

内分泌疾病诊断治疗学

NEIFENMIJIBING ZHENDUANZHILIAOXUE

高 慧 马秀萍 主编



军事医学科学出版社

Y870.42

内分泌疾病诊断治疗学

主 编 高 慧 马秀萍

副主编 雒文田

编 者(以姓氏笔画为序)

马秀萍 朱本章 张进安

姚孝礼 施秉银 高 慧

谈一飞 雒文田

军事医学科学出版社

·北 京·

内 容 提 要

本书从临床需要出发,阐述了常见内分泌疾病,包括下丘脑垂体疾病、肾上腺疾病、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、胰腺疾病及性腺疾病等的诊断与治疗。第一章简述了神经内分泌的调节机制,为便于参考,最后一章专门介绍了内分泌实验室诊断方法的应用及其理论基础。本书可供内科及内分泌科医生、医学本科生、研究生参考。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

内分泌疾病诊断治疗学/高慧,马秀萍主编. - 北京:军事医学科学出版社,1999.2

ISBN 7-80121-016-6

I. 内… II. ①高…②马… III. 内分泌病-诊疗 IV. R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 0000 * 号

* *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

三河市潮河印刷装订厂印制

*

开本:787 mm×1 092 mm 1/16 印张:15.125 字数:377.5 千字

1999 年 3 月第 1 版 1999 年 3 月第 1 次印刷

印数:1-3 000 册 定价:23.00 元

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

前 言

随着人类社会的进步,近年来医学基础理论的研究已进入到细胞和分子水平,许多高尖科学技术,包括超声、磁共振、核素免疫放射分析、PCR等技术的应用,使内分泌学作为临床医学一个活跃的领域已获得令人瞩目的进展,通过各学科间相互渗透,形成了神经内分泌学、生殖内分泌学、内分泌内科学和分子内分泌学等学科。这些学科从不同的角度丰富了现代内分泌学的内容,阐明了不少疾病的病理生理现象,也为临床疾病的预防、诊断和治疗提供了理论、方法和手段。

内分泌疾病,尤其是糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病等是临床常见病、多发病,严重危害人民的身体健康,不断加重社会的经济负担。如何防治该类疾病已成为我国的公共卫生问题。

为了适应内分泌学的飞速发展,满足广大医务人员的临床工作需要,我们编写了本书。编写模式旨在突出实用原则,在诊断方法上设有实验室诊断方法一章,在治疗方面既注重普遍规律,又反映了最新进展,有一定的深度。本书对内分泌专业人员、临床医师和科研人员的工作均有重要的参考价值。

本书由西安医科大学第一附属医院内分泌专家在百忙中编写而成,是多年临床实践、理论和科研成就的总结,但由于水平有限、时间紧迫,错误、疏漏在所难免,敬请读者批评指正,以备再版时更正。

高 慧

一九九八年七月

目 录

第一章	总论	(1)
第一节	激素对机体内环境的控制	(1)
第二节	激素的概念及作用形式	(1)
第三节	激素分泌的调节机制	(5)
第四节	内分泌激素分泌及反馈调节	(13)
第五节	激素与内分泌疾病	(23)
第六节	内分泌疾病的诊断	(24)
第七节	内分泌疾病的治疗	(26)
第二章	神经内分泌的基础调节	(28)
第一节	下丘脑的结构特点及主要功能	(28)
第二节	下丘脑激素及其他神经传递物质	(29)
第三节	下丘脑的功能部位	(32)
第四节	下丘脑激素合成调节的分子机制	(32)
第五节	下丘脑激素受体	(34)
第六节	下丘脑激素的脑垂体外作用	(35)
第七节	神经内分泌疾病	(35)
第三章	下丘脑垂体疾病	(38)
第一节	肢端肥大症	(38)
第二节	高泌乳素血症及泌乳素瘤	(45)
第三节	尿崩症	(49)
第四节	成人全垂体功能减退症	(54)
第五节	垂体促性腺激素分泌瘤	(61)
第六节	垂体 TSH 分泌瘤	(64)
第七节	颅咽管瘤和其他下丘脑肿瘤	(66)
第八节	肥胖症	(69)
第九节	神经性厌食与贪食症	(71)
第四章	甲状腺疾病	(74)
第一节	Graves 病	(74)
第二节	甲状腺炎	(82)
第三节	甲状腺机能减退症	(87)
第四节	甲状腺结节的诊断和治疗	(92)
第五节	甲状腺激素抵抗症	(96)
第五章	甲状旁腺疾病及代谢性骨病	(99)
第一节	甲状旁腺机能亢进症	(99)

第二节	甲状旁腺机能减退症	(103)
第三节	骨质疏松症	(107)
第四节	骨质软化症	(113)
第五节	肾性骨营养不良	(117)
第六节	肾小管酸中毒性骨病	(119)
第六章	肾上腺疾病	(121)
第一节	皮质醇增多症	(121)
第二节	原发性醛固酮增多症	(125)
第三节	嗜铬细胞瘤	(131)
第四节	先天性肾上腺皮质增生症	(137)
第五节	肾上腺皮质机能减退症	(140)
第七章	性腺疾病	(144)
第一节	男性性功能减退	(144)
第二节	女性性功能减退	(151)
第三节	多毛症	(157)
第四节	巨乳症	(161)
第八章	代谢性疾病	(163)
第一节	糖尿病诊断和治疗	(163)
第二节	低血糖症	(196)
第三节	胰岛素瘤的诊断与治疗	(200)
第九章	内分泌疾病的常用实验室检查方法	(203)
第一节	下丘脑神经内分泌系统的实验室检查	(203)
第二节	甲状腺疾病的实验室检查	(213)
第三节	甲状旁腺疾病的功能检查	(217)
第四节	肾上腺疾病的实验室检查	(220)
第五节	胰腺功能检查	(230)
第六节	性腺功能检查	(233)

