

第 19 版

哈里森内科学

—内分泌与代谢疾病分册

HARRISON'STM

P R I N C I P L E S O F
INTERNAL MEDICINE

原著: KASPER
FAUCI
HAUSER
LONGO
JAMESON
LOSCALZO

主译: 纪立农

Mc
Graw
Hill
Education



北京大学医学出版社

第 19 版

哈里森内科学—— 内分泌与代谢疾病分册

19th Edition

HARRISON'S PRINCIPLES OF
INTERNAL MEDICINE

原 著 Dennis L. Kasper
Anthony S. Fauci
Stephen L. Hauser
Dan L. Longo
J. Larry Jameson
Joseph Loscalzo

主 译 纪立农

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

哈里森内科学: 第 19 版. 内分泌与代谢疾病分册/
(美) 卡斯帕等原著; 纪立农译. —北京: 北京大学医学出版社, 2016. 9

书名原文: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19/E
ISBN 978-7-5659-1381-5

I. ①哈… II. ①卡…②纪… III. ①内科学②内分泌病—诊疗③代谢病—诊疗 IV. ①R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 103897 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2016-2115

Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson,
Joseph Loscalzo

HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, 19th Edition
ISBN 9780071802154
Copyright © 2015 by McGraw-Hill Education.

All Rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including without limitation photocopying, recording, taping, or any database, information or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

This authorized Chinese translation edition is jointly published by McGraw-Hill Education and Peking University Medical Press. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong, Macao SAR and Taiwan.

Copyright © 2016 by McGraw-Hill Education and Peking University Medical Press.

版权所有。未经出版人事先书面许可, 对本出版物的任何部分不得以任何方式或途径复制或传播, 包括但不限于复印、录制、录音, 或通过任何数据库、信息或可检索的系统。

本授权中文简体字翻译版由麦格劳-希尔 (亚洲) 教育出版公司和北京大学医学出版社合作出版。此版本经授权仅限在中华人民共和国境内 (不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾) 销售。

版权© 2016 由麦格劳-希尔 (亚洲) 教育出版公司与北京大学医学出版社所有。

本书封面贴有 McGraw-Hill Education 公司防伪标签, 无标签者不得销售。

哈里森内科学 (第 19 版) —— 内分泌与代谢疾病分册

主 译: 纪立农

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 高 瑾 武翔靓 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 27.25 彩插: 8 字数: 930 千字

版 次: 2016 年 9 月第 1 版 2016 年 9 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1381-5

定 价: 165.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

第 19 版

**哈里森内科学——
内分泌与代谢疾病分册**

19th Edition

HARRISON'S PRINCIPLES OF
INTERNAL MEDICINE

注 意

医学是一门不断探索的学科。随着新的研究和临床试验不断拓宽我们现有的知识，医学手段和药物治疗也在不断更新。这本书是作者和出版商通过不懈努力、查阅多方资料，为读者提供的完整且符合出版时标准的内容。然而，鉴于难以避免的人为错误或医学科学的多变性，本书作者、出版商或其他参与本书准备和出版的工作人员均无法保证本书的每一方面都是准确和完整的，当然他们对本书中所有错误、遗漏或引用信息所产生的后果也难以承担所有的责任。我们鼓励读者参阅其他资料来验证本书的内容。例如，我们特别建议读者在使用每一种药物时查阅相关产品信息以确保本书内容的信息准确性，确认本书推荐的剂量或使用的禁忌证有无变化，尤其是涉及新的或不常用的药物时。

译者名单

(按姓名汉语拼音排序)

蔡晓凌 (北京大学人民医院)

陈 静 (北京大学人民医院)

陈 玲 (北京大学人民医院)

陈祎霏 (北京大学医学部)

陈颖丽 (北京大学人民医院)

高蕾莉 (北京大学人民医院)

韩学尧 (北京大学人民医院)

胡 萍 (北京大学医学部)

李 萌 (北京大学人民医院)

刘 蔚 (北京大学人民医院)

刘玉芳 (北京大学国际医院)

罗樱樱 (北京大学人民医院)

任 倩 (北京大学人民医院)

任 珊 (河北省人民医院)

孙健斌 (北京大学国际医院)

吴 静 (北京大学人民医院)

杨文嘉 (北京大学人民医院)

袁 宁 (北京大学国际医院)

张 放 (北京大学人民医院)

张 瑞 (北京大学人民医院)

张思敏 (北京大学人民医院)

张晓梅 (北京大学国际医院)

张秀英 (北京大学人民医院)

张 臻 (北京大学医学部)

周灵丽 (北京大学人民医院)

周翔海 (北京大学人民医院)

朱 宇 (北京大学人民医院)

原著序

我们非常荣幸地向读者呈现《哈里森内科学（第19版）》。自从第1版于65年前问世以来，医学的各个领域和医学教育有了突飞猛进的进展，并衍生了许多新的学科。

在保留本书主旨的同时，本版在修订时进行了大范围的修改，以满足读者的不同需求，并使其能够以不同的方法和形式获取和应用知识。目前全球医学教育的焦点已经从经典的结构、功能、疾病转变为整合性的、常常是以病例为基础的学习方法——将基础医学和流行病学与疾病的诊断和治疗实践有机地结合起来。本书的许多更新和改进都体现了现代的医学教育与临床医疗理念。

本版本进行了全面的更新以展现临床医学的经典病理生理基础，并详述了目前可以获得的现代医疗模式下评估症状及有效治疗疾病的前沿方法和工具。同时新增补了丰富的照片、放射影像图、示意图、患者诊治流程图、表格等，使得最新版本同时具有使用的高效性和灵活性。

