



高等医学院校临床医学系统整合课程教材
供临床、口腔、预防等专业使用

内分泌与代谢疾病

主编 余叶蓉



人民卫生出版社

◎ 国家卫生和计划生育委员会规划教材
◎ 供临床医学专业用 第2版 中国医药出版社

内分泌与代谢疾病

第2版 第1分册

中国医药出版社

高等医学院校临床医学系统整合课程教材

供临床、口腔、预防等专业使用

内分泌与代谢疾病

主 编 余叶蓉

副主编 田浩明 童南伟 朱精强 冉兴无

编 者 (以姓氏拼音为序)

蔡博文	陈德才	范天勇	黄 慧	李志辉
刘荣波	刘玉平	马步云	欧晓红	冉兴无
任 艳	田浩明	童南伟	王 椿	王 伟
于 南	余叶蓉	月 强	赵铁耘	朱精强

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

内分泌与代谢疾病/余叶蓉主编.—北京:人民卫生出版社,2012.12

临床医学系统整合课程教材

ISBN 978-7-117-16402-3

I. ①内… II. ①余… III. ①内分泌病-诊疗-医学院校-教材②代谢病-诊疗-医学院校-教材 IV. ①R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 238381 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

内分泌与代谢疾病

主 编: 余叶蓉

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 27

字 数: 657 千字

版 次: 2012 年 12 月第 1 版 2012 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16402-3/R · 16403

定 价: 69.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编写说明

半个世纪以来,“细分”成为了推动医学科学发展的重要力量——分子生物学在医学领域的深入研究与渗透,使医学研究从细胞水平进入分子水平,而迅猛发展的自然科学、社会科学、人文科学、工程技术也不断与医学科学交叉融合,许多与医学相关的横断型、综合型、边缘型的交叉学科不断产生。医学分科越来越细,庞大的医学体系逐步形成,随之产生的问题是医学课程越来越多,教材和各种医学专著越来越厚,年轻医生的视野却越来越窄……。在这样的背景下,医学家和医学教育家要求“课程整合”的呼声越来越高,从1952年美国西余大学以器官系统为基础的整合课程模式,到加拿大麦克玛斯特大学以问题为基础的学习(PBL)的课程模式,从美国哈佛医学院的“新途径”(New Pathway),到日本筑波大学综合医学课程的“筑波模式”,尽管各国各校的整合程度和具体方法有所不同,但都体现出了一些共同的特点,即打破固有的学科界限,建立整合课程,调动学生主动学习的积极性,学习目标从“学知识”改变为“学习并综合应用知识”,增强其解决实际问题的能力。

2007年起,四川大学华西临床医学院/华西医院开始探索以器官系统为基础的整合课程教学模式,在神经科学模块初步实施的经验基础上,于2009年起正式针对临床医学八年制开设“系统整合临床课程”。临床内科、外科、放射科等多学科教师通力合作,编写了各器官系统整合模块的教学大纲、讲义、教案、幻灯片、综合病案等,并在整合理念的指导下,打破传统的以治疗手段划分的学科界限,编写了与系统整合临床课程配套的新型教材,即《临床医学系统整合教材——××系统疾病》,每个系统单独成书,共分九本教材,包括:呼吸系统疾病、心血管系统疾病、消化系统疾病、泌尿系统疾病、内分泌与代谢疾病、血液系统疾病、风湿免疫系统疾病、骨骼肌肉运动系统损伤与疾病、神经系统疾病。

“偏重实用、强调能力”是本套教材的重要特征。遵照“授人以渔”的教学理念,本套教材不追求内容的“全面”,而是在国家医师资格考试大纲的基础上,以循证医学的视角,将临床上的常见病、多发病和重要疾病的诊治作为主要教学内容,特别是在治疗部分,充分体现了多学科专家协作的特点。在体例安排上,本套教材以案例为基础,通过简洁的表格,罗列出临床特点、检查手段、鉴别诊断、治疗方法等要点,方便学生归纳和比较。本套教材期望学生能以问题为导向、以案例为基础进行学习和讨论,培养临床问题处理能力和科学的临床思维。

本套教材适用范围包括临床医学专业的五、七、八年制学生及其他医学相关专业学生,尤其适合采用器官系统整合课程、病案为基础的教学(CBS)、以问题为基础的学习(PBL)的医学院校;也可作为住院医师规范化培训学员及各级临床医师的参考用书。

