

临床新技术著作系列
国家级继续教育参考用书

Ruijin Yiyuan Jixu Yixue Jiaoyu Congshu

分子内分泌学 (基础与临床)

FENZI NEIFENMIXUE
(JICHU YU LINCHUANG)

上海第二医科大学附属瑞金医院

继续医学教育丛书

■ 主 编 罗 敏



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

临床新技术著作系列

国家级继续教育参考用书

主 编 罗 敏
副 主 编 李 果
苏 青

分子内分泌学

(基础与临床)

FENZI NEIFENMIXUE (JICHU YU LINCHUANG)

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书



人民军医出版社

People's Military Medical Publisher

北 京

图书在版编目(CIP)数据

分子内分泌学:基础与临床/罗敏主编. —北京:人民军医出版社,2003.1
(瑞金医院继续医学教育丛书.临床新技术著作系列)
ISBN 7-80157-500-8

I. 分… II. 罗… III. 内分泌学 IV. R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 007701 号

人民军医出版社出版
(北京市复兴路 22 号甲 3 号)
(邮政编码:100842 电话:68222916)
人民军医出版社激光照排中心排版
三河市印务有限公司印刷
春园装订厂装订
新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:21.75·彩页 1 面·字数:481 千字

2003 年 1 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4500 定价:45.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

随着现代社会和医学的发展,内分泌学在基础研究和临床应用上都取得了极大的进展。本书共 16 章,概述了内分泌学的新进展及基因突变所致内分泌疾病,重点阐述了糖尿病、甲状腺疾病、骨质疏松症、肥胖症等内分泌疾病的研究现状及应用,并对分子生物学技术及受体的检测方法在内分泌领域的应用作了详细介绍。本书内容丰富,资料翔实,可操作性强;既可作为内分泌科医师的重要参考书,又可作为相关专业科研人员及研究生的高级参考书。

责任编辑 姚 磊

序

《临床新技术著作系列·瑞金医院继续医学教育丛书》即将结集付梓,特略为数语,以为序。

现代医学数百年来的发展,是与各个历史时期的社会、文化、生产和科技等条件密切相关的,尤其是伴随 20 世纪后叶发生的高新技术革命,包括医学在内的各项科学都大大扩展了工作领域。新的理论、设备、技术和药物不断涌现,大量新的研究途径和治疗方法也不断拓展,并通过科学实践证实、充实和发展了不少假说和学说。当前,随着社会经济的持续发展,人口平均寿命和健康水平有了很大提高,疾病谱和病因谱都有了很大变化;医疗制度的不断完善和健全,新型医患关系的建立等等,均对医疗服务质量和医学发展提供了新的机遇和挑战。如何将临床发现的问题,用科学实验、研究和总结的方法加以探索提高,使医学理论进一步深化;同时将基础研究的新成果尽快应用于临床;并及时更新和拓广知识结构,是终日被繁重临床工作所困的医师面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一矛盾的有效对策,其以学习新知识、新理论、新技术和新方法为目标,旨在不断提高在职医务人员的专业工作能力和业务水平,以适应医学科学的发展,在当前医疗市场业已形成的激烈竞争的形势下立于不败之地。

在将我院建设成为国家级继续医学教育基地和多次成功举办各类国家级继续教育学习班的实践中,我们深感继续医学教育的重要性与提高教学质量的紧迫感。目前此类教育的形式和途径以短期培训为主,存在学员人数多、学习时间短、课程编排紧、边远地区人员往来有困难和所用教材良莠不齐等情况。有鉴于此,本院组织了一大批既有扎实理论基础,又有丰富临床经验的学者,其中许多是在各自领域内造诣甚深的知名专家和学科带头人,倾其所学,出版了这套丛书,祈能为我国的继续医学教育工作提供一套有价值的参考资料。

在本套丛书的内容编排上,既有白血病、内分泌学、胃肠道肿瘤、骨关节疾病等瑞金医院的传统优势学科,又纳入了基因诊断、营养支持、微创外科和放射诊断学等呈现蓬勃发展之势的新兴学科;既有手术操作和各专科(专病)诊疗规范等临床经验总结,又有分子生物学和免疫学技术等高新科技的实践指导和进展介绍;兼收各自领域的经典理论和国内外最新研究成果,并蓄作者自身的临床实践经验和前景展望,充分体现了覆盖面广、内容新、介绍全、立意高、可读性强等编写特色,在一定程度上也反映了瑞金医院医、教、研工作的全貌。

