



HONGLIU

NEIFENMIXUE

肿瘤内分泌学

主编 王秀问 王永刚



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

肿瘤内分泌学

主 编 王秀问 王永刚

第二军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤内分泌学/王秀问,王永刚主编. —上海:第二军医大学出版社,2009.6

ISBN 978-7-81060-603-5

I. 肿… II. ①王… ②王… III. 内分泌病:肿瘤-研究
IV. R736

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 053891 号

出 版 人 石进英

责任编辑 陆义群

肿瘤内分泌学

主 编 王秀问 王永刚

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

发行科电话/传真:021-65493093

全国各地新华书店经销

江苏通州印刷总厂有限公司印刷

开本:787×1092 1/16 印张:31 字数:954 千字

2009 年 6 月第 1 版 2009 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-81060-603-5/R·738

定价:80.00 元

编写人员

主 编 王秀问 王永刚

副主编 (按姓氏笔画为序)

于学军 李 刚 张 昕 侯为开 黎 莉

编 者 (按姓氏笔画为序)

于学军	马轶飞	王 卉	王东海	王庆伟
王永刚	王亚伟	王秀问	石援援	申洪昌
朱 慧	任 军	衣翠华	玄绪军	刘 宏
刘 岱	刘 联	刘方军	刘风军	刘志峰
许聿新	孙美丽	孙殿水	李 刚	李 明
李 蓓	李曙光	初云霞	张 昕	张文东
张立强	张宪军	张浩波	郑无郢	郝 静
姜 政	侯为开	殷进军	扈东艳	程 梅
曾 茹	黎 莉	魏军民		

前 言

恶性肿瘤是威胁人类健康的常见病,其病因、诊疗及三级预防是目前肿瘤研究中最受关注的重要问题。内分泌学是肿瘤学的基础学科之一。有关内分泌学的深入研究,对了解肿瘤病因、肿瘤生物学行为具有重要作用。肿瘤内分泌治疗是肿瘤综合治疗的重要手段之一,尤其对激素依赖性肿瘤(如乳腺癌、前列腺癌和子宫内膜癌等)的内分泌治疗更为重要。

内分泌系统不但在器官和身体的正常生长和发育中起着关键性作用,而且与异常生长(如肿瘤)也具有密切关系。尽管经过一个多世纪的基础和临床研究,对肿瘤与内分泌之间关系的了解取得了很大的进展,但还有许多未知的领域需要进一步研究。如今的内分泌学已远远超出经典内分泌腺的范畴,全身各种组织及细胞的功能都接受内分泌、旁分泌、自分泌物质的调控,这些因素也渗透到各种疾病的病因及发病机制之中。内分泌学的发展也从器官组织发展到分子机制及基因调控水平,并且和精神神经内分泌与代谢密切联系在一起,已成为近年来发展极为迅速的学科。肿瘤靶向治疗是针对肿瘤细胞的受体、激酶以及分子结构等特异靶点,通过直接或间接阻断信号通路来抑制细胞生长或促进细胞凋亡。近年来,从基础到临床的靶向治疗研究取得了突飞猛进的发展。这些都为现代肿瘤内分泌学的形成与发展打下了坚实的基础。编者根据自己的研究成果及近几年的文献资料,力求描述肿瘤内分泌学发展的前沿,系统阐述其最新研究成果。

本书共分32章,第1~9章介绍肿瘤内分泌学的历史概况、相关基础知识以及诊疗技术。第10~17章介绍常见内分泌腺肿瘤,第18章介绍激素依赖性肿瘤,第20章介绍神经内分泌肿瘤,第30章重点介绍肿瘤内分泌治疗。在其他章节中还分别介绍了不同肿瘤内分泌学综合征、代谢异常与肿瘤、肿瘤治疗对内分泌系统的影响等。从肿瘤的内分泌病因、肿瘤内分泌综合征的诊断、肿瘤的内分泌治疗、肿瘤的激素预防,以及肿瘤及肿瘤治疗对内分泌系统的影响,无不涉及内分泌学的各个方面,所以,从事肿瘤学防治的工作者必须具有丰富的肿瘤内分泌学知识,才能更好地把肿瘤学的理论与实践知识服务于患者。

由于肿瘤内分泌学发展迅速,涉及临床医学和肿瘤生物学研究的领域广阔,内容不断更新,新术语不断涌现,再加上目前缺乏此类专著,本书编写虽然经过了较长时间的准备,参阅了大量的文献资料,但书中难免有不足和疏漏之处,恳请同道及读者批评指正。

王秀问 王永刚

2008年12月

目 录

第一章 肿瘤内分泌学的发展 / 1

- 一、激素与肿瘤病因 / 1
- 二、生长因子与肿瘤 / 2
- 三、异位内分泌综合征 / 3
- 四、肿瘤内分泌治疗 / 3
- 五、未来肿瘤内分泌学 / 5

第二章 激素与激素受体 / 6

第一节 激素 / 6

- 一、激素的概念 / 6
- 二、激素的分类 / 6
- 三、激素的特性 / 6
- 四、激素的代谢 / 7
- 五、激素分泌的调节 / 9

第二节 激素受体 / 9

- 一、受体的概念 / 9
- 二、受体作用的特点 / 10
- 三、膜受体介导的信号转导 / 10
- 四、胞内受体介导的信号转导 / 15

第三章 激素与肿瘤 / 18

- 一、概述 / 18
- 二、肿瘤相关的常见激素 / 18
- 三、常见恶性肿瘤的激素病因 / 20
- 四、结语 / 28

第四章 信号转导系统与肿瘤 / 30

- 一、信号转导系统的基本组成成分 / 30
- 二、细胞信号转导的主要机制和类型 / 32
- 三、信号转导异常与临床肿瘤 / 35

第五章 生长因子与肿瘤 / 39

第一节 生长因子和生长因子受体 / 39

- 一、表皮生长因子及其受体 / 39
- 二、神经生长因子及其受体 / 39
- 三、血管内皮生长因子及其受体 / 40
- 四、成纤维细胞生长因子及其受体 / 41
- 五、转化生长因子- β 及其受体 / 42
- 六、胰岛素样生长因子及其受体 / 42
- 七、血小板衍生的生长因子及其受体 / 43
- 八、其他生长因子 / 43

第二节 生长因子和肿瘤 / 44

- 一、表皮生长因子及其受体与肿瘤 / 44

- 二、神经生长因子及其受体与肿瘤 / 50

- 三、血管内皮生长因子及其受体与肿瘤 / 50

- 四、成纤维细胞生长因子及其受体与肿瘤 / 53

- 五、转化生长因子- β 及其受体与肿瘤 / 53

- 六、胰岛素样生长因子及其受体与肿瘤 / 54

第六章 精神神经内分泌与肿瘤 / 59

第一节 心理肿瘤学 / 59

- 一、精神与肿瘤 / 59
- 二、心理神经免疫与肿瘤 / 60
- 三、心理对神经、内分泌、免疫功能的影响 / 61
- 四、心理神经内分泌免疫学与肿瘤的综合治疗 / 64

