



SHIYONG
NEIFENMIDAI XIE
JIBING ZHEN ZHI



实用 内分泌代谢 疾病诊治

陈树春 魏立民 霍丽梅 马慧娟 主编
河北科学技术出版社



图书在版编目 (C I P) 数据

实用内分泌代谢疾病诊治 / 陈树春主编. — 石家庄: 河北科学技术出版社, 2010. 5

ISBN 978—7—5375—4069—8

I. ①实… II. ①陈… 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 (2010) 第 083392 号

实用内分泌代谢疾病诊治

陈树春 魏立民 霍丽梅 马慧娟 主 编

出版发行 河北科学技术出版社

地 址 石家庄市友谊北大街 330 号 (邮编: 050061)

印 刷 石家庄燕赵创新印刷有限公司

经 销 新华书店

开 本 787×1092 1/16

印 张 23.25

字 数 537000

版 次 2010 年 05 月第 1 版

2010 年 05 月第 1 次印刷

定 价 36.00 元

主 编	陈树春	魏立民	霍丽梅	马慧娟				
副主编	刘月欣	任路平	王素云	章冬梅	吕秀芹	刘 娜	赵亚芝	
	宋华芹	李 萍	王德峰	魏东明	张建勇	孟文格	陈丽萍	
编 委	马博清	王振显	闫 莉	胡志娟	高 哲	商书霞	王天俊	
	陈金虎	卢亚敏	魏 强	康 洁	邢邯英	阎晓路	周汝明	
	郭 岚	董春霞	贾彩云	贾秀川	牛亚辉	李 芳	王立军	
	何 伟	杨 娜	戴世英	李 刚	党 懿	武光丽	张明明	

前 言

随着人们生活水平的提高，内分泌代谢疾病的患病率不断增加，目前已成为威胁人类健康的主要疾患。为了帮助内分泌专科医师及广大内科医师在临床工作中更好地认识、了解内分泌代谢疾病，从而提高内分泌代谢疾病的诊断正确率与治愈率，我们组织具有丰富临床经验的医师编写了《实用内分泌代谢疾病诊治》一书。

本书在广泛参阅近年来国内外相关研究进展的基础上，结合我们的临床经验和科研成果精心整理完成。本书内容翔实、概念准确，具有很强的科学性，并能反映内分泌专业的最新进展。

本书是内分泌专业临床医学著作，较为系统、全面地介绍了内分泌代谢疾病的概述、病因、病理生理、分型、检查、临床表现、诊断、鉴别诊断和治疗等方面的知识，并对相关疾病做一整体的阐述，重点突出了内分泌代谢疾病的临床诊治。本书立足实践、重点突出、深入浅出、方便阅读，是一部实用性很强的关于内分泌代谢疾病诊断、治疗的医学著作。适合内分泌专业、普通内科专业以及基层医务人员参考使用。

编写过程中得到了多位同道的支持和关怀，他们在繁忙的医疗、教学和科研工作之余参与撰写，在此表示衷心的感谢。

由于水平所限，在编写过程中难免存在不妥之处和纰漏，敬请读者批评指正。

编 者

2010 年 1 月

目 录

第一章 内分泌和代谢性疾病总论	(1)
第一节 激素	(3)
第二节 激素与内分泌疾病的分类	(5)
第三节 内分泌与代谢性疾病的诊断及方法学	(9)
第四节 内分泌及代谢性疾病的治疗原则	(12)
第二章 垂体疾病	(15)
第一节 垂体瘤	(15)
第二节 巨人症与肢端肥大症	(23)
第三节 腺垂体功能减退症	(35)
第四节 生长激素缺乏性侏儒	(40)
第五节 尿崩症	(45)
第六节 抗利尿激素分泌失调综合征	(51)
第七节 泌乳素瘤	(55)
第三章 甲状腺疾病	(61)
第一节 单纯性甲状腺肿	(61)
第二节 甲状腺功能亢进症	(64)
第三节 甲状腺功能减退症	(77)
第四节 甲状腺炎	(83)
第五节 甲状腺结节	(91)
第四章 甲状旁腺疾病	(95)
第一节 甲状旁腺功能减退症	(96)
第二节 假性甲状旁腺功能减退症	(102)
第三节 甲状旁腺功能亢进症	(105)
第五章 肾上腺疾病	(121)
第一节 Cushing 综合征	(122)
第二节 肾上腺皮质功能减退症	(130)
第三节 原发性醛固酮增多症	(136)
第四节 嗜铬细胞瘤	(144)
第六章 性腺疾病	(151)
第一节 性早熟	(151)

