

内分泌疾病 临床诊断与治疗精要

(上)

欧阳嵘等◎主编

主编简介



欧阳嵘

1976年出生。1995年至2000年在南通医学院临床医学专业学习，获得临床专业学士学位；2007年至2010年在南通大学医学院内分泌专业读研究生，获得硕士学位。2000年至今在南通大学附属医院临床工作，2006年取得中级职称，2014年取得高级职称。任南通市医学会第二届内分泌分会委员兼秘书，南通市医学会糖尿病分会副主任委员，精通各种内分泌及代谢疾病。在急诊内科工作近10年，研究生毕业后转至内分泌工作至今，现任内分泌科副主任医师。前后在国内外期刊中发表论文近10篇，完成市级省级课题2项。



饶小娟

1984年出生。郑州大学第五附属医院主治医师。2009年郑州大学医学院硕士毕业，长期参与内分泌科临床工作。擅长内分泌科常见病、多发病的诊疗，尤其是对糖尿病及慢性并发症，骨质疏松的诊疗有独特见解。参与省级课题2项，发表省级及国家级文章10余篇。



王苑铭

1979年出生。主治医师，甘肃省中西医结合内分泌专业委员会委员。甘肃省白银市人，2008年7月毕业于兰州大学临床医学院内科学专业，研究生学历，硕士学位。毕业后长期在甘肃中医药大学附属医院内分泌科从事临床内分泌疾病及相关心血管、肾病的诊断及治疗工作；擅长糖尿病、糖尿病急慢性并发症及甲状腺疾病的中西医结合治疗。近年来，先后发表论文5篇，完成科研课题1项。

编 委 会

主 编 欧阳嵘 饶小娟 王苑铭
刘 祥 于红俊 张 睿

副主编 单留峰 何柏林 肖醉萱 涂晶晶
高率斌 刘玉华 赵世莉 王怀颖

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁 娟 襄阳市中心医院
(湖北文理学院附属医院)
于红俊 河北省沧州中西医结合医院
王怀颖 长春中医药大学附属医院
王苑铭 甘肃中医药大学附属医院
王海静 威海市立医院
叶春芳 唐山市人民医院
刘 祥 敦煌市中医医院
刘玉华 湖北省荆州市中心医院
李明霞 河北北方学院附属第一医院
肖醉萱 长江大学附属第一医院
荆州市第一人民医院
何柏林 甘肃省白银市第一人民医院
张 睿 长春中医药大学附属医院
欧阳嵘 南通大学附属医院
单留峰 郑州市中医院
赵世莉 湖北省荆州市中心医院
饶小娟 郑州大学第五附属医院
高率斌 郑州大学附属郑州中心医院
涂晶晶 郑州大学附属郑州中心医院
霍刘彬 郑州大学附属郑州中心医院

· 前 言 ·

近年来,随着社会经济和科技的不断发展,分子生物学技术的飞速发展和广泛应用,内分泌学科新理论、新技术,不断拓展和延伸,新的治疗技术和措施不断更新和完善,同时,随着社会老龄化,内分泌疾病的患病率显著提高,严重影响国人的生活质量,引起了社会的广泛关注。

本书根据目前最新的内分泌系统疾病诊疗技术,系统介绍了内分泌系统各种疾病的治疗方法及相关护理技术,内容新颖,辅以图表,简单明确,实用性较高,对于临床医师处理相关疾病具有一定的作用,为各基层医生以及各类医学学者提供参考。

由于笔者理论水平和临床经验有限,时间仓促,书中难免存在疏漏错误之处,恳请读者在使用本书过程中,指正错误之处,不断提出宝贵的意见和建议,以便在下次修订时改正。

编 者
2016 年 4 月

· 目 录 ·

第一章 内分泌学概述	1
第二章 水电解质及酸碱平衡紊乱	15
第一节 人体正常体液调节	15
第二节 体液代谢失调	16
第三节 酸碱平衡失调	21
第四节 单纯性酸碱平衡紊乱	23
第五节 混合性酸碱平衡失调	28
第六节 水、电解质与酸碱平衡紊乱的处理原则	31
第三章 作用于膜受体激素的作用机制	36
第一节 膜受体的分类、结构和功能	36
第二节 作用于膜受体激素的作用机制	38
第四章 内分泌疾病的免疫发病机制	55
第五章 食欲和能量代谢的神经内分泌调节	63
第六章 内分泌肿瘤	84
第七章 内分泌疾病常见检测技术	95
第一节 光谱分析技术	95
第二节 高效液相色谱法与毛细管电泳技术	113
第三节 下丘脑-垂体-甲状腺轴激素	116
第四节 下丘脑-垂体-肾上腺轴激素	127
第五节 下丘脑-垂体-性腺轴激素	135
第六节 低血糖症诊断试验	141
第八章 分子生物学技术在内分泌领域中的应用	148
第九章 下丘脑-垂体疾病	161
第一节 垂体瘤	161
第二节 垂体生长激素瘤	169
第三节 空泡蝶鞍综合征	172
第四节 巨人症和肢端肥大症	175
第五节 高泌乳素血症和泌乳素瘤	181
第六节 尿崩症	188
第七节 成年人腺垂体功能减退症	191

