁倾出,如药未成窝,更煨
一两遍,候莹白五色即止。细研入砂盒内固济,顶火
四两,养七昼夜,久养火尤善(以上是加热升华处理。
甾体激素的熔点在 130° — 210°C ,超过此温度即出现

升华作用,温度达到 260°C — 300°C 也不致破坏。固济砂盒歇口火煨等语都是古代炼丹家进行加热升华等处理的一些操作)。再研,每服二钱,空心温酒下;或用枣肉为丸,如梧桐子大,每服三十丸,亦得空心服。

.....

先大夫曾得瘦疾、且嗽、凡九年、万方不效、服此而愈。郎侍郎简,帅南海、其室病久……先大夫到番禺,郎首问此丹、先大夫乃出丹……其妻服之即愈。又予族子常病颠眩、腹鼓、久之渐加喘满、凡三年、垂困、亦服此而愈。皆只是火炼者(“他们吃的都只是阳炼法即火炼所得的秋石”)。

时予守宣城,亦大病逾年,族子急以书劝予服此丹,云实再生人也(“说秋石還元丹实在有使人再生的效力”)。予方合炼,适有一道人又传阴炼法(“我正用火炼法炼制秋石,恰巧又有一道人传给我阴炼法即水炼法”)。二法相兼,其药能润人骨髓,无所不至。极秘其术、久之道士方许传。依法服之,又验。此药不但治疾,可以常服,有功无毒。予始得之甚艰难,意在救济人,理不当秘。火炼秋石,世人皆能之,煎炼时,须大作炉鼎,煎炼数日,臭达四邻。此法(指阴炼法即水炼)极省力,只一小锅便可炼。体如金石,永不暴润,与常法(即阳炼法)功力不侔。久疾人,只数服便效。

沈括很赞赏他后来学到的阴炼法，因为它简单易行，也不致臭及四邻，比较方便。但是，他并没有贬低阳炼法。事实上，他对阳炼法的操作，描写得很详尽，有效的病例的列举也较多，占了四分之三。他提倡阴、阳二炼兼而用之，这是很有见地的。

从现代甾体科学的观点来看，阳炼法中有着突出的成就。因为，其中，早在著名甾体化学家温道斯1909年报告地芰皂宁(digitonin)能定量地沉淀甾体化合物这一重要发现之前约九百年，就采用了皂角浓汁（其中含有皂甙[saponin]）来沉淀甾体化合物这一特异性反应（同时，皂角汁中含有的蛋白质成分也有利于沉淀甾体）。正因为采用了这种特异性反应，再加上加大量清水、加蛋白质成分、静置沉淀、过滤、加热蒸发、升华等一系列物理化学处理方法，我们今天才能有充足理由肯定我国至少早在十一世纪便能成功地从大量人尿中提取出较为纯净的性激素制剂这一辉煌成就，有力地证明了我国人民的卓越才智和精湛技巧，同时也证明了我国医药学在人类历史上的先进性和科学性。

（三）“秋石”漫话

在我国北宋年间，“秋石”，即“秋石還元丹”，乃是指从人尿提取的性激素制剂。

然而，仅就“秋石”一词而言，则出现得更早。明代伟大的药物学家李时珍在《本草纲目》中就说过：“淮南子丹成，号曰

秋石，言其色白质坚也。”这就把“秋石”一词的使用归之于公元二世纪时的淮南王刘安等人了。淮南炼秋石，大概是历史上相当引人注意的一件事。宋人黄休复撰《茅亭客话》，就曾在卷二“李四郎”一则中记述道：“李四郎名珣字廷仪，其先波斯国人，随僖宗入蜀（公元880年，唐僖宗逃出长安，881年到达成都——编者注）……暮年以炉鼎（炼丹——编者注）之费，家无余财，唯道书药囊而已。尝得耳珠先生与青城南六郎书一纸，论淮南王炼秋石之法，每焚香熏之。”表明人们很珍视淮南炼秋石的方法。再往上说，汉末炼丹家魏伯阳的名著《周易参同契》中，也有淮南王从小便炼秋石的记载。这就证明，淮南炼秋石，并非是后人的托称，至少在汉末魏伯阳以前，从小便中炼秋石的实践便已存在。

唐代，炼丹之风很盛，炼秋石大概也不例外，例如著名诗人白居易《思旧》诗中，怀念另一位著名诗人元微之，写道“微之炼秋石，未老身溘然”，可见一斑。

汉唐之际炼的秋石，大概在炼法上很有些分歧。据几位自然科学史家的考证，在唐代的炼丹书《许真君石函记》中，有“不以小便炼秋石”之句，这既表明了那时有人是从人尿中炼秋石的；也表明了那时有人是反对从人尿中炼秋石的，因为，从来还有人是从无机物中炼秋石（或许炼出来的是不纯的硫酸钠之类的东西）；进而还可表明，即使是从人尿中提炼，也很可能技术上还不如沈括所记述的那样完善，根本炼不出什么性激素制剂来，而很可能也是炼就由尿中的矿物质构成的某种丹。正因为这是一种矿物药，很可能吃多了会危害身体，所

以白居易才有“微之炼秋石，未老身渣然”之叹——微之呀，微之，你醉心于服用你炼的“秋石”，使你身尚未老就不幸夭亡了！

近代，市面上卖的“秋石”，虽然未必有毒，却也是矿物药，而且是很普通的无机盐。

1933年，有人分析了从北京购得的“秋石”，证明其成分为氯化钠（即食盐）和硫酸钠。

1958年，有人报道天津工业试验所分析“秋石”的结果：就是食盐。并具体介绍了安徽省桐城县制造“秋石”的方法：

取洁净泉水与食盐煎煮，滤去杂质，制成秋霜，后用瓷碗装，再置炉中烤2小时，促其凝成固体，即成“咸秋石”。

1959年，北京医学院药学系分析了北京市售“秋石”的成分，含氯离子59.43%，钠离子37.97%，硫酸根0.76%，钾离子0.38%，铅离子0.32%，钙离子0.18%，水分0.60%，水不溶物0.15%。

总而言之，现代的“秋石”乃是无机盐。

其实，李时珍在《本草纲目》中就指出过，那时有卖假秋石的，“方士亦以盐入炉火煨成，伪者宜辨之”。所介绍的桐城制造“秋石”的方法，很像李时珍指出的方士们炼假秋石的方法。

本书所讨论的秋石，乃是从大量人尿中提取的性激素制剂。

这一杰出科技成果之所以能出现，是和我国古代对性腺、人尿、性激素（虽然那时性腺、性激素这些概念还没有形成）认

识的发展分不开的。

前已述及，对动物和人体的阉割，在我国古代就已有认识。这就为认识性腺与人体的关系提供了基础。

尿含有某些物质，具有健身、治病作用的认识，也有很悠久的历史。

例如，在《后汉书》中，记载了约生活在二世纪末的三个道家，名叫甘始、东郭延年和封君达，他们就饮用尿以强壮身体。

又如，生活在七世纪的唐代著名医家和道家孙思邈，就曾推荐用尿沉渣（“溺白涎”）来治疗某些小儿病。李时珍在《本草纲目》中说，《唐本草》也曾介绍用尿沉渣治病。

与此有关的是胎盘组织（紫河车）的应用。现在知道，胎盘中含有大量雌激素等物质。我国也早已应用。就记载来说，李时珍介绍道，唐朝陈藏器在他的《本草拾遗》中，就曾对胎盘的应用加以推荐。那是公元八世纪初的事。李时珍还引《丹书》说，书内讨论了胎盘的应用以及如何选择供药用的胎盘。

由此可见，无论是尿还是胎盘的应用，都和道家有关。这些人往往集道术、炼丹术、医术于一身。所以，从尿中提取的性激素制品，最初也是炼丹的一部分，它的名字就叫“秋石還元丹”，这是不奇怪的。沈括的阴炼法就是从道士那里学来的。在他的描述中，也曾把阳炼法与道士联系在一起，说“广南有一道人，惟与人炼秋石为业，谓之還元丹”。

那时，炼秋石已成为一种职业，可见，这一方法的创造，已

经有相当一段时间了。

当然，这样一项重大成就的取得，决不是某个道家，某个方士，某一个人或几个人，一朝一夕之功，而是，也只能是，我国古代人民在长期实践中积累起来的化学、医学知识与技能不断发展的结果。

