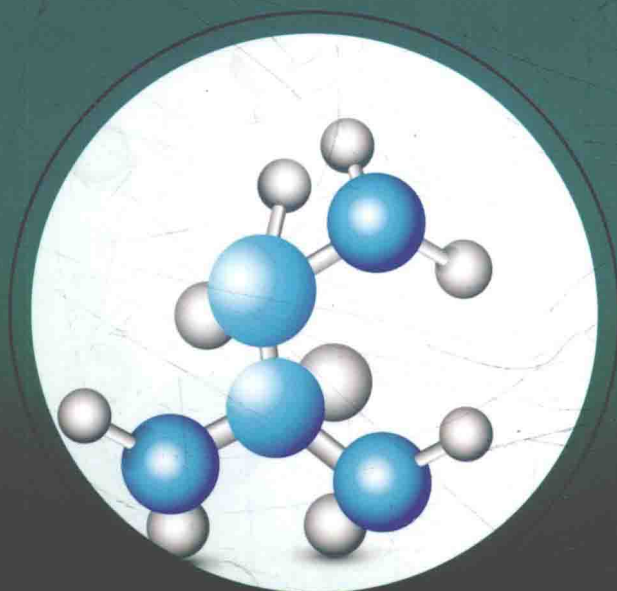


内分泌疾病诊断 与治疗策略

(上)

刘昊雯等◎主编



内分泌疾病 诊断与治疗策略

(上)

刘昊雯等◎主编

图书在版编目 (C I P) 数据

内分泌疾病诊断与治疗策略 / 刘昊雯等主编. -- 长春 : 吉林科学技术出版社, 2016.5
ISBN 978-7-5578-0620-0

I. ①内… II. ①刘… III. ①内分泌病—诊疗IV.
①R58

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第104831号

内分泌疾病诊断与治疗策略

NEIFENMI JIBING ZHENDUAN YU ZHILIAO CELUE

主 编	刘昊雯	王淑芳	刘 凤	李 莉	于红俊	敖 文
副 主 编	王海静	乐 静	张 娟	田 勇		
	韩 笑	魏桂梅	李金博	杨文健		
出 版 人	李 梁					
责任编辑	张 凌	张 卓				
封面设计	长春创意广告图文制作有限责任公司					
制 版	长春创意广告图文制作有限责任公司					
开 本	787mm×1092mm 1/16					
字 数	938千字					
印 张	38.5					
版 次	2016年5月第1版					
印 次	2017年6月第1版第2次印刷					

出 版	吉林科学技术出版社					
发 行	吉林科学技术出版社					
地 址	长春市人民大街4646号					
邮 编	130021					
发行部电话/传真	0431-85635177	85651759	85651628			
	85652585	85635176				
储运部电话	0431-86059116					
编辑部电话	0431-86037565					
网 址	www.jlstp.net					
印 刷	虎彩印艺股份有限公司					

书 号 ISBN 978-7-5578-0620-0
定 价 150.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话:0431-86037565

主编简介



刘昊雯

1977年出生。中医世家，幼承家学，后毕业于山东中医药大学，获硕士学位。现工作于山东省德州市中医院内分泌科，主治医师。从业多年，潜心于糖尿病及并发症的中西医结合防治，擅长常见内分泌疾病的治疗。



王淑芳

1971年出生。主治医师，山东曹县人民医院内分泌科。1995年毕业于济宁医学院。2000年在山东大学齐鲁医院进修内分泌专业一年，2012—2013年在北京协和医院进修内分泌一年。从事内分泌专业疾病的诊治20年，尤其擅长糖尿病、甲状腺疾病、肾上腺疾病和垂体疾病的诊治。兼任山东省预防医学会糖尿病防治分会委员，菏泽市医学会糖尿病分会委员。发表论文10余篇，专利2项，著作2部。



刘 凤

1981年出生。2004年毕业于武汉大学医学院，2008年获湘雅医学院硕士学位。现任荆州市第一人民医院主治医师，荆州市内分泌学会委员。精于糖尿病、甲状腺疾病等内分泌疾病的诊断与治疗，发表专业论文5篇。

编 委 会

主 编 刘昊雯 王淑芳 刘 凤
李 莉 于红俊 敖 文

副主编 王海静 乐 静 张 娟 田 勇
韩 笑 魏桂梅 李金博 杨文健

编 委

(按姓氏笔画排序)

于红俊	河北省沧州中西医结合医院
王 黎	湖北医药学院附属襄阳医院
王海静	威海市立医院
王淑芳	山东曹县人民医院
田 勇	河南省平顶山市第一人民医院
乐 静	武汉科技大学附属孝感医院 (孝感市中心医院)
刘 凤	长江大学附属医院荆州市第一人民医院
刘昊雯	德州市中医院
李 莉	平顶山市第二人民医院
李金博	长春中医药大学附属医院
李战强	邢台医专第二附属医院
杨文健	湖北医药学院附属襄阳医院
张 娟	湖北省荆州市中心医院
张 睿	长春中医药大学附属医院
赵世莉	湖北省荆州市中心医院
敖 文	郑州市心血管病医院 郑州市第七人民医院
韩 笑	长春中医药大学附属医院
魏桂梅	河南中医药大学第三附属医院

