



主编
陈家伦

副主编
宁光 潘长玉 孟迅吾 陈名道

临床内分泌学

CLINICAL
ENDOCRINOLOGY



上海科学技术出版社
Shanghai Scientific and Technical Publishers

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

临床内分泌学

CLINICAL
ENDOCRINOLOGY

主 编

陈家伦

副主编

宁 光 潘长玉 孟迅吾 陈名道

学术秘书

李小英 周丽斌



上海科学技术出版社

Shanghai Scientific and Technical Publishers

图书在版编目(C I P)数据

临床内分泌学 / 陈家伦主编. -- 上海: 上海科学技术出版社, 2011.8

ISBN 978-7-5323-9993-2

I. ①临… II. ①陈… III. ①内分泌学 IV. ①R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 181102 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

上海书刊印刷有限公司印刷

开本 889×1194 1/16 印张: 102 插页: 4

字数: 4100 千字

2011 年 8 月第 1 版 2012 年 6 月第 3 次印刷

ISBN 978-7-5323-9993-2/R·2719

定价: 350.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

目 录

第一篇 内分泌学概论..... 1	第二篇 下丘脑垂体..... 120
第一章 内分泌学的发展概况..... 1	第一章 下丘脑、垂体形态学及发育 120
第二章 内分泌学概述..... 8	第二章 下丘脑与腺垂体的内分泌功能及 调控..... 124
第三章 循证医学、转化医学与内分泌代谢 疾病 16	第一节 下丘脑对腺垂体激素释放的 调节..... 124
第一节 循证医学与内分泌代谢疾病 16	第二节 腺垂体激素..... 132
第二节 转化医学与内分泌代谢疾病 21	第三章 生长激素、催乳素分泌功能检查 137
第四章 编码多肽类激素基因的表达调控 25	第四章 垂体、下丘脑和松果体影像学检查 140
第一节 基因表达调控的基本概念 25	第一节 垂体和下丘脑影像学检查..... 140
第二节 基因调控的环节及其分子机制 27	第二节 松果体影像学检查..... 146
第五章 肽类激素的合成和分泌 35	第五章 下丘脑内分泌综合征..... 149
第六章 作用于膜受体激素的作用机制 44	第六章 垂体瘤概述..... 155
第一节 膜受体的分类、结构和功能..... 44	第一节 垂体瘤分类及临床表现..... 156
第二节 作用于膜受体激素的作用机制 46	第二节 鞍区肿块..... 159
第七章 核受体介导配体的作用机制 61	第三节 垂体瘤发病机制..... 160
第一节 核受体的分类、结构与功能..... 61	第四节 垂体瘤的治疗概述..... 164
第二节 核受体的作用机制 64	第七章 生长激素瘤..... 166
第三节 核受体的病理学 70	第八章 催乳素瘤及高催乳素血症..... 176
第八章 基因组学研究对医学发展的影响 71	第九章 促肾上腺皮质激素腺瘤..... 185
第九章 神经内分泌与免疫系统的相互作用 78	第十章 促甲状腺激素腺瘤和促性腺激素 腺瘤..... 190
第一节 神经内分泌与免疫系统相互作用的 物质基础 78	第一节 促甲状腺激素腺瘤..... 190
第二节 神经内分泌系统对免疫系统的作用 79	第二节 促性腺激素细胞腺瘤..... 193
第三节 免疫系统对神经内分泌系统的作用 83	第十一章 腺垂体功能减退..... 195
第四节 神经-内分泌-免疫调节网络 84	第十二章 正常的生长及评估..... 200
第十章 内分泌疾病的免疫发病机制 86	第十三章 生长的内分泌调节..... 205
第十一章 食欲和能量代谢的神经内分泌 调节 91	第十四章 原发性生长延缓..... 210
第十二章 内分泌肿瘤..... 105	第十五章 GH-IGF-1轴异常所致身材 矮小症..... 216
第十三章 分子生物学技术在内分泌领域中的 应用..... 112	第十六章 身材高大..... 228
	第十七章 垂体-下丘脑肿瘤的神经外科 处理..... 231
	第一节 垂体腺瘤..... 231

第二节 非垂体腺瘤的鞍区常见肿瘤·····	234	第七章 放射性核素的甲状腺功能 and 显像检查·····	317
第三节 鞍区应用解剖及垂体腺瘤的手术治疗·····	234	第八章 甲状腺影像学检查·····	323
第十八章 垂体和下丘脑肿瘤的放射治疗·····	236	第一节 甲状腺超声检查·····	323
第十九章 加压素、催产素的生化生理·····	240	第二节 甲状腺的 CT、MRI 检查·····	326
第一节 抗利尿激素和渴感·····	240	第九章 自身免疫性甲状腺病的发病机制·····	332
第二节 催产素·····	244	第十章 甲状腺功能亢进症·····	337
第二十章 神经垂体抗利尿激素分泌功能的检查·····	245	第十一章 甲状腺相关眼病·····	362
第二十一章 尿崩症·····	247	第十二章 妊娠合并甲状腺功能亢进症及减退症·····	375
第二十二章 抗利尿激素不适当分泌综合征·····	254	第一节 妊娠期甲状腺功能亢进症·····	375
第二十三章 低渗综合征和高渗综合征·····	256	第二节 妊娠期甲状腺功能减退症·····	377
第二十四章 松果体生理及临床·····	262	第十三章 甲状腺功能减退症及甲减危象·····	380
第一节 松果体生理生化·····	262	第一节 甲状腺功能减退症·····	380
第二节 松果体临床·····	267	第二节 甲状腺功能减退危象·····	386
第三篇 甲状腺 ·····	277	第十四章 桥本甲状腺炎·····	388
第一章 甲状腺的解剖学、组织学和胚胎学·····	277	第十五章 甲状腺炎·····	392
第一节 甲状腺解剖学·····	277	第一节 急性化脓性甲状腺炎·····	392
第二节 甲状腺的组织学·····	278	第二节 亚急性甲状腺炎·····	393
第三节 甲状腺的胚胎学·····	279	第三节 慢性纤维性甲状腺炎·····	395
第二章 甲状腺激素的生物化学·····	280	第十六章 单纯性甲状腺肿·····	397
第一节 甲状腺激素的化学·····	280	第十七章 碘缺乏病·····	402
第二节 甲状腺激素的生物合成·····	281	第一节 概论·····	402
第三节 甲状腺激素的转运·····	287	第二节 病因学·····	405
第四节 甲状腺激素的代谢·····	289	第三节 发病机制与病理·····	408
第三章 甲状腺激素的生理·····	296	第四节 临床表现与实验室检查·····	412
第一节 甲状腺激素的生理作用·····	296	第五节 诊断与鉴别诊断·····	417
第二节 甲状腺功能的调节·····	298	第六节 防治与监测·····	419
第四章 甲状腺激素的作用机制·····	302	第十八章 碘过量对甲状腺功能与疾病的影响·····	427
第五章 垂体-甲状腺轴功能检查·····	305	第十九章 甲状腺肿瘤·····	432
第一节 血清甲状腺激素及含碘化合物测定·····	305	第一节 甲状腺肿瘤常用诊断方法·····	433
第二节 体液中甲状腺激素及其代谢物测定·····	308	第二节 甲状腺良性肿瘤·····	434
第三节 评价甲状腺激素在机体组织中的作用·····	308	第三节 甲状腺癌·····	436
第四节 下丘脑-垂体-甲状腺轴评价·····	309	第二十章 甲状腺结节的诊断与处理·····	443
第五节 甲状腺功能的体内试验·····	312	第二十一章 非甲状腺性病态综合征·····	447
第六节 尿碘测定·····	313	第二十二章 与基因突变有关的甲状腺疾病·····	452
第六章 甲状腺自身抗体的检测及其临床意义·····	314	第一节 基因突变所致甲状腺发育不全·····	452
		第二节 基因突变所致甲状腺激素合成障碍·····	454
		第三节 TSH 受体基因突变所致甲状腺	