第二节 下丘脑-垂体-胸腺轴与精神神经内分泌免疫 / 65

- 一、胸腺的生理功能 / 65
- 二、垂体与胸腺之间的相互调节 / 66
- 三、胸腺-垂体产生相似细胞因子和激素 / 67
- 四、相似的分子调节系统的内分泌和旁分泌 / 67
- 五、应激与垂体-胸腺轴 / 68
- 六、抑郁与垂体-胸腺轴 / 68

第七章 阿片肽与肿瘤 / 71

第一节 内源性阿片肽及阿片肽受体 / 71

- 一、内源性阿片肽 / 71
- 二、阿片受体 / 75

第二节 阿片样生长因子与肿瘤病因 / 78

- 一、阿片生长因子 / 78
- 二、吗啡与肿瘤 / 79

第三节 阿片类制剂与癌痛治疗 / 80

- 一、癌痛的治疗 / 80
- 二、阿片类药物用于癌痛的治疗进展 / 83

第八章 前列腺素/环氧合酶系统与肿瘤 / 86

第一节 前列腺素及前列腺素系统 / 86

- 一、前列腺素的基本结构和分类 / 86
- 二、前列腺素的体内代谢 / 86
- 三、环氧合酶与前列腺素 / 86
- 四、前列腺素受体 / 87

第二节 环氧合酶抑制剂与肿瘤防治 / 89

- 一、环氧化酶与肿瘤 / 89
- 二、环氧化酶-2 过度表达在肿瘤发生发展及转移中的作用机制 / 90
- 三、环氧化酶抑制剂与肿瘤防治 / 91
- 第九章 肿瘤内分泌学检测方法和诊疗技术 / 100**
 - 第一节 体外放射分析技术 / 100**
 - 一、放射免疫分析法 / 100
 - 二、免疫放射分析 / 101
 - 第二节 放射性核素显像及治疗 / 102**
 - 一、甲状腺显像 / 102
 - 二、分化型甲状腺癌的¹³¹I 治疗 / 104
 - 三、受体显像及受体介导的靶向治疗 / 106
 - 四、放射免疫显像与放射免疫治疗 / 107
 - 五、放射性核素标记寡核苷酸的反义显像与反义治疗 / 108
 - 六、PET 肿瘤显像 / 109
 - 第三节 受体检测 / 110**
 - 一、概述 / 110
 - 二、雌激素受体和孕激素受体的检测 / 110
 - 三、糖皮质激素受体的检测 / 116
 - 四、表皮生长因子受体的检测 / 117
 - 五、多肽类细胞因子受体的检测 / 118
 - 六、受体检测的常用分子生物学方法 / 119
- 第十章 甲状腺肿瘤 / 121**
 - 第一节 甲状腺与甲状腺激素 / 121**
 - 一、甲状腺解剖学与组织学 / 121
 - 二、甲状腺激素 / 121
 - 第二节 甲状腺肿瘤的分子生物学 / 122**
 - 一、家族性甲状腺髓样癌 / 122
 - 二、散发性甲状腺肿瘤 / 122
 - 第三节 甲状腺肿瘤的分类 / 123**
 - 一、甲状腺良性肿瘤 / 124
 - 二、甲状腺恶性肿瘤 / 124
 - 第四节 甲状腺结节的评价与诊断 / 124**
 - 一、甲状腺结节的分类 / 124
 - 二、甲状腺结节的影像学与病理学检查 / 125
 - 三、甲状腺结节的诊断 / 125
 - 第五节 良性结节性甲状腺疾病 / 127**
 - 一、亚急性甲状腺炎 / 127
 - 二、慢性淋巴细胞性甲状腺炎 / 127
 - 第六节 放射线相关性甲状腺疾病 / 128**
 - 一、放射性甲状腺炎与甲状腺功能减退 / 128
 - 二、分化良好的甲状腺癌 / 128
 - 第七节 分化性甲状腺癌 / 130**
 - 第八节 髓样甲状腺癌 / 135**
 - 第九节 少见甲状腺肿瘤 / 135**
 - 一、甲状腺未分化癌 / 135
 - 二、甲状腺淋巴瘤 / 136
 - 三、甲状腺癌肉瘤 / 137
 - 四、甲状腺的继发性恶性肿瘤 / 137
 - 第十节 分子靶向治疗 / 137**
- 第十一章 甲状旁腺肿瘤 / 140**
 - 第一节 甲状旁腺肿瘤概述 / 140**
 - 第二节 甲状旁腺激素相关蛋白与肿瘤高钙血症 / 145**
- 第十二章 肾上腺肿瘤 / 148**
 - 第一节 肾上腺及肾上腺激素 / 148**
 - 第二节 肾上腺肿瘤分子生物学 / 148**
 - 第三节 肾上腺偶发瘤 / 149**
 - 第四节 醛固酮瘤 / 150**
 - 第五节 肾上腺皮质肿瘤 / 153**
 - 一、肾上腺皮质腺瘤 / 153
 - 二、肾上腺皮质癌 / 155
 - 三、异位 ACTH 综合征 / 156
 - 第六节 肾上腺髓质肿瘤——嗜铬细胞瘤 / 157**
 - 第七节 神经母细胞瘤 / 159**
- 第十三章 胰腺内分泌肿瘤 / 164**
 - 第一节 胰腺内分泌激素 / 164**
 - 一、胰岛素 / 164
 - 二、胰高血糖素 / 165
 - 三、生长抑素 / 166
 - 四、胰多肽 / 167
 - 第二节 胰腺内分泌肿瘤分子生物学 / 167**
 - 一、癌基因 / 167
 - 二、抑癌基因 / 167
 - 三、其他相关的遗传学变化 / 168
 - 四、肿瘤预后相关因素分析 / 169
 - 第三节 胰腺内分泌肿瘤的分类、诊断和治疗 / 169**
 - 第四节 胰岛素瘤 / 173**
 - 第五节 胃泌素瘤 / 175**
 - 第六节 血管活性肠肽分泌肿瘤 / 177**
 - 第七节 胰高血糖素瘤 / 178**
 - 第八节 生长抑素瘤 / 179**
 - 第九节 胰多肽瘤 / 180**
 - 第十节 无功能性胰岛细胞瘤 / 180**
 - 第十一节 胰腺类癌 / 181**

