



麻醉与

内分泌代谢系统疾病

MAZUI
YU
NEIFENMI
DAIXIEXITONG
JIBING

高健 主编

麻醉与 内分泌代谢系统疾病

MAZUI
YU
NEIFENMI
DAIXIEXITONG
JIBING

高健 主编
何平 副主编



甘肃科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

麻醉与内分泌代谢系统疾病 / 高健主编. -- 兰州 : 甘肃科学技术出版社, 2013. 8

ISBN 978-7-5424-1847-0

I. ①麻… II. ①高… III. ①内分泌—病人—外科手术—麻醉学②代谢病—病人—外科手术—麻醉学 IV. ①R58 ②R614

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 202005 号

责任编辑 陈槟(0931-8773230)

封面设计 蔡志文

出版发行 甘肃科学技术出版社(兰州市读者大道 568 号 0931-8773237)

印刷 甘肃发展印刷公司

开本 710mm × 1020mm 1/16

印张 12.75

字数 222 千

插页 1

版次 2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 次印刷

印数 1 ~ 2000

书号 ISBN 978-7-5424-1847-0

定价 28.00 元

前 言

内分泌代谢病学是现代分子生物学领域里发展最快,内容最丰富和向其它生命科学渗透最广泛而深入的一个学科分支,其飞速发展为麻醉学理论和临床工作提供了广阔的发展空间。内分泌代谢系统疾病的麻醉是临床麻醉中一个重要的组成成分,涉及的麻醉往往管理难度大,特别是近年来,随着内分泌技术的飞速发展,给麻醉提出了更高的要求,麻醉医师的工作已不仅仅是单纯的麻醉技术操作,而是更应该围绕内分泌代谢疾病的病理生理特点,在术前准备、术中管理、围术期并发症等方面发挥更大的作用。

内分泌系统功能正常对于机体适应内外环境变化以及维持内外环境平衡十分重要。内分泌系统是由多个内分泌腺体及某些脏器的内分泌组织所组成的体液调节系统,它分泌的激素作用于靶细胞后产生一系列生物反应而发挥其效应。内分泌腺体功能亢进或功能减低时出现机体内分泌紊乱,引起机体多系统器官功能障碍及代谢异常。许多内分泌疾病能够通过外科手术得到治疗,一些需要接受手术治疗的病人又常常合并有内分泌系统疾病和/或内分泌功能异常,同时麻醉和手术对内分泌系统也有不同程度的影响。因此,麻醉医生应熟悉内分泌系统的主要生理功能及病理生理变化,了解有关麻醉与内分泌系统的相互影响,正确处理好围手术期间各种内分泌系统的功能紊乱,对选择合适的麻醉方法及麻醉用药、改善麻醉管理、使病人安全、顺利地渡过围手术期均十分重要。

临床工作中,我们深深体会到一本实用、内分泌理论结合临床麻醉并对实践工作具有指导性的读物对于麻醉工作者,特别是从事临床麻醉工作时间较短的年轻医生颇有裨益。为此,尽管我们的学识、经验与能力非常有限加之编写时间仓促,但还是编写了这本《麻醉与内分泌代谢系统疾病》,本书是以内分泌代谢理论为切入点,以麻醉临床过程为主线,培养临床逻辑思维方法为主要目的的专业参考书。

为了适应不同的阅读水平,我们力争把这本书编写成简明、扼要、实用出发,本着理论指导实践,力求贴近临床,使最新的内分泌理论及概念体现在整个临床麻醉活动中,进一步提高麻醉医师对内分泌代谢疾病的麻醉处理能力,从而提高麻醉质量和保证麻醉安全。

