

● 主编 杨永年

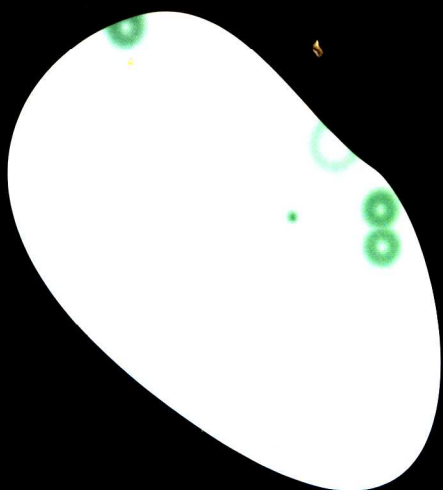
天津科学技术出版社

内分泌系统

NEI FEN MI XI TONG JI BING DE ZHEN DUAN YU JIAN BIE ZHEN DUAN

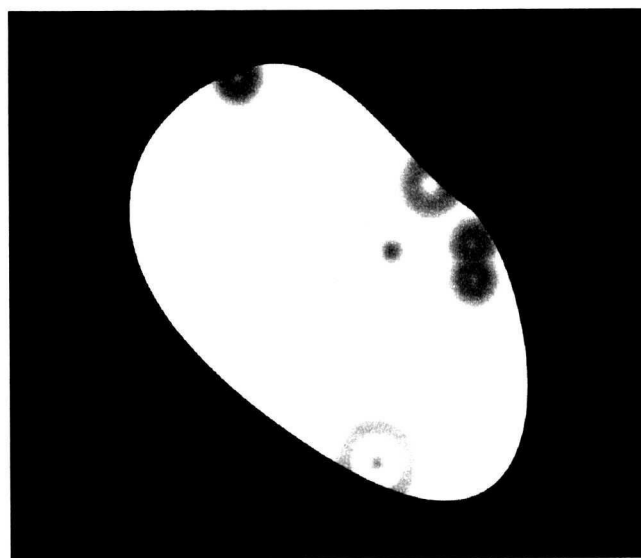
疾病的诊断与鉴别诊断

内分泌系统疾病的诊断与鉴别诊断



NEI FEN MI XI TONG
JI BING DE ZHEN DUAN
YU JIAN BIE ZHEN DUAN

R582.0
582.0
582.0



内分泌系统 疾病的诊断与鉴别诊断

主编 杨永年

天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

内分泌系统疾病的诊断与鉴别诊断/杨永年主编.
天津:天津科学技术出版社,2004.5

ISBN 7-5308-3531-9

I.内... II.杨... III.①内分泌病-诊断②内分泌病-鉴别诊断 IV.R580-4

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第073256号

责任编辑:于伯海

版式设计:雒桂芬

责任印制:张军利

天津科学技术出版社出版

出版人:胡振泰

天津市西康路35号 邮编 300051 电话(022)23332393

网址:www.tjkjcs.com.cn

天津新华印刷三厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本 787×1092 1/16 印张 32.75 字数 747 000

2004年5月第1版

2004年5月第1次印刷

定价:48.00元

前 言

我们所处的这一时代是世纪交替的年代,也是我国国泰民安,人寿年丰的新时代。随着社会和经济的发展,临床疾病种类正在发生明显的变化;也由于我国医学事业的发展,对很多疾病的诊断水平已有很大程度的提高,不少内分泌代谢疾病已成为临床常见疾病。

疾病的诊断与鉴别诊断向来为临床医师所重视,并在一定程度上是学术和技巧的结合,是需要经验积累的。前上海第一医学院主编的《症状诊断与鉴别诊断学》一书,哺育了二十世纪六、七十年代的广大青年医师,笔者作为过来人,体会亦深。出于此一信念,天津科学技术出版社约请笔者等人主编有关内科疾病诊断与鉴别诊断的系列参考书,笔者不揣自力,勉为从命。但有关内分泌疾病的此类专著前所未见,是书出版尚是一个新的学试。

此书各章节的作者富有学识与经验,是活跃在内分泌疾病临床第一线的专家学者,他们的努力与支持使此一新著得以如期与读者见面。

本书取材于最新文献,偏重于临床实用,机理阐述也紧密与实践结合;如本书对读者有所裨益,乃是作者们最大的愿望与欣慰。此书如有疏漏甚至谬误之处,归咎于笔者不才,至希广大读者与海内专家同仁不吝指正为幸。

杨永年 谨识

于复旦大学中山医院

2003年仲夏,上海

目 录

第一章 内分泌疾病实验诊断学基础	(1)
第一节 内分泌激素效应动力学与疾病诊断的联系	(1)
第二节 下丘脑-垂体激素测定及动态功能测定	(7)
第三节 甲状腺激素及动态功能测定	(19)
第四节 药物和全身性非甲状腺疾病对甲状腺功能测定的影响	(31)
第五节 肾上腺皮质功能和肾素-血管紧张素-醛固酮轴功能检查	(36)
第六节 儿茶酚胺及其代谢产物的测定和肾上腺髓质功能试验的临床意义	(53)
第七节 性激素测定及其动态试验的临床意义	(59)
第八节 生长激素-胰岛素样生长因子轴激素测定及动态功能试验	(64)
第九节 内分泌疾病的免疫学诊断	(78)
第二章 甲状腺细胞学检查及其临床意义	(90)
第三章 内分泌疾病超声诊断基础	(101)
第一节 甲状腺疾病超声诊断	(101)
第二节 肾上腺疾病超声诊断	(109)
第四章 内分泌疾病诊断的分子生物学基础	(129)
第五章 下丘脑-垂体疾病	(151)
第一节 垂体瘤	(151)
第二节 高泌乳素血症与泌乳素瘤	(168)
第三节 生长激素分泌瘤	(173)
第四节 腺垂体功能减退症	(179)
第五节 垂体卒中	(191)
第六节 尿崩症	(197)
第六章 甲状腺疾病	(217)
第一节 自身免疫性甲状腺疾病	(217)
第二节 甲状腺功能低下症	(231)
第三节 甲低危象	(246)
第四节 甲状腺肿大	(248)
第五节 甲状腺结节	(263)

