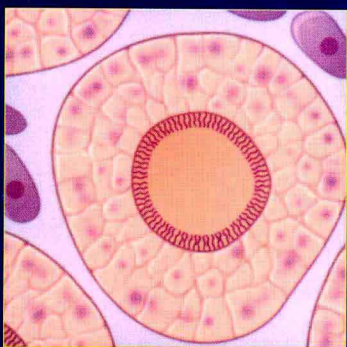
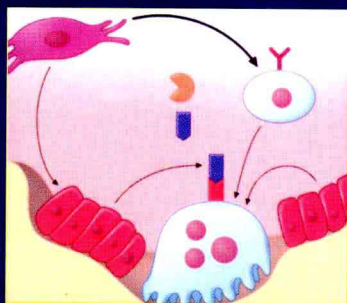


Mc
Graw
Hill Education

哈里森

内分泌学

Harrison's Endocrinology



原著 J. Larry Jameson

主译 胡仁明 李益明 童伟

 人民卫生出版社

哈里森内分泌学

Harrison's Endocrinology

原著

J. Larry Jameson

主译

胡仁明 李益明 童 伟

译者 (按章节先后顺序)

冯晓铨 何 敏 张琼月 薛瑞丹 刘 红 沈 隽
赖雁妮 苗 青 童 伟 肖 玲 刘 瑞 吴 晞
龚 伟 赵雪兰 鹿 斌 张 烁 刘晓霞 张伟伟
王 妹 万 静 王 熠 叶红英 王宜春 李 琴
杜艳萍 叶威巍 杨志红 赵晓龙 杨 震 胡仁明
李益明

人 民 卫 生 出 版 社

人民卫生出版社

McGraw-Hill



A Division of The McGraw-Hill Companies

J. Larry Jameson

Harrison's Endocrinology

ISBN:0-07-145744-5

Copyright © 2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

哈里森内分泌学

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔(亚洲)出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确,并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展,药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读药物使用说明书,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

本书封底贴有 McGraw-Hill 公司防伪标签,无标签者不得销售。

图书在版编目(CIP)数据

哈里森内分泌学/(美)詹姆森(Jameson, J. L.)

著;胡仁明等主译. —北京:人民卫生出版社, 2010. 11

ISBN 978-7-117-13263-3

I. ①哈… II. ①詹…②胡… III. ①内分泌学 IV. ①R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 171989 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

图字: 01-2006-7045

哈里森内分泌学

主 译: 胡仁明 李益明 童伟

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 28 插页: 2 字数: 946 千字

版 次: 2010 年 11 月第 1 版 2010 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13263-3/R·13264

定 价: 78.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前 言

编写者们将《哈里森内科学》称为“母版书”(mother book),这个称呼充分表达了尊重,也体现了该书的容量之大及其在一系列哈里森书籍中(包括《哈里森手册》、《哈里森在线》、《哈里森掌上 PDA》)的核心地位。《哈里森内分泌学》是《哈里森内科学》的最新“子版书”,其囊括“母版书”中内分泌相关的章节。

读者们一直注意到哈里森各个专科章节所包含内容的复杂性。我们的目标是用压缩和实用的方式将这么多的信息带给读者。由于专注于专题,通过扩大篇幅和增加表格使我们能表述更多的内容。我们对图进行修改,除了更新内容,还使其具有艺术性。我们还在书的最后添加了“问与答”以反映各个专题,同时起到协助教学的目的。

内分泌疾病的临床表现可以通过考虑激素的生理作用及患病时激素过多或缺乏来解释。因此,充分理解激素的作用和反馈调控的原理是临床医生合理推进诊断和治疗的基础。该书的第1章内分泌总论进行了系统的概括介绍。运用转化研究的各种例子,总论囊括了遗传基因、细胞生物学、病理生理学和治疗,并将各部分内容相互联系。病理生理和临床诊治的充分融合是哈里森的特色,以疾病分类的各个章节都充分体现了这个特色。这本书分五个部分:垂体、甲状腺和肾上腺疾病;生殖内分泌学;糖尿病、肥胖和脂代谢疾病;多发性内分泌疾病;骨和钙代谢疾病。

《哈里森内分泌学》的架构堪称经典,读者在阅读每个部分的各章节时都能感受到目前医学进步的影响。除了遗传学和分子生物学方面的巨大进步,所介绍的新药数量之多前所未有,尤其是糖尿病和骨质疏松的治疗用药,这些正改变着内分泌领域。近期众多关于常见病如糖尿病、肥胖、甲状腺功能减退、骨质疏松和多囊卵巢综合征的临床研究为医疗决策和治疗提供了有力的证据。内分泌领域的快速发展,对新的医学生而言,让人激动;对临床医生而言,必须不断学习以更新基础知识和临床技能。

通过基于网络的杂志和数据库收集信息非常有效。这些信息资源非常宝贵,但其数量极其庞大,这使得对信息的整合、分析并突出要点显得更为必要。因此,编写这些章节需要特殊的技能,将核心的信息从不断膨胀的大量信息中提炼出来。本书的作者是来自世界各地的公认权威,不但对进展提供了充分全面的概览,并将每个专题提炼成一个简洁和有趣的章节。在此,编辑们衷心感谢作者,同时也感谢各位秘书的工作使得这本书能如期出版。McGraw-Hill 的同事持续在医疗卫生出版方面作出创新改革。这本新作得到了 Jim Shanahan 和 Marty Wonsiewicz 的支持,同时 Mariapaz Ramos Englis, Catherine Saggese 和 Charissa Baker 完美编辑使该书得以出版。

在你为了病人进行永不停滞的学习时,我们希望这本书让你获益匪浅。

(叶红英 译)

目 录

第1章 内分泌学总论	1
------------------	---

第一部分 垂体、甲状腺和肾上腺疾病

第2章 下丘脑-腺垂体疾病	17
第3章 神经垂体疾病	49
第4章 甲状腺疾病	61
第5章 肾上腺皮质疾病	94
第6章 嗜铬细胞瘤	124

第二部分 生殖内分泌学

第7章 性分化异常	133
第8章 睾丸和男性生殖系统疾病	143
第9章 睾丸癌	160
第10章 女性生殖系统和卵巢疾病	166
第11章 绝经过渡期及绝经后的激素疗法	183
第12章 多毛症与女性男性化	190
第13章 妇科恶性肿瘤	195
第14章 性功能障碍	203
第15章 不孕症与节育	210

第三部分 糖尿病、肥胖和脂蛋白代谢疾病

第16章 肥胖症	219
第17章 糖尿病	230
第18章 脂蛋白代谢异常	268
第19章 低血糖症	286

第四部分 多发性内分泌疾病

第20章 胃肠道和胰腺内分泌肿瘤	297
第21章 多发性内分泌腺瘤综合征和自身免疫性内分泌病	313
第22章 内分泌性副肿瘤综合征	323

第五部分 骨和钙代谢疾病

第23章 健康和疾病状态下骨和矿物质代谢	331
第24章 甲状旁腺疾病及高钙及低钙血症	347

第 25 章 骨质疏松症	379
第 26 章 变形性骨炎和其他骨发育不全	396
附录 临床上重要的检验项目参考值	408
复习和自测题	416

第1章

内分泌学总论

J. Larry Jameson

■ 内分泌学的范围	1
■ 激素的性质	2
激素和受体家族	2
激素的合成与加工	3
激素的分泌、转运和降解	4
■ 激素通过受体发挥作用	4
膜受体	5
核受体	6
■ 激素的功能	7
生长	7
维持机体内环境平衡	7
生殖	7
■ 激素的反馈调节系统	8
旁分泌和自分泌的调节	8
激素的节律	8
■ 内分泌疾病的病理机制	9
激素过多的原因	10
激素缺乏的原因	10
激素抵抗	10
■ 内分泌疾病的诊断方法	10
激素测定和内分泌试验	11
常见内分泌疾病的检查和处理原则	11
■ 拓展阅读	13

