



内分泌疾病的代谢紊乱

顾志冬



讲课内容

1

概述

2

内分泌功能紊乱常用生化检验方法及评价

3

下丘脑-垂体内分泌紊乱的临床生物化学

4

肾上腺功能紊乱的临床生化



进入

1

概述

2

内分泌功能紊乱常用生化检验方法及评价

3

下丘脑-垂体内分泌紊乱的临床生物化学

4

肾上腺功能紊乱的临床生化



第一节 概述

内分泌 (Endocrine)

指机体通过腺体或特定细胞，合成分泌具有生物活性的物质，无明显管道排入血液中，通过血液运行特定靶器官，而起效应的一种生理过程。



上海交通大学医学院

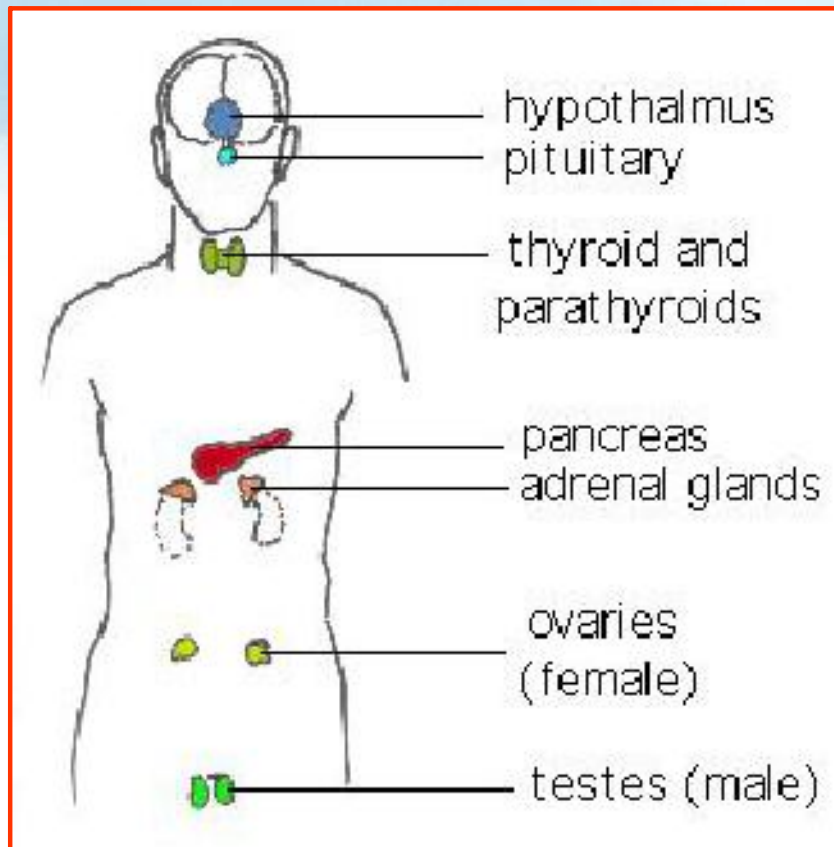


内分泌系统 (Endocrine system)

