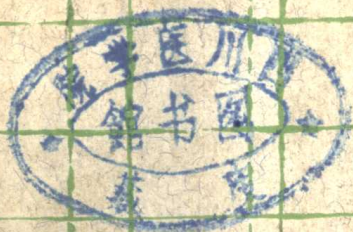


内分泌、代谢及肾脏病

学术会议资料选编

中华医学会编



上海科学技术出版社

7085

1

內分泌、代謝及腎脏病
学术會議資料选編

中华医学会 編

上海科学技术出版社

內 容 提 要

1964年5月,中华医学会在广州召开內分泌、代謝及腎脏病学术會議。本书前7篇內容即选自該学术會議。3篇附录則选自1962年冬至1964年春北京生理科学会举行的內分泌学术讲座。有关內分泌进展的綜述为(1)內分泌研究发展的方向,(2)地方甲状腺肿与地方克汀病,(3)类固醇激素的研究动向,(4)激素与肿瘤,(5)甲状腺激素的示踪研究,(6)雄激素。其他还有蛋白质代謝与腎功能研究两篇綜述,以及学术會議总结。助阳药和滋阴药在內分泌和腎脏方面的实验研究一文,采用现代实验方法研究祖国医学的初步总结。本书适合于从事內分泌、蛋白质代謝与腎脏方面工作的研究人員及有关临床医师参考。

內分泌、代謝及腎脏病

学术會議資料选編

中华医学 会 編

上海科学技术出版社出版(上海瑞金二路450号)

上海市书刊出版业营业許可証出093号

大众文化印刷厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本850×1156 1/32 印张8 排版字数205,000

1965年8月第1版 1965年8月第1次印刷

印数1—2,000

統一书号 14119·1200 定价(科七) 1.40 元

前 言

1964年5月26日至6月2日在广州召开了中华医学会内分泌、代謝及腎脏病学术會議，檢閱了近年来的研究成果，交流了經驗，还討論了今后的努力方向。

會議显示，我国从事内分泌、代謝及腎脏病的科学工作者，在大跃进以来开展的研究項目較前显著增多，許多新技术得到建立和应用，进展很快。除了較大数量的临床經驗总结以外，还从生理、病理生理、生化以及祖国医学等不同角度，进行了一些基础理論的研究。

这次會議共收到論文和資料378篇，今特选其中五篇綜述性文章，以及“助阳药和滋阴药在內分泌和腎脏方面的实验研究”和“中华医学会内分泌、代謝及腎脏病学术會議总结报告”，印为专集，以饗讀者。五篇綜述性文章介紹了国外近年来的有关进展；“助阳药和滋阴药在內分泌和腎脏方面的实验研究”一文报道了应用现代实验方法研究祖国医学的部分成就；“中华医学会内分泌、代謝及腎脏病学术會議总结报告”概述了會議收到論文中的主要研究成果以及今后努力方向，希望会使讀者大致了解这次會議的内容，并有助于我国内分泌、代謝及腎脏病的研究和临床工作的发展和成长。

目 录

内分泌研究发展的方向	刘士豪	1
有关地方甲状腺肿与地方克汀病的几个问题	朱宪彝等	26
助阳药和滋阴药在内分泌和肾脏方面的实验研究	鄺安堃	70
有关蛋白质代谢的若干问题	王叔咸	83
类固醇激素的两个研究动向	雷海鵬	106
某些肾脏功能研究的近代进展及其临床意义	謝竹藩等	125
中华医学会内分泌代谢及肾脏病学术会议总结(摘要)		145
〔附件一〕 关于肾小球肾炎的临床分型及慢性肾小球肾炎的 治疗及治愈标准的参考意见		163
〔附件二〕 关于肾盂肾炎的诊断、治疗及治愈标准的参考意见 ...		166
附 录		169
激素与肿瘤发生及发展的关系	李銘新	170
甲状腺激素的示踪研究	王世真等	191
雄激素的来源、生物合成、代谢及作用	刘士豪	230

