

激素受体 及其临床应用

主编/曹泽毅

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

激素受体及其临床应用

Y422.62
主 编 曹泽毅
编 者 王浴生 邓尚平
姚先莹 雷幼导

北 京 医 科 大 学
中 国 协 和 医 科 大 学 联合出版社

〔京〕新登字 147 号

内 容 简 介

由于分子生物学的迅速发展,使受体学说无论在基础理论研究及临床应用方面都取得了重大的突破。激素受体与疾病产生的关系也日益为人们所重视。为了促进我国在这一领域的研究,华西医科大学多个学科根据他们十余年来的实践经验,在本书中重点介绍了受体的基础理论、激素受体的各种检测方法以及激素受体的临床应用,内容新颖丰富,颇有参考指导价值。

本书可供广大医学教学、科研、临床人员及研究生、医学生阅读,尤其适合于从事激素受体研究的基础及临床人员。

激素受体及其临床应用

责任编辑:徐允盛

*

北 京 医 科 大 学
中国协和医科大学

联合出版社出版

四方计算机照排中心排版

唐山市胶印厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 印张 16.75 千字 413

1993 年 12 月第一版 1993 年 12 月北京第一次印刷

印数:1—2000

ISBN 7-81034-309-2/R·309

定价:17.80 元

序 言

受体概念的提出已有百余年历史，由于实验室条件的不断改进，特别是近三十年来分子生物学的迅速发展，才使受体学说无论在基础理论研究及临床应用上都取得了重大的突破，受体学说已成为生命科学各分科共同接受的基础理论。

近几十年来的研究，发现受体存在于人体各个部位，激素受体在各靶器官中浓度很高，并随着自身内分泌调节而变化，而且受到外界环境的影响而变化。各种药物及内分泌激素，通过受体对细胞发生生理效应，从而引起该器官的生理活动。不同部位的受体缺失，将引起各种临床症状及病理表现，现已了解很多疾病的病因与受体有关，如糖尿病即为受体病之一。当细胞发生恶性变时，可能丧失或仅保留部分产生受体的功能，或者影响受体的正常功能而不能发挥正常作用。因此，通过对肿瘤细胞的受体检测，可以将肿瘤分为受体富型或受体贫型亦即内分泌依赖性或不依赖性肿瘤，二者在确定诊断、判断预后、决定治疗方案上有重要作用。因此，受体检测已成为常规检测之一，广泛应用于临床各科。

本书由华西医科大学生化、药理、妇产科、内科、病理科及同位素室等几位同志根据自己十余年来的实践经验写成，重点介绍受体的基础理论、激素受体的各种检测方法和建立实验室的基本条件，并对激素受体在临床应用的国内外经验作了介绍，目的是使更多的临床医生、医学研究生能更好了解和应用受体的理论和实验于临床，从而丰富和推动受体学科在我国医学领域的进一步发展。

由于编者的经验不足，从事受体研究应用的时间不长，因此本书难免有错误和不足之处，诚恳希望广大读者提出批评和意见，帮助我们改正。

曹泽毅

1992. 7. 20.

目 录

第一篇 激素受体的基础部分	(1)
第一章 激素受体概论	(1)
第一节 受体学说历史	(1)
第二节 激素受体的基本概念	(4)
第三节 受体与临床医学	(8)
第四节 受体研究在生命科学中的地位及作用	(13)
第二章 激素受体分类、化学本质及生理调节	(20)
第一节 激素受体的分类	(20)
第二节 激素受体的化学本质	(24)
第三节 其它受体实体及受体亚型	(40)
第四节 激素受体的生理调节	(43)
第五节 受体与配体结合后信息转导与放大效应	(44)
第三章 受体介导的细胞内信息传递系统	(48)
第一节 腺苷酸环化酶系统——cAMP 胞内第二信使系统	(49)
第二节 肌醇脂质类信使系统	(54)
第三节 钙调素：联系胞内多种信使系统的多功能调节蛋白	(72)
第四章 受体的放射分析	(87)
第一节 基本原理	(87)
第二节 放射性配体	(89)
第三节 受体制剂	(97)
第四节 配体-受体结合试验	(99)
第五节 结果计算	(104)
第六节 受体结合位真实性的评价标准	(116)
第七节 受体放射分析的评价	(117)
第八节 受体放射自显影	(119)
第九节 雌、孕激素受体放射分析法	(124)
第十节 绒毛膜促性腺激素 (HCG) 受体放射分析	(131)
第十一节 红细胞胰岛素受体放射分析法	(139)
第十二节 糖皮质激素受体 (GR) 放射分析	(142)
第五章 激素受体的组织学分析法	(148)
第一节 激素受体检测的组织学方法的发展历史	(148)
第二节 组织学方法检测激素受体的原理	(149)
第三节 检测激素受体的组织学方法	(153)
第四节 检测激素受体组织学方法的评价	(163)