由内分泌腺或内分泌细胞组成，是**体内信息传递系统**。与神经系统密切联系相互配合，共同调节机体各种功能活动，维持内外境的相对稳定。



上海交通大学医学院



人体的内分泌腺体分布



一、内分泌调控

最主要的调控机制：

血液中激素水平通过下丘脑-腺垂体-内分泌腺调节轴进行的多种反馈调节。



上海交通大学医学院



二、激素化学本质与分类

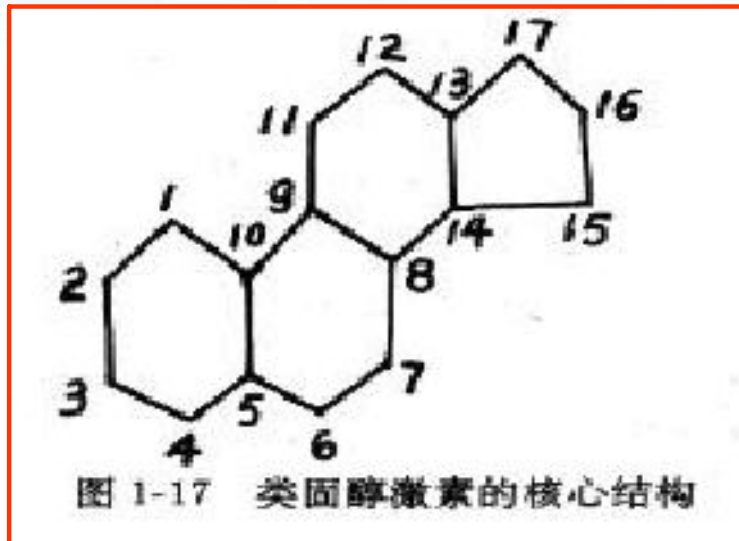
(一) 激素 (Hormone) 的概念

由特异的内分泌腺体或散在的内分泌细胞合成，直接分泌入血，经血循环到达并作用于靶器官或组织，控制与调节其活动的生物活性物质。

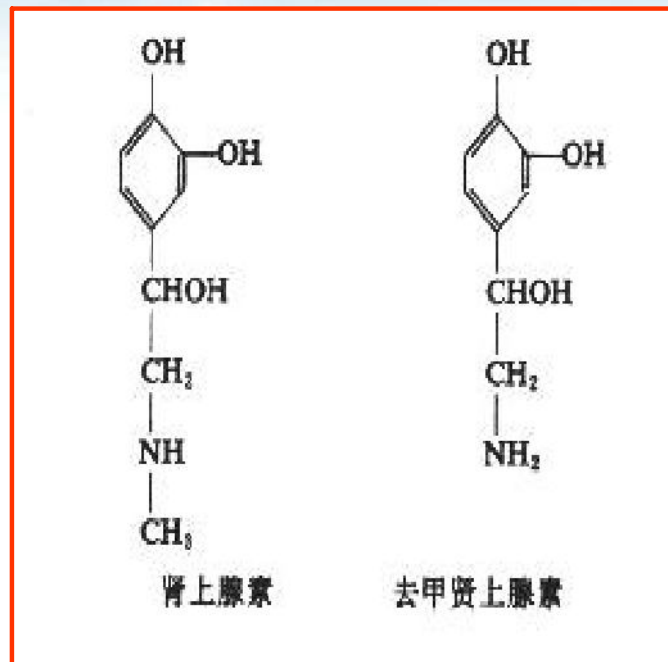


上海交通大学医学院

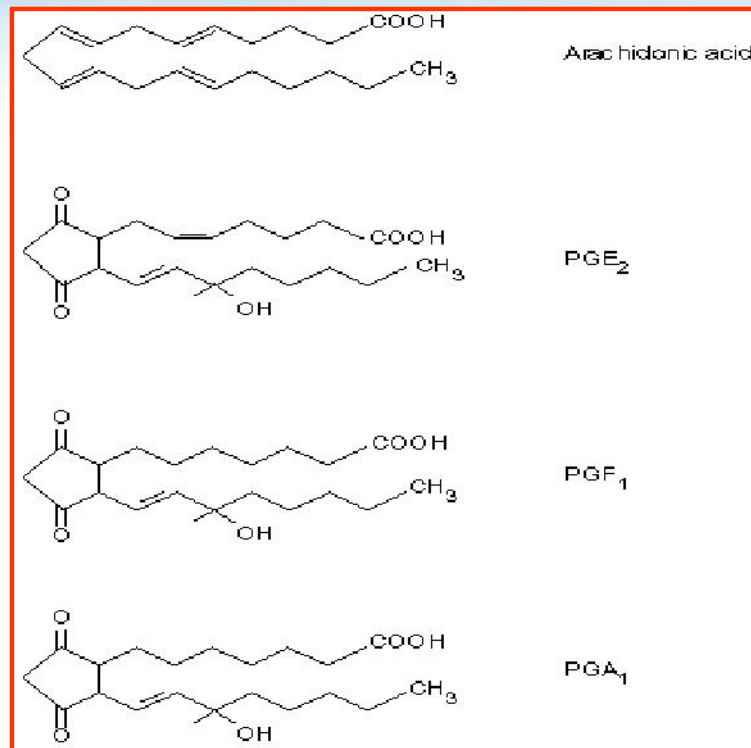
2、类固醇激素



3、氨基酸衍生物类



4、脂肪酸衍生物





(三) 激素分类 (按作用方式)

- 旁分泌 (paracrine) -- 由组织液扩散作用于邻近细胞。
- 自分泌 (autocrine) -- 在局部扩散又返回作用于该内分泌细胞而发挥反馈作用。
- 内在分泌 (intracrine) -- 细胞内合成后未分泌出细胞外就与胞内受体结合。
- 神经分泌 (neurocrine) -- 神经激素沿神经细胞轴突借轴浆流动运送至末梢而释放的方式。
(神经激素: 神经内分泌细胞分泌的激素)



激素分类

生物化学属性
作用分子机制

{ 脂溶性 (核受体介导)
水溶性 (膜受体介导)



上海交通大学医学院



(四) 激素作用特点:

- (1) 量小作用大
- (2) 有特异性
- (3) 作用迅速



上海交通大学医学院



进入

1

概述

2

内分泌功能紊乱常用生化检验方法及评价

3

下丘脑-垂体内分泌紊乱的临床生物化学

4

肾上腺功能紊乱的临床生化



第二节 内分泌功能紊乱常用生物化学 检验方法及评价

- 1、内分泌腺激素调节的特异性生理过程、生物化学标志物检测；
- 2、直接测定体液中某激素水平或其代谢物水平（最常应用）；
- 3、动态功能试验（dynamic function test）
- 4、其他



上海交通大学医学院



进入

1

概述

2

内分泌功能紊乱常用生化检验方法及评价

3

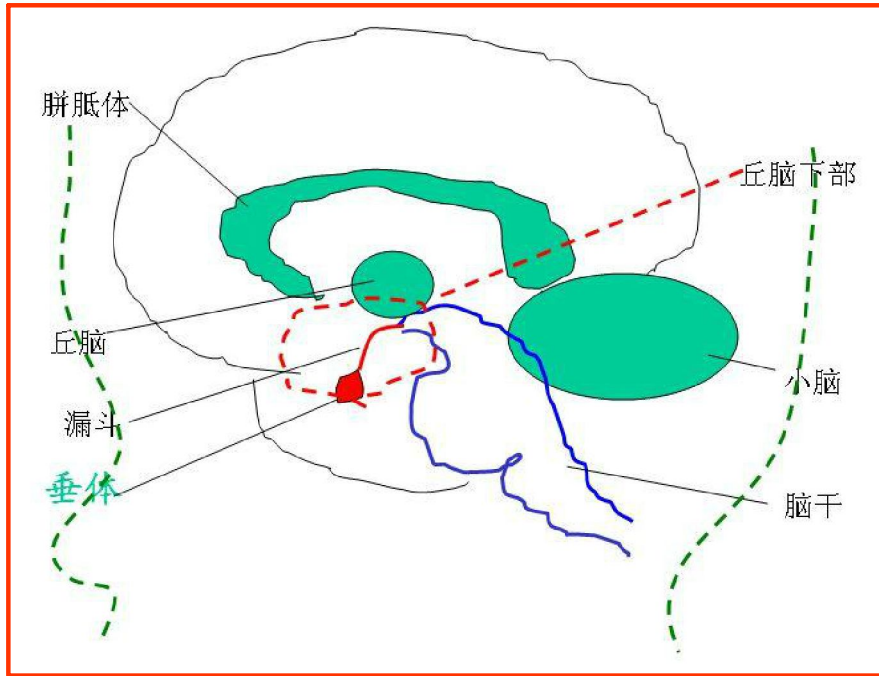
下丘脑-垂体内分泌紊乱的临床生物化学

4

肾上腺功能紊乱的临床生化



第三节 下丘脑-垂体内分泌功能紊乱的临床生物化学



上海交通大学医学院



一、下丘脑-垂体内分泌功能及调节

(一) 下丘脑激素

激素名称	调节的腺垂体激素
促甲状腺激素释放激素 (TRH)	促甲状腺素 (TSH)、生长激素 (GH)、催乳素 (PRL)、卵泡刺激素 (FSH)
促性腺激素释放激素 (GnRH)	黄体生成素 (LH)、FSH
促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)	促肾上腺皮质激素 (ACTH)
生长激素释放激素 (GHRH)	GH
生长激素抑制激素 (GHIH)	GH、TSH、ACTH、PRL
催乳素释放激素 (PRH)	PRL
催乳素抑制激素 (PIH)	PRL
黑色细胞刺激激素释放激素 (MRH)	黑色细胞刺激素 (MSH)
黑色细胞刺激激素抑制激素 (MIH)	MSH



