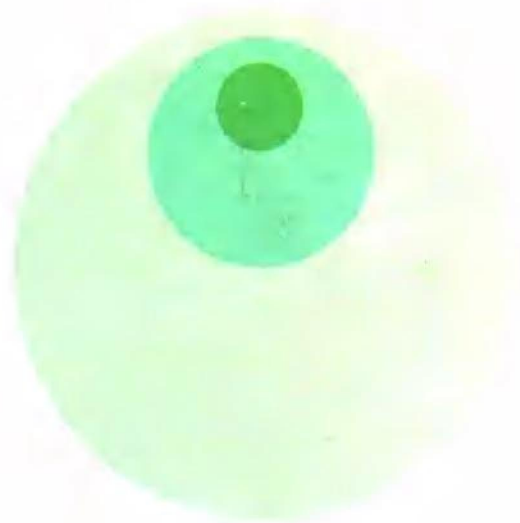


# 临床内分泌学

朱宪彝主编



天津科学技术出版社

● Clinical  
endocrinology

# 临床内分泌学

YK70/27

主 编

朱宪彝

副主编

谭郁彬 尹 澹

编 委

尹 澹 方佩华 王家驰 朱德民

李宝爱 周 肃 高玉琪 郭世绂

靳叔华 谭郁彬 翟瞻察



A0098166

天津科学技术出版社

**作者**

马丽云 马 泰 马咸成 尹伯元 尹 淮 方佩华 王家驰 王维力  
冯 凭 叶大勋 白人驹 白家祥 白景文 卢倜章 **朱宪彝** **朱德民**  
**朱德生** 刘文会 刘戈力 刘自宽 刘 哲 江德华 李宝爱 李彩双  
杨天恩 杨树源 苏学良 邱明才 何洁虹 周元晏 周 肃 周荫葆  
张永禄 张家驹 郑少雄 郑武飞 郭 仓 郭世绂 郭世铎 郭莲芳  
侯庆昌 高玉琪 黄象谦 辜士扬 廉宗澍 虞颂庭 谭郁彬 翟德佩  
翟瞻黎

**津新登字(90)003号**

**临床内分泌学**

主 编 朱宪彝

副主编 谭郁彬

尹 淮

责任编辑：马 洪

\*

天津科学技术出版社出版

天津市张自忠路189号 邮编300020

天津市武清县永兴印刷厂印刷

新华书店天津发行所发行

\*

开本787×1092毫米 1/16 印张54 插页1 字数1199 000

1993年8月第1版

1993年8月第1次印刷

印数：1—4 000

ISBN 7-5308-1250-5/R·348 定价：68.00元

## 序

经过编辑组和五十余位编著者的共同努力，《临床内分泌学》终于付梓出版了。该书的问世必将对内分泌学专门人才的培养与学术水平的提高发挥积极的作用。

《临床内分泌学》是在原中华医学会内分泌学会主任委员朱宪彝教授领导下，由天津市内分泌研究所和天津医学院许多相关学科的专家们在长期实践、不断探索的基础上，广泛吸取国内外最新进展，而写成的一部高级参考书。该书从讲义、讲座发展成为一部专著，经历了一个相当长的过程。自1980年以来，天津医学院受卫生部委托举办全国内分泌医师进修班，朱宪彝教授亲自制定教学计划，编审教材，遴选基础与临床各科高级专家三十余人系统讲授基础内分泌学和临床内分泌学。至今已为全国二十五个省市培养了内分泌专科医师逾百人，其中不少人已成为该专业的技术骨干。为适应教学的需要，朱宪彝教授曾主持编写了一套供学员使用的讲义，并逐年修改、补充。1984年，全体授课专家对讲义再次进行统一修订，并经朱宪彝教授和朱德民教授审校，汇编成《临床内分泌学讲座》，于1985年8月内部出版，以应学者急需。《临床内分泌学》则是在《临床内分泌学讲座》的基础上，经过编著者的艰苦努力，六经寒暑，数易其稿，最后完成的。尽管朱宪彝教授不幸于1984年底逝世，但该书的编著者在编写过程中，既忠实地体现了朱宪彝教授严谨治学的一贯态度，一丝不苟的科学文风，

重视专业培养与基础理论、相关学科知识密切结合的教学原则，又广泛借鉴了近年来国内外发表的论文与专著，力求资料翔实，内容先进，反映时代特点和发展趋势。他们的严肃态度和辛勤劳动，无疑值得钦佩和称赞。

如果我们把阅读书刊、学习专业知识视为一种形式的“投入”，那末编写科学专著即等于一种特殊形式的“产出”。“投入”自然要付出代价，但“产出”需要付出更大的代价。编写科学专著既不是简单的重复劳动，照抄照搬，也不是随意的东摘西借，拼凑成章，而要经过编著者在长期实践、积累、探索、创新的基础上，博采众长，消化吸收，分析归纳，加工重组。任何经过专家精心编写的科学专著，都蕴藏着作者的深刻的经验体会，在某些方面反映出他们的独到见解或卓越建树。医学科学也就是通过这样的从“投入”到“产出”，再从“产出”转为“投入”的循环往复的过程中得以不断发展。《临床内分泌学》的“产出”必将为广大中青年医务工作者提供有益的“投入”，进而帮助他们以不同形式的“产出”为繁荣医学科学事业做出各自的贡献。我相信这是符合科学发展规律的，我们既感谢那些为医学科学发展做出贡献的先辈和长者，更寄希望于在医学事业上奋力拚搏的青年一代，相信他们会肩负起时代赋予的重任，沿着前人的足迹不断攀登医学科学的高峰。

**吴咸中**

1993年5月

## 前 言

本书是在卫生部委办全国临床内分泌进修班教材《临床内分泌学讲座》的基础上，经过编辑组及全体作者共同努力，进一步修改、调整、补充而成。本书立足临床，内容丰富，深入浅出，并力求反映与临床关系密切的内分泌学新进展。是一部从事内分泌专业的临床医师较为实用的参考书。

