

第八章 激素

第一节 激素的特点

第二节 激素的功能

第三节 激素的分类

第四节 激素的作用机理

第五节 激素分泌的调节

第六节 激素的应用

激素： 内分泌细胞合成和分泌，通过血液循环而使靶细胞产生生理效应的一类活性物质

激素的概念是（1905）提出的。先发现了促胰液素（**secretin**），从而提出了传统内分泌的概念（**secretion**）。

植物激素

- ① 植物生长素： 吲哚乙酸，常用的为合成的
衍生物
- ② 赤霉素： 促发芽、生长、开花结实。赤霉
素衍生物有 40 多种
- ③ 细胞分裂素： 嘌呤衍生物，促分裂、分化
- ④ 脱落酸： 植物生长抑制剂，引起器官脱落
- ⑤ 乙烯： 促果实早熟

昆虫激素

内激素

返幼激素： 烯类衍生物

蜕皮激素： 固醇类

脑激素： 本质不清

外激素

烯或环氧烷类， 多为挥发性物质

由于植物激素大多不是蛋白质，
因此本章主要介绍动物激素

第一节 激素的特点

一、分泌特点

二、激素的高效性

三、分泌速度的不均一性

四、专一性和亲和性

五、激素结合蛋白和受体

一、分泌特点

1. 内分泌（**endocrine**）

激素从产生细胞合成后，通过血液运送到靶细胞而发挥作用

2. 旁分泌（**paracrine**）

部分细胞分泌的激素，通过扩散作用于邻近其它细胞

3. 自分泌（**autocrine**）

细胞分泌的激素对自身或同类细胞发生作用

4. 细胞内自分泌 (**internal autocrine**)

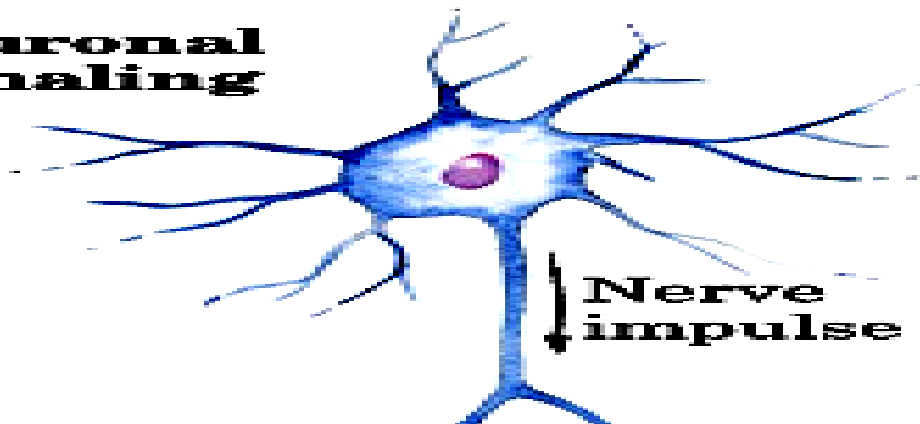
一些激素分子中没有信号肽，在细胞内合成

后作用与细胞本身

5. 外激素

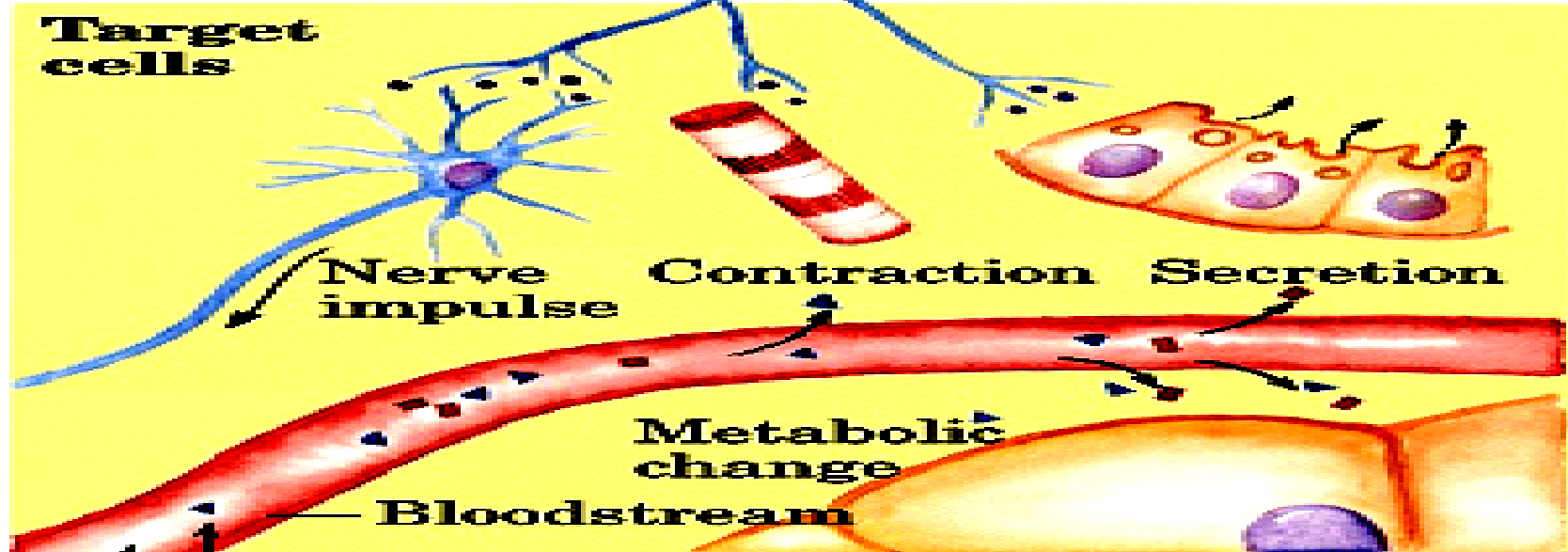
从体内分泌或排出的激素（物质），通过空气或水传播到远方，引起同种动物的行为和

Neuronal signaling



Nerve impulse

Target cells



Nerve impulse

Contraction

Secretion

Metabolic change

Bloodstream

Endocrine signaling



二、激素的高效性

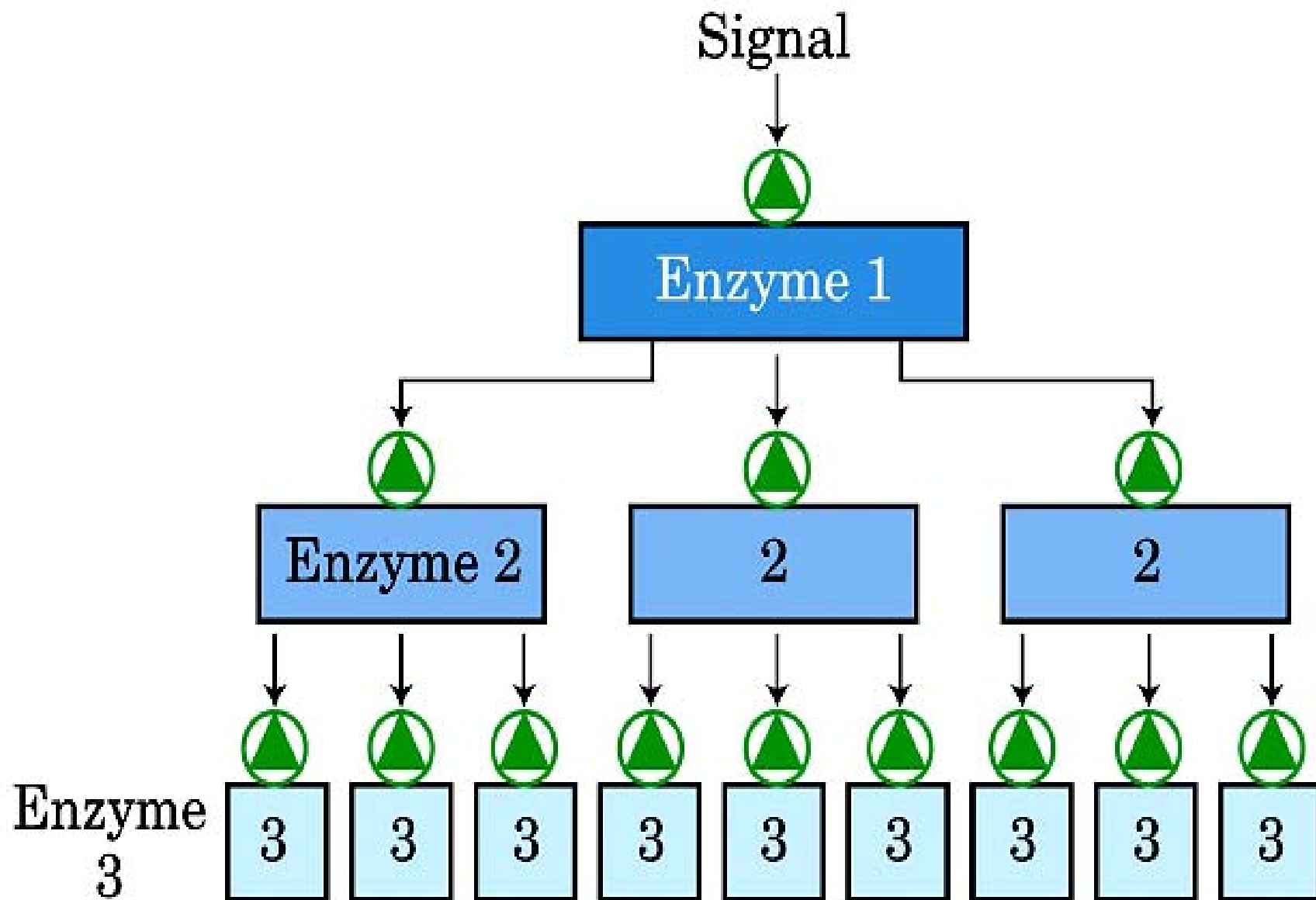
很低浓度即可发挥作用，通常在 10^{-2}

$\sim 10^{-6}$ g/ml 即可发挥正常生理效应。类固醇

激素一般为 10^{-8} g/ml，PG(前列腺素) 10^{-9}

g/ml，某些激素浓度在低于生物/生化测浓

度下也可启动反应的进行。



三、分泌速度的不均一性

激素水平受分泌和失活速率的控制。

有的激素分泌呈现周期性，昼夜节律性；

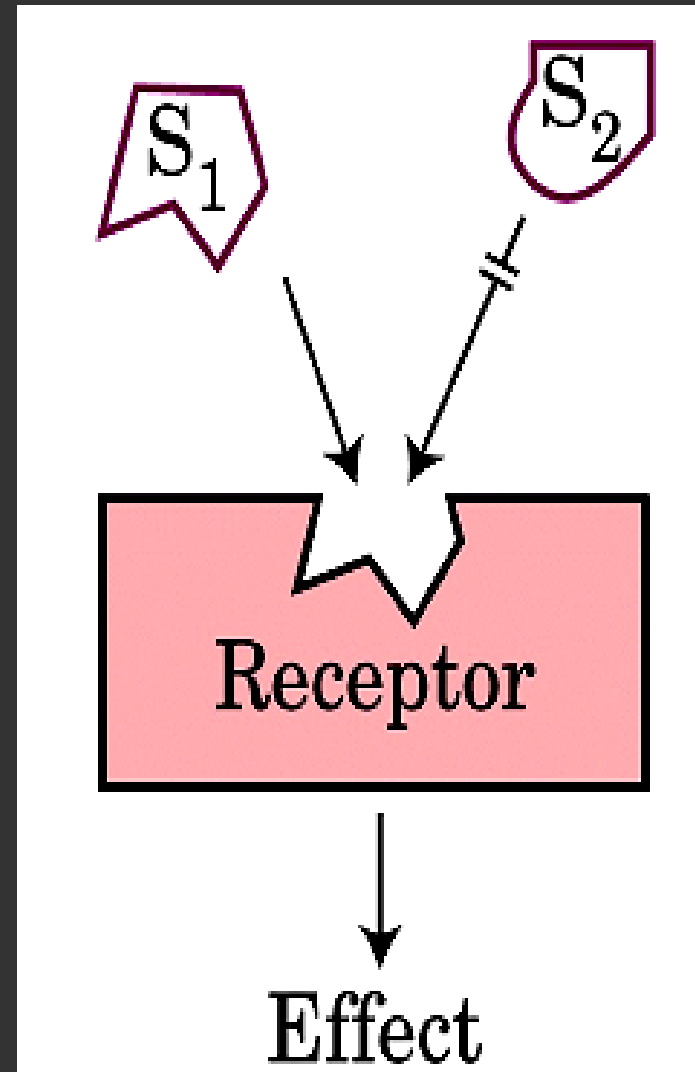
有的是脉冲分泌。这些因素在设计分析

方法时应充分考虑

四、专一性和亲和性

激素对靶组织和靶器官具专一性。但有的专一性很低。

如睾酮，除刺激副性器官的发育和维持第二性征外，还以刺激各种组织的生物合成（如蛋白质的合成）



五、激素结合蛋白和受体

激素活性的发挥需与受体结合，受体分细胞膜受体和胞内受体

激素活性的保持和灭活速度与激素结合蛋白质相关，现已发现相当多的激素均有自己的结合蛋白（如 E2、T、GH、IGF 均有自己的结合蛋白）

受体可分成四大类

- ❖ 离子通道类受体
- ❖ G 蛋白偶联的受体
- ❖ 与酶缔合的单跨膜受体
- ❖ 核受体

另外，还有大量（150 个以上）孤儿
（独）受体（orphan receptor, OR）

第二节 激素的功能

一、调节体液和物质代谢

二、调节机体与环境的相对平衡

三、调节生长发育、衰老及死亡

四、调节生殖的功能

1. 调节消化道运动和消化腺分泌

如胃泌素，缩胆囊肽（**CCK**），肠促胰液肽等，均可控制胃肠运动和唾液腺以外的消化腺分泌

2. 控制能量产生或贮存

参与物质的贮存、动员、转换和利用。

主要有 6 种，即胰岛素、胰高血糖素、

肾上腺素、生长素、甲状腺素和皮质醇

3. 控制胞外液的组成和容量

主要有七种：

促肾上腺皮质激素、抗利尿素（ADH）、
皮质醇（F）、醛固酮、降钙素、甲状旁
腺素和血管紧张素（肽）

二、调节机体与环境的相对平衡

通过神经体液调节，由一系列激素共同作用，对外环境变化进行适应性调节。如应急反应

三、调节生长发育、衰老及死亡

生长发育的研究表明，生长期中 **GH** 远高于成年，性成熟前后类**固醇激素**差异很大，某些**激素与衰老和死亡**有关。

如核因子 **Y** (**nuclear factor Y, NF-Y**; 也称 **CCAAT box binding factor, CBF**) 使细胞不能进入 **S** 期，从而使细胞衰老。

