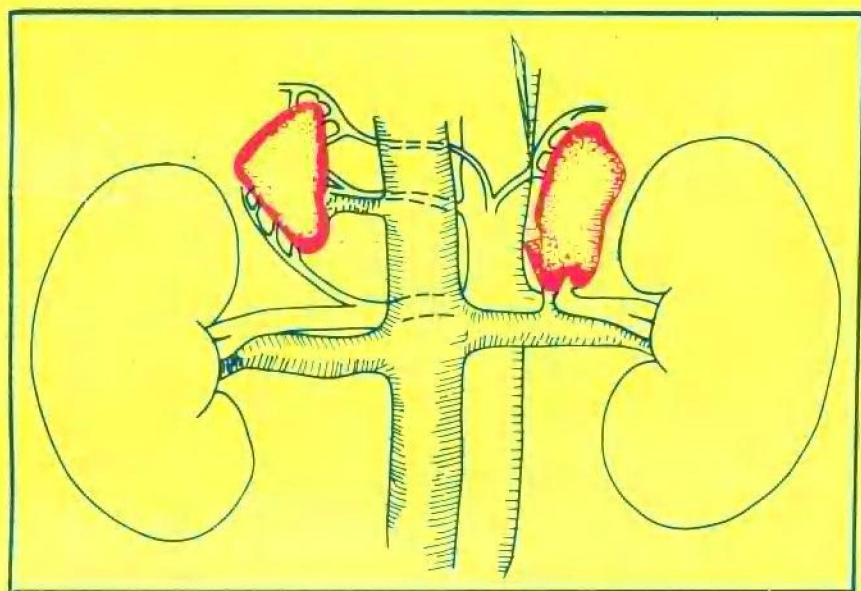


肾上腺外科学

主编 张卫星 杨锦建 白悦心



河南医科大学出版社

R697.3

SWX

肾上腺外科学

2001/02

主 编 张卫星 杨锦建 白悦心
副主编 宋东奎 王 瑞
编 委 王 瑞 白悦心 王建平 宋 良
李天晓 宋东奎 杨合英 马 超
张卫星 杨锦建 许敬亭 郭 华
郭君武 苗延宗
绘 图 郭凯民



河南医科大学出版社



A0285378

肾上腺外科学

主 编 张卫星 杨锦建

白悦心

责任编辑 李喜峰

责任监制 何 勤

河南医科大学出版社出版发行

(郑州市大学路40号 邮编450052 电话(0371)6988300)

河南东方制图印刷广告有限公司印刷

开本:787×1092 1/16 印张12.25 291千字

1997年3月第1版 1997年3月第1次印刷

印数:1—35 00

ISBN 7-81048-119-3/R·117

定价:19.80元

编者的话

近年来随着科学技术的普遍发展,肾上腺外科的诊断技术也有了长足的进步。一些过去诊断不清或未被认识的疾病借助于先进的仪器、设备(如影像学检查,包括 MRI,CT,ECT,肾上腺髓质扫描等)得到了诊断和认识(如肾上腺髓质增生症的确立等)。一些疾病的治疗方法也取得了可喜的成就(如肾上腺自体移植术、带蒂肾上腺背部皮下移位术治疗 Cushing 病,胎儿肾上腺移植治疗 Addison 病等)。另外还有一些其他新的术式的创立与应用(如腹腔镜切除肾上腺等)都给肾上腺外科疾病的诊断和治疗开拓了新的途径。所有这些成就都需要加以系统的总结,使这一学科更加完善。为此我们感到有必要将近年来泌尿外科和其他相关学科的部分专家在肾上腺外科领域取得的成就及心得体会汇编成册,集编成这本“肾上腺外科学”。

正确、及时、有效的治疗基于正确、及时的诊断,也是广大医务工作者的神圣职责。我们真心地希望本书能够对从事这一学科的同道有所帮助。

限于编著者水平有限和时间仓促,我们仅能将部分材料整理汇编,书中肯定会有不少缺陷与错误,肯请广大读者批评指正。

编 者

1996 年 5 月

内容提要

这是一本关于肾上腺外科的专著。全书共 14 章。前 3 章着重介绍了肾上腺的胚胎、解剖、组织学及生理、生化基础。第四章至第十三章详细介绍了肾上腺外科疾病的病因、病理、临床表现、诊断、鉴别诊断、影像学检查及治疗等。第十四章则重点介绍了肾上腺手术的要点及手术前后的处理等。尤其是肾上腺移植及带蒂肾上腺背部皮下移位术总结了我们近几年的研究成果及临床应用的经验,是本书的特点。

