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

需要全本请访问 www.ertongbook.com

他更为重要的生理功能，这可能是人们在很长时间内忽视其内分泌功能的一个原因。

（二）激素和内分泌概念的发展

激素和内分泌是内分泌学两个基本概念。激素（hormone）一词是20世纪初Starling创用的，它源于希腊文Hormoa，意思是“激活”其后的内分泌学家对该词的含义作了明确的界定：激素是指由内分泌器官产生，释放入血循环，转运到靶器官或组织发挥一定效应的微量化学物质。内分泌（endocrine）一词在经典内分泌学里也有明确的内涵：它是与外分泌(exocrine）相对而言的，用来描述激素的作用方式（释放入血而不是释放入导管内)。

机体在复杂的生命过程中依靠调节系统使各种分工不同的细胞协调地活动，以保证生命活动的正常进行。内分泌系统、神经系统和免疫系统是三个最重要的调节系统，实际上它们并不是独立地而是作为一个整体协调活动的。调节系统执行调节功能的过程实质上就是细胞一细胞间信息传递或“通讯”的过程，那么这种细胞间“通讯”的“语言”是什么呢？现已确知，除一些情况下使用电信号以外，细胞一细胞间“通讯”的主要“语言”是一些微量化学物质或称化学信使经典的激素即是此种化学信使中极为重要的一类。由于机体生命活动的复杂性，仅仅依靠经典的激素作为化学信使显然是不够的。现已发现，细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽等都是重要的化学信使。这些化学信使同经典的激素虽有一些不同之处，但都有如下特征：

1. 都作为细胞一细胞间通讯的化学信使。

2. 其功能虽各有侧重，但不外乎以下两个方面。调节机体的代谢，协调机体各器官、系统的活动以维持内环境稳定；参与细胞生长、分化、发育和凋亡的调控。

3. 都具有相同的作用模式，它们均需与靶细胞特定的受体结合方能发挥效应，而且不论是生长因子、细胞因子、神经递质、神经肽还是经典的激素，它们都可以共用相同的信号转导途径。

4. 在作用上可相互交叉，如胰岛素、生长激素属于经典的激素，但也可作为生长因子；IGF-I是典型的生长因子，但也可作为经典的激素发挥作用；肿瘤坏死因子为典型的细胞因子，但它也可发挥全身性代谢效应，此时就属于激素；神经末梢释放的去甲肾上腺素属神经递质，但肾上腺髓质释放的则为激素，生长抑素可作为激素，也可作为神经肽。

基于这些共性，目前国际上趋向于将激素的外延扩大，生长因子、细胞因子、神经肽乃至神经递质都可归入广义的激素范畴。实际上，广义的激素相当于化学信使的总称，经典激素只是其中的一类。广义的激素虽较经典激素概念有了很大的扩充，但它并没有超出Starling原始的激素含义，在一定意义上甚至可以说现在的广义激素概念只是恢复了Starling“激素”一词的本来面目。

在激素概念演化的同时，对其作用方式的认识也在不断深化。广义的激素既可以传统的内分泌方式起作用，也可以邻分泌（paracrine）、并列分泌(juxtacrine)、自分泌（autocrine）、腔分泌(solinocrine)、胞内分泌（intracrine）、神经分泌(neurocrine）和神经内分泌(neuroendocrine）的方式发挥作用。

生长因子、细胞因子等由细胞释出后可扩散至周围细胞，并与这些细胞上的受体结合

而发挥效应，这称为邻分泌（也叫旁分泌）。邻分泌过程中，分泌物不入血循环，仅在局部以高浓度起作用。并列分泌是邻分泌的一种特殊形式，分泌物不出胞，而是位于质膜上以膜锚定的形式发挥作用如 Fas 配体（Fas L，一种凋亡因子）就位于细胞膜表面，它可与靶细胞膜上的受体——Fas 蛋白结合而使靶细胞发生凋亡（apoptosis）。一些生长因子和细胞因子如 EGF、CSF-1、TNFα等合成后可以大分子前体形式嵌入质膜内，既往认为这种大分子前体只有被细胞进一步加工处理为相应的小分子生长因子时始有生物活性，但近年研究表明，锚定于质膜上的大分子生长因子前体本身也可以邻分泌方式发挥效应：它们可同与其接触的细胞表面的相应受体结合而调节后者的功能。也有研究表明，一些生长因子如 FGF 可与胞外基质成分紧密结合，这种基质固定的生长因子也可同与其接触的细胞表面的相应受体结合而发挥功能，这是并列分泌的另一种形式。总之，并列分泌是指膜锚定的或基质固定的配体与其接触的细胞相作用的一种方式。并列分泌在免疫细胞的相互作用、细胞的接触抑制、细胞一细胞黏附、胚胎诱导、胚胎分化过程中的细胞凋亡及基质一细胞相互作用等生命过程中均具有重要作用。

某些细胞分泌的化学信使可作用于细胞本身，这称为自分泌。自分泌过程中分泌物亦不被血液稀释，故其作用的浓度也很高。生长因子、细胞因子常以此种方式发挥作用。一些神经递质作用于突触前膜上的受体，也属于自分泌的范畴。腔分泌也是激素发挥作用的一种方式，如胃肠道内分泌细胞可将其产生的激素分泌入肠腔，调节其他部位肠道的活性，这种作用形式即为腔分泌。从表面上看，腔分泌与外分泌很相似，实际上二者有着本质的区别：外分泌中的活性物质多为酶类，它们一般不通过受体以影响细胞的功能，而是由导管引入效应部位发挥直接的效应，如使蛋白质、脂类等水解；而腔分泌的活性物质则是激素，它作用于靶细胞上的受体以调节靶细胞的功能。当然，目前尚不能完全除外外分泌中存在有通过受体起作用的活性物质的可能性，如存在的话则此活性物质作用的方式也属于腔分泌的范畴。肾小管等具有管道结构的部位可能也存在腔分泌。

胞内分泌的概念最先是用来描述单细胞生物的。单细胞生物除对环境中存在的化学信使产生应答外，它本身可能还产生一些活性物质以调节体内各器官的活动。这些活性物质并不出胞，直接在细胞内发挥作用，故称为胞内分泌。目前认为，多细胞生物也存在胞内分泌的现象。 1989 年，O′Malley 在研究孤儿核受体时指出，某些孤儿核受体可能也存在配体，但这些配体并非来源于胞外而是在胞液内由细胞自身合成，这就是典型的胞内分泌现象。有些亲脂性化合物本身只是载激素（apohormone），进入细胞后必须经加工处理后始能作为激素与相应的核受体结合，这也属于胞内分泌的范畴。脂类第二信使 1，4，5-三磷酸肌醇（Inositol 1，4，5，triphosphate，IP_3 ）可作用于内质网膜上的 IP_3 受体使内质网钙库释放，这是否应归入胞内分泌尚未有定论。

