



LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
SPIRAL®
MANUAL

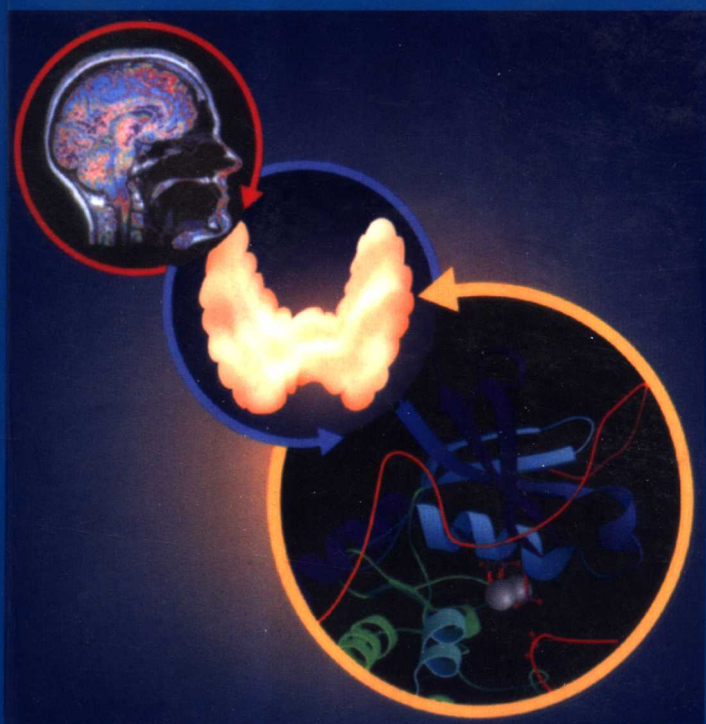
内分泌与代谢性疾病手册

第2版

Manual of Endocrinology and Metabolism

原著 Norman Lavin

主译 董玉梅 杨玓玉



辽宁科学技术出版社

LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

内分泌与 代谢性疾病手册

(第2版)

Manual of
Endocrinology
and Metabolism

原 著 Norman Lavin

主 译 董玉梅 杨珍玉

翻译人员：(按姓氏笔画排列)

王 甦	石蕴琦	刘 莉	李延彬
陈 玲	杨珍玉	张 平	张艳阳
罗 义	韩 梅	侯爱洁	秦德生
徐桂萍	董玉梅		

辽宁科学技术出版社

·沈阳·

©Lippincott Williams & Wilkins 1998

Publish the exclusive right to print, publish and sell a simplified Chinese language version of the work (translation) by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, 227 East Washington Square, Philadelphia, PA 19106 - 3780 U.S.A.

本书中文简体字版由 Lippincott Williams & Wilkins 授权辽宁科学技术出版社独家出版。

图书在版编目(CIP)数据

内分泌与代谢性疾病手册(第2版)/Norman Lavin 原著;董玉梅,杨珍玉主译. —沈阳:辽宁科学技术出版社, 2003.7

ISBN 7-5381-3629-0

I. 内… II. ①N… ②董… ③杨… III. ①内分泌病-诊疗-手册 ②代谢病-诊疗-手册 IV. R58-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 008551 号

出版者:辽宁科学技术出版社

(地址:沈阳市和平区十一纬路 25 号 邮编:110003)

印刷者:沈阳新华印刷厂

发行者:各地新华书店

开本:850mm × 960mm 1/32

字数:734 千字

印张:25.25

印数:1 ~ 4 000

出版时间:2003 年 7 月第 1 版

印刷时间:2003 年 7 月第 1 次印刷

责任编辑:倪晨涵 版式设计:于浪

封面设计:庄庆芳 责任校对:李敏 史丽华

定 价:48.00 元

联系电话:024-23284360

E-mail: lkzzb@mail.lnpgc.com.cn

邮购咨询电话:024-23284502 <http://www.lnkj.com.cn>

前言

《内分泌与代谢性疾病手册》第2版仍将内分泌领域最新进展奉献给读者。用易懂和翔实的篇幅叙述了疾病的病理生理、评估、处理和治理。目前多数内分泌书籍涉及的专业内容有限，而本书除重点描述成人内分泌与代谢性疾病以外，也包括婴儿和儿童内分泌与代谢性疾病。读者可以根据其专业和需要来选择有关章节。

