

Mc
Graw
Hill

Education

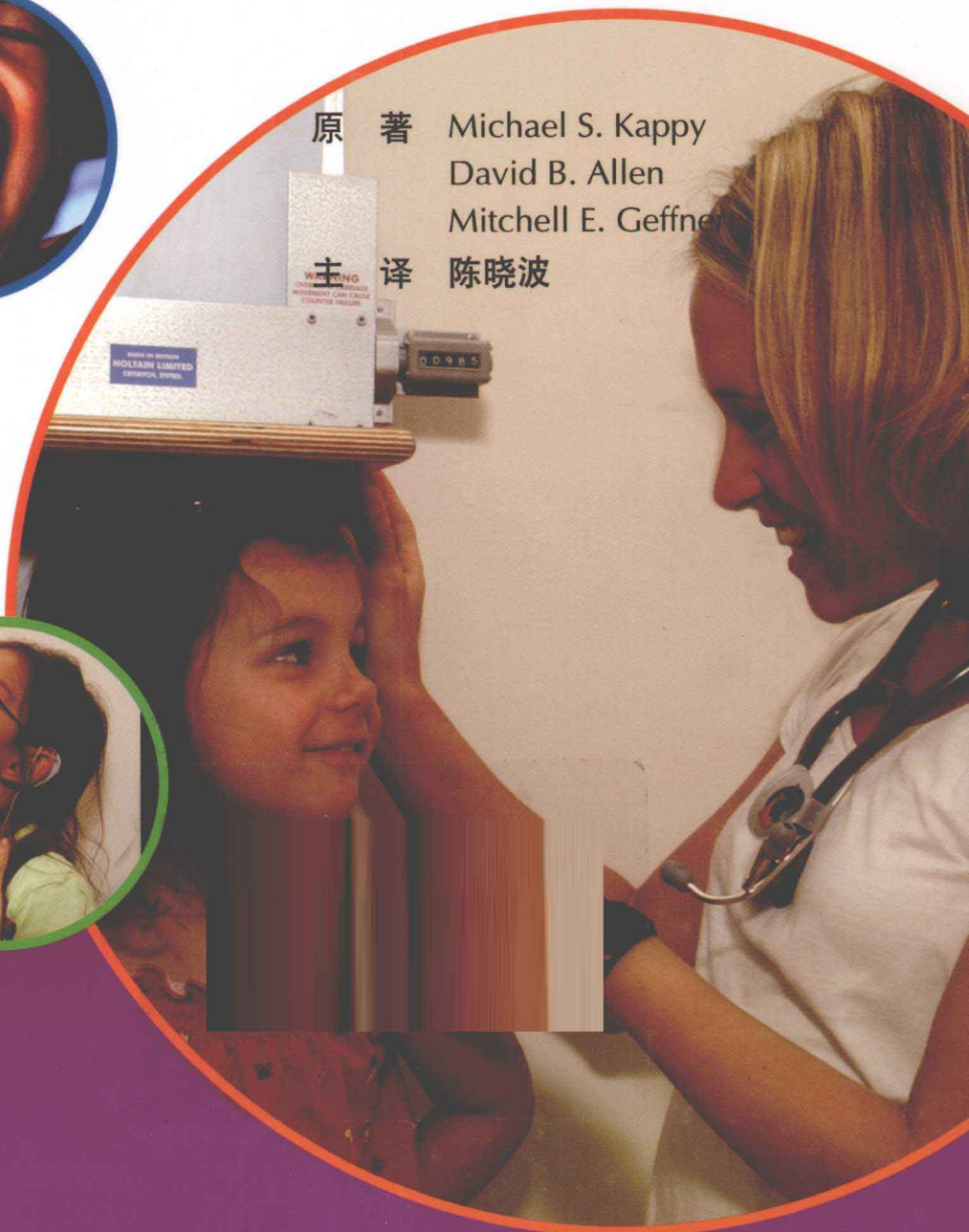
PediatricPractice
Endocrinology

儿科内分泌学 ——诊治与实践



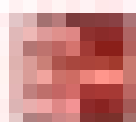
原著 Michael S. Kappy
David B. Allen
Mitchell E. Geffner

主译 陈晓波



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



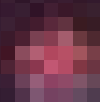
Pediatrics



Pediatrics
Endocrinology

儿科内分泌学

——诊治与实践



人民卫生出版社
People's Health Press

Pediatric Practice Endocrinology



儿科内分泌学

——诊治与实践

PEDIATRIC PRACTICE ENDOCRINOLOGY

原著 Michael S. Kappy
David B. Allen
Mitchell E. Geffner

主译 陈晓波



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

儿科内分泌学——诊治与实践 / (美)卡皮(Kappy, M. S.)等原著;陈晓波主译. —北京:人民军医出版社, 2012. 1

ISBN 978-7-5091-5099-3

I. ①儿… II. ①卡…②陈… III. ①儿科学:内分泌学 IV. ①R725. 8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 256228 号

策划编辑:于哲 孟凡辉 文字编辑:刘立 责任审读:张之生

出版人:石虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8052

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:恒兴印装有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:27 彩页 16 面 字数:704 千字