- 第十四章 垂体瘤 / 184
- 第一节 垂体及垂体激素 / 184
- 一、垂体的解剖 / 184
- 二、垂体分泌的激素 / 184
- 第二节 垂体瘤的分子生物学 / 187
- 一、垂体瘤的染色体变异 / 187
- 二、垂体瘤与癌基因 / 187
- 三、垂体瘤与抑癌基因 / 187
- 四、下丘脑释放及抑制激素受体 / 188
- 第三节 垂体瘤的病理分类 / 189
- 一、有分泌活性的垂体瘤 / 189
- 二、无分泌活性的细胞腺瘤 / 189
- 第四节 垂体瘤的临床表现、诊断及鉴别诊断 / 190
- 第五节 垂体瘤的外科治疗 / 192
- 第六节 垂体瘤的放射治疗 / 195
- 第七节 垂体瘤的药物治疗 / 197
- 第十五章 松果体肿瘤 / 202
- 第一节 松果体及松果体激素 / 202
- 一、松果体 / 202
- 二、松果体激素 / 202
- 第二节 松果体肿瘤 / 203
- 第十六章 胸腺肿瘤 / 207
- 一、胸腺肿瘤分类和分期 / 207
- 二、胸腺瘤与胸腺癌 / 208
- 第十七章 性腺肿瘤 / 213
- 第一节 卵巢肿瘤 / 213
- 第二节 卵巢性索间质肿瘤 / 216
- 一、分类 / 216
- 二、与卵巢性索间质瘤有关的肿瘤标志物 / 216
- 三、卵巢颗粒-卵泡膜细胞肿瘤 / 217
- 四、卵巢支持-睾丸间质细胞瘤 / 221
- 五、两性母细胞瘤 / 223
- 六、伴环状小管性索瘤 / 223
- 第三节 睾丸肿瘤 / 224
- 第十八章 激素依赖性肿瘤 / 230
- 第一节 乳腺癌 / 230
- 一、激素与乳腺癌的发生 / 230
- 二、激素受体与乳腺癌 / 235
- 三、诊断与分期 / 238
- 四、综合治疗 / 241
- 五、内分泌治疗 / 246
- 六、男性乳腺癌 / 249
- 七、妊娠期和哺乳期乳腺癌 / 251
- 第二节 子宫内膜癌 / 254
- 第三节 前列腺癌 / 262
- 第十九章 与内分泌有关的其他肿瘤 / 286
- 第一节 原发性肝癌 / 286
- 第二节 胰腺癌 / 289
- 第三节 神经纤维瘤和神经纤维瘤病 / 291
- 一、神经纤维瘤 / 291
- 二、神经纤维瘤病 / 291
- 第四节 恶性黑色素瘤 / 293
- 第二十章 神经内分泌肿瘤 / 298
- 第一节 概况 / 298
- 一、APUD 系统的胚胎学概念 / 298
- 二、APUD 系统的生理学 / 299
- 三、APUD 瘤的病理学 / 303
- 四、APUD 瘤的分子遗传学 / 306
- 第二节 中枢及自主神经系统相关 APUD 瘤 / 309
- 一、概述 / 309
- 二、DNES 与 CNS 和 ANS 的关系 / 309
- 三、自身稳定 / 310
- 四、治疗 / 311
- 第三节 喉部神经内分泌肿瘤 / 311
- 第四节 肺神经内分泌肿瘤 / 314
- 一、概述 / 314
- 二、肺类癌 / 315
- 三、不典型类癌 / 317
- 四、小细胞神经内分泌癌 / 318
- 五、大细胞神经内分泌肿瘤 / 321
- 六、结语 / 322
- 第五节 生殖系统神经内分泌肿瘤 / 323
- 一、概述 / 323
- 二、前列腺小细胞未分化癌 / 324
- 三、宫颈神经内分泌癌 / 328
- 第六节 胃肠道神经内分泌肿瘤 / 329
- 一、类癌 / 329
- 二、小细胞癌 / 331
- 第七节 乳腺神经内分泌肿瘤 / 332
- 第八节 Merkel 细胞癌 / 333
- 一、Merkel 细胞 / 333
- 二、Merkel 细胞癌 / 333
- 第九节 胸腺原发性神经内分泌肿瘤 / 336
- 第二十一章 多发性内分泌腺瘤病 / 341
- 第一节 多发性内分泌腺瘤病的遗传学 / 341
- 第二节 I 型多发性内分泌腺瘤病 / 342

- 第三节 II型多发性内分泌腺瘤病 / 344
- 第二十二章 家族性肿瘤综合征 / 348**
- 第一节 BRCA 基因与乳腺癌和卵巢癌 / 348
- 第二节 共济失调毛细血管扩张综合征和 ATM 基因 / 353
- 第三节 其他相关综合征及其基因 / 359
- 第二十三章 类癌综合征 / 362**
- 一、概述 / 362
- 二、流行病学 / 362
- 三、分子生物学 / 362
- 四、病理学 / 362
- 五、病理生理学 / 363
- 六、临床表现 / 363
- 七、影像学 / 364
- 八、实验室检查 / 364
- 九、治疗 / 364
- 十、预后 / 367
- 十一、展望 / 367
- 第二十四章 异位激素综合征 / 369**
- 第一节 历史概况 / 369
- 第二节 异位激素的特征 / 369
- 一、一般特点 / 369
- 二、临床综合征 / 369
- 三、诊断标准 / 370
- 第三节 异位激素的产生 / 370
- 一、去抑制学说 / 370
- 二、反分化学说 / 370
- 三、癌基因和生长因子假说 / 370
- 四、APUD/神经内分泌细胞假说 / 371
- 第四节 异位 ACTH 综合征 / 371
- 第五节 异常抗利尿激素综合征 / 373
- 第六节 其他异位激素综合征 / 374
- 一、异位促性腺激素综合征 / 374
- 二、肿瘤合并骨软化 / 374
- 三、红细胞增多症 / 375
- 四、生长激素释放激素、生长激素、胎盘泌乳素 / 375
- 五、降钙素 / 375
- 六、肠道激素 / 376
- 七、内皮缩血管肽 / 376
- 第二十五章 肿瘤内分泌代谢急症 / 377**
- 第一节 高钙血症 / 378
- 第二节 肿瘤溶解综合征和高尿酸血症 / 381
- 第三节 低血糖症 / 382
- 第四节 乳酸酸中毒 / 383
- 第五节 肾上腺衰竭 / 384
- 第二十六章 肿瘤相关的代谢性骨病 / 386**
- 第一节 骨骼生理学 / 386
- 一、骨骼的结构 / 386
- 二、骨构塑与骨重建 / 386
- 三、影响骨代谢的激素 / 387
- 四、血钙及血磷的调节 / 388
- 第二节 肿瘤骨转移的分子生物学 / 388
- 一、概述 / 388
- 二、骨转移分子生物学机制 / 389
- 三、小结 / 392
- 第三节 肿瘤性骨质疏松症 / 393
- 一、概述 / 393
- 二、肿瘤性骨质疏松症 / 394
- 第四节 肿瘤性骨软化症 / 396
- 第五节 肿瘤治疗相关性骨质疏松症 / 397
- 第二十七章 肿瘤低 T_3 综合征 / 407**
- 第一节 低 T_3 综合征 / 407
- 一、概述 / 407
- 二、发生机制 / 407
- 三、病因 / 408
- 四、治疗 / 408
- 第二节 肿瘤与低 T_3 综合征 / 409
- 一、血液系统肿瘤 / 409
- 二、消化系统肿瘤 / 409
- 三、头颈部肿瘤 / 410
- 四、自体骨髓移植后低 T_3 综合征 / 410
- 五、肿瘤化疗相关的低 T_3 综合征 / 410
- 第二十八章 肿瘤患者的营养与营养治疗 / 412**
- 第一节 营养要素 / 412
- 一、蛋白质 / 412
- 二、脂类 / 412
- 三、糖类 / 413
- 四、无机盐与微量元素 / 413
- 五、维生素 / 413
- 第二节 癌症患者的能量消耗和代谢改变 / 414
- 一、癌症患者的能量消耗 / 414
- 二、癌症患者的代谢改变 / 414
- 第三节 癌症患者营养不良的原因 / 415
- 一、肿瘤的影响 / 415
- 二、治疗的影响 / 416