在此,我们殷切地希望麻醉界同仁对本书的缺点和错误批评指正,使我们得以改进和提高。

高健

2013年8月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 内分泌与内分泌系统	1
第二节 激 素	6
第三节 内分泌腺体功能异常对麻醉的影响	15
第四节 手术麻醉对内分泌系统功能的影响	21
第二章 内分泌疾病危象的围麻醉期处理	23
第一节 垂体前叶功能减退症危象	23
第二节 甲状腺危象	27
第三节 肾上腺危象	30
第四节 嗜铬细胞瘤危象	33
第五节 糖尿病急症和麻醉处理	37
第六节 类癌综合征和类癌危象	39
第三章 麻醉与应激反应	43
第一节 应激反应的定义	43
第二节 围术期应激反应的发生机制	44
第三节 麻醉手术应激对神经内分泌免疫系统的影响	45
第四节 气管内插管所致应激反应与防治措施	51
第四章 下丘脑与垂体	57
第一节 腺垂体的内分泌	58
第二节 神经垂体的内分泌	58
第三节 垂体的生理功能	59
第四节 垂体腺瘤病人的麻醉处理	60
第五章 甲状腺	67
第一节 甲状腺激素的生理	68
第二节 甲状腺功能亢进症手术的麻醉	78
第三节 甲状腺功能减退症手术病人的麻醉	84
第四节 巨大甲状腺肿手术的麻醉	87
第六章 甲状旁腺	89
第一节 甲状旁腺的病理生理	89

第二节	甲状旁腺功能亢进病人的麻醉	92
第七章	肾上腺	97
第一节	肾上腺皮质	97
第二节	肾上腺髓质	104
第三节	麻醉手术对肾上腺皮质功能的影响	108
第四节	麻醉手术对交感-肾上腺髓质功能的影响	109
第五节	皮质醇增多症手术病人的麻醉处理	110
第六节	原发性醛固酮增多症手术病人的麻醉处理	115
第七节	肾上腺皮质功能不全患者的麻醉处理	119
第八节	嗜铬细胞瘤手术病人的麻醉	122
附 1:	四川大学华西医院麻醉科嗜铬细胞瘤麻醉临床路径	127
附 2:	常用抢救药物的计算方法和计量表	129
第八章	胰腺	131
第一节	胰岛素	132
第二节	胰高血糖素	136
第三节	外科疾病及麻醉与糖代谢的相互影响	138
第四节	围手术期血糖控制	139
第五节	糖尿病病人的麻醉处理	146
第六节	胰岛细胞瘤手术病人的麻醉处理	156
第九章	肥胖患者的麻醉	159
第一节	肥胖的定义	159
第二节	肥胖的主要病理生理	163
第三节	肥胖与麻醉药物	167
第四节	减肥药对麻醉的影响	169
第五节	麻醉处理	169
第六节	肥胖性阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的麻醉	177
第七节	病态肥胖症患者围手术期气道管理	184
附:	肾上腺糖皮质激素在围术期应用的专家共识	188
	参考文献	196

第一章 绪论

内分泌系统是由多个内分泌腺体及某些脏器的内分泌组织所组成的体液调节系统,并与神经和免疫系统紧密连接,形成神经-内分泌-免疫网络信息调控系统。内分泌系统通过分泌高效能的生物活性物质,经血液或组织液传递到体内各组织细胞或器官,发挥其调控生长发育、新陈代谢及功能活动的作用,以维持内环境的相对稳定。任何内分泌细胞功能的异常导致某种激素分泌过多或缺乏,均可引起相应的内分泌腺体功能亢进或减退,造成机体的病理生理改变,引起机体多系统器官功能障碍及代谢异常。许多内分泌疾病能通过外科手术得到治疗,而一些需要接受手术治疗的病人又常常合并有内分泌代谢系统疾病和/或内分泌代谢功能异常,同时麻醉和手术对内分泌代谢系统也有不同程度的影响,给麻醉管理带来相应问题。腺体功能的亢进与减退使机体的应激反应能力存在天壤之别。因此,麻醉医生应熟悉内分泌代谢系统的主要生理功能及病理生理变化,了解有关麻醉与内分泌代谢系统的相互影响,在围术期采取相应措施,调控应激反应于适度水平,正确处理好围术期各种内分泌代谢系统的功能紊乱,选择合适的麻醉方法及麻醉药物,改善麻醉管理,做好各种并发症的防治工作,以确保此类患者围术期的安全。

第一节 内分泌与内分泌系统

一、内分泌是机体发布化学性调节信息的一种方式

分泌是细胞的一种功能活动,表现有外分泌和内分泌两种方式。外分泌是指外分泌腺体通过附属的导管结构,将所产生的分泌物释放到体腔或体外的过程,如唾液腺、胰腺等消化腺及汗腺的分泌活动。内分泌是指内分泌腺体

