

NEWLY-COMPILATED ESSENTIALS
ABOUT DIAGNOSIS AND THERAPEUTICS
IN CLINICAL ENDOCRINE DISEASES

新编临床 内分泌疾病诊疗精要

总主编 张东鹏



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

新编临床内分泌疾病诊疗精要

总主编 张东鹏



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目 (CIP) 数据

新编临床内分泌疾病诊疗精要 / 张东鹏等编著. —西安:
西安交通大学出版社, 2014. 7 (2015. 5重印)

ISBN 978-7-5605-6548-4

I. ①新… II. ①张… III. ①内分泌病—诊疗
IV. ①R58

中国版本图书馆CIP数据核字 (2014) 第172711号

书 名 新编临床内分泌疾病诊疗精要

总 主 编 张东鹏

责任编辑 秦金霞 郭泉泉

出版发行 西安交通大学出版社

(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>

电 话 (029) 82668805 82668502 (医学分社)

(029) 82668315 (总编办)

传 真 (029) 82668280

印 刷 北京京华虎彩印刷有限公司

开 本 880mm×1230mm 1/16 **印张** 31.375 **字数** 950千字

版次印次 2014年8月第1版 2015年5月第2次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-6548-4/R·558

定 价 198.00元

读者购书、书店填货、如发现印装质量问题, 请通过以下方式联系、调换。

订购热线: (029) 82668805

读者信箱: medpress@126.com

版权所有 侵权必究

编委会

总主编 张东鹏

主 编 张东鹏 刘冬梅 席红琳 热娜古丽·斯迪克
孙 玥 董春萍 姚石柱

副主编 (按姓氏笔画排序)

王文平 邓晓龙 卢天华 石永革 朱红霞
李 滨 张高锋 陶 李 曹 亮 董津男

编 委 (按姓氏笔画排序)

马 慧 (滨州医学院附属医院)
王文平 (河北省保定市第一中医院)
石永革 (河南省濮阳市第三人民医院)
卢天华 (河南省安阳市第三人民医院)
邓晓龙 (新疆医科大学第五附属医院)
朱红霞 (新疆医科大学第五附属医院)
刘冬梅 (山东省广饶县人民医院)
孙 玥 (新疆医科大学第五附属医院)
李 滨 (枣庄矿业集团枣庄医院)
张东鹏 (甘肃省中医院)
张高锋 (三峡大学中医临床医学院 湖北省宜昌市中医院)
姚石柱 (河北省保定第七医院)
席红琳 (三峡大学仁和医院)
热娜古丽·斯迪克 (新疆医科大学第五附属医院)
陶 李 (河北省秦皇岛市中医医院)
曹 亮 (河北省秦皇岛市中医医院)
董春萍 (陕西省人民医院)
董津男 (滨州医学院烟台附属医院)

前 言

近年来,随着国民经济的发展和医疗卫生事业的进步,新知识、新技术层出不穷,使医学诊疗技术不断提高,从而使医学知识的更新周期明显缩短,我国的内分泌学在基础研究和临床诊疗技术方面也有了很大的发展。而社会上医疗和教学研究对内分泌科参考书的要求也更为迫切和广泛。

为满足当前临床医疗、教学第一线人员的需要,我们组织了一批具有丰富临床经验的医生,在广泛参考国内外最新文献资料的基础上,结合各自的经验和业务专长编写了《新编临床内分泌疾病诊疗精要》一书。

本书前面的章节较全面地介绍了内分泌的基础知识,常见内分泌代谢疾病症候群和内分泌疾病常用诊疗技术、实验检查等;后面的章节则详细讲述了内分泌科常见的疾病,包括下丘脑和垂体病、甲状腺疾病、肾上腺疾病、甲状旁腺及钙磷代谢疾病、胃肠道及胰腺内分泌疾病和男性性腺相关内分泌疾病等内分泌疾病的知识。

本书内容新颖,简明扼要,重点突出,概念清楚、准确、全面,有较强的科学性和实用性,是一本对医疗、教学和研究工作者有用的参考书,尤其适合于临床一线工作者参考。然而内分泌及其相关学科的发展日新月异,内分泌学还有待于医界同道共同开拓和探讨。限于我们编写经验及组织能力水平,加之时间仓促,书中难免有不妥之处,敬请广大读者批评指正。

《新编临床内分泌疾病诊疗精要》编委会

2014年2月

目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 内分泌学的研究进展	(1)
第二节 内分泌系统的组成与生理病理	(4)
第三节 激素的分泌与影响因素	(10)
第四节 内分泌的特殊影响因素	(18)
第二章 激素的作用及临床意义	(25)
第一节 激素的调节与意义	(25)
第二节 激素的作用与作用机制	(26)
第三节 激素与内分泌疾病	(29)
第三章 内分泌疾病的常见临床症状	(36)
第一节 消 瘦	(36)
第二节 巨大体型	(36)
第三节 身材矮小	(37)
第四节 多 尿	(38)
第五节 多 毛	(39)
第六节 甲状腺肿大	(39)
第四章 内分泌疾病的治疗原则及常用诊疗技术	(41)
第一节 内分泌疾病的治疗原则	(41)
第二节 内分泌疾病常用诊疗技术	(43)
第五章 内分泌疾病的常用检查	(49)
第一节 内分泌代谢疾病的诊断原则	(49)
第二节 内分泌疾病的实验室检查	(52)
第三节 内分泌疾病的病理检查	(55)
第四节 内分泌腺超声检查	(57)
第五节 骨密度测量	(59)
第六节 诊断试验膳食	(60)
第六章 下丘脑-腺垂体疾病	(63)
第一节 腺垂体功能减退症	(63)
第二节 垂体瘤	(66)
第三节 高泌乳素血症与泌乳素瘤	(68)
第四节 肢端肥大症	(70)