从人尿提取性激素制剂的早期而较具体的记载，根据现有资料来看，是《经验方》中所介绍的方法。关于这一方法，李约瑟、鲁桂珍两位博士在英国《医学史》杂志第 8 卷（1964 年）发表的著名论文中写道：“李时珍从《经验良方》中引的这一方法，是最古老、最简单的。在元代和明初（14—15 世纪）有几本书都叫《经验良方》，其中有一种的作者是吕上清。我们不知道李时珍所引是哪一本《经验良方》。然而，我们能够证明，这一方法可以前推到更早的年代。因为公元 1249 年的《重修政和证类本草》中，已从出版年代更早的《经验方》引过这一方法。虽然《经验方》这本书已佚，但对它出版的详情是知道的（参看冈西为人著《宋以前医籍考》，人民卫生出版社，1958 年版，第 972，1138 页）。它的序署的是公元 1025 年，作者是张声道。张声道医生的另外一些处方（救死方）被引在各种版本的《洗冤录》中。”以上（包括括号中的内容）是原文未加任何删改的直译。这段话是值得商榷的。现在知道的较早的《经验良方》是元人所作，过去作者佚名，今据范行准教授的考证确定是阮霖所撰。当然，这是在《重修政和证类本草》之后的。《重修政和证类本草》中所引《经验方》的秋石還元丹，和李时珍从《经验良方》所引，虽然有些差别，确实可以判断为同

一个东西。而且在《大观本草》中即已收录。因此所要论证的就自然是出版更早的《经验方》了。问题就在于《大观本草》、《重修政和证类本草》中并没有标明所引《经验方》是何人所撰的。固然《洗冤录》给出了一个“张声道《经验方》”，这并不能证明“秋石還元丹”的引文就出于张声道的《经验方》。在此之前，有好几种《经验方》。例如，早在唐朝就有一本《经验方》，《外台秘要》引用过，沈括在《良方》中也提到一本王宝臣的《经验方》。这些《经验方》都佚了，现存的片段引文并不能说明“秋石還元丹”的所出。而且，即使假定就是出于张声道《经验方》，问题仍然没有解决。我们根本不知道“它出版的详情”，更看不到“它的序”。实际上李、鲁原文中的“它的”并不是“《经验方》的”而是“《产科大通论方》的”，这个序署的是张声道，在宋仁宗天圣乙丑岁（1025年）。李、鲁所根据的冈西为人《宋以前医籍考》第1138页《经验方》的注解，说的正是“产科大通论方有张声道序”。而且，就在同书中，冈西为人又说：“按隋志以下唐宋诸志，皆无此（《产科大通论方》）目，又梁杨苑、张声道、李名之等，并无其传，今读张、李二序，其文浅近，似非宋人之所撰。疑是书出于明人之所伪托欤。”我国研究中医古书的专家范行准在1941年的《中华医学杂志》上就曾经指出这本书是伪书。虽然这本书作为中医妇产科的一部专著有其价值，但仅仅根据它来判断张声道和“秋石還元丹”就显得很不足了。《四十七种宋代传记综合引得》倒是列有一个张声道。据《永乐大典》记载，这个“张声道开禧元年（1205年）七月以太常博士兼说书”，显然是南宋时人。再退

一步说,即使断定《秋石還元丹》是另一个张声道 1025 年左右写的,但该方法只有蒸发、加热、升华等几个步骤,肯定得不到沈括《秋石方》中描述的那种相当纯净的结晶制剂。

从治疗应用来看,宋、明以来,秋石主要是作为强壮药和助阳药。《大观本草》引《经验方》中说“强骨髓,补精血”;沈括描写的治“瘦疾”、“久疾人”;《琐碎录》中说“惟丹田虚冷者服之可耳”;《本草纲目》中说的主治“虚劳冷疾”,都可以认为是强壮作用。《经验方》中说的“悦色”;《琐碎录》中说的“服者多是淫欲之人,借此放肆”,可认为是助阳作用,这方面的应用,在明代特别盛行。鲁迅在《中国小说史略》中曾经写道:“都御史盛端明布政使参议顾可学皆以进士起家,而俱借‘秋石方’致大位”。明人沈德符在《野获编》中有较详细的记载,说“顾可学……以赂遗辅臣严嵩荐其有奇药,上(指皇帝——引者注,下同)立赐金帛……可学无他技,惟能炼童男女洩液为秋石……世宗(当时的皇帝,即嘉靖)饵之而验,进秩至礼部尚书(官名)加太子太保(官名)”,可见秋石方被推崇到何等程度。

从现代医学科学来看,上述两方面的应用,和今天性激素类药物的临床应用是颇为一致的。雄激素的蛋白同化作用及其对造血等的促进作用,可以解释秋石的强壮作用。性激素对于附性器官和副性征的决定性影响,以及盛传的雄激素对性欲等的关系,可以解释秋石的助阳作用。虽然,近年不少研究者并不肯定雄激素对性欲的影响,这种治疗应用却还在医疗实践中进行着。利用性激素制剂治疗阳萎等症,仍然是常

用的处方。九百年前，我国医学家就曾很有成效地用性激素制剂作强壮滋补剂，作性功能失调的治疗剂，确实是世界医学史上一种突出成就。

明代虽然很推崇秋石，从一些出版物中也可以看出这一点。例如，明代作家高濂（著有南曲《玉簪记》、《雅尚斋诗草》等书）编写的《遵生八笺》（明万历 19 年，公元 1591 年刻本）一书便有关于秋石提炼的比较详细的记述。《遵生八笺》是一本有名的养生书，论述有关四时调摄、生活起居、饮食药物、延年却病等方面的知识，明清以来，多有翻印，清末英国医师德贞（J. Dudgeon，又译邓琴）还曾用英文节译此书于《功夫：道家健身术》中。《遵生八笺》卷十七“灵秘丹药笺（上）”中，关于从小便中炼制的药剂及其配位应用的便有“秘传龙虎石炼小还丹”、“阴炼二法”、“河炼法”、“阳炼法”、“乳炼秋石奇方”、“取秋石冰片法”、“炼伏火黄芽法”、“取秋石汞花法”、“炼黄芽法”、“鍊白雪法”、“晒炼乾秋石法”、“混元毬取甜秋石法”、“制乳酥法”、“宝珠丹方”、“河炼龙虎丸”、“阴炼龙虎五精丸”、“阳炼龙虎石五精丸”、“二炼龙虎石五精丸”、“龙虎小灵丹”、“小还丹”、“先天服食阴炼龙虎金丹”、“罗浮真人三家相见秋石方”、“仙传秋石配合十精五子丸”、“龙虎合配五气丹法”、“益容仙丹”、“先天真一丹”、“道藏班龙黑白二神丹”等则。高濂自称“生平酷嗜方药，屡获奇效”、“自家居客游，路逢方士，靡不稽首。倾囊，以索奇方秘药”，并盛赞龙虎石、秋石这些人小便提炼物“不问老少男女、五劳七伤、诸虚百损、遗精白濁、喘嗽风瘫，妇人崩漏、子宫久冷、不成胎孕，小儿诸疾，并皆服

之，无有不治，然须缓缓服久自效”。值得注意的是，在高濂转述的这些炼法中，太多使用皂角，并阳炼法中一再使用“慢火”、“慢慢火熬”、“小火烧至锅底紫色退火”等词，并在“晒炼乾秋石法”中说“此石乃人之精气结成，岂容见火烧炼，以伤生气”，“此炼法不经水火，不泄之灵，比水火煅者，加功效过半矣。”表明已意识到过度加温有可能破坏尿中的有效成份（这里指性甾体物质）。还值得指出，明高濂记述的“乳炼秋石奇方”中，在化学处理上，也比宋沈括所记述的炼秋石法有所增加，下面是《遵生八笺·乳炼秋石奇方》（明万历十九年刻本）的全文：

童便二桶。用皂角十二两，水九碗，煎至三碗，倾入便内。用桃柳枝搅打便水二千余下，淀清，倾去浊脚。次将杏仁十两，打碎，煎汁三碗，倒在便内。又如前搅打二千余下，去清留浊。又将猪脂油十二两，熬成汁，去滓，倾入便内。又搅千余下。浮膜倾去，又淀清。将人乳汁，用滚汤泡成块，倾入便内。再搅如前，又淀一日。倾去清水。下底浊粉浆水，用木杓乘起，倾桑皮纸上，先将毛灰一缸，作一沉窝，将桑皮纸放灰上，以渗便水。纸上乾白腻粉，即成秋石矣。不可动摇，晒一二日，磁瓶收起。每秋石一两，入柿霜三钱，同和。每用白滚汤调服，一二分起，至七八分止。空心时服。此粉益寿延年，返老还本，发白变黑，百疾不生。不必配药。谓之乳炼法也。