鉴于本套丛书内容颇为庞大,涉及领域广泛,参编人员众多,其中欠缺错误之处也在所难免,尚祈各界同仁不吝指正,以容再版时更正,使之不断改进提高。

李宏为 朱正纲

主编单位简介

上海第二医科大学附属瑞金医院

瑞金医院原名广慈医院,创建于1907年,是一所隶属于上海第二医科大学的三级甲等综合性教学医院。医院现有病床近1600张,工作人员3240名,其中具有高级技术职称的专业人员367人,包括中国工程院院士王振义教授和中国科学院院士陈竺教授等一大批国内外享有很高知名度的医学专家。医院设有32个临床科室,9个医技科室、6个市级研究所(包括内分泌学、血液学、消化外科学、伤骨科学、灼伤学、高血压)、10个实验室(包括卫生部及上海市人类基因组研究重点实验室、卫生部分泌与代谢病重点实验室、国家人类基因组南方研究中心、上海市人类基因组研究中心、上海市中西医结合防治骨关节病损实验室、上海市中西医结合骨折专病医疗协作中心等)、7个卫生部临床药理基地专业点(消化外科、心血管内科、内分泌科、血液科、烧伤科、伤骨科、高血压科),1个国家教委重点学科(内分泌科),4个上海市教委重点学科(内分泌科、消化外科、灼伤科、骨科),3个上海市医学领先学科(肾脏内科、消化外科、血液科)。瑞金医院拥有一批知名的临床科室,诸如血液科、内分泌科、高血压科、心血管科、肾脏科、消化内科、外科、烧伤科、伤骨科、儿科、放射科等。整体医疗水平不断提高,20世纪50年代成功地抢救严重烧伤病人邱才康,在大面积烧伤治疗方面始终处于世界先进行列;20世纪70年代率先在国内开展心脏、肝脏等器官移植手术;进入20世纪90年代,在白血病诱导分化治疗及分子生物学研究领域取得了重大进展。此外,在心导管介入治疗、胃肠道癌肿外科综合治疗、急性坏死性胰腺炎、微创手术、骨关节置换、关节镜手术、糖尿病诊断、眼科准分子激光术、多维影像诊断等领域均取得了国内领先或先进水平。

瑞金医院医学院是上海第二医科大学最大的临床教学基地,医学院设临床医学系、医学检验系、高级护理系和高级护理培训中心,每年承担医学系、检验系、高护系等历届近千名医学生的临床理论课与见、实习教学任务。每年约有280名不同学制学生毕业,并接受30余名各国留学生和大批夜大学、高级医师进修班及来自全国各地医院的进修学员的临床教学任务。1997年以来,继续医学教育已成为瑞金医院临床教学工作的重要组成部分,我们共举办123项国家级、23项上海市级继续医学教育项目,近6400名学员参加,达到了学习交流临床医学新知识、新理论、新技术和新方法的目的。

在科研方面,医院近10年获得各类科研项目200余项、国际科研项目23项,加之自身的配套科研投入(近3年1800万元),累计科研经费1.9亿元。科研项目中包括了国家自然科学基金重大项目、重点项目、面上项目、国家科

委 863 项目、S863 项目、973 项目、攀登计划、国家“八五”攻关项目、“九五”攻关项目、卫生部科研项目、国家教委留学生基金项目、上海市级科研项目等重大项目。医院拥有硕士生点 31 个、博士生点 15 个、博士后流动站专业点 15 个,有硕士生导师 186 名,博士生导师 45 名。医院的科研技术人才在国家杰出人才基金、国家教育跨世纪人才培养基金、上海市启明星计划、启明星后计划、上海市曙光计划、上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人计划中占有大量的份额。医院在国内外发表的学术论文总数 5500 余篇,据中国科技信息研究中心论文学术榜的统计结果,医院及个人学术论文的排名始终在全国的前十名以内,2000 年在 SCI 上医院个人发表论文的被引用次数最高为第二名。近十年中,医院共获国际专利 128 项,占全国各行各业专业总数的三分之一。获国家、卫生部、市级科研成果 174 项、专家奖 7 项,另获国际奖 9 项,如:美国灼伤协会伊文思奖,意大利惠特克国际烧伤奖,美国凯特林癌症奖,瑞士布鲁巴赫癌症研究奖,法国卢瓦茨奖和祺诺台尔杜加奖等。