四川大学华西临床医学院/华西医院

编写说明

序

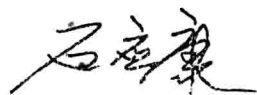
随着社会人口和疾病谱的变化,医学社会功能、健康服务体制和手段的不断发展,医学科学和医疗服务日益呈现出“整合”趋势。2009年11月,由北京大学等21所大学和《医学与哲学》杂志社发起、中华医学会等6个学会在北京举办的“医学发展高峰论坛”就是以“医学整合”为主题,会后发表《北京共识》,认为“医学整合是实现全民健康宏伟目标的重要方略”,“专科深入与多学科整合(协作)两翼并飞,是今后临床医学发展的大趋势”。同年12月,由人民卫生出版社主办的第二届北京国际医学院校长高峰论坛,主题之一也是医学系统整合教学改革。

近10余年来,四川大学华西临床医学院/华西医院根据疾病诊治规律、学科特点,在推进“高级医生细分专业”的同时,积极探索临床科室协作重组的创新模式。新门诊大楼和住院大楼均以系统疾病为基础来进行空间规划。在人员整合方面,先后组建了“心血管疾病综合病房”等8个综合病房,积极倡导和实践“医生跟着病人走”,由内科、外科等多学科专家共同制定规范的临床路径和诊疗方案;成立了以单病为基础的多学科诊疗团队67个,如脑血管病诊治学组、癫痫诊疗学组、糖尿病足学组、骨质疏松诊疗学组等。2009年,华西医院神经内科、神经外科、精神科以及放射科神经影像亚专业正式成立了“华西医院神经精神疾病中心”,进一步优化资源配置,深化多学科融合。

这种“以病人需求为导向”的整合医疗模式显示出强大的优势,促进了医院医疗和科研的跨越发展,也为整合式教学改革奠定了坚实的基础。在广泛吸取北美、我国香港特别行政区及内地部分兄弟医学院校经验的基础上,从2007年开始,华西临床医学院在临床医学专业8年制试行“神经科学”整合模块课程;2009年正式以“系统整合临床课程”替代传统的内科学、外科学课程,并将以问题为基础的教学(PBL)、案例教学等方法融入教学过程,以能力为导向培养创新医学人才。

为配合整合式教学改革,在人民卫生出版社的支持和帮助下,华西医院启动了临床医学系统整合教材的编写工作,主编、参编人员绝大多数来自华西医院内科、外科、放射科、病理科,也有国内兄弟院校相关领域的专家。他们具有丰富的医疗、科研和教学经验,不拘传统,渴望变革。这些不同学科专家围坐讨论、沟通协作、突破旧框、碰撞思维、着眼国际最新发展、立足本土医疗和教学实际,他们共同的心愿,就是为华西、为全国的医科师生奉献一套宜教易学、贴近临床、符合医学规律的教学用书。

感谢人民卫生出版社为中国医学教材创新搭建的优质平台,让我们有机会抛砖引玉,为中国医学教育改革,为培养具有系统、综合和融会贯通的整体医学思维的新型医学人才,尽到华西人的绵薄之力!



2010年10月

前言

在人类进步和社会发展的漫长岁月中,人们对疾病现象和规律的认知和探索从未停止过。随着人类基因组测序的完成和蛋白组学研究的不断深入,对健康和疾病本质的认识进入了一个新的境界,探求疾病发生、发展规律的方式和路径也在不断地深入变化。内分泌与代谢疾病是对人类健康和生活质量造成严重危害的一大类多发常见病,该类疾病所表现的多系统多器官的临床病征和相互影响相互制约的功能代谢变化,常使初涉临床的医务工作者在面对此类疾病时如同雾里看花,无从着手,因而深感困惑。怎样才能使医学生和年轻临床医生认识内分泌代谢疾病的本质和规律,掌握正确的临床思维方式,形成灵活地诊断治疗能力,是内分泌专业医学教育工作者必须直面的课题和义不容辞的责任。

《高等医学院校临床医学系统整合课程教材——内分泌与代谢疾病》分册包含垂体疾病、甲状腺疾病、肾上腺疾病、糖尿病和代谢性骨病等临床常见、多发疾病,每类疾病成一章节,皆以临床病例为线索并贯穿始终,结合病例对临床表现进行分析,针对临床特征安排必要的实验室检查及特殊检查,根据检查结果分析形成诊断和鉴别诊断思路和步骤,针对疾病特点和需要制定治疗原则并介绍具体药物、手术和其他治疗内容,最后归纳出该病临床诊疗流程图,使读者感受到从接触病人开始的临床实际思维的完整过程。本教材力图充分体现内分泌与代谢疾病的规律与特点,力求凸显疾病的自然规律和临床特征,尽量贴近临床实际诊疗过程,突破经典教材定式和桎梏,以病例为基础,以问题为中心,将疾病的诊断方法、检测技术,药物、手术和其他治疗手段有机结合,引导读者灵活运用理论知识,熟练掌握专门技术,以循证医学为基础,逐步形成正确的临床思维方式,提高诊断和鉴别诊断能力,以及掌握综合运用诊疗手段的技巧。值得强调的是,参与本书编撰的作者皆为内科、外科及医学影像专业各领域具有丰富临床经验的专家,本书各章节内容是他们深厚知识的汇集和多年临床心得的结晶,所援引的临床病案和典型图例皆为作者于长期临床实践中收集的第一手资料,多是在教材中首次呈现,可谓弥足珍贵。