当今正处在生物医学发展的新时期，生命科学领域内各学科相互渗透并向新的层次发展，促进人们对疾病的认识向深度和广度发展。由于基础与临床在新的层次上密切结合，内分泌学得到了较快的发展。本书反映了基础内分泌学和临床内分泌学的结合，在前几章专门编入了激素的生化与作用机理、神经递质、免疫学、遗传学、神经内分泌学和微量元素等内容，并在内分泌疾病各章充实了基础内分泌学的内容，读者可以从这些内容中加深对内分泌疾病发病机制的认识。

内分泌学的快速进展使内分泌无论在生理水平还是在病理水平都与全身各系统发生了密切的联系，内分泌学已渗透到临床各学科领域内。本书以相当的篇幅介绍了内分泌学与消化、肾脏、心脏、血液、神经科、皮肤科、老、儿、妇等相关学科的联系，充实了横向联系的内容，这些内容有助于现代内分泌专业医师拓宽知识面，以“博”助“专”。

本书最后几章还专门介绍了内分泌疾病实验室诊断和治疗原则和技术等一般性问题，提供读

者以便在进行诊断和制定治疗措施时参考。

由于本书是在《讲座》的基础上编写而成，虽经几次删改、补充、整理，但在系统性、完整性方面仍嫌有不足之处，限于我们的经验和水平，书中谬误之处也势在难免，诚望广大读者批评指正。

**编 者**

1993.5.

# 导 言

## 一、临床内分泌学历史回顾

谈过去的历史，有两个理由。第一、作为一个科学工作者、教育家和医生，都要有点本学科发展的历史知识，这些历史知识代表一种文化修养。如果我们只知道现在，对过去却一无所知，我们的知识就不够全面；第二、如果我们懂得现代知识的来龙去脉，就能增强我们观察事物的能力，培养我们独立思考进行科学研究的能力。内分泌学是经过怎样一个途径才发展到今天这样的，这就需要我们认真回顾一下内分泌学发展史。

### （一）中国古代医学史

关于我们祖国内分泌学的回顾，请看邝安堃教授主编的临床内分泌学。它给我们一种概念，即内分泌疾病古来有之，只是我们认识不认识而已。有许多内分泌疾病患者，在大街上遇到，就会得到一个初步诊断，它有许多体型上的特征。我国古代关于两性畸形的记载，只是根据医生的经验，但并不知道其道理。有的疾病不同，知道的比较深入，如糖尿病，即消渴病。瘰病主要是地方性甲状腺肿，祖国医学的认识，有的论点现在还站得住脚，国外也承认这一点。有一位国外学者送给我一部世界医学史，其中有30多页是写中国古代内分泌学史的，里面对地方性甲状腺肿，即所谓瘰病，说得很详细，也就是说，这是世界公认的。糖尿病即消渴病也是如此，从内经张仲景、孙思邈开始，虽然没有什么化验检查，但他们的临床观察还是很敏锐的。比如说，他们注意到糖尿病人有多饮多尿的现象，而且注意到病人的尿滴在鞋上，干后成白色沉淀，蚂蚁就爬到上面去采

食，这种观察说明，他们作为临床医师，观察是敏锐的。这并不是说，我们中国内分泌学已经跟上现在的形势了，这是我们祖先的贡献，我们要继承祖先的遗产。其它国家也都有自己的民族医学。“西医”这一提法是不太恰当的，现代医学里面有许多是中国人的贡献。“中医”实际上是我们的民族医学。“西医”应称之为“国际医学”或“现代医学”。

### （二）现代临床内分泌的开端

内分泌学真正成为一门临床学科是在19世纪后半叶，就是1850年以后。我们从19世纪后半叶开始谈，以后每10年作为一个阶段。19世纪后半叶是现代临床内分泌学的开始，主要在欧洲大陆和英国。当时内分泌学的研究，一方面是依靠临床观察（望、闻、问、切）及很简单的化验检查；另一方面就是形态学的观察，即病理解剖学。所有的贡献都是这样搞出来的。不管是Addison氏病（1885），还是Graves或Basedow氏病等都是如此。就拿Addison氏病来说，如果没有尸体解剖，是弄不清楚的。通过临床检查我们可以证实色素沉着，肌无力，低血压等症状，尸检证实有肾上腺萎缩或结核病变，这两种手段都非常必要，许多内分泌疾病都是这样发掘成为一个独立病种的。比如说肢端肥大症是由Marie（1886）发现的，临床上发现手足肥大，下颌前突等，尸检可以证实垂体有肿瘤。这种临床与尸检相结合的手段现在还要继续使用，不但如此，我们还要提前在患病期间搞活体组织检查，不能只等最后的尸检，那就晚了。活检可指导诊断和治疗，尽管这是一种创伤性手段，但还要谨



慎提倡。

### (三) 20世纪初期实验内分泌学的开端

从1900年起就开始利用动物做研究。就是说20世纪初期，是实验内分泌学的开始。有两个主要手段，其一是切除动物的某个腺体，观察动物会出现什么症状或现象；其二是把腺体的提取物注射入切除腺体动物的体内，看它能不能纠正病态和恢复正常功能；或移植一个同种的腺体，使其功能得到恢复。这一阶段，就是利用这种手段进行实验研究的。幼小动物切除垂体，就停止了生长，注射大量垂体提取物，就又可继续生长，这些都是在这个阶段开始的实验内分泌学研究工作。当时就有几种简单的激素提出来了，如胺类化合物。肾上腺素是我们第一个知道其化学结构并能人工合成的激素，这是在1901年由药理学教授Abel完成的，其中也有日本人的贡献。第二个激素是胰泌素 (Secretin)，这是由两个英国生理学家 Bayliss 和 Starling 在1902年发现的。这是一种多肽，结构较复杂，当时不可能搞清楚。直到1960年以后，才搞清其化学结构。Smith (1916) 和 Evans (1920年) 分别将垂体切除，并将垂体提取物注射给切除垂体的动物，证实了垂体对生长的影响。Marine (1910) 阐明了碘缺乏与甲状腺肿的关系。1914年，Kendall 纯化了结晶的甲状腺素，这些手段基本上是采用切除腺体来观察变化，又给予腺体提取物使其恢复功能，最后将提取物分离纯化，这一阶段就是实验内分泌学阶段。