本书适合于从事泌尿外科、内分泌科的临床医师及麻醉科医师使用,并可作为进修医师、研究生及临床实习医师的参考读物。

目 录

第一章 肾上腺胚胎、解剖、组织学.....	(1)
第一节 肾上腺胚胎学.....	(1)
第二节 肾上腺解剖学.....	(1)
第三节 肾上腺组织学.....	(2)
第二章 肾上腺皮质生化与生理概述.....	(4)
第一节 肾上腺皮质激素的化学结构.....	(4)
第二节 肾上腺皮质激素生化合成.....	(5)
第三节 肾上腺皮质激素分解代谢及排泄.....	(7)
第四节 肾上腺皮质激素的分泌调节.....	(8)
第五节 肾上腺皮质激素生理药理作用	(11)
第六节 肾上腺皮质激素拮抗物及阻滞物	(18)
第三章 儿茶酚胺的生化、生理、药理	(20)
第一节 肾上腺髓质内儿茶酚胺的合成、释放及降解代谢.....	(20)
第二节 神经系统内儿茶酚胺的合成、释放.....	(22)
第三节 儿茶酚胺的生理、药理作用.....	(22)
第四节 多巴胺的生理、药理作用.....	(25)
第四章 肾上腺的影像学	(26)
第一节 检查方法	(26)
第二节 解剖、生理和正常 X 线表现	(27)
第三节 肾上腺皮质功能亢进	(28)
第四节 嗜铬细胞瘤	(29)
第五节 神经母细胞瘤	(31)
第六节 骨髓脂肪瘤	(32)
第七节 无功能肾上腺瘤及癌	(32)
第八节 肾上腺转移瘤	(32)
第九节 肾上腺囊肿	(33)
第十节 肾上腺疾病 CT 检查小结	(34)
第十一节 肾上腺疾病核医学检查	(35)
第五章 皮质醇症	(37)
第一节 病因分类和发病机理	(37)
第二节 病理	(41)
第三节 病理生理和临床表现	(43)
第四节 实验室检查	(47)

第五节 影像学检查	(50)
第六节 诊断、鉴别诊断	(50)
第七节 诊断检查中可能遇到的问题	(54)
第八节 特殊类型皮质醇症	(55)
第九节 治 疗	(57)
第十节 预 后	(63)
第六章 肾上腺皮质功能减退症	(64)
第一节 急性肾上腺皮质功能减退症	(64)
第二节 慢性肾上腺皮质功能减退症	(67)
第七章 原发性醛固酮增多症	(78)
第一节 病因、病理	(78)
第二节 病理生理	(81)
第三节 临床表现	(82)
第四节 原发性醛固酮增多症的几种特殊临床类型	(84)
第五节 诊 断	(85)
第六节 鉴别诊断	(89)
第七节 治疗及预后	(91)
第八章 继发性醛固酮增多症	(94)
第一节 继发性醛固酮增多症的病因分类	(94)
第二节 继发性醛固酮增多症的临床表现	(95)
第三节 继发性醛固酮增多症的治疗	(95)
第九章 原发性醛固酮缺乏症	(96)
第一节 临床表现和实验室检查	(96)
第二节 病因、发病原理及治疗	(96)
第三节 鉴别诊断	(97)
第十章 肾上腺性征异常症	(100)
第十一章 儿茶酚胺症	(118)
第一节 嗜铬细胞瘤	(118)
第二节 肾上腺髓质增生	(127)
第十二章 肾上腺非功能性腺瘤	(132)
第一节 非功能性皮质腺瘤与腺癌	(132)
第二节 神经母细胞瘤	(132)
第三节 节细胞神经瘤	(133)
第十三章 肾上腺移植	(134)
第一节 肾上腺移植应用解剖生理	(134)
第二节 肾上腺移植病理	(136)
第三节 肾上腺移植分类	(138)
第四节 自体肾上腺移植	(138)

第五节	同种异体肾上腺移植.....	(141)
第六节	肾上腺皮质细胞移植.....	(144)
第七节	肾上腺髓质移植.....	(144)
第十四章	手术学.....	(147)
附:	带蒂肾上腺背部皮下移位术	(182)

第一章 肾上腺的胚胎、解剖、组织学

第一节 肾上腺胚胎学

肾上腺左右各一,位于肾脏之上,每一肾上腺由皮质和髓质组成,二者的起源不同,皮质起源于中胚层,髓质起源于外胚层。较低级动物(如鱼)的肾上腺皮质和髓质是分开的,于较高级动物,两者逐渐接近,至哺乳类,二者合为一个,皮质在外,髓质在内。

