



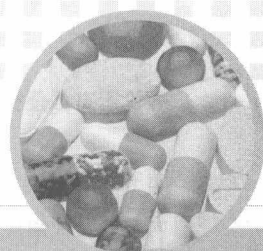
内分泌及代谢疾病 临床用药策略

● 于 湛 刘守信 王 浩 主编

清华大学出版社

R580.5

20142



内分泌及代谢疾病 临床用药策略

● 于 湛 刘守信 王 浩 主编

清华大学出版社
北 京

版权所有，侵权必究。侵权举报电话：010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

内分泌及代谢疾病临床用药策略/于湛,刘守信,王浩主编. —北京:清华大学出版社, 2013
ISBN 978-7-302-34506-0

I. ①内… II. ①于… ②刘… ③王… III. ①内分泌病—用药法②代谢病—用药法 IV. ①R580.5
②R589.05

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第274287号

责任编辑:李君 王华

封面设计:戴国印

责任校对:赵丽敏

责任印制:杨艳

出版发行:清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址: 北京清华大学学研大厦A座 邮 编: 100084

社总机: 010-62770175 邮 购: 010-62786544

投稿与读者服务: 010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈: 010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 刷 者: 北京富博印刷有限公司

装 订 者: 北京市密云县京文制本装订厂

经 销: 全国新华书店

开 本: 185mm×260mm 印 张: 14 字 数: 321千字

版 次: 2013年12月第1版 印 次: 2013年12月第1次印刷

印 数: 1~1000

定 价: 60.00元

产品编号: 056365-01

编者名单

主 编 于 湛 刘守信 王 浩
副 主 编 田 力 李德民 刘 晶 唐秋实
参编人员 (按姓氏拼音排序)

李 娜 (大连医科大学附属第一医院药学部)
李德民 (大连医科大学附属第一医院药学部)
刘 晶 (大连医科大学护理学院)
刘纯彤 (大连医科大学附属第二医院药剂科)
刘守信 (大连医科大学附属第一医院药学部)
唐秋实 (中国实用医学杂志社)
田 力 (大连医科大学附属第一医院药学部)
王 浩 (大连医科大学附属第一医院内分泌科)
杨华丰 (大连大学附属中山医院药剂科)
于 湛 (大连医科大学附属第一医院药学部)
于忠辉 (大连医科大学附属第二医院药剂科)

注 意

由于医学科技的发展，该领域的理论知识和临床实践在不断变化。随着新的研究与经验不断扩充我们的知识结构，在实践、治疗和用药方面做出适当的调整是必要或适宜的。建议读者检查相关操作的最新信息，或检查每一用药生产厂家所提供的最新产品信息，在临床执业医师的指导下确定药物的推荐剂量、服用方法、服用时间以及相关禁忌证。经治医师根据对患者的了解和相关经验，确立诊断，确定每一位患者的服药剂量和最佳治疗方法，并采取适当的安全预防措施，是其职责所在。不论是出版商还是著作者，对于在本出版物使用过程中出现的任何个人损伤和（或）财产损失，均不承担任何责任。

前言

随着社会经济的可持续发展、人口平均寿命的延长、健康水平的提高和现代生活方式的改变，人类的疾病谱发生了明显的变化，如与饮食习惯及体力活动减少密切相关的肥胖症、血脂异常、糖尿病及痛风等疾病的发病率均有逐年上升的趋势，其中糖尿病发病率已升至世界第一位，因此合理地提高内分泌及代谢系统疾病的诊治和预防水平，对于人类健康及生活质量的提高尤为重要。尤其是这类疾病具有高发性、复杂性及难治性的特点，也在不断地提醒医务工作者诊断与治疗内分泌及代谢系统疾病的重要性。

由于医学诊疗技术发展迅速，每个临床医务工作者均面临着如何紧跟医学发展、不断提高自己专业水平的问题。本书是一本精简的内分泌诊疗方案及用药策略参考书。内容侧重介绍内分泌及代谢系统常见病的临床特点、诊断标准及合理治疗方案和用药原则，各代表药物的作用特点以及药物用法、用量和注意事项等。全书信息量大，简洁明了，方便读者快速查询所需资料及信息，为临床医务工作者的日常诊治工作助一臂之力。

本书共分8章。第1章总论对内分泌和代谢性疾病进行了综述。第2章至第8章分别讲述了糖尿病及其常见并发症、肥胖症及血脂异常症、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病及代谢性骨病、痛风及高尿酸血症、肾上腺疾病和下丘脑-垂体疾病的诊断依据、治疗原则与用药策略。

