

HORMONE
INSENSITIVE
SYNDROME
AND
HORMONE
HYPERSENSITIVE
SYNDROME

激素不敏感综合征
和
激素过敏综合征

主编
廖二元
超楚生



人民卫生出版社

激素不敏感综合征
和
激素过敏感综合征

主 编

廖二元 超楚生

副主编

罗湘杭 张 红

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

激素不敏感综合征和激素过敏综合征/廖二元等主编.
北京:人民卫生出版社,2002

ISBN 7-117-05096-9

I. 激... II. 廖... III. ①激素-综合征,不敏感
-研究②激素-综合征,过敏-研究 IV. R459.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2002)第056825号

激素不敏感综合征和激素过敏综合征

主 编:廖二元 超楚生

出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址:[http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E-mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷:三河市富华印刷包装有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:46.25

字 数:1031千字

版 次:2002年11月第1版 2002年11月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 7-117-05096-9/R·5097

定 价:67.00元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编者

(按姓氏笔划排名)

- | | | | |
|-----|----------------------------|-----|-----------------------------------|
| 毛季萍 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 周后德 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 王平芳 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 周智广 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 王运林 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 罗湘杭 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 邓小戈 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 林滨洲 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所(制图与索引) |
| 刘石平 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 单鹏飞 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 朱旭萍 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 胡平安 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 伍汉文 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 唐炜立 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 伍贤平 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 梁敏 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 向光大 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 超楚生 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 肖新华 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 彭依群 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 苏欣 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 廖二元 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |
| 张红 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 | 戴如春 | 中南大学湘雅二医院内分泌科，
代谢内分泌研究所 |

序

内分泌学是现代医学中发展较快的一个学科，目前已从腺体内分泌学发展到分子内分泌学。内分泌学涉及的范围广泛，与基础医学和临床医学各学科有着密切的联系。除神经系统和免疫系统外，人体内环境和内、外环境间的平衡还有赖于激素的调节。因此，激素及其受体功能的研究是生命科学研究的重要组成部分。

激素不敏感综合征和激素过敏综合征是近十多年来研究较为活跃的内分泌学中的一个分支。由于分子生物学和分子遗传学技术的发展，使该领域取得了长足的发展，从知之甚少到分子与基因水平的深入研究，其进展十分迅速。发达国家在这方面的基础与临床研究已取得许多积极的成果，不仅报道了不少激素不敏感综合征或激素过敏综合征的病例，还从分子遗传学和分子内分泌学等多个侧面对该类病例进行了深入研究，阐明了一些激素不敏感综合征或过敏综合征的病因和发病规律，同时还建立了一些可靠的诊断方法和防治措施。但是，有些问题还需作深入探讨，如激素受体基因突变的机制和基因工程治疗该类综合征的方法等。我国是个人口大国，相比之下，该类病例报道显得太少，而且多数未作激素基因或激素受体基因缺陷和受体突变检查。这不仅反映了我国临床医师对该类综合征的认识不足，也反映了诊断该类综合征的技术和研究方法滞后。

本书对激素不敏感综合征和激素过敏综合征作了较系统而详尽地介绍，书中的很多内容都是在国内首次以著作形式介绍，如激素受体作用机制、激素过敏综合征、钙受体病、G蛋白病、生长因子病、细胞因子病与内分泌药物不敏感与过敏等。其内容新颖，包括了近年来在该领域的主要进展和研究成果。对激素不敏感综合征和激素过敏综合征作如此全面的介绍，在国内外均属首次，尤其填补了我国在这方面的空白，具有较高的学术水平和实用价值，可供临床各科医师及临床遗传学工作者们医疗、教学和科学研究的参考。

我相信本书的出版将不仅有利于提高我国临床工作者对激素不敏感综合征和激素过敏综合征的认识及对该类综合征的诊断和治疗水平，而且对我国在该领域的发展与研究也一定会起到积极的推动作用。

伍汉文

2002年6月

前 言

近一二十年来，随着分子生物学和分子遗传学的迅速发展，内分泌学的基础与临床研究取得了许多重要进步。人们对内分泌代谢疾病的致病基因（激素基因、激素受体基因、激素受体相关因子基因等）进行了深入研究，基本阐明了大部分疾病的发病机制，揭示了疾病基因型与表型的相互关系，探讨了药物疗效、药物副作用和药物个体差异的遗传本质与代谢特征。这些成就在临床上的广泛应用，推动着临床内分泌学向纵深发展。