化学信使由神经末梢释出而发挥效应，这称为神经分泌。广义的神经分泌包括三种方式：

1. 神经递质由突触前膜分泌后作用于突触后膜，由于突触这一特殊结构的限制，神经递质一般不能作用于突触部位以外的神经细胞膜。

2. 近年也发现，某些神经元释放的神经肽类可通过自由扩散的方式作用于邻近神经

元以发挥作用，这称为神经调制（modulation），调制作用也属于神经分泌的范畴。以调制方式起作用的化学信使称为调质（modulator），调质不直接使靶细胞产生动作定位，但可以改变突触前膜递质的释放或改变突触后膜对递质的反应。

3. 下丘脑神经元合成的下丘脑神经激素由轴突输送到神经垂体（垂体后叶）再释放入血或经垂体门脉系统作用于腺垂体（垂体前叶），这种作用方式称为神经内分泌，它也是神经分泌的一种。近年也有一些学者将神经分泌和神经内分泌视为同义词。

随着认识的深入，内分泌的概念也有了一些变化。经典的内分泌概念实际上是指激素释入血循环这样一种作用方式，确切地说，它应称为血分泌(hemocrine)。血分泌连同上述诸种分泌方式均可归入广义的内分泌概念里。内分泌这一概念原本是基于同外分泌相对而提出的，故也可以说，广义的内分泌概念也恢复了内分泌的原始含义。

应该指出的是，虽然目前国际上趋向于将激素和内分泌的概念扩展，但并没有对这两个术语的含义作出明确的界定。不同学者用它们所表达的含义可能是不同的，有时是广义的概念，有时则是狭义的概念，这要根据文献的背景来确定。

（三）内分泌生理中若干观点的变化

前已述及，经典的内分泌激素只有 10 余种。随着内分泌系统的扩展，激素的种类也显著增加，现已发现的激素已有百余种。

在经典内分泌学里，内分泌细胞与激素之间是一一对应的关系，即一种内分泌细胞只产生一种激素，一种激素也只由一种内分泌细胞产生。基于这种观点，故也常常用激素来冠名内分泌细胞，如 ACTH 细胞即指腺垂体中产生 ACTH 的细胞，但新的研究成果已更新了上述观点。目前认为，一种内分泌细胞可产生几种激素而一种激素也可由不同部位的内分泌细胞产生；如胰岛 B细胞既可产生胰岛素也可产生与之拮抗的淀粉素（amylin），再比如 LH 和 FSH 是由同一种垂体细胞产生的。

一种激素由多种内分泌细胞产生的例子也很多，如不仅下丘脑神经元可产生生长抑素，甲状腺 C 细胞、胰岛 D 细胞、肠上部上皮细胞及中枢和周围神经系统的许多神经元也能产生生长抑素；再比如，小肠神经元、肠内分泌细胞、垂体神经元、肾上腺髓质和许多脑区均可产生缩胆囊素；还比如，腺垂体（垂体前叶）、脑细胞和许多免疫细胞都能产生 ACTH。这种现象有一定的临床意义：过去认为一种激素应由一个内分泌腺产生，如其他部位也产生这种激素并引起疾病则称为异位内分泌综合征，现在认为，“异位”内分泌的部位在正常时也可能产生少量激素，所谓异位内分泌综合征只是病变部位产生的激素较正常显著增多而已，故“异位”一词是不很确切的。由于此综合征常由肿瘤引起，故有人将其称为伴瘤内分泌综合征（paraneoplastic endocrine syndrome）。

过去认为一个基因只对应于一种肽类激素，这种观点目前也已修正。首先，某些肽类激素的基因可有多个启动子，不同启动子产生的转录本的大小是不一样的，这样最后的蛋白产物也就不一样；此外，某些肽类激素的初级转录本还可有“选择性剪接”的现象，这样就可产生不同蛋白产物。还有些肽类激素的初级翻译产物可裂解为几种不同的激素。

在传统内分泌学里，每一种激素都有其特定的靶器官，但现已认识到，在一些非靶器官也有激素的受体，故激素也可作用于这些“非经典的靶”。这一点具有一定的临床意义。

用雌激素拮抗剂如三苯氧胺等治疗乳腺癌，雄激素拮抗剂治疗前列腺癌即是这种理论指导的实例。

机体三个重要的调节系统——内分泌系统、神经系统和免疫系统是作为一个统一的整体而执行功能的，由此组成神经—免疫—内分泌网络。神经—免疫—内分泌网络存在的物质基础是：

1. 三个系统的细胞在合成和分泌功能上有交叉，神经、内分泌细胞可合成并释放免疫因子，神经、免疫细胞可合成并释放某些内分泌激素，免疫、内分泌细胞可合成并释放某些神经肽。

2. 三种细胞的细胞膜都发现有激素、神经肽和免疫因子（主要是细胞因子）的受体。

（四）激素作用机制的研究

激素作用机制是生命科学基本问题之一，故受到广泛的重视，有关的研究可谓日新月异。近年的成就概括起来有如下几方面：

1. 阐明了 Ras 信号途径和 JAK-STAT 信号途径；

2. 对 cAMP-PKA 和 DAG-PKC 两条信号途径调节基因转录的机制有了较明确的认识；

3. 发现了大量的脂类第二信使并对其产生和作用机制有了一定的认识；

4. 认识到信号转导是一个复杂的过程，细胞内存在众多的相互作用（cross-talk）的信号途径，组成复杂的信号网络；

5. 确定了核受体超家族调节基因转录的基本过程，并认识到核受体从本质上说是一类配体调节的转录因子；

6. 通过高分辨 NMR 和 X 射线分析阐明了一些膜受体、异三聚体 G 蛋白、Ras 蛋白及许多核受体在不同状态下的空间结构，这些研究结合定点突变技术和基因敲除（knoc kout）技术使人们对这些重要蛋白质的结构和功能的认识有了显著的提高，同时也大大增加了人们对生物大分子间相互作用过程的理解；

7. 认识到二聚化（dimerization）是一些生物大分子执行功能的普遍机制，并对一些重要分子的二聚化机制有所了解；

8. 进一步肯定了磷酸化和去磷酸化是功能分子活性调节的普遍机制。激酶催化的磷酸化和磷酸酶催化的去磷酸化间的平衡对于生命活动至关重要，有人将其综合为“阴阳”平衡学说。

二、临床内分泌学

（一）激素测定方法的进展

激素在体液中浓度很低（1nmol/L 左右），故测定困难。早年常用生物测定法。此法操作繁杂、耗时长、灵敏度低，故随着放免等方法的问世已很少采用。但生物法也有一个显著的优点——测出的是活性激素的水平，这使得它目前仍未被完全淘汰。在某些情况下如疑有变异激素分泌、鉴定重组或提取激素的活性时仍需使用生物法。