这一方法，除见到加清水、加皂角汁、搅拌、静置沉淀、加蛋白质成分、过滤等一系列物理化学处理方法之外，还有加杏

仁煎汁、加脂肪(猪油)这样二个步骤。现代中药化学分析证明,杏仁中的“苦杏仁”含有“苦杏仁甙”(Amygdalin) 3%,“甜杏仁”则只含有“苦杏仁甙 0.11%。苦杏仁甙是否有利于甾体激素的提取,是一个需要研究的问题。至于加脂肪,也许至少不会妨碍提取甾体物,因为,我们知道现在常用的甾体激素物质如丙酸睾丸酮、黄体酮、苯丙酸诺龙以及苯甲酸雌二醇等,都是脂溶性的,常作成油溶液供注射以延长作用时间。

另一方面,更要看到的是明、清以来,在性激素提取方面极为显著的倒退。这一倒退的主要标志乃是对加皂角的极力否定。例如,明代药物学家陈嘉谟在《本草蒙荃》(1565年出版)中写道:“奈何世医……懵然罔知……但加皂荚……玄妙尽失,于道何合,于名何符,……语(指《论语》)曰:名不正则言不顺,言不顺则事不成”,对炼秋石时加皂角汁大肆攻击,强调什么炼秋石一定要用秋天的露水,什么“古人立名,实本此义”,“妙合内经,玄通周易”,说了一套空论歪理,以“正名”,就把皂甙沉淀甾体这样一个重要科学发现给“正”掉了。现在还留有记载的明代其他几种秋石提取方法,确实没有了加皂角汁这一很有价值的步骤。再如,清代医家吴仪洛的《本草从新》(1757年刻本)也弹此调,在该书卷六下“人部”的“秋石”项下,强调“秋月取童便”,用“人秋露水”,谴责“世医不取秋时,杂收入溺,以皂荚水澄晒为阴炼,火煨为阳炼,尽失于道,安能应病”。其实,根据现代科学知识,“取童便”倒不如“杂收入溺”,因为青春期之前的儿童,尿中性激素很少,倒是成年

男女、特别是孕妇，尿中性甾体物质多，杂收入溺，所得较丰；至于加皂荚汁，利用皂甙沉淀甾体这一特异反应的重要性，就更不待言了。大概就在《本草蒙荃》、《本草从新》这些有影响的著作的影响之下，清代以来，秋石就不再是什么性激素制剂了，而以食盐、甚至以尿壶中的尿碱来作“秋石”，并沦“为王公贵人们所不屑用”，从唐宋以来人尿中中提取相当纯净的性激素这一光辉技术，也就彻底没落了。

虽然，陈嘉谟、吴仪洛等在对“秋石”的提取方法的论断上有不可否认的错误，但，这并不是说陈嘉谟不是一位有贡献的药物学家，吴仪洛不是一位有贡献的医学家；也不是说《本草蒙荃》、《本草从新》不是曾经并将继续受到欢迎的著作，这两本书在简明实用、便于初学上都是有特色的，不容抹煞；甚至，也并不是说要把我国古代性激素提取技术没落的责任归之于陈嘉谟、吴仪洛。显而易见，这一没落有着深刻的历史原因。仅仅从一个方面来看，可以说这一没落证明了：光有实践经验是不够的，必须还要有理论研究，把经验提高到理论高度上去。虽然，早在十一世纪，我国已成功地应用了皂甙沉淀甾体这一特异性反应，然而，由于它没有得到像现代化学那样的理论原理上的阐明，就连已经作出了的极其光辉的发明，也不能保持住，更不用说向前发展了。这种历史经验告诉我们，对于科学发展来说，一定不能忽视、更不能排斥基础理论的学习和研究。往往正是重大基础理论的突破，给实践应用的发展开辟了前所未有的广阔前途。

五 性激素在医学和畜牧业中的应用

(一) 对自然的模拟—— 人工月经周期

既然月经周期的主要角色是雌激素和孕激素，人类又能制造出许多雌激素和孕激素制剂来，那么，可不可以给某些月经紊乱（闭经、子宫机能性出血等）患者，人工造成规律的月经，以促使她们恢复正常呢？

能。

大家已经知道，月经周期内，子宫内膜的改变是在卵巢功能周期性变化的影响下形成的。而卵巢功能周期性变化，就其实质来说，可以概括为：开始，在雌激素的作用下，子宫内膜增生，到第 14—16 天出现排卵，排卵后 2、3 天黄体分泌大量孕激素和雌激素，子宫内膜进入分泌期，排卵后第 7—8 天黄体的发育和分泌达到顶峰，若未受精，就开始退化，那时，子宫内膜开始失去雌激素和孕激素的支持，过 4—6 天就剥落出血，月经来潮。

说得简单一些：月经期（流血的日子）占第 1 到第 4 天，一般不超过 5 天，从第 4、5 天开始，雌激素单独作用，从第 18 天左右开始，孕激素和雌激素共同作用 5 天（到第 23 天）后两

种激素都降低,过5天左右月经来潮,又进入月经期。

按照这一自然进程,如法泡制,就可以使一位闭经或月经很不规律的妇女,有规律的来月经:

假如月经不规则的话,从月经的第5天开始,若已闭经几个月,就从确定给予治疗的那一天开始,每天口服己烯雌酚1毫克(或2毫克),每天一次,连服20天,服药到第15或第16天,加上黄体酮注射,每天一次,每次10毫克(或20毫克,口服安宫黄体酮亦可),共7—10天即停药。此时,雌激素和孕激素药物同时停止。停药后2—3天便可出现月经。

这就是所谓“人工月经周期”,或简称“人工周期”。

有些病人体内雌激素分泌是正常的(可以用观察子宫颈粘液有无典型的羊齿状结晶来判断,若有,则说明雌激素是足够的),仅仅是孕激素缺乏,那末,就可简化上述人工周期的做法,采用“黄体酮疗法”,即从月经周期第15或16天(也可从治疗日)开始,肌肉注射黄体酮10—20毫克,一天一次,连续5—7天(或从周期的第18天开始,口服安宫黄体酮,每日8—12毫克,共8天),停药后3—5天便可发生子宫出血,进入月经期。待出血停止后,约在下一个周期的后半期,如上法注射黄体酮,反复2—3次,便可能月经正常。

(二) 临床诊断的武器——下丘脑-垂体-卵巢-子宫机能试验

一个生育年龄妇女,假如没有受孕,却不来月经,超过三

个月时，便叫“闭经”。这是常见的一种月经紊乱情况。前面已经讲到，月经周期的产生，是受到多级控制的。因此，闭经，可以是由于下丘脑或腺垂体出了毛病，也可以是出于卵巢出了毛病，还可以是由于子宫内膜出了毛病。在临床上便要采用不同的办法来确定，到底是哪一级有问题。

性激素不仅是医生手中的治疗武器，而且也是医生手中的诊断武器。

上面说的人工周期本身，既是一种治疗，同时，也是一种诊断试验。假如能成功地实现人工周期，说明患者的子宫内膜对雌激素、孕激素有正常的反应（即阳性反应），她的毛病就不在子宫，而在卵巢以上的部位。假如不能造成人工周期（作人工周期中，雌激素、孕激素撤退后，不出现“撤退性出血”，即阴性反应），就说明子宫内膜有毛病，对性激素没有反应。

“黄体酮疗法”实质上也是一种临床试验，可称为“黄体酮试验”或“孕激素试验”。黄体酮 10 毫克肌肉注射连续 5—7 天，注射停止后 1—3 天发生子宫出血，则试验为阳性，不出现子宫出血，则试验为阴性。阳性说明子宫内膜有反应性，而且，卵巢能够产生足够的雌激素，因为，黄体酮必须要在雌激素作用的基础上才能奏效。而且，腺垂体卵泡刺激素的分泌也是正常的，因为只有足够量的卵泡刺激素加少量黄体生成素才能促使卵巢分泌足够的雌激素，那末，毛病就可能在腺垂体或下丘脑等处，使黄体生成素分泌不足，没有排卵前的高峰，不能正常排卵，因而不能产生足够的孕激素；阴性则说明体内无