第一章 总 论

第一节 激素对机体内环境的控制

生物的特点之一就是保存自己。为了生存,机体必须要感知,综合内外界的信息,作出相应的反应,因此,在生物体内就应有信息传递系统的存在,神经系统与内分泌系统就是根据这一要求发展起来的,它们与免疫系统一起共同控制着生物体的生理活动。一方面神经系统的神经细胞接受的信息通过神经递质传送到邻近的神经细胞或效应器;另一方面,内分泌系统的信息传达物质——激素则是通过血流被运到靶细胞而发挥作用,以适应机体的需要。神经系统和内分泌系统不是独立的系统,两者保持密切关系来调节机体功能,如肾上腺髓质激素——肾上腺素的分泌由髓质的交感神经进行调节。此外,在中枢神经系统中存在神经内分泌系统存在,神经细胞自身分泌激素,对靶组织的功能进行调节。

第二节 激素的概念及作用形式

一、激素的概念

激素这一名词出现于本世纪初。1902年由 Bayliss 和 Starling 发现,肠道提取液中有刺激胰液分泌的物质存在,当时被称为胰泌素。随后(1905年)Starling 建议把像胰泌素这样通过血流运输到其他地方刺激其他脏器的物质称激素。以后人们把以调节、控制机体作为唯一目的而合成,通过血流运输,作用于远处脏器的有机化合物称为激素。

随着许多肽类激素的发现,传统的激素概念在发生变化。如生长抑素(SS)由下丘脑的神经细胞合成,通过正中隆起释放到血中,抑制垂体生长激素(GH)的分泌。但 SS 也广泛分布于其他部位的神经组织,在有神经突触的地方作为神经递质而发挥作用。

二、激素的种类

根据激素的化学结构可分三类(表 1-1)。

1. 肽类激素 由下丘脑、垂体、肠道及胰腺分泌的激素。大多数激素为肽类激素。肽类激素又有单纯蛋白激素及糖蛋白激素之分。
2. 类固醇激素 有肾上腺皮质激素、性激素、活性维生素 D₃ 等。
3. 单胺类、氨基酸类激素 有肾上腺髓质分泌的儿茶酚胺、甲状腺激素。

表 1-1 激素的种类

化学性质	中文名	英文名	缩写	主要来源
肽类激素	促肾上腺皮质激素释放激素	corticotropin - releasing hormone	CRH	下丘脑
	生长素释放激素	growth hormone - releasing hormone	GRH	
	促性腺激素释放激素	gonadotropin - releasing hormone	GnRH	
	促甲状腺激素释放激素	thyrotropin releasing hormone	TRH	
	生长抑素	somatostatin	SS	
	抗利尿激素	antidiuretic hormone	ADH	
	催产素	oxytocin	OXT	
	生长激素	growth hormone	GH	垂体前叶
	促甲状腺激素	thyroid - stimulating hormone	TSH	
	促肾上腺皮质激素	adrenocorticotrophic hormone	ACTH	
	β -内啡肽	β -endorphin		
	β -促脂素	β -lipotropin	β -LPH	
	卵泡刺激素	follicle - stimulating hormone	FSH	
	促黄体激素	luteinizing hormone	LH	
	催乳素	prolactin	PRL	
	降钙素	calcitonin	CT	甲状腺
	甲状旁腺激素	parathyroid hormone	PTH	甲状旁腺
	胰岛素	insulin		胰岛
	胰高血糖素	glucagon		
	胰多肽	pancreatic polypeptide	PP	
	胰泌素	secretin		
	胃泌素	gastrin		
	胆囊收缩素	cholecystokinin	CCK	
	肠抑胃肽	gastric inhibitory polypeptide	GIP	消化道
	血管活性肠肽	vasoactive intestinal peptide	VIP	
	肠胰高糖素	enteroglucagon		
	神经降压素	neurotensin		
	P 物质	substance P		
	人绒毛膜促性腺激素	human chorionic gonadotropin	hCG	胎盘
	人绒毛膜生长催乳激素	human chorionic somatomammotropin	hCS	
	松弛素	relaxin		卵巢

续表

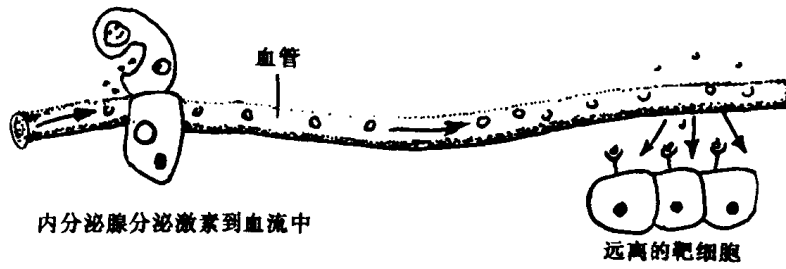
化学性质	中文名	英文名	缩写	主要来源
肽类激素	抑素	inhibin		
	促素	activin		
	红细胞生成素	erythropoietin		肾脏
	肾素	renin		
	血管紧张素原	angiotensinogen		肝脏
	脑啡肽	enkephalin		脑
	心房钠利尿肽	atrial natriuritic peptide	ANP	心脏
	脑钠利尿肽	brain natriuritic peptide	BNP	
类固醇激素	皮质醇	cortisol, hydrocortisone	Comp. F	肾上腺皮质
	皮质酮	corticosterone	Comp. B	
	醛固酮	aldosterone		
	去氢表雄酮	dehydroepiandrosterone	DHEA	
	去氢表雄酮硫酸盐	dehydroepiandrosterone sulfate	DHEA - S	
	睾酮	testosterone		睾丸
	雌激素	estrogen(estradiol - 17 β , esterone, estriol)		卵巢
	孕激素	progesterone		
	1, 25-(OH) ₂ 维生素 D ₃	1, 25(OH) ₂ vitamin D ₃		肾脏
单胺类,	甲状腺素	thyroxine	T ₄	甲状腺
氨基酸类	三碘甲状腺原氨酸	triiodothyronine	T ₃	
	肾上腺素	adrenalin		肾上腺髓质
	去甲肾上腺素	noradrenalin		