(二) 垂体分泌的激素

	激素名称	主要生理作用
腺垂体 激素	GH	促进机体生长(促进蛋白质的合成、使血糖升高、促进脂肪动员、促进钙吸收)
	ACTH	促进肾上腺皮质激素合成和释放
	TSH	促进甲状腺激素合成和释放
	FSH	促进卵泡或精子生成
	LH	促进排卵和黄体生成、刺激孕激素、雄激素分泌
	PRL	刺激乳房发育及泌乳
	MSH	促进黑色细胞合成黑色素
神经垂 体激素	ADH	收缩血管, 促进集尿管对水的重吸收
	催产素(OT)	促进子宫收缩, 乳腺泌乳



(三) 下丘脑-腺垂体激素分泌的调节

主要受腺垂体各种促激素作用的靶腺分泌的激素之反馈调节。

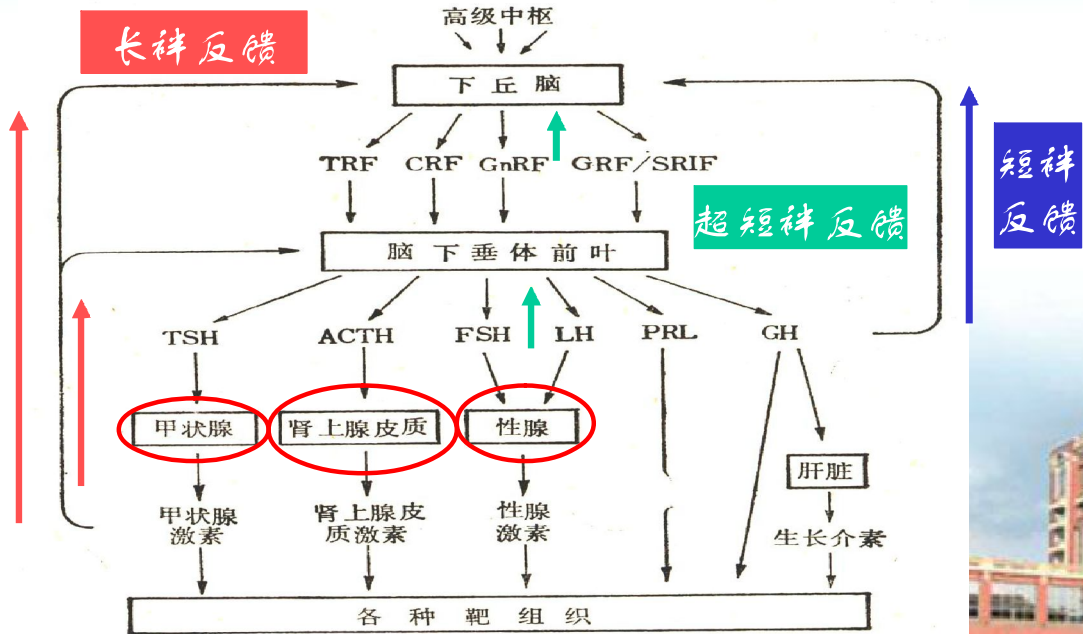


图13--10 下丘脑-脑垂体-内分泌靶细胞轴



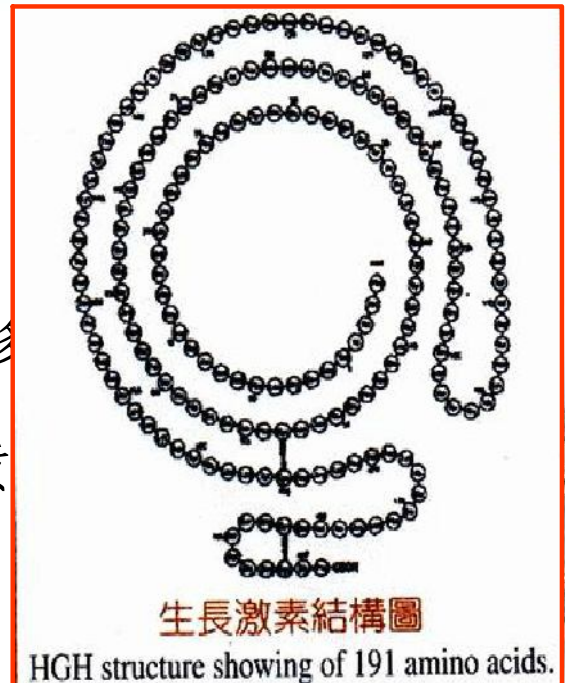
二、生长激素及胰岛素样生长因子

(一) 生长激素的化学、作用及分泌调节

生长激素

(Growth hormone, GH)