自《哈里森内科学》第1版于1949年出版以来，医学科学经历了惊人的进展。第1版出版之时，消化性溃疡被认为由应激引起，几乎所有的不切除肿瘤的癌症患者均会死亡，风湿性心脏瓣膜病发病广泛，乙型病毒性肝炎和人类免疫缺陷病毒（HIV）感染都是未知的。经过此后的数十年，消化性溃疡的感染性病因和治疗方法都已明确；诊断和治疗方法的进展使得2/3的癌症可以获得治愈；风湿性心脏瓣膜病已经消失；冠状动脉粥样硬化性疾病逐渐流行发展——并至少在一定程度上通过危险因素的控制使其有所减少；乙型病毒性肝炎和其所致的肝硬化和细胞性肝癌成为通过疫苗可以预防的疾病；HIV，这一最初被认为是

致命性的世界范围内的灾难，变成了一种可以治愈的慢性疾病。值得注意的是，新兴与复现的疾病成为医学研究与实践的挑战，同时一种新的对于系统概念的理解，如微生物群系，提供了一种全新的令人兴奋的可用于理解和管理健康和疾病状态的可能方法。

我们要感谢很多人对于本书出版所做出的贡献。首先作者团队进行了卓越的工作，整合大量科学临床数据，创作出一个个对于内科医学临床疾病富于艺术性权威描述的章节。在当今这样一个信息爆炸、快速更新的环境下，我们保证本书中所提供的信息都是当前最新的。专家在撰写时还给予了有益的建议和关键点的提示，使得本书重点突出，层次清晰。我们还要对创作团队中的编校人员表示感谢，他们在不同的创作时期时刻关注工作动态并与作者、麦克劳希尔教育集团保持联系，这些编校人员是：Patricia Conrad, Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Anita Rodriguez, Stephanie Tribuna。

麦克劳希尔教育集团在本书的出版过程中给予了持续的支持和专业意见。James Shanahan，麦克劳希尔教育集团专业图书出版部的出版副总监，是创作团队的杰出而富有洞察力的伙伴，指导本书的进展。Kim Davis 本书的副总编辑熟练地确保有多个作者参与的章节中各部分顺畅而高效的整合。Dominik Pucek 管理新的视频资源。Jeffrey Herzich 精干地承担起本书的产品经理职责。

总之，我们无比荣幸能够编著《哈里森内科学（第19版）》，并且满腔热忱地将她推荐给读者们。我们在编写本书的过程中学习到了很多，也希望读者能够发现她独一无二的教育价值。

作者团队

译者前言

《哈里森内科学》是享誉世界的内科教科书之经典，被誉为内科学的“圣经”。自 20 世纪 50 年代问世以来，该书历经 18 次修订再版，以其丰富全面的内容、权威新颖的医学知识，成为医学生和临床医生全面深入掌握医学知识最权威的参考书。

《哈里森内科学（第 19 版）——内分泌与代谢疾病分册》涵盖了内分泌与代谢疾病的各个方面。该分册对内分泌与代谢疾病的病理生理机制进行了详尽而清晰的介绍，有助于医学生和临床医生更好地理解疾病的病因、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗和预防等内容。为帮助中国内分泌科医生获得最新、最权威

的专业知识，北京大学医学出版社将其引进国内，我很荣幸承担该分册的主译工作。在内分泌临床专家译者团队的通力合作下，该分册的翻译工作顺利完成。本译作在翻译风格方面力求忠于原著、充分领悟原意，力争做到“信、达、雅”，使原著内容尽可能完美地呈现给读者。

在此，衷心感谢每一位参与翻译和审校、为本译作付出努力与心血的临床医生！

由于医疗行为习惯的差异和能力所限，译作中难免存在不当之处，望读者不吝指教，以便我们在后续的修订工作中不断改进和完善。

主译 纪立农

第一部分 内分泌学

第一章 走近内分泌疾病患者	1
第二章 激素的作用机制	5
第三章 腺垂体：垂体激素的生理功能	13
第四章 垂体功能减退症	18
第五章 腺垂体肿瘤综合征	26
第六章 神经垂体疾病	42
第七章 甲状腺疾病	53
第八章 肾上腺皮质疾病	86
第九章 嗜铬细胞瘤	110
第十章 多发性内分泌腺瘤	118
第十一章 自身免疫性多内分泌腺综合征	129

第二部分 生殖内分泌学

第十二章 性发育异常	135
第十三章 男性生殖系统异常	145
第十四章 女性生殖系统异常	166
第十五章 绝经和绝经后激素治疗	174
第十六章 不孕和避孕	182

第三部分 肥胖症、糖尿病和代谢综合征

第十七章 肥胖症的生物学	188
第十八章 肥胖的评价和管理	195
第十九章 糖尿病：诊断、分型和病理生理学	203

第二十章 糖尿病：管理与治疗	214
第二十一章 糖尿病并发症	233
第二十二章 低血糖症	243
第二十三章 脂蛋白代谢异常	251
第二十四章 代谢综合征	269

第四部分 骨与骨矿物质代谢疾病

第二十五章 骨代谢及骨矿物质代谢的病理生理	276
第二十六章 甲状旁腺疾病和钙调节平衡	291
第二十七章 骨质疏松症	318
第二十八章 Paget 病和其他骨发育不良疾病	338

第五部分 间质代谢性疾病

第二十九章 结缔组织遗传性疾病	349
第三十章 血色病	361
第三十一章 肝豆状核变性	367
第三十二章 卟啉病	370
第三十三章 嘌呤和嘧啶代谢异常	385
第三十四章 溶酶体贮积症	392
第三十五章 糖原贮积症与其他遗传性糖类代谢紊乱	399
第三十六章 成人遗传性氨基酸代谢病	405
第三十七章 遗传性膜转运缺陷	411
第三十八章 代谢性疾病的临床表现图谱	413
索引	422

第一部分 内分泌学

SECTION 1 ENDOCRINOLOGY

1

第一章 走近内分泌疾病患者

Approach to the Patient with Endocrine Disorders

J. Larry Jameson

(陈玲 译 韩学尧 审校)