处理内分泌疾病需要掌握多种不同学科的知识,如中间代谢、生殖生理、骨代谢以及生长发育等。因此,要从事内分泌学就必须先理解激素的分泌与作用及其反馈调节原理等基本概念。内分泌系统的检查主要靠激素浓度测定,从而为临床医生提供诊断依据。如诊断正确,大多数内分泌疾病治疗有效。激素不足引起的内分

泌疾病可用生理剂量激素进行替代治疗;而激素过多导致的内分泌病,通常由良性腺瘤引起,治疗方法为手术摘除或用药物降低激素水平。

内分泌学的范围

内分泌学的研究对象是腺体及其产生的激素。“内分泌(endocrine)”一词由 Starling 首创,意谓向体内分泌激素,以与向体外或管腔(如胃肠道)分泌激素(exocrine)相区别。“激素”一词源于希腊语,其意为“使之兴奋”,它确切地描述了激素的作用,如引起细胞反应以及通过反馈机制调节生理过程。

与内科学中其他许多专科不同,无法严格按照解剖来界定内分泌系统。经典的内分泌腺——垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺及性腺——通过神经系统、激素、细胞因子及生长因子与其他器官进行广泛联系。除传统的突触功能外,大脑还产生大量肽类激素,一个新的学科——神经内分泌学也因此而产生。垂体激素的分泌主要由中枢神经系统(CNS)通过下丘脑释放因子进行调节(第2章)。肾上腺髓质和胰岛激素的生成则由周围神经系统调节。免疫系统和内分泌系统间也有密切联系。皮质醇是一种肾上腺糖皮质激素,也是一种强有力的免疫抑制剂。细胞因子和白细胞介素(IL)对垂体、肾上腺、甲状腺及性腺等的功能均有重要影响。常见的内分泌疾病,如自身免疫性甲状腺疾病和1型糖尿病系由免疫监视和免疫耐受功能紊乱引起。较少见的内分泌疾病,如多发性内分泌腺功能减退、Addison病及淋巴细胞性垂体炎等也与免疫紊乱有关。

内分泌系统与机体其他系统在生理过程中的作用相互交叉,有时会使激素的作用不再清晰。例如,激素

在维持血压、血容量和外周阻力等心血管系统功能方面有重要作用。血管活性物质,如儿茶酚胺类、血管紧张素 II、内皮素及一氧化氮等,除了在其他组织中有多种作用外,还与血管张力的动态改变有关。心脏是心房利钠肽的主要来源,后者以经典的内分泌模式促使远端靶器官(肾脏)排泄尿钠。红细胞生成素是一种传统的激素,在肾脏合成后进入血液循环刺激骨髓产生红细胞。肾脏是构成完整肾素血管紧张素轴的必需部分(第5章),也是甲状旁腺激素(PTH)、盐皮质激素和抗利尿激素等数种激素的一个主要靶器官。胃肠道产生数量惊人的肽类激素,如胆囊收缩素、ghrelin、胃泌素、促胰液素和血管活性肠肽,以及许多其他激素。类癌和胰岛素瘤可分泌过量的此类激素,产生相应的特异临床症状(第20章)。CNS中也合成多种上述胃肠道激素,但对于它们在CNS中的功能尚不清楚。近年在科学研究和临床实践中,对于抑制素、ghrelin和瘦素等新发现的激素,均已按其功能,而非组织起源、结构或作用机制进行了分类和命名。

研究激素受体的特性时,常会意外发现它与一些非内分泌因子有关。例如,生长激素(GH)受体是细胞因子受体家族的一员。介导许多肽类激素作用的G蛋白偶联受体(GPCR),参与视觉、嗅觉及神经传导等多种生理过程。

显然,激素和生长因子在所有器官系统中都有重要

作用。虽然内分泌科医生通常不会使用激素或细胞因子去治疗其他专科(如心内科、血液科)的疾病,但内分泌学的原理适用于这些疾病,因而应着重指出内分泌学对多个学科均有影响。

激素的性质

激素可以分为五大类:(1)氨基酸衍生物,如多巴胺、儿茶酚胺和甲状腺素;(2)小分子神经肽,如促性腺激素释放激素(GnRH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、生长激素抑制素、抗利尿激素;(3)大分子蛋白质,如胰岛素、促黄体激素(LH)和PTH,由经典内分泌腺产生;(4)类固醇激素,如皮质醇和雌激素,经由具胆固醇结构的前体合成;(5)维生素衍生物,如类视黄醇(维生素A)和维生素D。许多肽类生长因子,其中大多数作用于局部,与激素具有相同的作用。通常,氨基酸衍生物和肽类激素作用于细胞表面的膜受体。类固醇、甲状腺激素、维生素D及类视黄醇为脂溶性激素,作用于细胞内的核受体。

激素和受体家族

许多激素及受体可以归类到各个家族中,以此反映它们结构上的相似性(表1-1)。这些家族在进化过程

表1-1 膜受体家族及其信号通路

受体	效应器	信号通路
G蛋白偶联的7次跨膜受体(GPCR)		
β肾上腺素 LH,FSH,TSH 胰高血糖素 PTH,PTHrP ACTH,MSH GHRH,CRH	G _s α,腺苷酸环化酶 钙通道	刺激cAMP产生,蛋白激酶A 钙调节蛋白,钙离子依赖性激酶
α肾上腺素 生长抑素 TRH,GnRH	G _i α G _q ,G ₁₁	抑制cAMP的产生 激活K ⁺ 、Ca ²⁺ 通道 磷脂酶C,二酯酰甘油-IP ₃ ,蛋白激酶C,电压依赖性钙通道
受体酪氨酸激酶		
胰岛素,IGF-1* EGF,NGF	酪氨酸激酶,IRS-1至IRS-4 酪氨酸激酶,ras	MAPK,PI3-激酶,RSK Raf,MAPK,RSK
细胞因子受体偶联激酶		
GH,PRL	JAK,酪氨酸激酶	STAT,MAPK,PI3-激酶,IRS-1,IRS-2
丝氨酸激酶		
激活素,TGF-β,MIS	丝氨酸激酶	Smads

IP₃:三磷酸肌醇;IRS:胰岛素受体底物;MAP:有丝分裂原激活蛋白;MSH:促黑素细胞激素;NGF:神经生长因子;PI:磷脂酰肌醇;RSK:核糖体S6激酶;TGF-β:转化生长因子β。所有其他缩写,见正文

*译者注:原文为IGF-1

中产生了各种不同但有高度选择性的激素作用途径。对这些相互关系的认识使我们可以从一种激素或受体获得的信息去推测该家族其他成员的相关资料。

糖蛋白激素家族,包括促甲状腺激素释放激素(TSH)、促卵泡激素(FSH)、LH和人绒毛膜促性腺激素(hCG),可用以说明相关激素的许多特性。糖蛋白激素是异二聚体,具有相同的 α 亚基;但 β 亚基则各不相同,使各种激素各有其特定的生物学功能。各种 β 亚基的总体三维结构相似,反映了限定蛋白质构象的二硫键位置的保守性。对多个物种的 β 亚基基因进行克隆,结果提示该家族起源于共同的远古基因,可能是通过基因复制和随后的趋异作用而进化产生了新的生物学功能。