- 分子结构：种属差异大
- 人：191个氨基酸直链多肽，有2个二硫键
- 是目前人工合成蛋白质中最大的蛋白质



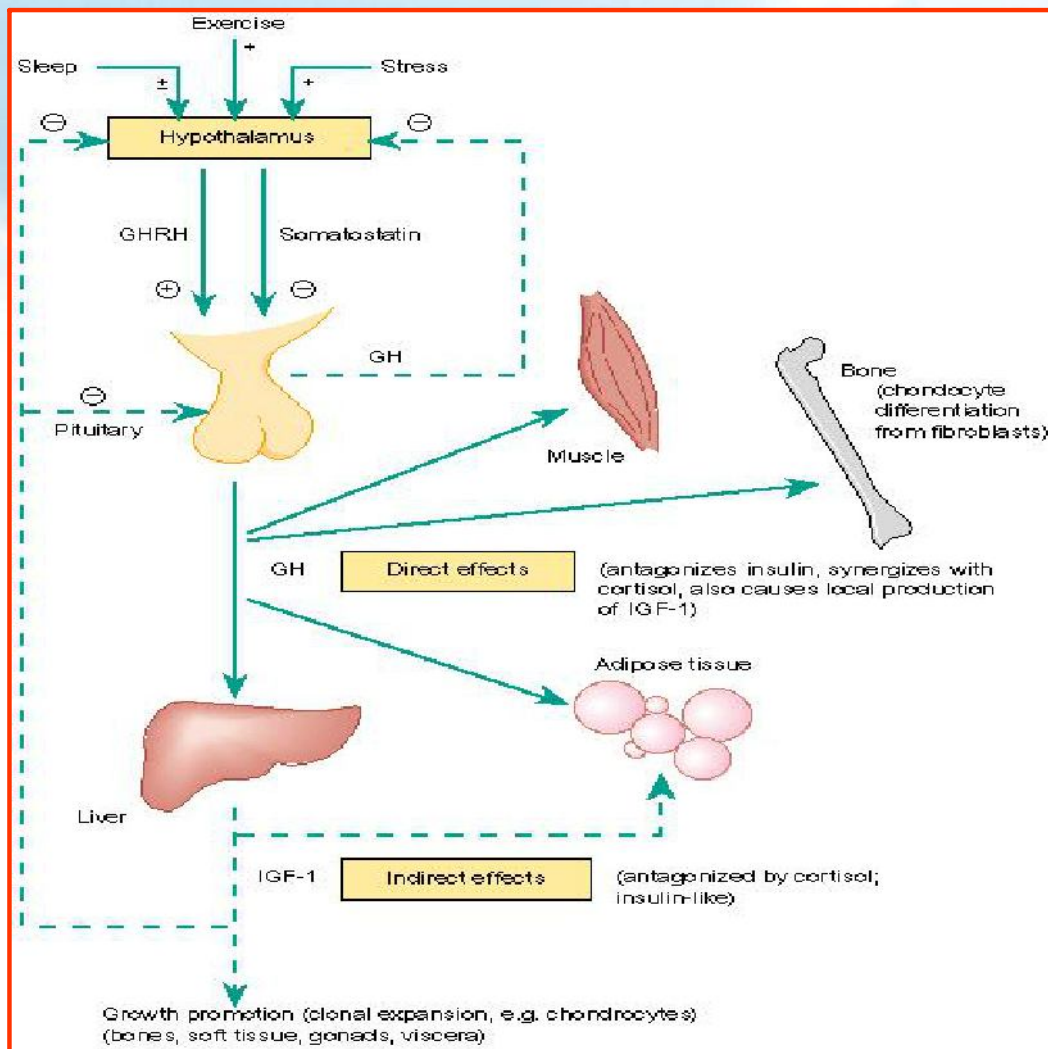
上海交通大学医学院



- 分泌特点：
脉冲式释放，具昼夜节律性
- 影响分泌因素：
能量供应的缺乏；浆氨基酸水平的增高
- 生理作用：
促进骨骼生长；促进蛋白质、核酸的合成



上海交通大学医学院





(二) 生长激素依赖性胰岛素样生长因子 (GH-dependent insulin-like growth factor, IGF)

IGF即生长调节素 (somatomedin, SM), GH的促生长作用需通过IGF- I 介导。



上海交通大学医学院



三、生长激素功能紊乱的生物化学诊断

(一) 生长激素 (GH) 功能紊乱

1. GH缺乏症(垂体性侏儒症): (GH deficiency, GHD)

病因: 特发性GHD
遗传性GHD
继发性GHD



上海交通大学医学院



临床表现:

生长发育迟缓（身材矮小但匀称，骨龄落后至少2年以上，但智力正常；性发育迟缓）



上海交通大学医学院

2. GH增多症

巨人症（儿童）
gigantism

临床表现:

身材异常高大
肌肉发达
性早熟

肢端肥大症（成人）
acromegaly

临床表现:

肢端肥大
特殊面部
广泛性内脏肥大





Twelve-year-old boy with pituitary gigantism measuring 6'5" with his mother. Not the coarse facial features and prominent jaw.