或内分泌细胞将所产生的生物活性物质—激素直接释放到血液中发挥作用的功能,其分泌过程不需要导管,因此内分泌腺也称无管腺。

早期的内分泌学家对“激素”一词内涵的经典界定是:激素是由内分泌器官产生,释放到血液中并经血流递送到远端部位,能改变靶器官或靶组织生理功能的微量化学物质。现在认为,激素是由机体一些特殊细胞所分泌,以体液为媒介在细胞间递送信息的化学信使。这一概念强化了激素作为化学信息物质的基本属性。激素可因内分泌细胞受到特定刺激而分泌,作为细胞通讯过程的传讯分子,改变其所作用的靶器官、靶组织和靶细胞的功能活动状态,实现内分泌系统对机体功能的调节。激素主要通过内分泌方式经血液循环向远隔部位递送信息,完成长距细胞通讯,因此也称远距分泌。现代研究证实,激素不仅充当“远程信使”,还可通过所谓旁分泌、神经分泌、自分泌甚至内在分泌和腔分泌等短距细胞通讯方式递送信息。

二、内分泌系统是机体的重要调节系统

内分泌系统由内分泌腺以及兼有内分泌功能的器官、组织共同构成。内分泌系统与神经系统的功能地位相当,可感受内、外环境刺激,以分泌激素的方式发布调节信息,从而使机体的活动能适应环境的变化,维持自身的生存状态。

“激素”一词原意“刺激”、“使兴奋”,但实际上激素既引起兴奋性的生物效应,也引起抑制性的生物效应。就整体而言,激素就是从这两方面整合、协调各种功能活动的。例如,血管升压素与醛固酮通过促进肾重吸收水、钠,保留体液和血量;而心房钠尿肽则抑制肾脏对水的重吸收,减少血量,双方的作用相互抗衡,共同维护体液量及血量的稳态。

现代概念认为,激素来源于:①内分泌腺“专职”的分泌,如垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰腺、肾上腺、性腺等经典的内分泌腺,它们所分泌的激素只有十多种;②非内分泌腺器官“兼职”的分泌,包括脑、心、肝、胃肠、肾等器官,例如心肌细胞行使收缩功能,但也能生成心房钠尿肽等肽类激素;③在一些器官组织中转化而生成的激素,如血管紧张素 I、1,25-双羟维生素 D₃ 分别在肺和肾组织内转化为具有生物活性的激素。

内分泌系统对机体的调节可归纳为以下几方面:

1. 参与水电解质酸碱平衡、体温、血压等调节过程,还直接参与应激反应,全面整合机体功能,维持内环境稳态,与神经系统和免疫系统共同维护机

体对生存环境变化的适应能力。

2. 参与调节组织细胞的物质代谢及能量代谢,维持机体的营养和能量平衡,为机体的各种生命活动奠定基础。

3. 维持生长发育促进组织细胞的生长、增殖、分化和成熟,参与细胞凋亡过程等,确保并影响各系统器官的正常生长发育和功能活动。

4. 调节生殖器官的成熟发育和生殖的全过程,维持生殖细胞的生成到妊娠和哺乳过程,在维护个体生命绵延和种系繁衍中起关键作用。

三、内分泌与神经、免疫系统共同全面调节机体功能

在内分泌概念提出后的二十多年中,人们曾一直认为内分泌系统和神经系统分别作为各自独立的调节系统调节机体功能。1928年,德国科学家 Scharrer 发现硬骨鱼下丘脑的神经细胞具有内分泌细胞的特质,提出神经内分泌的概念,自此才激起了有关领域研究的新思路。随后的众多研究工作逐渐证实了神经系统与内分泌系统活动的紧密联系。随着分子生物学技术的兴起,以及免疫学的迅速发展,人们发现内分泌、神经和免疫系统能共享某些信息分子和受体,而且都通过类似的细胞信号转导途径发挥作用,这使人们意识到机体还存在第三个调节系统—免疫系统。1977年, Besedovskv 提出了神经、内分泌、免疫网络的概念。这三个系统各具独特功能,相互交联,优势互补,形成了完整而精密的调节网络。这个网络通过感受内外环境的各种变化,全面加工、处理、储存信息,共同整合机体功能,维持内环境稳态,确保机体生命活动的正常运行。