疾病·····	456	第二节	Liddle 综合征·····	566
第四节 遗传性下丘脑-垂体功能异常所致		第三节	糖皮质激素可治性醛固酮增多症·····	570
甲状腺疾病·····	457	第四节	表象性盐皮质激素过多综合征·····	573
第五节 甲状腺激素运载蛋白基因突变·····	458	第十三章	肾素-血管紧张素系统生化、生理、病理生理及临床意义·····	576
第六节 甲状腺激素抵抗综合征·····	459	第十四章	先天性肾上腺皮质增生症·····	584
第二十三章 放射性 ¹³¹ I 治疗甲状腺疾病·····	462	第十五章	肾上腺意外瘤·····	597
第一节 ¹³¹ I 治疗甲状腺功能亢进症·····	462	第十六章	糖皮质激素抵抗综合征及盐皮质激素抵抗综合征·····	601
第二节 ¹³¹ I 治疗甲亢并发症·····	464	第一节	糖皮质激素抵抗综合征·····	602
第三节 ¹³¹ I 治疗甲亢后的并发症问题·····	466	第二节	盐皮质激素抵抗综合征·····	604
第四节 ¹³¹ I 治疗结节性甲状腺肿·····	467	第十七章	单一性醛固酮减少症·····	607
第五节 与时俱进,重新认识 ¹³¹ I 治疗良性甲状腺病的适应证·····	468	第十八章	肾上腺疾病的外科治疗·····	612
第六节 ¹³¹ I 治疗分化型甲状腺癌·····	469	第一节	肾上腺疾病的外科处理·····	612
第二十四章 甲状腺外科处理·····	471	第二节	肾上腺疾病经腹腔镜治疗·····	615
第四篇 肾上腺 ·····	479	第十九章	糖皮质激素的临床应用·····	619
第一章 肾上腺的历史、胚胎、解剖和组织学·····	479	第二十章	肾上腺髓质激素的生化生理·····	630
第二章 肾上腺皮质类固醇激素的生物化学·····	482	第二十一章	肾上腺髓质功能检查·····	633
第三章 肾上腺皮质激素的作用机制·····	495	第二十二章	嗜铬细胞瘤·····	637
第四章 肾上腺皮质激素的生理作用·····	500	第二十三章	神经母细胞瘤及相关肿瘤·····	644
第一节 糖皮质激素的生理作用及分泌调节·····	500	第二十四章	体位性低血压·····	646
第二节 醛固酮的生理作用及分泌调节·····	504	第五篇 性分化及发育 ·····	650	
第五章 肾上腺皮质功能测定·····	508	第一章 性别决定及正常性分化·····	650	
第六章 肾上腺影像学检查·····	516	第一节 染色体性别的决定和分化·····	650	
第七章 肾上腺超声与核素检查·····	522	第二节 性腺性别决定和分化·····	652	
第一节 肾上腺疾病的超声诊断·····	522	第三节 表型性别的决定和分化·····	655	
第二节 放射性核素肾上腺显像·····	527	第二章 青春期发育·····	658	
第八章 库欣综合征·····	533	第一节 青春期启动·····	658	
第九章 特殊类型库欣综合征·····	542	第二节 青春期发育的体征变化·····	659	
第一节 异位 ACTH 综合征·····	542	第三节 生殖功能的发育和获得·····	661	
第二节 原发性色素沉着结节性肾上腺皮质病·····	544	第四节 青春期身高的增长·····	662	
第三节 Carney 综合征·····	545	第三章 性早熟·····	664	
第四节 受体异常表达相关的 ACTH 非依赖性大结节样肾上腺增生·····	546	第一节 促性腺激素释放激素依赖性性早熟·····	665	
第十章 肾上腺皮质功能减退症·····	548	第二节 不完全性中枢性性早熟·····	670	
第十一章 原发性醛固酮增多症·····	555	第三节 非促性腺激素释放激素依赖性性早熟·····	670	
第十二章 若干高血压、低血钾综合征·····	564	第四章 青春期发育延迟和性幼稚·····	673	
第一节 肾素分泌瘤·····	564	第五章 性分化异常疾病·····	685	
		第一节 概述及分类·····	685	

第二节 染色体性别异常疾病·····	685	第十章 内分泌与前列腺癌及良性前列腺增生症·····	772
第三节 性腺性别分化异常疾病·····	689	第一节 前列腺发生及生长的调控·····	772
第四节 表型性别分化异常疾病·····	690	第二节 内分泌与前列腺癌·····	774
第五节 两性畸形的鉴别诊断、处理及咨询·····	698	第三节 内分泌与良性前列腺增生症·····	776
第六篇 男性内分泌学 ·····	702	第十一章 雄激素和促性腺激素的临床药理学 ·····	778
第一章 睾丸的形态结构和生精功能·····	702	第一节 雄激素·····	778
第一节 睾丸的形态结构·····	702	第二节 同化激素·····	780
第二节 精子发生·····	706	第三节 抗雄激素·····	781
第三节 精子发生的调节·····	708	第四节 促性腺激素·····	782
第二章 雄激素的生化、生理及男性体内的雌激素·····	711	第五节 促性腺激素释放激素及其类似物·····	784
第一节 雄激素的生物合成和分泌·····	711	第十二章 男性乳腺发育症 ·····	788
第二节 睾酮的运输和代谢·····	714	第七篇 女性内分泌学 ·····	793
第三节 雄激素的作用和作用机制·····	715	第一章 卵巢的生命史：发生-发育-成熟-萎缩·····	793
第四节 男性体内的雌激素·····	716	第一节 卵巢的发生·····	793
第三章 男性性腺功能减退症·····	719	第二节 卵巢的发育与成熟·····	794
第一节 概述、分类·····	719	第三节 育龄期卵巢的生理·····	797
第二节 原发性性腺功能减退症·····	720	第二章 卵巢激素的合成、代谢与生理功能·····	798
第三节 继发性性腺功能减退症·····	723	第三章 月经周期及排卵的调控·····	803
第四节 混合性性腺功能减退症·····	728	第一节 卵巢·····	803
第四章 勃起功能障碍·····	730	第二节 腺垂体对卵巢周期的调控·····	807
第五章 隐睾症、小阴茎、尿道下裂·····	738	第三节 下丘脑的神经内分泌调控·····	809
第一节 隐睾症·····	738	第四节 月经周期·····	811
第二节 小阴茎·····	741	第五节 卵巢功能的检查方法·····	813
第三节 尿道下裂·····	742	第六节 卵巢局部肽类物质的调控·····	814
第六章 伴内分泌表现的睾丸肿瘤·····	745	第四章 生殖激素检测的评估·····	818
第七章 男性不育症·····	749	第五章 闭经·····	825
第一节 男性不育症概论·····	749	第六章 功能失调性子宫出血·····	831
第二节 男性不育症的诊断·····	751	第一节 子宫出血的机制·····	831
第三节 内分泌性男性不育症·····	755	第二节 无排卵性功能失调性子宫出血·····	832
第四节 性功能障碍性不育症·····	757	第三节 排卵性功能失调性子宫出血·····	834
第五节 精索静脉曲张性不育症·····	758	第七章 子宫内膜增生症·····	836
第六节 免疫性不育症·····	759	第八章 多囊卵巢综合征·····	842
第七节 男性生殖系统感染性不育症·····	759	第九章 多毛症·····	848
第八节 其他原因所致的男性不育症·····	761	第十章 具内分泌功能的卵巢肿瘤·····	854
第九节 男性不育症的治疗·····	762	第一节 分泌类固醇激素的卵巢肿瘤·····	855
第八章 男性避孕与内分泌·····	764	第二节 具有内分泌功能的卵巢生殖细胞肿瘤·····	859
第一节 男性激素避孕有关基础知识·····	764	第三节 性母细胞瘤·····	861
第二节 男性激素类避孕药研究进展·····	765		
第九章 男性更年期综合征·····	767		

第四节 其他伴内分泌功能的卵巢肿瘤·····	861	第三节 胰岛 B 细胞功能评估·····	928
第五节 伴有内分泌功能的卵巢瘤样 病变·····	862	第七章 糖尿病流行病学·····	933
第十一章 女性不孕症的评估和处理·····	863	第一节 概述·····	933
第十二章 女性避孕及内分泌·····	869	第二节 2 型糖尿病的流行病学·····	934
第一节 常用女性避孕方法·····	869	第三节 1 型糖尿病的流行病学·····	939
第二节 类固醇激素避孕药的临床应用·····	869	第四节 结束语·····	942
第三节 女性内分泌疾病患者避孕方法的 选择·····	873	第八章 糖尿病的诊断与分型·····	943
第十三章 妊娠内分泌学·····	874	第一节 糖尿病定义及描述·····	943
第一节 受孕、种植及早期胚胎发育·····	875	第二节 诊断与分型的理论基础·····	944
第二节 胎盘内分泌·····	876	第三节 糖尿病的诊断·····	944
第十四章 乳腺疾病的内分泌学·····	883	第四节 糖尿病的分型·····	949
第一节 乳腺发育与内分泌的关系·····	883	第五节 目前诊断与分型标准的评价·····	955
第二节 内分泌与乳腺肿瘤的关系·····	885	第九章 青少年的成人型糖尿病·····	957
第三节 性激素受体及其作用机制·····	885	第十章 成人隐匿性自身免疫糖尿病·····	961
第四节 乳腺癌的内分泌治疗·····	889	第十一章 线粒体糖尿病·····	966
第八篇 内分泌腺及糖尿病·····	894	第一节 线粒体结构及其功能特点·····	967
第一章 胰腺内分泌组织形态及发育·····	894	第二节 线粒体基因及其基因突变·····	967
第一节 胰腺内分泌组织的发育·····	894	第三节 线粒体基因突变糖尿病·····	967
第二节 胰腺内分泌组织形态学·····	895	第十二章 内分泌疾病和药物性继发性高血糖 及糖尿病·····	970
第三节 胰岛结构与功能的关系及其 意义·····	896	第一节 内分泌疾病伴高血糖及糖尿病·····	970
第二章 胰岛素生物合成、分泌及代谢·····	897	第二节 药物性高血糖及糖尿病·····	974
第一节 胰岛素的生物合成·····	897	第十三章 胰岛素抵抗及其疾病·····	977
第二节 胰岛素分泌·····	900	第十四章 1 型糖尿病病因、发病机制、自然 病程·····	981
第三节 胰岛素、C 肽及胰岛素原的代谢·····	903	第十五章 暴发性 1 型糖尿病·····	985
第三章 胰岛素的生物学效应及其作用的分子 机制·····	904	第十六章 2 型糖尿病的病因与发病机制·····	989
第一节 胰岛素的生物学效应·····	904	第十七章 遗传因素在 2 型糖尿病中的 作用·····	1001
第二节 胰岛素作用的分子机制·····	907	第十八章 儿童 2 型糖尿病·····	1007
第四章 胰岛其他激素的生化、生理·····	912	第十九章 婴儿高血糖与新生儿糖尿病·····	1011
第一节 胰升糖素·····	912	第二十章 葡萄糖调节受损·····	1014
第二节 胰岛淀粉样多肽·····	916	第一节 概述、定义及诊断·····	1014
第三节 生长抑素·····	918	第二节 流行病学·····	1016
第四节 胰多肽·····	919	第三节 发病机制和病理生理·····	1018
第五章 下丘脑、神经肽和糖尿病·····	920	第四节 危害性·····	1020
第六章 胰岛素敏感性和胰岛 B 细胞功能 评估·····	924	第五节 干预措施与疗效·····	1021
第一节 概述·····	924	第二十一章 代谢综合征·····	1024
第二节 胰岛素敏感性评估·····	925	第一节 代谢综合征的定义及其患病率·····	1024
		第二节 代谢综合征临床和生化特征·····	1027
		第三节 胰岛素抵抗及其相关异常的 治疗·····	1033