本书在编写过程中，参考了最新的疾病防治指南、相关图书及期刊中的重要参考文献。由于编者们的知识水平有限，加之内分泌及代谢疾病的相关用药策略尚有值得深入探讨和商榷的内容。因此，本书内容还存在一定的疏漏与不足之处，恳请同道、读者及专家给予指正。

主 编

2013年8月

preface

目 录

第 1 章	内分泌和代谢性疾病总论	1
第 2 章	糖尿病及其并发症用药策略	9
第 1 节	糖尿病	9
第 2 节	糖尿病肾病	35
第 3 节	糖尿病周围神经病变	41
第 4 节	糖尿病心脑血管并发症	47
第 5 节	糖尿病酮症酸中毒	65
第 6 节	高血糖高渗综合征	73
第 3 章	肥胖症及血脂异常症用药策略	80
第 1 节	肥胖症	80
第 2 节	血脂异常症	85
第 4 章	甲状腺疾病用药策略	106
第 1 节	单纯性甲状腺肿	106
第 2 节	甲状腺功能亢进症	108
第 3 节	甲状腺功能减退症	116
第 4 节	甲状腺炎	121
第 5 节	甲状腺癌	124
第 5 章	甲状旁腺疾病及代谢性骨病用药策略	129
第 1 节	甲状旁腺功能亢进症	129
第 2 节	甲状旁腺功能减退症	135
第 3 节	骨质疏松症	141
第 6 章	痛风及高尿酸血症用药策略	147

第7章	肾上腺疾病用药策略	153
第1节	库欣综合征	153
第2节	原发性醛固酮增多症	158
第3节	嗜铬细胞瘤	162
第4节	原发性肾上腺皮质功能减退症	167
第8章	下丘脑-垂体疾病用药策略	183
第1节	尿崩症	183
第2节	血管升压素分泌异常综合征	188
第3节	腺垂体功能减退症	191
第4节	垂体性侏儒症	195
第5节	垂体瘤	197
第6节	肢端肥大症和巨人症	202
英中名词对照		207

下丘脑-垂体功能单位,包括下丘脑-腺垂体系统和下丘脑-神经垂体系统两部分。下丘脑的一些神经元兼有神经元和内分泌细胞的功能,其分泌的信息物质可直接进入血液,因此可将来自中枢神经系统其他部位的神经活动电信号转变为激素分泌的化学信号,以下丘脑为枢纽协调神经调节与体液调节的关系。因此,下丘脑-垂体功能单位是内分泌系统的调控中枢。松果体分泌的激素也参与机体的高级整合活动。经典的内分泌系统存在于下丘脑-垂体至靶腺之间,是严密的自上而下、自下而上的反馈调节机制,如CRH-ACTH-F的肾上腺皮质轴,TRH-TSH- T_3 、 T_4 的甲状腺轴,GnRH-FSH、LH- E_2 、P或T的性腺轴等。在绝大多数情况下,下丘脑神经释放或抑制激素直接调控垂体前叶促激素的释放和抑制,而垂体前叶促激素一般均是呈正向调控靶腺激素的合成和分泌,而外周靶腺激素的水平又可反馈、影响下丘脑和(或)垂体前叶促激素的分泌,而其绝大多数是负反馈,正反馈较少,如月经中期的雌二醇(estradiol, E_2)和孕激素(progestogen, P)对卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的正反馈调节。

2. 内分泌系统-神经系统-免疫系统的网络性调节 现在认为,机体的一切生命活动均依赖于神经-内分泌-免疫系统的网络性调控作用。神经系统通过神经递质向下丘脑下达指令信号,下丘脑接受指令后通过一些神经激素多肽、神经递质调控垂体前叶激素的合成和分泌,并最终影响靶腺的功能状态,而免疫系统不仅其免疫应答、调节、监视等功能均受神经-内分泌系统的影响,而且许多免疫细胞又同时具有内分泌功能,可合成和分泌具有多功能的细胞因子等。而许多激素本身也具有某些免疫活性和功能,如糖皮质激素可作用于免疫反应的多个环节,具有显著的免疫抑制作用。另外,许多激素的分泌还有明显的昼夜节律特点,如垂体ACTH、肾上腺皮质激素(F)的早高晚低的昼夜节律。激素分泌的昼夜节律既与长期进化过程中形成的“生物钟”有关,也与下丘脑以上的神经系统的调节相关。在某些病理情况下,激素分泌的正常昼夜节律改变,往往比激素分泌绝对水平的改变更灵敏,更具有诊断价值。

3. 局部组织的旁分泌/自分泌调节 除了经典激素通过血循环影响靶细胞功能外,局部激素旁分泌和自分泌的作用是一些重要组织和器官中生物学功能的重要调节方式,如胰腺A、B、D细胞之间各自分泌不同的激素,通过自分泌和旁分泌作用,随时协调三类细胞对血糖水平的精细而快速调节。

