

临床内分泌疾病 诊疗新进展

总主编 彭芸花

RECENT ADVANCES OF DIAGNOSIS
AND TEHRAPEUTICS OF CLINICAL
ENDOCRINE DISEASES



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

临床内分泌疾病诊疗新进展

总主编 彭芸花



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

图书在版编目(CIP)数据

临床内分泌疾病诊疗新进展 / 彭芸花等编著. —西安: 西安交通大学出版社, 2014. 11 (2015. 5重印)

ISBN 978-7-5605-6829-4

I. ①临… II. ①彭… III. ①内分泌病—诊疗
IV. ①R58

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第264336号

书 名 临床内分泌疾病诊疗新进展

总 主 编 彭芸花

责任编辑 张沛烨 高 凡

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** 28.75 **字数** 869千字

版次印次 2014年11月第1版 2015年5月第2次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-6829-4/R·675

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 彭芸花

主 编 彭芸花 郝清顺 郭峰岩
俞冬梅 李 力 黄淑玉

副主编 (按姓氏笔画排序)

马 颖 朱建勋 肖爱玲 张爱萍
钟成福 高东玲 蒋艳珍

编 委 (按姓氏笔画排序)

马 颖 河北省保定市第三医院
朱建勋 湖北省宜昌市第二人民医院
李 力 山东省泰安市第一人民医院
肖爱玲 山东省莘县第三人民医院
张爱萍 兰州大学第一医院
俞冬梅 甘肃省金昌市金川集团医院 (金昌市中心医院)
郝清顺 山东省枣庄市立医院
钟成福 河北省保定市252医院
郭峰岩 山东省平度市中医院
高东玲 甘肃省白银市第二人民医院
黄淑玉 华中科技大学同济医学院附属孝感医院
彭芸花 兰州大学第一医院
蒋艳珍 新疆第二师库尔勒医院

前 言

内分泌专业是研究进展迅速,临床疾病诊断与治疗复杂的学科。近年来,分子和细胞生物学技术的迅猛发展和广泛应用,使内分泌领域从广度到深度都获得了突飞猛进的开拓和深入,内分泌学的面貌已焕然一新。研究发现,许多原先认为不属于内分泌的器官组织和细胞也具有分泌激素样物质的内分泌功能,这大大扩展了内分泌的研究领域。内分泌学在医学中的地位也从临床内科的一个分支而成为机体内环境平衡的神经—内分泌—免疫三大调控系统之一,成为渗透医学各个领域的基础医学。

《临床内分泌疾病诊疗新进展》是一本涵盖了内分泌代谢病目前最新循证医学证据的书,将浩如烟海的内分泌代谢疾病文献进行归纳,总结了内分泌代谢疾病从基础到临床、从诊断到治疗的新知识、新观点、新方法、新技术,对临床医生大有裨益。全文共十八章,前五章简要介绍了激素的作用及临床意义、内分泌系统生理生化学与病理生理学、内分泌疾病常见症状与体征、内分泌疾病常用检查及内分泌疾病的治疗原则;后十三章详细阐述了内分泌临床常见病、多发病的诊断方法与治疗措施。本书内容与时俱进、形式简明实用,可供内分泌科医师、研究生、医学院校实习生、全科医师阅读参考。

由于我们的知识水平有限,又加之医疗科技飞速发展,书中失误与不足之处在所难免,望广大读者及同仁予以批评指正。

《临床内分泌疾病诊疗新进展》编委会

2014年3月

目 录

第一章 激素的作用及临床意义	(1)
第一节 激素的调节与意义	(1)
第二节 激素的作用与作用机制	(2)
第三节 激素与内分泌疾病	(5)
第二章 内分泌系统生理生化学与病理生理学	(12)
第一节 概 述	(12)
第二节 应激时神经内分泌反应	(15)
第三节 腺体内分泌系统的病理生理	(21)
第三章 内分泌疾病常见症状与体征	(29)
第一节 消 瘦	(29)
第二节 巨大体型	(29)
第三节 身材矮小	(30)
第四节 多 尿	(31)
第五节 多 毛	(32)
第六节 甲状腺肿大	(32)
第四章 内分泌疾病常用检查	(34)
第一节 内分泌代谢疾病的诊断原则	(34)
第二节 内分泌疾病的实验室检查	(37)
第三节 内分泌疾病的病理检查	(40)
第四节 内分泌腺超声检查	(42)
第五节 骨密度测量	(44)
第六节 诊断试验膳食	(45)
第五章 内分泌疾病治疗原则	(48)
第一节 内分泌腺功能减低的治疗	(48)
第二节 功能亢进的内分泌疾病的治疗	(49)
第六章 下丘脑疾病	(51)
第一节 下丘脑综合征	(51)
第二节 尿崩症	(53)
第三节 神经性厌食症和神经性贪食症	(60)
第四节 Kallmann 综合征	(65)
第五节 抗利尿激素分泌失调综合征	(66)

第七章 腺垂体疾病 (70)

第一节 腺垂体功能减退症 (70)

第二节 侏儒症 (73)

第三节 巨人症与肢端肥大症 (76)

第四节 高泌乳素血症与泌乳素瘤 (80)

第五节 空泡蝶鞍综合征 (83)

第六节 垂体卒中 (84)

