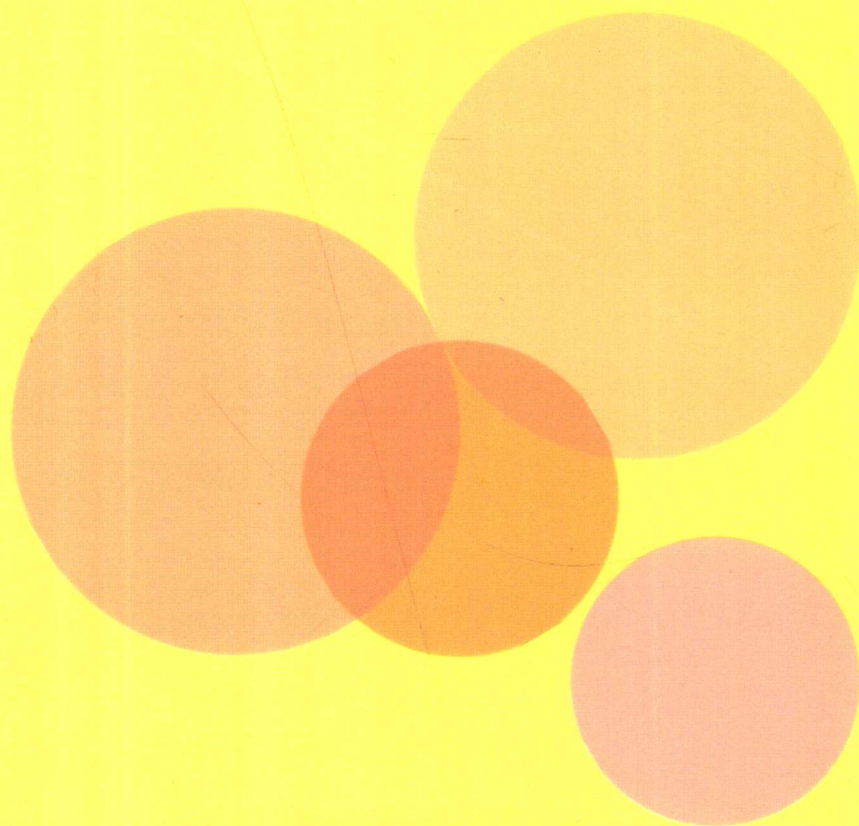


临床内分泌 与代谢疾病

吴宇澄等◎编著



 吉林科学技术出版社

临床内分泌与代谢疾病

吴宇澄等◎编著

图书在版编目 (C I P) 数据

临床内分泌与代谢疾病 / 吴宇澄等编著. -- 长春 :
吉林科学技术出版社, 2017.9
ISBN 978-7-5578-3216-2

I. ①临… II. ①吴… III. ①内分泌病—诊疗②代谢
病—诊疗 IV. ①R58

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第229917号

临床内分泌与代谢疾病

LINCHUANG NEIFENMI YU DAIXIE JIBING

编 著 吴宇澄等
出 版 人 李 梁
责任编辑 刘建民 韩志刚
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 889mm×1194mm 1/16
字 数 350千字
印 张 29.5
印 数 1—1000册
版 次 2017年9月第1版
印 次 2018年3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 永清县晔盛亚胶印有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-3216-2
定 价 98.00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: 0431-85677817