第二节 青春期延迟	(157)
第三节 两性畸形	(163)
第四节 男性乳腺发育症	(172)
第七章 糖尿病	(177)
第八章 糖尿病急慢性并发症	(211)
第一节 糖尿病急性并发症	(211)
第二节 糖尿病慢性并发症	(219)
第九章 低血糖症	(257)
第十章 糖尿病与妊娠	(267)
第十一章 骨质疏松症	(285)
第十二章 脂代谢异常	(307)
第十三章 高尿酸血症与痛风	(321)
第十四章 多发性内分泌腺瘤综合征	(331)
第一节 多发性内分泌腺瘤综合征 1 型	(331)
第二节 多发性内分泌腺瘤综合征 2 型	(334)
第十五章 异源性内分泌综合征	(339)
第一节 概述	(339)
第二节 肿瘤相关性高钙血症	(341)
第三节 异位 ACTH 综合征	(343)
第四节 异源性抗利尿激素综合征	(345)
第五节 异源生长激素综合征	(348)
第十六章 代谢综合征	(349)
参考文献	(359)

第一章 内分泌和代谢性疾病总论

内分泌系统由内分泌腺以及散布于全身的内分泌细胞共同构成，其主要功能是产生和分泌微量化学物质——激素，来调节靶细胞的活动，影响代谢过程，发挥其广泛的全身性作用。神经系统与内分泌系统在生理学方面关系密切，机体为了维持与实现其正常的物质、能量代谢，生长、发育、生殖、思维和运动等功能，必须在神经系统—内分泌系统—免疫系统网络的严密调控下，适应不断变化着的外界环境，维持机体内环境的相对恒定，抵御各种内外致病因素的侵袭，保持身心健康。

内分泌系统作为神经—内分泌—免疫网络的三大调控系统之一，通过分泌经典激素、生长因子、细胞因子和神经递质等传递机体内细胞间信息，实现其生物学作用，达到维持机体的生长、发育和各种功能的目的。任何一种内分泌细胞的功能失常所致的一种激素分泌过多或缺乏，均可引起相应的病理生理变化。临床内分泌学的研究对象就是激素的作用与代谢以及由此带来的临床疾病。

一、内分泌系统的组成

内分泌系统由经典内分泌腺、弥散性神经—内分泌细胞系统（APUD 系统）和具有合成和分泌激素能力的其他细胞和组织等组成。

1. 经典内分泌腺 经典的内分泌腺是指具有一定形态结构特征、能特异性地分泌一些经典激素、经血液循环到达靶器官、组织和细胞，实现其生物学功能的腺体。主要包括：①下丘脑。下丘脑分泌几种作用于垂体的激素，一些激素刺激垂体激素的释放，另一些则抑制垂体激素的释放。②垂体。垂体有时被称作“主宰腺”，因为它协调着其他内分泌腺的众多功能。一些垂体激素直接发挥作用，另一些垂体激素仅是调控其他内分泌器官分泌激素。垂体通过一个反馈环调控激素的分泌，血中其他内分泌腺激素向垂体发出信号，提示其减慢或加速分泌。但并非所有内分泌腺都只受垂体调控，某些内分泌腺还直接或间接受血中某些物质浓度调控。③甲状腺。④甲状旁腺。⑤肾上腺。⑥胰岛。⑦性腺（睾丸或卵巢）。⑧松果体等。在怀孕时，胎盘除了其他功能外，也起着内分泌腺作用。

2. APUD（amine precursor uptake and decarboxylation）系统 包括神经系统内外各组织的、具有摄取胺前体物、脱羧后生成胺类或胺类旁分泌激素的神经内分泌细胞。主要分布于胃、肠、胰、肾上腺髓质和神经组织内。

3. 其他具有合成和分泌激素能力的细胞和组织也称非 APUD 系统 许多器官虽非内分泌腺体但含有内分泌功能的组织或细胞，如脂肪细胞、胰岛细胞、下丘脑的某些神

神经元、心房肌细胞、血管内皮细胞和血管的成纤维细胞、肝脏（合成血管紧张素原、25-羟化骨化醇等）、肾脏（合成肾素、前列腺素、1, 25-羟化骨化醇等）、T淋巴细胞及网状内皮细胞等。另外，一些器官可分泌激素或激素样物质，但一般不归入内分泌系统，这类器官产生的某些物质仅在产生部位的紧邻区域起作用，例如，大脑产生的很多激素仅作用于神经系统。同一种激素可以在不同组织或器官合成，如生长抑素（可以在下丘脑、胰岛、胃肠等组织中合成）、多肽性生长因子（可以在神经系统、内皮细胞、血小板等组织中合成）。

二、内分泌系统的调控机制

为了保持机体内主要激素间的平衡，在中枢神经系统的作用下，形成一套复杂系统。激素一般以相对恒定速度（如甲状腺素）或一定节律（如皮质醇、性激素）释放，生理或病理因素均可影响激素的基础性分泌。