第二十二章 1型糖尿病的治疗	1036	第二节 糖尿病的皮肤损害	1181
第二十三章 2型糖尿病治疗概述	1045	第三节 感染	1185
第二十四章 胰岛素	1059	第三十五章 糖尿病与妊娠	1188
第一节 胰岛素制剂、用法及并发症	1059	第一节 糖尿病患者妊娠	1188
第二节 胰岛素强化治疗	1066	第二节 妊娠糖尿病	1191
第二十五章 口服降糖药及胰升糖素样肽/ 类似物	1069	第三十六章 低血糖症	1193
第一节 磺酰脲类	1069	第一节 概论	1193
第二节 二甲双胍	1073	第二节 婴儿和儿童低血糖症	1197
第三节 α -糖苷酶抑制剂	1075	第三十七章 胰岛素瘤	1203
第四节 噻唑烷二酮类	1080	第三十八章 糖尿病的药物经济学研究	1205
第五节 格列奈类促胰岛素分泌剂	1084	第九篇 脂肪生物学与脂肪代谢异常疾病	1214
第六节 胰升糖素样肽 1 及其类似物、模拟剂 与 DPP-4 抑制剂	1090	第一章 脂肪生物学	1214
第二十六章 糖尿病的胰岛移植治疗	1094	第二章 脂肪组织的基因表达谱	1225
第一节 胰岛移植的实验研究	1094	第三章 肥胖症的流行病学、病因及发病 机制	1230
第二节 胰岛移植的临床实践	1097	第一节 肥胖症的流行病学	1230
第三节 胰岛移植的现状和展望	1100	第二节 肥胖症的病因及发病机制	1232
第二十七章 干细胞治疗糖尿病的研究现状与 应用前景	1103	第四章 肥胖的并发症及单纯性肥胖的 治疗	1240
第二十八章 糖尿病急性并发症	1107	第一节 肥胖的并发症	1240
第一节 糖尿病酮症酸中毒	1107	第二节 单纯性肥胖的治疗	1243
第二节 非酮症高渗综合征	1111	第五章 神经性厌食症与神经性贪食症	1246
第三节 乳酸性酸中毒	1113	第六章 非酒精性脂肪性肝病	1250
第二十九章 糖尿病慢性并发症的分子 机制	1115	第七章 脂质和脂蛋白代谢基础	1255
第一节 多元醇途径	1115	第八章 脂蛋白代谢紊乱	1264
第二节 蛋白质的非酶糖基化	1116	第九章 血脂异常与冠心病	1272
第三节 PKC 途径激活	1119	第十章 血脂异常的治疗	1275
第四节 己糖胺通路	1120	第十一章 内分泌疾病中血脂异常及其 防治	1283
第五节 氧化应激	1121	第一节 糖尿病血脂异常及其防治	1283
第三十章 糖尿病心、脑、外周血管病变	1125	第二节 甲状腺功能低下与血脂异常	1285
第一节 糖尿病与心血管疾病	1125	第十篇 甲状旁腺、调钙激素	1287
第二节 糖尿病脑血管病	1130	第一章 甲状旁腺形态学及发育	1287
第三节 糖尿病合并高血压	1133	第二章 甲状旁腺素与甲状旁腺素相关 蛋白	1290
第四节 糖尿病足病变	1139	第一节 甲状旁腺素	1290
第三十一章 糖尿病肾病	1145	第二节 甲状旁腺素相关蛋白	1296
第三十二章 糖尿病视网膜病变及眼部 并发症	1162	第三章 维生素 D 的生理生化	1304
第三十三章 糖尿病神经病变	1169	第一节 维生素 D 的代谢及调节	1304
第三十四章 糖尿病其他并发症	1177	第二节 维生素 D 的生理作用	1307
第一节 糖尿病胃肠道并发症	1177		

内分泌学概论

第一章 内分泌学的发展概况

陈家伦 许曼音

一、经验医学时代中医对有关内分泌病症的记载

人们对内分泌病的认识始于对疾病临床表现的观察。公元前1122~公元前770年殷墟甲骨文字中,记载了16种疾病,其中即有“尿病”。中国医学典籍中所述的消渴症与糖尿病类同。在《黄帝内经》(约成书于公元前500~公元前400年)奇病论中关于“消渴”有如下记载:“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”隋代甄立言所著《古今录验方》(约撰于公元600年)述及“渴而饮水多,小便数,无脂似麸片甜者,皆消渴病也。”唐初《外台秘要》一书作者王焘(公元670~755年)曾对其父亲的尿闻之有水果气,尝之有甜味,而诊为消渴。中国历代医学对“消渴症”的病因、症状、并发症、治疗方剂、饮食疗法、运动疗法皆有详尽的论述。其他国家、地区古代医书中也有类似的记载,但少有如中国医籍之详细、系统而深刻者。

中国古代将甲状腺肿称作“癭”,早在公元前3世纪《庄子》一书中已有记载。隋·巢元方《诸病源候论》对癭的病因、分类、治疗作了叙述,其中有“诸山水黑土中,出泉流者,不可久居,常食令人作癭病,动气增患”。“有三种癭:有血癭,可破之;有息肉癭,可割之;有气癭,可具针之。”

晋·葛洪(公元278~339年)所著《肘后方》已有用海藻疗癭方的记载。12世纪时张从正在《儒门事亲》一书中也提出将海藻浸入饮水缸中可以预防癭的发生。西方以海藻及海绵灰治疗甲状腺肿始自Roger(公元1170年)。

在性腺疾病方面,《内经》中提到阉割后第二性征丧失。班固《汉书·五行志》有记载生殖器不正常、两性畸形、性功能减退、性不发育等病况。

二、现代内分泌学的开端

随着解剖生理学、化学的发展,进入现代临床和实验内分泌学的时期。19世纪法国生理学家Claude Bernard于1855年证实葡萄糖在肝中以糖原的形式储存。他指出肝脏有两种分泌功能:一为外分泌,即胆汁排出;二为内分泌,即葡萄糖分泌入血,保持血糖稳定。首次提出“内环境”稳定的概念,并首次证明中枢神经系统与糖代谢的关系,于兔用钝针刺其延髓可引

起一过性高血糖及尿糖。

1889年Josef von Mering和Oscar Minkowski将狗的胰腺全切除后动物出现多饮、多尿、多食、消瘦,并证实有高血糖及尿糖,证明胰腺与糖尿病的关系,并提出了胰腺可产生控制糖代谢的物质这一概念。

1921年Frederick Banting等于狗事先结扎其胰管使产生胰酶的胰腺外分泌细胞因废用而选择性萎缩,然后成功提取出胰脏的降血糖物质:胰岛素。1922年初用于治疗第1例严重糖尿病男孩,获得显效。从此改变了1型糖尿病的预后,成为医学史上的创举。

Thomas Addison(艾迪生)于1855年发表的《肾上腺疾病全身性及局部的作用》这一经典文献在医学史上第一次将一种疾病确凿地和一个内分泌腺连为一体,Addison对肾上腺功能减退症这一疾病的研究被认为是临床内分泌学作为一个学科的开端。在报道的11个病例中,6例为肾上腺结核,3例为腺癌转移累及肾上腺,1例为肾上腺出血,1例为肾上腺萎缩及纤维化,明确无误地证明于人类肾上腺被毁将引起致命的后果。

甲状腺功能减退症作为一个临床综合征于1874年首次由Gull报道,当时被称为“黏液性水肿”,因为患者的皮肤水肿,并含有大量黏液。1883年Semon指出黏液性水肿患者的临床表现与甲状腺全切除术后患者非常相似,引起伦敦临床学会的重视,指定一委员会研究这一问题。1888年该委员会发表了一篇被奉为经典的报告,明确克汀病、黏液性水肿、甲状腺切除后的临床表现皆是由于甲状腺功能丧失所致。1891年Murphy报道将羊的甲状腺提取液皮下注射给黏液性水肿患者可取得显效,以后的研究证实动物甲状腺干粉同样可奏效。

伴弥漫性甲状腺肿的甲状腺功能亢进症目前多被称为Graves病,这是因为一位名为Robert James Graves的著名爱尔兰医生于1835年报道了3位女患者皆有长期严重心悸以及甲状腺肿的报告。另一位名为Caleb Hillier Parry的英格兰医生在1825年已报道过5例患者有心脏扩大、甲状腺肿大,也可有眼球突出。1840年德国的Carl A von Basedow报道了由于眼眶细胞组织肥大而致的突眼、甲状腺肿大、心悸的患者,包括了此病完整的综合征,因而在欧洲的非说英语的国家,此病多称Basedow病。1880年Ludwig Rehn为毒性弥漫性甲状腺肿

