

Mc
Graw
Hill

Education

基础与临床内分泌

Basic & Clinical Endocrinology

原著 Francis S. Greenspan

David G. Gardner

主译 郭晓蕙

副主译 高燕明 贾伟平 李春霖



人民卫生出版社

第7版

基础与临床内分泌

Basic & Clinical Endocrinology

第7版

原 著 Francis S. Greenspan David G. Gardner

主 译 郭晓蕙

副主译 高燕明 贾伟平 李春霖

主译助理 吴红花

译 者 (按姓氏笔画排序)

马晓伟	王 昱	王 艳	王 薇	孔 岩	卢桂芝
卢艳慧	叶 华	任婷婷	刘 丽	孙燕淑	闫双通
吴红花	李 强	李春霖	杨建梅	苏本利	陈 宇
宗文漪	林益华	范 琰	姚 军	赵 妍	赵 玮
赵志杰	赵雅妮	徐小元	袁戈恒	袁振芳	贾 滢
贾伟平	高 莹	高燕明	龚燕萍	童 玉	董爱梅

人民卫生出版社

人民卫生出版社

McGraw-Hill



A Division of The McGraw-Hill Companies

Francis S. Greenspan, David G. Gardner

Basic & clinical endocrinology, seventh edition

ISBN: 0-07-140297-7

Copyright © 2004 by The McGraw-Hill Companies, Inc. Original language published by the McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

敬告: 本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确, 并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展, 药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时, 认真研读药物使用说明书, 尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

本书封底贴有 McGraw-Hill 公司防伪标签, 无标签者不得销售。

图书在版编目 (CIP) 数据

基础与临床内分泌/郭晓蕙主译. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 5

ISBN 978-7-117-10356-5

I. 基… II. 郭… III. 内分泌学 IV. R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 094102 号

图字: 01-2001-0606

基础与临床内分泌

主 译: 郭晓蕙

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂 (万通)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 56.5

字 数: 1446 千字

版 次: 2009 年 5 月第 1 版 2009 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10356-5/R·10357

定 价: 129.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者序

许多著名内分泌学家都说过,内分泌学医生的一生将在内分泌临床和内分泌实验室度过。这句话反映了内分泌学是一门基础与临床、临床与实验室关系十分密切的学科。《基础与临床内分泌》以最简洁的语言,尽可能全面地描述了内分泌系统解剖、生理、病理生理、临床表现、诊疗措施。该书章节条理清楚,非常容易查找阅读,其内容又较全面和实用。是内分泌科医师,特别是从事临床和临床教学工作的医生的案头必备之书。

参与本书翻译的人员全部是在内分泌专业工作多年且对所译部分专业较为熟悉,许多人都是经常翻阅此书,对其内容也较熟悉,能够保证此书的翻译质量。特别由衷地感谢高燕明医生、贾伟平医生、李春霖医生、陈宇医生、吴红花医生、李强医生为本书翻译出版做出的重要贡献。也感谢全体译者和工作人员为本书中文版面世做出的努力。

郭晓蕙

参 编 人 员

David C. Aron, MD, MS
Professor of Medicine and Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Center for Quality Improvement Research, Education Office, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio

david.aron@med.va.gov
Hypothalamus & Pituitary Gland; Glucocorticoids & Adrenal Androgens

John D. Baxter, MD
Professor of Medicine, Diabetes Center, University of California, San Francisco

jbaxter918@aol.com
Introduction to Endocrinology

Daniel Bikle, MD, PhD
Professor of Medicine, Veterans Affairs Medical Center and University of California, San Francisco; Co-Director, Special Diagnostic and Treatment Unit, Veterans Affairs Medical Center, San Francisco

doctor@itsa.ucsf.edu
Metabolic Bone Disease

Glenn D. Braunstein, MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles; Chairman, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles

braunstein@cshs.org
Testes

Marcelle I. Cedars, MD
Professor and Director, Division of Reproductive Endocrinology, Department of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Sciences, University of California, San Francisco

cedarsm@obgyn.ucsf.edu
Female Reproductive Endocrinology & Infertility

Orlo H. Clark, MD
Professor and Vice-Chairman, Department of Surgery, University of California, San Francisco; Chief, Department of Surgery, University of California, San Francisco/Mt. Zion Medical Center

clarko@surgery.ucsf.edu
Endocrine Surgery

Felix A. Conte, MD
Professor of Pediatrics Emeritus, University of California, San Francisco
Abnormalities of Sexual Determination & Differentiation

Burl R. Don, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Nephrology, University of California, Davis Medical Center

br.don@ucdmc.ucdavis.edu
Endocrine Hypertension

James W. Findling, MD
Clinical Professor of Medicine, Medical College of Wisconsin; Director, Endocrine-Diabetes Center, St. Luke's Medical Center, Milwaukee, Wisconsin

james.findling@aurora.org
Hypothalamus & Pituitary Gland; Glucocorticoids & Adrenal Androgens

Paul A. Fitzgerald, MD
Clinical Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Endocrinology, University of California, San Francisco

paulf@itsa.ucsf.edu
Adrenal Medulla

Janet L. Funk, MD
Assistant Professor of Medicine, University of Arizona, Tucson

jfunk@u.arizona.edu
Humoral Manifestations of Malignancy

David G. Gardner, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine and Diabetes Center, University of California, San Francisco

gardner@itsa.ucsf.edu
Mechanisms of Hormone Action; Multiple Endocrine Neoplasia; Endocrine Emergencies

Michael S. German, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Division of Endocrinology, University of California, San Francisco
mgerman@biochem.ucsf.edu
Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus

Alan Goldfiel, MD
Professor Emeritus, Departments of Medicine, Obstetrics and Gynecology and Reproductive Sciences, and the Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco
agold@itsa.ucsf.edu
Adrenal Medulla