(三) 激素的分类、合成、分泌转运和降解

1. 激素的分类 现代分子内分泌学的进展,对激素的定义有了新的更广义的理解,原先经典激素的定义:体内特异的内分泌腺体和细胞,合成和分泌的、经血循环到达其靶器官或组织,发挥其生物学效应的微量活性物质。目前已扩展成广义的激素定义,即:任何细胞所合成和分泌的、非营养性的,经自分泌、旁分泌或经典内分泌作用途径,在组织和细胞间起传递信息的微量生物活性物质。实际上,已包括经典激素、神经多肽、细胞因子和生长因子和神经递质等。目前已知有两百多种。其分类原先依据其化学结构,现在为了更有利于其分子作用机制的理解和进一步研究,可分为水溶性或亲水性激素和脂溶性或亲脂性激素两大类:

(1) 亲水性激素:均由氨基酸残基作为分子组成的基本单位,包括多肽和蛋白类激

素，它们主要通过与其靶细胞膜上特异性受体结合而发挥其生物学效应。

(2) 亲脂性激素：包括类固醇激素和氨基酸衍生激素，如肾上腺、性腺、甲状腺激素和活性维生素 D 等。因其分子较小，又是亲脂性，故可直接通过双层细胞膜和核膜，直接进入细胞和核内，与其细胞浆或核受体直接结合，影响并调控其靶基因转录。

2. 激素的合成、分泌转运和降解 亲水性激素由其基因所编码、转录和剪接为成熟 mRNA 后，运至核糖体粗面内质网，表达翻译出肽链，一般先形成分子较大的前体物（前激素元），后经一系列的酶促分子修饰，加工形成具有生物活性的激素，然后，以分泌颗粒形式储存于囊泡中，一旦需要，经囊泡移向质膜，与质膜融合经胞吐作用释出。这类激素，一般不具有血浆内转运或载体蛋白，故其半衰期较短，一般为 3~7 分钟，多数在肝、肾、外周组织和分泌细胞本身内，经水解酶作用而降解为无活性的代谢产物。

亲脂性激素如类固醇激素，在其特异性组织细胞内，由其共同的前体物质——环戊烷多氢菲，经一系列酶如链型酶、羟化酶、脱氢酶、异构酶的酶促作用，形成各种激素，而甲状腺激素由酪氨酸经碘化、偶联而成，活性维生素 D 是由胆钙化醇经肝和肾内，先后经化为 25-(OH) D₃ 及 1,25-(OH)₂D₃ 的活性形式。

类固醇激素分泌入血后，血浆中一般都存在与其特异性结合的载体转运蛋白，如甲状腺结合球蛋白、性激素结合球蛋白、皮质醇结合球蛋白等，故其半衰期一般较长，多数为数小时，少数可达数周以上。

多数激素一般都在肝、肾和外周组织中降解为无活性代谢产物而排出，因此肝、肾功能障碍将会影响这些激素的生物活性和持续作用时间。

(四) 激素作用的分子机制

目前认为：所有的激素，无论是经典激素，还是生长因子、细胞因子和神经递质，都是经过与其特异性（细胞膜上、细胞质内或核内）的受体结合，才能产生一定的生物效应。

1. 亲水性激素的分子作用机制 亲水性激素因其非脂溶性，而其分子又较大故不能穿透脂质膜进入胞内，其作用只能通过与其特异性膜受体结合，通过信号转导系统，将其生物信息传至其靶基因，实现其生物学效应。

膜受体：一般由胞外域、穿膜域和胞内域三部分所组成。受体胞外域的主要功能是与其特异性配体结合，穿膜域与其受体的固定、聚集及信号转导有关，而胞内域则主要参与信号转导。按穿膜域的结构及其信号转导的特点又分为三类：单穿膜、四穿膜和七穿膜片段受体。

2. 亲脂性激素的分子作用机制 亲脂性激素的基因组作用是通过与其核受体结合启动的，核受体本质上是一类反式作用的基因转录因子，当其与特定的 DNA 序列（激素反应元件）结合后才能调节靶基因的转录。类固醇激素的反应元件呈回文结构，由 2 个长 6bp、间隔 3bp 的反向重复序列所组成。配体依赖性核受体多以同或异二聚体的形式与其激素反应元件相结合。而少数孤儿受体，如 NGFI-B 等则以单体形式与其反应元件的半位相结合。

(1) 核受体的分类：本质上，核受体是一类配体依赖性核转录因子。依据其结构功能及同源性，可分为三类：① I 型核受体，又称类固醇受体，包括糖皮质激素受体（glu-

cocorticoid receptor, GR)、盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和雌激素受体 (estrogen receptor, ER); ② II 型核受体, 包括甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR)、维生素 D₃ 受体 (Vitamin D₃ receptor, VDR) 和维甲酸受体 (retinoic acid receptor, RAR); ③ 孤儿受体, 指目前尚未发现其配体的核受体。

