
内分泌疾病临床 诊疗思维



孙香兰等◎编著

内分泌疾病临床诊疗思维

孙香兰等◎编著

图书在版编目 (C I P) 数据

内分泌疾病临床诊疗思维 / 孙香兰等编著. -- 长春:
吉林科学技术出版社, 2016.5
ISBN 978-7-5578-0491-6

I. ①内… II. ①孙… III. ①内分泌病—诊疗 IV.
①R58

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第068816号

内分泌疾病临床诊疗思维

NEIFENMI JIBING LINCHUANG ZHENLIAO SIWEI

编 著	孙香兰等
出 版 人	李 梁
责任编辑	隋云平 端金香
封面设计	长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版	长春创意广告图文制作有限责任公司
开 本	787mm×1092mm 1/16
字 数	560千字
印 张	24
版 次	2016年5月第1版
印 次	2017年6月第1版第2次印刷

出 版	吉林科学技术出版社
发 行	吉林科学技术出版社
地 址	长春市人民大街4646号
邮 编	130021
发行部电话/传真	0431-85635177 85651759 85651628 85652585 85635176
储运部电话	0431-86059116
编辑部电话	0431-86037565
网 址	www.jlstp.net
印 刷	虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-0491-6
定 价 96.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话:0431-86037565

编 委 会

主 编

孙香兰 山东大学附属省立医院

副 主 编

张 勇 山东省医学科学院
山东省内分泌与代谢病研究所

杨 盈 山东省医学科学院
山东省内分泌与代谢病研究所

李淑倩 山东省医学科学院
山东省内分泌与代谢病研究所

王 尧 山东省医学科学院
山东省内分泌与代谢病研究所

孙 英 山东医学高等专科学校

编 者

李茵茵 山东大学附属省立医院

李明龙 山东大学附属省立医院

王 哲 山东大学附属省立医院

陈海燕 山东大学附属省立医院

周 洁 山东大学附属省立医院

毕 叶 山东大学附属省立医院

前 言

20 世纪下半叶起,生物医学科学中的分子生物学、免疫学、遗传学等学科的突飞猛进,促使内分泌学以前所未有的速度迅速发展。新技术以及高灵敏度的分析技术和基因组学、蛋白组学、代谢组学等研究手段相继涌现,新药物与新的治疗方法也应运而生,使内分泌疾病的理论和诊治水准不断提高。在近数十年中,许多大规模、长时期的按循证医学进行的临床试验结果又为内分泌疾病的诊治提供了更科学、更令人信服的依据,使一些长期悬而未决的问题有了比较明确的解释。另一方面,与生活方式及增龄相关的内分泌代谢疾病(肥胖、糖尿病、骨质疏松等)患病率的飙升引发了全社会的关注,加强防治已刻不容缓。内分泌学界学者看到了内分泌领域所取得令人瞩目的成就,同时又面对内分泌代谢病流行的严峻形势,深切感受到编写一部既能反映国内外研究进展,又能紧密结合临床、指导诊疗实践的内分泌学专著甚为迫切、重要。

本书内容涵盖各类内分泌代谢病的发病机制、诊断、治疗,以及内分泌疾病与生长、发育、增龄、免疫、肿瘤等的相互关系。全书参考了大量国内外权威内分泌学专著、同时结合国内外相关研究成果,力求使本书内容具有先进性、代表性,使理论与实践互相引证、融为一体。

衷心希望这本《内分泌疾病临床诊疗思维》的出版有助于推动我国内分泌学临床和科研工作的发展。本书从策划到完稿历经数月,部分章节虽经反复讨论、修改,但由于我们的学识、水平有限,加之编写经验不足,故疏漏或不妥之处恐在所难免,敬请内分泌学专家及广大读者不吝批评指正,提出建议,以期再版时改进,不胜感激。

目 录

第一章 内分泌学总论	(1)
第二章 常见内分泌代谢疾病症状	(13)
第三章 下丘脑、垂体疾病	(27)
第一节 下丘脑-垂体肿瘤	(27)
第二节 颅咽管瘤	(30)
第三节 下丘脑综合征	(31)
第四节 神经性厌食症	(34)
第五节 青春期发育延迟	(36)
第六节 性早熟	(39)
第七节 肢端肥大症与巨人症	(41)
第八节 泌乳素瘤和高泌乳素血症	(44)
第九节 无功能垂体腺瘤	(47)
第十节 腺垂体功能减退症	(51)
第十一节 垂体卒中	(54)
第十二节 淋巴细胞性垂体炎	(54)
第十三节 生长激素缺乏性侏儒症	(57)
第十四节 松果体疾病	(60)
第十五节 空蝶鞍综合征	(65)
第十六节 尿崩症	(67)
第十七节 抗利尿激素分泌失调综合征	(71)
第十八节 垂体功能减退性糖尿病综合征	(72)
第十九节 下丘脑垂体激素不敏感综合征	(74)
第四章 甲状腺疾病	(86)
第一节 甲状腺肿	(86)
第二节 甲状腺功能亢进症	(88)
第三节 甲状腺功能减退症	(98)
第四节 亚急性甲状腺炎	(105)
第五节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎	(108)
第六节 甲状腺结节	(110)