激素不敏感综合征（hormone insensitive syndrome, HIS）亦称激素抵抗综合征（hormone resistance syndrome）或激素不应综合征（hormone unresponsive syndrome）；激素过敏综合征（hormone hypersensitive syndrome, HHS）亦称激素敏感综合征（hormone sensitivity syndrome, HSS）。这两类综合征在临床上早有报道，但对病因、发病机制及遗传缺陷却知之甚少。随着分子生物学和分子遗传学技术的进展和人类基因组工程的完成，HIS和HHS已成为近十多年来内分泌学研究的一个新领域和新热点，国外有关这些综合征的研究报道越来越多，已经成为而且还将继续成为内分泌学研究的重点和发展方向之一。我国有关激素受体基因突变的HIS和HHS的个例报道虽已见诸于医学文献，但多数仍属空白。究其原因，可能与国内的广大医师对这些综合征不熟悉有关。另外，在国内外内分泌教科书和大型内分泌参考书中，有的对HIS和HHS未作介绍；有的虽作了介绍，但缺乏详尽的描述，至于HIS和HHS的专著更是缺如。

分子生物学理论和技术向经典内分泌学渗透、融合，产生了分子内分泌学；另一方面，在经典的细胞遗传学基础上发展起来的分子遗传学也迅速应用于内分泌学的基础与临床研究。分子内分泌遗传学是用分子生物学和分子遗传学基本理论和最新技术来研究内分泌分子遗传病的一门学科。分子内分泌学的研究重点是阐明激素、激素受体及激素受体后信号转导分子的结构与功能，激素作用原理及各种内分泌疾病的分子机制，包括病因、病理生理、临床表现、药物作用和预后等，尤其注重各相关基因表达量、表达部位、基因多态性与突变在疾病中的意义；分子内分泌遗传学主要是从遗传与变异角度，分析基因多态性与突变的流行特点、发病机理与防治意义，并用最新分子遗传学技术筛选、预报和诊断分子遗传性内分泌疾病以及多基因内分泌疾病的遗传背景 and 影响因素等。绝大多数的内分泌代谢疾病都有明显的遗传背景，随着分子生物学技术和分子遗传学技术的迅速发展，我们应该迅速地在国内开展内分泌代谢疾病的分子病因诊断工作，建立我国的分子内分泌遗传病（molecular genetic endocrine diseases）的诊断治疗体系。发展我国的分子内分泌学和分子内分泌遗传学诊疗技术，为广大的分子内分泌遗传病人服务。因为尽管各种内分泌代谢疾病的分子遗传学研究结果在文献中十分丰富，但由于人种的差异，很多疾病的遗传方式和分子病因是不一样的。

有鉴于此，为了普及和提高广大临床医师，尤其是内分泌专科医师对 HIS 这一内分泌学新领域的知识水平，我们于 1998 年编著了《激素不敏感综合征》一书（超楚生，廖二元，主编，湖南科学技术出版社）。出版后受到各级医务人员，尤其是内分泌专业人员的较好评价，对提高内分泌疾病的诊疗水平，普及 HIS 知识起到了一定作用。近几年来，有关这方面的医学技术和诊疗水平又有迅速发展，尤其是认识到了激素受体基因的活化性突变（active mutation, activating mutation）可导致激素的过度敏感，激素的生物学作用被过度扩增。类似于激素分泌过多的激素过敏综合征多是由于受体基因突变后，过度激活受体功能所致。我们在原书的基础上，除增加这部分内容外，还对原介绍的 HIS 进行了大幅度的调整与补充，其中的很多综合征或疾病均是首次在国内作详细介绍，如 TSH、FSH、LH、GnRH、糖皮质激素、盐皮质激素、雄激素、雌激素和维生素 D 过敏综合征以及非 ACTH 受体介导性 Cushing 综合征、X-性连锁先天性肾上腺发育不良症、G 蛋白病、FGF 受体病等。

近十多年来发现，药物疗效和毒副作用的个体差异主要是由个体的药物受体（离子通道、载体等）的遗传性差异决定的。任何治疗药物都是通过药物受体、离子通道或载体（运载受体，cargo receptor）而发挥作用的。在许多激素受体突变所致的综合征中，有些病人并无受体基因突变，但其表型与经典类型（有受体突变）者相同，现发现这些病人与受体后信号转导分子的突变或信号转导系统中的辅激活子、辅抑制子、受体相关因子、受体调节因子等的突变有关。随着研究的不断深入和扩展，激素不敏感或过敏综合征的分子病因必将得到阐明。因此，我们也对一些重要的内分泌药物的受体功能、遗传多态性和相关疾病作了介绍。认识和运用内分泌遗传药理学知识将是内分泌医师提高诊疗质量和防治水平的重要任务之一。