编委会

主 编

吴宇澄 李 滨 陈军民 徐晓辰

李养允 李衍记 刘 江

副主编（按姓氏笔画排序）

王令令 冯 晓 冯文静 任 伟

刘为邦 张 磊 罗 丹

编 委（按姓氏笔画排序）

王令令（山东省滨州市人民医院）

王鸿斌（黄石市第四医院）

冯 晓（山东省德州市中医院）

冯文静（山东省解放军第107医院）

任 伟（山东省嘉祥县人民医院）

刘 江（山东中医药大学附属医院）

刘为邦（武汉钢铁集团第二职工医院）

李 滨（枣庄矿业集团枣庄医院）

李衍记（兖矿集团有限公司总医院）

李养允（山东省济宁市中西医结合医院）

吴宇澄（山东省临清市人民医院）

何 慧（新疆乌鲁木齐市中医医院）

张 磊（山东省青岛内分泌糖尿病医院）

陈军民（山东省庆云县人民医院）

罗 丹（山东中医药大学附属医院）

徐晓辰（山东省青岛市第八人民医院）



吴宇澄

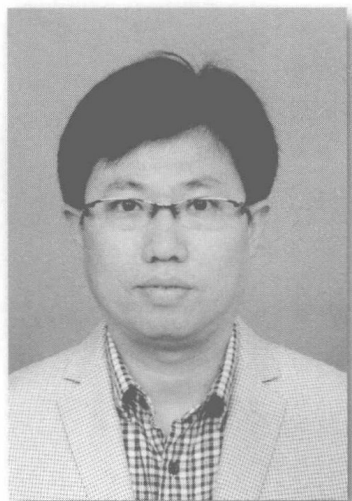
女，1994年本科毕业于济宁医学院，现任内分泌专业副主任医师。1999年在山东大学齐鲁医院进修学习，曾在省级以上专业刊物上发表论文七篇，完成聊城市科研成果四项，并参与撰写论著一部。擅长糖尿病及其并发症、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、甲状腺炎等疾病的诊治。

李 滨

男，副主任医师，在职研究生学历，2003年毕业于济宁医学院临床医学专业，2016年获得滨州医学院硕士学位。2003年毕业后进入枣庄矿业集团枣庄医院工作，2003年7月至2004年8月在内科工作，2004年9月至今在内分泌科工作。擅长糖尿病、甲状腺、肾上腺疾病的诊治。目前系山东预防医学会糖尿病防治分会委员，枣庄市中西医结合学会内分泌专业委员会委员，2011年至2012年在北京大学第一医院内分泌科进修学习，在国家级、省级学术期刊发表论文、综述四篇。开展科研研究项目两项，均获枣庄市科技进步二等奖。参编著作两部。



陈军民



男，2001年毕业于湖北咸宁医学院，大学本科，学士学位。庆云县人民医院内分泌科主任，主治医师，学科带头人。现任山东中西医结合学会内分泌专业委员会委员、山东省预防医学会甲状腺疾病防治分会委员、山东省老年医学研究会糖尿病专业委员会委员、德州市医学会内分泌专业委员会委员、德州市医学会糖尿病专业委员会委员。2001年7月参加工作，从事内分泌专业十二年，曾在山东省立医院内分泌科进修一年，具有系统的专业理论知识和丰富的临床经验，擅长于糖尿病及其并发症、低血糖症、甲状腺疾病、脂代谢异常、高尿酸血症与痛风、垂体性疾病等疾病的规范化诊治，尤其在糖尿病及其并发症、甲状腺疾病的诊治方面积累了丰富的临床经验。在国家级杂志上发表论文两篇，有国家级专利两项，以副主编出版著作一部。

前言

内分泌与代谢疾病涉及多个器官、多种组织,对人类健康的影响越来越突显,如糖尿病、肥胖、代谢性疾病等患病率越来越高,危害也越来越大。当今时代,科学的发展日新月异,医学科学也不例外。内分泌学作为内科学中的一个新兴专业,虽然起步较晚,但进展极为迅速。一些旧的观点和理论被新的观点和理论所取代,新的诊疗技术不断涌现,新的病种在不断地被发现。其发展之快,使人们常常感到知识贫乏,跟不上时代的发展。为了提高对内分泌与代谢疾病的认识,我们将内分泌与代谢疾病的相关知识结合最新的发展动态,编撰了《临床内分泌与代谢疾病》一书。

本书共十六章,前六章分别介绍了绪论、激素相关知识、内分泌系统生理生化学与病理生理学、内分泌与代谢疾病的常用检查、内分泌与代谢疾病的诊断原则与治疗原则,为理解内分泌系统各种疾病及其诊疗奠定了基础。后十章详细阐述了临床常见的内分泌与代谢疾病,对于每种疾病分别述及其病因、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗等内容。本书写作体例新颖,内容翔实,特点鲜明,实用性强,充分体现科学性、规范性和生动性,可作为临床医师、进修医师、实习医师和在校学生的辅助参考资料,具有很强的临床指导意义。