足够的雌激素,或子宫内膜缺乏反应,单纯黄体酮注射不能起作用,需要进一步鉴别诊断。

人工周期试验和黄体酮试验配合起来,能说明更多一些问题。例如,人工周期试验阳性(能造成人工周期),而黄体酮试验阴性,就说明,子宫内膜对性激素有正常反应,同时证明体内雌激素缺乏,卵巢完全丧失功能(没有雌激素就意味着没有卵泡的正常发育,当然也就没有排卵、黄体形成和孕激素的分泌),这当然可能是卵巢本身的毛病,或腺垂体、下丘脑有毛病而使卵巢失去功能活动。

(三) 缺则补之,盛则抗之——代替 疗法和对抗疗法

性激素的治疗应用,在原理上很简单。比如某些疾病或症状,是由于某一种或某几种性激素缺乏所引起的,那么,就可用相应的性激素制剂以补其所缺而达到治疗效果,即以外源性的性激素制剂来代替体内分泌不足的激素,起到应有的生理作用,这就叫“代替疗法”(或称“补充疗法”);比如某些疾病或症状,是由于某一种或几种性激素过多所引起的,那末,就可利用性激素之间的对抗或特异性的对抗药物来减弱或消除那过盛的作用,以达到治疗效果,这就叫“对抗疗法”。

下面举些例子。

显而易见,“人工周期”和“黄体酮治疗”,就属于代替疗法。

妇女的更年期症候群,也是一种缺乏雌激素的情况。症状(见第 94 页)主要是由于雌激素缺乏和促性腺激素过高引起的。因而,必要时可以采用代替疗法:少量雌激素(每天服 0.5 毫克己烯雌酚)可减轻面部潮红、阴道萎缩等症状;还可采用雄激素治疗,利用其负反馈作用,使过高的促性腺激素水平有所降低;当然,也可采用雌激素(每日 1—2 毫克己烯雌酚)和雄激素(每日 10—15 毫克甲基睾丸素)的合并使用,这种混合疗法有两种好处:对促性腺激素分泌的负反馈,雌激素与雄激素有协同作用,可增强效果;对子宫等的作用,雄激素可以对抗雌激素的作用,因而不使子宫内膜增生起来,从而可防止子宫出血。

应该能想到,还有一类需要使用性激素代替疗法的疾患,就是各种原因引起的性腺机能低下。无论是睾丸或卵巢由于先天或后天的障碍引起的发育不全或机能低下,都可以采用雄激素(在男性)或雌激素(在女性)治疗。显然,胎儿或婴儿时期就已出现的障碍,这种治疗应在青春期将要开始时着手进行,效果就更好。性激素的给予,可以促进附性器官和副性征的发育并维持其发育状态。

利用黄体酮“保胎”,也可列入代替疗法。由于某些原因使孕妇出现了流产症状(所谓“先兆流产”)或有习惯性流产历史的孕妇,由于一般相信黄体酮有安定子宫等作用,常给予黄体酮。虽然,在理论上,有的研究者并不承认这种作用,在实践上,也未必经常可以得到疗效,这种“保胎”治疗,还是广泛应用着。引起流产的原因很多。假如患者流产恰好是由于孕

激素缺乏而引起的，那末，黄体酮治疗就是很有效的代替疗法。

前面已经提到，在青春期的男、女，特别是男青年的脸上，常常长有“粉刺”，较重者伴有毛囊周围炎，毛孔口出现凸起的丘疹，再严重的丘疹顶部有脓疱，这就是“痤疮”。原因是皮脂腺分泌过多，皮脂为某些细菌所分解，形成游离脂肪酸等物质，具有刺激作用，阻塞了皮脂腺的出口，便使面部出现小疙瘩。皮脂腺主要受雄激素的控制。雄激素直接刺激皮脂腺细胞分泌大量皮脂。青春期男、女性体内的雄激素都增加，男性更多，所以易诱发“粉刺”或“痤疮”。临床上有时用雌激素来治疗，就是因为雌激素有拮抗雄激素的作用，这就是一种对抗疗法。

雌激素用来治疗前列腺癌，也正是利用这种对抗。雄激素可以刺激前列腺的生长，雌激素对抗它，故对前列腺癌有缓解作用。

有些妇女在月经前出现烦躁、易怒、恐惧、忧虑、失眠、乏力、头痛、思想不集中、乳房胀痛等症状，有的人还有不同程度的水肿，这就是所谓“经前期紧张症”。水肿、乳房胀痛等常是由于雌激素过多引起的，因此，临床上可用雄激素制剂（甲基睾丸素，于月经周期第10天开始，每日5—15毫克，共服10天）来治疗，也可合并用黄体酮，因为睾丸酮和黄体酮都有拮抗雌激素的作用，这也是对抗疗法。

正常妇女在月经期间常有轻度下腹不适感。如有严重的下腹疼痛以致影响工作，便称为“痛经”。有时可用孕激素或

雄激素来治疗。除了因为孕激素可以松弛子宫肌肉，甲基睾丸素可有松弛输卵管肌肉的作用外，孕激素和雄激素对抗雌激素的作用或许也是因素之一（雌激素可促进子宫和输卵管肌肉的收缩，过强的收缩就可引起疼痛）。

妇女常发生的一种良性肿瘤叫“子宫肌瘤”。雌激素分泌过多或功能过强，可能刺激子宫肌的过度生长，也许和子宫肌瘤的发生有关（绝经后雌激素水平下降，肌瘤也趋于萎缩）。临床上有时用雄激素来治疗子宫肌瘤，有可能抑制肌瘤的生长，减轻出血等症状。这也是利用雄激素拮抗雌激素作用的对抗疗法。

临床上可以使用性激素的代替疗法和对抗疗法的情况是很多的，归结起来就是一句话：“缺则补之，盛则抗之”。

（四）“抗生育”的利器——口服避孕药

口服避孕药，已被认为是现代医学中应用最广泛的一项重大发现。据 1975 年的估计，全世界约有一亿五千万妇女使用口服避孕药。

著名生殖生物学家、口服避孕药最早的试验者之一张明觉在 1972 年一次访华学术报告中回忆道：性激素是 1931 年前后被发现、被提取出来的，当时普遍认为性激素是有助于生育的，将会增加生育，然而，后来我们证明了完全相反的作用。

性激素——这些保证生育过程所必不可缺的“生殖激

素”——制剂,已成为强有力的口服抗生育药物,有效率可高达100%。

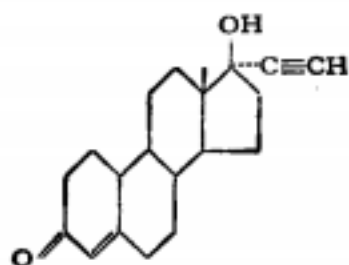
第一代口服避孕药,在五十年代出现,在六十年代推广,在七十年代盛行。

当然,导致口服避孕药出现的直接先驱性工作,还要更早一些。例如,1931年,德国布特南特等证实了雌激素与胆固醇的关系;1937年左右,美国有几个实验研究指出,黄体酮可以阻止排卵(后来证明雌激素和雄激素也有这种作用);1940年,马克尔(R. E. Marker)用植物作为人工合成黄体酮的来源获得成功,使得产量以毫克计算的黄体酮一下子可以用磅来计算;1944年,美国“辛特克斯”(Syntex)药厂开始生产性甾体。

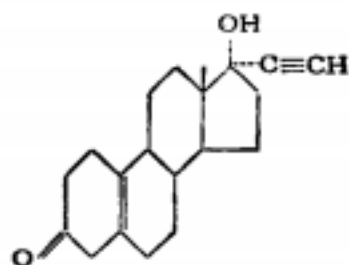
也就是说,口服避孕药的出现,乃是生殖生理学、激素研究和甾体化学及其工业三方面齐头并进,迅速发展的共同成果。

1950年前后,各种性激素的人工合成品纷纷问世,但对这些新造出来的合成物的生理作用还缺乏研究。1951年,张明觉在美国麻省和著名生殖生物学家品克斯(G. Pincus),开始用当时各种合成的甾体化合物在兔子身上作实验,确证了性甾体化合物的抗生育作用。1952年,美国辛特克斯药厂的化学家、斯坦福大学教授杰拉西(C. Djerassi)合成出“炔诺酮”,结构如下页所示。

