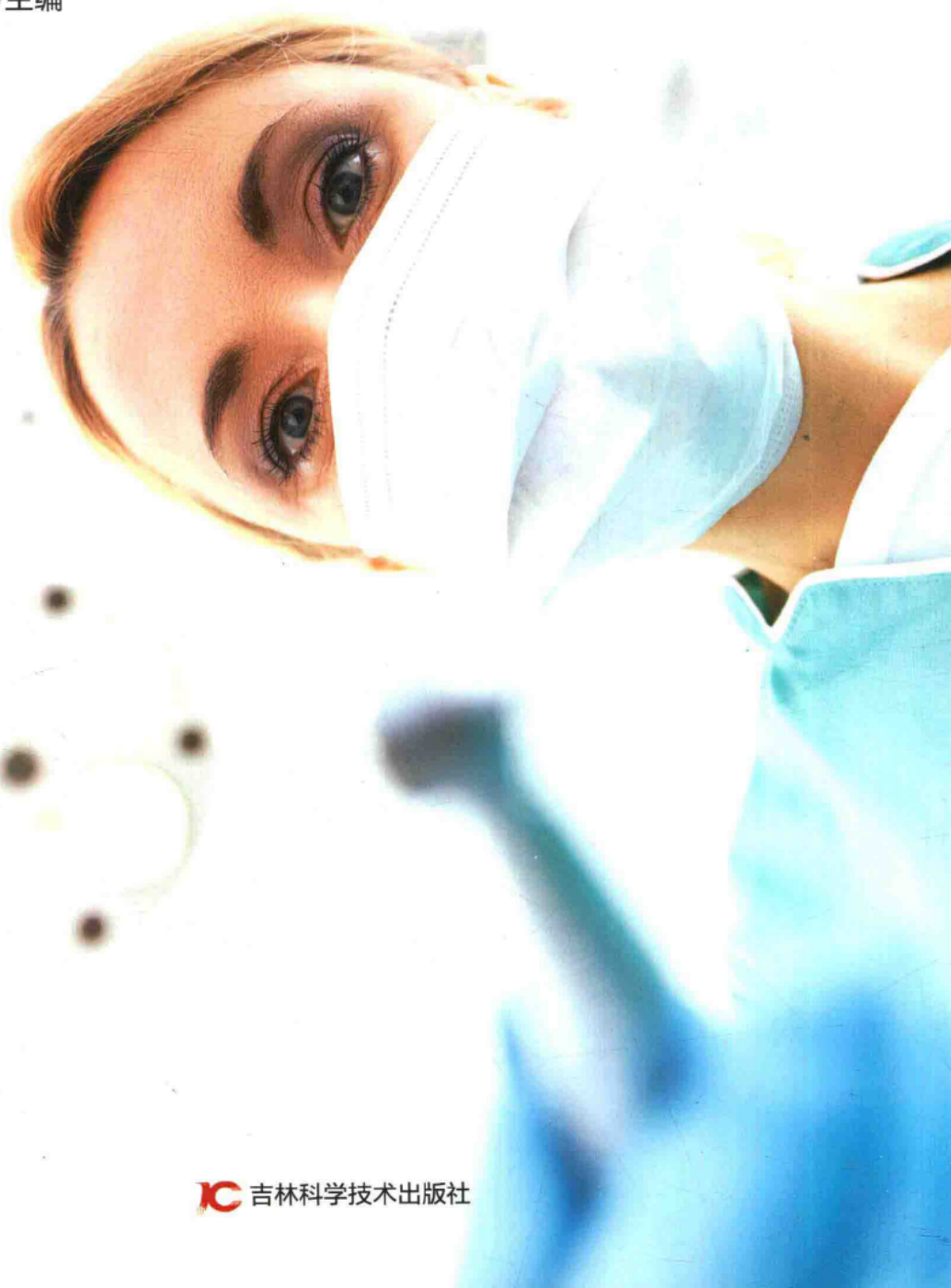


# 内分泌疾病基础 与临床精要

高东玲等◎主编



# 内分泌疾病基础与临床精要

高东玲等◎主编

 吉林科学技术出版社

## 图书在版编目 ( C I P ) 数据

内分泌疾病基础与临床精要 / 高东玲等主编. -- 长春 : 吉林科学技术出版社, 2018.6  
ISBN 978-7-5578-4372-4

I. ①内… II. ①高… III. ①内分泌病—诊疗 IV.  
①R58

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第094494号

## 内分泌疾病基础与临床精要

---

主 编 高东玲等  
出 版 人 李 梁  
责任编辑 赵 兵 张 卓  
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司  
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司  
幅面尺寸 185mm×260mm  
字 数 468千字  
印 张 24.38  
印 数 650册  
版 次 2019年3月第2版  
印 次 2019年3月第2版第1次印刷

---

出 版 吉林科学技术出版社  
发 行 吉林科学技术出版社  
地 址 长春市人民大街4646号  
邮 编 130021  
发行部电话/传真 0431-85651759  
储运部电话 0431-86059116  
编辑部电话 0431-85677817  
网 址 [www.jlstp.net](http://www.jlstp.net)  
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

---

书 号 ISBN 978-7-5578-4372-4  
定 价 55.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换  
因本书作者较多, 联系未果, 如作者看到此声明, 请尽快来电或来函与编辑部联系, 以便商洽相应稿酬支付事宜。  
版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85677817

# 前 言

分子和细胞生物学技术的迅猛发展和广泛应用,使内分泌领域从广度到深度,全方位地获得了突飞猛进的开拓和深入,内分泌学的面貌已焕然一新。内分泌学在医学中的地位已经从临床内科的一个分支而成为机体内外环境平衡的神经-内分泌-免疫三大调控系统之一,成为渗透医学各个领域的基础医学。为了适应内分泌学的发展变化及满足继续教育发展的需要,我们组织编写了此书。

全书内容丰富,详略得当地介绍了内分泌学的基础知识以及临床常见内分泌疾病的诊断、治疗。本书既反映了一般理论知识,又具有较强的实用性;既有近几年来国内外本专业新的进展,又总结了较丰富的临床实践,对内科医师,尤其是内分泌学专科医师正确掌握临床诊疗规律和充分运用所得的知识信息解决临床上极其复杂的现象提供重要的参考和学习价值。

本书的出版是所有参编人员努力的结果,但由于编写内容较多,时间紧促,尽管在编写过程中我们是认真、努力的,但书中难免有不足之处,望各位读者不吝赐教,提出宝贵意见,以不断提高本书的质量。

