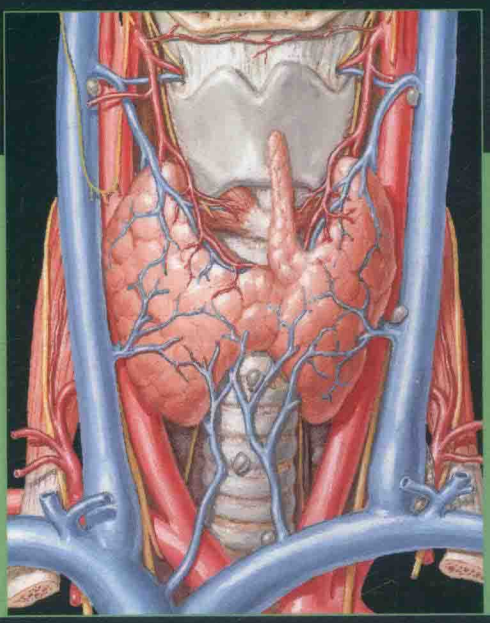
原书第2版　中文翻译版　　2nd Edition

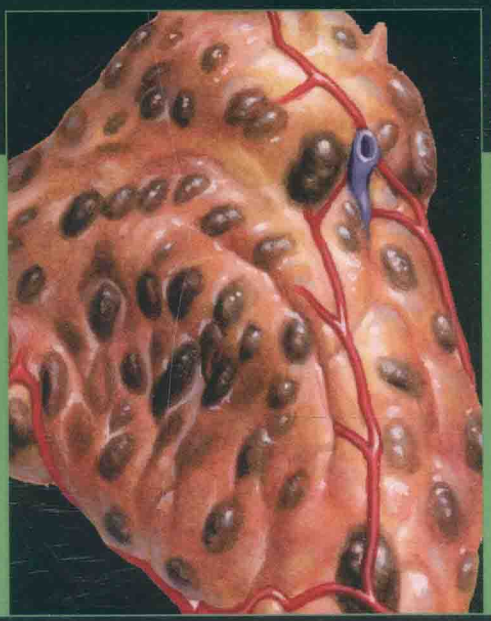
The Netter Collection of Medical Illustrations

Volume 2: Endocrine System

奈特绘图版医学全集

第2卷：内分泌系统





原著者　William F. Young

绘　图　Frank H. Netter　Carlos A.G. Machado

主　译　潘　慧　朱惠娟　陈　适

ELSEVIER

科学出版社

（R-6488.01）

奈特绘图版医学全集

第 1 卷：生殖系统
第 2 卷：内分泌系统
第 3 卷：呼吸系统
第 4 卷：皮肤系统
第 5 卷：泌尿系统
第 6 卷：骨骼肌肉系统
第 7 卷：神经系统
第 8 卷：心血管系统
第 9 卷：消化系统

科学出版社 医药卫生出版分社
电话：010-63736032（投稿）64019242（购书）
E-mail：med-prof@mail.sciencep.com

www.sciencep.com

本书译自原版 **The Netter Collection of Medical Illustrations: Endocrine System, Volume 2, 2/E,**
并由 Elsevier 授权出版

ELSEVIER

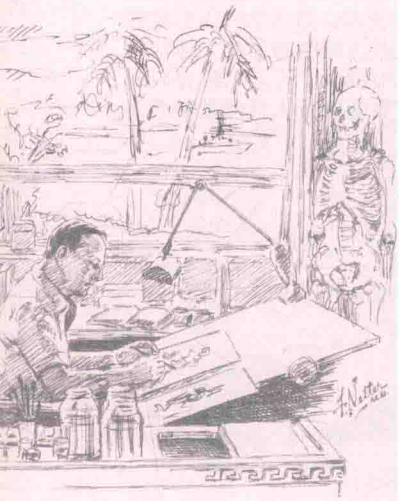
赛医学医药卫生订阅号

本书在线资源获取

ISBN 978-7-03-051454-7

定价：120.00 元

中文翻译版　原书第2版



奈特绘图版医学全集

第2卷：内分泌系统

The Netter Collection of Medical Illustrations

Volume 2　Endocrine System

原著者　William F. Young

绘　图　Frank H. Netter　Carlos A. G. Machado

主　审　金自孟　管远志　邓洁英

主　译　潘　慧　朱惠娟　陈　适

副主译　李乃适　阳洪波　王林杰

科学出版社

北　京

图字：01-2016-9594

内 容 简 介

作者以通俗易懂的形式，简明扼要地介绍了人体内分泌系统的正常解剖、生理与异常状态下的相关改变，以及相关疾病的关键知识，垂体和下丘脑、甲状腺、肾上腺、生殖、胰腺、骨骼和钙、脂质和营养、遗传学和内分泌肿瘤等，并配以形象逼真、高度概括的绘图，将深奥的基础科学与临床医学融会贯通，瞬间使人领悟奇妙的人体结构和机体功能，以及疾病发生机制和临床表现的原由。本书实现了“医学与艺术”“理论与临床”“专业与科普”的三大完美结合，是一部具有50多年沉淀和辉煌的经典著作，既可作为医学院校学生和中青年医务人员的教科书，亦可作为医学爱好者、患者及青少年的医学科普教育读物。

图书在版编目（CIP）数据

奈特绘图版医学全集：原书第2版．第2卷，内分泌系统/（美）扬（William F. Young）等主编；潘慧，朱惠娟，陈适译．—北京：科学出版社，2017.6

书名原文：The Netter Collection of Medical Illustrations Volume 2: Endocrine System

ISBN 978-7-03-051454-7

Ⅰ.①奈… Ⅱ.①扬… ②潘… ③朱… ④陈… Ⅲ.①医学－图集 ②内分泌系统－图集 Ⅳ.①R-64 ②R322.5-64

中国版本图书馆CIP数据核字（2017）第002473号

责任编辑：黄建松 董 林／责任校对：何艳萍

责任印制：肖 兴／封面设计：吴朝洪

The Netter Collection of Medical Illustrations: Endocrine System, Volume 2, 2/E
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
ISBN-13: 978-1-4160-6388-9

本书由中国科技出版传媒股份有限公司（科学出版社）进行翻译，并根据中国科技出版传媒股份有限公司（科学出版社）与爱思唯尔（新加坡）私人有限公司的协议约定出版。

奈特绘图版医学全集—第2卷：内分泌系统（原书第2版）（潘 慧 朱慧娟 陈 适 主译）

ISBN: 978-7-03-051454-7
Copyright 2016 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.
3 Killiney Road
#08-01 Winsland House I
Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200
Fax: (65) 6733-1817

Information on how to seek permission, further information about Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at the website: www.elsevier.com/permissions.

Printed in China by China Science Publishing & Media Ltd. (Science Press) under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

科学出版社 出版
北京东黄城根北街16号
邮政编码：100717
http://www.sciencep.com

北京利丰雅高长城印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

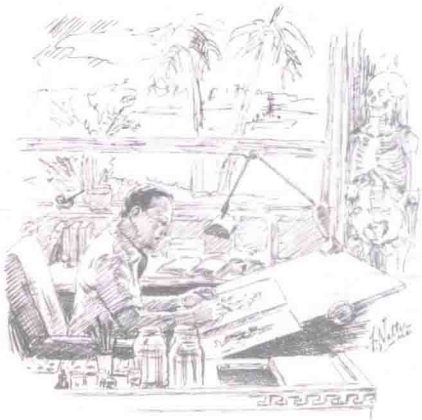
*

2017年6月第 一 版 开本：889×1194 1/16
2017年6月第一次印刷 印张：19 1/2
字数：650 000

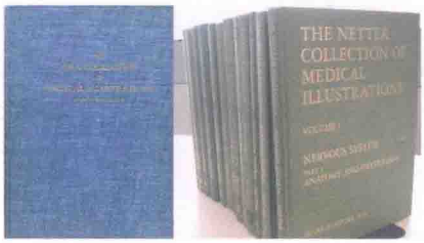
定价：120.00 元

（如有印装质量问题，我社负责调换）

系列丛书介绍



自画像：Frank Netter 博士在工作



单行本被称为“蓝书”，为第 2 版 *the Netter Collection of Medical Illustrations* 奠定了基础，后者又被昵称为“绿书”

Frank H. Netter 博士很好地诠释了医生、艺术家和教育家的区别，然而更为重要的是，他将这三者融为一体。Netter 图谱基于人体构造的精细研究，同时又被注入了 Netter 博士在医学认识方面独特而广博深入的理念。他总是说：“无论图片画得如何绚丽，如果偏离了它的医学价值，那么这就是一个毫无意义的画册。”所以准确阐释是它的终极目标。Netter 博士面临的最大挑战就是他在艺术享受和结构明示两者间找到了很好的平衡。该系列图谱的第 1 版单行本于 1948 年面世，由 CIBA 医药出版公司出版发行，该图谱充分地显示了他辛勤工作的结果以及因此获得的成就。又由于这本书的成功，在随后的四十多年间，Netter 博士一共有多达 8 本图册相继问世，从而构成了系列丛书，每一本介绍了一个人体系统。

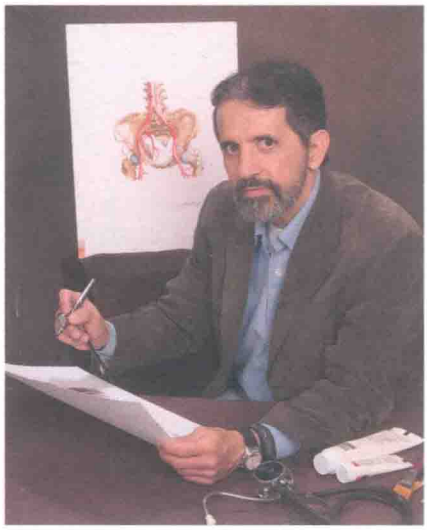
本系列丛书第 2 版修订时，仍然沿用伟大的 Frank H.Netter 博士作品风格，并邀请了世界知名院校中熟悉出版技术和放射成像技术工作且处于领导地位的医生及教育家参与新版的编写和绘制，同时也让之前参与编写绘制的一些艺术家为新版图谱补充绘制了图片。在经典的绿色封面内，读者将可以看到数以百计的原创人体结构作品以及与之匹配的、翔实的、专业的、最新的医学信息。

诺华公司选择 Carlos Machado 博士作为 Netter 博士的继任者，他延续了 Netter 作品集的艺术风格。Carlos Machado 博士说：“16 年来，在为 Netter 博士的 *Atlas of Human Anatomy* 以及其他 Netter 作品再版编辑过程中，我发现我所面对的任务是如何想方设法地延续他的传奇，去理解他的理念，使用他所喜好的方法去再版他的作品。”

尽管随着时代的发展，医学在专业词汇、临床应用、研究方法等方面有了很大的进步，但是很多东西仍然保留了原有的样子。患者仍是患者，教师也还是教师。半个世纪以来，Netter 博士自己所说的那些图片（他总是谦虚地称之为图片而非画作）也仍然以优美的、细致入微的方式向所有阅读它的医学生及医生们提供了医学知识的营养并引领医学实践的方向。

之前的版本是所有编辑、作者或者以其他方式参与其中的人们（尤其是 Netter 博士）共同努力的结果。Netter 博士也因为他的工作而留在所有认识他的人们心中。在令人兴奋的第 2 版问世之前，我们特别向为本书修订付出大量心血的作者、编辑、顾问和艺术家们，以及 Elsevier 出版公司全体人员表示感谢，是你们的付出使得这本不朽的著作继续成为当今临床医生和医学生们可靠的教科书。

Carlos Machado 博士为第 2 版第 2 卷内分泌系统分册创作全新的插图



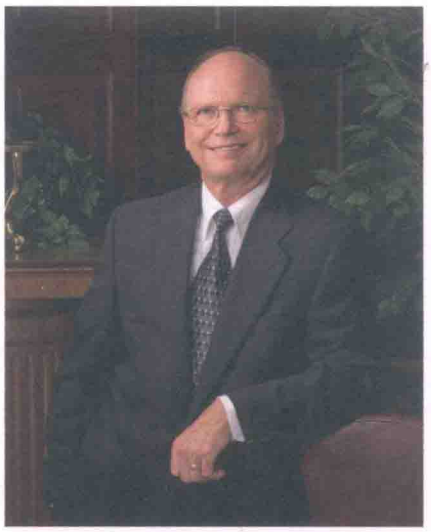
Carlos Machado 博士的工作照

译者名单

（以姓氏笔画为序）

于　萍　王　鸥　王　珞　王　莹　王林杰
车　璐　邓冰彬　邓洁英　平　凡　卢　琳
白　刚　朱惠娟　刘　巍　刘慧婷　许　可
许岭翎　孙瑞雪　阳洪波　李　伟　李　康
李乃适　李佳宁　李素娟　杨　晰　张　浩
张化冰　张志博　张念荣　陈　适　陈　璐
金自孟　周姝含　段　炼　侯佳彤　施　文
姜　艳　袁　涛　柴晓峰　高晓星　高璐滢
龚凤英　梁微微　蒋　超　童安莉　管远志
潘　慧

作者简介



William F. Young, Jr. 医师是Mayo临床医学院的医学教授，也是Tyson内分泌临床教授。他在密歇根州立大学（Michigan State University）获得了本科和医学学位，并在明尼苏达大学（University of Minnesota）获得了科学硕士学位。Young博士受训于位于密歇根皇家橡树（Royal Oak，Michigan）的William Beaumont医院，并在位于明尼苏达州罗切斯特（Rochester，Minnesota）的Mayo诊所完成了内分泌和代谢学的专业学习（fellowship）。他从1984年在Mayo诊所供职，因为他教学中的突出贡献使得他获得了包括Mayo Fellow协会年度最佳内科教师、Mayo诊所内分泌年度教师、Mayo医学院继续教育优秀教职员奖、美国临床内分泌学学会H. Jack Baskin内分泌教学奖等诸多医学教育方面的奖项。在医学专业方面的造诣使Young医师获得了包括Mayo杰出医师奖、美国内分泌学会临床内分泌学优秀奖以及内分泌学会杰出医师奖等荣誉。Young博士的临床研究方向是原发性醛固酮增多症和嗜铬细胞瘤。他曾经在内分泌性高血压和肾上腺、垂体疾病方面发表过200余篇文章，出席过300余场国内和国际会议，在100余所医学机构中担任客座教授。

原著者名单

Editor by

William F. Young, Jr., MD, MSc
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine
Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Illustrations by

Frank H. Netter, MD, and Carlos A.G. Machado, MD

Contributing Illustrators
James A. Perkins, MS, MFA
John A. Craig, MD
Kristen Wienandt Marzejon, MS, MFA

Advisory board

John Stuart Bevan, FRCP, MBChB, MD
Lead Endocrinologist and Honorary Professor of Endocrinology
Aberdeen Royal Infirmary
Foresterhill, Aberdeen, Scotland, UK

Frederick R. De Rubertis, MD
Chief, VA Healthcare System
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

冯琮涵 **Associate Professor Fong**
Tsorng-Harn Fong
National Taiwan University
Taipei, Taiwan

Serge Jabbour, MD, FACP, FACE
Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Diseases
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

William J. Kovacs, MD
Professor of Internal Medicine
Division of Endocrinology and Metabolism
UT Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Howard Lilienfeld, MD, FACP, FACE
Assistant Professor
H. Lee Moffitt Cancer Center
University of South Florida
Endocrine Tumor Clinic
Tampa, Florida

Paolo Mulatero, MD
Assistant Professor
Division of Internal Medicine
University of Torino
Torino, Italy

Mitsuhide Naruse, MD, PhD
Director, Department of Endocrinology
Kyoto Medical Center
Fushimi Kyoto (NKD), Japan

Tommy Olsson, MD, PhD
Professor, Department of Medicine
Umea University Hospital
Umea, Sweden

Dr. Francisco G. Martínez Sandoval
Director Programa Internacional
Titular de Anatomía
Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, México

Janet A. Schlechte, MD
Professor, Department of Internal Medicine
University of Iowa College of Medicine
Iowa City, Iowa

Peter James Trainer, MD, BSc, FRCP, MBChB
Professor of Endocrinology
University of Manchester
Manchester Academic Health Science Centre
The Christie NHS Foundation Trust
Manchester, England, UK

前 言

Netter 内分泌系统分册（第 2 版）的设计旨在向不同年资的医师和医学生们提供不同内分泌腺体的解剖、生理、病理知识。第 1 版 Netter 内分泌分册的出版可追溯至 1965 年，在其后的半个世纪中，人们对内分泌疾病的认识有了迅猛的发展，使得本书的文字部分得到了全面的改写，但是 Frank H.Netter 医师的临床解剖插图却经受住了时间的考验。随着在过去 50 年中新的内分泌疾病和治疗方案的出现，相应地，本版图谱的每一章都增加了新的插图，包括当前摘除垂体瘤的外科技术、诊断库欣综合征（Cushing syndrome）的试验、原发性醛固酮增多症肾上腺静脉激素水平测定、原发性色素结节性肾上腺病引起的库欣综合征、1 型及 2 型糖尿病的治疗、多发性内分泌瘤病 1 和 2，以及希佩尔 - 林道综合征（Hippel-Lindau syndrome）。Carlos Machado 医师、科学和艺术双硕士学位获得者 James A. Perkins 和 Kristen Wienandt Marzejon，以及 John Craig 医师都为这些精美的新插图的创作及现有插图的改编、更新付出了大量心血。与之相配的文字部分则有助于拓展说明插图涵盖的概念和内容。

本书分为 8 章，分别对应了不同的内分泌系统的腺体和组分：垂体和下丘脑、甲状腺、肾上腺、生殖、胰腺、骨骼和钙、脂质和营养及遗传学和内分泌肿瘤。必要时还将 Netter 插图佐以现代的诊断图像（如计算机断层扫描图像、磁共振图像）。最初的 Netter 版本以及新插图都着重于介绍疾病的胚胎学、人体解剖学、生理学、病理学、临床表现、诊断手段、手术等治疗技术。

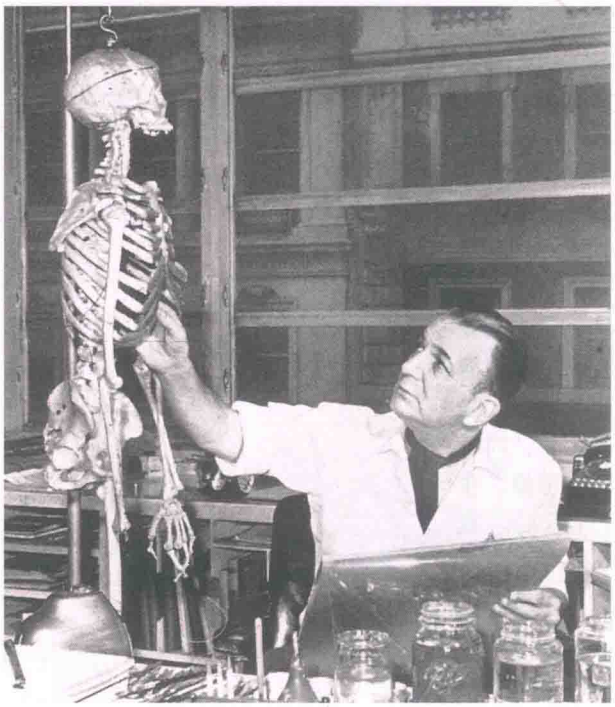
新版本不仅迎接了改写过去半个世纪内分泌进展的艰巨挑战，也保留了原版 Netter 插图使之为今所用。这本书并非严格意义上的内分泌教科书，却能将本学科重点内容以轻松愉快的视觉方式呈献给读者。希望读者能在内分泌学科的海洋中遨游时可以发现本书插图和文字的意义所在。

在此，我非常感激我在 Mayo 诊所的同事和患者，他们赋予我内分泌广阔领域的临床经验、看法和见解。感谢 Elsevier 负责本书编辑出版的工作人员自始至终给予我大力的支持。感谢深得 Netter 画作精髓的第二代 Netter 艺术家们。同时我也想感谢我的女儿 Abbie L.Abboud 在医学编辑和厘清本书概念思路方面的宝贵援助。最后我将这本书献给我的家庭，他们的鼓励和支持是我 2 年中创作本书的动力。

William F. Young, Jr., MD, MSc

罗切斯特，明尼苏达

第 1 版创作者介绍



应广大 CIBA 读者们的热切要求，在此将 Netter 医师的事业历程做一小结。

1906 年 Frank Henry Netter 出生于纽约布鲁克林（Brooklyn，New York），1931 年取得纽约大学的医学博士学位，曾在国家设计研究院、艺术学生联盟研修学习。为了维持医学院和在贝勒维 (Bellevue) 实习的开销，他以商业艺术家和医学书籍插图画家的身份为教授和医师们作画，将他的绘画天分进一步施展和升华。

1933 年 Netter 医师成为纽约市的一位私人外科医师。由于处在大萧条的低谷，新婚后的 Netter 医师则继续从事画作来增加收入。随着他在画作方面的投入越来越多，最终 Netter 医师决定放弃行医，转而成为一名全职的艺术家进行医学插图的创作。

Netter 医师很快接到了诸多非比寻常的项目，其中一个最具挑战性的项目是为旧金山金门博览会创作名为“透明的女人”的作品。这个 7 英尺高的透明人可以为众人展现女性月经、妊娠、分娩以及生理发育全过程，在同步语音解说的帮助下“透明人”阐述了女性内分泌系统的奥妙。Netter 医师为此夜以继日地工作了 7 个月才完工。在另一个值得一提的项目中，Netter 创作了一系列不同场景的作品来反映医者历程，从医学生阶段为即将到来的骨科考试挑灯夜读精疲力尽的场景，到急诊病房的景象、叫救护车的景象、班级同学聚会、乡村医师请求夜间会诊的情形。

第二次世界大战期间，Netter 医师曾在驻扎的军队病理学研究所供职，后来到军医总监办公室专职负责医务图表的培训，指导了包括部队急救、技师的 X 线学培训、战场卫生消毒、热带地区生存指南等多种多样手册的制作。

战后，Netter 医师接手了 CIBA 生物制药公司的几个重要项目，积累成为一本《CIBA 医学插图系列》(THE CIBA COLLECTION OF MEDICAL ILLUSTRATIONS)，其中 5 本已出版成册，第六本有关尿路的图谱还在制作中。

Netter 医师严谨地策划和执行每一幅插图的制作。他首先会做大量的研究，这无疑是整个过程中最困难也最重要的一步。无论是通过资料阅读抑或向领域权威请教，直到 Netter 医师获得了研究对象的全面认识后才着手创作。他常常去医院观摩临床病例、病理、外科标本或手术过程，甚至亲自解剖以获得第一手资料。

当 Netter 医师前期的疑惑一一解开后，他用铅笔在薄纸或便签上绘制出草图。物体需按照医生观察的角度来描绘 —— 上方、下方、侧方、后方或前方。他会考虑到物体的哪些部位被遮挡，从哪个层面得到的认识最清楚。为了某些插图的创作，Netter 医师还会不惜气力地进行多个层面的解剖予以明确。

草图绘制满意后，Netter 医师会将它转移到插图纸板上做最后的加工。通常他先用软芯铅笔将草图的背面着色，然后用胶带将柔软纤薄的草图固定在纸板上，用硬芯铅笔勾勒出物体的轮廓。在这些年中，转移草稿的媒介并非只此一种。但是在着色时，他选择的颜料总是经典的透明水彩色与白色的组合。

Netter 医师的医学艺术事业可谓丰富多产，他也未曾忽略家庭带来的快乐。最初他的漂亮小居位于纽约长岛东诺威奇（East Norwich，Long Island）的乡下，5 个孩子长大后，Netter 医师搬到了位于曼哈顿 (Manhattan) 的一个顶层公寓中，静静俯视着东河 (East River) 的景色。

ALFRED W. CUSTER

第 1 版介绍

早些年，内分泌腺体一直被认为是一群与其他系统器官毫无关联的结构，其分泌的物质在以某种不为人知的方式影响着人体。那时人们已经意识到了甲状腺的重要性，对于甲状腺功能亢进和低下的临床表现、甲状腺药物的疗效和甲状腺切除术都有了相当的认识；胰岛素也得以应用于临床，其控制糖尿病的正确使用方法还处于探索阶段；垂体则被认为影响着人体的生长和生殖过程。然而，在现代认知的进展逐渐揭开了内分泌的神秘面纱之前，内分泌系统一直被看作是一个孤立的、能够产生某些神秘有效的分泌物的系统。事实上，内分泌系统对所有其他系统具有重要的调控作用，与神经系统一并调节机体的生化和生理过程。

虽然本书的初衷是揭示内分泌腺体的解剖结构，但是正如前述，不涉及内分泌学的基础和相关物质是无法领略到内分泌学精髓的，因此，本书中也详尽囊括了糖类、蛋白、脂代谢，主要的维生素，酶化学，遗传和先天性代谢缺陷。在我本人完成整个学科的插图绘制后愈加地发现，我们对于内分泌腺认识的增长更多地来源于对腺体分泌物的基础生理研究，而不仅是内分泌系统本身的解剖结构。我非常敬佩那些为解开这些谜团进行了日积月累的艰苦卓绝、不屈不挠、孜孜不倦地工作的学者们，与他们合作创作本书也是我极大的荣幸。他们给予了我无私的帮助和鼓励，我的感激之情无以言表。

还在内分泌的王国里遨游时，我迫切需要一位导师点拨那些解剖插图背后的故事，这位导师必须深入基础、熟稔生物化学的逻辑条理，同时还能浅出至临床实践的现实考量。在 Ernst Oppenheimer 医师过世后，我找到了 Peter H. Forsham 医师，他同时担任本册图书的编辑，我会永远珍惜与 Forsham 医师一起工作的日子。

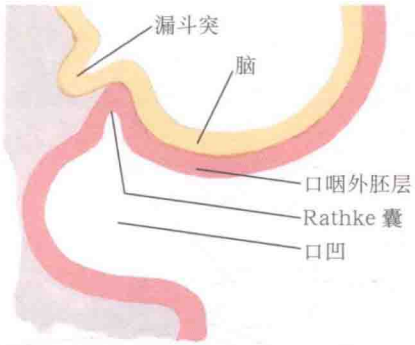
任何一个具有创作性的工作都需要投入大量的时间、精力和梦想。在本书创作过程中需要艺术家完全从环境和人际关系中抽离，甚至难以自理生活。因此，我特别感谢深刻理解我、支持我的妻子——Vera。当我在迷失时她总会将我带回现实生活，当我失落时她会用笑靥鼓励我，在挑战面前千方百计地帮助我。

FRANK H. NETTER, M.D.

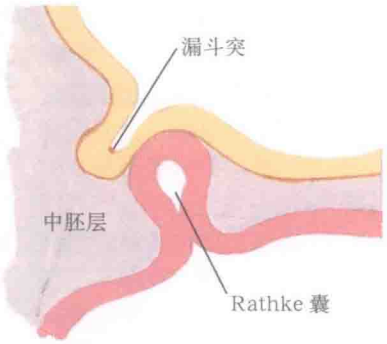
目 录

第 1 章

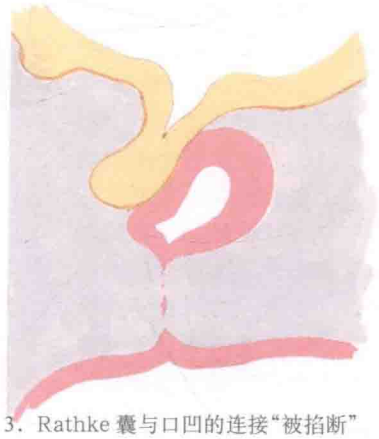
垂体和下丘脑



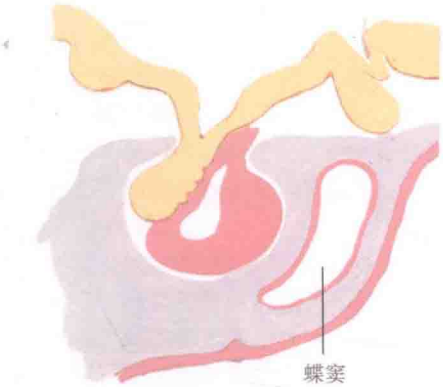
1．Rathke 囊和漏斗突开始形成



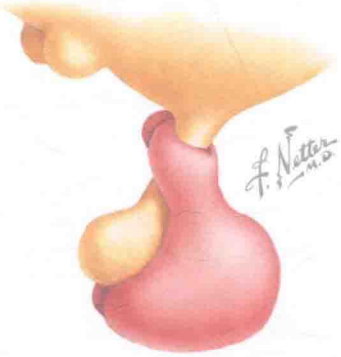
2．Rathke 囊被生长的中胚层缩窄形成颈部



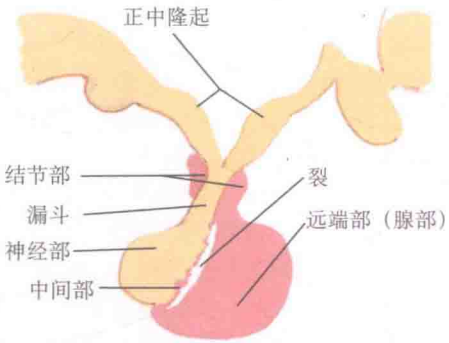
3．Rathke 囊与口凹的连接"被掐断"



4．"被掐断"的部分与神经突紧密结合，形成远端部、中间部和结节部



5．结节部包绕漏斗干（外侧面观）



6．成熟的形态

一、垂体的发育

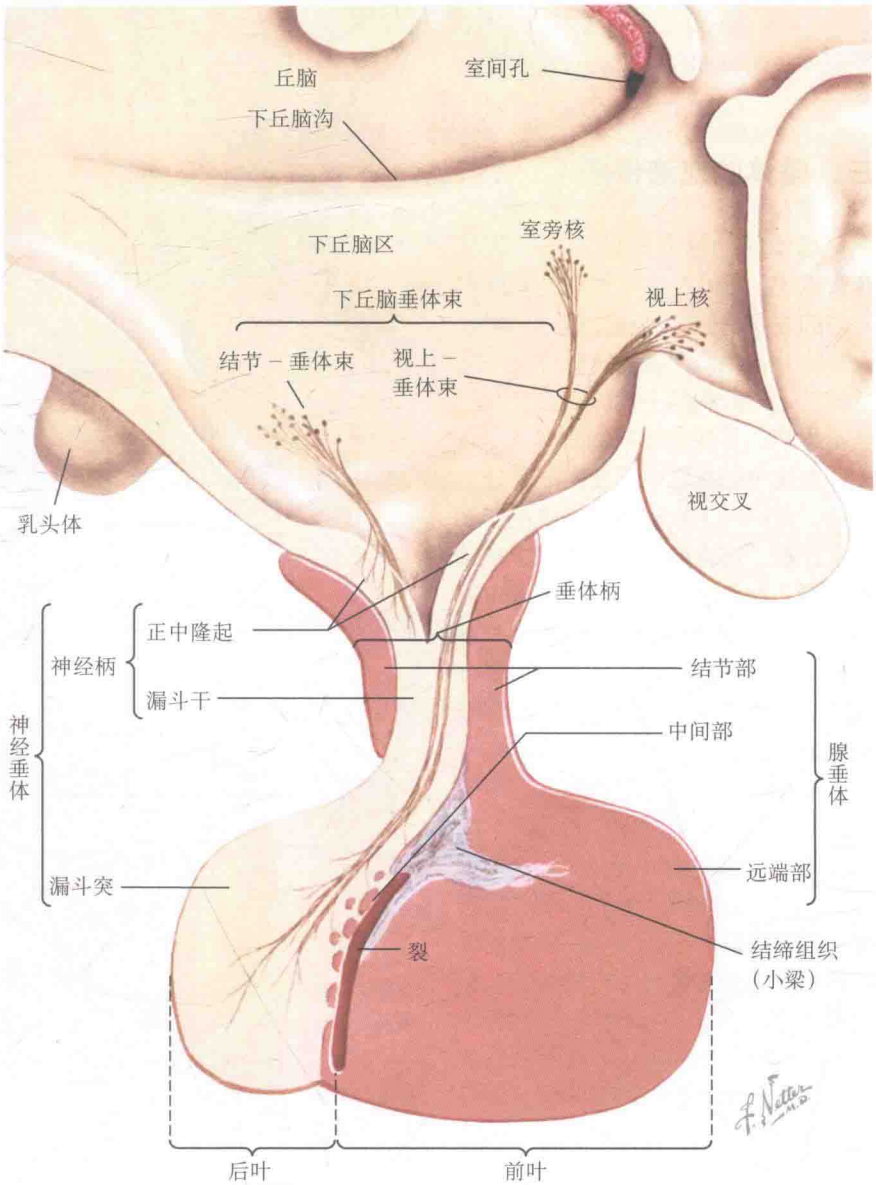
垂体（pituitary gland）又称为脑下垂体（*hypophysis*），是由两个主要部分组成的：腺垂体和神经垂体。腺垂体（垂体前叶）是由口腔外胚层分化而来，神经垂体（垂体后叶）是由前脑底部的神经外胚层发育而来。

在妊娠期的第 4 ~ 5 周，口凹顶部内衬的外胚层组织形成了一个小囊袋样的隐窝，称为拉特克囊（Rathke pouch），它形成了垂体的前叶。Rathke 囊向上方延伸，在前脑的下表面被周围的中胚层组织环绕，缩窄成一个闭合的腔隙。连接 Rathke 囊与口凹的结构称为颅咽管，它从垂体窝的前部走行至颅底面。颅咽管结构在发育过程中趋于消失，但成年人咽后壁黏膜中仍存在颅咽管的残存组织，称为"咽垂体（pharyngeal pituitary）"。咽垂体处可能在日后形成分泌激素的异位垂体腺瘤。

在 Rathke 囊的后方，第三脑室底部中空的神经组织向口腔方向移行，形成了一个漏斗样的囊袋，囊袋最终闭合形成实性结构，称为漏斗突，但其上端与第三脑室漏斗隐窝连接处仍是中空的。Rathke 囊向第三脑室漏斗隐窝不断延伸并与漏斗突相互融合。在此过程中，Rathke 囊可能部分闭合，残存的囊腔即为拉特克裂（Rathke cleft）。Rathke 囊形成了垂体的前叶，漏斗突则形成了相邻的后叶（神经垂体）。下丘脑视上核和室旁核的神经核团发出约 10 000 个神经纤维，称为下丘脑 - 神经垂体神经束，该神经束的轴突和神经末梢组成了神经垂体。Rathke 囊的残余物在神经垂体的交界处形成小的胶样囊肿。

前叶盘绕漏斗并在室壁上形成两个突起，称为结节部，结节部融合环绕着垂体柄的上端。裂是原始口凹憩室的残余物。裂后壁较薄，与后叶紧密相接融合，形成了腺垂体的中间部。中间部在某些物种中完整保留，而在人类中，它的细胞散在分布于垂体前叶细胞中，具有合成和分泌阿片促黑激素细胞皮质素原（pro-opiomelanocortin，POMC）和促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）的功能。在结节部上方的灰质结节为*正中隆起*（*median eminence*）。

腺垂体由 3 部分组成。腺垂体结节部是一个纤细的条形组织，包绕正中隆起和神经柄的上部；中间部位于 Rathke 裂的后方，紧贴神经垂体；远端部（即腺部）是主要行使分泌功能的组成部分。神经垂体亦由 3 部分组成。延伸的远端形成*漏斗突*（*infundibular process*），漏斗干（神经柄）和神经柄上端延伸的灰结节正中隆起。



二、垂体的组成及与下丘脑的关系

垂体由神经垂体（垂体后叶）和腺垂体（垂体前叶）组成。神经垂体分为 3 部分：灰结节的正中隆起、漏斗干和漏斗突（神经叶）。腺垂体同样分为 3 部分：结节部、中间部和远端部（腺体部）。漏斗干与鞘样包绕的腺垂体并称为垂体柄。神经垂体组织延伸至柄以上及灰结节正中隆起的部分约占神经垂体的 15%。低位垂体柄截断后仍有足够数目的腺体与其上一级的视上核和室旁核紧密联系，不会发生尿崩症。视上－垂体束的轴索损伤后，位于视上核和室旁核的神经元胞体则会发生萎缩和消失。如果纤维束在鞍膈水平截断，有 70% 的神经细胞受到影响。如果传导束在正中隆起以上被离断，约有 85% 的细胞萎缩，即约有 15% 的轴突终止于鞍膈和正中隆起之间。所以低位垂体柄截断后仍有足够的神经元产生抗利尿激素，不会出现尿崩症。

神经垂体主要的功能和解剖学神经支配位于垂体柄的下丘脑垂体束。它主要由两个部分组成：走行在垂体柄前壁（腹侧壁）的视上－垂体束和垂体柄后侧壁（背侧壁）的结节－垂体束。结节－垂体束起源于下丘脑中央和后部的室旁核和结节区及乳头体的散在细胞及核团。视上－垂体束从视上核和室旁核起源。进入正中隆起后，它的走行非常表浅，因此常会受到颅底感染和肉芽肿样炎症的影响。结节－垂体束位于正中隆起的背部，神经纤维束较为细小。在神经干中，全部纤维在中央集聚成致密的一束，因此，与结节部相邻的外围区域则不存在神经成分。下丘脑垂体束主要在神经垂体中终结。

下丘脑边界的定义并不明确。它的前下方是视交叉和视束，后方是脚间穿质和大脑脚。在矢状面上，位于第三脑室壁的下丘脑沟将其与丘脑分离。前方与视前隔区、后方与中脑盖融合。两侧是丘脑底部和内囊。

垂体前、后叶之间存在纤维组织形成的小梁结构。小梁中含有大管腔的小梁动脉血管床，亦不同程度地延伸至前叶。胚胎发育过程中由拉特克囊（Rathke pouch）形成的“裂 embryonic cleft”则部分位于小梁中。小梁在新生儿中常见，成人后趋向消失。成年人中连接远端部和神经垂体的中间部充满了胶样的滤泡。边界的外形并不规则，在神经垂体中常可见到指样突起的腺垂体组织。

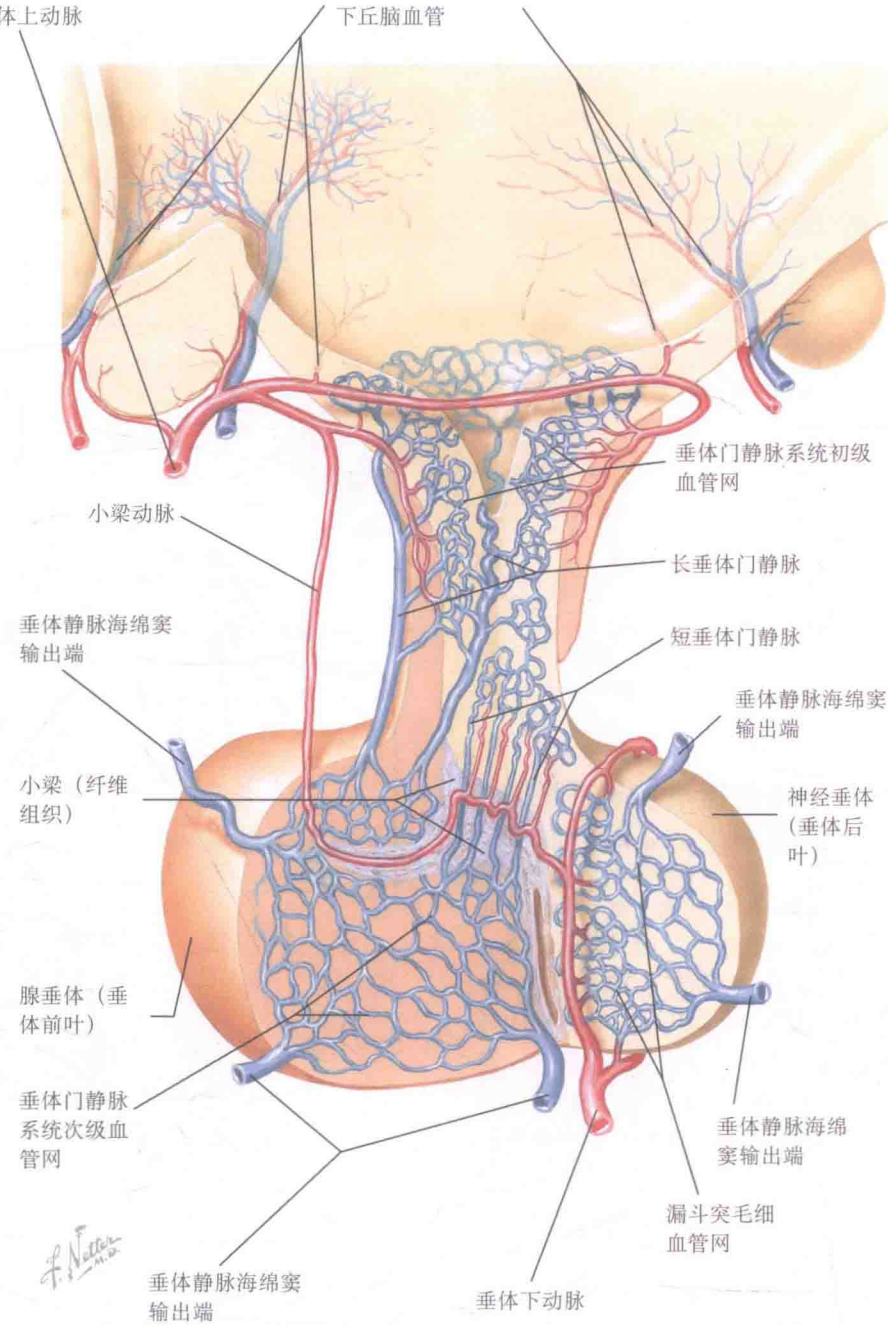
三、垂体的血液供应

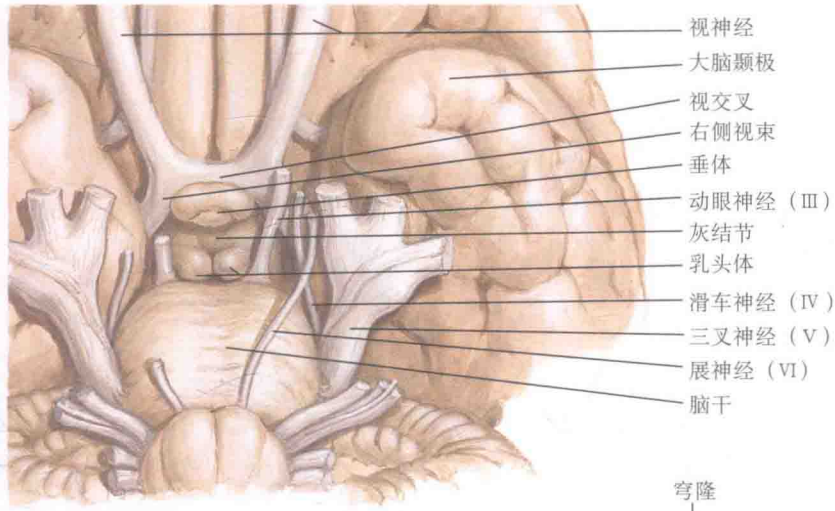
垂体的动脉血液供应来自两套脉管系统：上方的左右垂体上动脉和下方的左右垂体下动脉。每一个垂体上动脉分为两个主要的动脉分支——垂体前上动脉和后上动脉，二者向上至垂体柄，并在垂体柄侧面形成交通支。在这个动脉环中又发出很多分支动脉，有的向上发出分支供应视交叉和下丘脑，还有的从上方或下方穿过垂体柄，称为漏斗动脉（*infundibular arteries*）。垂体前上动脉的另一个重要分支是小梁动脉，它向下走行穿至远端部。小梁是一个位于远端部中线两旁的带状结构，由突起的致密结缔组织和其中走行的血管构成。在中央端，小梁与位于远端部和漏斗干下段之间的结缔组织相延续。在外周，小梁的组织成分扩展形成了纤维血管簇。在接近漏斗干下段处，小梁动脉向上部发出数条笔直平行的血管，组成了“漏斗干下段上动脉”。“漏斗干下段下动脉”则起源于垂体下动脉系统。小梁动脉全程管径均较粗，走行中也未发出任何分支。它被结缔组织包绕，行程曲折为其显著特点。

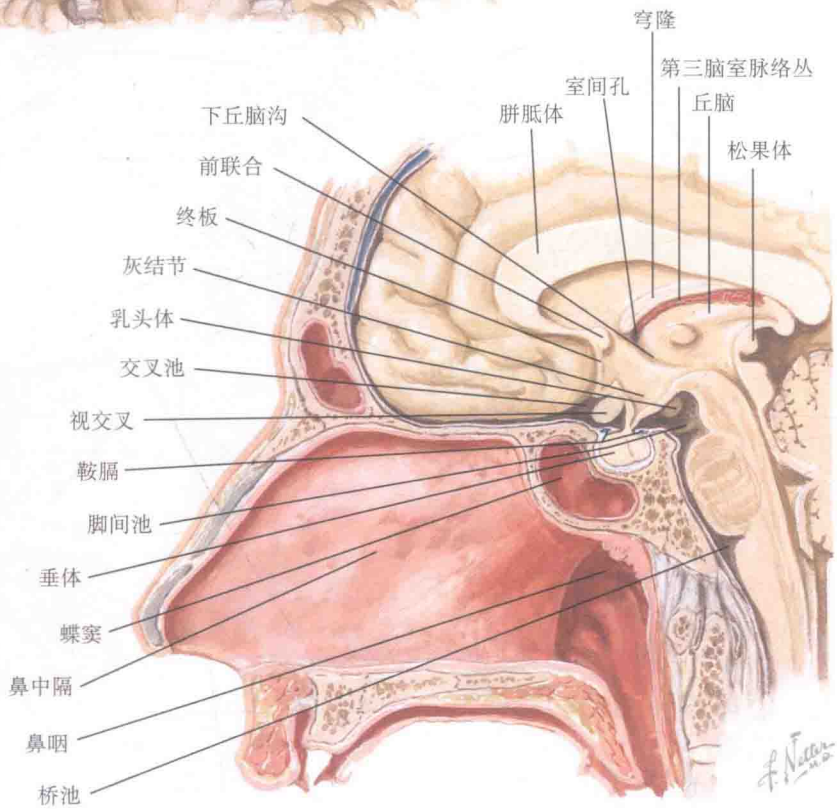
垂体下动脉起源于颈内动脉颅内段的一个分支。在垂体前叶和后叶的交界处，该动脉发出了一支或多支弯曲的管道双重供应垂体远端部，其终分支称为垂体下动脉内侧支和垂体下动脉外侧支。这一对垂体下动脉分支组成的动脉环包绕漏斗突。动脉环发出分支供应垂体后叶和漏斗干的下段。垂体下动脉和上动脉系统互相吻合。

远端部的上皮组织不接受直接动脉血液供应，而是间接地从垂体门脉系统接受血液供应。垂体门静脉系统从正中隆起和漏斗干上、下部的毛细血管床起源，血液即从初级毛细血管网通过垂体门静脉流入前叶的上皮组织中，并在这里形成了垂体门静脉系统次级毛细血管网，一并构成了环绕垂体的双重静脉血窦和全循环。在垂体柄的表面走行着长的垂体门静脉，以垂体柄的前、侧方为著。大多数长的下丘脑门静脉从神经组织起始，在结节部内向下走行，个别门静脉则在垂体柄的深部走行直至远端部。短的垂体门静脉则埋藏在环绕漏斗干下段的组织中，它们供应远端部后部的血窦床，而长的门静脉供应前部和两侧的区域。

正中隆起和漏斗干的初级毛细血管网与此区域内的大量下丘脑-垂体束关系密切。这些神经纤维兴奋后释放激素（如生长激素释放激素、促肾上腺皮质激素释放激素、促性腺释放激素和促甲状腺释放激素）及抑制因子（如生长抑素、泌乳素抑制因子-多巴胺）进入门静脉，最终被传递到远端部的腺窦中。由于垂体门静脉系统是远端部腺窦的唯一血液供应来源，垂体门静脉或垂体柄毛细血管床的大面积闭塞会导致垂体前叶的缺血坏死。





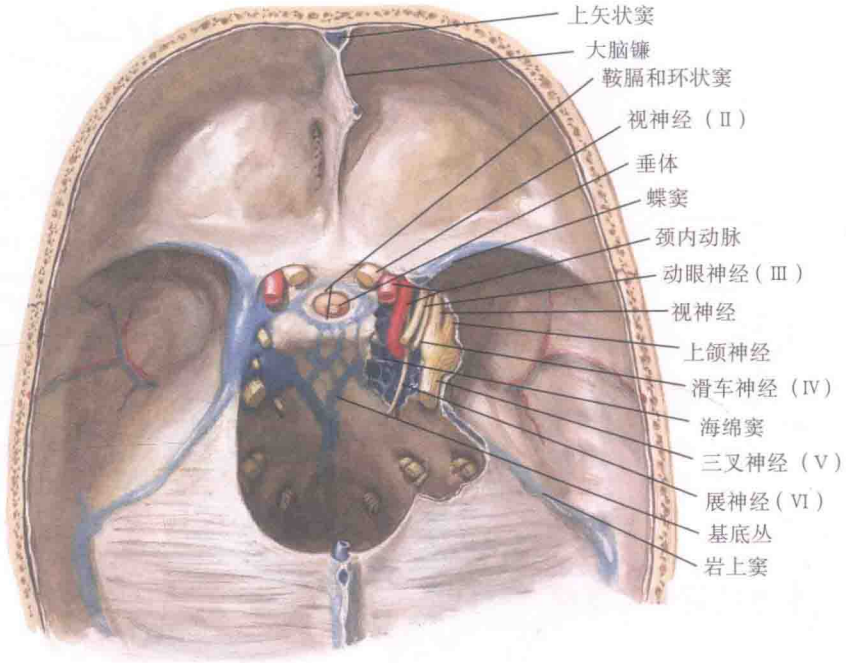


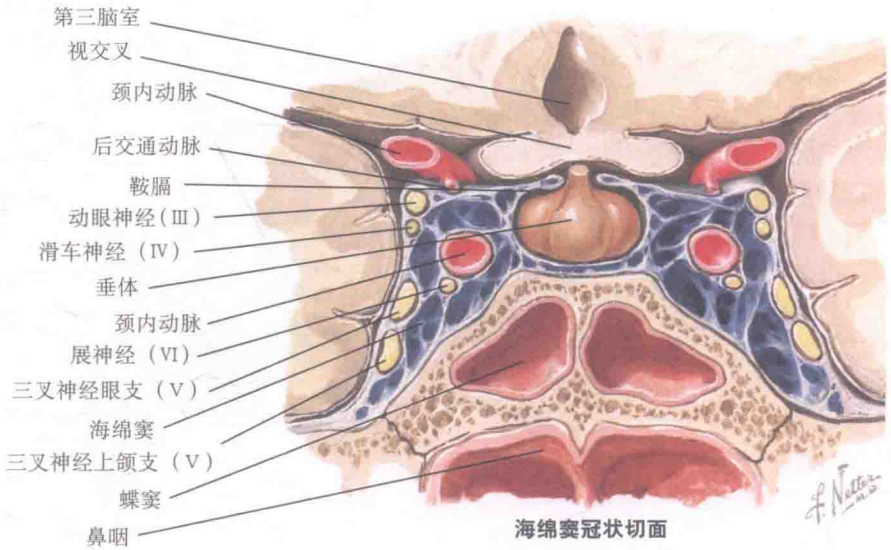
四、垂体的解剖和毗邻

垂体呈红灰色，卵圆形。横径约 12 mm，前后径约 8 mm，上下径大约 6 mm。男性垂体重量大约 0.5 g，在女性中约为 0.6 g。它位于蝶骨的垂体窝中，与漏斗相延续。硬脑膜的环形皱襞——鞍膈——构成了垂体窝的顶。垂体窝的底面则与蝶窦的顶部相邻。蝶鞍中央的小孔允许垂体柄通过，小孔还将垂体上表面与前方的视交叉分隔开。垂体被海绵窦及包含的结构紧紧地固定其中。垂体的下方则被一个部分空泡的大静脉窦相隔，这个静脉窦与环状窦自由交通。脑膜与腺体被膜融合而不易分辨。但是，蛛网膜下腔与蝶鞍之间常常有不等的延伸空隙，特别是在垂体前方。在垂体的磁共振图像（magnetic resonance imaging, MRI）中，这个现象常被称为“空蝶鞍（partially empty sella）”（见专题 1-12）。在部分蛛网膜下腔出血的病例中，血液流入此间隙内，甚至可从后方淹没腺体的 1/3 之多。

在垂体的重要毗邻器官中，下丘脑与垂体的功能和解剖结构关系最为密切。它包括第三脑室底前方部分和下丘脑沟下方和前方的第三脑室的侧壁。下丘脑的后界是乳头体，为两个白色圆形豌豆大小的结节。两个乳头体相互紧邻，位于第三脑室底的灰质以下、脚间穿质的前方。在脑底部的某些位置，蛛网膜与软脑膜分离形成了较宽的间隔，间隔之间自由相通，称为*蛛网膜下池*（*subarachnoid cisterns*）。由于蛛网膜分隔了双侧颞叶，蛛网膜下池在大脑脚之间被脚间池分隔。蛛网膜下池在视交叉前方延续为交叉池。垂体占位病变则会使上述蛛网膜下池变形扭曲。

视交叉是垂体上方极为重要的结构。它是一个位于第三脑室前壁和底部交界处的扁平、略呈四边形的视神经纤维束。它前侧方与视神经相延续，后侧方与视束相延续。初级神经管头段的终板是一层薄薄的灰质，从视交叉的上表面延伸至胼胝体嘴。视交叉下方紧邻鞍膈，鞍膈前方是蝶骨视神经沟。第三脑室的隐窝——*视隐窝*（*optic recess*），从视交叉上表面分别向下、向前延伸，直至终板。松果体距视交叉较远，它是一个小圆锥状的红灰色小体，位于胼胝体压部的后方。发生在第三脑室的底部的异位松果体组织可以引起该部位的占位性病变，但是这类异位松果体的发生概率很小。垂体肿物在海绵窦中广泛扩散，可能导致除视神经外的其他相邻的脑神经受压改变（见专题 1-24）。





海绵窦冠状切面

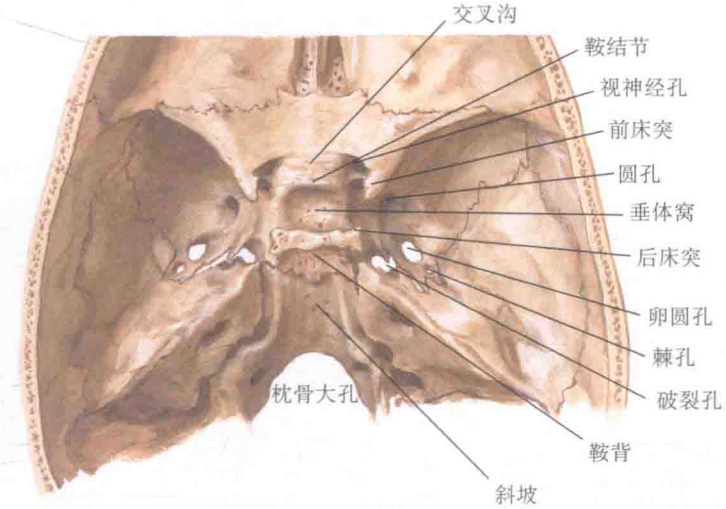
五、垂体与海绵窦的毗邻关系

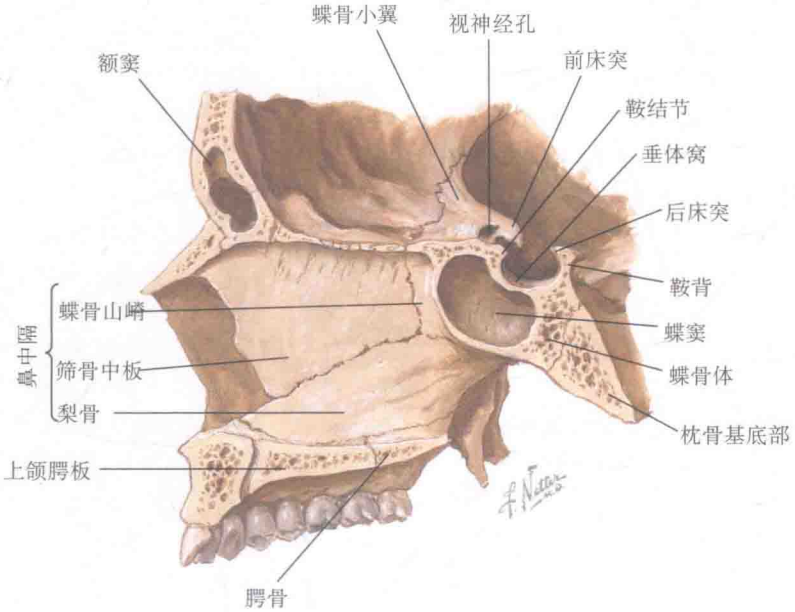
硬脑膜窦是脑组织血液流出的通道。“海绵窦（cavernous sinuses）”因其呈网状结构而得名，海绵窦的中央前后穿行着很多由颈内动脉发出、相互交织的血管。这些穿行的结构跨在蝶骨体的两侧，与垂体相邻，开口于岩上、下静脉窦（见专题 3-10）。在海绵窦的内侧壁，颈内动脉与展神经（第六对脑神经）紧密相连。海绵窦的外侧壁内是动眼神经（第三对脑神经）和滑车神经（第四对脑神经）以及三叉神经（第五对脑神经）的眼支和上颌支。以上的结构被内皮细胞与窦内血流相隔。两个海绵窦通过两个海绵间窦相交通。海绵窦前窦位于垂体之前，后窦位于其后。因而垂体被环形的海绵窦包绕。以上脉管均位于组成蝶鞍的两层硬脑膜之间，当经颅垂体手术入路时该结构被切开，出血量相当多。有时经蝶窦入路的垂体手术会引起下方环状窦的大出血（见专题 1-31）。

岩上窦是一个连接海绵窦和横窦的狭小通道。它从海绵窦的后端向后外方走行，经过三叉神经（第五对脑神经），沿着小脑幕边缘和颞骨的岩上沟。海绵窦接受小蝶顶窦的回流，后者向前沿着蝶骨小翼的底面走行。

颈内动脉的海绵窦部分的走行十分复杂。起初，它沿床突向上走行，随后它向前越过了蝶骨体弯曲向上行于前床突的内侧，穿过窦顶的硬脑膜。该段动脉穿过了视神经和动眼神经，为交感神经纤维所包绕。垂体动脉是颈内动脉海绵窦段的分支。其下支供应了垂体后叶，上支进入正中隆起作为垂体门脉系统的起始，供应垂体前叶。

外科的垂体入路有意环绕主要的血管通路，并避免对视神经和视交叉造成损害（见专题 1-31）。





六、蝶鞍的毗邻

垂体所在的位置是蝶鞍，是蝶骨体的深压迹。在正常的成年人中，蝶鞍的平均前后长度不超过 14 mm，从底部到鞍结节与后床突连线的高度不超过 12 mm。

为了描述它的毗邻关系，有必要首先对蝶骨的解剖有大致的了解。蝶骨位于颅底，在颞骨之前、枕骨基底部。蝶骨像一只张开翅膀的蝙蝠。它被人为分成中间部（或体部）、由蝶骨体向两侧延伸的一对大翼和一对小翼以及一对向下突出的蝶骨翼突。立方体样的蝶骨体是中空的，存在两个由中隔分离的空腔——蝶窦，中隔通常是倾斜的。蝶骨体的上表面的前方与筛骨筛板相连接，外侧与额骨相连接。额骨的关节面主要与蝶骨小翼相连接。在筛骨关节的后方是一个中央部分略隆起、两侧有沟的平面，容纳脑的嗅叶。表面的后方有一个脊，形成了一个狭窄横沟的前边界。这个横沟即交叉沟，为容纳视交叉的位置。沟向两侧延伸到视神经孔，视神经和眼动脉经过视神经孔进入眼眶。

在交叉沟后方是一个蝶鞍结节。紧邻其后的是一个深压迹，即蝶鞍，其中最深的部分被称为垂体窝。蝶鞍前边界由两个隆突组成，一侧一个，称为中央床突。蝶鞍的后边界是一个长形的骨板，称为鞍背，在鞍背的高处亦有两个结节，称为后床突。

在后床突的后方是一个浅压迹，称为斜坡，向下倾斜走行延续为一个枕骨基底部的沟。蝶骨体外侧面有两个蝶骨大翼和内侧的翼板。蝶骨大翼连接处存在一条较宽的沟，颈内动脉和海绵窦即走行于此。蝶骨大翼的上表面则构成了颅中窝。蝶骨大翼的前方有一个破裂孔，它在颞骨岩部尖端后方，蝶骨体和枕骨基底部的内侧，是一个三角形的较大的裂孔，颈内动脉从破裂孔中通过。

自从 1969 年 Jules Hardy 引进显微手术后，唇下经鼻中隔经蝶骨入路的垂体手术成为垂体腺瘤的规范化治疗手段。随着内镜技术的发展，内镜经鼻入路的手术亦在很多垂体手术中得到了发展（见专题 1-31）。

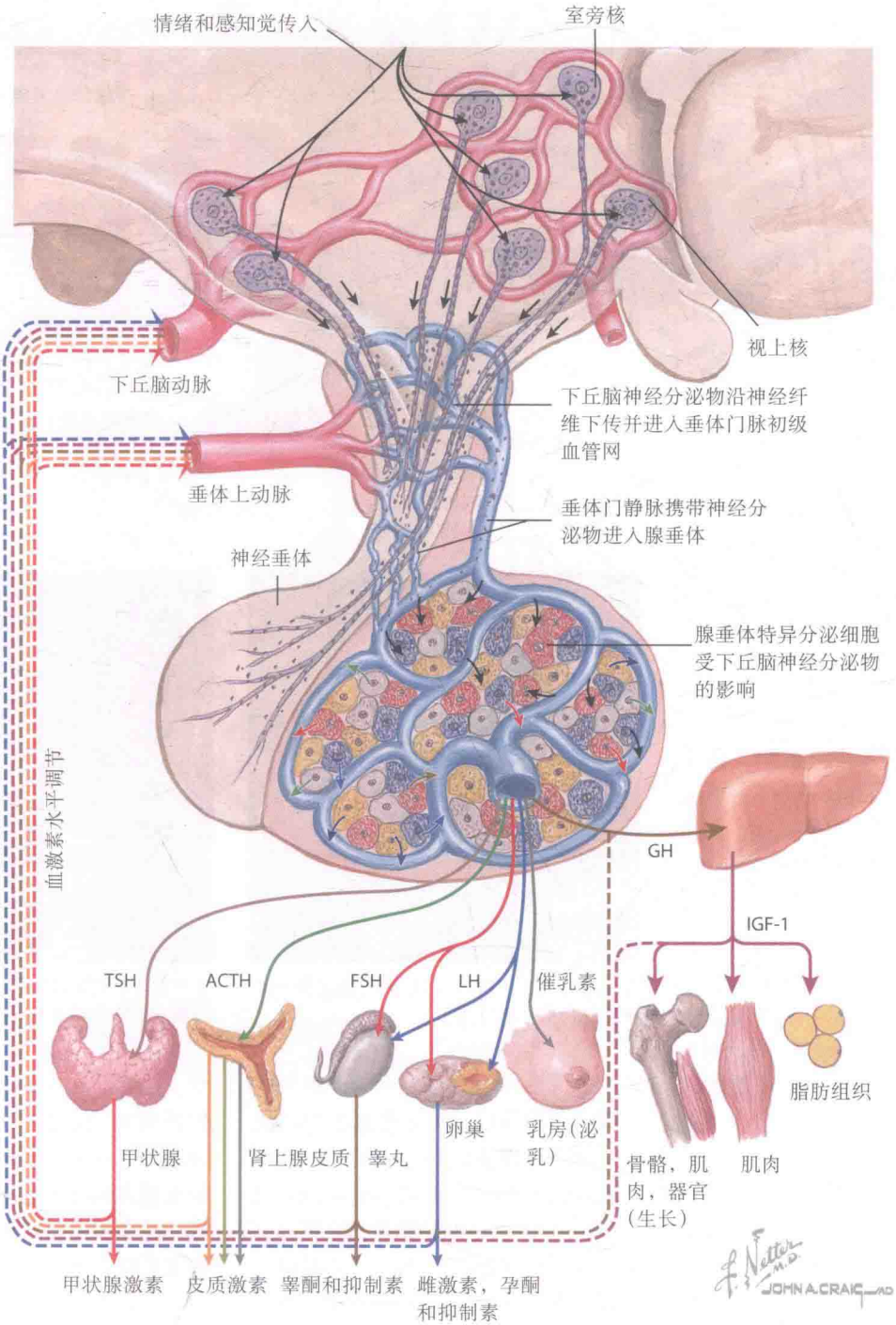
七、垂体前叶分泌的激素和负反馈调节

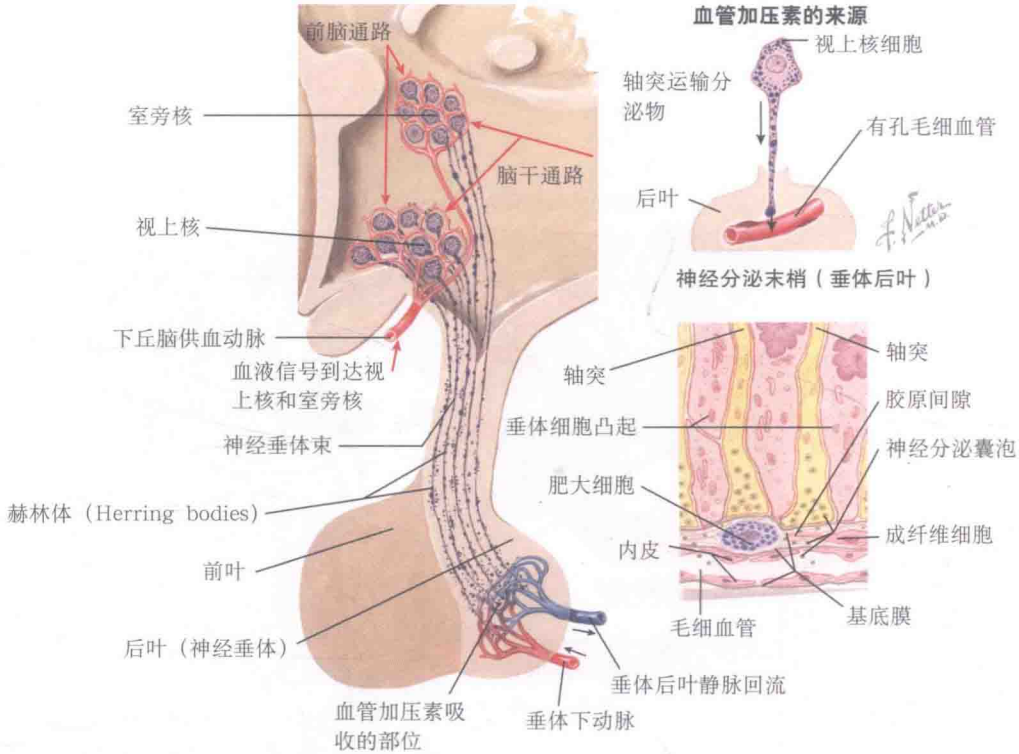
垂体促激素的定量和定时分泌在三个水平上均受到精细的调控：①下丘脑分泌的腺垂体促激素释放激素通过门静脉系统作用于垂体的G蛋白偶联受体上，对垂体激素基因的转录和分泌起到正向或负向调控作用；②垂体分泌的促激素受血中激素水平的负反馈调控；③垂体内的自分泌和旁分泌因子和生长因子在局部发挥作用，调节细胞的发育和功能。下丘脑释放的激素包括生长激素释放激素（growth hormone-releasing hormone，GHRH）、促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin-releasing hormone，CRH）、促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone，TRH）和促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）。下丘脑分泌的生长抑素和多巴胺是两个负调节因子，分别对生长激素（growth hormone，GH）和催乳素（prolactin）起到抑制作用。垂体前叶分泌的6种促激素为促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）、生长激素（GH）、促甲状腺素（thyrotropin，thyroid-stimulating hormone，TSH）、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）和催乳素，均是以脉冲式分泌的方式释放至海绵窦和循环血中。

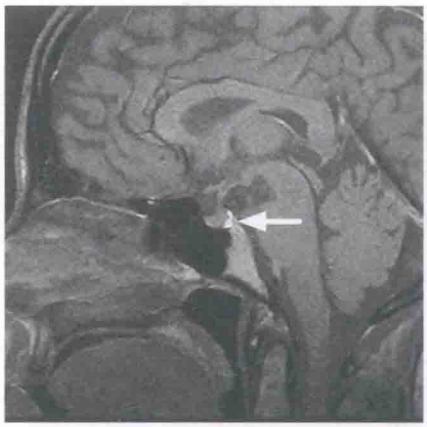
下丘脑－垂体－靶腺的激素系统是以反馈环路的方式工作的，靶腺分泌的激素水平决定了下丘脑因子和垂体促激素的分泌速率。反馈系统可以表现为负反馈，即靶腺激素抑制下丘脑－垂体单元；亦可以是正反馈，即靶腺激素或替代物促进下丘脑－垂体单元的分泌。这两种反馈调节系统可以是闭合的环路（调节仅在相互作用的促激素和靶腺激素之间起作用）或开放环路（神经系统或其他因子参与到反馈环路中）。所有下丘脑－垂体－靶腺反馈环路都是部分开放环路，神经系统通过改变反馈系统的调定点或作用于闭合的反馈环路之上得以实现。它们均在一定程度上受到神经系统（情绪和外感受器）的影响，对于下丘脑和垂体的负反馈抑制也可以来自于其他靶腺的因子。比如，抑制素就是一种来源于睾丸塞托利细胞（Sertoli cell）或卵巢颗粒细胞的异源二聚糖蛋白，它能够对垂体FSH的分泌进行负反馈调节。FSH能诱导性腺抑制素的合成和分泌。

血液促激素水平和靶腺激素水平也受到内源性分泌节律的影响。大多数激素的分泌呈24h内源性分泌节律，称为*昼夜节律*（*circadian or diurnal rhythms*），受视黄醛输入和下丘脑核团的调节。视网膜下丘脑束影响了下丘脑视交叉上核的昼夜节律的产生。产生的节律超过每日1次则被称为*超昼夜节律*（*ultradian rhythms*），相反地，超过1 d出现1次的节律称为*亚昼夜节律*（*infradian rhythms*）（例如月经周期）。垂体和靶腺昼夜节律广泛存在：GH和泌乳素的分泌是在睡眠后立即发生的；皮质醇的分泌在夜间11时最低，在清晨2～6时最高；睾酮的分泌在清晨达峰。另外由于下丘脑释放因子的分泌呈脉冲式，相应地，GH、ACTH和催乳素均是规律短暂的脉冲式分泌。

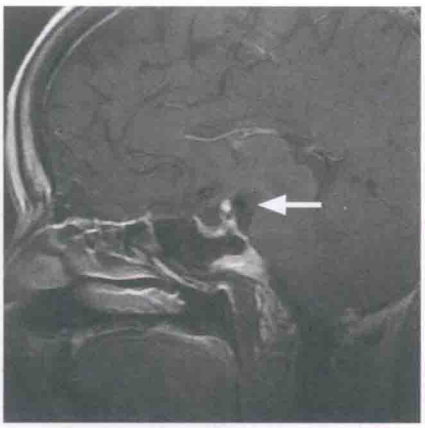
在检测激素水平时必须考虑到垂体和靶腺激素的节律性和脉冲式分泌特点。例如，由于脉冲式的分泌，单次采血检测的GH水平并不能评估垂体生长激素分泌细胞功能是否正常。胰岛素样生长因子（insulinlike growth factor 1，IGF-1）是生长激素的下位激素，有较长的血清半衰期，更适合于GH分泌状态的评估。因为循环血激素水平可以反映昼夜节律性功能和激素清除率，所以实验室对于激素水平参考范围的标准化需要考虑到血样本获取的时间。例如，在清晨和下午的皮质醇正常参考范围即不同。正常的血清睾酮水平的参考范围是由清晨采集的样品矫正的。激素分泌昼夜节律的消失提示可能存在内分泌功能紊乱，因此当出现ACTH昼夜节律消失，午夜血清及唾液皮质醇水平升高时应考虑罹患ACTH依赖的库欣综合征（Cushing syndrome）的可能。


情绪和感知觉传入
室旁核
视上核
下丘脑动脉
下丘脑神经分泌物沿神经纤维下传并进入垂体门脉初级血管网
垂体上动脉
垂体门静脉携带神经分泌物进入腺垂体
神经垂体
腺垂体特异分泌细胞受下丘脑神经分泌物的影响
血激素水平调节
GH
IGF-1
TSH
ACTH
FSH
LH
催乳素
甲状腺
肾上腺皮质
睾丸
卵巢
乳房(泌乳)
骨骼，肌肉，器官(生长)
肌肉
脂肪组织
甲状腺激素
皮质激素
睾酮和抑制素
雌激素，孕酮和抑制素
F. Netter M.D.
JOHN A. CRAIG





垂体后叶亮斑。MRI 矢状位 T_1 加权像示蝶鞍后部高信号影（*箭头*）



异位垂体后叶。MRI 矢状位 T_1 加权像示垂体漏斗后方高信号影（*箭头*）

八、垂体后叶

垂体的后叶是神经组织，由下丘脑视上核（supraoptic nucleus，SON）和室旁核（paraventricular nucleus，PVN）发出的远端轴突组成。轴突的末端储存神经分泌颗粒，含有血管加压素和催产素，两者均是非肽类激素，含有一个由半胱氨酸-半胱氨酸桥组成的六氨基酸环和一个 3 个氨基酸尾巴。在胚胎形成时期，第三脑室表面的神经上皮细胞向外侧移行，在视交叉上方形成了 SON，在第三脑室壁形成了 PVN。垂体后叶的血液供应来自垂体下动脉，静脉回流入海绵窦和颈内静脉。

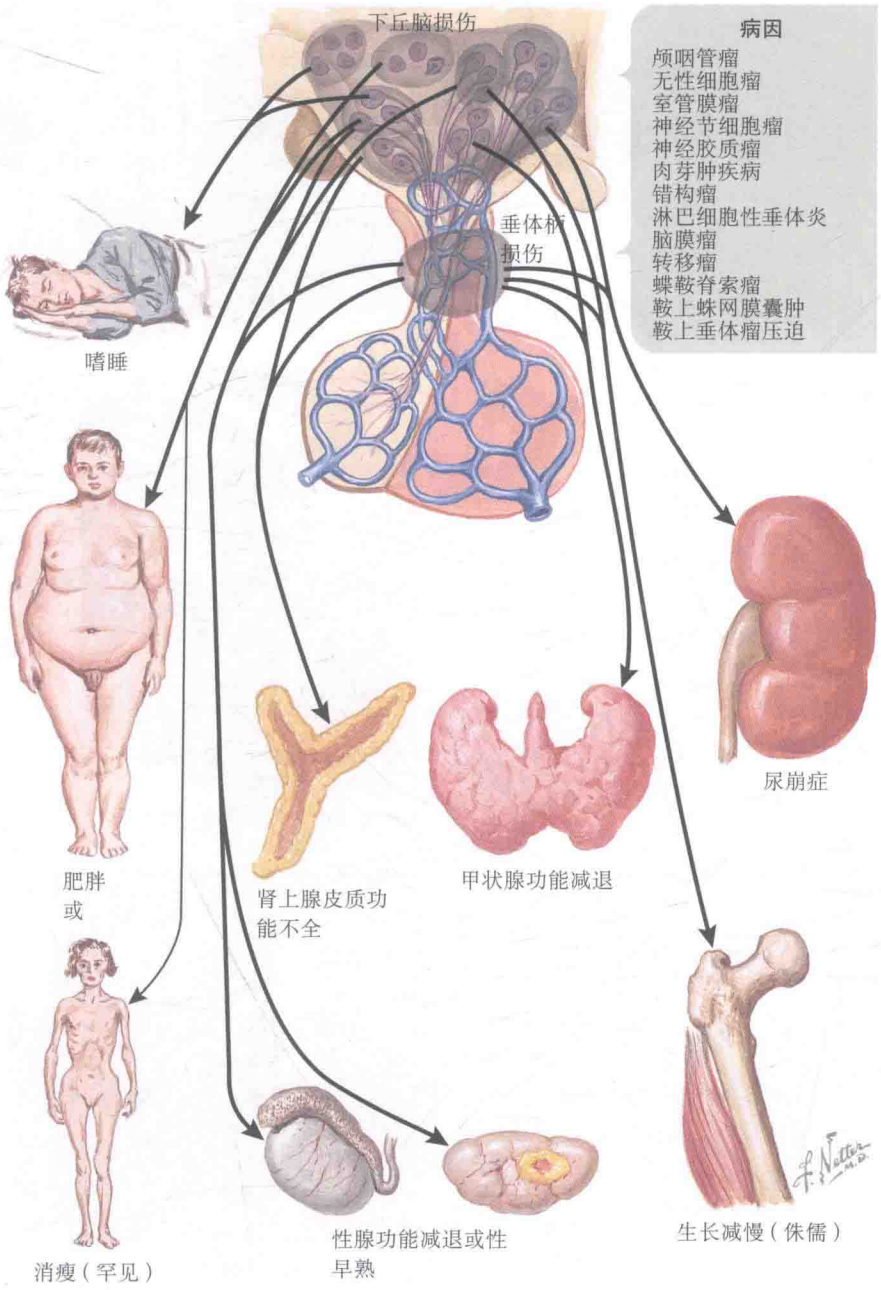
垂体后叶的功能是储存和释放血管加压素和催产素。垂体后叶储存的血管加压素足以维持约 30d 的基本释放量和 5d 的最大释放量。大约 90% 的 SON 神经元产生血管加压素，所有的纤维末梢进入垂体后叶，PVN 含有 5 个合成除血管加压素外其他肽类（如生长抑素、促肾上腺皮质激素释放激素、促甲状腺素释放激素和阿片类）的亚核。PVN 亚核的神经元投射至正中隆起、脑干和脊髓。刺激血管加压素和催产素释放的主要物质为谷氨酸，主要抑制物是 γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）。当刺激血管加压素或催产素的物质作用于 SON 或 PVN 时，动作电位随即产生并沿着长轴突扩布至垂体后叶。动作电位触发了钙内流，引起了神经分泌颗粒与细胞膜的融合和释放其中的物质进入血管周围间隙，随后进入垂体后叶的有孔毛细血管系统。

神经分泌颗粒中储存的血管加压素在 T_1 加权像的磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）中表现为高信号——即“垂体后叶亮斑（posterior pituitary bright spot）”。垂体后叶亮斑在绝大多数的健康人中均存在，在中枢性尿崩症的患者中消失。另外，亮斑可以存在于先天性垂体发育异常患者（如垂体后叶未下降的患者）的下丘脑底部或垂体柄下降路径中的任意部位。垂体后叶功能通常是完整的，但是“异位垂体后叶”常伴有垂体前叶发育不全和不同程度的前叶功能紊乱。

九、鞍上疾病的表现

蝶鞍上方的损伤可以导致下丘脑功能紊乱，包括颅咽管瘤、无性细胞瘤、肉芽肿性疾病（如结节病、结核、朗格汉斯细胞组织细胞增多症 Langerhans cell histiocytosis）、淋巴细胞性垂体炎、转移性瘤、垂体瘤鞍上压迫、神经胶质瘤（如下丘脑性、第三脑室性和视神经性）、蝶鞍脊索瘤、脑膜瘤、错构瘤、神经节细胞瘤、鞍上蛛网膜囊瘤和室管膜瘤。

下丘脑肿物可引起内分泌和非内分泌的相关后遗症。由于视交叉靠近下丘脑，下丘脑损伤常导致视力丧失。下丘脑肿物也可以导致头痛和反复的呕吐。下丘脑参与很多稳态功能的调节，例如食欲调节、睡眠－觉醒周期、水代谢、体温调节、前叶功能、昼夜节律性和对交感及副交感神经系统的调控。临床表现多与下丘脑肿物位置有关，而与病理关系不大。肿物损伤可以影响到 1 ～ 4 个下丘脑区（从前到后分别为视前区、视上区、结节区和乳头体区）或 1 ～ 3 个带（从中线到外侧分别为室旁、中间和外侧带）。例如，嗜睡症是一种与下丘脑后部（乳头体区）损害有关的综合征，损害位于上行网状激活系统的嘴部。下丘脑前方（视前区）的损害可表现为活动过度和失眠，睡眠－觉醒周期的改变（如夜间活动过度，日间嗜睡）或体温调节紊乱（急性高热或慢性低体温）。



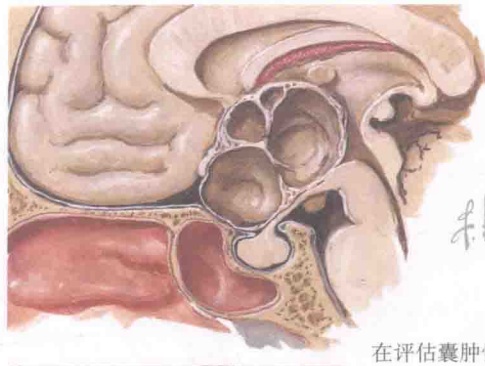
食欲中枢位于腹内侧下丘脑，饱食中枢位于内侧下丘脑。饱食中枢受到破坏性损害会导致摄食过度和肥胖，是下丘脑占位患者相对常见的临床表现。较外侧的食欲中枢受到破坏性损伤时会引起食欲减退、体重减轻和恶病质的表现。

下丘脑结节区视上核和室旁核产生血管加压素的大细胞神经元的破坏会导致中枢性尿崩症（diabetes insipidus，DI）（见专题 1-27）。大细胞神经元的轴突终止于垂体柄和垂体后叶，尿崩症可因损伤中断了血管加压素的运输，或垂体本身的损伤（如高位垂体柄损伤）所致。烦渴和渴觉减退与位于视前区前内侧和前外侧带的中枢性渗透压感受器的损害有关。渴觉机制的破坏会导致脱水和高钠血症。

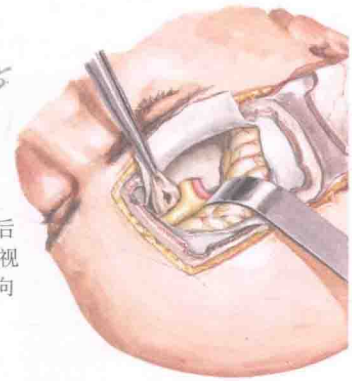
垂体前叶功能的调控主要由下丘脑结节区的弓状核产生。因此，当存在累及第三脑室和正中隆起的病变时，垂体前叶功能可有不同程度的异常（如继发性甲状腺功能减退、继发性肾上腺功能不全、继发性性腺功能减退和生长激素缺乏）。

下丘脑错构瘤、神经节细胞瘤和生殖细胞肿瘤都可能产生下丘脑分泌的肽类。因此，患者可能会表现出内分泌功能亢进综合征，如伴有表达促性腺激素释放激素错构瘤可导致性早熟；下丘脑神经节细胞瘤可产生生长激素释放激素或促肾上腺皮质激素释放激素，表现为肢端肥大症或库欣综合征（Cushing syndrome）；表达 β－人绒毛膜促性腺激素（β－human chorionic gonadotropin，β－hCG）的蝶鞍生殖细胞肿瘤的患者可存在性早熟。

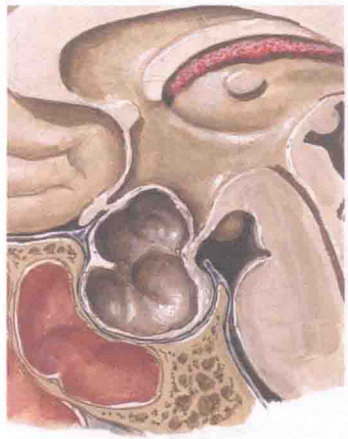
由于下丘脑区和带的显微解剖相互靠近且具有延续性，鞍上疾病的患者通常表现出不仅仅是单一的功能异常综合征。



鞍上颅咽管瘤大囊肿压迫视交叉及下丘脑，填充第三脑室至室间孔，导致视力缺损，尿崩症和脑水肿



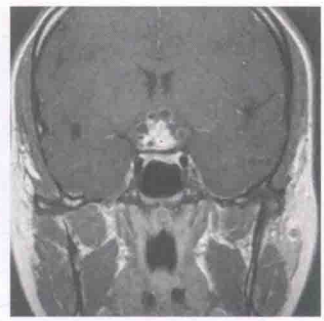
在评估囊肿性质后经额－颞皮瓣从视交叉下方轻柔地向前拨开瘤体



鞍内囊性颅咽管瘤压迫垂体引起垂体功能减退症

MRI（矢状位）示鞍上囊性颅咽管瘤

组织切片：颅咽管瘤（H&E 染色，×125）



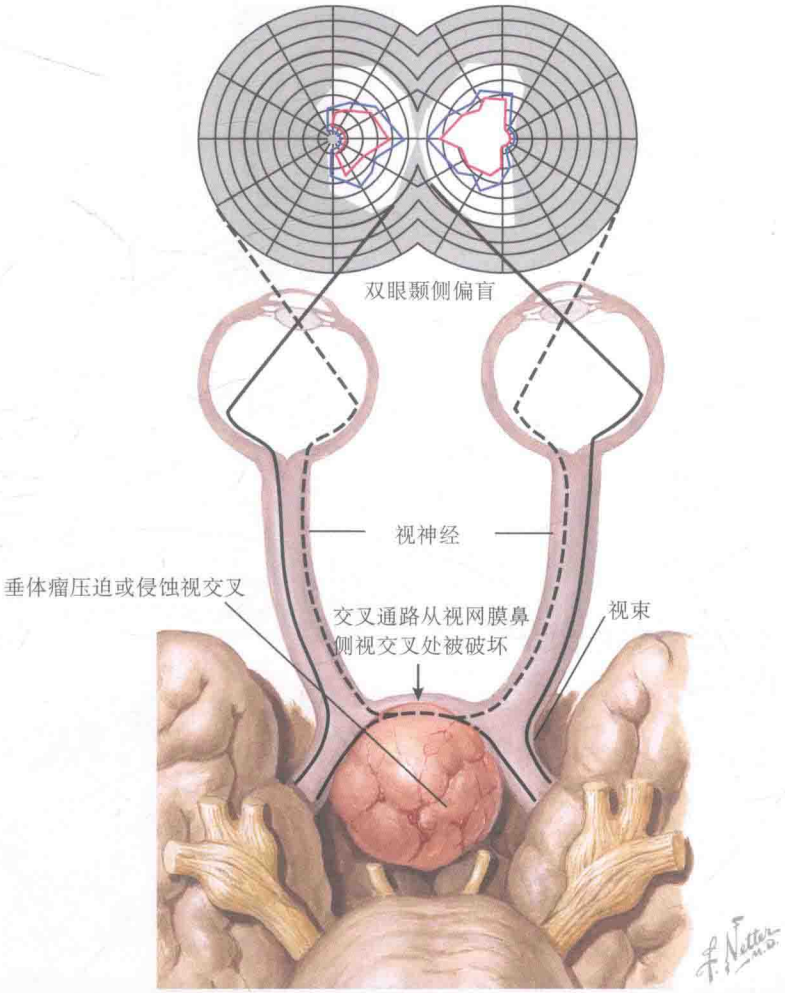
MRI（冠状位）示鞍上颅咽管瘤

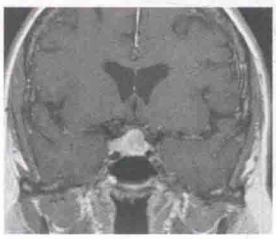
十、颅咽管瘤

颅咽管瘤是儿童和青春期少年发生在垂体区域最常见的肿瘤，其约占颅内肿瘤的 3%，在儿童脑肿瘤中高达 10%。颅咽管瘤是组织学良性的上皮样肿瘤，来源于胚胎发育时期拉特克囊（Rathke pouch）的扁平鳞状细胞残余，瘤体较大（直径＞ 6 cm），可侵袭第三脑室和相关的脑结构。瘤体常常位于蝶鞍以上，压迫视交叉并延伸至第三脑室内。位于蝶鞍内的颅咽管瘤较为少见，导致垂体受压和蝶鞍的骨质侵蚀。通常在青春期出现占位性症状和体征，40 岁以后出现者较为罕见。占位效应引起的症状包括压迫视交叉所致的视力丧失；下丘脑或垂体柄受侵袭破坏导致的尿崩症；下丘脑功能紊乱（如嗜睡症、体温调节紊乱、因摄食过度导致的肥胖等）；不同程度的垂体前叶功能不全（如生长激素缺乏导致的儿童期矮小、性腺功能减退、肾上腺功能减退、甲状腺功能减退）；由于垂体柄压迫或下丘脑多巴胺能神经元受损导致的高泌乳素血症的表现和颅内压升高的症状体征（如头痛、喷射性呕吐、视盘水肿、视神经萎缩）；当大肿瘤阻塞脑脊液循环时可引起脑水肿的症状（如精神迟钝、意识模糊）；海绵窦侵袭可导致脑神经麻痹。

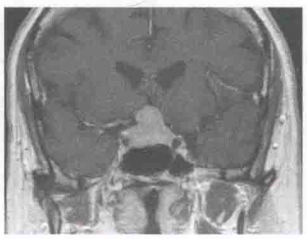
颅咽管瘤的影像学表现非常典型。头颅 X 线平片和计算机断层摄影（computed tomography，CT）可见不规则的蝶鞍上区的钙化影。磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）主要表现为一个多叶的囊性结构，常常出现在鞍上，也可出现在蝶鞍。囊区常常密度不均、富含胆固醇和黏液。囊壁和实性成分是由疏松的星形细胞网分割的螺旋形或者索条形上皮细胞。有细胞间上皮桥和角质透明蛋白的肿瘤可归类为釉质瘤。

对于颅咽管瘤的治疗包括非手术治疗和手术。蝶鞍内肿瘤可行经鼻经蝶窦手术，较大的鞍上肿瘤可采取开颅手术，立体定向的放疗或者以上措施的联合治疗。无论采取何种治疗措施，长期的随诊均十分必要，因为以上治疗措施可导致垂体前叶、后叶或全垂体的激素分泌异常，治疗后疾病复发也很常见（可高达 40%）。

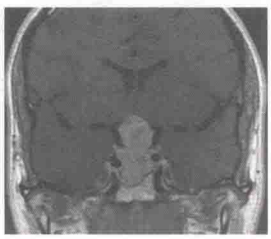




MRI 示垂体大腺瘤向鞍上和右侧海绵窦延伸，视交叉被轻度抬高，而视野尚正常



MRI 示垂体大腺瘤向鞍上和双侧海绵窦延伸。视交叉受压，导致双眼颞侧上象限视野缺损



MRI 示垂体大腺瘤向鞍上，双侧海绵窦和蝶骨延伸。视交叉压迫明显，导致双眼颞侧偏盲

十一、垂体肿瘤对视器的影响

视交叉在蝶鞍前方。垂体瘤最常见的表现就是当瘤体越过蝶鞍压迫视交叉，这可以导致双颞侧偏盲。最早的表现常常是盲点的扩大；色觉缺失，尤其是红色色觉的缺失；在颞上象限出现楔形的视野缺损，并逐渐扩大到占据整个象限甚至影响到颞下象限。

视觉缺损的出现取决于视交叉与垂体的位置和肿瘤的生长方向。大约 10% 的病例中视交叉并不位于正常的位置——鞍膈的正上方，而是位于鞍膈的前方或者后方。也有处在鞍膈一侧的视交叉，其左支或右支位于鞍膈的正上方。视交叉位置不正常时可延缓视野缺损的发生。双侧的中央暗点常常是视交叉后部受累的表现，该现象的出现提示瘤体较大，视交叉前置。在其他视交叉前置的病例中，肿瘤可能直接压迫视束而非视交叉，从而产生了同侧偏盲。然而，同侧视野缺损最常见的原因并不是前置视交叉，而是肿瘤向外侧延伸到颞叶所致。视野缺损还包括同侧中央盲点；单根视神经受压导致的单眼视物模糊（弱视）；下象限偏盲常发生于正常位置的视交叉中，由于肿瘤较大导致大脑前动脉挡住了视交叉的后表面。

大多数的病例中可出现原发的视神经萎缩，损伤位于视交叉之后则不会发生视神经萎缩。视盘水肿较为少见，可发生在瘤体较大致颅内高压的患者中。视通路的压迫解除后（例如手术或者药物治疗后），视野可以恢复到正常。但是，视力的恢复部分取决于视束变形的程度和时间。视野缺损可以通过患者视物角度异常（如患者仅在直视检查时才可以看到手指）而发现。定量视野检查法在精确检查缺损视野大小和形状时是必需的。

在某些垂体瘤的病例中由于鞍膈质硬可以防止垂体生长对视交叉的压迫，从而避免了视通路损害。在这些情况下，垂体瘤可能向外侧海绵窦或下方蝶窦的方向发展，导致结构受到不同程度的破坏——从一个致密、紧密结合的膜变成了一个薄而宽开口的边。在大多数的病例中，鞍膈并不会因下方的压迫而变形。通常，视交叉位于鞍膈上方并由一个潜在的裂隙相隔。尤其是在交叉池发育良好时，视交叉在鞍膈上方 1 cm 的位置，在出现视通路压迫前给肿瘤留有相当的扩张空间。

十二、垂体和垂体柄的非肿瘤损伤

可能影响垂体功能的垂体非肿瘤损伤包括淋巴细胞性垂体炎、肉芽肿性疾病［如结节病、结核、朗格汉斯细胞组织细胞增多症（Langerhans cell histiocytosis）、韦格纳肉芽肿（Wegener granulomatosis）］、颅底创伤、铁超载状态（如血色素沉着病、含铁血黄素沉着症）、鞍内颈动脉瘤、原发性空蝶鞍、感染性垂体囊肿（如脑炎、垂体脓肿）、垂体转录因子的基因突变和中线发育异常。

淋巴细胞性垂体炎是一个自身免疫性疾病，以淋巴细胞浸润和垂体增大继之垂体细胞的选择性损害为特征。最常发生在孕晚期或者产后。患者主要表现为头痛和一种或多种垂体激素缺乏的征象。通常，促肾上腺皮质细胞被选择性地破坏。但是这些患者中也存在全垂体功能减退（包括尿崩症）。磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）常常表现为累及垂体柄的均匀强化的鞍区占位。垂体激素的缺乏常常是永久的，但是垂体前叶和后叶功能的恢复也可能发生。

肉芽肿性垂体炎可以由结节病、结核、朗格汉斯细胞组织细胞增多症或 Wegner 肉芽肿导致。肉芽肿性炎症可以波及下丘脑、垂体柄、垂体并导致垂体功减退，包括尿崩症。

头颅创伤可能导致颅底骨折，进而引起下丘脑激素缺乏，进而导致垂体前叶和后叶的激素分泌不足。头部创伤可以直接导致垂体的损害，其原因包括蝶骨骨折、垂体柄折断、创伤引起的血管痉挛和钝挫损伤后的缺血性坏死。

血色素沉着病的铁超载状态和珠蛋白生成障碍性贫血的含铁血黄素沉着症也会累及垂体，导致垂体细胞的铁沉着（铁沉着病）。铁超载是选择性促性腺激素缺乏病最常见的原因。

“空蝶鞍（empty sella）”指的是蝶鞍扩大而不被垂体组织完全填充的状态。继发性空蝶鞍可能是由于垂体腺瘤压迫扩大蝶鞍后手术切除、放疗损害或缺血坏死导致。在原发性空蝶鞍中，鞍膈的破损可能引起脑脊液进入并扩大鞍区（不到 50% 的原发性空蝶鞍的患者存在良性的颅内压增高）。在原发性空蝶鞍中垂体功能通常是完善的。在 MRI 上，可见的垂体组织常常被压迫至鞍底。

垂体功能减退症常常与垂体前叶细胞分化必需的转录因子基因突变有关［如 *HESX1*，*LHX3*，*LHX4*，*PROP1*，*POU1F1*（曾被称为 *PIT1*），*TBX19*（亦被称为 *TPIT*）］。*PROP1* 的突变是导致家族性和散发性先天性垂体功能减退症的最常见原因。*PROP1* 是生长激素细胞、催乳素细胞、促甲状腺激素细胞和促性腺细胞前体细胞分化所必需的。*POU1F1* 编码的蛋白在 *PROP1* 蛋白编码后起到短暂的作用，也是促生长激素细胞、催乳素细胞前体细胞分化所必需，亦对促甲状腺激素细胞有部分相同的作用。*TBX19* 是促性腺激素细胞特异性分化所必需的。由于 *HEXS1*，*LHX3* 和 *LHX4* 作用在垂体分化的早期，这些基因的突变会导致多种垂体激素缺乏，即生长激素（growth hormone，GH）、泌乳素、促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）和卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）（见专题 1-13）。

中轴发育异常会导致垂体的结构异常（如垂体不发育或发育不全）。颅面部发育异常可导致唇裂、腭裂、脑基底疝、器官间距过远、视神经发育不全，并伴有不同程度的垂体发育不良和不发育。先天性的脑基底疝能导致垂体经蝶窦底疝出，引起垂体衰竭和尿崩症。

鞍上

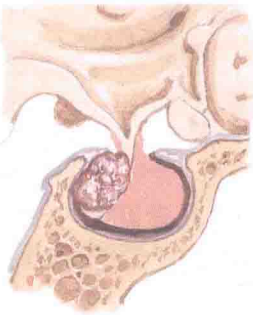
↓

下丘脑综合征表现（肥胖，嗜睡）伴或不伴垂体功能减退症和（或）尿崩症

鞍内前叶

↓

不同程度的前叶功能降低



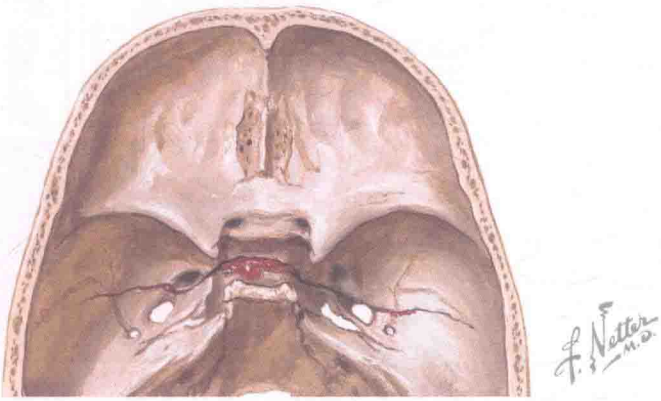
鞍内后叶

↓

尿崩症

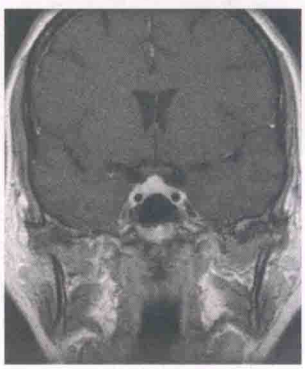
淋巴细胞性垂体炎和肉芽肿性疾病

垂体功能减退症的程度和类型取决于受累部位和病变大小

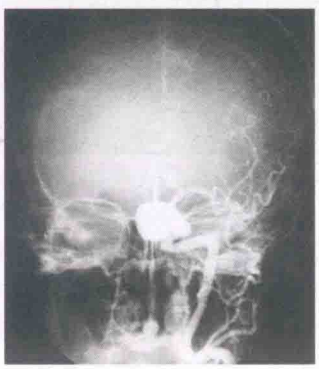


创伤

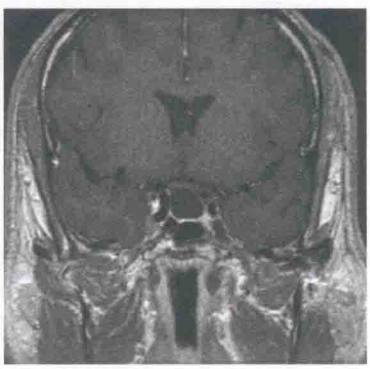
颅骨骨折，出血→不同程度的垂体功能减退症



MRI 示淋巴细胞性垂体炎呈弥漫性强化，填充鞍区并压迫视交叉



血管造影示颈内动脉鞍内段动脉瘤



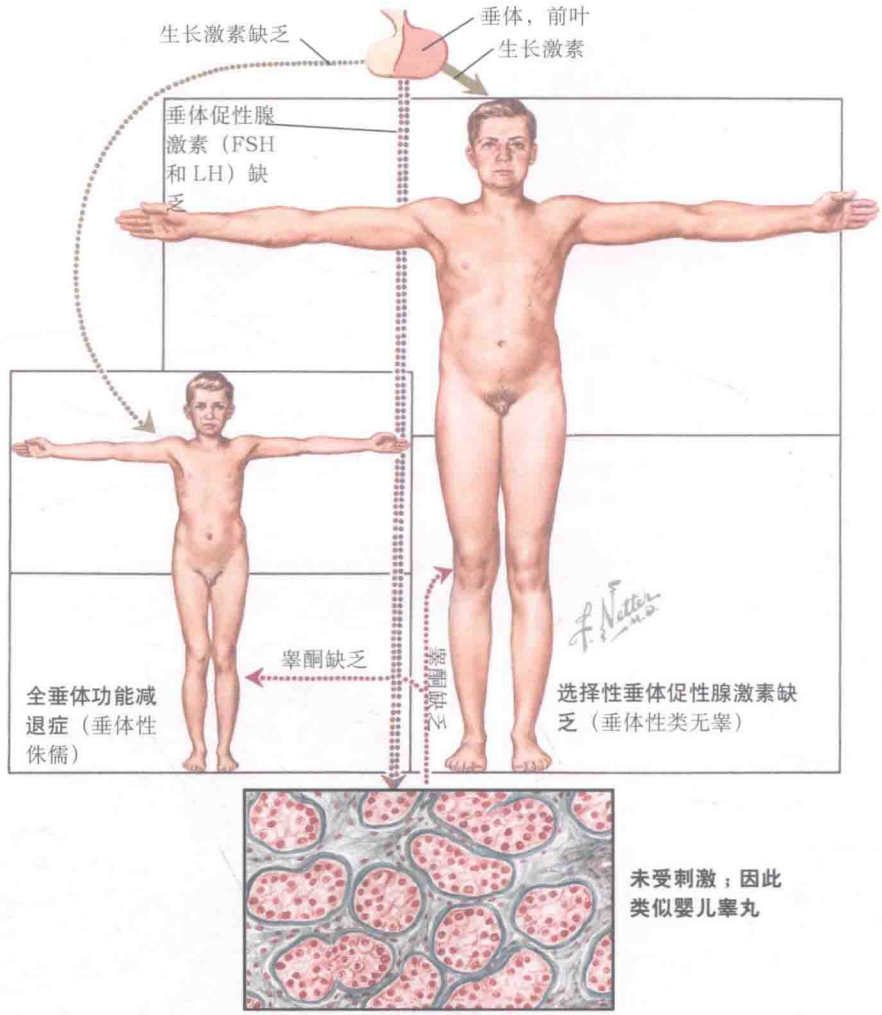
MRI 示空蝶鞍

影像学是诊断和确定非肿瘤性鞍区病变类型的关键步骤

十三、男性儿童和青少年的垂体前叶功能减退

最常见的儿童和青少年的垂体前叶功能减退是促性腺激素、黄体生成素、卵泡刺激素的缺乏。促性腺激素缺乏症可能单发或伴有其他前叶激素缺乏。促性腺激素缺乏症（即低促性腺激素性性腺功能减退）男性患者可出现青春期延迟、第二性征不发育的表现（见专题 4-7）：如阴茎和前列腺体积不增大，阴囊不能发育出皱褶；喉结不增大，声音维持在儿童时期较高的音调；部分患者可出现稀疏纤细的阴毛；腋毛不出现或稀疏；没有胡须。

雄激素的缺乏会导致骨骺板长期不闭合，在生长激素（growth hormone，GH）和胰岛素样生长因子 1 作用正常的情况下，线性生长的时间较正常延长。线性生长在四肢尤为显著，上肢和下肢不成比例地增长，发展成类宦官体型，身体的下部量（从足底跖到耻骨联合的长度）常超过上部量（从耻骨联合到颅顶的长度）；另外，指间距常超过身高（正常情况下这两个长度相等）。最终，未进行治疗的男性低促性腺激素性性腺功能减退症患者，其骨骺在 30 多岁闭合。睾酮的替代治疗可以促进骨骺闭合。在骨骺闭合后，出现垂体前叶功能减退的成年人患后并不会表现出过度线性生长。



垂体性原因
- 垂体腺瘤
- 垂体囊肿
- 垂体手术
- 浸润性病变（如淋巴细胞性垂体炎）
- 梗死（如 Sheehan 综合征）
- 卒中
- 遗传病（如 *POU1F1* 突变）
- 原发性空蝶鞍综合征
- 鞍区转移性疾病

下丘脑性原因
- 占位性病变（如颅咽管瘤）
- 放射性损伤（如脑恶性肿瘤）
- 浸润性病变（如结节病）
- 颅底骨折性外伤
- 感染（如病毒性脑炎）

青少年继发性性腺功能减退的表现可受其他前叶激素缺乏情况的影响。如果 GH 在儿童时期缺乏，个矮将会十分明显。矮小是指儿童身高低于同年龄同性别儿童平均的两个标准差以下，特别是三个标准差以下。三个生长的关键时期在于婴儿期、儿童期和青春期。婴儿的生长非常迅速，但是在最初的两年内生长逐渐减速，一般平均每年生长 30 cm。2 岁龄儿童身高和成人终身高之间呈正相关。在儿童生长期，每年生长速度相对稳定，为 5～7 cm。青春期生长骤增，每年可以达到 8～14 cm。最常见的矮小的原因是遗传性矮小和生长发育迟缓。除了 GH 缺乏，与矮小最为相关的疾病原因有肾病、肿瘤（及其治疗）、皮质激素治疗、肺疾病（如囊性纤维化）、心脏疾病（如先天性心脏病），胃肠道疾病（如乳糜泻、炎症性肠病）、控制不佳的糖尿病、维生素 D 缺乏、甲状腺功能减退症和库欣综合征。

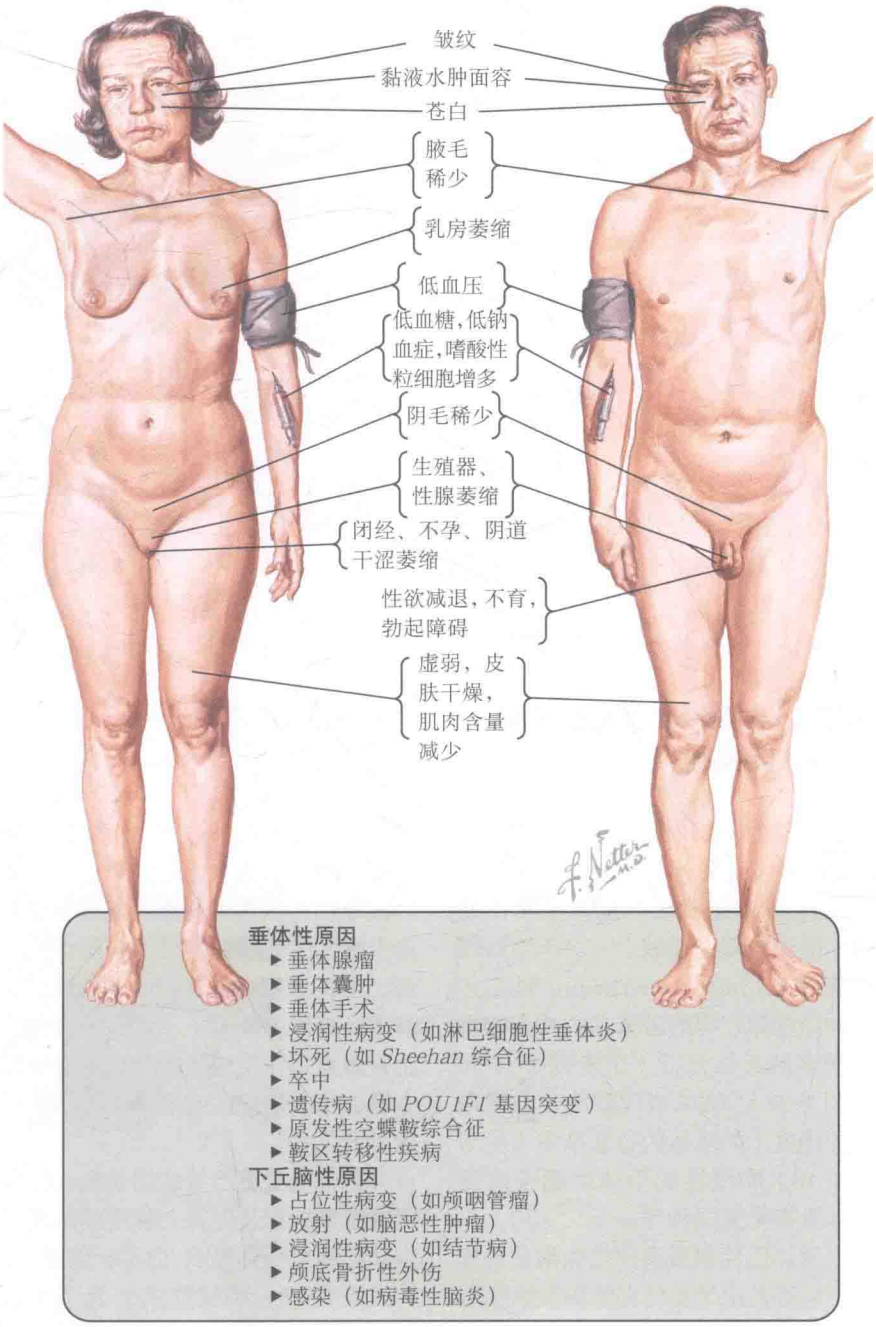
其他垂体前叶激素缺乏亦可引起临床表现。例如促肾上腺皮质激素缺乏可引起直立性低血压、心动过速、疲劳、厌食、体重减轻、低钠血症和低血糖。促甲状腺素缺乏可引起疲劳、畏寒、便秘、颜面水肿及眶周水肿、皮肤干燥、心动过缓、腱反射延迟。

十四、成年人垂体前叶激素缺乏

垂体前叶激素缺乏是垂体或者下丘脑功能紊乱导致的垂体激素分泌减少，垂体腺瘤对正常垂体组织的压迫是最为常见的原因。引起垂体前叶衰竭的原因还有垂体囊肿、垂体手术、垂体放射线损伤、浸润性损伤（如淋巴性垂体炎、血色素沉着病）、缺血坏死［如席汉综合征（Sheehan syndrome）］、脑卒中、遗传疾病（如 pit-1 基因突变、*POU1F1* 基因突变）、原发性空蝶鞍综合征、鞍区肿瘤转移性疾病。能导致垂体功能减退的下丘脑疾病包括占位性病变（如颅咽管瘤、生殖细胞肿瘤、转移性肿瘤）、放射性损伤（如脑或鼻咽的恶性肿瘤）、浸润性损伤（如结节病、朗格汉斯细胞组织细胞增多症）、颅底骨折和感染（如病毒性脑炎、结核性脑膜炎）。

垂体前叶功能不全的症状和体征的出现或早或晚，病情轻重不一，可有一种、几种或者全部垂体激素受累的情况。垂体卒中（见专题 1-18）是一种由促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）分泌突然丧失起病的急症，而缓慢增长的无功能垂体腺瘤或放射治疗引起的垂体功能减退则是数年后缓慢出现的。全垂体功能减退（panhypopituitarism）是指所有垂体激素缺乏的病症，相对于部分性垂体功能减退较为少见。一般情况下，生长激素（growth hormone，GH）和促性腺激素的分泌比促肾上腺皮质激素和促甲状腺激素的分泌更易受损。

临床多见促性腺激素缺乏症导致的继发性性腺功能减退。在长期性腺类固醇激素缺乏的患者中，多可见分布在眼周、口周和面颊的面部细纹，不少患者因轻度贫血而表现出肤色苍白，腋毛和阴毛减少。在女性中以闭经、不孕、阴道干燥萎缩、面部潮红、乳房萎缩、骨质疏松、性欲减退为常见。在男性中继发性性腺功能减退可能导致不育、性欲减退、活动减少、睾丸变小、勃起障碍和骨质疏松。



GH 激素缺乏在成人可有不适、脂肪含量增多、肌肉含量减少、心血管疾病风险增加和骨矿盐密度减少等表现。

泌乳素缺乏可导致产后不能泌乳。

甲状腺素缺乏导致低体温、畏寒、代谢率降低、疲劳、皮肤干燥、眶周水肿（黏液性水肿面容）、心动过缓、贫血、深反射舒张期延迟和便秘（见专题 2-14 和专题 2-15）。同时缺乏甲状腺素和睾酮可导致外侧眉毛缺失。

肾上腺功能减退导致低血压、乏力、体重减轻、嗜酸性细胞增多症，以及可能与自发性低血糖有关的恶心、呕吐。由于肾上腺仍保持有正常的醛固酮分泌功能，继发性肾上腺衰竭不会导致失盐或高钾血症（见专题 3-24），而且不会向原发性肾上腺衰竭那样出现色素沉着（见专题 3-22）。然而原发和继发性的肾上腺衰竭都可能导致低钠血症，是由于血管加压素（vasopressin，抗利尿激素 antidiuretic hormone，ADH）不适当分泌和能够促进排出自由水的皮质醇缺乏所致。

十五、选择性和部分性垂体功能减退

选择性和部分性垂体功能减退症（*selective and partial hypopituitarism*）是指仅有一种或几种垂体激素的缺乏，但未出现全部缺乏。*全垂体功能减退症*（*panhypopituitarism*）是指包括神经垂体贮存的激素在内的全部垂体激素缺乏综合征（见专题 1-16 和专题 1-27）。临床表现取决于激素丧失的速度［如垂体的急性卒中（见专题 1-18）和慢性的垂体肿瘤］以及垂体激素受累的种类。

垂体促性腺激素的功能常首当其冲，可能是由于垂体促性腺激素细胞对于不良环境较其他垂体前叶细胞更为敏感。在垂体轻度损害的儿童中，表现为青春期延迟或不出现。如果生长激素水平正常，其他垂体功能没有被破坏，就会出现长骨的过度生长，出现类宦官体型（见专题 1-13）。男性和女性在获得性继发性性腺功能减退时的典型表现是缓慢进展的症状（见专题 1-14）。男性血清睾酮水平和女性的雌激素水平都低于正常参考值，而促性腺激素、黄体生成素和卵泡刺激素在正常或较低水平。

生长激素缺乏常常在垂体功能减退症的患者中出现较早，在成年人中潜在的症状（如不适感、脂肪含量增加、肌肉含量减少）可能是由于其他原因导致，但是生长激素缺乏症的儿童中线性生长缓慢的典型表现十分显著。生长激素缺乏症的评估依赖于血清胰岛素样生长因子 1 水平的检测和生长激素兴奋反应（如胰岛素诱导低血糖、精氨酸输注或给予生长激素释放激素）。

垂体遭受更严重的损伤后，促甲状腺激素细胞及促肾上腺皮质激素细胞功能随之受到影响。血甲状腺素（总的以及游离的甲状腺素）低于正常参考范围，促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）不适当的降低或正常。原发性甲状腺功能减退（见专题 2-14～专题 2-16）很难与继发性甲状腺功能减退相区别。在某些情况下，患者主要表现出甲状腺功能减退相关的症状。

若患者同时存在继发性肾上腺皮质功能减退，补充左甲状腺素会增加有限的皮质醇的清除，加重患者的代谢负担，甚至可能诱发肾上腺危象。

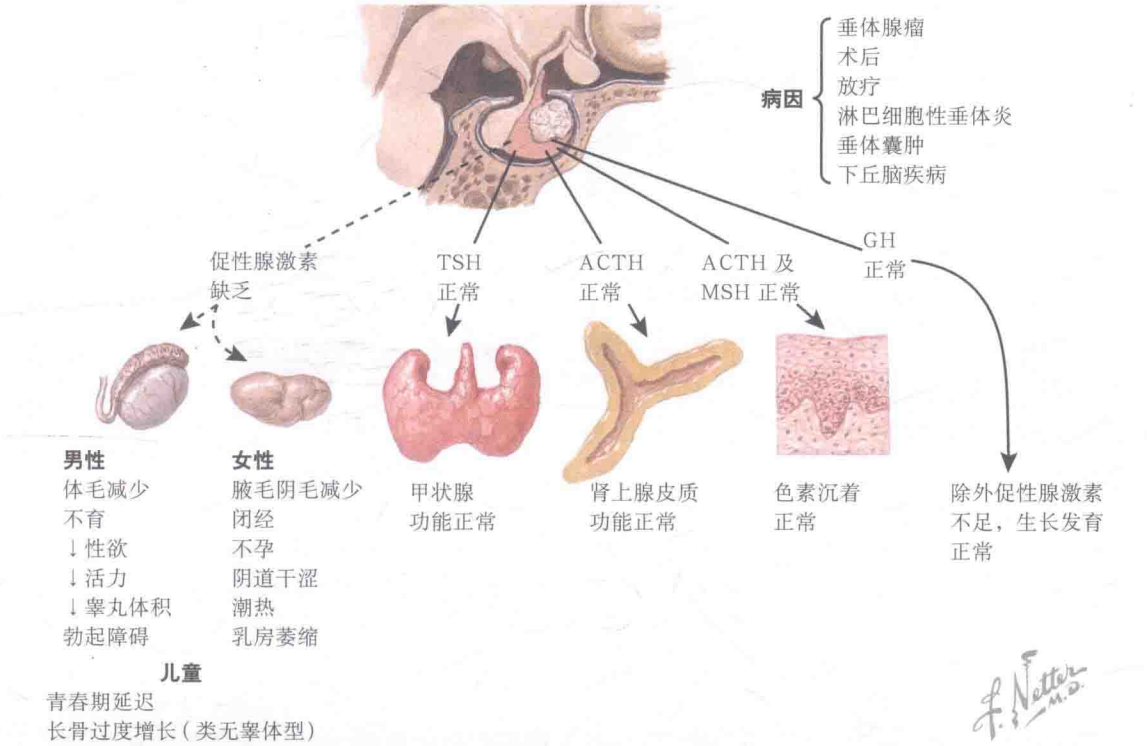
继发肾上腺功能不全与原发肾上腺功能不全有两点重要的不同：①由于没有促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）和促黑素（melanocyte-stimulating hormone，MSH），患者可表现出与轻度贫血不成比例的苍白；②由于其他调节机制（血管紧张素Ⅱ和血钾）不依赖于正常的垂体功能，肾上腺醛固酮的分泌仍可维持正常。清晨 8 时的血皮质醇浓度低于正常参考范围，ACTH 常常测不出（见专题 3-24）。

催乳素常常是患者在垂体功能减退症进展过程中保留较好的垂体激素，它的缺乏仅表现在分娩后不能泌乳。

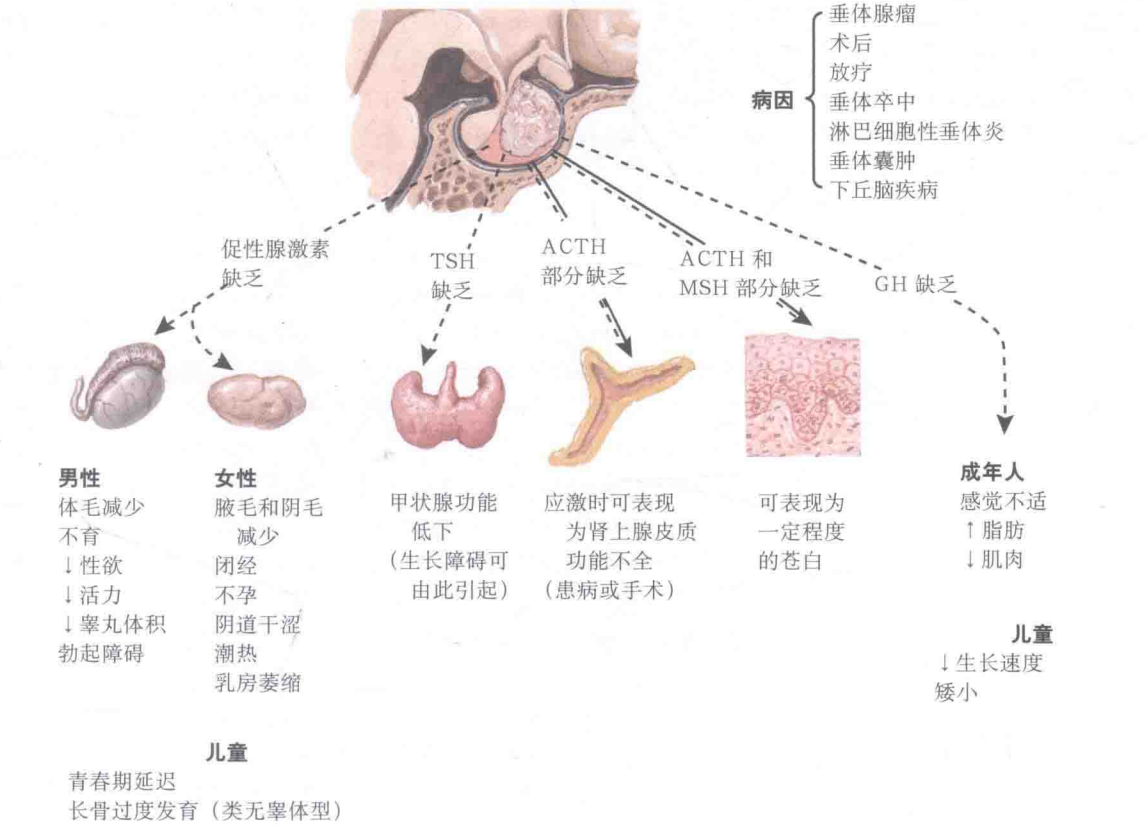
选择性垂体激素缺乏也可以出现在淋巴细胞性垂体炎的患者中，例如这些病人会表现出选择性 ACTH 缺乏。如果部分性垂体功能减退症是由于垂体或垂体柄占位性病变所致，患者还会有肿瘤特异性垂体激素分泌亢进的表现（如肢端肥大症、高泌乳素血症或库欣综合征）或相关的占位效应（如视觉缺失、复视或头痛）。

通常，缺乏一种或多种激素的患者对激素靶向替代治疗的反应较好。如果损伤不是进行性的，长期预后是良好的，生活质量不会受到过多影响。

轻度垂体前叶缺乏



中度垂体前叶缺乏



十六、严重的垂体前叶功能缺乏或全垂体功能减退

严重的垂体前叶功能不全仅在腺垂体几近完全破坏的情况下发生。当进行性破坏（＞75%）时，轻度的性腺功能减退变得更加严重，主要的症状则来源于甲状腺和肾上腺皮质功能的减退，例如出现无力、疲劳、食欲减少、寒冷不耐受，并且会进展。完全的垂体前叶衰竭可发生在垂体大腺瘤术后。

该病的常见表现是性腺萎缩。第二性征减退也可发生。在女性中，卵巢变小、纤维化，子宫退化成幼稚型且子宫内膜极度变薄。外生殖器及阴道皱缩，变成平滑萎缩的上皮。乳房退化，乳晕色素脱失。在男性中，阴茎变小，睾丸体积减小并失去皱褶，前列腺显著萎缩。在男性和女性患者甲状腺均会变小，滤泡内衬低立方上皮。肾上腺皮质的网状带和束状带可见到明显的缩小。球状带是产生醛固酮的场所，与其他两层相比并不依赖于促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）的分泌。肾上腺皮质的主要结构特征仍可维持，但是细胞的脂质含量极少。

与轻度贫血不平行的苍白是典型的 ACTH 和促黑素细胞激素（melanocyte-stimulating hormone，MSH）缺乏的表现。亦可有肌肉质量的减少，虽然是多因素导致的，但是生长激素（growth hormone，GH）的缺乏是一个主要的原因。儿童有低血糖的倾向，与肾上腺皮质激素和生长激素的共同缺乏及食物摄入不足有关。

腺垂体和神经垂体的功能全部受累的患者才称为*全垂体功能减退症*（*panhypopituitarism*）。有缓慢进展性局部损伤的患者常常最初表现为尿崩症（diabetes insipidus，DI），当受累腺垂体变得足以导致继发性肾上腺功能不全时尿崩症状可消失，在加用皮质醇治疗时则可能尿崩症再次显现。

ACTH、促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）缺乏的治疗与原发性单个靶腺功能减退的治疗是一样的。例如，ACTH 缺乏时，按照生理时间和剂量给予氢化可的松（或其他糖皮质激素），可以模仿皮质醇的正常分泌模式，并嘱患者出现疾病或其他应激情况时加大剂量。治疗的目标是缓解肾上腺功能不全的症状和体征并避免糖皮质激素过多带来的不良反应［如库欣综合征（Cushing syndrome）］。

TSH 缺乏的患者服用左甲状腺素治疗。治疗目标是患者血清游离甲状腺素浓度位于正常中值。在全垂体功能减退症的患者中，左甲状腺素需在糖皮质激素替代治疗启动后再给予。

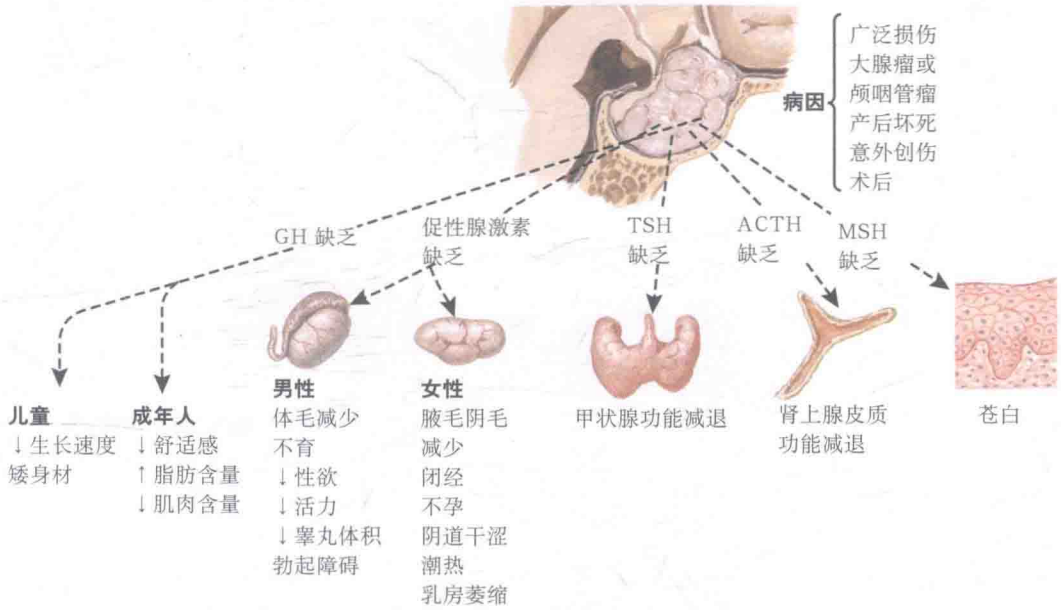
LH 和 FSH 缺乏症患者的治疗取决于是否有生育的要求。在不需要生育的男性中，经皮睾酮替代治疗是首选。睾酮的剂量按照正常血清睾酮中值水平进行调整。如果有生育要求，男性则使用促性腺激素，女性可选用雌孕激素替代治疗。希望生育的女性可诱导排卵。

尽管 GH 替代治疗在儿童垂体功能减退症的作用是明确的，成年人的 GH 替代治疗并非强制。GH 缺乏症的成年人可利用 GH 调整体脂含量、肌肉含量、骨矿盐密度，并减少不适感。GH 的治疗目标视胰岛素样生长因子 1 是否能达到血清中值水平而定。

泌乳素缺乏症唯一的临床表现是不能母乳喂养。治疗泌乳素缺乏症的重组人泌乳素正在研发中。

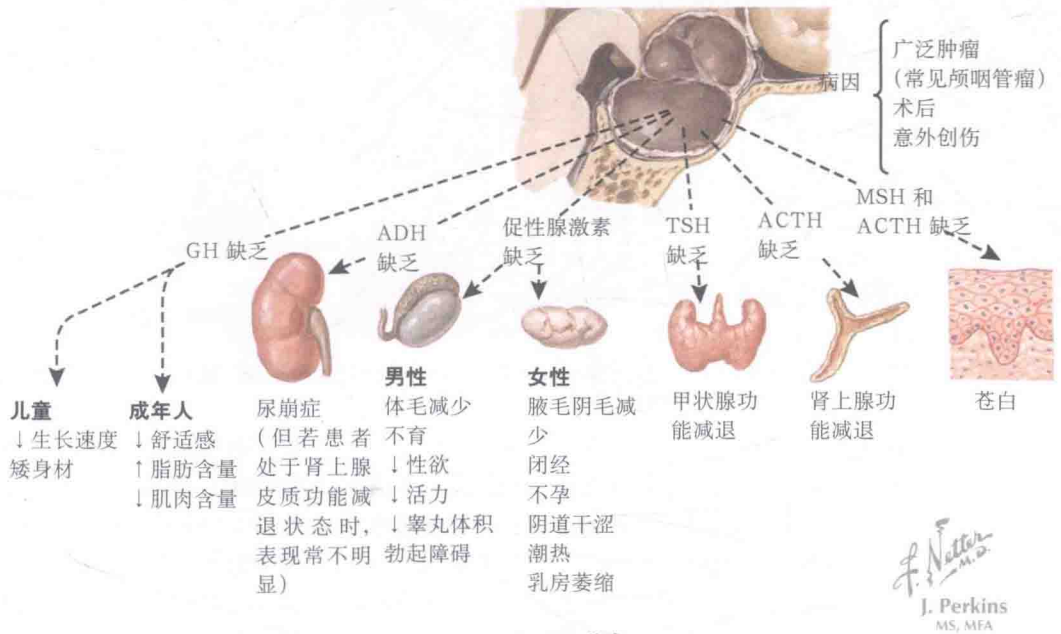
尿崩症的患者可以用去氨加压素治疗，这是一种 2 个氨基酸修饰后的血管加压素，具有强力的抗利尿作用而没有血管收缩活性。治疗的目标是减少夜尿以便得到较为充足的睡眠，日间可用以控制尿次过多。去氨加压素的给药途径包括经鼻喷雾或口服药片。

严重的垂体前叶功能缺乏



儿童
青春期延迟，GH 缺乏妨碍类无睾表现

全垂体功能减退（症）



儿童
青春期延迟，GH 缺乏妨碍类无睾表现

十七、产后垂体坏死（席汉综合征 Sheehan syndrome）

垂体在妊娠期增大（主要是由于催乳细胞增生），而且门静脉血液供应对动脉血压变化极其敏感。1937 年，Sheehan 观察到在产后子宫大出血的情况下，垂体漏斗动脉发生痉挛，可导致垂体缺血坏死。如果血容量不足持续几小时，垂体前叶的大部分组织坏死，当有效循环血恢复后，垂体柄和腺垂体会出现血液淤滞和血栓形成。腺垂体坏死区域机化可形成纤维瘢痕。Sheehan 推断坏死的程度与痉挛发生的程度和时间有关。这种分娩出血导致的腺垂体功能减退称为席汉综合征（Sheehan syndrome），但尚不清楚坏死是否为血管收缩、血栓形成或血管受压所致。

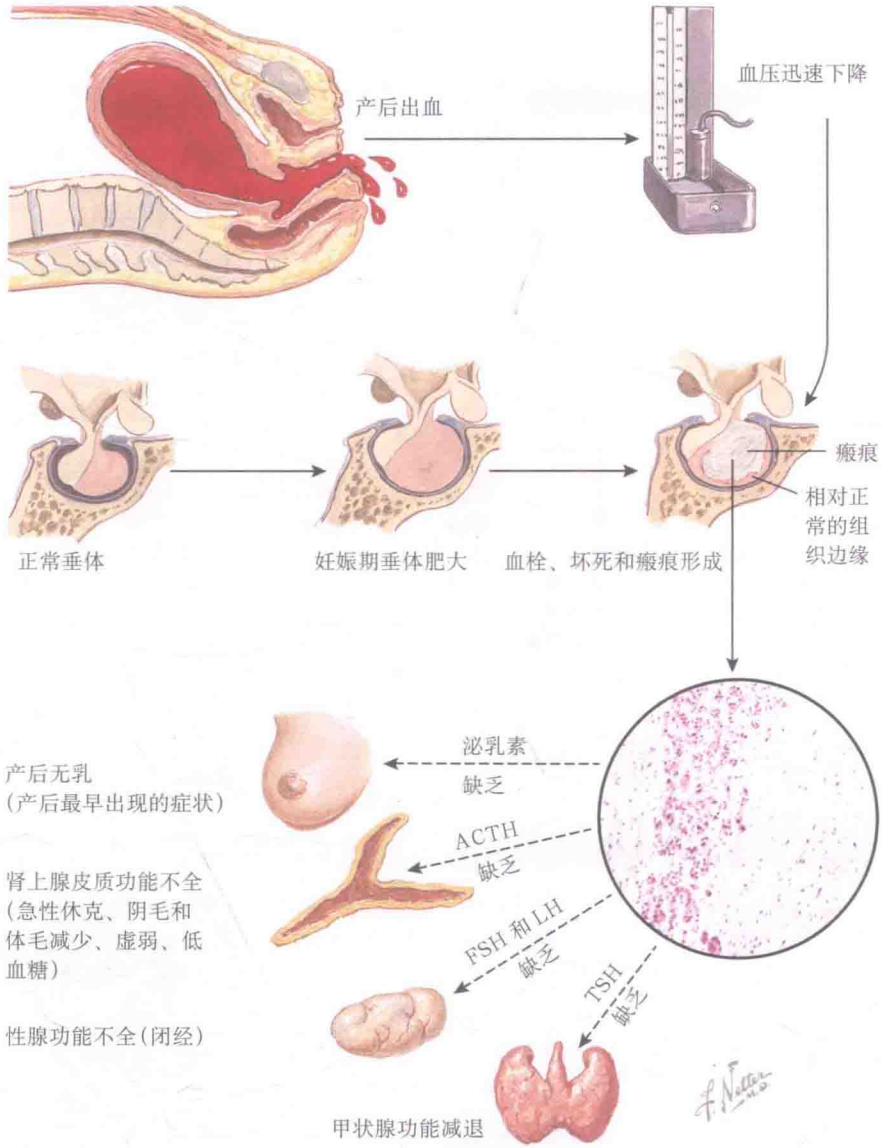
在半数的产后垂体坏死的病例中，97% 的受累部位为垂体前叶，但是结节部和小部分的腺垂体前侧仍可保留。残余物保留了其与下丘脑的结构联系，并从垂体柄的神经部分接受门脉血液供应。另一类可能的前叶残余物是腺体外极的小片薄壁组织，没有血管或神经与垂体柄或下丘脑连接。在其他情况下，该组织仍在囊内紧贴在鞍区侧壁上。这些外周的残余物可能受被膜的小的血管供应。在正常的垂体中，有 50% 的腺体即可维持其全部功能，但是部分或全部垂体前叶衰竭常分别导致 75% 和 90% 的腺细胞受累。如果保留的腺体超过 30%，则不会出现急性垂体衰竭。

Sheehan 综合征患者的临床表现不一，严重时可出现低血容量性休克（与子宫出血和糖皮质激素缺乏相关），病情较轻者在出现不能泌乳或产后闭经时才发现异常，可逐渐表现出部分性和完全性垂体前叶功能不全的症状。这些患者可能出现全部的部分性或完全性垂体功能减退症的症状和体征（见专题 1-15 和专题 1-16）。急性糖皮质激素缺乏如不及时发现可能致命。患者需要终身垂体靶腺激素替代治疗。在这种情况下，尿崩症很罕见。

在有产后出血病史的女性中，如果出现产后倦怠、厌食、体重减轻、不能泌乳、闭经或腋毛及阴毛脱失则需怀疑 Sheehan 综合征。评估包括垂体依赖的靶腺激素血清水平——清晨 8 时皮质醇、游离甲状腺素、泌乳素、雌激素、胰岛素样生长因子 1——的检测。Sheehan 综合征是导致低泌乳素血症的为数不多的原因之一。MRI 显示垂体缺血坏死灶，当几个月后腺体逐渐萎缩，最终垂体萎缩并出现空蝶鞍。

由于产科保健服务的发展，Sheehan 综合征不再是产后垂体功能减退症的最常见原因。淋巴细胞性垂体炎成为最常见的产后垂体功能紊乱的原因（见专题 1-12）。

在非产后的失血性休克患者中，垂体亦可出现坏死，但是较为少见。



不同程度的垂体功能不全常不伴有尿崩症

ACTH，促肾上腺皮质激素；FSH，卵泡刺激素；LH，黄体生成素；MSH，促黑素；TSH，促甲状腺激素

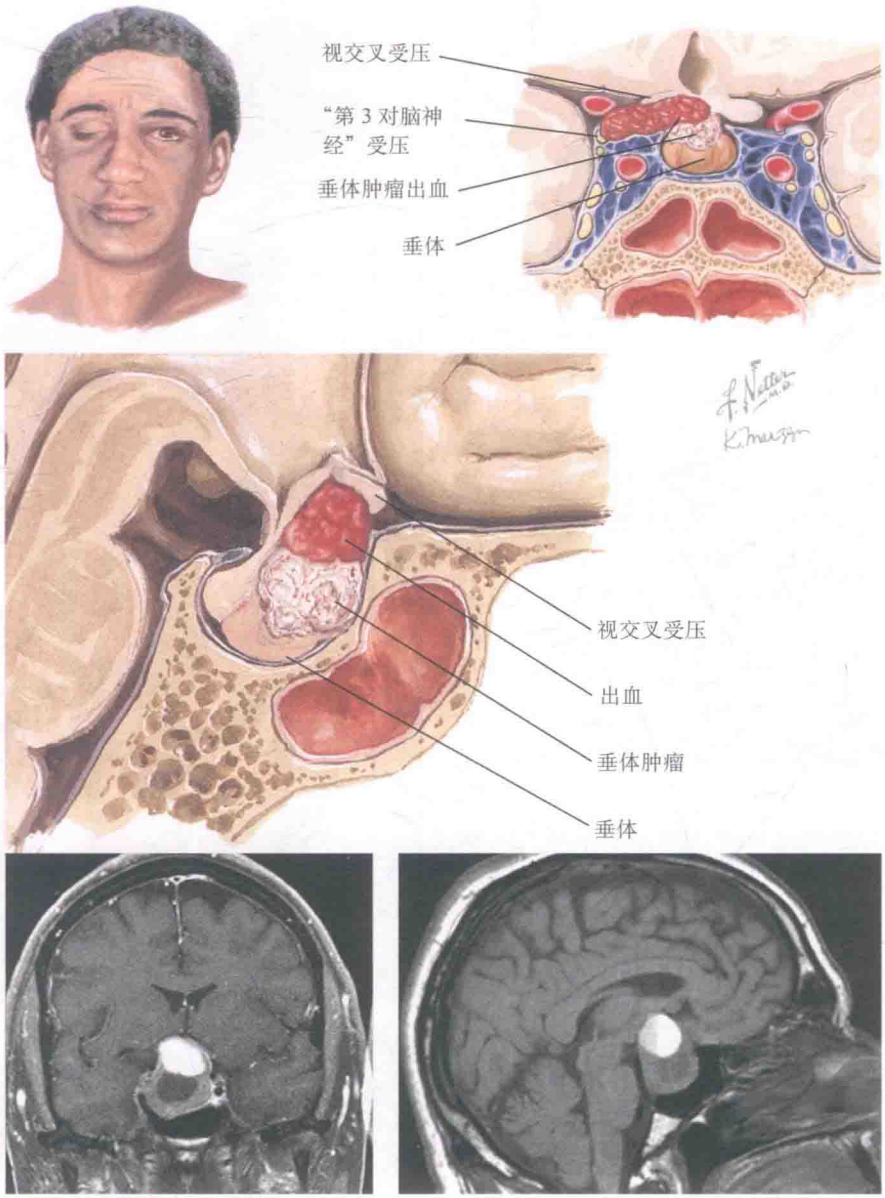
十八、垂体卒中

垂体卒中或急性垂体出血，均是内分泌急症，较为罕见，及时诊治非常重要。典型的急性起病的症状有严重头痛（常表现为剧烈头痛）；视力丧失（出血流向阻力最小的上方并压迫视交叉）；面痛；头晕、呕吐；海绵窦第 3、4、6 对脑神经受累所致的眼神经麻痹（表现如下垂、复视）。另外，患者可有脑膜刺激征和意识的改变。颅内压升高可能会导致昏睡加重和木僵，需要手术干预解压。下丘脑受累可能会导致交感神经自我调节能力的降低，导致呼吸节律异常和紊乱。垂体卒中患者的脑脊液中红细胞和蛋白升高，这也是与脑膜炎或者蛛网膜下腔出血的相似之处，需要鉴别。

最迅速的激素缺乏是继发性肾上腺激素缺乏，可以导致低血压与肾上腺素危象。垂体卒中最常发生在既往有垂体大腺瘤或囊肿的基础上，出血可能为自发的或者由颅脑创伤诱发，凝血功能障碍（如自发性血小板减少性紫癜），或抗凝药（如肝素、华法林）的使用。垂体卒中很少因下丘脑释放激素（如治疗促性腺激素分泌腺瘤时使用促性腺激素释放激素）或者治疗垂体肿瘤（如治疗高泌乳素血症的溴隐亭的使用）引起。鞍区内容物的迅速增大导致急性占位效应综合征。在一半以上的垂体卒中患者中，垂体卒中是垂体肿瘤的首发症状。垂体卒中的风险与年龄或性别无关。

垂体卒中的诊断依靠磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）检查，典型征象可有垂体内或者腺瘤内出血、液 - 液平面、正常垂体组织的压迫。激素评估常存在完全性垂体前叶衰竭（包括泌乳素）。由于垂体循环结构和漏斗循环（垂体下动脉），垂体后叶不常受累。因此，尿崩症在垂体卒中患者中不常见。

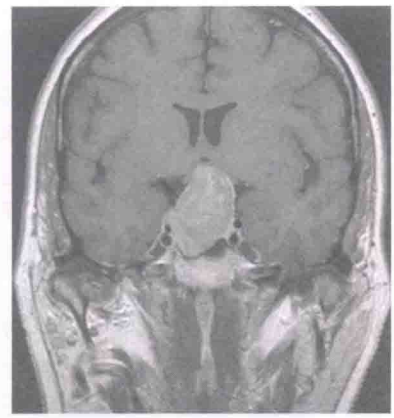
垂体卒中的临床过程随病程和严重程度而不同。因此，制订合适的干预措施很有挑战性。治疗的目标是缓解局部压迫带来的邻近器官损害，例如视觉通路的恢复。



MRI 示垂体肿瘤卒中
冠状位（左）示鞍区部分性囊性垂体肿瘤，伴有延伸至鞍上的出血
矢状位（右）示近期出血区内的液 - 液平面

除了解剖方面的考虑，患者的内分泌状态也必须给予相应的治疗。治疗的时机根据不同的症状和严重程度而异。手术干预是最迅速有效地解除蝶鞍和周围组织压迫的方法，神志变化和其他颅压升高症状的出现是采取外科干预的指征。外科解压在没有以上症状但有视通路障碍时可以避免长期缺血导致的神经不可逆损伤。虽然外科干预似乎不能解决眼源性麻痹的问题，但是和 1 周后施行手术相比，卒中 1 周内即对这种神志清楚、状态平稳的患者施行手术，患者的视觉恢复更明显。虽然垂体出血可逐渐吸收，重吸收的过程也可能延误视觉恢复过程。因此等待视野缺损的自发缓解并不是一个好办法。仅在视野正常、没有脑神经麻痹的患者中，姑息性治疗才是可取的。患者应给予应激剂量的糖皮质激素。垂体功能可能不能恢复，所以长期的垂体靶腺激素替代治疗是必需的。

值得注意的是，垂体肿瘤的坏死和出血比垂体卒中的发生更为常见，尤其是在静息状态的促肾上腺皮质素细胞腺瘤中出血发生率占 50%。总体上，垂体腺瘤的出血发生率在 10%~15%，常常在临床上无明显症状。



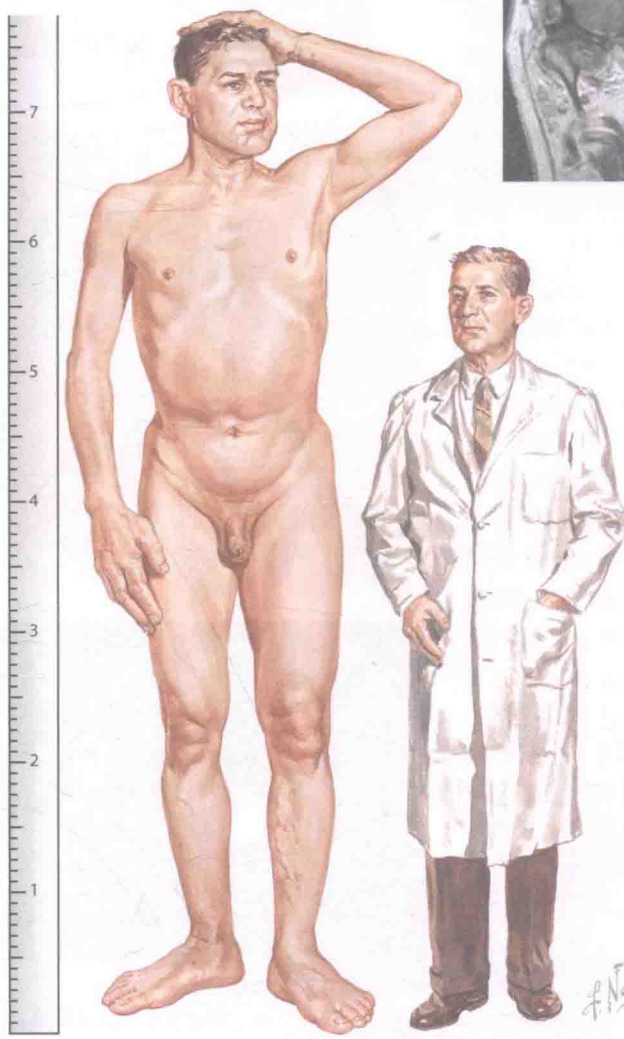
MRI（冠状位）显示一位患巨人症的16岁青年鞍区的生长激素（GH）分泌性巨大垂体瘤

十九、垂体性巨人症

垂体性巨人症发生在生长板骨骺未愈合的儿童或青少年中，多由分泌生长激素的垂体瘤引起。当肿瘤发生在成年人（骨骺完全融合后），肢端改变代替了线性生长，这种情况称为*肢端肥大症*（*acromegaly*）（见专题1-20）。

垂体性巨人症较为罕见。婴儿起病的垂体性巨人症可以导致罕见的高身材。文献记载的最高的垂体性巨人症患者身高可达8英尺11英寸（272 cm）。未治疗的垂体性巨人症通常可达7英尺。垂体生长激素分泌瘤引起的垂体性巨人症多为散发，但也可为多发性内分泌腺瘤病1型（multiple endocrine neoplasia type 1，MEN1）（见专题8-1），麦奥-综合征（McCune-Albright syndrome）（见专题4-11）和卡尔尼综合征（Carney complex）（见专题3-12）的一部分。

虽然垂体性巨人症通常是由垂体性生长激素（GH）分泌腺瘤引起的，其亦可为异位GH释放激素（growth hormone releasing homone，GHRH）分泌肿瘤所致，或下丘脑功能障碍引起的GHRH分泌亢进所致。



垂体性巨人与平均身高的男性（伴或不伴肢端肥大和继发性垂体功能不全）

除了线性生长加速，垂体性巨人症的患者亦逐渐出现成年人肢端肥大症的临床特征，如软组织的过度生长、牙齿错位咬合（咬合不足）、音调低沉、头痛、有汗臭、皮肤油脂分泌过多，近端肌无力、糖尿病、高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停和心功能异常。分泌GH的垂体大腺瘤（直径大于10 mm）的占位效应与其他垂体大腺瘤相似，引起视野缺损、动眼神经不全麻痹、头痛和垂体功能不全。

值得注意的是有些线性生长加速的儿童并非垂体性巨人症。更常见的高个儿是由性早熟、遗传性高身材和甲状腺功能亢进所致。

血浆GH水平升高并不是垂体性巨人症的诊断标准。垂体性巨人症的诊断应该是对线性生长加速其他原因的排他性考虑。生物化学诊断基于两个标准：口服糖负荷（75～100 g）后生长激素未被抑制至0.4 ng/dl以下，以及血清胰岛素样生长因子1（insulinlike growth factor 1，IGF-1）水平升高（经过同年龄同性别的正常值校正后）。血清泌乳素水平的测量也是必需的，因为儿童中垂体肿瘤常常起源于泌乳素生长激素细胞，因此泌乳素分泌亢进也会发生。垂体性巨人症的实验室检查还包括垂体MRI和定量视野检查。如果垂体影像学检查没有发现腺瘤，异位GHRH分泌肿瘤（如胰腺肿瘤或小细胞肺癌）的排查需进行血清GHRH水平检测和胸腹部CT检查。

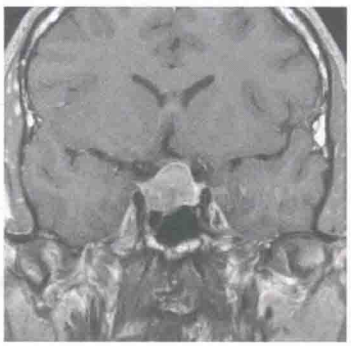
垂体性巨人症确诊后需进行治疗。治疗的目标是预防长期GH分泌过多，去除鞍区肿物，保留正常的垂体组织和功能。治疗的选择有手术、靶向放射治疗和药物疗法。经蝶骨腺瘤切除术是治疗首选，必要时加以辅助治疗，如伽马刀放射性治疗、药物治疗或两者联合。

二十、肢端肥大症

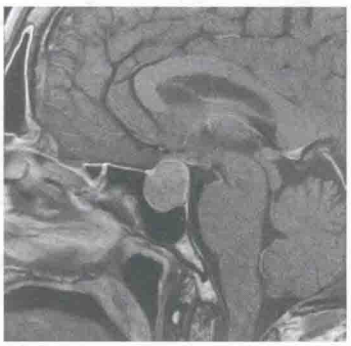
肢端肥大症是生长激素（growth hormone，GH）分泌性垂体肿瘤导致的慢性生长激素分泌过多引起的临床综合征。肢端肥大症是第一个被认知的垂体综合征，Pierre Marie 在 1886 年首先提出。非干预的肢端肥大症致残率和死亡率都较高。虽然在某些地区的年发病率仅有 3/1 000 000，但生长激素分泌性垂体腺瘤在常见的激素分泌性垂体瘤中发病率位居第 2。GH 过多的慢性作用包括肢端和软组织的过度生长、进行性齿错位咬合（咬合不足）、软骨和滑膜组织相关的退行性关节炎、音调低沉响亮、头痛、汗臭、皮肤油脂分泌过多、外周神经肥大导致的神经卡压（如腕管综合征）、近端肌无力、糖耐量降低（糖尿病的早期表现）、高血压、结肠肿瘤、阻塞性睡眠通气不足和心功能紊乱。GH 分泌性垂体大腺瘤（直径＞ 10 mm）的占位效应与其他垂体大腺瘤相似，包括视野缺损、动眼神经部分性麻痹、头痛和垂体功能不全。

肢端肥大症的患者有典型的容貌特征：面部特征粗糙，下颌前突，额骨隆起，铁锹手，宽足。常可发现鞋子、手套、戒指或帽子型号的进行性增大。这些改变缓慢发生，不会引起患者、家人或医师的注意。从疾病初次出现症状到最终诊断的平均间隔为 8.5 年。与患者早期的照片做对比有利于怀疑肢端肥大症的确诊。

生长激素（GH）长期增多的效应包括肢端和软组织过度生长、面部特征粗糙、下颌突出、额部隆起、进行性齿错位咬合（咬合不足）



MRI（冠状位）示一个 2.1 cm 大小的垂体大腺瘤，向右侧侵蚀鞍底，凸入右侧海绵窦，压迫蝶鞍上的视交叉



MRI（正中矢状位）示伸入蝶窦和鞍上区的垂体大腺瘤

血清 GH 水平升高，不是肢端肥大症的诊断标准。基础血清 GH 水平在控制不佳的糖尿病、慢性肝病或肾衰竭或蛋白质 - 热量营养不良如神经性厌食的患者中均升高。肢端肥大症的诊断依赖于两个标准：口服糖负荷（75～100 g）后生长激素未被抑制至 0.4 ng/dl 以下，以及血清胰岛素样生长因子 1（insulinlike growth factor 1，IGF-1）（IGF-1 为 GH 依赖的生长因子，曾被称为生长调节素 C）水平升高（经过同年龄同性别的正常值校正后）。血清 IGF-1 的水平升高者很少有假阳性。在孕期 IGF-1 可 2～3 倍高于同年龄同性别的正常高值。诊断肢端肥大症，要进行实验室检查，并辅以垂体 MRI 和定量视野检查。如果垂体影像学检查没有发现腺瘤，异位生长激素释放激素（growth hormone releasing hormone，GHRH）分泌肿瘤（如胰腺肿瘤或小细胞肺癌）的排查需行血清 GHRH 水平测定和胸腹部 CT 检查。

所有确诊的肢端肥大症患者均需进行治疗。治疗的目的是预防长期 GH 过多的不良后果，去除鞍区肿物，保留正常的垂体组织和功能。治疗选择包括手术、靶向放射性治疗和药物疗法。经蝶骨腺瘤切除术是治疗首选，如果必要可加以辅助治疗，伽马刀放射性治疗、药物治疗或两者均可。

手术治疗成功后，软组织的恢复非常明显，但是骨性改变是永久的。在软组织改变稳定后，才可进行联合口腔颌整形手术（如下颌骨截骨术、眶上脊的缩复、鼻整形术和舌缩小术）。肥大性骨关节病髋关节或其他大关节致残的患者需要关节置换。由于该病结直肠腺瘤和癌症的发病风险升高，患者需要常规进行结肠镜筛查。

二十一、分泌泌乳素的垂体肿瘤

分泌泌乳素的垂体肿瘤（泌乳素瘤）是最常见的激素分泌性垂体瘤，由催乳素细胞散发突变导致的单克隆增生形成。虽然多数泌乳素瘤是散发的，它也是多发性内分泌腺瘤病 1 型（multiple endocrine neoplasia type 1，MEN 1）最常见的垂体肿瘤（见专题 8-1）。99% 以上的泌乳素瘤是良性的。由于瘤体中存在促生长激素细胞或催乳素促生长激素细胞的成分，约有 10% 的分泌泌乳素的垂体肿瘤合并分泌生长激素。

在女性中，典型的泌乳素微腺瘤（最大径≤ 10 mm）的临床表现为继发性闭经伴或不伴有溢乳。在男性中，体积较小的泌乳素瘤不能表现出任何临床症状，因此肿瘤发现和诊断时常存在占位症状。晚期的诊断也常见于绝经后的女性。大腺瘤的占位症状包括压迫鞍上时有视野缺损，向海绵窦两侧压迫时产生脑神经不全麻痹的表现（如复视、上睑下垂）、头痛和正常垂体受压导致的不同程度的垂体功能减退。

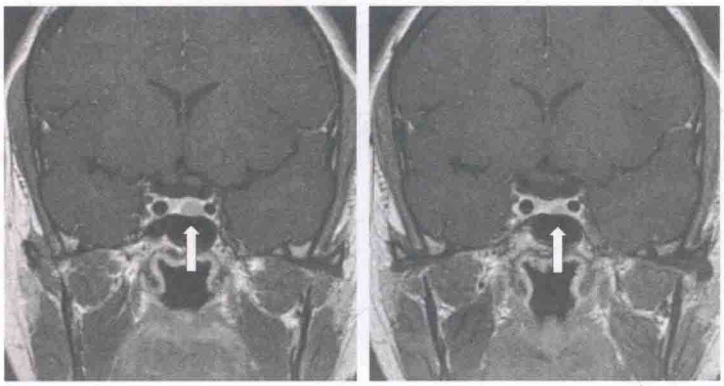
高泌乳素血症导致了促性腺激素分泌减少。在男性中，低促性腺激素性性腺功能减退导致睾丸萎缩、血清睾酮水平降低、性欲减退、性功能障碍、面部毛发减少、肌肉含量减少。由于男性缺乏刺激乳腺组织的雌激素，他们很少出现溢乳的表现。但在绝经前女性中，高泌乳素血症可能导致双侧自发性溢乳（见专题 4-26）。在女性中，泌乳素依赖的低促性腺素功能减退症可导致继发性闭经和雌激素缺乏综合征。长期的性腺功能减退导致骨量减少和骨质疏松。

一般来说，血泌乳素水平与泌乳素瘤的大小呈正相关。例如，5 mm 大的泌乳素瘤的血清泌乳素水平在 50 ~ 250 ng/ml（参考范围 4 ~ 30 ng/ml），但是直径大于 2 cm 的泌乳素瘤的血清泌乳素水平超过 1000 ng/ml。但是也有小泌乳素瘤分泌极大量泌乳素（如血清泌乳素水平超过 1000 ng/ml）或相反的病例——泌乳素分泌效率很低的大腺瘤（如血清泌乳素水平小于 200 ng/ml）。

泌乳素瘤患者的治疗方案依据症状和体征以及占位效应症状而异。例如，在无症状的绝经妇女意外发现的 4 mm 的泌乳素微腺瘤可随诊观察。由于分泌泌乳素的大腺瘤一直随时间生长，即使患者缺乏肿瘤相关的症状，他们也是有治疗指征的。当治疗符合适应证（如男性或绝经前妇女出现继发性性腺功能减退或大腺瘤存在时），口服多巴胺 D2 受体激动药（如卡麦角林或溴隐亭）是首选治疗。多巴胺 D2 受体激动药在迅速降低血清泌乳素水平、缩小泌乳素细胞腺瘤方面非常有效。在启动多巴胺 D2 受体激动药治疗后，血清催乳素的水平应该每 2 周测量一次，溴隐亭或卡麦角林的剂量应该一直增加直至泌乳素水平降至正常范围内。大约在泌乳素水平恢复正常 3 ~ 6 个月后，复查垂体 MRI 观察肿瘤缩小程度。如果低剂量的多巴胺 D2 受体激动药能使泌乳素水平恢复正常，应该继续使用。在小部分患者中，长期应用多巴胺受体激动药可治愈泌乳素瘤。因此每段时间（例如 2 年）需要停药 2 个月，观察是否有高泌乳素血症复发。有蝶窦扩大的垂体大腺瘤患者在肿瘤缩小过程中应警惕脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）鼻漏。CSF 鼻漏需要急诊神经外科操作防止颅腔积气和细菌性脑膜炎的发生。当患者不耐受多巴胺受体激动药（出现恶心、头晕、迷失感或梦境清晰）或肿瘤对治疗抵抗时，需要进行经蝶骨手术或伽马刀放射性治疗。

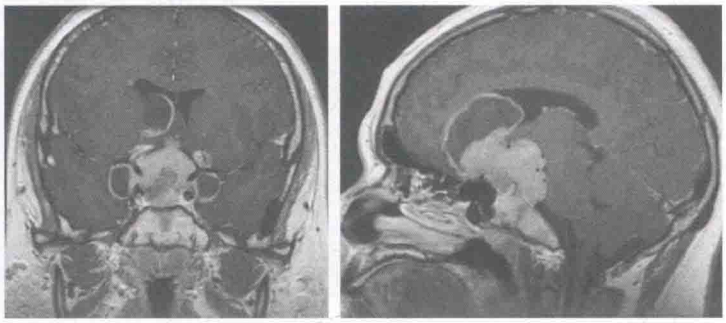
▲ 在绝经前的妇女中，高泌乳素血症可引起双侧乳房自发泌乳

▲ 泌乳素大腺瘤的占位效应症状包括瘤体向鞍上压迫导致的视野缺损，向外侧（海绵窦）压迫导致的脑神经麻痹（如复视、上睑下垂）、头痛和不同程度的垂体功能减退

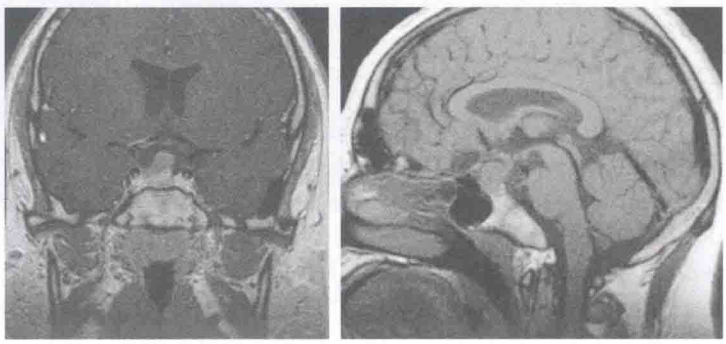


◀ 同一个泌乳素微腺瘤患者不同时间的头颅MRI（冠状位），瘤体大约9 mm（*箭头示*）。确诊时（*左图示*）血清泌乳素水平280 ng/ml。*右图示*瘤体缩小50%以上，为多巴胺受体激动药治疗使泌乳素水平恢复正常6个月后

▶ 患有6.5 cm大小的泌乳素大腺瘤患者的头颅MRI（左侧为冠状位，右侧为矢状位）。在肿物中散在分布囊性区域，最大者位于右下侧额区，额角受压变形，导致轻度的中线向左偏移。肿物包绕海绵窦上外侧边缘。患者表现为视野缺损和继发性性腺功能减退。基础血清泌乳素水平为6100 ng/ml



▶ 同一患者的头颅MRI（左侧为冠状位，右侧为矢状位），摄于在多巴胺受体激动药治疗使泌乳素水平恢复正常6个月后。MRI上表现为瘤体的显著缩小。视野缺损缓解，垂体功能恢复正常



二十二、分泌促肾上腺皮质激素的肿瘤

促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）分泌性垂体腺瘤可刺激肾上腺分泌过多的皮质醇，引发库欣综合征（Cushing syndrome）（见专题 3-9）。ACTH 分泌性垂体肿瘤通常是良性微腺瘤（最大径≤ 10 mm）；大腺瘤少见，癌更为罕见。ACTH 分泌性垂体肿瘤的治疗首选经蝶骨选择性腺瘤切除，手术成功标准在于保留完整的垂体功能的前提下使库欣综合征治愈。

目前最常见的手术入路是经鼻入路（使用内镜），切口穿过蝶窦（经蝶骨）和鞍底（见专题 1-31）。免疫组织化学法检查可发现 ACTH 分泌性垂体肿瘤被嗜碱性和 ACTH 染料染色。正常的促肾上腺皮质激素细胞萎缩可致腺瘤相邻组织出现克鲁克（Crooke）玻璃样变。术前经过磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）定位或岩下窦取血定位（见专题 3-10）的微腺瘤手术治愈率为 80%～90%，其他患者或因瘤体体积小，术中不可见或瘤体不能充分显露（如位于海绵窦）等因素无法进行手术。在钆造影剂增强的高强度 MRI（例如 3 tesla）的条件下，仅半数的 ACTH 分泌性垂体肿瘤有影像学阳性发现。另外，大约 10% 的健康人在 MRI 中可见明显的微腺瘤。综合以上情况，库欣综合征的患者中 MRI 可见的鞍区腺瘤对诊断 ACTH 分泌性垂体肿瘤的特异性不佳。大腺瘤则常存在海绵窦阻碍，导致肿瘤的完整切除治愈率较低（60%）。

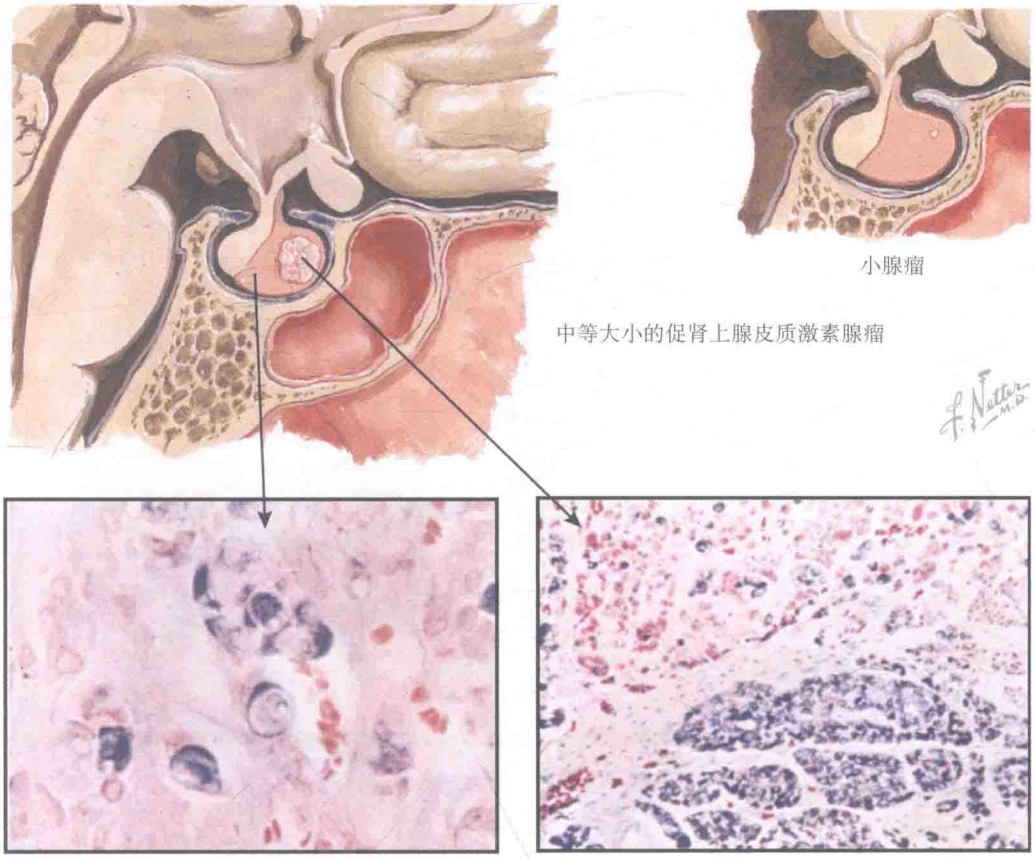
在手术当日患者需接受静脉糖皮质激素（如氢化可的松 100 mg）。应在术后次日清晨（在补充外源性糖皮质激素前）测定血清皮质醇水平来评估手术的短期疗效，即低血清皮质醇浓度（如＜ 1.8 μg/dl）。如果患者出现急性糖皮质激素减退的症状，即使未得到检验室血清糖皮质醇水平的检测结果，也应立即给予应激剂量的糖皮质激素（如氢化可的松 100 mg 静脉输注，2/d）。随后糖皮质激素的剂量逐日减量，在出院前应口服正常替代剂量两倍的糖皮质激素（如清晨口服泼尼松片 10 mg，下午 4 时口服 5 mg）。剂量的调整也需考虑既往皮质醇增多症的严重程度，以免出现严重的甾体类激素减退反应。在术后 4～6 周糖皮质激素逐渐减量到标准的替代剂量。下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素神经元和垂体前叶促肾上腺皮质激素细胞从抑制状态中恢复需数月时间。术后 8～12 周开始，患者采取短效单剂量的糖皮质激素替代治疗（如每日晨 15～20 mg 氢化可的松），大多数患者对此治疗方案可耐受。每 6 周进行一次血清皮质醇的检测（注意采血需在清晨服药前完成），血清皮质醇水平可逐渐自行恢复，当皮质醇水平达到 10 μg/dl 时可考虑减量或停用药物。在术后管理的整个过程中，典型的垂体依赖性库欣综合征患者糖皮质激素替代治疗的疗程大约 12 个月，前 6 个月中库欣综合征的症状和体征的缓解较慢。

虽然术后血清皮质醇处于较低的水平，该疾仍存在着复发的风险。手术残留的促肾上腺皮质激素腺瘤细胞，即使数量很少，最终会逐渐增殖发展为分泌 ACTH 的肿瘤，从而引起库欣综合征的再发。ACTH 分泌性垂体瘤的术后复发时间平均在 3～4 年，因此，所有患者应每年随诊，便于评估疾病复发的风险。

库欣综合征患者术前出现血栓事件的风险较高，术后第一天下床活动等措施预防深静脉血栓是大有裨益的。

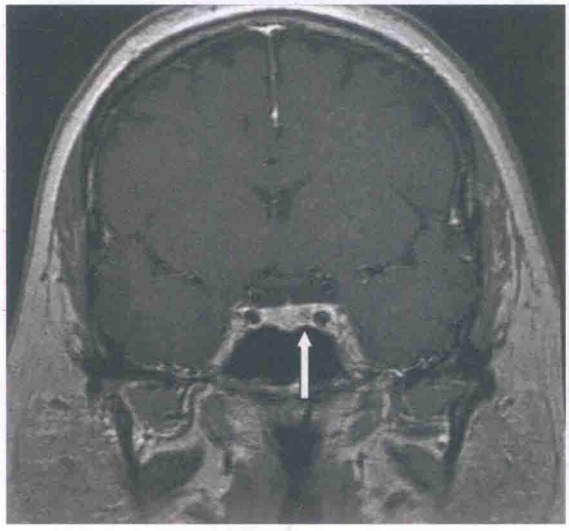
如果经蝶骨手术未能治愈垂体依赖性库欣综合征，可进行二次经蝶骨手术或进行腔镜下双侧肾上腺切除术。在临床上较少应用鞍区放射性治疗和抑制肾上腺皮质醇合成的药物。

促肾上腺皮质激素腺瘤

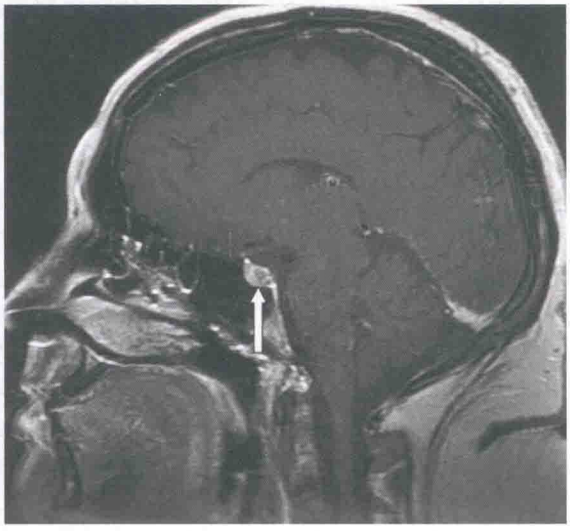


克鲁克（Crooke）玻璃样变（Mann 染色，×400）

嗜碱性腺瘤（Mann 染色，×125）



头颅 MRI（冠状位）
*箭头*所示左侧鞍区直径 4mm 圆形低密度结节为促肾上腺皮质激素腺瘤



头颅 MRI（矢状位）
*箭头*示位于垂体前后叶之间的 4mm 大小的促肾上腺皮质激素腺瘤

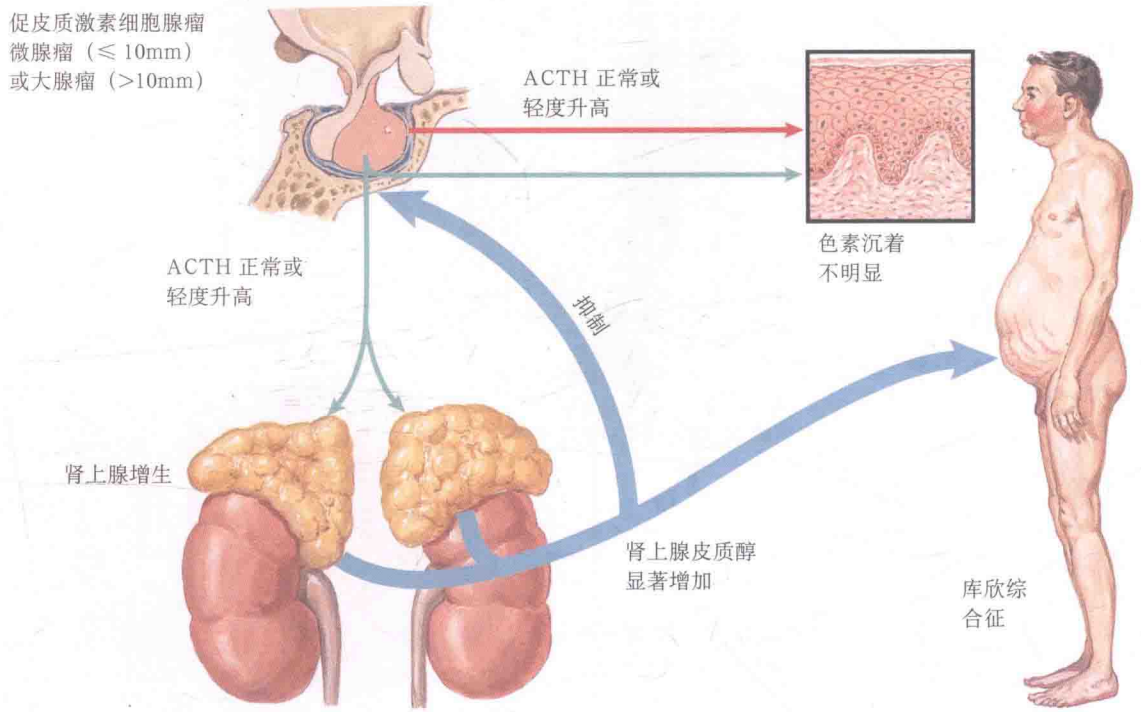
二十三、纳尔逊综合征(Nelson syndrome)

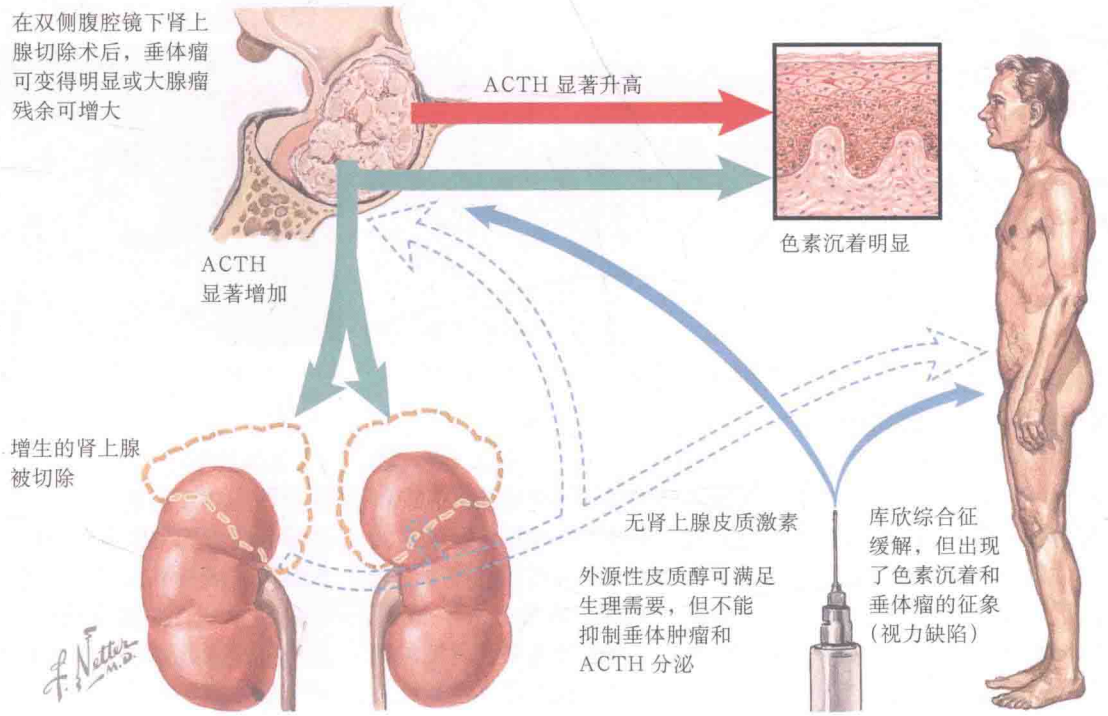
垂体依赖性库欣综合征行双侧肾上腺切除术后，垂体分泌促肾上腺皮质激素的肿瘤进行性地增大称为纳尔逊综合征（Nelson syndrome）。双侧腔镜下肾上腺切除术常应用于垂体手术失败后，在治疗促皮质激素细胞腺瘤方面仅次于选择性的经蝶骨腺瘤切除术（见专题 1-22）。当双侧肾上腺切除后，高皮质醇血症得到了纠正，而生理剂量替代的糖皮质激素对促肾上腺皮质激素细胞的负反馈抑制较小，垂体腺瘤可继续增长。相反地，在经蝶骨手术后行双侧肾上腺切除术的患者中，Nelson 综合征几乎很少出现。一般来说，促肾上腺皮质激素微腺瘤在肾上腺切除术后很长一段时间内体积不会增大，而促肾上腺皮质激素大腺瘤（最大径＞10 mm）发生 Nelson 综合征的风险较高。

Nelson 综合征的临床表现为皮肤色素沉着和垂体肿瘤引起的占位表现（如视野缺损、动眼神经麻痹、垂体功能减退症和头痛），前者是因为血阿片促黑激素皮质素原（pro-opiomelanocortin，POMC）和促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）显著升高。促黑素水平伴随 ACTH 升高，其作用于表皮黑色素细胞引起全身色素沉着，这与艾迪生病（Addison disease）患者产生色素沉着的机制相似（见专题 3-22）。具体表现为关节伸面（如膝、指关节和肘）和其他易摩擦的部位（如腰线和胸带处）容易出现色素沉着。其他较为明显的色素沉着可出现在唇内侧面、颊黏膜、牙龈、硬腭、近期手术瘢痕、乳晕、雀斑和掌褶处（后者在肤色黑的个体中很常见）。指甲可呈现出甲床的深色线性条带。怀疑 Nelson 综合征可行鞍区磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）检查，如果鞍区存在较大占位病变基本可明确诊断。另外，血 ACTH 水平显著升高也有助于诊断（如＞1000 pg/ml；参考值范围 10 ~ 60 pg/ml）。

垂体依赖性库欣综合征患者在行双侧肾上腺切除术后应在 10 年内每年复查垂体 MRI。若 MRI 提示肿瘤持续生长，可以考虑靶向放射性治疗。如果伽马刀放射性手术具有可行性，可作为 Nelson 综合征的首选治疗。Nelson 垂体肿瘤的侵袭性生长特性是大多数的垂体腺瘤所不具备的，而且不受放疗抑制。广泛的海绵窦受累可能导致多发脑神经麻痹。目前尚无针对局部侵袭性垂体肿瘤的有效药物。正在研制的替莫唑胺（Temozolomide）将成为治疗侵袭性垂体瘤或垂体癌的选择。

虽然腔镜下双侧肾上腺切除术有发生 Nelson 综合征的潜在风险，但是该手术仍然不失是一个经蝶骨手术失败的补救措施。毕竟 Nelson 综合征是可以控制的，而库欣综合征不予治疗会有致死风险。


促皮质激素细胞腺瘤
微腺瘤（≤ 10mm）
或大腺瘤（>10mm）
ACTH 正常或
轻度升高
色素沉着
不明显
ACTH 正常或
轻度升高
抑制
肾上腺增生
肾上腺皮质醇
显著增加
库欣综
合征


在双侧腹腔镜下肾上
腺切除术后，垂体瘤
可变得明显或大腺瘤
残余可增大
ACTH 显著升高
色素沉着明显
ACTH
显著增加
增生的肾上腺
被切除
无肾上腺皮质激素
外源性皮质醇可满足
生理需要，但不能
抑制垂体肿瘤和
ACTH 分泌
库欣综合征
缓解，但出现
了色素沉着和
垂体瘤的征象
（视力缺陷）
F. Netter M.D.