(一)神经、内分泌、免疫三者组成对机体整体功能进行调节的网络

神经、内分泌和免疫三大调节系统以共有、共用的一些化学信号分子为通用语言进行经常性的信息交流,相互协调,构成一个机体整体性功能活动调节网络。三大系统通过各自释放的信息物质经体液递送,作用于相应受体,是各调节系统协同作用的关键因素。内分泌、神经和免疫系统器官组织都存在共有的激素、神经递质、神经肽和细胞因子,而且细胞表面都分布有相应的受体。例如,在脑内发现的神经肽和激素同时存在于外周免疫细胞中,这些物质的结构和功能与神经细胞和内分泌细胞的完全相同。再如,淋巴细胞和巨噬细胞等存在生长激素(GH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)受体和内啡肽受体等,胸腺细胞也分布有生长激素释放激素(GHRH)和催乳素(PRL)等激素的受体。而脑组织中也存在白介素和干扰素等细胞因子及其受体。

(二)神经、内分泌、免疫系统三者间可相互作用

1. 内分泌与神经系统的相互作用 几乎所有内分泌腺都受自主神经支配,自主神经既可直接调节内分泌细胞的分泌活动,也可通过调控内分泌腺的血流量而间接影响腺细胞的功能。而内分泌系统分泌的激素不仅在神经系统的发育过程中起重要调节作用,而且也能影响中枢神经系统的功能,如行为、情绪、欲望等。

下丘脑是中枢神经与内分泌系统联系的重要枢纽。下丘脑与各级中枢之间都存在广泛联系,途经的信息都有可能经下丘脑引起反应,如精神紧张可使皮质醇分泌增加,焦虑引起闭经,对动物生殖道的机械刺激可引起排卵等。集中分布在下丘脑的神经分泌细胞更是能收到各种神经活动的信息,将中枢神经系统活动的电信号转化为激素分泌的化学信号。不仅下丘脑释放的神经肽可通过垂体门脉系统调节腺垂体的内分泌活动,腺垂体细胞也直接受神经的支配与调节。这些活动有助于在外环境变化时内分泌系统反应的高级整合,如发生应激时,神经-内分泌调节机制全面增强,蓝斑-交感-肾上腺髓质和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴迅速动员机体功能潜力,提高机体应对恶劣环境的能力。

激素可作用于中枢和外周神经上相应的受体而参与调节神经信息的传输,使神经调节更加精确和完善。例如在中枢神经系统内,促甲状腺素释放激素(TRH)广泛参与如抗抑郁、促觉醒、促运动和升体温等活动的神经性调节。在交感神经末梢,血管紧张素Ⅱ与相应的受体结合可促进去甲肾上腺素的释放从而加强血管的收缩。激素还影响外周组织对自主神经递质的反应性,例如糖皮质激素对交感神经末梢释放的去甲肾上腺素的缩血管效应表现允许作用,增强去甲肾上腺素的缩血管效应,而PGE₂和PGI₂则起抑制作用,降低血管平滑肌对去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ的敏感性。

2. 内分泌与免疫系统的相互作用 早期实验发现部分切除垂体可引起胸腺萎缩。以后的大量动物实验也证实内分泌与免疫系统之间存在复杂的联系。

免疫系统是机体应对细菌、病毒、肿瘤及其他抗原刺激反应的调节系统。在机体受到生物性刺激时,其免疫系统被激活,相关信息使免疫细胞分泌细胞因子和肽类激素等,并作用于下丘脑,影响下丘脑神经激素以及垂体激素的分泌。实验证据表明,细胞因子也可直接调节垂体、甲状腺、胰腺、肾上腺和性腺等内分泌腺的激素分泌。免疫细胞还能释放与下丘脑和垂体相同的肽类,如促肾上腺皮质激素(ACTH)等,也能刺激肾上腺糖皮质激素的释放,从而对应激发生时下丘脑-垂体轴引起的皮质激素分泌增加起到负反馈调节效

