

# 小儿内分泌学

李永超 顾纯 主编



人民卫生出版社



R725  
84819

# 小儿内分泌学

颜 纯 李永昶 主编

编写人员（按姓氏笔画为序）

门振兴 中国医科大学附属二、三院  
王志超 中国医科大学附属二、三院  
刘肇立 北京儿童医院  
李永昶 中国医科大学附属二、三院  
苗凤英 北京儿童医院  
张丽华 中国医科大学附属二、三院  
倪桂臣 北京儿童医院  
颜 纯 北京儿童医院

人 民 卫 生 出 版 社

**小儿内分泌学**

李永昶 颜 纯 主编

人民卫生出版社出版  
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京密云县卫新综合印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 18<sup>3</sup>/<sub>4</sub>印张 5插页 434千字  
1991年8月第1版 1991年8月第1版第1次印刷  
印数: 00 001—3 930

ISBN 7-117-01524-1/R·1525 定价: 16.40元

[科技新书目241—178]

# 目 录

<b>第一章 内分泌学总论</b> .....	1
第一节 内分泌学概念的发展.....	1
第二节 神经系统和内分泌系统的关系.....	2
第三节 内分泌激素.....	3
一、激素的种类和合成.....	3
二、激素的储存和释放.....	4
三、激素分泌的调节.....	5
四、激素的转运.....	6
五、激素的代谢.....	6
六、激素的作用机理.....	7
七、激素敏感性的调节.....	11
八、激素的生理作用.....	11
九、激素的分泌节律.....	12
第四节 内分泌疾病的分类和诊断.....	12
第五节 内分泌疾病的治疗原则.....	15
第六节 内分泌学与其他学科的关系.....	16
<b>第二章 生长</b> .....	18
第一节 正常的生长.....	18
一、宫内的生长.....	18
二、出生后的正常生长.....	22
三、判断生长的指标.....	26
第二节 生长的调节和影响生长的因素.....	38
一、遗传因素.....	38
二、内分泌激素对生长的调节.....	39
第三节 生长障碍.....	42
一、胎儿的生长障碍.....	42
二、出生后的生长障碍.....	43
三、生长障碍的诊断步骤和检查方法.....	50
四、生长障碍的治疗原则.....	51
第四节 儿童高身材.....	52
一、糖尿病母亲的婴儿.....	52
二、突眼-巨舌-巨人综合征.....	53
三、脑性巨人症.....	54
四、马凡氏综合征.....	55
五、肾型胱氨酸尿症.....	55

六、高身材的治疗	56
<b>第三章 垂体</b>	<b>58</b>
<b>第一节 垂体前叶生理功能及检查</b>	<b>58</b>
一、垂体前叶的生理功能	58
(一) 生长激素	58
(二) 促甲状腺激素	60
(三) 促肾上腺皮质激素	60
(四) 促性腺激素	60
(五) 泌乳素	60
二、垂体前叶功能检查	61
(一) 筛查试验	61
(二) 确诊试验	61
(三) 血中生长介素 (SM) 的测定	63
(四) GHRH 试验	63
<b>第二节 垂体性侏儒症</b>	<b>63</b>
<b>第三节 巨人症与肢端肥大症</b>	<b>69</b>
〔附〕脑性巨人症	73
<b>第四节 垂体后叶疾病</b>	<b>75</b>
一、抗利尿激素的生理学	75
二、尿崩症	77
三、抗利尿激素分泌异常综合征	82
<b>第五节 下丘脑及垂体肿瘤</b>	<b>85</b>
一、概述	85
二、颅咽管瘤	86
<b>第六节 高泌乳素血症</b>	<b>88</b>
<b>第四章 甲状腺疾病</b>	<b>92</b>
<b>第一节 甲状腺的生理和功能检查</b>	<b>92</b>
一、甲状腺解剖和生理	92
二、甲状腺素的生理效应	94
三、甲状腺激素的调节	96
四、甲状腺功能检查	97
<b>第二节 甲状腺功能减低症</b>	<b>102</b>
一、原发性先天性甲状腺功能减低症	103
二、地方性克汀病	108
三、继发性甲状腺功能减低症	109
四、迟发性甲状腺功能减低症	111
<b>第三节 甲状腺功能亢进症</b>	<b>111</b>
<b>第四节 甲状腺炎</b>	<b>116</b>
一、急性化脓性甲状腺炎	116
二、亚急性甲状腺炎	117
三、慢性淋巴细胞性甲状腺炎	118

