

— 基础与临床 —

# 内分泌学

Basic & Clinical Endocrinology

● 主编(美) Francis S. Greenspan  
Gordon J. Stewler

● 主译 施秉银 ● 主审 高慧

第 5 版

W 世界图书出版公司

# 基础与临床内分泌学

## (第5版)

Basic & Clinical Endocrinology

主 编 (美) Francis S. Greenspan  
Gordon J. Strewler

主 译 施秉银

副主译 王一理 邢俊平

主 审 高 慧

世界图书出版公司

西安 北京 广州 上海

## 图书在版编目(CIP)数据

基础与临床内分泌学:第5版/(美)格林斯潘(Greenspan, F.S.),  
(美)斯图勒(Strewler, G.J.)著;施秉银译. —西安:世界图书出版西安  
公司,2001.5

书名原文:Basic & Clinical Endocrinology

ISBN 7-5062-4243-5

I. 基… II. ①格…②斯…③施… III. 内分泌病-临床医学 IV. R-58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 55793 号

Basic & Clinical Endocrinology (5E)

Francis S. Greenspan Gordon J. Strewler

Copyright 1999 by Appleton & Lange

版权贸易合同登记号 25-1999-033

Appleton & Lange 公司授予世界图书出版西安公司在中华人民共和国境内的中文专有翻译、出版和发行权。未经许可,不得翻印或者引用、改编书中任何文字和图表,违者必究。

## 基础与临床内分泌学(第5版)

---

|      |                         |                    |
|------|-------------------------|--------------------|
| 主 编  | (美)Francis S. Greenspan | Gordon J. Strewler |
| 主 译  | 施秉银                     |                    |
| 副主译  | 王一理 邢俊平                 |                    |
| 主 审  | 高 慧                     |                    |
| 责任编辑 | 屈骊君                     |                    |

---

|        |                                              |
|--------|----------------------------------------------|
| 出版发行   | 世界图书出版西安公司                                   |
| 地 址    | 西安市南大街 17 号(邮编 710001)                       |
| 电 话    | 029-7279676 7233647(发行部)<br>029-7234767(总编室) |
| 传 真    | 029-7279675                                  |
| E-mail | wmcxian@public.xa.sn.cn                      |
| 经 销    | 各地新华书店                                       |
| 印 刷    | 西北大学印刷厂                                      |
| 开 本    | 787×1092 1/16                                |
| 印 张    | 53.625                                       |
| 字 数    | 1360 千字                                      |

---

|     |                          |
|-----|--------------------------|
| 版 次 | 2001 年 5 月第 1 版 第 1 次印刷  |
| 书 号 | ISBN 7-5062-4243-5/R·419 |
| 定 价 | (精) 190.00 元             |

---

☆如有印装错误,请寄回本公司更换☆

# 翻译人员名单

(按姓氏笔划为序)

马秀萍  
王俊宏  
邢俊平  
孙向乐  
吴玲  
陈小燕  
张梅  
周文旭  
赵小睿  
郭辉  
崔巍  
强晓岚  
蒲丹  
薛明战

王一理  
弁建军  
吕小红  
齐旭  
吴小燕  
张进安  
苗青  
郑全庆  
姚孝礼  
高慧  
韩俊宏  
程莹  
雒文田  
戴亚丽

王毅  
付建军  
刘娟  
李雪萍  
何岚  
张艳霞  
苟寒梅  
施秉银  
姚丽丽  
陶闽  
韩蓁  
路万红  
薛小临  
魏枫

# 前 言

《基础与临床内分泌学》第5版是对内分泌学科和这一专业领域医学实践的重大贡献。内分泌学在分子机制研究和临床诊断及治疗方面均进展很快,为了适应这一发展就需要在较短时间内更新原来的内容。此次再版对原来所有章节均重新进行了修订和改写,并增加了“激素的合成与释放”、“激素的作用机制”以及“内分泌自身免疫”等章节。读者将会发现本书是内分泌病理生理学现代理论最理想的参考书籍。医学生和临床医生也将会从本书中学到内分泌疾病诊断和治疗的最新方法。

书中所有附图都重新进行了绘制,使一些重要资料更加形象直观。大量卡通、流程图表及表格的应用更方便读者理解深奥的理论和治疗方案。

很高兴和荣幸有机会与我们这些杰出的作者一起完成本书的编纂工作。

Francis S. Greenspan, MD

Gordon J. Strewler, MD

# 译者的话

《Basic & Clinical Endocrinology》一书是内分泌领域的一部权威著作,该书全面系统地介绍了内分泌及相关学科内分泌方面的基础与临床知识,反映了内分泌领域的最新理论及诊疗技术进展,是内分泌基础与临床工作者及医学生不可多得的一部重要参考书籍,有机会在世纪之交与 40 多位学者共同翻译这部颇具影响力的著作深感荣幸。