Francis S. Greenspan, MD, FACP
Clinical Professor of Medicine and Radiology; Chief, Thyroid Clinic, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of California, San Francisco
n520@itsa.ucsf.edu
The Thyroid Gland; Endocrine Emergencies

Susan L. Greenspan, MD
Professor of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine; Director, Osteoporosis Prevention and Treatment Center, Divisions of Endocrinology and Metabolism and Geriatric Medicine, University of Pittsburgh Medical Center Health System, Pittsburgh, Pennsylvania
greenspans@msx.dept-med.pitt.edu
Geriatric Endocrinology

Melvin M. Grumbach, MD, D.M. Hon. causa (University of Geneva, Switzerland), D. Hon. causa (University René Descartes, Paris 5)
Edward B. Shaw Professor of Pediatrics and Chairman Emeritus, Department of Pediatrics, University of California, San Francisco
grumbac@itsa.ucsf.edu
Abnormalities of Sexual Determination & Differentiation

Carl Grunfeld, MD, PhD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Chief, Metabolism and Endocrine Sections, Veterans Affairs Medical Center, San Francisco
AIDS Endocrinopathies

Marc K. Hellerstein, MD, PhD
Professor of Endocrinology, Metabolism and Nutrition, Department of Medicine, University of California, San Francisco; Doris Howes Calloway Professor of Human Nutrition, Department of Nutritional Sciences, University of California, Berkeley
march@nature.berkeley.edu
Obesity & Overweight

Juan Carlos Jaume, MD
Assistant Professor, University of California, San Francisco
med123@itsa.ucsf.edu
Endocrine Autoimmunity

John P. Kane, MD, PhD
Professor of Medicine, Biochemistry and Biophysics, and Associate Director, Cardiovascular Research Institute; Director, Lipid Clinic, University of California, San Francisco
Disorders of Lipoprotein Metabolism

John H. Karam, MD[†]
Professor of Medicine Emeritus, University of California, San Francisco
Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus; Hypoglycemic Disorders

John L. Kitzmiller, MD
Director, Regional Diabetes and Pregnancy Program, Good Samaritan Hospital, San Jose, California
Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus & Pregnancy

Geeta Lal, MD, MSc, FRCS(C)
Clinical Fellow—Endocrine Surgical Oncology, Department of Surgery, University of California, San Francisco/Mt. Zion Medical Center
lalg@surgery.ucsf.edu
Endocrine Surgery

Dan I. Lebovic, MD, MA
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, University of Michigan, Ann Arbor
lebovic@umich.edu
The Endocrinology of Pregnancy

[†]Deceased

Grace Lee, MD
Clinical Endocrine Fellow, Department of Medicine,
University of California, San Francisco
galee@itsa.ucsf.edu
AIDS Endocrinopathies

Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD
Professor of Physiology and Medicine, University of
California, San Francisco
vrl@itsa.ucsf.edu
Hormone Synthesis & Release

Joan C. Lo, MD
Assistant Professor of Medicine, University of Cali-
fornia, San Francisco; Division of Endocrinology,
San Francisco General Hospital, California
jlo@itsa.ucsf.edu
Endocrine Hypertension

Mary J. Malloy, MD
Clinical Professor of Medicine and Pediatrics; Direc-
tor, Pediatric Lipid Clinic and Co-Director,
Adult Lipid Clinic, University of California,
San Francisco
Disorders of Lipoprotein Metabolism

Robert Marcus, MD
Professor Emeritus, Stanford University, Stanford,
California; Medical Advisor, Eli Lilly & Com-
pany, Indianapolis, Indiana
rmarcuse@lilly.com
Mineral Metabolism & Metabolic Bone Disease

Umesh Masharani, MB, BS; MRCP(UK)
Associate Clinical Professor of Medicine, Depart-
ment of Endocrinology and Metabolism, Univer-
sity of California, San Francisco
ubm@itsa.ucsf.edu
*Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus;
Hypoglycemic Disorders*

Synthia H. Mellon, PhD
Professor, Department of Obstetrics, Gynecology
and Reproductive Sciences, Center for Reproduc-
tive Sciences, Metabolic Research Unit, Univer-
sity of California, San Francisco
mellon@cgl.ucsf.edu
Hormone Synthesis & Release

Robert A. Nissenson, PhD
Professor of Medicine and Physiology, University of
California, San Francisco; Senior Research Career
Scientist, Department of Veterans' Affairs Med-
ical Center, San Francisco
chicago@itsa.ucsf.edu
Mechanisms of Hormone Action

Elizabeth J. Parks, PhD
Assistant Professor, Department of Food Science and
Nutrition, University of Minnesota, Twin Cities,
St. Paul
eparks@umn.edu
Obesity & Overweight

Neil M. Resnick, MD
Professor of Medicine, Chief of Gerontology and
Geriatric Medicine, and Director, University of
Pittsburgh Institute on Aging, University of Pitts-
burgh School of Medicine and University of
Pittsburgh Medical Center Health System, Penn-
sylvania
Geriatric Endocrinology

Ralf C. J. Ribeiro, MD, PhD[†]
Associate Professor, Department of Pharmaceutical
Sciences, University of Brasilia, Brazil
Introduction to Endocrinology

Mitchell Rosen, MD
Clinical Fellow, Division of Reproductive En-
docrinology and Infertility, University of Califor-
nia, San Francisco
rosenm@obgyn.ucsf.edu
Female Reproductive Endocrinology & Infertility

Morris Schambelan, MD
Professor of Medicine, University of California, San
Francisco; Chief, Division of Endocrinology, Pro-
gram Director, General Clinical Research Center,
San Francisco General Hospital
morrie@sfgcrc.ucsf.edu
Endocrine Hypertension