第五节 甲状腺肿及甲状腺肿瘤	120
一、地方性甲状腺肿	120
二、散发性甲状腺肿	121
三、甲状腺结节性肿大	122
四、甲状腺癌	123
<b>第五章 肾上腺</b>	127
第一节 肾上腺的解剖及组织学	127
一、肾上腺解剖学	127
二、肾上腺组织学	127
第二节 肾上腺皮质激素的生物合成与分泌调节	127
一、肾上腺皮质激素的生物合成及代谢	127
二、肾上腺皮质激素的分泌调节	129
第三节 肾上腺皮质激素的生理学	130
一、肾上腺皮质激素的作用原理	130
二、糖皮质激素的生理作用	130
三、盐皮质激素的生理作用	131
四、性激素的生理作用	132
第四节 肾上腺皮质功能检查法	132
一、血皮质醇测定	132
二、尿-17酮类固醇测定	133
三、尿-17羟类固醇测定	134
四、尿-17生酮类固醇测定	134
五、尿孕三醇测定	135
六、尿游离皮质醇测定	135
七、血浆11-去氧皮质醇测定	135
八、ACTH兴奋试验	136
九、甲吡酮试验	136
十、地塞米松抑制试验	137
第五节 肾上腺皮质功能不全	137
一、急性肾上腺皮质功能不全	137
二、慢性肾上腺皮质功能不全	140
第六节 先天性肾上腺增生症	143
一、21-羟化酶缺陷型	145
二、11 $\beta$ -羟化酶缺陷型	146
第七节 肾上腺皮质功能亢进症(皮质醇增多症)	148
第八节 高血压与内分泌	151
一、原发性醛固酮增多症	151
二、地塞米松可抑制性醛固酮增多症	154
第九节 肾上腺皮质肿瘤	157
一、肾上腺男性化肿瘤	157
二、肾上腺女性化肿瘤	160

第十节 嗜铬细胞瘤	161
<b>第六章 性腺</b>	165
第一节 性腺的分化、发育和青春期内分泌	165
一、性腺的分化	165
二、正常的性腺发育	167
三、青春期内分泌	169
第二节 青春期延迟	172
第三节 性腺功能减低	174
一、Turner 综合征	176
二、Klinefelter 综合征	179
三、无睾症	182
四、纯性腺发育不全	183
第四节 性早熟	184
第五节 性腺分化异常及两性畸形	190
一、真两性畸形	191
二、女性假两性畸形	193
三、男性假两性畸形	195
第六节 性腺肿瘤	198
一、睾丸肿瘤	198
二、卵巢肿瘤	200
<b>第七章 促钙激素和有关疾病</b>	205
第一节 体内钙和骨盐的稳定	205
一、血钙和血磷	205
二、骨的结构和骨的动力学	206
三、体内钙稳定的调节	207
第二节 维生素D内分泌系统和佝偻病	208
一、维生素D内分泌系统	208
二、佝偻病	210
第三节 甲状旁腺	217
一、甲状旁腺激素	217
二、甲状旁腺功能亢进症和高钙血症	220
三、甲状旁腺功能减低症及低钙血症	222
四、假性甲状旁腺功能减低	226
第四节 降钙素	228
一、低降钙素血症	230
二、降钙素分泌过多	231
第五节 影响钙代谢的其它激素	232
<b>第八章 儿童糖尿病</b>	235
一、前言	235
二、分类及病因	235
三、病因学	238

四、病理及病理生理	237
五、糖尿病分期	241
六、自然病程	241
七、临床表现	242
八、诊断	244
九、鉴别诊断	245
十、治疗	246
十一、糖尿病人的教育与管理	256
十二、预后	258
十三、进展	258
十四、预防	259
<b>第九章 小儿低血糖</b>	<b>261</b>
第一节 血糖的调节	261
一、吸收期后和禁食状态下葡萄糖的利用	261
二、糖原的合成和分解	261
三、糖异生	263
四、血糖稳定的激素控制	265
五、婴幼儿期血糖平衡特点	267
第二节 低血糖的临床	268
一、病因和分类	268
二、临床症状	273
三、诊断	273
四、鉴别诊断	274
五、治疗	276
<b>第十章 肥胖症</b>	<b>279</b>
第一节 单纯性肥胖症	279
第二节 症状性肥胖	289
一、皮质醇增多症	289
二、肥胖-生殖无能综合征	290
三、劳-穆-比综合征	291
四、性幼稚-肌张力低下-肥胖综合征	291
五、多发性卵巢囊肿	292
六、假性甲状旁腺功能低下及假假性甲状旁腺功能低下	292



# 第一章 内分泌学总论

## 第一节 内分泌学概念的发展

经典的内分泌系统只包括垂体、甲状腺、肾上腺、性腺、甲状旁腺和胰腺胰岛。其特点是由内分泌腺分泌的激素经血液运送至较远的靶器官发挥生理作用。由于对多数激素还不能测定，当时认为激素可能是直接引起生理作用。近数十年来由于科学的进步，也促使内分泌学的概念有了较大的进展。

首先，发现了中枢神经系统中的下丘脑是内分泌的中枢，垂体的功能是受下丘脑的控制和调节的。下丘脑既是中枢神经系统的组成部分，又是内分泌器官；它与大脑皮质及皮质下中枢，特别是与边缘系统（包括海马、杏仁核和中枢区）及丘脑、网状系统有着广泛的神经联系。自主神经可经脊髓上行或由视网膜经视神经-下丘脑通路传至下丘脑。下丘脑又分泌许多释放激素或抑制激素作用于垂体。由于研究方法的进步，不断地发现了中枢神经系统的神经细胞上有某些激素的受体，说明神经系统也接受激素的刺激产生反应。另外还发现神经系统还合成一些神经肽类物质与下丘脑和垂体的功能有联系，使中枢神经系统和下丘脑-垂体的内分泌功能之间有了更为复杂的关系。机体的两个主要调节系统，神经系统和内分泌系统之间的信息是相互联系的，两者的关系甚为密切。