第五节	侏儒症	(74)
第六节	巨人症	(77)
第七节	尿崩症	(78)
第八节	抗利尿激素分泌失调综合征	(84)
第九节	松果体肿瘤	(87)
第十节	颅咽管肿瘤	(88)
第七章	甲状腺疾病	(90)
第一节	甲状腺功能亢进症	(90)
第二节	甲状腺功能减退症	(109)
第三节	甲状腺相关眼病	(120)
第四节	甲状腺激素抵抗综合征	(136)
第五节	亚急性甲状腺炎	(146)
第六节	慢性淋巴细胞性甲状腺炎	(151)
第七节	甲状腺肿	(160)
第八节	甲状腺结节	(163)
第九节	甲状腺腺瘤	(169)
第十节	甲状腺癌	(171)
第十一节	甲状腺功能亢进性心脏病	(180)
第十二节	甲状腺功能亢进性疾病	(183)
第八章	甲状旁腺及钙磷代谢疾病	(186)
第一节	原发性甲状旁腺功能亢进症	(186)
第二节	甲状旁腺功能减退症	(196)
第三节	骨质疏松症	(198)
第四节	佝偻病和软骨病	(207)
第五节	继发性甲状旁腺功能亢进症	(213)
第九章	肾上腺疾病	(214)
第一节	库欣综合征	(214)
第二节	原发性醛固酮增多症	(221)
第三节	继发性醛固酮增多症	(228)
第四节	原发性慢性肾上腺皮质功能减退症	(230)
第五节	醛固酮减少症及盐皮质激素抵抗	(235)
第六节	肾上腺髓质增生	(237)
第七节	肾上腺危象	(238)
第八节	嗜铬细胞瘤	(240)
第十章	胃肠道及胰腺内分泌疾病	(245)
第一节	类癌和类癌综合征	(245)
第二节	胃泌素瘤	(248)

第三节	胰岛素瘤	(251)
第四节	胰高血糖素瘤	(253)
第五节	生长抑素瘤	(256)
第六节	血管活性肠肽瘤	(258)
第七节	胰多肽瘤综合征	(260)
第十一章	糖尿病及相关疾病	(262)
第一节	糖尿病总论	(262)
第二节	1 型糖尿病	(266)
第三节	2 型糖尿病	(283)
第四节	口服降糖药物的选择	(299)
第五节	胰岛素治疗的适应证和整体方案	(301)
第六节	胰岛移植治疗	(303)
第七节	小剂量胰岛素的应用	(306)
第八节	糖尿病酮症酸中毒	(308)
第九节	高渗性非酮症糖尿病昏迷	(311)
第十节	乳酸性酸中毒	(313)
第十一节	糖尿病眼病	(315)
第十二节	糖尿病性心脏病	(318)
第十三节	糖尿病与高血压	(319)
第十四节	糖尿病与脑血管病	(322)
第十五节	糖尿病性神经病变	(323)
第十六节	糖尿病性肾病	(328)
第十七节	糖尿病与肝病	(330)
第十八节	糖尿病与胃肠病变	(331)
第十九节	糖尿病与阳痿	(334)
第二十节	糖尿病与妊娠	(336)
第二十一节	糖尿病下肢血管病变	(339)
第十二章	肾脏内分泌相关疾病	(359)
第一节	肾素瘤	(359)
第二节	肾性糖尿	(360)
第三节	氨基酸尿	(362)
第四节	肾性骨营养不良	(363)
第五节	巴特综合征	(365)
第十三章	妇科内分泌疾病	(367)
第一节	女性性早熟	(367)
第二节	经前期综合征	(369)
第三节	痛经	(370)

第四节	功能失调性子宫出血·····	(373)
第五节	闭 经·····	(379)
第六节	围绝经期综合征·····	(384)
第七节	高雄激素血症·····	(389)
第八节	卵巢肿瘤·····	(396)
第九节	宫颈癌·····	(402)
第十节	胎盘部位滋养细胞肿瘤·····	(410)
第十一节	不孕症·····	(411)
第十四章	男性性腺相关内分泌疾病·····	(417)
第一节	隐睾症·····	(417)
第二节	雄激素抵抗综合征·····	(418)
第三节	男性性早熟·····	(419)
第四节	男性乳腺发育症·····	(421)
第五节	阴茎勃起功能障碍·····	(422)
第六节	男性不育·····	(432)
第七节	睾丸肿瘤·····	(433)
第十五章	水、电解质代谢和酸碱平衡失调·····	(438)
第一节	总 论·····	(438)
第二节	水钠代谢失调·····	(439)
第三节	钾代谢失调·····	(441)
第四节	镁代谢失调·····	(442)
第五节	钙磷代谢失调·····	(444)
第六节	酸碱平衡失调·····	(452)
第十六章	其他内分泌疾病·····	(459)
第一节	低血糖症·····	(459)
第二节	糖原累积症·····	(460)
第三节	痛 风·····	(462)
第四节	血卟啉病·····	(467)
第五节	肥胖症·····	(474)
第六节	高脂血症·····	(478)
第七节	营养缺乏症·····	(484)
参考文献 ·····		(490)