本书是我们全体编撰人员真情奉献给医学生、临床研究生和住院医师的一部临床教学辅助教材。我们真切地希望它能成为视角独特、实用性强,既传授知识又提高能力的临床参考书。在本书封稿之际,期盼读者意见的忐忑取代了片刻搁笔的轻松。我们深知,医学教育改革之路漫长而艰辛,需要全国医学教育工作者不懈求索和奉献。

无数涓涓细水终将汇成大潮奔流。

余叶蓉

2012年5月

目 录

总论	1
----	---

第一部分 垂体及下丘脑疾病

第一章 垂体瘤的临床表现及诊治策略	11
第二章 垂体瘤的手术治疗	26
第三章 垂体瘤的放射治疗	37
第四章 垂体前叶功能减退症	44
第五章 尿崩症	57
第六章 抗利尿激素分泌不适当综合征	65
第七章 垂体疾病的影像诊断	75
第一节 垂体的影像检查方法	75
第二节 正常垂体的影像表现	77
第三节 垂体疾病的影像诊断	79

第二部分 甲状腺疾病

第八章 Graves 病	89
第九章 结节性甲状腺肿及甲状腺功能亢进症的外科治疗	110
第一节 结节性甲状腺肿	110
第二节 甲状腺功能亢进症的外科治疗	119
第十章 甲状腺功能减退症及桥本甲状腺炎	127
第十一章 甲状腺炎	140
第十二章 甲状腺肿瘤	148
第十三章 甲状腺的放射性显像及 ¹³¹ I 治疗甲状腺疾病	165
第一节 甲状腺的放射性显像	165
第二节 ¹³¹ 碘治疗甲状腺疾病	168
第十四章 甲状腺疾病的彩色多普勒超声检查	173
第一节 甲状腺的超声检查方法及正常表现	173
第二节 Graves 病	174
第三节 甲状腺炎	175
第四节 甲状腺结节	180

第五节	甲状腺疾病的超声介入诊断及治疗·····	192
第六节	超声新技术·····	194

第三部分 肾上腺疾病

第十五章	原发性醛固酮增多症·····	199
第十六章	皮质醇增多症·····	213
第十七章	原发性肾上腺皮质功能减退症·····	227
第十八章	先天性肾上腺皮质增生症·····	238
第十九章	嗜铬细胞瘤·····	248
第二十章	肾上腺肿瘤的手术治疗·····	267
第二十一章	肾上腺疾病的影像学检查·····	277
第一节	肾上腺的影像学检查方法·····	277
第二节	正常影像学表现·····	278
第三节	肾上腺功能亢进性病变·····	280
第四节	肾上腺皮质功能低下性病变·····	293
第五节	肾上腺转移瘤·····	294

第四部分 骨质疏松症及代谢性骨病

第二十二章	原发性骨质疏松症·····	297
第二十三章	原发性甲状旁腺功能亢进症·····	309
第二十四章	甲状旁腺功能减退症·····	324

第五部分 糖尿病及其他代谢性疾病

第二十五章	糖尿病·····	333
第二十六章	低血糖症·····	383
第二十七章	肥胖症·····	390
第二十八章	血脂异常症·····	400
第二十九章	高尿酸血症/痛风·····	408

总论

随着社会和经济的发展,疾病谱也在发生相应的变化。根据世界卫生组织(World Health Organization,WHO)的报告,全球卫生健康面临的主要问题是逐渐增加的慢性非传染性疾病(noncommunicable chronic disease,NCD)的流行,如果不采取有效措施,NCD对社会和经济都会带来很不利的影响。内分泌代谢病中的肥胖症、糖尿病及骨质疏松症等都是极为重要的NCD,所有医务工作者都应该知晓这些疾病。也许由于NCD越来越多,也越来越受到重视,国内外的医院科室名称中也常见到把内分泌科改为内分泌代谢科。