第四节 营养不良的评估 / 416

- 一、体格检查 / 416
- 二、实验室检查 / 417
- 三、综合评价 / 417

第五节 营养支持对肿瘤患者的影响 / 417

- 一、营养支持与肿瘤生长 / 417
- 二、营养支持对免疫功能的影响 / 418
- 三、特殊氨基酸与肿瘤治疗 / 418
- 四、营养支持与代谢改变 / 418
- 五、营养支持与手术、化疗和放疗 / 418

第六节 肿瘤患者的营养支持治疗 / 419

- 一、围术期的营养支持 / 419
- 二、化疗和放疗时的营养支持 / 419
- 三、营养支持的方法 / 420

第七节 癌症厌食恶病质综合征 / 421

- 一、代谢变化 / 421
- 二、临床表现 / 422
- 三、药物治疗 / 422

第二十九章 代谢异常与肿瘤 / 426

第一节 胰岛素抵抗概述 / 426

- 一、胰岛素抵抗的概念及分类 / 426
- 二、胰岛素抵抗的发生机制 / 426
- 三、胰岛素抵抗的诊断标准及检测方法 / 428
- 四、胰岛素抵抗的治疗 / 428

第二节 胰岛素抵抗综合征 / 428

- 一、概述 / 428
- 二、胰岛素抵抗综合征与代谢综合征 / 429
- 三、胰岛素抵抗综合征诊断标准 / 429
- 四、胰岛素抵抗综合征的发生机制 / 430
- 五、胰岛素抵抗综合征的临床表现 / 430
- 六、胰岛素抵抗综合征的治疗 / 430

第三节 胰岛素抵抗与肿瘤 / 431

- 一、胰岛素抵抗与肿瘤的关系 / 432
- 二、胰岛素抵抗与肿瘤关系的机制 / 433

第四节 肥胖症 / 434

- 一、概述 / 434
- 二、肥胖症的病因与发生机制 / 434
- 三、肥胖症对机体的影响 / 435
- 四、肥胖症的诊断和分级 / 435
- 五、肥胖症的治疗 / 436

第五节 肥胖与肿瘤 / 437

- 一、肥胖和乳腺癌的关系 / 437
- 二、肥胖与子宫内膜癌的关系 / 439
- 三、肥胖和结直肠癌的关系 / 439

四、肥胖与前列腺癌 / 440

- 五、肥胖与卵巢癌的关系 / 440
- 六、肥胖与原发性肝癌 / 440
- 七、肥胖与胰腺癌的关系 / 441
- 八、肥胖与食管癌、胃癌的关系 / 441
- 九、肥胖与肾癌的关系 / 441

第三十章 肿瘤内分泌治疗 / 443

第一节 肿瘤内分泌治疗概述 / 443

- 一、激素作用的原理 / 443
- 二、激素与激素受体 / 443
- 三、内分泌疗法及注意事项 / 444
- 四、肿瘤内分泌治疗的几种现象 / 444

第二节 下丘脑激素 / 444

- 一、促性腺激素释放激素及其受体 / 444
- 二、促性腺激素释放激素类似物 / 445

第三节 皮质类固醇激素与肿瘤治疗 / 446

- 一、利用皮质类固醇激素的抗肿瘤作用治疗肿瘤 / 446
- 二、治疗肿瘤引起的并发症 / 446
- 三、化疗、放疗的毒副作用的预防和治疗 / 447

第四节 雌激素及抗雌激素药物 / 447

- 一、雌激素 / 447
- 二、抗雌激素药物 / 447

第五节 孕激素类药物 / 448

- 一、概况 / 448
- 二、药理学 / 449
- 三、孕激素受体的功能 / 449
- 四、识别和受体活化 / 449
- 五、孕激素与 DNA 连接区的结构和序列 / 449
- 六、孕激素受体-靶组织对孕激素的反应 / 450
- 七、常用药物 / 451
- 八、结论 / 452

第六节 芳香化酶抑制剂 / 452

- 一、芳香化酶的生物学 / 453
- 二、芳香化酶抑制剂的发展史 / 453

第七节 雄激素类及抗雄激素类 / 459

- 一、雄激素 / 459
- 二、抗雄激素类 / 461

第八节 胸腺肽在肿瘤治疗中的应用 / 463

- 一、概述 / 463
- 二、胸腺肽的生物学特征 / 463
- 三、在肿瘤治疗中的应用 / 463

第九节 褪黑激素在肿瘤治疗中的应用 / 464

- 一、褪黑激素的合成、分泌及代谢过程 / 464

- 二、褪黑激素的生理功能 / 465
- 三、在肿瘤治疗中的应用 / 465
- 第三十一章 肿瘤治疗对内分泌系统的影响 / 468**
 - 一、概况 / 468
 - 二、下丘脑-垂体轴 / 468
 - 三、性早熟 / 469
 - 四、甲状腺癌和甲状腺功能异常 / 469
 - 五、甲状旁腺功能异常 / 470
 - 六、放疗所致生殖腺损伤 / 470
 - 七、化疗所致生殖腺损伤 / 471
 - 八、生殖腺功能的保护 / 472
- 第三十二章 激素与肿瘤预防 / 474**
 - 第一节 激素替代治疗女性更年期症状与恶性肿瘤 / 474**
 - 一、概述 / 474
 - 二、激素替代与肿瘤 / 474
 - 第二节 甾体激素类口服避孕药 / 477**
 - 一、概述 / 477
 - 二、甾体激素类口服避孕药与激素依赖性肿瘤 / 477
 - 第三节 乳腺癌高危妇女的药物干预性预防 / 478**
 - 一、口服三苯氧胺预防乳腺癌的临床试验 / 478
 - 二、其他药物干预性预防剂的临床研究 / 479
 - 三、如何筛选适合于乳腺癌药物干预性预防的高危个体 / 480
 - 四、其他 / 481
 - 第四节 维甲类化合物的化学预防作用 / 481**
 - 一、基本结构及构效关系 / 481
 - 二、对癌的分化诱导及化学预防作用 / 481

第一章 肿瘤内分泌学的发展

内分泌学是肿瘤学的基础学科之一。有关内分泌学的深入研究,对进一步了解肿瘤病因、肿瘤生物学行为具有重要的作用。肿瘤内分泌治疗是肿瘤综合治疗的重要手段之一,尤其是激素依赖性肿瘤的内分泌治疗更为重要,如乳腺癌、前列腺癌和子宫内膜癌等。

内分泌系统在器官和身体的正常生长和发育中起着关键性的作用,而且它与异常生长的肿瘤之间也有密切的关系。尽管经过一个多世纪的临床和基础研究,肿瘤与内分泌之间的关系取得了很大进步,但还有许多未知的东西需要进一步研究。