上海交通大学医学院



(二) GH功能紊乱的生物化学诊断

1. 血浆（清）的GH测定

在清晨起床前安静平卧时,从预置的保留式导管采血检测GH作为基础值。

方法:免疫法



上海交通大学医学院



2. 血清（浆）IGF-1及IGFBP-3测定

合成呈GH依赖性，血中半寿期长，不呈脉冲式急剧改变，单次检测可了解一段时间内GH平均水平。

方法：免疫法

***GH紊乱诊断的首选实验室检查项目。**



上海交通大学医学院



3. 动态功能试验（血糖水平）

a、兴奋试验：

运动刺激试验

药物刺激试验（胰岛素-低血糖）

b、抑制试验（高血糖）



上海交通大学医学院



四、催乳素瘤（prolactinoma）的生化诊断

- ★ 功能性垂体腺瘤中最常见
- ★ 特征性表现：乳溢、闭经、不育
- ★ 诊断：血清PRL测定（显著升高）
CT、MRI检查（微腺瘤）



上海交通大学医学院



进入

1

概述

2

内分泌功能紊乱常用生化检验方法及评价

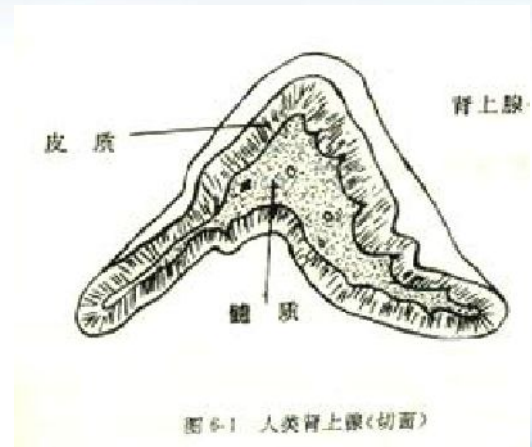
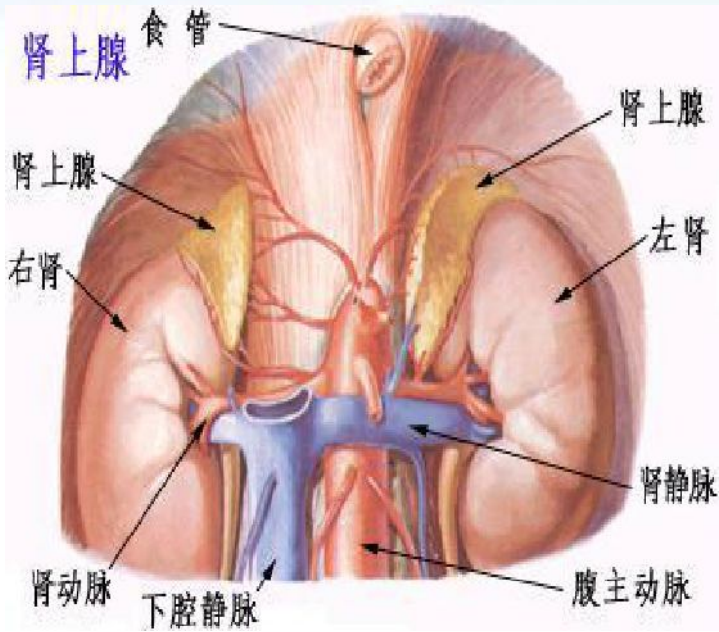
3

下丘脑-垂体内分泌紊乱的临床生物化学

4

肾上腺功能紊乱的临床生化

第四节 肾上腺功能紊乱的临床生化



肾上腺的结构



上海交通大学医学院



一、肾上腺髓质激素及功能紊乱

(一) 肾上腺髓质激素:

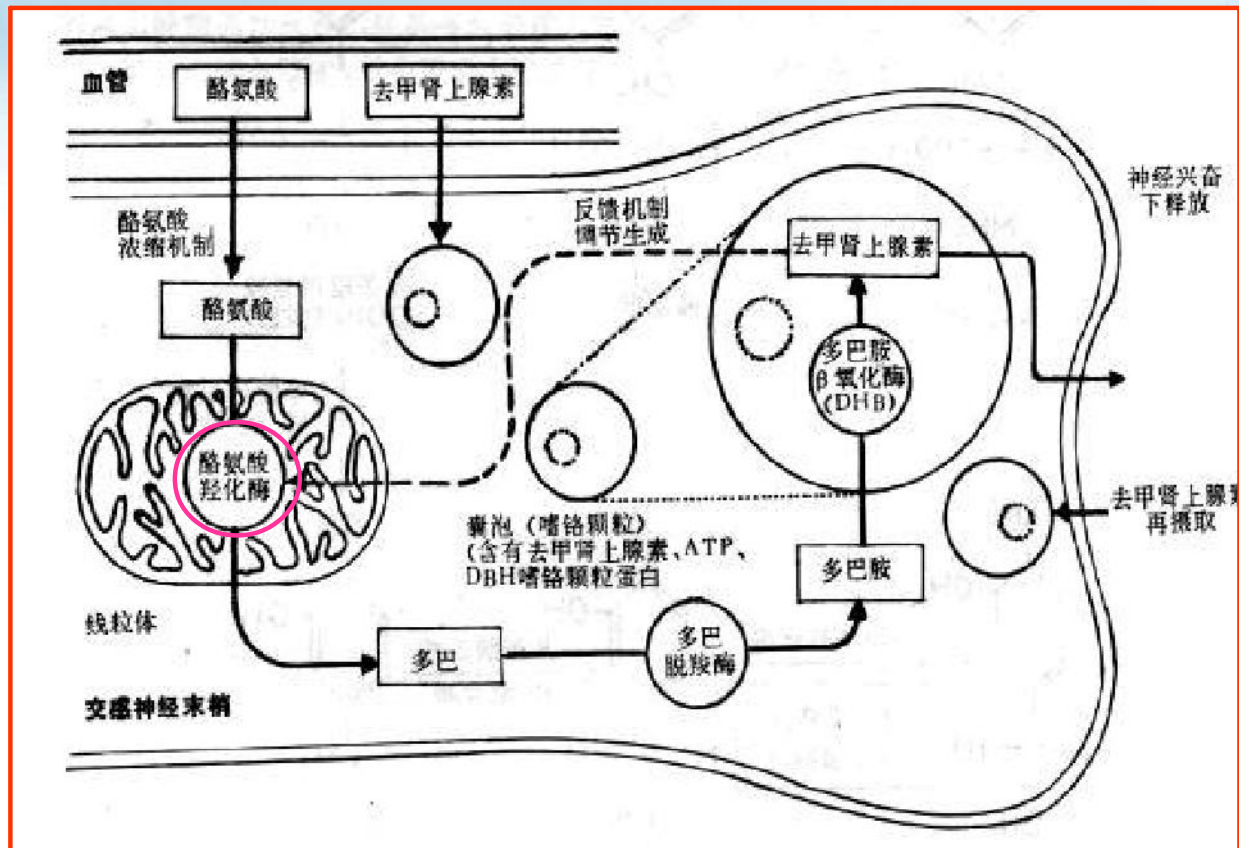
- 多巴胺 (dopamine, DA)
- 去甲肾上腺素 (NE)
- 肾上腺素 (epinephrine, E)

※以酪氨酸为原料，均为儿茶酚胺类激素



上海交通大学医学院

肾上腺髓质激素的合成和释放



交感神经末梢儿茶酚胺的合成



肾上腺髓质激素的代谢

肾上腺素 \longrightarrow 3-甲氧基肾上腺素 (metanephrine)

去甲肾上腺素 \longrightarrow 3-甲氧-4-羟杏仁酸
(vanillylmandelic acid, VMA)