三、激素的作用形式

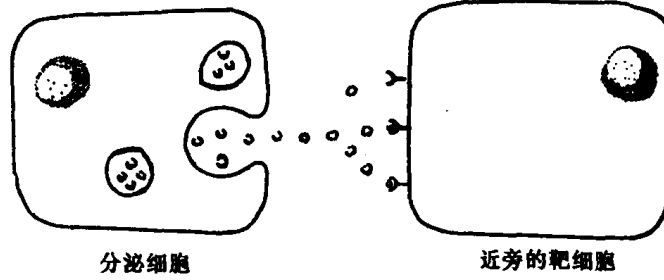
根据古典激素的定义,所谓激素就是由内分泌腺分泌,经血流被运到靶细胞,引起生物学效应的物质。对此进行的调节系统为内分泌系统(图 1-1a)。

但也有不一定要通过血流达到靶组织而起作用的情况,如睾丸酮对外生殖器及其他部位的作用是通过血流达到靶组织而起作用,但对精子形成所需要的睾丸酮则由 Leydig 细胞分泌,然后作用于 Sertoli 细胞而发挥作用;又如神经元与神经元之间,神经元与肌肉之间的信息传递等,这样的作用形式被称为旁分泌作用,产生的激素不通过血流,只作用于近旁组织(图 1-1b)。

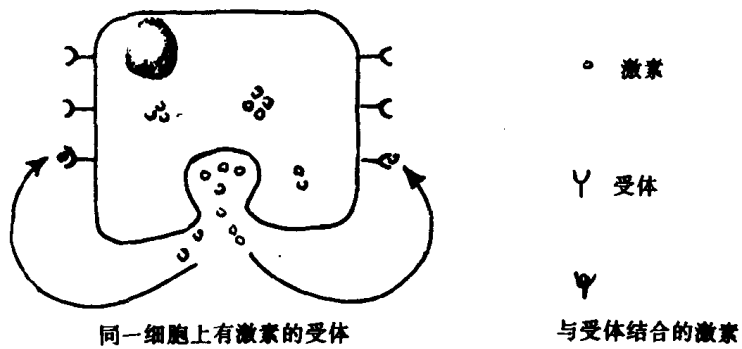
(a) 内分泌信息的传递



(b) 旁分泌信息的传递



(c) 自分泌信息的传递



(d) 通过细胞表面受体的信息传递

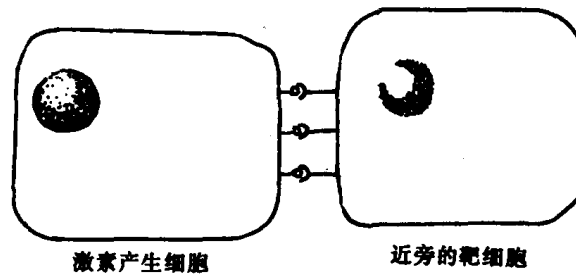


图 1-1 细胞与细胞之间的信息传递

一部分肿瘤细胞等产生的生长因子对产生细胞的增殖起调节作用(图 1-1c)。这种系统为自分泌系统。许多生长因子都有自分泌作用。同一激素可以以两种或三种形式而发挥作

用。此外,还有像上皮生长因子(EGF)等蛋白激素可表达于细胞表面与近旁细胞上的受体直接结合而发挥作用(图 1-1d)。细胞膜上结合的 EGF 经蛋白酶切后就可作用于远距离的细胞。

第三节 激素分泌的调节机制

生物体内外的信息通过种种途径传向激素产生组织,从而促进(或抑制)激素的合成和分泌,其结果是在靶组织的生物学效应再被感知系统传向激素产生组织,引起激素分泌的抑制(或刺激)(图 1-2),这种感知器或由感知器向激素产生组织传达信息的形式是多种多样的。

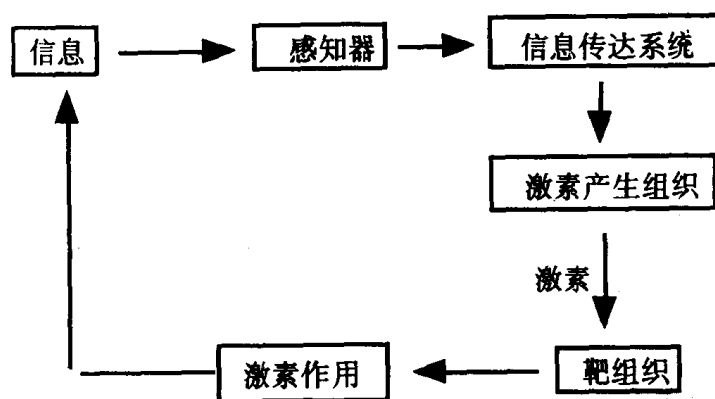


图 1-2 激素分泌的调节机制

激素产生组织本身有感知器的作用,有些感知信息通过神经介导传向激素产生组织,有些是信息通过别的激素介导传向激素产生组织。此外,在机体的调节中,多种激素参与某一物质的调节,如调节血糖的机制中有多数的激素参与,当中枢神经系统感知到低血糖时,胰高糖素、儿茶酚胺、生长激素、皮质醇等多数的激素分泌,均可使血糖升高,血糖正常后,这些激素的分泌就会降低。