当激素家族扩大和趋异时,如果有新的生物学功能衍生,那么它们的受体也必须有相应的进化。例如GPCR家族中,每一种糖蛋白激素都有其相应的受体。这些受体结构相似,每一种受体都与GS α 信号通路相联。然而,激素与受体的结合也可存在程度极低的重叠。例如,TSH与其受体的结合具有高度特异性,但它与LH和FSH受体间也存在极小程度的交互作用。虽然如此,激素与其他受体的交叉反应仍可产生轻微的生理效应。怀孕期高浓度的hCG可刺激TSH受体,使甲状腺素水平增高。

胰岛素、胰岛素样生长因子(IGF)-1和IGF-2结构相似,此点在比较这些蛋白的前体物时最为明显。与糖蛋白激素的高度特异性不同,胰岛素/IGF家族成员之间存在中等程度的交叉反应。某些肿瘤(如肉瘤)产生的高浓度IGF-2前体物可引起低血糖,部分是由于它与胰岛素受体及IGF-1受体的结合(第22章)。高浓度的胰岛素也可与IGF-1受体结合,这或许用以解释严重胰岛素抵抗时的某些临床表现。

另一个关于激素与受体间交叉反应的重要例子见于PTH和甲状旁腺激素相关多肽(PTHrP)(第24章)。PTH由甲状旁腺产生,而高水平PTHrP可出现于发育期也可由多种肿瘤分泌(第22章)。这些激素具有相似的氨基酸序列,尤其是在氨基末端。两者都能与骨骼及肾脏的PTH受体结合。因此,它们之中任一种过多均能引起高钙血症和低磷酸盐血症,单靠血清化学分析很难将甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤引起的高钙血症区分开来。但是,现已建立敏感而特异的PTH和PTHrP测定法,使这两种疾病的区分变得较为容易。

根据核受体上针对DNA结合位点的功能区的特异性,该家族可再分为与类固醇结合的1型受体(GR、MR、AR、ER、PR)和与甲状腺激素、维生素D、视黄酸或

脂质衍生物结合的2型受体(TR、VDR、RAR、PPAR)。核受体中的某些功能区高度保守,如锌指蛋白DNA结合区。然而,这一功能区中选择性的氨基酸差异使它们能够识别特定的DNA序列。核受体的激素结合功能区的可变性较大,使许多小分子能够与不同的核受体相结合。除了极少数例外,激素与某一类型核受体的结合具有高度特异性。例外之一是糖皮质激素和盐皮质激素受体的高度相似。盐皮质激素受体对糖皮质激素也有高度的亲和力,但位于肾小管细胞中的11 β -羟类固醇脱氢酶可使糖皮质激素失活,结果是该受体仅对盐皮质激素如醛固酮产生效应。但有时糖皮质激素的浓度极高,如Cushing综合征,使其降解通路饱和,此时过量的皮质醇即能产生盐皮质激素作用(保钠排钾)。这一现象在异位促肾上腺皮质激素(ACTH)综合征中尤为显著(第5章)。另一个核受体特异性不高的例子为雌激素受体,后者可与许多化合物相结合,其中有些与其高亲和力配体雌二醇在结构上相似性极小;这一特性使之易受“环境雌激素”激活,如白藜芦醇、辛基酚及许多其他芳香族碳氢化合物。另一方面,这种特异性的缺乏也使人们能够合成一系列临床有效的拮抗剂(如他莫昔芬)及选择性雌激素反应调节剂(SERM)如雷洛昔芬。这些化合物使受体形成独特的构象,改变了受体与转录元件的相互作用(见下文),从而发挥出特有的作用。

激素的合成与加工

肽类激素及其受体通过经典的基因表达途径合成:转录 \rightarrow mRNA \rightarrow 蛋白 \rightarrow 转译后蛋白加工 \rightarrow 细胞内分选、膜整合或分泌。虽然内分泌基因中的DNA调节元件与其他许多基因中的相似,但其他激素对它们的精确控制还需要有特殊的激素反应元件。例如,甲状腺素通过其受体,核受体家族成员之一,直接抑制TSH基因。类固醇合成酶基因的表达需要特殊的转录因子,如类固醇合成因子-1(SF-1),并与促激素(如ACTH或LH)传递的信号共同作用。有些激素的调节作用主要发生在翻译水平。胰岛素生物合成在血糖或氨基酸水平升高时的调节,虽然需要持续的基因转录,但主要发生在翻译水平。

许多激素存在于大分子多肽前体物中,通过蛋白水解作用生成有生物活性的激素,如阿片促黑素皮质素原(POMC) \rightarrow ACTH;胰高血糖素原 \rightarrow 胰高血糖素;胰岛素原 \rightarrow 胰岛素;甲状旁腺素原 \rightarrow 甲状旁腺素等。在许多情况下,如POMC和胰高血糖素原,其前体物能产生多种具生物活性的肽段。没有生物活性的激素前体物经水解后产生活性,可能又增加了一层调节控制。不但肽类

激素如此,而且某些类固醇激素(睾酮 \rightarrow 二氢睾酮)和甲状腺激素($T_4 \rightarrow T_3$)也是如此。

激素前体物的加工与细胞内的分选途径紧密联系在一起,分选途径将蛋白转运至相应的囊泡及酶处,经特定的剪切、折叠后,转运至分泌囊泡。要分泌的激素在氨基末端信号肽的引导下转运越过内质网,随后信号肽被切除。细胞表面的受体通过疏水性氨基酸片段插入细胞膜的脂质双分子层内。激素和受体在经过高尔基体与内质网时,要经受多种翻译后修饰,如糖基化和磷酸化,其蛋白质构象,循环半衰期及生物活性均可能发生改变。

绝大多数类固醇激素的前体物是胆固醇,经多次代谢改变后形成前者。睾酮(第8章)、雌二醇(第10章)、皮质醇(第5章)和维生素D(第23章)的合成需要多级受控的酶促反应,大量的合成步骤使得类固醇合成容易受到多种遗传及获得性疾病的影响。

激素的分泌、转运和降解

血液中的激素水平决定于它的分泌率和循环半衰期。蛋白经加工后,肽类激素(GnRH、胰岛素、GH)被储存在分泌颗粒内。当这些颗粒成熟时,它们聚集在细胞膜内侧,可随时释放进入血液循环。在大多数情况下,由释放因子或神经信号引起激素分泌,此时细胞内钙离子浓度快速改变,使分泌颗粒与细胞膜融合,颗粒内容物释放进入细胞外环境和血流。相反,类固醇激素在它们合成时便弥散进入血液循环。因此它们的分泌率与合成速度几乎相同。例如,ACTH和LH通过刺激类固醇合成急性调节(StAR)蛋白(转运胆固醇进入线粒体)及调节类固醇合成通路中的其他限速步骤(如胆固醇侧链裂解酶,CYP11A1)来诱导类固醇激素的合成。

激素的转运和降解决定了激素信号衰减的速度。有些激素(如生长激素释放抑制激素)的信号较为短暂,而其他激素的信号(如TSH)则较为持久。因为生长激素释放抑制激素对全身组织都有影响,较短的半衰期使得它的浓度和作用可在局部得到控制。阻碍生长激素释放抑制激素降解的结构改变已用于开发用于治疗长效类似物,如奥曲肽(第2章)。另一方面,TSH对甲状腺高度特异,其半衰期较长,虽然以脉冲方式释放,但血清水平仍相对恒定。

了解血循环中激素的半衰期对于激素的生理性替代至关重要,因为使激素水平达到稳定状态所需的给药次数和时间,与激素的降解速度紧密相关。例如, T_4 的半衰期为7天,因此需要一个月才能达到新的稳定状态;但是每天给药一次已足以保持恒定的激素水平。相