为了调控内分泌功能，每种激素的分泌都必须维持在精确的范围内，机体必须时刻辨别某一种激素需要分泌多少才是适宜的。当内分泌腺功能失常时，血中激素水平常出现异常的增高或降低，破坏机体功能，当下丘脑或垂体意识到所调控的激素水平过高或过低时，就开始分泌自身激素；当血中靶激素水平对机体适合时，下丘脑和垂体则不再继续分泌激素刺激靶腺，该反馈系统使所有腺体处于垂体调控之下。

下丘脑和垂体如何确切地调控这些生物节律，尚不清楚。垂体调控的某些激素变化有一定规律，例如，妇女的月经周期就与垂体分泌的促卵泡刺激素和黄体生成素每月的波动有关；卵巢的雌激素和孕激素也每月波动。器官的活动显然与生物钟的某些类型有关，然而，其他一些因素也可刺激激素产生，如催乳素是垂体分泌的一种激素，可引起乳腺分泌乳汁；婴儿吸吮乳头，可刺激垂体分泌更多的催乳素；吸吮乳头还促进催产素的释放，并使泌乳管收缩，将乳汁运送至乳头，喂养饥饿婴儿。

不受垂体调控的胰岛和甲状旁腺有自己的调节系统，它们可以确定激素需要分泌的量。例如餐后胰岛素分泌迅速增加，是因为机体需要从食物中汲取糖分，然而，如果胰岛素水平持续维持在高水平，血糖则下降至危险水平。还有一些激素水平变化原因不明。皮质类固醇和生长激素水平在清晨最高，午夜最低。这些激素日常变化机制尚不完全清楚。

（一）经典激素的反馈性调节

经典的内分泌系统存在下丘脑—垂体至靶腺之间，严密的自上而下、自下而上的反馈调节机制，如 TRH—TSH— T_3 、 T_4 的甲状腺轴；CRH—ACTH—F 的肾上腺皮质轴；GnRH—FSH、LH— E_2 、P 或 T 的性腺轴等，在绝大多数情况下，下丘脑神经释放或抑制激素直接调控垂体前叶促激素的释放和抑制，垂体前叶促激素一般均是呈正向调控靶腺激素的合成和分泌，外周靶腺激素的水平又可反馈影响下丘脑或/和垂体前叶促激素的分泌，其绝大多数是负反馈，正反馈较少，如月经中期的 E_2 和 P 对 FSH、LH 的正反馈调节。

（二）内分泌系统—神经系统—免疫系统的网络性调节

机体一切生命活动均依赖于神经—内分泌—免疫系统的网络性调控。神经系统通过

神经递质向下丘脑下达指令信号，下丘脑接受指令后通过一些神经激素多肽、神经递质调控垂体前叶激素的合成和分泌，并最终影响靶腺的功能状态；而免疫系统不仅其免疫应答、调节、监视等功能均受神经—内分泌系统的影响，而且许多免疫细胞又同时具有内分泌功能，可合成和分泌具有多功能的细胞因子等，同时许多激素本身也具有某些免疫活性和功能，如糖皮质激素可作用于免疫反应的多个环节，具有显著的免疫抑制作用。另外，许多激素的分泌还有明显的昼夜节律特点，如垂体 ACTH、肾上腺皮质激素 (F) 的早高晚低的昼夜节律，激素分泌的昼夜节律既是与长期进化过程中形成的“生物钟”有关，也与下丘脑以上的神经系统的调节相关。在某些病理情况下，激素分泌的正常昼夜节律改变，往往比激素分泌绝对水平的改变更灵敏，更具诊断价值。

神经系统与内分泌系统生理学方面关系密切，例如下丘脑中部即为神经内分泌组织，可以合成抗利尿激素、催产素等，沿轴突储存于垂体后叶。雅片多肽既作用于神经系统（属神经递质性质），又作用于垂体（属激素性质），二者在维持机体内环境稳定方面又互相影响和协调，例如保持血糖稳定的机制中，既有内分泌方面的激素如胰岛素、胰高血糖素、生长激素、生长抑素、肾上腺皮质激素等的作用，也有神经系统如交感神经和副交感神经的参与，所以只有在神经系统和内分泌系统均正常时，才能使机体内环境维持最佳状态。

（三）局部组织的旁分泌/自分泌调节

除了经典激素通过血循环影响靶细胞功能外，局部激素旁分泌和自分泌的作用是一些重要组织和器官中生物学功能的重要调节方式，如胰腺 A、B、D 细胞之间通过各自分泌不同的激素，通过自分泌和旁分泌作用，随时协调三类细胞对血糖水平的精细而快速的调节。