患者作了第一例甲状腺切除术,1909年 Kocher 因其在甲状腺外科方面的创新成就获得诺贝尔奖。

Marie 于 1886 年首先报道了 2 例肢端肥大症患者。

由上所述,可见现代临床内分泌学始于 19 世纪,一些主要内分泌病与相应内分泌腺之间的关系得以明确。

与此同时实验内分泌学也齐头并进。

Berthold 于 1849 年记录了雄鸡去势以后第二性征的退化及交配能力减弱。然后将其睾丸移植至腹腔中可使上述变化恢复正常,证实性腺在性分化上的重要作用,并清晰地阐明了激素缺乏后果和激素替代治疗的基本原理。

Brown-Sequard 描述了切除肾上腺对动物的影响及狗睾丸提取物的生理作用,开创了实验内分泌研究之先河。这一时期内分泌学尚处于萌芽阶段,人们的认识仍受到时代的局限,内分泌学尚未形成完整、科学的学科体系。

1902 年,英国学者 Starling 和 Bayliss 在描述由小肠分泌进入血液循环后刺激胰液分泌的物质——促胰液素(secretin)后,首度提出激素(hormone)一词,此词源于希腊文 hormoa,意思是“激活”。以后的学者将激素定义为由内分泌器官产生,释放入血液循环,转运到靶器官和组织发挥效应的微量化学物质;而内分泌(endocrine)一词被人们用来表示激素的作用方式,与外分泌(exocrine)相对而言,表示激素释放入血,运送至全身发挥效应,而不像外分泌释放至体外或体腔中。激素的发现和内分泌概念的提出是内分泌学发展史上的两件大事,为内分泌学在 20 世纪的蓬勃发展奠定了基础,是现代内分泌学作为一门独立学科的标志。

三、激素的分离、鉴定及合成

20 世纪上半叶,经过生物化学家、生理学家以及临床研究者的不懈努力,多种激素被发现、分离和纯化出来。20 世纪初,日本学者 Takamine 率先分离出肾上腺髓质的活性成分并命名为肾上腺素。不久,德国学者 Stoltz 用化学方法合成了肾上腺素。1914 年,甲状腺素被分离出来,并结晶成功,不久即确立了其化学结构并成功地进行了人工合成。从 20 年代初到 20 世纪 30 年代,雌激素、雄激素和孕激素被分离出来。由 30 年代中至 40 年代末,美国学者 Kendall 和瑞士学者 Reichstein 分别独立地分离出皮质醇等多种皮质类固醇并阐明其化学结构,且成功用化学法合成了皮质醇。1952 年醛固酮被分离、鉴定,继而进行了人工合成。

肽类激素由于分子较大,其分离纯化及结构分析较为困难。20 世纪 20 年代后期德国 Bernhard Zondek 与 Selmar Asehheim 由垂体前叶分离出促性腺激素。继而垂体促甲状腺激素、催乳素也被分离。至 30 年代初期,美国 Herbert Evans 由男性垂体分离出间质细胞刺激激素(ICSH),以后证明其相当于女性的促黄体生成素(LH)。Evans 研究团队的华裔生物化学家李卓浩(Choh Hao Li)1940 年至 1949 年相继分离出 LH、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、卵泡刺激素(FSH)、 β -促脂素等(β -Liprotrophin)。1953~1958 年 V. du Vigneaud 研究组完成了催产素及血管加压素的分析及合成。

1955 年英国分子生物学家 Sanger 首先阐明了牛胰岛素的二级结构,此为第一个明确其一级结构的蛋白质。我国中国科学院上海生物化学研究所、有机化学研究所及北京大学化学系

科学家联合组于 1961 年起开始了人工合成胰岛素的探索,经 5 年的不懈努力,终于在国际上首次实现了牛胰岛素的全合成,经过提纯的结晶胰岛素的生物活性达到 20 IU/mg 以上,与天然胰岛素的活性相近。在当时具有重要的生物学意义。

四、神经内分泌学的确立

19 世纪末、20 世纪初,由临床观察及动物实验逐步认识到肢端肥大症、侏儒症与垂体的关系。产后垂体缺血性坏死引起性腺功能减退,同样动物在切除垂体后性腺功能低下。

20 世纪 20 年代初,由垂体提取到其促性腺、促甲状腺的物质。30 年代在学术界出现了“内分泌交响乐团”的说法。1931 年英国伦敦的 Walter Langdon-Brown 首次明确提出“垂体是内分泌交响乐团的指挥”这一论点。支持垂体前叶不受神经系统控制观点者不乏名家。论据之一为垂体前叶基本上没有来自下丘脑的神经纤维。然而一些研究对此观点提出了疑问。在下丘脑和垂体之间存在着门脉系统,其中血流的方向存在争议、尚无定论。40 年代英国剑桥的 Geoffrey Harris 锲而不舍的研究终于证明下丘脑对垂体前叶的调控。其主要实验是将动物垂体门脉系血管切断,并置一隔膜,使门脉血管不能再贯通,动物外周内分泌腺皆萎缩;如果切断门脉血管后不置隔膜,在观察期中一部分动物外周内分泌腺萎缩,而另一部分则保持正常。在解剖检查时发现,动物外周内分泌腺能否保持正常取决于门脉血管在切断后是否能自行再贯通,凡血流流通不能再建者,外周内分泌腺皆萎缩。1948 年 Harris 发表了著名的论文《神经系统对垂体的调控》(Neural control of the pituitary)。从而奠定了神经内分泌学的基础并鼓励了生物化学家走上分离下丘脑神经激素之路。

然而下丘脑促垂体激素的分离鉴定为一艰辛而漫长的过程。由于下丘脑激素量微,下丘脑神经核较多而分散,下丘脑的生物活性物质、神经激素为数甚多,性质各异,多年未获成果。直到 70 年代初,几乎山穷水尽之际,美国 Schally 及 Roger Guillemin 两个实验室取得突破,成功鉴定出下丘脑的促性腺激素释放素、促甲状腺激素释放素及生长激素抑制素,从而开启了神经内分泌学的华章。

以后又从动物脑部提取出了脑啡肽、 β -内啡肽,以及一系列调节食欲、能量代谢的神经肽,其中一部分同时又可由肠道产生,于是出现了脑肠肽的概念。

五、内分泌代谢病研究的深化

临床内分泌学研究不断扩展和深化。Harvey Cushing 于 1911 年首次指出肥胖、糖尿病、多毛、肾上腺增生的患者同时垂体有病变,以后于积累的 8 例患者尸检中发现 6 例有垂体嗜碱性腺瘤,指出此为该病的病因。以后学者即以 Cushing 为此病冠名。1934 年 Walters 报道了数例肾上腺皮质腺瘤可引起此综合征。

先天性肾上腺增生症:19 世纪中期已有表型为男性,而尸检时发现女性内生殖器及肾上腺增生患者的报道。以后陆续观察到性早熟、多毛症、假两性畸形、肥胖症伴肾上腺增生的患者,统称之为“先天性肾上腺增生症”(CAH),或肾上腺性征异常症。至 20 世纪 40 年代,肾上腺皮质激素及雄激素合成途径轮廓渐显,并初步建立了测定方法。Wilkins L 从临床角度分

析推断此患者的病因为肾上腺糖皮质激素合成障碍,致 ACTH 分泌增加,促使雄激素过度分泌所致,首创用可的松作替代性抑制疗法治疗 21-羟化酶缺陷患者取得良效,成为 CAH 这一类疾病治疗学上的里程碑。

异位激素综合征(ectopic hormone syndromes): 20 世纪 20 年代,非经典内分泌组织的肿瘤伴有某种激素分泌过多临床表现病例已见诸文献,例如肺部或胸腺肿瘤伴 ACTH 增多的表现,广泛转移性腺癌伴高血钙、纤维肉瘤伴低血糖等。但直到 60 年代初出现精确、敏感的激素测定方法后,才能确诊非内分泌肿瘤可分泌异位 ACTH、异位抗利尿激素(ADH)等所致的相关综合征。此后迅速扩展到许多肿瘤可异位产生一种、有时甚而数种激素,主要是肽类激素。异位激素综合征的重要性在于异位激素分泌过多可为某种肿瘤的最早表现,并可使该肿瘤的病情加重,病情变得复杂,同时这种异位激素也可成为某种肿瘤的生物标志物;此外,异位激素分泌有助于理解细胞分化与基因表达之间的联系。

激素不敏感(抵抗)综合征: 1942 年,Albright 等报道了作者们称之为“假性甲状旁腺功能减退症(pseudohypoparathyroidism)”的疾病,患者呈现甲状旁腺功能减退症的生化特征:低血钙、高血磷,但甲状旁腺激素(PTH)的分泌不减少,反而增多,而且靶组织(肾)对 PTH 的生理作用不起反应,由此提出了对激素不敏感(抵抗)而致病的观念。此外,报道的病例中,一部分还呈现一组特征性的发育及骨骼异常,称为 Albright 遗传性骨营养不良,并非由于 PTH 活力受阻所致。此病的描述成为激素抵抗综合征的开端。1967 年,Refetoff 等报道了 2 例同胞姐妹血中甲状腺激素浓度甚高,但临床上却呈甲状腺功能正常状态,同时还有其他异常:聋哑症、股骨骺斑点、骨成熟延迟、面容异常等,提出此家族性综合征可能为靶器官对甲状腺激素不敏感所致。以后又有多种不同激素抵抗综合征的报道,包括类固醇激素(雄激素、糖皮质激素、醛固酮)受体异常、与激素膜受体相偶联的 G 蛋白突变等。