第六章 酶受体分析法·····	(169)
第一节 酶受体分析法的原理·····	(169)
第二节 酶受体分析法的分类·····	(170)
第三节 酶受体测定法的基本类型·····	(170)
第四节 建立酶受体测定法的条件·····	(174)
第二篇 激素受体的临床应用·····	(177)
第七章 性激素受体的临床应用·····	(177)
第一节 性激素受体在人体内的分布·····	(177)
第二节 乳腺与性激素受体·····	(179)
第三节 子宫与性激素受体·····	(189)
第四节 正常卵巢与卵巢恶、良性肿瘤的激素受体·····	(201)
第五节 卵巢疾患及肿瘤的内分泌治疗原则·····	(207)
第六节 输卵管、阴道、外阴与性激素受体·····	(219)
第七节 妇科肿瘤的内分泌治疗·····	(220)
第八节 泌尿及男性生殖系统与性激素受体·····	(228)
第九节 消化系统的性激素受体·····	(234)
第十节 其他组织与性激素受体·····	(237)
第八章 糖皮质激素受体 (GR) 的临床应用 ·····	(240)
第一节 GR 的分布、特性、结构与功能 ·····	(240)
第二节 GR 调节的方式与机制 ·····	(242)
第三节 GR 调节的临床应用 ·····	(243)
第九章 胰岛素受体的临床应用·····	(248)
第一节 胰岛素受体在生理情况下的变化·····	(248)
第二节 药物对胰岛素受体的影响·····	(249)
第三节 胰岛素受体在病理情况下的变化·····	(250)

第一篇 激素受体的基础部分

第一章 激素受体概论

早期药理学研究已证明了细胞膜与药物相互作用的部位，并提出了“受体”的概念。长期以来人们曾推想：一种活性物质（药物、激素或神经递质）能在机体内发挥特定的生理或药理作用，一定是具有一种专一的靶子作为其作用的物质基础。70年代以来，这种推测已被逐步得到证实。组织化学法，利用荧光素显示了受体的部位。继之应用电子显微镜，更证实了受体的存在。近10年来由于成功地使用了放射性同位素标记的活性配体作为探针，又从功能及形态上观察了完整细胞及可溶性膜制备物的高亲和力、低容量的结合部位，使激素受体的研究进入了一个崭新的时代。

不同激素作用于不同的组织，能产生不同的生物效应，这体现了较高的组织特异性及效应特异性。主要是由于靶细胞具有能和激素特异结合的物质，称为“激素受体”。受体和相应的激素结合后，能将激素信号转化为细胞内之化学反应，表现出激素的生物效应。每一种激素均有相应的特异性受体，而不同激素对同一种细胞发挥作用，则是通过各自不同的受体。

目前，“受体学说”已为生命科学各分科所接受，并成为共同的理论基础，是分子生物学的一个重要领域。因而，对受体的研究不仅限于药物怎样发挥作用，还有助于最终揭示生命现象的奥秘。

第一节 受体学说历史

一、受体学说的提出

1. 1878年 Langley 从毛果芸香碱与阿托品对腺体分泌的相互拮抗作用，提出了神经末梢与腺体细胞中间存在与药物成复合物的“接受物质”（receptive substance）。神经纤维变性后，该组织仍保持着对肾上腺素的反应，他设想“接受物质”存在于神经末梢与效应器之间。

2. 1905年 Langley 在烟碱与箭毒对横纹肌作用实验观察的基础上，提出了这两种药互相竞争肌肉区域“接受物质”的设想，并称之为“活性作用点”（active patches）。

3. 1909年 Ehrlich 根据抗体对抗原性物质有高度选择性，提出了“受体”（receptor）这一概念。随后，他在化学治疗药物的研究中，又提出了寄生虫体存在特殊的化学基团，药物可与这些基团产生结合（可逆或不可逆）。锥虫体的巯基（-SH）可能是与砷（或砷剂）结合，而导致锥虫死亡。推测-SH基是砷剂的受体。他首先提出了“锁与钥匙”（key and lock）学说。即许多药物分子必须与机体细胞某些化学成分，即所谓受体相结合才能产生生理效应的概念。

4. 1921年 Loewi 关于迷走神经冲动传导的递质的发现。他在两个离体蛙心的连接灌流实验中，证明用电刺激第一个蛙心的迷走神经时，不仅使该蛙心抑制，而且通过该蛙心的灌流

液可使第二个蛙心也受到抑制，从而认为在刺激迷走神经后，其末梢可释放“迷走物质”，现已证明为乙酰胆硷，就是胆硷能神经的递质（transmitter）作用于效应器的受体而产生心脏抑制的效应。

20 年代以后化学递质学说与受体学说的研究是互相促进的。乙酰胆硷作为神经递质它所作用的受体在何处？实验证明乙酰胆硷等递质都是离子，不易透过细胞膜。如将乙酰胆硷放在横纹肌的细胞表面即能产生效应，将其注入横纹肌细胞内则无效应发生，因此认为乙酰胆硷受体是位于细胞膜表面。

二、配体与受体相互作用的一些学说

1. 占领学说 1939 年著名的数学药理学家 Clack 通过实验提出了药物与受体作用的“占领学说”。他发现具有结构特异性的药物在非常低的浓度时即可引起生物效应。例如乙酰胆硷在 5×10^{-10} mol/L 的浓度时即能明显地抑制蛙心，经计算蛙心 1g 湿组织所需的乙酰胆硷量约为 10^{14} 分子。其细胞的表面积为 6 000 cm^2 ，产生作用的药量仅能覆盖 1cm^2 ，即占覆盖细胞总面积的 $1/6000$ （0.04%）。肾上腺素、组胺对蛙胃及子宫平滑肌的作用也相似，其抑制药量及细胞表面积之比也是极微小的一部分，所以有人将“受体”称之为“受点”。

20 年代至 50 年代 Clark 和 Gadum 通过实验以“量-效关系”进一步充实“占领学说”。中心思想是：具有高度的化学特异性，同系化合物中往往表现出明显的构效关系，即微小的结构上的变化常能引起药物作用的巨大变化，如乙酰胆硷的同系物对肠肌收缩作用表现出明显的“量-效关系”（见图 1-1，表 1-1）。