第一节 激 素

一、激素的分泌方式

内分泌（循环分泌，endocrine）：激素作用于远处靶腺或靶细胞。

旁分泌（paracrine）：旁分泌因子作用于临近的靶细胞。

自分泌（autocrine）：自分泌因子自细胞分泌入细胞间隙，反过来作用于本身（分泌细胞和靶细胞是同一个）。

胞分泌（intracrine）：分泌因子在胞浆内生成，进入自身细胞核与核受体结合。

膜连分泌（juxtacrine）：某些生长因子如表皮生长因子合成后仍与细胞相连，但可与相邻细胞受体结合。

二、激素的分类、合成、分泌转运和降解

（一）激素的分类

现代分子内分泌学的进展，对激素的定义有了新的更广义的理解，原先经典激素的

定义为：体内特异的内分泌腺体和细胞合成和分泌的、经血循环到达其靶器官或组织，发挥其生物学效应的微量活性物质。目前已扩展成广义的激素定义，即任何细胞所合成和分泌的，非营养性微量的，经内分泌、旁分泌或经典内分泌作用途径，在组织和细胞间起传递信息的生物活性物质。实际上，已包括经典激素、神经多肽、细胞因子和神经递质等。目前已知有 200 多种。其分类原先依据其化学结构将其分为 4 大类：即胺类、多肽与蛋白质类、氨基酸类以及类固醇类激素。现为了更有利于其作用分子机制的理解和进一步研究，可分为水溶性或亲水性激素和脂溶性或亲脂性激素两大类。

1. 亲水性激素 均由氨基酸残基作为分子组成的基本单位，包括多肽和蛋白类激素，它们主要通过与其靶细胞膜上特异性受体结合而发挥其生物学效应。

2. 亲脂性激素 包括类固醇激素和氨基酸衍生的激素，如肾上腺、性腺、甲状腺激素和活性维生素 D 等，因其分子较小，又是亲脂性，故可直接通过双层细胞膜和核膜，直接进入细胞和核内，与其细胞浆或核受体直接结合，影响及调控其靶基因转录。

（二）激素的合成、分泌转运和降解

亲水性激素由其基因所编码、转录和剪接为成熟 mRNA 后，运至核糖体粗面内质网，表达翻译出肽链，一般先形成分子较大的前体物（前激素元），后经一系列的酶促分子修饰，加工形成具有生物活性的激素，然后，以分泌颗粒形式储存于囊泡中，一旦需要，经囊泡移向质膜，与质膜融合经胞吐作用释出。这类激素半衰期较短，一般 3 ~ 7min，多数在肝、肾、外周组织和分泌细胞本身内，经水解酶作用而降解为无活性的代谢产物。

亲脂性激素如类固醇激素，在其特异性组织细胞内，由其共同的前体物质——环戊烷多氢菲，经一系列酶如链型酶、羟化酶、脱氢酶、异构酶的酶促作用，形成各种激素；而甲状腺激素由酪氨酸经碘化、偶联而成；活性维生素 D 是由胆钙化醇经肝和肾内，先后羟化为 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 及 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的活性形式。

类固醇激素分泌入血后，血浆中一般都存在有与其特异性结合的载体转运蛋白，如甲状腺结合球蛋白、性激素结合球蛋白、皮质醇结合球蛋白等，故其半衰期一般较长，多数为数小时，少数可达数周以上。

多数激素一般都在肝、肾和外周组织中降解为无活性代谢产物而排出，因此，肝、肾功能障碍将会影响这些激素的生物活性和持续作用时间。

三、激素作用的分子机制

目前认为所有的激素，无论是经典激素，还是细胞因子和神经递质，都是经过与其特异性（细胞膜上、胞浆内或核内）的受体结合，才能产生其一定的生物效应。

（一）亲水性激素作用的分子机制

亲水性激素因其非脂溶性，而其分子又较大，故不能穿透脂质膜进入胞内，其作用只能通过与其特异性膜受体结合，通过信号转导系统，将其生物信息传至其靶基因，实现其生物学效应。

1. 受体 一般由胞外域、穿膜域和胞内域三部分所组成。受体胞外域的主要功能是与其特异性配体结合；穿膜域与其受体的固定、聚集及信号转导有关；而胞内域则主要参与信号转导。按穿膜域的结构及其信号转导的特点又分为3类：单穿膜、四穿膜和七穿膜片段受体。

2. 核受体

(1) 核受体的分类：本质上，核受体是一类配体依赖性核转录因子。依据其结构功能及同源性，可分为3类：①I型核受体，又称类固醇受体，包括糖皮质激素受体(GR)、盐皮质激素受体(MR)、孕激素受体(PR)、雄激素受体(AR)和雌激素受体(ER)。②II型核受体，包括甲状腺激素受体(TR)、维生素D₃受体(VDR)和维甲酸受体(RXR)。③孤儿受体，指目前尚未发现其配体的核受体。