本书详述了大多数内分泌疾病的诊疗常规，并把重点放在疾病治理的实际应用上。书中博采众长，清晰易懂，并有参考文献便于深入研究。本版结合相关的病理生理学完善了对疾病的评估及治理理论。

本书面向内分泌专家、糖尿病专家、临床医生、保健医生、医学院学生及护士。书中保留了前一版大多数章节，重点改写新的观点和治理方案，包括X综合征（胰岛素抵抗综合征），儿童2型糖尿病，1型2型糖尿病所用的新药，以及有关动脉粥样硬化形成的新理论，因为胰岛素与心脏病密切相关，一个新的学科即内分泌心脏病学正在浮出水面。

为了保持本书的原貌又要更新内容，我们删除一些章节并同时也增加了一些有意义的内容，并把最新资料和参考文献列入。为了方便查询，我们同样把本书分成十个部分，按照其相关性进行排列。第一部分叙述了内分泌学实际工作的基础理论，重点为激素抵抗状态，基因以及分子生物学。也包括了分子内分泌学的实验室检查。第二部分为下丘脑及垂体疾病，对儿童及成人应用生长激素的新观点也列入其中。第三部分包括肾上腺的各种问题，集中讨论了对诊断的评估和治理方案。尤其是先天性肾上腺发育不全新的分子生物学的观点。由于对生殖内分泌学的重视，第四部分叙述了下视丘、垂体、卵巢及睾丸之间的关系，使生殖性疾病的诊断和治理更清楚。第五部分是对钙盐代谢的研究，强调了即刻以及长期的治理方法。第六部分是甲状腺疾病，从新生儿到成人疾病分为几个章节来编写，便于读者查询。甲状腺功能试验部分另列一章，从中可以选择简单合适而又经济的试验诊断方法。第七部分是代谢性疾病，如儿童及成人低血糖症的最新进展。在肥胖及血脂失调章节中重点讨论了动脉粥样硬化的发病机制。第八部分简要叙述了最常见的先天性代谢异常，对罕见性疾病提供了分步评估方法。

由于2型糖尿病在成人及儿童中的发病率很高，第九部分利用了几个章节叙述了其病因学和新的治理方法。在20世纪80年代末期，Gerald Reaven第一次提出了X综合征，因此专门写了儿童X综合征，目的是想把本病在儿童早期的表现与最后发展成动脉硬化的危险因子结合起来研究。第十部分则重点包含内分泌

学的一些特殊的疾病，如妊娠、衰老以及由 Nobel Laureate Andrew Schally 撰写的激素依赖性癌症的最新研究。在附录 A 中叙述了最常用的刺激和抑制实验方法。

《内分泌与代谢性疾病手册》反映了内分泌专业领域诊断和治疗的最新成就。本书是由 Nobel Laureates 及其他专家、研究员及临床内分泌专家共同完成。这些专家精湛的文章使读者能非常迅速地找到合适的诊疗依据，来完善病人的治疗方案，这正是本手册的最终目标。

N. L

目 录

前 言

I 临床内分泌学基础知识

1 分子内分泌学实验室	3
2 激素抵抗状态	13
3 内分泌的遗传学	29
4 分子和细胞生物学	44

II 下丘脑垂体低功

5 垂体前叶疾病	51
6 抗利尿激素的临床异常	68
7 儿童垂体疾病	83
8 垂体与生长障碍	96
9 泌乳素	103
10 神经性厌食	110

III 肾上腺疾病

11 肾上腺皮质和盐类皮质类固醇性高血压	115
12 嗜铬细胞瘤：近代进展	138
13 神经母细胞瘤	149
14 先天性肾上腺皮质增生	152
15 儿童激素性高血压	168
16 儿童期肾上腺激素过多	179
17 儿童肾上腺皮质功能不全	187

