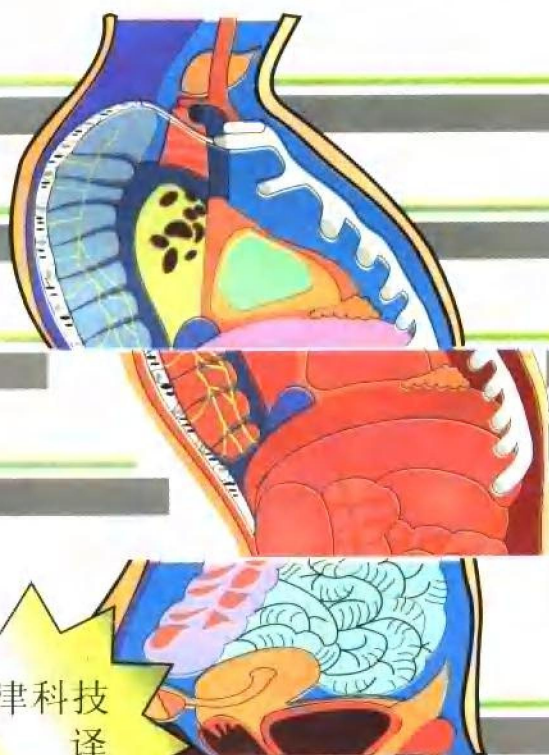


内分泌代谢性疾病临床

肾上腺疾病



天津科技
翻译
出版公司

主编：张家庆

主 编 张家庆

编 者 (按姓氏笔画排列)

尤传一 左静南 杨永年

邵安华 吴松华 张家庆

沈稚舟 俞茂华 段承祥

(内分泌代谢性疾病临床)

肾上腺疾病

主 编 张家庆

责任编辑 姜凤星

* * *

天津科技翻译出版公司出版

全国新华书店经销

三河市印刷厂印刷

* * *

开本 850×1168 毫米 1/32 印张 9.5 字数 235 千字

1997 年 7 月第 1 版 1997 年 7 月第 1 次印刷

印数: 1—4 000 册

ISBN 7-5433-0849-5

R·244 定价: 10.80 元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

邮编: 300192 地址: 天津市南开区白堤路 244 号

前 言

近几十年来,随着科学技术的进步,内分泌学有了飞速的发展。肾上腺是内分泌腺体中十分重要的腺体之一,其生理和病理的研究也有许多进展。本书为《内分泌代谢性疾病临床》专业丛书中的一册,力求反映最近几年在肾上腺疾病方面的新进展。为此,作者参考了包括 1995 年在内的国内外最新出版物,在章节题目上也有所反映,例如增加了糖皮质激素抵抗和盐皮质激素抵抗等章节。另一方面,由于本书偏重于临床,而且为了适应我国国情,对一些太高深的分子生物学进展的内容做了适当选择。

本书主要邀请了上海市的有关专家参加撰写。由于编者水平有限,而且时间较紧,疏漏和谬误之处在所难免,还望读者不吝指正,以期纠正。

张家庆
1996 年 2 月

目 录

第一章 肾上腺的结构与功能	(1)
一、肾上腺形态学	(1)
二、肾上腺皮质激素	(3)
三、肾上腺皮质激素分泌的调控	(9)
第二章 糖皮质激素作用	(18)
一、糖皮质激素作用的历史回顾	(18)
二、糖皮质激素的生理作用	(20)
三、与应激有关的糖皮质激素生理学	(28)
四、糖皮质激素受体(GR)	(31)
第三章 醛固酮作用	(34)
一、醛固酮分泌在调节钠内环境稳定中的改变	(37)
二、醛固酮分泌在调节钾内环境稳定中的改变	(41)
三、醛固酮对应激激素的应答	(43)
四、细胞内转导机制	(44)
五、醛固酮作用小结	(46)
六、盐皮质激素受体(MR)	(46)
第四章 肾上腺皮质功能检查	(49)
一、肾上腺皮质功能检查的生理基础	(49)
二、血浆下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴相关多肽和 类固醇激素及其代谢产物的测定	(52)
三、下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴功能的 动力学试验	(63)
第五章 肾上腺疾病的影像学诊断	(76)
一、肾上腺的 CT 检查	(76)