应,防止免疫反应过强。胸腺素 α_1 也能刺激垂体,提高促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇的水平。巨噬细胞/单核细胞分泌的白介素-1(IL-1)不仅能活化T淋巴细胞,还能刺激下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)释放,进而使血液促肾上腺皮质激素(ACTH)水平升高,维持皮质醇的高速分泌。白介素-1(IL-1)还刺激胰岛B细胞分泌胰岛素等。促甲状腺素释放激素(TRH)刺激T细胞释放促甲状腺素(TSH),进而再促使B细胞产生抗体。尽管基因剔除小鼠实验提示,许多激素在免疫调制中并非必需,但对细胞在应激过程中的反应却有重要的意义,其中也涉及对免疫系统的影响。

内分泌系统的激素也能从不同水平直接或间接调节免疫功能。多数激素具有免疫抑制作用,能使淋巴细胞的增殖力减弱、减少抗体生成和抑制吞噬功能等,如生长抑素、促甲状腺素释放激素(TRH)、糖皮质激素、性激素、前列腺素等,都属于免疫抑制激素。但血液中少量的糖皮质激素却能刺激淋巴细胞增生以及抗体的合成等,起免疫增强作用。少数激素具有免疫增强作用,如生长激素、缩宫素、催乳素、甲状腺激素、 β -内啡肽、促甲状腺素释放激素(TRH)和促甲状腺素(TSH)等促进淋巴细胞的增殖力,使抗体生成增加,还可使巨噬细胞活化,吞噬能力增强。特别是生长激素,具有广泛的免疫增强作用,几乎促进所有免疫细胞的分化,并增强其功能。因此生长激素缺乏会导致机体免疫功能减退。

3. 神经系统与免疫系统的相互作用 1975年,Ader等发现动物的免疫反应可形成条件反射,这是中枢神经系统作用于免疫系统的有力证据。如条件反射可以延长患自身免疫性疾病小鼠的寿命。人的个性和情绪能改变免疫系统对疾病的易感性,焦虑、恐惧、孤独等不良心理刺激可造成机体免疫功能降低,这表明高级中枢对免疫系统的调节作用。相反,条件反射还可引起免疫增强的效应。中枢神经系统中的神经分泌细胞和胶质细胞能产生细胞因子和补体等免疫活性物质,在丘脑、下丘脑、海马、嗅球等许多脑区均能发现免疫活性物质。

人类和动物的免疫器官都受自主神经支配。如支配胸腺的交感神经具有促进胸腺细胞发育、T细胞成熟等作用。但实验表明,交感神经对免疫反应的调节主要是抑制性的,而副交感神经则能增强免疫功能。



第二节 激素

一、激素是多种化合物组成的一类细胞通讯信号分子

激素分子形式多样,来源与化学性质也很复杂。多数内分泌细胞通常只分泌一种激素,但并非绝对。同一内分泌细胞也可分泌多种激素,如黄体生成素和卵泡刺激素同为腺垂体促性腺激素分泌细胞所合成分泌;同一种激素也可由多种内分泌细胞分泌,如生长抑素可分别由下丘脑、甲状腺、胰腺、肠黏膜等部位分泌。

目前根据激素分子的化学结构将其分为胺类、多肽与蛋白质类和脂类激素三大类。也可根据激素分子的溶解性能分为亲水激素和亲脂激素,肽类、蛋白质类及儿茶酚胺类激素等为亲水激素;类固醇激素、甲状腺激素等为亲脂激素。激素的化学性质决定其:①合成与释放过程;②在体液中递送信息的方式;③作用的清除及半衰期;④对靶细胞的作用机制。