前 言

医学经历了传统医学、实验医学和现代系统医学发展时期，欧洲传统医学与实验生物学的结合诞生了西医学，中国传统医学和西医学的融合正在形成系统医学的模式。

近年来，社会经济飞速发展，科技水平不断提高，内分泌学科的新理论、新技术，不断拓展和延伸，新的治疗技术和措施被应用于临床治疗，同时，随着社会环境、老龄化等因素，内分泌疾病发病率显著提高，严重影响国人的生活质量，引起了社会的广泛关注。

本书结合国内外最新研究成果，根据我国实际情况，密切结合临床，详细阐述了我国特色中医、西医分别治疗内分泌疾病和风湿免疫疾病的相关方法，重点内容突出，语言精练，重视循证医学，严谨、规范、科学，体现中国传统医学和现代西医的各自特点，但目的只有一个：更好地治疗患者，减轻患者病情，从而治愈患者。本书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 5 月

目 录

第一篇 内分泌基础

第一章 内分泌概述	1
第二章 水电解质及酸碱平衡紊乱	11
第一节 人体正常体液调节	11
第二节 体液代谢失调	12
第三节 酸碱平衡失调	17
第四节 单纯性酸碱平衡紊乱	19
第五节 混合性酸碱平衡失调	24
第六节 水、电解质与酸碱平衡紊乱的处理原则	27
第三章 内分泌疾病常见检测技术	32
第一节 光谱分析技术	32
第二节 高效液相色谱法与毛细管电泳技术	50
第三节 下丘脑-垂体-甲状腺轴激素	53
第四节 下丘脑-垂体-肾上腺轴激素	64
第五节 下丘脑-垂体-性腺轴激素	72
第六节 低血糖症诊断试验	78
第七节 肾上腺髓质激素	84
第四章 分子生物学技术在内分泌领域中的应用	90
第五章 中医常用疗法	103
第一节 毫针疗法	103
第二节 艾灸疗法	116
第三节 拔罐法	123
第四节 刮痧法	125
第六章 中药基本知识	127
第一节 中药的性能	127
第二节 中药的用法	130

第二篇 西医治疗内分泌疾病

第七章 下丘脑-垂体疾病	133
第一节 垂体瘤	133

第二节	垂体生长激素瘤	141
第三节	空泡蝶鞍综合征	144
第四节	巨人症和肢端肥大症	147
第五节	高泌乳素血症和泌乳素瘤	153
第六节	尿崩症	160
第七节	成年人腺垂体功能减退症	163
第八节	下丘脑内分泌综合征	168
第九节	原发性生长延缓	177
第十节	GH-IGF-1 轴异常所致身材矮小症	186
第十一节	低渗综合征	199
第八章	甲状腺疾病	204
第一节	单纯性甲状腺肿	204
第二节	毒性弥漫性甲状腺肿	207
第三节	多结节性甲状腺肿伴甲亢	220
第四节	自主性功能亢进性甲状腺腺瘤病	222
第五节	甲状腺功能正常性病变综合征	225
第六节	甲状腺功能减退症	226
第七节	亚急性甲状腺炎	230
第八节	慢性自身免疫性甲状腺炎	232
第九节	甲状腺肿瘤	236
第十节	甲状腺结节	238
第九章	肾上腺疾病	242
第一节	肾上腺的一般情况	242
第二节	肾上腺激素	245
第三节	皮质醇增多症	262
第四节	原发性醛固酮增多症	271
第五节	继发性醛固酮增多症	275
第六节	原发性肾上腺皮质功能减退症	278
第七节	肾上腺危象	281
第八节	库欣综合征	284
第十章	肥胖症	300
第一节	病因	300
第二节	临床表现	305
第三节	实验室及辅助检查	308
第四节	诊断与鉴别诊断	309
第五节	治疗意义和目标	310
第六节	肥胖症的运动疗法	314
第七节	药物治疗	318
第八节	行为治疗	320