第八节	下丘脑内分泌综合征	196
第九节	原发性生长延缓	205
第十节	GH-IGF-1 轴异常所致身材矮小症	214
第十一节	低渗综合征	227
第十章	肾上腺疾病	232
第一节	肾上腺的一般情况	232
第二节	肾上腺激素	235
第三节	皮质醇增多症	252
第四节	原发性醛固酮增多症	261
第五节	继发性醛固酮增多症	265
第六节	原发性肾上腺皮质功能减退症	268
第七节	肾上腺危象	271
第八节	库欣综合征	274
第十一章	甲状腺疾病	290
第一节	单纯性甲状腺肿	290
第二节	毒性弥漫性甲状腺肿	293
第三节	多结节性甲状腺肿伴甲亢	306
第四节	自主性功能亢进性甲状腺腺瘤病	308
第五节	甲状腺功能正常性病变综合征	311
第六节	甲状腺功能减退症	312
第七节	亚急性甲状腺炎	316
第八节	慢性自身免疫性甲状腺炎	318
第九节	甲状腺肿瘤	322
第十节	甲状腺结节	325
第十二章	甲状旁腺功能亢进	328
第一节	病因	328
第二节	代谢变化	329
第三节	临床表现	330
第四节	实验室检查	332
第五节	非手术治疗	335
第六节	外科治疗	338
第七节	甲状腺功能亢进与心血管疾病	348
第十三章	糖尿病	352
第一节	临床表现	352
第二节	实验室检查	354
第三节	分型及诊断标准	364
第四节	鉴别诊断	366
第五节	饮食疗法	368
第六节	运动疗法	372

第七节	糖尿病口服降糖药物治疗	379
第八节	糖尿病的胰岛素治疗	401
第九节	胰腺和胰岛移植	411
第十节	糖尿病的基因治疗	417
第十四章	糖尿病足	425
第一节	糖尿病足病流行病学与经济负担	425
第二节	糖尿病足病病因学	426
第三节	足溃疡形成的过程	427
第四节	足溃疡的诊断和治疗	428
第五节	糖尿病足神经病变	431
第六节	糖尿病足血管病变	434
第七节	糖尿病足终末期病变	438
第八节	糖尿病足溃疡的预防	444
第九节	夏科神经关节病	446
第十五章	糖尿病急性并发症的治疗	449
第一节	糖尿病酮症酸中毒	449
第二节	糖尿病非酮症高渗综合征	453
第三节	糖尿病乳酸性酸中毒	458
第四节	应激性高血糖症	460
第五节	急性低血糖症	462
第六节	糖尿病视网膜病变	465
第七节	糖尿病性心脏病	470
第八节	糖尿病性脑血管病	476
第九节	糖尿病肾病	484
第十六章	肥胖症	495
第一节	病因	495
第二节	临床表现	500
第三节	实验室及辅助检查	503
第四节	诊断与鉴别诊断	504
第五节	治疗意义和目标	505
第六节	肥胖症的运动疗法	509
第七节	药物治疗	513
第八节	行为治疗	515
第十七章	性分化及发育	517
第一节	促性腺激素释放激素依赖性性早熟	517
第二节	不完全性中枢性性早熟	524
第三节	非促性腺激素释放激素依赖性性早熟	525
第四节	青春期发育延迟和性幼稚	528

第十八章 男性内分泌疾病	541
第一节 男性性腺功能减退症	541
第二节 男性乳腺发育症	544
第三节 勃起功能障碍	547
第四节 伴内分泌表现的睾丸肿瘤	549
第十九章 女性内分泌疾病	557
第一节 闭经	557
第二节 多囊卵巢综合征	562
第三节 女性青春期发育延迟	565
第四节 女性不孕症	568
第五节 女性性早熟	575
第六节 围绝经期综合征	578
第七节 多毛症	582
第八节 子宫内膜增生症	588
第二十章 多发性内分泌腺疾病	598
第一节 多发性内分泌腺肿瘤	598
第二节 自身免疫性多内分泌腺病综合征	607
第三节 其他自身免疫性多内分泌腺病综合征	612
第二十一章 激素不敏感综合征	615
第一节 生长激素不敏感综合征	615
第二节 促甲状腺激素不敏感综合征	618
第三节 促肾上腺皮质激素不敏感综合征	620
第四节 甲状腺激素不敏感综合征	623
第五节 甲状旁腺激素不敏感综合征	628
第六节 糖皮质激素不敏感综合征	631
第二十二章 伴瘤内分泌综合征	635
第一节 伴瘤低血糖症	637
第二节 伴瘤高钙血症	638
第三节 异位促肾上腺皮质激素综合征	641
第四节 抗利尿激素分泌不当综合征	644
第五节 异位促甲状腺激素综合征	644
第六节 异位生长激素释放激素与生长激素综合征	645
第七节 其他伴瘤内分泌综合征	646
第二十三章 内分泌疾病常规护理	649
第一节 生长激素缺乏患者的护理	649
第二节 垂体瘤患者的护理	652
第三节 尿崩症患者的护理	655
第四节 甲状腺功能亢进症患者的护理	658