IV 生殖系统疾病

18 生殖器异常	197
19 女性性早熟性发育疾病	207
20 成人女性生殖内分泌	228
21 男性儿童和青少年性发育疾病	241
22 成人男性生殖系统疾病	259

V 电解质紊乱

23 成人调节钙的激素紊乱	291
24 代谢性骨病	319
25 儿童期骨和电解质紊乱	337

VI 甲状腺疾病

26 甲状腺功能的评价	363
27 甲状腺炎	377

28	甲减和甲亢	387
29	成人甲状腺瘤	402
30	新生儿甲状腺疾病	411
31	儿童甲状腺疾病	434

Ⅶ 代谢性疾病

32	婴儿及儿童低血糖症	471
33	成人低血糖	483
34	肥胖	501
35	脂质代谢紊乱	515

Ⅷ 先天性代谢性疾病

36	先天性代谢性疾病序论	533
37	糖原累积病	542

Ⅸ 糖尿病

38	1 型糖尿病病因、发病机制及治疗	559
39	1 型糖尿病的诊断与治疗	570
40	糖尿病酮症酸中毒和高渗透性昏迷	584
41	X 症状群：定义、诊断及治疗	603
42	儿童期 2 型糖尿病、肥胖病、脂质代谢异常及 X 综合征	613
43	2 型糖尿病	627
44	糖尿病与妊娠	644
45	糖尿病：近代进展及临床意义	650
46	老年糖尿病的特殊观点	657

X 临床内分泌特殊问题

47	妊娠期内分泌疾病	673
48	激素与衰老	696
49	APUD 综合征	708
50	多发性内分泌腺瘤病	718
51	放射学、核医学及内分泌学	723
52	外科的内分泌疾病	732
53	内分泌疾病的皮肤表现	753
54	自身免疫性内分泌综合征	759
55	下丘脑激素类似物依赖性癌肿	764

XI 附录

附录 A	临床内分泌常用的刺激和抑制试验	775
附录 B	内分泌实验正常参考值	792

临床内分泌学基础知识

分子内分泌学实验室

John NaRamoto and Wayne W. Grody

严格地讲，尽管蛋白质及其循环代谢产物也是分子，但“分子诊断学”一词已经用来特指与疾病相关的基因结构或序列改变的脱氧核糖核酸 DNA 实验。研究核糖核酸（RNA）或蛋白的技术是分子研究实验室中十分重要的工具。

I. 展望

快速发展的基因芯片技术在不久的将来可通过研究基因表达的模型来获得诊断，mRNA 水平变化的模型能有助于区分患病的组织细胞和正常的部分。人类基因组计划完成后，多基因产物（所谓的 proteomics）相互作用的研究也同样可能处于显赫的位置。

II. 现状

目前，所有的分子诊断学的应用共享同样的基本实验室技术，那就是为了检查临床或法医意义的特殊核苷酸序列而巧妙处理的 DNA 的方法，这些序列可以通过与互补序列 mRNA 或 DNA 片段（探针）进行杂交特定的核苷酸碱基对而代表性地被检出。与识别和分离（克隆）不断增加的疾病特异性基因和序列实验一样，分子诊断实验也每周都在进展。

III. 分子内分泌诊断

最有价值的分子遗传试验对基因或突变具有典型特征的疾病奠定了常规临床检测基础，包括：膀胱纤维化，脆性 X 综合征，Duchenne 肌营养不良和 Huntington 氏病。本章主要目的不是对所有可行的分子内分泌实验提供一个详尽的清单，而是为了以足够的知识与资源来武装“实验内分泌学家”以便确定：（a）对于特定的临床情形分子试验是否适合；（b）哪项特殊分子技术最有意义；（c）如何或在哪能获得这些实验；（d）哪种关键技术、伦理和调控问题更可能出现。