瑞金医院积极开展对外交流与协作,每年接待来访外宾 1000 余人次。每年派往英国、日本、法国、比利时、澳大利亚、加拿大、美国、意大利、香港等 10 多个国家和地区留学、讲学及合作科研的人员有 120 人次,与美国、法国、日本、香港等国家和地区的一些大学、医学院、医院有密切联系,建立的科研合作包括:法国癌症基金会项目、法国血液血管研究所项目、法国科学研究中心 P. Marche 项目、美国 WAXMAN 癌症研究基金会项目、欧共体项目、日本文部省科学研究项目、日本横滨市立大学医学部项目、加拿大 Humet 项目、英国皇家癌症研究基金会项目、香港中文大学项目等;医院与 30 多个国家和地区有学术交流,曾举办了数十次大型学术活动,这些活动扩大了国际学术交流,也促进了医学新技术的发展。

在改革开放的大好形势下,在全国同行的关心与支持下,瑞金医院始终坚持“团结、严谨、求实、创新”的瑞金精神,“以病人为中心”的办院方针和“质量建院、人才立院、科教兴院”的办院宗旨,连续多年荣获全国卫生系统先进集体、全国创建精神文明行业先进集体、全国百佳医院和上海市文明单位等多个荣誉称号。瑞金医院将为在“十五”期间成为与国际大都市相匹配,具有国际先进水平的设施完善、管理现代、技术一流、服务优良的综合临床医疗、教学、科研中心而进一步努力。

编审委员会名单

学术顾问

(以姓氏笔画为序)

王振义	史济湘	朱大成	李国衡	张圣道	陈竺
陈家伦	林言箴	徐家裕	徐德隆	龚兰生	董德长

主任委员

李宏为

副主任委员

朱正纲 沈卫峰 于金德 陈生弟

委员

(以姓氏笔画为序)

王康孙	王鸿利	邓伟吾	叶纹	江浩	江石湖
朱鼎良	杨伟宗	杨庆铭	吴云林	沈霞	沈志祥
陈楠	陈凤生	陈克敏	陈舜年	陈赛娟	陆志檬
罗敏	罗邦尧	侍庆	周霞秋	倪语星	高颖
曹伟新	黄绍光				

编辑工作小组

杜晓凤 沈以刚

分子内分泌学(基础与临床)

主编 副主编



罗 敏 教授



李 果 副教授



苏 青 主治医师

主 编 简 介

罗 敏 男,汉族,1944年3月出生,浙江上虞人,中国共产党党员;教授,博士研究生导师,上海市内分泌研究所所长、研究员,上海第二医科大学附属瑞金医院教授、主任医师,中华医学会内分泌学会副主任委员。从事内科学及内分泌学的医、教、研工作已近30年,是我国老一辈内分泌学家言传身教培养起来的新的内分泌学科带头人。由于他的努力和钻研,在学术上有相当建树,在学科的建设和发展中发挥了一定的作用。20世纪80年代中期赴加拿大留学,师从国际著名内分泌学家 Dussault,获博士学位。他在国际上率先制备了脑核甲状腺激素受体- T_3 受体的单克隆抗体,阐明了脑核 T_3 受体的发生和分布,他的研究得到了国际内分泌界的高度评价,在美国内分泌年会上被评为年度内分泌领域50项最杰出成果之一。1988年,罗敏放弃了国外优越的工作和生活条件,决心为祖国的“四化”建设贡献自己的才能。他根据学科建设的需要,瞄准国际先进水平,积极采用先进技术和指标,有效地开展了自身免疫性甲状腺疾病、糖尿病及其慢性并发症致病机制的研究。回国后除继续进行国外的研究课题外,还着重研究甲状腺疾病、糖尿病及其并发症、垂体瘤和性腺疾病的防治。目前正着重研究糖尿病及其慢性并发症、自身免疫性甲状腺疾病致病机制和防治等。1998年获得吴阶平医学二等奖。发表论文60余篇。目前他承担国家科委“863”重点课题《2型糖尿病相关基因数据库的建立》、“973”课题《2型糖尿病相关基因的全基因组筛查》和最近与瑞士罗氏公司协作课题《肥胖与糖尿病的基因表达谱差异分析》。