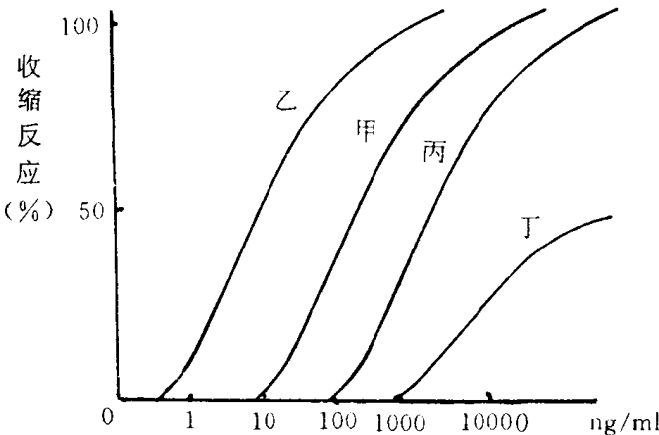


图 1-1 豚鼠回肠的剂量-反应曲线

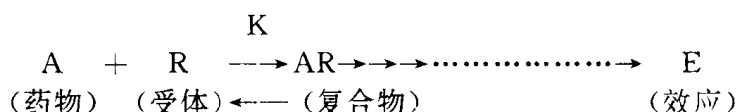
甲：甲酰胆硷；乙：乙酰胆硷；丙：丙酰胆硷；丁：丁酰胆硷；戊：戊酰胆硷

表 1-1 乙酰胆硷同系物对肠收缩作用的比较

药 名	化学结构	相对活性
甲酰胆硷	$\text{H}-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	25%
乙酰胆硷	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	100%
丙酰胆硷	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	5%
丁酰胆硷	$\text{C}_3\text{H}_7\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	0.5%
戊酰胆硷	$\text{C}_4\text{H}_9\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	0%

药物与受体结合是否都能产生效应？事实并非如此。Ariens 和 Stephenson 等对占领学说提出了若干修改，称之为“修改的占领学说”。药物与受体相互作用包括两个阶段：

- (1) 形成药物——受体复合物；
- (2) 产生药理效应；



形成复合物的条件是化学分子结构与受体的互补性，即“亲和力”（affinity）；产生药理效应的条件是“内在活性”（intrinsic activity）。Arien 与 Stephensen 的见解是药物不论是激动剂或拮抗剂（agonist 或 antagonist）与受体都有亲和力，都能产生复合物，有“内在活性”者为激动剂，无“内在活性”者为拮抗剂。

表 1-1、图 1-1 中，甲、乙、丙酰胆硷均为激动剂，甲酰胆硷与丙酰胆硷的作用强度分别为乙酰胆硷的 25% 和 5%，但在增加剂量时均可出现最大的效应，因而称之为“完全激动剂”（full agonist）。丁酰胆硷作用强度比丙酰胆硷小 10 倍，为乙酰胆硷的 0.5%，即使增加剂量也不能达到甲、乙、丙酰胆硷那种最大效应，故称之为“部分激动剂”（partial agonist）。戊酰胆硷也能与受体结合，但不产生药理效应，是拮抗剂（antagonist），具有拮抗乙酰胆硷的作用。阿托品也是乙酰胆硷拮抗剂，本身也不具明显效应，但具有减弱或取消相应激动剂的作用。例如，以阿托品存在时，乙酰胆硷需要增加 100 倍才能获得原有相同的反应。这种拮抗的程度是剂量依赖性的。加大乙酰胆硷剂量可以取消这种拮抗作用，因而称为竞争拮抗（competitive antagonist）。这一情况可以说明阿托品与乙酰胆硷是争夺同一受体。在确定特异性受体与区分受体类型中，“选择性拮抗剂”是非常有用的工具。

2. 速率学说（rate theory） 1956 年 Croxatto 和 Huidobro 等认为药物的有效性只表现在药物与受体结合的一瞬间。在这一基础上 1961 年 Patton 提出决定药物作用最重要的因素是药物分子与受体结合的速率，因之称之为药物作用的速率学说。他认为药物的效应与其占领受体的速率成比例，而与占有的多少无关，效应的产生是由于每当一个药物分子和受体相碰时产生一定量刺激，并传导到效应器的结果。对激动剂来说，结合速率与解离速率都很大，而结合速率大于解离速率；拮抗剂则结合速率快，解离速率较慢；部分激动剂则具有中等的解离速率。

3. 诱导契合学说（induced-fit theory） 前述占领学说以至受体图象（见后），他们的共同特点是把受体看成是僵硬、刻板或刚性的“锁与钥匙”的关系。随后，发现酶反应中底物可以诱导酶活性部位变构，促使底物-酶结合产生效应，从而提出了受体“诱导契合学说”，认为在药物的影响下，受体可以发生构象变化，而且被结合的受体还可影响其余受体变构（图 1-2）。

4. 能动受体学说（motile receptor theory） 近年来进一步证明受体不仅可以变构，而且还能流动，受体是生物大分子的一部分，它不仅在细胞膜表面，而且可以移动到细胞内。目前大多承认受体是蛋白质、细胞膜具有“流动镶嵌”的结构，膜的中间层是液态，膜的蛋白质与脂质在一定程度上自由运动，不是固定不变的。

用 ^{125}I - α 银环蛇毒（bungarotoxin）作为乙酰胆硷指示剂（配体），发现 11 天鸡胚乙酰胆硷受体是在细胞内。待胚胎成熟后，乙酰胆硷受体即移到膜的表面，而且与 ^{125}I - α 银环蛇毒结