由于编写时间较仓促,学识水平有限,书中难免存在失误与不足之处,敬请各位同仁不吝赐教,不胜感激。

《临床内分泌与代谢疾病》编委会

2017年6月

目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 内分泌疾病概述	(1)
第二节 内分泌学的发展趋势	(3)
第二章 激素相关知识	(8)
第一节 激素的调节与意义	(8)
第二节 激素的作用与作用机制	(9)
第三节 激素与内分泌疾病	(13)
第三章 内分泌系统生理生化学与病理生理学	(20)
第一节 概 述	(20)
第二节 应激时神经内分泌反应	(23)
第三节 腺体内分泌系统的病理生理	(29)
第四章 内分泌与代谢疾病的常用检查	(38)
第一节 内分泌疾病的实验室检查	(38)
第二节 内分泌疾病的病理检查	(41)
第三节 内分泌腺超声检查	(43)
第四节 骨密度测量	(45)
第五节 诊断试验膳食	(47)
第五章 内分泌与代谢疾病的诊断原则	(49)
第一节 功能诊断	(49)
第二节 定位诊断	(57)
第三节 病因诊断	(60)
第六章 内分泌与代谢疾病的治疗原则	(63)
第一节 内分泌腺功能减低的治疗	(63)
第二节 内分泌腺功能亢进的治疗	(64)
第七章 下丘脑和垂体疾病	(66)
第一节 高泌乳素血症	(66)
第二节 尿崩症	(71)

第三节	垂体瘤	(75)
第四节	肢端肥大症和巨人症	(78)
第五节	神经性厌食症	(79)
第六节	抗利尿激素分泌失调综合征	(82)
第七节	腺垂体功能减退症	(84)
第八节	Kallmann 综合征	(88)
第九节	侏儒症	(90)
第十节	下丘脑综合征	(93)
第八章	甲状腺疾病	(97)
第一节	单纯性甲状腺肿	(97)
第二节	高碘性甲状腺肿	(100)
第三节	甲状腺炎症	(102)
第四节	甲状腺腺瘤	(111)
第五节	甲状腺癌	(113)
第六节	甲状腺功能亢进症	(120)
第七节	甲状腺功能减退症	(135)
第八节	甲状腺激素抵抗综合征	(142)
第九章	甲状旁腺疾病	(146)
第一节	原发性甲状旁腺功能亢进症	(146)
第二节	继发性甲状旁腺功能亢进症	(156)
第三节	假性甲状旁腺功能减退症	(157)
第四节	甲状旁腺功能减退症	(158)
第五节	钙受体病与甲状旁腺素抵抗综合征	(161)
第十章	肾上腺疾病	(164)
第一节	皮质醇增多症	(164)
第二节	嗜铬细胞瘤	(171)
第三节	原发性醛固醇增多症	(175)
第四节	继发性醛固醇增多症	(178)
第五节	慢性肾上腺皮质功能减退症	(181)
第六节	先天性肾上腺皮质增生症	(186)
第七节	肾上腺髓质增生	(196)
第八节	醛固酮减少症及盐皮质激素抵抗	(198)
第十一章	性腺疾病	(201)
第一节	功能失调性子宫出血	(201)