第六节 病态甲状腺综合征	(273)
第七章 甲状旁腺疾病	(284)
第一节 甲状旁腺功能亢进症	(284)
第二节 甲状旁腺功能减退症	(294)
第八章 肾上腺疾病	(302)
第一节 皮质醇增多症	(302)
第二节 肾上腺皮质功能减退症	(314)
第三节 原发性醛固酮增多症	(324)
第四节 嗜铬细胞瘤	(332)
第五节 肾上腺性高血压	(340)
第六节 盐皮质激素缺失综合征	(350)
第九章 中枢性性腺功能低下症	(356)
第一节 男性中枢性性腺功能低下症	(356)
第二节 女性中枢性性腺功能低下症	(362)
第十章 性早熟	(368)
第十一章 矮小身材	(375)
第十二章 低钠血症相关的内分泌疾病	(387)
第十三章 妇科常见内分泌疾病	(391)
第一节 卵巢功能低落	(392)
第二节 高雄激素血症	(398)
第十四章 常见代谢性疾病	(403)
第一节 高钙血症	(403)
第二节 低钙血症	(425)
第三节 低血糖症	(431)
第四节 糖尿病急性并发症	(442)
第五节 血脂蛋白紊乱症	(455)
第六节 肥胖症	(462)
第七节 骨质疏松症	(468)
第八节 代谢性骨病	(491)

第一章 内分泌疾病实验诊断学基础

第一节 内分泌激素效应动力学与疾病诊断的联系

内分泌激素从化学上可分成两大类:

1. 多肽或氨基酸衍生物:大多数激素属于此类,包括大分子多肽(如 LH、HCG 等)、中等分子多肽(如胰岛素、胰高糖素等)、小分子多肽(如 TRH、二肽类 T_4 、 T_3)以及单一氨基酸衍生物(也称“氨类激素”),如儿茶酚胺、色氨酸和组胺。

2. 类固醇衍生物:小部分激素属于此类,可分成两小类:

(1) 具有完整固醇结构的,如肾上腺皮质激素和性腺激素;

(2) 固醇结构中的 B 环断开者,如维生素 D 及其各种代谢产物。

激素及其作用的异常是内分泌疾病的病理生理基础,也是内分泌病诊断学的重要基础。这是一个重要的临床课题,对内分泌专业医师尤其如此。

一、激素的生物节律性

1. 激素正常节律性的障碍常是内分泌腺疾病的重要特征:激素释放的节律性是大多数内分泌腺的共同特征,其正常节律性的障碍常是内分泌腺疾病的原因。激素释放节律可几分钟至数小时(如 LH、TSH 和睾酮脉冲分泌),也可长达一昼夜(如皮质醇)或数周(如女性月经周期)。激素释放类型在不同人生阶段是不同的。如青春期前的促性腺激素分泌与睡眠相关,不同于成年人的促性腺激素释放节律。半衰期短的激素水平的周期或脉冲变化常更为明显,如胰岛素半衰期仅 5~6 分钟,其水平常有着极明显变化,而 IGF 半衰期长,其一天内血浆水平常恒定。

2. 激素节律性可受许多因素影响:神经源因素以及环境信号因素等均可影响激素的节律性。PRL 分泌变化与睡眠和吮吸乳头的反射有关,属于神经因素;肾上腺皮质激素的昼夜节律性改变则受环境信号控制,其机制尚未明确;月经周期则是复杂的多种正负反馈因素相互作用的结果。垂体脉冲分泌促激素引起靶腺激素的脉冲式分泌,如弓形核超长间隔期的律动点引起 LHRH 神经元释放,LHRH 是基于控制其作用的负反馈系统惰性或时间延缓。惰性即是信号在反馈弧中通过所需的时间。例如睾酮合成需数秒,LH 水平的增加不可能在数秒内引起睾酮的分泌增加,由于实际上血清睾酮需要一定时间才能影响 LH 的产生,所以睾酮水平波动因而放大。睾酮水平波动是弓形核超慢律动点本身的功能表现,与之伴随而来是此一激素的生理半衰期以及反馈系统内在的惰性或反应间期。这种激素水平的生理性波动也是反馈系统运行的一种基础。实际上,持续而不是脉冲式的滴注 LHRH,可抑制而不是增强 LH 分泌;此外脉冲刺激的频率可改变垂体分泌的促性腺激素各部分的比例。目前对于生物节律性的机制以及生理状态的促激素水平如何加强靶腺的分泌,以及有关的生理与病理细节知之甚少。

3. 激素水平与其节律性改变的临床测定:极其明显的激素水平变化可藉其血浓度或其尿排量的一般测定得以明确。改变较少的激素水平判定,则需视情作不同方式的多种测定:

(1) 随访测定 一时不能明确的激素变



化可在一定时期的间隔后重复测定,可发现其改变,如早期甲旁亢;

(2) LH、FSH、睾酮等临床测定 必须充分考虑它们的脉冲性分泌(平均约 70~90 分钟出现一个峰值),其单次测定难辨峰值抑或谷值,可在清晨空腹每隔 1 小时抽血,连续 3~5 次,取其均值,或在一定的时间内抽取数份抗凝血标本,混合后测定;

(3) 连续测定值谱 GH 血浆半衰期仅 20~25 分钟,分泌高峰间隔数小时,且有昼夜节律,故其测定值谱能更反映其异常变化。而熟睡后出现 GH 分泌高峰者,即可排除 GH 缺乏;

(4) 昼夜节律性 下丘脑-垂体-肾上腺轴激素分泌有极强的昼夜节律性,正常时其分泌高峰昼夜改变明显,如节律紊乱即为病态(参见“肾上腺皮质激素测定及功能试验”)

二、激素的靶组织作用与允许作用

激素的靶组织作用是激素的主要的、特异的作用,除与靶组织起重要的作用外,实际上激素也对其他组织发生作用,如胰岛素对胰腺、肾脏、脑、肺、血小板、免疫系统、神经系统和骨骼都有明显的作用或允许作用。许多(也可能是大多数)激素都着相当广泛的强度不同的作用谱,靶组织只是激素最大作用的部位,即激素的靶作用仅是指其最大的作用,并不包括其对所有组织可能发生的作用。传统概念的激素“全或无”作用组织应被代之为“激素不同的组织作用强度”,即从最大的组织作用到最小的组织作用。激素对非靶作用组织的这种作用就是它的允许作用,缺少 A 激素的允许作用, B 激素就表现不出它的靶作用(见下文)。

三、激素作用于靶组织的方式

无论其生化特性如何演变以及其结构的不同,所有激素具有类似的两大特征:①激素血中含量很低,血浆类固醇激素或甲状腺激

素浓度范围为 $1\text{nmol/L} \sim 1\mu\text{mol/L}$,多肽激素浓度则为数 $\text{pmol/L} \sim 100\text{pmol/L}$ 之间;②因激素血浓度甚低,故其与靶位点作用的机制独特,一般可分为以下四种:

