

实用内分泌诊断

〔美〕 N. B. 瓦茨 合著
J. H. 凯菲尔

孙希诰 王允杰 译
梁音 陈敏

王复周 校

中国人民解放军第四军医大学

1980·西安

实用内分泌诊断

开本32: 插图: 56 表: 11 字数: 120,000

孙希诰 等 译

王复周 校

封面设计 邵淑芬

第四军医大学

第四军医大学教材外印刷部印刷 七五〇〇行

目 录

1. 基本概念..... (1)
2. 下丘脑和垂体前叶..... (10)
3. 肾上腺皮质和糖皮质类固醇..... (31)
4. 肾素—血管紧张素系统..... (57)
5. 醛固酮..... (69)
6. 嗜铬细胞瘤..... (78)
7. 甲状腺..... (85)
8. 甲状旁腺 (114)
9. 生殖内分泌 (126)
10. 胰岛素与葡萄糖的体内稳定 (145)
11. 附录 (161)

第一章 基本概念

一、反馈系统

激素的相互作用、分泌和释放的控制，通常用反馈控制（feed back control）特别是负反馈抑制这一术语最好理解。概括地说，在负反馈中一种激素浓度的升高抑制这种激素的释放机制。大多数激素控制系统是“闭合环路”（“closed loop”）系统，在此系统中输出影响这一系统对输入的反应。在激素作用的细胞水平上，该系统被认为是“开放环路”（“open loop”），在此系统中输入影响输出，但输出不影响输入。

所要讨论的系统中有许多包括各种受到外界影响的步骤。性腺、甲状腺和肾上腺是在专一的垂体激素直接控制之下，这些垂体激素又受下丘脑相应的激素的调节。生物学节律和其它非激素的刺激可在不同点上改变这种系统。

二、激素类型

人类的激素主要有三类：类固醇、多肽和胺类。它们的特点在贮存、释放、运输、分解和作用机理方面都有所不同。

类固醇环是这类激素的基本结构，其特异作用取决于侧链。类固醇激素在血液中与特殊的载体蛋白可逆地相结合。类固醇激素包括肾上腺糖皮质类固醇、盐皮质类固醇、性激素和维生素D。

多肽激素发挥其活性只需要少数的氨基酸，而分子大小

的变异则是由分子的无活性部分决定的，无活性的部分可保护它不被分解或增强其特异的结合。垂体、下丘脑和胃肠道激素是多肽激素的代表。

胺类激素包括神经递质激素（乙酰胆碱和儿茶酚胺）和甲状腺激素。

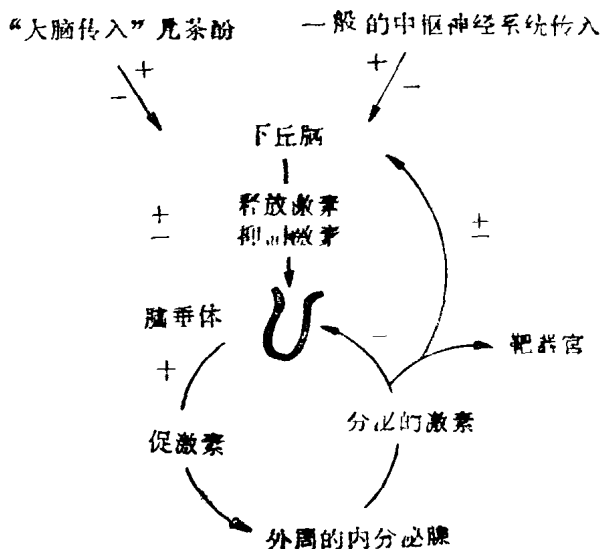


图 1—1 一般的反馈模式图

“激素原” (prohormone) 是一种低特异性活性物质，它可转变为活性较强的构形。这种转变可发生在从分泌细胞释放之前（如胰岛素原转变为胰岛素），也可在血液循环中（血管紧张素 I 转变成血管紧张素 II），或在细胞的作用水平上（睾丸酮转变为双氢睾丸酮，甲状腺素转变为三碘甲状腺原氨酸）。多肽激素在循环中可以不同分子大小的形式存