内分泌疾病的诊治要求我们对中间代谢、生殖生理、骨代谢、生长发育有广泛的了解。因此，内分泌学的临床实践与激素的分泌、功能和反馈调节原理这些基本概念框架密切相关（第二章）。内分泌系统功能主要通过检测激素浓度来评估，从而让临床医生得到有价值的诊断信息。大多数内分泌系统疾病一旦被正确诊断，则很容易施以有效的治疗。内分泌缺陷性疾病常采用生理激素替代治疗；激素过多性疾病通常由良性腺瘤引起，可通过外科手术切除或用药物降低激素水平进行治疗。

内分泌学的范畴

内分泌学专业包括对腺体及其所产生的激素的研究。“内分泌”这个术语是由 Starling 通过对比向内分泌的激素（内分泌）和向外分泌（外分泌）或向管腔分泌（比如胃肠道）的激素的作用后提出来的。激素这一术语源自希腊一则短语——“在动态中调配”，恰当地把激素的动态作用描述出来，即它们能引发细胞反应并可通过反馈机制对生理过程进行调节。

与许多其他的医学专业不同，内分泌学不可能沿解剖区域来严格定义。经典的内分泌腺体——腺垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺和性腺，通过神经系统、激素、细胞因子和生长因子与其他器官发生广泛的联系。大脑除了具有经典的突触功能，还能产生大量的肽类激素，这就形成了神经内分泌学。中枢神经系统通过产生下丘脑释放因子而对腺垂体激素的分泌活动发挥重要的调节作用（第三章）；外周神经系统刺激肾上腺髓质。免疫系统和内分泌系统也密切相关。

肾上腺激素皮质醇，是一种强效免疫抑制剂。细胞因子和白细胞介素（IL）对垂体、肾上腺、甲状腺和性腺功能有重要影响。常见的内分泌系统疾病，如自身免疫性甲状腺疾病和1型糖尿病，都是由免疫监视和免疫耐受功能失调所致。少见疾病，如多腺体衰竭、艾迪生病和淋巴细胞性垂体炎也有免疫学基础。

有时，内分泌学与其他专业的生理过程相互交错，使激素的作用模糊不清。例如，在心血管系统中，激素在维持血压、血容量、外周阻力方面起到重要作用。血管活性物质（如儿茶酚胺、血管紧张素Ⅱ、内皮素和一氧化氮）除了在其他组织发挥多种作用外，也参与血管张力动态变化的调控。心房肽主要来源于心脏，它以经典内分泌方式，在远端靶器官（肾脏）介导尿钠排泄。促红细胞生成素是由肾脏产生的一种经典的循环激素，它刺激骨髓生成红细胞。肾脏参与了肾素-血管紧张素轴的调节，也是多种激素的主要靶器官，包括甲状旁腺激素（PTH）、盐皮质激素和血管加压素。胃肠道产生了惊人数量的肽类激素，如胆囊收缩素、ghrelin、胃泌素、血清素和血管活性肠肽等其他很多激素。类癌和胰岛肿瘤可以分泌过量激素，导致特殊的临床综合征。中枢神经系统也能产生多种这类的胃肠道激素，但其功能知之甚少。脂肪组织产生瘦素，在中枢调控食欲，而脂联素、抵抗素和其他调节代谢的激素也均由脂肪组织所分泌。随着抑制素、ghrelin、瘦素这些激素的发现，人们根据其功能作用（而非起源）把它们整合到医学科学和实践中。

激素受体的特性常常揭示与非内分泌学科意想不到的联系。例如，生长激素（GH）和瘦素受体，是细胞因子受体家族成员。介导许多肽类激素作用的G蛋白偶联受体（GPCR）常常参与许多生理过程，包括视觉、嗅觉和神经传导。

内分泌疾病的病理机制

内分泌疾病可分为三大类：①激素过量；②激素缺乏；③激素抵抗（表1-1）。

表 1-1 内分泌功能失调的病因

内分泌疾病类型	举例
功能亢进	
肿瘤	
良性	垂体腺瘤, 甲状旁腺功能亢进, 自主性甲状腺/肾上腺结节, 嗜铬细胞瘤
恶性	肾上腺癌, 甲状腺髓样癌, 类癌
异位	异位 ACTH、SIADH 分泌
多发性内分泌瘤病 (MEN)	MEN1、MEN2
自身免疫性	格雷夫斯 (Graves) 病 (毒性弥漫性甲状腺肿)
医源性	库欣综合征, 低血糖症
感染性/炎症性	亚急性甲状腺炎
激活性受体突变	LH, TSH, Ca^{2+} , PTH 受体, $\text{G}_s\alpha$
功能减退	
自身免疫性	桥本甲状腺炎, 1 型糖尿病, 艾迪生病, 多腺体衰竭
医源性	放射治疗后垂体功能减退, 甲状腺功能减退, 外科手术
感染性/炎症性	肾上腺功能不全, 下丘脑结节病
激素基因突变	GH, $\text{LH}\beta$, $\text{FSH}\beta$, 血管加压素
酶缺陷	21-羟化酶缺乏
发育缺陷	卡曼 (Kallman) 综合征, 特纳综合征, 转录因子
营养/维生素缺乏	维生素 D 缺乏, 碘缺乏
出血/梗死	希恩 (Sheehan) 综合征, 肾上腺功能不全
激素抵抗	
受体突变	
膜受体	GH, 血管加压素, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, 瘦素, Ca^{2+}
核受体	AR, TR, VDR, ER, GR, PPAR γ
信号通路基因突变	Albright 遗传性骨营养不良
受体后	2 型糖尿病, 瘦素抵抗

缩写: ACTH, 促肾上腺皮质激素; AR, 雄激素受体; ER, 雌激素受体; FSH, 促卵泡激素; GHRH, 生长激素释放激素; GnRH, 促性腺素释放激素; GR, 糖皮质激素受体; LH, 促黄体素; PPAR, 过氧化物酶体增殖物激活受体; PTH, 甲状旁腺激素; SIADH, 不适当抗利尿激素分泌综合征; TR, 甲状腺激素受体; TSH, 促甲状腺激素; VDR, 维生素 D 受体