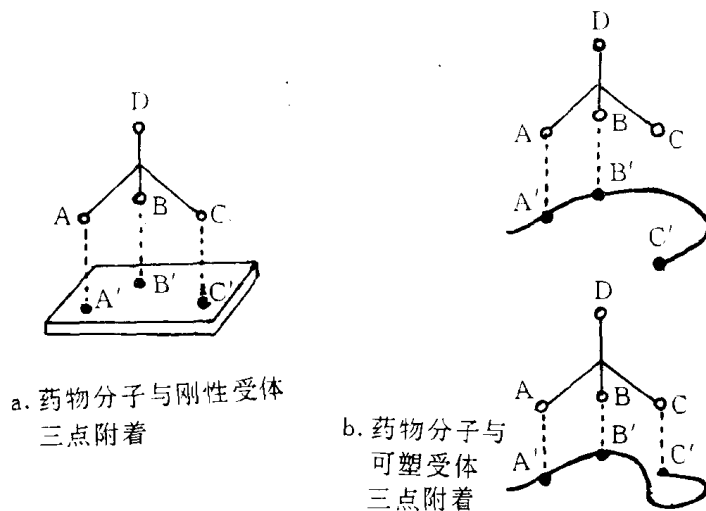
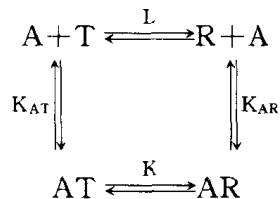


图 1-2 药物分子与受体的变构调节示意图

合的一头向外。说明该受体是在细胞内合成，然后移至膜表面。

5. 二态学说 (two-state theory) Changaux 等与 Karlin 于 1967 年分别提出受体的二态模型。他们认为：药物分子占领受体，引起构象改变，从而打开了离子通道 (ion channel)。通道具有两种状态：开放状态与关闭状态，也就是说受体构象变化也只有上述两种，因此所有药物引起的开放状态均相同，其差别在于通道开放的数量而已。在原来占领学说的计算式中有一种受体。现按二态学说，任何时候均存在两种构象的受体，它们处于动态平衡中。



式中 A 为药物，T 代表不活动的关闭受体，R 代表有活性的开放受体，L 为变构常数 (allosteric constant)。激动剂可与开放状态受体结合产生效应，并促进关闭受体 (又称为静息态受体) 转化为开放受体 (激动态受体)；拮抗剂可与静息受体结合，相反的促进激动态转变为静息态，因而表现竞争拮抗作用。

(王浴生)

第二节 激素受体的基本概念

一、什么是激素受体？

受体是一个分子，它能识别及结合激动剂或抑制剂，并转变其作用为一定的生理效应。

在激素与受体作用时，人们通常不用“激素”，而用“配体” (ligand)。因为激素一般是指天然产物。但在研究工作中，往往不是真正天然的激素，而是其类似物。

二、激素受体作用特点

1. 激素结合部位的特异性 在体内有很多激素 (配体)，又有各种各样受体，这些信号

如何相互识别，识别信号的能力称为亲和力 (affinity)。受体要接受信号，必然对激素或配体具有高的或适当的亲和力。以配体 (A 和 B) 与受体相互作用为例，A 结合为 100，B 结合为 10，表明配体 A 具有最适宜的亲和力。如图 1-3。

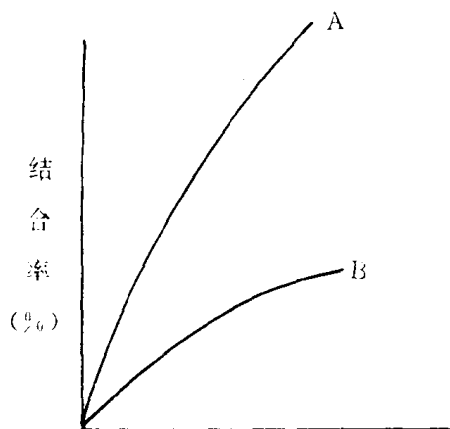
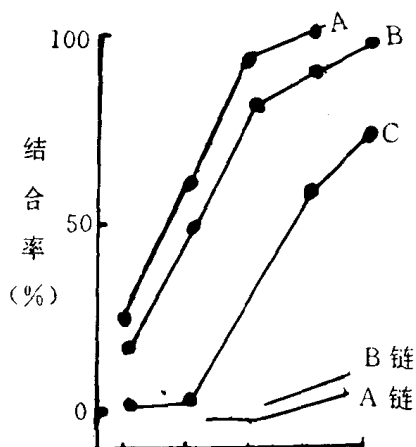


图 1-3 激素浓度



A. 猪、牛、人胰岛素；B. 鱼胰岛素；C. 豚鼠胰岛素

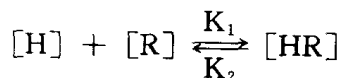
图 1-4 胰岛素浓度

激素 (或配体) 以非共价键与受体相结合，这种静电相互作用包括氢键、疏水键及范德华力 (Van Der Waals)，疏水性结合能驱动激素与受体反应。因为激素之疏水区能避开亲水环境，而与蛋白受体的疏水区寻求接触。范德华力在分子之间有精密的距离，如条件符合则此力很重要，最后可发生静电吸引。此外在激素带电荷基团和受体互补部位上，带相反电荷基团之间可形成氢键，此为有效的结合力。

激素与细胞结合部位的亲和力决定了激素与受体作用的特性。一种受体只能结合一种激素，通常使用激素及激素类似物与受体之结合反应来证明特异性。在细胞膜多肽激素受体中，胰岛素受体已被广泛地进行了研究 (图 1-4)。

