

R58
W7W
C3

国家级继续医学教育项目系列教材选编
(第一辑)

内 分 泌 学 分 册

卫生部继续医学教育委员会 编



长 春 出 版 社

书 名	内分沁学分册
作 者	卫生部继续医学教育委员会 编
审 定	刘 艳
责任编辑	王敬芝
封面设计	王国擎
督 印	陈凤和
出 版	长春出版社(长春市建设街 43 号)
发 行	长春出版社
印 刷	吉林农业大学印刷厂
开 本	787×1092 1/16
印 张	20.625
插 页	3
字 数	488 000
印 数	1—10080 册
版 次	1999 年 1 月第 1 版
印 次	1999 年 1 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 7—80604—684—4/R·53
定 价	33.00 元

(如遇有质量问题请与印刷厂联系调换)

目 录

下丘脑及垂体疾病

- 一、下丘脑综合征..... (1)
- 二、尿崩症..... (4)
- 三、侏儒症..... (7)

甲状腺疾病

- 一、甲状腺机能亢进症 (Hyperthyrodism) (16)
- 二、甲状腺机能减退症 (23)
- 三、亚急性甲状腺炎 (27)
- 四、慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (30)

肾上腺疾病

- 一、库欣综合征 (35)
- 二、肾上腺皮质功能低下 (43)
- 三、嗜铬细胞瘤及儿茶酚胺心肌病 (48)

甲状旁腺及骨代谢疾病

- 一、原发性甲状旁腺功能亢进症 (54)
- 二、甲状旁腺功能减退症 (59)
- 三、骨质疏松的早期诊断与治疗 (63)

性分化异常疾病

- 一、正常性分化 (72)
- 二、性分化异常疾病 (73)

青春期异常疾病

- 一、青春期发动的机理 (80)
- 二、青春期的内分泌变化 (81)
- 三、青春期第二性征的变化 (83)
- 四、青春期性腺的发育 (85)
- 五、青春期的体格变化 (85)
- 六、青春期异常疾病 (86)

内分泌性高血压

- 一、原发性醛固酮增多症 (简称原醛症) (92)

二、嗜铬细胞瘤	(99)
三、库欣综合征	(110)
四、先天性肾上腺皮质增生	(110)
五、肾素分泌瘤	(110)
六、雌激素及口服避孕药	(111)
七、其他内分泌疾病	(111)
肥胖病	
一、肥胖病病因及有关危险因素	(113)
二、肥胖病类型	(114)
三、肥胖病的临床特点	(115)
四、肥胖病与内分泌代谢的改变	(115)
五、诊断	(115)
六、鉴别诊断	(116)
七、合并症	(116)
八、治疗	(117)
九、预防	(119)
高尿酸血症和痛风	
一、病因和发病机理	(120)
二、临床表现	(122)
三、诊断与鉴别诊断	(124)
四、防治	(125)
遗传性(家族性)核受体异常疾病——家族性理糖皮质激素抗拒症	
一、发现史	(127)
二、临床病理生理学	(128)
三、理糖皮质激素受体的特征	(129)
四、分子机理	(131)
五、结语	(136)
内分泌疾病诊断方法	
一、内分泌疾病的常用实验室诊断	(140)
二、怎样阅读内分泌疾病的 CT 及 MRI 片	(157)
糖尿病	
一、糖尿病的流行病学	(167)
二、糖尿病的流行病学调查方法	(172)
三、中国糖尿病患病率及其危险因素	(180)
四、糖尿病慢性并发症的流行病学	(189)
五、儿童 IDDM 发病率及 IDDM 机制和防治展望	(192)
六、Ⅰ型糖尿病发病机制	(198)
七、胰岛素抵抗综合征防治进展	(202)

下丘脑及垂体疾病

一、下丘脑综合征

下丘脑综合征 (Hypothalamic Syndrome) 系因下丘脑病变引起内分泌紊乱, 并有精神异常, 下丘脑植物神经中枢如体温、食欲异常、尿崩症等。

(一) 发病机制

下丘脑有分泌多种肽类激素的神经内分泌细胞, 其分泌的激素经垂体门脉系统进入垂体前叶, 刺激或抑制垂体前叶的功能。下丘脑最前部视上区有视上核和室旁核分泌血管加压素 (抗利尿激素 ADH) 和催产素, 以神经分泌颗粒的形式沿神经轴突向下移行, 直接进入垂体后叶称垂体后叶激素, ADH 作用于远端肾曲管及集合管, 促进水分重吸收, 使尿液浓缩, 以维持血容量及血液渗透压平衡, ADH 分泌不足发生尿崩症。下丘脑还是一个植物神经中枢, 通过植物神经系统对机体进行调节。下丘脑对体温、睡眠、食欲等均发生影响。下丘脑通过垂体前叶激素调控靶腺肾上腺皮质、性腺和甲状腺激素的合成及分泌。下丘脑病变可发生垂体及其靶腺功能受损。下丘脑疾病可因先天缺陷、各种炎症 (包括结核)、脑血管疾病、局部手术、放射治疗、创伤等引起, 临床也可见功能性损害者。肿瘤是最常见的致病原因, 包括颅咽管瘤、松果体瘤、第三脑室肿瘤、星状细胞瘤等, 转移性肿瘤和浸润性疾病如白血病、结节病或嗜酸性肉芽肿等均可引起本病。儿童和青少年多为颅咽管瘤。

(二) 临床表现

1. 神经系统表现 意识、情感和行为异常。精神变态, 性格异常, 过度兴奋, 易激动、喜怒失常、幻觉、癫痫样发作。植物神经功能障碍表现为出汗异常, 多汗或无汗, 血管舒缩功能障碍以及括约肌功能障碍。

2. 内分泌功能异常 因下丘脑释放或抑制性激素分泌紊乱, 垂体前叶功能紊乱, 出现其相应靶腺激素分泌过量或不足, 可使一种或多种功能受损。临床上出现内分泌腺功能亢进或功能不足的表现, 儿童患者可与成人有不同的表现。儿童下丘脑肿瘤可有生长停滞, 还可引起性早熟。