因为本书是以中文形式呈现给读者的,故翻译过程中在忠实原文的基础上,尽可能按中文的表达习惯进行翻译,将复杂冗长的英语语句以简洁明快的汉语表达出来,力求层次清楚,使读者易读易懂。此外,对原书中个别明显打印和排版错误也作了纠正。如第 5 章原表 5-9 至表 5-17 均向前错排了一个位置,表 5-17 与表 5-18 完全相同,我们在翻译过程中根据文中的内容作了相应调整。近两年对糖尿病的分型和诊断标准作了重要修订,新的分型方法建议废止胰岛素依赖型糖尿病(Insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)和非胰岛素依赖型糖尿病(Noninsulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)专业术语,本书虽保留了 IDDM 和 NIDDM 的称谓,但赋予了新的含义,即免疫依赖性糖尿病(Immune dependent diabetes Mellitus, IDDM)和非免疫依赖性糖尿病(Nonimmune dependent diabetes Mellitus, NIDDM)。新的诊断标准主要将空腹血糖的诊断标准由原来的 140mg/dl(7.8mmol/L)修订为 126mg/dl(7.0mmol/L),本书在原标准之后都特别注明了新的诊断标准。

本书主要由西安交通大学第一医院(原西安医科大学第一临床医学院)及西安交通大学医学院(原西安医科大学基础医学院)的专家教授们翻译。他们之中既有长期从事内分泌基础研究和临床工作的老专家、老教

授,又有一批博士、硕士等中青年骨干。高慧教授反复仔细审读了本书的译稿,提出了许多宝贵的意见和建议。王一理教授和邢俊平副教授在本书的翻译组织及审稿等方面作了大量工作。屈骊君女士为本书的编辑工作付出了不少心血。付建军、周文旭、王俊宏等同志在校订过程中作了大量工作。特别值得一提的是,参加本书翻译的人员都从事着繁忙的临床和研究工作,他们为本书的翻译付出了大量心血和艰辛劳动,牺牲了许多业余时间,作为主译谨致以诚挚的感谢。

由于工作量较大,加之本人水平有限,书中言不达意之处在所难免,敬希广大读者指正。

主 译 施秉银

2000.10. 于西安

# 郑 重 说 明

本书作者与出版者致力于确保药物剂量和  
治疗方案都是正确的,而且与普遍认同的标准  
相一致。尽管如此,随着新知识的逐渐应用,在  
治疗和药物的使用方面做一些相应的变化是必  
需的。此书建议读者在使用药物选择治疗前,  
需仔细查阅相关资料,使用、配制或推荐某些新  
药物或罕见药物时,这个建议尤为重要。对于  
按本书提供的用药方法所引起的各种直接或间  
接的不良后果,如损失、伤害或损伤,作者和出  
版者不承担任何责任。



# 目 录

|        |                    |       |
|--------|--------------------|-------|
| 第 1 章  | 内分泌学导论·····        | ( 1 ) |
| 第 2 章  | 激素的合成与释放·····      | (39)  |
| 第 3 章  | 激素的作用机制·····       | (59)  |
| 第 4 章  | 自身免疫与内分泌疾病·····    | (78)  |
| 第 5 章  | 下丘脑和垂体·····        | (97)  |
| 第 6 章  | 生 长·····           | (164) |
| 第 7 章  | 甲状腺·····           | (201) |
| 第 8 章  | 盐代谢与代谢性骨病·····     | (278) |
| 第 9 章  | 糖皮质激素和肾上腺雄激素·····  | (333) |
| 第 10 章 | 内分泌与高血压·····       | (379) |
| 第 11 章 | 肾上腺髓质·····         | (402) |
| 第 12 章 | 睾 丸·····           | (426) |
| 第 13 章 | 卵 巢·····           | (458) |
| 第 14 章 | 性别决定和性分化异常·····    | (511) |
| 第 15 章 | 青春期发育·····         | (547) |
| 第 16 章 | 妊娠内分泌学·····        | (576) |
| 第 17 章 | 胃肠调节多肽·····        | (605) |
| 第 18 章 | 胰腺激素和糖尿病·····      | (628) |
| 第 19 章 | 低血糖症·····          | (701) |
| 第 20 章 | 脂蛋白代谢紊乱·····       | (717) |
| 第 21 章 | 肥 胖·····           | (749) |
| 第 22 章 | 激素与癌症·····         | (765) |
| 第 23 章 | 恶性肿瘤的内分泌表现·····    | (783) |
| 第 24 章 | 累及多个内分泌腺体的综合征····· | (796) |
| 第 25 章 | 老年内分泌学·····        | (815) |
| 附 录    | 激素正常值参考范围表·····    | (836) |