激素与受体的结合经常发生协同效应。加压素受体及乙酰胆碱受体可产生正协同效应。而胰岛素、促甲状腺激素、促甲状腺激素释放因子、神经生长因子及肾上腺素能药物受体有负协同效应，这种效应往往是由于受体被占据数目增多时受体与激素之亲和力下降，激素受体复合物的解离速度增大。以胰岛素为例，现已证明可能存在两种亲和力之受体，一为高亲和力构型受体，使标记激素慢解离，低占据位置；另一为低亲和力构型，它的解离快，但具有很多占据位置。除此以外，激素对受体的亲和力可因不同的配体发生不同的影响。现已广泛地研究了鸟嘌呤核苷酸 (GTP) 对胰高血糖素及高血压素受体的影响，它促进激素与受体的解离及生物反应的变构调节，其它因素如离子浓度及 pH 亦能影响某些激素与受体的结合，其机制尚不清楚，可能是由于引起了构型的变化。

2. 激素与受体结合具有饱和效应及可逆性 激素与受体反应生成复合物，它是可饱和的，又是可逆的，即维持动态平衡。各种数学方法已被应用于分析激素与受体作用的相互关系。它可以表示为一种简单的可逆性生物分子平衡。



[H] 是自由激素浓度, [R] 为未结合受体的浓度, [HR] 是激素-受体复合物的浓度, K_1 、 K_2 分别为结合率常数及解离率常数。

$$\text{正向反应速度 (即结合速度)} \quad \frac{d[HR]}{dt} = K_1 [H] [R]$$

$$\text{逆向反应速度 (即介离速度)} \quad \frac{-d[HR]}{dt} = K_2 [HR]$$

反应平衡时

$$K_1 [H] [R] = K_2 [HR]$$

$$\frac{K_2}{K_1} = \frac{[H] [R]}{[HR]} = K_d$$

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[HR]}{[H] [R]} = K$$

K 为反应平衡常数。

生长激素、泌乳素、LH/CG 及 β -肾上腺能药等受体与激素的结合反应均为单一双分子反应。已测得乙酰胆碱与其受体之平衡常数为 $5 \times 10^5 M^{-1}$, β -肾上腺能药受体为 $5 \times 10^{10} M^{-1}$, 大多数多肽激素受体之平衡常数为 $10^8 \sim 10^{10} M^{-1}$ 。如表 1-2。

表 1-2 某些激素受体的平衡常数

激素受体	平衡常数 (M^{-1})
β -肾上腺素能药	5×10^{10}
胰高血糖素	1.5×10^9
LH/CG	$0.5 \sim 1 \times 10^{10}$
	0.6×10^{10}
生长激素	1.3×10^8
胰岛素	肝 1.2×10^9
	脂 3.3×10^9
	单核细胞 1.3×10^{11}
促甲状腺素	1.9×10^9
神经生长因子	$2 \sim 5 \times 10^{10}$

和酶与底物反应相类似, 可从受体与激素的结合反应中求出亲和力。根据 Michaelis-Menten (米-曼二氏方程):

$$V = \frac{v [S]}{K_m + [S]}$$

V 为最大反应速度, [S] 为作用物浓度, K_m 为米氏常数, v 为 [S] 不足以产生最大速度时的反应速度。

$$\text{当 } v = \frac{1}{2} \text{ 时}$$

$$\frac{V}{2} = \frac{V [S]}{K_m + [S]}$$

$$\frac{1}{2} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

$$K_m + [S] = 2[S]$$

$$\therefore K_m = S$$

K_m 值等于酶促反应速度为最大速度一半时 ($v = \frac{1}{2}V$) 的作用物浓度。激素与受体反应中，设一半受体与激素结合。根据

$$K_d = \frac{K_2}{K_1} = \frac{[H][R]}{[HR]}$$

$$[HR] = [R]$$

$$\text{则 } K_d = [H]$$

K_d 是激素与受体反应达到半饱和时所需游离激素的浓度。 K_d 值愈小，表示 $[HR]$ 的激素-受体复合物的介离愈小，即激素与受体之亲和力愈大。反之， K_d 值愈大，亲和力愈小，故 K_d 值称为亲和常数，如图 1-5。