二、肾上腺的选择性血管造影检查·····	(94)
三、肾上腺的 MRI 检查·····	(98)
四、放射性核素肾上腺显像·····	(105)
第六章 肾上腺皮质功能减退症·····	(113)
一、概述·····	(113)
二、病因与病理·····	(113)
三、病理生理与临床表现·····	(118)
四、实验室检查·····	(121)
五、诊断与鉴别诊断·····	(123)
六、治疗·····	(125)
七、预后·····	(129)
第七章 皮质醇增多症(库欣综合征)·····	(131)
一、病因和发病机理·····	(131)
二、病理·····	(133)
三、临床表现和病理生理·····	(135)
四、诊断和鉴别诊断·····	(142)
五、治疗·····	(147)
六、预后·····	(152)
第八章 糖皮质激素抵抗·····	(154)
一、内分泌生理及病理生理·····	(154)
二、表现及特点·····	(155)
三、鉴别诊断及区别特点·····	(159)
四、治疗·····	(161)
五、总结·····	(161)
第九章 原发性醛固酮增多症·····	(163)
一、产醛固酮肾上腺腺瘤(Conn 综合征)·····	(163)
二、血管紧张素Ⅱ反应性产醛固酮腺瘤·····	(179)
三、原发性肾上腺增生(PAH)·····	(179)

四、产醛固酮肾上腺癌	(179)
五、糖皮质激素可抑制的醛固酮增多症 (GSH 或 DSH)	(180)
第十章 其他盐皮质激素过多综合征	(182)
一、17 α -羟化酶缺乏	(182)
二、11 β -羟化酶缺乏	(184)
三、脱氧皮质固酮(DOC)过多	(185)
四、皮质固酮过多	(186)
五、先天性明显盐皮质激素过多综合征	(186)
六、获得性明显盐皮质激素过多综合征	(190)
七、异位 ACTH 综合征	(192)
八、糖皮质激素抵抗	(193)
九、特发性高血压	(194)
十、外源性盐皮质激素	(195)
十一、肾小管离子转运异常	(195)
第十一章 醛固酮减少症及盐皮质激素抵抗	(198)
一、单一醛固酮减少症	(198)
二、盐皮质激素抵抗	(203)
第十二章 肾上腺性征疾病	(207)
一、先天性肾上腺皮质增生症	(208)
二、男性化肾上腺肿瘤	(233)
三、女性化肾上腺肿瘤	(236)
第十三章 嗜铬细胞瘤	(240)
一、概述	(240)
二、病理	(241)
三、临床表现	(242)
四、诊断	(246)
五、鉴别诊断	(251)

六、治疗	(253)
第十四章 直立性低血压	(258)
一、正常人直立体位时血液动力学改变 及生理调节	(258)
二、直立性低血压的病因及分类	(259)
三、临床表现	(264)
四、诊断及鉴别诊断	(264)
五、治疗	(265)
第十五章 内分泌性高血压	(268)
一、概述	(268)
二、原发性高血压的内分泌因素	(270)
三、肾素-血管紧张素依赖性高血压	(276)
四、盐皮质激素高血压	(281)
五、容量依赖性高血压	(286)
六、儿茶酚胺依赖性高血压	(286)
七、内分泌高血压的其他原因	(289)
八、高血压治疗的内分泌代谢不良反应	(291)
附录 本书所用激素及有关物质缩写表	(293)