# 第1章 内分泌学导论

John D. Baxter

## 内分泌系统

内分泌和神经系统是机体不同细胞和组织间信息传递的主要途径(图1-1),依靠这些信息调节机体的许多机能。“内分泌”指将生物活性物质分泌至体内;与之相反,“外分泌”指将活

性物质分泌至体外如汗腺,或通过导管分泌至体腔如胃肠道。内分泌系统依靠激素传递信息,典型的激素是指由内分泌腺分泌,经血流运送至其他组织并调节靶组织功能的物质。这种调节作用是通过激素与其受体分子的结合来介导的(见第3章)。这些受体必须:(1)将该种激素与暴露于其受体的数以百万计的其他分

### 本章使用的缩写词

|       |                     |              |                 |
|-------|---------------------|--------------|-----------------|
| ACTH  | 促肾上腺皮质激素            | HRE          | 激素反应元件          |
| ADH   | 抗利尿激素; 升压素          | IDDM         | 胰岛素依赖型糖尿病       |
| ADP   | 二磷酸腺苷               | IGF-1        | 胰岛素样生长因子-1      |
| ANP   | 心房利钠肽               | IGF-2        | 胰岛素样生长因子-2      |
| AP1   | 转录因子 AP1            | LDL          | 低密度脂蛋白          |
| ATP   | 三磷酸腺苷               | LH           | 黄体生成素           |
| cAMP  | 环磷酸腺苷               | MAO          | 单胺氧化酶           |
| CBG   | 皮质类固醇结合球蛋白; 皮质素传递蛋白 | MEN          | 多发性内分泌瘤         |
| CCK   | 胆囊收缩素               | MRI          | 核磁共振成像          |
| CG    | 绒毛膜促性腺激素            | mRNA         | 信使 RNA          |
| cGMP  | 环磷酸鸟苷               | NIDDM        | 非胰岛素依赖型糖尿病      |
| CGRH  | 降钙素基因相关激素           | PCR          | 多聚酶链反应          |
| COMT  | 儿茶酚-O-甲基转移酶         | PGDF         | 血小板衍生生长因子       |
| CRH   | 促肾上腺皮质激素释放激素        | PRL          | 泌乳素             |
| CS    | 绒毛膜生长催乳激素; 胎盘泌乳素    | PTH          | 甲状旁腺激素          |
| DNA   | 脱氧核糖核酸              | RFLP         | 限制性片段长度多态性分析    |
| EGF   | 上皮生长因子              | RNA          | 核糖核酸            |
| ELISA | 酶联免疫吸附测定            | SHBG         | 性激素结合球蛋白        |
| ERE   | 雌激素反应元件             | TBG          | 甲状腺激素结合球蛋白      |
| FGF   | 成纤维细胞生长因子           | TBPA         | 甲状腺激素结合前白蛋白     |
| FSH   | 卵泡刺激素               | TGF $\alpha$ | 转化生长因子 $\alpha$ |
| GABA  | $\gamma$ -氨基丁酸      | TGF $\beta$  | 转化生长因子 $\beta$  |
| GH    | 生长激素                | TSH          | 促甲状腺激素          |
| GnRH  | 促性腺激素释放激素           | VIP          | 血管活性肠肽          |
| GRH   | 生长激素释放激素            | VMA          | 香草扁桃酸           |

子区别开来；(2)这些受体必须将其与激素结合的信息传至受体后事件。激素是变构剂，可改变与之结合的受体蛋白的构型。

内分泌系统复杂多样，通过许多精细的调节机制控制激素的合成、释放、活化和在血液循环中的运输、代谢，以及向它们作用的细胞表面或细胞内的转运。其他一些机制调节靶组织细胞对激素的敏感性和对激素的特异性反应。

除经典的内分泌功能以外，我们对激素的作用方式应有更多的了解。许多激素不进入血

液循环而以自分泌、旁分泌或邻分泌的方式起作用(见图 1-1 及下文)。某些在一般情况下不被认为是激素的分子如淋巴因子，也可像激素一样起作用。通常认为非内分泌腺的某些器官如肾脏、肝脏和心脏，也可产生和释放激素。另外，内分泌系统与神经系统、免疫系统及其他系统之间也存在着复杂的相互联系。内分泌系统与神经系统的相互关系简述于下，部分内容见第 7 章(下丘脑和垂体)和第 11 章(肾上腺髓质)。下面将简单讨论内分泌系统与免疫系