### (四) 20年代激素连续被发现提纯和应用，使新病种不断地被发现

1921年，Banting 和 Best 发现了胰岛素。Best 当时是未毕业的加拿大三年级学生，Banting 原是骨科医生，后来在 Toronto 大学生理实验室作研究工作，结扎小牛胰腺管，使有管腺萎缩，然后从中提取出了胰

岛素。继而又有许多激素被提取出来了，而且每一种激素提取出来，就会发现一些新的病种。如使用胰岛素过量，就会出现低血糖，名之为 Hyperinsulinism，不久就有人发现没有接受胰岛素的人，也会出现这种症状，说明胰岛本身分泌胰岛素过多。一些人死于低血糖，尸检发现胰岛瘤。以后对这样的病人就进行手术探查，发现了胰岛瘤，手术切除之后病人就痊愈了。这种自发性低血糖即高胰岛素血症是 Harris 于1924年发现的。在这一阶段发现的不单单是胰岛素。1925年，Collip 和 Hanson 提取了甲状旁腺激素；1923年，Allan 和 Doisy 纯化了结晶的雌激素；1928年，Aschheim 和 Zondek 提取并纯化了绒毛膜促性腺激素；1927年，Mayo 首次成功地切除了嗜铬细胞瘤。这些都是20年代的成果。

### (五) 30年代内分泌多方面发展

这里有个故事可以说明临床上的思维和科学研究是怎样发展的。最好的例子是原发甲状旁腺机能亢进，其骨骼的表现就是纤维囊性骨炎。Albright 曾为此写过一篇文章 (A page of the History of Hyperparathyroidism, J Clin Endocr 8: 637, 1948)。当时发现甲状旁腺机能亢进是通过两个途径开始的。一个是在欧洲大陆上，如奥地利、德国等，主要用病理形态学把这个问题解决了，另一方面是大西洋西岸的美国，既没有尸检，也没有骨病理解剖学方面的经验，他们通过另外一条途径，也几乎在同一个年代得到了同样的结论。在北欧，1880年瑞典科学家 Sandstrom 首先发现甲状腺背后有4个甲状旁腺，当时也不知道有什么功能；只知道是一种特殊构造，Von Recklinghausen (1891) 做了许多尸体解剖，特别是伴有骨病的患者，发现几个病人，骨病变有许多特点。一是纤维增生，二是有囊性变，形成一个瘤，称之为纤维囊性骨炎。另

外一位病理学家Askanazy(1903)发现囊性骨炎病人可伴有甲状旁腺瘤。他们未能把二者联系起来,也未作血液化学检查。到1906年,Erdheim进一步肯定人甲状旁腺是确有变化的并做了些试验,选择大鼠为试验对象,大鼠只有两个甲状旁腺,而且都在表面。用烧灼法切除甲状旁腺,以观察只切除甲状旁腺而不影响甲状腺功能时对骨骼的影响,他选牙齿做为观察的对象。大鼠是啮齿类,牙齿可随时磨掉。把牙切成断面,就象树年轮一样,一层一层的,切除甲状旁腺后,钙化层就变少变薄了,注射甲状旁腺提取物,就又增厚了。后来的工作将他引入歧途。他发现许多骨骼疾病,不都是囊性骨炎。软骨病患者的四个甲状旁腺也都大,而且相当规律。因此形成了一种概念,即甲状旁腺对骨骼的钙化起代偿作用,他认为在这种状况下,身体需要甲状旁腺,其功能亢进,可能有助于钙化,这是一种设想。提出这种设想的是当时的权威病理学家。这就阻碍了人们对甲状旁腺功能的认识,使人们认为,对肿大的甲状旁腺不要切除。因切除会破坏机体代偿,但有一个学者不认为是这样,就是奥地利人Schlagenhauer(1915)。他认为甲状旁腺增大是病因,而不是结果。Mandl(1925)遇到一例患者,名叫Albert,他有典型的甲状旁腺机能亢进的症状,经过各种治疗,均无好转。Mandl首先给患者注射了甲状旁腺提取物,注射后,仍无好转,后来他又遇到一个猝死的人。将其甲状旁腺移植到Albert身上,结果还是不起作用。根据这几条,他认为甲状旁腺病变可能不是代偿性的。于是他采取了另外一个手段,就是探查甲状旁腺并将肿大的甲状旁腺切除,结果在两个多月后,病人就能下床活动。手术前尿中有许多钙的沉淀,手术后几天,尿就清彻透明了。这是第一个成功地诊断和治疗甲状旁腺机能亢进的例子。

