

 高级卫生专业技术资格考试指导用书

精装珍藏本

内 分 泌 学

高级教程

主 编 / 宁 光

高级卫生专业技术资格考试指导用书编辑委员会

中华医学会组织编著



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

高级卫生专业技术资格考试指导用书

内 分 泌 学 高 级 教 程

NEIFENMIXUE GAOJI JIAOCHENG

高级卫生专业技术资格考试指导用书编辑委员会

中华医学会 组织编著

主 编 宁 光

副主编 王卫庆 王佑民 母义明

赵家军 滕卫平



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

内分泌学高级教程/宁光主编. —北京:人民军医出版社,2013.9
ISBN 978-7-5091-6863-9

I. ①内… II. ①宁… III. ①内分泌学—教材 IV.
①R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 205897 号

策划编辑:徐卓立 姚磊 文字编辑:郁静 李香玉 责任审读:黄栩兵

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8743

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:北京京华虎彩印刷有限公司

开本:889mm×1194mm 1/16

印张:33.25 字数:957千字

版、印次:2013年9月第1版第1次印刷

印数:001—600

定价(含光盘):225.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书由卫生部人才交流中心《中国卫生人才》杂志社和中华医学会共同组织国内最具权威的专家编写,按照国家对高级卫生专业技术资格人员的要求,集中、准确地介绍了内分泌学科的基本理论和临床理论技术。全书共分 14 章,重点阐述常见内分泌疾病的防治新法、疑难病例分析、国内外发展现状和发展趋势等前沿信息。本书不仅是拟晋升高级职称的应试者考前复习的指导用书,还可以帮助主治医师及其他相关中级职称医务人员开展继续教育,提高临床会诊、病例综合分析和运用先进医疗技术的能力。本书具有权威性、实用性和先进性,是中、高年资医师必备案头书。

本书配有多媒体光盘,包含全部由知名专家亲自拟定的近 1 000 道试题,2 套综合性模拟试题。通过实战演练,可帮助考生掌握卫生专业在计算机上考试操作的知识 and 技巧。

序

《卫生部关于加强“十一五”期间卫生人才队伍建设的意见》提出,要加强高层次卫生人才队伍建设,进一步完善卫生人才评价体系,加快推进卫生人才工作体制机制创新,为卫生人才队伍发展提供良好的政策环境。中华医学会作为国内医学界有一定影响的学术团体,有责任也有义务为提高卫生技术人才队伍的整体素质,进一步完善高级卫生专业技术资格的评价手段,逐步推行考评结合的评价方法,做出应有的努力。

为推进科学、客观、公正的社会化卫生人才评价体系尽快实施,《中国卫生人才》杂志社、中华医学会共同组织,编辑、出版了这套《高级卫生专业技术资格考试指导用书》(以下简称《指导用书》)。

我国每年有 20 万以上需要晋升副高级和正高级职称的卫生专业人员,这些高级技术人员是我国医学发展的中坚力量,身肩承上启下的重任。考试政策的出台有助于促进不同地区同专业、同职称的医务人员职称与实践能力的均衡化。因此本套书的内容不仅包括高年资医务人员应该掌握的知识,更力求与时俱进,能反映目前本学科发展的国际规范指南和前沿动态,巩固和提高主治医师以上职称医务人员临床诊治、临床会诊、综合分析疑难病例以及开展医疗先进技术的能力,也将作为职称考试的参考依据之一。相信此书的出版不仅能帮助广大考生做好考前复习工作,还将凭借其不断更新的权威知识成为高年资医务人员的案头工具书。

本套《指导用书》所有参编人员均为国内各学科的学术带头人、知名专家。在编写过程中曾多次召开组稿会和定稿会,各位参编的专家、教授群策群力,在繁忙的临床和教学工作之余高效率、高质量地完成了本套书的编写工作。在此,我表示衷心的感谢和敬佩!



前 言

分子和细胞生物学技术的迅猛发展和广泛应用,使内分泌领域从广度到深度,全方位地获得了突飞猛进的开拓和深入,内分泌学的面貌已焕然一新,在许多原先认为不属内分泌的器官组织和细胞中发现了也具有分泌激素样物质的内分泌功能,这大大扩展了内分泌的研究领域。内分泌学在医学中的地位也从临床内科的一个分支而成为机体内外环境平衡的神经-内分泌-免疫三大调控系统之一,成为渗透医学各个领域的基础医学。目前,具有临床诊断、治疗和预防价值的激素都已通过基因工程的方法进行人工合成,基因转移、基因治疗也从实验阶段转入临床研究及应用阶段,为防治各种内分泌疾病开创了崭新的局面。随着内分泌学的发展变化及继续教育发展的需要,为进一步深化我国卫生专业职称评定的改革,完善卫生专业技术高级职称资格考试制度,卫生部人才交流中心和中华医学会共同组织编写了高级卫生专业技术资格考试指导用书《内分泌学高级教程》分册。

高级卫生专业技术资格考试指导用书《内分泌学高级教程》分册的编委阵容强大,资历层次较高,来自全国许多重点医学院校和知名医院从事内分泌学的专家和教授,写作角度独特,基本上涵盖了内分泌学的基本理论。