(2) 核受体的结构: 典型的核受体按其功能可分为 5 个功能区。氨基端为 A/B 区, 又称转录激活区, 它可与转录起始复合物、辅激活因子等相互作用, 发挥调节转录活性的作用; C 区位于 A/B 区的羧基侧最保守, 主要功能是与 DNA 结合, 故又称 DNA 结合区 (DNA binding domain, DBD), 含有锌指结构、P、D、T 和 A 盒等特征性、功能性结构; E 区的主要功能是结合配体, 故又称配体结合区 (ligand binding region, LBR)。D 区位于 C 区与 E 区之间, 又称绞链区, 它能使核受体发生弯曲、旋转等立体构象改变, 从而促使二聚体的形成并与 DNA 上反应元件相结合而发挥生物学效应。羧基端的 F 区功能不明。

(3) 核受体的活化: 新表达合成的核受体一般不具有与其配体高亲和力结合的活性, 必须经过一系列分子伴侣 (molecular chaperone, MC) 介导的作用, 立体构象改变后才具有活性, 此过程称为受体的活化。

3. 非基因组机制 可分为特异性和非特异性。前者是指与其特异性受体结合介导的, 而后者是与其细胞膜直接的非特异性作用, 其机制至今未明, 可能是其作用通过直接影响膜脂的流动性而实现的, 此类作用一般需较高的激素浓度。类固醇、甲状腺激素和活性维生素 D₃ 均可通过特异性非基因组作用而发挥某些效应, 如盐皮质激素可促进动脉平滑肌细胞和内皮细胞的 Na⁺/H⁺ 交换作用; 雌激素促进子宫肌细胞 Ca²⁺ 内流的作用等。

二、内分泌及代谢性疾病的诊断要点

内分泌及代谢性疾病的诊断, 一般包括功能诊断、病因诊断、定位诊断和病理诊断。

(一) 功能诊断

1. 症状与体征 典型症状和体征对大多数内分泌及代谢性疾病的功能诊断具有重要的参考价值。

2. 实验室检查 内分泌及代谢性疾病的实验室检查十分重要, 是诊断的必要依据, 尤其对临床表现、体征不典型的轻症或早期患者往往是决定性的。其包括两个方面: 相关生化指标激素测定和各种动态试验。

(1) 生化指标: 包括糖、脂质、蛋白质、电解质和酸碱平衡, 钾、钠、钙、磷、碳酸氢根等。

(2) 激素测定: 血、尿、唾液等的各种激素及其代谢产物的测定, 但应注意某些激素具有特殊的分泌规律, 如垂体促性腺激素 (FSH 和 LH) 和性激素 (E₂、P) 呈周期性脉冲式分泌; 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及其靶激素 (F) 呈早高晚低的昼夜节律等。

1) 生长激素 (growth hormone, GH) 的检测: 包括血 GH、尿 GH、IGF-1 (insulin-like growth factor-1, 胰岛素样生长因子 1)/IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding

protein 3, 胰岛素样生长因子结合蛋白 3)。GH 增高, 最常见于垂体 GH 瘤致巨人症或肢端肥大症, 应激情况下 GH 可轻度增高; GH 减低, 主要见于垂体性侏儒症、垂体功能减退症、遗传性 GH 缺乏症、继发性 GH 缺乏症等。

2) 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 测定: ACTH 是腺垂体分泌的含有 39 个氨基酸的多肽激素, 其生理作用是刺激肾上腺皮质增生、合成与分泌肾上腺皮质激素, 对醛固酮 (aldosterone, ALD) 和性激素的分泌也有促进作用。ACTH 分泌受促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 的调节, 也受血清皮质醇的反馈调节。ACTH 的分泌具有昼夜节律, 上午 6~8 时为高峰, 午夜 22~24 时为低谷。ACTH 的测定有助于: ① 鉴别诊断皮质醇增多症; ② 鉴别诊断肾上腺皮质功能减退; ③ 疑有异位 ACTH 分泌诊断。ACTH 增高, 常见于原发性肾上腺皮质功能减退症、先天性肾上腺增生 (congenital adrenal hyperplasia, CAH)、异源 ACTH 综合征、异源 CRH 肿瘤等; ACTH 减低, 常见于腺垂体功能减退症、原发性肾上腺皮质功能亢进症、医源性皮质醇增多症。