1953年,品克斯和张明觉在《拉丁美洲生理学报》发表性甾体化合物的抗生育作用结果后,1954年,张明觉等开始用



炔诺酮



炔诺酮

动物试验证明口服有效，已经肯定性甾体化合物能完全阻止动物受孕，1956年，比较了几种人工合成品的作用，确定出“炔诺酮”和“炔诺酮”的抗生育效果最好。

1956年，口服避孕药的临床试验开始了。1957年，在波多黎各进行了大规模的临床试验，获得成功。1958年，取得重要进展。每天服一片，连续服20天，停药后即来月经。月经后再接着服药。当时发现只服炔诺酮这样的孕激素类甾体化合物，突破性出血(服药期间的不规则阴道流血，多出现在服药后的第1—2周内)发生率较高。为了控制突破性出血，避孕药中加进了雌激素类化合物，提高了避孕效果。

1960年，美国等国家开始在市场上出售口服避孕药，很快就获得广泛应用。

在这些年中，对口服避孕药的作用机理和副作用的研究也发展起来。五十年代初，品克斯、张明觉等的研究已经证实了口服避孕药的抗排卵等作用。1963年品克斯等人开始报告了口服避孕药的副作用，此后，关于这方面的研究也逐渐增多。

归纳起来，口服避孕药的作用机理有下列方面(不同药物

侧重其中的某一或某几方面):

1) 通过性甾体化合物对下丘脑、腺垂体的负反馈抑制作用,抑制卵泡刺激素和黄体生成素的分泌,从而抑制卵巢排卵;

2) 使子宫内膜生长发育受到抑制或分泌发生障碍,不适于受精卵的着床与成长;

3) 孕激素等使子宫颈粘液出现变稠、拉丝度降低、羊齿状结晶消失等变化,不利于精子的穿透;

4) 改变雌激素和孕激素的平衡,改变输卵管的活动,使受精卵提前或延迟进入宫腔,使子宫内膜变化与受精卵的发育不同步,干扰受精卵的发育,阻止受精卵着床(“抗着床”)。

口服避孕药的副作用,主要有下列方面:

1) 类早孕反应:服药期间出现恶心、头昏、乏力、嗜睡、乳胀、面部色素沉着等类似早孕的反应;

2) 服药期间的不规则阴道出血和停药后的闭经等月经紊乱;

3) 白带增多、烦躁或抑郁,血压升高,静脉栓塞(出现血凝块把静脉堵塞),体重增加,等等。

应该强调的是,只有少数人出现副作用,而且可以采用抗副作用的措施以预防和治疗。多数人服用口服避孕药并无副作用。另外,经过多年的研究,并未证实口服避孕药有引起癌症等严重的副作用。例如,对最早试用避孕片的波多黎各妇女四千多例八年以上的临床观察表明,口服避孕药与致癌无

关。因此,应该消除对口服避孕药的不必要的顾虑。

这些副作用的出现,有的是和过多的雌激素有关,有的是和过多的孕激素有关。因此,为了尽量降低副作用,六十年代后半期就已开始试用一些新型口服避孕药,尽量不用或少用雌激素(如只用不含雌激素或仅含炔雌醇 0.05 毫克以下的避孕片),孕激素的用量也尽量减小,如将孕激素制剂包入硅聚合物薄膜后,植入人体皮下,或将装了黄体酮的植入剂放入子宫内,或每天连续服用低剂量孕激素制剂(如每天服 0.5 毫克氯地孕酮),这就是植入法或低剂量连续服用法,即所谓“第二代的避孕药”。同时,为了减少每天服药的麻烦和避免忘了吃药导致避孕失败,长效避孕针也已开始应用;以抗着床为主的事后避孕药也逐渐增多。

我国早在 1960 年就以薯蓣皂素为原料试制成功孕激素类的口服避孕药“甲孕酮”,1963 年试制成功炔诺酮,最初合成路线长,工序多,总得率只有 3—4%,后来提高到 30% 以上,创出了新的世界水平。

1963 年起开始试用口服避孕片 1 号和 2 号(参阅表 8),当时用的是全剂量,从 1966 年起,开始降低剂量,用 1/2 剂量,1967 年起,开始用 1/4 剂量,副作用下降,同时效果很好。1969 年开始推广每月肌肉注射一次的长效避孕针,1971 年以后,又开始应用四种探亲药,适合分居两地夫妇探亲时使用,其中包括我国创制的“53 抗孕片”(为抗着床的“事后片”,即不需每天服药,只需在房事后立即服用一片便可)。

总之,我国研制生产的各种避孕药物(表 8),有效率都

在 98—99% 以上,正在计划生育工作中发挥着有力的作用。

表 9 我国常用的避孕药物

名 称		剂型和规格(药量单位:毫克)	作用机理
复方炔诺酮片 (口服避孕药 1 号)	(1/4 剂量)	炔诺酮 0.625 乙炔雌二醇* 0.035	抗
	(1/2 剂量)	1.25 0.0375	
	(全剂量)	2.5 0.05	
复方甲地孕酮片 (口服避孕药 2 号)	(1/4 剂量)	甲地孕酮 1.0 乙炔雌二醇* 0.035	排
	(1/2 剂量)	2.0 0.0375	
	(全剂量)	4.0 0.05	
复方 18-甲基炔诺酮片		18 甲基炔诺酮 0.3 乙炔雌二醇* 0.03	卵
复方甲基炔诺酮滴丸 (复方十八甲滴丸)		18 甲基炔诺酮 0.3 乙炔雌二醇* 0.03	
复方 18-甲基炔诺酮口服长效避孕片 (复方甲基炔诺酮乙片)		18 甲基炔诺酮 12.0 炔雌醚* 3.0	为
复方氯地孕酮片		氯地孕酮 12.0 炔雌醚* 3.0	
长效避孕片 1 号		氯地孕酮 15.0 炔雌醚* 3.0	主
复方次甲氯地孕酮片		次甲氯地孕酮 12.0 炔雌醚* 3.0	
避孕片 0 号		炔诺酮 0.0312 甲地孕酮 0.5	主
避孕针 1 号(复方乙酸孕酮针)		乙酸孕酮 250 戊酸雌二醇* 5.0	
新长 1 号避孕针(复方庚酸炔诺酮一 号针,复庚一号)		炔诺酮庚酸酯 80 戊酸雌二醇* 5.0	抗
复方庚酸炔诺酮 2 号针(复庚二号)		庚酸炔诺酮(炔诺酮庚酸酯 200.0 炔雌醚* 0.5	
单方庚酸炔诺酮针(单庚)		庚酸炔诺酮 200.0	着
甲孕酮针		甲孕酮(安宫黄体酮) 150.0	
甲地孕酮探亲避孕片 (探亲避孕片 1 号)		甲地孕酮 2.0	床
天津探亲避孕片		炔诺酮 5.0	
53 抗孕片 153 号探亲避孕药		双炔失碳酯* 7.5 维生素 B ₁₂ 30 咖啡因 20	为
甲醚避孕丸		甲地孕酮 0.55 雌炔醚 0.88	
雌炔醚探亲避孕片		雌炔醚 60—80	抗精子 穿透力 及抗着 床

* 雌激素类化合物,未标*号的均为孕激素类化合物。

（五）性激素的“性外作用”用处多

例如，雌激素可以抑制腺垂体生乳素的分泌，因此可以用来“回奶”（“退奶”）。

雌激素还可以促进骨骺闭合，有停止长高的作用，因而可在青春期发育结束前，用雌激素来防止高个子女孩身体的过度长高。

雌激素又有对抗雄激素的作用，因而，可用雌激素来治疗“红细胞增多症”，即用来抑制造血过程。

雄激素有刺激造血的作用，可用于再生障碍性贫血等造血障碍的疾病；

性激素对某些肿瘤有缓解作用，如雌激素可用于乳腺癌和前列腺癌，孕激素可用于卵巢癌，雄激素可用于乳腺癌等。

雄激素有促进蛋白质合成及骨质的形成，可用于老年性骨质疏松症等。

由于性激素和体内物质代谢，特别是脂类代谢有关，几十年前就有人用性激素来治疗心血管疾病。例如，1950年有人用性激素治疗闭塞性动脉内膜炎，1955年有人用于冠状动脉粥样硬化。1973年有人指出，心绞痛患者存在着雄激素不足，因而采用雄激素来治疗心绞痛。但是，关于性激素在冠心病的防治中的应用，现在还有争论，有人认为这种防治作用并不存在，甚至用多了反而引起血栓形成、脑血管意外、冠心