第一章

肾上腺的结构与功能

肾上腺是比较重要的内分泌器官,左右各有一个,位于肾脏上极。每个肾上腺又分为皮质和髓质两部分。现简单介绍其结构和功能如下。

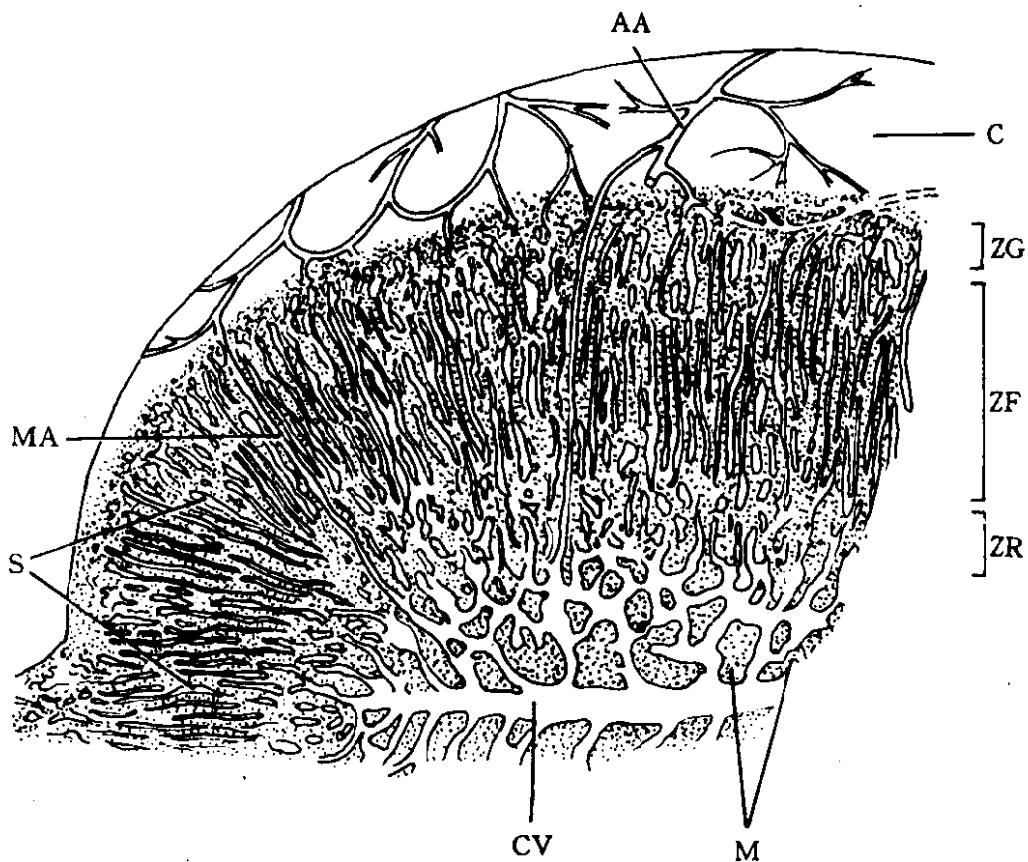
一、肾上腺形态学

人类肾上腺贴于肾脏的上极。其湿重占总体重的 0.1%~0.2%,成人约 8g。肾上腺的动脉血来自主动脉直接分出的许多小动脉,在肾上腺的结缔组织囊中形成微小动脉网。右肾上腺静脉血通过右肾上腺静脉进入下腔静脉,左肾上腺静脉血通过左肾上腺静脉注入左肾静脉。

肾上腺的皮质全部包在髓质外,皮质分为三层,从外到内,分为球状带、束状带及网状带。球状带在结缔组织囊的下面,细胞排列成襻、圈或篮状;束状带的细胞都向心排列成束;网状带细胞则排列成网。

有时也可见其他带,往往较小而且是暂时的,如胎儿的皮质。人类的球状带较

小,只占整个皮质体积的 5%,因为它不是连续的一厚层,而是或多或少的一些单独的小岛。这种细胞较小而圆核:胞浆比例高。束状带细胞较大,富含胞浆,染色一般较网状带细胞浅,所以也称为亮细胞 (clear cells),而网状带细胞因其染色深,又称为密细胞 (compact cells)。网状带占肾上腺的 1/3,细胞大小介于球状带和束状带之间。在电镜下,球状带细胞有发达的光面内质网,线粒体嵴为板状,有多聚核蛋白体,脂肪滴排列成小群状,有少量脂褐质颗粒和微绒毛。束状带细胞在电镜下光面内质网多,粗面内质网少,平行排列于胞核周围。线粒体短棒状,嵴多呈囊泡状,脂褐质颗粒和微绒毛较多。网状带细胞在电镜下见光面内质网,线粒体呈圆形,嵴呈管状,脂褐质颗粒及微绒毛丰富。



ZG:球状带 ZF:束状带 ZR:网状带 M:髓质 CV:中心静脉
S:血窦 MA:髓动脉 AA:传入小动脉 C:囊

图 1-1 肾上腺形态学

肾上腺内的循环系统值得注意,特别是它对刺激的反应。肾上腺是体内血管最丰富的器官之一。供应肾上腺的许多动脉在囊或囊下区形成小动脉丛,从此处分为两种血管。第一种是薄壁毛细血管,常称为窦,为皮质向心性分布。这种血管十分丰富,几乎供应每一个皮质细胞。第二种是分布较小的髓动脉,其壁较厚,经过皮质而直接供应髓质血液。从皮质窦的血和髓动脉的血可能在髓质混合,髓质大部分血来自皮质窦,是血液从髓质再进入整个肾上腺唯一的一条静脉。