本书以内分泌疾病诊断、治疗为目标,力图对从事内分泌学医疗工作的人员在准备高级专业资格考试时都能有所帮助。本书每章均对相关疾病的诊断与治疗进行了详细的阐述,书后光盘配有模拟试题,包括单选题、多选题、共用题干单选题、案例分析题四种题型,这些试题也是各章节需重点掌握的内容。不同报考人员可选择相应部分进行复习。本书不仅是拟晋升高级职称的应试者考前复习指导用书,还能巩固和提高主治医师以上职称医务人员临床会诊、综合分析疑难病例以及开展医疗先进技术的能力,提高教学和科研水平。同时,其前沿的学科信息也必将受到所有临床医师的欢迎。

《内分泌学高级教程》的出版是所有参编人员共同努力的结果。由于编写内容较多,时间仓促,难免有不足之处,望各位读者不吝赐教,提出宝贵意见,以便再版时改进。

上海交通大学医学院附属瑞金医院

宁 光

2010年10月

高级卫生专业技术资格考试指导用书

《内分泌学高级教程》

编委会

- 主 编 宁 光
副 主 编 王卫庆 王佑民 母义明 赵家军 滕卫平
编 委 (以姓氏笔画为序)
- 王 曙 上海交通大学医学院附属瑞金医院
王卫庆 上海交通大学医学院附属瑞金医院
王长江 安徽医科大学第一附属医院
王佑民 安徽医科大学第一附属医院
方朝晖 安徽中医学院第一附属医院
邓华聪 重庆医科大学附属第一医院
叶山东 安徽省立医院
宁 光 上海交通大学医学院附属瑞金医院
母义明 中国人民解放军总医院
邢小平 中国医学科学院北京协和医院
刘 超 南京医科大学第一附属医院
刘礼斌 福建省内分泌研究所
刘志民 第二军医大学长征医院
刘建民 上海交通大学医学院附属瑞金医院
刘晓民 哈尔滨医科大学附属第一医院
严 励 中山大学附属第二医院
李 红 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
李 强 哈尔滨医科大学附属第二医院
李小英 上海市内分泌代谢病研究所
杨立勇 福建医科大学附属第一医院
连小兰 中国医学科学院北京协和医院
吴永贵 安徽医科大学第一附属医院
邱明才 天津医科大学总医院
谷 卫 浙江大学医学院附属第二医院
陆召麟 中国医学科学院北京协和医院
陈 丽 山东大学齐鲁医院
陈 兵 第三军医大学第一附属医院

陈明卫 安徽医科大学第一附属医院
陈璐璐 华中科技大学同济医学院附属协和医院
郑少雄 天津医科大学第二医院
单忠艳 中国医科大学附属第一医院
赵家军 山东省立医院
柳 洁 山西省人民医院
钟历勇 首都医科大学附属北京天坛医院
施秉银 西安交通大学医学院第一附属医院
洪天配 北京大学第三医院
秦贵军 郑州大学第一附属医院
高 鑫 复旦大学附属中山医院
高燕明 北京大学第一医院
郭晓蕙 北京大学第一医院
童南伟 四川大学华西医院
曾正陪 中国医学科学院北京协和医院
窦京涛 中国人民解放军总医院
廖二元 中南大学湘雅二医院
滕卫平 中国医科大学内分泌研究所
徐 焰 上海市内分泌代谢病研究所
贺 萍 上海市内分泌代谢病研究所
马兆毅 李春风 裴 燕 宋炳楠

学术秘书

组织策划

出版说明

为了进一步深化卫生专业职称改革,2000年人事部、卫生部下发了《关于加强卫生专业技术职务评聘工作的通知》(人发[2000]114号)。通知要求,卫生专业的副高级技术资格通过考试与评审相结合的方式获得;正高级技术资格通过答辩,由评审委员会评议,通过后即获得高级资格。根据通知精神和考试工作需要,副高级技术资格考试在全国各个省、自治区、直辖市职称改革领导小组的领导下设立了多个考区。目前,很多地区正高级技术资格的评审工作也逐渐采用考评结合的方法。通过考试取得的资格代表了相应级别技术职务要求的水平与能力,作为单位聘任相应技术职称的必要依据。

高级技术资格考试制度的逐渐完善,使其相配套的考前辅导及考试用书市场明显滞后的矛盾日渐突出。鉴于职称改革制度和考生的双重需求,《中国卫生人才》杂志社和中华医学会共同组织医学各学科权威专家,编辑、出版了《高级卫生专业技术资格考试指导用书》(以下简称《指导用书》)。《指导用书》在介绍基本理论知识和常用治疗方法的基础上更注重常见病防治新法、疑难病例分析、国内外发展现状和发展趋势等前沿信息的汇集,与国家对高级卫生专业技术资格人员的专业素质要求相一致。《指导用书》的编者主要由从事临床工作多年,在本学科领域内具有较高知名度的副主任医师职称以上的专家及教授担任,以确保其内容的权威性、实用性和先进性。本书以纸质载体配合CD-ROM光盘的形式出版,其中纸质载体以专业知识为主,多媒体光盘容纳练习题库、模拟试题等内容,实现人机互动的功能。本书根据高级卫生专业技术资格考试大纲对专业知识“了解”“熟悉”和“掌握”的不同层次要求安排简繁,重点突出,便于考生复习、记忆。