二十四、临床无功能的垂体肿瘤

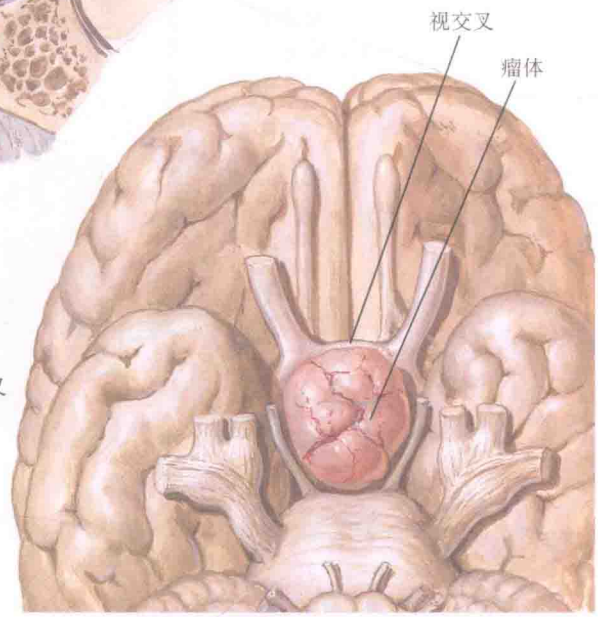
临床无功能的垂体肿瘤除了在出现鞍区占位症状（如视野缺损）后发现，很多是为评估其他颅脑疾病在行头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）检查时无意发现的。在尸检研究中，垂体微腺瘤（最大径≤ 10 mm 的腺瘤）是比较常见的，在 11% 的受检者中均有发现；垂体大腺瘤（最大径＞ 10 mm 的腺瘤）并不常见。对垂体腺瘤切片进行免疫组织化学法研究可决定腺垂体细胞的来源。最多见的垂体大腺瘤类型是促性腺激素细胞腺瘤，其中大多数并没有促性腺激素分泌亢进的行为，因此带瘤者不表现出激素分泌亢进的症状。第二种常见的临床无功能垂体大腺瘤是无功能细胞腺瘤，既不是嗜碱性也不是嗜酸性（嫌色细胞性腺瘤），是一种良性的腺垂体细胞肿物，对任何垂体前叶激素的免疫组织化学法染色均无阳性表现。另外，罕见的无功能垂体肿瘤包括催乳素细胞瘤、生长激素细胞瘤和促肾上腺皮质激素细胞瘤，它们可表现为临床无功能。

临床无功能垂体大腺瘤患者出现占位效应症状时需要进行头颅 MRI 评估。垂体腺瘤向蝶鞍上生长可导致视交叉受压，逐渐引起双颞侧上象限偏盲，还可进展为完全双颞侧偏盲（见专题 1-11）。由于起病较为缓慢，患者常在出现明显症状后才发现异常。鞍区的占位效应症状还包括复视（提示瘤体向海绵窦生长并压迫动眼神经）、不同程度的垂体功能不全（与正常的垂体受到大腺瘤压迫有关）和头痛。

MRI 是评估鞍区和周围结构的首选。MRI 能显示出垂体大腺瘤对鞍上和鞍旁压迫的情况。垂体大腺瘤的患者均应进行肿瘤分泌功能亢进、压迫相关性垂体功能减退和视野缺损的评估。无功能垂体大腺瘤常常有轻度的高泌乳素血症（血清泌乳素水平波动在 30～200 ng/ml），这是由于垂体柄压迫后，下丘脑分泌的起抑制作用的多巴胺（泌乳素抑制因子）不能沿垂体柄到达垂体前叶催乳素细胞而导致的。垂体大腺瘤患者应测定的其他垂体相关的激素还包括黄体生成素、卵泡刺激素、糖蛋白激素亚基、性腺激素（女性的雌激素和男性的睾酮）、胰岛素样生长因子 1、促肾上腺皮质激素、皮质醇、促甲状腺激素和游离甲状腺素。尿崩症在良性腺垂体肿瘤中很罕见。

无功能垂体瘤的治疗原则是解除占位效应症状（如视觉缺损）并维持垂体正常功能。目前还没有治疗临床无功能垂体瘤的有效药物。视野正常的老年患者可继续观察病情变化。在出现视力缺损后，干预措施都是必需的。经蝶骨手术（见专题 1-31）是及时并永久解决视野缺损的方法。在部分患者中，术前出现的垂体功能减退也可能通过手术得以恢复。经蝶骨手术的有效性须经术后 MRI（通常在术后 3 个月）复查和腺瘤分泌产物（如糖蛋白激素的亚基）的检测来验证。垂体腺瘤在经蝶手术复发后可行立体定位伽马刀放射治疗。

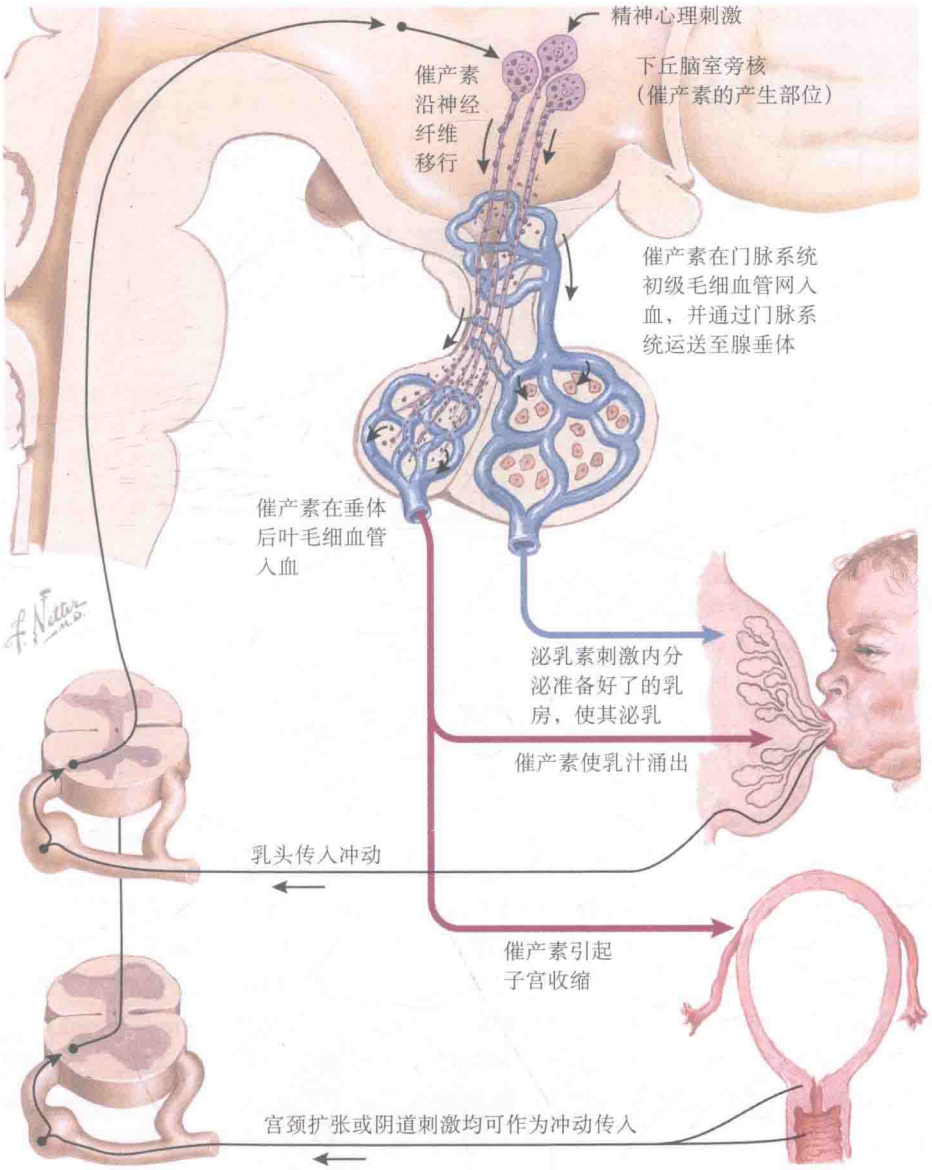
促性腺激素腺瘤使鞍区扩大



临床无功能大腺瘤压迫视交叉

无功能细胞腺瘤（Mann 染色，×100）

MRI（矢状位）示临床无功能垂体大腺瘤伸入鞍上



二十五、催产素的分泌和功能

催产素的生理作用是兴奋平滑肌、促进泌乳和分娩时子宫肌层收缩。催乳素对于乳房的作用与催产素不尽相同，前者主要是刺激乳汁的产生。在乳房产生乳汁的间隔是由许多成簇产乳小泡（腺）细胞特化的平滑肌上皮细胞包绕形成。乳腺小泡依次与乳腺小管、乳腺管和乳头相连。腺细胞内存在着催产素的受体，受体兴奋可引起平滑肌上皮的收缩。催产素还通过作用于导管肌上皮细胞，促进乳汁向乳头的流动。当婴儿吸吮乳头时，乳头触觉感受器和机械感受器接收信号，经脊髓向视上核和室旁核的催产素能神经元发送传入信号，垂体后叶以脉冲的形式释放催产素，作用于产乳小泡，促进乳汁从小泡的排空。当没有催产素释放时，机械性地按摩乳房仅可使储存在乳腺中 30% 的乳汁溢出。婴儿吸吮刺激后大约 30 s 即出现乳汁的溢出。乳母精神心理因素亦可以触发乳汁的排出。分娩时催产素受体受到雌孕激素的变化，影响催产素的合成和分泌。

催产素还是一种强有力的子宫收缩刺激物。在妊娠过程中，子宫在孕酮和松弛素的作用下处于静息状态。伴随着雌激素活性的增强和孕酮活性的降低，分娩启动。随着生产过程的进展，子宫对催产素的反应增强了 200 倍。

目前，人工合成的催产素已被证实用于分娩的诱导。给药方案：静脉给予催产素并逐渐增加剂量，直至宫缩正常进行，即达到每隔 2～3 分钟出现一次强有力的宫缩，或子宫活动达到 150～350 蒙得维的亚单位（Montevideo units）（宫内测量的收缩峰值压力 mmHg × 10 min 宫缩频率）。同时，持续胎心和宫缩监护有助于避免宫缩过强或不足对胎儿的影响。其他诱导分娩的方法还有“破膜”、羊膜穿刺、阴道内放置前列腺素 E_2 或前列腺素 E_1、刺激乳房等。

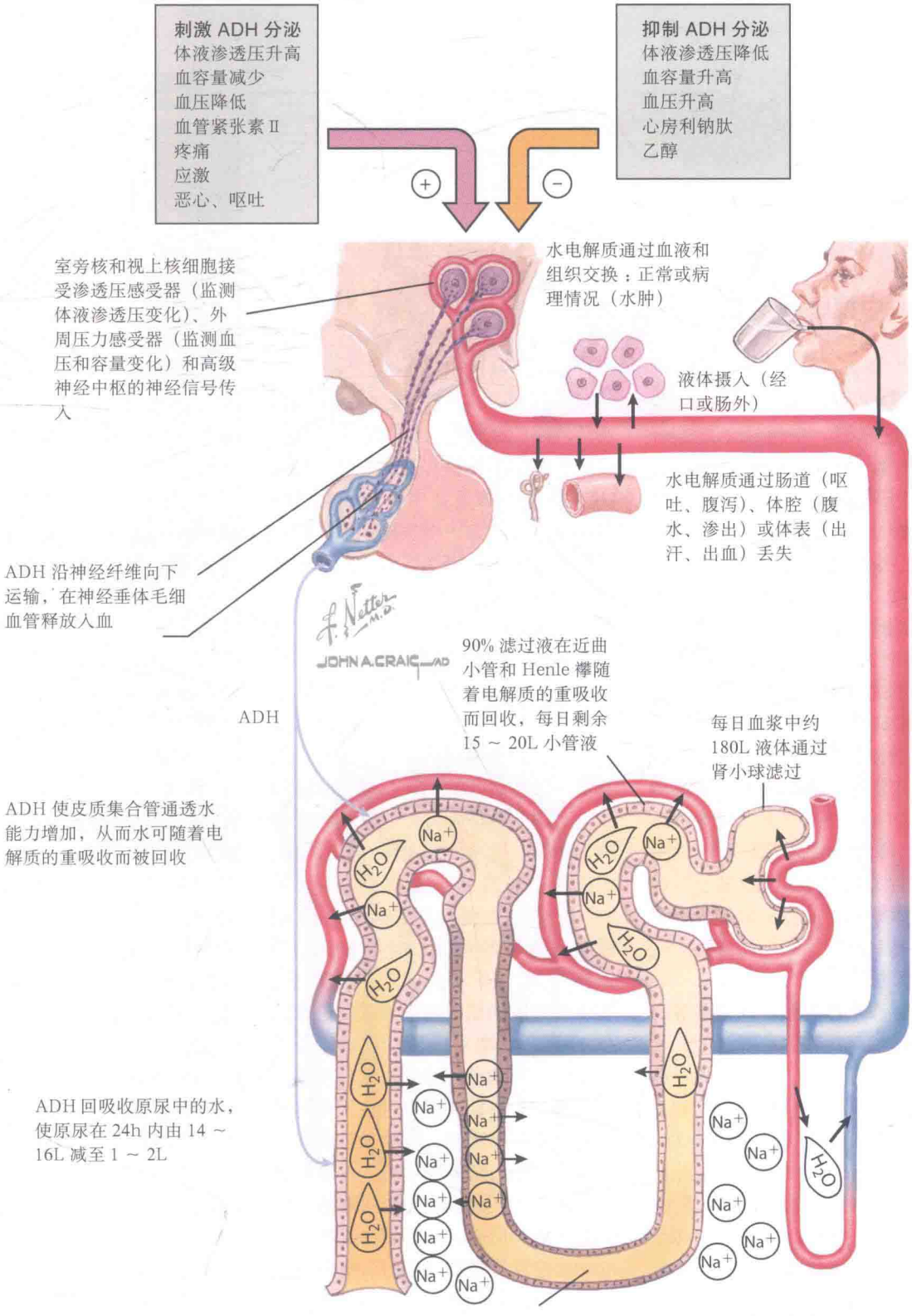
二十六、血管加压素的分泌和功能

血管加压素又称为抗利尿激素（antidiuretic hormone，ADH），是调节水平衡和体液渗透压的重要激素。血管加压素的分泌及发挥作用受到渗透压和压力 / 容量因素的调节。渗透压感受器具有持续监测血渗透压的作用。在血 - 脑屏障外，渗透压感受器位于器官血管终板（邻近下丘脑前方，与第三脑室前壁相邻）。健康人体内正常的细胞外液渗透压波动于 282～287 mOsm/kg，主要由血钠浓度决定。渗透压可维持于较小的波动范围，主要依靠以下几方面的机制实现：①渗透压感受器接受血渗透压刺激，敏感地调节血管加压素的分泌；②尿渗透压对于血管加压素可及时做出反应；③血管加压素具有较短的半衰期（15 min）。因此血浆渗透压一旦出现轻微升高，尿浓度会迅速增加；渗透压降低也会导致及时的水利尿。

在 24 h 中肾小球可滤过 180 L 等渗液，进入近端肾小管。90% 的滤液在近端小管处以不依赖于血管加压素的方式吸收。这种被动的水转运的方式由溶质（钠和氯）的主动重吸收决定，可借助渗透压带走多余水分，因此近端小管液与血浆的渗透压是相等的。远端集合管对水的重吸收受到血管加压素的调控。肾的享勒襻（Henle loop）和集合管对于保水具有重要意义。Henle 襻的逆流倍增系统在肾间质产生了较高的渗透压梯度。Henle 襻的升支或远段以主动运输的方式将钠离子从小管尿液中转运至肾髓质的组织液中，从而成为高渗区。水通过 Henle 襻渗透作用使尿液进入远端小管低渗透区。在没有血管加压素的情况下，远端小管和集合管对水的通透性很低，肾排出的是稀释的尿液。在血管加压素大量分泌时，在肾内髓质最大渗透压的限制下，尿渗透压可高达 1000～1200 mOsm/kg。而不存在血管加压素的作用时，正常人每日可排出 14～16L 的稀释尿液。

血管加压素的作用部位是集合管上皮主细胞的 V2 受体。集合管 V2 受体活化可增加水的通透性，允许尿液和高渗髓质间隙之间进行渗透压的平衡。因此，水从尿液进入髓质间隙血管里，导致尿液浓缩和尿量减少。位于细胞内的水通道蛋白，起到介导水分子迅速通过集合管细胞膜的作用。V2 受体被血管加压素活化后通过激活腺苷酸环化酶增加细胞内环磷腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）的水平。cAMP 激活蛋白激酶 A，后者磷酸化水通道蛋白 2，诱导含有水通道蛋白 2 的细胞质内囊泡与主细胞顶端质膜融合，大大增加了顶端质膜表面水通过的孔道，从而增加顶端水的通透性。包含水通道蛋白的囊泡通过细胞内 cAMP 水平的变化而进出细胞，实现了循环血中血管加压素对肾排水的实时调控。

水的摄入亦是一个维持水稳态的重要因素。细胞外液血浆渗透压的升高或血管内容量的降低能刺激人体产生渴觉。渴觉受下丘脑前方的渗透压感受器和胸腔的压力感受器调控。血浆渗透压升高 2% 即可引起渴觉。由于液体摄入（如咖啡、茶、软饮料和食物中代谢水）不受控制，因此，渴觉不能代表最主要的调节机制。对于一个健康人，多余的水通过血管加压素的渗透压调节分泌制排出体外。



Henle 襻升支对水不通透，所以电解质的主动重吸收可造成肾髓质的高渗透压

二十七、中枢性尿崩症

英文中，尿崩症（diabetes insipidus，DI）的字面意思是指大量没有味道的尿液。中枢性尿崩症以抗利尿激素（antidiuretic hormone，ADH；加压素 vasopressin）释放的减少为主要特征，导致烦渴多饮、多尿。ADH 缺乏可能是影响下丘脑渗透压感受器、视上核或室旁核或视上垂体束的上部的因素。当血管加压素能神经元总数中大约有 90% 的受损才能引起症状性的 DI。由于垂体后叶仅有储存 ADH 却没有合成 ADH 的功能，鞍区垂体肿瘤通常不会引起尿崩症。引起中枢性尿崩症最常见的原因是创伤（如神经外科手术、闭合性颅脑损伤）、原发或转移瘤和浸润性疾病。中枢性 DI 常常在妊娠期出现或加重，妊娠期间，胎盘分泌的大量半胱氨酸氨基肽酶（血管加压素酶）可导致或加重尿崩症。

中枢性尿崩症的患者通常有突发的多尿和口渴喜冷饮的表现，他们常因夜尿多而频繁起夜，继而进大量冷饮。在门诊病人中，这些患者常随身携带大量冷饮。多尿的程度依 ADH 缺乏的程度而不同——在轻度部分性 DI 患者每日尿量可为 3 L，严重 DI 患者日尿量可达 15 L。在合并垂体前叶衰竭的患者中，继发性肾上腺功能不全与肾小球滤过滤降低（与血压、心排血量和肾血流量的下降）有关，使尿量减少。在部分性 DI 的患者中，糖皮质激素缺乏也会增加 ADH 的释放。这些效应可在糖皮质激素替代治疗时被逆转，而 DI 的症状显现出来，引起多尿症状的出现。

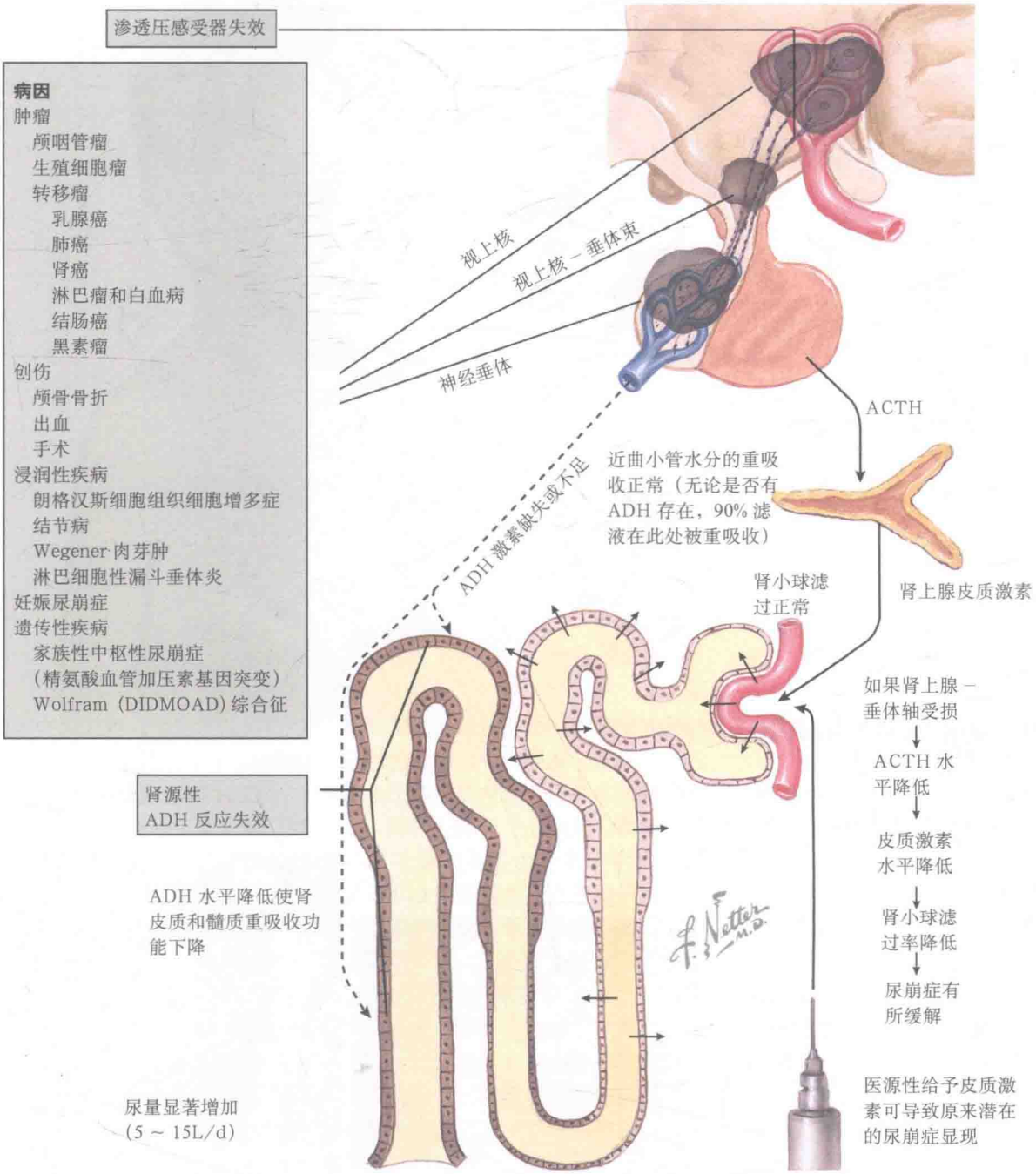
鞍区的神经外科手术（在颅骨切开入路或经蝶骨入路）或头部钝伤可能影响到下丘脑和垂体后叶，导致 DI。垂体手术患者中有 50% 在 24 h 内出现过短暂的中枢性尿崩症；数日后缓解。内镜经鼻腔蝶骨入路的垂体微创手术，术后永久性尿崩症的患者不足 5%；然而颅内手术患者以及肿瘤较大有下丘脑受累（如颅咽管瘤）的患者中，高达 30% 的患者出现了永久的尿崩症。下丘脑手术或创伤所致的垂体损伤常有三个时期的变化：①起始多尿期，与轴突休克所致的 ADH 释放减少和动作电位扩布缺乏有关。这个阶段常常在术后 24 h 内出现，长达 5 d。②抗利尿期（第 6～12 天），在该时期，储存的 ADH 缓慢从变性的垂体后叶释放，如果体内液量较多则会出现低钠血症。③永久性尿崩期，在垂体后叶储存的 ADH 释放耗竭后出现。在垂体手术患者中，有 10%～25% 的患者仅仅出现了第二个时期，仅有轴突损伤的患者不会发生尿崩症，完整的轴突可以维持原功能，防止尿崩症的发生。然而，短暂的不适当的 ADH 释放可以引起严重的后果。术后第 7 天常常为低钠血症最严重的时期，可出现头痛、恶心、呕吐和抽搐。为了避免以上事件的发生，医生可建议患者在术后的 2 周内仅在口渴时饮水。

颅内的原发性（如颅咽管瘤、生殖细胞瘤）或转移性（如乳腺癌、肺癌、肾癌、淋巴瘤、白血病、结肠癌和黑素瘤）疾病均可累及下丘脑-垂体区域，导致中枢性尿崩症。多尿和烦渴可能为转移性疾病的主要表现。

朗格汉斯细胞组织细胞增多症（Langerhans cell histiocytosis）常有下丘脑-垂体的浸润，其患者是中枢性尿崩症的高危人群。其他导致中枢性尿崩的浸症润性疾病包括结节病（sarcoidosis）、韦格纳肉芽肿病（Wegener granulomatosis）、自身免疫性淋巴细胞性漏斗垂体炎。

家族性中枢性尿崩症是精氨酸血管加压素（arginine vasopressin，AVP）基因突变导致的常染色体显性疾病。突变的错误折叠的 AVP 激素前体在视上核和室旁核的内质网内累积，导致细胞死亡。因此，患有常染色体显性疾病的儿童出现 AVP 缺乏的症状较为缓慢，常在生后几个月或几年出现。事实上，磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）上的垂体后叶高信号（见专题 1-8）在早期就存在，随着年龄增长和血管加压素能神经元的损伤加重而消失。

沃尔弗拉姆综合征［Wolfram syndrome（diabetes insipidus，diabetes mellitus，optic atrophy，and deafness，DIDMOAD）］是以中枢性尿崩症、糖尿病、视神经萎缩和耳聋为主要表现的临床综合征。糖尿病常在中枢性尿崩症之前发生。该综合征常为常染色体隐性遗传，不完全外显，亦有证据表明它是一种线粒体 DNA 突变导致的疾病。


渗透压感受器失效
病因
肿瘤
颅咽管瘤
生殖细胞瘤
转移瘤
乳腺癌
肺癌
肾癌
淋巴瘤和白血病
结肠癌
黑素瘤
创伤
颅骨骨折
出血
手术
浸润性疾病
朗格汉斯细胞组织细胞增多症
结节病
Wegener 肉芽肿
淋巴细胞性漏斗垂体炎
妊娠尿崩症
遗传性疾病
家族性中枢性尿崩症
(精氨酸血管加压素基因突变)
Wolfram (DIDMOAD) 综合征
视上核
视上核－垂体束
神经垂体
ACTH
近曲小管水分的重吸收正常（无论是否有 ADH 存在，90% 滤液在此处被重吸收）
ADH 激素缺失或不足
肾小球滤过正常
肾上腺皮质激素
如果肾上腺－垂体轴受损
ACTH 水平降低
皮质激素水平降低
肾小球滤过率降低
尿崩症有所缓解
肾源性 ADH 反应失效
ADH 水平降低使肾皮质和髓质重吸收功能下降
尿量显著增加 (5 ~ 15L/d)
医源性给予皮质激素可导致原来潜在的尿崩症显现
F. Netter M.D.

二十八、朗格汉斯细胞组织细胞增多症

朗格汉斯细胞组织细胞增多症（Langerhans cell histiocytosis，LCH）曾被称为组织细胞增多症 -X、嗜酸性肉芽肿、慢性特发性组织细胞增多症（汉 - 许 - 克病，Hand-Schüler-Christian disease）或莱 - 赛病（Letterer-Siwe disease）。这是一种朗格汉斯细胞组织细胞疾病。朗格汉斯组织细胞是在抗原递呈过程中发挥重要作用的骨髓来源的树突状细胞。正常的朗格汉斯细胞存在于表皮、淋巴结、胸腺上皮和气管黏膜，它负责处理抗原并移行至淋巴组织中，作为效应细胞刺激 T 细胞反应。LCH 是由免疫功能障碍造成的，其具体原因尚不明确。在 LCH 中，朗格汉斯组织细胞失去了其抗原递呈的能力。

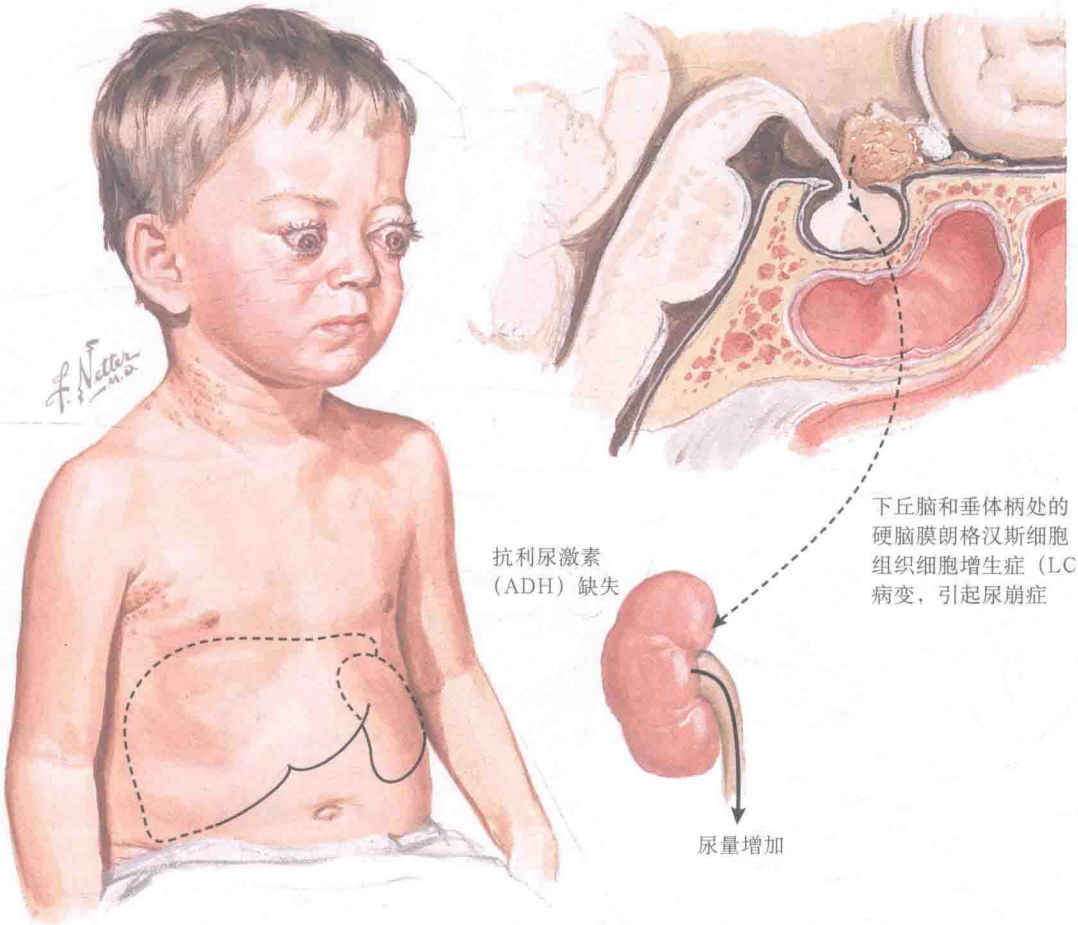
发生在儿童的 LCH 较为罕见，年发病率仅在（3 ~5）/1 000 000。LCH 可表现为局限性或弥漫性病变。当病变局限时，可有骨骼、皮肤或淋巴结的受累。在婴儿中，棕紫色的丘疹表现较为突出，常常发生在出生后第一年中，呈良性、自限性病程，儿童期则常常表现为多系统受累的病变。当怀疑患有皮肤局限型 LCH 时，亦应行胸腹 CT 和骨髓活组织检查以明确没有其他脏器受累。发生在婴儿晚期的皮肤局限型 LCH，可表现为颈部、腋下、腹部、背部、腹股沟和头皮的不同部位的红色丘疹。

儿童骨骼的受累最为常见，典型表现为出现在颅骨的局部疼痛、红斑性溶骨性改变。肋骨、颈椎椎体、肱骨、股骨亦可受累。LCH 可由骨骼延伸引起占位性病变。例如，颅底骨、上颌面骨和鞍区受累会出现听力损失、眼球突出、脑神经麻痹和尿崩症。在头颅影像片中，颅骨呈不规则形的半透明的广泛病变——“地图样”颅骨。尿崩症是 LCH 最常见的内分泌表现（见专题 1-27）。患者亦可有不同程度的前叶功能不全。在垂体功能异常的患者中，垂体柄的增粗较为明显。

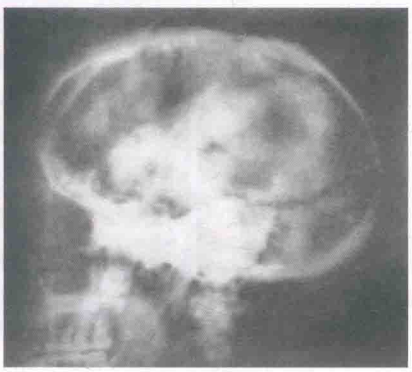
LCH 可以表现为孤立的淋巴结病，常常累及颈部或纵隔淋巴结。

弥漫性系统性疾病常常累及肝和脾。肝受累的患者可表现为凝血因子缺乏、胆红素升高、低白蛋白的症状和体征。脾大的患者有血细胞减少。当肺受累时，LCH 表现为囊状结节状病变，最初的肺部表现可能为气胸（见专题 1-29）。LCH 肺内病变可引起广泛的肺纤维化，导致呼吸困难。骨髓受累是弥漫性病变常见的症状。共济失调、认知障碍是 LCH 累及小脑和基底节的征象。

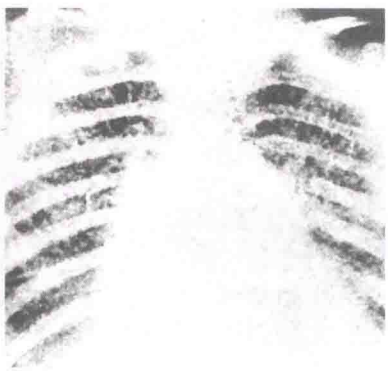
在过去，表现为颅骨缺陷、尿崩症和眼球突出的三联征常被称为慢性特发性组织细胞增多症。*莱 - 赛病*（*Letterer-Siwe disease*）是多器官（如皮肤、肺、肝、脾、淋巴结、骨髓）受累的 LCH 的旧称。*嗜酸性肉芽肿*（*eosinophilic granuloma*）用于描述局限于骨骼的病变。



溶骨性改变



LCH 患者颅骨的溶骨性改变
（地图颅骨）



肺部受累

二十九、成年人朗格汉斯细胞组织细胞增多症

成年人的朗格汉斯细胞组织细胞增多症（Langerhans cell histiocytosis，LCH）曾被称为组织细胞增多症-X、嗜酸性肉芽肿、慢性特发性组织细胞增多症（汉-许-克病，Hand-Schüller-Christian disease）或莱-赛病（Letterer-Siwe disease）。这是一种朗格汉斯组织细胞疾病，朗格汉斯组织细胞是在抗原递呈过程中发挥重要作用的骨髓来源的树突状细胞。正常的朗格汉斯组织细胞存在于表皮、淋巴结、胸腺上皮和气管黏膜，它负责处理抗原并移行至淋巴组织中，作为效应细胞刺激 T 细胞反应。LCH 是由免疫功能障碍造成的，其具体原因尚不明确。在 LCH 中，朗格汉斯组织细胞失去了其抗原递呈的能力。

LCH 在成年人中较为罕见，年发病率为 1 ~2/1 000 000。获得诊断的中位年龄为 32 岁。最常见的表现为皮肤症状（皮疹）、肺部症状（如咳嗽、呼吸困难和呼吸急促）、疼痛（如骨痛）、尿崩症（DI）、全身症状（如发热、体重减轻）、淋巴结病、共济失调和牙龈肥大。由于疾病罕见，表现多样，LCH 常常在多年后才得到诊断。在某些病例中，儿童期被诊断为单一的尿崩症，其他受累的症状在后来逐渐出现。尿崩症是由下丘脑和垂体柄受到朗格汉斯组织细胞浸润导致的，在 LCH 患者中发生率为 25%，是不可逆的。

LCH 的皮疹表现为丘疹和色素沉着（红棕色）。丘疹的大小 1 mm 至 1 cm 不等。有些皮损可呈溃疡，特别是在摩擦部位。

常见的 LCH 骨骼受累部位为下颌骨、颅骨、长骨、骨盆、肩胛骨、脊椎椎体和肋骨。因此 LCH 患者最初的表现可为下颌痛伴有牙齿松动。牙 X 线片表现为硬骨板的侵蚀和“牙齿漂浮征 floating teeth”。单发或多骨性的嗜酸性肉芽肿在 75% 的 LCH 患者中出现，特别是儿童或年轻的成年人。表现为受累部位的疼痛肿胀。影像学上病变为圆形、斜边。

单发的肺受累可表现为气胸。吸烟可加重肺 LCH。胸部影像学表现为弥漫浸润的“蜂房肺（honeycomb lung）”，CT 可见典型的结节和囊样变。

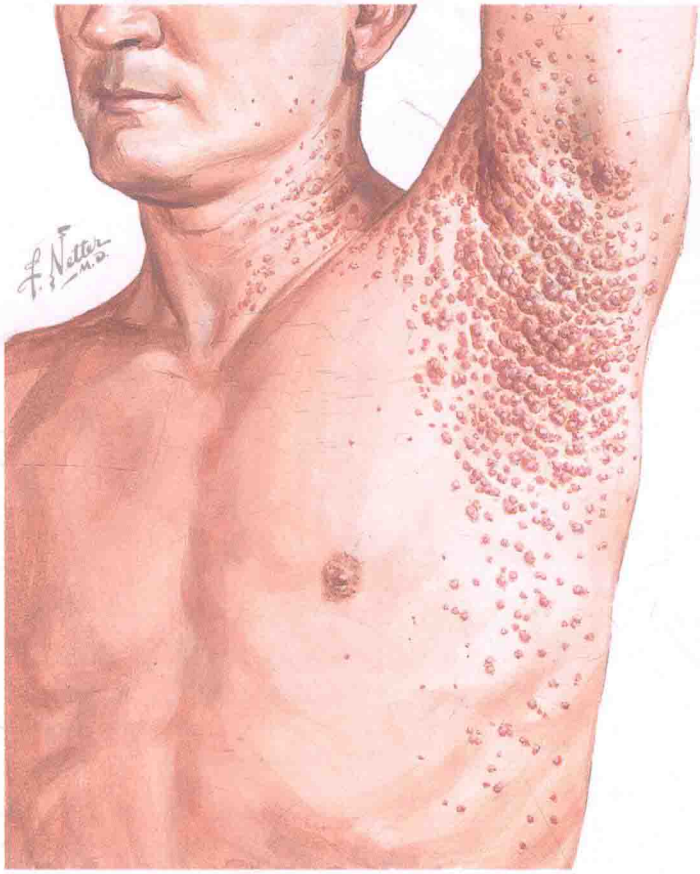
LCH 的诊断依靠病变部位活组织检查。病理呈现为混合细胞浸润或不成熟的单克隆的朗格汉斯组织细胞 Langerhans cells。其他炎症细胞（如嗜酸性粒细胞，巨噬细胞，粒细胞和淋巴细胞）亦可见，多核巨噬细胞可出现。巨噬细胞和多核巨噬细胞有吞噬性，可以累积胆固醇呈现出“泡沫细胞 foam cells”的外观。免疫组织化学法研究证实，S100 蛋白、波形蛋白、CD1a 和抗朗格汉斯阳性。

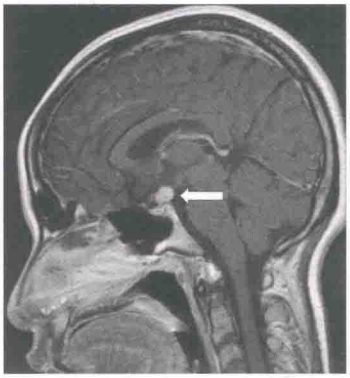
在新诊断的患者中需要进行全面的实验室和影像学评估。典型的实验室检查包括全血细胞计数、肝功能、凝血功能，同时测量尿液和血清渗透压。影像学方面包括骨骼、头颅和胸部 X 线摄片。其他检查按照症状和体征的不同表现而选择（如牙 X 线片、头颅 MRI、胸部 CT、肺功能和骨髓活组织检查）。

起病年龄、器官受累的数目、器官功能不全的程度（如高胆红素血症）对 LCH 患者的预后也有一定指导意义。例如，仅有骨骼单个器官受累（嗜酸性肉芽肿）的成年患者预后佳，表现为显著的多器官受累的婴儿则预后较差。总体上，超过 2 岁起病、受累器官少于 4 个的患者预后较好。

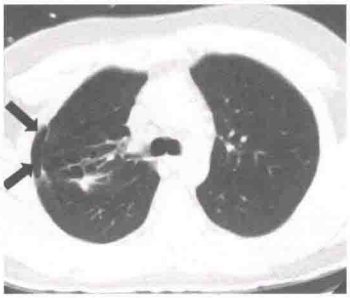
依据预后的分层治疗包括克拉屈滨（cladribine）（2-氯脱氧腺苷）或联合化疗药（如长春碱、依托泊苷、甲氨蝶呤和 6-巯基嘌呤）和糖皮质激素（局部用药或全身用药），以及放射疗法。单一的骨骼损害可经外科刮除、局部放疗，基于抗生长因子的治疗正在研发。标准化疗法效果欠佳者可进行骨髓移植。

腋下、颈部和躯干部的播散性朗格斯细胞组织细胞增生症（LCH）病变

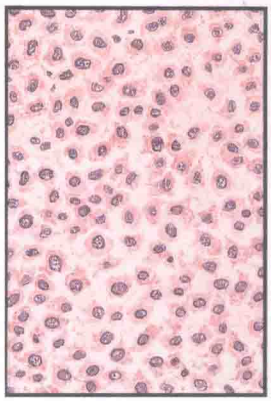




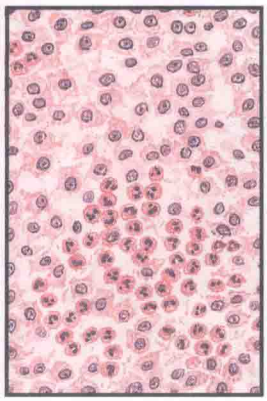
头颅矢状位 MRI 示一个位于鞍上的 1cm 大小可强化的 LCH 病变（*箭头*），注意该患者有尿崩症，垂体后叶高信号消失



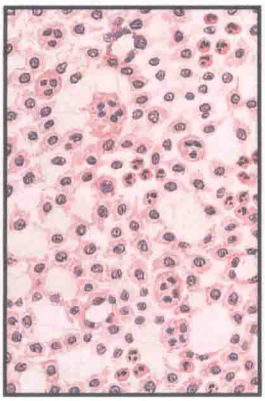
胸部 CT 示典型的多发肺部囊肿。注意右外侧胸壁下有一处较小的囊样改变（*箭头*）



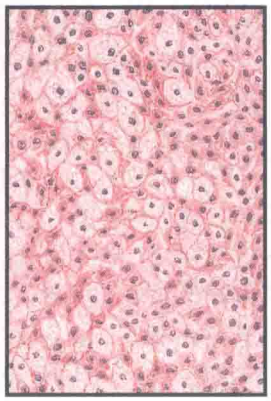
朗格汉斯细胞组织细胞层可见丰富的粉色胞质和折叠的细胞核，核沟明显



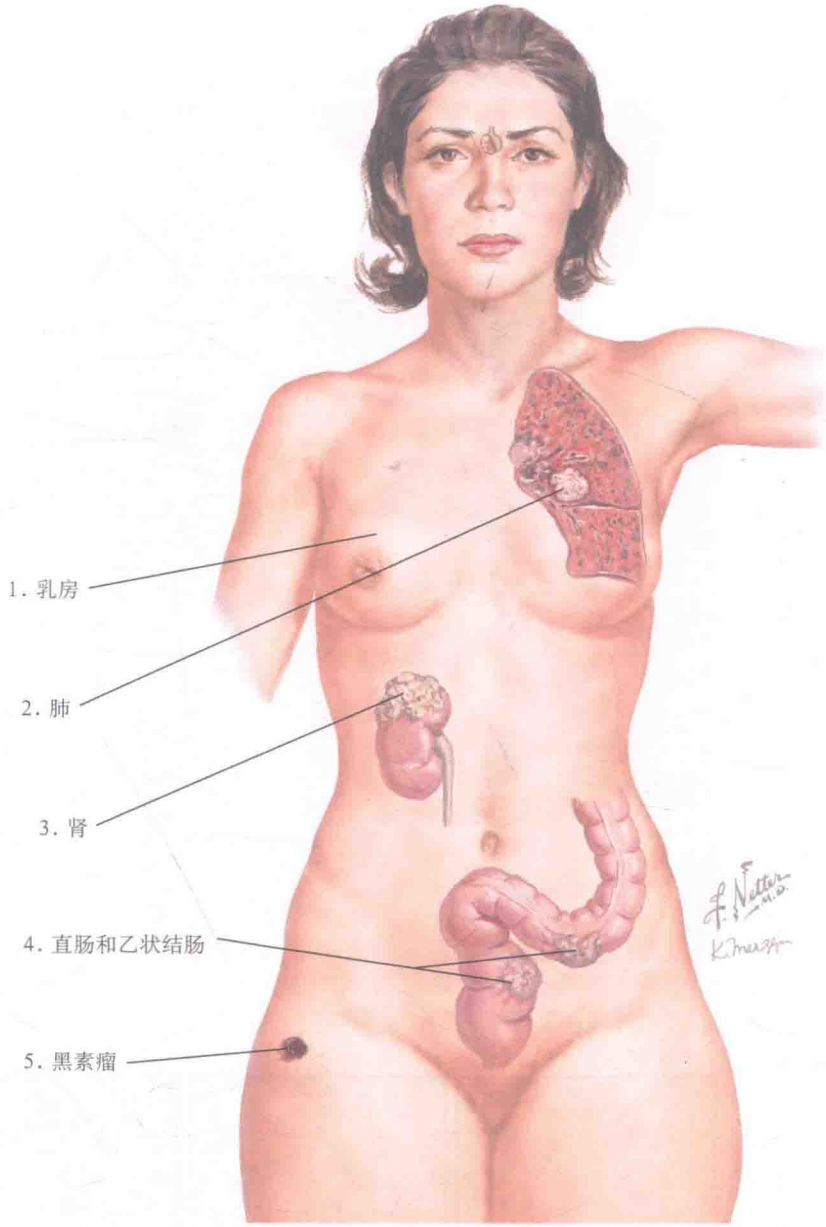
朗格汉斯细胞组织细胞中嗜酸性粒细胞巢



肉芽组织中的多核巨细胞



巨噬细胞和巨细胞中的脂质沉积



三十、垂体转移瘤

无论是儿童还是成年人，鞍内占位病变很少是转移瘤。垂体肿瘤尸检研究发现，仅有 3.5% 的患者是垂体转移瘤。多数转移到垂体的肿瘤没有临床症状，体积较小较难发现。常见的临床表现有尿崩症（diabetes insipidus，DI），视力损害（如双颞侧偏盲）、头痛、脑神经损害（如第 3 或 4 对脑神经麻痹）、不同程度的垂体功能减退症。轻度高泌乳素血症（如血清泌乳素水平低于 200 ng/ml）常与垂体柄多巴胺传递的破坏有关，对正常的催乳素细胞分泌催乳素抑制减少。最常见的原发性恶性肿瘤的位置（按好发程度排列）为乳腺、肺、肾、结肠、皮肤（黑色素瘤）、前列腺、甲状腺、胃、胰腺、鼻咽、淋巴结、子宫和肝。乳腺癌和肺癌两者占垂体转移瘤原发病的大多数。在大约 80% 的病例中，垂体转移癌是与原发性肿瘤同时发现或在其后发现，两者发现的间隔平均为 3 年。最长的原发癌和垂体转移的间隔为乳腺癌，最短的为肺癌。多数患者除鞍区转移，还有其他 5 处或更多部位转移。最常见的垂体外转移是淋巴结、肺和骨骼转移。

垂体转移瘤的转移途径包括血行转移，下丘脑垂体的门脉系统转移，直接从鞍旁或颅底转移，或从鞍上池的脑膜转移。转移多位于垂体后叶，可能由于后叶直接受垂体动脉支配。由于前叶没有直接的动脉支配（见专题 1-3），前叶的转移常由于后叶瘤灶直接扩散而来。

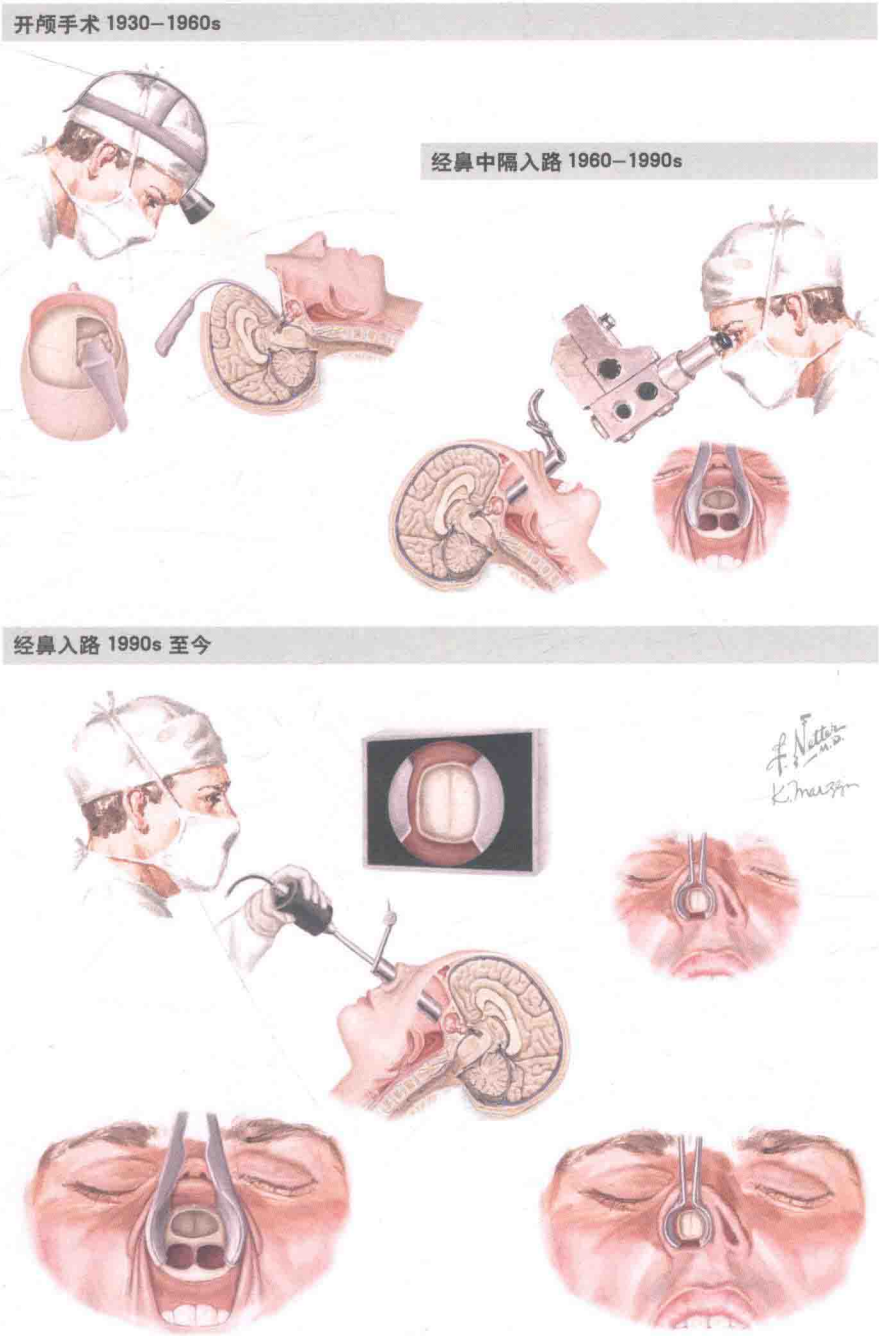
垂体转移瘤与垂体腺瘤非常相似，其临床表现、神经影像学和激素水平常常提示为一个无功能垂体腺瘤。因此，转移性疾病也是垂体占位的鉴别诊断之一。由于尿崩症在良性垂体腺瘤中很罕见（< 1%），表现为尿崩症和快速进行性生长的垂体占位病变的患者可怀疑鞍区转移的可能。

垂体转移性疾病一般预后较差，1 年死亡率为 70%，因此常用的治疗措施为姑息性放疗，必要时可应用垂体靶腺激素替代治疗和针对原发肿瘤的化疗。由于转移瘤常常具有弥漫性、侵蚀性、血管性和出血性的特点，全部切除的可能不大。鞍区转移病灶的减瘤手术可解除视交叉压迫，使视野缺损的患者获益。

三十一、垂体的手术方式

垂体手术的 3 个目标是：①完整切除垂体腺瘤，纠正视野缺损和激素分泌过多综合征（如肢端肥大症、库欣病）；②避免并发症（如脑脊液鼻漏，神经损害）；③保留垂体组织存活，避免垂体功能减退。能否达到以上 3 个目标，取决于垂体外科医师的技术和肿瘤的大小、位置和异质性。例如，垂体微腺瘤（直径≤ 10 mm）的治愈率为 80%～90%，垂体大腺瘤（直径＞ 10 mm）的治愈率是 50%～60%。当垂体肿瘤直径＞ 20 mm 时，外科手术治愈率仅为 20%。另外，垂体肿瘤部位是决定垂体治愈率的重要因素，海绵窦侵袭常难以清除。某些鞍上生长的肿瘤可能与视交叉、下丘脑或两者均粘合，完全切除瘤体有视力缺损和下丘脑损害的风险。较多的垂体腺瘤是均一质软的，能被刮除。纤维性的完整切除较为困难。

唇下经中隔蝶骨手术入路的手术方式最初在 20 世纪初开展起来，但是由于手术感染导致的高死亡率而被淘汰。直到 1969 年，经额颅骨切开术成为最常见的鞍区手术方式，但是高发病率和死亡率仍存在。在 20 世纪 70 年代，随着显微手术和抗生素的应用，唇下经中隔蝶骨入路的垂体手术被再次引入，该手术的入路途径为：唇下切口，经移除鼻中隔的鼻腔、蝶窦直达蝶鞍。在肿瘤切除后移植鼻中隔至原位，并予以鼻填塞。该术式的并发症主要有鼻中隔穿孔，前牙、上唇的永久性麻木。现在，这种手术已被直接经鼻入路所取代。



唇下经鼻中隔蝶骨手术入路　　内镜下经鼻蝶骨手术入路

20 世纪 90 年代，直接经鼻蝶骨入路术被正式引入。该术式没有外在的切口，而是借助于显微镜或内镜在鼻孔中完成。入路时，直接从鼻孔置入一个狭长的窥器，延伸到蝶骨入口，在鼻腔导气管后方行黏膜切口，并注意保留鼻中隔结构。进入蝶窦后即可见到鞍区前壁，在显微镜视野下打开鞍区，摘除肿瘤。经鼻操作亦可借助内镜完成。不同于显微镜入路方式的是，当经鼻内镜从鼻孔行进至蝶窦的前壁时，需扩大蝶窦口并移除犁骨后部，以进入蝶窦。鼻镜固定后入路蝶鞍。同理，肿瘤摘除后，或有必要将中隔调整至中央，进行髭鼻腔植入。相比于唇下经中隔入路术式，内镜下经鼻入路术式的手术时间、麻醉时间和住院时间均有所缩短，多数患者在院观察一晚即可出院。

垂体手术术中并发症主要包括损伤颈动脉海绵窦段，损伤视觉通路，损伤第 3、4、5、6 对脑神经，脑脊液漏。虽然术中并发症较为罕见，一旦发生后果非常严重。术后潜在的并发症主要是鞍区血肿、脑脊液鼻漏、脑膜炎和垂体功能减退症。

90% 以上的鞍区和鞍旁肿瘤都可以在经鼻入路手术中成功解决，当病变部位位于颅中窝或范围较大、较复杂的鞍上手术则多采用经颅入路。

（译者　高晓星）

第 2 章

甲 状 腺

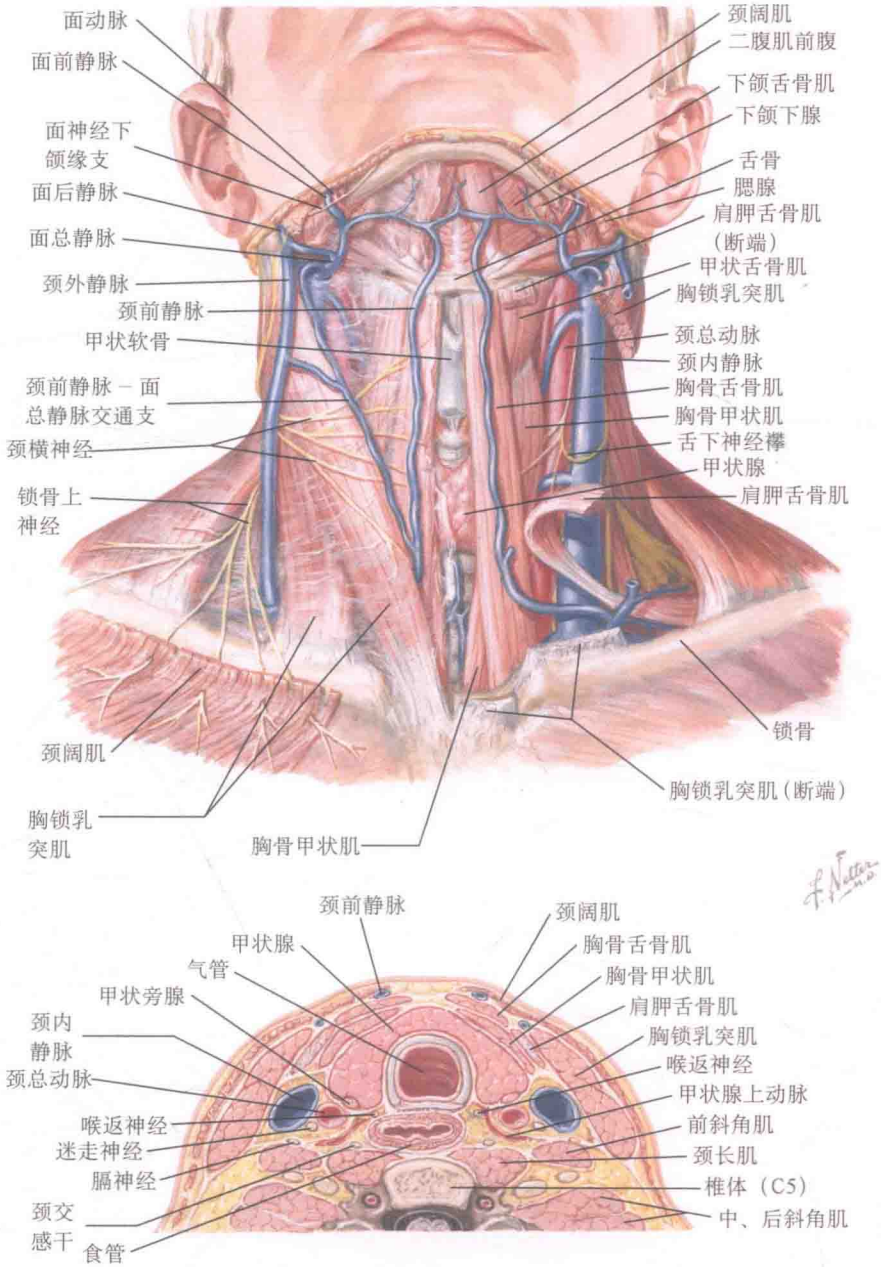
一、甲状腺和甲状旁腺的解剖

甲状腺位于喉与气管两侧、颈动脉鞘和胸锁乳突肌内侧，重 15～20 g。其侧叶长 3～4 cm，宽 1.5～2 cm；峡部位于第Ⅰ、Ⅱ软骨环前方，长 1.2～2 cm，宽 2 cm。在专题 2-1 上图中，皮肤、皮下脂肪及颈阔肌已被切除，显露颈深筋膜浅层（右侧），该层筋膜包裹颈外静脉、颈前静脉和颈横神经。皮下脂肪和颈阔肌的血液供应丰富，手术时，可以通过提拉皮瓣及颈浅筋膜以获得更大视野。

在专题 2-1 上图中，左侧颈部的颈深筋膜浅层、颈外静脉、颈横神经和胸锁乳突肌已被切除。该切口显露了肩胛舌骨肌、舌下神经襻、气管前肌群的止点，以及胸骨甲状肌及甲状舌骨肌。将该层筋膜切至中线处，可暴露胸骨舌骨肌的内缘，将肌肉拉向两侧，可显露甲状软骨、环状软骨、甲状腺峡部及气管上部。

颈前静脉收集咽部和颈部上段的血液并注入颈外静脉，它还有包括来自其浅部的颈阔肌，深部的气管前肌群（胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、肩胛舌骨肌）及喉上部近中线处的一些属支。为显露甲状腺、甲状旁腺和气管，应当采取牵拉的方式尽量保留上述血管，而不是离断它们；否则，会导致颈上部和喉头水肿。尤其是当甲状腺肿瘤或颈深部一些器官已经压迫颈内静脉时，上述血管可能会严重扩张。

颈横神经因为有再生功能，术中可以被离断，然而，面神经的下两个分支却不然。例如，下颌缘神经被离断后，会出现患侧下唇下垂。舌下神经襻位于颈动脉鞘的前内侧面，术中应当予以保留；甲状腺上动脉的分支行走于该神经前方，其分支供应该部位肌肉和神经，术中应当避免损伤动脉。术中损伤舌下神经襻会导致吞咽困难。



在甲状腺肌群前方的浅筋膜中，淋巴管稀疏，淋巴结稀少，最常见的淋巴结位于甲状腺峡部前方近中线处、气管前肌肉之间，其表面为颈深筋膜浅层，深部为颈深筋膜中层（甲状腺假被膜）。该淋巴结引流除甲状腺及其深部组织以外的咽喉部淋巴液，因此急性咽炎或喉炎病人的该淋巴结会肿大，而甲状腺炎和气管炎的病人则不会。

通过牵拉气管前及甲状腺前方的肌肉可以显露甲状腺、甲状旁腺和胸腺。若将该部位的肌肉横断并牵向两端，则可获得最大的视野。有时候为看清甲状腺上极，往往需要横断内层肌肉。

食管位于中线略偏右侧，邻近较左叶稍大的甲状腺右叶（专题 2-1 下图）。

如专题 2-2 上图，颈前肌群和上胸部的骨骼已被切除，暴露出颈部及前上纵隔的器官。甲状腺、甲状旁腺和胸腺三者的前、后面及侧面均被一边界不清的疏松结缔组织包裹，因此上述器官会随吞咽动作上下移动。吞咽时，甲状腺侧叶前表面大部分可被触及。

一、甲状腺和甲状旁腺的解剖（续）

正常甲状腺形状大致对称，但右叶可达左叶 2 倍大（专题 2-2 上图）。甲状腺右叶两极可分别向上下延伸。在右位心的患者中，左右叶的大小比例与正常相反。

甲状腺有四种发育畸形。甲状腺锥叶存在于至少 15% 的人群中，当甲状腺弥漫性增大时，锥叶也会随之增大，锥叶有时会成为甲状腺肿瘤的发源地。第二种畸形为部分甲状腺组织与其后方的主腺体分离，发生在约 5% 的人群中，体格检查时，该组织往往被怀疑为肿瘤组织。剩余的两种畸形分别是甲状腺峡部中线处未融合及甲状腺侧叶组织大部缺失，尤其是左叶下部。上述畸形较为罕见，发病率不到 1%。若甲状腺峡部未融合，触诊时侧叶内侧部会被怀疑为肿瘤，但在中线未融合处可触及气管软骨环，故有助于鉴别。同样，甲状腺侧叶下部的缺失会使其残存上部误认为是甲状腺结节。

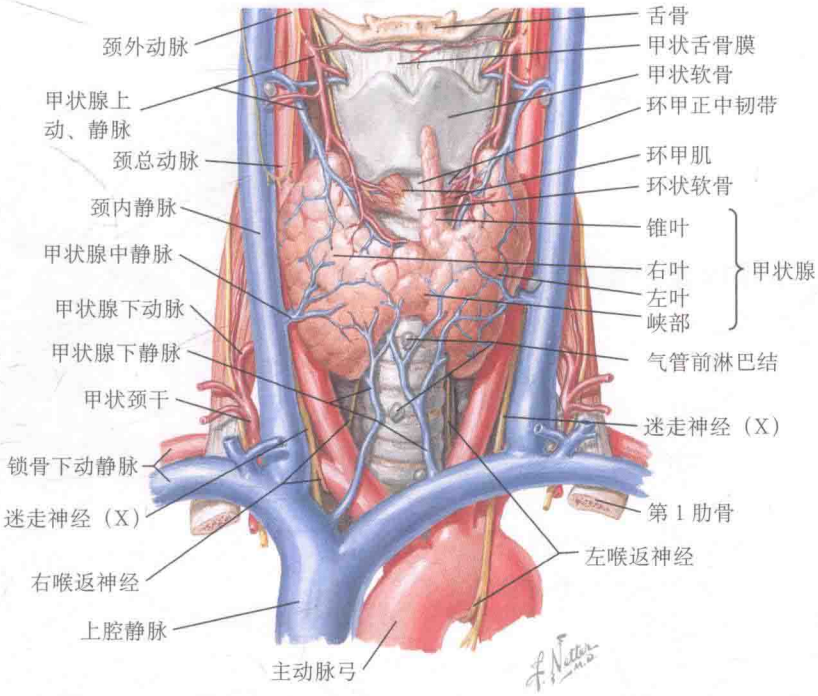
专题 2-2 下图是甲状腺的右侧面观。如图所示，颈部肌肉、右侧锁骨、胸骨已被切除。甲状旁腺的位置和大小各异。正常甲状旁腺有 4 个腺体，上下各两个。少数情况下会有第 5 个腺体。因此，术者应明确其是否为腺瘤或增生，并导致甲状旁腺激素分泌过多，例如在多发性内分泌腺瘤病 1 型（multiple endocrine neoplasia type 1，MEN 1）中。相比下两个腺体而言，上两个腺体位置更固定，体积更大，多位于甲状腺后方平面，位置从甲状腺上极到甲状腺下动脉下部分支不等，术中容易被发现，当其病理性增大时，能易位至后纵隔中。甲状旁腺下两个腺体起源于第 3 对鳃裂，而上两个腺体起源于第 4 对鳃裂。在胚胎组织下降时，下两个腺体与胸腺一同下降，因此广泛分布于甲状腺上方、后方，甚至到达前纵隔中胸腺的部位。

如专题 2-2 上图，是淋巴管和淋巴结分布。颈前方近中线处的淋巴结最易触及。*特尔斐淋巴结*（Delphian node）位于甲状腺峡部上方的环状软骨前方，锥叶内侧，位置相对固定，数量 1～5 个。在甲状腺癌或桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis）的患者，该淋巴结可被触及。甲状腺峡部下方的气管前淋巴结很难被触及，因为它们被脂肪组织包裹且位置相对不固定。根据手术重要性，其他淋巴结包括沿甲状腺静脉分布的甲状腺侧叶前淋巴结、甲状腺腺叶后方的喉返神经上淋巴结、下颌角淋巴结、颈动脉鞘淋巴结（颈静脉链），及更外侧的锁骨上窝淋巴结。魏尔啸淋巴结（nodes of Virchow）、位于颈静脉链的最下端、胸导管的上端。Virchow 淋巴结对甲状腺癌、甲状旁腺癌及原发于颈部以外的转移癌有重要意义。

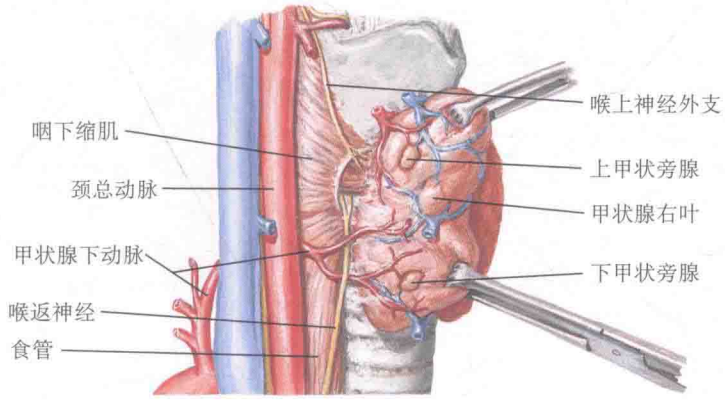
专题 2-2 两幅图均清晰展示了喉的运动神经。喉上神经运动支支配环甲肌，环甲肌通过牵拉甲状软骨前部至环状软骨上以紧张声带。该神经损伤会导致声音嘶哑，尤其是双侧神经损伤。

双侧喉返神经因起源位置不同导致其在两侧的行程亦不同。右侧喉返神经在上行过程中从外侧逐渐走向内侧，而左侧喉返神经绕主动脉弓下方，沿气管、食管间沟上行。这种固定的走行使其在术中更容易被发现。

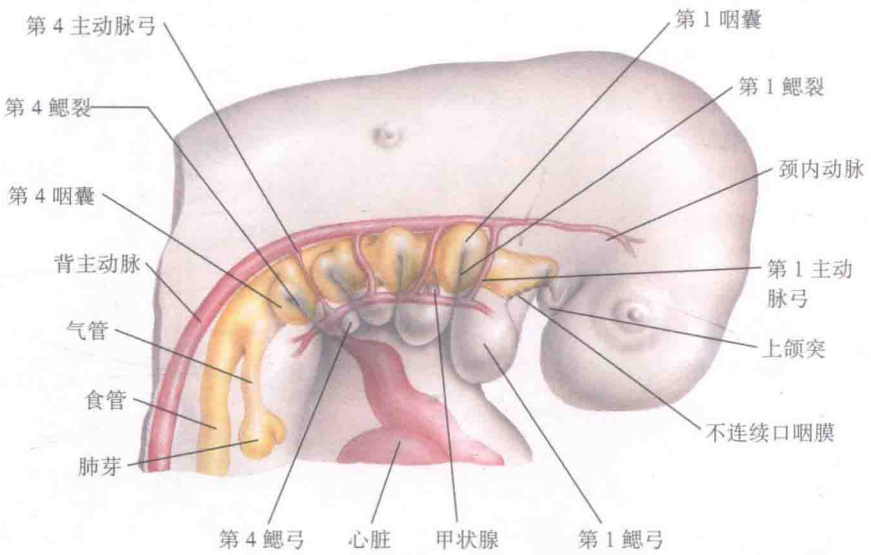
前面观



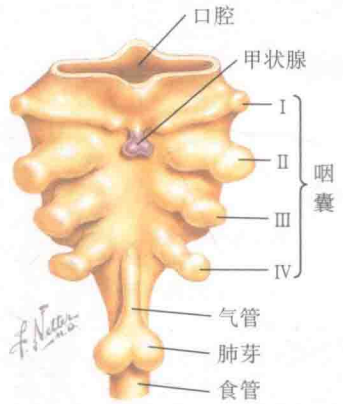
右侧面观



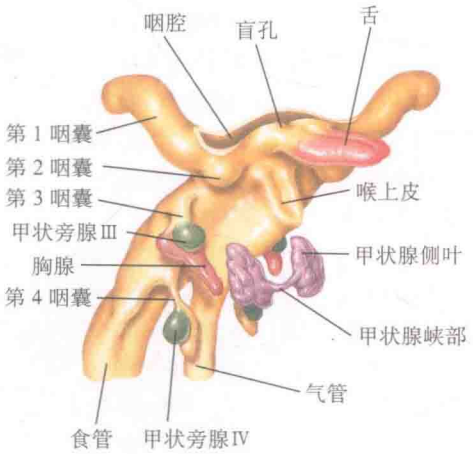
A. 咽及相关结构：第 4 周



B. 咽腹面观：第 4 周



C. 咽及其衍生物：第 6 ～ 7 周



二、甲状腺和甲状旁腺的发育

（一）咽

在胚胎发育的第 2 个月初，来自管状内胚层的前肠尾端至口咽膜已分化成咽部。此时咽部相对较宽，前后扁平，两侧各有 4 个咽囊（见专题 2-3 A、B）。每个咽囊均与主动脉弓紧密相邻，与鳃裂相对（见专题 2-3A）。

在一些水生生物中，鳃裂深部和咽囊末端组织分离，使得咽腔和体表相通。鳃裂未闭若发生在人类，畸形可表现为细长、内附上皮的管道（鳃瘘），从咽腔开口到耳郭附近（见于第 1 咽囊）或开口到颈部（见于第 2 和 3 咽囊）（见专题 2-4）；当这种畸形较小时，可以仅仅是颈部憩室或颈部囊肿。盲端憩室可以从咽部往外延伸，亦可从颈部向内延伸。囊肿可以发生在颈部深处的多个位置，若非感染或积液，一般不引起临床症状。

胚胎咽部的中央腔发育为成年人咽部（见专题 2-4）。第 1 对咽囊发育为咽鼓管（eustachian tubes）、鼓室（中耳）及鼓膜内侧的表面黏膜。第 1 鳃裂与第 1 咽囊相对，发育为外耳道及鼓膜的外表面上皮。第 2 咽囊发育为腭扁桃体上皮层。剩余的咽囊参与扁桃体上窝的形成，成为咽壁的一部分（见专题 2-4）。

（二）甲状腺

在第 1 和第 2 咽囊之间，咽囊的腹侧面，有一个囊状的内胚层憩室（甲状腺囊），该囊状结构将来发育为甲状腺实质（见专题 2-3A），为咽的第一个腺体衍生物。在孕期第 4 周末，该囊状物形成两叶，其中间由一狭窄、中空的颈部连接，亦称作甲状舌管，并与咽囊腹侧面连接，该部位咽囊腹侧面参与舌的形成。在孕期第 6 周前，甲状舌管变硬形成干状结构（甲状舌干）并开始萎缩，然而其与咽的连接部留下了一个永久凹陷，位于舌背侧 V 形界沟的顶端处，称作盲孔（见专题 2-3C 和 2-4）。

在甲状舌干消失之前，甲状腺囊已变成一团实体细胞。在孕期第 7 周结束前，甲状腺变为新月形，并迁移至气管水平（见专题 2-3C）。这种迁移是由于咽部向前方生长而甲状腺滞留所致。此时，甲状腺两叶分布于气管两侧，中间由细窄的峡部连接。

在胚胎发育的第 8 周，甲状腺滤泡开始发育，到第 3 个月滤泡开始产生胶质；到第 4 个月，新滤泡仅由旧滤泡通过出芽或分裂产生，围绕甲状腺原基的间质分化为甲状腺基质和甲状腺固有纤维鞘膜。

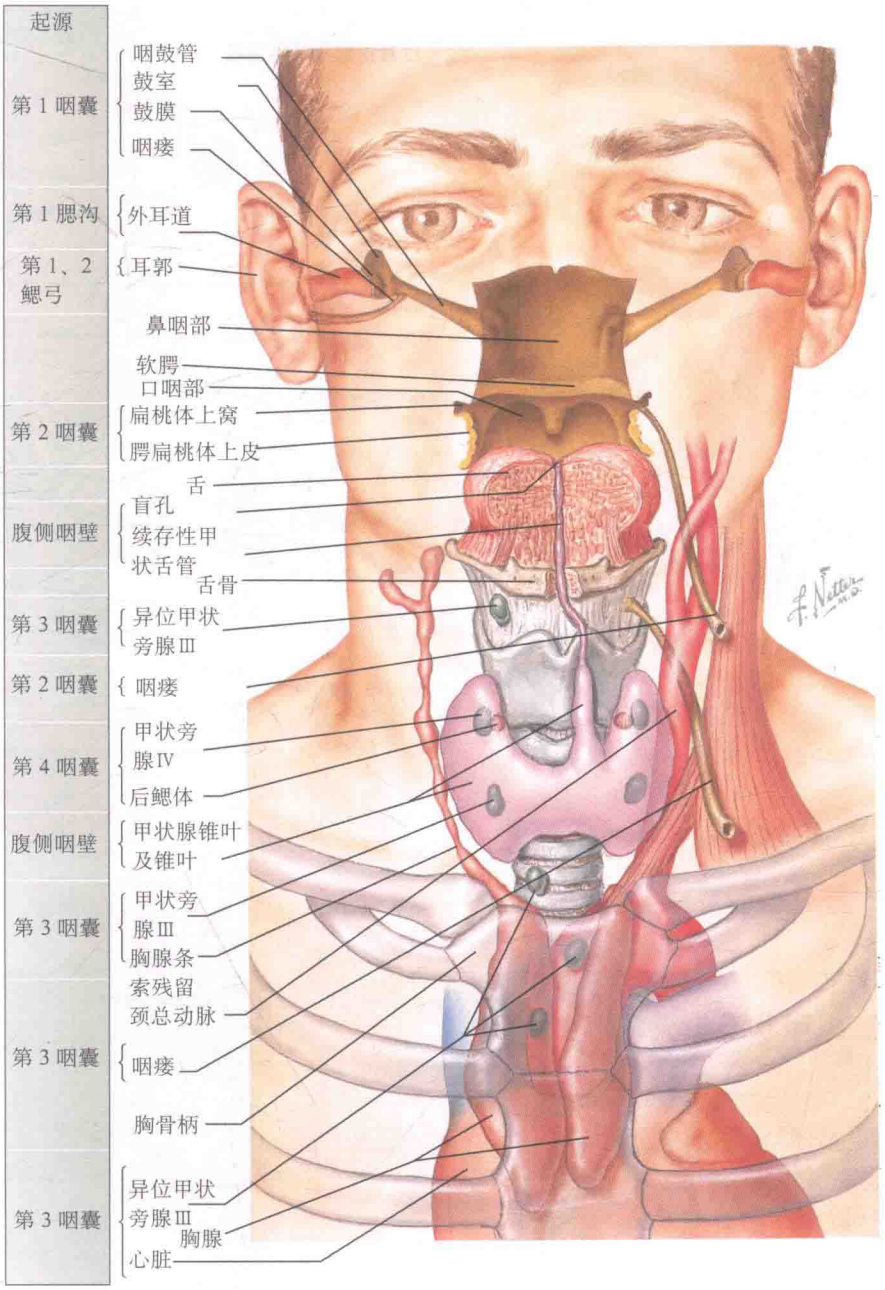
甲状舌管可以持续存在，成为一条上皮性管道，在喉水平开口于舌盲孔；或成为盲端憩室（甲状舌管囊肿）（见专题 2-4 和专题 2-5）。

甲状舌管或甲状舌干的部分组织可能发育为副甲状腺或一条开口于颈部的瘘管，当位于舌骨水平的部分甲状舌管持续存在时，舌骨体会被穿透（见专题 2-4）。

二、甲状腺和甲状旁腺的发育（续）

甲状腺锥叶来自于甲状舌干下端的残留组织，通常由位于中线左侧的一条韧带或肌肉将其固定于甲状软骨或舌骨。随着年龄的增长，锥叶逐渐萎缩，因此儿童锥叶常较成年人明显。

甲状腺还有其他类型变异，如峡部肥大、退化或缺失，侧叶大小变异或缺失，仅存峡部。少数情况下，腺体会位于舌基底部（舌甲状腺），或到达胸骨后方。直到出生后数周，甲状腺缺失或腺体功能丧失才会引起注意，因为这段时间母体通过胎盘提供的甲状腺素足以维持胎儿的正常生长发育。若不及时给予激素替代治疗，会导致先天性甲状腺功能低下。



（三）甲状旁腺和胸腺

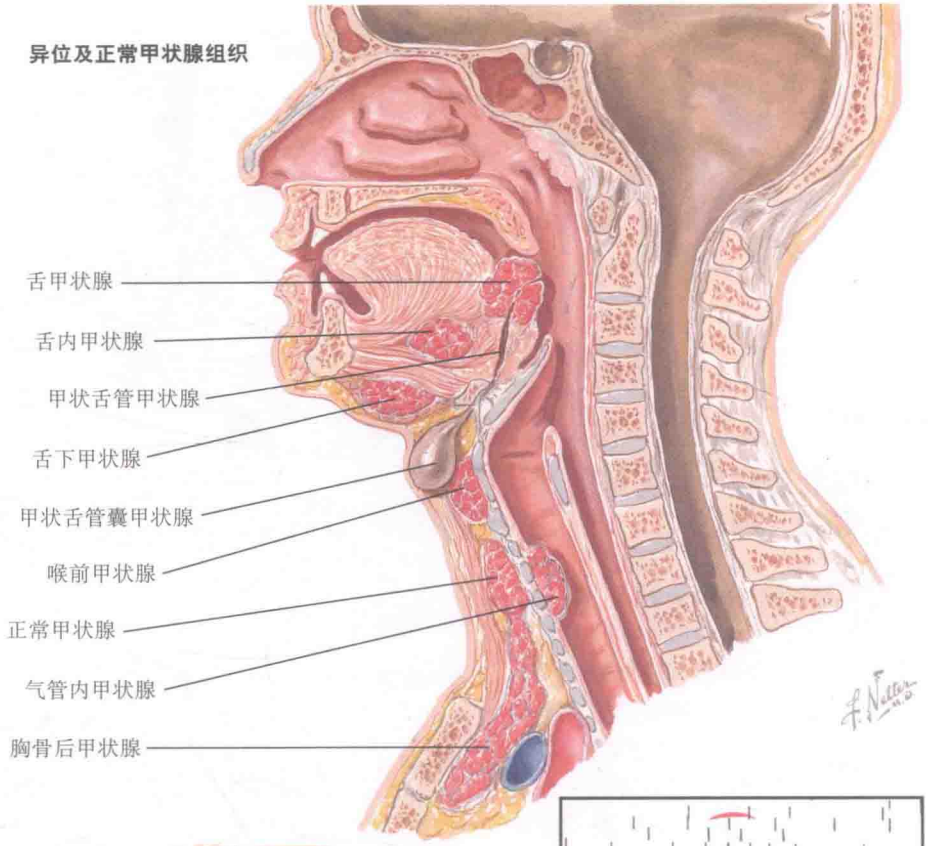
在胚胎发育的第 5 和第 6 周，第 3 和第 4 咽囊远端背部内胚层上皮发育成甲状旁腺原基。同时，第 3 咽囊远端腹部发育成胸腺原基（见专题 2-3C）。第 4 咽囊远端腹侧部形成甲状腺原基，然而会很快消失，并不参与甲状腺的形成。

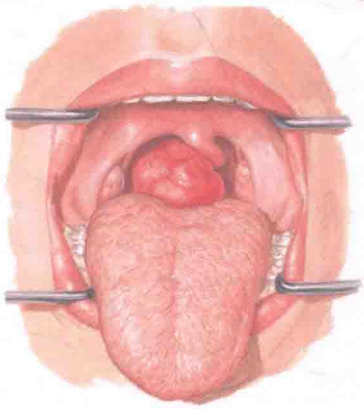
通常，甲状旁腺有两对。在孕期第 6 周末，甲状旁腺及胸腺的原基与咽囊脱离。同时，第 3、4 咽囊腔关闭。在孕期第 7 周，来自第 3 咽囊的甲状旁腺组织和胸腺原基向尾内侧迁移。到第 8 周，胸腺原基的下端膨大，在中线处接触融合后继续下降至胸骨后上纵隔内。在下降过程中，胸腺原基上端拉长形成尾状延伸，并随后消失；少数情况下，它们的部分组织能包裹在甲状腺内或形成独立的胸腺巢或胸腺索。

来自第 3 咽囊的甲状旁腺组织跟随胸腺原基一同迁移并在甲状腺下极水平停止，进而发育为下组甲状旁腺。甲状旁腺位于甲状腺假被膜内，并于甲状腺两侧叶后方紧贴甲状腺真被膜。每个甲状旁腺都有自己的固有被膜。少数情况下，甲状旁腺组织会和胸腺原基一同下降至胸腔内。

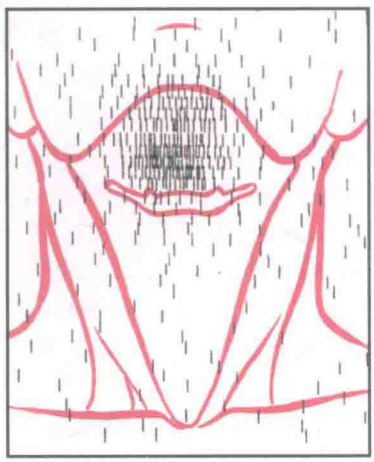
来自第 4 咽囊的甲状旁腺位置恒定，来自第 3 咽囊的甲状旁腺组织在下降过程中会从其旁边经过。因此，来自第 4 咽囊的甲状旁腺组织发育成上组甲状旁腺，位于甲状腺假被膜内，并于环状软骨下缘紧贴甲状腺侧叶后方的真被膜。甲状旁腺数量、大小及位置变异很常见。甲状旁腺产生甲状旁腺激素，维持钙磷平衡。

婴儿的胸腺相对较大，大约 2 岁时，其体积达到相对最大，并继续生长至青春期。青春期后，胸腺逐渐退化并被脂肪组织替代。因此，成年人的胸腺大小与其早期相比并无太大变化，只是其主要结构为脂肪组织。





舌甲状腺



核素显像：舌甲状腺

三、甲状腺先天畸形

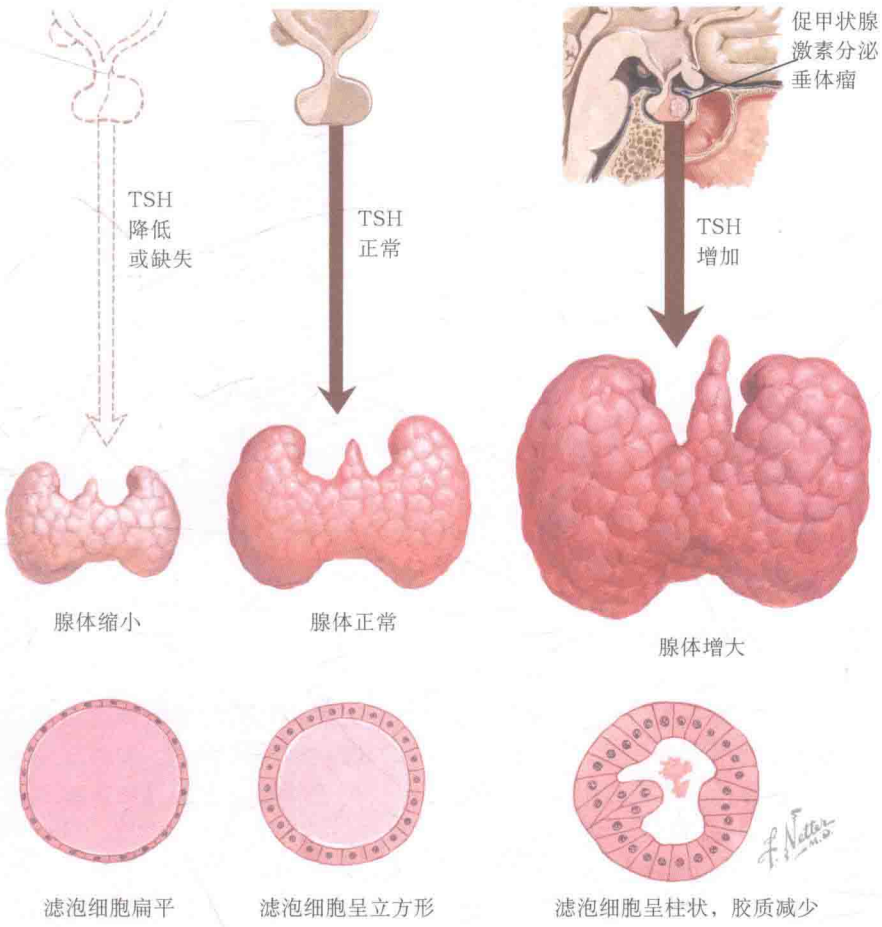
甲状腺位置变异可由胚胎期甲状腺的迁移异常及其与两侧甲状腺间叶原基关系复杂所致。在胚胎学上，甲状腺于孕期第 17 天起源于消化道，这是甲状腺位置多变的原因。在第 1 和第 2 咽囊水平，咽底部腹侧面外翻形成甲状腺内侧部。来自第 4 咽囊的外侧甲状腺原基并入到内侧甲状腺原基中，进而参与形成少部分甲状腺实质。甲状腺原基延长并向两侧扩大，而其咽部变成细梗状——甲状舌管，该结构进而萎缩，其起始端在舌体留下印记——盲孔。甲状腺则继续生长，并向尾部迁移。

甲状腺的位置变异可从舌后方直到纵隔。长期位于舌后方的甲状腺组织被称为舌甲状腺，而且有可能是机体仅有的甲状腺组织，在碘同位素显像上表现为舌后方的高摄取灶而颈部摄取缺失。舌内和舌下异位甲状腺很少见。

甲状舌管通常会随发育而完全萎缩、退化。若未能萎缩，会在颈中线舌根部和舌骨之间形成一囊性肿块，称作甲状舌管囊肿。若下颌骨下方的中线处出现一扩大的囊性肿块，应考虑甲状舌管囊肿的可能。少数情况下，囊肿会含甲状腺组织，其碘摄取率升高。

胸骨后甲状腺位于纵隔内，是甲状腺下降异常所致。然而，多数情况下，胸骨后甲状腺是由于滤泡性甲状腺肿向下生长所致。有些甲状腺则位于喉前，与一个长长的锥叶或甲状舌管囊肿相连，气管内甲状腺也曾报道过。单侧甲状腺异常可能是由于发育过程中一侧甲状腺组织未与中间甲状腺组织融合所致。然而，有证据表明部分“单侧异常甲状腺”病人显微镜下发现甲状腺癌，提示在大多数病例，可能是由于高分化甲状腺乳头状癌转移所导致。

变异甲状腺组织的临床意义不大，仅当其发生炎性改变、肿大或甲状腺功能亢进时才可能需要手术或放射治疗。若要了解这些变异，需从其组胚发生学着手。



TSH：低	TSH：正常	TSH：高
游离 T_4：低	游离 T_4：正常	游离 T_4：高
总 T_3：低	总 T_3：正常	总 T_3：高
^{131}I- 摄取率：低	^{131}I- 摄取率：正常	^{131}I- 摄取率：高

四、促甲状腺激素对甲状腺的作用

下丘脑和垂体在甲状腺功能调节中起重要作用。下丘脑和腺垂体功能不良会导致甲状腺萎缩及甲状腺激素的合成及释放减少。垂体促甲状腺激素细胞分泌的促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）作用于甲状腺，从而对甲状腺的结构和功能进行调节。TSH 包括一个 α 亚基和一个 β 亚基。α 亚基包含 92 个氨基酸，与黄体生成素、卵泡刺激素及人绒毛膜促性腺激素的 α 亚基相同。β 亚基具有特异性，是包含 112 个氨基酸的酸性蛋白。下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone，TRH）是一个修饰后的三肽（焦谷氨酰 - 组氨酰 - 脯氨酸 - 酰胺），它能增强 TSH 两个亚基的转录，而甲状腺激素［甲状腺素 thyroxine（T_4）和三碘甲状腺原氨酸 triiodothyronine（T_3）］可抑制其转录。在健康人中，TSH 的浓度在 0.3～5.0 mIU/L。TSH 的浓度在原发性甲状腺功能低下的病人中升高，也可见于继发性甲状腺功能亢进的病人（如分泌 TSH 的垂体瘤），但在原发性甲状腺功能亢进的病人中降低。血液中 TSH 的浓度随其脉冲式释放和生理节奏的变化而不同——在夜间睡眠之前会有一个高峰。

T_4 和 T_3 对 TRH 和 TSH 的分泌起反馈作用。血清游离 T_4 的水平和 TSH 的对数值成负相关，因此，对于下丘脑 - 垂体功能正常的人来说，TSH 浓度是监测甲状腺功能的良好指标。

TSH 受体是 G 蛋白偶联受体家族的一员，在甲状腺细胞中表达。TSH 受体与 Gs 偶联，通过磷脂酶 C 和细胞内钙通路传导信号，从而调节碘的释放、过氧化氢的合成以及甲状腺球蛋白的碘化。蛋白激酶 A 通路受 cAMP 调节，产生的信号调节碘摄取和甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶及钠 - 碘同向转运体 mRNA 的转录，进而影响甲状腺素的生成。TSH 受体还可以与甲状腺刺激抗体（Graves disease 时增多）及甲状腺阻断抗体（Hashimoto thyroiditis 时增多）结合。黄体生成素和绒毛膜促性腺激素在妊娠早期浓度较高时能与 TSH 受体结合，导致生理性甲状腺功能亢进。

下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴完整时，甲状腺体积是正常的，甲状腺滤泡呈立方形，TSH、游离 T_4、总 T_3 浓度均在正常范围内，碘摄取正常。下丘脑或垂体功能损害会导致继发性甲状腺功能低下，表现为腺体缩小、TSH 浓度降低、游离 T_4 和总 T_3 低于正常值，碘摄取降低。然而，在分泌 TSH 的垂体瘤患者中，甲状腺体积会增大，体检时可触及明显肿大的甲状腺，甲状腺滤泡变为柱状，胶质消失，TSH 浓度正常或略升高，游离 T_4 和总 T_3 升高，碘摄取增加。

五、甲状腺激素的生理功能

甲状腺的生理功能包括合成、储存及分泌甲状腺激素，促进机体的生长发育及正常新陈代谢。甲状腺发挥功能的过程即为碘代谢的过程，酪氨酸通过碘化来合成甲状腺素（tetraiodothyronine，T_4）和三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）。

无机碘在胃肠道很快被吸收形成碘化物，并到达甲状腺或唾液腺，剩余的则随尿液排出。甲状腺通过钠-碘同向转运体（sodium-iodide symporter，NIS），逆 25 倍浓度梯度从血液中摄取碘。NIS 发挥功能需要在细胞膜两侧建立钠离子浓度梯度，每转运 1 个碘原子需要 2 个钠离子。NIS 也转运 $T_CO_4^-$ 和高氯酸钾（$KClO_4^-$），$T_CO_4^-$ 可用作甲状腺的显影剂，而高氯酸钾可阻断甲状腺碘摄取。促甲状腺激素能增强 NIS 基因的转录，延长蛋白的半衰期。滤泡内碘还可以由碘化酪氨酸脱卤酶同工酶 1 型（iodothrosine dehalogenase I isoenzyme，Dhal-1）通过对一碘酪氨酸（monoiodotyrosine，MIT）和二碘酪氨酸（diiodotyrosine，DIT）脱碘获得。

Pendrin 是一种表达在甲状腺滤泡细胞顶端的糖蛋白，它能促进碘离子进入滤泡胶质，随后碘离子被甲状腺过氧化物酶（thyroid peroxidase，TPO）氧化，将酪氨酸碘化为 MIT 和 DIT。抗甲状腺药（如丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑、卡比马唑）通过抑制 TPO 的功能来发挥作用。TPO 的产生需要 H_2O_2，H_2O_2 由甲状腺氧化酶 2（thyroid oxidase 2，THOX2）产生，该过程受碘浓度的负反馈调节。甲状腺中碘的有机物形式为甲状腺球蛋白（thyroglobulin，Tg；分子量 660 kDa）。TPO 能通过催化 2 分子的 DIT 产生 1 分子 T_4，分别催化 1 分子 MIT 和 DIT 产生 1 分子 T_3。T_3 和 T_4 作为 Tg 的一部分储存在胶质中——每个 Tg 分子包含 3～4 个 T_4 分子。TSH 通过胞饮作用从胶质中再摄取 Tg，进而形成吞噬溶酶体，其中包含游离 T_4、T_3、DIT 和 MIT。T_4 和 T_3 进而穿过基底外侧膜从吞噬溶酶体中进入血液。大量碘剂可抑制该过程，因此可用于 Graves 病甲状腺功能亢进患者的治疗中。DIT 和 MIT 在 Dhal-1 的作用下脱碘，随后碘被转运回滤泡腔。

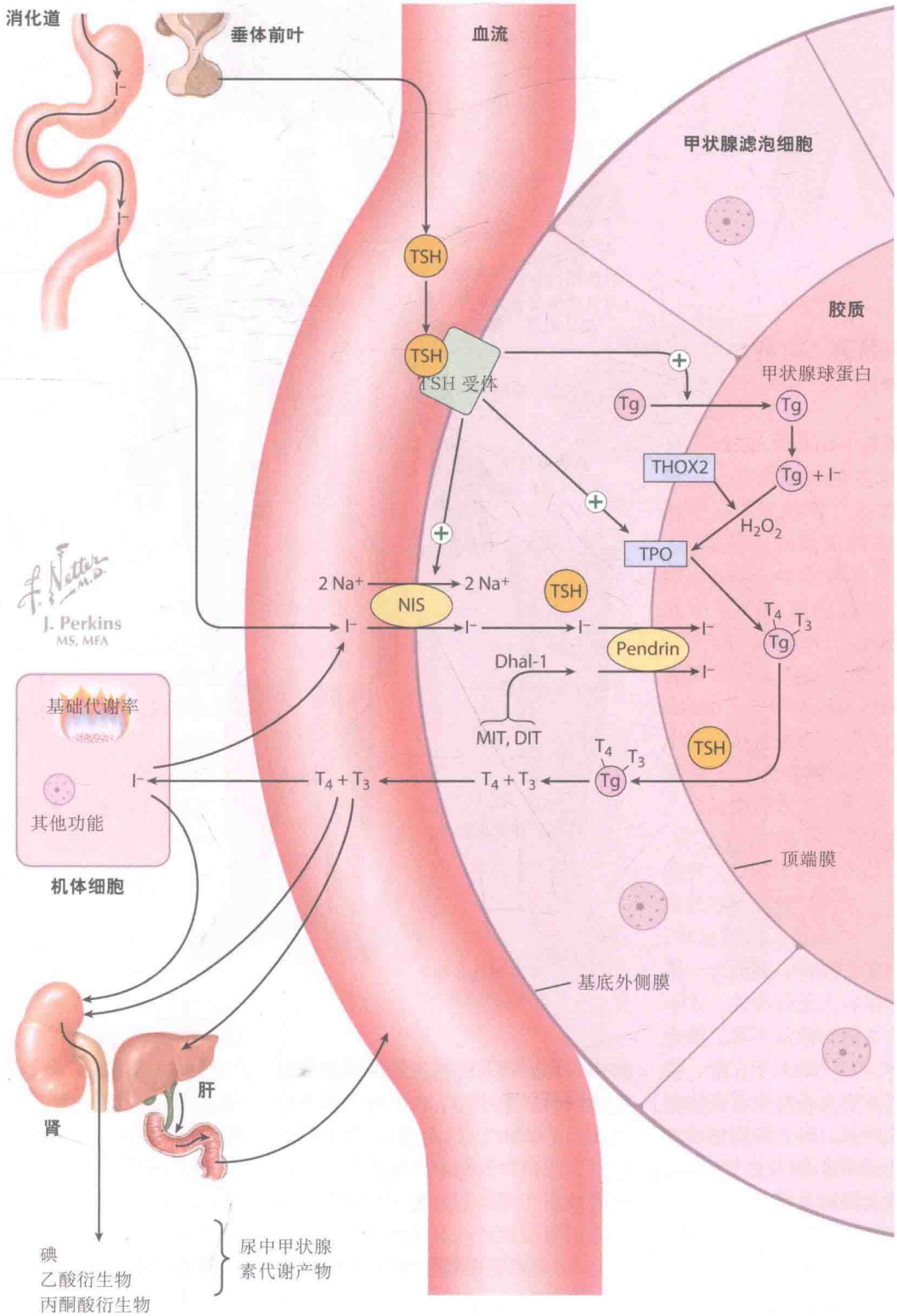
Tg 中 T_4 与 T_3 的比例约为 15∶1，当从滤泡细胞中释放时，该比例降至 10∶1，该差异由 5'-脱碘作用导致，该脱碘过程可被丙硫氧嘧啶抑制。T_4 仅在甲状腺中产生；尽管 T_3 可以由甲状腺释放，体内 75% 的 T_3 来自外周血中 T_4 外环碘原子的 5'-脱碘作用。T_4 和 T_3 可被内环灭活（5'-脱碘）分别形成反三碘甲腺原氨酸（reverse T_3）和二碘甲腺原氨酸。体内多种细胞可产生脱碘酶对甲状腺激素的局部效应进行调节。

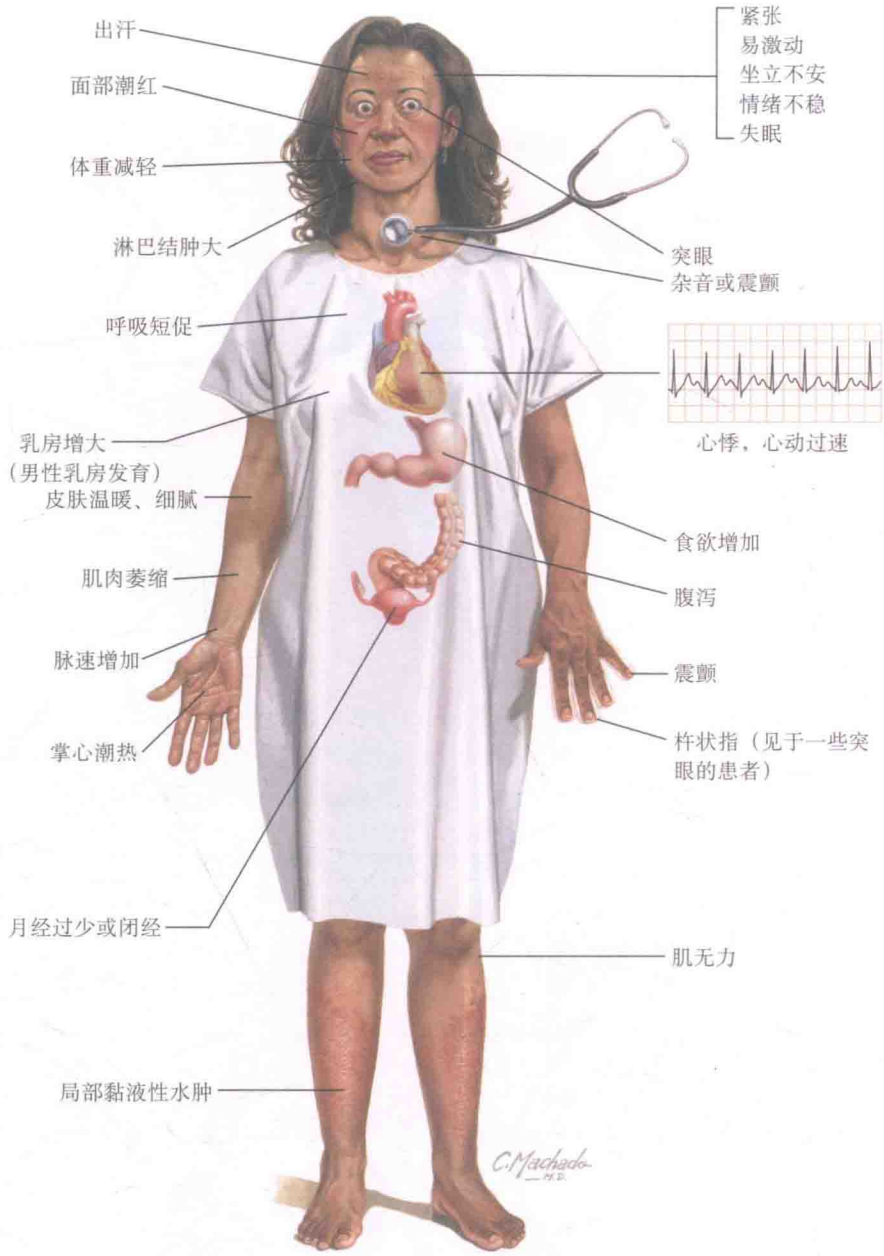
T_4 和 T_3 水溶性差，在血液中与甲状腺素结合球蛋白（thyroxine-binding globulin，TBG）、T_4 结合前白蛋白（甲状腺素转载蛋白）以及白蛋白结合。TBG 仅有 1 个碘甲腺原氨酸结合位点，对 T_4 的结合力是 T_3 的 20 倍。

T_4 和 T_3 通过甲状腺素结合蛋白进入体细胞中，其主要功能是增强新陈代谢尤其是基础代谢，进而产生热量。甲状腺素需与甲状腺素受体结合发挥作用。T_3 对甲状腺素受体的结合力是 T_4 的 15 倍。

T_4 和 T_3 在肾和肝中代谢，产生丙酮酸和乙酸衍生物，最终生成碘化物。这些代谢物在肝中聚集，与葡萄糖醛酸结合，进而随胆汁排泄分泌，在小肠水解后被重吸收。

就激素存储量而言，甲状腺是首屈一指的。每克甲状腺组织约含有 250 μg T_4——1 个重 20 g 的甲状腺约含 5 mg 的 T_4。因此，当急性炎症组织损伤甲状腺组织时，容易导致甲状腺毒症。


消化道
垂体前叶
血流
甲状腺滤泡细胞
胶质
TSH
TSH
TSH 受体
甲状腺球蛋白
Tg
Tg
THOX2
Tg + I⁻
H2O2
TPO
2 Na+
2 Na+
NIS
TSH
I⁻
Pendrin
Dhal-1
MIT, DIT
T4 T3
Tg
TSH
T4 + T3
T4 + T3
基础代谢率
其他功能
机体细胞
顶端膜
基底外侧膜
肝
肾
碘
乙酸衍生物
丙酮酸衍生物
尿中甲状腺
素代谢产物
J. Perkins
MS, MFA



六、格雷夫斯病（Graves disease）

格雷夫斯病（Graves disease）是一组甲状腺自身免疫综合征，包括甲状腺功能亢进、甲状腺肿、甲状腺眼病及偶见的浸润性皮肤病变，如胫前或局部黏液水肿。Graves 病不等同于甲状腺功能亢进（甲亢 hyperthyroidism），只是甲亢的一种致病因素，因为有些 Graves 病患者合并甲状腺眼病但没有甲亢。Graves 病导致甲亢的原因是自身抗体作用于 TSH 受体，刺激甲状腺激素（T_4 和 T_3）的合成、释放及腺体的生长。

Graves 病男女发病率为 1∶8，其发病年龄从幼年到老年不等，育龄期妇女更常见。该病的始发症状为甲状腺腺体肿大、突眼及心血管症状，并可累及全身多个器官，因此为一系统性疾病。腺体肿大呈弥漫性，大小为正常大小的 2 倍到数倍不等。肿大腺体相对对称，右叶略大于左叶，锥叶通常也受累，绝大多数患者查体时均可触及腺体肿大。肿大的腺体血液供应丰富，听诊时可闻及血管杂音，有时可在腺体上极触及震颤。组织学上，腺体呈滤泡样增生，滤泡呈柱状，其中胶质缺失，柱状腺泡细胞形成乳头状内褶。疾病晚期可见广泛淋巴细胞浸润（T 细胞多见），有时腺体实质中可见淋巴滤泡（B 细胞）。

增生的腺体功能增强，放射性碘元素摄取增多，血 T_4、T_3 水平升高，耗氧量和基础代谢率均较前升高，但血中总胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇浓度降低。T_4 和 T_3 水平的升高会导致相应的临床症状，患者表现为紧张、易怒、焦躁、失眠、性格改变；还可出现注意力不集中、意识模糊、记忆力减退等症状。

Graves 病患者查体时表现为细颤，在伸出的手指上放片纸巾可有助于观察。T_4、T_3 水平的升高导致耗氧量增加及广泛血管扩张，进而导致心排血量的增加，临床上表现为心悸、窦性心动过速；对心脏的过度刺激会导致心房颤动，甚至心力衰竭。

病人皮温常升高、皮肤柔软（角质层变薄），因为产热的增多，皮肤潮红。有些患者会患有白癜风，部分病人还会有甲脱离（普鲁默甲 Plummer nails）及指甲软化。浸润性皮肤病变（胫前黏液水肿）为下肢或前臂的水肿，患者常合并严重的进展性眼病。水肿位于皮肤和皮下组织，伴双下肢下 1/3 皮肤紫色样色素改变，水肿的部位毛发通常脱失。胫前结节可伴随黏液性水肿存在，直径达 1 cm，向上可达膝部，也见于前臂、双足、足趾。部分患者可见杵状指。

六、格雷夫斯病（Graves Disease）（续）

大多数合并甲状腺功能亢进的患者交感神经亢进，导致目光凝滞及眼睑滞后。眼睑滞后表现为嘱患者下视时上睑不能下移而露出巩膜。眼部症状是格雷夫斯病（Graves disease）的特征性表现（见专题 2-10）。

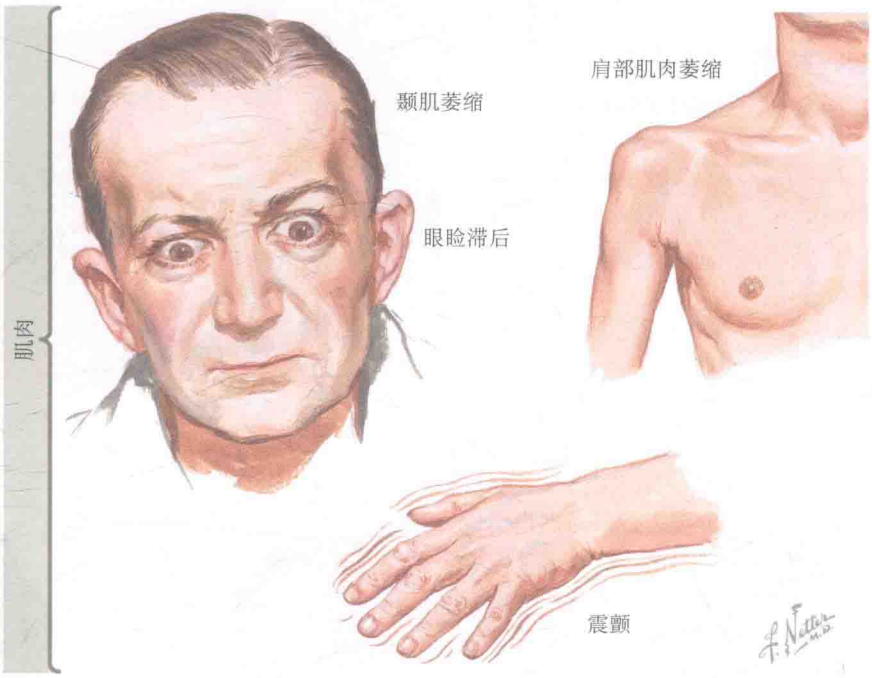
由于患者基础代谢率升高，产热增加，患者虽食量增加但体重减轻，部分肌肉失用会导致肌无力。甲亢对糖代谢作用复杂，患者通常会有空腹高血糖。严重的甲亢会引起腹泻及吸收不良。

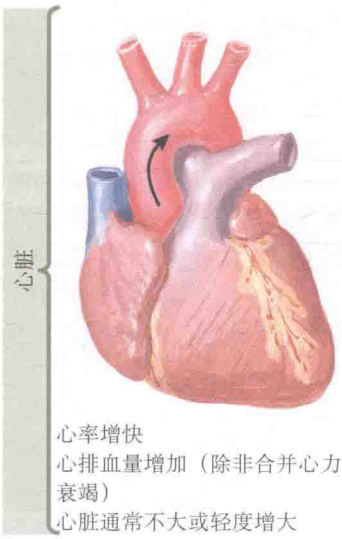
Graves 病患者由于血中性激素结合球蛋白的增加，女性患者的血清总雌二醇浓度升高。然而血中游离雌二醇浓度较低，黄体生成素浓度升高，从而导致月经稀发甚至闭经，纠正甲亢后月经可恢复正常。男性患者的血清中性激素结合蛋白增加会导致总睾酮浓度的升高，而游离睾酮的浓度降低，黄体生成素浓度轻度升高。睾酮向雌二醇的转化增加会导致男性乳房发育、性欲减退以及性功能障碍。

Graves 病患者出现肌肉的改变称为甲状腺肌病。颞肌、肩带肌和下肢尤其是股四头肌的萎缩较为常见。患者往往出现肌无力，表现为爬楼困难及坐立困难，若累及呼吸肌则会导致呼吸困难。患者通常会伴有震颤，当嘱患者伸直腿并保持一定姿势时，患者下肢往往会不自主震颤，固定的姿势不能维持 1 min。

过量的甲状腺素（thyroxine，T_4）和三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）会刺激骨吸收，导致骨小梁体积减小，皮质骨的孔隙增加，而且对皮质骨密度的影响要大于对小梁骨密度的影响。通过测量血中骨钙蛋白及骨特异性碱性磷酸酶的浓度可以明确骨代谢的情况。骨吸收的增加会导致高钙血症，进而抑制甲状旁腺激素的释放及 1，25-（OH）$_2$D3 的生成，从而导致钙吸收减少而尿钙排泄增多。因此，长期甲亢的患者骨质疏松和骨折的风险会升高。

Graves 病的最早描述是甲状腺肿大及心力衰竭。甲亢患者通常合并不同程度的心脏症状和体征，比如心率增快和心排血量增加，甲亢导致的心力衰竭往往是高排血量性心力衰竭，其特点是循环时间缩短，静脉压力升高。该类患者往往有收缩期高血压，然而心脏扩大并不常见，除非患者合并既往心脏疾病。心脏无可归因于甲亢的任何特征性解剖或显微镜下改变。心排血量的增加源于基础代谢率的升高及机体耗氧量的增加。甲状腺素能增强儿茶酚胺的作用，兴奋交感神经。外周 β 肾上腺素受体拮抗药会缓解相关症状如出汗、眼睑滞后，而并不影响血中 T_4 和 T_3 的浓度。心房颤动发生在约 15% 的患者中，而且在 60 岁以上的患者中更常见，多数患者在甲亢治愈后房颤也消失。





七、格雷夫斯眼病（Graves ophthalmopathy）

格雷夫斯眼病（Graves ophthalmopathy）是眶后组织的自身免疫性疾病。主要症状包括突眼和眶周水肿，其轻重不等。

多数甲状腺功能亢进患者有眼睑挛缩（上睑提肌收缩），导致睑裂增宽和凝视。凝视可造成突眼的假象，需要通过突眼计来确诊（见下文）。眼睑滞后较常见，即当眼球下视时，上睑无法调整位置。眼球滞后也可见到，表现为上视时上睑的移动速度要快于眼球的速度。眼睑挛缩和滞后会随甲亢的治愈而恢复。

Graves 眼病其他临床表现包括突眼、结膜充血、球结膜水肿、眶周水肿、双眼内聚减弱及眼外肌麻痹。患者常主诉眼泪增多（遇强光、风、冷空气时加重）、眼睛磨砂感及眼眶饱胀感。检查时，嘱患者看某一方向，可发现一条或多条眼外肌功能明显减弱。患者会主诉视物模糊，向上看或侧视时可有复视。

用突眼计测量从眼角到角膜前的距离，若超过 20 mm（白种人）& 22 mm（黑种人），则称作突眼。突眼可以是不对称的，可被眶周水肿掩盖。测量眼内容物对压力的弹性回复力有助于诊断，可以闭眼后用手指按压眼球后再次测量，正常人可较容易地克服阻力将眼球推向后方；然而在 Graves 眼病的患者中，阻力很大，很难将眼球推向后方，这也是评价进展性眼病预后的一个指标。Graves 眼病的进展可以非常迅速，以致眼睑无法闭合，导致角膜糜烂。若继发感染，可导致眼球破坏甚至需要摘除。视神经也可能因视盘水肿、视乳头炎或球后视神经炎而受累，导致失明。

Graves 眼病的病理基础是球后组织体积的增大，包括眼外肌、球后结缔组织和脂肪组织的炎症反应，以及亲水黏多糖（glycosaminogly cans GAGs）的蓄积。GAGs 在上述组织中蓄积，导致渗透压的升高及液体成分增多，从而使眼球前移及眼外肌功能受限。眼外肌常水肿合并 T 细胞浸润，后者是主要致病因素。T 细胞可能是由 TSH 受体抗原所激发 Graves 眼病的严重程度与血清 TSH 受体抗体的浓度呈正相关。

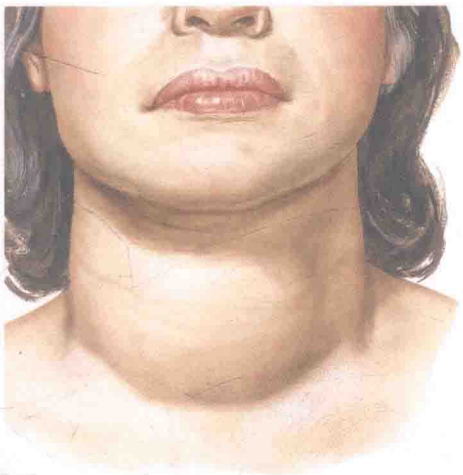
中重度突眼

弹性测试

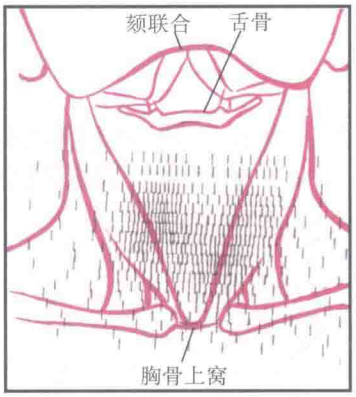
重度进展性突眼

除外高滴度的 TSH 受体抗体，还有其他导致 Graves 眼病发展的因素。Graves 眼病在女性中更常见，但男性患者的症状却明显较女性患者重。有证据表明吸烟不仅能增加 Graves 病患者发生眼病的风险，而且能加重其症状，吸烟可能会引起 GAG 和脂肪的生成增多。此外，放射性碘疗法可能比手术和药物治疗更容易诱发和加重眼病。虽然治疗甲亢可以缓解眼睑挛缩，但却不能改善 Graves 眼病。Graves 眼病和甲亢的发生有时间相关性，20% 的患者在甲亢发病前就存在眼部症状，40% 的患者几乎同时发生，20% 的患者发生在接受治疗后，还有 20% 的患者眼病发生于确诊甲亢后 6 个月内。

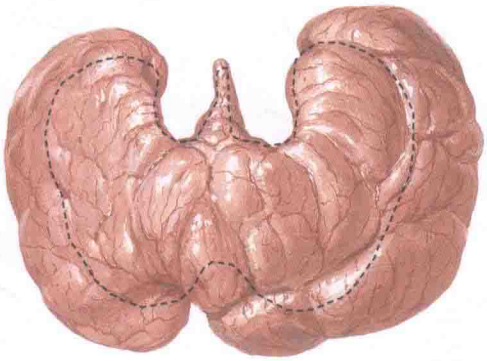
通过抬高夜间睡眠时的枕位、频繁使用生理盐水滴眼液及外出时加强眼睛防护（戴太阳镜）等方法，多数患者治疗效果良好。对于更严重的眼病患者（如结膜水肿、复视），可采取糖皮质激素疗法。如果激素治疗无效、患者的视力受到影响或出于美观，可考虑外科手术进行眼眶减压。



中度大小弥漫性甲状腺肿



核素显像

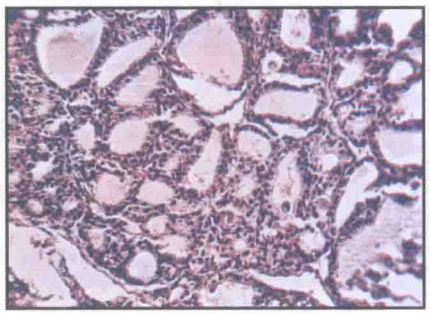


弥漫性甲状腺肿大及腺体充血
（虚线表示正常腺体大小）

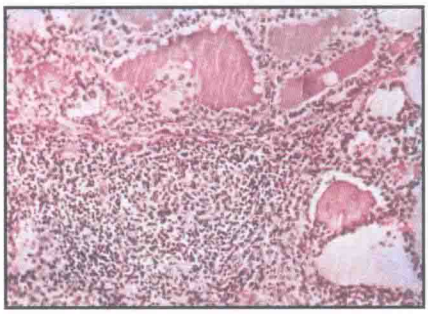
八、格雷夫斯病（Graves disease）甲状腺的病理改变

格雷夫斯病（Graves disease）患者的甲状腺可呈典型解剖学改变。正常成年人甲状腺重 15～20 g，而 Graves 病患者的甲状腺可达正常重量的 2～4 倍，少数可达 10 倍，然而，也有极少数患者的甲状腺无明显肿大。放射性碘核素显像表明弥漫肿大的甲状腺大多对称。正如图示，患者的甲状腺呈弥漫均匀显像。尽管甲状腺看似对称性肿大，有经验的医师会发现有一叶会略大一些。通常锥叶也会累及，触诊时可触及气管旁肿大的锥叶，肿大的甲状腺质韧、表面光滑。由于血管的增生，听诊可闻及血管杂音（通常在腺叶上极明显），甚至可触及震颤。由于腺体血液供应丰富、质脆，若未予以术前控制，术中可导致大量出血。

组织学检查可见腺体弥漫增生，滤泡中胶质常有丢失，残余的胶质染色浅、边集、空泡化。腺体细胞肥大、增生，正常立方形腺泡细胞变长成柱状，可达正常的 2 倍。有时腺泡细胞因过度增生，细胞向内折叠形成乳头样突起。



弥漫性腺体增生



腺体增生伴淋巴细胞浸润

增生的腺体对放射性碘元素的摄取亦较正常增多。正常碘摄取率 6 h 为 3%～16%，24 h 为 8%～25%；而 Graves 病患者碘摄取率 6h 已在 50% 以上，甚至高达 80%～90%。

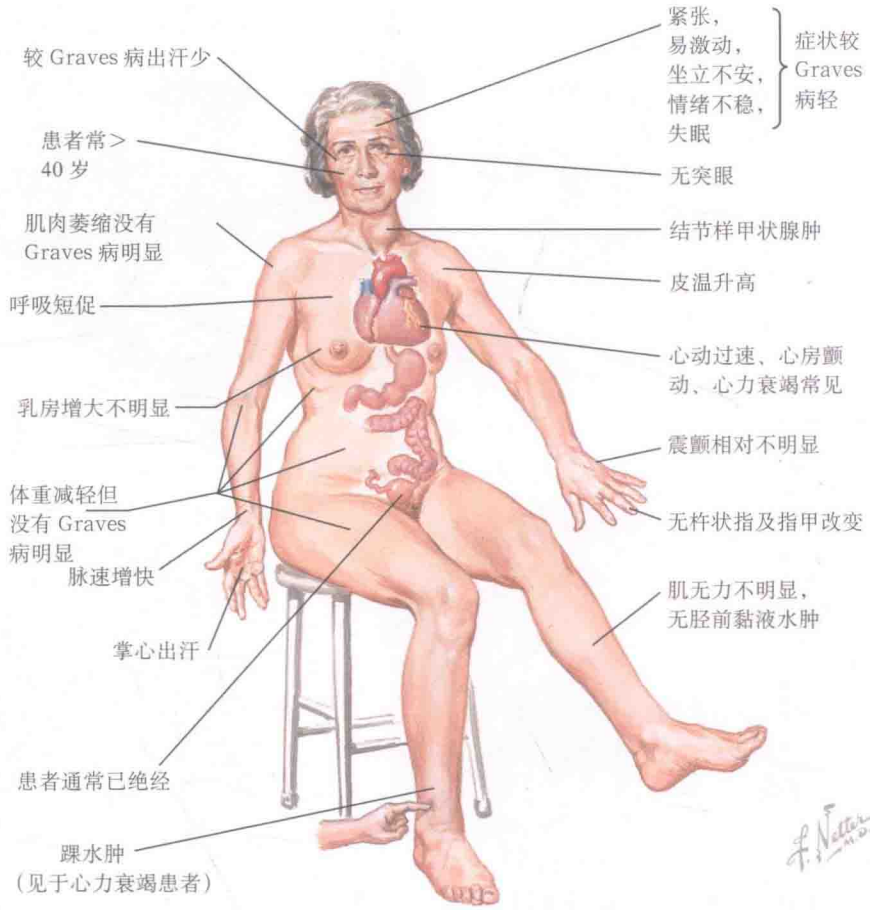
在慢性 Graves 病患者中，肿大的腺体实质内常见到广泛的淋巴细胞（主要为 T 细胞）浸润，有时可见巨大的淋巴滤泡。滤泡上皮细胞的大小与局部淋巴细胞的浸润程度相关，提示 TSH 受体抗体可刺激局部甲状腺细胞。药物治疗可减轻淋巴细胞浸润的程度。

其他解剖和功能性改变包括眼睛、皮肤、骨骼肌、神经系统、心脏、肝脏、胸腺和淋巴组织的变化。眼睛常表现为突眼，伴眼外肌水肿和眶后间隙液体及脂肪的增加（见专题 2-10）。骨骼肌常表现为水肿、圆形细胞浸润、透明变性及断裂等变化。甲状腺功能亢进可影响中枢和外周神经系统，多表现为甲状腺毒症效应。其他神经系统疾病与 Graves 病的自身免疫性相关（如重症肌无力）。Graves 病患者的心脏可略有增大，但并非特异性表现；胸腺和淋巴组织通常亦增大，呈增生性。

九、毒性甲状腺腺瘤和毒性多结节甲状腺肿的临床表现

腺瘤功能亢进是导致毒性甲状腺腺瘤和毒性多结节甲状腺肿的原因，是继 Graves 病之后导致甲状腺功能亢进的最常见病因。此类甲亢是由于甲状腺滤泡细胞的结节状增生所致，与促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）的调节功能无关，与继发于 Graves 病的甲亢临床表现不同。腺瘤样甲状腺肿合并甲亢的患者多大于 40 岁，通常既往存在单发或多发的甲状腺结节，常因心血管系统的症状就诊于心内科，主诉气短、心动过速，常伴有心房颤动。心力衰竭的患者常有临床表现，但与 Graves 病不同的是循环时间常不增，通常此类患者不伴有突眼，也有少数患者伴有轻微眼睑退缩或眼睑迟缓；杵状指、胫前黏液水肿及肌无力较少见，基础代谢率较 Graves 病升高不明显，患者无明显紧张和兴奋性增高的表现；患者通常无体重减轻和肌肉萎缩，且多数女性患者已绝经，无 Graves 病患者中月经周期的改变。

毒性腺瘤和毒性多发结节性甲状腺肿的发病机制在于编码 TSH 受体基因体细胞突变的激活。毒性多发结节性甲状腺肿多见于碘摄入相对不足的地区，单发毒性腺瘤的发病率与碘摄取无明显联系。



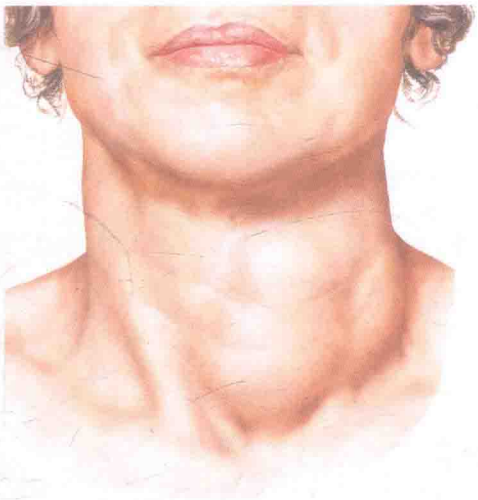
血液检查
TSH 减少
游离 T_4 升高
总 T_3 升高
TSH 受体抗体无法测到
总胆固醇及 HDL 减少
性激素结合球蛋白升高
雌二醇升高（男女）
骨钙素及骨碱性磷酸酶升高

患者的游离 T_4 和总 T_3 浓度通常是升高的。血清总胆固醇和高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）浓度略有降低。

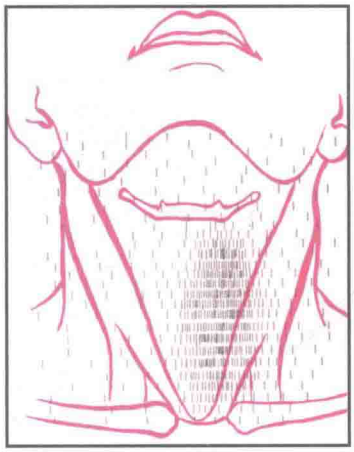
放射性碘元素显像有助于诊断此类患者，检查可见到放射性碘元素局部的浓聚。该病对放射性碘元素的摄取较 Graves 病少，且多聚集在功能亢进的腺瘤中，正常组织极少。然而，在毒性多结节性甲状腺肿患者中，通常可见一个或多个结节显像，部分患者中可见“冷结节（nonfunctioning or cold nodules）”显像。

此类甲亢患者的治疗目标包括症状的缓解和甲状腺激素水平的正常。β 肾上腺素受体阻断药能控制甲亢导致的高代谢症状，此外，硫脲类药物、放射性碘元素或手术均能控制 T_4 和 T_3 的水平。

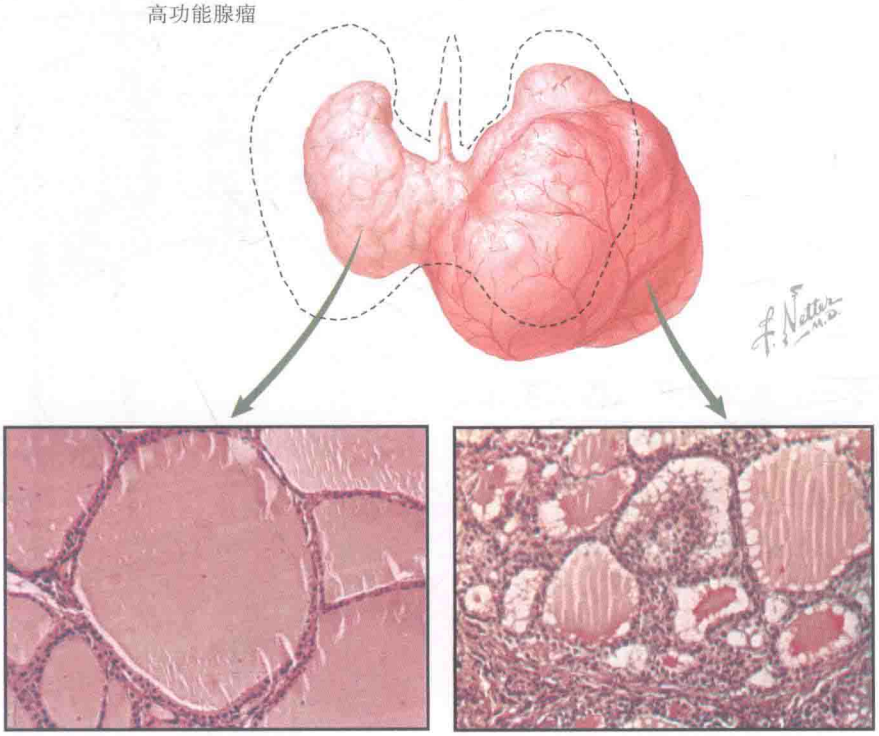
硫脲类药物（甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶）常用作高龄患者和有心血管基础病患者的初始治疗。然而与 Graves 病甲亢不同的是，甲状腺多结节性甲状腺肿的患者停药后易复发，药物治疗的目的是在根治性治疗（放射性碘元素治疗和手术治疗）之前控制甲状腺的功能；对于年轻健壮的患者在根治性治疗之前通常不需要药物治疗。放射性碘元素通过广泛损伤腺瘤结节（治疗 2~4 个月）能彻底治愈疾病；由于放射性碘元素只被高代谢结节摄取，不损及正常组织，因此大部分患者治疗后甲状腺功能正常。放射性碘元素对毒性多结节性甲状腺肿大结节的治愈率低，此类患者可考虑手术治疗。



高功能腺瘤



核素显像



残存的退行性腺体　　腺瘤增生

十、毒性甲状腺腺瘤和毒性多结节性甲状腺肿的病理生理学

如前所述，甲状腺功能亢进继发于高功能腺瘤是甲亢第二常见病因，多见于之前患有非毒性结节性甲状腺肿的患者。患者通常为中年女性，临床表现为心悸、呼吸困难，甚至心房颤动、心力衰竭。该类甲亢患者心力衰竭常有特征性表现，有助于医师的诊断。患者通常患有高输出量心力衰竭但循环时间缩短，中心静脉压升高，其他甲状腺外临床表现较少见。患者无 Graves 病典型的眼部症状、杵状指和胫前黏液性水肿。

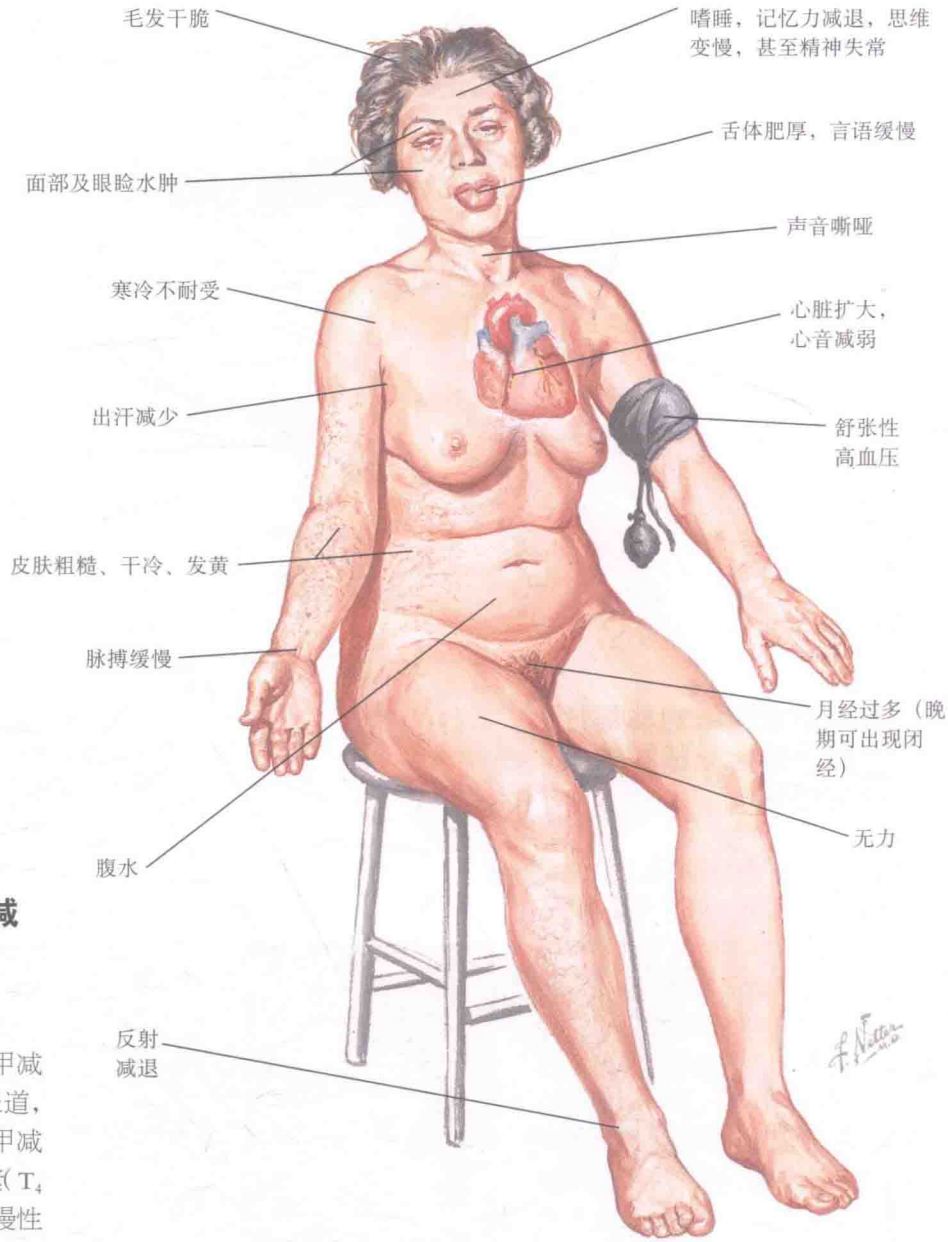
该病典型病理表现为甲状腺孤立高功能腺瘤，腺瘤常明显肿大，而剩余的甲状腺组织未累及，且较正常缩小，触诊无结节，腺体两叶体积明显不对称。甲状腺高功能腺瘤多无杂音或震颤。放射性核素检查提示 24h 内放射性碘元素全部浓聚在肿大结节中。

肿大的结节多呈红色，剩余组织显苍白。组织学检查提示高功能腺瘤腺泡细胞肥大增生，并可见乳头状内折叠，但较 Graves 病少见；无淋巴细胞浸润，剩余甲状腺组织呈退行性改变。腺泡细胞的高度增长一致，平均 12～14 μm，而剩余组织的腺体高度却较正常降低，平均 5～6 μm。

毒性腺瘤是滤泡状腺瘤，源于促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）受体基因的多个体细胞点突变导致在无 TSH 刺激的情况下，TSH 受体也能自我激活。

多结节性高功能腺瘤性甲状腺肿见于长期患有多结节甲状腺肿的患者中。患者在发生甲亢之前腺体内常有多个腺瘤，有些是高度未分化的，极少数可见腺瘤内癌样组织，大部分结节为未分化腺瘤，还有一部分表现出不同程度的分化，少数为分化良好的功能性腺瘤。

TSH 受体基因体细胞突变可见于单结节及毒性多结节甲状腺肿患者中，但不同结节突变情况可能不同。核素显像提示放射性碘元素聚集在多个结节内，剩余腺体组织碘摄取受抑制。组织病理学检查提示功能区与腺瘤组织相像，与周围组织有明显界线。众多结节中包括多个高功能和低功能腺瘤，分布于正常甲状腺组织中。



十一、成年人甲状腺功能减退症的临床表现

（一）症状和体征

原发性甲状腺功能减退症（甲减 hypothyroidism）于 1874 年首次报道，发病率女性为男性的 7 ~ 8 倍。甲减的临床表现轻重取决于甲状腺激素（T_4 和 T_3）的水平及其丢失的速度。慢性起病的甲减不容易发现，其症状往往被误认为年龄增长所致。此外，甲减的临床表现还受其他因素的影响。例如，下丘脑和垂体的疾病也可以导致甲减，其临床主要表现为肾上腺功能减退、性腺功能减退和尿崩症。

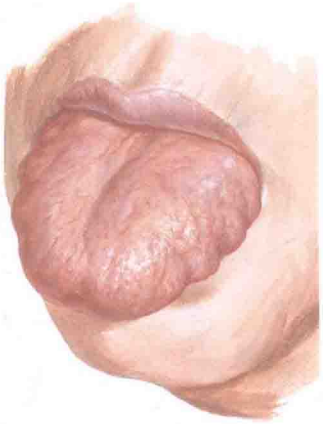
甲减的病理生理学基础为基础代谢率的降低。患者表现为淡漠、言语减慢、寒冷耐受不良、便秘及心动过缓。这些患者通常毛发干脆，卷发变直。重症患者会表现出精神症状，称作黏液水肿性癫狂。面部及眼睑部的水肿与皮下糖蛋白的蓄积有关，患者表现为舌体变厚，声音单调、粗哑。

由于排汗的减少，皮肤会变得干冷、粗糙。臂肘部的伸肌侧常会出现砂纸样毛囊角化过度，亦可见于胸壁和大腿的两侧，偶尔见于肩部。患者手部和面部通常变为黄色，提示胡萝卜素血症；指甲变脆、易碎，眉毛外侧 1/3 常脱落。自身免疫性多腺体功能减退的患者可出现白癜风和脱发。

甲减的患者常常有迟脉和舒张期高血压，后者与周围血管阻力增加相关。由于心排血量减少，患者常合并劳力性呼吸困难。长期原发性甲减的患者常伴有心脏增大，与心肌中水肿性黏液和心包积液相关，患者心音遥远，也可表现为胸腔积液甚至腹水。由于脂代谢的减慢，患者常合并高脂血症。

呼吸肌功能减弱可能是导致劳力性呼吸困难的原因，有些患者可能有低氧血症和高碳酸血症。巨舌会导致阻塞性睡眠呼吸暂停。

年轻女性患者可能会合并月经过多，甚至需要刮宫；晚期表现为可逆性继发性闭经。由于下丘脑促甲状腺激素释放激素刺激垂体泌乳素细胞释放泌乳素，原发性甲减的女性患者中还可见高泌乳素血症及乳溢症。



巨舌，可见齿痕

甲减典型面容：
面容粗犷；唇厚；皮肤干燥；眼睑浮肿；
面容呆滞；毛发粗糙

手指粗短；指甲皲裂；
皮肤干燥；肘部皮肤
过度角化

十一、成年人甲状腺功能减退症的临床表现（续）

神经系统查体可发现患者的足踝反射的减弱及松弛相延长，常合并腕管综合征。黏液水肿性昏迷较少见，多见于合并低钠血症、高碳酸血症和低体温的患者。严重甲状腺功能减退症（甲减 hypothyroidism）的患者使用阿片类药物、感染或创伤可诱发黏液水肿性昏迷。

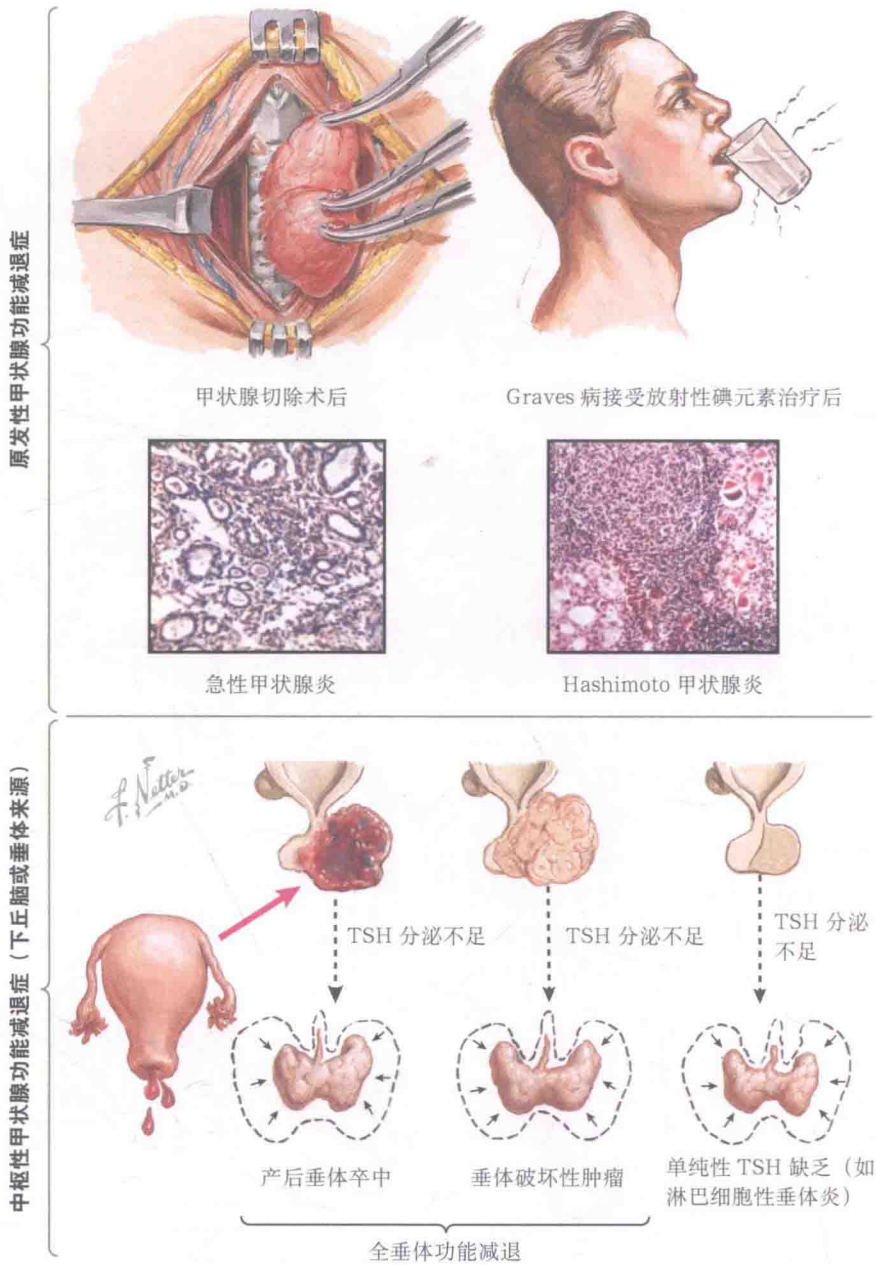
若患者出现贫血，常为小细胞低色素或正细胞低色素性贫血，偶尔表现为大细胞正色素性贫血。如果患者合并多腺体衰竭，可表现为恶性贫血。月经过多见于绝经前妇女合并甲减的患者中，可导致缺铁性贫血。自由水清除率的降低可导致低钠血症。

原发性甲减（甲状腺腺体本身病变）与中枢性甲减（垂体或下丘脑病变所致）不同。一些症状和体征有助于鉴别甲减的病因。中枢性甲减的患者病史中常合并产后的严重出血及泌乳和正常月经周期的消失，黏液性水肿常于垂体功能不全（如绝经无潮热）一段时间后表现出来。患者常表现为肢端无力、嗜睡、对冷不耐受、记忆力减退及思考减慢。由于缺少垂体分泌的其他激素，患者体检时常合并其他表现，如头发更细软、腋毛和阴毛缺失、心脏较原发性甲减病人的小，并伴有不同程度的低血压。皮肤干燥症状轻，无鳞屑。

病史和体格检查有助于临床医生区别原发性甲减和中枢性甲减，但血清促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）和游离甲状腺素（thyroxine，T_4）浓度才是区分两者的关键检查。在原发性甲减患者中，血清 TSH 浓度高于正常值上限，而 T_4 浓度低于正常值下限。而在中枢性甲减的患者中，相对于 T_4 的下降，血清 TSH 水平没有相应地升高。放射性碘元素的摄取在两种类型的甲减中均降低。

（二）病因学

原发性甲减是甲减最常见的类型。病理表现为甲状腺腺体的破坏、萎缩及纤维组织增生。原发性甲减可以合并甲状腺肿，由于一些药物可以抑制碘有机化及甲状腺激素合成相关酶的缺陷，患者无法合成甲状腺激素。原发性甲减还可由慢性自身免疫性甲状腺炎导致，如桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis）。中枢性甲减由下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素或垂体分泌促甲状腺激素的减少所致。



十一、成年人甲状腺功能减退症的临床表现（续）

桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis）是原发性甲状腺功能减退症的最常见病因，医源性因素是第二常见病因，例如，大多数非毒性甲状腺肿或 Graves 病的患者在接受甲状腺切除术后继发原发性甲减。治疗 Graves 病的最常用方法是放射性碘元素治疗，目的是将整个腺体损坏，达到原发性甲减的状态。

如前所述，Hashimoto 甲状腺炎是导致原发性甲减的最常见自发因素，急性和亚急性甲状腺炎可能会继发一过性甲减（见专题 2-22），血清甲状腺过氧化酶抗体浓度与 Hashimoto 甲状腺炎的病情平行。

中枢性甲减是一系列过程影响腺垂体的功能从而导致促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）分泌减少的结果。TSH 缺乏可单独出现（如淋巴细胞性垂体炎），但更多见于垂体前叶功能衰竭（见专题 1-16）。导致垂体前叶功能衰竭的原因有炎症、梗死、原发或转移肿瘤、侵袭性疾病（如肉瘤、朗格汉斯组织细胞增生症、血色素沉着病）、手术、头部外伤、放射性因素（见专题 1-12～专题 1-18）。垂体的 MRI 有助于区分上述因素。

（三）治疗

无论对于原发还是继发性甲减，均需口服左甲状腺素治疗。原发性甲减患者可以通过监测其血清 TSH 浓度来指导左甲状腺素的剂量，目标是将 TSH 浓度调整至正常范围。对于继发性甲减的患者，测量血 TSH 意义不大，可以通过监测游离甲状腺素（thyroxine，T_4）水平来调整药物剂量。然而继发性甲减的病人在用药前要进行下丘脑－垂体－肾上腺轴的评估。左甲状腺素能加速皮质醇的代谢，如果用于肾上腺功能不全的病人，可能诱发肾上腺危象。

十二、先天性甲状腺功能减退症

先天性甲状腺功能减退是导致智力障碍的最常见因素，并可以被早期预防和治愈。患儿智商与诊断年龄呈明显反比，因此早期诊断先天性甲减非常重要。导致先天性甲减的最常见原因是甲状腺发育不良，包括甲状腺先天缺如、甲状腺激素激素发育不良和甲状腺异位，少见于非功能性甲状腺肿或甲状腺激素合成异常的甲状腺肿。甲状腺激素合成障碍通常呈常染色体隐性遗传，包括甲状腺过氧化物酶缺陷、碘转运异常、碘酪氨酸脱碘酶缺陷和甲状腺球蛋白缺陷。该病好发于地方性甲状腺肿地区，但甲状腺肿型先天性甲减也见于其他地区。

中枢性因素（垂体和下丘脑）导致先天性甲减较少见（1/100 000），检测血清甲状腺素（thyroxine，T_4）浓度是唯一的鉴别方法。若为中枢性因素所致，常合并其他发育畸形，如唇腭裂、视隔发育不良，并合并有垂体前叶其他激素的缺乏。

先天性甲减呈散发，由于母体内有少量 T_4 可以通过胎盘，其临床表现在出生时轻微。在 19 世纪 70 年代，美国开始对新生儿行产后筛查，产后 24 ~ 48h 取足跟血检测促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）和 T_4 的浓度，结果显示 TSH 升高发生在 1/2000~1/32 000 的婴儿中，与地域和种族相关。先天性甲减在女性中发病率为男性的 2 倍。及时予以甲状腺激素替代治疗能阻止疾病进展。

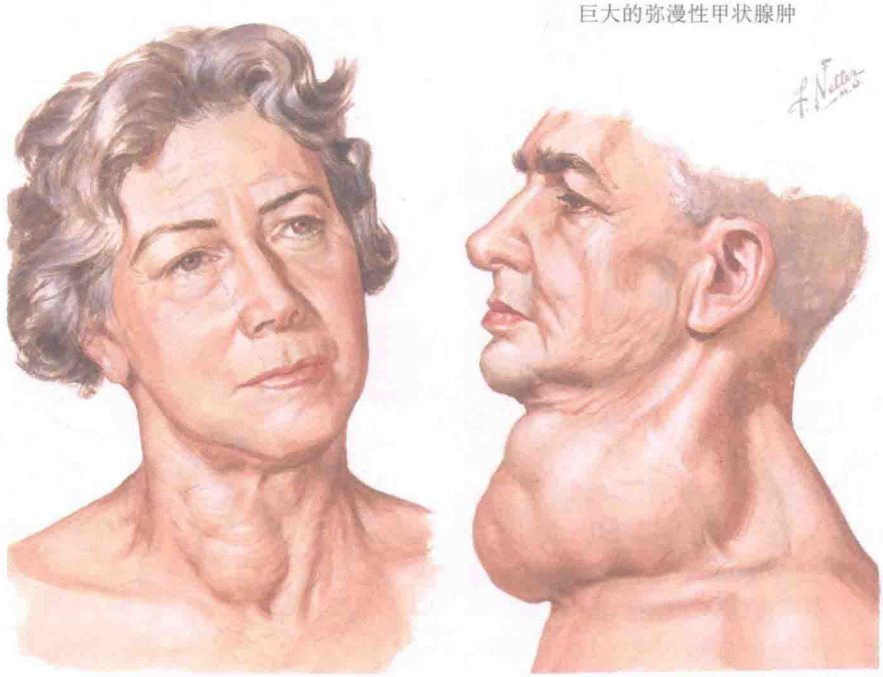
未经治疗的婴儿先天性甲减与成年人症状相似，但亦有不同。前者有骨骼发育和成熟障碍，伴智力下低下；骨化中心发育明显延迟，骨骺呈现特征性点彩现象，骨化、骨骺融合、出牙均延迟；颅底通常变短，由于前蝶骨和后蝶骨之间的软骨未骨化（正常于胚胎第 8 个月骨化）；由于膜状骨骨化延迟，额缝变宽，前囟增大。

未经治疗的先天性甲减患儿面圆，呈黄色，目光呆滞；眼睑肿大，睑裂变窄、水平；鼻梁宽平，唇厚舌大，舌外伸。皮肤干冷，非可凹性水肿。通常有前腹壁皮肤过度角化，毛发稀疏、细而枯槁。未经治疗的青少年患者常表现为细短发，毳毛样覆盖在上臂、肩和面部。

先天性甲减患儿通常需要与 21 三体综合征患儿鉴别。后者常表现为细指、特殊掌纹、外眼角上斜，皮肤正常，实验室检查 TSH 和 T_4 水平正常。

中等大小的弥漫性非毒性甲状腺肿

巨大的弥漫性甲状腺肿



结节性甲状腺肿

十三、非毒性甲状腺肿

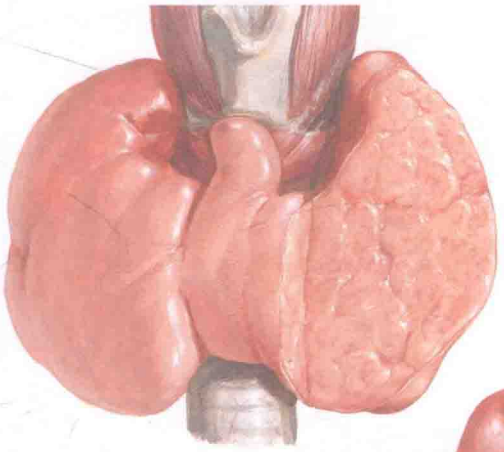
非毒性甲状腺肿发病累及全球，但缺碘地区更常见。在碘缺乏性甲状腺肿患者中，青春期男女均可见腺体肿大，呈中等、非毒性、弥漫性肿大。早期甲状腺肿为弥漫性，之后变为囊实性结节。结节多左右对称，若不控制可延伸至胸骨后发展为胸腔内甲状腺肿。由于胸腔的入口较小，增大的结节可以压迫气管、食管、神经和静脉引起相关症状，结节生长通常较缓慢，早期压迫症状不明显。活动时呼吸困难可为胸骨后甲状腺肿的首发表现，若气管进一步受压，喘息的症状表现明显。其他压迫症状有吞咽困难，喉返神经受压可导致声带麻痹，颈交感干受压导致霍纳综合征（Horner syndrome）。Pemberton 法可用来检测胸腔入口是否狭窄，方法是让患者双臂竖直上举持续 1 min，若患者表现为面部明显充血、发绀或有喘鸣音则认为有胸腔入口的狭窄。

有时候，局部的结节会突然肿大，引起疼痛并放射至耳部、颈部或肩部。该表现通常由甲状腺内部滤泡、腺瘤或者大的囊腔出血所致。

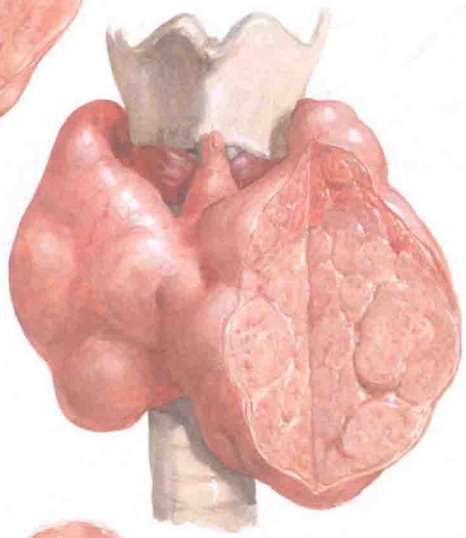
多结节性甲状腺肿可表现为不同类型的腺瘤，组织学上表现不一。有些结节腺体功能正常，有些则功能亢进，临床表现为甲亢，又称为“热结节 hot nodule”（见专题 2-12 和专题 2-13）。多结节性甲状腺肿癌变较单结节少见，但亦有恶变可能。

测定血清促甲状腺素（thyrotropin，TSH）的浓度对甲亢的诊断有帮助。甲状腺彩超有助于评估胸骨上甲状腺多发结节的结构。必要时可行 CT 或 MRI 以了解胸骨后甲状腺肿的位置。如果可以看到明显的结节，可通过超声引导下的细针穿刺获取病理标本进行活组织检查。