编 者

2018年5月

# 目 录

|                        |     |
|------------------------|-----|
| 第一章 内分泌科基础理论.....      | 1   |
| 第一节 概述.....            | 1   |
| 第二节 内分泌生理学的一些基本认识..... | 4   |
| 第三节 激素的作用方式和机制.....    | 8   |
| 第四节 激素的合成、释放与代谢.....   | 11  |
| 第五节 激素分泌的调节 .....      | 12  |
| 第二章 内分泌科常见检查 .....     | 14  |
| 第一节 内分泌代谢疾病的诊断原则 ..... | 14  |
| 第二节 内分泌疾病的实验室检查 .....  | 17  |
| 第三节 内分泌疾病的病理检查 .....   | 20  |
| 第四节 内分泌腺超声检查 .....     | 22  |
| 第五节 骨密度测量 .....        | 24  |
| 第六节 诊断试验膳食 .....       | 26  |
| 第三章 内分泌疾病常见症状与体征 ..... | 28  |
| 第一节 消瘦 .....           | 28  |
| 第二节 巨大体型 .....         | 29  |
| 第三节 身材矮小 .....         | 30  |
| 第四节 多尿 .....           | 30  |
| 第五节 多毛 .....           | 31  |
| 第六节 甲状腺肿大 .....        | 32  |
| 第四章 下丘脑-垂体疾病 .....     | 34  |
| 第一节 下丘脑综合征 .....       | 34  |
| 第二节 垂体瘤 .....          | 37  |
| 第三节 空泡蝶鞍综合征 .....      | 43  |
| 第四节 生长激素缺乏性侏儒症 .....   | 45  |
| 第五节 巨人症和肢端肥大症 .....    | 52  |
| 第六节 高泌乳素血症和泌乳素瘤 .....  | 56  |
| 第七节 尿崩症 .....          | 62  |
| 第八节 成人腺垂体功能减退症 .....   | 65  |
| 第五章 甲状腺疾病 .....        | 70  |
| 第一节 甲状腺功能亢进症 .....     | 70  |
| 第二节 甲状腺功能减退症 .....     | 79  |
| 第三节 甲状腺相关眼病 .....      | 94  |
| 第四节 甲状腺激素抵抗综合征.....    | 109 |
| 第五节 亚急性甲状腺炎.....       | 119 |
| 第六节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎.....   | 124 |

第七节 甲状腺肿..... 132

第八节 甲状腺结节和甲状腺肿瘤..... 136

第六章 糖尿病..... 145

第一节 糖尿病发病机制..... 145

第二节 糖尿病分型..... 155

第三节 糖尿病的诊断标准..... 165

第四节 糖尿病患者的教育..... 170

第五节 糖尿病的营养治疗..... 175

第六节 糖尿病的运动疗法..... 185

第七节 糖尿病的口服抗糖药物治疗..... 193

第八节 糖尿病的胰岛素治疗..... 208

参考文献..... 221

# 第一章

## 内分泌科基础理论

### 第一节 概述

#### 一、内分泌生理学的发展历史

内分泌生理学起源于19世纪后半叶,伴随着临床内分泌学研究的开始而建立和发展,通过临床观察和很简单的化验检查,发现了Addison病和Graves病等病。20世纪初开始了实验内分泌学的研究,主要采用两个手段,一是切除动物的某个腺体,观察动物会出现什么症状或现象;二是把腺体的提取物注射入切除腺体动物的体内,看它能不能纠正病态和恢复正常功能,或移植一个同种动物的腺体,使其功能得到恢复。当时就有几种简单的激素提取出来了,如胺类化合物。肾上腺素是人类第一个知道其化学结构并能人工合成的激素,是在1901年由药理学教授Abel完成的。第二个发现的激素是促胰液素(secretin),由两位英国生理学家Bayliss和Starling在1902年发现。但由于其结构较复杂,直到1960年才搞清其化学结构。Smith(1916)和Evans(1920)分别将垂体切除,并将垂体提取物注射给切除垂体的动物,证实了垂体对生长的影响。Marine(1910)阐明了碘缺乏与甲状腺肿的关系。1914年,Kendall纯化了结晶的甲状腺激素。这些手段基本上是采用切除腺体来观察变化,再给予腺体提取物使其恢复功能,最后将提取物分离纯化,这一阶段就是实验内分泌学阶段。在20世纪20—30年代,激素连续被发现、提纯和应用。

20世纪30—40年代,内分泌学的研究进入了以肾上腺皮质激素为主的类固醇激素研究的鼎盛时期。Reichstein和Kendall(1937)分离、纯化并合成了肾上腺皮质激素。Butenandt等(1930)确定了雌激素(estrogen)的化学结构,1935年,他又和Ruzicka和Wettstein确定了睾酮(testosterone)的结构。Lich和Sayers(1942)分离出了促肾上腺皮质激素,1944年,Lich和Evans又分离出了生长激素。

多肽激素的研究始于20世纪50年代。1951年,Yalow和Berson创建了放射免疫测定方法,这个方法有高度的特异性和灵敏性。这就改变了生物化学定量测定的水平,过去最低可测到微克,用放免方法可测到毫微克甚至微微克,这是任何其他化学方法所做不到的,这就促进了许多多肽激素的研究工作。多肽激素中一级结构首先被弄清并被合成出来的两种激素是加压素和催产素,这是Du Vigneaud(1954)的贡献。1955年,Sanger搞清了胰岛素的结构。李卓浩在加利福尼亚大学Evans教授实验室进行生长激素的生化研究,最后明确了生长激素的结构。ACTH的结构也是在那里确定的。

下丘脑激素的研究出现在20世纪60年代,在多肽激素生化研究深入发展的同时,神经内分泌研究开始了。Scharrer夫妇1928年就提出了神经内分泌,他们是研究脊椎动物和无脊椎动物的,他们提出内分泌和神经系统有密切联系,昆虫有脑激素,这是神经内分泌学研究的开始。美国Tulane大学的Schally教授和加州的Salk研究所的Guillemin教授对下丘脑激素的研究做出了巨大贡献。他们明确并发现了促甲状腺激素释放激素(TRH)、黄体生成素释放激素(LHRH)和生长抑素(SS)的化学结构,发展了神经内分泌学的研究。这些激素的发现,说明下丘脑神经细胞可以分泌调控垂体的激素。20世纪70年代是神经内分泌学大发展的时期,除了TRH和SS以外,从大脑分离出的神经肽还有P物质、神经紧

张素 (neurotensin)、内啡肽 (endorphin) 及促肾上腺皮质激素 (ACTH) 类似肽等。还有一些激素是先从胃肠道分离出来, 以后又证明也存在于脑中, 如缩胆囊素 (CCK)、促胃液素 (gastrin)、血管活性肠肽 (VIP) 和肠动素 (motilin) 等, 这些激素统称为“脑肠肽”。这些激素并不仅存在于脑和肠胃, 而是广泛存在于身体许多组织中。这些从不同部位分离出的激素, 其中 P 物质、神经紧张素在脑和肠胃中存在的形式在结构上相同, 其他许多都是分子结构相似, 但不完全相同, 功能上也互不相同。例如, GRP 在胃肠道有促进促胃液素释放的作用, 而在脑则有调节体温的作用。脑、肺、甲状腺分离出的降钙素相关肽的作用也各不相同。有些胃肠来源的脑肠肽很难通过血-脑脊液屏障, 这可能是中枢的一种保护作用。大多数脑肠肽, 不论在脑, 还是在肠胃, 都是以旁分泌 (paracrine) 的方式起作用, 即分泌到组织间液, 对邻近的靶细胞发挥作用, 这样可避免因通过血液运输而被稀释, 避免达到远方靶细胞时因浓度不够而不能发挥效应。