第五节 甲状腺功能减退症患者的护理.....	663
第六节 甲状腺炎患者的护理.....	668
参考文献.....	672

第一章

内分泌学概述

内分泌学是生物学和医学中的一门重要学科。内分泌系统和神经系统、免疫系统构成了一个调控生物整体功能的系统,形成了神经-内分泌-免疫网络的概念。这一总的调控系统保持机体稳定、脏器功能协调、对环境变化的适应,既维护着生物自身的生存,又维系了种族的延续。

分子生物学、细胞生物学、免疫学、遗传学等学科的突飞猛进,极大地丰富了内分泌学的内容,使许多传统的经典内分泌概念受到冲击,得到更新,促使内分泌学进入分子细胞生物学时代。对体内生物活性物质信号传递的方式有了进一步了解,对膜受体信号转导路径的认识、核受体调控基因转录的机制都有了扩展和更新。从神经-内分泌-免疫网络的生理和病理生理发展到神经-内分泌-营养网络,对能量代谢生理调控的研究,将成为防治内分泌代谢病流行的基础。

经典的内分泌系统是由屈指可数的几个内分泌腺(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,它们有的分布集中,形成内分泌腺;有的则散在分布,组成弥漫性内分泌组织。目前的内分泌系统已不限于传统的几个内分泌腺,它也包括神经系统、心血管、肺、肝、肾、胃肠道、皮肤、脂肪组织及免疫细胞等,几乎全身无处没有内分泌细胞、组织。

一、激素和内分泌系统概念的发展

机体在复杂的生命过程中使各部分分工不同的细胞协调活动,以保证生命活动的正常进行。调节系统执行的调节功能,实质上就是细胞-细胞间信息传递或“通讯”的过程。除了一些情况下使用电信号外,细胞-细胞间的“通讯”主要依靠一些微量的化学物质或称化学信使。现发现除了经典的激素外,细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽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,但都有如下共同的特征:①都作为细胞-细胞间通讯的化学信使。②其功能虽各有侧重,但在总体上是调节机体代谢,协调各器官、系统的活动以维持内环境的稳定,并参与细胞生长、分化、发育和死亡的调控。③都具有相同的作用模式:与靶细胞特定受体结合方可发挥作用,都可以共用相同的信号传递途径。④在生物学效应上相互交叉,如胰岛素、生长激素属于经典的激素,但也可以作为生长因子;胰岛素样生长因子1(IGF-1)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,但它也可如激素那样发挥全身性代谢效应;神经末梢

释放的去甲肾上腺素属神经递质，而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，细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽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，在一定意义上可以说广义的激素概念恢复了本世纪初 Starling 所创激素一词的本来面目。

在激素概念演化的同时，对其分泌方式的认识也在不断深化。广义的激素既可以以传统内分泌的方式起作用，也可以以邻分泌（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）等方式发挥作用。

（一）邻分泌

激素、生长因子、细胞因子等由细胞释出后可扩散至周围细胞，并与其上的受体结合而发挥效应，称为邻分泌，也叫旁分泌。邻分泌的过程中，分泌物不入血循环，仅在局部以高浓度起作用。但旁分泌因子和激素存在共同的信号机制，所以激素在某些情况下也可以通过旁分泌的方式发挥作用，且由于作用部位的不同，其效应具有一定的特异性。如睾酮通常由睾丸的 Leydig 细胞分泌进入血液作为激素发挥作用，但也可以在睾丸局部发挥作用控制精子生成。IGF-1 由肝脏或其他组织分泌入血液，但在其他很多组织中也可作为旁分泌因子，调控细胞的增殖。

并列分泌是邻分泌的一种特殊形式，分泌物不出胞，而是以膜锚定的形式存在于细胞膜上，与靶细胞膜上的受体结合而发挥效应。一些生长因子和细胞因子如表皮生长因子（EGF）、集落刺激因子 1（CSF-1）、肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）等合成后可以大分子前体的形式嵌入质膜内，不需要通过被细胞加工处理为相应的小分子生长因子才发挥作用，而是和与其接触的细胞表面的相应受体结合调节后者的功能，从而发挥效应。并列分泌在免疫细胞的相互作用、细胞的接触抑制、细胞-细胞黏附、胚胎分化过程中的细胞凋亡及基质-细胞相互作用等生命过程中均具有重要作用。

（二）自分泌

某些细胞分泌的激素可作用于其细胞本身，这称为自分泌。自分泌的过程中分泌物亦不被血液稀释，故其局部浓度也很高。生长因子、细胞因子常以此种方式发挥作用。自分泌是一个细胞通过其分泌产物进行自我调控的一种形式，自分泌可兴奋、抑制或调节此细胞本身的生理活性、生长、增殖。