第二节	多囊卵巢综合征·····	(207)
第三节	卵巢早衰·····	(219)
第四节	卵巢过度刺激综合征·····	(224)
第五节	围绝经期综合征·····	(232)
第六节	黄体功能不全·····	(238)
第七节	高雄激素血症·····	(245)
第八节	男性青春期发育延迟·····	(253)
第九节	男性不育症·····	(256)
第十二章	糖尿病及其并发症·····	(258)
第一节	糖尿病的病因与发病机制·····	(258)
第二节	糖尿病的分型与分期·····	(273)
第三节	糖尿病的临床表现·····	(276)
第四节	糖尿病的诊断与鉴别诊断·····	(281)
第五节	糖尿病的药物治疗·····	(285)
第六节	糖尿病的中医药治疗·····	(318)
第七节	糖尿病的饮食治疗·····	(321)
第八节	糖尿病的运动治疗·····	(326)
第九节	糖尿病的胰岛移植治疗·····	(329)
第十节	高渗性非酮症糖尿病昏迷·····	(331)
第十一节	糖尿病酮症酸中毒·····	(334)
第十二节	糖尿病乳酸性酸中毒·····	(338)
第十三节	糖尿病下肢血管病变·····	(340)
第十四节	糖尿病神经病变·····	(344)
第十五节	糖尿病皮肤病变·····	(349)
第十六节	糖尿病胃肠病变·····	(357)
第十七节	糖尿病眼病·····	(360)
第十八节	糖尿病肾病·····	(364)
第十九节	糖尿病脑血管病·····	(367)
第二十节	糖尿病心脏病·····	(371)
第二十一节	糖尿病与高血压·····	(375)
第二十二节	糖尿病教育·····	(377)
第十三章	其他营养代谢性疾病·····	(381)
第一节	肥胖症·····	(381)
第二节	痛风·····	(385)

第三节 骨质疏松症..... (390)

第四节 高脂血症..... (399)

第五节 低血糖症..... (405)

第六节 维生素缺乏症..... (410)

第七节 糖原累积症..... (416)

第八节 血卟啉病..... (418)

第九节 佝偻病和软骨病..... (426)

第十四章 胃肠胰内分泌疾病..... (432)

第一节 胰岛素瘤..... (432)

第二节 胃泌素瘤..... (433)

第三节 血管活性肠肽瘤..... (436)

第四节 胰高血糖素瘤..... (437)

第五节 生长抑素瘤..... (441)

第十五章 多发性内分泌腺病..... (444)

第一节 多发性内分泌腺瘤综合征..... (444)

第二节 多发性内分泌腺自身免疫综合征..... (445)

第十六章 妊娠内分泌疾病..... (449)

第一节 妊娠合并甲状腺功能异常..... (449)

第二节 妊娠合并糖尿病..... (453)

参考文献 (459)

第一章 绪论

今日的内分泌代谢病学正呈现出一片盎然生机。从一门古老的学科,历经数十年发展,内分泌代谢病学在自身蓬勃发展的同时,已深度渗入心血管、胃肠道、生殖医学、肿瘤等相关领域,并将在转化医学领域取得丰硕成果。与此同时,随着我国经济迅猛发展,人口老龄化和人民对健康水平要求的提高,内分泌代谢病的重要性越发显现。而且随着生活状态、环境以及诊断技术等因素的改变,我国内分泌代谢性疾病谱发生了显著变化:①随着工业化、城镇化和老龄化程度加快,一系列代谢性疾病如糖尿病、肥胖、骨质疏松等发病率明显增加。②环境等外在因素改变亦导致疾病发生率明显改变,塑化剂成分双酚 A 与糖尿病关联即为绝佳例证。③诊断技术的提高和改良亦使疾病发现率提高。以往认为原发性醛固酮增多症为少见疾病,占高血压不到 1%。而目前普遍采用醛固酮/肾素比值(ARR)作为原醛筛查指标,发现原醛症占高血压的 5%~10%,一项新的全国调研证实原醛症占难治性高血压的 7.1%。④疾病认识程度发生明显变化,其中一个重要进展是疾病的亚临床状态,即临床症状轻微但生化尤其是激素测定异常的一种生化异常状态。

因而,今日的内分泌代谢病学已成为一门集人类功能基因组学、分子细胞生物学、遗传流行病学和临床医学为一体的新兴学科,并正在吸引着众多的优秀临床医师、研究人员、科学家们投入临床诊疗和基础研究中。