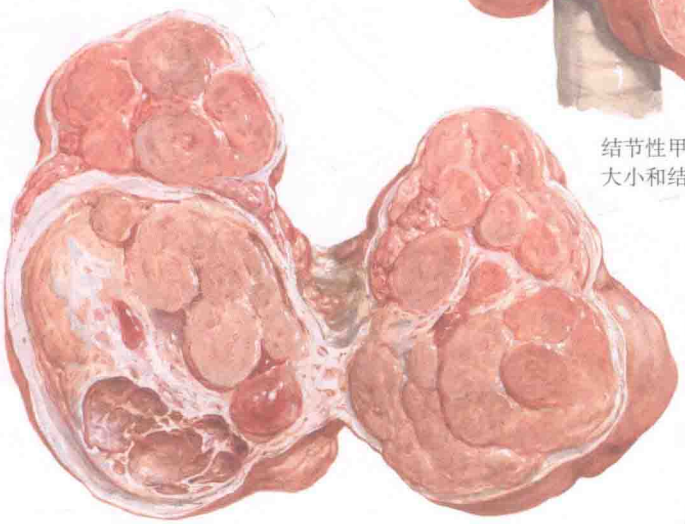
手术治疗甲状腺结节的适应证如下：①美观需求；②腺体突然肿大、变硬，提示癌变可能大；③有明显的压迫症状。



弥漫性胶样甲状腺肿



结节性甲状腺肿；结节的大小和结构不同



慢性结节性甲状腺肿伴出血，囊腔形成，纤维化和钙化

十四、甲状腺肿的大体病理

甲状腺肿的患病率取决于饮食中碘的摄入量，因此甲状腺肿呈地方性，在缺碘地区流行。在非毒性甲状腺肿的早期，腺体通常呈弥漫性、均一性肿大，包括锥叶。非毒性甲状腺肿女性患病率是男性的 8 倍，在青春期和孕期表现明显，腺体通常为正常大小的 2~3 倍。病人通常发现颈部饱满，穿衣自觉颈部紧张，或因吞咽困难而就诊。大的腺肿能压迫气管导致喘鸣，胸腔入口狭窄可导致颈静脉充盈。多数单纯性多结节性甲状腺肿通常功能正常。

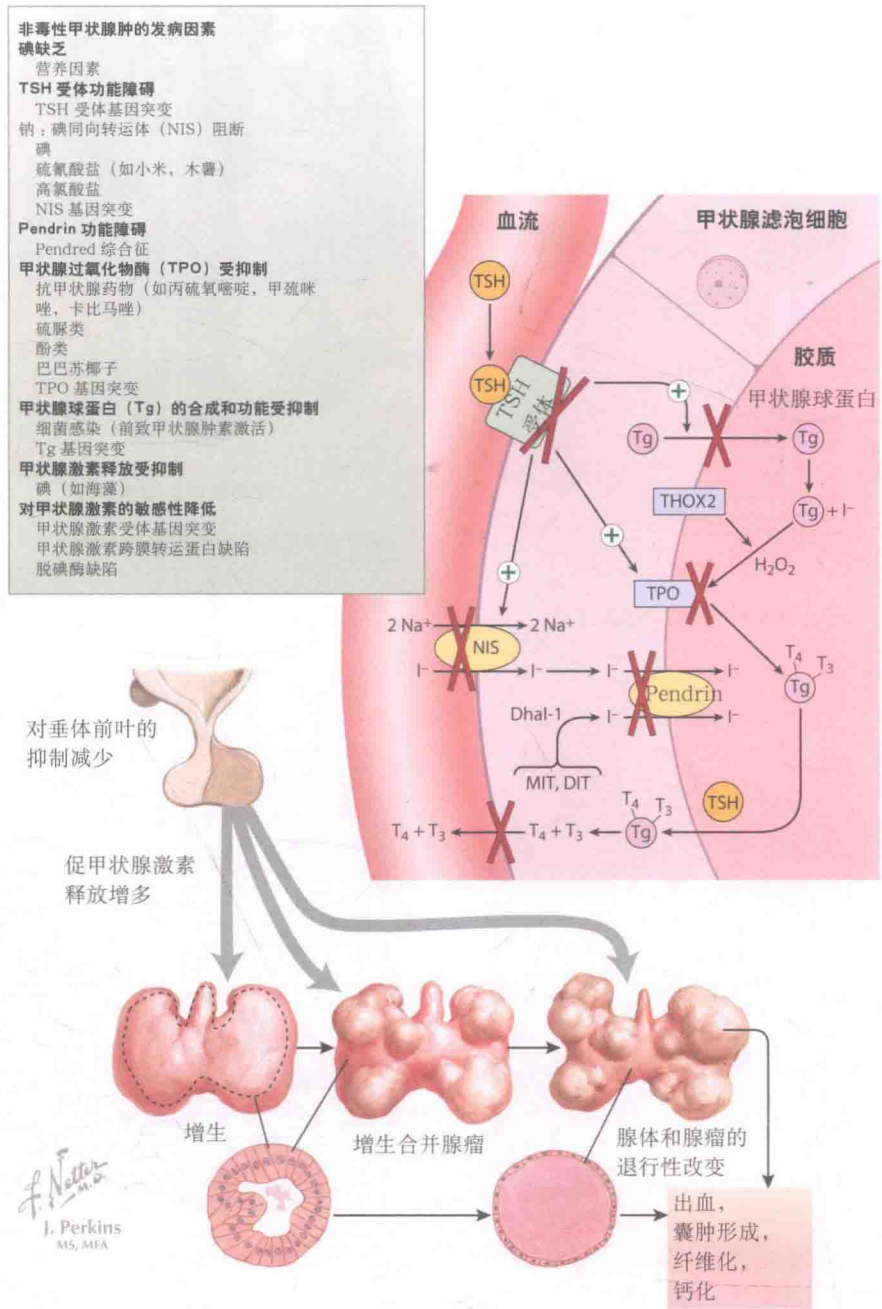
体格检查发现腺体韧而不硬，随着病情的进展，腺体变为非对称性肿大。结节腺肿的大小和结构各不相同，在慢性结节性甲状腺肿的患者中，可见到腺体出血，囊腔形成、纤维化甚至钙化。胸部影像学检查可见非对称性甲状腺肿将气管推向一侧，胸骨后甲状腺肿钙化后，在 X 线胸片上可被误认为肺部结节。

胶样甲状腺肿切面呈半透明琥珀色，重量 40~1000 g。腺体通常变形，结节部分或全部从腺体脱离。大体病理表现为结节化、纤维化、出血和钙化。有些结节表现为囊性化，伴有增厚的纤维结缔组织囊，外观似滤泡样肿瘤。

滤泡样结节的细针穿刺细胞学检查可见胶样组织及少量细胞。细胞类型包括滤泡样细胞、炎性细胞及许特尔细胞（Hürthle cells）。结节内的多细胞灶类似滤泡样肿瘤。

显微镜下滤泡样结节表现为不同类型的良性腺瘤，包括高度未分化的小梁样结构、早期分化的管状结构、微小滤泡样结构或增生性腺瘤。滤泡呈退行性病变，大小不同，直径可达 2 mm。巨大的滤泡可以融合，形成囊性结构。

滤泡癌变的概率很小，可以发展为分化型甲状腺癌（乳头状和滤泡状甲状腺癌）。多结节样甲状腺肿癌变的概率要比单结节甲状腺肿癌变的概率低。胸腔入口梗阻是手术干预的指征，同时应警惕癌变的可能。



十五、非毒性甲状腺肿的病因学

非毒性甲状腺肿往往认为是由于先天或环境因素导致甲状腺激素分泌减少，同时垂体分泌促甲状腺激素（thyrotropin，TSH）增多所致，与显性甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肿瘤和炎症无关。例如，碘缺乏导致甲状腺素（thyroxine，T_4）和三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）分泌减少，TSH 分泌增多从而导致甲状腺增大。碘缺乏导致的甲状腺肿呈地域性，多在山区或冰川覆盖区。全世界大约有 10 亿人居住在缺碘地区，有患地方性甲状腺肿的风险。甲状腺每日需要 75 μg 碘，食物是碘的主要来源，在北美每人摄入的碘量在 150～300 μg/d，血浆碘元素也可由周围组织的 T_3 或 T_4 脱碘回收补充。碘盐的食用大大降低了碘缺乏性甲状腺肿的发病率，因此在美国甲状腺激素的合成障碍才是导致甲状腺肿的主要原因。

越来越多的医疗机构认识到，由先天原因导致的甲状腺碘代谢障碍或甲状腺激素合成缺陷是导致先天性甲减或非毒性甲状腺肿的重要原因。例如，许多家族型甲减的患者存在钠-碘同向转运体（sodium-iodide symporter，NIS）基因的缺陷，基因突变影响甲状腺球蛋白（thyroglobulin，Tg）、甲状腺过氧化物酶（thyroid peroxidase，TPO）和 TSH 受体的合成从而导致非毒性甲状腺肿。然而在多数非毒性甲状腺肿的病人中并未发现易感基因突变。

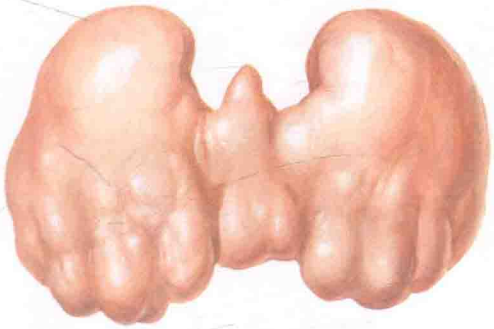
彭德莱综合征（Pendred syndrome）是一组甲状腺激素合成障碍伴感音神经性耳聋的综合征。Pendrin 蛋白负责将碘转运至甲状腺滤泡细胞腔内，并在耳蜗感受器内负责某些离子和液体的转运。

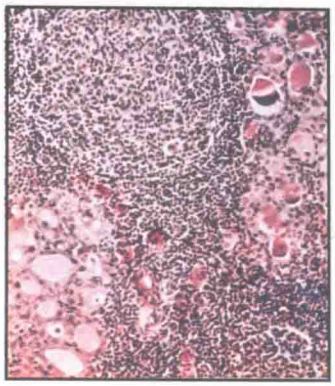
先天性甲状腺激素有机化缺陷可导致甲状腺肿，例如 TPO 先天性缺乏及甲状腺氧化酶 2（thyroid oxidase 2，THOX2）功能异常。

受体对甲状腺激素不敏感与编码甲状腺激素受体的基因突变相关（甲状腺素抵抗通常与甲状腺素受体 β 基因 T_3 结构域突变相关），或与甲状腺激素跨膜转运体缺陷相关，或与脱碘酶功能异常相关。甲状腺素抵抗的病人通常表现为非毒性甲状腺肿，临床无甲亢相关表现，血清 T_4 和 T_3 水平高于正常值。

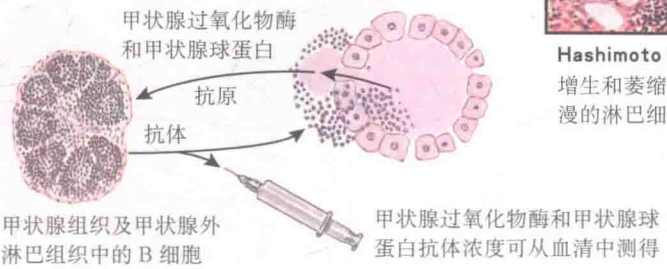
甲状腺的长期增生导致其内部产生多种类型的结节，结节通常无完整包囊，呈退行性改变；上皮细胞扁平，滤泡内充满黏性胶样物质，可导致出血、钙化和纤维化，但癌变少见。

Hashimoto 甲状腺炎

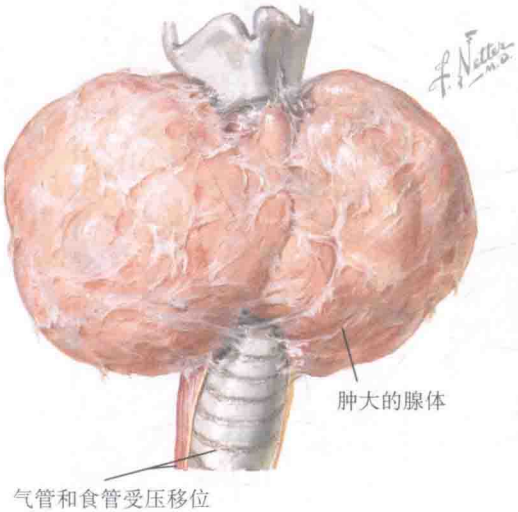




Hashimoto 甲状腺炎镜下表现：增生和萎缩的滤泡混杂，伴弥漫的淋巴细胞浸润



里德尔（Riedel）甲状腺炎



Riedel 甲状腺炎镜下表现：巨噬细胞和嗜酸性粒细胞浸润，滤泡萎缩（*箭头*），伴弥漫性纤维化

十六、慢性淋巴细胞性甲状腺炎和纤维性甲状腺炎

（一）慢性淋巴细胞性（Hashimoto）甲状腺炎

在非缺碘地区，桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis）是原发性甲状腺功能减退症最常见的原因。Hashimoto 甲状腺炎是一种自身免疫性疾病，多见于 20 ~ 40 岁女性，男女比例约 1 ∶ 8，有遗传倾向，血清可检测到甲状腺自身抗体（thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies，TPO and Tg antibodies，TPOAb and TgAb）；在组织学上，腺体中可见弥漫的淋巴细胞浸润。甲状腺存储的甲状腺激素可使其维持正常水平达数年，然而随着甲状腺功能的逐渐丧失，患者从亚临床甲状腺功能减退症变为临床甲状腺功能减退症。病理可见明显的淋巴细胞（T 和 B 细胞）浸润、淋巴滤泡和生发中心的破坏。

Hashimoto 甲状腺炎患者血清中 TPOAb 和 TgAb 增多，促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）的升高提示原发性甲状腺功能减退症，诊断 Hashimoto 甲状腺炎通常不需要甲状腺活组织检查。患者通常予以左甲状腺素替代治疗，除非患者出现有临床症状的巨大腺肿，通常不需要手术。

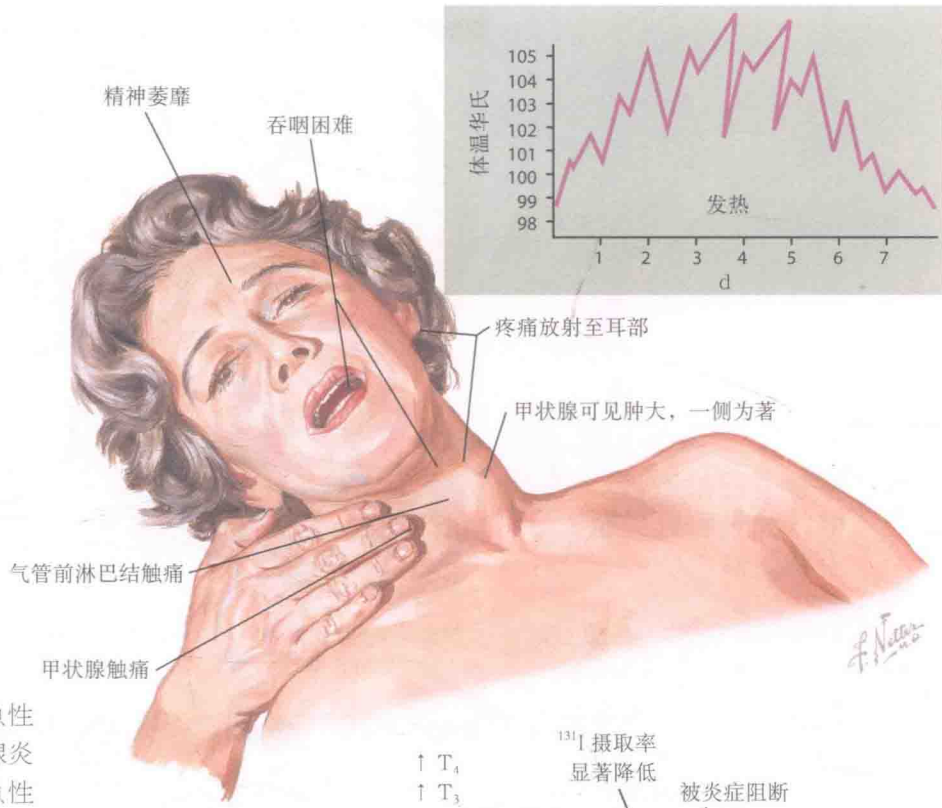
（二）纤维性（Riedel）甲状腺炎

里德尔甲状腺炎（Riedel thyroiditis），又称纤维性甲状腺炎，较少见，男性多发。该病是一种慢性、增生性、侵蚀性伴纤维化性疾病，疾病进展可压迫气管、食管及其表面的筋膜和肌肉。Riedel 甲状腺炎的病因未知，它是一种纤维化性疾病，患者可伴有腹膜后及纵隔的纤维化。Riedel 甲状腺炎患者常主诉颈部压迫、紧张感、吞咽困难甚至声音嘶哑。体检时可发现腺体肿大、质硬，周围组织粘连，但未累及皮肤。腺体增大通常不对称。

正如 Hashimoto 甲状腺炎，患者血清 TPOAb 和 TgAb 升高，但甲状腺功能、血清 TSH 浓度多正常。

显微镜下该病的特点为弥漫性纤维化伴巨噬细胞和嗜酸性粒细胞浸润，形似木质，质地坚硬。未受累部位可见残存腺泡，并受周围纤维化组织的压迫。Riedel 甲状腺炎的确诊常需要甲状腺活组织检查。

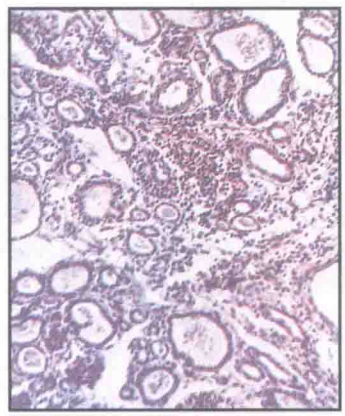
治疗上，糖皮质激素和他莫昔芬（tamoxifen）的治疗能阻止纤维化的进展。气管压迫时常需外科手术治疗。



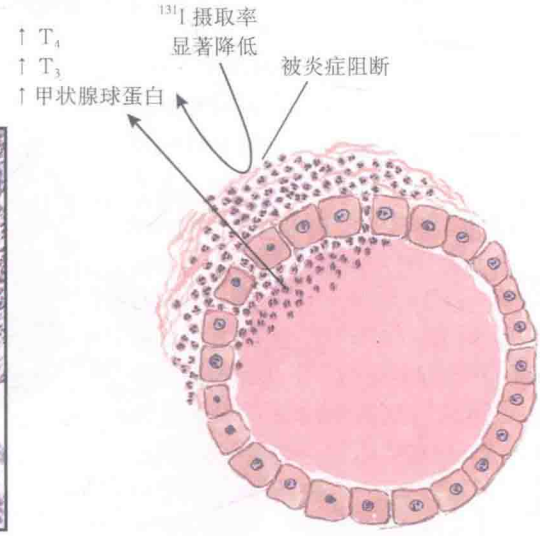
十七、亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎又称作亚急性肉芽肿性甲状腺炎或奎尔万甲状腺炎（Quervain thyroiditis），是一种急性非化脓性甲状腺炎。该病较罕见，女性发病率为男性的 5 倍。

病毒感染常被认为是导致该病的主要原因，多数患者有上呼吸道感染史。感染导致甲状腺炎症，导致滤泡破坏，滤泡内的甲状腺素（thyroxine，T_4）和三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）释放入血引起甲状腺功能亢进相关症状，进而继发甲状腺功能减退。甲状腺功能亢进的症状可持续 2～8 周，直到滤泡内甲状腺素的存储耗竭。甲状腺炎症消退后，滤泡再生，甲状腺功能可恢复正常。



甲状腺基质的弥漫浸润



它的典型临床表现为甲状腺功能亢进相关症状——发热、无力、肌痛和甲状腺痛性肿大。肿大的腺体常常是正常大小的 1.5～2 倍，往往不对称，可引起吞咽困难。患者常主诉甲状腺疼痛较明显，甚至累及周围淋巴结，疼痛常牵扯至下颌关节或耳部。体检发现腺体呈非对称性肿大，触痛敏感，患者通常因疼痛拒绝颈部触诊。

实验室检查发现血清游离 T_4、总 T_3 和甲状腺球蛋白（thyroglobulin，Tg）升高促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）降低，红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）通常高于 50 mm/h，伴白细胞增多。甲状腺摄取放射性碘（radioactive iodine，^{131}I）减少，24 h 摄取率为 1%～2%。根据上述检查可以确诊亚急性甲状腺炎。静息型甲状腺炎或产后甲状腺炎也可有上述部分变化，但患者腺体不痛，且 ESR 正常。

活组织检查示腺体呈炎性反应，伴淋巴细胞和中性粒细浸润。可见广泛的甲状腺滤泡细胞坏死及滤泡破坏。

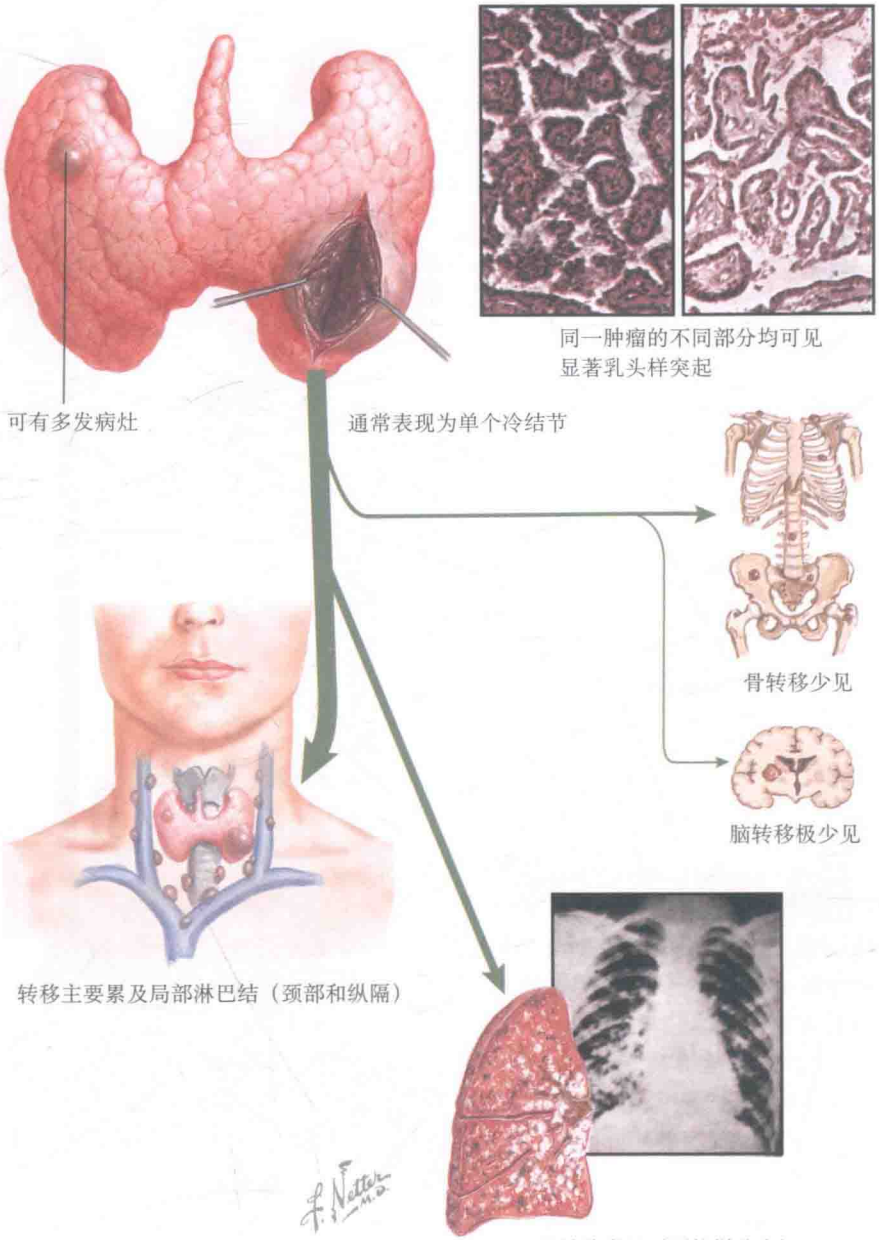
治疗上包括对疼痛的治疗和甲状腺功能亢进相关症状的治疗，通常采用 2～8 周非甾体抗炎药或激素。甲状腺功能亢进导致的相关症状如震颤、焦虑、心悸可用 β 受体阻滞药治疗。

甲状腺功能亢进期之后可继发甲状腺功能减退，患者可以是亚临床甲状腺功能减退，也可有甲状腺功能减退的相关症状。对于有症状的患者可采用左甲状腺素治疗 6～8 周，患者甲状腺功能多能逐渐恢复正常。

十八、甲状腺乳头状癌

甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma，PTC）是甲状腺三种上皮来源的肿瘤之一（其他两种为甲状腺滤泡状癌和甲状腺未分化癌），为甲状腺最常见的恶性肿瘤，约占75%。PTC多发于30~50岁人群，女性为男性的2.5倍。PTC常表现为甲状腺单结节，大小不等。随着CT扫描和超声检查的广泛应用，肿瘤检出率增高。

在组织学上，PTC多无包膜，由乳头状条索组成，条索为富含血管的纤维结缔组织，周边环绕一层或多层立方或柱状细胞。细胞核较大，呈椭圆形，内含低密度染色质，胞质内可见到“假包涵体（pseudoinclusions）”，即残余的核膜（redundant nuclear membrane）。PTC中甲状腺胶质和滤泡通常丢失，大约50%的PTC病人中可见到乳头状癌的结节钙化灶（砂粒体 psammoma bodies）。在诊断为PTC的所有病人中，有10%为滤泡变异型，光镜下除PTC表现外还可见到滤泡。虽然该变异型在确诊时结节通常较小，但其预后与普通PTC无明显区别。然而高细胞变异型PTC（约占1%）恶性度高，确诊时结节较大，且侵袭性强。其他恶性度较高的PTC类型较少见，其中包括透明细胞型、孤立细胞型、柱状细胞型、小梁细胞型、嗜酸细胞型和弥漫硬化型。

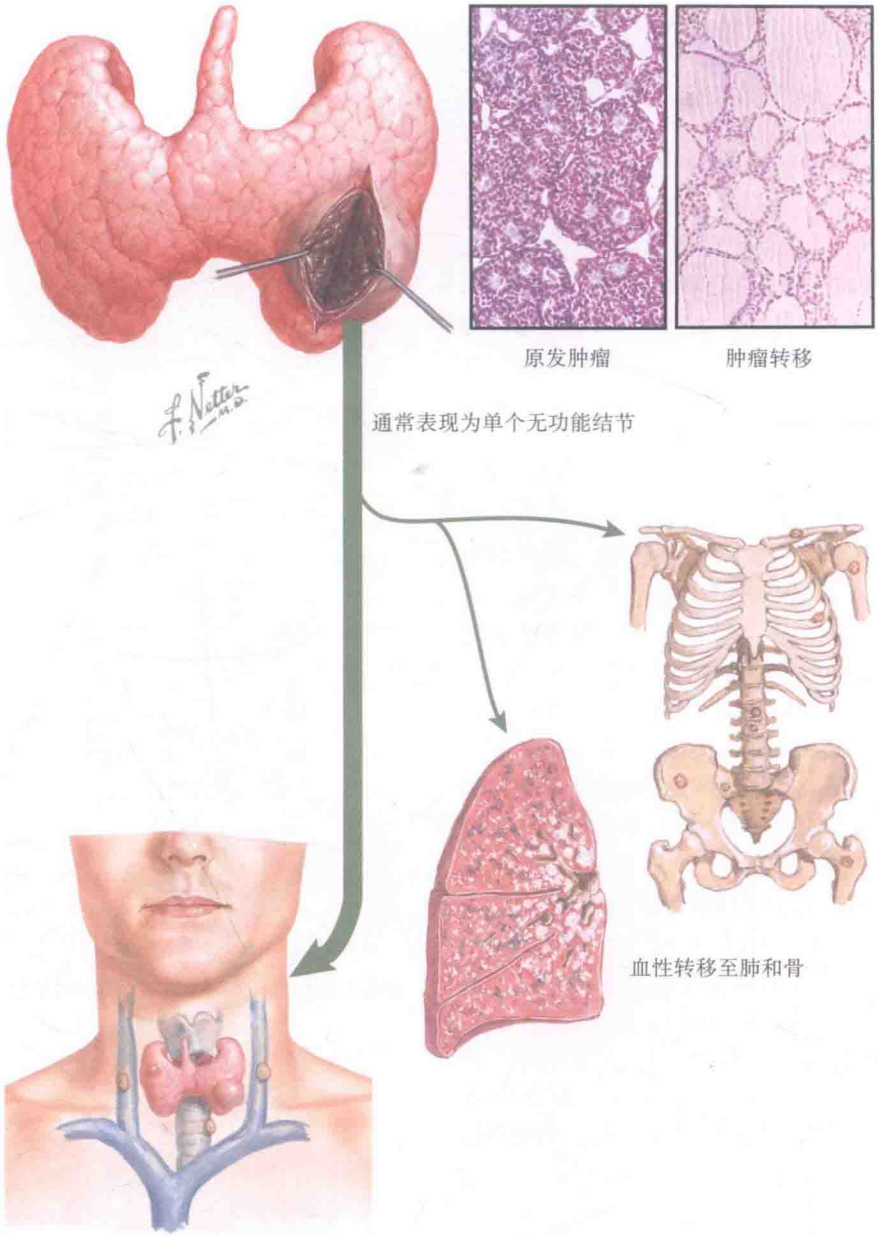


PTC常呈多中心，对于伴颈部淋巴结肿大的患者，腺体内常有两个或多个病灶，细针穿刺病理检查提示甲状腺乳头状癌。虽然有些病灶提示为腺体内转移所致，但多数为不同克隆来源。

PTC通常转移至颈部和上纵隔淋巴结。确诊时，仅有2%的PTC转移至颈部以外的其他器官，常见器官为肺，其次转移至骨，其他少见器官包括脑、肝、肾和肾上腺。对肺转移的病人，胸部CT扫描可见从肺门开始呈扇形分布的粟粒样结节；骨骼转移也较常见，此类病人通常年龄较大。

PTC是侵袭性最小、恶性度最低的肿瘤之一，多数PTC的病人不是由于肿瘤本身而死亡。影响PTC复发和患者病死率的三个重要危险因素为：确诊时病人年龄（>45岁），肿瘤体积（直径>7 cm），及软组织侵袭（如气管、食管）。其他危险因素包括男性、多中心PTC、淋巴细胞转移数目>10个及病人年龄<7岁。

对于PTC病灶>1 cm或伴淋巴结转移的病人，应行甲状腺全切或中央区淋巴结清扫。若肿瘤侵袭其他组织（如气管和食管），手术范围应当扩大。若孤立结节大小<1 cm，可适当缩小手术范围（如叶切除或峡部切除）。放射性^{131}碘（radioactive iodine，^{131}I）为治疗PTC的辅助疗法，应当视个体情况而定。对于已发生转移无法手术切除且^{131}I治疗无效的病人，可行外放射治疗。化疗应用于其他手段治疗无效的侵袭性PTC病人。对于难治性PTC，分子通路阻滞药，如酪氨酸激酶抑制药，还正在研究中。所有手术后的病人都应当予以左甲状腺素，以防TSH的释放增加会促进PTC生长。



十九、甲状腺滤泡状癌

甲状腺滤泡状癌（follicular thyroid carcinoma，FTC）为甲状腺上皮来源的三大肿瘤之一，为仅次于甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma，PTC）第二常见的甲状腺癌，约占甲状腺癌总数的 10%，发病年龄偏大，一般是 40～60 岁，女性是男性的 3 倍。FTC 在缺碘地区较常见。

FTC 多为单克隆性，40%FTC 与体细胞 *RAS* 癌基因点突变相关，该突变与肿瘤的高侵袭性相关。

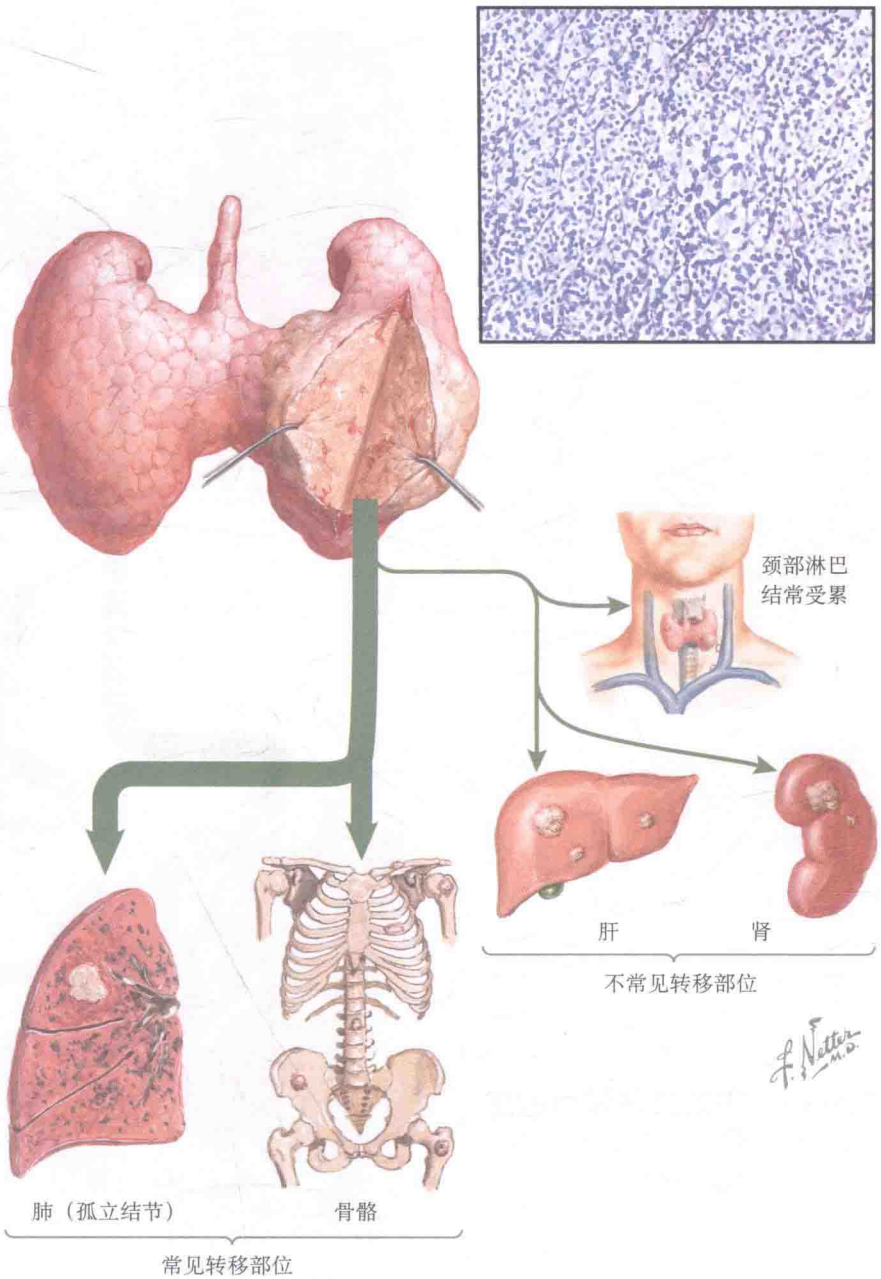
FTC 可为甲状腺内小结节，亦可为巨大结节。细针穿刺活组织检查无法鉴别 FTC 和良性滤泡样腺瘤，FTC 的确诊还有赖于手术切除整个甲状腺组织，并了解肿瘤被膜和血管侵袭情况。

在组织学上，FTC 呈规律排列的滤泡型结构，内含小的不规则滤泡，周边有高立方上皮包绕。滤泡上皮排列规律，内常含胶质，与 PTC 结构不同［如 FTC 不含砂粒体（psammoma bodies）］，肿瘤突破包膜或血管浸润在 FTC 中较常见。微侵袭性 FTC 是 FTC 的一种亚型，有包膜，常预后较好。广泛侵袭性 FTC 常侵袭血管和周围软组织，预后差。

FTC 通常经血行转移，15% 患者确诊时已有远处转移。远处转移最常累及骨和肺，其他器官包括肝、脑、膀胱和皮肤，颈部淋巴结受累较 PTC 少见。骨转移瘤病理组织和正常甲状腺组织相似。

FTC 较 PTC 侵袭性更强。肿瘤体积大、远处转移和血管浸润提示预后差。岛状瘤是一种低分化的 FTC，预后较差。许特尔细胞癌 Hürthle 是 FTC 的嗜酸细胞变异型（见专题 2-26）。

FTC 的治疗手段与 PTC 类似，包括全甲状腺切除和中央区淋巴结清扫。术后应行颈部淋巴结超声检查，评估手术效果。FTC 能吸收放射性 ^{131}碘（radioactive iodine，^{131}I），但比正常甲状腺滤泡细胞要差，^{131}I 用于术后杀伤残余甲状腺组织及微转移瘤。术后病人应当予以左甲状腺素治疗，以防促甲状腺激素（thyrotropin，TSH）释放增加促进 PTC 生长。当原发或转移瘤无法手术切除时，可采用外照射放疗。此外，靶向治疗药物（如酪氨酸激酶抑制药）正在研究中，可能对难治性患者有效。



二十、甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma，MTC）是来源于甲状腺滤泡旁细胞或“C 细胞”的肿瘤，占甲状腺恶性肿瘤的 3%。C 细胞位于甲状腺上极，来源于胚胎时期神经嵴，因此无论从临床还是组织学角度，MTC 更像神经内分泌肿瘤。

80% 的 MTC 为散发，但亦可呈家族性。其家族性与多发性内分泌腺瘤病 2 型（multiple endocrine neoplasia type 2，MEN 2）或家族性甲状腺髓样癌（familial medullary thyroid carcinoma，FMTC）相关。散发性 MTC 常表现为孤立性甲状腺结节，多发于 40 ~ 60 岁，女性更常见。MTC 可通过细针穿刺活组织检查确诊，多数病人在确诊时已有远处转移，局部淋巴结通常受累。

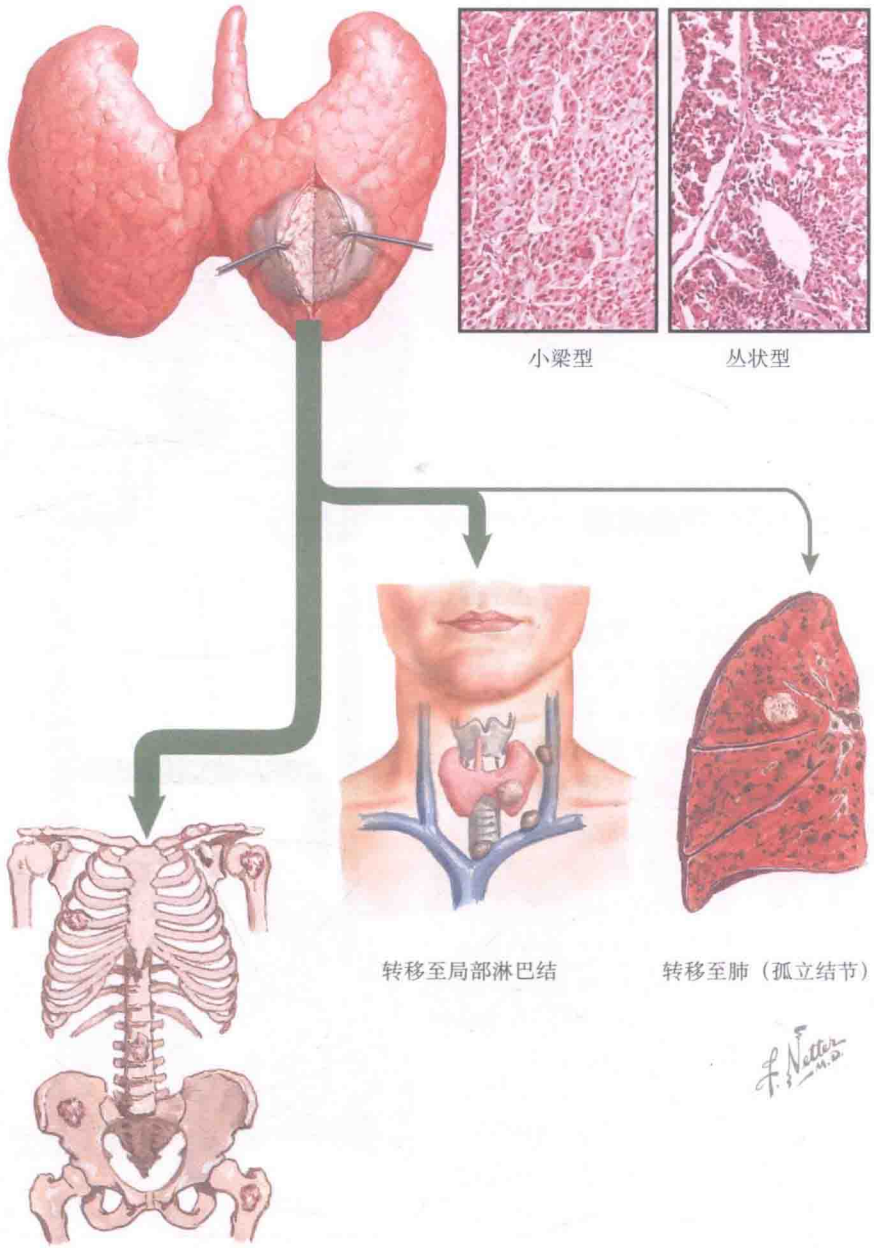
MTC 分泌降钙素，病人血中降钙素水平常明显升高，伴严重腹泻。由于其神经内分泌特点，MTC 还可以释放其他激素引起相应临床症状。例如，MTC 能分泌过量的促皮质素（corticotropin，ACTH）而引起库欣综合征（Cushing syndrome）。

在组织学上 MTC 为实性网状结构，细胞排列紧密，核大小不一，伴不同程度深染。通常还需行降钙素、半乳凝集素 3 及癌胚抗原免疫染色。

遗传性 MTC 与 *RET* 原癌基因的突变相关，患者多于 20 ~ 30 岁发病，表现为 MEN 2A、MEN 2B 和 FMTC。对于有明确家族史的 MTC 患者，常在有临床表现之前就已被确诊。与 MEN 2 相关的 MTC 外显率为 100%；MEN 2B 相关的 MTC 恶性度较高，因此该类病人应当在出生后 1 年内行预防性甲状腺切除。如果 *RET* 原癌基因突变在先证者中已被确诊，相关家族成员应当行基因筛查以评估受累风险。

所有的 MTC 病人都应当行血清生化检查以排除原发性甲状旁腺功能亢进及嗜铬细胞瘤（MEN 2 表现之一）。术前应当评估病人的血清降钙素水平，降钙素水平越高，病人发生远处转移可能越大，手术治愈率越低。

全甲状腺切除为治疗 MTC 的手段之一。其预后与确诊 MTC 时患者年龄相关（年龄越大预后越差）。对于家族性 MTC，其预后取决于手术年龄，手术年龄越小预后越好。术后需要测定血清降钙素水平以评估手术效果。MTC 远处转移通常累及颈部、肺、纵隔、肝、骨和肾。对于无法行手术切除的转移瘤可采用靶向药物治疗，如酪氨酸激酶抑制药。



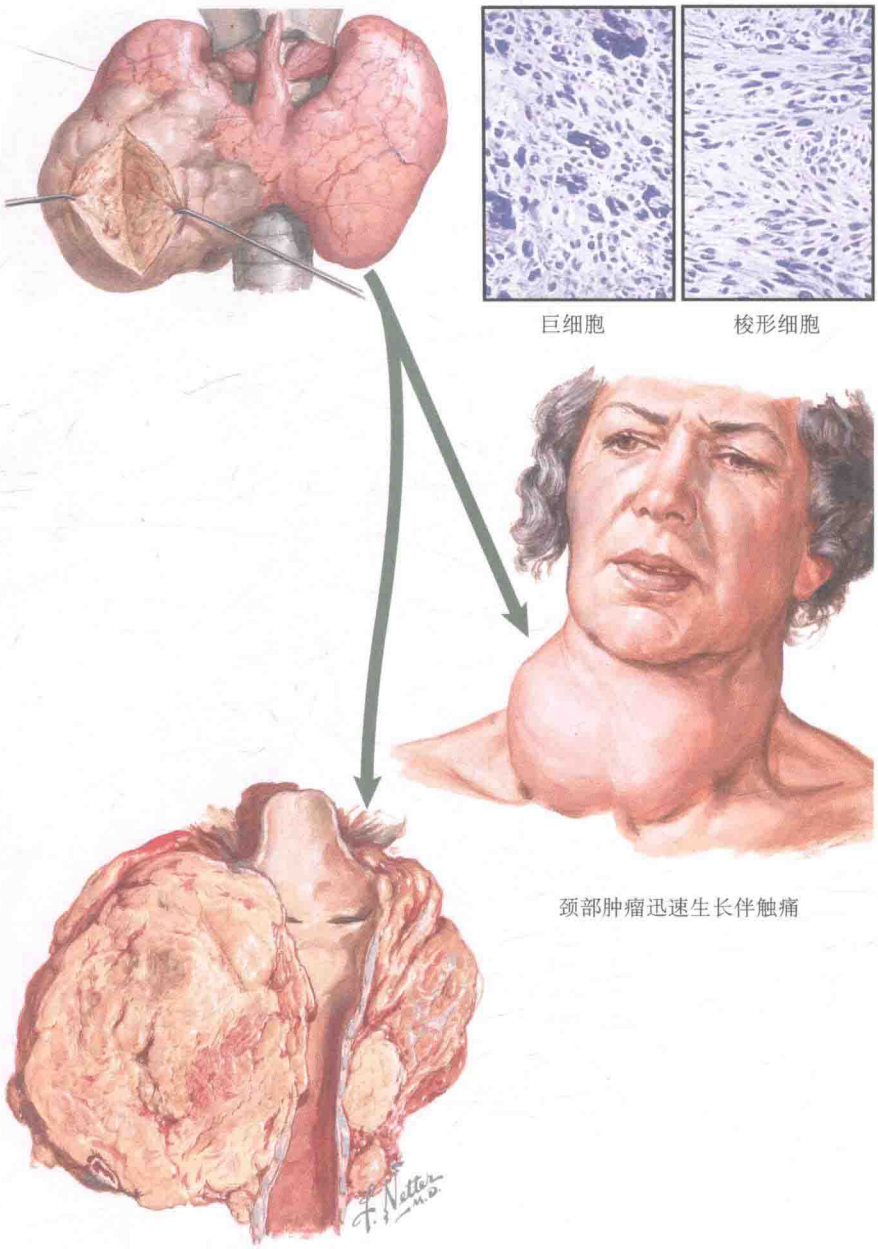
二十一、甲状腺许特尔细胞癌（Hürthle cell carcinorna）

甲状腺许特尔细胞癌（Hürthle cell carcinoma，HCC）是滤泡性甲状腺癌的一种变异型，占甲状腺恶性肿瘤的 3%～4%。发病年龄为 40～70 岁，平均年龄 61 岁，女性发病率为男性的 2 倍。HCC 中癌细胞占肿瘤组织的 75%，其中嗜酸性粒细胞胞质丰富，核呈卵圆形、核仁明显，线粒体致密。与普通滤泡性甲状腺癌相比，HCC 预后更差，局部淋巴结复发率较高。

HCC 组织外观呈桃木色，在组织学上为透亮、嗜酸性颗粒状细胞，形状从高立方到低柱状不等，呈规则的小梁状排列，并被毛细血管分隔，血供丰富，胶质少见。细胞核深染、呈多形性，伴明显的嗜酸性核仁。电镜下，见 HCC 细胞内染色体丰富。除此以外，其确诊还有赖于是否有包膜或血管的浸润及远处转移。大约 5% 的 HCC 患者在确诊时已有肺或骨转移，局部淋巴结转移见于约 25% 的患者中。

HCC 患者的预后可以根据确诊时是否有远处转移、病人年龄、肿瘤大小、性别和肿瘤局部浸润情况来评估。总体来讲，HCC 是比乳头状或滤泡状癌侵袭性更强的肿瘤，术后的复发率为 35%，远处转移是预后不良的最强指标。此外，HCC 在男性中恶性度较女性高。

HCC 患者的治疗手段与滤泡状甲状腺癌大同小异。全甲状腺切除及同侧颈部淋巴结清扫是最常用的手术方案。只有不到 10% 的 HCC 细胞摄取碘，因此放射性碘元素的治疗效果不佳。对于手术无法切除的 HCC 患者可以行外照射放疗。此外，在一些难治性病人中，酪氨酸激酶抑制药可能有效。



巨细胞　　梭形细胞

颈部肿瘤迅速生长伴触痛

压迫并侵袭气管

二十二、甲状腺未分化癌

甲状腺未分化癌（anaplastic thyroid carcinoma，ATC）是甲状腺上皮来源的肿瘤之一［另外两种为甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma，PTC）和甲状腺滤泡状癌（follicular thyroid carcinoma，FTC）］，后两种为已分化癌。ATC 占所有甲状腺肿瘤的 2%，是人体恶性度最高的肿瘤之一，发病年龄常大于 50 岁（平均年龄 65 岁），女性发病率为男性的 2 倍。

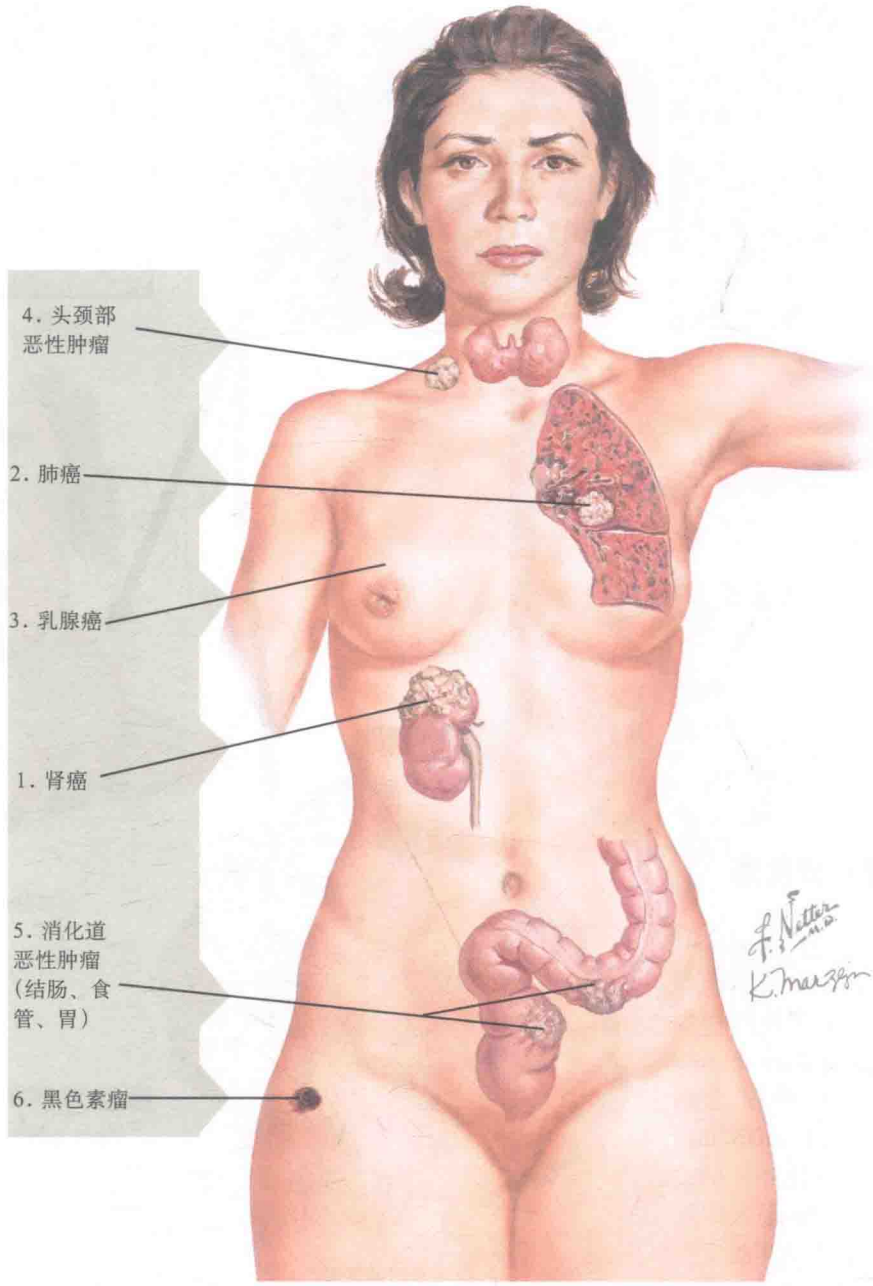
约 20% 的 ATC 病人有分化型甲状腺癌病史（PTC 或 FTC），约 50% 病人有甲状腺肿病史。因此，ATC 可能源于分化型甲状腺瘤的去分化过程，如抑癌基因丢失或基因突变。

ATC 恶性度高，进展迅速，无内分泌功能。肿瘤常迅速生长并侵袭压迫周围组织，如肌肉、淋巴结、咽、喉、食管和颈部大血管，并引起相关症状，如呼吸困难、吞咽困难、声音嘶哑、咳嗽等，并可侵入气管引起窒息死亡。全身症状表现为体重减轻、厌食、乏力及发热。查体可发现肿大结节（直径通常大于 5 cm），质硬、活动度差，有触痛；结节表面皮肤常发红、发热；颈部淋巴结肿大较常见，上腔静脉综合征见于胸腔入口阻塞的病人。ATC 广泛转移少见，肺是远处转移最常见部位，也可转移至骨、胸壁皮肤、肝、心脏、肾和肾上腺。

ATC 可通过细针穿刺活组织检查或手术活组织检查确诊。组织学上表现为高度未分化的实性肿瘤，主要为梭形细胞，周边环绕巨细胞。

颈胸部 CT 扫描有助于治疗方案的制订和治疗效果的评估。直径小于 6 cm 且局限于甲状腺内的肿瘤预后较好。

ATC 患者预后差，一旦确诊，患者生存期很少超过 12 个月，疾病相关死亡率为 100%。手术无法治愈 ATC，如果肿瘤局限于腺体内，可以考虑甲状腺全切。然而，ATC 通常于术后数月复发，尽管貌似病灶已全被切除，此时可辅以外照射治疗。对远处转移的 ATC 无理想治疗方案，紫杉醇能暂时延缓病情进展。



二十三、甲状腺转移癌

肿癌转移至甲状腺比较常见，可能与甲状腺的血供丰富有关。甲状腺转移癌的发病率从 1.25%（随机死亡病人活组织检查）到 24%（伴远处转移肿癌死亡病人活组织检查）。对临床怀疑甲状腺转移癌的患者行术前细针穿刺活组织检查，肿癌的检出率近 5%。对于既往患有肿癌病史的甲状腺结节病人，首先要考虑转移癌。

甲状腺转移癌最常见的原发器官为肾（透明细胞癌）、肺、乳房、头颈、消化道（结肠、食管和胃）和皮肤（黑色素癌），其他有子宫、卵巢、前列腺、胰腺、甲状旁腺和肉癌。大多数转移癌发生在原发肿癌切除术后 3 年内，有报道可长达 26 年。

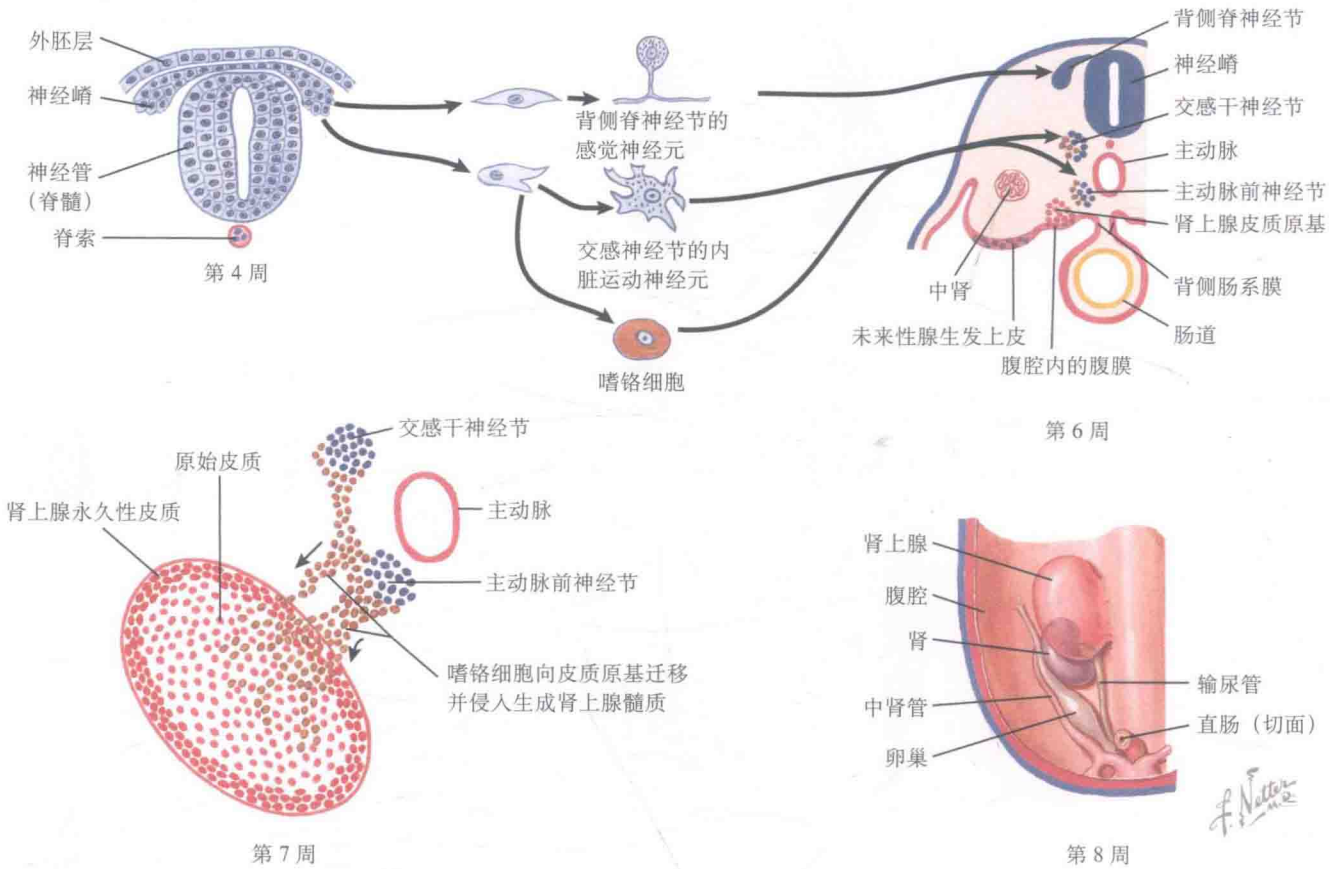
甲状腺转移癌病人临床可表现为压迫症状，但大多数病人无明显临床表现，甲状腺结节多在查体或核素显像时无意发现。细针穿刺活组织检查是敏感性和特异性均较高的诊断手段。

甲状腺可为肿癌唯一远处转移部位。虽然对于是否需要手术治疗尚未达成共识，大多数内分泌学者建议行甲状腺腺叶切除术。如果转移癌较大且累及两个腺叶，可行甲状腺次全切术。尽管手术治疗是姑息疗法，但对于孤立性肾细胞癌来讲，甲状腺扩大切除手术是可以治愈的。对于无法手术病人可行放疗，多发远处转移的病人可行化疗。

（译者　张　浩）

第 3 章

肾 上 腺



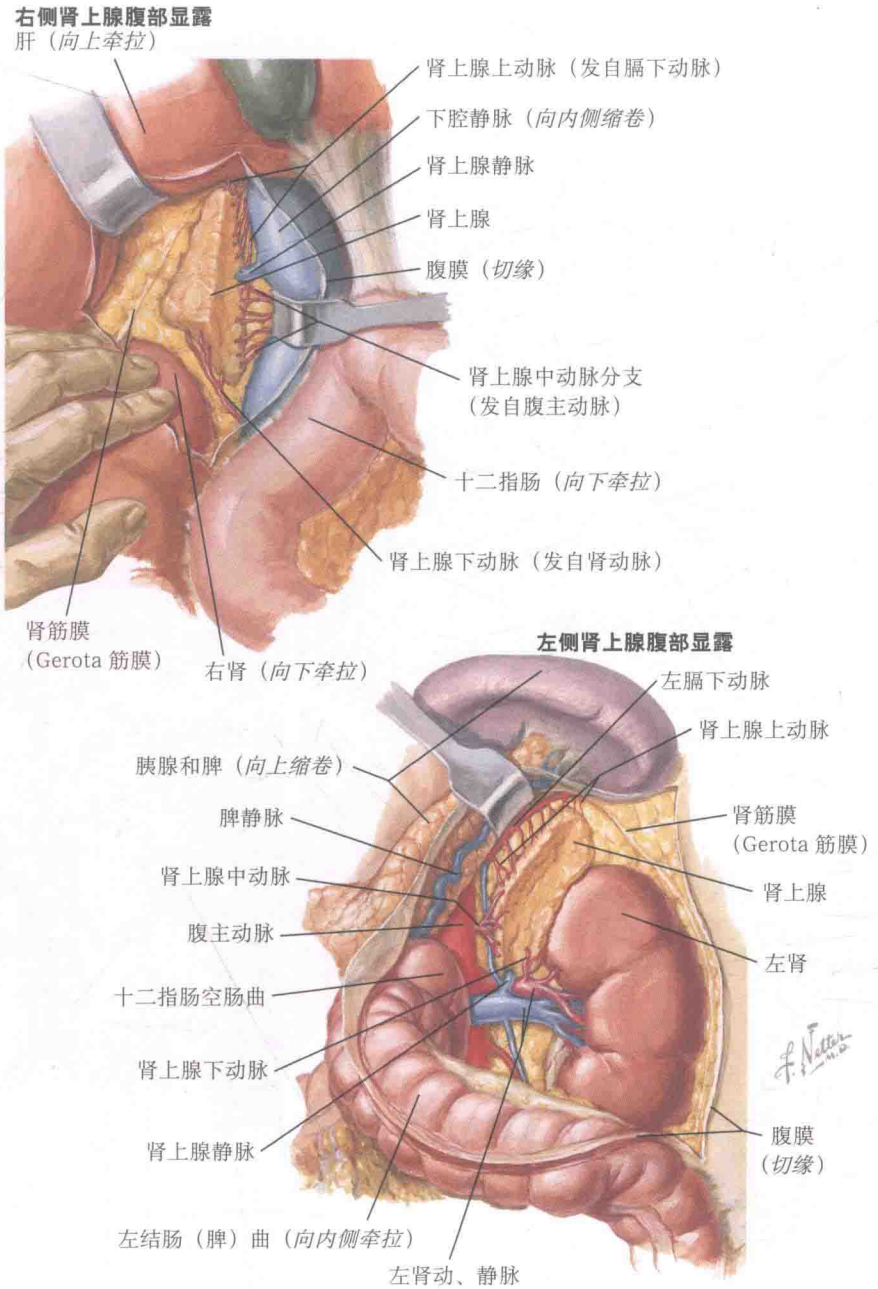
一、肾上腺的发育

1563 年 Bartholomeo Eustacius 第一次详细描述了肾上腺的解剖结构。肾上腺由皮质和髓质两部分组成，包裹在包膜内。皮质来源于中胚层，而髓质来源于外胚层。在胚胎发育的第 5 ~ 6 周，两侧肾上腺的皮质部分开始形成，来源于邻近泌尿生殖嵴的体腔上皮索的细胞开始增生，这群细胞增生迅速，穿过腹膜后间质，形成原始皮质（或胚胎期皮质）。原始皮质迅速被一薄层相同来源且更为紧密排列的细胞包被，称为永久性皮质。胚胎第 8 周时，皮质组织紧邻肾上极，到胚胎第 8 周末，皮质组织已经增生至相当大小，与起源的腹膜间皮细胞层分离，被结缔组织包绕，这时候的肾上腺要比肾大得多。

原始皮质构成了出生时肾上腺的主要部分。由于原始皮质的退化，肾上腺重量在出生后两周内减轻了 1/3。到 1 周岁时，原始皮质将会完全消失。随着内层原始皮质的退化，出生时很薄的外层永久性皮质开始分化。直到 3 岁时，永久性皮质才能完全分化为成年人肾上腺的 3 条带（球状带、束状带、网状带），分化过程依赖于转录因子（类固醇因子 1、球状带特异蛋白、内区带抗原）的表达。

来源于神经嵴的外胚层细胞从生发处逐渐迁移分化为自主神经系统的交感神经元，但是并非所有的原始自主神经节都会分化为神经元。一些神经节细胞分化为内分泌细胞，由于能被铬盐染成棕色，又称嗜铬细胞。嗜铬是指铬酸能把细胞内的肾上腺素和去甲肾上腺素氧化成黑色。这些嗜铬细胞从邻近皮质的原始自主神经节逐渐向皮质内侧迁移，最终分化形成肾上腺髓质。在肾上腺皮质已经发育成显著的组织结构时（胚胎发育的第 7 周），这些迁移中的嗜铬细胞群才接触并迁入皮质内侧。胚胎发育的中期，一些嗜铬细胞已经迁入皮质的中央，另一些嗜铬细胞也迁移形成主动脉旁的副神经节。肾上腺髓质外最大的嗜铬细胞群在肠系膜下动脉水平附近，称为*主动脉旁器*（*organ of Zuckerkandl*），这在胎儿中是非常显著的，也是出生后第 1 年体内儿茶酚胺的主要来源。

包含皮质和髓质的真正副肾上腺在成年人中是很少见的，副肾上腺多位于腹腔神经丛内或包绕在肾皮质内。仅由皮质构成的肾上腺残余更为常见，通常位于正常肾上腺附近。成年人副皮质或髓质团块可能出现在脾、肾下方的腹膜后区域、主动脉旁及盆腔。在胚胎发育的初期，肾上腺紧邻性腺，因此男性副肾上腺组织也可能随睾丸降至阴囊，出现在精索，女性可能随卵巢下降，或者出现在子宫阔韧带。虽然偶尔会出现单侧肾上腺缺如，但是双侧肾上腺缺如是极其罕见的。



二、肾上腺的解剖和血液供应

肾上腺是位于腹膜后肾上极的两个三角形结构，它们位于腹后壁脊柱的两侧，第 11 肋骨水平，第 1 腰椎旁。单侧肾上腺一般重 3.5 ~ 6.0 g，表面是波浪或结节状，变化较大。每侧肾上腺宽 2 ~ 3 cm，长 4 ~ 6 cm，厚 0.3 ~ 0.6 cm。肾上腺被疏松结缔组织包绕，包括大量的脂肪组织和薄层纤维囊，通过纤维带与腺体相连。肾上腺有单独的筋膜支持，所以它们并不随异位的肾下降。肾上腺是金黄色的，和周围白色的脂肪组织有明显的不同，切面可以看到金黄色的皮质层和扁平深色（红棕色）的髓质组织。

右侧肾上腺是金字塔形或三角形的，相比左侧肾上腺，位于更高更偏外侧的位置。它位于腹膜后的隐窝，后方紧邻右膈角，上方是肝右叶的后下界，内侧紧靠下腔静脉的右侧，底面紧邻右肾上极前内侧。

左侧肾上腺通常是人字形或半月形的，而且较右侧肾上腺更大一些。它位于更靠中央的位置，内侧缘通常与腹主动脉的外侧缘相互交叠，后方紧邻膈肌与内脏神经，上 2/3 位于小网膜囊后壁的后方，下 1/3 紧邻胰体后壁及脾血管。

肾上腺有非常丰富的血液供应，具有以下特征：

1. 不同于其他器官，动静脉不总是伴行。

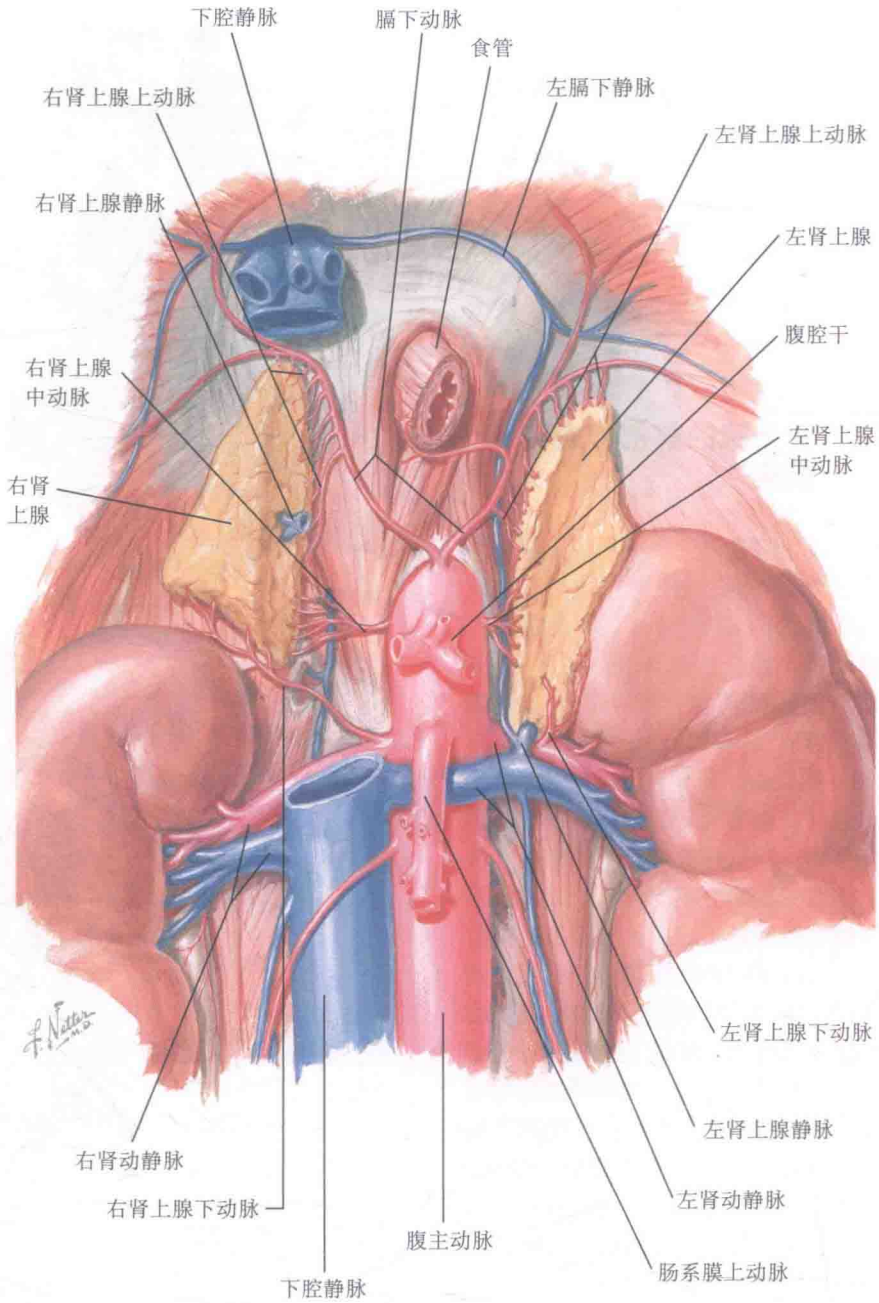
2. 动脉血供非常丰富，有多达 12 条的小动脉。

3. 静脉血几乎全是通过一条很容易识别的大静脉干回流的。

动脉血通过众多细短末梢动脉到达肾上腺体，分布在腺体内形成动脉环（见专题 3-5）。3 类动脉需要区分：较短的囊支动脉，中间的皮质动脉，较长的穿过皮质进入髓质和髓窦的分支动脉。这些小动脉是膈下动脉发出的肾上腺上动脉（行走于腺体内上侧）的终末支。肾上腺中动脉发自腹主动脉，肾上腺下动脉发自肾动脉。邻近肾上腺的血管也参与腺体的血液供应，如女性的卵巢动脉，男性的精索内动脉（左侧）。

右侧肾上腺的静脉血通过右肾上腺静脉汇入下腔静脉，这条静脉很短，通常只有 4 ~ 5 mm 长，位于右肾上腺中上 1/3 交界处前内侧缘的切迹内。左肾上腺静脉位于左肾上腺的中下部，直接汇入左肾静脉，通常先与左膈下静脉汇合后再汇入左肾静脉。

肾上腺内的动静脉毛细血管网有助于皮质和髓质功能的整合。例如，富含皮质醇的血液从皮质流向髓质，皮质醇可以增强苯乙醇胺 -*N*- 甲基转移酶的活性，促进去甲肾上腺素向肾上腺素的转化。肾上腺外的嗜铬组织缺乏高浓度的皮质醇，只产生去甲肾上腺素。



二、肾上腺的解剖和血液供应（续：肾上腺的手术路径）

没有任何一个特定手术路径。病理过程、肿瘤大小、病人体型和手术史都是影响肾上腺手术路径的因素。切除病变的肾上腺或肾上腺肿瘤可能会遇到极大的挑战。

（一）开放经腹肾上腺切除术

病人取仰卧位，切口通常在一侧肋下区域。如果病人肋骨角较窄或者有双侧肾上腺病变，可以采用中间切口。左侧肾上腺的手术路径通常是经胃结肠韧带进入网膜囊，将胰腺的下部上拉，进而显露左侧肾上腺。肾筋膜（格罗塔筋膜 Gerota fascia）打开后，肾上极就往下缩回，所以右侧肾上腺的手术路径包括下移结肠肝曲和上拉肝右叶。

（二）开放后入路肾上腺切除术

相比于开放前入路手术，开放后入路手术引起的疼痛、肠梗阻和其他并发症更少。病人取俯卧位，切口可以是从第 10 肋（距后正中线 4 cm）至髂嵴（距后正中线 8 cm）的曲线，或者是经过第 12 肋的一条直线切口再沿椎旁向上延伸。手术需要将第 12 肋切除，将胸膜上翻，将 Gerota 筋膜切开。

（三）腹腔镜经腹肾上腺切除术

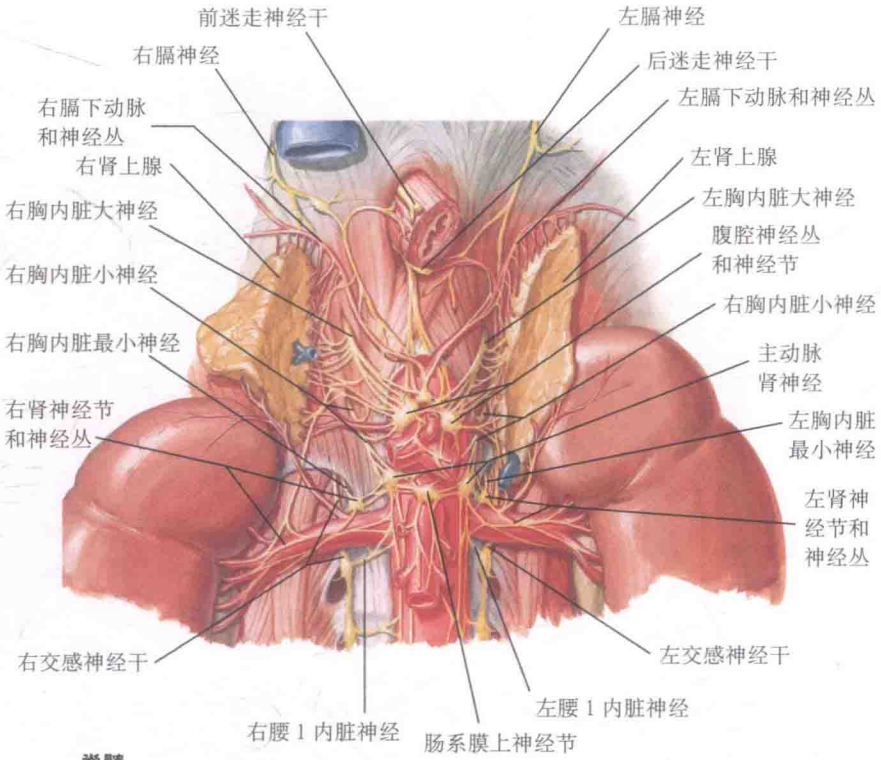
自 1992 年首次提出，腹腔镜肾上腺切除术已经迅速成为单侧肾上腺切除的手术方式。它要求肾上腺肿物小于 8 cm 并且没有明确恶性的证据（如侵犯邻近组织）。在术后恢复时间和远期的并发症上，腹腔镜手术都要明显低于开放手术。病人取侧卧位，患侧向上，四个套管放在肋缘下 1 ~ 2 cm 的一直线上。右侧肾上腺手术时，将肝和胆囊上提，切开腹膜后腔隙。左侧肾上腺手术时，将结肠脾曲和降结肠向下方、向中间拉开，以显露左肾上极，然后将腹膜后腔隙切开。

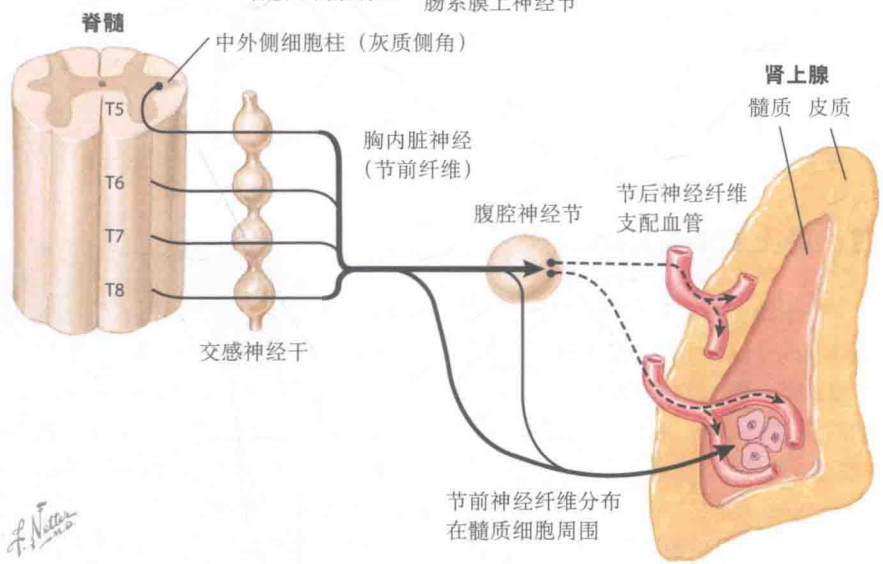
（四）后位腹膜后腹腔镜肾上腺切除术

微创的后入路肾上腺手术深受泌尿外科医生的喜爱，同时它也是有上腹部手术史病人的绝佳选择。病人取俯卧位，需要使用三个套管。使用 20 ~ 25 mmHg 压力的气体扩张腹膜后腔隙，以便有足够的空间进行手术。

（五）肾上腺手术成功的关键

肾上腺手术成功的关键是选择合适的病人，扎实的解剖学知识，精细的手术操作，严格的止血以及手术经验。熟悉肾上腺血液供应的特殊情况是必不可少的。最后，肾上腺手术的操作必须要轻柔，因为腺体在外力作用下很容易破碎而导致整个肾上腺的切除。





三、肾上腺的神经支配

相对于肾上腺的大小而言，它们的神经支配比其他内脏器官都要丰富。支配肾上腺的交感神经节前纤维是脊髓胸 10–12 节段和腰 1–2 节段中外侧柱的神经元细胞轴突。它们走行于相应脊神经的前根，通过白交通支到达同侧交感干，然后走于内脏大神经、小神经和最小神经的胸段和第 1 腰段，达到腹腔、主动脉及肾神经节。一些神经纤维终于这些神经节，但大多数神经纤维未经换元直接穿过神经节发出众多的分支，自两侧向外从腹腔神经丛达到肾上腺。这些神经由胸内脏大小神经的终末支相连，并且和同侧膈神经及肾神经丛交通。肾上腺神经和肾上腺髓质中存在小神经节，部分交感神经纤维在此神经节内换元。

副交感神经纤维自后迷走神经干的腹腔支到达腹腔神经丛，其中一些神经纤维参与肾上腺的支配，它们在腺体内或者附近换元。

每一侧肾上腺神经都在腺体内侧缘形成肾上腺神经丛。神经节细胞的神经纤维跨过腺体形成一个小巧的包膜下神经丛，一簇或单支神经纤维自此发出，穿过肾上腺皮质到达髓质，这些神经纤维并不支配穿行的皮质，但是它们支配皮质血管。大部分的肾上腺神经丛分支以紧密束支穿过肾门到达腺体，一些分支与肾上腺血管伴行。这些束支穿过皮质到达髓质，在髓质中发出众多分支，终于嗜铬细胞周围突触式的终末支。一些神经纤维内陷但并不穿透嗜铬细胞浆膜层。交感神经节前纤维直接终于髓质细胞周围，因为髓质细胞源于交感神经基质，与交感神经节细胞同源。其他神经纤维支配肾上腺血管，包括中央静脉。

肾上腺髓质和交感神经系统均释放儿茶酚胺，它们是应激反应的关键组成部分。应激反应的症状和体征包括皮肤和全身的血管收缩，伴有皮肤湿冷，焦虑，易怒，心动过速，瞳孔散大，过度通气，高血糖，胃肠蠕动抑制及尿量减少。应激反应是由大脑一些部位（如下丘脑、脑桥、延髓）的神经信号引发，信号传递至胸腰段脊髓中间外侧细胞柱的细胞突触。交感神经节前纤维离开脊髓，和椎旁、主动脉前神经节形成突触。低位胸段和腰段神经节发出的节前轴突通过内脏神经支配肾上腺髓质，并在髓质细胞周围形成分支。乙酰胆碱是神经节内的神经递质，节后神经纤维释放去甲肾上腺素。肾上腺髓质的嗜铬细胞是一种节后神经纤维类似物，它释放的化学递质是肾上腺素和去甲肾上腺素。

四、肾上腺的组织学

肾上腺由皮质和髓质两部分独立独特的内分泌组织构成，它们各自在胚胎发育、结构和功能上都是完全不同的。成年人肾上腺皮质占肾上腺的90%左右，完全包绕位于中央的薄层髓质。在组织切片中，皮质主要是由放射状排列的细胞构成。在胚胎发育过程中，形成髓质的细胞从皮质穿过。出生时除了外面一薄层永久性皮质，还有相对较厚的胎儿皮质，但是它将很快退化。

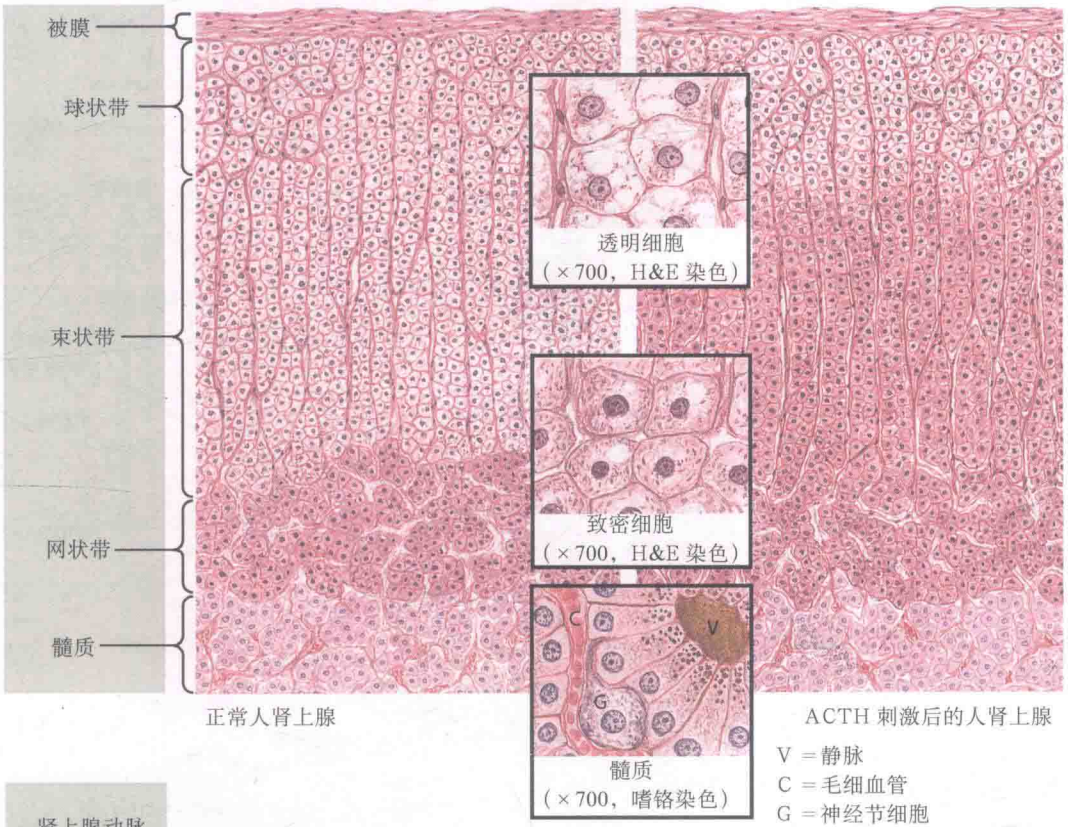
肾上腺皮质细胞是典型的上皮细胞样外观，位于中央的细胞核有两个甚至更多的核仁。除了线粒体和高尔基体，胞质中还含有丰富的脂质空泡。

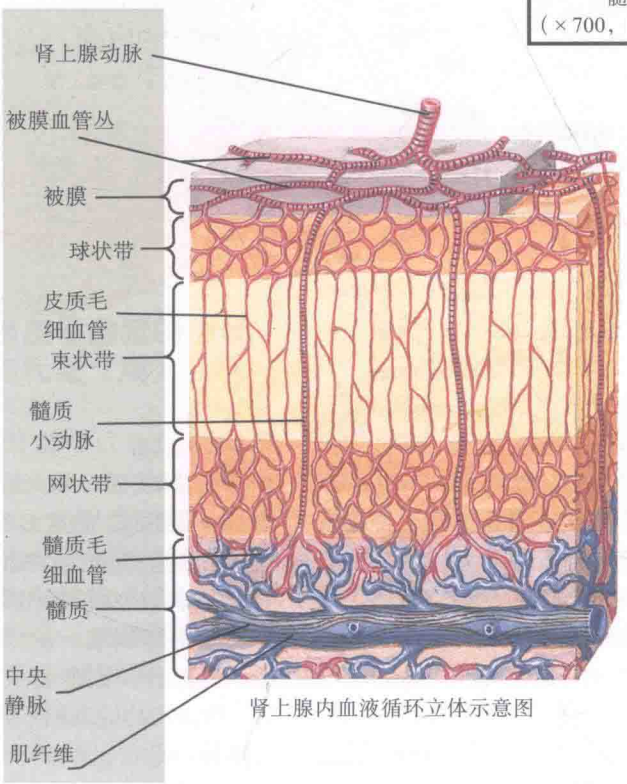
在肾上腺皮质，基于细胞群类及排列，可以分为三层同心排列的细胞层（或细胞带）。最外面的薄层，即球状带，细胞呈拱形环状或圆球形；中间层，即束状带，是三个带中最宽的，细胞呈长直线或束状排列；最内层，即网状带，紧邻髓质，细胞交锁呈网状。内两层完全依赖垂体促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）的分泌维持其形态和功能。然而在ACTH缺乏的时候，球状带仍然能够保持其正常功能和结构。通常情况下，相对于那些位于皮质中间层的富含脂质的透明细胞，皮质内层的细胞只含有少量的脂质空泡，被称作*致密细胞*（*compact cells*）。

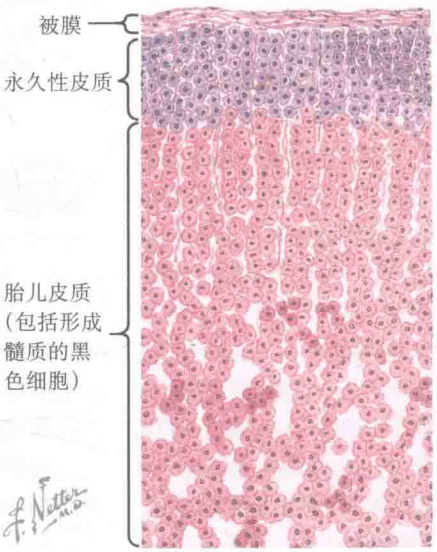
球状带主要分泌醛固酮。醛固酮是一种具有调节钠钾平衡功能的盐皮质激素。球状带的功能相对于皮质的其他部分完全是独立的。醛固酮分泌的调节包括肾小球旁器及肾素-血管紧张素系统。束状带和网状带可以认为是一个功能单元，最主要的功能是分泌糖皮质激素和肾上腺雄激素。皮质醇的主要作用是调节蛋白质的代谢，促进糖异生，以及抑制炎症反应。

肾上腺接受来自30~50支小动脉的血液供应，这些动脉在不同的部位穿透包膜形成动脉丛。这些动脉向穿透皮质并且分开细胞索的毛细血管提供血液供应。肾上腺髓质有静脉和动脉血液供应：皮质毛细血管穿入髓质为静脉血管，一部分髓质小动脉穿过皮质在髓质形成毛细血管。两种类型的血管都参与形成静脉，通过单个中央肾上腺静脉回流。静脉分支进入后面的平滑肌束之间，沿壁纵向分布。

肾上腺髓质由柱状细胞组成，分泌儿茶酚胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺。由于儿茶酚胺可以被重铬酸钾染成黑色，肾上腺髓质又称*嗜铬组织*（*chromaffin tissue*）。交感神经节前纤维进入髓质并且直接终止于实质细胞或散在的交感神经节细胞。

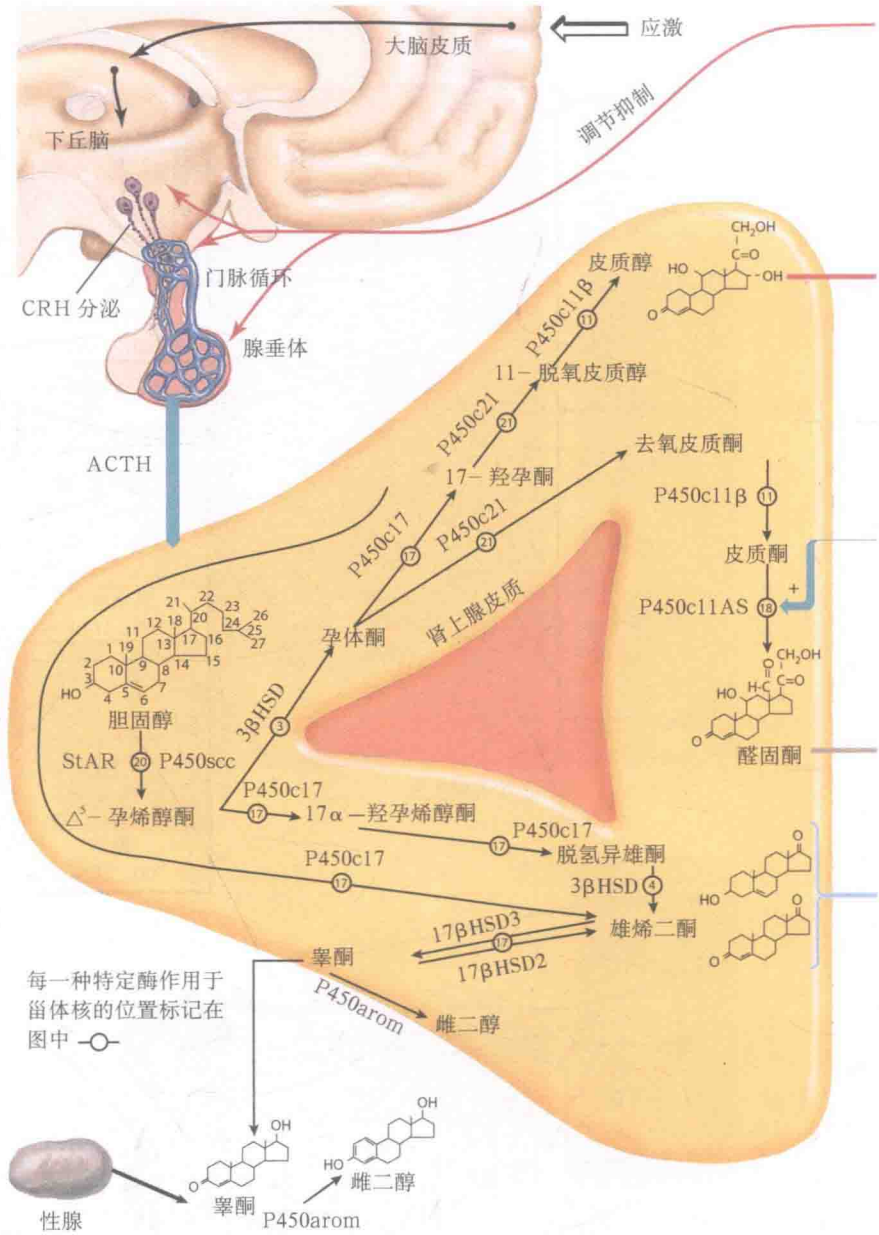

被膜
球状带
束状带
网状带
髓质
透明细胞
（×700，H&E 染色）
致密细胞
（×700，H&E 染色）
C
V
G
髓质
（×700，嗜铬染色）
正常人肾上腺
ACTH 刺激后的人肾上腺
V = 静脉
C = 毛细血管
G = 神经节细胞


肾上腺动脉
被膜血管丛
被膜
球状带
皮质毛细血管
束状带
髓质小动脉
网状带
髓质毛细血管
髓质
中央静脉
肌纤维
肾上腺内血液循环立体示意图


被膜
永久性皮质
胎儿皮质（包括形成髓质的黑色细胞）
新生儿肾上腺

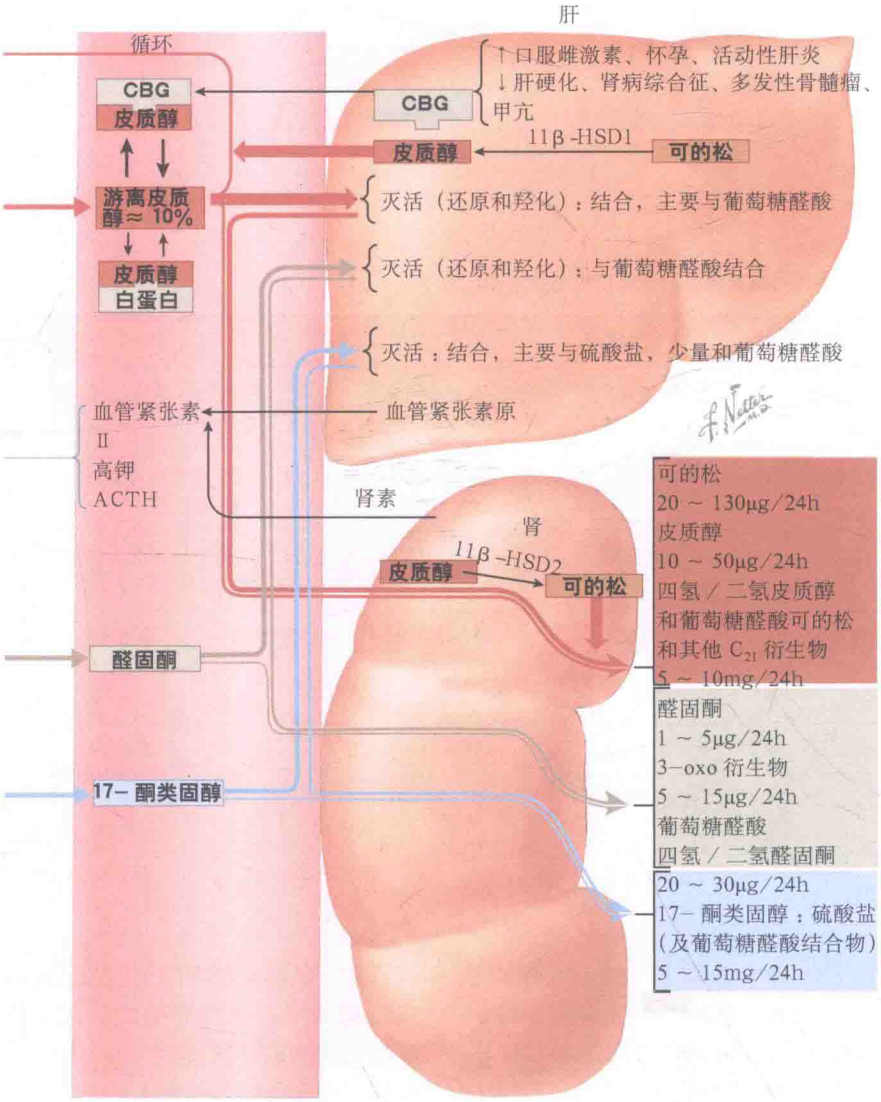
五、肾上腺皮质激素的生物合成与代谢

肾上腺皮质生成的激素包括糖皮质激素、盐皮质激素、肾上腺雄激素（17-酮类固醇）、雌激素和孕激素。尽管一些类固醇激素具有高度的生物学活性，另一些却是相对惰性的。束状带和网状带的分泌活性及生长都是受垂体分泌的促肾上腺皮质激素［adrenocorticotropic hormone（ACTH）］的调节，而球状带醛固酮的分泌受血管紧张素Ⅱ、钾和很少一部分 ACTH 的调节。垂体 ACTH 的分泌基于反馈调节，如果血浆皮质醇浓度下降，促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin-releasing hormone，CRH）和 ACTH 的脉冲式分泌增加，升高血浆皮质醇水平，血浆皮质醇水平的升高反过来抑制了 CRH 和 ACTH 的进一步释放。下丘脑-垂体-肾上腺轴的反馈调节伴随着 ACTH 分泌的昼夜变化。ACTH 脉冲频率和波幅在上午 2～8 时达到高峰，8 时之后，ACTH 和皮质醇的分泌在白天逐步下降，在深夜达到低谷。昼夜节律是受睡眠-清醒和白天-黑夜两种模式的影响的。海外旅行时，昼夜节律需要 10～14 d 来重新调整以适应新的时区。



库欣综合征的病人皮质醇分泌是没有昼夜节律的。库欣综合征是由于肾上腺皮质醇分泌瘤、垂体 ACTH 过度分泌、异位 ACTH 分泌引起的。皮质醇对 ACTH 的抑制负反馈可以随时被另一优势机制（如应激）所打断。应激刺激（如发热、创伤、低血糖、低血压）到达大脑皮质，解除了对下丘脑中心、结节漏斗核及正中隆起周围的网状结构和边缘系统的抑制，大神经元细胞开始分泌下丘脑 CRH。血管加压素同样具有促 ACTH 释放作用，促炎症因子（如白介素）可以直接或通过放大 CRH 分泌来增加 ACTH 分泌。应激越大，ACTH 分泌越多。内源性皮质醇的最大分泌量大约是 250 mg/d。

源于乙酸的胆固醇储存在肾上腺皮质中。胆固醇中的环戊烷多氢菲 4 环烃核（3 个环己烷环和 1 个环戊烷环）在酶的作用下进行转变，羟化酶诱导羟基成环，脱氢酶诱导羟基脱氢，氧化酶诱导 CH 基团脱氢。化学结构决定生理作用：如，糖皮质激素有独特的 α-酮基和 11-羟基。将胆固醇转化为孕烯醇酮（所有活性类固醇激素的 21C 前体）和异己醛是最关键的第一步，此反应只在体内有限部位（如肾上腺皮质、睾丸间质细胞、卵巢卵泡膜细胞、胎盘滋养层细胞、大脑胶质细胞和神经元细胞）进行。不同类固醇合成组织的作用是由调节过程及孕烯醇酮进一步代谢过程决定的。大部分类固醇合成酶都是单向的，所以产物的堆积不会导致反应逆向进行。此外，P450 介导的羟基化和碳碳键断裂反应是不可逆的，但羟基类固醇脱氢酶反应是可逆的。糖皮质激素和孕激素有 21 个碳原子（C21 激素），雄激素有 19 个碳原子（C19 激素），雌激素有 18 个碳原子（C18 激素）。



五、肾上腺皮质激素的生物合成与代谢（续）

类固醇激素合成急性调节蛋白（steroidogenic acute regulatory protein，StAR）将胆固醇从线粒体外膜转运至线粒体内膜，限速酶类固醇激素侧链裂解酶（steroid side-chain cleavage enzyme，P450scc）将胆固醇裂解为孕烯醇酮。StAR 是由 ACTH 激活受体引起胞内环磷腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）的升高而诱导的。P450scc 和 CYP11 B 酶（11β-羟化酶和醛固酮合成酶 hydroxylase and aldosterone synthase）是线粒体酶，需要电子传递系统（皮质铁氧还蛋白/皮质铁氧还蛋白还原酶）氧化类固醇，而 17α-羟化酶和 21-羟化酶位于内质网，电子传递是通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（辅酶Ⅱ）在 P450 酶催化下的氧化还原反应完成的。最终，P450 CYP17 的 17，20-裂解酶的活性需要细胞色素 b5，它可以促进 CYP17 和 P450 氧化还原反应的变构。

在胞质内，在 3β-羟类固醇脱氢酶（3β-hydroxysteroid dehydrogenase，3β-HSD）的作用下，孕烯醇酮进行 3-羟基的脱氢及 C5 双键的异构反应转化为孕酮。孕酮在 17α-羟化酶（P450c17）的作用下羟基化成为 17-羟孕酮。17-羟化反应是糖皮质激素合成过程中的必要条件（球状带不表达 P450c17）。P450c17 同时具备了 17，20-裂解酶活性，参与 C19 肾上腺雄激素（脱氢表雄酮 dehydroepiandrosterone，DHEA 和雄烯二酮）的合成。大部分肾上腺雄烯二酮的产生是依赖 3β-HSD 将脱氢表雄酮转化为雄烯二酮。球状带孕酮及束状带 17-羟孕酮的 21 羟基化反应是通过 21-羟化酶（P450c21）完成的，P450c21 可将上述两种孕酮转化为相应的脱氧皮质酮或 11-脱氧皮质醇。皮质醇生物合成的最后步骤是在线粒体内完成的，11-脱氧皮质醇在 11β-羟化酶（P450c11β）作用下转化为皮质醇。在球状带，P450c11β 和醛固酮合成酶（P450c11AS）将脱氧皮质酮转化为皮质酮。在皮质酮进行 18-羟化反应和 18-甲基氧化反应通过中间产物 18-羟皮质酮转化为醛固酮的过程中，同样需要 P450c11AS 的参与。由于醛固酮合成酶（CYP11 B 2）的限制，醛固酮的分泌仅限于球状带。但是球状带不能合成皮质醇，因为其不能表达 CYP17。在网状带，高水平的细胞色素 b5 促进 P450c17 中 17，20-裂解酶的活性，促进 DHEA 的产生。DHEA 可以在 3β-HSD 作用下转化为雄烯二酮，也可以在网状带 DHEA 磺基转移酶（SULT2A1）的作用下磺基化形成 DHEA 硫酸酯（DHEA-S）。雄烯二酮可以在肾上腺或睾丸内通过 17β-酮类固醇还原酶（17β-HSD3）作用转化为睾酮。

通常情况下，成年人肾上腺 24 h 可以分泌 10～20 mg 皮质醇，0.1～0.15 mg 醛固酮，大约 4 mg DHEA，10 mg DHEA-S，1.5 mg 雄烯二酮及 0.05 mg 睾酮。睾酮的雄激素活性是最强效的 17-酮类固醇（C17 位有氧原子）的 60 倍。在绝经前女性中，肾上腺雄激素提供血液循环中大约 50% 的雄激素。肾上腺分泌少量的雌二醇（睾酮转化而来）和雌酮（雄烯二酮转化而来），在绝经后女性中，这显得尤其重要，因为这是雌激素的唯一来源。

五、肾上腺皮质激素的生物合成与代谢（续）

血浆中大约 90% 的皮质醇是以结合形式存在的，主要与皮质醇结合球蛋白（cortisol-binding globulin，CBG）结合，少量与白蛋白结合。在口服雌激素（如口服避孕药或绝经后雌激素替代治疗）的病人、妊娠女性及活动性肝炎的病人中，肝 CBG 的合成是增加的；在肝硬化、肾病综合征、多发性骨髓瘤及甲状腺功能亢进的病人中，血浆 CBG 的浓度是偏低的。血浆皮质醇浓度的检测包括结合和游离皮质醇，因此，CBG 浓度对皮质醇的检测结果具有显著的影响。在口服避孕药的患者中，皮质醇浓度偏高；而在低 CBG 浓度患者中，皮质醇浓度偏低。在这些情况下，临床医生可以检测血浆未结合（或游离）皮质醇浓度，或经肾排泄游离皮质醇，称为*尿游离皮质醇*（*urinary free cortisol*）浓度（代表大约 1% 的皮质醇总分泌量）。

血液循环中皮质醇的半衰期在 60～120 min。皮质醇和可的松通过 11β-羟类固醇脱氢酶（11β-hydroxysteroid dehydrogenase，11β-HSD）的相互转化调节局部皮质类固醇激素作用。11β-HSD 有两种不同的同工酶，第一种（11β-HSD1）主要是在肝表达，可以将可的松转化为皮质醇；第二种（11β-HSD2）分布在肾、结肠、唾液腺的盐皮质激素受体附近，可以将皮质醇转化为无活性的可的松。11β-HSD2 活性的受损可以导致显著的盐皮质激素过多，皮质醇具有强的盐皮质激素效应。由于酶的缺陷，高水平的皮质醇在肾堆积。因此，在正常情况下，11β-HSD2 通过把生理性的糖皮质激素转化为无活性的物质，可以避免其结合非选择性的盐皮质激素受体。11β-HSD2 活性降低可能是遗传性的，此外，有些药物如甘草酸（甘草根的活性成分）也能抑制此酶活性。盐皮质激素显著增多的病人的临床表现包括高血压、低血钾、代谢性碱中毒、低血浆肾素、低血浆醛固酮浓度及正常的皮质醇水平。诊断需要 24 h 尿皮质醇和可的松的异常比例（如 >10∶1）确诊。在库欣综合征病人中，由异位 ACTH 分泌引起的盐皮质激素过多的状态是与大量的皮质醇耗竭 11β-HSD2 活性相关的。

尿中可的松水平通常比皮质醇水平高 2～3 倍。皮质醇和可的松的代谢都是经由相同的途径，通过 C4-5 双键的还原反应形成二氢皮质醇和二氢可的松，再经过羟化反应形成四氢皮质醇和四氢可的松，迅速与葡萄糖醛酸结合后经尿排出。因此，皮质醇代谢的主要部位是肝和肾。

醛固酮同样在肝代谢，它经过四氢还原反应形成 3-葡萄糖醛酸四氢醛固酮，通过肾排泄，每天有 20～30 μg 的结合产物经肾排出。此外，尿中每天有 5～15 μg 醛固酮 3-氧葡萄糖醛酸结合产物，是水解的醛固酮。更少部分的醛固酮在尿中以游离形式出现。

肾上腺皮质类固醇合成酶及其基因、部位和底物

酶名称	缩写	基因	部位	底物
胆固醇侧链裂解（碳链酶）	P-450scc	*CYP11A1*	ZG，ZF，ZR，性腺，胎盘，大脑	胆固醇
3β－羟化类固醇脱氢酶（3β－HSD 1）（Ⅰ型同工酶）	3β－HSD1	*HSD3B1*	胎盘，肝，大脑	孕烯醇酮，17α－OH－孕烯醇酮
3β－羟化类固醇脱氢酶（3β－HSD 2）（Ⅱ型同工酶）	3β－HSD2	*HSD3B2*	ZG，ZF，ZR，性腺	DHEA，孕烯醇酮，17α－OH－孕烯醇酮
17α－羟化酶／17，20裂解酶	P-450c17	*CYP17*	ZF，ZR，性腺，大脑	孕烯醇酮，17α－OH－孕烯醇酮，孕酮，17α－OH－孕酮
21－羟化酶	P-450c21	*CYP21A2*	ZG，ZF，ZR	孕酮，17α－OH－孕酮
11β－羟化酶	P-450c11β	*CYP11B1*	ZG，ZR，大脑	11－脱氧皮质醇，11－脱氧皮质酮
醛固酮合成酶	P-450c11AS	*CYP11B2*	ZG，大脑，心脏	脱氧皮质醇，18－OH－皮质酮
芳香化酶	P-450arom	*CYP19A1*	性腺，胎盘，大脑，骨，脂肪	睾酮，雄烯二酮
17β－酮类固醇还原酶	17β－HSD1	*HSD17B1*	性腺，胎盘，乳腺	雌酮
17β－羟类固醇脱氢酶	17β－HSD2	*HSD17B2*	广泛	雌二醇，睾酮
17β－酮类固醇还原酶	17β－HSD3	*HSD17B3*	性腺	雄烯二酮
11β羟类固醇脱氢酶1	11β－HSD1	*HSD11B1*	肝，大脑，胎盘，脂肪	可的松
11β羟类固醇脱氢酶2	11β－HSD2	*HSD11B2*	肾，结肠，唾液腺，胎盘	皮质醇

六、皮质醇的生物学作用

（一）糖、蛋白质、脂肪的代谢

通过对糖、蛋白质、脂质代谢的调节作用，糖皮质激素可以提高血糖水平。糖皮质激素可以抑制糖原动员酶（如糖原磷酸化酶）以及促进糖原的合成，从而刺激肝内的糖原沉积。它还可以活化糖异生相关的酶（葡萄糖 -6- 磷酸酶和磷酸烯醇丙酮酸盐激酶），从而提高肝糖原的输出。在脂肪组织中发生的脂肪分解引起血中游离脂肪酸浓度的升高。由于糖皮质激素对某些激素（如胰高血糖素和儿茶酚胺）的促进及协同作用，高糖皮质激素可以引起胰岛素抵抗和血糖升高。所以，在短时应激时，糖皮质激素可快速升高血糖以满足机体需求。然而，长时间过高的糖皮质激素，则会导致糖尿病。另外，它还会引起过量的脂肪生成，这种作用在内脏和躯干脂肪组织中更为突出（向心性分布）。

（二）皮肤、肌肉和结缔组织

过量糖皮质激素具有分解作用，它可以将肌肉中的氨基酸转移到肝中脱氨基，从而引起肌肉失用以及近端肌肉无力。它还会引起蛋白合成减少以及骨质重吸收，从而导致儿童生长停滞。糖皮质激素还可以降低胶原的合成及产生，并抑制表皮细胞分化和 DNA 的合成。

（三）骨和钙的代谢

过量糖皮质激素可以抑制成骨细胞功能，促进骨质重吸收，从而引起骨质减少和骨质疏松。过量糖皮质激素引起的最严重骨相关并发症是骨坏死（缺血性坏死），其机制是通过引起骨细胞凋亡，最终导致以股骨头为主的骨质局灶性破坏和塌陷。过量的糖皮质激素还可以抑制钙的重吸收，促进肾钙的分泌，导致了钙的负平衡。

（四）血压的调控

糖皮质激素可以提高肾小球滤过率，促进近端肾小球上皮细胞钠的转运，以及游离水的清除。过多的糖皮质激素消耗了肾 11β- 羟类固醇脱氢酶同工酶 2（11β-HSD2），引起过多的皮质醇和盐皮质激素受体结合（见专题 3-6 和专题 3-7），从而导致了肾钠潴留、钾丢失。在正常的生理条件下，糖皮质激素提高了升压物质（如儿茶酚胺和血管紧张素 Ⅱ）对血管平滑肌中压力感受器的敏感性。此外，糖皮质激素还可以增加血管紧张素原的合成。

（五）抗炎作用

糖皮质激素可以抑制自身免疫性以及炎症性的免疫反应。它们可以降低血液中淋巴细胞数量（通过将淋巴细胞从血管中再分布到脾、淋巴结和骨髓中），抑制免疫球蛋白的合成，促进淋巴细胞凋亡，并且抑制促炎因子的产生。应用糖皮质激素还可以提高血液内中性粒细胞数量、减少嗜酸性粒细胞数量。糖皮质激素发挥抗炎作用还可以通过下面的机制解释，它可以抑制单核细胞分化成为巨噬细胞，并因此抑制之后巨噬细胞的吞噬作用及细胞毒性。它还可以通过抑制前列腺素的合成，抑制组胺和纤维蛋白原激活物，从而发挥局部抗炎作用。

（六）中枢神经系统和眼睛

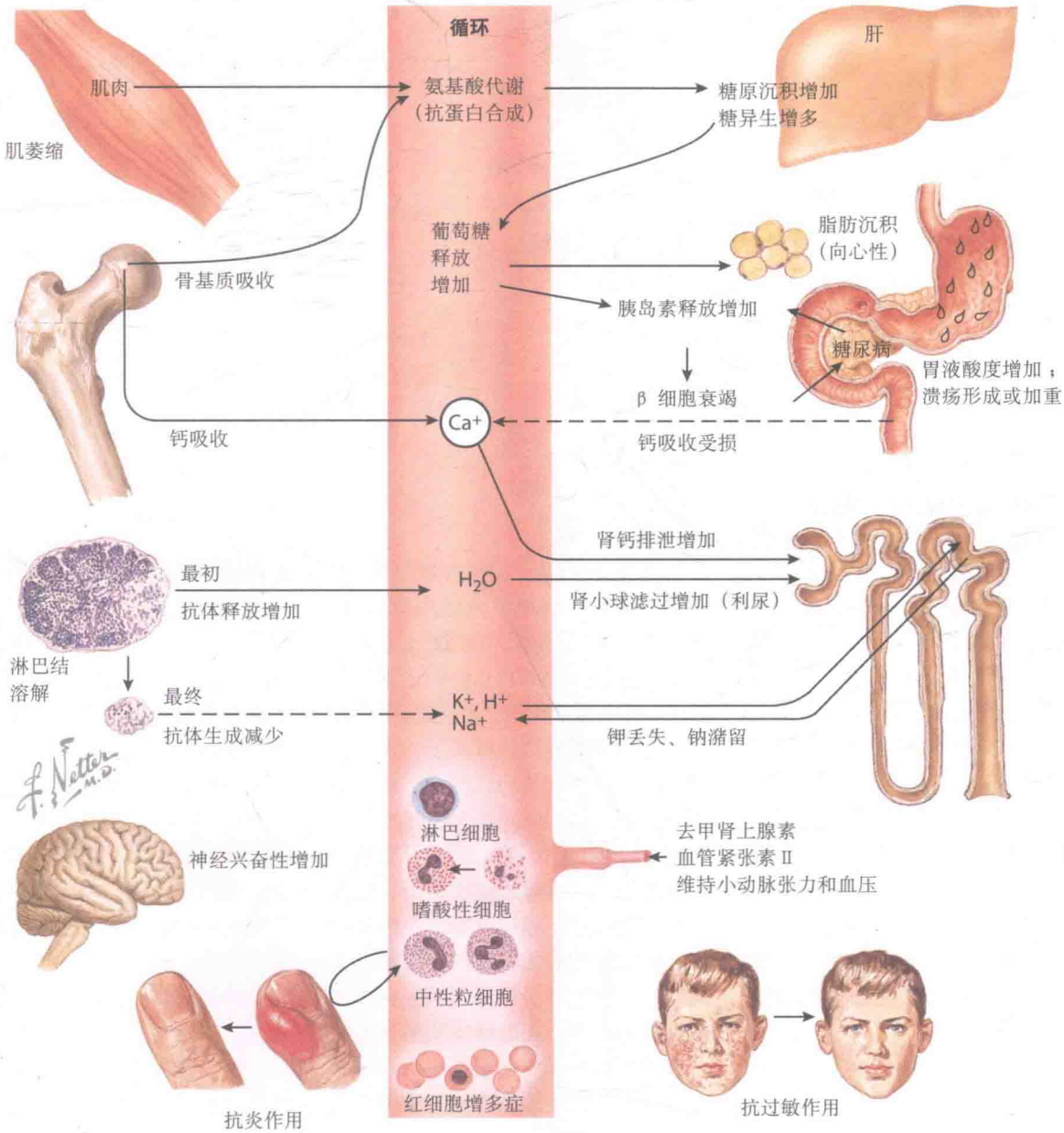
糖皮质激素过量和不足都会引起行为上的改变。使用治疗剂量糖皮质激素的病人，便可能出现如抑郁、欣快、精神病、淡漠或嗜睡等表现。神经系统兴奋性的升高常会引起失眠症。抑郁和疲乏则可出现于糖皮质激素不足的人。糖皮质激素可使基质在小梁网沉积，使得房水产生增加、回流减少，升高眼内压，引起青光眼。

（七）胃肠道

超生理剂量糖皮质激素可以增加盐酸和胃蛋白酶分泌，并使胃壁黏液稀释。增加了消化性溃疡发生的风险。

（八）内分泌效应

糖皮质激素可以直接减少促甲状腺激素的分泌，抑制 5- 脱碘酶的活性，减少甲状腺素转化为三碘甲状腺氨酸。它还可以抑制下丘脑促性腺激素释放激素的脉冲分泌，并抑制下丘脑促性腺激素的释放。


循环
肝
肌肉
肌萎缩
氨基酸代谢
（抗蛋白合成）
糖原沉积增加
糖异生增多
葡萄糖
释放
增加
脂肪沉积
（向心性）
骨基质吸收
胰岛素释放增加
糖尿病
胃液酸度增加；
溃疡形成或加重
β 细胞衰竭
钙吸收
Ca+
钙吸收受损
肾钙排泄增加
最初
抗体释放增加
H2O
肾小球滤过增加（利尿）
淋巴结
溶解
最终
抗体生成减少
K+, H+
Na+
钾丢失、钠潴留
F. Netter M.D.
淋巴细胞
去甲肾上腺素
血管紧张素 II
维持小动脉张力和血压
神经兴奋性增加
嗜酸性细胞
中性粒细胞
红细胞增多症
抗炎作用
抗过敏作用

七、库欣综合征——临床表现

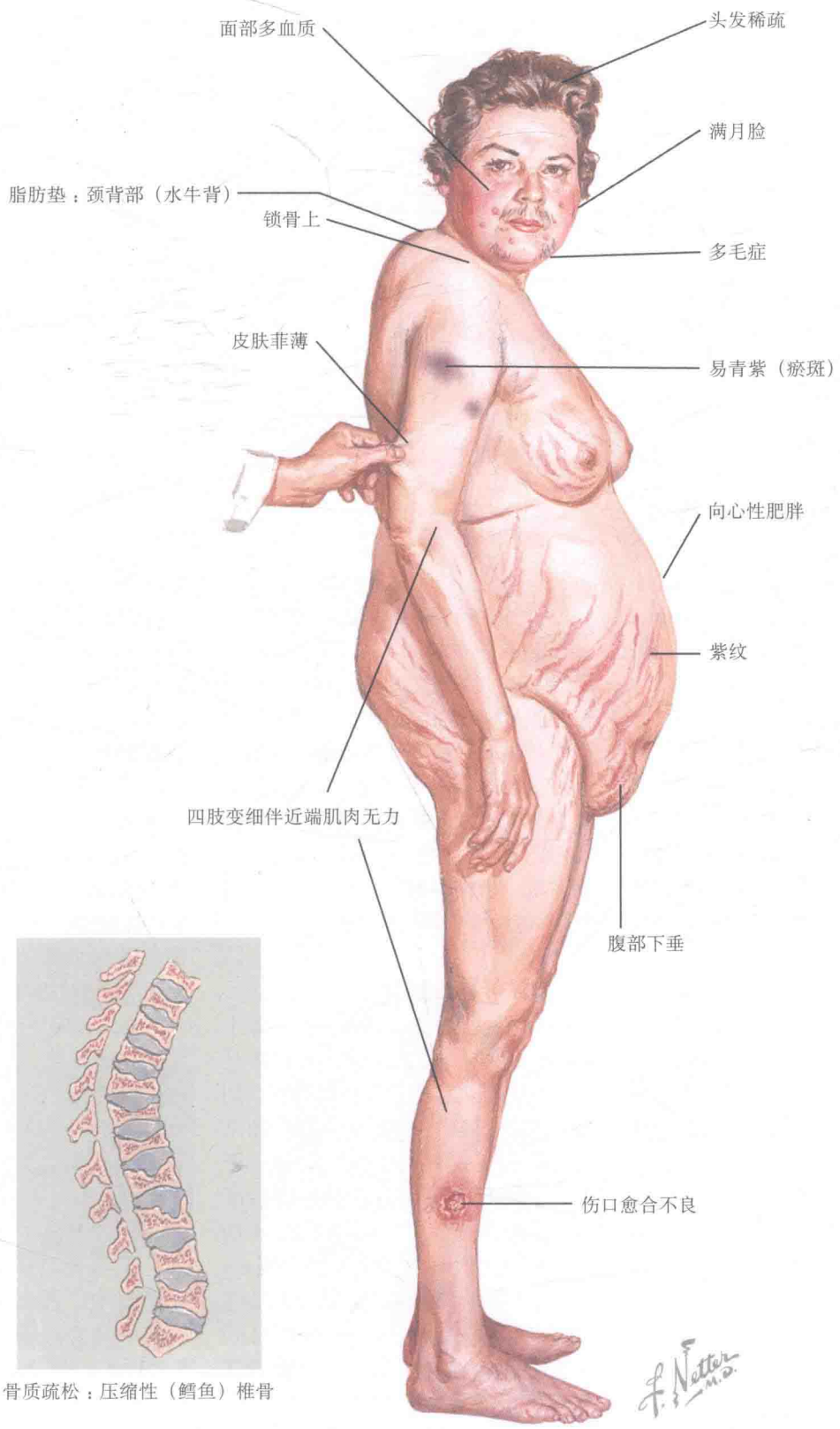
库欣综合征（Cushing syndrome）是长时间暴露于高于生理浓度的糖皮质激素所引起的症候群，最常见的病因就是因抗炎服用合成类糖皮质激素，即*外源性或医源性库欣综合征*（*exogenous or iatrogenic Cushing syndrome*）。内源性或自发性库欣综合征比较少见，病因是促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）的过度分泌（ACTH 依赖性库欣综合征），或肾上腺过度分泌糖皮质激素（非 ACTH 依赖性库欣综合征）。

尽管库欣综合征并不常见，但是高糖皮质激素的临床表现很常见，临床医师的职责是：①辨别出库欣综合征；②用生化的检查方法确诊内源性库欣综合征；③明确库欣综合征的病因；④提供最佳治疗方案。

库欣综合征典型的临床症状和体征包括：因向心性肥胖导致的体重增加，因颞窝和脸颊脂肪沉积形成的圆脸（满月脸），锁骨上脂肪垫，颈背部脂肪垫（水牛背），自发性瘀斑，皮肤菲薄（皮下血管清晰可见）并且易于受伤，伤口难以愈合，紫纹（通常宽度大于 1 cm，位于腹部、侧腹、腋窝、乳房、臀部、大腿内侧），色素过度沉着于伸肌和掌纹处（非常典型地仅见于 ACTH 水平显著升高时），头皮毛发稀疏，近端肌无力伴肌萎缩，最终导致肢体瘦弱，情绪和认知的改变（如易怒，哭泣，情绪低落，失眠，多动），多毛和高雄激素表现（如痤疮），高血压，骨质减少和骨质疏松，椎体压缩性骨折，腰背痛（伴发椎体压缩性骨折，肌肉失用和因腹部体重增加导致的脊柱前凸），肾结石，糖耐量受损甚至糖尿病（因体内脂肪增加引起的糖皮质激素相关的糖异生和外周胰岛素抵抗），多尿，高脂血症，机会性和真菌性感染（比如黏膜和皮肤的念珠菌病，花斑癣，糠疹），月经失调（月经过少和闭经）和不孕。除上述症状外，库欣综合征的儿童还可表现为全身肥胖和生长延迟。

库欣综合征的临床表现可以进展得非常缓慢，因此，比较患者目前外表和旧照片中外表是一种非常好的方法。很多症状和体征（如肥胖、高血压、糖耐量异常、月经失调等）虽然常见，但是并不具有特征性。如果患者同时具有很多特征性表现（如锁骨上脂肪垫、宽大紫纹、近端肌肉萎缩），库欣综合征的诊断就会比较肯定。糖皮质激素会使骨骼肌变薄，很多患者会诉爬楼梯困难，或者坐立时不用手臂支撑很难站起。皮质醇并没有雄激素活性，多毛和痤疮是因为雄激素过多导致，这在 ACTH 依赖性库欣综合征或者肾上腺皮质癌的妇女中表现得尤为明显。库欣综合征女性最常见的颜面部毛发表现是鬓角、脸颊、上唇长满细小毛发。

标准的实验室诊断包括空腹血糖升高、高脂血症、低钾血症（由于过多的糖皮质激素对盐皮质激素受体也具有活性）、白细胞增多、淋巴细胞减少、蛋白尿。异位 ACTH 综合征或肾上腺皮质癌所导致的皮质醇增多症更为严重，也更易患有严重的低钾血症或高血压。大多数库欣综合征的患者在检测骨密度的时候就会发现骨质疏松症，这是多种因素所共同导致的，包括肠道对钙的吸收减少，溶骨活动增加，成骨活动减少，肾对钙的吸收减少。这些患者出现血栓性静脉炎和血栓栓塞的风险也较高。未治疗的库欣综合征可以是致命的。



骨质疏松：压缩性（鳕鱼）椎骨

八、诊断库欣综合征的试验方法

诊断库欣综合征（Cushing Syndrome）分 3 个步骤：①初筛试验；②确诊试验；③分型试验。

（一）初筛试验

病例筛查首先要做的检查就是 24 h 尿游离皮质醇（urinary free cortisol，UFC）测定，11 pm 的唾液皮质醇测定，8 am 和 4 pm 的血清皮质醇浓度测定。但是一份正常的 24 h UFC 检测值并不能排除库欣综合征的诊断，因为 10%～15% 的库欣综合征患者可以表现为正常 24 h UFC。如果临床高度怀疑库欣综合征，但 24 h UFC 是正常的，需要多次重复进行（每月检测，持续 4 个月）。当酒精中毒（酗酒）、情绪低落（抑郁）、患严重疾病或排尿量很大（>4 L），24 h UFC 的基线值就可能会升高。串联质谱仪法检测的 24 h UFC 参考值上限是 45 μg（124 nmol）。

午夜唾液皮质醇对诊断库欣综合征具有 92% 的敏感性。皮质醇节律消失也是糖皮质激素自主分泌的支持性证据。

1 mg 过夜地塞米松抑制试验（dexamethasone suppression test，DST）是另一初筛试验。在 11 pm 给予 1 mg 地塞米松，隔日 8 am 检测血清皮质醇，正常人的血清皮质醇浓度会被抑制到 1.8 μg/dl（50 nmol/L）以下。除库欣综合征之外，过夜 1mg DST 中皮质醇不被抑制的原因还包括患者未能正确服用地塞米松、皮质醇结合球蛋白升高（如雌激素治疗或妊娠）、肥胖、服用加速地塞米松代谢的药物（如抗惊厥药、苯巴比妥、扑米酮、利福平）、肾衰竭、酒精中毒、精神疾病（如抑郁）、应激或实验检测错误。

（二）确诊试验

如果 24 h UFC 基线水平高于 200 μg/24 h（>552 nmol/24 h）并且库欣综合征的临床表现持续存在，则不需要进行额外的确诊实验。如果临床表现不典型或者 24 h UFC 小于 200 μg/24h（<552 nmol/24 h），内源性皮质醇增多症就需要通过 2 d 小剂量 DST（地塞米松，48 h 内每隔 6 h 0.5 mg 口服）来确诊，服药后 24 h UFC 高于 10 μg/24 h（28 nmol/24 h）可明确诊断。然而，小剂量 DST 也存在缺点（敏感性 79%，特异性 74%，准确性 71%），适用于临床医生对库欣综合征较有把握的情况。

（三）分型试验

库欣综合征确诊以后，才需要进行分型，试验的选择应个体化，并没有一个能适用于所有库欣综合征患者的分型方法。对于严重的库欣综合征患者，许多试验是多余的，并会延误拯救生命的治疗。

可以根据血清 ACTH 水平将患者分为 ACTH 依赖性（正常或偏高 ACTH 水平）和非 ACTH 依赖性（检测不到 ACTH）。对于所有 ACTH 依赖的库欣综合征患者都应该行垂体增强磁共振成像（MRI）检查。如果发现明确的垂体瘤（≥ 4 mm 或更大）并且临床表现与垂体疾病相符（如女性，缓慢起病，24 h UFC 基线水平 > 参考值的 5 倍），则考虑库欣病的诊断。若垂体增强 MRI 提示微腺瘤（< 4 mm），为进一步诊断应该行岩下窦静脉取血（inferior petrosal sinus sampling，IPSS）进行检测。

在非 ACTH 依赖性库欣综合征患者中，肾上腺 CT 扫描检查往往提示肾上腺皮质腺瘤（通常直径 3～6 cm），肾上腺皮质癌（通常直径 5～20 cm），双侧大结节样增生（大结节样双侧肾上腺增大），或原发性色素结节性肾上腺病（primary pigmented nodular adrenocortical disease，PPNAD）（在 CT 片上，肾上腺表现为正常或微小结节状）。

库欣综合征（Cushing Syndrome）的评估可以分三个步骤考虑

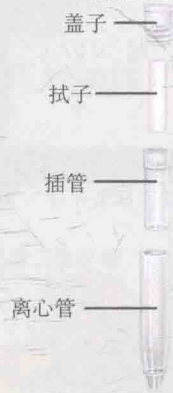
1. 初筛试验；

a.24h 尿游离皮质醇（UFC）

如果 24h UFC 正常，而临床高度怀疑库欣综合征，可重复检测

24h 尿溶器

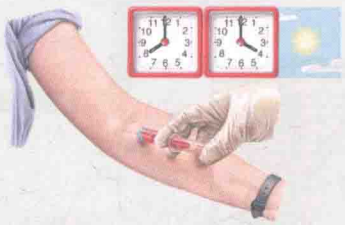
b.11 PM 唾液皮质醇



病人将拭子放入口中，避免手指接触，在口中翻动拭子 2min，然后将拭子放入插管，一起装入离心管，盖上盖子

c. 昼夜血浆皮质醇

8 AM 和 4 PM 抽取血标本



d. 过夜 DST

DST 是一个补充筛选试验

11 PM 口服 1mg 地塞米松

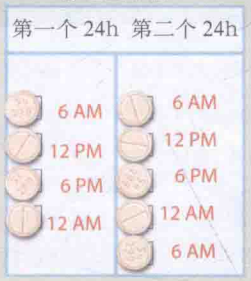
第 2 天 8 AM 测量血清皮质醇

2. 确诊试验

当初筛试验阳性，但 24h UFC 低于 200 μg/24h，需行 2d 小剂量 DST 确诊内源性皮质醇增多症

第二个 24h 起，收集 24h 尿检测 UFC

48h 内每 6 个小时口服 0.5mg 地塞米松

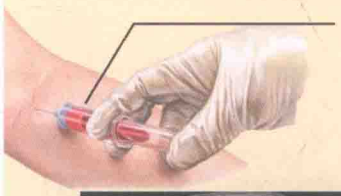


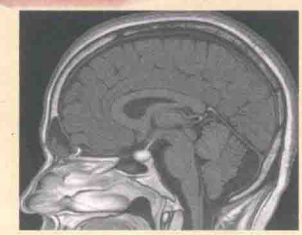
C. Machado M.D.

3. 亚型试验：只有库欣综合征确诊的情况下才行亚型评估试验

a. 血浆 ACTH

血浆 ACTH 浓度可将皮质醇增多症分为 ACTH 依赖性和非 ACTH 依赖性





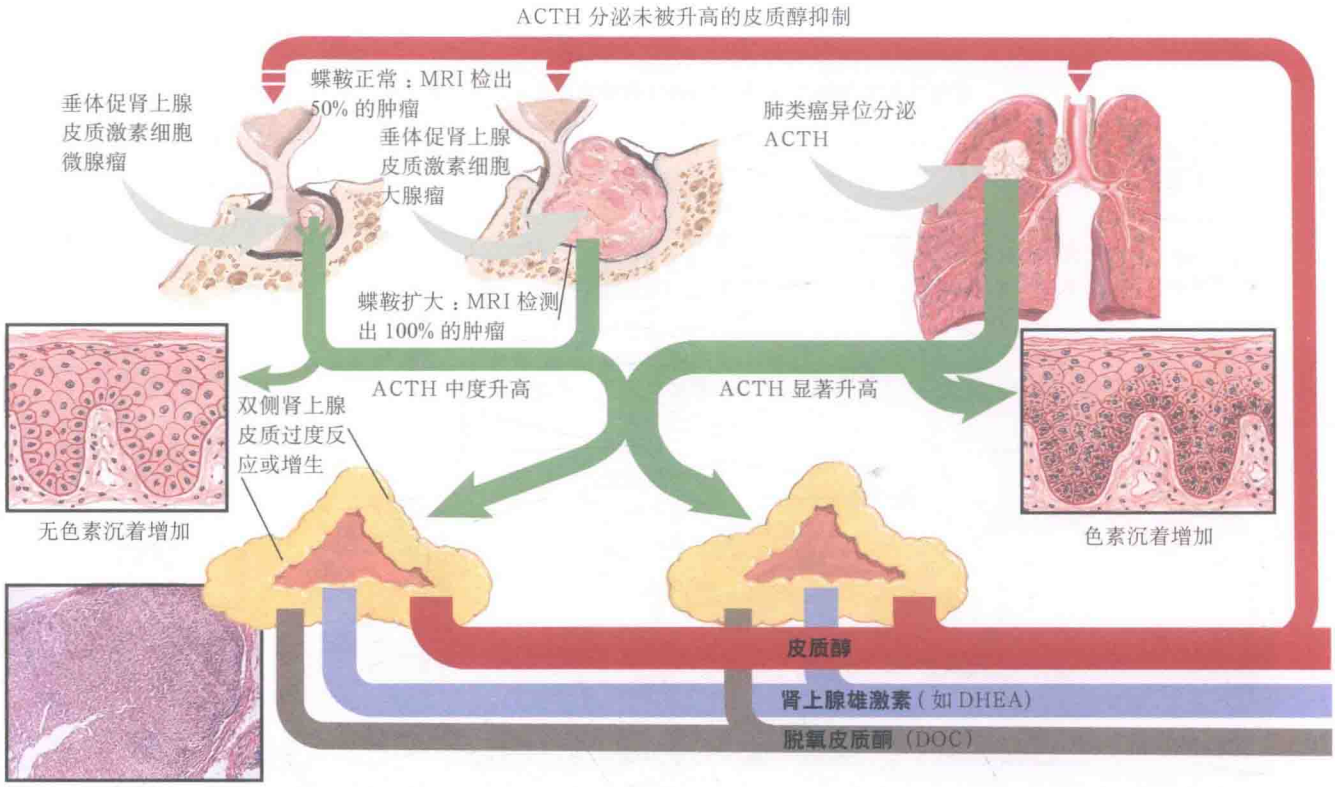
b. 头颅 MRI：ACTH 依赖性库欣综合征患者都需要行增强垂体 MRI 检查

c. 岩下窦静脉采血（IPSS）

ACTH 依赖性库欣综合征患者如果 MRI 未见明显垂体肿瘤，可行 IPSS 检查

d. 腹部 CT

非 ACTH 依赖性库欣综合征患者，行肾上腺 CT 检查可以提示肾上腺疾病类型



九、库欣综合征：病理生理学

内源性库欣综合征（endogenous Cushing syndrome）根据病理生理学机制可以分为促肾上腺皮质激素（adrenocortico tropic hormone，ACTH）依赖性和非 ACTH 依赖性。

ACTH 依赖性库欣综合征可导致双侧肾上腺皮质增生。其中，分泌 ACTH 的垂体腺瘤（库欣病）是内源性皮质醇增多症最常见的病因，异位 ACTH 分泌瘤（异位 ACTH 综合征 ectopic ACTH syndrome）或促皮质激素释放激素（corticotropin-releasing hormone，CRH）分泌瘤比较少见，而下丘脑 CRH 分泌瘤是非常少见的。

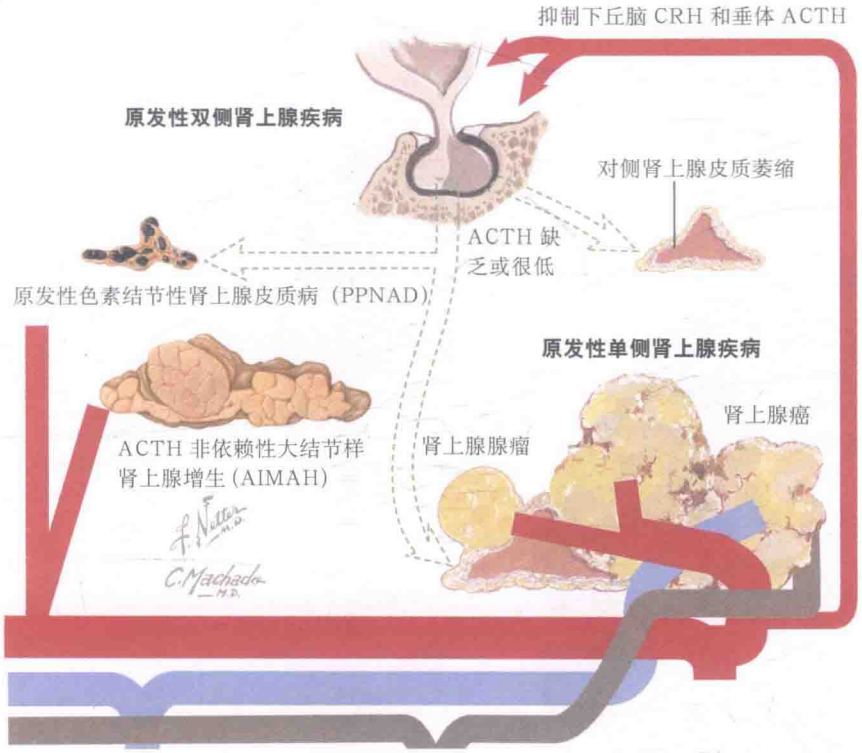
非 ACTH 依赖性库欣综合征可以由肾上腺皮质腺瘤、肾上腺皮质癌、ACTH 非依赖性大结节样肾上腺增生（ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia，AIMAH），或原发性色素结节性肾上腺皮质病（primary pigmented nodular adrenocortical disease，PPNAD）所引起（见专题 3-12）。

库欣综合征的临床表现是由其病理生理学机制决定的。肾上腺分泌雄激素显著增多时（见于异位 ACTH 综合征或肾上腺皮质癌），患者常见多毛、痤疮和脱发；皮质醇水平显著升高时（如异位 ACTH 综合征），患者常出现严重的高血压和低钾血症；病程较长时（如库欣病，AIMAH 或 PPNAD），患者常出现向心性肥胖、骨质疏松和近端肌萎缩；随着 ACTH 水平的升高（如异位 ACTH 综合征或垂体巨腺瘤型库欣综合征），可见皮肤色素沉着。

（一）ACTH 依赖性库欣综合征

多数库欣综合征都与垂体疾病相关。约 95% 的垂体 ACTH 瘤是微腺瘤（≤ 10 mm），其中一半可能 MRI 不能发现。垂体微腺瘤患者血清 ACTH 浓度可在正常范围内，但巨腺瘤患者血清 ACTH 浓度通常高于参考值范围，且可以导致色素沉着。血清 ACTH 浓度升高可以导致双侧肾上腺皮质增生和皮质醇分泌增多，这种肾上腺皮质增生往往程度较轻，单个腺体一般重 6 ~ 12 g（正常 4 ~ 6 g），而异位 ACTH 综合征的肾上腺常可超过 12 g。

库欣综合征的症状和体征是主要由过多的皮质醇所引起，也可因过多的肾上腺雄激素引起。此外，还有过多的盐皮质激素的效应。库欣病患者瘤体组织可发现 ACTH 阳性，但瘤周的促肾上腺皮质激素细胞则会出现透明样变——*克鲁克透明样变性*（*Crooke hyaline change*）。这种变性可见于所有形式的皮质醇增多症（如异位 ATCH、肾上腺依赖性和外源性），这是因为皮质醇的负反馈导致正常产生 ACTH 的嗜碱性促肾上腺皮质激素细胞萎缩，而腺瘤细胞则不受皮质醇的负反馈抑制。硫酸脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone sulfate，DHEA-S）是一种 ACTH 依赖的肾上腺雄激素，在库欣病患者中可轻度升高。库欣病患者可以通过选择性经鼻内镜下腺瘤切除术来治疗。



	肾上腺雄激素：	盐皮质激素效应：	皮质醇：
	低：肾上腺腺瘤，AIMAH，PPNAD 正常：垂体微腺瘤 高：异位 ACTH，肾上腺癌，垂体大腺瘤	低：肾上腺腺瘤，AIMAH，PPNAD 正常：垂体微腺瘤 高：异位 ACTH，肾上腺癌，垂体大腺瘤	轻度升高：垂体微腺瘤，AIMAH，PPNAD 中度升高：垂体大腺瘤，肾上腺腺瘤 显著升高：异位 ACTH，肾上腺癌
临床表现	痤疮 多毛 头发稀疏 阴蒂肥大（很少） 乳房萎缩 性欲增强	中度高血压	体重增加伴向心性肥胖 满月脸及多血质 锁骨上及颈背部脂肪垫 易青紫及伤口愈合不良 紫纹 近端肌无力
血	DHEA-S：升高 雄烯二酮：升高 睾酮：升高	Na^+：轻度升高 K^+：正常或降低 血浆肾素活性：低 DQC 或醛固酮：高	中性粒细胞增多 淋巴细胞相对减少（少于 20%） 嗜酸性粒细胞相对减少 高血糖 皮质醇：升高并缺乏昼夜节律
唾液			午夜唾液皮质醇：升高
尿	17- 酮类固醇：升高	24h 尿醛固酮：升高	24h 尿皮质醇：升高 高尿钙症

九、库欣综合征：病理生理学（续）

异位 ACTH 高分泌也可以导致双侧肾上腺皮质显著增生和高皮质醇血症。升高的血清皮质醇浓度抑制下丘脑 CRH 和垂体 ACTH 的分泌。异位 ACTH 综合征最常见的病因是支气管类癌，其他可以分泌 ACTH 的肿瘤包括小细胞肺癌，甲状腺髓样癌，胸腺癌，胰腺神经内分泌瘤和嗜铬细胞瘤。异位 ACTH 综合征也可分泌过量皮质醇而导致高血压和低钾血症，完全切除异位分泌 ACTH 的肿瘤是治疗首选。如果肿瘤难以切除，腔镜下双侧肾上腺切除术也是选择之一。

异位 CRH 综合征十分罕见，异位肿瘤（支气管类癌、嗜铬细胞瘤）分泌的 CRH 能引起垂体促肾上腺皮质激素细胞的增生和 ACTH 的高分泌。

（二）非 ACTH 依赖性库欣综合征

分泌皮质醇的肾上腺皮质腺瘤可以通过负反馈机制抑制下丘脑 CRH 和垂体 ACTH 的分泌。因此，对侧肾上腺皮质和同侧非皮质醇腺瘤的肾上腺皮质区就会萎缩。肾上腺腺瘤仅仅分泌皮质醇，因此 ACTH 依赖的肾上腺雄激素（可通过血 DHEA-S 和尿 17- 酮类固醇检测）水平是很低的（通常低于检测值的下限）。直径大于 2.5 cm 的肾上腺腺瘤才能分泌足够的皮质醇，产生库欣综合征临床症状。手术是单个肾上腺皮质腺瘤的治疗方式。

肾上腺皮质癌可仅仅局限于肾上腺，也可发生转移（局部淋巴结或远处的肝、肺）。同样，非皮质癌的肾上腺皮质和对侧肾上腺均发生萎缩。大约一半的肾上腺皮质癌会分泌激素，可以高分泌一种激素或多种激素（如糖皮质激素、盐皮质激素、肾上腺雄激素）。具有激素活性的肾上腺皮质癌，血清 DHEA-S 的浓度明显升高。此外，脱氧皮质酮（deoxycorticosterone，DOC）和醛固酮也可以呈高分泌状态，导致高血压和低钾血症。如果条件允许，手术切除是肾上腺皮质癌的治疗首选。但是，即使行手术治疗，术后复发率还是很高，5 年生存率也仅有 30%。

AIMAH 为双侧大结节样皮质增生（每侧肾上腺可重达 100 ~ 500g）。在一些病例中，AIMAH 的发病机制与肾上腺皮质异位表达以下激素受体有关，包括抑胃肽、β- 肾上腺素、血管加压素、血清素及促黄体激素等。异位受体表达的机制尚不清楚，这些病人临床表现较轻，进展缓慢。如果条件允许，腔镜下双侧肾上腺切除术是 AIMAH 相关性库欣综合征的治疗首选。

PPNAD 是非 ACTH 依赖性库欣综合征的另一罕见疾病类型。（见专题 3-12）。

十、原发性色素结节性肾上腺皮质病引起的库欣综合征

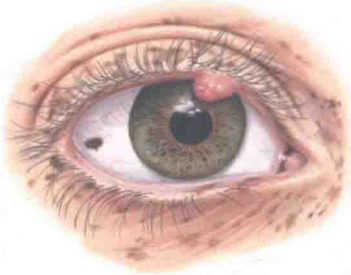
原发性色素结节性肾上腺皮质病（primary pigmented nodular adrenocortical disease，PPNAD）是一种罕见的非 ACTH 依赖性库欣综合征，它可以呈散发或家族发病［作为卡尔尼综合征（Carney complex）的一部分］。PPNAD 患者的高皮质醇血症由多发性、色素性、自主功能的肾上腺皮质结节所引起。PPNAD 的患者可以表现为典型的高皮质醇血症的临床症状和体征，包括向心性肥胖，高血糖，近端肌萎缩，腹部紫纹、高血压和月经周期紊乱等。但是，PPNAD 的患者一般比较年轻（年龄小于 30 岁），只有轻度高皮质醇血症的症状和体征，但骨质疏松的症状明显（推测是由于临床诊断疾病之前患者长期处于轻度高皮质醇血症的状态），且可以有周期性发作。激素基线值检测可发现血清和尿皮质醇水平升高，血清 ACTH 和 DHEA-S 水平受抑制。而且，在地塞米松抑制试验中，还常有尿游离皮质醇反常增高的现象。

PPNAD 的患者，肾上腺常大小正常，布满黑色、棕色或红色结节，大小在 1 mm 至 3cm。大多数色素沉着性结节的直径小于 4 mm，并且散在邻近萎缩的皮质之间。PPNAD 的患者肾上腺重量可以正常（如 4 g）或轻度肥大（如 5～15g）。PPNAD 结节内的细胞包含球形棕色颗粒状色素（脂褐质），有透明或嗜酸性胞质。PPNAD 可作为 Carney 综合征的一部分发病，该疾病的特征是皮肤斑点状色素沉着（脸部色素痣和蓝色痣，包括眼睑、唇周、结膜及巩膜，阴唇和阴囊），黏液瘤（心房、皮肤和乳腺），睾丸大细胞钙化性支持细胞肿瘤，分泌生长激素的垂体腺瘤和沙粒黑色素神经鞘瘤。

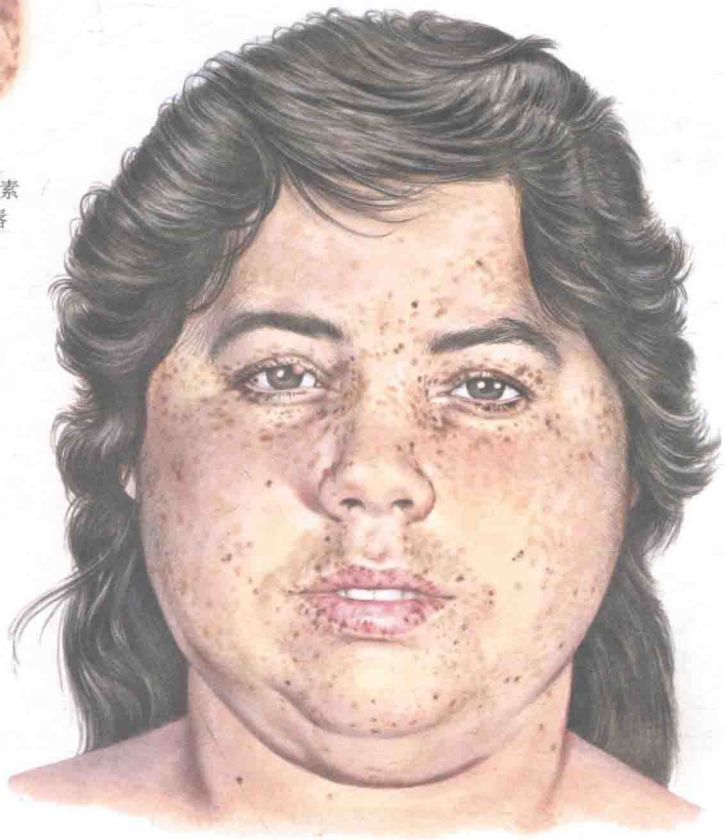
大约一半的 PPNAD 的患者同时患有 Carney 综合征，而约 60% 的 Carney 综合征患者是家族发病。迄今已发现 3 个基因的突变与 PPNAD 相关：*PRKAR1A*，*PDE11A* 和 *MYH8*。然而有的患 Carney 综合征的家族并没有这 3 种基因突变，因此探究其他位点的研究仍在继续。*PRKAR1A* 编码蛋白激酶 A 调节的 1α 亚单位，是一种明确的抑癌基因，其杂合性失活突变约占 Carney 综合征发病原因的 70%。在大多数家族发病的案例中，Carney 综合征表现为常染色体显性遗传，*PRKAR1A* 的生殖细胞系突变也可在单发的 PPNAD 患者中发生。

腹腔镜下双侧肾上腺切除术是 PPNAD 相关性库欣综合征的治疗首选。

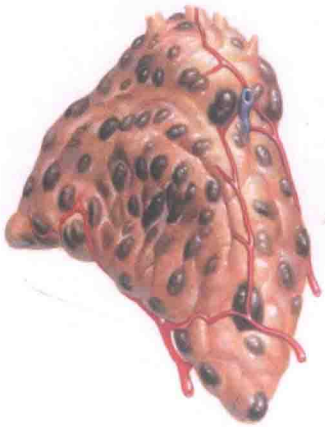
伴有 CARNEY 综合征的库欣综合征



Carney 综合征的特点是皮肤点状色素沉着，色素斑和蓝痣可以出现在脸上（包括眼睑、嘴唇的唇红边界、结膜、巩膜）和阴唇阴囊



Carney 综合征可能出现的其他表现：
- ▶黏液瘤：心房、皮肤（如眼睑），乳腺
- ▶睾丸大细胞钙化性支持细胞肿瘤
- ▶分泌生长激素的垂体腺瘤
- ▶沙粒黑色素神经鞘瘤



PPNAD 肾上腺大小通常正常，大部分都镶嵌有黑色、棕色或红色结节，大部分色素结节直径小于 4mm，结节周围肾上腺皮质萎缩

十一、类固醇生成障碍中的主要异常

基因引起的皮质醇合成酶缺陷称为*肾上腺类固醇生成障碍*（*blocks in adrenal steroidogenesis*）。先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia，CAH）是指皮质醇生成减少所导致的一类临床疾病，它与皮质醇生成减少，促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）升高继发性引起相应前体类固醇激素生成增加有关，而这些前体类固醇激素具有激活盐皮质激素和雄激素受体的作用。

（一）先天性类脂质增生

类固醇激素合成急性调节蛋白（StAR）可以将胆固醇从线粒体外膜转运至线粒体内膜，线粒体内膜存在限速性类固醇激素侧链裂解酶（P450scc），可以将胆固醇转化为孕烯醇酮。不论是编码 StAR 还是编码 P450scc 的基因突变均可导致先天性类脂质性肾上腺增生症，而这是 CAH 最严重的一种类型。该疾病的特点是缺乏所有肾上腺和性腺类固醇激素，并且有胆固醇酯沉积于肾上腺皮质。先天性类脂质性肾上腺增生症是常染色体隐性遗传病，通常由编码 StAR 的基因突变所引起。这种类固醇生成缺陷随着年龄增长而进展，说明胆固醇酯沉积是导致肾上腺皮质细胞进一步功能紊乱的原因。

（二）3β-HSD 缺陷

通过 3- 羟基的脱氢及 C5 双键的异构，3β-HSD 可以将孕烯醇酮转化为孕酮。3β-HSD 的 Ⅰ 型同工酶（3β-HSD1）存在于胎盘、肝、脑，3β-HSD 的 Ⅱ 型同工酶（3β-HSD2）存在于肾上腺皮质和性腺。3β-HSD2 的基因（*HSD3B2*）突变可导致 CAH 一种罕见类型，能引起皮质醇、醛固酮和性腺类固醇激素的缺乏。由于 3β-HSD2 障碍，Δ^5- 孕酮、17α- 羟孕酮、脱氢表雄酮（DHEA）和 DHEA 硫酸酯（DHEA-S）会堆积。

（三）17α- 羟化酶缺陷

通过 17α- 羟化酶（P450c17）的作用，孕酮可被羟基化，生成 17- 羟孕酮。17- 羟基化是合成糖皮质激素的先决条件（肾上腺球状带并不表达 P450c17）。P450c17 同时具有 17，20- 裂解酶的活性，参与 C19 肾上腺雄激素（DHEA 和雄烯二酮）的生成。P450c17 的缺陷是 CAH 又一罕见类型，由 *CYP17A1* 的突变引起。它通过常染色体隐性遗传，并引起 ACTH 相关的 11- 脱氧皮质酮和皮质类固醇激素生成增加，这两种激素为类盐皮质激素，可引起低钾血症和高血压。17，20- 裂解酶活性的缺乏可导致雄激素和雌激素的产生减少。

（四）21- 羟化酶缺陷

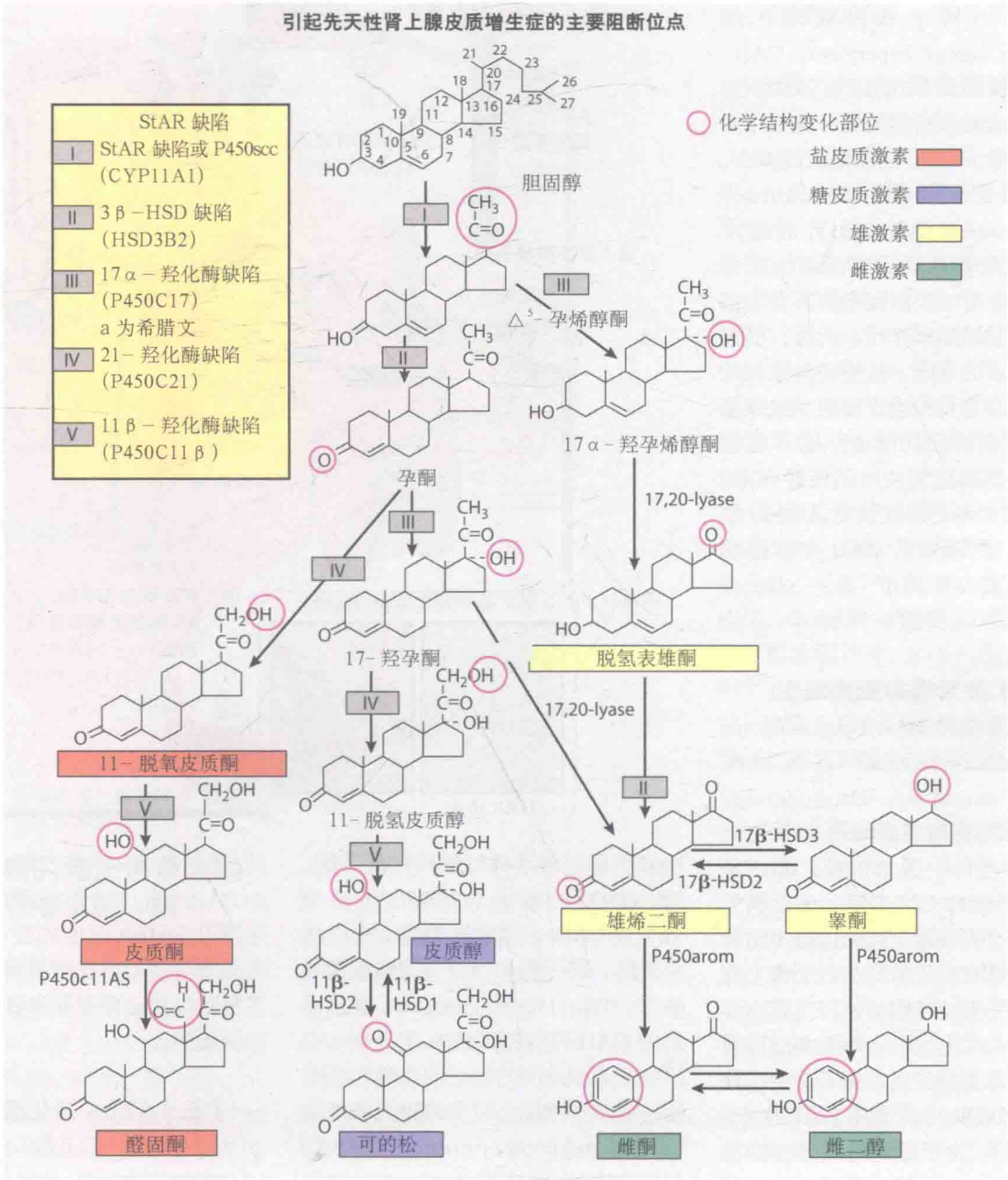
21- 羟化酶（P450c21）可引起孕激素在球状带的 21- 羟化及 17- 羟孕酮在束状带的 21- 羟化，分别产生 11- 脱氧皮质酮和 11- 脱氧皮质醇。P450c21 的缺陷是 CAH 最常见的类型，约占 90%，21- 羟化酶的缺陷通过常染色体隐性遗传，并引起 ACTH 相关的孕酮、17- 羟孕酮和肾上腺雄激素的生成增加。

（五）11β- 羟化酶缺陷

皮质醇生物合成的最后一步就是在 11β- 羟化酶（P450c11β）的作用下由 11- 脱氧皮质醇转化为皮质醇。P450c11β 的缺陷是 CAH 第二常见类型，11β- 羟化酶的缺陷通过常染色体隐性遗传，并引起 ACTH 相关的 11- 脱氧皮质醇、11- 脱氧皮质酮和肾上腺雄激素的生成增加。这种疾病由 *CYP11B1* 的基因突变引起。

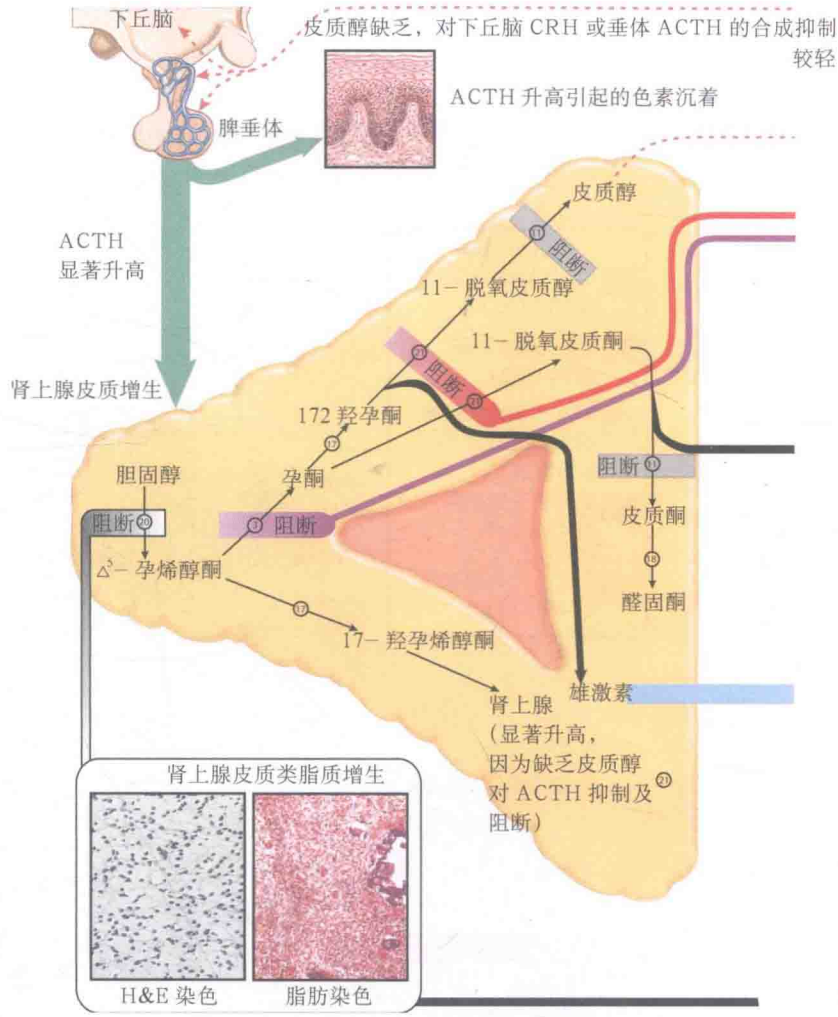
（六）其他酶途径

在肾上腺球状带，醛固酮合成酶（P450c11AS）通过中间的 18- 羟皮质酮将皮质酮转化为醛固酮。同时，因为醛固酮合成酶仅仅存在于球状带，醛固酮的合成也局限在球状带。但是球状带不能合成皮质醇，因为它不表达 17α- 羟化酶。在肾上腺网状带，高水平的细胞色素 b5 使 P450c17 具有 17，20- 裂解酶的活性，促进了 DHEA 的生成。DHEA 可被 3β-HSD 转化为雄烯二酮或在网状带被 DHEA 磺基转移酶硫酸化为 DHEA-S。在肾上腺或性腺，雄烯二酮可被 17β- 酮类固醇还原酶转化为睾酮。通过 11β-HSD 调节局部皮质类固醇激素的反应，皮质醇和皮质酮之间实现了相互转化。11β-HSD 有两种不同的同工酶。表达于肝的 11β-HSD1 可以将皮质酮转化为皮质醇，而表达于肾、结肠和唾液腺盐皮质激素受体的 11β-HSD2 则将皮质醇转化为无活性的皮质酮。


引起先天性肾上腺皮质增生症的主要阻断位点
StAR 缺陷
I StAR 缺陷或 P450scc (CYP11A1)
II 3β-HSD 缺陷 (HSD3B2)
III 17α-羟化酶缺陷 (P450C17) a 为希腊文
IV 21-羟化酶缺陷 (P450C21)
V 11β-羟化酶缺陷 (P450C11β)
化学结构变化部位
盐皮质激素
糖皮质激素
雄激素
雌激素
胆固醇
△5-孕烯醇酮
17α-羟孕烯醇酮
孕酮
17,20-lyase
脱氢表雄酮
17-羟孕酮
11-脱氧皮质酮
11-脱氢皮质醇
皮质酮
皮质醇
P450c11AS
11β-HSD2
11β-HSD1
醛固酮
可的松
17β-HSD3
17β-HSD2
雄烯二酮
睾酮
P450arom
雌酮
雌二醇

十二、经典的先天性肾上腺皮质增生症

先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia，CAH）是指由于皮质醇合成酶功能障碍引起皮质醇生成减少所导致的一类临床疾病（见专题 3-13）。皮质醇生成减少，促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）升高继发性引起相应前体类固醇激素生成增加，而这些前体类固醇激素具有类盐皮质激素和雄激素作用。此外，根据酶缺陷位点的不同，盐皮质激素和雄激素的生成也可能出现障碍。根据基因突变和蛋白质功能紊乱的不同程度，肾上腺酶活性的缺陷或轻或重。最严重的 CAH 类型被称为*经典型*（classic），而较轻的 CAH 类型被称为*迟发型或非经典型*（*late-onset or nonclassic*）（见专题 3-16）。



（一）先天性类脂质增生

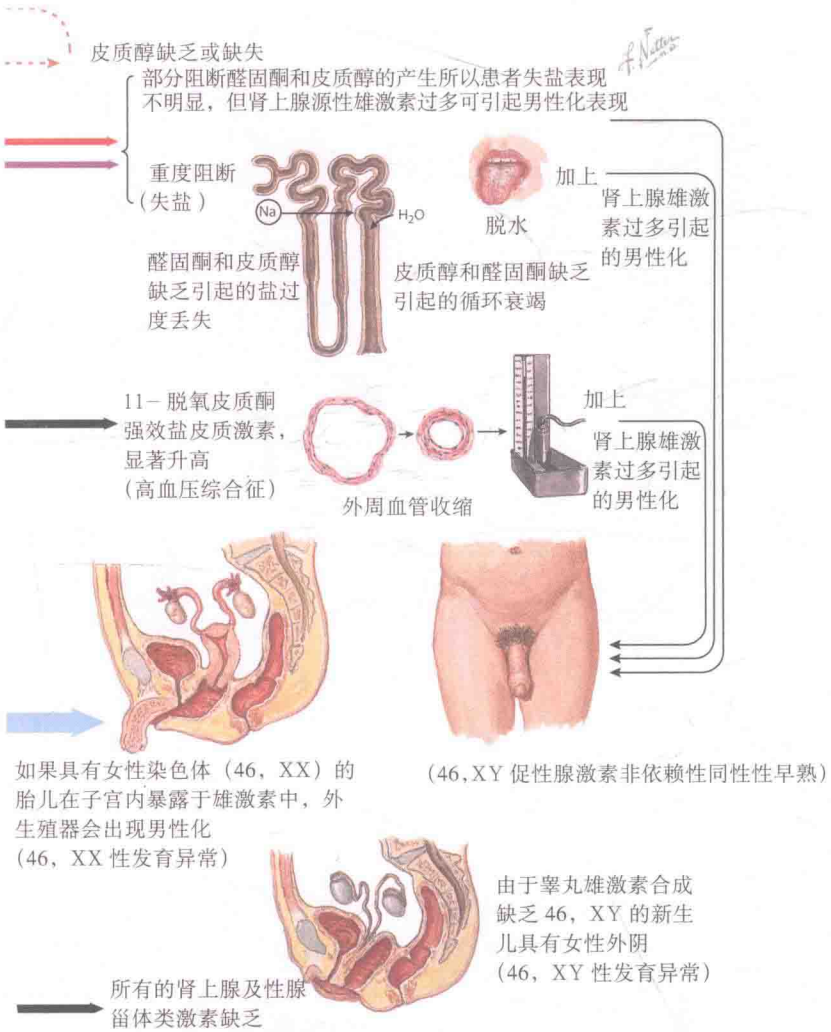
不论是编码 StAR（steroidogenic auite regulatory protein）还是编码 P450scc（steroid side-chain cleavage enzyme）的基因突变均可导致先天性类脂质性肾上腺增生症，而这是 CAH 最严重的一种类型。该疾病的特点是缺乏所有肾上腺和性腺类固醇激素，并且有胆固醇酯沉积于肾上腺皮质。患先天性类脂质性肾上腺增生症的新生儿在出生后短时间内即可表现出明显肾上腺皮质功能不全的症状和体征（如剧吐、低血压、高钾血症、低钠血症）。由于缺乏雄激素，染色体型为 46，XY 的婴儿呈现女性外阴（见专题 4-13 和专题 4-15）。实验室检查可表现为血清皮质醇和血浆醛固酮浓度降低，血清 ACTH 浓度和血浆肾素活性升高。如果未得到及时诊治，先天性类脂质增生症可导致患者的死亡。治疗手段包括糖皮质激素和盐皮质激素替代疗法。