第七节 甲状腺肿瘤	(112)
第五章 甲状旁腺疾病	(116)
第一节 甲状旁腺概述	(116)
第二节 甲状旁腺激素	(118)
第三节 甲状旁腺疾病的诊断和治疗原则	(120)
第四节 原发性甲状旁腺功能亢进症	(130)
第五节 继发性甲状旁腺功能亢进症	(135)
第六节 甲状旁腺功能减退症	(139)
第七节 佝偻病与骨软化症	(146)
第六章 肾上腺疾病	(155)
第一节 库欣综合征	(155)
第二节 原发性醛固酮增多症	(164)
第三节 原发性慢性肾上腺皮质功能减退症	(170)
第四节 嗜铬细胞瘤	(176)
第五节 肾上腺意外瘤	(185)
第六节 肾上腺性变态综合征	(187)
第七节 急性肾上腺皮质危象	(189)
第七章 胃、肠、胰内分泌疾病	(190)
第一节 胃泌素瘤	(190)
第二节 血管活性肠肽瘤	(193)
第三节 胰高血糖素瘤	(196)
第四节 生长抑素瘤	(199)
第五节 类癌与类癌综合征	(201)
第六节 胰岛细胞瘤	(204)
第八章 多内分泌腺病	(206)
第一节 多发性内分泌腺瘤病	(206)
第二节 多腺体自身免疫综合征	(210)
第九章 性腺疾病	(221)
第一节 闭经	(221)
第二节 多囊卵巢综合征	(226)
第三节 女性更年期综合征	(232)
第四节 女性多毛症	(235)
第五节 阳萎	(237)
第六节 男性更年期综合征	(242)
第七节 性发育异常	(244)
第十章 妊娠糖尿病	(257)
第一节 概述	(257)

第二节	妊娠期糖尿病的诊断	(258)
第三节	妊娠期糖尿病孕妇的管理和治疗	(261)
第四节	妊娠期糖尿病孕妇分娩管理	(264)
第十一章	低血糖症	(266)
第十二章	高脂血症和高脂蛋白血症	(270)
第十三章	肥胖症	(280)
第十四章	痛 风	(285)
第十五章	水、电解质和酸碱的生理平衡	(289)
第一节	水、电解质和酸碱的生理平衡	(289)
第二节	体液代谢的失调	(291)
第三节	钾代谢异常	(295)
第四节	钙代谢异常	(299)
第五节	镁代谢异常	(301)
第六节	磷代谢异常	(302)
第七节	酸碱平衡失调	(303)
第十六章	蛋白质与维生素代谢疾病	(308)
第一节	蛋白质-热能营养不良症	(308)
第二节	维生素代谢与调节	(311)
第三节	维生素缺乏症	(313)
第四节	维生素过量与中毒	(316)
第十七章	内分泌代谢疾病相关综合征	(317)
第十八章	内分泌常用临床试验检测及意义	(355)
参 考 文 献		(375)

第一章 内分泌学总论

处理内分泌疾病需要掌握多种不同学科的知识,如中间代谢、生殖生理、骨代谢以及生长发育等。因此,要从事内分泌学就必须先理解激素的分泌与作用及其反馈调节原理等基本概念。内分泌系统的检查主要靠激素浓度测定,从而为临床医生提供诊断依据。如诊断正确,大多数内分泌疾病治疗有效。激素不足引起的内分泌疾病可用生理剂量激素进行替代治疗;而激素过多导致的内分泌病,通常由良性腺瘤引起,治疗方法为手术摘除或用药物降低激素水平。

一、内分泌学的范围

内分泌学的研究对象是腺体及其产生的激素。“内分泌”一词由 Starling 首创,意谓向体内分泌激素,以与向体外或管腔(如胃肠道)分泌激素相区别。“激素”一词源于希腊语,其意为“使之兴奋”,它确切地描述了激素的作用,如引起细胞反应以及通过反馈机制调节生理过程。

与内科学中其他许多专科不同,无法严格按照解剖来界定内分泌系统。经典的内分泌腺——垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺及性腺——通过神经系统、激素、细胞因子及生长因子与其他器官进行广泛联系。除传统的突触功能外,大脑还产生大量肽类激素,一个新的学科——神经内分泌学也因此而产生。垂体激素的分泌主要由中枢神经系统(CNS)通过下丘脑释放因子进行调节。肾上腺髓质和胰岛激素的生成则由周围神经系统调节。免疫系统和内分泌系统间也有密切联系。皮质醇是一种肾上腺糖皮质激素,也是一种强有力的免疫抑制剂。细胞因子和白细胞介素(IL)对垂体、肾上腺、甲状腺及性腺等的功能均有重要影响。常见的内分泌疾病,如自身免疫性甲状腺疾病和1型糖尿病系由免疫监视和免疫耐受功能紊乱引起。较少见的内分泌疾病,如多发性内分泌腺功能减退、Addison病及淋巴细胞性垂体炎等也与免疫紊乱有关。