內分泌研究发展的方向*

刘 士 豪

中国医学科学院北京协和医院內分泌科

內分泌学是一门比較新兴的学科,近年来发展极为迅速。在生物学和医学的广闊領域中,从組織胚胎、生理、生化、药理、病理直到临床各科,大家都涉及到內分泌問題,都需要研究內分泌,并累积了丰富的經驗和知識。把散在各科的有关內分泌的經驗和知識集中化和系統化,以便为生产服务,为人民健康服务,是內分泌学的任务,是近年来成立和发展內分泌专业学科的动力。因此,这门学科的内容是高度綜合性的:既有基础理論部分,也有实际应用部分,既有实验內分泌学,也有临床內分泌学。因为工作性质和特点有所不同,实验与临床分工是必要的,但为了更好地完成研究任务,解决問題,二者相互沟通、配合、协调更属重要。內分泌学的发展是多方面的,謹擇其中重要者,略指出其目前水平和动向,供同志們参考。

一、內分泌的調节与控制

內分泌系統的主要功能是調节体内代謝过程,它与神經系統配合,时常是在神經系統的主导下,成为高度整合而又密切相互关联的神經体液調节系統,控制机体的全部活动和行为以达到整体統一和机体与环境的互相平衡。內分泌腺既是这个調节的重要組成部分,則有必要弄清它們的分泌活动是如何受到調节和控制的。

* 本文内容已在《国外医学动态》1964年,第10期,569页发表。

近二十余年来生理和生化学家在这方面作了許多工作，把內分泌的調节和控制的知識推进了一大步。但还存在不少問題，这些問題也正是內分泌今后发展的一个重要方向。临床工作者也试图利用这方面的知識和技术以加强对疾病的認識、診斷和治疗。內分泌的調节和控制机制，归納起来，可分为代謝产物的調节作用，反饋控制和神經的調节三种。

(一) 代謝产物的調节作用 最明显的例子是胰島素产生低血糖。血糖这个代謝产物浓度的降低对胰島的分泌有抑制作用；相反，血糖浓度的升高則促进胰島素的分泌。因此，胰島素影响物质代謝所产生的血糖浓度的差异成为調节和控制胰島素分泌的重要因素，虽然血糖对胰島 β 細胞的詳細作用机制尚不明了。同时，胰島 α 細胞产生致糖素(glucagon)，有升高血糖的作用，血糖浓度的升高却有抑制 α 細胞分泌作用，而低血糖相反則有促进致糖素分泌的作用，保証饥饿时血糖不致过低。这說明胰島有两种作用相反的激素来維持血糖的稳定性，它們的分泌也都受血糖浓度的調节，只是两种細胞的反应則完全相反。

甲状旁腺的分泌也是受其代謝产物控制的。低血清鈣增强甲状旁腺素的分泌，高血清鈣使之减弱。最近，Copp 等发现甲状旁腺分泌另一种控制血清鈣的因素，称为鈣控制素(calcitonin)，其作用与甲状旁腺素相反，能降低血清鈣，高血鈣有增强其分泌的反应，以防止高血鈣症的发生。因此，鈣控制素与甲状旁腺素的分泌，分別因血清鈣的起伏而增减，从而双重地、相互地保証血清鈣水平的稳定性，故在一般情况下鈣进量和吸收虽有波动，但血清鈣仍能保持相对恒定。

垂体后叶抗利尿激素的释放，因細胞外液渗透压的波动而有所增减，肾上腺皮质醛固酮的分泌因体液鈉或/和鉀含量的改变而有所消长^[2]，也都是代謝物調节內分泌活动的范例。当鈉进量增加时，細胞外液渗透当量升高，高渗当量导致抗利尿激素的释出，后者加强远端腎小管对水的回吸收以降低細胞外液渗透压，这样