许多科学工作者用先进的方法, 如分子生物学、生物化学、细胞生物学、免疫学和遗传学, 对大脑的内分泌功能进行了深入研究, 证明一些神经肽与生殖活动、行为、食欲和疼痛感觉有关。过去认为降钙素只有降血钙的作用, 现已发现它还参与镇痛。摄食和肥胖也与神经肽 (饱食因子) 有关, 这些神经肽为中枢神经系统提供信息, 以决定什么时候停止进食。缩胆囊素和高血糖素都有减少食量的作用, 而一些内源性脑啡肽则有增加食欲的作用。还证明阿片肽对垂体催乳素 (PRL) 和生长激素有促进释放作用。加压素和催产素除对行为有许多作用外, 对记忆也可能有作用, 已证实在大脑突触膜有这两种激素的片段, 这些激素可能形成高效能的记忆调节神经肽。血管紧张素 II 和促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 在中枢神经系统内如海马、室旁核都有受体存在, 这两种激素的中枢作用也不同于其外周作用。将 CRF 注射到中枢部位可增加交感神经活动, 减少副交感神经活动并产生行为反应。因此, 对自主神经系统的认识也发生了改变, 即它们也受大脑的调节。现已证明有 50 多种神经递质存在于大脑中, 因此大脑也是一个复杂的能释放多种肽类激素的内分泌器官。研究这些激素的功能以及它们与神经冲动之间、激素之间的相互关系就成为内分泌学发展的重要趋向。

神经内分泌学在 20 世纪 80 年代继续发展, 用人胚大脑神经元体外培养研究证明甲状腺激素对神经元的生长、分化有重要影响, 这种影响是通过神经细胞核  $T_3$  受体而发挥的。大量的研究证明, 各种激素, 包括神经肽类激素、甲状腺激素以及性激素、肾上腺皮质激素的作用都是通过靶细胞受体而完成的。单克隆抗体和受体的研究大大推动了这一时期内分泌学的发展, 兴起了神经-内分泌-免疫网络系统的研究。许多研究证明免疫细胞不仅有神经肽类受体, 还能合成一些神经肽。已经知道免疫细胞有阿片肽、胰岛素、胰高血糖素、生长激素、SS、P 物质、VIP、TRH 和促胃液素等神经内分泌激素受体。单核细胞、淋巴细胞存在有类固醇激素受体。哺乳动物的淋巴细胞还有多巴胺受体。免疫细胞在免疫反应中释放的 ACTH、内啡肽、TSH、VIP、LH、FSH 和生长激素类活性因子, 被称为“免疫反应性激素”。这些因子可作用到神经和内分泌系统, 起反馈性调节作用。神经内分泌和免疫系统的双向联系表现在: 一方面神经内分泌系统肽类激素影响免疫反应; 另一方面免疫系统激素样产物影响神经内分泌细胞的功能活动。神经内分泌细胞和免疫细胞的广泛分布, 又在某些区域比较集中, 分泌多种神经肽类激素和激素样因子, 两类细胞又存在各种激素受体, 通过受体进行信息传递和相互作用, 构成了非常复杂的网络系统, 对机体各种生理功能和免疫反应进行微妙的调控。揭示这些微细的相互作用正在成为当代的重要研究课题。

随着免疫学的发展, 许多内分泌腺疾病的免疫发病机制将会得到进一步阐明。已经证明 Hashimoto 病和 Graves 病的发病与 T 淋巴细胞亚群免疫调节的不平衡有关, 抑制性 T 淋巴细胞活动被抑制而辅助性淋巴细胞的活动增强。实验还证明:  $\beta$ -内啡肽和蛋氨酸脑啡肽可抑制抗体形成, 刺激细胞毒性 T 淋巴细胞的形成, 并提高杀伤细胞 (NK) 的细胞毒作用。抑制性 T 淋巴细胞和细胞毒性淋巴细胞上还有雌激素受体。人们可以通过激素, 特别是在激素-受体相互作用水平上调节免疫反应, 从而达到对一些自身免疫性疾病的治疗。还有, 以前被认为与免疫无关的地方性克汀病, 现在用 FRTL-5 甲状腺细胞株的检测已证明在一些黏肿型克汀病患者血清出现甲状腺生长抑制性免疫球蛋白, 并且与甲状腺萎缩和退行性变呈正相关, 少数病例甲状腺组织中还见有淋巴细胞浸润。



现在的问题是：触发免疫细胞合成神经内分泌激素的因素是什么？哪些因素能影响免疫细胞调控神经内分泌受体？哪些药物可以干扰这些环节？在各种疾病中，激素－受体相互作用会有些什么变化？这些都是值得深入研究的课题。

## 二、内分泌生理学今后的发展

21 世纪内分泌生理学的发展前景和目前世界上内分泌生理学的主要科研动向如何呢？根据目前所得的资料还难以展望未来的情况，仅能根据看到和听到的资料简介如下。

### （一）对一些非内分泌器官的再认识

人类对内分泌学的认识是由浅入深的。过去认为是单纯消化器官的胃肠道已被发现有激素分泌。大脑也是具有内分泌功能的器官。近来还证明心脏也是内分泌器官，心房肌细胞含有丰富的分泌颗粒，心房提取物和分泌颗粒分离产物能产生强有力的利尿和排钠作用，称心房利尿钠肽或心钠素。研究证明，心房利尿钠肽可以抑制醛固酮合成和分泌，有调节体内水盐平衡的作用，在心、肾及内分泌疾病的发病学中有重要意义。心房利尿钠肽的作用机制和心房利尿钠肽释放的调节是当前研究的课题。

一些非内分泌器官黏膜上皮间可检测到多种内分泌细胞。例如子宫内膜、宫颈黏膜和支气管黏膜上皮间可检出 SS、降钙素、5-羟色胺（5-HT）等各种内分泌细胞，它们的作用和存在的意义吸引着研究者的注意。

### （二）已知激素的未知生理和药理作用的研究

对若干激素的某些作用我们还不够了解，有待于进一步研究。对天然激素，我们可有意识地改变其结构，取其利，去其弊，人工合成激素的类似物，其作用会有很大变化。这样既能阐明激素的构－效关系，弄清其作用机制，又可开发大量作用更强、更特异、更持久的激动剂和拮抗剂，为实验研究和临床应用开辟广阔的前景。

### （三）重新研究各传统内分泌腺的神经支配

多年来人们一直认为内分泌腺独立于神经系统之外，这些腺体分泌一种或多种类型的化学物质通过血液运输对远距离靶腺或靶组织起作用，这叫作内分泌腺。但内分泌腺真的不受神经支配吗？甲状腺功能亢进可以由精神创伤引起，说明甲状腺与神经系统有一定联系。过去认为甲状腺和肾上腺均有神经纤维分布，这些神经纤维的作用只限于舒缩血管吗？肾上腺素、去甲肾上腺素对甲状腺激素的合成与分泌是否有作用？以往一些实验曾证实，内分泌腺离开神经系统，照样进行内分泌活动。将兔垂体移植到眼前房，把垂体和下丘脑的神经切断，但垂体还能分泌垂体激素。这只能在短期内证实兔眼前房里有 TSH 和 ACTH 等激素，但没有长久地证实这一点。因此，每个内分泌腺与神经有多少联系要重新研究。