四、调节生殖的功能

激素与生殖密切相关。从配子的产生，发育、成熟，妊娠的识别（如 oTP-1、bTP-1，）、建立和维持，乃至分娩和泌乳均在激素的调控下完成，从而保证了物种的繁衍。

如 PG、E2、P4、FSH（卵泡的发育）、LH（卵论成熟和排卵）

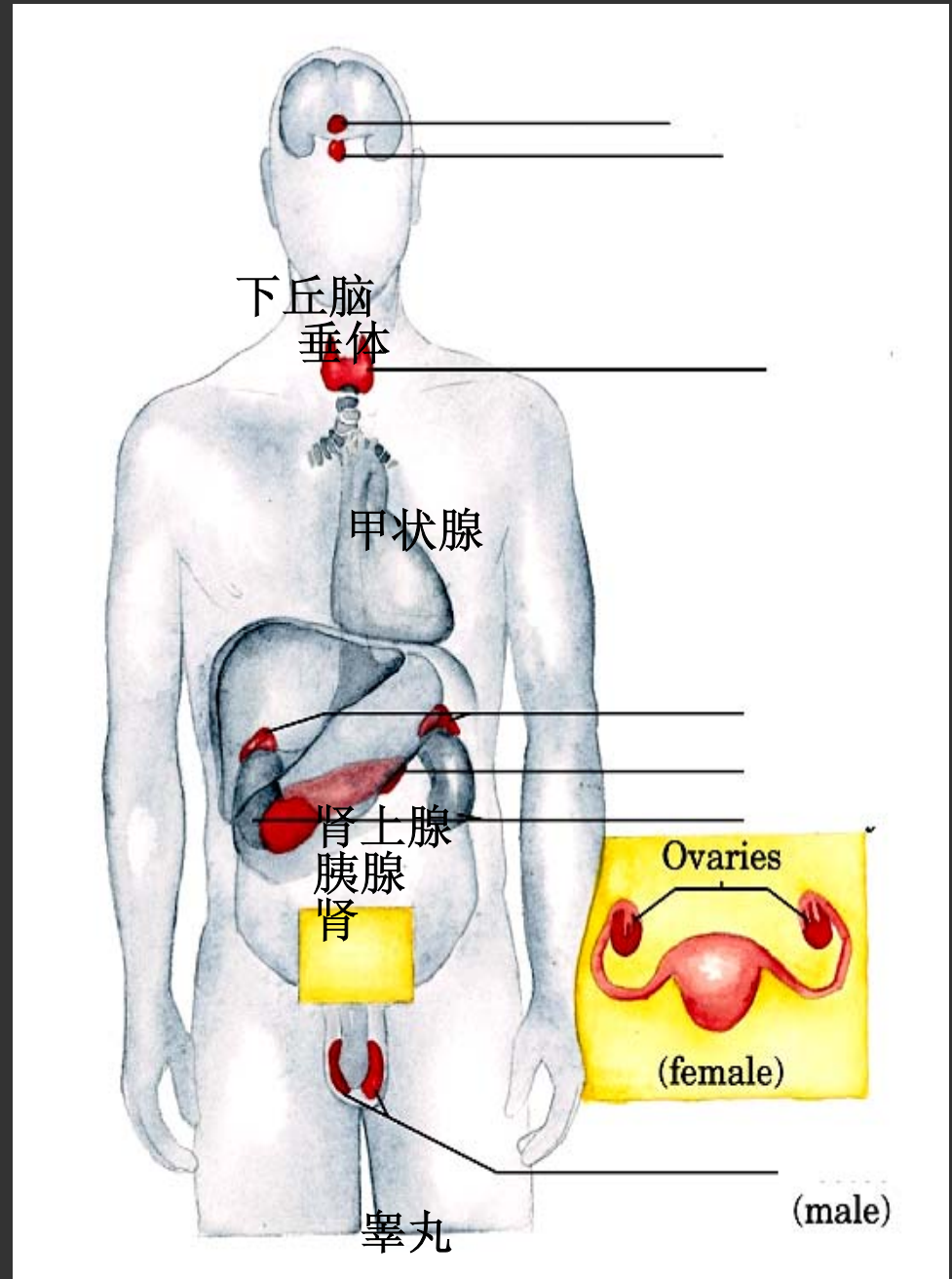
第三节 激素的分类

一、据来源分类

二、据化学本质分类

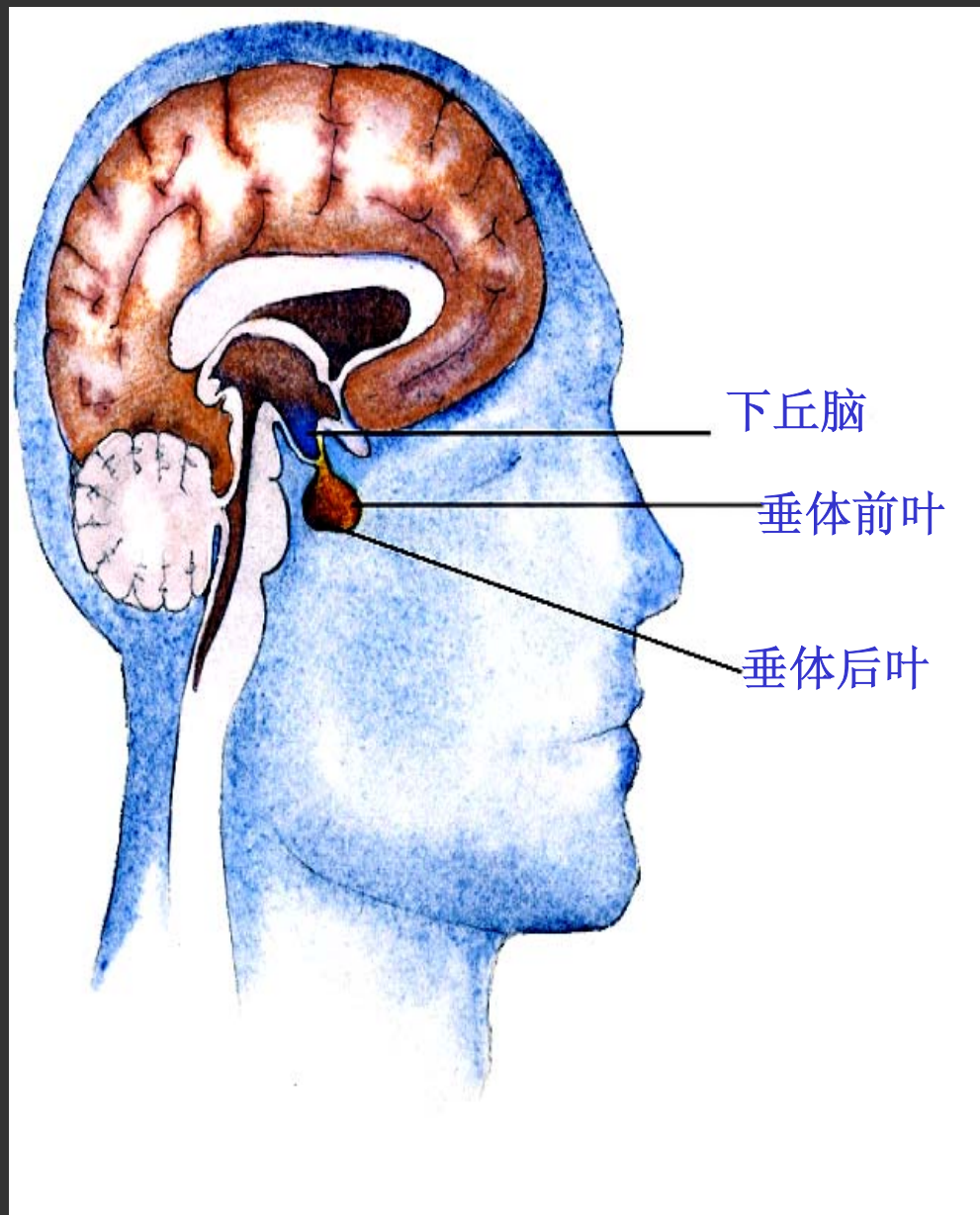
一、据来源分类

根据合成分泌器官和部位可分为
12类



1. 下丘脑激素

(1) 丘脑促腺垂体激素
(10种, 促激素)



调节下丘脑激素分泌的神经递质

激 素	促进其分泌的神经递质	抑制其分泌的神经递质
促甲状腺激素释放激素	去甲肾上腺素	5-羟色胺
促肾上腺皮质激素释放激素	乙酰胆碱 5-羟色胺	多巴胺
促性腺激素释放激素 (GnRH)	去甲肾上腺素 (人, 狒狒) 去甲肾上腺素	5-羟色胺
生长素释放激素	乙酰胆碱 去甲肾上腺素 5-羟色胺 多巴胺	不明
催乳素释放激素	乙酰胆碱 5-羟色胺	不明
催乳素抑制激素	多巴胺 去甲肾上腺素	不明

促肾上腺皮质激素释放激素	(CRH)
促甲状腺激素释放激素	(TRH)
生长激素释放激素	(GHRH)
生长激素抑制激素	(GHIH)
促乳激素释放激素	(PRH)
促乳激素抑制激素	(PIRH)
促黑激素释放激素	(MRH)
促黑激素抑制激素	(MRIH)
促黄体生成激素释放激素	(LHRH)
促黄体生成激素抑制激素	(LHIH)
促卵泡激素释放激素	(FSHRH)
LHRH 和 FSHRH 统称为促性腺激素	(GnRH)

(2) 下丘脑 — 神经垂体激素

(垂体前叶)

抗利尿素 (ADH)、催产素 (OT)

(3) 下丘脑神经肽

P 物质、神经降压肽 (NT)

2. 腺垂体激素

肽类: 促肾上腺激素 (ACTH)、脂肪酸释放激素 (LPH)、促黑激素 (MSH)

蛋白类: 生长激素 (GH), 催乳素 (PRL, Prolactin)

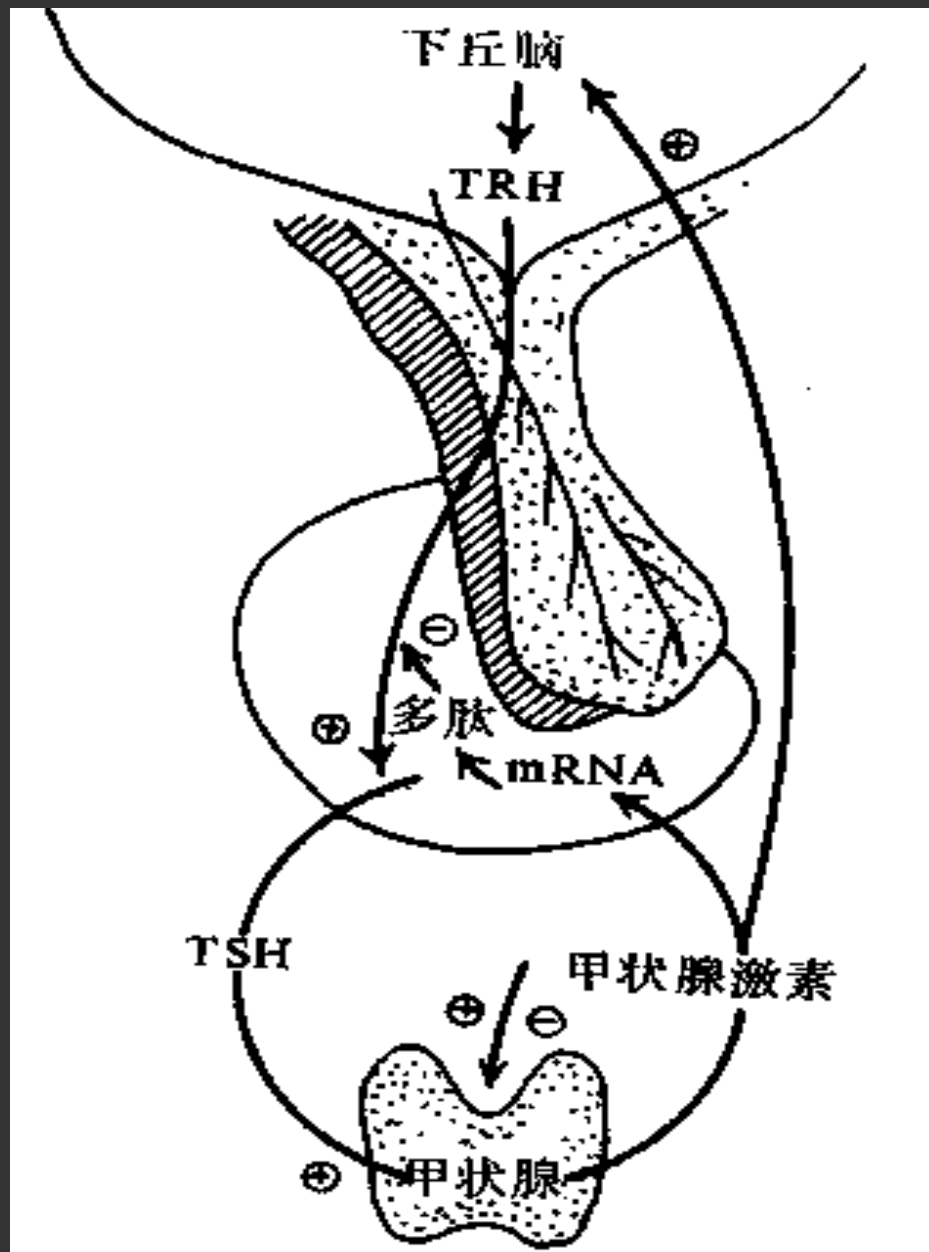
糖蛋白类: 促黄体激素 (LH), 促卵泡激素 (FSH)

3. 甲状腺素

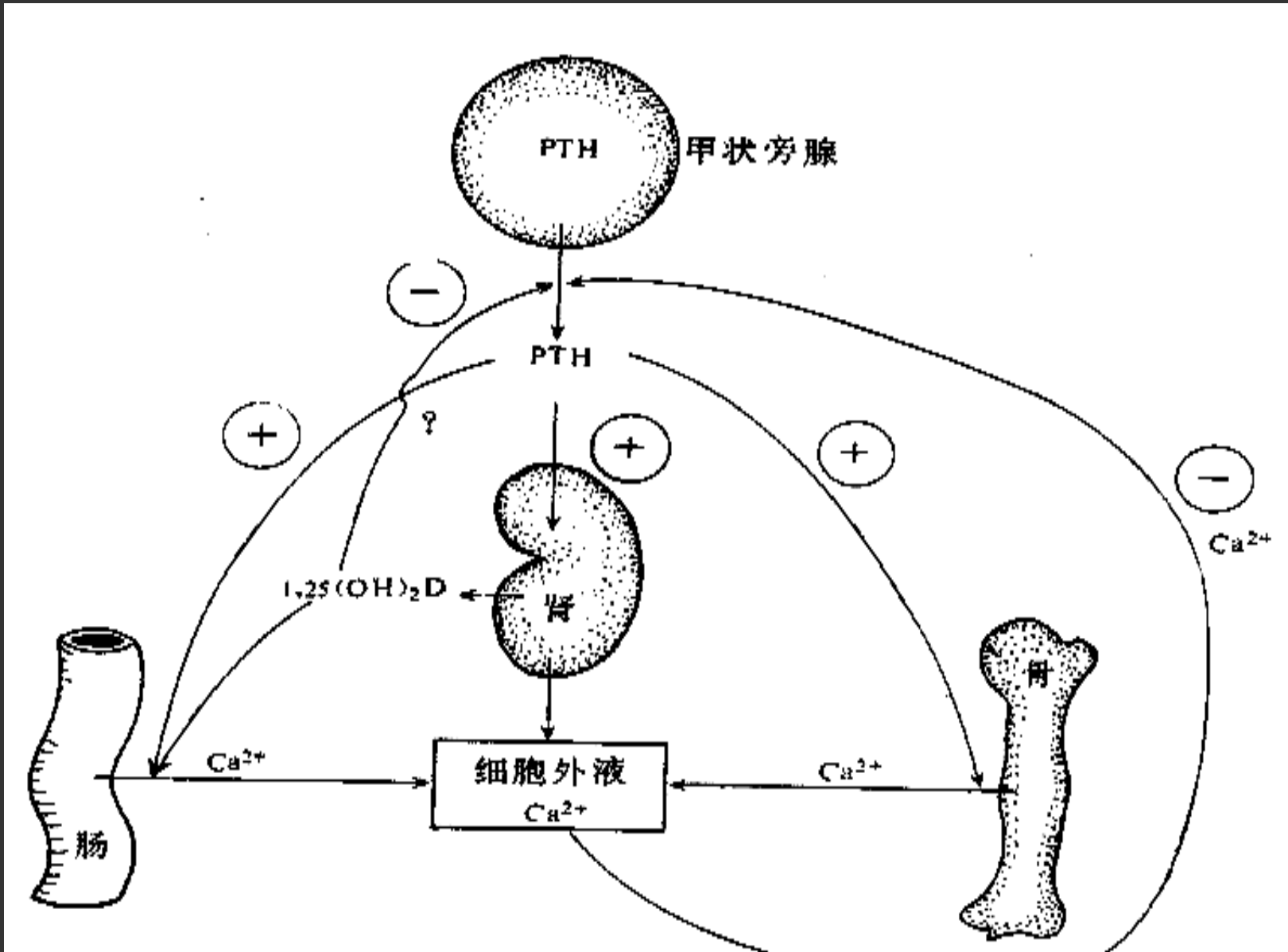
甲状腺素 (T4)

三碘甲状腺原氨酸(T3)

降钙素 (CT)



4. 甲状旁腺素 (PTH)



5. 肾上腺素

髓质： 肾上腺素，去甲肾上腺素，多巴胺（儿茶酚）

皮质： 糖皮质激素，醛固酮

6. 性腺激素

睪丸： 睪酮（**T**）、二氫睪酮（**DHT**）

卵巢： 雌激素（**E2**）

黃體： 孕酮（**P4**）

7. 胎盘激素

绒毛膜促性腺激素 (HCG)

孕酮 (P4)

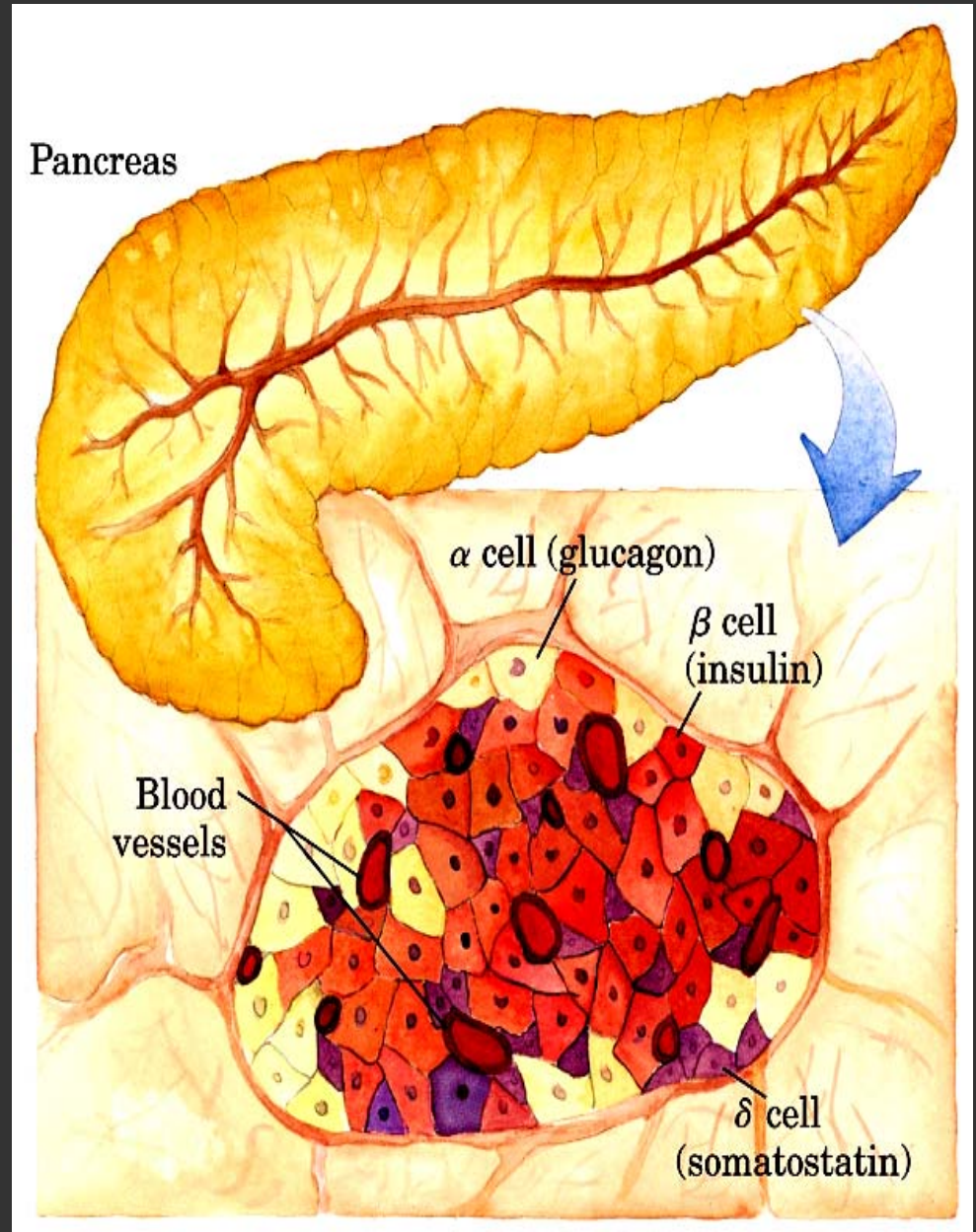
胎盘促乳素 (placenta lactogen, PL)

8. 胰岛激素

α -细胞：胰高血糖素

β -细胞：胰岛素

γ -细胞：促生长激素
抑制素



9. 胸腺激素

调整免疫功能，老年免疫紊乱，自身免疫，
诱导末端脱氧酰基转移酶

胸腺素 **F5** : 12 种主要成分、20 多种次要成分

胸腺素 **a 1** : 从 **F5** 中分离到

胸腺素 $\beta_{3、4、7}$: 从 **F5** 中分离到

胸腺生成素 I, II: Goldstein 1975 年分离

血清胸腺因子: 具胸腺素活性, 从猪血清
中分离

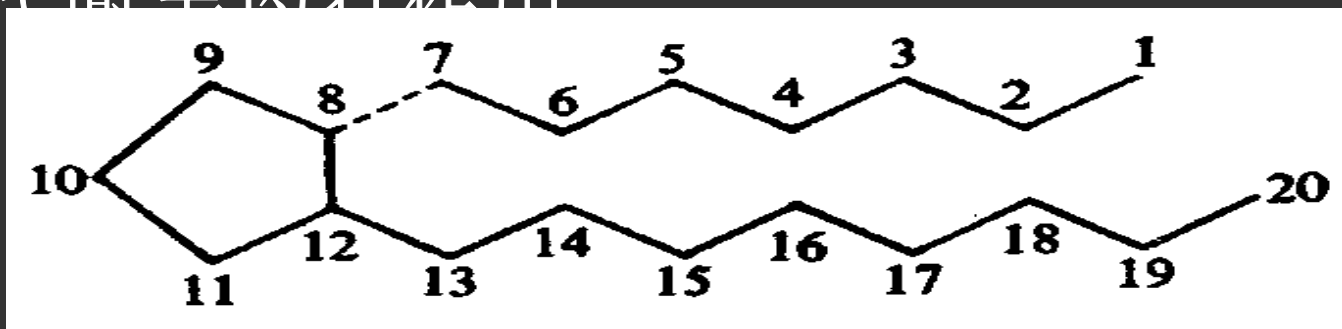
泛素: Ubiquitin, Goldstein 从胸腺得到,
但现已知分布广泛。