第七节 垂体瘤 (86)

第八章 肾上腺疾病 (88)

第一节 皮质醇增多症 (88)

第二节 肾上腺皮质功能减退症 (95)

第三节 原发性醛固酮增多症 (99)

第四节 继发性醛固酮增多症..... (104)

第五节 先天性肾上腺皮质增生症..... (106)

第六节 嗜铬细胞瘤..... (116)

第七节 肾上腺髓质增生..... (121)

第八节 醛固酮减少症及盐皮质激素抵抗..... (122)

第九章 男性内分泌疾病..... (125)

第一节 概 述..... (125)

第二节 男性性早熟..... (129)

第三节 男性乳房发育症..... (131)

第四节 男性阴茎勃起功能障碍..... (132)

第五节 男性射精功能障碍..... (141)

第六节 男性生精功能障碍性疾病..... (143)

第七节 男性不育症..... (166)

第十章 女性内分泌疾病..... (168)

第一节 女性生殖内分泌系统的演变..... (168)

第二节 女性生殖系统生理..... (173)

第三节 女性生殖内分泌调节..... (181)

第四节 妊娠及其生殖内分泌的变化..... (191)

第五节 功能失调性子宫出血..... (196)

第六节 闭 经..... (202)

第七节 多囊卵巢综合征..... (207)

第八节 卵巢早衰..... (219)

第九节 复发性流产..... (223)

第十节 痛 经..... (230)

第十一节 经前期综合征..... (234)

第十二节	围绝经期综合征·····	(237)
第十三节	卵巢过度刺激综合征·····	(242)
第十四节	女性生殖道发育异常及功能障碍性疾病·····	(250)
第十五节	子宫内膜异位症·····	(263)
第十六节	高雄激素血症·····	(274)
第十七节	女性不孕症·····	(281)
第十八节	黄体功能不全·····	(291)
第十一章	异源性激素分泌综合征·····	(298)
第一节	异源性激素·····	(298)
第二节	异源性促肾上腺皮质激素综合征·····	(300)
第三节	异源性促甲状腺素综合征·····	(302)
第四节	肿瘤相关性高钙血症·····	(302)
第五节	其他异源性激素分泌·····	(304)
第十二章	甲状腺疾病·····	(308)
第一节	概 述·····	(308)
第二节	甲状腺功能减退症·····	(309)
第三节	甲状腺功能亢进症·····	(314)
第四节	甲状腺危象·····	(322)
第五节	甲状腺肿和甲状腺结节·····	(323)
第六节	急性化脓性甲状腺炎·····	(325)
第七节	亚急性甲状腺炎·····	(325)
第八节	甲状腺功能亢进性心脏病·····	(329)
第九节	甲状腺功能亢进性肌病·····	(332)
第十节	甲状腺恶性肿瘤·····	(334)
第十三章	甲状旁腺疾病·····	(338)
第一节	原发性甲状旁腺功能亢进症·····	(338)
第二节	甲状旁腺功能减退症·····	(348)
第三节	继发性甲状旁腺功能亢进症·····	(350)
第四节	假性甲状旁腺功能亢进症·····	(351)
第十四章	糖尿病及其并发症·····	(352)
第一节	糖尿病·····	(352)
第二节	糖尿病肾病·····	(372)
第三节	糖尿病眼病·····	(375)
第四节	糖尿病下肢血管病变·····	(378)
第五节	糖尿病心脏病·····	(382)
第六节	糖尿病脑血管病·····	(385)
第七节	糖尿病与高血压·····	(389)

第八节 糖尿病皮肤病变..... (391)

第九节 糖尿病神经病变..... (398)

第十节 糖尿病胃肠病变..... (402)

第十一节 糖尿病酮症酸中毒..... (405)

第十二节 高渗性非酮症糖尿病昏迷..... (408)

第十三节 乳酸性酸中毒..... (410)

第十五章 肥胖症..... (413)

第十六章 代谢综合征..... (417)

第十七章 痛 风..... (420)

第十八章 代谢性骨病..... (425)

第一节 骨质疏松症..... (425)

第二节 佝偻病和软骨病..... (434)

第三节 多发性骨纤维结构不良症..... (439)

第四节 变形性骨炎..... (441)

第五节 成骨不全..... (442)

第六节 石骨症..... (443)

第七节 软骨发育不良综合征..... (444)

第八节 氟骨症..... (445)

参考文献..... (448)

第一章 激素的作用及临床意义

第一节 激素的调节与意义

激素对机体的生长发育、新陈代谢及保持机体内环境的平衡等方面均发挥重要的调节作用。激素的分泌有其各自的生物节律,下丘脑、垂体及靶腺之间存在着相互依赖,相互制约,既矛盾又统一的反馈性调节作用,激素之间还存在着协同、拮抗等相互作用。激素广泛地控制着机体各组织的代谢,激素的分泌也受代谢物质的反馈调节。为保持机体内主要激素间的平衡,在中枢神经系统的作用下,有一套复杂的调节系统。激素一般以相对恒定速度(如甲状腺素)或一定节律(如皮质醇、性激素)释放,生理或病理因素可影响激素的基础性分泌。中枢神经系统的信息经过下丘脑、垂体到达外周腺体,由靶细胞发挥生理效应,其中任何一段均受正或负反馈调节的控制。反馈调节系统是内分泌系统中的重要自我调节机制。另外,自然界环境的变化对激素的分泌也有影响。总之,人体的内环境能保持对立统一和相对稳定,维持生命和保持种族延续,激素的影响具有重要意义。