考试不是目的,而是为了加强临床医务人员对学科知识的系统了解和掌握,是提高医疗质量的一种手段。因此,本套出版物的受益者不仅仅是中、高级技术资格应考人员,其权威、专业、前沿的学科信息将会对我国医学科学的发展、医学科技人才的培养以及医疗卫生工作的进步起到推动和促进作用。

目 录

第 1 章 绪论	(1)
第 2 章 下丘脑与垂体	(6)
第一节 成人腺垂体功能减退症	(6)
第二节 生长激素缺乏性侏儒症	(13)
第三节 巨人症与肢端肥大症	(27)
第四节 泌乳素瘤	(32)
第五节 尿崩症	(49)
第六节 抗利尿激素分泌失调综合征	(53)
第七节 低促性腺激素型性腺功能减退症	(62)
第 3 章 甲状腺	(72)
第一节 甲状腺功能亢进症	(72)
第二节 甲状腺功能减退症	(81)
第三节 甲状腺相关眼病	(94)
第四节 甲状腺激素抵抗综合征	(108)
第五节 亚急性甲状腺炎	(117)
第六节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎	(122)
第七节 甲状腺肿	(129)
第八节 甲状腺结节和甲状腺肿瘤	(132)
第 4 章 甲状旁腺和钙磷代谢疾病	(145)
第一节 原发性甲状旁腺功能亢进症	(145)
第二节 甲状旁腺功能减退症	(151)
第三节 骨质疏松症	(153)
第 5 章 肾上腺	(164)
第一节 皮质醇增多症	(164)
第二节 肾上腺皮质功能减退症	(174)
第三节 原发性醛固酮增多症	(186)
第四节 先天性肾上腺皮质增生	(194)
第五节 21-羟化酶缺陷症	(201)
第六节 嗜铬细胞瘤	(207)
第七节 肾上腺激素的测定及功能检查	(219)
第 6 章 多发性内分泌腺瘤病	(239)
第 7 章 异位激素分泌综合征	(250)
第 8 章 性腺	(262)

第一节	多囊卵巢综合征	(262)
第二节	Klinefelter 综合征	(274)
第三节	Turner 综合征	(280)
第四节	男性乳房发育症	(286)
第五节	性早熟	(293)
第 9 章	代谢性疾病	(305)
第一节	糖尿病总论	(305)
第二节	1 型糖尿病	(309)
第三节	2 型糖尿病	(325)
第四节	糖尿病酮症酸中毒与高渗性高血糖状态	(340)
第五节	糖尿病肾病	(344)
第六节	糖尿病神经病变	(354)
第七节	糖尿病足病	(361)
第八节	糖尿病合并高血压	(369)
第九节	痛风	(377)
第十节	低血糖症与胰岛素瘤	(386)
第十一节	糖原贮积症	(394)
第十二节	肥胖症	(401)
第十三节	脂代谢异常	(415)
第 10 章	水、电解质代谢和酸碱平衡失常	(434)
第一节	总论	(434)
第二节	水钠代谢失常	(437)
第三节	钾代谢失常	(447)
第四节	镁代谢失常	(453)
第五节	钙磷代谢失常	(456)
第六节	酸碱平衡失常	(462)
第七节	水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断和防治注意事项	(469)
第 11 章	营养性疾病	(471)
第一节	营养性疾病概论	(471)
第二节	脂肪、蛋白质和糖与营养性疾病	(473)
第三节	矿物质和营养性疾病	(481)
第四节	几种常见的微量元素缺乏和过多	(483)
第五节	常见的维生素缺乏与营养性疾病	(488)
第六节	其他与营养有关的因素	(492)
第 12 章	胃泌素瘤	(494)
第 13 章	胰高血糖素瘤	(500)
第 14 章	受体的检测方法及其分子生物学技术的应用	(506)
附录 A	高级卫生专业技术资格考试大纲(内分泌专业——副高级)	(513)
附录 B	高级卫生专业技术资格考试大纲(内分泌专业——正高级)	(515)

第 1 章

绪 论

一、内分泌学发展简史

内分泌代谢病历史悠久,早在《黄帝内经》中就有关于阉人丧失第二性征的描述。《黄帝内经》中还有如下记载:“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”所谓“消渴”即现代的糖尿病。西方医学之父希波克拉底(Hippocrates)所提出的“体液(humours)学说”中最核心理念健康是因为体内各种物质的平衡——此已具内分泌学雏形。但现代内分泌代谢病的形成及逐渐作为一门独立的学科并取得令人瞩目的进展始于 19 世纪末 20 世纪初。美国名医 T. Addison 是第一个完整描述一种内分泌疾病并把此疾病归因于内分泌腺体的人。1855 年,他对一种病提出报告:“本人注意到本病的特征,是贫血、全身无力、虚弱、心动极微、胃肠障碍,以及与肾上腺病损相伴随的皮肤颜色的特殊变化。”这便是我们大家现已熟知的疾病:肾上腺皮质功能减退症,又称为 Addison 病。鉴于 T. Addison 的贡献,他常常被称为“内分泌之父”。