激素过量的原因

激素过多综合征可由内分泌细胞的肿瘤样生长、自身免疫性疾病、过量激素摄入引起。良性内分泌肿瘤, 包括甲状旁腺、垂体、肾上腺腺瘤, 常具有合成激素的功能, 使这些肿瘤相对易于鉴别。许多内分泌肿瘤在反馈调节方面存在细微的调定点缺陷。例如, 库欣病中, 对促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的抑制性反馈受损与其自主分泌有关。然而, 大剂量地塞米松 (如大剂量地塞米松试验) 能够抑制 ACTH 又表明肿瘤细胞并不能完全抵抗反馈调节 (第八章)。类似的典型调定点缺陷也见于甲状旁腺腺瘤和具有自主分泌功能的甲状腺结节。

一些内分泌肿瘤的分子基础, 如多发性内分泌瘤病 (MEN) 综合征 (MEN1, 2A, 2B), 加深了我们对肿瘤发生机制的认识 (第十章)。MEN1 的特征主要表现为甲状旁腺瘤、胰岛肿瘤和垂体肿瘤。MEN2 易发生甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进症。

MEN1 基因位于染色体 11q13, 编码一个被公认的抑癌基因, *menin*。与对视网膜母细胞瘤的首次描述类似, 受累个体遗传了突变的 *MEN1* 基因拷贝, 在体细胞受到“二次打击”后 (通过基因缺失或点突变) 导致正常 *MEN1* 基因功能缺失, 肿瘤便随之发生。

与 MEN1 和其他大多数遗传性肿瘤综合征发生抑癌基因失活突变的情形明显不同的是, MEN2 是由单个等位基因激活性突变所致。在这种情况下, 编码受体酪氨酸激酶的 *RET* 促癌基因发生激活性突变, 使甲状腺髓样癌发病之前, 儿童期即发生甲状腺 C 细胞增生。这一发病机制的阐明使在 MEN2 高危个体中早期筛查 *RET* 基因突变成为可能, 以此找出那些能从甲状腺切除和生化检查筛查嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进症的最大获益者来。

在多个 GPCR 中发现了激活激素受体信号的突变。例如, 促黄体素 (LH) 受体激活性突变导致显性遗传的男性性早熟, 反映出睾丸间质细胞被过早刺激合成过量睾酮 (第十三章)。这些 GPCR 的激活性突

变主要位于跨膜区，即使在激素缺乏时也可以诱导受体与Gs蛋白 α 亚单位($G_s\alpha$)偶联，导致腺苷酸环化酶被激活，环腺苷酸(AMP)的水平增加，这与激素的作用方式一样。类似的现象也发生在 $G_s\alpha$ 的激活性突变。当这些突变发生在生长发育早期时，会导致多发性骨纤维发育不良伴性早熟综合征(McCune-Albright综合征)。如果突变只发生在生长激素细胞，活化的 $G_s\alpha$ 突变将导致生长激素瘤和肢端肥大症(第五章)。

在自身免疫性格雷夫斯(Graves)病中，抗体与促甲状腺素(TSH)受体相互作用发挥类TSH作用，导致激素分泌过多(第七章)。与TSH受体激活性突变的作用类似，这些刺激性自身抗体诱导构象改变，使受体从抑制状态转化为活化状态，从而触发受体与G蛋白偶联。

激素缺乏的原因

大多数激素缺乏状态可归因于自身免疫性疾病、外科手术、感染、炎症、梗死、出血或肿瘤浸润等原因导致的腺体破坏(表1-1)。甲状腺的自身免疫性损伤(桥本甲状腺炎)和胰岛 β 细胞的自身免疫性损伤(1型糖尿病)是内分泌系统疾病的常见原因。许多激素、激素受体、转录因子、酶和通道的突变也能导致激素缺乏。

激素抵抗

最严重的激素抵抗综合征是由膜受体、核受体或受体信号转导通路的遗传缺陷所致。其特点是尽管激素水平增高，但激素作用缺陷。例如，完全性雄激素抵抗的基因突变发生在雄激素受体，即使促黄体素和睾酮水平增高，仍会使核型为XY的男性发生女性表型(见第十章)。除了这些相对罕见的遗传疾病，更常见的获得性激素抵抗，包括2型糖尿病患者的胰岛素抵抗，肥胖患者的瘦素抵抗以及在分解状态下的生长激素抵抗。功能性抵抗的发生机制包括信号通路的受体下调和受体不敏感。功能性激素抵抗一般是可逆的。

内分泌失调的临床评价

由于大多数腺体相对难以探及，体格检查通常集中在激素过量或缺乏的临床表现，以及对可触及的腺体进行直接检查，如甲状腺、性腺。因此，根据临床表现、系统回顾、家庭和社会背景、可能影响内分泌系统的用药情况来评估患者是至关重要的。细微的症状和提示潜在内分泌疾病的体征均需要敏锐的临床技能去识别。例如，库欣综合征患者，除了在一般人群中见到的特征，如肥胖、多血质、高血压、葡萄糖不

耐受外，可能还有特定的表现，如向心性肥胖、紫纹、近端肌无力。同样，隐匿起病的甲状腺功能减退症，表现为反应迟钝、乏力、皮肤干燥及其他特点，也同样难以与普通人群中类似的非特异性表现相区分。在决定对这些疾病进行更广泛的评估时，需要根据疾病患病率及病理生理学特点作出临床判断。由于能对激素水平和动态变化进行定量分析，实验室检查在内分泌学中的地位至关重要。影像学检查，如计算机化断层显像(CT)、核磁共振成像(MRI)，甲状腺扫描及超声也有助于内分泌疾病的诊断。但一般只在生化检验确定为激素异常之后再选择这些检查。

