


现代儿科内分泌学

—— 基础与临床

曾畿生 王德芬 主编



CONTEMPORARY
PEDIATRIC
ENDOCRINOLOGY
BASIC AND CLINIC

上海科学技术文献出版社

责任编辑: 刘梅毓
封面设计: 徐 利

ISBN 7-5439-1635-5



9 787543 916357 >

ISBN 7-5439-1635-5/R·424

定价: 98.00 元



现代儿科内分泌学 ——基础与临床

曾畿生 王德芬 主编

上海科学技术文献出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

现代儿科内分泌学:基础与临床/王德芬编著.-上海:上海科学技术文献出版社,2000.11

ISBN 7-5439-1635-5

I. 现... II. 王... III. 儿科学:内分泌学
IV. R725.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 49130 号

责任编辑:刘梅毓

装帧设计:徐利

现代儿科内分泌学——基础与临床

.....
曾畿生 王德芬 主编
.....

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

常熟人民印刷厂印刷

*

开本 890×1240 1/16 插页1 印张 38.25 字数 1 184 000

2001年4月第1版 2001年4月第1次印刷

印数:1-3 100

ISBN 7-5439-1635-5/R·424

定价:(精)98.00元



在此鸣谢

长春金赛药业有限责任公司

GeneScience Pharmaceuticals Co.,Ltd

金磊生长素[®]给矮小儿童一个理想的身高

提供赞助



GenSci
金赛药业

内 容 提 要

本书共分 18 章,各章重点分别是下丘脑-垂体的神经内分泌对激素的调控;下丘脑-垂体-IGF轴的各生长因子、骨代谢及转化、各类型矮小症及超长;下丘脑-垂体-性腺轴功能的演变、性发育异常,包括早熟、延迟及畸形;甲状腺、肾上腺皮质、甲状旁腺功能亢进与减退,另有甲状腺炎、先天性肾上腺皮质增生症、各型佝偻症;激素对糖代谢及内稳定性的调控;肾上腺髓质、下丘脑、多内分泌腺较少见的肿瘤;尿崩症、抗利尿激素分泌紊乱、肥胖症;内分泌疾病中免疫及遗传学的新概念;医学分子生物学基础概念及近代内分泌疾病某些基因突变研究进展;各内分泌系统功能的实验检查和常用的参考图表附录。

书中所有患者照片均由上海第二医科大学附属瑞金医院提供。

本书可供医学院校师生、临床医生及医学科研人员参考。

主 编 曾畿生 王德芬

副主编 王 伟 倪继红 陈风生

特邀编委 (按姓氏笔画为序)

王慕逖 杜敏联 沈永年 沈水仙

陈瑞冠 顾学范 郭礼和 聂慧玲

编 者 (按姓氏笔画为序)

王慕逖 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科教授

王德芬 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

王 伟 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

王秀民 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科主治医师

叶 军 上海第二医科大学附属新华医院儿科副教授

江 静 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科副教授

孙文鑫 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科副教授

杜敏联 中山医科大学附属第一医院儿科教授

李云珠 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

沈永年 上海市儿科医学研究所教授

沈水仙 复旦大学医学院附属儿科医院儿科教授

陈瑞冠 上海市儿科医学研究所教授

陈风生 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

陈舜年 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

金 烨 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

俞善昌 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

顾学范 上海市儿科医学研究所教授

倪继红 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

张影梅 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

聂慧玲 中国科学院上海细胞生物学研究所研究员

郭礼和 中国科学院上海细胞生物学研究所研究员

曾畿生 上海第二医科大学附属瑞金医院儿科教授

贲晓明 南京医科大学附属南京儿童医院主治医师

前 言

当前科学发展日新月异,生命科学,特别是细胞生物学、分子病理学的深入研究以及分子和细胞生物学技术的广泛应用,对疾病的认识已由过去的器官组织水平发展到目前的细胞分子水平,从而能洞察基因结构和基因表达的层次。内分泌学也由于引进了神经-内分泌-免疫生物学的整体观点,改变了对某些疾病的传统概念。这些发展都为小儿内分泌疾病的基础研究、临床诊断和治疗探索提供了新的可拓展的空间和领域。

全国从事小儿内分泌工作及研究的专业人员其数量正在不断增加,专业范围也在逐渐扩大,儿科内分泌医师需要更多地了解有关小儿内分泌疾病的发病机制、病理生理、临床表现、诊断与鉴别诊断以及治疗措施等方面的新进展。因此为儿科内分泌临床提供一部适用的现代小儿内分泌专著是我们的愿望,我们特邀请了部分国内有造诣的富有实践经验的专家参与《现代儿科内分泌学——基础与临床》的撰写。为了使本书既能较系统地阐述小儿内分泌疾病的诊断和治疗,又能反映国际国内的新进展,同时具有较强的实用性,我们在编写过程中本着临床与基础,理论与实践相结合的原则,以多年的科研和临床工作实践为基础,参阅了国内外最新的文献,尽量引用最新资料,在全体参编人员的共同努力下,完成了本书的撰写。

本书共分 18 章。除第 1 章总论,第 16 章非传统性遗传与内分泌系统疾病外,其余第 2~14 章主要是按内分泌系统或有关专病,逐一从基础到临床全面进行阐述。第 15 章介绍医学分子生物学基础及儿科内分泌分子病因学的研究进展。第 17 章分述内分泌各系统的主要实验与检查,第 18 章为附录,包括身体测量,青春发育判断标准,内分泌常用药物,中英文缩写对照,内分泌检测标准单位的换算及其他杂项参考图表。全书共有插图 246 张,表 166 张,力求图文并茂,便于读者理解及参考。