版、印次:2012 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2500

定价:115.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



序 言

儿科内分泌学最引人入胜的两个特点是疾病的多样性和儿科本身存在生长发育——对扩大初级保健医生临床专业知识非常重要。

在过去，除1型糖尿病外，临床实践中内分泌问题相对较少，内分泌问题需要儿童保健专家从正常变异儿童中识别。然而，在过去的20年，1型糖尿病的发病率不断上升，过去少见的疾病——包括与肥胖相关的胰岛素抵抗、2型糖尿病和卵巢雄激素分泌过多综合征等已经成为儿科社区医生最常见的临床病例。

种族的变迁、过度营养和其他因素使生长和青春期发育加速，平均青春期启动年龄提前，所以正常青春期变异常常需要从病理性性早熟中鉴别。扩大的儿童促生长和改变青春期待治疗（经常有争议）已经拓宽了儿童治疗范畴，但需要认真评估治疗的收益、花费和风险。在美国的大部分州均已经对新生儿进行先天性肾上腺皮质增生症（CAH）和先天性甲状腺功能减退症（CH）的筛查。由于这些变化，儿童社区保健医生常常需要考虑内分泌方面的诊断或治疗。

有了这些想法后，作者开始着手儿科内分泌实践教材的编写。这本书突出儿科内分泌临床分析和决策过程，通过学习激素作用和负反馈机制，理解内分泌疾病的临床表现和治疗。第1章的“一般概念和生理”联系了遗传学、细胞生物学和生理病理学，提供了清晰、通俗易懂的内分泌系统概述。接下来的各章延续传统的题目——生长紊乱、水稳态、甲状腺和肾上腺、钙和骨代谢、青春期、性分化和糖代谢——但在结构和重点方面有所创新。强调带着问题而不是带着诊断框架去捕获概念和实践方法来分析目前临床遇到的困境。强调病理生理学和临床诊治过程的完整结合，通过扩大应用正常和异常生理图表流程，理解临床治疗理念和达到的治疗效果。重点指导读者“如何去思考”来评估临床问题和“何时转诊（when to refer）”复杂或疑难病人。通过这种方法，作者的目的是完成亚专科教材——包含在儿科实践系列教材中，不仅通过它有效地描述科学知识水平，而且重视它的临床实用性。

我们还希望本书成为儿科内分泌医生有价值的培训教材；希望睿智的教育者把本书作为一个礼物去理解内分泌的复杂现象，一个不被以网络为基础的杂志和数据库提供的无限信息所抛弃的礼物。本书中许多国际知名、经验丰富的老专家，不仅精确地简明了完整的知识，而且把概念与临床表现联系起来，对内分泌系统疾病提出建议，提供临床实践中合理的有效评估和治疗儿童内分泌疾病。完成这些技能全部依靠他们丰富的临床经验和深思熟虑的分析。本书对培养年轻的亚专业临床医师和从事儿科内分泌教学的教师具有指导作用。希望本书可以作为随时翻阅、带有标志的印象深刻的书。感谢麦格劳-希尔出版社 Alyssa Fried 的专业帮助，感谢她按时完成任务。

Michael S. Kappy, MD, PhD

David B. Allen, MD

Mitchell E. Geffner, MD



目 录

第 1 章 一般概念和生理	1
一、概述	1
二、激素功能	1
三、激素系统的整合	3
四、激素类型	4
五、激素前体及合成过程	7
六、激素转运	10
七、激素调节	10
八、激素受体	14
九、非经典的内分泌系统	15
十、内分泌疾病	16
十一、内分泌试验原则	18
参考文献	20
第 2 章 正常生长和生长性疾病	23
一、正常生长	23
二、儿童生长异常的探讨	37
三、GH 的非身高增长作用	66
四、GH 治疗矮身材的伦理学考虑	69
五、高身材和过度生长性疾病	69
参考文献	71
第 3 章 神经垂体和水代谢紊乱	75
一、水平衡的调节	75
二、引起高钠血症的疾病	80
三、引起低钠血症的疾病	90