病。这些问题还有待进一步的研究才能搞清楚。

当然，目前临床上应用得最广泛的是雄激素的蛋白同化作用。现在已经有一系列药品，称为“蛋白同化激素”或简称“同化激素”(又称“同化类固醇”)，它们是睾丸酮的结构加以改变而得到的人工合成品，具有比睾丸酮或它的其它衍生物更强大而持久的促进蛋白质合成和钙质蓄积等同化作用，而对附性器官及副性征的影响较弱，即“男性化”作用较小。这些药物(表10)有较广的适应证，可用于严重烧伤，恶性肿瘤患者手术前后或其他大手术后，骨折后不易愈合，严重骨质疏松

表 10 蛋白同化激素

名 称	剂 型 和 规 格	给药途径
苯丙酸诺龙(苯丙酸去甲睾酮)	针剂，每支 1 毫升，10 毫克、25 毫克	肌肉注射
癸酸诺龙	针剂，每支 1 毫升，25 毫克	肌肉注射
醋酸氯睾酮(醋酸4-氯睾酮)	针剂，每支 20 毫克	肌肉注射
康力龙*	片剂，每片 2 毫克	口服
去氢甲睾酮(大力补，甲睾酮龙，去氢甲基睾丸素)	片剂，1 毫克、2.5 毫克、5 毫克	口服

症，早产儿，生长发育迟缓，侏儒症(身体过分矮小)，严重营养不良，食欲不振，蛋白质缺乏症，慢性腹泻，不宜手术的乳癌，肾功能衰竭，年老多病，白细胞减少症，血小板减少症，急、慢性肾炎，红斑狼疮及其他严重消耗性疾患，作为一种旨在强身的辅助治疗。

(六) 性激素制剂及其在临床上的应用

表 9 列举了常用的性甾体激素避孕药,表 10 列举了雄激

表 11 常用性激素制剂

种 类 和 名 称		剂 型 和 规 格	给 药 途 径
孕 激 素	黄体酮(孕酮)	针剂, 1 毫升 10 毫克、20 毫克	肌肉注射
	安宫黄体酮(甲孕酮)	片剂, 1、2、4 毫克	口服
	甲地孕酮(妇宁片)	片剂, 1、2、4 毫克	口服
	炔诺酮(妇康片)	片剂, 2.5、5 毫克	口服
	长效黄体酮(己酸孕酮)	针剂, 1 毫升 125、250 毫克	肌肉注射
	复方黄体酮	针剂, 2 毫升, 含苯甲酸雌二醇 1 毫克, 黄体酮 10 毫克	肌肉注射
	三合激素针	针剂, 1 毫升, 含黄体酮 12.5 毫克, 苯甲酸雌二醇 1.25 毫克, 丙酸睾丸酮 25 毫克	肌肉注射
雌 激 素	乙炔酚(己烯雌酚)	片剂, 0.5、1 毫克 针剂, 1 毫升 1、2 毫克	口服 肌肉注射
	己烷雌酚(二酚己烷)	片剂, 1、2 毫克 针剂, 1 毫升 1、5 毫克	口服 肌肉注射
	苯甲酸雌二醇	针剂, 每毫升 1、2、5 毫克	肌肉注射
	乙炔雌二醇(炔雌醇)	片剂, 0.0125、0.05、0.005 毫克	口服
	甲己烯雌酚	针剂, 2 毫升含 12 毫克	肌肉注射
	雌三醇	片剂, 1、5 毫克 针剂, 1 毫升 10 毫克	口服 肌肉注射
雄 激 素	丙酸睾丸酮	针剂, 每毫升 10、25、50 毫克	肌肉注射
	甲基睾丸素(甲基睾酮)	片剂, 5 毫克	口服或舌下含化
	苯乙酸睾酮(长效睾丸素)	针剂, 每支 10、20 毫克	肌肉注射
	睾丸素小片(睾酮小片)	每小片含 75 毫克	每 6 周皮下植入一片

素衍生物蛋白同化激素。下面归纳一下目前临床上作为性激素使用的常用雌激素、孕激素和雄激素制剂(表 11)。

上面列举了那么多性激素制剂,并提到它们在多方面的应用。决不是提倡滥用性激素。本书讲的是性激素,所以只说到在哪些疾病情况下可以用性激素,这并不意味着那些疾病的根本的或主要的疗法就是性激素治疗。

激素疗法是很复杂的事情。特别是性激素,在体内要求非常微妙的平衡,因此,使用起来就更要注意。

同一种药物,给在体内原有性激素水平不同的人身上,效果就可能不同甚至相反。

同一种药物,不同剂量,效果也不一样。例如,己烯雌酚每日用 0.5—1 毫克,可促进子宫发育,每日用 3—6 毫克,可使子宫内膜增生,有制止子宫出血的作用。

给不同的病人治不同的病,要用不同的量,不同的服法。

而且,孕激素、雌激素不但不能随便吃,开始吃了也不能随便停,不按规定乱停药,就可能出现子宫出血。

弄得不好,吃性激素类药物就会出现副作用,女的雄激素用多了,会“男性化”,男的雌激素用多了,会“女性化”;就是男的用雄激素,女的用雌激素,用多了,也会扰乱身体的激素平衡,出现某些功能亢进和没有预想到的有害影响。

就连蛋白同化激素,也不是什么安全的营养药。它有轻微的男性化作用,妇女使用后可能会引起长胡须、长粉刺、多毛、声音变粗、阴蒂肥大及闭经或月经紊乱等副作用。而且,无论男、女,长期使用可能出现水肿,甚至损害肝脏,引起黄疸

和肝功能障碍。

当然，也决不是说性激素制剂是一类多么可怕的药。只要用得合适，它们是很有效的，也是很安全的。

总之，性激素制剂必须在医生的正确指导下应用，不宜自己随便吃。正因为这样，在这本小册子中，只提供了一些基本知识，而有意略去了性激素制剂(包括甾体避孕药)实际应用方法上的细节，把这些留给临床医生针对每个使用者的具体情况去具体指导。

(七) 性激素在畜牧业中的应用

前面讲的有关人体性激素的分泌、生理作用、化学结构、药物制剂及其实践应用的要点，基本上也适用于动物(当然也有些差别)。因此，性激素在畜牧业实践中也有着广泛的作用。这里，作一点简单的介绍。

繁殖和泌乳是畜牧业实践中的基本要求。无论农耕用(牛、马等)、运输用、军事用(马等)、经济用(皮毛等)和食用(肉食和乳食品等)，特别是食用，都要求禽、畜繁殖(就乳牛等来说还有泌乳)得又多、又快、又好、又省。

性激素在这两方面都有重要应用。

在繁殖方面，雄激素的应用主要在雄性动物生殖机能不全的治疗，和促进雄性动物的性欲，治疗阳痿，以利交配，并可用于治疗去势牛、马役力的早衰，母鸡抱窝时可用丙酸睾丸酮醒巢；雌激素主要用于促进母畜发情，增加人工配种的机会，

对于排卵正常但发情不好的牛、羊、猪效果较好。还有人介绍，对健康母畜，在卵泡生长达到顶点时，应用己烯雌酚等雌激素制剂，能促进排卵和发情，提高受精率。

用雌激素催母畜发情这一点，与人类不同。在人类，假如承认性激素对性欲的影响的话，也是指雄激素，在男、女两性的性欲中起作用的都是雄激素。但在畜类，雌性动物的发情，虽然也受雄激素的影响，但，主要起作用的乃是雌激素。例如，母驴注射雌激素后，80%以上表现出性兴奋症状，注射后6小时左右，即出现性欲和明显的发情征候。当然，光是注射雌激素，并不能使卵巢排卵，但这种利用雌激素来动情的办法仍有其实用价值，因为即使在应用之后头1—2个性周期不排卵，而在以后则由于使正常性周期得到恢复，而可发情、排卵交配受孕。虽然，用促性腺激素可以促进排卵，但有时会使卵巢出现囊肿，然后，还可发展为“慕雄狂”，反而引起不育。

“慕雄狂”多见于牛、马、驴，羊和猪也可发生。是因为未排卵的卵泡成为囊肿，分泌大量雌激素，使母畜性欲特别旺盛，母牛则表现为屡配均不拒绝，但并不受孕，极度不安，目露凶光，拴它，则力图挣脱，大声轰鸣，放入畜群，则使全群不得安宁，同时因过度兴奋而食欲减退，消瘦，被毛粗乱，产乳量降低，乳汁味道不佳，煮沸时发生凝固。