胸腺体液因子 (THF)

胸腺降钙因子 T1, T2

10. 前列腺素 (prostaglandin, PG)

前列腺酸的衍生物，脂肪酸激素，可分若干型，其中 **PGA、PGB、PGE、PGF、PGI** 最重要，对雄、雌性生殖系统（如 $\text{PGF}_2\alpha$ ）有溶黄体作用；心血管收缩与休克；血小板、呼吸、胃肠系统、神经系统、皮肤炎症以及与癌、内分泌代谢等均起作用。



11. 消化道激素

胃泌素

促胰液素

缩胆囊肽 (CCK)

抑胃多肽 (GIP)

12. 外激素

皮肤、唾液、排泄物等传播，

如昆虫性诱素

二、据化学本质分类

1. 含 N 激素

2. 类固醇激素

3. 脂肪酸类激素

1. 含 N 激素

胺类： 儿茶酚、 肾上腺素、 去甲肾上腺素、
多巴胺

• **氨基酸衍生物：** 甲状腺素 (T₄)、 三碘甲状
腺氨基酸 (T₃)

• **肽类：** 抗利尿素 (ADH)、 催产素 (OT)、
促黑素 (MSH)

蛋白类： 胰岛素、 GH、 PL、 ACTH、
CRH、 CCK 等

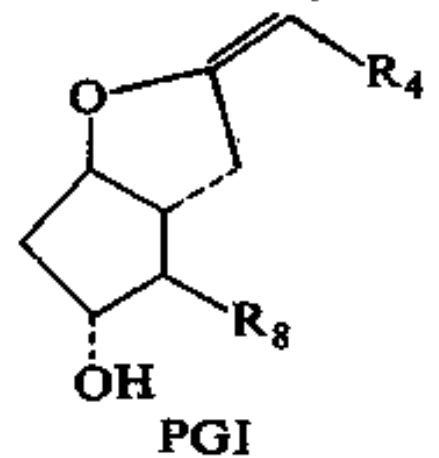
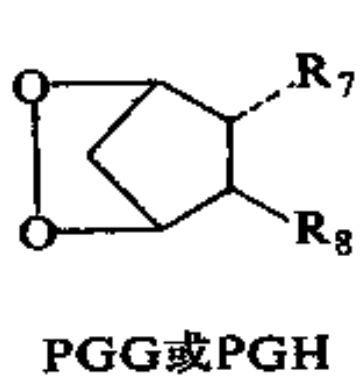
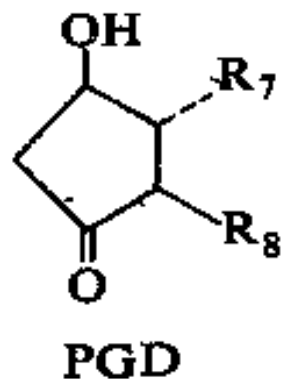
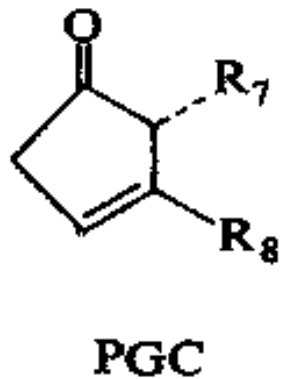
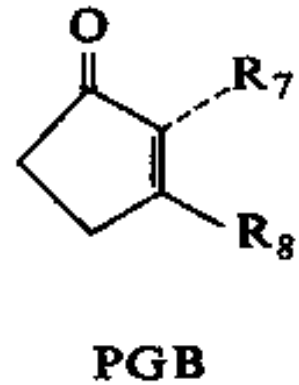
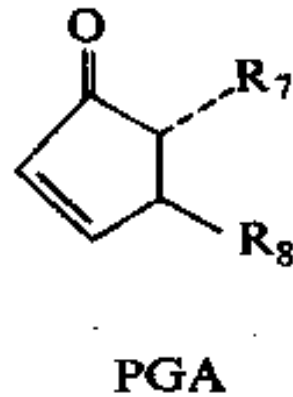
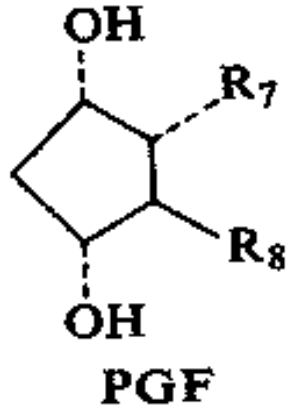
• **糖蛋白类：** FSH、 LH、 HCG、 TSH、 PMSG

2. 类固醇激素

E2、P4、T、F（肾上腺皮质激素）

3. 脂肪酸类激素

前列腺素 (PG)



第四节 激素的作用机理

一、激素受体

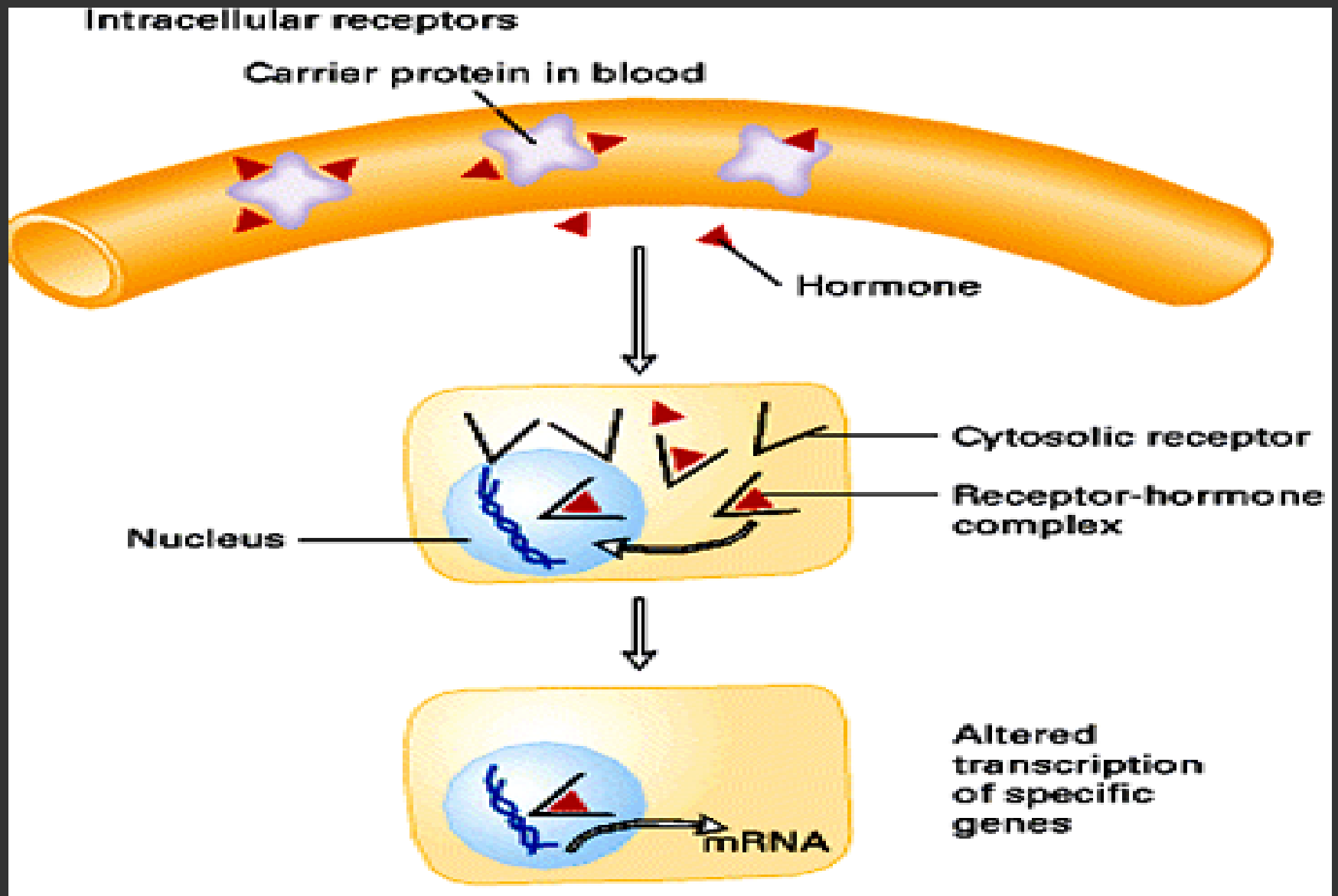
二、激素的作用机理模式

一、激素受体

激素循环于血液中，尽管可以与任何细胞接触，但它只能被靶细胞捕获，这是因为靶组织有识别不同激素的受体。激素受体可分为胞内受体和细胞膜受体。

通常类固醇受体在细胞质中，甲状腺素受体在细胞核内，而肽类、蛋白类和神经递质类激素的受体在细胞膜上。

1. 细胞内受体

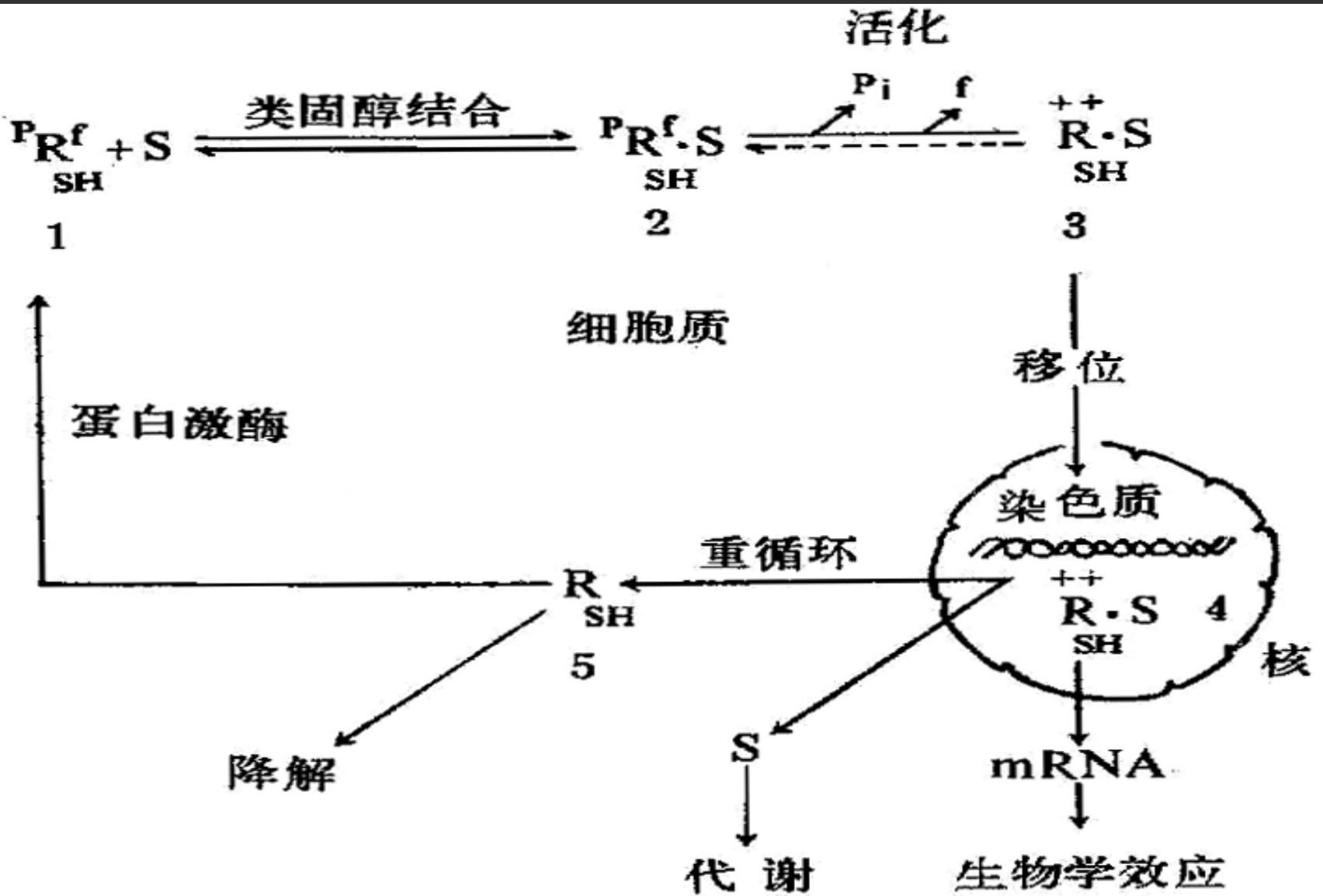


类固醇类激素: 为脂溶性的小分子化合物, 能穿过细胞膜.

故类固醇激素在细胞内均一分布. 生理剂量的 **H3 雌二醇** 注射鼠后, 该激素**选择性地浓**积在生殖器官中。

因为靶组织中含有与激素亲和力很高的受体 ($K_d = 10^{-9} \sim 10^{-10} \text{ Mol/L}$).

类固醇激素的生物学效应

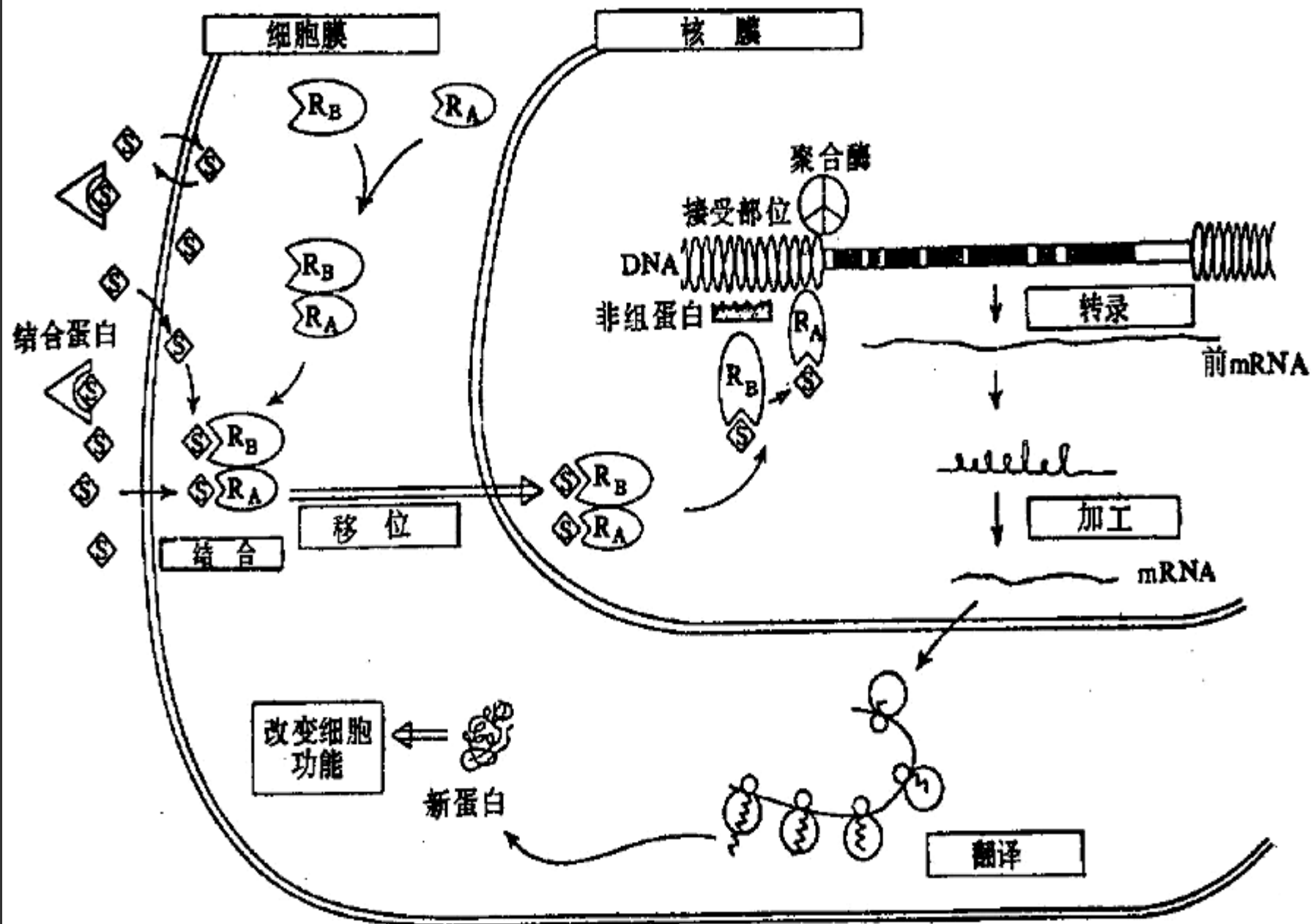


除孕酮外，其它类固醇激素的受体都是均一的亚基，而孕酮则由两个不同亚基等量组合成多聚体。如鸡输卵管孕酮受体。

鸡输卵管孕酮受体为 6S 和 8S 两种，A 亚基分子量79,000，B 亚基为 108,000。

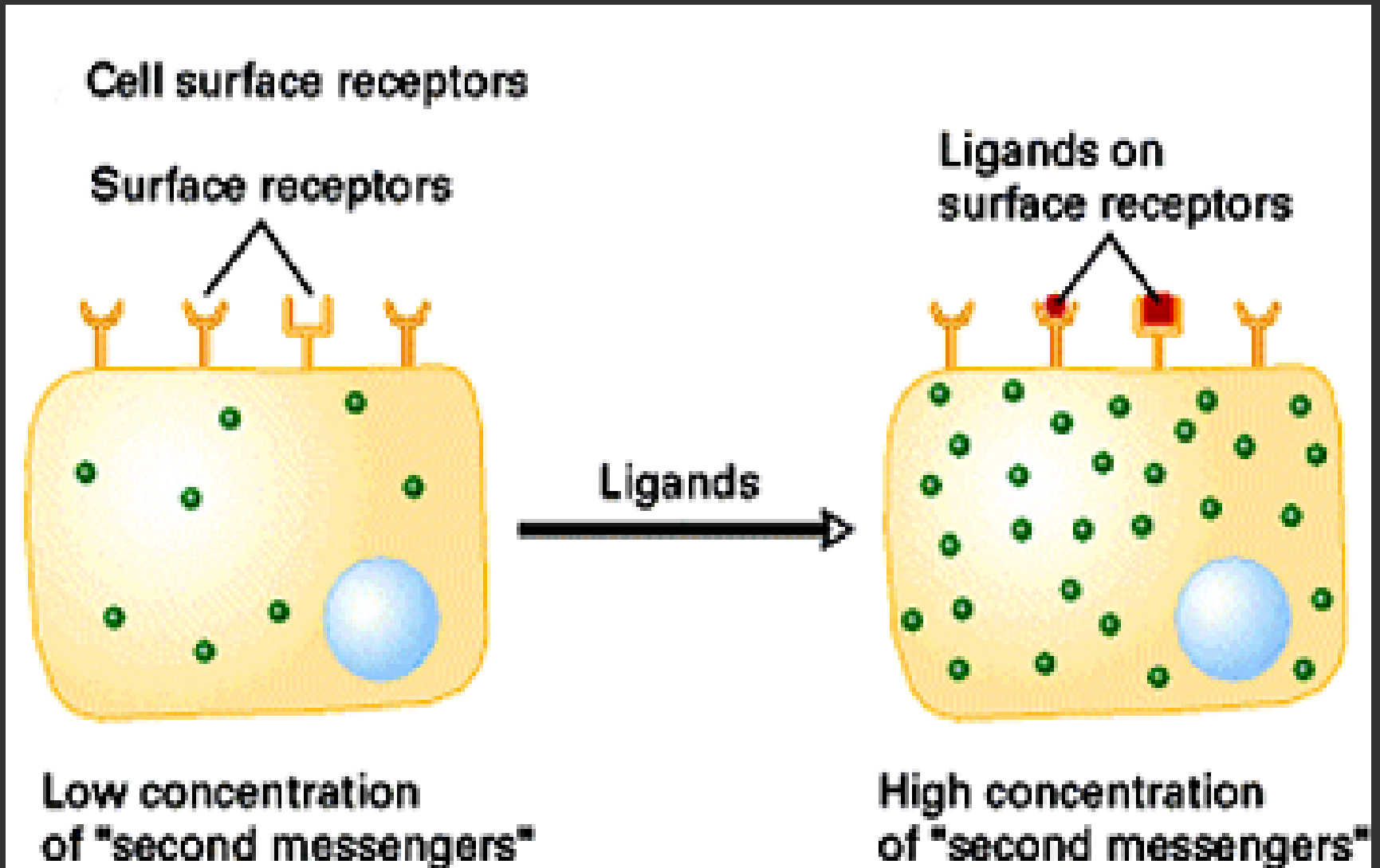
A 亚基与裸 DNA 结合，**B 亚基**与染色质的非组蛋白结合。**单独 A 亚基**可促进转录，而浓度需比二聚体高 **10-15 倍**，**B 亚基**不能单独促进转录。