参考文献	101
第4章 甲状腺	104
一、简介	104
二、甲状腺生理学	104
三、甲状腺检查	107
四、甲状腺功能减退症	109
五、甲状腺毒症	116
六、甲状腺结节和癌	122
参考文献	125
第5章 肾上腺疾病	127
一、总论	127
二、肾上腺的基本功能	127
三、肾上腺	128
四、肾上腺皮质激素	129
五、肾上腺皮质在不同年龄阶段的功能	138
六、应激时肾上腺皮质的功能	142
七、改变肾上腺皮质功能的疾病	142
八、诊断性评价	144
九、临床表现及治疗	148
参考文献	184
第6章 骨与矿物质代谢异常	188
一、生理	188
二、低钙血症的临床表现和治疗	206
三、临床表现和高钙血症的处理	223
四、低磷血症的临床表现和治疗	237
五、骨质疏松症的临床表现及治疗	243
参考文献	246
第7章 青春期	256
一、总论	256
二、青春期的基础内分泌学	256
三、与青春期相关的发育变化	257
四、青春发育的体格变化	258
五、性早熟	263
六、青春期延迟	277
七、高促性腺激素性性腺功能减退症	287
八、卵巢组织损伤	291

九、男性乳腺增生症	292
十、多毛症/多囊卵巢综合征	294
参考文献	297
第 8 章 性发育异常	299
一、定义和流行病学	299
二、性分化发病机制的背景信息	300
三、临床表现和鉴别诊断	311
参考文献	318
第 9 章 肥胖	321
一、简介	321
二、定义和流行病学	321
三、临床表现和诊断	329
四、鉴别诊断	335
五、结论	340
参考文献	341
第 10 章 糖尿病	344
编者	344
A 部分 糖尿病简介	344
一、糖尿病诊断标准	345
二、糖尿病的分型	346
三、临床表现	346
参考文献	351
B 部分 1 型糖尿病*	351
一、流行病学	351
二、1 型糖尿病的发病机制和自然病程	351
三、临床表现与诊断	354
四、治疗	355
五、医学营养治疗	359
六、运动	359
七、监测	360
八、教育	360
九、并发症	361
参考文献	367
C 部分 2 型糖尿病	368
一、简介	368
二、流行病学	368
三、发病机制	370

4 ■ 儿科内分泌学——诊治与实践

四、危险因素	371
五、临床表现	373
六、1 型糖尿病和 2 型糖尿病的鉴别诊断	374
七、治疗	375
八、伴发疾病和并发症	379
九、预防	382
部分参考文献	383
D 部分 其他特殊类型的糖尿病和高血糖的病因	384
一、定义和流行病学	384
二、发病机制	385
三、临床表现	390
四、鉴别诊断	391
五、诊断	391
六、治疗	393
七、结论	394
参考文献	395
第 11 章 低血糖	396
一、概述	396
二、血糖生理调节	396
三、定义	399
四、发病机制和病因	399
五、低血糖症的临床表现	404
六、鉴别诊断	405
七、诊断	405
八、治疗	409
九、何时转诊	409
参考文献	410

一般概念和生理

Kathleen Bethin and John S. Fuqua



一、概述

在内分泌学中,读者必须理解广义的原理和概念,熟知概念,如负反馈环、激素受体功能、激素替代治疗,这能帮助医生把从一个领域概括出来的知识应用于其他领域,还能帮助医生推断内分泌异常或紊乱对下游激素的影响及其后的临床影响。反过来,它也使医生思考一系列症状,得出不同的诊断,并通过寻找诊断内分泌疾病的异常实验室数据来验证。本章将回顾贯穿该领域的一些基本定义,为后面的章节提供背景;接下来讨论激素的一般功能和内分泌系统之间的相互作用,讨论激素的分类,综述激素的合成过程及转运。然后概述激素的分泌调节,阐述激素受体的衍生领域,并讨论非传统意义上的内分泌系统。与临床相关的前沿资料分别在内分泌疾病的各章节进行阐述。最后我们将总结内分泌实验的重要原理。

二、激素功能

激素系统由数量惊人的激素组成,且在以往激素基础上新近又发现了一些新的激素。“hormone”一词由希腊单词“ormaein”衍生而来,意味着运动或刺激,这是一个恰当的延伸,因为激素是一个由组织分泌、作用于远处组织,产生一系列生理反应的化学物质。

在儿童,我们可以根据激素作用的系统进行分类,包括:生长、生殖、内环境稳定和能量调节,许多激素在多个系统中均起作用。尤其是激素间相互作用网络及发生过程的繁复性。表 1-1 显示了机体内分泌系统的分类及其复杂性。

(一) 生长

生长是儿科学独一无二的、极端复杂的过程。一想到调控生长的内分泌激素时,多数人首先会想到生长激素(growth hormone, GH),但许多其他激素也参与生长调控,如甲状腺激素、性激素均能促进 GH 分泌,当出现甲状腺功能减退症或性腺功能减退时, GH 不能正常分泌; GH 调控胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 分泌, IGF-1 可调控胎儿、儿童及成人期的线性生长和代谢过程。出生前, GH 的作用不明显,胰岛素在促进胎儿生长方面起主要作用, IGF-2 不受 GH 的调节,但是胎儿生长的重要内分泌介质。上述每种激素均有自己的调节激素和因子,如 GH 受生长激素释放激素(growth-hormone releasing hormone, GH-RH)和生长抑素调控。促甲状腺素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)对甲状腺激素的合成和释放起调节作用。