細胞外液渗透压得以保持正常,但势必引起容量扩大。不过,細胞外液容量的扩大或其鈉浓度的增加有减少醛固酮分泌的作用,从而腎小管 $K^+ \longleftrightarrow Na^+$ 和 $H^+ \longleftrightarrow Na^+$ 两种离子交换机制的活动减弱,以致鈉的排出增加,并伴有水的排出,这样扩大了細胞外液容量得以恢复原状。因此,抗利尿激素改变水的排量以影响体液的渗透压,而醛固酮則改变鈉的排量以影响体液的容量;二者的互相配合既維持了体液的渗透压,也保存了体液的容量。

(二) 激素的調节及反饋控制 激素具有調节內分泌腺活动的作用的認識是从垂体功能的发现开始的。垂体前叶所分泌的多种激素中,除了生长激素(STH)具有普遍作用以外,其余均有各自的靶腺作为調节其分泌的对象,即促皮质素(ACTH)調节肾上腺皮质,促甲状腺激素(TSH)調节甲状腺,促性腺激素調节性腺的分泌活动。这些激素也有其靶腺以外的作用,但其主要作用仍是維持靶腺的形状与功能以及促进其激素的形成和释出,因而垂体是內分泌腺中的主导腺体。这种認識的发展使垂体前叶分泌活动的調节問題提到議事日程。前叶的分泌活动,除了接受中枢神經系統的調节以外(这个問題将要在下面談到),也被相应的靶腺所分泌的激素,如皮质激素、甲状腺素、性腺激素等所制約。这些激素反过来对垂体分泌活动的制約称为反饋控制,是內分泌学中目前研究得最热烈的方面之一,也是今后若干年的一个重要研究方向。

从許多作者的实验資料看来,肾上腺皮质激素对垂体 ACTH 分泌的反饋控制的机制尚未获得一致的結論,因为有的实验結果支持下丘脑是皮质醇的反饋作用点,有的主张垂体,也有的提出肾上腺皮质。但权衡各方面的实验結果,似乎支持下丘脑的論据較多,垂体次之,肾上腺較少^[8]。甲状腺素对 TSH 的分泌有反饋控制作用,已有大量实验來說明。垂体和下丘脑对甲状腺素的抑制作用均很敏感,用皮下注射无效的微量甲状腺素直接向垂体或下丘脑注射,均可使甲状腺的分泌减少;向垂体内注射的抑制作用

出现很快,而向下丘脑內注射的作用延緩 6~9 小时后才出现,虽然二者均可持續 20 小时^[4]。因此,甲状腺素对 TSH 释出的反饋抑制的作用对象主要是垂体,但下丘脑的抑制也很重要,使垂体的抑制延續下去。除了肾上腺和甲状腺的分泌以外,性腺激素对垂体和下丘脑也表现反饋控制。故反饋控制是下丘脑-垂体-靶腺这类系統自动調节分泌的特点。

(三) 神經的調节作用 中枢神經系統对內分泌活动有調节作用是公认的事实。但神經系統对不同腺体的作用方式各异。归納起来,神經調节的方式有两种,即直接的通过神經冲动和間接的通过激素传递。肾上腺髓质的肾上腺素和去甲基肾上腺素是直接由交感神經的冲动而释放的。胰島的分泌,除了受血糖浓度的控制以外,还受中枢神經系統的直接影响:假飼、咀嚼动作和条件反射均可增强胰島素的分泌,說明这种分泌活动必然来自中枢神經系統的神經冲动,可能是通过迷走神經的传递而达到胰島的^[6,7]。垂体后叶释放抗利尿激素和催产素,也是与直接的神經冲动有关。