不同部位内分泌器官或组织的功能失调均可引起身体的病理或病理生理变化,如 T. Addison 于 1855 年描述了肾上腺病变所引起的以他的名字命名的艾迪森(Addison)病,垂体瘤引起肢端肥大症等。近一个世纪以来,人们对肿瘤与内分泌之间的关系产生了浓厚兴趣。肿瘤分泌多种激素或细胞因子所引起的多种临床综合征被描述,如高钙血症、高血糖症、高尿酸血症等还会危及患者的生命,所以早期认识并积极治疗至关重要。内分泌治疗作为激素依赖性肿瘤的治疗已取得良好的治疗效果,今天已被普遍采用,正是由于肿瘤与内分泌系统的密切联系,内分泌治疗在肿瘤患者的一般处理与治疗中的作用也逐渐受到重视。从肿瘤的内分泌病因、肿瘤内分泌综合征的诊断、肿瘤的内分泌治疗以及肿瘤的激素预防,到肿瘤及肿瘤治疗对内分泌系统的影响,无不涉及内分泌学的各个方面,所以,肿瘤学工作者必须具有渊博的肿瘤内分泌学知识,才能更好地应用于肿瘤学的理论与实践。

一、激素与肿瘤病因

早在 1906 年, F. H. A. Marshall 和 W. A. Jolly 的开创性的实验工作认识到卵巢具有产生激素的内分泌功能。1921 年, L. Adler 给豚鼠肌肉或静脉注射全子宫的提取物可以使其发情。1930 年, E. A. Doisy、S. Thayer 和 C. D. Veler 从孕妇的尿液以结晶的形式分离出雌酮。1938 年, E. C. Dodds 等介绍了高活性的人工合成的雌二醇乙烯雌酚。

早在 1896 年, George Thomas Beatson 报道的

双侧卵巢切除治疗乳腺癌吸引了科学家研究雌激素与乳腺癌的关系。1919 年, E. A. C. Lathrop 和 L. Loeb 对不同品系的雌性大鼠在 6 个月之前行卵巢切除,发现乳腺癌的发生率明显降低,并且发现早期和晚期切除卵巢不同,3~5 个月切除卵巢几乎可以完全预防乳腺癌,5~7 个月可明显降低,8 个月以后切除卵巢则无明显预防作用。1928 年, W. S. Murray 不仅证实了早期的实验结果,而且进一步提供了切除卵巢预防乳腺癌的重要证据。他研究了一个品系的自发性乳腺癌大鼠,未经处理的生育雌性大鼠最终发展为乳腺癌的占 80%,而雄性大鼠不详。他对雌雄各 210 只 4~6 周的大鼠去除性腺,然后取雌性大鼠的一个完整卵巢移植到每只雄性大鼠腹部,发现雄性大鼠有 38 只(18%)发生乳腺癌,然而,没有卵巢移植的去势雄性大鼠则不同。

由于思路和实验方法学的改变,对雌激素与乳腺癌的关系从切除卵巢观察研究到使用合成激素作用于动物的研究进行了转变。1932 年, A. Lacassagne 每周给予 5 只年轻大鼠(10~18 天)结晶雌酮,该品系未处理的雌性大鼠发生乳腺癌的概率为 72%。结果 3 只雄性大鼠 6 个月内发生乳腺癌,其中一只发生两个部位肿瘤;2 只雌性大鼠中一只在 4 个月时发生乳腺癌。其他研究者也证实不管去势与否,雄性大鼠给予合成的雌酮均可使乳腺癌的发生增加。所以,不管是早期的卵巢去势预防乳腺癌,还是给予超过生理剂量的合成雌激素诱发乳腺癌,均从实验角度证实雌激素与乳腺癌的关系。

1952 年, H. Burrows 和 E. S. Horning 出版了《雌激素与肿瘤》专著。他们领导了一支了不起的研究团队,对雌激素与肿瘤发病做出了巨大贡献。对此, Charles Brenton Huggins(图 1-1)在序言中给予了高度评价。Burrows 等认为雌激素性肿瘤不管是良性或恶性都有其特殊的病理学特点。除乳腺外,其他脏器也可出现内分泌性肿瘤。Burrows 还认为,雌激素是肿瘤发生的重要因素之一,应注意遗传因素在乳腺癌发病中的作用。另外,雌激素性肿瘤的发生是一个渐进性过程,即从增生到腺瘤再到

最终的恶性肿瘤,并且,早期的组织学改变是可逆的,阻断雌激素的作用完全可以逆转。Burrows 还指出,乳腺癌的恶性程度不同,一些肿瘤能持续利用雌激素,意味着卵巢去势或其他方法阻断雌激素的作用可以治疗乳腺癌,然而,激素对乳腺癌的控制并不是持续的,在无雌激素的作用下生长,意味着肿瘤为激素非依赖性。

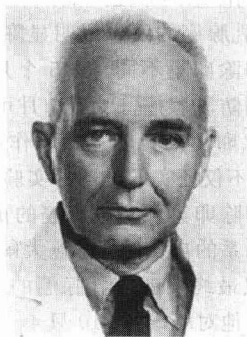


图 1-1 Charles Brenton Huggins

在人类,激素替代治疗不仅可以增加乳腺癌的发病,而且可以增加宫颈癌、卵巢上皮癌以及胃癌、大肠癌的发病率。美国纪念 Sloan-Kettering 癌症医院报道了切除卵巢预防乳腺癌和卵巢癌发生的前瞻性研究结果,中位随访 40 个月发现,卵巢切除术可使乳腺癌发生危险降低 52%,卵巢癌发生危险降低 91%。

二、生长因子与肿瘤

J. M. Bishop 和 H. E. Varmus 由于在发现癌基因方面做出的卓越贡献,于 1989 年共同获得了第 88 届诺贝尔生理学及医学奖。癌基因是如何使细胞异常分裂和增殖以至变成肿瘤细胞的呢?在研究过程中肿瘤学家们惊奇地发现,某些癌基因在表达时能产生类似生长因子和生长因子受体样物质。1951 年,意大利女科学家 Rita Levi Montalcini 在美国圣路易发现,小鼠肿瘤可释放一种能诱导神经生长的物质,并于 1954 年正式命名为神经生长因子(NGF)。美国科学家 Stanley Cohen(图 1-2)于 1956~1958 年在 Montalcini 的研究小组工作,他证明了 NGF 是一种蛋白质,并确定了它的分子量。1961 年,Montalcini 回到意大利继续研究 NGF,并于 1971 年确定了神经生长因子的氨基酸顺序。Cohen 在 Montalcini 离开美国后转到范德比特大学医学院研究,在研究小鼠唾液时发现了一种能加速小鼠眼睑开张的新物质,称之为表皮生长因子