上海交通大学医学院



肾上腺髓质激素的作用（作用于肾上腺素受体）：

- (1) 促进能量的动员及利用
- (2) 交感神经兴奋样心血管作用



上海交通大学医学院

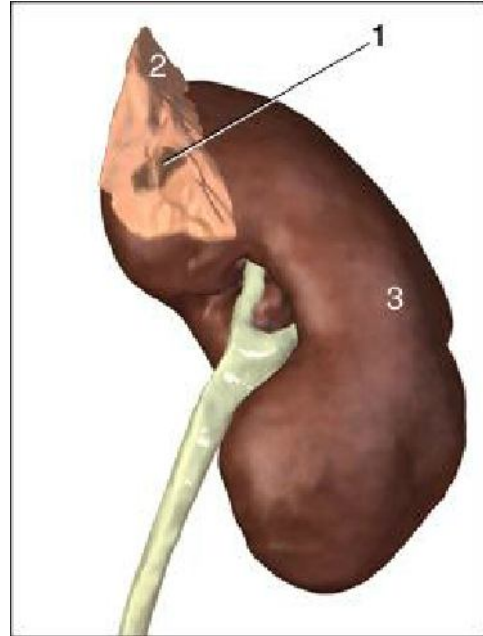


(二) 嗜铬细胞瘤及其生化诊断

嗜铬细胞瘤（最好发于肾上腺髓质）

临床表现：

主要有持续性或阵发性的高血压，及基础代谢率升高代谢紊乱。



上海交通大学医学院



1. 血浆和尿中儿茶酚胺类激素及其代谢产物的测定

* E升高幅度超过NE，支持肾上腺髓质嗜铬细胞瘤

* 尿3-甲氧基-4-羟基杏仁酸（香草基杏仁酸
vanilly mandelic acid, VMA）是肾上腺素和去
甲肾上腺素的最终代谢产物。

嗜铬细胞瘤患者 > 参考值的3倍。



上海交通大学医学院



2. 动态功能试验：（不受下丘脑、垂体的调控）

(a) 激发试验（胰高血糖素）

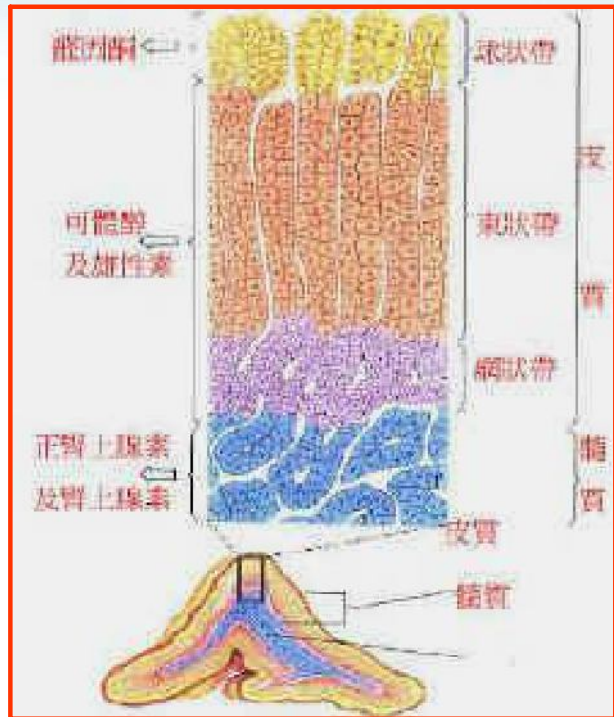
(b) 抑制试验（可乐定）



上海交通大学医学院

二、肾上腺皮质的内分泌功能

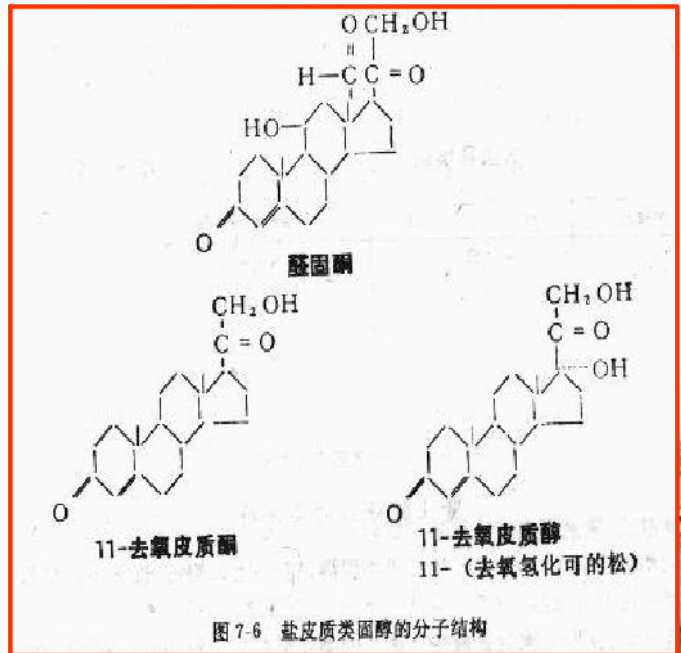
肾上腺皮质较厚，位于表层，约占肾上腺的80%，从外往里可分为球状带、束状带和网状带三部分。