第十一章 甲状旁腺功能亢进	322
第一节 病因	322
第二节 代谢变化	323
第三节 临床表现	324
第四节 实验室检查	326
第五节 非手术治疗	329
第六节 外科治疗	332
第十二章 多发性内分泌腺疾病	343
第一节 多发性内分泌腺肿瘤	343
第二节 自身免疫性多内分泌腺病综合征	352
第三节 其他自身免疫性多内分泌腺病综合征	357
第十三章 伴瘤内分泌综合征	360
第一节 伴瘤低血糖症	362
第二节 伴瘤高钙血症	363
第三节 异位促肾上腺皮质激素综合征	366
第四节 抗利尿激素分泌不当综合征	369
第五节 异位促甲状腺激素综合征	369
第六节 异位生长激素释放激素与生长激素综合征	370
第七节 其他伴瘤内分泌综合征	371
第十四章 激素不敏感综合征	374
第一节 生长激素不敏感综合征	374
第二节 促甲状腺激素不敏感综合征	377
第三节 促肾上腺皮质激素不敏感综合征	379
第四节 甲状腺激素不敏感综合征	382
第五节 甲状旁腺激素不敏感综合征	387
第六节 糖皮质激素不敏感综合征	390
第十五章 性分化及发育	394
第一节 促性腺激素释放激素依赖性性早熟	394
第二节 不完全性中枢性性早熟	401
第三节 非促性激素释放激素依赖性性早熟	402
第四节 青春期发育延迟和性幼稚	405
第十六章 男性内分泌疾病	418
第一节 男性性腺功能减退症	418
第二节 男性乳腺发育症	421
第三节 勃起功能障碍	424
第四节 伴内分泌表现的睾丸肿瘤	426
第十七章 女性内分泌疾病	434
第一节 闭经	434
第二节 多囊卵巢综合征	439

第三节	女性青春期发育延迟	442
第四节	女性不孕症	445
第五节	女性性早熟	452
第六节	围绝经期综合征	455
第七节	多毛症	459
第八节	子宫内膜增生症	464
第十八章	内分泌肿瘤	475
第十九章	风湿热	486
第一节	病因和发病机制	486
第二节	病理改变	488
第三节	临床表现和辅助检查	489
第四节	诊断和鉴别诊断	493
第五节	治疗	495
第六节	预防和预后	498
第二十章	系统性红斑狼疮	501
第一节	病因和病理	501
第二节	临床表现和辅助检查	503
第三节	诊断和鉴别诊断	506
第四节	治疗、治疗进展和预后	507

第三篇 中医治疗内分泌疾病

第二十一章	内分泌与代谢疾病	512
第一节	甲状腺功能亢进症	512
第二节	甲状腺功能减退症	518
第三节	糖尿病	523
第四节	单纯性肥胖症	544
第五节	甲状腺炎	553
第六节	结节性甲状腺肿	562
第七节	慢性肾上腺皮质功能减退症	572
第二十二章	妇科常见疾病的中医治疗	587
第一节	月经过多	587
第二节	月经过少	589
第三节	经期延长	592
第四节	多囊卵巢综合征	595
参考文献		601

内分泌基础

第一章 内分泌概述

一、内分泌学概述

1. 激素和内分泌系统概念的发展 分泌代谢病历史久远，早在《黄帝内经》中就有有关阉人丧失第二性征的描述。《黄帝内经》中还有如下记载：“此肥美之所发也，此人必数食甘美而多肥也，肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴。”所谓“消渴”即现代的糖尿病。西方医学之父希波克拉底所提出的“体液学说”中最核心理念即是：健康是因为体内各种物质的平衡，此已具内分泌学雏形。但现代内分泌代谢病学的形成并逐渐作为一门独立的学科并取得令人瞩目的进展始于19世纪末、20世纪初。美国名医T. Addison是第一个完整描述一种内分泌疾病并把此疾病归因于内分泌腺体的人，1855年他对一种病提出报告：“本人注意到本病的特征，是贫血、全身无力、虚弱、心动极微、胃肠障碍，以及与肾上腺病损相伴随的皮肤颜色的特殊变化。”这便是我们大家现已熟知的疾病：肾上腺皮质功能减退症，又称为Addison病，鉴于T. Addison的贡献，他常常被称为“内分泌之父”。

但直到20世纪初，激素概念的提出成为现代内分泌代谢病学作为一个学科正式出现的标志。首先，1901年，Takamine和Aldrich将从肾上腺提取一种纯净结晶物注射于兔，极微量即可见显著升压，故命名为肾上腺素，虽然以后证明此物质不是来源于肾上腺皮质而是髓质，但却是腺体分泌物质提纯的启端。1902年，英国生理学家Bayliss和Starling发现切断神经联系而仅保留血管的狗的游离肠袢的黏膜在接触酸性食糜或酸溶液时可以产生一种物质经血液直接刺激胰腺分泌，故将其命名为“胰泌素”。此项研究的重要意义在于他们发现一个被分泌的物质可以刺激另一腺体的分泌，也即机体内存在着的与神经调节相并存的体液调节机制，此即内分泌系统。他们的另一重要贡献在于，他们还根据希腊文“hormoa”（激活）创造了“Hormone”（激素）这个名词，并将激素定义为“生产出来通过血液作为中间物起到使人体各部协调的相互作用的物质。”其后经典内分泌学将激素定义为由内分泌器官产生并释放入血循环，转运到靶器官或组织发挥效应的微量化学物质。根据此激素概念构筑的经典内分泌系统，是以特异性的内分泌腺体为基础的，并且固守经典的血分泌的方式。但目前激素的概念已得到进一步扩展：激素是体内广泛存在的细胞间通讯的化学信使，其功能为调节机体代谢，协调机体器官、系统活动并维持内环境稳定，参与细胞生长、分化、发育和死