激素测定及内分泌检验

免疫分析是内分泌学最重要的检测工具，它能敏感而特异地定量分析稳态及动态的激素水平。免疫分析利用抗体检测特定激素。对于许多肽类激素而言，目前使用两种不同的抗体来增加其亲和力和特异性。这些分析有多种不同的检测方法：常见形式之一是使用一种抗体捕获抗原(激素)至固定表面，另一种抗体与具有化学发光的(免疫化学发光法，ICMA)或放射性信号(免疫放射分析法，IRMA)偶联来检测被捕获的抗原。这些方法非常敏感，足以检测出pmol至nmol范围的血浆激素水平。它们很容易区分结构上相关的蛋白，如PTH与PTH相关肽(PTHrP)。许多其他用于激素检测的技术，包括质谱分析法、多种形式的层析法和酶法。生物测定法现在较少使用。

大多数激素测量基于血浆或血清样品。然而，尿内激素测定仍有助于某些病情的评估。收集24h尿液可以对一天中变化的激素或代谢物的水平进行综合评估。确保收集完整的24h尿样至关重要。同时检测肌酐水平可以作为收集准确性的内质控，并用于校正某些激素的测定。24h尿游离皮质醇测定很大程度上反映未结合皮质醇的量，从而提供了一种可靠的有生物活性的激素的指数。其他常用尿液测定包括17-羟皮质类固醇、17-酮类固醇、香草扁桃酸、甲氧基肾上腺素、儿茶酚胺、5-羟基吲哚乙酸和钙。

激素测量的价值在于在临床工作中能做出正确的解释。大多数激素的正常范围相对比较宽，常波动于2~10倍。许多激素的正常范围具有性别和年龄特异性。因此，采用正确标准的数据库对于激素检测结果的解释是至关重要的。激素的波动性及其影响它们分泌的因素，如睡眠、饮食和药物因素也必须考虑到；皮质醇水平从午夜到黎明增加了5倍，性激素水平在女性整个月经周期中变异很大。

对于内分泌系统，许多信息可以从基础激素检测

4 中获得。特别是在同一内分泌轴的不同组分被同时测定时。例如，低睾酮和 LH 水平升高提示原发性性腺疾病，而在下丘脑-垂体疾病中，两者水平可能同时降低。TSH 是检测甲状腺功能的敏感指标，目前一般建议其作为甲状腺疾病检测的一线指标。TSH 水平升高几乎均来自于原发性甲状腺功能减退症，而 TSH 降低最常由甲状腺毒症引起。这些预测可以通过检测游离甲状腺素水平确定。少数情况下可见游离甲状腺素和促甲状腺素同时降低，此时应考虑由下丘脑-垂体疾病所致的继发性甲状腺功能减退症。钙和 PTH 水平升高提示甲状旁腺功能亢进，而恶性肿瘤或肉芽肿性疾病所致的高钙血症中，甲状旁腺激素被抑制。肾上腺腺瘤所致肾上腺功能亢进时，可见 ACTH 水平抑制的高皮质醇血症或尿游离皮质醇增加。

然而，内分泌病理状态下的基础激素水平与正常范围重叠并不罕见。在这种情况下，动态检测有助于更好地区分上述两种情况。动态内分泌试验有很多种，但所有的检测都基于反馈调节机制，大多数反应根据

内分泌轴调节理论均是合理的。抑制试验被用于疑诊内分泌功能亢进时，如用于评估库欣综合征的地塞米松抑制试验（第五章和第八章）。兴奋试验一般用于评估内分泌功能减退，如 ACTH 兴奋试验被用于评估疑似肾上腺皮质功能不全患者肾上腺的反应情况。其他兴奋试验使用下丘脑释放因子，如促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）和生长激素释放激素（GHRH），以评估垂体激素储备功能（第五章）。胰岛素诱发的低血糖反应也可以激发垂体 ACTH 和 GH 反应。目前基于内源性激素减少或抑制的兴奋试验不太常用，如美替拉酮抑制皮质醇合成和克罗米酚抑制雌激素反馈。

常见内分泌疾病的筛查与评价

许多内分泌疾病在成年人中很常见（表 1-2），并可以经普通内科医生、家庭医生或其他初级卫生医疗从业者诊治。在常规体格检查时，某些患病率高和临床上重要的内分泌疾病的特征要引起警惕，对高危人群要有选择地进行实验室筛查。

表 1-2 成人内分泌与代谢性疾病流行情况举例

疾病	近似值，成人患病情况 ^a	推荐的筛查/试验 ^b	章节
肥胖	34% BMI ≥ 30 kg/m ² 68% BMI ≥ 25 kg/m ²	计算 BMI 测量腰围 除外继发因素 考虑共存疾病并发症	18
2 型糖尿病	>7%	45 岁开始，高危人群更早，每 3 年筛查一次 空腹血糖（FPG）>126 mg/dl (0.7 mmol/L) 随机血糖 >200 mg/dl (11.1 mmol/L) 糖化血红蛋白（HbA1c）升高 考虑共存疾病	19
高脂血症	20%~25%	至少每 5 年做一次胆固醇筛查，高危人群筛查更频繁 对于胆固醇升高、CAD、糖尿病，进行脂蛋白分析（LDL、HDL） 考虑继发原因	23
代谢综合征	35%	测量腰围、FBG、BP、血脂	24
甲状腺功能减退	5%~10%，女性 0.5%~2%，男性	TSH，游离 T ₄ 确认；女性 35 岁后每 5 年筛查	
格雷夫斯（Graves）病	1%~3%，女性 0.1%，男性	TSH，游离 T ₄	7
甲状腺结节和肿瘤	2%~5% 可触及 >25%，经超声	甲状腺体格检查 细针穿刺活检	7
骨质疏松症	5%~10%，女性 2%~5%，男性	骨密度检测，65 岁以上的女性、绝经后女性、高危男性 除外继发因素	27
甲状旁腺功能亢进症	0.1%~0.5%，女性 > 男性	血清钙 PTH，若钙升高 评估并存疾病	26
不孕不育症	10%，夫妻	夫妻同查 男性精液分析 评估女性排卵周期 有指征时进行特殊检查	13 14

表 1-2 成人内分泌与代谢性疾病流行情况举例 (续)