新近发现在神经系统和胃肠道组织中，有一些功能相似的细胞，具有摄取胺类前身物质，进行脱羧形成短肽的功能。称为 APUD 系统 (amine precursor uptake and decarboxylation system) 这些细胞来源于外胚层神经源细胞，这些细胞在胚胎形成过程中分散在神经组织和胃肠道组织中，有分泌多肽的功能，亦属于内分泌激素。如胃泌素、胃抑肽、胃动素、肠胰高糖素、胆囊收缩素、生长抑制素、舒血管肠肽等十多种肽类激素。对体内的生理功能，尤其是肠道功能的调节有重要的生理作用。

APUD 系统激素多是分泌后即扩散至邻近的细胞发挥生理作用，这类激素称为邻分泌系统 (paracrine system)。还有胰岛的 D 细胞分泌的生长抑制素，和神经系统分泌的促甲状腺素释放激素等亦具有邻分泌激素的作用。

还发现了肾素-血管紧张素-醛固酮系统；激肽-缓激肽系统和体内广泛存在的前列腺素系统。维生素 D 及其代谢产物亦属于内分泌激素。肾脏还合成红细胞生成素，心房肌细胞合成的心钠素 (cardionatrin) 等都是对机体的生理功能有重要调节作用的内分泌激素。近 10 年发展起来的神经内啡肽是存在于神经系统和下丘脑、垂体内的肽类，称为内啡肽类，其生理作用正在研究认识的过程中。此外还发现许多促生长的因子，有些有特异的促生长作用，如神经生长因子，上皮生长因子；有的是有广泛的促生长作用。

总之，内分泌的概念已发展到几乎包括全身各系统的组织。有些是分泌激素的器官，有的是激素的靶器官，包括脑、肝、肾、心、肺等主要脏器。现代对内分泌激素的定义认为：激素是在体内组织细胞之间，传递信息的一类化学物质。有人认为称为化学作用因子 (Chemotactive factor) 比激素的名称更有实际意义。

内分泌学的研究已从测量血中激素的增多或减少来诊断内分泌疾病，发展到研究受体反应的学术领域了。

目前，内分泌系统的器官和组织包括以下内容：

1. 下丘脑-垂体-靶腺系统 包括甲状腺轴，肾上腺轴和性腺轴。由下丘脑分泌促激素释放激素，垂体分泌促激素，刺激靶腺分泌激素。血中激素的浓度可以负反馈抑制垂体和下丘脑。

2. 下丘脑-垂体激素 包括垂体分泌的生长激素，催乳素和黑细胞刺激素， $\beta$ -促脂素和内啡肽等直接作用于组织。垂体激素是在下丘脑分泌的释放激素和抑制释放激素的控制和调节下进行合成和分泌的，还受神经和生理因素的调节。

3. 下丘脑-垂体后叶分泌的抗利尿激素（又称血管加压素）和催产素，以上两种激素是由下丘脑的视上核和室旁核合成的，经下丘脑-垂体束转运至垂体后叶释放入血中。

4. 神经肽类和神经递质对下丘脑和垂体分泌激素进行调节。

5. 胰腺胰岛有A，B，D，P等类细胞，各分泌不同的激素。A细胞分泌胰高血糖素，B细胞分泌胰岛素，D细胞分泌生长抑制素和P细胞分泌肽素。

6. 甲状旁腺分泌甲状旁腺素，甲状腺滤泡旁细胞（又称C细胞）分泌降钙素，和维生素D在肝脏代谢生成的25-羟钙化醇及在肾脏进一步生成的1,25-二羟钙化醇和24,25-二羟钙化醇，共同组成钙调节激素。称为促钙激素系统（calciotropic hormone system）对体内钙磷代谢和骨质代谢有重要调节作用。

7. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统和激肽-缓激肽系统，为调节水电解质、体液、血液动力学和血压的激素。另外，心肌分泌的心钠素和肺、肾产生的前列腺素系统也参予以上的调节。儿茶酚胺类也参予血液动力学和血压等的调节。

8. 中枢神经系统的神经递质，如多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素和肾上腺髓质分泌的肾上腺素等对机体功能的调节，是与交感神经密切联系的。

9. APUD 系统对胃肠功能和神经内分泌功能有调节作用。

10. 松果体是近些年才被重视的神经内分泌器官，分泌褪黑激素（melatonin）和精氨酸加压催产素，对机体的生物节律等有重要的意义。

11. 胸腺产生的多种胸腺肽，参与机体免疫功能的调节，常在免疫学中论述较多。

12. 多种促生长因子，对组织和细胞的生长有促进作用，也为近些年来内分泌生理的一个重要的发展。

13. 激素-受体系统 内分泌激素的作用机制是通过激素与其特异的受体结合成激素-受体复合物，引起细胞膜或胞浆内的一系列化学变化称为受体后作用。对激素作用机制的研究已成为一个新的研究内容，也是内分泌学的一个方面。

总之内分泌系统在体内的分布很广泛，和神经系统共同组成机体各种生理功能的两大调节系统。

## 第二节 神经系统和内分泌系统的关系

从50年由Williams和Wilkin提出内分泌系统功能可受中枢神经系统调节的假想以来，30多年来科学研究的进展，已证实了神经系统和内分泌系统之间存在着极为密切的关系。一方面在临床内分泌疾病中常表现有某些神经精神的异常，已早为人所知。