[†]Deceased

Dolores Shoback, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Staff Physician, San Francisco Veterans Affairs Medical Center
dolores@itsa.ucsf.edu
Metabolic Bone Disease; Humoral Manifestations of Malignancy

Dennis Styne, MD
Professor, Department of Pediatrics, University of California, Davis, Medical Center, Sacramento
dmstyne@ucdavis.edu
Growth; Puberty

Robert N. Taylor, MD, PhD
Professor of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco
taylorn@obgyn.ucsf.edu
The Endocrinology of Pregnancy

J. Blake Tyrrell, MD
Clinical Professor of Medicine; Chief, Endocrine Clinic, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Francisco
Hypothalamus & Pituitary Gland; Glucocorticoids & Adrenal Androgens

Paul Webb, PhD
Associate Researcher, Diabetes Center, University of California, San Francisco
webbp@itsa.ucsf.edu
Introduction to Endocrinology

目 录

第1章	内分泌学概述	1
第2章	激素合成与释放	38
第3章	激素作用的机制	60
第4章	内分泌自身免疫	83
第5章	下丘脑与垂体	104
第6章	身高发育	172
第7章	甲状腺	211
第8章	代谢性骨病	287
第9章	糖皮质激素和肾上腺雄激素	352
第10章	内分泌高血压	403
第11章	肾上腺髓质	426
第12章	睾丸	462
第13章	女性生殖内分泌学及不孕症	495
第14章	性别决定和分化的异常	549
第15章	青春期	589
第16章	妊娠内分泌学	617
第17章	胰腺分泌的激素和糖尿病	637
第18章	低血糖症	724
第19章	脂蛋白代谢异常	743
第20章	肥胖与超重	772
第21章	恶性肿瘤的内分泌表现	793
第22章	多发性内分泌肿瘤	807
第23章	老年内分泌学	818
第24章	内分泌急症	842
第25章	获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)的内分泌病变	867
第26章	内分泌手术	876

本章使用的缩略语

1,25OHD ₃	1,25 羟维生素 D ₃	LDL	低密度脂蛋白
25OHD ₃	25 羟维生素 D ₃	LH	黄体生成素
ACTH	促肾上腺皮质激素	LXL	肝 X 受体
ADH	抗利尿激素; 血管加压素	MAO	单胺氧化酶
ADP	二磷酸腺苷	MAP	有丝分裂原激活蛋白 (激酶)
ANP	心房利钠多肽	MCR	黑皮质素受体
API	活化蛋白 1	MEN	多发性内分泌腺瘤综合征
ATP	三磷酸腺苷	MODY	成年发病的青年型糖尿病
cAMP	环磷酸腺苷	MRI	磁共振成像
CAR	构成性雄烷受体	mRNA	信使 RNA
CBG	皮质激素结合球蛋白	MSH	促黑激素
CCK	胆囊收缩素	NF-κB	核因子 kappa B
CG	绒毛膜促性腺激素	PAS	片段基因, 芳香烃受体核转位分子 和 sim 基因
cGMP	3',5'-环磷酸鸟苷	PCR	聚合酶链反应
CGRH	降钙素基因相关激素	PDGF	血小板源性生长因子
COMT	儿茶酚-O-甲基转移酶	PPAR	过氧化酶体增殖因子激活受体
CRH	促肾上腺皮质激素释放激素	PRL	泌乳素
CS	绒毛膜生长催乳激素, 胎盘催乳素	PTH	甲状旁腺激素
EGF	内皮生长因子	RFLP	限制性片段长度多态性
ELISA	酶联免疫吸附分析	RTH	甲状腺激素抵抗
ER	雌激素受体	SHBG	性激素结合球蛋白
ERE	雌激素反应元件	SHP	短异二聚体配偶
ERK	细胞外信号重复激酶	SP	特异性蛋白
ERR	雌激素相关受体	STAT	转录的信号传递因子和活化因子
FGF	成纤维细胞生长因子	TBG	甲状腺激素结合球蛋白
FSH	卵泡生成素	T ₄	左甲状腺素
GABA	γ 氨基丁酸	TGF	转移生长因子
GH	生长激素	TNF	肿瘤坏死因子
GHRH	生长激素释放激素	TR	甲状腺激素受体
GnRH	促性腺激素释放激素	TRH	促甲状腺激素释放激素
GPR	G 蛋白耦联受体	TSH	促甲状腺激素
HRE	激素反应元件	T ₃	左-3,5,3',5'-三碘甲腺原氨酸
IGF-I	胰岛素样生长因子-1	VIP	血管活性肠肽
IGF-II	胰岛素样生长因子-2	VMA	香草基苦杏仁酸
JAK	Janus 激酶		

■ 内分泌系统

内分泌系统和神经系统是体内不同细胞和组织之间信息流的主要调控者，因此机体绝大多数的功能都受其调节（图 1-1）。“内分泌”一词是指生物活性物质向机体内部的分泌，与之相对应的是“外分泌”，是指向体外的分泌，例如通过汗腺的分泌或通过导管向消化道的分泌。内分泌系统利用内源性

释放的激素进入循环传递信息到表达同源受体的靶细胞。这一内源性激素释放的系统受到复杂的调节机制所调控，调节着受体活性、激素的合成、释放、运输、代谢和呈递给内部的靶细胞。内分泌系统、神经系统和免疫系统之间有着大量的相互关联，对生长发育和代谢起着广泛的作用。本章节对内分泌领域进行宽泛的介绍，包括对内分泌疾病诊断和诊治病人时非常重要的基础的事实和原理。