第一节 内分泌疾病概述

内分泌系统的主要功能是促进和协调人体生长、发育、性成熟和生殖等生命过程。内分泌系统与神经系统、免疫系统共同协调,稳定生物整体功能,使机体保持代谢稳定、对环境变化适应等功能,既维护生物自身的生存,又维系种族的延续。随着细胞生物学、生化学、遗传学、免疫学等学科的飞速进展,有关内分泌学的研究已进入到分子生物学的阶段,许多传统经典的内分泌学概念受到冲击,并使其不断地扩展、丰富和提高,进一步促进了内分泌学的迅速发展。

一、内分泌激素

内分泌细胞和神经递质细胞均能合成激素,并且通过弥散方式或者囊泡释放。经典的内分泌概念是指内分泌腺体释放激素。内分泌激素是由一系列高度分化的内分泌细胞所合成和分泌的化学信使,进入血液后,在一定生理浓度下,作用于靶细胞引起生物学效应,并对机体生理代谢活动起调节作用。在体内,多数内分泌细胞聚集形成经典的内分泌腺体,如垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺和性腺等。

另外,有一些内分泌细胞则分散存在于某些脏器,如肾素—血管紧张素、促红细胞生成素、胃泌素、促胰液素等激素的分泌细胞和参与维生素 D 代谢的细胞等。也有些内分泌细胞广泛分布于全身组织中,如

分泌前列腺素和各种生长因子(如胰岛素样生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、神经生长因子、血小板源性生长因子等)的细胞等。

现知广义的激素既能以传统的内分泌方式起作用,也能直接弥散到邻近的细胞,以旁分泌的方式,或者对分泌细胞自身发生效应的自分泌方式发挥作用。神经递质在神经末梢释放,细胞还能以神经分泌和神经内分泌等方式发挥作用。在正常生理状态时,各种激素凭借下丘脑—垂体—靶腺轴的各种反馈机制及其细胞间相互的调节作用而处于动平衡状态,促进细胞的增殖、分化和凋亡,促进器官的成熟和胚胎发育。

按化学结构,激素可分为4类:①蛋白质或多肽激素(如胰岛素、生长激素、促黄体生成激素释放激素、胃泌素、神经生长因子等)。②固醇类激素(如孕酮、雌二醇、皮质类固醇、维生素D及其代谢产物)。③氨基酸衍生物(如5-羟色胺、褪黑素为色氨酸衍生物,多巴胺、肾上腺素、甲状腺素为酪氨酸衍生物)。④脂肪酸衍生物,主要是前列腺素,它的基本结构为含有一个环戊烷及两个脂肪侧链的二十碳脂肪酸。根据环戊烷上双键位置和取代基的不同可以分为多种类型。

二、内分泌疾病的病因

人体生长发育与内分泌功能有着密切联系,从胚胎形成至青春发育期,整个机体均处于动态生长、发育、成熟的过程,机体内分泌系统参与维系该程序的自稳机制。儿童内分泌功能障碍所致的常见疾病有生长迟缓、性分化和性发育异常、甲状腺疾病、肾上腺疾病和糖尿病等。有些因遗传因素造成的内分泌病患儿在出生后即存在生化代谢紊乱和激素功能异常,如不及早诊断和治疗,常常严重影响其智能和体格发育,造成残疾或夭折。任何引起内分泌激素、受体的结构和功能异常均可造成临床内分泌疾病。主要病因有遗传与环境两大因素。

(一)遗传因素

在儿科领域,一些内分泌疾病由遗传病因所致,主要是一些单基因遗传病。近年来随着分子遗传学的发展,越来越多的单基因突变所致的内分泌疾病被发现,使得内分泌疾病的病种不断增加,有些病因更加明确,包括一些肽类激素基因突变(生长激素、TSH β 亚基、LH β 亚基、甲状旁腺激素等)引起的激素功能降低、激素膜受体基因突变引起的功能丧失或者功能获得、合成肾上腺糖皮质激素及盐皮质激素需要一系列的酶系的基因突变导致的类固醇激素合成障碍等。