(一)胺类激素

胺类激素多以氨基酸为原料修饰合成。儿茶酚胺类激素以酪氨酸为原料合成,主要为肾上腺素与去甲肾上腺素;甲状腺激素是由甲状腺球蛋白裂解下的含碘酪氨酸缩合物;褪褐素以色氨酸作为原料合成。儿茶酚胺等在分泌前通常储存在胞质的分泌颗粒中,只在机体需要时才释放。儿茶酚胺类激素的亲水性强,在血液中主要以游离形式运输,并且在相应细胞膜受体的介导下产生调节效应。儿茶酚胺类的半衰期通常只有 2~3min。但同为胺类激素的甲状腺激素则为亲脂性激素,以甲状腺胶质的形式大量储备在细胞外的滤泡腔中,而且在血液中近乎 100%与血浆蛋白质结合,成为流动状的储备形式。因此,甲状腺激素的半衰期很长,其中的甲状腺素半衰期可长达 7 日左右。甲状腺激素可通过扩散或转运系统直接进入细胞内,再与靶细胞的核内受体结合后产生调节效应。

(二)多肽和蛋白质类激素

多肽类激素和蛋白质类激素的分子,从最小的三肽到最多约 200 余氨基酸残基构成的多肽链,种类繁多,来源广泛。这类激素的合成遵循蛋白质合成的一般规律,激素生成后经高尔基体包装,如对肽链的糖基化等处理。储存在

细胞内分泌颗粒(囊泡)中的可为前激素原、激素原或者激素本身等形式,在机体需要时通过出胞方式释放。机体对这类激素分泌的调节环节主要是作用在其释放水平,而不在合成的过程中。这类激素分子量大,水溶性强,要经靶细胞的膜受体介导,通过启动细胞内信号转导途径产生调节效应,而它们自身通常并不进入靶细胞内。下丘脑、垂体、甲状旁腺、胰岛、胃肠道等部位分泌的激素大多属于此类。除生长激素和胰岛素样生长因子-1外,这类激素在血液中主要以游离形式存在和运输。大多数多肽的半衰期一般只有4~40min,蛋白质类激素的半衰期约为15~170min。

(三)脂类激素

类固醇激素均由胆固醇合成。类固醇激素可分为6种,其中生物活性强的各类典型代表产物分别为皮质醇、醛固酮、孕酮、雌二醇、睾酮和1,25-二羟维生素D₃等。前五种由肾上腺皮质和性腺所合成与分泌,均含有17碳的环戊烷多氢菲母核的四环结构,以及侧链,也被形象地称为甾体激素或甾醇。因为不同腺体细胞或者同一腺体内不同细胞中所含合成酶体系的差异,类固醇激素的中间产物也多种多样,生物活性也不同,除自身特有的,还存在一定程度的交叉。这类激素边合成、边释放,在细胞内很少储存,所以分泌率与合成速度相当,而且对其释放的调节也在合成过程中。类固醇激素为亲脂性激素,分子量小,在血液中大多与运载蛋白结合而存在,半衰期多在4~120min之间。此类激素主要通过直接穿越靶细胞膜,进入细胞后分别与定位在胞浆或胞核内的受体结合引起信号转导,产生生物调节效应。

二、激素对靶细胞作用的共同特性

激素调节各器官细胞的各种基础活动,广泛涉及调控细胞的生长、增殖以及细胞凋亡;影响细胞的代谢、离子组成、跨膜电位;参与细胞的运动(形状变化、迁移、分裂、出胞等);调节胞质和胞膜蛋白的表达和功能,有的激素可决定其自身及其他激素受体的水平等。虽然激素对靶细胞调节作用所产生的效应不尽相同,但激素在发挥调节效应的过程中可表现一些共有的特性。

(一)激素经与特异受体结合后产生效应

激素由内分泌细胞分泌后即进入体液发挥相应作用。但激素只选择性地作用于特定器官、组织和细胞,表现激素作用的特异性。被激素选择作用的特定部位犹如“靶”,故相应的器官、组织和细胞,分别称为该激素的靶器官、靶组织和靶细胞。激素选择作用的特定内分泌腺体,则为该激素的靶腺。同样,

还有靶蛋白以及靶基因等。激素作用的特异性与靶细胞的相应受体有关,主要取决于靶细胞受体同激素结合的能力,即亲和力。激素与靶细胞的特异关系是内分泌系统发挥调节功能的基础。各种激素的作用范围存在很大差异,有些激素仅局限作用于较少的特定目标,如促甲状腺激素只作用甲状腺;有些激素作用范围广泛,如生长激素和性激素等,这主要取决于相应的激素受体在体内分布的范围。激素作用的特异性也并非绝对,有些激素与受体的结合表现交叉反应,如胰岛素与胰岛素样生长因子的受体等。