由于下丘脑具多种功能, 其发生疾病时除有内分泌功能紊乱外, 尚有一系列特殊的内分泌功能以外的临床表现。

3. 睡眠异常 嗜睡, 少数表现为严重失眠。

4. 食欲异常 多因病变累及下丘脑腹内侧核饱感中枢, 多食而引起肥胖, 下丘脑性肥

胖常很明显，略呈向心性，不仅有脂肪细胞的肥大，脂肪细胞的增生亦较明显。病变累及腹外侧核摄食中枢时表现为厌食、消瘦，此种情况系双侧均受累，病变严重，多不能存活。

5. 体温异常 持续发热，可呈高热，一般退热药无效，或体温颠倒，即上午体温高于下午。偶尔呈发作性发热。少数病人体温过低，有的可能是因伴垂体前叶功能低下。也有发热与低体温交替出现者。在急性颅脑创伤、出血、手术如无感染等原因，发热持续超过2周应疑及下丘脑受损。双侧下丘脑受损时其在环境温度变化时体温调节不正常有如冷血动物（Poikilothermia），天冷时表现为体温低，少数为天热时体温升高。

6. 出汗异常 多汗或无汗

7. 尿崩症 是下丘脑综合征常有的临床表现，视上核及室旁核受损，不能分泌ADH，以致尿液不能浓缩，多尿，尿比重持续在1.001~1.005，致血渗透压增高、烦渴、多饮，直饮至渗透压维持在正常高限或略高为止。伴有意识障碍或中枢渴感障碍时可发生严重脱水，危及生命。

（三）辅助检查

1. 实验室检查

（1）垂体激素测定 包括ACTH、TSH、GnH（LH或FSH）以及GH和PRL，由于下丘脑激素对PRL作用主要是通过PIH，所以下丘脑损伤可致高泌乳素血症。垂体激素尤ACTH的分泌呈脉冲式，血中水平波动性大，半衰期短，仅用基础值常无法判断其功能状况。由于醛固酮主要受肾素-血管紧张素系统调节，本病不发生明显变化。

（2）相应靶腺激素及其代谢产物测定 甲状腺、性腺及肾上腺皮质激素的测定，包括T₃、T₄、雌激素、睾酮、皮质醇以及尿17羟类固醇的排出量等。皮质醇在血中水平也因受ACTH影响，呈节律性分泌，基础值测定不可靠，但尿游离皮质醇的测定可消除瞬时分泌变化，较有意义。

（3）下丘脑激素的测定 ADH测定应在禁水试验后进行，正常人禁水可刺激ADH分泌。中枢性尿崩症ADH缺乏，禁水刺激亦不能使ADH分泌增加，其它下丘脑激素测定尚未能应用于临床。

（4）下丘脑激素兴奋试验 目前已合成的有4种下丘脑激素，TRH和GnRH已商品化，CRH和GRH（GRH-40和GRH-44）亦已合成，用于做兴奋试验判断下丘脑、垂体功能。注射下丘脑激素后垂体激素分泌的情况可判断有无垂体疾病以及病变在垂体本身或下丘脑。如TRH兴奋试验，注射TRH后正常人15~30分钟引起血TSH明显升高，垂体原发病变，刺激后无反应，TSH不升高，而下丘脑疾病TSH可在60~120分钟明显升高，呈迟发反应。同样也可用LHRH兴奋试验测定促性腺激素的反应以判断病变部位。正常人注射LHRH后血LH水平迅速升高。慢性下丘脑疾病由于长期GnRH缺乏，一次刺激LH有时不发生反应，多次间断刺激可能使LH发生正常反应。

（5）克罗米酚（Clomiphene）试验 克罗米酚为抗雌激素药，阻断雌激素受体，引起功能性雌激素缺乏，从而使GnRH释放。正常女性应用克罗米酚12天后月经来潮，通过基础体温测定可知有无排卵。下丘脑疾病时克罗米酚试验无反应，5~10天后无LH水平升高，但GnRH试验正常有助诊断。

（6）禁水试验 用于诊断ADH缺乏。本病ADH缺乏时禁水12小时尿量亦不减少，尿

比重始终 <1.015 ，尿渗透压低于血渗透压 1.5 倍，但注射垂体后叶素可使尿量明显减少，尿比重上升，尿渗透压升高。由于 ADH 缺乏在禁水试验时可造成严重脱水，必须密切观察病人一般情况及血压。体重下降达 5% 或有血压下降时终止试验。

2. 影像学检查 脑中线部位 X 线片检查，颅咽管瘤、松果体瘤可见有钙化影，颅咽管瘤钙化主要见于儿童患者。CT 扫描、核磁共振可助确定肿瘤及其扩展情况，对诊断有意义，必要时可做脑血管造影。

诊断和鉴别诊断

1. 诊断要点

- (1) 多食肥胖或厌食消瘦，伴体温、睡眠异常以及情感异常，植物神经功能紊乱。
- (2) 尿崩症。
- (3) 垂体及其靶腺激素分泌异常。

总之，内分泌功能紊乱合并尿崩症尤有食欲等异常时应考虑下丘脑综合征。

- (4) 垂体及靶腺激素水平测定以确定内分泌功能状态。

下丘脑激素兴奋试验：垂体可发生正常或迟发反应。GnRH 试验反应正常，但克罗米酚试验无 LH 水平升高为下丘脑疾病。

- (5) X 线、CT、MRI 检查，确定下丘脑病变原因。

2. 危重指标 意识障碍、高热、尿崩症合并渴感障碍。

3. 误漏诊原因分析 病因和临床变异大，诊断困难。

4. 鉴别诊断

(1) 垂体原发疾病：不具有下丘脑植物神经功能紊乱的症状，没有睡眠、食欲和体温的特殊异常，多无尿崩症。

(2) 下丘脑功能性紊乱：精神创伤、环境变迁时也可伴厌食消瘦及垂体前叶功能不足的表现，如闭经、阳痿等，但无器质性损害，改变环境等可使其恢复。下丘脑急性功能紊乱见于低温、麻醉、烧伤、创伤、脓毒血症等紧急应激状态时，此时常伴高血糖，应激过后可恢复。高血糖的严重程度和持续时间可预示存活希望，偶尔亦有发生低血糖者。