### （四）激素及受体的研究继续深入发展

受体的研究，使我们对一些生理现象和病理过程与激素的关系了解得更清楚。体内很多组织细胞都可检测出雌激素受体，其他如内啡肽、VIP 等神经肽类激素也都可以在多种组织中检出相应的受体，而受体的状况与靶细胞的功能状态有密切关系。有些疾病本来激素并不缺乏，而是受体本身有缺陷，所以不能产生正常的生理效应。如正常的胰岛素受体有两种重要功能：①与胰岛素结合使胰岛素产生效应；②将胰岛素结合和胰岛素作用两个过程偶联起来。阐明靶细胞受体和各种激素间的关系将会对内分泌生理学的发展有重要意义。

### （五）内分泌系统与免疫系统之间的关系密切

研究发现，一些免疫细胞能合成和分泌多种促垂体激素和垂体激素，同时免疫细胞又具有激素的受体；下丘脑的神经内分泌细胞有多种细胞因子的受体，又能合成和分泌多种细胞因子；在神经内分泌系统与免疫系统之间存在着双向调节。这就把神经内分泌系统与免疫系统联系在一起，神经－内分泌－免疫网络概念的提出，使内分泌生理学的内涵更丰富了，也为内分泌生理学研究的深入发展提供了新的天地。

( )

## 第二节 内分泌生理学的一些基本认识

### 一、内分泌生理学的基本概念

内分泌生理学是研究生物机体体内内分泌系统以化学递质对生命活动进行联系和调控的一门科学。内分泌系统是由内分泌腺和分散存在于某些组织器官中的内分泌细胞组成的一个体内信息传递系统，它与神经系统密切联系，相互配合，共同调节机体的各种功能活动，维持内环境的相对稳定。

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；散在于组织器官中的内分泌细胞分布比较广泛，如消化道黏膜、心、肾、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。由内分泌腺或散在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而发挥其调节作用，此种化学物质称为激素（hormone）。对消化液分泌作用影响的研究认为，“内分泌”一词表达能力不够，从而采用“激素”一词来描述内分泌过程中的化学信息物质。1905年“激素”一词才正式出现在 Starling 的报告中。随着内分泌研究的进展，激素的概念也不断有新的发展。从经典激素到旁分泌激素，从内分泌腺到分散的内分泌细胞，大分子激素原及其不同分子片断激素以及神经内分泌等等，这些新发展带来了有关激素概念的新内容。

### 二、激素的分类和来源

激素的种类繁多，来源复杂，按其化学性质可分为两大类（表 1-1）。

表 1-1 主要激素及其化学性质

| 主要来源     | 激素              | 英文缩写           | 化学性质  |
|----------|-----------------|----------------|-------|
| 下丘脑      | 促甲状腺激素释放激素      | TRH            | 三肽    |
|          | 促性腺激素释放激素       | GnRH           | 十肽    |
|          | 生长抑素            | SS             | 十四肽   |
|          | 生长激素释放激素        | GHRH           | 四十四肽  |
|          | 促肾上腺皮质激素释放激素    | CRH            | 四十一肽  |
|          | 促黑（素细胞）激素释放因子   | MRF            | 肽     |
|          | 促黑（素细胞）激素释放抑制因子 | MIF            | 肽     |
|          | 催乳素释放因子         | PRF            | 肽     |
|          | 催乳素释放抑制因子       | PIF            | 多肽（?） |
|          | 加压素（抗利尿激素）      | VP（ADH）        | 九肽    |
|          | 催产素             | OT             | 九肽    |
| 腺垂体      | 促肾上腺皮质激素        | ACTH           | 三十九肽  |
|          | 促甲状腺素           | TSH            | 糖蛋白   |
|          | 尿促卵泡素           | FSH            | 糖蛋白   |
|          | 黄体生成素（间质细胞刺激激素） | LH（ICSH）       | 糖蛋白   |
|          | 促黑（素细胞）激素       | MSH            | 十三肽   |
|          | 生长激素            | GH             | 蛋白质   |
|          | 催乳素             | PRL            | 蛋白质   |
| 甲状腺      | 甲状腺素（四碘甲状腺原氨酸）  | T <sub>4</sub> | 胺类    |
|          | 三碘甲状腺原氨酸        | T <sub>3</sub> | 胺类    |
| 甲状腺 C 细胞 | 降钙素             | CT             | 三十二肽  |

| 主要来源   | 激素          | 英文缩写           | 化学性质     |
|--------|-------------|----------------|----------|
| 胰岛     | 胰岛素         | PTH            | 蛋白质      |
|        | 胰高血糖素       |                | 二十九肽     |
|        | 胰多肽         |                | 三十六肽     |
| 甲状旁腺   | 甲状旁腺激素      | PTH            | 蛋白质      |
| 肾上腺皮质  | 糖皮质激素（如皮质醇） |                | 类固醇      |
|        | 盐皮质激素（如醛固酮） |                | 类固醇      |
| 肾上腺髓质  | 肾上腺素        | E              | 胺类       |
|        | 去甲肾上腺素      | NE             | 胺类       |
| 睾丸间质细胞 | 睾酮          | T              | 类固醇      |
| 睾丸支持细胞 | 抑制素         |                | 糖蛋白      |
| 卵巢、胎盘  | 雌二醇         | E <sub>2</sub> | 类固醇      |
|        | 雌三醇         | E <sub>3</sub> | 类固醇      |
|        | 黄体酮         | P              | 类固醇      |
| 胎盘     | 绒毛膜促性腺激素    | CG             | 糖蛋白      |
| 消化道、脑  | 胃泌素         |                | 十七肽      |
|        | 胆囊收缩素-促胰酶素  | CCK-PZ         | 三十三肽     |
|        | 促胰液素        |                | 二十七肽     |
| 心房     | 心房利钠肽       | ANP            | 二十一、二十三肽 |
| 松果体    | 褪黑激素        |                | 胺类       |
| 胸腺     | 胸腺激素        |                | 肽类       |

## （一）含氮激素

1. 肽类和蛋白质激素 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 包括肾上腺素、去甲肾上腺素和甲状腺激素。

## （二）类固醇（甾体）激素

类固醇激素是由肾上腺皮质和性腺分泌的激素，如皮质醇、醛固酮、雌激素、孕激素以及雄激素等。另外，胆固醇的衍生物 1, 25 - (OH)<sub>2</sub> - 维生素 D<sub>3</sub> [1, 25 - (OH)<sub>2</sub> - D<sub>3</sub>] 也被作为激素看待。