（二）3β- 羟甾类脱氨酶缺陷

3β- 羟甾类脱氨酶（3β-hydroxysteroid dehydrogenase，3β-HSD）可以将孕烯醇酮转化为孕酮。3β-HSD2 的基因（*HSD3B2*）突变可导致 CAH 一种罕见类型，能引起皮质醇、醛固酮和性腺类固醇激素的缺乏。3β-HSD 缺陷与 StAR 缺陷导致的 CAH 具有相似的临床表现——新生儿表现为同时缺乏皮质醇和醛固酮的症状和体征。过多的脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEA）可以使染色体核型为 46，XX 的婴儿有轻度男性化表现。而染色体核型为 46，XY 的婴儿表现各不相同，可以是正常的，或尿道下裂，或具有女性化外阴表现。3β-HSD 缺陷也存在迟发型（见专题 3-16）。除了高钾血症、低钠血症、皮质醇缺乏和醛固酮缺乏之外，实验室检测可表现为血 DHEA 和 DHEA 硫酸酯（DHEA-S）基线浓度的升高。由于大多数肾上腺雄烯二酮的产生需要依赖 3β-HSD 把 DHEA 转化为雄烯二酮，因此，此类型的 CAH 雄烯二酮水平并不高。ACTH 兴奋试验可以观察到血 Δ^5-孕酮及 DHEA 浓度的显著升高。此类患者可以用糖皮质激素和盐皮质激素替代疗法，青春期患者还需要补充性腺激素。

（三）17α- 羟化酶缺陷

通过 17α- 羟化酶（hydroxylase）（P450c17）的作用，孕酮可被羟基化，生成 17- 羟孕酮。P450c17 的缺陷是 CAH 又一罕见类型，由 *CYP17A1* 的突变引起。它通过常染色体隐性遗传，并引起 ACTH 相关的 11- 脱氧皮质酮和皮质类固醇激素生成增加，这两种激素为类盐皮质激素，可引起低钾血症和高血压。17，20- 裂解酶活性的缺乏可导致雄激素和雌激素的产生减少。染色体核型为 46，XX 的婴儿直至青春期才有相关临床表现，包括原发性闭经，第二性征发育缺



十二、经典的先天性肾上腺皮质增生症（续）

失，高血压和低钾血症。染色体核型为 46，XY 的病人呈现女性表型，直到青春期发育异常才被察觉患病。他们具有女性外阴、隐睾、短阴道、子宫和输卵管缺如，高血压和低钾血症（见专题 4-15）。实验室检查表现为低钾血症、低血浆肾素活性。血 ACTH、孕酮、11- 脱氧皮质酮、促黄体激素和卵泡刺激素均升高，而血 17- 羟孕酮、11- 脱氧皮质醇、皮质醇、DHEA、DHEA-S、雄烯二酮、睾酮和雌二醇均降低。治疗包括糖皮质激素和性腺类固醇激素替代疗法。

（四）21 —羟化酶缺陷

21- 羟化酶（hydroxylase）（P450c21）可引起孕激素在球状带的 21- 羟化及 17- 羟孕酮在束状带的 21- 羟化，分别产生 11- 脱氧皮质酮和 11- 脱氧皮质醇。P450c21 的缺陷是 CAH 最常见的类型，约占 90%。经典 21- 羟化酶缺陷性 CAH 的婴儿具有肾上腺皮质功能不全和雄激素过多的典型症状和体征。染色体核型为 46，XX 的婴儿，生殖器性别特征不明（见专题 4-12）。因为酶功能缺陷的严重程度和对盐皮质激素合成通路的影响程度不同，经典 21- 羟化酶缺陷症可被称为失盐型或*单纯男性化型*（*salt wasting or simple virilizing*）在这两种形式的经典 21- 羟化酶缺陷性 CAH 中，血 17- 羟孕酮浓度显著升高（超过参考值上限的 6 倍）。轻度升高的病人可以加做 ACTH 兴奋试验来明确是否有酶功能缺陷。其他血清学检查指标包括 11- 脱氧皮质醇、皮质醇、11- 脱氧皮质酮和醛固酮降低，孕酮、17- 羟孕酮、雄烯二酮和 ACTH 升高。血浆肾素活性通常是升高的。在美国和许多其他国家，通过检测 17- 羟孕酮水平来筛查新生儿 21- 羟化酶缺陷。

（五）11β - 羟化酶缺陷

11β－羟化酶（hydroxylase）（P450 c11β）的缺陷是 CAH 第二常见的类型，11β－羟化酶缺陷的后果是比较严重的。染色体核型为 46，XX 的新生儿生殖器男性化，而染色体核型为 46，XY 的新生儿阴茎增大。这种疾病的病因是 *CYP11B1* 基因突变，并引起 11β－羟化酶的活性降低，而非缺失。患者在儿童后期表现为高血压和性早熟，在青年期表现为高血压、痤疮、多毛、月经稀发或闭经。尽管 11- 脱氧皮质醇并没有糖皮质激素活性，但 11- 脱氧皮质酮有类盐皮质激素活性。当其产生过多，就会导致高血压、低血钾、低血浆肾素活性、低血浆醛固酮浓度。11β－羟化酶缺陷的实验室表现还包括 11- 脱氧皮质醇、11- 脱氧皮质酮、DHEA、DHEA-S、雄烯二酮和睾酮的浓度升高。

（六）表征性盐皮质激素过多症

通过 11β- 羟甾类脱氢酶（11β-hydroxysteroid dehydrogenase，11β-HSD）调节局部皮质类固醇激素的反应，皮质醇和皮质酮之间实现了相互转化。11β-HSD1 可以将皮质酮转化为皮质醇，而 11β-HSD2 则将皮质醇灭活为皮质酮。表征性盐皮质激素过多症是由 11β-HSD2 活性功能障碍所引起。由于其酶活性障碍，大量皮质醇在肾脏堆积，皮质醇可以发挥显著盐皮质激素活性。降低的 11β-HSD2 活性可以是遗传而来，也可继发于甘草酸对酶活性的抑制，甘草酸是甘草（*光果甘草 Glycyrrhiza glabra*）根部的一种活性成分。表征性盐皮质激素过多症患者的临床表型包括：高血压、低血钾、代谢性碱中毒、低血浆肾素活性和正常血浆皮质醇浓度。在 24h 尿液中，如果皮质醇 / 皮质酮比值异常（例如 > 10：1），则可明确诊断。

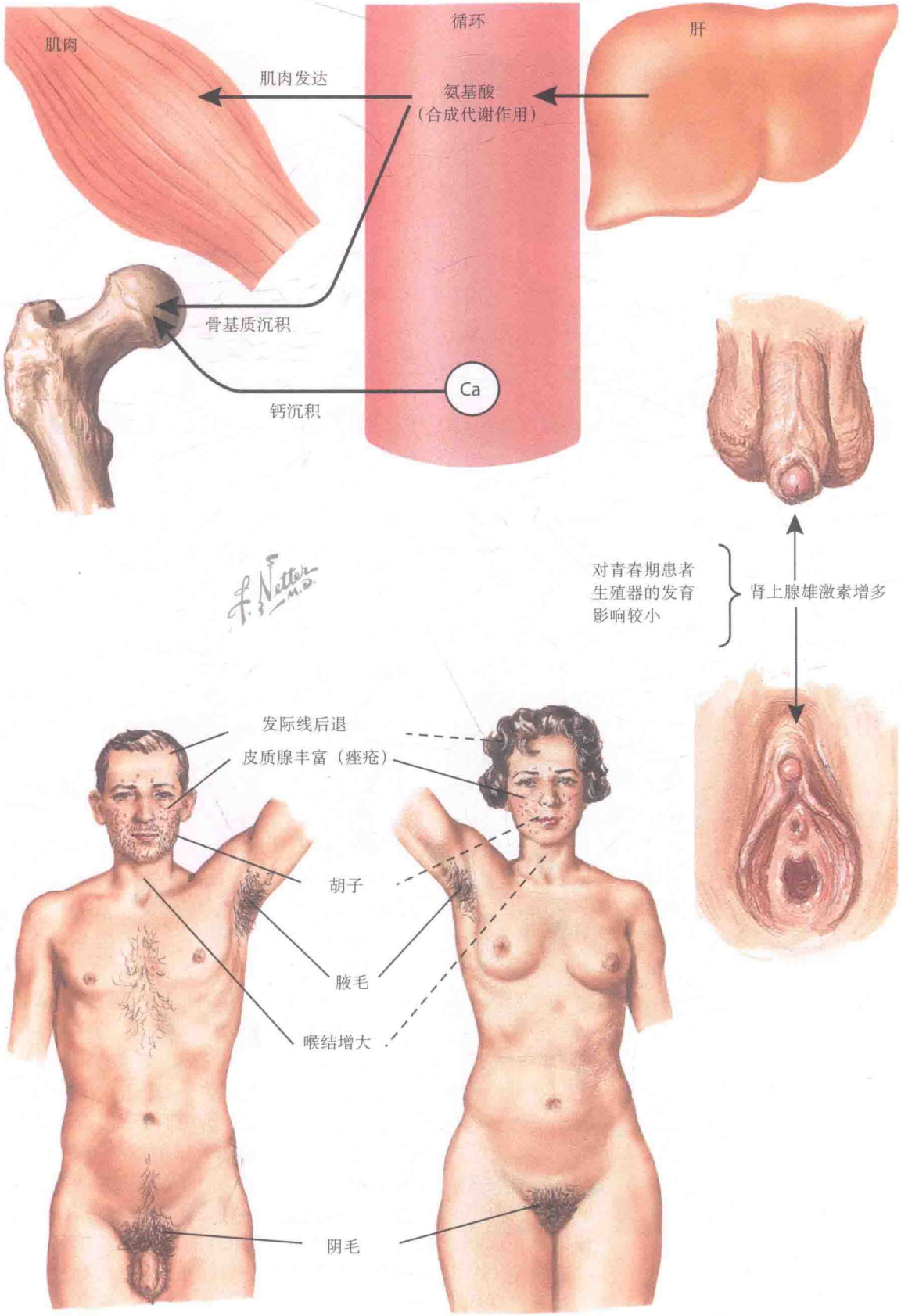
十三、肾上腺雄激素的生物活性

无论男女，肾上腺皮质产生的雄激素包括：脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEA），DHEA 硫酸酯（dehydroepiandrosterone sulfate，DHEA-S），雄烯二酮和睾酮。在不同程度上，肾上腺雄激素有促代谢作用，可导致肌肉发达。它们促进雄性特征形成，包括面部毛发浓密、发际线后撤、皮脂腺增生和痤疮、喉结增大导致低沉的男音、代表第二性征的腋下和阴部毛发生长、胸部和乳头周围的毛发生长、青春期阴茎的发育。男性的主要雄激素来源是性腺，对大多数女性而言，肾上腺是雄激素的主要来源。而女性原发性肾上腺皮质功能不全的一个主要体征就是腋下和阴部毛发缺如。

肾上腺皮质功能初现的标志是肾上腺雄激素分泌增多，这种变化发生于 6~8 岁时。性毛初现是标志事件，常在阴部周围和腋下性毛生长。肾上腺雄激素是刺激女孩阴毛和腋毛生长的初始因素，阴唇毛发通常先于腋毛生长。对男孩而言，由于睾酮发挥了主要作用，肾上腺雄激素的作用并不那么重要。肾上腺雄激素在青春期和成人期下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的形成初始发挥重要作用。在女孩 8 岁以前，男孩 9 岁以前，他们的阴毛刚刚开始生长的时候，肾上腺皮质功能初现和性毛初现被认为是发育的征兆。发育前的肾上腺皮质功能初现更多见于女孩，常伴随身高较高、体味重、痤疮和骨龄提前 1 ~ 2 岁。

肾上腺雄激素还有一些其他的生理作用。DHEA-S 可以作为性腺类固醇的储备激素。在外周组织，DHEA-S 还可以被转化为睾酮和雌二醇。在硫酸酯酶的作用下，DHEA-S 可转化为 DHEA，后者还可以被 3β-HSD 转化为雄烯二酮。雄烯二酮可分别被 17β-HSD 和 P450 芳香化酶代谢成为睾酮或雌二醇。在中枢神经系统，DHEA 可发挥神经类固醇的作用，虽然其受体仍未明确。

雄性（同化）类固醇一直是体育禁药，因为它能促进肌肉生长，提高竞技水平。很难对雄激素使用的流行度做出评价，但是大约 6% 的高中男生和 2% 的高中女生曾承认至少使用 1 次雄性类固醇。在比赛中，同化类固醇激素的使用被国际奥林匹克委员会和国际运动协会明令禁止。但运动员们为了比赛的发挥常常以各式各样的形式服用能提高成绩的药物（如同时服用、连续服用、逐步提高剂量或间断服用）。其不良反应包括：内源性睾丸功能抑制（致短时间不育和睾丸缩小）、女性乳房发育（因为睾酮可芳香化成为雌二醇）、红细胞增多症、肝酶升高和肝性紫癜（仅仅在口服 17-α-烷基化雄激素时出现）、情绪障碍和攻击行为、血清高密度脂蛋白浓度降低、血清低密度脂蛋白浓度升高、女性男性化表现（如多毛、短暂头发减少、痤疮、声音低沉和阴蒂增大）、骨骺提前融合和青春期生长迟缓。运动员会服用其他的药物以抵消可以预见的大剂量服用同化激素的不良反应。例如，有些运动员可能服用人绒毛膜促性腺素来预防睾丸体积的缩小，服用芳香化酶抑制药或雌激素受体拮抗药来预防女性乳房发育，服用 5α-还原酶抑制药来预防秃顶或痤疮。


肌肉
循环
肝
肌肉发达
氨基酸
（合成代谢作用）
骨基质沉积
Ca
钙沉积
对青春期患者
生殖器的发育
影响较小
肾上腺雄激素增多
发际线后退
皮质腺丰富（痤疮）
胡子
腋毛
喉结增大
阴毛

十四、成年人激素过多综合征

成年人雄激素过多综合征是指成年人由于雄激素分泌过多产生的临床综合征。成年人中雄激素分泌多过的原因包括迟发型先天性肾上腺皮质增生症（非经典型），家族性糖皮质激素抵抗，库欣综合征和分泌雄激素的肾上腺肿瘤。由于男性睾丸分泌的雄激素生物活性更高，所以肾上腺分泌雄激素过多往往由于症状不明显而难以被发现。相反，对于女性而言，肾上腺分泌雄激素过多就会表现出不同程度的男性化和月经紊乱（见专题 4-14 和专题 4-15）。

多毛的定义是女性毛发过多、过粗生长，尤其是在男性毛发生长旺盛区域（如脸颊、上唇、胸部正中线周围、男性阴毛生长区域、大腿内侧、下背部中线周围）。女性男性化是由于雄激素分泌过多，可引起较为严重的男性化体征和症状。这些男性化的体征和症状主要有：肌肉发达、失去女性化的身体外形、声音变粗、乳房缩小、阴蒂肥大、前额脱发、男性化潮红（面部、颈部、前胸部皮肤多血质）。正常的阴蒂长小于 10 mm，宽小于 7 mm。

（一）迟发型（非经典型）先天性肾上腺皮质增生症

部分 3β 羟甾类脱酶（3β-hydroxysteroid dehydrogenase，HSD）、21- 羟化酶和 11β- 羟化酶缺陷可能会均存在于迟发型或非经典型先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia，CAH）（也称为成人起病性、轻型性、不完全性、隐匿性肾上腺增生），并且会造成多毛、月经紊乱、不同程度的男性化。女性血硫酸脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone sulfate，DHEA-S）浓度升高、雄烯二酮浓度降低并伴有男性化症状时，应怀疑有迟发型 3β-HSD 缺陷。促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）兴奋试验、17- 羟孕烯醇酮和 DHEA 升高且 17- 羟孕酮和雄烯二酮不升高可作为确诊依据。迟发型 21- 羟化酶缺陷可能表现类似于 3β-HSD 缺陷，但试验室检查结果是不同的。21- 羟化酶缺陷时，孕酮、17- 羟孕酮和雄烯二酮的基础水平较正常范围高，且 ACTH 兴奋试验时三者均显著上升。11β- 羟化酶部分缺陷时，血 11- 脱氧皮质醇、11- 脱氧皮质酮、DHEA、雄烯二酮升高。11β- 羟化酶完全缺陷时，不仅有雄激素过多症状，还可能伴有高血压和低钾血症。ACTH 兴奋试验可以确诊 11β- 羟化酶缺陷。迟发型 CAH 的治疗包括使用糖皮质激素替代疗法来抑制 ACTH 的过量分泌，但要注意不要因糖皮质激素使用过量造成医源性库欣综合征。

（二）家族性糖皮质激素抵抗

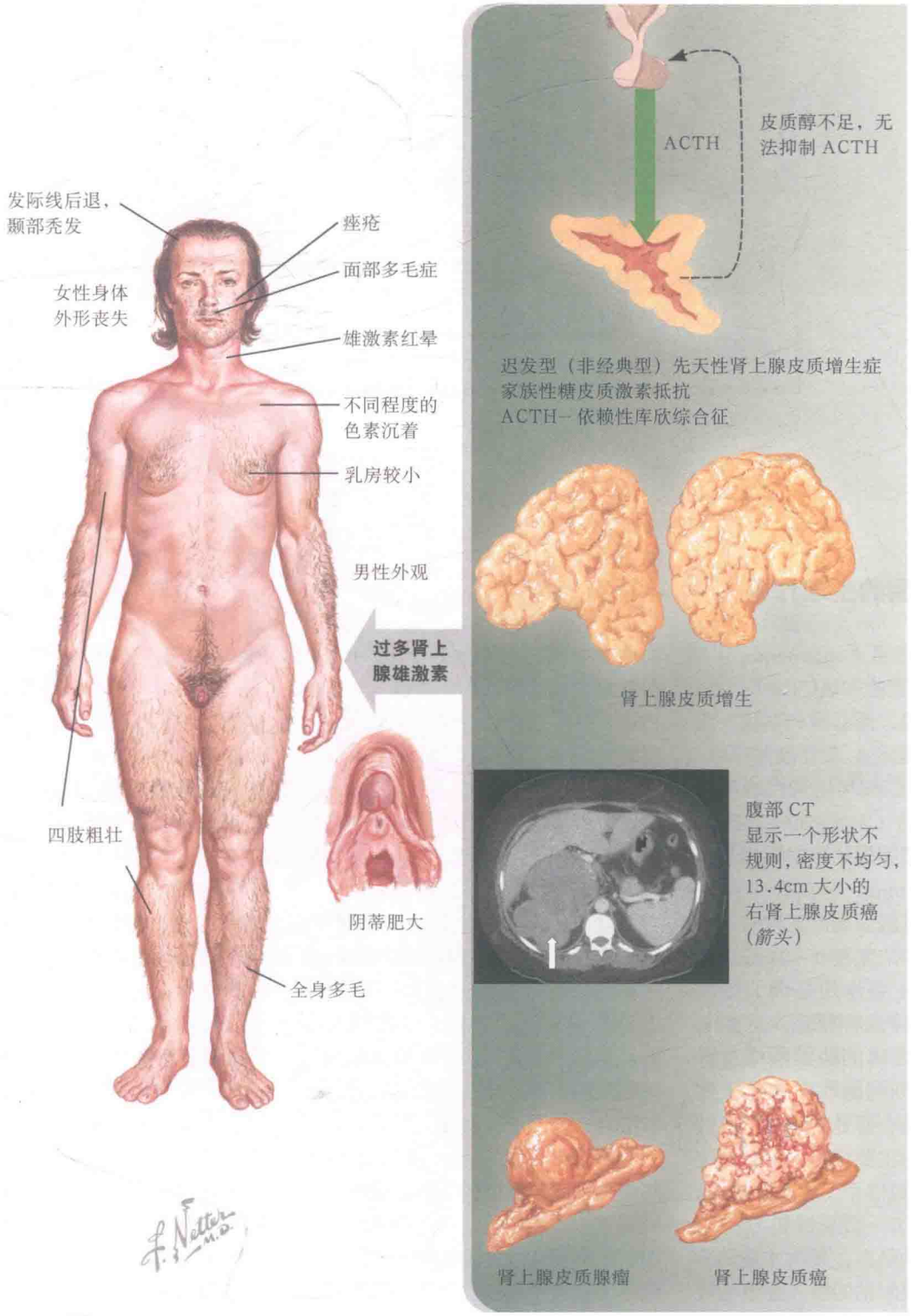
家族性糖皮质激素抵抗是由于糖皮质激素受体基因突变引起。突变抑制了皮质醇的作用，导致 ACTH 分泌增多，从而引起肾上腺增生。肾上腺增生引起肾上腺雄激素（如 DHEA）和盐皮质激素（如 11- 脱氧皮质酮）的生成增加。因此家族性糖皮质激素抵抗的患者在体征和症状上与 11β- 羟化酶缺陷患者类似，均有雄激素过多、高血压和低钾血症的表现。

（三）ACTH- 依赖性库欣综合征

在 ACTH- 依赖性库欣综合征中，ACTH 的过度分泌引起肾上腺雄激素过度分泌和轻度的盐皮质激素过度分泌（见专题 3-9）。

（四）分泌雄激素的肾上腺肿瘤

分泌雄激素的肾上腺肿瘤是极少见的。一般而言，与良性肿瘤相比，恶性肿瘤更常分泌过量雄激素。最常见高分泌的雄激素是 DHEA，其次是雄烯二酮和睾酮。肾上腺肿瘤的良恶性在手术前就可区分，因为两者在 CT 片上表现各有特点。分泌睾酮的腺瘤往往较小（如直径 1 cm），单发，在 CT 片上呈现低密度影；分泌雄激素的肾上腺皮质癌往往直径大于 4 cm（平均直径达 10 cm），多发，CT 片上呈现高密度影。


发际线后退，
颞部秃发
痤疮
面部多毛症
女性身体
外形丧失
雄激素红晕
不同程度的
色素沉着
乳房较小
男性外观
过多肾上
腺雄激素
四肢粗壮
阴蒂肥大
全身多毛
ACTH
皮质醇不足，无
法抑制 ACTH
迟发型（非经典型）先天性肾上腺皮质增生症
家族性糖皮质激素抵抗
ACTH－依赖性库欣综合征
肾上腺皮质增生
腹部 CT
显示一个形状不
规则，密度不均匀，
13.4cm 大小的
右肾上腺皮质癌
（箭头）
肾上腺皮质腺瘤
肾上腺皮质癌

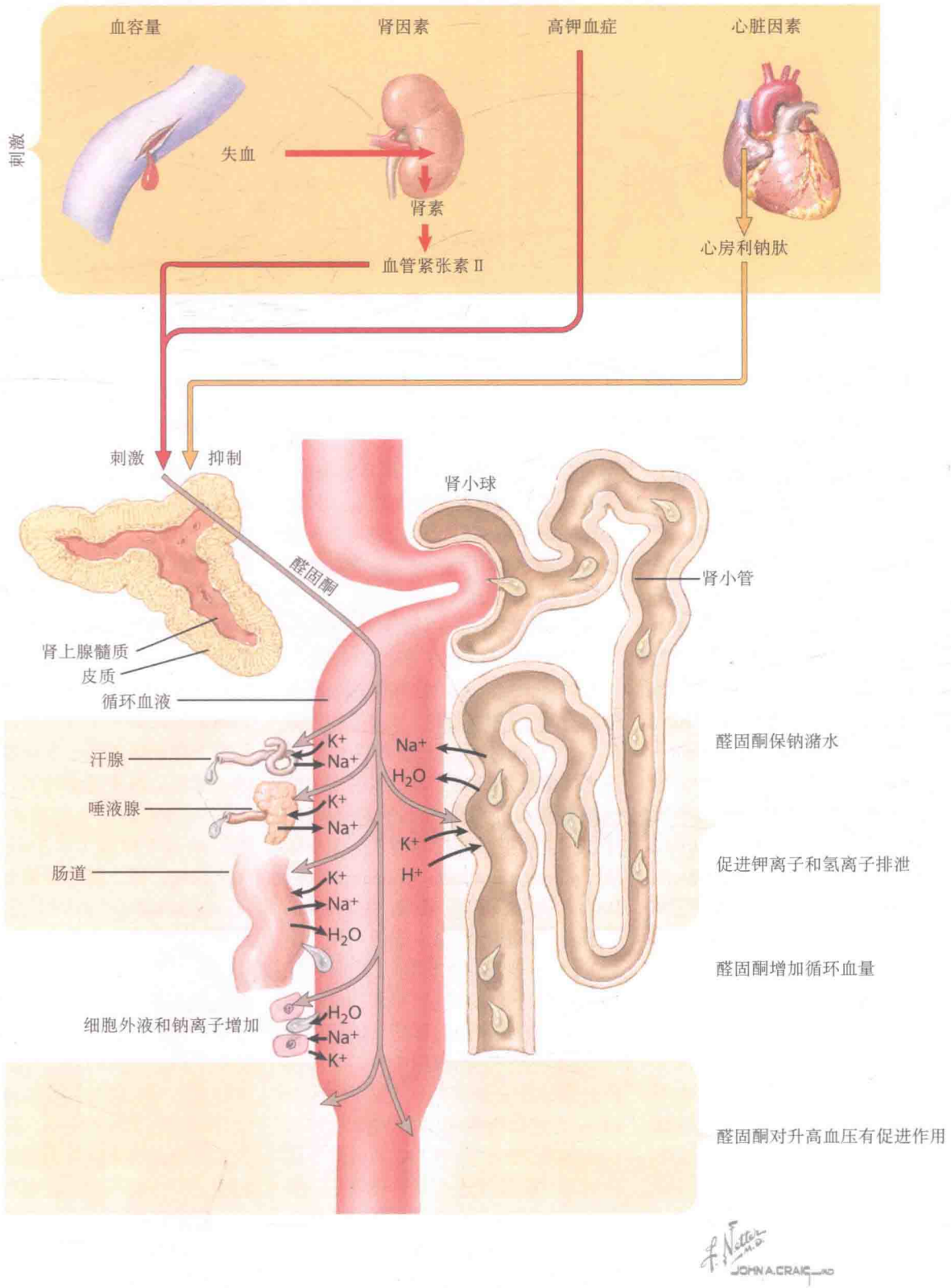
十五、醛固酮的生理作用

血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）、高钾血症和 ACTH 均可以刺激醛固酮分泌，而心房利钠肽、低血钾则会抑制其分泌。在血液循环中，50%～70% 的醛固酮与白蛋白或皮质醇结合蛋白结合；30%～50% 游离在血浆中。因此醛固酮的半衰期相对较短，为 15～20 min。它在肝中可被快速灭活为四氢醛固酮。正常的外周血中，醛固酮的浓度在 0～21 ng/dl。

醛固酮的主要作用是调节细胞外血容量和维持血钾稳定。这些生理作用要通过游离的醛固酮结合肾远端小管上皮细胞胞质中的盐皮质激素受体。远端小管是钠离子交换钾离子和氢离子的主要场所。Ang Ⅱ是通过负反馈机制作用于醛固酮从而调节血容量。这一负反馈机制的主要作用是维持钠稳态，其次才是调节血压。因此，限制钠的摄入会激活肾素－血管紧张素－醛固酮轴（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）。Ang Ⅱ不仅作用于肾上腺皮质，也作用于肾血管使水钠潴留。反之，若肾素释放减少、血循环中血管紧张素减少，醛固酮的分泌也会减少，同时肾血流量增加，加速钠的排出。RAAS 对饮食中钠的摄入非常敏感。过多的钠摄入会增强肾血管和外周血管的反应性，降低肾上腺对 Ang Ⅱ的反应性；而限制钠摄入有着相反的效应。因此，钠摄入量的多少调节着靶器官对于 Ang Ⅱ的反应性，而 Ang Ⅱ精确地调节着钠的稳定，维持血压。

盐皮质激素受体有组织特异性，受体密度最高的组织有：远端肾单位、结肠、海马；密度较低的有：除结肠以外的消化道、汗腺、唾液腺和心脏。盐皮质激素与其胞质受体结合转运到核内，再与靶基因的特定结合区域结合，从而增加靶基因的表达。醛固酮所调节的激酶是关键的调节酶，其增加钠离子通道的表达，最终增加钠离子的跨膜转运。管腔内阴离子增加引起小管细胞分泌钾增加和间质细胞分泌氢离子增加。糖皮质激素和盐皮质激素均能够和盐皮质激素受体结合。通过糖皮质激素降解酶，11β－羟甾类脱氢酶（11β-hydroxysteroid dehydrogenase，11β-HSD）阻止糖皮质激素与受体的结合使盐皮质激素的作用具有特异性。盐皮质激素逃逸是指在盐皮质激素维持在过量水平 3～5 d 后对外界的调节没有反应。其中的机制可能包括肾血流动力学因素和心房利钠肽升高。

除了醛固酮和胞质受体结合调节基因表达这一经典途径外，盐皮质激素还有一种快速的和一种未经证实的细胞表面受体结合的非基因调节途径。这一途径和 G 蛋白信号通路有关，可能通过调节钠氢交换的活性来发挥作用。这一途径已被证明既存在于上皮细胞，也存在于非上皮细胞中。醛固酮还有一些次要的效应主要作用于非上皮细胞。这些效应不包括调节钠钾平衡，可能是通过结合胞质内盐皮质激素受体调节基因表达。这些效应包括对某些胶原基因、某些调节组织生长因子的基因（如转化生长因子β和纤溶酶原激活物抑制剂-I）和某些调节炎症的基因的调节。这些效应最终导致微血管病变、急性坏死、多脏器的纤维化（如心脏、心血管、肾）。醛固酮升高不一定导致上述效应，而血容量或者钠与醛固酮水平不相一致才是引起这些不良反应的高危因素。


血容量
肾因素
高钾血症
心脏因素
刺激
失血
肾素
血管紧张素Ⅱ
心房利钠肽
刺激
抑制
醛固酮
肾小球
肾小管
肾上腺髓质
皮质
循环血液
汗腺
唾液腺
肠道
细胞外液和钠离子增加
K+
Na+
H2O
H+
醛固酮保钠潴水
促进钾离子和氢离子排泄
醛固酮增加循环血量
醛固酮对升高血压有促进作用
JOHN A. CRAIG

十六、原发性醛固酮增多症

高血压、抑制的肾素活性、醛固酮分泌增加是原发性醛固酮增多症（primary aldosteronism，PA）（简称“原醛”）的主要症状。原醛是由 Jerome Conn 在 1955 首次描述的。原醛主要分为双侧特发性醛固酮增多症（idiopathic hyperaldosteronism，IHA）和醛固酮腺瘤（aldosterone-producing adenoma，APA）两种亚型。此外还有一种少见类型——单侧肾上腺皮质增生（unilateral adrenal hyperplasia，UAH），主要是单侧肾上腺球状带增生。家族性醛固酮增多症（familial hyperaldosteronism，FH）有两种分型：FH 型Ⅰ和 FH 型Ⅱ。FH 型Ⅰ，亦称糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症（glucocorticoid－remed iable aldosteronism，GRA），是一种常染色体显性遗传疾病，表现为不同程度的醛固酮升高，外源性糖皮质激素可抑制醛固酮分泌。FH 型Ⅱ，即家族集聚发生的 APA 或 IHA，两者合并亦可。还有非常少见的一种由肾上腺外肿瘤分泌高醛固酮的分型（如卵巢）。

原醛（PA）是最常见的继发性高血压病因，约占所有高血压病人的 5%。大部分原醛的病人表现为轻度或严重的无症状高血压，并且血钾正常。过多的醛固酮分泌导致肾性失钾、失氢离子。如若有低钾血症，一般还会伴随碱中毒，患者可能表现为夜尿增多、多尿（由于低钾导致的肾浓缩功能下降）、心悸、肌肉痉挛、面神经叩击征（Chvostek 征）及束臂加压征（Trousseau 征）阳性。高血压伴有低钾血症、难治性高血压、高血压伴有肾上腺意外瘤、高血压的发病年龄小于 20 岁或者严重的高血压都应考虑继发性高血压，行原醛相关的诊断检查。而晨起（上午 8～10 时）坐位或立位空腹血检测血浆醛固酮浓度（plasma aldosterone concentration，PAC）与血浆肾素活性（plasma rennin activity，PRA）比值可作为原醛的筛查试验。在试验前，患者可服用除盐皮质受体拮抗药和大剂量阿米洛利之外的任何抗血压药。但低血钾可能会产生一定的假阴性率，所以试验前最好纠正缺钾的状况。用 PAC/PRA 比值筛查原醛的敏感性和特异性大约是 75%。所有 PAC/PRA 升高的患者应该继续进行确诊试验——醛固酮抑制试验（如口服盐负荷、盐水抑制试验、卡托普利激发试验、氟氢化可的松抑制试验）。

APA 或 UAH 患者行单侧肾上腺切除术后，低血钾均恢复正常；高血压均得到改善，其中有 30%～60% 患者高血压得到治愈。IHA 患者行单侧或双侧肾上腺切除术后高血压很少得到改善。IHA 和 GRA 应使用药物治疗。因此，对希望手术治疗的原醛患者，首先要区分其亚型。对于分型的评估需要 1 个甚至多个检查，第一步首先是行肾上腺 CT 扫描检查。若一位小于 40 岁的原醛病人 CT 扫描发现一个孤立的低密度大腺瘤（1～2 cm）且对侧肾上腺形态正常，则单侧肾上腺切除术是一个合理的治疗选择。然而，很多患者的 CT 表现为肾上腺形态正常，小的单侧肾上腺增粗，单侧小腺瘤（≤ 1 cm）或者双侧大腺瘤。肾上腺静脉取血（adrenal venous sampling，AVS）是原醛分型重要的检查（见专题 3-19）。

治疗的目标是阻止与高血压、低钾血症和心血管损害相关的并发症的发生率和死亡率。明确原醛的病因有利于决定正确的治疗方法。使血压恢复正常不应成为原醛患者的唯一治疗目标。除了肾和结肠，盐皮质激素受体也存在于心脏、大脑和血管。醛固酮过多分泌与心血管疾病并发症相关。因此，使循环中醛固酮浓度降至正常，应用盐皮质激素受体阻断剂药物是所有原醛患者治疗中的共同选择。腹腔镜下肾上腺切除术是 APA 及 UAH 患者较好的治疗选择。IHA 和 GRA 患者应该使用盐皮质激素受体阻断剂药物治疗。

原发性醛固酮增多症的机制

血管紧张素原

血管紧张素 I

血管紧张素 II

↓肾素分泌

↑血浆容量

↓尿 Na^+

自主性醛固酮分泌过多

刺激盐皮质受体

醛固酮

↑ K^+, H^+ 排泄

↑ Na^+H_2O 重吸收

↑血浆容量

肾上腺腺瘤或过度增生导致自主性醛固酮分泌过多，刺激盐皮质激素受体，引起水钠潴留、心排血量增加及排钾过多

心房利钠肽

主要的利尿作用在髓质集合管

Na^+ 排泄（醛固酮逸脱）

其他利尿激素、压力性利尿及 NaCl 转运体的增加有助于钠的排泄，预防周围性水肿

尿钾排出增加

↓

低钾血症

心排血量和外周循环阻力的增加引起高血压。心排血量增加，血流自我调节引起血管阻力增加。醛固酮对血管也有直接作用

↑外周循环阻力

↑心排血量

↑血压

临床特点

↑血压

低钾性碱中毒可导致 Chvostek and Trousseau 征

↑肌无力，肌痉挛

↑血浆醛固酮浓度（PAC）

↓血浆肾素活性（PRA）

↑多尿及夜尿增多

F. Netter M.D.

JOHN A. CRAIG MD with E. Hatton

原发性醛固酮增多症

血浆醛固酮浓度（PAC） >15 ng/dl

+

血浆肾素活性（PRA）< 1ng/（ml · hr）

↓

↑ PAC ∶ PRA 比值

↓

确诊试验

↓

检测分型

CT 轴位显示右侧肾上腺外侧肢 1cm 大小分泌醛固酮的腺瘤（*箭头*）

十七、肾上腺静脉取血

原发性醛固酮增多症患者主要有双侧特发性醛固酮增多症（idiopathic hyperaldosteronism，IHA）和单侧醛固酮腺瘤（aldosterone-producing adenoma，APA）两种类型，IHA 可药物治疗，而 APA 可行手术治疗（见专题 3-18）。众多研究表明，肾上腺 CT 扫描在定位醛固酮过量分泌病灶上准确性不佳（~50%），对于希望通过手术控制高血压的原发性醛固酮增多症患者而言，肾上腺静脉取血（adrenal venous sampling，AVS）是关键的一步。

成功进行肾上腺静脉取血需要：选择合适的患者、仔细的术前准备、精湛的技术、充分的知情同意、准确的数据解读。术前需与患者签订知情同意书。大多数医学中心在 AVS 术中持续使用二十四肽促皮质素输注（50μg/h，于取血前 30min 开始并持续至手术结束），原因如下：①在双侧非同步 AVS 中，它能使应激诱导产生的醛固酮波动降至最低；②它能使肾上腺静脉与下腔静脉间皮质醇浓度梯度升至最大；③它能使 APA 患者分泌的醛固酮达到最大量。

肾上腺静脉插管是在 X 线透视下经皮股静脉插入导管，然后注入造影剂以确定导管插入位置是否正确。轻轻抽吸即可取得双侧肾上腺静脉血。成功的插管需要特殊设计的导管，流线形导管尖有助于成功插入肾上腺静脉。此外，邻近导管尖的侧边孔使血流容易进入导管。

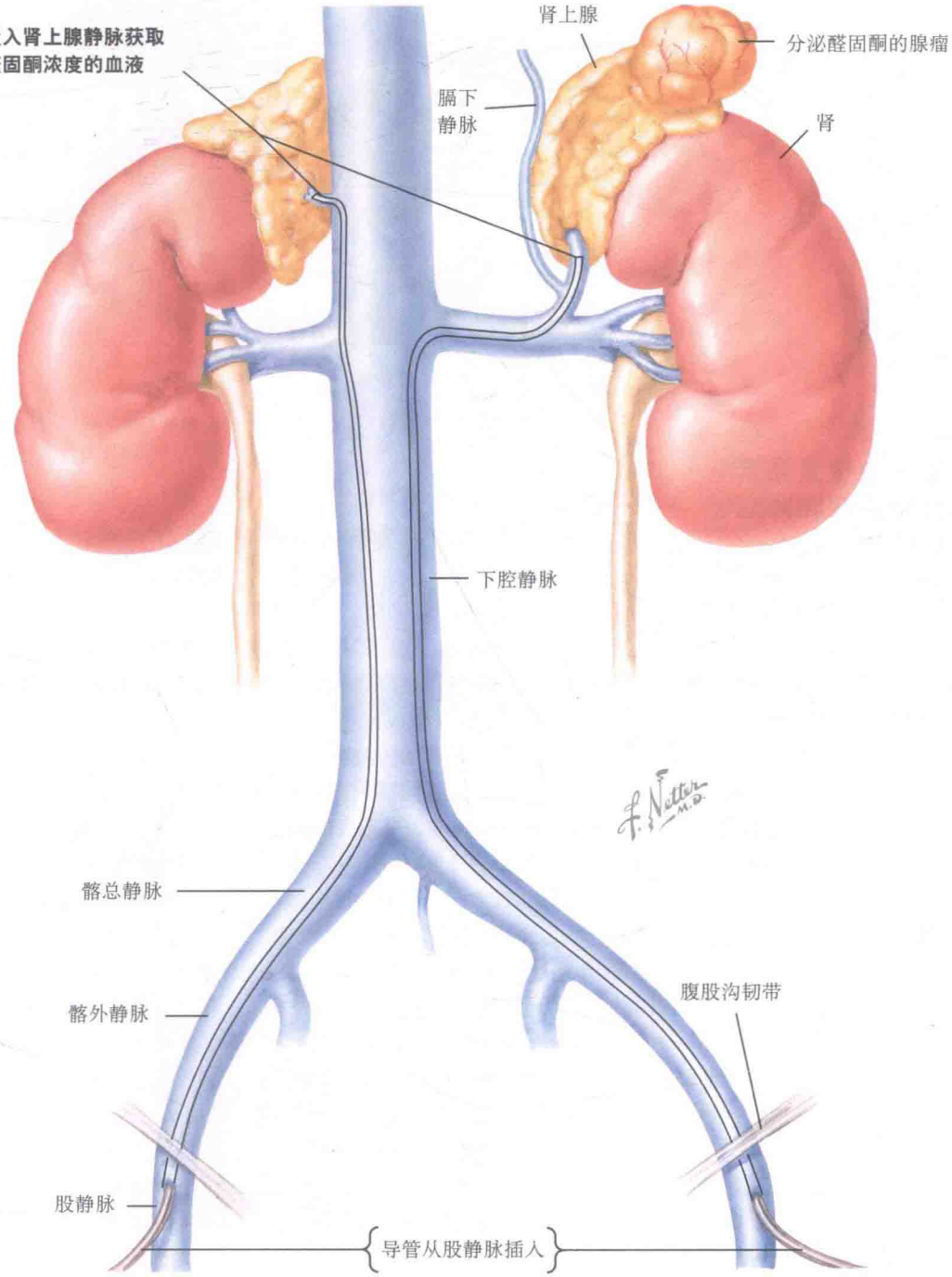
右肾上腺静脉在右肾静脉上方数厘米处从后侧汇入下腔静脉。右侧比左侧插管要困难得多，因其更短、直径更小、且成角，导管进入时紧贴血管内膜，使得取血困难。因为右肾上腺静脉较短，导管的位置可能随呼吸运动而变化。罕见情况下，右肾上腺静脉可与肝静脉分支连接，此时需要使用特殊的导管才能符合取血的要求。此外，由于肝静脉分支常在肾上腺静脉区域汇入下腔静脉，有时手术医生会将右肾上腺静脉与其混淆，但造影剂能够将它们清楚地区分。

左肾上腺静脉是膈下静脉的一个分支。大多数人膈下静脉位于左肾静脉顶部，脊椎的侧缘。左肾上腺静脉取血一般也会取到来自与其相邻的膈下静脉的血液。一般而言，左侧插管比较顺利，轻吸气时取血也相对容易。

最后取不混杂肾上腺静脉血的血样作为对照。理论上应该取髂外静脉血作为参照，这样可以避免来自左肾上腺侧支血流的污染，因为少数情况下左肾上腺侧支可通过左侧生殖系统静脉汇入髂内静脉。但临床上，一般我们取下腔静脉血作为参照。

为了使取血的时间差最小，一般都先取费时较多的右肾上腺静脉血样，再取相对简单省时的左肾上腺静脉血样，最后再取髂外静脉血样。这样可以使三份血样采血的时间相近。醛固酮和皮质醇浓度在三个取血点都需要检测（即右肾上腺静脉、左肾上腺静脉、下腔静脉）。所有的血样本均需稀释至 1∶1，1∶10，1∶50，用绝对值表示实验数值。

在可以进行 AVS 的医学中心，该试验的并发症发生率为 2.5% 甚至更少。并发症包括腹股沟血肿、肾上腺出血、肾上腺静脉破裂。


导管置入肾上腺静脉获取
不同醛固酮浓度的血液
肾上腺
分泌醛固酮的腺瘤
膈下
静脉
肾
下腔静脉
髂总静脉
髂外静脉
腹股沟韧带
股静脉
导管从股静脉插入

十八、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和肾血管性高血压

醛固酮在血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、血钾、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)调控下由肾上腺球状带分泌。肾素是一种主要由肾小球旁器分泌的酶，其释放至血液循环的过程是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的限速步骤。肾素的释放由4个因素控制：①致密斑——一群特殊的存在于远曲小管的细胞，为监测远端小管钠离子和氯化物负荷的化学感受器；②球旁细胞——位于入球小动脉壁，传导肾灌注压；③交感神经系统——调节肾素的释放，尤其在直立体位时；④体液因素——血钾、Ang Ⅱ、心房尿钠肽。

因此，肾素的释放增加主要是在低肾灌注压或低肾小管钠容量时(如肾动脉硬化、出血、脱水)。抑制肾素释放的因素包括肾灌注压提高(如高血压)、高钠摄入。血钾直接调节肾素的释放，低血钾时释放减少，高血钾时释放增加。

血管紧张素原是一种在肝内合成的 α_2-球蛋白，是肾素的底物，可裂解成血管紧张素。肾素将血管紧张素原转变为血管紧张素Ⅰ(Ang Ⅰ)。Ang Ⅰ是由前片段中的前10个氨基酸序列组成，没有生物学活性。Ang Ⅱ是活化的血管紧张素的主要形式，由血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)裂解Ang Ⅰ的两个羧基末端肽后形成。ACE位于肺的细胞膜和产生Ang Ⅱ组织的细胞内颗粒中。Ang Ⅱ通过作用于血管紧张素受体来维持正常的细胞外容量及血压：①增强醛固酮合成酶(*CYP11B2*)的转录来增加球状带醛固酮分泌；②收缩血管平滑肌以提高血压且降低肾血流量；③使肾上腺髓质释放去甲肾上腺素和肾上腺素；④通过增加去甲肾上腺素从交感神经末梢的释放提高交感神经系统活性；⑤促进血管加压素的释放。

醛固酮的主要作用是调节细胞外血容量的稳定和血钾稳定。这些作用通过游离的醛固酮与主要分布在肾的上皮细胞细胞质中的盐皮质激素受体结合产生。盐皮质激素受体的表达具有组织特异性。例如，这一受体密度较高的有远端肾单位、结肠、海马，低密度的有除结肠外的消化道和心脏。

过多的醛固酮分泌造成高血压主要是通过以下两个机制：①盐皮质激素介导的血浆和细胞外液容量增加；②外周血管阻力增加。

由动脉硬化或者肌纤维发育不良引发的肾血管疾病是可被治疗的继发性高血压。在下列情况时应怀疑患有肾血管性高血压：30岁以前发病的高血压(尤其是没有高血压家族史和高危因素者，如肥胖)；55岁以后发病的严重高血压(≥160/100 mmHg)；之前血压长期稳定，出现急性的血压升高；中重度高血压伴有不明原因的肾萎缩；使用ACEI或ARB类药物后出现血清肌酐急剧上升。肾动脉狭窄的诊断标准是肾血管造影。可先选择侵入性较小的检查(如MRA、CTA、多普勒超声进行筛查)。

单侧肾动脉狭窄引起肾血管性高血压的病理生理学机制

正常肾 | **缺血性肾**

高灌注压抑制肾素分泌及 Na^+ 重吸收

肾灌注正常或升高

狭窄引起肾灌注减少

肾灌注减少刺激肾素、血管紧张素、醛固酮分泌，导致 Na^+ 潴留

肾素

Na^+ 排泄

Na^+ 排泄（压力性排钠）

Na^+
H_2O

醛固酮

血管紧张素原

压力性排钠补偿了肾缺血引起的 Na^+ 潴留

醛固酮

血管紧张素 I

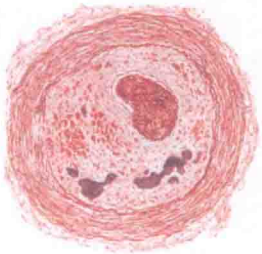
ACE

血管紧张素 II

血压

血管收缩

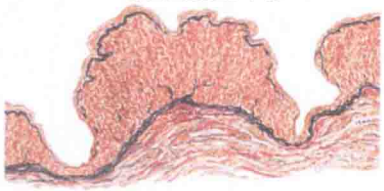
肾血管性高血压的病因



动脉粥样硬化性肾动脉狭窄

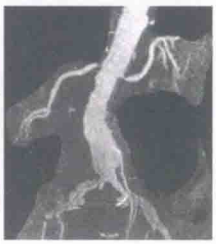
严重的动脉粥样硬化伴有脂质沉积、钙化和血栓

肌纤维发育不良



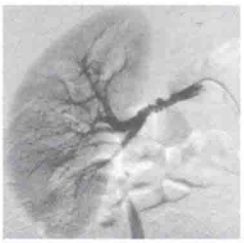
纵向肌纤维发育不良引起血管壁厚度不均

动脉粥样硬化是引起肾动脉狭窄的最常见原因



CT 血管造影、动脉粥样硬化性双侧肾动脉开口处狭窄

肾动脉造影是肾动脉狭窄诊断和严重程度评估的金标准



肾动脉造影，交替性狭窄和动脉瘤样扩张引起典型的串珠样改变

十九、急性肾上腺皮质功能不全——肾上腺危象

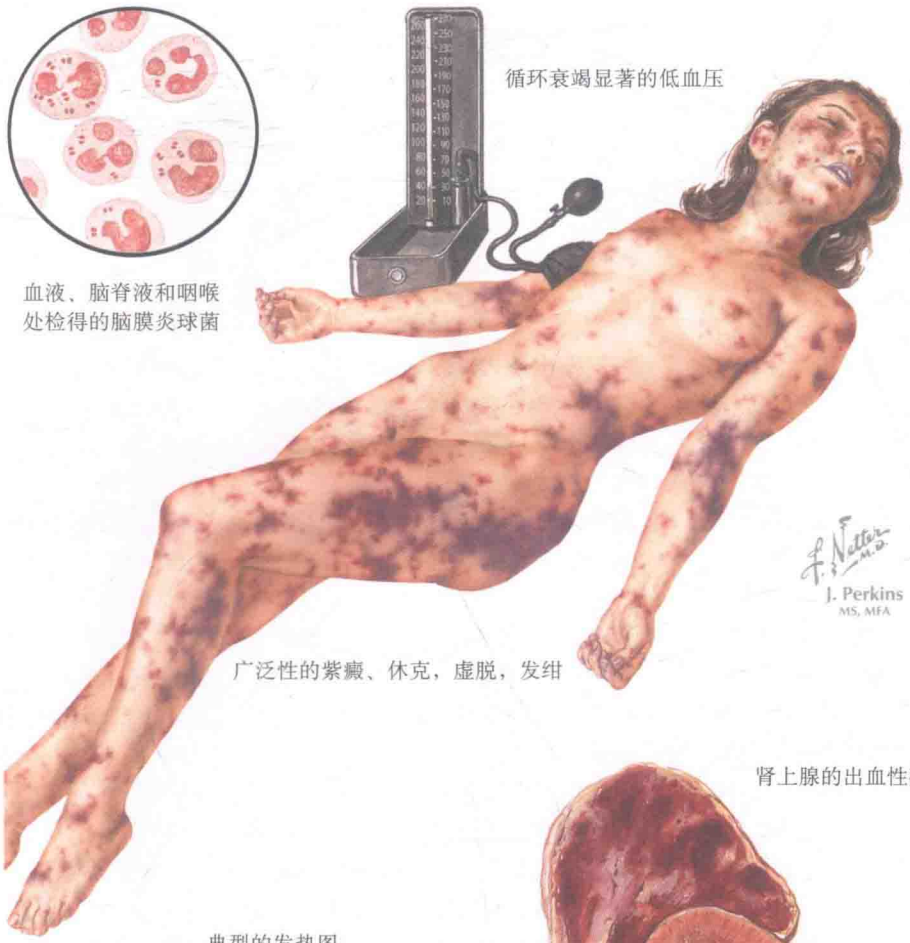
急性肾上腺皮质功能不全，或称肾上腺危象，是一个内分泌急症，如果不及时治疗会导致死亡。肾上腺危象的主要表现是脱水和循环部位衰竭。肾上腺危象易在如下情况发生：已诊断为肾上腺皮质功能不全的患者中断了糖皮质激素的替代治疗或者在疾病情况下没有增加糖皮质激素的使用剂量；尚未诊断为肾上腺皮质功能不全的患者处于应激状态（如严重的感染、手术）；由于肾上腺出血、梗死导致的肾上腺坏死。另一个不常见的现象是，尽管有完善的盐皮质激素分泌系统，肾上腺危象也可以见于继发性肾上腺皮质功能不全的患者，如由垂体功能减退或者使用外源性糖皮质激素的患者。

在存在循环衰竭且伴随已知的潜在感染、外伤、抗凝治疗（阿司匹林或华法林）等情况下应考虑肾上腺出血，它可以表现为后背、肋肋部或腹痛。肾上腺内出血可以发生于严重的败血症，尤其在感染*铜绿假单胞菌*（*Pseudomonas aeruginosa*）的儿童中。暴发性脑膜炎球菌败血症可以导致双侧肾上腺出血性损伤，被称为是*沃－弗综合征*（*Waterhouse-Friderichsen syndrome*），常发生于儿童和青年。患者通常表现为大面积紫癜、脑膜炎、身体极度衰竭或休克。由*奈瑟菌导致的脑膜炎*（*Neisseria meningitidis*）其首要表现包括骤热、恶心、呕吐、头痛、意识障碍和肌肉疼痛。会快速进展为 DIC 和暴发性紫癜，这将会在 20% 的脑膜炎球菌败血症患者中发生。暴发性紫癜主要表现为因为血管栓塞和 DIC 导致的皮肤出血和坏死。

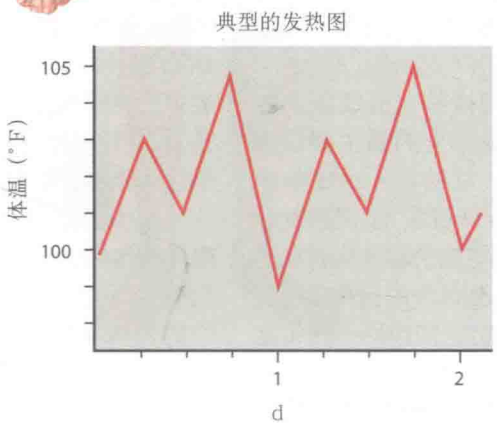
除了休克，肾上腺危象的患者通常伴有厌食、恶心、呕吐、弥漫性腹痛、昏睡、发热或意识模糊。此前没有诊断的肾上腺皮质功能不全的症状和体征也会在此期表现出来（如色素沉着、体重减轻、低钠血症、高钾血症）。当这些症状没有被识别，并且临床症状主要表现为发热和腹痛时，可被误诊为急腹症从而导致不必要的手术。

对扩容治疗和血管活性药物反应差的严重休克患者，均应考虑肾上腺皮质功能不全的可能，并给予经验性治疗。如果肾上腺皮质功能不全还未诊断，接下来也应该依据诊断肾上腺皮质功能不全的检查结果采取及时的治疗。急性肾上腺皮质功能不全的经验性治疗包括①静脉输入氢化可的松 100 mg；②根据脱水的程度、心肾功能及临床症状，快速补充等张盐水（前 4 h 内 2～4 L）；③对病因的诊断性评估；④密切监测电解质、酸碱平衡、血糖、肾功能。每 6～8 h 静脉内输注氢化可的松 100 mg 直到患者临床症状缓解，然后可每日减量 50% 直至维持剂量。

对于每一位患者，都要充分考虑所有可能引起肾上腺皮质功能不全的因素。考虑到肾上腺自身免疫性疾病，应检查患者其他内分泌腺的功能（原发性甲状腺衰竭、糖尿病、甲状旁腺功能减退症、性腺功能减退）。肾上腺危象可由其他急症如感染性疾病诱发。


循环衰竭显著的低血压
血液、脑脊液和咽喉处检得的脑膜炎球菌
广泛性的紫癜、休克，虚脱，发绀
F. Netter M.D.
J. Perkins
MS, MFA


肾上腺的出血性破坏


典型的发热图
105
100
体温（°F）
1
2
d

二十、慢性原发性肾上腺皮质功能不全——艾迪生病（Addison disease）

正常的肾上腺皮质有很强大的功能储备，当肾上腺皮质损伤大于 90% 时，肾上腺功能才会表现出显著的衰竭。因此，肾上腺皮质功能不全的临床表现主要取决于肾上腺皮质损伤的速度和范围。如果肾上腺损害是缓慢进展的，那么患者很可能没有临床上显著的表现，除非此时一个疾病的打击（如感染）或者应激（如外伤、手术等）等加速肾上腺危象的发生。典型的慢性肾上腺皮质功能不全患者的症状和体征与糖皮质激素和盐皮质激素的不足有关，包括虚弱无力、疲劳、弥漫的肌痛和关节痛、厌食、体重减轻、恶心、呕吐、腹痛、精神症状、耳软骨钙化（男性）、体位性晕厥、低血压、色素沉着（皮肤和头发）、低钠血症、高钾血症和贫血。低钠血症为稀释性，这和不适当的抗利尿激素分泌和肾自由水清除能力下降有关。低血压和体位性晕厥与盐皮质激素和糖皮质激素同时缺乏有关。有的患者会表现为长期高血压自行缓解。低血糖，在肾上腺功能低下的患儿中更常见，可在长时间空腹时出现。因为不特异的临床表现，早期肾上腺功能低下的识别比较困难。

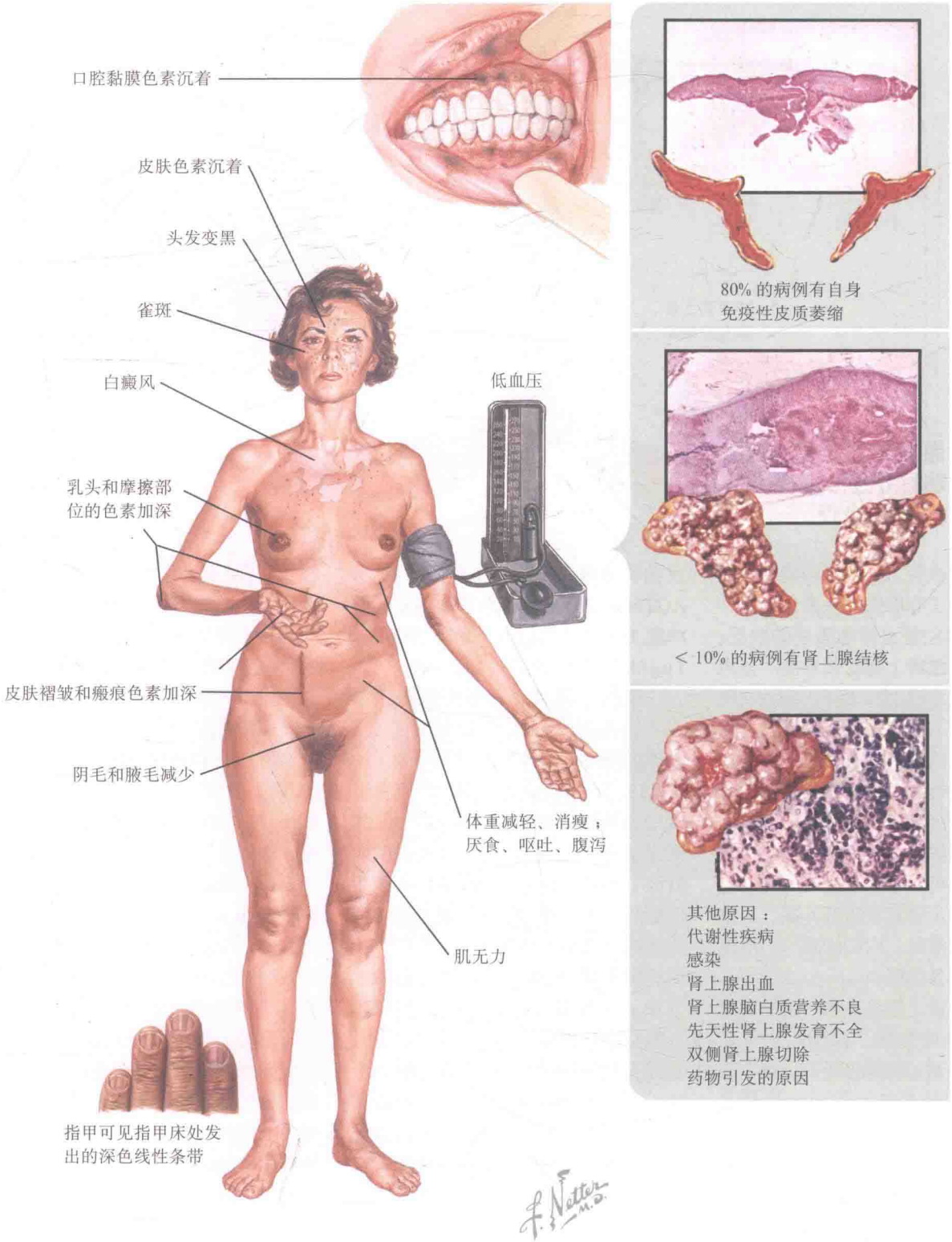
全身性的色素沉着是由于促肾上腺皮质激素增加了表皮黑素细胞褪黑素的生成。一些伸侧的结构（如膝关节、指关节、肘关节等）和一些经常受到摩擦的地方（如腰线、胸罩处）更容易发生色素沉着。其他易发生显著色素沉着的部位还包括口唇黏膜、牙龈、硬腭、近期的手术瘢痕、乳晕、雀斑、掌纹处（最后一项在黑皮肤的人群中可为正常表现）。指甲上可见甲床处的深色条状沉着。在足够的糖皮质激素替代治疗下，几个月之内色素沉着可缓解。在大约 20% 的自身免疫性肾上腺功能缺乏患者中可见由黑色素细胞的自身免疫性破坏导致的白癜风。

在原发性肾上腺皮质功能不全的女性患者中，因为肾上腺分泌雄激素的减少，可有继发性的性毛脱落和性欲减退。由于男性分泌雄激素的主要器官是睾丸，所以在男性患者中不会出现这种状况。

随着时间的推移，造成原发性肾上腺皮质功能不全的最主要原因也产生了变化，从结核（1855 年由 Thomas Addison 分析了 11 例原发性肾上腺功能衰竭患者的临床症状和活组织检查结果）到如今的自身免疫疾病（占 80% 左右）。其他的一些不常见的原因包括转移灶（淋巴瘤、肺癌、乳腺癌、黑色素瘤）、感染性疾病（真菌、HIV、结核）、肾上腺出血、肾上腺脑白质营养不良、先天性肾上腺发育不良［*NROB1*（DAX1）或 *NR5A1*（SF-1）突变］，双侧肾上腺切除、药源性的（米托坦、酮康唑）。几乎在所有的自身免疫性肾上腺皮质功能不全的患者中，都可以找到 21-羟化酶抗体，而不会在其他原因引起的肾上腺皮质功能不全患者中找到。

大约在 50% 的自身免疫性肾上腺皮质功能不全的患者中可以发现其他内分泌器官的功能紊乱。在这些患者中，这些问题的产生可能是Ⅱ型自身免疫性多腺体综合征（autoimmune polyglandular syndrome type Ⅱ，APS Ⅱ）。相关患者通常是在 20～40 岁时有原发性肾上腺皮质功能不全的症状。自身免疫性甲状腺疾病（桥本甲状腺炎、格雷夫斯病 Graves disease）和 1 型糖尿病在 APS Ⅱ中也常见。APS Ⅱ在过去也被称为施密特综合征（Schmidt syndrome），在女性中的发病率为男性中的 3 倍。其遗传方式可能有常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传或者是多基因遗传。

APS Ⅰ是一种少见的常染色体隐性遗传病，常发生于女性，在芬兰和撒丁岛地区最多见（见专题 8-6）。它的发病率低于 APS Ⅱ，是由一种自身免疫性调控基因［autoimmune regulator（*AIRE*）］的突变造成的。甲状腺功能低下和慢性皮肤黏膜的念珠菌感染常为发生于儿童或青少年时期的首发症状，其后是肾上腺皮质功能不全的表现（平均年龄，15 岁）。


口腔黏膜色素沉着
皮肤色素沉着
头发变黑
雀斑
白癜风
乳头和摩擦部位的色素加深
皮肤褶皱和瘢痕色素加深
阴毛和腋毛减少
指甲可见指甲床处发出的深色线性条带
低血压
体重减轻、消瘦；厌食、呕吐、腹泻
肌无力
80% 的病例有自身免疫性皮质萎缩
< 10% 的病例有肾上腺结核
其他原因：
代谢性疾病
感染
肾上腺出血
肾上腺脑白质营养不良
先天性肾上腺发育不全
双侧肾上腺切除
药物引发的原因
F. Netter M.D.

二十一、原发性肾上腺皮质功能不全的实验室检查和治疗

在原发性肾上腺皮质功能不全的患者中，除了有糖皮质激素的缺乏外还有醛固酮和肾上腺雄激素的缺乏。因此，原发性肾上腺皮质功能不全患者常会表现为低钠和高钾。低钠与抗利尿激素的不适当分泌和与皮质醇有关的自由水清除减少有关，而高钾与醛固酮缺失有关。相对于高钾的程度和血浆肾素活性升高的水平，血浆和尿中醛固酮浓度不恰当地降低。血压降低和脱水可以导致继发性的肾功能不全，进一步导致血肌酐升高。正细胞正色素性贫血、白细胞减少、淋巴细胞增多常会出现。

血液中肾上腺雄激素－硫酸脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮的水平低下，24 h 尿 17-酮固醇低下。肾上腺雄激素分泌的减低可导致女性腋毛脱落。

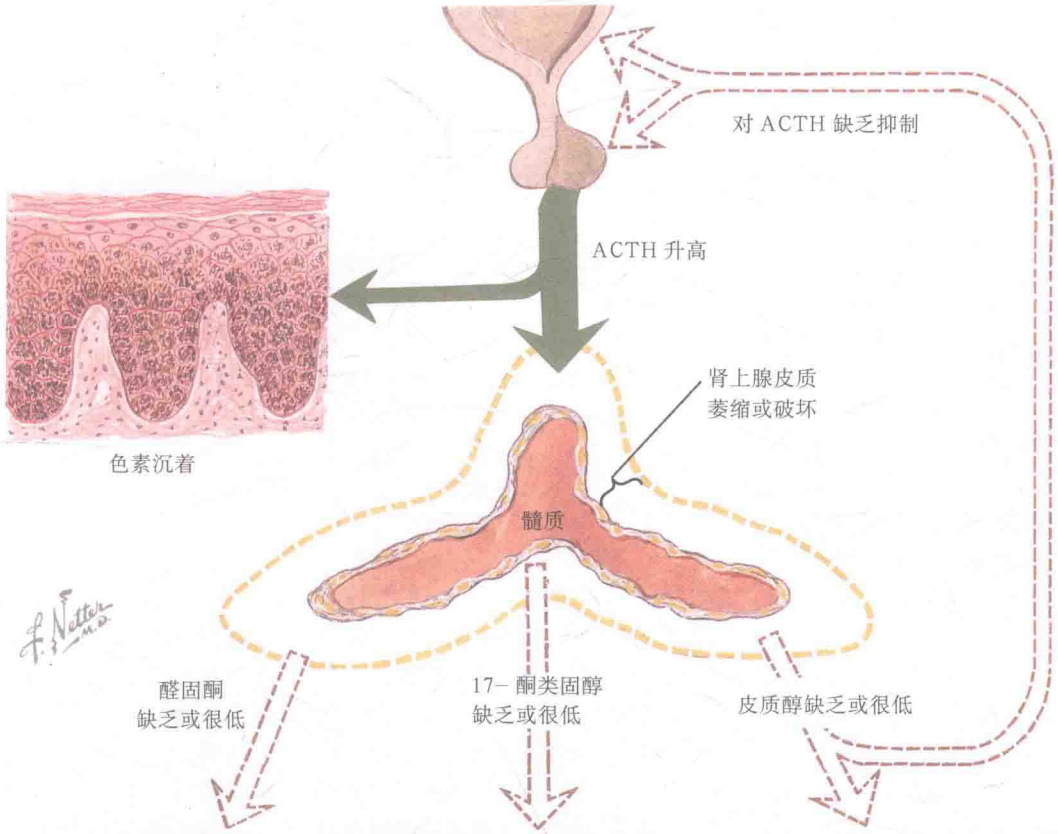
尽管血中促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）浓度升高，血液中可的松的浓度是降低的。另外，24 h 尿皮质醇量减少。在有症状的患者中，如 8 am ACTH 浓度大于 500 pg/ml，并且血皮质醇浓度低于 5 μg/dl，可以明确诊断，不需要进行 ACTH 兴奋试验。在原发性肾上腺皮质功能不全的患者中，ACTH 兴奋试验不会改变血清皮质醇浓度（通常＜ 5 μg/dl，兴奋试验后＜ 7 μg/dl），峰值通常＜ 18 μg/dl。

根据指南，关于糖皮质激素替代治疗剂量，应该告诉患者的是：①在应激情况下［如发热 >101°F（38.5℃）、急性病、拔牙］，患者应该增加糖皮质激素量 2～3 倍；②如果增加激素量超过 3 d，就要去医院就诊；③尽量避免使用长效的大于生理量的激素，因为可能诱发医源性的库欣综合征；④精神压力、头痛、小毛病的时候不需要增加糖皮质激素剂量；⑤如果因为恶心呕吐的原因不能口服激素的话，选择肌内注射；⑥随身携带写有诊断和用药的小卡片（如肾上腺皮质功能不全，糖皮质激素），这样在患者意识丧失的情况下可以得到正确的治疗。叮嘱患者理解以上几点对于成功的治疗有很大的意义。

患者应该准备 3 个注射器量的地塞米松（每支 4 mg），分别放在家里、工作地点、随身携带（避免高温存储）。如果临床症状持续存在，并且周围没有医疗工作人员，那么应该在 8 h 内重复注射 1 支。应该教会患者自行注射的技巧，定期随访。过期的药品需要及时更换。

全身麻醉下的手术需要应激剂量的糖皮质激素。标准的糖皮质激素的术前准备是在手术当天的早晚各自肌内注射 20～40 mg 的甲氢泼尼松龙琥珀酸钠。术后第一天或第二天，减量至每隔 12 h 肌内注射 20 mg、10 mg。患者的临床症状是何时减量和何时开始维持剂量的指征。每日服用氟氢可的松的患者不需要补充盐皮质激素，直到术后恢复口服用药。

继发性的肾上腺皮质功能不全患者，肾素－血管紧张素－醛固酮轴是正常的，不需要补充盐皮质激素。然而，原发性肾上腺皮质功能不全患者，补充盐皮质激素很重要。并没有用于治疗的醛固酮。氟氢可的松，一种非常有效的激素，是唯一有效并用于此目的的药物。一般情况下，每日需单次口服 50～200 μg 的剂量（常用剂量为 100 μg/d），根据血钾来调节剂量。量不足可导致脱水、低钠、高钾。过量可导致高血压、体重增加、低钾。大部分的患者推荐维持摄入钠 150 mEq/d。



临床特征	低血压	女性阴毛腋毛稀疏 肌肉瘦弱 女性性欲减退	色素沉着 疲劳 全身乏力 弥漫性肌痛和关节痛 厌食和体重减轻 恶心和呕吐 腹痛 低血压
血	血容量——低 Na^+——低 K^+——升高 肌酐——升高 醛固酮——低 血浆肾素活性——低	DHEA-S——低 雄烯二酮——低 睾酮（女性）——低	ACTH——高 贫血 正细胞正色素 血红蛋白——低 中性粒细胞减少 淋巴细胞相对增多 中度低血糖 皮质醇——低 促皮质素作用下上升不足
尿	醛固酮——低 （< 5 μg/24h）	17- 酮类固醇——低 （< 5mg/24h）	皮质醇——低 （< 10 μg/24h）

二十二、继发性肾上腺皮质功能不全的实验室检查和治疗

继发性［ACTH 缺乏 pituitary corticotropin adrenocorticotropic hormone（ACTH）deficiency］和三发性［CRH 缺乏 hypothalamic corticotropin-releasing hormone（CRH）deficiency］肾上腺皮质功能不全与原发性肾上腺皮质功能不全的临床表现相似，也有一些显著的不同。ACTH 有促黑素的作用，原发性肾上腺皮质功能不全（高 ACTH 水平）的患者会表现为皮肤色素沉着，日晒后很容易变成棕色。相比之下，继发性肾上腺皮质功能不全（低 ACTH 水平）的患者皮肤是苍白色和光敏感。并且，继发性肾上腺皮质功能不全患者的醛固酮分泌和血钾水平是正常的。因此，脱水表现并不常见。

因为抗利尿激素的分泌增加会导致肾自由水的清除能力降低，可能会有低钠的表现。与生长激素的缺乏有关，在儿童患者中低血糖的表现更为常见，也会出现正细胞正色素性贫血、中性粒细胞减少、淋巴细胞增多等表现。

认识到继发性肾上腺皮质功能不全的临床表现和实验室检查发现可能是由于垂体或者下丘脑相关的激素减少或肿瘤性的高分泌引起的很重要。因此，临床表现可能会与甲状腺功能减退、尿崩症、生长激素缺乏、继发性性腺功能减退相重叠。因为肾上腺皮质功能不全造成肾自由水清除的能力下降，所以尿崩症的表现可能不明显，直到使用糖皮质激素的替代治疗才被发现。还可以观察到与垂体和下丘脑占位有关的占位效应（视野缺损、头痛）。由于甲状腺功能减退和性腺功能减退，全垂体功能减退的患者会表现出典型的面部特征，如浅黄褐色皮肤、面部褶皱、眼周的鱼尾纹、眉弓外 1/3 变得稀疏等。另外，可以只表现为 ACTH 的缺乏（孤立继发性肾上腺功能缺乏），这常与淋巴细胞性垂体炎有关。

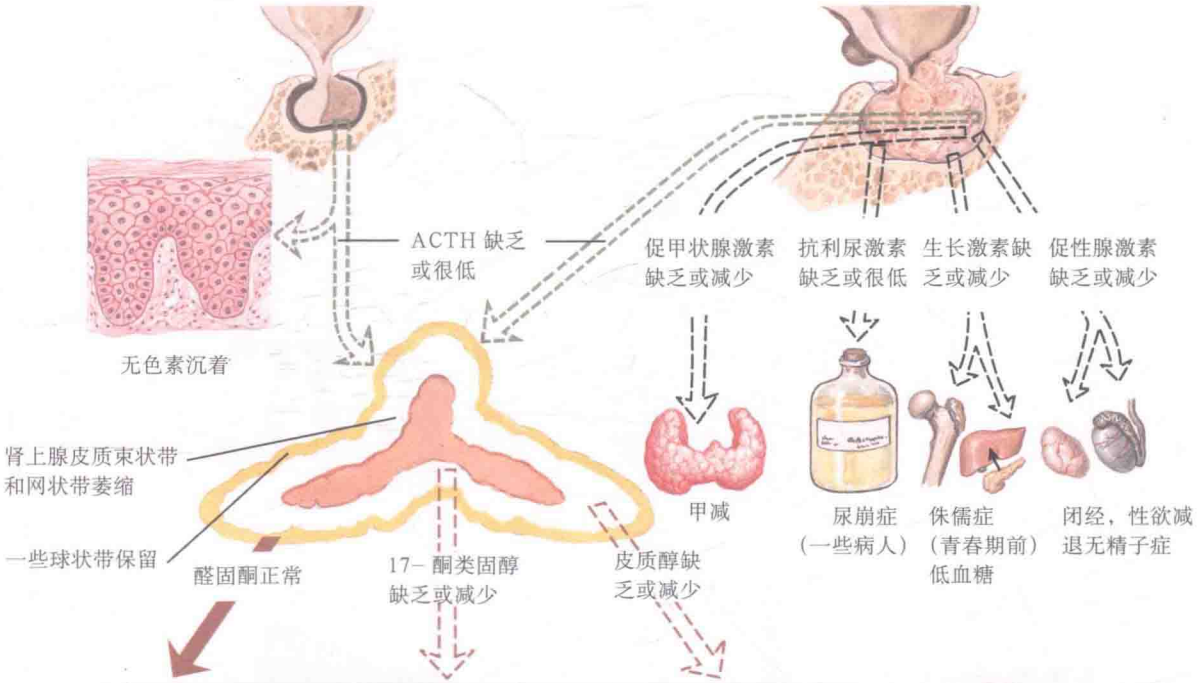
由于肾素分泌正常，通常血和尿的醛固酮浓度在正常范围内。血肾上腺雄激素浓度—脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮的水平是低的，24 h 尿 17-酮类固醇水平降低。雄激素的降低导致女性患者腋毛和阴毛脱落。

由于 ACTH 分泌减少，血清皮质醇激素也会减少。另外，24 h 尿游离皮质醇也是减少的。在有症状的患者中，确诊需要检测 8 am 血 ACTH 和皮质醇浓度，其中血清 ACTH 不能检出，血清皮质醇浓度低于 5 μg/dl。这种情况下，胰岛素低血糖刺激试验或 ACTH 兴奋试验是不必要的。在继发性肾上腺皮质功能不全的患者中，ACTH 兴奋试验可导致血清皮质醇浓度在 60 min 时间点上改变，而峰值常在 18 μg/dl 之内。

由于需要胃肠外给药可导致潜在的过敏反应和治疗费用的增加，故 ACTH 不用于替代治疗。氢化可的松、醋酸可的松，泼尼松常用于替代治疗。合成类激素的分解代谢受个体异质性与同期服用药物的影响。因此，医生们更喜欢由肾上腺皮质分泌的主要糖皮质激素——氢化可的松。为了模拟生理状态下糖皮质激素分泌的节律，早上服用 2/3 的糖皮质激素量（相当于 10 ~ 15 mg 的氢化可的松），晚餐前服用 1/3 的剂量（5mg 或 10 mg 的氢化可的松）。如果服用过晚可导致失眠。部分性 ACTH 分泌减少患者可服用小剂量氢化可的松或只服用生理需要量。临床判断没有糖皮质激素缺乏与过多的表现可说明激素用量合适。肝酶诱导药如利福平和一些镇静药可导致糖皮质激素在肝中代谢增快，这时候需要加大激素的用量。由于氢化可的松半衰期短，血清皮质醇浓度不用来判断药物剂量是否合适。参见应激剂量标准指南，见专题 3-23。

自身免疫性垂体炎引起的孤立性 ACTH 缺乏

垂体肿瘤、囊肿、转移癌、手术或梗死引起的全垂体功能减退



临床特征	无脱水	性毛减少 肌肉减少	疲劳 全身乏力 弥漫性肌痛和关节痛 厌食和体重减轻 恶心和呕吐 腹痛
血	Na^+ —— 降低或正常 K^+ —— 正常 肌酐 —— 正常 醛固酮 —— 正常 血浆肾素 —— 正常或升高	DHEA-S —— 低 雄烯二酮 —— 低 睾酮（女性）—— 低	ACTH —— 低 贫血 正细胞 正色素 血红蛋白 —— 低 中性粒细胞减少 淋巴细胞相对增多 血糖 —— 低 皮质醇 —— 低 （促皮质素作用下一些患者会升高）
尿	醛固酮——正常或降低（范围 2 ~ 20 μg/24h）	17- 酮类固醇 —— 低（< 5mg/24h）	皮质醇 —— 低

特征性全垂体功能减退面相："苍白"色，"眼周鱼尾纹"

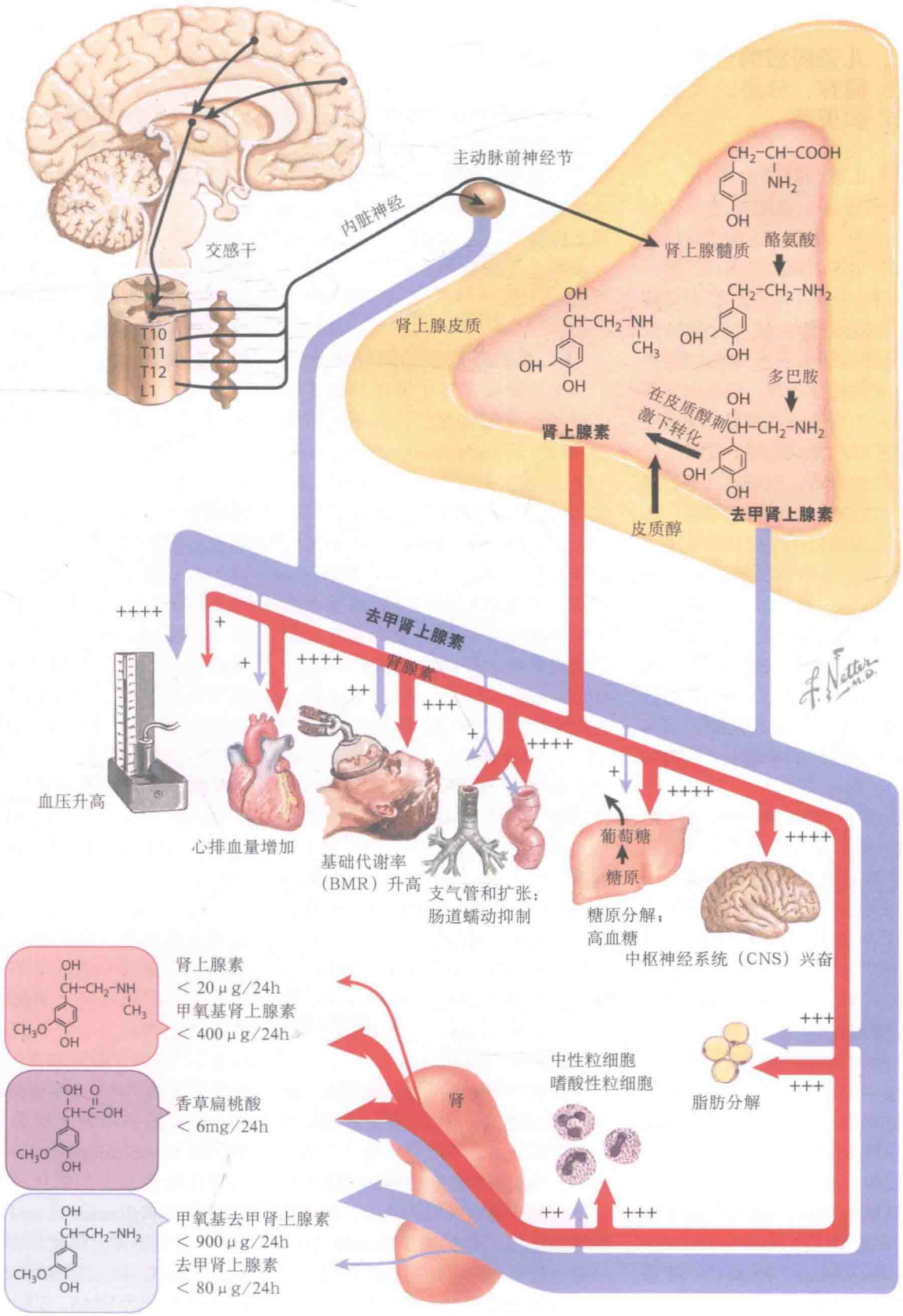
二十三、肾上腺髓质和儿茶酚胺

肾上腺髓质位于肾上腺的中央部分，大约占总肾上腺体积的10%。肾上腺髓质细胞又称*嗜铬细胞*（*chromaffin cells or pheochromocytes*），铬盐染色后呈棕色。胞质的颗粒由于其内的肾上腺素和去甲肾上腺素被铬酸氧化成黑色素故而颜色变深。嗜铬细胞在皮质醇作用下于肾上腺中央部分分化；部分嗜铬细胞也迁移形成副神经节，后者是位于主动脉两侧的嗜铬细胞团。交感神经节前神经元接受来自调节交感神经活性的脑桥、延髓、下丘脑的神经元的突触传入。来自下胸部及腰部（T10-L1）的节前神经元的轴突通过内脏神经元直接支配肾上腺髓质。应激性刺激（如心肌梗死、麻醉、低血糖症）触发肾上腺髓质儿茶酚胺的分泌。从交感节前神经元释放的乙酰胆碱刺激烟碱胆碱能受体引起肾上腺髓质嗜铬细胞的除极。除极引起电压门控钙离子通道的激活导致分泌小泡的胞吐作用。

儿茶酚胺（*catecholamine*）包括儿茶酚（邻二羟基苯）和一条氨基酸侧链——儿茶酚核。肾上腺素由肾上腺髓质分泌并储存，释放至血液循环。去甲肾上腺素由肾上腺髓质和外周交感神经分泌并储存。多巴胺（dopamine，DA）是去甲肾上腺素的前体，存在于肾上腺髓质和外周交感神经中，其主要为中枢神经系统（central nervous system，CNS）的神经递质。

儿茶酚胺作用于许多心血管和代谢的过程，包括增加心率、血压、心肌收缩力和心脏传导速度。特异性受体介导才能完成生物学作用。3种肾上腺受体（α，β，DA）及其受体亚型（α_1，α_2，β_1，β_2，β_3，DA_1，DA_2）的分布可以帮助我们理解儿茶酚胺的外源性和内源性的生物学作用。α_1亚型是突触后受体，介导血管和平滑肌的收缩，刺激该受体引起血管收缩、血压升高。α_2受体位于交感神经末端突触前膜，被激活时抑制去甲肾上腺素的释放，引起中枢交感兴奋下降和血压下降。例如，中枢α_2受体激动药可乐定、α-甲基多巴、胍法辛可用于抗高血压。还有3种β受体亚型。β_1受体主要分布于心肌，对异丙肾上腺素较肾上腺素与去甲肾上腺素更敏感，刺激后引起心肌收缩力和心率增加，增加肾分泌肾素，使脂肪细胞脂肪分解。β_2受体介导支气管、血管、子宫平滑肌舒张，刺激后引起支气管扩张、骨骼肌血管舒张、糖原分解、交感神经末端去甲肾上腺素释放增加。β_3受体介导能量消耗和脂肪分解。DA_1受体分布于大脑、肾、肠系膜和冠脉系统；刺激后引起这些部位的血管舒张。DA_2受体是突触前受体，位于交感神经末梢、交感神经节和大脑；刺激后可抑制去甲肾上腺素释放、神经节传导和催乳素释放。

机体中大多数细胞均存在肾上腺素能受体。选择性α和β受体激动药和拮抗药的药理发展推动了临床多种疾病的药物治疗，如β_1受体拮抗药阿替洛尔和美托洛尔，现认为是治疗心绞痛、高血压和心律失常的标准药物。服用β_2受体激动药（特布他林和沙丁胺醇）引起气管平滑肌舒张，主要用于吸入治疗哮喘。


主动脉前神经节
内脏神经
交感干
T10
T11
T12
L1
肾上腺髓质
酪氨酸
肾上腺皮质
多巴胺
在皮质醇刺激下转化
肾上腺素
皮质醇
去甲肾上腺素
去甲肾上腺素
肾腺素
血压升高
心排血量增加
基础代谢率（BMR）升高
支气管和扩张；肠道蠕动抑制
葡萄糖
糖原
糖原分解；高血糖
中枢神经系统（CNS）兴奋
肾上腺素
< 20 μg/24h
甲氧基肾上腺素
< 400 μg/24h
香草扁桃酸
< 6mg/24h
甲氧基去甲肾上腺素
< 900 μg/24h
去甲肾上腺素
< 80 μg/24h
肾
中性粒细胞
嗜酸性粒细胞
脂肪分解

二十四、儿茶酚胺的合成、储存、分泌、代谢和灭活

（一）儿茶酚胺的合成

儿茶酚胺是酪氨酸经羟基化和脱羧后形成的。酪氨酸来源于经消化的食物和肝中苯丙氨酸的转化，其进入神经元和嗜铬细胞是通过主动转运。酪氨酸通过酪氨酸羟化酶转变成二羟苯丙氨酸（多巴 dopa）是儿茶酚胺合成的限速步骤。细胞内儿茶酚胺浓度升高会使酪氨酸羟化酶活性降低；当机体应激状态时，儿茶酚胺从分泌颗粒中释放，胞质的儿茶酚胺减少，反馈性地解除对酪氨酸羟化酶的抑制。酪氨酸羟化酶的转录是通过糖皮质激素、环单磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphalt, cAMP）依赖的蛋白激酶、钙 / 磷脂依赖的蛋白激酶和钙 / 钙调蛋白依赖的蛋白激酶完成的。α- 甲基酪氨酸（甲基酪氨酸）是酪氨酸羟化酶的抑制药，可用于分泌儿茶酚胺的肿瘤患者的药物治疗。

芳香族 L- 氨基酸脱羧酶催化多巴脱羧形成多巴胺。多巴胺被主动转运至颗粒囊泡，经含铜离子的多巴胺 β 羟化酶羟化成去甲肾上腺素。维生素 C 是辅因子和氢供体。多巴胺 β 羟化酶结构上与酪氨酸羟化酶类似，有着共同的转录调节因素。两者均可由糖皮质激素和 cAMP 依赖的蛋白激酶激活。这些反应发生在中枢神经、周围神经系统的肾上腺素能神经元的突触囊泡中及肾上腺髓质的嗜铬细胞中。在肾上腺髓质中，去甲肾上腺素从颗粒中分泌到细胞质中，胞质中的苯乙醇胺转甲基酶（phenylethanolamine *N*-methyltransferase，PNMT）将去甲肾上腺素转化为肾上腺素。然后肾上腺素被转运到另一个储存囊泡中。经 PNMT 甲基化作用需要 S- 腺苷蛋氨酸提供甲基、氧和镁。PNMT 的表达通过糖皮质激素调节，糖皮质激素通过皮髓门脉系统而在肾上腺髓质具有高浓度。因此，以分泌肾上腺素为主的儿茶酚胺分泌瘤主要位于肾上腺髓质。在正常的肾上腺髓质，分泌的儿茶酚胺中大约 80% 是肾上腺素。

（二）儿茶酚胺的储存和分泌

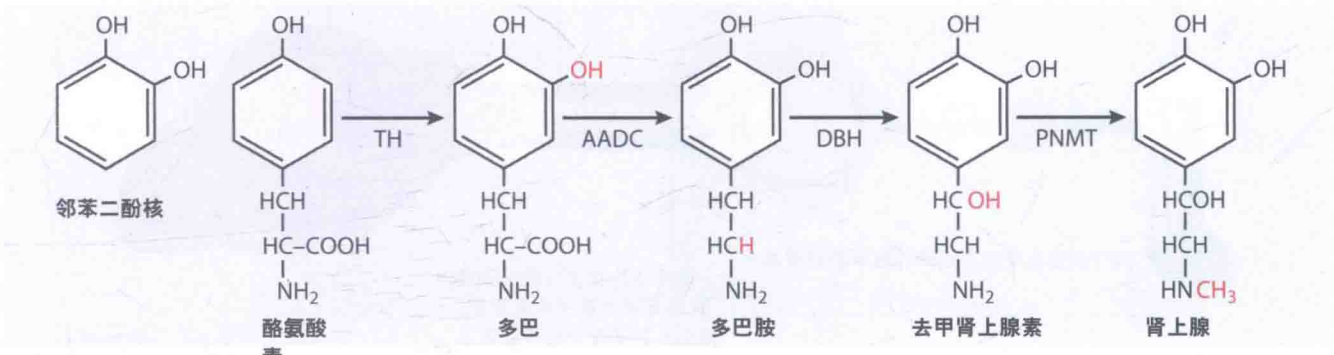
儿茶酚胺存在于肾上腺髓质和交感神经支配的组织。儿茶酚胺和三磷腺苷（adenosine triphosphate，ATP）、神经肽（如肾上腺髓质素、促肾上腺皮质激素（corticotropin adrenocorticotropic hormone，ACTH）、肠血管活性肽、钙离子、镁离子、嗜铬粒蛋白一起储存于电子致密颗粒中。摄入囊泡这一过程是通过囊泡单胺转运蛋白（vesicular monoamine transporters，VMATs）主动转运的。小泡单胺转运蛋白 ATP 驱动泵维持一个陡峭的电子梯度。每转运一个单胺，需要消耗一个 ATP，两个氢离子从囊泡转运至细胞质。在肾上腺髓质，I^{123} 和 I^{131}-间碘苄胍（metaiodobenzylguanidine，MIBG）都是由 VMATs 转运至囊泡中，故而 I^{131}-MIBG 可用于分泌儿茶酚胺肿瘤的定位显像，I^{131}-MIBG 可用于治疗恶性的分泌儿茶酚胺的肿瘤。儿茶酚胺的摄取，和 MIBG 一样，可由利舍平抑制。

应激性的刺激（如心肌梗死、麻醉、低血糖症）可诱发肾上腺髓质儿茶酚胺的分泌。节前交感神经末梢分泌的乙酰胆碱刺激烟碱胆碱受体引起肾上腺髓质嗜铬细胞的除极。这一除极导致电压门控钙离子通道的活化，从而引起囊泡内容物的胞吐作用。钙离子敏感受体可能和胞吐作用有关。经胞吐作用，所有的囊泡内容物均被释放至细胞外。去甲肾上腺素通过激活突触前膜上的 α_2 受体调节其自身的释放。刺激突触前膜上的 α_2 受体来抑制去甲肾上腺素的释放（这是一些抗高血压药的作用抑制，如可乐定、胍法辛）。儿茶酚胺是血浆内信息分子中生存周期最短者之一，循环中儿茶酚胺的生物半衰期是 10 ~ 100 s。血浆中大约一半的儿茶酚胺与白蛋白疏松地结合。因此，血浆中儿茶酚胺的浓度波动很大。

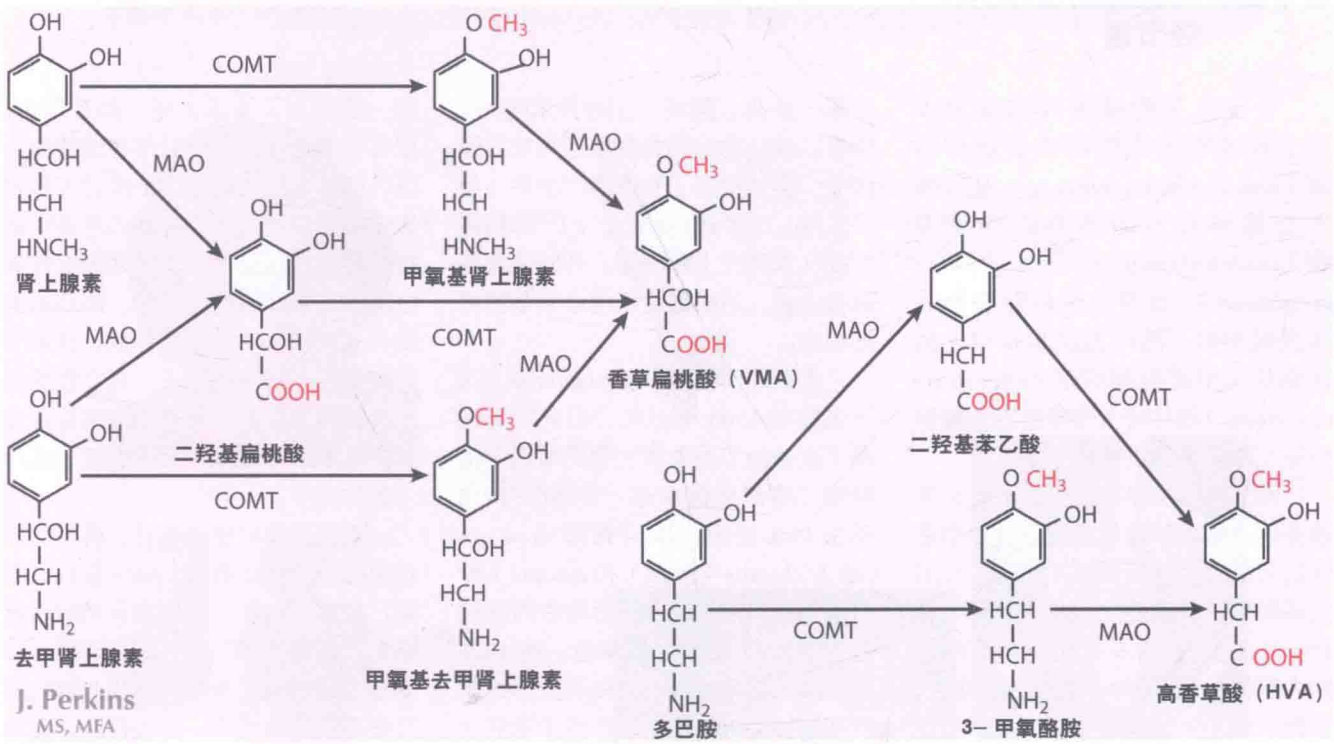
（三）儿茶酚胺的代谢和灭活

儿茶酚胺从循环中代谢通过交感神经末梢的再摄取和通过双酶途径，最后经硫酸结合作用和经肾排泄。大部分儿茶酚胺的代谢发生在其合成的同一个细胞中。大约 90% 由交感神经末梢释放的儿茶酚胺直接在局部神经末梢摄取（uptake-1）。Uptake-1 可被可卡因、三环类抗抑郁药、吩噻嗪类药物阻断。神经末梢外的组织也可摄取儿茶酚胺（*uptake-2*）。上述的这些儿茶酚胺大多都是通过儿茶酚胺邻位甲基转移酶（catechol *O*-methyl-transferase, COMT）代谢的。

COMT 主要存在于神经组织之外的组织，在肾上腺髓质中，对 3- 羟基基团的邻位甲基化作用是 3 甲氧基肾上腺素和 3 甲氧基去甲肾上腺素的主要来源（COMT 将肾上腺素转化为 3 甲氧基肾上腺素，将去甲肾上腺素转化为 3 甲氧基去甲肾上腺素）。S- 腺苷蛋氨酸在钙离子存在时是甲基的供体。3 甲氧基肾上腺素和 3 甲氧基去甲肾上腺素通过单胺氧化酶（monoamine oxidase，MAO）的氧化脱氨基作用氧化成香草基扁桃酸（vanillylmandelic acid，VMA）。MAO 也可将肾上腺素和去甲肾上腺素氧化成 3，4- 二羟扁桃酸，后者经 COMT 转化为 VMA。在储存囊泡内，去甲肾上腺素可免于被 MAO 代谢。MAO 和 COMT 可将多巴胺代谢成高香草酸。



儿茶酚胺的生物合成步骤



儿茶酚胺的代谢

二十五、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

分泌儿茶酚胺的肿瘤来源于肾上腺嗜铬细胞的称为*嗜铬细胞瘤*（*pheochromocytomas*），来源于交感神经节的称为*副神经节瘤*（*catecholamine-secreting paragangliomas*）。因为这两种肿瘤的临床表现类似，治疗方法也相似，故而临床上用*嗜铬细胞瘤*（*pheochromocytoma*）统称肾上腺嗜铬细胞瘤和分泌儿茶酚胺的副神经节瘤。

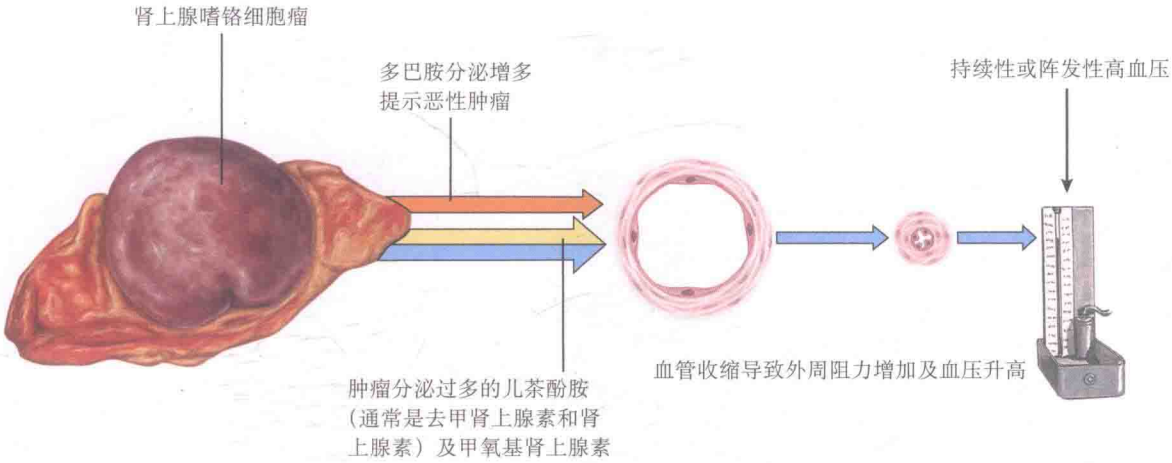
而实际上，两者的区分是非常重要的，因为肿瘤的并发症、肿瘤恶性的可能性和基因检测不一样。分泌儿茶酚胺的肿瘤是比较少的，每年每100万人中有2~8人发病。虽然患病人群很小，但是对于该疾病的筛查、诊断、定位和切除也是非常重要的，因为：①与该疾病相关的高血压经外科切除肿瘤是可以被治愈的；②有猝死的危险；③其中至少有10%的肿瘤是恶性的；④其中10%~20%的肿瘤具有家族性，对先发病者的确诊可以帮助其他家庭成员早期发现疾病。

肾上腺髓质肿瘤与其症状的相关性首先由Frankel在1886年发现。Frankel描述了一个18岁的名为Fraulein Minna Roll的患者的病情，她表现为间歇性阵发性心悸、焦虑、眩晕、头痛、胸痛、出冷汗和呕吐。伴难以用药物控制的高血压和视网膜病变。尽管使用了香槟酒疗法并注射了乙醚，患者还是死亡了。尸体解剖时发现双侧肾上腺肿瘤，开始认为是血管肉瘤，后来铬盐染色证实是嗜铬细胞瘤。

副神经节瘤（*paraganglioma*）这一名称在1908年出现，用来定义来源于副神经节而非肾上腺的嗜铬细胞肿瘤。*嗜铬细胞瘤*这一名称在1912年由Pick提出，取自希腊语*phaios*（*暗*）、*chroma*（*色彩*）和*cytoma*（*肿瘤*），因其经铬盐染色后其中的细胞内儿茶酚胺会氧化成深色。在1926年，瑞士洛桑的Roux和明尼苏达州罗切斯特的Mayo通过外科手术成功切除了肾上腺嗜铬细胞瘤。在1929年，医学界发现嗜铬细胞瘤分泌一种过量的使血压升高的因子。接着，肾上腺素（1936年）和去甲肾上腺素（1949年）被从嗜铬细胞瘤组织中提取出来。在1950年，研究发现嗜铬细胞瘤的患者尿液中肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺的排泄量较正常人高。

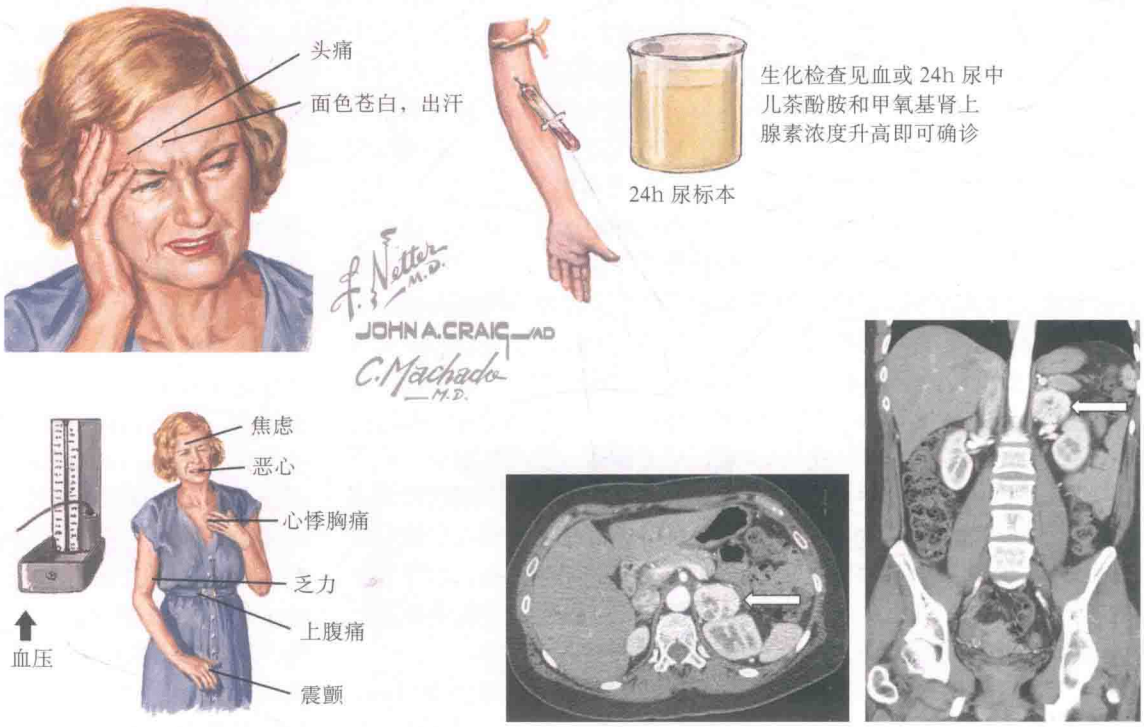
分泌儿茶酚胺的肿瘤在男女中的发病率是一样的，多在20~40岁发病。这一疾病在儿童很少见，如若发生，很有可能是多发性的且伴有遗传综合征。循环中儿茶酚胺的浓度过高导致患者临床症状。大约一半的患者中是持续性高血压，大约1/3是阵发性高血压，其余患者血压正常。血压的波动与儿茶酚胺的间歇性释放、储量消耗和交感反射失调有关。直立性低血压（表现为头晕、晕厥）较常见，尤其多见于以肾上腺素或多巴胺分泌为主的肿瘤中。

患者发作时症状各异，典型的症状包括心脏搏动有力、面色苍白、震颤、头痛、大汗。发作刚开始时患者感觉“血向上涌”及气促，随后为心搏有力及搏动性头痛。外周血管收缩可能导致四肢冰冷、面色苍白。在发作快要结束的时候通常会有身体发热和出汗的症状。发作可能是自发的，也可能是由于体位改变、焦虑、药物［如甲氧氯普胺（胃复安）、麻醉剂等］、运动、引起腹内压增高的动作（如姿势改变、提东西、排便、运动、肠镜检查、妊娠、创伤）。尽管发作的形式多种多样，但是对于一个病人而言，发作的形式往往比较单一。发作的频率有可能一天几次，也有可能一个月才一次。



嗜铬细胞瘤分泌过多的儿茶酚胺，导致外周血阻力增加及高血压。

嗜铬细胞瘤的临床特征



临床表现是由过多的儿茶酚胺引起的，通常是阵发性的。然而，由于 CT 检查和家族筛查的增加，高达 50% 的病人在出现症状之前就已经诊断嗜铬细胞瘤

生化确诊分泌儿茶酚胺肿瘤的病人首先应该行腹盆 CT 或 MRI 检查。腹部增强 CT 轴位（*上图左*）和冠状位（*上图右*）可见左侧肾上腺嗜铬细胞瘤（*箭头*）

二十五、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤（续）

典型的由嗜铬细胞瘤引起的发作一般持续 15～20 min，但是更短或者持续几小时的发作临床上也可以见到。临床医生必须明白，大部分有类似的发作的患者并没有嗜铬细胞瘤。

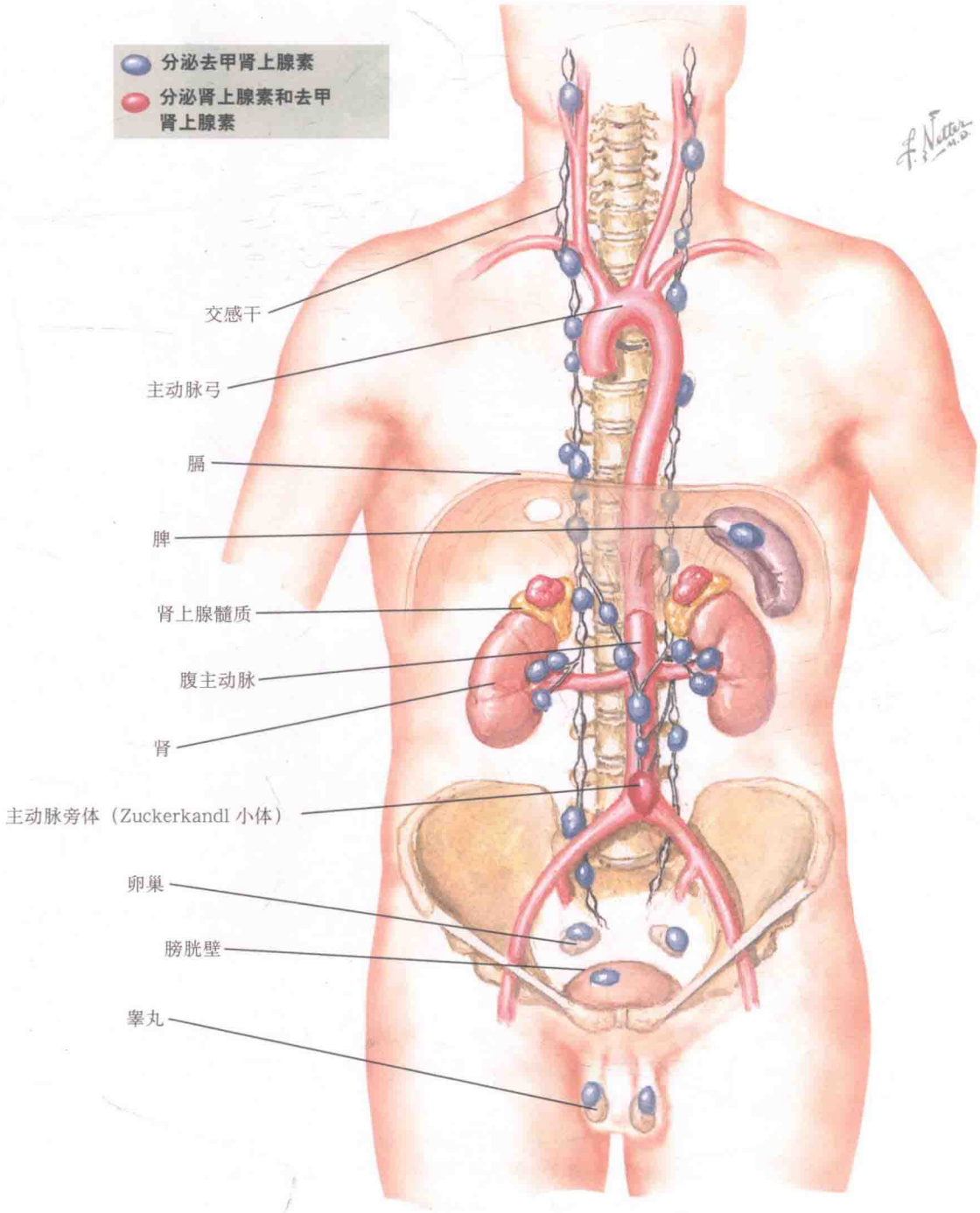
分泌儿茶酚胺肿瘤的其他症状还包括高血压性视网膜病变、直立性低血压、心绞痛、恶心、便秘（可能跟巨结肠有关）、高血糖、糖尿病、高血钙、雷诺现象、网状青斑、红细胞增多和肿瘤压迫症状。尽管高血钙可能提示患者患有多发性内分泌腺形成－Ⅱ型（multiple endocrine neoplasia type 2，MEN-Ⅱ），但是高血钙通常是孤立性的，通过手术切除分泌儿茶酚胺的肿瘤就可以缓解。降钙素的分泌是一个儿茶酚胺依赖的过程，患有分泌儿茶酚胺肿瘤的患者血清降钙素的水平往往是升高的，这常与 MEN 2 无关。餐后血糖升高和糖尿病可能是由于 α-肾上腺素能受体激活后抑制胰岛素的释放导致的。由排尿和排便诱发的无痛性血尿或阵发性发作可能提示膀胱副神经节瘤。一些共同分泌的激素能导致相应的临床表现，其中包括促皮质素（促肾上腺皮质激素 adrenocorticotropic hormone，ACTH）（库欣综合征）、甲状旁腺激素相关肽（高钙血症）、血管加压素（不适当的抗利尿激素分泌综合征）、血管活性肠肽（水样腹泻）、生长激素释放激素（肢端肥大症）。由嗜铬细胞瘤引起的心肌病和充血性心力衰竭的症状可能是最常被临床医生忽视的。扩张型或者肥厚型心肌病可能在肿瘤切除后完全逆转。心肌炎和冠脉造影显示冠状动脉正常的心肌梗死引起的心脏症状常不能被医生认识到是与嗜铬细胞瘤有关。心肌炎的特点是炎症细胞浸润和局部收缩带坏死。某些遗传综合征可能与嗜铬细胞瘤相关；患者可伴有视网膜血管瘤、马方体型、牛奶咖啡斑、腋下雀斑、皮下神经纤维瘤、眼睑和舌部的黏膜神经瘤。有一些病人尽管血液循环中儿茶酚胺浓度很高，却没有症状，可能提示其肾上腺素能受体在长期慢性刺激下敏感性下降。

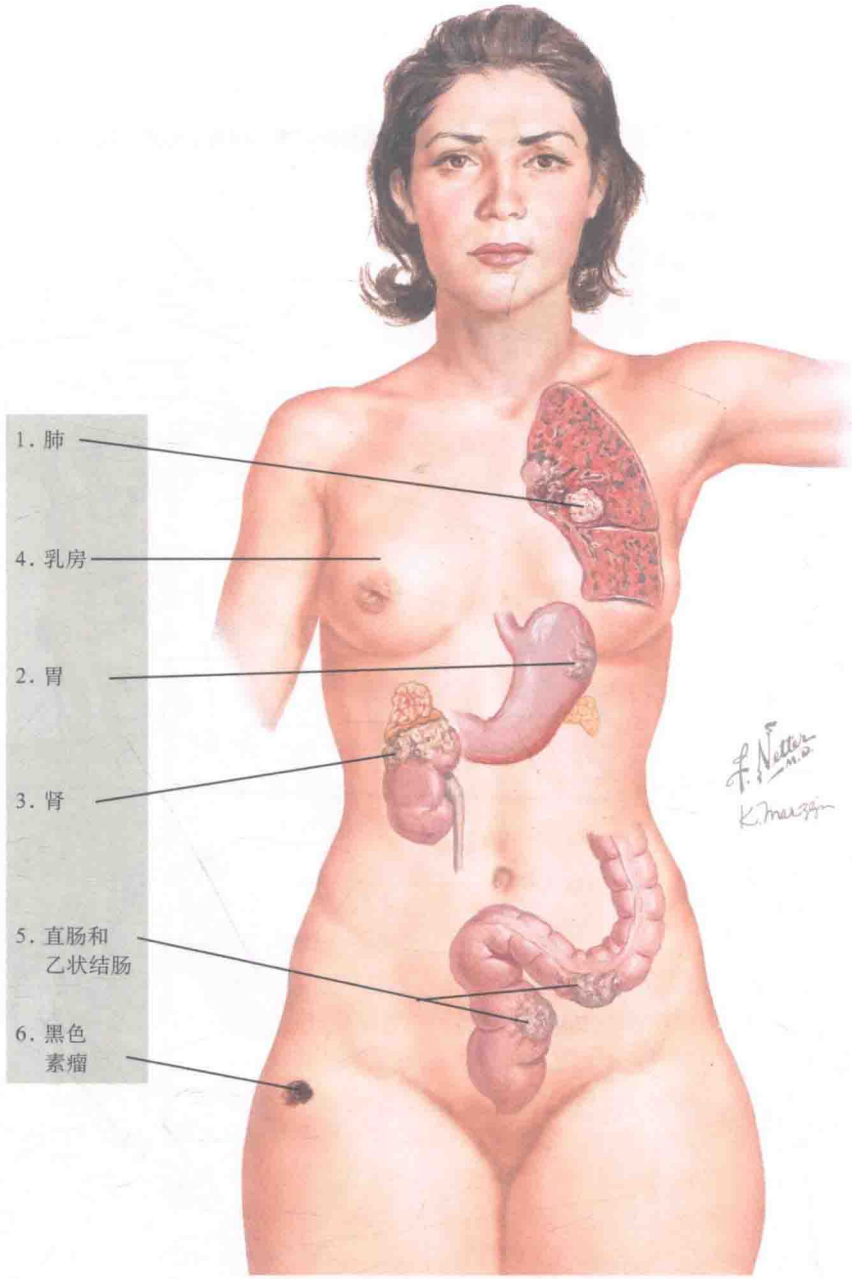
有一种关于“10 的说法（rule of 10）”来描述分泌儿茶酚胺的肿瘤：10% 位于肾上腺外；10% 发生于儿童；10% 是多发或者双侧；10% 手术切除后会复发；10% 是恶性的；10% 是家族性的；10% 的良性散发性肾上腺嗜铬细胞瘤是意外发现的。当然，没有一个 10% 是精确的。例如，近来的研究表明，有至少高达 20% 的分泌儿茶酚胺肿瘤是家族性的。因为 CT 和家族筛查的应用增加，有高达 50% 的嗜铬细胞瘤病人在有症状前就可以确诊。尽管这些被意外发现的无症状患者的肿瘤一般较小（如＜ 3 cm），但也有发现 10 cm 的肿瘤。

定性诊断依靠血中或者 24 h 尿中儿茶酚胺或者甲氧基肾上腺素浓度升高。定位检查应该待生化检查确诊是儿茶酚胺分泌肿瘤之后再进行。

嗜铬细胞瘤定位于肾上腺，平均直径是 4.5 cm。副神经节瘤发生在嗜铬组织，包括主动脉旁交感链、主动脉旁体（*organs of Zuckerkandl*）（位于肠系膜下动脉的起始处）、膀胱壁、颈部和纵隔的交感链。在出生后的早期，肾上腺外交感副神经节是突起的；然后逐渐退化，留下和迷走神经、颈动脉、主动脉弓、肺血管、肠系膜动脉相关的残留灶。副神经节瘤少见的部位有房间隔、精索、阴道、阴囊和骶尾部。头颈部副神经节瘤（如颈动脉体瘤、血管球瘤、化学感受器瘤）来源于副交感组织，一般不会分泌大量儿茶酚胺和 3 甲氧基肾上腺素；而来源于交感嗜铬组织的纵隔、腹部和盆腔的副神经节瘤常常会大量分泌儿茶酚胺和 3 甲氧基肾上腺素。

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的可能部位





二十六、肾上腺的转移瘤

尽管目前原因并不清楚，肾上腺的转移性疾病很常见，目前被认为与高浓度的皮质醇和丰富的血流相关。尸检表明，肾上腺转移灶可在 50% 的播散性肺癌与乳腺癌患者、30% 的黑色素瘤患者、15% 的胃癌或结肠癌患者中发现。大约一半的上述患者中是双侧肾上腺转移灶。然而，临床表现明显或者肾上腺皮质功能不全的患者只占肾上腺转移瘤患者的 4%，因为只有当大部分肾上腺皮质损害的时候才会出现肾上腺功能降低的表现。

过去，肾上腺转移常表现为隐匿起病的原发性肾上腺皮质功能不全，如疲乏、肌痛、恶心、厌食、直立性低血压和色素沉着或胁肋部痛。然而，由于 CT 与 PET 的广泛应用，无明显临床表现的肾上腺转移更为常见。腺癌最为常见。原发灶常见于（以发病率排序）肺癌、胃癌、肾癌、乳腺癌、直肠癌、黑色素瘤和胰腺癌。原发于食管、肝、胆管的转移癌更常见于亚洲人。在 70% 的患者中，肾上腺转移灶与原发灶同时发现。在剩余的患者中，肾上腺转移灶常在原发灶发现的 7～30 个月之后发现。发现间期最长的肿瘤是淋巴瘤、乳腺癌、肾细胞癌和结直肠癌。

肾上腺转移瘤的鉴别依赖于影像引导下的细针穿刺活组织学检查与免疫组织化学技术的结合使用。对于偶然发现的肿瘤，应该在生化检查排除了肾上腺嗜铬细胞瘤后再进行穿刺活组织检查。

将近 100% 的肾上腺转移患者会有其他的转移灶，肾上腺转移是一个预后不好的提示：一年死亡率为 80%。然而，对于肾上腺转移患者，手术切除后的生存率好于不切除的患者。已经有报道手术切除肾上腺转移灶的长期存活者。最近，肾上腺针状内镜消融术（needlescopic adrenal ablative therapy）被用于微小肾上腺肿物的治疗（< 5cm），为不适合手术的患者提供了一种微创干预方法。消融术包括了射频消融、冷冻消融和化学消融。大多数步骤都可以通过经皮影像学引导下在门诊患者中进行操作。潜在的并发症包括高血压危象和损伤邻近组织。

（译者　蒋　超）

第 4 章

生　殖

一、性腺的分化

（一）性腺正常及异常分化的影响因素

X 和 Y 染色体上的遗传信息编码决定了原始性腺分化为睾丸还是卵巢。男性与女性解剖和功能特点的分化差异都是由于受到相应原始性腺结构——睾丸或卵巢——的分泌物的影响而产生的。即使同时存在一个以上的 X 染色体，Y 染色体上的男性决定基因仍可直接使原始性腺发展为睾丸。两个 X 染色体对于正常卵巢组织的形成是必不可少的，一个 X 染色体（核型：45，XO；特纳综合征 Turner syndrome）通常只能进行最初级的性腺分化。

多数先天性腺缺陷的患者是由于减数分裂未分离引起的核型异常，类似的患者具有正常性染色体或不能用减数分裂异常来解释的染色体异常。嵌合体的患者的不同组织可能具有不同核型的多种细胞系。嵌合现象来自有丝分裂不分离或受精后染色体丢失。其他患者可能有染色体小片段的缺失或易位。如果这些重排打断了性别决定基因，其对性腺结构的影响可能和丢失整条染色体一样具有毁灭性。部分患者是由于性别决定基因的突变导致某种酶合成异常，从而导致性腺结构缺陷或激素分泌异常。

（二）性腺分化的分期

1. 未分化期

孕六周时，原始性腺以生殖嵴形式沿肠系膜背根部分布，边界清晰。生殖嵴的皮质部分由体腔上皮细胞包绕而成。成熟卵巢主要由这些皮质细胞发育而来。同时浅层皮质中也发现大量能够分化为卵原细胞或精原细胞的原始生殖细胞。

髓质及更深层部分的原始性腺主要由间充质细胞构成，线性上皮细胞组织进一步压缩成为原始性索。髓质部可进一步分化为睾丸。

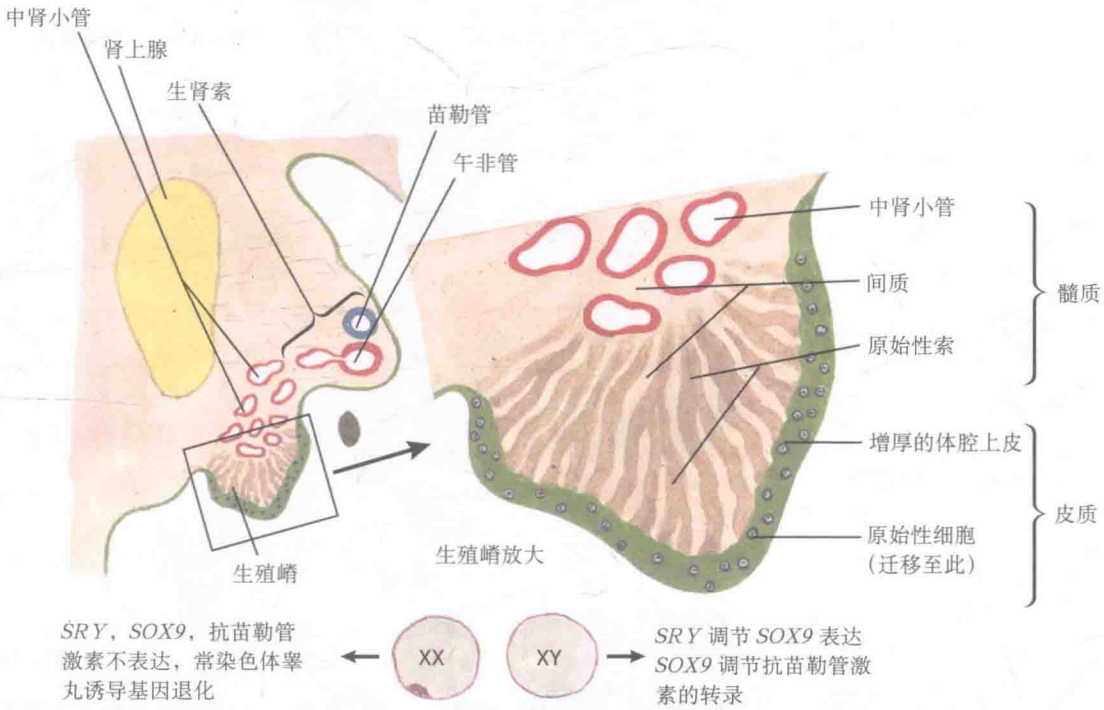
2. 睾丸分化

睾丸的分化由 Y 染色体上性别决定区（*SRY* 基因）和一个相关同源盒基因 *SOX9*（一种常染色体基因）决定的。*SRY* 基因调控 *SOX9* 的表达。*SOX9* 反过来直接调节 Sertoli 前体细胞内抗苗勒管激素（anti-mülerian hormone，AMH）的转录。AMH 抑制苗勒管的发育。当原始性腺发育为睾丸，原始性索的内部即发育成为连接输精小管与中肾管（午非管）的收集系统。性索的外周组织与向内生长的体腔上皮组织（含原始生殖细胞）共同发育为输精管。但大多数皮质结构被睾丸白膜与鞘膜包绕后孤立存在，成为成熟睾丸组织中唯一的原始皮质残余组织。在大约 8 周时，间质细胞（莱迪希细胞 cells of Leydig）数量增加，并开始分泌男性外生殖器发育所必需的雄性激素。Leydig 细胞在出生后不久即不再工作，直到青春期时再次活跃。

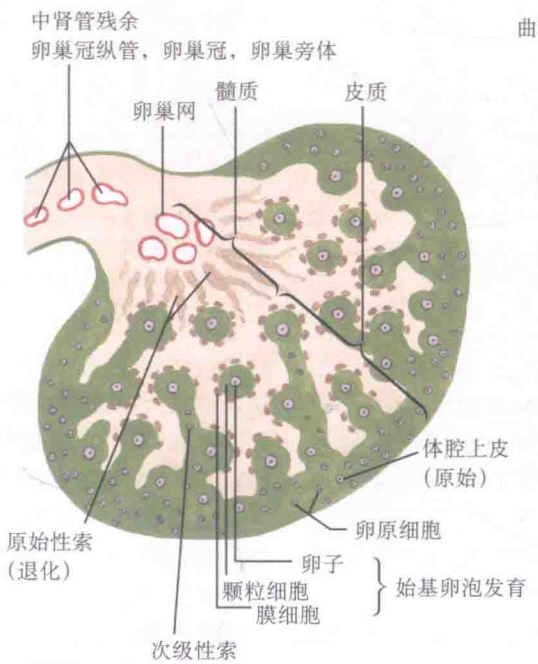
3. 卵巢分化

卵巢发育要比睾丸的分化晚数周。*SRY*、*SOX9*、AMH 基因表达的缺失决定了卵巢的分化。可能的机制有抑制常染色体睾丸诱导基因（如 *SOX9*）并激活卵巢诱导基因［如 *WNT4* 和 *NR0B1*（*DAX1*）］。同时，皮质发生剧烈的增殖，索条状的上皮细胞（称为第二性索）向性腺内生长。原始生殖细胞逐渐向内移行。第二性索片段来源的团块形成原始卵泡。卵巢形成的同时，原始性索逐渐退居卵巢门部，仅遗留下基质和结缔组织细胞。Leydig 细胞和卵巢网残留在卵巢髓质中。6 个月左右皮质不再继续增殖。

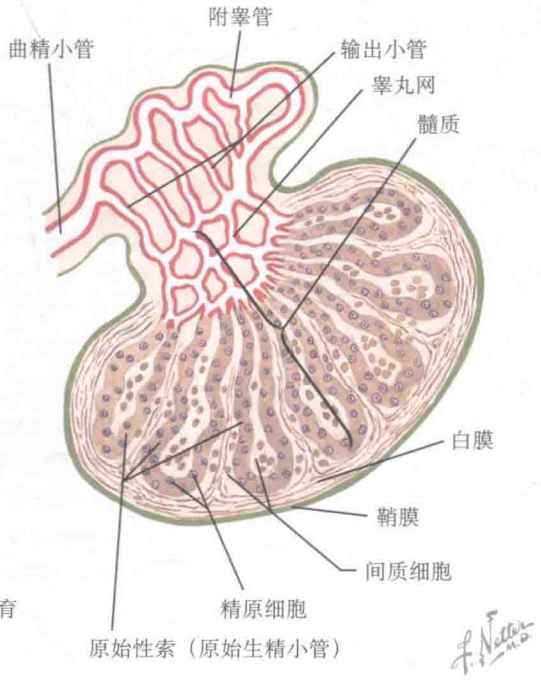
未分化阶段

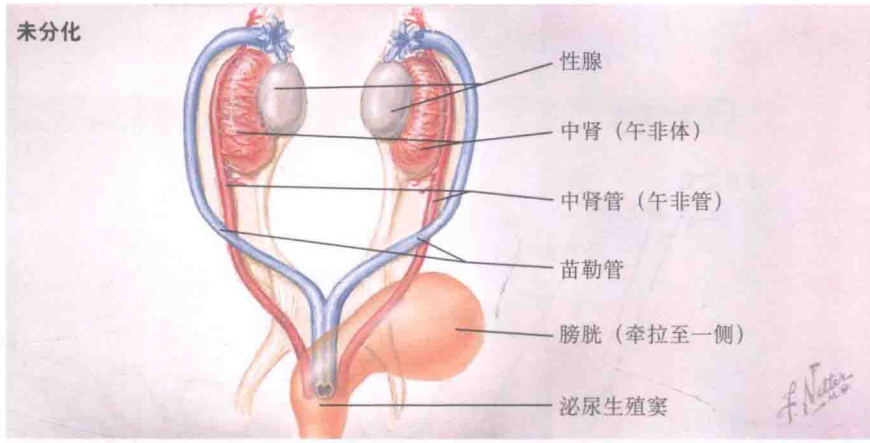


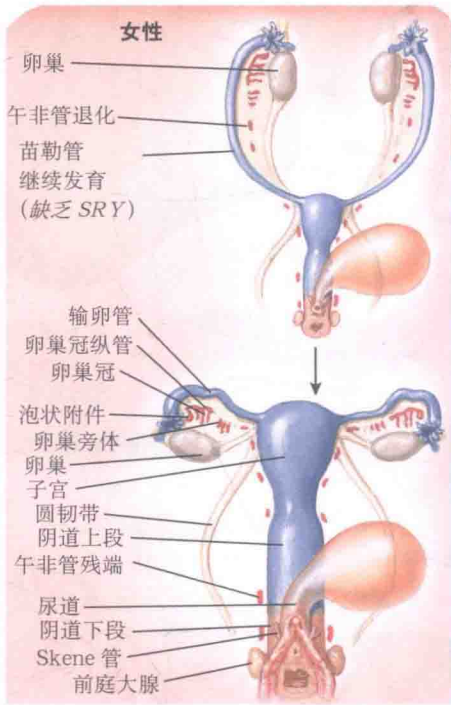
女性（原始卵巢）



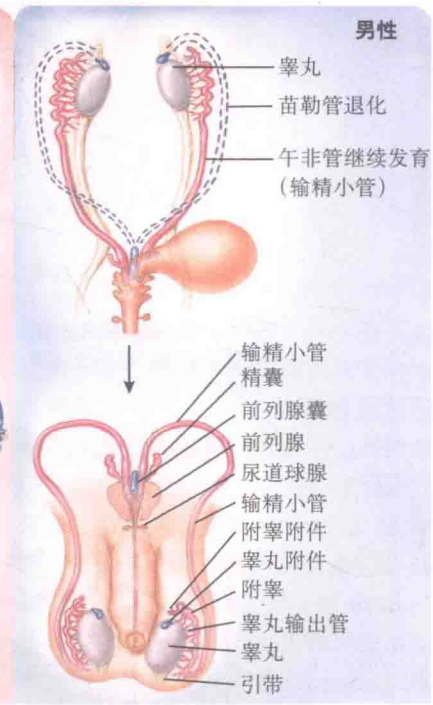
男性（原始睾丸）







女性卵巢的分化是由于缺乏 *SRY*，*SOX9* 和抗苗勒管激素。苗勒结构发育为子宫和输卵管，午非管退化



男性 Y 染色体偏码的 *SRY* 调节 *SOX9* 的表达，*SOX9* 调节抗苗勒管激素的转录，导致苗勒管退化，午非管持续分化

二、生殖道的分化

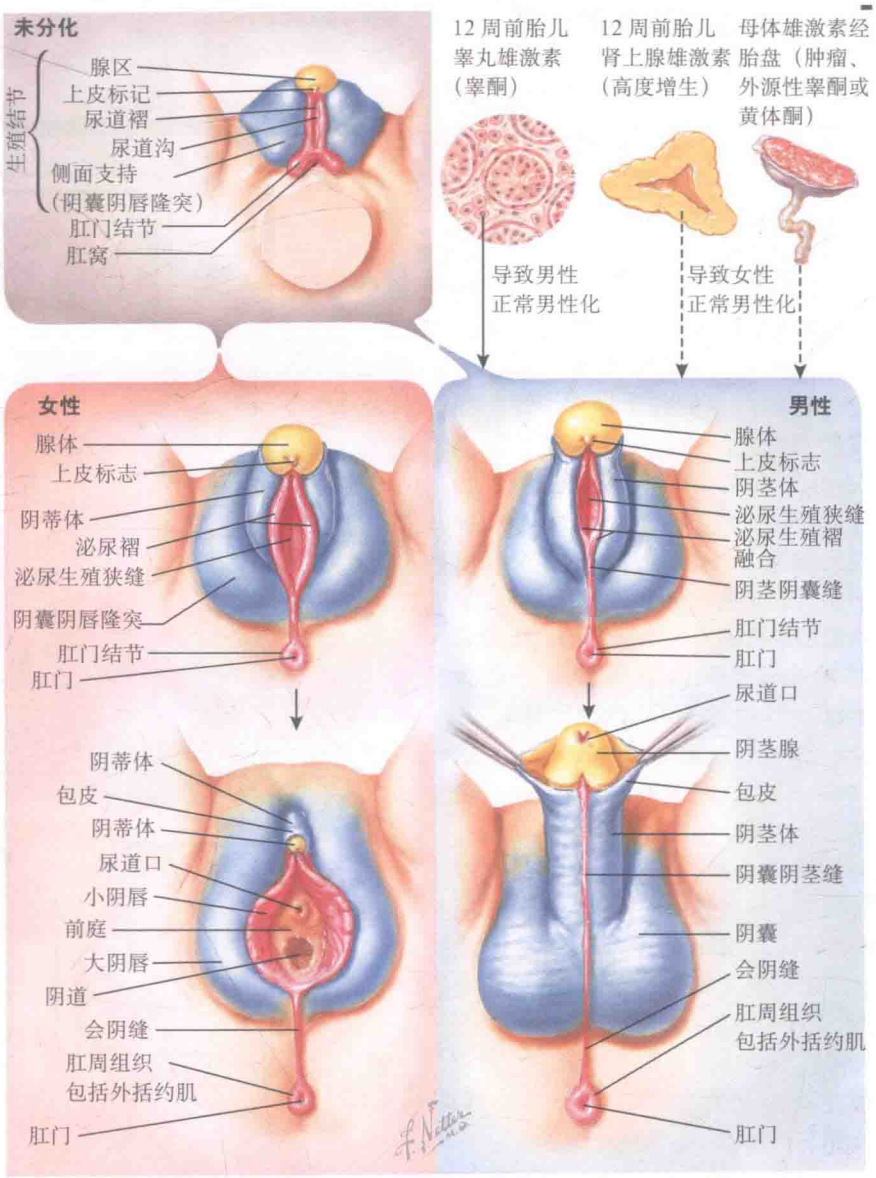
原始胚胎的原始性腺具有双重潜力，可发育为睾丸或卵巢。而早期胚胎同时具有可分别发育为男性和女性生殖道的原始结构。苗勒管可发育成输卵管，子宫和阴道的上部。中肾管，又称午非管，可发育成输精管和精囊腺。大午非体，包括近端中肾管，发育成附睾。

孕第三月时，苗勒管和午非管结构（müllerian or wolffian structures）之一完成正常发育，另一个则退化，其退化残留物持续至成年期。女性中肾管结构最终发育为卵巢冠、卵巢旁体、加德纳管（ducts of Gartner）。男性唯一残留的苗勒管结构通常成为睾丸附件。

性腺的早期分化直接决定生殖道的最终发展方向。睾丸分化是由 Y 染色体上的 *SRY* 基因和相关同源盒基因 *SOX9*（一种常染色体基因）决定的。*SRY* 基因调控 *SOX9* 表达。*SOX9* 反过来直接调节塞托利前体细胞（Sertoli cell precursors）内抗苗勒管激素（antimüllerian hormone，AMH）的转录。AMH 通过细胞凋亡和间叶上皮细胞重塑介导苗勒管退化。孕 10 周时苗勒管几乎完全消失，然后中肾系统衍生物完成其正常的男性发育。

卵巢的分化取决于 *SRY*，*SOX9* 和 AMH 基因表达的缺失。可能的机制还有抑制常染色体睾丸诱导基因（如 *SOX9*）激活卵巢诱导基因［如 *WNT4* 与 *NROB1*（*DAX1*）］。如此，苗勒结构发育成为子宫和输卵管，中肾结构则退化。应该强调的是，女性的发育是不依赖于任何卵巢分泌物的，因为在没有任何性腺的情况下，子宫和输卵管依然可以正常发育。

很显然，*SRY* 基因是睾丸发生的关键因素。但是，睾丸的正常发育还必须抑制或激活其他多种因素。这个概念也被以下病例所证明，核型为 46，XX 的男性表型个体并没有 Y 染色体，但有睾丸发育，而 46，XY 的女性表型个体有完整的 *SRY* 基因，但发育为性腺发育不全的女性表型。因此，Y 染色体以外的因素在睾丸分化上起到了重要的临床作用。



男性与女性泌尿生殖窦衍生物和外生殖器

女性衍生物	原始结构	男性衍生物
阴道（下 2/3） 尿道旁腺（Skene） 前庭大腺	泌尿生殖窦	前列腺囊（雄性阴道） 前列腺 尿道球腺（库珀腺 glands of Cowper）
阴蒂 海绵体 阴蒂腺	外生殖器 *生殖结节*	阴茎 海绵体 阴茎腺
小阴唇	*生殖褶*	尿道海绵体（包绕阴茎尿道）
大阴唇	*阴唇阴囊突*	阴囊

三、外生殖器的分化

孕九周前，两性胚胎均有泌尿生殖窦，且外生殖器外观相同。在未分化阶段，外生殖器由生殖结节组成，其下方是一个尿道沟，两侧由尿道褶皱和阴唇阴囊隆突包绕。这些结构的最终发育产物如专题 4-3 所示。

泌尿生殖裂形成于更早的阶段，会阴膜将其从单一的泄殖腔开口中分割出来。此后，膀胱和两个生殖器管道在生殖窦共用一个出口。

阴道由苗勒结节区域的泌尿生殖窦憩室和与之相连续的苗勒管的远端发育而来。大约 2/3 的阴道起源于泌尿生殖窦，约 1/3 起源于苗勒管。

正常发育的男性，阴道残端很微小，因为苗勒结构在憩室发育之前就已萎缩。然而，在男性假两性畸形患者中，阴道憩室可能残余较多，并以阴道盲端的形式持续存在。

正常女性发育时，结缔组织向下生长将阴道向前推移，12 周胎龄时，已经具有单独的外口。在女性假两性畸形患者中，此膈的生长受到抑制，导致泌尿生殖窦持续存在。

这一阶段，男性和女性外生殖器之间的主要区别是阴道憩室的位置和大小，阴茎的大小，尿道褶皱和阴唇阴囊隆突的融合程度。

原始生殖道具有促使外生殖器向女性发展的潜质。外生殖器的男性化分化过程是由于雄激素暴露所诱导的。通常情况下，雄性激素是指来自胎儿睾丸 Leydig 细胞的睾酮。然而，最终是否发生男性化的关键因素，并不是雄激素的来源，而是雄激素的时机及激素量。在先天性肾上腺皮质增生症所致的女性假两性畸形中，胎儿肾上腺分泌足够的雄激素造成外生殖器男性化。另外也有来自于母体循环过量雄性激素所致的类似病例。

12 周胎龄时，阴道已前移，雄激素将不再导致尿道和阴唇褶皱融合。但是，在胎儿期，甚至出生后的任何时候都可能因雄激素过量发生阴蒂肥大。

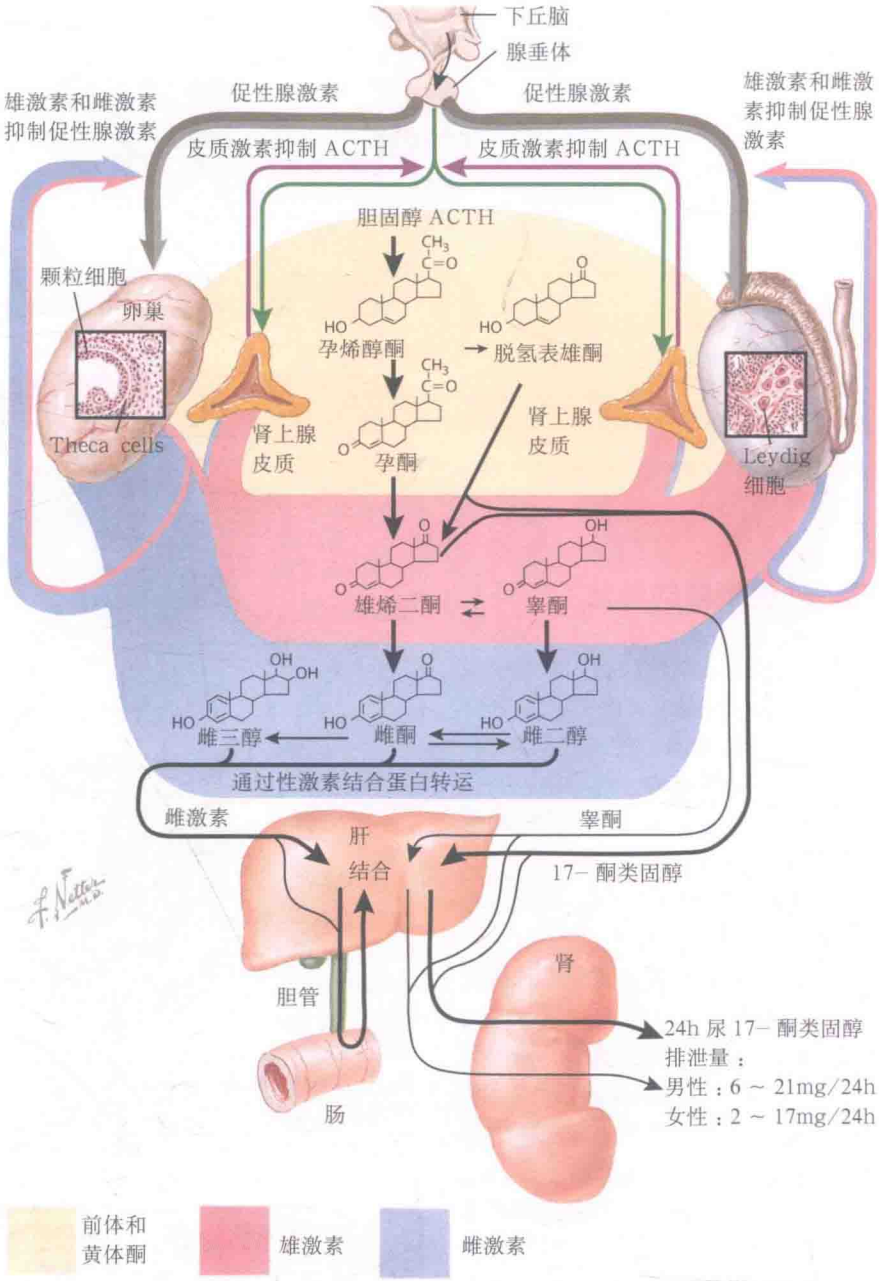
四、睾酮及雌激素的合成

三个起源于体腔的腺体——肾上腺皮质、卵巢、睾丸——在垂体前叶分泌的促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）和促性腺激素的影响下分泌固醇类激素。关键的第一步是将胆固醇转变成孕烯醇酮（所有活性类固醇激素的 C21 前体）和异己醛，它发生在体内少数几个地方［肾上腺皮质，睾丸间质细胞（莱迪希细胞 Leydig cells），卵巢卵泡膜细胞、胎盘滋养层细胞和特定的大脑胶质和神经元细胞］。分泌类固醇的各个组织所扮演的角色，是由其调节过程和孕烯醇酮的代谢方式所决定的。雄激素有 19 个碳原子（C19 类固醇），雌激素有 18 个碳原子（C18 类固醇）。

孕烯醇酮在 17α 羟化酶（P450c17）作用下被转化为 1/α-羟基孕烯醇酮。P450c17 还具有 17，20-裂解酶的活性，可产生 C19 肾上腺雄激素［脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEA）和雄烯二酮］。绝大多数的肾上腺雄烯二酮由脱氢表雄酮在 3β-羟基类固醇脱氢酶作用下转换而来。在肾上腺或性腺，雄烯二酮在 17β-甾酮还原酶（17β-HSD3）作用下可被转换成睾酮。

雄烯二酮和睾酮由 Leydig 细胞分泌，在睾丸中十分丰富，在卵巢门区仅有少量分布。在男性中，95% 的睾酮（7mg/d）在促黄体生成激素的控制下由睾丸产生。睾酮的局部作用可通过 5α-还原酶转化到效能更高的双氢睾酮而得到进一步放大。局部放大系统发生在毛囊和前列腺。睾酮与血液中的性激素结合球蛋白结合，在肝内与葡萄糖醛酸结合。大多数结合睾酮以其水溶性的形式经肾排出体外，其中亦含有少量游离的非结合睾酮。

雄烯二酮和睾酮的前体-脱氢表雄酮大多来自肾上腺皮质，主要于尿中以 17-酮类固醇的形式存在。脱氢表雄酮具有弱雄激素作用，占所有 17-酮类固醇的 60% 以上。男性正常



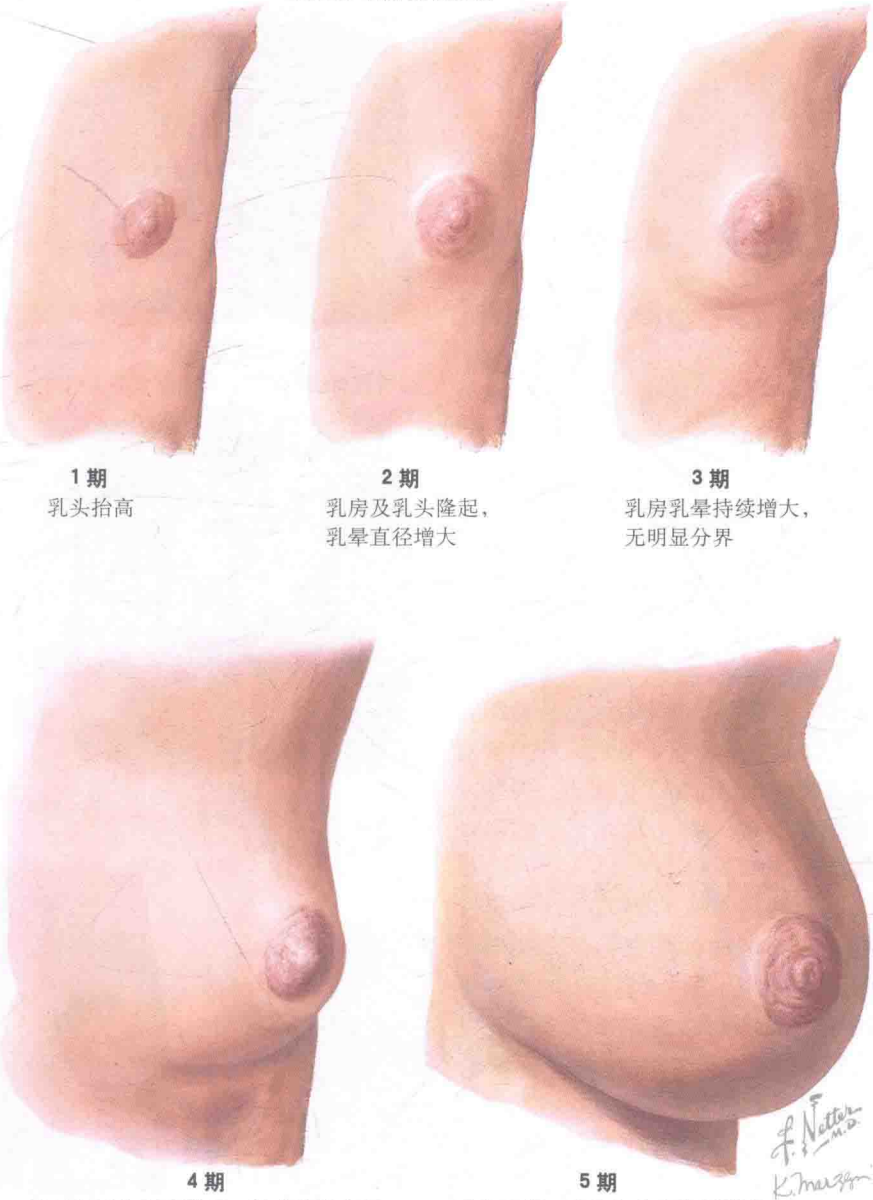
17-酮类固醇的分泌量高于女性，可能是因为睾丸分泌的 DHEA 和一些其他 17-酮类固醇。

卵巢包含至少三个不同的分泌区：卵泡颗粒细胞，主要合成雌激素；卵泡膜细胞，能产生相对较多的雄激素；门细胞，主要与雄激素合成相关。这些细胞之间的平衡确保女性化的正常进行；相反，细胞间的不平衡则导致男性化。卵巢内的黄体细胞产生大量的孕激素。

睾酮和雄烯二酮，分别是雌二醇和雌酮的前体。19-碳的羟基化反应启动了一系列反应使甾体 A 环的芳香化，事实上，该芳香化过程是雌激素的特征性过程。雌二醇比雌酮效能高，雌三醇只是代谢产物，生物效能极其微弱。

雌激素在血液中与性激素结合球蛋白、白蛋白结合，在肝内灭活。雌激素在肝内的失活主要通过转换为较不活跃的雌激素（即雌二醇到雌酮到雌三醇），氧化为完全的惰性化合物或与葡萄糖醛酸结合。因为雌激素通过胆汁分泌，所以有相当多的雌激素通过肝肠循环回到体内。

Tanner 乳房发育分期



1 期
乳头抬高

2 期
乳房及乳头隆起，乳晕直径增大

3 期
乳房乳晕持续增大，无明显分界

4 期
乳晕及乳头突出乳房，形成次级突起

5 期
乳头突起，乳晕与乳房边界清晰

五、正常青春期

（一）青春期的时机

青春期是下丘脑 - 垂体 - 性腺终身发育过程中的一部分，但通常被认为是一个独立的事件。青春期是一个生理性过渡期表现为，线性生长激增，生育能力成熟，社会心理发生变化。*肾上腺功能初现*（adrenarche）是指青春期肾上腺组织功能的成熟，通常早于*性腺功能初现*（gonadarche）（成熟的下丘脑 - 垂体 - 性腺系统）。Thelarche 指青春期*乳房发育*。

进入青春期之前，男孩和女孩之间的显著生理差异主要在于生殖器官的解剖结构。白种人女性的青春期起始平均年龄为 10.6 岁（7 ~ 13 岁），非裔美籍女性 8.9 岁（6 ~ 13 岁）。男性青春期起始平均年龄是 11 岁（9 ~ 14 岁），一些非裔美籍男孩性青春期开始在 8 ~ 9 岁。

多个因素导致促性腺激素的脉冲式释放，从而促发青春期开始，但具体机制尚未完全明了。例如，体重是触发青春期是一个因素，其机制可能涉及脂肪细胞产生的一种激素——瘦素。缺乏瘦素的动物模型无青春期发育，但给予瘦素后，青春期发育则可被诱导出。

大部分开始于青春期的身体变化是由于性腺和肾上腺皮质网状带中雄激素和雌激素分泌量的增加。性腺被垂体促黄体生成激素（luteinizing hormone，LH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）激活，在青春期之前，正常发育的儿童体内这两种激素的分泌量尚不足以产生临床表现。促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）和一个尚未被发现的肾上腺雄激素刺激因子（可能来源于垂体）与肾上腺功能初现直接相关。

肾上腺以及性腺同时具有分泌雄性激素和雌激素的能力。肾上腺皮质网状带的增大、肾上腺雄激素分泌的增加，与卵巢具备高度活性大约同时发生。肾上腺和卵巢分泌的雄激素可促进阴毛、腋毛的生长和发育，并会导致脂溢性皮炎和痤疮。雄激素和雌激素对骨骺成熟均有促进作用，骨骺闭合后，线性增长的速率迅速减小。

一个成年人的总身高大约有 18% 发生于青春期的加速生长期。女性青春期的增长速度略低，且她们比男性早 2 年左右到达生长高峰。男性的生长高峰约为每年 9.5 cm，平均年龄 13.5 岁，而女性的生长高峰约 8.3 cm，平均年龄 11.5 岁。由于青春期持续时间较长，男性在青春期比女性平均多增长 10 cm 的身高，从而造成两性成年身高上的普遍性差异。女性正常的加速生长依赖于生长激素、胰岛素样生长因子 1（insulinlike growth factor 1，IGF-1）和雌激素。男性则是依赖于生长激素、IGF-1、雌激素和睾酮。青春期血雌二醇浓度的增加触发了相应下丘脑 - 垂体的活动，导致生长激素脉冲幅度和频率增加。血清 IGF-1 浓度在青春期达到高峰，并在加速生长开始后的两年内持续上升，直至正常成年人水平。

五、正常青春期（续）

身体的上部量和下部量比（U：L比）的定义为从头顶至耻骨支顶端的距离与上耻骨支顶端至足底的距离的比例。U：L的比大约是出生时1.7，1岁时1.4，10岁时1.0，成年白种人0.92，非裔美籍成年人0.85。U：L比在男性和女性中一致。类无睾者体型（U：L比减小）主要发生于性腺功能低下症的患者，此类患者骨骺融合延迟，四肢成长时间延长。类无睾者体型也见于雌激素受体缺乏或雌激素合成缺陷的患者。然而，雌激素过量（芳香化酶过剩）的患者，骨骼发育成熟提前，U：L比增高，成年身高矮小。

女性约50%的体内总钙和男性略多于50%的体内总钙在青春期沉积于骨骼中。进入青春期后，男性体内总钙质比女性多50%以上。在青春期，女性髋部增大，男性肩部增宽。女性骨盆的增宽主要是由于髋臼的生长。男性去脂体重和骨骼质量比女性多50%以上，女性体内脂肪组织量（分布于上臂、大腿和上背部）约为男性的两倍。心血管系统在青春期发生的变化主要为储氧能力的增加。

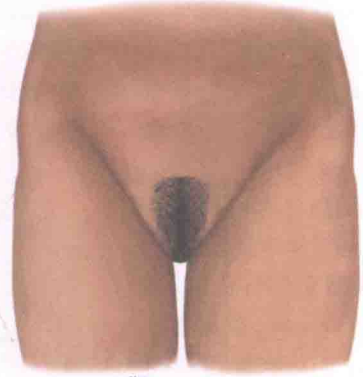
Marshall和Tanner制定了一个分期系统来记录第二性征的发展变化顺序。Tanner分期以女性的乳房、阴毛发育和男性外生殖器、阴毛发育的外观为标准分为5个阶段。第1阶段为青春期前状态，第5阶段则为成年人状态。

Tanner女性阴毛发育分期

1期
耻骨区有细小毛发，与前腹壁毛发相同

2期
有轻微色素沉着，直或稍卷曲，沿阴唇生长

3期
耻骨区毛发散在稀疏，逐渐增粗，加深，卷曲



4期
阴毛发育成熟，但覆盖面积小于大多数成年人，且未覆盖大腿的内侧表面

5期
分布、数量及性质均呈成年状态，覆盖大腿内侧表面，未达前腹壁中线

（二）女性青春期

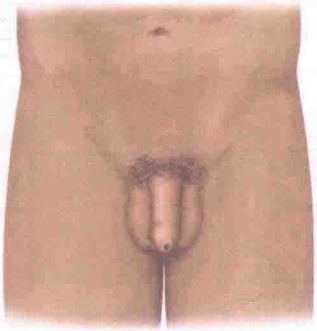
女性的三个主要青春期事件是身高加速生长、乳房发育（在卵巢分泌雌激素的控制下的thelarche）、腋毛及阴毛生长（受卵巢和肾上腺分泌的雄激素的控制）。身高的加速生长通常是女性青春期的第一个迹象。初潮后，大多数女孩仅增长大约2.5 cm。乳房和阴毛的发育通常一致，但偶尔也有不一致的情况发生，则需另外讨论。青春期平均起始年龄，白种人女性为10.6岁（7～13岁），非裔美籍女性8.9岁（6～13岁）。

青春期乳房增大（thelarche）是由于腺体和结缔组织的大量增殖。乳房的大小和形状是由遗传、营养因素和雌激素暴露量所共同决定的。起初，乳房发育可以是单侧而不同步的。在青春期前的女性（Tanner 1期），有乳头突起（见专题4-5）。Tanner 2期是乳房出芽阶段，伴有腺泡直径扩大和乳头乳晕突起。Tanner 2期乳房发育平均起始年龄是白种人女性10.3岁，非裔美籍女性9.5岁。Tanner 3期，乳房和乳晕进一步扩大。Tanner 4期，乳晕和乳头进一步突出乳房表面。Tanner 5期，成熟的乳房已形成，乳晕回缩，只有乳头突出皮肤表面。Tanner 5期，乳头的直径从3到4 mm（Tanner乳腺分期1～3期）增大至平均直径9 mm。

男性阴毛及生殖发育 Tanner 分期

1 期
阴茎、睾丸、阴囊和儿童早期相当，耻骨区毛发细软，与腹壁毛发相同

2 期
睾丸和阴囊开始增大，阴囊皮肤开始变红，质地也发生变化。阴茎根部出现稀疏的、直或稍卷曲、色素较少的阴毛



3 期
阴茎增长，长度比宽度更明显，睾丸和阴囊进一步生长。阴毛于耻骨区散在分布，卷曲、加深、增粗

4 期
阴茎的大小增加（长宽同时）龟头开始发育，睾丸和阴囊继续增大，阴囊皮肤颜色加深阴毛已为成人型，覆盖区域仍小于大多数成年人，尚未覆盖到大腿内侧表面

5 期
生殖器达成年人的大小和形状。阴毛形态及数量达成年人水平，呈倒三角形并覆盖大腿的内侧表面

五、正常青春期（续）

在青春期前的女性（Tanner 1 期），耻骨区有细小毛发，但与前腹壁的毛发相同（见专题 4-6）。Tanner 2 期，阴毛变得很明显，伴有轻微色素沉着，直或稍卷曲，沿阴唇生长。Tanner 2 期阴毛发育的平均年龄为白种人女性 10.4 岁，非裔美籍女性 9.4 岁。Tanner 3 期，耻骨区毛发散在稀疏，逐渐增粗、加深、卷曲。Tanner 4 期，阴毛发育成熟，但覆盖面积小于大多数成年人，且未覆盖大腿的内侧表面。Tanner 5 期，分布、数量及性质均呈成年状态（覆盖大腿内侧表面）。

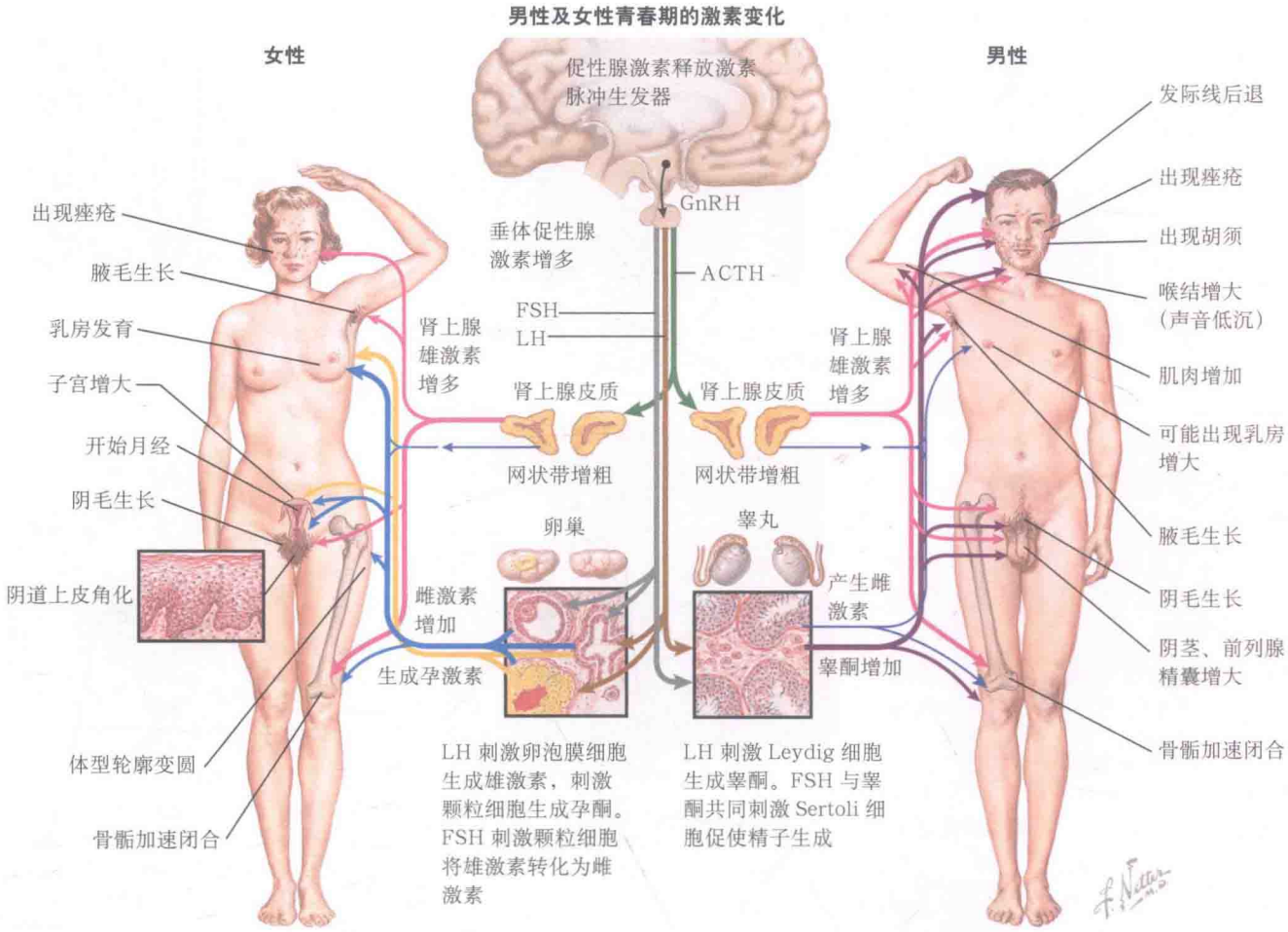
随着阴毛的发育，阴道黏膜在雌激素的影响下亦发生变化。阴道黏膜上皮角化增厚，失去青春期前红润的光泽。初潮前几个月，阴道会有透明或白色分泌物。阴道长度增加，大小阴唇增厚并变得褶皱。阴阜脂肪垫的发展与阴蒂增大基本同步。子宫从青春期前的 3 cm 长增大到青春期后的 8 cm。子宫内膜于青春期第一阶段即开始增殖。

美国的白种人女性月经（初潮）平均年龄为 12.8 岁，非裔美籍女性要早 6 个月。月经初潮发生在青春期开始后 1~3 年，通常发生在 Tanner 4 期。通常要在初潮之后几个月才发生排卵。此时，月经常常不规律，月经初潮后的前 2 年常见无排卵周期。只有排卵后形成黄体才有孕酮分泌。此时，子宫内膜由增殖型转化成分泌型。卵巢始基卵泡在 20 周胎龄时达到高峰，此后不再进行其他生殖细胞发育。青春期时在促性腺激素刺激下，卵泡发育直径超过 4 mm 使卵巢呈小囊性。卵巢体积从青春期前 0.2~1.6 ml 增至 2.8~15 ml。

超过 90% 的 12 岁非裔美籍女性和 70% 的 12 岁白种人女性可见腋毛发育。肾上腺和卵巢分泌雄激素导致的痤疮有时是女性青春期起始的最明显的初始标志。痤疮主要是出口阻塞和雄激素所致炎症导致的皮脂腺单位功能障碍。青春期的男性和女性的面部变化是均有鼻子、下颌骨、上颌骨、额窦的增大。女性垂体的高度由青春期前的 6 mm 增长至 Tanner 5 期的平均 10 mm。

（三）男性青春期

男性三个主要的青春期事件是身高加速生长、生殖器发育（受垂体的促性腺激素和睾丸分泌睾酮的控制）、腋毛及阴毛生长（由睾丸和肾上腺分泌的雄激素的控制）。男性青春期的第一个迹象通常是睾丸生长，在美国，通常晚于女性乳房发育 6 个月。



五、正常青春期（续）

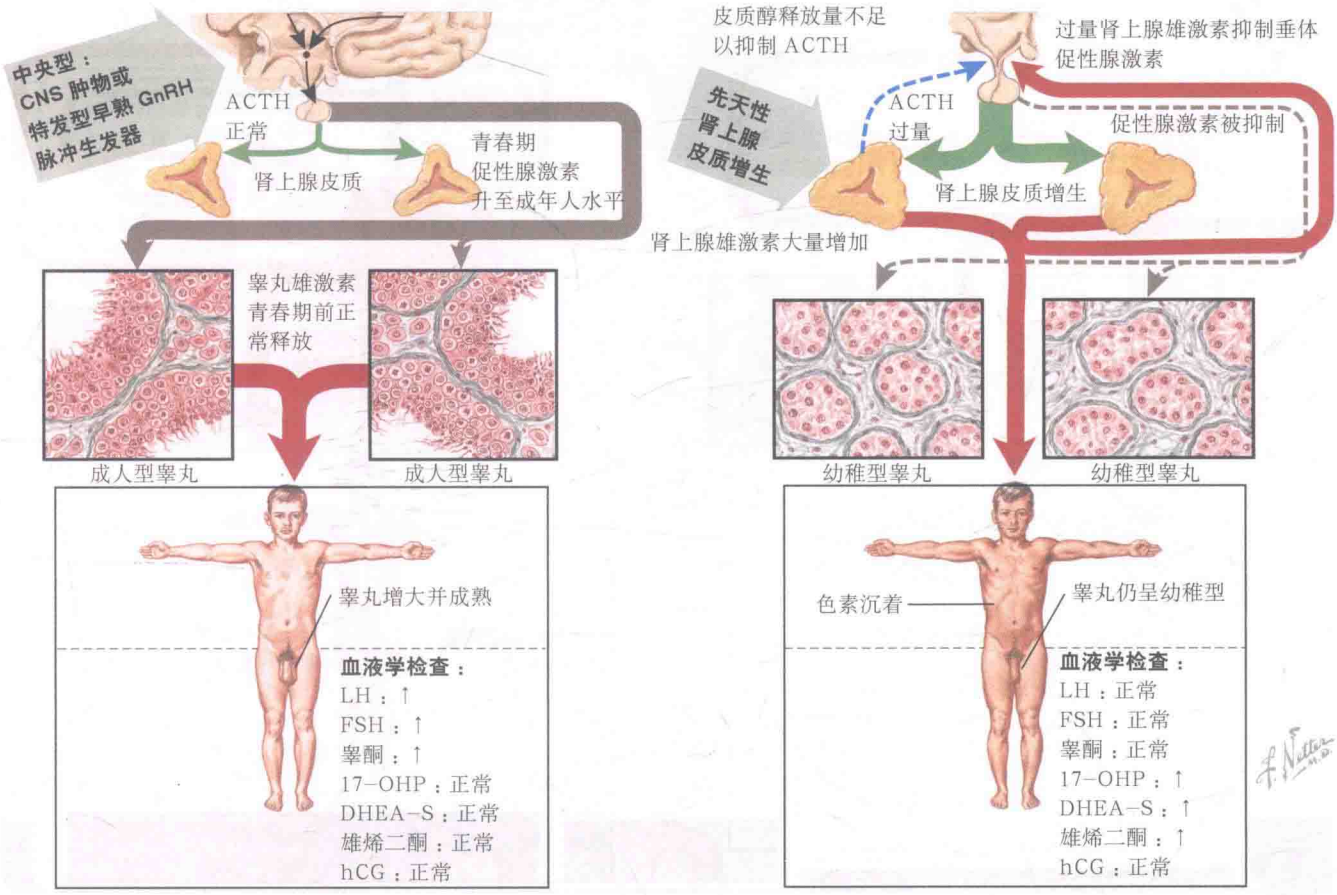
睾丸体积与青春期各阶段相对应，可以通过与睾丸模型（orchidometer）比较进行测量，大小从 1 到 35 ml 不等。尺寸的增加主要是由于生精小管的生长。在青春期前生精小管的主要细胞类型是睾丸支持细胞（塞托利细胞 Sertoli cell），而在成熟的男性，生殖细胞是主要的细胞类型。成人型睾丸间质细胞（莱迪希细胞 Leydig cells）的出现是随着青春期促黄体生成激素（luteinizing hormone，LH）水平的增加而来的。精子生成开始于 11～15 岁。青春期通常始于睾丸容量超过 4 ml 的时候。成年人平均睾丸体积为 29 ml，右侧睾丸通常稍微大于左侧，左侧睾丸在阴囊的位置低于右侧睾丸。阴茎的测量需在放松和拉直状态下进行。白种人男性阴茎的长度，青春期前约 6 cm，成年后 12 cm。青春期男性乳晕直径也有所增加。男性青春期开始的正常年龄为 9～14 岁。