希望本书能成为迈向 21 世纪儿科内分泌专业人员的有价值的参考书,并对开展医学科学研究,指导临床实践,推动儿科内分泌专业的发展有所贡献。

限于主编者业务水平和实际经验可能存在疏漏不当之处,希望读者批评指正,不胜感谢。

曾畿生 王德芬
2001 年 1 月

目 录

- 1 神经内分泌与激素总论** 1~39
 - 下丘脑-垂体复合结构的解剖、组织学及发育
 - 内分泌激素
 - 神经内分泌对激素的调控
- 2 生长、生长障碍、超长** 40~95
 - 生长规律及人体测量
 - 生长的调控及有关激素
 - 遗传及内外环境影响生长的因素
 - 矮小症
 - 高身材及超长
 - 骨生长及骨转化
- 3 青春发育与性发育异常** 96~188
 - 胚胎性发育
 - 下丘脑-垂体-性腺轴
 - 青春发育
 - 性早熟
 - 青少年性腺功能减退
 - 两性畸形
 - 隐睾症
 - 小阴茎
 - 尿道下裂
 - 男性乳房发育
 - 性腺肿瘤
- 4 甲状腺疾病** 189~214
 - 甲状腺胚胎发育, 甲状腺激素合成、分泌、代谢
 - 甲状腺激素生理作用
 - 先天性甲状腺功能减退
 - 甲状腺功能亢进症
 - 甲状腺炎
 - 弥漫性甲状腺肿
 - 结节性甲状腺肿及甲状腺肿瘤
- 5 肾上腺皮质功能紊乱** 215~261
 - 肾上腺皮质的胚胎、解剖和组织学
 - 肾上腺皮质激素的化学结构、合成及调控
 - 肾上腺皮质激素的代谢和生理作用
 - 肾上腺皮质功能亢进症
 - 先天性肾上腺皮质增生症
 - 肾上腺皮质功能减退
 - 肾上腺皮质肿瘤
 - 醛固酮增多症
- 6 肾上腺髓质功能紊乱** 262~268
 - 肾上腺髓质解剖组织学、发育
 - 肾上腺髓质激素合成、分泌、化学结构和代谢
 - 肾上腺髓质激素的生理作用
 - 嗜铬细胞瘤
 - 神经节细胞瘤、神经母细胞瘤
- 7 甲状旁腺激素、维生素 D 和钙磷代谢** 269~309
 - 甲状旁腺的胚胎、解剖和组织学
 - 甲状旁腺激素的合成分泌、调节与代谢
 - 维生素 D 的生成、转运和代谢
 - 降钙素
 - 甲状旁腺激素、维生素 D、降钙素与钙磷代谢
 - 甲状旁腺功能减退症
 - 甲状旁腺功能亢进
 - 佝偻症及类佝偻症
- 8 糖尿病** 310~337
 - 胰岛的组织学及发育
 - 胰岛内分泌激素合成与代谢
 - 胰岛素、胰高血糖素生理作用及调节
 - 儿童糖尿病
 - 儿童 2 型糖尿病
 - 青少年 MODY 型糖尿病

糖尿病母婴儿低血糖及防治		肥胖症治疗及预防	
9 低血糖	338~354	15 内分泌分子病因学	414~474
血糖内稳定及其调控		医学分子生物学基础	
低血糖分类		下丘脑-垂体-胰岛素样生长因子轴基因缺陷	
新生儿低血糖		下丘脑-垂体-性腺轴基因缺陷	
生糖基质不足性低血糖		先天性肾上腺皮质增生症基因缺陷	
高胰岛素血症性低血糖		促甲状腺激素受体基因缺陷	
激素缺乏性低血糖		钙磷代谢有关的基因	
先天性代谢异常低血糖		糖尿病有关基因缺陷	
		家族性神经垂体尿崩症基因缺陷	
10 尿崩症、抗利尿激素分泌紊乱	355~367	16 非传统性遗传与内分泌系统疾病	475~485
抗利尿激素的合成、释放及代谢		亲源印迹	
抗利尿激素的生理作用及分泌调节		嵌合体	
尿崩症		线粒体基因突变	
抗利尿激素分泌异常综合征			
11 下丘脑垂体肿瘤及下丘脑综合征	368~373	17 内分泌实验室检查	486~519
下丘脑垂体肿瘤		生长激素及生长激素-胰岛素样生长因子轴功能测定	
下丘脑综合征		垂体-性腺轴功能实验室检查	
12 自身免疫性内分泌疾病	374~392	垂体-甲状腺轴功能实验室检查	
自身免疫性内分泌疾病生理病理及分类		甲状旁腺功能实验室检查	
抗胰岛、抗胰岛素及抗胰岛素受体病		肾上腺皮质功能实验室检查	
自身免疫性甲状腺病		肾上腺髓质激素实验室检查	
其他自身免疫性内分泌病		胰岛细胞功能、糖代谢实验室检查	
自身免疫性内分泌疾病实验室检查方法及评价		尿崩症特殊检查	
13 多发性内分泌疾病	393~399	18 附录	520~590
异位内分泌综合征		正常儿童生长发育参考图表	
多发性内分泌肿瘤		遗传性疾病生长发育参考图	
		其他参考图表	
		内分泌常用缩写,中、英文对照	
		内分泌疾病常用药物	
14 小儿肥胖症	400~413	索引	591~602
肥胖定义、判断标准、病理生理			
肥胖症分类、病因、症状			
肥胖症并发症及预后			