鉴于生物法的不足，很多学者致力于新测定技术的研究，各种以显色反应为基础的化

需要全本请访问 www.ertongbook.com

学法便相继诞生。类固醇激素、儿茶酚胺、甲状腺激素等都可用化学法测定。化学法较生物法要简便，但仍费时费力，灵敏度也不够高，且肽类激素一般不能用化学法检出。

20 世纪 50 年代末，很多激素已得到纯化，当时免疫学和同位素技术也有了很大发展。在这种情况下，Berson 和 Yalow 联合创立了放射免疫分析法（RIA）。RIA 将抗原一抗体反应的高度特异性和同位素的高度灵敏性有机地结合起来，它是微定量技术发展史上划时代的突破。 RIA 的出现大大推动了内分泌学的发展，使临床诊断水平大为提高。

RIA 的灵敏度虽很高，但在某些情况下仍不能满足需要，如它尚不能反映垂体侏儒症者血 GH 水平的降低，也不能反映 Graves 病中血 TSH 水平的下降。随着单抗技术的问世，人们又创立了免疫放射分析法（IRMA）。IRMA 用的是单抗，检测灵敏度大为提高，用它已可反映出 Graves 病中 TSH 的受抑状态。

RIA 和 IRMA 都有一个不足：测出的是有免疫活性的激素水平，它不一定能反映具有生物活性的激素量。此外，激素之间的免疫交叉性使测定的结果可靠性降低。放射受体分析 RRA）可有效地克服这一缺点。RRA 中的结合剂是受体而不是抗体。应该指出的是，由于激素在同受体结合时有交叉现象，也由于受体间的同源性及共分布现象，故受体制剂的选择对 RRA 至关重要。如人 GH(hGH,有催乳活性）及人 PRL(hPRL）都可和大鼠肝 GH 受体高亲和力结合，此种结合反应的是催乳活性而不是生长活性，故若用大鼠肝脏作为 hGH 的放射受体分析的受体来源，则测得的结果反映的是血 PRL 的总活性。培养的人淋巴细胞只与 hGH 结合，不与 hPRL 及动物的 GH 结合，故用培养的人淋巴细胞作为受体制剂，测出的便是血活性 GH 的水平，且特异性很高。不过，在实际的 hGH 的 RRA 中使用的受体制剂来源于中孕兔肝，因后者 GH 受体含量丰富且操作简便。中孕兔肝中 GH 受体同 hPRI 的结合很低，此种检测的特异性能满足临床需要。

RIA、IRMA 和 RRA 均属放射测定法，放射污染是其共同缺点，为克服这种不足，各种酶免法(EIA）便相继问世。EIA 种类很多，灵敏度和特异性都很高，目前已广泛应用于临床检测中，且有取代上述同位素测定的趋势。化学发光法是近年来发展起来的一种新的高灵敏度的无放射污染的检测方法，它已展示了良好的应用前景。生物法和其他方法的联合应用也显示了一定的优越性。这在甲状腺疾病的检查中经常应用。甲状腺刺激抗体和甲状腺促生长抗体即是用这种“混合生物法”测定的。

（二）内分泌疾病病因和发病机制研究的一些进展

内分泌疾病分子病因的研究近年来成果卓著，大量的单基因遗传性内分泌疾病的致病基因及分子缺陷得到阐明，复杂的多基因内分泌疾病如糖尿病等的易感基因研究也取得不少成果，此处不再一一列举。

基础内分泌学的进展使一些内分泌活动的分子机制得到阐明，这使得人们对相关疾病的病因和发病机制有了新的认识。兹举数例予以说明：

1. 多年的研究使人们对葡萄糖引起的胰岛素分泌的分子历程有了较明确的认识。葡萄糖由 B 细胞膜上的葡萄糖转运子 2(GLUT2）转运入 B 细胞内，随后被葡萄糖激酶(GK)磷酸化为 6-磷酸葡萄糖，后者进一步代谢，最后使胞内 ATP 浓度升高。ATP 可作用于 B 细胞膜上的 ATP 敏感的钾通道（K_{ATP}），使其关闭,B 细胞遂去极化，导致 L 型钙

通道开放，胞内 Ca^{2+}浓度升高，从而触发胰岛素的释放目前对 B 细胞膜上的 K_{ATP}的本质也已清楚，它是由 I 型磺脲受体（SUR_1）和一种称为 Kir6.2 的内向整流 K^+通道(也称为 BIR）共同组成。SUR_1 是一种膜受体，分子内有两个核苷酸结合褶(NBFs)。SUR_1 本身无内在的通道活性，但它可调节 Kir6.2 的活性胞外 SU 与 SUR_1 结合或 ATP 与 SUR_1 胞内区段的 NBFs 结合均可诱使 SUR_1 构象的变化，此变化可传递到 Kir6.2 并使其关闭。显然，SUR_1 和 Kir6.2 与糖代谢有密切的关系现已发现，SUR_1 基因的突变可引起婴儿持续性高胰岛素低血糖症(PHHI)。晚近有报道称 SUR_1 基因与白人的非胰岛素依赖型糖尿病(noninsulin-dependent diabetes mellitus,2 型糖尿病）关联(association)，而 Kir6.2 基因则与胰岛素敏感指数相关。 GLUT2 在胰岛素分泌过程中很重要，它与 GK 共同组成葡萄糖“感受器”。有人据此提出 2 型糖尿病发病的“葡萄糖调定点”学说，认为 GLUT2 和（或）GK 的缺陷使 B 细胞对胞外的葡萄糖敏感性降低，这样就需要比通常更高的葡萄糖浓度才可引起同等的胰岛素分泌，即 B 细胞胰岛素释放的“调定点”提高了，于是在更高的葡萄糖浓度下达成胰岛素分泌一葡萄糖浓度的平衡。该学说可解释一些现象，但其真正的价值有待检验。淀粉素(amylin)的发现也为 2 型糖尿病的发病提供了新的观点。Yanker 等认为淀粉素对 B 细胞有毒性作用，它可诱使 B 细胞凋亡和胰岛的淀粉样变而导致胰岛素分泌功能的衰竭。糖化终末产物（AGE）在糖尿病并发症中的作用深受瞩目。AGE可通过交联直接引起蛋白质的损伤并进而导致组织损害，它还可作用于 AGE受体而发挥作用。 AGE受体的作用可能是双重的，它有帮助摄取并处理 AGE 的功能，但某些细胞膜上的 AGE受体结合 AGE 后可使细胞的功能发生显著的变化，释放出某些细胞因子和生长因子，产生组织损伤及增生反应，从这个意义上说，AGE 也是一种生物活性物质、一种细胞间信使物质。虽然 AGE 的作用机制尚未完全阐明，但它与糖尿病并发症的关系是肯定的。 AGE 形成抑制剂氨基胍也已试用于糖尿病慢性并发症特别是糖尿病肾病的预防中。