但直到 20 世纪初,激素概念的提出才成为现代内分泌代谢病学作为一个学科正式出现的标志。1901 年, Takamine 和 Aldrich 将从肾上腺提取的一种纯净结晶物注射于兔,极微量即可见显著升压的效果,故命名为肾上腺素。虽然以后证明此物质不是来源于肾上腺皮质而是髓质,但却是腺体分泌物提纯的开端。1902 年,英国生理学家 Bayliss 和 Starling 发现切断神经联系而仅保留血管的狗,其游离肠襻的黏膜在接触酸性食糜或酸性溶液时可以产生一种物质,经血液直接刺激胰腺分泌,故将其命名为“胰泌素”。此项研究的重要意义在于他们发现了一种被分泌的物质可以刺激另一腺体的分泌,也即机体内存在着的与神经调节相并存的

体液调节机制,此即内分泌系统。他们的另一重要贡献在于,他们还根据希腊文“hormoa”(激活)创造了“Hormone”(激素)这个名词,并将激素定义为“生产出来以血液作为中间物起到使人体各部协调的相互作用的物质”。其后经典内分泌学将激素定义为:由内分泌器官产生并释放入血液循环,转运到靶器官或组织发挥效应的微量化学物质。根据此激素概念构筑的经典内分泌系统,是以特异性的内分泌腺体为基础,并且固守经典的内分泌的方式。但目前激素的概念已得到进一步扩展:激素是体内广泛存在的细胞间通讯的化学信使,其功能为调节机体代谢,协调机体器官、系统活动并维持内环境稳定,参与细胞生长、分化、发育和调亡的调控。这种扩展的激素概念极大扩大了激素范畴,将所有细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽都归为激素。

更重要的是激素的分泌不再局限于经典的内分泌腺体,而是体内许多组织和器官皆具有内分泌功能。肾脏是第一个被发现具有内分泌功能的非内分泌器官,如肾素、促红细胞生成素、1-羟化酶和前列环素等皆由肾脏分泌,最近发现肾脏还分泌可调节心脏功能和血压的新型可溶性单胺氧化酶——renalase。长期以来,心脏被认为只是简单的“动力泵”,自 1984 年发现心脏分泌心钠素、1988 年发现血管内皮分泌内皮素后,人们认识到心脏、血管也有内分泌功能,同时也形成了一门新兴的交叉学科——心血管内分泌学,而且 R. Furchgott、L. Ignar 和 F. Marad 3 人因证实内皮细胞释放的最小气体分子一氧化氮(NO)也能发挥舒张血管的激素样作用,从而获得 1998 年诺贝尔奖。目前的研究证实:包括多肽、蛋白质、酶、生长因子、细胞因子、趋化因子、黏附分子、离子通道、信息传递分子和转录因子等在内的大量心血管生物活性物质是

维持人体生命活动最重要的物质基础,亦是目前生命科学研究中最活跃、发展最迅速的领域之一。长期以来,脂肪组织一直被认为是仅供能量贮备的终末分化器官。然而,自1994年瘦素(leptin)被发现后,掀起对脂肪细胞因子(adipokines)研究的热潮。随着众多脂肪细胞因子如脂肪源性TNF- α 、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、白介素6(IL-6)和内脏脂肪素(visfatin)等的发现,脂肪组织旺盛的内分泌功能亦逐渐为人们所认识,脂肪组织已成为体内最大的内分泌器官,分泌百余种生物活性物质,脂肪内分泌学已成为内分泌学的一个新的领域。

随着现代医学的发展,内分泌代谢病学进展迅速,在生物学和医学中的重要性日益显著,并与其他学科之间有广泛和密切的联系。目前内分泌代谢病学研究和涉及的范围已大大超出经典内分泌代谢病学原有范畴,并与其他生物医学学科相互渗透、融合,形成一系列内涵迅速扩增的新兴学科,如神经内分泌学、心血管内分泌学、消化道内分泌学、肾脏内分泌学、生殖内分泌学和脂肪内分泌学等。至今,现代内分泌代谢病学已成为一门集人类功能基因组学、分子细胞生物学、遗传流行病学和临床医学为一体的新兴学科。其特点是以系统生物医学为基点,以转换型医学为理念,运用高通量、高灵敏度的现代分析技术,借助基因组学、蛋白质组学与代谢组学等基础研究方法和分子影像学、遗传流行病学、临床检验学与循证医学等临床研究方法,从分子、细胞、动物、临床乃至群体多个层面进行研究,因而新的激素、新的概念、新的药物、新的技术不断涌现,不仅极大地促进了内分泌代谢病学的迅速发展,而且使内分泌代谢性疾病的诊断和治疗水平明显提高。