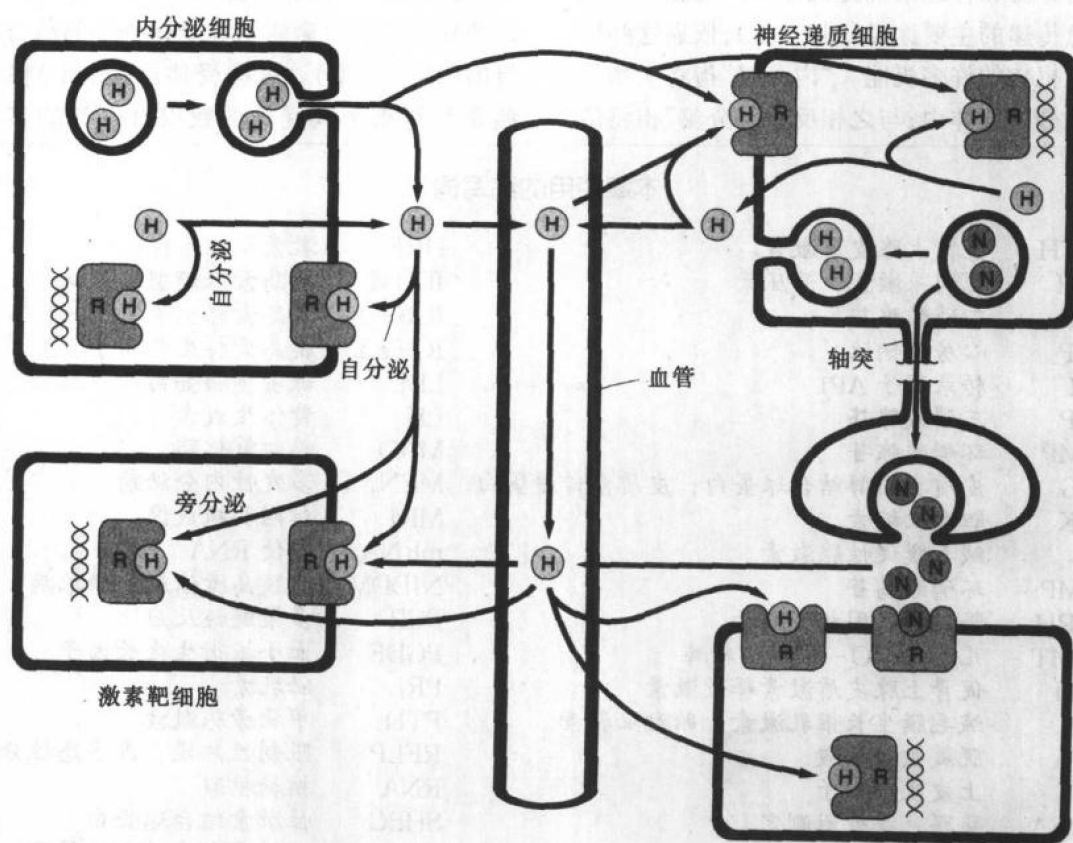


图 1-1 激素、神经递质的作用及它们之间的相互关系：内分泌细胞和神经细胞均可通过分泌囊泡或弥散作用释放合成的激素。这些激素可离开细胞，或释放后再与这些细胞内或细胞上的受体结合，原位作用于产生该激素的细胞（自分泌）。激素还可以不进入血液循环而作用于邻近的其他靶细胞（旁分泌），包括神经递质细胞。激素也可通过血液循环到达靶细胞（内分泌）。神经递质细胞产生的神经递质在神经末梢释放。这些相同的神经递质可以通过突触连接或直接由细胞释放后像激素那样起作用