2. 胞外 Ca^{2+}浓度可调节 PTH 的分泌，其分子机制长期未明。近年随着钙受体（也称感钙受体）的克隆对这一问题已逐渐清楚。钙受体属 G 蛋白偶联受体，它主要与 Gq 类 G 蛋白偶联。钙受体结合 Ca^{2+}后经 G 蛋白转导而激活磷脂酶 Cβ，通过一系列级联反应，使胞内 Ca^{2+}浓度升高，从而抑制 PTH 的分泌。钙受体基因突变可引起很多疾病如家族性低尿钙性高钙血症（FAA）、生后重症原发性甲旁亢（NSPHPT）、常染色显性甲旁减(ADH)等。Ca^{2} 受体还与甲状旁腺肿瘤有关。钙受体的发现也有治疗学的意义，现已设计出一种称为 NPS R-586 的‘钙拟似剂’(calcimimetic) ，它可模拟胞外 Ca^{2+}的作用，激活钙受体。此药已试用于甲旁亢的治疗。

3. 肥胖相关基因(OB 基因）的克隆使人们对于体脂沉积的认识大为深入。 OB 基因在脂肪细胞有高表达，其产物肥胖相关蛋白（OB 蛋白）相对分子质量约为 1.6×10^4 (16kDa) 该蛋白现已被命名为瘦素（leptin)。瘦素对脂肪沉积有负调控作用。瘦素受体也已克隆，属 I 类细胞因子受体。在啮齿类，瘦素及其受体基因的突变均可导致肥胖。目前多数学者认为人类肥胖的基本缺陷可能不在瘦素本身，而在于机体对瘦素敏感性下降，即所谓瘦素抵抗。有人提出可用重组人瘦素治疗肥胖，效果尚待观察。

内分泌疾病的自身免疫机制研究亦有不少进展，很多重要的自身抗原得到鉴定。现已清楚，胰岛 64K 抗原即谷氨酸脱羧酶（GAD），甲状腺微粒体抗原的主要成分为甲状腺过氧化物酶（TPO）。虽然目前尚未阐明自身免疫反应的详细机制，但对其中的一些环节已有一定的认识。外来抗原在内分泌组织的表达可能是发动自身免疫过程的关键步骤。最常见的外来抗原是病毒蛋白。病毒感染与 1 型糖尿病的关系已得到确认，近年也有报道称 Spumaretro 病毒与人类 Graves 病有关。病毒蛋白可能通过修饰内分泌细胞膜蛋白而触发自身免疫反应。细菌类外来抗原也已受到重视，不少研究指出人类 Graves 病与小肠耶尔森菌感染有关。外来抗原也包括一些食物蛋白成分如牛血清白蛋白（bovine serum albumin，BSA）。流行病学资料显示牛奶喂养的幼儿 1 型糖尿病发病率增加，有人还观察到一些 1 型糖尿病患者血中存在抗 BSA 抗体。

自身免疫的实质是免疫系统对自身成分耐受性的破坏。 T 细胞在胸腺内发育过程中的阴性选择对自身免疫耐受很重要，自身免疫病患者这种阴性选择可能受损。有人认为（MHC）Ⅱ类抗原在内分泌细胞的异常表达是产生自身免疫反应的原因之一，但这一论点尚未得到广泛的认同。

自身免疫引起组织损伤的效应器有多种：免疫球蛋白、补体、细胞因子、淋巴细胞均可引起组织损伤，其中具杀伤功能的 T 细胞和细胞因子的作用近年受到重视。最近，一些研究者发现，慢性淋巴细胞性甲状腺炎（桥本甲状腺炎）的免疫损伤与凋亡有关。他们指出，自身免疫反应本身并不引起细胞的死亡，但免疫过程中产生的 IL-1 可诱导甲状腺细胞表达 Fas，而正常甲状腺细胞表面含有 Fas 配体（Fas L），相邻细胞表面的 Fas 与 Fas L 结合可导致细胞凋亡。 IDDM 的胰岛内也有 B 细胞凋亡现象，但其机制尚不清楚。

（三）内分泌疾病诊断的一些进展

内分泌疾病的实验诊断近年发展很快，目前多数内分泌疾病都有了灵敏可靠的实验指标，如 FT_3、FT_4、敏感 TSH（S-TSH）等指标可灵敏地反映甲状腺功能状态。甲状腺抗体检查也有所发展， TPO-Ab 已逐渐取代微粒体抗体； TSH 受体（TR-Ab）是 Graves 病的关键性抗体，常用的 TSH 竞争法测出的是血中能与 TSH 竞争的抗体总量，它不能区分不同亚类的 TR-Ab。目前用生物法结合其他方法已能对不同性质的 TR-Ab 进行测定：能刺激 FRTL-5 细胞 cAMP 生成的为甲状腺刺激抗体（TS-Ab）；能刺激甲状腺细胞生长的为甲状腺促生长抗体，根据测定方法又可分为三类，分别称为 Fulgen 染色促进抗体、^{3}H-胸腺嘧啶掺入促进抗体、 G-6PD 促进抗体。

分子生物学技术亦已用于内分泌疾病的诊断中。单基因突变引起的内分泌疾病有多种分子生物学手段可协助诊断，但这些技术大多操作复杂且费用昂贵，因而应用受到限制。有的基因突变性疾病也有一些较简便的分子生物学诊断方法，如基因缺失性疾病可直接用 PCR 诊断，某些点突变性内分泌疾病若突变正好发生在某一限制性内切酶酶切位点处则可用并不复杂的 PCR-RFLP 法检出，如婴儿持续性高胰岛素低血糖症的 SUR1 基因有两种点突变方式，分别位于限制性内切酶 Msp I 和 Nci I 的识别位点处，这样就可先用 PCR 扩增涵盖此二位点的序列，得到的 PCR 产物分别用 Msp I 和 Nci I 消化，根据酶解产物的电泳图就可作出诊断。

内分泌疾病的影像学检查也有了很大的发展，B型超声、CT、QCT、SPECT、PET、MRI等检查大大提高了内分泌疾病临床诊断（特别是定位诊断）的水平。同位素显像技术也有了很大发展，[β-^{131}碘]-碘甲基-19-去甲胆固醇（NP-59）已用于肾上腺的显像并有取代[^{131}碘]-19-碘胆固醇的趋势，^{75}硒-6-硒甲基也已用于肾上腺显像中，[^{131}碘]-间位碘苄胍（^{131}I-MIBG）扫描对嗜铬细胞瘤的定位诊断有重要意义，^{123}I-MIBG扫描分辨率更高，近年有人用^{11}碳-羟基麻黄素作正电子发射断层扫描成功地使一些难诊性嗜铬细胞瘤获得定位。^{123}碘标记的生长抑素类似物也已用于类癌综合征的诊断，该方法还可协助医生预测病者对奥曲肽治疗的反应。