一、神经系统和内分泌激素的相互调节

神经系统和内分泌系统通过下丘脑而相互调节。下丘脑前部视上核和脑旁室核有神经纤维下达垂体后叶,将分泌的抗利尿激素(血管加压素)及宫缩素(催产素)沿神经纤维输送至神经垂体贮存,并由此向血液释放激素。下丘脑又受中枢神经系统其他各部位的调控,它们可分泌各种神经递质,如 NE、多巴胺、乙酰胆碱、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸和组胺等,这些递质能传递神经冲动至下丘脑等组织中的肽类能神经细胞。通过突触后神经细胞表面的膜受体调节神经内分泌活动。如临床上应用多巴胺促效剂溴隐亭治疗闭经-溢乳综合征。在神经系统对内分泌的调节中,有一部分是通过“生物钟”来控制的。如皮质醇分泌的昼夜节律性来源于大脑皮质信号和下丘脑对信号的整合与反应。而松果体分泌的褪黑素可能是“生物钟”的起搏性信号物质。

激素对神经系统也有调节作用,神经系统是许多激素的重要靶器官。如性激素对性行为的影响;甲状腺激素分泌过少会出现智力衰退、行为迟钝;皮质醇分泌过多,会出现失眠、欣快感等。

二、激素的反馈调节

激素的调节存在正反馈和负反馈调节。如甲种激素能够促进乙种激素的分泌,当乙种激素分泌不足时,甲种激素分泌量就会增多,从而促进乙种激素的产生,这种调节称正反馈调节;当乙种激素在机体内的含量高于正常生理量时,乙种激素则会反过来抑制甲种激素的产生,这种调节称负反馈调节。简言之,促进作用是正反馈,抑制作用是负反馈。

腺垂体在下丘脑释放或抑制激素的调节下分泌相应促激素,促进靶腺激素合成和分泌,后者又反作用于下丘脑和腺垂体,对其相应激素起抑制或兴奋作用。分泌激素的内分泌细胞随时收到靶细胞及血中该激素浓度的信息,调控内分泌细胞分泌激素减少(负反馈)或增加(正反馈)。如血中葡萄糖浓度增加可以促进胰岛素分泌,使血糖浓度下降;血糖浓度下降后,胰岛分泌胰岛素的作用减弱,胰岛素分泌减少,这样就保证了血中葡萄糖浓度的相对稳定。又如,下丘脑分泌的调节肽可促进腺垂体分泌促激素,而促激素又促进相应的靶腺分泌激素以供机体的需要。当这种激素在血中达到一定浓度后,能反馈性地抑制腺垂体或下丘脑的分泌。

三、神经、内分泌与免疫系统的相互调节

神经、内分泌与免疫系统之间存在着双向信息传递机制,这种联系是通过它们共有的化学信息分子与受体而实现的。此外,免疫细胞本身能合成各种神经递质和内分泌激素,并对其发生反应。神经、内分泌系统也能合成细胞因子及其受体,也可对其发生反应。由此构成了机体的神经、内分泌、免疫系统的调节网络。如糖皮质激素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长抑素(SS)、雄激素、前列腺素 E 等可抑制免疫应答,而生长激素(GH)、泌乳素(PRL)、性激素(TH)和胰岛素能促进免疫应答。

四、旁分泌和自分泌的调节作用

旁分泌和自分泌的调节为局部激素调节的主要方式。旁分泌指细胞产生的激素在分泌局部作用于邻近的细胞。自分泌指细胞分泌的激素在局部作用于自身。如腺垂体 PRL 细胞能合成和分泌肠血管活性肽(VIP),外源性 VIP 可刺激垂体细胞分泌 PRL,抗 VIP 血清使培养垂体细胞 PRL 的基础分泌降低。用反向溶血斑检测时,抗 VIP 血清或 VIP 拮抗剂均使 PRL 溶血斑缩小,这说明 VIP 对 PRL 的分泌可起旁分泌和自分泌调节作用。

(郝清顺)

第二节 激素的作用与作用机制

一、激素的作用

激素对机体各个系统的组织和器官的生理活动都有影响,激素作为一种信使物质(称为第一信使),可以通过传递信息来影响细胞膜的通透性,也可以激活产生第二信使,或通过影响染色体的基因表达来发挥调节作用。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的不同阶段可呈现不同的作用。此外,某些激素发挥单一的作用,有些生理作用则是由数种激素共同参与的复杂的相互作用。

(一)激素的生理作用

(1)对生长发育的影响:激素可以促进细胞分裂与分化,调控机体各组织、各器官的正常生长、发育,以及细胞的更新与衰老。例如生长激素、甲状腺激素、性激素等都是促进生长发育的激素。而有些激素则可以抑制生长发育。

(2)对三大营养物质及水盐代谢的影响:激素可以调节人体全部化学物质的代谢,调节糖、脂肪、蛋白质以及核酸和水盐的代谢,为生命活动供给能量,参与维持体内代谢的动态平衡和相对稳定。