1

神经内分泌与激素总论

下丘脑-垂体复合结构的解剖、组织学及发育

内分泌激素
神经内分泌对激素的调控

下丘脑-垂体复合结构的解剖、组织学及发育

下丘脑组织结构

一、下丘脑的解剖组织学

下丘脑是间脑最下部的一个对称性结构。其前部为视交叉及终板,后部为乳头体及脑脚间窝,上部为大脑前联合及丘脑下沟,第三脑室侧壁的下部为下丘脑的一部分。下丘脑向下延伸连接于

垂体柄。下丘脑由前至后可分为三个区:①前区或视上区,位于视交叉之上,前为视前区,处于前联合及视交叉之间。②中区或结节(灰白结节)区,为下丘脑最宽处,与垂体相距最近,灰白结节中央部分为正中隆突,垂体柄由此伸出。结节区外侧为下丘脑的外侧区,内有大量神经纤维。③后区或乳头区,包括乳头体及其上面的神经。

下丘脑内神经细胞呈神经核的组合,由前至后可分为三组。视上区内视上核及室旁核的轴突组成视上-室旁-垂体束,又称下丘脑-神经垂体系统,此两神经核产生神经垂体激素,即垂体后叶激素;结节区背内侧核和腹内侧核伸展至乳头区,形成结节乳头核;结节区神经核(漏斗核、腹内侧核及外侧核)组成结节-垂体束,又名结节-漏斗束,下行终止于正中隆突及漏斗柄处(图 1-1)。

二、下丘脑的神经分泌系统

神经分泌广义上是指神经细胞具有合成并分泌有生物活性物质的功能,但目前一般是指中枢神经,主要是下丘脑的一部分具有分泌功能的神经细胞,兼有神经和腺体的特性,可对神经冲动和神经递质起反应,利用分泌功能,合成激素。在神经分泌细胞中有分泌颗粒,这些颗粒可由细胞质、轴突一直追踪到轴突末梢与微血管相接之处。

下丘脑有两个神经分泌系统:①大细胞性神经分泌系统,其神经分泌细胞体积较大,位于视上核及室旁核,其轴突

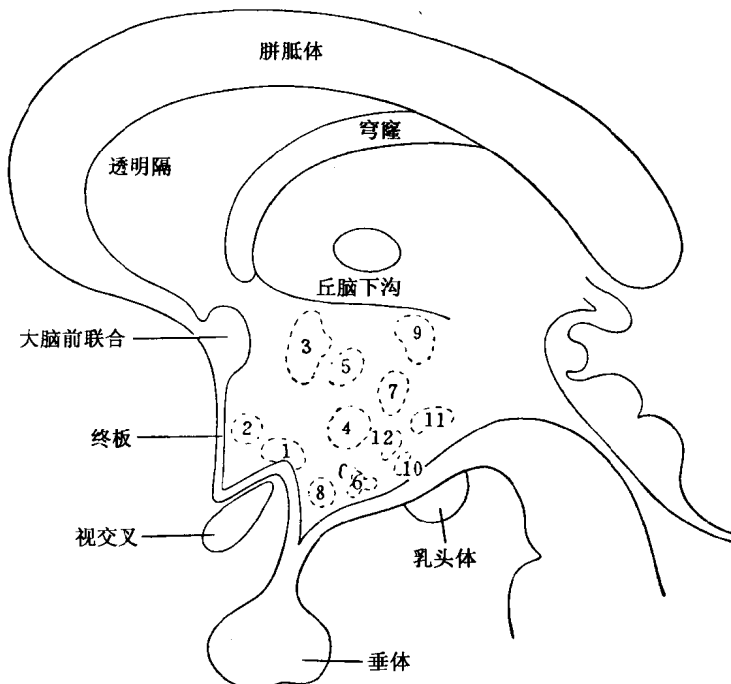


图 1-1 下丘脑的解剖关系和下丘脑神经核的位置

注:①视上核 ②视前核 ③室旁核 ④腹内侧核
⑤背内侧核 ⑥结节外侧核 ⑦下丘脑外侧核
⑧漏斗核(又称弓状核) ⑨下丘脑后核 ⑩乳
头前核 ⑪乳头上核 ⑫结节乳头核

形成视上(室旁)-垂体束,轴突的末梢终止于正中隆突。视上核主要产生加压素,即抗利尿激素,室旁核主要产生催产素。②小细胞性神经分泌系统。此系统产生多种促垂体激素,即促进或抑制垂体前叶激素分泌的各种释放或抑制因子,此系统的神经纤维终止于正中隆突。这些神经纤维散集在下丘脑底部,其起源不像视上(室旁)-垂体束那样清晰。其中一部分纤维起源于弓状核(即漏斗核)、腹内侧核、室周核、视交叉上核,另一部分起源还未明确。

三、正中隆突的结构

正中隆突位于第三脑室漏斗窝下面下丘脑的最基底部分,下端与垂体柄相连,处在灰白结节正中,其内部结构包括大量的神经纤维、神经胶质细胞、门脉系血管和脑室膜细胞。内含许多生物活性物质,包括单胺类、神经垂体(垂体后叶)激素及促垂体前叶释放/抑制因子,这些活性物质储存在神经轴突的颗粒内。正中隆突的血液供应依靠垂体门脉系统。正中隆突离垂体最近,是下丘脑对垂体功能进行调节的最重要部分,是各种垂体促因子必经的通道。