（四）内分泌疾病治疗的一些进展

内分泌疾病治疗学近年也有很多进展，这些进展主要反映在两个方面：①很多新药问世并用于临床；②给药手段更加多样、有效。

许多肽类激素类似物已被用于治疗中，这些制剂在代谢动力学和生理效应两个方面与相应的天然激素相比都有其特点，临床医生可利用这些特点来达到不同的治疗目的。如LHRH类似物同LHRH相比半衰期显著延长，作用强度也增加很多。由于只有脉冲释放的LHRH才能兴奋垂体，而持续高水平的LHRH反而对垂体LH有抑制作用（这一作用是通过受体降调节和失敏来实现的），故长半衰期强效的LHRH类似物可有力地抑制垂体促性腺激素的分泌，由此降低血性激素的水平。据报道，LHRH类似物给药2周后就可使男性睾酮降到去势水平。LHRH类似物已成功地用于性早熟和某些晚期激素依赖性肿瘤（如前列腺癌和乳癌）的治疗中。常用的LHRH类似物有：Deslorelin、Buserelin、Nafarelin、Leuprolide、Triptorelin等，这些制剂的投药方式均为每天皮下注射1次。Leuprolide和Triptorelin还有'积存型'制剂，作用时间更长，每4周给药1次即可。对于LHRH缺乏的性功能低下者则不应使用LHRH类似物，而应使用LHRH，且应间歇给药（每2h 1次）。

生长抑素类似物奥曲肽可能是应用最广的肽类激素类似物，该药不仅能抑制垂体GH的分泌，也抑制肠道和胰腺的外分泌。该药对肢端肥大症有一定治疗作用，不过它主要用来治疗某些外科疾病如急性胰腺炎、肠瘘等。该药也用于突眼的治疗。奥曲肽有抑制胰岛素分泌的作用，这一点在使用时应注意。

DDAVP为精氨酸加压素类似物，半衰期长，每日给药1～2次即可。DDAVP的抗利尿作用较精氨酸加压素增强而缩血管作用则明显减弱。

胰岛素类似物Lispro也已试用于临床。传统的正规胰岛素（RI）易形成寡聚体（二聚体和六聚体），使其吸收速度减慢，故RI应在餐前30min给药。吸收速度的限制使得RI峰浓度出现慢，峰值低，因而它对抗餐后高血糖的作用不是很强。由于其作用时间较长（6～10h），故在餐后4～5h易产生低血糖。Lispro胰岛素不易形成寡聚体故避免了RI的上述不足。Lispro是研究者们在IGF-1分子结构的启发下设计成功的。IGF-1与胰岛素同源性很高，但它却不易形成寡聚体。天然人胰岛素B链28位为Pro、29位为Lys，IGF-1则与之相反：28位为Lys、29位为Pro。于是人们尝试着将人胰岛素B链28、29位氨基酸残基对换，变成Lys B28 ProB 29的新型胰岛素（lispro），结果达到了预期的目的。

目前也已设计出可对抗淀粉素作用的淀粉素类似物，它可减轻淀粉素对胰岛素的拮抗作用，已试用于糖尿病的治疗中。

肽类激素及其类似物的给药方式也有所改进，过去习用的皮下注射给药使用很不便，现在很多激素可采用鼻喷（如降钙素、 DDAVP 等）甚至口服（如 DDAVP）的给药方式。经呼吸道的气溶给药研究也已取得进展，胰岛素的气溶给药已用于临床，取得较好效果。泵输注给药能较好地控制给药量并可模拟激素的生理分泌，如胰岛素泵输注能有效地维持机体需要的胰岛素浓度并已成为强化胰岛素治疗的常用给药方式；LHRH 泵输注能更好地模拟 LHRH 的生理性脉冲式释放。

口服降糖药也有很大发展，α-糖苷酶抑制剂阿卡波糖作为一类新的降糖药已广泛应用于临床，阿卡波糖抑制小肠上段 α-糖苷酶，延缓多糖及寡糖的消化、吸收，可降低餐后高血糖,并减轻 B 细胞的负荷及胰岛素抵抗。投以阿卡波糖数周后，小肠中、下段 α-糖苷酶被诱生，碳水化合物在整个小肠都有所吸收，此时吸收的总糖量虽较给药前相差不大（假设进餐量是相等的），但由于吸收时间延长，餐后血糖的高峰被“钝化”，故仍能发挥治疗作用，且由于进入结肠的碳水化合物显著减少使胃肠道症状明显减轻。

噻唑烷二酮（thiazolidinedione)是一类新的糖尿病治疗药物，此类药物能改善胰岛素抵抗，故被视为胰岛素增敏剂。噻唑烷二酮能增加外周组织清除葡萄糖的能力，降低肝糖输出，增加糖负荷时的肝糖摄取，故血糖下降。噻唑烷二酮的降糖作用是通过增强胰岛素的效应而实现的，故在胰岛素缺乏时噻唑烷二酮单独不能降血糖。 噻唑烷二酮对不伴有糖尿病的胰岛素抵抗性疾病也有治疗作用，它可降低血三酰甘油（甘油三酯）和自由脂肪酸的水平，它也能降低血压。噻唑烷二酮还能改善多囊卵巢综合征（ PCOS)的男性化症状。PCOS 也有明显的胰岛素抵抗，病者血胰岛素水平常显著升高，过多的胰岛素可激活卵巢细胞上的 IGF-1 受体使雄激素分泌过多，进而产生男性化症状。噻唑烷二酮能减轻胰岛素抵抗而使 PCOS病者血胰岛素水平下降，故能减少其雄激素分泌。目前对噻唑烷二酮的作用机制也有所了解，噻唑烷二酮是通过一种以前发现的孤儿受体——过氧化物酶体增生因子激活的受体 γ(PPARγ) 而起作用的。PPARγ 与维 A酸 X受体(RXR)形成异二聚体后，噻唑烷二酮可与此异二聚体结合并使之活化，从而调节某些基因的转录以增强胰岛素的效应。

噻唑烷二酮类有如下几种：曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)和匹赛格列酮(ciglitazone)、帕格列酮(pioglitazone)。曲格列酮由于其对肝脏的毒性作用，已停止应用，目前用于临床的为罗格列酮及匹格列酮。