反, T_3 的半衰期只有1天。给药后血清水平变化较大,因此每天必须给药2~3次。同样,人工合成糖皮质激素的半衰期变化很大;半衰期较长的种类(如地塞米松)对下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴有较强的抑制作用。大多数蛋白类激素[如ACTH、GH、泌乳素(PRL);PTH、LH]的半衰期较短(<20分钟),导致明显的分泌高峰和降解低谷。要精确描绘这些激素脉冲的频率和幅度,唯一的方法是在较长时间内(8~24小时)频繁采血(每10分钟)测量它们的血浓度。因为该法在临床上不切实际,而且激素呈脉冲式分泌,很难确定严格的正常范围;因而也可采用另一种方法,即间隔30分钟左右取血,共3~4次,混合后进行测定。激素的快速降解特性可用于某些临床情况,如PTH半衰期短,术中测定可确定腺瘤是否已被完全摘除。当病人可能有甲状腺多发腺瘤或增生时,如发生于多发性内分泌瘤(MEN)或肾功能不全者,PTH测定对于诊断特别有价值。

在血循环中,许多激素与血清结合蛋白结合在一起,包括:(1) T_3 、 T_4 与甲状腺素结合球蛋白(TBG)、白蛋白及甲状腺素结合前白蛋白(TBPA);(2)皮质醇与皮质醇结合球蛋白(CBG);(3)雄激素、雌激素与性激素结合球蛋白(SHBG)(也称为睾酮结合球蛋白,TeBG);(4)IGF-1、IGF-2与多种IGF结合蛋白(IGFBP);(5)GH与GH结合蛋白(GHBP),后者为血循环中GH受体的细胞外功能区;(6)激活素与卵泡抑素。这些相互作用为激素提供了一个贮存库,防止激素因未与蛋白结合而快速降解,使激素只能到达某特定部位(如IGFBP),调节未结合或“游离”激素的浓度。虽已发现多种结合蛋白异常,但除影响诊断外,大多数没有临床意义。例如,TBG缺乏可使总的甲状腺素水平大大下降,但游离 T_3 、 T_4 浓度仍正常。肝脏疾病可影响结合蛋白的水平(例如雌激素可使TBG增加),某些药物会置换与结合蛋白结合的激素(如双水杨酯取代TBG上的 T_4)。只有游离激素能与受体相互作用,产生生物效应。结合蛋白的短期波动可改变游离激素的浓度,后者可通过反馈机制得到代偿调节。女性SHBG的改变是这一自我纠正机制的一个例外。当SHBG因胰岛素抵抗或雄激素过多而减少时,游离睾酮浓度增高,可能会导致多毛症(第12章)。游离睾酮水平增高不会产生足够的代偿性反馈调节,因为雌激素是生殖轴的主要调节因子,而雄激素没有这一功能。

激素通过受体发挥作用

激素受体可分为两大类:膜受体和核受体。膜受体

主要与肽类激素和儿茶酚胺结合。核受体则与能够弥散越过细胞膜的小分子结合,如甲状腺素、类固醇和维生素D。不管是哪一类受体,与激素相互作用时均遵守某些一般原理。激素与具高亲和力的特异受体相结合,亲和力的高低通常与血循环中激素的浓度范围相符合。在双分子反应系统中,低浓度的游离激素(通常在 $10^{-12} \sim 10^{-9} \text{M}$ 之间)与受体快速地结合与解离;这样,在任意时刻,两者的结合都是激素浓度和受体对该激素亲和力的函数。不同靶组织中受体的数量有巨大差别,是决定细胞对激素反应特殊性的主要因素。例如,ACTH受体几乎完全存在于肾上腺皮质,而FSH受体只存在于性腺。相反,胰岛素和甲状腺素的受体分布广泛,反映了所有组织在代谢过程中都需要这两种激素。

膜受体

膜受体可分为以下数组:(1)7次跨膜的GPCR;(2)酪氨酸激酶受体;(3)细胞因子受体;(4)丝氨酸激酶受体(图1-1)。7次跨膜的GPCR家族能与多种激素结合,包括大分子蛋白(如LH、PTH)、小肽(如TRH、生长激素抑制素)、儿茶酚胺类(肾上腺素、多巴胺)及无机盐(如钙)。GPCR细胞外功能区的长短变化很大,是大分子激素的主要结合部位。其跨膜功能区由横跨脂质双分子层的疏水 α 螺旋组成。和某些通道相似,这些功能区形成能容纳某些小型配体的疏水性环状囊袋。受体和激素结合后,这些功能区的构象发生变化,并进而使作为G蛋白对接部位的细胞内功能区的构象发生变化。

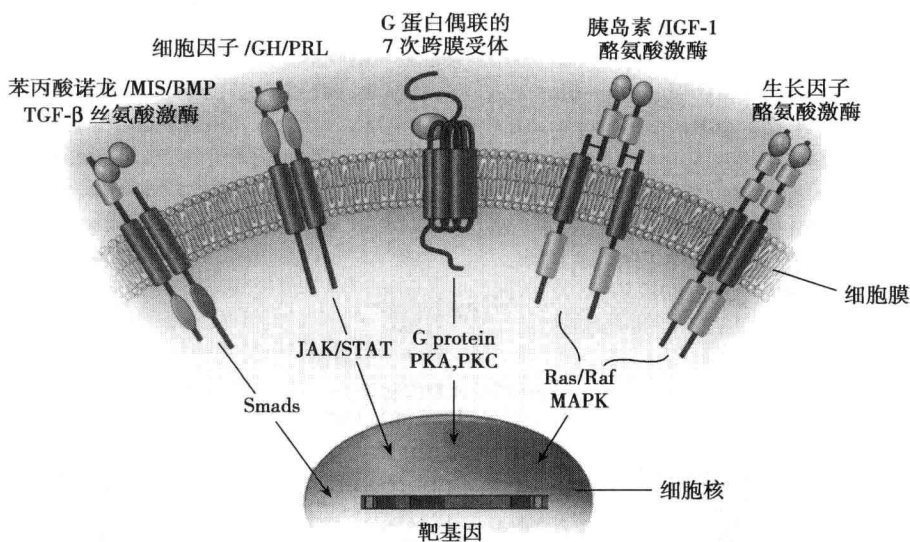


图1-1 膜受体信号通路(参见彩插)

MAPK:胞外信号调节激酶或有丝分裂原激活蛋白激酶;PKA:蛋白激酶A;PKC:蛋白激酶C;TGF:转化生长因子;余缩写见正文

G蛋白是一个大家族,能将多种不同受体和信号通路连接起来,其命名和它们与鸟苷酸(GTP、GDP)的结合有关。G蛋白为异三聚体,由不同的 α 和 $\beta\gamma$ 亚基组成。 α 亚基含有鸟苷酸结合位点,能水解GTP生成GDP。紧密相连的 $\beta\gamma$ 亚基能调节 α 亚基的活性,并居间连接受体和它们各自效应分子的信号通路。G蛋白的活性由循环往复的GTP水解及 α 和 $\beta\gamma$ 亚基间的动态相互作用进行调节。激素与受体结合后,GDP与G蛋白分离, $G\alpha$ 和GTP结合并脱离 $\beta\gamma$ 复合体。此时, $G\alpha$ 亚基被激活并通过各种酶如腺苷酸环化酶或磷脂酶C中介信号的转导。然后GTP水解变成GDP, $G\alpha$ 与 $\beta\gamma$ 亚基重新结合,恢复到无活性状态。许多内分泌疾病是由于G蛋白的突变,或是由于受体的突变改变了它们