人类的肾上腺较上述还稍有不同。一是有动静脉瘘,从囊下小动脉向下经过球状带及束状带,以后再返回腺体的外层接近其来源。二是静脉离开肾上腺时,有一部分皮质从外层内翻而围绕血管称为皮质边(Cortical cuff)。

关于其神经支配,肾上腺髓质的嗜铬细胞由节前神经纤维支配,节前纤维由脊髓出来后行向腹腔神经节,通过神经节进入许多小神经,这些小神经在肾上腺包膜处先形成神经丛,然后进入肾上腺髓质。肾上腺皮质细胞和髓质中的血管由节后神经纤维支配。支配肾上腺的神经纤维,既有儿茶酚胺能纤维,也有肽能纤维。

胎儿的肾上腺占体重的 0.3%,主要是因为另有胎儿带,位于皮质和髓质之间。在妊娠后期稍缩小,到新生儿急剧消失。胎儿带细胞较大,嗜酸性,与其他皮质细胞嗜碱性不同。但胎儿带细胞的来源及去向尚不明确。

肾上腺髓质主要由高度分化的嗜铬细胞组成,细胞核呈圆形,染色浅。胞浆中富含致密颗粒,可被铬酸盐染色,主要储存儿茶酚胺。

二、肾上腺皮质激素

肾上腺皮质的球状带、束状带、网状带依次分泌盐皮质激素、糖皮质激素及性激素(包括雄激素、雌激素及孕激素),这些都属类固

醇激素。一般所称的肾上腺皮质激素仅指糖皮质激素及盐皮质激素。

(一)类固醇激素的化学结构

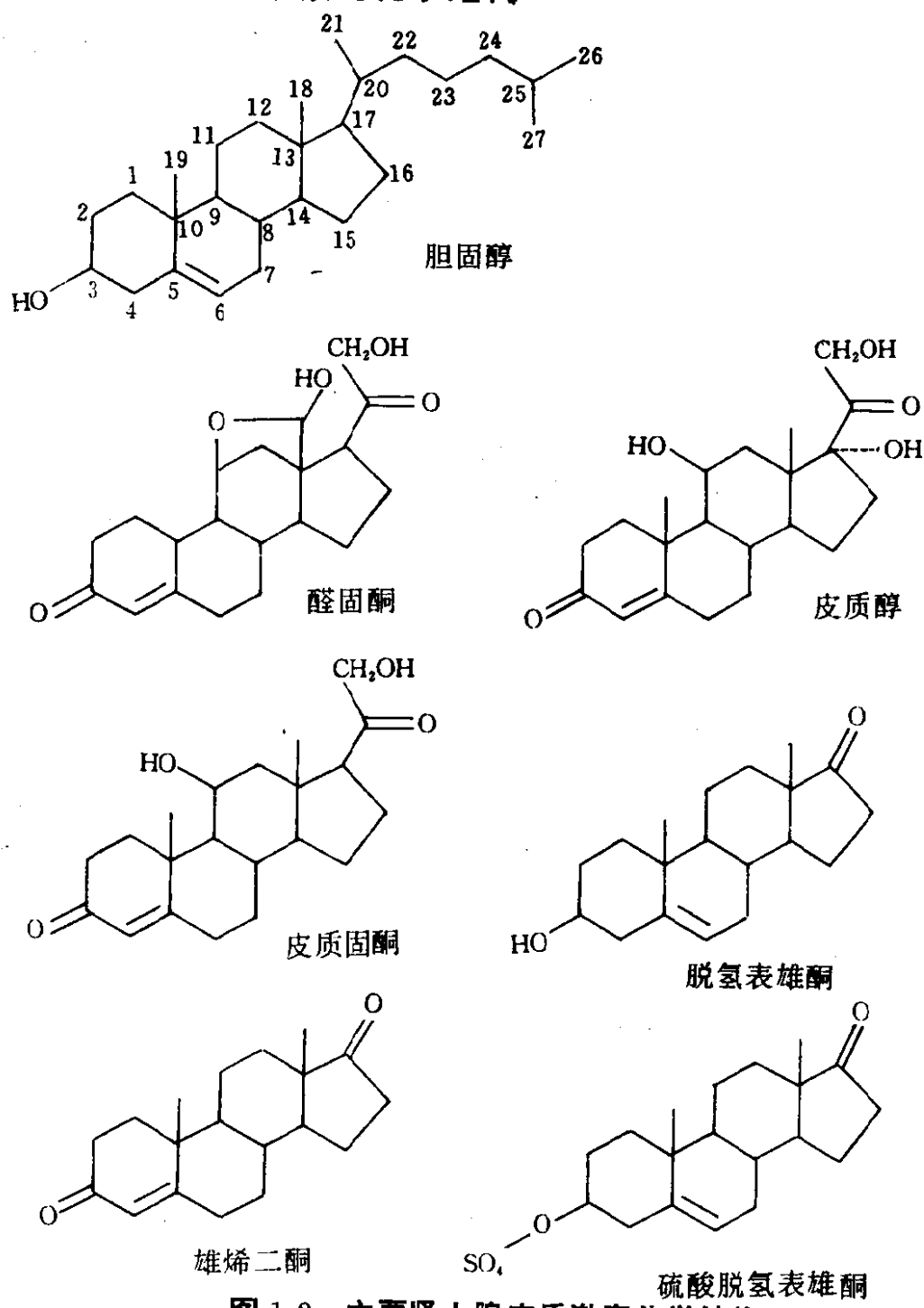


图 1-2 主要肾上腺皮质激素化学结构

类固醇含有一环戊烷多氢菲核,它由 4 个连接的环(3 个 6 碳环和 1 个 5 碳环)组成。其 C₁₀、C₁₃、C₁₇附加不同基团,形成不同种类肾上腺皮质类固醇激素的母体结构。这种类固醇由于基础是 4

个环,其上有 3 个基团,在象形上很象古字“甾”,所以把此字用于有机化学命名,故类固醇又称甾体。

类固醇激素因其碳原子数不同,可分为如下四类,见图 1-2。

1. C_{27} 化合物与胆甾烷有关,包括胆固醇。

2. C_{21} 类固醇包括孕酮,在妊娠时或妇女月经周期中产生。主要是糖皮质激素及盐皮质激素,如皮质醇及醛固酮,其他还有许多化学结构稍有不同的皮质激素。鼠类等动物的 17α -羟化酶活性较弱,因而主要分泌皮质固醇。