在生殖器发育 Tanner 1 期（青春期前），阴茎、睾丸、阴囊和在儿童早期一样（见专题 4-7）。Tanner 2 期，睾丸和阴囊开始增大，阴囊皮肤开始变红，质地也发生变化。Tanner 2 期的平均年龄是 11.2 岁。Tanner 3 期，阴茎增长已经开始，长度比宽度更明显，睾丸和阴囊大。Tanner 4 期，阴茎增大（长宽同时），龟头开始发育，睾丸和阴囊继续增大，阴囊皮肤颜色加深。Tanner 5 期，生殖器达成年人的大小和形状，不再进一步增大。

在 Tanner 1 期的男性，耻骨区毛发细软，与腹壁毛发相同（见专题 4-7）。Tanner 2 期，阴茎根部出现稀疏的、直或稍卷曲、色素较少的阴毛。Tanner 3 期，阴毛于耻骨区散在分布，卷曲、加深、增粗。Tanner 4 期，阴毛已为成人型，覆盖区域仍小于大多数成年人，尚未覆盖到大腿内侧表面。Tanner 5 期，阴毛形态及数量达成年人水平，并覆盖大腿的内侧表面。

青春期声带延长，喉、环甲软骨、喉肌相应增大。Tanner 3、4 期，语音、音调急剧变化。达到成年人声音时的平均年龄是 15 岁。Tanner 3 期时，面部毛发开始出现，最初在上唇嘴角和脸颊，后至下唇下方，并最终（Tanner 5 期）延伸到脸颊的两侧和下巴。男性 14 岁时腋毛发育。睾丸和肾上腺分泌雄激素所引起的痤疮出现的平均年龄是 12 岁（9～15 岁），并随青春期进展。约 50% 的男性在平均年龄 13 岁时出现男性乳房发育，通常可在 1 至 2 年内自发缓解（见专题 4-25）。

青春期的男性和女性的面部变化主要是鼻子、下颌骨、上颌骨、额窦增大。



六、性早熟

性早熟是指小于 8 岁的女孩或小于 9 岁的男孩进入青春期。其原因可能是良性的（正常变异肾上腺功能早现）或严重的（恶性生殖细胞瘤）。当性征与儿童性别相符时，被称为*同性性早熟*（*isosexual precocious puberty*）。不合理的女性男性化或男性女性化被称为*异性性早熟*（*contrasexual precocious puberty*）。性早熟多见于女孩，约是男性性早熟的 10 倍，通常是中枢性因素。

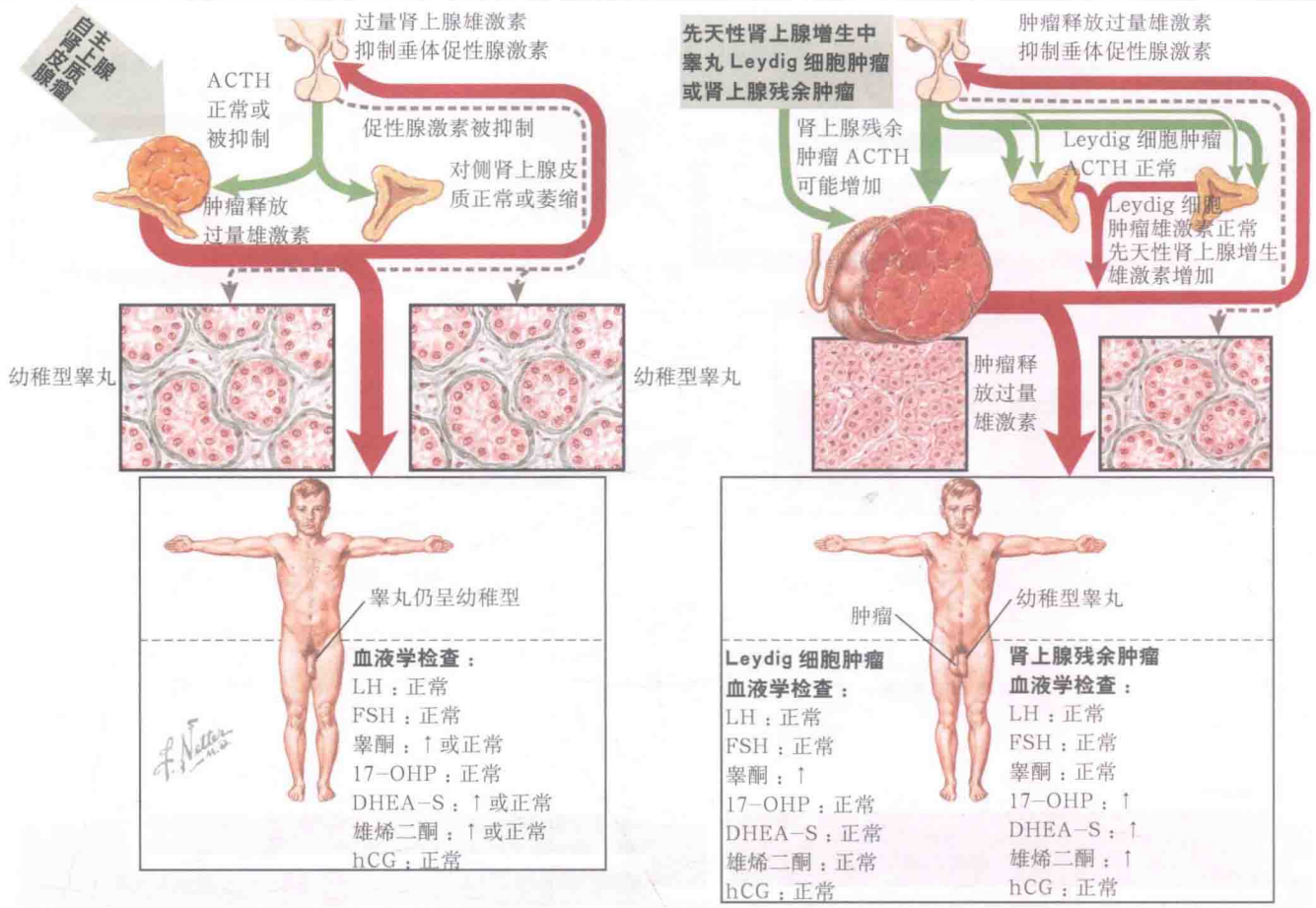
（一）真性性早熟

中枢性或真性性早熟为促性腺激素依赖型，是由于促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）脉冲发生器的提前成熟所致，有研究发现称女性发病率约为男性的 20 倍。虽然这种性早熟可能由中枢神经系统（central nervous system，CNS）的异常引发，但仍有 90% 的女性患者不能明确病因。这一进程导致女性过早的乳房及阴毛发育（thelarche & pubarche）和男性过早的阴毛发育和睾丸增大（pubarche & gonadarche）。开始于正常年龄的青春期，其变化是按照一定的速度和顺序的。血液中的促黄体生成激素（luteinizing hormone，LH）、促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、睾酮、雌二醇的浓度是正常青春期变化的特征。性早熟患者相对实际年龄骨龄提前、增长加速。

虽然女孩的病因通常是特发性的，仍需行头部磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）检查以排除中枢神经系统病变。中枢性性早熟的男孩的病因约一半是特发性的，另外一半为中枢神经系统异常。中枢神经系统异常主要有以下几个方面内容：含有 GnRH 分泌功能神经元的灰结节错构瘤所形成的异位 GnRH 脉冲器；星形细胞瘤；室管膜瘤；Ⅰ型神经纤维瘤病患者中下丘脑或视神经胶质瘤；下丘脑区域任何压迫下丘脑后部的肿瘤（如颅咽管瘤）；中枢神经系统放疗副作用（如肿瘤或白血病）；脑积水；CNS 异常炎症反应（如结节病）；先天性中线缺陷；松果体肿瘤。灰结节错构瘤并不是真正的肿瘤，而是先天性畸形，在 MRI 上前脑桥、大脑脚间、后鞍上池呈饱满的等密度影。当错构瘤的直径超过 1 cm，癫痫发作风险较高，可能表现为痴笑、癫痫小发作、全身强直阵挛性癫痫。一种罕见的原因是垂体促性腺激素瘤。雄激素暴露（外源性或内源性）可以引发 GnRH 脉冲发生器的成熟和中枢性性早熟。

（二）假性性早熟

外周或促性腺激素非依赖型性早熟［也称为*假性性早熟*（*pseudoprecocious puberty*）］是由性腺或肾上腺过量分泌雌激素或睾酮而引起的。这些患者的发育通常不按照正常的顺序和速度（如月经出血可能是第一个表现）。性激素过量型，假性性早熟可能为同性别的或异性别的。这些患者血液中 LH 和 FSH 的浓度受到抑制。



六、性早熟（续）

女性假性性早熟的可能原因包括以下内容：外源性雌激素（如含雌激素的乳膏和软膏等）、滤泡性卵巢囊肿、卵巢肿瘤（如颗粒细胞瘤、性腺母细胞瘤、莱迪希细胞瘤 Leydig cell tumors）、分泌雌激素的肾上腺皮质肿瘤、麦-奥综合征（McCune-Albright syndrome）。

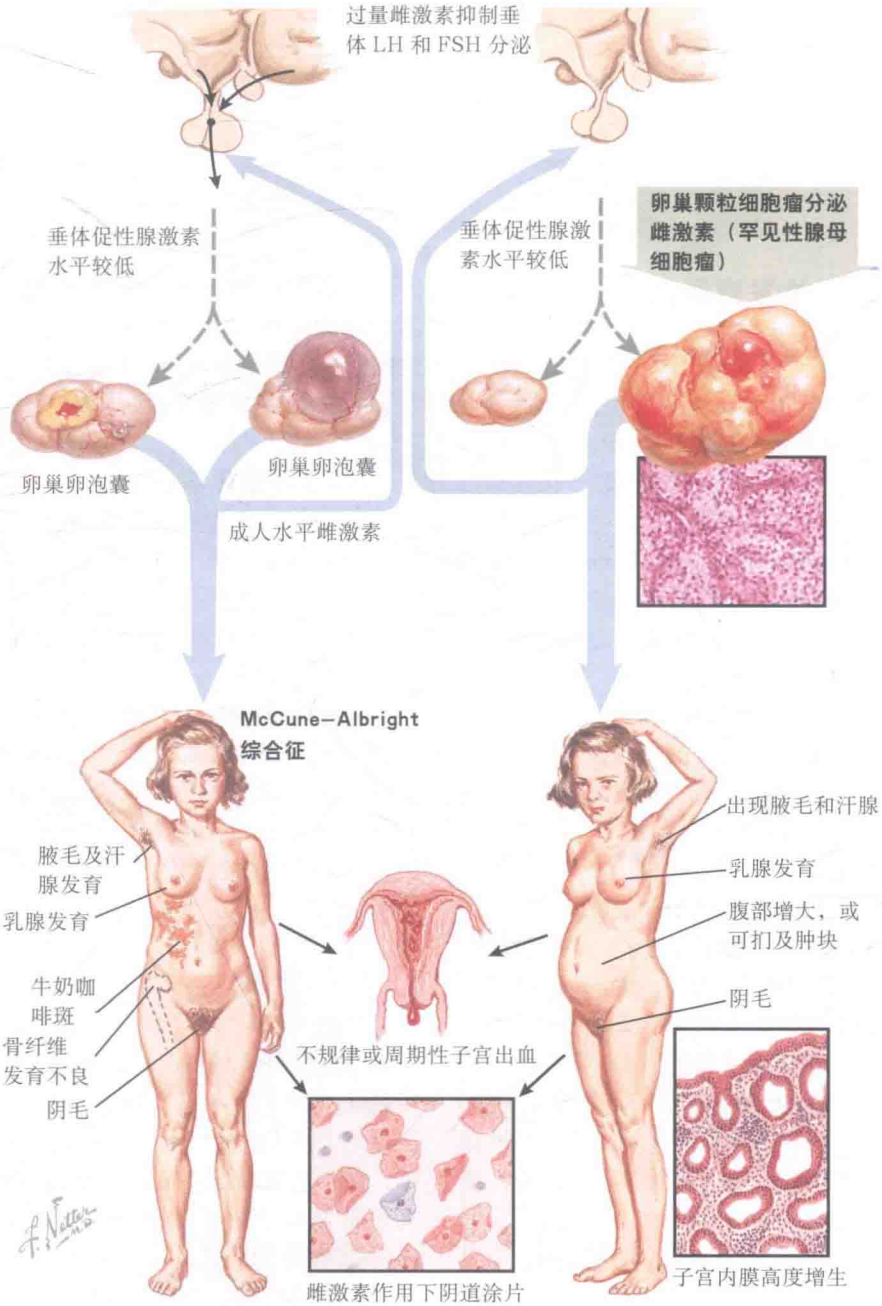
McCune-Albright 综合征是由于 *GNAS* 基因突变，该基因编码的鸟苷三磷酸（guanosine triphoshate GTP）-结合蛋白（binding protein Gs）中 α 亚单位，涉及腺苷酸环化酶激活。这种疾病是由合子后体细胞突变引起，因此，组织受累程度取决于发生突变的时间点。McCune-Albright 综合征的临床表现三联征为假性性早熟、不越过中线的边缘不规则的牛奶咖啡斑、骨纤维异样增殖症（如颅底和面部不对称骨质增生）（见专题 4-11）。McCune-Albright 综合征的患者由于突变的体细胞组织分布不同，可能会出现其他内分泌功能亢进症，包括库欣综合征（双侧肾上腺皮质增生症）、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进症（腺瘤或增生）、低磷抗维生素 D 佝偻病，以及巨人症（泌乳生长激素细胞增生）。McCune-Albright 综合征相关性早熟通常开始于自发的卵巢黄素化卵泡囊肿引起月经出血的前 2 年。

男性同性外周性性早熟的诊断注意事项包括以下内容：睾丸 Leydig 细胞瘤（通常是良性的）、胚胎生殖细胞（大脑松果体区、后纵隔、恶性肝癌和肝母细胞瘤，腹膜后和睾丸）来源的分泌人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, hCG）的生殖细胞肿瘤［绒毛膜促性腺激素是促黄体生成激素（luteinizing hormone, LH）受体激动剂］。生殖细胞肿瘤是恶性的，但可能为惰性（如无性细胞瘤）或较具有侵袭性（如绒毛膜细胞癌、胚胎细胞癌）。分泌雄激素的肾上腺皮质肿瘤以及先天性肾上腺皮质增生症（如 21-羟化酶缺乏症，或相对少见的 11β-羟化酶缺乏症）同样是假性同性性早熟的常见病因。男性也存在 LH 受体基因常染色体显性激活突变，导致早期 Leydig 细胞的发育和睾丸激素的分泌（睾酮毒症）。McCune-Albright 综合征同样发生在男性，但其发生率比女性低 50%。

女性假性性早熟的原因包括外源性雄激素（如睾酮凝胶）、分泌雄激素的肾上腺皮质肿瘤、先天性肾上腺皮质增生症。女性假性同性性早熟的原因包括外源性雌激素（如含有雌激素面霜和药膏）和分泌雌激素的肾上腺肿瘤。

（三）不完全性早熟

不完全性早熟是指过早的乳房发育或肾上腺功能初现，这两者都可能是正常的青春期变异，通常骨龄无提前。因此，女性可单独出现乳房发育提前（thelarche）而不伴有其他青春期表现。然而，女性过早的乳房发育或肾上腺功能初现可能进展为真性性早熟。此外，长期未经治疗的原发性甲状腺功能减退症也可能会造成不完全性性早熟。



六、性早熟（续）

（四）诊断标准及治疗

详细问病史和查体通常可以为性早熟的原因提供线索。例如，头痛，视力改变，或尿崩症应考虑下丘脑区域病变。应绘制既往身高增长图表。查体时，应按照 Tanner 分期详细记录第二性征（见专题 4-5～专题 4-7）。应测量男性睾丸体积和阴茎长度和女性的乳房组织直径。需确认有无牛奶咖啡斑，Ⅰ型神经纤维瘤病中的咖啡牛奶斑（“加州海岸 coast of California” 外观）比麦－奥综合征 McCune-Albright syndrome 中的（“缅因州海岸 coast of Maine” 外观）边缘更加光整。完整的神经系统检查可能会对潜在的中枢神经系统改变有所提示。腹部和盆腔检查可发现肝或卵巢肿块。中枢性性早熟或单侧结节性肿大的莱迪希细胞瘤 Leydig cell tumors 的男性患者，查体可见睾丸对称肿大。应评估骨龄是否与实际年龄相符。血促黄体生成激素（luteinizing hormone，LH）、促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、雌二醇、睾酮、17-羟孕酮（17-OHP），去氢表雄酮（dehydroepiandrostreone sulfate，DHEA-S）和雄烯二酮的基础浓度在中枢性和外周性性早熟中有所不同。所有的性早熟患者均应测量血清促甲状腺激素。部分病例需测量血中 β-人绒毛膜促性腺激素和甲胎蛋白浓度。应行促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）刺激试验，即予 GnRH 后，若 LH 增高则确证为中枢性性早熟。

真性性早熟患者需行头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）检查。假性性早熟患者需行腹部和性腺影像学检查。

治疗方案主要取决于性早熟的原因和程度。发现中枢神经系统病变的真性性早熟患者治疗方案通常较明确。例如，经活组织检查证实是无性细胞瘤就需要进行放、化疗。特发性促性腺激素依赖性性早熟（排除性诊断）的患者，GnRH 激动药治疗对于抑制青春期发育较为有效，且与未及时治疗的患者相比，最终成年身高得到显著提高。

假性性早熟患者的治疗主要针对过量的激素。例如，糖皮质激素替代治疗对继发于 21-羟化酶缺乏性先天性肾上腺皮质增生所致分泌过量的雄激素是非常有效的。

七、性发育异常

（一）分型

男性和女性的表型区别在出生时通常是明确的，然而，在每 4000 个新生儿中就可能出现一个外生殖器辨别不明的新生儿。性发育异常（disorders of sex development，DSD）是由于外生殖器及性腺与个体的性染色体核型不相符。临床上将 DSD 分为以下 3 个主要类型：

1. 性染色体 DSD

Turner 综合征：45，X

Klinefelter 综合征，X：47，XXY

混合型性腺发育不全：45，X/46，XY

嵌合体：46，XX/46，XY

2. 46，XX DSD（XX 女性男性化）

性腺发育障碍（性腺发育不全，卵睾两性畸形 DSD，睾丸 DSD）

雄激素过多（胎儿，产妇）

3. 46，XY DSD（XY 男性化不全）

睾丸发育障碍（完全或部分性腺发育不全，卵睾两性畸形 DSD，睾丸退化）

雄激素合成或功能异常［先天性肾上腺增生（congenital adrenal hyperplasia，CAH），促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）受体基因突变，5α-还原酶 2 缺乏］。

性别决定主要有 3 个决定因素：性染色体（如 46，XX 或 46，XY），性别表型（如男性或女性外生殖器），性腺（如卵巢或睾丸）。此外，心理发展也不可或缺。DSD 为先天性疾病，表现为染色体、表型、性腺不典型发育。例如，由 CAH 引起的新生儿外生殖器不明确，应被归为 46，XX DSD。如果病因是部分雄激素不敏感综合征，则应被归类为 46，XY DSD。为便于认知和应用，DSD 可分为性染色体 DSD、睾丸发育和雄激素化障碍［46，XY DSD（男性假两性畸形）］、卵巢发育障碍和雄激素过量［46，XX DSD（女性假两性畸形）］。

（二）性染色体

性染色体核型取决于受精过程，形成 46，XY（男性）或 46，XX（女）受精卵。然而，卵子或精子的减数分裂不分离可能导致性染色体物质的过多或过少——性染色体非整倍性，导致受精卵染色体异常，如 47，XXY（克兰费尔特综合征 Klinefelter syndrome）和 45，X（特纳综合征 Turner syndrome）。受精卵有丝分裂不分离可导致染色体嵌合（如 45，X/46，XX）。

（三）性腺

性腺是指卵巢或睾丸。*SRY* 是位于 Y 染色体上的睾丸决定基因（见专题 4-1 和专题 4-2）。*SRY*，*SOX9* 在胚胎中的表达使中肾细胞增殖和移行，最终发育为睾丸细胞。然而，睾丸正常发育涉及多个因素。正常卵巢发育依赖于两个因素，对于睾丸发育的抑制和抗苗勒激素（antim-üllerian hormone，AMH）表达的缺乏。

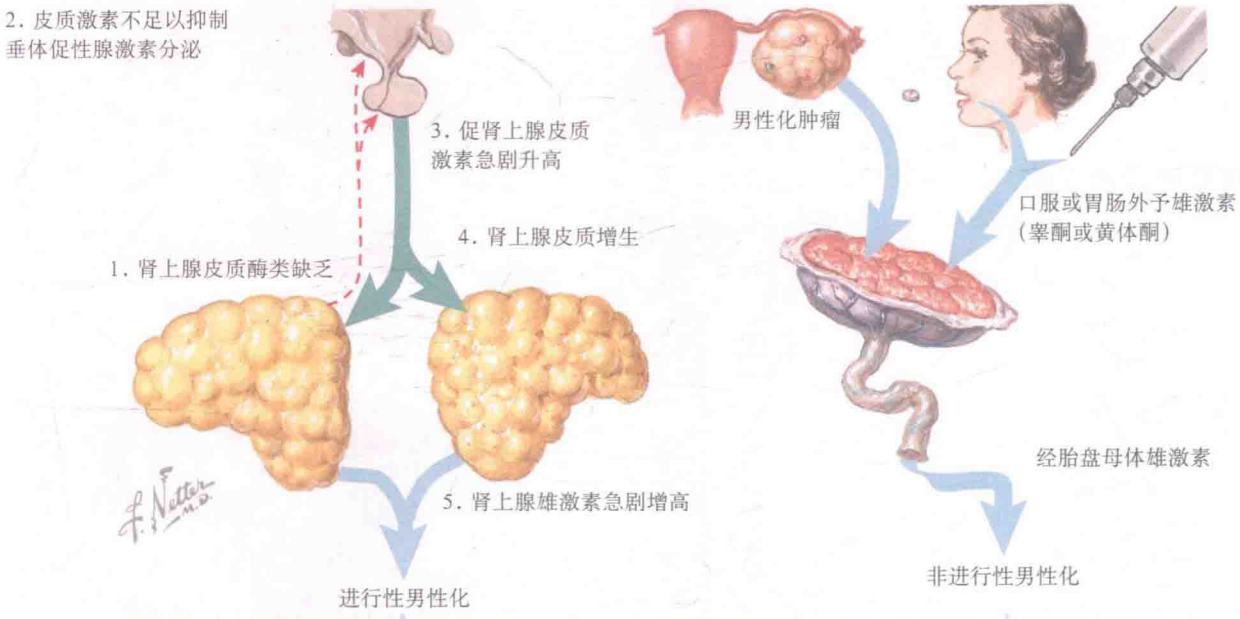
（四）性别表型

1. 男性化

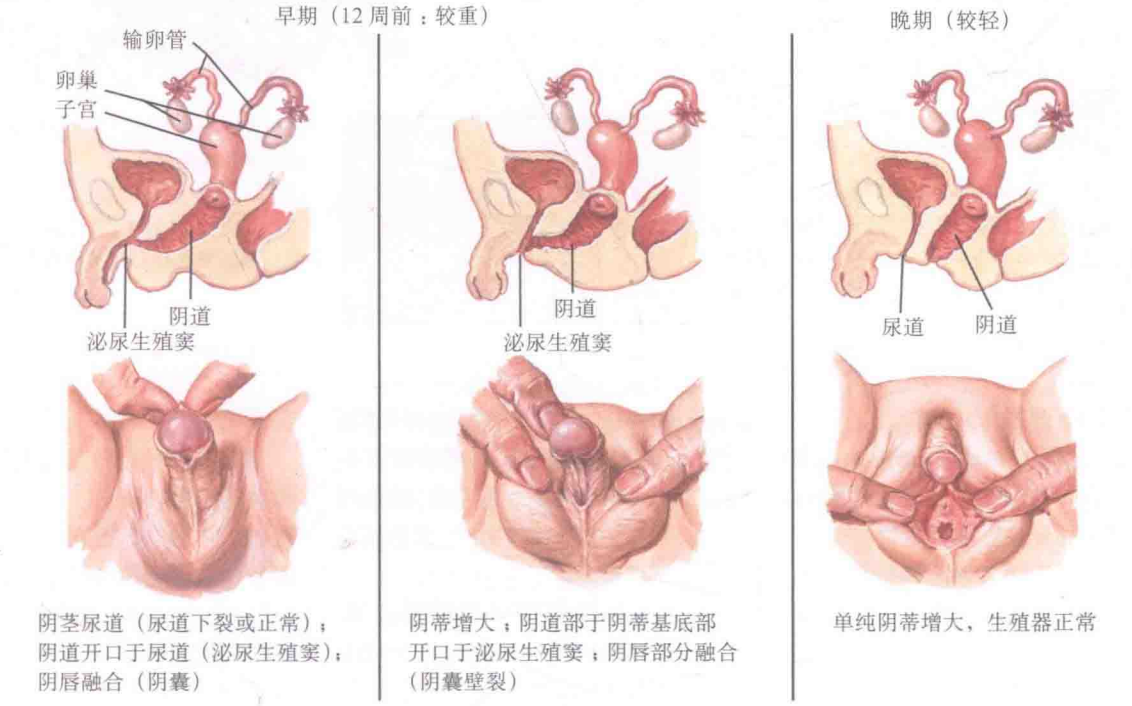
性别分化是由一些类固醇和肽类激素的分泌所介导的。例如，塞托利细胞（Sertoli cells）所分泌的 AMH 和抑制素 B。AMH 的分泌（在 *SOX9* 和其他转录因子调解下）开始于妊娠第 7 周，导致苗勒管结构的退化（子宫、输卵管、阴道的上 2/3）。如果男性染色体胎儿（46，XY）的 AMH 或其受体发生突变或存在 Sertoli 细胞功能障碍，可导致苗勒管永存综合征（persistent müllerian duct syndrome，PMDS）及隐睾症（46，XY DSD）（见专题 4-14）。如果莱迪希细胞（Leydig cell）类固醇激素合成部分缺陷，Sertoli 细胞的 AMH 生成未受到影响，则不会发生 PMDS。

胎儿莱迪希细胞（Leydig cells）在妊娠前六个月和最后三个月分别受到刺激胎盘绒毛膜促性腺激素和垂体促黄体生成激素（luteinizing hormone，LH）的刺激，并在妊娠第九周开始分泌雄激素。胆固醇被 Leydig 细胞摄取，LH 刺激类固醇急性调节蛋白从线粒体外膜移动至内膜。胆固醇侧链被 P450scc 裂解（CYP11A1）产生孕烯醇酮。孕烯醇酮 2 型 3β-羟类固醇脱氢酶（HSD3B2）转化为黄体酮或被 P450c17（CYP17）羟化形成 17-羟孕烯醇酮。17-羟孕烯醇酮由 P450c17 转换为脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEA）。脱氢表雄酮进而被 2 型 3β-羟化类固醇脱氢酶转化为雄烯二酮，雄烯二酮由 3 型 17β-羟化类固醇脱氢酶（17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 3，HSD17B3）转化为睾酮，睾酮被 2 型 5α-还原酶转化为二氢睾酮，二氢睾酮对雄激素受体具有高亲和力，是外生殖器和泌尿生殖窦男性化的调控剂。睾酮的产生稳定了午非结构（输精管，附睾和精囊）（见专题 4-2）。泌尿生殖窦形成前列腺和前列腺尿道。生殖结节形成龟头。泌尿生殖器褶融合成为阴茎。泌尿生殖隆突成为阴囊。睾丸下降有两个阶段：经腹部和经腹股沟部。通过睾丸韧带的收缩和增厚，于妊娠 12 周睾丸开始经腹部下降。经腹股沟部的睾丸下降则由 LH 和雄激素触发。

46，XX DSD：雄激素过量



生殖器男性化程度取决于雄激素暴露的胎儿时期



46，XY DSD：雄激素不敏感综合征

七、性发育异常（续）

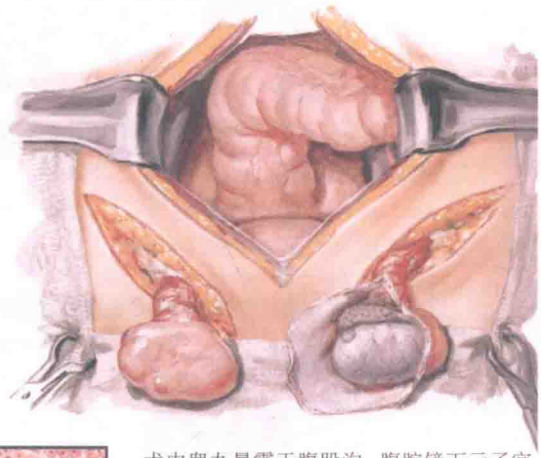
2. 女性化

女性的苗勒结构形成子宫、阴道的上部和输卵管。如果局部没有睾丸产生的睾酮所作用，午非结构退化。没有卵巢存在的情况下子宫仍可正常发育。泌尿生殖窦形成阴道下段和尿道（见专题 4-2）。生殖结节形成阴蒂。泌尿生殖褶形成小阴唇，泌尿生殖隆突形成大阴唇。大约妊娠 16 周时卵巢表达促黄体生成激素（luteinizing hormone，LH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）受体。胎儿循环 FSH 水平在 20 周时达到峰值，卵巢形成初级卵泡。胎儿卵巢分泌雌激素非常少。

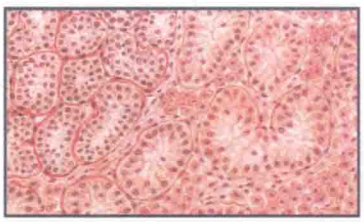
如果具有女性染色体（46，XX）的胎儿在子宫内暴露于过量雄激素（如先天性肾上腺皮质增生症），则外生殖器男性化（见专题 4-12）。在这种情况下，子宫仍然存在，但睾酮浓度不足以稳定午非结构。

相对正常女性体态（腹股沟疝）

正常女性外生殖器（或伴轻度男性化），阴道呈盲端



术中睾丸暴露于腹股沟，腹腔镜下示子宫、输卵管及卵巢缺如



隐睾症典型睾丸病理切片（左上角原位瘤变）

（五）心理发展

性别认同（*gender identity*）是个体自我认同为女性或男性，*性别角色*（*gender role*）是指特定性别的行为特点（如攻击性，爱好，归属感）。*性取向*（*sexual orientation*）包括异性恋、同性恋、双性恋。心理发展是复杂的，部分取决于婴幼儿期内分泌和先天的染色体因素。它显示，Y 染色体不是一个主要的因素，如完全雄激素不敏感综合征女性表型的人，尽管其核型为 46，XY，其心理发展仍为女性。心理发展可能变化，如 5α-还原酶缺乏的儿童在青春期可能会发生性别角色的改变。

性发育异常（disorders of sex development，DSD）的表型变异多样，性别认同主要取决于各种潜在因素。

定义 DSD 的基础需要高度重视性别取向、治疗和相关的医学意义。

（六）性染色体异常的性发育

性染色体非整倍体性染色体 DSD 中，最常见的例子是克兰费尔特综合征（Klinefelter syndrome）（47，XXY）和特纳综合征（Turner syndrome）（45，X）（见专题 4-17 ~ 专题 4-20）。

1. 混合型性腺发育不全

45，X/46，XY 嵌合体核型是混合型性腺发育不全的一种形式，外生殖器表型非常多样（正常的女性外生殖器、阴蒂增大、生殖器性别不明或正常男性外生殖器）。

性腺表型可能为含有始基卵泡的卵巢样基质，腹腔内条索状性腺或阴囊内正常睾丸。当塞托利细胞（Sertoli cells）生产（抗苗勒激素（antimüllerian hormone，AMH）障碍时，可出现苗勒管结构（见专题 4-14）。生理上可呈现为特纳综合征（Turner syndrome）（如身材矮小）或正常的男性表型特征。

此类病例中，如果外生殖器男性化程度较轻，婴儿通常是作为女孩养育。在此情况下，应切除腹内发育不良的性腺，并于青春期的时候开始雌激素替代疗法。如果有子宫，应另加孕激素。

七、性发育异常（续）

当外生殖器辨别不明仅表现为尿道下裂时，婴儿通常是作为男孩养育。修复尿道下裂，如果睾丸没有下降，应行睾丸固定术。在青春期开始时给予外源性睾酮疗法。

当外生殖器性别高度不明时，多方面的考虑和父母的参与是必要的，因为其治疗相对复杂。按女孩抚养的患者，需要泌尿生殖系的手术和性腺切除，此类患者因为缺乏子宫而不能孕育。按男孩抚养的患者，需要尿道下裂修补术和性腺切除，此类患者勃起功能不佳。

2. 嵌合体

46，XX/46，XY 嵌合体是双受精或卵子融合的结果，并可能导致卵巢和睾丸组织在同侧或对侧同时出现（真两性畸形）[讨论见 46，XX 性发育异常（disorders of sex development, DSD）]。

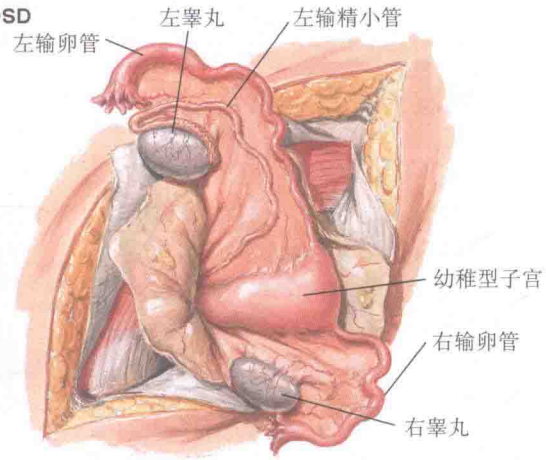
（七）46，XX 性发育异常

46，XX DSD 的病因包括卵巢发育不良（性腺发育不良、卵睾两性畸形、睾丸 DSD）和雄激素过多（CAH、妊娠雄激素过多症）。但是，大多数 XX 男性化的原因仍然不明。

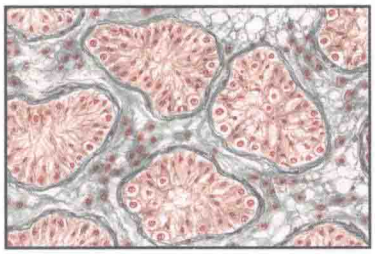
1. 先天性肾上腺增生

先天性肾腺增生（congenital adrenal hyperplasia，CAH）是女性染色体（46，XX）婴儿男性化最常见的原因（专题 4-12），最常见的激素合成酶缺陷是 21α-羟化酶（CYP21A2），其次是 11β-羟化酶和 3β-羟类固醇脱氢酶缺陷（见专题 3-13 和专题 3-14）。

正常男性表型伴腹股沟疝

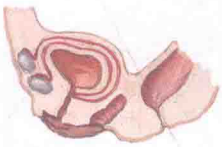


苗勒管永存综合征，伴疝囊内睾丸、子宫、输卵管

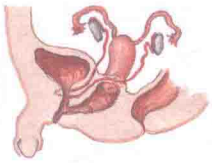


睾丸通常不发育，特征性隐睾表现，精子生成偶发

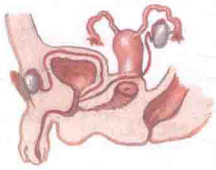
男性性发育的变异情况



雄激素不敏感综合征，抗苗勒管激素分泌及功能正常



睾丸不发育伴不同程度雄激素及抗苗勒管激素缺乏所致多种结局



Sertoli 细胞功能障碍，抗苗勒管激素或其受体基因突变所致苗勒管永存综合征

2. 妊娠雄激素过多

XX 胎儿在母体时过量暴露于雄激素，可能会导致正常女性内部解剖结构发生男性化（见专题 4-12）。除 CAH 之外，原因还包括卵泡膜黄素化囊肿和胎盘芳香酶缺乏。

3. 性发育过程中的睾丸异常

含有睾丸功能组织的 46,XX DSD 可能是由于 *SRY* 基因易位或 SOX9 复制。这些异常可以通过荧光原位杂交检测 *SRY* 和 *SOX9* 基因得以确证。

4. 性发育卵睾两性畸形（真两性畸形）

卵睾两性畸形 DSD 的定义是睾丸和卵巢组织在同侧或对侧同时存在（见专题 4-15）。这些病人大多为 46，XX 核型，可能的病因较多。少数患者由于双受精或卵子融合而成为 46，XX/46，XY 嵌合体型。大多数卵睾两性畸形 DSD 患者一侧同时有卵睾组织，另一侧只有卵巢或睾丸。约 30% 的患者，双侧同时有卵巢和睾丸组织（如卵睾）。卵睾 DSD 最不常见的类型是，一侧为睾丸，另一侧是卵巢。当卵巢存在时，通常是在正常的解剖位置。然而，睾丸或卵睾通常未降。生殖器管道通常与性腺发育一致，如半子宫通常是存在于卵巢或卵睾侧，可能会出现月经周期和青春期乳房发育。

当睾丸组织量足够多时，青春期则以男性化改变为著。卵睾性发育异常（disorders of sex development，DSD）的婴幼儿性别决定过程与混合性腺发育不全讨论中的重点部分相类似。

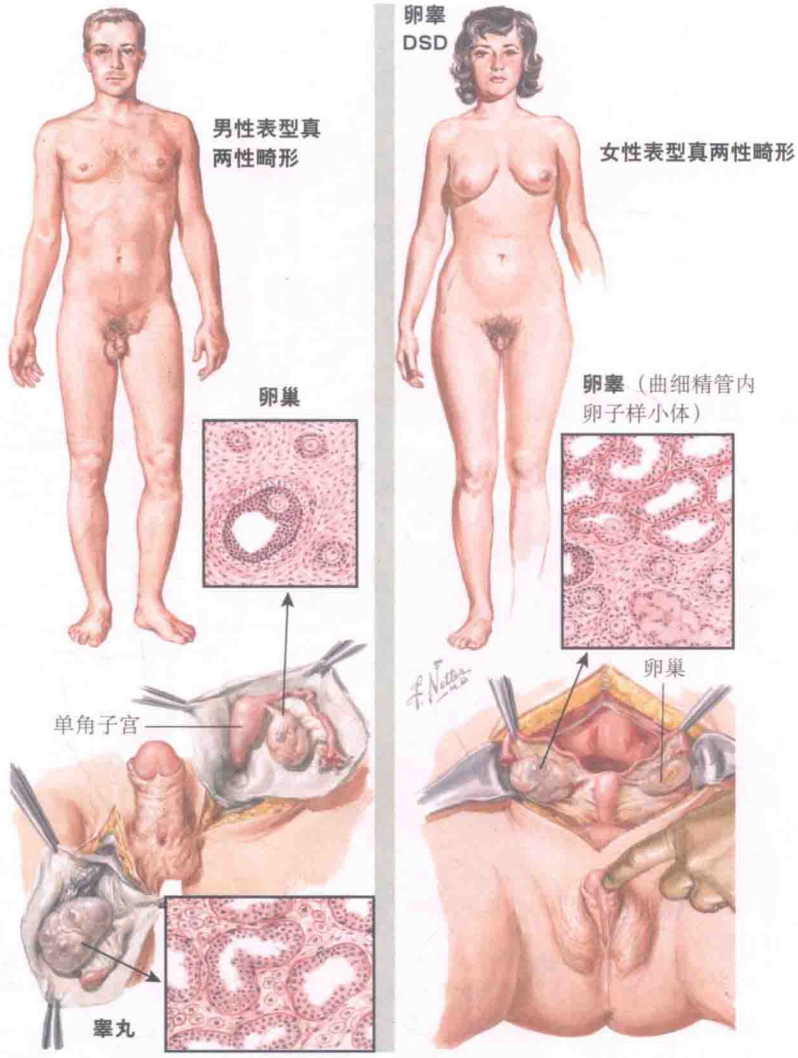
七、性发育异常（续）

（八）46，XY 性发育异常

男性婴儿（46，XY DSD）男性化不全的原因包括睾丸发育、雄激素的合成或雄激素功能异常。完全睾丸发育不全（Swyer 综合征）可能是由抗苗勒激素（antimüllerian hormone，AMH）产生不足或功能障碍造成的，结果可致苗勒结构持续存在和外生殖器男性化缺乏（见专题 4-14）。部分睾丸发育不全，可能会导致生殖器辨别不明伴或没有子宫和阴道。较轻的变异可能仅表现为尿道下裂、小阴茎或不育。虽然睾丸发育不全的原因常常不明，但已有许多分子遗传异常得到确定［以下基因的突变：*SRY*，类固醇生成因子 1 基因（*SF1*），雄激素受体基因（*AR*），LH 受体基因（*LHCGR*），Wilms 肿瘤相关基因（*WT1*），性别决定区域 Y9 基因（*SOX9*），Desert Hedgehog 同源基因（*DHH*），Aristaless related 同源框基因（*ARX*），TSPY 样 1 基因（*TSPYL1*）］。

雄激素合成减少也可能是由 17α-羟化酶缺乏症、3β-羟化酶缺乏症、P450 侧链裂解缺乏症和类固醇急性调节蛋白缺乏（脂质增生）所导致。LH 受体缺陷（导致 Leydig 细胞发育不全）、5α-还原酶缺乏症、3 型 17β-羟化类固醇脱氢酶缺乏（雄激素生成异常最常见缺陷）亦可导致异常雄激素生成。类固醇 5α-还原酶缺乏症是一种常染色体隐性遗传疾病，此类患者具有男性染色体（46，XY），有双侧睾丸和正常睾酮形成，由于睾酮转化为双氢睾酮障碍，外生殖器在胚胎时期男性化受损。

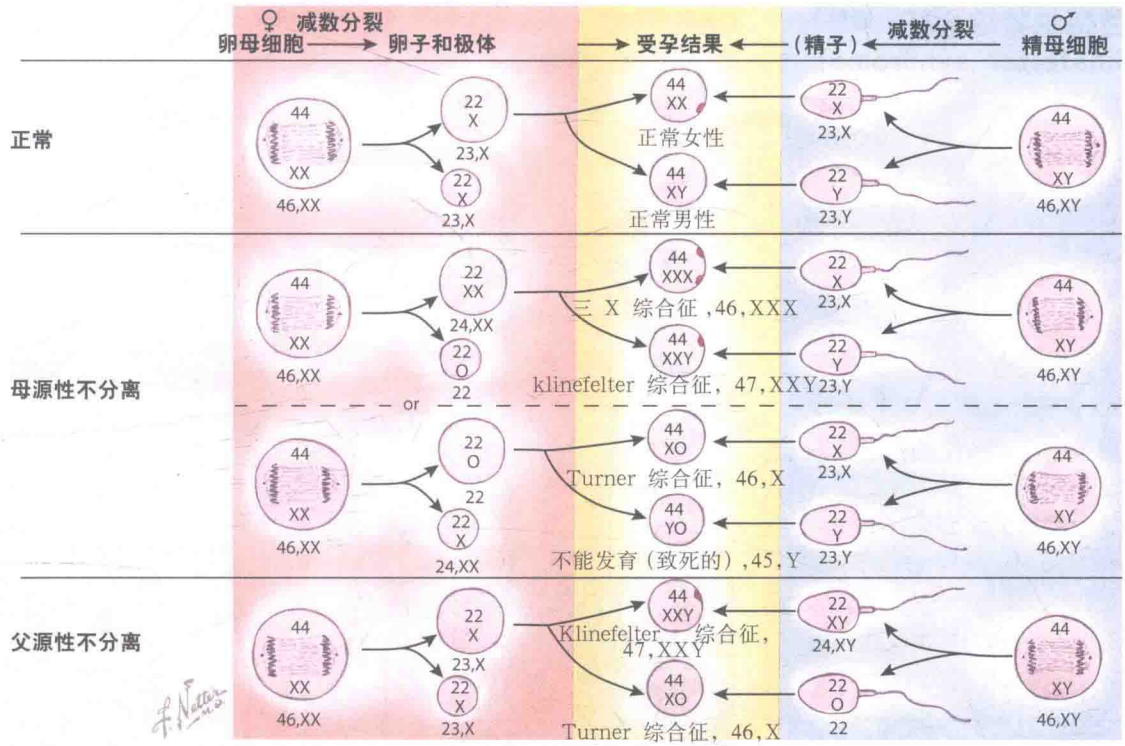
雄激素功能下降的原因，包括雄激素不敏感综合征（androgen insensitivity syndrome，AIS），可能是部分的（partial androgen insensitivity syndrome，PAIS）或完全的（complete androgen insensitivity syndrome，CAIS）（见专题 4-13）。过去，CAIS 被称为*完全型睾丸女性化*（*complete testicular feminization*）。AIS 与雄激素受体（AR）基因突变相关，因此，尽管存在睾丸，且睾丸激素生成正常，仍会有完全（CAIS）或部分（PAIS）男性化障碍。过去 PAIS 被称为*不完全睾丸女性化*（*incomplete testicular feminization*），可见于婴儿生殖器性别辨别不明、青春期女性男性化、男性青春期延迟或男性乳房发育、男性不育。CAIS 通常在患者因腹股沟疝、年轻女性阴唇肿物、原发性闭经就诊时发现。此类表型的女性缺乏阴毛生长和子宫，染色体核型为 46，XY，血清睾酮水平处于男性水平。为防止隐睾所致肿瘤的产生，应进行睾丸切除术。



（九）评估及治疗

婴幼儿生殖器性别辨别不明的评价应包括家族史，明确是否有其他家庭成员患病，记录母亲妊娠期间用药史；查体记录外生殖器表现，并检查阴唇性腺或腹股沟管；实验室检查，评估先天性肾上腺增生（congenital adrenal hyperplasia，CAH）（如血清电解质、促肾上腺皮质激素、17-羟基孕酮、11-去氧皮质醇、皮质醇和脱氢表雄酮）；核型分析，包括 *SRY* 基因探针荧光原位杂交；腹盆腔超声以确定是否有子宫、性腺和阴道结构。根本目的是确定婴儿是否具有性染色体 DSD，46，XX DSD 或 46，XY DSD；这两者的鉴别需要其他相关检测。

DSD 的原因对于性别决定、治疗、隐睾肿瘤形成的风险、确定将来的生育选择和患者及家属的咨询具有重要意义。



八、性染色体异常

许多性别分化的异常可归咎于染色体数目错误或性染色体形态异常。人类共用 46 条染色体——22 对常染色体（按大小编号 1 ~ 22）和一对性染色体(XX 或 XY)。在有丝分裂中，46 条染色体精确复制，因此每一个子细胞都含有相同的染色体数目。生殖细胞的产生过程与此不同，每个初级精母细胞和初级卵母细胞进行两次减数分裂，分别形成 4 个精子或 2 个卵子、2 个极体。这些细胞都含有单倍体 23 条染色体。精子和卵子的受精过程决定了一个染色体组的性别，两个单倍体配子融合成一个具有 46 条染色体的二倍体受精卵。一个正常的卵子含有一个 X 染色体，一个正常的精子含一个 X 染色体或 Y 染色体。减数分裂过程如上图所示。

染色体数目的错误可能由于生殖母细胞减数分裂时细胞分裂异常或受精后受精卵细胞分裂异常(有丝分裂) 所致。虽然，在减数分裂中染色体数目减半，在有丝分裂过程中的 46 条染色体精确复制，但是染色体偶尔在纺锤体期错位并迁移到错误的极点。在这种情况下，一个子细胞包含一个额外的染色体，另一个子细胞缺乏该染色体。减数分裂和有丝分裂过程中均可能会出现这种情况，被称为*染色体未分离*（nondisjunction）。异常配子的受精导致受精卵的性染色体数目异常。性染色体非整倍体的例子包括 45，X;47，XXY;47，XXX;45，Y。缺乏 X 染色体物质的受精卵（如 45，Y）不能发育。

约每 2500 表型为女性的活婴中有一例 45，X 染色体核型（特纳综合征 Turner syndrome），是父母中某一方配子染色体不分离或染色体丢失所引起。1/3 的患者是父源 X 染色体（X^p），其余 2/3 是母源 X 染色体（X^m）。约 25% 的 Turner 综合征患者最初为正常染色体受精卵，由于有丝分裂的错误导致染色体嵌合体（如 45，X/46，XX）。

约每 1000 个男性表型的活婴中有一例克兰费尔综合征（Klinefelter syndrome），是由于额外 X 染色体所致，最常见核型为 47，XXY，相对少见核型有 48，XXXY；46，XY/47，XXY 嵌合体；46，XX（男性表型）。染色体核型为 47，XXY 是由于父母某一方在减数分裂时性染色体不分离所致。嵌合型如 46，XY/47，XXY 是最初正常的受精卵染色体在有丝分裂时发生错误所致。

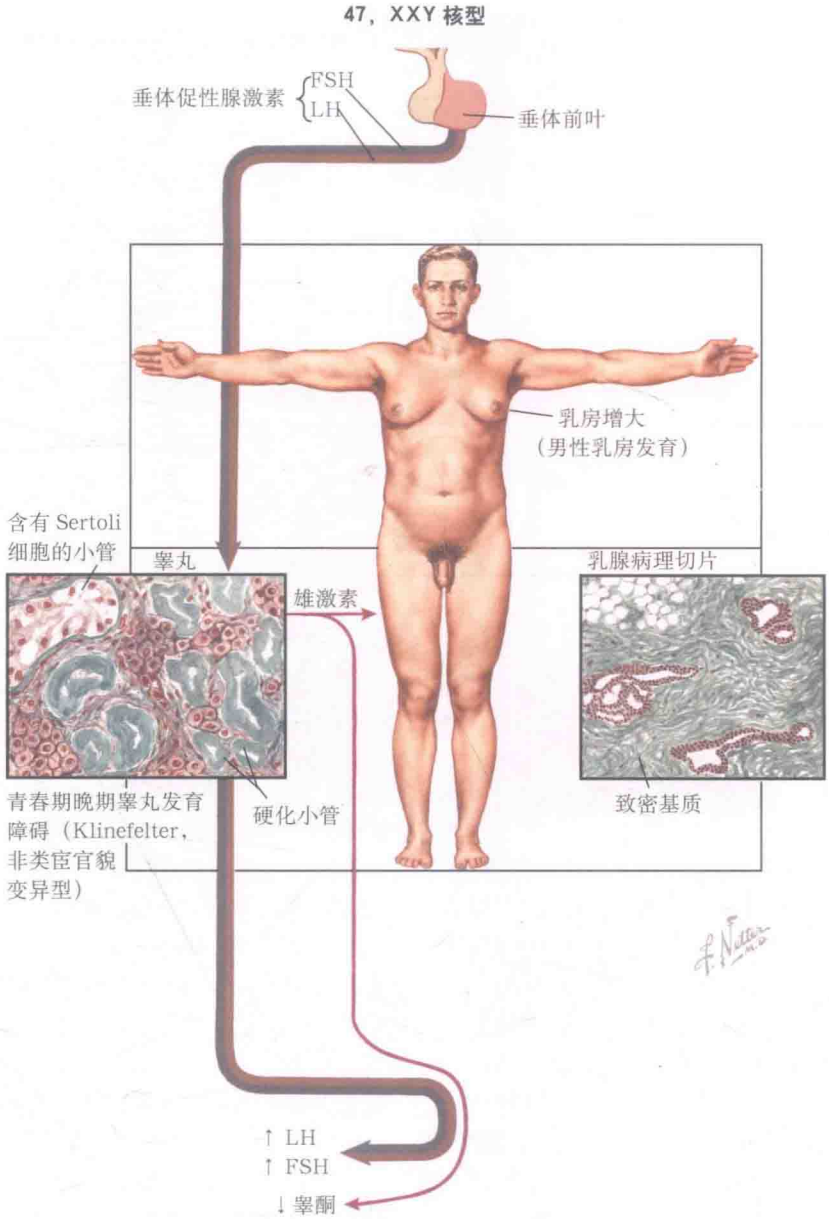
1000 个新生女婴中有一例三 X 综合征（47，XXX），也称为 X 三体。三 X 综合征虽然没有异常表型，但该核型个体可能身高会比平均水平高，学习障碍的可能性增加，语言和运动能力发展延迟。这样的人有正常的性发育且有生育能力。

核型分析是通过外周血白细胞的 DNA 对染色体数目和形态进行分析。细胞遗传学技术用于检测性染色体异常，包括检测染色体数目、条带类型，Y 型染色荧光，荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）。在某些情况下，嵌合体状态需要对其他组织进行核型分析（如皮肤或性腺）。然而，即使使用这些额外分析，有时仍需要另外应用分子遗传技术。例如，Y 染色体上的性别决定区域 Y 基因（*SRY*）可能转位到 X 染色体，导致 46，XX 男性表型。此外，*SRY* 基因的突变可能导致 46，XY 女性性腺发育不全。分子遗传学检测可识别是否存在异常 *SRY* 序列。

九、克兰费尔特综合征 (Klinefelter syndrome)

克兰费尔特综合征（Klinefelter syndrome）是原发性性腺功能减退症最常见的遗传病因，约每 1000 个男性表型的活婴中有一例。Klinefelter 综合征是由于额外的 X 染色体所致，最常见核型为 47，XXY，相对少见核型有 48，XXXY；46，XY/47，XXY 嵌合体；46，XX（男性表型）。47，XXY 染色体核型是由于在父母某一方（见专题 4-16）配子的减数分裂过程中性染色体不分离所致。嵌合型如 46，XY/47，XXY 是由于最初正常的染色体受精卵在有丝分裂时发生错误的结果。额外的 X 染色体的异常表现通常出现在青春期开始后，患者睾丸较小较硬，睾丸曲细精管透明变性，莱迪希细胞（Leydig cells）成群分布；无精子症；小阴茎；男性乳房发育；轻度至中度类无睾症；男性化程度低下；促黄体生成激素（luteinizing hormone, LH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone, FSH）血浓度升高。

类无睾者身体比例是睾酮缺乏和骨骺融合延迟所致。这些人几乎均为不育，可能会出现不同程度男性化不足，从中度类无睾症到几乎正常男性表型。Leydig 细胞及曲细精管功能障碍，分别导致血 LH 和 FSH 的浓度升高。男性乳房发育的程度有较大变异，与睾酮缺乏的程度相关。



性腺特征性表现为由疏松结缔组织和 Leydig 细胞团块分隔的不规则分布的小管和管状道瘢痕。Leydig 细胞的数量往往增加，巢样分布的外观类似腺瘤。非透明样变小管的大小变异度较大，有的只含有塞托利细胞（Sertoli cells），有的含有成熟早期生殖细胞。曲细精管基底膜增厚硬化，许多小管有大量透明蛋白沉积。弹性膜常缺失或发育不良。在青春期之前，睾丸较正常，但精通睾丸组织病理学的病理学家可能会发现微妙的变化。

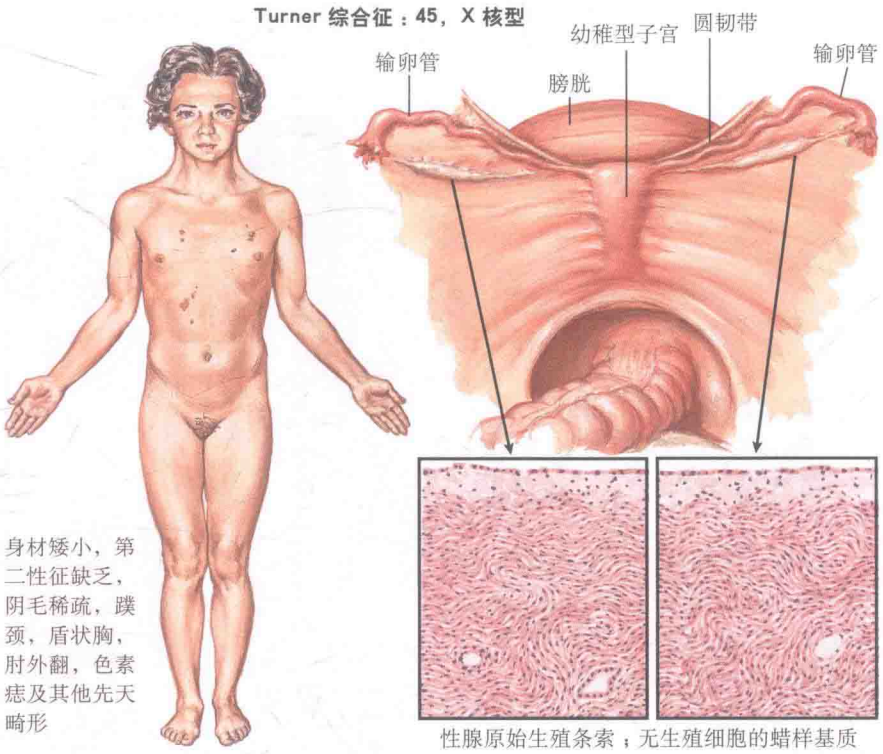
Klinefelter 综合征的男性，通常不会有多发性先天异常（像特纳综合征 Turner syndrome 那样），但他们可能有轻度精神障碍、焦虑或抑郁症。此外，精神问题较为常见。例如，他们可能缺乏洞察力，有社会活动障碍、判断力障碍，表达上有认知缺陷。

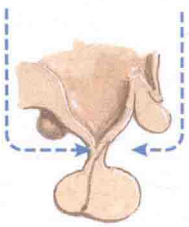
其他某些疾病的风险也增加，如肺部疾病（如肺气肿、支气管扩张症），癌症（如纵隔生殖细胞肿瘤、乳腺癌）、糖尿病、静脉曲张。

46，XX 核型男性表型的个体除了尿道下裂和身材矮小外，其余表型与 Klinefelter 综合征相似。该疾病是由于 *SRY* 基因从 Y 染色体易位至 X 染色体短臂所致。

47，XYY 染色体核型表型为正常男性。睾丸功能通常是正常的，并有生育能力。此核型的男性学习障碍的风险增加，语言能力发育延迟。身材高大的青少年或成年男性伴乳房发育和小睾丸应考虑 Klinefeilter 综合征的诊断。临床怀疑可以通过外周血白细胞染色体核型分析得到确证。血液中的睾丸激素和抑制素 -B 浓度较低。血清雌二醇浓度为正常男性水平。血 LH 和 FSH 的浓度增加。精液分析通常显示无精子症，尽管 46，XY/47，XXY 嵌合体患者可能有生育能力。

睾酮替代疗法对性腺功能低下所致症状及体征治疗有效。睾酮剂量应维持血睾酮浓度正常中值。





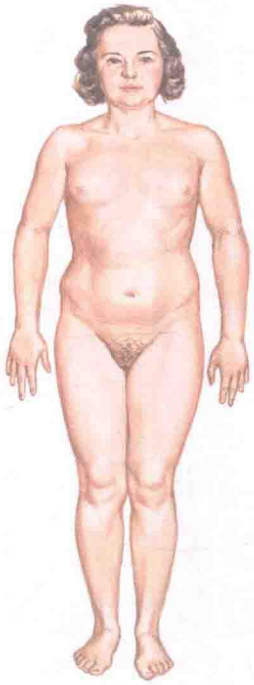
十、特纳综合征（Turner syndrome，性腺发育不全）

特纳综合征（Turner syndrome，性腺发育不全）或 X 染色体单倍体，是年轻女性身材矮小伴原发性闭经的重要的病因。1938 年 Turner 的经典描述为，此综合征患者可表现出多种先天畸形，如短蹼颈，肘外翻和宽阔盾状胸。约每 2500 名活产女婴中有一例患者。45，X 染色体核型是父母任何一方配体发育时染色体不分离或染色体丢失所致（见专题 4-16）。1/3 的患者为父源 X 染色体（X^p），2/3 的患者为母源 X 染色体（X^m）。约 25% 的 Turner 综合征患者嵌合体（如 45，X/46，XX）是由于最初正常染色体核型的受精卵在有丝分裂时发生错误引起的。几乎所有 Turner 综合征的患者都伴有身材矮小，这与编码成骨因子的身材矮小同源盒基因（*SHOX*）的丢失相关，该基因位于 X 染色体短臂假常染色体（Xp22）上。*SHOX* 单倍体剂量不足也是造成 Turner 综合征其他骨骼异常的原因，如肘外翻和第四掌骨较短。

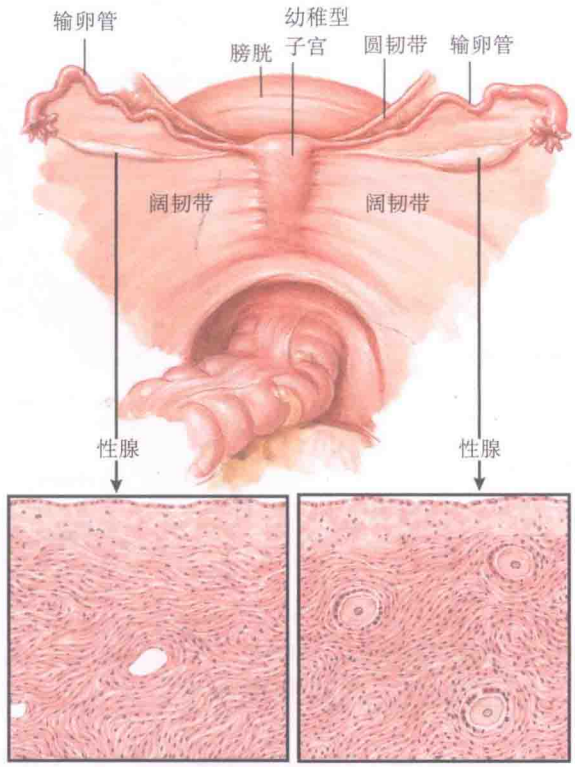
多数 Turner 综合征患者在青春期有原发性闭经伴第二性征不发育。然而，一些 45，X/46，XX 嵌合体核型的患者可有青春期发育，伴继发性闭经，还有些患者可能有正常的月经周期。盆腔检查示正常幼稚子宫及输卵管，只有基本的性腺发育。通常表现为阔韧带处纤维条索状性腺。然而，从不同的临床表现和嵌合体程度可以看出，卵巢缺陷程度变异度较大。

经典 Turner 综合征患者的身高很少达到 5 英尺（≈ 1.524 米），通常从出生至整个童年时期均异常矮小。大多数患者上下身比率增加。女性表型的新生儿先天性手足淋巴水肿是这种遗传性疾病的早期征兆。除了身材矮小，外貌特征还应包括以下几个方面：短蹼颈、高拱腭、宽阔盾状胸、乳距宽而且发育不良、第四掌骨短缩和肘外翻。其他体征包括小颌畸形，“鱼嘴”样外观、耳郭低或伴畸形、指甲发育不良、后发际线向下延伸至肩。常见还有色素痣、毛细血管扩张，以及眼部异常（如斜视、弱视、上睑下垂）和耳部异常（如咽鼓管异常造成中耳炎频繁发作）。已被报道的还有主动脉缩窄与其他先天性心脏畸形（如二叶式主动脉瓣、主动脉弓延长）、高血压、主动脉夹层、肾异常（如马蹄肾、输尿管肾结合部异常）和多种其他的缺陷。

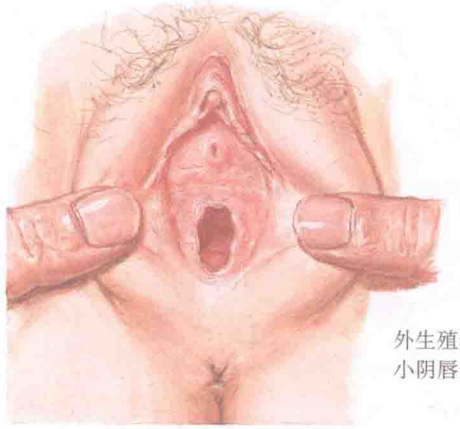
Turner 综合征：45，X/46，XX 核型



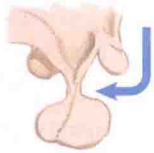
Turner 综合征典型表现
可能外显或不外显



不含始基卵泡的蜡样基质　几乎不含始基卵泡的卵巢基质



外生殖器相对正常但不育，
小阴唇通常不发育或差发育



性腺可释放足够多的雌激素，
抑制垂体促性腺激素的释放

十、特纳综合征（Turner Syndrome，性腺发育不全）（续）

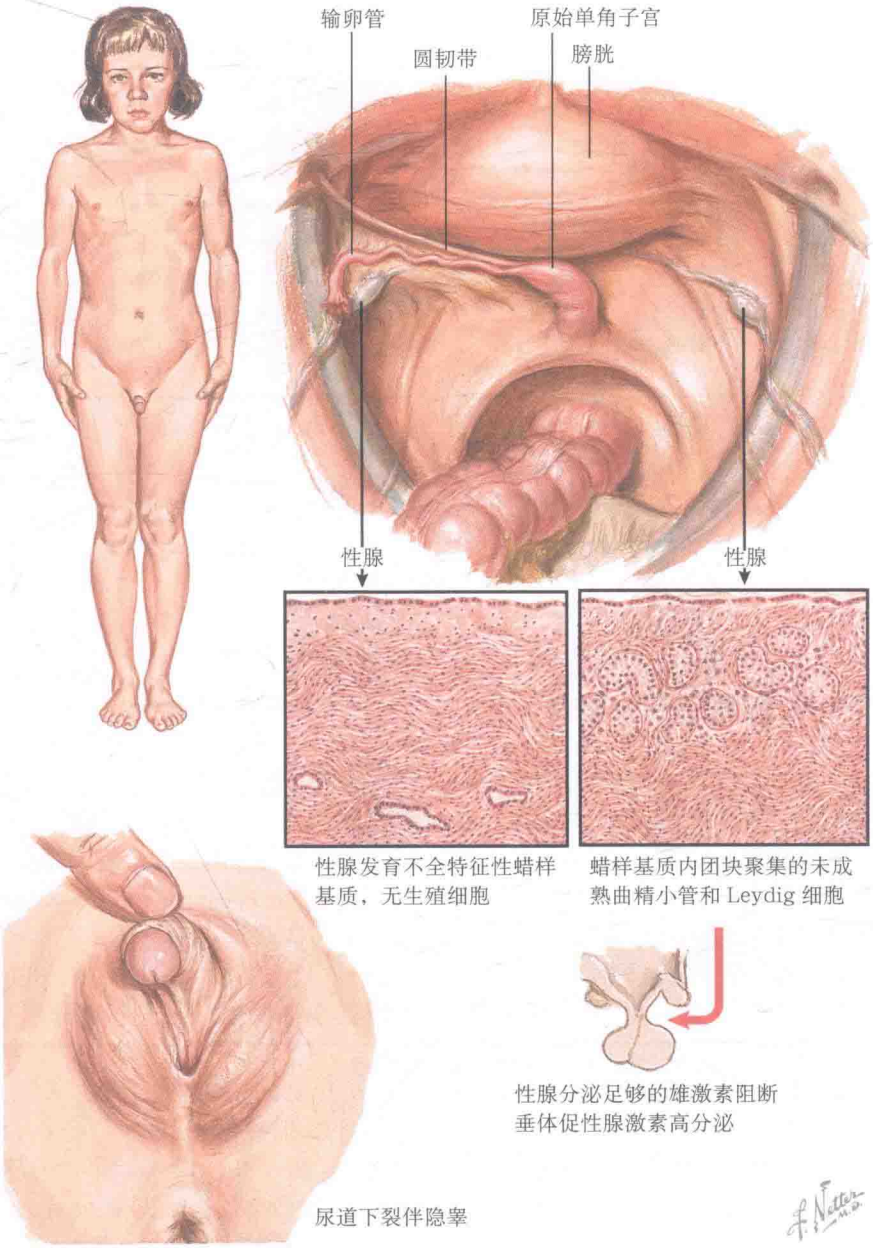
虽然智力通常正常，但可能有较为明显的神经认知功能障碍（如注意力缺陷，空间感障碍）。神经认知功能障碍在唯一的 X 染色体是 X^m 而非 X^p 的个体中更常见。难以通过面部表情推断情感意向是社会认知异常的一个常见表现。头部磁共振成像和正电子发射断层扫描显示右顶叶和枕叶组织体积减小和糖代谢水平降低，其结果符合视觉感知时空处理障碍。精神发育迟滞与罕见的小环 X 染色体相关［核型为 46，X，r（X）］。甲状腺功能减退（桥本甲状腺炎）、感音性耳聋、腹腔疾病和肝功异常亦较常见。Turner 综合征的女性频繁骨折和骨质疏松的原因是多方面的，包括雌激素缺乏、X 染色体骨骼相关基因单倍体不足等。Turner 综合征患者手术切口部位经常形成瘢痕疙瘩。

45，X/46，XX 嵌合体患者，性腺分化可超越其原始状态，皮层可分化形成外观正常的始基卵泡，但数量较少。有始基卵泡发育的女性最终可能会有轻度胸部增大和稀发的月经周期。然而，这些女性表现通常发生较晚，在正常青春期年龄时通常处于性幼稚状态。这样的女性可能会或不会表现 Turner 综合征的特征，她们往往是高大的类无睾者体型。在影响最轻微的个体中，可能只表现为不育与雌激素依赖性第二性征的发育低下。在这些患者中的一小部分是能怀孕的。

如果发生男性化，可能是 Y 染色体嵌合体（45，X/46，XY）所致混合性腺发育不全造成的（见专题 4-14）。这种情况的其他核型（如 45，X/47，XYY；45 X/46XY/ 47，XYY）更少见。这些人可能有典型的性腺发育不良、阴蒂增大、外生殖器性别不明，尿道下裂或外观正常阴茎（见专题 4-20）。这些患者具有条索状性腺或有功能的睾丸。通过外生殖器区别性别可能是困难的，通常是由外生殖器的外观决定。如果证实是 Y 染色体嵌合体，需要预防性切除性腺。恶性生殖细胞肿瘤（如无性细胞瘤）可能产生于性腺母细胞或发育不良的性腺。

45，X/46，XY 嵌合体患者的原始性腺髓质部有一定程度的发育，睾丸的分化发育将会产生相应数量的导管组织分泌物和雄激素。如果睾丸仍然呈原始状态，生殖道和外生殖器则会性别辨别不明或两性畸形。因为睾丸导管组织分泌物在单侧发挥作用，如果两个睾丸成熟不同步，则会出现不对称的导管发育。

Turner 综合征及混合性腺发育不全：45，X/46，XY 核型



十、特纳综合征（Turner Syndrome，性腺发育不全）（续）

最原始的睾丸仅可见网状小管（rete tubules）和莱迪希细胞巢（nests of Leydig cells）。在其他情况下，类似原始性索的实体细胞包绕在丰富的间充质基质中。Leydig 细胞功能决定青春期激素表型。因此，如果这些细胞产生足够丰富的雄激素使外生殖器男性化，在青春期，他们可能会将出现男性第二性征。同样，已经超越原始阶段分化的皮质部性腺可能会导致青春期一定程度的女性化。

Turner 综合征出现临床症状的年龄不一定。例如，Turner 综合征可能因出生时典型的身体异常、四肢淋巴水肿和皮肤松弛症而被诊断。也可能出现生长障碍、青春期发育障碍和原发性闭经，或青春期后期继发性闭经。在青春期前身材矮小（低于平均身高年龄 2 个标准差），并至少有两个生理特征的女性应怀疑 Turner 综合征。过去这种情况需行口腔涂片寻找巴尔小体（Barr bodies）（核异染色质）。然而，由于该技术缺乏敏感性和特异性而不再进行。怀疑 Turner 综合征的患者需行外周血染色体核型分析。46，X 染色体核型见于大约 75% 的 Turner 综合征患者，其余的被证明为嵌合体（如 45，X/46，XX）。这些患者所有年龄组的黄体生成激素和卵泡刺激素血浓度大多高于正常。

治疗部分取决于确诊时的年龄和先天畸形的表型。虽然身材矮小不是由生长激素缺乏所致，在童年时，身高低于同龄人第五百分位时，予重组人生长激素通常会促进增长，提高最终成年身高（身高通常增长 2 到 6 英寸）。雌激素替代疗法的原因包括诱导性发育、优化青少年骨发展、优化认知功能。通常情况下，低剂量雌激素替代疗法开始于 13～14 岁。给雌激素的同时，予孕激素，以防止子宫内膜增生。Turner 综合征的成年患者的治疗包括定期行超声心动图检查，警惕潜在的心血管异常。由于患甲状腺功能减退症风险较高，应每年监测血清甲状腺素浓度。

十一、多毛症及男性化

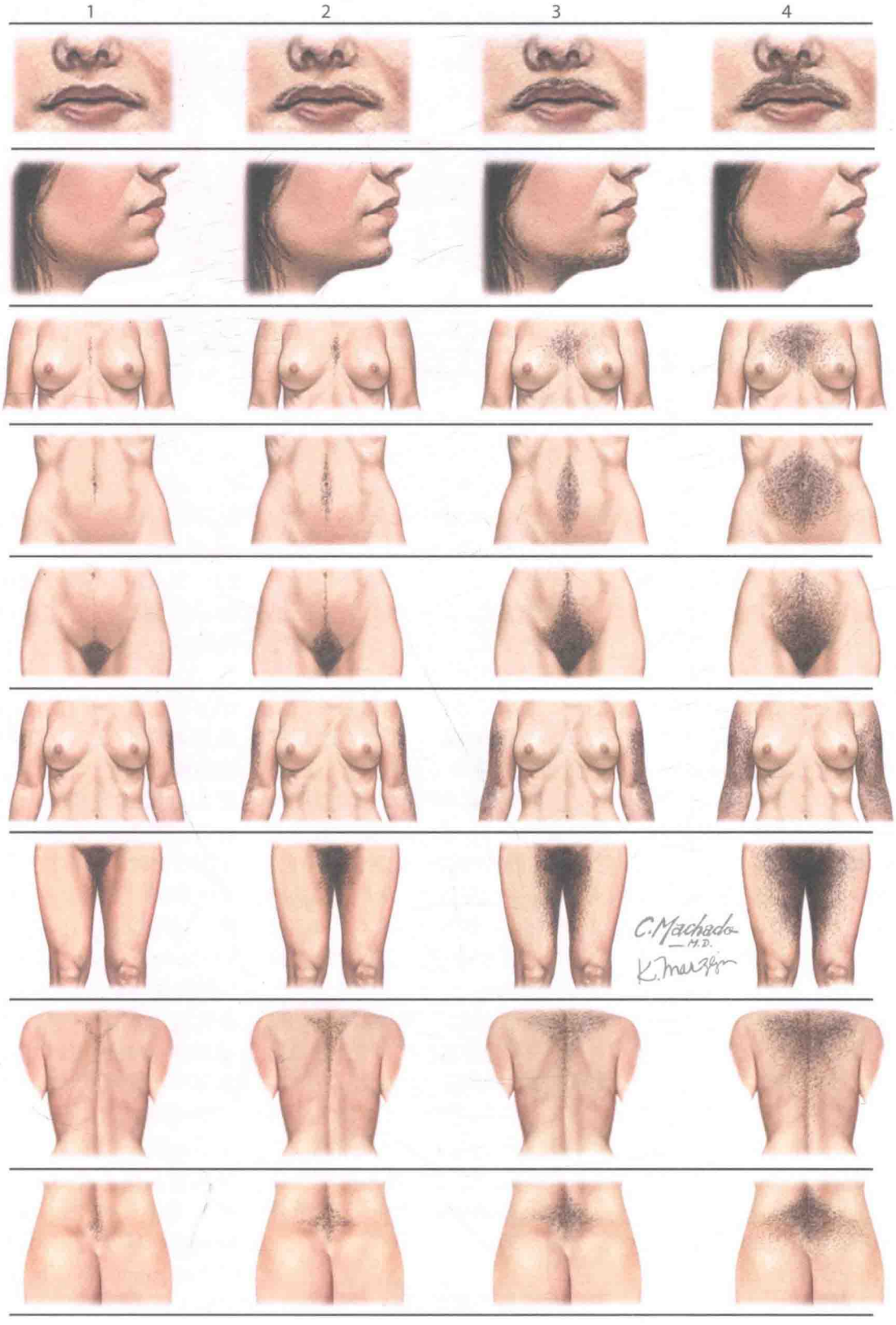
多毛症是指女性具有过多的男性型毛发。多毛症的原因非常多样，从种族或遗传倾向到肾上腺或卵巢增生或肿瘤所致毛发过盛。男性化，反映了更严重的雄激素过量，定义为女性发育过程中出现男性化的症状和体征（肌肉量增加、失去女性的身体线条、声音低沉、乳房萎缩、阴蒂增大、秃顶）（见专题 3-16）。毳毛增多并不一定是真正的多毛症，而是女性或男性体毛总量弥漫性增加，可由药物引起（如米诺地尔 minoxidil）或与其他一些情况（如神经性厌食症，营养不良）相关。

头发的生长有 3 个阶段：增长阶段（生长期）、复旧阶段（退行期）、休整阶段（休止期）。虽然毛囊数目不随时间而改变，毛囊的大小和形状可以改变。毛发分为幼稚型（没有色素沉着，细腻，柔软）和成熟型（色素沉着，浓密，粗硬）。幼稚型毛发存在于大多数的皮肤表面。雄激素，可以增加毛囊的大小和头发丝直径，增加雄激素敏感的部位成熟型毛发的生长期。因此，多毛症是成熟型毛发过量生长，通常不发生在女性（如脸、胸部、腹部和背部中线）。雄激素可缩短头皮上毛发的生长期，并导致头发稀疏。

女性生长出男性型毛发的程度，可以通过由 Ferriman 和 Gallwey 创立的量表的修订版来评估（见专题 4-21）。该量表选取了 9 个身体部位的成熟型毛发进行生长程度分级：上唇、下巴、胸部、上背部、腰背部、上腹部、下腹部、上臂、大腿。每个区域都被分为 0～4 分（0= 没有成熟毛发生长，4= 完整并充分覆盖）。这些数字加合后即为 Ferriman Gallwey 多毛症评分。大多数女性 Ferriman Gallwey 多毛症评分小于 8（最高 36 分），但 5%～10% 的女性可达 8 分以上，达多毛症诊断标准。种族对于女性体毛有重大影响。例如，尽管血液循环中雄激素水平相当，大多数美洲印第安人和亚洲妇女有较少的体毛，白种人女性则有较多体毛。

多毛症通常与雄激素作用增强，血液循环中雄激素水平增加或睾酮在局部毛囊中被转换为更强效的双氢睾酮（dihydrotestosterone，DHT）有关。5α-还原酶催化睾酮转化为 DHT，作用于靶组织，起雄激素作用。DHT 主要由靶组织产生。因此，雄激素作用取决于靶组织雄激素受体和 5α-还原酶活性。肾上腺产生脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEA）和雄烯二酮。脱氢表雄酮并没有直接的雄激素作用，而是转化为雄烯二酮，同样无雄激素活性的雄烯二酮再进一步转化为睾酮。在卵巢，大多睾酮芳香化为雌二醇。在绝经前女性的血中睾酮浓度通过直接的卵巢分泌（总量的 1/3）和脂肪组织和皮肤对雄烯二酮到雄激素的转化（总量的 2/3）决定。血中增加的睾酮浓度通常来源于卵巢，增加的硫酸脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone sulfate，DHEA-S）浓度通常源于肾上腺。多余的雄烯二酮可以来自肾上腺或卵巢分泌。

多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）是临床上雄激素过多最常见的病因。多毛症通常伴随着肥胖、停经和不孕。这些妇女通常有不排卵、月经周期不规律、过量的雄激素表现（如多毛、痤疮）或雄激素血浓度增加。PCOS 患者通常于青春期开始后不久发病，症状和体征随着年龄的增长逐渐进展。


1
2
3
4
C. Machado
M.D.

十一、多毛症及男性化（续）

卵泡膜细胞增殖症（hyperthecosis），一种严重的多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）变异性，卵巢基质组织增加，其中黄素化卵泡膜细胞分布在条索状纤维细胞样细胞群中。卵泡膜细胞增殖症和胰岛素抵抗的程度呈正相关关系。高胰岛素血症的出现刺激卵泡内膜间质细胞的增殖。因为增高的血清睾酮水平，一些卵泡膜细胞增殖症患者发生男性化改变。

特发性多毛症是女性多毛症中第二常见的诊断。此类患者有正常的月经周期和血液雄激素水平，并除外其他可检测的多毛症病因。这可能是因为患者皮肤中的 5α-还原酶活性增加的缘故。

女性新生儿男性化的先天性原因包括先天性肾上腺增生症（congenital adrenal hyperplasia，CAH），是由某种皮质醇代谢酶的缺陷所造成的（见专题 3-13 和专题 3-14）。原因是脑垂体产生的促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone, ACTH）不被反馈机制抑制，持续刺激产生肾上腺皮质激素前体，以及 DHEA 和其他雄性激素的前体的生成。新生儿最终出现阴蒂肥大和多毛症。在妊娠初期服用或注射外源性雄性激素，母体的卵巢分泌或肾上腺肿瘤所致分泌过量的类固醇，这些类固醇可以穿过胎盘屏障进入胎儿循环，同样可能会导致胎儿的变化。迟发型或非典型 CAH（通常为部分 21-羟化酶缺乏）的患者可能直到青春期后才会出现毛发异常（见专题 3-16）。因此，迟发型 CAH 的临床表现与 PCOS 非常相似。CAH 较常见于犹太人，中欧和西班牙裔。

雄激素过量所致症状体征迅速进展和显著增加的血清睾酮浓度与分泌雄激素的 Sertoli-Leydig 细胞瘤（卵巢男胚瘤或卵巢男性细胞瘤 arrhenoblastoma），颗粒卵泡膜细胞瘤和门细胞瘤密切相关。Sertoli-Leydig 细胞瘤通常较大，但卵巢门细胞肿瘤常较小，不能被影像学检查所发现。肾上腺雄激素分泌肿瘤很罕见，通常为肾上腺皮质瘤，生产过多的脱氢表雄酮。在极少数情况下，良性的肾上腺皮质腺瘤或肾上腺癌亦大量分泌睾酮。

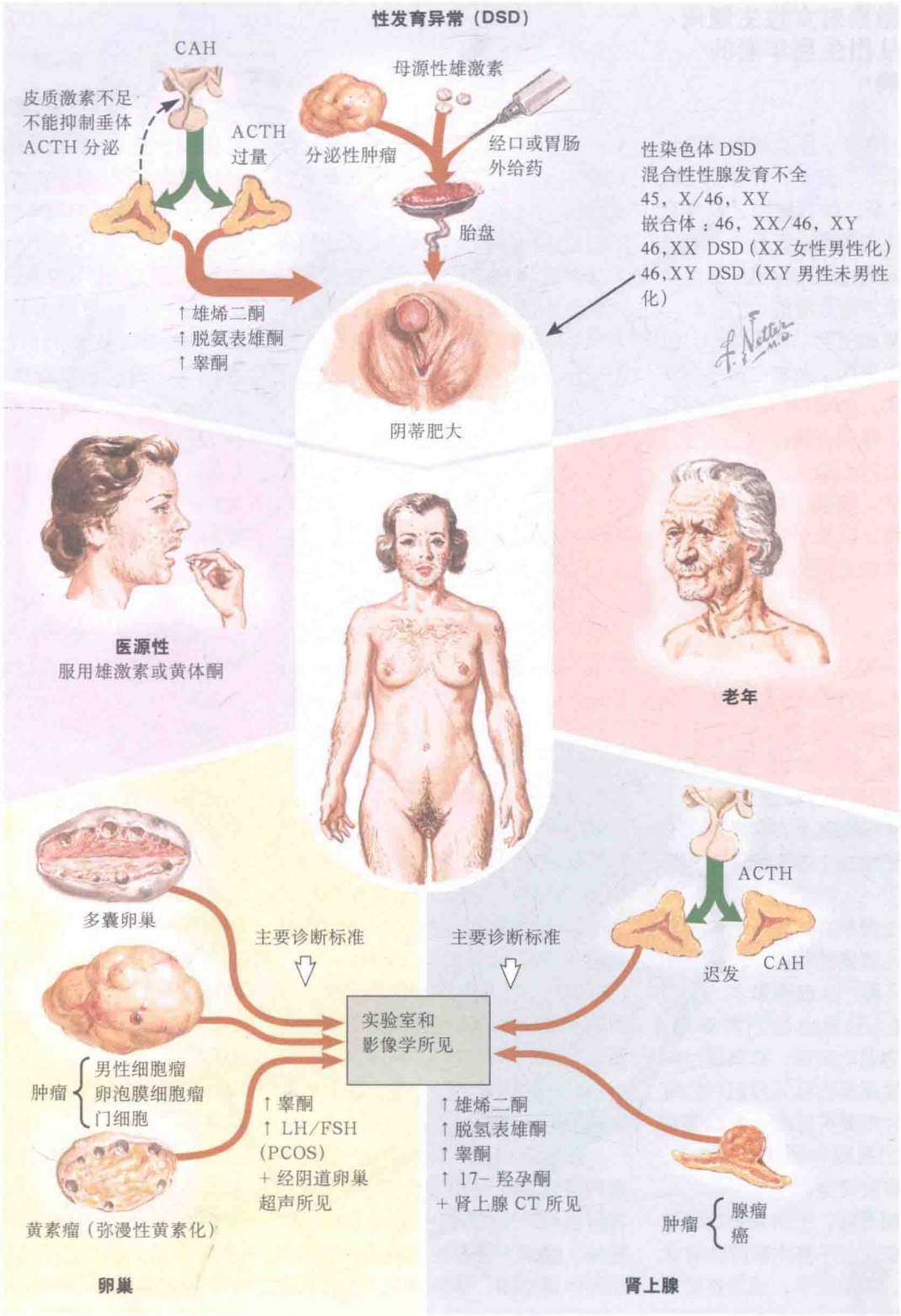
随着年龄增长，绝经后卵巢功能衰竭，没有雌激素拮抗，女性在肾上腺雄激素的作用下长出胡须。

多毛症与男性化可由雄激素药物导致（如合成代谢类固醇）。多毛症的少见原因还包括库欣综合征（Cushing syndrome）和糖皮质激素抵抗综合征。

女性多毛症的评估

在血液循环中，睾酮以 3 种形式存在：与性激素结合球蛋白（sex hormone-binding globulin, SHBG）紧密结合、与白蛋白疏松结合，或者未结合态（游离）。有活性的睾酮包括与白蛋白疏松结合的和游离的，被称为活性睾酮。某些疾病（如肥胖、甲状腺功能减退、肝病）会减少 SHBG 的结合，增加生物活性睾酮水平。因此，测量血液中生物活性睾酮浓度比测量总睾酮更准确。

女性多毛症患者血清睾酮水平增加时，五个最有可能的原因是多囊卵巢综合征，非典型 CAH、卵泡膜细胞增殖症、甲状腺功能减退症和分泌雄激素的卵巢或肾上腺肿瘤。当血清睾酮浓度超过正常上限 3 倍时，应高度怀疑雄激素分泌性肿瘤。诊断及鉴别诊断还需要进行以下检查：血清硫酸脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone sulfate，DHEA-S）和雄烯二酮的浓度（在大多数雄激素分泌性肾上腺肿瘤患者与部分 CAH 患者中有所增加）、血清促甲状腺激素浓度（排除甲状腺功能减退症）、早 8 时血清 17-羟孕酮基线浓度和促皮质素给药后血药浓度（在大多数 CAH 患者中异常）、血清促黄体生成素（luteinizing hormone, LH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）浓度（多囊卵巢综合征患者 LH/FSH 增加）、24 h 尿游离皮质醇（用以除外 Cushing 综合征），用经阴道超声检查（卵巢）或计算机断层扫描（肾上腺）评估肿瘤可能性。


性发育异常（DSD）
CAH
皮质激素不足
不能抑制垂体
ACTH 分泌
ACTH
过量
↑雄烯二酮
↑脱氨表雄酮
↑睾酮
母源性雄激素
分泌性肿瘤
经口或胃肠
外给药
胎盘
性染色体 DSD
混合性性腺发育不全
45，X/46，XY
嵌合体：46，XX/46，XY
46,XX DSD（XX 女性男性化）
46,XY DSD（XY 男性未男性化）
阴蒂肥大
医源性
服用雄激素或黄体酮
老年
多囊卵巢
主要诊断标准
主要诊断标准
ACTH
迟发
CAH
实验室和
影像学所见
肿瘤
男性细胞瘤
卵泡膜细胞瘤
门细胞
↑睾酮
↑ LH/FSH
(PCOS)
+ 经阴道卵巢
超声所见
↑雄烯二酮
↑脱氢表雄酮
↑睾酮
↑ 17- 羟孕酮
+ 肾上腺 CT 所见
肿瘤
腺瘤
癌
黄素瘤（弥漫性黄素化）
卵巢
肾上腺

十二、性激素对女性生殖周期从出生到年老的影响

从出生到老年，所有雌性哺乳动物都经历从婴儿、童年、青春期（性成熟），育龄期，然后绝经，最终衰老的一系列生理改变。区分一个阶段到另一个阶段的生理指标主要是由卵巢分泌的雌激素所介导的。

虽然卵巢的主要功能是排卵，但其产生的雌激素和孕激素在很多方面起到重要作用，如维持和滋养生殖器官及附属器，保养皮肤，头发和骨骼的生长，以及对心血管系统和电解质的影响。最后，雌孕激素对于青春期达到稳定情绪，以及绝经后，卵巢切除后的雌激素缺乏相关心理变化都有其对应的影响。

在新生儿中，胎盘不能阻断胎儿暴露于产妇分娩前高浓度的雌激素。女性婴儿的乳房可能会出现增大，有时乳头还会伴有泌乳。外生殖器早熟，子宫内膜增殖。阴道黏膜呈多细胞层的复层上皮。阴道涂片检查可见较大、平坦、多边形细胞以及在雌激素刺激下形成的特征性的小细胞核固缩和广泛的角化。

出生后 1 周左右，雌激素的刺激消失。新生儿卵巢结构较小，由始基卵泡构成，不能产生雌激素。

10 岁前，从出生后到青春期，随着原始卵泡退化闭锁，卵巢通过纤维基质的积累逐渐出现间质组织的堆积。阴道涂片主要可见混合有细菌和无定形碎屑的基底和副基底层细胞。乳房仍然呈未发育型。

在青春期开始，子宫首先对雌激素作用发生变化。子宫内膜腺体管状增殖。随后，阴道变厚，成为复层上皮，阴道涂片可见在雌激素作用下形成的角化上皮细胞。在卵巢，原始卵泡发育超出一层或两层颗粒细胞，并出现多层细胞的颗粒细胞和卵泡膜细胞层。乳头周围开始有色素沉着形成乳晕，并呈圆锥形突起（见专题 4-5）。脂肪沉积于肩胛部和臀部，形成成年人骨盆，随后开始长出典型的女性腋毛。

垂体促性腺激素和卵巢类固醇激素之间复杂的刺激和反应平衡关系对于形成正常排卵周期十分重要。在青春期及绝经期，轻微的干扰都会造成不规律、无排卵性的子宫出血。

在成熟的周期中，子宫内膜的表层 2/3 在月经期的前 48～72 h 脱落，随后的 2～3 d，在雌激素的刺激下，出血表面通过已损坏腺体和小动脉中的上皮细胞增殖得以修复。在一个典型的 28 d 为一周期的第 12 天，优势卵泡快速增长并成熟，同时子宫内膜增殖变厚，阴道细胞角化。第 14 天促黄体生成激素（luteinizing hormone，LH）的释放导致成熟卵泡发生排卵，使黄体快速形成并开始分泌孕激素。子宫内膜腺体呈锯齿状和分泌期表现，阴道涂片可见成群聚集的向中间型退化的细胞，胞质折叠皱褶。如果不发生受精和着床，黄体约第 26 天退化，最后雌激素和孕激素的分泌迅速撤退，使子宫内膜萎缩、缺血，于第 28 天时出血剥脱。

通过以上变化，伴随着小管（雌激素）的分支和腺泡（孕酮）的扩张，幼稚乳房已分化成熟。月经周期的后半期，往往伴有小叶充血，乳晕和乳头的敏感性增加。

雌激素和孕激素不仅与一过性子宫内膜水肿（分泌期最显著）相关，有时也与外周组织中弥漫经期前水肿有关，临床主要表现为腹胀、腹围增加和体重增加。孕激素在这些方面作用相对较弱。

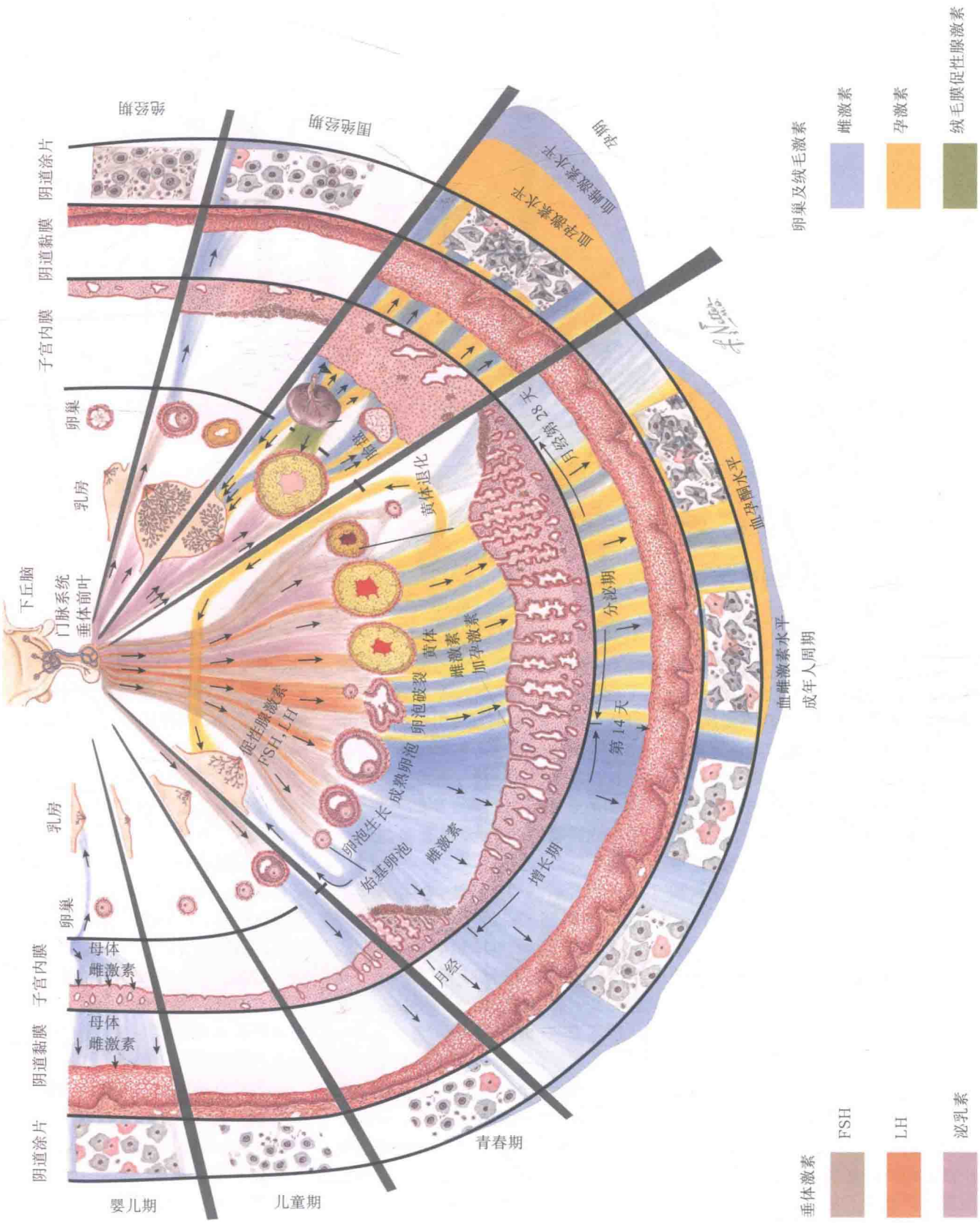
10 ～ 20 岁的青春期，骨骼系统对雌激素的反应是，第一，长骨加速生长；第二，加速骨骺闭合影响最终身高。

已着床的胚胎的绒毛组织早期分泌绒毛膜促性腺激素维持黄体，防止黄体在 2 周内退化。整个孕期，绒毛膜促性腺激素的高峰约为末次月经后 90d，此后下降到平台期。黄体在孕前 3 个月刺激孕激素和雌激素的产生，直到妊娠后期由胎盘分泌。雌激素和孕激素在整个 9 个月孕期呈线性增长，通过抑制垂体促卵泡激素（follicle stimulating hormone，FSH）和 LH 分泌停止卵巢活动。雌孕激素刺激和垂体催乳素分泌刺激乳房小管及腺泡的发育，并伴有无泌乳的充血。阴道涂片显示显著增加的孕酮水平、细胞大块聚集、特殊的中间层来源的外观，称为孕期舟状细胞。

产褥期是一个不稳定的内分泌调整阶段。胎盘娩出后雌激素急剧撤退，哺乳反射通过神经心理性机制导致催产素和催乳素的释放。已经发育成熟的乳腺组织开始泌乳。哺乳期，卵巢活动暂时受到抑制多数长达几个月甚至 1 年或以上。然而，在断奶之前垂体 - 卵巢周期便已重建，故在下一次月经来潮前就已可以再次受孕。胎盘附着处的剥脱和出血后的子宫内膜需要几天到几周的时间再上皮化。阴道黏膜较薄，直到卵巢再次产生雌激素之前，阴道涂片均显示相对萎缩性的表现。

更年期指停止月经的时间，平均年龄约为 51.4 岁。卵巢早衰被定义为小于 40 岁的女性性腺功能减退。卵巢不含有能够受垂体促性腺激素刺激的卵泡。因为卵巢雌激素和抑制素分泌不足，缺乏负反馈，使得 FSH 的分泌越来越多。雌激素缺乏可表现为乳房、子宫、阴道、皮肤、骨架和血管系统的老年化改变。

儿童和老年人性腺活动处于静止期。适当的月经周期、怀孕和产褥期激素的相互作用从根本上是由雌激素调节的。


下丘脑
门脉系统
垂体前叶
乳房
卵巢
子宫内膜
阴道黏膜
阴道涂片
绝经期
围绝经期
月经
月经第28天
血孕激素水平
血雌激素水平
分泌期
血孕酮水平
血雌激素水平
成年人周期
第14天
黄体退化
卵泡破裂
黄体
雌激素
加孕激素
成熟卵泡
卵泡生长
始基卵泡
雌激素
增长期
促性腺激素
FSH，LH
母体
雌激素
母体
雌激素
乳房
卵巢
子宫内膜
阴道黏膜
阴道涂片
婴儿期
儿童期
青春期
卵巢及绒毛激素
雌激素
孕激素
绒毛膜促性腺激素
垂体激素
FSH
LH
泌乳素

十三、功能性及病理性子宫出血

子宫内膜是全身唯一可以发生规律的、周期性坏死和出血脱落的组织，且通常是健康的标志，而不是疾病。这种周期性失血由垂体和卵巢激素间微妙的平衡和子宫内膜靶组织的特异性反应所控制。一个周期中的正常发生顺序是子宫内膜在雌孕激素的消长下先增殖后剥脱。因此，内分泌正常的成年人，其月经的时间，月经量和出血时间特征性地重复着。以上任何特征的不规律都意味着功能紊乱或器质病变。引起或伴随月经过多（大量或持续）或崩漏（月经间期的点滴出血或大量出血）的主要病理类别讨论如下。

卵巢类固醇减少或撤退引起出血的概念可以解释持续性雌激素和无排卵周期的不可预测的出血。无排卵性子宫出血时间是非周期性的，并且出血量变异度大。常见排卵障碍的原因包括青春期、围绝经期、多囊卵巢综合征、体重减轻、剧烈运动、甲状腺功能障碍，以及早期的肝或肾病。在正常周期中，雌激素的产生逐步增加，在卵泡成熟第 14 天急剧上升，促使子宫内膜间质、腺体、卷曲浅表动脉平行生长。排卵或刚刚排卵后，黄体开始分泌孕激素，减缓组织生长和增殖，并进入分泌期。如果没有发生受孕，14 d 内黄体退化。其生产的雌激素和孕激素减弱，并发生如下改变：子宫内膜收缩，营养动脉充血，缺血、缺氧，坏死和脱落。

月经时间通常是 2~7 d，量小于 80 ml。有时候，雌激素孕激素比例失衡导致内膜不规律脱落，黄体期同时混合增殖期和分泌期子宫内膜，引起月经过多。卵泡不排卵使持续性产生雌激素，子宫内膜腺体增生，有可能是不典型增生。循环中雌激素水平波动与偶发的卵泡生长相关。自发或药物引起的循环雌激素减少，导致子宫黏膜血管的破坏，不可避免地出现坏死和出血。在老年人，由于雌激素缺乏，子宫内膜发育不全，有时因轻度外伤或感染而发生脱落和出血。

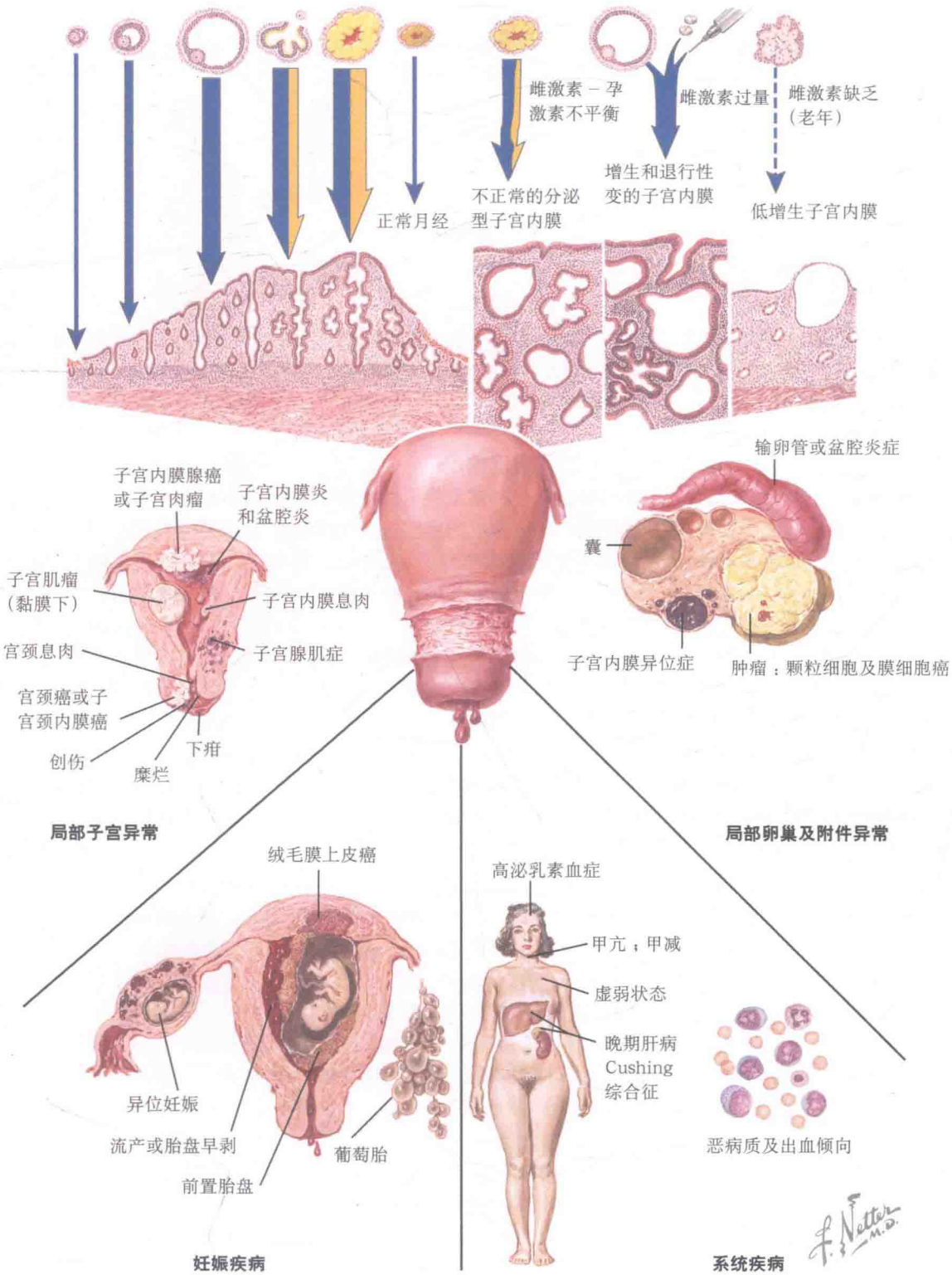
除了子宫外，生殖器可能出现异常出血的部位还有卵巢、输卵管、宫颈、阴道、外阴、尿道、膀胱或肠道。卵巢或附件的异常可能涉及的原发恶性肿瘤，包括分泌类固醇激素的囊性或实性卵巢肿瘤。宫颈病变通常不导致大量出血，而是造成性交后零星点滴出血。

引起异常出血的局部子宫病变包括子宫息肉、子宫肌瘤、子宫腺肌症（长入子宫肌肉组织的子宫内膜异位）、子宫切开瘢痕、子宫内膜腺癌、子宫肉瘤，子宫内膜的转移瘤、子宫动静脉畸形、宫颈或宫颈管癌、外伤、子宫内膜炎和盆腔炎。

妊娠相关疾病如前置胎盘、胎盘早剥、流产，或全身性疾病，异位妊娠或妊娠滋养细胞疾病也是导致子宫出血的常见原因。

各种全身性疾病可能导致异常出血。如出血体质（如冯威勒布兰特病 von Willebrand disease，凝血因子缺乏和血小板异常）、急性白血病、早期的肝病或抗凝治疗通常伴有其他地方出血的迹象。慢性疾病状态，如甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、高泌乳素血症、库欣综合征（Cushing syndrome）可以产生经量异常，以及胎盘功能的破坏。

甾体激素撤退出血


雌激素－孕激素不平衡
雌激素过量
雌激素缺乏（老年）
正常月经
不正常的分泌型子宫内膜
增生和退行性变的子宫内膜
低增生子宫内膜
子宫内膜腺癌或子宫肉瘤
子宫内膜炎和盆腔炎
子宫肌瘤（黏膜下）
子宫内膜息肉
宫颈息肉
子宫腺肌症
宫颈癌或子宫颈内膜癌
创伤
下疳
糜烂
局部子宫异常
输卵管或盆腔炎症
囊
子宫内膜异位症
肿瘤：颗粒细胞及膜细胞癌
局部卵巢及附件异常
绒毛膜上皮癌
异位妊娠
流产或胎盘早剥
前置胎盘
葡萄胎
妊娠疾病
高泌乳素血症
甲亢；甲减
虚弱状态
晚期肝病
Cushing综合征
恶病质及出血倾向
系统疾病
F. Netter M.D.

十四、男性乳房发育

腺体成分增加所致男性乳房增大被称为男性乳房发育症（gynecomastia）。增大的程度多样，从勉强可见的较小中央型乳盘周围乳腺组织，到正常女性青春期乳房大小。可为单侧或双侧，往往伴疼痛和触痛。肥胖男性有时难以确定是否存在乳房增大，因为其可能完全或在很大程度上是由脂肪沉积（假男性乳房发育症）所致的。表型为男性乳房发育症的评价的第一步是将真性男性乳房发育症（腺体组织）和假性男性乳房发育症（脂肪组织）、乳腺癌相鉴别。

组织病理学特点是小管和基质的增生。小管延长并发出分支，出芽形成不含腺泡的新小管。上皮开始增生。同时，基质组织增加，通常是透明变性。这些变化是由雄激素与雌激素活性的比例降低所造成的。原因可能是生理性的（如青春期男性乳房发育）或病理性的（如性腺功能减退、药物相关、肝硬化、营养不良）。

（一）生理状态

男性和女性新生儿均常见轻微的暂时性乳房肿大，是由于母体高水平雌激素所致。青春期男性乳房发育症，往往是轻微的，双侧伴疼痛，约50%发生在青春期，常为单因素。原因可为雄激素经芳香化转化为雌激素增强，在睾酮达到成年人水平之前，血中雌激素的浓度达到健康男性的范围。在90%以上的青春期患者，青春期男性乳房发育症在1~2年自行消退。当它持续到成年时期，被称为持续性男性乳房发育。一些男性出现更年期乳房肿大，可能是由于随着年龄的增长睾酮的产生逐步减少所造成的。

（二）病理情况

药物是一种常见的男性乳房发育的原因。不太常见的原因包括性腺功能低下（原发或继发）、肝硬化、营养不良、睾丸肿瘤、甲状腺功能亢进症。当男性乳房发育的原因无法找到时，被称为特发性男性乳房发育症。可能会导致男性乳房发育症的药物包括抗雄激素（如氟他胺、螺内酯）、抗生素（如异烟肼、酮康唑）、肿瘤治疗药物（如烷化剂、伊马替尼）、抗胃溃疡药（西咪替丁）、心血管药物（如地高辛、甲基多巴）、毒品（如大麻、海洛因）、激素类药物［如雌激素、雄激素、合成代谢类固醇、人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，hCG）］、精神药物（如吩噻嗪、氟哌啶醇）。这些药物的作用机制较多。例如，螺内酯会阻断睾酮受体，增强睾酮到雌二醇的芳香化过程，降低睾丸的睾酮分泌，增加睾酮的清除率。

性腺功能减退症，无论是原发（睾丸衰竭）还是继发（垂体衰竭），是男性乳房发育症的常见原因。原发性性腺功能减退的原因可能是遗传物质异常（如克兰费特综合征 Klinefelter syndrome，见专题 4-17）或其他一些影响睾丸功能的过程（如感染、外伤）。继发性性腺功能低下最常见于疾病或无功能垂体大腺瘤破坏或抑制垂体促性腺激素的功能。泌乳素垂体瘤由于分泌泌乳素诱导促黄体生成激素（luteinizing hormone，LH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）减少，引起男性乳房发育。泌乳素并不会直接造成男性乳房发育症。

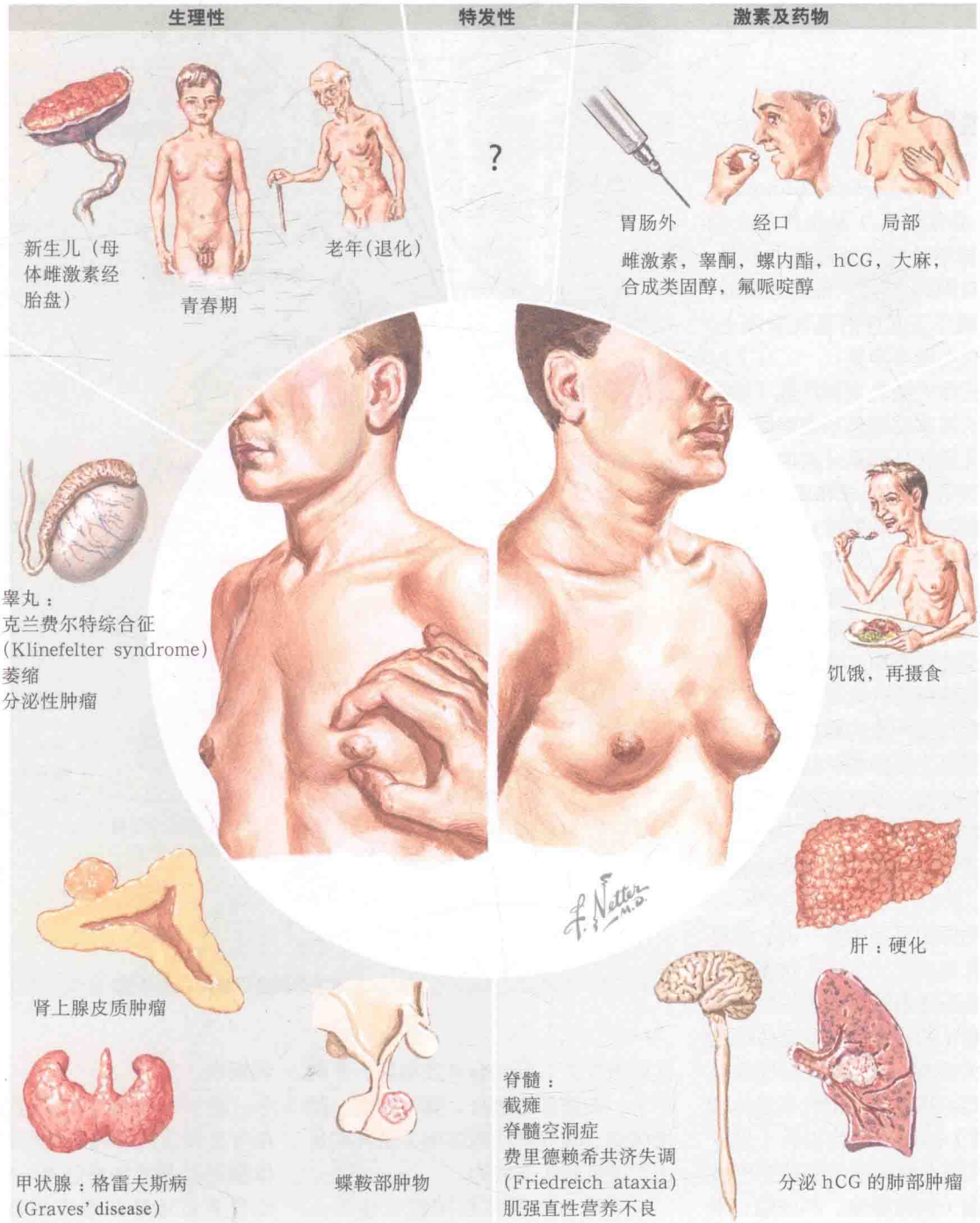
肝硬化患者肾上腺雄激素生成增加，转为雌激素的芳香化过程增强。此外，很多肝硬化患者应用螺内酯治疗，也可加重乳房发育。

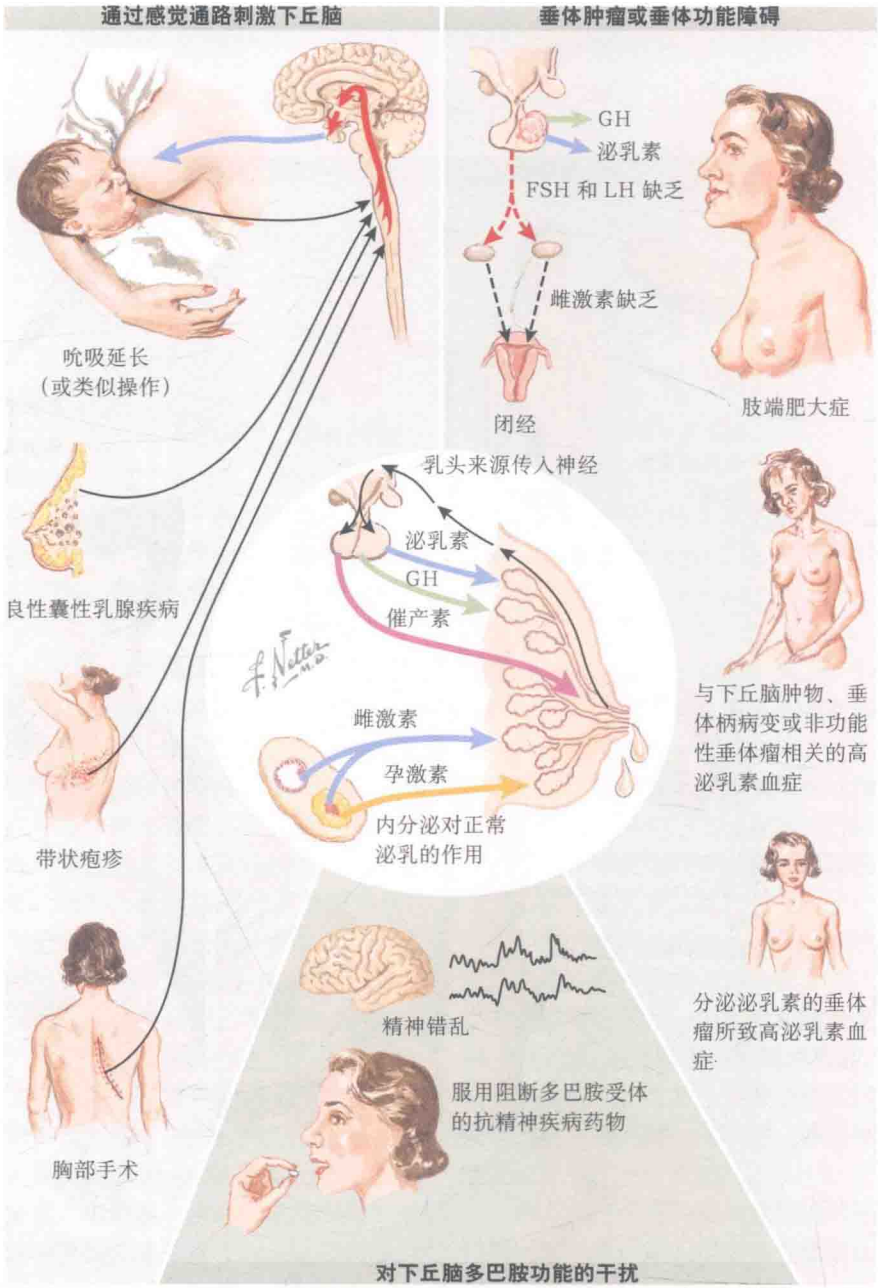
严重的疾病和饥饿会导致继发性性腺功能减退，但肾上腺性激素的产生不受影响。因此，雄激素和雌激素的比例下降，易导致男性乳房发育症。改善营养状况，继发性性腺功能减退恢复，再现青春期样的状态，伴有男性乳房发育症进一步加重。

睾丸生殖细胞肿瘤大量分泌绒毛膜促性腺激素，从而促使睾丸睾酮生产，但也增强了莱迪希细胞（Leydig cells）芳香化酶的活性。肺、胃、肾、肝肿瘤也可以大量分泌绒毛膜促性腺激素。

甲状腺功能亢进症的男性有25%以上伴男性乳房发育。这些患者LH分泌增加，导致Leydig细胞睾酮的生成和芳香化过程增多。外周组织雄激素芳香化形成雌激素的过程在这些患者中也得到了增强。另外，性激素结合球蛋白增加，从而降低游离睾酮浓度。

在极少数情况下，男性乳房发育症患者中，分泌雄激素的肾上腺肿瘤大部分是肾上腺皮质癌。


生理性
特发性
激素及药物
?
新生儿（母体雌激素经胎盘）
青春期
老年(退化)
胃肠外
经口
局部
雌激素，睾酮，螺内酯，hCG，大麻，合成类固醇，氟哌啶醇
睾丸：
克兰费尔特综合征
(Klinefelter syndrome)
萎缩
分泌性肿瘤
饥饿，再摄食
肝：硬化
肾上腺皮质肿瘤
甲状腺：格雷夫斯病
(Graves' disease)
蝶鞍部肿物
脊髓：
截瘫
脊髓空洞症
费里德赖希共济失调
(Friedreich ataxia)
肌强直性营养不良
分泌 hCG 的肺部肿瘤
F. Netter M.D.



十五、溢乳

溢乳（galactorrhea，abnormal lactation，异常泌乳）是指产后未哺乳的女性异常分泌乳汁超过 6 个月。它通常是双侧的，但也可能是单侧的。起病可追溯至正常产后泌乳未停止。溢乳在男性中极为罕见。

对于正常的哺乳期和产乳（维持哺乳期）的基本要素包括由垂体前叶分泌的泌乳素和从卵巢分泌的雌、孕激素分别促进导管形成和腺泡发育。血中泌乳素浓度在孕期逐步增加，在分娩时达峰值水平，约非泌乳女性参考范围上限 10 倍。血液中逐渐增加的雌激素与垂体泌乳素细胞上的相应受体结合促进妊娠期泌乳素分泌。吸吮对促进和维持泌乳有双重作用，能刺激泌乳素和泌产素的释放。后者会收缩乳腺泡肌上皮细胞，从而使乳汁流入较大的腺管。多巴胺抑制泌乳素的分泌，泌乳素抑制因子由下丘脑不断释放，通过垂体柄达到垂体泌乳素细胞。

溢乳的原因是多种多样的，常见的是高泌乳素血症。任何干扰多巴胺从下丘脑至垂体前叶泌乳素细胞传输过程的因素（如丘脑肿物、垂体柄病变、垂体大腺瘤），均可能会导致高泌乳素血症。常见分泌泌乳素垂体瘤（泌乳素瘤）初期表现为溢乳（见专题 1-21）。阻止泌乳素细胞的多巴胺受体的药物（如吩噻嗪、利培酮、甲氧氯普胺）可引起高泌乳素血症。高泌乳素血症也发生在原发性甲减患者，因为下丘脑促甲状腺激素释放激素增多，可刺激泌乳激素细胞释放泌乳素。慢性肾衰竭因泌乳激素分泌的增加和代谢清除率的下降而导致高泌乳素血症。

任何模拟婴儿吸吮的行为（如慢性刺激乳头）可能会导致溢乳。开胸手术、胸壁伤口愈合、胸壁损伤、颈椎病变、胸壁带状疱疹相关溢乳均是由于该机制所造成的。

大约 50% 患有肢端肥大症的女性伴有溢乳，而不伴有高泌乳素血症。生长激素（growth hormone，GH）本身是一种强效促泌乳的激素。

最常见的原因，约有 50% 的溢乳是由于妊娠末期乳房对正常浓度血清泌乳素过度敏感。这种情况下，月经周期一般规律。这种特发的溢乳通常发生在产后直至恢复正常月经周期。

在一般情况下，溢乳最有效的治疗是纠正高泌乳素血症。多巴胺受体激动药是（如溴隐亭、卡麦角林）泌乳素垂体瘤的患者的首选治疗方法（见专题 1-21）。这些药物通过纠正血清泌乳素浓度到达治疗溢乳的目的。虽然累及垂体柄的垂体无功能瘤所致的高泌乳素血症可被多巴胺受体激动药纠正，但这些药物对肿瘤本身无作用。当确定高泌乳素血症是由于某种药物所致时，应换用替代药物。

（译者　杨　晰）

第5章

胰　腺

一、胰腺的解剖与组织学

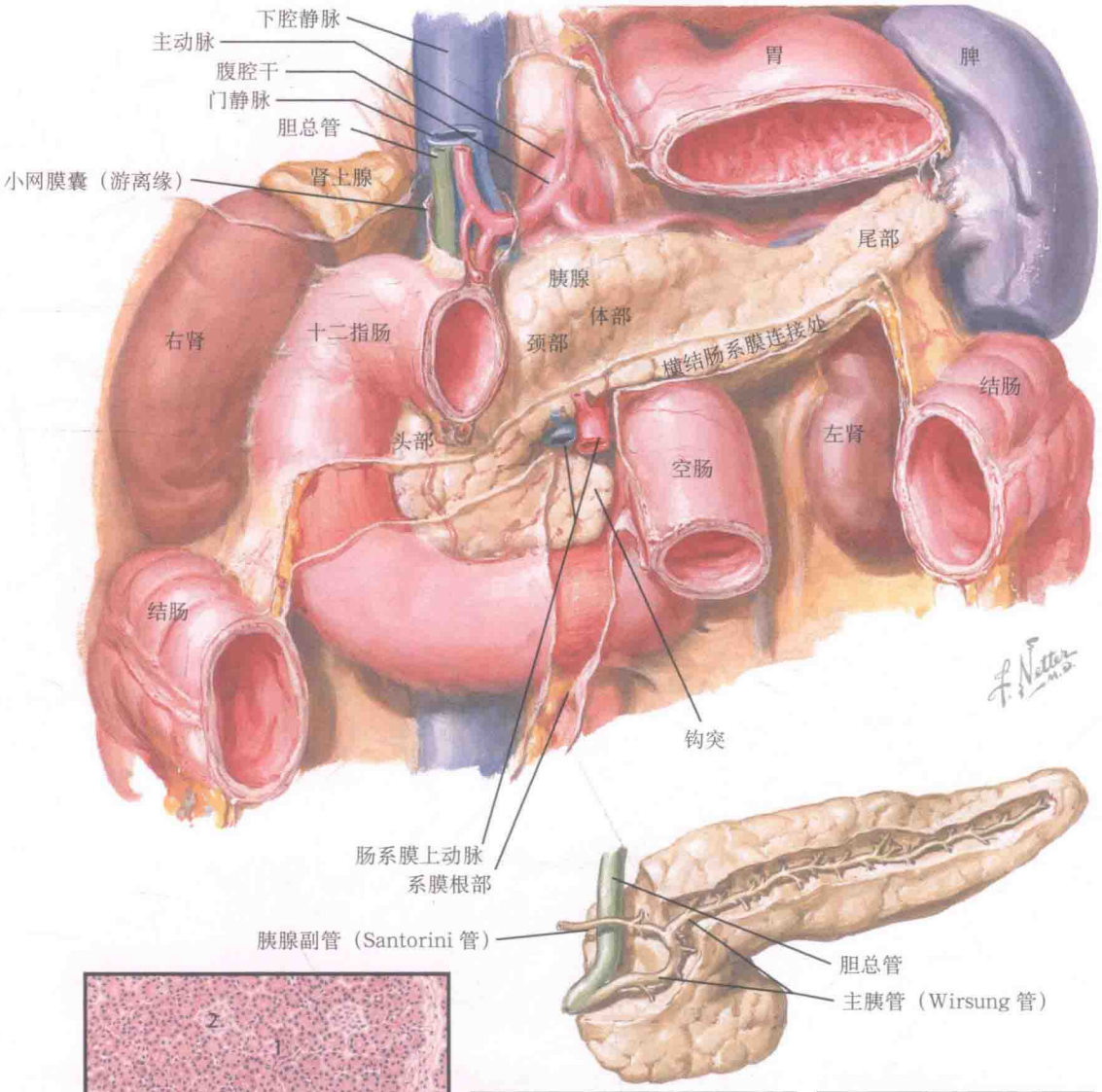
胰腺是一个腹膜后器官，它倾斜地位于十二指肠与脾门之间，脾门端较高。胰腺长 15～20 cm，重 75～100 g。全长分为四段：胰头、胰颈、胰体、胰尾。胰头位于十二指肠形成的 C 形襻中，前方是横结肠系膜，后方为下腔静脉、右肾动脉及双肾静脉。钩突为胰头靠近背面和中线处的结构，其前有门静脉和肠系膜上动、静脉。胰颈位于门静脉、第一和第二腰椎椎体前。胰体部则在肠系膜上动脉起始段水平处，横行于主动脉前。胰体与胰尾部恰位于脾动静脉前方，胰尾部同时也位于左肾前方。胰腺前方被腹膜遮盖，横结肠系膜的基底部连接于胰体与胰尾下缘。

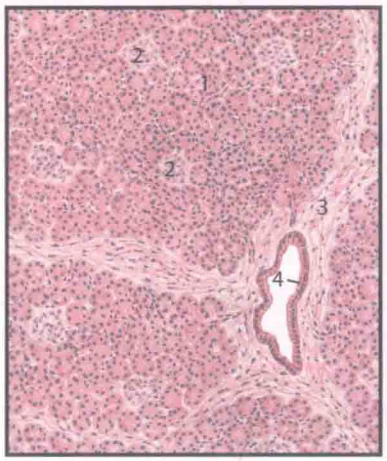
胰腺在胚胎发育上来自于腹侧与背侧胰腺芽的融合。来自腹侧较小的胰腺芽的导管直接与胆总管相连，成为胰管（duct of Wirsung）；腹侧芽而后发育成为胰头及钩突下段。较大的背侧胰腺芽发出的导管直接与十二指肠相通，形成副胰管（duct of Santorini）；背侧芽则发育成胰体与胰尾部。来自两个不同原基的导管在胰头部融合，因而胰腺外分泌液大部分自 Wirsung 管或主胰管引流至由胆管与胰管汇合形成的共同管道法特壶腹（肝胰管壶腹 ampulla of Vater），并由此排泌至十二指肠降部中段。在这过程中，胰腺与胆管中分泌物的排出受控于 Vater 壶腹上分布的肌纤维，即奥狄括约肌（sphincter of Oddi）。

胰腺的血液供应来自肠系膜上动脉及腹腔动脉的多个分支。胃十二指肠动脉来自肝固有动脉，提供胰头和钩突部的血供，胰体及胰尾部的血供来自脾动脉的多个分支，胰腺下动脉则是从肠系膜上动脉发出。有三条连接于脾动脉及胰腺下动脉之间的动脉形成动脉弓，垂直于胰腺长轴，成为胰体与胰尾的血供来源。胰头的血液经前、后静脉弓，均回流入门静脉和肠系膜静脉；胰体与胰尾的静脉则汇入脾静脉。胰腺的淋巴经由丰富的淋巴管和淋巴结组成的淋巴网回流。

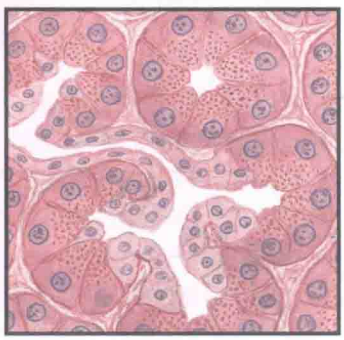
胰腺腺泡细胞（外分泌细胞）、胰岛细胞（内分泌细胞）及胰岛脉管系统都分布有交感神经和副交感神经。总体上讲，副交感神经促进胰岛的内分泌和外分泌功能，交感神经则抑制胰腺的分泌。胰腺上分布的神经元同时释放独特的肽、氨基酸类递质（如生长抑素、促生长激素神经肽、血管活性肠多肽、降钙素基因相关多肽）。胰腺中有丰富的感觉传入神经纤维来介导胰腺发生炎症时的剧烈的腹痛。

胰腺组织的 85% 负责外分泌功能，内分泌功能的组织占 2%，细胞外基质占 10%，余下约 4% 为血管和导管组织。外分泌细胞聚集形成腺泡（小叶），不同的腺泡间由结缔组织间隔，并全部经导管开口于胰腺导管，使外分泌液最终流入十二指肠。腺泡细胞内含有大量的内质网，顶端分布有较多的嗜酸酶原颗粒。由小簇内分泌细胞聚集形成的 Langerhans 胰岛嵌在腺泡内，主要的三种内分泌细胞分别为分泌胰岛素的 β 细胞（占内分泌细胞 75%），分泌胰高血糖素的 α 细胞（20%）及分泌生长抑素的 δ 细胞（5%）。胰岛内，β 细胞被 α 细胞、δ 细胞环绕，位于中心。





低倍镜下胰腺
1. 腺泡；2. 胰岛；3. 小叶间段；
4. 小叶间导管



高倍镜：腺泡，夹层间导管，
酶原颗粒

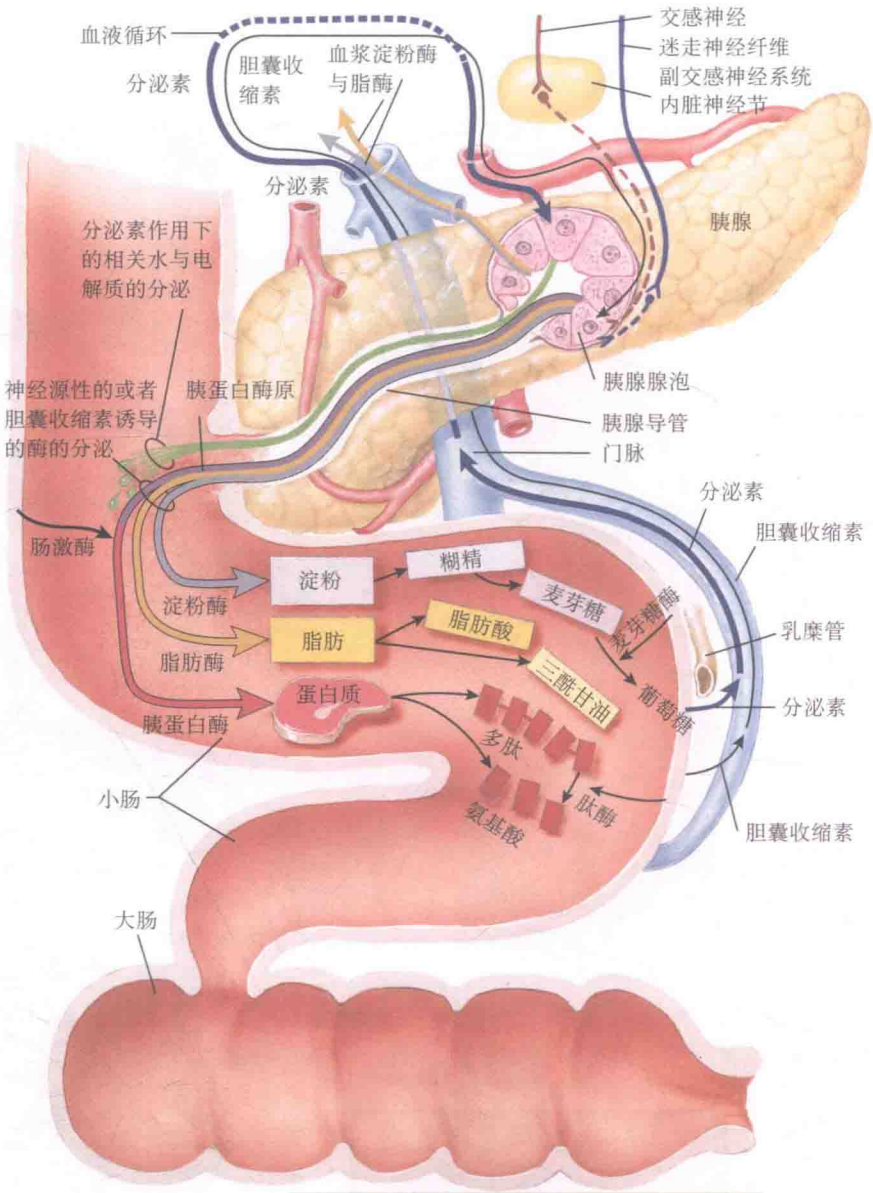
胰腺胰岛：A（α 细胞），
B（β 细胞），C（δ 细胞）
1. 网，2. 腺泡

二、胰腺的外分泌功能

每天胰腺腺泡细胞经由导管都分泌大约 1L 的碱性等渗胰液。这些无色的、富含碳酸氢盐和蛋白质的胰液在十二指肠碱化及食物消化上有重要作用。腺泡细胞分泌的酶用于消化 3 大主要类型的食物：淀粉酶用于消化糖类（淀粉），蛋白酶如胰蛋白酶用于消化蛋白质，脂肪酶用于消化脂肪。腺泡细胞是锥形细胞，锥尖朝向腺泡的腔。腺泡细胞中富含酶的酶原颗粒与腺泡细胞尖端的细胞膜融合以释放酶。不同于胰腺内分泌细胞的是，所有腺泡细胞均合成所有 3 个种类的胰腺酶。

淀粉酶分泌时即有活性，水解淀粉和糖原生成单糖糊精和麦芽糖，麦芽糖继而由肠麦芽糖酶分解成葡萄糖。蛋白水解酶以酶原形式分泌，需要在十二指肠中活化后方有活性。比如胰蛋白酶原在十二指肠中由肠激酶转化为胰蛋白酶。胰腺内胰蛋白酶原的活化被胰腺分泌的胰蛋白酶抑制物所抑制，从而保护胰腺不被自体消化。又如胰糜蛋白酶原也是在十二指肠中转化为胰糜蛋白酶。胰蛋白酶、胰糜蛋白酶和其他的蛋白酶（如弹性蛋白酶、羧肽酶 A、羧肽酶 B 和肠肽酶）切断肽链上的氨基酸连接，形成短肽，作用于肠内分泌细胞释放胆囊收缩素和分泌素，这些激素又进一步促进胰腺分泌更多消化酶和碳酸氢盐。而作用过程中产生的氨基酸和二氢肽则主动运输入肠上皮细胞。

胰腺脂肪酶也是以活性形式分泌，它水解三酰甘油成脂肪酸和甘油。磷脂酶 A 从卵磷脂上切下脂肪酸，形成溶血卵磷脂。磷脂酶 B 则从溶血卵磷脂上切下脂肪酸形成磷脂酰胆碱。磷脂酶 A2 在十二指肠中由胰蛋白酶激活，用于水解磷脂类物质。水解过的脂肪以微粒形式转运入肠上皮细胞内。



每个腺泡大约有 40 个腺泡细胞。腺泡中央的腺泡细胞又称为腺泡中心细胞。腺泡中心细胞与胰腺导管细胞分泌电解质，碳酸氢盐和水等成分入胰液。胰腺休息时，仍以其最大分泌功能的 2% 作为基础进行分泌。胰腺对于进食的分泌反应分为三个阶段。脑分泌期：闻到、看见或尝到食物的反应，占食物刺激胰腺分泌整个过程的 10%，由外周释放的乙酰胆碱介导。胃分泌期：由食物进入胃引起胃扩张所致，也占整个分泌过程的 10%。胃扩张促进胃泌素分泌，同时迷走神经传入神经被激活，介导胰腺酶的分泌，促进胃酸分泌和十二指肠的酸化。肠期：占整个分泌的 80%。十二指肠受酸性食糜（pH < 3.0）和胆汁的刺激分泌分泌素，进一步提高中央腺泡细胞碳酸氢盐的分泌，以中和酸性的食糜。胆囊收缩素也受近端空肠中蛋白和脂肪的刺激而分泌，它可以提高中央腺泡细胞对分泌素的反应。

三、胰腺胰岛的组织学

胰腺既是内分泌腺（胰腺胰岛）同时也是外分泌腺（腺泡和导管细胞）。大约胰腺组织的 85% 为外分泌组织，2% 具有内分泌功能，10% 为细胞外基质，3% 为血管和导管等组织。腺泡细胞（外分泌细胞）聚集形成腺泡，被结缔组织分隔。腺泡与导管相通，因而腺泡分泌液通过导管进入胰导管并最终流入十二指肠。内分泌细胞聚集形成的细胞团，即 Langerhans 胰岛，镶嵌在胰腺腺泡中。内分泌细胞主要有三种，分别为分泌胰岛素的 β 细胞（占内分泌细胞 75%），分泌胰高血糖素的 α 细胞（20%）及分泌生长抑素的 δ 细胞（5%）。δ_2 细胞分泌血管活性肠多肽。胰腺产生多肽的细胞（PP，polypeptide-producing cell）则分泌胰腺多肽。胰岛内 β 细胞在中央，周围包绕 α 细胞、δ 细胞和 PP 细胞。

成年人的胰腺含有约 1000 000 个（大小为 40～300 μm）胰岛，其中大部分集中分布在胰尾部。一个胰腺中所有的胰岛加在一起重约 1 g。每个胰岛含约 3000 个细胞。β 细胞呈多面体形，在整个胰腺的胰岛中平均分布。α 细胞为柱状细胞，主要分布在胰体和胰尾部的胰岛中。δ 细胞比以上两种细胞小，通常为多树突状。PP 细胞主要存在于胰头和钩突部的胰岛中。Gomori 乙醛品红和 Ponceau 技术可将含胰岛素颗粒的 β 细胞染成深蓝紫色；α 细胞呈粉色或者红色。

胰岛素在 1920 年被 Banting 和 Best 发现，它是五十六个氨基酸的多肽，由两条链（α 和 β 链）通过二硫键结合组成。β 细胞合成胰岛素的过程受血糖浓度、神经信号和旁分泌作用调节。肠道分泌的激素抑胃肽、胰高血糖素样肽 -1（GLP-1）和胆囊收缩素也可以增加胰岛素的分泌。生长抑素、胰淀素、胰抑素则抑制胰岛素分泌。胆碱能和 β 肾上腺素能交感神经分布刺激胰岛素分泌，而 α 肾上腺素能交感神经分布则抑制胰岛素分泌。胰岛素通过抑制肝糖输出、肝糖原分解、脂肪酸降解和酮体产生发挥其作用，同时也可以促进糖向细胞内转运和蛋白质合成。

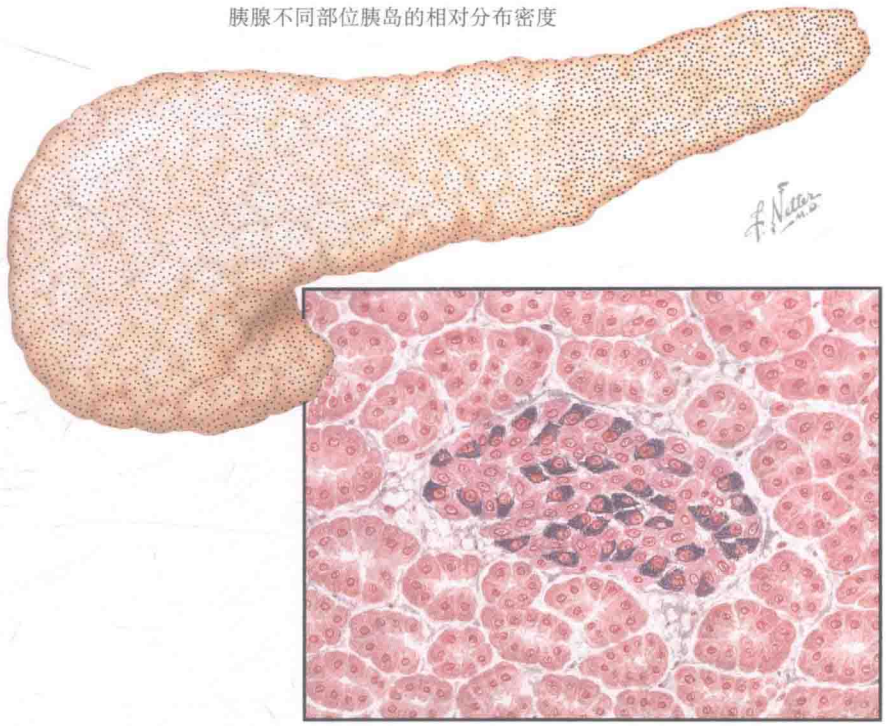
胰高血糖素是二十九氨基酸单链多肽激素，它与胰岛素的作用相反通过促进肝糖原降解和糖异生。血糖升高、GLP-1、胰岛素和生长抑素均抑制胰高血糖素的分泌。精氨酸和丙氨酸可以促进它的分泌。与胰岛素一样，胆碱能和 β 肾上腺素能交感神经分布促进胰高血糖素分泌，而 α 肾上腺素能交感神经分布则抑制该激素分泌。

生长抑素是有两个生物活性形式的多肽，即十四氨基酸型和二十八氨基酸型。生长抑素通常抑制胰腺的内、外分泌功能。

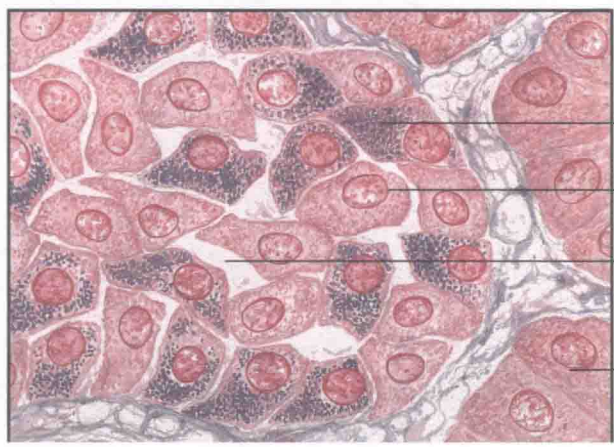
胰多肽是一个三十六氨基酸的激素，它可以抑制胆汁分泌、胆囊收缩，并抑制胰腺外分泌功能，胰多肽同时调节肝胰岛素受体表达。肠道蛋白和脂肪可以促进胰多肽的分泌。

胰淀素（也称胰岛淀粉样多肽），是由 β 细胞分泌的三十七氨基酸激素，它同胰岛素共同分泌，并与胰岛素有协同作用，减缓胃排空、抑制消化道的分泌、抑制胰高血糖素释放。胰淀素的作用大多是被介导的。

胰腺不同部位胰岛的相对分布密度



被胰腺腺泡包绕的胰岛切片（×220）；Gomori 醛复红和 Ponceau 技术染色：β 颗粒被染成深紫色；α 细胞，橘色到粉色



（注意：δ 细胞不能通过这种染色方法区别开来）

胰岛局部放大（×1200）；Gomori 醛复红和 Ponceau 染色

四、胰岛素分泌

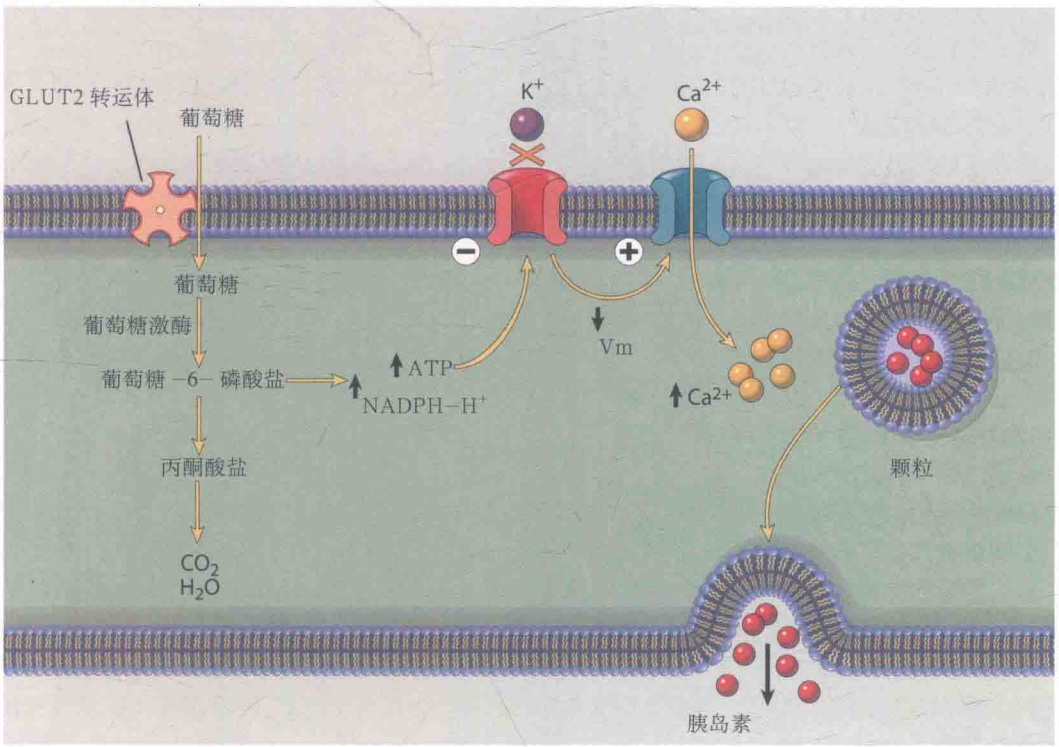
胰腺 β 细胞胰岛素的分泌受血糖浓度、神经介导作用和其他激素的旁分泌和内分泌作用调控。胰岛素原由氨基酸末端的 β 链、羧基末端的 α 链和连在中间的 C- 肽组成。C 肽通过介导分子折叠，及在 α、β 链之间形成二硫键而发挥作用。胰岛素原的 C- 肽在 β 细胞内质网（ER）中被肽链内切酶切断从而形成胰岛素。紧接着，胰岛素和 C 肽在高尔基（Golgi）体中被包装在分泌颗粒中。通过胞吐作用，分泌颗粒进入门脉循环。胰岛素在肝、肾和靶组织中降解，半衰期通常为 3～8 min。C- 肽不在胰岛素受体处发挥作用，不在肝中降解，半衰期为 35 min。因而测量血浆 C- 肽浓度可以评估 β 细胞分泌功能。胰岛素合成和胰岛素原断裂作用的缺陷可以导致罕见类型的糖尿病（如 Wakayama 综合征、胰岛素原综合征）。

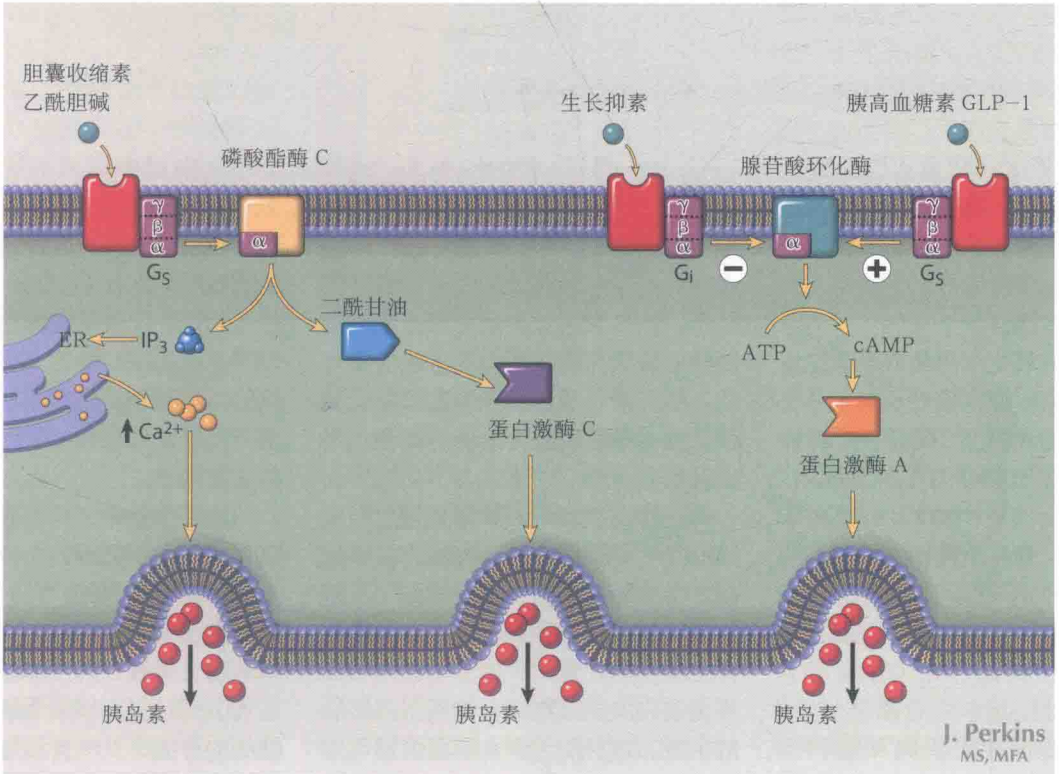
胰岛素的基础分泌在一天中是脉中式和有节律的，从而抑制肝糖生成，并介导葡萄糖储存于脂肪组织中。饮食诱导的胰岛素的分泌是叠加在基础胰岛素分泌之上的。能量摄入诱导的胰岛素分泌有两个阶段。在第一个阶段里，储存的胰岛素在 4～6 min 释放。第二阶段为合成新的胰岛素，因此起始较慢，并可在持续较长的时间段内分泌胰岛素。

胰岛素释放的调节包括血中营养成分（如糖和氨基酸）、激素（如 GLP-1、生长抑素、胰岛素、肾上腺素）和神经递质（如乙酰胆碱和去甲肾上腺素）的调节。β 细胞对微小的血糖浓度改变很敏感，当血糖浓度超过 400 mg/dl 可以达到对胰岛素分泌最大程度的刺激。糖通过结合细胞膜的葡萄糖转运体（GLUT2）进入 β 细胞，首先在糖激酶作用下磷酸化，如同糖酵解的第一步反应，通过 Krebs 循环产生乙酰辅酶 A 和三磷腺苷（ATP）（见专题 5-6）。细胞内 ATP 浓度的升高关上了 ATP 敏感的 K^+ 通道，从而减少 K^+ 外流，导致细胞膜除极，从而开启电压依赖 Ca^+ 通道。由此引发的 Ca^+ 内流增高细胞内 Ca^+ 浓度，因而引起胞吐作用，促使胰岛素分泌颗粒释放入循环。β 细胞内 Ca^+ 浓度也能通过氨基酸代谢产生 ATP 而升高。

β 细胞分泌胰岛素的功能可以通过胆囊收缩素、乙酰胆碱、胃抑制多肽（GIP）、胰高血糖素、GLP-1 的作用得到增强。口服糖比静脉注射等量的糖有更强的促进胰岛素分泌作用，因为肠道激素如 GLP-1、GIP 可以增强胰岛素的分泌。这个现象称为*肠促胰素效应*（*incretin effect*），并以此为原理产生了一种新的药物治疗 2 型糖尿病的方法（见专题 5-20）。乙酰胆碱和胆囊收缩素与细胞表面受体结合，激活腺苷环化酶和磷脂酶 C，从而使肌醇三磷酸降解并且使细胞内存储的 Ca^{2+} 释放；蛋白激酶 C 的激活也可以引起胰岛素释放。GLP-1 受体激活促进环化腺苷单磷酸（cAMP）升高，并激活 cAMP 依赖的蛋白激酶 A；以上通过降低胞内存储的 Ca^{2+} 摄入，以及引发胰岛素胞吐作用的蛋白的激活，Ca^{2+} 信号被扩大从而促进胰岛素胞吐作用。生长抑素和儿茶酚胺则通过 G 蛋白耦联受体和腺苷酸环化酶抑制胰岛素的分泌。

胰岛素正常的分泌作用依赖于足量的功能性 β 细胞（又称为 *β-cell mass*）。同时 β 细胞必须能感知胰岛素分泌的重要的调节因子，如血糖浓度。此外，胰岛素原的合成和裂解成胰岛素的速率需要足以维持足量胰岛素的分泌。这些步骤中任一过程的缺陷都会导致血糖升高和糖尿病。

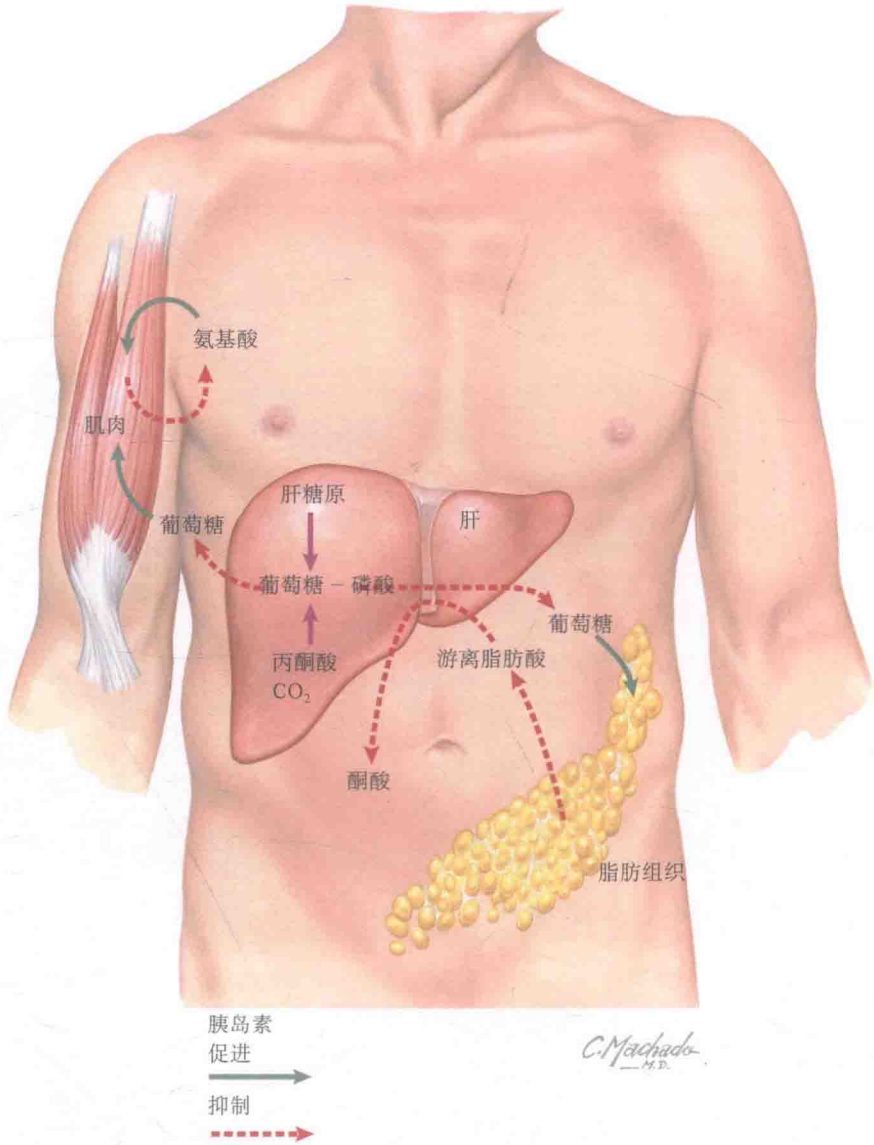

GLUT2 转运体
葡萄糖
葡萄糖
葡萄糖激酶
葡萄糖 -6- 磷酸盐
丙酮酸盐
CO_2
H_2O
ATP
NADPH-H+
K^+
Ca^{2+}
Vm
Ca^{2+}
颗粒
胰岛素


胆囊收缩素
乙酰胆碱
磷酸酯酶 C
生长抑素
胰高血糖素 GLP-1
腺苷酸环化酶
γ
β
α
G_S
G_i
G_S
二酰甘油
ER
IP_3
Ca^{2+}
ATP
cAMP
蛋白激酶 C
蛋白激酶 A
胰岛素
胰岛素
胰岛素
J. Perkins
MS, MFA

五、胰岛素的作用

胰岛素是五十六氨基酸多肽，由两条肽链（α 和 β）通过两个二硫键结合而成。胰岛素释放入门静脉后直接运至肝。约 80% 的胰岛素经过肝时与肝细胞表面胰岛素受体结合而被清除。胰岛素通过胰岛素受体起作用，对于靶器官有促进糖类、脂肪、蛋白质合成的作用。

胰岛素受体是生长因子受体家族中的一员，拥有通过二硫键结合的两个 α 和两个 β 亚单位，是异四聚体糖蛋白膜受体。α 亚单位组成与胰岛素结合的细胞外部分。β 亚单位则构成跨膜和细胞内的受体部分，并拥有内在酪氨酸激酶活性。胰岛素结合在受体上，引起细胞内酪氨酸残基的自磷酸化，从而导致胰岛素受体作用物（IRS-1、2、3、4）的磷酸化。IRS 蛋白的磷酸化又激活磷酸乙酰肌醇 -3- 激酶（PI_3 激酶）途径和有丝分裂原激活的蛋白激酶（MAPK）途径。PI_3 激酶途径介导胰岛素的代谢（如糖转运、糖分解、糖原合成、蛋白合成）和抗凋亡作用。MAPK 途径有增生和促分化作用。细胞膜上表达的胰岛素受体的数量可以通过饮食、体型、运动、胰岛素水平和其他激素调节。肥胖和高水平血清胰岛素浓度下调胰岛素受体数目。锻炼和饥饿则上调受体数目。



葡萄糖的氧化作用是很多组织能量的主要来源。细胞膜对于亲水分子如糖是不通透的，因而需要一个载体系统将糖转运至脂质双层细胞膜内。葡萄糖转运体 1（GLUT 1）存在于所有组织中，并在空腹状态下有高的葡萄糖亲和力，可以介导基础的糖摄取。GLUT 2 与糖亲和力较低，主要在高糖浓度时起作用（如餐后）。GLUT 3 在神经组织中有高亲和性，GLUT 4 主要存在于肌肉和脂肪组织中。

在肌肉中，胰岛素受体和 PI_3 激酶途径的激活使胞质中的 GLUT 4 募集到细胞膜上。升高的 GLUT 4 的表达促进了跨越肌细胞膜的葡萄糖的转运。胰岛素通过激活糖原合成和抑制糖原磷酸化酶作用而促进肌糖原合成。胰岛素也通过促进氨基酸转运和丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶的磷酸化来促进蛋白合成。

在脂肪组织中，胰岛素通过促进（细胞内）激素敏感脂肪酶的去磷酸化，抑制脂解作用，脂肪细胞中三酰甘油降解成脂肪酸和甘油减少，使酮体生成的底物也大大减少。同时胰岛素促进与内皮细胞结合的脂蛋白脂酶的生成，这种酶可以水解血液循环中脂蛋白上的三酰甘油，从而为脂肪细胞摄取提供游离的脂肪酸。胰岛素还通过激活乙酰辅酶 A 羧化酶来促进脂肪生成。此外，大量葡萄糖转运入脂肪细胞，可以提高 α 甘油磷酸盐的可用性，促进游离脂肪酸经过酯化作用合成三酰甘油这个过程。转运入肝的脂肪酸含量的减少，是影响胰岛素降低肝糖异生和生酮作用的净作用的重要因素。

在肝细胞中，胰岛素促进葡萄糖氧化过程中所需酶的合成，如丙酮酸激酶和葡萄糖激酶，同时抑制糖生成过程中各种酶的合成，如葡萄糖 -6- 磷酸酶，磷酸烯醇丙酮酸羧激酶。它还可以通过提高磷酸酯酶活性来促进糖原的合成，从而导致糖原合成酶和糖原磷酸化酶的去磷酸化。胰岛素也能促进肝细胞三酰甘油、极低密度脂蛋白和蛋白质的合成。

六、糖酵解

糖酵解是糖代谢的一条主要路径，发生在所有细胞胞质中。糖酵解的过程主要是将 6 碳分子的糖降解为 3 碳分子的丙酮酸盐。糖酵解可以在有氧或者无氧条件下进行，这取决于氧分子和电子传递链的活性。糖酵解可以在无氧条件下保证 ADP 向 ATP 的转换过程，从而在缺氧状态下提供能量。

糖酵解过程是葡萄糖 -6- 磷酸盐转变为丙酮酸盐的过程：

葡萄糖 +2 ADP+2 NAD^+

+2 无机磷酸盐（P_i）

→ 2 丙酮酸盐 +2 ATP

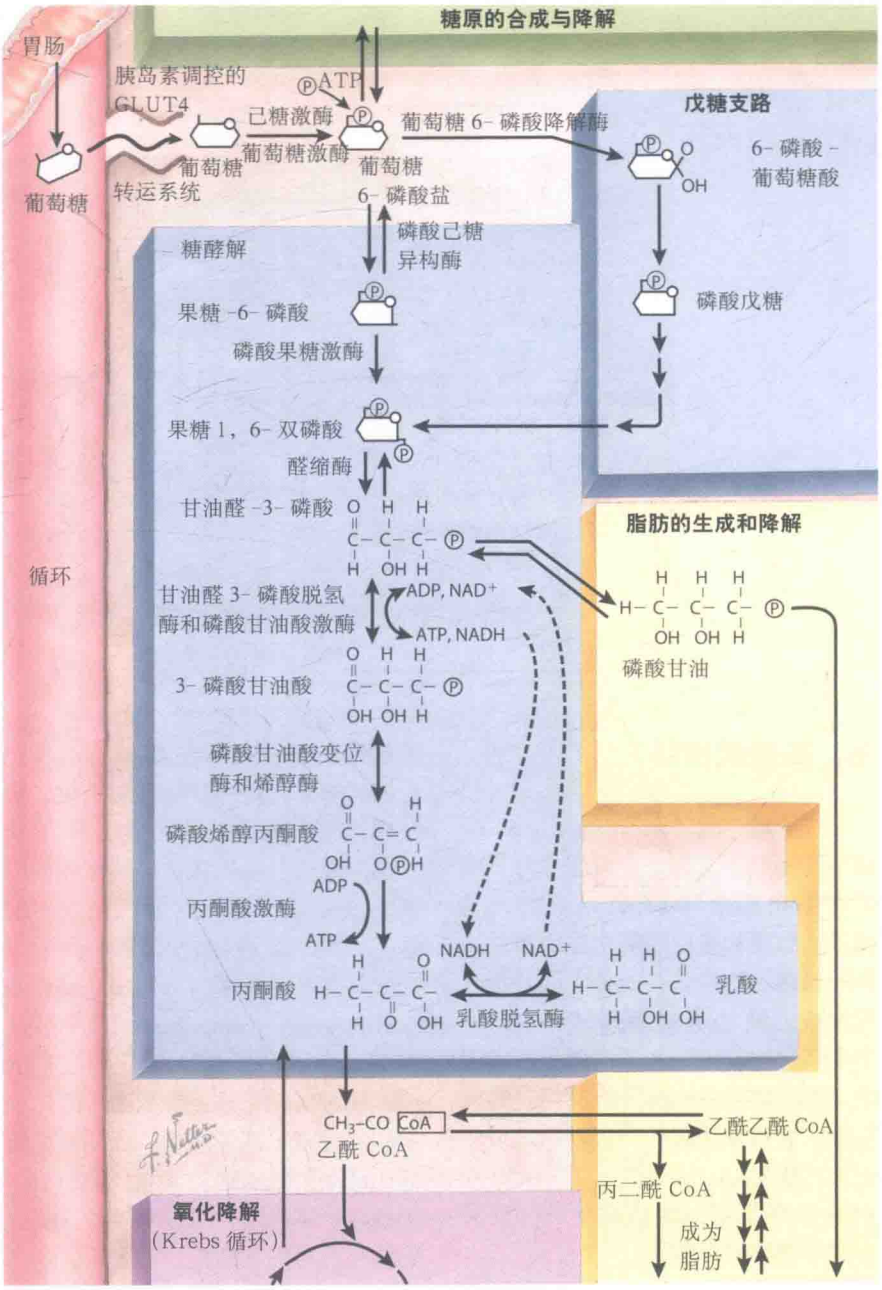
+2 NADH+2 H^++2 H_2O

葡萄糖在糖酵解过程中，首先获得 ATP 的磷酸根，磷酸化成为葡萄糖 -6- 磷酸盐，这是一个由已糖激酶催化的不可逆的反应。葡萄糖 -6- 磷酸盐再通过磷酸已糖异构酶转化成果糖 -6- 磷酸盐。这个中间产物继而被磷酸化成果糖 -1，6- 二磷酸盐。在这个步骤中，已糖分子被醛缩酶分解为两个 3- 碳复合物：甘油醛 3- 磷酸盐与二羟基丙酮磷酸盐。后者很快转化为前者。甘油醛 3- 磷酸盐中的醛基（CHO）又被烟碱酰腺嘌呤二核苷酸（NAD）依赖的酶氧化，并且添加一个磷酸基团，生成 1，3- 二磷酸甘油醛。这步氧化所获得的能量存在于位置 1 的磷酸键中。这部分能量转移到一分子 ADP 上，形成 ATP。

甘油醛 3- 磷酸盐 +Pi+ NAD+ADP

→ 3- 磷酸甘油酸盐 +NADH+ATP

以上反应产生的能量储存在 ATP 中，而不是直接被释放。因为每一分子葡萄糖会产生两分子甘油醛 3- 磷酸盐，所以每一分子葡萄糖进入糖酵解途径就会产生两分子 ATP。接下来磷酸烯醇丙酮酸盐转化为丙酮酸又会产生 ATP（每一分子葡萄糖氧化就有两分子 ATP 生成）。



若组织拥有将丙酮酸进一步氧化所依赖的氧化体系，同时在有氧条件下，则丙酮酸被分解为乙酰辅酶 A（CoA），并且进入三羧酸循环（见专题 5-7）。然而如果细胞缺乏这种氧化体系（如红细胞是没有线粒体的），或者细胞乏氧、氧含量不充分时（如无氧条件下），丙酮酸就被乳酸脱氢酶降解为乳酸。这一步骤使 NADH 再次氧化，确保 NAD+ 可以再参与到甘油醛 3- 磷酸盐的氧化中去，否则该步反应停止。

（A）甘油醛 3- 磷酸盐 +NAD

→ 1，3- 双磷酸甘油酸盐 +NADH

（B）丙酮酸 +NADH →乳酸 +NAD

尽管糖酵解消耗了大量的糖类，这两个反应的耦联却使得无氧条件下通过糖类便可以获得能量。在有氧条件下，每一分子葡萄糖氧化为 CO_2 和 H_2O 要产生 30 分子 ATP，然而无氧条件下，只能产生 2 分子 ATP。糖酵解的过程由催化三个不平衡反应的酶所调控，即已糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶。