疾病	近似值, 成人患病情况 ^a	推荐的筛查/试验 ^b	章节
多囊卵巢综合征	5%~10%, 女性	游离睾酮, DHEAS 考虑共存疾病	14
多毛症	5%~10%	游离睾酮, DHEAS 排除继发原因 有指征时进行其他检测	其他
绝经	中位年龄, 51 岁	FSH	15
高催乳素血症	15%, 女性闭经或泌乳	PRL 水平 MRI, 若非药物相关	5
勃起功能障碍	10%~25%	详细病史, PRL, 睾酮 考虑继发原因 (如糖尿病)	其他
性腺功能减退症, 男性	1%~2%	睾酮, LH	13
男性乳房发育症	15%	通常无检测的指征 考虑先天性睾丸发育不全 考虑药物、性腺功能减退、肝脏疾病	13
先天性睾丸发育不全 [克兰费尔特 (Klinefelter) 综合征, 简称克氏综合征]	0.2%, 男性	染色体核型 睾酮	12
维生素 D 缺乏症	10%	测量血清 25-OH 维生素 D 考虑继发性原因	25
特纳综合征	0.03%, 女性	染色体核型 考虑并存疾病	12

^a 成年人群中大多数疾病的患病情况随年龄变化。原始数据来自于美国人群

^b 关于评估和治疗的额外信息见单独章节。建议有症状和体征的患者和高危患者早期检测

缩写: BMI, 体重指数; BP, 血压; CAD, 冠状动脉心脏病; DHEAS, 硫酸脱氢表雄酮; FSH, 促卵泡激素; HDL, 高密度脂蛋白; LDL, 低密度脂蛋白; LH, 促黄体素; MRI, 核磁共振成像; PRL, 催乳素; PTH, 甲状旁腺激素; TSH, 促甲状腺激素

第二章 激素的作用机制

Mechanisms of Hormone Action

J. Larry Jameson

(陈静 译 周灵丽 审校)

激素的分类

激素主要分为五大类: ①氨基酸衍生物, 如多巴胺、儿茶酚胺、甲状腺激素; ②小分子神经肽, 如促性腺素释放激素 (GnRH)、促甲状腺素释放素 (TRH)、生长抑素、血管加压素; ③大分子蛋白质, 如胰岛素、促黄体素 (LH) 和甲状旁腺激素 (PTH); ④类固醇激素, 如由胆固醇为基础的前体合成而来的皮质醇和雌激素; ⑤维生素类衍生物, 如类视黄醇 (维生素 A) 和维生素 D。还有很多肽类生长

因子, 它们中大多数只在局部与激素协同起作用。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, 主要作用于细胞内的核受体, 但也有一些作用于细胞膜受体或细胞内的信号蛋白。

激素和受体家族

激素和受体可以归类于不同的家族, 这种分类体现了它们在结构和进化起源上的相似性 (表 2-1)。这些家族在进化过程产生了各种不同且有高度选择性的激素作用通路。对它们相互关系的认知有助于我们从一种激素或受体获得的信息外推至该家族其他成员。

糖蛋白激素家族, 包括促甲状腺激素 (TSH)、促卵泡激素 (FSH)、促黄体素 (LH) 和人绒毛膜促性腺素 (hCG), 阐明了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 亚单位, 但 β 亚单位各不相同, 从而使激素具有各自独特的生物学功能。 β 亚单位的三维结构总体上是相似的, 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 亚单

表 2-1 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, LH, FSH, TSH	G_s, α	腺苷环化酶刺激循环 AMP 产生蛋白激酶 A
胰高血糖素, PTH, PTHrP, ACTH, MSH, GHRH, CRH	钙离子通道	钙调节蛋白钙离子依赖性激酶
α 肾上腺素, 生长抑素	G_i, α	抑制循环 AMP 的产生, 激活钾离子、钙离子通道
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	磷酸磷脂酶 C, 二酰甘油, IP3 蛋白激酶 C, 电压依赖性钙通道
酪氨酸激酶受体		
胰岛素, IGF-1	酪氨酸激酶, IRS	MAPK, PI3-激酶, AKT
EGF, NGF	酪氨酸激酶, ras	Raf, MAP 激酶, RSK
细胞因子受体偶联激酶		
GH, PRL	JAK, 酪氨酸激酶	STAT, MAP 激酶, PI3-激酶, IRS-1
丝氨酸激酶		
激活素, TGF- β , MIS	丝氨酸激酶	Smads 家族

缩写: IP₃, 腺苷三磷酸; IRS, 胰岛素受体底物; MAP, 有丝分裂激活蛋白; 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 。需注意大多数受体可与多个效应器和激活的信号通路相互作用

位基因进行克隆, 结果提示该家族起源于共同的始祖基因, 可能是通过基因复制和后来的基因歧化进化产生新的生物学功能。

随着激素家族扩大和歧化, 它们的受体也必须有一定的进化衍生新的生物学功能。例如, 相关 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 依照每一种糖蛋白激素发生相应的进化。这些受体结构相似, 每一种受体主要与 G_s, α 信号通路偶联。然而, 各激素的结合位点也存在极低程度的重叠。例如, TSH 与其受体的结合具有高度特异性, 但它与 LH 和 FSH 受体间存在极低程度的交互作用。尽管如此, 激素与其他受体的交叉反应可产生轻微的生理效应。怀孕期间高水平的 hCG 可以刺激 TSH 受体, 使甲状腺激素水平增高。

胰岛素、胰岛素样生长因子 (IGF-1) 和 IGF-2 结构相似, 在比较这些蛋白的前体形式时最明显。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互应答。某些肿瘤 (如恶性肿瘤) 可产生高浓度的 IGF-2 前体物而引起低血糖, 部分原因是由于它与胰岛素受体及 IGF-1 受体的结合 (见第二十六章)。高浓度的胰岛素也可与 IGF-1 受体结合, 这或许可用来解释慢性高胰岛素血症时的某些临床表现。