（五）内分泌疾病临床研究的一些特点

当前内分泌疾病的临床研究出现了一些新的特点，主要如下：

1. 重视流行病学研究；
2. 目的宏大，旨在解决临床上一些重大问题如降糖治疗与糖尿病并发症的关系；
3. 多为前瞻性研究，前瞻性研究易于控制实验条件，结果可信性更高；
4. 大样本、长时间的研究，入选病例在数千以上.时间跨度数年乃至数十年；
5. 多中心协作研究，可减少主观因素的影响，使结果更加可靠。多中心协作还可克

服单一研究机构病例数不足及人力不够的缺点；

6. 随机分组；

7. 严格设立对照组，多数研究与传统治疗对照，这样既可科学评价新疗法的效果，又不损害病人的利益；

8. 设计周密，资料完整；有明确的首要疗效终点及次级疗终点；

9. 结论正确可靠；

10. 临床学家的大协作：

11. 得到政府支持及（或）与制药工业界支持。此类研究耗资大，只有政府支持或与工业界合作方可完成。

1993 年美国完成的糖尿病控制与并发症试验（DCCT）和 1998 年完成的英国前瞻性糖尿病研究（UKPDS）是目前内分泌疾病临床研究的代表

三、 展 望

近 20 多年来，由于分子生物学等相关学科的影响，内分泌学正已前所未有的速度飞速发展。在可以预见的将来，内分泌学仍将保持着这种蓬勃发展的势头。

探寻新的激素及受体是基础内分泌学研究的重要内容，这在以往是极为烦琐和困难的工作。近年来，在人类基因组计划的带动下，已涌现出一些新的技术方法，如表达序列标签（EST）等。这些技术的应用有可能在未来几年里鉴定出一些新的肽类激素及受体，此外还可能发现一些在激素的作用和调节方面发挥作用的因子。

激素作用机制的研究一直是基础内分泌学的核心任务之一。在不久的将来，这仍是内分泌学最活跃的领域。膜受体信号转导、核受体介导的转录调控作用的分子机制及不同信号通路的相互作用等可望得到进一步的揭示

内分泌代谢疾病的分子病因是近年内分泌学研究热点之一。单基因遗传内分泌代谢病的致病基因及其分子缺陷通过定位克隆等技术可望全部得到阐明。一些复杂病如糖尿病、肥胖等的遗传背景及致病基因亦有望得到认识。内分泌代谢病病理生理是临床内分泌学研究的重要内容。随着免疫学的发展，人们对自身免疫性内分泌疾病的自身免疫机制的认识必将逐渐深入。一些受到广泛重视的病理现象如胰岛素抵抗、糖尿病微血管并发症等的分子机制研究有望获得一些突破。内分泌代谢病的治疗学也将出现一些重要的进展，各种基因重组药物及激素类似物可望获得更广泛的应用；一些新的治疗药物（如效能更强的噻唑烷二酮类）将试用于临床；给药方法将更加合理、科学。

（陈家伦）

参 考 文 献

1 Becker KL. General principles of endocrinology. In: Becker KL ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995: 2—41

2 Gill GN. Principles of endocrinology. In: Bennett JC, Plum F eds. Cecil Textbook of Medicine.

需要全本请访问 www.ertongbook.com

20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996: 1176 -1185

3 Catt KJ. Molecular nechanisms of hormone action: control of target cell function by peptide and catecholamine hormones. In: Felig P. Baxter JD. Frohman LA eds. Endocrinology and metabolism. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 91—167

4 Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Annu Rev Biochem. 1994; 63:451—486

5 Gammeltoft S, Kahn CR. Hormone signaling via membrane receptors. In: DeGroot LJ ed. Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1995: 17—65

6 Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. N Engl J Med, 1993; 329:1246—1253

7 Jameson JL. Applications of molecular biology in endocrinology. In: De Groot LJ ed. Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1995:119—150

8 Volpe R. The immune system and its role in endocrine function. In: Becker KL ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1995: 1629—1641

第2章

激素作用的分子机制

生物体内物质代谢的调控、细胞生长和分化的控制以及各种正常生理功能的实现有赖于机体内细胞间的相互信息传递，这种信息传递是通过经典激素、生长因子、细胞因子、神经递质等共同完成的。生长因子、细胞因子、神经递质等与经典激素具有一定的共性，有人也将其归入广义的激素范畴。

激素的作用机制是生物学基本问题之一，受到广泛的关注。但在相当长一段时间内，由于研究手段的限制，人们对这一问题缺乏深入的认识。20世纪50年代末，Sutherland提出第二信使学说，大大加深了人们对这一问题的认识，同时也促进了该领域的研究。此后，由于分子生物学的兴起，研究方法日益先进，使得人们对该领域的认识不断深入。近10多年来，激素的作用机制作为生物学基本问题之一，受到整个生命科学界的普遍重视。由于研究的深入，激素的作用机制已不再单纯是一个内分泌学问题，它同生物化学、免疫学、细胞生物学的相关内容已紧密地联系在一起，目前已经扩展成一个极为庞大的领域。

激素作用机制的研究是目前生命科学最活跃的研究领域之一，有关的进展可谓层出不穷，认识可谓日新月异。从某种意义上可以说，目前恐怕极少有人能对该领域各个方面的研究现状和最新进展都能有深入的认识。作者虽然努力罗列各种新的进展，仍难免管中窥豹，只见一斑。

第一节　受体的分类、结构和功能

一、受体概述

人们对受体的认识已有百余年的历史，但迄今对受体还没有一个严谨的定义。概括地说，受体就是细胞膜上或细胞内能识别胞外或胞内的化学信使并与之结合且这种结合

可产生一定生物效应的生物大分子。与受体结合的化学信使称为配体或配基(ligand)。配体与受体的结合具有可逆性、可饱和性和特异性，并产生一定的效应。现已清楚，无论是经典激素还是生长因子、细胞因子、神经递质，它们都是通过特定的受体而发挥作用的。因此，要全面理解激素的作用机制，必须先对受体有所认识

不同配体同受体结合后产生的效应是不同的，能激活受体的配体称为激动剂（agonist)。传统上将激动剂分为完全激动剂（full agonist）和部分激动剂（partial agonist)两类，前者能使受体激活并达到最大效应；后者虽可激活受体但不能达到最大效应。如甲酰胆碱、乙酰胆碱、丙酰胆碱和丁酰胆碱均可激活乙酰胆碱受体，其中以乙酰胆碱的作用最强，甲酰胆碱和丙酰胆碱的作用虽较弱（分别为乙酰胆碱作用强度的25%和5%),但加大剂量后二者仍可与乙酰胆碱一样达到最大效应，故它们与乙酰胆碱一样都是完全激动剂；丁酰胆碱不仅作用强度很弱（仅为乙酰胆碱的0.5%)而且加大剂量也不能达到最大效应，故属于部分激动剂。有些配体与受体结合后并不能激活受体，但因受体被其占领而阻碍了激动剂性配体与受体的结合，故表现出抑制效应，这种配体称为受体的拮抗剂（antagonist)。