七、三羧酸循环

三羧酸（tricarboxylic acid，TCA）循环，又称作柠檬酸循环，或者克雷布期循环（Krebs cycle），是糖类、脂质和蛋白质氧化途径最后的共同通路。这些营养成分大部分都被代谢成乙酰 CoA 或者该循环中的一个中间产物。比如在蛋白质分解代谢中，蛋白质被蛋白酶分解成相应的氨基酸。这些氨基酸的碳链就可以被转化为乙酰 CoA，从而进入 TCA 循环。TCA 循环也可以提供碳架进行糖异生或者脂肪酸合成。

TCA 循环首先发生一步由乙酰 CoA 的乙酰基和四碳二羧酸即草酰乙酸合成一个六碳三羧酸的反应，这个六碳三羧酸就是柠檬酸。接下来，两分子 CO_2 被释放，草酰乙酸又重新合成。这个步骤是需氧的，因为氧分子是这个反应中还原型辅酶最终的氧化剂。

一个分子的葡萄糖可以经过糖酵解途径产生两分子丙酮酸（见专题 5-6）。而丙酮酸又被丙酮酸羟化酶分解为乙酰 CoA 和 CO_2，这个反应可以产生一分子 NADH。柠檬酸合成酶催化乙酰 CoA 和草酰乙酸发生的第一步反应，然后柠檬酸被顺乌头酸酶异构化为异柠檬酸盐。异构柠檬酸被异构柠檬酸脱氢酶氧化，形成草酰琥珀酸盐，然后形成 α 酮戊二酸。后者又经历氧化脱羧反应生成琥珀酰 CoA，催化这个反应发生的是多个酶的复合物，又称作 α 酮戊二酸脱氢酶复合物（*α-ketoglutarate dehydrogenase complex*）。琥珀酸盐硫激酶将琥珀酸 CoA 转化为琥珀酸盐，琥珀酸盐又进一步被琥珀酸盐脱氢酶氧化成延胡索酸盐。延胡索酸酶催化延胡索酸双键增添水分子形成苹果酸盐。苹果酸盐又被苹果酸盐脱氢酶转化为草酰乙酸盐，后者可以再次进入 TCA 循环。

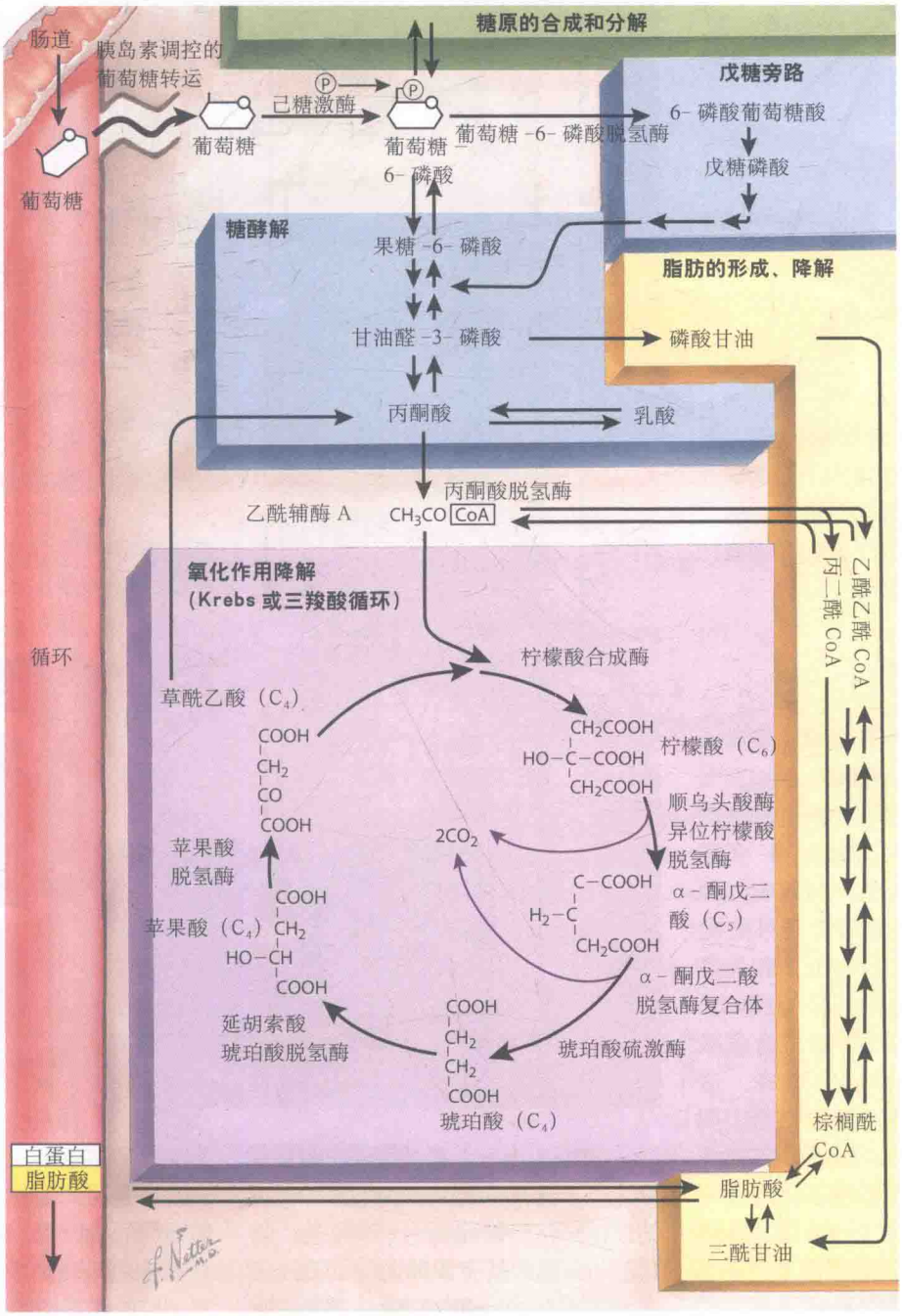
在 TCA 循环中，在脱氢酶氧化作用下，每一个分子的乙酰 CoA 经过循环后产生三分子 NADH、一分子黄素腺嘌呤双核苷酸（$FADH_2$）。

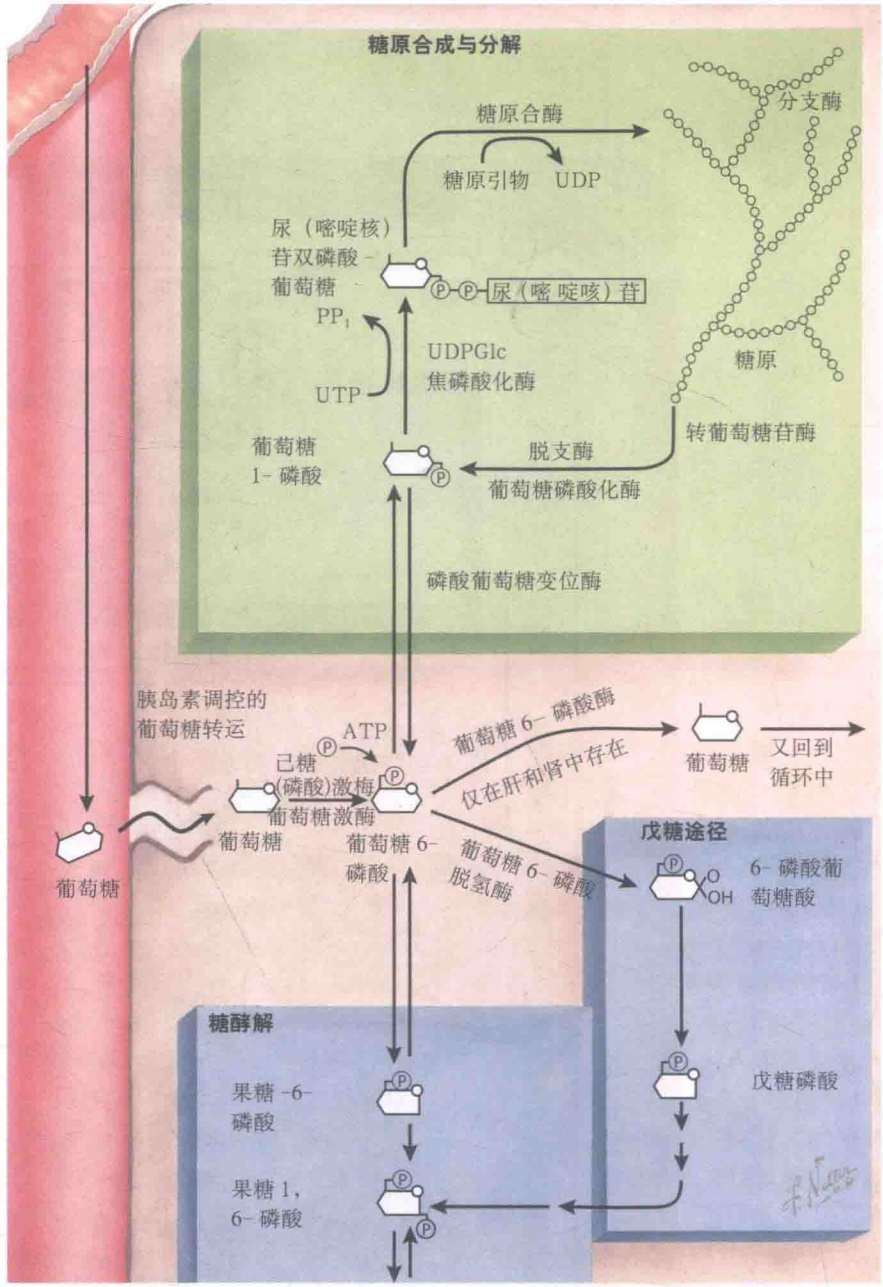
$$\text{乙酰 CoA}+3\ NAD^+ + FAD + ADP + P_i + 2H_2O \rightarrow CoA\text{-}SH + 3\ NADH + 3\ H^+ + FADH_2 + ATP + 2\ CO_2$$

此外，丙酮酸脱氢酶催化的该步可以提供一分子 NADH，这些还原产物转入呼吸链，每一个 NADH 再次氧化又可以产生 2.5 个 ATP 分子，而每一个 $FADH_2$ 可转换成约 1.5 个 ATP 分子。在由琥珀酸硫激酶催化的琥珀酸 CoA 磷酸化反应中还生成产生一个 ATP。因此，算上丙酮酸脱氢酶催化的一步反应，在 TCA 循环中一共生成了约 12 个 ATP 分子。

4 种 B 族维生素在 TCA 循环中起到重要作用。核黄素（维生素 B_2）存在于 FAD 中，是琥珀酸脱氢酶的一个辅助因子。烟酸（维生素 B_3）存在于 NAD 中是异柠檬酸脱氢酶、α 酮戊二酸盐脱氢酶、苹果酸盐脱氢酶的电子受体。泛酸（维生素 B_5）是辅酶 A 的一部分。硫胺（维生素 B_1）是 α 酮戊二酸盐脱氢酶脱羧反应一步的辅酶。

近来有研究表明 TCA 循环的中间产物和 HIFs（低氧诱导因子）调控之间存在关联。HIF 在氧平衡调控方面起到重要作用。HIFs 是拥有广泛的靶作用的转录因子，包括凋亡、血管生成、血管重塑、葡萄糖利用和铁转运。HIFs 失调是 von Hippel-Lindau 综合征患者出现副神经节瘤和嗜铬细胞瘤的重要因素。该综合征患者中 VHL 肿瘤抑制因子编码一种蛋白可以调控缺氧诱导蛋白（见专题 8-4）。此外，家族性副神经节瘤综合征与编码琥珀酸脱氢酶关键的亚单位的基因突变相关，这些基因包括 *SDHB*，*SDHD*，*SDHC*，*SDHA*，*SDHAF2*。


糖原的合成和分解
肠道
胰岛素调控的
葡萄糖转运
葡萄糖
己糖激酶
葡萄糖
葡萄糖
6- 磷酸
葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶
戊糖旁路
6- 磷酸葡萄糖酸
戊糖磷酸
糖酵解
果糖 -6- 磷酸
脂肪的形成、降解
甘油醛 -3- 磷酸
磷酸甘油
丙酮酸
乳酸
丙酮酸脱氢酶
乙酰辅酶 A
CH_3CO CoA
氧化作用降解
(Krebs 或三羧酸循环)
循环
柠檬酸合成酶
草酰乙酸（C_4）
柠檬酸（C_6）
顺乌头酸酶
异位柠檬酸
脱氢酶
$2CO_2$
苹果酸
脱氢酶
α - 酮戊二
酸（C_5）
苹果酸（C_4）
α - 酮戊二酸
脱氢酶复合体
延胡索酸
琥珀酸脱氢酶
琥珀酸硫激酶
琥珀酸（C_4）
乙酰乙酰 CoA
丙二酰 CoA
棕榈酰
CoA
白蛋白
脂肪酸
脂肪酸
三酰甘油



八、糖原代谢

糖原是 α-D-葡萄糖的分支聚合物，也是葡萄糖在体内主要的储存形式，主要存在于肝和肌肉中。糖原是淀粉的类似物，后者是存在于植物中较少分支的葡萄糖聚合物。

（一）糖原合成

糖原合成主要在肝和肌肉中。葡萄糖在肝和肌肉中分别被葡萄糖激酶和己糖激酶所催化，磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸盐。后者在磷酸葡萄糖变位酶作用下异构化成葡萄糖-1-磷酸盐。葡萄糖-1-磷酸盐和尿嘧啶三磷酸盐（UTP）相互作用合成尿嘧啶双磷酸盐葡萄糖（UDPG1c）和焦磷酸盐。糖原合成酶作用于 UDPG1c 的 C_1 与糖原的 C_4 末端葡萄糖残基（1→4 链），从而释放出 UDP。这个过程循环往复，直至糖原链至少拥有 11 个葡萄糖残基。接着分支酶将 6 个或者更多的葡萄糖残基转运到一个相邻的链上，合成 1→6 链并且建立了一个分支点。

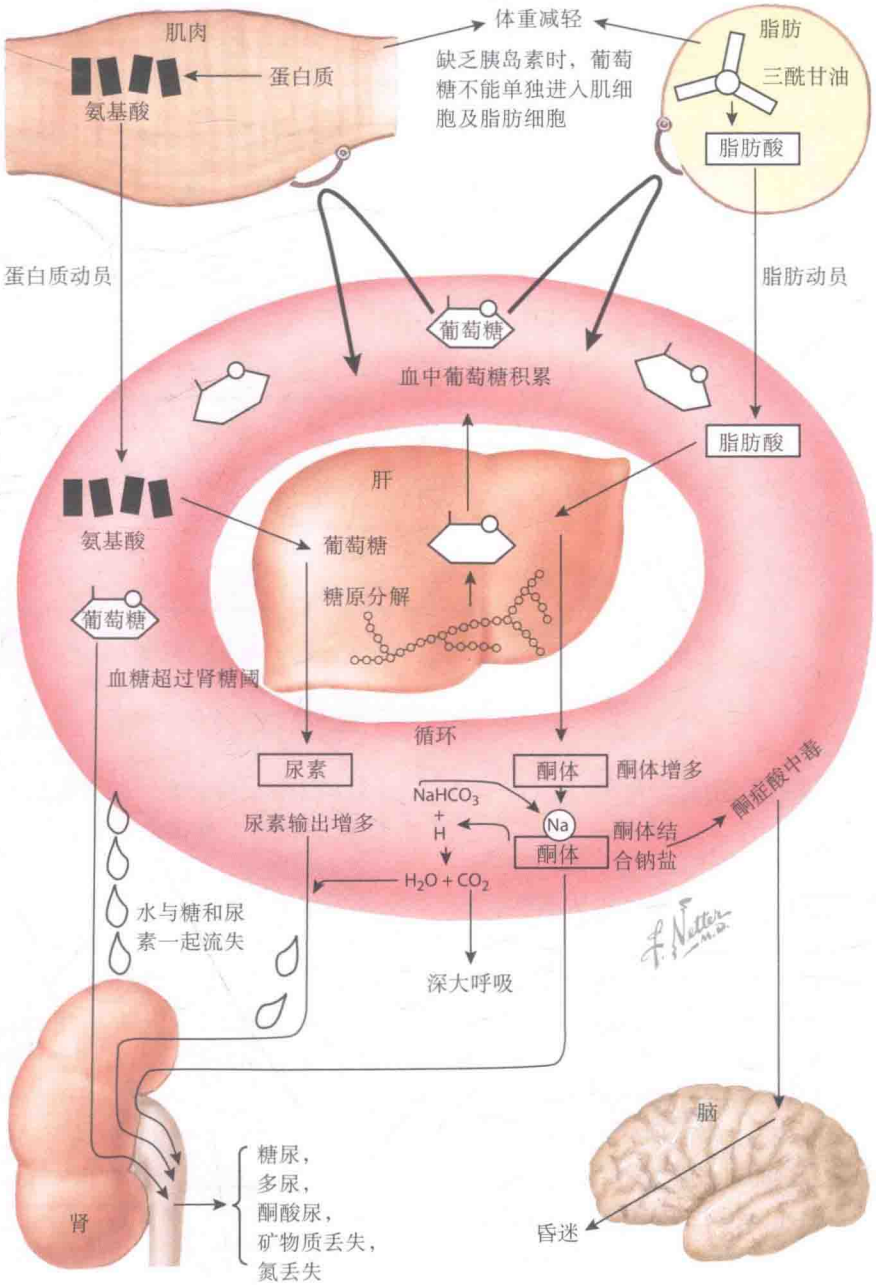
（二）糖原分解

糖原分解的限速步骤在于由糖原磷酸酶诱导的糖原 1→4 链的分裂过程，这个过程产生葡萄糖-1-磷酸盐。这步分裂过程起始于在葡萄糖基残端，当 1→6 链两端都剩余 4 个葡萄糖残基时，葡聚糖转运酶将一个三糖单位转运至相邻的链上，以此来再次显露 1→6 链。去分支酶接下来水解 1→6 链，并发生磷酸化酶反应使糖原链转化为葡萄糖-1-磷酸盐。葡萄糖-6-磷酸盐有 3 种去向：①转化成为葡萄糖-1-磷酸盐进一步合成糖原；②在肝和肾中被葡萄糖-6-磷酸酶水解为葡萄糖分子并释放入血；③进入糖原分解或戊糖支路途径。

（三）糖原合成和糖原分解的调控

限速酶是糖原合成酶和糖原磷酸化酶。糖原是体内提供葡萄糖的快速、短效的来源。在空腹时，肝释放糖原分解得到的葡萄糖入血。在摄入含有葡萄糖的食物后，血浆中葡萄糖浓度升高并且刺激胰腺分泌胰岛素。胰岛素调控的葡萄糖转运体提供葡萄糖给肝细胞。胰岛素也能刺激糖原合成。只要有葡萄糖和胰岛素的供给，葡萄糖就不断地被添加到糖原链上。食物消化后，血浆血糖浓度下降，胰岛素分泌也随之降低，糖原的合成便随之停止。大概在餐后 4 个小时，因为血糖浓度的降低，胰腺开始分泌胰高血糖素。后者和肾上腺素是刺激糖原分解的两大激素。

九、胰岛素缺乏的后果



胰岛素缺乏的原因可以是外科手术切除（胰腺切除术），或者自身免疫性 β 细胞的损伤（1 型糖尿病），它们均使胰岛素的生成和释放消失或者严重地降低。这时，胰岛素敏感的组织就会缺乏胰岛素的作用，比如肌肉、脂肪组织和肝。细胞膜对亲水分子比如葡萄糖是不通透的，需要一个载体系统（如 GLUT 1、2、3、4）来将分子转运至双层脂质细胞膜内。因为胰岛素减少，导致由胰岛素激活的将葡萄糖从血中转运至细胞内的途径的作用降低。同时，因为胰岛素减少，糖原的合成减慢。胰岛素对于胰高血糖素的抑制作用也被解除，后者于是提高了肝糖异生的作用。糖异生的原料便是由脂肪或者肌肉组织分解加快而生成增多的甘油和丙氨酸等前体。因而，胰岛素缺乏时，外周组织中葡萄糖的利用减少，糖原分解增加并且糖异生作用增强。

血糖浓度增加超过 200 mg/dl，便超过了肾小管葡萄糖重新吸收的能力（肾糖阈）。过多的糖从尿中排除（糖尿），因为渗透压较高，尿糖中同时带走了水分和盐。患者出现体重减轻、口渴、多尿和饥饿。有顽固的难以控制的糖尿病的患者，在几个月内可以表现为消耗甚至是恶病质状态，与恶性肿瘤很相似。

在胰岛素不敏感的组织中，因为糖供给减少，组织会做出代谢性的适应调节。蛋白质的分解速度高于合成速度，因而氨基酸需要从肌肉中释放出来，运至肝，转化成尿素。尿中分泌的非蛋白质氮含量增多，机体处于负氮平衡。

胰岛素缺乏状态下，脂质分解增多。体内储存的脂肪被纯粹分解成脂肪酸，被很多组织用于产生能量。肝脂肪酸的摄入和代谢，导致产生过多的酮体即乙酰乙酸和 β 羟丁酸，这些强有机酸导致机体发生酮症酸中毒（见专题 5-10）。当葡萄糖利用受损时，酮体是可以选择的能量来源。循环中的乙酰乙酸和 β 羟丁酸从碳酸氢钠中获得钠离子，因而导致代谢性酸中毒。此外，在肾中乙酰乙酸和 β 羟丁酸的分泌伴随碱性物质的分泌，因而体内的固定碱又有所丢失。代谢性酸中毒的程度取决于酮酸生成的速度和时限。

胰岛素缺乏也可以导致电解质缺乏。钾离子缺乏是由于高渗尿的利尿作用导致一部分钾离子的丢失，同时也是为了维持尿中的电荷平衡，因为所分泌的酮酸是酮酸阴离子。高血糖尿的利尿作用还导致高磷尿，因而机体处于负磷平衡。

严重的胰岛素缺乏可以导致负氮平衡、体重减轻、酮症和酸中毒。这些是没有内源性胰岛素分泌的胰岛素缺乏患者（如 1 型糖尿病）体内发生的最严重的代谢失代偿状态的特点。酸中毒在没有代偿或者失代偿状态下，主要会对大脑功能产生影响。此外，酸中毒的状态影响全身小血管的收缩反应，高渗性利尿作用又使体内容量减少，这些作用合在一起可以导致机体高血压和血管萎缩。因而在胰岛素替代治疗出现之前，所有失代偿或者是没有得到胰岛素缺乏状态纠正的 1 型糖尿病患者，最终都将面临糖尿病昏迷和死亡。

十、糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）是糖尿病严重并发症，典型的三联征是高血糖、阴离子间隙增高型代谢性酸中毒、高酮血症。其机制是由胰岛素缺乏状态导致的高血糖、过多的脂质分解、脂肪酸氧化和酮体生成。胰岛素的缺乏，胰高血糖素、儿茶酚胺、糖皮质激素和生长激素的过分泌都可以促进糖原分解和糖异生作用，同时也减少葡萄糖的利用、分解。DKA 主要是 1 型糖尿病患者的并发症，其发生原因在于胰岛素严重的缺乏。它可以是 1 型糖尿病患者的首发症状。

大部分 DKA 患者先前都有因部分代偿状态而出现的多尿、烦渴、体重减轻。然而完全胰岛素缺乏的患者，代谢性的失代偿状态可以在 24h 之内迅速出现。典型 DKA 患者的症状包括：恶心、呕吐、腹痛、昏睡、深慢呼吸伴有过通气状态（库斯毛尔呼吸 Kussmaul respirations）。体格检查上，大部分患者有低血压或者正常血压、心率增快、呼吸频率增快、容量减少的体征（皮肤肿胀减轻，低颈静脉压，口唇口腔黏膜干燥）、酮味呼吸（烂苹果味，类似指甲油清洗剂的水果味）。脱水严重的话，患者出现反应迟钝、昏迷。

实验室检查包括：

低血浆 HCO_3^-（＜10 mEq/L），血酮酸浓度升高（乙酰乙酸、β 羟丁酸），阴离子间隙升高（用 Na^+ 浓度减去 HCO_3^- 与 Cl^- 浓度，参考值＜14 mEq/L；DKA 时通常＞20 mEq/L），血糖浓度升高（常在 500～900 mg/dl），低动脉血 pH（＜7.3）。

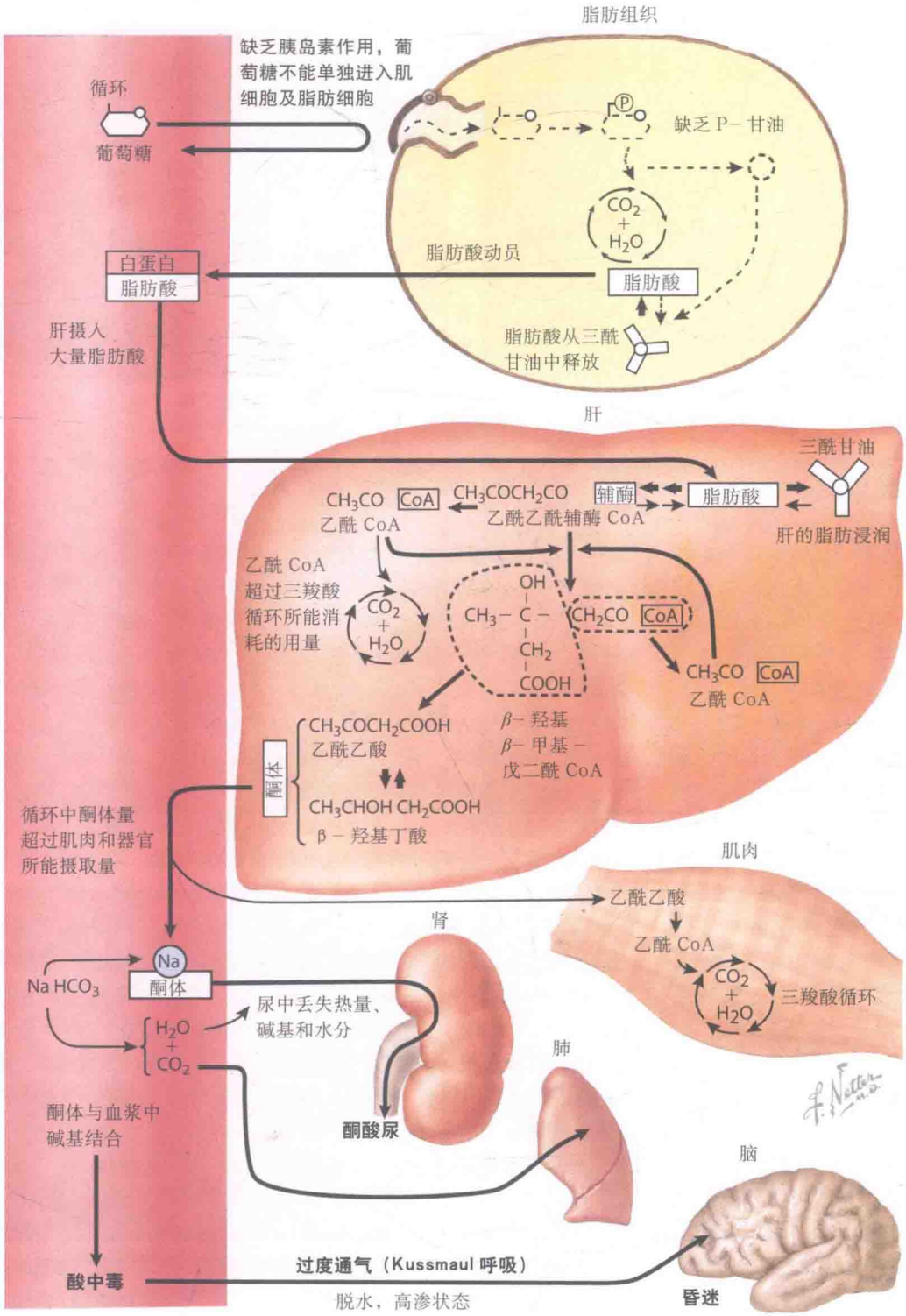
鉴别诊断包括其他导致代谢性酸中毒的原因，如乳酸酸中毒、饥饿性酮症、酒精性酮症酸中毒、尿毒症性酸中毒、毒素摄取所致酸中毒如水杨酸中毒。

治疗

关键在于及时的发现和治疗。3 个主要的紧急处理方法包括：补液，胰岛素应用和纠正电解质紊乱。大多数 DKA 患者都存在着容量减少，进一步降低肾灌注，减少酮体和葡萄糖经过肾的清除。大部分患者都需要 1h 内给予 1 L 生理盐水，接下来给予 200～500 ml/h 的生理盐水直至容量得到纠正。液体输入的速度和种类应根据临床表现和实验室指标化做出调整。胰岛素需要静脉内给药，以避免因皮下低灌注而导致的局部吸收较慢。通常起始剂量是 10 U，接下来低剂量持续静脉滴注（如 0.1 U/（kg·h）。血糖通常每小时下降 50～75 mg/dl。在血糖浓度降至约 200 mg/dl 时，胰岛素静脉滴注速率要减慢，否则可能出现低血糖、脑水肿（脑水肿可能是高渗透压状态的纠正过快所致）。随着容量、酸中毒得以纠正，血糖浓度改善，潜在的低血钾往往凸显出来，当低于 5.3 mEq/L 时需要及时补充血钾。

大多数 DKA 患者需要住进医院的 ICU 病室进行持续心电监护，每 1 个小时测定血糖、血钾、血氯、碳酸氢根等。其他血液参数需要每 2 个小时测定 1 次，如血钙、血镁和血磷。大多数患者经过 12～36 h 治疗 DKA 状态可以被纠正。

发现 DKA 的病因很重要。最常见的原因是 1 型糖尿病患者没有服从正规的胰岛素治疗。潜在的感染（如肺炎、脑膜炎、泌尿系统感染）、严重的疾病（心肌梗死、脑血管事件、胰腺炎）都可能是 1 型糖尿病患者发生 DKA 的诱因。


脂肪组织
缺乏胰岛素作用，葡萄糖不能单独进入肌细胞及脂肪细胞
循环
葡萄糖
缺乏 P－甘油
CO_2 + H_2O
脂肪酸动员
白蛋白
脂肪酸
脂肪酸
脂肪酸从三酰甘油中释放
肝摄入大量脂肪酸
肝
三酰甘油
CH_3CO CoA
乙酰 CoA
CH_3COCH_2CO
乙酰乙酰辅酶 CoA
辅酶
脂肪酸
肝的脂肪浸润
乙酰 CoA 超过三羧酸循环所能消耗的用量
CO_2 + H_2O
OH
CH_3－C－
CH_2
COOH
CH_2CO CoA
CH_3CO CoA
乙酰 CoA
CH_3COCH_2COOH
乙酰乙酸
$CH_3CHOH\ CH_2COOH$
β－羟基丁酸
酮体
β－羟基
β－甲基－戊二酰 CoA
循环中酮体量超过肌肉和器官所能摄取量
肌肉
乙酰乙酸
乙酰 CoA
CO_2 + H_2O
三羧酸循环
肾
Na
Na HCO_3
酮体
H_2O + CO_2
尿中丢失热量、碱基和水分
酮酸尿
肺
酮体与血浆中碱基结合
脑
酸中毒
过度通气（Kussmaul 呼吸）
脱水，高渗状态
昏迷

十一、1 型糖尿病

糖尿病的诊断：患者有典型的高血糖临床表现（烦渴、多尿、体重减轻）和空腹血糖大于 126 mg/dl；或者随机血糖 2 次或者 2 次以上高于 200 mg/dl。糖尿病通常分三型，1 型、2 型和妊娠糖尿病（见专题 5-12）。1 型患者占总糖尿病人数不到 10%，是由于胰岛 β 细胞受损所致。这其中超过 95% 患者有自身免疫受损的基础，即机体的免疫耐受发生显著性、选择性缺失。如果不给予治疗，1 型糖尿病是一个致死性分解性疾病（见专题 5-10）。因为胰岛素的绝对缺乏，所有的 1 型患者均需要胰岛素替代治疗。

免疫介导的 1 型糖尿病在北欧最常见，大约每年发病率为 30/100 000。发病率最低的国家是中国，每年 1/100 000。此型糖尿病发病年龄通常是儿童或者青年，母亲患此型糖尿病则后代同样患病的概率为 3%，父亲患病则后代患病的概率为 6%。环境因素（如感染性因素或毒性环境因素）作用对于疾病发展起着重要作用。1 型糖尿病患者的同卵双生后代中只有 50% 可能患病。拥有特殊的人白细胞抗原（HLA）类型的患者，具有患 1 型糖尿病的倾向。HLA Ⅱ型的 DQ、DR 分子编码 B 淋巴细胞和巨噬细胞上的抗原。大约 95% 的 1 型糖尿病患者有 HLA-DR3、DR4，或两者都具有。在非糖尿病对照组中，具有这种抗原者占到 50%。而另外一些 DQ 等位基因则与降低糖尿病危险有关，如 HLA-DQA1*0102，HLA-DQB1*0602。非 HLA 基因也会影响 1 型糖尿病的易感性。淋巴细胞特异的酪氨酸磷酸盐（PTNN22）以及胰岛素基因的启动子的多态性与 1 型糖尿病的发生风险增加相关。

自身免疫系统错将 β 细胞蛋白识别成同源的病毒肽或外源性肽，这被称为“*分子拟态（molecular mimicry）*”。大部分 1 型糖尿病患者体内都存在循环抗体[胰岛细胞抗体、谷氨酸脱羧酶（GAD）抗体，酪氨酸磷酸酶抗体（胰岛素瘤相关的蛋白 2），阳离子流出锌转运蛋白，或胰岛素自身抗体]。GAD 是胰岛 β 细胞内与柯萨奇病毒 B 同源性的酶。

β 细胞的自身免疫损伤首先在几个月到几年内进行性进展，该阶段患者的血糖正常，也没有症状，称为*潜伏期（latent period）*。糖耐量受损通常发生在明显的糖尿病开始出现之前，往往患者就诊时他们 β 细胞受损已经超出 90%。而进一步增高的血糖又对存活的胰岛有毒性作用，增加了胰岛细胞的凋亡率，损伤胰岛的分泌功能。这些高血糖带来的毒性作用在早期可以通过胰岛素外源性治疗逆转，胰岛功能有部分恢复，称为*蜜月期（honeymoon period）*。最终，残余的存活 β 细胞的功能也被耗竭。

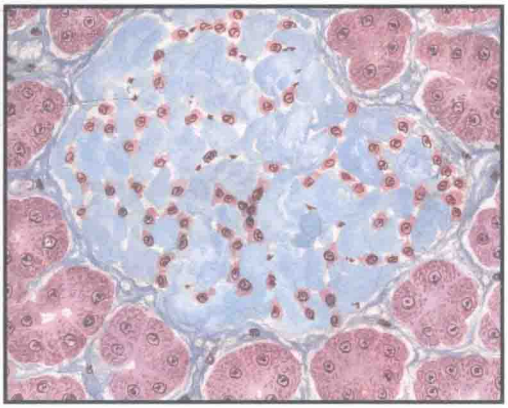
组织学研究自从 1960s 就认为水肿的病理改变（空泡变性）是胰岛受损的起始阶段的主要改变。这种改变经高碘酸 - 希夫试剂证明是源于糖原的浸润。这是一种对 β 细胞的选择性损伤。往往在患者来看病时，胰岛的慢性炎性浸润已经存在（胰岛炎）。炎性浸润主要由 T 淋巴细胞组成，CD8 细胞多于 CD4 细胞。最终，胰岛正常组织部分或者完全被玻璃样变取代。

临床表现

持久的高血糖状态，超过肾糖阈对糖的重吸收则导致渗透性利尿，出现多尿，烦渴。血液的高渗状态也可以损伤晶状体和视网膜，造成视物模糊。体重减低主要是因为水、糖原、脂肪和肌肉的分解。容量丢失也可以造成体位性头晕。感觉异常是持续高血糖状态导致的神经毒性作用的结果。在胰岛素接近完全缺乏时，糖尿病酮症酸中毒的症状和体征便占取了优势（见专题 5-10）。

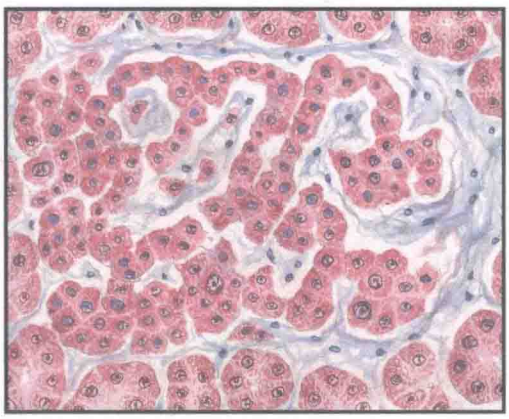
糖尿病患者胰岛细胞的病理改变

部分透明样变
（Mallory 苯胺蓝染色）

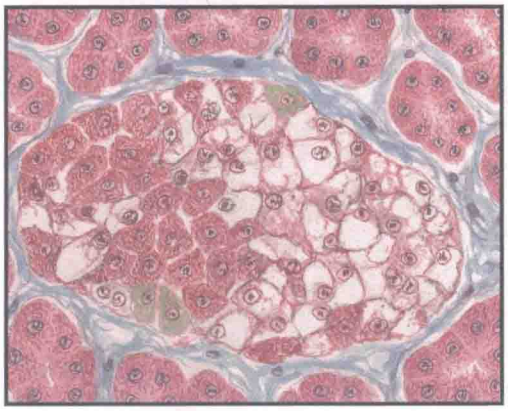


完全透明样变
（Mallory 苯胺蓝染色）

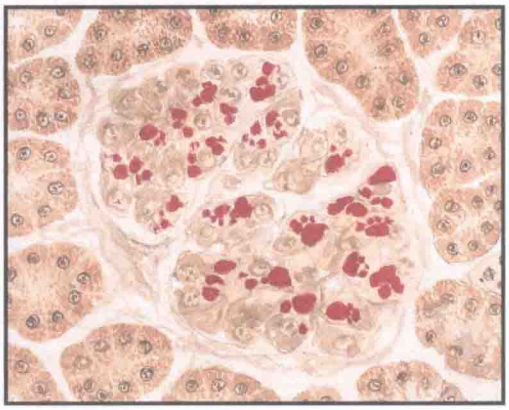
纤维化
（Mallory 苯胺蓝染色）



条索结构形成
（Mallory 苯胺蓝染色）



水肿样变（空泡改变）
（Gomori 醛品红染色和 Ponceau 染色）



用高碘酸－希夫（Schiff）试剂染色的
空泡内糖原

十二、2 型糖尿病

糖尿病的诊断：患者有典型的高血糖临床症状（烦渴、多尿、体重减轻）和空腹血糖＞ 126 mg/dl；或者随机血糖 2 次或者 2 次以上高于 200 mg/dl。对于没有明显临床表现的患者，需要有 2 次或者 2 次以上空腹血糖高于 126 mg/dl 是诊断的标准。空腹血糖为 100～125 mg/dl，则为空腹血糖受损状态，糖耐量异常则是指 75 g 口服葡萄糖 2h 后血糖浓度在 140～200 mg/dl。

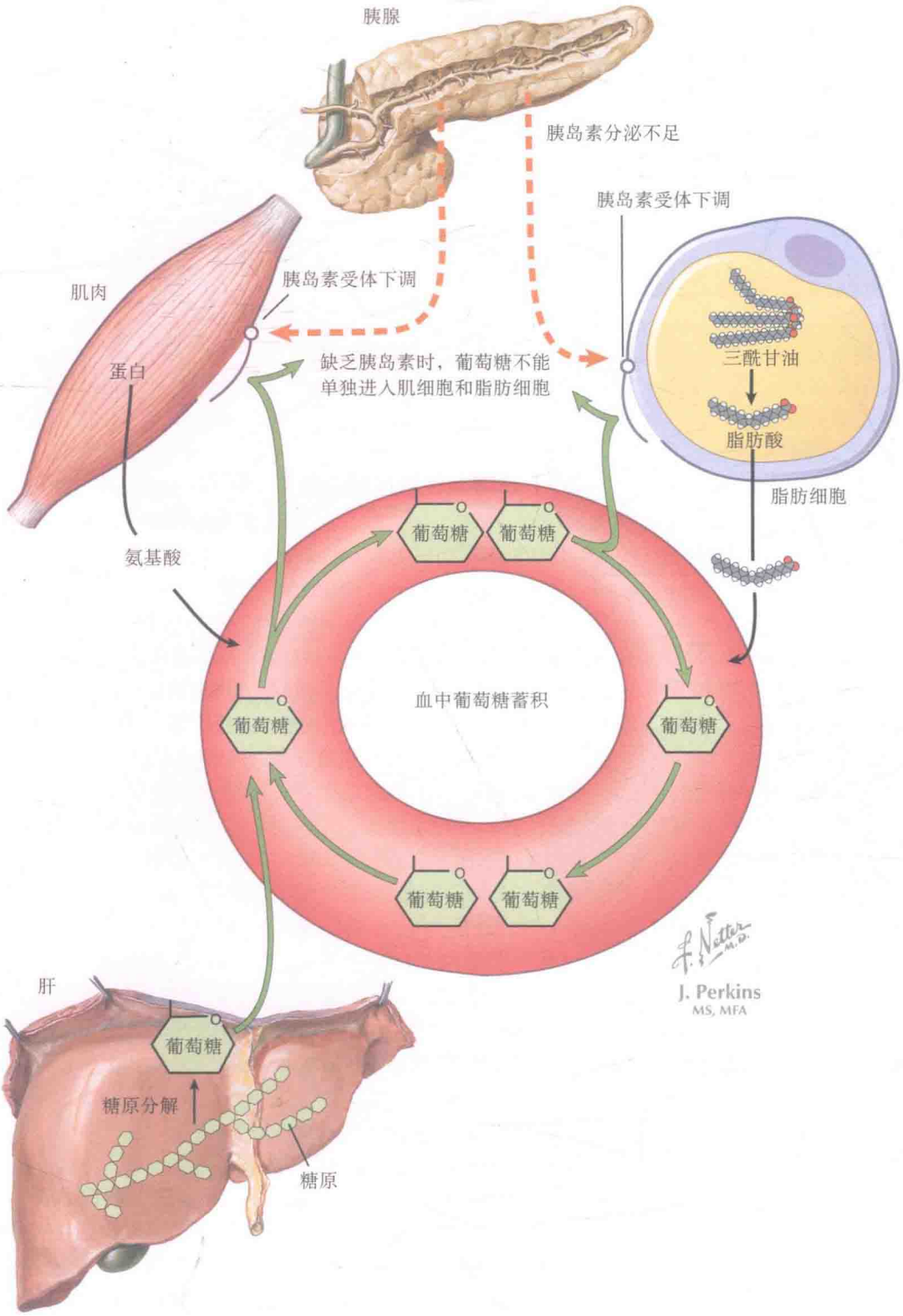
通常将糖尿病分成 1 型糖尿病（见专题 5-11）、2 型糖尿病和妊娠期糖尿病（见专题 5-19）。约 90% 的糖尿病患者为 2 型糖尿病。和 1 型糖尿病绝对胰岛素缺乏的发病机制不同，2 型糖尿病主要是因为胰岛素作用的抵抗导致的胰岛素的相对缺乏。大部分 2 型糖尿病患者都肥胖，在 30 岁之后发病。

2 型糖尿病的胰岛素抵抗与多基因遗传因素、腹型肥胖、久坐的生活方式及年龄相关。约 40% 此型患者至少有一个父或母患此病。在同卵双胞胎 2 型糖尿病的患病一致率为 90%。虽然还有很多遗传相关因素并不明确，但是已知有几个常见的遗传多态性增加 2 型糖尿病的患病风险。2 型糖尿病的基本发病机制为胰岛 β 细胞在长时间的高血糖状态下的胰岛素分泌不足。持续的高血糖状态又可以扩大胰岛细胞功能受损和胰岛素抵抗，这些损伤都可以通过治疗和改善血糖状态得到缓解。实际上，胰岛细胞分泌功能的降低归咎于多种因素的作用，其中一个因素便是 β 细胞的凋亡导致含 β 胰岛细胞的组织减少。

欧洲，北美和非洲血统的 2 型糖尿病患者中 80% 为肥胖患者（BMI 大于 30 kg/m^2）。然而在中国和日本，只有 30% 的此型患者为肥胖患者。糖尿病与高血压、高血脂、腹型肥胖、胰岛素抵抗结合起来，被称为代谢综合征（*metabolic syndrome*）（见专题 7-15）。腹型肥胖可恶化体内的胰岛素抵抗状态，进展为高血糖状态，从而导致高胰岛素血症，当高胰岛素血症不足以对抗体内的高血糖状态时便发生 2 型糖尿病。

胰腺组织的弥漫性损伤超过 70% 便可以发生糖尿病。这种情况可见于胰腺炎、胰腺部分切除、血色素沉着病、胰腺癌、创伤等。四种胰岛素负向调节激素的过多分泌也可以导致糖尿病的发生，如糖尿病可以是以下内分泌疾病的首发表现：嗜铬细胞瘤（儿茶酚胺）、肢端肥大症（生长激素）、胰高血糖素瘤（胰高血糖素）、Cushing 综合征（糖皮质激素）。甲状腺毒症和生长抑素肿瘤患者也可以有糖尿病。合并有这些疾病的患者的高血糖状态往往可以通过治疗原发病得到缓解。

约 5% 的糖尿病患者有单基因遗传因素，即成年人起病的青少年糖尿病（MODY），使得患者血糖诱导的胰岛素分泌有所缺陷。这部分患者通常不伴肥胖，在儿童晚期或者是青年时期发病。目前报道了 6 种类型的常染色体显性遗传 MODY，其中 2 型 MODY 便是因为 β 细胞内将葡萄糖磷酸化为葡萄糖 -6- 磷酸盐的葡萄糖激酶的编码基因突变所致。葡萄糖激酶在 β 细胞中起到感受器的作用。其他的类型的 MODY 的发病机制为编码 β 细胞表达过程中的转录因子的基因突变。如 MODY3 型（最常见类型）和 1 型分别是因为编码肝细胞核因子 1α（hepatocyte nuclear factor 1α，HNF-1α）和 4α（HNF-4α）的基因突变所致。MODY 4 型则由介导胰岛素基因转录和调控其他 β 细胞分泌（如葡萄糖激酶和葡萄糖转运体 2）的胰岛素启动子因子（IPF-1）突变致病。MODY 5 型是编码 HNF-1β 的基因突变，MODY 6 型是由于编码胰岛转录因子神经 D1 的基因突变所致。


胰腺
胰岛素分泌不足
胰岛素受体下调
肌肉
胰岛素受体下调
蛋白
缺乏胰岛素时，葡萄糖不能
单独进入肌细胞和脂肪细胞
三酰甘油
脂肪酸
脂肪细胞
氨基酸
葡萄糖
葡萄糖
葡萄糖
血中葡萄糖蓄积
葡萄糖
葡萄糖
葡萄糖
J. Perkins
MS, MFA
肝
葡萄糖
糖原分解
糖原

十三、糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变，是长期高血糖状态患者发生的微血管病变，它使糖尿病患者发生失明的概率升至正常人的 25 倍。视力丧失通常是由于视网膜出血、黄斑水肿、视网膜脱离或者新生血管性青光眼引起。1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者都可发生视网膜病变，几乎所有的 1 型患者和超过 50% 的 2 型糖尿病患者都会在诊断后 20 年内发展为不同程度的视网膜病变。

糖尿病视网膜病变的发病机制很复杂，与异常的视网膜通透性、缺血导致的血管闭塞相关。视网膜对缺血和底物不平衡十分敏感。当视网膜血管长期处于高血糖状态时，视网膜血管的自我调节受损，使高级的糖基化终末产物和视网膜细胞山梨醇储积。正常情况下，视网膜血管具有强大的自我调节功能，当平均动脉压高出正常的 40% 时视网膜血流才会有变化。糖尿病患者的这种视网膜自我调节机制受损，视网膜血流量的增多导致视网膜血管内剪切力改变、血管瘘和细胞外液体堆积。视网膜周细胞、微血管细胞发生损伤及功能障碍。微动脉瘤是视网膜血管在周细胞缺失处发生的囊性外翻。视网膜毛细血管的闭塞和其内微血栓的形成，导致视网膜缺血和毛细血管瘘。同时，视网膜缺血导致血管生长因子的释放，如血管内皮生长因子，血小板来源的生长因子，促红细胞生成素，成纤维细胞生长因子，和胰岛素样生长因子 I。这些生长因子促进了视网膜新生血管的生成，以使缺血部位的视网膜获得再血管化。糖尿病视网膜病变的两种主要形式是非增殖性的和增殖性的视网膜病变。

（一）非增殖性糖尿病视网膜病变

非增殖性糖尿病病变（nonproliferative diabetic retinopathy，NPDR）包括微血管异常（扩张的视网膜静脉、梗死的小静脉及由此导致的点状出血、微动脉瘤）、神经纤维层视网膜梗死（棉絮斑）、视网膜内出血、黄斑水肿和硬性渗出（渗出脂质或蛋白类物质）。黄斑水肿常常是患者失明的原因所在。非增殖性视网膜病变的严重程度可以提示进展至增殖性病变的风险。比如，对于轻度 NPDR 的患者 1 年内进展为 PDR 的风险为 5%，而对于严重 NPDR 患者来说风险则为 15%。

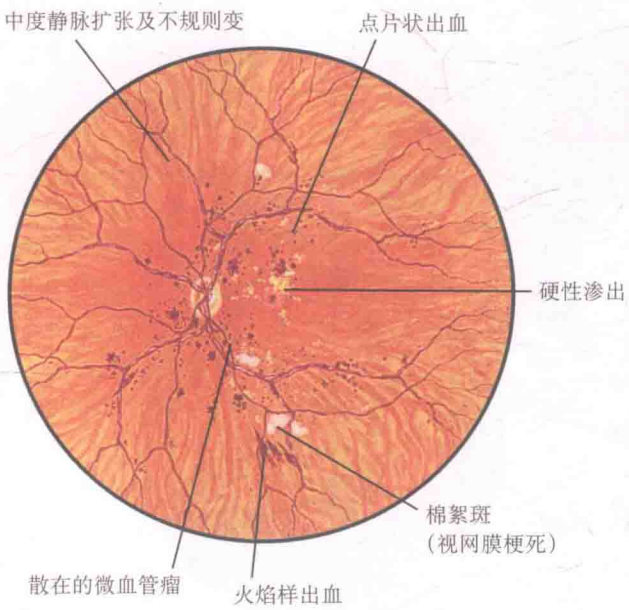
（二）增殖性糖尿病视网膜病变

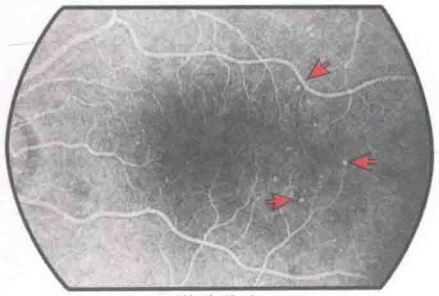
增殖性糖尿病视膜病变（proliferative diabetic retinopathy，PDR）与 NPDR 的区别在于从视网膜血管或视盘处出现新生血管。新生血管由于发生出血（视网膜前或玻璃体）、纤维化和牵引性视网膜脱离可以导致急性失明（见专题 5-14）。增殖性病变常继发于非增殖性病变，通常在眼底检查见小动脉的狭窄很显著。由于缺血诱导产生的血管生长因子，又进一步促进从相邻血管发展出新生血管。血管管腔内细胞增生导致血管梗死或者破裂，出现动脉近端火焰状（发生在距离玻璃体较近的视网膜内层）和点状出血（视网膜深层），以及梗死远端视网膜内梗死（棉絮斑 cotton-wool patches）。增生病变的早期，可以看到新生血管是表面光滑的环状，已经存在的静脉可以扭曲或呈串珠状，也可以发展成环状。随着增殖性病变的进展，增生的新生血管可以占据视盘超过 50%，发生视网膜前出血和玻璃体内出血的风险也随之增加。若严重的 PDR 不治疗，5 年内发展成失明的可能性为 60%。PDR 在眼底检查可以看得很清楚。静脉内应用荧光素染料行荧光素血管造影可以在新生血管处通过灌注和渗出来评价毛细血管的病变范围。视盘处新生血管（neovascularization at the disc，NVD）指视盘内及周围 1500 μm［或者 ≤ 1 个视盘直径（disc diameter，DD）］的范围内的新生血管。此范围以外的新生血管为其他部位的新生血管（neovascularization elsewhere，NVE）。

（三）黄斑水肿

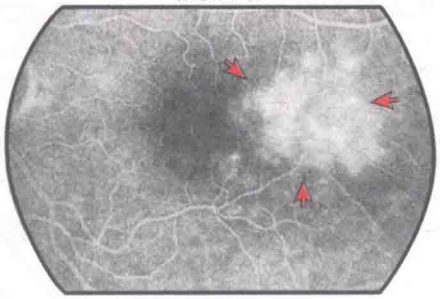
黄斑水肿是视网膜增厚和水肿进展累及黄斑后发生的，可以使 PDR 及 NPDR 情况变得复杂。它是导致糖尿病患者失明最常见的原因，可以通过立体镜眼底检查或者荧光素血管造影检查出来。如果病变范围足够广泛或者病变部位影响中心视觉功能，就称之为*临床有意义的黄斑水肿*（*clinically significant macular edema*）。

非增殖性视网膜病变



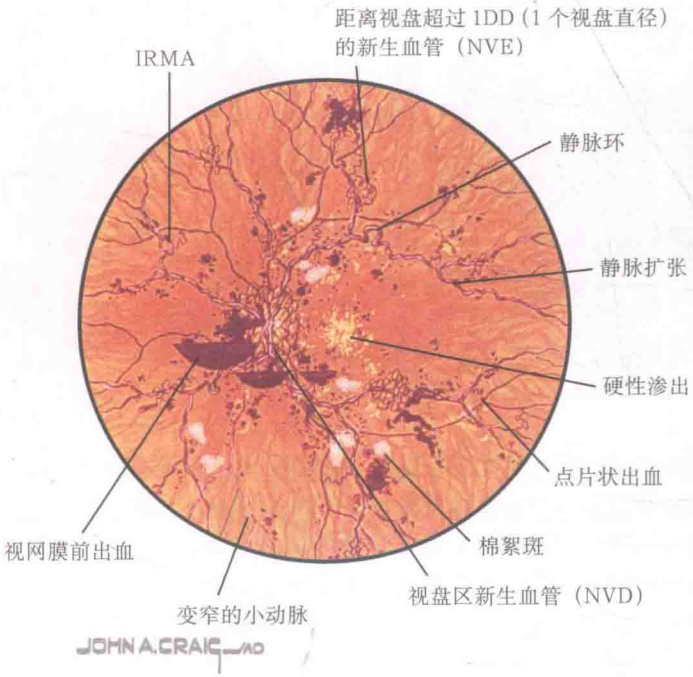


微动脉瘤

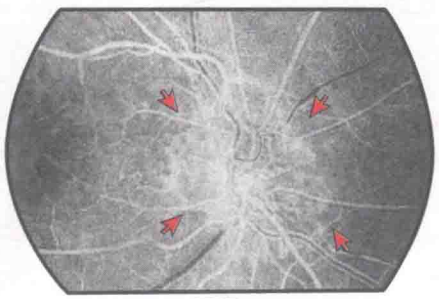


黄斑区血管渗出改变

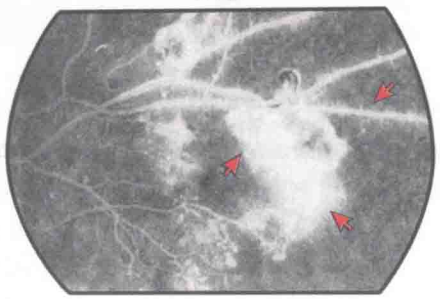
增殖性视网膜病变



荧光血管造影



NVD



NVE

十四、增生性糖尿病视网膜变性的并发症

增生性糖尿病视网膜变性（proliferative diabetic retinopathy，PDR）是指从视网膜血管或者视盘处发出新生血管。随着增生病变的进展，新生血管提高了视网膜前出血和玻璃体积血的风险。严重的 PDR 可以通过出血（视网膜前或者玻璃体内）、纤维化或者牵引性视网膜脱离导致急性失明。严重的 PDR 不经治疗 5 年内发展为失明的可能性为 60%。青春期和妊娠期可以加重视网膜病变的进展。

糖尿病视网膜病变通常在晚期之前是不对称性病变。症状包括视因黄斑水肿出现视觉敏感度下降、因玻璃体积血出现的“落幕感”、在玻璃体内出血吸收过程中出现的浮物感。以眼睛为导向的治疗可以减缓疾病的进展。因而每年进行 DR 筛查是早期预防病变的重要手段。有经验的眼科医生用裂隙灯联合间接检眼镜进行眼底检查，再联合七个部位视网膜数字立体剪影术检查便是标准的 DR 筛查方法。在妊娠期应该更频繁地检查眼底。

新生血管通常先沿着视网膜平面生长，然而随着玻璃体逐渐牵拉作用，新生血管逐渐脱离视网膜，长入玻璃体。异常的新生血管脆性更大，很容易破裂造成玻璃体积血。同时新生血管可以导致纤维血管组织增生，从而使视网膜形态改变，扭曲变形，甚至出现视网膜剥离。

在糖尿病血糖得到控制之前，视网膜病变进展迅速。1 型糖尿病可以在确诊疾病后 3～5 年进展为视网膜病变。然而一旦血糖得到控制，DR 便会得到有效的控制。因而糖尿病患者预防或者治疗 DR 要积极控制血糖。而伴有高血压的患者则要将血压同时控制在 130/80mmHg 之下。

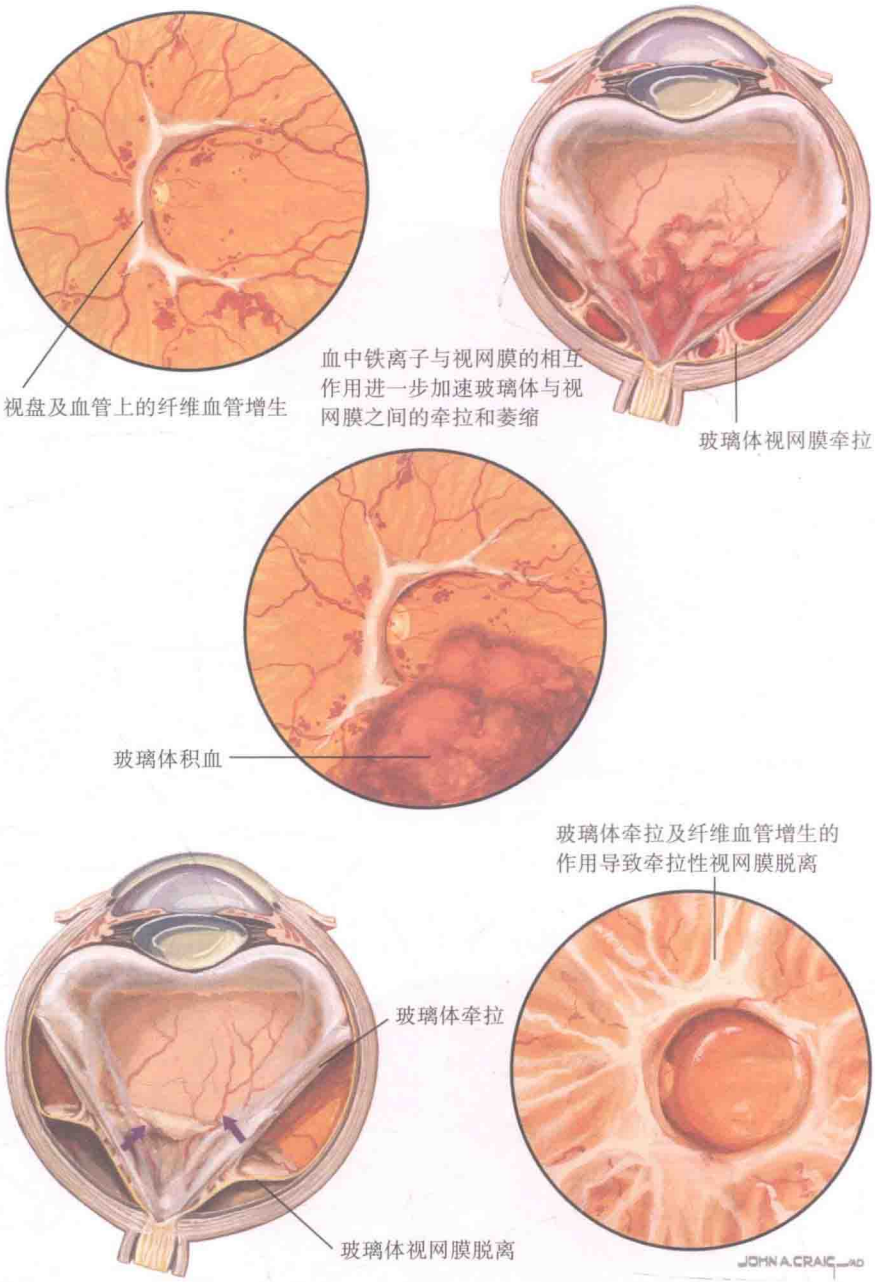
对于已经存在 PDR 的患者，治疗目的在于保留视觉功能，减缓疾病进一步发展，修复高危的病变部位。全视网膜激光凝固法是严重 PDR 患者的首选治疗。应用 1200 ～800 激光（这个单位可以避免大血管和视盘的损伤而破坏外周视网膜组织）每只眼睛应用 2～3 个疗程可以降低视网膜病变的 50%。激光治疗可以减少产生活性低氧生长因子的细胞，增加视网膜内层的氧分供养，从而提高视网膜的相对灌注。

局部激光凝固治疗是治疗黄斑水肿最优化的方法，它可以去除硬性渗出周围的血管瘤和微血管病变，而保留视盘凹。

玻璃体内的出血主要是由于新生血管脆性增加或纤维血管组织收缩导致视网膜血管的撕脱。脱离了视网膜的玻璃体后壁的积血需要经过几周才被吸收，而玻璃体内部的血会变白，并且吸收起来更慢。这种不透明的玻璃体内病变可以手术切除。

玻璃体牵拉也可以造成视网膜脱离，如若累及黄斑和视盘凹可以使患者失明，手术切除玻璃体可以缓解玻璃体牵拉回缩。

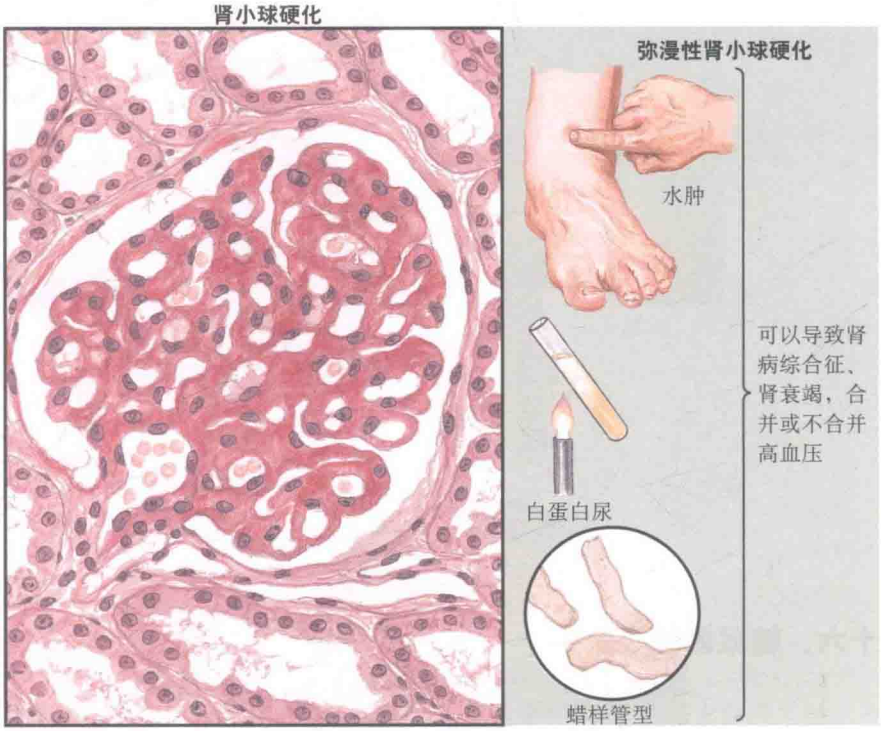
药物治疗正在研制当中。目前认为可行的药物治疗包括玻璃体内注射血管内皮生长因子抑制药。

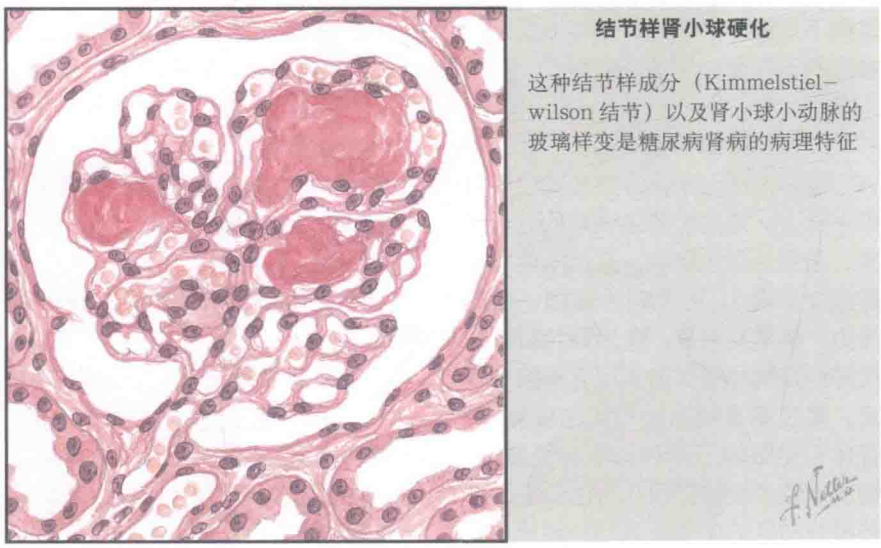


十五、糖尿病肾病

糖尿病肾病是影响糖尿病患者发病率和病死率的一个主要的原因。主要表现为蛋白尿、高血压和肾功能受损。约 40% 的 1 型 DM 和 20% 的 2 型 DM 患者合并有不同程度糖尿病肾病。糖尿病也是终末期肾病（ESRD）的最常见的独立因素。

糖尿病肾病分 5 期。最初，肾小球毛细血管压力和肾小球滤过率（GFR）升高（如 >150 ml/min）。肾小球的高滤过与肾小球肥大及肾体积增大相关。第二期称作*安静期*（*silent stage*），此期肾小球滤过率虽然不变，但是肾小球基底膜在增厚而系膜扩增也在发生。第三期称作*潜伏期肾病*（*incipient nephropathy*），此期肾小球白蛋白排泄增多（30～300 mg/24 h），同时此期系统性的高血压可以表现得显著。第四期为*显著肾病*（*overt nephropathy*）期，又称作*巨白蛋白尿*（*macroalbuminuria*）期。此期 24 h 蛋白尿超过 300 mg，血肌酐水平也升高。大部分患者此期有高血压。没有控制的高血压反过来可以加重 GFR 的受损，又进一步加重高血压。第五期是*尿毒症*（*uremia*）期，此期需要肾替代治疗。





与糖尿病视网膜病变一样，糖尿病肾病有很复杂的发病机制，与高血糖产生的级联反应相关。慢性的高血糖状态可以使肾的自主血流调节功能受损出现肾小球内压升高、高级糖基化终末产物的蓄积、线粒体活性氧的生成和蛋白酶 C 的激活和山梨醇的蓄积。改善糖尿病患者的血糖状态能减缓糖尿病肾病的进展。

肾小球基底膜的增厚与系膜扩增是糖尿病进展为结节样或者弥漫性肾小球硬化的主要病变基础。结节性的肾小球病变与肾小动脉透明样物质沉积有关。糖尿病累及肾小管病变可以出现Ⅳ型肾小管酸中毒，出现高钾血症和高氯性代谢性酸中毒，这与低肾素性低醛固酮血症相关。

治疗糖尿病肾病的瓶颈在于优化血糖的控制和降血压治疗。糖化血红蛋白的改善可以减缓微量白蛋白增多的进程，即减缓糖尿病肾病的期别。ACEI 及 ARB 类药物因其保护肾功能的作用，而作为此时降压药物的选择之一，它们可以减少尿中白蛋白的 30%，减缓从微量白蛋白尿发展成过度蛋白尿的过程。此外，糖尿病肾病的患者应该尽量避免接触肾损害药物及影响血压的药物，如 NSAIDS 类药物及环氧合酶抑制剂类药物。此外放射性检查的增强造影剂影响肾功能，是急性肾衰竭的危险因素，应该避免使用。

糖尿病肾病可能出现大量的蛋白尿，进一步出现肾病综合征，即蛋白尿 >3.5 g/（1.73 m^2 · 24 h），低白蛋白血症（血白蛋白 < 3 g/dl）、周围水肿。尿沉渣的镜检可见蜡状管型，提示患者有严重的慢性肾病。进展为 ESRD 的患者需要进行肾替代治疗，包括血液透析、腹膜透析和联合胰腺和肾移植。

十六、糖尿病神经病变

糖尿病病史超过 25 年的患者多数会出现有症状的糖尿病神经病变，该病不是单一的疾病，而是依据累及神经的不同表现为多种疾病。

（一）局部神经病变

通常来讲，单神经病变发生在老年人身上。是由于供应神经的血管阻塞，通常为急性起病，有自限性（不超过 2 个月）。可表现为疼痛、运动无力。常累及第Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ对脑神经，尺神经及腓神经。患者可有垂腕、垂足，累及第Ⅲ对脑神经可出现复视，查体可见眼睑下垂和动眼神经麻痹。糖尿病性多发神经根病可出现累及神经根分布区的疼痛及运动神经元所支配的肌肉的瘫痪。如肋间神经受累可出现胸痛，神经干受累可出现腹痛。糖尿病性神经根病变通常自限，1 年左右可以缓解。

（二）近端运动神经病变

该病又称作糖尿病性肌萎缩、近端神经病变、股骨神经病、糖尿病神经病性恶病质或者 Ellenberg 恶病质，主要累及 2 型糖尿病老年患者。首先表现为大腿和盆腔带肌的疼痛，此后进展为复合运动肌的萎缩。患者通常下肢近端肌肉无力，比如从座位上站立需要手臂支撑辅助。可以表现为单侧无力，但通常为双侧无力。疼痛为主要的临床表现，同时体重减轻、抑郁状态也比较常见。轴索缺失是主要的病理生理改变，肌电图主要表现为腰骶神经丛的病变。大多患者都有慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、单克隆丙种球蛋白病、神经节苷脂抗体综合征或者炎性血管炎。

（三）远端对称性多发性神经病变

远端对称性多发性神经病变（distal symmetric polyneuropathy，DSPN）是糖尿病神经病变中最常见的。慢性起病，累及大的或者小的感觉或运动神经。小的纤维神经病变通常表现为双足及下肢的感觉异常、异常性疼痛、感觉过敏、感觉减退。疼痛通常为烧灼痛。感觉异常为针扎样、麻木感、刺痛感、冷感和烧灼感。体格检查通常有针刺觉减退，温度觉减退。急性痛性的神经纤维病变可能会伴随开始控制血糖而继续发展。

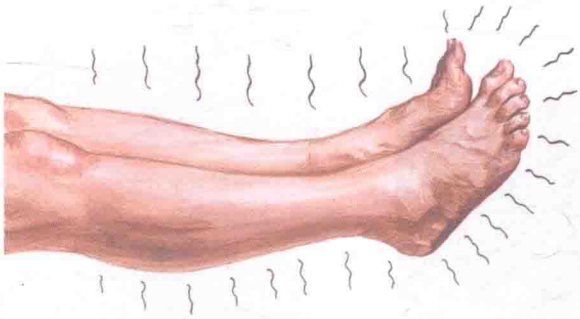
较大纤维的神经病变累及快速传导震动觉、冷温觉、位置觉的感觉纤维和具有运动功能的运动神经纤维，使其脱髓鞘。患者典型的表现为感觉像是行走在鹅卵石上及踩棉花感，及不能翻书页等。大神经纤维的病变在体格检查上比较突出，如本体感觉、震动觉、深反射的缺失等。也可以表现为手和足一些小肌肉的失用。

通常 DSPN 的患者同时有大小神经受累的症状和体征，越是长的神经越容易被累及。大部分患者都有手套袜套样感觉缺失，并向近端进展。由于缺乏本体感觉、痛觉和温度觉，可以出现神经病变导致的足溃疡和夏科关节病（神经源性关节病 Charcot's arthropathy）（见专题 5-18）。

（四）自主神经病变

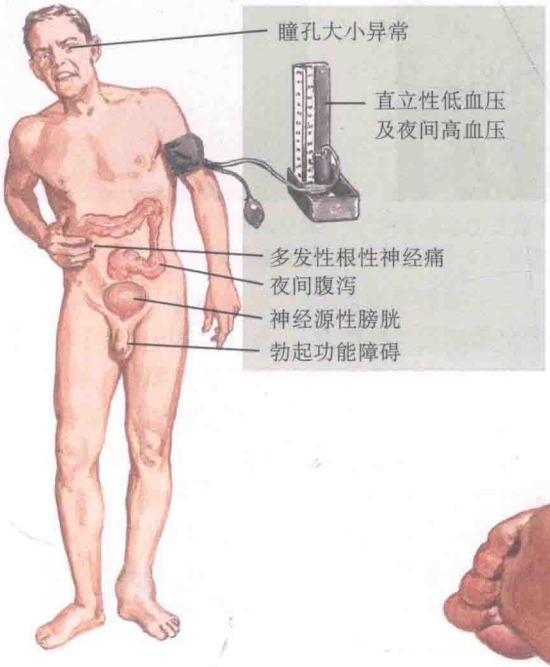
糖尿病引起的自主神经病变可以累及交感神经和副交感神经，几乎可以影响机体所有系统。如患者可以表现为阿盖尔·罗伯逊瞳孔（Arygyll-Robertson-type pupil）或者瞳孔在黑暗环境中直径缩小；累及心血管系统可以出现直立性低血压、夜间高血压、静止性心动过速、安静状态下出现心肌梗死和不能耐受热环境及运动；累及泌尿生殖系统可以出现勃起功能障碍、逆行性射精、神经源性膀胱出现尿潴留；累及消化系统可以表现为便秘、夜间性腹泻、便失禁、味觉性出汗、大汗或者无汗症；及对低血糖的迟钝的肾上腺髓质反应低下，导致患者出现无意识的低血糖状态。

腕下垂　　踝下垂　　振动觉消失

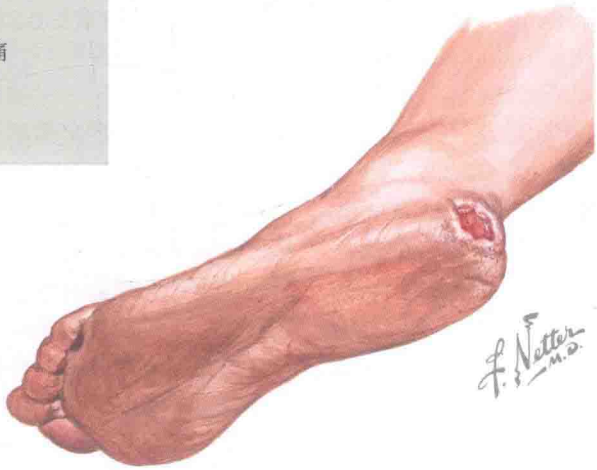


麻木、痛觉过敏或感觉减退

动眼神经麻痹，出现复视
体格检查发现眼睑下垂及眼肌麻痹



自主性神经病变



神经源性（无痛性）溃疡

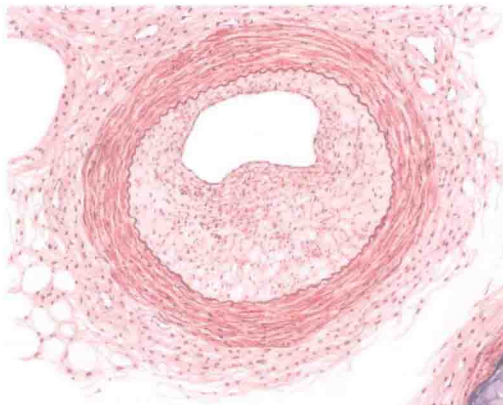
十七、糖尿病动脉粥样硬化

糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者的血管病变与没有 DM 的患者类似，但是在糖尿病患者身上，即使是一些相关的其他危险因素（如高血压、高血脂）等得到控制，病变仍旧更广泛，进展更快。糖化血红蛋白为糖尿病患者发生大血管病变的独立危险因素。因而在评估高血脂患者心功能及设计治疗方案时，糖尿病应该视为冠心病等危症（见专题 7-5）。

在所有已知的心血管疾病危险因素都被控制后，胰岛素抵抗成为大血管疾病的独立危险因素。脂肪细胞的胰岛素抵抗使其产生更多的游离脂肪酸，刺激肝的极低密度脂蛋白（very low-density lipoprotein，VLDL）的分泌，VDLD 有致动脉粥样硬化的作用，又使血中 HDL 胆固醇降低，LDL、VLDL 胆固醇升高。小分子的 LDL 有更强的穿透作用，可以穿过血管壁促进动脉粥样硬化的过程（见专题 7-12 和专题 7-13）。

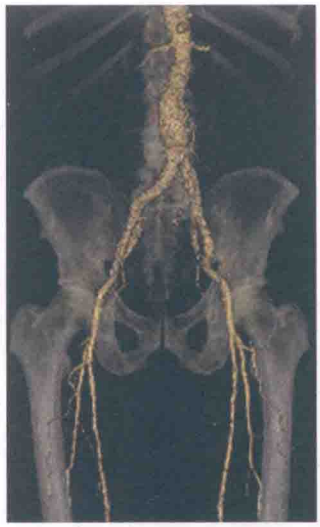
胰岛素本身也有促进动脉粥样硬化的作用。胰岛素和高血糖都可以促进血小板来源的生长因子作用在血管平滑肌细胞上，促进其增生。胰岛素也刺激血管平滑肌细胞产生血浆纤维蛋白酶原激活抑制剂 1。高血糖抑制内皮细胞一氧化氮的生成，促进产生胶原蛋白的血小板激活。

门克伯格动脉硬化（动脉中层硬化，伴有钙质广泛沉着，Mönckeberg arteriosclerosis，medial calcific sclerosis）是一种糖尿病患者中最常见的动脉硬化形式。在严重病例中，患者动脉变硬、失去弹性，被称为“烟管状动脉（*pipestem arteries*）”，在 X 线平片上可以见到显著的钙化作用。

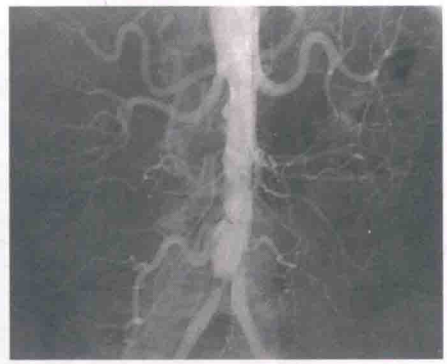


内膜增生（动脉粥样硬化改变）管腔明显减小

中膜钙化（Mönckeberg 型硬化）及内膜增厚合并血栓形成



CT 动脉造影示肾下腹主动脉轻度扩张，左侧髂内动脉起始处有狭窄



动脉造影示重度动脉粥样硬化病变，肾下腹主动脉有多发溃疡，右侧髂总动脉起始段闭塞严重

减轻心血管危险因素

传统的冠心病危险因素在 2 型糖尿病患者中也很常见，如高脂血症、肥胖、高血压、胰岛素抵抗等。因此，糖尿病患者动脉粥样硬化的危险因素是多重而且协同增效的。广泛的长期治疗这些相关危险因素可以降低 50% 的大血管事件。用羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制药降低患者血清 LDL 可以降低患者发生心血管事件的概率。因此联合降脂药物治疗、生活方式调整（减体重、戒烟及规律运动）、降压治疗、优化血糖调控和阿司匹林治疗对于糖尿病患者至关重要。

糖尿病患者发生心肌梗死的概率为非糖尿病患者的 2 倍，这种高风险源于多重因素，如更严重的潜在的 CHD，纤维蛋白溶解缺失而反复发生的早期再梗死，自主神经病变导致的交感、副交感神经不平衡，或者左心室适应不良的重塑作用。患者入院时的血糖水平与梗死后早期及晚期的梗死发病率有独立的相关性。优化血糖控制可以提高心肌细胞代谢，减少脂肪酸氧化，促进葡萄糖氧化从而生成更多的腺苷三磷酸盐。用 ACEI 类药物可以减少心肌梗死患者梗死后的发病率。这其中的机制可能与 ACEI 类药物限制梗死范围，提高了内皮细胞功能及纤维蛋白溶解作用相关。心脏选择性的 β 肾上腺能抑制药也常规应用于有急性冠状动脉综合征的患者中，以降低发病率。它能降低由于自主神经病变导致的不受控制的心脏交感神经系统的过分活化。阿司匹林也用于降低糖尿病患者发生心肌梗死的风险。因而阿司匹林（81～325 mg/d）适用于所有糖尿病患者，用于预防原发或继发的心血管事件。

十八、糖尿病患者血供不足：糖尿病足

约 10% 的 1 型或 2 型糖尿病患者有糖尿病足溃疡。有约 1% 的糖尿病患者需要截肢，这也是外科手段治疗糖尿病足的最后的办法。糖尿病足是导致下肢截肢的最常见的非创伤性疾病。有此病变的患者通常有其他的小血管或者大血管病变，如肾、视网膜或者冠状动脉血管病变。

糖尿病神经病变在糖尿病足的进展中起着重要作用（见专题 5-16）。自主神经病变通过调控血管舒缩程度、减少汗腺分泌可以使皮肤干燥、变硬、出现裂口，这就为感染提供了来源途径。运动神经元的病变影响足的内附肌，于是胫前腔隙内的肌肉失去与之对抗的肌力，便出现近端跖趾关节半脱位（爪形趾畸形）。于是跖骨头便成为负荷全身重量及摩擦的作用点，这个部位也是发生糖尿病足的最常见的部位。糖尿病神经病变介导的本体感觉缺失又使患者容易忽视这些炎性病变。于是在这种高压部位便形成硬结，易于发生足底溃疡。神经病变的存在使发生糖尿病性溃疡的概率增加 7 倍。

皮肤变红，足背动脉搏动减弱

I 度：浅表的全层溃疡

IV 度：部分坏疽

V 度：全足坏疽

溃疡合并淋巴水肿

糖尿病患者每年都应该做全面的足部的检查来评估神经或血管病变、畸形或足底硬结形成、皮肤干燥的程度。震动觉可以通过在大足趾上放上 128 Hz 的音叉来测定。压力觉可以用 Semmes-Weinstein 5.07（10-g）单纤维丝刺扎足底皮肤表面来测定。此外还应该测 Achilles 腱反射和温度觉。血管血供情况可以通过评估足背动脉、胫后动脉搏动，皮肤温度，皮肤表面毛发生长情况，皮肤颜色，是否有依赖性发红现象（dependent rubor）等来估测。依赖性发红现象是指皮肤和趾甲床颜色深红色。这是因为动脉血供不足，扩张的静脉和毛细血管内氧合血红蛋白不足造成的。当抬足高于心脏平面时，静脉血流引流通畅时，便显示出由于动脉供血不足导致的组织苍白的现象。有糖尿病足溃疡发生风险的患者应该就医于一个专家医疗团队，获得治疗建议，这个团队包括糖尿病内科专家、糖尿病护理工作者、足病专家、矫形专家、血管外科专家和骨科专家。预防糖尿病足发生的措施包括戒烟、避免光足走路、在泡澡前检查水的温度、修理足甲、检查足底是否有水疱或红肿、穿适足的鞋子。

瓦格纳糖尿病足溃疡（Wagner diabetic foot ulcer）分级如下。

0 级：没有溃疡，有高危因素（畸形，足底硬结，足底感觉下降）

1 级：表浅的全层溃疡

2 级：深达肌腱但未到达骨头的溃疡

3 级：累及骨质发生骨炎的溃疡

4 级：部分坏疽，如足趾或足前部

5 级：整个足的坏疽

有效的治疗包括以下关键的几步：确保病变部位有充分的血供，治疗潜在的感染，减轻对于病变和周围组织的压力，清除所有坏死和被侵及的组织。可拆卸的石膏靴可以缓解足的压力。难以治愈的溃疡需要进一步用无创手段或者血管造影等办法检查是否有缺血。若怀疑有骨髓炎，应该行足 X 线平片、磁共振和骨核素扫描等检查。治疗骨髓炎需要全身抗炎，有时需要手术去除受累骨。对于足趾未合并感染的局部坏疽，可以行截肢术。广泛的坏疽则需要住院治疗潜在的感染，优化血糖控制，血管评估并且进行血管科和骨科医生的会诊。

十九、妊娠期糖尿病

糖尿病是妊娠期最常见的合并症。妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）占妊娠4%，既往1型或2型糖尿病患者（糖尿病合并妊娠）占妊娠0.5%。糖尿病对于产妇和婴儿来讲都有特殊的风险。妊娠期间控制不佳的糖尿病可以发生早产、流产、先天畸形、先兆子痫或者滞产。虽然孕妇体内的高血糖可以通过胎盘到达胎儿体内，但是胰岛素不能透过胎盘，因而胎儿体内需要胰腺产生大量胰岛素来控制血糖。

巨大儿（体重超过4500 g）分娩困难，分娩时容易出现产伤。因而妊娠前糖尿病患者应该在妊娠前及整个妊娠过程中优化血糖控制。此外所有的产妇都要行GDM筛查，并进行相应处置。

妊娠早期，血雌激素和孕激素浓度升高，同时空腹血糖会平均下降15 mg/dl。妊娠期间，血糖通常在妊娠中晚期升高，其机制可能是由于血中人绒毛膜生长催乳激素（hCS）的升高，又称作人胎盘催乳素。hCS的结构与人生长激素相似，有生长激素的大部分作用，如提高脂肪分解、减少糖利用。

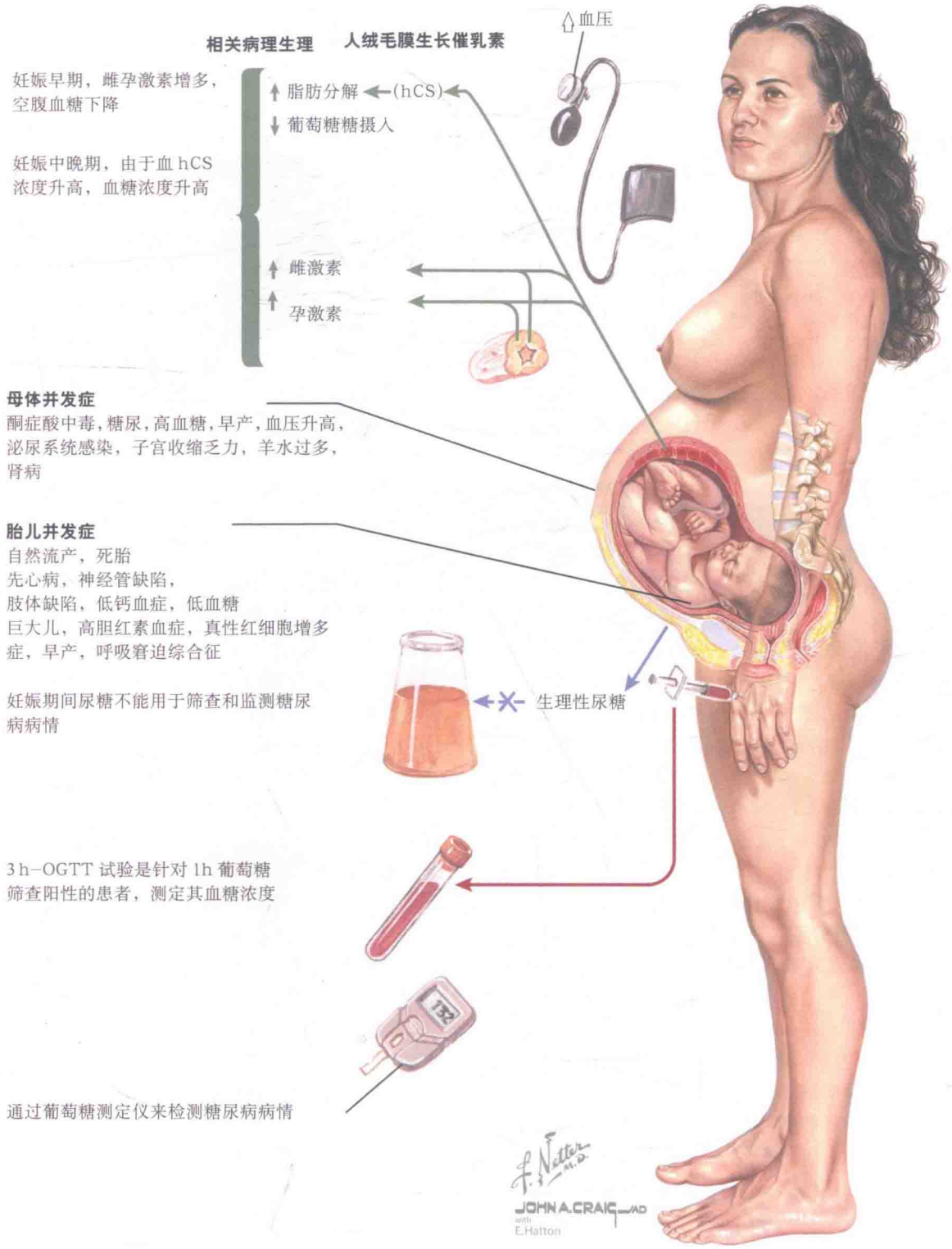
妊娠前糖尿病的诊断标准见专题5-11和专题5-12。GDM的诊断则是妊娠期间首次出现的高血糖或者糖耐量异常。所有没有妊娠前糖尿病的产妇都需要在妊娠24～28周行GDM筛查。如若有糖尿病的高危因素，如妊娠前BMI>30 kg/m^2，GDM病史，先天性畸形儿产史，一级亲属糖尿病家族史等，则应在妊娠早期便筛查GDM。初步的筛查包括口服糖耐量试验（GCT），口服50 g葡萄糖后1 h测定血糖。若血糖高于130 mg/dl，应行3 h-100 g糖耐量实验的确诊实验（OGTT）。若1 h-GCT血糖超过180 mg/dl，且空腹血糖浓度超过95 mg/dl，即可确诊GDM，而不需要3 h- OGTT确诊。此外，若有2个或2个以上血糖浓度超过阈值，行3 h-OGTT实验则可诊为GDM：空腹血糖>95 mg/dl，1 h血糖>180 mg/dl，2 h血糖>155 mg/dL，3 h血糖>140 mg/dl。

GDM患者应该每天锻炼身体，控制饮食（限制糖类摄入占总热量33%～40%，指导热量分配和热量分布）。如果需要的话口服药物治疗。患者需要每天至少测4次血糖（空腹及餐后1～2 h血糖）。妊娠期间目标空腹血糖水平在70～95 mg/dl，餐后1～2 h血糖要低于120 mg/dl。约15%的GDM患者需要胰岛素治疗，因为通过饮食和运动不能达到以上目标水平。依据患者自测的血糖水平调定患者需要的胰岛素剂量。胎儿生长应通过超声定期检查。

妊娠期间糖尿病并发症，如高血压、妊娠前糖尿病患者的视网膜病变、酮症酸中毒、泌尿系统感染，应该在妊娠过程中监测并且及时处置。

大部分GDM患者分娩后血糖恢复正常，60%患者在以后妊娠时都会再次合并GDM。此外，GDM患者在分娩后的10年内患有永久的糖尿病的可能性增加50%。

GDM患者的孩子也受到长期的影响。在母亲体内由于血糖浓度高，促使胎儿高胰岛素状态，胎儿脂肪细胞增多，这与儿童时期的肥胖、胰岛素抵抗及成年后糖耐量受损及发生糖尿病相关。



治疗目标是结合饮食、运动、胰岛素治疗，尽可能将血糖降至正常水平，并严格控制血糖水平

二十、2 型糖尿病的治疗

良好的血糖控制能减少微血管并发症（视网膜、肾、神经病变）。血糖控制的目标是血红蛋白 A_{1c}（hemoglobin A_{1c}，HbA_{1c} 小于 7%，理想的 HbA_{1c} 范围是小于 6%。此外，空腹、餐前血糖应该控制在 70～130 mg/dl，餐后 2 h 血糖应该低于 180 mg/dl。

（一）非药物治疗

成功的生活方式干预疗法需要结合对于糖尿病患者的教育和自我管理。这些干预措施包括：通过营养咨询、规律的等张运动、减肥、改变行为方式和自我监控血糖（self-monitoring of blood glucose，SMBG）等进行的饮食结构改良。运动可以改善血糖控制、胰岛素敏感性和心血管系统的健康状态。SMBG 的频率和时间取决于药物治疗的类型。

（二）药物治疗

药物治疗 2 型糖尿病包括七大类有不同病理生理机制的降糖药。

1. 直接作用于肝的胰岛素增敏药——双胍类

甲福明（二甲双胍 metformin）是目前在美国唯一可以应用的双胍类药物，它可以激活腺苷单磷酸激活的蛋白激酶。二甲双胍减少肝的胰岛素抵抗，从而降低肝糖异生。该药不会出现低血糖的风险，因而建议所有的 2 型糖尿病患者使用。主要的不良反应便是胃肠道不耐受。此外，因为存在乳酸酸中毒的风险，因而有肾功能不全的患者不应该使用。

2. 直接作用于外周组织的胰岛素增敏药——噻唑烷二酮类

吡格列酮、罗格列酮是目前可以应用的两种噻唑烷二酮类（thiazolidinediones，TZDs）药物，它们调控过氧化物酶增殖子激活受体（peroxisome proliferator-activated receptors，PPARs），从而减少外周胰岛素抵抗，降低血三酰甘油水平。主要的不良反应是由于皮下脂肪堆积和液体潴留导致的增重。

3. 促进胰岛素分泌药——磺脲类受体激动药

磺脲类受体（sulfonylurea receptor，SUR2）是 β 细胞胞膜上三磷腺苷敏感的钾离子通道的亚单位，作为葡萄糖感受器而促进胰岛素分泌。磺脲类药物有两代，一代药是乙酰苯磺酰环己脲、氯磺丙脲、甲磺氮草脲、甲苯磺丁脲，二代药是格列吡嗪、格列苯脲、格列美脲。长效类磺脲类药物使用起来更方便，可以一天服用一次。瑞格列奈和那格列奈属于促胰岛素分泌药物中美格列奈家族，它们激活另外一个不同的 SUR1 结合位点。因为其半衰期短，需要每餐服用。促胰岛素分泌药物容易导致低血糖。

4. 减少肠道葡萄糖吸收——α 糖苷酶抑制药（AGLs）

α-糖苷酶抑制药（α-glucosidase inhibitors，AGIs）（阿卡波糖、米格列醇）抑制小肠上皮糖类消化的终末步骤，从而延迟糖类的吸收。因而需要每餐前服用，主要的不良反应是腹泻和肠胀气。

5. 肠促胰岛素相关药物

有研究发现，口服葡萄糖比静脉输注葡萄糖更能促进胰岛素的分泌。这个作用叫作肠促胰岛素作用。胰高血糖素样肽 1（glucagon-like peptipe 1，GLP-1）和抑胃肽（gastric inhibitory peptide，GIP）是介导该作用的媒介。GLP-1 可以促进胰岛素分泌，减慢胃排空，降低食欲。GLP-1 在二肽基肽酶 IV（dipeptidyl peptidase IV，DPP-IV）的作用下快速降解，因而在血浆中半衰期很短。艾塞那肽是 GLP-1 结构上的类似物，并且不被 DPP-IV 降解，糖尿病患者可每日皮下注射 2 次。不良反应主要是恶心。利拉鲁肽也是抵抗 DPP-IV 分解作用的 GLP-1 类似物，每日皮下注射 1 次。西他列汀、沙格列汀，维达列汀是口服应用的 DPP-IV 抑制药，具有轻度升高内源性 GLP-1 和 GIP 的作用。

6. 胰淀素类似物

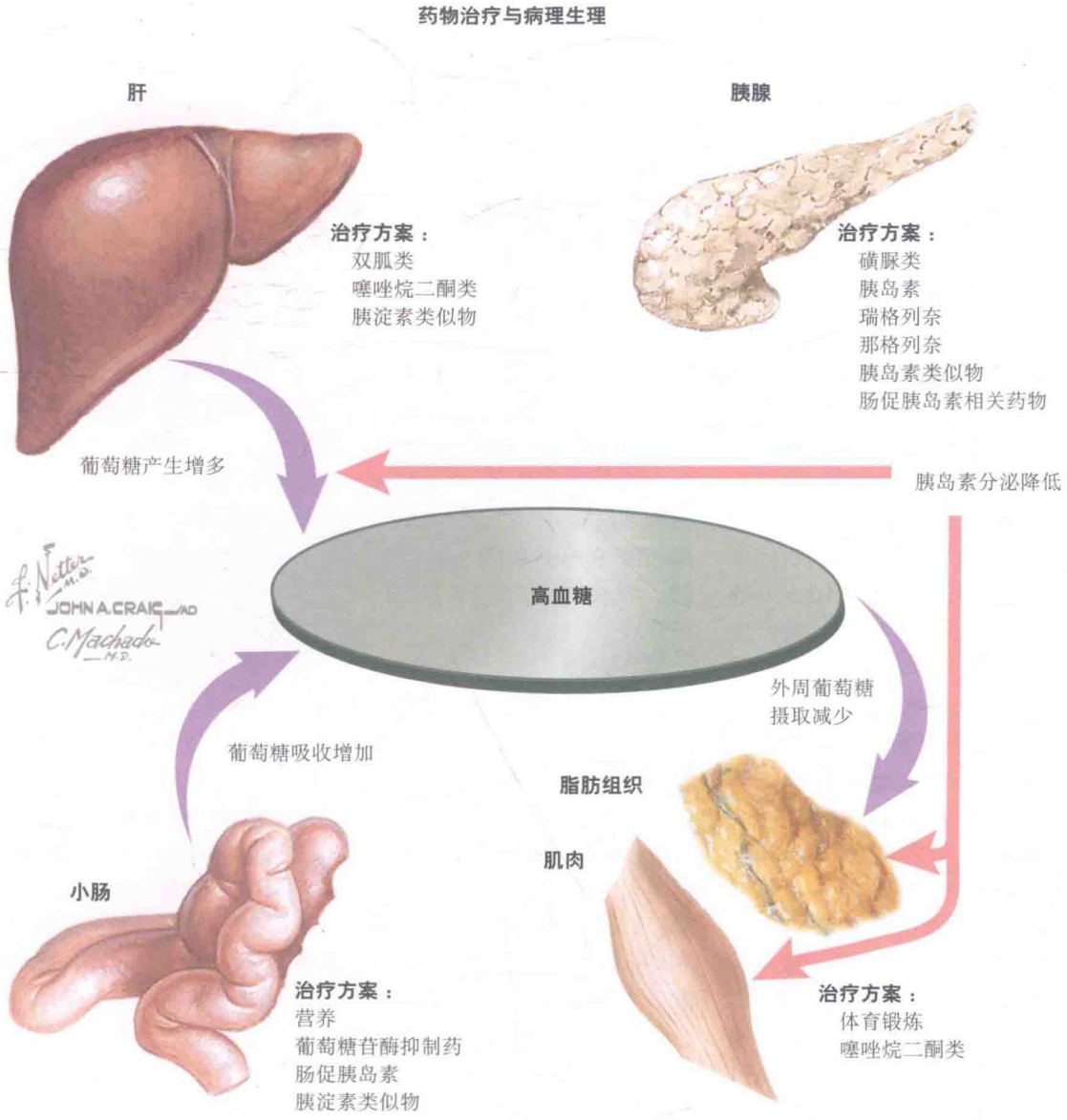
胰淀素是与胰岛素共同被 β 胰岛细胞分泌的激素，其延迟胃排空、减少食欲和减少胰高血糖素分泌的作用与胰岛素互补。普兰林肽是一种胰淀素类似物，每餐中皮下用。

7. 胰岛素

皮下注射胰岛素可以补充内源性胰岛素不足，包括速效胰岛素类似物（赖脯胰岛素、天门冬酰胺胰岛素、赖谷胰岛素），短效胰岛素（常规胰岛素），中效胰岛素类似物［中效鱼精蛋白 Hagedorn（neutral protamine Hagedorn，NPH）］和长效作用类似物（甘精胰岛素、地特胰岛素）。不良反应包括低血糖和增重。

（三）糖尿病治疗的首要方法

总体上，二甲双胍与饮食、运动疗法是 2 型糖尿病患者治疗的首要方案。新诊断的空腹血糖高于 250 mg/dl 的患者需要一种以上口服药物（如二甲双胍和一种磺脲类药物或者胰岛素）。对于餐后高血糖等血糖控制不理想的患者，可以加用 AGIs，速效胰岛素或者艾塞那肽。


药物治疗与病理生理
肝
治疗方案：
双胍类
噻唑烷二酮类
胰淀素类似物
胰腺
治疗方案：
磺脲类
胰岛素
瑞格列奈
那格列奈
胰岛素类似物
肠促胰岛素相关药物
葡萄糖产生增多
胰岛素分泌降低
高血糖
外周葡萄糖
摄取减少
葡萄糖吸收增加
脂肪组织
肌肉
小肠
治疗方案：
营养
葡萄糖苷酶抑制药
肠促胰岛素
胰淀素类似物
治疗方案：
体育锻炼
噻唑烷二酮类

二十一、1 型糖尿病的治疗

目前已经证实 1 型糖尿病患者规律使用胰岛素控制血糖可以显著降低患者发生肾、视网膜、神经和心血管并发症的危险。血糖控制的目标是 HbA1c 小于 7%，理想的 HbA1c 范围是小于 6%。此外，空腹、餐前血糖应该控制在 70～130 mg/dl，餐后 2 h 血糖应该低于 180 mg/dl。两种应用胰岛素的方法分别是持续皮下注射胰岛素（continuous subcutaneous insulin infusion，CSII；胰岛素泵）和每日多次注射胰岛素（multiple daily injections，MDIs）。

目前应用的胰岛素种类包括速效胰岛素类似物（赖脯胰岛素、天冬酰胺胰岛素、赖谷胰岛素），其可在 15 min 起效，作用达峰时间为 1 h。短效胰岛素类似物（常规胰岛素），30～60 min 开始起效，2～4 h 达峰。中效胰岛素［中效鱼精蛋白 Hagedorn（NPH）］，1～3 h 起效，达峰需要 6～8 h。长效作用类似物（甘精胰岛素、地特胰岛素），1 h 起效，9 h 或者更长时间达峰，可以持续作用 24 h。

（一）单体胰岛素类似物

人胰岛素分子的修饰可以降低其动能。比如速效胰岛素类似物便是通过重组 DNA 技术修饰胰岛素结构从而降低其皮下注射后的自聚集作用，促进快速吸收和快速作用。人赖脯胰岛素是将人胰岛素 β 链上 28 位和 29 位氨基酸顺序转换合成的胰岛素（28 位赖氨酸和 29 位脯氨酸）。天冬酰胺胰岛素是将 β-28 位脯氨酸替代为天冬氨酸所合成。赖谷氨酸胰岛素则是将 β-3 位赖氨酸替代为天冬氨酸，将 β-29 位谷氨酸替代为赖氨酸所合成。

（二）长效胰岛素类似物

甘精胰岛素是通过用甘氨酸替代 α-21 位天冬酰胺，并且在 β 链 C 链末端添加两个精氨酸合成。甘精胰岛素在酸性溶液中被溶解，皮下注射后可以微沉淀，并在 24h 内缓慢吸收以此促进胰岛素的基础分泌。地特胰岛素则是通过去除 β-30 位的苏氨酸，并且在 β-29 位的氨基酸上添加 C14 脂肪酸合成的。地特胰岛素皮下注射后仍然是可溶解状态，它的长效作用与其分子修饰相关。

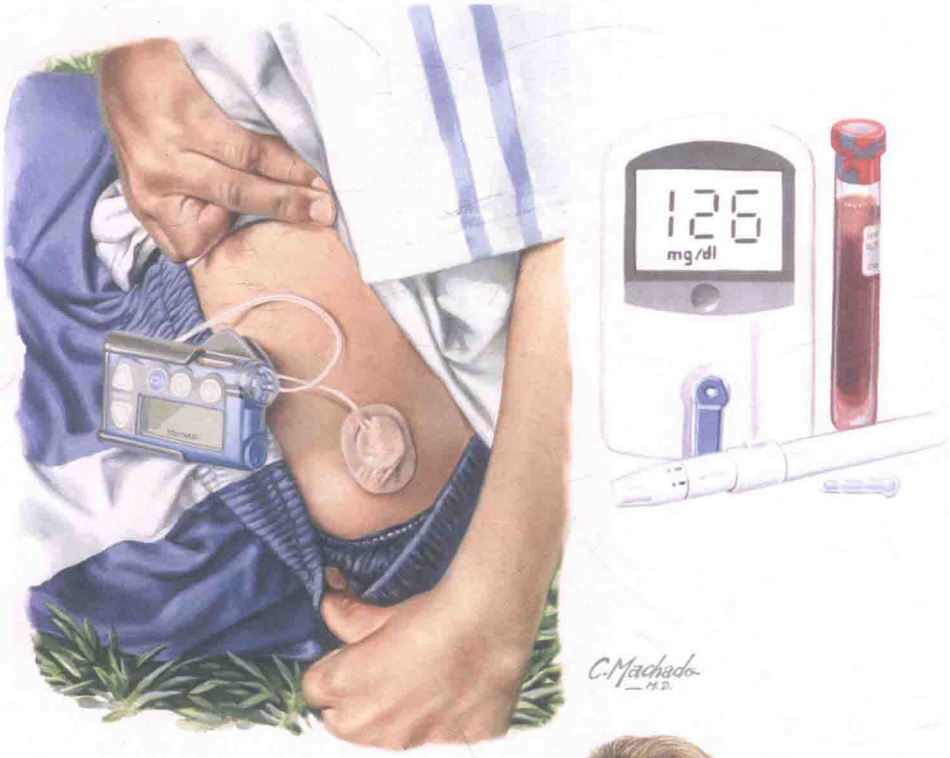
（三）胰淀素类似物

胰淀素是与胰岛素共同被 β 胰岛细胞分泌的激素，对于胰岛素的延迟胃排空，减少食欲和减少胰高血糖素分泌具有互补作用。1 型糖尿病患者除了胰岛素分泌受损外，其胰淀素分泌也受到损害。普兰林肽是一种每餐皮下注射的胰淀素类似物。加用普兰林肽可以将血红蛋白 A_{1c}（hemoglobin A_{1c}，HbA_{1c}）控制在合适的水平，减少餐前胰岛素需要量。

（四）持续皮下胰岛素注射和每日多次注射胰岛素

诊断为 1 型糖尿病后要尽早开始胰岛素治疗。胰岛素治疗需要一个团队的共同协作，包括患者本人、糖尿病方面的护理宣教者、注册营养师、医学社工和精通糖尿病治疗的内科医师。便携式、闭环的持续监测血糖并且给予适量的胰岛素注射的仪器设备尚没有开发出来。因而持续皮下胰岛素注射（CSII）与每日多次注射（MDI）需要自我监测血糖（self -monitoring of blood glucose，SMBG），从而调整或者补充餐前胰岛素用量。MDI 方法是每日睡前应用长效胰岛素类似物，每餐前应用速效胰岛素类似物。CSII 方法则是使用一个机械泵持续通过一个插入腹壁皮下脂肪的导管向体内泵入胰岛素类似物。该泵泵入预设好的基础胰岛素用量（如 1 U/h），患者可以调节每餐前泵入胰岛素用量。每 24 小时内的基础泵入量可以适当调整，比如在早晨可能需要更高的基础泵入量。

这两种应用胰岛素的方法最严重的并发症均是低血糖。低血糖可以使患者晕厥，发生事故或者癫痫发作。自主神经病变可以掩盖患者低血糖时的肾上腺素型症状，如震颤、心动过速和出汗，这即是*无意识低血糖现象*（*hypoglycemic unawareness*）。所有的患者应该随身备有可以服用的糖类如糖块和可注射的胰高血糖素成套工具。



诊断 1 型糖尿病之后应尽早开始规范的胰岛素治疗

胰岛素治疗时的两种给药方式，MDI 及 CSII，意在模拟人体正常生理性胰岛素分泌

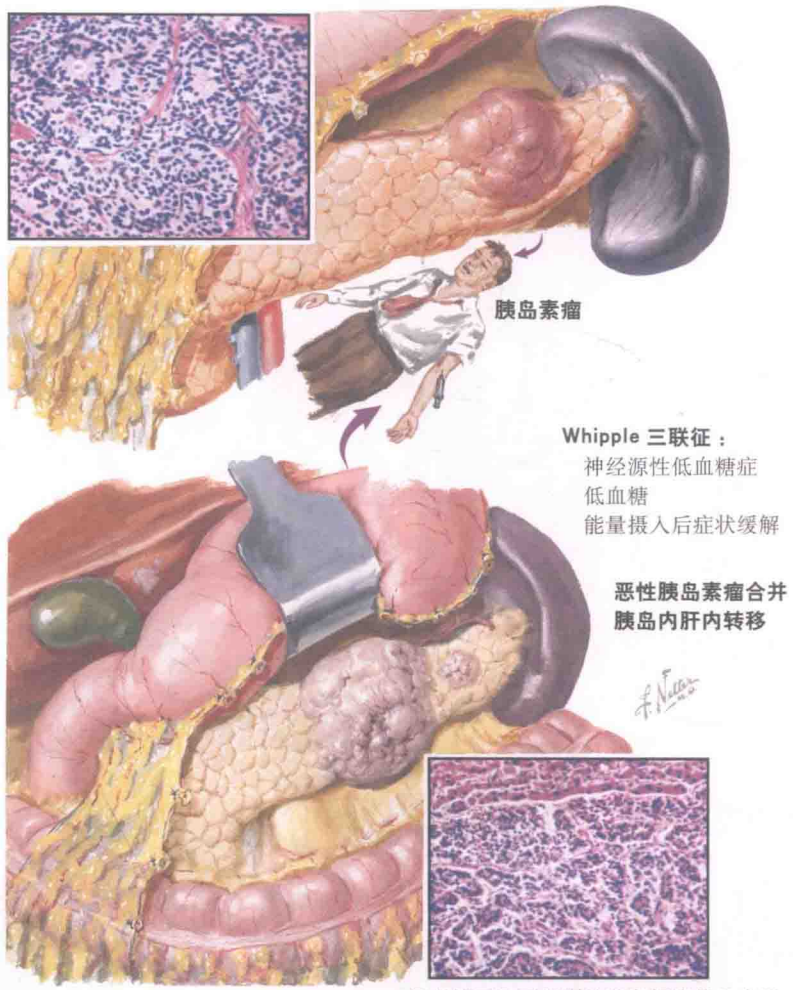
CSII 及 MDI 需要自我血糖监测，从而适当调整餐前胰岛素水平

二十二、胰岛素瘤

内源性胰岛素过多生成所导致的低血糖通常是发生于胰岛素 β 细胞肿瘤患者，该病称作胰岛素瘤（*insulinoma*）。此病罕见（每年 4/1 000 000 人），通常为良性（95%）、散发性（95%）。多数此病患者同时有多发性内分泌肿瘤病 1 型（MEN 1）（见专题 8-1）。胰岛素瘤多为单发（85%），也可以多发（10%）（尤其是 MEN 1 型患者）或者恶性（5%）。胰岛 β 细胞增生也可出现低血糖（见专题 5-23）。该病患者胰岛素水平不随血糖水平的降低而减少。

该病患者通常表现为间歇性的神经性低血糖（视力、意识改变或者行为异常），自主神经症状（震颤、出汗、心悸）。罕有患者出现晕厥，或者低血糖诱导的癫痫发作。惠普尔三联征（Whipple triad）：指患者同时有神经性低血糖症状、交感肾上腺的症状，及与症状同时记录到的低血糖，并在摄入能量后症状有所缓解。怀疑有低血糖的患者应记录 Whipple 三联征是否阳性。胰岛素瘤患者的低血糖发生的机制主要是由于胰岛素的分泌减少了患者空腹状态下肝糖的输出。

显微镜下见胰岛细胞巢被细小纤维条和毛细血管所分隔



显微镜下见不规则的胰岛细胞巢及多形、不典型的胰岛细胞

确诊内源性高胰岛素血症性低血糖需要有低血糖（静脉血糖水平＜ 45 mg/dl，）同时血浆胰岛素水平、C 肽水平和胰岛素原水平较高。该种情况可以是门诊患者空腹一夜后晨起空腹测得血糖，或者入院患者空腹 72h 后测定的血糖，或者是进混合食后血糖（因为少数胰岛素瘤患者仅餐后发生症状）。大多数患者在空腹后 48 h 内出现低血糖。胰岛素瘤患者空腹出现症状时，同时可以测得血糖低于 45 mg/dl，血浆胰岛素高于 3 μU/ml，血浆 C 肽超过 200 pmol/L，胰岛素原高于 5 pmol/L，β 羟丁酸低于 2.7 mmol/L。低血糖同时应该做磺脲类药物和其他促进胰岛素分泌药物（如那格列奈、瑞格列奈）的药物筛查。此外，空腹结束时要静脉给予 1 mg 糖高血糖素。胰岛素具有抗糖原分解作用，高胰岛素水平又允许肝糖原储存在肝内。所以胰岛素瘤患者在应用胰高血糖素后 30 min 内血糖可以达到超过 25 mg/dl，而正常人空腹 72 h 后几乎全部释放掉肝内糖，因而没有胰高血糖素葡萄糖效应。

低血糖的鉴别诊断较多，包括胰岛素瘤、胰岛细胞增殖症、胰岛自身免疫性低血糖、药物相关（磺脲类，胰岛素，或酒精）、严重的疾病（肝衰竭、肾衰竭、败血症）、激素缺乏导致的负调节（Addison 病）、大间叶细胞肿瘤。

术前定位胰岛细胞瘤位置很重要，但是因为其多数较小（40% 病灶最大径＜ 1.0 cm），通常在胰腺内定位较难。75% 的胰岛细胞瘤可以在增强 CT 上显示。经腹超声或者内镜下超声检查可以定位 90% 胰岛细胞瘤。有些患者则需要性行额外的定位试验才能明确病变位置。如行选择性动脉钙刺激试验，同时抽取门脉血，可以定位胰腺内胰岛细胞瘤（见专题 5-23）。术中胰腺超声可以明确病变位置。

治疗上以完全的手术切除为主。有时可能做到单独切除肿瘤且保留完整正常胰腺，或者行胰腺部分切除术。若病变位于胰头，那么单纯的肿瘤挖除术便不能做到，需要行惠普尔手术（Whipple procedure）（行胰头、十二指肠、胃、脾切除术）。恶性的胰岛细胞瘤需要尽可能切除，肝是其最容易转移的部位。转移或者是不能切除的胰岛分泌肿瘤还可以应用栓塞、射频消融、冷冻消融术、内镜超声引导下乙醇消融、二氮嗪、奥曲肽或者化疗等方法治疗。

二十三、原发性胰岛 β 细胞增生

此病是儿童和成年人发生低血糖的罕见的原因。这种增生可以是局灶性的，也可以是弥散性的。有些患者可以同时有胰岛细胞增生症，即胰腺导管上皮细胞来源的朗格汉斯细胞岛的形成。

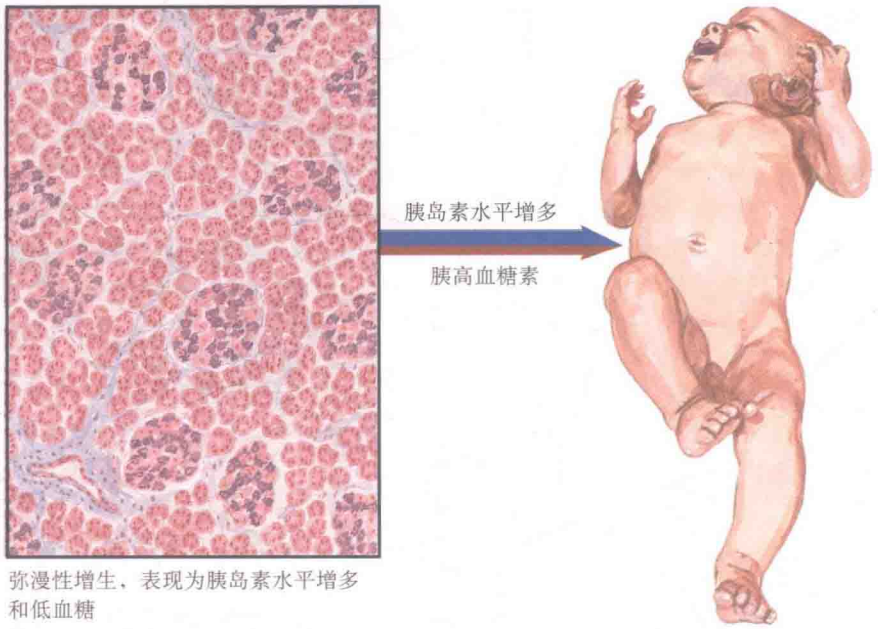
（一）先天性高胰岛素血症

这是一种罕见（1/50 000 活婴）的常染色体显性或者隐性遗传病，是由于编码三磷腺苷敏感的钾离子通道［如磺脲受体 1 型亚单位（SUR1），钾通道亚单位（Kir6.2）］的基因突变引起的。这种失功能突变导致钾通道关闭，即使患者已经出现了低血糖，β 细胞仍持续除极而使胰岛素持续分泌。于是便有了 β 细胞广泛增生和难以控制的低血糖。此病也可由于谷氨酸盐脱氢酶或者葡萄糖激酶的编码基因突变所致。

局灶腺瘤状胰岛细胞增生可能是由于正常的来源于母亲的等位基因的缺乏，或是来源于父亲的异常的 SUR1/Kir6.2（分别为 *ABCC8* 和 *KCNJ11*）编码基因的体细胞表达，以上改变均是局限的 β 细胞增生。局灶性胰岛细胞增生可以通过切除胰腺上局部的病灶治愈，而弥漫性增生的患者需要更广泛的胰腺切除。

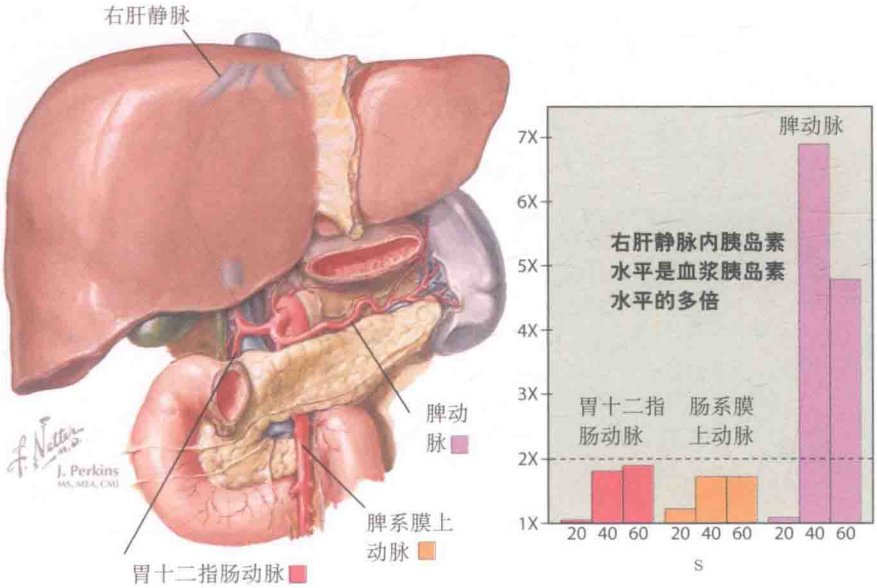
新生儿低血糖的症状表现为意识水平改变、震颤、肌张力减退、惊厥、呼吸困难和发绀。出生后最初几天症状明显。部分或轻度 *ABCC8* 或者 *KCNJ11* 缺损患者的症状可能会在儿童晚期发现。巨大新生儿常患有先天性高胰岛素血症。

婴幼儿低血糖的鉴别诊断包括：高胰岛素血症（先天性高胰岛素血症、胰岛细胞增生症、胰岛细胞瘤、糖尿病母亲的婴儿、母亲用药如磺脲类药物）、药物、严重疾病、短暂空腹血糖不耐受、缺乏负反馈调节激素（垂体功能低下）、伯-韦综合征（Beckwith-Wiedemann syndrome）、糖类代谢酶缺乏（糖原贮积症，糖原合成缺陷病）、蛋白质代谢酶缺乏（支链 α 酮酸脱羟酶复合物缺乏）或脂肪代谢酶缺乏（脂肪酸氧化过程的受损）。短暂空腹血糖不耐受见于早产儿，与糖原贮积及糖原合成机制发育不完善相关。



弥漫性增生，表现为胰岛素水平增多和低血糖

选择性动脉钙离子刺激试验



（二）非胰岛细胞瘤胰腺来源的低血糖综合征和胃旁路术后低血糖症

非胰岛细胞瘤胰腺来源的低血糖综合征（noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome，NIPHS）是一种胰岛细胞增生，表现为餐后由于高胰岛素分泌诱导的低血糖症。症状和体征可以通过部分胰腺切除得到改善。病理检查显示为 β 细胞肥大，伴或者不伴有增生。胰岛细胞增殖症通常也合并存在。肥胖患者行 Roux-en-Y 胃切除术后的患者也可以出现餐后低血糖症。通常在术后 6 个月～8 年慢慢发展而来。其中的原因尚不明确，可能与饥饿激素（ghrelin）分泌减少相关，或是尚未发现的小肠因子，也可能是术前胰岛素抵抗的高胰岛素水平状态仍未能回

到正常水平。

（三）评价

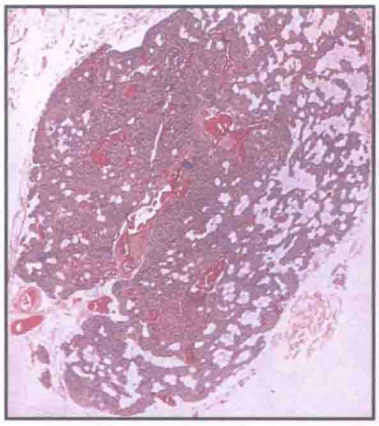
胰岛细胞增生导致的低血糖多发生在餐后，而胰岛细胞瘤低血糖多发生在空腹水平。除了低血糖的时间之外，此类患者实验室的异常结果与胰岛素瘤均相似（见专题 5-22）。餐后低血糖的诊断，不应仅仅基于口服葡萄糖耐量实验，而是应该基于进混合食后的实验结果。

β 细胞增生可以是局灶性、非对称性或弥漫性的。通常影像学辅助诊断意义不大。选择性动脉钙刺激试验结合肝静脉取样可以将功能异常的 β 细胞的胰腺内动脉供血区确定出来。用葡萄糖酸钙选择性地注入胃十二指肠、脾、肠系膜上动脉，然后定时取肝静脉血测定胰岛素水平。钙可以刺激异常的 β 细胞释放胰岛素，但是不能刺激正常胰岛细胞。肝静脉内胰岛素水平超过基线值 2 ~ 3 倍即认为该实验阳性。该选择性动脉钙刺激试验可用于梯度指导的部分胰腺切除术。

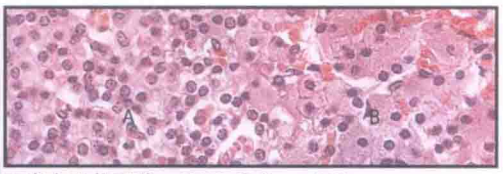
（译者　张志博）

第 6 章

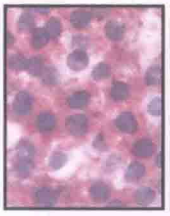
骨 骼 和 钙



正常人甲状旁腺，H&E 染色，×17.5



正常人甲状旁腺；H&E 染色，×350
A ＝浅色和深色的主细胞；B ＝嗜酸细胞

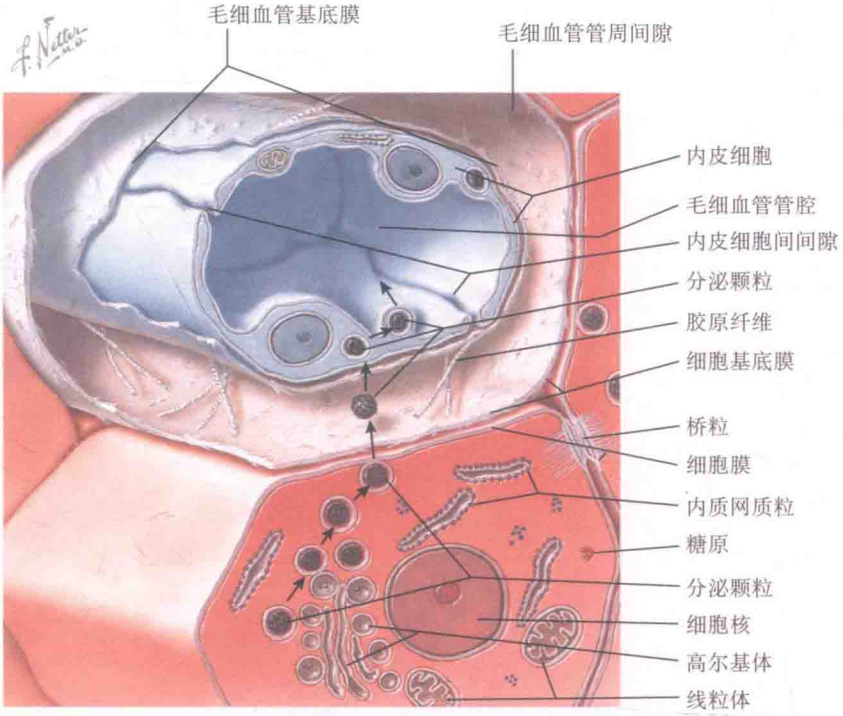


PAS 染色，×675
主细胞内糖原

Bodian 染色，×1800
主细胞内分泌颗粒

BAAF 染色，×1350
嗜酸性细胞内线粒体

甲状旁腺的超微结构



一、正常甲状旁腺组织学

甲状旁腺由Ⅲ和Ⅳ鳃囊分化而来，腺体为 2～6 个，通常为 4 个。成年人的这些椭圆形（豆形）的腺体每个大小为（4～6）mm×（2～4）mm×（0.5～2）mm，重约 30 mg（下面的甲状旁腺通常比上面的大）。它们的颜色从黄色到棕褐色不等，这取决于血液供应以及嗜酸性细胞和基质脂肪的比例。

婴儿和儿童中，腺体由多层紧密排列的主细胞组成，含少量间质。嗜酸性细胞最早出现在青春期。脂肪细胞在儿童晚期出现。嗜酸性细胞和脂肪细胞数量逐渐增多，直到 50～60 岁时占据腺体的 50% 以上。

成年人的甲状旁腺是由主细胞排列成条索状、片状、腺泡状填充在结构疏松、富含成熟脂肪细胞的网状基质中组成。处于合成活动期的主细胞（深主细胞）有成熟的内质网和高尔基体，处于静止期的主细胞（亮主细胞）内质网则较幼稚。嗜酸性细胞分散或聚集在主细胞群中。主细胞的直径大概 8 μm。它有界限清楚的细胞膜，细胞核 4～5 μm 位于细胞中心。染色质密集压缩甚至固缩，或者呈边界清楚的细纤维边集。核仁少见。胞质清亮，在 HE 染色中呈双染色。PAS 染色显示细胞中含有大量的糖原。主细胞胞质内也含有大量的中性脂滴，可由天青 B、紫酱色基 A、油红 O 或者苏丹Ⅳ染色。免疫组织化学显示主细胞中甲状旁腺激素染色强于嗜酸性细胞。

嗜酸性细胞大于主细胞（直径 12～20 μm），呈多边形。细胞膜通常清亮，细胞核与主细胞的相似。胞质由高度嗜酸的小颗粒组成，BAAF 染色为洋红色，磷钨酸苏木精染色为深蓝色。这些细胞胞质中含有致密的线粒体和大量的氧化酶。与主细胞不同，嗜酸性细胞胞质内少有脂质和糖原。嗜酸性细胞的变异包括过渡型嗜酸性细胞，它们较小并含有较少的嗜酸性胞质。

活化的主细胞的超微结构和分泌方式如图所示。主细胞排列成条索状或网状，由基底层与间质分开。主细胞的胞膜连续，通过桥粒与其他细胞相连。在活动期，除了正常的细胞器，高尔基体增大并出现大量空泡和囊泡和许多成熟的分泌颗粒（直径 50～300nm）。这些成熟分泌颗粒呈椭圆形至哑铃形，单层膜包绕薄而清亮的区域，内有一致密的短棒状轮廓。颗粒通过基底膜从细胞迁移至毛细血管旁间隙，之后通过毛细血管基膜进入多孔的内皮细胞，从此进入血液循环。

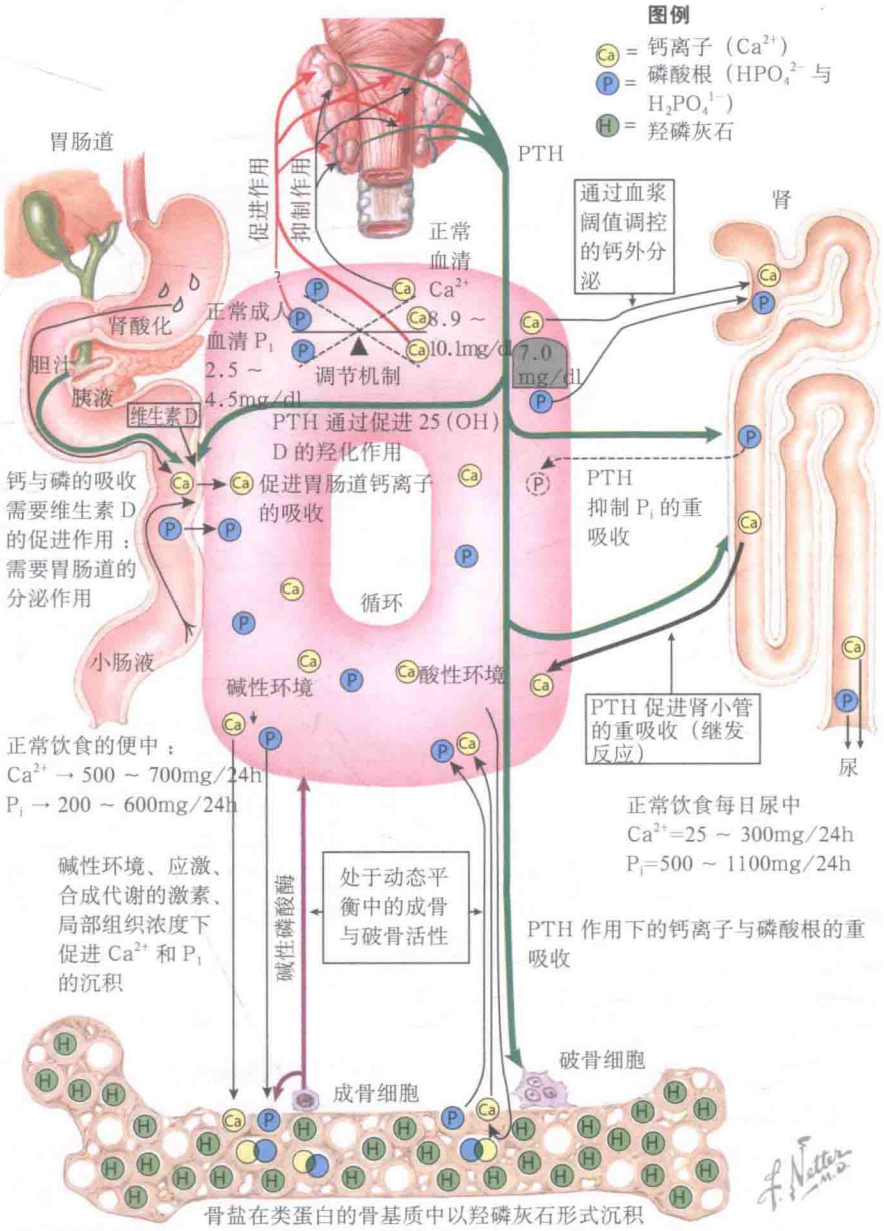
二、甲状旁腺生理学

由 4 个甲状旁腺分泌的甲状旁腺激素（PTH）受血中钙离子水平的调节。低于正常范围的血清钙离子浓度刺激 PTH 的分泌，高于正常范围则作用相反。PTH 的主要作用是调节并维持血钙的浓度在 8.9～10.1 mg/dl。位于甲状旁腺的钙敏感受体（calcium-sensing receptors，CaSRs）负责调节、维持钙依赖的 PTH 的分泌。位于肾的钙敏感受体调节肾小管对钙的重吸收，而不依赖于 PTH。

正常的血钙浓度对细胞外的功能至关重要，通过精密调节的 Ca-PTH 稳态系统使血钙在很小的范围内波动。神经肌肉活动仅仅是依赖钙稳态的一方面表现；胞质内的游离钙也是关键的细胞内第二信使。细胞外钙离子的失调导致异常的神经肌肉活动。例如，高血钙可能会导致肌无力、反射消失、食欲缺乏、便秘、呕吐、嗜睡、抑郁、意识障碍或昏迷。低血钙可能会引起焦虑、肌肉抽搐、面神经叩击征（沃斯特克 Chvostek sign）和束臂加压征（特鲁索征 Trousseau sign）、手掌或跖底痉挛、抽搐、哮鸣、气管痉挛或肠痉挛。

日常饮食中钙的摄取为 300～1500 mg/d；胃肠对钙的重吸收净含量平均为 200 mg/d。钙从尿中排泄量为 200 mg/d（占滤过负荷的 2%）。尽管尿钙排泄相对稳定，但钙在粪便中的排泄则很大程度取决于身体需要和饮食摄取；正常情况下，每 24 小时排钙 500～700 mg（其中 100～200 mg 为粪便内生钙，不受饮食及血钙的影响）。磷的摄入量平均为 800～900 mg/d。1，25-（OH）$_2$D 增加胃肠道对磷的吸收。钙摄入增加，磷的吸收随之减少。同时粪便中无机磷的排泄大概占饮食摄取的 30%，尿磷的排泄波动很大，取决于磷的摄入和血浆 PTH 的浓度。

如果一个人饮食中钙的摄取减少，低水平血钙会使肠吸收钙代偿性增加。这是因为血中钙离子的轻微减少会刺激钙敏感受体（CaSR），从而增加 PTH 的分泌。血 PTH 的增加促进肾中 25（OH）D 的 1α 羟化，转变为活性更高的 1,25-（OH）$_2$D（骨化三醇）。骨化三醇作用于肠道细胞增加钙转运。此外，PTH 增加肾小管对钙的重吸收，低钙通过作用于亨勒襻 Loop of Henle 的钙敏感受体直接促进钙的重吸收。PTH 和骨化三醇对骨的直接作用为促进骨的溶解和钙的释放。由于这三种机制，血钙浓度升高，PTH 浓度下降。



骨质的生长需要蛋白质、维生素 C、合成代谢的激素（雌激素，雄激素，IGF-1）和运动的应力作用。骨质的重吸收受分解代谢激素［11 氧类固醇类（可的索）、甲状腺素］、甲状旁腺素的去应力作用

随着饮食中钙摄取增多，PTH 的分泌和 25（OH）D 的羟化受到抑制，肠道对钙的吸收减少，肾对钙的排泄增加，磷排泄减少，骨溶解减少。

如果甲状旁腺的功能异常或丧失，血钙水平降低，通常低于肾阈值 7 mg/dl，尿钙消失。然而骨中大量以羟基磷灰石形式储备的钙（～1000 g），即使在没有甲状旁腺的情况下也足以防止血钙低于 5 mg/dl。

在 PTH 分泌过多的情况下，通过刺激破骨细胞使钙和磷从骨基质中溶解释放。之后破骨细胞的过度反应唤醒成骨细胞过度活动促进骨修复生成，引起血中碱性磷酸酶的升高。骨的修复增加的部分原因是 1，25-（OH）$_2$D 的升高促进了胃肠道对钙和磷的吸收。

三、骨重建单位

骨由骨胶原基质组成，层状分布，由吡啶交联加固，而吡啶交联存在于三股螺旋的胶原分子间，钙和磷也沉积于此形成羟基磷灰石。骨基质同样包含钙结合蛋白如骨钙素。最终的骨盐为包含氟化物和碳酸盐的羟基磷灰石晶体复合物。

骨塑造是儿童时期骨形态和大小改变的过程，线性生长是软骨在骨骺端生长的结果，骨宽度的生长是骨内膜吸收和骨外膜处骨生长的结果。在青春期和成年早期，骨内膜生长，骨量达到峰值。

骨重建是骨修复的终身过程，包括 3 个阶段：吸收、转换和形成。骨重建单位（骨单位）是破骨和成骨活性耦联的周期性作用的结果。

成骨细胞由起源于间充质干细胞的定向性成骨前体细胞发育而来。成骨前体细胞位于骨膜和骨髓。成骨细胞有多种受体，包括甲状旁腺激素、1，25-（OH）$_2$D、睾酮、雌激素、糖皮质激素、生长激素、甲状腺激素和胰岛素样生长因子受体。部分成骨细胞产生胶原和非胶原蛋白后成为骨基质中的骨细胞。剩余的成骨细胞成为代谢活性较低的扁平的骨衬细胞，或者凋亡。

破骨细胞，由单核细胞和巨噬细胞分化而来，是一种溶解骨盐、降解骨基质的大多核细胞。破骨细胞前体细胞存在于骨髓及脾中。破骨细胞的分化由巨噬细胞集落刺激因子产物激发。过度活跃的破骨过程与佩吉特骨病（Paget disease）、甲状腺功能亢进、部分骨质疏松相关。

（一）骨吸收

骨重建循环由成骨细胞释放胶原蛋白酶、巨噬细胞集落刺激因子和 NF-κB 受体活化因子（releptor adivator of NF-κB, RANK）配体激发。RANK 配体与 RANK 受体相互作用并激活破骨细胞的形成和骨吸收。RANK 配体也与一种破骨细胞形成抑制因子——骨保护素结合。正常破骨细胞活化也需要巨噬细胞集落刺激因子。破骨细胞对成骨细胞最初的活化受多种激素和因子的影响。例如，甲状旁腺激素诱导成骨细胞 RANK 配体的形成并抑制骨保护素的生成。维生素 D 也增加 RANK 配体的产生。

破骨细胞通过酶降解骨基质蛋白并清除骨皮质或骨小梁表面的骨矿物质。这个过程为自限性，超过 2 周完成，可能受到局部高浓度钙和骨基质物质的调控。

（二）骨转换

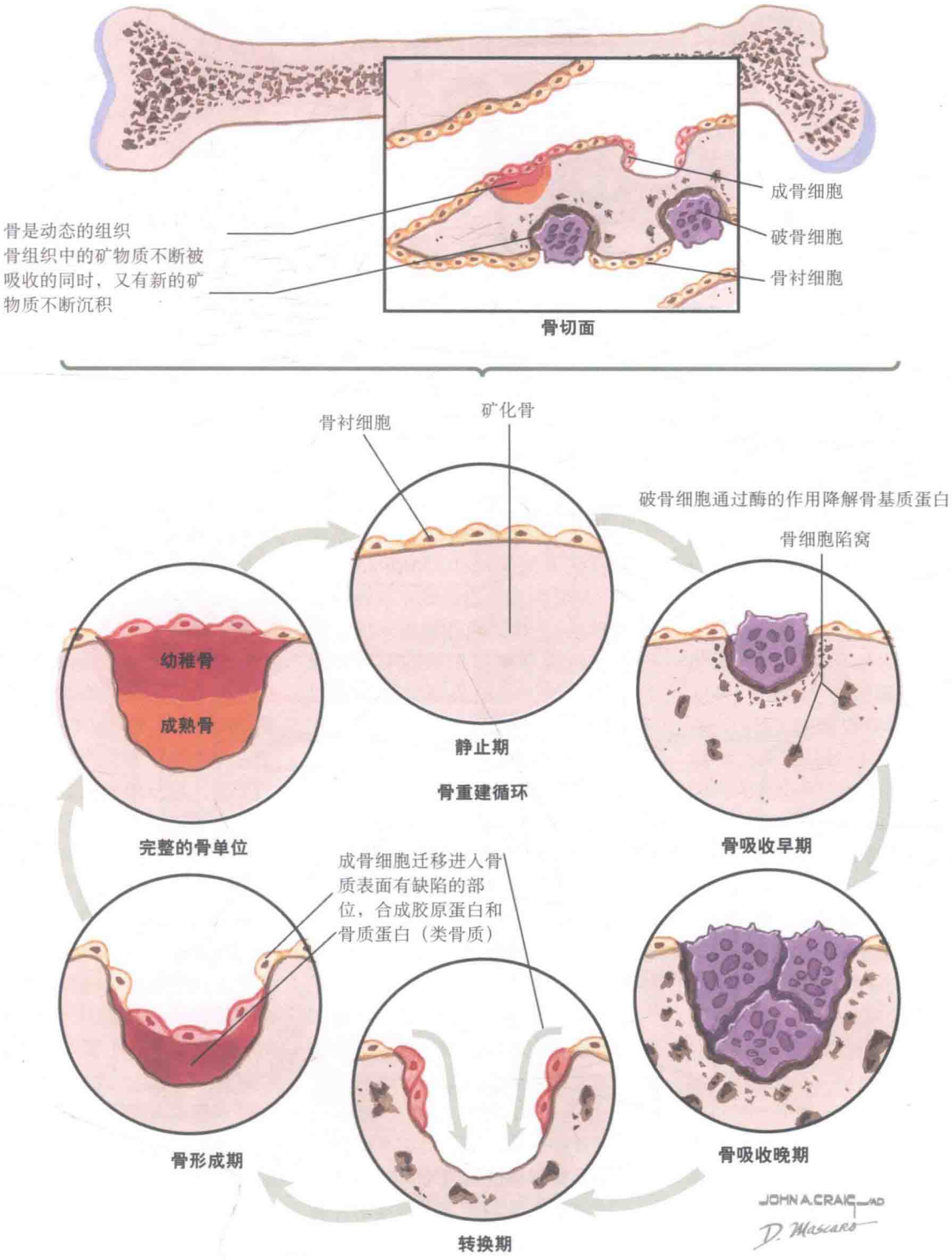
破骨细胞吸收后，单个核细胞在重吸收骨质表面产生一种富含糖蛋白的物质（黏合剂），这标志着转换阶段和成骨细胞分化的开始，新的成骨细胞附着在这种物质上。转换阶段大致持续 4 周时间。

（三）骨形成

在形成期，成骨细胞产生类骨质（胶原和基质蛋白）铺在表面直到重吸收的骨被完全替代。正常情况下，新形成的骨与吸收的骨量相当。当形成期结束时，骨表面被骨衬细胞覆盖，细胞活性很低直到下一个骨重建循环开始。

（四）骨重建缺陷

在正常的骨重建单位中，吸收和形成是紧密耦合的。然而，两者的失衡可能导致异常薄或厚的骨。例如，如果破骨吸收过深，可能会使骨小梁穿孔或薄弱；如果成骨细胞没有完全填充骨吸收的空洞，骨密度和质量将会下降。如果由于破骨细胞没有完全活化而吸收过程不完全（如巨噬细胞集落刺激因子缺乏），或者如果破骨细胞功能不全，将形成过度致密的骨（骨硬化症）。


成骨细胞
破骨细胞
骨衬细胞
骨是动态的组织
骨组织中的矿物质不断被吸收的同时，又有新的矿物质不断沉积
骨切面
骨衬细胞
矿化骨
破骨细胞通过酶的作用降解骨基质蛋白
骨细胞陷窝
幼稚骨
成熟骨
静止期
骨重建循环
完整的骨单位
骨吸收早期
成骨细胞迁移进入骨质表面有缺陷的部位，合成胶原蛋白和骨质蛋白（类骨质）
骨形成期
骨吸收晚期
转换期
JOHN A. CRAIG MD
D. Mascaro

四、原发性甲状旁腺功能亢进的病理生理

原发性甲状旁腺功能亢进（甲旁亢 hyperparathyroidism，HPT）的发病率约为每年 4/100 000。女性的发病率为男性的 2 倍，大多数发生于 45 岁之后。原发性甲旁亢的病因包括单发甲状旁腺腺瘤（89%）、多发（“两个”）甲状旁腺腺瘤（4%）、多发甲状旁腺增生（6%）或甲状旁腺癌（1%）。这些原发性甲旁亢的病因区别决定了不同的手术方式。

大多数甲状旁腺瘤有包膜且由主细胞分化而来；其他的由嗜酸性细胞组成。甲状旁腺瘤通常位于颈部，但异位的甲状旁腺瘤可出现在前纵隔的任何位置甚至是后纵隔。腺瘤中的细胞由单克隆而来，是控制生长的基因在体细胞突变的结果。例如，细胞周期素 D1 原癌基因（*CCND1*）编码主要的细胞周期调节分子。约 30% 的甲状旁腺腺瘤可发现细胞周期素 D1 的过度表达。多发性内分泌瘤病（MEN）1 型（见专题 8-1）则是由于一种肿瘤抑制基因——MEN1 基因——的胚系突变所致，约 15% 的散发甲状旁腺腺瘤可发现体细胞突变。

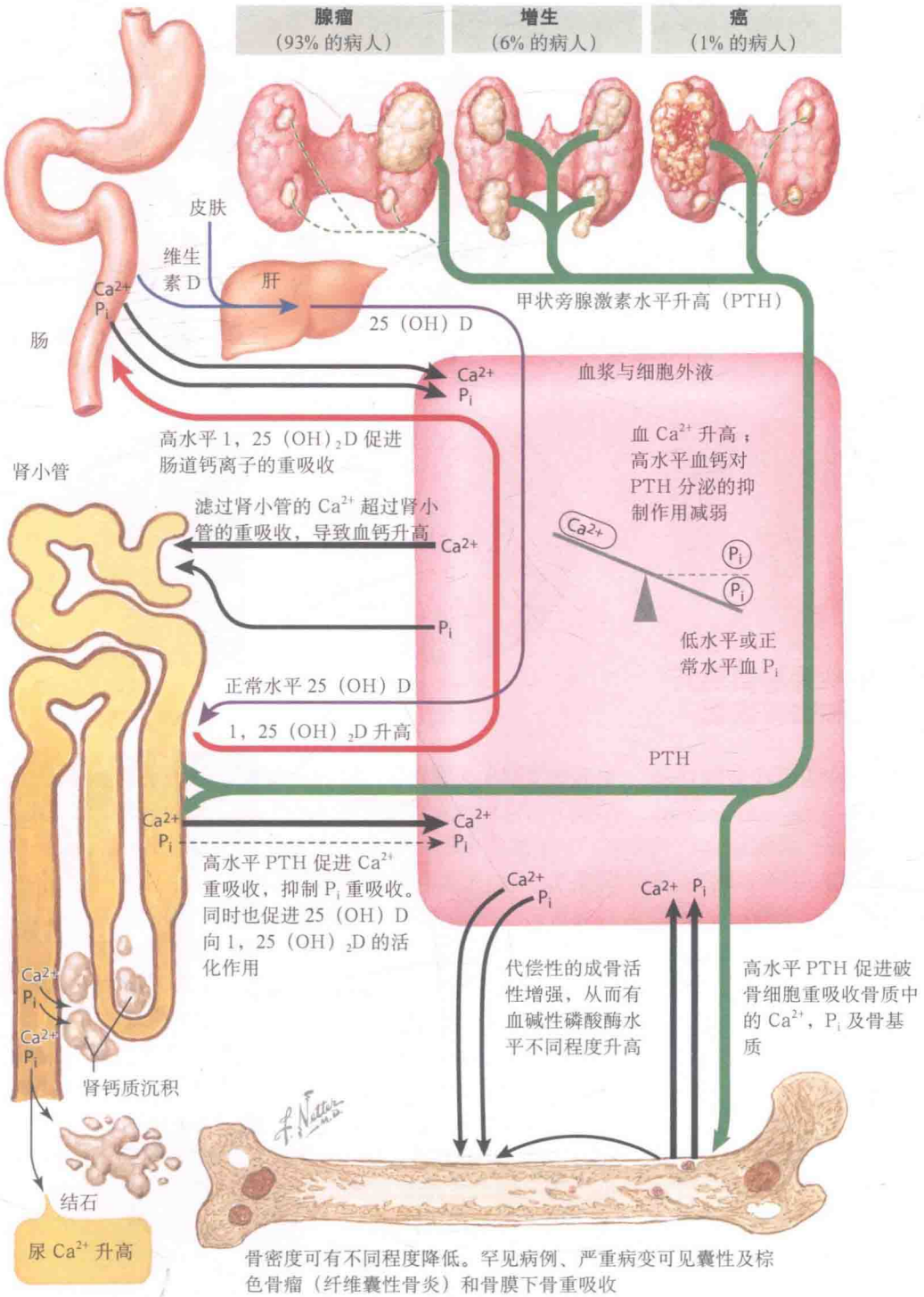
多发增生的特征为所有 4 个腺体均增大，偶尔被误认为多发性腺瘤。主细胞增生比透明细胞增生常见（后者与上方甲状旁腺原发性增生有关）。甲状旁腺增生可能为散发或合并家族性综合征（如 MEN1，MEN2A，甲旁亢 - 颌骨肿瘤综合征或家族性孤立性甲旁亢）。对于病理医生来说，区别甲状旁腺增生和正常的甲状旁腺是很困难的。一般来说异常的甲状旁腺体积更大包含的脂肪更少。几乎所有的 MEN1 患者都有原发性甲旁亢，典型的高钙血症发生于 30 岁之后，但只有 10% 的 MEN2A 患者合并有原发性甲旁亢，发病年龄也更晚。原发性甲旁亢 - 颌骨肿瘤综合征患者的甲状旁腺腺瘤和增生为多发囊性变。颌骨肿瘤性质通常为纤维性变。

甲状旁腺癌的诊断基于对周围组织的侵犯或转移（淋巴结或远处转移）。散发和胚系 *CDC73* 失活突变（之前认为是 *HRPT2*）都可引起甲旁亢 - 颌骨肿瘤综合征，此综合征患者罹患甲状旁腺癌的风险增高。

血清中正常的钙离子浓度对许多细胞外和细胞内功能至关重要，正常情况下，钙离子浓度在钙 - 甲状旁腺激素稳态系统的严密调节下在很小的范围内波动。在健康人中，血清钙离子的轻度下降会激活钙敏感受体，从而增加 PTH 的分泌。增加的血 PTH 浓度使骨吸收迅速增加，肾中 25-（OH）$_2$D 的 1α 羟化增加，从而成为活性更强的 1，25-（OH）$_2$D（骨化三醇）。骨化三醇增加肠道中钙的吸收。最后，PTH 通过增加远端肾小管对钙的重吸收而降低钙的排泄。由于以上三种机制的调节，血清钙离子浓度增加，血清 PTH 浓度下降。

原发性甲旁亢的患者钙 -PTH 调节异常，部分由于调定点的升高。钙依赖对 PTH 释放的反馈抑制的调定点较正常升高 15%～30%。值得注意的是，原发性甲旁亢中 PTH 的分泌不完全自主，血钙的进一步升高通常会部分抑制 PTH 的分泌。PTH 的过度产生通过增加对破骨细胞活动的刺激（伴随钙和磷的释放）、增加肠道对钙的吸收和肾小管对钙的重吸收而引起高钙血症。此外，PTH 抑制远端肾小管对无机磷的重吸收造成磷的过度丢失。此作用的结果是血钙升高、血磷下降及尿钙和尿磷的增加。这会促进肾中磷酸钙和草酸钙结石的形成。有时，钙可能会沉积于肾的软组织中，引起肾钙质沉着症。

约 25% 的原发性甲旁亢的患者有骨病的证据，合并有显著的骨吸收和代偿性的成骨细胞活动增加。骨矿物质由含有碳酸盐、镁、钠和钾的羟基磷灰石晶体构成。


腺瘤
（93% 的病人）
增生
（6% 的病人）
癌
（1% 的病人）
皮肤
维生素 D
肝
肠
Ca^{2+}
P_i
25（OH）D
甲状旁腺激素水平升高（PTH）
血浆与细胞外液
高水平 1，25（OH）$_2$D 促进肠道钙离子的重吸收
血 Ca^{2+} 升高；高水平血钙对 PTH 分泌的抑制作用减弱
肾小管
滤过肾小管的 Ca^{2+} 超过肾小管的重吸收，导致血钙升高
低水平或正常水平血 P_i
正常水平 25（OH）D
1，25（OH）$_2$D 升高
PTH
高水平 PTH 促进 Ca^{2+} 重吸收，抑制 P_i 重吸收。同时也促进 25（OH）D 向 1，25（OH）$_2$D 的活化作用
代偿性的成骨活性增强，从而有血碱性磷酸酶水平不同程度升高
高水平 PTH 促进破骨细胞重吸收骨质中的 Ca^{2+}，P_i 及骨基质
肾钙质沉积
结石
尿 Ca^{2+} 升高
骨密度可有不同程度降低。罕见病例、严重病变可见囊性及棕色骨瘤（纤维囊性骨炎）和骨膜下骨重吸收

五、原发性甲状旁腺功能亢进的病理和临床表现

约 80% 的原发性甲状旁腺功能亢进（甲旁亢 hyperparathyroidism，HPT）是无症状的，常规生化检查发现高血钙。较少的原发性甲旁亢是因有症状的高钙血症、肾结石、骨质疏松或者纤维囊性骨炎而被发现。尽管大部分原发性甲旁亢没有明显的症状，但可引起细微的症状学改变（如乏力、疲倦、抑郁或者轻度的认知障碍）。

更明显的长期的、未经治疗的原发性甲旁亢的症状和体征可概括为“骨、石、腹部不适、呻吟”。“石”是指肾结石，这发生于 20% 的原发性甲旁亢的患者。肾结石是由于高尿钙引起的（高钙血症导致肾滤过钙升高）草酸钙结石沉积。最常见的骨症状是骨量减少和骨质疏松。严重的长期的原发性甲旁亢导致的骨相关后遗症包括牙槽板骨吸收；骨膜下吸收，尤其是骨桡侧缘，锁骨胸骨端和其他骨缘；颅骨“椒 - 盐（砂砾）salt-and-pepper skull”样改变，与多发性骨髓瘤类似；末端指骨的骨折后缩短表现为假性杵状指（指关节活动性升高）；多部位大的骨囊肿（纤维囊性骨炎），可引起囊肿部位或菲薄部位的骨折；骨骼广泛脱钙，尤其是脊柱，椎体呈鳕鱼样改变；以及棕色瘤（也称巨细胞瘤、破骨细胞瘤或齿龈瘤），表现为射线可透过的骨肿物，可发生于颌骨或其他部位。

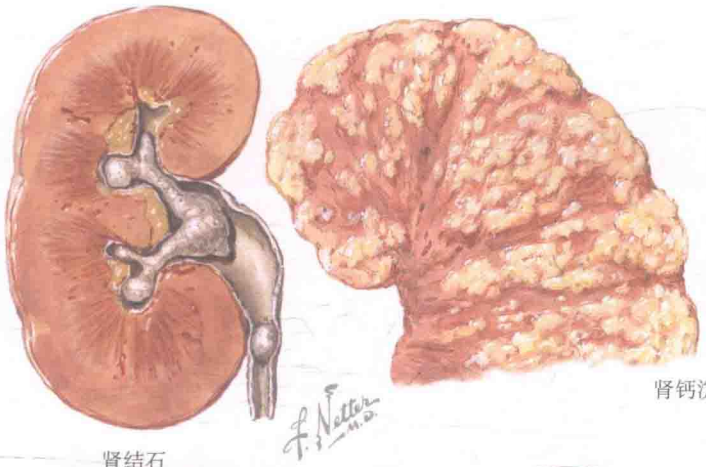
高钙血症也可引起恶心、厌食、便秘、肾性尿崩（多尿和多饮）、糖耐量异常、消化性溃疡病、胰腺炎和高血压。甲旁亢危象发生于严重的高钙血症（Ca>15 mg/dl），患者表现为中枢神经系统异常（如意识障碍、昏迷）。容量不足可促进甲旁亢危象的发生，治疗上可以使用等张盐水扩容及抗骨吸收的药物（如双膦酸盐）。

原发性甲旁亢体格检查通常无特异性发现。甲状旁腺腺瘤不能被触及，当甲状旁腺的肿瘤被触及时，通常需考虑甲状旁腺癌的可能。眼部裂隙灯检查可发现半环形角膜异色边缘，这是由于钙磷沉积，称之为*带状角膜病变*（*band keratopathy*）。

原发性甲旁亢的患者实验室检查异常包括血清总钙和钙离子浓度升高，血清磷浓度下降（PTH 抑制近段肾小管对磷的重吸收），血清 PTH 或高于参考范围或在正常范围内（但与高钙血症不匹配），血清骨化三醇浓度升高（PTH 刺激 25-OHD 在肾中的羟化）。严重的长期的甲旁亢合并有肾钙质沉着症的患者血清肌酐可升高。严重的原发性甲旁亢的患者也可有正细胞正色素性贫血。

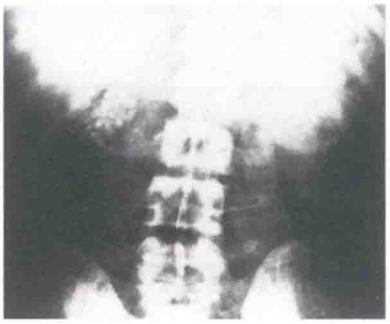
原发性甲旁亢的患者通常合并维生素 D 缺乏，这可减轻高钙血症。纠正这些患者的维生素 D 缺乏可加重高钙血症和高尿钙症。

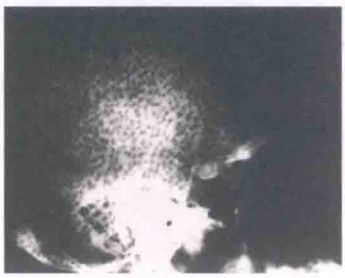
原发性甲旁亢的治疗依赖于手术切除（单发腺瘤的切除），或者对于弥漫的甲状旁腺增生的患者，切除 3.5 个增生的甲状旁腺［如多发性内分泌瘤病（MEN）1 型］。



肾结石

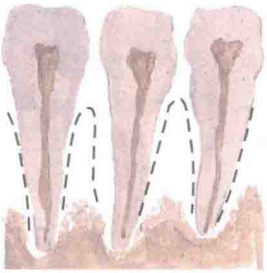
肾钙沉着





“椒盐”颅骨
(“Salt and pepper” skull)

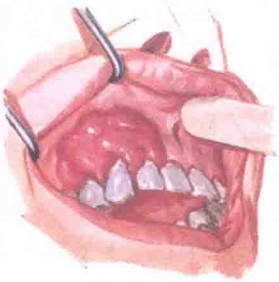
骨活检
(局部骨吸收)



牙槽板缺如
(虚线为正常轮廓)

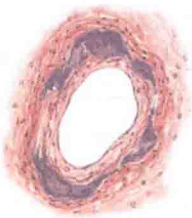
骨质变薄；
囊性骨折

骨膜下
骨吸收

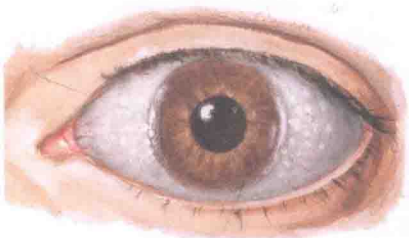


棕色瘤（巨细胞瘤
或者破骨细胞瘤）

椎体的
“鳕鱼样”
现象

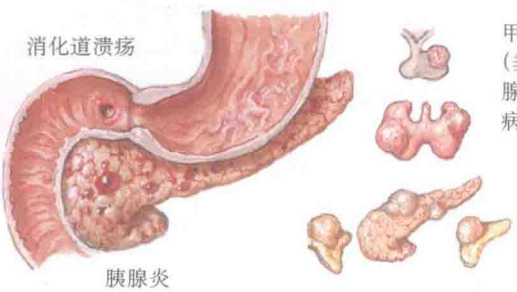


血管内钙质沉积；
高血压



角膜缘异色病变

消化道溃疡



胰腺炎

甲状旁腺增生合并多发腺体（垂体、甲状腺、胰腺、肾上腺）腺瘤的 1 型多发性内分泌瘤病（MEN1）

六、高钙血症病因鉴别诊断相关检查

高钙血症最常见的病因为原发性甲状旁腺功能亢进（甲旁亢 hyperparathyroidism, HPT）和恶性肿瘤。临床医生首先应关注高钙血症是否为持续性，因此，血清钙（Ca^{2+}）浓度应重复测定。如果之前血清钙浓度已测，那么也需关注之前的结果。同时长期的轻度的高钙血症（＜11 mg/dl）是典型的原发性甲状旁腺功能亢进的表现，急性升高的严重的高钙血症（>13 mg/dl）更提示是由恶性肿瘤引起。患者的饮食和用药史需要引起关注，以提示有无乳碱综合征和药物相关高钙血症的发生。

对于持续高钙血症的患者，首先要考虑是否由甲状旁腺素（parathyroid homone，PTH）介导。同时 PTH 相关的高钙血症是原发性甲状旁腺功能亢进，非 PTH 引起的高钙血症通常是由于潜在的恶性肿瘤、肉芽肿疾病或维生素D中毒引起。

（一）PTH 介导的高钙血症

大部分原发性甲状旁腺功能亢进的患者血 PTH 浓度超过正常范围。然而，20% 的原发性甲状旁腺功能亢进的患者 PTH 虽不超出参考范围上限，但有与高钙血症不匹配的升高。血清无机磷浓度和 24h 尿钙排泄的测定通常有助于 PTH 介导的疾病的诊断。低磷血症是由于 PTH 抑制肾近端小管对磷的重吸收引起。尽管低磷血症也可见于 PTH 相关蛋白（PTH-related protein，PTHrP）介导的高钙血症，但不见于其他非 PTH 相关的高钙血症。大部分原发性甲状旁腺功能亢进的患者 24h 尿钙排泄或者在正常范围的上限或者超过正常上限。然而，对于原发性甲状旁腺功能亢进此结果并不特异，也见于其他大部分原因导致的高钙血症。乳碱综合征、家族性低钙尿高钙血症或者服用噻嗪类利尿药的患者，24 h 尿钙排泄通常低于 100 mg。血清 1,25（OH）$_2$D（骨化三醇）浓度通常由于 PTH 介导的肾中 25-（OH）D 的 1α 羟化增加而升高。

（二）非甲状旁腺激素介导的高钙血症

当高钙血症患者的进步血清 PTH 浓度低时，进一步的检查考虑 25-（OH）D，1，25-OH_2D，PTH 相关蛋白，血清 TSH（对于甲状腺功能亢进）和维生素 A 的测定及血清蛋白电泳（多发性骨髓瘤）。

PTH 相关蛋白（PTHrP）是 PTH 受体的激动剂，是一种引起恶性肿瘤患者高钙血症的激素，可能由实体恶性肿瘤过度分泌而来。不同于 PTH，PTHrP 不诱导 25-(OH）D 向 1，25-(OH）$_2$D 的转换。

如果血 PTHrP 的浓度低，血 25-(OH）D 和 1，25-(OH）$_2$D 需被测定。血 25-(OH）D 显著升高可见于维生素 D 中毒的患者，而血 1，25-（OH）$_2$D 升高可见于肉芽肿性疾病和淋巴瘤等引起肾外 25-(OH）D 羟化增多的疾病。其中，结节病通常可通过胸部 X 线片或 CT 发现，表现为两侧肺门淋巴结病和网格状肺部浸润影。

如果非 PTH 介导的高钙血症患者的维生素 D 和 PTHrP 水平不高，那么需检测血清蛋白电泳和血清 TSH、维生素 A 水平。这种高钙血症的情况见于骨吸收增加（如多发性骨髓瘤、甲亢、维生素 A 中毒或长期制动）或肾功能不全情况下的钙摄入增加（乳碱综合征）。

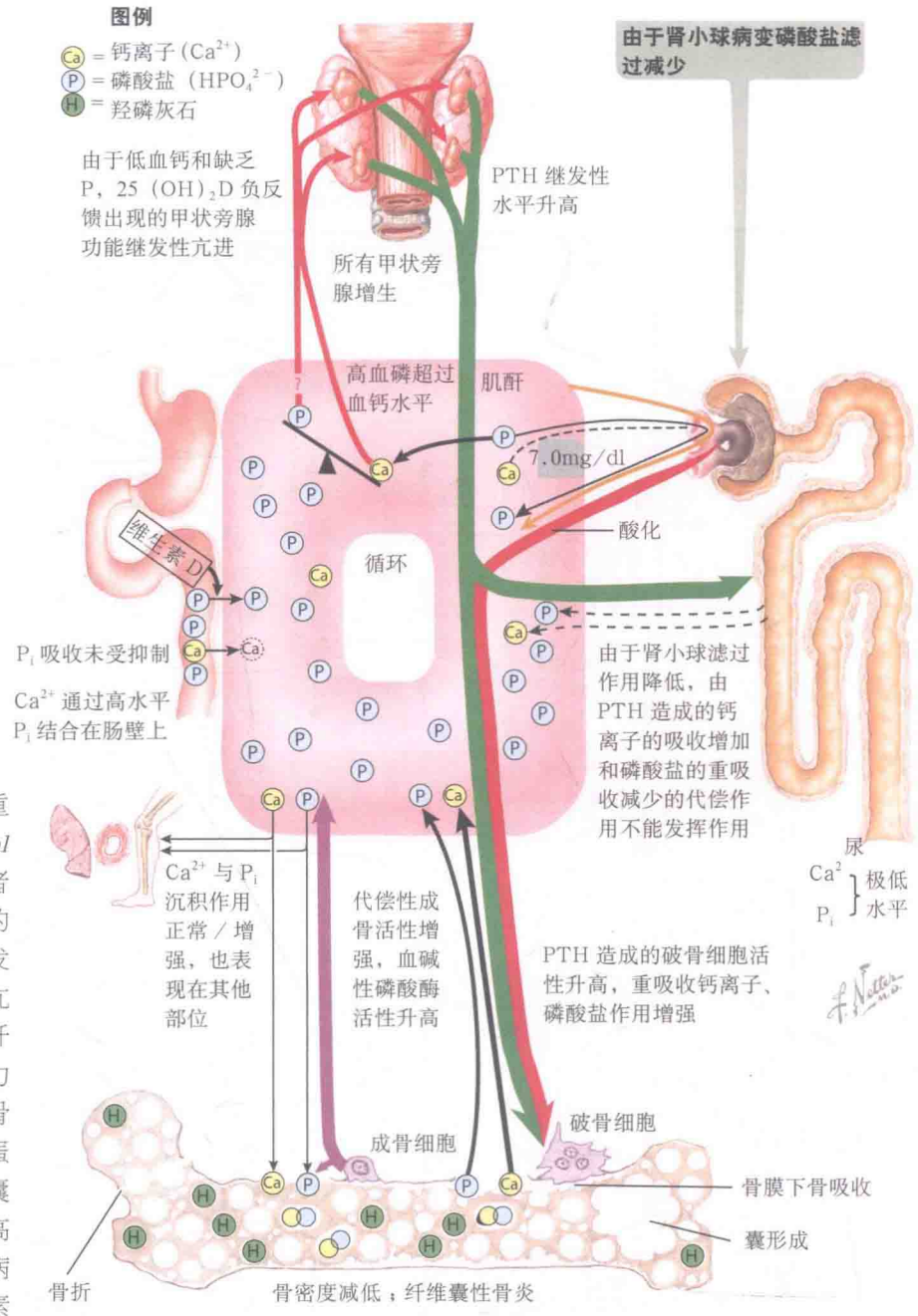
（三）其他原因导致的显性高钙血症

血清钙总浓度的增加通常是由于游离钙（离子钙）的增加，游离钙与生理作用相关。血清总钙偶尔可能由于钙结合蛋白的升高（如多发性骨髓瘤中钙结合旁蛋白升高），而游离钙比例仍然正常，这被称为假性高钙血症（*pseudohypercalcemia*）。