垂体的胚胎、发育及组织结构

一、垂体胚胎学

人胎儿垂体始基在孕 4~5 周时即可被检查出来^[1]。由于细胞分化很快,孕 20 周时已有成熟的下丘脑-垂体单位。人胚第 4 周时,口咽的外胚层上皮向背侧突出一个囊,称为颅颊囊(Rathke 氏囊),后者向胚胎的脑部伸展,形成垂体的口腔部。颅颊囊与口腔分开,二者之间以间质组织相隔,间质组织形成蝶鞍底部及颅骨与口腔之间的结构。颅颊囊向上突出并扩大,与间脑的漏斗突相连接,囊前壁上皮细胞分化成垂体的远部,囊前壁向上发展成为结节部。囊后壁与后叶相连,生长较慢,形成垂体中间部。某些动物的中间部仍然存在,但人类这一部分的细胞已分散到前叶中,成为 ACTH 分泌细胞。颅颊囊的囊腔被前叶细胞所充满而逐渐消失。幼年时可为一裂隙,该裂隙到成年时才完全消失。个别人成年时仍有此囊的残余,在神经垂体的前缘形成含有胶质的囊肿。另外,颅颊囊下端的细胞可残留在蝶骨下,形成咽垂体。它也能分泌垂体激素^[1](图 1-2)。

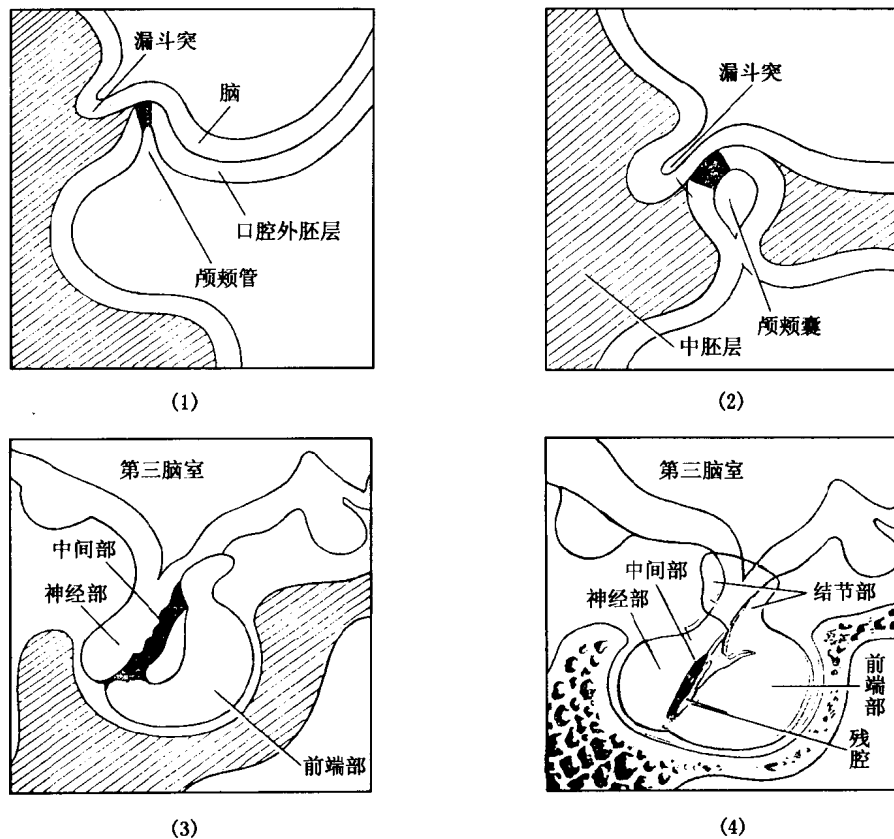


图 1-2 垂体的胚胎期发育

二、垂体的解剖学

垂体位于蝶骨的垂体窝中,其四周为前后床突。垂体经垂体柄与下丘脑相连。垂体与颅腔之间,隔有一层结缔组织所形成的厚膜,称为鞍膈。鞍膈开有一孔,称为漏斗孔,垂体柄由其内通过。垂体表面覆有一紧密的囊,鞍膈及垂体囊皆起源于硬脑膜,二者于相接处融合。垂体的两侧有海绵窦,海绵窦中有动眼神经、滑车神经、外展神经及三叉神经的眼神经支通过。鞍膈的前部介于垂体的前部和视交叉之间。视交叉在鞍膈上5~10 mm,也就是垂体柄的前面。蝶窦位于垂体窝的下方和前方。因此,当垂体病理性肿大时,这些与垂体接近的重要结构就要受到压迫,如压迫视交叉,就会引起视觉缺损。人类垂体体积约一粒黄豆大小,大约为15 mm×10 mm×6 mm,重量为500~900 mg^[1]。垂体的最大部分为其前端,约占总重量的70%。女性的垂体由于其前端部较大,稍大于男性。妊娠时垂体体积增大1倍,每经一次妊娠,就会较前稍增大,但绝经期后不再有显著改变。男性中年以后,体积因前端部缩小而稍减小。

垂体可简单地分为前叶及后叶,较细致的区别见表1-1。

表 1-1 垂体的分部

垂体部	分 部	再分部	以往之区分
垂体腺部	腺叶	前端部	前叶
		结节部	
		中间部	后叶
垂体神经部	神经叶(即相当于漏斗(神经柄))	漏斗突	
		漏斗柄	
		漏斗球体	
		漏斗缘	