(3)对中枢神经系统和自主神经系统影响:激素调节中枢神经系统和自主神经系统的许多活动,如情绪、欲望和记忆等,调节学习及行为活动。

(4)对心血管和肾脏的影响:激素可以广泛地影响心血管和肾功能。肾素血管紧张素系统、心房肽、内皮素、儿茶酚胺、糖皮质激素、甲状腺激素等都可以影响这两个重要脏器的功能活动。

(5)对生殖系统的影响:激素可以促进生殖系统发育成熟,影响生殖功能以及性激素的分泌和调节,包括生卵、排卵、生精、受精、着床、妊娠及泌乳等生殖过程。

(6)对免疫系统的影响:糖皮质激素、性激素可以抑制免疫反应;甲状腺激素、生长激素、儿茶酚胺、催乳素及其他许多激素都参与影响免疫系统功能。

(7)激素可以调节机体造血过程,也可以与神经系统密切配合,增强机体对伤害性刺激和环境急变的耐受力 and 适应性。

(二)激素的生物放大作用

激素在血液中的生理浓度很低[一般在皮摩尔/升(pmol/L)至纳摩尔/升(nmol/L)数量级]。激素的含量甚少,但其产生的效应显著。例如,0.1 μg 的促肾上腺皮质激素释放激素,可使腺垂体释放 1 μg

ACTH, ACTH 进一步引起肾上腺皮质分泌 $40\ \mu\text{g}$ 糖皮质激素, 糖原贮存约增加 $6\ 000\ \mu\text{g}$ 。激素与受体结合后, 通过一系列酶促反应, 可将激素信息逐级放大。因此, 体液中激素浓度保持相对的稳定, 对发挥激素的正常调节作用尤为重要。

(三) 激素的信息传递作用

激素是细胞与细胞之间信息传递的媒介, 它将某种信息以化学传递方式调节靶细胞的功能, 使之增强或减弱。激素能影响靶细胞原有功能活动或代谢反应的强度与速度, 既不产生新的功能, 也不能提供能量, 仅仅起着“信使”的作用。激素在信息传递后, 即被分解而失活。

(四) 激素间的相互作用

当多种激素一起参与某一生理活动的调节时, 激素与激素之间的作用往往相互影响。

1. 协同作用

不同激素对同一生理活动都有增强效应, 如生长素和肾上腺素、糖皮质激素和胰高血糖素都使血糖升高, 在升糖效应上有协同作用。

2. 拮抗作用

不同激素对某一生理活动作用相反, 如胰岛素使血糖降低, 与上述激素的升糖效应产生拮抗作用。甲状旁腺激素与 $1, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对血钙的调节是相辅相成的, 而降钙素则有拮抗作用。

3. 允许作用

某种激素本身对某器官或细胞不发生直接作用, 然而它的存在, 却是另一种激素产生生物效应或作用加强的必要条件, 即对另一种激素的效应起支持作用, 这种作用称为激素的允许作用。例如, 糖皮质激素本身不引起血管平滑肌收缩, 但它的存在是 NE 发挥缩血管作用的前提。激素之间相互作用可以发生在受体水平, 也可以发生在受体后信息传递过程, 或者是细胞内酶促反应的某一环节。甲状腺激素可使许多组织(如心、脑等) β -肾上腺素能受体数量增加, 提高组织对儿茶酚胺的敏感性, 增强其效应。孕酮与醛固酮受体的亲和性较小, 但当孕酮浓度升高时, 孕酮则可和醛固酮竞争同一受体, 从而减弱醛固酮调节水盐代谢的作用。前列环素(PGI_2)可使血小板内 cAMP 增多, 从而抑制血小板聚集; 而血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2) 却能使血小板内 cAMP 减少, 促进血小板的聚集。

4. 激素间的“串语”调节

以前认为, G 蛋白耦联信号的传递完全不依赖于酪氨酸受体的信息传递途径而独立存在。但人们在研究 G 蛋白耦联受体的受体后信息传递时, 发现同类激素及不同类激素的各自信息传递途径有交互影响, G 蛋白耦联受体可与酪氨酸激酶的信号途径通过非受体-酪氨酸激酶相互作用, 调节酪氨酸激酶活性及其下游的级联反应。这种由一条信息传递途径影响另一条传递途径的现象称为信息传递的串语现象。

(五) 激素作用的特征

1. 相对特异性

某种激素释放进入血液后被运送到全身各个部位, 仅能选择地作用于某些器官(包括内分泌腺)、组织和细胞, 称为激素的特异性。被激素选择作用的器官、组织和细胞, 分别称为靶器官、靶组织和靶细胞。有些激素专一地选择作用于某一内分泌腺体, 称为激素的靶腺。激素能选择性地作用于靶细胞是因为靶细胞膜上或胞浆内存在有能与激素发生特异性结合的受体。肽类和蛋白质激素的受体存在于靶细胞膜上, 而类固醇激素与甲状腺激素的受体则位于细胞质或细胞核内。激素与受体相互识别并发生特异性结合, 经过细胞内复杂的反应, 从而激发出一定的生理效应。有些激素作用的特异性很强, 只作用于某一靶腺, 如促肾上腺皮质激素只作用于肾上腺皮质, 促甲状腺激素只作用于甲状腺, 而垂体促性腺激素只作用于性腺等。有些激素没有特定的靶腺, 其作用比较广泛, 如生长素、甲状腺激素等, 它们几乎对全身的组织细胞的代谢过程都发挥调节作用, 但是, 这些激素也是与细胞的相应受体结合而起作用的。