(五) 治疗

1. 病因治疗

肿瘤引起者应尽早手术，颅咽管瘤常不能完全切除，单纯手术复发率高达 80%，术后辅以放射治疗可使复发率减少至 20% 左右。

2. 治疗内分泌功能障碍

(1) 功能不足：用垂体激素如生长激素替代治疗。应用人工合成的抗利尿激素及其它非激素类药物如双氢克尿噻治疗尿崩症。靶腺激素如糖皮质激素、性激素、甲状腺激素替代治疗。性激素的替代治疗男性用性激素，女性可做人工周期，只能解决第二性征，改善性功能，如欲生育必须加用垂体激素，例如绒毛膜促性腺激素或克罗米酚刺激 LH，促进排卵，目前有用激素泵治疗者。

(2) 功能亢进：采用相应靶腺的手术治疗、放射治疗、抗靶腺激素合成的药物。

(3) 应用神经递质类药物：下丘脑激素的作用通过神经传导。凡影响神经递质 5-羟色胺（血清素）或多巴胺的药物对本病均有明显作用。例如溴隐停可促进泌乳素抑制激素释放，

从而治疗泌乳素过高。赛庚啉抑制促肾上腺皮质激素释放激素从而减少 ACTH 分泌。

3. 部分下丘脑综合征无器质性损害,而是精神因素引起的功能性异常,则需改善环境,消除抑郁或紧张的因素等。

二、尿崩症

由于缺乏抗利尿激素 (ADH) 或肾脏对 ADH 不反应,影响肾小管浓缩功能,病人尿量大增,尿比重低,致机体缺水而严重口渴多饮,称尿崩症。

(一) 概述

ADH 又称血管加压素。由位于下丘脑前方的视上核及室旁核分泌,与一种特殊的蛋白质即神经垂体素 (Neurophysin) 结合,以神经分泌颗粒的形式沿神经轴突向下移行至垂体后叶储存,根据需要向血循环释放,到达其效应器官肾脏,在远端肾曲管及集合管的上 2/3 部位与细胞膜受体结合,激活腺苷环化酶,从而使细胞内的三磷酸腺苷 (ATP) 转化成环化一磷酸苷 (cAMP),使肾小管腔内侧细胞膜细孔增大,数量增加,促进水分重吸收。正常人肾小球滤过率大约 120ml/min (一日约 200L),而一日尿量仅 1.5L 左右,是肾小管的重吸收在尿浓缩中起重要作用。85%~90% 水分在近端肾曲管回吸收是因溶质吸收而被动发生,但远端曲管和集合管回吸收水分 (约 19L) 受 ADH 调节,其对调节体内水分及渗透压起重要作用,ADH 分泌受血渗透压影响,渗透压增或减 1% (主要是钠),作用在视上核、室旁核附近的渗透压受体,尿量就会发生明显的变化。ADH 分泌也受血容量影响,但在渗透压和血容量变化对 ADH 分泌影响不一致时,渗透压的改变决定 ADH 分泌增加或减少,血容量的变化此时不起决定作用。正常人每日尿量在 1.5L 时尿液渗透压约为 600mOsm/kg,即为血渗透压的 2 倍。当机体缺水,肾脏发生最大浓缩时每日尿量 500~600ml (0.5ml/分钟),尿渗透压可达 1 200mOsm/kg。但若无 ADH 的作用尿渗透压可低至 30mOsm/kg,尿量 15~20ml/min。

(二) 病因及发病机理

1. ADH 敏感性尿崩症 即中枢性尿崩症,为本章讨论的重点,是尿崩症中最常见的类型。凡下丘脑的视上核、室旁核神经细胞及到神经垂体的轴突通路以及神经垂体病变均可致 ADH 产生不足或不能进入垂体后叶储存及必要时释放,尿崩症中近一半病人找不到明显的原因,为特发性,发生于婴儿以后的任何年龄,青壮年为多,男女均有,一些患者的视上核及室旁核细胞数量明显减少,其余则可因鞍上和鞍内肿瘤、囊肿、手术或放射治疗、创伤、组织细胞病、肉芽肿、白血病、癌转移 (乳癌常见)、颅内感染、供血障碍等引起继发性者。

由于 ADH 是由下丘脑神经核分泌,凡损伤下丘脑正中隆突 (漏斗部) 以上部位,易致永久性尿崩症,神经垂体受损常只引起暂时性尿崩症,所以尿崩症常见于颅咽管瘤和松果体瘤等的下丘脑损害以及较高位的垂体手术。有多尿症状时其分泌功能损伤已达 85% 或下丘脑垂体神经通路破坏在 80% 以上。鞍内手术常只有暂时性多尿。分娩大出血引起垂体前叶缺血、梗塞发生功能低下时,一般不合并后叶受损,因两者血供来源不同,前叶靠垂体柄,视丘下的微血管丛汇合成的门静脉血。后叶靠动脉供血。垂体前、后叶功能同时损害

多为占位性病变引起。

家族性尿崩症只占 1%，婴儿期发病，青春期更明显，男女均可患病。

2. 肾性尿崩症由于肾脏对 ADH 不反应，血中 ADH 正常或偏高。肾疾患，尤其是使肾髓质及集合管受损时发生，也见于低血钾、高血钙以及服用过期四环素、碳酸锂等药物。

先天性肾性尿崩症相当少见，是由于肾髓质腺苷环化酶对 ADH 不敏感，尽管最近有报告见到女性病例，但绝大多数为男性发病，而经常显示正常的女性遗传传递。

总之，或因 ADH 缺乏，或因肾对 ADH 不反应，引起肾小管内液不能重吸收，尿液不能浓缩，以致机体缺水，血容量减少，渗透压升高刺激渴感中枢，引起口渴，大量喝水以保持血渗透压不过高、血容量接近正常。