每个细胞有类固醇受体 **1.5-2 万个**，只需 **1000-3000 个受体复合物**与 DNA 结合便可出现**生理效应**，受体可以再循环。



甲状腺素：也是脂溶性的，易通过细胞膜，甲状腺素可能不需细胞质受体，而直接与核中受体结合，该受体是一种与双链 DNA 高度亲和的蛋白质。在此过程中是否还有其它蛋白质参与
现尚未知

2. 细胞膜受体



肽类及其它含 **N 激素** 同类固醇不一样，基本不进入细胞，通过细胞膜受体发挥作用，激素与膜受体的结合是特异的、可逆的， 37°C 即可达到结合稳态。

生理效应相似的激素，可以作用于同一膜受体如（胰岛素和 IGF、LH 和 HCG），但多数激素作用于各自的特异受体。

一个细胞含 **2-10** 万个膜受体，**1-5%** 受体与激素结合即可出现生理效应；**20-25%** 结合即可达到最大。

一种细胞膜受体的数目不是固定不变的，受激素浓度和细胞代谢的影响，使受体数增加的称增加调节（UP regulation），使受体数下降的称下降调节（down regulation）。

细胞膜受体间可产生协同效应，即部分受体与激素结合后，可影响邻近受体与激素的亲合力，这种作用称协同作用。

使亲合力 \uparrow 称正协同作用，使亲合力 \downarrow 称负协同作用。

当细胞膜受体数目↓，或激素亲和力

↓同时并存时，即发生对内、外源激素不敏感和生理最大效应↓的现象，这种现象称为激素对抗。

激素的作用只能是短暂的，过量或持续刺激会产生不良影响，也易产生激素对抗，机体必须迅速终止激素的作用，即激素-受体复合物的灭活、隔离和再循环。灭活的方法是内化作用(**internalization**) .

细胞膜受体可分为三大类

(1) G 蛋白偶联的受体

(2) 离子通道受体

(3) 某些生长因子受体

(1) G 蛋白偶联的受体

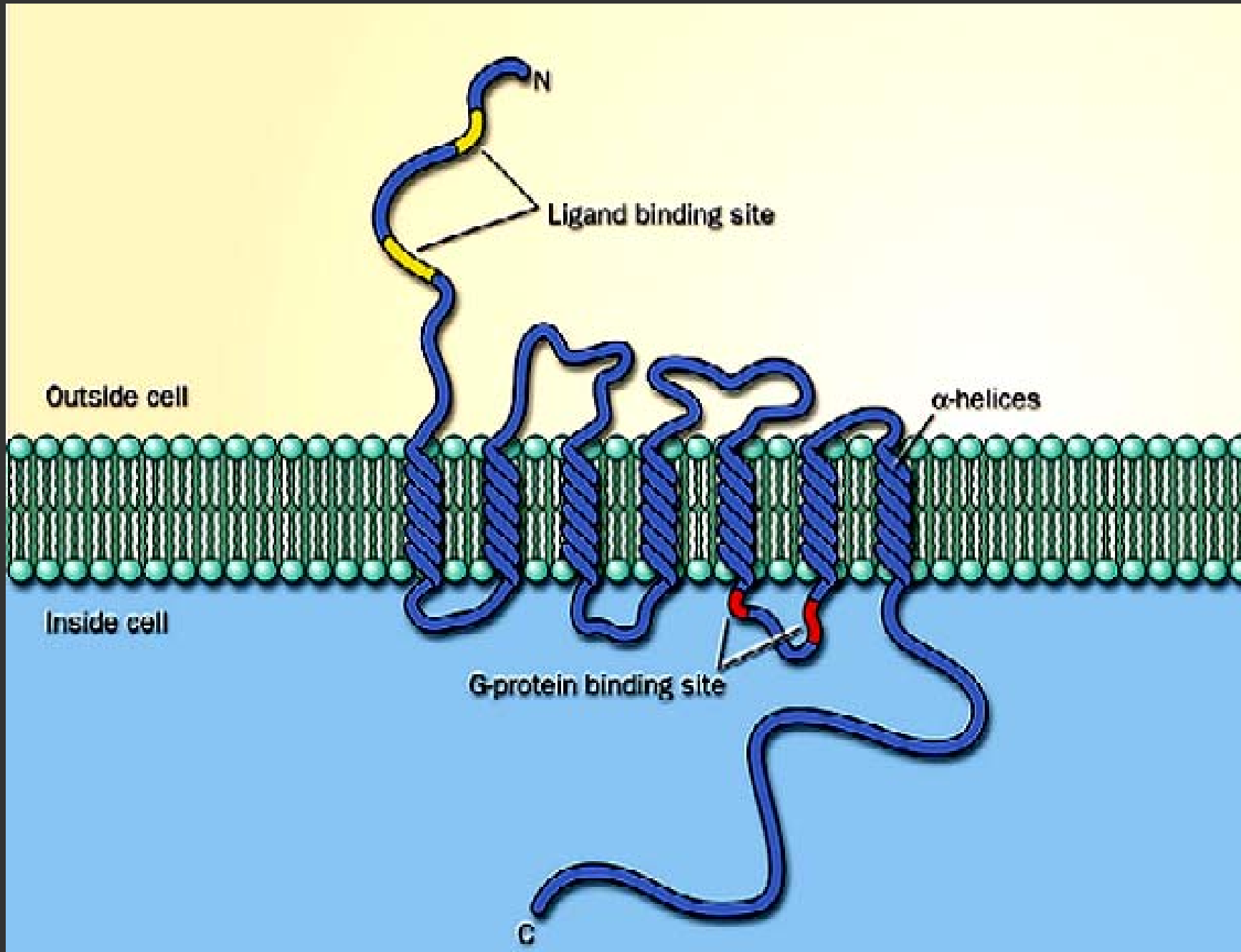
结构共同点：具细胞外、跨膜和细胞内三个结构域，其中跨膜结构域多由七个跨膜区段组成

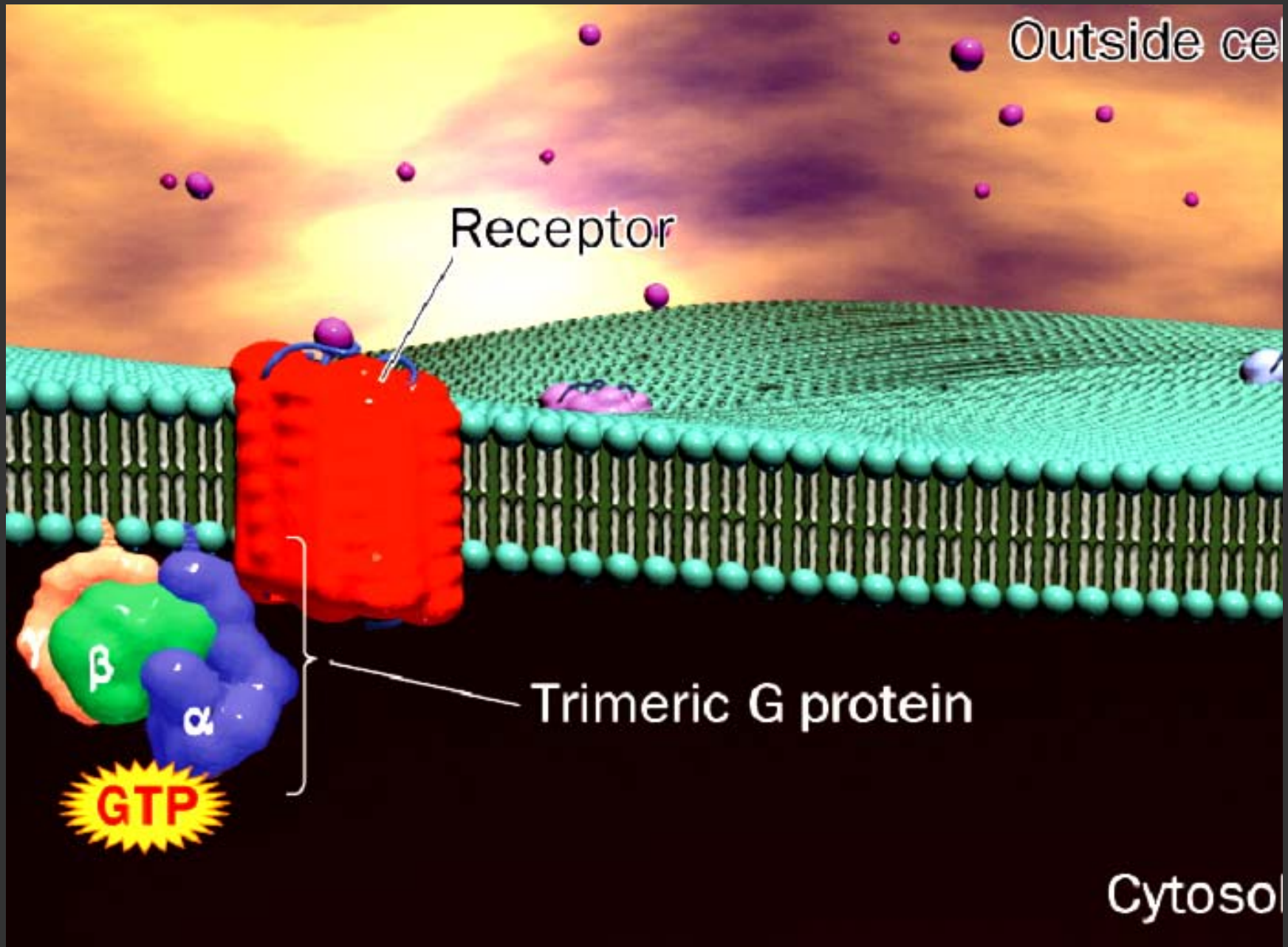
作用特点：需通过第二或第三级信使启动级联反应

应，只有经过 G 蛋白的转递，才能将信息传递给效应器

G 蛋白：是一大类具有信号传递功能的蛋白质的总称。位于膜的胞浆侧，由 α 、 β 、 γ 三个亚基组成。

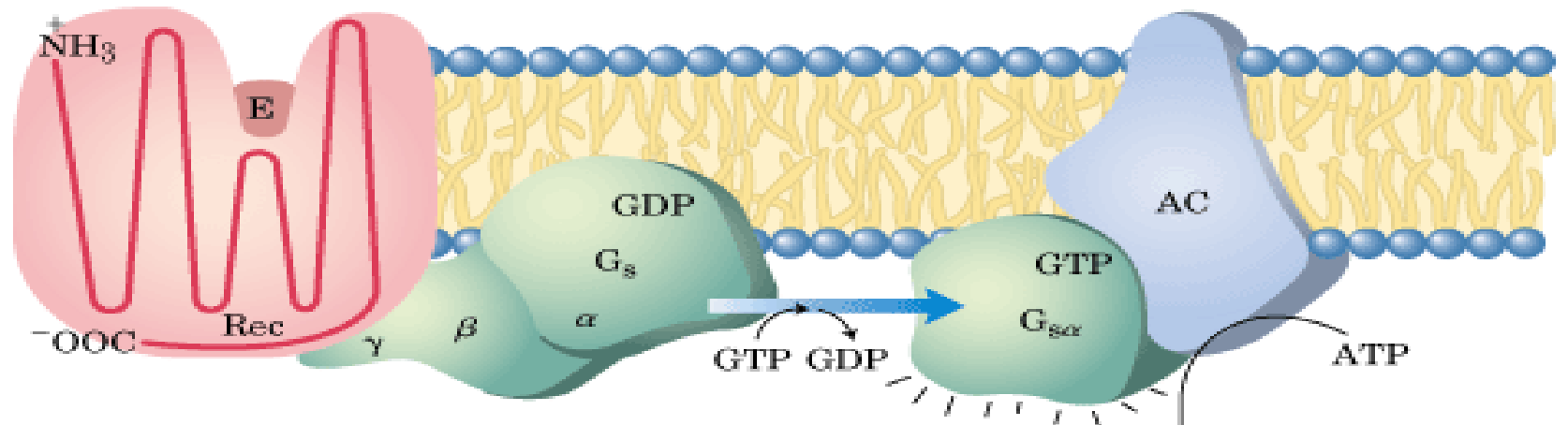
与这类受体相关的激素：**5-HT**、腺苷、高血糖素、血管紧张肽、速激肽 **LRH**、**TRH** 等。





①

Epinephrine binds to its specific receptor.



②

The occupied receptor causes replacement of the GDP bound to G_s by GTP, activating G_s .

③

G_s (α subunit) moves to adenylyl cyclase and activates it.

④

Adenylyl cyclase catalyzes the formation of cAMP.

cAMP

⑤

PKA is activated by cAMP.

cyclic nucleotide phosphodiesterase

5'-AMP

⑥

Phosphorylation of cellular proteins by PKA causes the cellular response to epinephrine.

⑦

cAMP is degraded, reversing the activation of PKA.

①

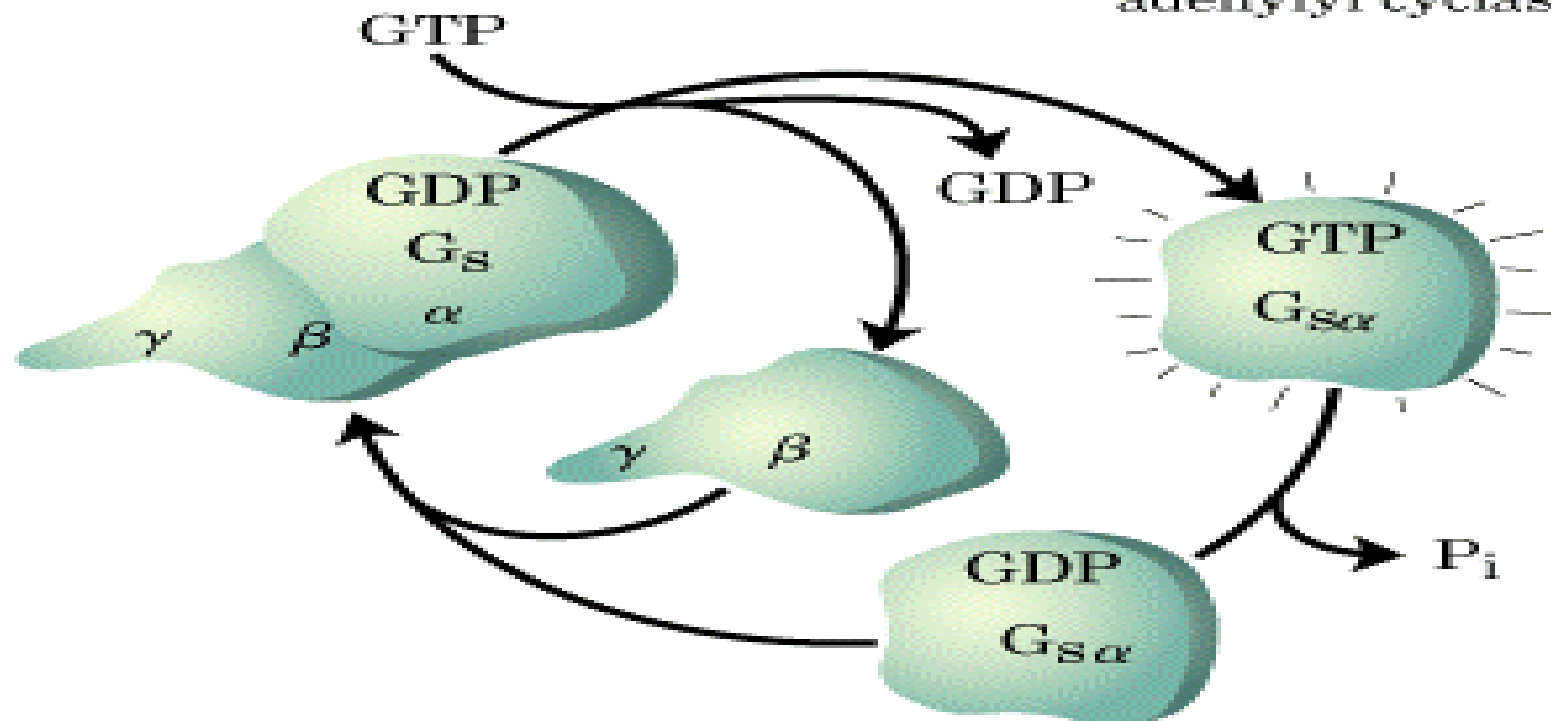
G_s with GDP bound is turned off; it cannot activate adenylyl cyclase.

②

Contact of G_s with hormone-receptor complex causes displacement of bound GDP by GTP.

③

G_s with GTP bound dissociates into α and $\beta\gamma$ subunits. $G_{s\alpha}$ -GTP is turned on; it can activate adenylyl cyclase.