众所周知，激素的来源有二：即内分泌腺体和弥散性激素分泌细胞。两种来源的激素均有 HIS 和 HHS 的病例报告，但以前者为多。在内分泌腺体分泌的激素中，所有激素均可发生 HIS，有些还可发生 HHS。在弥散性激素分泌细胞分泌的激素中，这种现象亦非罕见，如近年发现肥胖者血中的瘦素（leptin）增高，因此，有人提出肥胖者对 leptin 的作用不敏感；又如，内分泌腺肿瘤常呈生长抑素受体的低表达/不表达，或表达突变型的生长抑素，这是导致肿瘤发生、发展与预后不良的重要原因之一，这事实上也是一种激素不敏感综合征。根据定义，激素不敏感是指给予一定量的激素不能获得与正常人相同的效应，因此引起 HIS 的缺陷可在受体前、受体或受体后。受体前缺陷不牵涉到靶细胞的激素受体；受体后过程甚为复杂，研究比较困难。因此本书着重介绍激素受体基因突变引起的 HIS 和 HHS。激素受体的表达受受体基因调控，受体基因突变可导致受体数目减少和（或）功能障碍，从而引起 HIS；反之，则引起 HHS。另外，基因突变既可使细胞获得功能，也可使细胞丧失功能。前者使激素产生和分泌增多而引起功能亢进或对激素作用的敏感性增加（HHS），如甲状腺自主功能性结节和糖皮质激素过敏综合征。相反，由腺体激素受体基因的失活性突变引起的 HIS，除个别（如甲状腺素不敏感综合征中的垂体型）外，临床表现大都是功能减退，其本质仍然是靶细胞丧失功能。由于 HIS 和 HHS 缺陷的程度和代偿的程度不同，使得临床表现极不均一，甚至有的患者临床上无任何异常，但有与患者相同的受体基因缺陷，从而增加了诊断的难度。在目前条件下，如能对这些综合征的患者进行家系调查和易感人群筛查则可发现

更多的病人。

为了使读者易于理解 HIS 和 HHS，我们在介绍每种综合征之前，先行介绍激素受体、受体基因结构和功能及激素的重要生理作用。每种 HIS 和 HHS 原则上按病因、分类、发病机制、临床表现、实验室检查、诊断、鉴别诊断和治疗的体例进行编写，特别注意受体基因突变引起 HIS 和 HHS 的介绍。对临床上极为罕见和尚未定论的那些 HIS 和 HHS，我们仅用表格作了简要介绍（见第 12 章）。凡涉及到常见内分泌代谢病的病因、临床表现、诊断与治疗等问题，我们均从略，请读者参阅有关著作。此外，也对 HIS 和 HHS 诊断常用的一些实验室方法作了必要叙述。参考文献内容务求新颖，并在正文中用角码标注，以方便查找。在此，我们一并向各文献作者谨致谢意。

本书的计量单位采用我国法定的计量单位表示。基因突变与多态性变异用遗传密码子表示；为节省篇幅，变异的氨基酸残基尽量用单字母代码表示，例如 TSH 受体蛋白的 505 位丝氨酸（Ser）残基被精氨酸（Arg）残基替代，写成 S505R；如丝氨酸残基还可被门冬酰胺（Asp）替代，则用 S505R/N 来表示；其中 S=Ser，R=Arg，N=Asp，等等（见附录 1）。

由于 HIS 和 HHS 的病例相对少见，大多数病种缺乏流行病学资料和药物治疗的循证实验结果。书中列出的药物治疗剂量与用法主要来源于研究者的报导，仅作参考。应用时要特别注意种族、年龄、性别和疾病病情等给药代动力学、药效学和毒副作用带来的影响，并充分运用遗传药理学知识探讨药物剂量与疗效差异的遗传学规律。

本书中的大部分疾病都是首次介绍，实际上是一本内容新颖，资料较全的分子内分泌学专著。作此尝试仅仅是为了提高我国分子内分泌疾病的诊疗水平方面尽微薄之力，起些抛砖引玉之作用。由于我们的学识水平有限，对这类疾病的经验缺乏，书中错误之处在所难免，诚盼同道们批评指正。