另外与组织胚胎发育有关的基因缺陷也可导致内分泌疾病,例如垂体发育早期起重要的作用的Hesx1、Pou1f1、Prop1基因发生突变,可引起垂体发育不良,导致联合垂体激素缺乏症。在先天性甲状腺发育不良的患者中发现有TTF1、TTF2和PAX8基因的突变。目前,内分泌疾病的病因学研究已深入到细胞和分子水平,内分泌疾病在人类分子遗传学中占有重要地位。

(二)环境因素

许多环境因素可引起内分泌疾病。生态环境中缺乏碘可引起地方性甲状腺肿和先天性甲状腺功能减低症,经济发达社会的高热量饮食及活动减少使肥胖发病率迅速增高,胰岛素抵抗和糖尿病的发病率增高。当然,也有些疾病,例如2型糖尿病,是由于遗传因素和环境因素共同作用致病。

三、内分泌疾病的诊断和治疗

传统的内分泌诊断主要依赖内分泌激素测定。近年来各种精确的激素测定法被广泛应用于各种激素的测定,如酶联免疫吸附法、荧光免疫分析法和化学发光免疫法等,并建立了一系列具有临床诊断价值的动态试验(如激发试验或抑制试验等);B超、CT、MRI、PET等内分泌腺的影像学检查等,大大提高了内分泌疾病的临床诊断(尤其对内分泌腺定位诊断)水平;临床分子诊断不断深入发展,使某些单基因疾病获得了可靠的诊断,不仅更新了儿科内分泌疾病的临床诊断,同时提出了新的理论和新的概念。

在治疗学方面,除了传统的甲状腺激素、糖皮质激素、盐皮质激素替代治疗外,重组人生长激素的问世

不仅对生长激素缺乏引起的矮小症治疗取得了显著效果,并在非生长激素缺乏引起的矮小方面也取得了一定疗效。用于糖尿病治疗的模拟进食后生理性快速胰岛素峰值的吸收特别迅速的胰岛素、模拟基础胰岛素分泌的吸收特别缓慢的胰岛素以及胰岛素泵的应用,提高了患者的生活质量。多种 LHRH 类似物的研发,可有效抑制垂体促性腺激素分泌,降低性激素分泌,使性早熟的治疗更加有效,更好地保障了儿童生长发育。

(吴宇澄)

第二节 内分泌学的发展趋势

一、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患者的医疗处理,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(UKPDS)、糖尿病和心血管疾病行动研究(ADVANCE)、糖尿病患者心血管风险干预研究(ACCORD)、退伍军人糖尿病研究(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 16500 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 11 β 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。

二、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。手术切除是局限期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,它是来源自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斯等。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。

三、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。

(一)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和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学,又被称为后基因组研究。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(SNP)等多种基因分析中。最新的全基因组关联分析(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。近年来遗传学家把目光也投入到罕见单核苷酸多态性(rareSNPs)、拷贝数变异(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(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,这些研究结果提示在中国汉族人群内 FTO 基因上的遗传多态性位点不是增加肥胖和 2 型糖尿病发病风险的主要因素,这些 SNP 在中国汉族人群和欧洲白种人群之间的功能差异可能是由于其次要等位基因频率和连锁不平衡结构的差异所导致的。

(二)蛋白质组学

蛋白质组成的分析鉴定是蛋白质组学中的与基因组学相对应的主要内容。它要求对蛋白质组进行表征,即实现所有蛋白质的分离、鉴定及其图谱化。双向凝胶电泳(2-DE)和质谱(mass spectrometry)技术是当前分离鉴定蛋白质的两大支柱技术。因为内分泌和代谢性疾病的病因通常极其复杂,往往是多基因共同作用及遗传多态性的结果,发病机制涉及遗传、环境等多个方面,现在越来越多的学者尝试直接从生命功能的执行者——蛋白质入手,研究内分泌和代谢性疾病发生、发展过程中蛋白质种类、数量、功能等的变化,以探索疾病的发病机制和治疗策略。

(三)有潜在价值的分子生物学研究技术

(1)转基因技术:是将人工分离和修饰过的基因导入到生物体基因组中,由于导入基因的表达,引起生物体的性状的可遗传的修饰。通常为了实现动物转基因,我们需要依原核显微注射法、脉压反转录病毒载体法、胚胎干细胞介导法等技术。