垂体前叶的分泌活动与中枢神經系統、尤其是下丘脑的神經活动有密切联系。但由于垂体前叶具有解剖上的特点,即前叶沒有明显的神經纖維,而从下丘脑的中隆到前叶却有无数的毛細血管网形成的垂体门脉系統,因此,中枢神經系統对垂体前叶分泌机能的控制只有間接地通过液递的化学物质,或称神經介质,或称神經激素^[7]。下丘脑可以认为是中枢神經系統与垂体之間的总联络站。利用局部切除或損伤或电刺激等实验技术,已能将下丘脑与垂体的各种促激素有关的部位加以大致定位。例如控制 ACTH 释放的区域位于下丘脑中隆的中部,“促甲状腺区”位于中隆的前部,而控制黄体形成激素释放的地点是在灰白結节。这些区域的神經細胞影响垂体机能的方式是通过分泌各自的神經激素而对垂体相应的激素起到释放作用。促皮质素释放因子(CRF)、促甲状腺激素释放因子(TRF)和黄体形成激素释放因子(LRF)均可从下丘脑提取^[8]。已經証明,上述各种释放因子特异地影响着垂体分泌相

应的激素,动物切除垂体后无效。CRF 可以从血中检出^[9], TRF 可由尿中排出^[10]。虽然这些因子的化学性质属于多肽,但其化学结构尚不清楚。估计今后在这方面将有許多工作出现。不过,根据现有的资料,足以说明中枢神经系统,通过下丘脑各部所分泌的神经激素能够液递到垂体前叶,使其分别释出不同的促激素,后者作用于各自的靶腺,以实现神经系统对内分泌系统的控制。

虽然 CRF 不是垂体后叶激素,但抗利尿素(ADH)的分泌在某些应激(如脱水、疼痛等)时却增加,而一定量的 ADH 有发动前叶分泌 ACTH 的作用,从而增加肾上腺皮质激素的分泌。临床上应用 ADH 的注射,观察血中和尿中 17 羟皮质类固醇含量是否增加,作为鉴别肾上腺皮质功能失调是来自垂体或来自下丘脑的依据。如果注射后 17 羟皮质类固醇增加,则垂体功能尚属正常,而下丘脑可能是病理的来源;如果注射后不增加,则垂体显然有病。垂体功能情况也可用地塞米松(Dexamethasone)抑制试验加以鉴定。肾上腺皮质本身的功能状态可用 ACTH 刺激试验和 2-甲基-1,2-双吡啶丙醇(Metopyropone, SU 4885)试验以资了解。

二、激素的生物合成

有关激素在腺体内合成的途径、有关的酶系以及能量代谢的知识,尚不完备,不同类型激素在这方面的知识也颇不平衡。甲状腺素在甲状腺上皮细胞内合成的步骤以及某些酶系缺乏所造成的甲状腺肿和机能减退症前几年已被大致了解^[11]。关于类固醇激素在肾上腺皮质和性腺内的生物合成,近年来也已略知端倪。而蛋白质或多肽激素在垂体、胰岛、甲状旁腺的形成方式几无所知。兹将类固醇激素的生物合成,以肾上腺皮质为代表,简单介绍如下^[12]。

大多数学者认为肾上腺皮质合成类固醇激素的原始材料是胆固醇,把 C^{14} 标记的乙酸盐与肾上腺保温也可以产生带放射性的

皮质激素,这并不意味着从乙酸可以直接合成皮质激素,因为肾上腺皮质有从乙酸合成胆固醇的能力。肾上腺組織所含的胆固醇,約有 60% 来自血液循环,其余是自己制造的,胆固醇合成方式概括如下图(图 1)。

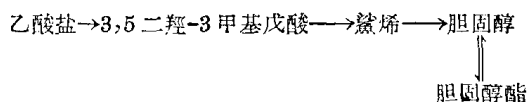


图 1 从乙酰盐合成胆固醇和胆固醇酯

在肾上腺中,胆固醇与胆固醇酯同时存在,当人的肾上腺受 ACTH 刺激而形成皮质激素时,所消失的不是胆固醇,而是胆固醇酯。在肾上腺中与胆固醇结合成酯的脂肪酸和血液胆固醇酯有所不同,前者以油酸和落花生酸較多,而亚麻油酸較少。人的肾上腺束状带“清亮”細胞含有大量的胆固醇酯,經 ACTH 刺激后,失去其脂质;而网状带“密致”細胞則含胆固醇酯很少。在体外保温时,清亮和密致細胞产生等量的皮质醇,只有加入 ACTH 后,清亮細胞才增加皮质醇产量。这意味着在日常生活中,两种細胞从血液中取得葡萄糖和胆固醇以合成小量皮质醇以供平时之需;而在应激时,清亮細胞从胆固醇酯合成大量皮质醇以应急需。