编者

2002 年 6 月于长沙

内 容 提 要

激素不敏感综合征和激素过敏感综合征是指机体对激素不敏感或过度敏感而引起的内分泌代谢紊乱症候群。随着激素基因、激素受体基因及其相关基因定位、测序、剔除、定向突变等研究的深入和分子生物学、分子遗传学技术的应用,使过去知之甚少的这些综合征的病因得到进一步了解,有的已经被阐明,检测和诊疗的方法也在迅速提高。本书除系统地介绍了主要激素的生理作用,激素和激素受体基因的结构和功能外,还对相关的调节基因、细胞因子受体基因、离子受体基因和药物受体基因功能作了必要的叙述;重点阐述激素不敏感综合征和激素过敏感综合征的病因、发病机制、病理、实验室检查、诊断、鉴别诊断、治疗和预防等。在这些疾病或综合征中,大部分都是国内的首次较详细介绍,如 TSH、FSH、LH、GnRH、糖皮质激素、盐皮质激素、雄激素、雌激素和维生素 D 过敏感综合征等以及钙受体病、非 ACTH 受体介导性 Cushing 综合征、X-性连锁先天性肾上腺发育不良症、G 蛋白病、FGF 受体病等。内容突出新理论和新技术,集中反映了该领域的最新进展和研究方向。全书文献丰富、内容实用,不仅适用于内分泌科、内儿科、妇产科医师和医学遗传学工作者知识更新和提高临床诊疗水平研修参考,也是继续医学教育的实用教材。

目 录

第一章 概论	1
第二章 基因与分子遗传内分泌疾病	21
第一节 基因与基因表达	21
第二节 基因突变与分子遗传内分泌疾病	36
第三章 激素和激素受体作用机制	51
第四章 下丘脑-垂体激素	83
第一节 下丘脑激素	84
第二节 垂体激素	100
第三节 生长激素不敏感综合征	133
第四节 促肾上腺皮质激素不敏感综合征	146
第五节 促肾上腺皮质激素过敏综合征	156
第六节 促甲状腺激素不敏感综合征	158
第七节 促甲状腺激素过敏综合征	166
第八节 促性腺激素释放激素不敏感综合征	170
第九节 卵泡刺激素不敏感综合征和过敏综合征	176
第十节 黄体生成素不敏感综合征和过敏综合征	182
第十一节 抗利尿激素不敏感综合征	191
第十二节 抗利尿激素过敏综合征	201
第五章 甲状腺激素	204
第一节 甲状腺激素和甲状腺激素受体	204
第二节 甲状腺激素不敏感综合征	212
第三节 促甲状腺激素受体相关性疾病	226
第四节 钠/碘同向转运蛋白相关性甲状腺疾病	229
第六章 甲状旁腺素	233
第一节 钙受体、甲状旁腺素与甲状旁腺素受体	233
第二节 钙受体病	252
第三节 甲状旁腺素不敏感综合征	258
第七章 肾上腺激素	275
第一节 肾上腺皮质激素	276

第二节	肾上腺髓质素	296
第三节	糖皮质激素不敏感综合征	299
第四节	糖皮质激素过敏综合征	310
第五节	醛固酮不敏感综合征	311
第六节	假性醛固酮增多症	319
第七节	表观盐皮质激素过多综合征	323
第八节	非 ACTH 受体介导性 Cushing 综合征	331
第九节	X-性连锁先天性肾上腺发育不良症	339
第八章	性腺激素	351
第一节	睾丸激素及其受体	351
第二节	雌激素和雌激素受体	365
第三节	雄激素不敏感综合征	378
第四节	雄激素过敏综合征	392
第五节	2 型 5 α 还原酶缺陷症	400
第六节	肾上腺皮质功能初现提前	405
第七节	雌激素不敏感综合征和过敏综合征	410
第八节	雌激素受体和心血管疾病	412
第九节	雌激素受体和乳腺癌	415
第九章	胰岛素	425
第一节	胰岛素和胰岛素受体	425
第二节	胰岛素不敏感综合征概述	467
第三节	遗传性胰岛素不敏感综合征	496
第四节	胰岛素不敏感和代谢综合征	516
第五节	胰岛素不敏感和 2 型糖尿病	529
第六节	胰岛素不敏感和多囊卵巢综合征	551
第十章	维生素 D	560
第一节	维生素 D 和维生素 D 受体	560
第二节	维生素 D 不敏感综合征	571
第三节	维生素 D 过敏综合征	591
第十一章	G 蛋白	596
第一节	G 蛋白和小 G 蛋白超家族	596
第二节	G 蛋白病	605
第三节	内分泌腺肿瘤综合征	611
第四节	McCune - Albright 综合征	636