垂体的神经支配可分为腺部和神经部。

1. 垂体腺部 ①结节部的神经支配:于脊椎动物的结节部曾观察到无髓鞘的神经纤维,来自下丘脑或交感神经;②中间部的神经支配:中间部有相当多的下丘脑及交感神经纤维;③前端部的神经支配:垂体的前端部未观察到或是仅观察到稀少的神经纤维。这些神经纤维可来自下丘脑、交感神经及副交感神经。

2. 垂体神经部 垂体神经部受下丘脑-垂体

束的支配,此神经束主要由粗大的视上-垂体部及结节-垂体束所组成,前者的神经纤维起源于下丘脑前区的视上核及第三脑室壁内的室旁核。此神经束下行终止于神经叶内,与血管相接,并输送少量纤维至脑室膜、正中隆突。结节-垂体束的纤维起源于结节的漏斗核、外侧核、腹内侧核以及中央灰质。正中隆突及漏斗柄接受起源于结节的神经纤维的支配,部分纤维亦可能起源于丘脑核及室旁核。

三、垂体的组织学

垂体组织学可按垂体前叶和垂体后叶分。

1. 垂体前叶组织学 垂体前叶细胞因其与染料的亲和力不同分为嗜酸细胞、嗜碱细胞及嫌色细胞。嗜酸细胞大小介于7 μm×8 μm到14 μm×19 μm之间,胞浆含特殊颗粒,可被酸性染料如伊红、刚果红、偶氮胭脂红等染色;嗜碱细胞大小介于8 μm×9 μm到20 μm×25 μm之间,其胞浆可被甲苯胺蓝、苏木紫、粘蛋白卡红等染色;嫌色细胞胞浆内无嗜酸或嗜碱颗粒,但有时可含染色甚淡的颗粒。在以上三种细胞中,嫌色细胞约占总数的50%,嗜碱细胞约占10%,嗜酸细胞约占40%。自从采用组织化学染色法、电子显微镜观察、荧光免疫法以及测定分泌颗粒内所含激素的活性等方法后,目前已可区别分泌每一种垂体前叶激素的细胞。

2. 垂体后叶组织学 垂体后叶主要由神经纤维、血管及神经胶质细胞组成。血管主要为垂体下动脉的分支所分出的微血管。神经纤维经垂体柄进入垂体后叶,包围垂体细胞并与微血管紧密相接,便于神经分泌物由神经纤维末梢进入血管。神经胶质细胞即垂体细胞胞浆内有颗粒,其功能是吞噬神经分泌颗粒和神经垂体素(neurophysin)并加以分解^[2]。

四、垂体的血液供应

垂体血液供应有其特点。垂体前叶主要由垂体门脉系供应,门脉系上接下丘脑正中隆突部的神经纤维,下达腺垂体前端部,将下丘脑的神经分泌物(垂体前叶激素的释放激素和抑制激素)输送至垂体前叶,调节后者的分泌功能。垂体上动脉有许多分支进入下丘脑的正中隆突和垂体柄上部,其形成的动脉环进入垂体前叶。垂体下动脉主要供应垂体后叶。垂体的静脉主要有垂体侧血

管和漏斗突静脉,前者将垂体前叶的血液引至海绵窦,后者将垂体后叶的血液亦送至海绵窦中。

于是,垂体前叶及后叶的分泌产物皆进入颈静脉血液中(图 1-3)。

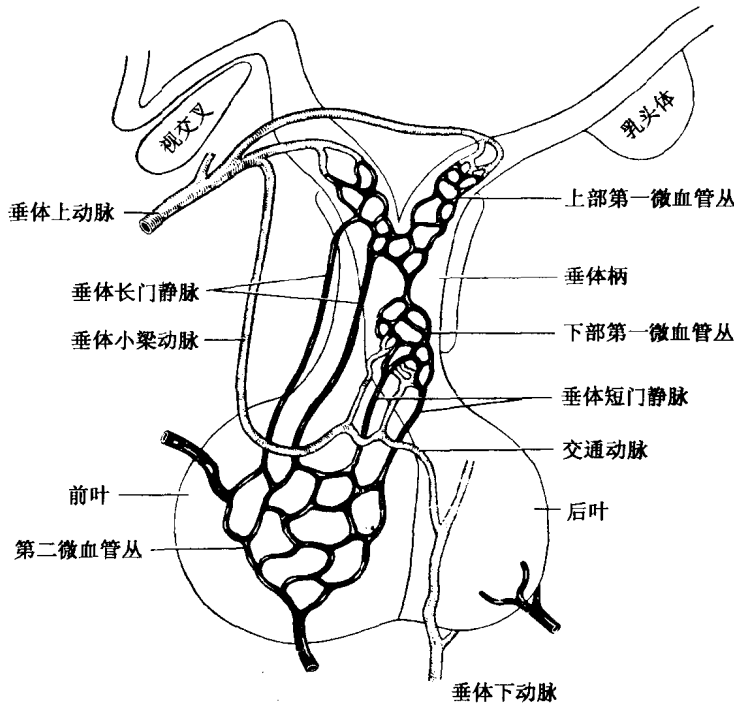


图 1-3 垂体的动脉及门静脉系统^[2]

内分泌激素

所谓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,是一种参与细胞内、外联系的内源性信息分子和调控分子,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。