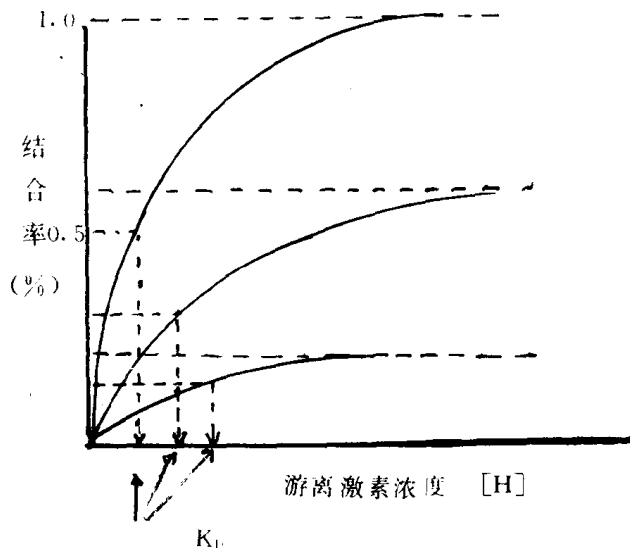


图 1-5 激素与受体的亲和力

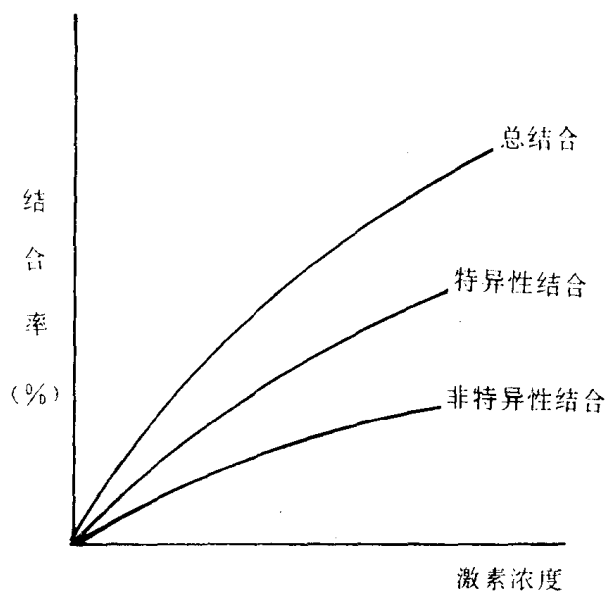


图 1-6 激素与受体的结合

3. 一定数量的结合部位 激素与受体相互作用的定量资料表明,在所有激素与受体结合的系统中至少包括两个部分。一为可饱和的“特异性”结合,另一为不能被饱和的“非特异性”结合。如图 1-6。

非特异性结合是由于细胞膜之亲和力结合部位与玻璃及塑料保温管吸附所致。在生理范围内特异激素受体部位具有一定的数目,以多肽激素为例,结合部位为 500~250 000 个/细胞。如表 1-3。

表 1-3 激素受体结合部位

激素受体	受体数 (个/细胞)
β -肾上腺素能药	土授鸡红细胞 400~600
胰高血糖素	110 000
LH/CG	6 000
生长激素	4 000
胰岛素	肝 100 000~250 000 脂 50 000

受体数目可用克分子/毫克组织(或细胞)表示,如大鼠卵巢 FSH 最大结合量为 $8.2 \times 10^{-15} \text{M/mg}$,由于一分子激素与一个受体相结合,故可求得受体数目,受体数目还可随生理状况而变。例如半成熟(10天)大白鼠卵巢 hCG 最大结合量为 $2.36 \times 10^{-15} \text{M/mg}$,而 31 天大鼠则为 $5.55 \times 10^{-15} \text{M/mg}$ 。

(陈曼玲)

第三节 受体与临床医学

受体学说的发展历史前半个多世纪和药理学关系密切,因而对临床的药物疗效与不良反应、对药物的敏感性和耐受性等可以从受体学说加以解释,从而使临床用药有所改进,并且为寻找新的更有效的药物提供线索与理论依据。近 10 多年来受体学说已渗入到疾病的认识中去,并以它来解释若干疾病现象,现已确证某些疾病与受体的异常有关,这方面研究的发展,对一些疾病的病因、诊断与治疗已带来了良好效果,并从而提出了受体病的概念。

一、受体与疾病

疾病与受体的关系有二个方面:受体性质的变异与受体数目的变化。前者指先天性受体受损或机体免疫机制缺损导致产生受体的抗体;后者指受体因各种原因发生了数目的增多或减少。

1. 先天性受体病

(1) 先天性男子女性化:这类患者性染色体为 XXY,性腺为典型的睾丸,但生来为女性表型,无男性的性特征,也不能发育男性征。这种患者的特点是睾丸对雄性激素完全不敏感,但有二种情况:一是细胞缺乏对双氢睾丸酮的高亲和力受体,另一种是细胞的双氢睾丸酮受体数目和亲和力均正常,结合的双氢睾丸酮也能转运到细胞核,但不能激活核内受体。家族性的不完全两性畸型,也是上述两种双氢睾丸酮受体不同程度异常情况的表现。

(2) 高脂蛋白血症 II 型 高脂血症患者细胞表面有低密度脂蛋白(LDL)高亲和力的受

体（有人称为结合点），由于基因缺陷导致 LDL 受体缺损，有两种情况：一种是如测定患者纤维母细胞上的结合点，在家族系中纯合子细胞上只有 10% 的结合点，亲和力仅为正常人的 一半，杂合子高脂程度较轻，细胞上结合点可有正常人的 50%；另一种情况是患者症状与纯合子没有区别，但纤维母细胞上 LDL 结合点正常，不过结合后不能内陷进入细胞内，因而不能清除 LDL。这种缺陷究竟是在结合点（受体）结构上，还是其他吞饮条件不足，尚待研究。

2. 产生受体的抗体疾病 这是由于机体免疫系统有某种根本缺陷而产生受体的自身抗体。受体抗体可分为刺激型与抑制型两种，前者系与正常的激动剂（神经递质或激素）竞争受体而激动之；后者系与正常的激动剂竞争而阻断之。

（1）重症肌无力 患者骨骼肌的乙酰胆碱受体数量较正常人低 70~90%，而 90% 患者血清中可检测到乙酰胆碱受体的抗体，其含量多少与症状的程度成正比。该抗体可与受体结合，因而降低了受体对乙酰胆碱的结合（抑制型），它还可以诱导乙酰胆碱受体的降解，使受体数目减少。产生抗体的原因，可能与胸腺病变（如胸腺炎或胸腺病）有关。

（2）糖尿病 少数有严重胰岛素抗性的患者，如黑棘皮病 B 型的糖尿病，他们血中含有胰岛素受体的抗体。临床表现为胰岛素反应很不敏感。这是由于靶组织的胰岛素受体被血清中的受体抗体所占领，于是竞争性地抑制胰岛素与受体结合（抑制型）。