内分泌系统与机体其他系统在生理过程中的作用相互交叉,有时会使激素的作用不再清晰。例如,激素在维持血压、血容量和外周阻力等心血管系统功能方面有重要作用。血管活性物质,如儿茶酚胺类、血管紧张素Ⅱ、内皮素及一氧化氮等,除了在其他组织中有多种作用外,还与血管张力的动态改变有关。心脏是心房利钠肽的主要来源,后者以经典的内分泌模式促使远端靶器官(肾脏)排泄尿钠。红细胞生成素是一种传统的激素,在肾脏合成后进入血液循环刺激骨髓产生红细胞。肾脏是构成完整肾素血管紧张素轴的必需部分,也是甲状旁腺激素(PTH)、盐皮质激素和抗利尿激素等数种激素的一个主要靶器官。胃肠道产生数量惊人的肽

类激素,如胆囊收缩素、ghrelin、胃泌素、促胰液素和血管活性肠肽,以及许多其他激素。类癌和胰岛素瘤可分泌过量的此类激素,产生相应的特异临床症状。CNS中也合成多种上述胃肠道激素,但对于它们在CNS中的功能尚不清楚。近年在科学研究和临床实践中,对于抑制素、ghrelin和瘦素等新发现的激素,均已按其功能,而非组织起源、结构或作用机制进行了分类和命名。

研究激素受体的特性时,常会意外发现它与一些非内分泌因子有关。例如,生长激素(GH)受体是细胞因子受体家族的一员。介导许多肽类激素作用的G蛋白偶联受体(GPCR),参与视觉、嗅觉及神经传导等多种生理过程。

显然,激素和生长因子在所有器官系统中都有重要作用。虽然内分泌科医生通常不会使用激素或细胞因子去治疗其他专科(如心内科、血液科)的疾病,但内分泌学的原理适用于这些疾病,因而应着重指出内分泌学对多个学科均有影响。

二、激素的性质

激素可以分为五大类:(1)氨基酸衍生物,如多巴胺、儿茶酚胺和甲状腺素;(2)小分子神经肽,如促性腺激素释放激素(GnRH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、生长激素抑制素、抗利尿激素;(3)大分子蛋白质,如胰岛素、促黄体激素(LH)和PTH,由经典内分泌腺产生;(4)类固醇激素,如皮质醇和雌激素,经由具胆固醇结构的前体合成;(5)维生素衍生物,如类视黄醇(维生素A)和维生素D。许多肽类生长因子,其中大多数作用于局部,与激素具有相同的作用。通常,氨基酸衍生物和肽类激素作用于细胞表面的膜受体。类固醇、甲状腺激素、维生素D及类视黄醇为脂溶性激素,作用于细胞内的核受体。

(一)激素和受体家族

许多激素及受体可以归类到各个家族中,以此反映它们结构上的相似性(表1-1)。这些家族在进化过程中产生了各种不同但有高度选择性的激素作用途径。对这些相互关系的认识使我们可以从一种激素或受体获得的信息去推测该家族其他成员的相关资料。

表 1-1 膜受体家族及其信号通路

受体	效应器	信号通路
G 蛋白偶联的 7 次跨膜受体 (GPCR)		
β 肾上腺素	G _s α,腺苷酸环化酶	刺激 cAMP 产生,蛋白激酶 A
LH,FSH,TSH	钙通道	
胰高血糖素		
PTH,PTHrP		钙调节蛋白,钙离子依赖性激酶
ACTH,MSH		
GHRH,CRH		
α 肾上腺素	G _i α	抑制 cAMP 的产生

受体	效应器	信号通路
生长抑素		激活 K^+ 、 Ca^{2+} 通道
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	磷脂酶 C, 二酯酰甘油- IP_3 , 蛋白激酶 C, 电压依赖性钙通道
受体酪氨酸激酶		
胰岛素, ICF-1*	酪氨酸激酶, IRS-1 至 IRS-4	MAPK, PI3-激酶, RSK
EGF, NGF	酪氨酸激酶, ras	Raf, MAPK, RSK
细胞因子受体偶联激酶		
GH, PRL	JAK, 酪氨酸激酶	STAT, MAPK, PI3-激酶, IRS-1, IRS-2
丝氨酸激酶		
激活素, TGF- β , MIS	丝氨酸激酶	Smads

IP_3 : 三磷酸肌醇; IRS: 胰岛素受体底物; MAP: 有丝分裂原激活蛋白; MSH: 促黑素细胞激素; NGF: 神经生长因子; PI: 磷脂酰肌醇; RSK: 核糖体 S6 激酶; TGF- β : 转化生长因子 β 。

* 译者注: 原文为 JGF-1

糖蛋白激素家族, 包括促甲状腺激素释放激素(TSH)、促卵泡激素(FSH)、LH 和人绒毛膜促性腺激素(hCG), 可用以说明相关激素的许多特性。糖蛋白激素是异二聚体, 具有相同的 α 亚基; 但 β 亚基则各不相同, 使各种激素各有其特定的生物学功能。各种 β 亚基的总体三维结构相似, 反映了限定蛋白质构象的二硫键位置的保守性。对多个物种的 β 亚基基因进行克隆, 结果提示该家族起源于共同的远古基因, 可能是通过基因复制和随后的趋异作用而进化产生了新的生物学功能。