（三）腔分泌

腔分泌也是激素发挥作用的一种方式，如胃肠道细胞可将其产生的激素分泌入肠腔，调节肠道其他部位的功能。从表面上看腔分泌与消化道中胃腺、胰腺外分泌很相似，但两者有区别：外分泌中活性物质多为酶类，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直接发挥作用，如使蛋白质、脂类等水解；而腔分泌的活性物质是激素，它们作用于靶细胞上的受体以调节靶细胞的功能。腔分泌也存在于支气管、泌尿生殖系等处，具有管道的其他部位可能也存在腔分泌。

（四）胞内分泌

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其“体内”各“器官”的活动。这些

活性物质并不出细胞，直接在细胞内发挥作用，称为胞内分泌。现认为，多细胞生物也存在胞内分泌的现象，例如在细胞内发现了一些“孤儿核受体”，这些核受体可能也存在配基，配基并非来源于胞外而是在胞内由细胞自身合成，这就属于自分泌的范畴。

(五) 神经分泌、神经内分泌

神经分泌可分为：突触式的，如神经递质由突触前膜分泌后作用于突触后膜；非突触式的，释放的化学信使可通过细胞外液或血液在近处或远处发挥效应，如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再释放入血，这一方式称为神经内分泌。

反馈机制控制着许多经典的内分泌途径，而在许多组织中，旁分泌和自分泌作为局部调节系统的作用越来越受到关注。如胰岛 B 细胞分泌的生长抑素可抑制邻近 B 细胞胰岛素的分泌。胰岛素样生长因子 (IGFs) 能增强甲状腺细胞膜上碘转运体的活性，加强甲状腺细胞对碘的摄取、转运和有机化，调节甲状腺球蛋白 (TG) 和甲状腺过氧化物酶 (TPO) 基因表达，从而促进甲状腺激素的合成和释放。卵母细胞分泌的生长分化因子 9 (GDF-9)，作用于邻近的颗粒细胞促进初级卵泡转化为次级卵泡。对旁分泌因子的调控往往在它分泌的部位，调控机制主要通过结合蛋白相互结合，调控其弥散，防止其作用的扩大。如睾丸间质 Leydig 细胞分泌的高水平睾酮可作用于曲精小管，而 Sertoli 细胞分泌的雄激素结合蛋白 (ABP) 可阻抑局部高浓度的睾酮。活化素 (activin) 不仅在垂体中发挥旁分泌调节作用刺激 FSH 的产生，它在其他很多组织中也有生物活性，结合蛋白卵泡抑素 (follistatin) 可在局部中和并抑制其作用。细胞内的调节作用，以往多存在于信号和酶的调节途径，如产物和底物的浓度可调节一些限速酶的活性。但最近人们发现在垂体的细胞内，存在着一个细胞因子对垂体激素分泌调节的完整环路。如白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 在垂体 ACTH 细胞中表达，通过 JAK-STAT 途径促进阿片皮质素原 (POMC)，即 ACTH 前体基因的表达及 ACTH 的分泌。同时 LIF 也促进 ACTH 细胞内细胞因子信号抑制物 3 (suppressor of cytokine signaling, SOCS-3) 基因的表达，该基因反馈抑制 LIF 诱导的 POMC 基因的表达及 ACTH 的分泌。

在经典内分泌学里，内分泌细胞与激素之间主要是一一对应的关系，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，故也经常用激素来称呼内分泌细胞。新的研究成果已经改变了上述观点。一种内分泌细胞可产生几种激素，如胰岛 B 细胞既可产生胰岛素，又可产生与之拮抗的淀粉素 (amylin)，又如 LH 和 FSH 可由同一垂体细胞产生；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、肠上皮细胞及中枢和周围神经的许多神经元也能产生。再比如，腺垂体、下丘脑、脑部神经元、肾上腺及许多免疫细胞都能产生甘丙肽 (galanin)、可卡因和安非他明调节的转录肽 (CART) 和 POMC (ACTH 的前体) 等。由于过去认为一种激素只由一种内分泌腺产生，故当发现其他部位的肿瘤也产生这种激素并引起疾病，则称之为“异位激素综合征”。现在看来“异位分泌”一词可能不很确切，故目前多将非特定内分泌腺的肿瘤分泌该激素者称为伴瘤内分泌综合征。

过去以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启动子，其最岳的蛋白质产物也就不一样；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质产物。如胃促生长素 (Ghrelin) 和 Obestatin；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，如 POMC 在

不同的细胞中,由于加工、修饰的不同,裂解产物可为 ACTH、促黑素细胞激素(MSH)或内啡肽。另外,有些肽类激素在不同的组织中,其存在的主要形式不同,这就形成同一基因产生不同形式激素的现象。例如同一基因表达的高血糖素原(proglucagon)在胰岛 A 细胞中所释放的翻译后加工产物为胰升糖素(glucagon),而在小肠 L 细胞中则为类胰升糖素肽 1 (GLP-1)。