(一) 肾上腺皮质激素的合成

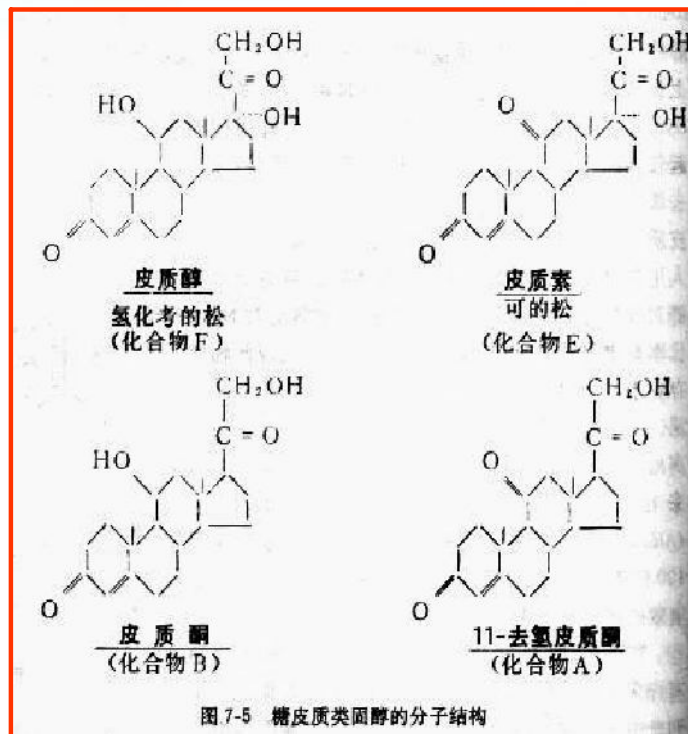
(1) 球状带

- 分泌盐皮质激素 (mineralocorticoid)
- 醛固酮 aldosterone



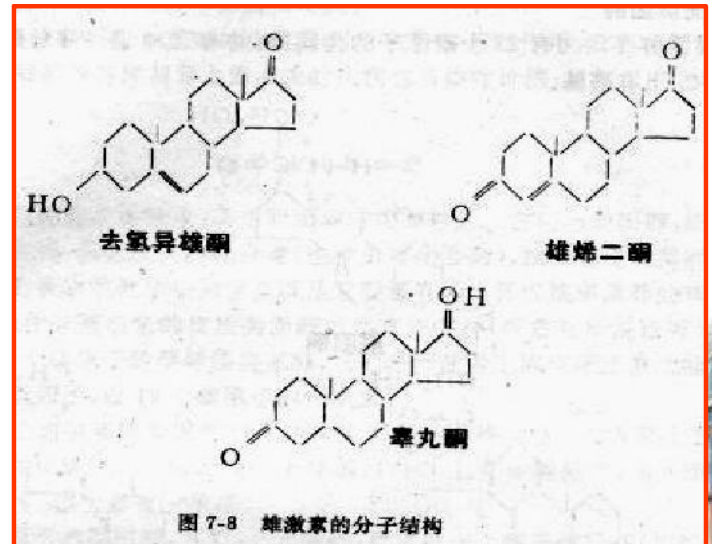
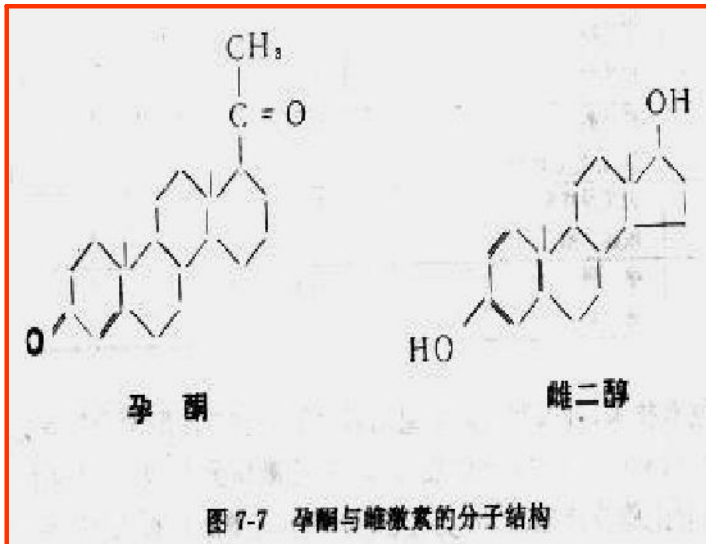
(2) 束状带