副主编简介

李 果 男,1945 年出生。1968 年毕业于上海第二医科大学医疗系;1982 年上海第二医科大学内科内分泌代谢病专业硕士毕业,获硕士学位;1990 年上海第二医科大学内科内分泌代谢病专业博士生毕业,获博士学位。1990 年至 1996 年在加拿大蒙特利尔临床研究所、蒙特利尔 Hotel-Dieu 医院研究中心学习进修。现任上海第二医科大学附属瑞金医院上海市内分泌研究所副研究员、副主任医师、副教授,上海市内分泌研究所副所长。发表论文 20 余篇。曾获卫生部科技成果一等奖,近年参与研究的项目《胰岛素抵抗的基础和临床研究》获得上海市科学技术进步二等奖。

** ** ** ** ** ** ** **

朱 青 男,1967 年 9 月生,安徽庐江人。1988 年毕业于皖南医学院医学系,获医学学士学位,1992 年于山东医科大学获医学硕士学位,1998 年于上海第二医科大学获医学博士学位,博士学位论文为《鼠脑甲状腺激素反应基因的研究》。现为上海第二医科大学附属医院内分泌科主治医师。主要研究方向为甲状腺激素调控脑发育的分子机制、糖尿病慢性并发症的致病机制及防治研究,目前承担多项科研课题,已在《中华内分泌代谢杂志》、*Brain Research* 等国内外核心期刊发表论文 10 余篇。

编著者名单

主 编 罗 敏

副主编 李 果 苏 青

编著者 (以姓氏笔画为序)

丁 伟 方福德 许光武 朱镛达

刘志民 苏 青 李 果 李连喜

杜玮南 罗 敏 陈 源 陈名道

陈家伦 赵 萸 胡仁明 骆天红

谢 超 蔡东升

目 录

第 1 章 内分泌学若干进展	(1)
第 2 章 激素作用的分子机制	(13)
第一节 受体的分类、结构和功能	(13)
第二节 激素的作用机制	(52)
第 3 章 基因突变所致内分泌疾病	(95)
第一节 激素基因突变	(95)
第二节 酶基因突变	(96)
第三节 膜受体基因突变	(98)
第四节 核受体基因突变	(99)
第五节 转录因子的突变	(100)
第六节 信息传递系统基因突变	(101)
第七节 癌基因和抑癌基因突变	(102)
第八节 结合蛋白基因突变	(104)
第九节 通道蛋白基因突变	(104)
第 4 章 糖尿病相关基因的研究现状	(107)
第一节 概述	(107)
第二节 糖尿病的遗传缺陷	(111)
第三节 2 型糖尿病相关基因的定位策略和研究现状	(113)
第四节 糖尿病相关基因研究的应用前景	(122)

第 5 章	2 型糖尿病易感基因定位克隆研究新进展	
		(126)
第一节	研究背景.....	(126)
第二节	基因组扫描技术路线及流程图.....	(131)
第 6 章	胰岛素抵抗的分子机制	
		(138)
第一节	胰岛素信号传导.....	(138)
第二节	胰岛素抵抗的分子机制.....	(142)
第 7 章	糖尿病慢性并发症的致病机制进展	
		(151)
第一节	分子遗传背景.....	(151)
第二节	葡萄糖毒性作用的分子机制.....	(153)
第三节	高血脂的毒性作用(Lipotoxicity)	(159)
第 8 章	DD-PCR 技术在糖尿病分子发病机制中的应用及前景	
		(164)
第一节	DD-PCR 技术简介.....	(165)
第二节	DD-PCR 详细操作步骤.....	(168)
第 9 章	自身免疫性甲状腺疾病致病机制的新认识	
		(176)
第一节	AITD 的易感性因素	(177)
第二节	AITD 的自身免疫机制	(182)
第三节	TFC 的致病作用	(188)
第四节	细胞凋亡机制.....	(190)
第五节	细胞因子机制.....	(196)
第六节	黏附分子机制.....	(200)
第七节	其他致病因素.....	(202)
第 10 章	甲状腺激素受体研究进展	
		(204)
第一节	大鼠肝甲状腺激素受体的纯化和鉴定.....	(205)