当激素家族扩大和趋异时, 如果有新的生物学功能衍生, 那么它们的受体也必须有相应的进化。例如 GPCR 家族中, 每一种糖蛋白激素都有其相应的受体。这些受体结构相似, 每一种受体都与 $GS\alpha$ 信号通路相联。然而, 激素与受体的结合也可存在程度极低的重叠。例如, TSH 与其受体的结合具有高度特异性, 但它与 LH 和 FSH 受体间也存在极小程度的交互作用。虽然如此, 激素与其他受体的交叉反应仍可产生轻微的生理效应。怀孕期高浓度的 hCG 可刺激 TSH 受体, 使甲状腺素水平增高。

胰岛素、胰岛素样生长因子(IGF)-1 和 IGF-2 结构相似, 此点在比较这些蛋白的前体物时最为明显。与糖蛋白激素的高度特异性不同, 胰岛素/IGF 家族成员之间存在中等程度的交叉反应。某些肿瘤(如肉瘤)产生的高浓度 IGF-2 前体物可引起低血糖, 部分是由于它与胰岛素受体及 IGF-1 受体的结合。高浓度的胰岛素也可与 IGF-1 受体结合, 这或许可用以解释严重胰岛素抵抗时的某些临床表现。

另一个关于激素与受体间交叉反应的重要例子见于 PTH 和甲状旁腺激素相关多肽(PTHrP)。PTH 由甲状旁腺产生, 而高水平 PTHrP 可出现于发育期也可由多种肿瘤分泌。这些激素具有相似的氨基酸序列, 尤其是在氨基末端。两者都能与骨骼及肾脏的 PTH 受体结合。因此, 它们之中任一种过多均能引起高钙血症和低磷酸盐血症, 单靠血清化学分析很难将甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤引起的高钙血症区分开来。但是, 现已建立敏感而特异的

PTH 和 PTHrP 测定法,使这两种疾病的区分变得较为容易。

根据核受体上针对 DNA 结合位点的功能区的特异性,该家族可再分为与类固醇结合的 1 型受体(GR、MR、AR、ER、PR)和与甲状腺激素、维生素 D、视黄酸或脂质衍生物结合的 2 型受体(TR、VDR、RAR、PPAR)。核受体中的某些功能区高度保守,如锌指蛋白 DNA 结合区。然而,这一功能区中选择性的氨基酸差异使它们能够识别特定的 DNA 序列。核受体的激素结合功能区的可变性较大,使许多小分子能够与不同的核受体相结合。除了极少数例外,激素与某一类型核受体的结合具有高度特异性。例外之一是糖皮质激素和盐皮质激素受体的高度相似。盐皮质激素受体对糖皮质激素也有高度的亲和力,但位于肾小管细胞中的 11β -羟类固醇脱氢酶可使糖皮质激素失活,结果是该受体仅对盐皮质激素如醛固酮产生效应。但有时糖皮质激素的浓度极高,如 Cushing 综合征,使其降解通路饱和,此时过量的皮质醇即能产生盐皮质激素作用(保钠排钾)。这一现象在异位促肾上腺皮质激素(ACTH)综合征中尤为显著。另一个核受体特异性不高的例子为雌激素受体,后者可与许多化合物相结合,其中有些与其高亲和力配体雌二醇在结构上相似性极小;这一特性使之易受“环境雌激素”激活,如白藜芦醇、辛基酚及许多其他芳香族碳氢化合物。另一方面,这种特异性的缺乏也使人们能够合成一系列临床有效的拮抗剂(如他莫昔芬)及选择性雌激素反应调节剂(SERM)如雷洛昔芬。这些化合物使受体形成独特的构象,改变了受体与转录元件的相互作用(见下文),从而发挥出特有的作用。

(二)激素的合成与加工

肽类激素及其受体系通过经典的基因表达途径合成:转录→mRNA→蛋白→转译后蛋白加工→细胞内分选、膜整合或分泌。虽然内分泌基因中的 DNA 调节元件与其他许多基因中的相似,但其他激素对它们的精确控制还需要有特殊的激素反应元件。例如,甲状腺素通过其受体,核受体家族成员之一,直接抑制 TSH 基因。类固醇合成酶基因的表达需要特殊的转录因子,如类固醇合成因子-1(SF-1),并与促激素(如 ACTH 或 LH)传递的信号共同作用。有些激素的调节作用主要发生在翻译水平。胰岛素生物合成在血糖或氨基酸水平升高时的调节,虽然需要持续的基因转录,但主要发生在翻译水平。