在。类固醇激素的活性可由于类固醇环上的侧链的改变而改变。

要时能望能用我实验

三、物理化学

物理化学虽然在我们的学院经验中远远落后于我们中的大多数，但在我们与病人的每天体会中，它都至关重要。主要有两个方面的考虑：体内和体外。

在体内，激素在靶腺组织内的定位是一种可逆的反应。这种反应可用数学上的结合常数(K)来表示。使人惊奇的是微量的激素竟有如此的选择性而又巨大的影响。这可用细胞膜或细胞内受体的亲和力来解释，亦即，结合激素的倾向性很大，而释放激素的倾向性很小。反之，载体蛋白（例如皮质激素运转蛋白transcortin）的结合亲和力比细胞受体小，所以在一定的部位它们就容易释放它们的运载物。这种概念在测量激素的血清水平时是关键性的概念，特别是总的甲状腺素水平在边界范围内很少说明问题，因为甲状腺素约99.9%被结合而从生理活性状态移除。而且，甲状腺素结合球蛋白的水平变化很大，且在人群中间未必能预示。这一点肯定具有每天的重要性。

在体外，基本概念是同样重要的。利用反应可逆性的优点，我们可以引入同位素标记的激素取代内源性激素的位置。接着分离结合的同位素和游离的同位素，这样可以确定一定比值，这就是饱和分析法（放射受体分析）的基础。因此，这表明结合蛋白对测定的物质有高度亲和力，而对功能上或结构上类似的物质的亲和力很小或没有。所以，符合这些标准的抗体就发展起来代替老的载体蛋白分析法。进而又期待着细胞受体分析法的应用，但是由于存在稳定性的问

题，目前还不能普遍地使用。

四、激素作用的细胞机理

在细胞水平上激素能选择性地增加某些酶的活性，因此，可以料想改变细胞的功能。

1. 环一磷酸腺苷(cAMP)：多数肽类激素通过腺苷酸环化酶系统影响细胞代谢。简单地说，循环中的激素与细胞膜表面的激素—特异受体迅速而可逆地结合。这种结合导致腺苷酸环化酶的激活；这一酶使三磷酸腺苷(ATP)转变为cAMP(3',5'-二磷酸腺苷)。磷酸二酯酶迅速使cAMP转变成无活性的5'-磷酸腺苷。在它失活之前，cAMP激活一种酶激酶系统，而这个系统可改变细胞的功能。当细胞外的激素浓度下降时，激素便从它的受体处解离出来。如上简述的，特异的激素作为“第一信使”(first messenger)，cAMP作为“第二信使”(Second messenger)，对于如胰岛素和生长激素这些激素也可能是类似的，虽然这两种激素并未证明有激活腺苷酸环化酶的作用，但它们可能通过迄今尚未鉴定出的“第二信使”来起作用。

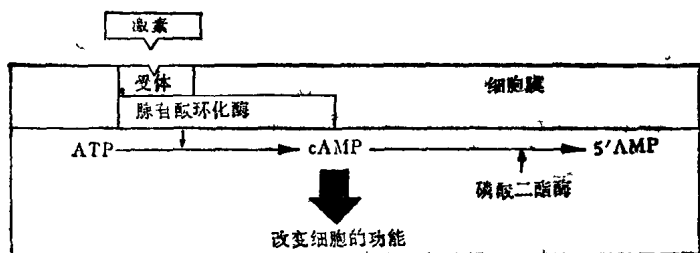


图 1—2 腺苷酸环化酶的作用

测定甲状腺激素对肾脏的作用而产生的 cAMP，可帮

勤我们搞清甲状旁腺功能亢进和假性甲状旁腺功能亢进的病理生理。

2. 类固醇激素的作用：对类固醇激素在细胞内的作用机理的解释提出了一个不同的概念。类固醇激素易进入细胞浆，它与特异的细胞浆受体结合，这一复合物被运输入细胞核。在这里激素与特异的核受体形成复合物，这一复合物可诱导信息核糖核酸(mRNA)的形成，mRNA进入细胞浆，促进特异的细胞蛋白质合成。

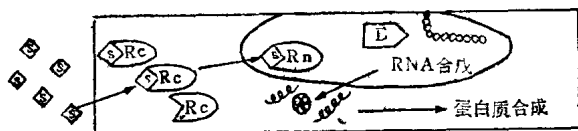


图 1—3 类固醇激素的作用

在乳腺癌组织中测定雌激素受体水平，显著地增加了我们对激素对这种肿瘤的影响的了解。这种测定既实用而又可通过许多咨询实验室提供。

五、分析技术

当寻求应用于临床情况的定量生化资料时，分析是达到目的方法，它本身并不是目的。所以，一个理想的分析法应准确（能测到真实情况，并和绝对值极为相近）和精确（在一狭窄范围内有可重复性）。偏离这一理想可以有足够的意义以排除在一种疾病中使用某一分析法，而在另外疾病中则无意义。例如，TSH测定在甲状腺功能亢进症中使用不够敏感，但对甲状腺功能减退症则是优良的。对后一情况不需要对此方法作昂贵的和费时的改变。理想的临床的化验室之存在是要提供可靠的、有用的资料，而不在其化学改进的精美。