一、肾上腺皮质

在胚胎发育的第5~6周,靠近中肾头端的位于肠系膜根部的生发上皮细胞开始增生,增生速度很快,并移行至后腹膜内外。这部分细胞发育成原始皮质,即胎儿皮质。不久,原始皮质的外层细胞变得更为密集,遂发育成永久性皮质,到胚胎第8周,发育中的肾上腺皮质和后腹膜分离,其周围形成包膜。此时的肾上腺已移行到肾脏上方,但肾上腺的体积明显大于肾脏。到出生时,两者的体积差不多。此时肾上腺皮质的80%为原始皮质。出生后,原始皮质很快萎缩,到生后2周,原始皮质已缩小1/3。到1岁左右,原始皮质完全退化。出生时永久皮质很薄,直至3岁末,永久性皮质才完全发育到成人肾上腺的三层结构,即球状带、束状带和网状带。原始皮质结构单一,主要合成和分泌肾上腺雄性激素和少许雌激素。

二、肾上腺髓质

起源于神经嵴的外胚层细胞,向两侧移动,分化成交感神经细胞,其中一部分分化成嗜铬细胞。许多嗜铬细胞移行至发育中的肾上腺皮质附近,与皮质相接,继而由皮质的内侧进入其内,形成肾上腺髓质。在胚胎期,嗜铬细胞分布在多处,到成年期,还保留下来的一般只有肾上腺髓质的嗜铬细胞。

三、迷走肾上腺

在胚胎发育期,有少数肾上腺皮质和(或)髓质细胞可以移行至异常位置并发育成迷走肾上腺。可能的位置:腹膜后主动脉旁、脾附近、盆腔,也可在睾丸或卵巢内。迷走的皮质多于迷走的髓质。有迷走肾上腺者一般正常肾上腺仍然存在,偶有一侧缺如。

第二节 肾上腺解剖学

肾上腺左右各一,位于腹膜后,双侧肾脏的内上方,第一腰椎体的两侧,相当于第十一肋水平。右侧肾上腺比左侧略高,上方是膈脚,前上方是肝脏,内侧为下腔静脉。左侧肾上腺较靠近中线,其后方为膈脚和内脏神经丛,内侧为腹主动脉,前方为胰体和脾血管。

肾上腺右侧呈三角形,左侧呈半月形,表面呈金黄色。手术切除的正常肾上腺重约4~5g。尸检发现的约6g,这是因终末期的应激使垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌增加,使肾上腺皮质体积重量增加。双侧肾上腺的体积大致相等,其长、宽、厚分别为40~

60mm、20~30mm 和 3~6mm。肾上腺有完整的包膜,其周围为脂肪囊。脂肪囊对肾上腺有固定作用。肾上腺不随呼吸而上下移动,也不会因下方的肾脏切除而下降。

一、肾上腺的血液供应

肾上腺的血液供应甚为丰富,上方有膈下动脉的终末分支,内面有上、中、下肾上腺动脉的分支,肾上腺上动脉起源于膈下动脉,中肾上腺动脉直接起源于腹主动脉,肾上腺下动脉起源于肾动脉。这些分支共有数十根,在肾上腺周围形成一动脉环。进入肾上腺内的小动脉可分为三型:短型,供应肾上腺包膜;中型,供应肾上腺皮质;长型,穿过肾上腺皮质,直达髓质。在皮质内循环过的含有高浓度皮质激素的血液再进入髓质。形成一类似门脉系统。因此,肾上腺髓质既接受少数穿过皮质直接到达髓质的动脉血液,又接受来自皮质的静脉血液,此种特殊的血流供应情况与嗜铬细胞的功能有关。在儿茶酚胺的合成过程中,促进去甲肾上腺素转变为肾上腺素的苯乙醇胺甲基转移酶(PNMT)的合成,需要高浓度的氢皮质激素。

二、肾上腺的神经支配

肾上腺髓质主要受交感神经支配。来自 $T_{10}\sim L_1$ 脊神经元的交感神经节前纤维,通过腹腔神经丛,随肾上腺小动脉进入肾上腺髓质,以突触的形式终止于嗜铬细胞的周围。少许副交感神经通过相同的途径进入肾上腺髓质。肾上腺皮质细胞并无直接的神经支配,仅少量交感神经末梢可终止于供应皮质的小血管壁,可以影响肾上腺皮质的血液供应。有人认为,肾上腺可通过传入神经通路将信息传到下丘脑,以参与肾上腺皮质对下丘脑-垂体-肾上腺轴的负反馈调节。

第三节 肾上腺组织学

成人肾上腺皮质占 90%,髓质占 10%。肾上腺皮质按其上皮样细胞排列的形态,由外至内可分为三带:球状带、束状带、网状带。球状带较薄占皮质 15%,细胞排列成球状或团状。束状带最厚,占皮质的 75%,细胞排列成条索状,胞浆内富含脂质、苏木紫、伊红染色很浅或呈空泡样,故称为亮细胞。网状带占皮质的 10%,网状带细胞胞浆内脂质较少,染色较深,故称致密细胞。