④

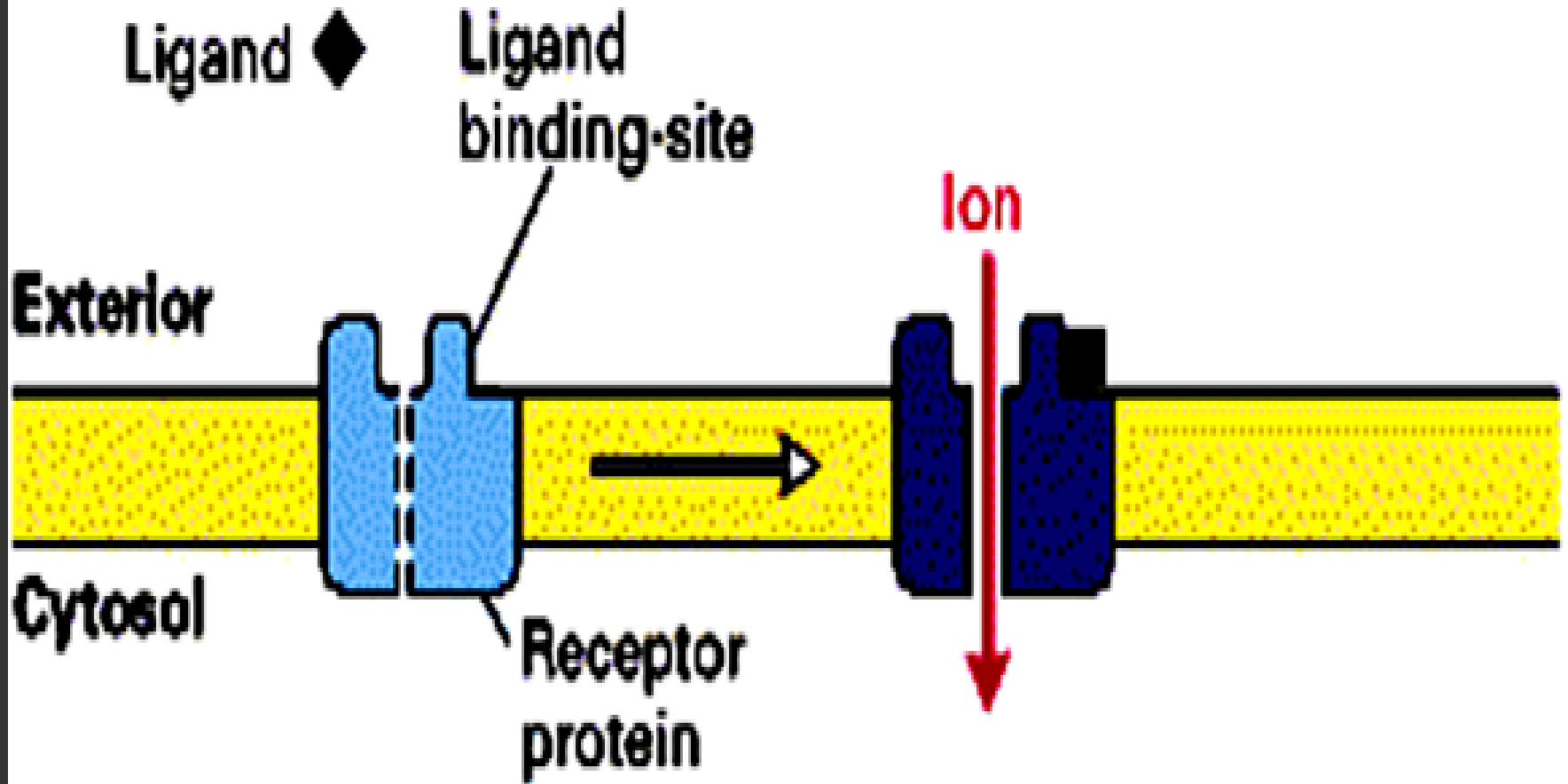
GTP bound to $G_{s\alpha}$ is hydrolyzed by the protein's intrinsic GTPase; $G_{s\alpha}$ thereby turns itself off. The inactive α subunit reassociates with the β , γ subunits.

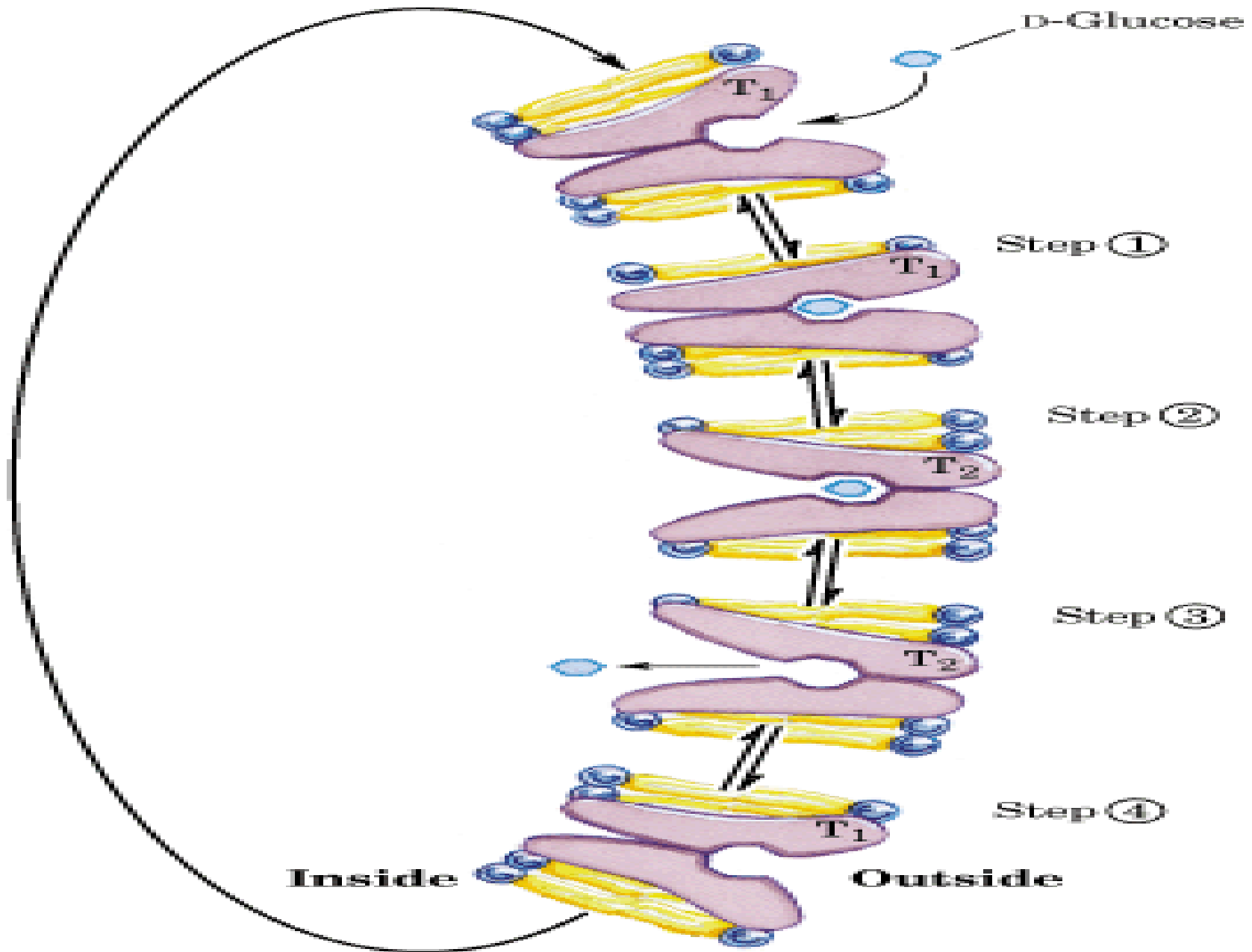
(2) 离子通道受体

结构特点：由数个亚基组成，每个亚基均有胞外、胞内和跨膜三个结构域，亚基的某些区段共同构成离子通道，每个亚基都有数个跨膜区段。
受体与激素结合后，导致离子通道开放，促进细胞内、外离子的跨膜流动，产生去极化。

相关的激素类物质：**Glu、GABA、Gly**、阳离子、阴离子。

Ion-channel receptors (acetylcholine)





D-Glucose

T₁

Step ①

T₁

Step ②

T₂

Step ③

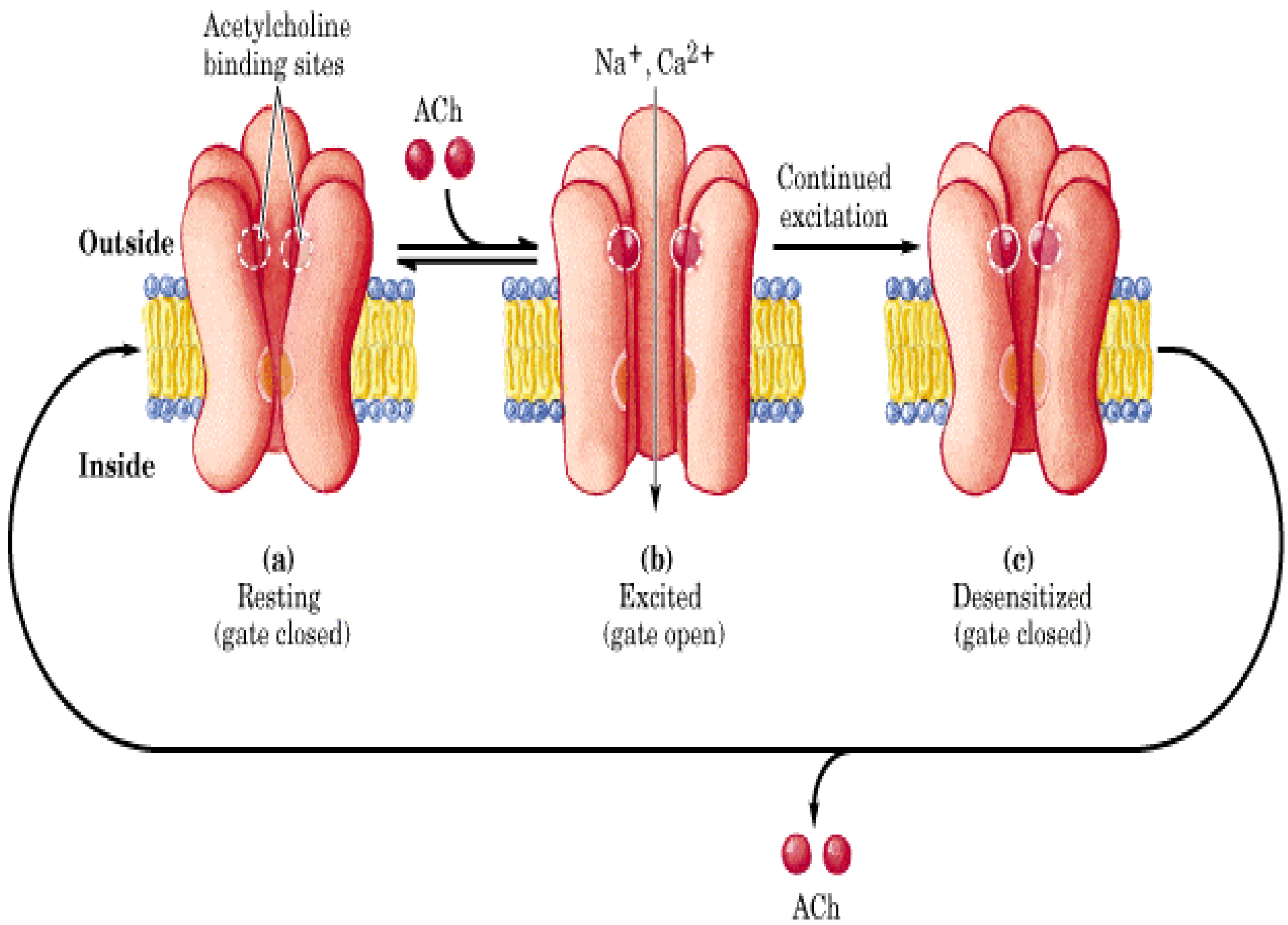
T₂

Step ④

T₁

Inside

Outside



(3) 某些生长因子受体

有些生长因子受体的作用尚未清楚，如缺少 **TPK** 的生长因子受体。

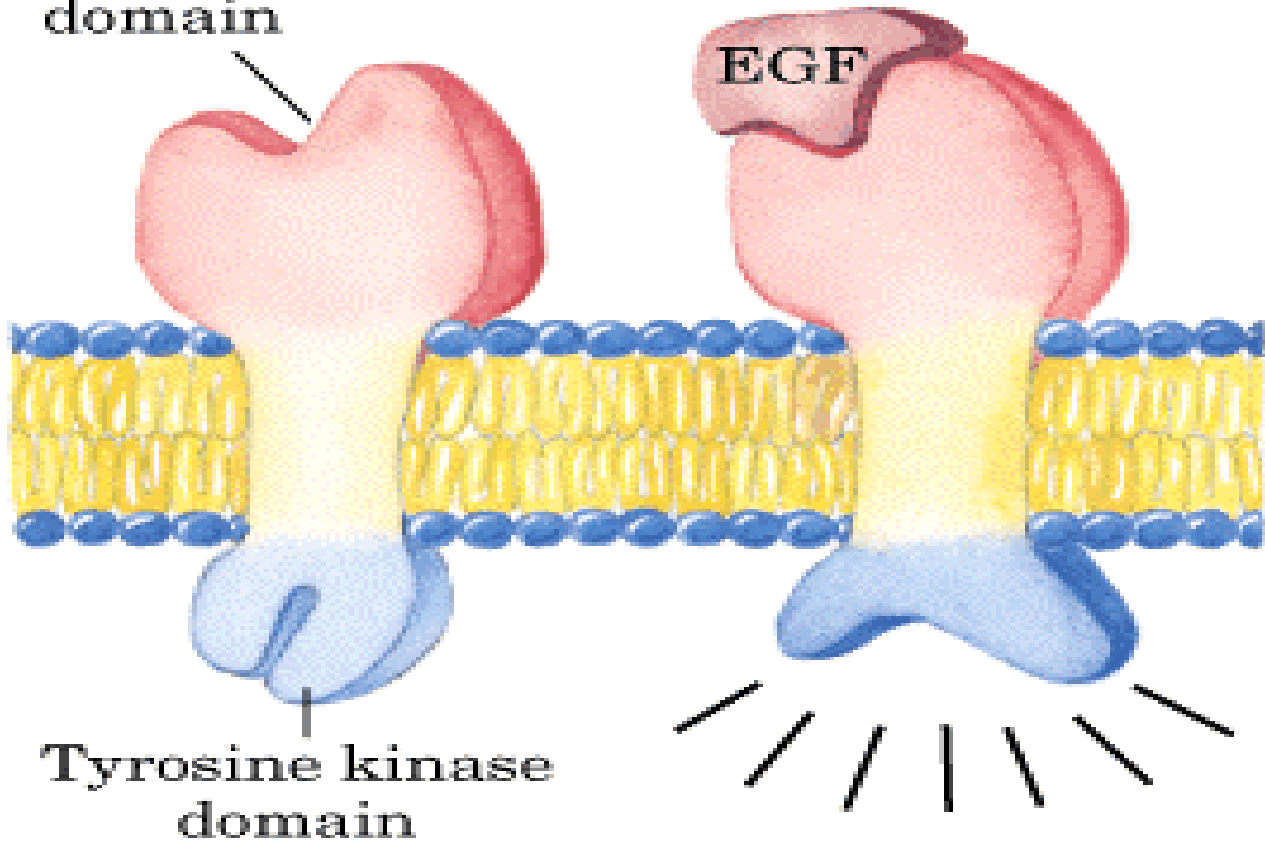
结构特点： 由三种结构域组成，即与激动剂结合的胞外结构域，只有一个**跨膜区段**的跨膜结构和具蛋白激酶活性的胞内结构域

这类受体有**内在酪氨酸酶（TPK）**活性，在受体介导的生物学效应中起重要作用。

这些受体与**胰岛素（Ins）**、**表皮生长因子**、**血小板源生长因子（PDGF）**和**集落刺激因子-1（CSF-1）**有密切关系

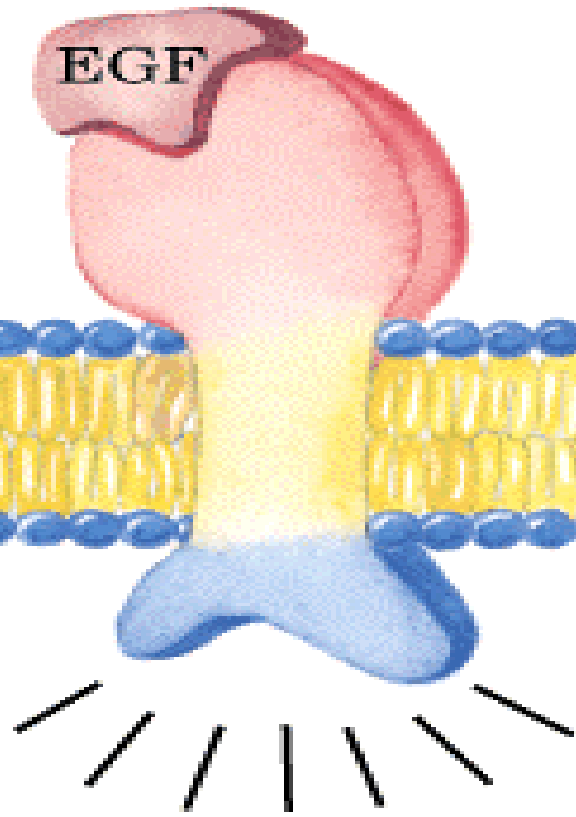
Extracellular space

EGF-binding domain

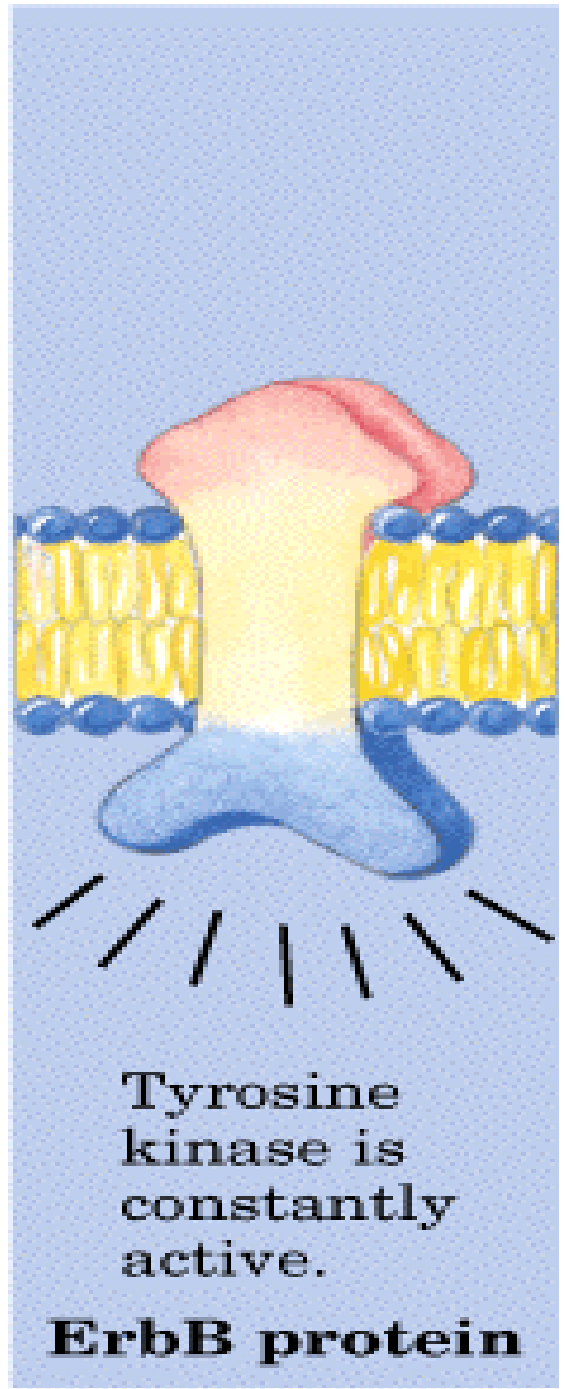


EGF-binding site empty; tyrosine kinase is inactive.