图 1-2 激素的前体：显示了主要激素的来源，并列举了每种化学类型的激素和衍生物

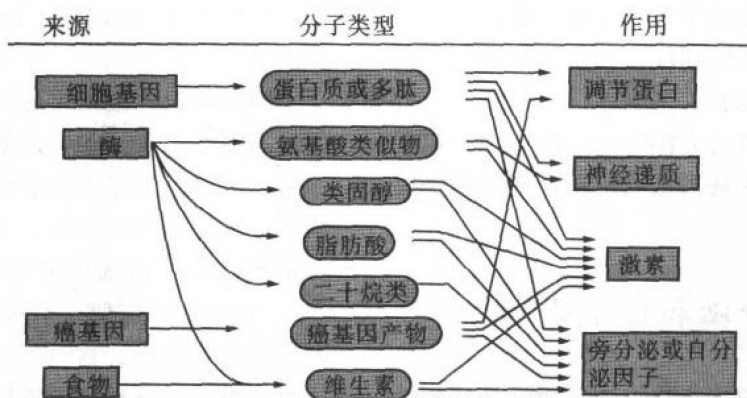


图 1-3 内分泌系统各种分子的来源、类型和作用之间的关系：这些分子是或者成为激素、二十烷类、癌基因产物和维生素。正常基因编码的蛋白可以是调节蛋白、神经递质、激素和旁分泌或自分泌因子(或衍生的多肽)。正常基因也编码参与合成氨基酸类似物、类固醇、二十烷类的酶，这些氨基酸类似物可以是神经递质、激素和自分泌或旁分泌因子；类固醇和二十烷类也可以是激素或自分泌、旁分泌因子。癌基因编码的蛋白可以是具有调节作用的蛋白质、激素或自分泌、旁分泌因子。维生素主要来源于食物，在某些情况下也可由机体合成，机体合成的维生素可以像激素一样起作用，或作为自分泌、旁分泌因子起作用

泌腺破坏后引起缺乏状态的大多数激素已被确定，但新的激素还在不断被发现，而且肯定还有许多激素尚未被认识。

核受体拓宽了我们在这一领域的认识，这些受体与类固醇激素、甲状腺激素、视黄类及 Vit D 结合(见第 3 章)。可是，在这个超家族中，100 种以上不同基因编码的分子远远超出了上面所列举出的激素的主要类型。与多种核受体家族成员结合的许多新配体如某些脂肪酸和视黄类已经明确，但这个家族成员的大部分蛋白质配体尚未确定。许多以自分泌或旁分泌方式起作用的激素或其他配体很有可能将被认识，但目前尚不知道这个蛋白质超家族的大多数分子能否结合激素。同样，近年来许多新的细胞表面受体已被认识，另外一些细胞表面受体也可能在将来被认识。

因此，激素可以是蛋白质(包括糖蛋白)、小分子多肽或肽衍生物、氨基酸衍生物或脂类。多肽激素可直接由特异性的 mRNA 翻译而来，也可以是大分子蛋白前体的裂解产物或

被修饰的肽类。儿茶酚胺和甲状腺激素是氨基酸的衍生物；类固醇激素和 Vit D 来源于胆固醇；视黄类由食物中的胡萝卜素在体内转化而来。二十烷类如前列腺素、前列环素和白三烯也与激素有关(见下文)，它们由脂肪酸衍生而来。当某物质被称为激素时表示其化学结构已经清楚，而仅知道生物活性，其化学结构不清楚者称为“因子”。

## 维生素和激素

经典的维生素(图 1-3)是指一类来源于食物，体内含量较少但却具有重要生理作用的物质。不像食物可被机体作为能源利用，大部分维生素是机体多种生理过程的介质。尽管维生素的这一定义已被广泛接受，但也应该认识到，在某些情况下机体也产生“维生素”。例如，Vit D 是机体暴露于充足太阳光时产生的内源性维生素，仅当机体光照不足时才需外源性补充(见第 8 章)。另外，维生素的最终活性

产物可能由消化吸收的维生素衍生而来, Vit D和类维生素 A 即属于这种情况。维生素的作用机制可以与激素相同, 例如 $1,25(\text{OH})_2$ 胆固化醇( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )和视黄类(视黄酸, 9-顺式视黄酸等)就是通过类固醇和甲状腺激素相同家族的受体起作用的(见上文及第3章)。

## 激素与癌基因

癌基因是促发肿瘤形成的基因(见第22章及图1-3), 这些基因通常是发生了变异(如通过突变)或过度表达的正常细胞基因。癌基因首先是在致癌病毒中发现的, 病毒的癌基因似乎来源于其宿主细胞的基因。许多情况下, 癌基因是激素、激素受体的类似物, 或者是与激素作用有关的分子类似物。病毒癌基因用“v-”表示, 正常细胞癌基因以“c-”表示。v-erbA 癌基因来源于鸡红白血病病毒, 与甲状腺激素受体相似(有时称为 c-erbA), 而 v-erbB 癌基因与上皮生长因子(EGF)受体相似(c-erbB)。癌基因通常具有与正常细胞对应物不同的功能。例如, 与甲状腺激素受体不同, v-erbA 癌基因产物(v-erbA)并不与甲状腺激素结合, 而通常为一转录抑制子。其他一些癌基因及其编码产物如 H-ras 和 K-ras 属鸟苷酰核苷酸结合蛋白, 参与细胞内信号传导; abl, 酪氨酸激酶; jun, 转录因子 AP1 的亚单位; sis, 血小板衍生生长因子(PDGF)B 链。这些产物的作用机制将在第3章和第22章讨论。