(2) 核受体的结构：典型的核受体按其功能可分为5个功能区。氨基端为A/B区，又称转录激活区，它可与转录起始复合物、辅激活因子等相互作用，发挥调节转录活性的作用；C区位于A/B区的羧基侧，主要功能是与DNA结合，故又称DNA结合区(DBD)，含有锌指结构、P、D、T和A盒等特征性、功能性结构；E区的主要功能是结合配体，故又称配体结合区(LBD)；D区位于C区与E区之间，又称绞链区，它能使核受体发生弯曲、旋转等立体构象改变，从而促使二聚体的形成并与DNA上反应元件相结合而发挥生物学效应；羧基端的F区功能不明。

(3) 核受体的活化：新表达合成的核受体一般不具有与其配体高亲和力结合的活性，必须经过一系列分子伴侣(molecular chaperone)介导的作用，立体构象改变后才具有活性，此过程成为受体的活化。

(二) 亲脂性激素作用的分子机制

1. 基因组机制 亲脂性激素的基因组作用是通过与其核受体结合启动的，核受体本质上是一类反式作用的基因转录因子，当与其特定的DNA序列(激素反应元件)结合后才能调节靶基因的转录。类固醇激素的反应元件呈回文结构，由2个长6 pb、间隔3 bp的反向重复序列所组成。配体依赖性核受体多以同或异二聚体的形式与其激素反应元件相结合。而少数孤儿受体，如NGFI-B等则以单体形式与其反应元件的半位相结合。

2. 非基因组机制 可分为特异性和非特异性。前者可能由其特异性膜受体介导的，但至今尚未克隆或分离出亲脂性激素的膜受体。其确切机制还有待进一步阐明。而后者是与其细胞膜直接的非特异性作用，其机制至今未明，可能是其作用通过直接影响膜脂的流动性而实现的，此类作用一般需较高的激素浓度。类固醇、甲状腺激素和活性维生素D₃均可通过特异性非基因组作用而发挥某些效应，如盐皮质激素可促进动脉平滑肌细胞和内皮细胞的Na⁺/H⁺交换作用；雌激素可促进子宫肌细胞Ca²⁺内流的作用等。

第二节 激素与内分泌疾病的分类

根据发病机理包括内分泌腺体异常、激素的分泌异常、由前激素转换异常、靶细胞

对激素的反应异常等，具体分类如下：

一、激素缺乏性疾病

1. 内分泌腺体功能减退 内分泌腺因外伤或肿瘤性破坏、感染、出血、自身免疫性损害等所引起的即原发性内分泌腺功能减退；因下丘脑或垂体激素缺乏而表现为靶器官（如甲状腺、肾上腺皮质、性腺）的功能低下，即继发性内分泌腺功能减退；先天性内分泌腺体的功能低下经常为激素合成障碍，偶为合成的激素的结构异常，缺乏生物活性，例如一种罕见的糖尿病，血中胰岛素水平高于正常，但其氨基酸排列紊乱，没有生物活性；先天性激素合成障碍可以是部分性，也可以是完全性的。

2. 继发于腺体外因素所致的激素缺乏 例如前激素向激素转变障碍；激素降解加快；出现拮抗性物质，如相应抗体等均可导致激素缺乏。

3. 激素的反应低下 在一部分内分泌腺体功能减退者，血中激素水平正常，甚至偏高，这可能是由于出现抗受体抗体，封闭了受体，减少激素与受体结合的机会，也可能是因受体结构异常或数量减少所致，例如假性甲状旁腺功能减退症，血浆甲状旁腺激素显著增高，但临床甲状旁腺功能明显低下。

二、激素过多症候群

1. 分泌腺体功能过高 可能由于各种原因所致的腺体增生或功能性腺瘤。腺体增生多因上一级腺体功能亢进所致，即所谓继发性内分泌激素过多症；而功能性腺瘤是因腺瘤分化较好，致使激素水平增高。

2. 异位性产生激素的肿瘤 由于肿瘤细胞能自主性分泌激素或有激素活性的类似化合物，引起相应的临床表现，可以由单基因（ACTH、生长激素、泌乳素、甲状旁腺激素、降钙素、胃泌素、红细胞生成素等）和双基因（如绒毛膜促性腺激素、促黄体素、促卵泡素等）异常所致，虽然多种外胚叶肿瘤细胞可以产生此类异常的生物活性物质，但主要为有摄取胺前体和脱羧作用（APUD）的细胞，多见于肺燕麦细胞癌、类癌、胸腺瘤等。