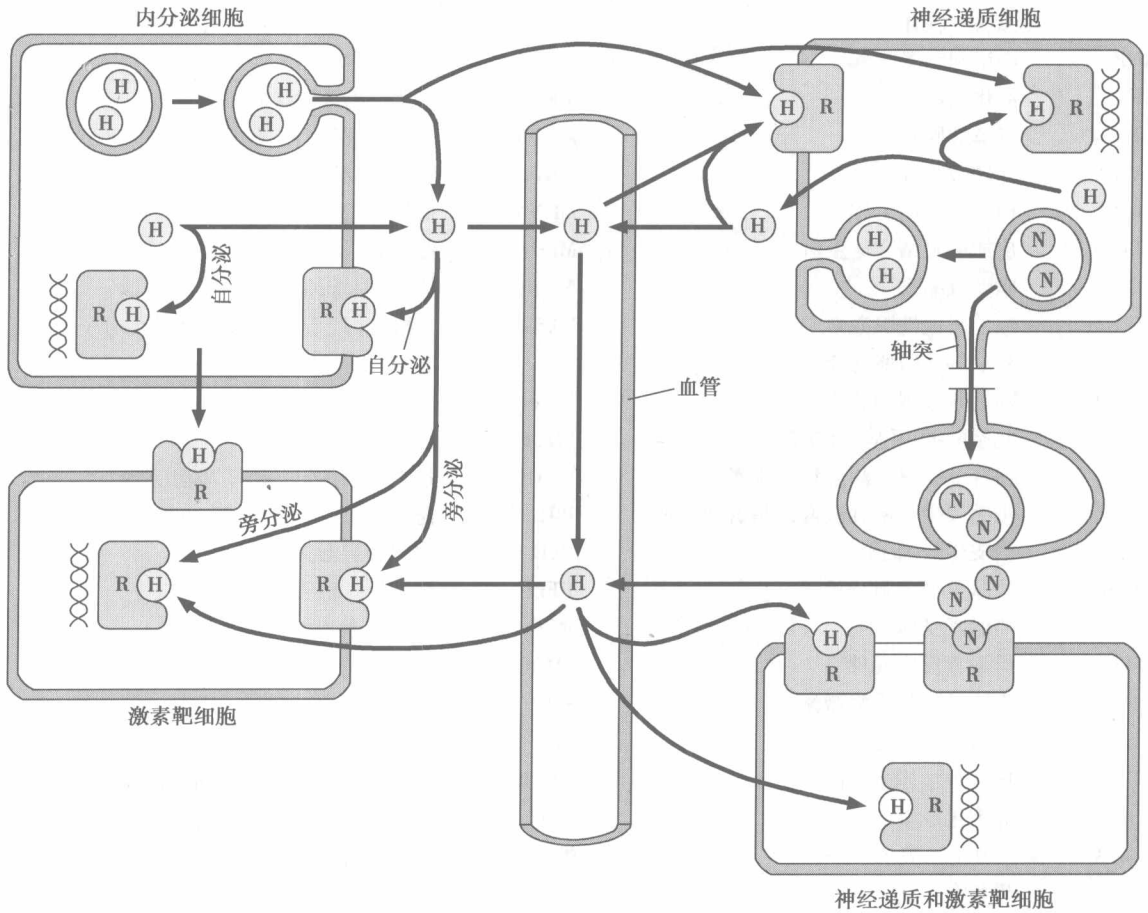


图 1-1 激素和神经递质的作用。内分泌和神经递质细胞通过特殊的弥散途径分泌激素并释放。激素作用于分泌细胞（自主分泌）或邻近的靶细胞，包括神经递质细胞，而不进入循环（近分泌和旁分泌）。它们可以通过循环到达靶细胞（激素）。神经递质细胞通过神经末梢释放神经递质。同样的神经递质可作为激素释放，通过突触连接或直接通过细胞（H，激素；R，受体；N，神经递质）。

激素：内分泌、旁分泌和自分泌

内分泌系统利用激素在不同的组织之间传

递信息（图 1-1）。内分泌腺体释放的激素通过血流运送到组织，与特异性受体结合，调节靶组织的功能（第 3 章）。一些激素（例如：

胰岛素, 生长激素, 泌乳素, 瘦素, 儿茶酚胺) 与细胞表面的受体结合。另一些激素(例如: 类固醇, 甲状腺激素) 与细胞内的核受体结合。受体有两方面的作用——识别(例如将激素与它们所接触的所有其他分子相区分的能力) 和信号活化。激素能够起到变构因子的作用, 改变受体的构象, 这样的构象改变将结合的信息转变为受体后事件, 影响细胞功能。

除了传统的观点之外, 激素也可以通过与释放部位附近表达的受体相结合起到局部作用。当激素作用于邻近的不产生激素的细胞时, 作用称为“旁分泌”, 例如性甾体类物质在卵巢、血管紧张素 II 在肾脏和血小板源性生长因子对血管壁的作用。作为这种作用的一个变异, 肽类激素可以停留在一个细胞表面, 同时与相邻细胞的受体相互作用。例如, 肝细胞生长因子就能起到“近分泌”的调节作用。细胞所分泌的激素直接作用于

本细胞的受体, 这种现象称为“自分泌”。自分泌的作用对于促进肿瘤细胞上调节生长中尤其重要。激素也可以不被释放而直接在细胞内起作用, 称为“内向分泌”的作用。例如, 胰岛素可以抑制胰岛 B 细胞的分泌, 生长抑素可以抑制其自身从胰腺 D 细胞的分泌(第 17 章)。

激素的化学成分

激素来源于主要类型的生物分子(图 1-2 和 1-3; 见第 2 章)。因此, 激素可以是蛋白质(包括糖蛋白)、肽或者肽的衍生物、氨基酸类似物或脂类。多肽类激素是特异的 mRNA(信使核糖核酸) 直接翻译的产物, 较大的前体蛋白质裂解的产物, 或者经过修饰的肽。儿茶酚胺和甲状腺激素是氨基酸衍生物。甾体类激素和维生素 D 来源于胆固醇。视黄醛来源于饮食中的类胡萝卜素; 在体内进行修饰。类花生酸类物质来源于脂肪酸。