表 1-1 内分泌系统一些激素的功能和分类

激素的功能	调节激素	效应激素
生长	GHRH	GH
	生长抑素	IGF-1
	TRH	T ₄
	TSH	T ₃
	LH	雌二醇
	FSH	睾酮
生殖		胰岛素
	GnRH	雌二醇
	LH	睾酮
	FSH	MIS
内环境稳定		泌乳素
	TRH	T ₄
	TSH	T ₃
	CRH	
	ACTH	皮质醇
	GnRH	
	LH	雌二醇
	FSH	睾酮
		抗利尿激素
		肾素
		血管紧张素
		醛固酮
		PTH
		维生素 D
能量平衡		胰岛素
		肾上腺素
		瘦素
	TRH	T ₄
	TSH	T ₃
	GHRH	GH
	生长抑素	IGF-1
	CRH	皮质醇
	ACTH	
		瘦素
		胰高血糖素
		胰岛素

ACTH:促肾上腺皮质激素;ADH:抗利尿激素;CRH:促肾上腺皮质激素释放激素;FSH:卵泡刺激素;GH:生长激素;GHRH:生长激素释放激素;GnRH:促性腺激素释放激素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;LH:黄体生成素;MIS:米勒管抑制激素;PTH:甲状旁腺激素;T₃:三碘甲状腺原氨酸;T₄:甲状腺素;TRH:促甲状腺激素释放激素;TSH:促甲状腺激素

调节激素的缺乏与原始激素的缺乏对生长的影响具有很多相似表现。一些激素对生长并非起直接作用,但对维持内环境稳定很重要,没有它们生长不能进行。例如,生长需要正常浓度的钙和骨矿化,如甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)、1,25-(OH)₂D₃和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-23,FGF-23)。还有一些激素,尤其雌激素,在青春期时也对生长起积极作用,如由于雌激素受体突变所致的生长板不能融合的个体,是由于芳香化酶(雌激素合成关键酶)基因突变造成的^[1-2]。

(二)生殖

生殖是每一物种的重要功能,且内分泌系统在生殖过程中,以及人类为保证其生育在解剖及生理结构方面发育起重要作用。内外生殖器官发育缺陷及青春期发育异常是儿科内分泌学独有的,且可见于临床相当比例的病人。在生殖领域,正如在其他的内分泌系统,不同的激素及其受体有很大程度交叉。从性分化开始,协调的基因网络导致睾酮和米勒管抑制物(MIS)的合成和分泌,并与其特异受体相互作用,激发非特异性的或双潜能生殖结构分化为典型的男性或女性特征。调节这个过程中的激素包括绒毛膜促性腺激素、黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)和抑制素(inhibins)。

生殖系统在青春期前是静止的,但到了青春期,在中枢神经系统和促性腺激素LH、FSH的调节下,男孩、女孩体内的性激素均被激活。然而,MIS好像对生后的正常性腺功能不太重要,其他性腺因子如抑制素仍很重要,男孩在青春期睾酮的分泌可出现各种第二性征,如肌肉发达、体毛、变声;女孩雌激素分泌导致乳房发育,建立女人体型。对于生殖系统,跨越孩子发育的一生,某一激素可能有不同效应,取决于此个体的不同生理和发育阶段,如胎儿期或青春期。

虽然调节机制一般是固定的,生殖系统

是少数的几个不断发生变化的反馈环之一。在成熟女性,促性腺激素分泌,使卵巢分泌雌激素,通过负反馈抑制促性腺激素分泌,在月经周期的中点,转换为正反馈,导致 LH 释放,引起排卵。

(三)内环境稳定

内环境稳定指个体的代谢维持在相对稳定状态,这是内分泌系统的最重要的功能。内环境稳定并不是一个单一的过程,包括许多不同的方面。激素调节各种各样的生理功能,如维持正常的血浆渗透压、骨矿物质浓度、正常血糖、代谢率及其他。

血管渗透压感受器部分调控神经垂体的抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)的释放,控制游离水的排泄、调节水平衡和血浆渗透压。 Na^+ 、 K^+ 平衡既独立受肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调控,又受 ADH 系统的双重调控。

PTH 和 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, 维生素 D 的活化形式,维持骨矿物质含量和血清钙、磷浓度稳态。直接影响此系统的其他内分泌因子包括 FGF-23、PTHrP(甲状旁腺素相关肽)和降钙素。