3. 医源性 在用激素或其衍生物超过生理剂量治疗疾病时可以导致医源性激素过多综合征。

4. 靶组织敏感性高 少见，例如甲状腺功能亢进症时一些组织的儿茶酚胺受体的敏感性增高，而合并心房纤颤者经常为心脏已有异常改变者。

5. 自身免疫性疾病 一些自身免疫性抗体与受体结合，有类似激素的作用，最常见的如 Graves 病中刺激性抗体可以引起甲状腺功能亢进症，较少见的有胰岛素受体抗体，可以出现类似胰岛素过多的临床表现。

6. 继发于全身性疾病的激素高分泌状态 系正常的内分泌腺体受过量的生理性或病理性刺激所致。例如充血性心力衰竭及肾病综合征时的醛固酮增多；尿毒症时的甲状旁腺激素继发性分泌增多等。

三、内分泌腺体综合征

Schmidt 氏综合征是因两个或更多腺体包括胰岛、甲状腺、肾上腺、甲状旁腺和性腺同时发病的功能减退的疾病，可能与免疫紊乱有关；由于增生、腺瘤、腺癌所致功能亢进者称为多发性内分泌腺瘤病，一般分为 3 型：MEN1 型（Wermer 综合征）包括甲状旁腺、胰岛、垂体、肾上腺皮质和甲状腺功能亢进；MEN2 型（Sipple 综合征）包括嗜铬细胞瘤（可能为双侧和肾上腺外分布）、甲状腺髓样癌和甲状旁腺增生；MEN 3 型，包括甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和神经瘤等。这 3 型多是家族性，病因机制不明。

四、不伴有激素紊乱的内分泌腺体疾病

包括非功能性肿瘤，癌、囊肿、炎症等。

五、根据临床狭义的内分泌疾病分类

1. 下丘脑病

- (1) 功能性。
- (2) 器质性（肿瘤、炎症、创伤、手术、放射等引起的下丘脑综合征）。

2. 垂体病

(1) 腺垂体病:

1) 功能亢进。巨人症、肢端肥大症、高泌乳素血症及泌乳素瘤等各种症群，库欣病及垂体性甲状腺功能亢进症等。

2) 功能减退。垂体性侏儒症、成人腺垂体功能减退症。

(2) 垂体瘤。

(3) 神经垂体病:

1) 尿崩症。

2) 不适当的垂体抗利尿激素分泌过多症。

(4) 空泡蝶鞍。

3. 甲状腺病

(1) 自身免疫性甲状腺病:

1) 甲状腺功能亢进症。

2) 甲状腺功能减退症。

(2) 单纯性甲状腺肿（包括地方性甲状腺肿）。

(3) 甲状腺炎。

(4) 甲状腺肿瘤及结节。

(5) 甲状腺先天性异位、畸形。

4. 甲状旁腺病

(1) 甲状旁腺功能亢进症。

(2) 甲状旁腺功能减退症。

(3) 假性甲状旁腺功能减退症。

5. 肾上腺病

(1) 皮质疾病:

1) 肾上腺皮质功能减退症。①慢性 (阿狄森病及选择性醛固醇缺乏症)。②急性 (肾上腺危象)。

2) 肾上腺皮质功能亢进症。①皮质醇增多症 (库欣综合征)。②原发性醛固醇增多症。③肾上腺性征综合征 (先天性肾上腺皮质增生症)。④混合型。

(2) 髓质疾病: 嗜铬细胞瘤。

六、胃肠胰岛病

(1) 糖尿病。

(2) 胰岛素瘤 (功能性胰岛 β 细胞瘤)。

(3) 胰高血糖素瘤。

(4) 胃泌素瘤 (Zollinger - Ellison 综合征)。

(5) 舒血管肠肽瘤 (水泻、低钾、无胃酸综合征)。

(6) 生长抑素瘤。

(7) 类癌瘤及类癌综合征。

七、卵巢病

(1) 经前期紧张症。

(2) 绝经期综合征 (更年期综合征)。

(3) 卵巢早衰。

(4) 多囊卵巢。

(5) 其他 (闭经、月经失调等归入妇科内分泌病)。

八、睾丸病

(1) 男性性腺功能减退症。

(2) 男性性早衰。

九、肾脏内分泌病

(1) Batter 综合征。

(2) 肾素瘤。

十、内分泌肿瘤引起的异源 (位) 内分泌综合征

十一、多发性的内分泌病

第三节 内分泌与代谢性疾病的诊断及方法学

一、激素测定方法的回顾

激素在体液中浓度很低,故测定困难。曾经采用过生物测定法、化学法(肽类激素不能用化学法检测)。自20世纪50年代末,随着免疫学 and 同位素技术的发展创立了血浆胰岛素的放射免疫分析法(RIA),该方法将抗原—抗体反应的高度特异性和同位素的高度灵敏性有机地结合起来,成为微量技术发展史上划时代的突破。RIA的灵敏度虽很高,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,人们又创立了免疫放射分析法(IRMA),检测灵敏度大为提高。