与G蛋白的相互作用,详见后文。

G_s 亚基有多种亚型或异型体(isoform)。 G_s 刺激而 G_i 抑制腺苷酸环化酶,后者可生成第二信使环磷酸腺苷,激活蛋白激酶A(表1-1)。 G_q 亚基与磷脂酶C偶联,产生甘油二酯和三磷酸肌醇,导致蛋白激酶C激活和细胞内钙离子释放。

酪氨酸激酶受体转导来自胰岛素和许多生长因子的信号,后者包括IGF-1、表皮生长因子(EGF)、神经生长因子、血小板衍生生长因子及成纤维细胞生长因子等。细胞外半胱氨酸富集的配体结合功能区含有生长因子结合位点;与配体结合后,这类受体会产生自身磷酸化,并与细胞内连接蛋白,如Shc及胰岛素受体底物1~4相互作用。以胰岛素受体为例,多种激酶将被激活,包括Raf-

Ras-MAPK 和 Akt/蛋白激酶 B 通路。酪氨酸激酶受体对细胞生长及分化以及中间代谢均有重要的作用。

GH 和 PRL 受体属于细胞因子受体家族。与酪氨酸激酶受体相似,此类受体与配体结合后可与细胞内激酶——Janus 激酶(JAK)以及其他信号通路(Ras、PI3-K、MAPK)相互作用;JAK 可使信号转导和转录激活(STAT)家族成员磷酸化。活化的 STAT 蛋白转移到细胞核内,刺激靶基因表达(第2章)。

丝氨酸激酶受体介导激活素、转化生长因子- β 、苗勒管抑制物质(MIS,也称为抗苗勒管激素,AMH)及骨形态发生蛋白(BMP)等的作用。该家族的受体(由 I 型和 II 型亚基组成)通过称为 *smads* (由秀丽隐杆线虫 *sma* 和哺乳动物 *mad* 两词合成)的蛋白传递信号。如 STAT 蛋白一样,*smads* 蛋白有双重作用,受体信号转导和转录因子。这些生长因子作用的多样性使它们主要

在局部发挥作用(旁分泌或自分泌)。结合蛋白,如卵泡抑制素(与激活素及该家族的其他成员结合),能使生长因子失活并限制它们的分布。

核受体

核受体的家族成员已增至近 100 个,其中有许多仍被归类为孤儿受体,因尚未发现其配体(图 1-2)。除此以外,大多数核受体是按照它们配体的性质进行分类。虽然所有核受体的最终作用都是增加或减少基因转录,但有些核受体(如糖皮质激素受体)主要位于细胞质中,而其余的(如甲状腺素受体)则始终位于细胞核内。与配体结合后,位于细胞质中的受体转移到核内。日渐增多的证据表明某些核受体(如糖皮质激素、雌激素)能够激活或抑制信号传递通路,成为细胞膜与核受体之间串话(cross-talk)的机制。

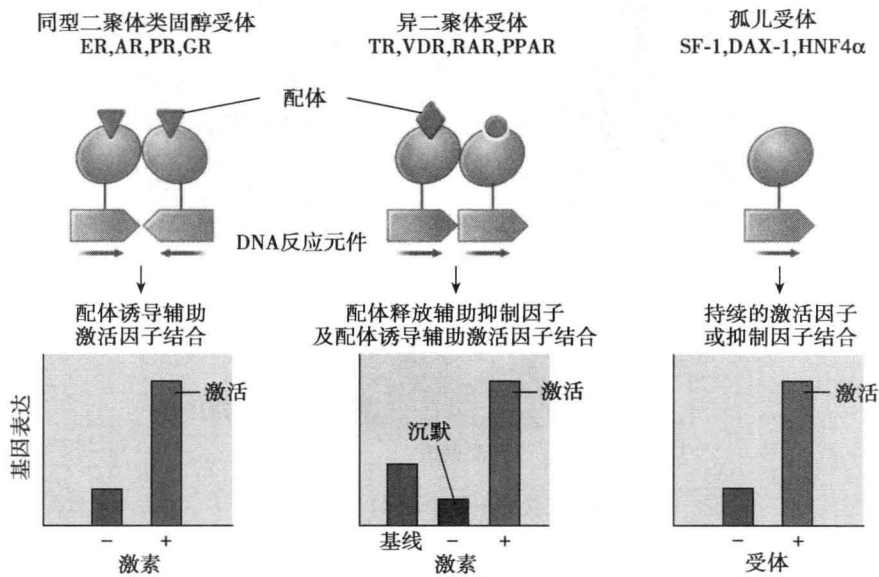


图 1-2 核受体信号通路(参见彩插)

ER: 雌激素受体; AR: 雄激素受体; PR: 孕酮受体; GR: 糖皮质激素受体; TR: 甲状腺素受体; VDR: 维生素 D 受体; RAR: 视黄酸受体; PPAR: 过氧化物酶体衍生因子激活受体; SF-1: 类固醇生成因子-1; DAX: 剂量敏感性别逆转, 先天性肾上腺发育不全; X 染色体; HNF4 α : 肝细胞核因子 4 α

核受体的结构已得到广泛研究,包括 X 线晶体衍射照相。它们的 DNA 结合功能区由两个锌指结构组成,可与靶基因 DNA 上的特异性识别顺序连接。大多数核受体以二聚体形式和 DNA 结合。结果每一个单体识别一个 DNA 顺序,称为半位点。类固醇激素受体,包括糖皮质激素、雌激素、黄体酮和雄激素的受体,以同型二聚体形式和 DNA 结合。与这种二面对称结构相一致,对应的 DNA 识别半位点亦为回文结构。甲状腺素、类视黄醇、维生素 D 受体,以及过氧化物酶体增殖物激

活受体多与类视黄醇 X 受体(RXR)组合成异二聚体与 DNA 结合。它们的 DNA 半位点以同向重复顺序排列。DNA 序列的受体特异性决定于(1)半位点的序列;(2)半位点的方向(回文结构,同向重复);(3)半位点间的间距。例如,维生素 D、甲状腺素和类视黄醇受体识别同样的串联重复半位点(TAAGTCA),但是这些 DNA 重复序列间分别隔开 3、4 和 5 个核苷酸。

羧基端的激素结合功能区介导转录控制。II 型受体如甲状腺素受体(TR)和视黄酸受体(RAR),在缺乏

配体时与辅助抑制蛋白结合,抑制基因转录。与激素结合后,受体构象发生改变,释出辅助抑制因子,并吸引辅助激活因子刺激转录。因此,这些受体能够极大地改变基因的活性。某些疾病即由上述环节的调节失常引起。例如,TR 突变阻碍解离,导致显性激素抵抗(第4章)。在早幼粒细胞白血病中,RAR 与其他核蛋白融合,导致异常的基因沉默,使细胞不能正常分化。用视黄酸处理可逆转这种抑制,使细胞能够分化和凋亡。大多数 I 型类固醇受体不受辅助抑制因子影响,但与配体结合后依然会与许多辅助激活因子产生相互作用。X 线晶体衍射图显示不同的 SERM 可使受体形成不同的空间构象。这些因子在乳腺、骨骼和子宫中引起的组织特异性反应,可能反映了它们与辅助激活因子之间有不同的相互作用。受体-辅助激活因子复合体通过下列数种途径刺激基因转录:(1)吸引酶分子(组蛋白乙酰转移酶)修饰染色质结构;(2)与靶基因的其他转录因子相互作用;(3)与通用转录元件直接作用,提高 RNA 聚合酶II的转录速度。

激素的功能

各种激素的功能将于后文中详述。然而,需要说明的是生物体对激素的反应大多数需要通过几种不同激素的协同作用。激素的生理功能可以分为三大类:(1)生长及分化;(2)维持机体内环境平衡;(3)生殖。