30 年代北京协和医院刘士豪、朱宪彝研究组对骨软化症的钙磷代谢作了深入研究,包括维生素 D 的效果、作用时间、剂量大小以及在妊娠期及哺乳期给药的重要性。此外,提出了将慢性肾功能减退所致类似佝偻病、骨软化症、纤维囊性骨炎等骨疾患称为“肾性骨营养不良”,为国际上沿用至今;并证明维生素 D 无效,而双氢速变固醇有效;同时首次将维生素 D 代谢与肾脏联系起来。30 年后被证实其活性的 1,25-双羟维生素在肾脏合成。

1954 年 Jerome Conn 对 1 例原诊为“失钾性肾炎”的女性患者进行详细检查后诊为原发性醛固酮症,经手术证实有一肾上腺皮质肿瘤,切除后治愈。以后又发现了可引起原发性醛固酮增多症的其他病因。同时无明显低血钾表现的原醛症由“原发性高血压”,尤其是难治性高血压患者中检出的病例逐渐增多。

六、内分泌疾病与自身免疫

免疫学探索揭示多种内分泌病的病因与自身免疫有关。在一些腺体病理变化属于免疫炎症的内分泌病患者血液中检出了一系列器官特异性的自身抗体,揭开了免疫学病因研究的序幕。这些抗体针对某种内分泌腺组织细胞、亚细胞器或细胞

的某一成分,例如甲状腺微粒体抗体、甲状腺球蛋白抗体、胰岛 64kD 抗体等。进一步研究阐明了一部分抗体所针对细胞内抗原的性质,如甲状腺微粒抗体的自身抗原为甲状腺过氧化物酶,胰岛 64kD 抗体的抗原为谷氨酸脱羧酶。Graves 病,即伴弥漫性甲状腺肿的甲状腺功能亢进症病因研究过程最引人入胜。多年来由于此病的发病与精神创伤、慢性刺激等因素有关,一直认为其病因为中枢神经系统功能紊乱,通过下丘脑刺激垂体分泌过多 TSH 所致。但偶尔也见到原有垂体功能减退的患者可患此病,有些令人费解。至 20 世纪 50 年代,牛垂体 TSH 被分离,并建立了鉴定其生物活性的方法(事先给予小鼠¹³¹I,继而将待测定物质给小鼠注射,然后观察其甲状腺释放的放射性碘标记的甲状腺激素量)。1956 年 Adam 及 Purves 证实 Graves 病患者血液中有可兴奋小鼠释放甲状腺激素的物质,但其作用较牛 TSH 的效果更为持久,而将此物暂称为“长效甲状腺刺激物”(long-acting thyroid stimulator, LATS)。LATS 本质的研究结果出人意料,发现其竟是一种免疫球蛋白:自身抗体。进而证实此抗体的抗原为甲状腺表面的 TSH 受体,此物可特异性结合 TSH 受体并使之激活,由此明确了 Graves 病甲状腺功能亢进的病因。首次发现了具激活效应而不是起抑制、毁坏作用的自身抗体。免疫学的深入研究证实许多内分泌病的病因与自身免疫密切相关,还明确了数型累及多内分泌腺的自身免疫病。

七、碘缺乏病的防治

全球五分之二的人口,即约二十亿人生活在碘缺乏的环境中,我国为重病区之一。缺碘的孕妇流产和死胎的发生率高,所生的婴儿可患克汀病,生长、发育明显受损,伴呆、傻、聋、哑、瘫等多种残疾,缺碘的儿童及成人患地方性甲状腺肿者众多,即使表面上无症状的学龄儿童其智商已降低。碘缺乏病不但危害儿童、成人的健康,还影响民族的素质。

于上世纪 50 年代中期,以朱宪彝为代表的我国内分泌、地方病学者即建议将地方性甲状腺肿与克汀病的防治列为全国科学技术发展纲要中临床内分泌研究的首位,并被采纳。随即开展了一系列有关流行病学、临床诊断、发病机制的研究,取得了碘盐、碘油防治碘缺乏病的经验,建立了完整的垂体-甲状腺轴系列检查,提出了亚临床克汀病的诊断标准,利用缺碘动物模型探讨碘缺乏对神经系统危害的发病机制。

多年补碘的经验证明,仅在病区补碘只能控制碘缺乏病,而不能在全球消除碘缺乏病。我国从 20 世纪 60 年代开始碘盐和碘油大规模防治碘缺乏病,其大范围流行得到遏制,但 90 年代仍有地方性甲状腺肿 800 万人,克汀病 19 万人。为达到消除碘缺乏病的目的,必须施行全球普遍食盐加碘,又称全民食盐加碘(Universal salt iodination, USI)。

1990 年世界卫生组织(WHO)提出了全球在 2000 年前消除碘缺乏病的目标,我国政府 1991 年正式向国际社会承诺,确保在 2000 年实际消除碘缺乏病。1993 年以国务院名义召开了动员会,于 1995 年开始实施 USI。我国幅员辽阔,人口众多,这是一项艰巨、复杂的系统工程。至 2001 年,地方性甲状腺肿已明显下降,碘盐合格率已接近 90%。实行 USI 后出生的儿童智商较加碘前提高了近 12 个智商点,几乎没有出现新发克汀病患者。中国花了 5 年时间就国家水平而言基本达到了消除碘

缺乏病的目标。2003年,WHO和国际控制缺乏病委员会(ICCID)将中国评估为碘营养适宜或充足的国家。

在施行 USI 过程中,动物实验及临床横断面研究显示除了多年来已熟知的补碘过多可致甲状腺功能亢进发病率一过性增高外,自身免疫性甲状腺炎发生率增高,并于部分患者有并发甲状腺功能减退之虞。中国医科大学附属第一医院“碘致甲状腺疾病”课题组对我国北方三个不同碘摄入量(轻度碘缺乏、超足量碘补充和碘过量社区)地区人群为期5年的前瞻性观察显示,血清学诊断的自身免疫性甲状腺炎的发生率分别为0.2%、1.0%及1.3%,亚临床甲减的发生率分别为0.2%、2.6%及2.9%,表明随着碘摄入增加,上述两种状况发生率有轻度,但有统计学意义的上升,而明显甲减的发生率(分别为0.2%、0.5%及0.3%)则与摄取碘量关系较小。这一前瞻性研究的结果减轻了人们的疑虑,USI为人类健康取得了巨大效益,而风险相对较小。此研究提出了需关注甲状腺疾病患者及其易感人群个体化补碘或限碘这一问题,长期碘过量对甲状腺疾病的影响也有待继续观察。

我国从1995年至2010年实施USI的过程中,每隔2~3年进行监测,根据尿碘中位数的演变于2000年将碘盐浓度由开始时50 mg/kg下调为35 mg/kg,至2010年决定调整为20~30 mg/kg,由各省根据该省的碘营养状况确定其碘盐浓度,以达到可持续性按需、适量补碘的目标。

八、从现代内分泌学研究中国传统医学

邝安堃观察到2型糖尿病、冠心病、病态窦房结综合征、高血压等心血管代谢病患者辨证多为肾虚。男性患者以肾气虚阳虚为多。男性患者与正常对照者相比较,血浆性激素特征性变化为雌二醇(E_2)升高,睾酮(T)无显著变化, E_2/T 比值上升,雌激素占优势;女性患者辨证也多为肾气虚,较重者为肾阳虚,部分高血压患者为肾阴虚,性激素变化于有月经者为雌二醇降低,睾酮正常或略偏高(与男性患者相反),于闭经者则雌、雄激素皆降低。患者经中医辨证论治及相应西医药治疗后,临床症状及生化异常及肾虚好转的同时,男性及女性患者相反的性激素变化多得到一定程度的纠正。邝安堃等还创用实验生物学方法研究中医和中药效果。第一个最具影响的动物实验为大剂量醋酸可的松所致大鼠耗竭、类似重度阳虚的动物模型,饲以温肾助阳复方药液可使动物活力增强,生命延长。由造模病理生理变化、动物表现及药效反证,提出类似肾阳虚的动物模型,开启了以实验动物模型研究中医理论和中药效果先例。

沈自尹于有肾阳虚证的支气管哮喘等疾病患者观察到尿17-羟皮质类固醇(17-OHCS)排量较正常人为低,经中药温补肾阳治疗后,随病情好转,尿17-OHCS上升。ACTH兴奋试验显示,肾阳虚患者尿17-OHCS呈延缓升高反应,提示此证起因于下丘脑-垂体,继而证明温补肾阳中药于皮质酮大鼠模型可改善动物下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺受抑制状态,于正常大鼠可增加促肾上腺皮质激素释放素(CRH)mRNA表达。提出肾阳虚证的起因及温补肾阳药的作用位于下丘脑。

对针刺镇痛的作用机制的研究:针灸可镇痛,针刺麻醉可用于某些外科手术,其作用机制一直受到关注,20世纪70年代初,邹冈开始探索针刺镇痛的神经递质变化过程,在动物实验

中采用同位素标记的5-羟色胺灌注脑室,发现针刺时释放增加;又采用化学损毁5-羟色胺神经元和荧光组化等技术,证明5-羟色胺为针刺镇痛所必需。此时国际上发现了脑啡肽,邹冈立即投入对内源性阿片肽的研究,了解在针刺过程中脑区脑啡肽含量的变化,发现针刺使纹状体及下丘脑中脑啡肽释放增加,合成加速;若抑制其降解还能延长针刺镇痛的效应,证明有两种脑啡肽参与针刺镇痛。