1. 与特异受体结合:激素与其受体的结合是高亲和力的,不同种类激素受体的分布在不同组织有很大差别。胰岛素受体则可见于所有组织,盐皮质激素受体分布则较局限;虽然激素受体是激素作用所必要的,有些组织虽有受体但由于缺乏其他受体相关分子,所以并无激素引致的相应作用,如红细胞虽具有胰岛素受体,但红细胞并不存在相应的胰岛素作用。但可以肯定的是某一特定激素的主要靶器官包含受体最全面的分子结构,并且因其与受体分子的高亲和力,靶组织激素的浓度高于其血浆水平。

2. 特殊的血供机制:激素可藉靶器官特殊的血供机制,使其直接到达靶组织的浓度大大高于体循环,如垂体门脉系统和肝脏门脉系统。肝脏是胰岛素最主要的靶器官之一,肝脏虽并不具有高密度的胰岛素受体,但肝门脉循环中高水平胰岛素直接到达肝组织,保证了它对肝组织糖代谢的最大调节作用;同样,下丘脑分泌的各种释放激素通过垂体门脉系统进入垂体和肾上腺皮质激素从肾上腺皮质直接向肾上腺髓质运送,均不是由大循环所支配。这一机制保证了上述部位血供的激素水平远远高于大循环因快速的激素廓清率所引起的低激素水平。

3. 激素直接弥散至靶组织:睾丸 Leydig 细胞合成睾酮后在向血循环释放的同时,向邻近的生精小管弥散,可使后者局部睾酮达到足以促进生精作用的高水平。

4. 活性激素在靶组织局部生成:前列腺素等雄激素靶组织可自睾酮生成双氢睾酮;脑等组织可把血循环中的雄激素前体转化为雌二醇;脑、垂体、棕色脂肪等可使 T_4 在局部脱碘生成 T_3 ,这对于脑组织特别重要,因为 T_3 不能通过血脑屏障进入脑组织。

四、激素对组织的多重或协同作用

激素的作用十分复杂。某一激素作用于不同组织可有不同作用,同一激素对同一组织在一生不同的阶段可呈现不同的作用。此外,某些激素发挥单一的生理作用,某些激素对不同组织可有不同作用;而有些生理作用则是数种激素共同参与的复杂的相互作用。现已发现,各种激素各自信号传递途径有交互影响。由一条信号传递途径产生对另一条信号传递途径的影响的现象称之为“串语”(crosstalk),如G蛋白跨膜信号传递可通过调节酪氨酸酶活性及其级联反应而影响酪氨酸激酶的信号传递。实际上,这种现象十分普遍。

1. 一种激素多种作用:一些激素本身就具有多种作用,如睾酮与甲状腺素。

睾酮是一种具有多种生理作用的激素,其作用涉及男性胚胎外阴生殖嵴的形成,男性华尔夫管的分化及胚胎期乳腺的退化,男性泌尿生殖系与精子的生长发育,胡须和体毛的生长,氮正平衡和肌肉的发达,促进红细胞生成素的合成,促进皮脂腺的生长和皮脂的分泌,促使顶部头发的脱落,老年男性前列腺的增生,精囊精液的射出作用,下丘脑的男性化(virilization of hypothalamus),以及对男女两性的性行为的作用。目前已明确上述各种作用是通过共同的机制引起的,即睾酮(或其活性代谢产物—双氢睾酮)与其特异性受体结合,形成的睾酮-受体复合物进入靶组织细胞核与染色体结合点结合,从而控制mRNAs的合成,不同生理阶段程控的细胞对睾酮-受体复合物的反应是不同的;此外,睾酮的作用也取决于各种受体的不同特性,如睾酮与雌二醇受体结合则其效能是抗雌激素的;而与糖皮质激素受体结合因阻断了其分解代谢的效果可呈现组成代谢的效能。再者,睾酮的其他一些作用则是间接性的,如促红细胞生成素的形成。

甲状腺激素也是一个作用广泛的激素,甲状腺素受体可见于大多数细胞,成千上万个基因受甲状腺素控制。其不同的作用是由于该受体(TR)与 T_3 结合后,受体后的作用可因不同的细胞种类而不同;而且两类不同的TRs(TRa或TRb)的编码基因的表达产物片段拼接不一,引起了靶组织另一类别的特异性。如一种TRb缺如的基因小鼠,虽复杂中枢神经系统可相对完整,但耳蜗管早期发育障碍。

包括肽类激素在内的大多数激素,作用于多种细胞的细胞膜,产生各种不同的作用,但其作用模式相当单一。

2. 多种激素参与调节一种功能

(1) 所有由内分泌调节的生理功能常受到一种以上激素的作用。血糖的内环境稳定是最为常见的一个例子:正常血糖水平由多种激素参与调节,血糖维持在一个较狭小的正常范围,既有足够水平以防止中枢神经系统功能损害,又保持不高的水平以防止高血糖对器官的损害。显然,任何单一激素,即使其作用如何卓越也不可能如此稳妥地完成此种调节。实际上血糖被控制在正常水平的高限有赖于胰岛素抑制肝糖生成以及加强葡萄糖转运到细胞内进一步利用或储存;与此同时,血糖下降或低于正常范围时,作为主要的升糖激素,胰高糖素可使肝糖元分解,向血循环输送葡萄糖,并加强糖原增生,保证血糖不低于正常水平。低血糖是一种致命的急性事件,因此当血糖降至危险水平时,肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇和生长激素等升糖激素即可释放。因此,至少有6种激素参与血糖生理水平的调节。此外,尚有下列激素间接地参与血糖调节,如甲状腺素调节食欲;生长抑素阻断胰岛素和胰高糖素的释放并减慢肠道营养物质的吸收;GIP(胃抑多肽)(一种葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽)和Glucagonin(胰高糖素样多肽)均在葡萄糖吸收的同时加强胰岛素释放。激素的作用也有赖于



与它种激素的平衡,一种激素作用的加强或减弱在一定程度上会影响相关激素作用强度的变化,并不伴后者水平的变化。

(2) 乳汁分泌至少受下列数种激素的调节与控制 催乳素、胎盘生乳素、糖皮质激素、生长激素、甲状腺素、雌激素、孕酮和催产素。

上述复杂的调控机制值得注意的是:

①这些十分精细的调节其可调节程度很大,如在不同营养水平下血糖均可调节在狭小的正常范围;②复杂的多重调控机制可保证生命机能的安全,因为在这一系列调节激素中某一激素一旦缺乏,替代的机制即可发生作用(“自动补偿”机制)。这种补偿机制甚至也见于由单一激素主要控制的某些生理活动,而其他激素则起着补偿性的“允许”作用,如:①男性外生殖器分化和发育主要受双氢睾酮调节,但出生后生长激素和 T_4 也是外生殖器正常发育所必须的;②加压素的利尿作用在皮质醇允许作用下才能充分表现。

五、内分泌疾病的激素变化

内分泌疾病的激素分泌可分为以下 8 种:

①分泌水平低下;②过度分泌;③异常激素的分泌;④激素受体异常;⑤激素转运或代谢异常;⑥多种激素同时或先后分泌过高或过低;⑦肿瘤分泌异位激素;⑧激素特异抗体的形成,这种抗体可与激素特异结合或结合后释放,从而影响激素的作用,如抗胰岛素抗体。

以上各类异常可有二种或两种以上的混合,如:①由于合成某一激素酶系的缺失,造成此一激素缺失的同时,可伴他种激素的异常升高,如由于 21-羟化酶缺失而引起的可的松缺乏,可伴肾上腺雄酮的过度分泌;②在激素抵抗情况下,激素过多分泌也可继发于激素作用的减弱,继后则可出现分泌减弱;③同一病人,病程的不同时期可出现激素水平的

增高、不足或对激素的抵抗,如 T2DM 病人和肥胖病人可出现胰岛素分泌及其作用的异常。由此可见,分析并确定激素缺陷的基本类型常是研究内分泌疾病的有用方法。

1. 分泌水平低下:激素分泌的损害可有数种原因:

(1) 胚胎发育期间内分泌腺的阙如或发育不良,如舌下甲状腺的异位形成、性腺原发性发育不良。

(2) 内分泌腺缺乏合成相应激素必要的酶,如某些类型的先天性甲状腺肿与某些类型的先天性肾上腺增生。

(3) 正常内分泌腺继发性损害,如肉芽肿或感染(如肾上腺结核)、垂体产后坏死(Sheehan 综合征)、自身免疫性病变(如桥本氏甲状腺炎)、化学性损害(如癌肿病人化疗引起睾丸损害)、物理性损害(如放射、手术、热等引起的内分泌腺体损伤)。尽管已明确上述多种原因可使激素分泌减少,但有些病种的激素分泌不足原因常不清楚,如原发性甲状腺机能减退不伴甲状腺肿大者,常无明显的自身免疫发病证据。由于借助于动物模型(切除或破坏相应腺体)研究激素分泌不足相关的病理生理和表现,对激素水平低下的各种临床表现已有较明确的了解。

2. 分泌过多:激素分泌过多常可引起严重病症,其常见原因有:

(1) 肿瘤 包括良性或恶性的内分泌腺体肿瘤,如肾上腺皮质癌或腺瘤均可引起 Cushing 氏综合征,以及非内分泌组织的癌肿,后者可分泌促肾上腺皮质激素或 hCG 并引起相应靶腺分泌激素。

(2) 激素稳态调节机制异常,如:①垂体 ACTH 微瘤可引起双侧肾上腺增生而表现为 Cushing 病;②有时内分泌腺体的增生可慢慢演变成自主性高功能肿瘤,如肾功能不全时甲状旁腺长期增生,最终可形成功能自主性的甲状旁腺腺瘤;③异常抗体的产生,如 Graves 病产生抗 TSH 受体 (TRAbs) 是 TSH 受



体的异常刺激物,使甲状腺过多分泌 T_4 , 因为 TSH 受体的异常刺激物的存在, TSH 受体并不因 T_4 的过度分泌而下调,但 TSH 分泌则可因反馈而下降。

所有脊椎动物都有防止激素分泌过少的调节机制,但缺乏针对激素分泌过度的对抗机制,这对分泌过多激素的疾病尤为不利。但并非所有内分泌腺病变都可有激素分泌亢进,男性并不存在睾酮分泌过多的情况,即是一例。

3. 异常激素:大多数内分泌疾病其激素的变化可过多或过少,但就激素本身而言属于正常。但某些内分泌疾病其分泌的激素可因以下原因而异于正常:

(1) 基因的突变 即使一个基因的突变就可改变激素的分子结构与功能,如胰岛素分子一个氨基酸基因的错义突变而引起结构改变,故不能很好地与胰岛素受体结合从而发挥不了正常功能;

(2) 激素前体或未完全加工好的肽类激素进入体循环。这常见于许多肿瘤,可产生异源激素综合征;

(3) 受体抗体模拟激素作用 一些免疫球蛋白可与某些激素受体结合,发挥激素相应的作用,如甲状腺刺激性免疫球蛋白可与 TSH 受体结合而产生 Graves 甲状腺机能亢进;又如抗胰岛素受体抗体可模拟胰岛素功能;

(4) 异常的肽类激素 非肽类激素,如儿茶酚胺、甲状腺素、类固醇激素的合成有赖于一些酶的作用,因此与相关基因表达有关,正因如此,某些不见于正常时的肽类激素可在疾病时表达(如先天性肾上腺皮质增生症)。

4. 激素受体异常:激素受体的异常可分为激素受体的正常功能消失或异常功能的获得。1942 年 Albright 及其同事首次描述假性甲状旁腺机能减退症,并认为其病因是“激素抵抗性”,后者现已被定义为正常组织对某种

激素的反应功能的缺陷。现知这类病变是由于数种遗传性缺陷所致,其中最为常见的内分泌激素的抵抗是由于激素靶细胞细胞膜表面 G 蛋白(G_{α_2})的缺陷所致信号转导系统异常,因而激素不能正常地激活腺苷酸环化酶的酶活性亚单位。PTH 受体的 G_{α_2} 缺陷引起 PTH 抵抗,临床上表现为“假性甲状旁腺机能减退”即是一例。

现所发现的激素抵抗综合征有多种,其中多数是由于细胞膜表面受体本身和受体胞内部分信号转导系统异常多与基因突变有关,少数是由于激素代谢异常(受体前)或受体后信号转导缺陷所致。

受体的缺陷可分遗传性(基因突变)与获得性(以环境因素为主,同时有基因缺陷为基础,两者共同引起),前者如雄激素抵抗引起的睾丸女性化综合征、家族性甲状腺素抵抗症(由于甲状腺素受体 B 配基结合亚单位突变所引起);后者如肥胖引起的胰岛素抵抗等。