（3）突眼性甲状腺肿 这种病是由于自身免疫性紊乱所引起。患者体内产生与 TSH 受体结合的 IgG 抗体，能长期刺激该抗体（又称为甲状腺兴奋性抗体，TSAb）。有人指出它可能是“长时作用甲状腺刺激物”（LATS），它与 TSH 受体结合，使甲状腺释放 T_3 或 T_4 ，从而引起突眼性甲状腺症状（刺激型）。在应用抗甲状腺药物治疗后，如果血清中的 TSAb 减少或消失，则停药后症状可持续缓解，否则停药后易于复发。

3. 受体数量改变的疾病

（1）哮喘 β_2 -受体在肺功能方面有许多重要作用，哮喘时 β -受体在数量、功能与反应性等方面均发生变化。

受体数量的变化 动物试验表明：（1）卵蛋白致敏的哮喘豚鼠肺匀浆中 α -受体的数目为对照动物的 2 倍，而 β -受体数目则低于对照组。哮喘动物肺匀浆的受体比例 $\alpha:\beta$ 为 1:12，正常动物肺匀浆则为 1:30。研究发现哮喘患者每个淋巴细胞上的 β -受体为 820 个，而正常人为 1188 个，哮喘患者白细胞 β -受体减少的同时 α -受体数目增加， α/β 在正常人为 3.8，而哮喘患者为 11.3，而且 β -受体数量减少的程度与病情的减轻和加重呈正相关。

反应性及功能的减弱 哮喘患者的 β -受体反应性降低，对 β -激动剂的反应减弱，可见到异丙肾上腺素舒张呼吸道平滑肌的作用与纤毛运动均减弱。当应用甲氧胺（也是 α -受体激动剂）后可引起哮喘症状和呼气量下降，而正常人并无此现象，因此说明哮喘患者的 β -受体功能下降，不足以拮抗 α -受体激动后的效应。

β_2 -受体抗体的形成 在部分过敏性哮喘患者的血清中可检出 β_2 -受体抗体，这可能与 β_2 受体反应性降低有关。

（2）帕金森氏综合征 这类患者纹状体内 D_2 受体数目比正常人增加 50~100%，经用 L-dopa 治疗后， D_2 受体数目可下降至正常水平；但是，患者的突触前 DA 自身受体则减少 50%。此种患者的 DA 超敏现象是由于突触后 DA 受体增多的补偿反应，这些受体属于 D_2 受体亚型。

（3）精神分裂症 精神分裂症的病因曾经有过许多假说，如 GABA 神经元退变、NA 系

统功能不足以及 DA 神经元功能亢进等。70 年代提出了精神病是由于 D_2 受体超敏的学说, 现已得到初步证实。例如苯丙胺能使病情恶化; 抑制 DA 生物合成和贮存能改善病情; 未经治疗的 I 型精神病患者, 死后检查发现纹状体、壳核或伏隔核 D_2 受体数目较正常人增加 50~200%; 目前治疗精神病的安定剂都是 DA 受体阻断剂, 而且对 I 型患者的疗效满意。

(4) 舞蹈病 这种患者的尾核、豆状核及额皮层的 DA 受体数目显著减少, 尾核、壳核及苍白球的胆碱能受体也显著减少; 豆状核的苯二氮草受体数目及亲和力均减低。

(5) 其它疾病 动物实验病理模型表明, 许多不同的病理模型中, β -受体数量均发生变化。如高血压模型大鼠心脏的 β -受体减少, 而甲亢模型中则增加; 慢性心力衰竭的豚鼠心脏 β -受体增加; 心肌缺血犬的心肌 β -受体增加。人血小板增多症者, 其血小板的 β -受体数目减少。

二、受体与临床用药

药物作用的受体学说越来越显示出它对指导临床用药上的重要性。现就提高药物疗效与安全性方面简述如下:

1. 选择药物 在许多情况下, 需要根据疾病的受体病因、受体所在部位、受体分布、受体亚型选择药物。

(1) 哮喘 前已述及哮喘是由于支气管平滑肌的 β -受体功能低下、数量减少或 α/β 受体比例失调所致。因此可以应用 β -受体激动剂 (如异丙肾上腺素) 治疗。但考虑到支气管上分布的是 β_2 -亚型, 因而选用对 β_2 -受体选择性作用较高的激动剂 (如舒喘灵) 更为适宜, 这样可避免像异丙肾上腺素所产生的心脏兴奋、心率加速等副作用 (因为异丙肾上腺素除兴奋 β_2 -受体外, 还能兴奋分布于心脏的 β_1 -受体)。同样道理, 在应用 β -受体阻断剂治疗高血压、心绞痛和心律失常时 (利用其阻断心脏上的 β_1 -受体), 如上述患者伴有支气管哮喘或有哮喘史者, 则应禁用 β -受体阻断剂 (如心得安), 因它可以阻断支气管上的 β_2 -受体, 从而诱发或加重哮喘, 甚至可因呼吸困难而致死。

(2) 老年帕金森氏病与帕金森氏综合征 老年人中枢神经系统多巴胺 (DA) 受体与乙酰胆碱受体发生变化, 前者减少或后者相对增加均可导致巴金森氏病; 患者长期、大量服用多巴胺受体阻断剂氯丙嗪, 因 DA 受体被阻断可产生帕金森氏综合征的副作用。对这两种情况在治疗药物的选择上就应有所不同。前者可选用 DA 受体激动剂或胆碱受体阻断剂; 而后者, 需选用胆碱受体阻断剂方有效。在这两类药物的选择上, 都应该考虑到该病是中枢的 DA 受体发生病变, 药物必须能进入中枢神经系统才能显效。因此, 在 DA 受体激动剂中使用 DA 是无效的, 因它不能透入中枢神经系统, 而要选用 L-dopa (它是 DA 的前体, 能透入中枢神经系统后合成 DA 而显效); 在胆碱能受体阻断剂方面, 则应选用安坦 (artane), 它能够较多的进入中枢, 其疗效比较少进入中枢的阿托品高。此外, 在应用 L-dopa 治疗帕金森氏病时, 为了减弱它的外周副作用 (如肠系膜、肾血管上也有 DA 受体分布, 这些受体被激活后可引起血管扩张), 需加用多巴胺脱羧酶抑制剂 α -甲基多巴肼, 以抑制外周多巴胺的合成。