（三）临床表现

大多数为渐进性起病，数日、数周内病情逐渐明显。也有少数可以诉说出起病日期，甚至小时。排尿次数增多，尿量明显增加，一昼夜多在 5~10L，每日尿量变化不大。儿童患者易有夜间遗尿。尿色浅淡如清水，久病者可使膀胱容量增加，因而排尿次数稍减，尿比重低，多持续在 1.001~1.005，渗透压在 100~200mOsm/kg。尿量多少与 ADH 缺乏的程度有关，同时也与尿中溶质量有关。高盐、高蛋白饮食使尿中溶质增加，排尿更多。大量排尿失水使血渗透压增高，烦渴而大量饮水，常喜冷饮。皮肤粘膜干燥，虚弱、失眠困倦、记忆力减弱、心悸、便秘。在有颅脑损伤等意识丧失不能饮水，又未及时补液者，可发生严重脱水，呈高渗状态而危及生命。通常情况下，由于大量饮水补充体液，健康不受严重影响，仍能胜任一定的工作。

由于 ADH 减少的程度不同，临床上又将中枢性尿崩症分为完全性（重型）及部分性（轻型）两种类型。但部分尿崩症患者由于 ADH 储备能力很差，长时间禁水后，ADH 耗竭亦可变为典型的完全性尿崩症。下丘脑、垂体手术引起的尿崩症于术后当时或几天内发生。因麻醉或手术使 ADH 释放暂时受抑者，多尿现象常于 1 周内消失。如手术损伤破坏了下丘脑视上核和神经垂体束则发生永久性尿崩症。也有一部分病人开始因 ADH 释放受抑发生多尿，持续一周左右释放功能恢复而好转，但当贮备的 ADH 全部释放完则出现永久性尿崩症。尿崩症患者如合并垂体前叶功能减退时，多饮多尿现象可减轻，因为肾上腺皮质激素与 ADH 拮抗，阻止肾集合管内水分反向弥散的作用减弱，以及其与甲状腺激素增加溶质的排出作用减弱，从而使尿崩症症状改善。尿崩症在妊娠中期常加重，是因肾上腺皮质激素和甲状腺激素增加所致，分娩后症状减轻，吸吮乳头促使 ADH 释放。

尿崩症有时伴渴感中枢障碍称为尿崩症伴渴感减退综合征。发生严重高渗、细胞脱水，神经症状明显、头痛、烦躁、性格改变、神志模糊、谵妄、昏迷。

继发于肿瘤者可因肿瘤压迫引起头痛、视力减退、视野缺损、食欲和睡眠异常等。松果体瘤患者还可有性早熟。

（四）诊断及鉴别诊断

对于多饮多尿的病人应详细询问病史，测尿比重，首先要排除糖尿病等溶质引起的渗透性利尿，此时尿渗透压可不高于 300mOsm/kg，但因有尿糖，尿比重高。尿比重 <1.015 ，渗透压 $<200\text{mOsm/kg}$ 不考虑渗透性利尿，还应除外精神性多饮。由于原发大量饮水使细胞外液稀释，抑制了 ADH 分泌，引起多尿。除因精神因素引起，也有因肿瘤或其它疾病影

响下丘脑而干扰正常的饮水途径。诊断的步骤如下（见表 4-1 及表 4-2）。

1. 测任意时间血和尿渗透压 在自由饮水时血渗透压 $> 295\text{mOsm/kg}$ ，或血钠 $> 143\text{mEq/L}$ 则不考虑精神性多饮。

2. 禁水试验观察尿渗透压变化 正常人禁水后血渗透压上升，刺激 ADH 分泌，尿量明显减少至 0.5ml/min ，尿渗透压可达 800mOsm/kg 以上，比重 ≥ 1.020 ，尿渗透压/血渗透压 > 2.2 。尿崩症者尿量、尿比重及渗透压无明显变化，如血渗透压、血钠已达 295mOsm/kg 、 143mEq/L 时，尿比重 < 1.015 、渗透压 $< 200\text{mOsm/kg}$ 或尿渗透压、血渗透压 < 1.5 为尿崩症。

本试验需在血渗透压低于 295mOsm/kg 才能进行。禁水时间 $12\sim 18$ 小时（儿童患者 $3\sim 7$ 小时），由于精神性多饮禁水时间可能需延长，而尿崩症者限水有一定危险性，必须严密观察。每 2 小时测体重、尿量、尿比重、尿及血渗透压，当体重下降超过 3% 时终止试验。

3. 加压素试验：中枢性尿崩症发生明显反应，肾性尿崩症无效，可进一步确定尿崩症的两种类型。皮下注射水剂加压素（Pitressin） 5u ，1 小时后留尿。本试验一般在禁水后进行，以增加其敏感性。对注射 ADH 的反应与病情轻重有关，部分性尿崩症者注射 ADH 后尿渗透压增加不如完全性者显著。也有静脉滴注水剂加压素 5mu/min ，持续 1 小时或晚间肌注油剂加压素 5u ，次晨每小时留尿，连续 3 次。高血压和冠心病患者不能进行本试验。

4. 禁水后血 ADH 水平测定。

5. 静脉滴注高张盐水试验：刺激 ADH 分泌，用以鉴别尿崩症及精神性多饮。有心脏病者不安全，已不常用。方法为静脉滴 2.5% 氯化钠每分钟 0.25ml/kg 体重，共 45 分钟，每 15 分钟收集尿，尿量迅速减少到原来的 25% 或以下时则不考虑尿崩症；中枢性崩症血中 ADH 水平与血渗透压比例下降。或简易高张盐水试验，空腹排尿后，15 分钟内饮 1% 盐水 1000ml 或 20ml/kg 体重，尿崩症者 2 小时尿量 $> 650\text{ml}$ ，比重 < 1.008 ，部分性尿崩症者比重可达 1.012 。