激素的种类

内分泌系统的基本功能单位是分泌细胞,各种特异细胞分泌其特异的激素。

下丘脑分泌一系列短肽激素,控制着垂体激素的合成和释放。下丘脑分泌的激素包括促甲状腺激素释放激素(TRH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促性腺激素释放激素(GnRH)或称促黄体生成激素释放激素(LHRH)、生长激素释放激素(GHRH)、催乳素释放因子(PRF)、抗利尿激素和催产素。还释放一些抑制激素,包括生

(倪继红)

长激素释放抑制激素(GHIH)、催乳素抑制因子(PIF)和黑色素细胞刺激素抑制因子(MIF)。TRH、CRH、GnRH、GHRH、PRF 分别刺激垂体前叶释放促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促黄体生成激素(LH)、促卵泡成熟激素(FSH)、生长激素(GH)及催乳素(PRL)。相应释放激素抑制激素则起相反作用,即抑制垂体释放相应的促激素,如抑制生长激素、催乳素、黑色素细胞刺激素的释放。垂体的促激素 TSH、ACTH、LH、FSH 促使其相应腺体(即靶器官)分泌三碘甲腺原氨酸(T₃)及甲状腺素(T₄)、皮质激素、性激素,包括睾酮(T)、雌二醇(E₂)。GH、PRL、ADH 则直接与相应的细胞受体蛋白相结合发挥其各自的生理作用。

以上为传统分类法,是按系统、功能进行激素分类,人体内共有约 50 多种激素,按激素的化学结构可分为 4 类^[18]:①蛋白质即多肽激素(如胰岛素、胃泌素、神经生长因子等);②固醇类激素(如孕酮、雌二醇、皮质类固醇、维生素 D 及其代谢产物等);③氨基酸衍生物(如 5-羟色胺、褪黑

激素为色氨酸衍生物,多巴胺、肾上腺素、甲状腺素为酪氨酸衍生物);④脂肪酸衍生物(如前列腺素、血栓素)。

中枢神经递质与神经肽

近二十多年来由于对神经内分泌、神经内分泌与免疫系统的网络研究以及一些非内分泌器官的再认识,使许多内分泌系统的传统概念得以更新。例如现在发现肠胃道、心、肾等原不属于内分泌腺的器官都能分泌一系列内分泌激素,已报道胃肠多肽已 40 多种,其中至少有 20 种同时存在于消化道和中枢神经系统,如血管活性肠肽(VIP)、胃动素、神经紧张素(NT)、生长抑素(SS)、胃泌素等,共同调节着神经-消化功能^[3];心房分泌的心钠素能抑制醛固酮合成分泌,通过利尿排钠调节机体的水盐平衡;调节钙磷代谢方面除了与骨、肾有关的 PTH、降钙素和 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$,还发现了许多与骨代谢有关的因子,如骨联接素(osteonectin)、骨钙素(osteocalcin)、骨趋化因子(bone chemotactic factor, BCF)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein)等,这些因子和各种激素的相互作用与骨基质的形成、骨矿化和骨再建的关系已成为代谢性骨病研究的趋向;此外在子宫内膜、宫颈粘膜和支气管粘膜上皮间可检出生长抑素、降钙素、5-HT 等各种内分泌细胞,它们的作用和存在的意义引起了研究者的注意^[4]。20 世纪 70 年代后对神经内分泌学的研究日益深入、广泛。如 TRH 的分布,不仅在下丘脑、而且上至大脑皮质,下到脊髓都有,以下丘脑的分布浓度最高,但总量还是下丘脑以外的区域量多。除垂体外,TRH 对某些抑郁性精神病有治疗作用,说明它对大脑细胞有生理作用。另外 SS、P 物质、神经紧张素、内啡肽及其他脑肠肽等,除大脑外,还广泛存在于全身许多组织中,也称神经内分泌激素。随着分子生物学、生物化学、细胞生物学、免疫学和遗传学方法在内分泌研究领域的应用,证明一些神经肽与生殖活动、行为、食欲和疼痛感觉有关。这些发现不仅使人们对大脑的神经功能有了进一步的了解,而且可以用于临床诊断和治疗。例如可以用地塞米松抑制试验观察病人对多巴胺能药物的反应;精神分裂症可用阻断多巴胺受体的药物治疗;降钙素除了