亡的调控。这种扩展的激素概念极大扩大了激素范畴，将所有细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽都归为激素。

更重要的是激素的分泌不再局限于经典的内分泌腺体，而是体内许多组织和器官皆具内分泌功能。肾脏是第一个被发现具有内分泌功能的非内分泌器官，如肾素、促红细胞生成素、1-羟化酶和前列腺素等皆有肾脏分泌，新近发现肾脏还分泌可调节心脏功能和血压的新型可溶性单胺氧化酶-Renalase。长期以来，心脏被认为简单的“动力泵”，自1984年发现心脏分泌心钠素、1988年发现血管内皮分泌内皮素后，人们认识到心脏、血管也有内分泌功能，同时也形成了一门新兴的心血管内分泌学，而且R Furchgott、L Ignar和F Marad三人因证实内皮细胞释放的最小气体分子(NO)也能发挥舒张血管的激素样作用，从而获得1998年诺贝尔奖。目前的研究证实：包括多肽、蛋白质、酶、生长因子、细胞因子、趋化因子、黏附分子、离子通道、信息传递分子和转录因子等在内的大量心血管生物活性物质是维持人体生命活动最重要的物质基础，亦是当前生命科学研究中最活跃、发展最迅速的领域之一。长期以来，脂肪组织一直被认为是仅供能量贮备的终末分化器官。然而，自1994年瘦素(leptin)发现后，激起对脂肪细胞因子(adipokines)研究的热潮。随着众多脂肪细胞因子如脂肪源性TNF- α 、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、白介素6(IL-6)和内脏脂肪素(visfatin)等的发现，脂肪组织旺盛的内分泌功能亦逐渐为人们所认识，脂肪组织已成为体内最大的内分泌器官，分泌百余种生物活性物质，脂肪内分泌学已成为内分泌学的一个新的领域。而且脂肪细胞因子作用的范围、涉及的器官和机制等已大大拓宽和更加深入。

2. 激素的分类及作用方式 目前激素有多种分类方法，一般按照它们的化学本质，分为五大类。

(1) 肽及蛋白质激素：多数下丘脑、垂体激素，甲状旁腺激素、胰岛分泌激素、消化道的内分泌细胞均属于此类。

(2) 类固醇激素：肾上腺皮质所分泌的皮质醇和醛固酮等所有皮质激素，以及睾丸、卵巢所分泌的雄激素、雌激素、孕激素等均属此类。

(3) 胺类及氨基酸衍生物激素：这类激素包括肾上腺髓质激素与甲状腺激素。

(4) 固醇类激素：这类激素都是维生素D₃的衍生物。

(5) 脂肪酸衍生物：包括前列腺素，也称为类花生酸。

3. 激素的作用方式一般有几类

(1) 内分泌(endocrine)或称血分泌(hemocrine)：激素分泌后经血液运输至远距离的靶组织而发挥作用。

(2) 旁分泌或邻分泌(paracrine)：激素分泌后并不经血液运输，仅由组织液扩散而作用于邻近细胞。

(3) 自分泌(autocrine)：细胞所分泌的激素在局部扩散又返回作用于该分泌细胞而发挥反馈作用。

(4) 腔分泌(solinocrine)：腔存在于胃肠道、支气管和泌尿生殖系等具有管道结构的器官，其分泌物质可直接作用于管道内膜细胞等细胞并调节其功能。与外分泌所不同的是后者多为酶类。

(5) 神经内分泌(neuroendocrine)：一些具有内分泌功能的神经细胞分泌神经激素借轴

浆流动运送至末梢而释放，如下丘脑神经元分泌之神经激素经轴突输送到垂体后叶再分泌入血。

(6) 神经分泌 (neurocrine)：主要指突触式分泌，如神经递质由突触前膜分泌并作用于突触后膜。

(7) 激素的其他分泌方式：还有如胞质内合成的激素不出细胞，直接运送至细胞核而影响靶基因表达的胞内分泌；激素分泌细胞，胞膜间的隙间连接分泌，以及在病理状态下所出现的双重分泌。