家族性低钙尿性高钙血症（FHH）是一种罕见的常染色体显性遗传病为编码钙敏感受体的基因失活突变所致。通常由于偶然发现的高钙血症而发现，这些患者有低尿钙，尿钙排泄分数低于 1%。FHH 的患者有轻度的高钙血症，PTH 正常或轻度升高。FHH 的突变使钙敏感受体对钙的敏感性下降。因此，患者需要有高于正常范围的血钙，减少 PTH 释放，肾小管钙和镁重吸收的增加导致了高钙血症、低尿钙症和高镁血症。这些患者是无症状的，FHH 为良性病，不需要治疗。所有的一级亲属需要测定是否存在高钙血症，并需要注意这不是原发性甲状旁腺功能亢进，不需要手术治疗。

高钙血症的鉴别诊断（– 示正常水平）

临床情况	血清 Ca^{2+}	血清 P_i	血清 PTH	血清 25 (OH) D	血清 1，25 $(OH)_2D$	相关表现
原发性甲状旁腺功能亢进	↑	– / ↓	– / ↑	–	– / ↑	80% 无症状 肾结石 骨质疏松 高血钙症状
肿瘤广泛骨转移	↑	– / ↑	↓	–	↓ / –	肿瘤病史 影像学上破坏性病变 骨扫描
多发性骨髓瘤 淋巴瘤	↑	– / ↑	↓	–	↓ / –	血尿蛋白电泳异常 骨影像学上异常表现
恶性病变的体液性高钙	↑	– / ↓	↓	–	↓ / –	甲状旁腺相关蛋白↑， 恶性实体肿瘤证据
结节病或其他肉芽肿病变	↑	– / ↑	↓	–	↑	肺门淋巴结肿大的间质性肺病， 血管紧张素转化酶水平升高
甲状腺功能亢进	↑	–	↓	–	–	甲状腺功能亢进症状， 血清甲状腺素水平升高
维生素 D 中毒	↑	– / ↑	↓	↑	– / ↑	过量维生素 D 摄入史
乳碱综合征 (milk–alkali syndrome)	↑	– / ↑	↓	–	– / ↓	过量牛奶、碱性物质摄入史， 服用过多含钙抑酸药
全身制动状态	↑	– / ↑	↓	–	↓ / –	多发骨折，瘫痪（儿童，青年，患有 Paget 病的患者）



七、肾性骨营养不良

肾在调节矿物质代谢上起到重要的作用。肾性骨营养不良（*renal osteody-strophy*）指慢性肾病的患者发生的骨形态改变。肾性骨病常见的类型有高水平的骨转换率，伴有继发或三发的甲状旁腺功能亢进（甲旁亢 hyperparathyroidism, HPT），以及纤维囊性骨炎；低水平骨转换率伴无力型骨病；低水平骨转化率伴非矿化骨增加（即骨软化症）；由 β2 微球蛋白相关的淀粉样物质沉积导致的骨囊肿，或是混合型的骨营养不良伴有高水平和低水平的骨转换率。肾性骨病发生的两个重要因素是 25 羟维生素 D 转化为 1，25- 双羟维生素 D 的转换率降低，同时肾排出无机磷减少。

随着肾病进展，肾小球滤过率（GFR）下降，因此肾滤过的磷减少，而血清磷浓度升高，钙浓度降低，甲状旁腺激素（PTH）水平升高。继发的甲旁亢状态（HPT）也是由于 1，25- 双羟维生素 D 水平降低，这是由于 GFR 低于 30 ml/min 便会使其分泌的 1α25 羟维生素 D 羟化酶的合成减少。短期内，甲状旁腺激素可以通过促进肾排磷、重吸收骨中钙、刺激肾 1α25 羟维生素 D 羟化酶的合成来维持血中相对正常的生化水平。然而长此以往，肾对于甲状旁腺激素的作用便不再敏感。而这种不良的适应状态会加重肾病相关的高磷状态，减少 25 羟维生素 D 向 1，25- 双羟维生素 D 的转化，也使 1，25- 双羟维生素 D 对于甲状旁腺激素（PTH）的抑制作用减弱。

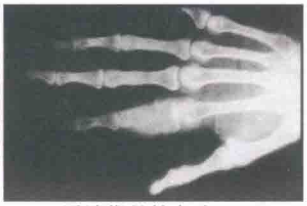
三发性甲旁亢是指难治性 PTH 高分泌，伴有严重的甲状旁腺增生和单克隆的甲状旁腺腺瘤。因为 PTH 促进衰竭的肾排出磷的作用十分有限，而 PTH 持续作用于骨，促进骨钙和磷从骨释放入血，因而可以发展为高钙血症。血中高浓度的钙磷产物沉积在软组织中，如关节、血管及内脏中。沉积在血管中可出现器官缺血梗死甚至坏疽。三发性甲旁亢的患者可以有骨膜下骨吸收、骨囊肿、不同程度的骨密度降低、纤维囊性骨炎伴有棕色瘤、骨折。脊柱 X 线片可见到椎体上下缘边缘的硬化和椎体之间的稀疏。头颅 X 线片则可看到“椒 - 盐（砂砾）”样脱钙表现（即“椒 - 盐状”颅骨 salt-and-pepper skull）。

肾性骨病的骨表现

继发性甲状旁腺功能亢进

脊柱和上下椎体边缘带状硬化。注意图中压缩性骨折

颅骨斑点样去钙化，“椒盐样”颅骨（“salt-and-pepper” skull）

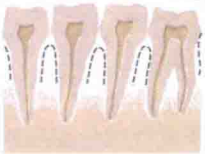


近端指骨棕色瘤

远端股骨的纤维囊性骨炎

指骨骨膜下骨吸收（主要在中节指骨掌侧）

胫骨纤维囊性骨炎合并棕色瘤



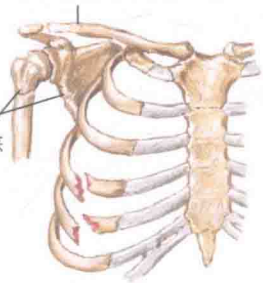
牙槽板丢失（虚线为正常轮廓）

骨软化症

长骨骨折

假骨折（Milkman 综合征，影像学上为疏松带［looser zones］）

锁骨端侧的骨吸收



肋骨骨折

股骨头骨骺滑脱

七、肾性骨营养不良（续）

骨膜下骨质重吸收在指骨上表现明显，尤其是中节指骨掌侧。在儿童，肾性骨病表现为生长发育迟缓和骨骼畸形。

进行腹膜透析和血液透析的患者最常发生的是无力型骨病，即患者骨转化缺乏，并且骨细胞活性缺乏。与骨软化症不同，无力型骨病的类骨质生成并不多。后者主要是因为含钙的磷酸盐结合物和维生素 D 类似物对过多的 PTH 分泌产生抑制作用所致。此病患者易发生骨折，如髋骨骨折。可以通过活检或者测定血 PTH 浓度 < 100 pg/ml 来确诊。治疗的关键是减少含钙的磷酸盐结合物和维生素 D 类似物的使用，从而提高 PTH 水平。

骨软化症是骨转化不足和较多的未矿化骨沉积所导致的疾病，病因是维生素 D 的缺乏或铝中毒（如含铝的抑酸药）。患者的骨密度下降，骨皮质变薄。卢塞带（Looser zones）是骨软化症患者影像学上典型表现（见专题 6-8 和专题 6-22）。Looser zones 又称作假骨折，是垂直于骨皮质的边缘硬化的宽度为 2～5 mm 的窄条状透亮区。该假骨折通常为双侧、对称，可见于肩胛骨、股骨颈、股骨干中部、肋骨、坐骨支和耻骨支、锁骨。在锁骨末端也可以看到骨重吸收。Milkman 综合征指骨软化症患者出现双侧对称的假骨折。骨折也可以在轻微外伤甚至没有外伤的情况下出现，通常发生在长骨、肋骨和椎体。在髂嵴部位做四环标记的骨活检可以用来判定新生骨的成骨率（见专题 6-22），这有助于分析肾性骨病的发病机制。

其他与肾性骨病相关的因素包括维生素 K 的缺乏（骨基质蛋白的羟化作用所需要）和骨形态蛋白 -7（正常的成骨细胞分化所需要，产生于功能正常的肾）。

治疗上主要是维持正常的血清钙、血清磷浓度，同时避免含铝物质的摄入。可以通过低磷饮食、GFR 低于正常值 25% 时口服磷结合药，口服维生素 D 来维持正常血 1，25-双羟维生素 D 浓度。若出现三发甲状旁腺功能亢进，必要时可以切除甲状旁腺。

八、甲状旁腺功能亢进患者的甲状旁腺组织学

原发性甲状旁腺功能亢进（甲旁亢 hyperparathyroidism，HPT）可由单发甲状旁腺腺瘤（89%）、多发甲状旁腺腺瘤（4%）、多腺体甲状旁腺增生（6%）或甲状旁腺腺癌（1%）导致。

（一）甲状旁腺腺瘤

大多数甲状旁腺腺瘤有包膜，起源于主细胞，少数起源于嗜酸细胞。腺瘤由主细胞组成的排列紧密的片状组织、条索状组织或者腺泡组成。透明细胞和嗜酸细胞以散在或者成团形式存在，有的腺瘤则完全由嗜酸细胞组成。腺瘤质地均匀或有结节。腺瘤的主细胞比正常的主细胞大，细胞核大小多变，通常含有细胞核深染的巨大单核细胞。也经常可见多核巨细胞。免疫组化染色通常是甲状旁腺激素和嗜铬粒蛋白 A 阳性。区分腺瘤与主细胞增生的主要标准在于，在甲状旁腺腺瘤的患者可见到正常的甲状旁腺组织存在于腺瘤外的边缘或者在另外的甲状旁腺内。存在于含腺瘤甲状旁腺内的正常甲状旁腺组织通常完全由大的、透亮的、没有活性的主细胞构成，细胞内含丰富糖原、小的高尔基体和罕见的分泌颗粒。腺瘤细胞则是单克隆的起源于体细胞的、含有与生长相关的基因突变的一种细胞。比如细胞周期 D1 原癌基因（*CCND1*）编码与细胞周期调控相关的蛋白。该基因的突变可以在 30% 的甲状旁腺腺瘤内找到。多发性内分泌瘤病 I 型（*MEN1*）则主要是由于 MEN1 基因胚系突变造成的。该基因是一种抑癌基因，可以在 15% 的散发型甲状旁腺腺瘤患者中找到该基因的体细胞变。

（二）原发性主细胞增生

原发性主细胞增生较透明细胞增生多见，后者主要与上方甲状旁腺增生相关。在甲状旁腺增生中，4 个甲状旁腺都受累，甲状旁腺内有由嗜酸细胞、透明细胞星条索、片状或是腺泡状紧密排列。这些细胞大小与正常甲状旁腺细胞相当，或者稍大。由于基质的分割作用或是各种细胞的集聚作用，甲状旁腺通常呈结节状。原发性甲状旁腺增生的形态与腺瘤相同，只是没有了正常的甲状旁腺组织。免疫组化染色可见 PTH 和嗜铬粒蛋白 A 的广泛染色。甲状旁腺增生可以是散发的，或者是家族性综合征的一部分（如 MEN 1、MEN 2 A、甲旁亢 - 颌骨肿瘤综合征、家族性孤立性甲旁亢）。

（三）原发性透明细胞增生

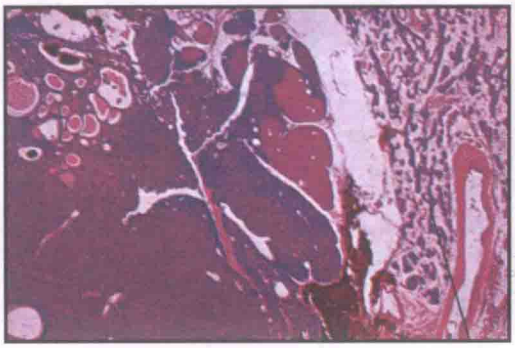
4 个甲状旁腺内都有由一致的大细胞（10～40 μm）组成的条索、片状或者腺泡样排列紧密的结构，有着清晰的细胞膜和空泡样的细胞质（水样透明的细胞 wasserhelle cells）。该细胞核小而深染。细胞核有形成栅栏样的趋势，通常是在细胞邻近基质和血管的一极，表现为“浆果”（bunch of berries）样的外形。免疫组化染色是 PTH 染色较弱，嗜铬粒蛋白 A 染色较深。

（四）继发性甲状旁腺增生

通常与原发性主细胞增生难以鉴别。继发性甲状旁腺增生较少表现为结节形态，通常由一致的小、深色的主细胞组成的片状组织构成。很少能见到嗜酸细胞和透明细胞。免疫组化染色为 PTH 和嗜铬粒蛋白 A 都为阳性。

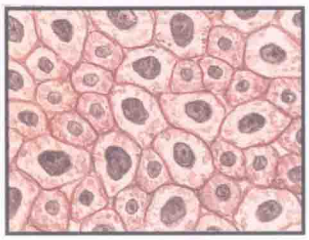
（五）甲状旁腺癌

甲状旁腺腺癌的诊断通常基于局部相邻组织的浸润或者是转移（淋巴结或者远部位淋巴结）。癌灶表现为大块、深色、纤维样梭形肿瘤和贯通其中的宽大、深色、纤维样的条带组织。细胞通常较大，形态一致，有清晰的细胞膜。细胞核大，深染，形态规则，通常可以见到核分裂象。很少能见到边缘正常的甲状旁腺组织。甲状旁腺功能亢进 - 颌骨肿瘤综合征患者发生甲状旁腺癌的概率较普通人高，该病是由于体系或胚系 *CDC73*（从前称作 *HRPT2*）基因的失活突变导致的。



腺瘤。腺瘤患者相对正常的甲状旁腺边缘；HE 染色，×11.5

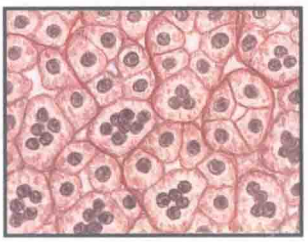
腺瘤。腺瘤中嗜酸细胞与主细胞的混合处；HE 染色，×35



腺瘤病变中主细胞多行性

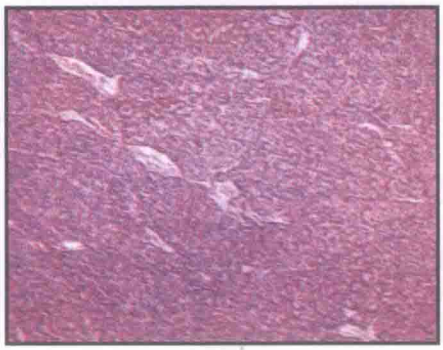
单核巨细胞

多核巨细胞和腺泡结构



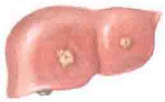
原发性增生：主细胞

原发性增生：透明细胞



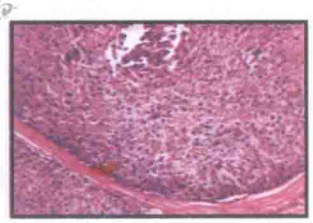
继发性增生

浸润



转移（至淋巴结、肝及其他部位）

有丝分裂



纤维带和增生现象

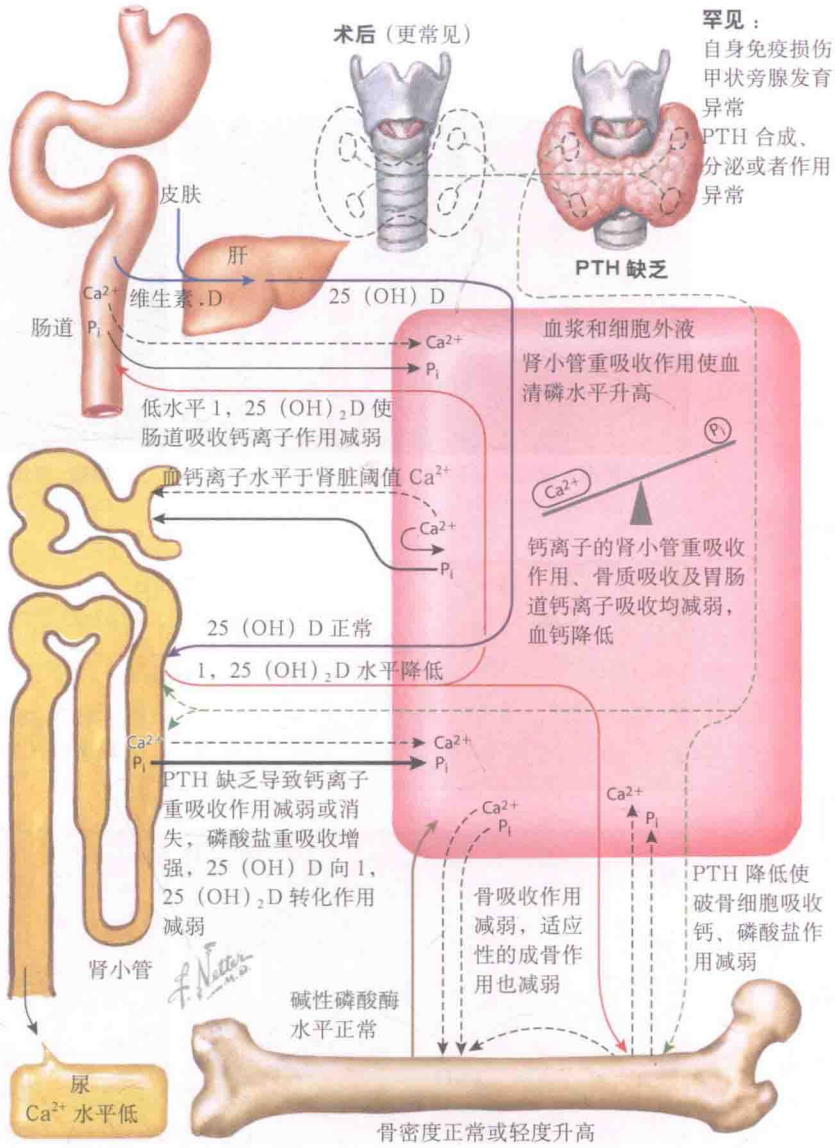
癌

九、甲状旁腺功能减退的病理

甲状旁腺功能减退的患者的血钙浓度降低（通常< 7 mg/dl），无机磷水平升高（通常 >5 mg/dl），尿钙和尿磷水平降低。这些特点主要是由于患者血中甲状旁腺激素的主要功能减退。低血钙的原因主要有：① PTH 依赖的破骨过程被削弱，重吸收减少所致的血钙降低。②肾 25 羟维生素 D 转化成 1，25 二羟维生素 D 的过程依赖于 PTH，PTH 活性减弱后该合成作用下降，因而从胃肠道吸收钙的过程也被削弱。③因为血清钙浓度高于肾重吸收钙的阈值 7 mg/dl，因而尿钙很少。因为没有 PTH 的作用，因而肾抑制磷重吸收的功能降低，血清磷浓度升高。而高血磷同时拥有降低血清钙水平的作用。在胃肠道中的高水平的磷与钙结合，甚至超过了维生素 D 促进钙吸收的作用。低血钙，高血磷，同时有正常水平碱性磷酸酶，若患者没有肾衰竭或者营养不良，那么便提示患者有甲状旁腺功能减退。

甲状旁腺激素水平缺乏是颈部手术后较常见的并发症，如完全或次全甲状腺切除、甲状旁腺手术、颈部肿瘤手术。手术后导致的甲状旁腺功能减退可以是一过性的（前提是有功能的甲状旁腺有残存），或是永久的。一过性的甲状旁腺功能减退可见于 20% 的甲状腺行全切或者次全切手术术后的患者。甲状旁腺腺瘤合并严重或者持久的高钙血症的患者术后也可能有一过性的甲状旁腺功能减退。这是由于正常的甲状旁腺受抑制，骨摄取了钙（骨饥饿综合征）。由甲状旁腺自身免疫损伤，异常的甲状旁腺发育，或者是 PTH 合成、分泌、作用和调节功能异常所导致的甲状旁腺功能减退较少见。

如果一个没有做过颈部手术的患者患有甲状旁腺功能减退，那么多半是患者的甲状旁腺存在自身免疫损伤。自身免疫性甲状旁腺功能减退通常是多腺体自身免疫病 1 型的一部分，这些患者也可患有原发性肾上腺功能不全和慢性黏膜念珠菌病（见专题 8-6）。更罕见的获得性原发性甲状旁腺功能减退的原因则是钙敏感受体（CaSR）自身抗体的生成。

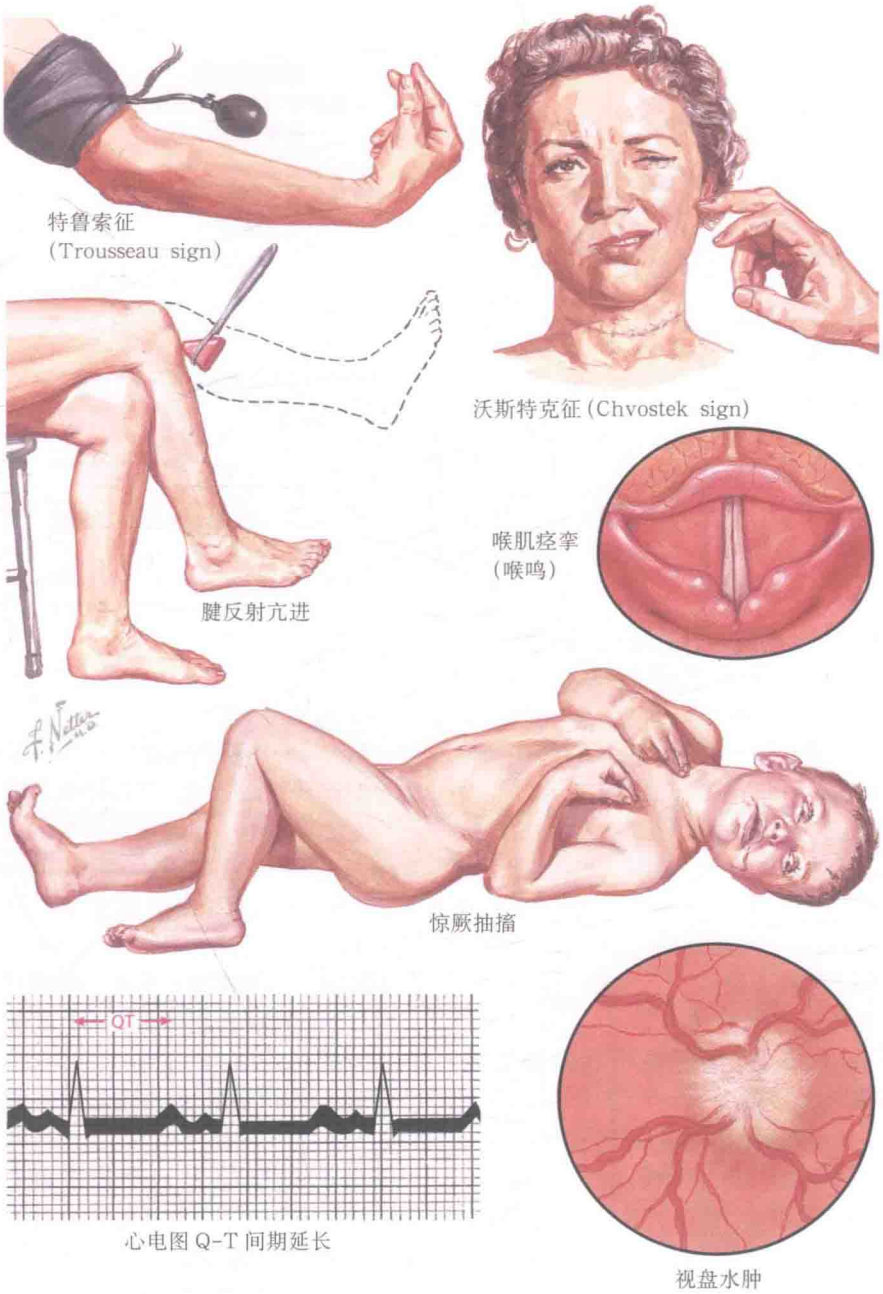


（一）甲状旁腺功能减退的遗传性因素

先天性甲状旁腺功能减退与甲状旁腺发育异常或者 PTH 合成异常相关。异常的甲状旁腺发育可能与 X-连锁或者常染色体隐性遗传相关（如 *GCM2* 基因突变，该基因编码一种转录因子）。该基因负责 PTH 前蛋白的合成，缺乏这种蛋白可能会导致 PTH 活性的生物缺失。此外，常染色体编码 CaSR 的基因激活突变降低了钙反馈的调定点，因而只有当血钙降至很低时才会出现 PTH 的分泌。又因为 CaSR 在肾的激活，所以尿钙分泌增加（这与其他类型的甲状旁腺功能减退不同）。

（二）假性甲状旁腺功能减退——甲状旁腺激素水平较高的低钙血症

有假性甲状旁腺功能减退的患者，低血钙水平可以促使 PTH 从甲状旁腺释放。然而 PTH 因为不能有效动员骨钙和促进 25 羟维生素 D 转化成 1，25 双羟维生素 D 的作用，患者持续低血钙。这种效应是由于 PTH 抵抗和维生素 D 缺乏造成的（见专题 6-12 和专题 6-13）。



十、急性低钙血症的临床表现

急性低血钙的典型的临床表现从轻微的症状，到表现为严重的抽搐、癫痫、喉肌痉挛、视盘水肿或者心力衰竭等。低血钙的临床表现，不仅与低血钙的程度相关，还与血钙降低的速度相关。慢性低血钙的表现有白内障、基底节钙化、锥体外束病变和牙齿的一些改变。

肌肉抽搐是外周神经肌肉敏感性增高的表现，早期轻度的症状包括焦虑，肌肉痉挛、反射增高、畏光、复视、口周和肢体末端的感觉异常和感觉过敏。严重的抽搐则包括手足痉挛（大拇指屈曲，手指张开，腕部及掌指关节屈曲），喉肌痉挛和喉鸣（由于声门肌肉痉挛）和癫痫发作（癫痫大发作、小发作和局灶性发作）。一般只有当血钙浓度低于 7 mg/dl 时，患者才会表现出抽搐。碱中毒，低镁血症，低钾血症可以加重低钙血症的临床表现。口周和肢端感觉异常引起的患者的焦虑可以使患者过度通气，导致呼吸性碱中毒，又进一步加重低钙引起的抽搐。而酸中毒则可以完全掩盖低钙血症的临床表现。

束臂加压征（特鲁索征 Trousseau sign）是通过用血压计袖带维持高于收缩压的压力挤压手臂，持续 3 min，所诱导出来的手部的痉挛。比如，若患者的收缩压是 120 mmHg，袖带要膨胀到压力为 140 mmHg，并且保持这个压力 3 min，由于缺血可以增加前臂神经干的敏感性，因而 Trousseau 征阳性的患者的表现为不能张开手掌。

面神经叩击征（沃斯特克征 Chvostek sign）表现为叩击患者面部耳前颧弓下的部位，同侧面肌的收缩。严重低钙的患者，可以表现为眼轮匝肌的收缩，甚至是对侧面肌的收缩。Trousseau 征与 Chvostek 征对于低钙血症来说并非特异，在碱中毒情况下也可以出现，比如过度通气、原发性醛固酮增多症伴低血钾等。

早年有低钙血症的患者可以出现牙齿异常如牙釉质缺陷、牙齿发育不全。低钙血症的患者还可以有皮肤的干燥、粗糙，指甲质脆有横行沟，头发稀少，干枯而且质脆。

除了低血钙相关的心力衰竭，患者还可以有心电图上的 Q-T 间期延长，QRS 和 T 波的改变可以近似心肌梗死，低血钙还可以诱发尖端扭转型心动过速。

最常见的低钙血症的原因是因为甲状旁腺肿瘤切除占位或者在甲状腺手术过程中意外损伤甲状旁腺之后造成的急性低甲状旁腺功能减退。

低钙血症是内分泌急症之一，发现后要立即治疗以预防癫痫发作、喉肌痉挛，心血管事件甚至死亡。纠正低钙血症可以逆转患者的症状和体征。

十一、假性甲状旁腺功能减退的病理生理

假性甲状旁腺功能减退（pseudo-hypoparathyroidism，PHP）是机体终末器官对甲状旁腺激素抵抗的结果。主要的实验室表现为低血钙、高血磷、血高甲状旁腺素（parathyroid hormone, PTH）浓度。PHP 分为两型，即 1 型和 2 型。

（一）1 型假性甲状旁腺功能减退

1 型假性甲状旁腺功能减退的特点为应用外源性 PTH 时肾产生的环磷酸腺苷（cAMP）减少。1 型 PHP 的病理生理与编码 G 蛋白 α 亚单位（*GNAS*）的基因突变相关。该蛋白与 PTH 受体耦联，该基因突变可以导致 PTH 与受体结合时缺乏腺苷酸环化酶的激活。这种信号传导的缺陷阻碍 PTH 的活性。*GNAS* 是组织特异性的亲代印记基因，比如说 *GNAS* 在肾、垂体、性腺、甲状腺的表达便是由母亲的等位基因决定的。这种组织特异性的亲代印记导致了 1 型 PHP 的三种亚型。

1a 型 PHP，也称为奥尔布赖特遗传性骨发育不良（Albright hereditary osteodystrophy），是常染色体显性遗传、母系遗传疾病，该病的突变基因为 *GNAS* 的失活性突变。1a 型 PHP 患者的特异表型为矮小身材，圆脸，肥胖，视觉异常，第四、五掌骨短小，牙齿发育异常，发育延迟，精神迟滞和皮下钙化（见专题 6-13）。在 1a 型 PHP 患者中，继发的甲状旁腺功能亢进并不引起患者的高尿磷，因为该患者的肾小管相对无反应，而在一些患者的另一个终末器官即骨上，可以表现为破骨细胞活性被激活，从而可以见到骨吸收的增强。同样该病患者的 PTH 使 25 羟维生素 D 转化为 1，25 双羟维生素 D 的功能也下降。由于该患者还有对于其他的 G 蛋白耦联激素的抵抗作用，如在甲状腺、垂体和性腺，他们还可能有甲状腺或者性腺功能异常的相关症状和体征。

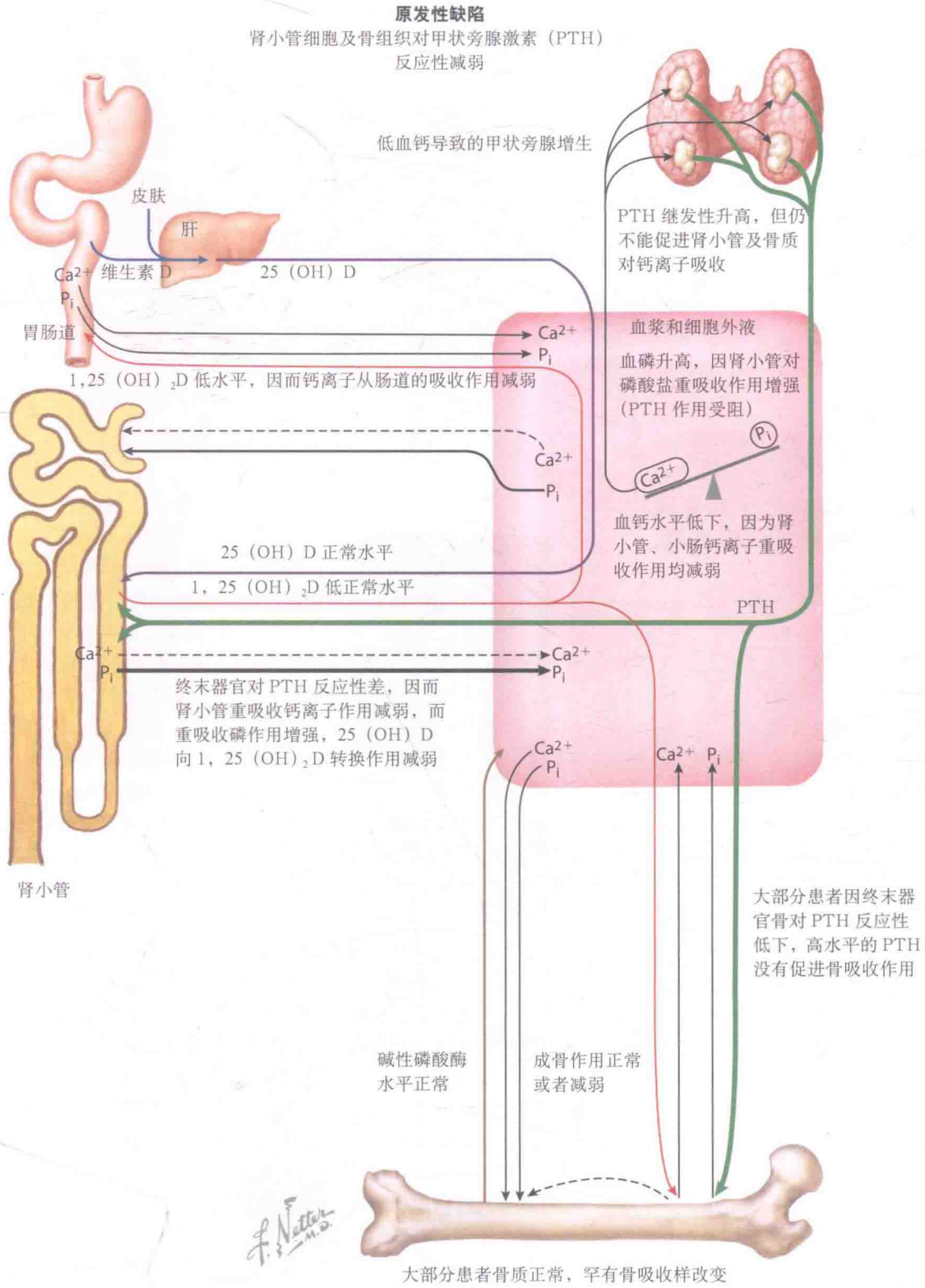
假性假甲状旁腺功能减退症则在父系遗传的 *GNAS* 失活性突变的患者中发生。受累个体拥有 Albright 遗传性骨发育不良的表型，只是没有肾对于 PTH 的抵抗，因为患者有正常的母系来源的等位基因。因而这种患者血钙、血磷和 PTH 浓度均正常。然而他们可以有过度的皮肤骨钙化，这是由于进行性骨发育异常造成的。

1b 型 PHP 是由于母系遗传的调节 *GNAS* 表达的相关因子的基因突变。这些患者没有 Albright 遗传性骨发育不良的表现，但具有肾对于 PTH 的抵抗的症状，因而这些患者有低钙血症、高磷血症和高 PTH 血浓度。

1c 型 PHP 是由于影响表达 PTH 受体与 G 蛋白相耦联的基因的突变造成的。因而腺苷酸环化酶系统是完整的，但是 PTH 与受体之间的耦联却有缺陷。因而这种患者同时有 Albright 遗传性骨发育不良、低钙血症、高磷血症和高 PTH 血症。

（二）2 型假甲状旁腺功能减退

此型患者与 1 型患者有相似的血生化改变，如低血钙、高血磷、高血 PTH 浓度。然而此型患者没有 Albright 遗传性骨发育不良的临床表型，也没有对于其他激素的抵抗作用。该患者还有对于外源性 PTH 正常的肾 cAMP 反应。然而该型患者的 PTH 不会影响尿磷。因该患者的 PTH 受体 - 腺苷酸环化酶复合物功能是正常的，但是却在 cAMP 水平出现抵抗，这便提示 cAMP 依赖的蛋白激酶 A 具有功能缺陷。该病不为家族性，发病年龄也从婴儿到老年不等。因而 2 型假甲状旁腺功能减退是一种获得性疾病，其发病机制还没有完全明确。


原发性缺陷
肾小管细胞及骨组织对甲状旁腺激素（PTH）反应性减弱
低血钙导致的甲状旁腺增生
皮肤
肝
维生素 D
25（OH）D
Ca^{2+}
P_i
胃肠道
Ca^{2+}
P_i
1,25（OH）$_2$D 低水平，因而钙离子从肠道的吸收作用减弱
PTH 继发性升高，但仍不能促进肾小管及骨质对钙离子吸收
血浆和细胞外液
血磷升高，因肾小管对磷酸盐重吸收作用增强（PTH 作用受阻）
P_i
Ca^{2+}
血钙水平低下，因为肾小管、小肠钙离子重吸收作用均减弱
Ca^{2+}
P_i
25（OH）D 正常水平
1，25（OH）$_2$D 低正常水平
PTH
Ca^{2+}
P_i
Ca^{2+}
P_i
终末器官对 PTH 反应性差，因而肾小管重吸收钙离子作用减弱，而重吸收磷作用增强，25（OH）D 向 1，25（OH）$_2$D 转换作用减弱
Ca^{2+}
P_i
Ca^{2+}
P_i
肾小管
大部分患者因终末器官骨对 PTH 反应性低下，高水平的 PTH 没有促进骨吸收作用
碱性磷酸酶水平正常
成骨作用正常或者减弱
F. Netter M.D.
大部分患者骨质正常，罕有骨吸收样改变

十二、1a 型假性甲状旁腺功能减退的临床表现

假性甲状旁腺功能减退（pseudo-hypoparathyroidism，PHP）是以机体终末器官对甲状旁腺激素抵抗为主要表现的先天性疾病。1a 型 PHP，又称作 Albright 遗传性骨发育不良，是常染色体显性遗传、母系传递疾病，该病的突变基因为 GNAS 的失活性突变（见专题 6-12）。受累儿童常在 3～8 岁出现症状性低钙血症，同时血磷和甲状旁腺素（PTH）浓度升高。1 型 PHP 患者的特异表型为身材矮小、圆脸、肥胖、鼻梁低平、视觉异常、第四、五掌骨短小、牙齿发育异常，发育延迟，精神发育迟滞和皮下钙化。最典型的特征为短指，尤其是第四、五（有时候也有第三）掌骨和跖骨。这种变化可以在 X 线片上呈现出来，此外，让患者握拳，也可以见到指节、指节浅凹、浅凹征（knuckle，knuckle，dimple，dimple sign）。这种体征首先由 Albright 发现。若患者掌骨短，那么握拳时不呈现出指节，而是出现一个凹陷。骨骺的提前闭合或部分骨骺形态的失常不仅影响掌骨，也可累及趾骨，导致掌骨和指骨缩短。大拇指的远端指骨通常短小，称作“陶工拇指（potter's thumb）”。其他长骨也可以出现缩短（如尺骨）或者畸形（如弓形的桡骨）。额骨可以表现为额骨内面骨肥厚。此外可见多发外生骨疣，类似于软骨发育不良，还可见显著的皮下的钙化和骨化，有时形成骨化斑或者结节，可以在软组织或者皮肤上看到、摸到（皮肤骨瘤）。在微小创伤的部位可以出现石头硬度的乳头状或者结节状病变，比如在双下肢前表面的创伤。眼部异常可以表现为小眼畸形、斜视、眼距增宽、复视、眼球震颤、视神经萎缩和黄斑退化。

GNAS 基因在机体很多功能中发挥重要的作用，因而 1a 型 PHP 患者可以具有一些其他激素抵抗相关的临床表现，比如促甲状腺激素、促性腺激素或生长激素释放激素。甲状腺功能减退在该型患者中很常见，患者的促甲状腺激素浓度高于正常，而游离甲状腺素水平低于正常范围。女性患者可以有月经稀发、青春期延迟和不孕。男性患者常有睾酮水平降低及不育。大多数该病患者都有生长激素的缺乏。G 蛋白还与视觉、嗅觉及味觉传导路径相关。因而患者可表现为嗅觉、味觉、听觉功能的异常。轻中度的精神发育迟滞很常见，推测可能与脑组织的 *GNAS* 基因突变有关。

虽然 1a 型 PHP 患者的 PTH 在肾小管的作用缺乏，但是对于骨组织的作用仍然存在。因而，有时可以见到该患者有继发性甲状旁腺功能亢进患者的所有表现，尤其是骨骼对该刺激有反应时。指骨的骨膜下骨吸收改变，以及骨骺的改变有时很难与肾性纤维囊性骨炎鉴别。

假性甲状旁腺功能减退症则在父系传递的 *GNAS* 失活性突变患者中发生。受累个体拥有 Albright 遗传性骨发育不良的表型，但是没有肾对于 PTH 的抵抗，因为患者有正常的母系来源的等位基因。因而这种患者血钙、血磷和 PTH 浓度均正常。然而他们可以有过度的皮肤骨化，这是由于进展性的骨质异位增生造成的。

1b 型 PHP 是由于母系传递的调控 *GNAS* 表达的相关因子的突变导致。这些患者没有 Albright 遗传性骨发育不良的表型，但有肾对于 PTH 的作用的抵抗。

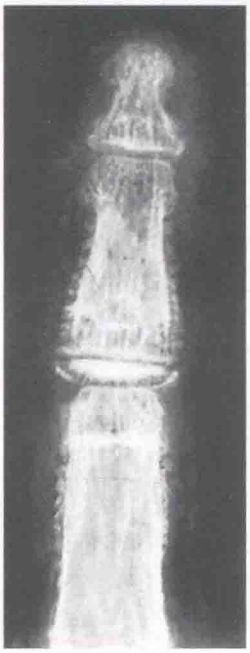
1c 型 PHP 是由于影响 PTH 受体与 G 蛋白相耦联的基因突变引起的。因而腺苷酸环化酶系统是完整的，但是 PTH 与受体结合后并未耦联。这种患者同时有 Albright 遗传性骨发育不良、低钙血症、高磷血症和升高的血 PTH 浓度。

短粗身材；圆脸

第四、五掌骨短

指节、指节、浅凹、浅凹征（Knuckle, knuckle, dimple, dimple sign）

短掌骨，骨吸收改变



骨膜下骨吸收

骨膜下骨斑

软组织内结节及溃疡

短跖骨；趾畸形

十三、骨质疏松的发病机制

骨质疏松是由于骨量减少导致骨脆性增高，机体容易发生骨折风险的一种常见的结构性骨病（见专题 6-15~专题 6-17）。骨的微结构被破坏后，结构的完整性受到损害，比如骨小梁盘型结构被穿透，骨小梁支柱内出现不连续性表现。低骨量的原因主要是峰值骨量减少，骨重吸收增加和骨形成减少几方面的共同作用。若以骨重吸收为主，则表现为高转换率骨质疏松，若以骨形成减少为主则表现为低转换率骨质疏松。机体 50% 的峰值骨量是由遗传因素决定，另外 50% 由环境因素决定，比如钙摄取量和体育锻炼。

绝经后妇女出现骨质疏松的主要原因是雌激素缺乏。雌激素具有抑制破骨细胞功能，从而减少骨质重吸收的作用。未绝经却长期缺乏雌激素（如低促性腺激素性性腺功能减退可见于饮食相关疾病、低体脂肪含量、过多的体育锻炼，垂体功能减退或者高催乳素血症）也可导致患者骨量减少。雌激素在男性维持骨密度方面也有一定作用，因而男性缺乏雌激素也可导致骨质疏松，如芳香酶缺乏的男性。缺乏睾酮的男性易患骨质疏松。

骨质疏松的高危因素包括高龄、脆性骨折史（指低暴力性骨折）、糖皮质激素治疗、低 BMI、髋部骨折家族史、吸烟、过量饮酒及低骨密度（BMD）。

其他的危险因素包括饮食缺乏维生素 D 及钙，药物如抗癫痫药、肝素、甲氨蝶呤等，无力及反复跌倒，长期卧床或者不活动，限制活动的神经性疾病（比如瘫痪），失重状态（如太空旅行）。

糖皮质激素通过抑制成骨细胞分化及影响成骨细胞寿命来抑制骨形成。糖皮质激素治疗应用的剂量与骨折风险之间有剂量依赖关系。大部分糖皮质激素的暴露是由于外源性应用糖皮质激素治疗炎性疾病，如哮喘、关节炎等，内源性的、库欣综合征（垂体或肾上腺依赖的）也可以导致骨质疏松。

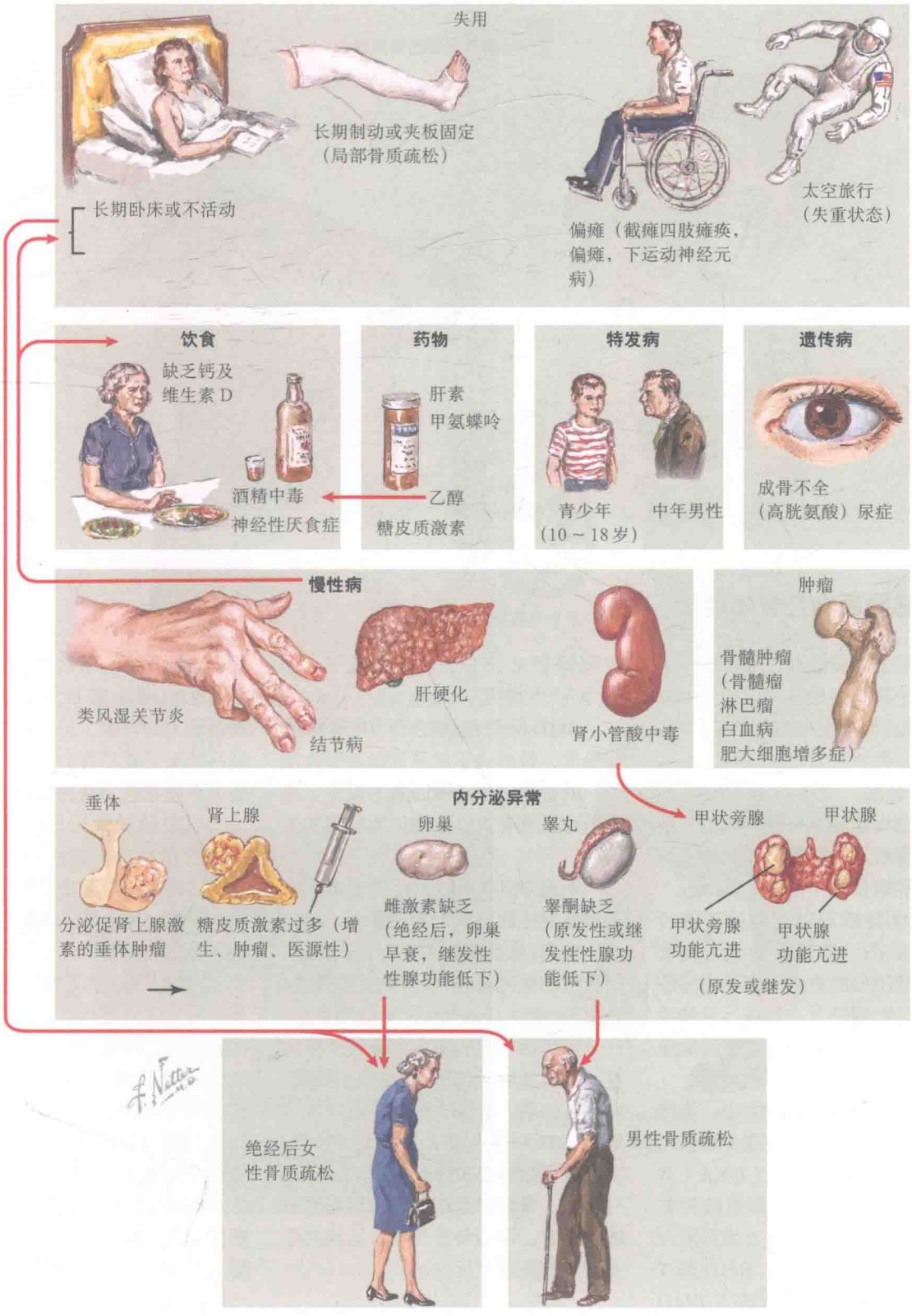
甲状旁腺功能亢进（原发或继发）可以导致骨量减少，若不治疗可以出现骨质疏松。

骨质疏松症在以下疾病患者中患病率较高：炎性疾病（如类风湿关节炎、炎性肠病、结节病），吸收不良（如乳糜泻、囊性纤维化），肾排钙增多（如肾小管酸中毒），内源性或外源性甲状腺激素过多，或直接累及骨的疾病（如多发性骨髓瘤、白血病、系统性肥大细胞增多症、淋巴瘤）。

神经性厌食症的女性患者发生骨质疏松的原因除了维生素 D 及钙摄取不足，还有由于继发性性腺功能不全导致的雌激素不足。

导致骨质疏松的遗传性疾病包括成骨不全（见专题 6-25 和专题 6-26）和高胱氨酸尿症。

骨质疏松的原因


失用
长期制动或夹板固定
（局部骨质疏松）
长期卧床或不活动
偏瘫（截瘫四肢瘫痪，偏瘫，下运动神经元病）
太空旅行
（失重状态）
饮食
缺乏钙及维生素 D
酒精中毒
神经性厌食症
药物
肝素
甲氨蝶呤
乙醇
糖皮质激素
特发病
青少年
（10～18岁）
中年男性
遗传病
成骨不全
（高胱氨酸）尿症
慢性病
类风湿关节炎
结节病
肝硬化
肾小管酸中毒
肿瘤
骨髓肿瘤
（骨髓瘤
淋巴瘤
白血病
肥大细胞增多症）
内分泌异常
垂体
分泌促肾上腺激素的垂体肿瘤
肾上腺
糖皮质激素过多（增生、肿瘤、医源性）
卵巢
雌激素缺乏
（绝经后，卵巢早衰，继发性性腺功能低下）
睾丸
睾酮缺乏
（原发性或继发性性腺功能低下）
甲状旁腺
甲状腺
甲状旁腺功能亢进
甲状腺功能亢进
（原发或继发）
F. Netter
绝经后女性骨质疏松
男性骨质疏松

十四、绝经后女性骨质疏松

绝经后女性骨质疏松主要是由于雌激素缺乏及年龄增长导致的骨量减少。通常骨质疏松没有明显临床表现，很多患者以骨折为首发，即使出现骨折如脊柱骨折，很多患者也没有症状。绝经后女性好发骨折的部位有椎体、髋部骨折、肋骨骨折和桡骨远端骨折如柯利斯骨折（Colles fracture）。多发的椎体骨折可以导致患者进行性的胸椎后凸，身高缩短或者腹部膨隆。骨质疏松的患者也容易发生四肢骨折（如近端股骨、远端尺骨和近端肱骨），可因为很轻微创伤而发生骨折。

骨强度由骨量（骨的大小、形状和微结构）及骨转换率决定（成骨与破骨速率）。骨量可以通过 DXA（双能量 X 线吸收测量法）测量髋部和腰椎骨密度来评估。骨折发生风险与骨密度（BMD）成反比。BMD 的 T 评分是患者 BMD 与年轻成人 BMD 参考值之间标准差的差异。与年轻成人 BMD 均值相差 1 SD 之内为正常骨密度。低于年轻成人 BMD-2.5 SD 则为骨质疏松。与同龄人 BMD 相比较则得到 Z 评分，Z 评分低于 -2.0 SD 则认为减低。

BMD 降低的情况见于患者峰值骨量低，骨形成不足或者骨重吸收增加，或者是以上三种因素的组合。绝经后女性患者骨吸收增加为致病主要因素。

所有 BMD 减低的患者需要考虑除外继发性骨质疏松的可能性，排除以下疾病：维生素 D 缺乏、骨软化症、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、乳糜泻、肥大细胞病、皮质醇增多症。评估要包括完整的病史回顾和体格检查。实验室检查包括：全血细胞计数、血钙、血磷、肝酶、肌酐、促甲状腺激素、25 羟维生素 D。其他的实验室检查根据病史及体格检查的发现进行选择。骨转换标志物可以用来帮助部分患者，评估骨折风险，选择治疗方案及监测治疗反应。

治疗

非药物治疗如运动、饮食改善、戒烟、以及避免增加骨丢失的药物（如糖皮质激素）等对于成功治疗骨质疏松很重要。平均每日摄入 1500 mg 钙和 800 IU 维生素 D。规律地进行负重运动（如行走）可以帮助维持骨密度并且降低髋部骨折风险，后者通常是由于患者肌力增加导致。

可以通过骨折风险评估来决定行药物治疗的时机。在世界卫生组织的网站上可以获得骨折风险评估工具——FRAX，可以预测个体髋部骨折和骨质疏松骨折的 10 年风险。

药物治疗可以选用骨吸收抑制药和骨形成促进药。骨吸收抑制药包括雌激素，雌激素受体调节药、双膦酸盐和降钙素。主要的骨形成促进药包括甲状旁腺激素 1-34（特立帕肽）。新的药物包括针对破骨细胞生成因子的核因子 kB 受体激活因子配体（RANKL）的单克隆抗体、硬肾素抑制药、整合素抑制药和组织蛋白酶 K 抑制药。

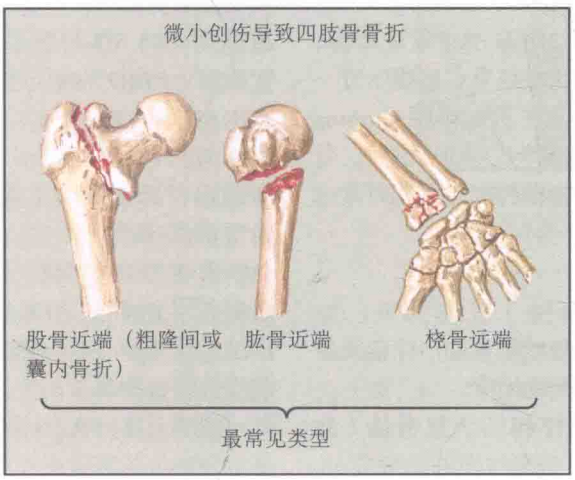
疗效可以通过对比基线及治疗 3、6 个月后骨转换标志物水平监测。髋部和腰椎的 DXA 可以在治疗 1 年后监测，其后每 2～3 年规律复查。

中轴骨

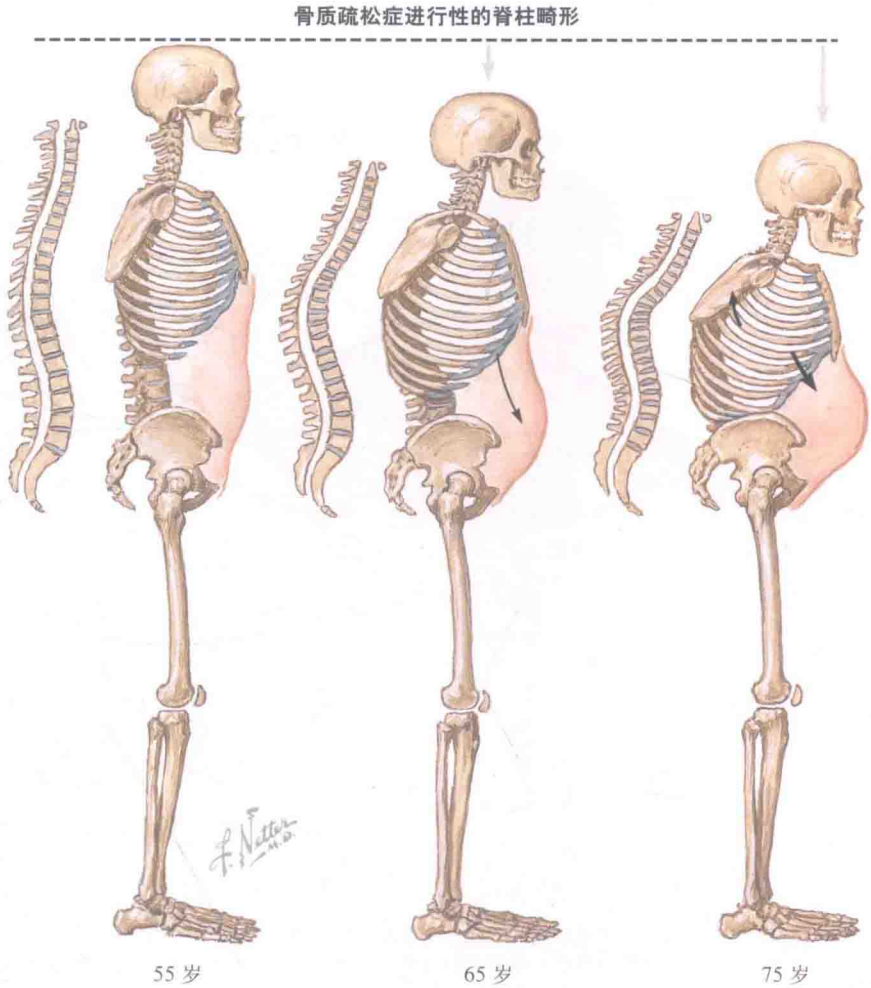
骨质疏松的临床表现

压缩性骨折导致胸椎中段至腰椎中段区域持续（急性）或间断性（慢性）腰痛，偶尔疼痛发生于下腰区

肋骨骨折常见



进行性的胸骨后凸畸形，又称为老妇驼背征（dowager's hump），伴有身高变矮，腹部膨隆



胸椎压缩性骨折导致身高变矮和进行性的胸椎后凸（老妇驼背征 dowager's hump）。下位肋骨最终落在髂嵴上，对内脏有向下的压力，最终导致腹部膨隆

十五、男性骨质疏松

骨密度在绝经后妇女为常规检查项目，但在男性中并非这样。因而男性骨质疏松通常是在脆性骨折后或者因其他原因行 X 线检查意外发现的。也可见于有危险因素而进行有目的的检查的一些患者（如服用糖皮质激素治疗，长期性腺功能低下，甲状旁腺功能亢进或者吸收不良的患者）。胸椎的压缩性骨折可以使身高变矮，出现胸椎后凸，多发性压缩性椎体骨折者下位肋缘甚至可以到达髂嵴，腹部膨隆更为显著。

当骨量减少、骨脆性增加时便发生骨质疏松，患者容易出现如椎体、髋部和肋骨的骨折。BMD 是评估骨折风险的关键工具。以下患者应该考虑行双能量 X 线吸收测量法骨密度的评估：脆性骨折，X 线平片上偶然发现明显的骨质疏松，身高降低 4cm 以上，有骨质疏松的已知危险因素（如糖皮质激素治疗、长期性腺功能低下、甲旁亢、吸收不良等）。DXA 的 T 评分等于或低于 −2.5 SD 认为是骨质疏松，−1 SD 到 −2.5 SD 为骨量减少。

有脆性骨折或者 T 评分低于 −2.5 SD 的男性患者，需要寻找继发性骨质疏松的原因所在。评估是否有潜在的吸收不良（如乳糜泻）、性腺功能低下、Cushing 综合征、肝肾疾病、高尿钙、甲旁亢、遗传性疾病（如成骨不全）、骨髓肿瘤（如多发性骨髓瘤、肥大细胞增多症等。通过全面的病情回顾和体格检查，这些疾病诊断相对容易。筛查性的实验室检验包括全血细胞计数、血蛋白电泳、血睾酮、血钙、血磷、血甲状旁腺激素、25 羟维生素 D 水平、组织谷氨酸转移酶抗体、肝酶、肌酐和类胰蛋白酶水平。应该留 24h 尿测定尿皮质醇，尿钙和肌酐。这些结果可能提示进一步有目的的检查（例如怀疑 Cushing 综合征可行地塞米松抑制试验）。骨形成和骨吸收指标的测定可能对某些患者有益。

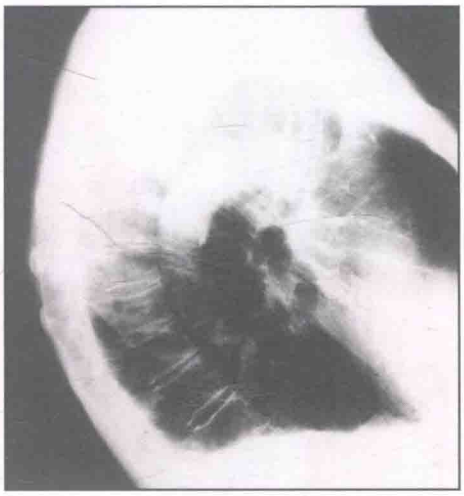
治疗

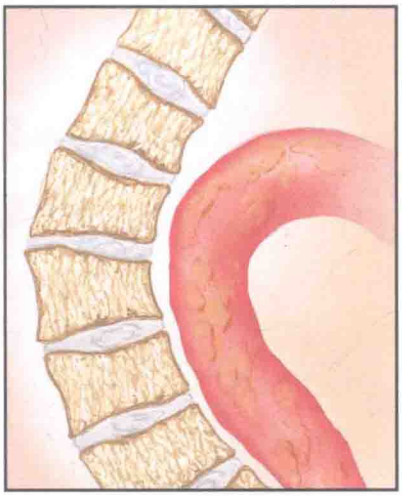
男性骨质疏松患者的治疗包括生活方式改变和药物治疗。

非药物治疗包括负重锻炼（如行走）、戒烟、避免过多的酒精摄入。建议男性患者每日补充 1500mg 钙和 800 IU 维生素 D。如果是继发性骨质疏松的患者，治疗原发病则为主要治疗方向，比如长期性腺功能低下患者应给予睾酮替代治疗。

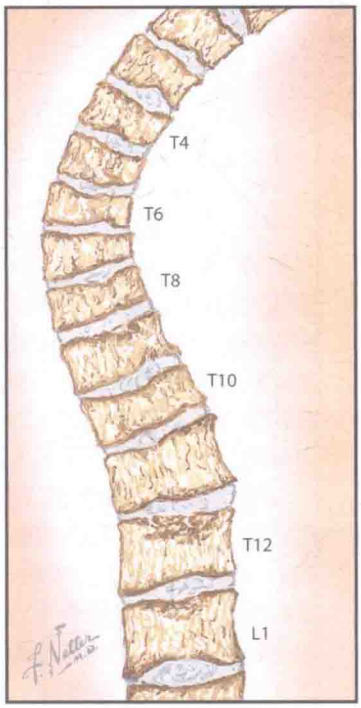
50 岁以上、曾经有过脆性骨折或者经 DXA 测定 EMDT 评分等于或低于 -2.5 SD 的患者可以给予药物治疗。BMD 的测定提示骨量减少（DXAT 值 −1 ~ −2.5）但是 10 年髋部骨折风险达到 3% 或者 10 年骨质疏松骨折的风险达到 20% 的患者也应该考虑药物治疗。10 年内髋骨骨折和骨质疏松骨折的风险可以通过骨折风险评估（FRAX）来评估。FRAX 可提供 10 年髋部骨折和骨质疏松性骨折的风险的个体化数据。此外，没有达到 FRAX 界值但是有进展性骨丢失的高危患者也应该药物治疗，例如长期大剂量糖皮质激素治疗的患者。

男性骨质疏松的一线治疗药物为双膦酸盐。已明确有继发性因素并且已经应用双膦酸盐治疗但仍有进行性骨丢失的患者也可以应用甲状旁腺激素 1-34（特立帕肽 teriparatide）。





显著的后凸畸形。可见前缘楔形变和双凹畸形（codfish deformitiy）



胸椎椎体可见多发、三级压缩性骨折，导致明显的胸椎后凸

十六、骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床表现

胸椎和腰椎椎体压缩性骨折是骨质疏松病人最常见的骨折类型。最常见的骨折部位是胸腰椎交界的部位，即第 11、12 胸椎及第 1 、2 腰椎。椎体压缩性骨折可没有临床症状，在进行胸部透视时偶然发现。而骨质疏松病人发生压缩性骨折常为自发性或由轻微创伤引起。由压缩性骨折引起的钝痛或者锐痛会因活动而加重，并且疼痛可能会很严重，并由侧腹部放射到前腹部。这种严重的疼痛通常 4～8 周缓解，而慢性背部不适可持续存在。

多发胸椎压缩性骨折可导致脊柱后凸。脊柱后凸和椎体垂直高度的降低都可导致身高变矮。脊柱后凸的病人可以有很多症状。如为了保持头部垂直而将颈部持续伸展会引起颈部不适。还有，因为身高变矮导致的腹部脏器受压会引起腹部突出和肺部生理功能受限。最低肋会触碰到髂嵴，引起第 12 胸椎椎体周围和髂嵴部位疼痛。

椎体骨折的发生高度提示患者未来还有可能发生椎体骨折。约 20% 的患者在 1 年以内还会发生第 2 次椎体骨折。

椎体骨折的类型有前缘楔形变、双凹畸形（鳕鱼畸形 codfish deformity）及压缩性骨折。骨折可分为 3 级，第一级为 20%～25% 的畸形，第二级为 26%～40% 的畸形，第三级为大于 40% 的畸形。

评估和治疗

有症状的急性椎体骨折病人需要拍脊柱平片来评估严重程度。如果出现了神经根性症状，则要进行脊柱磁共振检查。所有椎体压缩性骨折的病人都需要进行骨密度检查。要寻找椎体骨折的潜在病因来指导治疗及预防再骨折。例如，如果绝经后骨质疏松是引起椎体骨折的原因，那么需要用抗骨吸收药物（如双膦酸盐）进行治疗。

为了维持日常活动，必要时要应用非阿片类药物来控制。对于严重疼痛或持续性疼痛的病人，可进行椎体成形术或椎体后凸成形术等，经皮向压缩的椎体内注射聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥来缓解急性疼痛，预防长期疼痛，预防身高缩短。

十七、营养缺乏性佝偻病和骨软化症

钙和磷是骨的两种主要矿盐成分，为维持正常骨生长和骨矿化所必需。佝偻病发生于儿童时期，生长板矿化不足，从而导致骨骺板增宽、形状不规则。骨软化是指骨基质矿化不足，导致类骨质不能钙化、骨骼变软弯曲和假性骨折。引起营养缺乏性佝偻病和骨软化的原因是钙缺乏、或磷缺乏、或两者都缺乏。

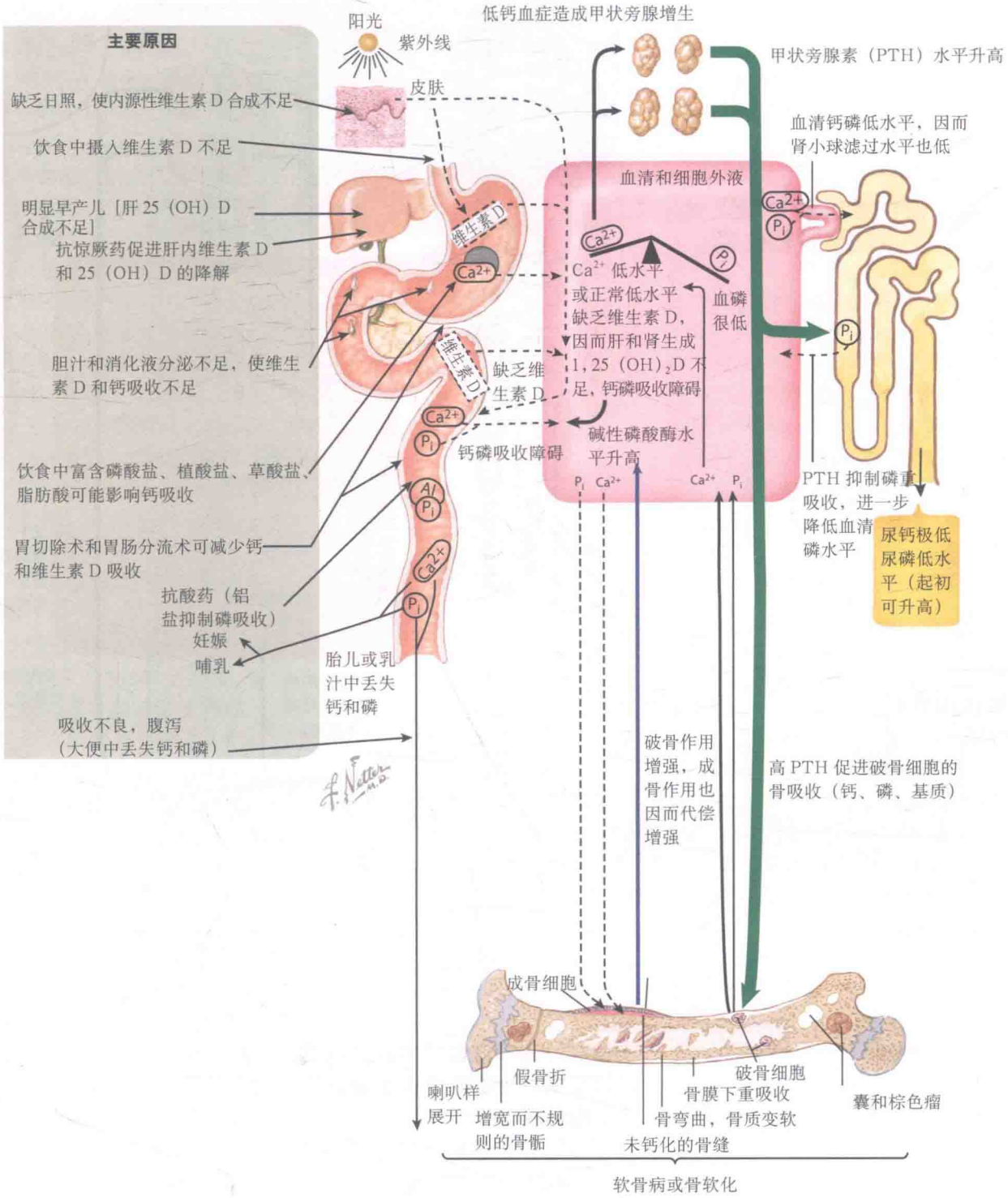
钙缺乏性佝偻病和骨软化的发生是因为肠道吸收钙减少，可由于饮食中缺乏钙或者肠道对钙的吸收减少导致。肠道对钙的吸收减少见于吸收不良（如乳糜泻）及维生素 D 与其受体的作用不足。后者可由于维生素 D 缺乏、1α-羟化酶缺陷、或者维生素 D 受体异常。低钙性佝偻病和骨软化的低钙血症会引起继发性甲状旁腺功能亢进。甲状旁腺功能亢进可部分纠正低钙血症，但由于尿中无机磷排泄增多而引起低磷血症。因此，营养缺乏性佝偻病和骨软化病人的血清磷浓度低于参考范围的下限，血清钙浓度在正常低值范围内或者低于参考范围的下限。另外，继发性甲状旁腺功能亢进引起破骨细胞骨吸收增加。破骨细胞功能活跃，使得成骨细胞功能活跃骨基质沉积。然而低血钙与低血磷使得骨基质不能矿化，导致儿童佝偻病及成年人骨软化的发生。

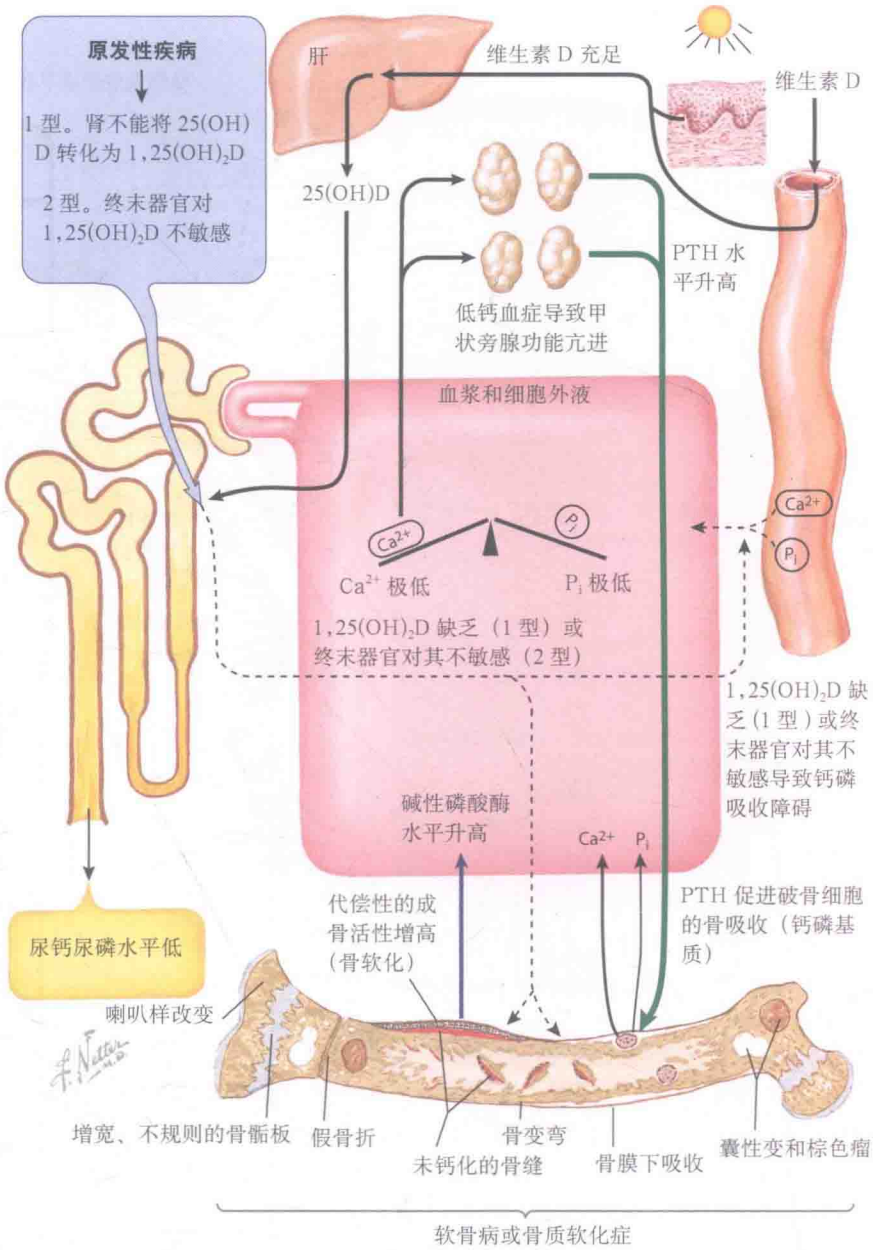
维生素 D（骨化醇）为脂溶性化合物，具有 4 环胆固醇结构。维生素 D_3（胆骨化醇）由皮肤中的 7-脱氢胆固醇在紫外线照射下经光异构化作用转变而成。麦角骨化醇（维生素 D_2）来源自饮食，主要源于植物、鱼、鸡蛋和强化食品（如牛奶、燕麦）。胆骨化醇和麦角骨化醇在肝内被 25-维生素 D 羟化酶羟基化为 25-羟维生素 D25（OH）D（骨化二醇）。25（OH）D 在肾近曲内小管细胞发生 1α-羟基化而形成更有效的 1，25-双羟维生素 D1，25（OH）$_2$D（骨化三醇）多种原因都能导致维生素 D 缺乏，如日照不足、饮食中维生素 D 摄入不足、胃肠道对维生素 D 吸收减少（如胃部手术或长期使用大剂量糖皮质激素）、维生素 D 在肝内 25-羟化减少（如早产儿，晚期肝病患者）或在肾内 1α-羟化减少，肝内维生素 D 降解加速（某些药物能诱导肝脏 P450 酶的活性，如抗惊厥药）、肾性丢失维生素 D（如肾病综合征）或者终末器官对维生素 D 敏感性降低。

维生素 D 缺乏性佝偻病经常发生在 3 岁之前，那时骨骼生长速度较快而日照有限。胎儿中的维生素 D 通过胎盘运输来自母体的 25（OH）D。婴儿需要饮食中有足够的维生素 D 以及充足的日照才能有足够的维生素 D。婴儿和儿童每天需要大约 400 IU 维生素 D。每升母乳仅含有 25 IU 维生素 D，而每升婴幼儿配方奶粉含有至少 400 IU 维生素 D。因此母乳喂养的婴幼儿是维生素 D 缺乏的高危人群，每天需要补充 400 IU 维生素 D。

治疗

补充维生素 D_2 能有效地治疗维生素 D 缺乏性佝偻病和骨软化症。维生素 D_2 的治疗剂量取决于病人的年龄及药效。适量的摄入是重要的（总饮食钙≥ 1000mg/d）。需要监测血清钙、磷、25（OH）D、碱性磷酸酶水平来评估治疗效果。也可以检测尿钙排泄量来评估治疗效果。X 线照相可用于证实骨骼的修复。


主要原因
缺乏日照，使内源性维生素 D 合成不足
饮食中摄入维生素 D 不足
明显早产儿［肝 25（OH）D 合成不足］
抗惊厥药促进肝内维生素 D 和 25（OH）D 的降解
胆汁和消化液分泌不足，使维生素 D 和钙吸收不足
饮食中富含磷酸盐、植酸盐、草酸盐、脂肪酸可能影响钙吸收
胃切除术和胃肠分流术可减少钙和维生素 D 吸收
抗酸药（铝盐抑制磷吸收）
妊娠
哺乳
吸收不良，腹泻（大便中丢失钙和磷）
阳光
紫外线
皮肤
维生素 D
缺乏维生素 D
钙磷吸收障碍
胎儿或乳汁中丢失钙和磷
低钙血症造成甲状旁腺增生
甲状旁腺素（PTH）水平升高
血清钙磷低水平，因而肾小球滤过水平也低
血清和细胞外液
Ca2+ 低水平或正常低水平
缺乏维生素 D，因而肝和肾生成 1，25（OH）2D 不足，钙磷吸收障碍
血磷很低
碱性磷酸酶水平升高
PTH 抑制磷重吸收，进一步降低血清磷水平
尿钙极低
尿磷低水平（起初可升高）
破骨作用增强，成骨作用也因而代偿增强
高 PTH 促进破骨细胞的骨吸收（钙、磷、基质）
成骨细胞
破骨细胞
骨膜下重吸收
骨弯曲，骨质变软
囊和棕色瘤
假骨折
喇叭样展开
增宽而不规则的骨骺
未钙化的骨缝
软骨病或骨软化



十八、假性维生素 D 缺乏性佝偻病和骨软化症

假性维生素 D 缺乏性佝偻病是由于 1，25（OH）$_2$D（骨化三醇）缺乏或者靶器官对 1，25（OH）$_2$D 抵抗而引起的。1 型假性维生素 D 缺乏性佝偻病是由于肾 1α-羟化酶缺陷导致 25（OH）维生素 D 向活性更高的 1，25（OH）$_2$D 转化减少而造成的。2 型假性维生素 D 缺乏性佝偻病是由于靶器官对 1，25（OH）$_2$D 抵抗而引起的，常被称为遗传性维生素 D 抵抗性佝偻病。

（一）1 型假性维生素 D 缺乏性佝偻病——肾 1α-羟化酶缺陷

1 型假性维生素 D 缺乏性佝偻病是一种常染色体隐性遗传病。由于编码 1α 羟化酶的基因发生失活性实变，导致 25（OH）D 不能或很少转化为 1，25（OH）$_2$D。患儿常表现为 1 岁之前出现低钙血症、低磷血症、高尿磷、血 25（OH）D 水平正常或升高、血 1，25（OH）$_2$D 水平降低、血碱性磷酸酶水平升高、血 PTH 水平升高，以及典型的佝偻病和骨软化症的症状和体征。其他可能出现的临床症状包括运动发育迟缓、肌肉无力及生长受限。

1 型假性维生素 D 缺乏性佝偻病需要终身服用生理剂量的骨化三醇（1μg/d）进行治疗。治疗目标是骨骼的修复，维持正常的血钙、血磷、PTH、肌酐及碱性磷酸酶水平。足够的钙摄入也是很重要的，尤其是在骨修复阶段。骨化三醇的过度治疗会导致高钙血症，高尿钙及肾钙质沉着，所以应当避免。

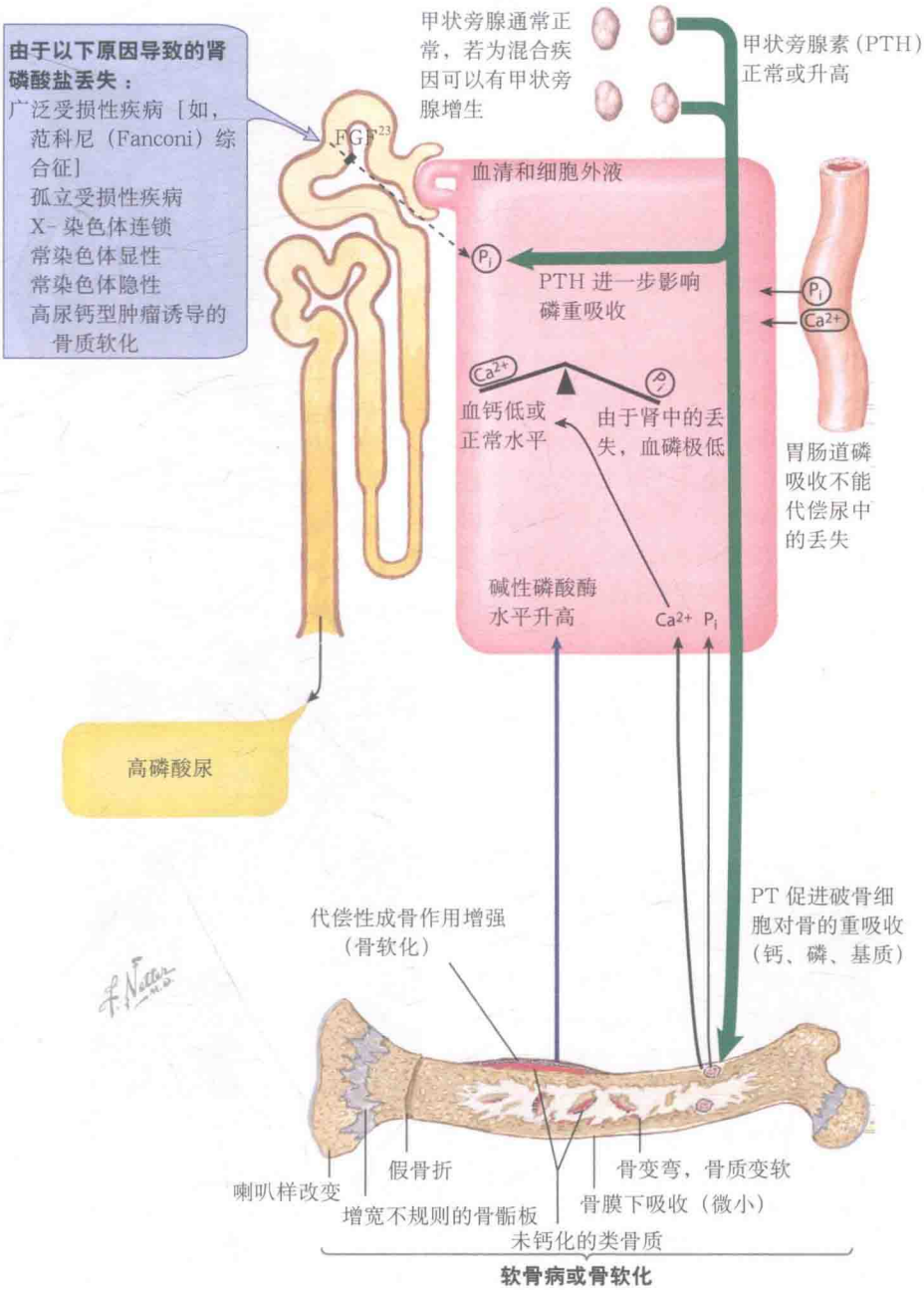
（二）2 型假性维生素 D 缺乏性佝偻病——遗传性维生素 D 抵抗性佝偻病

遗传性维生素D抵抗性佝偻病是一种常染色体隐性遗传病，它的发生由于编码维生素D受体的基因发生突变，使得靶器官对 1，25（OH）$_2$D 的反应性降低。临床表现取决于突变类型及残余的维生素D受体活性。患儿通常在 2 岁之前表现为低钙血症、低磷血症、血 1，25（OH）$_2$D 水平升高至正常参考值上限的 3～5 倍，血碱性磷酸酶水平升高，血 PTH 水平升高以及佝偻病和骨软化症典型的症状和体征。角蛋白细胞中维生素 D 受体活性的缺乏可引起同宗族中一些人的全秃。

在治疗上除了要口服钙剂，还要应用大剂量的骨化三醇（5～60μg/d）来克服维生素 D 受体抵抗。如果大剂量的骨化三醇无效，则需要静脉注射钙剂。要监测骨平片和血钙、磷、PTH、肌酐及碱性磷酸酶水平来评估治疗效果。能纠正佝偻病骨骼改变并使实验室指标恢复正常的骨化三醇用量才是治疗的最佳剂量。

十九、低磷血症性佝偻病

低磷血症性佝偻病的发生是由于肾内无机磷的丢失而造成的，可以是单纯的无机磷丢失过多或者是更为复杂的肾病中的一个表现（如范科尼综合征 Fanconi syndrome）。通常生化表现为低磷血症，血清钙水平正常，血清甲状旁腺素（PTH）水平正常以及血成纤维细胞生长因子 23（FGF23）水平升高。遗传性低磷血症性佝偻病按遗传常见程度依次为 X- 连锁遗传、常染色体显性遗传（*FGF23* 基因激活性突变）、常染色体隐性遗传（*DMP1* 基因失活突变导致 *FGF23* 表达增多），还有一种类型与高钙尿症有关（如 Dent 病）。如果直到青春期才发生低磷血症，则要与肿瘤诱发的骨软化症鉴别。



（一）X- 连锁遗传低磷血症性佝偻病

X- 连锁遗传低磷血症性佝偻病的发病率大约为 1/20 000 活产儿。X 染色体上的 *PHEX* 基因突变导致了该病。尽管该病的外显率为 100%，临床表现各有不同，甚至同家系的病人表现也不同。*PHEX* 基因调控 FGF23 的降解和生成。循环中过多的 FGF23 通过抑制肾钠 - 磷协同转运蛋白对磷的重吸收，使得肾磷丢失过多。X- 连锁遗传低磷血症性佝偻病患儿经常表现为典型的骨软化症状和体征及线性生长延迟。其他关于 X- 连锁遗传低磷血症性佝偻病的特有表现有韧带与肌腱钙化（附着点病）及导致易早发龋齿及牙本质脓肿。典型的实验室指标有低磷血症、血骨化三醇水平降低（FGF23 影响肾小管骨化三醇的合成）、血清 FGF23 水平及 24 h 尿磷排泄率增高、正常或增高的血 PTH 及碱性磷酸酶水平、正常的血钙及骨化二醇水平。可通过检测 *PHEX* 基因胚系突变来诊断本病。

治疗上包括口服磷酸盐（磷酸钠或磷酸钾）及骨化三醇。骨化三醇用于防止磷酸盐替代治疗时发生的继发性甲状旁腺功能亢进（可导致进一步的肾磷丢失）。治疗儿童 X- 连锁遗传低磷血症性佝偻病的目标是缓解关节疼痛，以及保证患儿正常的身高增长。在治疗过程中要定期检查血磷、血钙、血碱性磷酸酶、血肌酐、血 PTH 水平及尿钙排泄率等实验室指标。定期对手和腕部进行影像学检查来评测骨龄和及早发现佝偻病复发。成年人的治疗的目标是预防骨痛及骨折。没有及时监测治疗的病人，高钙血症及高尿钙症可导致钙磷沉积在肾小管（肾钙质沉着症）及肾小管酸中毒。

（二）肿瘤诱发性骨软化症

肿瘤诱发性骨软化症是由小的良性的间叶细胞肿瘤（如血管外皮细胞瘤）过多分泌 FGF23 造成的。假如病人出现与 X- 连锁遗传低磷血症性佝偻病相类似的临床表现、实验室指标改变，但没有相关家族史，医生应考虑到肿瘤诱发性骨软化症。最大的难处在于定位小肿瘤，它可能位于某个肢体的皮下或者位置更深。可通过 ^{111}IN 喷曲肽标记的生长抑素受体显像、全身磁共振显像进行定位。切除肿瘤后所有生化异常都能得到纠正。

二十、儿童佝偻病的临床表现

佝偻病是由慢性低钙血症和低磷血症造成的，在骨骺闭合之前骨生长迅速的部位（膝关节、肋骨肋软骨交界、前臂远端等）最为明显。肋骨肋软骨交界处膨大为可见的结节——串珠肋（rachitic rosary）和胸壁畸形（鸡胸 tunnel chest）。尺骨桡骨远端膨大，使得腕部呈手镯状。骨矿化障碍导致长骨软弱，引起负重依赖性骨骼发育畸形。例如，佝偻病婴儿会有胫骨远端后弯，能走路的儿童会有股骨和胫骨的侧弯（膝内翻 genu varum）。佝偻病婴儿囟门闭合延迟，有顶叶、额叶隆起，还可能会发生颅骨软化。膈肌附着处的低位肋骨受膈肌的牵拉而内陷，又因腹部压力使下部肋缘外翻，形成肋膈沟（哈里森沟 Harrison groove）。

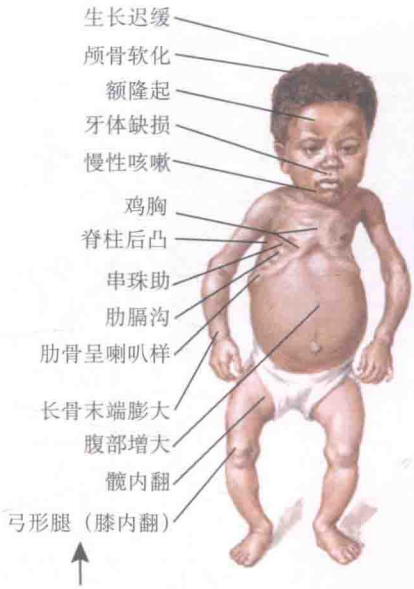
佝偻病主要表现为骨痛、骨骼畸形、骨折、骨骺下滑及生长延迟。髋关节疼痛及畸形可导致蹒跚步态或鸭步（waddling or antalgic gait）。低钙血症性佝偻病的病人，骨骼外的临床表现有肌张力降低、近端肌病、低钙性抽搐、多汗及易感染。

佝偻病患者实验室指标统一的改变为血碱性磷酸酶水平大幅度增高。血清钙水平在低钙性佝偻病病人中是降低的，但在低磷性佝偻病病人中是正常或轻度降低的；在低磷和低钙性佝偻病病人中血清磷水平都是降低的。血清甲状旁腺素（parathyroid hormone, PTH）水平在低钙性佝偻病病人中高于正常参考值，但在低磷性佝偻病病人中是正常的。

尺骨远端的影像学检查显示骨矿化受损，骺板增宽，骨小梁不规则，皮质变薄，骨膜下侵蚀（由严重的继发性甲状旁腺功能亢进引起）和骨骺线轴向宽度增宽。在膝关节 X 线平片下也有类似的表现，胫骨和股骨干骺端呈喇叭形、增厚及不规则的生长板。骨干骺端的临时钙化带模糊不清。随着佝偻病病情的发展，骺板变得更加不规则，呈杯口样。长骨骨质减少很明显。骨盆影像学显示骨质稀疏，髋内翻（coxa vara）（股骨颈与股骨头的角度降低至小于 120°，使下肢变短）、髋臼变深、病理性骨折及假性骨折（卢塞区 Looser zones）。假性骨折线是部分或全部贯穿骨骼宽 2 ~ 4 mm 的透光线，常累及骨皮质并和骨皮质垂直，长约几毫米至数厘米，多为两侧对称存在，常见于耻骨支、坐骨支、股骨干中段、股骨颈、肩胛骨外缘、锁骨、耻骨和肋骨。假性骨折发生在大动脉横跨骨骼的部位，可能是由于动脉在矿化异常的骨骼上正常搏动所产生的机械力造成的（见专题 6-22）。

若怀疑儿童有佝偻病，充分了解患儿饮食情况（如钙和维生素 D 摄入量）及用药史是关键。要通过实验室检查来排除肾衰竭及肝病。实验室检查包括血钙血磷浓度、血 PTH 水平、血 25（OH）D 水平，见专题 6-18 ~ 专题 6-20。尽管骨活检并不常用来确诊佝偻病，但是骨活检能看到稀疏细小的骨小梁，增宽的未钙化的类骨质（骨样骨缝 osteoid seams）以及巨大的骨吸收腔。

明确佝偻病的原因才能给予有效的治疗干预措施。4 岁之前的骨骼畸形在经有效的治疗后通常可逐渐纠正。4 岁之后产生的骨骼畸形（弓型腿 bowleg、膝外翻 knock-knee）通常是永久的。



临床表现（不同患者程度不同）

胫骨、股骨末端呈喇叭样改变；骨骺板增厚，不规则，呈杯状，轴向增宽；临时钙化带模糊不清；骨皮质变薄，髓质稀疏

影像学改变

骨盆骨斑驳样变薄，髋内翻，髋臼变深，右股骨转子下假骨折

佝偻病的手可见骨密度降低，不规则的骨小梁，掌骨和近端指骨骨皮质变薄。注意骨骺线在轴向上增宽，以尺骨、桡骨为著

佝偻病骨活检可见散在的、变薄的骨小梁，环绕有未骨化的类骨质（骨样骨缝）及由于骨吸收造成的空隙

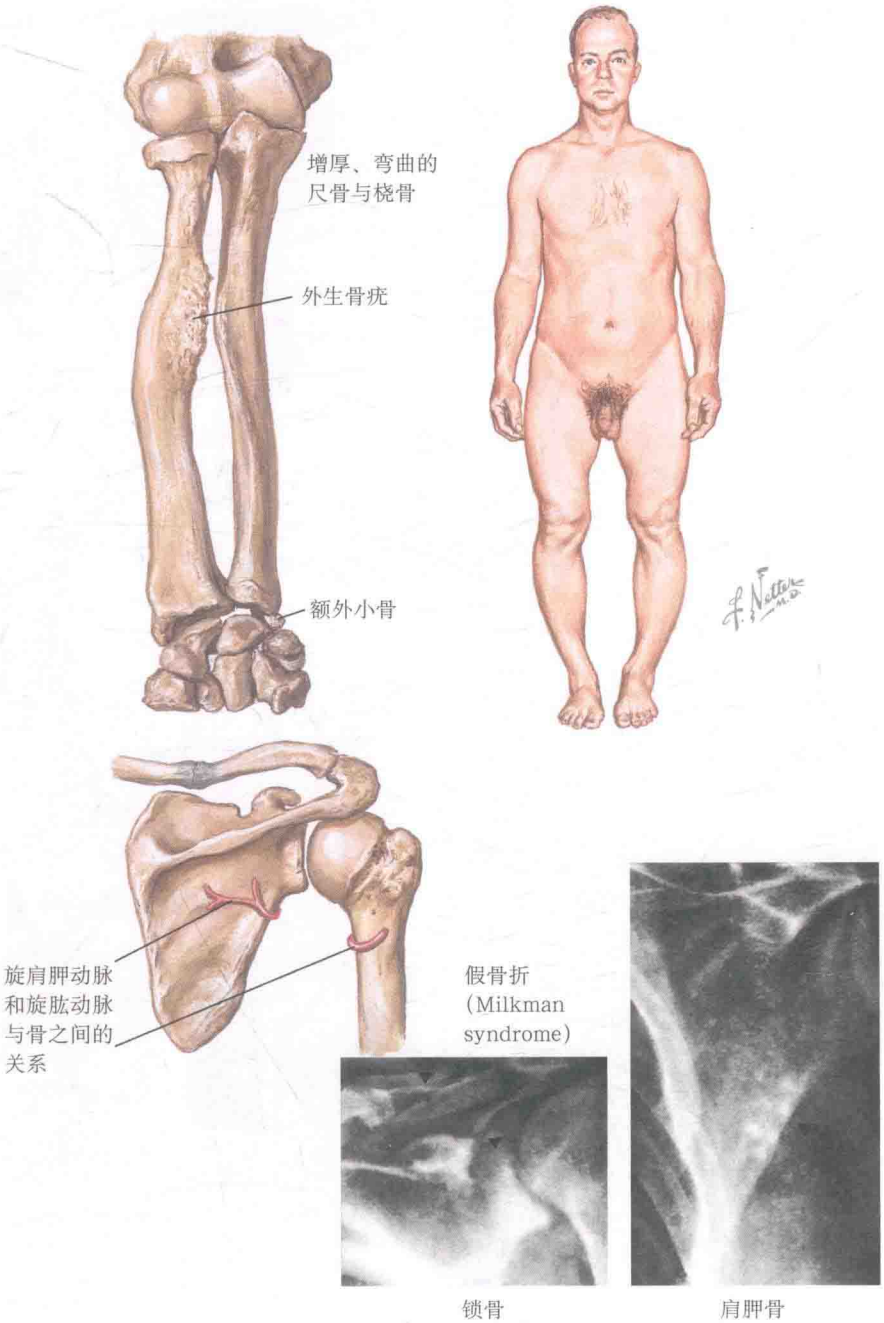
二十一、成年人骨软化症的临床表现

骨软化症是成年人新生成骨矿化缺陷的疾病。骨是由分布在薄片状骨板（lamellar pattern）上的胶原蛋白基质（类骨质 osteoid）组成，通过吡啶诺林在三螺旋胶原蛋白分子之间形成交联而加固。在骨板上，碱性磷酸酶加速钙质和磷酸盐沉着形成羟磷灰石（见专题 6-3）。

骨的形成是一个连续的过程，新生骨需要在骨质矿化之后由成骨细胞产生类骨质。矿化需要细胞外液中有足够的钙质和磷酸盐和正常的碱性磷酸酶的功能。血磷酸盐过少是发生骨软化症的主要原因（见专题 6-20）。低碱性磷酸酶症是导致血和骨低碱性磷酸酶的一种罕见的遗传性疾病，可以导致牙齿和骨骼中矿化异常，导致骨软化异常和严重的牙周疾病（见专题 6-27）。

临床表现可以是影像学 X 线片上的偶然发现骨质减少，也可以有广泛的骨痛（尤其是盆骨、下肢和脊椎下部）、近端肌肉无力、肌肉萎缩、肌肉低张力和鸭步态（waddling gait）。肋骨和椎骨的低冲击骨折也可以是首发表现。

在 X 线片上主要表现为骨质减少、骨皮质变薄、椎体小梁缺失、伴有椎体软化和端板的凹陷（codfish deformities，鳕鱼样畸形）（见专题 6-17）。卢塞区（Looser zones）（假骨折）是宽 2 ~ 4 mm 窄条形垂直于骨皮质边缘的透亮影，边缘硬化，长度从几毫米到几厘米。假骨折通常双侧、对称存在，可以见于耻骨支、坐骨支、股骨干中段、股骨颈、肩胛骨外缘、锁骨、尺骨和肋骨。通常假骨折发生在由主要动脉穿行过骨质的部位，可能是由于动脉压迫本来矿化就存在障碍的骨质形成。假骨折在骨闪烁显像上通常为高摄取。因为 Milkman 最先于 1930 年在一个骨软化症患者身上发现多发、双侧、对称性的假骨折，因而也称之为*米尔克曼综合征*（*Milkman syndrome*）。如果还有继发性甲状旁腺功能亢进，那么也可以见到其他的影像学表现，如骨膜下的重吸收、骨囊肿的形成。严重且持久的骨质软化异常可以出现胫骨、桡骨、尺骨以及髋关节的畸形。



实验室检查的结果依赖于潜在的病理生理。比如，骨软化异常的患者典型的实验室检查结果是由维生素 D 缺乏导致的低钙血症、低磷酸盐血症、低血 25 羟维生素 D 和血中高浓度的甲状旁腺激素（见专题 6-18）。

如果对骨软化症的诊断有疑问，可以用四环素双标记法进行骨活检，四环素是有荧光活性的，可沉积在骨质矿化的最前端，在显微镜下易见。先用 3 d 的四环素，然后 11 ~ 14 d 后重复以上剂量，3 ~ 5d 后，即第二个四环素疗程后做髂嵴活检。可以通过沉积的四环素两个条带之间的距离估算骨生成速率。正常值为 1 μm/d。在骨质软化症患者中，骨生成速率降低，并有大量非矿化的类骨质。

治疗取决于患病的潜在病因。比如由于维生素 D 缺乏导致的骨质软化症可由维生素 D 补充和钙剂补充治疗。

二十二、佩吉特骨病（Paget disease）

骨佩吉特病（Paget disease of the bone）（畸形性骨炎）是一种局灶性的骨骼疾病，巨大的破骨细胞功能失控、高度活化，导致骨吸收增强，继而激活成骨细胞明显的、无序的成骨作用。骨局部血流增多，相邻的骨髓中出现纤维组织。新生骨因为缺乏通常的板层结构，杂乱无章。此病影响约 3% 的 40 岁以上的成年人，通常无症状，且进展缓慢。

虽然 Paget 病在男女中的发病率相当，但通常在男性中有症状者更多。发现本病的年龄通常在 60 岁左右。发现本病通常出于偶然，如常规血检验发现血清碱性磷酸酶（AKP）升高，或者由于其他原因行 X 线片时发现异常。在有症状的患者中，主要症状为疼痛，是由于骨膜被牵拉或者微骨折引起。在负重时，骨痛加重。Paget 病变处骨表面皮肤通常皮温较高，这是因为局部血流丰富。Paget 病可以累及单个骨（单骨型 monostotic）或者多个骨（多骨型 polystotic）。最常累及的骨为骨盆、脊柱、股骨、颅骨和胫骨。若累及股骨或者胫骨，下肢弯曲是很常见的。下肢骨骼的弯曲畸形导致步态异常。横贯创伤性和病理性骨折为常见的并发症。

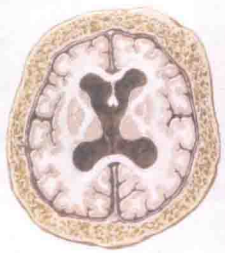
累及脊柱可以导致脊柱后凸和脊髓受压的症状。若累及颅骨，可出现听力丧失（病变压迫第八对脑神经或者病变累及中耳听小骨）及颅骨畸形（额叶及枕叶）。若累及第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ脑神经，可以出现视觉症状和面肌麻痹。累及颅底可出现寰椎枕骨融合（由于颈椎椎体与颅骨下陷嵌合）和脑积水（由于脑导水管的受压）。

其他并发症可能会随着疾病进展陆续出现，骨瘤［巨细胞瘤（破骨细胞瘤），纤维肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤］在 Paget 病患者中更常见。原发性的甲状旁腺功能亢进也更常见。由于骨的血流量增多（当 20% 以上骨质累及时），可以出现高排血量心力衰竭。

晚期、弥漫性佩吉特骨病（Paget disease）的临床表现（可单独出现或联合出现）

轻度病变常无临床表现（常为影像学意外发现）

颅骨侧位片：颅骨片状密度增高，间以骨量减少区域（局限性颅骨骨质疏松）



颅骨极度增厚，可以压迫神经孔或者脑干，由于压闭导水管导致脑积水

胫骨影像学特征性表现：增厚、变弯、粗糙的骨小梁，伴楔形的透光区

愈合中的粉笔棒断裂（chalk-stick fracture）

评估

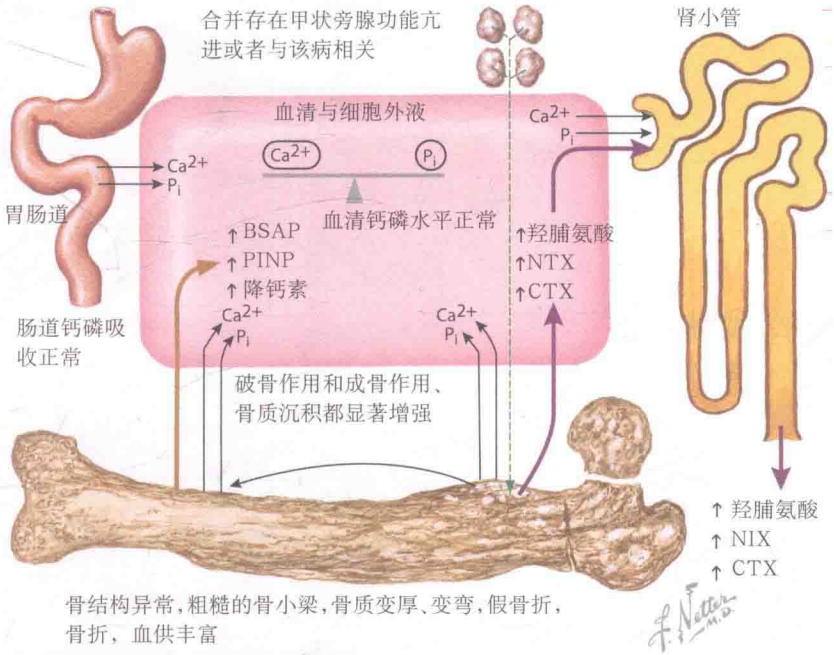
完整的病史和体格检查很重要。放射性核素骨扫描在发现被累及骨病灶方面有很大帮助，病灶处表现为放射性物质摄取增多。进而应该对核素扫描发现的病灶处行平片 X 线检查，确定 Paget 诊断及其病变范围。累及颅骨的患者应每年行听力图基线检查。因有较高的甲状旁腺功能亢进概率，应该测定血浆钙浓度。如果影像学检查不能区别 Paget 病及转移性肿瘤，可行骨活检。骨活检可见不规则的大理石骨型及巨大的破骨细胞。骨性标志物检验室基线检查，对治疗效果判定有益。骨形成的标志物包括血特异性碱性磷酸酶浓度（反映成骨细胞活性）、骨钙素（反映成骨细胞合成骨钙素速率）、Ⅰ型胶原蛋白 C 末端及 N 末端前多肽。骨吸收可以通过测定尿羟脯氨酸分泌（反映骨胶原蛋白的降解）、胶原蛋白 N 端肽和 C 端肽交联来评估。骨吸收和骨生成的指标在 Paget 患者中都会升高，通过有效治疗后会下降。

二十三、佩吉特骨病（Paget disease）的发病机制、治疗

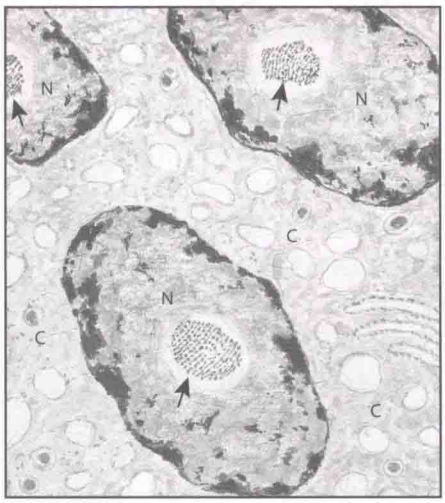
Paget 病原因可能是在具有遗传性倾向的患者身上有病毒诱发作用。Paget 病的破骨细胞中常见病毒包涵体，这在正常破骨细胞中不可见。30% 患者有家族史。对这种遗传学的倾向的理解是在不断进展中的，目前已经在家族性和散发性 Paget 病患者中发现在泛素相关的基因编码序列死骨片 1 区域（*SQSTM1*）的基因突变。原发性甲状旁腺功能亢进也在 Paget 患者中较正常人群中更常见，可能是 Paget 病引起的一个后果。

大部分 Paget 病患者没有症状，并且不需要治疗。主要的治疗指征是为了解决患者骨痛、神经受压等症状或者为了避免并发症。若患者病变有中度活性，如血 ALP 浓度超过正常上线 3 倍，病变部位可以引起并发症如主要的承重骨及关节，或者有广泛的颅骨累及，即使患者没有症状，也应该考虑开始治疗。此外，年龄小的患者应该考虑早期治疗，以避免更进一步病变。

治疗的关键是抑制破骨细胞活性。过去在治疗上里程碑式的药物治疗是降钙素和普利霉素的出现。双磷酸盐也特异性抑制破骨细胞活性，成为治疗的一个选择。双磷酸盐是长效的焦磷酸盐类似物，如 1- 二膦酸、氨羟二磷酸二钠，胺丁羟磷酸盐，二磷酸、利塞磷酸盐、唑来膦酸，它们在胃肠道的吸收都较差。可以通过大剂量口服或者静脉给药途径给药。比如，轻度 Paget 病患者可单独静脉给氨羟二磷酸二钠，或者唑来膦酸，12～18 个月后，可以维持生物化学的缓解。静脉给双磷酸盐的主要不良反应是流感样症状，20% 患者可以出现，通常静脉注射后持续 1～2 d 可以缓解。口服双磷酸盐的不良反应主要是食管激惹，所以患者要在空腹状态下 240 ml 水送服，服药后保持直立位至少 30 min。口服双磷酸盐可以持续 4～6 个月，或者患者达到血清学骨标志物正常水平。因为口服双磷酸盐可以降低血钙水平，通常会导致继发的甲旁亢，所有的患者都需要口服钙剂和维生素 D 补充。应该通过测定血 25 羟维生素 D 浓度来保证充足的维生素 D 浓度。




骨切片可见成骨作用和破骨作用均增强，可见镶嵌的板层骨

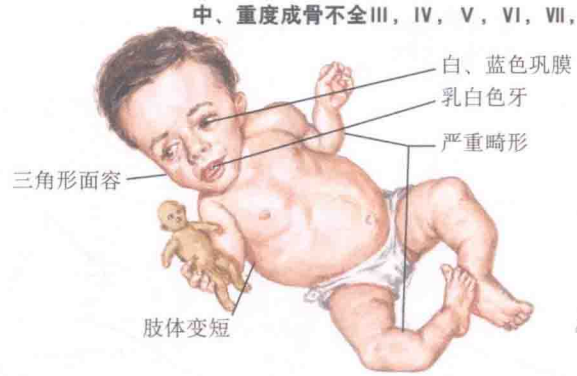


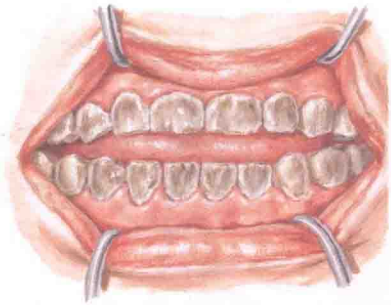
电子显微镜可见多核破骨细胞，细胞核内可见病毒包涵体（箭头）
C ＝细胞质；N ＝细胞核

在基线和治疗过程中测定骨吸收和骨生成的标志物很有帮助。应用双磷酸盐治疗后，首先是患者的骨吸收指标水平下降。紧接着骨形成指标也会下降，包括血骨特异性碱性磷酸酶（BSAP，反映成骨细胞活性）、骨抑素（反映成骨细胞合成骨抑素的速率），还有 N 末端肽 I 型胶原蛋白（PINP，反映新胶原蛋白的合成的改变）。骨的重吸收可以通过测量尿分泌的羟脯氨酸（反映胶原蛋白的降解）和胶原蛋白交联的 N 末端多肽（NTX）和 C 末端肽交联（CTX）来检测。大多数 Paget 患者，反映骨吸收及生成的指标都会有所增高，随着原发病的控制，这些指标会变为正常。

骨标记物可以在静脉注射双磷酸盐后每 2～6 个月测定 1 次，一旦超过参考值，便可以考虑再次注射双磷酸盐。也可以应用口服双磷酸盐，口服 4～6 个月，或者至骨性标记物值变为正常，然后监测骨性标记物，出现异常时再次服用。

中、重度成骨不全Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ，Ⅵ，Ⅶ，Ⅷ型




牙通常为乳白色


巩膜可以是正常颜色或蓝色


肢体有严重畸形


活动极度受限


影像照片见严重的脊柱侧弯和胸廓畸形


极薄、疏松的骨质；骨折发生率高

二十四、成骨不全

成骨不全（osteogenesis imperfecta，OI），也称成为脆性骨病（brittle bone disease），是一种罕见（1/200 000）的遗传性结缔组织病，有多变的临床表现。中、重度成骨不全在有创伤或者没有创伤便有骨折的婴儿中常见，轻度的成骨不全在临床上多见于有先前骨质疏松的成年人。

约 90% 的 OI 患者都有常染色体上编码胶原蛋白 I（*COLIA1* 和 *COLIA2*）的显性遗传基因的突变。Ⅰ型胶原蛋白的正常的结构和数量对于正常的骨、巩膜、肌腱、韧带、牙齿和皮肤的形成都是至关重要的。其他类型的胶原蛋白相关基因的突变也在少数的 OI 患者中被发现。比如编码软骨相关蛋白的基因突变，也和一些 OI 患者相关，因为他们影响Ⅰ、Ⅱ型胶原蛋白转录前修饰的过程。同一个家庭中的不同个体可能有不同程度的病变，提示该病发病也可能受环境或者其他遗传因素的影响。

OI 的临床表现主要为骨折，蓝色巩膜，乳白色牙质（牙质脆，且易脱色），颅底畸形，听力丧失，韧带松弛。OI 可以根据疾病的严重程度分为不同的临床分型。

Ⅰ型 OI 为轻度表型，包括频发的骨折（原发性长骨及肋骨骨折）、正常身材、成熟前骨质疏松、轻度脊柱侧弯、蓝色巩膜、牙质正常或者有乳白色改变、成熟前的听力丧失。运动力通常是正常的。发病机制目前认为是 *COLIA1* 前胶原蛋白基因的等位基因的缺失，导致正常胶原蛋白结构正常，但是数量减少。

Ⅱ型 OI（致命型 OI），通常伴有多发严重骨折、呼吸困难，导致患者胎死宫内或者出生后不久死亡。

Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ型 OI 与严重的骨脆性相关。患者多有多发的骨折和严重的肋骨畸形。骨折可以累及骨小体，出现传导性耳聋。脊柱后侧凸和身材矮小是中、重度 OI 患者的常见临床表现，肢体活动范围也通常严重受限。腕、手和足等关节的活动范围通常显著增大。Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ型 OI 都可以有正常巩膜。Ⅲ型患者可渐进性出现 OI 的畸形，最终可能导致患者依赖坐轮椅。Ⅳ型校Ⅲ型更少有骨骼发育迟滞。Ⅴ型 OI，原来称作先天性脆性骨病伴过剩的假骨质生成，该型患者没有牙本质发育不全。Ⅵ型 OI 又称作先天性脆性骨病伴骨矿化异常，患者通常有骨组织的骨样物质沉积和鱼鳞样骨小管。Ⅶ型 OI，之前被称作先天性脆性骨病伴肢根异常（rhizomelia），是隐性遗传，而且只在一个宗族中发现。Ⅷ型 OI 也是隐性遗传，与脯氨酰基 3- 羟化酶 1 缺乏相关，导致肋骨及长骨矿化不足，基质组织结构紊乱。

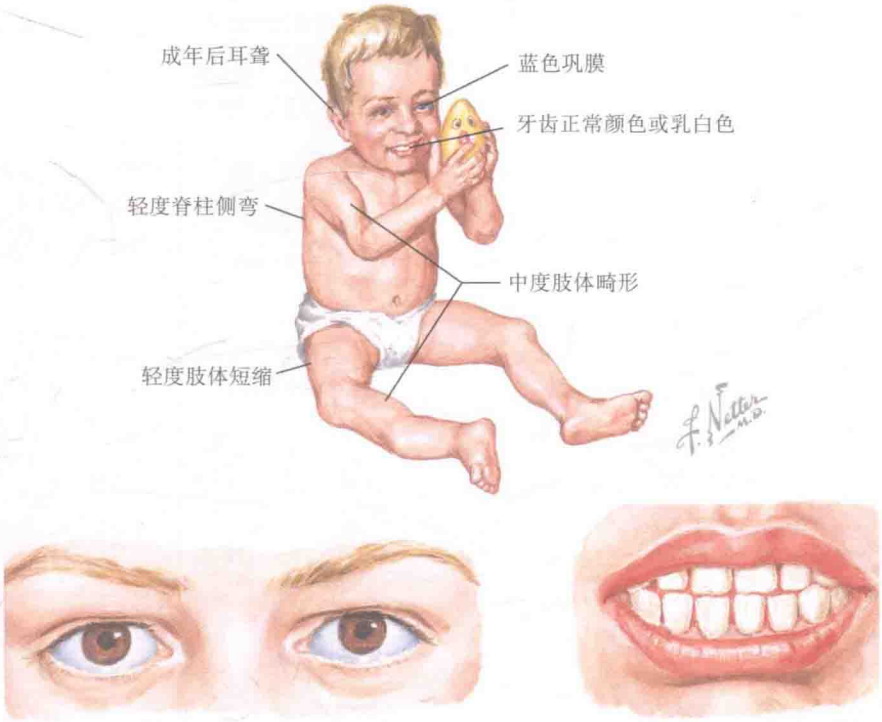
二十四、成骨不全（续）

成骨不全（osteogenesis imperfecta，OI）患者所有的实验室检查结果都可以是正常的，可能会有高尿钙，尿钙水平的高低与骨病的严重程度相关（尿钙越高，骨折风险越大，身材越矮小）。在更严重的患者中，骨性标志物的测定可以是异常的。骨形成指标可以下降，如血骨特异性碱性磷酸酶（反映成骨细胞活性）、骨钙素（反映成骨细胞合成骨钙素的速率）及 I 型胶原蛋白 C 及 N 末端前肽（反映新胶原蛋白的合成）可以有所下降。反应骨吸收的指标可以所有升高，包括尿羟化脯氨酸（反映骨中胶原蛋白的分解）和胶原蛋白交联（N 端肽交联和 C 端肽交联）。

通常诊断 OI 不需要骨活检。但骨活检可以见到骨组织结构紊乱，骨皮质变薄，骨小梁数目和宽度减少，有孔骨容量降低。

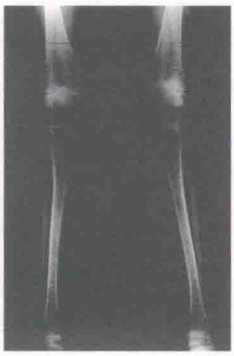
OI 的诊断基于骨脆性增加、蓝色巩膜、阳性骨质脆性家族史、牙质发育不全、听力丧失和分子遗传学监测 *COLIA1* 及 *COLIA2* 基因的突变。需要鉴别的儿童骨折的疾病包括佝偻病和儿童虐待所致骨病。其他需要考虑的疾病包括：先天性少年性骨质疏松（非遗传性独立的一过性的儿童的骨质疏松）、低碱性磷酸酶病（常染色体隐性遗传，因缺乏组织非特异性碱性磷酸酶，见专题 6-27）、少年 Paget 病（常染色体隐性遗传病）、多骨性纤维发育不良麦 - 奥综合征（McCune - Albright syndrome）伴有骨性囊性或磨玻璃样病变，埃勒斯 - 当洛斯综合征（Ehlers-Danlos syndrome）（由于缺乏胶原蛋白交联酶赖氨酰化氧），门克士病（Menkes disease）（由于缺乏铜而损害胶原蛋白交联酶赖氨酰化氧）及科尔 - 卡彭特综合征（Cole-Carpenter syndrome）（骨质疏松、骨缝过早闭合、脑积水、眼球突出和矮小身材）。

轻度成骨不全 I 型

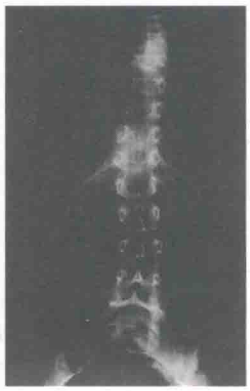


巩膜通常为蓝色

正常颜色或乳白色牙齿



变薄、骨质疏松的骨质，骨折率中度增高；轻度畸形，通常髓内固定可矫正



轻度脊柱侧弯

活动能力正常或依靠拐杖

治疗

多学科治疗，包括遗传学、骨科、神经科及物理治疗，职业治疗，牙科，耳鼻咽喉科，心理学及内分泌学科的专家共同制定有效的针对症状和并发症的治疗方案。治疗目标是降低骨折发生率，提高活动度，避免骨畸形及脊柱侧弯，并且有效缓解疼痛。

OI 患者应该常规评估骨密度（BMD），行头颅 X 线片检查，及肺功能和听力测试。Ⅲ型 OI 应行周期性的心脏彩超检查，以此评估由于主动脉根部扩张导致主动脉瓣关闭不全的病情变化。神经压迫综合征可能随着颅底畸形而出现。

除非有骨矿化不全的患者（如Ⅵ型 OI），所有的患者均应行双磷酸盐的治疗。该药抑制骨吸收和转化，使骨密度得到改善，降低骨折发生率和提高骨活动性。仍处于研究中的治疗选择包括生长激素、骨髓移植及基因治疗。

OI Ⅰ型患者有正常的生存期，中、重度 OI 可因胸廓畸形及不能活动而使寿命缩短。

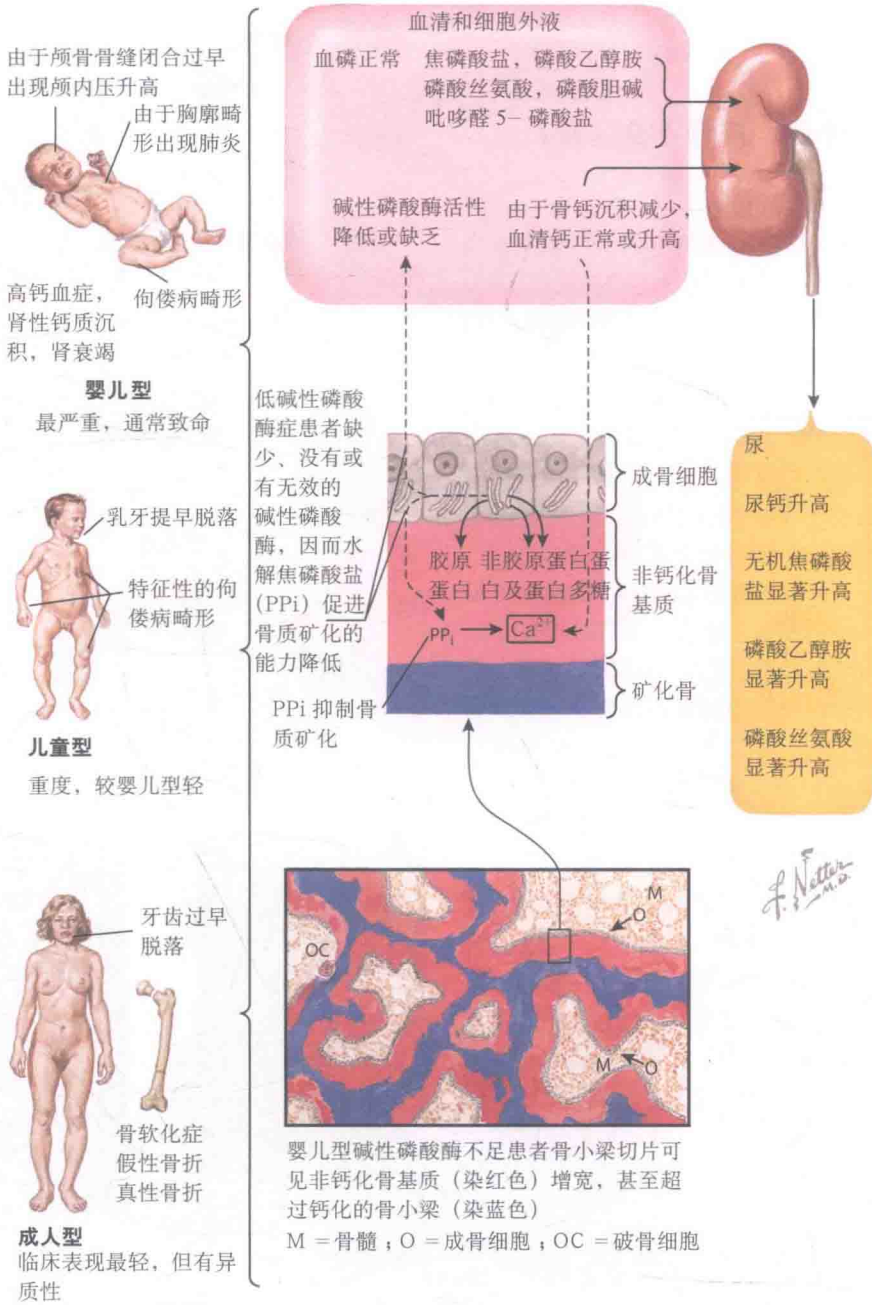
二十五、低碱性磷酸酶症

低碱性磷酸酶症（hypophosphatasia）是一种罕见的遗传病。由于血和骨中碱性磷酸酶浓度降低，导致有缺陷的骨和牙齿的矿化，出现骨软化和严重的牙龈病。该病是由于碱性磷酸酶基因（*ALPL*）突变，导致编码组织非特异性碱性磷酸酶同工酶缺乏所致。围生期儿及婴儿型通常是常染色体隐性遗传，而在较大年龄起病的轻型病症可以是常染色体显性或隐性遗传，取决于突变的特异基因。

围生期致死型的低碱性磷酸酶症的发病机制是完全缺乏碱性磷酸酶，发病率约为 1/100 000。致死型低碱性磷酸酶症的患儿在子宫中即有骨质矿化障碍，腿及前臂上有突出皮肤表面的骨软骨刺，胸廓有佝偻病性畸形，肺发育不全，颅缝早闭伴有继发性颅内压升高，癫痫发作，高钙血症，肾性高钙和肾衰竭。

轻度的 *ALPL* 突变以常染色体显性遗传和多变的表型为特征，主要表现为儿童期或成年后牙齿早期缺失和骨软化。儿童型的低碱性磷酸酶症表现为颅骨畸形（如巨大关节），长骨局部缺陷，矮小身材和牙齿成熟前脱落。以上表现可自发地消失，在成年后再次出现。成年人常在 40 ~ 50 岁出现症状，可以有因股骨假性骨折引起的大腿痛，趾骨应力性骨折，软骨钙质沉着病和牙齿的低碱性磷酸酶症（包括严重的牙齿龋齿，牙科检查可见到牙齿丢失和牙齿的成熟前脱落，通常为门齿）。

碱性磷酸酶催化单磷酸脂酶的水解，并释放非有机磷。在成骨细胞表面，组织非特异性的碱性磷酸酶的同工酶形成非有机磷，这些有机磷是羟基磷灰石结晶生成所需要的。此外，焦磷酸盐也抑制骨质矿化。



婴儿型碱性磷酸酶不足患者骨小梁切片可见非钙化骨基质（染红色）增宽，甚至超过钙化的骨小梁（染蓝色）
M = 骨髓；O = 成骨细胞；OC = 破骨细胞

当血中碱性磷酸酶浓度低于正常值时，要考虑此病，虽然在其他疾病中也会出现碱性磷酸酶水平降低（如甲状腺功能减退，早期妊娠，贫血）。可以通过确认血和尿中有机磷酸盐复合物（如磷酸乙醇胺、磷酸胆碱、吡哆醛）水平增高来确认低碱性磷酸酶症。骨活检的结果不能和其他类型的佝偻病鉴别。成年人的血钙和血磷酸盐浓度是正常的。

遗传学检查是确诊本病的关键。大多数 *ALPL* 基因的突变都是错义突变，少数余下的是基因缺失，剪接位点突变或者无义突变或者小的插入突变。不同的突变可以导致不同的临床表现，总之 *ALPL* 严重突变的患者可导致患者失去酶的活动性，而中度 *ALPL* 突变的患者却表现为在一些组织中表达非特异碱性磷酸酶同工酶。

治疗是针对症状和体征的对症治疗，至今为止没有治愈方法。

（译者　张志博）

第 7 章

脂质和营养

一、胆固醇的合成和代谢

胆固醇为携带八碳侧链的四环碳氢化合物。它是细胞膜的主要成分，也是合成类固醇激素和胆汁酸的前体。胆固醇可通过内源性途径合成，也可从动物脂肪（即从肉类、蛋类及奶制品）中吸收。胆固醇的生物合成从三分子的乙酸开始，乙酸先缩合形成 3- 羟基 -3- 甲基戊二酸单酰辅酶 A（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A，HMG-CoA），然后通过 HMG-CoA 还原酶（胆固醇生物合成的限速酶）转变为甲羟戊酸，甲羟戊酸再进一步被转变为胆固醇。HMG-CoA 还原酶的竞争性抑制物（他汀类）可减少胆固醇的生物合成，从而降低血清胆固醇的水平。

胆固醇以胆汁中游离胆固醇的形式排出或者转变为胆汁酸并被分泌入小肠。大约 50% 胆汁胆固醇和 97% 胆汁酸被重吸收入小肠并被再循环至肝（肝肠循环），剩余的通过粪便排出。

脂蛋白由蛋白质、三酰甘油、胆固醇酯和游离胆固醇组成，用于转运血液中的胆固醇、三酰甘油到靶组织（用于胆汁酸生成、肾上腺及性腺的类固醇生成、能量生成）。脂蛋白的蛋白质成分称为*载脂蛋白*（*apolipoproteins*，*apo*），它有 12 种命名的类型。载脂蛋白可以作为脂蛋白受体的配体和一些酶的协同作用因子。脂蛋白的核心是非极化的脂质，表面层是极化的单分子层磷脂，胆固醇和载脂蛋白。不同的脂蛋白其核心结构中脂质的比例以及其表面的载脂蛋白也是不同的。脂蛋白根据密度的不同分为乳糜微粒、极低密度脂蛋白（very low-density lipoprotein，VLDL）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）和高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）。

1. 乳糜微粒是最大的、密度最小的脂蛋白，主要功能为转运食物中的脂类，其包含的载脂蛋白包括 apo A（Ⅰ，Ⅱ，Ⅳ），apo B_{48}，apo C（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ）和 apo E。

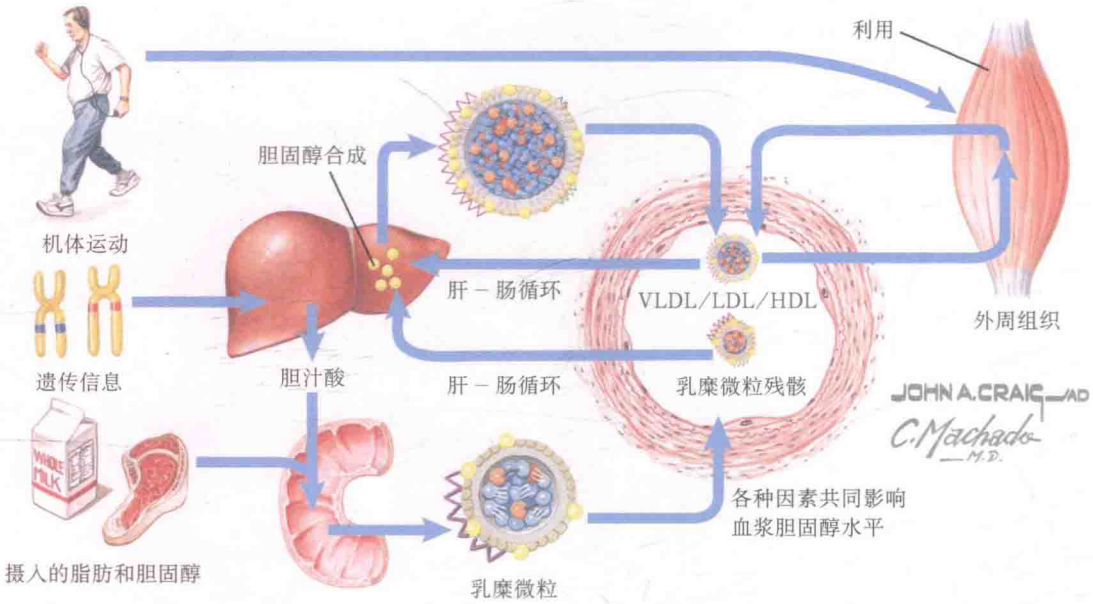
2. VLDL 主要功能为转运三酰甘油，其包含的载脂蛋白包括 apo B_{100}，apo C（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ）和 apo E。

3. LDL 主要功能为转运胆固醇酯，其包含的载脂蛋白为 apo B_{100}。

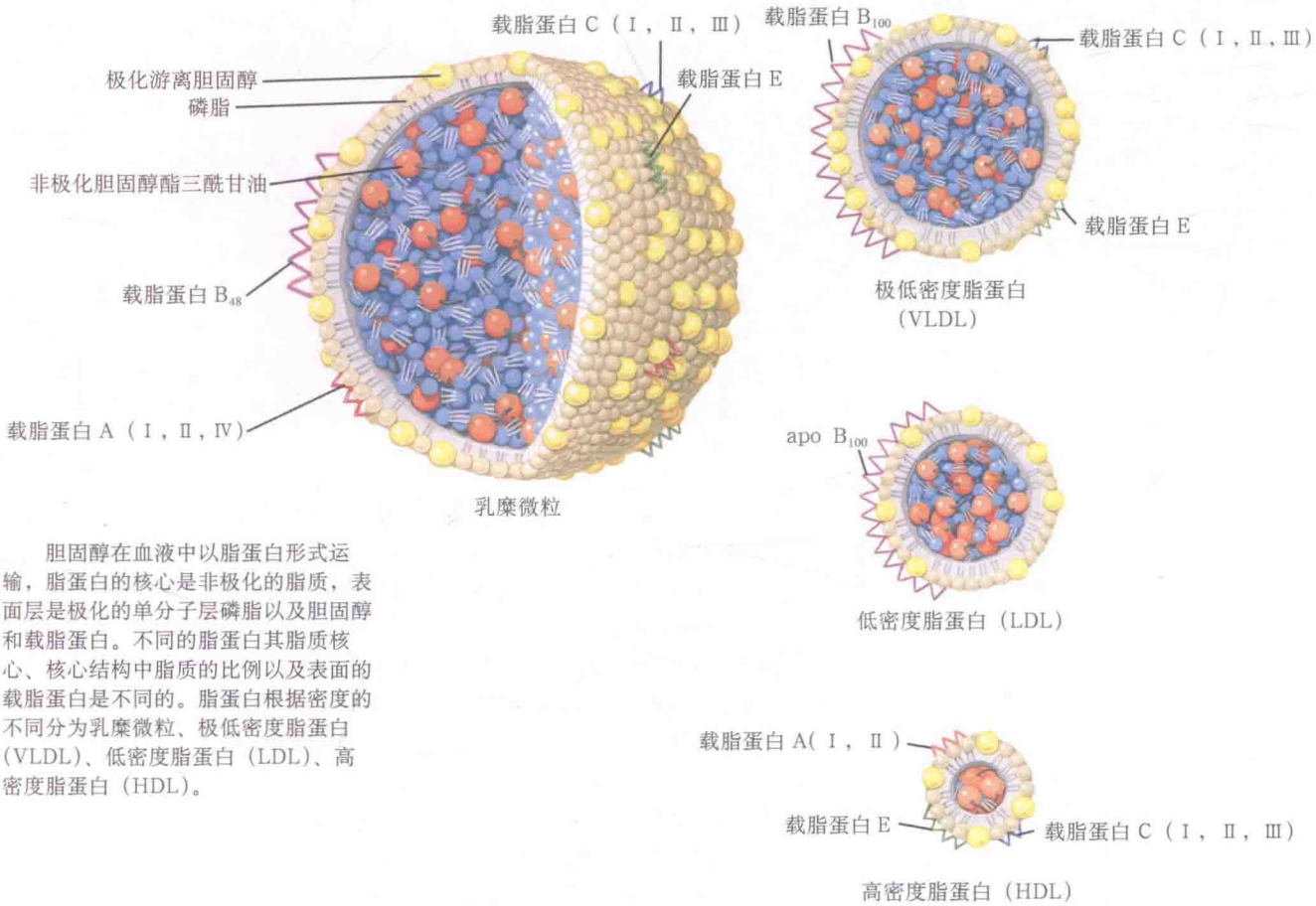
4. HDL 主要功能也是转运胆固醇酯，其包含的载脂蛋白为 apo A（Ⅰ，Ⅱ），apo C（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ）和 apo E。

脂质的运输及代谢主要取决于载脂蛋白。例如，apo AⅠ既是 HDL 的结构蛋白，也激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶（lecithin-cholesterol acyltransferase，LCAT）；Apo AⅡ既是 HDL 的结构蛋白，也激活肝酯酶；Apo AⅣ是 LCAT 及 LPL（lipoprotein lipase，LPL）的激活物；Apo B_{100} 是 VLDL 和 LDL 的结构蛋白，也是 LDL 受体的配体；Apo B_{48} 用于构成和分泌乳糜微粒；Apo CI 激活 LCAT；Apo CⅡ是 LPL 重要的协同作用因子；Apo CⅢ通过 LPL 抑制三酰甘油的水解；apo E 的 3 种基因亚型，通过作为 VLDL 残骸受体的配体清除脂蛋白（VLDL 及乳糜微粒）；apo E2 的同源二聚的体的出现导致清除 VLDL 和乳糜微粒能力受损，临床上表现为Ⅲ型*家族性高脂血症*（*familial dysbetalipoproteinemia*）（见专题 7-9）。

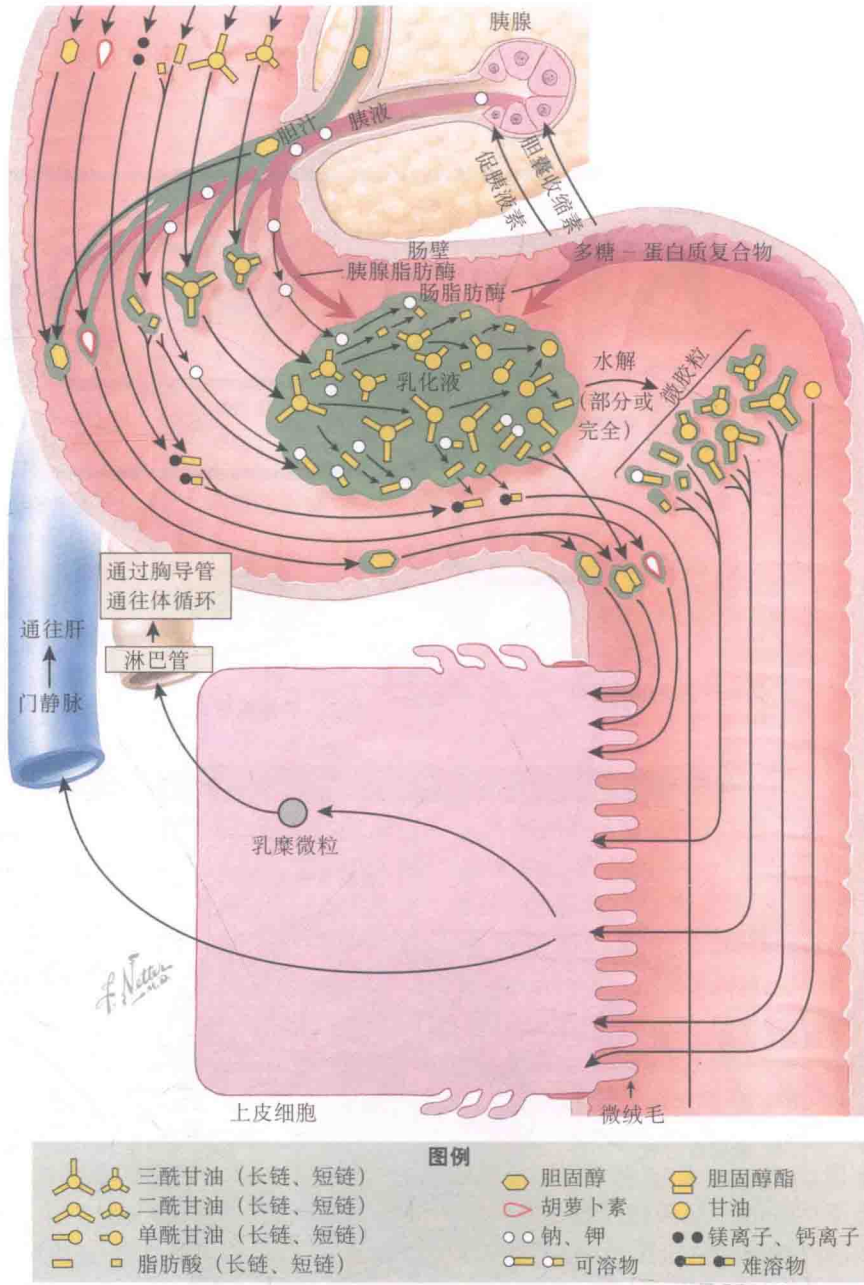
血浆中胆固醇水平由 LDL 受体途径调控。LDL 受体通过脂蛋白（LDL，乳糜微粒残骸，VLDL，VLDL 残骸）表面的 apo B 和 apo E 促进脂蛋白被细胞摄入。LDL 受体途径使细胞内胆固醇水平保持恒定。



脂蛋白结构



胆固醇在血液中以脂蛋白形式运输，脂蛋白的核心是非极化的脂质，表面层是极化的单分子层磷脂以及胆固醇和载脂蛋白。不同的脂蛋白其脂质核心、核心结构中脂质的比例以及表面的载脂蛋白是不同的。脂蛋白根据密度的不同分为乳糜微粒、极低密度脂蛋白（VLDL）、低密度脂蛋白（LDL）、高密度脂蛋白（HDL）。



二、胆固醇和三酰甘油的吸收

膳食中脂肪的消化开始于胃并在小肠中继续进行。膳食脂肪以长链三酰甘油（由至少 12 碳原子的三分子脂肪酸被甘油酯化形成）的形式存在，其他膳食中的脂肪包括磷脂、胆固醇、植物固醇、脂溶性维生素（维生素 A、D、E、K）。食物中的三酰甘油和磷脂通过胃蠕动搅拌乳化，乳化后产生的油滴经肠（胃）脂肪酶产生游离脂肪酸和二酰甘油。小肠内的脂肪酸促进胆囊收缩素的分泌，胆囊收缩素既促进胰酶的分泌、释放入肠（见专题 5-2），也促进胆囊收缩及胆汁释放。三酰甘油经胰脂肪酶产生脂肪酸及单酰甘油。另一种胰酶磷脂酶 A_2，溶解磷脂。

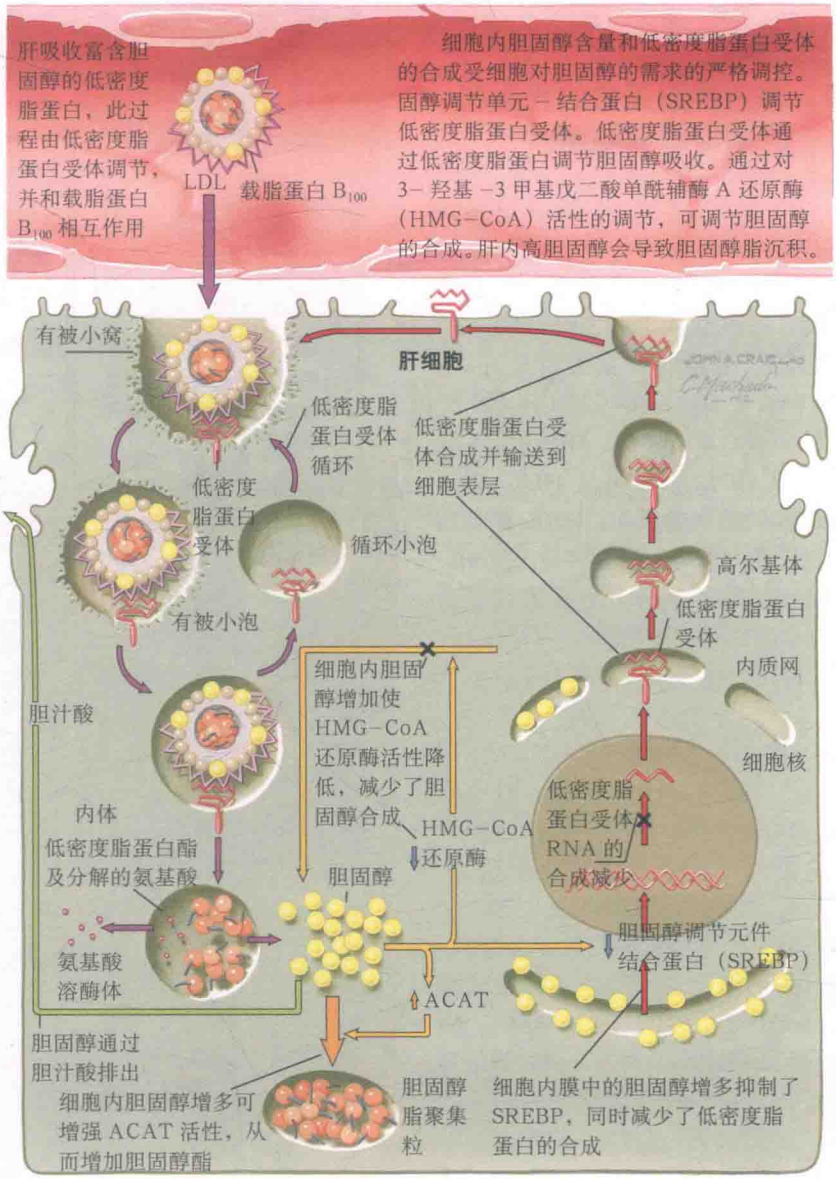
胆盐微粒可使不溶入水的脂质部分溶于水，进而转运小肠中脂质至小肠上皮细胞，并被摄取。脂质经特定载体易化扩散通过刷状缘膜。长链脂肪酸经被动转运由十二指肠及近端空肠吸收。中链脂肪酸（6～12 碳原子）不被酯化即可同其他营养物质一起被吸收进入门静脉。长链脂肪酸及单酰甘油在上皮细胞的滑面内质网内重新酯化为三酰甘油。另外，胆固醇经胆固醇酰基转移酶酯化。脂质在高尔基体内和载脂蛋白（见专题 7-1）组装成乳糜微粒。肠内主要的载脂蛋白是 apo B_{48}，apo A Ⅰ和 apo A Ⅳ。乳糜微粒进入淋巴及血液循环后获得 apo C 和 apo E。约 85% 的乳糜微粒是由三酰甘油组成的，由于乳糜微粒过大不能通过细胞间连接到达毛细血管内皮细胞，因此，乳糜微粒分泌入小肠细胞侧缘外，通过内吞作用进入肠系膜淋巴结，进而通过胸导管进入体循环。所以，乳糜微粒存在于餐后血浆中，禁食后消失。Apo C Ⅱ是 LPL 的辅因子，LPL 介导乳糜微粒核心的三酰甘油的水解，释放出游离脂肪酸。LPL 附着于肌肉、脂肪细胞、乳腺组织的毛细血管内皮细胞，其活性由能量需求调节。比如，禁食状态时，心肌内的 LPL 活性增强，脂肪细胞内的 LPL 活性减弱。另外，产后，乳腺内的 LPL 为产奶，其活性增加 10 倍。通过 LPL 的作用，循环系统中的乳糜微粒逐渐变小，三酰甘油含量减少，即为乳糜微粒残骸，其在肝内被从血液循环中清除，其中 apo E 是肝内 LDL 受体相关蛋白（low-density lipoprotein receptor-related protein，LRP）的配体。

三、低密度脂蛋白受体及胆固醇水平的调节

血液中胆固醇水平主要受低密度脂蛋白（LDL）途径调节，约 70% 的血浆胆固醇是 LDL。存在于所有细胞表面的 LDL 受体介导脂蛋白摄取。约 75% 的 LDL 由肝细胞吸收。每个细胞表面 LDL 受体数量是变化的，用于保持细胞内胆固醇水平的稳定。固醇调节元件结合蛋白（sterol regulatory element-binding protein，SRBEP）调节 LDL 受体的合成。如果细胞内胆固醇含量升高了，通过降低 SREBP 的表达，LDL 受体的表达下调。另外，细胞内胆固醇含量升高，3- 羟基 -3- 甲基戊二酸单酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶表达也下调。如果细胞内胆固醇含量降低了，通过增加 SREBP 的表达，LDL 受体的表达上调，同时胆固醇的吸收也增加。

与 LDL 受体相互作用的载脂蛋白包括 apo B_{100} 和 apo E（如 LDL，乳糜微粒残骸，VLDL，VLDL 残骸）。脂蛋白 LDL 受体复合物，定位于细胞膜上被称为有被小窝的区域。这个有被小窝含网格蛋白，网格蛋白使受体在细胞膜的某个区域成簇，细胞膜可以内陷并形成装有脂蛋白的细胞内囊泡（内体），当内环境变得越来越酸，LDL 受体和脂蛋白解离，脂蛋白在溶酶体中被降解，游离的 LDL 受体则再循环至细胞表面。细胞内的胆固醇和肝内的胆固醇酯是动态变化的，细胞内胆固醇增多时，酰基辅酶 A：胆固醇酰基转移酶（acyl-CoA：cholesterol acyltransferase，ACAT）活性增强，同时，胆固醇酯水解产生游离的胆固醇。

2002 年全美胆固醇教育计划（National Cholesterol Education Program，NCEP）指南建议血浆胆固醇水平 < 200 mg/dl 为理想状态，200 ~ 240 mg/dl 为临界升高，>240 mg/dl 为升高。血浆胆固醇升高与产生或分泌进入循环的量增加或从循环中清除或移除的减少有关。



家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）是一种常染色体异常引发的疾病，增加了冠心病（coronary heart disease，CHD）的发病风险。FH 由 LDL 受体基因突变引起，杂合子（发病率为 1/500）血浆胆固醇水平高于正常值的 2~3 倍，纯合子的胆固醇水平升高 3~6 倍，有特征性的临床表现（见专题 7-6 和 7-7）。家族性 apo-B_{100} 缺陷是由编码 apo B_{100} 的基因突变引起的，apo B_{100} 与 LDL 受体结合能力的缺陷导致血浆 LDL 水平的升高以及对 CHD 的易感性增加。

Ⅲ型高脂蛋白血症（家族性血 β 脂蛋白异常症）是常染色体隐性遗传病，以中、重度高三酰甘油血症和高胆固醇血症为特征，由 apo E 的突变导致了脂蛋白与 LDL 受体结合缺陷（见专题 7-9）。

血浆脂蛋白（a）由血浆中被修饰的 LDL 颗粒升高引起，被修饰的 LDL 中的 apo-B 蛋白与 Lp（a）共价结合。Lp（a）与纤溶酶原结构相似，干扰纤溶酶溶解。血浆 Lp（a）水平升高增加 CHD 的易感性。

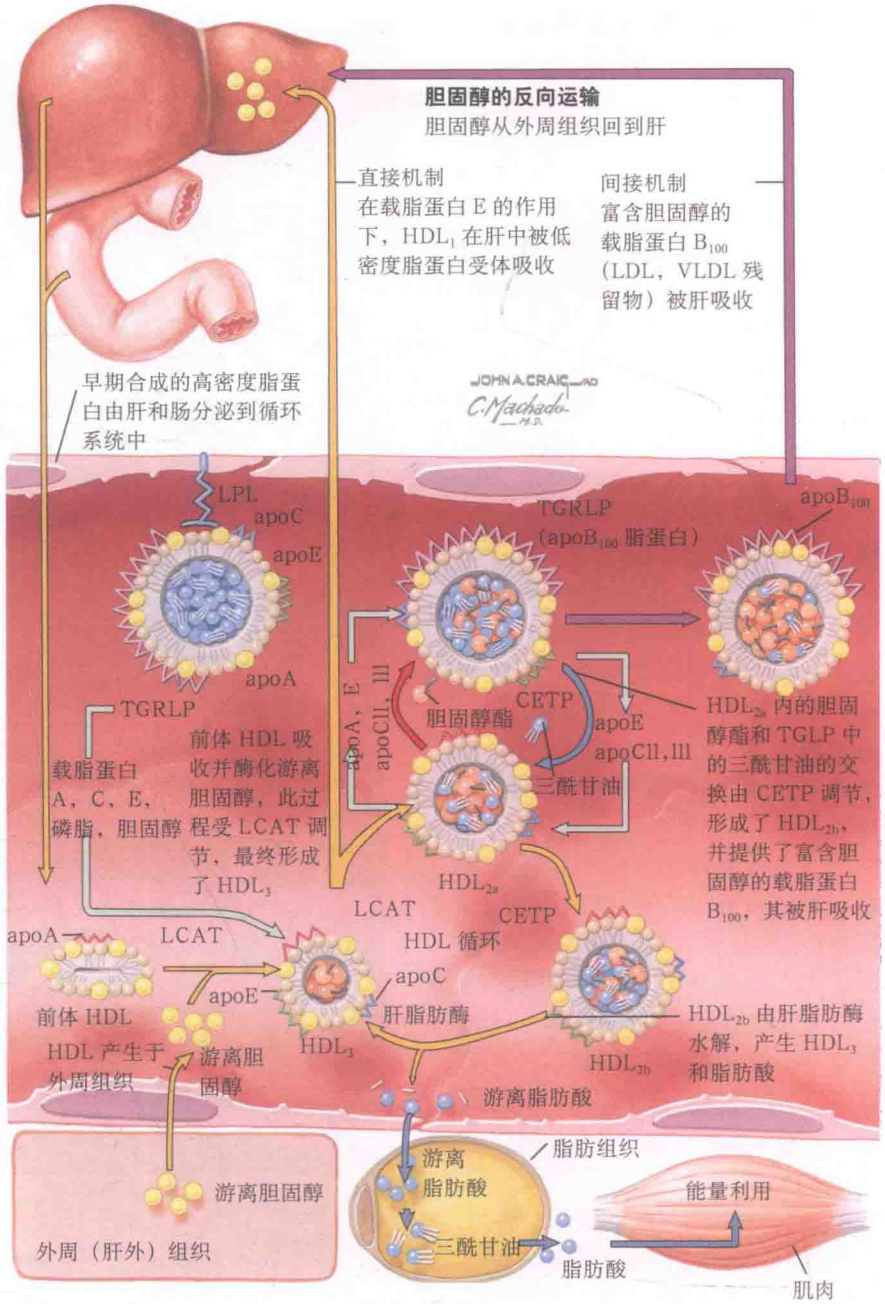
多基因高胆固醇血症指由多种基因和环境因素联合引起的高胆固醇血症。多基因高胆固醇血症的诊断是通过排除其他原发基因的原因、不存在腱黄瘤、并需证明高胆固醇血症在一级亲属中不超过 10%。

四、高密度脂蛋白的代谢和胆固醇的逆运输

高密度脂蛋白（high-density lipoproteins，HDLs）是包含有 50% 的脂质（磷脂、胆固醇酯、游离胆固醇、三酰甘油）和 50% 蛋白质的小颗粒。主要的载脂蛋白是 apo A Ⅰ（65%），apo A Ⅱ（25%），和少量的 apo C 和 apo E。HDL 主要的亚型是 HDL_2 和 HDL_3。HDL_1 是与 apoE 相关的次要亚型。HDLs 的主要功能是通过*反向胆固醇转运*（*reverse cholesterol transport*）途径重新分布细胞和载脂蛋白中的脂质，即从含有胆固醇的细胞转运至其他细胞或肝的过程。

HDL 生成和代谢过程如下。被称为新体或前体 HDL 由 apo AI 磷脂盘和磷脂组成，其在肝和小肠内合成；前体 HDL 盘从细胞内或其他脂蛋白（富含三酰甘油的脂蛋白 TGRL 和乳糜微粒和极低密度脂蛋白残骸）内获得游离的胆固醇，游离胆固醇被 apoAI- 激活酶即 LCAT 酯化。酯化的胆固醇疏水性增加，胆固醇酯离开盘表面，形成富含胆固醇酯的核心，并将盘转变为球形。球形的成熟的 HDL_3 颗粒可以富集胆固醇，其体积增大，形成 HDL_3。HDL 胆固醇的获得是通过细胞的液相转运和细胞表面结合蛋白的易化转运。几种细胞表面蛋白可以易化游离胆固醇的流出。例如，ABCA1 可结合 apo AI，并易化游离胆固醇和磷脂转运至 HDL。ABCA1 的基因突变将阻止这一过程，这样的脂质异常称为 Tangier 病（见专题 7-8）。

Apo-E 使 HDL_1 经由 LDL 受体在肝内摄取，另外，CEPT 将胆固醇酯（用于交换三酰甘油）从 HDL_2 转运至 TGRL（如 VLDL、LDL 和残骸），进而运送至肝。另一个胆固醇从 HDL 再分布途径是通过 SR-BI，胆固醇酯经过选择被肝、肾上腺和性腺摄取。通过 CEPT 的作用，HDL_2 颗粒被部分移去胆固醇酯而变得富含三酰甘油。肝脂酶作用于 HDL_3 以水解三酰甘油，HDL_2 进而转变为 HDL_3。



反向胆固醇转运是抗动脉粥样硬化的过程，细胞中的过剩胆固醇（如动脉壁）被运送至肝用以分泌或其他需要胆固醇的细胞。血浆 HDL 水平和心血管疾病风险是呈反比的。除了反向胆固醇转运，HDL 还有其他的抗动脉粥样硬化的优势。例如，HDL 相关的酶即对氧磷酶，抑制了 LDL 氧化。另外，HDL 和 apo AI 稳定红细胞膜，阻止了阴离子脂质的跨膜扩散，也就阻止了凝血素的活化和血栓的形成。

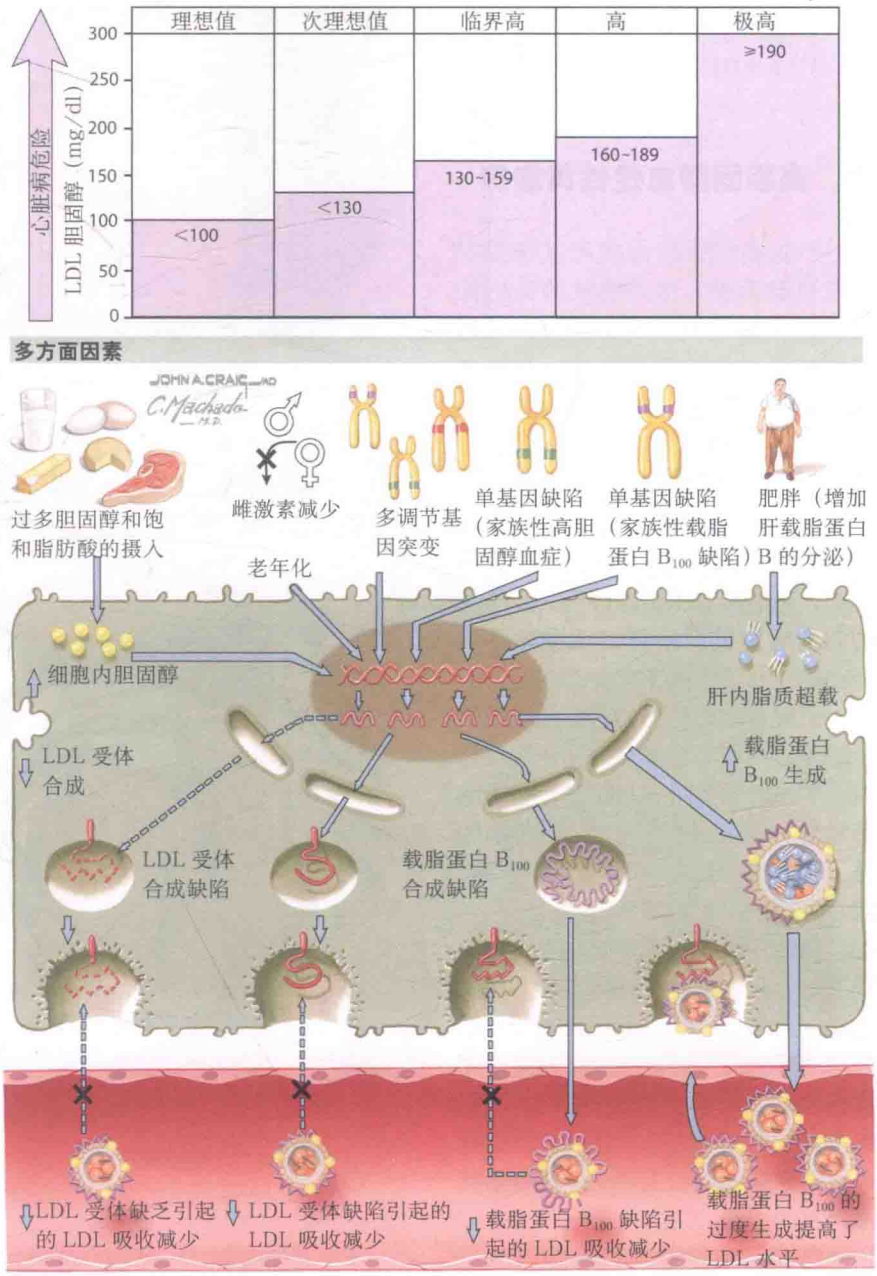
HDL 代谢途径的几种改变会导致血浆 HDL 水平的变化。例如，编码 apo AI 的基因突变导致 LCAT 活化降低，进而减少了 HDL 的生成；导致 HDL 血浆浓度低于 10 mg/dl（参考范围：降低，< 40 mg/dl；正常，40 ~ 60 mg/dl；升高，>60 mg/dl）。CETP 缺陷导致胆固醇酯从 HDL 转运至富含 apo-B 的脂蛋白减少，导致血浆 HDL 浓度升高，其纯合子的 HDL 浓度高于 100 mg/dl。

五、高胆固醇血症

胆固醇是细胞膜重要组成部分，也是类固醇激素的前体。然而，当血浆低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）浓度超过某一水平时，我们称之为*高胆固醇血症*（*hypercholesterolemia*）。高胆固醇血症可以增加动脉粥样硬化的易感性，同时增加心血管疾病的发病风险［如冠心病（coronary heart disease，CHD）、脑血管疾病和外周血管疾病］。

由国家卫生研究院国家心脏、肺和血液研究所发布了一系列指南（1988，1993，2002），修改现行的高胆固醇血症临床控制标准。专家组关于检测、评估和治疗成年人高胆固醇血症第三次报告，也称为成年人治疗组Ⅲ（Adult Treatment Panel Ⅲ，ATP Ⅲ），是目前国家胆固醇教育工程（National Cholesterol Education Program，NCEP）最主要的标准。ATP Ⅲ基于心血管疾病发病风险制定了血浆 LDL 水平分层标准。例如，血浆 LDL < 100 mg/dl 是理想水平。血浆 LDL 水平升高，心血管疾病发病风险增加。存在危险因素［如吸烟、高血压、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）低水平、CHD 早发家族史、年龄（女性 >55 岁，男性 >45 岁）］时，血浆 LDL 控制水平应做相应修改。例如，患有 CHD 的人或有 CHD 等同的危险因素（如糖尿病）的人，血浆 LDL 控制水平应低于 100 mg/dl；如果有两种或更多的危险因素，血浆 LDL 控制水平应低于 130 mg/dl；如果没有或有一种危险因素，血浆 LDL 控制水平应低于 160 mg/dl。当 2011 年秋季 NCEP ATP IV 公布时，这些指标会修改。

很多因素导致血浆 LDL 水平过高。例如，膳食中高饱和脂肪和胆固醇导致血浆胆固醇浓度升高。血浆胆固醇水平受多种方式调节，其中最主要的是 LDL 受体途径。LDL 受体存在于大多是细胞表面，调节含有 apo B_{100} 和 apo E 的脂蛋白［如 LDL、乳糜微粒、极低密度脂蛋白（very low-density lipoproteins，VLDL）、VLDL 残骸和 HDL_1］的吸收。



家族性高胆固醇血症是 LDL 受体基因突变引起的一种相对常见的疾病。LDL 受体合成减少或合成缺陷导致了血浆 LDL 水平升高（杂合子和纯合子血浆胆固醇水平分别高于正常值的 3 倍和 6 倍（见专题 7-6 和专题 7-7）。

编码 apo B_{100} 的基因突变相对常见，导致了 LDL 与 LDL 受体结合能力的缺陷。临床表现与家族性高胆固醇血症相似（见专题 7-6 和专题 7-7）。

家族性血 β 脂蛋白异常症（过量的 apo B_{100}）和家族性联合高脂血症都是常染色体显性遗传病。尽管这些疾病的基因缺陷还未完全清楚（可能多种基因缺陷），但这些疾病血浆 LDL 和三酰甘油水平升高，对 CHD 易感性增加是得到证实的。其他相关表现包括血浆 HDL 水平下降、空腹高血糖、肥胖、高尿酸血症。有中度的高胆固醇血症和中度高三酰甘油血症的个体应考虑家族性联合高脂血症，特别是在有早发 CHD 家族史的情况下。黄色瘤不是家族性血 β 脂蛋白异常症和家族性联合高脂血症的特征。

六、高胆固醇血症性黄瘤病

严重高胆固醇血症可以导致皮肤或肌腱黄瘤。这些皮肤的突出物由大的（直径 10～20 μm）、富含胆固醇的巨噬细胞聚集而成。血浆高浓度的低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）由巨噬细胞表面的不饱和清道夫受体清除。眼睑黄斑瘤常伴早发角膜弓（如< 40 岁的人）。扁平或凸起的黄色瘤常见于肘、膝、臀部，可能与衣服的摩擦有关。凸起的黄色瘤常见于编码 LDL 受体基因突变的纯合子（见下文）。

肌腱黄瘤的特异性病灶是肌腱的一部分，两者不能截然分开。结节常位于手伸肌腱、跟腱和髌腱。这类结节常与类风湿结节混淆，但黄色瘤的结节是无痛的且血中 LDL 水平升高，此点可与类风湿结节相鉴别。

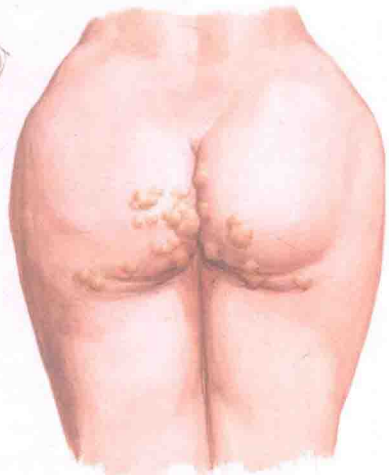
第一期，动脉粥样硬化病灶由内膜下富含脂质的巨噬细胞（泡沫细胞）构成。然后，它们逐渐硬化（见专题 7-12 和专题 7-13）。因动脉内膜的粥样斑块常位于冠状动脉血管内，可引起早发的心绞痛和心肌梗死，故粥样斑块是家族性高胆固醇血症性黄瘤病最严重的表现。

高胆固醇血症性黄瘤病可以是家族性高胆固醇血症（LDL 受体基因突变引起的一种常染色体显性遗传病）或是家族性 apo B_{100} 缺陷（由编码 apo B_{100} 的基因突变引起）的临床表现。

眼睑黄斑瘤

肘部和膝部扁平和突出的黄瘤

透明血清



臀部的扁平和突出的黄瘤

（一）家族性高胆固醇血症——LDL 受体基因突变

家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）是一种 LDL 受体基因突变引发的疾病。LDL 未从血浆中清除，导致了血浆 LDL 水平升高。巨噬细胞的清道夫受体吞噬的 LDL 增多，导致大量脂质在巨噬细胞内聚集（泡沫细胞）。已知超过 900 种 LDL 受体的基因突变可引起家族性高胆固醇血症。导致 FH 的 LDL 受体基因突变的类型如下：LDL 受体合成减少、细胞内 LDL 受体从内质网到高尔基体的运输减少、LDL 结合 LDL 受体减少、LDL 受体与 LDL 结合后内化减少。LDL 受体基因突变增加了血浆 LDL 浓度和冠心病（coronary heart disease，CHD）的发病风险，其与特定的突变有关。纯合子突变比杂合子严重。

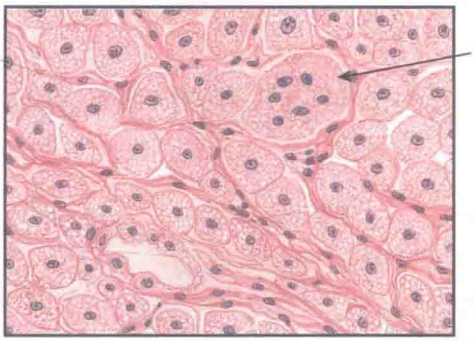
杂合子型 FH 相对常见，发病率为 1/500，出生时就出现症状。杂合子型 FH 个体血浆胆固醇水平大于 300 mg/dl，血浆 LDL 水平大于 250 mg/dl。血浆三酰甘油浓度不升高。约 75% 的杂合子型 FH 个体有黄斑瘤和肌腱黄色瘤。另外，早发的 CHD 和 45 岁前发病心脏瓣膜疾病常见。对于有血浆 LDL 水平升高、血浆正常三酰甘油水平、肌腱黄色瘤、早发的冠心病的个体应怀疑杂合子型 FH。杂合子型 FH 个体的诊断大多基于临床表现。由于存在大量不同的基因突变，异常基因的胚系突变检测并不常规进行。