2. 分泌速率不均一

激素的分泌速率并不均一, 有的可呈现明显的周期性变化, 不同激素其半衰期不同。

二、激素的作用机制

(一)激素的分类

1. 按照激素的化学结构分类

激素种类繁多,按激素化学结构可分为含氮激素、类固醇激素及脂质衍生物三大类。含氮类激素包括肽类、蛋白质类激素和胺类激素,这类激素大部分易被消化酶水解,所以若作为药物使用时,一般不宜口服。类固醇类激素主要是肾上腺皮质和性腺分泌的激素,如皮质醇、醛固酮、雌激素、孕激素及雄激素等,由胆固醇衍生的1,25-二羟维生素D₃也被归入类固醇激素类。脂质衍生物类激素包括白三烯、前列腺素、血栓素等。

2. 按激素作用受体分类

各类激素传递信息的方式不尽相同,按其作用的受体又可分为膜受体激素和核受体激素。通过细胞膜受体起作用的激素包括:蛋白质(肽)类、儿茶酚胺类及前列腺素类;通过细胞膜内受体起作用的激素包括:类固醇激素及甲状腺激素。

儿茶酚胺、前列腺素、ACTH、胰高血糖素、甲状旁腺激素等蛋白质(肽)类激素主要作用于膜受体,为亲水性激素,它们不能自由透过脂性细胞膜,本身作为第一信使,需要和细胞膜上的受体结合,形成“配体-受体复合物”得以使信息传递至细胞内,进而激活细胞内的第二信使系。类固醇激素、维生素D、甲状腺激素、多种脂肪酸等非蛋白质类激素主要作用于细胞核内受体,由于此类激素为脂溶性的小分子化合物,故可以自由穿透胞膜及核膜,并识别和结合细胞核或细胞质内相应受体上的专一DNA序列,诱导靶基因转录活性,完成配体-受体复合物的二聚化、磷酸化等,以调节靶基因的表达与转录,改变细胞功能。

(二)激素的分泌方式

激素通过多种传递方式对机体的生长发育、新陈代谢及保持机体内环境的平衡等方面发挥重要的调节作用。

激素直接进入血液,通过血液循环作用于远处的效应细胞而发挥作用,这种方式称为远距分泌;有的内分泌细胞的分泌物可不经血液运输,仅由组织液扩散而直接作用邻近细胞,这种方式称为旁分泌;如性类固醇激素在卵巢的作用,血管紧张素在肾脏的作用以及由血小板释放的血小板衍生生长因子的作用等;如果内分泌细胞所分泌的激素在局部扩散而又返回作用于该内分泌细胞而发挥反馈作用,这种方式称为自分泌作用,如胰腺细胞释放的胰岛素,可抑制同一细胞释放胰岛素,分泌生长抑素的胰腺细胞可抑制该细胞释放生长抑素;还有的内分泌细胞的信息物质不分泌出来,原位作用于该细胞胞浆内的效应器上,称为胞内分泌,如睾丸和乳腺可合成雌激素,其主要作用是调节自身细胞的代谢。胞内分泌的另一种概念是内分泌腺体内的激素分泌和自身调节。另外,下丘脑有许多具有内分泌功能的神经细胞,这类细胞既能产生和传导神经冲动,又能合成和释放激素,故称神经内分泌细胞,它们产生的激素称为神经激素。神经激素可沿神经细胞轴突借轴浆流动运送至末梢而释放,这种方式称为神经分泌。

此外,还有与旁分泌相类似的并列分泌、腔分泌和双重分泌等的激素分泌方式。一种激素可以以几种方式起作用。各种激素在下丘脑-垂体-靶腺轴的各种反馈机制及其相互之间的调节作用下处于动态平衡,维持正常的生理状态。

(三)激素的体内过程

1. 激素的合成与释放

激素释放有两类,一类是有些激素(如多肽激素)贮存于囊泡中,受到分泌信号刺激后,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耦联或独立存在,这类激素经历了合成、贮存、释放三个步骤;另一类激素非囊泡介导释放的激素(如类固醇激素)是合成后立即释放,不需囊泡与细胞膜融合,这类激素的合成信号与分泌信号之间没有明显区别,所以控制激素的合成是调节其分泌的主要方式。

2. 激素的代谢、转运、清除及调节

激素从分泌入血,经过代谢到生物活性消失所经历的时间长短不同。为表示激素的更新速度,一般采

用激素活性在血中消失一半的时间,称为半衰期($t_{1/2}$)。一般来说,循环中的多肽激素 $t_{1/2}$ 较短(数分钟),如 ACTH、胰岛素、胰高血糖素、甲状旁腺激素(PTH)及释放激素。激素在循环中可被蛋白酶部分降解,但主要是与细胞表面的受体或非受体激素结合位点结合,而后被摄入细胞,进而被细胞膜或细胞内的酶类所降解。此外,高浓度激素持续作用于细胞表面可引起细胞对激素反应的降调节。