二、激素的分类及作用方式

(一)分类

目前激素有多种分类方法,一般按照化学本质,分为五大类。

1. 肽及蛋白质激素 多数下丘脑、垂体激素,甲状旁腺激素、胰岛分泌激素、消化道内分泌细胞分泌的激素均属于此类。

2. 类固醇激素 肾上腺皮质所分泌的皮质醇和醛固酮等所有皮质激素,以及睾丸、卵巢所分泌的雄激素、雌激素、孕激素等均属此类。

3. 胺类及氨基酸衍生物激素 这类激素包括肾上腺髓质激素与甲状腺激素。

4. 固醇类激素 这类激素都是维生素D₃的衍生物。

5. 脂肪酸衍生物 包括前列腺素,也称为类花生酸。

(二)作用方式

1. 内分泌(endocrine)或血分泌(hemocrine) 激素分泌后经血液运输至远距离的靶组织而发挥作用。

2. 旁分泌或邻分泌(paracrine) 激素分泌后并不经血液运输,仅经组织液扩散而作用于邻近细胞。

3. 自分泌(autocrine) 细胞所分泌的激素在局部扩散又返回作用于该分泌细胞而发挥反馈作用。

4. 腔分泌(solinocrine) 腔存在于胃肠道、支气管和泌尿生殖系等具有管道结构的器官,其分泌物可直接作用于管道内膜细胞等细胞并调节其功能。与外分泌所不同的是后者多为酶类。

5. 神经内分泌(neuroendocrine) 一些具有内分泌功能的神经细胞分泌神经激素,借轴浆流动运送至末梢释放,如下丘脑神经元分泌之神经激素经轴突输送到垂体后叶再分泌入血。

6. 神经分泌(neurocrine) 主要指突触式分泌,如神经递质由突触前膜分泌并作用于突触后膜。

激素的其他分泌方式还有如细胞浆内合成的激素不出细胞,直接运送至细胞核而影响靶基因表达的胞内分泌;激素分泌细胞膜间的隙间连接分泌,以及在病理状态下所出现的双重分泌。

三、激素的合成、释放与运输

激素的合成与释放方式有两种。一类激素储存于囊泡中,受到分泌信号的刺激后,囊泡与细胞膜融合,激素从内分泌细胞中释放出来。分泌信号与合成信号可以耦联或单独存在。这类激素经历了合成、储存、释放3个步骤。另一类激素合成后立即释放,不需囊泡与细胞膜融合,它们的分泌信号与合成信号没有明显区别。多肽激素属于第一类,类固醇激素和脂肪酸衍生物属于第二类。囊泡介导的激素释放分为早期事件和晚期事件。早期事件包括将新合成的分泌蛋白转入膜性结构的内质网腔隙,晚期事件涉及将这些蛋白质从内质网腔转运至其他膜性结构的腔隙内,包括高尔基体和随后的分泌颗粒,最后通过分泌颗粒与细胞膜的融合

而排出胞外。在细胞核内完成 mRNA 前体的转录以及转录后处理形成 mRNA 的过程,包括 RNA 的切割、内含子的切除、外显子的再连接。在 5' 端进行甲基化三磷酸鸟苷的“帽子”修饰和在 3' 端加上聚腺苷酸“尾巴”的修饰后,胞浆内的 mRNA 随即聚集到核糖体中。来自胞浆的游离核糖体开始翻译编码分泌蛋白的 mRNA,开始的一端密码子在核糖体上编码出一个信号序列,有助于新合成的肽链定位于内质网膜。核糖体与内质网间的跨内质网膜通道的形成为延续的肽链进入内质网腔提供了途径。随着整个肽链进入到内质网腔,在分子伴侣的控制下,多肽链发生折叠,核糖体亚单位被重新释放到游离胞质池中,通道分解或关闭。蛋白质经过翻译后加工形成成熟激素,等待下一步处理。

分泌蛋白质均以囊泡的形式从内质网中的合成场所转运到内质网后的“中介”区域,并进一步从此处转运到高尔基体。在高尔基体中,它们将按顺序从顺式高尔基网转运到中间高尔基堆,再到反式高尔基堆,最终到达反式高尔基网的扁平囊泡。由此处将多肽激素转送到调节性或原生型分泌途径,或者转送到溶酶体进行降解。除了前向转运外,还有通过小管介导的逆向转运,将膜和多肽送回上一级膜性结构。

四、激素的作用机制

所有的内分泌细胞所分泌的激素均随血液循环于全身,身体所有的细胞均可接触到它们,但是,不同的组织细胞对不同的激素反应截然不同,也就是说,大多数激素均有其固定的靶组织或靶器官。我们还注意到,循环在血液中的生理性激素浓度很低,通常可以达到纳克甚至皮克单位级,然而,它们引起的生理作用却是巨大的。这些现象都是激素与其高亲和力受体作用的特异性极其及联放大作用相关。

20 世纪 70 年代,Sutherland 提出激素作用的“第二信使”学说,为人们探索激素的胞内作用打开了大门。胞外基质内的激素与受体相互作用,活化了一个相联系的效应系统(可在或不在同一分子上),活化作用产生了一个胞内信号分子或第二信使,通过一系列通路,产生了激素的最终效应,如使代谢酶活化、产生蛋白、DNA 和 RNA 的合成、细胞生长分化、细胞转运等。按照激素与其受体的作用部位以及发挥作用的方式将激素分为两类,一类为作用于细胞膜表面的激素,包括神经递质和多肽激