第十二章 生长因子和细胞因子	645
第一节 软骨发育不全综合征	645
第二节 胰岛素样生长因子突变性疾病	652
第十三章 其他激素不敏感综合征和激素过敏感综合征	655
第十四章 内分泌药物	665
附录一 氨基酸名称及代号一览表	672
附录二 血液生化检测项目正常参考值	674
附录三 常见激素及其代谢物检测项目正常参考值	682
中文索引 (一)	693
中文索引 (二)	698
英文索引 (一)	710
英文索引 (二)	718

CONTENTS

CHAPTER 1	INTRODUCTION	1
CHAPTER 2	GENE AND MOLECULAR ENDOCRINOGENETIC DISEASES	21
SECTION 1	GENES AND GENE EXPRESSIONS	21
SECTION 2	GENE MUTATIONS AND MOLECULAR GENETIC ENDOCRINE DISEASES	36
CHAPTER 3	HORMONES AND HORMONAL RECEPTOR MECHANISMS	51
CHAPTER 4	HORMONES OF THE HYPOTHALAMUS - PITUITARY AXIS	83
SECTION 1	HYPOTHALAMIC HORMONES	84
SECTION 2	PITUITARY HORMONES	100
SECTION 3	GH INSENSITIVITY SYNDROMES	133
SECTION 4	ACTH INSENSITIVITY SYNDROMES	146
SECTION 5	ACTH HYPERSENSITIVITY SYNDROMES	156
SECTION 6	TSH INSENSITIVITY SYNDROMES	158
SECTION 7	TSH HYPERSENSITIVITY SYNDROMES	166
SECTION 8	G _n RH INSENSITIVITY SYNDROMES	170
SECTION 9	FSH INSENSITIVITY SYNDROMES AND FSH HYPERSENSITIVITY SYNDROMES	176
SECTION 10	LH INSENSITIVITY SYNDROMES AND LH HYPERSENSITIVITY SYNDROMES	182
SECTION 11	AVP (ADH) INSENSITIVITY SYNDROMES	191
SECTION 12	AVP (ADH) HYPERSENSITIVITY SYNDROMES	201
CHAPTER 5	THYROID HORMONES	204
SECTION 1	THYROID HORMONES AND THYROID HORMONE RECEPTORS	204
SECTION 2	THYROID HORMONE INSENSITIVITY SYNDROMES	212
SECTION 3	TSH RECEPTOR - RELATED THYROID DISEASES	226
SECTION 4	THYROID DISEASES RELATED TO SODIUM/IODINE SYMPORTER	229
CHAPTER 6	PARATHYROID HORMONES	233
SECTION 1	CALCIUM RECEPTORS, PTH, AND PTH/PTHrP RECEPTORS	233
SECTION 2	CALCIUM RECEPTOR DISEASES	252