二、内分泌系统的进化和内分泌器官发育的调控

(一) 内分泌系统的进化

内分泌腺体的进化是细胞-细胞间通讯方式的进化。早期的多细胞生物,通过细胞释放的分泌蛋白质或配体,实现细胞间的相互作用,而较复杂的生命体(如无脊椎动物)中出现了中枢神经系统,通过神经-细胞间的直接通讯调控机体的生理过程。当生命体继续进化时,机体需要合成和分泌一些调控分子,以克服神经-细胞间通讯方式的不足,实现对较远部位的调节。首先,神经末梢分化为特定的效应器官,出现直接的激素分泌,如分泌加压素的神经垂体和分泌肾上腺素的肾上腺髓质。随后,具有神经分泌潜能的神经营细胞迁徙到机体其他部位,主要是前肠、中肠及其外翻等处,因此肠道、胰腺及中枢神经系统均能分泌生长抑素、血管活性肠肽、神经紧张素、P 物质等分子。由于激素发挥生理作用需在作用的部位达到一定的浓度,故而机体又出现了一些远离中枢神经系统的分泌性腺体。为了调控这些腺体的功能,在中枢神经系统系统附近进化出一些能分泌受其调控的激素的细胞,主要是腺垂体,其分泌功能直接接受下丘脑激素的调控。

内分泌系统进化的完善伴随有一系列基因、蛋白质和激素功能的逐步同化,这些组分最终能够有效协调地协同发挥作用以完成某一内分泌调节作用。这些组分不仅包括激素本身,还包括调节激素水平和激素效应的其他因子,如作为代谢标志物的调节性配体 cAMP 及其下游的信号物质。在此过程中,生命体的基因组先进化出一些重复基因,其编码的蛋白质可能存在相似的氨基酸序列。在重复基因发生基因序列的突变、缺失或者其他基因序列的插入后,可进化出一些新的基因,最终新基因编码的蛋白质具有机体所需的调节功能。这些新的调节蛋白质能够使细胞更好地适应各种生存条件的变化,从而使生命体具有一定的选择性优势。如在低等生物大肠杆菌中,当细胞内葡萄糖水平下降时,代谢性配体 cAMP 浓度升高,与产生的调节蛋白质形成复合物,促进那些参与其他糖类(如半乳糖、乳糖等)代谢的酶的生成,保证生物体在缺乏葡萄糖时利用其他碳水化合物作为能量的来源。而在哺乳动物中,cAMP 是作为重要激素的下游信使,当体内葡萄糖供应不足时,葡萄糖磷酸化以及 ATP 转化为 AMP 过程受影响,ATP 通过其他途径转化为 cAMP,也是作为体内葡萄糖供应不足的标志物,与某些特定蛋白质的调节性亚基相结合,促进调节亚基和催化亚基的分离,进而调节亚基改变葡萄糖代谢过程中酶的活性,维持内环境的稳定。

(二) 内分泌器官发育调控的分子机制

对内分泌器官发育调控的分子机制的研究有了进展,其中,垂体发育的分子机制是发展较快的领域。现认为,同源盒基因 Lhx3 和 Lhx4 在垂体发育的早期可能起重要的作用。发育后的垂体特异表达的转录因子 Pit-1 在垂体 TSH、GH 和催乳素细胞的特异化及扩增中起重要作用。胎儿垂体特异性表达的转录因子 Propl 则在垂体其他类型细胞的特异化维持及调节

这些细胞功能中起重要作用；同时，Prop1 在 Pit - 1 活性的发挥及 Hesx1 基因的调控中是必需的。在腺垂体多种激素缺乏的疾病中，已发现有 Prop1 和 Pit - 1 基因的突变。而 Hesx1 基因缺陷在人和鼠中均发现各种类型的垂体异常。

肾上腺和性腺发育的控制相近，类固醇生成因子 1 (SF - 1) 和 X 染色体上剂量敏感性的性反转 - 先天性肾上腺发育不良基因 (DAX - 1) 是两个孤儿受体，它们在肾上腺、性腺、下丘脑腹侧正中中部及垂体促性腺细胞中表达的时空模式是相似的。SF - 1 对许多基因有调节作用。如几种不同的类固醇激素合成酶、类固醇生成急性调节蛋白、中肾旁管抑制物 (MIS)、DAX - 1，抑制素 (inhibin) 及 LH 等。DAX - 1 能直接与 SF - 1 相互作用，抑制后者的功能，SF - 1 剔除的小鼠性腺和肾上腺完全不发育，同时还有 GnRH 的缺乏。SF - 1 基因的 DNA 结合区杂合突变，可使转录激活活性下降，引起原发性肾上腺功能低下。DAX - 1 在性分化和性决定中起重要作用。该基因突变可引起 X 连锁的肾上腺发育不全及低促性腺素性性功能低下。DAX - 1 转基因动物出现由雄性到雌性的性转化。

胰腺和甲状腺的发育的研究也有一些进展。如发现在小鼠中转录因子 IPf1/Pdx1 基因的纯合突变可引起选择性的胰腺不发育，但该基因在胰岛发育的早期并非必需。在人类，IPF1/Pdx1 基因突变则是 MODY4 发病的原因。另外，同源盒基因 HG9 在背侧肠上皮向胰腺的定向发育中起重要作用。转录因子 TITF1、TITF2 和 PAX8 在甲状腺的发育中起重要作用，已在先天性甲状腺发育不全的患者中发现有 TITF2 和 PAX8 基因的突变。