反之，精神情绪的突然刺激也可产生内分泌功能障碍，如发生甲状腺功能亢进，月经周期紊乱或假妊娠等。再者中枢神经系统的下丘脑组织，有神经和内分泌的双重功能，它一方面接受神经递质传导的神经冲动，同时又能分泌多种内分泌激素。下丘脑分泌各种垂体激素的释放激素和/或释放抑制激素（因子），对垂体的功能起着主导的控制调节作用。有些下丘脑的激素还作用于垂体以外的神经组织，如下丘脑分泌的促甲状腺素释放激素和生长抑制素有多种的生理作用。神经系统中除下丘脑外，其它部位的神经组织的神经细胞有合成肽类颗粒的能力，并能经轴突传递和经突触传递神经冲动，起神经递质的作用，称此类物质为肽类神经递质系统（peptidergic system）。神经多肽广泛分布于下丘脑外的中枢神经系统中，成为神经递质的一个组成部分并有神经调节因子的作用，是调节体内稳定系统中的一个组成部分，但对其作用尚未完全了解。

激素对神经系统的分化，成熟有重要作用。性激素在性格形成中的作用已是众所周知。在中枢神经系统中的神经细胞上发现有激素的受体，如类固醇激素受体，性激素受体和甲状腺激素受体等，激素在神经细胞内能降解，说明中枢神经系统又是激素的靶器官。

另一方面中枢神经系统对激素的分泌和代谢过程又有重要的调节作用。其作用主要通过三种途径：①典型的神经通路达下丘脑和垂体，和自主神经通路经脊髓达内脏——肝、胃肠、胰腺、肾上腺和脂肪组织，对代谢有广泛的影响。②神经内分泌途径。下丘脑分泌的神经激素经神经纤维传至垂体后叶储存及释放，受渗透压等的调节。③神经内分泌系统。下丘脑分泌的促垂体激素由神经轴突传至中间隆起储存，根据需要释放至垂体门脉系统进入垂体，作用于特异的细胞合成适当的促激素，再作用于靶器官。促甲状腺素释放激素和生长激素释放抑制素是在下丘脑前部产生的，生长激素释放激素是在下丘脑腹内侧和弓状核产生的，促性腺激素释放激素分布广泛，促皮质素释放激素是在室旁核内明显，终止于中间隆起。

总之神经系统和内分泌系统二者是共同维持机体功能稳定性的重要器官。机体经受外界环境变化的刺激后，经过神经系统和内分泌系统的调节，产生适当的反应，来维持体内环境的稳定性，二者是密切配合和协调作用的。神经系统和内分泌系统间的相互联系和作用的研究已发展成独立的神经内分泌学科，所谓神经内分泌学的定义包括以下原则：

① 神经系统对内分泌激素的产生和分泌有控制作用；②内分泌器官分泌的激素可作用于大脑；③激素对于精神和行为可以产生影响；④中枢神经系统与其周围环境之间有着广泛的相互作用，包括内分泌激素的周期性的昼夜节律，和机体对“应激”刺激的反应，都包含着神经和内分泌的双重作用。

### 第三节 内分泌激素

内分泌激素是由一系列高度分化的细胞所合成和分泌的一些有机化合物，进入血液或在细胞间起着传递信息的作用。在一定的生理浓度下，作用于靶细胞引起生物效应，并对机体起调节作用。

#### 一、激素的种类和合成

人体内约有 50 多种激素，按其化学成分可分为 3 类或 4 类。①蛋白质（肽类）激素；

②类固醇（甾体激素）；③芳香族氨基酸——酪氨酸衍生的胺类物质。另外花生四烯酸的衍生物前列腺素系统是否归入内分泌系统尚未最后定论。由不同组织器官分泌的激素常称为该组织器官的激素，如下丘脑激素、垂体激素等。根据激素的不同作用又有促使内分泌组织合成和释放激素的促激素，和直接作用于靶组织的靶腺激素，还有作用于邻近细胞的邻分泌激素。

**【多肽类激素】** 多肽激素（polypeptide hormone）或称肽类激素，占激素的绝大部分。其合成步骤与蛋白质的合成相同。先由激素的基因部分的 DNA 转录成 mRNA 的密码，再翻译成肽类激素分子。肽类激素合成时多先合成前激素（prehormone）如生长激素、催乳素等，或者先合成前激素原（preprohormone）如胰岛素、甲状旁腺素、降钙素和促肾上腺皮质激素（ACTH）的前身物吗啡-黑色素-促皮质素原（pro-opiomelanocortin, POMC）等。在激素分子的氨基端另加有一信息肽（signal Peptide）的氨基酸链，它对合成的肽类激素由细胞粗面内质网向胞浆内转移有重要的作用。信息肽能将多核糖体复合物（含 mRNA，核糖体及新合成的肽链）结合到粗面内质网上，然后信息肽由酶水解脱下，与激素或激素原分离。激素原在内质网内再进一步水解生成激素，如胰岛素原水解切去中间的 C 肽，形成由二硫键连接的 A 链和 B 链的胰岛素分子。

有些激素合成后在释放前还要进行糖化，将糖分子加于肽类激素分子上，如促甲状腺素、促黄体生成素、促滤泡生成素和绒毛膜促性激素。这些激素均含有 2 个亚基，分别由 2 个基因合成后再结合成一个分子的激素。