许多激素存在于大分子多肽前体物中,通过蛋白水解作用生成有生物活性的激素,如阿片促黑素皮质素原(POMC)→ACTH;胰高血糖素原→胰高血糖素;胰岛素原→胰岛素;甲状旁腺素原→甲状旁腺素等。在许多情况下,如 POMC 和胰高血糖素原,其前体物能产生多种具生物活性的肽段。没有生物活性的激素前体物经水解后产生活性,可能又增加了一层调节控制。不但肽类激素如此,而且某些类固醇激素(睾酮→二氢睾酮)和甲状腺激素(T_4 → T_3)也是如此。

激素前体物的加工与细胞内的分选途径紧密联系在一起,分选途径将蛋白转运至相应的囊泡及酶处,经特定的剪切、折叠后,转运至分泌囊泡。要分泌的激素在氨基末端信号肽的引导下转运越过内质网,随后信号肽被切除。细胞表面的受体通过疏水性氨基酸片段插入细胞膜的脂质双分子层内。激素和受体在经过高尔基体与内质网时,要经受多种翻译后修饰,如糖基化和磷酸化,其蛋白质构象,循环半衰期及生物活性均可能发生改变。

绝大多数类固醇激素的前体物是胆固醇,经多次代谢改变后形成前者。睾酮、雌二醇、皮

质醇和维生素 D 的合成需要多级受控的酶促反应,大量的合成步骤使得类固醇合成容易受到多种遗传及获得性疾病的影响。

(三)激素的分泌、转运和降解

血液中的激素水平决定于它的分泌率和循环半衰期。蛋白经加工后,肽类激素(GnRH、胰岛素、GH)被储存在分泌颗粒内。当这些颗粒成熟时,它们聚集在细胞膜内侧,可随时释放进入血液循环。在大多数情况下,由释放因子或神经信号引起激素分泌,此时细胞内钙离子浓度快速改变,使分泌颗粒与细胞膜融合,颗粒内容物释放进入细胞外环境和血流。相反,类固醇激素在它们合成时便弥散进入血液循环。因此它们的分泌率与合成速度几乎相同。例如,ACTH 和 LH 通过刺激类固醇合成急性调节(StAR)蛋白(转运胆固醇进入线粒体)及调节类固醇合成通路中的其他限速步骤(如胆固醇侧链裂解酶,CYP11A1)来诱导类固醇激素的合成。

激素的转运和降解决定了激素信号衰减的速度。有些激素(如生长激素释放抑制激素)的信号较为短暂,而其他激素的信号(如 TSH)则较为持久。因为生长激素释放抑制激素对全身组织都有影响,较短的半衰期使得它的浓度和作用可在局部得到控制。阻碍生长激素释放抑制激素降解的结构改变已用于开发,用于治疗长效类似物,如奥曲肽。另一方面,TSH 对甲状腺高度特异,其半衰期较长,虽然以脉冲方式释放,但血清水平仍相对恒定。

了解血循环中激素的半衰期对于激素的生理性替代至关重要,因为使激素水平达到稳定状态所需的给药次数和时间,与激素的降解速度紧密相关。例如, T_4 的半衰期为 7 天,因此需要一个月才能达到新的稳定状态;但是每天给药一次已足以保持恒定的激素水平。相反, T_3 的半衰期只有 1 天。给药后血清水平变化较大,因此每天必须给药 2~3 次。同样,人工合成糖皮质激素的半衰期变化很大;半衰期较长的种类(如地塞米松)对下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴有较强的抑制作用。大多数蛋白类激素[如 ACTH、GH、泌乳素(PRL);PTH、LH]的半衰期较短(<20 分钟),导致明显的分泌高峰和降解低谷。要精确描绘这些激素脉冲的频率和幅度,唯一的方法是在较长时间内(8~24 小时)频繁采血(每 10 分钟)测量它们的血浓度。因为该法在临床上不切实际,而且激素呈脉冲式分泌,很难确定严格的正常范围;因而也可采用另一种方法,即间隔 30 分钟左右取血,共 3~4 次,混合后进行测定。激素的快速降解特性可用于某些临床情况,如 PTH 半衰期短,于术中测定可确定腺瘤是否已被完全摘除。当患者可能有甲状旁腺多发性腺瘤或增生时,如发生于多发性内分泌瘤(MEN)或肾功能不全者,PTH 测定对于诊断特别有价值。

在血循环中,许多激素与血清结合蛋白结合在一起,包括:(1) T_3 、 T_4 与甲状腺素结合球蛋白(TBG)、白蛋白及甲状腺素结合前白蛋白(TBPA);(2)皮质醇与皮质醇结合球蛋白(CBG);(3)雄激素、雌激素与性激素结合球蛋白(SHBG)(也称为睾酮结合球蛋白,TeBG);(4)IGF-1、IGF-2 与多种 IGF 结合蛋白(IGFBP);(5)GH 与 GH 结合蛋白(GHBP),后者为血循环中 GH 受体的细胞外功能区;(6)激活素与卵泡抑素。这些相互作用为激素提供了一个贮存库,防止激素因未与蛋白结合而快速降解,使激素只能到达某特定部位(如 IGFBP),调节未结合或“游离”激素的浓度。虽已发现多种结合蛋白异常,但除影响诊断外,大多数没有临床意义。例如,TBG 缺乏可使总的甲状腺素水平大大下降,但游离 T_3 、 T_4 浓度仍正常。肝脏疾病可影响结合