一种分析法的另一些理想的特点是费用低，操作简单（能够为技术熟练程度不等的人所完成）和快速。很少能找到所有这些特点，但很快就要达到。少数几句话将足以简要地介绍现时常用的分析方法学。

1. 比色法：比尔氏(Beer)的观察，即颜色和色素物质的浓度成比例，仍然是最广泛应用于临床化学的原理。钙的测定仍然继续用这一原理，效果很好，虽然并不最适。反之，由于在可见光的光谱段，大量的服用药物以及自然出现的物质的干扰，比色法是不理想的。多年来的一大进展是把比色法推广至光谱的紫外线光谱段，主要是通过采用特异性高的酶试剂与背景颜色吸收物质的自动消除。因此，目前适合的常规测定葡萄糖是酶免疫分析法而不是使用比色终点的非特异的还原法。酶分析法的采用在测定终点方面依赖于Beer氏定律。

2. 萤光测定法：某些物质，特别是那些具有复杂的有机环状结构的物质，当浓缩和置于适当的化学环境中时即发萤光。基本原理是在某一波长（激发波长）吸收光能和发射某一专长的光谱（发射波长）。这种方法学不是广为熟悉，而不太复杂的装置，目前仍还在使用。它的优点是较比色法有较大的敏感性。对药理制剂如奎尼丁和心得安的理想分析法的不断进展，可能在这个领域内带来不断扩大的知识和装备。血和尿中皮质醇的萤光分析建立了肾上腺皮质疾病领域内经典工作的基础。肾上腺素和儿茶酚胺的分析用这种方法仍然是很好的。有关这方面的重要文献是Elevitch的专著。

3. 免疫分析法：没有免疫分析法的发展，在内分泌生理学知识内就不能有如此迅速的进展。特别选用免疫分析这

个术语是为了避免和“放射免疫分析”的概念等同。所以如此强调是为了指出这一分析的特异性是使用抗体作为试剂。这是浆细胞有无数能力的显著的证据。同样，虽然敏感性很大程度上依赖抗体和它对很小浓度的受测定物质的亲和力，而测定很小的浓度的能力在更大程度上是依赖于所选择的终点。这一问题有很多变异。同位素有增强免疫分析的固有的特性，目前被称为“放射免疫分析”（RIA）。酶终点逐渐变得更有成效，其优点是把免疫分析应用于标准酶仪器，在某些情况且费用较低。另一方面，同位素终点的固有稳定性和可预测性以及没有任何化学效应或外来的干扰均保证放射免疫分析持续的应用。

在不同的分析法中应该不断地评价其主要的变异，这些有：

①作为激素水平所报告的数值只有在确定了在操作中作为试剂使用的抗体的特异性时才有意义。例如能够用抗体去鉴别皮质醇、11-脱氧皮质醇和皮质酮吗？如果不能的话，答案并不比用竞争蛋白结合法所获得的结果好，与其说它是反映真正的皮质醇，不如说是反映血中总的皮质类固醇。抗体不需要完全没有和生理上不太可能遇到的类固醇起交叉反应。不过，用一种非特异性的抗体显然不能鉴别不同的肾上腺增生症。

②在反应中抗体结合的激素和游离激素的分离，其本身是一种完整的训练。在各个分析系统中，不同的方法可出现较好或较差的效果。一般而言，使用一第二抗体虽然常常要花费更长的时间，但可以对标记的激素和游离激素作“最纯净”的分离。此外不断地使用固相结合试剂由于技术

的改进被证明是正确的。这可使在对临床有用的基本机构中可以加快地完成分析。

③三种形式的抗原和抗体竞争结合。它们必须具有相似的结合亲和力。这些是：(a) 我们想要测定的病人血清或血浆中的真正的物质，(b) “纯”标准物，我们分析来制成曲线；(c) 放射性同位素标记的示踪物质，它在结构上和化学上常常是不同的，如果同位素标记对固有的分子是外来的话。例如碘化的类固醇的分析就是这种情况。

上述几点的必然结果是，所有的试剂盒都制造得不一樣。实验室与实验室之间的资料以及与参考文献的可比较性常常是完全不一样的。所以必须建立包括自己的抗体和放射标记物的总的分析系统。评价这些激素的测定意义（特异性和敏感性）常常需要依赖于实验室工作者和医生的密切协作和确凿的资料的评价（例如低 T_4 而有高TSH）。