在大西洋西岸,对上述病理解剖学经验一无所知。Loeb(1900)从生理学角度研究发现,加上氯化钙后,收缩的肌肉就不收缩了。甲状腺和甲状旁腺切除后,会出现手足搐搦,肌肉收缩与甲状旁腺和钙有什么关系呢?Maccalum和Voegtlin二人的贡献是测定血钙(1909)。切除甲状旁腺,或手足搐搦者,血钙是低的。从而把低血钙与手足搐搦联系在一起了。1924年,Collip和Hanson提取了较纯的甲状旁腺激素。给动物注射后,血钙就升高,这就把甲状旁腺激素与血钙联系到一起了,甲状旁腺瘤患者,血钙是高的,尿钙也增加。血钙低,尿钙就少或没有。后来康奈尔大学医院Dubois(1926)收了一个病人,叫Martell,病人是军舰的舰长,因全身骨痛、骨折到处就医,均未获得诊断,到纽约后,经检查发现血钙高,尿中有大量的钙,可能有肾结石,怀疑为甲旁亢,给予定量饮食,钙平衡试验结果为负值,每天从尿中丢失大量钙盐,这就解释了骨折的原因和骨脱钙进入尿路引起结石。病人又到波士顿麻省总医院钙磷代谢研究中心,进一步核实了Dubois的意见是对的。就下决心对病人进行了颈部探查,但未找到甲状旁腺瘤,回到纽约,再次进行生化检查和颈部检查,先后共做了7次手术,最后一次,在麻省总医院,胸外科Churchill教授才从上纵隔找到一个甲状旁腺瘤。不幸的是病人因多种合并症术后死亡。但这终于证实了他们的最初诊断是正确的。甲状旁腺瘤是病原,其他如高血钙、高尿钙、肾结石、骨病变等都是继发的。

这是从两种不同研究途径解决一个临床问题的典型例子,一个是分析(Tearing down);把问题一个个拆散了来研究,另一个是综合(building up),把知识一点一点拼凑起来。

这个故事说明,通过不同的途径,临床

内分泌的研究是可以达到同样目的的。当然，现在研究方法要高明得多了，但也不能根据血内甲状旁腺激素水平高就肯定甲旁亢是原发的；有若干疾病，血甲状旁腺激素水平很高，但是继发的、也有个别原发甲旁亢，血钙不高，显然还有别的因素有待我们去研究。

在30年代，内分泌学是多方面发展的，不只是甲状旁腺，还有肾上腺，这也有一段曲折的过程，特别是肾上腺皮质功能低下。Addison很早就报告了这种疾病，肾上腺遭到破坏，或因结核，或因原发性萎缩（现在认为自家免疫所致）。但如何治疗却遇到了困难，在旧内科教科书中，如1906年第六版欧氏内科学，治疗Addison氏病，还提出可注射肾上腺素，这是根本错误的，当然肾上腺素也有一点效应，能使血糖一时性升高，但它不代表病理因素。主要引起本病的根本原因是肾上腺皮质类固醇缺乏。

#### （六）40年代固醇类激素研究鼎盛时期

到了30年代，内分泌学的研究进入了以肾上腺皮质激素为主的类固醇激素研究阶段。类固醇激素不只存在于肾上腺皮质，还存在于男女性腺，这两方面的研究是一起前进的。但也出现了一些混乱，一个是柯兴氏病，是柯兴氏1932年提出的，他是神经外科医生，他报告13个病例，这13例均是垂体腺瘤造成的柯兴氏综合征。当时认为，这种病的临床表现如满月脸、水牛背、紫纹、向心性肥胖、高血压、糖尿病和骨质疏松等一系列症候群是因为垂体的嗜碱性细胞瘤，因而当时称此症为垂体嗜碱性疾病（*pituitary basophilism*），也许是腺瘤，也许是增生，将病因完全归于垂体，而对肾上腺却没有探查，后来又发现，有的患者就是肾上腺腺瘤，将肾上腺腺瘤切除，病就可以痊愈。从此出现了“柯兴氏综合征”一词，而以垂体为主的则称之为“柯兴氏病”。实际上看来，二者均不全面。肾上腺皮质和垂体，到

底谁是因，谁是果，现在还不能做出结论。垂体的地位可能更重要一些。我们所看到的大多数患者（70~80%）是两侧肾上腺皮质增生。肾上腺腺瘤一般只占15~25%左右。如果能测定ACTH问题就可以解决了。ACTH如高于正常，病因就在垂体，如果腺瘤是自主的，ACTH就应该是低的，这是负反馈所致。但ACTH测定并不能常规应用，这就给临床诊断和治疗带来困难。就目前的治疗来说，如果是腺瘤（肾上腺），切除后就可以治愈。如果癌瘤，就不好办了。增生的治疗效果也不理想，是全切，还是次全切，还是照射脑垂体，方法在随时发生变化。现在使用的药物治疗，如赛庚啶，也是在垂体发挥作用。另外一种混乱就是Addison氏病，本病最怕出现危象，即丢失过多的电解质，钠丢失过多，钾也丢失，血压下降，病人可以死于休克。对这样的病人，必须抢救，要给生理盐水，当时对电解质变化注意较多，对糖代谢变化没有给以特别注意，肾上腺皮质激素第一个用于临床的是11-去氧皮质酮，人们对此药比较重视，既提取出来了，又能合成了，认为11-去氧皮质酮就能治疗本病，甚至将去氧皮质酮晶体埋藏于皮下，以防危象，实际上是不正确的。另外一种皮质提取物，当时称之为Cortin，其主要成份是皮质酮——Cortisol，这是糖皮质激素的主要成份，用该药治疗慢性肾上腺皮质功能减退可获良效，单用DOCA是不行的，它可以作为一种辅助手段。现在把柯兴氏综合征称之为肾上腺皮质醇增多症，这比较合理。另一方面，不管是肾上腺本身的疾患，还是由于垂体病变导致皮质醇缺乏的病变，都是Addison氏病。

30年代、40年代是类固醇激素研究鼎盛时期。Reichstein和Kendall（1937）分离、纯化并合成了肾上腺皮质激素。Bute-nandi等（1930）确定了雌激素（*estrogen*）

的化学结构, 1935年, 他又和Ruzicka和Wettstein确定了睾丸酮(testosterone)的结构。肾上腺皮质激素和孕酮都有21个碳, 睾丸酮19个碳, 雌激素18个碳, 雌激素的结构特点为第一个环是苯环。