蛋白的水平(例如雌激素可使 TBG 增加),某些药物会置换与结合蛋白结合的激素(如双水杨酯取代 TBG 上的 T_4)。只有游离激素能与受体相互作用,产生生物效应。结合蛋白的短期波动可改变游离激素的浓度,后者可通过反馈机制得到代偿调节。女性 SHBG 的改变是这一自我纠正机制的一个例外。当 SHBG 因胰岛素抵抗或雄激素过多而减少时,游离睾酮浓度增高,可能会导致多毛症。游离睾酮水平增高不会产生足够的代偿性反馈调节,因为雌激素是生殖轴的主要调节因子,而雄激素没有这一功能。

三、激素通过受体发挥作用

激素受体可分为两大类:膜受体和核受体。膜受体主要与肽类激素和儿茶酚胺结合。核受体则与能够弥散越过细胞膜的小分子结合,如甲状腺素、类固醇和维生素 D。不管是哪一类受体,与激素相互作用时均遵守某些一般原理。激素与具高亲和力的特异受体相结合,亲和力的高低通常与血循环中激素的浓度范围相符合。在双分子反应系统中,低浓度的游离激素(通常在 $10^{-12} \sim 10^{-9}$ M 之间)与受体快速地结合与解离;这样,在任意时刻,两者的结合都是激素浓度和受体对该激素亲和力的函数。不同靶组织中受体的数量有巨大差别,是决定细胞对激素反应特殊性的主要因素。例如,ACTH 受体几乎完全存在于肾上腺皮质,而 FSH 受体只存在于性腺。相反,胰岛素和甲状腺素的受体分布广泛,反映了所有组织在代谢过程中都需要这两种激素。

(一)膜受体

膜受体可分为以下数组:(1)7 次跨膜的 GPCR;(2)酪氨酸激酶受体;(3)细胞因子受体;(4)丝氨酸激酶受体。7 次跨膜的 GPCR 家族能与多种激素结合,包括大分子蛋白(如 LH、PTH)、小肽(如 TRH、生长激素抑制素)、儿茶酚胺类(肾上腺素、多巴胺)及无机盐(如钙)。GPCR 细胞外功能区的长短变化很大,是大分子激素的主要结合部位。其跨膜功能区由横跨脂质双分子层的疏水 α 螺旋组成。和某些通道相似,这些功能区形成能容纳某些小型配体的疏水性环状囊袋。受体和激素结合后,这些功能区的构象发生变化,并进而使作为 G 蛋白对接部位的细胞内功能区的构象发生变化。

G 蛋白是一个大家族,能将多种不同受体和信号通路连接起来,其命名和它们与鸟苷酸(GTP、GDP)的结合有关。C 蛋白为异三聚体,由不同的 α 和 $\beta\gamma$ 亚基组成。 α 亚基含有鸟苷酸结合位点,能水解 GTP 生成 GDP。紧密相连的 $\beta\gamma$ 亚基能调节 α 亚基的活性,并居间连接受体和它们各自效应分子的信号通路。G 蛋白的活性由循环往复的 GTP 水解及 α 和 $\beta\gamma$ 亚基间的动态相互作用进行调节。激素与受体结合后,GDP 与 G 蛋白分离, G_α 和 GTP 结合并脱离 $\beta\gamma$ 复合体。此时, G_α 亚基被激活并通过各种酶如腺苷酸环化酶或磷脂酶 C 中介信号的转导。然后 GTP 水解变成 GDP, G_α 与 $\beta\gamma$ 亚基重新结合,恢复到无活性状态。许多内分泌疾病是由于 G 蛋白的突变,或是由于受体的突变改变了它们与 G 蛋白的相互作用,详见后文。

G_α 亚基有多种亚型或异型体。 G_s 刺激而 G_i 抑制腺苷酸环化酶,后者可生成第二信使环磷酸腺苷,激活蛋白激酶 A。 G_q 亚基与磷脂酶 C 偶联,产生甘油二酯和三磷酸肌醇,导致蛋白激酶 C 激活和细胞内钙离子释放。

酪氨酸激酶受体转导来自胰岛素和许多生长因子的信号,后者包括 IGF-1、表皮生长因子(EGF)、神经生长因子、血小板衍生生长因子及成纤维细胞生长因子等。细胞外半胱氨酸富集的配体结合功能区含有生长因子结合位点;与配体结合后,这类受体会产生自身磷酸化,并与细胞内连接蛋白,如 Shc 及胰岛素受体底物 1~4 相互作用。以胰岛素受体为例,多种激酶将被激活,包括 RafRas-MAPK 和 Akt/蛋白激酶 B 通路。酪氨酸激酶受体对细胞生长及分化以及中间代谢均有重要的作用。

GH 和 PRL 受体属于细胞因子受体家族。与酪氨酸激酶受体相似,此类受体与配体结合后可与细胞内激酶-Janus 激酶(JAK)以及其他信号通路(Ras、PI3-K、MAPK)相互作用;JAK 可使信号转导和转录激活(STAT)家族成员磷酸化。活化的 STAT 蛋白转移到细胞核内,刺激靶基因表达。