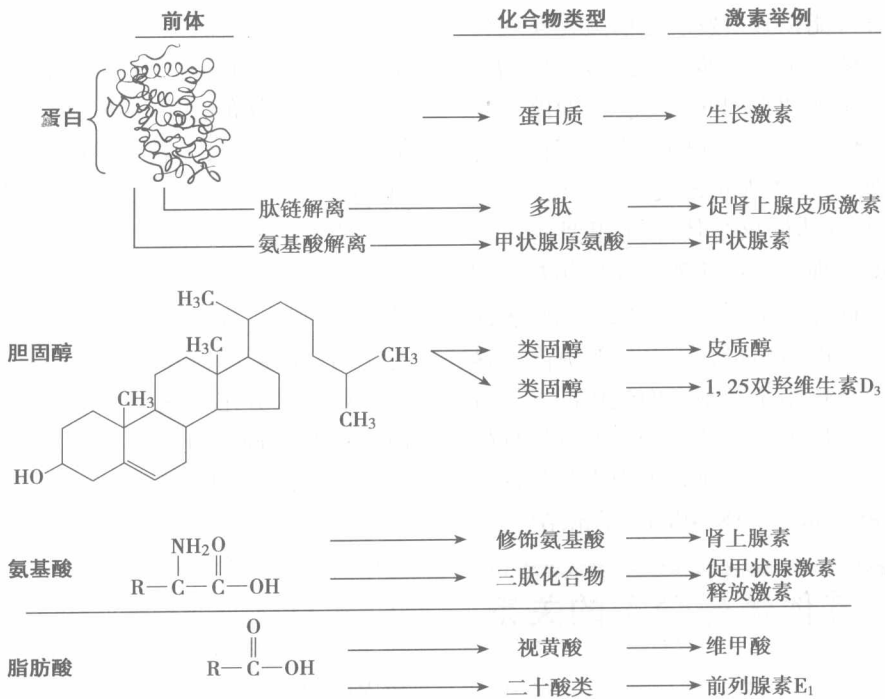


图 1-2 激素前体。显示激素的主要构成成分, 不同激素的实例反映出不同的化学类型。

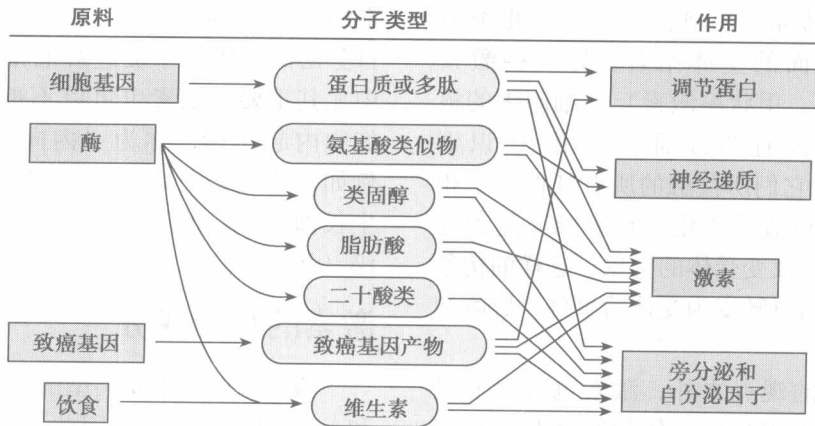


图 1-3 内分泌系统各种分子的来源, 分类和活性关系。这些分子成为激素, 二十酸类, 癌基因产物和维生素。正常基因编码调节蛋白, 神经递质, 激素和旁分泌自主分泌因子 (或这些蛋白起源的多肽)。正常基因也可编码酶, 酶可生成氨基酸类似物可以作为神经递质, 激素以及旁分泌自主分泌因子; 类固醇可生成激素或旁分泌自主分泌因子; 二十酸类可生成旁分泌自主分泌因子。原癌基因编码蛋白质可生成调节蛋白、激素或旁分泌自主分泌因子。维生素 D 可从饮食中或体内合成。它可作为激素或旁分泌自主分泌因子。

仍然有新的激素被发现。传统意义上讲, 内分泌领域随着介导特定生理作用的激素的发现而进步。随着分子生物学和大规模基因组测序的进展, 有可能在激素发现之前就先发现受体。这一进步使内分泌学向相反的方向发展, 开始探索新的激素和它们的信号传导通路。受体的发现使人们开始寻找新的激素及其信号传导通路。例如, 很多孤儿核受体 (没有已知配体) 是由于与其他核受体序列相似而被发现的, 随后就发现了与这些孤儿受体相互作用的新的激素。同样, 基因编码与已知细胞表面受体具有同源性的蛋白也在近几年被克隆。这说明还有一部分作用于细胞表面受体的配体或激素尚待发现。尿加压素 II 是一种血管活性生长抑素样的肽, 可以在心血管组织中与先前的孤儿受体 G 蛋白偶联受体 GPR14 紧密结合。

■ 激素与其他信号分子的关系

内分泌激素是细胞内少量信号传导分子的重要补充的一部分。以下的章节回顾内分泌系统和其他信号系统之间的平行和重叠部分。

神经递质与激素

传统意义上讲, 内分泌系统与神经系统的区别在于内分泌的信号是系统释放, 而神经系统是通过神经元直接与靶组织相连 (图 1-1)。激素是广泛分布的, 主要依赖受体将激素与其他分子进行区分, 然后在特殊的细胞产生反应 (图 1-1)。相反, 神经递质是在神经元细胞内合成的, 顺轴突传递, 在突触小泡中储存, 去极化之后释放, 与突触后神经元的特异受体相结合。因此, 特异性的反应是依赖于信号分子有靶向性的局部释放。