(EGF),并于 1972 年确定了它的结构。经过进一步研究,Cohen 发现了 EGF 受体,并从人胎盘细胞中纯化出 EGF 受体。该受体是一种分子量为 1700 000 的糖蛋白,它的 1186 个氨基酸中有 621 个在膜外结合区,23 个氨基酸在膜内。Cohen 从而建立了生长因子—受体学说。在 NGF 及 EGF 发现之后,又陆续发现了胰岛素样生长因子(IGF)、转化生长因子(TGF)、成纤维生长因子(FGF)、血小板衍化生长因子(PDGF)等,并阐明了其结构、功能及作用机制,进一步丰富了生长因子—受体学说。



图 1-2 Stanley Cohen

1981 年,Cohen 和他的同事 E. Hunter 发现,EGF 与著名的 Rous 肉瘤上的癌基因 src 表达的转化蛋白 PP60 有相同的酶和相同的作用底物。EGF 通过生长因子受体造成的生化改变与癌基因 src 产生的独特转化机制一样,均使靶蛋白——酪氨酸残基磷酸化。以后又发现许多癌基因具有同样作用。由于 Cohen 的工作,打开了生长因子与肿瘤关系的认识思路。1983 年,R. F. Doolittle 和 M. D. Waterfield 等发现,猴肉瘤病毒癌基因 sis 编码的蛋白 P28sis 和 PDGF 的 β 链结构氨基酸顺序相同。Chin 等经过核苷酸序列分析证实人的 c-sis 基因就是 PDGF 的结构基因。1983 年,K. Kelly 等证明 PDGF 影响 myc 和 fos 的表达,而且 myc 基因表达又能使癌细胞对各类生长因子敏感性增加。更有意义的是,J. Downward 从 A431 表皮细胞癌中分离出 EGF 受体,而 Spillur 又发现了编码 EGF 受体的基因在第 7 号染色体(7p13-7q22)上,而编码“截断 EGF 受体”的癌基因 erb-B 也在第 7 号染色体(7pter-7q22),这证明 c-erbB 可能是编码 EGF 受体的位点。

生长因子在肿瘤发生发展中起重要作用,即生长因子—受体学说。当生长因子作用于癌细胞时,癌细胞可以通过增加胞膜受体数量,增加受体对生

长因子的亲和力或增加对信号反映的敏感度而使生长因子的作用增强;一些生长因子还可刺激成纤维细胞及内皮细胞增生,形成新生血管,为肿瘤发展做好准备;另外,肿瘤本身也能产生多种生长因子,通过自分泌或旁分泌作用,从而促进肿瘤细胞的生长(图1-3)。目前,有许多作用于生长因子及其受体或其信号通路的药物已经应用于临床或临床前研究。

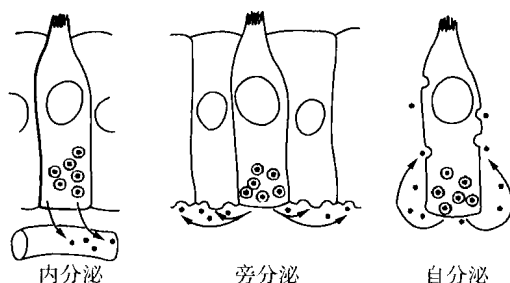


图1-3 内分泌、旁分泌和自分泌示意图

三、异位内分泌综合征

传统的内分泌学认为只有高度专一的内分泌腺才能产生激素,然而事实却证明,与内分泌腺毫无关系的肿瘤也能分泌出各种各样的内分泌激素来。1963年,G. W. Liddle 首次提出异位促肾上腺皮质激素的概念,这不仅打破了激素只能由内分泌腺分泌的传统观念,而且为寻找更广泛的激素合成途径,以及对肿瘤的研究奠定了基础。

1928年,W. H. Brown 首先发现一例患支气管肺癌的女患者身上长出许多类似男性的浓粗汗毛,并且尿中出现糖分。1931年,O. Leyton 报道了1例11岁胸腺癌男孩,伴有面部及腹部肥胖,四肢细瘦,面部长须,阴毛生长,有糖尿病。这与1932年著名神经外科医师 H. Cushing 详细描述“Cushing 综合征”表现一样。死后尸解发现患者除肺和胸腺的癌瘤外,其垂体和肾上腺均无肿瘤。国内楼方岑于1954年报道了1例胸腺癌并发 Cushing 综合征的病例。1946年,A. C. Crooke 报道了1例28岁女性患者死于 Cushing 综合征,尸解为胰腺癌,作者结合3例文献报道,提出 Cushing 综合征患者对癌症有易感性。20世纪40年代末,这种观念被越来越多的人所接受。现代医学的研究表明,某些激素确实与肿瘤的生长和转移有关。最近研究表明,胰岛素抵抗患者某些肿瘤的发病率增高,糖皮质激素水平增高在胰岛素抵抗中可能有一定作用。但如果认为 Cushing

综合征易患癌症则完全是错误的。

G. W. Liddle 是著名的内分泌学家,一直致力于 Cushing 综合征的研究。1960年,建立了小剂量和大剂量地塞米松抑制试验。这两个试验不仅为 Cushing 综合征的鉴别诊断提供了依据,而且为异位 ACTH 综合征概念的提出奠定了基础。之后,G. W. Liddle 和 C. K. Meador 等人从肿瘤并发 Cushing 综合征的患者血液及肿瘤组织中检测出高浓度的促肾上腺皮质激素,而其垂体促肾上腺皮质激素则减少。肿瘤并发 Cushing 综合征是肿瘤组织分泌促肾上腺皮质激素刺激肾上腺增生并分泌出大量糖皮质激素所致。1963年,Liddle 在总结前人工作的基础上,结合自己的临床观察和实验研究,首次提出“异位促肾上腺皮质激素”的概念,从此开拓了异位内分泌综合征的研究领域。

差不多与异位 ACTH 综合征发现的同时,不少学者也注意到肿瘤组织有多种多样的其他内分泌异常。早在1941年,F. Albright 注意到肿瘤患者出现异乎寻常的高钙血症,认为可能与肿瘤组织分泌的具有甲状旁腺活性的物质有关。之后,报道了肺癌患者出现抗利尿激素不适当分泌综合征(1957年, Schwartz),纤维瘤患者低血糖症(1962年,Dleesky),睾丸肿瘤合并甲状腺功能亢进(1964年,Steibigel)。实际上,异位内分泌综合征可能比真正的内分泌腺体本身的疾病还要多。认识异位内分泌综合征,可以早期发现潜在的肿瘤。异常的内分泌现象不仅可作为判断肿瘤的信号,而且异位激素还可以作为肿瘤标记物,用于肿瘤的诊断、疗效和预后判断。

四、肿瘤内分泌治疗

肿瘤的内分泌治疗首先始于乳腺癌。早在1889年,A. Schinzinger 就设想卵巢切除可能会改善年轻乳腺癌患者的预后,但没有用于肿瘤治疗。直到1896年,苏格兰格拉斯哥肿瘤医院外科医生 George Thomas Beatson 报道了双侧卵巢切除治疗局部复发和晚期乳腺癌,并取得了良好效果。他的观点推翻了肿瘤发病的寄生学说(parasitic theory),从而提出乳腺癌发病的激素学说(hormone theory)。Beatson 的卵巢切除治疗乳腺癌的方法虽然过去100余年,但这种治疗方法所揭示的卵巢及其分泌物在乳腺癌发病与治疗中的中心地位,仍然是目前乳腺癌内分泌治疗的基础,这就是肿瘤的内分泌问题之一。在1905年1月24日伦敦举行的皇家内科和外科社团会议上,Hugh Lett 报告了99例卵巢