素;另一类为发挥转录调控因子作用的激素,即通常称为核受体激素,包括类固醇激素、甲状腺激素以及维生素 D。

近年来,随着分子克隆技术的进步,多数已知的激素膜受体的初级结构得到阐明。人们对于受体在细胞膜上的组成表现,受体与配基的结合及信号传递的特点都有了更深入的认识。作用于细胞膜表面的受体有五大类。第一类 G 蛋白耦联受体,为 7 次跨膜受体,此类受体含有一个胞外氨基端结构域,其后为 7 个跨膜疏水性氨基酸片段,每个片段均穿越双层脂质膜,在第 7 个跨膜片段后为亲水性胞内羧基端结构域,其末端连有结合 G 蛋白的部位,G 蛋白通过激活腺苷酸环化酶起作用。第二类酪氨酸激酶受体只有一个跨膜结构域,有一个大的胞外结合区,其后依次为跨膜片段和一个胞质尾,它本身就具有酪氨酸激酶活性,可进一步激活下游靶蛋白,最终影响细胞的增殖和生长等功能。第三类酪氨酸激酶耦联受体在功能上类似第二类受体,该类受体不具有内在酪氨酸激酶活性,但可通过与胞内酪氨酸激酶相互作用发挥功能。第四类为鸟苷酸环化酶受体,也是 1 次穿膜蛋白,膜内段含有鸟苷酸环化酶活性区,通过激活鸟苷酸环化酶起作用。第五类受体为配体闸门离子通道受体,当配体与受体结合后,通道开放, Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通过通道,引起膜电位变化或激发蛋白功能,也可通过蛋白磷酸化产生激素作用信号。以上各种受体还可以按照受体分子穿越细胞膜的次数,分为 1 次穿膜、4 次穿膜和 7 次穿膜三种类型。

肽类激素信息在胞内的信号传导通路包括通过胞内第二信使介导的信号通路、受体酪氨酸激酶有丝分裂原活化的蛋白激酶信号传递途径(Ras 连接通路)、细胞因子激活的 JAK-STAT 信号通路以及第二信使介导的细胞膜受体与基因表达调控联系的耦联信号通路等。

跨膜的受体与激素结合,导致受体变构而活化,活化的受体在胞浆侧与 G 蛋白结合,并使后者活化,G 蛋白激活腺苷酸环化酶,使 cAMP 生成增加,cAMP 激活了依赖 cAMP 的蛋白激酶(蛋白激酶 A,PKA)。蛋白激酶的调节亚基与催化亚基解离,游离的催化亚基表现出活性,催化胞内蛋白质的磷酸化,产生进一步的生物学效应。

1 次穿膜受体可以分为酪氨酸激酶受体、丝氨酸-苏氨酸激酶受体和多种亚单位受体 3 种。

酪氨酸激酶受体介导的信号传导机制有 3 种

类型:①酪氨酸磷酸化介导非受体底物蛋白的活化或失活,引起相应的反应;②酪氨酸磷酸化为非受体蛋白形成了对接点,使非受体蛋白活化;③受体使非受体蛋白的酪氨酸残基磷酸化,从而为包含磷酸肌醇结构域的蛋白提供对接点。激素的作用使受体的激酶结构域活化,然后通过受体底物的作用,使PI-3K的R亚单位(调节亚单位)上的SH2结构域的酪氨酸残基磷酸化而活化,从而激活下游反应。

Shc蛋白的酪氨酸磷酸化通过与Grb2调节蛋白的联系,Grb2-SOS复合体定位于胞膜的Ras。Ras-SOS催化了Ras的GTP-GDP的转化,从而激活了Raf激酶及下游反应。

1次穿膜受体中的多种亚单位受体类型包括生长激素受体、泌乳素受体、细胞因子及造血因子受体等。共同特点是受体胞内结构域不具有潜在的酪氨酸激酶或其他细胞内信号酶的活性,与配基结合后,受体的胞内部分与胞浆中JAK酪氨酸激酶家族结合,使其羧基端酪氨酸磷酸化。

生长激素与受体结合后,受体变构,活化并激活了胞质内JAK2的酪氨酸激酶。同时,还使STAT磷酸化而变构,以通过胞核进行下一步的反应。

核受体激素受体在基础条件下与热休克蛋白在胞内以多聚体的形式存在。配体与受体的结合使受体与热休克蛋白解离,并暴露出隐藏在受体结构内的核转位信号,使受体转运到胞核内,在核内与激素反应元件(接受区)结合。然后,启动(或抑制)染色体DNA的转录过程,启动(或抑制)基因表达,从而促进(或抑制)mRNA的形成并诱导(或减少)特异蛋白质的生成。完成使命的受体可以重新进入胞浆,供下一次使用。

五、疾病谱演变

近30年,内分泌系统疾病谱发生明显改变,主要体现在以下几个方面。一是由于环境等外在因素改变而导致疾病发生率明显改变。30年前,甲状腺疾病以碘缺乏病为主,即地方性甲状腺肿和克汀病,而且导致不同程度的脑发育障碍。我国自20世纪60年代起在碘缺乏地区实施食盐加碘,并于1994年开始全民食盐加碘,极大遏制了碘缺乏病的发展。但近年来碘过量所致甲状腺疾病发病率有所提高,中国医科大学“碘致甲状腺疾病”(IITD)课题组历时5年的前瞻性研究证实碘超足量和碘