3. C_{19} 类固醇与雄烷有关,包括雄激素,如睾酮,但正常时肾上腺分泌的睾酮量很少。雄烯二酮主要是肾上腺所分泌,可在外周转化为睾酮,另外还有脱氢表雄酮(DHEA)及其硫酸盐(DHEAS)也是肾上腺分泌的。

表 1-1 血浆中肾上腺甾体激素浓度正常值

甾体激素	浓 度
醛固酮	100~400pmol/L
雄烯二酮成人	2~13nmol/L
儿童	<2nmol/L
皮质醇 7:00~9:00	280~720nmol/L
21:00~24:00	60~340nmol/L
皮质固酮	2.3~23nmol/L
18-羟脱氧皮质固酮	156±20pmol/L
18-羟皮质固酮	635±60pmol/L
硫酸脱氢表雄酮成人	2~11μmol/L
儿童	<2μmol/L
脱氧皮质固酮	202±70pmol/L
11-脱氧皮质醇	1.51±0.83nmol/L

4. C_{18} 类固醇与雌烷有关,包括雌激素,很少由肾上腺分泌。但肾上腺所分泌的雄烯二酮可在外周组织转化为雌激素,这是绝经

后妇女血中雌激素的主要来源。血中肾上腺来源的主要甾体激素见表 1-1。由于激素水平受昼夜等节律、测定方法以及年龄、营养、月经周期等影响,故仅供参考。

(二)皮质激素的生物合成

甾体激素是由胆固醇形成的,胆固醇有两个来源:一种是在肾上腺内由乙酸根形成;另一种则自血中低密度脂蛋白(LDL)经过一种受体介导的细胞内吞而入肾上腺。

肾上腺中甾体激素的生物合成需要如下几组酶。

1. 自乙酸合成胆固醇的酶 其中羟甲基戊二酸辅酶 A (HMGCoA)还原酶特别重要,它调节胆固醇合成。

2. 脂质颗粒中胆固醇酯的酯化及水解有关的酶 主要是酰基 CoA:胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 以及胆固醇酯水解酶 (CEH)。

3. 羟化酶 这些是细胞色素 P-450 族连接 NADPH 的酶,在线粒体和微粒体中都有。

4. 脱氢酶 这些连接 NAD^+ 酶在微粒体内,包括 Δ^5 、 3β -脱羟类固醇脱氢酶及 11β -脱氢酶。肾上腺中 17β -脱氢酶的活力较弱。

近年对于 P-450 羟化酶的功能了解得较多,与甾体生物合成有关的有 5 种,其中有 4 种在肾上腺。这 5 种羟化酶为:

1. P-450_{scc} 此酶催化胆固醇 C_{-22} 及 C_{-20} 位的羟化以及侧链断裂(side-chain cleavage 故称 SCC),存在于线粒体内膜;

2. P-450_{11 β /18} 也存在于线粒体内膜,它催化 11β -及 18 羟化以及产生 18-醛功能。这以后形成醛固酮的半缩醛(后一酶仅存在于特殊球状带同功酶);

3. P-450₂₁ 这是一种微粒体酶,催化 21-羟化;

4. P-450_{17 α} 这既是一种微粒体酶催化 17α -羟化,也是一种裂解酶,使其从 17α -羟 C_{21} 前体产生 C_{19} 类固醇;

5. P-450_{arom} 此酶使 A 环芳香化,即从 C_{19} 前体产生 C_{18} 酚类

固醇——雌激素。它存在于卵巢及胎盘以及其他组织中,主要是脂肪组织,但在肾上腺中其活性很弱。

简单地说,皮质类固醇的生物合成大致如下:胆固醇是以酯的形式先储存在肾上腺细胞内,当需要合成类固醇时,此酯即水解而转移到线粒体,这是类固醇生物合成的直接底物;它先于 C_{-22} ,以后于 C_{-20} 羟化,再以后侧链断裂而形成 C_{21} 的孕烯醇酮及异己酸。孕烯醇酮离开线粒体而到平滑内质网,它在这里或者经 17α -羟化而产生 17α -羟孕烯醇酮,或者由 Δ^5 、 3β -羟类固醇脱氢酶/同分异构酶系产生孕酮。 17α -羟孕烯醇酮也由此酶而转化成 17α -羟孕酮。孕酮及 17α -羟孕酮都相继在 C_{-21} 位上羟化。再回到线粒体,再在线粒体 11β -羟化。这时产物就可分泌出来,各成为皮质醇及皮质固酮。皮质固酮一般认为是形成醛固酮的最接近的底物,其他 17 -脱氧类固醇也可作为底物。 C_{18} 位羟化后就形成醛固酮, C_{18} 产生醛的功能并不如一般想像的由脱氢酶形成,而是在同一部位第二次羟化,通过自发的失去一个水分子而形成醛。

了解了皮质类固醇的生物合成过程后,就可以了解许多肾上腺类固醇生成抑制剂的作用,现将部分此种抑制图解如图 1-3。

(三)皮质激素的转运及代谢

在正常情况下,血中皮质醇约有 90% 与一特殊的血浆结合蛋白——皮质类固醇结合球蛋白(CBG)相结合。此蛋白在血浆中浓度约为 550nmol/L ,对皮质类固醇有单一的结合部位,其离解常数为 $10^{-7}\sim 10^{-8}\text{mol/L}$ 。对醛固酮并无相应的结合蛋白,醛固酮对血浆白蛋白结合的亲和力低,故在血浆中多为未结合形式。

一般认为只有未结合的一类固醇部分方有生物活性,故唾液中当体测定可用于检查肾上腺功能,尤其对儿童有用。因它可反映血浆中未结合的一类固酮的浓度。不过对这种看法最近有人提出了疑问。