至今已经分离到的激素受体都属于蛋白质,蛋白质和肽类激素的受体多分布于靶细胞膜上,而类固醇激素与甲状腺激素等的受体则位于细胞内,但近年来在细胞膜上也发现存在类固醇激素的膜受体,其结构与功能与相应的胞内受体均不相同。

激素与受体的相互作用。胞膜受体蛋白质的胞外域含有多种糖基结构,是识别与结合激素的位点,激素分子和靶细胞膜受体的胞外域均有复杂而又可变的立体构型。激素和受体可以相互诱导而改变本身的构象,以适应对方的构象,这是激素与受体发生专一性结合的基础。通常受体对激素的亲合力与激素的生物学作用一致,但激素的类似物也可与受体结合,竞争性地阻碍激素与相应的受体相结合,从而阻断激素的正常生物效应。亲合力还可随生理条件的变化而改变,如在动物性周期的不同阶段,卵巢颗粒细胞上的卵泡刺激素受体与激素的亲合力也在变。激素在与其受体结合时也会影响邻近受体的亲合力。此外,激素还可以调节能与其特异结合的受体数量。大剂量激素使其特异受体数量减少的现象称为减衰调节,简称下调。例如,长期大剂量地使用胰岛素,不仅胰岛素受体与胰岛素的亲合力降低,同时胰岛素受体数量也减少;随着减量使用胰岛素,受体数量和亲合力又可恢复。促甲状腺激素、绒毛膜促性腺激素、黄体生成素、卵泡刺激素等也都存在下调现象。激素受体下调有助于防止激素对靶细胞的过度作用。相反,小剂量激素使其特异受体数量增多的现象称为增量调节,简称上调。如催乳素、卵泡刺激素、血管紧张素等都可表现上调现象。激素受体上调可放大激素对靶细胞的作用。由于激素含量对靶细胞激素受体数量的调节,使受体的合成与降解保持动态平衡,最终维持靶细胞对激素反应的敏感性与反应强度的稳态。

(二)激素只充当递送调节信息的化学信使

激素的作用方式犹如信使传递信息,激素只在内分泌细胞和靶细胞间充当通讯联络的“信使”,其作用旨在启动靶细胞固有的、内在的一系列生物效应,而不作为直接参与细胞新陈代谢或某种反应的角色。各种激素所携带的

信息只是调节靶细胞固有的生理生化过程,即加强或减弱其反应和功能活动,但对其所作用的细胞,既不添加新的功能,也不提供额外的能量。

与胞膜受体结合的激素,通常作为第一信使,先与细胞膜受体结合,再进一步引起下游胞质中第二信使等一系列信号转导分子浓度和活性的变化,再引起细胞的生物效应。此外,激素或胞质中的第二信使也可首先激活某些快反应基因(即刻早期基因),并通过其表达蛋白质(转录因子)在细胞核内选择性地作用于次级靶基因并使其表达,进而产生生物效应。*fos*、*jun*、*erg*等原癌基因即属于这类快反应基因,被激活后可以快速而短暂表达。相应的蛋白质半衰期很短,可以跨过核膜将信号传入核内,具有信号分子的特征。即刻早期基因的表达产物作为转录调节因子,参与细胞内的信号转导过程。