游离类固醇激素极易经代谢灭活,灭活的主要形式是将羟基转变成酮基,将双键还原以及将类固醇与葡萄糖醛酸或硫酸基结合。已发现的类固醇代谢产物在 50 种以上。

循环中的甲状腺激素主要以与血浆蛋白质结合的形式存在, T_4 循环 $t_{1/2}$ 为 7 天, T_3 循环 $t_{1/2}$ 为 1 天,激素在微粒体经脱碘酶的作用降解为无活性形式。儿茶酚胺主要是通过细胞摄取和代谢。其 $t_{1/2}$ 为 1~2 min,通过甲基转移酶和单胺氧化酶两种途径降解。前列腺素类可被组织中广泛分布的酶类在数秒钟内迅速代谢。主要是通过前列腺素的 15 羟基氧化而失活,其他的反应还包括一系列氧化和还原反应。

(四)激素的作用机制

随着分子生物学的发展,对于激素作用机制的研究获得了突破性的进展。含氮激素和类固醇激素这两类激素的作用机制完全不同。

1. 含氮激素作用原理——第二信使学说

大部分含氮激素(甲状腺激素除外),为大分子物质,难以穿透细胞膜进入细胞内,而只与细胞膜上的特异性受体结合,通过细胞膜内的 G 蛋白介导,影响膜内酶系统,如腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)等活性,从而增加或减少细胞内某些信息传递物质,如 cAMP、三磷酸肌醇(inositol-1,4,5-triphosphate, IP_3)、 Ca^{2+} 等的产生,这些物质再进一步激活细胞内的蛋白激酶系统,影响蛋白质磷酸化过程,使细胞产生特有的生理反应。在这个过程中,激素是第一信使,把细胞外信息传递给细胞膜上的受体,而细胞内的信息传递物质则称为第二信使。

2. 类固醇激素作用原理——基因组效应

类固醇激素作用原理与含氮激素不同,类固醇激素相对分子质量小,呈脂溶性,可以自由透过细胞膜的脂质双分子层而进入靶细胞,与胞浆内受体结合后,进入核内,再与核内受体结合,使 DNA 转变为 mRNA,后者透出核膜,改变胞浆内酶活性,实现激素效应。

近年来的研究发现,类固醇激素受体与激素结合之前与核内的一种分子质量为 90kD 的热休克蛋白(heat shock protein, HSP90)结合在一起。HSP90 一方面有助于受体与激素的结合,另一方面遮蔽受体与 DNA 的结合部位,使之与 DNA 只能疏松结合。受体与激素结合后,即释出 HSP90,显露出 DNA 结合部位,与 DNA 紧密结合并调节其表达。

上述两类激素作用原理并不是绝对的,含氮激素可作用于转录与翻译阶段而影响蛋白质的合成;反过来,如含氮激素中甲状腺激素却是通过影响转录与翻译而影响蛋白质合成;反之,胰岛素属于含氮激素,但它并不是通过 cAMP 发挥作用的。类固醇激素也可以作用于细胞膜,引起基因表达学说难以解释的现象,如糖皮质激素既能通过基因表达,又能通过第二信使途径发挥作用。

(郝清顺)

第三节 激素与内分泌疾病

内分泌疾病相当常见,可因多种原因引起。内分泌腺或靶组织对激素的敏感性过高或过低都可导致疾病,非内分泌组织恶性肿瘤异常地产生过多激素也可以导致疾病,此外,不合理的医疗用药或激素也可以导致医源性内分泌疾病。根据激素的数量(浓度,通常指血浓度)、活性(分子基本结构和空间构象)、代谢(转运、转换和灭活等)的情况,可将内分泌疾病分为以下几类:①激素生成减少(功能减退);②激素生成过多(功能亢进);③激素生成异常(激素分子结构异常,常导致功能减退);④激素受体异常(受体病);⑤多激素异常(功能减退、功能亢进或功能减退-亢进综合征);⑥激素分泌性肿瘤与激素依赖性肿瘤(功能亢进

为主,可伴其他激素功能减退症);⑦激素代偿性分泌导致的疾病;⑧激素正常的内分泌疾病。

临床上,上述异常往往重叠出现,而在疾病的不同阶段也可分别表现为激素的过多、过少或异常。

一、激素生成减少

激素生成减少的病因很多,主要有以下几种:

(一)胚胎发育异常、无胚胎发育与基因突变

由于胚胎发育障碍导致先天性激素分泌细胞缺乏甚至整个内分泌腺体的缺失。临床上的主要表现是激素分泌不足,相应的内分泌功能减退。如下丘脑-垂体发育障碍导致垂体功能低下,甲状腺不发育或发育异常;胰腺的先天性不发育或异位;先天性肾上腺发育不良和促性腺激素缺乏性性腺功能减退症;性腺与性腺附件发育不良与功能障碍等。

(二)激素合成酶缺陷

在激素合成、分泌过程中,需要一系列酶的参与,相关酶的缺乏可导致激素原不能裂解生成有活性的激素,肾上腺类固醇激素的合成酶缺乏导致皮质醇或醛固酮的合成减少,活性激素的前身物堆积或性激素合成过多,引起一系列临床表现。