在考虑是否掺入一种新的程序中，每个医院化验室应该评价两个基本点：

①分析对病人护理有何价值？特别在作出决定的有关时间的方面。

②分析能够准确地完成以提供可靠的情报而不是错误的情报吗？

一个化验室能够而且应该作某一需要作的分析，但它不作，和不应该作而且不能作，但作了，它们是同样应该受到批评。

4. 受体分析法：某一激素的靶器官含有受体部位，或是细胞膜上或是细胞浆中。受体的特点是对被测定的激素有非常高的亲和力和明显的特异性。目前非常广泛有效的临床

应用是在乳腺癌雌激素受体的测定上。在使用这些受体蛋白作为激素分析的试剂系统方面已作了很多努力。很明显，使用牛的黄体的稳定化的膜受体来分析人绒毛膜促性腺激素已获得成功。这个原理普遍地应用于临床化验在目前还不合适，因为受体本身不稳定，它非常容易受到变性的影响。

5. 酶免疫分析法：使用一种酶来代替同位素终点，该酶在一分析系统中或者被抗原-抗体结合的动力学激活或者被灭活。有两种不同的方法学即酶放大免疫分析技术（EMIT）和酶联免疫吸附分析（ELISA）。每个系统均采用饱和分析原理。并采用酶活性作为试剂抗体或抗原与受测抗体或抗原结合的指标。EMIT系统有很大意义，因为它不需要对结合和游离的进行分离。全部的分析在一个试管里进行。ELISA需要分离，但不需要放射同位素计数的设备。商品出售的EMIT系统的试剂在美国已广泛的供应。这对临床化验测定血清中的抗癫痫药物和尿中的吗啡制剂特别方便。我们期望着这两个系统在许多新的分析中更加广泛地使用。

（孙希诒 译）

文 献

反馈系统

Williams RH(ed); Textbook of Endocrinology.
W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1974,
pp. 2—9

环形腺苷酸

Little GW, Hardman JG; Cyclic adenosine
monophosphate [as a mediator of hormone action

N Engl J Med 285:560, 1971.

类固醇激素的作用

O' Malley BW, Mechanisms of action of steroid hormones N Engl J Med 284:370, 1971.

萤光测定法

Elevitch FR, Fluorometric Technique in Clinical Chemistry. Little Brown and Company, Boston, 1973.

免疫分析

ELISA: A replacement for radioimmunoassays? Lancet II:406, 1976.

Elkins R: ELISA: A replacement for radio-immunoassays? Lancet II:569, 1976.

第二章 下丘脑和垂体前叶

摘 要

下丘脑 下丘脑作为“主要的腺体”已经取代了垂体。下丘脑功能的所有试验都是通过垂体和/或外周腺体的关系而推导出来的。

垂 体 没有单一的垂体功能试验。必须对专一激素的整体作专门的试验。

生长激素 L-多巴试验是生长激素的简单而敏感的筛选试验。精氨酸本身是评价生长激素的极好的刺激物。生长

激素缺乏是生长发育障碍的少见原因。

催乳素 催乳素对于了解不明原因的乳溢和经闭是很重要的。在垂体瘤中，催乳素的增高是常见的。

下 丘 脑

下丘脑的激素现在被认为对于垂体内的各种激素的释放和/或释放的抑制有极重要的影响。这些小的多肽激素的特征是发生作用快和半衰期短。通过对其中某些激素的鉴别，鉴定和合成，阐明其作用已成为可能。促甲状腺激素释放激素（TRH），促性腺激素释放激素（GnRH），生长激素释放抑制激素（生长抑素，Somatostatin）都已能得到合成的形式。促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）和催乳素抑制激素（PIH）都已分离出来，其它激素可能都确实是存在的。这些激素由门脉系统运输到垂体，它们存在的时间如此短，量如此小，以致对这些物质的测量仍仅是一个研究工具。它们在动态诊断研究中的使用和在治疗上应用的可能性，正在迅速地扩大我们对内分泌系统疾病的理解。

TRH，GnRH和生长抑素在实际诊断试验方面和在为了治疗的目的而改变失调的生理都已广泛地应用于人类。TRH现已供应于临床使用；其它的激素在美国除了研究机构外还不能供应给医生。在没有这些激素的情况下，多数情况也可得到满意的解决，但是对特殊的病例，它们的用处是非常有价值的。下面的概述是使读者熟悉这些物质的性质，以便在能得到这些物质的时候，可以考虑应用于适当的病例。关于每种物质更详细的知识见文献中所列文章。

促甲状腺激素释放激素 (TRH)