(2)基因敲除:基因敲除技术就是通过同源重组将外源基因定点整合入靶细胞基因组上某一确定的位点,以达到定点修饰改造染色体上某一基因的目的的一种技术。它克服了随机整合的盲目性和偶然性,是一种理想的修饰、改造生物遗传物质的方法。通过对特定基因敲除小鼠的观察,我们可以得知该基因编码的蛋白质的作用效果。举个例子:观察 Aquaporin-4 基因敲除的 CD1 雌性小鼠,它们的 FSH、LH 水平较正常小鼠明显下降伴生殖功能的减退,结合之前的研究结果“AQP4 在大鼠的所有腺垂体组织包括嗜碱性、嗜酸性、嫌色腺细胞及滤泡星形细胞膜上均有表达”,可以得出:分布在这些部位的 AQP4 可能参与了激素释放的调节过程,即分布于嗜碱性内分泌细胞膜上的 AQP4 也可能直接调节 FSH 和 LH 的分泌过程,进而影响生殖功能。

(3)染色质免疫共沉淀技术(ChIP):也称结合位点分析法,是研究体内蛋白质与 DNA 相互作用的有力工具,通常用于转录因子结合位点或组蛋白特异性修饰位点的研究。将 ChIP 与第二代测序技术相结合的 ChIP-Seq 技术,能够高效地在全基因组范围内检测与组蛋白、转录因子等互作的 DNA 区段。ChIP-Seq 的原理是:首先通过染色质免疫共沉淀技术(ChIP)特异性地富集目的蛋白结合的 DNA 片段,并对其进行纯化与文库构建;然后对富集得到的 DNA 片段进行高通量测序。研究人员通过将获得的数百万条序列标签精确定位到基因组上,从而获得全基因组范围内与组蛋白、转录因子等互作的 DNA 区段信息。

(4)反向染色质免疫共沉淀技术(Reverse ChIP):是一种在体内状态下分析 DNA-蛋白质相互作用的新方法。它用特异的核酸探针捕获靶 DNA 片段及与其相结合的蛋白质,蛋白质用质谱仪检测,以达到确定靶 DNA 位点全部相关蛋白质的目的。其可对靶 DNA 位点相关蛋白质进行全面、系统地鉴定,特别是寻找已知 DNA 元件相应的调节蛋白。在发现、鉴定靶 DNA 位点相关蛋白质和研究 DNA-蛋白质相互作用中有重要应用价值。

(5)第三代测序系统—PacBio RS:这是一台革命性的 DNA 测序系统,它融合了新颖的单分子测序技术和高级的分析技术,在测序历史上首次实现了人类观测单个 DNA 聚合酶合成过程的梦想。它有着其他系统无法比拟的序列长,高达 3000bp。目前 PacBio 上所使用的 DNA 聚合酶的合成速度大概是 1~3 个碱基/秒。由于在该平台上,聚合酶合成的过程就是序列解读的过程,这意味着测序速度每分钟可超过 100 个碱基。从样品制备到获得碱基序列的全部流程可在 1 天内完成。可应用于:甲基化分析;病原微生物测定;高 GC 含量区域测定。

(6)稀有突变检测。

(7)RNA 干扰(RNAi)技术:RNA 干扰是指外源双链 RNA 进入细胞以后引起的与其同源 mRNA 特

异性降解的现象,它参与真核生物抵抗病毒侵染,阻断转座子的异常活动,和调控基因表达。从应用的角度来看,RNAi 非常适合于基因功能的大规模研究。另外 RNAi 具有高度的序列专一性,可以特异地使特定基因沉默,获得功能丧失或降低的突变。因此,RNAi 可作为功能基因组研究的强有力的手段,可以大大加快研究进展,如原来要花费 6 个月至 1 年的时间才能明确一个哺乳动物细胞基因如何关闭,现在只需一个星期就能明确 10 个基因的关闭。将功能未知的基因的编码区(外显子)以反向重复的方式由同一启动子控制,这样在转基因个体内转录出的 RNA 可形成双链 RNA,产生 RNA 干扰使目的基因沉默,进而可以深入研究基因的功能。