(三)内分泌腺的激素合成细胞被毁或缺乏

手术切除、炎症、肿瘤侵犯、缺血性坏死或其他理化性损伤等均可导致激素合成细胞的减少、凋亡加速。

(四)继发于腺体外因素所致的激素缺乏

前激素向激素转变障碍,加快激素降解、出现拮抗性物质,如相应抗体等。

(五)激素的反应低下

一部分内分泌腺体功能减退者,血激素水平正常,甚至偏高。这可能是由于出现抗受体抗体,封闭了受体,减少激素与受体结合的机会。也可能是因受体结构异常或数量减少所致。例如假性甲状旁腺功能减退症,血浆甲状旁腺激素显著增高,但临床甲状旁腺功能明显低下,在肾病时可能对后叶加压素不敏感,肝病时对胰高血糖素不敏感等。

二、激素生成过多

激素生成增多,血中浓度高于正常可以是病理性代偿反应,也可以是暂时性生理现象,原因可以在分泌该激素的细胞、细胞团或腺体本身,也可以来自某激素的靶细胞异常、促激素异常甚至由该激素分泌相关的其他因素引起。多数情况下并无某激素分泌细胞的形态与数目改变,但长期的激素生成过多常是激素分泌细胞的肿瘤或增生所致。肿瘤可来源于内分泌腺的激素分泌细胞或非激素分泌性组织。促激素的过度刺激使靶细胞过度增生,甚至形成高功能性结节或激素依赖性腺瘤或腺癌。激素生成过多亦可能是中枢神经功能紊乱(如 Cushing 综合征)或自身免疫反应(如 Graves 病)等原因所致。

(一)内分泌腺体功能过高

可能由于各种原因所致的腺体增生或功能性腺瘤。这种功能性腺瘤分化较好。腺体增生多因上一级腺体功能亢进所致,即所谓继发性内分泌激素过多症。

(二)异位性产生激素的肿瘤

由于肿瘤细胞能自主性分泌激素或有激素活性的类似化合物,引起相应的临床表现。可以由单基因(ACTH、生长激素、催乳素、甲状旁腺激素、降钙素、胃泌素、红细胞生成素等)和双基因(如绒毛膜促性腺激素、促黄体素、促卵泡素等)异常所致。虽然多种外胚叶肿瘤细胞可以产生此类异常的生物活性物质,但主要为有摄取胺前体和脱羧作用的 APUD(amine precursor uptake and decarboxylation)细胞。多见于肺燕麦细胞癌、类癌、胸腺瘤等。

(三)医源性

医药干预可导致许多内分泌疾病。在用激素或其衍生物以超过生理剂量治疗疾病时可以导致医源性激素过多综合征,如长期应用糖皮质激素可诱发糖尿病、骨质疏松症,服用过量维生素 D 制剂常导致肾结石病和肾衰,含巯基化合物可诱发自身免疫性低血糖症,用碳酸锂治疗精神分裂症可伴有锂相关性甲

减等。

(四)靶组织敏感性高

此种情况较少见,例如甲状腺功能亢进症使一些组织的儿茶酚胺受体的敏感性增高,而合并心房纤颤者经常是心脏已有异常改变者。

(五)自身免疫性疾病

一些自身免疫性抗体与受体结合,有类似激素的作用,最常见的如 Graves 病中刺激性抗体可以引起甲状腺功能亢进症,较少见的有胰岛素受体抗体,可以出现类似胰岛素过多的临床表现。

(六)继发于全身性疾病的激素高分泌状态

系正常的内分泌腺体受过量的生理性或病理性刺激所致。例如伴腹水的肝硬化,充血性心力衰竭及肾病综合征时的醛固酮增多,尿毒症时的甲状旁腺激素增多等。

三、激素生成异常

激素基因突变可导致激素分子的结构异常(如变异胰岛素血症),激素或激素受体的自身抗体既可阻滞激素的作用,也可模拟激素的生物作用而引起功能亢进症,恶性肿瘤细胞合成的激素往往有结构异常,常伴血浆的相应前激素原或激素原升高。

(一)结构异常的激素

当有基因突变时可形成结构异常的激素。如胰岛素 B 链 C₂₅ 苯丙氨酸被亮氨酸代替,结构异常的胰岛素与靶组织结合力减弱,患者有轻度高血糖,对外源性胰岛素仍有血糖降低的反应。

(二)有激素兴奋作用的免疫球蛋白

甲状腺功能亢进症最常见的病因是血中有甲状腺受体的刺激性抗体。患者血中有低浓度的胰岛素受体抗体时,对胰岛素的分泌有兴奋作用;若胰岛素受体的抗体浓度很高时,可通过对胰岛素受体的降调节作用,使受体对内源性胰岛素的灵敏性下降,血糖升高。

(三)异位激素

有些癌组织可将其内源性细胞在正常情况下分泌的小量多肽激素及激素前体的产量增加,足以产生激素过多的临床症候群。如异位 ACTH 综合征。

(四)仅在病理情况下表达的激素

有些激素结构决定于数个基因,其中一些基因在正常情况下不表达,但在某些病理情况下能表达。

四、受体病

激素受体病又称受体抵抗综合征或激素不敏感综合征。其原因主要是受体的缺陷或激素作用某一步骤功能异常,可分为遗传性抵抗综合征(如睾丸女性化)和获得性抵抗综合征(如肥胖性胰岛素抵抗综合征)。