IV. 特殊问题

以 DNA 为基础的遗传性疾病的诊断实验与其他领域的分子诊断相比有很多不同的考虑，包括实验医学空前未有过的很多技术与伦理问题。与传染性或肿瘤性疾病的 DNA 试验不同，分子遗传学实验揭示病人根本的遗传构成，围绕着隐私和机密，对其他家庭成员的影响，伦理和种族不同会产生很多有争议的问题。一些新的分子遗传学试验可以用来预测或识别几乎甚至几十年后才能真正发病的易感者。同时，DNA 试验的特性可进行产前诊断遗传性疾病，以便

终止妊娠，甚至在胎儿期就可以发现其他所有参数正常的患儿，围绕流产或优生学提出各种讨论。

V. 分子遗传学诊断的方法

A. 遗传病的分类。尽管临床上按照遗传的孟德尔模式将遗传性疾病进行分类，但在分子水平对遗传性疾病的诊断方法要求更高，每种疾病应根据患病基因不同而分类。在诊断难度的顺序中，遗传性疾病的分子水平诊断等级如下：

1. 疾病的基因及致突变因素两者都清楚；
2. 疾病的基因清楚而突变是未知的；
3. 疾病的基因以及致突变因素两者都未知；
4. 多于一个基因与环境因素相互作用而导致的疾病（多基因/多因素疾病）。

遗传性疾病的分子诊断学一般涉及的是继承性（生殖细胞系）的突变而不是获得性（体细胞）的突变。

B. 临床分子遗传学应用的类型。分子遗传学试验可用于多种不同的目的，每一个试验有其特定的患者群，不同的样本要求及不同的技术战略和社会伦理问题：

1. 临床诊断/证实；
2. 携带者筛查；
3. 产前诊断；
4. 新生儿筛查；
5. 症状前诊断。

C. 突变的类型与诊断方法。理想的实验室技术的选择依赖于待检测突变的性质。以分子水平为基础分析突变的机制包括：

1. 点突变是单个核苷酸的改变，导致“错义”或无义编码改变，或者 RNA 剪接错误。
2. 一个或几个核苷酸的缺失或插入导致一个氨基酸的丢失或增加，或移码突变（如果其变化不是以三个核苷酸为倍数）。
3. 整个基因或一个基因的大部分删除导致一大段编码序列的清除。
4. 三个核苷酸重复扩展是突变的特殊类型。它含有以三个核苷酸为单位的重复序列，使其数量增加，这种重复可能在外显子、内含子或在启动区。许多遗传性疾病可能是由于多个突变，多种突变机制，甚至多于一个基因造成的，记住这些是十分重要的。这种现象被称为遗传异质性，针对遗传异质性的分子遗传学的筛查试验需付出很大劳动量，非常昂贵，并且难度很大。一些技术更适合检查特殊的基因变化。一般说来，由于聚合酶链式反应（PCR）极其敏感，它能分析某一复杂基因的一小段，节省实验和

试剂费用(试剂通常不带任何放射性同位素)。另外 PCR 方法适合批量处理样本,然而它不适用检测大片段的 DNA(用于 Southern 印迹杂交通常仍有必要),单独使用这些技术都不适于识别具有遗传异质性的 大量基因中一些可能的突变,因此, DNA 测序通常是必要的。