降血钙作用外还参与镇痛作用;精氨酸加压素除抗利尿作用外,对记忆也有增强作用,已证实在大脑突触膜有这种激素的断片,可能形成高效能的记忆调节神经肽,ADH 又是一种神经内分泌的免疫介导因子,在某些疾病如风湿性关节炎中可无规则甚至过度产生,成为该病发生机制的一种解释。^[5]CRF 可增加交感神经活动、减少副交感神经活动,调节睡眠,并产生行为反应^[4,6]。近年来,研究得更多的是神经肽 Y(neuro peptide Y NPY)和甘丙肽(galanin GAL),它们在调节垂体激素的分泌以及一些神经行为如摄食、睡眠、性行为、心血管生理及交感神经的功能方面都起了重要作用。NPY 为一 36 氨基酸的多肽^[7],广泛分布于大脑神经末端、松果体、视前核、室旁核、结节核外侧及睾丸组织,其中终脑与下丘脑最多^[8]。在性腺成熟前后,NPY 的标记细胞变得稠密。NPY 和 GAL 通过信息传导方式,使 GnRH 释放增加^[9],垂体 GnRH 功能的控制与 NPY-GnRH 的量相关。另外 NPY 通过副交感神经系统介导,引起高胰岛素血症,并可使摄食增加,是摄食有力的生理刺激素。黑素浓缩激素(melanin concentrating hormone MCH)亦参与了摄食的调节,可使摄食增加,因此二者都参与了动物下丘脑体重的调节^[10,11]。MCH 还关系到哺乳动物的水盐平衡,盐负荷或脱水时,MCH 在下丘脑的 mRNA 变得很丰富。对瘦素(leptin)的研究是近年来在神经内分泌领域的又一大进展。leptin 是肥胖基因(ob 基因)的蛋白质产物,在脂肪组织中特异表达,脂肪细胞愈大基因表达愈多。实验证明其作用于下丘脑,影响下丘脑-垂体-内分泌轴及下丘脑的饱食中枢,从而改变体内能量代谢及生长发育。leptin 在儿童肥胖发展早期升高,且与脂肪量有关,而家族性肥胖与 leptin 受体系统缺陷有关,因为 leptin 与体内总能量消耗呈正相关^[12]。在用 GH 治疗的儿童中,随着身高的增加,皮下脂肪不断减少,leptin 也随之下降,所以可作为 GH 治疗儿童生长情况的一个标志^[13]。在性腺发育方面,leptin 直接或间接作用于下丘脑神经元,影响 GnRH 释放,促进青春发育。男、女性在青春发育期时,夜间 leptin 水平都较白昼升高,而睾酮可减少 leptin 水平,故男女童在 Tanner 各期 leptin 水平不同^[14]。在精神神经调节方面,leptin 抑制下丘

脑-垂体-肾上腺轴在紧张情况下的反应^[15]。因此 leptin 在神经内分泌的调节作用是多方面的。降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide CGRP) 亦为一种神经肽,分布在动物脑的不同部位,包括新纹状体、海马、垂体、下丘脑、额和枕的皮质。在血管舒张情况下,CGRP 浓度增高,而当动脉和皮肤缺血时,其浓度会降低,提示 CGRP 可对局部缺血引起相应的反应^[16]。其他还有许多中枢神经递质与神经肽,如去甲肾上腺素(NE),产生于脑干蓝斑核,有抑制 ACTH 分泌和刺激 LH 分泌的作用,因为 NE 能神经终末与视前区—前部下丘脑的 LHRH 神经元形成了突触,在排卵前 LH 分泌高潮中起作用;多巴胺(DA)胞体位于弓状核的神经元,现已不是一般意义的神经递质而是一种促垂体激素。催乳素抑制因子(prolactin inhibitory factor PIF),它对 GH 的分泌在动物身上常呈抑制作用,但对于人类则是刺激作用,它还能通过突触前抑制 LHRH 的释放;5-羟色胺(5-HT)能神经元

主要在脑干中缝核群,对 PRL 分泌起促进作用,对促性腺激素分泌起抑制作用,对 ACTH、GH 和 TSH 分泌既可促进、又可抑制;乙酰胆碱(Ach)能神经元在脑内有较广泛的分布,主要是为了兴奋 ACTH 的分泌; γ -氨基丁酸(GABA)通过抑制 CRH 神经元抑制应激的 ACTH 释出;组织胺(H)主要集中在下丘脑, H_1 受体兴奋可刺激 ACTH 及 PRL 分泌, H_2 受体兴奋则抑制这两种激素的分泌;内源性阿片肽(EOP)可调制促垂体激素的释放,抑制 ACTH、LH 和 FSH 分泌,刺激 GH 及 PRL 分泌,EOP 的拮抗剂纳洛酮可对抗这些效应。由此可见,下丘脑产生促垂体激素的神经元,具有双重功能:一方面它们是神经元,因而可以接受神经性传入,另一方面它们又是内分泌细胞,可以分泌促垂体激素。因此它们起着神经-内分泌换能器的作用,把神经性信息传递给内分泌系统,即实现神经内分泌整合^[17]。近代对神经多肽激素的研究见表 1-2。

表 1-2 神经多肽激素的分布及生理作用

激 素	分布、作用部位	作 用
促甲状腺激素释放激素 (TRH)	下丘脑、大脑皮质、脊髓、肠胃道、心肺、肝肾等	促进 PRL 释放,调节情绪
多巴胺(DA)	正中隆突、下丘脑、弓状核	调节情绪,抑制 LHRH,抑制 PRH、TSH,抑制动物 GH,兴奋人 GH
抗利尿激素(ADH)	下丘脑视上核、室旁核、杏仁核、隔核	增强记忆,免疫介导
促肾上腺皮质激素释放激素(CRF)	下丘脑、室旁核、杏仁核、海马、中脑	增加交感神经活动,减少副交感神经活动,调节睡眠、行为反应
神经肽-Y(NPY)	大脑、松果体、视前核、室旁核、终脑、睾丸	促 GnRH 释放,促进摄食、性行为,调节睡眠、心血管生理及交感神经
甘丙肽(GAL)	大脑、视前核、室旁核	调节摄食、睡眠、性行为,促 GnRH 释放
黑素浓缩激素(MCH)	大脑、下丘脑外侧	促进摄食,脱水时分泌增加
瘦素(leptin)	脂肪组织	使摄食减少,体重减少,影响 GnRH、GH 释放,调节情绪
降钙素基因相关肽 (CGRP)	新纹状体、海马、垂体、下丘脑、额和枕皮质	调节心血管系统
去甲肾上腺素(NE)	脑干蓝斑核、正中隆突、室脑膜内	抑制 ACTH、刺激 LH、PRL 释放
5 羟色胺(5-HT)	脑干中缝核群	促进 PRL,抑制 GnRH 释放,对 ACTH、GH、TSH 既促进又抑制
乙酰胆碱(Ach)	下丘脑、结节、漏斗部	兴奋 ACTH、ADH,抑制 PRL 释放
γ -氨基丁酸(GABA)	脑灰质(黑质、苍白球)、下丘脑、正中隆突、小脑齿状核	抑制 CRH、TSH、LH,兴奋 GH、小剂量抑制 PRL、大剂量兴奋 PRL
组胺(H) H_1		兴奋 ACTH、PRL 释放