皮质激素代谢的主要部位在肝脏,人类的代谢产物主要通过尿排泄,而不是通过胆汁或粪便排泄。代谢的主要反应是 A 环还

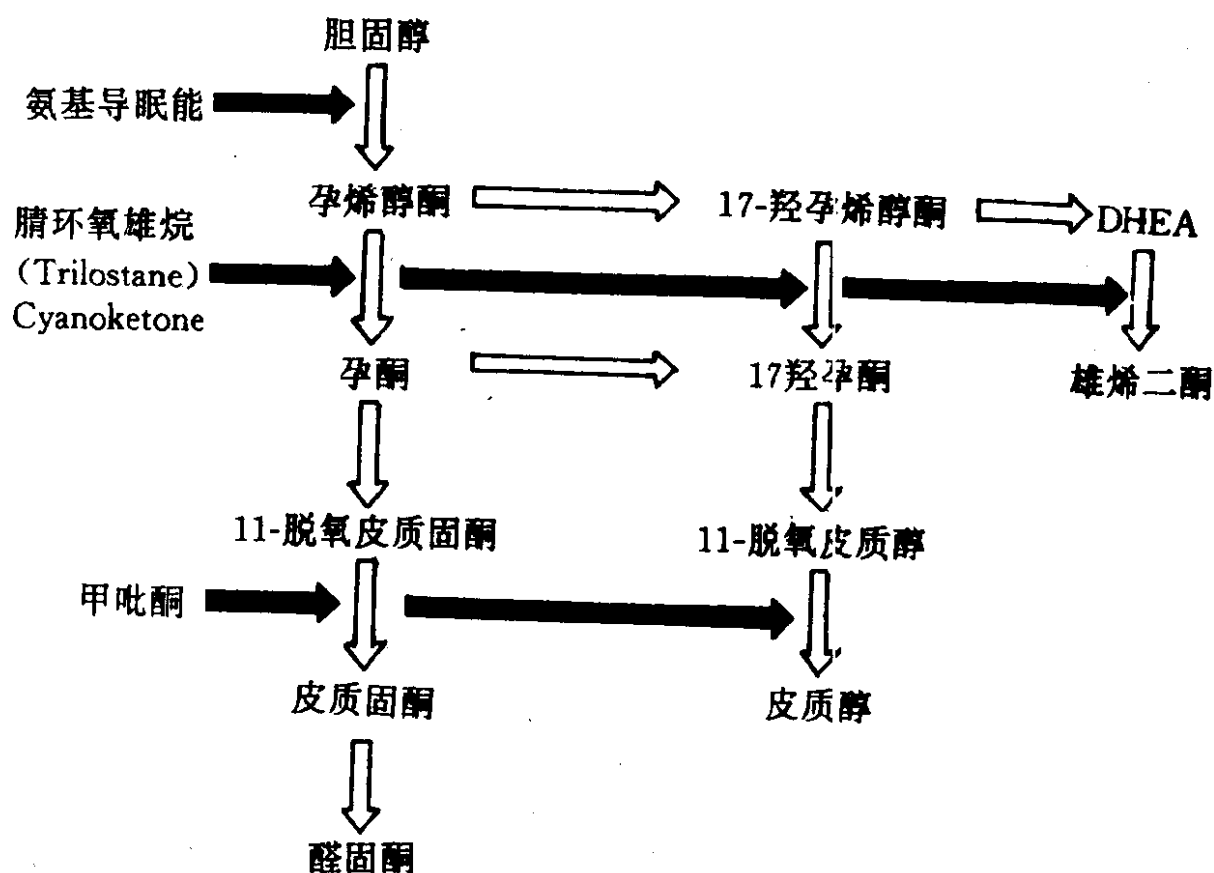


图 1-3 类固醇激素生物合成抑制剂的作用部位

原、羟化及成硫酸盐或葡糖苷酸结合而排出。

肾上腺类固醇在血浆中的动力学见表 1-2。

表 1-2 血浆中肾上腺类固醇的动力学

	皮质醇	皮质固酮	醛固酮
平均肾上腺外库(nmol)	6215	290	20
周转时间(时间常数)(min)	130	43	43
实际分配容量(按血浆浓度)(L)	15	9	47
代谢廓清率(1/min)	0.1	0.2	1.1
24 小时分泌率($\mu\text{mol/d}$)	60	10	0.7

三、肾上腺皮质激素分泌的调控

(一) 皮质醇分泌的调控

1. 昼夜节律 皮质醇、皮质素(cortisone)及皮质固酮(corticosterone)实际上仅由肾上腺皮质的束状带及球状带产生,其分泌几乎全部是由促肾上腺皮质激素(ACTH)的刺激程度而定。垂体切除后 2 小时,血中糖皮质激素水平即降为正常值的 5%,用 ACTH 后可使之恢复。在正常情况下,皮质醇分泌有一明显的昼夜节律,与 ACTH 的节律相平行,早晨是高峰,午夜是低谷,见图 1-4。