从胆固醇合成孕酮的途径可能如图 2。这个途径在所有分泌类固醇激素的腺体中普遍存在。所形成的孕酮是許多类固醇激素生物合成的起点。

孕酮在不同位置的羟化反应为合成皮质激素所必需。这些反应需要分子氧和还原型三磷酸吡啶核苷酸(TPNH)的存在才能进行。羟化酶在肾上腺皮质的分布大致如下:17 β -羟化酶存在于束状带和网状带,18-羟化酶只存在于球状带,而 11 β -和 21-羟化酶在各带均有。羟化反应有一定的次序,一般按 17、21、11 位这个順序进行。11-脱氧皮质酮一旦形成,則不能在 17 位进行羟化,但可在 11 位羟化以产生皮质酮,进而合成醛固酮(图 3)。从孕酮形成皮质醇,羟化反应的順序可按 17、21、11 位,也可按 11、17、21 位

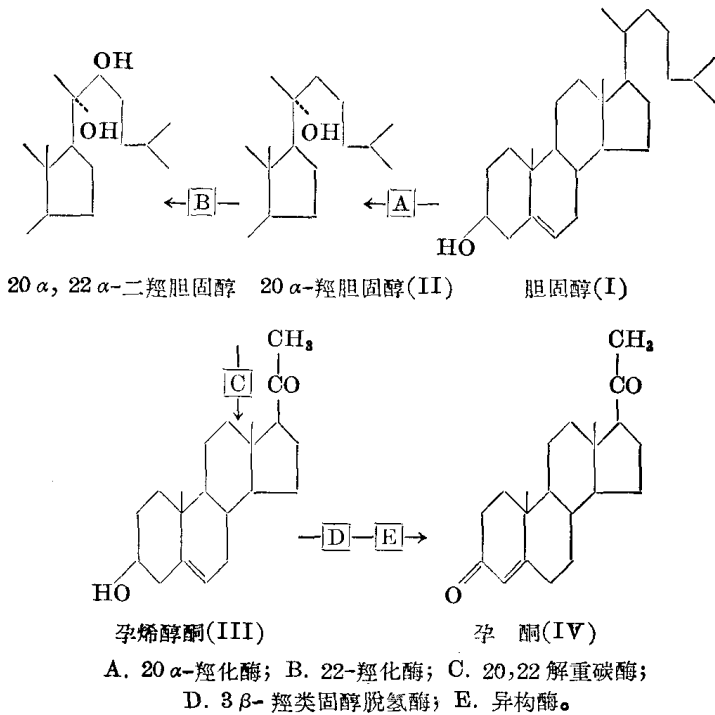
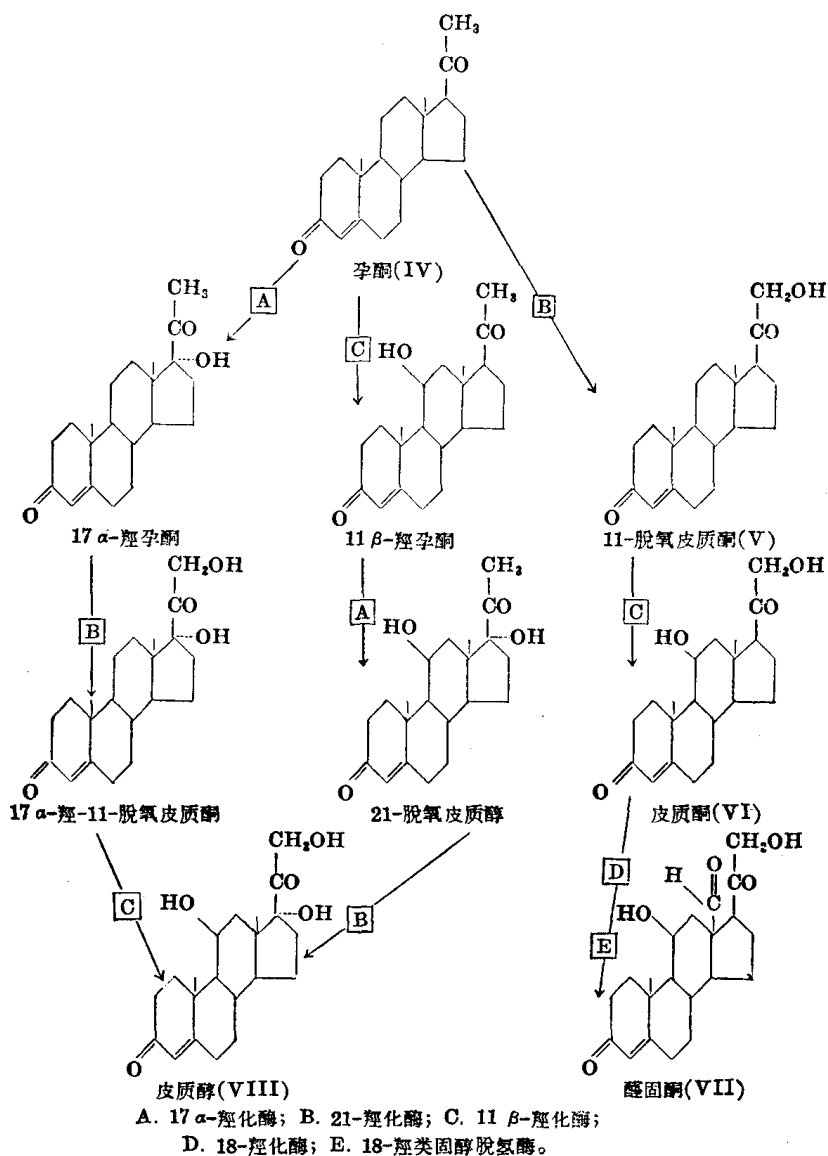