受体突变并不一定引起临床疾病。只有当受体缺陷妨碍激素的正常功能的表达,又不能被代偿纠正时,才可出现受体病。

激素抵抗综合征可分为受体前、受体和受体后三种。在临床上往往是多种抵抗同时并存。受体前抵抗常由于激素异常、拮抗性激素过多、激素抗体或激素受体抗体所致,而受体异常可为先天性或获得性。受体后抵抗的研究较少,受体后级联反应的任何元件及任何步骤异常都将影响激素生物作用的表达。

受体基因突变也可引起某一内分泌功能亢进。如有些男性性早熟是由于 LH 受体突变引起的自主性雄激素分泌亢进,患者的 LH 分泌降低。但是,同一基因突变又可引起 LH 抵抗综合征,出现类似睾丸女性化的临床表现。

膜受体病是近年来用分子生物学方法鉴定和认识的一类新的内分泌疾病,以受体缺陷和受体后传导物缺陷为多见。

(一)膜受体缺陷

膜受体缺陷所致的常见疾病见表 1-1。

表 1-1 膜受体缺陷性疾病

受体	基因突变后果	疾病
胰岛素	抑制	胰岛素抵抗、Leprechaunism(矮妖精综合征)、脂肪萎缩性糖尿病
GH	抑制	Laron 矮小症
TSH	活化(体细胞)	毒性甲状腺腺瘤
	活化(生殖细胞)	毒性甲状腺增生
	抑制	TSH 抵抗
LH/HCG	活化	男性性早熟
	抑制	男性假两性畸形
PH/PTHrP	活化	Jansen 干骺软骨发育异常
ACTH	抑制	遗传性尿崩症
	抑制	遗传性单纯性糖皮质激素类固醇缺乏
MSH	活化或抑制	皮肤颜色改变(动物)
Ca ²⁺ 受体	抑制	家族性低尿钙性高钙血症、新生儿重症甲旁亢(纯合子)

注：PTHrP 为甲状旁腺激素相关蛋白

(二)受体后信号传导物缺陷

受体后信号传导物缺陷可引起多种疾病,目前研究得较多的是 G 蛋白的缺陷。G 蛋白功能障碍可表现为 G 蛋白功能的丧失、减退或增强。霍乱弧菌毒素抑制 GTP 酶活性,导致 G 蛋白 α 亚基活化,白喉杆菌毒素使 G 蛋白从受体上解耦联,G 蛋白功能丧失。G 蛋白病的临床表现由突变的亚基部位,累及的细胞种类(体细胞或生殖细胞)和突变发生的时期决定。

(三)受体调节和受体失敏

胰岛素受体以降调节的负反馈方式调节胰岛素浓度的升高。此外,肥胖者的单核细胞和脂肪细胞膜胰岛素受体数减少,但用药物抑制胰岛素分泌后,这些细胞膜上的受体数目又可恢复正常。同时,肥胖者的胰岛素受体后也有抵抗,表现为胰岛素的生物作用减弱。受体与激素结合后,通过各种反应途径可使其他受体的结合敏感性(亲和力和结合力)下降,这种调节现象称为受体失敏。由于激素抵抗或受体后信号传递功能异常,可使“受体失敏”作用持续存在或受体不能致敏,均可导致疾病。

(四)激素专一性丢失

1. 激素受体的特异性改变

激素受体对激素来说是特异的,专一性受体只结合专一性激素是激素特异性的基础。但在整体的复杂环境下,激素受体的专一性具有多变和可调的特点。大多数受体被激素激活后,通过信息传导途径将激素的信息下传。通常各传导途径的生物作用是不同的,可分别调节细胞的分化、增殖、细胞的可塑性及靶激素的分泌等。但在具体的组织中,不同的细胞类型存在同一激素的受体,这些细胞的信息传导途径可以相同也可以不同,细胞对同一激素刺激的特异性来源于不同的受体类型和反应类型。由于多种激素共用一条信息传递途径及细胞各种激素信息传导的途径不一,细胞与细胞、受体与受体、传导途径与传导途径之间的交互影响使激素的调节作用变得十分精细而复杂。

2. 串语

某一细胞或某一细胞团的活动并不能决定该组织的生物反应性,细胞与细胞之间还存在复杂的信息“串语”,即细胞间的偶联或相互作用,这一过程主要是靠局部的细胞因子来完成的。

3. 激素-受体的交叉结合

细胞因子的主要作用是调节细胞的分化和增殖。细胞因子有两类受体,I 类受体的特点是胞外的结合区的同源序列多,这类细胞因子包括白介素、血细胞生成因子、各种生长因子、瘦素、神经营养因子、肿瘤抑制因子 M,白血病抑制因子、心肌生长因子等。干扰素受体的结构较特殊,因而单独称为细胞因子的 II 类受体。由于同类激素、不同激素和细胞因子的综合而复杂的网络性调节作用,在某些情况下,激素-受体结合的专一性和激素生物作用的特异性可部分或完全丧失,称为专一性丢失综合征(specificity spillover syndrome,SSS)。SSS 发生的机制未完全阐明,由于一些激素家族的结构类似,激素可与相关的受体进行