**【类固醇激素】** 类固醇激素是由胆固醇经代谢生成，包括维生素 D 的前身，7-脱氢胆固醇及其代谢产物，肾上腺皮质激素和性腺激素。后两者是胆固醇经酶作用脱去侧链生成甾体，再经过一系列的酶作用生成孕酮，雄激素，糖皮质激素和醛固酮等。甾体的 A 环芳香化后生成雌激素。类固醇激素分别由各自的内分泌腺细胞合成。睾酮在末梢靶组织中转变为二氢睾酮。此外，女性体内的睾酮和男性体内的少量雌激素也是在末梢组织中生成。类固醇激素的合成步骤将在肾上腺等有关章节内详述。

**【氨基酸衍生物】** 由氨基酸衍生的激素是以酪氨酸为基础生成，包括甲状腺激素和儿茶酚胺。甲状腺激素是甲状腺细胞内的甲状腺球蛋白分子上的酪氨酸，经酶的作用合成。酪氨酸先碘化形成一碘酪氨酸和二碘酪氨酸，再偶联成甲状腺素（ $T_4$ ）和三碘甲状腺原氨酸（ $T_3$ ），后者为活性较大的激素。

儿茶酚胺和多巴胺是游离的酪氨酸在酶的作用下，经过羟化脱氨基等步骤后生成去甲肾上腺素，肾上腺素和多巴胺等，是在神经系统或肾上腺髓质中合成。

此外，由花生四烯酸经环氧化酶，过氧化物酶等作用生成前列腺素系统和非激素的血栓素  $A_2$ （thromboxane  $A_2$ ）等，在体内有广泛的生物作用。

## 二、激素的储存和释放

激素合成后在内分泌细胞内的储存量差别很大。同为类固醇激素，皮质醇合成后立即释放，很少储存；而维生素 D 及其代谢产物可在脂肪组织中储存相当量。肽类激素在腺体内的储存量较多，如胰岛细胞储存的胰岛素量可供 5 天的需要。甲状腺滤泡内储存的甲状腺球蛋白中所含的甲状腺激素的量可供 10 天应用。

储存的激素受适当的刺激后释放。对激素释放的机制较激素合成了解的少。肽类激素多由胞吐作用 (exocytosis) 将分泌颗粒释放至细胞外。甲状腺激素是先由胞饮作用将含有激素的甲状腺球蛋白由滤泡摄入细胞内经水解后, 甲状腺激素再释出细胞外。类固醇激素是以扩散的方式向低浓度的细胞外液释放。

激素的释放有的比较稳定如泌乳素。有些激素是以脉冲式的释放, 并且有昼夜节律, 如促肾上腺皮质激素、皮质醇及生长激素等。胰岛素的释放也是脉冲式的。

### 三、激素分泌的调节

内分泌激素是机体组织细胞间传递信息的重要化学物质。激素的浓度需适应体内生理和病理刺激的需要而适当的释放, 需要时分泌增多, 反之减少。必须有调节激素分泌的机制, 才能维持体内生理功能的稳定。刺激正常的生长和产生对应激的反应。

机体对激素释放的调节有三种类型。①由于内分泌腺体内的相互作用, 使激素以相当稳定的速率释放如甲状腺激素; 或以昼夜节律释放如皮质醇。②激素接受各种生理和病理的刺激, 通过一定的反馈机制调节其释放。③中枢神经系统的传感器 (sensor) 的监护机制调节激素的分泌, 使维持在适当的水平; 或经过传感器调动调节机制进一步调节激素的释放。三种调节机制作用于不同的水平, 对激素的合成和释放进行调节见图 1-1。

中枢神经系统的信息通过下丘脑传至垂体, 再达靶腺, 同时靶腺产生的激素或激素所产生的生理作用可反馈的抑制各级的促激素的释放。图 1-1 所示的调节不能包括全部激素, 有的激素还有其他的调节机制, 激素的三种调节机制分述如下。

1. 激素刺激其他激素的释放 有些激素的基本功能就是刺激或抑制其他激素的释放, 如下丘脑的释放激素和垂体的促激素。垂体的各种促激素分别对各自的靶腺激素的合成与释放有重要作用。如下丘脑的促甲状腺素释放激素刺激垂体合成和释放促甲状腺素, 再作用于甲状腺, 促使合成和释放甲状腺激素。如果垂体功能不足则甲状腺等靶腺萎缩而发生甲状腺功能减低等。如果下丘脑的释放激素或垂体的促激素过多, 则引起靶腺的增生和肥大——产生过多的激素而发生功能亢进症, 如垂体分泌促肾上腺皮质激素过多, 可致肾上腺皮质增生引起皮质醇过多症。有些因子是抑制激素释放的, 缺乏时亦使内分泌腺产生过多的激素。例如垂体茎的病变可阻断多巴胺对垂体前叶产生泌乳素的抑制作用, 引起泌乳素增多症。促激素常被其所刺激的激素所抑制, 如甲状腺素可抑制垂体促甲状腺素的释放。另外当月经周期中血中雌二醇的浓度增加, 在排卵前可促进垂体促滤泡生成素和促黄体生成素的释放。上述反馈作用可直接发生于垂体水平或间接发生于下丘脑, 产生抑制释放因子。多数负反馈抑制的发生迅速, 促激素的作用所需时间较长。产生激素调节作用的都是游离激素。