发育生物学的研究已明确生物体各器官的发育方向及发育成熟后的器官大小及部位都是在胚胎发育过程中一系列转录因子的开启所控制的。在一定意义上讲，在胚胎形成时的那一刻，就决定了各个器官的发育进程。通过对控制各器官发育特异性基因的寻找，将来有望使生物体的胚胎定向发育成不同的器官而非特异的生命，从而为今后的器官移植开辟广阔的前景。

三、激素作用的一般原理

内分泌学的进展更新了许多以往的观点，使内分泌研究领域日益拓展；然而，内分泌学的基本研究对象，仍是能协调控制各器官功能的激素信号，内分泌学还有其普遍性的原理和规律。激素作用的一般原理包括许多基本概念，如激素的合成和分泌、激素在循环中的转运、反馈调节，激素和受体的结合和细胞内的信号转导等。

(一) 激素的合成和分泌

目前将激素分为 5 类：①氨基酸衍生物：如多巴胺、儿茶酚胺和甲状腺激素；②小分子神经肽类：如 GnRH、TRH、血管紧张素和生长抑素；③大分子蛋白质：如经典内分泌腺体产生的胰岛素、LH 和 PTH；④以胆固醇为前体合成的类固醇激素：如皮质醇和雌激素等；⑤维生素类的衍生物：如维甲酸和维生素 D。一般来说，氨基酸和肽类激素衍生物与细胞表面的膜受体相互作用，而类固醇激素、维生素 D、甲状腺素是可溶性的脂类激素，主要通过细胞内的核受体相互作用发挥调节作用。

大分子蛋白质激素在特定细胞中的合成过程与其他蛋白质在普通细胞中的合成过程基本类似，这些分泌性细胞通常包含其特有的分泌颗粒，并有大量的激素储存在这些分泌颗粒中。多肽类激素通常由前体多肽产生，在特征性的信号肽的引导下，通过分泌颗粒将这些肽类激素运到细胞外。一些激素前体，如 POMC 和前胰高糖素原，编码多种具有不同生物

活性的肽类激素；而另一些激素前体，如前胰岛素原和血管加压素，由较大的前体蛋白质剪切，仅编码一种激素。细胞内接收的信号可以通过调节囊泡的转运以及囊泡膜和质膜的融合从而精确调控肽类激素向细胞外环境的分泌。类固醇激素则是由胆固醇通过一系列酶催化的羟化、甲基化和去甲基化等修饰后转变为有生物活性的糖皮质激素、雄激素和雌激素及其各种衍生物。这些酶特异性地表达于生成类固醇激素的组织，如肾上腺、性腺等，其活性受垂体的促激素（如 ACTH、LH 和 FSH）的调节。甲状腺激素的合成过程较为特殊，甲状腺细胞首先合成分子量为 660 000 的同二聚体蛋白质——甲状腺球蛋白，通过酪氨酸的碘化，将合成的碘化原甲腺氨酸分子储存在甲状腺滤泡腔内。甲状腺球蛋白需要由甲状腺上皮细胞吞噬并通过组织蛋白酶分解，才能将甲状腺素（ T_4 ）释放入血。

有些激素（如生长激素、胰岛素等）在被释放入血时便具有生物活性，而有些激素则需要特定的细胞中被激活后才具有生物学功能，这些激活过程通常受到了严格的调控。如甲状腺分泌的 T_4 是 3, 5, 3'-三碘甲腺原氨酸（ T_3 ）前体激素， T_4 只有在经过去碘化修饰后才能形成具有活性的 T_3 。类似的激活反应还见于 5α -还原酶参与的激素转化过程，此酶能够特异性地催化睾酮转变为双氢睾酮，其靶组织主要为男性泌尿生殖道及其上皮、肝脏等。此外，维生素 D 在肝脏经过 25 位羟化后，又在肾脏发生 1 位羟化，这两个部位的羟化是活性 $1, 25-(OH)_2$ 维生素 D 生成的必需步骤。

（二）激素分泌的节律和脉冲

激素的节律性分泌是为了使机体能够更好地适应环境的变化，如季节交替、昼夜规律、睡眠、进餐和应激等。人的月经周期是 28d 一个循环，反映了卵泡成熟和排卵所需的时间。血浆瘦素和 Ghrelin 的分泌也有一定的昼夜节律，在凌晨 2 点时升至最高，后逐渐下降，至上午 9 点时降至最低。Ghrelin 浓度在餐前升高，而在餐后 20min 开始下降，40min 下降明显，至餐后 2h 下降最多，而延长空腹时间则血浆 Ghrelin 浓度明显增高，昼夜节律是生物体对自然界适应的产物，它受到昼夜时程的调控，光线是调整体内生物钟的一个主要环境因素。位于下丘脑视上核的视网膜下丘脑纤维束是机体发生昼夜脉冲的起源。这些脉冲信号能够以程序化形式调整睡眠-清醒周期，并且可以调控激素的分泌形式和作用。基本上所有垂体激素的节律都与睡眠和昼夜节律保持一致，而后者也由日照时间决定。