切除治疗不能治疗乳腺癌的病例分析,36.3%患者获益,其中23.2%的患者明显改善。他还提出这种治疗的最适年龄是45~50岁,尽管没有考虑到绝经是手术的禁忌证,但50岁以后手术无益。在同一次的会议讨论中,Stanley Boyd根据Hugh Lett的结果以及缓慢发展的患者效果好,提出联合切除乳腺和卵巢治疗乳腺癌。在1928年出版的《恶性肿瘤的外科治疗》一书中,Holbert Waring总结了几年来卵巢切除治疗乳腺癌的经验,20%~30%的患者肿瘤缩小甚至消失,绝经前患者效果最好,并且提出卵巢照射可以作为晚期乳腺癌放射治疗计划的一部分。70余年前引述的卵巢放疗的确留下了深刻的印象。

既然卵巢切除对于晚期乳腺癌患者取得令人鼓舞的效果,那么早期患者乳腺切除术后预防性卵巢切除是否可以预防复发和转移呢?R. Nissen-Meyer(1965,1967)实施了预防性卵巢切除及卵巢照射,尽管不能完全预防复发,但可以延缓复发,并且延长总生存时间。

前列腺癌在欧美国家发病率极高,我国近年发病率有增加趋势。在攻克前列腺癌的征途上,20世纪40年代开始的前列腺癌的内分泌疗法最引人注目,Charles Brenton Huggins创建了这一疗法。他在动物实验中首先发现,犬切除睾丸后前列腺液的分泌完全停止。他意识到一个重要现象:前列腺的功能依赖于雄激素的作用。进一步实验发现,睾丸切除或注射雌激素能使正常或增生的前列腺萎缩。于是产生了一个大胆的设想,去势或雌激素治疗是否可用于前列腺癌的治疗?

1941年,Huggins首次使用人工合成的雌激素——乙炔雌酚治疗前列腺癌患者,部分患者去势治疗,部分患者两者并用。很快,奇迹出现了,患者疼痛缓解,肿瘤缩小,转移灶也缩小或消失,90%的患者获得显著疗效。由于Huggins在前列腺癌的内分泌治疗研究领域中做出的开拓性贡献,1966年他获得了诺贝尔医学奖。

1952年,Huggins和Bergental在使用醋酸可的松替代治疗的前提下,首先施行双侧肾上腺切除术治疗播散性乳腺癌取得成功,部分前列腺癌患者也有缓解。最初治疗的6例乳腺癌患者中2例明显改善,1例轻度改善,3例没有肿瘤缓解。肾上腺切除主要是对于骨及软组织疗效好,而对内脏转移如肺和肝转移疗效差。目前由于激素治疗的应用,已不再行肾上腺切除术治疗乳腺癌和前列腺癌。

垂体切除术用于治疗晚期乳腺癌于1951年首先

由R. Luft和H. Olivecrona进行。1959年,他们报道了59例患者的治疗结果,除4例手术死亡,另8例其他原因未能评价外,在47例可评价患者中,27例(57%)肿瘤缓解,缓解期可达17个月。但他们认为垂体切除术的疗效并不好于肾上腺切除术,而且脑和广泛肝转移患者不适合行垂体切除术,60岁以上妇女可能疗效也不好。认识到垂体切除术的价值后,垂体放射(包括外照射和内照射)治疗于1959年由A. P. M. Forrest报道。正像肾上腺切除术一样,垂体切除术治疗晚期乳腺癌由于激素的应用而被废弃。

早在1794年,John Hunter就发现睾丸具有分泌激素的功能,直到1931年A. J. F. Butenandt才以结晶形式分离出雄甾酮。E. Steinach等于1936年发现雌二醇是雄激素的代谢产物,并且发现男性应用雄激素后尿中雌二醇排泄增加。雄激素用于乳腺癌的治疗始于60余年前,1939年,A. A. Loeser和Ulrich等首先使用丙酸睾丸酮治疗乳腺癌。1957年,M. B. Shimkin报道了450例接受丙酸睾丸酮治疗的乳腺癌患者,50%有客观获益,10%~15%的骨转移有效,10%~25%的软组织转移有效,有效时间从几周到2年。雄激素治疗的不良反应明显,目前已不再使用。

1944年,A. Haddow等首先使用人工合成的雌激素三苯乙炔、乙炔雌酚等治疗乳腺癌及其他肿瘤。1955年,O. H. Pearson等总结了多家医院使用雌激素治疗乳腺癌的结果,约44%的患者有客观肿瘤缓解,中位缓解时间4.5个月。尽管雌激素治疗乳腺癌的机制不清楚,但那时作者认为是雌激素抑制了垂体的结果。于20世纪70年代抗雌激素药物三苯氧胺始用于乳腺癌的姑息治疗,取得了令人满意的效果。80年代芳香化酶抑制剂的使用,使乳腺癌的内分泌治疗更上一个台阶。乳腺癌内分泌治疗的历史发展见表1-1。

表1-1 乳腺癌内分泌治疗的历史

1896年	卵巢切除术
1922年	放疗卵巢去势
1939年	雄性激素
1944年	人工合成雌激素
1951年	孕激素
1952年	垂体放疗
1953年	肾上腺切除/下丘脑切除
1971年	雌激素受体
1973年	三苯氧胺
1981年	芳香化酶抑制剂

下丘脑和垂体前叶之间的有形联系是下丘脑—垂体门脉系统。早在1950年前, G. W. Harris就提出下丘脑可能释放化学物质, 通过门脉输送到垂体前叶, 调节垂体前叶的激素分泌。Harris的这一推断引起了人们的极大兴趣, 并引发了对下丘脑激素的研究。1955年, Andrew V. Schally(图1-4)和M. Saffran证明下丘脑存在促肾上腺皮质激素释放因子, 并首次证明下丘脑对垂体调节的Harris假说。从1969年到1975年, 美国学者Roger Guillemin和Andrew V. Schally经过长期艰难的实验研究, 相继从下丘脑分离出3种调节垂体前叶活动的活性肽类激素, 即促甲状腺激素释放激素(TRH)、促黄体生成激素释放激素(LHRH)和生长激素释放抑制激素(GHIH, somatostatin)。由于他们对下丘脑肽类激素的发现, 于1977年获诺贝尔生理学医学奖。



图1-4 Andrew V. Schally

1972~1978年, Andrew V. Schally等发展了LHRH(亦称GnRH)类似物, 并于1981年在大鼠前列腺癌首次证实可以抑制其生长。1982年, Andrew V. Schally和George Tolis医生在实验研究的基础上, 使用GnRH类似物用于治疗晚期前列腺癌, 取得了令人满意的效果。随后进一步推进此类药物长效制剂的研究并用于临床。GnRH类似物可以取得与睾丸切除去势相同的疗效, 而又可以避免手术和手术后的心理障碍。近几年, Andrew V. Schally致力于生长抑素类似物及GnRH类似物偶连化疗药物治疗肿瘤的实验研究, 取得了卓越成绩。