图2 从胆固醇合成孕酮的途径的设想

这个次序进行(图3)。

肾上腺皮质合成雄激素的途径与睾丸间质细胞相仿,但睾丸酮的产量很少,去氢异雄酮是主要的雄激素,雄烯二酮次之,而且 $C_{19}O_3$ 化合物如11 β -羟雄烯二酮是肾上腺产生的特异的雄激素(图4)。肾上腺皮质产生雌激素的途径与卵巢类似,C-19位必须先进行羟化才能转变为雌酮(图4)。不过,在正常情况下,肾上腺雌激素产量极微。

了解肾上腺皮质激素生物合成的途径及其有关的酶系,不仅对肾上腺的正常生理有所阐明,而且对垂体肾上腺系统的一些疾病的发病机制和治疗也很有帮助。例如,先天性肾上腺增生症是由于皮质从17-羟孕酮合成皮质醇所需要的酶缺乏,故皮质醇缺少,从而垂体ACTH的分泌增强,使皮质增生,产生大量的不正

图3 C_{21} 皮质类固醇生物合成中孕酮的羟化

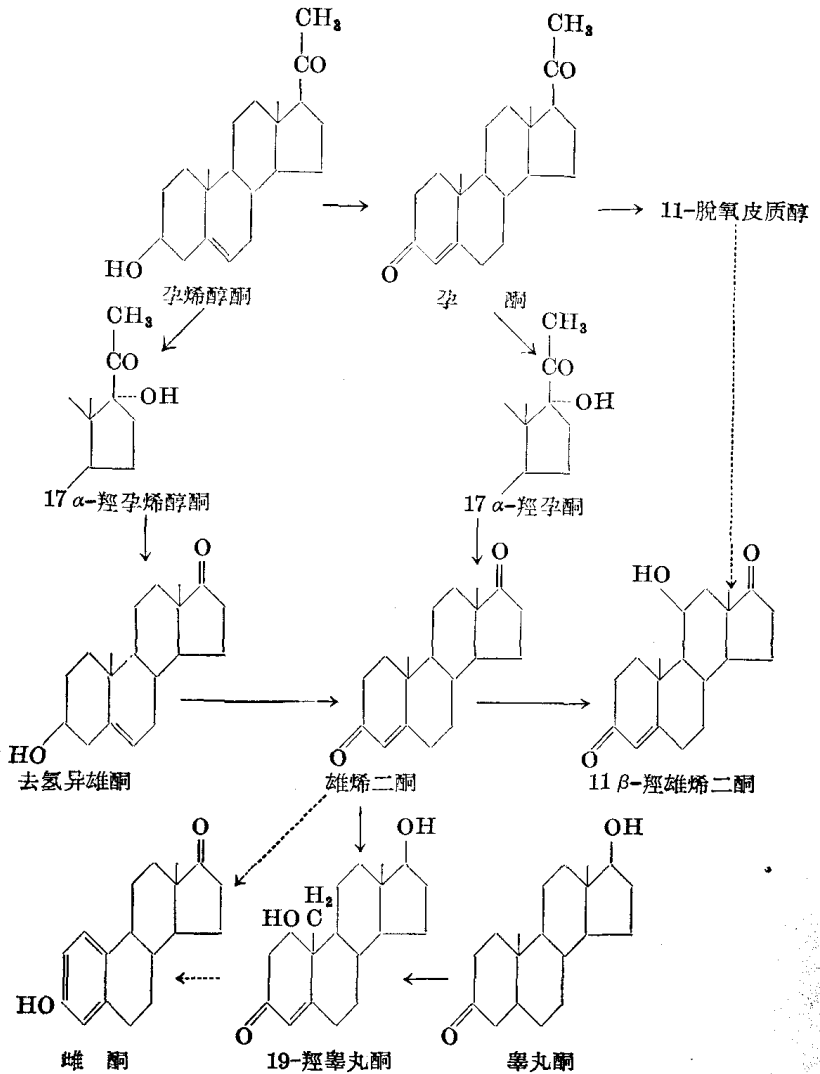


图4 肾上腺内雄激素和雌激素的生物合成途径

常的代谢产物所致^[13]。最常见的缺陷是21-羟化反应发生障碍，这样就使17-羟孕酮的产量增加；17-羟孕酮的主要代谢产物是孕三醇(pregnanetriol)和17-羟孕醇酮(17-hydroxypregnanolone)，故这两种化合物在尿中的排量远比正常为多(图5)。同时，

脫氧皮质酮(DOC)的产量也增加(图5)。在尿中这两种类固醇激素的代謝产物,即四氢 11-脫氧皮质醇、孕三醇、四氢 11-脫氧皮质酮、孕二醇的排量增加,可作为本症的診斷指标。这类病人除了外生殖器发育异常以外,常伴有高血压。高血压是由于 11-脫氧皮质酮所致。

第三种生物合成的缺陷在于 3β -羟类固醇脫氢酶系障碍。这类病人不能将 Δ^5 类固醇轉变为 Δ^4 类固醇,故尿中出现 Δ^5 孕烯三醇、 Δ^5 孕烯二醇、去氢异雄酮等化合物(图5)。这些患儿,除了先天性肾上腺增生症的一般表现以外,还从尿丢失大量的鈉,呈低血鈉症。其它类型先天性肾上腺增生症患者有时也表现失鈉现象。失鈉的原因尚在爭論之中,但最近的意見是 17-羟孕酮大量的存在有排鈉的作用,它抵消了醛固酮的存鈉的效应;同时 21-羟化酶的缺乏对醛固酮的合成也不利,在 17-羟孕酮排鈉的情况下不能相应地增加醛固酮的产量而进行代偿。