必须指出的是, 当时能够用可的松或皮质醇治疗的疾病, 主要是Addison氏病, 但本病是不常见的, 单凭本病治疗的需要, 推动不了对类固醇激素的研究, 推动这项研究的是Hench (1948)。他发现可的松有抗炎、抗风湿作用, 可治疗风湿性关节炎, 抗炎降温, 临床应用范围很广, 这不是生理作用, 而是一种药理作用, 后又人工合成了人体没有的皮质激素类药物如强的松, 地塞米松等, 合成激素的作用强于天然激素, 也可以避免其副作用, 这就是巧夺天工。

在40年代, Lich和Sayers (1942年) 分离出了ACTH, 1944年, Li CH和Evans又分离出了生长激素。

#### (七) 50年代肽类激素化学结构研究的开始

多肽激素的研究始于50年代。许多激素如Secretin从1962年就已经作为一种激素提出来了, 但由于是一种多肽, 难于弄清其结构。多肽激素中一级结构被弄清楚并被合成出来的头两种激素是加压素和催产素, 它们是8肽, 也可以视为9肽, 其中两个半胱氨酸之间有一个硫氢键联结, 形成一个胱氨酸, 这是Du Vigneaud(1954)的贡献。1955年, Sanger搞清了胰岛素的结构。1953年, Simpson, Tait, Wettstein等合成醛固酮。1954年, Conn就发现了醛固酮增多症。技术方面很重要的贡献是Yalow和Berson创建的放射免疫测定方法。1951年, 他们开展了胰岛素的放射免疫测定, 这个方法有高度的特异性和灵敏性。这就改变了生物化学定量测定的水平, 过去最低可测到微克, 用放免方面可测到毫微克甚至微微克(ng, pg), 这

是任何化学方法所做不到的。这就促进了许多多肽激素的研究工作。这里必须提到李卓浩的工作, 他是加利福尼亚大学生化教授。Evans教授是搞生长激素的, 其手段是切除垂体或给动物大量垂体提取物。李去那以后, 就开始了生长激素的生化研究, 最后搞清了生长激素的结构。ACTH的结构也是在那里搞出来的, 加州大学是多肽激素生化研究中心。

#### (八) 60年代肽类激素化学研究继续发展。

下丘脑激素出现在60年代, 在多肽激素生化研究深入发展的同时, 神经内分泌研究开始了, 下丘脑激素开始引人注意: Scharrer夫妇在1963年就提出了神经内分泌, 他们是搞脊椎动物和无脊椎动物的, 他们提出内分泌和神经系统有密切联系。我们知道, 昆虫有脑激素, 这是神经内分泌的开始。尿崩症是典型的神经内分泌疾病, 加压素、催产素都是由下丘脑分泌的, 垂体后叶只是储存部位。此外, 这两种激素是在与蛋白质结合的形式下从下丘脑运输到垂体的, 这说明, 激素也包括神经细胞分泌的激素。在未释放出来发生作用时, 是以一个囊泡的状态被包裹起来的, 这些包含激素的小泡在电镜下可见。当它们被运输到靶器官才能释放出来发挥作用。胰岛素也是在这个年代合成的。在我国, 上海生化所、有机所等协作合成了胰岛素。国外三家(日本、法国等)也同时合成了牛胰岛素。1962年, 加拿大布列颠哥伦比亚大学生理学教授Copp发现了降钙素。瑞典和美国科学家提出了胃肠道包括胰岛素在内的各种激素, Pearse提出并命名为APUD系统, A是amine(单胺)的字音, P、U、D分别为Precursor(前体), uptake(摄取), decarboxylation(脱羧)的字音, 这些激素都是属于胚胎神经嵴(neural crest)系统。这是从胚胎细胞

学研究得出的结论，实际上许多激素都属于这个系统，它们都来自外胚层，与神经系统有关。有些激素在胰岛发现了，同时在下丘脑也有，说明从细胞学，胚胎学及个体发生学上都是一个来源。同时前列腺素也突出了。人们很早就知道前列腺素，但真正系统的研究是在60年代、70年代的事。早在1934年，瑞典生理学家Von Euler就阐述了它。究竟是激素，还是别的物质？原来只知道在前列腺里有，后来证明许多组织都有。因此又称之为组织激素(Tissue hormone)之一。这是一种不饱和脂肪酸。作用与一般典型激素不同的地方是，这种激素不一定到很远的地方发挥作用，而起一种邻激素作用，即在产生部位周围发生作用。关于多肽激素的作用机制，Sutherland (1966年) 提出cAMP (环一磷酸腺苷) 是激素作用第二信使的学说。

### (九) 70年代神经内分泌学大发展

美国Tulane大学Schally教授和曾访问我国的美国加州Salk研究所Guillemin教授对下丘脑激素的研究做出了贡献。他们明确并发现了TRH、LRH和Somatostatin (SS) 的化学结构，开辟了神经内分泌的研究。这些激素的发现，不仅说明这些由下丘脑神经细胞分泌的激素可以控制调节垂体的激素，还可以对甲状腺、肾上腺，甚至上行对大脑发挥作用，这是过去注意不够的。近年来激素的上行作用受到重视。已证实，雌激素在大脑有受体，也就是说，雌激素不只对子宫粘膜、性器官有生理作用，对神经系统也有作用，至少我们可以肯定性行为就是性激素对大脑发生作用的结果。Schally于1971年发现下丘脑还能合成促性腺激素释放激素GnRH。它是由10个氨基酸组成的多肽，有调节释放垂体前叶LH和FSH的作用。这一发现为合成GnRH竞争抑制剂奠定了基础，也为合成避孕药开辟了新的途径。TRH