## 激素与免疫系统

内分泌与免疫系统之间的许多复杂关系将在第4章详细讨论, 图1-4简单示例了它们之间的关系。机体的免疫系统对外来物的反应和对自身物质缺乏反应涉及到配体-受体相互作用, 其机制与第3章将要介绍的激素的作用机制相似。尽管与内分泌系统相比, 免疫系统

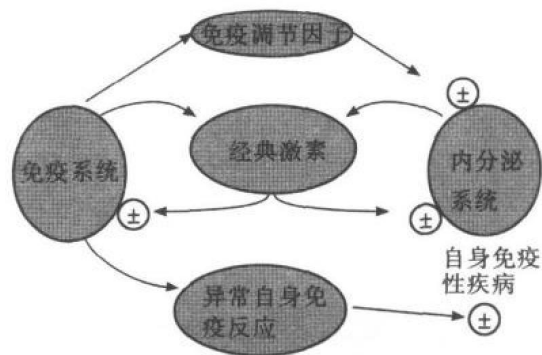


图1-4 内分泌系统和免疫系统相互关系。  
“+ 或 -”表示相互影响是刺激性的或抑制性的

发生反应的更多步骤有细胞-细胞相互作用的参与, 但免疫系统的重要调节也可通过免疫系统的细胞, 或通常认为不属于免疫系统的组织所释放的化学信号来实现, 这些化学信号可对全身起作用, 也可仅在局部发挥作用。

免疫活性细胞可以释放细胞因子刺激细胞生长, 调节特异性过程, 通过细胞毒性淋巴因子破坏靶细胞, 也可介导抑制细胞的效应而阻止B细胞产生抗体。例如, 激活的T淋巴细胞可释放淋巴因子, 吸引巨噬细胞和中性粒细胞至感染部位。许多补体蛋白通过吸引和活化巨噬细胞而以旁分泌方式起作用。白介素、干扰素、肿瘤坏死因子、纤溶酶原激活物和其他肽类是这些因子的代表。在某些情况下, 通常认为是激素的某些肽类如促肾上腺皮质激素(ACTH)、泌乳素(PRL)也可由免疫系统的细胞产生, 它们的作用正在被阐释。此外, 免疫细胞释放的物质还可以影响内分泌系统的功能及激素的释放, 例如, 肿瘤坏死因子可影响甲状腺激素的释放和代谢。

免疫系统也受激素的广泛调节, 本章后面有关激素作用的部分将更多讨论这方面的内容(见对免疫功能的影响)。

如第4章和本章内分泌系统疾病部分将要讨论的, 由自身免疫所致的内分泌腺疾病占了临床内分泌的很大一部分。包括由腺体的自身免疫损伤所引起的疾病, 如胰岛素依赖型糖尿

病(IDDM)(见第18章)和Addison病的最常见类型(见第9章),以及较为少见的自身免疫刺激所引起的疾病,如甲状腺机能亢进症的最常见类型(见第7章)。

## 二十烷类:前列腺素、血栓烷、白三烯及有关物质

二十烷类(包括前列腺素等;图1-2和1-3)来源于多聚不饱和脂肪酸,具有18-, 20-, 或22-碳的骨架。在这些物质中花生四烯酸(顺式-5, 8, 11, 14-二十碳四烯酸)是人类各种二十烷类最重要和含量最丰富的前体。这些物质的衍生物有前列腺素、前列环素、白三烯和血栓烷。这些脂肪酸的衍生物可由许多细胞产生,产生后即释放出来而很少贮存,在循环中很快被清除,主要以旁分泌和自分泌方式起作用。它们的作用机制与激素类似,以前认为仅通过细胞表面受体起作用(讨论见下文),但最近发现部分化合物能与其核内受体相互作用。二十烷类的合成常被某些激素促进,这种情况下二十烷类分子介导了激素的作用,例如,肾脏前列腺素合成的改变是许多激素作用于肾脏的共同特点。二十烷类也可以调节激素的释放和作用,如前列腺素E(PGE)可抑制垂体生长激素(GH)和泌乳素(PRL)的释放。二十烷类还以某种方式影响各种细胞的功能,包括对止血过程,平滑肌收缩,钙离子动员,肾脏和生殖功能,创伤和炎症,免疫、血管、气管和消化道反应的影响等。

## 激素的作用机制

激素作用的详细机制将在第3章讨论。一旦激素到达靶组织后,靶组织就需要识别它,并将它与暴露于靶组织的大量的其他化学物质区别开来。这种识别过程必定会转化成适当的反应,这一过程是通过激素与其特异性受体的高亲和力结合来实现的。