第一章 绪 论

第一节 内分泌学的研究进展

一、内分泌学研究范围

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。内分泌学是研究机体内激素及其调节的一门学科,它研究的范围十分广泛,从激素基因表达,激素合成、分泌、转运到激素受体作用与靶部位(器官、组织、细胞)的反应,以及机体各种组织、器官结构或功能变化引起的激素水平异常都属于内分泌学研究的内容。

近代内分泌学研究发展迅速,由腺体内分泌学发展为分子内分泌学。内分泌学的研究已从生物整体深入到基因和蛋白质分子;从器官、组织定位到细胞和亚细胞器;从出生后个体上溯到胎儿和胚胎。

现代内分泌学已成为一门集人类功能基因组学、分子细胞生物学、遗传流行病学和临床医学为一体的新兴学科。

临床内分泌学研究和涉及的范围已远远超出经典内分泌学原来的范畴,并与其他临床学科、生物医学学科相互渗透、融合,派生成一系列内涵迅速扩增的新学科,如神经内分泌学、妇产科内分泌学、心血管内分泌学、消化道内分泌学、肾脏内分泌学、儿童内分泌学、老年内分泌学和生殖内分泌学等。由于内分泌学研究的内容广泛、涉及的问题复杂,出现了甲状腺病学、糖尿病学、代谢病学及营养学等学科。

二、内分泌学发展史

(一)内分泌学研究发展阶段

人们对内分泌现象的认识虽很久远,但内分泌学成为一门独立的学科则仅有百余年的历史。早期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,由于研究方法的局限性,这一时期的内分泌学进展缓慢。随着分析测试技术的进一步提高,尤其是分子生物学、细胞生物学、免疫学等学科新理论、新技术的渗透和影响,内分泌学研究取得了突飞猛进的发展,如激素和内分泌等基本概念的发展,激素测定方法不断更新,内分泌疾病的病因及发病机制得到阐明,内分泌疾病诊断水平 and 治疗方法不断改进提高。

内分泌学研究大致经历了三个阶段,即腺体内分泌学、组织内分泌学以及分子内分泌学。早年腺体内分泌学主要研究内分泌腺体及其分泌的激素。20世纪60年代以后,由于放射免疫分析和免疫细胞化学鉴定的推广,组织内分泌学得到快速发展,体内的微量激素可以被测定,人们发现脑、胃、肠、胰、心、肾等组织和有些恶性肿瘤均可合成和分泌激素,了解了激素在体内的分布、分泌方式等。20世纪80年代以来,分子生物学、细胞生物学、免疫学、遗传学等学科的突飞猛进发展,促进了内分泌学的迅速发展,内分泌疾病的病因学研究也深入到分子水平,许多与基因突变相关的疾病发病机制已明晰,有关激素及其受体的基因,基因的表达、转录、翻译及其调控等分子内分泌学的研究已成为现代内分泌学研究的热点。

(二)内分泌概念扩展

1. 激素概念

经典的内分泌激素是指由内分泌器官产生,释放入血循环,由血液循环转运至靶器官或组织发挥效应的微量化学物质。但在复杂的生命过程中,仅仅依靠经典的激素作为化学信使显然是不够的。广义的激

素则相当于化学信使的总称,包括细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽、胃肠道激素等,经典激素只是其中的一类。

2. 激素的分泌方式

经典内分泌系统是以特异性内分泌腺体为基础,经典内分泌方式是循环分泌,也称远距分泌,激素入血至靶细胞发挥效能。随着对激素定义内容的拓展,激素的分泌方式除经典的远距分泌外,还包括邻分泌、并列分泌、自分泌、腔分泌、胞内分泌、神经分泌和神经内分泌等。

3. 内分泌系统

经典的内分泌系统是由下丘脑、垂体、甲状腺、甲状旁腺、松果体、肾上腺、胰岛、性腺等内分泌腺组成。随着对内分泌系统的深入研究,人们逐渐发现机体的内分泌细胞种类繁多,有的集中分布且只有内分泌功能,形成内分泌腺;有的则散在分布,形成弥漫性内分泌组织;有的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,如分泌胰岛素样生长因子。

(三) 激素测定方法的进展

生物测定法操作繁杂、耗时长、灵敏度低,其优点是检测活性激素的水平。

化学法是以显色反应为基础的检测方法。化学法较生物法简便,但耗时烦琐,灵敏度低。此法可用于类固醇激素、儿茶酚胺、甲状腺激素等的测定。

放射免疫分析法(radio immuno assay,RIA)是将抗原-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的一种微量技术检测手段。RIA的灵敏度高,但检测仍有局限性。免疫放射分析法(immuno radio metric assay,IRMA)用的是单抗,检测灵敏度很高,可测定 Graves 病者血中低促甲状腺激素(TSH)水平。RIA 和 IRMA 测定的是有免疫活性的激素水平,而非有生物活性的激素量。由于激素之间的免疫交叉性使得测定结果可靠性下降。放射受体分析(radio receptor assay,RRA)法中,RRA 的结合剂是受体而不是抗体,弥补了 RIA 和 IRMA 测定可靠性下降的不足。

酶免疫法(enzyme immuno assay,EIA)具有灵敏度和特异性高的检测优势,避免了 RIA、IRMA 和 RRA 放射测定法带来的放射污染,在临床检测中,有取代上述同位素测定的趋势。