生长

生长过程很复杂,有多种激素和营养因子参与调节(第2章)。身材矮小可因 GH 缺乏、甲状腺功能低下、Cushing 综合征、性早熟、营养不良、慢性疾病或因影响骨骼生长的基因异常(如 *FGFR3* 或 *SHOX* 突变)引起。有些因子刺激生长(GH, IGF-1, 甲状腺激素),而另一些因子(性激素)导致骨骺闭合。了解这些激素之间的相互作用对诊断和治疗生长异常十分重要。例如,延迟性激素水平的增高可以提高 GH 的疗效。

维持机体内环境平衡

虽然所有激素对机体内环境平衡都有影响,但其中最重要的有以下几种:

1. 甲状腺激素 在大部分组织中,大约 25% 的基础代谢由其控制。
2. 皮质醇 除其自身的直接作用外,对多种激素有允许作用。
3. PTH 调节钙和磷的水平。
4. 血管加压素 通过控制肾脏游离水清除率来调

节血液渗透压。

5. 盐皮质激素 控制血容量和血清电解质浓度(Na^+ , K^+)。

6. 胰岛素 维持空腹和餐后血糖于正常水平。

对低血糖的反应是激素协同作用的典型例子(第19章)。在空腹及血糖下降时,机体通过抑制胰岛素分泌,使葡萄糖摄取减少,糖原、脂肪和蛋白质分解及糖原异生增加来动用能量储备。低血糖时(通常由于使用胰岛素或磺脲类药物)可出现协调的反调节作用——胰高血糖素和肾上腺素快速刺激糖原分解和糖原异生,而 GH 和皮质醇可在数小时中对抗胰岛素的作用,使血糖水平升高。

虽然肾脏游离水的清除主要受血管加压素调节,但皮质醇和甲状腺激素对增强肾小管对血管加压素的反应也有重要作用(第3章)。PTH 和维生素 D 以相互依赖的方式调节钙代谢(第23章)。PTH 刺激肾脏合成 1,25-二羟维生素 D,后者可增加胃肠道中钙的吸收并增强 PTH 在骨骼中的作用。增高的钙浓度与维生素 D 一起反馈抑制 PTH 分泌,从而维持钙代谢平衡。

根据应激强度及其急慢性的差别,多种内分泌和细胞因子通路被激活以产生相应的生理反应。在急性严重应激如创伤或休克时,交感神经系统激活,儿茶酚胺被释放,引起心搏出量增加和骨骼肌肉系统进入启动状态。儿茶酚胺还可引起血压升高及葡萄糖产生增加。多种应激活化的通路在下丘脑整合,刺激血管加压素和促皮质激素释放激素(CRH)等激素的释放。这些激素及某些细胞因子(肿瘤坏死因子- α , IL-2, IL-6)可以增加 ACTH 和 GH 的产生。ACTH 刺激肾上腺,提高皮质醇浓度,从而维持血压并减轻炎症反应。血管加压素水平的升高可以增加游离水的保留。

生殖

生殖包括以下阶段:(1)胚胎发育过程中性别的决定(第7章);(2)青春期性成熟(第8章和第10章);(3)受孕、怀孕、哺乳和养育后代(第10章);(4)绝经后生殖能力丧失(第11章)。每一阶段均涉及多种激素间协调的相互作用,这可用 28 天月经周期中激素水平的动态变化加以说明。在卵泡早期,LH 和 FSH 的脉冲式分泌使卵巢中卵泡逐渐成熟;后者使雌激素和孕激素水平逐渐升高,导致垂体对 GnRH 敏感性增加,当 GnRH 分泌水平迅速升高时,即触发 LH 激增和成熟卵泡的破裂。抑制素,一种颗粒细胞分泌的蛋白,可促进卵泡生长,并选择性反馈抑制垂体的 FSH 分泌,但不影响 LH。生长因子如 EGF 和 IGF-1 参与调节卵泡对促性

腺激素的反应。血管内皮生长因子和前列腺素在卵泡的血管形成和破裂中有一定作用。

怀孕期间,泌乳素水平升高,结合胎盘产生的类固醇(如雌激素和孕激素)可使乳房为哺乳做好准备。雌激素可诱导乳房生成孕激素受体,使之对孕激素的反应性增强。除这些以及其他与哺乳有关的激素外,神经系统和催产素也参与吮吸反射和泌乳。

激素的反馈调节系统

反馈调节,包括正反馈和负反馈,是内分泌系统的基本特性。每一个主要的下丘脑-垂体-激素轴均受负反馈控制,使激素水平维持在相对窄小的范围内。此种负反馈包括:(1) TRH-TSH 轴与甲状腺素;(2) CRH-ACTH 轴与皮质醇;(3) GnRH-LH/FSH 轴与性激素;(4) 生长激素释放激素(GHRH)-GH 与 IGF-1(图 1-3)。这些调节环路包括正反馈(如 TRH, TSH)和负反馈(如 T_3, T_4),可对激素水平进行精细的调节。例如,甲状腺激素水平的轻微下降可触发 TRH 和 TSH 的快速分泌,刺激甲状腺,使甲状腺激素产生增多。当甲状腺激素达到正常水平时,通过负反馈机制抑制 TRH 和 TSH,从而达到新的平衡。反馈调节也发生于垂体以外的内分泌系统,如钙对 PTH 的反馈、瘦素对下丘脑的反馈,以及

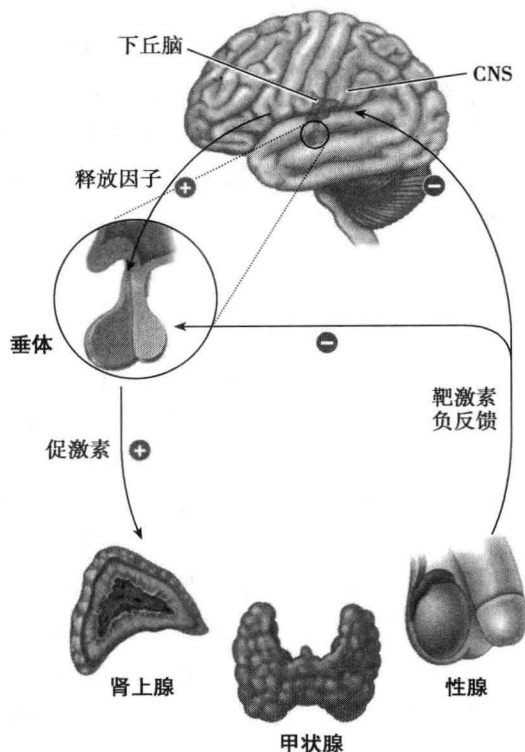


图 1-3 内分泌轴的反馈调节
CNS: 中枢神经系统

葡萄糖对胰岛素分泌的抑制。反馈调节有助于理解内分泌试验的原理(见后文)。

虽然也存在正反馈调节,但了解甚少。主要的例子是受雌激素调节的月经中期 LH 激增。虽然长期低水平的雌激素具有抑制作用,但雌激素水平的逐渐升高可刺激 LH 的分泌。这种作用可用内分泌节律解释(见后文),与下丘脑 GnRH 脉冲发生器的激活有关。此外,经雌激素活化的促性腺细胞对 GnRH 非常敏感,与 GnRH 的释放相比,LH 的释放可增大 10~20 倍。