一种激素对生物体某种机能的调节受多种其他激素修饰,形成多重环路对生物体进行控制。

一个激素分泌的促进或抑制有时与多数的因素有关,如胰岛素的分泌,除高血糖刺激外,氨基酸也有增加胰岛素分泌的作用。

如上所述,激素的分泌机制非常复杂,其中反馈机制起重要作用,ACTH 在末梢血中的皮质醇浓度增加后分泌减少,这是由于皮质醇抑制了下丘脑的 CRH,或直接作用于垂体抑制 ACTH 的分泌,相反,血中皮质醇浓度低下时 ACTH 分泌增加,即 ACTH 和皮质醇之间存在着负反馈机制。同样 TSH 与甲状腺激素,促性腺激素与性腺类固醇激素间也存在着负反馈机制(图 1-3)。

正或负的反馈机制在激素的分泌调节中起重要作用,但并不是所有的激素水平变化都能用它来解释,如 ACTH 的节律变化。此外,ACTH 的分泌在紧张、应激时增加,这种 ACTH 分

泌与皮质醇之间的关系不能用反馈机制来解释,被认为是来自中枢神经的调节作用。

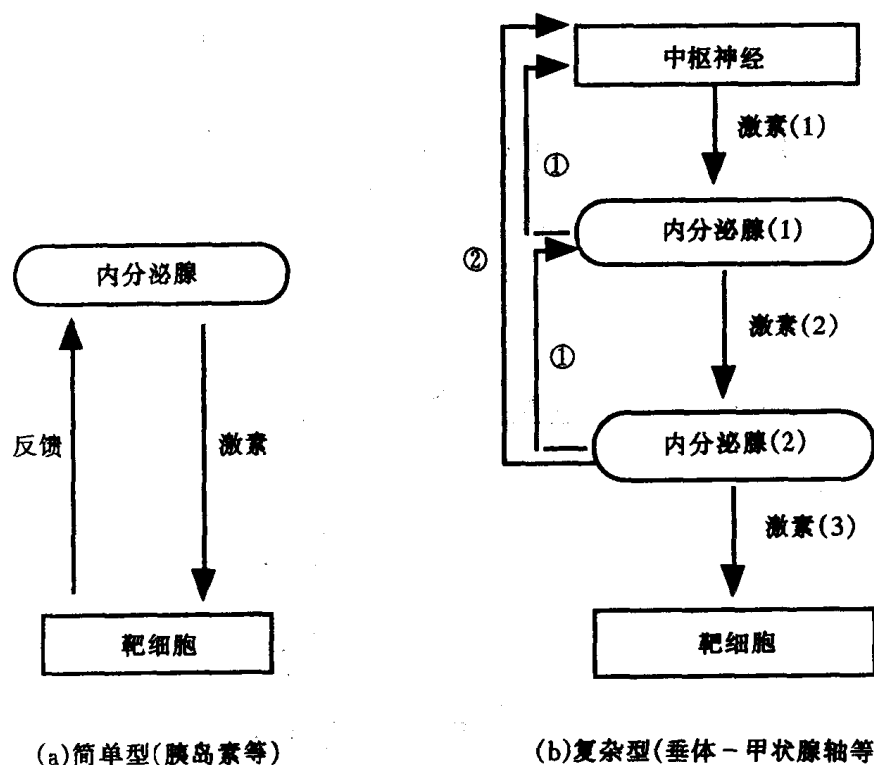


图 1-3 内分泌系统的负反馈调节机制

①短反馈 ②长反馈

一、激素的作用和受体

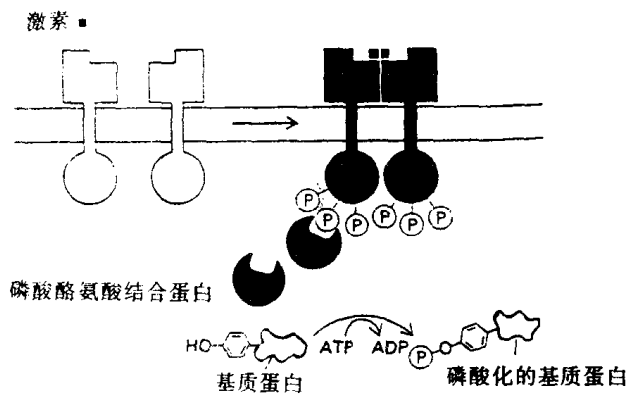
激素在靶组织引起一定的生物学反应,由此来维持内部环境稳定,调节能量的贮藏和利用,保证生物体的生长、发育、成熟、生殖功能。靶组织为了能对激素起反应,细胞必须要认识激素,并与之结合,因此,细胞就有激素的受体,受体从无数的血中存在物质中识别相应的激素,并与之结合,其结果是细胞内产生各种各样的生化改变,产生激素的效应。无受体的细胞不产生激素的效应。此外,受体数减少或对激素的亲性和降低时,受体对激素的反应性降低(最大反应性降低或感受性降低)。

受体可分为存在于细胞膜上的膜受体和细胞内存在的细胞内受体。膜受体一般为分子量大的糖蛋白。肽类激素、儿茶酚胺等激素的受体存在于细胞膜上。细胞上受体的数量随各种生理条件而变化。