化学发光酶免疫分析法、时间分辨免疫荧光法、电化学发光免疫分析法都是高灵敏度的无放射污染的灵敏检测方法,有良好的应用前景。

(四) 内分泌疾病诊断的一些进展

分子生物学技术有的已经用于单基因突变引起的内分泌疾病的辅助诊断,但这些诊断技术往往操作复杂且费用极高,因而在临床应用受到限制。

B 型超声、计算机断层扫描(computer tomography,CT)、定量 CT(quantitative CT,QCT)、单光子发射计算机断层摄影术(single photon emission computed tomography,SPECT)、正电子发射型断层扫描(positron emission tomography,PET)、磁共振成像术(magnetic resonance imaging,MRI)等影像学检查的发展,使内分泌疾病临床诊断水平明显提高。同位素显像技术的发展,对一些内分泌疾病的诊断具有重要意义。如¹³¹I-间位碘苄胍扫描用于嗜铬细胞瘤的定位诊断,以¹³¹I 标记的生长抑素类似物也已用于类癌综合征的诊断。

(五) 内分泌疾病病因和发病机制研究的进展

基础内分泌学的发展从分子水平阐明了一些内分泌活动的机制,使得研究人员对某些疾病的病因和发病机制有了新的认识。

1. 葡萄糖转运蛋白的研究

葡萄糖转运蛋白(glucose transporter protein, GLUT)是细胞转运葡萄糖的载体。GLUT 家族迄今发现有五个成员,其中的 GLUT2 和 GLUT4 分子对糖尿病的发病机制有重要意义。GLUT2 是胰岛 B 细胞膜上的转运蛋白,在血糖浓度升高时,促进 GLUT2 对葡萄糖转运功能,继而刺激胰岛素释放。GLUT4 在脂肪细胞和肌细胞中表达,胰岛素刺激 GLUT4 在脂肪细胞和肌细胞中的表达并刺激 GLUT4 分子转移到细胞膜上,促进葡萄糖分子的转运过程。

2. 钙受体的研究

近年,随着钙受体的克隆,对胞外 Ca^{2+} 浓度可调节甲状腺激素的分泌机制已基本了解。钙受体结合 Ca^{2+} 后经 G 蛋白传导而激活磷脂酶,经过一系列反应,使胞内 Ca^{2+} 水平升高,从而抑制甲状旁腺激素 (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、出生后重症原发性甲状旁腺亢进、常染色体显性甲旁减等。钙受体还与甲状旁腺肿瘤有关。钙受体的发现有治疗学的意义,已设计出“钙拟似剂”药物,可模拟胞外 Ca^{2+} 的作用,激活钙受体,此药已试用于甲状旁腺功能亢进(简称甲旁亢)的治疗。

3. 肥胖相关基因研究

肥胖相关基因(obese gene, OB 基因)的克隆使人们对于体脂沉积的认识进一步深入。OB 基因在脂肪细胞有高表达,其产物肥胖相关蛋白是瘦素。瘦素受体也已被克隆,瘦素对脂肪沉积有负调控作用。有的学者认为人类肥胖在于机体对瘦素敏感性下降,即所谓瘦素抵抗,而非瘦素本身。有人提出可用重组人瘦素以治疗肥胖,但效果尚须观察。

4. 内分泌疾病的自身免疫的机制研究

对内分泌疾病的自身免疫的详细机制目前尚未明了,但在某些方面已获得进展,一些重要的人体内在抗原得到确定。如鉴定谷氨酸脱羧酶是胰岛 64K 抗原,甲状腺过氧化物酶是甲状腺微粒体抗原的主要成分。研究者对外来抗原在自身免疫反应中的作用有了一定的认识,外来抗原在内分泌组织的表达或许是启动自身免疫过程的关键步骤。病毒蛋白是常见的外来抗原,它可能通过修饰内分泌细胞膜蛋白而启动自身免疫反应,1 型糖尿病与病毒感染存在相关性已经明确,有的报道认为人类 Graves 病与 Spumaretro 病毒有关。细菌、牛奶中含有的牛血清白蛋白等食物蛋白也属于外来抗原,一些研究结果显示,一些 1 型糖尿病患者血液中存在抗牛血清白蛋白抗体。

(六) 内分泌疾病治疗的一些进展

内分泌疾病治疗学进展主要反映在两个方面:一是很多新药问世并用于临床;二是给药方法多样,药物疗效提高。

肽类激素类似物由于在代谢动力学和生理效应比相应的天然激素有优点,有的已经应用于临床。半衰期长、作用强的促黄体生成激素释放激素类似物已经成功用于性早熟、前列腺癌和乳癌等某些晚期激素依赖性肿瘤的治疗。淀粉素类似物有对抗淀粉素作用的,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。胰岛素类似物 Lispro 不易形成胰岛素二聚体和六聚体,从而可避免传统胰岛素制剂因形成聚合体导致的胰岛素吸收下降的不足。肽类激素及其类似物的给药方式在过去习用的皮下注射给药外,又增加了许多给药途径,如鼻喷(降钙素)、经呼吸道的气溶给药(胰岛素)、泵输注给药(胰岛素泵)。