血糖稳定对能量平衡具有重要的作用。其他系统不相关联激素控制血糖水平(见血糖调控章节)。基础代谢率,即基础状态的耗氧率,部分受甲状腺激素影响,包括调节甲状腺的激素,TRH 和 TSH,以及效应激素左旋甲状腺素(*L*-thyroxine, *L*- T_4)及其活性或活化的形式三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)。 T_3 结合细胞内甲状腺激素受体改变控制代谢率的基因转录。

(四)能量产生

内分泌调节是调控机体能量需求的基础,包括葡萄糖、蛋白质、脂肪等营养物质的直接利用和储存。胰岛素促进肌细胞摄取糖,并将其转换为 ATP 形式进行储存;同时,胰岛素抑制脂肪酸氧化,促进能量储存。胰岛素缺乏,正如已知的 1 型糖尿病病人,其

正常的糖利用降低,脂肪和蛋白质分解加速,导致高血糖,未予治疗的糖尿病病人出现多饮、多尿、体重降低、酮症酸中毒等症状。其他激素也影响能量储存和释放,包括糖皮质激素和生长激素。复杂的神经内分泌系统控制食物摄取,精细调节体重,利用瘦素(最初由脂肪细胞产生的内分泌激素)使机体产生饱腹感^[3]。

三、激素系统的整合

从上面的讨论可以看出,机体通过错综复杂的内分泌激素系统调控人体的生理过程。表 1-1 和图 1-1 显示多种激素系统交叉作用,如生长和甲状腺素轴,参与多个方面的内分泌功能。在调控机体的过程中,多个激素系统的整合增加了系统的强度及稳定性,使调节更加平稳、精确,激素整合调节的实例是生长和血糖的调控。

(一)生长

人类生长不仅包括传统的生长激素轴,如下丘脑调节激素 GHRH 和生长抑素, GH、IGF-1 和各种结合激素,转运蛋白和受体;还包括一系列其他的激素轴^[4](图 1-1)。甲状腺激素是 GH 正常分泌和利用的重要激素,青春期时,下丘脑-垂体-性腺轴也是正常生长的必要激素。维持正常代谢所需的足量的葡萄糖、氨基酸和脂肪转运到细胞内受胰岛素、皮质醇和瘦素的调节。正常骨发育需要合适的骨代谢,并需要多步骤的内分泌调控,包括 PTH 和维生素 D 代谢, GH 和 IGF-1 的参与。以上所有这些均需机体保持正常的电解质平衡和血浆渗透压稳定。

(二)血糖的调控

人体血糖浓度精确控制在一个相对窄的范围,这需要多个内分泌系统通过复杂的相互作用实现。在正常的生理情况下,胰岛素提供最初的调节。若摄入大量的葡萄糖,血糖浓度出现上调压力,胰岛素分泌增加,促进葡萄糖进入肌细胞、加速糖原和脂肪合成。

当血浆葡萄糖浓度降至低血糖范围,则抑制胰岛素分泌,导致脂肪分解和脂肪酸氧化,提供额外的物质作为能量;低血糖也刺激反向调节激素分泌,这些反向调节激素包括生长

激素、肾上腺素、胰高血糖素和皮质醇,可增加肝糖原分解、糖原异生、蛋白质分解释放的氨基酸用于糖异生,使能量调节系统更加丰富。

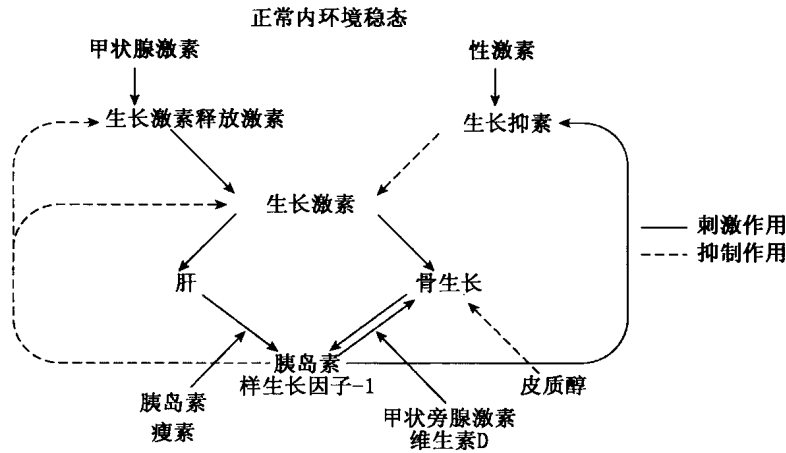


图 1-1 生长过程受许多内分泌激素的影响,包括 GH/IGF-1 轴、甲状腺激素、肾上腺激素、胰岛素和 PTH/维生素 D 轴。本图描述了许多激素在调节复杂的生理过程中的整合作用