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，因此可将前列腺素看作一组局部激素。

以前曾认为激素主要是由传统的内分泌腺（如垂体、甲状腺等）分泌。现已明确，许多镜下才能见到的、器官样结构和一些分散的细胞含有并分泌激素。尽管传统内分泌腺在生理、病理水平上很重要，但这些广泛分布的“非腺体”组织在分泌激素上同样重要。1968 年 Pearse 详细描述了这些弥散分布的内分泌细胞，命名为 APUD 细胞系，并提出这些内分泌细胞有共同的来源和细胞化学、形态结构特点，主要分泌胺类和肽类激素。这些细胞混杂在外分泌腺的腺泡和导管上皮间，一些外分泌腺的分泌液（如唾液、精液等）也含有激素。这样，所谓“内分泌”和“外分泌”也不是决然对立的概念了。

## 三、激素的转运方式

随着内分泌研究的发展，关于激素传递方式的认知逐步深入。大多数激素经血液运输至远距离的靶细胞而发挥作用，这种方式称为远距分泌（telecrine）；某些激素可不经血液运输，仅由组织液扩散而作用于邻近细胞，这种方式称为旁分泌（paracrine），与血液转运相比，这种方式可以使激素的作用浓

度不致因为血液转运而被稀释；如果内分泌细胞所分泌的激素在局部扩散而又返回作用于该内分泌细胞而发挥反馈作用，这种方式称为自分泌（autocrine），这是一种分泌细胞的自身调控方式。另外，下丘脑有许多具有内分泌功能的神经细胞，这类细胞既能产生和传导神经冲动，又能合成和释放激素，故称神经内分泌细胞，它们产生的激素称为神经激素（neurohormone）。可以认为这是一种特化的旁分泌或内分泌方式，既可以通过突触释放，也可以不通过突触释放，如下丘脑神经元分泌的血管加压素在垂体后叶被释放入血。神经激素可沿神经细胞轴突借轴浆流动运送至末梢而释放，这种方式称为神经分泌（neurocrine）。此外，还有一些肽类或胺类激素（如促胃液素、P物质、5-HT等）被分泌到肠腔或其他管道，称为“腔分泌”（solinocrine）。最常见的是：一种激素可通过几种方式转运。

大多数激素在血中都是与转运蛋白分子结合而被转运的，如甲状腺结合球蛋白、胰岛素类生长因子结合蛋白、肾上腺皮质类固醇结合球蛋白等。这种结合除了加速在血中的转运外，还可作为激素暂时贮存的方式，延缓激素在血中的被清除。结合的激素一般生物效能较差。此外，血中还有一定量的游离激素分子，其生物效能较高。在结合激素与游离激素之间存在着一定的动态平衡，使游离激素的血液浓度基本稳定在一定的水平上。

## 四、激素作用的一般特性

激素虽然种类很多，作用复杂，但它们在靶组织发挥调节作用的过程中，具有某些共同的特点。

### （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，电信号转变为化学信号，而内分泌系统的信息只有化学的形式，即依靠激素在细胞与细胞之间进行信息传递。激素参与细胞的功能活动主要是将信息传递给靶细胞，调节其固有的功能活动，增强或减弱细胞内新陈代谢的理化过程，并不提供任何营养和能量。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，虽然它们与全身各处的组织、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于靶细胞膜上，而类固醇激素与甲状腺激素的受体则位于细胞质或细胞核内。激素与受体相互识别并发生特异性结合，经过细胞内复杂的反应，从而激发出一定的生理效应。有些激素作用的特异性很强，只作用于某一靶腺，如促甲状腺激素只作用于甲状腺，促肾上腺皮质激素只作用于肾上腺皮质，而垂体促性腺激素只作用于性腺等。有些激素没有特定的靶腺，其作用比较广泛，如生长激素、甲状腺激素等，它们几乎对全身的组织细胞的代谢过程都发挥调节作用，但是，这些激素也是与细胞的相应受体结合而起作用的。

尽管如此，激素的分泌和作用不是单一的。许多内分泌细胞不只合成一种激素，而是可以合成和（或）分泌一种以上的激素。例如垂体前叶细胞可以分泌生长激素和催乳素。在激素合成过程中，常常是先合成大分子的激素原，然后裂解为激素或其片断，例如胰岛素和前胰岛素原。这些激素不同的分子常常共同存在于血中，其生物活性不同，称为激素的不均一性。在各种病理情况下这种不均一性可以有不同的表现，例如在恶性肿瘤可以有过多的大分子激素原存在于血中。激素的转运也常常不是单一的方式，而是几种方式并存。激素的作用也不是单一的。例如心房利尿钠肽，不只见于心脏，而且还见于脑、自主神经节和肺，除利尿外还有其他作用。降钙素以前被认为是调节血钙的激素并且由此而得名，

但在不同部位的降钙素却可以有不同的功能。

### （三）激素的高效能生物放大作用

激素在血液中的浓度都很低，一般在纳摩尔（nmol/L），甚至在皮摩尔（pmol/L）数量级，虽然激素的含量甚微，但其作用显著，如1mg的甲状腺激素可使机体增加产热量约4 200 000J（焦耳）。激素与受体结合后，在细胞内发生一系列酶促放大作用，一个接一个，逐级放大，形成一个效能级联式生物放大系统。据估计，一个分子的胰高血糖素使一个分子的腺苷酸环化酶激活后，通过cAMP-蛋白激酶，可激活10 000个分子的磷酸化酶。另外，1个分子的促甲状腺激素释放激素，可使腺垂体释放100 000个分子的促甲状腺激素。0.1μg的促肾上腺皮质激素释放激素，可引起腺垂体释放1μg促肾上腺皮质激素（ACTH），后者能引起肾上腺皮质分泌40μg糖皮质激素，放大了400倍，这些数量的糖皮质激素可刺激肝脏产生5.6mg的糖原，即放大了56 000倍。据此不难理解血中的激素浓度虽低，但其作用却非常明显，所以体液中激素浓度维持相对的稳定，对发挥激素的正常调节作用极为重要。

### （四）激素间的相互作用

不同的激素虽然有不同的生理效应，但对某一生理功能的调节可有多种激素共同参与。因此，激素的作用并不是孤立的，而是相互联系、相互影响的。激素作用的相关性有以下几种形式。

1. 协同作用和拮抗作用 不同的激素对同一生理效应有协同作用，达到增强效应的结果。例如，生长激素、肾上腺素、糖皮质激素及胰高血糖素，虽然作用的环节不同，但均能提高血糖，在升糖效应上有协同作用；相反，不同激素对某一生理效应发挥相反作用，如胰岛素可以降低血糖，与上述激素的升糖效应有拮抗作用。甲状旁腺激素与 $1, 25 - (\text{OH})_2 - \text{D}_3$ 对血钙的调节是相辅相成的，而降钙素则有拮抗作用。激素之间的协同作用与拮抗作用的机制比较复杂，可以发生在受体水平，也可以发生在受体后的信息传递过程，或者是细胞内酶促反应的某一环节。例如，甲状腺激素可使许多组织（如心、脑等）的 $\beta$ -肾上腺素能受体增加，提高对儿茶酚胺的敏感性，增强其效应。黄体酮与醛固酮在受体水平存在着拮抗作用，虽然黄体酮与醛固酮受体的亲和性较小，但当黄体酮浓度升高时，则可与醛固酮竞争同一受体，从而减弱醛固酮调节水盐代谢的作用。前列环素（ $\text{PGI}_2$ ）可使血小板内cAMP增多，从而抑制血小板聚集；相反，血栓素 $\text{A}_2$ （ $\text{TXA}_2$ ）却能使血小板内cAMP减少，促进血小板的聚集。