过量分别可致自身免疫甲状腺炎的发病率增高10倍和15倍、亚临床甲减发病率增高3.2倍和6.6倍,甲状腺自身抗体阳性人群甲减发生率增高6.5倍和9.8倍,其结果发表在New England Journal of Medicine。发生在1986年的前苏联切尔诺贝利核电站泄漏事件使当地在1996—2000年的甲状腺癌发病率提高近4倍,是环境污染对内分泌器官损伤的最有力例证。二是由于诊断技术的进步和发展而导致疾病发生率明显改变。以往认为原发性醛固酮增多症为少见疾病,在高血压人群中患病率不到1%。从20世纪90年代起,普遍采用醛固酮/肾素比值(ARR)作为原醛筛查指标,发现原醛患者占高血压患者的10%~20%。一项多国研究表明,应用ARR进行筛查后,原醛检出率提高了5~15倍,醛固酮瘤的年检出率提高了1.3~6.3倍。三是疾病概念的扩展而导致疾病发病率提高。例如已逐渐被接受的疾病亚临床状态,是指临床症状轻微但生化尤其是激素测定异常的一种生化异常状态。虽然,在各种激素过多或缺乏疾病中理论上皆有亚临床状态,但目前较为肯定并研究较多的是亚临床甲减和亚临床甲亢。亚临床甲减是指血清FT₃和FT₄正常但TSH高于正常,亚临床甲亢是指血清FT₃、FT₄正常但TSH低于正常。美国科罗拉流行病研究发现,所有成年人的亚临床甲减发病率高达10%,而亚临床甲亢发病率为2.1%。

六、循证医学研究的应用

1992年加拿大麦克玛斯特大学的David Sackett在临床流行病学基础上提出循证医学的概念。同年在英国牛津成立为循证医学实践提供可靠证据的系统评价(systematic review, SR)和Meta分析(Meta analysis, 荟萃分析)的Cochrane中心协作网。目前循证医学正在迅速发展,其理论和实践在深度和广度方面不断扩展,已遍及临床治疗的各个领域,将成为21世纪临床医学的新模式。目前,在经典内分泌领域尚缺乏大规模的RCT研究。一项有关抗甲状腺药物(ATD)的Meta分析中包括了19项随机试验共2233名受试者,其中4项试验显示长疗程(18个月)比短疗程(6个月)更显著降低复发率(37%vs 58%),3项试验比较疗程长短对疗效的影响,发现最佳疗程为12~18个月,10项试验比较了阻断—替代方案与减量方案的疗效,虽复发率相似,但前者皮疹(11%vs 5%)及停药率(16%vs 9%)更高。另一Meta分析总结了18项用

TRAb 作为预测复发指标的临床研究,肯定了 TRAb 阴性是 ATD 治疗后复发率降低的因素。Graves 病的外科治疗在 20 世纪 90 年代中期绝大部分被放射性碘和 ATD 治疗所取代。此后,甲状腺外科随着术前药物的应用及现代手术技术的进步而不断发展。Palit 等的 Meta 分析包括 35 项试验(7 241 名患者入选,平均随访时间为 5.6 年)对甲状腺全切术和甲状腺次全切术对 Graves 病的整体治疗效果进行了评价。在全部 Graves 病患者中,约 92% 经过甲状腺切除术成功治愈了甲亢。行甲状腺全切术后的患者没有 1 例出现甲亢症状,行甲状腺次全切除的患者中近 60% 获得了正常的甲状腺功能,另有约 8% 的患者始终为甲亢或甲亢复发。甲状腺全切术和甲状腺次全切除术两组之间并发症的发生率无显著差异。更年期或绝经期妇女的激素替代治疗(HRT)一直认为可减少心脑血管疾病和骨质疏松的发生,但最近 10 年左右完成的 3 项循证医学研究,即心脏和雌孕激素替代研究(Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, HERS)、女性雌激素—卒中研究(Women's Estrogen for Stroke Trial, WEST)和女性健康启

动(Women's Health Initiative, WHI),却提供与预先设想完全相反的证据。正鉴于此,多数相关学会不再推荐 HRT 作为老年相关性疾病的预防措施,但仍可用于更年期时症状的改善,但要以最短的时间和最小的剂量。

根据循证医学提供的证据制定疾病临床指南是近 30 年来内分泌疾病诊治模式的一大转变。但此种以证据为基础的临床指南(Evidence-based guidelines)有赖于所依据的循证医学证据的可靠和清晰。自 2004 年起,美国内分泌学会和其他专业学会一样,采用 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)系统作为在制定临床指南时评价证据质量和推荐强度的分级方法。GRADE 将证据分为非常低、低、中等和高共 4 级,推荐级别则分为强烈(写为“我们推荐”)和微弱(写为“我们建议”)。根据 GRADE,美国内分泌协会已制定了 Cushing 综合征、原发性醛固酮增多症和高雄激素症的临床指南。

(宁 光)