近年有人提出反向激动剂（inverse agonist ）的概念，反向激动剂与受体结合后产生与激动剂相反的效应，即具有负性效应（negative efficacy)。反向激动剂对受体表现出的实际上是抑制作用，这种抑制作用也称为负性拮抗（negative antagonism)。反向激动剂也称为负性拮抗剂(negative antagonist)，而普通的拮抗剂则属于中性拮抗剂（neutral antagonist)。

激动剂和拮抗剂都能与受体结合但产生的效应却迥然不同，有人用内在活性（intrinsic activity）来说明这一现象。内在活性是配体激活或抑制受体能力的量度，完全激动剂的内在活性为1，拮抗剂的内在活性为0，部分激动剂的内在活性介于0和1之间，反向激动剂的内在活性则小于0。

激动剂、拮抗剂和反向激动剂的作用可借助受体活化的二态模型(two-state model of receptor activation) 来理解。该模型认为，受体有两种状态：无活性的R态和有活性的R^*态。R态和R^*态之间的能障很小，可相互转变而达到平衡状态：$R \longleftrightarrow R^*$。在静息状态下（即没有配体存在时）受体主要以无活性的R态形式存在。激动剂与R^*的亲和力很高，使上述平衡右移，结果有活性的R^*态比例增加，受体乃活化。中性拮抗剂与R和R^*的亲和力相等，对平衡无影响，但因占领了受体的配体结合位点而抑制激动剂的效应。反向激动剂（即负性拮抗剂）可与R结合，结合了反向激动剂的R构像稳定，不能转变为R^*态，从而使平衡左移。因此，反向激动剂存在时受体的活性较静息状态下更低。

内分泌学中也经常出现结合位点（binding site）一词，指的是细胞膜上或胞内能与配体特异结合的成分，它们与配体的结合也表现出可逆性、可饱和性和特异性。结合位点与配体的亲和力可高可低，故有高亲和力位点和低亲和力位点之分。一般来说，高亲和力位点的结合容量较低，低亲和力位点的结合容量则较高。结合位点只强调与配体结合这一特征，而受体则不仅能同配体结合而且这种结合能产生一定的效应。故用受体放射配体结合分析所测得的结合位点只有在功能鉴定后才可称为受体，在功能鉴定以前只能算作

推定性受体(putative receptor)。

受体既可存在于细胞膜表面，也可存在于胞内。胞外亲水性配体如肽类激素、生长因子、神经递质等，其受体位于细胞膜上，称为细胞膜受体，简称膜受体（membrane receptor)。细胞代谢产生的某些信使分子并不分泌到胞外，其受体位于某些细胞器的膜上（如三磷酸肌醇由细胞产生后直接作用于内质网膜上的三磷酸肌醇受体），这些受体亦属于膜受体。胞外亲脂性配体如甾体激素、甲状腺激素、维甲酸等可自由通过细胞膜而进入细胞内，其受体位于核内或虽存在于胞质但与配体结合后需进入核内方可发挥作用（如糖皮质激素受体），这些受体称为细胞核受体，简称核受体(nuclear receptor)。

在研究激素及其受体时，传统内分泌学总是先认识激素，然后再寻找其受体。但是，从20世纪80年代末以来，随着分子生物学技术的广泛应用，人们克隆了一大批受体，这些受体在克隆时并不清楚其配体（或对应的激素）的性质，因此称为孤儿受体（orphan receptor)。核受体和膜受体（特别是G蛋白偶联受体）都存在大量的孤儿受体。孤儿受体的涌现充分说明了近年分子内分泌学的巨大成就，它将内分泌学从传统的“生理作用→激素→受体→基因”研究模式发展为“基因→受体→激素→生理作用”,使内分泌学进入所谓反向内分泌学(reverse endocrinology)时代。

孤儿受体的出现不仅对内分泌学产生了巨大的影响，亦引起了药理学家和药物学家的关注。孤儿受体可作为某些药物的分子靶（molecular target），寻找可作用于孤儿受体的药物，是当前分子药理学最活跃的研究领域之一，并形成一门新的学科：反向药理学(reverse pharmacology)。

二、膜受体

膜受体为细胞膜上的穿膜蛋白（transmembrane protein），一般由胞外域(extracellular domain)、穿膜域(transmembrane domain)和胞内域(intracellular domain)三部分组成。受体胞外域的主要功能是结合配体，它可有多个糖基化位点，其糖基化形式既可为O-联也可为N-联,但以N-联多见。胞外域有时也含有磷酸化位点、硫酸化位点及脂肪酸结合位点。有些受体（如胰岛素受体）的胞外域还含有二硫键结构。胞外域决定受体与配体的结合特异性，故不同受体的胞外域可相差很大。穿膜域与受体的固定、聚集及信号转导有关，不同受体的穿膜域具有相当高的同源性。受体穿膜域可有一个或几个穿膜片段，每个穿膜片段一般由21～25个疏水氨基酸残基组成α-螺旋结构，每个螺旋有7圈，长度约为30nm。细胞膜厚度约为8nm,故穿膜片段的α-螺旋足可横穿脂质双层。穿膜片段两端为亲水氨基酸而穿膜片段为疏水氨基酸，这有利于受体固定于膜上，避免受体从质膜上滑脱。穿膜域还参与受体的聚合，受体聚合可形成二聚体（dimer）或寡聚体（oligomer），但以二聚体多见相同受体聚合在一起，形成同二聚体（homodimer)不同受体聚合在一起，形成异二聚体(heterodimer)。受体的聚合在受体的信号转导中具有重要作用。受体的穿膜片段越少，则越易于形成二聚体，而穿膜片段多的受体则较难形成二聚体。此外，受体穿膜域也可能参与配体结合。受体胞内域的主要功能是参与信号转导。不同受体其胞内域的大小可相差很大。

为了更好地研究和理解膜受体，有必要对其分类。膜受体有多种分类方法，曾有人根据膜受体的作用是否依赖 cAMP 而将其分为二类：一类为 cAMP 依赖性膜受体，另一类为 cAMP 不依赖性膜受体。现已认识到，cAMP 信号系统只是众多信号途径中的一条，且一种膜受体可通过几种不同的途径进行信号转导，有需 cAMP 的，也有不需 cAMP 的，故上述分类方法存在着明显的不足，现在基本上已摒弃不用。