(续表)

激 素	分布、作用部位	作 用
H2	下丘脑、海马、杏仁核	抑制 ACTH、PRL 释放
吗啡	正中隆突, 下丘脑	刺激 GH、PRL, 抑制 ACTH、LH、FSH 释放
生长激素抑制激素 (GRIH、SS)	正中隆突、垂体柄、下丘脑、弓状核、腹内侧核、视交叉上核、杏仁核、嗅结节	抑制 GH、TSH 释放
催乳素抑制因子 (PIF)	正中隆突、腹内侧核、弓状核	抑制 LHRH, 对动物抑制 GH, 对人刺激 GH 释放

激素的合成、分泌和转运

多肽和蛋白激素的合成途径与一般蛋白质类似,是由激素的结构基因通过转录和翻译而进行的,见图 1-4。结构基因在 RNA 聚合酶作用下,转录合成前激素(prehormone)所特有的 mRNA,然后 mRNA 附着于核糖体上并开始翻译,合成前激素。合成过程中最早生成的氨基酸片断称为信号肽(signal peptide)或前肽。信号肽中含有大量疏水氨基酸,它能促进核糖体-mRNA 的复合物与内质网结合,导致内质网膜上孔道生成,使新合成的激素能穿过内质网膜进入内质网腔。许多激素在分泌前还要经过进一步的修饰,如 hCG、TSH、LH 和 FSH 等糖蛋白激素须先附上糖分子。还有些激素的前激素在切除了信号肽后,先生成激素原(prohormone),再进一步分解成激素,然后分泌入血,如胰岛素。激素原进入内质网

后,内质网膜逐渐外突并脱落成小泡,这些小泡向高尔基体移动,并与之融为一体。激素原进入高尔基体后,被包裹成分泌颗粒,且末端发生糖化,在高尔基体内从激素原分解成为激素。某些蛋白质、胺类(如多巴胺)、ATP 和钙离子也随激素一起被包裹在分泌颗粒中,激素就是以这种形式储存于细胞中。成熟的分泌颗粒逐渐向细胞膜附近的微小管迁移,通过微小管的收缩,推动分泌颗粒向细胞表面移动,最后分泌颗粒通过胞吐作用被释放到细胞外液中去。

儿茶酚胺类激素的细胞也含有大量分泌颗粒,但其合成与包裹过程与肽类激素不同。如酪氨酸被摄入嗜铬细胞后,经过一系列酶促反应生成儿茶酚胺。分泌颗粒中的儿茶酚胺与 ATP 和嗜铬颗粒蛋白结合成一种复合物,当分泌颗粒与细胞膜融合时,颗粒中所有的内含物通过胞吐作用一起被释放入血(图 1-5)。

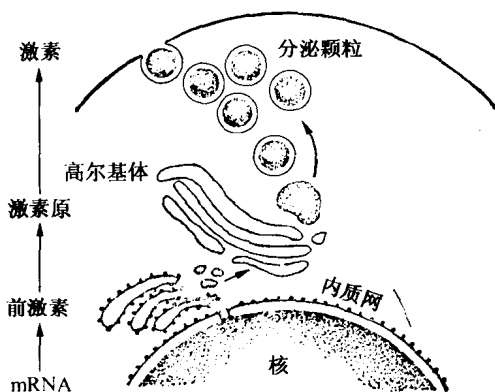


图 1-4 多肽激素的分泌^[1]

注:新合成的多肽激素从内质网被转运到高尔基体,然后形成分泌颗粒,通过胞吐作用释放出细胞。

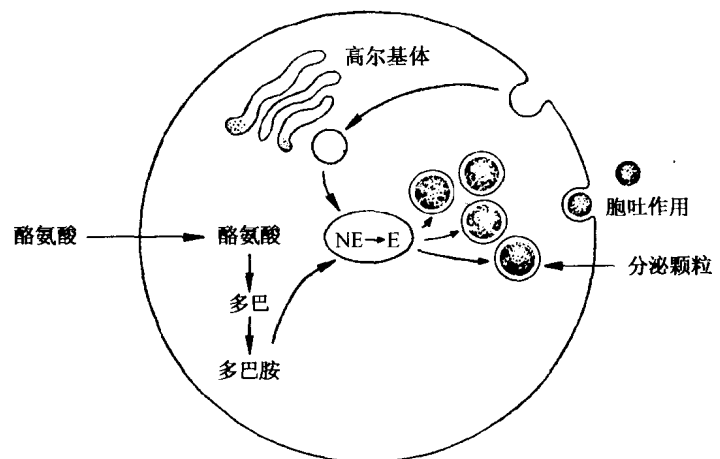


图 1-5 去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E)的合成与包裹^[1]

注:酪氨酸在胞浆内转化为多巴胺,多巴胺在分泌颗粒中浓缩并进一步转化为 NE 和 E。当 NE 和 E 被释放后,分泌颗粒的包膜可被重新利用。