虽然内分泌系统与神经系统之间有差别, 但是也有共同之处。神经递质的作用涉及配体与受体之间的相互作用, 类似于内分泌系统。实际上, 同样的分子可以既是一个神经递质, 也是一个激素 (图 1-1)。神经末梢释放的儿茶酚胺是神经递质, 肾上腺髓质释放的儿茶酚胺是激素。而且, 在中枢神经系统和周围组织, 儿茶酚胺利用同样类型的肾上腺能受体, 以及同样类型的受体后细胞内信号传导途径。

其他的分子也作为激素和神经递质起作

用。促甲状腺激素释放激素 (TRH) 是下丘脑产生的激素, 但是它在中枢神经系统有广泛的神经递质的作用。在大脑的各个部分也发现了多巴胺、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、降钙素基因相关激素 (CGRH)、生长抑素、绒毛膜促性腺激素释放激素 (GnRH)、血管活性肠肽 (VIP)、胃泌素、胰泌素、胆囊收缩素和类固醇 (神经类固醇) 及它们的受体。

内分泌腺体与神经系统的功能也有重叠。例如, 下丘脑含有特异的神经元能够分泌激素到循环之中。这些方面的问题在以下的神经内分泌章节和第5章中回顾与讨论。

维生素与激素

维生素 (图 1-3) 是生命所需的重要物质, 需要量小, 来源于饮食。维生素被机体利用作为细胞功能的辅助和调节因子。虽然这个定义被普遍接受, 但机体产生的分子也可以被称为“维生素”, 维生素可以有类似于激素的作用。例如, 有足够日光照射的人可以内源性地产生产维生素 D, 仅在日光照射不足时才需要补充 (第8章)。而且, 维生素 D 的活性产物是食入维生素的衍生物。维生素可以通过与激素类似的机制起作用。例如, 维生素 D 和视黄醛 (视黄酸; 9-顺式视黄酸及其他) 通过核受体起作用, 这些核受体与甾体类物质和甲状腺激素的核受体属于同一个家族 (见第3章)。

癌基因与激素

癌基因是指正常基因突变的癌症促进基因 (见第22章和图 1-3)。癌基因最初是在捕捉了宿主基因组基因的致癌病毒中发现的。鸡红白血病病毒含有2个相互作用的癌基因, 是激素受体的类似物: *v-erbA* (viral *erbA*) 与甲状腺激素受体 (有时称为 *c-erbA*, cellular *erbA*) 相似; *v-erbB* 与表皮生长因子 (EGF) 的受体 (*c-erbB*) 相似。因此可以在癌细胞的基因组中发现癌基因。

在很多情况下, 癌基因是基因编码的激素、激素受体或激素受体信号下游的因子的模拟物。典型的癌基因编码的是其正常细胞内类似物的突变类型, 不参与传统的调控体系。因此, *v-erbA* 不与甲状腺激素结合, 而是作为转录抑制因子。这些癌基因产物的作用机制在第3章和第22章有所介绍。

免疫系统与激素

内分泌系统与免疫系统之间的相互关系简要地介绍于图 1-4。很多免疫信号传导的事件类似于内分泌信号传导事件。因此, 抗原识别和抑制对自身抗原识别的机制涉及配体和受体的相互作用, 与激素作用相似 (见第3章)。而且, 有免疫能力的细胞释放肽类细胞因子, 作用类似于内分泌激素。这些分子中包括的细胞因子 (例如白介素、干扰素、肿瘤坏死因子 [TNF] 和纤溶酶原活化因子) 与靶细胞的受体结合, 刺激生长, 介导细胞毒性, 或者抑制 B 细胞抗体产生, 以及吸引巨噬细胞和中性粒细胞到达感染区域的淋巴因子。有时, 免疫系统的细胞能产生传统意义上称为激素的肽 (例如, 促肾上腺皮质激素 [ACTH] 和泌乳素 [PRL], 以及绒毛膜促性腺激素释放激素 [GnRH])。这些免疫细胞产生的经典激素的作用尚未明确, 虽然 GnRH 可能对淋巴细胞的导归有作用。

内分泌系统与免疫系统之间有广泛的相互

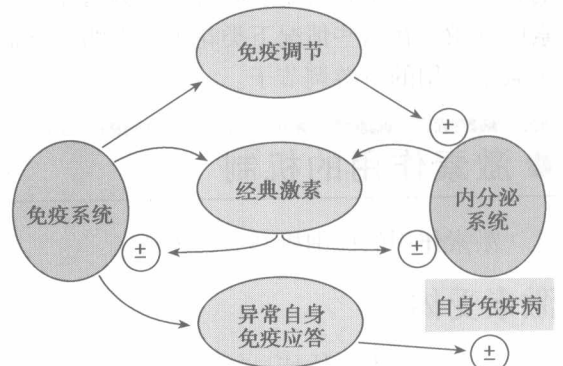


图 1-4 激素与免疫系统的相关关系。加减符号代表刺激或抑制的作用。

沟通和联系。免疫细胞释放的物质可以影响内分泌系统的功能。例如，TNF 可以影响甲状腺激素的释放和代谢（见第7章）。而且，内分泌激素对免疫系统也有着调节作用。最后，自身免疫介导的内分泌腺病占内分泌系统疾病的很大一部分。包括自身免疫性腺体的损毁，如1型糖尿病（第17章）和 Addison 病最常见的类型（第9章）；以及自身免疫性刺激，如甲状腺功能亢进症是最常见的类型（第7章）。