RIA和IRMA都有一个不足,即测定的是有免疫活性的激素水平,它不一定能反映具有生物活性的激素量,此外,激素之间的免疫交叉性使测定的结果可靠性降低。放射受体分析(RRA)可有效地克服这一缺点,由于激素在同受体结合时有交叉现象,也由于受体间的同源性及其分布现象,故受体制剂的选择对RRA至为重要。

RIA、IRMA和RRA均属于放射性测定法,放射污染是其共同的缺点,为克服这种不足,进入20世纪90年代随着各种酶免疫(EIA)、发光免疫分析及荧光免疫分析技术相继问世,人们将酶免疫分析和发光免疫分析或荧光免疫分析相结合,从而诞生了高灵敏度的酶放大化学发光免疫分析及酶促荧光免疫分析技术。如采用酶联免疫测定血清真胰岛素(TI),排除了因胰岛素、胰岛素原及其加工产物之间的交叉免疫反应性,避免了因胰岛功能受损、胰岛素原增加而对胰岛素水平测定的影响,反映的是真实血清胰岛素水平。进入20世纪90年代,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。其他还有基于电化学发光免疫分析和微粒子酶荧光分析和荧光偏振分析的全自动分析仪,从而使非同位素标记的各种分析技术更加灵敏、可靠,并将逐渐取代同位素标记的各种免疫分析技术。

生物法和其他方法的联合应用也显示了一定的优越性。如对甲状腺受体抗体(TRAb)的检测,常用的RRA测定的仅是血中能与TSH竞争的抗体总量,不能区分不同亚类的TRAb,用生物法结合其他方法则可将不同亚类的TRAb区别开来。

二、内分泌疾病的诊断原则

完整的内分泌疾病的诊断应包括下列3个方面:①功能诊断。②病理诊断(定位及定性)。③病因诊断。详细的病史和全面体格检查经常可以提供有重要意义的线索,提醒医生考虑诊断或需排除内分泌疾病。

为尽可能的早期诊断,争取最好的预后,要注意以下几点:

1. 激素浓度测定方法 激素测定技术的迅速发展,为内分泌疾病的实验诊断提供了可靠的保证,目前多数内分泌疾病都有了灵敏可靠的实验室指标。可以用放射免疫法、酶联免疫法等测定体液中激素浓度,其可靠性决定着抗体的纯度和特性。收集样本

的质量,如测定血中胰岛素浓度时也包括胰岛素原;测定血 C 肽时,也同样包括了未解离的 C 肽,均影响测定结果的可靠性。只有采用单克隆抗体检测的方法时才能提高分辨能力(例如用酶联免疫法测定不同人群血中真胰岛素水平较用放射免疫法测定放免胰岛素更能反映这部分人群的胰岛素水平)。另外,也需注意区分体液中游离型(多有生物活性)激素与结合型(多无生物活性)激素,才能正确地评价测定结果。

2. 激素动态观察 测定激素分泌的正常节律,如 ACTH、皮质醇的昼夜波动;促黄体素和促卵泡素的月节律等。正常节律的消失多为腺体功能异常的早期表现。

3. 激素调节功能检查 包括兴奋试验(检查对促激素的反应)和抑制试验(检查反馈抑制功能),在鉴别生理性变化和病理性改变,明确病理变化的性质方面有较大意义。

4. 受体测定 对各种靶细胞受体的量与质的测定,如红细胞胰岛素受体测定、细胞核 T_3 受体测定等,主要用于激素水平与临床表现不一致的患者,受体变化的节律也有重要的临床意义。

5. 靶细胞功能检查 只有靶细胞反应方能在临床反映内分泌腺的功能异常,所以测定靶细胞的功能可以客观地评价激素的效应。例如,甲状腺功能亢进时血小板钾—钠 ATP 酶活性明显升高、心肌等容收缩期缩短、基础代谢率升高等。

(一) 功能诊断

1. 症状与体征 典型症状和体征对大多数内分泌及代谢性疾病的功能诊断具有重要的参考价值。

2. 实验室检查 内分泌及代谢病的实验室检查十分重要,是诊断的必要依据,尤其对临床表现、体征不典型的轻症或早期患者往往是决定性的。包括 2 个方面:激素及其相关生化指标测定和各种动态试验。

(1) 生化指标:包括糖、脂质、蛋白质、电解质和酸碱平衡,以及钾、钠、钙、磷、碳酸氢根等。

(2) 激素测定:血、尿、唾液等的各种激素及其代谢产物的测定,但应注意某些激素具有特殊的分泌规律,如垂体促性腺激素(FSH 和 LH)和性激素(E_2 、P)呈周期性脉冲式分泌;促肾上腺皮质激素(ACTH)及其靶激素(F)呈早高晚低的昼夜节律等。