是从下丘脑提取出来的，已证明，不仅在下丘脑，上至大脑皮层，下到脊髓都有TRH，只是各部位的浓度不同，以下丘脑浓度最大，但总量还是下丘脑以外的量多。现已知道，垂体是TRH的靶器官。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。Somatostatin首先是在下丘脑发现的，后来又有人发现胰岛也分泌此种物质，而且还发现了分泌Somatostatin的胰岛肿瘤。

除了TRH、SS以外，从大脑分离出的神经肽还有P物质、神经紧张素 (Neurotensin)、内啡肽 (Endorphin)、ACTH类似肽等。还有一些激素是先从胃肠道分离出，以后又证明也存在于脑中，如缩胆囊素 (CCK)、胃泌素 (Gastrin)、血管活性肠肽 (VIP) 和肠动素 (Motilin) 等。这些激素统称为“脑肠肽”。最近的资料证明，这些激素并不仅存在于脑和肠胃，而是广泛存在身体许多组织中，也称神经内分泌激素。包括降钙素、蛙皮素 (Bombesin) 和胃泌素释放肽 (GRP)。这些从不同部位分离出的激素，其中P物质、神经紧张素在脑中和肠胃中存在的形式在结构上相同，其他许多都是分子结构相似，但不完全相同，功能上也互不相同。例如GRP，在胃肠道有促进胃泌素释放的作用，而在脑则有调节体温的作用。脑、肺、甲状腺分离出的降钙素 (相关肽) 类激素的作用也各不相同。有些胃肠来源的脑肠肽很难通过血脑屏障，这可能是中枢的一种保护作用。大多数脑肠肽，不论在脑，还是在肠胃，都是以邻分泌 (Paracrine) 的方式起作用，即分泌到组织间液，对邻近的靶细胞发挥作用，这样可不致因通过血运而被稀释，避免达到远方靶细胞时因浓度不够而不能发挥效应。

许多科学工作者用先进的方法，如分子生物学、生物化学、细胞生物学、免疫学和

遗传学,对大脑的内分泌功能进行了深入研究,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来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。过去认为降钙素只有降血钙的作用,现已发现它还参与镇痛作用。近年来的研究表明摄食和肥胖与神经肽有关,称“饱食因子”。这些因子为中枢神经系统提供信息,以决定什么时候停止进食。缩胆囊素和高血糖素都有减少食量的作用,而一些内源性脑啡肽则有增加食欲的作用。近年的研究还证明三种鸦片肽的前体物为ACTH- $\beta$ -促脂素前体、前原脑啡肽A和前原脑啡肽B,并证明鸦片肽对垂体催乳素(PRL)和生长激素有释放作用。加压素和催产素除对行为有许多作用外,对记忆也可能有作用,已证实在大脑突触膜有这两种激素的断片,这些激素可能形成高效能的记忆调节神经肽。血管紧张素II和CRF在中枢神经系统内都有受体存在,这两种激素的中枢作用也不同于其外周作用。在海马、室旁核都有它们的受体。将CRF注射到中枢部位可增加交感神经活动,减少副交感神经活动并产生行为反应。因此,对植物神经系统的认识也发生了改变,即它们也受大脑的调节。现已证明有50多种神经递质存在于大脑中,因此大脑也是一个复杂的能释放多种肽类激素的内分泌器官。研究这些激素的功能以及它们与神经冲动之间、它们之间的相互关系就成为内分泌学发展的重要趋向。

#### (十) 80年代神经内分泌免疫网络研究的兴起

神经内分泌学在80年代继续发展。用人胚大脑神经元体外培养研究证明甲状腺激素对神经元的生长、分化有重要影响,这种影

响是通过神经细胞核T<sub>3</sub>受体而发挥的。这样,地方性克汀病患者智力低下的机理从细胞学水平得到了进一步阐明。大量的研究证明,各种激素,包括神经肽类激素、甲状腺激素以及性激素、肾上腺皮质激素的作用都是通过靶细胞受体而完成的。单克隆抗体和受体的研究大大推动了这一时代内分泌学的发展,兴起了神经内分泌、免疫网络系统的研究。许多研究证明免疫细胞不仅有神经肽类受体,还能合成一些神经肽。已经知道免疫细胞有鸦片肽、胰岛素、高血糖素、生长激素、生长抑素、P物质、VIP、TRH、胃泌素等神经内分泌激素受体。单核细胞、淋巴细胞存在有类固醇激素受体。哺乳动物的淋巴细胞还有多巴胺受体。免疫细胞在免疫反应中释放ACTH、内啡肽、TSH、VIP、LH、FSH和生长激素类活性因子,被称为“免疫反应性激素”。这些因子可作用到神经和内分泌系统,起反馈性调节作用。神经内分泌和免疫系统的双向联系表现在:一方面神经内分泌系统肽类激素影响免疫反应;另一方面免疫系统激素样产物影响神经内分泌细胞的功能活动。神经内分泌细胞和免疫细胞的广泛分布,又在某些区域比较集中,分泌多种神经肽类激素和激素样因子,两类细胞又存在各种激素受体,通过受体进行信息传递和相互作用,构成了非常复杂的网络系统,对机体各种生理功能和免疫反应进行微妙的调控。揭示这些微细的相互作用以及它们在各种疾病中的意义正在成为当代的重要研究课题。

随着免疫学的发展,许多内分泌腺疾病的免疫发病机理将会得到进一步阐明。已经证明Hashimoto和Graves病的发病与T淋巴细胞亚群免疫调节不平衡有关。抑制性T淋巴细胞活动被抑制而辅助性淋巴细胞的活动增强。实验还证明: $\beta$ 内啡肽和蛋氨酸脑啡肽可抑制抗体形成,刺激细胞毒性T淋巴