九、激素测定方法的创新

20世纪下半叶以后,分析测试技术的革新使内分泌学得到了快速的发展。50年代早期,对激素的测定方法主要是采用敏感性不高的生物法(bioassay)和化学法。生物法操作繁复、耗时费力且灵敏度较低,但其检测的是激素的生物活性水平。鉴于生物法的不足,很多学者致力于新测定技术的研究,各种以显色反应为基础的化学法便相继诞生,如尿17-羟皮质类固醇、17-酮类固醇的检测。随着科学技术的发展,英国生物学家Martin和Syngé创造了结构甚相近的化学物质,按其在不同溶剂系统中移动速度的差别,可以在滤纸上予以分离的纸层析法。随后不久,色层分析法就被用于分离结构类似的多种类固醇,并在研究甲状腺激素生物合成及代谢上发挥了重要作用。1959年由Berson和Yellow基于生物分子的抗原性,创立了放射免疫分析法(radio-immunoassay,RIA)。RIA将抗原-抗体反应的特异性和同位素标记的高灵敏性有机地结合起来,它是微量技术发展史上划时代的突破,大大推动了内分泌学的发展,使临床诊断水平大为提高。

人垂体激素放射测定最后建立者为催乳素,此因人垂体中催乳素含量仅为生长激素的1%~2%,两者在化学结构和生物学作用上皆有相近之处,提纯、鉴定不易。经Friesen成功分离提纯后,人催乳素测定的建立使垂体瘤及生殖内分泌学改观。催乳素瘤成为垂体瘤中最多见者,而高催乳血症为女性闭经、不育的常见原因。下丘脑神经内分泌的进展证实多巴胺为催乳素的抑制物,多巴胺受体促效剂溴隐亭及同类药物的研发成功开启了催乳素内分泌学新的一页。同时高分辨力影像学检查(CT、磁共振),于闭经、溢乳、高催乳素血症患者检测出X线检查难以发现的垂体微小腺瘤,提出了垂体微腺瘤的概念,经蝶途径摘除微腺瘤手术的应用取得了良好的效果。

RIA的灵敏度虽很高(10^{-12} g/ml),但在某些情况下仍不能满足需要,随着单克隆抗体技术的问世,又创立了免疫放射计量分析法(IRMA)。进入20世纪90年代,各种酶免(EIA)及发光免疫分析技术相继问世,随着计算机及自动化技术的迅速发展,使得非同位素标记的各种测定方法的稳定性得到进一步加强,且完全实现了免疫测定的自动化。

测试方法上的进步,对认识2型糖尿病的发病机制与病理生理作出了贡献,胰岛素放射测定揭示了患者分泌胰岛素的模式出现了缺陷,餐后早期分泌明显减弱,而后期在高血糖刺激下逐渐上升,故其B细胞功能并不像1型糖尿病患者近于消失。70年代出现的胰岛素葡萄糖钳夹试验则精确地保证血糖处于正常范围、不发生低血糖的条件下,测出在恒定输注胰岛素时所处置的葡萄糖量,成为测定胰岛素敏感性的金标准,明确2型糖尿病患者存在胰岛素抵抗。

十、用重组 DNA 技术合成肽类激素

多年来从动物内分泌腺提取肽类激素用于治疗疾病取得重要成果,如由牛、猪胰腺提取胰岛素治疗糖尿病,由垂体提取 ACTH 用于治疗对糖皮质激素可奏效的多种疾病。然而,生长激素则属例外,因其有高度的物种特异性,治疗生长激素缺乏所致侏儒症(GHD)需用由人尸体垂体提取的 GH 治疗方能奏效。1958 年起采用 Raben 法提取的人垂体 GH 治疗 GHD, 获得效果。由于供应量的限制,欧美一些国家由指定的实验室提取 GH, 指定的治疗中心负责确定诊断, 实施治疗, 采用最小剂量。在长达 20 余年期间, 全球有 27 000 名以上 GHD 患儿接受了治疗。

20 世纪 70~80 年代, 分子生物学兴起, DNA 重组技术的应用使得大规模人工合成蛋白多肽治疗人类疾病成为可能。1985 年, 在接受人垂体 GH 治疗的患者中出现了 Creutzfeldt-Jacob 病(CJD), 引起了人们的严重关切。CJD 为一少见的致命性传染性海绵状脑病, 潜伏期可达 10 年以上。在一般人群中此病发病率仅约为百万分之一, 在 50 岁以前发病者极少见。而 1985 年在短短数月内于接受过人垂体 GH 治疗的患 GHD 的青年人中发生数例 CJD 患者。同时回顾以往所用由垂体中提取 GH 的过程并不能消灭引起此病的朊蛋白(prion), 于是人垂体 GH 的应用立即停止。至 20 世纪末, 陆续出现了 160 例以上用人垂体 GH 后发生的 CJD, 由开始治疗至发生 CJD 的时间为 14~33 年。

正值此时, 数年前开始的用重组 DNA 技术生产 GH 的研究已获成功, 正在经受有效性和安全性检验。临床治疗上的需求促进了新生产的 GH 的临床试验。在经历规范的验证后, 重组 DNA 技术生产的 GH 应用于治疗 GHD, 解除了以往的限制性及不安全性。

重组 DNA 技术生产药用多肽的事业蓬勃发展, 例如人胰岛素的基因工程生产获得成功, 进而研究开发了更符合生理要求的餐时胰岛素和基础胰岛素等类似物。

十一、分子遗传学阐明了单基因突变所致内分泌疾病的病因

现已明确一百余种基因突变所致的内分泌疾病。可大致分类如下: ① 激素基因突变引起激素缺乏的后果, 如侏儒症(生长激素), 性功能减退(黄体生成激素、卵泡刺激素), 中枢性尿崩症(血管加压素、神经垂体素 II), 肥胖症(瘦素); ② 激素膜受体(R)突变, 其后果可为灭活性的, 造成功能减退如胰岛素抵抗(胰岛素 R 突变), Laron 型侏儒症(生长激素 R 突变), 肾上腺皮质功能减退症(ACTH-R 突变), 肾性尿崩症(血管加压素 V2-R 突变), 肥胖症(瘦素-R 突变); 也可为激活性的, 引起功能亢进, 如具功能的甲状腺自主性结节可伴甲状腺功能亢进症(TSH-R 突变), 家族性男性性早熟(黄体生成激素-R 突变); ③ 激素核受体(R)突变则引起该激素抵抗综合征, 如维生素 D-R、甲状腺激素-R、糖皮质激素-R、盐皮质激素-R、雄激素-R、雌激素-R 突变分别引起各自相应激素抵抗综合征; ④ 激素信号转导途径有关蛋白基因突变, 如不同细胞中与激素偶联的 G 蛋白刺激性 α 单位突变可引起垂体生长激素瘤、Albright 骨营养不良症; ⑤ 不同细胞转录因子突变致病, 如肝核因子

HNF-1 α 突变引起青年发生的成人型糖尿病 MODY3, HNF-1 β 突变则引起 MODY5, 垂体特异性转录因子(Pit-1), 存在于垂体生长激素细胞、催乳素细胞、TSH 细胞, 其突变可影响这些细胞的发育及相关激素的缺乏; ⑥ 合成激素, 主要是类固醇所需酶的基因突变, 引起各有关酶, 如 21-羟化酶、17 α -羟化酶缺陷等综合征; ⑦ 与激素效应有关通道蛋白基因的突变, 如钾通道 KCNJ11 突变引起胰岛细胞增生症, 阿米洛利敏感的钠通道突变致 Liddle 综合征伴高血压、低血钾, 水通道蛋白 2 突变致肾性尿崩症; ⑧ 若干内分泌综合征的分子病因得以阐明, 如 Kallmann 综合征(特发性低促性腺激素型性功能减退症)、Pendred 综合征(碘有机化缺陷所致甲状腺肿伴聋症)、Carney 复合症(内分泌腺肿瘤、增生, 色素性结节性肾上腺增生所致库欣综合征, 肢端肥大症, 不同部位、包括心脏黏液瘤及雀斑样痣等)。多发性内分泌腺瘤 1 型(MEN-1)致病基因的发现见证了人类基因组计划对定位克隆技术影响的过程。此综合征于 1963 年首次描述, 到 1987 年对一个 MEN-1 大家系进行连锁分析, 发现此病与多个遗传标志相连锁, 其中位于 11q13 区域的 INT-2 基因与 MEN-1 连锁紧密。通过多个实验室的努力, 花了整整 10 年, 于 1997 年终于明确了此病的致病基因, 并将其命名为 MEN-1 基因, 这一抑癌基因的突变引发肿瘤生成。

十二、药物研究开发按作用靶点进行筛选

随着对疾病发病机制和药物作用机制的了解及物质代谢途径和信号转导通路的阐明, 药物研发已在一定程度上由临床观察和实验研究转为按作用靶标行大规模高通量筛选, 对此既有许多成功的经验, 也有失败的无奈。药物靶标多数为酶、受体、转录因子及其他生物活性物质。当这些分子被药物激活或抑制后, 在发挥临床所需效果(有效性)的同时, 也难以避免地引发为治疗所不需要的效果, 往往为不良反应而影响药物的安全性。例如噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂的作用, 其靶点被阐明为过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR γ , 而贝特类调脂药的作用靶点为 PPAR α , 因而掀起了筛选 PPAR γ 和 PPAR α 双重激活因子的热潮。向美国食品药品监督管理局登记注册的各种 PPAR 激动剂达 50 种之多, 但皆未达到临床推广应用, 或由于动物试验发生肿瘤或在临床试验中心血管事件发生率、病死率高于对照组而未能上市。类胰升糖素肽 1(GLP-1)被证实能以葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌并有潜在增加胰岛 B 细胞等有益作用, 但在体内由回肠 L 细胞分泌入血后迅速被二肽酰基酶 4(DPP-4)降解, 而 DPP-4 抑制剂可提高糖尿病动物模型内源性 GLP-1 水平而起良好的作用。经过长达十余年的努力, 克服重重困难, 由数万种或更大量化合物中筛选高度特异性的 DPP-4 抑制剂, 目前有两种 DPP-4 抑制剂: 维格列汀(vildagliptin)和西格列汀(sitagliptin)已上市数年, 取得良好效果。另有新近上市及待批的格列汀类共达 10 种以上。此类药物还有待考验其对心血管事件等终点的疗效及长期应用的安全性。