4. 激素的合成、释放与运输 激素的合成与释放方式有两类，一些激素储存于囊泡中，受到分泌信号的刺激后，囊泡与细胞膜融合，激素从内分泌细胞中释放出来。分泌信号与合成信号可以偶联或单独存在。这类激素经历了合成、储存、释放三个步骤。另一类激素合成后立即释放，不需囊泡与细胞膜融合，它们的分泌信号与合成信号没有明显区别。多肽激素属于第一类，类固醇激素和脂肪酸衍生物属于第二类。囊泡介导的激素释放分为早期事件和晚期事件。早期事件包括将新合成的分泌蛋白转入膜性结构的内质网腔隙，晚期事件涉及将这些蛋白质从内质网腔转运至其他膜性结构的腔隙内，包括高尔基体和随后的分泌颗粒，最后通过分泌颗粒与细胞膜的融合而排出胞外。细胞核内完成 mRNA 前体的转录以及转录后处理形成 mRNA 的过程。包括 RNA 的切割，内含子的切除，外显子的再连接。在 5' 端进行甲基化三磷酸鸟苷的“帽子”修饰和在 3' 加上聚腺苷酸“尾巴”的修饰后，胞质内的 mRNA 随即聚集到核糖体中。来自胞质的游离的核糖体开始翻译编码分泌蛋白的 mRNA，开始的一端密码子在核糖体上编码出一个信号序列，有助于新合成的肽链定位于内质网膜。核糖体与内质网间的跨内质网膜通道的形成为延续的肽链进入内质网腔提供了途径。随着整个肽链进入到内质网腔，在分子伴侣的控制下，多肽链发生折叠，核糖体亚单位被重新释放到游离胞质池中，通道分解或关闭。蛋白质经过翻译后加工形成成熟激素，等待下一步处理。

分泌蛋白质均以囊泡的形式从内质网中的合成场所转运到内质网后的“中介”区域，并进一步从此处转运到高尔基体。在高尔基体中，它们将按顺序从顺式高尔基网转运到中间高尔基堆，再到反式高尔基堆，最终到达反式高尔基网的扁平囊泡。由此处将多肽激素转送到调节性或原生型分泌途径，或者转送到溶酶体进行降解。除了前向转运外，还有通过小管介导的逆向转运，将膜和多肽送回上一级膜性结构。

5. 激素的作用机制 所有的内分泌细胞所分泌的激素均随血液循环于全身，身体所有的细胞均可接触到它们，但是，不同组织细胞对不同的激素反应截然不同，也就是说，大多数激素均有其固定的靶组织或靶器官。我们还可以注意到，循环在血液中的生理性激素浓度是很低的，通常可以达到纳克甚至皮克单位级，然而，它们引起的生理作用却是巨大的。这些现象都与激素与其高亲和力受体作用的特异性极其级联放大作用相关。

20 世纪 70 年代，Sutherland 揭示出激素作用的“第二信使”学说，为后来的人们探索激素的胞内作用打开了大门。胞外基质内的激素与受体相互作用，活化了一个相联系的效应系统（可在或不在同一分子上），活化作用产生了一个胞内信号分子或第二信使，通过一系列通路，产生了激素的最终效应，如使代谢酶活化，产生蛋白，DNA 和 RNA 的合成，细胞生长分化，细胞转运等。按照激素与其受体的作用部位以及发挥作用的方式将激素分为两类，一类为作用于细胞膜表面的激素，包括神经递质和多肽激素；另一类为发挥转录调控因子作用的激素，即通常称为核受体激素，包括类固醇激素、甲状腺激素以及维生素 D。

近年来,随着分子克隆技术的进步,多数已知的激素膜受体的初级结构得到阐明。人们对于受体在细胞膜上的组成表现,受体与配基的结合及信号传递的特点都有了更深入的认识。作用于细胞膜表面的受体有五大类第一类 G 蛋白偶联受体,为 7 次跨膜受体,此类受体含有一个胞外氨基端结构域,其后为 7 个跨膜疏水性氨基酸片段,每个片段均穿越双层脂质膜,在第 7 个跨膜片段后为亲水性胞内羧基端结构域,其末端连有结合 G 蛋白的部位, G 蛋白通过激活腺苷酸环化酶起作用。第二类酪氨酸激酶受体只有一个跨膜结构域,有一个大的胞外结合区,其后依次为一跨膜片段和一个胞质尾,它本身就具有酪氨酸激酶活性,可进一步激活下游靶蛋白,最终影响细胞的增殖和生长等功能。第三类酪氨酸激酶偶联受体在功能上类似第二类受体,该类受体不具有内在酪氨酸激酶活性,但可通过与胞内酪氨酸激酶相互作用发挥功能。第四类为鸟苷酸环化酶受体,也是一次穿膜蛋白,膜内段含有鸟苷酸环化酶活性区,通过激活鸟苷酸环化酶起作用。第五类受体为配体闸门离子通道受体,当配体与受体结合后,通道开放, Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通过通道,引起膜电位变化或激发蛋白功能,也可通过蛋白磷酸化产生激素作用信号。以上各种受体还可以按照受体分子穿越细胞膜的次数,分为 1 次穿膜、4 次穿膜和 7 次穿膜 3 种类型。

肽类激素信息在胞内的信号转导通路包括通过胞内第二信使介导的信号通路、受体酪氨酸激酶有丝分裂原活化的蛋白激酶信号传递途径 (Ras 连接通路)、细胞因子激活的 JAK - STAT 信号通路以及第二信使介导的细胞膜受体与基因表达调控联系的偶联信号通路等。