6. 诊断确定后进一步寻找病因：ADH 敏感性尿崩症应进行下丘脑、蝶鞍部位 X 线及 CT 检查，以发现肿瘤或颅咽管瘤及松果体瘤引起的钙化阴影。

表 1 尿崩症诊断步骤及结果

	ADH 敏感性尿崩症	肾性尿崩症	精神性多尿
1. 随意尿渗透压 (mOsm/kg)	↓	↓	↓
随意血渗透压 (mOsm/kg)	↑	↑	↑
2. 禁水后尿渗透压 (mOsm/kg)	不变 ($< 200\sim 300$)	不变 ($< 200\sim 300$)	↑ ($>$ 血渗透压)
禁水后尿比重	< 0.010	< 0.010	< 0.016
禁水后血 ADH	不变 (低)	正常或 ↑	↑
加压素试验后尿渗透压	↑ ($>$ 血渗透压)	不变	↑ (增加 $\leq 5\%$)
	比重 > 1.016		

表 2 完全性与部分性尿崩症比较

	完全性尿崩症	部分性尿崩症
1. ADH	缺乏	不足
2. 尿量 (L/d)	>10	5~10
3. 禁水试验尿渗透压 (mOsm/kg)	<血渗透压 (<200)	>血渗透压 (300~400)
禁水试验尿比重	<1.010	1.010~1.014)
4. 注射 ADH 后尿渗透压增加	≥50%	1%~50%, 偶有 60%

(五) 治疗

1. ADH 敏感性尿崩症 轻型每日在 3~4L 者可不影响生活及工作, 不必用药。但应减少食盐量, 避免高蛋白。因肿瘤等病因引起者积极治疗原发病。

(1) DDAVP: 是目前最好的口服合成制剂, 为加压素 (精氨酸) 类似物的水溶液, 0.1ml/ml 作用强而持久, 鼻腔给药 5~20 μ g (0.05~0.2ml), 12 小时 1 次, 效果好。用药开始时应每 1~2 周测血渗透压以调整剂量, 以后可每 3 月测定 1 次。本制剂副作用小, 不升高血压, 不含催产素, 孕妇可用。

(2) 鞣酸加压素油剂: 动物垂体制剂, 为赖氨酸加压素, 作用不及人类加压素, 但效果仍很满意, 作用时间长, 5u (1.0ml) 肌肉注射, 2~3 天 1 次, 本药难以混匀 (尤其温度低时), 吸收不均匀, 疗效不恒定。不可过量以免水中毒。加压素水制剂作用时间短, 不适于长期治疗。

(3) 加压素 Lypressin (Dipid) 经鼻粘膜给药。作用时间短, 需一日多次给药, 久之鼻粘膜萎缩影响疗效。

(4) 非垂体后叶激素的其它药物:

①双氢克尿塞: 抑制肾脏回吸收钠, 同时应限制钠摄入量, 使机体呈现轻度缺钠, 减少肾溶质负荷, 加强水分回吸收, 可使尿量减少 30%~50%。25~50mg, 1 日 3 次同时应补钾。也可用以治疗肾性尿崩症。长期用药可出现尿糖。

②冠心平在部分性尿崩症病人可刺激加压素分泌。

③氯磺丙脲 (Chlorpropamide): 增加肾小管对 ADH 的敏感性, 用于仍有一定 ADH 分泌能力者。可使尿量减少 30%~70%。100mg, 每日 1~2 次, 本药可引起明显低血糖。

④酰胺咪嗪 (卡马西平): 兴奋 ADH 分泌, 每日 400~800mg, 分 2~3 次口服。大量可抑制骨髓、嗜睡、复视。

以上药物两种合用效果可更好些。长期应用必须注意其副作用。

2. 肾脏尿崩症 治疗原发病。双氢克尿塞有一定疗效。

(高妍 北京医科大学第一临床医学院)

三、侏儒症

人自受精卵开始至成人期是一个生长发育的过程, 它受着许多因素如遗传因素、营养

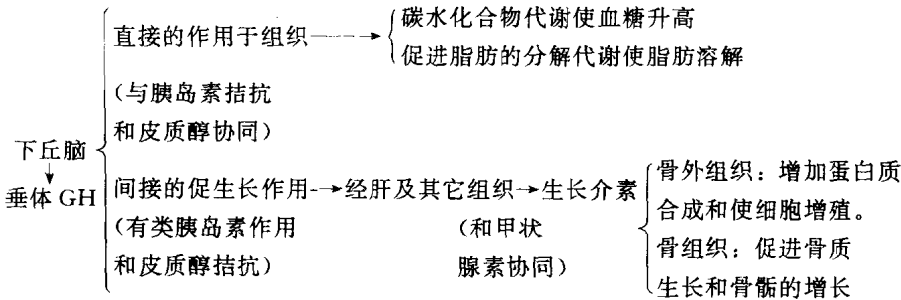
条件环境的控制和调节，其中内分泌激素的调节甚为重要。控制生长发育的激素有生长激素、甲状腺素、胰岛素、皮质醇、雄激素、雌激素和一些小分子肽类激素。其中生长激素最重要。

(一) 生长激素对生长的作用

(1) 生长激素的结构 生长激素是 (Growth Hormone, GH 又称: Somatotropin) 垂体前叶分泌的一种激素，它对出生后的生长有明显的促进作用。人生长激素 (hGH) 由 191 氨基酸构成的单链肽，分子量约 21 000，GH 分系在种属间有特异性，这是由于不同种属的 GH 氨基酸的顺序的不同或由于 GH 三级结构所形成的活性中心的不同，其免疫性和生物活性而不同，在种系发育中，低级动物对较高级动物的 GH 有反应，而人只对人类和猿类的 GH 有反应。

(2) GH 的生理作用 GH 促进身体器官生长的作用目前概括说来有两种：一种是直接作用于组织，在碳水化合物和脂肪的代谢作用中与胰岛素相拮抗，而和皮质醇有协同作用，即是使血糖增高和脂肪分解。另一种是间接促进生长的作用，GH 需经肝脏促使肝脏产生生长介素 (Somatomedin) 系统才促进细胞和骨骼的生长，此作用有类似胰岛素作用而和皮质醇相拮抗。在骨外组织促进蛋白质的合成和细胞的增殖，在骨骼组织中促进软骨生成和骨髓的增长，用下表释为：