3) 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 测定: TSH 由腺垂体分泌, 主要生理作用是刺激甲状腺细胞的发育、合成与分泌甲状腺激素。TSH 检测用于以下诊断: ① 原发性甲状腺功能亢进或减退; ② 对怀疑甲状腺激素耐受者, 与甲状腺激素联合测定; ③ 对继发性甲状腺功能障碍, 与游离甲状腺素 (free thyroxine, FT_4) 联合测定; ④ 对先天性甲状腺功能减退的筛查; ⑤ 在甲状腺替代或抑制疗法中, 用于甲状腺素 (thyroxine, T_4) 治疗的检测; ⑥ 对高催乳素血症的评估; ⑦ 对高胆固醇血症的评估。TSH 是诊断原发性和继发性甲状腺功能减退症的最重要指标。TSH 增高: 常见于原发性甲状腺功能减退、异源 TSH 分泌综合征、垂体 TSH 不恰当分泌综合征、单纯性甲状腺肿等; TSH 减低: 常见于甲状腺功能亢进、继发性甲状腺功能减退、腺垂体功能减退等。

(3) 动态试验: 主要有下列两类。

1) 兴奋试验: 多用于分泌功能减退时, 可估计激素的储备功能和反应能力, 有时, 同时具有病因诊断价值。如应用释放或促激素的 CRH、ACTH、促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin-releasing hormone, TRH)、TSH、黄体生成素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、促性腺激素释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 和人体绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, HCG) 兴奋试验, 应用靶激素或药物的如胰岛素低血糖兴奋试验、胰升糖素兴奋试验、左旋多巴和精氨酸兴奋试验等。

2) 抑制试验: 多用于分泌功能亢进时, 了解其正常反馈调节机制是否存在, 有无自主性激素分泌, 判断肿瘤或结节的内分泌功能状态, 如地塞米松抑制试验等。

(4) 放射性核素检查: 因某些内分泌腺具有摄取某种特定元素的功能, 故可用 ^{131}I 甲状腺摄取率, 判断其摄碘功能, ^{131}I 甲状腺扫描可判断结节的功能状态, ^{131}I 胆固醇肾上腺皮质扫描用于库欣综合征的诊断, ^{131}I 间碘苄胍 (^{131}I -Metaiodobenzylguanidine, ^{131}I -MIBG) 肾上腺扫描用于嗜铬细胞瘤的诊断等。PET 可动态观察肾上腺、甲状腺、胰腺等的功能变化, 具有定量评估功能的优点。

（二）病因诊断

内分泌及代谢性疾病可由先天性基因缺陷、突变、肿瘤、自身免疫性反应、感染、应激等因素所引起，因此完整的诊断，应包括病因诊断，但至今对许多内分泌及代谢性疾病尤其是多基因疾病如糖尿病、肥胖症等的发病机制尚远未阐明，故病因诊断具有一定局限性。

1. 基因诊断 对大多数由于单基因突变、缺失所致的内分泌及代谢性疾病，可通过各种印迹（blotting）、原位杂交、PCR 等技术证实。但其存在操作较繁杂，费用较高，有些重复性差，假阳性高等，应用受限，有待进一步改进。

2. 细胞染色体核型检查 可检出染色体有无缺失或增多、畸变、易位等。

3. 自身抗体检测 对于一些器官特异性自身免疫性疾病具有重要的病因诊断价值。如甲状腺自身抗体，包括促甲状腺激素受体抗体（thyrotrophin receptor antibody, TRAb）、甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibody, TGA_b）、甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody, TPOAb）等的测定，其中 TRAb 包含 TSH 受体刺激性抗体（TSHR stimulation antibody, TSA_b）、TSH 刺激阻断性抗体（TSHR stimulation blocking antibody, TSBAb）和甲状腺生长免疫球蛋白（thyroid growth immunoglobulins, TGI）；TGA_b 是一组针对甲状腺球蛋白（thyroglobulin, Tg）的多克隆抗体，以 IgG 型抗体为主，也有 IgA 和 IgM 型抗体；TPOAb 是一组针对甲状腺过氧化物酶（thyroid peroxidase, TPO）的多克隆抗体，以 IgG 型为主；以上 3 个指标均为自身免疫性甲状腺病（autoimmune thyroid disease, AITD）的病因诊断、疗效考核、预后判断的重要依据。又如胰岛 β 细胞的自身抗体谷氨酸脱羧酶抗体（glutamic acid decarboxylase antibody, GADA_b）、胰岛细胞抗体（insular cellular antibody, ICA）、酪氨酸磷酸酶抗体（tyrosine phosphatase antibody）和胰岛素抗体（insulin antibody, IAA）的测定，对 1 型糖尿病的诊断具有决定性意义。