黄体酮对于卵巢囊肿和慕雄狂有很好的效果。给慕雄狂的母牛注射黄体酮，每天（或每隔一天）50—100毫克，连用2—7次，总量200—700毫克，注射2—3次以后，病畜性兴奋

及慕雄狂症状完全消失，经过十余日或二十余日恢复正常发情，并且排卵、配种，可受胎。

在鸡，黄体酮可诱发排卵。每只母鸡注射 1 毫克黄体酮，可引起 95% 的母鸡出现排卵。

还有一种引起母畜不育的毛病，叫“持久黄体”，乃是由于各种原因使卵巢黄体异常地持久而不退化，常见于母牛，可用注射雌激素来治疗。

雌激素还可用于治疗卵巢机能减退，卵巢萎缩，分娩时子宫阵缩微弱，分娩后子宫恢复延缓等症。

很有意思的是，雌激素还可直接用来使家禽和家畜肥育。

例如，在公鸡头皮下埋藏己烯雌酚 15—30 毫克（所谓“化学去势”），可以增重 10%，肉质改善。在肉牛、肉羊的耳根部埋藏己烯雌酚 60—240 毫克（或皮下注射 80—140 毫克），能促进肥育及饲料利用率。也可以把己烯雌酚作为饲料补充物质。例如，在牛、羊饲料内充分混合己烯雌酚（牛每头每日 5—10 毫克，羊每头每日 2 毫克），能使动物利用质量低的粗饲料而获得良好的增重及肥育效果，给己烯雌酚的比不給的平均增重 10%。一般喂饲 3—4 个月，屠宰后，动物肌肉、内脏并不会残留雌激素。

在泌乳方面，应用雌激素埋藏皮下的方法，可使不育的或尚未生产的母畜，促进其乳腺的发育而引起人工泌乳，对正在泌乳的母畜也有良好作用。

性激素在医学临床上的应用中已经讲到的，例如蛋白同化激素用于组织分解强烈的急、慢性疾病、用于促进创伤和手

术后的修复、用于营养不良等疾病；黄体酮用于安胎、治疗习惯性流产、先兆流产，等等，也同样在畜牧兽医实践中应用。苯丙酸诺龙还能治疗牛酮血病和羊妊娠毒血症，使病畜恢复食欲、降低血液中酮体的含量，改善身体状况，这一治疗作用的机理现在还不清楚。

应该指出的是，畜牧兽医实践中，应用促性腺激素释放激素于马、牛等的排卵，应用前列腺素于促进牛、羊同步发情和奶牛持久黄体不育症等，也有显著的效果。但，这些激素的应用超出了“性激素”的范围，此处从略。总之，对于包括性激素在内的“生殖激素”的研究，既有很大的理论意义，也在医药、畜牧业实践中有着广泛的应用，对于疾病防治、人口控制和国民经济都有积极的作用。

六 展 望 未 来

近十余年来,已开始对性激素的作用机理,在细胞水平和分子水平上来加以深入的研究,获得了可喜的新进展。

想一想,就会提出这样一个问题:

性激素是在血液中循环全身的,而胃肠、支气管、膀胱等处都有平滑肌,为什么雌激素、孕激素到达子宫、输卵管可以促使它们的发育、控制它们的活动,同样的雌激素、孕激素,到达胃肠、支气管、膀胱,却不致使它们也像子宫平滑肌似的增长起来呢,也不使它们的粘膜像子宫内膜似的增生、分泌起来呢?

这就是激素对它的靶子器官作用的特异性问题。

原来,在子宫、输卵管等靶子器官有着特殊的性激素的受体存在,而在胃肠等器官,就缺乏性激素的受体。

例如,1959年,英国放射生物化学家格拉斯科克(R. F. Glascock)等首先在羊身上证明子宫对雌激素具有显著的亲和性。1960年和1962年,美国生物化学家詹森(E. V. Jensen)等,在大鼠身上证实了这一发现。他们用放射性标记的激素证明靶子器官含有特别的能与雌激素结合的成分——即“受体”,后来还证明,阴道、腺垂体等处也对雌激素有很大的亲和性,能保持高浓度的放射性雌二醇;而有一些抗雌激素化

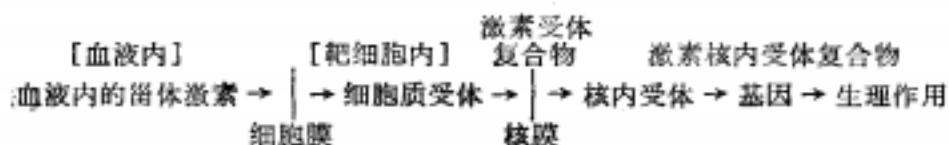
合物(如克罗米芬等),则能阻止靶组织对雌激素的摄取;但睾丸酮、黄体酮则不能阻止这一结合,说明雌激素、雄激素和孕激素各有其特定的受体。

一些疾病也证明了这一点。例如,所谓“睾丸女性化综合症”,患者遗传上的性是男性,性染色体组型大都为“XY型”,性染色质皆为阴性,性腺上的性也是男性,体内有睾丸(但未降至阴囊),也能分泌雄激素,但是由于靶子器官(生殖道和外生殖器)对雄激素的接受发生障碍(1974年肯南[B. S. Keenan]首先报道完全性睾丸女性化病人靶细胞胞浆中的高亲和力双氢睾丸酮受体显著降低),雄激素起不了作用,患者的外生殖器竟与女性一样(属于“男性假两性畸形”),阴茎短小、萎缩,犹如阴蒂,尿道下裂,犹如尿道口、阴道前庭,男性副性征不显,容貌、体态完全象女性,往往被误认为女性,并按女性生活,除去因为“原发性闭经”或因进行手术时偶然发现隐藏体内的睾丸外,很少会怀疑到患者实际上不是女性而是男性。这就说明,靶子组织的受体系统的正常机能,对于实现性激素的生理作用是多么重要。由于这种病人是雄激素受体的缺失、减少或异常,因此即使早期发现,给予注射或口服雄激素制剂,也不可能收到多大的疗效。所以,这种病人目前的治疗通常是将其睾丸切除,按女性对待,并以雌激素疗法维持其女性特征。

现在,已大体搞清楚,性激素的受体乃是具有特定结构的蛋白质,并正在提取、研究各种性激素的“受体蛋白”。

对于性激素来说,这种受体存在于靶细胞的细胞质内。也

就是说，乃是“细胞内受体”(也叫“细胞质受体”或“细胞浆受体”)。这与蛋白质、肽类激素的受体位于细胞膜上(称为“细胞膜受体”)是不同的。细胞内受体乃是可溶性蛋白质，对热不稳定，可被蛋白酶破坏。子宫肌内的雌激素受体蛋白分子量约为 200,000，它们常以聚合的形式，或与其他蛋白质结合而储存于细胞质中。黄体酮受体蛋白，可分为 A、B 两个亚单位，分子量分别为 110,000 及 117,000，各有不同的氨基酸顺序，两者聚合在一起。现已知道，卵巢分泌的雌二醇，有受体的靶组织是子宫、输卵管、乳腺、垂体、下丘脑等处，睾丸分泌的睾丸酮，有受体的靶组织是前列腺、精囊、副睾、肾脏、肌肉、睾丸等处。性激素可能能够自由地进入细胞膜(也可能有特殊的运转方式)，而与细胞质内的受体蛋白结合形成“激素受体复合物”，再通过核膜，在核内与“核内受体”结合形成复合物后，才表现出激素的作用。这种作用可能在于减弱染色体的脱氧核糖核酸-组蛋白结合，增强基因的活性，从而促进核糖核酸和蛋白质的合成、影响酶的活性，实现各种性激素的具体生理作用。这就是美国生物化学家高斯基(J. Gorski)和詹森等在 1967、1968 年提出的甾体激素“二步作用机理”：