旁分泌和自分泌的调节

前面提到的反馈调节的例子属于经典的内分泌通路,即一个腺体分泌的激素作用于远处的另一个靶腺。但是,对局部调节系统的认识也逐渐增多,这一系统多与生长因子有关。旁分泌调节是指一个细胞释放的因子作用于同一组织中邻近的细胞。例如,胰岛 δ 细胞分泌的生长抑素抑制邻近的 β 细胞分泌胰岛素。自分泌调节是指一个细胞分泌的因子作用于其自身。多种细胞如软骨细胞,乳腺上皮和性腺细胞可分泌 IGF-1,而 IGF-1 又可作用于这些细胞。与内分泌不同的是旁分泌和自分泌调节很难得到证实,因为局部生长因子的浓度很难测定。

腺体之间的解剖关系也会影响激素对它们的作用——胰岛细胞的组织结构使细胞之间的联系增强;下丘脑-垂体系的门脉血管使垂体接触到高浓度的下丘脑释放激素;睾丸间质细胞和睾丸生精小管间的交叉排列使后者暴露于前者产生的高浓度睾酮;胰腺从胃肠道得到营养素信息;由于胰腺静脉血通过门脉流经肝脏,使后者成为胰岛素在近处的靶器官。

激素的节律

上面提到的反馈调节系统建立在为适应环境变化而形成的激素节律之上。许多环境因素可影响激素的节律,如季节变换、昼夜更替、睡眠、饮食和应激。月经周期平均每 28 天循环一次,反映了卵泡成熟和排卵所需要的时间(第 10 章)。基本上所有垂体激素的节律均与睡眠和昼夜更替有关,形成每 24 小时循环往复的模式。例如,HPA 轴中 ACTH 和皮质醇的分泌在清晨达到高峰,在夜间降至最低。了解这些节律对内分泌的测试和治疗有重要意义。Cushing 综合征患者的特点是夜间皮质醇水平明显高于正常人(第 5 章)。相反,两组间晨间的皮质醇水平差别不大,因为在此时段内正常人的皮质醇水平也增高。HPA 轴对夜间给予的糖皮质激素的抑制作用较为敏感,因其可使清晨的 ACTH 升幅

减小。了解这些节律后,在糖皮质激素替代治疗时,可以早上给较大剂量,下午用较小剂量,以模拟其分泌的昼夜节律(第5章)。睡眠节律的破坏可以影响激素的调节。例如,睡眠剥夺可以引起轻度的胰岛素抵抗和高血压,这些变化可以逆转,至少是在短时期内。

其他内分泌节律的周期较短。许多肽类激素的分泌形式为每数小时出现不连续脉冲。LH 和 FSH 的分泌对 GnRH 的脉冲频率特别敏感。GnRH 的间断脉冲式释放为维持垂体敏感性所必需,而持续暴露于 GnRH 会引起垂体促性腺细胞敏感性降低。下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)的这种特性成为用长效 GnRH 促效剂治疗中枢性早熟或治疗前列腺癌时降低睾酮水平的基础。

认识到激素分泌的脉冲性质和节律特点,对评估血清激素测定值是否正常十分重要。有些激素已有整合性指标来规避激素水平波动的影响,如用 24 小时尿液

测定皮质醇,用 IGF-1 作为 GH 作用的生物标志,以 HbA1c 作为血糖控制的长期指标(数周到数月)。

通常,激素测定值只能在参考其他激素水平的前提下解读。例如,PTH 水平必须和血清钙离子浓度一起评估。血钙升高时 PTH 也升高,则高血钙由甲状旁腺功能亢进引起;如果血钙升高而 PTH 降低,则此时的高血钙可能是由恶性肿瘤或其他原因所造成。同样, T_3 、 T_4 浓度降低时,反馈抑制减弱, TSH 应该升高。如果不是这样,应考虑下丘脑-垂体-甲状腺轴的其他异常,如继发性甲状腺功能减退,后者的病因位于垂体水平。

内分泌疾病的病理机制

内分泌疾病可以分为三个主要类型:(1)激素过多;(2)激素缺乏;(3)激素抵抗(表 1-2)。

表 1-2 内分泌功能紊乱原因

内分泌紊乱的类型	实 例
功能亢进	
肿瘤	
良性	垂体腺瘤, 甲状旁腺功能亢进, 甲状腺或肾上腺自主性结节, 嗜铬细胞瘤
恶性	肾上腺癌, 甲状腺髓质癌, 类癌
异位性	异位性 ACTH, ADH 分泌
多发性内分泌腺瘤	MEN1, MEN2
自身免疫	Graves 病
医源性	Cushing 综合征, 低血糖
感染/炎症	亚急性甲状腺炎
激活受体突变	LH, TSH, Ca 和 PTH 受体, $Gs\alpha$
功能低下	
自身免疫	桥本氏甲状腺炎, 1 型糖尿病, Addison 病, 多腺体功能衰竭
医源性	放射源性垂体功能和甲状腺功能减退, 手术
感染/炎症	肾上腺功能低下, 下丘脑结节病
激素突变	GH, LH β , FSH β , 血管加压素
酶缺陷	21-羟化酶缺乏
生长缺陷	Kallmann 综合征, Turner 综合征, 转录因子
营养/维生素缺乏	维生素 D 缺乏, 碘缺乏
出血/梗死	Sheehan 综合征, 肾上腺功能减退
激素抵抗	
受体突变	
膜受体	GH, 血管加压素, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, 瘦素, Ca^{2+}
核受体	AR, TR, VDR, ER, GR, PPAR γ
信号通路突变	Albright 遗传性骨营养不良
受体后	2 型糖尿病, 瘦素抵抗

AR:雄激素受体;ER:雌激素受体;GR:糖皮质激素受体;PPAR:过氧化物酶体增殖物激活受体;SIADH:不适当抗利尿激素分泌综合征;TR:甲状腺激素受体;VDR:维生素 D 受体。其他缩写见正文

激素过多的原因

激素过多所致综合征可由内分泌细胞肿瘤、自身免疫性疾病和外源性激素过量引起。良性内分泌肿瘤包括甲状旁腺、垂体和肾上腺的腺瘤,常保留有分泌激素的能力,也许与其分化较好有关。许多内分泌肿瘤在反馈调节的“设定点”上存在轻微的缺陷。例如,在 Cushing 病中,ACTH 分泌的反馈抑制缺陷与垂体功能的自主性有关。然而,肿瘤细胞对反馈的抵抗并不完全,较大剂量的地塞米松仍可抑制 ACTH 分泌,(大剂量地塞米松抑制试验)(第5章)。同样的设定点缺陷也存在于甲状旁腺腺瘤和甲状腺自主功能性结节。

有些内分泌肿瘤,如 MEN 综合征(MEN1,2A,2B)的分子基础为我们了解肿瘤形成提供了重要的途径(第21章)。MEN1 的主要特点是甲状旁腺、胰岛和垂体肿瘤同时发生。MEN2 则为甲状腺髓样癌,嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进三者并存。MEN1 基因位于染色体 11q13,编码 *menin*,一般认为是一种肿瘤抑制基因。类似的例子首见于视网膜母细胞瘤,即染病个体继承了突变的 MEN1 基因,如体细胞再次发生突变(基因片段缺失或点突变),MEN1 基因丧失正常功能而致肿瘤生成。

与 MEN1 及大多数其他遗传性癌瘤综合征中肿瘤抑制基因的失活不同,MEN2 是由单个等位基因的激活突变引起。此时,RET 原癌基因(编码一种酪氨酸激酶受体)的激活突变导致儿童期甲状腺 C 细胞增生,以后形成甲状腺髓样癌。这一发病机制的阐明有助于对 MEN2 高危个体早期进行筛选,遗传检查发现有 RET 突变者应作预防性甲状腺切除,生化测定可用于发现嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进。