当多种激素共同参与某一生理活动的调节时，激素与激素之间往往存在着协同作用或拮抗作用，这对维持其功能活动的相对稳定起着重要作用。

2. 允许作用 有些激素本身并不能直接对某些器官、组织或细胞产生生理效应，然而在它存在的条件下，可使另一种激素的作用明显增强，即对另一种激素起支持作用，这种现象称为允许作用（permissive action）。糖皮质激素的允许作用是最明显的，它对心肌和血管平滑肌并无收缩作用，但是，必须有糖皮质激素的存在，儿茶酚胺才能很好地发挥对心血管的调节作用。关于允许作用的机制，至今尚未完全清楚。过去认为，允许作用是由于糖皮质激素抑制儿茶酚-O-甲基移位酶，使儿茶酚胺降解速率减慢，导致儿茶酚胺作用增强。现在通过对受体和受体水平的研究发现，糖皮质激素也可以调节受体介导的细胞内传递过程，如影响腺苷酸环化酶的活性以及cAMP的生成等。

3. 竞争作用 化学结构上类似的激素能竞争同一受体的结合位点，使激素的作用受到一定的影响。通常是其中一种激素浓度虽低，但对受体是高亲和性结合，而另一种激素浓度虽高，但对受体是低亲和性结合，如果二者在一起就会产生竞争受体的作用。例如，醛固酮是一种强盐皮质激素，在低浓度时就有作用；黄体酮对醛固酮受体有低亲和性结合，因此，当黄体酮以低浓度存在时，有弱盐皮质激素效应，当以高浓度存在时，可与醛固酮竞争同一受体，从而减弱醛固酮的效应。

## 五、激素分泌的周期性

正常生理情况下，激素是定时分泌的，并出现周期性变化，称为生物节律。可分为日节律、月节律、季节律和年节律。例如，妇女的促性腺激素和雌激素分泌就是一种月节律。这种周期性分泌活动与

其他刺激无关，是一种内在的由生物钟决定的分泌活动，有利于机体更好地适应环境的变化。激素分泌节律性的正常与否也可作为临床诊断的一项指标。

( )

### 第三节 激素的作用方式和机制

人体内含含有 100 多种激素，它们可以作用于不同种类的细胞。那么，每种细胞如何识别一种特定的激素呢？每种细胞或组织对一种特定激素的反应取决于那些分布于细胞表面或细胞内的激素受体（receptor）以及与该受体偶联的效应器（effector）。多肽激素、生长因子、神经递质和前列腺素的受体位于细胞表面，而类固醇激素和甲状腺激素的受体位于细胞质和细胞核内。激素作为信息物质与靶细胞上的受体结合后，如何把信息传递到细胞内，并经过怎样的错综复杂的反应过程，最终产生细胞生物效应的机制，一直是内分泌学基础理论研究的重要领域。

#### 一、激素的作用方式

##### （一）激素通过下列三种方式发挥作用

- （1）改变酶及其他蛋白质合成/降解速度。
- （2）改变酶促催化反应速度，通过活化或抑制酶活性来完成。
- （3）改变膜的通透性，即改变细胞膜某些组分的构象。

有意义的是，没有任何一种激素是酶或辅酶，激素的作用只在于调控已存在的过程。其作用特点在于高度的特异性－组织特异性与效应特异性。

##### （二）受体在细胞中的定位，可将激素按其作用机制分为两类

- （1）通过细胞膜受体起作用的激素：蛋白质、肽类、儿茶酚胺类激素及前列腺素类。
- （2）通过细胞内受体起作用的激素：类固醇激素及甲状腺激素。

这两类作用并不能绝对分开，已发现胰岛素还能进入细胞与细胞核等亚细胞结构结合，甲状腺激素除进入细胞之外，似乎对细胞膜上的腺苷酸环化酶也有激活作用。

##### （三）激素－受体结合

激素－受体结合动力学与酶－底物结合动力学相似，此类结合具有下列特点：

- （1）高度特异性：其基本原因在于激素是通过特定的结构部分与受体结合，如加压素与催产素有类似结构，故有交叉结合反应与生物效应。
- （2）激素－受体结合是非共价键结合（如疏水键、静电引力等），所以具有可逆性。
- （3）激素－受体具高度亲和力，受体对激素十分敏感，这是极少量激素能引起明显的生物效应的原因之一。所以亲和常数（或解离常数）是决定受体及激素－受体复合物的指标之一。
- （4）激素－受体的结合量正相关于激素的效应：激素作用的强度除取决于血液激素浓度外，还取决于细胞膜或细胞内受体的含量及其对激素的亲和力。所谓激素不反应症就是由于受体缺乏所致。

##### （四）受体结合后反应

1. 立即效应 如下所述。

（1）细胞膜通透性改变：如胰岛素改变肌细胞膜通透性，有利于葡萄糖及氨基酸转运，多肽激素促进  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞等。

（2）细胞膜上酶活性改变：如胰岛素可使脂肪细胞膜上的脂蛋白脂肪酶及  $\text{Na}^{+} - \text{K}^{+} - \text{ATP}$  酶活性增加，利于脂肪贮存及  $\text{K}^{+}$  含量增加。非常重要的是，激素－受体结合使膜上腺苷酸环化酶活性增强，cAMP 产生增多。

2. 短期效应 cAMP 引起一系列反应，最终表现为某种生物效应增强。

3. 长期效应 蛋白质（或酶）合成的诱导和阻遏。



## 二、激素的作用机制

随着分子生物学的发展,关于激素作用机制的研究,获得了迅速进展,不断丰富与完善了关于激素作用机制的理论学说。激素按其化学性质分为两大类(含氮激素和类固醇激素),这两类激素有完全不同的作用机制,现分别叙述。

### (一) 含氮激素的作用机制——第二信使学说

第二信使学说是 Sutherland 等于 1965 年提出来的。Sutherland 研究组在研究糖原酵解第一步所需限速酶—磷酸化酶的活性时,发现胰高血糖素与肾上腺素可使肝匀浆在  $\text{ATP}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  与腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的作用下产生一种新物质,这种物质具有激活磷酸化酶从而催化糖原酵解的作用。实验证明,它是环磷腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),在  $\text{Mg}^{2+}$  存在的条件下,腺苷酸环化酶促进  $\text{ATP}$  转变为 cAMP。cAMP 在磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)的作用下,降解为  $5'$ -AMP。随后,进一步研究发现 cAMP 之所以能激活磷酸化酶,是由于 cAMP 激活了另一种酶,即依赖 cAMP 的蛋白激酶(protein kinase A, PKA)而完成的。