四、激素类型

内分泌系统的信号转导途径非常精确^[5],但此过程实际上基于一个简单的概念。激素与其受体结合导致受体构象发生改变,传递信号激发特定的生理反应。特异的反应由受体与其特异性激素结合、特异的细胞类型、特异的信号系统决定。根据激素的化学结构将其分为三大类:蛋白质类或肽类、类固醇类和胺类(表 1-2)。激素的结构决定激素受体的定位(膜/核)及循环中激素半衰期。由于肽类激素是水溶性的,肽类激素结合膜受体;大多数胺类激素也与膜受体结合,除了甲状腺激素,它与核受体结合;类固醇类激素也与核受体结合。甲状腺激素具有最长的半衰期,可达数天,而一些胺类激素的半衰期非常短,仅有几分钟;肽类和类固醇激素的半衰期居中,从几分钟至几小时。循环中的激素浓度较低,可与受体快速结合和分解,因此受体的结合率与激素浓度、受体亲和力有关。

表 1-2 激素的分类

肽类激素	类固醇激素	胺类激素
GHRH	皮质醇	肾上腺素
生长抑制素	雌二醇	去甲肾上腺素
GH	睾酮	多巴胺
IGF-1	25-OH 维生素 D	T ₄
TRH	1,25-(OH) ₂ 维生素 D	T ₃
TSH		
GnRH		
LH		
FSH		
hCG		
MIS		
泌乳素		
胰岛素		
ACTH		
CRH		
MSH		
PTH		
PTHrP		
ADH		

(一)肽类激素

激素的主体是肽类激素^[5]。肽类激素形式差别特别大,小至 3 个肽,大至多个亚单位的糖蛋白类。肽类激素见于表 1-2、表 1-3,

由于肽类激素是非脂溶性的,不易穿过细胞膜,因此与膜受体结合。当蛋白质激素与其受体结合后,立即介导细胞内的信号转导途径。依靠其特异的受体,信号级联反应可激

活或抑制 cAMP 产生,激活钙或钾通道,或通过磷酸化调节其他的蛋白质。膜受体的信号转导途径见图 1-2。膜受体家族及其相关的信号转导途径见表 1-3。

表 1-3 膜受体家族及其信号通道

受体	效应器	信号通道
G-蛋白偶联-七跨膜(GPCR)		
β -肾上腺素能药	G_{sa} , 腺苷酸环化酶	刺激 cAMP 产生
LH, FSH, TSH	$G_{a^{2+}}$ 通道	蛋白激酶 A
胰高血糖素		钙调节蛋白 钙依赖的激酶类
PTH, PTHrP		
ACTH, MSH		
GHRH, CRH		
α -肾上腺素能药	G_{ia}	抑制 cAMP 产生
生长抑素		激活 K^+ , Ca^{2+} 通道
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	磷脂酶 C, 二酰甘油- IP_3 蛋白激酶 C, 电压依赖性 Ca^{2+} 通道
酪氨酸激酶受体		
胰岛素, IGF-1	酪氨酸激酶, IRS-1 至 IRS-4	MAP 激酶类, PI 3-激酶类, RSK
EGF, NGF	酪氨酸激酶, ras	Raf, MAP 激酶类, RSK
细胞因子受体-结合激酶		
GH, PRL	JAK, 酪氨酸激酶	STAT, MAP 激酶类, PI3 激酶类, IRS-1, IRS-2
丝氨酸激酶		
激活蛋白, TGF- β , MIS	丝氨酸激酶	Smads

IP_3 , 肌醇三磷酸; IRS, 胰岛素受体底物; MAP, 促分裂原活化蛋白; MSH, melanocyte-stimulating hormone, NGF, 神经生长因子; PI, phosphatidylinositol; RSK, ribosomal S6 kinase; TGF- β , 转化生长因子- β 。(摘自 Jameson JL. Principles of endocrinology. In: Jameson JL, ed. Harrison's Endocrinology. New York, NY: McGraw-Hill, 2006: 1-15.)