另一个关于激素与受体间交互应答的重要例子见于 PTH 和甲状旁腺相关多肽 (PTHrP) (见第二十六章)。PTH 由甲状旁腺产生, 而高水平的 PTHrP 可以出现于发育期, 也可以由多种肿瘤分泌。这些激素具有相似的氨基酸序列, 尤其是在氨基末端。两者都能与在骨骼及肾脏上表达的单一 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。但是, 现在已经建立的敏感而特异的 PTH 和 PTHrP 测定法, 使这两种疾病的区分变得较为容易。

基于 DNA 结合位点的特异性, 核受体家族可以被分为与类固醇结合的 1 型受体 (包括糖皮质激素受体、盐皮质激素受体、雄激素受体、雌激素受体和孕酮受体) 和与甲状腺激素、维生素 D、维甲酸 (维 A 酸) 或脂质衍生物结合的 2 型受体 (甲状腺激素受体、维生素 D 受体、维甲酸受体、过氧化物酶增殖物激活受体)。核受体中的特定功能区高度保守, 如锌指 DNA 结合区。然而, 这一功能区中选择性的氨基酸差异赋予 DNA 序列的特异性。核受体的激素结合功能区可变性较大, 使许多小分子能够与不同的核受体结合。除少数例外, 激素与某一类型核受体的结合具有高度特异性。糖皮质激素和盐皮质激素属于少数的例外, 因为盐皮质激素受体对糖皮质激素也有高度的亲和力, 肾小管细胞中的 11 β -羟类固醇脱氢酶可使糖皮质激素失活, 仅允许对盐皮质激素 (如醛固酮) 产生效应。但当糖皮质激素的浓度高时, 如库欣综合征, 糖皮质激素的降解通路饱和, 此时过量的皮质醇即可发挥盐皮质激素作用 (保钠排钾), 这一表现在异位促肾上腺皮质激素 (ACTH) 综合征中尤为显著 (见第八章)。另一个例子是雌激素受体, 其特异性不高, 可以与许多化合物相结合, 其中有些化合物与具有高亲和力的配体雌二醇在结构上相似度极小, 雌激素受体的这一特性使其易受“环境雌激素”的激活, 如白藜芦醇、辛基酚, 以及许多其他芳香族碳氢 (烃) 化合物。另一方面, 这种低特异性也启发产生了一系列人工合成的有临床效应的拮抗剂 (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），从而具有独特的作用。

激素的合成与加工

肽类激素及其受体通过经典的基因表达途径进行合成：转录→mRNA→蛋白质→翻译后蛋白质加工→细胞内整理→膜整合或分泌。

许多激素以嵌入的形式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，如前阿片黑素细胞皮质激素（POMC）→ACTH；胰高血糖素原→胰高血糖素；胰岛素原→胰岛素；甲状腺旁腺素原→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有生物活性的肽。激素的前体物通常是没有活性的，推测可能加入了其他调节控制因子。激素原可以发生转换，不但肽类激素如此，而且某些类固醇激素（睾酮→双氢睾酮）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相连，通过分选途径将蛋白转运至相应的囊泡及酶处，引起特定的剪切，继而蛋白质折叠并转运至分泌囊泡，即将分泌的激素在氨基末端信号序列的引导下转运越过内质网，随后信号序列被切除。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，要经受多种翻译后的修饰（如糖基化和磷酸化），其蛋白质的构象、循环半衰期及生物活性均可能发生改变。

大多数类固醇激素的合成是基于对其前体物，即胆固醇的修饰，经多个调节酶步骤最终合成睾酮（见第十三章），雌二醇（见第十四章），皮质醇（见第八章），维生素D（见第二十五章）。大量的合成步骤使得类固醇的合成容易受到多种遗传及获得性疾病的影响。

内分泌基因的DNA调节元件与其他许多基因中所含有的相似，但激素能对它们精确控制还需要有特殊的激素反应元件。例如，甲状腺激素通过其受体——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。胰岛素生物合成虽然需要持续的基因转录，但主要发生在翻译水平，其分泌受血糖或氨基酸水平升高时的调节。

激素的分泌、转运和降解

血液中的激素水平取决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、生长激素（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，即将被释放进入血液循环。在大多数情况下，由释放因子或神经信号刺激的激素分泌，诱导细胞内钙离子浓度快速改变，使分泌颗粒与细胞膜融合，颗粒中内容物释放进入细胞外环境和血循环中。相反，类固醇激素在它们合成时直接扩散进入血液循环，因此它们的分泌率和合成速度几乎相同。例如，ACTH和LH通过刺激类固醇合成急性调节蛋白（StAR）（转运胆固醇进入线粒体）及调节胆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的衰减速度。有些激素（如生长抑素）的信号较为短暂，而其他激素的信号（如TSH）则较为持久。因为生长抑素实际上对全身组织发挥其效应，较短的半衰期使得它的浓度和作用可在局部得到控制。通过改变结构来减少生长抑素的降解已被用于生产具有治疗作用的长效类似物，如奥曲肽（见第五章）。与此相反，TSH对甲状腺的作用高度特异，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使用激素的生理性替代治疗至关重要，因为激素水平达到稳态所需的给药次数和时间，与激素的降解速度密切相关。例如， T_4 的半衰期为7天，因此需要一个月以上才能达到新的稳态并且每天给药一次已足以达到恒定的激素水平。相反， T_3 的半衰期只有一天，给药后血清水平变化较大，因此需要每天给药2~3次。同样，人工合成的糖皮质激素的半衰期变化范围更广，半衰期较长的种类（如地塞米松）对下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA）有较强的抑制作用。大多数蛋白类激素（如ACTH、GH、PRL、PTH、LH）的半衰期较短（<20min），导致明显的分泌和降解峰值。要描绘出这些激素脉冲的频率和幅度，唯一精确的方法是在较长的时间内（8~24h）频繁采血（每10min或更短）测量它们在血中的浓度。但这在临床工作中可操作性较低。因而可以考虑采用另外一种方法，即间隔30min左右取血，共3~4次，混合后进行测定或者在一个相对宽的正常范围中解释试验结果。激素的快速降解的特性可用于特定临床情况，如PTH的半衰期短，手术中测定其浓度即可确定腺瘤是否已被完全摘除。当患者可能患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）或肾功能不全时，PTH测定具有特别的诊断价值。