已在若干 GPCR 中发现能够激活激素受体的突变。例如,LH 受体的激活性突变可使睾丸间质细胞中的睾酮合成过早受到刺激,引起男性性早熟,绝大多数为遗传性(第8章)。这些 GPCR 中的激活性突变主要位于跨膜区段,它可使受体与 $GS\alpha$ 偶联,而不需要激素的存在。其结果是腺苷酸环化酶激活,cAMP 水平增高,与受到激素作用时相同。类似的情况也可见于 $GS\alpha$ 的激活性突变;如后者出现于发育早期,可导致 McCune-Albright 综合征。如这些突变只发生于 GH 分泌细胞,则可引起 GH 分泌瘤和肢端肥大(第2章)。

在自身免疫性 Graves 病中,抗体与 TSH 受体相互作用,使甲状腺激素过度分泌,其结果和受到 TSH 刺激一样(第4章)。与 TSH 受体的激活性突变相似,这些

刺激性自身抗体可引起 TSH 受体的构象改变,使它脱离抑制状态而与 G 蛋白偶联。

激素缺乏的原因

激素缺乏大多数与自身免疫、手术、感染、炎症、梗死、出血或肿瘤细胞浸润等引起的腺体破坏有关(表1-2)。自身免疫对甲状腺(桥本甲状腺炎)和胰岛 β 细胞(1型糖尿病)的损伤是内分泌疾病的常见原因。许多激素、激素受体、转录因子、酶和离子通道的突变也可导致激素缺乏。

激素抵抗

大多数严重的激素抵抗综合征与膜受体,核受体或传递受体信号通路的遗传缺陷有关。这些疾病的特点为虽然激素水平升高,但其作用不足或缺如。例如,在完全性雄激素抵抗中,虽然 LH 和睾酮水平增高,雄激素受体的突变仍使基因型为男性(XY)的患者具有女性的表型与外貌(第7章)。除了这些少见的遗传性疾病外,较常见的获得性功能激素抵抗包括2型糖尿病中的胰岛素抵抗,肥胖症中的瘦素抵抗和分解代谢状态中的 GH 抵抗。功能性激素抵抗的发病机制与受体下调和信号通路中受体后环节不敏感有关,这类抵抗通常可以逆转。

内分泌疾病的诊断方法

由于内分泌与其他许多生理系统相互作用,所以没有标准的内分泌病史采集和体检方法。而且,由于大多数腺体不易在体外触及,因而检查通常依靠激素过多或过少的表现,以及直接检查可触及的腺体如甲状腺和性腺。由于以上原因,在诊断时必须对患者的症状、各系统的状况、家族史和社会史以及是否服用过对内分泌系统有影响的药物等进行综合分析。有时内分泌疾病的症状与体征不明显,需要高超的临床技巧才能发现。例如,Cushing 综合征患者除了普通人中常见的肥胖、多血质、高血压和糖耐量减退等表现外,还可有一些特殊的表现,如向心性肥胖、皮肤紫纹和近端肌肉萎缩等。同样,隐匿型甲状腺功能减退的一些表现如精神迟钝、疲劳、皮肤干燥等,也很难与一般人群中类似的非特异性表现进行区分。此时需要根据发病率和病理生理机制在临床上作出判断,决定是否应进行更深入广泛的试验和检查。实验室检查在内分泌学中有重要作用,可用以测

定激素水平及其动态变化。放射性显影技术如计算机体层扫描(CT)、磁共振(MRI)、甲状腺扫描和超声波也被用于内分泌疾病的诊断。然而这些检查通常只是在生化测试确定激素水平异常以后才使用。

激素测定和内分泌试验

放射免疫法是内分泌学中最重要检测手段,可以灵敏、特异和定量地测定激素浓度的稳态水平和动态变化。放射免疫法使用抗体检测特定的激素;该法经改良后,即用两种不同的抗体来增加抗原抗体结合的亲和力与特异性,称为免疫放射测定法(IRMA),用于多种肽类激素的测定。这类测定方法有多种变化形式——其共同之处为用一种抗体来捕获抗原(激素)并附着于固相表面,然后用另一种荧光或放射性标记的抗体来检测抗原。这些方法十分灵敏,可以测出血浆中 pm 到 nm 水平的激素,且能很容易地辨别结构上相关的蛋白,如 PTH 与 PTHrP。还有多种检测特定激素的技术,包括质谱法、各种色谱法和酶学方法;生物测定法现已很少使用。

大多数激素的测定使用血浆或血清。然而尿中激素的测定在某些情况下仍然有其价值。使用 24 小时尿液进行测定可以全面评价激素或代谢物的生成量,后者大多在一天中不断变化。确保收集完整的 24 小时尿样非常重要;应同时测定肌酐作为尿样收集完整的内部控制指标,并可用于某些激素测定的标准化。24 小时尿游离皮质醇大体上反映了未结合皮质醇的总量,是生物活性激素的一个较好指标。其他经常用尿液测定的项目有 17-羟皮质类固醇、17-酮类固醇、3-甲氧基 4-羟基扁桃酸(VMA)、间甲肾上腺素、儿茶酚胺、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)和钙。

激素测定的结果必须在结合临床作出正确解释后才价值。大多数激素的正常范围相对较大,通常在 2~10 倍内变化。许多激素的正常范围随不同性别和年龄而有所变化,因此,解释测定结果时必须使用正确的标准。激素分泌的脉冲性质和影响它们分泌的因素如睡眠、饮食和药物等也应予以考虑。皮质醇水平从午夜到黎明增加 5

倍;在女性月经周期中,性激素水平可有很大变化。

许多内分泌系统的状态都可以从基本的激素测定获得,特别是对内分泌轴的不同层次同时进行测定。例如,睾酮降低及 LH 增高提示原发性性腺功能障碍,而两者皆低则可能是下丘脑-垂体病变。因为 TSH 是甲状腺功能的敏感指标,所以一般认为它应作为检查甲状腺病变的首选测定。TSH 升高绝大多数由原发性甲状腺功能减退引起,而 TSH 降低最常见的原因则是甲状腺毒症。这些推断可通过测定游离甲状腺素水平来加以确定。血钙和 PTH 水平同时增高提示甲状旁腺功能亢进,而在恶性肿瘤或肉芽肿性疾病中,PTH 可因受高血钙抑制而降低。皮质醇增多引起的 ACTH 抑制或尿游离皮质醇增高,可见于功能亢进的肾上腺腺瘤。

但是,在内分泌疾病中激素的基线水平常与正常范围重叠。此时可用动态试验作进一步区分。内分泌动态试验有许多种,但都是建立在反馈调节原理的基础之上,大多数的反应可根据相关内分泌轴的通路进行推测。抑制试验用于怀疑有内分泌功能亢进的病人,例如地塞米松抑制试验用于诊断 Cushing 综合征(第 2 章、第 5 章);兴奋试验通常用于怀疑有内分泌功能减退者,例如 ACTH 兴奋试验用于评价肾上腺的反应能力。其他的兴奋试验使用下丘脑释放因子如 TRH、GnRH、CRH 及 GHRH 等检查垂体激素的储备功能(第 2 章)。胰岛素引起的低血糖可使垂体释放 ACTH 和 GH。基于减少或抑制内源性激素的兴奋试验现已很少使用,如抑制皮质醇合成的甲吡酮试验,抑制雌激素反馈调节的克罗米芬试验。

常见内分泌疾病的检查和处理原则

由于许多内分泌疾病在成年人中相当普遍(表 1-3),因此大多数由普通内科医生、家庭医生或其他社区医疗单位诊断治疗。有些内分泌疾病的发生率高、临床影响大,因而在常规体检中应对这些疾病提高警觉,对其中的高危人群进行实验室检查。