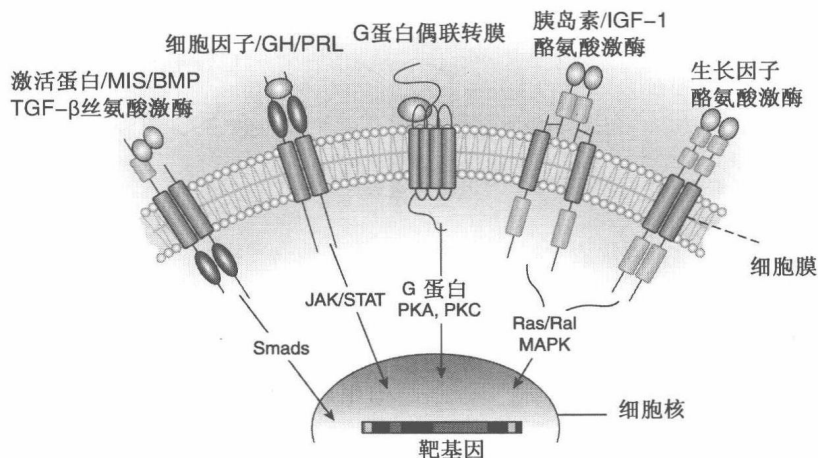


图 1-2 膜受体信号。MAPK:丝裂原激活蛋白激酶;PKA,C:蛋白激酶 A,C;TGF:转化生长因子[引自 Jameson JL. Principles of endocrinology. In: Jameson JL, ed. Harrison's Endocrinology. New York, NY: McGraw-Hill, 2006: 1-15.]

糖蛋白是结构最复杂的肽类激素^[6]。激素的糖类部分占重量的 15%~35%。这些激素包括 LH、FSH、TSH 和人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG)。糖蛋白由通过非共价力联结的 2 个亚单位组成,它们共享一个 α 亚单位和激素特异的 β 亚单位。虽然 β 亚单位是独一无二的,但它们也具有同源性,hCG 和 LH 的 β 亚单位具有几乎相同的同源性。为了使激素作用于靶器官,它们必须结合并激活特异性受体。在生理状态下,激素仅与特异性受体结合,但在激素过量时,激素还可以结合与之结构类似的受体。内分泌专家利用激素的这一特性,用合成的 hCG 刺激 LH 受体,检测青春期前男孩的睾丸功能^[7]。严重的甲状腺功能减退症的患儿也能发现这一特性,高水

平的 TSH 可与 FSH 受体结合,激活性腺发育,导致男孩睾丸增大,女孩促排卵 (van Wyk-Grumbach 综合征)^[8]。糖蛋白激素受体是 G 蛋白耦联受体 (GPCRs),激活腺苷酸环化酶和三磷酸肌醇-二酰甘油途径^[5,9]。

(二)类固醇激素

类固醇激素由胆固醇衍生而来(图 1-3)^[5]。类固醇激素包括雌激素、睾酮、皮质醇、维生素 D 和视黄酸。由于其具有脂溶性,可穿过细胞膜与核受体结合。一旦激素与核受体结合,受体与 DNA 反应元件结合形成二聚体,激活或抑制基因转录(图 1-4)。类固醇类激素与肽类激素相比,发挥作用迟缓,但持续时间长。

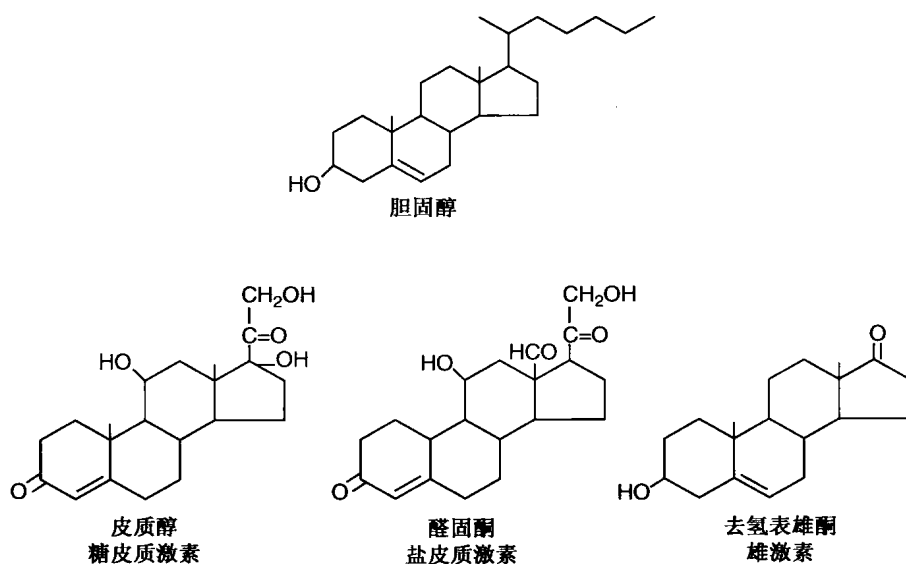


图 1-3 肾上腺皮质激素。肾上腺皮质主要合成和释放的激素包括糖皮质激素(皮质醇)、盐皮质激素(醛固酮)和雄激素(去氢表雄酮)。这些类固醇激素均来源于胆固醇(摘自 Molina PE. *Adrenal gland*. In: Molina PE. *Endocrine Physiology*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2006; 123-156.)