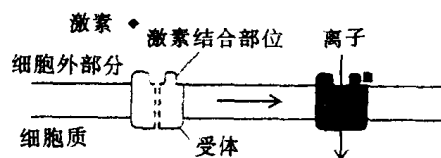
二、激素作用的信息传递机制

膜受体与激素结合后引起的信息传递有多种多样,有的与受体结合后产生第二信使,有的则无第二信使产生(图 1-4)。一部分细胞内部的生长因子受体具有酪氨酸激酶活性,与激素

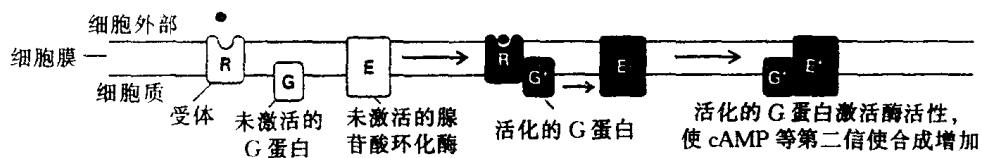
(a) 受体型酪氨酸激酶(胰岛素, 上皮生长因子)



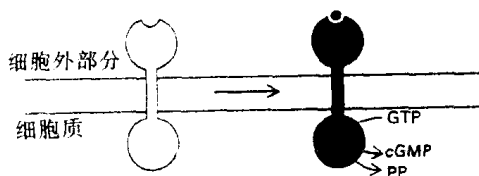
(c) 离子通道型受体(乙酰胆碱)



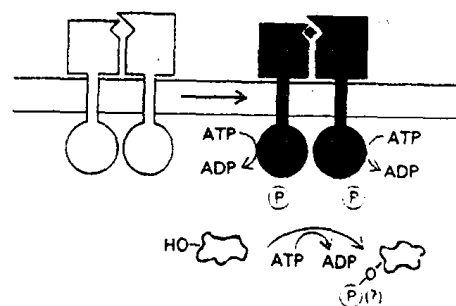
(b) G 蛋白结合型受体(FSH, 血清素, 肾上腺素, 胰高糖素)



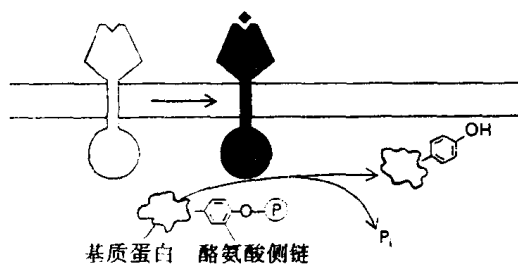
(d) 受体型鸟苷酸环化酶(心房肽)



(f) 受体型丝氨酸/苏氨酸激酶(TGFβ)



(e) 受体型酪氨酸磷酸化酶(白细胞 CD45 蛋白)



(g) 酪氨酸激酶结合型受体(促红素, 干扰素)

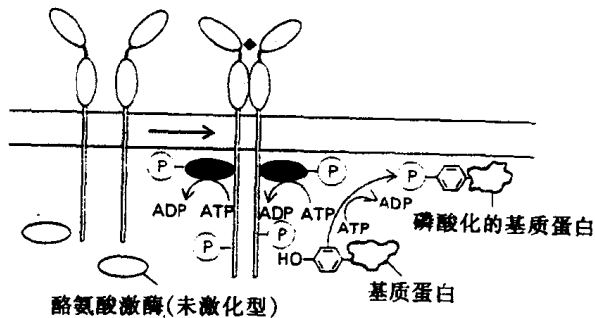


图 1-4 膜受体的类型

结合后,受体本身受以磷酸化而被活化,这种酪氨酸激酶也可使其他功能蛋白磷酸化,发挥激素作用(图 1-4a)。此外,ACTH、胰高糖素和其他多种激素,与受体结合后激活腺苷酸环化酶,产生的 cAMP 可以作为第二信使而发挥作用(图 1-4b)。由 cAMP 上升引起 A 激酶活化,通过各种功能蛋白的磷酸化而发挥激素作用,在腺苷酸环化酶和受体之间存在着 GTP 结合蛋白(G 蛋白),G 蛋白有 G_s , G_i 等数种, G_s 促进 cAMP 的产生, G_i 则抑制 cAMP 的产生,如生长抑素受体与 G_i 共同作用,抑制 cAMP 的产生(图 1-5)。