很多肽类激素以不连续的脉冲形式分泌，也反映了神经系统的调节作用。比如，下丘脑 GnRH 每 1~2h 诱导 LH 的分泌脉冲。维持垂体促性腺激素分泌需要间歇性的下丘脑 GnRH 分泌脉冲，而持续性的 GnRH 作用则抑制促性腺激素的分泌。促性腺激素调节的这一特点，为临床使用长效 GnRH 激动剂治疗中枢性性早熟或在前列腺癌中降低睾酮水平，奠定了理论基础。

激素的脉冲性和节律性分泌对于血循环中的激素水平测定结果具有重要的影响，因为激素水平在几小时中会有明显波动，仅作一次测定有时难以判断激素浓度是否正常或有异常。如收集 24h 尿液进行游离皮质醇的测定可明确一个昼夜循环中的皮质醇分泌总量；而 IGF-1 则可作为相对稳定的生物学标志，用来衡量 GH 的分泌情况。

（三）激素在血中的转运

血循环中的激素水平是由其分泌的速率和在血循环中的半寿期所决定的。蛋白质类激素与一些小分子激素（如儿茶酚胺）属于水溶性物质，可以在血液循环系统中传送，但其他

一些非水溶性物质（如类固醇激素和甲状腺激素）则无法在血液中直接输送。激素结合蛋白可发挥与激素结合的作用，既可充当激素在血液中的储备池，保证非水溶性配体在血液中呈均匀分布状态，还可减缓小分子激素的快速降解及其在肾脏和胆汁中的排泄。激素结合蛋白多为血浆糖蛋白，分子量介于 50 000 ~ 60 000 之间。 T_4 和 T_3 可与甲状腺素结合球蛋白（TBG）、白蛋白及甲状腺素结合前白蛋白（TBPA）结合；皮质醇可与皮质醇结合球蛋白（CBG）结合；雄激素和雌激素可与性激素结合球蛋白（SHBG）结合。IGF-1 和 IGF-2 可与多种 IGF 结合蛋白结合（IGFBPs）。生长激素结合蛋白（GHBP）与生长激素受体（GHR）胞外功能区的结构域序列完全一致，除了结合运输 GH 外，GHBP 能延长 GH 的半寿期，缓冲 GH 脉冲式分泌的波动，并通过增强或者减弱 GH 对 GHR 的结合力来达到促进 GH 在靶组织细胞中发挥作用。

由于是非结合状态的游离激素参与反馈系统的调节并被细胞摄入后发挥效应，故而激素结合蛋白的异常可以显著改变总激素的浓度，却很少出现明确的临床后果。如 TBG 异常可使总的甲状腺素水平显著下降，而游离 T_3 、 T_4 水平仍保持正常。于先天性 TBG 缺乏的患者，其他蛋白质（TBPA 和白蛋白）能够替代 TBG 的功能协助甲状腺激素的运输，但这些次要结合蛋白与甲状腺激素的亲和力远较 TBG 为低，故而下丘脑-垂体负反馈系统是在血总甲状腺激素浓度很低的条件下保持游离激素处于正常范围。利用基因敲除技术，可以更清楚地明确激素结合蛋白的生理作用。如在维生素 D 结合蛋白基因敲除的小鼠体内，虽然血浆维生素 D 水平明显下降，小鼠却没有表现出明确的异常表型。但由于敲除小鼠维生素 D 储存量减低，其对低维生素 D 饮食的不良后果更加敏感。此外，由于敲除小鼠缺乏维生素 D 结合蛋白，肝脏摄取 $25-(OH)-D_2$ 的速度增加，导致血 $25-(OH)-D_2$ 半寿期明显缩短，对维生素 D 毒性作用的敏感性也出现了降低。

（四）内分泌系统生理功能的特点

机体维持内环境的稳定需要统一协调地完成各项生理功能，如动物在搏斗中不仅涉及肌肉骨骼系统，还需要动员呼吸及心血管系统；在能量利用上，需加速肝糖原的分解、葡萄糖的生成以及由其他方式获取能量（如脂肪动员），并减少其他器官对葡萄糖的利用。内分泌系统经常通过以下几种方式完成多项生理功能：①同一激素的整合作用；②不同激素的协同作用；③其他激素的平衡拮抗作用；④依赖某些机制发挥减缓或终止此生理过程的作用。

1. 激素的整合作用 激素一般能选择性调节许多不同的生理过程，最终完成对同一生理过程的调控。这些生理过程可以在同一细胞内完成，也可在不同的靶细胞中同时进行。血管紧张素Ⅱ对血压的调控便是如此。同样，糖皮质激素在能量代谢分解方面的作用也类似，能够增加肝脏的糖酵解和葡萄糖生成，减少外周组织葡萄糖的摄取，增加蛋白质降解，减少脂肪、肌肉、淋巴以及成纤维组织蛋白质的生成，刺激脂肪分解，最终减少其他组织对葡萄糖的利用，从而达到提升血糖浓度的目的。