跨膜的受体与激素结合,导致受体变构而活化,活化的受体在胞质侧与 G 蛋白结合,并使后者活化, G 蛋白激活腺苷酸环化酶,使 cAMP 生成增加, cAMP 激活了依赖 cAMP 的蛋白激酶 (蛋白激酶 A, PKA)。蛋白激酶的调节亚基与催化亚基解离,游离的催化亚基表现出活性,催化胞内蛋白质的磷酸化,产生进一步的生物学效应。

二、内分泌学的发展趋势

1. 降糖治疗 来自循证医学的启迪。

糖尿病治疗与“循证医学”息息相关。因为,关于糖尿病的治疗,从指南的制订,到强化降糖益处与风险的争论,到降糖药是否增加心血管风险,都是缘起于循证医学所呈现的正反面证据。

循证医学的主要创始人、国际著名临床流行病学家 David Sackett 曾将循证医学证医学定义为:“慎重、准确和明智地应用所能获得的最好研究证据来确定患者治疗措施”。根据这一定义,循证医学要求临床医师认真、明确和合理应用现有最好的证据来决定具体病人的医疗处理,作出准确的诊断,选择最佳的治疗方法,争取最好的效果和预后。循证医学所要求的临床证据有 3 个主要来源:①大样本的随机对照临床试验;②系统性循证医学评价;③荟萃分析或称为汇总分析。循证医学提供的多种证据,其临床应用的价值并非都是相同的,因而需要对这些证据作评价积分级。Howden 等将证据分为 4 个等级,其中 I 级和 II 级为最佳证据,均来自大样本的随机对照临床试验,或对这些随机对照临床试验所作的系统性评价和荟萃分析。这类证据可认为是评价临床治疗效果的金标准,也是借以作出临床决策的可靠依据。

目前,提呈给临床医生的最好研究证据来自于几项大型临床研究,包括最著名的英国前瞻性糖尿病研究 (the United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS)、糖尿病和心血管疾

病行动研究 (action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicon MR controlled evaluation, ADVANCE)、糖尿病患者心血管风险干预研究 (action to control cardiovascular risk in diabetes, ACCORD)、退伍军人糖尿病研究 (veterans affairs diabetes trial, VADT)。

令糖尿病学家兴奋和沮丧的是, 这些证据已经明确强化血糖控制可以大大降低糖尿病微血管并发症的风险, 积极强化干预治疗逐渐成为大家的共识。然而, 强化控制血糖虽可使冠心病发生风险明显降低, 但强化治疗对脑卒中及全因死亡发生风险无明显改善。与此同时, 强化治疗对冠心病的受益均伴随着低血糖发生风险的增加而被削弱。糖尿病的全方位治疗, 包括对糖尿病并发症危险因素各个组分所进行的全面有效的干预看来让患者获益更大。以控制血糖为中心, 包含血压、血脂、生活方式和行为习惯等的全面调控, 来自丹麦的 steno-2 研究在经过七八年的治疗, 并随访 5 年后证实: 强化治疗组的心血管死亡及心血管事件发生风险明显低于常规治疗组, 表明高危 2 型糖尿病患者早期进行血糖、血压及血脂的多重干预可有效降低 2 型糖尿病患者的心血管事件、心血管死亡及全因死亡风险。

另一方面, 迄今为止, 尚未有任何口服降糖药物有大型 RCT (随机、对照) 研究的确切证据表明具有心血管保护作用。唯一的一项二甲双胍与磺脲类药物在 2 型糖尿病合并冠心病患者中进行的前瞻性研究, 用以评价通过上述二种药物干预后患者再发复合心血管终点的差异, 由上海交通大学医学院附属瑞金医院的宁光教授及其研究团队领衔完成。通过对 302 名 2 型糖尿病患者进行的五年观察发现: 与格列吡嗪比较, 连续服用二甲双胍 3 年能显著减少随后 5 年主要心血管事件的发生。该研究表明, 使用二甲双胍治疗有高危因素的 2 型糖尿病患者, 可以使患者在心血管方面获得潜在益处。目前在进行的 SAVOR-TIMI 53 是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究。其主要目的是, 评估 16 500 名左右的 2 型糖尿病患者在保持原有治疗或护理方案的基础上增加了沙格列汀和安慰剂之后, 沙格列汀在降低心血管病死亡、非致命性心肌梗死和非致命性缺血性卒中等心血管事件方面的效果, 同时还进行了相应的血管和代谢生物标志物的亚组研究。如果这些潜在的心血管保护作用能在以心血管事件和死亡为终点的临床研究中获得验证, 将给 2 型糖尿病的治疗, 尤其是心血管并发症的防治, 带来重大突破。因此, SAVOR-TIMI 53 研究值得期待。