丝氨酸激酶受体介导激活素、转化生长因子- β 、苗勒管抑制物质(MIS,也称为抗苗勒管激素,AMH)及骨形态发生蛋白(BMP)等的作用。该家族的受体(由 I 型和 II 型亚基组成)通过称为 smads(由秀丽隐杆线虫 sma 和哺乳动物 mad 两词合成)的蛋白传递信号。如 STAT 蛋白一样,smads 蛋白有双重作用,受体信号转导和转录因子。这些生长因子作用的多样性使它们主要在局部发挥作用(旁分泌或自分泌)。结合蛋白,如卵泡抑制素(与激活素及该家族的其他成员结合),能使生长因子失活并限制它们的分布。

(二)核受体

核受体的家族成员已增至近 100 个,其中有许多仍被归类为孤儿受体,因尚未发现其配体。除此以外,大多数核受体是按照它们配体的性质进行分类。虽然所有核受体的最终作用都是增加或减少基因转录,但有些核受体(如糖皮质激素受体)主要位于细胞质中,而其余的(如甲状腺素受体)则始终位于细胞核内。与配体结合后,位于细胞质中的受体转移到核内。日渐增多的证据表明某些核受体(如糖皮质激素、雌激素)能够激活或抑制信号传递通路,成为细胞膜与核受体之间串话(cross-talk)的机制。

核受体的结构已得到广泛研究,包括 X 线晶体衍射照相。它们的 DNA 结合功能区由两个锌指结构组成,可与靶基因 DNA 上的特异性识别顺序连接。大多数核受体以二聚体形式和 DNA 结合。结果每一个单体识别一个 DNA 顺序,称为半位点。类固醇激素受体,包括糖皮质激素、雌激素、黄体酮和雄激素的受体,以同型二聚体形式和 DNA 结合。与这种二面对称结构相一致,对应的 DNA 识别半位点亦为回文结构。甲状腺素、类视黄醇、维生素 D 受体,以及过氧化物酶体增殖物激活受体多与类视黄醇 X 受体(RXR)组合成异二聚体与 DNA 结合。它们的 DNA 半位点以同向重复顺序排列。DNA 序列的受体特异性决定于(1)半位点的序列;(2)半位点的方向(回文结构,同向重复);(3)半位点间的间距。例如,维生素 D、甲状腺素和类视黄醇受体识别同样的串联重复半位点(TAAGTCA),但是这些 DNA 重复序列间分别隔开 3、4 和 5 个核苷酸。

羧基端的激素结合功能区介导转录控制。II 型受体如甲状腺素受体(TR)和视黄酸受体(RAR),在缺乏配体时与辅助抑制蛋白结合,抑制基因转录。与激素结合后,受体构象发生改变,释出辅助抑制因子,并吸引辅助激活因子刺激转录。因此,这些受体能够极大地改变基因的活性。某些疾病即由上述环节的调节失常引起。例如,TR 突变阻碍解离,导致显性激素抵

抗。在早幼粒细胞白血病中,RAR 与其他核蛋白融合,导致异常的基因沉默,使细胞不能正常分化。用视黄酸处理可逆转这种抑制,使细胞能够分化和凋亡。大多数 I 型类固醇受体不受辅助抑制因子影响,但与配体结合后依然会与许多辅助激活因子产生相互作用。X 线晶体衍射图显示不同的 SERM 可使受体形成不同的空间构象。这些因子在乳腺、骨骼和子宫中引起的组织特异性反应,可能反映了它们与辅助激活因子之间有不同的相互作用。受体-辅助激活因子复合体通过下列数种途径刺激基因转录:(1)吸引酶分子(组蛋白乙酰转移酶)修饰染色质结构;(2)与靶基因的其他转录因子相互作用;(3)与通用转录元件直接作用,提高 RNA 聚合酶 II 的转录速度。

四、激素的功能

各种激素的功能将于后文中详述。然而,需要说明的是生物体对激素的反应大多数需要通过几种不同激素的协同作用。激素的生理功能可以分为三大类:(1)生长及分化;(2)维持机体内环境平衡;(3)生殖。

(一)生长

生长过程很复杂,有多种激素和营养因子参与调节。身材矮小可因 GH 缺乏、甲状腺功能低下、Cushing 综合征、性早熟、营养不良、慢性疾病或因影响骨骺生长的基因异常(如 FGFR3 或 SHOX 突变)引起。有些因子刺激生长(GH, IGF-1, 甲状腺激素),而另一些因子(性激素)导致骨骺闭合。了解这些激素之间的相互作用对诊断和治疗生长异常十分重要。例如,延迟性激素水平的增高可以提高 GH 的疗效。

(二)维持机体内环境平衡

虽然所有激素对机体内环境平衡都有影响,但其中最重要的有以下几种:

1. 甲状腺激素 在大部分组织中,大约 25% 的基础代谢由其控制。
2. 皮质醇 除其自身的直接作用外,对多种激素有允许作用。
3. PTH 调节钙和磷的水平。
4. 血管加压素 通过控制肾脏游离水清除率来调节血液渗透压。
5. 盐皮质激素 控制血容量和血清电解质浓度(Na^+ , K^+)。
6. 胰岛素 维持空腹和餐后血糖于正常水平。

对低血糖的反应是激素协同作用的典型例子。在空腹及血糖下降时,机体通过抑制胰岛素分泌,使葡萄糖摄取减少,糖原、脂肪和蛋白质分解及糖原异生增加来动用能量储备。低血糖时(通常由于使用胰岛素或磺脲类药物)可出现协调的反调节作用——胰高血糖素和肾上腺素快速刺激糖原分解和糖原异生,而 GH 和皮质醇可在数小时中对抗胰岛素的作用,使血糖水平升高。

虽然肾脏游离水的清除主要受血管加压素调节,但皮质醇和甲状腺激素对增强肾小管对血管加压素的反应也有重要作用。PTH 和维生素 D 以相互依赖的方式调节钙代谢。PTH 刺激肾脏合成 1,25-二羟维生素 D,后者可增加胃肠道中钙的吸收并增强 PTH 在骨骼中的作用。增高的钙浓度与维生素 D 一起反馈抑制 PTH 分泌,从而维持钙代谢平衡。

根据应激强度及其急慢性的差别,多种内分泌和细胞因子通路被激活以产生相应的生理反应。在急性严重应激如创伤或休克时,交感神经系统激活,儿茶酚胺被释放,引起心搏出量增加和骨骼肌肉系统进入启动状态。儿茶酚胺还可引起血压升高及葡萄糖产生增加。多种应激激活化的通路在下丘脑整合,刺激血管加压素和促皮质激素释放激素(CRH)等激素的释放。这些激素及某些细胞因子(肿瘤坏死因子 α , IL-2, IL-6)可以增加 ACTH 和 GH 的产生。ACTH 刺激肾上腺,提高皮质醇浓度,从而维持血压并减轻炎症反应。血管加压素水平的升高可以增加游离水的保留。

(三)生殖

生殖包括以下阶段:(1)胚胎发育过程中性别的决定;(2)青春期性成熟;(3)受孕、怀孕、哺乳和养育后代;(4)绝经后生殖能力丧失。每一阶段均涉及多种激素间协调的相互作用,这可用 28 天月经周期中激素水平的动态变化加以说明。在卵泡早期,LH 和 FSH 的脉冲式分泌使卵巢中卵泡逐渐成熟;后者使雌激素和孕激素水平逐渐升高,导致垂体对 GnRH 敏感性增加,当 GnRH 分泌水平迅速升高时,即触发 LH 激增和成熟卵泡的破裂。抑制素,一种颗粒细胞分泌的蛋白,可促进卵泡生长,并选择性反馈抑制垂体的 FSH 分泌,但不影响 LH。生长因子如 EGF 和 IGF-1 参与调节卵泡对促性腺激素的反应。血管内皮生长因子和前列腺素在卵泡的血管形成和破裂中有一定作用。

怀孕期间,泌乳素水平升高,结合胎盘产生的类固醇(如雌激素和孕激素)可使乳房为哺乳做好准备。雌激素可诱导乳房生成孕激素受体,使之对孕激素的反应性增强。除这些以及其他与哺乳有关的激素外,神经系统和催产素也参与吮吸反射和泌乳。

五、激素的反馈调节系统

反馈调节,包括正反馈和负反馈,是内分泌系统的基本特性。每一个主要的下丘脑-垂体-激素轴均受负反馈控制,使激素水平维持在相对窄小的范围内。此种负反馈包括:(1)TRH-TSH 轴与甲状腺素;(2)CRH-ACTH 轴与皮质醇;(3)GnRH-LH/FSH 轴与性激素;(4)生长激素释放激素(GHRH)-GH 与 IGF-1。这些调节环路包括正反馈(如 TRH, TSH)和负反馈(如 T_3 , T_4),可对激素水平进行精细的调节。例如,甲状腺激素水平的轻微下降可触发 TRH 和 TSH 的快速分泌,刺激甲状腺,使甲状腺激素产生增多。当甲状腺激素达到正常水平时,通过负反馈机制抑制 TRH 和 TSH,从而达到新的平衡。反馈调节也发生于垂体以外的内分泌系统,如钙对 PTH 的反馈、瘦素对下丘脑的反馈,以及葡萄糖对胰岛素分泌的抑制。反馈调节有助于理解内分泌试验的原理。

虽然也存在正反馈调节,但了解甚少。主要的例子是受雌激素调节的月经中期 LH 激增。虽然长期低水平的雌激素具有抑制作用,但雌激素水平的逐渐升高可刺激 LH 的分泌。这种作用可用内分泌节律解释(见后文),与下丘脑 GnRH 脉冲发生器的激活有关。此外,经雌激素活化的促性腺细胞对 GnRH 非常敏感,与 GnRH 的释放相比,LH 的释放可增大 10~20 倍。