三、现代内分泌学的主要特征

自 20 世纪 80 年代以来,内分泌学呈加速度式的前行发展,知识更新周期缩短,新的发现、新的学说、新的理论不断推出。现代内分泌学的研究具有下列特征。

(一) 各学科知识与内分泌学相结合并促进其发展

现代内分泌学需要借助各相关学科的综合知识和技术来完成。除生物化学、遗传学、免疫学与内分泌学结合紧密以外,生物物理学、模拟数学、工程学、计算机学、功能影像学、网络信息工程学等与内分泌相融合,解决内分泌学理论和实践面临的新问题。如在 DNA 芯片、蛋白质芯片技术的基础上。从 DNA 与药物结合的空间构想角度设计和合成新的激素受体调节剂。

(二) 分子内分泌学是内分泌学研究的热点和发展方向

应用转基因动物、基因打靶和基因敲除技术,可准确复制出单个激素或激素受体基因过表达或无表达的动物模型,这些方法除用于许多疾病基因、激素基因和危险因素的候选基因的研究以外,还应用于激素结合蛋白、激素结合相关蛋白、受体亚型、受体调节蛋白及基因表达调节蛋白的研究。在搞清楚隙间连接分泌和信号传导奥秘的过程中,一些新的内分泌疾病和代谢疾病也被发现,如钙受体病、G 蛋白病、水孔蛋白病、分子钟病和老化钟病等。

(三) 激素调节的分子机制的研究重点是内分泌-旁分泌-自分泌网络

目前的研究结果表明,没有一种激素的作用是单一的,所发现的激素在靶细胞的作用都有旁分泌/自分泌因子的参与。在骨、脑、肾、心等任何激素靶组织内,均有以靶激素为轴心的复杂的神经-体液-免疫局部调节系统,这些激素既有来源于循环血液的激素、激素结合蛋白,又有局部释放的激素、细胞因子及免疫因子。如体内众多的组织可以合成、转化或释放肾素、醛固酮、雌二醇(E_2)、糖皮质激素、三碘甲状腺原氨酸(T_3)等激素,这些激素不再仅仅是内分泌激素。

(四) 影像学检查融入了定量检测功能

X线、B超、CT及MRI等传统的影像学检查,仅能提供检查部位的单纯形态学观察。新近发展的影像技术,在定量测量方面有了质的飞跃。定量CT(QCT)可用于骨微结构分析;MCT(微CT)可用于骨小梁的定量测定和立体观察;激光共聚焦显微镜技术可以对微小组织甚至一个细胞进行不同层面的静态与动态观察,可揭示激素信号的传递途径、神经递质和受体的代谢状况,可准确反映细胞增殖、分化、凋亡的细微变化;正电子断层扫描技术可动态观察肾上腺、甲状腺等的功能变化和代谢过程,具有定量和定时的突出优点。

(五) 选择性和特异性受体药物发展迅速

因激素受体分布和受体亚型的原因,内分泌疾病的治疗药物作用广,在获得治疗效果的同时,一些药物的不良反应是不可避免的,如雌激素、甲状腺激素可促进某些肿瘤细胞的增殖。依据激素受体类型和激素作用机制的不同,研发具有高度特异性的激素类似物、激素/激素受体激动剂和拮抗剂。内分泌药物的研制采用有目的、有分子模型的定向合成设计。如使用更新一代的选择性雌激素受体调节剂或激素受体双向调节剂治疗绝经后的骨质疏松症,可避免乳腺癌和子宫内膜增生等不良反应的发生。

(六) 其他

随着检测分析技术的更新,激素定量也步入了高敏感超微量时代。时间分辨免疫荧光法、电化学发光免疫分析法、免疫多聚酶链反应法都可以特异到具体的抗原决定簇或单个氨基酸分子,这些检测分析手段的应用,有望解决长期困扰人们的免疫交叉反应。

(刘冬梅)

第二节 内分泌系统的组成与生理病理

一、内分泌系统的组成

内分泌系统是由内分泌腺和分散存在于某些组织器官中的内分泌细胞共同组成的体内信息传递系统,它与神经系统和免疫系统密切联系,相互配合。共同控制与协调机体,以适应不断变化的外界环境,保持机体内环境的相对稳定,完成机体的生长、发育、生殖、代谢、思维、运动等功能,维持机体的健康。

内分泌腺是指内分泌细胞比较集中的组织,主要有下丘脑、垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺、胰腺之胰岛及松果体和胸腺等(图1-1),这些腺体的主要功能是合成和分泌激素;散在于组织器官中的内分泌细胞比较广泛,如脑、胃肠道、心、肾、肺、皮肤、胎盘等部位均存在着各种各样的内分泌细胞,如神经元、心肌细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、红细胞及脂肪细胞等。

激素是内分泌系统的内分泌细胞分泌的一种微量、高效的有机化学信息分子,是细胞与细胞之间传递信息的化学信号物质,其在低浓度下可引起局部或远处靶细胞的生物化学反应。人体内的激素和激素样物质有许多种类,分布于血液、组织液、细胞间液、细胞质液、核浆或神经节囊泡间隙等部位。同一种激素可以在不同组织或器官合成,如生长抑素可由下丘脑、胰岛、胃肠等器官分泌,神经系统、内皮细胞、血小板等均分泌多肽性生长因子。