目前国际上趋向于根据受体穿膜域及信号转导的特征将其分为三大类：第一类为单穿膜片段受体（single-transmembrane segment receptor）；第二类为四穿膜片段受体（four-transmembrane segment receptor）；第三类为七穿膜片段受体（seven-transmembrane segment receptor）。每一类受体均由很多成员组成，构成所谓受体超家族（supfamily）。少数膜受体（主要是一些药物的受体）不能归入上述 3 个受体超家族，如磺脲受体（sulfonylurea receptor）含有 12 个穿膜片段，其信号转导也独具特点。这里主要讨论上述 3 个受体超家族的组成及结构特征。

（一）单穿膜片段受体超家族

本族受体的穿膜域只含有 1 个穿膜片段，因此称为单穿膜片段受体。有些受体由几个亚单位或几条多肽链组成，虽然全受体（holoreceptor）有多个穿膜片段但每个亚单位或多肽链只含有 1 个穿膜片段，这些受体也属于单穿膜片段受体。

本族受体多数成员的胞内域具有内在的酶活性，因而被称为受体酶（receptor-enzyme）或膜结合变构酶（membrane-associated allosteric enzyme）。单穿膜片段受体最常表现出酪氨酸激酶活性，有些受体则具有丝（苏）氨酸激酶、鸟苷酸环化酶、磷酸酪氨酸磷酸酶的活性。还有一些受体胞内域不具有酶活性但与某些酶偶联（主要是一些酪氨酸激酶），通过后者完成信号转导。

单穿膜片段膜受体的胞外域和胞内域都较大。不同受体胞外域差异较大，胞内域则相对保守一些。受体胞外域往往含有一些特殊结构如半胱氨酸富集区（cysteine-rich region）、免疫球蛋白（Ig）样结构、纤连蛋白Ⅲ型样组件（fibronectin type Ⅲ-like module）等。现已发现的单穿膜片段受体约有 100 余个，主要是一些生长因子、细胞因子和某些肽类激素的受体。一些血浆蛋白如低密度脂蛋白的受体虽不具有信号转导功能（晚近的研究显示此类受体亦可能参与信号转导）但因只有一个穿膜片段，故也归入在单穿膜片段受体超家族之内。表 2-1 列出了一些常见的单穿膜片段受体。

表 2-1　常见的单穿膜片段受体

酪氨酸蛋白激酶型受体家族	FGFR1，FGFR2，FGFR3，FGFR4
上皮生长因子受体亚族	血管内皮细胞生长因子受体亚族
EGFR，Neu/ErbB2，ErbB3，ErbB4	Flt1，Flk1/KDR
胰岛素受体亚族	肝细胞生长因子受体亚族
胰岛素受体，IGF-1R，IRR	HGFR，MSPR
血小板源生长因子受体亚族	神经营养因子受体因子
PDGFRα，PDGFRβ，MCSF-1R，SCFR	trkA，trkB，trkC
成纤维细胞生长因子受体亚族	Eph 受体亚族

（续表）

Eph，Eck，Elk，Eek，Erk，Cek4，Cek5	Ⅱ类细胞因子受体亚族
Axl 受体亚族	IFN-α/βR，IFN-γR，IL-10R
Axl，Eyk，Tyro3，Nyk	整合素受体
DDR 受体亚族	**鸟苷酸环化酶型受体家族**
DDR1，DDR2	质膜受体
酪氨酸激酶偶联受体家族	GC-A，GC-B
细胞因子受体家族	胞内可溶性受体
Ⅰ类细胞因子受体亚族	NO-R
生长激素受体组	**丝氨酸/苏氨酸激酶型受体家族**
GHR，PRLR，EPOR，LepR，G-CSFR，Mpl	TGFβR-Ⅰ，TGFβR-Ⅱ，ActR-Ⅰ，ActR-Ⅱ，BMPR-Ⅰ，BMPR-Ⅱ，AMHR-Ⅱ，ALK2
白细胞介素-3 受体组	**肿瘤坏死因子受体家族**
IL-3R，IL-5R，GM-CSFR	TNFR(p55)，TNFR(p75)，NGFR(p75)，Fas，CD40，CD27，CD30，OX40，4-IBB
白细胞介素-6 受体组	**蛋白酪氨酸磷酸酶型受体家族**
IL-6R，IL-11R，CNTFR，LIFR，OSMR，瘦素(leptin)受体	**血浆蛋白受体家族**
白细胞介素-2 受体组	LDLR，TFR，唾液糖蛋白受体，α_2-巨球蛋白受体，Man-6-P/IGF-IIR
IL-2R，IL-4R，IL-7R，IL-9R，IL-15R	

注：R. receptor；EGF. epidermal growth factor；IGF-Ⅰ. insulin-like growth factor-Ⅰ；IRR. insulin-related receptor；PDGF. platelet-derived growth factor；MCSF-1. macrophage colony-stimulating factor-1；SCF. stem cell factor；FGF. fibroblast growth factor；HGF. hepatocyte growth factor；MSP. macrophagestimulating protein；GH. growth hormone；PRL. prolactin；EPO. erythropoietin；G-CSF. granulocyte colony-stimulating factor；GM-CSF. granulocyte/macrophage colony-stimulating factor；CNTF. ciliary neurotrophic factor；LIF. leukemia inhibitory factor；OSM. oncostatin M；IFN. interferon；GC-A. granulate cyclase A；TGFβ. transforming growth factor β；ACT. activin；BMP. bone morphogenic protein；AMH. anti-mullerian hormone；TNF. tumor necrosis factor；NGF，nerve growth factor；LDL. low-density lipoprotein；TF. transferrin；Man-6-P. mannose-6-phosphate；IGF-Ⅱ. insulin-like growth factor-Ⅱ

根据单穿膜片段受体的结构特点及信号转导特征，可将其分为以下几个家族：

1. 酪氨酸蛋白激酶型受体家族某些单穿膜片段受体的胞内域具有酪氨酸激酶活性，它们组成酪氨酸蛋白激酶型受体(protein tyrosine kinase receptor)家族。此族受体也称为受体性酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）。

一般来说，酪氨酸蛋白激酶型受体的天然配体都是一些分子量相对较大的肽类或蛋白质类生物分子。晚近已有学者开发出此类受体的小分子激动剂，其中最成功的就是小分子胰岛素受体激动剂。小分子胰岛素受体激动剂可特异地作用于胰岛素受体并使其活化，因而具有胰岛素样活性，有人也称其为胰岛素拟似剂（insulin mimetic）。**动物实验表明，小分子胰岛素受体激动剂可明显降低糖尿病动物的血糖，且其作用不依赖于胰岛素。小分子胰岛素受体激动剂不被蛋白酶破坏，口服有效。小分子胰岛素受体激动剂目前尚未应用于临床，但其独特的作用已预示了其广阔的前景。**

根据酪氨酸蛋白激酶型受体的结构可将其分为若干亚族（图 2-1）

需要全本请访问 www.ertongbook.com