在电子显微镜下,肾上腺皮质细胞的内质网非常发达,尤其是束状带细胞。三带细胞的线粒体有区别,球状带细胞的线粒体呈椭圆形,线粒体脊呈典型小板状,与长轴相垂直;束状带及网状带细胞的线粒体呈短棒状或球状,线粒体脊呈管状。内网器甚为发达,在内网器区域,可见到有膜包围的致密小体为溶酶体。

组织化学及组织酶学研究,显示肾上腺皮质细胞内含有多种与类固醇激素合成有关的酶系。

球状带主要受肾素-血管紧张素系统的调节。在饮食忌盐条件下,此系统活动增强,球状带较正常对照厚 2~3 倍,滑面内质网增多。束状带和网状带主要受垂体分泌的促肾上腺皮质激素(ACTH)的调节。在严重刺激下,或在注射 ACTH 后,束状带细胞的明亮度减弱,变为致密细胞。与正常的网状带的致密细胞没有区别。这里由于在 ACTH 的作用下,细胞内的类脂质(胆固醇)被利用所致。这种变化由束状带与网状带交接处开始,向外发

展,如兴奋时间久,明亮细胞区可完全被致密细胞区所取代。在刺激过去后,或停用ACTH后,逐渐恢复原状。由此可见,从功能上说,束状带和网状带是一个整体,致密细胞可看作是担负日常分泌功能的细胞,明亮细胞可看作是储备细胞,在严重刺激时,ACTH的兴奋作用,使明亮细胞的分泌功能增强。

球状带产生潴钠激素即醛固酮,束状带及网状带产生糖皮质激素,还可产生雄激素及雌激素。

肾上腺髓质由大多角形细胞组成,这些细胞称为嗜铬细胞,因为它们可与铬酸盐起反应,被染成棕色。

嗜铬细胞之间有间隙,约 $50\sim 200\text{\AA}$,细胞间隙有时形成小管状,内有神经纤维,在嗜铬细胞和结缔组织、微血管之间,隔有一层基底膜。

嗜铬细胞的胞浆内有许多颗粒,这些颗粒是儿茶酚胺的储藏处,细胞内儿茶酚胺的80%在颗粒内。在电子显微镜下,颗粒表现为明显的囊泡,大小不一,有一包膜,其内容物的致密度不等。胞浆内含有常见的细胞器如内质网、内网器、溶酶体、线粒体等。细胞核的位置居中。

嗜铬细胞可分为产生肾上腺素的和去甲肾上腺素的两种。产生去甲肾上腺素细胞的分泌颗粒较小,直径平均为 $135\text{\AA}$,在电镜下,颗粒甚为致密、均匀。产生肾上腺素的颗粒较大,也不均匀,其内呈细粒状。产生肾上腺素细胞的胞浆内颗粒均匀分散,而产生去甲肾上腺素的细胞、颗粒都在胞浆周边部分。中心部分无颗粒。两类细胞在组织化学特征上也有些区别。

(白悦心)

第二章 肾上腺皮质生化与生理概述

肾上腺皮质激素有三类:糖皮质激素,在人类和大多数哺乳动物,以皮质醇为代表;盐皮质激素以醛固酮为代表;性激素,以具有弱雄激素作用的脱氢表雄酮和雄烯二酮为代表。肾上腺皮质还可以生成很多中间产物,或作用较弱的皮质激素,及少量睾酮和雌激素,这些都可以数量不等地分泌入血液循环。

第一节 肾上腺皮质激素的化学结构

肾上腺皮质激素都属于甾族化合物,称为甾体激素,或类固醇。它们的基本结构是环戊烷多氢菲,由三个六碳环(A,B,C)和一个五碳环(D)组成,其碳原子的排列顺序如图 2-1。按化学结构,甾体激素可分为 18 碳(C18)、19 碳(C19)和 21 碳(C21)三类,其母体分别为雌烷、雄烷和孕烷。糖皮质激素和盐皮质激素均为 21 碳化合物,雄激素和雌激素分别为 19 碳和 18 碳化合物。

截止目前已从皮质提液及正常人肾上腺静脉血液中分析出具有重要生理药理作用的激素 9 种,按其生理作用分下列三组:

一、糖类肾上腺皮质激素

以 11β , 17α , 21-三羟-4-孕烯-3, 20-二酮为代表,此激素简称为 17 羟肾上腺皮质酮,或皮质醇,商品名为氢化可的松。其次为 11β , 21-二羟-4-孕烯-3, 20-二酮,简称为肾上腺皮质酮,或皮质酮。主要作用于调节糖、蛋白质及脂肪代谢,从而影响全身,尤其是肝、肌肉、心、脑等重要脏器。