四、转化医学——医学发展路上势不可挡的潮流趋势

很多医学基础研究,从小鼠或实验室细胞出发,到文献发表为止,基础医学与临床医学之间的鸿沟被称为“死亡谷”。而强调基础与临床之间互动的转化医学,近年来在生物医学领域中的重要性被不断地提升。这条从实验室到病床的通道,让基础与临床之间的距离迅速缩短,无论是从基础到临床,还是从临床回到基础,转化医学这个双向矢量,就像单摆的间谐振动,诱惑着生命医学研究者去追根溯源。

幸运的是,和内分泌代谢学相关的糖尿病、自身免疫性疾病,连同癌症,是目前国内前瞻性转化医学研究所圈定的三大热点疾病。其实,早在 1921 年,胰岛素的发现与应用已经可以堪称是转化医学最好的典例。

1889 年,有学者发现切除狗的胰可导致致死性糖尿病,该发现提供了胰在调节葡萄糖浓度中发挥关键作用的首条线索。1910 年,有学者提出了糖尿病是由胰产生的单一化学物质缺乏所致的假说,他称该化学物质为胰岛素,该词源自拉丁语单词“insula”,意思是“岛”,指朗格汉斯胰岛细胞。1921 年,有学者在用健康狗的胰岛细胞提取物逆转了狗被诱导的糖尿病时,才真正发现了胰岛素。他们一起,从牛的胰中提纯了胰岛素激素,并首次将其用于治疗 1 例糖尿病患者。胰岛素的生产及其治疗应用迅速传播至全世界。这一系列事件可能是基础科学发现迅速转化为患者获益的最令人瞩目的例子。胰岛素注射液面世后,既往几乎肯定在数周至数月内面临痛苦死亡的胰岛素缺乏年轻患者能够生存更长时间。

胰岛素令人瞩目的发现及其对于人类健康至关重要的迅速证明刺激了人们对胰岛素化学和生物学性质的强烈兴趣。此后出现了大量标志性的发现,其中一些超越了糖尿病研究的范围。例如,有学者因开发了蛋白质氨基酸测序方法被授予诺贝尔化学奖,并且他用胰岛素作为该方法的例证。胰岛素是首个三维晶体结构被确定的激素。

有学者于 1967 年证明了 2 个多肽胰岛素分子来源于单链胰岛素原前体。这个发现是极为重要的,因为这不仅有助于我们了解胰岛素的生物化学性质,还因为它可应用于其他作为单链前体被转录的肽类激素。胰岛素是首个被克隆的激素,并且之后通过重组 DNA 技术的方式进行生产用于治疗用途,重组 DNA 技术可无限供应这种重要分子,并且为生物技术产业奠定了基础。有学者于 1959 年开发了胰岛素放射免疫测定法,使定量测量动物和人类胰 β 细胞功能成为可能,并且将放射免疫测定法确立为测定浓度非常低的蛋白质、代谢物和其他化学物质的一种强大方法。当前我们对糖尿病的许多认识来源于检测血清胰岛素水平的能力。

随着现代医学的发展,内分泌代谢病学进展迅速,在生物学和医学中的重要性日益显著。它以系统生物学为基点,以转换型医学为理念,运用高通量、高灵敏度的现代分析技术,借助基因组学、蛋白质组学与代谢组学等基础研究方法和分子影像学、遗传流行病学、临床检验学与循证医学等临床研究方法,从分子、细胞、动物、临床乃至群体多个层面进行研究。在内分泌代谢病领域,新的激素、新的概念、新的药物、新的技术在不断涌现,不仅极大地促进了内分泌代谢病学的迅速发展,而且使内分泌代谢性疾病的诊断和治疗水平显著提高。我们对此充满期盼和憧憬,并期待着更多的年轻、新鲜的血液加入到这支生气勃勃的研究队伍中。

(吴宇澄)