第二节	甲状腺激素受体(TR)的分子结构和功能	(217)
第三节	甲状腺激素受体亚型的结构和功能	(217)
第四节	甲状腺激素受体基因的表达和调控	(219)
第 11 章	甲状腺激素调节脑发育分子机制的研究现状	(224)
第一节	胎儿脑内甲状腺激素的来源	(224)
第二节	脑甲状腺激素受体的发生、分布及其作用	(227)
第三节	甲状腺激素对脑发育的影响	(228)
第 12 章	骨质疏松症的分子生物学进展	(251)
第 13 章	瘦素:回顾、现状与重新评价	(262)
第一节	瘦素发现的背景	(262)
第二节	瘦素基因与瘦素受体基因及突变	(262)
第三节	瘦素的中枢作用与外周作用	(263)
第四节	正常及疾病状态下的瘦素分泌	(265)
第五节	用瘦素减肥的临床试验:有效但不理想	(267)
第六节	对瘦素生物学意义的反思	(267)
第 14 章	抗利尿激素和渴感的研究及其进展	(270)
第一节	抗利尿激素和渴感的生理	(270)
第二节	尿崩症	(277)
第三节	低钠血症	(291)
第四节	高钠血症	(300)
第 15 章	分子生物学技术在内分泌领域的应用	(305)
第一节	分子生物学的基本概念	(306)
第二节	内分泌领域常应用的分子生物学技术及其进展	(307)

第 16 章 受体的检测方法及分子生物学技术的应用

.....	(324)
第一节 受体的研究方法.....	(324)
第二节 受体的放射配体结合法.....	(325)
第三节 抗受体单抗在受体研究中的应用.....	(326)
第四节 分子生物学技术的应用.....	(327)

第 1 章

内分泌学若干进展

内分泌系统是机体重要的调节系统,在细胞的生长、分化、凋亡及机体内环境稳定中具有重要的作用。人们对内分泌现象的认识虽可追溯到很久远的年代,但内分泌学作为一门独立的学科则不过百年的历史。早年的内分泌学研究主要集中在激素的生理生化及各种腺体功能紊乱的临床特征的描述方面,由于研究方法的限制,这一时期的内分泌学进展缓慢。20 世纪 50 年代以后,分析测试技术的革新使内分泌学得到较快的发展。近年来,由于分子生物学、细胞生物学、免疫学等学科新理论、新技术的渗透和影响,内分泌学各领域都发生了革命性的变化,如激素和内分泌等基本概念已有所扩展,内分泌生理中若干观点已有所更新,激素作用机制的研究正逐渐深入,激素测定方法不断改进,若干内分泌疾病的分子病因和发病机制得到阐明,内分泌疾病诊断水平不断提高,治疗方法不断改进。本章对此作一简要介绍。

一、基础内分泌学

(一)内分泌系统的扩展

经典的内分泌系统是由屈指可数的几个内分泌腺(下丘脑、垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺、胰岛)组成的,所分泌的激素也只有 10 余种。目前对内分泌系统的认识已大为深入,其外延也大大扩展。

机体的内分泌细胞种类繁多,它们有的只有内分泌功能,分布集中,形成主司内分泌功能的内分泌腺;有的则散在分布,形成弥漫性内分泌组织。有些细胞实际上属于兼职内分泌细胞,如肝细胞除通常的解毒和合成功能以外,也兼有内分泌功能,如分泌类胰岛素生长因子 I (insulin-like growth factor- I, IGF-I)。基于这些事实,目前内分泌系统已不限于传统的几个内分泌腺,它也包括心、肺、肝、肾、胃肠道、皮肤、脂肪组织及免疫细胞等。后者统称为非经典的内分泌器官。很明显,非经典内分泌器官除内分泌功能外还承担其