继 GLP-1、二肽基肽酶 IV 抑制剂上市后, 近来又有几类新药初现端倪。胆酸隔离剂与胰岛素、二甲双胍、磺脲类药物合用可以降低血糖; 生长素受体拮抗剂在动物实验中被证实可以减少摄食; 大麻受体拮抗剂 (利莫纳班) 的减重效果肯定, 但可能与抑郁有关, 其安全性尚待进一步研究; 脂肪组织的 11β 羟化类固醇脱氢酶抑制剂能减少可的松的转化, 进而改善机体的胰岛素敏感性; 钠/葡萄糖转运子 2 抑制剂使肾小管对葡萄糖的重吸收减少, 进而增加尿糖排出而降低血糖。上述新药的问世必将为糖尿病的防治开辟新的途径。

2. 内分泌肿瘤 从分子诊断到个体化治疗。

神经内分泌肿瘤是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的一大类异质性肿瘤, 可发生于整个神经内分泌系统。不同于常见的实体肿瘤, 神经内分泌肿瘤因有分泌内分泌激素功能而可引发的典型临床症状。令人烦恼的是, 大部分的神经内分泌肿瘤发病机制不清, 一些非特异的临床症状如皮肤潮红、腹痛腹泻、红斑等易造成漏诊和误诊, 而一些无功能性的神经内分泌肿瘤则因缺乏典型的临床表现, 在就诊时往往已出现远处转移。手术切除是局限性神经内分泌肿瘤唯一的根治性治疗手段, 但只有一小部分患者可以完全手术切除。发生肝转移的患者, 纵使手术也能减轻肿瘤负荷, 带来生存获益, 但其远期预后仍较差。

另一方面,过去 10 年来,针对特异分子通路的癌症治疗药物已经是肿瘤药物开发的标志。在少数特殊实例中,以维持肿瘤生长和转移分子为靶点的单个小分子或抗体能有效并长期控制疾病的进程。如伊马替尼(格列卫)可用于治疗慢性髓系白血病、胃肠道间质瘤;赫赛汀(trastuzumab)可用于乳腺癌的治疗。分子靶向药物治疗是利用肿瘤细胞可以表达特定的基因或基因的表达产物,将抗癌药物定位到靶细胞的生物大分子或小分子上,从而达到抑制肿瘤细胞生长、增殖,最后使其死亡的目的。由于分子靶向药物作用的分子在正常细胞上很少表达或不表达,因而在最大程度上杀伤肿瘤细胞的同时,对正常细胞的伤害很小。分子靶向药物需要解决的问题包括:应选择什么样的靶点和(或)通路?应靶向作用于垂直(抑制同一通路的两个靶点)或平行通路?重要的生物过程和通路,如增殖、血管生成和细胞凋亡均应被抑制?根据经验选择靶点,还是根据药物不同的活性、不良反应和耐药机制的临床前资料?应构建什么动物模型测试疗效?应该如何设计适当的临床研究(包括患者的选择、组织学检测作用靶点、相关的影像学 and 实验室研究)

以胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)为例,它是来源于胰腺多能神经内分泌干细胞的一种罕见的胰腺肿瘤,病程缓慢,最终发生转移致死。局限于胰腺的仅占 14%,发生区域转移占 22%,远处转移高达 64%。PNET 的临床表现和预后差异很大,但总体预后好于胰腺癌。如果肿瘤发展,则具有很高的恶性侵袭性,进展速度较快,据文献报道其 5 年生存率不足 30%。

PNET 分为功能性和非功能性,目前治疗有手术、化学疗法、放射治疗、介入、生物治疗以及分子靶向药物治疗。目前使用的靶向药物主要是酪氨酸激酶抑制剂和抗血管生成的药物,以及哺乳动物西罗莫司抑制剂依维莫司和西罗莫司等。与传统化疗药物及生长抑素类似物取得的有限疗效相比,靶向药物在 PNET 的治疗中取得了显著的进展。如:血管内皮生长因子抑制剂,包括酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼、索拉非尼和单克隆抗体贝伐单抗;mTOR 抑制剂,西罗莫司靶蛋白是一个保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,通过对环境因子的应答以及酪氨酸激酶受体,如胰岛素样生长因子受体、血管生长因子受体和表皮生长因子受体等的下游信号传递,调节细胞生长和代谢。如坦罗莫司和依维莫司。

分子靶向药物在神经内分泌肿瘤中的应用意义是深刻的。神经内分泌肿瘤以“个小隐匿,看似良性却有着恶性行为”而著称。在既往手术、放化疗无法应对的前提下,我们期待着有更多的分子靶向治疗药物可给患者带来临床获益,并有着良好的安全耐受性。而基于肿瘤分子标志物的研发更是充满前景和令人期待。

3. 引物 内分泌代谢病学领域的一个重要分子研究工具。

细胞分子生物学曾一度被认为仅仅是科学家们的工作手段,与临床医学毫无关联。但在转化医学的概念提出后,该项技术已愈发显现出它的重要性,并已开始为一些疾病提供新的诊断和治疗方法。除了传统的 PCR 技术、Southern 印迹、Western 印迹和 Northern 印迹等实验室方法,基于基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等新兴的系统生物学的组学(omics)研究,已在飞速发展。结合分子遗传学、生化与分子生物学、生物信息学等基础学科领域的成果,细胞分子生物学技术在临床实践中的广泛应用已指日可待。