二、盐类(或矿物类)肾上腺皮质激素

以 11β , 21-二羟-3, 20-二酮-4 孕烯-18 醛即醛固酮为代表,其次为 21-羟-4-孕烯-3, 20-二酮,简称 11-去氧皮质酮。主要作用于钾、钠、氯及水代谢。

三、性激素

以 3β 羟-5 雄烯-17 酮即脱氢表雄酮为代表,主要作用于肌肉、毛发以及第二性征等,有蓄氮作用。(表 2-1)

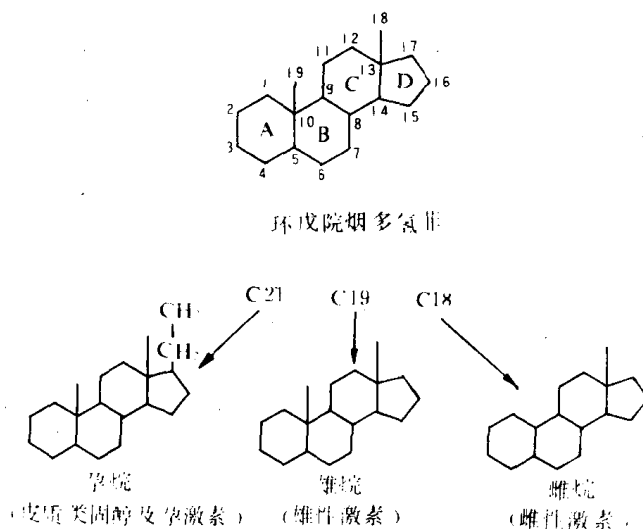


图 2-1 环戊烷多氢菲与三类甾体激素的结构

表 2-1 几种重要甾体激素的命名

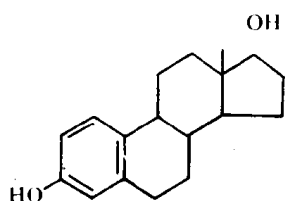
通 俗 名	简称	化 学 名
Aldosterone		4-Pregnen-11 β , 21-diol, -18-al, -3, 20-dione
醛固酮		
Androstenedione		4-Androsten-3, 17-dione
雄烯二酮		
Androsterone		5 α -Androstan-3 α -ol, -17-one
雄酮		
Corticosterone	B	4-pregnen-11 β , 21-diol, -3, 20-dione
皮质酮		
Cortisol (Hydrocortisone)	F	4-Pregnen-11 β , 17 α , 21-triol, -3, 20-dione
皮质醇(氢化考的松)		
Cortisone	E	4-Pregnen-17 α , 21-diol-3, 20-dione
皮质素		
Dehydroepiandrosterone	DHEA	5-Androsten-3 β -ol, -17-one
脱氢表雄酮		
11-Deoxycorticosterone	DOC	4-Pregnen-21-ol, 3, 20-dione
11-脱氧皮质酮		
11-Deoxycortisol	S	4-Pregnen-17 α , 21-diol, 3, 20-dione
11-脱氧皮质醇		
Estradiol	E ₂	1, 3, 5(10)-Estratriene-3, 17 β -diol
雌二醇		
Estrone	E ₁	1, 3, 5(10)-Estratriene-3-ol-17-one
雌酮		
Progesterone		4-Pregnen-3, 20-dione
孕酮		
Testosterone		4-Androsten-17 β -ol-3-one
睾酮		

不论男女都有小量孕酮及微量雌二醇,前者可能属皮质激素合成代谢中间产物。

第二节 肾上腺皮质激素生物合成

胆固醇为合成肾上腺皮质激素的前体或原料,平时由皮质细胞从乙酰辅酶 A 合成或从血循环中摄取而以酯化物形式蕴藏于细胞浆中,当皮质细胞受体受 ACTH 刺激而激活

腺苷环化酶时,细胞内 ATP 转化为 CAMP 而激活一系列酶的活动,促进皮质激素合成。首先是胆固醇酯分解为游离胆固醇,再进入线粒体,但如何转运过程至今未明;从肾上腺细胞培养时秋水仙素能作用于微小管,促进激素合成而加以推测,可能与微小管有关。如被破坏后,则 ACTH 刺激将失效。胆固醇进入线粒体后于 C20,22 位上羟基化为 20 α ,22-二羟胆固醇,再经 20 α ,22-裂链酶复合体断去其侧链异己酸醛而成为 Δ^5 -孕烯醇酮。此系皮质激素的限速反应,一旦合成 Δ^5 -孕烯醇酮后,在正常人腺体中将迅速合成皮质激素。