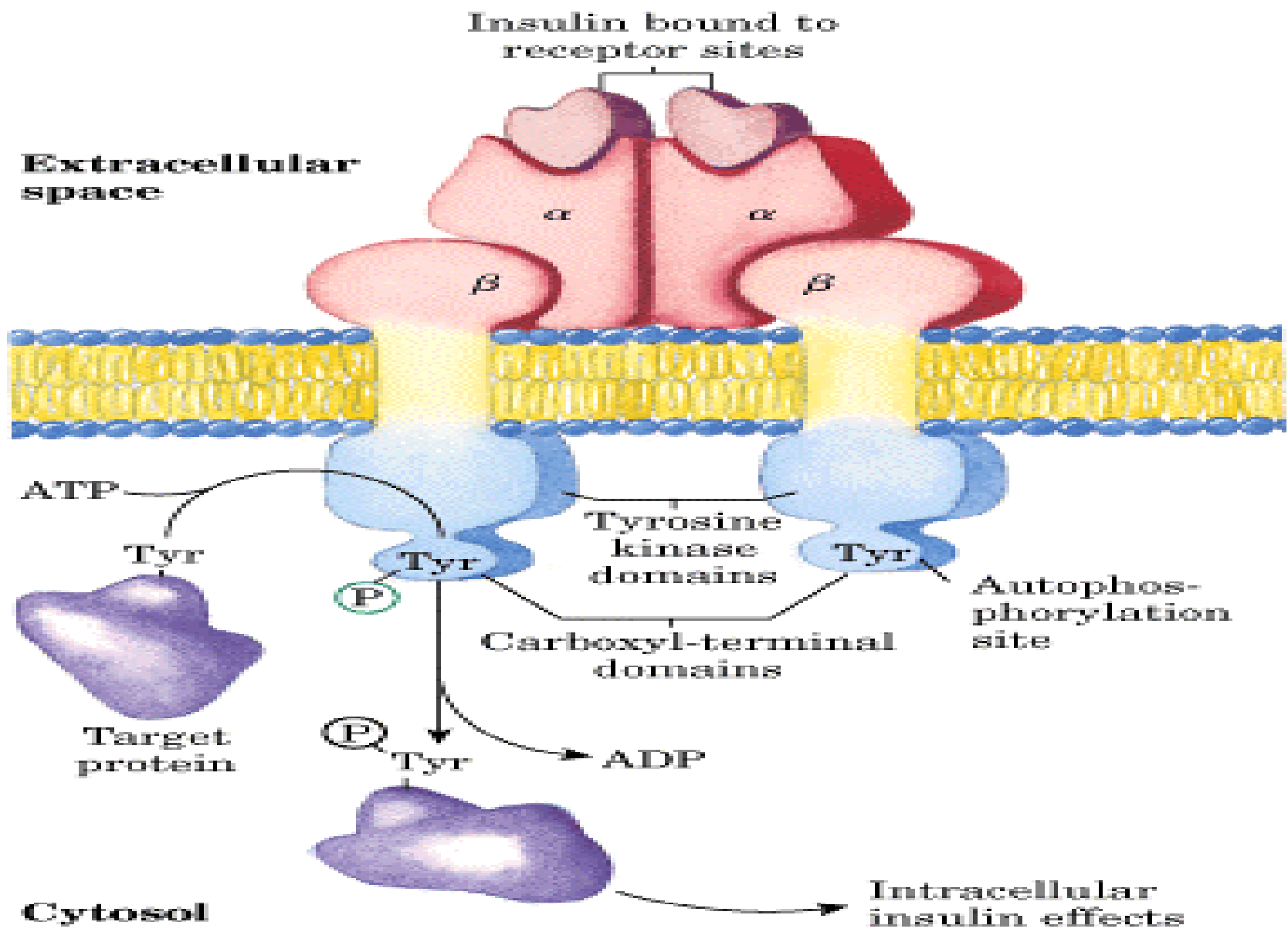
Normal EGF receptor

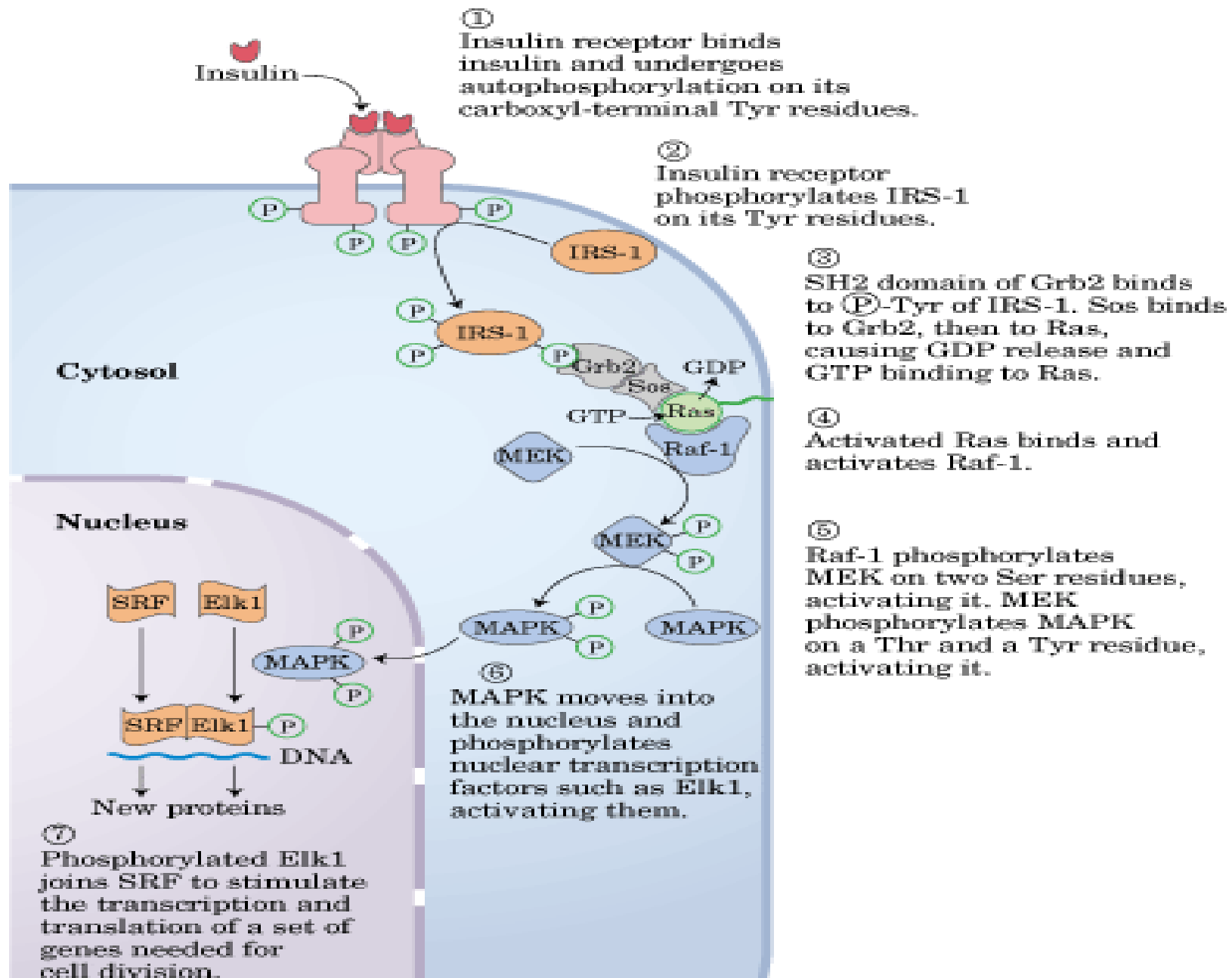


Binding of EGF activates tyrosine kinase.



ErbB protein





二、激素的作用机理模式

激素种类很多，但归纳起来，激素的作用机理主要分**两种作用模式**：

1. **通过细胞膜受体**的作用机理

主要为含 **N** 激素（氨基酸衍生物、肽、蛋白）。

2. **细胞内受体**作用机理：类固醇激素。

1. 通过细胞膜受体的作用机理

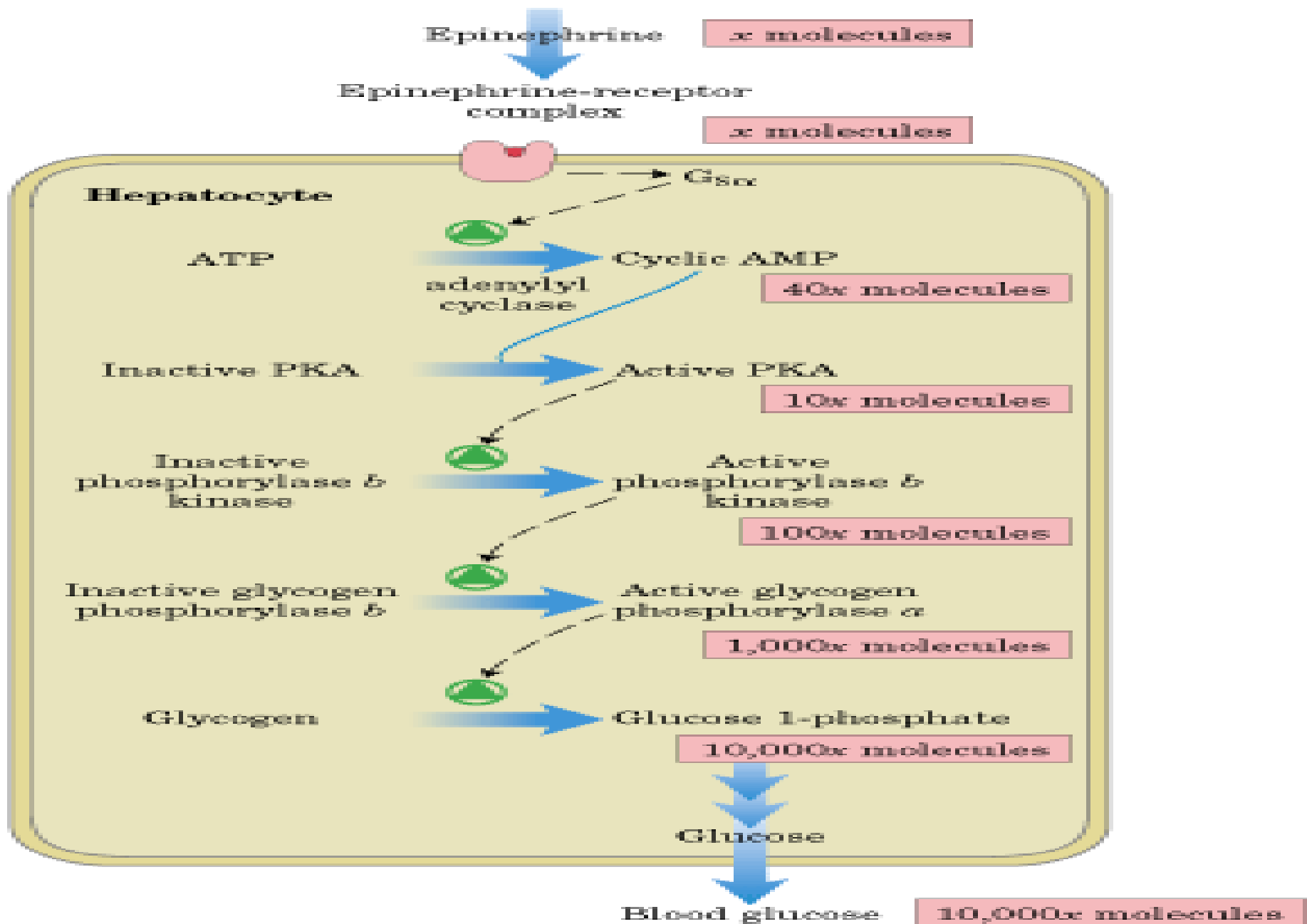
(1) 腺苷酸环化酶途径

(2) 钙和肌醇三磷酸途径

(3) 酪氨酸激酶途径

(1) 腺苷酸环化酶途径

激素作为第一信使与细胞膜受体结合，通过 **G-Protein** 的结构变化而引起膜内侧效应器的活化，激活 **AC**，使 **cAMP** 升高；**cAMP** 升高引起蛋白激酶磷酸化，然后使代谢途径的酶磷酸化，如磷酸化酶激酶、磷酸化酶等，最后导致代谢途径发生变化。

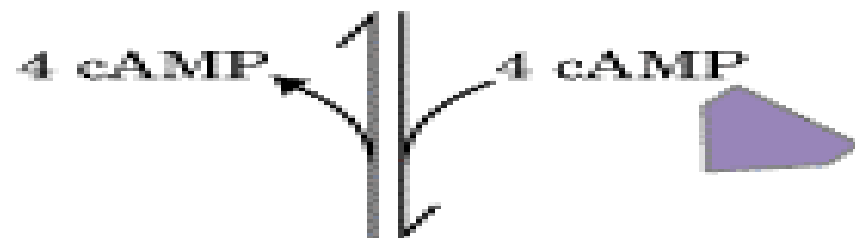
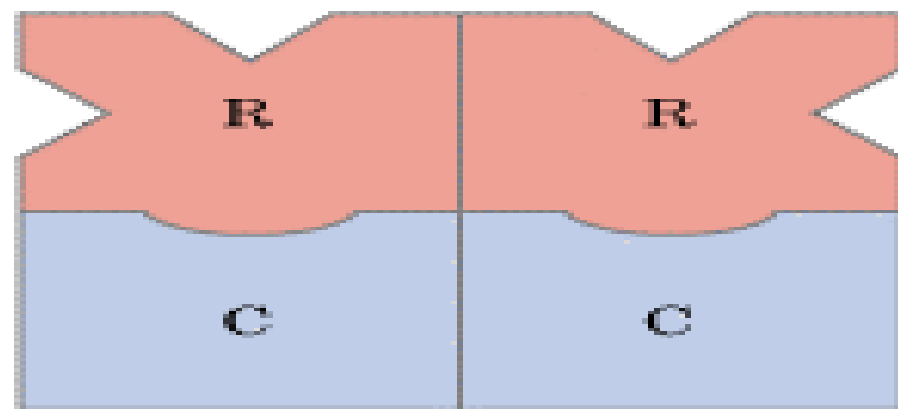


eg. ACTH, CRH, FSH, LH, MSH, TSH, PGE1-2

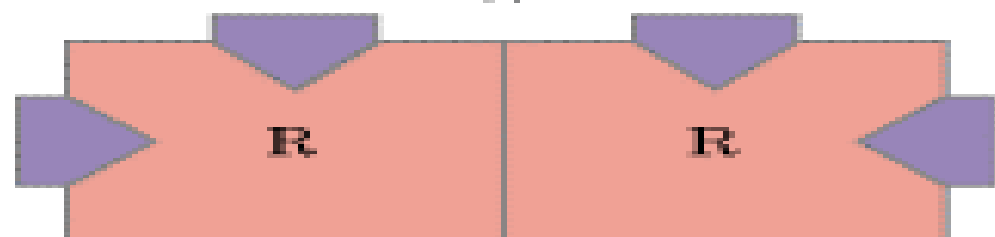
Inactive PKA

Regulatory subunits:
empty cAMP sites

Catalytic subunits:
substrate-binding
sites blocked by
autoinhibitory
domains of R subunits

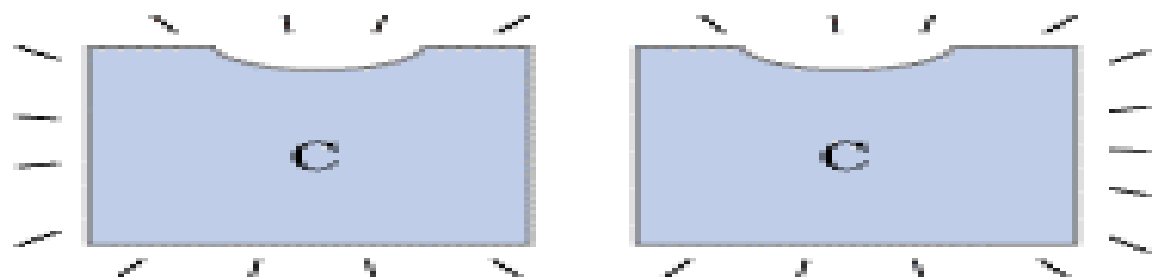


Regulatory subunits:
autoinhibitory
domains buried



Active PKA

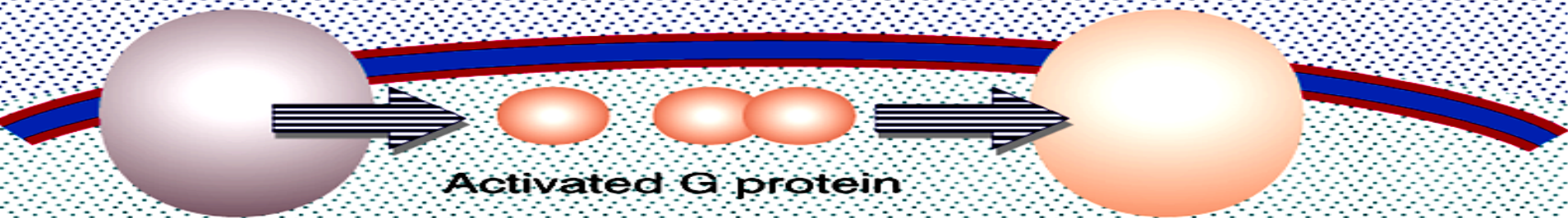
Catalytic subunits:
open substrate-
binding sites



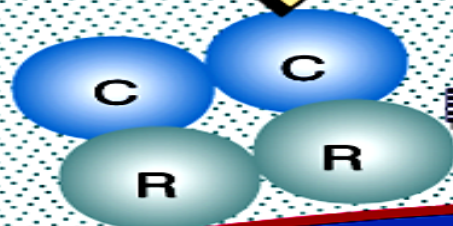
(a)