D. 直接的突变检测方法。下列方法要求预先识别和克隆候选基因或基因组。

1. Southern 印迹法是一种复杂的费力的方法。它包括纯化病人的 DNA,用细菌限制性内切酶切取特定的 DNA 序列,琼脂糖凝胶电泳分离目的片断,把 DNA(斑点)从凝胶转印至滤膜,与检测基因互补的 DNA 探针进行膜上杂交,通过放射自显影或其他方法(若探针有放射性标记)检测杂交信号。Southern 印迹法能够提示一个基因的整体结构和它是否有缺失、重排或其他的明显缺陷,要 2~4 周才能获得结果。
2. 斑点印记简单,标记 DNA 探针与病人 DNA 样本斑点一步杂交,病人的 DNA 样本无需电泳或转移步骤。这项技术有些粗糙,但对于快速检测临床样本是否存在特定的 DNA 序列或突变是有用的,尤其当特定等位基因寡核苷酸(ASO)探针与各种突变序列互补时被应用。
3. 逆向斑点印迹包括病人 DNA(通常先使用 PCR 扩增和标记)与固定在滤膜上的一系列寡核苷酸探针杂交,同时筛查多种突变,逆向斑点印迹确实是 DNA 实验,是含有成百上千个封装好的探针的微量实验或 DNA 芯片的简单模式。
4. PCR 是一种广泛应用的技术,使用 DNA 多聚酶重复目的基因序列,使用互补寡核苷酸探针直接杂交检测靶基因,使用一对引物,建立双向复制机制,使靶序列呈指数扩增。扩增产物可使特异性 DNA 探针杂交检测、凝胶电泳或 DNA 测序。PCR 实验是典型的低消耗高敏感高速度(一次实验 1~2 天)的分子诊断实验。
5. 多重 PCR 指在同一试管中完成几个 PCR 实验,使用针对不同的基因区域或实变区域特异的引物。多重 PCR 技术的许多战略,包括不同的引物组及 ASO 探针,用于在特殊疾病中发现的一组突变的实验分析。
6. 突变扫描意味着系列技术,包括变性梯度凝胶电泳(DGGE),单链的构象多态(SSCP)分析,蛋白质截断试验(PTT),是想检测沿一个延伸方向 DNA 任何位置的序列的改变,这些变化可致 DNA 的拓扑结构改变或使其不能转录和翻译完整的蛋白质。这些技

术要求十分苛刻,既没有高度灵敏度,也没有很好的特异性;然而对一个大基因的某种可能缺陷的研究将其作为一个初筛工具还是很有用的,之后再通过更特异的方法来了解这个基因的构象及性质特征。

7. DNA 测序可鉴别一个基因中的核苷酸碱基的顺序,典型的方法是利用 DNA 多聚酶和双脱氧链终止物方法。通过聚丙烯酰胺凝胶电泳或毛细管电泳系统可见到目的片段 DNA。虽然测序被认为是检测一个基因是否存在任何可能突变的金标准,但是,这也十分繁琐和昂贵,并且在内含子、启动子等不易受影响的基因区域,突变也会被失检。
- E. 连锁分析。对于那些候选基因还未被确认但至少已定位到某一特定染色体上的疾病,需要更多的间接技术。多态 DNA 标志通常使用 Southern 印迹或 PCR 分析的方法,在家族群体中被用于突变染色体的分离。因为观测到的 DNA 多态模型并不存在于他们自身的病变中,连锁定位实验要求分析的 DNA 样本的来源不仅要有先证者的,还要有复合感染者和未染者至少 2~3 代家族成员,以确定哪个“带型”与疾病相关联,依赖患病个体数量和特有的家庭动力学这个方法不可能总是可行或有价值的。此技术由于交换体的减数分裂现象而存在假阳性和假阴性的危险,使得 DNA 模型结果的解释,与实际显现的恰好相反。因此,当条件许可时,诊断性实验室更喜欢应用直接突变试验。
- F. 技术性解释错误的来源。虽然分子遗传学试验通常被认为是极其准确的,但是错误或不正确的解释确实发生过。最常见的假阳性假阴性和不确切结果的来源是:
 1. DNA 的质量及纯度不佳。
 2. 不完全的限制性内切酶消化。
 3. PCR 扩增污染。
 4. 样本标记错误或记录错误。
 5. 非父子关系 (False Paternity)。
 6. 探针杂交位点与相关疾病基因之间的重组 (由于仅进行连锁分析)。
 7. 不完全的外显率或不一致的遗传型—表现型相关性损失了临床预测值。