1,3,5(10)雌二醇 3,17二醇(雌二醇)

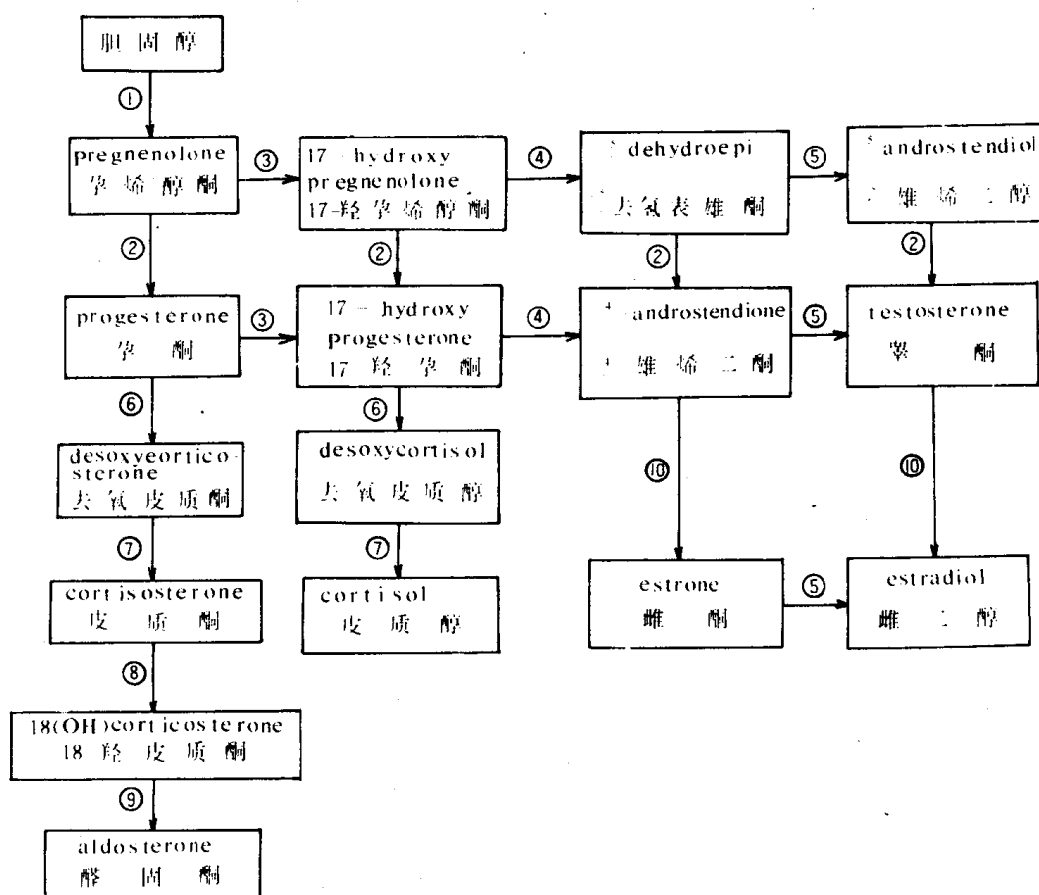


图 2-2 I 肾上腺皮质及性腺类固醇激素合成代谢图

①20,20 碳链酶 ②3 β -羟类固醇脱氢酶}同时累及睾酮及肾上腺皮质激素合成 ③17- α -羟化酶
④17,20 碳链酶 ⑤17 β -羟类固醇氢化酶}雄激素合成 ⑥21-羟化酶 ⑦11 β -羟化酶⑧18-羟化酶 ⑨
18-氧化酶 ⑩芳香化酶系统

由于球状层中无 17α -羟化酶, Δ^5 -孕烯醇酮经 3β -羟脱氢酶脱氢而形成孕酮, 再经 21 -羟化酶羟化而成 11 -去氧皮质酮, 又经 11β -羟化酶羟化为皮质酮, 18 -羟化酶羟化为 18 -羟皮质酮, 终于经过 18 -(羟)脱氢酶而成为醛固酮。

束状层中无 18 -羟化酶及 18 -羟脱氢酶, 故 Δ^5 -孕烯醇酮经 17α -羟化酶及 3β -羟脱氢酶后形成 17α -羟孕酮与孕酮, 再经 21 -羟化酶形成 11 -去氧皮质酮与 11 -去氧皮质醇, 此二者均有滞钠和水且使血管痉挛而发生高血压的作用, 见于缺乏 11β -羟化酶羟化后形成皮质醇及少量皮质酮。