类花生酸类物质：前列腺素相关物质

类花生酸类物质（包括前列腺素，前列腺素，白三烯和血栓素；图1-2和1-3）来源于18-、20-或22-碳骨架的多不饱和脂肪酸。在这些脂肪酸中，花生四烯酸（顺-5,8,11,14-二十碳-四烯酸）是人体中最重要和含量最丰富的各种类花生酸类的前体物质。这些脂肪酸的衍生物由大多数细胞所产生，产生后绝大部分被释放，储存量小，从循环中迅速被清除，目前认为主要以旁分泌或自分泌的方式作用。它们作用的机制与激素相似，通过细胞表面的受体和核受体起作用。

类花生酸类物质与内分泌系统之间有广泛的相互沟通和联系。类花生酸类物质调节激素的释放和作用。例如，前列腺素 E（PGE）抑制下丘脑生长激素（GH）和泌乳素（PRL）的释放。类花生酸类物质的合成也频繁受到激素的刺激，在这些情况下类花生酸类物质类似于激素作用的下游调节子。

■ 激素作用的机制

激素作用的详细机制见第3章。

激素受体

激素与激素受体特异结合，有高度的亲和力，促进受体分子构象的改变，将信号翻译为生物活性。受体可以表达在细胞的表面或细胞

内部。虽然在传统观点中，未与配体结合的激素是无活性的——只有在与激素结合之后才被活化——但是现在有很多例子（例如一些核受体）未与配体结合的受体在激素不存在的时候也是有活性的，配体的结合逆转了这个作用，促进受体另外不同的活性。在以下段落和第3章中会分别详细讨论各种不同的受体类型。

细胞表面受体

细胞表面受体的配体识别区域暴露在细胞膜表面，有一个或多个跨膜区域，以及配体调节的细胞质效应子区域。这种体系使细胞能够感受细胞外的事件，将此信息传入细胞的内环境。

细胞表面受体可以分为四大类。

(1) 有七跨膜区域的受体——也称为 G 蛋白偶连受体——介导儿茶酚胺、前列腺素、ACTH、胰高血糖素、甲状旁腺激素（PTH）、促甲状腺激素（TSH）、黄体激素（LH）和许多其他激素的作用（第3章）。它们含有暴露在细胞表面的氨基酸末端，之后是穿过脂质双层分子的七跨膜区域，以及细胞内亲水性的羧基末端。这些受体与鸟苷酸结合“G 蛋白”耦联。配体与受体的结合活化 G 蛋白，作用于腺苷酸环化酶和磷脂酶 C 等效应物，调节第二信使的产生，导致产生对细胞组成、酶的活性和转录的影响。

(2) 另一类的受体具有内源性配体调节酶的活性，介导生长因子（growth factors）、心房利钠多肽（atrial natriuretic peptide, ANP）和转移生长因子 β （transforming growth factor beta, TGF β ）的作用。含有一个外露的氨基末端配体结合区域，一个单跨膜区域，以及羧基末端催化区域。生长因子受体，包括胰岛素和生长因子的受体，具有酪氨酸激酶活性。配体的结合导致酪氨酸激酶的聚合、活化和自身磷酸化。这些事件导致附加因子的复原，引发第二信使的级联反应，例如 MAP 激酶磷酸化途径和 PI3 激酶蛋白激酶 B-Akt 系统的活化。ANP 受体是具有配体调节的鸟苷酰

环化酶活性的单体，产生第二信使 cGMP。TGF β 的受体与配体结合后形成异二聚体，活化丝氨酸-苏氨酸激酶的活性。

(3) 细胞因子受体是一大类受体中的一部分，也介导生长激素 (GH) 和瘦素的作用。像生长因子受体一样，这类的受体含有与配体结合的暴露在细胞表面的氨基末端区域，一个单跨膜区域，以及羧基末端催化区域。它们也可以作为二聚体起作用。然而，细胞因子受体本身不具有内源性酶的活性。与配体结合的受体与细胞质中酪氨酸激酶 (例如 JAKs) 联系，介导下游的信号传导事件，例如相关转录因子 (信号传递子和转录激活子; STATs) 的活化和与酪酶级联反应的交互作用。

(4) 配体调节的转运子可以与配体 (例如乙酰胆碱) 结合，结合后导致通道开放和离子流动。在这种情况下离子的流动就作为第二信使。

还有另外一些细胞表面分子类似于“受体”，将激素运送到细胞内部进行降解。例如 C (清除) 类 ANP 受体和低密度脂蛋白 (LDL)、6 磷酸甘露糖和转铁蛋白的受体。这些蛋白都有着非常短小的细胞内区域，不具有已知的传导信号作用。因为绝大部分这样的受体是通过胞饮作用将配体内化和降解，所以它们通常被称为是“转运子”而不是受体。

核受体

核受体介导甾体类激素、维生素 D、甲状腺激素、视黄醛、脂肪酸、胆汁酸、类花生酸类物质、外源性化学物质和其他分子的作用。正如前面提到的，新的核受体的配体正在被发现，这些新的配体的特异性待研究最近的例子是发现了受体 HNF-4A 与 14 链和 18 链脂肪酸紧密结合，维生素 D 受体与胆汁酸结合。

核受体通过与靶基因启动子中 DNA 反应元件结合，或者与其他转录因子结合来调控基因表达。它们补充辅阻遏物和共激活物复合物并通过修饰染色质或联系基础的转录机制来调控基因表达。DNA 元件是一种特异的序列。

通常是一个重复的六核苷酸，以不同数量的核苷酸相间隔，或者直接对齐，或者是回文序列或者反回文序列。这些元件成为激素反应元件 (HREs)。核受体-蛋白的相互作用调节异源性 DNA 结合转录因子的活化，例如 AP1、SP1 和 NF- κ B。