内分泌代谢病,特别是经典的内分泌疾病,其诊断和治疗都与相关科室密不可分,其涉及的相关专业科室水平甚至可能会决定内分泌代谢病学科的发展。比如,激素的测定需要相应的实验室完成;病变的定位诊断需要放射、核医学及超声医学等影像学科完成;甲状腺等组织穿刺活检病理诊断需要病理科完成;肾上腺静脉或肾静脉采血以及骨质疏松症椎体压缩骨折的椎体成形术需要介入科完成;垂体、肾上腺、甲状腺疾病需要手术治疗时分别由神经外科、泌尿外科和甲状腺外科完成;减肥手术需要胃肠外科完成;恶性嗜铬细胞瘤、复发性Graves病等治疗需要核医学科完成。但需要手术等治疗的疾病,手术后的远期治疗特别是内分泌功能如垂体功能、肾上腺功能等的调整又常由在这方面更擅长的内科内分泌医生完成。再以糖尿病为例,糖尿病若发生了相应的并发症,其救治也需要相关学科完成:视网膜病变的激光治疗;冠状动脉或颈动脉或周围动脉或肾动脉狭窄的治疗;脑卒中的治疗;肾衰竭的透析或肾移植治疗,等等。由此可见,多学科之间的沟通、协作与配合,每个相关学科自身的水平都会直接影响内分泌代谢疾病的诊断和治疗。由于篇幅所限和本书的主要读者为医学生且目前学科或专业越分越细,从实际出发,我们不可能真正完全按照疾病起始至终点的全过程对每个疾病特别是其治疗进行详细描述。以内科医生在内分泌代谢病发病机制、诊断、治疗与预防中应熟悉和了解的内容为主,在涉及相关专业或学科方面进行适当的融合,在一定程度上使读者对疾病的认识有整体和系统的了解。

内分泌系统疾病的传统沿用名称可能会引起歧义,也可能对初学者造成误会。医学上一般将原发一词用于原因不明的情况,如原发性高血压。而内分泌领域常习惯性将定位在内分泌腺的病变称为原发,如原发性甲状腺功能减退症实际为甲状腺性甲状腺功能减退症(病变定位在甲状腺)。又如亚急性甲状腺炎,严格地讲甲状腺炎依据起病缓急就可分为急性、亚急性和慢性,按理亚急性甲状腺炎应是亚急性发病的一大类甲状腺炎,但迄今为止多数文献或书籍中的亚急性甲状腺炎狭义的指亚急性疼痛性(肉芽肿性)甲状腺炎,并不包括亚急性无痛性(淋巴细胞性)甲状腺炎。这方面很易造成混淆,应该引起重视。

本章为了便于描述,加之内分泌疾病和代谢疾病虽然互有联系,但又存在较大差异,因此仍分内分泌系统疾病和代谢疾病分别进行描述。

第一节 内分泌系统与疾病

内分泌系统是人体的重要组成部分,该系统包括具有分泌激素功能的腺体以及组织细胞。激素是具有调节机体代谢、生长、生殖、运动、思维及防御等多种功能活性物质,受激素影响和调节的组织或细胞称为靶组织或靶细胞。内分泌系统分泌激素的方式:作用于远处组织或细胞的分泌为内分泌(endocrine);作用于邻近组织或细胞的分泌为旁分泌(paracrine);反馈作用于自身组织或细胞为自分泌(autocrine);细胞质合成的激素直接作用该细胞核为胞内分泌(intracrine);神经系统分泌的激素通过神经轴突调节相应的组织细胞为神经分泌(neurocrine)。激素在体内存在的形式有结合部分与游离部分,常常游离部分决定生物活性,而与其结合的常为蛋白质(转运蛋白),其中包括白蛋白,相应的激素结合蛋白如性激素结合球蛋白、甲状腺激素结合球蛋白、皮质醇结合球蛋白等。激素代谢的方式有:从尿液和(或)胆汁排出,在肝、肾或其他组织灭活。激素分泌的生理节律,一天之内的节律如生长激素夜间分泌多,皮质醇午夜分泌少,更长周期的节律如女性性激素与月经周期的节律,等等。

任何影响内分泌组织或细胞、激素的转运环节、靶组织或靶细胞的因素均可造成相应的异常,这便是临床所见的内分泌疾病。

一、内分泌系统分泌的临床常见激素

(一) 下丘脑激素

下丘脑分泌的释放或抑制激素主要作用于垂体前叶相应靶细胞,包括生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone)和生长激素释放抑制激素(growth hormone releasing inhibiting hormone)、泌乳素释放激素(prolactin releasing hormone)和泌乳素释放抑制激素(prolactin releasing inhibiting hormone)、促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)等。视上核神经细胞分泌抗利尿激素(antidiuretin),贮存于神经垂体(垂体后叶)。

(二) 垂体激素

垂体前叶细胞分泌多种激素,如生长激素(GH)、泌乳素(PRL)、促肾上腺皮质激素(corticotropin, adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、促甲状腺激素(thyrotropin, thyroid stimulating hormone, TSH)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH),主要作用于相应的靶腺细胞,调节内分泌腺功能。