2. 激素的协同作用——招募多种激素完成同一生理过程 内分泌系统是生命进化的产物，当受到某种刺激时机体能够同时改变多种激素水平，而且这些激素可以发挥相似的作用。比如肾上腺素、胰升糖素、糖皮质激素和生长激素通过增加肝脏和肌肉中葡萄糖的生成，减少其葡萄糖的利用，并动员其他能量来源的物质（游离脂肪酸），使合成葡萄糖的底物（甘油和乳酸）增加，协同升高血糖水平。尤其是在严重低血糖时，上述激素能够明显升高以增加血糖水平。休克同样可以导致儿茶酚胺、加压素、血管紧张素、糖皮质激素、盐

皮质激素以及其他激素水平的升高,最终使血管的反应性增加,加强水钠潴留和心脏功能,并引发其他纠正休克的生理作用。

3. 激素的拮抗作用——代谢的精细调节 激素之间也存在相互拮抗的现象,即某些激素能够对抗另外一些激素的作用。如胰岛素通过增加脂肪组织糖的摄取,增加糖原合成,抑制糖生成、脂肪分解和糖原分解,促进蛋白质合成并抑制蛋白质分解,可拮抗肾上腺素、糖皮质激素、 α 肾上腺素能激动剂以及生长激素的升血糖作用。同样,孕激素可抑制雌激素的某些作用,而降钙素能够发挥与 PTH 相反的作用,降低血钙水平。但拮抗物并非总是发挥拮抗作用。比如,尽管胰岛素能够拮抗糖皮质激素的作用,但两者均能增加糖原的累积。 α 与 β 肾上腺素能激动剂对血管、肌肉以及激素(胰岛素)分泌的作用截然不同,但它们均能增加糖原的分解和糖的生成,因而在不同的情况下,这两类激素既可以相互拮抗,也可以相互协同。

4. 减缓或终止生理过程的机制 目前发现,有多种机制参与激素效应的减缓和终止。首先,对大多数激素而言,尤其是因应激产生的激素,当分泌停止时这些激素会迅速从血液循环中清除,激素的效应也随之消失。其次,许多激素对其本身释放可以产生反馈抑制作用,这种抑制作用或是通过其他激素介导(如甲状腺素能够抑制 TSH 的释放),或是依赖于激素效应的发挥(如 PTH 诱发的血钙水平升高能够抑制 PTH 的释放)。再次,激素能够导致靶器官或靶细胞对其作用的敏感性下降。最后,机体在分泌该激素的同时可能会释放其他一些激素,这些激素能够阻断其效应,如因应激产生的糖皮质激素能够阻断其他激素的作用或分泌。

(五) 内分泌功能的调节

在 20 世纪 20 年代以前,人们普遍认为神经系统和内分泌系统两者是独立的、互不关联的两个系统。1928 年, Scherrer 发现硬骨鱼的下丘脑神经细胞具有内分泌细胞的特征,随后对多种动物的研究,得到相同的结果。50 年代, Harris 和 Green 基于神经解剖、生理的研究提出了下丘脑可分泌激素控制垂体功能的著名论点。随后经过多组研究者漫长艰苦的工作,在 70~80 年代,相继从下丘脑分离纯化出 TRH、GnRH、GHRH、生长抑制素和 CRH 等。这些激素由下丘脑的神经元合成并通过垂体门脉系统进入垂体,以调节垂体激素的分泌,从而证明了神经系统对内分泌系统的调控作用。根据下丘脑对垂体调控的特点,人们早就预测,下丘脑可能分泌促进或抑制垂体催乳素(PRL)的激素。但一直未能从下丘脑中分离出其特异性的调节激素。直到 1998 年 Hinuma 等人在用垂体新的 7 穿膜孤儿受体从下丘脑寻找其特异配基的研究中,发现了一种能特异性地促进 PRL 释放的激素—促催乳素释放激素(prolactinreleasing peptide, PRL-RH),该基因编码—81 个氨基酸的前肽,其 31 个和 20 个氨基酸的成熟肽段均能特异性地促进垂体 PRL 的分泌。至此,经过近 40 年的努力,垂体分泌的所有经典激素均在下丘脑中找到了其特异性的调节激素,完善了垂体激素经典调控的概念。

现已明确,在下丘脑—垂体和靶腺之间,存在着相互依赖、相互制约的关系,这种关系称为反馈性调节作用,有两种类型的反馈调节:①负性反馈作用;②正性反馈作用。

1. 负性反馈作用 下丘脑—垂体激素(TRH—TSH, CRH—ACTH, GnRH—FSH, LH)分别兴奋各自靶腺(甲状腺、肾上腺皮质、性腺)的分泌,当血中靶腺激素过高时,反过来抑制相应下丘脑—垂体激素的分泌,于是靶腺激素浓度降到正常;当血中靶腺激素浓度过