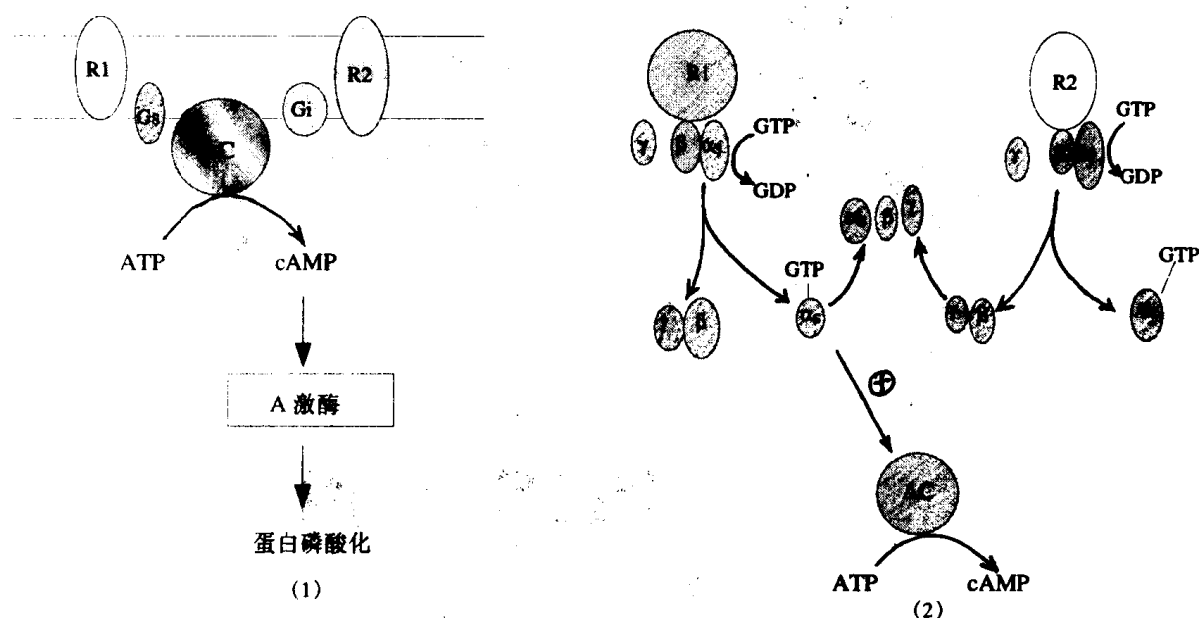


图 1-5 通过细胞膜的信息传递系统(腺苷酸环化酶系统)

(1) R1, R2 为通过 G_s 或 G_i 促进或抑制腺苷酸环化酶(AC)的受体; (2) G 蛋白由 α , β , γ 三个亚单位构成, β , γ 亚单位相同, α 亚单位不同, 激素和受体结合后, 在 GTP 存在的条件下, 结合的 $\alpha\beta\gamma$ 解离成 $\alpha s-GTP$, $\beta\gamma$; $\alpha s-GTP$ 活化 AC

信息传递系统中 C 激酶系统(图 1-6)近年来备受关注。一部分的受体结合激素后, 细胞内产生的甘油二酯使 C 激酶的活性进一步增加, 引起功能蛋白的活化。同时产生的三磷酸肌醇(IP_3)动员细胞内钙离子池中的钙离子, 使细胞内钙离子增加, 增加的钙离子与 C 激酶共同调节细胞内的机能蛋白。此外, 有数种激素通过细胞膜的钙通道促使细胞外钙离子流向细胞内, 钙离子与细胞钙调节蛋白(calmodulin)结合后激活该蛋白, 由此调节细胞内酶或其他功能蛋白的作用, 从而发挥激素的作用。

甲状腺激素、类固醇激素、活性维生素 D_3 等脂溶性激素, 通过细胞膜与核内受体蛋白结合传递信息(图 1-7), 受体蛋白的分子量均为 100 000 左右, 最近这些受体的基因已得到克隆, 基因的结构已完全弄清, 在受体的 C 末端有激素结合部分, 中间部分为与 DNA 结合的部分, 构造上有许多类似的地方。已证明原癌基因(protooncogene)的 C-ver-A 的产物与甲状腺激素(T_3)受体为同一物质, 这些激素-受体复合物与核 DNA 结合, 其结果是调节特异性蛋白 mRNA 的产生, 从而起到激素的效应(图 1-8)。

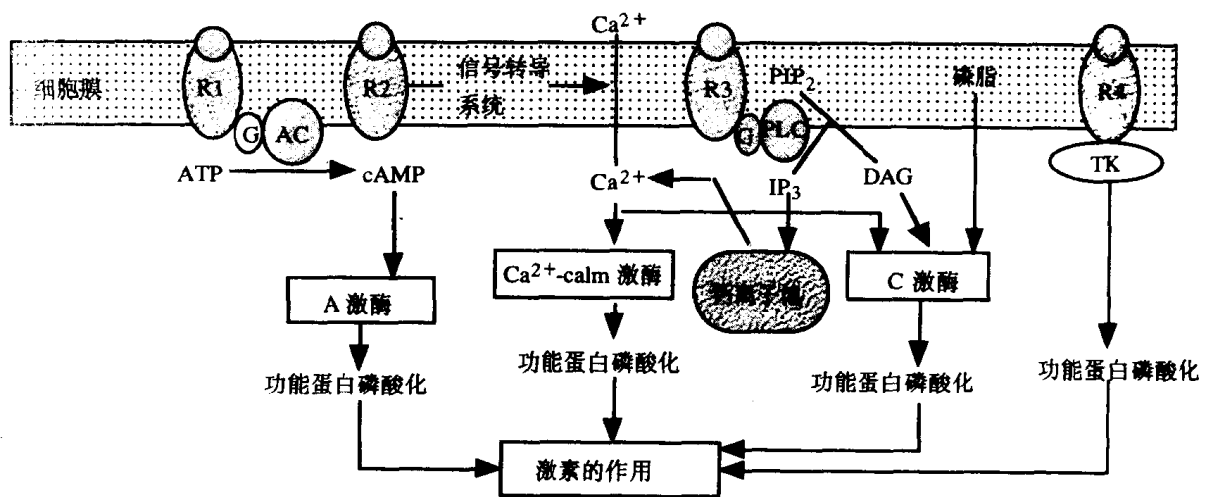


图 1-6 通过膜受体的信息传递(磷酸肌醇系统)

R1 ~ R4: 不同的受体; DAG: 二酯酰甘油; G: G 蛋白; IP₃: 肌醇三磷酸;
TK: 酪氨酸激酶; PIP₂: 磷脂酰肌醇; PLC: 磷脂酶 C