总的说来, 药物靶点的确定将迅速发展, 测定药物安全性及有效性的技术将不断更新, 期望药物基因组学研究能发展到以相对较简便的方法预测某一个体对某种药物的效果及不良反应, 使临床用药更为安全、有效。

十三、生活方式相关的内分泌代谢病的流行及其防治

随着生活水平提升和医疗条件改善,我国民众的平均预期寿命由1949年以前的39岁提升到2009年的73岁。随着社会的老齡化,内分泌代谢病、心、脑血管病的患病率迅速升高。世界各地的经验证明,当社会的发展由物质匮乏型向较为富足型转变时,随着民众生活方式的变化,主要是能量摄入超载,体力活动减少,将出现肥胖以及与肥胖相关的代谢性心血管病患病率的大幅上升。

我国自20世纪80年代起30年来,经济迅速发展伴随饮食总热量、尤其是脂肪摄入量的增加,2005年发表的第二次全国营养与健康调查显示我国成人超重者已达22.8%,肥胖者达7.1%,估算我国超重总人数约为2亿,肥胖者约为6000万。与此同时,我国四个阶段所作大规模糖尿病普查结果显示70年代末、80年代初的调查成人糖尿病患病率约为1%;至1994年调查患病率为2.5%,另有3.2%为糖耐量受损(IGT);1996年调查糖尿病患病率为3.2%;2000~2001年调查糖尿病患病率为5.5%,另有空腹血糖受损7.3%;而至2008年调查较30年前时增长了约10倍,达到9.7%,同时伴有更高的“糖尿病前期”(包括IGT及空腹血糖受损)的检出率,达到15.5%;而且糖尿病的起病年龄较以往明显提早,代谢综合症的患病率高达12.7%。此外,近年完成的中国心脏调查发现确诊为冠心病患者中2/3以上伴有糖代谢异常,包括已知糖尿病、新发现的糖尿病及中间型高血糖。这一连串的数字说明在我国因能量超载所致肥胖、超重所伴发的糖尿病、代谢综合症的流行已达到十分严重的程度,将使心血管病及微血管病的患病率和死亡率大大增加。

随着医学科学的发展,对一些内分泌代谢病病因及发病机制了解的深入,医疗模式也发生了变化,由传统的“应对性”(reactive),即对发生的病情予以解决,而转变为强调对疾病的“预测性”(predictive),主动筛查出对某一疾病的高危人群;“预防性”(preventive),对高危人群实施干预,以防止其发生,包括生活方式、生活条件、卫生习惯的改良以及必要时作药物干预等;“个体化治疗”(personalized management),即根据患者的具体情况,如年龄、性别、病程、病情严重度、并发症的有无、患者的文化、经济状况,其本人的意愿等因素,制定出合适的治疗方案;以及“参与性”(participation),最大程度地动员患者及其家属的积极性,参与对疾病的治疗以及并发症和药物不良反应的防止,以期达到最佳的效果。2型糖尿病是必须实施上述医疗模式方能大幅度降低其患病率及危害性的一个典型例子,已取得了成功的经验。

2型糖尿病的预测:由于普查所消耗的资源过大,除特定的普查外,多采用对某一疾病的高危人群进行相关的筛查。2型糖尿病的高危人群包括中、老年人,肥胖、尤其是腹型肥胖者,有糖尿病家族史者,有妊娠糖尿病史者,已有高血压、血脂异常,尤其是已有心血管病及事件者。检查应包括隔夜禁食后空腹血糖及摄入葡萄糖75g后2h血糖,如仅测空腹血糖会漏诊大量的IGT及以餐后血糖升高为特征的糖尿病患者。

2型糖尿病的预防:20世纪80年代起,根据基础及临床研究的成果提出了预防糖尿病的可能性及必要性。对于2型糖

尿病的预防,主要是在IGT阶段进行干预。基础的干预为生活方式改良,即合理饮食与体育锻炼。最早进行这种实验的为我国大庆研究及瑞典马尔摩(Malmo)研究。在大庆研究中557例IGT者随机分为对照组、饮食治疗组、运动组、饮食加运动组。经6年随访,上述4组中糖尿病发生率分别为67.7%、43.8%、41.4%、46%,与对照组相比较,可使IGT者糖尿病的累积发病率降低51%;此后试验终止,但继续随访,至20年时的累积发病率降低43%,干预组20年的心血管病死亡率降低32%。Malmo研究以强化生活方式干预IGT历时5年,与对照组相比较,糖尿病发生率的相对危险降低了59%,绝对风险降低了17%;干预结束后继续观察至12年,干预组的生存率明显高于对照组,而与糖耐量正常组相仿。于21世纪初完成的芬兰糖尿病预防研究(DPS)和美国糖尿病预防计划(DPP)中,均证实对IGT者作强化生活方式干预3年,与对照组相比较,可使发生糖尿病的相对危险降低58%(两试验结果相同)。DPS在试验后的3年观察期中,证实干预效果仍然存在,糖尿病的发生仍与试验期相仿。DPP在试验期间(2.8年)强化生活方式组(ILS)、二甲双胍组及安慰剂组糖尿病发生率[例数/(100人·年)]分别为4.8、7.8及11.0。前2组与安慰剂组比较,转变为糖尿病的相对风险分别降低58%及31%。DPP结束后,继续进行了DPP终点研究(DPPOS),受试者皆接受集体糖尿病健康教育,原安慰剂组开盲,二甲双胍组继续服药,ILS组继续实施原计划。经过中位数5.7年随访,自DPP随机化入组起达10年时,上述3组糖尿病发生率[例数/(100人·年)]已比较接近,分别为5.9、4.9及5.6。此可能与全部受试者皆接受健康教育有关,但前2组与原安慰剂组相比较,累积发生糖尿病相对风险仍分别降低34%和18%。其他降糖药物,如阿卡波糖、罗格列酮于IGT者在用药期间也可明显降低糖尿病的发生率,但停药后效果即减弱而逐渐消失。以上一系列2型糖尿病一级预防试验充分证明,健康生活方式在预防糖尿病发生、发展上的优越性。在实施强化生活方式干预有困难或效果欠佳时,可辅以药物,如二甲双胍、阿卡波糖等。

代谢综合症,指于同一个体出现多种与心血管发病有关代谢障碍,如肥胖(尤其是腹型肥胖)、高血糖、高血压、血脂异常等聚集的现象,早已被医家所报道。20世纪60年代以后,由于经济发展、生活方式改变,此类患者的发病率迅速升高而受到普遍关注。世界卫生组织(WHO)于1999年公布了“代谢综合症”(MS)的工作定义,首次提出了统一的名称及诊断的建议。2001年美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第3次报告(NCEP-ATP III,简称ATP III)中提出了MS更简单的诊断标准(5个组分之3项即符合诊断)。2004年中华医学会糖尿病学会(CDS)根据我国的研究资料并参考前述两种诊断标准提出了CDS的诊断建议。2005年国际糖尿病联盟(IDF)颁布了建议全球使用的标准。后三种诊断标准为WHO工作定义的简化,其共同之处为皆含5个组分[腹型肥胖、高血糖、高血压、甘油三酯升高、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)降低],差别为腹型肥胖的确定标准和有关组分的切值。我国在近10年中代谢综合症在大城市的患病率甚高,上海,20~74岁,2048例17.14%,男18.36%,女15.82%;北京,25~65岁,1570例,22%;青岛,20~74岁,11.6%。顾东风等对我国北方、南方,城市及农村35~74岁,15540例患病率调查,男9.8%,女

17.8%，北方高于南方，城市高于农村。在中华医学会糖尿病学分会于2008年大规模调查中，代谢综合征发病率为12.7%。代谢综合征的危害性在于与无此综合征者相比较，冠心病、卒中、中等心脑血管病的患病率及死亡率皆明显增高。在一项含4 000例以上芬兰及瑞典人的Botnia研究亚组分析中，有代谢综合征者(WHO诊断标准)与无此综合征者相比，冠心病发生率高2倍，发生卒中或心肌梗死的更多；有此综合征者在6.9年随访期中，心血管原因病死率为12%，而原无此综合征者仅2%。

代谢综合征的检出及处理：对于中、老年人及肥胖的青年人，用简易的方法，如身高体重或腰围，以及血压、血糖、血脂测定即可检出具有多重心血管危险因素代谢综合征患者，及时进行多因素干预，减少总热量及脂肪摄入，增加体力活动，降低超重的体重，戒烟，少酒，按需降压、降糖、调脂，当可显著降低心脑血管病及事件的发生率。