(1) 基因组学:基因组学是研究生物基因组的组成,组内各基因的精确结构、相互关系及表达调控的科学,研究内容包括以全基因组测序为目标的**结构基因组学(structural genomics)**和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学(functional genomics),又被称为后基因

组 (postgenome) 研究。基因组学的主要工具和方法包括: 生物信息学, 遗传分析, 基因表达测量和基因功能鉴定。

目前最普遍应用于基因检测的技术是 DNA 探针, 它正在广泛应用于基因表达分析、比较基因组杂交、和单一核苷酸多型性分析 (single nucleotide polymorphism, SNP) 等多种基因分析中。最新的全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 技术结合了 SNP 和对比基因组技术, 对人类全基因组范围内的常见遗传变异: 单核苷酸多态性进行了总体关联分析。令人怦然心动的是: 通过在全基因组范围内选择遗传变异进行基因分型, 比较病例和对照间每个变异频率的差异, 计算变异与疾病的关联强度, 即可选出最相关的变异, 进行验证后可最终确认某一个或几个基因与疾病相关。GWAS 采用的研究方式与传统的候选基因病例对照关联分析一致, 即如果人群基因组中一些 SNP 与某种疾病相关联, 理论上这些疾病相关 SNP 等位基因频率在某种疾病患者中应该高于未患病对照人群。

2005 年 Science 杂志首次报道了年龄相关性视网膜黄斑变性 GWAS 结果, 引起医学界和遗传界极大地轰动, 此后一系列 GWAS 研究陆续展开。2006 年, 波士顿大学医学院联合哈佛大学等多个研究单位报道了关于肥胖的 GWAS 研究结果; 2007 年, Saxena 等多个研究机构联合报道了 2 型糖尿病关联的多个位点, Samani 等则发表了冠心病关联基因; 2008 年, Barrett 等通过 GWAS 发现了 30 多个与克罗恩病相关的易感基因位点; 2009 年, Weiss 等运用 GWAS 发现了与具有高度遗传性的神经发育疾病, 自闭症关联的染色体区域。目前, 全球已陆续报道了与人类身高、体重、血压等主要性状, 以及肥胖症、糖尿病、冠心病、视网膜黄斑、乳腺癌、前列腺癌、白血病、精神分裂症、风湿性关节炎等几十种威胁人类健康的常见疾病的 GWAS 结果, 累计发表了近万篇论文, 确定了一系列疾病发病的致病基因、相关基因、遗传易感区域和 SNP 变异。

以肥胖症为例, 虽然食物摄入过多、能量消耗过少等环境因素是肥胖症发生的重要诱因, 但是在既定环境下遗传因素仍起着至关重要的作用。肥胖症的家族聚集性就是遗传因素的直接证据。对于肥胖症遗传因素的研究历经了候选基因法、连锁分析、全基因组关联研究 (GWAS) 等时代。遗憾的是, 所有 GWAS 所发现的遗传位点可能只能解释一小部分肥胖症的遗传度 (heredity)。近年来遗传学家把目光也投入到罕见单核苷酸多态性 (rare SNPs)、拷贝数变异 (copy number variations, CNVs)、表观遗传学水平、系统生物学水平的遗传学研究上, 以求更加全面客观的揭示肥胖症的遗传学发生机制。英国 Peninsula 医学院的 Frayling 等人通过全基因组关联研究发现位于脂肪和肥胖相关基因 (fat mass and obesity associated gene, FTO) 上的 SNP 与肥胖和 2 型糖尿病的发病风险有很强的关联关系。随后另外两个研究组也发现位于 FTO 基因上的 SNP 位点与成年人肥胖和儿童肥胖均有很强的相关关系。但是这些研究结果都是在欧洲白人人群中取得的, 而在中国汉族人群中的结论尚不清楚。国内林旭研究组以参加“中国老龄人口营养健康状况”项目的北京和上海市汉族居民为基础, 系统研究了 FTO 基因上多个 SNP 位点与肥胖和 2 型糖尿病的关联关系。他们发现: ①在中国汉族人群内 FTO 基因上的 SNP 位点与肥胖、超重以及肥胖相关的数量性状 (体质指数、体脂含量和腰围) 之间均没有任何的关联关系; ②FTO 基因上的 SNP 位点与 2 型糖尿病、空腹血糖损伤以及糖尿病相关的数量性状 (空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素和胰岛素分泌指数) 之间也没有显著的相关关系; ③FTO 基因的连锁不平衡 (LD) 结构和次要等位基因频率 (MAF) 在中国汉族人群和欧洲白种人群之间存在着显著的差异。因此, 这些研究