(3) 乳腺癌 在乳腺癌的治疗中, 激素的应用是很重要的手段, 但其效果有很大差异。近 10 年来, 由于激素受体检测技术的建立, 对阐明乳腺癌的病因、预后和选择治疗方案均有重要作用。过去对晚期已不能进行手术的乳腺癌患者, 切除双侧卵巢和用各种激素治疗手段, 只能使乳腺癌缓解率维持在 20~30%。现在通过乳腺癌中雌激素受体水平的测定 (如放射受体测定法、荧光组织化学法、过氧化酶组织化学法等), 凡雌激素受体数目极少, 或不能检出的阴性患者, 采用激素治疗方案是不可取的。如果乳腺癌中雌激素受体数目较高, 呈阳性反应

者,则可采用激素进行治疗,其缓解率可达60%左右;如果同一肿瘤患者,乳腺癌中雌激素受体与孕酮激素受体检测均呈阳性,相同的激素疗法的缓解率可达80~92%。临床经验证明,激素受体阳性的乳腺癌患者,有较好的预后。

2. 机体对药物的敏感性、耐受性及成瘾性 长期、大量应用药物(受体激动剂、拮抗剂或激素)可引起受体数量的改变,即所谓向上调节或向下调节,从而使机体对药物的敏感性有所改变,出现增敏(敏化)或耐受(去敏)。

现已知道,某些药物的成瘾性可能与激动受体有关。例如吗啡类镇痛药的作用与它激动阿片受体有关,而阿片受体又分为 μ 、 K 、 δ 等亚型,其中 μ 受体被激活后除产生镇痛效应外,还可能与发生成瘾性有关。部分激动剂镇痛新作用于 K 受体,成瘾性较弱,且与吗啡无交叉耐受,依此道理去合成一些成瘾性更小的药物是有希望的。

3. 药物的不良反应 某些药物与受体相互作用,除产生药效外,还可出现不良反应,往往和它们对各种受体或各亚型受体的选择性不强有关。前已提到异丙肾上腺素与心得安(它们分别为 β -受体 β_1 及 β_2 的激动剂与拮抗剂)的不良反应。氯丙嗪在临床上常用于治疗精神分裂症,但用药后易出现帕金森氏综合征,这是由于它既能阻断边缘系统的多巴胺(DA)受体,又能阻断纹状体的DA受体,因而在治疗精神病时产生了以震颤为主的症状及刻板式的运动障碍,后者为锥体系统因向上调节产生的DA受体的增敏现象。此外,氯丙嗪对受体的选择性很低,它除了阻断DA受体外,对乙酰胆碱受体、肾上腺素受体以及5-HT受体均有阻断作用,因而在应用过程中可出现体位性低血压、鼻塞、口干、便秘、嗜睡、淡漠和反应迟钝等。

长期用药后突然停药而引起的“反跳”(撤药症状)也是一种常见的不良反应。它与药物-受体相互作用后的受体调节有密切关系。长期应用受体阻断剂,可使受体数量增多,此时对激动剂的反应性会明显升高。例如长期用 β -受体阻断剂一旦停药,心脏对儿茶酚胺(肾上腺素、去甲肾上腺素等递质)的反应性增高,可出现“反跳”现象(参看第二章第三节)。

4. 联合用药 对于作用于同一受体或不同受体或受体亚型的激动剂或拮抗剂的联合用药,需根据用药的目的进行具体分析,以判断其利弊。

(1) 激动剂与激动剂合用 一般情况下,不将激动同一受体或同一亚型的激动剂合用以增强疗效,因合用时疗效并不得到增强,有时反而减弱。

(2) 拮抗剂与激动剂合用 一般不能将激动剂与拮抗同一受体或亚型的拮抗剂合用,否则效应会互相抵消;但是,作为解毒的目的,在激动剂中毒时,可用作用于同一受体的拮抗剂以消除前者的毒性反应。如吗啡中毒时注射吗啡拮抗剂纳络酮能迅速消除呼吸抑制等中毒症状。但是纳络酮对已有吗啡成瘾者应用时,会立即出现戒断症状,应注意。有时也可以利用对受体无选择性的激动剂(如肾上腺素可激动 α 与 β -肾上腺素受体)与对某一亚型受体的拮抗剂(如酚妥拉明对 α -肾上腺素受体有阻断作用)合用,以增强疗效。如在休克患者的治疗时,可将肾上腺素与酚妥拉明合用,其目的是充分发挥肾上腺素的 β -受体效应,消除其 α -受体的兴奋作用。

(3) 拮抗剂与拮抗剂合用 如果两药作用相似,如氨基甙类抗生素与筒箭毒合用,它们都能阻断神经-肌肉接头对乙酰胆碱的作用,在合用时将会产生协同作用,导致呼吸抑制甚至于停止。

(4) 完全激动剂与部分激动剂合用 作用于同一受体的完全激动剂与部分激动剂不得合用,因部分激动剂可以抵消完全激动剂的效应。如镇痛新与吗啡合用、丙烯吗啡与吗啡合用,