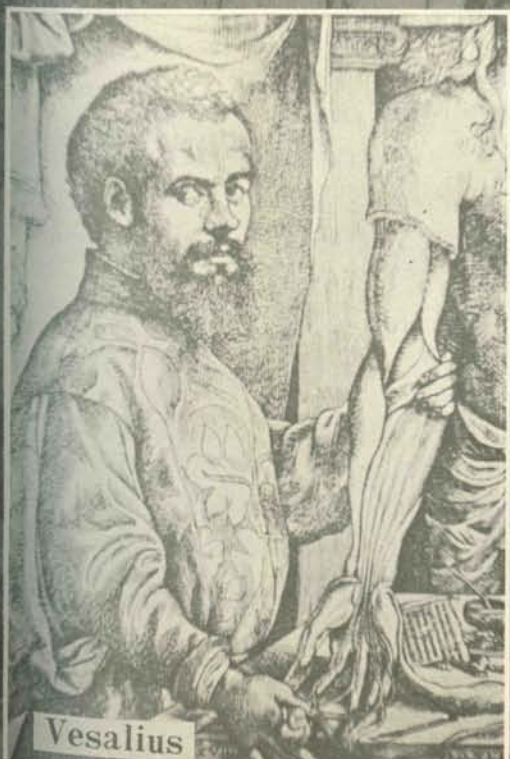


內分泌學

發展史

— 許榮宏 —



從醫學的發展來看，內分泌學可以說是一門很新的科學，直到近百年來，人們才對它有相當的認識。但是有關此方面思想的萌芽，則可追溯至十七世紀。F. Ruysch（以發現淋巴管的瓣膜而聞名）於1690年提出一個假說，他認為甲狀腺的功能可能是把某些重要的物質注入血流。到了一七七五年，Theophile de Bordeu於他的著作 *Recherches sur les maladies chroniques*（慢性疾病的研究）中假設，身體的許多部位能釋出物質影響其它部位。他以去勢的結果來支持他的理論。雖然他的觀點只是一種推想，並無實驗證實，一般仍然認為 de Bordeu 是內分泌學的創始者。

一直等到1845年，A. A. Bert-hold才做第一個實驗證實內分泌的存

在。很早即知公雞去勢後，能導致雞冠的萎縮，但 Berthold 把睪丸移植到雞的另一個部位，萎縮便不會發生。這個傑出的觀察竟完全被忽略，一直到六十年以後才有人重新注意到當年 Berthold 的論文。1855 年 T. Addison 描述一種病，其特徵為貧血、胃腸障礙及皮膚色素沉著，並發現其與腎上腺疾病有重要的關連。這就是有名的 Addison 氏病，但當時對腎上腺的功能仍全然不知。同年，Claude Bernard 首先提出 *sécrétion interne* (內在分泌) 這個名詞，他認為肝臟於外分泌產生膽汁，於內分泌則產生血糖。這個觀念在今天看起來，雖然是不正確的，但由於這一觀念的提出，終於導致豐碩的結果。

1856 年 Brown-Séquard 對動物作腎上腺切除，他的結論是腎上腺乃動物生存所必需。雖然現在認為當時大部分動物可能死於手術後休克或敗血症，但他的實驗為以後更多更深入的實驗立下了一個良好的先例。到了 1902 年 W. M. Bayliss 以及 E. H. Starling 終於有了重大的發現，他們研究胰液由胰管流入十二指腸的機轉。很久以前即知若無酸性胃容物進入十二指腸，胰液是不會流入的，並且認為這種流動受神經的控制。事實上神經的控制是存在的，但並非全由神經控制。Bayliss 和 Starling 發現當酸性胃內容物通過賁門，腸粘膜能分泌出某種物質進入血流，到胰臟刺激其分泌。這種物質他們稱為 *secretin* 胰泌素。胰泌素乃是這些被稱做內泌素的物質中，第一個被分離出來的。內泌素 (Hormone 希臘文為 *I excite*) 這個名稱乃是 Starling 的一位朋友為其命名，而 Starling 於 1905 年在皇家生理學院演講中首次使用。就這樣以後，內分泌學的進展一日千里，由幾乎一無所知，發展到如今錯綜複雜的一門醫學分支。

一向被認為是內分泌腺主宰 *master gland* 之前腦垂體，現在發現受

到另一更高階層的控制，即中樞神經系統經由腦垂體門脈循環而影響其分泌之釋出。但這個一度曾被 Cushing 形容為 "The Conductor of Endocrine Orchestra" (內分泌樂隊指揮) 的腺體，其地位仍是不容忽視的。它的切除能引起多重廣泛的影響，造成所有內分泌腺功能的低下。其發現的歷史頗有興趣，故現在就以腦垂體為例，敘述內分泌學的發展。