（三）定位诊断

某些内分泌代谢性疾病，其原发病因可来自不同的器官和组织，如库欣综合征，其肾上腺皮质激素过多可由于垂体 ACTH 瘤（库欣病），肾上腺皮质增生、肿瘤或异位 ACTH 分泌性肿瘤所致，因此，定位诊断是制定治疗方案的必要前提。

1. 影像学检查 X 线平片、分层扫描、B 超、CT、MRI 可检出下丘脑、垂体、肾上腺、甲状腺、胰腺的肿瘤和结节。

2. 放射核素扫描 如甲状腺¹³¹I 扫描、肾上腺¹³¹I-胆固醇和¹³¹I-MIBG 扫描等。

3. 细针穿刺活检细胞学检查 尤其适用于各种甲状腺结节和肿瘤的性质鉴定。

4. 激素测定 选择性静脉插管，测定不同部位所取血中激素水平，可对垂体、甲状腺、肾上腺、胰腺等部位，具有分泌功能性肿瘤的确切定位具有重要价值。

（四）病理诊断

对某些由结节、肿瘤、增生、自身免疫性反应所引起的内分泌代谢性疾病，往往要依靠通过细针穿刺活检、手术标本活检和手术后标本的细胞和组织病理学检查才能作出明确的病因诊断。分子病理学方法如核酸的原位杂交、免疫组化等，可进一步鉴定基因突变性

疾病的病因、分类、诊断和激素分泌细胞的性质鉴定等。

三、内分泌及代谢性疾病的治疗策略

(一) 病因治疗

针对致病因素，采取针对性病因治疗是理想的根本性措施。

(二) 功能减退性内分泌及代谢性疾病的防治

内分泌功能减退通常由内分泌腺的发育异常、激素合成酶缺陷、激素及其受体的基因缺陷、受体后信号转导通路障碍、炎症、肿瘤、自身免疫性反应、放射性损害或手术切除等所致。在尽可能去除病因的同时，对功能减退应采取下列综合措施。

1. 激素替代疗法 对于病因难除，或病因已造成内分泌腺组织和细胞的损害所致暂时性或持久的功能不足，为减轻临床症状，提高生活质量，应给予合适的相应激素替代。但应当注意替代剂量的个体化。应依据患者该激素缺乏程度、年龄、性别、病程、有无其他合并症，并随时根据患者的生活、工作状态，有无感染、创伤等应激，定时检查血、尿激素及其代谢物的水平等进行必要的调整。某些激素的替代给药方式要尽量模拟生理分泌的节律。

2. 药物治疗策略 某些药物可刺激某种激素的分泌或增强某种激素的作用，因此，可减轻某些功能减退性内分泌代谢性疾病的临床症状，如中枢性尿崩症可用氯磺丙脲、卡马西平、氢氯噻嗪（双氢克尿噻）；2型糖尿病所用的口服降糖药（磺脲类、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂等）；甲状旁腺功能减退症可用钙剂、活性维生素D等。

3. 器官、组织或细胞移植 某些内分泌功能减退症可用同种器官、组织或细胞移植，以期达到功能补充的目的，如应用全胰腺（胎胰）、胰岛或胰岛细胞移植治疗1型糖尿病，将甲状旁腺碎片移植于前臂肌肉组织中治疗甲状旁腺功能减退症和肝移植治疗晚期铜代谢障碍所致肝豆状核变性（Wilson病）等。

(三) 功能亢进性内分泌及代谢性疾病的治疗

1. 手术治疗 激素分泌过多性肿瘤和增生，可通过全部或部分切除腺体或组织，缓解或根治该病，如Graves病、皮质醇增多症、垂体瘤、甲状腺高功能结节或肿瘤、甲状旁腺瘤、嗜铬细胞瘤等。

2. 药物治疗策略 采用可抑制或阻滞激素合成和（或）分泌的药物是治疗内分泌亢进症的重要手段，如硫脲、咪唑类治疗甲亢；酮康唑、氨鲁米特（氨基导眠能）和美替拉酮（甲吡酮）治疗皮质醇增多症；酚妥拉明和洛帕米（苯苄明）治疗嗜铬细胞瘤；螺内酯（安体舒通）治疗原发性醛固酮增多症；有些药物可竞争性抑制激素与其受体结合，如环丙孕酮治疗中枢性性早熟，与雌激素合用治疗女性多毛症等。此外，也可采用某些抑制激素分泌的神经递质或其激动剂，如血清素拮抗剂，赛庚啶可用于治疗皮质醇增多症；溴隐亭用于高泌乳素血症（泌乳素瘤）。生长抑素及其类似物可抑制多种激素的分泌，可用于生长激素瘤、胰岛素瘤、胰高糖素瘤、胃泌素瘤和血管活性肠肽瘤等的治疗。激素人工合成类似物，如促性腺激素释放激素类似物leuprolide可用于治疗儿童中枢性性早熟和女性多毛症，并可用作男性避孕药。可用地塞米松治疗糖皮质激素可治性醛固酮增多症；雌