受体缺陷所引起的上述种种激素抵抗,患者血清激素水平可升高或正常。激素的分泌受反馈机制调节者,激素抵抗所致激素作用的缺失常引起激素水平升高。由于升高的激素水平部分地代偿受体缺陷所致的激素效应不足,故临床上几无相应的症状表现,因而激素抵抗常被忽略。故在临床上无论何时如有激素水平不当地增高,如能除外激素本身的异常与靶腺激素原发性分泌不足外,应当怀疑激素抵抗存在。

除受体缺陷外,激素抵抗综合征还由于受体前、受体后因素引起。受体前抵抗常与激素异常(正常作用减弱)、拮抗性激素作用增强、激素抗体或受体抗体形成。受体后信号转导系统缺陷现知与多种疾病有关,如垂体 GH 瘤、甲状腺高功能结节、肾上腺皮质瘤、卵巢腺瘤等主要与 G_{α} 突变有关,也与 TSH、ACTH、LH/FSH 受体突变有关;假性甲旁减则与 G_{α} 突变有关。



由于自身免疫反应而形成的抗受体抗体,与1型糖尿病、Graves病与自身免疫性甲状腺病、自身免疫性肾上腺皮质功能减退症等内分泌疾病的发生、发展关系至为密切。受体抗体可为兴奋性(如TSH受体刺激性抗体),也可为抑制性(如抗胰岛素抗体、抗甲状腺激素抗体),抑制性受体抗体也常与激素抵抗有关。

5. 激素转运或代谢异常:正常时类固醇激素、甲状腺激素、一部分肽类激素与其血浆结合蛋白结合,并与游离部分保持一定比例。在生理或病理情况下激素的特异结合蛋白水平可有变化,从而影响激素血浆总量的测定值。一般情况下激素转运或代谢异常并不引起内分泌疾病,以下两例即可说明:即遗传性甲状腺素结合球蛋白缺乏症和肝硬化伴皮质醇降解的显著下降,此两种疾病并不伴随内分泌病表现,即无功能之亢进或减退的表现,此因反馈调节机制对此种缺陷予以代偿,亦即激素的分泌受游离激素水平的调节,根据激素的生理效应需要,激素的分泌可上调或下调。虽然如此,激素转运和代谢的异常可引起实验室测定值的异常,故此点对诊断有很重要的意义,即必须认识到异常的激素水平并不一定意味着功能的异常,如妊娠时甲状腺激素结合球蛋白(TBG)及性激素结合球蛋白(SHBG)升高,遗传性TBG或SHBG缺乏症时两者下降。但在某种情况下,此种异常也可引起疾病,如给予肝硬化患者以生理替代量的糖皮质激素可明显地引起库欣病。因为此时类固醇降解率下降可引起游离皮质醇水平升高。激素代谢缺陷比其转运更易引起内分泌疾病,因为转运的缺陷常可被另一种潜在的转运机制所克服,但代谢的缺陷可使

内分泌激素代谢动力学复杂化,如给低甲状腺素结合球蛋白的病人足量的L-甲状腺素以使其血清甲状腺激素水平达到正常,可使病人出现甲亢症状。

6. 多种激素异常:多种激素异常可见于MEN(多内分泌腺瘤综合征)或PGAS(多内分泌腺自身免疫病变综合征),前者系多种内分泌腺体功能亢进,后者为自身免疫性多种内分泌腺体功能亢进与减退多重综合征。两者均与遗传有关,虽不常见,但十分重要,其理由为:①此两者(尤以MEN)的诊断一旦成立,必须定期随访各有关内分泌腺体是否相继受累,对于具有潜在发病危险的家属应作定期随访,以期在多内分泌腺体病变症状出现之前作出相应的诊断;②对于罕见的MEN的研究,已经明确其单基因缺陷的发病机制,这也为一些普通型内分泌腺病变的发病原因提供了证据。例如,普通型甲状腺髓癌的发病即与见于MEN-2的遗传性甲状腺髓癌基因突变有关。

六、激素水平的鉴定

随机的激素测定并不常有诊断意义。除了上文叙述的激素多次测定的必要,激素抗体与受体以及激素结合球蛋白等可能造成的影响需要注意外,尚需注意激素及其促激素之间反馈调节是否正常,必要时需进行动态功能试验。测定尿中激素游离部分或其代谢产物,也可很好地反映激素的分泌水平和分泌率。24小时计量测定必须正确集尿,并测定尿中肌酐含量,以助集尿量正确与否的判断,以及分段尿估算其分泌率。

(杨永年)

参 考 文 献

1. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al: Principles of Endocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds). Williams Text-book of Endocrinology. 9th ed. Beijing: Science Press, 1998; 1~10
2. Segre GV and Brown EN: Measurement of Hormones.

ibid. pp 43 ~ 52

3. Woods RJ and Lowry PJ: Measurement of circulating hor-

mones. in: Grossman A (ed). Clinical Endocrinology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 1998; 113 ~ 124

第二节 下丘脑 - 垂体激素测定及动态功能测定

【概说】

每一种腺垂体激素的分泌均呈脉冲式,并受到下丘脑所产生并经下丘脑 - 垂体门脉循环所输送的下丘脑调节激素所调节。下丘脑激素分别与各相应的垂体细胞的膜受体特异地高亲和并结合并调节此种垂体细胞的促激素分泌。除泌乳素外,腺垂体激素都受到其相应靶腺激素的反馈调节(表 1-1)。故下丘脑-垂体轴功能测定不仅对其储备功能,而且对各个靶腺的功能状态的确定均有重要意义。当前免疫标记测定已可精确测定血浆各主要垂体激素以及数种主要的下丘脑激素:

促甲状腺激素释放激素(TRH)、黄体生成素释放激素(LH-RH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、生长激素释放激素(GHRH)和生长抑素(SS),并已在临床上普遍应用此类测定,使下丘脑-垂体轴储备功能可得以较为精确的判断。除此以外,此组试验对于有关靶腺疾病诊断也有重要价值;相关垂体激素的测定亦是衡量腺垂体功能的重要依据,两者必须相互配合与参照,以求正确的判断。据此类测定而确定的有关治疗将伴随患者一生,因此对其测定结果的判断必须仔细、慎重。