(三) 内分泌腺激素

人体有较多的内分泌腺分泌相应激素,如甲状腺腺泡细胞合成分泌甲状腺素(thyroxine, T_4)和三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3);甲状旁腺腺泡细胞分泌甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和腺泡旁C细胞分泌降钙素(calcitonin);肾上腺皮质球状带分泌醛固酮、束状带分泌皮质醇(cortisol)、网状带可分泌性激素;肾上腺髓质分泌肾上腺素和去甲肾上腺素;卵巢卵泡分泌雌二醇(estradiol)、黄体分泌黄体酮(progesterone);睾丸间质细胞分泌睾酮(testosterone)。胰岛激素、胃肠激素、肾脏激素等见相关章节,本处

不赘述。

(四) 其他组织细胞分泌的激素

上述激素都是非常经典的内分泌系统所分泌,在临床工作中 APUD 细胞系统即胺前体摄取和脱羧(amine precursor uptake and decarboxylation, APUD)细胞系统,也称弥散性神经内分泌细胞系统非常重要。APUD 细胞起源于外胚层神经嵴,能合成多肽或胺类,引起异源性激素分泌,如小细胞肺癌分泌抗利尿激素。脂肪细胞的内分泌功能也是近年研究的热点,如其分泌的肿瘤坏死因子 α 、瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)等已可在临床开始检测,其与慢性低度炎症的研究相当多,尤其在胰岛素抵抗、血管内皮损伤等方面为甚。其他组织细胞如血管内皮细胞、肝细胞等也有重要激素功能,在此不一一列举。

二、激素与激素受体分类

现代对激素的定义和认识已有明显的拓展,如自分泌和胞内分泌概念的引入使很多新发现的物质也符合激素的定义;同时一些组织如脂肪也被认为有重要的内分泌功能;相同的激素除了在经典的组织细胞产生外,其他部位也可产生和发挥作用。胆囊收缩素在大脑也有受体发现;食欲素(ghrelin)除了在大脑,在胃肠道也可产出;维生素 D 不仅与钙磷代谢有关,甚至还与慢性低度炎症反应有关。

(一) 激素的化学结构分类

蛋白质和肽类激素,如甲状旁腺素、胰岛素;氨基酸类激素,如 T_3 、 T_4 ;胺类激素,如肾上腺素、去甲肾上腺素;类固醇类激素,如皮质醇、1,25-二羟维生素 D_3 [$1,25-(OH)_2D_3$];脂肪酸(fatty acids)类激素;花生酸类激素,如前列腺素;癌基因产物(oncogen products)类,如鸡白血病病毒癌基因 V-erbA 产物与甲状腺激素受体有同源性,可作用于甲状腺激素受体。

(二) 激素受体分类

1. 细胞表面受体 某些激素必须与细胞表面受体结合,然后发挥调控功能。一般将细胞表面受体分为以下几类:配体控制离子通道(ligand-gated ion channel),如烟碱乙酰胆碱受体;酪氨酸激酶,如胰岛素受体;丝氨酸/苏氨酸激酶,如激活素(activin)受体;鸟苷酸环化酶,如心钠素受体;G 蛋白耦联,如甲状旁腺激素受体;细胞因子受体又名激酶交联受体,如瘦素是通过该受体发挥作用。

2. 核受体 指激素进入细胞内与受体结合,形成激素-受体复合物,该复合物再与细胞核的 DNA 激素反应元件结合,调控相应功能基因的表达和蛋白质合成,影响细胞的代谢、生长及分化等,从而发挥激素的作用。通过核受体发挥作用的经典激素如类固醇类激素、维生素 D。

三、激素反馈调节机制的临床应用

经典的激素反馈调节在临床应用最多的是正反馈和负反馈,前者表现为刺激激素分泌,后者则为抑制激素分泌。习惯上把下丘脑-垂体-靶腺之间的调节命名为内分泌的轴,如下丘脑-腺垂体-肾上腺轴、下丘脑-腺垂体-甲状腺轴及下丘脑-腺垂体-性腺轴。生理情况下,轴的调节可维持正常的靶腺激素水平。下面以靶腺甲状腺的调节为例分析内分泌的调节与临床工作的联系:下丘脑分泌 TRH→促进腺垂体 TSH 细胞分泌 TSH→促进甲状腺腺泡上皮细胞分泌激素 T_4 、 T_3 , T_4 和 T_3 反过来又对 TSH 和 TRH 的分泌产生负反馈,这样就不会造