## 激素受体

激素受体位于细胞表面或存在于细胞内。随着分子生物学新技术在该领域的应用,不断发现了许多新的激素受体及与之结合的配体。

### [细胞表面受体]

一般来说,细胞表面受体具有介导多肽激素、儿茶酚胺及前列腺素的作用。这些受体可以是一个多肽链,也可以多至4个亚单位。其中一大类受体含7个跨膜结构域,有介导儿茶酚胺、前列腺素、ACTH、胰高血糖素、甲状旁腺激素(PTH)和其他激素的作用。另一些受体含1个或两个跨膜结构域,如以胰岛素受体为代表的四聚体受体家族以及以生长激素和许多细胞因子为代表的受体家族。一些单链多肽结构的“受体”也可将激素转运入细胞内以便于被降解或在细胞内发挥作用,如低密度脂蛋白(LDL)和一些心房利钠肽(ANP)的受体,这些分子通常称为“转运体”,而不称为受体。

激素与细胞表面受体的结合启动所谓的“第二信使”信号的传导。例如,激素与含7个跨膜片段的受体结合后,可使受体与鸟苷酰核苷酸结合“G蛋白”及其他蛋白耦联而相互作用,进而调节或抑制cAMP、cGMP的产生,调节细胞内钙离子水平,或调节C激酶活性。其他受体或具有酪氨酸激酶活性或者与酪氨酸激酶耦联;如EGF受体,ANP受体中具有鸟苷酰环化酶激活活性的受体,或具有激酶活性的其他类型受体。

cAMP、cGMP分子和 $\text{Ca}^{2+}$ 与其他蛋白结合后可使另一些激酶活化,如cAMP与某种蛋白复合物结合后可使其解离,从而激活丝氨酸激酶和苏氨酸激酶催化单位,这些激酶可使多种蛋白质底物磷酸化,从而产生一系列效应。在某些情况下,底物本身就是与代谢有关的酶,如参与糖原贮存的酶。另一些情况下则启动级联调节事件,故最终的激素反应要涉及



不同的蛋白。被修饰的蛋白也可以是一种调节蛋白，如第二信使诱导的磷酸化可修饰转录因子从而影响基因的表达(见第3章)。

### [核受体]

在细胞内发挥作用的激素，可与由100多种不同成员组成的超家族受体中的一种受体结合。这些受体具有介导类固醇激素、Vit D、甲状腺激素、视黄类和其他一些配体如多种脂肪酸和二十烷类的作用。如前所述，新的核受体的配体正以较快速度被确定，这些配体可能以自分泌和旁分泌方式分泌，像激素一样起多种不同的作用。

核受体是受配体调节的转录因子，尽管不同受体作用的细节不同，尤其在尚未与配体结合时受体的状态和功能可以不同，但通常情况下核受体具有相似的结构和功能。如未与配体结合的一类固醇激素受体与热休克蛋白结合而存在于胞液和胞核内，与配体结合后，促使热休克蛋白与受体解离，随后受体形成二聚体结合于细胞核，通常结合到称为激素反应元件(HREs)的DNA成分上，但有时与结合于DNA上的其他蛋白质耦联。通过这种结合方式，激素受体复合物通常促进特定基因的转录，但有时也起抑制作用。其他如甲状腺激素和视黄类的受体，未与配体结合的受体即与DNA或其他蛋白结合，可抑制(尤其常见于甲状腺激素受体)或促进转录，或对转录无任何影响。当甲状腺激素受体与激素结合后，可促

进抑制蛋白的解离，因而减弱了抑制作用，也可促进与所谓“共活化蛋白”的结合而刺激转录。

令人惊奇的是，所有已知的在细胞内起作用的激素均与一种核受体结合，但这些受体仅代表了众多转录因子的一种。因此，即使目前尚无确切的例子，但很可能将来会发现激素和其他旁分泌或自分泌因子也与其他转录因子结合而起作用。然而二噁英受体是由两个亚单位构成的核转录因子，介导二噁英的作用，很可能有一种自然产生的内源性配体与之结合。

### 激素反应的调节

尽管各个激素反应的差异很大，但激素的反应是受到广泛调节的(图1-5)。对同类配体反应的下调是细胞表面受体结合激素的普遍特征，但偶呈上调效应。这种下调是通过配体诱导的受体水平及活性下降来实现的。受体后事件也可减弱激素的反应。最典型的例子为通过磷酸化出现的下调反应，是通过传递激素反应的蛋白质激素所诱导的。另外，如胰岛素对血糖的调节那样，激素作用的效应也影响总的激素反应。

核受体家族成员诱导的下调作用更为多样，有时仅有很弱的作用，但通常是通过同类配体结合同类受体，抑制受体基因的转录来实现的，也存在异种激素间的调节，某些情况下尚存在正反馈调节，例如在乳腺组织，雌激素