对激素受体的研究的发展，将扩充人类对性激素和生殖过程的认识。例如，近年来，发现雌激素对卵巢中促性腺激素受体的影响，在月经周期的排卵和黄体化中起关键性的作

用。原先已知,在月经周期中,两侧卵巢同时有大量的卵泡发育,但最终一般只有一个卵泡发育成熟并排卵,多数卵泡在发育到一定阶段后就发生闭锁。这一现象提示,不同卵泡对促性腺激素(卵泡刺激素和黄体生成素)的反应性不同。近年的研究证明,这一反应性与卵巢内细胞受体的种类和数量有关。在卵泡生长的各个阶段,卵泡刺激素都能结合于颗粒细胞,但是对卵泡刺激素的反应性则因雌二醇的含量而有明显的差异。生长发育较大的卵泡,雌激素(雌二醇)的含量较多,能够增加卵泡刺激素受体的含量,提高卵泡对卵泡刺激素的摄取,并提高颗粒细胞对卵泡刺激素的反应性。雌激素与卵泡刺激素的共同作用,又能使颗粒细胞的黄体生成素受体数量明显增加。就这样,使得生长发育较大的卵泡最终发育成熟并发生排卵,进而黄体化。

随着对性激素受体蛋白及其在细胞内的作用方式的研究等的发展,就有可能找到一些有效的药物,能特异性地阻断子宫等靶器官受体和雌激素、孕激素的结合,那末,就有可能发展出一种理想的控制生育的新药物。

这种新药,无论是怀孕了还是没有怀孕的妇女,都可以口服,而且没有或者几乎没有什么副作用,有生育力的妇女,并不需要经常服药,仅当一旦出现月经过期,譬如说过期10—15天吧,不必经过医生,她就自行服一片药(药可以事先发给采用这种控制生育方法的妇女),结果,就来了月经(所谓“诱导月经”),所以这种药又叫“月经诱导剂”、“月经调节剂”或“通经避孕药”,假如并未受孕,也就算是一种医疗措施,治疗了她。

可能要出现的“闭经”；假如真是受了孕，那时还很微小的胚体，就一泻而出(所以又称“子宫泻剂”)，通过这样一种简直很难称为流产(对受孕的服药者来说)的流产(所谓“微流产剂”)，把妊娠完全阻断，既避免了每天服药的麻烦和副作用，也避免了人工流产等手术的损伤，即使不采用任何其他避孕措施，一个妇女在一年中可能受孕的机会也不过三、五次，也就是说一年中不过服三、五片药。这不是一种理想的生育控制方法吗？

是的。国内、外很多计划生育措施的研究工作者都预计这是一种好办法，如有可能实现的话，它将被列入所谓“第三代的避孕药”。

大家知道，对于早期妊娠的维持，雌激素、孕激素的正常作用是必不可少的。假如阻断了雌激素、孕激素的作用，妊娠自然就不能维持，而可以不干扰身体其他功能，完全地终止妊娠。当然，这种抗早孕药物，并不一定非通过阻断性激素与受体结合这一条途径，也可以通过作用于绒毛膜促性腺激素的产生或阻止它发挥作用；也可直接作用于卵巢黄体，使黄体溶解，因而就不能产生为维持早期妊娠所必需的雌激素、孕激素而达到这一目的，等等。近年，已试用前列腺素作为这种抗早孕的计划生育药物，获得了一定的成功，也还有一定的问题有待解决。国内、外正有许多研究人员正在寻找更价廉、更方便、更少副作用、更高效、更易推广的新型口服抗生育药物。例如，1982年报道，法国和瑞士一些科学家合作，研制成功一种避孕新药 RU486，这种药既可达到避孕的目的，又

可中止早期妊娠具有长效、简便、可靠的特点。这种药物乃是七十年代初法国博利厄教授便着手研究的一种“抗黄体酮”的衍生物，经过数百次改变结构，得到了这种效果很好的新药。年初，在日内瓦妇产医院进行临床试验，收到了避孕全部成功和早期流产绝大部分成功的效果。这一新进展在各国引起了广泛重视，世界卫生组织（WHO）对此也很关注，准备为该药的试验、推广提供合作和资助。计划在世界卫生组织和联合国人口活动基金的赞助下，进行较大规模的试验，研究如何针对不同情况，使用不同剂量，以达到百分之百的可靠效果，预计整个试验要进行三年左右的时间，研究者们希望 RU486 对全世界妇女都能适用，让科学为人类增殖的自我控制服务。

简单说来，RU486 的研制乃是“抗激素”（antihormone）研究的一项新成就。抗激素乃是指一些能减弱或对抗某种激素的生物学作用的化学物质。就性激素的抗激素来说，包括“抗雄激素”、“抗孕激素”、“抗雌激素”三类。抗雄激素，有的是甾体物质，例如近年合成的“氯羟甲烯孕酮”（cyproterone），能竞争性地抑制靶器官中睾丸酮受体的形成，螺旋内酯（spiro-lactone）和氰酮（cyanoketone）能抑制睾丸的 5β -羟甾还原酶，这种酶乃是睾丸酮生物合成中不可缺少的，故而可以抑制睾丸酮的形成；有的是非甾体物质，例如氟化酰胺（flutamide），可以拮抗雄激素的作用。抗孕激素，由于它可以作为理想的“月经诱导剂”（微流产剂）在控制生育中有很大的意义，近几十年来人们一直在致力探索，近年来研制成功的甾体化合物 R_{2323} 和 RMI_{12935} ，都具有明显的抗孕激素作用，但 R_{2323} 的作用不够

强, RMI_{12396} 的作用不够特异, 都不能成为理想的抗生育剂, RU486 的出现, 是一个新的突破。抗雌激素剂, 如克罗米芬, 二羟苯链烷 (dihydroxyphenylalkane) 的衍生物等, 在不同程度上可对抗雌激素的作用。总的说来, 抗性激素的研究还只是处在初始阶段。这方面的研究前途广阔, 可以从下丘脑、垂体、性腺、性激素、靶细胞受体等不同水平、不同途径来探求有效的抗性激素物质。合成一些高效的、特异的、安全的抗性激素(尤其是抗黄体酮)物质, 对于发展控制生育的新措施和提高对某些疾病的防治效果, 都具有很大的意义。

由于性激素在胚胎发育中具有重要作用, 随着胎儿内分泌学、现代遗传学和“遗传工程”(引入外源性脱氧核糖核酸或基因以控制遗传过程)、胚胎性别的早期诊断和胚胎畸形的发生机理及其胎内早期诊断等方面的研究的进展, 将来也许能够有效地防止性别及其他畸型和遗传病的出现, 甚至也能有效地控制胚胎的性别, 为计划生育提供更大的方便。

由于性激素的广泛生理作用, 在已有的多方面实践应用的基础上, 将来在医学、畜牧业等方面应用性激素的可能和效果一定会扩大。特别是人们已经注意到严重威胁人类生命的两种疾病——心血管疾病和癌瘤和性激素有一定关系, 这方面的研究一定会得到发展。既然性激素和脂类代谢等有密切关系, 又已观察到性激素正常平衡的紊乱, 可导致动脉粥样硬化和冠心病, 并且, 在实践中曾见到某些性激素制剂的合适用量对心血管疾病的预防或治疗作用, 目前, 还有人认为性激素和心脏病的关系的发现“可以根本改变医学上探索心脏病发

作原因的方向”，那末，至少我们可以相信，对性激素及其与体内其他物质的相互作用的进一步研究，将有助于人类克服心血管疾病。多年来就传说雌激素等有诱发某些肿瘤的作用，同时，也发现雌激素、雄激素和孕激素均可使某些癌瘤缓解，对于这些现象的阐明，也许对人类征服癌瘤能作出某种贡献。最近，还有人认为，绝经后乳腺、卵巢的性激素受体减少，因而细胞的代谢和生长减弱，将来防止衰老过程的方法，也可能在于采取措施改善细胞内性激素的受体。这就为延年益寿提供了一条新的研究途径。例如，美国国立老年学研究所所长巴特赖发表谈话说，研究所对 1200 个不同年龄的人（从少年、青年、成年直到 90 岁以上的老年人）进行全面的研究，观察他们的机体活动、情态、习惯和行为，以便探索使人的寿命能达到自然期（平均为 110 岁左右）的科学方法。在研究中，特别注意到一种性激素，叫做“脱氢表雄酮”，它在动物身上作实验时，明显地起到延缓衰老过程的作用。虽然对脱氢表雄酮在人体中真正的功能还缺乏了解，但是很明显，它随着年龄的增长而减少。

总之，对性激素的作用及其机理的进一步发现，将使人类更深刻、更全面地认识人类的性生殖过程，更好地实现控制生育这一极为重大而迫切的任务，将在人类征服疾病、改善体质、增进健康的长期斗争中提供新的帮助，将有利于人类向自由王国的迈进！

统一书号: 13031·2435

定 价: 0.75 元

本社书号: 3335·13-10

科技新书目: 59-19