最后一点是最有可能的问题所在,因为它不在实验室的控制范围之内。要解决这个问题,需要更多的关于疾病和致病基因的生物学知识,这是个过程,可能要花几十年时间。基于这样的认识,某些预测性或先于症状的实验结果的遗传学建议可能非常困难。

VI. 由分子遗传学试验诊断的特殊内分泌疾病病例

- A. 复合内分泌瘤 (MEN)。因为这是个迟发性疾病 (少年

晚期或青壮年期), 实验可预测也可作为诊断目的。不管哪种情况, 阳性结果可以提示临床医生有必要进行仔细的跟踪监督或进行手术治疗。

1. MEN1. MEN1 基因 1997 年被发现, 染色体定位 11q13。它编码一个命名为 *menin* 的蛋白, 其功能尚不知晓, 虽然它被认为像其他的肿瘤抑制基因的产物一样, 具有某种细胞生长调节性质。基因的编码区有 2.9kb 长 (千碱基), 已报道具有大片段的突变 (最后计数约有 200 个)。除了在每个密码子中重复出现的小的“热点”突变外, 被观测的突变极其不均匀, 分布遍及整个基因区。这使直接突变检测实际上已不可能进行, 除非是已在先证者中确认的家族性变异亲属中进行实验。完整的分析需要完整的 DNA 顺序, 使用诸如 SSCP 这样的突变扫描技术作为首选。随着许多良性多态现象的发现使问题更复杂了, 而且它们与以前未报告过的多态现象一起, 可能在一个病人的 DNA 分析中被发现。目前, 基因型—表现型相关性是不一致的, 因此, 已确认的一个变异或另一个病人的变异并不具备特别的临床意义。在 MEN1 病例中没有单一首要的致死性基因位点 (像 MEN2 病例中的甲状腺), 而且由于发生在 MEN1 综合征病例中的大多数肿瘤可以用传统的内分泌或代谢试验进行筛查, 所以, 对于本病的分子遗传学试验的预测值比 MEN2 病更少建立。另一方面, 在有甲状腺肿的病例中确认其为 MEN1 突变, 会提醒临床医师在其他内分泌系统或是在其他家庭成员中, 需要加强对肿瘤的监督检查。最好进行血液的 DNA 检验, 因为在零星的内分泌肿病例中 MEN1 基因的体细胞突变已被发现。
2. MEN2. MEN2A、MEN2B 以及相关的疾病, 家族性髓状甲状腺瘤 (FMTC), 完全是 RET 原癌基因的突变所致, 不管该基因怎样命名, 它实际起抑癌基因作用。它在 1987 年被确认并了解其特性, 并且定位到染色体 10q11.2。其编码区 4.7kb, 其蛋白产物 RET, 是受体酪氨酸激酶, 与 MEN1 突变的异质性形成鲜明对照的是, 在 RET 基因中的仅仅 16 个突变能解释所有的 MEN2 病例及 FMTC。而且它们被局限在 5 个关键的半胱氨酸密码子形成的热点位置 (hotspots) 中 (密码子 609, 611, 618, 620 在外显子 10 上和 620 在外显子 11 上)。每个密码可存在几个不同的核苷酸替换, 这就解释了能见到的突变总数。MEN2B 有更高的一致性, 所有的病例报告显示了同样的突变, 那就是外显子 16 上的密码子 918 的错义改变。