成 T_4 和 T_3 的过度分泌,维持血中甲状腺激素在一定范围,甲状腺功能处于正常状态。若由于甲状腺发生疾病,血中甲状腺激素水平升高即因甲状腺病变出现高甲状腺激素血症,此时对垂体 TSH 细胞分泌 TSH 产生负反馈调节,血中 TSH 水平会降低。在临床激素检测中,血甲状腺激素水平升高而 TSH 水平降低,由此推断高甲状腺激素血症产生的部位是因为甲状腺本身病变所致,而非 TRH 和 TSH 过度分泌,即不是下丘脑或垂体病变。若血中 TSH 水平升高伴血中甲状腺激素水平升高,最大可能是因为垂体 TSH 过度分泌(垂体 TSH 分泌亢进)造成甲状腺分泌甲状腺激素增多(另一种可能为下丘脑 TRH 分泌过多,但此种情况极罕见,且临床尚未常规开展 TRH 检测),病变部位最可能在垂体。若临床检测发现血中 TSH 水平升高伴血中甲状腺激素水平降低,通过反馈调节机制不难发现病变是因为甲状腺的甲状腺激素分泌不足,甲状腺功能低下,对垂体 TSH 的负反馈抑制减弱,因而 TSH 升高,则导致甲状腺激素分泌不足的病变部位应为甲状腺而非垂体。同理,若血中 TSH 水平低伴甲状腺激素水平低,靶腺甲状腺功能低下的病变部位不是甲状腺,而是由于 TSH 或 TRH 分泌不足所致。因此,血中激素水平检测不仅对内分泌腺功能状态的判定起决定性作用,对病变发生的部位判定即定位诊断也同样重要。

四、内分泌系统疾病的诊断

完整的内分泌疾病诊断应包括以下几个方面:

(一) 功能诊断

内分泌腺功能异常表现为激素水平升高即功能亢进,或激素水平不足即功能减退。评估内分泌腺功能状态的依据:

1. 临床表现 由于患者就诊时并不知晓血中激素水平,因此决定是否作激素检测和作何种激素检测的依据是临床的症状和体征,这要求我们必须熟知内分泌疾病的临床表现,如月经改变、体重变化、食欲异常、毛发异常等都是临床诊断内分泌疾病的重要线索。

2. 辅助检查 最重要和最常用的方法是血中激素水平的测定。尿液激素水平测定也较常用,如尿游离皮质醇。放射性核素的应用如甲状腺 ^{131}I 摄取功能检查可辅助判断甲状腺功能。内分泌功能异常或病变部位的判定有困难时常用动态功能评估,习称内分泌功能试验。临床拟诊内分泌功能减退时一般用兴奋试验了解激素的储备功能,如 GnRH 兴奋试验,了解垂体 FSH、LH 的分泌能力。临床拟诊内分泌功能亢进时一般用抑制试验了解有无自主分泌等,如地塞米松抑制试验了解肾上腺皮质功能是否亢进。内分泌细胞功能状态的评估一般是离体组织(如手术切除)作激素的免疫组织化学染色。

(二) 定位诊断

病变发生部位的判定通过反馈调节机制分析一般不困难,但为了进一步治疗如手术等常需准确的定位。CT、MRI、PET 及血管成像技术、超声、放射性核素扫描、静脉导管定位采血作激素测定、有创活体组织检查等均在临床使用。

(三) 病因诊断

相当部分内分泌疾病的病因至今还不明确,但某些辅助检查对内分泌疾病的病因和诊断有重要价值。自身抗体的检测在临床广泛使用,如甲状腺疾病有关的抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)及 TSH 受体抗体(TRAb)。染色体检查对一些因染色体畸变等所致疾病十分重要,如 Turner 综合征的 X 染色体缺失。病理检查对

内分泌腺本身病变是增生或腺瘤等的区别有重要作用,单从细胞形态学判定腺体肿瘤的良恶性不可靠,一般应结合免疫组织化学和分子生物学检查综合判断。

五、内分泌系统疾病的治疗原则

病因治疗是根本的方法,如碘缺乏病补充碘剂,但由于许多内分泌疾病病因不明确,尚缺乏有效肯定的病因治疗措施。目前临床更多的是采用纠正内分泌腺功能状态以解决因腺体功能障碍引起的临床表现问题。功能亢进性疾病应用手术切除病变;放射性治疗如深部X线、X刀、 γ 刀;放射性核素治疗如 ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进症;介入治疗如动脉栓塞治疗肾上腺肿瘤;以及药物干预激素合成或代谢如丙硫氧嘧啶抑制甲状腺激素合成。功能减退性疾病应用激素补充或替代治疗,如用左甲状腺素治疗甲状腺功能减退症,应尽量按激素分泌生理节律补充外源性激素;某些药物有刺激激素分泌的功能也可在一定程度上治疗功能减退性内分泌病,如卡马西平刺激血管加压素可用于治疗尿崩症;近年发展较快的器官和内分泌组织或细胞移植技术已用于临床,如胰岛移植、胰腺移植。