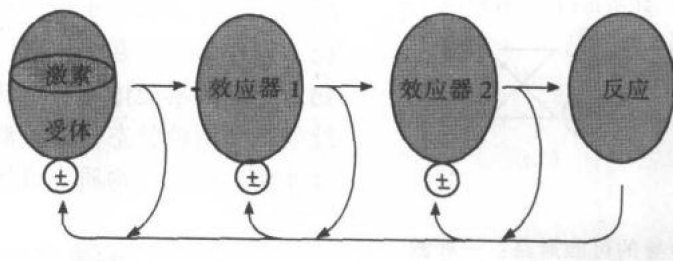


图1-5 同类激素-受体复合物引起的激素反应发生于多个位点：反馈通路通常是负反馈，也可以是正反馈，对激素反应的调节是通过影响受体、效应器或反应网络的任一部分而实现的。  
“+或-”是指影响可以是刺激性的或抑制性的



对孕激素受体水平有较强的调节作用(见第22章)。像细胞表面受体一样,通过核受体起作用的激素,其反应也存在多种受体后调节。

## 激素反应系统的相互作用

在不同激素反应系统之间也存在着广泛的相互作用,同种或异种激素对激素反应的调节见前面的讨论。此外,对它们所使用的受体或效应系统有交叉作用(图1-6)。受体的交叉将在激素作用的类型一节进行讨论。大多数激素可发生效应体系的交叉反应,如有几类激素均以cAMP,  $\text{Ca}^{2+}$  和C激酶做为第二信使;几种核受体可使用相同的HRE,或通过相同的蛋白结合于DNA,如AP1转录因子复合物就是这样(见第3章)。

不同激素反应网络间的协同和拮抗作用是内分泌系统重要的调控方式。图1-7显示激素的协同作用。对某一种特定反应来说,两种激素中任一激素的作用通常很小,但当同时给予两种激素时其反应就很显著。亦有许多差异。此外一种激素的抑制作用可被另一种单独存在时具有或不具有明显作用的激素所掩盖。在任何类型的激素反应之间都可能会发生协同或拮抗作用,如核受体与核受体之间,膜受体与膜受体之间,以及核受体-膜受体网络等。

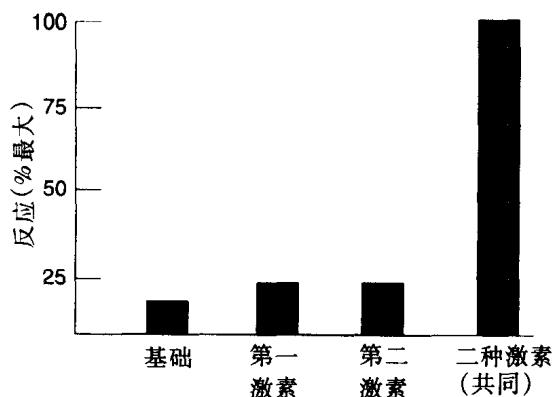


图1-7 激素的协同作用,任何一种激素都不会单独产生显著作用

这些相互作用提供了不同激素间广阔的协作空间,极大地提高了激素的调节能力,使之不仅可以进行代谢水平的精细调节,而且还可以使基因表达发生很大变化。

## 激素作用的类型

作者将激素及激素类似物按两种方法分类(图1-8)。第一种方法着眼于配体的功能,根据配体是否与特定受体结合及配体是否驱使受体进入受体后事件从而使受体发挥作用。这种分类方法将激素分为激动剂、拮抗剂或部分激动-部分拮抗剂,混合激动剂-拮抗剂或无活性物质。第二种分类方法根据激素介导的反应类型和激素作用的受体类型对激素的功能进行分类。利用这两种方法,如果一种物质是激动剂并能通过结合于雌激素受体对乳腺产生效应,则称为雌激素受体激动剂。相反,当一种物质与雌激素受体结合,使该受体在功能上继续处在无活性状态,阻止雌激素与受体的结合及作用,则称此物质为雌激素受体拮抗剂。

## 利用受体对激素作用进行分类

传统方法是根据其效应对激素进行分类的,例如糖皮质激素是根据其调节碳水化合物

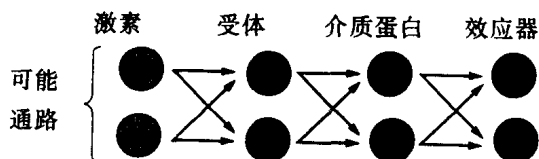


图1-6 激素信号传导的可能通路:一种激素可通过一个或多个受体起作用;每一种激素-受体复合物可通过一个或多个中介蛋白起作用(G蛋白或其他信号机制),每一种调节蛋白或由激素-受体复合物激活的酶可产生一种或多种效应