SECTION 3	PTH INSENSITIVITY SYNDROMES	258
CHAPTER 7	ADRENAL HORMONES	275
SECTION 1	ANDRENOCORTICAL HORMONES	276
SECTION 2	ADRENOMEDULLIN	296
SECTION 3	GLUCOCORTICOID INSENSITIVITY SYNDROMES	299
SECTION 4	GLUCOCORTICOID HYPERSENSITIVITY SYNDROME	310
SECTION 5	ALDOSTERONE INSENSITIVITY SYNDROME	311
SECTION 6	PSEUDOALDOSTERONISM (LIDDLE SYNDROME)	319
SECTION 7	SYNDROME OF APPARENT MINERALOCORTICOLD EXCESS (AME)	323
SECTION 8	NON - ACTH RECEPTOR - MEDIATED CUSHING SYNDROMES	331
SECTION 9	X - LINKED CONGENITAL ADRENAL DYSPLASIA	339
CHAPTER 8	GONAD HORMONES	351
SECTION 1	TESTICULAR HORMONES AND THEIR RECEPTORS	351
SECTION 2	ESTROGENS AND ESTROGEN RECEPTORS	365
SECTION 3	ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROMES	378
SECTION 4	ANDROGEN HYPERSENSITIVITY SYNDROMES	392
SECTION 5	DEFICIENCY OF STEROID TYPE 2 5ALPHA - REDUCTASE	400
SECTION 6	PRECOCIOUS ADRENARCHE	405
SECTION 7	ESTROGEN INSENSITIVITY SYNDROMES AND ESTROGEN HYPERSENSITIVITY SYNDRONES	410
SECTION 8	ESTROGEN RECEPTORS AND CARDIOVASCULAR DISEASES	412
SECTION 9	ESTROGEN RECEPTORS AND BREAST CANCERS	415
CHAPTER 9	INSULIN	425
SECTION 1	INSULIN AND INSULIN RECEPTORS	425
SECTION 2	INTRODUCTION OF INSULIN INSENSITIVITY SYNDROMES	467
SECTION 3	HEREDITARY INSULIN INSENSITIVITY SYNDROMES	496
SECTION 4	INSULIN INSENSITIVITY IN METABOLIC SYNDROME	516
SECTION 5	INSULIN INSENSITIVITY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS	529
SECTION 6	INSULIN INSENSITIVITY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME	551
CHAPTER 10	VITAMIN D	560
SECTION 1	VITAMIN D AND VITAMIN D RECEPTORS	560
SECTION 2	VITAMIN D INSENSITIVITY SYNDROMES	571

SECTION 3	VITAMIN D HYPERSENSITIVITY SYNDROMES	591
CHAPTER 11	G PROTEINS	596
SECTION 1	G PROTEIN AND SMALL G PROTEIN FAMILIES	596
SECTION 2	G PROTEIN - RELATED DISEASES	605
SECTION 3	SYNDROMES OF ENDOCRINE TUMORS	611
SECTION 4	McCUNE - ALBRIGHT SYNDROME	636
CHAPTER 12	GROWTH FACTORS AND CYTOKINES	645
SECTION 1	CHONDRODYSPLASIA SYNDROMES	645
SECTION 2	DISEASES RELATED TO MUTATIONS OF IGF - 1 RECEPTORS	652
CHAPTER 13	OTHER SYNDROMES OF HORMONE INSENSITIVITY AND HYPERSENSITIVITY	655
CHAPTER 14	ENDOCRINE DRUGS	665
APPEDEX 1	NAMES AND ABBREVIATIONS OF AMINO ACIDS	672
APPEDEX 2	LABORATORY REFERENCE VALUES OF GENERAL BIOCHEMICAL TESTS	674
APPEDEX 3	LABORATORY REFERENCE VALUES OF HORMONES AND THEIR METABOLITES	682
INDEX (IN CHINESE)	693
INDEX (IN ENGLISH ABBREVIATIONS)	710

第一章 概 论

-
- 遗传性疾病的遗传规律
 - 自身免疫性疾病的遗传素质
 - 内分泌肿瘤的遗传背景
 - 分子内分泌遗传病的研究现状与展望
 - 激素敏感性异常综合征
-

激素 (hormone) 的原意是“兴奋”、“激动”。hormone 一词来源于希腊文 hormon (意即“压力”或“逼迫”) 和 hormao (意即运动的途径或方式)。因而, 最初的“激素”定义是指在某器官生成, 分泌进入血液或进入另一器官 (或器官的某部分), 改变其功能和 (或) 形态结构的微量化学物质。激素一般在无导管的腺体中合成, 但也可由其他组织细胞产生^[1]。激素的本质可以是蛋白质、小分子肽类、脂类、胺类或类固醇类化合物。激素是机体的一种体液性调节物质, 它的生物学作用是通过激素受体 (hormone receptor) 实现的, 而后者属于激素靶细胞的一种信号转导 (signal transduction) 分子, 通过识别激素信号, 并与其结合, 激活受体后的下游信号转导系统, 最后表达出激素的生理作用或病理反应。

本书试图以激素基因和激素受体基因的功能与变异为核心, 以临床上所见的激素敏感性异常综合征为目标, 用分子内分泌学和分子遗传学知识来阐述各种激素不敏感综合征和激素过敏综合征的病因、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断以及防治措施等。

欲理解和深入研究激素不敏感综合征 (hormone insensitivity syndrome, HIS) 和激素过敏综合征 (hormone hypersensitivity syndrome, HHS), 必须对遗传性疾病、自身免疫性疾病和内分泌腺肿瘤等的遗传背景与发生原理有较多了解。因此, 本章首先对这些基础知识作一扼要介绍。激素受体机制见第 3 章。