分泌糖皮质激素glucocorticoids (皮质醇cortisol及少量皮质酮corticosterone)。



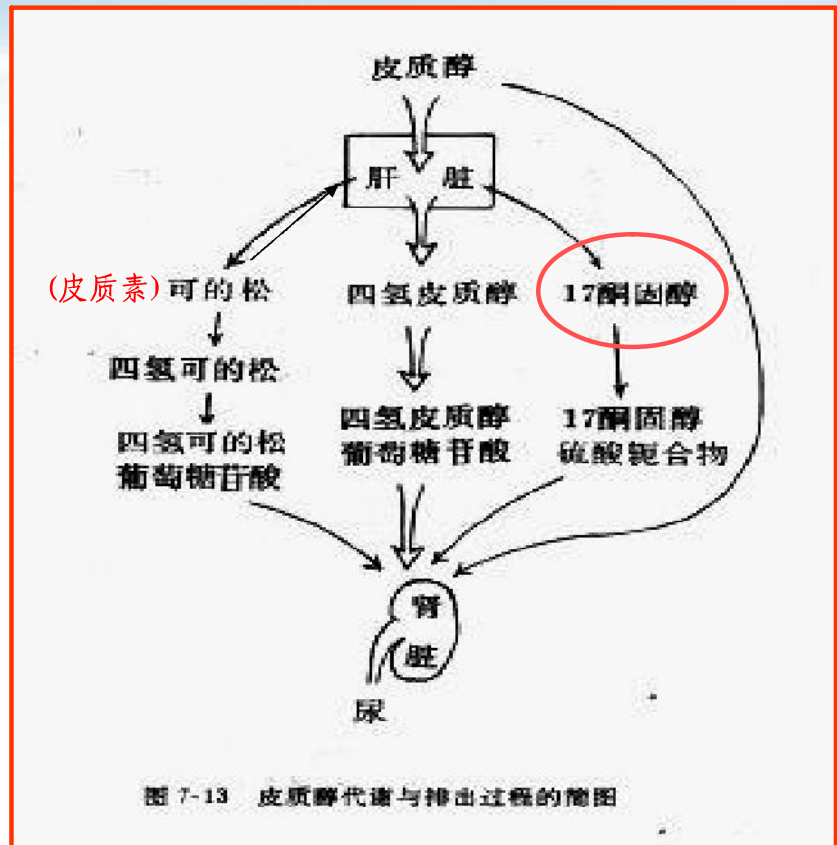
(3) 网状带

分泌性激素（脱氢异雄酮、雄烯二酮）及少量雌激素



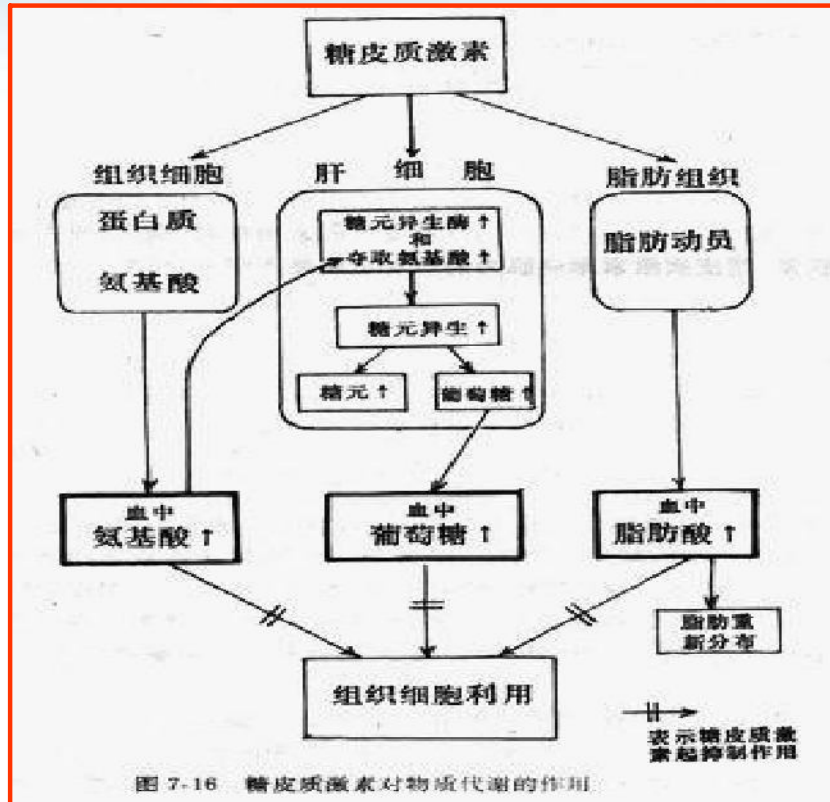
(二) 糖皮质激素的运输及代谢

皮质类固醇结合
球蛋白 (CBG)、
清蛋白 (A1b)



(三) 糖皮质激素的生理和生物化学功能

1. 调节三大营养物质的代谢





2. 水、电解质代谢

3. 与其他激素的协同或拮抗作用

4. 参与应激反应



上海交通大学医学院



(四) 糖皮质激素分泌的调节

下丘脑-垂体-肾上腺皮质调节轴

最主要是血游离皮质醇水平对下丘脑CRH分泌的负反馈调节。



上海交通大学医学院



三、肾上腺皮质功能紊乱

(一) 肾上腺皮质功能亢进症

又称库欣综合征 (Cushing's syndrome), 是各种原因致慢性皮质醇分泌异常增多产生的症候群统称。

病因:

- ① 垂体腺瘤及下丘脑-垂体功能紊乱, 又称库欣病
- ② 原发性肾上腺皮质肿瘤
- ③ 异源性ACTH或CRH综合征



上海交通大学医学院

- 满月脸，向心性肥胖，痤疮，糖尿病倾向，高血压，骨质疏松

- 女性多发

- 20-40岁





(二) 慢性肾上腺皮质功能减退症

原发性肾上腺皮质功能减退症

艾迪生病 (Addison's disease)

- 皮质功能低下, 衰弱无力, 体重下降, 色素沉着, 低血糖, 好发年龄20-50岁。
- 病因: 自身免疫反应或结核感染等。



Addison's Disease

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.

normal adrenal



Addison's from TB



auto-immune Addison's



iron overload



hypotension
hyperkalemia

hyperpigmentation
"mental illness"

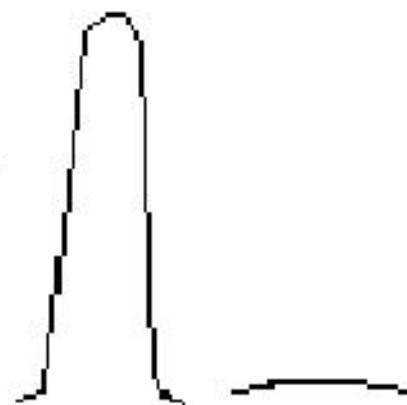
weakness

sudden death



ACTH stimulation test

Blood cortisol level
after ACTH injection



Normal Adrenal insufficiency

Repeat: Improvement suggests pituitary disease ("secondary Addison's"); no improvement indicates primary adrenal disease.

上海交通大学医学院



Addison's disease:



- Note the generalised skin pigmentation (in a Caucasian patient) but especially the deposition in the palmer skin creases, nails and gums.
- She was treated many years ago for pulmonary TB. What are the other causes of this condition?



(三) 先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal cortical hyperplasia, CAH)

常染色体隐性遗传病

病因:

肾上腺皮质激素合成中某些酶先天性缺陷



上海交通大学医学院



四、肾上腺皮质功能紊乱的临床生化诊断

(1) 血、尿、唾液中糖皮质激素及其代谢物测定

a、17-羟皮质类固醇 (17-OHCS)

正常值参考范围:

男性 21.3-34.5 $\mu\text{mol/d}$

女性 19.3-28.2 $\mu\text{mol/d}$

b、17-酮类固醇 (17-KS):

正常值参考范围:

男性 28.5-61.8 $\mu\text{mol/d}$

女性 20.8-52.0 $\mu\text{mol/d}$



(2) 血皮质醇及24小时尿游离皮质醇测定

a、血皮质醇测定 (首选)

正常值参考范围:

晨8点 165.6 - 441.6 nmol/L

午夜12点 55.2 - 165.6 nmol/L

且二者比值 > 2

b、24小时尿游离皮质醇:

正常值参考范围:

27.6 - 276 nmol/L



(3) 动态功能试验:

下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴

1) ACTH兴奋试验:

了解下丘脑-垂体-肾上腺皮质调节轴功能状态

2) 地塞米松抑制试验 (dexamethasone, DMT) :

人工合成强效GC类药, 可对CRH、ACTH分泌产生强大的皮质醇样负反馈抑制作用。



	肾上腺皮质功能亢进症				肾上腺皮质功能减退	
	下丘脑垂体性	肾上腺皮质腺瘤	肾上腺皮质腺癌	异源性ACTH	阿狄森病	继发性
血皮质醇或UFC	↑	↑	↑↑	↑↑	↓	↓
血浆ACTH	↑	↓	↓	↑↑	↑	↓
ACTH兴奋试验	强反应	无或弱反应	无反应	多无反应	无反应	延迟
48hDMT抑制试验	无或有反应	无或弱反应	无反应	无反应		



目的要求:

- 掌握 主要激素的生物合成及调节因素。
- 熟悉 主要激素的生物本质、结构与功能关系。
- 了解 激素的主要生物学作用及其失调所致的疾病的发病机理和临床表现。



上海交通大学医学院