第一个被分离和合成的释放激素，TRH，是最小的一个，仅由3个氨基酸组成。它能有效地用于口服，皮下注射和静脉注射；正常人静脉注射500 mcg将产生2倍基础水平的TSH，约在30分钟时出现峰值。原发性甲状腺功能减退的病人以较高的TSH基线水平开始，并表现更大的反应。垂体TSH不足的病人没有反应。“下丘脑性甲状腺功能低下”的病人出现正常的上升水平，而峰值则延迟到注射后45—60分钟出现。甲状腺激素水平过高的病人，由于 T_4 对于促甲状腺细胞的直接抑制作用，对于TRH没有反应。TRH除了释放TSH外，也直接释放催乳素。TRH在确定有低 T_4 水平而TSH又在阈值或TSH水平低的病人的病因，以及对早期甲状腺机能亢进的发现都是有帮助的。

促性腺激素释放激素 (GnRH, LRH)

现已明确确定，此十肽既释放LH也释放FSH。有人曾经假设对FSH的释放有另一因子，但是现在它的存在还没有清楚的证据。GnRH对LH的作用比对FSH更明显。静脉内使用可引起促性腺激素可测出的升高，这一点可被用来为垂体促性腺激素的储备力提供资料。也许更重要的是使用GnRH所致的促性腺激素峰值可引起排卵，而使得GnRH对选择性的月经过少和不孕症病例成为一个有价值的治疗剂。

生长抑素

生长抑素是下丘脑激素中唯一的除了抑制正常人和肢端肥大症病人的生长激素释放外还有垂体外作用的一种激素。它对生长激素的抑制作用使得它在治疗肢端肥大症方面成为一种潜在的有价值的工具。在垂体内生长抑素抑制TRH引

起的TSH释放，但不影响 TRH引起的催乳素释放。可能最引入注意的是生长抑素在抑制正常人和糖尿病人胰腺释放胰岛素和胰高血糖素中的作用。在生长激素不足的病人和正常人中，明确的低血糖作用已得到证明，而“脆弱的”糖尿病病人一定能从长效的生长抑素类似物中得到很大益处。

下丘脑激素的结构

TRH

Pyro—组—谷—脯—酰胺

GnRH

Pyro—谷—组—色—丝—酪—甘—亮—精—脯—甘—酰胺

生长抑素

$$\begin{array}{ccccccccccccccc}
 \text{H} & - & \text{丙} & - & \text{甘} & - & \text{半胱} & - & \text{赖} & - & \text{天冬} & - & \text{苯丙} & - & \text{苯丙} & - & \text{色} & & \\
 & & & & & & | & & & & & & & & & & & & \text{赖} \\
 & & & & & & \text{HO} & - & \text{半胱} & - & \text{丝} & - & \text{苏} & - & \text{苯} & - & \text{丙} & - & \text{苏}
 \end{array}$$

垂 体 前 叶

对“垂体的功能”没有一个简单的试验。每一种重要的垂体前叶激素都受特异的下丘脑抑制或/和释放激素的影响，受生物节律(昼夜变化，周期波动)和靶器官激素的正、负反馈的影响。肿瘤或血管引起的垂体激素产生的缺陷常常导致个别促激素的进行性减少，而不会是全或无现象。这种降低常常是依其生理学重要性减少的顺序而进行性地丧失激素功能的。因此，生长激素可能首先受到损害，随后是促性腺激

素，促甲状腺激素，最后是ACTH。尽管通常是这样，但并非一定如此，应该测定每种垂体激素的功能，以确定其是否够量。除LH外，垂体激素的选择性缺乏都已有报导，虽然不常见，但对检查的每个特殊病例都必须加以考虑。因此，我们必须对每个个别病人所需要检查的特异的垂体激素进行检查，而不是单检查垂体的功能本身。这些试验在各特异的靶器官章节将要进一步讨论。

已经证明垂体瘤扩展到蝶鞍以上的病人脑脊液中垂体前叶激素升高，在有效治疗后下降。受影响的特异激素与肿瘤产生的激素明显地存在或缺如并不完全相关。

表一 改变垂体激素分泌的药剂

	抑 制	刺 激
生长激素	葡萄糖	精氨酸 胰岛素 L-多巴 胰高血糖素
催乳素	L-多巴	TRH 酚噻嗪 胰岛素
ACTH	地塞米松	胰岛素 甲吡酮
FSH, LH	孕酮 雌激素	GnRH clomiphene
TSH	T ₃ , T ₄	TRH

垂体前叶的糖蛋白激素（TSH, FSH, LH）都是由相