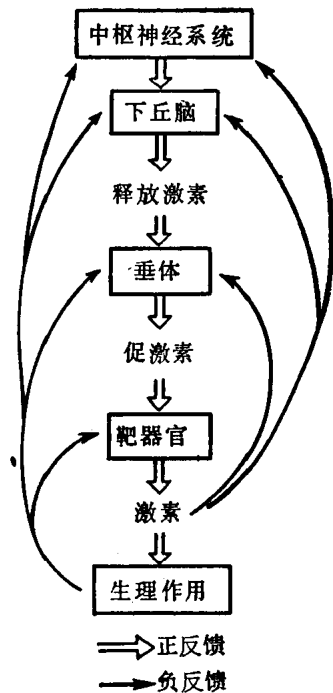


图 1-1 内分泌腺和激素之间的相互调节

2. 生理反应或细胞外的物质的调节 有些激素是受生理反应的调节,而生理反应是由维持机体内稳定的某些关键性物质所调节的。例如血浆葡萄糖增高则刺激胰岛素分泌和抑制胰高血糖素的释放。 $Ca^{+}$ 增高使甲状旁腺素释放减少;血浆渗透压增高时血管加压素的释放增多等。这些效应物质的改变使有反作用的激素浓度改变,以纠正细胞外液中的某些物质向“正常”的生理浓度变化,从而为体内稳定提供了精细而敏感的系统。效应物质的调节可以直接发生于产生激素的细胞,如葡萄糖对胰岛素和胰高血糖素的作用。有的是间接发生作用如血浆钠的升高减低肾素的释放,肾素的减低是使血管紧张素的产生减少,也使醛固酮的释放减少。

3. 中枢神经系统的调节 中枢神经系统可通过数种途径参与激素的分泌:①神经系统有自身的激素分泌,如血管加压素,松果体分泌的褪黑激素等。②神经系统通过应激的刺激和其他的反应,能刺激下丘脑的释放激素的分泌或阻断其分泌的节律,而影响垂体促肾上腺皮质激素的分泌。神经系统还刺激深睡眠期生长激素的释放,吸吮乳头刺激泌乳素的分泌等。③中枢神经系统还通过交感神经影响胰岛素的释放和影响肾脏释放肾素及肾上腺髓质分泌的肾上腺素。

对于激素的合成和释放的调节还有许多未了解的机制,如男性的泌乳素分泌的调节和功能是什么,和肠道一些激素的生理作用都尚未完全清楚。

#### 四、激素的转运

肽类激素多是游离存在于血液中,类固醇和甲状腺激素大部分是与蛋白质相结合的,醛固酮例外。血浆中存在着对激素有高度亲和力的特异蛋白质,可与特定的激素相结合,游离激素只占1~10%。甲状腺结合球蛋白等与甲状腺激素相结合,皮质激素结合球蛋白与皮质激素结合。结合激素和游离激素能根据机体的需要互相转变。结合蛋白质的作用尚不清楚,遗传性的激素结合球蛋白增多或缺乏均少见内分泌的功能障碍。血浆中激素结合蛋白质可能提供较大的激素储存库,能缓冲血浆中对抗激素的影响,还可减慢血中激素的廓清率。

血中游离激素是起生理作用的激素,结合激素不起生理效应。生理调节机制对游离激素的浓度较敏感。

临床上估计血中激素过多或缺乏时应考虑到结合激素的部分,游离激素的浓度是维持体内稳定的因素,其浓度比总激素浓度更重要。但是,游离激素的测定方法尚不能广泛用于临床。目前所测的激素多为总激素浓度,其浓度的高低是与结合蛋白质浓度相平行的,而游离激素的浓度不受影响。但是,当病人的结合球蛋白减低时游离激素浓度可增高,可能出现内分泌功能亢进症,此时所测的总激素浓度可以正常。当病人的结合蛋白质浓度增高,总激素浓度亦增高,而游离激素可正常或减低,减低时可出现内分泌功能减低。

#### 五、激素的代谢

内分泌系统为了适应生理的需要,血中的激素应经过代谢而消耗。有的激素代谢消失的快,如肽类激素多数可在数分钟内作用后消失;有的较慢如甲状腺素可超过一周。多肽激素在血浆中由组织蛋白酶分解,氨基酸被解离失去作用;有的激素被细胞摄取后

在细胞内降解。目前尚未发现因肽类激素代谢异常引起的内分泌综合征。糖尿病病人发生胰岛素抵抗可能是激素在注射部位被破坏过多所致。

类固醇激素是疏水性 (hydrophobic) 的, 其游离激素能由肾小球滤过, 大多数被回吸收, 尿中只排出小部分。类固醇是通过双键还原代谢成更极化的分子, 再进行羟化后与葡萄糖醛酸和硫酸结合后由尿中排出, 小部分由肠道排出; 分子中 A 环是由肝脏的特异酶还原。肝脏病时可使皮质醇和雌二醇的半寿期延长, 血中皮质醇浓度由于肾上腺合成减少仍正常, 而雌二醇浓度则升高。

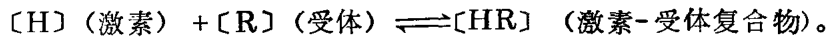
甲状腺激素的代谢主要是在组织中脱碘, 小部分是脱氨基和在丙氨酸侧链脱羧。甲状腺素小部分外环脱碘为活性强的三碘甲腺原氨酸 ( $T_3$ ), 大部分是在内环脱碘成为反  $T_3$ 。当患某些疾病时由于代谢的需要增加, 机体为了适应这种情况的需要而出现一种相对的甲状腺功能减低的状态。