在网状层中, 由于 17 -裂链酶作用使 17α -羟孕烯醇酮转化为脱氢表雄酮, 再经 3β -羟脱氢酶脱氢而为 Δ^4 -雄烯二酮, 最后于 C_{17} 位上酮基加氢还原为睾酮。但肾上腺皮质, 只有很微量 ($100\mu\text{g/d}$) 的睾酮和雌二醇生成, 而它们的中间产物脱氢表雄酮和雄烯二酮大量地分泌入血 (图 2-2)。

第三节 肾上腺皮质激素分解代谢及排泄

肾上腺皮质激素连同它们的中间产物都能直接分泌入血, 下表列出各种重要肾上腺皮质激素的产率和血浓度。表 2-2

表 2-2 九种重要肾上腺皮质激素的产率和血浓度

名 称	产 率 (mg/24h)		肾上腺来源 (%)		代谢清除率 (L/24h)		正常血浓度		单位
	男	女	男	女	男	女	男	女	
皮质醇	20	16	100	100	300	200	166~690	166~690	nmol/L
11-去氧皮质醇	0.4	0.4	100	100			0.7~8.7	0.7~8.7	nmol/L
醛固酮	0.1	0.1	100	100		1500	83~333* 83~776**	83~333* 83~776**	pmol/L
皮质酮	4	4	100	100	1100		4.3~4.3	4.3~4.3	nmol/L
11-去氧皮质酮	0.1	0.1	100	100	1100		<0.3	<0.3	nmol/L
孕酮	0.3	0.5 Δ		60 Δ	2100	2475	0.3~1.3	0.3~2.6 Δ	nmol/L
17 α -羟孕酮	1.6	1.0 Δ	10	10	2000		<6.0	<6.0	nmol/L
脱氢表雄酮	16	16	>90	>90	1900	1900	6.9~34.5	6.9~34.5	nmol/L
脱氢表雄酮									
硫酸酯	10	8	>90	>90	7	7	2.4~10.5	2.1~9.4	pmol/L
Δ^4 -雄烯二酮	2	3.4	70	50	2400	2200	2.8~7.0	2.8~12.2	nmol/L
睾酮	7	0.2	1.5	50	1200	600	8.7~42	0.7~2.1	nmol/L
雌酮	0.1	0.1	40	40 Δ	2500	2200	<37~259	111~407 Δ	pmol/L
雌二醇	0.03	0.1	10	4 Δ	1900	1350	<37~215	37~370 Δ	pmol/L

* 卧位 ** 立位 Δ 卵泡期

肾上腺皮质激素分泌入血后, 在外周血中大部分是以和血浆蛋白结合的形式存在的。

结合型的皮质激素无生物活性,但结合型可以转化为游离型,游离型有生物活性,所以结合型实际上是一种贮存形式。皮质醇在外周血中 90% 以上是结合型,80%和皮质类固醇结合球蛋白(CBG)结合,10%和血浆白蛋白结合。CBG 是一种由肝脏生成的 α -球蛋白,分子量 52 000。正常人 CBG 的血浓度为 $0.71\mu\text{mol/L}$ (3.7mg/dl)。CBG 对皮质醇具有很高的亲和力。在生理条件下,CBG 对皮质醇的最大结合浓度为 $25\mu\text{g/dl}$ 。当血浆皮质醇超过此浓度,游离皮质醇的上升速度加快(表 2-3),妊娠、服用含雌激素的药物(如避孕药)时,肝脏生成 CBG 增多,血中结合型皮质醇随着 CBG 的浓度上升而增加,其结果是血浆皮质醇总量增加而游离型并不增,临床上并无高皮质醇血症出现。分娩或停用含雌激素类药物 2 周后 CBG 浓度可恢复正常。

表 2-3 CBG 和各种皮质激素的相对亲和力

皮质醇	100%
皮质酮	100%
11-脱氧皮质酮	100%
11-脱氧皮质醇	100%
17 α -羟孕酮	100%
强的松龙	100%
皮质素(可的松)	80%
强的松	70%
醛固酮	35%
雌二醇	0%
地塞米松	0%

(Kohler PO, Clinical Endocrinology. 1986)

肝脏是甾体激素降解代谢的主要场所。多数甾体激素的代谢清除率为 2000L/d ,其血浆半寿期在 20min 以内。这意味着,这些激素只要经过肝脏一次,就几乎完全被灭活。皮质醇和 CBG 的结合比较牢固,因而其清除速率较慢,血浆半寿期可长达 60min。醛固酮的血浆半寿期只有 15min,因为它结合型的仅占 55%,而且大部分是和血浆白蛋白形成松散的结合。脱氢表雄酮大部分是以和硫酸根结合的形式存在于外周血中。这种硫酸酯和血浆白蛋白结合很牢固,因而它的清除率很低,外周血浓度很高,且很少波动。