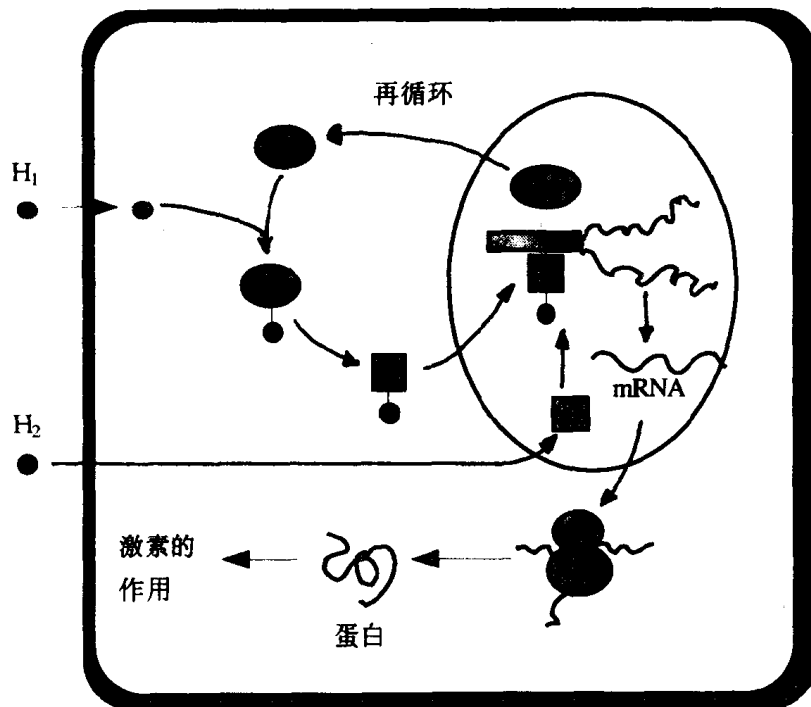


图 1-7 激素细胞内受体的作用机制

H₁: 类固醇激素; H₂: 甲状腺激素

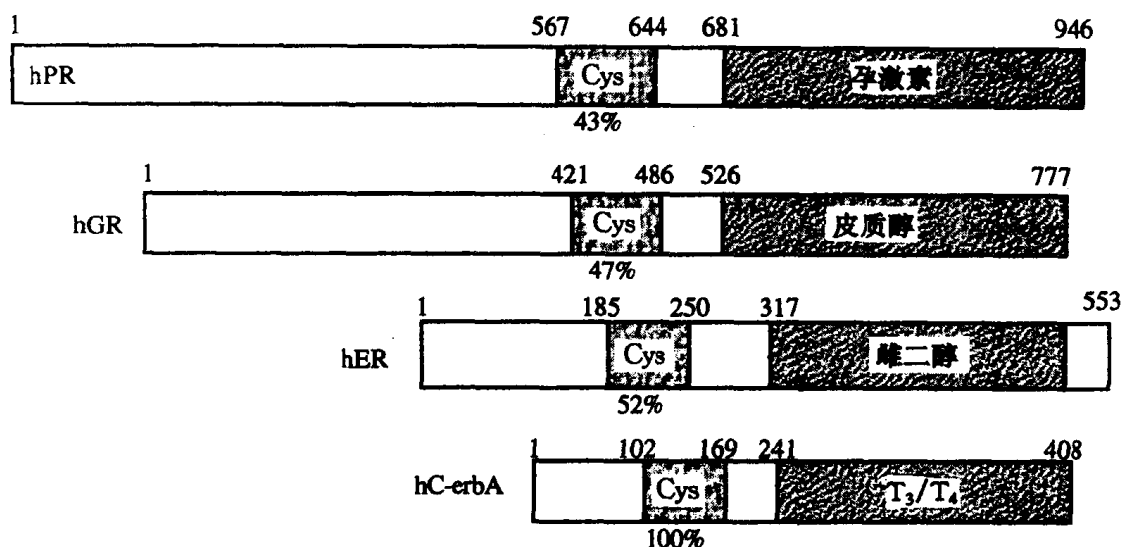


图 1-8 类固醇激素受体与 T_3 受体结构的类似性

hPR: 孕激素受体; hGR: 糖皮质激素受体; hER: 雌激素受体; hC-erbA: 甲状腺激素受体; Cys 为富含半胱氨酸的 DNA 结合区; % 为氨基酸序列的相同性

一般类固醇激素受体与激素未结合时, 与热休克蛋白 Hsp90 结合形成复合体(图 1-9), 这种状态不能与 DNA 结合, 受体与类固醇激素结合后与 Hsp90 解离, 激素受体复合物结合到 DNA 上。

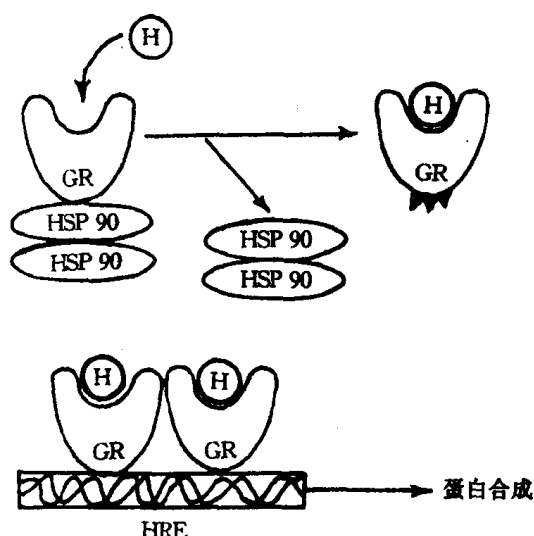


图 1-9 类固醇激素受体与热休克蛋白

激素与受体(GR)结合后, 受体与热休克蛋白(HSP)解离。受体以二聚体的形式与 HRE(hormone responsive element)结合后发挥作用

激素必须与受体结合才能发挥作用, 如激素、细胞受体的浓度各自为 $[H]$ 和 $[R]$, 则两者的反应根据质量作用定律: $[H] + [R] \leftrightarrow [HR]$ 。用 K 代表反应的亲和常数, 则 $K = [HR]/[H] \times [R]$ 。一般来说由激素引起的反应 B 为 $[HR]$ 的函数, 即 $B = f(K[H][R])$, 因而 B 与激素的浓度 $[H]$ 、细胞受体的数目 $[R]$ 、受体与激素的亲和力 K 有关。