腦垂體 *pituitary body* 位於顱腔的最深部，受到最嚴密的保護。*pituita* 本意為 *phlegm* 痰，因為 Aristotle 氏 (西元前 384-322 年) 認為心臟乃是智慧的中樞，而大腦的作用在於冷卻心臟，防止其過熱。而冷卻過程則受到腦垂體分泌痰液的影響。到了十六世紀解剖學之父 Vesalius (1514-1564) 對腦垂體解剖作了詳盡的描述。他仍接受 Aristotle 錯誤的教條，為這種實際上並不存在的分泌物擬出一條通往顱外的通道，他認為 *pituita* 經由下視丘漏斗體到嗅索，通過篩狀骨的篩狀板到鼻子去。這種觀念受到普遍的接受，直到 1655 年才為 C.V. Schneider 所駁斥。他描述了鼻內膜 *Tunica mucosa nasi* (Schneider's membrane) 發現和篩狀板並不相通。五年後，他證實了他的觀點，即嗅索只不過是一條腦神經罷了。腦垂體由數部分組成，並有不同的胚胎來源。於顯微鏡下，前葉並可發現有三種不同的細胞，即不嗜色性細胞、嗜酸性細胞和嗜鹼性細胞，Rasmussen (1833-77) 並指出其比例為 52:37:11 (不嗜色性細胞現認為嗜兩性者 *amphophil*)。A. Gemelli 於 1908 年並假設三種不同細胞各有其功用，但實際上到此時對其真正生理仍茫然無知。

雖然腦垂體只是一個重不足一克 (0.6g) 的小腺體，但其分泌的激素就現在所知已有 9 種之多 (但到一九二〇年代初期還認為只有 2 種)，其功能更是千變萬化。以下試就腦垂體

所分泌的各種激素，分別敘述其發現經過及其生理病理的觀念之演進。

一、腦下垂體前葉

1. Growth Hormone (GH) 生長激素：

1886 年 P. Marie 曾描述 2 個病例，其特徵為某些部位骨骼的過度生長，特別是下頷、顏面骨、手掌和足部，而且病人舌頭粗大，毛髮粗而油膩，使人想到逆演化成大猩猩，此即肢端肥大症 *acromegaly*。以後之 P. Broca (即大腦語言區發現者) 檢視 P. Marie 所述的病例，發現病人鞍鞍 (即腦垂體所在陷窩) 皆有擴大，故很早即知肢端肥大症為腦垂體的異常，可能是腺瘤或過度生長所引起的。1900 年 P. Benda 證明此瘤乃是嗜酸性細胞所組成。

有些人異常高大是一種病態的表現，這就是巨人症 *gigantism*。E. Brissaud 和 H. Meige 於 1895 年認為巨人症是生長時期發生的肢端肥大症，而肢端肥大症則是成人的巨人症。兩者乃同一種病，只是發生的時期不同而已。同年美國的 W. Hutchinson 指出巨人症和腦垂體腫瘤的關係，並認為腦垂體為全身的生長中心，至此三者的關係始獲澄清。一九二一年 H. M. Evans 和 J. A. Long 對老鼠

Thomas T. Addison



重複注射前葉液，可造成巨鼠症，但口服並無效，於胃中 GH 可被破壞。至一九四四年李卓皓博士和 H. M. Evans 終把 GH 分離成結晶形，其功效極強，只須注射 0.01 mg 即能造成巨大的老鼠。現在更發現它的功用不僅在調節骨格的生長，並終生對全身的同化作用有甚大的影響。其釋出受下視丘的控制。

2. Thyroid-stimulating Hormone (TSH) 促甲狀腺素

1889年 N. Rogowitsch 首先觀察到甲狀腺切除後，可產生腦垂體增生。1922年 P. E. Smith 發現腦垂體切除後，甲狀腺會萎縮，對氧氣消耗量亦相對減少。但若給予腦垂體抽出液，甲狀腺可復原。至一九二六年 G. L. Foster 並證實前葉切除能降低代謝率，同時注射前葉抽出液於甲狀腺切除的動物並不能上升代謝率。故可獲得一個結論，即前葉作用於甲狀腺，間接控制全身之代謝。現在發現促甲狀腺素是一種醣蛋白，其分泌亦受下視丘的管制。

3. Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) 促腎上腺皮質激素

1926年 P. E. Smith 首先指出：腦垂體切除後，可造成腎上腺皮質萎縮。1932年 H. Cushing 於分析十二個病人的臨床和病理後，成立一個

綜合病徵：顏面軀幹過度脂肪貯積、高血壓、骨質疏鬆、多毛、無經等。

1935年 Cushing 並發現這種病例於前垂葉有嗜鹼性腺瘤。但以後發現 Cushing 氏綜合病徵病源發生於腦垂體的只佔一小部分而已，然而促腎上腺皮質激素的存在已為不爭的事實。以後終為 Collip 於 1943 年分離出來，1952年並加以純化。1956年發現它是一種多肽鏈，並定出其結構。1961年更成功地合成。現在有時和 Cortisone 並用，以治療風濕性關節炎，或用做原發性和繼發性腎上腺功能低下的鑑別診斷。