表 3 生长激素促进生长和代谢的作用



(3) 下丘脑垂体生长介素轴 下丘脑是内分泌系统的中枢，又是神经系统的一个重要组成部分。下丘脑分泌生长激素释放激素 (GHRH) 和生长激素抑制激素 (GHRH) 简称生长抑制素 (Somatostatin)。GHRH 刺激垂体前叶合成和分泌生长激素 (GH)，生长抑制 GH 的合成和分泌。

下丘脑功能还受多种神经介质和神经肽的调节，下丘脑中还发现一个 29 氨基酸残基肽称 (Galanin) 有刺激垂体 GH 释放和增加 GH 对 GHRH 的反应。下丘脑还有一种肽称为垂体腺苷环化酶活剂 (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide, PACAP) 对 GH 有明显的作用。

垂体前叶促生长细胞 (Somatotropes) 合成和分泌生长激素在合成过程中的垂体特异性转录因子 (Pit-1) 与 GH 的合成和分泌的作用，同时 Pit-1 也对催乳素细胞和促甲状腺素细胞的发育也有调节作用。Pit-1 的表达异常则产生垂体 GH，TSH 和催乳素分泌减少。

垂体发挥生长作用必须先作用于肝脏，产生生长介素 (Somatomedin)，又称类胰岛素生长因子 (IGF-1)，再作用于骨细胞和软骨细胞，IGF-1 对垂体 GH 和下丘脑有负反馈作用。

垂体 GH 和 IGF-1 必须先与靶细胞受体结合，才使细胞内生物信息发生一系列改变，

发挥生理效应。GH受体和IGF-1受体均由3部分组成，即膜外区、穿膜区和胞内区，膜外区当与靶细胞膜结合后，经过蛋白酶水解脱落至血液中的肽分子分别称为生长激素结合蛋白（GHPD）和IGF-1结合蛋白（IGFBPs）。人体中共有6种IGFBP，其中IGFBP₃是依赖GH的，对临床最有价值，在血中半衰期较长，血中浓度比较稳定。

GH的促生长作用需通过IGF-1，IGF-1除本身是一种激素外，它还有自分泌（作用于自身细胞）和旁分泌（作用于邻近细胞）的作用。

GH能发挥促生长作用，必须经过以下步骤：①GH与靶组织（肝）膜上的GH受体结合，②GH受体需连成二聚体，③GH受体与细胞内酪氨酸磷酸化酶相互作用，发生GH受体和酪氨酸磷酸化蛋白质的磷酸化，④改变胞浆和核蛋白的磷酸化和脱磷酸，⑤刺激靶基因的转录。

体内有两种IGF即IGF-1和IGF-2，IGF-1有依赖GH的特点，IGF-2的依赖性不明显。IGF-1位于12号染色体长臂上，IGF-2位于11号染色体长臂上，它们的基因表达有相当的复杂性，二者结构与胰岛素均有相似之处，但也有许多不同，影响生长的主要是IGF-1，IGF-1在血中浓度随年龄增加，在青春期受GH的影响，显著增多，IGF-1的受体能与胰岛素受体结合，但结合率很低，但胰岛素受体不与IGF-1结合，IGF-1受体基因在15号染色体上，而胰岛素受体在19号染色体上。

由于以上的促生长激素发生功能障碍，均可导致临床表现相似，并且均有IGF-1的血中浓度减低，将此类称为IGF-1缺乏类。

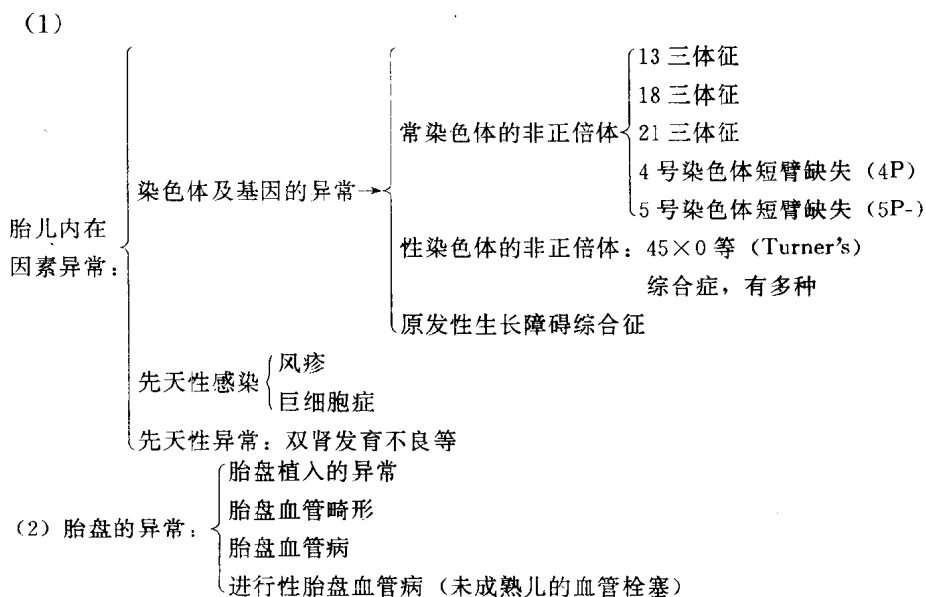
（二）生长落后的病因分类

生长落后（Growth Retardation）是儿科常见的一种异常表现，由于各种原因引起的生长落后或称生长障碍都将导致儿童的身材矮小（Short Stature）又称为侏儒（Dwarfism）。

1. 生长障碍导致矮小的病因及分类

低出生体重多是胎儿期的生长落后，许多原因引起胎儿生长落后（见表2）

表4 胎儿期生长落后的原因



- (3) 母亲的疾病: {
 母亲营养不良
 母亲血管疾病 (高血压、毒血症、严重糖尿病)
 子宫畸形
 药物 (酒精、烟草、尼古丁、叶酸拮抗药物)

2. 出生后生长障碍的原因 (见表 3)