通常激素浓度增加时, 由激素引起的反应可做一条量反应曲线, 但当受体的数量减少或者亲和性低下时, 则对激素的最大反应降低或对激素的感受性降低(图 1-10)。

激素作用的效果, 不仅受激素浓度, 而且受受体数目及亲和力的影响, 但激素与受体的结合只是激素作

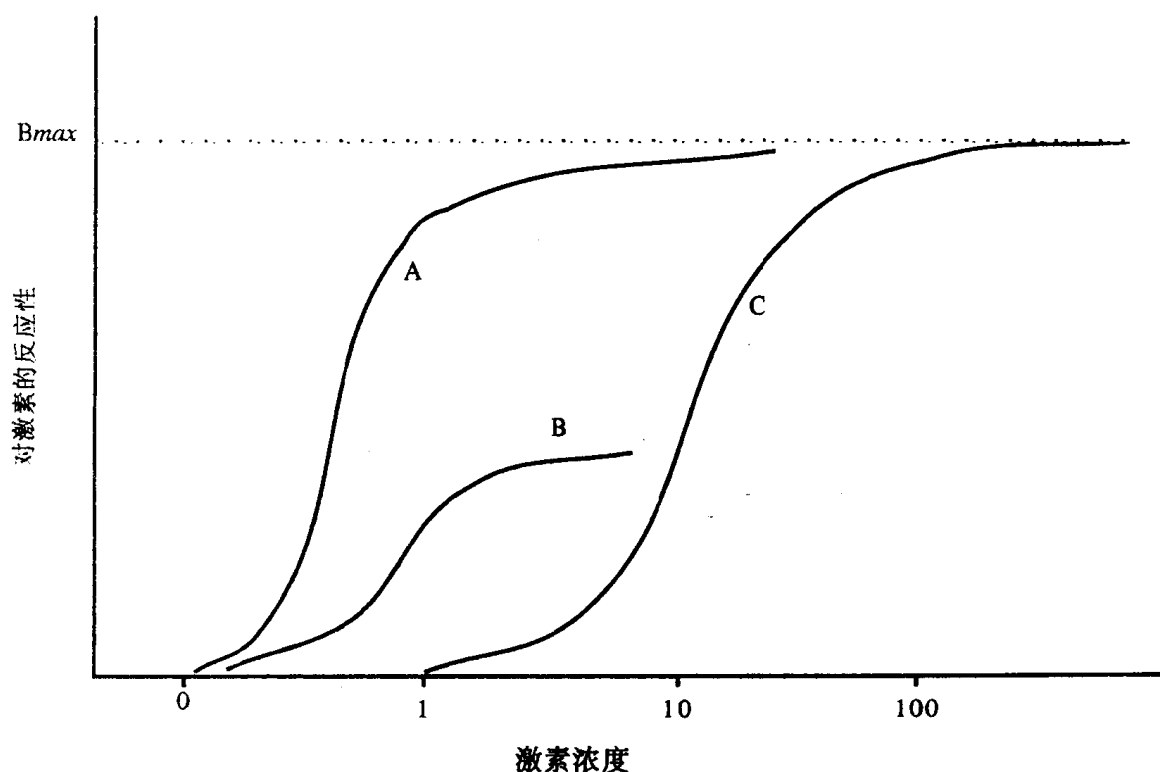


图 1-10 对激素的反应性

A: 正常人激素浓度增加, 反应增加; B: 对激素的最大反应性降低; C: 对激素的感受性降低

用的第一阶段, 激素作用的完全发挥还要依赖于与受体结合后的一系列反应过程。

三、激素的合成

根据机体的需要, 激素产生组织对激素的合成、分泌、贮存进行调节。肽类激素的合成与其他蛋白质的合成过程基本一样。

1. 肽类激素的合成 编码激素的基因由编码激素的外显子部分及外显子之间的内含子所构成。首先由 RNA 多聚酶以 DNA 为模板合成未成熟的 mRNA, 即所谓的转录, 这种未成熟的 mRNA 进一步受到加工, 即除去内含子的部分, 联结编码氨基酸序列的外显子部分, 并在 3' 端加上 polyA 形成成熟的 mRNA。mRNA 从核内释出后, 在粗面内质网上的核糖体上翻译成蛋白质。翻译的蛋白为激素的前体, 称为前激素或前激素原。激素的前体在粗面小胞体的囊泡内进一步加工, 成为激素或激素原。激素等分泌型蛋白的前体的 N 端由 15~30 个氨基酸组成疏水性的信号肽, 这种信号肽在激素的前体进入粗面小胞体时起识别作用。从粗面小胞体转运到高尔基体的激素原去除一部分肽, 同时加上糖链或其他的修饰成分成为成熟的激素, 这样合成的激素在高尔基体被包装成分泌颗粒, 分泌颗粒从高尔基体脱离运输到细胞膜, 分泌释放到细胞外。

一般激素的分泌促进因子也同时促进激素的合成。有些在内分泌组织以外的组织也产生