健康的生活方式对代谢综合征的影响：在美国于IGT人群所进行的糖尿病预防计划(DPP)中的代谢综合征分析，显示强化生活方式干预组中基线时无代谢综合征者在试验结束时(3.2年)向此综合征的转变率明显低于二甲双胍干预组及安慰剂对照组，分别为38%、47%及53%；而基线时有代谢综合征者在试验结束时此综合征的消除率则生活方式干预组明显高于二甲双胍组及安慰剂组，分别为38%、23%及18%。按每组全部例数比较基线时及试验结束时代谢综合征的患病率，于生活方式干预组由51%降至43%($P < 0.001$)，二甲双胍组保持不变，由54%至55%($P > 0.2$)，而安慰剂组则由55%升至61%($P = 0.003$)。此一大规模随机对照试验充分显示了强化生活方式干预降低代谢综合征患病率的效果。与此同时，心血管危险因素，包括IGT、高血压、高血脂皆减少。

综上所述，可见经济发展所伴随的不健康生活方式已成为肥胖、糖尿病、代谢综合征、心脑血管病患病率飙升的重要原因，已造成严重危害。大力宣传，实施健康生活方式为遏制此类疾病肆虐最基本的措施，最有效的方法，必要时辅以药物治疗。研究开发相关的安全、有效、价廉的药物可与健康生活方式相辅相成，为防治生活方式相关内分泌代谢、心脑血管病作出贡献。

参考文献

1. 蒋国彦. 中国古代对糖尿病记载及治疗糖尿病的重要药品. 中华医学杂志, 1953, 12: 898
2. 许曼音. 糖尿病的历史和发展. 见: 许曼音, 主编. 糖尿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2003, 3-11
3. Medvei VC. A History of Endocrinology. Hingham, MA. MTP Press. 1982
4. Jameson JL, DeGroot LJ. Endocrinology: Impact on Science and Medicine. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2006, 3-14
5. Kung YT (龚岳亭), Du YC (杜雨苍), Huang, WT (黄惟德). Total synthesis of crystalline bovine insulin. Scientia Sinica, 1965, 14, 1710-1716
6. Wilkins L, Lewis RA, Klein R, et al. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. Bull Johns Hopkins Hosp, 1950, 86: 249-252
7. Meador CK, Liddle GW, Island DP, et al. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "nonendocrine" tissue. J Clin Endocrinol Metab, 1962, 22: 693-703
8. Liu, SH, Chu HI. Treatment of renal osteodystrophy with dihydrotachysterol (A. T. 10) and iron. Science, 1942, 95: 388-389
9. Liu, SH, Chu HI. Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effect of dihydrotachysterol (A. T. 10) and iron. Medicine, 1943, 22: 103-161
10. 陈家伦. 原发性醛固酮症的发现及对此综合征的筛查. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22: 404-410
11. 马泰, 卢佩章. 缺碘性与高碘性甲状腺病. 见: 陈敏章, 邵丙扬主编. 中华内科学. 北京: 人民卫生出版社. 1999, 3049-3057
12. 陈祖培, 闫玉芹, 赵金扣. 碘与甲状腺疾病. 见: 白耀主编. 甲状腺病学. 北京: 科学技术文献出版社. 2003, 567-629
13. 滕卫平. 再论碘摄入量增加对甲状腺疾病的影响. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17: 69-70
14. 马泰. 全民食盐加碘的国策应当坚持. 中华内分泌代谢杂志, 200, 18: 339-341
15. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. New Engl J Med, 2006, 354: 2783-2793
16. Ladenson PW. The safety of iodine supplementation for our children. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22, 507-509
17. 邝安堃. 某些助阳药对皮质素所致耗竭现象的影响. 中华内科杂志, 1963, 11: 113
18. 邝安堃. 男性II型糖尿病中医辨证论治与血浆性激素关系的初步观察. 中西医结合杂志, 1983, 3: 79
19. 邝安堃, 龚兰生, 丁霆, 等. 冠心病中血浆雌二醇、睾酮的变化及中药治疗的影响. 中西医结合杂志, 1982, 2: 13
20. 沈自尹. 对祖国医学肾本质的探讨. 中华内科杂志, 1976, 15: 80-85
21. 沈自尹. 肾虚虚证的定位研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17: 51-54
22. 邹冈, 易庆成, 汪范生, 等. 针刺镇痛过程中各脑区脑啡肽含量的变化. 科学通报, 1980, 25: 78-82
23. Berson SA, Yalow RS. Radioimmunoassay of peptide hormone in plasma. N Engl J Med, 1967, 277: 640-647
24. Hwang P, Guyda H, Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. Proc Natl Acad Sci USA, 1971, 68: 1902-1906
25. Reiter EO, Rosenfeld RG. Treatment of growth disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders, 2008, 913-928
26. Jameson JL, Kopp P. Overview of inherited endocrine disorders. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2006, 94-108
27. The search for the MEN-1 gene. The European Consortium on MEN-1. J Intern Med, 1998, 243: 441-446
28. Nilsson SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effects of a potent and selective PPAR- α agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia. Two randomized controlled trials. JAMA, 2007, 297: 1362-1373
29. 中国心脏调查组. 中国住院冠心病患者糖代谢异常研究-中国心脏调查. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22: 7-10

30. Pan XR, Li Gw, Hu YH, et al. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance; the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1997, 20: 537-544
31. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of life style interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 2008, 371: 1783-1789
32. Eriksson KF, Lindgarde. No excess 12 years mortality in man with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*, 1998, 41: 1010-1016
33. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention; follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006, 368: 1673-1679
34. Diabetes Prevention Program Research Group. 10 years follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 2009, 374: 1677-1686
35. 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. *中华糖尿病学杂志*, 2004, 12: 156-161
36. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006, 23: 469-480
37. 陈蕾, 贾伟平, 陆俊茜, 等. 上海市成人代谢综合征流行病学调查. *中华心血管杂志*, 2003, 31: 909-912
38. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*, 2005, 365: 1398-1405
39. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive life style intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 611-619

第二章 内分泌学概述

陈家伦

内分泌学是生物学和医学中的一门重要学科。内分泌系统和神经系统、免疫系统构成了一个调控生物整体功能的系统,形成了神经-内分泌-免疫网络的概念。这一总的调控系统保持机体稳定、脏器功能协调、对环境变化的适应,既维护着生物自身的生存,又维系了种族的延续。

分子生物学、细胞生物学、免疫学、遗传学等学科的突飞猛进,极大地丰富了内分泌学的内容,使许多传统的经典内分泌概念受到冲击,得到更新,促使内分泌学进入分子细胞生物学时代。对体内生物活性物质信号传递的方式有了进一步了解,对膜受体信号转导途径的认识、核受体调控基因转录的机制都有了扩展和更新。从神经-内分泌-免疫网络的生理和病理生理发展到神经-内分泌-营养网络,对能量代谢生理调控的研究,将成为防治内分泌代谢病流行的基础。

经典的内分泌系统是由屈指可数的几个内分泌腺(垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺、胰岛)组成的,所分泌的激素也只有 10 余种。目前对内分泌的认识已大为深入,其外延也大大扩展。机体的内分泌细胞种类繁多,它们有的分布集中,形成内分泌腺;有的则散在分布,组成弥漫性内分泌组织。目前的内分泌系统已不限于传统的几个内分泌腺,它也包括神经系统、心血管、肺、肝、肾、胃肠道、皮肤、脂肪组织及免疫细胞等,几乎全身无处没有内分泌细胞、组织。

一、激素和内分泌系统概念的发展

机体在复杂的生命过程中使各部分分工不同的细胞协调活动,以保证生命活动的正常进行。调节系统执行的调节功能,实质上就是细胞-细胞间信息传递或“通讯”的过程。除了一些情况下使用电信号外,细胞-细胞间的“通讯”主要依靠一

些微量的化学物质或称化学信使。现发现除了经典的激素外,细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽都是重要的化学信使。这些化学信使同经典的激素虽有一些不同,但都有如下共同的特征:①都作为细胞-细胞间通讯的化学信使。②其功能虽各有侧重,但在总体上是调节机体代谢,协调各器官、系统的活动以维持内环境的稳定,并参与细胞生长、分化、发育和死亡的调控。③都具有相同的作用模式:与靶细胞特定受体结合方可发挥作用,都可以共用相同的信号传递途径。④在生物学效应上相互交叉,如胰岛素、生长激素属于经典的激素,但也可以作为生长因子;胰岛素样生长因子 1(IGF-1)是典型的生长因子,但也可作为经典的激素发挥作用;肿瘤坏死因子为典型的细胞因子,但它也可如激素那样发挥全身性代谢效应;神经末梢释放的去甲肾上腺素属神经递质,而肾上腺髓质释放的则为激素,生长抑素可作为激素,也可作为神经肽。基于这些共性,细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽都可归入广义的激素范畴。实际上,广义的激素相当于化学信使的总称,在一定意义上可以说广义的激素概念恢复了本世纪初 Starling 所创激素一词的本来面目。

在激素概念演化的同时,对其分泌方式的认识也在不断深化。广义的激素既可以以传统内分泌的方式起作用,也可以以邻分泌(paracrine)、并列分泌(juxtacrine)、自分泌(autoocrine)、腔分泌(solinocrine)、胞内分泌(intracrine)、神经分泌(neurocrine)和神经内分泌(neuroendocrine)等方式发挥作用。

(一) 邻分泌

激素、生长因子、细胞因子等由细胞释出后可扩散至周围细胞,并与其上的受体结合而发挥效应,称为邻分泌,也叫旁分泌。邻分泌的过程中,分泌物不入血循环,仅在局部以高浓度