表 5 生后生长障碍的原因

- (1) 骨骼发育障碍: {
 骨软骨发育不全: {
 管状骨的生长缺陷
 脊椎骨的生长缺陷 } 二者兼有
 软骨发育结构破坏: {
 纤维性骨结构不良
 内在软骨瘤病
 }
 ----- 骨干皮质结构破坏: {
 骨成骨不全
 骨石化病
 }
 骨发育不全: {
 颅面骨发育不全
 骨髓软骨性骨发育不全
 }
 特发性骨质溶解
 原发性、代谢性骨病: {
 粘多糖病
 低磷血症
 维生素 D 依赖性佝偻病
 }
 继发性骨代谢病: {
 糖原累积症
 肝豆状核变性
 }
 }
 (2) 营养障碍: 营养不良。肠吸收不良综合征
 (3) 全身器官性和代谢性病变: 心、肝、肾、呼吸及神经等系统疾病
 (4) 家族性生长落后: {
 体质性青春期发育延迟
 家族性身矮 } 二者兼有
 (5) 内分泌疾病: {
 甲状腺功能减低
 垂体性侏儒
 性早熟
 肾上腺皮质激素过多

(三) 下丘脑垂体生长激素缺乏 (GHD) 或下丘脑功能障碍的原因和分类

由于下丘脑-垂体-生长介素 (IGF-1) 轴的分子研究进展较快, 对于原来的特发性 GHD 已发现有许多其分子结构的基础, 无论下丘脑功能障碍或垂体生长激素缺乏, 因皆有 IGF-1 的减低, 总归为 IGF-1 缺乏。

其具体原因和分类如下:

(1) 下丘脑功能障碍

IGF-1 缺乏

下丘脑因子遗传性异常

Pit-1 转录基因异常

垂体或下丘脑发育异常

外伤感染、颅内肿瘤、颅脑放射

(2) 垂体 GH 分泌缺乏

①单纯 GHD1A 型: GHI (GH-N) 基因缺失或突变 (常隐)

单纯 GHD1B 型：较轻是 IGF- I 治疗的候选对象

单纯 GHD II 型：常染色体显性遗传

单纯 GHD III 型：性连锁遗传

②先天性垂体缺无或发育不良

③心理社会性侏儒（精神剥夺性侏儒）

(3) GH 不敏感综合征

原发 GH 不敏感综合征 (Laron Syndrome, 遗传性/先天缺陷)

GH 受体缺乏 (受体质和量的缺陷)

GH 信息传递异常 (受体后缺陷)

原发 IGF-I 合成缺陷

继发 GH 不敏感综合征 (后天的或暂时性)

血中 GH 抗体抑制 GH 作用

GH 受体抗体

营养不良引起的 GH 不敏感

肝病引起的 GH 不敏感

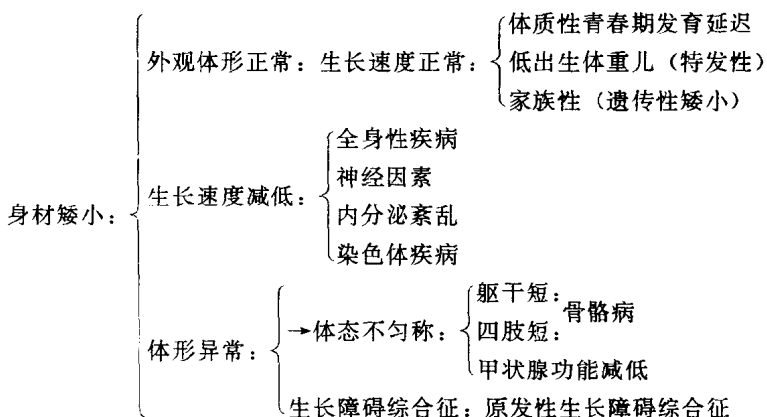
其他原因引起的 GH 不敏感

(四) 生长落后的临床表现

生长矮小的判断标准：身高矮于同龄儿童平均身高的 2 个标准差，或低于第 3 百分位线以下者称矮小症。

生长矮小的原因如上所述，极为复杂。为了便于临床诊断，根据不同原因的临床特点将矮小症分为两大类，4 种。见表 4。

表 4 身材矮小的临床表现的分类



根据上表将儿童矮小分为两大类：一为体态外观正常，一为体态外观异常。两类各分为两种。此种分类法虽不完全准确，但考虑鉴别诊断时较为实用，有一定用途。

1. 体形正常，生长速度正常的矮小

特点：身体矮小，体形匀称，生长速度与其百分位数线一致的发育，属正常的生长。骨龄可稍落后于实际年龄 1~3 年，有正常的青春发育期，不需要治疗。此类矮小的原因可分为三组。

(1) 体质性青春发育延迟：本组患儿约占身材矮小的 30% 以上。病人的 90%~95% 是男孩。出生体重正常，青春期的发育较迟，可延迟至 16 岁以后。有青春期发育延迟的家族史。在青春期前发育缓慢，生长矮小，可低于正常的 2~4 个标准差。骨龄亦落后于年龄 1~3 岁左右，少数患儿可落后较多，但经过青春发育期后其身高和性发育都达正常水平。在青春期之前和垂体性侏儒不易鉴别，至青春期开始时（12 岁左右）可做绒毛膜促性腺素刺激试验，此类病人的睾酮可出现增高的反应。

(2) 家族性（遗传性）矮小：比青春期延迟少见。遗传性矮小与父母高度较矮有密切关系。个体的生长是沿着低于第 3 百分位线发展的。按其本人的生长速度来说，其生长是正常的，但比一般的要慢。遗传因素是导致身材矮小的主要原因，有家族性，甚至有种族性，青春期发育的年龄正常。最终是身材矮小，在第 3 百分位以下，属于正常的矮人。

(3) 低出生体重的矮小（宫内发育不良）。单纯的低出生体重不伴有畸形者，一部分婴儿在生后能生长发育正常，一部分则一直沿着较低的百分位数线生长，直到成人期成为正常的矮人。此类又称为特发性宫内发育落后。

2. 体型正常，生长速度减低的矮小 此型的特点是患儿外形体态正常，头部、四肢、和躯干的比例匀称，但身长属矮小的范围。个人的生长速度低于正常，生长曲线在某时期内落后于本人身高百分位数线以下。骨龄亦明显落后于年龄，与身高年龄大致相符合，智力发育多数正常或稍落后于实际年龄，属于此类者分四组。