许多激素在血循环中与血清结合蛋白结合在一起，

8 包括：① T_3 、 T_4 与甲状腺素结合球蛋白 (TBG)、白蛋白及甲状腺结合前白蛋白 (TBPA) 结合；② 皮质醇与皮质醇结合球蛋白 (CBG) 结合；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——译者注) 结合；④ IGF-1、IGF-2 与多种 IGF 结合球蛋白 (IGFBP) 结合；⑤ GH 与 GH 结合球蛋白 (GHBP) 结合, GHBP 为血循环中 GH 受体的细胞外片段；⑥ 与促卵泡激素抑制素结合的激活素。这种相互结合提供了激素贮存库, 防止了激素因未与蛋白结合而快速降解, 限制激素通过某特定部位 (如 IGFBP), 调节未结合或游离激素的浓度。虽然已发现多种结合蛋白的异常, 但除了影响诊断外, 大多数没有临床意义。例如, TBG 缺乏可使总甲状腺激素水平明显下降, 但游离的 T_3 、 T_4 浓度仍然正常。肝脏疾病或某些药物可影响结合蛋白的水平 (例如雌激素可使 TBG 水平增加), 或者使激素从所结合蛋白的结合位点被替换下来 (如双水杨酯取代 TBG 上的 T_4)。通常只有游离激素能与受体结合, 产生生物效应。结合球蛋白的短期波动可改变游离激素的浓度, 继而通过反馈机制可得到代偿性适应。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, 可导致多毛症。游离睾酮水平增加无法引发足够的代偿性反馈调节以进行矫正, 这是因为生殖轴的主要调节因子是雌激素而不是雄激素。

未结合激素假说的另一个例外是 megalin, 它是低密度脂蛋白受体家族中的成员之一, 作为胞吞受体与载体运载的维生素 A、维生素 D、SHBG 结合雄激素和雌激素结合。上述激素被内化后, 载体蛋白被溶酶体降解, 释放激素到细胞内。另外, 已确定甲状腺激素也可以通过膜转运载体发挥作用。

激素的降解对于调节局部激素浓度是一个重要的机制。如上文所述, 11β -羟类固醇脱氢酶在肾小管细胞内使皮质醇失活, 防止其通过盐皮质激素受体起作用。甲状腺激素脱碘酶促使 T_4 转化为 T_3 并使 T_3 失活。生长发育过程中, 维甲酸被 Cyp26b1 降解, 从而防止男性原始生殖细胞进入减数分裂, 在女性卵巢中也发生着同样的作用。

激素通过受体发挥作用

激素的受体可分为两大类: 膜受体和核受体。膜受体主要与肽类激素和儿茶酚胺结合。核受体则与可以弥散通过细胞膜的小分子结合, 如甲状腺激素、类固醇和维生素 D。无论哪一类受体, 与激素相互作用

时均遵循特定的原则。激素与受体结合的特异性和高亲和力, 通常与血循环中激素的动态变化相一致。在双分子反应系统中, 低浓度的游离激素 (通常在 $10^{-12} \sim 10^{-9} \text{ mol/L}$ 之间) 和受体快速地结合与解离, 因此在任意时刻, 两者的结合都能反映激素浓度和受体对该激素亲和力。不同靶组织中受体的数量有巨大差别, 这是特定的组织对循环中的激素起反应的主要决定性因素, 例如, ACTH 受体几乎完全存在于肾上腺皮质, 而 FSH 受体则存在于性腺。与此不同的是, 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均需要这两种激素。

膜受体

膜受体主要可分为以下四组: 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 (图 2-1)。7 次跨膜 GPCR 家族能与多种激素结合, 包括大分子蛋白质 (如 LH、PTH)、小分子的肽类 (如 TRH、生长抑素)、儿茶酚胺类 (肾上腺素、多巴胺) 及无机盐 (如钙)。GPCR 胞外区的长短变化很大, 是大分子激素的主要结合部位。其跨膜功能区由跨脂质的疏水 α 螺旋结构组成, 与某些通道相似, 这些功能区被认为具有循环使用和形成能容纳合适的小型配体的疏水腔。受体和激素结合后, 诱导这些功能区发生结构变化, 细胞内功能区的构象发生变化, 进而使 G 蛋白与之结合并传递信号。

G 蛋白大家族, 之所以如此命名是因为它们与鸟苷酸 (三磷酸鸟苷 GTP、二磷酸鸟苷 GGP) 结合, 此家族能将多种不同受体和信号通路连接起来。G 蛋白为异三聚体, 由不同的 α 和 $\beta\gamma$ 亚单位组成, α 亚单位含有鸟嘌呤核苷酸受体结合区, 能水解 GTP 生成 GDP。 $\beta\gamma$ 亚单位之间紧密相连, 既能调节 α 亚单位的活性, 还调节自身效应分子的信号通路。G 蛋白的活性通过 GTP 水解、 α 和 $\alpha\beta$ 亚单位相互间的动态作用的环路进行调节。激素与受体结合后诱导 GDP 与 G 蛋白分离, $G\alpha$ 亚单位和 GTP 结合并脱离 $\alpha\beta$ 复合体。此种情况下, $G\alpha$ 亚单位被激活, 通过各种酶, 例如腺苷酸环化酶或磷脂酶 C 介导信号传导。于是 GTP 水解为 GDP, 与 $\beta\gamma$ 亚单位重新结合, 恢复到无活性状态。如下文所述, 许多内分泌疾病是由于 G 蛋白突变或由于受体突变改变了它们与 G 蛋白的相互作用。G 蛋白可以和其他细胞蛋白相互作用, 包括激酶、通道、G 蛋白偶联受体激酶 (GRK) 和抑制蛋白, 从而介导信号传导、受体的钝化和再循环。

酪氨酸激酶受体可转导来自胰岛素和许多生长因