Serpentine
receptor

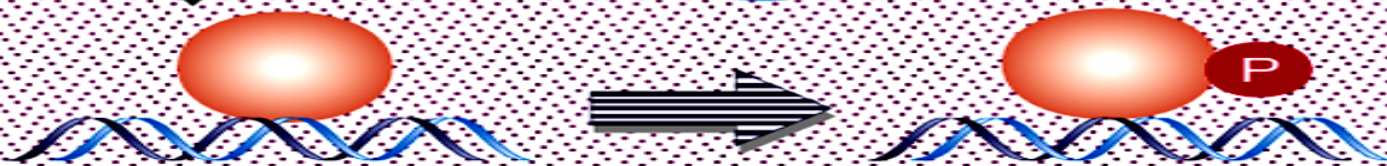
Adenylyl
cyclase



PKA

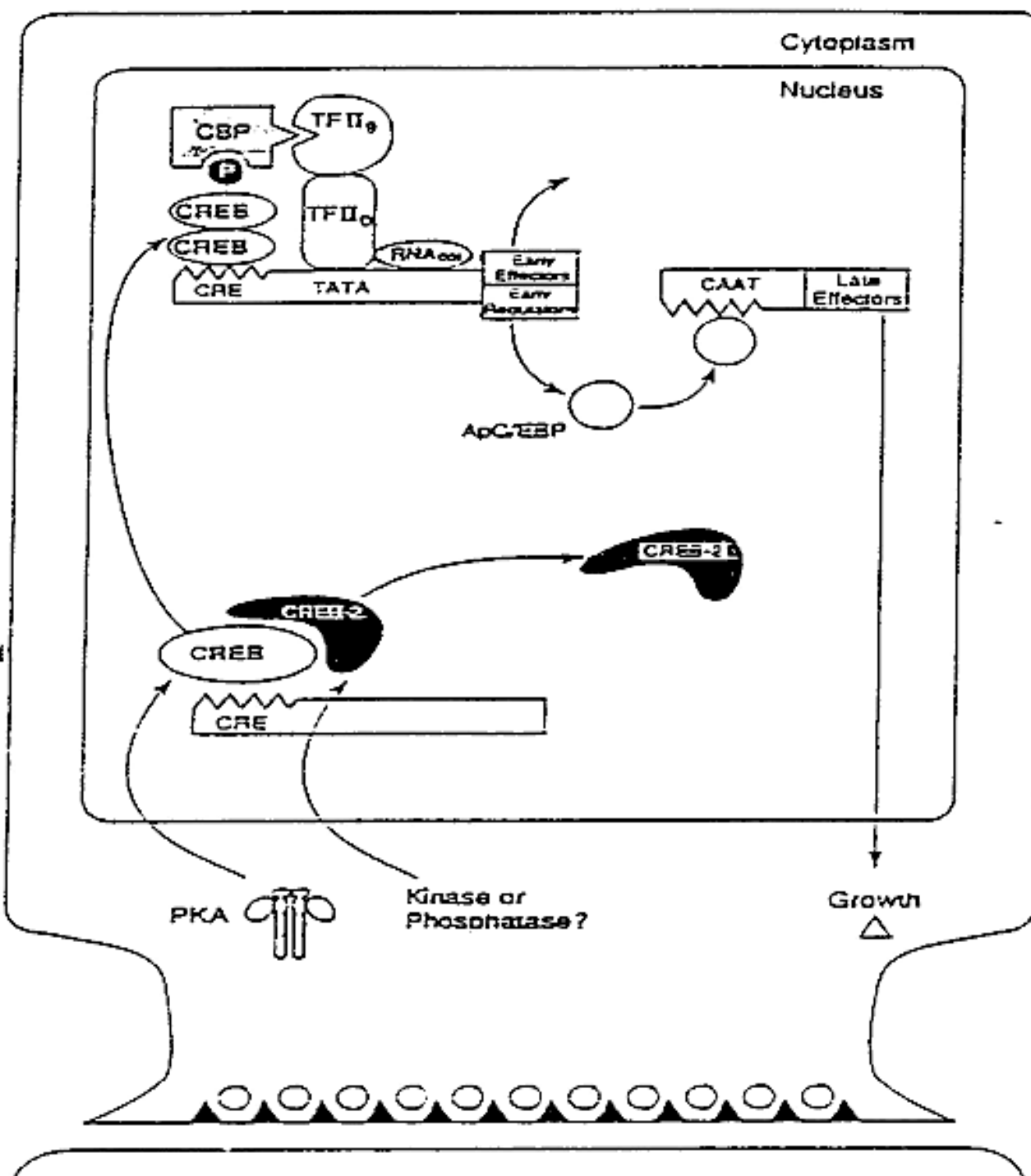


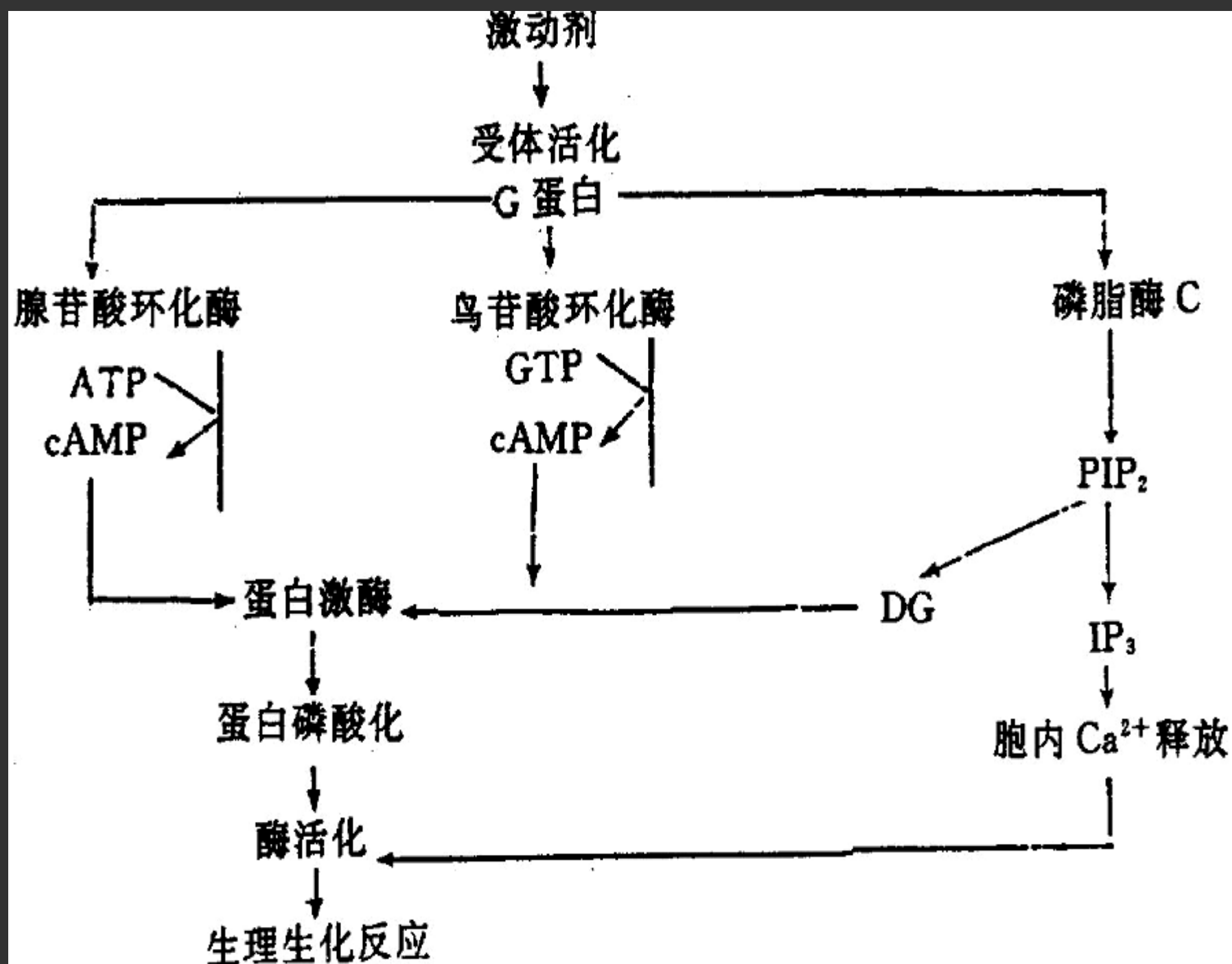
CREB

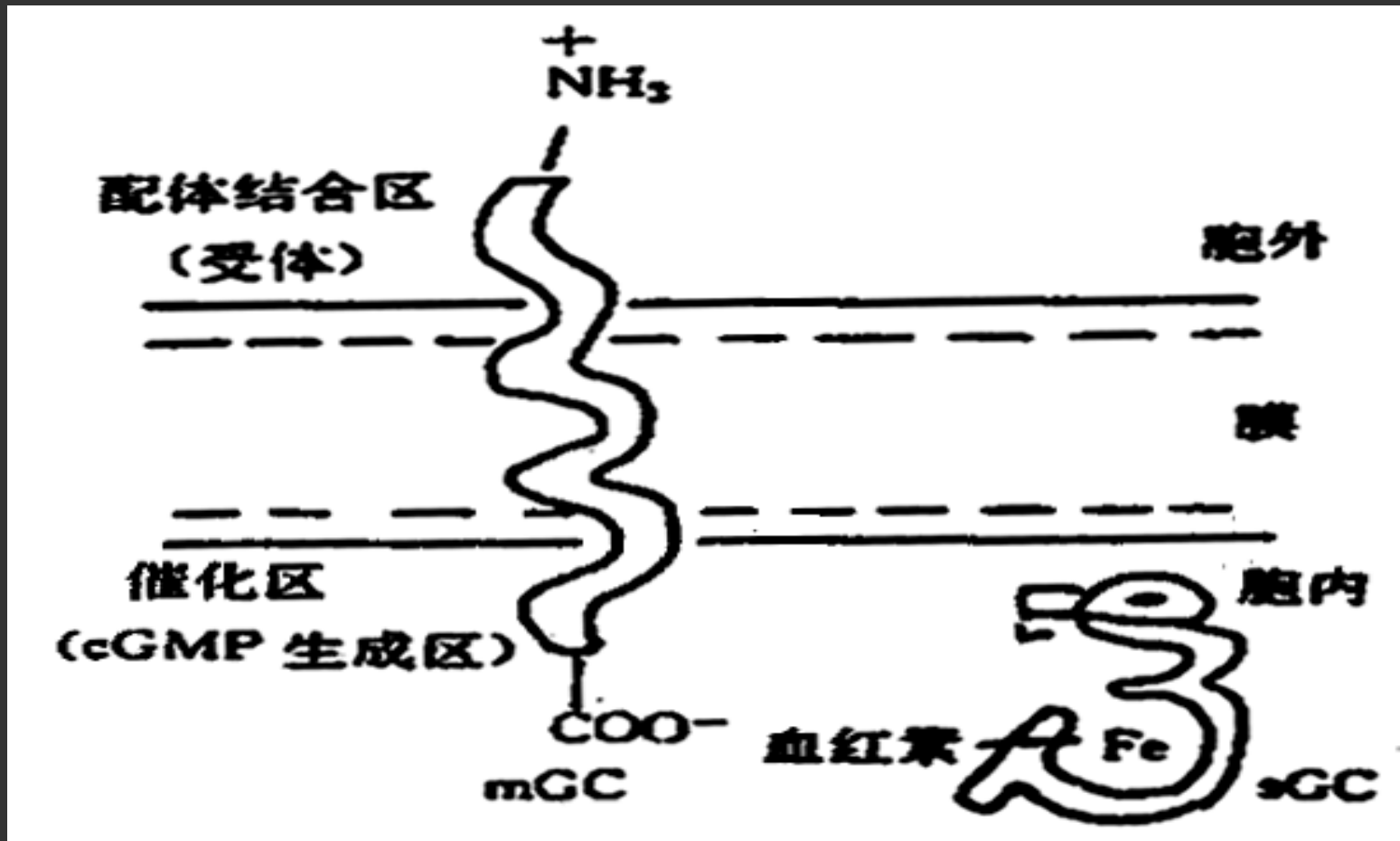


CREB Activated

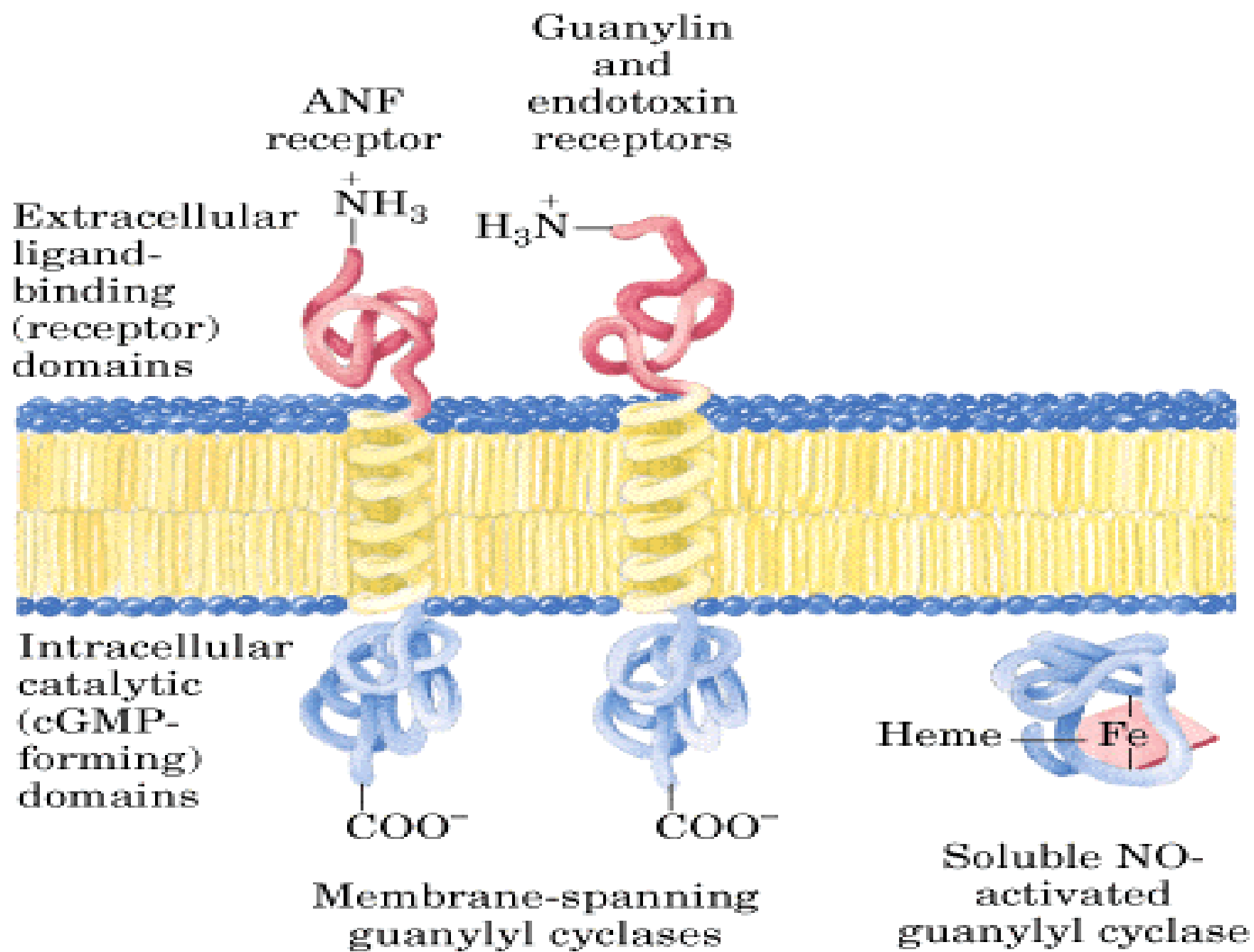
CREB Repressed







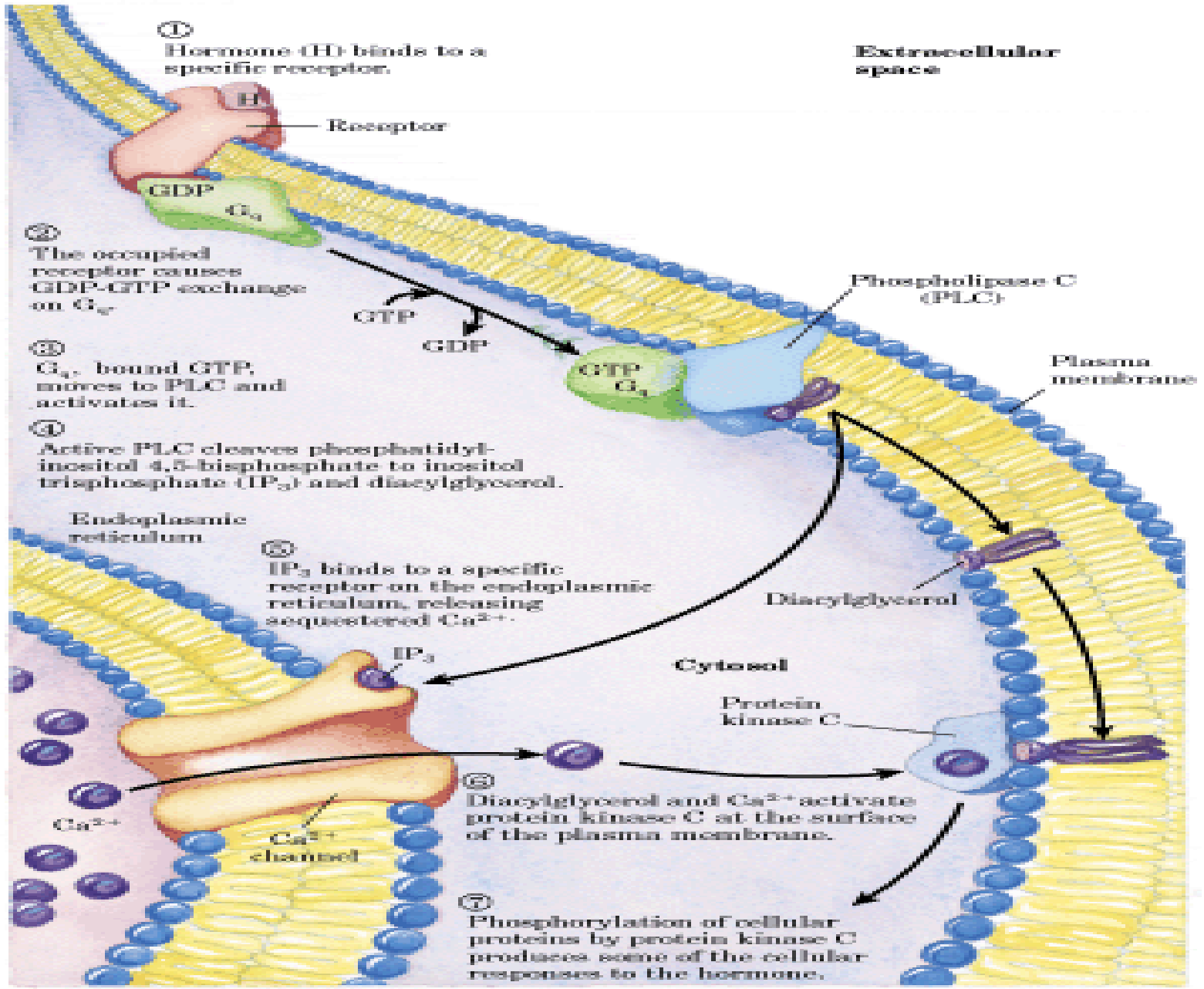
现已清楚，心钠肽，鸟苷蛋白，内毒素，海胆卵肽，缓激肽，乙酰胆碱和糖皮质激素等可通过 NO 的介导而活化 GC，产生生理效应