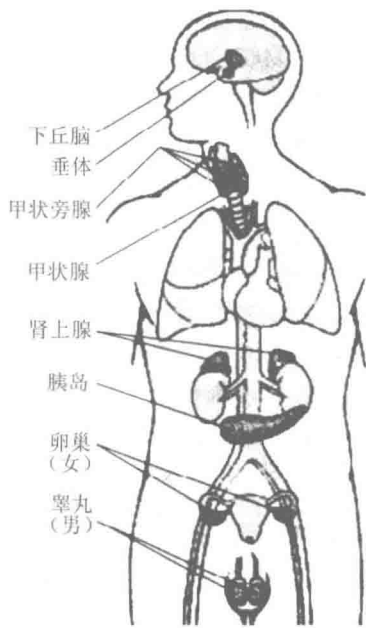


图 1-1 人体主要内分泌腺

二、内分泌系统的生理、病理

(一)下丘脑与垂体的生理与病理

下丘脑是人体神经-内分泌的高级调节中枢,是神经调节和内分泌调节的汇合部位与转换站,与体内的水、电解质代谢、摄食、生殖、免疫、行为、心理、衰老等生命活动的关系也非常密切,在机体内环境稳定和神经-内分泌功能方面具有十分重要的意义。垂体在形成与功能上与下丘脑的联系非常密切,可将它们看作一个功能单位。

1. 下丘脑分泌的激素及生理作用

下丘脑激素在化学结构上都是小分子多肽,其含量极微,已发现下丘脑调节性多肽有 9 种(表 1-1)。下丘脑能分泌食欲素和垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)。前者作用的受体为 G 蛋白耦联受体家族,具有促进食欲的作用;后者作用的受体是胰高血糖素-胰泌素-血管活性肠肽受体家族,具有扩张血管、抑制胃肠运动、刺激胰岛素分泌和胰高血糖素释放以及促进某些生长因子或细胞因子的生成并以旁分泌方式调节腺垂体细胞的生长与分泌等作用。

表 1-1 下丘脑分泌的调节腺垂体激素

激素或因子名称	英文缩写	生理作用
促甲状腺激素释放激素	TRH	促进甲状腺激素和催乳素分泌
促性腺激素释放激素	GnRH	促进黄体生成素和卵泡刺激素分泌
生长素释放抑制激素	GHRIH	抑制生长激素和促甲状腺激素分泌
生长素释放激素	GHRH	促进生长激素分泌
促肾上腺皮质激素释放激素	CRH	促进肾上腺皮质激素分泌
促黑素细胞激素释放因子	MRF	促进黑素细胞激素分泌
促黑素细胞激素抑制因子	MIF	抑制促黑素细胞激素分泌
催乳素释放因子	PRF	促进催乳素分泌
催乳素释放抑制因子	PIF	抑制催乳素分泌

2. 垂体分泌的激素及生理作用

腺垂体与神经垂体两者的内分泌功能差异很大,但两者之间存在短门脉血管,有少量的血液从神经垂体流向腺垂体,并可能影响腺垂体的内分泌活动。居于垂体后叶的神经垂体不含腺细胞,故不能合成激

素,它只是下丘脑神经元所合成的血管加压素(vasopressin,VP)和催产素(oxytocin,OXT)贮存和释放的部位。居于垂体前叶的腺垂体的腺细胞各分泌相应的激素(表1-2)。居于垂体中间叶的松果体分泌促黑素细胞激素(melanophore stimulating hormone,MSH)。

表1-2 腺垂体的内分泌细胞分泌激素

内分泌细胞	分泌激素的名称	英文缩写
促生长激素细胞	生长激素	GH
催乳素细胞	催乳素	PRL
促甲状腺素细胞	促甲状腺激素	TSH
促肾上腺皮质激素细胞	促肾上腺皮质激素	ACTH
	促脂解激素	LPH
	促卵泡激素	FSH
促性激素细胞	黄体生成素	LH

在腺垂体分泌的激素中,促甲状腺激素(TSH)、促卵泡激素(FSH)与黄体生成素(LH)是通过调节靶腺的活动而发挥作用的,所以习惯将这些腺垂体的激素称为促激素,它们均有各自的靶腺,分别形成下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、下丘脑-垂体-性腺轴。生长激素(GH)、催乳素(PRL)与促黑素细胞激素不通过靶腺作用,而是直接作用于靶组织或靶细胞,调节物质代谢、个体生长、乳腺发育与泌乳等生理过程。

3. 腺垂体功能异常相关性疾病

腺垂体功能异常一般是指垂体前叶功能亢进或垂体功能低下。垂体前叶功能亢进是前叶的某一种或几种激素分泌增加,通常由前叶功能性肿瘤引起,部分由下丘脑作用或其靶器官的反馈抑制作用消失所致,最常见的如垂体性巨人症及肢端肥大症、催乳素过高血症和垂体性库欣综合征。若垂体前叶的组织75%受到破坏就可以引起垂体功能低下,使垂体前叶激素分泌减少而致,肿瘤、血液循环障碍和创伤等是垂体功能低下的主要病因,一般常见的临床表现如席汉综合征、Simmond综合征和垂体性侏儒症等。另外,垂体部位的肿瘤也可引起腺垂体功能异常,如垂体腺瘤。

(二) 甲状腺的生理与病理

1. 甲状腺分泌激素及生理作用

甲状腺由滤泡组成,滤泡是甲状腺的基本组织结构和功能单位。滤泡壁是腺体的分泌细胞,也是甲状腺激素(thyroid hormone,TH)合成和释放的部位。滤泡腔贮存的甲状腺球蛋白是激素的贮存库,TH是体内唯一在细胞外贮存的内分泌激素。在甲状腺腺泡之间和腺泡上皮之间有滤泡旁细胞,又称C细胞,其可分泌降钙素(calcitonin,CT)。