Sutherland 综合这些资料提出了第二信使学说,其主要内容包括:①激素是第一信使,它可与靶细胞膜上具有立体构型的专一性受体结合;②激素与受体结合后,激活细胞膜上的腺苷酸环化酶系统;③在  $\text{Mg}^{2+}$  存在的条件下,腺苷酸环化酶促使  $\text{ATP}$  转变为 cAMP, cAMP 是第二信使,信息由第一信使传递给第二信使;④cAMP 使无活性的蛋白激酶(PKA)激活:PKA 具有两个亚单位,即调节亚单位与催化亚单位。cAMP 与 PKA 的调节亚单位结合,导致调节亚单位与催化亚单位脱离而使 PKA 激活,催化细胞内多种蛋白质发生磷酸化反应,包括一些酶蛋白发生磷酸化,从而引起靶细胞各种生理生化反应。

第二信使学说的提出,推动了激素作用机制研究工作的迅速发展。研究表明, cAMP 并不是唯一的第二信使,可能作为第二信使的化学物质还有 cGMP、三磷酸肌醇、二酰甘油和  $\text{Ca}^{2+}$  等。另外,关于细胞表达受体的调节,腺苷酸环化酶的活化机制,蛋白激酶 C 的作用等方面的研究也取得了很大进展。

1. 激素与受体的相互作用 激素与细胞表面受体的结合表现为快速、可逆,这与激素对膜受体的生理作用现象相一致,它常常表现为先迅速激活,然后迅速终止。就某一种激素而言,每种细胞所含的受体数不一样,少至 100 个,多达 100 万个。通常,靶细胞含有的受体数比非靶细胞多。

激素的膜受体多为糖蛋白,其结构一般分为三部分:细胞膜外区段、质膜部分和细胞膜内区段。细胞膜外区段含有许多糖基,是识别激素并与之结合的部位。激素分子和靶细胞受体均由许多不对称的功能基团构成极为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型以适应对方的构型,这就为激素与受体发生专一性(specificity)结合提供了物质基础。

激素与受体的结合力称为亲和力(affinity)。一般来说,由于相互结合是激素作用的第一步,所以亲和力与激素的生物学作用往往一致,但激素的类似物可与受体结合而不表现激素的作用,反而阻断了激素与受体的结合。实验证明,亲和力可以随生理条件的变化而发生改变,如动物性周期的不同阶段,卵巢颗粒细胞上的尿促卵泡素(FSH)受体的亲和力是不同的。某一激素与受体结合时,其邻近受体的亲和力也可出现增高或降低的变化。

受体除表现亲和力改变外,其数量也可发生变化。有人用淋巴细胞膜上胰岛素受体进行观察发现,如果长期使用大剂量的胰岛素,将出现胰岛素受体数量减少、亲和力降低的现象;当把胰岛素的量降低后,受体的数量和亲和力可恢复正常。许多种激素(如促甲状腺激素、绒毛膜促性腺激素、黄体生成素、尿促卵泡素等)都会出现类似情况。这种激素使其特异性受体数量减少的现象,称为衰减调节或简称下调(down regulation)。下调发生的机制可能与激素-受体复合物内移入胞有关。相反,有些激素(多在剂量较小时)也可使其特异性受体数量增多,称为上增调节或简称上调(up regulation),如催乳素、尿促卵泡素、血管紧张素等都可以出现上调现象。受体下调或上调现象说明,受体的合成与降解处于动态平衡之中,其数量是这一平衡的结果,它的多少与激素含量相适应,以调节靶细胞对激素的敏感性与反应强度。

2. G 蛋白在信息传递中的作用 激素受体与腺苷酸环化酶是细胞膜上两类分开的蛋白质。激素受体

结合的部分在细胞膜的外表面，而腺苷酸环化酶在膜的胞质面，在两者之间存在一种起偶联作用的调节蛋白——鸟苷酸结合蛋白（guanine nucleotide - binding regulatory protein），简称 G 蛋白（G protein）。G 蛋白是三聚体，由  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  三个亚单位组成， $\alpha$  亚单位上有与 GTP、GDP 及受体的结合位点，并具有潜在的 GTP 酶活性。而  $\beta\gamma$  亚单位对  $\alpha$  亚单位具有抑制作用。G 蛋白的活性受 GTP 调节。在无激素存在时，G 蛋白以  $\alpha\beta\gamma$  三聚体形式存在，其  $\alpha$  亚单位结合一分子 GDP，这时 G 蛋白无活性。当激素与受体形成复合物，在  $Mg^{2+}$  存在的情况下，GTP 取代 GDP 与  $\alpha$  亚单位结合，G 蛋白解聚释放出  $\beta\gamma$  二聚体，对腺苷酸环化酶起激活或抑制作用。

G 蛋白可分为兴奋型 G 蛋白（Gs）和抑制型 G 蛋白（Gi）。Gs 的作用是激活腺苷酸环化酶，从而使 cAMP 生成增多；Gi 的作用则是抑制腺苷酸环化酶的活性，使 cAMP 生成减少。有人提出，细胞膜的激素受体也可分为兴奋型（Rs）与抑制型（Ri）两种，它们分别与兴奋性激素（Hs）或抑制性激素（Hi）发生结合，随后分别启动 Gs 或 Gi，再通过激活或抑制腺苷酸环化酶使 cAMP 增加或减少而发挥作用。

3. 三磷酸肌醇和二酰甘油为第二信使的信息传递系统 许多含氮激素是以 cAMP 为第二信使调节细胞功能活动的，但有些含氮激素的作用信息并不以 cAMP 为媒介进行传递，如胰岛素、催产素、催乳素、某些下丘脑调节肽和生长因子等。实验证明，这些激素作用于膜受体后，往往引起细胞膜磷脂酰肌醇转变成成为三磷酸肌醇（inositol - 1, 4, 5 - triphosphate,  $IP_3$ ）和二酰甘油（diacylglycerol, DG），并导致胞质中  $Ca^{2+}$  浓度增高。 $IP_3$  和 DG 可能是第二信使的学说得到越来越多的实验证实。这一学说认为，在激素的作用下，通过 G 蛋白的介导，激活细胞膜内的磷脂酶 C（phosphoinositol - specific phospholipase C, PLC），它使磷脂酰肌醇（PI）二次磷酸化生成的磷脂酰二磷酸肌醇（ $PIP_2$ ）分解，生成  $IP_3$  和 DG。DG 生成后仍留在膜中， $IP_3$  则进入胞质。在未受到激素作用时，细胞膜几乎不存在游离的 DG，细胞内  $IP_3$  的含量也极微，只有在细胞受到相应激素作用时，才加速  $PIP_2$  的降解，大量产生  $IP_3$  和 DG。 $IP_3$  的作用是促使细胞内  $Ca^{2+}$  贮存库释放  $Ca^{2+}$  进入胞质。细胞内  $Ca^{2+}$  主要贮存在线粒体与内质网中。实验证明， $IP_3$  引起  $Ca^{2+}$  的释放是来自内质网而不是线粒体，因为在内质网膜上有  $IP_3$  受体， $IP_3$  与其特异性受体结合后，激活  $Ca^{2+}$  通道，使  $Ca^{2+}$  从内质网中进入胞质。 $IP_3$  诱发  $Ca^{2+}$  动员的最初反应是引起短暂的内质网释放  $Ca^{2+}$ ，随后是由  $Ca^{2+}$  释放诱发作用较长的细胞外  $Ca^{2+}$  内流，导致胞质中  $Ca^{2+}$  浓度增加。 $Ca^{2+}$  与细胞内的钙调蛋白（calmodulin, CaM）结合后，可激活蛋白酶，促进蛋白质磷酸化，从而调节细胞的功能活动。