(a)

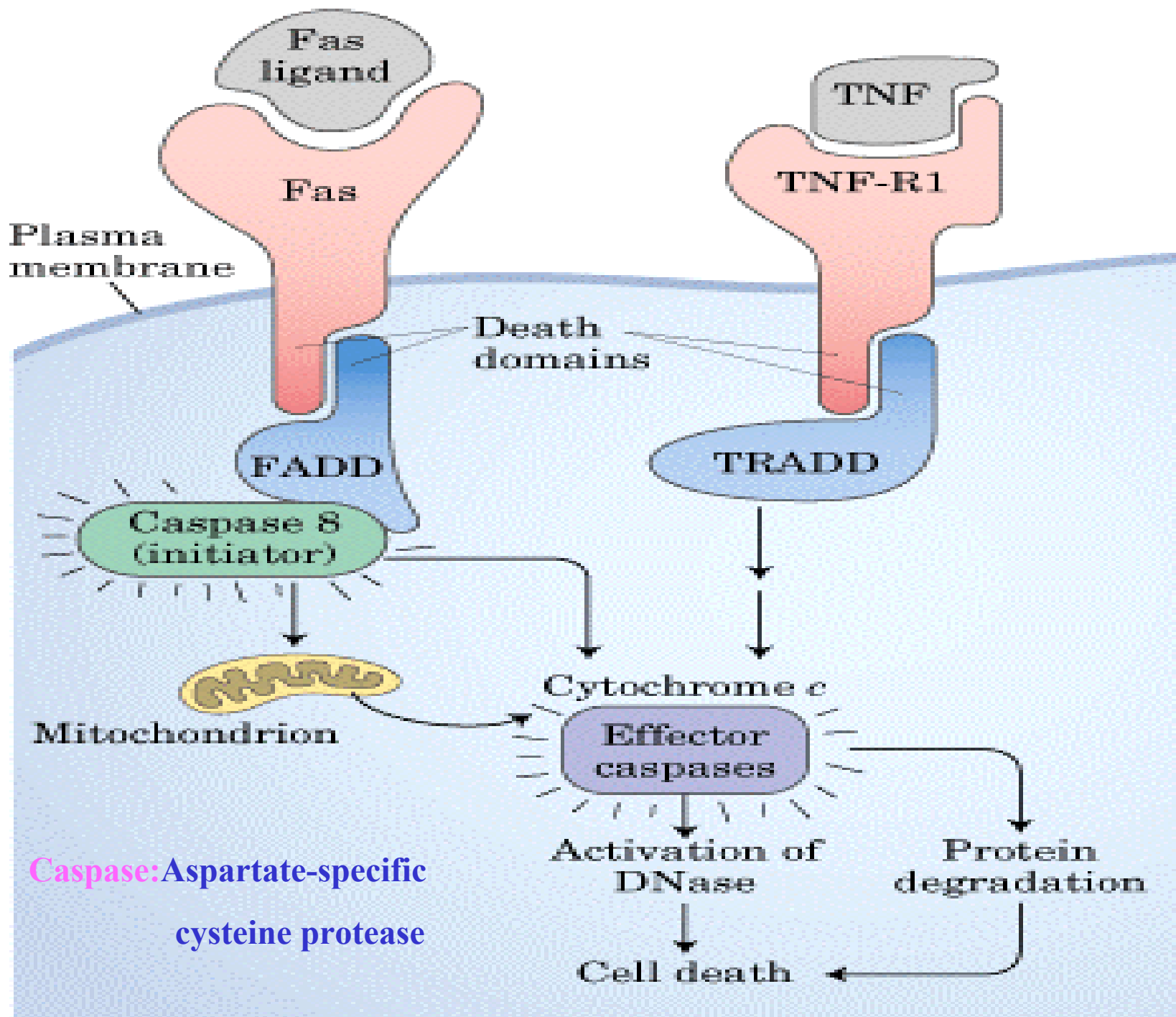
(b)

(2) 钙和肌醇三磷酸途径



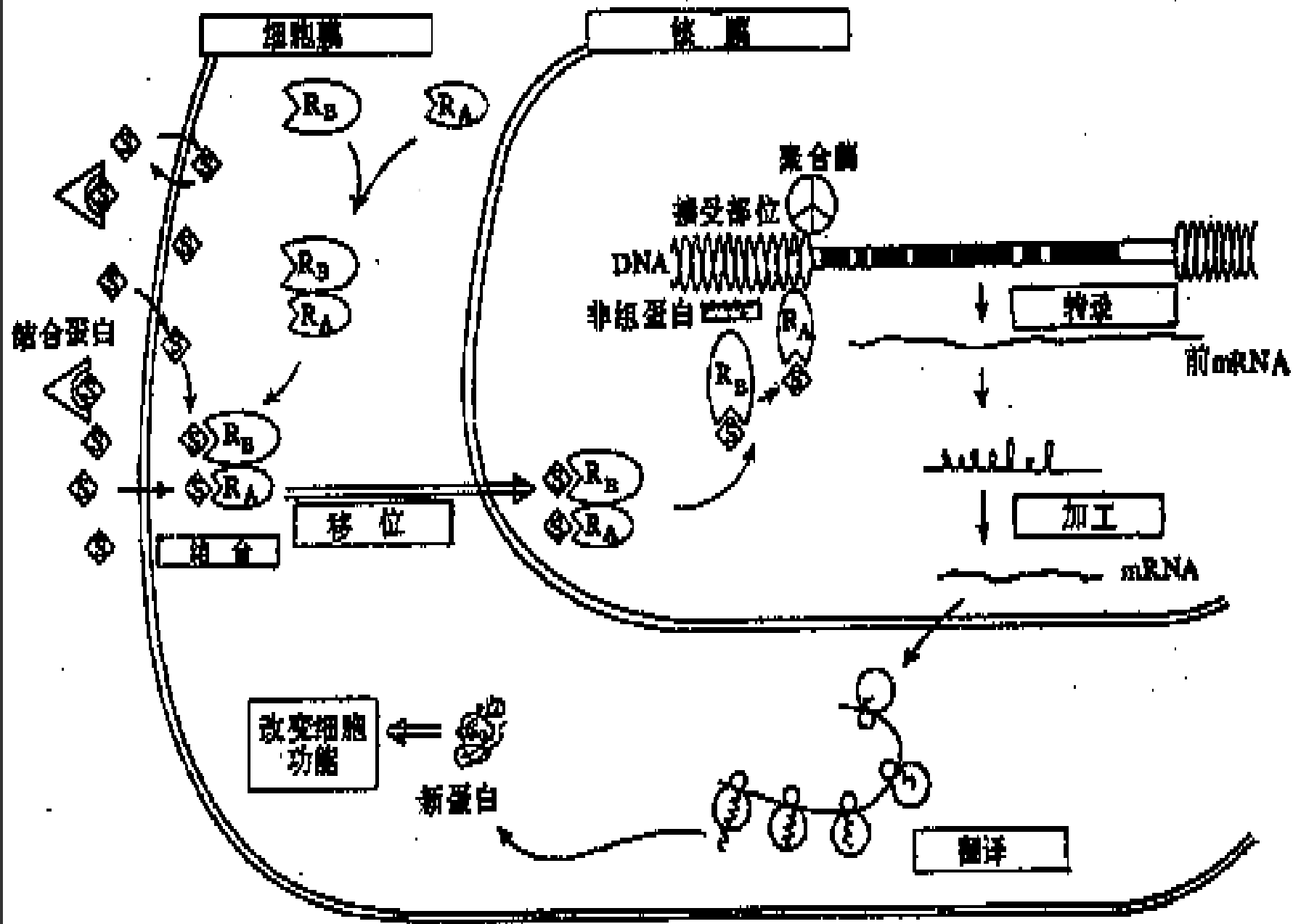
eg. GRH, PDGF, TRH

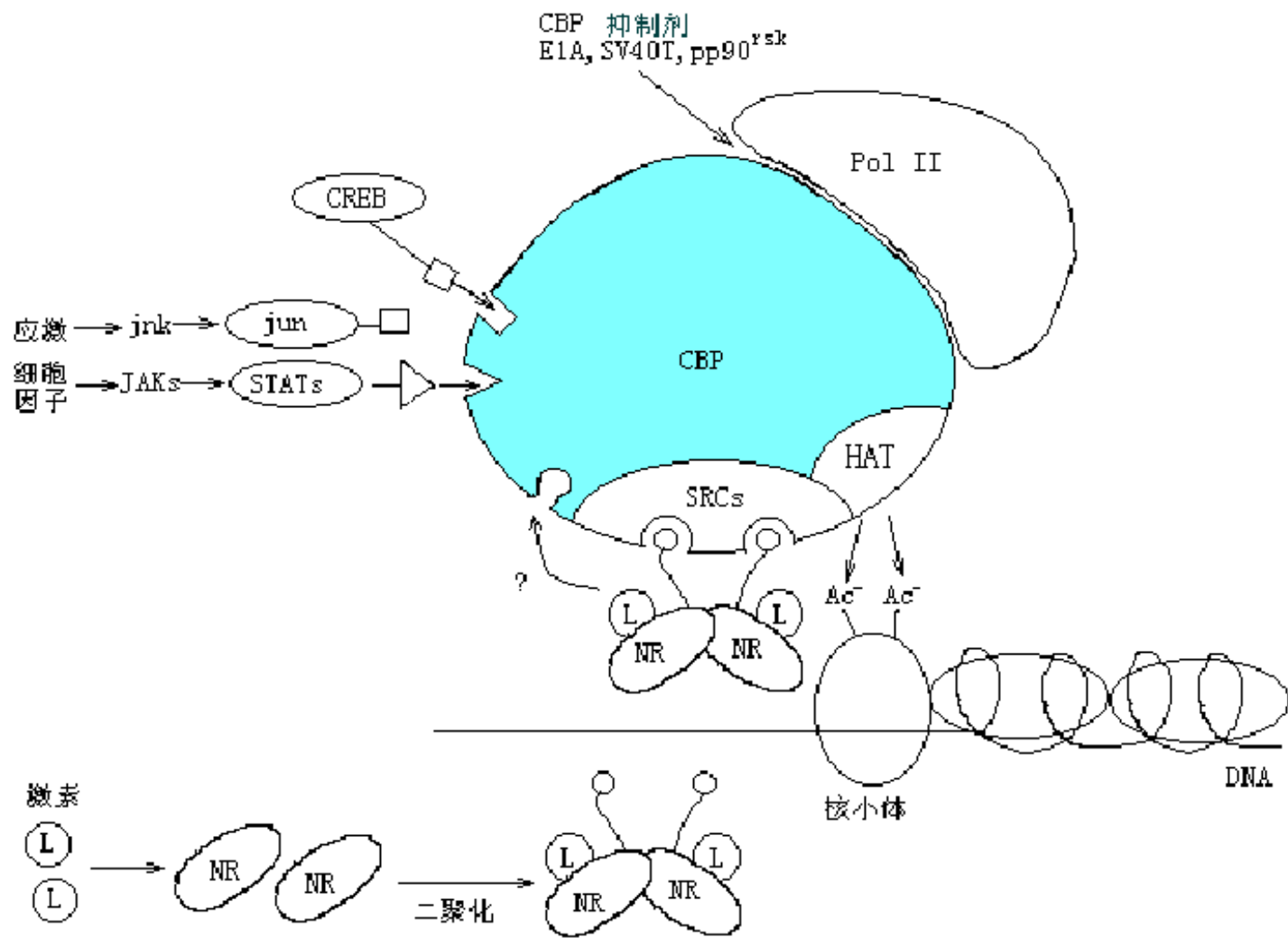
(3) 酪氨酸激酶途径



2. 类固醇激素的作用机理

类固醇激素可进入细胞，与细胞内受体结合，并移位到细胞核，通过对染色质的作用而引起基因表达





CBP介导的信号依赖性转录示图

第五节 激素分泌的调节

一、细胞水平的调节

也称原始调节，有几种调节方式

(1) 能量水平的调节

ATP/ADP : **ATP** 抑制许多能量代谢的关键酶（如糖代谢中的糖元磷酸化酶、磷酸果糖激酶、丙酮酸脱氢酶、柠檬酸合成酶、柠檬酸脱氢酶、 α 酮戊二酸脱氢酶）；而 **ADP** 则相反。

(2) 酶量的调节

一些引起酶蛋白质合成的因素

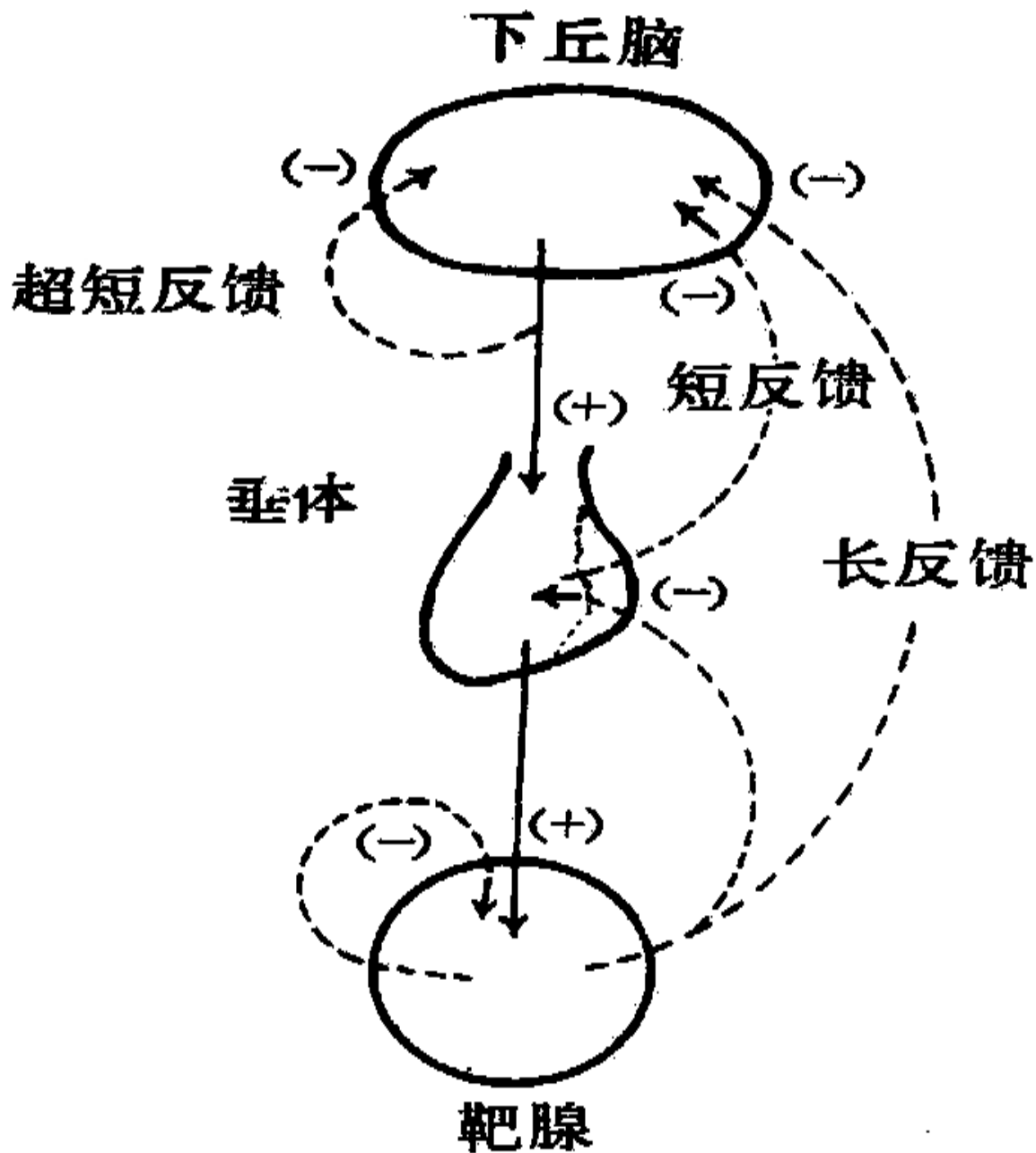
(3) 酶活性的调节

包括酶的修饰、酶的水解灭活及酶的构象变化

二、神经体液调节

大脑皮层→丘脑→垂体→靶组织
→外周激素→生物学效应

神经体液调控的作用模式



第六节 激素的应用

在医学、畜牧及研究中应用极广。多用到类固醇、前列腺素、生长素、氨基酸衍生物等

一、医学上

1. 抗炎、抗过敏

肾上腺皮质激素：可的松、氢化可的松及衍生物，
如强的松、强的松龙、地塞米松等

2. 抗肿瘤

可的松类：急性白血病，亚急性淋巴肉瘤色
谱龙醋酸酯：前列腺癌
环硫雄醇：乳腺癌心血管病

3. 心血管病

类固醇配糖体：西地兰、洋地黄毒甙等

4. 内分泌缺乏

作补偿治疗：各种激素，如 **insulin**（糖尿）
孕（周期调节）

5. 抗菌止血

雌激素：抑细菌、霉菌生长、治疗多种出血、
抗辐射等

二、在畜牧业中

1. 繁殖

(1) 诱导同期发情

孕酮： 甲地孕酮、氯地孕酮、**PGs**
(前列腺素) 在猪和羊上已有明显
效果

褪黑素： 诱导羊发情的作用 (澳大利亚)

FSH、LH

(2) 超数排卵

HCG、PMSG（孕马血清促性腺激素），
如羊**PGF2 α** 类似物（如氯前列烯醇），
诱导排卵达 **100%**

(3) 诱产双羔

GnRH（促性腺激素释放激素）

(4) 妊娠诊断

早孕因子（**EPF**）：受精后数小时出现、
胚胎死亡或移去数小时后消失

血浆孕酮：放射免疫慢、需简化

hCG：人的早孕诊断

2. 促进泌乳

PRL（催乳素）、**GH**、**IGF**、**GRF**、**GRIF** 免疫

3. 促生长

类固醇：睾酮、雌二醇、孕酮、**GH**，**IGF**
（能量重分配）、 β -兴奋剂

4. 转基因动物

GH（超大动物），生物反应器