儿茶酚胺的代谢是经氧-甲基化和脱氨基氧化, 最终产物为香草苦杏仁酸, 3-甲氧肾上腺素和去甲 3-甲氧肾上腺素由尿排出体外。

## 六、激素的作用机理

**【激素受体的作用规律】** 激素发挥生理作用是先与激素受体相结合。激素受体是一种对专一激素有高度特异性和亲和性的细胞成分, 是一类大分子的蛋白质。细胞的激素受体数量及其与激素的结合量是受质量作用定律所支配的。

激素与受体结合形成激素受体复合物, 是可逆的反应, 结合后还可以解离。用下列公式表示:



结合反应速度  $V_1 = K_1[H][R]$ , 解离反应速度  $V_2 = K_2[HR]$ , 两者达到平衡时  $V_1 = V_2$ , 即  $K_1[H][R] = K_2[HR]$  或表示为:

$$K = \frac{K_1}{K_2} = \frac{[HR]}{[H][R]}$$

K 为激素与受体结合的平衡常数, 一般为  $10^9$  数量级, 说明激素与受体的结合有较高的亲和力。

激素与受体结合成  $[HR]$  后才能激发细胞内的生理效应。激素与受体的结合是可饱和的。激素浓度的微量变化都能敏感的引起激素-受体复合物的量的改变。当激素与受体结合达饱和时, 生理效应最大。但是, 不同的激素产生最大生理效应时所形成的  $[HR]$  量不同, 即激素受体被饱和时所需激素的量不相同。有些受体结合达饱和时, 仍有未被激素结合的受体, 称为备用受体, 它在某些特定条件下亦可发生活性作用。激素、受体和  $[HR]$  三者中任何一个发生量的变化都可影响生物效应。 $[HR]$  的量取决于激素与受体的亲和力, 当  $[H]$  浓度下降, 或与受体的亲和力下降时均使生理效应减弱, 若受体数量减少也使生理效应减低。

激素与受体结合的位点结构决定了与激素特异性结合的特点。如胰高血糖素受体只与胰高糖素结合, 不结合其他激素。有时激素结构相似时, 能引起部分重叠或交叉。如糖皮质激素受体能与醛固酮结合, 但由于血中醛固酮浓度太低, 对受体的亲和力很小, 反之皮质醇能与盐皮质激素受体结合, 而有一些储盐的作用, 但其亲和力也只相当与醛

固酮结合的 1~2%。

激素-受体结合后的相互作用引起受体结构的变化，产生生理效应。

对激素受体的认识逐渐加深，已知糖皮质激素受体是单链多肽，分子量为 90 000，含有与类固醇的结合点和与 DNA 的结合点和效应区域。胰岛素受体有 4 个肽链，由二硫键连接，为糖蛋白，受体可自动磷酸化。受体的磷酸化可改变其亲和力。

**【多肽激素和儿茶酚胺的作用机理】** 多肽激素和儿茶酚胺是与细胞表面受体相结合。在细胞表面受体的激素结合点向外露出。受体与激素结合后，结构发生改变，而影响细胞内的介导物 (mediators)，引起激素的生理效应。介导物包括 cAMP，它能激活丝氨酸激酶、甲硫氨酸激酶，酪氨酸激酶；还有磷脂，钙离子和可能的蛋白质介导物。肽类及儿茶酚胺激素的作用机理见图 1-2。

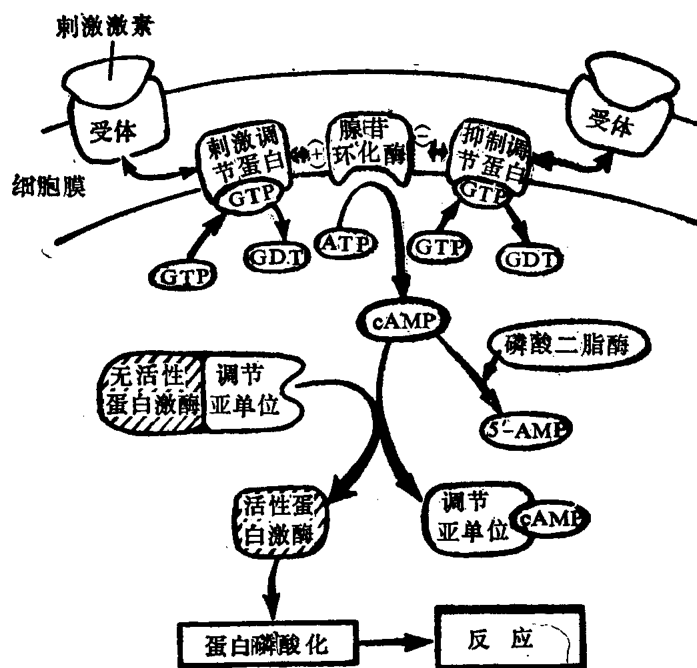


图 1-2 蛋白质激素作用步骤  
(活化与非活化的腺苷环化酶及 cAMP 的作用)