另一方面, FMTC 的异质性轻微增加, 其增加的突变在外显子 13 以及 14 上被发现。正是由于列举的病例证明了遗传型—显型相关性确实存在于 MEN2/TM-FC 中, 既是为了定义综合征自身, 又提供了临床预测的手段, 例如密码子 634 的突变与嗜铬细胞瘤的发展密切相关。由于已确认和定位的变异有限, 对于 MEN2/FMTC 综合征的诊断性实验和预测性筛查变得非常容易, 在 RET 基因上既可以使用 ASO 探针, 又可以进行 DNA 测序检测。一旦某种突变在先证者中被确认, 其他家庭成员可仅检测那个等位基因而不是整个突变基因组。由于突变实际的外显率是 100%, 一个阳性结果对无症状随后发生病变中有很高的预价值, 而且由于大多数 MEN2 的致死性特征是甲状腺髓样瘤, 在临床检查时它通常是静止不变的, 在这样的个体病例中发现 RET 突变, 施行预防性甲状腺切除术被认为是恰当的。相反, 一个阴性结果可能避免每年的五肽促胃液素对抗性筛查, 尽管某项临床检查应该谨慎地持续一段时间, 以便确认在基因区是否存在罕见的 RET 变异的可能性 (假定这种突变在家族中尚不知道)。此外, 正如上文提到的, 这些肿瘤的早年发生证明了在儿童中预测性 DNA 试验的作用, 更重要的是一般认为能禁止大多数成年发作的显型疾病。

必须提及的是, REF 基因涉及到除了 MEN2A、MEN2B、FMTC 之外的 1/4 临床综合征, 即家族性先天性巨结肠病。与先天性巨结肠病有关的突变不同于导致 MEN2 的突变, 它分布到整个基因中。

B. 21-羟化酶缺乏。与对于 MEN 的诊断性广泛应用的 DNA 试验相反, 为检查 21-羟化酶缺乏症遗传型的临床应用目前仅限于产前诊断。直到现在, 17-羟化酶孕酮的测定优于遗传型检查, 不论是新生儿筛查还是产后诊断。然而, 21-羟化酶缺乏在基于 DNA 试验的发展过程中, 代表了一个有益的病例研究。

1. 21-羟化酶缺乏的 DNA 试验临床应用的有益原因:

- a. 在世界范围内有大约 1:14000 的发生率 (少数民族可能更高), 21-羟化酶缺乏是相当常见的。
- b. 严重的临床表现, 尤其是那些可治疗的/能避免的病例, 同样提高 DNA 试验的应用。例如, 破坏生殖器外形的女性男性化患病风险率, 以及由糖皮质激素所致的休克, 并且盐皮质激素缺乏经产前治疗 (最好是妊娠的前 10 周) 可以被改善, 常常使产前遗传型 21-羟化酶缺乏症检查成为可能。

- c. 与其他疾病相比,有更少的遗传异质性,这是由于有惟一的机制使大多数突变被引入到 21-羟化酶基因 (CYP21A2B) 中。因为绝大多数突变来自于活化基因或高度一致但非活化的假基因 (CYP21A2A) 两者之间的一种基因转化,大多数突变存在于假基因中的 DNA 序列的变化。筛查 8 个左右最常见的突变 (通常是应用等位基因特异的寡核苷酸探针与 PCR 扩增 DNA 产物杂交) 加上 Southern 印迹法检查大片段缺失,可以至少检查出 95% 的 21-羟化酶基因的突变。
 - d. 以 PCR 为基础的基因型分析高敏感度,允许诊断实验很小的样本量,如取自胎儿的绒毛膜绒毛或早期的羊水诊断。
2. 限制使用 DNA 试验的 21-羟化酶缺乏症临床应用的 因素:
- a. 可提供的生物化学试验 (17-羟孕酮水平测定) 已经延缓了临床接受 DNA 试验作为 21-羟化酶缺乏的主要诊断手段,除非是产前筛查。然而最新的研究建议 DNA 的试验可以补充生化基础的肿瘤筛选试验的效果,增加其敏感性及特异性,对于迟发型的诊断,症状轻微型 21-羟化酶缺乏症 (不典型肾上腺增生) 的分子基因型分析对杂合子检查可能更可信。然而,基于 DNA 的实验方法有一连串的证据显示:无论何时何地,它们都是许多已经建立的生物化学试验的补充甚至优于它们。
 - b. 表型并不总是与预测的基因型相关,减少了 DNA 诊断试验在 21-羟化酶缺乏症中的应用。家族携带性等位基因通常与轻微疾病相关,但已使其成员表达了更严重的疾病。直到最近,未知的变化因素才被证实,在用 DNA 诊断 21-羟化酶缺乏症时存在某些缺陷。
 - c. 基于 DNA 诊断试验的效率在家族性研究中是严格的,对一家族存在的突变范围的认识 (父母亲或先证者) 允许更精密的基因型研究,对像 21-羟化酶缺乏症这样的隐性疾病这是特别真实的,在 CYP21A2B 位点上可能出现两个不同突变的等位基因或复合杂合性 (在同样等位基因上的突变组)。