4. Gonadotropic Hormone 促性腺激素

1898年 L. Comte 首先注意到懷孕時，腦垂體會擴大。一九〇〇年 Babinski 描述過一個十七歲的肥胖女孩，沒有性特徵，只有很小的卵巢，並有腦垂體腫瘤。接著次年 Th. Froelich 亦發現一個病例：一個十四歲的男孩，其性器官發育不全，並由於腫瘤的進行，可見到視力退化。他稱此現象為 Adipose-genital dystrophy (肥胖性生殖器退化)，此即 Froelich 氏綜合病徵。但現在認為主要病變是在下視丘，導致垂體促性腺激素分泌不足而引起的。到了一九一〇年 Crowe、Cushing 和 Hormans 三個人

發現，經由部分垂體切除，可見到生殖器官退化並喪失性機能。1927年 B. Zondek 和 S. Aschheim 把魚的前葉對未成熟野鼠作皮下移植，可使性發育早熟並提早產生第二性徵。至此腦垂體有促性腺功能始告確定。翌年他們並於懷孕及停經婦女的尿中發現促性腺激素，稱之為 active prolan principle 普育蘭精，於停經者尿中大多為普育蘭 A，有促進濾泡成熟的作用，而於懷孕婦女則為 A 和 B 的混合物，其作用尚能使濾泡黃體化。一九三三年 Fevold 終於藉著電泳法和超高速離心法把 A 和 B 分離出來，亦即是促卵泡成熟激素 FSH 和促黃體發生激素 LH。現在證明兩者亦存在於男性，FSH 可促進精子生成，LH 則使睪丸間質細胞分泌雄性激素（故又稱 testicular interstitial cell stimulating hormone ICSH）。一九六一年 Gemzell 首度將促性腺激素用於治療婦女因卵巢功能不足所引起的不孕症，以後亦施於隱辜症，皆頗有績效。

Lactogenic Hormone (LH) 催乳激素：亦被列為促性腺激素中的一種。一九一一年 I. Ott 和 J. C. Scott 發現前葉有催乳作用——即懷孕時乳腺增加，乳汁分泌增多。至一九三三年 O. Riddle 把它分離出來，並命名為 prolactin。他並以鴿子嗉囊腺做試驗，發現只要微量的 LH 便能使嗉囊重量增加。現在發現催乳激素由後下視丘控制，此區的損傷，能造成病理性大量泌乳。

5. 泛腦下垂體機能低下症

(a) 青春前期：一八八六年 J. Hutchinson 和 一八九六年 H. Gilford 曾描述過相同的病例。本症的特點為矮小症和性發育不正常，但其心智發育則為正常，可能於青春之前死於早衰 progeria。他們並認為和腦垂體損傷有關，以後發現常伴有上韃鞍囊腫和顛咽管瘤，因而破壞垂體，造成廣泛性功能低下。

C. Bernard



E. H. Starling



(b)青春期後：一九一四年M. Simmonds描述一個虛弱、消瘦、怕冷和性機能衰竭的病例。死後解剖發現腦垂體前葉萎縮呈纖維變性，病人曾有過產褥熱，前葉由於主要動脈有栓塞而引起壞死，以後Simmonds又找到因結核和梅毒引起的相同病例——此即Simmonds氏病。25年後Sheehan又提出以其名命名的綜合病徵，雖同樣是泛腦垂體功能低下，但它主要發生於分娩後婦女，於生產時，因失血導致低血壓，而引起垂體循環廣泛性痙攣和血栓形成。在正確診斷前，產婦常被認為是精神神經病，漸漸出現嚴重的前葉機能不全，依序發生性腺、甲狀腺和腎上腺功能的障礙。現在對於這種病人大多施以腦下垂體激素替換療法。

二、腦下垂體中葉

Melanocyte Stimulating Hormone (MSH) 黑色素細胞刺激素，一九三二年Zondek首先從中間葉發現一種激素，可調節低等脊椎動物的皮膚色素反應，他稱之為intemedin (垂體中葉激素)。它控制黑色素細胞melanocyte的細胞質突起內黑色素顆粒的分佈，因而改變了兩棲類皮膚的顏色。在哺乳類功能不清楚。在一九六四年其化學結構為Dixon所定出，他發現MSH與ACTH的構造