DG 的作用主要是特异性激活蛋白激酶 C（protein kinase C, PKC），PKC 的激活依赖于  $Ca^{2+}$  的存在。激活的 PKC 与 PKA 一样可使多种蛋白质或酶发生磷酸化反应，进而调节细胞的生物效应。另外，DG 的降解产物花生四烯酸是合成前列腺素的原料，花生四烯酸与前列腺素的过氧化物又参与鸟苷酸环化酶的激活，促进 cGMP 的生成。cGMP 作为另一种可能的第二信使，通过激活蛋白激酶 G（PKG）而改变细胞的功能。

## （二）类固醇激素的作用机制

类固醇（steroid）激素的作用机制十分复杂，既包括通过核内受体影响靶细胞 DNA 的转录过程的基因调节机制，又包括通过细胞膜受体和离子通道影响细胞的兴奋性，产生快速反应的非基因调节机制。

1. 类固醇激素作用的基因调节机制 类固醇激素分子小，分子量仅为 300 左右，为脂溶性，可通过细胞膜进入细胞内，与胞质受体结合，形成激素 - 胞质受体复合物。导致受体蛋白发生变构，使激素 - 胞质受体复合物获得通过核膜的能力，进入核内与核受体结合，激发 DNA 转录过程，生成新的 mRNA，诱导相应蛋白质的合成而产生生物效应。有的类固醇激素在进入细胞后，直接经胞质进入核内与核受体结合，调节基因表达。这一过程称为类固醇激素作用的基因机制，也称为基因表达学说。一般认为，糖皮质激素和盐皮质激素的受体主要存在于胞质中，性激素（雌激素、孕激素与雄激素）受体在胞质与细胞核中均存在，而固醇类激素  $1, 25 - (OH)_2 - D_3$  的受体则位于细胞核中。

近年来，随着分子生物学研究技术的广泛应用，类固醇激素核受体的结构已逐渐清楚。它是由一条



肽链组成的对转录起特异性调节作用的蛋白质，分为三个功能结构域：①激素结合结构域：位于受体的C端，起与激素结合的作用；②DNA结合结构域：位于受体的中间部分，可使受体与DNA结合并调控转录过程，起核定位信号的作用，故又称为核定位信号结构域；③转录激活结构域：靠近受体肽链的N端，具有激活转录过程的作用。当激素未与核受体结合时，可能有某种蛋白与激素结合结构域或DNA结合结构域相结合，掩盖了DNA结合结构域。当激素与受体结合后，受体的分子构象发生改变，从而解除对DNA结合结构域的掩盖作用，使受体与DNA结合，调控转录过程。热休克蛋白（heat shock protein）即具有上述作用，它与激素结合结构域或DNA结合结构域结合后，起掩盖DNA结合结构域的作用，而当类固醇激素与受体结合后，热休克蛋白即从受体分子解离下来，受体构象发生改变，暴露出DNA结合结构域，进而调控转录过程。

类固醇激素作用于靶细胞后，一般在数分钟内即可使mRNA和rRNA合成增加。关键性的mRNA再翻译成特殊的诱导蛋白，后者再进一步发挥调控作用。如雌二醇作用于子宫30~45min后，就能合成特殊的诱导蛋白，后者活化RNA聚合酶，使细胞核内各种RNA的合成加速，进而加速各种蛋白质的合成，使子宫肥大和代谢增强。

2. 类固醇激素作用的非基因调节机制 类固醇激素经上述基因调节机制发挥作用，一般需要数小时或数天的时间。近年来的研究发现，有些类固醇激素的作用效应出现很快，往往在数分钟，甚至数秒钟之内，且其效应不被基因转录和翻译的抑制剂所抑制。因而推测此快速作用是由细胞膜上的受体介导的，称为类固醇激素的快速非基因效应。实验表明，在大鼠不同脑区用微电泳方法给予类固醇激素，经数秒的潜伏期便可引起神经元放电频率的改变；类固醇激素受体阻断剂和蛋白质合成抑制剂均不能抑制神经元的上述快速反应。此外，孕激素促进下丘脑释放GnRH的作用，糖皮质激素抑制离体下丘脑薄片释放血管升压素的作用等，也都是通过类固醇激素的非基因作用机制实现的。目前对于类固醇激素非基因作用机制的具体过程仍不十分清楚，有待进一步的研究。

综上所述，含氮激素主要通过G蛋白偶联受体-第二信使途径和酶偶联受体途径进行信号转导，类固醇激素则通过基因调节机制及非基因调节机制发生作用。但激素的信号转导机制十分复杂，有的激素也可通过多种机制发挥作用。甲状腺激素虽然属于含氮激素，但其作用机制却与类固醇激素相似，激素进入细胞后直接与核受体结合，调节基因表达。

( )

## 第四节 激素的合成、释放与代谢

### 一、激素的合成与贮存

蛋白质、肽类激素的合成与一般蛋白质的合成步骤基本一致，经转录、翻译和翻译后等过程。一个多肽激素的基因包括在转录区（transcriptional region）和调节区（regulatory region）内，又各分为若干区段，转录区的外显子与内含子在转录时发生断裂，内含子被切去，外显子断端拼接起来形成mRNA，然后被转送至细胞质，这些发生于细胞核内的步骤属于转录阶段。然后，在胞质内，以mRNA为模板，在核糖体上先形成多肽激素链。一般情况下，先形成长链的大分子，称为前激素原（preprohormone），然后经过内质网蛋白水解酶裂解成较小分子的激素原（prohormone），后者经高尔基器包裹形成分泌囊泡，在这一过程中，激素原被分解为激素及其他肽。如甲状旁腺激素，其前激素原为115肽，经裂解脱去25个氨基酸的肽段即成为激素原，为90肽，再脱去6个氨基酸的肽段才成为含有84个氨基酸的甲状旁腺激素。当内分泌细胞受刺激释放这些囊泡内容物时，激素与这些肽通过胞吐作用一起被释放出来。在某些情况下，后者也可发挥激素的作用。内分泌细胞的分泌囊泡释放肽类激素的直接刺激使胞质 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度升高。胞质 $\text{Ca}^{2+}$ 来自细胞外液或内质网。当外界刺激引起细胞膜兴奋时，细胞膜上的电压依赖性钙离子通道开放， $\text{Ca}^{2+}$ 进入细胞内。

胺类与类固醇激素的合成主要通过一系列酶促反应，作用于酪氨酸与胆固醇而完成。由于类固醇激