二醇及甲地孕酮可用以治疗肢端肥大症等。某些免疫抑制剂或调节剂可用于某些自身免疫性内分泌疾病或内分泌肿瘤的辅助治疗。总之, 这些药物一般只能改善临床症状和体征, 对病因无根治作用。

3. 核素治疗 某些内分泌腺因具有聚集某种元素的功能, 故可用核素标记该元素, 使之浓集于功能亢进的组织部位, 达到治疗目的, 如用 ^{131}I 治疗 Graves 病、用 ^{131}I -胆固醇治疗肾上腺皮质肿瘤等。

4. 放射治疗 利用放射线破坏引起功能亢进的内分泌肿瘤和内分泌组织。外照射使用较多, 常用的是 X 射线 (直线加速器) 和 γ 射线 (^{60}Co 钴、 γ -刀)。质子束、重粒子照射也已有应用。内照射是将放射性核素植入肿瘤中 (如 ^{32}P 治疗囊性颅咽管瘤、核素 ^{90}Y 或 ^{198}Au 植入治疗垂体瘤)。利用甲状腺能浓集碘的特点用核素 ^{131}I 治疗是甲亢的一种经典治疗方法。

5. 介入治疗 近年来有采用动脉栓塞的放射介入法, 治疗肾上腺、甲状腺、甲状旁腺和胰岛肿瘤, 取得较好疗效。

参考文献

- 刘超, 姜蕾, 王卫庆, 等. 2006. 矮妖综合征: 胰岛素受体缺陷所致的胰岛素抵抗综合征 [J]. 中华内科杂志, 45 (9): 730-734.
- 陆再英, 钟南山. 2008. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 681-690.
- 宁光, 叶蕾. 2006. 基因突变和遗传性内分泌代谢病 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 26 (6): 361-370.
- 宁光. 2006. 单基因遗传性内分泌病基因诊断: 从实验室到临床 [J]. 中华内科杂志, 45 (6): 445-446.
- 史轶繁. 1999. 内分泌及代谢病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 685-688.
- 孙洪涛, 叶蕾, 王卫庆, 等. 2005. Glu47 缺失造成的常染色体显性遗传性垂体性尿崩症的家系分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 21 (5): 435-437.
- 俞放, 赵咏桔, 陈瑛, 等. 2004. 甲状腺激素受体 β 基因 V458A 点突变所致甲状腺激素抵抗综合征 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 20 (4): 311-313.
- 张惠杰, 杨军, 顾生虹, 等. 2007. 新复合杂合突变致非典型 21-羟化酶缺陷症 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 23 (5): 396-399.
- LI N, LIU R, ZHANG H, et al. 2010. Seven novel DAX1 mutations with loss of function identified in Chinese patients with congenital adrenal hypoplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 95 (9): E104-E111.
- YE L, LI X, CHEN Y, et al. 2005. Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus with linkage to chromosome 20p13 but without mutations in the AVP-NPII Gene [J]. J Clin Endocrinol Metab, 90 (7): 4388-4393.
- ZHANG YF, HONG J, ZHAO YJ, et al. 2004. Multiple endocrine neoplasia type 2B caused by a single point mutation in RET proto-oncogene in a Chinese patient [J]. Chin Med J (Engl), 117 (8): 1262-1264.

第2章

糖尿病及其并发症用药策略

第1节 糖尿病

一、概述

目前,糖尿病(diabetes mellitus, DM)已成为常见病与多发病之一,且其患病率随着人民生活水平的提高、人口老化及生活方式的改变,呈迅速增多趋势。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)最新估计,全球有超过1.5亿的糖尿病患者,预计到2025年将会在此基础上增加一倍。2007—2008年,中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society, CDS)在全国14个省市进行了糖尿病的流行病学相关调查。结果经过加权分析;校正性别、年龄、城乡分布及地区差别等相关因素,发现我国20岁以上的成年人糖尿病患病率为9.7%,中国成人糖尿病患者总数超过9240万,其中农村约4310万,城市约4930万。估计我国可能已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家。

(一) 定义

糖尿病是一组以慢性血糖水平增高为特征的一组异质性代谢性疾病,由胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素作用的缺陷所引起,以慢性高血糖伴有糖类、脂肪和蛋白质的代谢障碍为特征。临床表现典型时,患者往往已出现空腹高血糖症;而临床表现不明显时,则于葡萄糖耐量受损后被确诊;故应依据空腹血糖浓度或随机血糖浓度和(或)葡萄糖耐量试验方可进行诊断。长期糖类及脂肪、蛋白质的代谢紊乱可引起多系统、多脏器及器官的损害,如导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官的慢性进行性病变、功能减退及衰竭;病情严重或应激时可发生急性严重代谢紊乱,糖尿病酮症酸中毒(diabetes mellitus ketoacidosis, DKA)、高血糖高渗状态等。