循证医学在内分泌领域的应用对规范和提高我们的诊疗水平起着举足轻重的作用,但在没有充分的证据的情况下,依据已有的信息特别是新而肯定的研究结果,结合临床经验,集思广益才能做一个医疗技术较好的临床内分泌医生。

第二节 代谢疾病

新陈代谢(metabolism)是维持人体生命活动的重要形式,机体对物质的代谢方式常分为合成代谢(anabolism)和分解代谢(catabolism)。人体通过新陈代谢与其所处环境之间不断进行物质转换和交换,与此同时物质在体内又不断进行分解、利用和更新,为人类的生存、劳动与思维、生长、发育、生殖和维持内环境稳态(homeostasis)提供物质与能量。合成代谢指营养物质进入体内,参与机体纷繁复杂的化学反应,在机体内合成较大分子的物质,然后将这些物质转化为自身物质的过程;在体内合成的这些物质通常以糖原、蛋白质、脂肪或其他化合物形式储存于体内;完成上述过程一般要耗能。分解代谢指体内的糖原、蛋白质和脂肪等大分子物质分解为小分子物质的降解过程,伴随此过程常有能量的产生与释放。代谢过程中某个或多个环节发生障碍引起相应的病理变化,产生代谢疾病。事实上代谢性疾病并非孤立存在,之所以称之为代谢疾病主要是因为其临床诊断时的依据以某种物质或组织器官代谢紊乱或异常为特征,如糖尿病的诊断以高血糖为特征;血脂异常的诊断以脂代谢紊乱为特征;骨质疏松症的诊断以骨代谢异常致骨密度的降低为特征。在第一节中已简单提及内分泌疾病与代谢病相互关联,如骨代谢中的骨质疏松症,虽然临床呈现出骨代谢的改变,但它与内分泌系统有重要关联,甲状腺、性腺、肾上腺及维生素D等多种激素均与骨代谢有关,任一因素的异常均会影响骨代谢,引起代谢性骨病,当然钙的摄入不足或营养不良也是导致代谢性骨病的重要因素。因此,临床工作中需要综合分析才能明辨病因与疾病的关系。

一、代谢病分类及发病机制

习惯的分类主要依据代谢物质的种类,但是某一具体的疾病被划分到哪一类这完全是

人为的,且到具体疾病时交叉的系统可能就比较多了。以糖尿病为例,现已知肥胖与2型糖尿病的发生有关,也就是说糖尿病的发生与营养有关;糖尿病的判定标准是血糖的水平,高血糖是其血生化改变的基本特征,从这方面看它与糖代谢的关系密切,可以分为代谢病;但高血糖的产生无论何种原因,必须有胰岛素的绝对或相对不足否则血糖水平不会升高,而胰岛素不足又与分泌胰岛素的 β 细胞功能有关,因此也有学者将糖尿病作为胰岛相关的内分泌疾病,即分类为内分泌疾病系统。所以,对于某些复杂的疾病在分类问题上存在不同的分类方式。

先天性代谢病的发病机制主要是原发性的代谢缺陷,这种代谢缺陷的发生率与遗传因素有关。环境因素在不同的代谢病中的重要性不尽相同,比如2型糖尿病被认为是受遗传因素影响的疾病,但近年为什么发病明显增多?主要原因是生活方式改变、体重增加所致,也即在遗传因素未改变的情况下环境因素对是否发病发挥了重要的作用甚至是决定性的作用。又如家族性高胆固醇血症,由于基因的缺陷使机体对胆固醇的代谢障碍,即使完全控制饮食中胆固醇的摄入也就是排除环境因素的影响,患者仍然会发生高胆固醇血症,表明此时遗传因素控制的代谢缺陷对是否发病起主导作用。临床上很多代谢病继发或伴发于其他疾病,这类患者代谢病发生并不存在先天性代谢缺陷。例如大手术后的氮负平衡、慢性肾功能不全伴发的氮负平衡和钙磷代谢紊乱,它们的特点是引发代谢病的病因常明确,去除病因后代谢病可缓解。

(一) 糖代谢障碍

1. 低血糖症 可能由于摄入不足、肝功能异常、降糖药过量及胰岛 β 细胞胰岛素分泌亢进等因素所致。

2. 高血糖症 应激状态使升糖激素如皮质醇、儿茶酚胺及生长激素等水平升高导致血糖升高;口服或静脉输入过多的糖超过胰岛素的降糖作用产生一过性高血糖;胰腺炎或胰腺大部切除后继发性 β 细胞功能不足;某些内分泌疾病使升糖激素水平升高如生长激素瘤、Cushing综合征等;其他各种原因造成的 β 细胞损伤如药物、自身免疫反应,胰岛素或其受体结构异常均可使血糖水平升高。