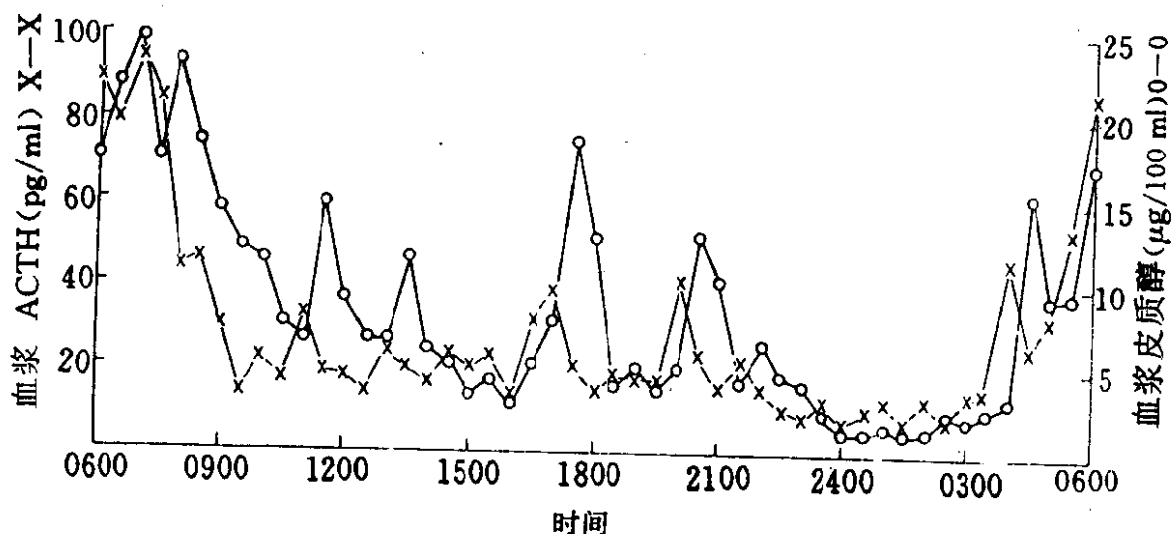


图 1-4 ACTH 及皮质醇分泌的昼夜节律

2. ACTH 的作用 ACTH 在生理上的急性作用有:①使肾上腺维生素 C 大量减少;②增加皮质激素的分泌;③增加肾上腺的血流。目前对维生素 C 的作用尚不清楚,可能在未受刺激的肾上腺是一种抗氧化剂,防止 P-450 对非特异性的底物产生作用。后两

条则是与功能有关,一般在 ACTH 刺激后 2~5 分钟即可见皮质激素增加,当然最大反应还在后面。目前认为 ACTH 急性作用的最早部位在线粒体内,增加胆固醇与细胞色素 P-450_{sc} 的结合。

ACTH 的长期作用是维持糖皮质激素水平,使肾上腺重量增加、血容量增加。合成类固醇激素的酶,如一些 P-450 酶,也需要 ACTH。在动物垂体切除后几天这些酶就减少。所以这些反应通过 cAMP 再调节类固醇羟化酶的水平。

3. 糖皮质激素的反馈调节 糖皮质激素和 ACTH 之间有个相互反馈的调节关系,糖皮质激素既受神经也受体液信号的调节,这些信号每天在改变,也受应激和糖皮质激素负反馈的影响。肾上腺皮质受 ACTH 刺激而分泌糖皮质激素;垂体前叶受 CRH(促肾上腺皮质激素释放激素)、VP(血管加压素)等刺激而分泌 ACTH,另一方面受糖皮质激素抑制,在中枢神经系统(CNS)下丘脑受应激及其他影响而刺激合成 CRH 及 VP,也受糖皮质激素抑制。

(1)肾上腺皮质 糖皮质激素的合成受血浆 ACTH 水平的密切影响。ACTH 呈脉冲性分泌,而且有昼夜节律,因此糖皮质激素水平也如此,ACTH 对肾上腺的作用已如上述。

(2)垂体 垂体前叶的促肾上腺皮质细胞受 CRH 刺激而合成并分泌 ACTH,受糖皮质激素抑制。VP 及儿茶酚胺也能刺激 ACTH 分泌。垂体前叶对糖皮质激素的敏感性与糖皮质激素受体有关,正常情况下中叶无此受体。CRH 与垂体细胞膜上受体结合而激活腺苷酸环化酶,通过 cAMP 而发挥分泌及合成作用。CRH 的活性受 VP 影响而大大加强,这两种激素在细胞内互相作用。CRH 能增加每个有关细胞分泌的 ACTH 的量,而 VP 则增加对 CRH 有反应的促皮质细胞的数量。垂体分泌的先是一种大蛋白前阿黑皮素(POMC),POMC 再分解产生 ACTH 及其他肽,如 β -内啡肽及促脂素等。促皮质细胞也受其他激素如儿茶酚胺、血管紧张素 II、垂体邻近细胞的旁分泌以及可能还受细胞因子如白介素-1