人每天自食物中摄取的碘约1/3以有机碘形式存在于甲状腺,用于甲状腺激素的合成,甲状腺的碘含量约占全身碘量的90%,因此,甲状腺与碘代谢的关系极为密切。甲状腺球蛋白和甲状腺过氧化物酶是甲状腺激素合成过程中所必需的物质。

甲状腺的主要功能是分泌足够量的甲状腺激素和降钙素,前者主要调节体内的各种代谢并影响机体的生长发育,后者主要参与机体的骨代谢。

2. 甲状腺功能异常相关疾病

甲状腺功能减退症(hypothyroidism,又称甲减)是因甲状腺激素缺乏导致机体代谢过程减慢而出现的临床综合征。甲减发生于不同的年龄,其临床表现不同。甲减始于婴儿和儿童期,临床表现为生长发育迟滞,可伴有严重的永久性损害,临床称克汀病或呆小症。甲减表现为代谢减慢,由于葡胺聚糖在细胞间隙积聚,尤其在皮肤和肌肉的细胞间隙沉积,使得组织间质内形成黏液水肿。

甲状腺功能亢进症,简称“甲亢”或Graves病,是指血循环中甲状腺激素水平增高所引起的临床综合征。甲亢多数是由于甲状腺功能亢进所致,少数是由于甲状腺激素摄入过量或异位甲状腺组织分泌或释

放过多甲状腺激素所致。甲亢可在任何年龄发病,体征常有一种或多种表现,如眼球突出、甲状腺肿大、颈前黏液性水肿,另有基础代谢率和神经兴奋性升高,如心悸、多汗、烦热、潮汗、脉搏快,手震颤、多食、消瘦、乏力等。

单纯性甲状腺肿或地方性甲状腺肿是由于缺碘引起甲状腺激素分泌和释放不足,TSH分泌增多,一般不伴甲状腺功能亢进。患者通常无临床症状,主要表现是甲状腺肿大,病末期由于甲状腺肿大可引起吞咽和呼吸困难,个别患者可癌变。

(三) 甲状旁腺的生理与病理

甲状旁腺细胞分为主细胞、嗜酸性细胞两种。主细胞是构成甲状旁腺的主要细胞,其功能是分泌甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)。PTH的半衰期为20~30 min,主要在肝水解灭活,代谢产物经肾排出体外。

PTH通过作用于三种基本靶器官即骨、肠黏膜和肾脏来调节血清钙的水平。

甲状旁腺功能异常引起的甲状旁腺疾病分两大类,即甲状旁腺功能亢进(简称甲旁亢)和甲状旁腺功能减低(简称甲旁低)。甲旁亢是PTH分泌过多引起钙磷代谢失调的疾病,病因不明,可能与放射性照射及遗传因素有关。甲旁低是由于PTH分泌减少或末梢靶器官对PTH不反应而引起的代谢异常,可分为低甲状旁腺激素性甲旁低和高甲状旁腺激素性甲旁低两大类。

(四) 肾上腺的生理与病理

肾上腺为腹膜外的内分泌器官。其结构由中央部髓质和外层皮质组成。肾上腺的髓质和皮质在起源、结构和功能上均不相同,是两个独立的内分泌腺。肾上腺分泌的激素见表1-3。

表 1-3 肾上腺分泌的激素及激素分泌部位

激素分类	激素名称	激素分泌部位
肾上腺皮质激素	盐皮质激素:醛固酮	肾上腺皮质球状部
	糖皮质激素:皮质醇、皮质醇酮	肾上腺皮质束状带
	性激素:雄激素、雌激素(少)	肾上腺皮质网状带
肾上腺髓质激素	肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺(少)、阿片肽(少)	肾上腺髓质嗜铬细胞

1. 肾上腺皮质分泌的激素及其生理作用

(1)肾上腺皮质分泌的激素及其生理作用:肾上腺皮质分泌的皮质激素是维持生命的基本激素。机体内存在下丘脑-腺垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis,H-P-A轴)是维持机体基本生命活动的重要的内分泌功能轴之一。

肾上腺皮质激素为甾体激素,在酶的催化下,肾上腺皮质以胆固醇为原料,合成肾上腺皮质激素,因此被统称为类固醇类激素,其中最重要的有糖皮质激素中的皮质醇、盐皮质激素中的醛固酮和性激素中的肾上腺雄激素。

循环血液中的类固醇激素大部分与血浆蛋白结合。醛固酮与血浆蛋白结合力较弱,主要以游离形式存在和运输,它的血中半衰期很短,约20 min。皮质醇在血浆中半衰期略长,为70 min。肾上腺皮质激素的降解代谢主要在肝脏中进行,其主要方式有羟化、氧化、还原和结合等反应。肾上腺皮质激素代谢产物经尿途径占90%,其次是粪便。

(2)肾上腺髓质分泌的激素及其生理作用:肾上腺髓质为神经内分泌组织,其约占肾上腺重量的10%。肾上腺髓质的细胞质内有能被铬盐染成黄褐色的嗜铬颗粒,故称为嗜铬细胞,它主要合成、分泌肾上腺素(epinephrine,E)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE),少量多巴胺(dopamine,DA)和阿片肽。

肾上腺髓质受交感神经支配,其合成和释放的儿茶酚胺主要参与心血管活动的调节。肾上腺髓质素(adrenomedullin,AM)广泛分布于神经垂体、肾上腺髓质、心血管系统、肺、肾脏和血液等组织和器官。