表 1-1 下丘脑、垂体和靶腺分泌的对应关系

下丘脑激素	垂体促激素	靶腺	反馈激素
TRH	促甲状腺激素 (Thyrotropin, TSH)	甲状腺	T ₃ 和 T ₄
LHRH	黄体生成素 (LH)	性腺	E ₂ (女性), T(男性)
	卵泡刺激素 (FSH)	性腺	抑制素(?) E ₂ 和 T
SS	生长激素 (GH)	数种	IGF - 1
GHRH	生长激素 (GH)	数种	IGF - 1
DA	泌乳素	乳腺	?
CRH	促肾上腺皮质激素 (Corticotropin, ACTH)	肾上腺皮质	皮质醇
AVP	促肾上腺皮质激素	肾上腺皮质	皮质醇

DA:多巴胺

【诊断学基础】

(一) 垂体激素及其储备功能测定的临床意义

1. 腺垂体激素

(1) 血清 ACTH ACTH 分泌是阵发的突然释放,导致血皮质醇急速升高。ACTH 昼夜节律性分泌的幅度放大而非频率的增加形成了 ACTH 的昼夜节律:经过 3 ~ 5 小时深睡眠后在觉醒前后数小时分泌达高峰,然后整

个上、下午从高峰上渐渐下落,傍晚可进一步下降,在熟睡后 1 ~ 2 小时达最低点。有时午后与晚餐后可有脉冲式分泌,这与食物蛋白含量有关,此时其分泌曲线可呈锯齿形。下丘脑的视上核可能是导致人体生理昼夜节律性的内源性起搏点。有人给正常人持续滴注 CRH,而血浆 ACTH 分泌昼夜节律性依然存在,故 ACTH 分泌的昼夜节律并不是 CRH 所引起的。双抗体免疫放射法测定血浆 ACTH



正常值为晨 8 点 4.5 ~ 18pmol/L, 下午 4 点 < 4.5pmol/L, 午夜 24 点 (或熟睡后 1 小时) < 2.2pmol/L (常可达 1.1pmol/L 以下)。正常时皮质醇受 ACTH 密切调节, 两者是平行的节律性波动, 但疾病时这种平行关系不复存在, 因而必须结合两者的血浆测定值进行临床评价与分析。由于 ACTH 血浆半衰期甚短, 且其分泌呈阵发性, 故基础血浆 ACTH 测定常不能作为垂体 ACTH 储备功能可靠指标。

Cushing 综合征与常见肾上腺皮质病变的血浆 ACTH 与皮质醇变化见表 1-2。

表 1-2 Cushing 综合征与常见肾上腺皮质病变的血浆 ACTH 与皮质醇变化

	血 浆 ACTH		血浆皮质醇
	清晨	午夜	
原发性皮质功能减低	↑		↓
下丘脑 CRF 不足或垂体 ACTH 不足 (垂体功能减退)	↓		↓
先天性肾上腺增生症	正常或 ↑		正常或 ↓
库欣病	正常或 ↑	↑	↑↑
库欣综合征 (肾上腺皮质肿瘤或双侧微结节增生; 其他肾上腺皮质原发性病变; 非 ACTH 依赖性库欣综合征)*	↓		↑↑
异位 ACTH 综合征 (ACTH 依赖性库欣综合征)	↑	↑	↑

↑ 升高 ↑↑ 显著升高 ↓ 降低

注: 1. 对于库欣综合征午夜 ACTH 的测定很有帮助, 如为原发性皮质醇增多症, 则午夜 ACTH 仍抑制; 如为下丘脑-垂体性库欣病, 则 ACTH 正常的昼夜节律消失, 清晨虽可正常, 但午夜则可升高 (或无抑制)。

2. 清晨血皮质醇 > 300nmol/L, 可除外肾上腺皮质功能减退, 而 < 80nmol/L 亦可除外皮质醇增多症。

3. 临床上皮质醇增多症病人的皮质醇分泌量可逐日显著不同, 特别是肾上腺癌或异位 ACTH 综合征患者。

*: 库欣综合征患者血浆 ACTH 受抑, 常不必测定。

(2) 血清 TSH 血清 TSH 放免测定对于原发性甲状腺功能减退诊断是十分重要的指标, 常先于血清 T_4 、 T_3 降低之前出现升高, 特别是对于隐匿性原发性甲状腺功能减退。但是单次 TSH-RIA 测定不足以除外下丘脑-垂体性甲状腺功能减退, 对于后者必须同时测定 T_3 、 T_4 。但放免法对于微量 TSH 的测定不灵敏, 故对甲状腺功能亢进的诊断常需凭借高敏感度 TSH 测定法, 即 TSH-IRMA (双抗体免疫放射测定), 其正常值为 0.3 ~ 5 μ U/ml。甲状腺功能亢进症血中甲状腺素增高者, 其 TSH-IRMA 测定值常低于 0.02 μ U。高灵敏 TSH 测定亦常用作甲状腺素片 ($L-T_4$) 替代治疗时药量调节的依据。

(3) 血清 FSH 与 LH 垂体促性腺激素细胞可分别分泌 LH 和 FSH, 在妇女月经期间这两种促激素的分泌有一定的变化。生理量的性腺激素则抑制 LH 的分泌使其趋于正常水平, 但对 FSH 则无此作用。FSH 的调节则较复杂, 不仅受到性腺所产生的一种糖蛋白激素——抑制素 (inhibin) 的抑制, 而且受到卵巢产生的单链糖类多肽——卵泡介素 (follicle-stimulating inhibin) 的抑制。FSH 代谢清除显著慢于 LH, 血循环中的 LH 和 FSH 在肝肾中降解, 少量 LH 和 FSH 可从尿中排出。FSH 的测定传统使用生物法, 即观察未成熟小鼠子宫重量的变化, 以小鼠子宫单位来表示尿液中 FSH 之活性。当前已普遍采用标记免疫法测定血、尿的 FSH 与 LH 含量。为了避免被标记的抗原质量 (ng/ml) 所具有的生物单位 (mIU/ml) 变化, 所以常使用活性已被标定的标记抗原 (以 mIU/ml 作为单位)。尽管如此, 标记免疫法和生物法测定促性腺激素结果并不十分吻合, 其主要原因是去涎酸糖蛋白极易在肝中清除, 而其寡糖成分具有较长的生物活性半衰期。下丘脑-垂体-性腺轴的激素水平在不同生长发育阶段变化甚大。在青春期之前男女 FSH 与 LH 差别不大, 从性成熟后女性即有规律的月经周期以及 FSH、LH 显著变

化,FSH水平从每次月经的黄体后期与下次月经来潮之间开始升高,卵泡中期 E_2 水平上升, E_2 反馈性抑制FSH的合成,使FSH水平在LH高峰之前降至最低值,而LH达到高峰时,FSH水平又可急剧上升,这可能与 E_2 高峰促使GnRH分泌幅度增大有关。男性从性成熟直至终身FSH、LH变化不大(表1-3)。性腺本身激素分泌的改变也可以影响FSH与LH的分泌(表1-4)。