(三)胺类激素

胺类激素由酪氨酸衍生而来^[9]。这类激素包括多巴胺、儿茶酚胺和甲状腺激素。与肽类激素类似,胺类激素通常与膜受体结合,

但甲状腺激素与核受体结合。甲状腺激素与类固醇激素类似,发挥作用较慢,但持续时间长;而肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺发挥作用快,作用时间短,甚至比肽类激素还快。

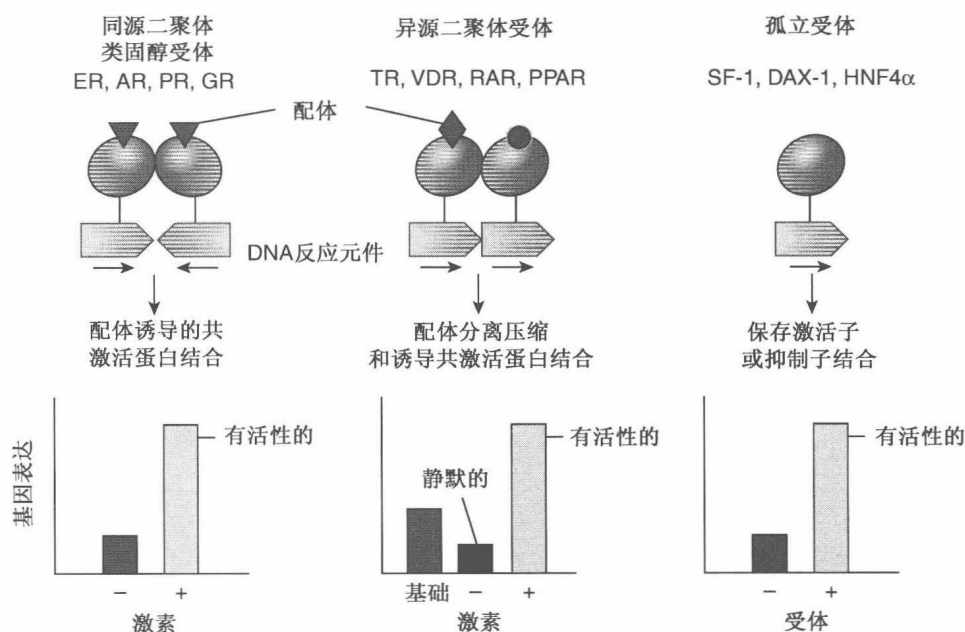


图 1-4 细胞核受体信号。ER:雌激素受体;AR:雄激素受体;PR:孕激素受体;GR:糖皮质激素受体;TR:甲状腺激素受体;VDR:维生素 D 受体;RAR:视黄酸受体;PPAR:过氧化物酶增殖子激活受体;SF-1:类固醇生成因子-1(摘自 Jameson JL. *Principles of endocrinology*. In: Jameson JL, ed. *Harrison's Endocrinology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2006:1-15.)

五、激素前体及合成过程

通常具有活性的激素需要多个步骤才能产生。一些激素直接以活性形式合成,另一些激素需要进一步的加工合成过程才具有活性,或更大的激活形成。

(一)激素合成

无论激素属于哪一类,激素激活的限速步骤通常都在激素合成中。

1. 蛋白/肽类激素 肽类激素合成依靠经典的基因表达^[5],肽类激素的基因被转录为 mRNA,然后翻译为蛋白质,该蛋白质经翻译后进一步修饰。肽类激素的合成通过多个基因中的 DNA 调控元件调节。然而,肽类激素基因还包括特异性的激素反应元件,从而精确调控激素的合成过程,例如,在 TSH 基因上,甲状腺激素与其反应元件结合后,直接抑制 TSH 合成。肽类激素在内质网合成,然后转运到高尔基体,在高尔基体内

被组装成分泌颗粒(图 1-5)。成熟的分泌颗粒直接位于质膜下。通常,颗粒释放信号引起细胞内钙离子发生变化,使颗粒与质膜融合,最终释放其内容物。

2. 类固醇激素 类固醇激素由胆固醇衍生而来^[10]。类固醇激素合成的第一个限速步骤为胆固醇裂解为孕烯醇酮,由线粒体内膜的胆固醇侧链裂解酶(cholesterol side-chain cleavage, CYP11A1 酶)调节。激素前体在内质网和线粒体之间来回穿梭,直至最终形成产物。基本的类固醇骨架见图 1-3,体内类固醇激素储存极少,其终产物在合成后弥散入血。

3. 胺类激素 胺类激素由酪氨酸衍生而来^[9]。甲状腺激素合成依赖碘摄入^[11],甲状腺球蛋白是一大的糖蛋白,包括多个酪氨酸残基,在甲状腺滤泡上皮细胞内合成。甲状腺球蛋白分泌入滤泡腔内,进行翻译后修饰。TSH 在甲状腺滤泡上皮细胞的基底外侧膜处与其受体结合,刺激包括甲状腺激素合成、