3. 先天性酶系缺陷引起的糖代谢障碍 半乳糖症,由于第17、9或1号染色体上基因异常,半乳糖酶等酶的缺陷,使血和尿液以及组织中半乳糖酶等酶的缺陷,血和尿液以及组织中半乳糖水平升高。

(二) 脂肪代谢障碍

1. 先天性酶缺陷 家族性高胆固醇血症,由于低密度脂蛋白(LDL)受体基因突变,LDL分解代谢减低,使血中LDL和胆固醇水平升高,早发黄色瘤、动脉粥样硬化及冠心病等。

2. 继发性血脂紊乱 全身性疾病造成脂代谢异常,如甲状腺功能减退症、肾病综合征、胆道阻塞等均易伴发血脂异常。另一种情况是某些药物引发的血脂代谢障碍,如糖皮质激素可使甘油三酯和胆固醇水平升高。将引起血脂紊乱的病因去除后,血脂恢复至正常为其特点。

3. 不良生活方式相关的血脂紊乱 高脂饮食特别是动物脂肪摄入过多、高热量饮食及肥胖、大量饮酒和长期静坐与活动少会发生血脂紊乱。

(三) 蛋白质代谢障碍

1. 继发性蛋白代谢障碍 见于全身疾患或与蛋白代谢有重要关系的脏器功能障碍,是

临床最常见的蛋白代谢障碍。肾小球疾病,主要由于蛋白质从肾脏丢失过多,机体失代偿发生蛋白营养不良和低蛋白血症。肝功不全,主要由于肝脏蛋白质合成减少,产生低蛋白血症。

2. 先天性蛋白代谢障碍 海洋性贫血又名地中海贫血,因为与遗传有关的基因缺陷使血红蛋白的结构异常,患者发生遗传性溶血性贫血。白化病,由于酪氨酸酶缺乏,黑素细胞内的黑素体不能催化酪氨酸转变为黑素,因此皮肤及体毛的黑素含量严重缺乏,患者可表现出毛发或皮肤呈白色或皮肤白斑等。其他的先天性蛋白代谢障碍病罕见。

(四) 水、电解质代谢障碍

常见的发病系摄入不足、丢失过多或细胞内外交换异常,如低钠血症可因摄入不足引起。内分泌或激素的异常也是原因之一,如抗利尿激素分泌过多使水清除减少,发生稀释性低钠血症,甚至水中毒。水电解质代谢的平衡对维持机体的功能非常重要,一旦发生失衡可引起相关疾病。如低钙血症,严重时或急性重度时会致 QT 间期延长甚至猝死。总体而言,水电解质代谢障碍包括脱水、水中毒以及钾、钠、氯、钙、镁及磷等的过高或过低。

(五) 无机元素代谢障碍

1. 铜代谢障碍 因机体对铜的代谢障碍,使其体内蓄积超量,影响脏器的功能,尤其是肝和神经系统,称 Wilson 病或肝豆状核变性。

2. 铁代谢障碍

(1) 先天性铁代谢障碍为常染色体隐性遗传病,因第 6 号染色体短臂基因突变,使铁从肠道吸收增多,过量的铁以含铁血黄素、铁蛋白等形式沉积于全身的组织 and 器官,皮肤呈青铜色、肝大、贫血、肺含铁血黄素沉着,发生血色病或青铜症。

(2) 继发性铁代谢障碍:大量输血、长期溶血或补铁过量等使体内铁含量明显增多,引发继发性血色病。

(六) 维生素代谢障碍

较常见的为维生素 D 代谢障碍,由于遗传缺陷使维生素 D 不能转化为活性 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 或因为维生素 D 的受体抵抗发生以低钙血症为突出特点的维生素 D 依赖性佝偻病。

(七) 其他代谢障碍

嘌呤代谢障碍使血尿酸升高,产生痛风,为临床常见疾病,见第二十九章。卟啉及其他物质代谢障碍临床少见。

二、代谢病的诊断原则

常见的代谢病通过病史、体格检查和辅助检查诊断并不困难,某些少见病的诊断常需要特别的诊断指标才能明确,如 Wilson 病或肝豆状核变性需作与铜有关的检查方可肯定。此外,在可能的情况下应尽力寻找病因,如血脂紊乱可继发于甲状腺功能减退,若只发现了前者不分析病因就会造成漏诊;又如高尿酸血症可继发于某些血液系统肿瘤,如果仅仅局限于解决高尿酸不寻找病因也会延误诊断,因此病因诊断具有极其重要的价值。

(一) 病史特点

除了一般疾病的病史采集外,对饮食情况、居住环境、工作环境、相关疾病的家族史等资料都应详细收集,这些因素常为代谢疾病的发病和诊治提供重要线索。