表1-3 正常男女成人FSH与LH浓度

	血清浓度(mIU/ml)	
	FSH	LH
男性	4~25	1~8
女性 卵泡期(子宫内膜增生期)	1~9	1~2
排卵期	6~26 [△]	
两次月经中间期		16~104
黄体期(分泌期)	1~9	1~12
绝经期	30~118	16~66

* 文献资料表明1岁婴儿FSH和LH可达成人水平

△ 服用复方避孕药时,FSH和LH水平都受抑制(一般分别<10mIU/ml),且排卵前的周期性高峰消失。

表1-4 性腺对FSH与LH分泌的影响

		刺激分泌	抑制分泌
LH	男性	睾酮下降	睾酮增高
	女性	雌激素产生下降	雌激素缓慢上升
FSH	男性	精子生成不足	
	女性	雄激素低水平	雌激素高水平

FSH与LH测定的意义:疑及性腺早衰时可测定FSH与LH,但此两种促性腺激素的分泌都是不规则的、脉冲式的,因此单一的测定值的意义常不能确定,常需间隔15分钟连续两次采血,取平均测定值作为基值。在女性明显的原发性卵巢功能衰退、绝经期、卵巢功能丧失(如卵巢切除、化疗等)以及临床上较为罕见的垂体促性腺激素腺瘤常有FSH与LH显著增高(一般认为,随机的FSH值

>40 mIU/ml就可认为卵巢功能衰竭);精神性厌食病人FSH低水平,LH极低水平,月经停止。多囊卵巢病人FSH呈低水平,LH则呈很高水平。但在男性,FSH水平与精子数以及LH水平与睾酮水平之间常少关联,必要时需作垂体促性腺激素储备试验。

(4) PRL-GH家族 由于具有相同氨基酸片段,人GH、PRL和hPL(胎盘泌乳素,亦称之为绒毛膜促生长泌乳素,hCS),被认为是同源的,即其编码基因具有共同性。这类激素不仅在结构上相似,而且有着广泛的种间同源性,提示在进化过程中基因复制仅有较少改变。GH和hPL的同源性较大可达83%,而GH与PRL的同源性仅16%。由于上述原因妊娠期垂体GH分泌往往受抑。在垂体和血浆中均存在着大分子GH与PRL,这些“大”分子激素可能是由二硫键连接的二聚体,它们由垂体分泌后,虽可与靶细胞上的受体结合,但生物活性弱。由hGH基因所表达的小分子GH,其相对分子量为22000,具有正常的活性,占垂体GH分泌量的10%。GH的放射免疫活性测定并非是其生物活性的有效指标,免疫放射受体测定值则更符合GH生物活性,是GH活性测定的有效指标。GH的分泌不仅受到年龄很大影响,(文献报道年龄每增加10岁,GH值则下降 $7\mu\text{g/L}$,正常青年成人GH水平为 $30\sim 50\mu\text{g/L}$,但青春期和中年成人一般约为 $3\mu\text{g/L}$);而且受到性别、生理活动甚至体重的影响,育龄妇女一般高于男性,进餐、运动可使分泌增高,深睡1小时后,其分泌达最高峰,饥饿可使其分泌显著增高,肥胖者分泌减少。GH分泌为脉冲式分泌,每2~4小时出现一个高峰,呈昼夜节律性,峰值差别较大约为 $2\sim 40\mu\text{g/L}$,峰谷常低于 $0.2\mu\text{g/L}$ 。由此可见单一GH测定对诊断GH分泌瘤的灵敏性常不高,但GH分泌瘤每一昼夜的GH分泌峰数增加常为正常人的3~4倍,也有人分析GH血水平测定谱,可见GH分泌瘤患者各高峰经拟合后的峰值可



高于正常的 10~15 倍。GH 主要在肝中降解并清除之,少量可由肾脏排出。GH 的生理作用很复杂,除了促进躯干生长,又参与物质代谢,对成年人 GH 主要作用是调节能量代谢。其促生长作用是肝脏等组织在 GH 的作用下产生生长介素(somatomedin)而发挥的。(参见“生长激素-胰岛素样生长因子轴激素测定及动态功能试验”)。

GH 测定及其意义:GH 测定通常用 IR-MA 法测定,现超敏法测定已开展,可测得最低值为 0.002mg/ml。垂体性和下丘脑性侏儒症 GH 分泌不足,即使是低血糖激发试验时也是如此;相反,垂体 GH 分泌瘤分泌过多 GH 可表现为巨人症或肢端肥大症,GH 常在 20 μ g/L 以上,且不受高血糖所抑制,但约 1/3 病人测定值与正常人重叠。GH 分泌为脉冲式分泌,呈昼夜节律性,每 2~4 小时可有一个高峰,峰值差别较大约为 2~40 μ g/L,峰谷常低于 0.2 μ g/L。由此可见单一 GH 测定对诊断 GH 分泌瘤的灵敏性常不高,但 GH 分泌瘤每一昼夜的 GH 分泌峰数增加常为正常人的 3~4 倍,也有人分析血 GH 测定谱,发现 GH 分泌瘤患者 GH 昼夜节律不明显,深度睡眠后的第一分泌最高峰常消失,各个分泌峰经拟合后的峰值可高于正常的 10~15 倍;反之夜间入睡后出现分泌高峰者则可除外 GH 缺乏。但 GH 谱需测定血 GH 一昼夜内达 100~200 次,故不适合临床应用。近年来应用 IGF-1(somatomedin-c, SMC)和 IGFBP-3 测定更能反映慢性 GH 过度分泌(见“GH-IGF 轴激素测定及动态试验”);24 小时尿 GH 排出量(UGHER)与血 IGF-1 呈正相关,有报告表明肢端肥大症 UGHER 高于正常人 50~100 倍。

PRL 主要作用是在分娩后刺激乳汁成分,包括乳清蛋白、酪蛋白、脂质和碳水化合物真正介导乳汁分泌反射的是缩宫素,后者刺激乳腺终末囊小叶周围的肌上皮细胞收缩,并使小叶内乳汁受挤进入小叶导管。

PRL 血循环半衰期约为 50 分钟。清除场所主要为肝脏,次为肾脏。

血清 PRL 正常值:男性不超过 15 μ g/L,女性不超过 20 μ g/L,月经周期 PRL 无明显变化,但绝经期后下降,妊娠时其水平自早期起持续上升,至分娩时可达 150~200 μ g/L。PRL 测定临床意义参见下文 PRL 功能试验。