五、未来肿瘤内分泌学

分子内分泌学的发展不再局限于器官或细胞水平上的激素生理、药理作用、激素释放调节及其机制进行表面上的描述, 而是深入到分子水平, 对激素的基因调控机制、激素与受体的相互作用机制以及受

体的信息转化和传递等一系列问题进行深入而细致的研究。随着科学的发展, 内分泌学的领域不断扩大, 除传统的内分泌(endocrine)和神经分泌(nerocrine)以外, 又派生出旁分泌(paracrine)、自分泌(autocrine)、胞内分泌(intracrine)和循环分泌(hemocrine)等。既往激素的概念已不能概括和反映现代科学的发展, 目前有内调素(endocoids)、自调素(autocoids)、调节肽(regulatory peptide)、调质(modulators)以及生长因子(growth factor)等。细胞生长、分化的调控是一个多信号整合的复杂系统, 参与这一系统的包括生长因子、细胞因子、生长抑制因子和细胞外间质来源的信号等, 随着分子生物学技术的提高和从分子水平上对肿瘤发病机制的认识, 针对不同信号和靶点设计不同的药物, 目前对肿瘤的治疗取得了惊人的效果, 如曲妥珠单抗(赫赛汀)、吉非替尼(易瑞沙)、甲磺酸伊马替尼(格列卫)等。

总之, 恶性肿瘤一方面可引起不同范围不同程度的内分泌紊乱, 即异位内分泌综合征; 另一方面, 有些肿瘤的生长对某些激素和生长因子表现有一定的依赖关系, 即所谓激素依赖性肿瘤。这两方面体现了肿瘤与机体内分泌之间的复杂关系。肿瘤对激素或生长因子的依赖关系与肿瘤细胞膜上存在特异的受体有关, 通过不同的环节阻断激素或生长因子的作用可以治疗肿瘤。研究肿瘤发生过程中激素或生长因子的作用, 无疑有助于对肿瘤病因的认识; 研究激素或生长因子与肿瘤转移的关系, 应用调控某种激素或生长因子水平及其作用的方法, 可以预防肿瘤的转移, 从而为预防以至根治肿瘤开辟新的途径。

(王秀问)

参考文献

- [1] Medvie V C. A history of endocrinology[M]. Lancaster: MTP, 1982; 516-791.
- [2] Raven R W. The theory and practice of oncology: Historical evolution and present principles[M]. New Jersey: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1990; 293-320.
- [3] 刘武顺, 肖希寿, 杨廷岐, 等. 当代医学发展启示录[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994; 322-337, 507-524.
- [4] Kauff N D, Domchek S M, Friebe T M, et al. Multi-center prospective analysis of risk-reducing salpingo-oophorectomy to prevent BRCA-associated breast and ovarian cancer[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2006, 24: 1003a.

第二章 激素与激素受体

第一节 激素

一、激素的概念

激素的概念最早是于 1905 年由英国的两位生理学家 Bayliss 和 Starling 首次提出的,他们在研究犬的小肠和胰腺时发现一种可刺激胰腺分泌的物质,称之为胰泌素,并提出激素的概念来概括在内分泌过程中分泌出来的通过体液与体内各部位起协调作用的物质。随着激素研究工作的进展,人们发现分泌的物质也可以在组织间隙中扩散。

激素是由内分泌腺、散在内分泌细胞以及某些非内分泌细胞所分泌的高效能的生物活性物质,经组织液或血液传递到达靶细胞,与特异的受体结合而发挥其调节作用,此种化学物质称为激素(hormone)。

人体内主要的内分泌腺有垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、胰岛、性腺、松果体和胸腺等,而内分泌细胞则比较广泛地散在于组织器官中,如消化道黏膜、心脏、肾脏、肺、皮肤、胎盘等部位均存在各种各样的内分泌细胞。此外,在中枢神经系统内,特别是下丘脑存在兼有内分泌功能的神经细胞。

二、激素的分类

激素的种类繁多,来源复杂,已知的激素近 200 种,其分类方法也很多。有的按其来源的腺体分类,有的按分泌方式,也有按化学结构和生理功能分类,但最常用的还是按化学性质分类。这种分类方法有利于基础和临床研究。

(一) 含氮激素

1. 肽类激素和蛋白质激素 肽类激素和蛋白质激素(通常指含 20 个以上的氨基酸的多肽)都是由激素 DNA 相应基因编码,先转录出 mRNA 然后以此为模板由细胞质核糖体翻译出蛋白质和肽类激素前体,经裂解和(或)加工形成具有活性的激素。主要有下丘脑调节肽、神经垂体激素、腺垂体激素、胰岛素、甲状旁腺激素、降钙素以及胃肠激素等。

2. 胺类激素 胺类激素是由氨基酸转化而来,如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、5-HT。

3. 氨基酸类激素 甲状腺激素(T_3 、 T_4)是由酪氨酸转化而来。

(二) 类固醇(甾体)激素

类固醇激素核心是环戊烷多氢菲。胆固醇在肾上腺皮质经过多种酶的作用可以转变成肾上腺皮质激素(皮质醇,醛固酮及雄激素);在性腺可以转变为性激素,如雄激素、雌激素和孕激素(progestogen);在皮肤,胆固醇可被氧化为 7-脱氢胆固醇,后者经紫外线照射转变为维生素 D_3 。

此外,前列腺素广泛存在于许多组织之中,由花生四烯酸转化而成,主要在组织局部释放,可对局部功能活动进行调节,因此可将前列腺看作一组局部激素。

三、激素的特性

(一) 激素的信息传递作用

内分泌系统与神经系统一样,是机体的生物信息传递系统,但两者的信息传递形式有所不同。神经信息在神经纤维上传输时,以电信号为信息的携带者,在突触或神经-效应器接头处,电信号要转变为化学信号,而内分泌系统的信息只是把化学的形式,即依靠激素在细胞与细胞之间进行信息传递。不论是哪种激素,它只能对靶细胞的生理生化过程起加强或减弱的作用,调节其功能活动。例如,生长激素促进生长发育,甲状腺激素增强代谢过程,胰岛素降低血糖等。在这些作用中,激素既不能添加成分,也不能提供能量,仅仅起着“信使”的作用,将生物信息传递给靶组织,发挥增强或减弱靶细胞内原有的生理生化进程的作用。

(二) 激素作用的相对特异性

激素释放进入血液被运送到全身各个部位,虽然它们与各处的组织、细胞有广泛接触,但有些激素只作用于某些器官、组织和细胞,这称为激素作用的特异性。被激素选择作用的器官、组织和细胞,分别称为靶器官、靶组织和靶细胞。有些激素专一地选择作用于某一内分泌腺体,称为激素的靶腺。激素作用的特异性与靶细胞上存在能与该激素发生特异性结合的受体有关。肽类和蛋白质激素的受体存在