VII. 分子遗传学试验的伦理问题

简明列在这里的是一些经常出现在分子遗传学试验中的主要问题及争议。在许多进退两难的困境中无法简单地回答对和错,而是必须对每个个体恰当处理,在这个领域中决定性的法规还悬而未决,但它对从业者来说是执业准入的

看门者，而对病人则是权力和最佳利益的保护者。

- A. 优生学。传统上指的是通过选择性或强制性生育，强制性绝育或种族灭绝来改进人种；现在分子医学的出现使优生形式细微化成为可能，细分某些人群进行产前诊断，在体外受精，基因治疗和可能的人类克隆等。
- B. 流产在美国仍然是宗教、伦理法律和传统习惯的主题，产前检查中的合法性，费用评估，产前检查对胎儿的潜在危险性评估是非常重要的。对以后发病或可治疗疾病的产前试验，比如 MEN 病有自己的一组伦理问题，集中围绕疾病的自然史及预后是否足够严峻，以证明终止妊娠的合理性。然而，不管对于胎儿的试验结果如何，不要有来自于医生或遗传学顾问是否终止妊娠造成对胎儿父母的压力。
- C. 诱因和症状发生前试验，如 MEN，所做的提出潜在不利的社会心理影响以及区分这些试验阳性结果的风险。事实上，突变的不定外显率和遗传特性表现度，对于使用药物或外科手术干预产生了不确切性，增加了下决心的难度。
- D. 保险与就业歧视。在没有强制性的法规保护下，保险与就业歧视总是一种风险。虽然没有广泛传播，这样的例子已被文件证明既有筛查的携带者又有先于症状诊断的情形。
- E. 指责发生在当被证实是一个突变携带者时，即使没有症状，感觉损害了某人的自身形象，或伤害某人的婚姻和就业前景。
- F. 儿童试验。对于症状的儿童实验应尽量避免，因为容易引起有争议的问题，除非是必须在儿童期进行的内外科干预手段。在儿童早期进行预测性 DNA 试验被证明是合理的，MEN2 是最好的反例之一。
- G. 隐私和保密。在所有的遗传学试验中必须被维护，以防止不经意的结论和歧视。有些病例，病人可能不想让他们的试验结果被放入医疗记录或传到其他医生或家庭成员中。
- H. 双方同意有时是适宜的。在着手进行某类分子遗传学试验之前，尤其是对于那些预测性试验或那些临床应用仍未完全明了的试验。

VIII. 因特网资源

在内分泌和代谢性疾病中识别候选基因和突变的快速的发展，使疾病—突变相关内容的打印表，在其出版前就已过时。因此，当前在分子内分泌诊断方面信息的最好资源，一般都是在因特网上找到的。下列是一些已建立的网址，且被很好地维护着，并且是免费的（虽然有些需要注册）。

- A. 寻找对一指定的疾病/条件提供遗传学试验的实验室：