2. 垂体后叶激素

1) 精氨酸加压素(AVP):垂体后叶与下丘脑紧密连接,由神经胶质细胞分化而成的肽能细胞以及下丘脑的无髓鞘神经末梢形成的垂体束构成,不含腺体细胞。垂体后叶所含的加压素与缩宫素是由视上核与室旁核的肽能神经元所分泌的。人加压素的第 8 个氨基酸残基为精氨酸,称为精氨酸加压素(AVP),因 AVP 生理浓度很低,其抗利尿作用远较其升压作用明显,仅仅高出数百微单位即可使尿中游离水减少而不影响溶质的排出,因而尿液为高渗。因其此一生理作用,故也称之为“抗利尿激素”(ADH)。正常人 AVP 开始分泌的血浆渗透压阈值为 280~284mmol/L,有口渴感的血浆渗透压阈值则 290~294mmol/L,此时 AVP 水平大多为 2~12 pg/ml。但 AVP 的放免测定迄今尚有不少缺点,其测定价值和临床应用因而受限。

2) AVP 生理活性指标测定:由于 AVP 高精度测定尚未在临床应用,故在临床上广泛测定其下列生理活性指标作为诊断依据。

(1) 血浆渗透压 正常人范围较窄(285~295mmol/L),也可藉下列公式作为估测:

$$\begin{aligned} \text{血浆渗透压} &= 2 \text{ Na} (\text{mmol/L}) + \frac{\text{血糖} (\text{mg}\%) }{18} \\ (\text{mmol/L}) &+ \frac{\text{BUN} (\text{mmol/L}) }{2.8} \end{aligned}$$

估测值比冰点渗透压计实际测量值要高 10~15mmol/L。故有人主张以 1.86 \times 血钠值,而不是以 2 去乘。

(2) 尿渗透压 肾功能正常者尿渗透压非卧床时最低可达 50 mmol/L(最大稀释尿),最高时则可达 800~1 500 mmol/L(最大浓缩



尿)。

(3) 自由水廓清率 实际排尿量包括两部分:①渗透压与血清渗透压相等的溶质尿。②不含溶质的自由水容量。尿液为低渗时实际尿量大于溶质尿量,其自由水廓清率为正值,表明 AVP 活性极弱或无作用;排出尿为高渗时,表明尿量少于实际溶质尿量,自由水廓清率为负值,系 AVP 之抗利尿作用所致。因而测定自由水廓清率可知 AVP 的生理活性。计算公式如下:

$$C_{H_2O} = U \left(1 - \frac{U_{mol}}{P_{mol}}\right)$$

C_{H_2O} :自由水廓清率,U:尿量(ml/h), U_{mol} 尿渗透压, P_{mol} 血浆渗透率。

正常值:-25~100ml/h。

(二) 垂体激素功能试验

1. 生长激素(GH)分泌功能试验

1) GH 兴奋试验:临床上常用者有:

(1) 胰岛素低血糖试验 隔夜禁食,清晨空腹静脉注射正规胰岛素(RI)0.1U/kg。(疑垂体功能低下者,RI 剂量应减少为0.05U/kg)。分别于注药前30分钟、0、注药后30、45、60、90、120分钟以及低血糖出现后半小时准时分别取血,测血糖、GH。常于注射胰岛素后30~45分钟出现不安、出汗、心跳加快等低血糖症状,血糖值应低于2.2mmol/L(或降至原空腹血糖值的50%以上),如血糖值未降达此数,则低血糖程度未能足够强烈以刺激GH分泌,(常见于伴有胰岛素抵抗状态的患者)可再给予加倍剂量的胰岛素注射一次,每隔15~30分钟测血糖,至少应有症状出现后即刻与半小时的血糖值、GH值。有以下疾病(或病史)者禁止本试验:肾上腺皮质功能减退、冠状动脉硬化性心脏病、精神病史、癫痫。55岁或以上的患者一般也禁止进行。

试验结束即应予以进餐。

(2) 左旋多巴兴奋试验 隔夜禁食,试验日上午口服左旋多巴0.5g,于0、60、90、120

分钟分别采血测GH,正常人GH高峰在90分钟出现。

试验前应停用维生素 B_6 、 α 甲基多巴、氯丙嗪等药。肥胖、甲低、忧郁患者不适宜作此试验。冠状动脉病变患者应慎用左旋多巴。试验时病人应静卧,以减少反应。

(3) 精氨酸兴奋试验 隔夜禁食,试验日上午于半小时内由静脉滴入精氨酸0.5g/kg(最多不超过30g),于0、30、60、90、120分钟分别采血测GH,正常人90分钟出现高峰。严重肝、肾疾病患者应慎用精氨酸。

近有学者倡导精氨酸静注和GHRH静注联合试验以测定GH分泌效应,比单用胰岛素、精氨酸或GHRH更有效。具体方法为精氨酸静滴(剂量方法如上述)。完成后即予以静脉推注GHRH1mg/kg。

上述兴奋试验GH峰值正常值与临床意义:GH峰值见于注射胰岛素后40~90分钟,正常儿童一般可达 $10\mu\text{g/L}$,低于 $3\mu\text{g/L}$ 示GH缺乏,介于 $3\sim 7\mu\text{g/L}$ 则表明垂体GH储备功能减低。成人GH兴奋反应强于儿童,其峰值可达 $20\sim 35\mu\text{g/L}$ 。临床上疑为垂体性侏儒症及垂体前叶机能减退症者,GH兴奋试验反应如微弱,则示GH分泌不足,有诊断意义。正常儿童对某单一的GH兴奋试验可能无反应,在诊断GH缺乏症时,必须再做另一种GH兴奋试验。如临床怀疑矮身材与体质性生长与青春期延缓症(CDGP)有关,可予性激素口服,如为CDGP经性激素处理后GH反应即表现正常,而重症GH缺乏则无效。

2) GH抑制试验:与饥饿或低血糖对GH分泌的兴奋作用相反,血糖升高或持续高血糖则抑制GH分泌。此种调节GH分泌的糖受体主要在下丘脑侧部与腹内侧核区。隔夜晚餐后即禁食,试验日晨口服葡萄糖75g,0、30、60、120、180和240分钟分别采血,测血糖与GH。在口服葡萄糖后1~2小时血GH被抑制到 $1\mu\text{g/L}$ 者为正常。肢端肥大症则不被抑制(GH常为 $5\sim 10\text{mg/L}$)。