这几种类型的先天性肾上腺增生症患者对于皮质醇或皮质激素疗法均有良好反应。

三、激素的轉运机制

激素从腺体分泌出来进入血液以后,它在循环中轉运或携带的方式与其代謝和作用有密切关系。轉运方式失常可以产生病理状态,因而激素的轉运机制在内分泌学中占有一个重要的領域。在这方面,甲状腺素(T_4)和三碘甲腺原氨酸(T_3)在血液循环中的轉运形式研究得比較深入,取得不少成績^[14]。利用电泳法研究血浆蛋白质,发现有四种蛋白质具有与甲状腺激素結合的能力。首先发现的是甲状腺素結合球蛋白(TBG),它泳动于 α_1 和 α_2 球蛋白之間,为量虽微,但与甲状腺素結合的能力甚强,也能与三碘甲腺原氨酸較松弛地結合,并不受电泳中常用的巴比妥緩冲液的影响(图6)。其次是甲状腺素結合清前蛋白(TBPA),在电泳中走在清

(白)蛋白之前,在巴比妥缓冲液中只能与四碘甲腺乙酸(TA_4)和三碘甲腺乙酸(TA_3)结合,但在其它缓冲液中也能特异地结合 T_4 的蛋白质。第三种是清蛋白,有少量的 T_4 、較大量的 T_3 、 TA_4 ,以及大量的 TA_3 与之结合。最后还有蓝蛋白(含铜的 ceruloplasmin),它也能和甲状腺素结合,但在激素的生理浓度下不易检出。因此, TBG 是 T_4 和 T_3 的主要载体,而 TBPA 是 T_4 的第二载体。

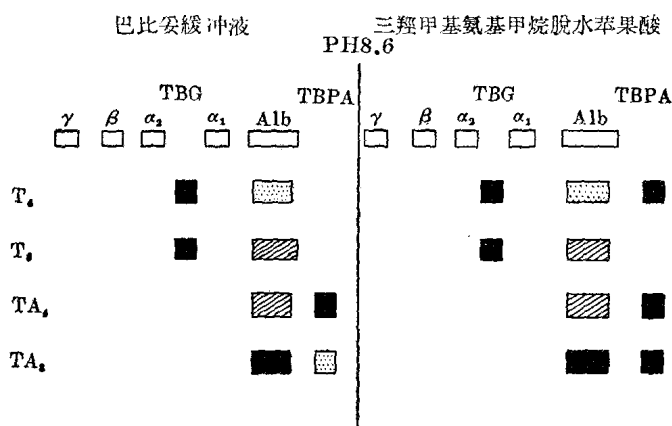


图6 放射性甲状腺素(T_4)、三碘甲腺原氨酸(T_3)、四碘甲腺乙酸(TA_4)、三碘甲腺乙酸(TA_3)在人血清蛋白质纸上电泳上的分布。
放射性分布: ▨ <15%; ▨ 15~30%; ■ >30%。

甲状腺激素与这些载体蛋白质相互作用,按质量作用定律形成自由激素与结合激素之间的平衡;平衡时,绝大部分是结合的,只有小量是自由的。只有自由型甲状腺激素才能进入细胞,这就使激素的转运机制成为调节激素被利用、发生作用以及降解代谢的速度的重要因素。结合甲状腺激素的蛋白质在传染性肝炎或妊娠中毒症时增加,而某些血浆蛋白减低症或代谢障碍可使此种蛋白质减少,造成甲状腺素的不足而形成甲状腺功能低下。甲状腺激素结合型的存在使激素不易在肝脏破坏,不易经过肾小球滤过而被丢失。脂质性肾病或慢性肾炎肾病期在尿中漏出大量蛋白质,因而失去许多结合型甲状腺激素,这可能是这类病人基础代谢率