第四节 肾上腺皮质激素的分泌调节

一、糖皮质激素的分泌调节

皮质醇的分泌受下丘脑-垂体-肾上腺轴的调控,是一种多回路的自动控制系统。下丘脑又受大脑皮层及多个皮层下中枢的介导,使神经系统和内分泌系统有机地结合起来。

(一)促肾上腺皮质激素(ACTH) 这是一种垂体前叶激素,由垂体前叶中 ACTH 细胞合成和分泌。ACTH 分泌细胞在常规染色时是一种嗜碱细胞。它所分泌的 ACTH 是一种直链多肽,含 39 个氨基酸。其氨基端 1~24 肽具有完整的生物活性,无种族差异。其羧基端 25~39 肽无生物活性,种族间差异很大。ACTH 在细胞内生成时先在粗面内质网上合成一个前激素原,合成后位于最氨基端的信号肽很快断去,成为 ACTH 原。ACTH 原是个含 240 个氨基酸的大分子(约 31,000)糖蛋白,是多种激素的共同前身物,其正式名称是阿黑促皮素原,简称 POMC。阿代表内源性阿片肽 β 内啡肽,黑代表促黑素(MSH),促皮素就是 ACTH。其实 Pomc 中还包含了其它一些多肽,如 β -促脂素(β -LPH),在动物的垂体中叶,它主要起 β -内啡肽的前体分子的作用,而在垂体前叶,它主要是终末产物,只有很少一部分转变为 γ -促脂素和 β -内啡肽,还有 Pomc 的氨基端肽(N-Pomc),含 76 个氨基酸,其生物作用尚未完全阐明。有人认为有增加肾上腺的血流量和促进肾上腺增生的作用。

ACTH 是重要的促进皮质醇合成和分泌的直接调节激素。静脉注射外源性 ACTH,或通过某种刺激诱发内生 ACTH 的释放,都可使血浆皮质醇水平迅速上升。ACTH 对于体外培养的肾上腺皮质细胞也有明显作用,加入 ACTH 后,培养液中皮质醇浓度大幅度上升。

ACTH 的作用机制同其它蛋白质多肽激素。它可以和肾上腺皮质细胞膜上的特异受体结合,然后激活细胞膜上的腺苷环化酶,使三磷酸腺苷(ATP)转变为环磷酸腺苷(cAMP)。cAMP 作为第二信使,在钙离子(Ca^{2+})存在的条件下,激活细胞内的磷酸化作用,并通过一系列反应促进某种特殊蛋白质的合成和酶的激活,加速皮质类固醇的合成。

(二)ACTH 释放激素(CRH) CRH 为下丘脑室旁核的小细胞神经元所合成,通过轴突输送到位于正中隆起的神经末梢中贮存,必要时释放出来,进入附近毛细血管中,这些毛细血管是下丘脑—垂体门静脉的初级毛细血管丛。CRH 通过门脉被转运到垂体前叶,和垂体 ACTH 细胞膜上的特异受体结合发挥作用,其作用同 ACTH。CRH 是脉冲式释放,使 ACTH 和皮质醇的分泌也呈脉冲式。

(三)中枢神经递质 CRH 的释放受多种神经递质的调控。实验证明,乙酰胆碱对大鼠下丘脑 CRH 的合成和释放有兴奋作用,5-羟色胺对 CRH 的合成和释放也有兴奋作用。有人报告,5-羟色胺的拮抗剂赛庚啶对 ACTH 有抑制作用,可用来治疗垂体依赖性皮质醇增多症。动物实验还证明,中枢的去甲肾上腺素对 CRH 释放有抑制作用,它对乙酰胆碱或 5-羟色胺引起的 CRH 释放也有抑制作用。在人类并未获得类似结果。多巴胺对 CRH 的作用不肯定。内源性阿片肽对 CRH 具有连续 24 小时都存在的张力性抑制作用。阿片肽的特异受体阻断剂纳络酮在静脉注射较大剂量时可使正常人血 ACTH 和皮质醇的水平显著升高。其它中枢神经递质如前列腺素、血管紧张素 II 及褪黑素等,都具有不同程度的 CRH 的调控作用。

这些神经递质来自何处,尚不完全明白。体外实验证明,来自视交叉上核、杏仁核和缝核的神经冲动有兴奋作用,但来自海马回和蓝斑的神经冲动有抑制作用(图 2-3)。

此外,皮质醇分泌的生理调节还有以下三个重要方面:

(一)昼夜节律 皮质醇的分泌具有明显的昼夜节律变化,峰值在早上 8~9 时,谷值