胞的形成, 并提高杀伤细胞(NK)的细胞毒作用。抑制性T淋巴细胞和细胞毒性淋巴细胞上还有雌激素受体。人们可以通过激素, 特别是在激素-受体相互作用水平上调节免疫反应, 从而达到对一些自身免疫性疾病的治疗效果。还有, 以前被认为与免疫无关的地方性克汀病, 现在用FRTL-5甲状腺细胞株的检测已证明在一些粘肿型克汀病人血清出现“甲状腺生长抑制性免疫球蛋白(TGII)”, 并且与甲状腺萎缩、退行性变呈正相关, 少数病例甲状腺组织中还见有淋巴细胞浸润。

现在的问题是: 触发免疫细胞合成神经内分泌激素的因素是什么? 哪些因素能影响免疫细胞调控神经内分泌受体? 哪些药物可以干扰这些环节? 在各种疾病中激素-受体相互作用会有些什么变化? 这些都是值得深入研究的课题。

以上我们回顾了内分泌学的发展史, 懂得其发展过程, 对内分泌研究工作有重要意义。

## 二、内分泌学今后的发展

·20世纪末内分泌学的发展前景和目前世界上内分泌学的主要科研动向如何呢? 根据目前所得的资料还难以展望未来的情况, 仅能根据看到和听到的资料简介如下:

### (一) 对一些非内分泌器官的再认识

人类对内分泌学的认识是由浅入深的。过去认为是单纯消化器官的胃肠道已被发现有激素分泌。大脑也是具有内分泌功能的器官。近来还证明心脏也是内分泌器官, 心房肌细胞含有丰富的神经分泌颗粒, 心房提取物和分泌颗粒分离产物能产生强有力的利尿和排钠作用, 称心房肽或心钠素。研究证明心房肽有调节体内水盐平衡的作用, 在心、肾及内分泌疾病的发病学中有重要意义。研究证明心房肽有抑制醛固酮合成分泌的作用, 有可

能在原发醛固酮症中起辅助治疗作用。Cushing综合征患者血浆心房肽浓度升高。心钠素的作用机理和心钠素释放的调节是当前研究的课题。

代谢性骨病的研究也在快速进展。除了PTH、降钙素和 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 等钙磷代谢调节激素的深入研究外, 还陆续发现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(BCF)、骨形态发生蛋白(Bonemorphogenetic protein)等, 这些因子和各种激素的相互作用与骨基质的形成、骨矿化和骨重建的关系已成为代谢性骨病研究的趋向。

一些非内分泌器官粘膜上皮间可检测出多种内分泌细胞, 这是免疫组织化学在内分泌学应用的结果。例如子宫内膜、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吸引着研究者的注意。

### (二) 已知激素的未知生理和药理作用的研究

对若干激素的某些作用我们还不够了解, 有待于进一步研究。对天然激素, 我们可有意识地改变其结构, 取其利, 去其弊, 作用会有很大变化。人工合成的强地松、地塞米松就是很好的例证。又如PTH有活性的部位是1-34, 而发生激素生物效应的关键部位是1和2。为此, 有人合成了PTH3-34的同系物, 成为PTH发挥生物效应的强有力的拮抗剂, 因而可用于治疗钙磷代谢疾病。

### (三) 内分泌疾病和遗传学

由于在遗传学中应用新技术, 医学遗传学得到很快地发展, 应用DNA探针选择基因, 许多激素和其受体在染色体上的定位, 以及基因库的建立和基因表达的深入研究, 使我们对激素合成各阶段的细节有更进一步了解, 阐明控制激素受体生物合成的基因位点使我们对激素的生理功能和其变异的了解更

清楚了。也有助于对无症状的遗传病和胎儿的某些遗传性内分泌疾病作出早期、准确的诊断。合成某一激素所需的酶基因编码的异常或脱失可致酶缺乏,例如21-羟化酶的缺乏可引起一些肾上腺皮质类固醇合成障碍。很多内分泌疾病的发病与遗传有关,多发内分泌肿瘤病、甲状腺机能亢进和一些自身免疫性内分泌腺功能低下的发病都有家族倾向,与遗传有关。这些都要求我们在遗传学方面做更多的工作。

#### (四) 重新研究各传统内分泌腺的神经支配

多年来人们一直认为内分泌腺独立于神经系统之外,这些腺体分泌一种或多种类型的化学物质通过血运对远距离靶腺或组织起作用,这叫做内分泌腺。但谁能保证甲状腺不受神经支配呢?甲亢可以由精神创伤引起,说明甲状腺与神经系统有一定联系。过去认为甲状腺和肾上腺有神经纤维分布,那么这些神经纤维只限于舒缩血管吗?肾上腺素、去甲肾上腺素对甲状腺素的合成与分泌是否有作用?甲状腺组织中发现了雄激素和雌激素受体,说明甲状腺也受性激素的影响。过去一些实验曾证实,内分泌腺离开神经系统,照样进行内分泌活动。将兔脑垂体移植到眼前房,把垂体和下丘脑的神经切断,但垂体还能分泌垂体激素。这只能在短期内证实兔眼前房里有TSH和ACTH激素,但没有长久地证实这一点。由此,每个内分泌腺与神经有多少联系要重新研究。