(三)激素能激发细胞内的生物放大效应

激素是体内高效能的生物活性物质。生理状态下,激素在血液中的浓度十分低,多在 10^{-12}M – 10^{-7}M 的数量级(nmol/L ~ pmol/L)。激素与高亲和力的受体结合,通过启动细胞内多层次的系列信号转导程序,并逐级放大,形成效能极高的生物放大系统。这一过程即激素的生物放大效应。所以体液中激素含量甚微,但其作用却十分强大。例如,一分子胰高血糖素与其受体结合后,激活一分子腺苷酸环化酶,通过环-磷酸腺苷(cAMP)-蛋白激酶信号转导途径,使下游上万分子磷酸化酶活化。再如下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴系统中 $0.1\mu\text{g}$ 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)可使腺垂体释放 $1\mu\text{g}$ 促肾上腺皮质激素(ACTH),后者再促使肾上腺皮质分泌 $40\mu\text{g}$ 糖皮质激素,最终可产生 $6000\mu\text{g}$ 糖原储备的效应。再如 1mol 胰高血糖素作用于肝,最终使肝糖原分解生成 $3\times 10^6\text{mol}$ 的葡萄糖,其生物效应放大了数百万倍。可见,一旦体内激素偏离生理范围,势必干扰机体各种功能活动的正常进行。因此,血中各种激素水平保持相对稳定是十分重要的。实际上各种激素的分泌活动在机体系统的、严密的调控之下保持稳态。

(四)不同激素的作用效应可发生相互影响

内分泌腺体和内分泌细胞虽然散在分布于全身,但它们分泌的激素都以体液为基本媒介进行传播,并可发生相互联系,形成整个内分泌系统。因此,每种激素产生的效应都不可能是孤立的,它们发挥作用时总是相互关联和相互影响的。在多种激素对同一个生理活动进行调节时,常表现有协同作用和拮抗作用等现象,这对于特定的生理活动的需要具有重要意义。

协同作用表现为多种激素联合作用时所产生的总效应大于各激素单独作用时所产生的效应之和,如胰高血糖素、肾上腺素与糖皮质激素等在升高



血糖水平方面具有协同作用。胰岛素与这些升血糖类激素的作用正相反,可通过多种途径降低血糖,表现出拮抗作用。不同作用效应的激素相互抗衡,相辅相成,共同维持机体各种功能的稳态。协同和拮抗作用的机制都比较复杂,可能发生在受体水平,也可能发生在胞内信号转导过程等环节。激素之间还存在一种特殊的关系-允许作用,即某一种激素对特定器官、组织或细胞并没有直接作用,但它的存在却是另一种激素发挥效应的必要基础。糖皮质激素是具有广泛允许作用的一种激素,它的存在是其他一些激素产生调节效应的基础。例如只有在糖皮质激素存在的情况下,儿茶酚胺类激素才能充分发挥对心血管活动的调节作用,而糖皮质激素对心肌和血管平滑肌并无直接增强收缩的作用。这可能是由于糖皮质激素能够调节儿茶酚胺类激素靶细胞膜上肾上腺素能受体的数量,或者调节受体中介的胞内信号转导体系的活动,如影响腺苷酸环化酶的活性以及环-磷酸腺苷(cAMP)的生成过程等,从而表现对另一种激素的支持作用。实验证明,雌激素可以使禁食大鼠的肝糖原增加,摘除肾上腺后,此反应消失,而在注射少量肾上腺提取物后,雌激素的效应则又复出现,这表明肾上腺提取物中的糖皮质激素成分对雌激素的作用具有允许作用。

三、激素对细胞作用效应的适时终止

激素对细胞的作用效应可随机体的需要而适时终止,这是许多环节综合作用的结果。只有及时终止激素作用的调节效应,才能保证靶细胞不断接受“新鲜”信息,适时地执行精确的调节职能。调节激素分泌的系统使内分泌细胞能够适时终止分泌激素,最为典型的的就是下丘脑-垂体-靶腺轴的反馈调节机制。如促甲状腺激素释放激素(TRH),可促进腺垂体中促甲状腺激素分泌细胞合成与分泌促甲状腺激素(TSH),后者再促进甲状腺合成和分泌甲状腺激素。但血中甲状腺激素的增加又可提高垂体中焦谷酰胺酶Ⅱ(PPⅡ)的活性,加速灭活促甲状腺激素释放激素(TRH),产生负反馈效应,终止促甲状腺激素释放激素(TRH)的生物效应。

此外,下述的许多机制都能有效地终止激素的生物效应。

1. 激素与受体分离 激素与受体分离后,使其下游的一系列信号转导也就随之终止。

2. 磷酸二酯酶活性提高 细胞内的磷酸二酯酶活性提高,可水解cAMP,终止信号转导。