(1) 全身性疾病：全身性疾病可影响生长发育，神经系统疾病可以损伤丘脑下部、垂体的功能、慢性肺脏疾病，如肺囊性纤维性变、肠道的炎症长期不愈、兰氏贾第鞭毛虫等，谷胶敏感症等均有肠吸收不良；先天性心脏病、肾功能衰竭、慢性肝病、各种贫血和因哮喘、肾病等长期应用皮质激素治疗皆可引起生长落后或青春发育延迟。一般是由于疾病抑制下丘脑和垂体功能，生长激素（GH）分泌减少或者蛋白质不足，使生长介素（SM）的生成减少，血中 SM 含量下降，患儿的最后高度与疾病的严重性及持续时间有关。

(2) 精神因素引起身矮：又称精神剥夺性侏儒。患儿生长缓慢，身材矮小，骨龄落后。无家族身矮史。可有家庭中精神受压抑的情况，但在病程中确定精神因素引起生长障碍，常有困难，只有在改变环境，离开家庭去住院或住校以后，小儿的生长速度很快发展达正常水平，则可反映生长障碍是由于环境心理因素造成，发病的机制可能是中枢神经系统特别是下丘脑受刺激后，导致生长激素的分泌缺陷引起的。

(3) 染色体疾病的矮小：染色体疾病中，18 三体征，21 三体征均有严重的畸形，易于鉴别。原发性卵巢发育不全症（Turner 综合征）为女性减少一个 X 染色体或 X 染色体部分缺失所致。临床常见的核型表现有：45X0，45X0/46，XX 嵌合型，45XPX 长臂缺失及环形染色体等多种细胞核型。临床特点包括身材矮小、颈蹼、肘外翻、发际低等畸形。还有第二性征不发育及原发无月经，乳房、卵巢、子宫等性器官均发育不良。有的病例伴有智力低下和内脏畸形。临床上由于细胞变异的不同而略有差别。对于女孩矮小及第二性征不发育者应做细胞染色体检查。

(4) 内分泌疾病：内分泌疾病引起矮小者除甲状腺功能减低外，其它皆属此类。

垂体性侏儒：是垂体 GH 分泌不足或功能障碍引起。临床表现：特发性垂体侏儒的儿童，出生时身长和体重正常。第 1 年的生长发育亦多正常，约有半数病例是自第一年后开

始生长落后，另一些病例是生长逐渐缓慢，比同龄儿的身高较矮逐年越发明显。身长落后多比体重减低为严重。头颅圆形，面部呈“娃娃脸”下颌和颊部发育不良。牙齿萌出迟，并且挤在一起。颈短，胸腹部皮下脂肪较多，手足较小，四肢和上下肢比例均匀。10%~15%病儿可有空腹性低血糖发作。智力正常。由于矮小而产生心理影响，性格上可表现为孤僻和胆怯。

多发性垂体功能减低除 GH 不足外，还有促甲状腺素（TSH），促性腺激素（LH）或 ACTH 的分泌不足，从而引起甲状腺、性腺和肾上腺皮质功能的障碍，除以上垂体侏儒的表现外，低血糖症状较为严重，还可有怕冷，智力迟钝，至青春期缺乏第二性征或性成熟的表现。

颅内病变损坏垂体或下丘脑时，除上述症状外，早期还可有尿崩症，当以后尿崩症症状又缓解时可考虑为垂体前叶功能进行性破坏的结果。颅内肿瘤增大后可有颅压增高，视力障碍、嗜睡等症状。

①肾上腺皮质激素过多：皮质醇过多症、先天性肾上腺上质增生症未能及早诊断和治疗者以及性早熟等虽然皆有矮小，但都有其他特殊的临床异常表现，诊断多不困难。

②性早熟：因性激素过多，促进骨骼成熟，早期生长较快，但骨骺闭合亦早，故最后至成人时身矮。

③甲状腺功能减低：体型是属于体格不匀称的矮小。

3. 体态不匀称的矮小 本组主要有：一为甲状腺功能减低的克汀病；一为骨骼发育障碍。

（1）克汀病：由于甲状腺先天发育不良或甲状腺素合成酶的缺陷或地方性缺碘等各种原因引起的甲状腺素生成不足均导致生长发育停滞，化骨中心不发育，骨龄明显落后，智力障碍，四肢与躯干比较短，还有特殊的面貌及怕冷，便秘、皮肤粗糙，嗜睡，不爱活动等症状，血中甲状腺素含量低等。

（2）骨骼发育异常：是不匀称矮小的主要原因。对骨骼发育不全疾病的分类方法较多，目前诊断仍比较混乱，主要根据骨骼的 X 线表现有骨骼发育不全、干骺端发育不全，骨干的发育不全和脊椎骨的发育不全等。四肢骨又有近端、中部和远端的发育不全等。由于对骨、软骨生长的生理和生化知识了解的还不够充分，因此分类多是人为的。1987 年对骨结构疾病的国际命名又作了修定，主要对骨发育不全分为软骨发育不全和骨发育不全两大类。前者又分为数种，主要有四肢骨发育障碍的则成为四肢短，躯干相对长的不匀称矮小；有脊椎骨发育不全的则成为躯干短，四肢相对长的不匀称矮小；亦有四肢及脊椎骨皆发育不全的软骨发育不全。近年来有些作者对软骨发育不全进行了某些细微结构和超微结构的观察。Rimoin 提出了按病理机制的新分类法，尚有待进一步加以研究。

由于骨骼的发育障碍形成了四肢短或躯干短或头颅大小形态的异常，从而使身体的比例不匀称，有些病例还合并有各种骨骼或组织的畸形，如唇裂、腭裂、多指、并指、关节脱臼及多发性骨折等。

代谢性疾病——各种佝偻病、粘多糖病。

4. 外观畸形的原发性生长障碍综合征 此类多为低出生体重儿伴有明显畸形者，多数身材矮小，同时伴有一定的畸形。