肾上腺髓质受交感神经节前纤维支配,它属于胆碱能纤维。当它兴奋时,释放乙酰胆碱,促进肾上腺髓质激素的合成与释放。在复杂的调节过程中,根据机体的需要,交感神经与肾上腺髓质组成的交感-肾上腺髓质系统在应急反应中发挥重要的调节作用。当机体遇紧急情况时,如焦虑、剧痛、缺氧、脱水、失血、

畏惧及剧烈运动时,交感-肾上腺髓质系统发生的适应性反应,称应急反应。应急反应时,交感-肾上腺髓质系统即刻被调动起来,肾上腺素和去甲肾上腺素的分泌量大大增加,中枢神经系统的兴奋性提高;心率加快,心收缩力增强、心输出量增加,血压升高;呼吸频率加快,每分通气量增加;皮肤内脏血管收缩,血液重新分配,保证重要脏器的血液供应;血糖升高,脂肪分解加速,葡萄糖与脂肪酸氧化代谢加强。

2. 肾上腺功能异常相关疾病

(1)肾上腺皮质分泌三大类激素,即盐皮质激素、糖皮质激素和性激素(雄激素或雌激素)。每种激素分泌过多时均可引起相应的临床综合征,如皮质醇增多症、醛固酮增多症。

(2)肾上腺皮质功能低下分为两类:其一是急性肾上腺皮质功能低下症,通常是因长期使用皮质激素治疗后突然停药、败血症引起的皮质损害及应急反应等;其二是慢性肾上腺皮质功能低下症,又称Addison病,对肾上腺结核、特发性肾上腺萎缩或肿瘤转移引起的双肾上腺皮质严重破坏为其病因,另外,有些药物如酮康唑、美替拉酮及依托咪酯等药物也可导致Addison病。

(3)肾上腺髓质功能亢进:肾上腺素和去甲肾上腺素是肾上腺髓质的产物、也是交感神经节后纤维的主要神经递质。肾上腺髓质是交感神经系统高度特异的部分,在机体处于应激或内环境显著失去平衡时才发挥功能。儿茶酚胺可通过增加心搏出量、使小动脉收缩增加周围阻力以及使肾素释放增多引起血管紧张素水平升高等机制而使血压升高。

(4)肾上腺肿瘤:肾上腺皮质腺瘤多为功能性的,常表现为男性化及肾上腺功能亢进,且易发生局部浸润和转移。

肾上腺皮质腺瘤少数是功能性的,多数为非功能性的,能引发醛固酮增多症或库欣综合征。

嗜铬细胞瘤主要是由肾上腺髓质中的嗜铬细胞发生的一种少见的肿瘤。本瘤源自肾上腺髓质的约占90%,源自髓质以外器官或组织的占10%。由于瘤细胞能释放去甲肾上腺素和肾上腺素,且以前者为主,在临床上除了局部症状外,常伴有间歇性或持续性高血压、心动过速、心悸、头痛、出汗、基础代谢率升高和高血糖等症状,严重者可出现心肾衰竭或猝死。

(五)性腺的生理病理

1. 性腺器官分泌的激素及其生理作用

(1)睾丸:睾丸是男性的性腺器官之一,主要由曲细精管和间质细胞组成。曲细精管上皮是精子生成的部位,由生精细胞和支持细胞构成。支持细胞内镶嵌着各级生精细胞,为各级生殖细胞起支持和营养作用。支持细胞能分泌诸如激素、蛋白质等许多活性物质。间质细胞主要功能是在黄体生成素刺激下合成和分泌睾酮及血管紧张素、肾素、前列腺素等生物活性物质。

(2)前列腺:前列腺位于膀胱与尿生殖膈之间,由腺组织和肌组织构成,前列腺为具有内、外双重分泌功能的性分泌腺。作为外分泌腺,分泌的前列腺液构成精液主要成分;作为内分泌腺,前列腺分泌的激素称为前列腺素,可促进精子生长成熟。前列腺液中主要含有高浓度的蛋白水解酶、纤维蛋白酶、酸性磷酸酶、锌离子和柠檬酸等,其中蛋白水解酶和纤维蛋白酶有促进精液液化的作用,锌离子具有抗微生物的作用,柠檬酸则能维持精液的适宜酸碱度并保持精液的渗透平衡。酸性磷酸酶和柠檬酸水平能反映前列腺功能及其是否有癌变。

(3)卵巢:卵巢是女性的主要性腺和腺垂体中促性激素细胞分泌的黄体生成素和促卵泡激素的靶组织,它具有产生卵子和分泌性激素的功能。其功能受下丘脑-垂体系统和卵巢内局部因素的调节。成熟卵巢合成及分泌多种激素、激素样物质、细胞因子或生长因子等。这些激素释放至血循环能对许多靶器官如子宫、输卵管、阴道、外阴、乳腺、下丘脑、垂体、脂肪、骨骼、肾脏和肝脏等发挥作用。

2. 性腺功能异常的相关性疾病

(1)睾丸肿瘤是泌尿生殖系常见肿瘤,睾丸下降不全与睾丸发育不良是睾丸肿瘤的易感因素,约8%的睾丸肿瘤与隐睾相关。

(2)男子女性型乳房表现为单侧或双侧乳腺组织同心性增大。有的患者无症状,有的患者乳头有触痛、乳腺疼痛或乳头溢液。在新生儿、青春期及老年期均可出现生理性的体征。药物(表1-4)及多种疾病