#### (五) 从种属进化研究内分泌腺

内分泌学是一个复杂的科学,不能只着眼于临床,还要从个体发生学和进化论两方面进行研究,要懂得一点比较内分泌学。

海水中含钙量很高,海洋鱼类却要在这样的高钙环境中生存。它们没有甲状旁腺,只有终鳃体。为了维持正常的血钙水平,降钙素起着抑制鱼鳃吸收过多钙的重要作用。到

了人类,血液中还有降钙素,甚至还会发生分泌降钙素的肿瘤(甲状腺髓样癌),血液中降钙素水平可以很高,但人没有什么感觉,血钙也没有什么变化。究竟降钙素对人类有什么生理作用呢?现在看来,降钙素对中枢神经系统有十分重要的作用。如前所述,降钙素参与镇痛作用,将降钙素注射到哺乳动物脑室内会产生许多行为动作。Koida证实大鼠前下丘脑核有降钙素受体,这可能与抑制摄食动作有关。Rosenfeld (1984)还证实降钙素基因表达过程中RNA的形成会产生神经肽,这些都表明降钙素与中枢神经系统有重要关系。长期以来,很多人认为松果体是一个残余器官,到成人就钙化了。其实不然,这是一个很活跃的器官。它分泌的褪黑激素(Melatonin)是由N-乙酰5-羟色胺转化而来的,后者通过限速步骤(rate limiting step)调节褪黑激素的生成。而转化这一过程的酶对光产生反应,也调节褪黑激素的生成。此外,神经垂体的加压素和催产素在鱼类、鸟类、两栖类和爬行纲是一种称为Vasotocin的激素。它既有利尿作用,又有催产作用。现在发现含有这两种激素的腺垂体外纤维也存在于大脑的其它部位,如边缘系统,脑干和脊髓。催产素纤维几乎只产生于下丘脑的室旁核。而含有加压素的纤维则产生于下丘脑外的含有加压素的细胞体内(VP-containing cell bodies)。含有这两种激素的颗粒也存在于腺垂体外通路的突触前结构中;它们的分泌依赖于钙离子,这与一些神经递质的分泌方式相似;它们与海马突触溶酶体膜也有特殊的亲合力。所有这些都支持这两种激素不仅有其外周作用,还可能对记忆、行为,体温调节或植物神经有重要调节作用的神经递质。

#### (六) 内分泌腺的移植和人工内分泌腺装置

目前,部分内分泌腺的移植已获得初步



成果,例如甲状旁腺移植和胰岛细胞移植,但疗效维持时间不长。国内很多地区用流产胎儿胰岛细胞经过培养移植到糖尿病人体内已获得初步疗效,有些病人减少了胰岛素用量,有些病人仅用口服药维持,有的病人可以较长期地不用胰岛素替代疗法,这对I型糖尿病来说的确是件了不起的事情。其他内分泌腺的移植也正在研究,如垂体移植等。一些研究者认为胎儿胰岛细胞(或其他内分泌腺细胞)抗原性较弱,再经过培养更可减轻排斥反应。但实践证明克服对异体组织的排斥反应,是一件复杂而困难的事情,需要进一步深入研究。当前,胰岛细胞微囊包被及其他内分泌腺组织的包被技术正在试图解决阻断移植大分子抗原释放、防止排斥反应的问题。国外应用胰岛素泵的人工装置,可人为地控制高血糖。但是,人工胰岛素泵毕竟不如天然胰岛组织。前者可根据血糖的变化释放适量的胰岛素;而后者不仅能分泌胰岛素,还能分泌高血糖素和生长抑素。所以,在设计时还要考虑多方面的变化。

### (七) 内分泌与肿瘤

肿瘤的发生是多因素的,一方面有些激素,特别是固醇类激素已被证明是致癌因素;另一方面,有些肿瘤可以合成、分泌各种激素,引起内分泌紊乱。而一些来源于非内分泌组织的肿瘤(主要是恶性肿瘤)也能分泌激素,甚至引起内分泌紊乱的临床症状。这些都是当前引人注意的研究课题。

流行病学的研究表明雌激素与乳腺癌和子宫内膜癌的发生有密切关系。早期切除卵巢可以减少发病率,而超重和长期服用雌激素可增加发病的危险性。实验证明雌激素有刺激DNA合成、促进癌细胞增殖的作用,可以增加合成DNA的酶活性。雌激素对癌细胞的作用是通过癌细胞的雌激素受体而实现的。对乳腺癌的研究表明雌激素受体丰富的癌,对切除卵巢和抗雌激素治疗反应良

好。子宫内膜癌如何?其他肿瘤有无激素受体?都是进一步研究的课题。

又如前列腺癌的治疗也有很大的进展。过去有人用手术阉割和雌激素治疗,60%的病人有效。但是阉割会给病人带来精神上的压力,雌激素又会造成心血管系统的合并症。因此,人们又寻找新的方法。LHRH增强剂Buserelin是一种新药,长期服用可以达到用内科方法阉割的作用。这是因为该药是垂体促性腺激素的阻断剂,可选择性地造成医源性垂体促性腺激素缺乏,但有时会产生一过性血浆雄激素水平升高,有使前列腺癌恶化的危险。用Buserelin和抗雄激素药Flutamide(或称Anadron)合用可取得好的效果。此外,还有一些新的激素阻断剂用以治疗激素依赖性肿瘤。用溴隐亭治疗垂体泌乳素瘤也收到很好的效果,不仅可使瘤体缩小,还可使小的肿瘤在X线片上消失。

最近还陆续发现新的神经内分泌肿瘤,还有一些内分泌腺肿瘤(如垂体腺瘤),单个瘤细胞可合成、分泌一种以上的激素,单个肿瘤可合成一种以上的激素。还有一些非内分泌组织来源的肿瘤中检测出能够合成各种神经肽类激素的瘤细胞,这些发现对肿瘤的激素治疗、诊断以及肿瘤组织发生的研究都有重要意义。

### (八) 激素及受体的研究继续深入发展

现在的科学研究不仅是寻求疾病的临床表现与一些内分泌腺的关系,而是要寻求激素在分子水平上如何发挥作用。要寻求更精细、更敏感、更特异的作用。例如寻找胰岛细胞中更特异的蛋白成分,应用分子克隆扩增技术制造特异性更高的抗原。应用免疫学方法对不同类型的糖尿病进行更精确的诊断。对一些肿瘤的形态发生,包括肿瘤组织中神经内分泌细胞的分化,正在从基因表达异常进行研究。还有,同一激素在不同微环境中具有的不同生理效应,例如降钙素基因可