[遗传性疾病的遗传规律]

一、常染色体遗传

常染色体隐性基因病的遗传特点是: ①在家系的患者累积中, 男女比例相近。②父、母有病, 儿、女全有病。③父、母一方有病, 儿、女中有患者的家系相累积, 其儿、女中正常者与患病者的比例为 1 比 1。④父、母正常, 儿、女中有患者的家系相累积, 其儿、女中正常与患病者的比例为 3 比 1。⑤在人群中常隔代或隔多代出现患病个体, 近亲婚配发病率增高。

常染色体显性基因病的遗传特点是: ①在家系的患者累积中, 男女比例相近。②父、母有病, 儿、女中有正常者的家系相累积, 儿、女中有病者与正常者的比例为 3

比1。③父、母一方有病，其儿、女中有病者的家系相累积，其儿、女中有病者与正常者的比例为1比1。④父、母正常，其儿、女正常。⑤在人群中常代代出现患病个体。

二、性染色体遗传

性染色体遗传又称性连锁遗传或X连锁遗传。性染色体隐性基因病的遗传特点是：①在家系的患者累积中，男患者明显地多于女患者。②父、母有病，儿、女全有病。③父有病，母正常，儿女中有患者的家系相累积，其儿、女中正常者与患者的比例为1比1。④母有病，父正常；女儿全正常，儿子全有病（母传子）。⑤父、母正常，其儿子中有患者的家系相累积，其女孩全正常，其儿子中正常与患者的比例为1比1。⑥在人群中常隔代出现患病个体，其外公与外孙儿常患病。舅与外甥常患病。

性染色体显性基因病的遗传特点是：①在家系的患者累积中，女患者明显地多于男患者。②父、母有病，儿子中有正常者的家系相累积，其女孩全有病，其男孩中正常与患者的比例为1比1。③父有病，母正常，其儿子全正常，其女孩全有病（父传女）。④母有病，父正常，儿、女中有正常者的家系相累积，其儿女中正常者与患者的比例为1比1。⑤父、母正常，儿、女全正常。⑥在人群中常代代出现患病个体。

三、外显率与表现度

遗传病是一种异常的表型。致病基因的作用有时也受环境因素和体内因素（例如某种激素的水平）的影响而不能外显，即无遗传病的临床表现。致病基因外显率是指具有致病基因的群体发生相应遗传病的频率，用百分率（%）表示。完全外显是指外显率为100%；不完全外显是指有一部分个体虽携带致病基因但不发生遗传病。外显率高是指外显发病率在80%以上者，发病率在50%以下者为低外显率。

表现度是指遗传病症状的轻重程度。例如，Kallmann综合征（低促性腺激素性腺功能低下-嗅觉低下综合征）属于性连锁遗传，男女均可发病，但男病人较多、较重，女病人较少、较轻，即男性Kallmann综合征病人外显率与表现度高于女病人的外显率与表现度。

四、限性遗传与从性遗传

某些性状或遗传病只在男性或女性表现，这类性状的遗传方式称限性性状遗传，有此特性的遗传病称为限性遗传病。例如，雄激素不敏感综合征是一种X连锁隐性遗传病。由于雄激素受体基因突变，致使雄激素受体功能完全缺乏或部分缺乏。突变基因定位于Xq近端。男病人由于雄激素完全或部分不起作用而有女性化表现，女性无症状，故属限性遗传病。

常染色体上有一类性状基因由父母双方均等地传给子女。在子代杂合子中，男性（或女性）表现为显性，另一性别表现为隐性。例如：青少年秃顶在男性呈常染色体显性遗传，在女性呈隐性遗传，即女性杂合子无秃发。女性仅在伴有雄激素分泌性肾上腺皮质瘤时才发生秃发。似乎雄激素增多为女性早年秃发的条件，此称从性遗传。纯合子女性的早年秃发与一个主导基因有关，但在一定条件下才发病。

五、线粒体病的遗传特点

传递遗传信息的基因主要位于细胞核，但细胞浆中的线粒体也有DNA，亦可传递遗传信息。由于卵细胞有胞浆而精子无胞浆，故这种遗传方式是通过卵细胞遗传的，其特点是：①遗传病由母传给子与女。②子与女虽然都可患病，但患病男性不再下传该疾