参考文献

- [1] Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P (eds) Williams Textbook of Endocrinology. 11th edition Philadelphia, Saunders, 2008
- [2] DeGroot LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology 5th ed. 2006. Saunders, Philadelphia
- [3] Becker KL (ed). General principles of endocrinology, in Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Becker KL (ed). Philadelphia Lippincott 1995, pp 2-41
- [4] Gill GN. Principles of endocrinology, in Cecil Textbook of medicine 20th ed. Bennett JC, Plum F (eds) Philadelphia Saunders 1996, pp 1176-1185
- [5] Catt KJ. Molecular mechanisms of hormone action: control of target cell function by peptide and catecholamine hormones, in Endocrinology and metabolism, 3rd ed. Felig P, Baxter JD, Frohman LA (eds) New York Mc Graw-Hill, 1995, pp 91-167
- [6] Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Annu. Rev. Biochem. 1994, 63: 451-486
- [7] Gammeltoft S and Kahn CR. Hormone signaling via membrane receptors. in Endocrinology 3rd ed. DeGroot LJ (ed.) Philadelphia, Saunders 1995, pp 17-65
- [8] Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. N. Engl J Med 1993, 329: 1246-1253
- [9] Jameson JL. Applications of molecular biology in endocrinology, in Endocrinology 3rd ed. De Groot LJ (ed). Philadelphia Saunders 1995, pp 119-150
- [10] Volpe R. The immune system and its role in endocrine function, in Principles and practice of endocrinology and metabolism, 2nd ed. Becker KL (ed) Philadelphia Lippincott, 1995, pp 1629-1641

第2章

下丘脑与垂体

第一节 成人腺垂体功能减退症

垂体是十分重要的内分泌器官,由腺垂体(垂体前叶)和神经垂体(垂体后叶)组成,其中腺垂体占80%。腺垂体有5种功能细胞类型,主要合成和分泌6种激素:促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺素(TSH)、生长激素(GH)、卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)(两者合称为促性腺激素,GnH)以及泌乳素(PRL),对机体生长发育、生殖、能量代谢和应激等多种生命现象起着重要的调节作用。

腺垂体功能减退症是指各种病因损伤下丘脑、下丘脑-垂体通路、垂体而导致一种或多种腺垂体激素分泌不足所致的临床综合征,1914年由Simmonds首先报道,故成人腺垂体功能减退症又称为西蒙病(Simmonds disease)。生育期妇女因围生期腺垂体缺血坏死所致的腺垂体功能减退症称为希恩综合征(Sheehan syndrome)。腺垂体功能减退症的流行病学研究甚少,西方国家患病率为29~45.5/100 000,无性别差异,其中约50%的患者有3种或以上腺垂体激素缺乏。我国的患病率不详。

腺垂体功能减退症可以原发于垂体疾病,亦可继发于下丘脑垂体柄病变。由垂体本身病变引起的称为原发性腺垂体功能减退症,由下丘脑或其他中枢神经系统病变或垂体门脉系统障碍引起者称继发性腺垂体功能减退症。腺垂体功能减退症依据其腺垂体激素分泌缺陷的种类可分为全腺垂体功能减退症(全部腺垂体激素缺乏)、部分腺垂体功能减退症(多种腺垂体激素缺乏)和单一(孤立)腺垂体激素缺乏症(指单一腺垂体激素缺乏)。腺垂体功能减退症临床表现复杂多变,容易误诊,但补

充所缺乏的激素后症状可迅速缓解。本章主要论述成人腺垂体功能减退症。

【病因和发病机制】

腺垂体功能减退症的病因有先天性垂体结构和功能异常及获得性垂体或下丘脑病变,包括垂体瘤和鞍旁肿瘤、垂体缺血坏死、浸润性病变、感染、颅脑损伤、鞍区手术和放射治疗、垂体卒中、垂体自身免疫性损害及各种原因引起的下丘脑病变等(见表2-1)。

1. 先天性腺垂体发育不全 垂体的胚胎发育受多种转录因子的调控,包括HESX₁、LHX₁、LHX₃、PROP₁和POU₁F₁(既往称PIT₁)等,这些因子的突变可导致垂体发育不全而引起腺垂体功能低下,并可伴有垂体形态异常和特殊的临床表现。如HESX₁基因突变除了有多种垂体激素分泌缺陷外,尚有鞍膈和视神经束发育不全,PIT₁和PROP₁基因突变可使GH、PRL和TSH分泌细胞发育障碍导致相应激素分泌障碍。国外报道新生儿中多种腺垂体激素缺乏的发生率为1/8 000,其中50%以上是由于PIT₁或PROP₁基因突变。

2. 垂体肿瘤和垂体、下丘脑附近肿瘤 垂体肿瘤是获得性腺垂体功能减退症最常见的原因。垂体瘤引起腺垂体功能减退有几种方式:垂体肿瘤直接破坏正常垂体组织或压迫垂体组织;肿瘤压迫垂体柄导致垂体血供障碍或影响下丘脑释放激素传输至腺垂体;垂体瘤出血导致垂体卒中等。大部分垂体大腺瘤的患者都有一种或多种垂体激素缺乏,其中最常见的是GH、FSH和LH缺乏。一些鞍区附近的肿瘤如颅咽管瘤、脑膜瘤、胶质瘤、错构瘤等也可压迫垂体,导致腺垂体功能减退。垂体也可成