很相似，故ACTH有MSH的作用，此現象可見於Addison氏症病人的過度色素沉着。一九六四年Lerner於人體皮下注射大量的MSH，發現可加深膚色。現一般認為其功用可能為促進黑素形成。

三、腦下垂體後葉—神經腦下垂體

有關此方面的疾病，早在一七九四年J. P. Frank曾注意到一種疾病，病人能排出大量的小便，但不含糖分。得此病的兒童可於24小時內失去重於本身體重的水分，此即後來所稱的尿崩症。但以後便沒有類似的觀察，一直要等到一八九四年Oliver和Schafer指出，若把整個腦下垂體作成的乳狀液作靜脈注射，可造成血壓急速上升。主要的作用是末梢血管的收縮，並伴隨有心跳的減慢和收縮力的加強。1901年R. Magnus和E.

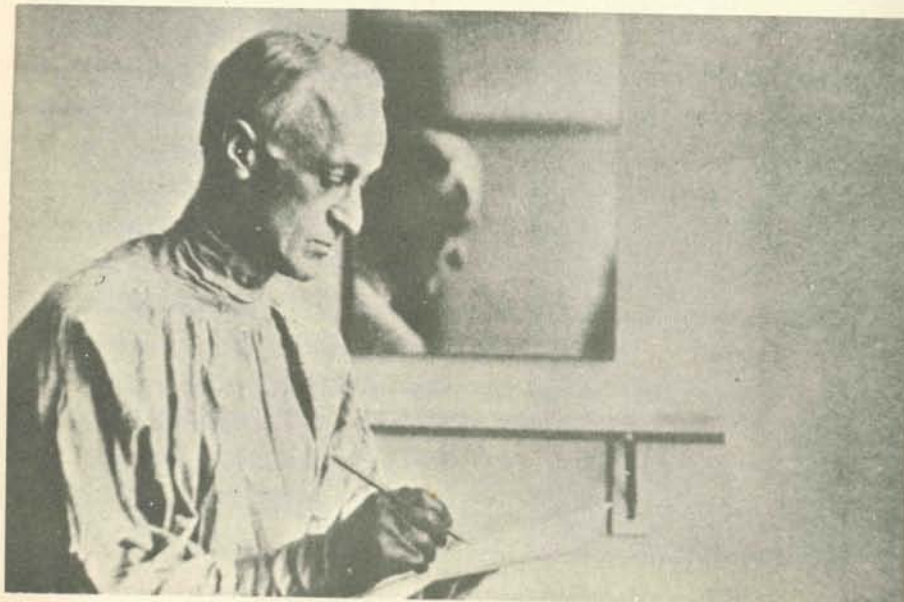
A. Schafer觀察到後葉的抽出液有暫時性的利尿作用，但以後證實只發生於某些情況。它的正常作用乃於腎小管，阻止利尿的發生，故其含有抗利尿的成分：即Antidiuretic Hormone (ADH)。1913年J. Camus和R. Roussay報告第三腦室底部的損傷能造成多尿，但真正損害可能在於下視丘的神經核，1938年Fisher, Ingram和Ranson證明在下視丘的一些神經核和腦下垂體後葉的機能方面

關係密切。後葉除了上述增壓及利尿作用外，1906年H. H. Dale發現對早期懷孕的子宮若預先用麥角Ergot製劑處理過可逆轉腎上腺和交感神經的刺激作用，但用牛之腦垂體抽出液注射，子宮仍可收縮，故得到一個結論，即後葉作用不同於腎上腺素，有其獨特的催產作用。一九二〇年H. W. Dudley把後葉分成兩種成分：增壓素Vasopressin (亦即抗利尿激素ADH)和催產素Oxytocin。一九四九年Bargmann證實下視丘的上視神經核和側腦室核的神經細胞，含有分泌顆粒，可經由軸突運往後葉，而後葉只不過是一個貯藏所罷了。一九五四年du Vigneaud及其同事成功地合成催產素和增壓素。這些可觀的成就使我們對神經腦下垂體的了解更跨進了一大步。

以上由於篇幅所限，只能作重點介紹，但已略述了近百年來內分泌學的發展和思想的轉變。近年來內分泌學更是全世界最熱門的研究課題，配合了分析技術和儀器的進步，其發展更是日新月異。在臨床上的應用，也已獲得很可觀的成績。緬懷前人的辛勤耕耘，或能使我們得到一些新的启示吧。

參考文獻

1. Astwood, E. B. "Hormones and Hormone Antagonists" The Pharmacological Basis of Therapeutics p. 1464-1565, 1970.
2. Castiglioni, A.: "A History of medicine" 2nd edition, 1947.
3. Singer, C. and Underwood, E. A.: "A Short History of Medicine" 2nd edition, 1962.



Harvey Cushing