肽类和儿茶酚胺激素只占有受体的小部分即可引起充分的激素反应。

**cAMP 和蛋白激酶的激活：**cAMP 是许多激素的细胞内介导物。cAMP 是由 ATP 经腺苷环化酶的作用而生成。腺苷环化酶的激活或失活都至少需要三种成分。即激素受体复合物，鸟核苷酸结合调节蛋白质 (guanine nucleotide-binding regulatory protein, N-protein) 简称 N-蛋白质和环化酶自身的催化亚单位。有两种调节蛋白质，一是刺激酶的活性使对激素-受体复合物起反应，另一种是抑制酶的作用。由于腺苷环化酶作用使激素-受体复合物与刺激 N-蛋白质速合，并与三磷酸鸟核苷酸 (GTP) 结合，同时激活 GPT 酶作用于调节-蛋白质。GTP 的结合促使 N-蛋白质-GTP 复合物和腺苷环化酶的催化亚单位联接从而激活环化酶，使 ATP 生成 cAMP。经过此作用后调节蛋白质失去活性，作用终止。当抑制激素作用时则抑制腺苷



环化酶。

cAMP 是在细胞内形成，并在细胞内起作用。cAMP 在细胞内激活蛋白激酶。蛋白激酶由 2 个亚单位构成，是无活性状态存在。当 cAMP 与其调节亚单位结合后，促使蛋白激酶的调节亚单位和催化亚单位分离，从而被激活。多数情况是激活丝氨酸使磷酸化，少数是使蛋白质的甲硫氨酸磷酸化，使蛋白激酶结构改变而被激活，产生细胞内的代谢作用。

钙离子作为第二信使。钙离子在许多激素作用中起作用。激素-受体的相互作用在某些情况能影响细胞内  $Ca^{2+}$  的分布，促进细胞膜摄取细胞外液的  $Ca^{2+}$ ，或刺激  $Ca^{2+}$  向细胞器释放，由线粒体或肌浆网进入细胞浆液，胞浆  $Ca^{2+}$  增多。细胞内  $Ca^{2+}$  作为激素的第二信使，是通过钙离子受体称为 calmodin，当 calmodin 与  $Ca^{2+}$  结合后其蛋白结构改变，从而激活细胞内一系列的酶，包括糖原的磷酸化酶激酶， $Na^{+}/K^{+}$  ATP 酶，钙依赖蛋白激酶，肌浆球蛋白 (myosin) 轻链激酶，腺苷环化酶及 cAMP 磷酸酯酶等。

儿茶酚胺在肝细胞膜与  $\alpha$ -肾上腺素能受体结合，并刺激细胞内  $Ca^{2+}$  增加，calmodin 与糖原磷酸化酶激酶结合成复合物， $Ca^{2+}$  引起酶的激活，催化糖原分解出一磷酸葡萄糖。

磷脂的作用。近年来了解细胞膜磷脂及其代谢产物也参与某些激素的作用。磷脂参与生成花生四烯酸并产生前列腺素及其他产物，包括 prostacyclin, thromboxane  $A_2$  及羟化脂肪酸 (hydroxy fatty acid)。磷脂经磷酸脂酶  $A_2$  作用后产生花生四烯酸。有些激素 (促肾上腺皮质激素及下丘脑释放激素) 能激活细胞膜上的磷酸脂酶，而催化花生四烯酸的释放，促进前列腺素等的合成。这种磷酸脂酶的激活是  $Ca^{2+}$  依赖性的，可能是激素引起细胞内  $Ca^{2+}$  变化的结果。

**【激素表面受体的内陷化作用, internalization】** 细胞表面受体及其复合物由细胞膜反折成小泡称为内陷化。只发生在细胞膜的特异区, 该区域的细胞膜带有激素-受体复合物向细胞内析出小泡, 称为 endosome (内小体) endosome 可有不同的代谢途径。endosome 有质子泵 (proton pump) 样的功能, 可使小泡内的 pH 降低, 促使激素和受体分离, 细胞膜成分可再被压回细胞膜, 产生受体; 激素-受体复合物亦可回至细胞表面, 或 endosome 与溶酶体融合, 激素和/或受体被降解。胰岛素内陷化后多被降解, 而受体返回细胞膜; 但与上皮生长因子结合的受体, 二者均被降解, 激素表面受体内陷化作用是激素能降解的机理 (图 1-3)。

**【类固醇激素的作用机理】** 类固醇激素包括皮质激素、性激素和维生素 D 及其代谢产物。类固醇容易穿过细胞膜进入膜浆, 与胞浆激素受体 (cytosol receptor) 相结合, 胞液受体由 A, B 两个亚基构成。激素-受体结合后, 使受体的构型发生变化, 产生一个有高度亲和力的结合点, 并向胞核移动与核染色质结合。雌二醇的受体是在细胞核内。雌二醇与受体结合后, 受体的 B 亚基与染色质的非组蛋白 (酸性蛋白) 的部分发生作用后, 能使覆盖在 DNA 分子上的抑制蛋白质被除去, 而使 DNA 上的某一基因活化。同时受体的 A 亚基与受体解离并与 DNA 相互作用, 使 RNA 聚合酶附着于 DNA 的某位点而开始 DNA 的转录, 产生相应 mRNA。mRNA 进入胞浆的核糖体上, mRNA 被翻译合成特异的蛋白质 (酶), 而发挥生理效应 (图 1-4)。