(3) 动态试验:主要有 2 类。

1) 兴奋试验:多用于分泌功能减退时,估计激素的储备功能和反应能力,有时,同时具有病因诊断价值。如应用释放或促激素的 CRH、ACTH、TRH、TSH、GnRH(LHRH)和 HCG 兴奋试验,应用靶激素或药物的如胰岛素低血糖兴奋试验、胰升糖素兴奋试验、左旋多巴刺激试验、精氨酸兴奋试验等。

2) 抑制试验:多用于分泌功能亢进时,了解其正常反馈调节机制是否存在,有否自主性激素分泌,判断肿瘤或结节的内分泌功能状态,如地塞米松抑制试验等。

3. 放射性核素检查

因某些内分泌腺具有摄取某种特定元素的功能,故可用 ^{131}I 甲状腺摄取率,判断其

摄碘功能, ^{131}I -甲状腺扫描可判断结节的功能状态, ^{131}I -胆固醇肾上腺皮质扫描用于库欣综合症的诊断, ^{131}I 间碘苄胍(^{131}I -MIBG)肾上腺扫描用于嗜铬细胞瘤的诊断等。PET可动态观察肾上腺、甲状腺、胰腺等的功能变化,具有定量评估功能的优点。

(二) 病因诊断

内分泌及代谢性疾病可由先天性基因缺陷、突变、肿瘤、自身免疫性反应、感染、应激等因素所引起,因此,完整的诊断应包括病因诊断,但至今对许多内分泌及代谢性疾病尤其是多基因疾病(如糖尿病、肥胖症等)的发病机制尚远未阐明,故病因诊断尚具有一定局限性。

1. 基因诊断 对大多数由于单基因突变、缺失所致的内分泌及代谢性疾病,可通过各种印迹(blotting)、原位杂交、PCR等技术证实。但其存在操作较繁杂、费用较高、有些重复性差、假阳性高等,应用受限,有待进一步改进。

2. 细胞染色体核型检查 可检出染色体有无缺失或增多、畸变、易位等。

3. 自身抗体检测 对于一些器官特异性自身免疫性疾病具有重要的病因诊断价值。如甲状腺自身抗体,包括促甲状腺激素受体抗体(TRAbs)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)等的测定,是甲状腺自身免疫性疾病的病因诊断、疗效考核、预后判断的重要依据,又如胰岛 β 细胞的自身抗体谷氨酸脱羧酶抗体(GADAb)、胰岛细胞抗体(ICA)、酪氨酸磷酸酶抗体(IA2Ab)和胰岛素抗体(IAA)的测定,对1型糖尿病的诊断具有决定性意义。

(三) 定位诊断

某些内分泌代谢性疾病,其原发病因可来自不同的器官和组织,如库欣综合征,其肾上腺皮质激素过多可由垂体ACTH瘤(库欣病)、肾上腺皮质增生、肿瘤或异位ACTH分泌性肿瘤所致,因此,定位诊断是制订治疗方案的必要前提。

1. 影像学检查 X线平片、分层扫描、B超、CT、MRI,可检出下丘脑、垂体、肾上腺、甲状腺、胰腺的肿瘤和结节,并早期发现癌的远位转移灶,大大提高了内分泌疾病临床诊断(特别是定位诊断)水平。

2. 放射核素扫描 如 ^{131}I -碘甲基-19-去甲胆固醇(NP-59)已用于肾上腺的显像并有取代 ^{131}I -19-碘胆固醇的趋势, ^{75}Se -6-碘甲基也已用于肾上腺显像中, ^{131}I -间碘苄胍(^{131}I -MIBG)扫描对嗜铬细胞瘤的定位诊断有重要意义, ^{123}I -MIBG扫描分辨率更高。近年有人用 ^{11}C -羟基麻黄碱作正电子发射断层扫描(PET)成功地使一些嗜铬细胞瘤获得定位。 ^{111}In 标记的奥曲肽为神经内分泌肿瘤诊断提供了新的手段。

3. 细针穿刺活检细胞学检查 尤适用于各种甲状腺结节和肿瘤的性质鉴定。

4. 静脉插管激素测定 选择性静脉插管,测定不同部位所取血中激素水平,对垂体、甲状腺、肾上腺、胰腺等部位具分泌功能性肿瘤的确切定位具有重要价值。

(四) 病理诊断

对某些由结节、肿瘤、增生、自身免疫性反应所引起的内分泌代谢性疾病,往往要依靠通过细针穿刺活检、手术标本活检和手术后标本的细胞和组织病理学检查才能作出明确的病因诊断。分子病理学方法如核酸的原位杂交、免疫组化等,可进一步鉴定基因