(二) 糖尿病分型

1. 1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 主要由于自身免疫对胰岛 β 细胞破坏后造成胰岛素分泌的绝对缺乏,患者通常起病急,有明显的多饮、多食、多尿、消瘦及乏力(“三多一少”)症状,可伴有视力模糊、皮肤感觉异常及麻木,女性患者可伴有外阴瘙痒等。大多数1型糖尿病患者需要胰岛素治疗来维持生命。

2. 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 2型糖尿病的发生是由于胰岛素分泌减少或是外周胰岛素抵抗,可表现为以胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对缺乏,或胰岛素分泌缺陷为主伴或不伴胰岛素抵抗。2型糖尿病患者也可出现典型的“三多一少”症状,在体重减轻前常先有肥胖史。发病早期或者糖尿病前期,可出现午餐或者晚餐前的低血糖症状。但不少患者可长期无明显症状,仅于体检或者其他疾病检查时发现血糖升高,或者因为并发症就诊才被诊断为糖尿病。

3. 特殊类型的糖尿病

(1) 胰岛 β 细胞功能遗传性缺陷

1) 青年人中的成年发病型糖尿病 (maturity-onset diabetes mellitus of the young, MODY): 是一种高度异质性的单基因遗传病,目前已发现有 6 种亚型,分别为不同的致病基因突变所致: ① MODY₁/肝细胞核因子 4 α (HNF-4 α); ② MODY₂/葡萄糖激酶 (GCK); ③ MODY₃/肝细胞核因子 1 α (HNF-1 α); ④ MODY₄/胰岛素启动子 1 (IPF₁); ⑤ MODY₅/肝细胞核因子 1 β (HNF-1 β); ⑥ MODY₆/神经源性分化因子 1 (Neuro D₁/BETA₂)。

2) 线粒体基因突变性糖尿病: 据报道线粒体 tRNA 亮氨酸基因中的 3243 位点上,引起 A 到 G 的转换,影响胰岛 β 细胞氧化磷酸化障碍,抑制胰岛素分泌。一般具有母系遗传、发病早、 β 细胞功能逐渐减退、自身抗体阴性特点、常伴神经性耳聋或其他神经肌肉疾病等。

(2) 胰岛素作用基因遗传性缺陷: 主要包括 A 型胰岛素抵抗、妖精貌综合征、Rabson-Mendenhall 综合征、脂肪萎缩型糖尿病等。

(3) 胰腺的外分泌疾病: 包括胰腺炎、创伤/胰腺切除术、肿瘤、囊性纤维化病、血色病、纤维钙化性胰腺病等引起的糖尿病。

(4) 内分泌病: 包括库欣综合征、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤、胰升糖素瘤、甲状腺功能亢进症、生长抑素瘤、醛固酮瘤等继发或伴发的糖尿病。

(5) 药物或化学制品所致的糖尿病: 吡甲硝苯脲 (vacor, 一种毒鼠药)、喷他脒、烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、二氮嗪、 β 肾上腺素受体激动剂、噻嗪类利尿药、苯妥英钠、 α -干扰素等所诱发的糖尿病。

(6) 不常见的免疫介导的糖尿病类型: 包括僵人 (stiffman) 综合征、抗胰岛素受体抗体 (B 型胰岛素抵抗)、胰岛素自身免疫综合征等。

(7) 其他类型: 与糖尿病相关的遗传性综合征主要包括 Down 综合征、Klinefelter 综合征、Turner 综合征、Wolfram 综合征、Friedreich 共济失调、Huntington 舞蹈病、Laurence-Moon-Biedel 综合征、强直性肌营养不良症、卟啉病、Prader-Willi 综合征等。

(三) 病因、发病机制

1. 1型糖尿病 (T1DM) 的病因与发病机制 绝大多数的 T1DM 为自身免疫性疾病,遗传因素与环境因素共同影响其发病的过程。在外界因素的作用下,遗传易感性个体可通过激活 T 淋巴细胞,从而介导一系列的自身免疫反应,引起选择性胰岛 β 细胞的破坏与功能衰竭,导致体内胰岛素分泌不足进行性加重,因此引发糖尿病。

(1) 多基因遗传因素: T1DM 多基因遗传系统主要包括的易感基因有 IDDM1/HLA、IDDM2/INS 5'VNTR、IDDM3~IDDM13 和 IDDM15 等。其中 IDDM1 和 IDDM2 分别构