核受体有相同的结构和功能。每个核受体都含有三个作用相互独立的区域。氨基末端的区域的变化最多，介导转录的作用。DNA 结合区域介导 HRE 的识别和二聚，有助于调节杂合子转录因子的活性。羧基末端介导配体的结合、二聚和转录的效果。很多生物的基因组序列现在已经清楚，这就可以根据同源性估计核受体基因的数量。人类的基因组含有 48 个独立的核受体基因，先前都已经被发现了。

虽然核受体有相同的组成，但是根据不同的作用分为亚类。无配体结合状态的甾体类激素受体与热休克蛋白结合，形成无活性的细胞质复合物。配体的结合促进了热休克蛋白的裂解，形成受体的同型二聚体，移位到细胞核寻找共激活子。相反，未与配体结合的甲状腺激素、视黄醛、维生素 D 和过氧化物酶体增殖因子激活受体等受体与 DNA 紧密结合，通常是视黄醛 X 受体的异二聚体。在此，配体促进辅阻遏物的裂解和寻求共激活子，在正向调节基因的作用下导致基因表达从抑制变为活化。其他的核受体显示了标准结构组成的多样性。例如生成类固醇的因子-1 含有大的铰合区域，位于 DNA 结合和假定的配体结合功能区域之间，这个区域具有第二信使调节的转录活性特征。SHP (短的异二聚体部分) 含有一个独立的配体结合区域，抑制其他核受体的活性，作用方式与辅助因子类似。其他的核受体的功能是作为单体。

有很多转录因子，但是令人惊奇的是，只有一个核激素受体家族。芳基羟受体一类广泛分布的转录因子，包括人造的化合物如二噁英。此受体是蛋白质家族的成员，与核受体不同，但是也与 DNA 结合。虽然没有已知的内源性配体与此受体结合，但也有可能会发现芳

基经受体的自然配体和其他非经典的核受体。膜受体、核受体及其配体之间也有复杂的相互作用。核受体的配体可以对细胞膜产生迅速的作用。一些这样的配体与特异的细胞膜受体相互作用。因此,孕酮可以通过直接和高选择性地与G蛋白耦联催产素膜受体结合,从而拮抗催产素的作用。然而,在其他情况下,经典的核受体(包括雌激素、雄激素和孕激素受体)与蛋白在细胞膜的表面相互作用,例如酪氨酸激酶 Src 和 p13 激酶的 p85 亚单位,并且启动第二信使的级联反应。雌激素受体(ER)也可以与细胞膜相互作用。在其他的情况下,一个单独的配体可以影响细胞核内和细胞膜上的事件的事实说明这些不同的多样的事件可以对细胞功能产生一致的影响。最后,核受体可以在缺乏配体的情况下被第二信使信号系统活化。例如,孕激素受体可以被多巴胺通过磷酸化而活化。

激素对受体活性的作用

传统的对于激素受体作用的观点:无激素时受体是无活性的,激素活化受体。在这种情况下,受体通常被描述为一个“开关”。然而,这种简单的模式并不能够解释激素对受体活化作用的全貌。如前所述,一些核受体在无配体的状态是有活性的。在无配体的情况下,甲状腺激素和视黄酸受体与DNA结合,抑制附近基因的转录。配体促进辅阻遏物的释放和寻求共激活子,因此促进抑制的自发解除和进一步的活化转录。未与配体结合的甲状腺激素受体也可以反向调节基因,包括TSH。在此,配体逆转无配体结合的受体的活性,降转录抑制低于基础水平。因此,甲状腺激素和视黄酸不是传统意义上的将受体“开”或“关”,更应该被描述为改变受体的活性谱。其他的受体可以在无配体的情况下是有活性的,而在配体存在时无活性或活性降低。核受体家族的例子包括构成性雄烷受体(CAR)和雌激素相关受体(ERRs)。在细胞表面受体中,黑皮质素受体(MCRs)既可以被激动剂刺激也可以被

自然拮抗剂抑制。

即便激素不促进真正的从受体无活性状态转变为活性状态,但是并不总是需要产生最大的激动剂反应。不同的肽与生长因子受体结合,可以显示对下游信号事件不同的作用。ER的活性和辅助因子结合依赖于激素反应元件的DNA序列,或者依赖于是否受体通过经典的DNA结合位点或通过异源性转录因子,如AP1起作用(见以下有关部分激动剂和混合性激动拮抗剂活性的章节)。

激素作用的分类

激素和激素的类似物可以应用两种标准进行分类(图1-5)。第1种是根据与配体结合的受体进行分类。第2种是根据配体引发的活性进行分类(激动剂、拮抗剂等)。因此与乳腺组织中的雌激素受体结合产生雌激素作用的化合物就称为雌激素受体激动剂。相反,与雌激素受体结合后阻断了雌激素的结合和作用,使受体不能处于功能活化的状态的化合物称为雌激素受体拮抗剂。

应用受体类型对激素作用进行分类

激素的传统分类是根据它们的作用。例如糖皮质激素是根据它对碳水化合物的调节作用来命名的,盐皮质激素是根据它对盐的调节作用来命名的,垂体激素是根据所分泌的各种促激素所命名的。这样的命名方式会产生问题。首先,激素被首次发现时的作用可能并非它的主要作用。例如,糖皮质激素是根据其对糖的调节作用来命名的,但是它也具有广泛的抗炎和影响腹部脂肪沉积的作用。而且很多不同的激素可以通过同一个受体产生相同的作用(图1-5和图1-6)。例如,“糖皮质激素”氢化可的松和“盐皮质激素”醛固酮都可以通过与盐皮质激素受体作用来调节矿物质代谢。两种激素也可以通过与不同的受体相互作用产生相同的效应。糖皮质激素和胰岛素都促进糖原的沉积。最后,一种激素通过与一种