六、高胆固醇血症性黄瘤病（续）

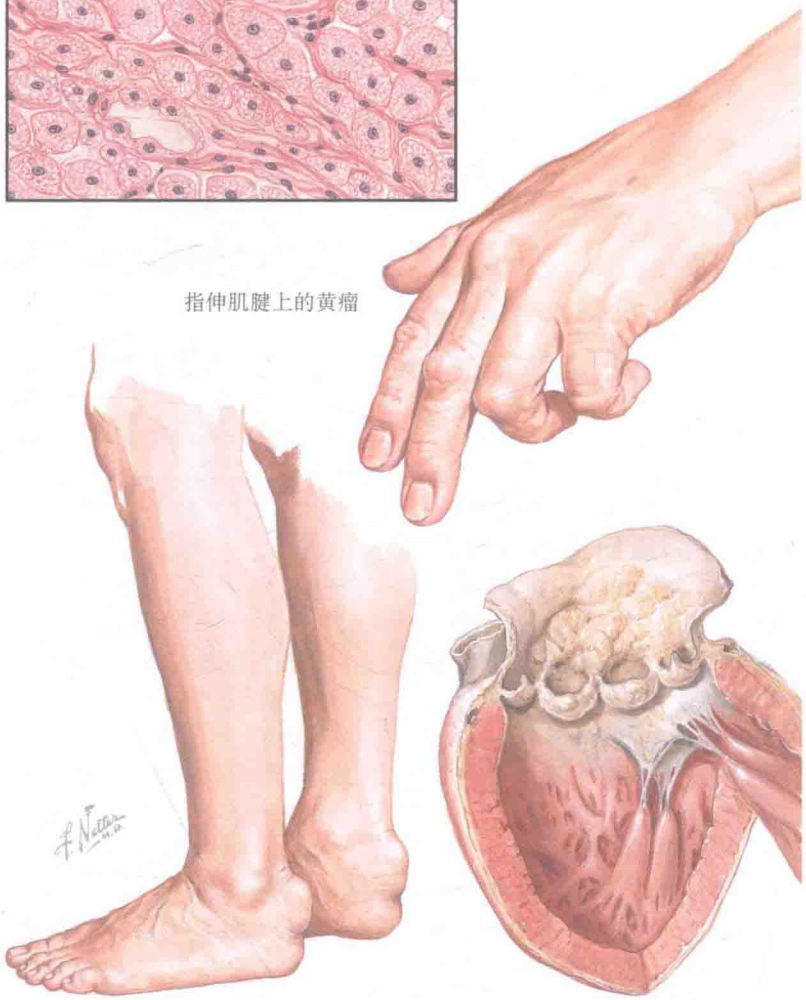
幸运的是，纯合子家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）是比较少见的。患者常因早发冠心病（coronary heart disease，CHD）的家族史或早发的黄色瘤（如< 10 岁）就诊。血浆中胆固醇浓度为 600 ~ 100 mg/dl；血浆低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）浓度是 550 ~ 950 mg/dl。凸出的黄色瘤是纯合子 FH 的典型特征，大多发病于 6 岁前。常见于杂合子 FH 的睑黄瘤和肌腱黄色瘤，也见于纯合子 FH。CHD 的症状大多发现于 10 岁前。如果不治疗高脂血症，致命的心肌梗死会在 20 岁前发生。纯合子中主动脉瓣膜疾病（如主动脉狭窄）更常见（50% 的患者中存在）也更严重。血浆 LDL 浓度大于 500 mg/dl 时，考虑纯合子 FH。

杂合子 FH 的治疗包括低脂饮食和口服他汀类药物。部分病人还需加用胆汁酸耦合药或肠胆固醇吸收抑制药。

纯合子 FH 的治疗方式是有争议的。由于残存的 LDL 受体极少，他汀类药物、胆汁酸耦合药或肠胆固醇吸收抑制药只是部分有效。最有效的治疗是通过体外滤过，周期性地（如每 3 周 1 次）清除 LDL。



突出型黄瘤（高倍率）：含纤维组织的突出型黄瘤细胞和多核巨细胞（托通细胞）



指伸肌腱上的黄瘤

双侧跟腱上的大黄瘤

主动脉瓣上的黄瘤渗透物和环绕着冠孔的主动脉内膜

（二）家族性 apo B_{100} 缺陷

家族性 apo B_{100} 缺陷是由编码 apo B_{100} 的基因突变引起的，此病相对常见，发病率为 1/500。根据统计数据，患病的个体有相同的核苷酸序列 3500 位点的单基因突变。Apo B_{100} 是 LDL 与 LDL 受体结合的配体。因此，其生物和临床表型与 LDL 受体突变较为接近。患者有孤立的血浆 LDL 水平升高、黄色瘤、肌腱黄瘤、早发的 CHD。总体上来说，家族性 apo B_{100} 缺陷的纯合子和杂合子的临床表现轻于 FH 的纯合子和杂合子。家族性 apo B_{100} 缺陷通过临床表现很难与 FH 区别；胚系突变检测是目前唯一区别这两种病的方法。

家族性 apo B_{100} 缺陷的治疗与杂合子 FH 相似，主要包括低脂饮食、HMG-CoA 还原酶抑制药、胆汁酸耦合药或肠胆固醇吸收抑制药。

（三）谷固醇血症和脑腱黄瘤病肿瘤

肌腱黄瘤和早发的 CHD 可以与 LDL 代谢不相关。谷固醇是植物固醇，谷固醇血症由编码三磷腺苷结合盒 G5（ABCG5）和三磷腺苷结合盒 G8（ABCG8）突变引起的常染色体隐性遗传病。ABCG5 和 ABCG8 限制谷固醇的吸收。该病患者胃肠道吸收的胆固醇和谷固醇增多。谷固醇和 LDL 在血浆和外周组织中聚集，引起早发 CHD 和肌腱黄瘤。血浆 LDL 水平升高。气液色谱法提示体内谷固醇的水平升高。

脑腱黄瘤病（cerebrotendinous xanthomatosis，CTX）是常染色体隐性遗传的脂质贮存病，是脑白质营养不良病的一种。CTX 是由于缺乏 27- 羟化酶导致胆汁合成障碍，使组织内大量聚集胆固醇和胆甾烷醇。血浆脂质水平正常。中枢神经系统、肌腱、皮肤、骨骼和肺出现黄色瘤。由于神经髓鞘合成和营养缺陷，CTX 主要的中枢神经系统受累的表现是小脑性共济失调和锥体束征。

七、无 β 脂蛋白症和丹吉尔病（Tangier disease）

这两种家族性疾病的特征是严重缺乏或缺失特定的脂蛋白：无 β 脂蛋白症（abetalipoproteinemia）和丹吉尔病（Tangier disease）。

（一）无 β 脂蛋白症

无血 β 脂蛋白症（OMIM 200100）是一种少见的常染色体隐性遗传病，婴儿期主要表现为脂肪吸收异常、低胆固醇血症、棘红细胞增多症。成年后，脂溶性维生素的缺乏导致非典型的色素性视网膜炎，后索神经病变、肌病。无 β 脂蛋白症由编码微粒体三酰甘油酯转移蛋白（microsomal triglyceride transfer protein，MTTP）的一个大亚基的基因突变引起，导致 apo B 和含 apo B 脂蛋白的异常生成和分泌。微粒体三酰甘油转移蛋白（MTTP）可用于转移三酰甘油或磷脂到肠上皮细胞内质网，进而吸收极低密度脂蛋白（VLDL），这一过程对于肝分泌 apo B_{100} 很重要。前体颗粒因酯化不完全抑制了肝和小肠合成和分泌乳糜微粒和 VLDL，这一缺陷导致了胃肠道脂肪的吸收障碍，也导致血浆胆固醇浓度、VLDL、三酰甘油的低水平和 β 脂蛋白的缺乏。

Apo B 的缺乏导致脂肪泻、脂溶性维生素（维生素 A、D、E、K）缺乏的相关表现、神经系统疾病（色素性视网膜炎、周围神经病、共济失调、肌无力导致的脊柱前凸、智力缺陷）、棘红细胞增多症（红细胞呈钝锯齿状）。纯合子个体可能导致肾上腺糖皮质激素合成障碍。神经系统疾病是早发病人（如 1～2 岁）的主要临床表现，包括全身无力，远端肌萎缩，本体感受缺乏，后索退化导致的感觉神经病，小脑萎缩导致的共济失调和眼球震颤。患有无 β 脂蛋白症的儿童表现为营养不良和发育迟缓。一些病人因使用中链三酰甘油治疗可能导致脂肪肝和肝硬化。

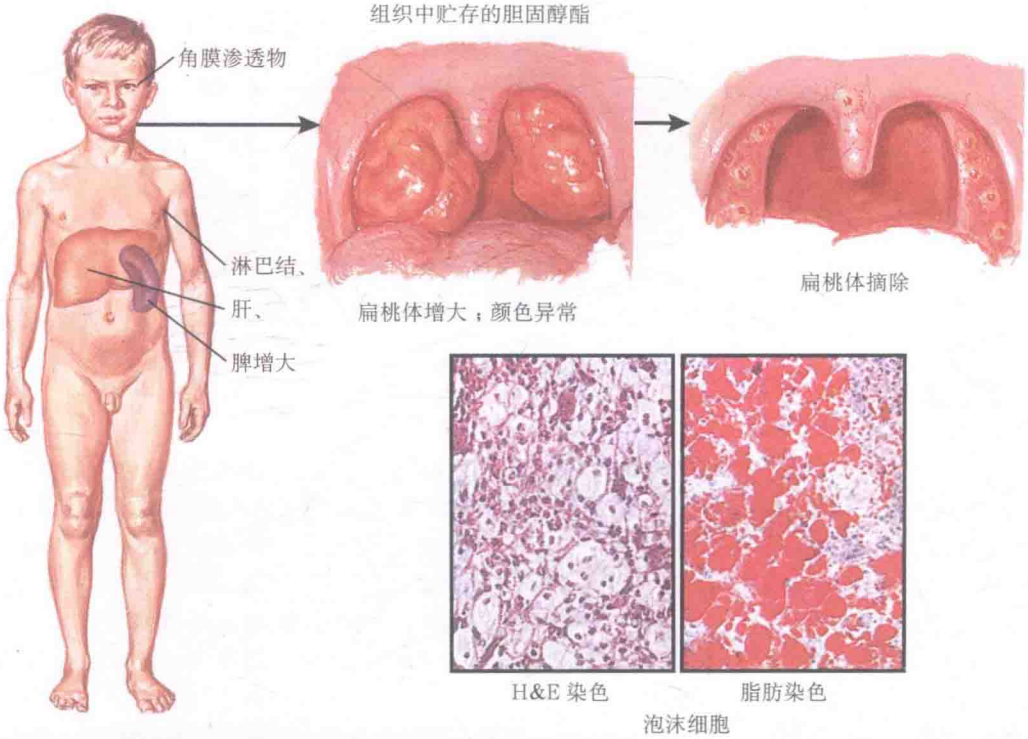
实验室检查表现为含有 apo B 的蛋白质缺乏、血浆胆固醇低含量（＜50 mg/dl）。早期诊断和治疗是防止生长迟缓和视网膜神经病变。治疗手段包括低脂饮食（如儿童 5 g/d），用于治疗消化不耐受，蛋白质和糖类的摄入量无要求。膳食中必需脂肪酸通过植物油、大剂量的脂溶性维生素（维生素 A、D、E、K）提供。

（二）丹吉尔病

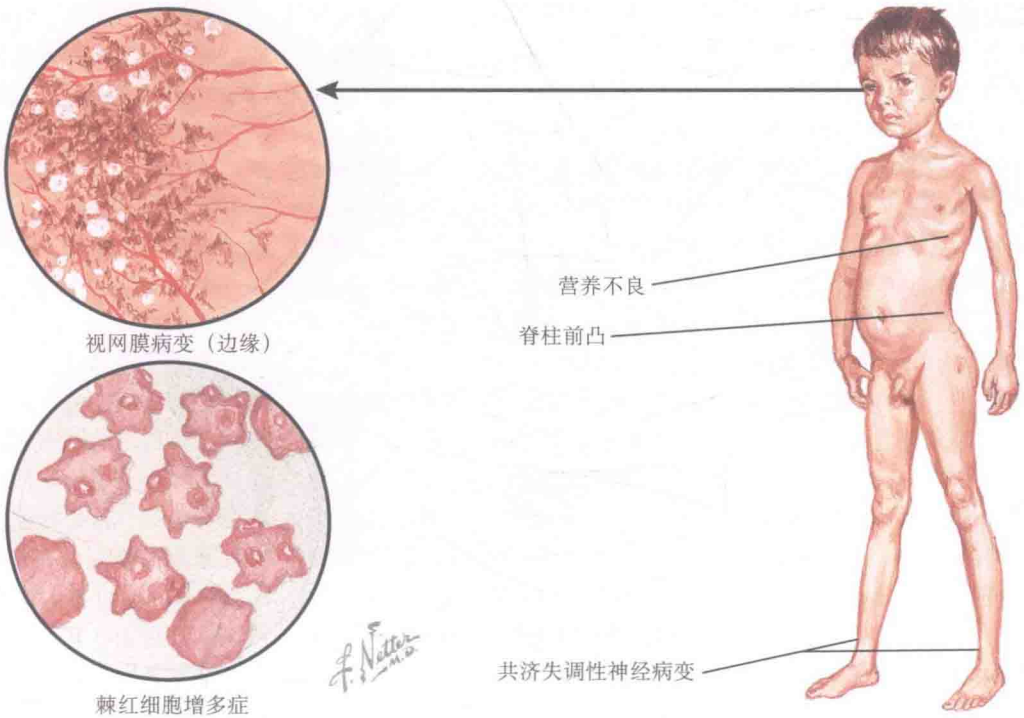
丹吉尔病（Tangier disease）（OMIM 205400）是一种常染色体显性遗传病，引起血清高密度脂蛋白（HDL）水平下降。它的命名来自生活在切萨皮克湾的丹吉尔岛（Tangier Island）上一个家族。Tangier 病是由三磷腺苷结合盒转运蛋白 A1（adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1 gene，*ABCA1*）突变引起的，*ABCA1* 编码调控胆固醇从细胞内外流的蛋白。*ABCA1* 促进细胞内胆固醇的外流，其功能的丧失会导致胆固醇外流至前体 HDL 颗粒减少，产生了脂质缺乏的颗粒，其迅速被分解。因此，新合成的载脂蛋白丧失了通过 *ABCA1* 途径从细胞内获得脂质的能力，导致了其被迅速降解，同时大量的胆固醇堆积于巨噬细胞。*ABCA1* 促进组织内胆固醇和磷脂流入反胆固醇运输途径。HDL 介导的胆固醇从巨噬细胞的外流途径受损，导致大量胆固醇酯（泡沫细胞）在全身范围内聚集，并引起肝大。患该病的人常有早发的冠心病。纯合子个体血浆 HDL 缺失，杂合子血浆 HDL 水平是正常人的 50%。

查体可以发现橙色扁桃体（胆固醇沉积形成）、角膜浑浊、肝脾大、周围神经病。实验室检查显示血浆 HDL 缺失、总胆固醇浓度降低。目前，对于此病尚无有效治疗方法。

丹吉尔病（Tangier disease）



无 β 脂蛋白血症（Abetalipoproteinemia）



八、高三酰甘油血症

基于冠心病发病风险，血清三酰甘油可以按以下分层：正常范围，少于 150 mg/dl；临界升高，150～199 mg/dl；升高，200～499 mg/dl；极高，>500 mg/dl。血清三酰甘油水平 >199 mg/dl 定义为高三酰甘油血症，会导致心血管疾病发病风险增加。高三酰甘油血症可因肥胖、未控制的糖尿病、肾病、甲状腺功能减退、口服雌激素引起或加重。

血浆中富含三酰甘油的脂蛋白［如极低密度脂蛋白（VLDL）、VLDL 残骸、乳糜微粒］聚集导致高三酰甘油血症。高三酰甘油血症常伴随高胆固醇血症，原因是转运三酰甘油的脂蛋白也转运胆固醇。乳糜微粒和 VLDL 中的三酰甘油被脂蛋白脂肪酶（LPL）水解，游离脂肪酸分子作为能量来源。LPL 也易化胆固醇转运至 HDL。因此，当 LPL 活性消失，就会导致高三酰甘油血症和血清 HDL 低水平。

脂质代谢异常是根据 Fredrickson 法分类的，而 Fredrickson 法是根据电泳法或超速离心法分类脂蛋白的。

1. Ⅰ型（LPL 缺乏）表现为高乳糜微粒血症和高三酰甘油血症，血清外观有“奶油”样顶层。

2. Ⅱa 型（家族性高胆固醇血症）表现为血清总胆固醇浓度升高和 LDL 水平升高，血清外观澄清。

3. Ⅱb 型 表现为血清 VLDL 和 LDL 水平升高，血清外观澄清。

4. Ⅲ型（家族性异常 β 脂蛋白血症）表现为高乳糜微粒血症和血清 VLDL 残骸浓度升高，血清外观浑浊。

5. Ⅳ型（家族性高三酰甘油血症）表现为血清 VLDL 浓度升高，血清外观混浊。

6. Ⅴ型（混合型高三酰甘油血症）表现为血清 VLDL 和乳糜微粒浓度升高，血清外观有“奶油”样顶层和浑浊的底层。

Ⅰ型高脂蛋白血症为常染色体隐性遗传病，发病机制为 LPL 或 apo CⅡ（在乳糜微粒或 VLDL 中的 LPL 的配体）活性缺失。由于富含三酰甘油的脂蛋白从血浆中清除障碍，导致了严重的高三酰甘油血症。乳糜微粒血综合征常见于Ⅰ型高脂蛋白血症（见专题 7-10 和专题 7-11）。

Ⅱa 型高脂蛋白血症是家族性高胆固醇血症，发病机制是 LDL 受体缺陷，以至血清 LDL 水平升高（见专题 7-6 和专题 7-7）。Ⅱb 型高脂蛋白血症是混合型高脂血症，发病机制为有效的 LDL 受体减少，表现为血清 VLDL 和 LDL 水平升高（见专题 7-5）。

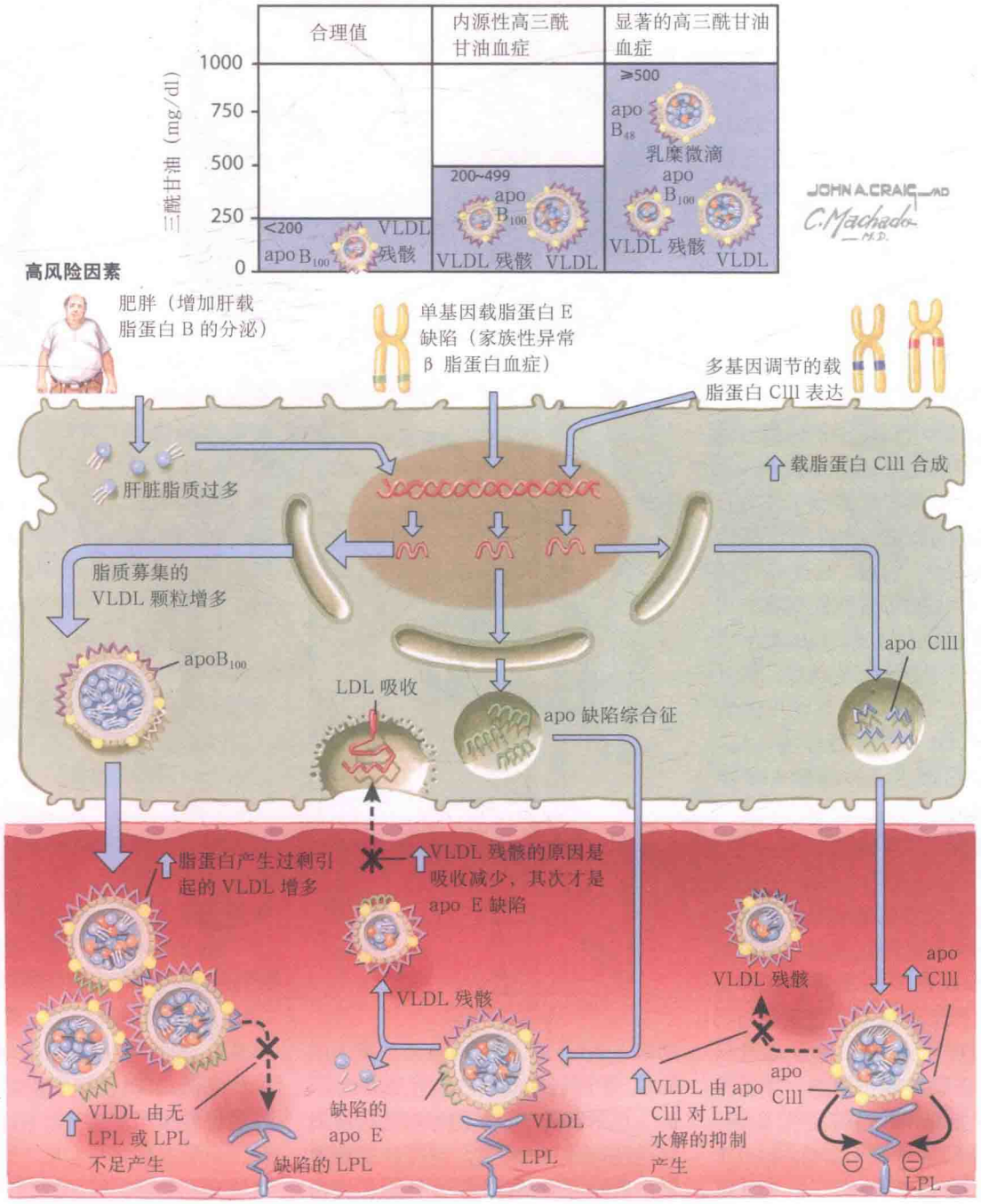
Ⅲ型高脂蛋白血症，也称为家族性异常 β 脂蛋白血症，发病机制与 *APOE* 基因的某种亚型相关。同时，其他的基因或环境因素也会导致疾病的发展。清除乳微粒和 VLDL 残骸需要 apo E 参与的受体介导途径。最常见的 *APOE* 基因型是 *APOE*E3/APOE*E3*。对于 LDL 受体亲和力，Apo E2 同种型比 Apo E3 差，也就是说 apo E2 同种型清除 VLDL 和乳糜微粒残骸的能力差。家族性异常 β 脂蛋白血症常见于携带 apo E2 的纯合子个体，此病会导致早发的冠心病和外周血管疾病。查体常见黄瘤（见专题 7-6 和专题 7-7）。

Ⅳ型也称为家族性高三酰甘油血症，是常染色体显性遗传病，是编码 LPL 的基因突变导致的，导致了血清三酰甘油浓度升高（200～500 mg/dl），血清 LDL 水平正常，血清 HDL 水平降低。外源性因素（如口服雌激素替代治疗）常导致此病的加重。家族性高三酰甘油血症常与肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、高血压相关。

Ⅴ型（混合型高三酰甘油血症）的特点为血清三酰甘油水平高于 99% 的正常人群。血浆有“奶油”样顶层，血清 VLDL 和乳糜微粒浓度升高，临床表现包括肝脾大和黄瘤。

家族性联合高脂血症是由含 apo B_{100} 的 VLDL 过量引起的一种异质遗传疾病，含 apo B_{100} 的 VLDL 由肝产生。临床表现为高胆固醇血症和高三酰甘油血症。

Apo C 也调节三酰甘油的代谢。Apo CI 和 apo CⅢ调控富含三酰甘油的脂蛋白（乳糜微粒残骸、VLDL）的摄取，这是通过干扰 apo E 介导的与脂蛋白受体结合的能力。


合理值
内源性高三酰甘油血症
显著的高三酰甘油血症
三酰甘油（mg/dl）
1000
750
500
250
0
<200
apo B100
VLDL 残骸
200~499
apo B100
VLDL 残骸
VLDL
≥500
apo B48
乳糜微滴
apo B100
VLDL 残骸
VLDL
JOHN A. CRAIG MD
C. Machado M.D.
高风险因素
肥胖（增加肝载脂蛋白 B 的分泌）
单基因载脂蛋白 E 缺陷（家族性异常 β 脂蛋白血症）
多基因调节的载脂蛋白 CIII 表达
肝脏脂质过多
载脂蛋白 CIII 合成
脂质募集的 VLDL 颗粒增多
apoB100
LDL 吸收
apo 缺陷综合征
apo CIII
脂蛋白产生过剩引起的 VLDL 增多
VLDL 残骸的原因是吸收减少，其次才是 apo E 缺陷
VLDL 残骸
VLDL 残骸
apo CIII
apo CIII
VLDL 由无 LPL 或 LPL 不足产生
缺陷的 apo E
缺陷的 LPL
VLDL
LPL
VLDL 由 apo CIII 对 LPL 水解的抑制产生
LPL

九、高三酰甘油血症的临床表现

高三酰甘油血症大多是无症状的。然而，血浆三酰甘油浓度 >1000 mg/dl 时会导致乳糜微粒血症。乳糜微粒血症综合征的表现包括腹痛、胰腺炎、出疹性黄瘤、酒精摄入时脸红、失忆、视网膜脂血症。急性胰腺炎威胁生命，常发生于伴有未控制糖尿病或酗酒的病人。血清三酰甘油浓度 >1000 mg/dl 时，血清极低密度脂蛋白（VLDL）水平升高，导致血清呈乳白色。

乳糜微粒和 VLDL 中的三酰甘油被脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase，LPL）水解，游离脂肪酸分子作为合成三酰甘油的能量来源存储于肌肉中，或者作为肝 VLDL 的合成存储于脂肪细胞中。LPL 在脂肪细胞、肌细胞、巨噬细胞中合成。LPL 黏附于毛细血管内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白多糖，并与循环系统中的乳糜微粒和 VLDL 发生相互作用。Apo C Ⅱ是 LPL 的辅因子，导致 LPL 或者 Apo C Ⅱ失活的基因突变会引起严重的高脂血症（见下文）。

肝脂酶由肝细胞合成，存在于肝、肾上腺、性腺的毛细血管内皮细胞。肝脂酶主要功能是通过水解三酰甘油释放脂蛋白中的脂质，它参与乳糜微粒残骸形成过程，它还参与了 HDL_2 向 HDL_3 的转变，这是通过从 HDL_2 移除三酰甘油和磷脂。肾上腺素能激活肝脂酶，雌激素抑制肝脂酶。因此，肝脂酶活性高时，血清 HDL 水平降低。不同于 LPL，apo C Ⅱ不是肝脂酶的辅因子。肝脂酶的缺乏导致脂蛋白残骸和 HDL_2 的聚集。

LPL 或 apo C Ⅱ缺乏：面部、下巴、耳部、上腭凸出黄瘤

乳状血清

肝脾大

臀部、大腿、阴囊上的脐形的凸出黄瘤

（一）脂蛋白脂肪酶缺乏

LPL 缺乏是 LPL 基因突变导致 LPL 活性缺失引起的一种罕见的隐性遗传病。因为富含三酰甘油的脂蛋白从血浆中清除障碍，其表现为严重的高三酰甘油血症。杂合子个体（发病率 1/500）的 LPL 活性为正常人的 50%，引起轻度的高三酰甘油血症。

正常情况下，乳糜微粒在进餐后 8 h 就从血浆中清除，但在该疾病患者中清除可能要花数天。大量脂蛋白在血液中聚集导致了乳糜微粒血症。LPL 缺乏在婴儿或儿童中表现为乳糜微粒血症。乳糜微粒血症的临床表现包括反复发作的腹痛、胰腺炎、三酰甘油在网状内皮细胞中聚集导致肝脾大、出疹性黄瘤、视网膜脂血症、血浆浑浊、神经系统表现、呼吸困难、严重的高三酰甘油血症。胰腺炎为脂肪酸和卵磷脂的化学刺激引起，胰腺炎是致命的。空腹血浆三酰甘油浓度 >1000 mg/dl 时出现乳糜微粒，血清外观呈泡沫样。高三酰甘油血症严重时，由于占据血浆容量，血清离子测量值会有偏差。例如，严重的高三酰甘油血症能引起假性低钠血症。

LPL 缺乏在婴儿或儿童中表现反复发作的腹痛、胰腺炎。出疹性黄瘤常出现于该病，特别是血清三酰甘油浓度 >2000 mg/dl 的人。LPL 缺乏的确诊是通过肝素注射试验。肝素可将 LPL 从它与毛细血管内皮细胞上结合的位点中解离出来，然后分析血浆中 LPL 的活性。

九、高三酰甘油血症的临床表现（续）

脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase，LPL）缺乏的病人患有胰腺炎时，首选的治疗是无脂饮食。LPL 缺乏的病人应长期限制饮食中的脂肪摄入，即脂肪摄入热量少于总热量的 10%。治疗的目标是血清三酰甘油浓度低于 1000 mg/dl。治疗 LPL 缺乏的药物很有限。

（二）载脂蛋白 CII 缺乏

Apo CII 缺乏是另一种罕见的常染色体隐性遗传病，可引起乳糜微粒血症。临床表现类似于 LPL 缺乏。Apo CII 是 LPL 活化的辅助因子，其缺乏导致功能性的 LPL 缺乏。Apo CII 缺乏的确诊是通过血浆脂蛋白的电泳。Apo CII 缺乏的治疗与 LPL 缺乏的治疗类似。

（三）家族性高三酰甘油血症

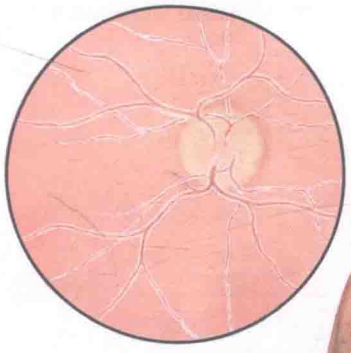
患家族性高三酰甘油血症的病人产生大量富含三酰甘油的极低密度脂蛋白（VLDL），导致血清三酰甘油浓度在 200～500 mg/dl，此时，LDL 浓度正常。高三酰甘油血症常与血清低 HDL 水平、肥胖相关。因为三酰甘油水平中度升高，且患者症状不明显，该病常于成人期才发现。除了因酗酒、口服雌激素、甲状腺功能减退加重，血清三酰甘油水平＜ 1000 mg/dl。该病治疗包括避免乙醇摄入、避免雌激素摄入，还包括下文中的治疗方法。

（四）治疗

高三酰甘油血症增加动脉粥样硬化的风险。当血清三酰甘油浓度 >200 mg/dl 时，开始治疗。非药物治疗包括肥胖病人减肥、定期的等压训练、糖尿病病人严格的血糖控制、减少饮食中糖类摄入。当非药物治疗后，三酰甘油水平仍过高可行药物治疗。

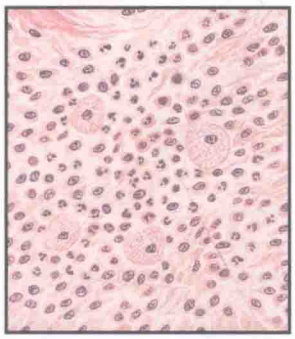
当血清 LDL 水平、血清三酰甘油水平均升高时，3- 羟基 -3- 甲基戊二酸单酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制药降低血浆三酰甘油浓度的同时也降低血浆 LDL 水平。当三酰甘油异常是血脂谱中主要的特征时，可以应用纤维酸衍生物（如非诺贝特、吉非罗齐）、烟酸、Ω-3 脂肪酸（如鱼油 >3 g/L）治疗。鱼油减少血浆 VLDL 的产生，使血清三酰甘油浓度降低 50%。因烟酸可引起高血糖，对于患有高血糖或糖耐量受损的病人，烟酸应慎重使用。吉非罗齐可以增加 HMG-CoA 还原酶抑制药相关肌炎的风险，因此它对于患有该类疾病的病人应禁止使用。奥利司他可能对有 V 型高脂蛋白血症的病人有效。尽管应用上述治疗方法，极高水平的血清三酰甘油浓度也很难治，因为它抑制了胃肠道脂肪吸收，减少了小肠乳糜微粒合成。

当血清三酰甘油浓度极高时（≥ 500 mg/dl），主要治疗目标是避免胰腺炎的发生。建议应用烟酸或者纤维酸等药物。例如，此时，吉非罗齐可以使血清三酰甘油浓度降低 70%。



脂血性视网膜

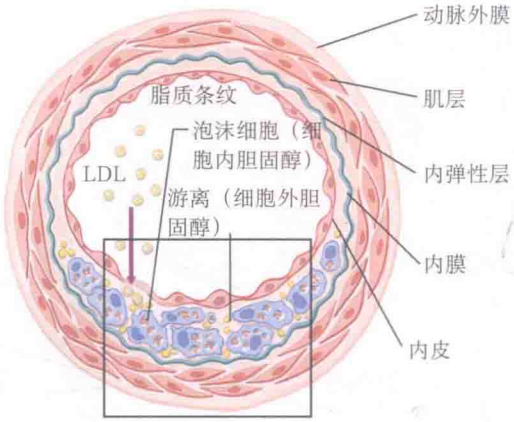
乳糜微粒血综合征：
- ▶反复腹痛
- ▶胰腺炎
- ▶肝脾大
- ▶发疹性黄色瘤
- ▶脂血性视网膜
- ▶血浆浑浊
- ▶严重的高三酰甘油血症（如＞ 2000mg/dl）



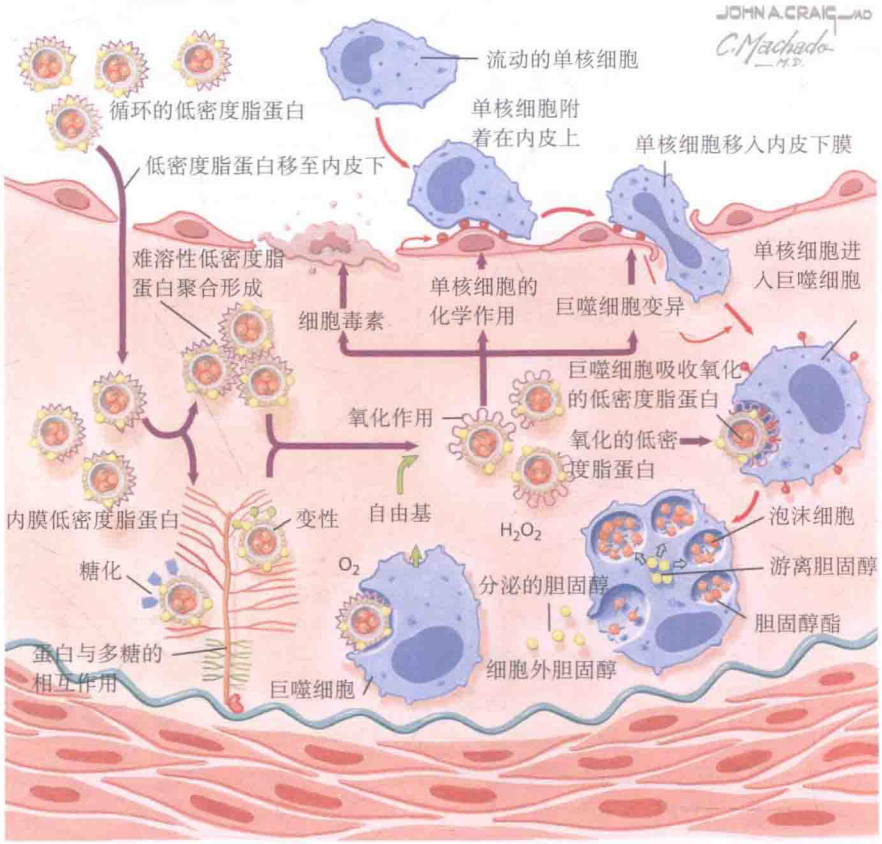
高脂血性黄瘤结节（高倍率图）：炎性分泌物中含有少许泡沫细胞

发疹性黄色瘤

动脉粥样硬化的形成：由脂质条纹构成



细胞外胆固醇和富含胆固醇的巨噬细胞（泡沫细胞）在内皮下空间聚集。LDL 颗粒的结构修饰导致进一步的动脉粥样硬化。内皮下的 LDL 氧化聚集了单核细胞，单核细胞进入内皮下膜成为巨噬细胞。巨噬细胞吸收氧化的 LDL 成为泡沫细胞。



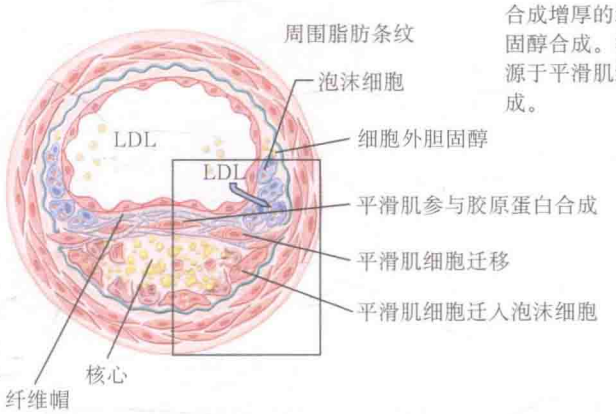
十、动脉粥样硬化

动脉粥样硬化开始于动脉壁，最终导致血管疾病（冠心病、外周血管疾病、脑血管疾病）。动脉粥样硬化导致的闭塞动脉疾病是伤残或者死亡的主要原因。动脉粥样硬化是血管损伤的慢性炎症反应，动脉壁斑块形成。斑块由脂蛋白、炎性细胞、细胞外基质、血管平滑肌细胞、钙质沉积所组成。动脉粥样硬化的病变位于血流湍流增加处（分叉处、弯曲处）的动脉树。典型的有症状的动脉粥样硬化部位是前降支近端、近端肾动脉、颈动脉分叉处。这些部位上调促炎黏附因子，用于聚集炎性细胞（如 T 细胞、单核细胞）。内皮功能不全和损伤的危险因素是血清低密度脂蛋白（LDL）水平升高、血清高密度脂蛋白（HDL）水平降低、氧化剂增加（如吸烟、高血压、糖尿病）、年龄增长。血清 LDL 水平是预测冠心病（CHD）和动脉粥样硬化的重要指标，超过 70% 患有早发 CHD 的个体患有高脂血症。血清总胆固醇浓度低于 160 mg/dl 降低 CHD 发病的风险。

动脉粥样硬化的形成是缓慢的。其临床表现可能是慢性的（稳定性心绞痛或间歇性跛行）或者是急性的（心肌梗死、脑卒中）。然而，大多数动脉粥样无症状。正常的动脉壁有内皮细胞层、内膜、内皮下空间、内弹性层、中膜（平滑肌细胞组成的平滑肌层）、外膜（疏松结缔组织）。动脉粥样硬化初始步骤是负电荷 LDL 和其他富含 apo B_{100} 的脂蛋白［如 VLDL、脂蛋白（a）］从血液中进入内皮下空间，通过与带正电荷的蛋白聚糖相互作用，其并在此潴留。小 LDL 颗粒穿透内皮细胞屏障比大颗粒更有效。内皮下空间的 LDL 被氧化。被氧化的 LDL 促进了内皮细胞和平滑肌细胞合成单核细胞化学吸引蛋白 1 和其他化学吸引物。循环中的单核细胞黏附于内皮细胞表面，因此从内皮细胞转移至内皮下空间，并分化为巨噬细胞。活化的巨噬细胞释放分裂素和化学吸引物。巨噬细胞通过清道夫受体摄取氧化的 LDL。氧化的 LDL 内化促使了脂质过氧化物的形成，并促进了胆固醇酯的聚集，最终形成泡沫细胞。泡沫细胞的聚集形成了可见的动脉粥样硬化病灶，即脂纹。脂纹是动脉粥样硬化的最初的病灶，在儿童和婴儿中有时也可以观察到。脂纹可以溶解或者进一步形成纤维斑块，蔓延进入血管腔。

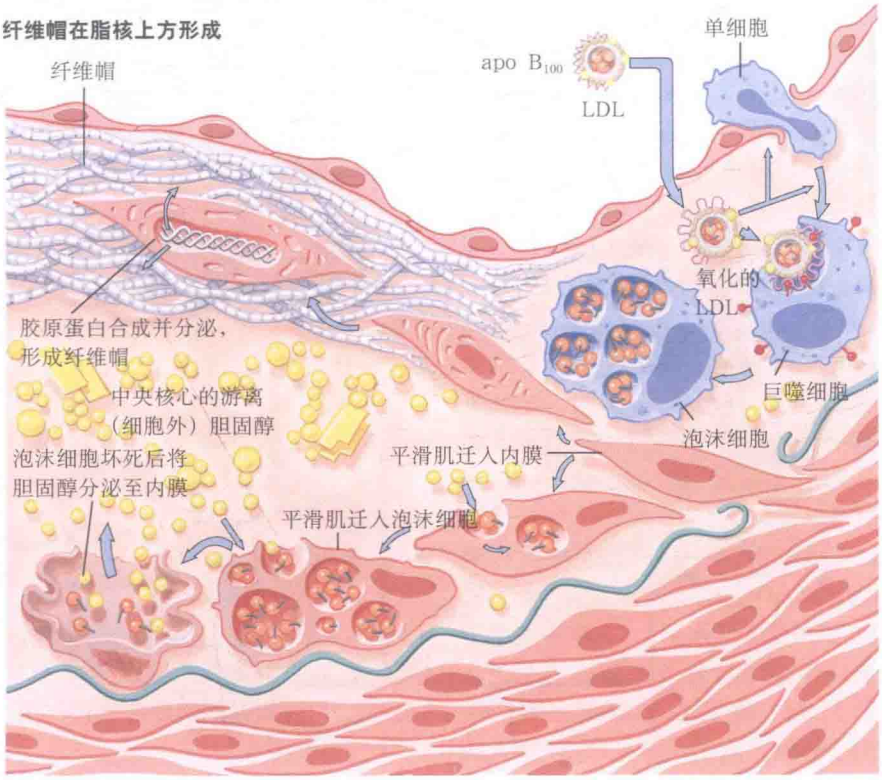
动脉粥样硬化形成：纤维斑块

纤维斑块体积大于脂质条纹，占据了管腔更大空间。修饰后的平滑肌细胞合成增厚的纤维帽。脂核由细胞外的胆固醇合成。泡沫细胞周围的脂核主要来源于平滑肌细胞。斑块周围脂纹继续形成。



血小板边缘胆固醇积累

纤维帽在脂核上方形成



十、动脉粥样硬化（续）

随着纤维斑块逐渐增大，泡沫细胞坏死并释放氧化的低密度脂蛋白（LDL）、细胞内酶和氧自由基，导致细胞壁受损。氧化的 LDL 导致了内皮细胞和血管平滑肌细胞的凋亡。细胞外胆固醇沉积以及其继发的炎症反应促进了平滑肌细胞增生、迁移和胶原蛋白的合成。平滑肌细胞成为主要的细胞类型，和蛋白多糖一起位于平行层，同时位于基底膜。继发的炎症反应导致大量巨噬细胞和淋巴细胞的聚集，淋巴细胞分泌蛋白水解酶、细胞因子、化学因子和生长因子。局灶的坏死进一步发展，游离的胆固醇形成了纤维斑块的脂核。单核细胞聚集，平滑肌细胞迁移和增生，纤维化组织的形成，如此循环往复，最终形成不断重建的动脉粥样硬化病灶。脂核和坏死组织之上形成纤维帽。

随着动脉粥样硬化病灶进一步发展，动脉滋养血管形成新的微血管。微血管提供了淋巴细胞和单核细胞进入斑块的通道。微血管易破裂，导致了斑块内局部出血。钙化可能是纤维斑块形成的最后一步，动脉壁的弹力层变少。动脉硬化斑块内出现骨形成相关蛋白（如骨钙素和骨桥素）。冠状动脉钙化是动脉粥样硬化计算机体层摄影（CT）检查时的标志性改变，它与动脉粥样硬化的严重程度呈正相关。心脏 CT 是评估冠心病的非侵入性检查。无论对于有症状还是无症状的个体，心脏 CT 钙化积分均增加提示冠心病（CHD）高风险，建议进行预防或治疗。例如，高心脏 CT 钙化积分的个体应用激进的预防性药物治疗（见专题 7-17）和危险因素纠正（见专题 7-14）。

斑块进一步形成复杂病变，随着表面的内皮细胞缺失和纤维帽破裂，内皮下间隙暴露。血小板黏附于裸露处的表面，促进血栓形成。血小板释放其颗粒，其中包括细胞因子、生长因子、凝血酶，促进了平滑肌细胞和单核细胞的迁移和增生。不稳定斑块处可形成大血栓，血液进入撕裂的动脉壁。斑块破裂和血栓引发急性冠状动脉综合征和突发的心源性死亡。斑块破裂是 75% 致命性冠状动脉血栓的原因，这样的斑块有薄的纤维帽、增多的巨噬细胞和大的脂核。

十一、动脉粥样硬化的危险因素

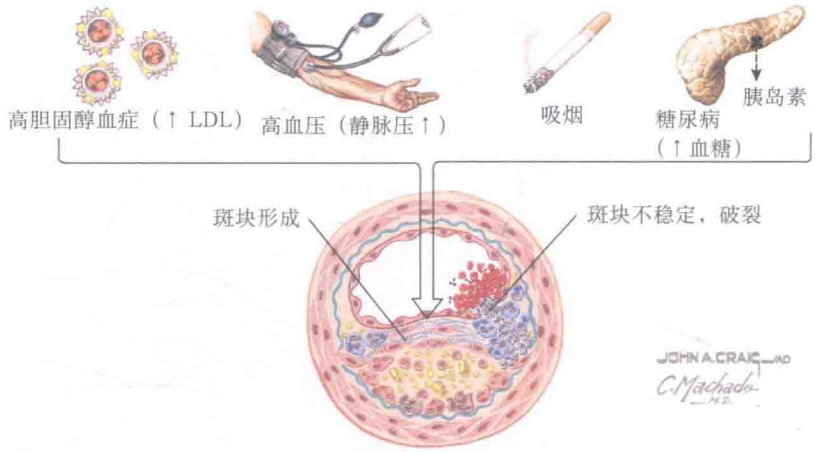
主要可改变的心血管危险因素是低密度脂蛋白（LDL）水平升高的高脂血症、高血压、吸烟和糖尿病。

（一）高脂血症

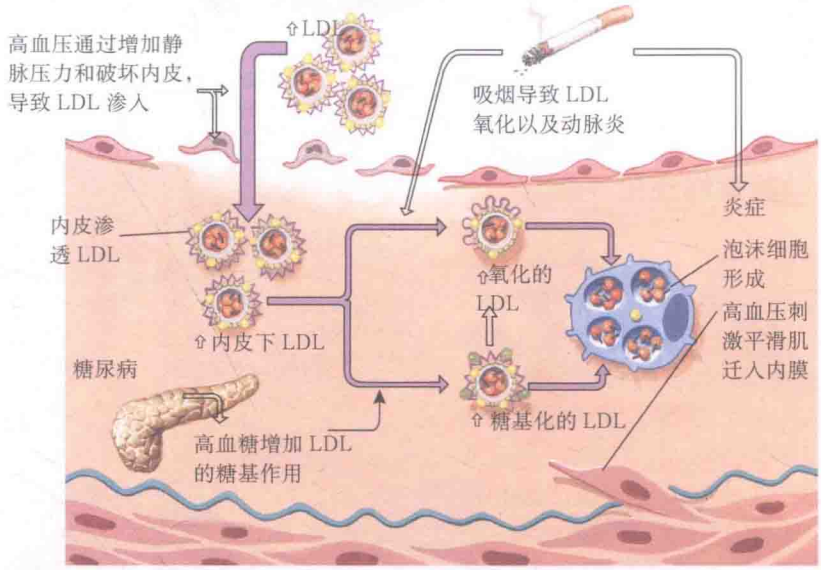
专家组关于检测、评估和治疗成年人高胆固醇血症第三次报告，也称为 ATP Ⅲ，是目前全美成年人胆固醇教育计划最主要的标准。ATP Ⅲ建议 20 岁以上成年人每 5 年进行血脂（包括总胆固醇、三酰甘油、LDL、HDL）检测。10 年冠心病（coronary heart disegse，CHD）事件的风险可根据 Framingham 数据分析。Framingham 数据包括的因素是年龄、总胆固醇、高密度脂蛋白（HDL）、收缩压、高血压治疗、吸烟。在线的风险计算可登录 http：//hp2010. nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp。个体高胆固醇血症治疗的强度应取决于 CHD 发病风险。ATP Ⅲ基于心血管疾病发病风险制定了血浆 LDL 水平分层标准。例如，血浆 LDL ＜ 100mg/dl 是理想水平。血浆 LDL 水平升高，心血管疾病发病风险增加。存在危险因素［如吸烟、高血压、HDL 低水平、CHD 早发家族史、年龄（女性 >55 岁，男性 >45 岁）］时，血浆 LDL 控制水平应做相应修改。例如，患有 CHD 的人或有 CHD 等同的危险因素（如糖尿病）的人，血浆 LDL 控制水平应低于 100 mg/dl；如果有两种或更多的危险因素，血浆 LDL 控制水平应低于 130 mg/dl；如果没有或有一种危险因素，血浆 LDL 控制水平应低于 160 mg/dl，且这些指标还会随时间而修改。

尽管降低 LDL 水平不能明显逆转阻塞性冠状动脉病灶，但是它们能明显减少冠脉事件的发生。因此，CHD 病人降脂治疗的主要目标不是逆转斑块而是维持斑块的稳定。另外，3- 羟基 -3- 甲基戊二酸单酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制药（他汀类药物）的主要作用除了降低 LDL 水平之外，还有其对斑块的直接作用。

冠心病高发因素



动脉粥样硬化形成的高危因素



（二）高血压

高血压和 CHD 事件的因果关系已经被证实。非药物治疗（如减肥、低盐饮食、定期的慢性有氧运动）和药物治疗使血压达到治疗标准、降低脑卒中、心力衰竭和 CHD 发病风险。联合委员会关于检测、评估和治疗高血压第七次报告（The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC7）指出从 115/75 mmHg 开始，血压每升高 20/10 mmHg，心血管疾病分型增加 1 倍。JNC7 建议高血压前期（收缩压 120～139 mmHg，或舒张压 80～89 mmHg）的个体进行生活方式的改变，用以预防血压继续升高和心血管疾病。

（三）糖尿病

糖尿病病人大多死于动脉粥样硬化并发症。他们患动脉粥样硬化风险增加，主要是因为小且致密的 LDL、血清 HDL 低水平和血清三酰甘油高水平。高血糖也促进了 LDL 的糖基化。

（四）吸烟

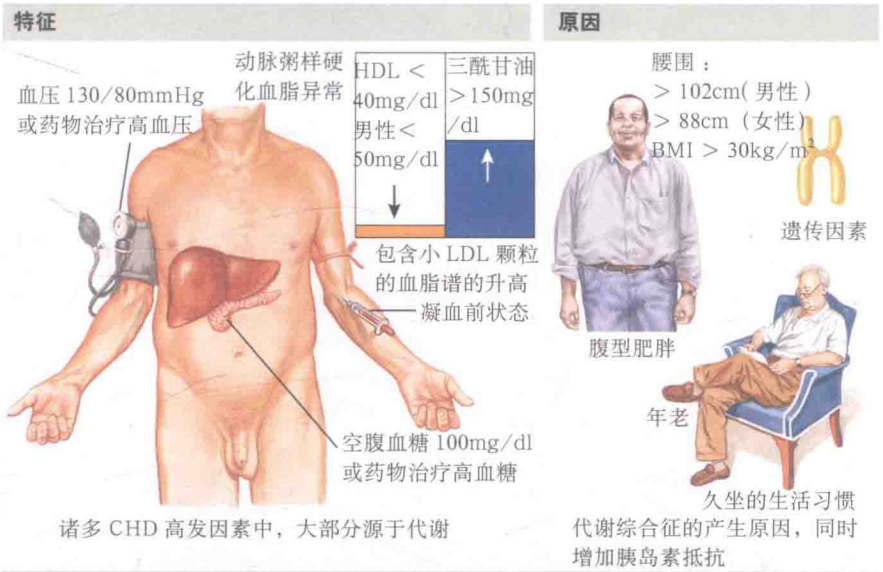
其机制尚不明确。但是可以明确的是，吸烟促进了炎性反应、血栓形成、LDL 氧化，加重了氧化应激和动脉壁的炎性反应。

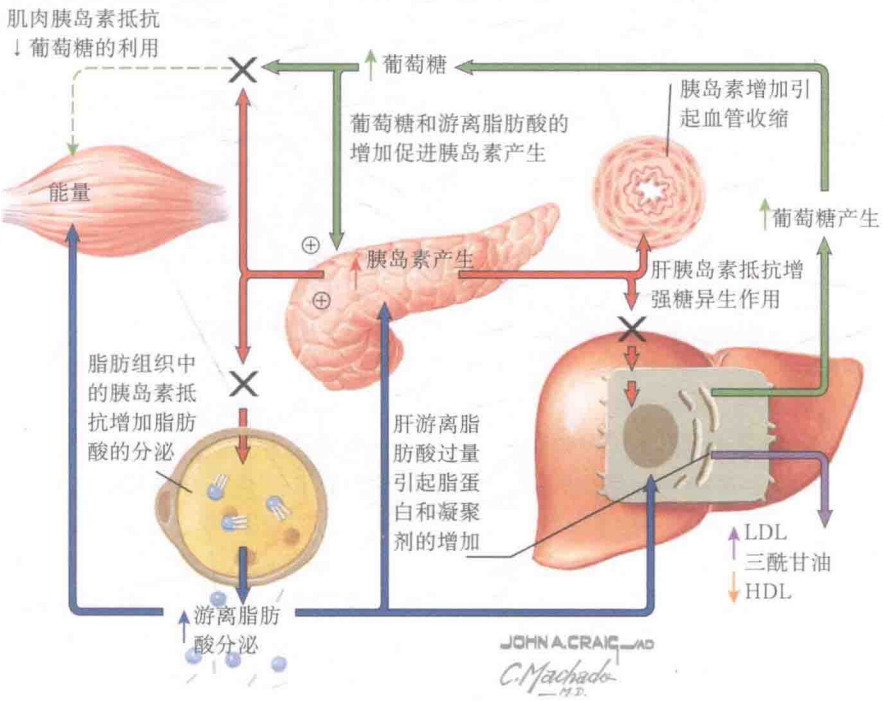
十二、代谢综合征

代谢综合征的特点包括胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖尿病倾向、血脂异常、动脉粥样硬化和高血压。患有代谢综合征的个体大多超重［体重指数（BMI），25～29 kg/m²］或肥胖（BMI ≥ 30 kg/m²）。腹围增加也是其典型特征。专家组关于检测、评估和治疗成人高胆固醇血症第三次报告（ATP Ⅲ）指出，全美约 50 000 000 人患有代谢综合征。其发生心血管事件的概率是正常人的 2～4 倍。代谢综合征的各种危险因素是由单一原因还是多种原因造成仍然没有得到确定。诊断和治疗代谢综合征每个危险因素可以降低心血管疾病和糖尿病的病死率和发病率。

胰岛素抵抗指需要超过正常量的胰岛素才能产生相应的生物学行为，可以通过禁食后高胰岛素血症推测。胰岛素抵抗影响肌肉、肝、脂肪组织，导致外周葡萄糖和脂肪酸的利用障碍。因为代谢综合征是高凝状态和促炎状态，其标记物包括血浆 C 反应蛋白水平升高、纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平升高、白介素 6 水平升高、脂肪细胞细胞因子水平升高（如脂联素）。

没有一个单独的测试可以诊断代谢综合征。ATP Ⅲ诊断标准是指以下 5 条中符合任意 3 条标准即可诊断。①腹型肥胖：男性腹围超过 102 cm，女性腹围超过 88 cm；②血清三酰甘油水平 >105 mg/dl 或者药物治疗高三酰甘油血症中；③ HDL 水平：男性小于 40 mg/dl，女性小于 50 mg/dl，或药物治疗中；④血压高于 130/80 mmHg 或药物治疗中；⑤禁食后血糖等于或超过 100 mg/dl，或药物治疗中。世界卫生组织诊断标准包括胰岛素抵抗（已确诊的 2 型糖尿病，空腹血糖受损，糖耐量降低）加上以下 5 条中任意 2 条。①抗高血压药物治疗中或高血压（≥ 140/90 mmHg）；②血清三酰甘油水平 ≥ 150 mg/dl；③ HDL 浓度：男性小于 35 mg/dl，女性小于 39 mg/dl；④ BMI 超过 30 kg/m² 或腰臀比：男性高于 0.9，女性高于 0.85；⑤尿白蛋白排泄率 ≥ 20 μg/min，白蛋白 / 肌酐 ≥ 30 mg/g。





代谢综合征病人的临床评估应该包括病史、体格检查（包括血压的测量、BMI 的计算、腹围的测量）禁食后血脂谱和禁食后血糖。

代谢综合征基本治疗包括减肥和增加体育锻炼。饮食和体育锻炼可以延缓糖耐量降低的个体出现糖尿病。运动（如每天 ≥ 30 min 中等量强度的运动）可以减少腹部脂肪。同时应戒烟。空腹血糖受损和 2 型糖尿病病人，加用二甲双胍可以有效地控制血糖，因为它加强了胰岛素活性。患有糖尿病的代谢综合征病人的总体治疗应遵循糖尿病治疗指南（见专题 5-20）。代谢综合征是冠状动脉事件的高危因素，血清胆固醇的治疗应遵循治疗指南（见专题 7-5 和专题 7-17）。如果 Framingham 冠状动脉风险积分（见专题 7-14）超过 10%，应加用小剂量阿司匹林（如 81 mg/d）。

十三、降脂药物的机制

降脂药物包括胆固醇吸收抑制药、3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制药（他汀类）、胆汁酸耦合药、烟酸类、纤维酸类衍生物和鱼油。每类药物根据作用机制和降脂程度分类。降脂的好处是多种的，除了逆转动脉粥样硬化之外，还包括减少血栓形成，逆转内皮细胞功能障碍和稳定动脉粥样硬化斑块。

（一）胆固醇吸收抑制药

依泽麦布（Ezetimibe）是第一代胆固醇吸收抑制药，其在小肠刷状缘抑制胆固醇的吸收。依泽麦布不影响三酰甘油或脂溶性维生素的吸收。其作用机制与尼曼-匹克C1型类似蛋白1有关，尼曼-匹克C1型类似蛋白1与小肠胆固醇转运有关。因此，小肠转运至肝的胆固醇减少。10 mg/d的依泽麦布降低17%血清低密度脂蛋白（LDL）浓度。依泽麦布与他汀类有协同作用。

（二）他汀类

他汀类是HMG-CoA还原酶的竞争性抑制药，HMG-CoA还原酶是胆固醇合成的限速酶。他汀类药物使肝细胞胆固醇减少，因此增加了LDL受体的流动和循环。他汀类药物降低30%~60%血清LDL浓度。另外，通过减少血清中小而密的LDL，他汀类药物改变了导致动脉粥样硬化脂蛋白的表型。大多数他汀类药物可以平均降低三酰甘油浓度20%~40%，增加高密度脂蛋白（HDL）浓度5%~10%。目前常用的他汀类药物包括洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀和瑞舒伐他汀。

（三）胆汁酸耦合药

胆汁酸耦合药在小肠中结合胆汁酸，阻滞了胆汁的重吸收。肝内胆固醇的减少促进了LDL受体的合成。肝细胞LDL受体结合血浆中的LDL，LDL受体的增加可减少10%~24%血清中LDL的浓度。胆汁酸耦合药与他汀类有协同作用。目前常用的胆汁酸耦合药包括消胆胺、考来替泊、考来维仑。

（四）烟酸类

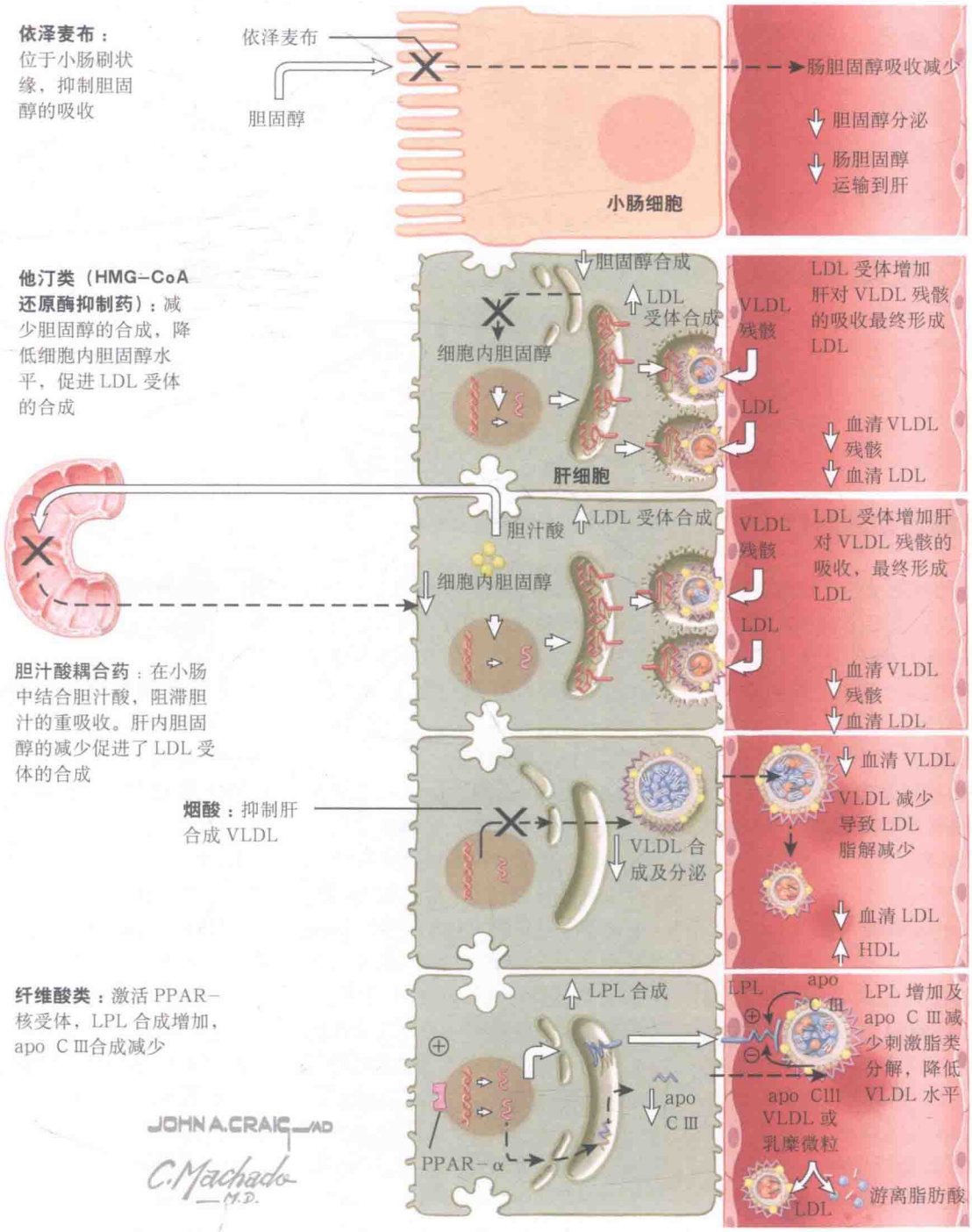
烟酸抑制肝合成极低密度脂蛋白（VLDL），进而减少了其脂肪分解形成的LDL。烟酸也可最多增加35%血清HDL浓度，主要是通过减少胆固醇从HDL到VLDL的运输和抑制HDL的清除。烟酸有快速释放的晶体形式和缓释制剂。

（五）纤维酸类

纤维酸类降低血清三酰甘油和增加血清HDL的浓度，这类物质是通过激活过氧化物体增生-活化受体-α（peroxisome proliferator-activated receptor-α，PPAR-α）增加血清HDL的浓度。纤维酸类降低血清三酰甘油的浓度，是通过减少肝内VLDL的分泌和激活LPL，LPL可以加强富含三酰甘油脂蛋白的清除。这些作用也可通过下调apo CⅢ基因的表达来实现。通过促进apo AⅠ和apo AⅡ的合成，纤维酸增加了血清HDL的合成。纤维酸降低血清三酰甘油35%~50%，增加血清HDL浓度15%~25%，降低血清脂蛋白（a）的浓度。目前常见的纤维酸类药物是非诺贝特和吉非罗齐。

（六）鱼油

长链的Ω-3脂肪酸、二十五碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA，20：5n-3）和二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA，22：6n-3）是鱼油的有效成分。EPA和DHA在小肠内吸收后，被当作乳糜颗粒内的三酰甘油转运至肝。被当作富含三酰甘油的脂蛋白（如HDL、LDL），肝释放EPA和DHA入血浆。EPA和DHA降低肝分泌富含三酰甘油的脂蛋白，其具体机制仍不清楚。每日摄入3~4 g EPA和DHA可以降低血清三酰甘油的浓度20%~50%。摄入鱼油也增加了3%血清HDL浓度，同时减少了小而致密的LDL的生成。


依泽麦布：位于小肠刷状缘，抑制胆固醇的吸收
依泽麦布
胆固醇
小肠细胞
肠胆固醇吸收减少
胆固醇分泌
肠胆固醇运输到肝
他汀类（HMG-CoA还原酶抑制药）：减少胆固醇的合成，降低细胞内胆固醇水平，促进 LDL 受体的合成
胆固醇合成
LDL 受体合成
细胞内胆固醇
肝细胞
VLDL 残骸
LDL
LDL 受体增加肝对 VLDL 残骸的吸收最终形成 LDL
血清 VLDL 残骸
血清 LDL
胆汁酸耦合药：在小肠中结合胆汁酸，阻滞胆汁的重吸收。肝内胆固醇的减少促进了 LDL 受体的合成
胆汁酸
LDL 受体合成
细胞内胆固醇
LDL 受体增加肝对 VLDL 残骸的吸收，最终形成 LDL
烟酸：抑制肝合成 VLDL
VLDL 合成及分泌
血清 VLDL
VLDL 减少导致 LDL 脂解减少
血清 LDL
HDL
纤维酸类：激活 PPAR-核受体，LPL 合成增加，apo C Ⅲ合成减少
LPL 合成
PPAR-α
apo C Ⅲ
LPL
apo C Ⅲ
apo CⅢ
VLDL 或乳糜微粒
LPL 增加及 apo C Ⅲ减少刺激脂类分解，降低 VLDL 水平
LDL
游离脂肪酸
JOHN A. CRAIG MD
C. Machado M.D.

十四、高脂血症的治疗

血清低密度脂蛋白（LDL）胆固醇升高的病人应改变生活方式，比如定期的有氧运动、限制饮食（减少饱和脂肪酸的摄入、增加纤维的摄入）和超重病人减肥。生活方式的改变对于血清 LDL 水平的影响根据个体差异是不同的。高脂血症的治疗受无(一级预防）或有（二级预防）冠心病（CHD）的影响。

（一）一级预防

如果生活方式改变后血清 LDL 浓度仍然升高或者如果冠心病（CHD）危险分级建议首选药物治疗（见专题 7-14），首选的药物治疗是 3- 羟基 -3- 甲基戊二酸单酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制药（他汀类）。他汀类降低 20%～30% CHD 事件的风险。经典的初始剂量是阿托伐他汀 10 mg，洛伐他汀，普伐他汀，或辛伐他汀 20 mg。他汀类降低 30%～60% 血浆 LDL 浓度。阿托伐他汀和瑞舒伐他汀是目前常用的他汀类药物。另外，这两种药物有降低三酰甘油的效果。限制饮食对他汀类治疗有协同作用。他汀类严重的不良反应是肝酶升高和弥漫性肌痛，但发病率不高。极少（1 例 /150 万份处方）的个体出现横纹肌溶解，同时应用环孢素或纤维酸类（吉非罗齐比非诺贝特相对更多见）治疗的个体更易出现。

（二）二级预防

CHD 病人远期发生急性心肌梗死的可能是无 CHD 人群的 20 倍。大规模的试验证实 CHD 病人降脂治疗可降低 13%～16% 的死亡率。另外，一系列动脉造影研究指出降脂可以减慢甚至逆转冠状动脉粥样硬化，当 LDL 浓度低于 100 mg/dl 时最明显。患稳定型 CHD 或 CHD 等危症（比如糖尿病）的个体，他汀类的剂量可每 6 周增加以达到治疗目标（大多是 LDL ＜ 100 mg/dl。尽量用最小的药物剂量达到治疗目标。患有急性心肌梗死的病人，住院期间的初治时应该应用大剂量（如阿托伐他汀 80 mg），此时的治疗目标是 LDL ＜ 70 mg/dl。如果血清 LDL 水平不能通过他汀类单独控制，可以加用第二种降脂药物。可以首选胆固醇吸收抑制药（如依泽麦布）或胆汁酸耦合药。另外，稳定型 CHD 病人如果不能耐受他汀类药物（比如出现肌病），可以选用其他类的降脂药物或普伐他汀。应用普伐他汀出现肌病的概率相对较小。

（三）提高高密度脂蛋白水平

早发 CHD 病人常伴随低血清高密度脂蛋白（HDL）水平。运动、肥胖人群减肥、戒烟都可以增加血清 HDL 的水平。已知的会降低血清 HDL 水平药物（如肾上腺素、苯二氮䓬类、β 受体拮抗药）应停用。可以升高血清 HDL 浓度 15%～30% 的药物包括烟酸、吉非罗齐、绝经后妇女的雌激素替代治疗。

（四）高三酰甘油血症

患有高胆固醇血症的个体治疗时应同时治疗高三酰甘油血症（见专题 7-10 和专题 7-11）。富含三酰甘油的脂蛋白（VLDL）也转运胆固醇，部分高胆固醇血症是由高三酰甘油血症引起的。

（五）监测

每 6～8 周检测空腹血脂谱直到血清 LDL 水平达到目标值。之后，每 6～12 个月复查。每改变用药治疗，应监测肝酶水平。

饮食管理

限制饮食：减少胆固醇、饱和脂肪酸、反式脂肪酸和盐的摄入。减少总热量的摄入

增加低脂高纤维食物的摄入

增加运动

增加运动

服用鱼肝油

合适的饮食和运动是控制胆固醇的基础。建议进行饮食指导和安排运动计划

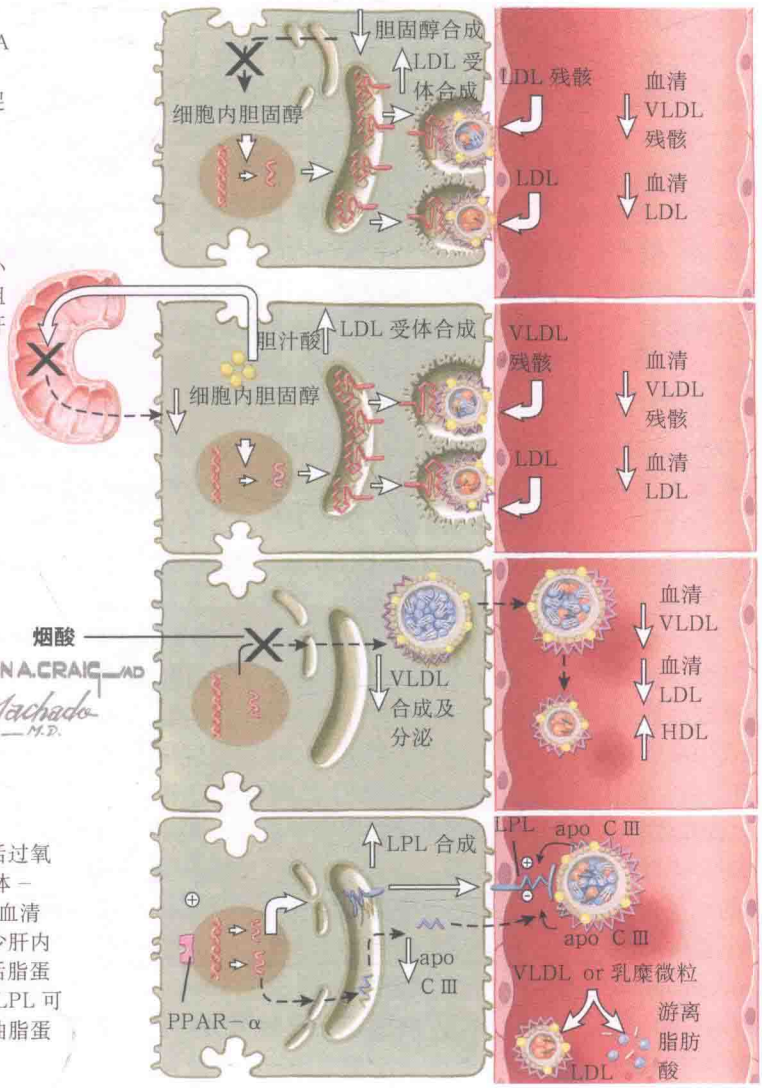
服用降脂药

他汀类（HMG-CoA 还原酶抑制药）：抑制胆固醇的合成，促进了 LDL 受体结合 LDL

胆汁酸耦合药：在小肠中结合胆汁酸，阻滞胆汁的重吸收。肝内胆固醇的减少促进了 LDL 受体的合成，LDL 受体可以清除血浆内 VLDL 和 LDL

烟酸：抑制肝合成 VLDL

纤维酸类：通过激活过氧化物增生－活化受体－(PPAR－α)，降低血清三酰甘油浓度，减少肝内 VLDL 的分泌，激活脂蛋白脂肪酶（LPL），LPL 可以加强富含三酰甘油脂蛋白的清除



十五、必需维生素的吸收

维生素是人体不能自身合成的物质，必须通过膳食获得。分为水溶性和脂溶性维生素。

（一）水溶性维生素

所有水溶性维生素（除了维生素 B_{12}，见下文讨论）通过被动扩散和 Na 耦联的主动运输在空肠和回肠内吸收。水溶性维生素通过钠钾泵离开肠上皮细胞进入门静脉循环。

维生素 B_1（硫胺素）在组织内存储时间是有限的，它的生物学半衰期是 10～20 d。硫胺素是氨基酸合成和糖类代谢的重要的辅因子。膳食中获取硫胺素主要的食物来源是酵母、糙米、全谷粒谷物、豆类、猪肉。

维生素 B_2（核黄素）是一种黄素，组成黄素腺嘌呤二核苷酸。黄素蛋白是许多线粒体氧化还原反应的催化剂，它还转运电子。膳食中获取核黄素主要的食物来源是肉、鱼、奶、蛋、酵母、绿色蔬菜、强化营养食物。

维生素 B_3（烟酸）是一种烟酸和烟酰胺。通过线粒体内的一系列生化反应，烟酸、烟酰胺和色氨酸形成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐（NAD phosphate，NADP）。作为氧化还原反应和氢原子运输的重要原材料，NAD 和 NADP 在糖类、脂肪酸、蛋白质的代谢和合成过程中起重要作用。膳食中获取烟酸主要的食物来源是肉（特别是肝）、酵母、谷物、豆类和种子。

维生素 B5（泛酸）是许多的乙酰化反应中的重要的辅因子，参与了三羧酸循环等过程。泛酸经过 ATP 依赖的磷酸化变为辅酶 A. 食物中泛酸的主要来源有蛋黄、肝脏、花椰菜、牛奶、鸡肉、牛肉、土豆和全谷物。

维生素 B_6（吡哆醇）通过被动运输途径在空肠和回肠内吸收。吡哆醇参与许多代谢过程，包括氨基酸的脱羧反应和糖异生。吡哆醇和吡哆胺膳食中的主要来源是肉、谷物、蔬菜和坚果类。

生物素是羧化酶的辅因子。生物素是糖类和脂质代谢中许多酶复合物的重要组成部分，生物素作为二氧化碳载体位于许多酶的表面。生物素膳食中的主要来源是肝、鸡蛋黄、大豆和酵母。

维生素 C（抗坏血酸）是涉及铁和铜的生化反应的辅因子和辅底物，在其中它提供还原当量。抗坏血酸提供减少氧分子的电子。维生素 C 膳食中的主要来源是柑橘类植物、西红柿、椰菜花、土豆、菜花、西蓝花、草莓、卷心菜和菠菜。

维生素 B_{12}（钴胺素）在小肠中结合于胃来源的内因子（intrinsic factor，IF）。内因子 - 维生素 B_{12} 复合物结合于一个特定的空肠受体（cubilin），通过这一受体它被肠上皮细胞吸收，这是一个需能过程。然后，维生素 B_{12} 进入血浆，结合于钴胺结合蛋白（transcobalamins，TCs）；维生素 B_{12}-TCII 复合物是生理学上的重要物质。维生素 B_{12} 用于细胞内的 DNA 合成，转换迅速。维生素 B_{12} 膳食中的来源只有肉和奶制品。

（二）脂溶性维生素

脂溶性维生素来源于食物中的蛋白质。先由胃内的蛋白质水解和小肠内胰酶的蛋白水解，然后，胆酸溶解维生素形成微胶粒，微胶粒被肠上皮细胞吸收，形成乳糜微粒，乳糜微粒促进了脂溶性维生素被肠淋巴管和门静脉循环吸收，最后转运至肝。

维生素 A 是脂溶性化合物（视黄醇、胡萝卜素、类胡萝卜素）的一部分，也称为维 A 酸。维生素 A 在眼睛内光传导和细胞分化起重要作用。维生素 A 膳食中主要来源是肝、蛋黄，胡萝卜素来源于绿叶植物。

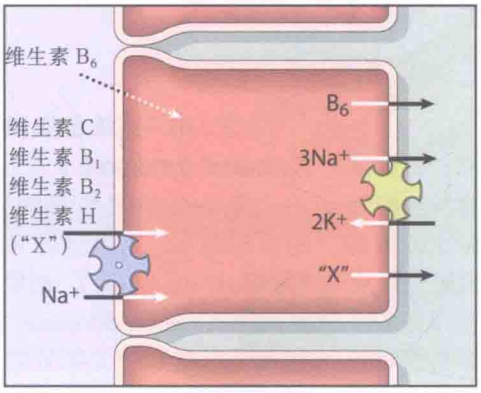
维生素 D（钙化醇）是一组脂溶性化合物，其骨架是四环胆固醇。维生素 D 对于钙吸收和骨代谢有重要作用。日光和紫外线在皮肤上使前维生素 D 感光异构为维生素 D_3（胆钙化醇）。肠吸收是维生素 D 又一来源。维生素 D 膳食中主要来源是强化奶、多脂鱼、鱼肝油、鸡蛋。

维生素 E 清除自由基，保护多元未饱和的脂肪酸（细胞膜结构成分）不被过氧化。维生素 E 膳食中主要来源是油、肉、鸡蛋和绿叶植物。

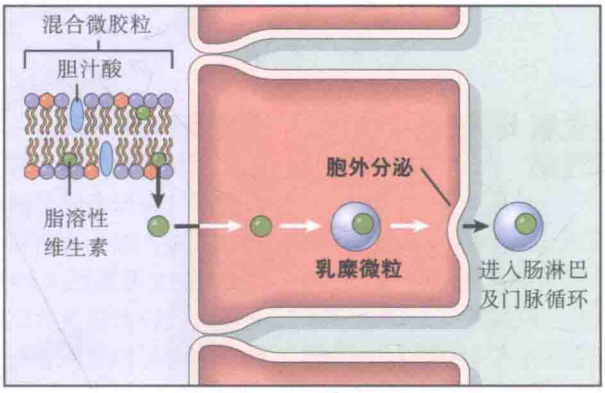
维生素 K 是参与凝血途径的多种蛋白的重要辅因子。例如，维生素 K 激活凝血因子Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ和凝血酶原。绿叶植物提供膳食中维生素 K_1（叶绿醌）。另外，肠道菌群合成维生素 K_2（甲基萘醌类），供给了部分每日所需的维生素 K。

水溶性维生素		
维生素 C	回肠	Na^+－耦联的主动转运
维生素 B_1	空肠	Na^+－耦联的主动转运
维生素 B_2	空肠	Na^+－耦联的主动转运
维生素 H	空肠	Na^+－耦联的主动转运
维生素 B_{12}	回肠	易化扩散
维生素 B_6	空肠及回肠	被动转运
脂溶性维生素		
维生素 A	空肠及回肠	被动转运
维生素 D	空肠及回肠	被动转运
维生素 E	空肠及回肠	被动转运
维生素 K	空肠及回肠	被动转运

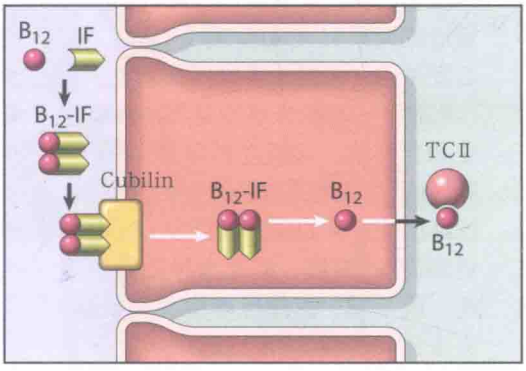
水溶性维生素



脂溶性维生素



维生素 B_{12}



J. Perkins
MS, MFA

十六、维生素 B_1 缺乏：脚气病

维生素 B_1（硫胺素）缺乏（脚气病）于公元前 2697 年第一次在中国被医学记录。硫胺素是由嘧啶和噻唑组成的水溶性维生素。膳食中获取硫胺素主要的食物来源是酵母，全谷粒谷物，全麦面包，豆类，鲜肉。高温或碱性环境下硫胺素变性。因此，烹饪、烘焙、巴氏消毒和罐装食品都会影响硫胺素的生物活性。

硫胺素在空肠和回肠内吸收（见专题 7-18）。进入血液循环后，硫胺素与白蛋白结合，通过被动扩散和主动运输进入细胞。硫胺素存储于心脏、平滑肌、脑、肝和肾。维生素 B_1 在组织内存储时间是有限的，它的生物学半衰期是 10～20 d。每日的摄入是必需的。硫胺素是氨基酸合成和糖类代谢的重要的辅因子。例如，硫胺素催化丙酮酸盐转化为乙酰辅酶 A（见专题 5-6 和专题 5-7）。硫胺素在戊糖途径中起重要作用（见专题 5-8）。正常的神经冲动的传播依赖于硫胺素。硫胺素缺乏导致的疾病有脚气病和韦－克综合征（Wernicke-Korsakoff syndrome）。

（一）脚气病

硫胺素缺乏导致脚气病。母乳喂养的婴儿因母亲缺乏硫胺素导致脚气病。成年人或儿童膳食中缺乏硫胺素（如能量主要来源）导致的脚气病更多见。硫胺素缺乏的临床表现是多样的，主要依据其严重程度和持续时间不同而不同，以肌肉和神经改变为多见。婴儿脚气病大多 2 个月后因伴发神经系统改变（呕吐、眼震、不自主运动或惊厥）、心脏疾病（心脏扩大、心动过速、发绀）或猝死而显现。成年人中，主要临床表现是周围神经改变和骨骼肌、心肌功能障碍。“干性脚气病”指主要是神经改变的脚气病，逐渐出现对称的周围神经病（远端感觉障碍）、眼震、肌无力导致的足下垂、腕下垂、迟缓性麻痹、肌萎缩、失音症和消瘦。“湿性脚气病”指主要是心脏疾病的脚气病，出现充血性心力衰竭的体征（心肌扩大）和症状（如呼吸困难、端坐呼吸、周围水肿、心动过缓）。

除了支持治疗之外，脚气病病人应予静脉或肌内注射补充硫胺素。前 2 周每日剂量是 50～100 mg，此后口服 10 mg/d 直到痊愈。硫胺素缺乏的病人应同时评估其他维生素缺乏的可能。

（二）韦－克综合征（Wernicke-Korsakoff syndrome）

成年人中硫胺素缺乏最常见的表现是韦－克综合征（Wernicke-Korsakoff syndrome）。韦尼克脑病期（Wernicke encephalopathy phase）的特征是眼肌麻痹（第Ⅵ对脑神经麻痹）、眼震、共济失调、意识混乱，最终可导致昏迷。需要及时识别和硫胺素 50 mg/d 静脉推注。Wernicke 脑病多见于酗酒的个体，长时间的酗酒导致储存的硫胺素被消耗。精神病期（Wernicke phase）的特征是慢性神经改变，如短程记忆受损和虚构症。虚构症也是 Wernicke 脑病期的最终表现。

（三）诊断

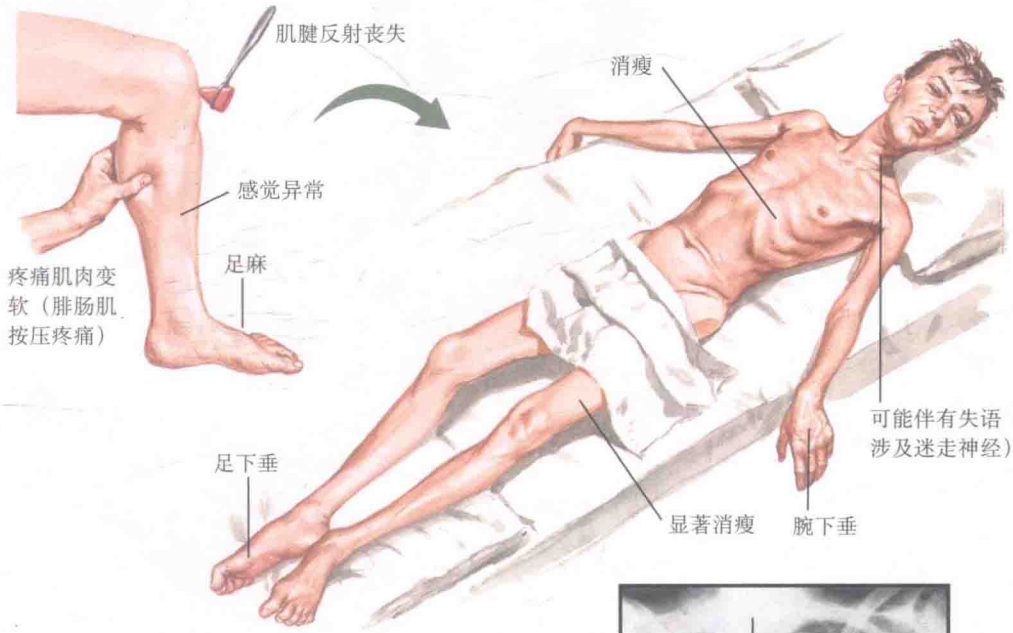
怀疑硫胺素缺乏的病人，可通过测定血中硫胺素水平以确诊（参考 80～150 nmol/L）。

（四）预防

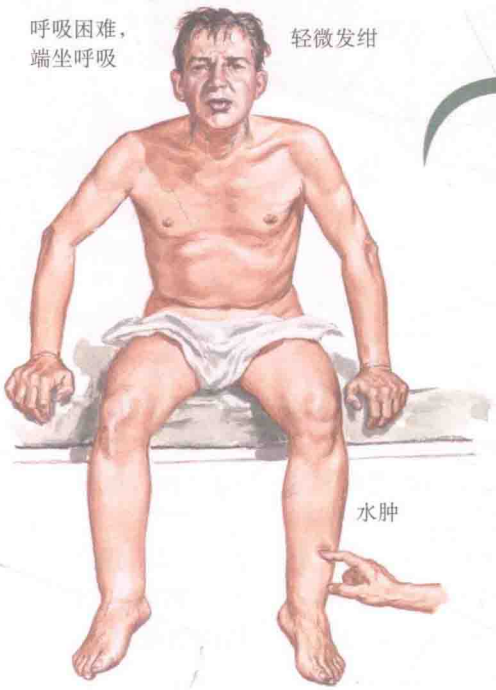
美国建议每日硫胺素摄入量是男性 1.2 mg，女性 1.0 mg（妊娠期和哺乳期 1.4 mg）。富含酵母，全谷粒谷物、全麦面包、豆类、鲜肉的健康的膳食即可提供足够的硫胺素。

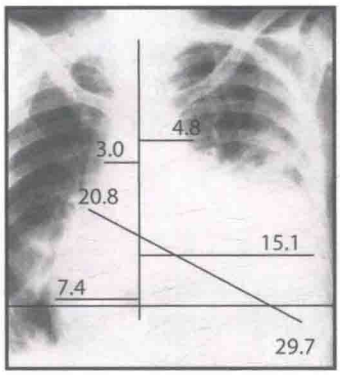
常见的早期临床表现

干性脚气病



湿性脚气病





右心扩大；心力衰竭

韦－尼克综合征

十七、维生素 B_3 缺乏：糙皮病

糙皮病（生皮）是由维生素 B_3 缺乏导致的疾病。1735 年第一次在西班牙被记录为农民以玉米为主食导致的疾病。之后，它被广泛发现于以玉米和谷物为食物的人群中。尽管它现在仍见于中国、印度、非洲等地方，但在美国此病只作为并发症出现于胃肠道吸收障碍、神经性厌食、酗酒的病人。膳食中获取烟酸主要的食物来源是肉（特别是肝）、酵母、谷物、豆类和种子。

维生素 B_3 是以烟酸和烟酰胺的形式存在的。通过线粒体内的一系列生化反应，烟酸、烟酰胺和色氨酸形成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐（NADP）。作为氧化还原反应和氢原子运输的重要组成部分，NAD 和 NADP 在糖类、脂肪酸、蛋白质的代谢和合成过程中起着重要作用（见专题 5-6 和专题 5-7）。

烟酸在空肠和回肠内吸收（见专题 7-18）。进入血液循环后，烟酸被肝、肾和红细胞摄取。细胞内的烟酸和烟酰胺转化为 NAD 和 NADP 的形式，NAD 和 NADP 在高能量需求的组织内（如肝和肌肉）用于供应和存储能量。

糙皮病舌口角炎

面部损伤；Casál 项圈；痴呆症

手足袜套样改变

糙皮病的特征是皮炎、舌炎、胃炎、腹泻、脑病、贫血和外周神经疾病。“3D”（dermatitis 皮炎，diarrhea 腹泻，dementia 痴呆）是其典型表现。其皮炎的特征是对称的病灶，且病灶和正常的皮肤之间有清晰的界限。这些病灶大多位于手、手臂、足的伸肌表面，呈手套袜子样分布。另一个突出的表现是称之为“*凯撒项圈*（*Casál necklace*）”的圆周样病灶，位于颈部暴露部位。面部的改变位于鼻翼部和前额。易受磨损的褶皱处、特殊部位如会阴和乳房下也常可见皮肤改变。皮损初起时为红疹，似晒斑，其后皮肤转变为红褐色，变粗糙，有鳞屑。脱皮常开始于皮肤中央，并暴露了新生的皮肤，新生的皮肤呈粉红色并增厚。皮肤逐渐变粗糙，并有色素沉着。病人常患有口疮、口角炎和消化不良。舌呈鲜红色，乳头变平。水样腹泻，偶可见脓血样便。糙皮病脑病可能是抑郁样精神症状，严重者可自杀。其他的糙皮病脑病是焦虑、方向障碍、幻觉、意识模糊、幻觉、痴呆和昏迷。

（一）诊断

此病临床表现易于识别。但是，由于美国较为少见，临床医生对于该病的症状和体征可能不熟悉。怀疑烟酸缺乏的病人，可通过测定血中烟酸水平以确诊（参考 0.50～8.45 μg/ml 10 岁以上，0.50～8.91 μg/ml ≤ 10 岁）。

（二）预防

建议每日烟酸摄入量是男性 16 烟酸当量，女性 14 烟酸当量，（妊娠期间 18 烟酸当量，哺乳期间 17 烟酸当量）。1 烟酸当量是 1 mg 烟酸或 6 mg 色氨酸。对于因肥胖行吸收不良性手术的病人（见专题 7-27）或是肾透析的病人，应增加每日的供给。富含肉、酵母、全谷粒谷物、豆类、种子的健康的膳食即可提供足够的烟酸。

十八、维生素 C 缺乏：坏血病

坏血病是由于维生素 C（抗坏血酸）缺乏导致的。古代就有记载，在 15、16 世纪时期，因为长时间航海的船员没有新鲜水果食用而患此病被人熟知人。1754 年，一名英国航海外科医生 James Lind 指出使用橘子和柠檬可以预防坏血病。人类不能自身合成抗坏血酸，需要从膳食中获得。维生素 C 膳食中的主要来源是柑橘类植物、西红柿、椰菜花、土豆、菜花、西蓝花、草莓、卷心菜和菠菜。无抗坏血酸饮食 3 个月就可能导致坏血病。

抗坏血酸是 α-酮内酯环的烯醇形式，是涉及铁和铜的生化反应的辅因子和辅底物，在其中提供还原当量。抗坏血酸提供减少氧分子的电子。例如，抗坏血酸是肉毒碱合成过程中的辅酶。抗坏血酸作为脯氨酸和赖氨酸羟基化过程的辅酶，参与正常的胶原合成。缺乏这一羟基化步骤，导致伤口愈合障碍，牙齿形成障碍，成骨细胞功能受损。抗坏血酸也是多巴胺 β-羟丁酶的辅因子，多巴胺 β-羟丁酶使多巴胺转化为去甲肾上腺素（见专题 3-26）。它在空肠和回肠中吸收（见专题 7-18），肾调节抗坏血酸的水平。

鲁姆普尔－雷德（Rumpel-Leede）征阳性

大面积毛囊出血

牙龈肿胀、淤血、出血

典型的“青蛙腿”位、坏血病性串珠、多发的瘀斑

坏血病的早期表现是无力、乏力、气短、骨痛、肌痛、关节痛、水肿、神经病变、血管舒缩不稳定。胶原和结缔组织功能受损导致皮肤干燥、粗糙，同时出现受损皮肤愈合、角化过度的皮疹，毛囊周围出血和毛囊过度角化（毛囊可能卷曲、破碎）。点状出血多先位于下肢，然后侵犯关节周围或发炎的部位的皮肤。患病的个体行 Rumpel-Leede 法毛细血管破碎试验呈阳性。袖带压力加压到收缩压和舒张压之间 1min 时，出现大量点状出血。血液进入关节内导致剧烈疼痛、肿胀和制动。指甲下可见“脆片状”出血。牙龈肿胀、品蓝色、海绵状、易碎，牙齿变疏松、脱落。

患坏血病的婴儿出现骨膜下出血，常呈蛙腿样姿势以减轻疼痛。婴儿因疼痛出现假性瘫痪。影像学检查提示骨膜下大的钙质沉积和中央骨骺透亮。婴儿中肋骨软骨接合明显，称之为*坏血病性串珠*（*scorbutic rosary*）。患病的儿童由于成骨细胞功能障碍导致生长发育迟缓。

广泛的大脑点状出血并发高热、心动过速、发绀、低血压和潮式呼吸（Cheyne-Stokes respiration）可能导致死亡。

（一）诊断

在美国，坏血病可见于严重营养不良的病人。怀疑维生素 C 缺乏的病人，可通过测定血中其水平以确诊（参考 0.6 ~ 2.0 mg/dl，< 0.3 mg/dl 提示严重缺乏）。

（二）治疗

坏血病应予抗坏血酸 500 mg/d，直到症状和体征消失。同时，应干预引起膳食缺乏的病因。

（三）预防

建议每日抗坏血酸摄入量是男性 90 mg、女性 75 mg（妊娠期间和哺乳期间 120 mg）。富含柑橘类食物和蔬菜的健康的膳食即可提供足够的抗坏血酸。

十九、维生素 A 缺乏

维生素A，也称之为*维A酸*（*retinoic acids*），是脂溶性维生素的一种［视黄醇、β-胡萝卜素（前维生素A）、类胡萝卜素］。维生素A在眼睛内光传导和细胞分化方面起着重要、作用。古埃及人首先认识了这个疾病，摄入肝脏食物来治疗暗光下视力差（称之为夜盲）的人。维生素A膳食中主要来源是肝、蛋黄、肾、鱼油、黄油。胡萝卜素来源于绿叶植物、胡萝卜、甘薯、杏、西红柿、甜椒。

β-胡萝卜素在胃肠道内水解为2分子的维生素A。维生素A在小肠和空肠内吸收（见专题7-18）。肠上皮细胞合成视黄基，参与构成乳糜蛋白并释放入淋巴管和血浆。乳糜蛋白分解成许多残体包括脂蛋白B和脂蛋白E，其包含视黄醇。apo B和apo E被肝摄取，释放视黄醇，视黄醇结合视黄醇结合蛋白并存储在富含维生素A的脂质颗粒中，这一过程发生于肝星状细胞内。肝储存着体内50%~85%的维生素A。从肝内释放后，维生素A再结合视黄醇结合蛋白。

维生素A对于视网膜的功能、上皮组织的分化和增生、骨骼生长、免疫功能起着重要作用。视网膜主要的感光细胞是视锥细胞和视杆细胞。视杆细胞主要负责暗视野和运动检测。视锥细胞用于强光下色彩的分辨。缺乏维生素A导致的11-顺-视黄醛和视紫质缺乏，影响视杆细胞多于视锥细胞。干眼症（眼组织的角化）是由维生素A进行性缺乏导致的，症状为夜盲症、干燥症、角膜软化（角膜变薄）。干燥症是由泪腺功能障碍和分泌上皮（杯状黏液细胞）转化为角质上皮（基底细胞）引起的。毕脱斑是指结膜鳞状细胞增生和角化形成的巩膜上的三角形白斑。角膜变薄导致角膜穿孔和永久性失明。维生素A缺乏导致骨骼发育障碍和毛囊角化。

（一）诊断

维生素A缺乏可由于维生素A摄取不足或吸收障碍导致。怀疑维生素A缺乏的病人，可通过测定血中其水平以确诊（参考范围325~780 μg/L，＜100 μg/L提示严重缺乏）。

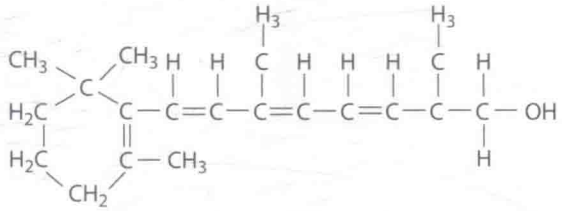
（二）治疗

干眼症的病人服用60 mg维生素A，第1和14天后重复。如果维生素A缺乏不严重，临床症状局限（如夜盲和毕脱斑），可以用较低剂量的维生素A（如3 mg/d，3个月）治疗。同时，应干预膳食缺乏的病因。

（三）预防

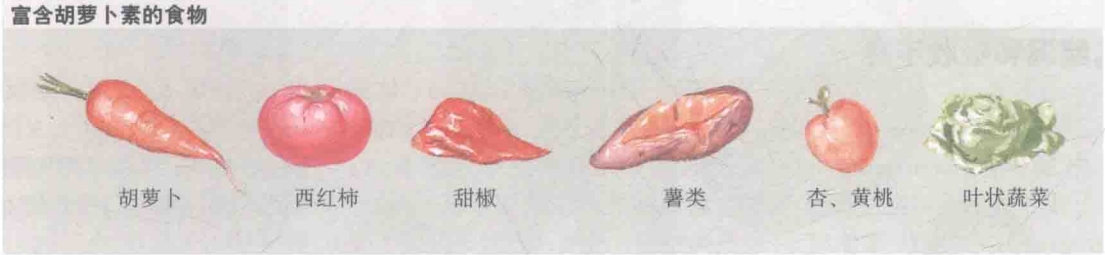
建议每日维生素A摄入量是男性900 μg，女性700 μg（妊娠期间和哺乳期间1.4 mg）。1 μg的维生素A相当于12 μg β-胡萝卜素。富含奶、鸡蛋、鱼、黄油、黄色或暗绿色的蔬菜的膳食即可提供足够的维生素A。

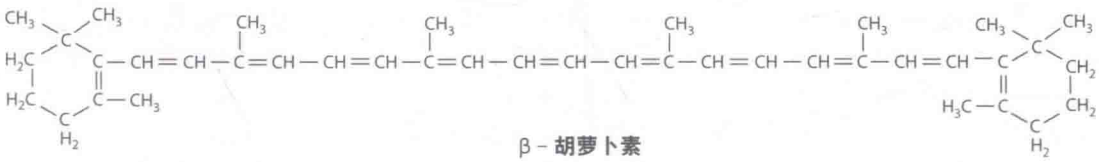
富含维生素 A 的食物



维生素 A

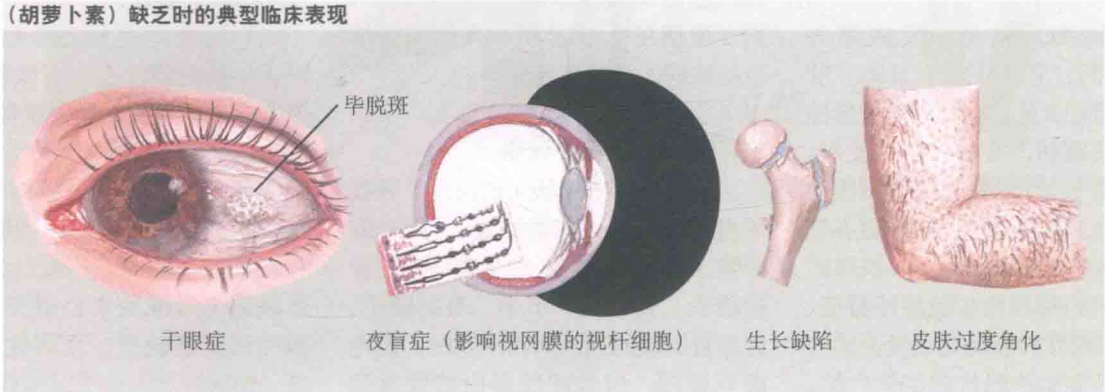
富含胡萝卜素的食物





β - 胡萝卜素

（胡萝卜素）缺乏时的典型临床表现



二十、乳糜泻和吸收不良

乳糜泻（celiac disease），也称为谷蛋白肠病（gluten-sensitive enteropathy）或非热带性口炎性腹泻（nontropical sprue），其症状和体征首先由 Aretaeus 在公元 2 世纪记录。

20 世纪 40 年代，人们发现有些人摄入含小麦、大麦、黑麦的食物导致吸收不良，当这类食物去除后，症状缓解。之后，人们发现引起该病的病因是麸质中的麦胶蛋白。乳糜泻是以黏膜炎症、绒毛萎缩、隐窝增生为特征的小肠疾病。临床特点是吸收不良（脂肪泻、体重减轻）和维生素、营养缺乏。

乳糜泻相对常见，发病率为 1/300。然而，它在中国、日本、非洲后裔中相对少见。乳糜泻是遗传性的免疫系统疾病，接触麸质后发作。针对肌内膜（位于平滑肌细胞周围的结缔组织内）和自身抗原组织型谷氨酰胺转胺酶的免疫球蛋白 IgA 抗体的产生是该病的特异性和敏感性特征。组织型谷氨酰胺转胺酶是由发炎的内皮细胞和纤维细胞释放的细胞内酶。当小肠上皮细胞释放组织型谷氨酰胺转胺酶，其在麸质内脱酰胺基成为谷氨酸，谷氨酸成为新的免疫原性多肽。

乳糜泻的典型临床表现是脂肪泻（腐烂味、漂浮的粪便）、腹痛、体重减轻、儿童生长迟缓；小细胞（缺铁）或大细胞贫血（缺乏维生素 B_{12}）；维生素 B 缺乏的症状和体征（舌炎、周围神经病、肌痛、无力）；瘀斑（维生素 K 吸收不良）；牙釉质斑；水肿；骨量减少和骨质疏松；维生素 D 和钙缺乏导致的骨软化。中度乳糜泻由于症状体征不多可隐匿起病。

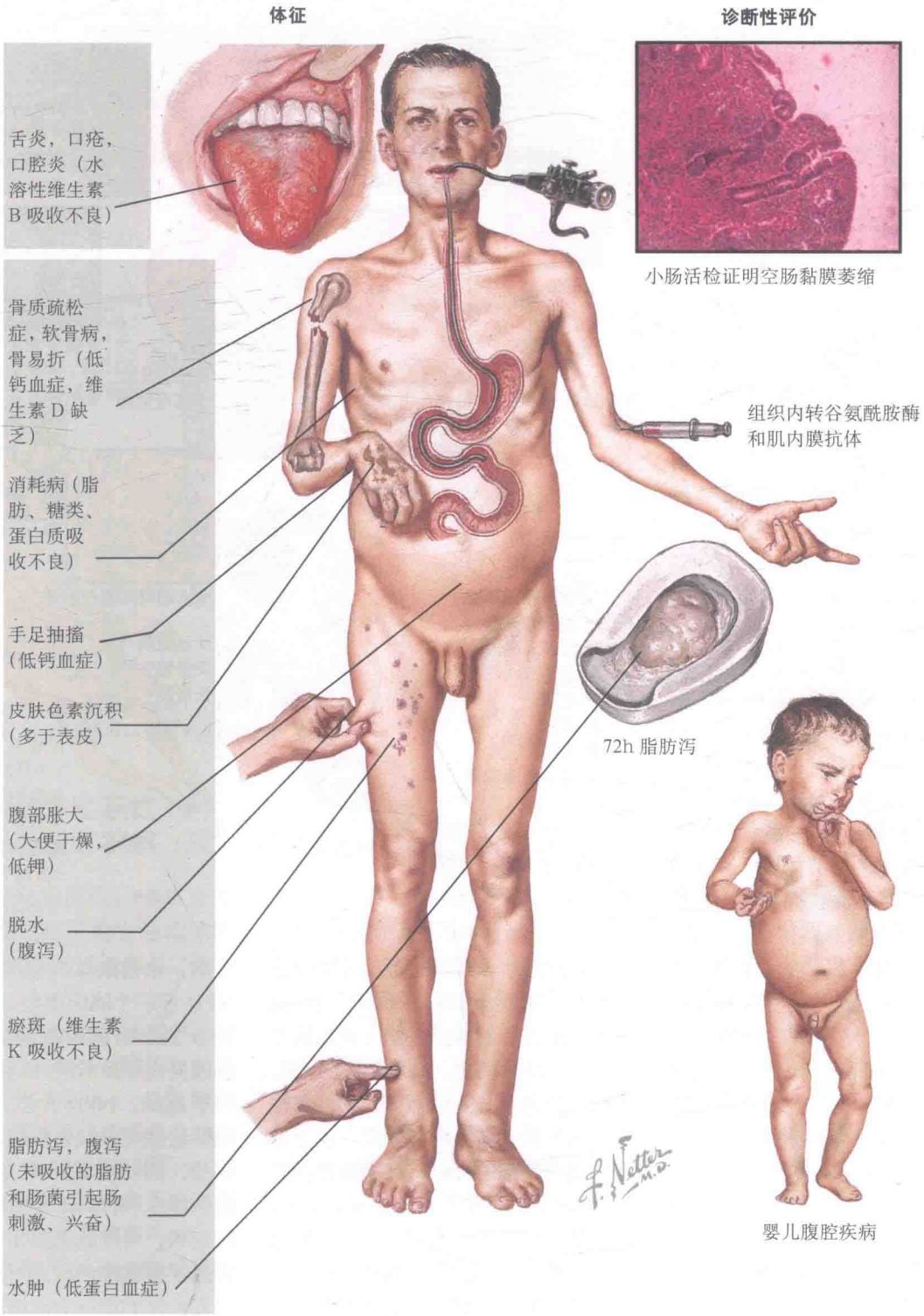
和乳糜泻相关的疾病包括唐氏综合征、疱疹样皮炎、1 型糖尿病、自身免疫相关的甲状腺疾病、IgA 缺乏和肝病。疱疹样皮炎由表皮型谷氨酰胺转胺酶自身抗体引起，病人在躯干和四肢出现伴瘙痒的丘疱疹。约 5% 的 1 型糖尿病患者和 16% 的唐氏综合征的病人合并有乳糜泻。

（一）诊断性评价

当有胃肠道症状（如腹泻、吸收不良、腹膨隆、体重减轻）、肝功能异常、缺铁性贫血、维生素缺乏、骨质疏松、骨软化、不孕、身高矮小、性发育迟缓的病人病因不明时，应考虑乳糜泻。行含麦胶蛋白的饮食时进行试验。乳糜泻评价可以依据 72 h 的粪便脂肪含量测定。当进食 100～150 mg 脂肪时，每 24 小时粪便内脂肪含量超过 7 g，即可考虑有吸收不良。为诊断乳糜泻，可测定血浆中组织型谷氨酰胺转胺酶 IgA 抗体和肌内膜 IgA 抗体。当临床高度怀疑乳糜泻，但组织型谷氨酰胺转胺酶 IgA 抗体和肌内膜 IgA 抗体缺乏时，可考虑为 IgA 缺乏症。IgA 缺乏症的患者，应可检测到组织型谷氨酰胺转胺酶 IgG 抗体。如果组织型谷氨酰胺转胺酶 IgA 或 IgG 抗体或肌内膜 IgA 抗体是阳性的，建议行小肠活检以确诊。小肠活检出现上皮内淋巴细胞增多、黏膜活检提示平坦的黏膜层，绒毛消失，隐窝增生时，即符合乳糜泻的诊断。

（二）治疗

当乳糜泻病人坚持无谷胶饮食时，小肠黏膜形态上可改善。因此，患者应终身坚持无谷胶饮食。谷蛋白的主要来源是小麦、大麦、黑麦。患者应有专业的营养师指导，仔细阅读食物的营养成分标签，以确定是否含有谷蛋白。另外，任何已经出现的营养缺陷（如维生素 D 缺乏、其他脂溶性维生素缺乏、水溶性维生素缺乏、钙铁缺乏）应予以相应治疗。大多数病人行 2 周的无谷蛋白饮食时，症状就可以得到改善。治疗无效的原因大多是因为未严格执行无谷蛋白饮食。


体征
诊断性评价
舌炎，口疮，口腔炎（水溶性维生素B吸收不良）
骨质疏松症，软骨病，骨易折（低钙血症，维生素D缺乏）
消耗病（脂肪、糖类、蛋白质吸收不良）
手足抽搐（低钙血症）
皮肤色素沉积（多于表皮）
腹部胀大（大便干燥，低钾）
脱水（腹泻）
瘀斑（维生素K吸收不良）
脂肪泻，腹泻（未吸收的脂肪和肠菌引起肠刺激、兴奋）
水肿（低蛋白血症）
小肠活检证明空肠黏膜萎缩
组织内转谷氨酰胺酶和肌内膜抗体
72h 脂肪泻
婴儿腹腔疾病
F. Netter M.D.

二十一、溶酶体贮积症：神经鞘脂贮积病

溶酶体是膜结合、细胞质内的细胞器，其包含参与鞘脂类、黏多糖、糖蛋白降解的酶。溶酶体酶缺乏导致部分降解底物聚集，细胞膨胀，细胞功能破坏。溶酶体贮积症的分类如下：

① 神经鞘脂贮积病

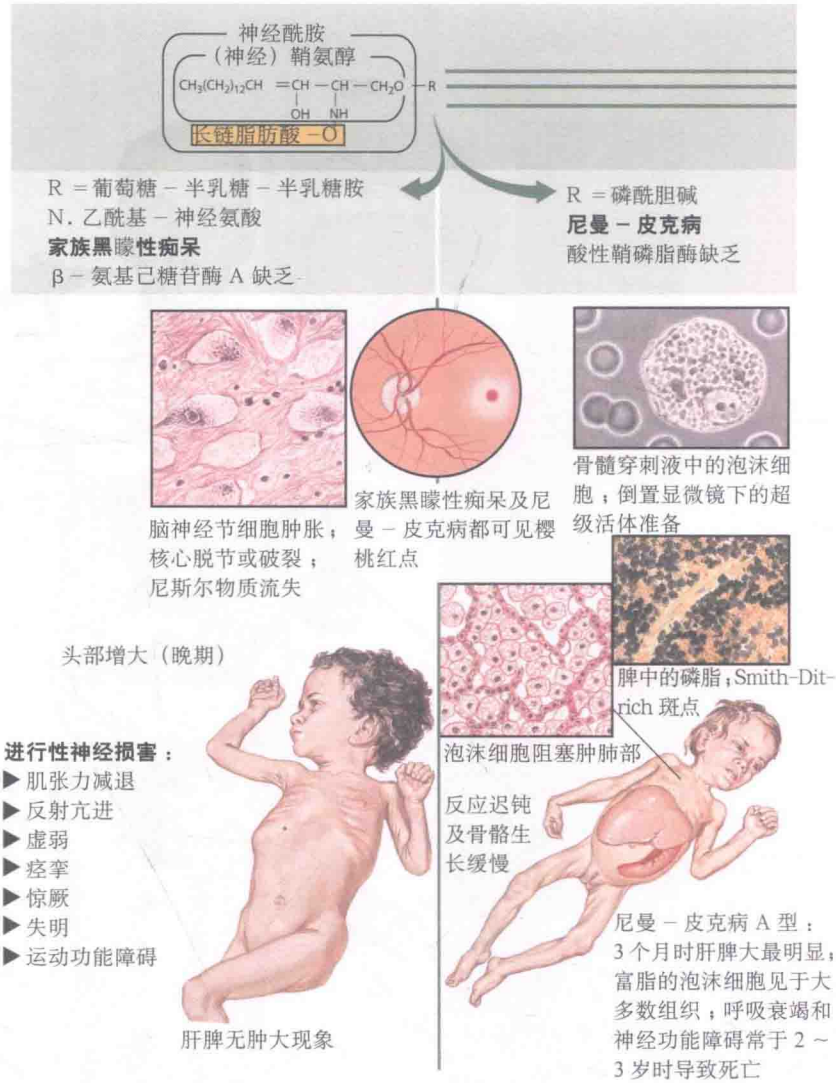
② 黏多糖症（如赫尔勒综合征）

③ 糖蛋白病（如唾液酸沉积症、甘露糖贮积病）

④ 黏脂症（溶酶体酶运输障碍）

⑤ 溶酶体膜转运障碍（唾液酸贮积症、胱氨酸病）

一类由鞘脂聚集引起的可遗传疾病，包括家族性黑矇性痴呆（Tay-Sachs disease）、尼曼-皮克病（Niemann-Pick disease）、高雪病（Gaucher disease）、异染性脑白质营养不良（metachromatic leukodystkophy）、法布里病（Fabry disease）、GM1 神经节苷脂贮积病（GMI gangliosidosis），克拉伯病（Krabbe disease）、多种硫酸酯酶缺乏症（multiple sulfatase deficiency）。鞘脂类包含鞘氨醇，鞘氨醇是由软脂酸和丝氨酸在体内合成的 18-碳氨基醇。神经酰胺是由鞘氨醇和连接在其氨基端的长链脂肪酸共价结合而成。鞘脂类由连接神经酰胺的 C1 位上羟基的极化基团而区分。有些在神经组织中聚集，或在神经节细胞（神经节苷脂），或在髓磷脂（脑苷脂、硫脑苷脂）聚集；其他的广泛分布在细胞膜（红细胞糖酐酯、各种糖脂）。鞘磷脂、神经氨酰磷酰胆碱酯也存在于几乎所有的细胞中。

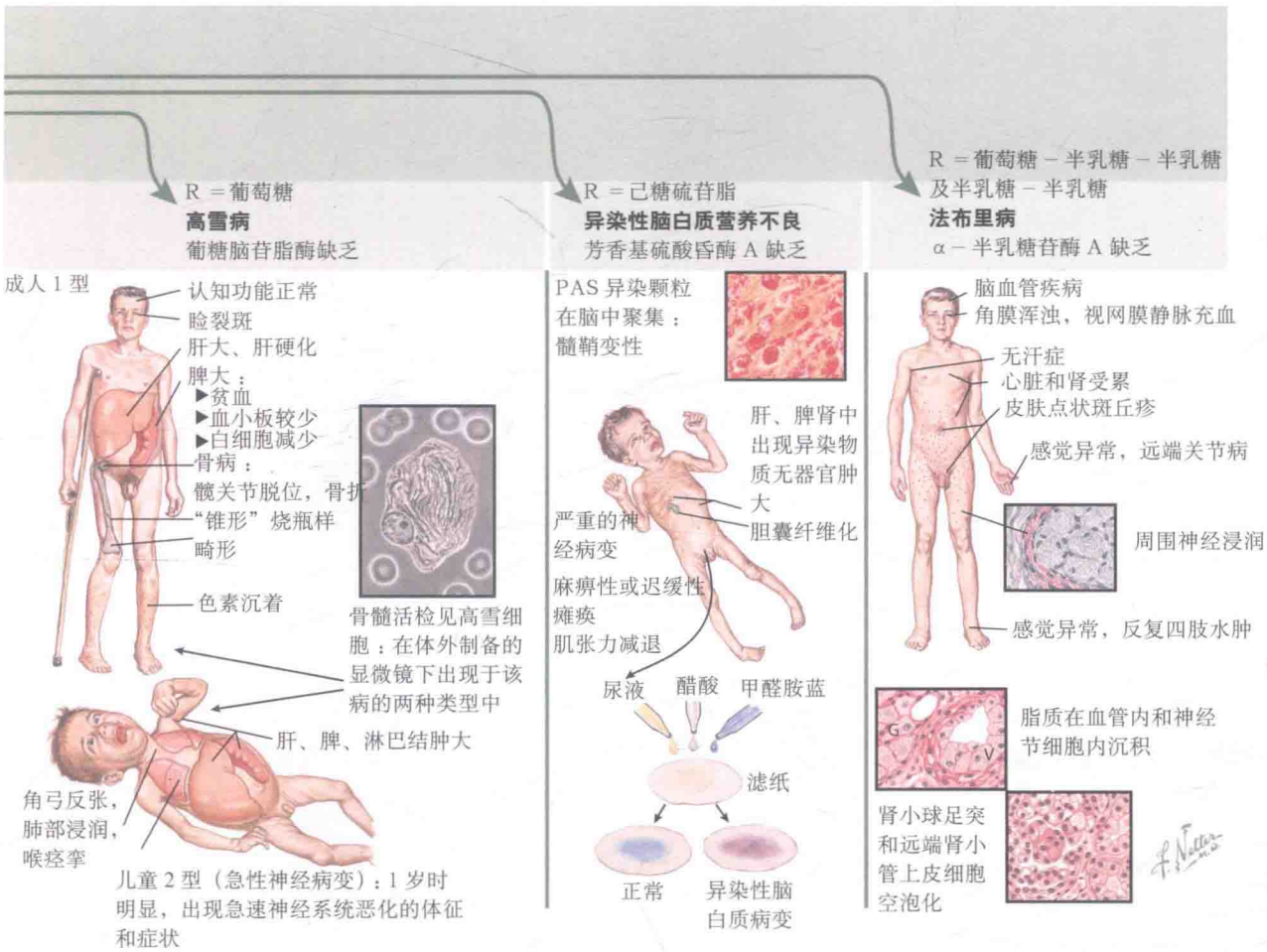


（一）家族性黑矇性痴呆

家族性黑矇性痴呆家族性黑矇性痴呆（Tay-Sachs disease）是一类以过量的神经节苷脂累积为病理基础的遗传性疾病，病因在于一种称为 β - 氨基己糖苷酶（HEX A）的溶酶体酶缺乏。它的遗传方式为常染色体隐性遗传，致病基因在德系犹太人口中的出现频率为 1/25，因此在该人群中的患病率高达 1/3 600（非犹太人群中该病的患病率仅为 1/360 000）。该疾患表现为渐进性的神经缺陷（例如肌张力减退、反射亢进、肌力下降、痉挛、癫痫、使命和运动功能丧失），多在婴儿出生约 6 个月时被发现。由于受到弥漫性肿胀的神经节细胞及增多的神经胶质破坏，颅骨表现得异常增大；眼底黄斑区可见到樱桃红点。家族性黑矇性痴呆是一种渐进性疾病，平均寿命为 2 ~ 5 年，可通过 DNA 突变分析和白细胞 Hex A 酶活性等检测方法予以明确诊断。

（二）尼曼 - 皮克病

尼曼 - 皮克病（Niemann-Pick disease，NPD，神经节鞘磷酯胆固醇沉积症）是少见的常染色体隐性遗传病，由溶酶体内鞘磷脂聚集引起。NPD 有三个临床类型。NPD 病 A 型和 B 型是由鞘磷脂磷酸二酯酶 1 的基因突变导致的酸性鞘磷脂酶活性障碍引起的。NPD A 型，由酸性鞘磷脂酶活性完全缺失引起，为早发神经病型，同时出现肝脾大（3 个月大时最明显）、呼吸衰竭和神经功能障碍的症状，可导致患儿在 2 ~ 3 岁死亡。黄斑区樱桃红色斑点可见于 1 岁左右患儿。大的载脂泡沫细胞见于大多数组织。NPD B 型，由酸性鞘磷脂酶活性部分缺失引起（正常的 5%），发病较 NPD A 型晚。儿童早期肝脾大和继发的血小板减少症明显。大多数患病的患儿有骨骼成熟迟缓、身材矮小、肺间质浸润、黄斑区樱桃红色斑点。但是 NPD B 型神经功能障碍不



二十一、溶酶体贮积症：神经鞘脂贮积病（续）

出现或比 A 型延迟出现。NPD A 型和 B 型可以通过生化的方法检测酸性鞘磷脂酶活性，基因检测可以进一步确诊。

NPD C 型是由 *NPC1* 或 *NPC2* 基因突变导致的，可以在任何年龄出现小脑症状（共济失调）、垂直凝视障碍、认知功能障碍、吞咽困难和肝脾肿大。*NPC1* 和 *NPC2* 编码的蛋白，是细胞内胆固醇的转运关键蛋白，其功能缺损时会引起脂质聚集和神经元退化。NPD C 型可以通过对培养的成纤维细胞进行生化实验来检测，分子遗传学检测可以进一步确诊。

（三）高雪病

高雪病（葡糖脑苷脂贮积病 Gaucher disease，GD）是由编码葡糖脑苷脂酶的基因缺陷导致的常染色体隐性遗传病。葡糖脑苷脂酶在巨噬细胞内聚集（高雪细胞呈皱纹纸样），广泛分布在肝、脾、骨髓和肺内。内脏组织内的脑苷脂由正常的神经酰胺半乳糖变为神经酰胺葡萄糖。GD 是常见的溶酶体贮积病（发病率 1/75 000）。高雪病有 3 种主要的临床类别。

1 型高雪病 - 慢性成人型 - 是最常见的类型，约占 90% 的病例，德系犹太人中发病率更高。临床表现多样，发病年龄可以从 1 岁起的任何年龄。GD 1 型临床表现为内脏受累（如巨脾、肝大）、骨病（骨质疏松症、缺血性坏死、骨痛）、血小板减少导致的出血、干骺端异常骨重建导致远端股骨锥形瓶样畸形、眼结膜出现睑裂斑（单个棕黄色斑块，多见于鼻侧，也见于颞侧）。

GD 2 型和 3 型除了内脏受累之外还影响神经系统。2 型 GD（急性神经病）是最少见的类型，患儿常于 2 岁时死亡。2 型 GD 1 岁时常迅速出现神经系统退化的症状和体征，例如动眼神经功能障碍、肌张力过高、角弓反张、颈强直，喉痉挛和惊厥。3 型 GD（慢性神经病）发病较晚，相比 2 型 GD 症状较轻。

该病的检测包括 DNA 突变分析和白细胞葡糖脑苷脂酶的酶活性分析。

（四）异染性脑白质营养不良

异染性脑白质营养不良（Metachromatic leukodystrophy，MLD，硫酸脑苷脂病）是编码芳基硫酸酯酶的基因突变导致的常染色体隐性遗传病，由于脑硫脂水解受阻，而沉积在中枢神经系统的白质、周围神经，引起脑白质、周围神经脱髓鞘。MLD 可以在不同年龄发病。晚婴型，多在 6～24 个月发病，表现为共济失调、肌张力降低、失用性肌萎缩、视神经萎缩。青少年型和成人型，内脏受累不明显，但过量的硫苷脂在肝、肾、

溶酶体贮积症：神经鞘脂贮积病（续）

脾内聚集。胆汁分泌硫苷脂导致了胆囊纤维化和功能障碍。肌电图提示神经传导速度下降，脑脊液检查提示蛋白浓度升高。该病的检测包括 DNA 突变分析和白细胞芳基硫酸酯酶的酶活性分析。和其他酸性多糖一样，可以根据硫苷脂的异染性进行染色。

（五）法布里病

法布里病（Fabry disease）为 α-半乳糖苷酶 A 缺乏引起的第二常见的溶酶体贮积症。编码 α-半乳糖苷酶 A 的基因位于 X 染色体上，是 X-连锁的隐性遗传病。α-半乳糖苷酶 A 可水解己糖神经酰胺三己糖苷（globotriaosylce ramide，Gb3）末端的 α-半乳糖残基，法布里病患者中 Gb_3 在血管内皮、肾小球、远端肾小管内堆积，常发病于 10 岁以后，临床表现包括四肢神经痛；血管角质瘤，多在脐周、腹股沟和臀部；角膜浑浊（角膜涡状营养不良）；无汗症；冠心病；脑血管疾病；外周血管病；蛋白尿；水肿；肾衰竭。该病的检测为白细胞 α-半乳糖苷酶 A 的酶活性分析，也可进行分子遗传学检测。

二十二、神经性厌食症

神经性厌食症的诊断包括以下项标准：①拒绝维持体重在该身高和年龄对应的正常范围内（例如，比正常平均体重减轻 15% 以上，相当于体质指数≤ 18.5 kg/m^2；②害怕体重增加；③存在对自身体型的认知歪曲，体型成为衡量自身价值的重要指标；④女性闭经。本病男性中少见，女性终生发病率为 1%。“限制性”神经性厌食症指控制体重的方法仅为限制热量摄入和运动。“暴食清除性”神经性厌食症特点是暴食和自行诱导呕吐（经常摄入泻药和利尿药）。

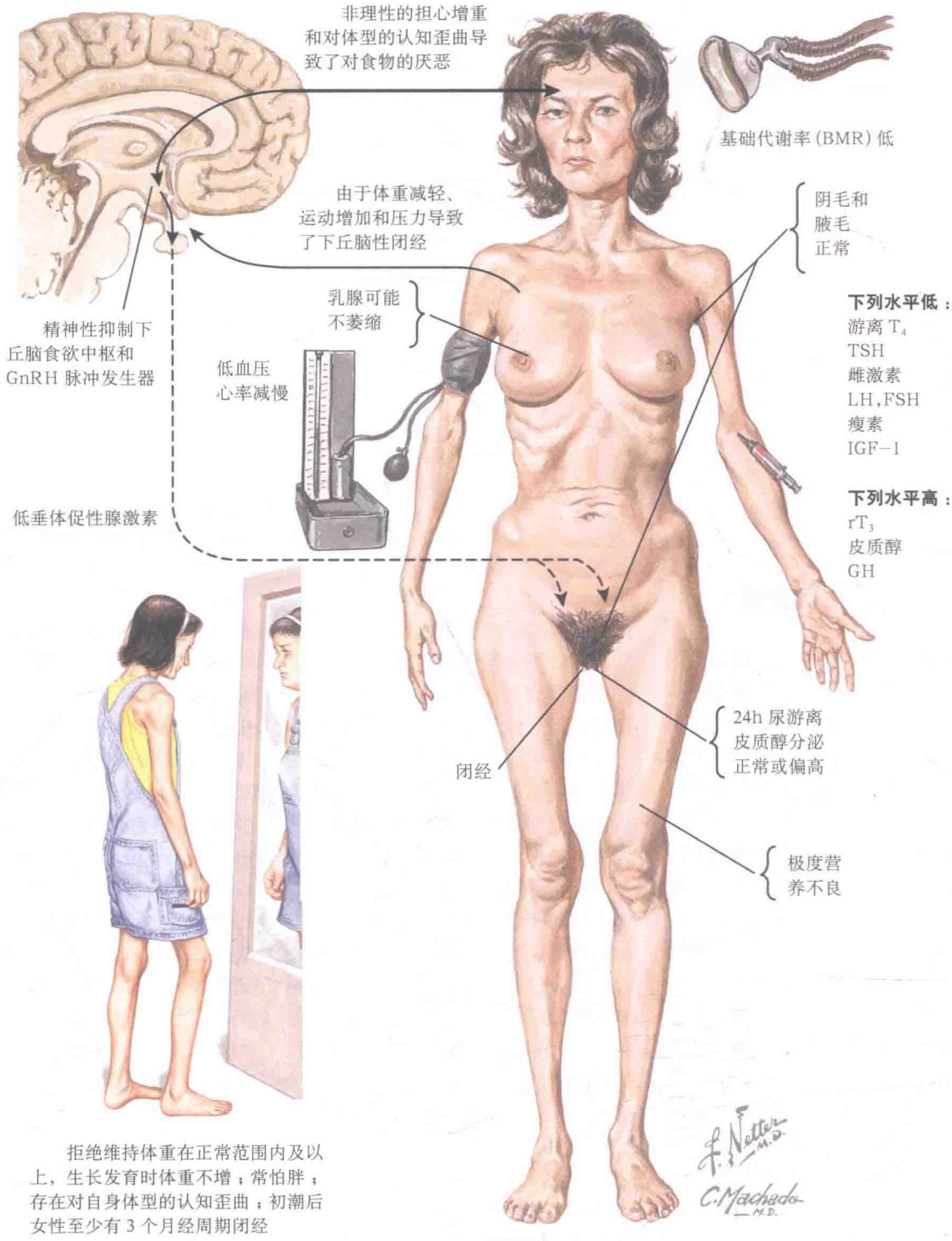
尽管病因未明，但神经性厌食症危险因素与文化、生物学、心理学相关。大多数神经性厌食的病人是完美主义者。尽管同卵双生的个体比异卵双生的个体一致性更高，但是神经性厌食尚未得到证实是由特定基因引起的。神经性厌食症患者大多数神经化学、代谢、激素的改变是体重减轻导致的结果，而不是起病的病因。

神经性厌食症的症状和体征大多开始于青春期的中晚期，很少 40 岁后发病。神经性厌食的诱因可以为生活压力。患神经性厌食症的病人尽管已经体重过轻，仍担心增重。另外，存在对自身体型的认知歪曲，认为自己过胖。可以从减轻体重中获得满足感，体重增加时有失败感。患病的个体社交退缩，只关注饮食，运动和工作或学习。

患神经性厌食症的个体通常很少有身体的不适。他们可能畏寒，便秘。体格检查可发现低血压、低温、心动过缓。女性脸颊可见典型的胎毛。唾液腺明显增大，常伴饥饿感、然后暴食和呕吐。富含 β-胡萝卜素的黄、橙色饮食，会导致皮肤尤其是手掌的黄染。

典型的实验室检查结果包括正细胞性正色素贫血、中度的白细胞减少、脱水导致的血肌酐升高，肝酶升高、空腹血糖降低、中度升高的血浆胆固醇。反复的呕吐或利尿药的滥用导致了低钾性碱中毒。需排除其他体重减轻的原因（如艾滋病、炎性肠病、糖尿病、中枢神经系统肿瘤）。

神经性厌食症导致的体重严重降低影响了大多数的内分泌腺体。下丘脑性闭经是女性患者的主要诊断标准之一，下丘脑性闭经的特征是血浆黄体生成素（luteinizing hormone，LH）水平降低、卵泡刺激素降低（follicle-stimulating hormone，FSH）、雌激素水平降低。下丘脑促性腺激素释放激素（hypothalamic gonadotropin-releasing hormone，GnRH）的脉冲性产生对于体重减轻、过度运动、压力很敏感。循环中充足的瘦素是维持促性腺激素释放激素正常释放的关键因素。体脂降低时血清中的瘦素水平降低。血清皮质醇水平和 24 h 尿游离皮质醇升高，但神经性厌食症的病人并不会出现库欣综合征的症状和体征。甲状腺激素的结果提示 T_4、T_3 降低、rT_3 升高、TSH 降低或受抑制、基础代谢率（basal metabolic rate，BMR）降低，其符合甲状腺功能病态综合征。血清中生长激素（growth hormone，GH）大多是升高的，但是胰岛素样生长因子（insulinlike growth factor 1，IGF-1）是降低的。由于维生素 D、钙的缺乏和性腺激素的减少导致了骨密度的降低。



拒绝维持体重在正常范围内及以上，生长发育时体重不增；常怕胖；存在对自身体型的认知歪曲；初潮后女性至少有 3 个月经周期闭经

二十三、肥胖

肥胖是一种全球流行病，它在儿童、青少年、成年人中的发病率逐年升高。全美超过 66% 的成人超重或肥胖。肥胖人群由于患糖尿病、高血压、冠心病、高脂血症、睡眠呼吸暂停综合征、癌症的风险增加，导致其发病率和死亡率逐年升高。

肥胖的诊断包括体质指数（BMI）、腰围、臀围的测量。BMI 的计算方法是体重除以身高的平方。BMI 和机体脂肪量相关；但是，对于肌肉发达的人（如职业运动员），BMI 可能会高估机体脂肪量。以 BMI 为依据的体重分类如下：

偏瘦：BMI < 18.5 kg/m^2

正常：BMI ≥ 18.5～24.9 kg/m^2

超重：BMI ≥ 25.0～29.9 kg/m^2

Ⅰ度肥胖（肥胖）：BMI ≥ 30.0 ～ 34.9 kg/m^2

Ⅱ度肥胖（中度肥胖）：BMI ≥ 35.0～39.9 kg/m^2

Ⅲ度肥胖（重度肥胖）：≥ 40.0～49.9 kg/m^2

Ⅳ度肥胖（极重度肥胖）：BMI ≥ 50 kg/m^2

对于亚洲人，BMI23.0 ～ 29.9 kg/m^2 为超重，BMI ≥ 30.0 kg/m^2 为肥胖。由于分布于中央的过量脂肪与死亡率和发病率（冠心病，糖尿病，高脂血症，高血压）的增加更相关，腰围的测量对临床决策更加有针对性。腰围的正确测量应在髂嵴水平上，髂嵴水平大致在脐水平。女性腹围大于 88 cm，男性大于 102 cm 时，患冠心病、高血脂、2 型糖尿病、高血压的风险增加。亚洲人女性腰围大于 80 cm，男性大于 90 cm 时，即可认为是腹型肥胖。男性腰 / 臀比大于 0.9，女性腰 / 臀比大于 0.85 时，为腹型肥胖。

（一）评估

肥胖大多是由于热量摄入过多或者久坐的生活方式引起的。应获得一个完整的病史和体格检查，用以排除肥胖的继发原因。询问病史的要点包括体重开始增加的年龄、不同时期的体重、现在和以前的饮食、运动习惯、曾经尝试的减肥方法、现在和过去的用药史、减肥的动机、吸烟戒断史。需要询问病人睡眠呼吸暂停综合征的症状（响亮的鼾声、睡眠中呼吸暂停、睡醒时疲劳感、嗜睡）、心血管疾病的高危因素、肥胖相关的合并症（如关节退行性变）。可以使体重增加的药物包括糖皮质激素、抗精神病药、抗抑郁药、抗癫痫药、噻唑烷二酮类药物、胰岛素。极少数的新发肥胖与疾病（如库欣综合征、下丘脑疾病、甲状腺功能减退）相关。体格检查应该包括测血压、测腰围、评估继发性肥胖的可能。实验室检查包括空腹血糖测定和血脂谱。怀疑睡眠呼吸暂停综合征病人应行过夜的血氧测量。

（二）治疗

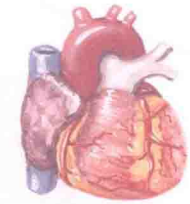
减轻体重可以降低肥胖相关的发病率。因此，治疗的目标是改善肥胖相关合并症的现状和降低未来发生其他合并症的风险。治疗的方法包括饮食干预、生活方式的改变、药物治疗和手术（见专题 7-26）。合理的初步减重目标是 6 个月内减重 10%。饮食控制的重点是减少总热量的摄入，可以通过选择小分量的食物，增加膳食中蔬菜和水果的比例、减少脂肪摄入（占每日热量摄入的 20%～30%）、增加膳食纤维、喝水代替饮料来实现。定期的有氧运动（30 min/d）可以保持体重。用计步器来监测每天的运动量也是个好方法。认知行为治疗（记日志、运动监测、压力管理、解决问题、刺激控制、行为重建）可以用来加强已改变的饮食方案和运动计划。

高热量摄入

脂肪细胞肥大或增生

胰岛素瘤

下丘脑紊乱



心脏扩大

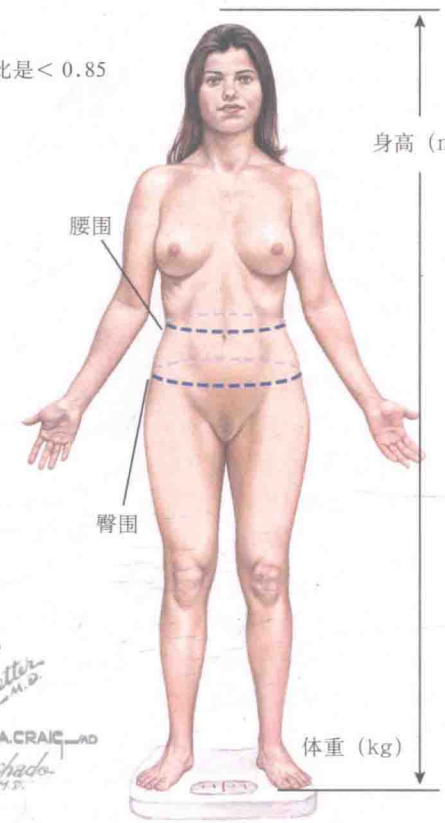
Cushing 综合征

肝大

糖皮质激素

心脏扩大和肝大（脂肪肝）在肥胖人群中常见

正常的女性腰围和臀围比是< 0.85



二十四、肥胖的外科治疗

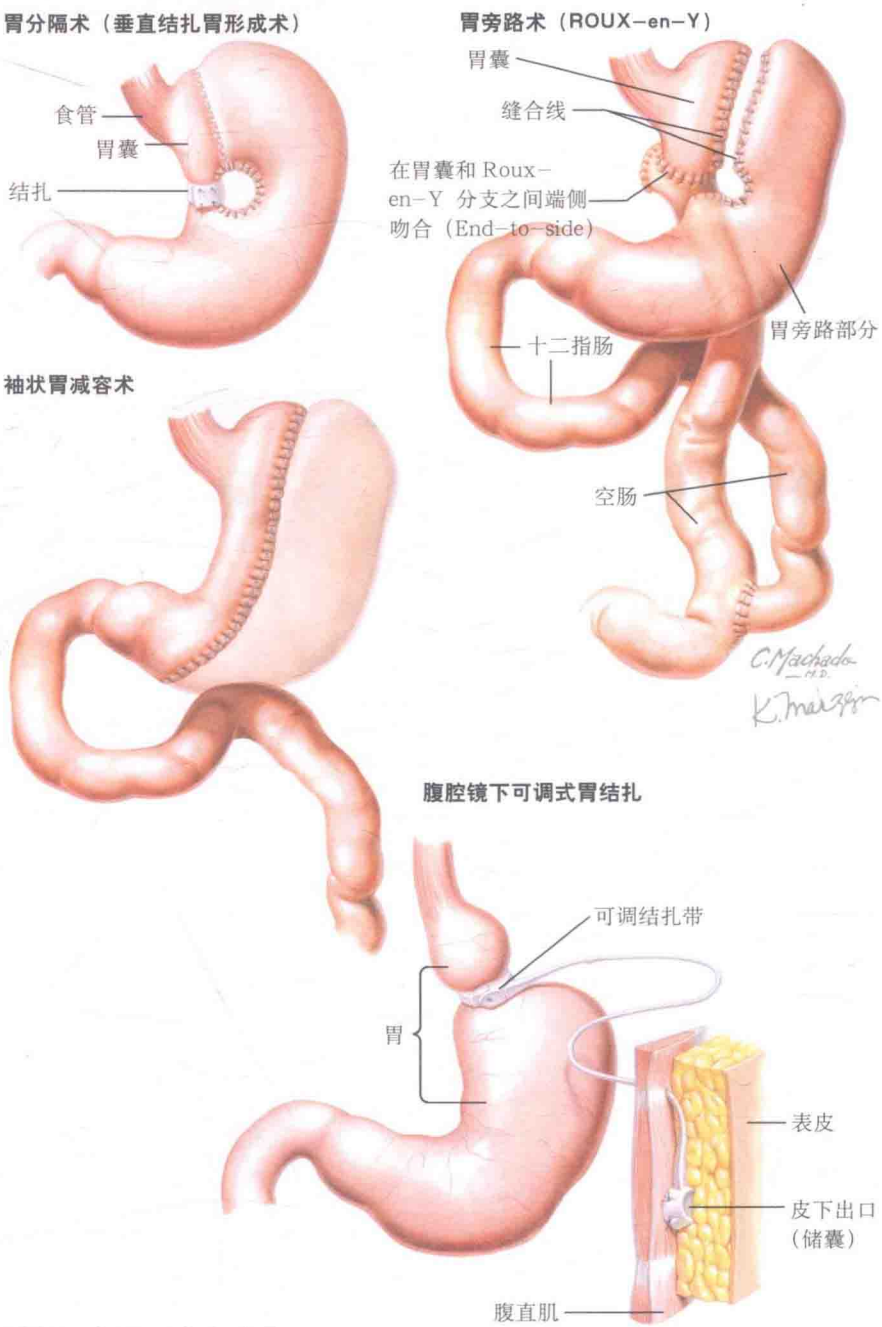
对于Ⅳ度肥胖［极重度肥胖：体质指数（BMI）≥ 50 kg/m²］、Ⅲ度肥胖（重度肥胖：BMI ≥ 40～49.9 kg/m²）、伴有严重肥胖相关疾病的Ⅱ度肥胖（中度肥胖：BMI ≥ 35.0～39.9kg/m²），可以行外科治疗。减肥手术是目前最有效的治疗严重肥胖的方法。60%的病人术后 5 年体重可以减轻 30%～35%。减肥后病人的生活质量提高，并且治愈或改善了肥胖相关的合并症（糖尿病，呼吸睡眠暂停综合征、高血压、高血脂、脂肪肝）。BMI ≥ 40 kg/m² 的病人可以从减肥手术中获益最大。减肥手术的禁忌证包括暴食、药物或酒精的滥用、重度抑郁、精神疾病、与麻醉风险相关的其他疾病、无法适应术后的饮食。减肥手术只是一个更大的术后管理的一部分，还包括营养和行为学的随访。减肥手术分为限制型和限制－吸收不良型。

限制型减肥手术，限制了食物进入胃内的量，减慢了胃排空的速度。限制型手术，小肠的吸收能力是正常的。胃分隔手术（垂直捆绑胃成形术）是限制型减肥手术的一种，束带或人工网围绕在胃的上部，胃上部被分割，并由此形成了一个通向胃的小孔。然而，由于长程的效果不佳，还常需修复（吻合口狭窄、U 型钉断裂、束带腐蚀、胃囊扩张），胃分隔手术已被腹腔镜下可调节胃束带手术代替。硅胶材质的带子捆扎在临近胃食管交界处，限制了食物的摄入。束带的直径可通过向皮下预留的注射泵束注水或吸出生理盐水调节。腹腔镜下胃束带手术并发症较少，不需要肠切除或胃分割。袖状胃减容术指腹腔镜下胃部分切除术并移去胃大弯（形成的管状胃容量小且难以伸展）。袖状胃减容术，因去除了胃饥饿素的主要来源，限制了食欲，故优于其他限制型减肥手术。

限制－吸收不良型手术通过缩短功能小肠，减少营养的吸收。限制－吸收不良型手术比限制型减肥手术的减肥效果更好。最常用的限制－吸收不良型手术方式是 Roux-en-Y 胃旁路手术（RYGB），形成的小胃囊（如＜ 30 ml）限制了食物的进入量。小肠的重塑导致了食物的倾倒现象和轻度吸收不良。近端有一胆胰襻可以运输来自胰腺、肝和残胃的分泌物。胃肠道襻（Roux 襻）与胃囊吻合。胆胰襻和 Roux 襻于胃空肠吻合术远端 75～150 cm 处吻合（Roux 襻长度会导致更严重的致中度吸收不良）。RYGB 可以开腹做也可以在腹腔镜下进行。腹腔镜手术可以减少术后疼痛，减少住院时间。限制－吸收不良型手术的其他两种手术方式是胆胰分流术和胆胰分流术伴十二指肠转位术。胆胰分流术增加了胃溃疡、贫血、蛋白质营养不良和腹泻的风险。胆胰分流术伴十二指肠转位术保留了幽门，减少了胃溃疡和腹泻的发生。

减肥手术相关的死亡率小于 1%。最常见的并发症是吻合口狭窄和边缘胃溃疡，发病率约为 15%，表现为恶心、呕吐和难以食用固体食物。限制－吸收不良型手术增加了微量营养物和维生素缺乏（铁、钙、叶酸和维生素 B_{12}、D、E）的风险。

（译者　高璐滢）



第 8 章

遗传学和内分泌肿瘤

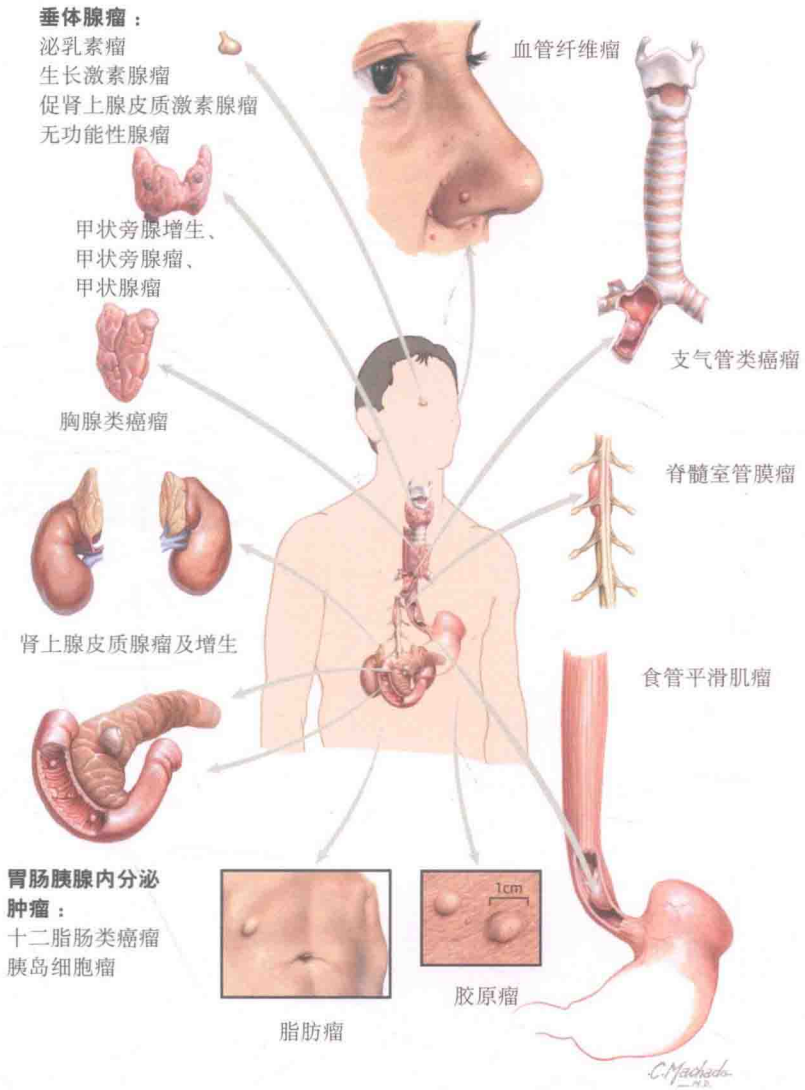
一、多发性内分泌腺瘤病 1 型

多发性内分泌腺瘤病 1 型（multiple endocrine neoplasia type 1，MEN 1）是一种罕见的（患病率为 2 例 /100 000 人 • 年）常染色体显性遗传的内分泌疾病，其特征为垂体、甲状旁腺及胰腺多发肿瘤。此外，肿瘤还可见于肾上腺、十二指肠（胃泌素瘤）、肺（类癌瘤）、胸腺（类癌瘤）以及食管（平滑肌瘤）。患者患有 MEN 1 三种主要肿瘤型（垂体、甲状旁腺、胃肠胰腺内分泌肿瘤）中的两种，就有可能发生 *MEN 1* 病变。

原发性甲状旁腺功能亢进是 MEN 1 最常见的临床表现，50 岁以上的患者外显率为 100%。诊断依据为生化检查显示高钙血症以及血清中甲状旁腺激素（parathyroid homone，PTH）浓度明显升高。MEN 1 患者的所有 4 个甲状旁腺都会受累，应该选用的治疗方法是切除甲状旁腺中的 3 个半腺体。但若高钙血症复发可能需要实施再次手术或经皮穿刺注射乙醇治疗。

20% 的 MEN 1 患者可见垂体腺瘤。泌乳素瘤是最常见的垂体瘤。然而，所有垂体瘤细胞类型均可在 MEN 1 家族中见到，包括生长激素瘤、促肾上腺皮质激素瘤、促性腺激素瘤和无功能细胞腺瘤。对 MEN 1 患者所患垂体瘤的治疗同于散发性垂体瘤（见专题 1-19~专题 1-24）。

胃肠胰腺内分泌腺肿瘤是 MEN 1 最主要的威胁生命的临床表现。胰岛细胞（多为非功能性）瘤和十二指肠类癌瘤常为恶性，可能发生转移。消化性溃疡是与胃肠胰腺内分泌肿瘤相关的最常见症状表现，由胃泌素瘤（Zollinger-Ellison syndrome 卓林格 - 埃利森综合征）引起。40% 的 MEN 1 患者最初的临床表现是卓 - 埃综合征。胃泌素瘤通常体积小、多病灶，局限于十二指肠。原发性甲状旁腺功能亢进症引起的高钙血症有可能使卓 - 埃综合征患者的胃泌素分泌进一步增多。因此，将血清钙浓度控制在正常水平对治疗卓 - 埃综合征患者有重要的意义。质子泵抑制药能十分有效地控制高胃泌素血症的相关体征和症状。胰腺手术时可考虑切除分泌胃泌素的十二指肠类癌。

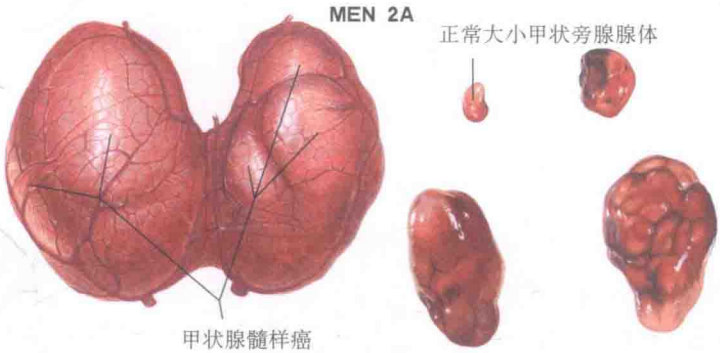


胰岛细胞瘤可能分泌过多的胰岛素、胰高血糖素、人胰多肽、嗜铬粒蛋白 A 和血管活性肠肽。MEN 1 中胰岛素瘤可能体积小、数量多（见专题 5-22），导致 MEN 1 患者出现库欣综合征（见专题 3-9）的可能原因有垂体促肾上腺皮质激素瘤、肾上腺皮质醇分泌腺瘤或胰岛细胞瘤引起的异位促肾上腺皮质激素分泌。有症状的胰岛细胞瘤（如胰岛素瘤）应该予以切除。当 MEN 1 患者出现的非功能性胰岛细胞瘤直径接近 2 cm 时，也应考虑胰腺手术；直径超过 2 cm 的胰岛细胞瘤为恶性的可能性更大，容易发生转移。胃肠胰腺瘤的激素水平监控可以通过每年测量一次胰岛素、胰高血糖素、人胰多肽、嗜铬粒蛋白 A 和血管活性肠肽。

MEN 1 患者可有多种皮肤表现。约 75% 的 MEN 1 患者出现血管纤维瘤、胶原瘤和皮下脂肪瘤。皮肤及皮下病变均为良性，应该只在有症状的情况下予以切除。患者也有患脊髓室管膜瘤的危险。

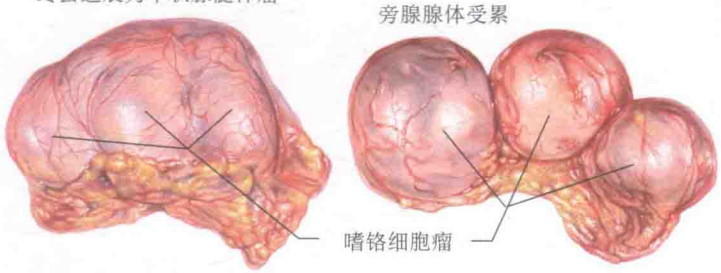
MEN 1 基因编码 menin 蛋白，基因突变可使 menin 的功能失活或中断。这种抑癌基因的基因型和表现型相关性不强。

多数患者遗传了来自患病的父亲或母亲的一个失活的 MEN1 基因片段，当易感腺体（例如甲状旁腺，垂体和胰腺）体细胞中保留的另一个正常的等位基因拷贝失活（例如基因缺失）时肿瘤便发生了。当内分泌细胞缺少了对 menin 肿瘤的抑制能力，细胞增殖和肿瘤新生便启动了。



多中心的 C- 细胞增生，最终会进展为甲状腺髓样癌

约 20% 的 MEN 2A 患者出现原发性甲状旁腺增生，之后会出现 2 个及以上的甲状旁腺腺体受累



嗜铬细胞瘤影响约 50% 的 MEN 2A 和 MEN 2B 患者，常累及双侧肾上腺，且为多中心

皮肤苔藓样淀粉样变性是罕见的皮肤疾病，MEN 2A 患者中有 5% 的人会发病，出现瘙痒、丘疹和色素性变的鳞状皮肤病变，通常位于肩胛区或四肢伸肌面

二、多发性内分泌腺瘤病 2 型

多发性内分泌腺瘤病 2 型（multiple endocrine neoplasia type 2，MEN 2）是常染色体显性遗传疾病，其患病率估计为每 10 万人有 2.5 例。MEN 2 分为 3 种不同的综合征：MEN 2A、MEN 2B 和家族性甲状腺髓样癌（familial medullary thyroid cancer，FMTC）。MEN 2A 的特征为所有患者均出现甲状腺髓样癌（medullary thyroid cancer，MTC），50% 的患者出现嗜铬细胞瘤，20% 的患者出现原发性甲状旁腺功能亢进，5% 的患者出现皮肤苔藓样淀粉样变性。MEN 2B 的患者均有甲状腺髓样癌，50% 的患者出现嗜铬细胞瘤，多数患者出现皮肤黏膜神经瘤（通常有舌、唇和眼睑受累），骨骼畸形（脊柱后凸或脊柱前凸），关节松弛，角膜神经脱髓鞘和先天性巨结肠（希尔施普龙病 Hirschsprung disease）。家族性甲状腺髓样癌是 MEN 2A 的变种，临床表现仅限于甲状腺髓样癌。

（一）甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌（MTC）是甲状腺滤泡旁 C 细胞的神经内分泌肿瘤，占所有原发性甲状腺癌的 3%～5%。C 细胞占甲状腺质量的 0.1%，集中于甲状腺的上 1/3，是从后鳃体产生的神经内分泌细胞。多中心的 C 细胞增生可见于所有 MEN 2 患者，最终几乎所有患者都会进展为甲状腺髓样癌。C 细胞产生降钙素，降钙素是一种含有 32 个氨基酸的多肽，可以调节鱼类的血钙水平。然而，该激素在人体中所起的生理作用尚不清楚。MEN 2 中甲状腺髓样癌是多中心的，集中于甲状腺的上 1/3，反映了 C 细胞的正常分布。所有甲状腺髓样癌的患者中有接近 25% 的人有家族史。在 MEN 2A 和家族性甲状腺髓样癌中，发病高峰是 20～30 岁，而散发性甲状腺髓样癌患者则常见于 40～60 岁。与 MEN 2 相关的甲状腺髓样癌患者的临床表现（如甲状腺结节）和症状与散发性甲状腺髓样癌相似，其血清降钙素浓度与肿瘤大小成正相关，但 MEN 2B 患者的 MCT 发生更早、侵犯性更强（如患者年纪轻可发生转移）。

（二）嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤（pheochromocytomas）影响约 50% 的 MEN 2A 和 MEN 2B 患者，常累及双侧肾上腺，且为多中心。MEN 2 患者被检测出 MCT 的时间通常早于嗜铬细胞瘤。因为该患者群体每年都需体检，所以一般无症状时就可诊断出嗜铬细胞瘤。但是未定期随访或属于新发现病例的 MEN 2 患者可表现出嗜铬细胞瘤的症状，比如突发高血压、心跳加剧、多汗、头痛和面色苍白。

（三）原发性甲状旁腺功能亢进

近 20% 的 MEN 2A 患者出现原发性甲状旁腺功能亢进（primary hyperparathyoidism），并且出现时有两个或以上的甲状旁腺受累。

（四）皮肤苔藓样淀粉样变性

皮肤苔藓样淀粉样变性（cutaneous lichen amyloidosis）是罕见的皮肤疾病，可出现于 MEN 2A 的患者。它是一种具有瘙痒性、丘疹性和色素性的鳞状皮肤病变，通常位于肩胛区或四肢伸肌面。

二、多发性内分泌腺瘤病 2 型（续）

（五）先天性巨结肠（希尔施普龙病）

希尔施普龙病（Hirschsprung disease）可出现于 MEN 2B 的患者，其特征是远端结肠副交感神经丛内缺失自主神经节细胞，导致慢性肠梗阻和巨结肠。

（六）遗传学

MEN 2A、MEN 2B 和家族性甲状腺髓样癌（familid medullary thyroid cancer，FMTC）都是通过常染色体显性遗传，外显率高。导致这些疾病的突变发生于第 10 号染色体上的 *RET* 原癌基因。*RET* 基因编码 *RET* 蛋白。*RET* 蛋白是一种受体酪氨酸激酶，它控制数个组织的生长和分化，包括起源于神经嵴的组织。有趣的是，导致 MEN 2A 和家族性甲状腺髓样癌（FMTC）的 *RET* 基因突变有部分重叠，而导致 MEN 2B 的 *RET* 基因突变则完全不同。MEN 2A 家族（93%～98%）和 FMTC 家族（80%～96%）的大多数基因突变都涉及 *RET* 蛋白细胞外域半胱氨酸富集区内六个半胱氨酸残基中的一个，编码于 *RET* 基因外显子 10（密码子 609、611、618 和 620）或 11（密码子 630 或 634）。

85% 的 MEN 2A 患者有位于密码子 634 尤其是 p.Cys634Arg 的突变。MEN 2A 和家族性甲状腺髓样癌（FMTC）细胞外的半胱氨酸突变引起细胞内信号通路的异常激活。MEN 2A 和 FMTC 中较少见的突变发生于外显子 13（密码子 790、791）。MEN 2B 相关的肿瘤由 *RET* 蛋白细胞内域的突变导致。外显子 16 上单个甲硫氨酸变为苏氨酸的错义突变（p.Met918Thr）是超过 95% 的 MEN 2B 病例发生的原因。另一种突变，即外显子 15 密码子 883 上丙氨酸变为苯丙氨酸，可见于 4% 的 MEN 2B 家族。其他不常见的错义突变位于外显子 14、15 和 16（密码子 804、806、904 和 922）上，可见于 MEN 2B 的患病个体。密码子 768（外显子 13）、804（外显子 14）和 891（外显子 15）上的种系突变只可见于家族性甲状腺髓样癌（FMTC）患者，但它们仅是导致少数 FMTC 病例的原因。

导致 MEN 2 和家族性甲状腺髓样癌（FMTC）的 *RET* 基因种系突变为癌基因激活性突变，这不同于多数其他的遗传性肿瘤综合征，其他综合征多为抑癌基因的失活突变。*RET* 基因的其他突变也与一些其他看似与 MEN 2 无关的表现有关。例如，*RET* 基因的组织特异性失活突变与希尔施普龙病（先天性巨结肠）相关。所以，某些 *RET* 基因突变的家族中同时存在希尔施普龙病和 MEN 2B。

MEN 2 中基因型和表现型相关，有助于指导临床治疗。例如，出现甲状腺髓样癌（medullary thyroid cancer，MTC）的危险大小根据 *RET* 基因突变可分为 4 种不同层次：

1. 患有 MEN 2B 或出现密码子 883、918 或 922 上 *RET* 基因突变的儿童发生侵犯性甲状腺髓样癌（MTC）的危险最高，出生后 6 个月内应行甲状腺完全切除术以及中央区淋巴结清扫。

2. 出现密码子 611、618、620 或 634 上 *RET* 基因突变的儿童患上甲状腺髓样癌（MTC）的危险较高，5 岁以前应行甲状腺完全切除术，中央区淋巴结清扫酌情而定。

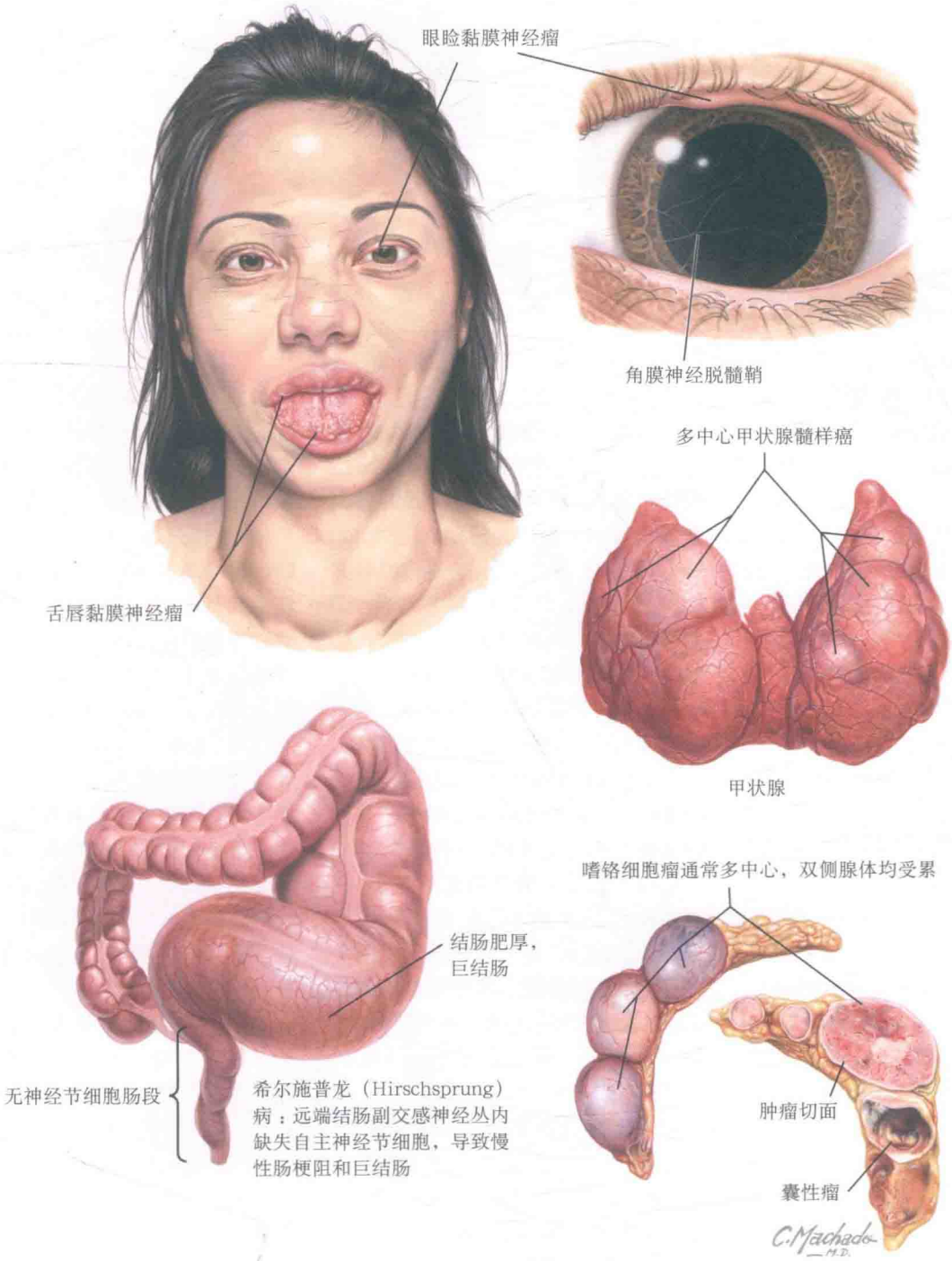
3. 出现密码子 609、768、790、791、804 或 891 上 *RET* 基因突变的儿童所患甲状腺髓样癌（MTC）侵犯性较低，生长速度慢，可在较晚时期进行手术。某些临床医师建议 5 岁前实行预防性甲状腺切除术，但其他医师建议 10 岁前实行甲状腺切除术即可。

4. 对发生其他已知的 *RET* 基因突变的患者，目前还没有具体的建议，因为处理这些家族的经验不足。

遗传学也可用于评估发生嗜铬细胞瘤的风险。密码子 609、611、618、620、630、634、790、883、918 或 922 上发生 *RET* 基因突变（或特异突变 p.Val804Leu）的个体应该每年接受一次生物化学检查。与此相反，嗜铬细胞瘤不可能出现在发生密码子 768 上的突变或 p.Val804Met 突变的患者身上。

RET 原癌基因突变的遗传学检测试剂盒可以从市面上买到，并且应该被考虑用于有双侧嗜铬细胞瘤、嗜铬细胞瘤家族史或与表现型相伴疾病的患者。超过 95% 的 MEN 2A 患者和超过 98% 的 MEN 2B 患者有可识别的 *RET* 原癌基因突变。MEN 2 的家族中，具有 MEN 2 临床诊断的家族成员应该首先接受检测。如果发现 *RET* 基因突变，所有状态不明的家族成员都应该接受基因检测。进行遗传学检测之前应该先考虑行遗传咨询。已知患有 MEN 2 的家族，成员出生后不久就接受遗传学检测有助于迅速对甲状腺进行手术治疗，这一部分的治疗对 MEN 2B 家族尤为重要，该家族的成员可考虑在出生 6 个月内切除甲状腺。

MEN 2B


眼睑黏膜神经瘤
角膜神经脱髓鞘
舌唇黏膜神经瘤
多中心甲状腺髓样癌
甲状腺
结肠肥厚，巨结肠
无神经节细胞肠段
希尔施普龙（Hirschsprung）病：远端结肠副交感神经丛内缺失自主神经节细胞，导致慢性肠梗阻和巨结肠
嗜铬细胞瘤通常多中心，双侧腺体均受累
肿瘤切面
囊性瘤
C. Machado M.D.

三、希佩尔－林道综合征（von Hippel-Lindau syndrome）

希佩尔－林道综合征（von Hippel-Lindau syndrome，VHL）是常染色体显性遗传的疾病，可呈现多种不同的良性和恶性肿瘤，包括嗜铬细胞瘤（常为双侧）、副神经节瘤（纵隔、腹部、骨盆处）、成血管细胞瘤（累及小脑、脊髓或脑干）、视网膜血管瘤、肾透明细胞癌（renal cell carcinoma，RCC）、胰腺神经内分泌肿瘤、中耳内淋巴囊肿瘤、胰腺浆液性囊腺瘤、附睾和子宫阔韧带的乳头状囊腺瘤。出现症状的平均年龄为 26 岁。视网膜血管瘤和小脑血管母细胞瘤通常于 20 ～ 30 岁时检出；RCC 一般检出于 40 ～ 50 岁时。外显率非常高，发生 RCC、视网膜血管瘤和小脑血管母细胞瘤的可能性接近 75%。20% 的 VHL 综合征患者发生嗜铬细胞瘤，发生率取决于 VHL 的分型（见下文）。VHL 综合征患者最常见的死亡原因是肾透明细胞癌。

VHL 综合征患者可分为两种：Ⅰ型和Ⅱ型。Ⅰ型综合征家族的患者不发生嗜铬细胞瘤，但Ⅱ型综合征家族的患者发生嗜铬细胞瘤的危险较高。另外，Ⅱ型 VHL 综合征家族再分为Ⅱ A 型（发生 RCC 危险较低）、Ⅱ B 型（发生 RCC 危险较高）和Ⅱ C 型（仅发生嗜铬细胞瘤）。

VHL 综合征的患病率约为每 35 000 人有 1 例。VHL 抑癌基因染色体定位 3p25 ～ 26，它编码的蛋白调节缺氧诱导蛋白。已经有超过 300 种引起 VHL 蛋白功能丧失的种系突变得到确认。几乎 100% 的 VHL 综合征患者具有可识别的基因突变。这种疾病基因型和表现型的相互关系也得到证明，特定的突变与肿瘤形成的特定模式有关。在高达 98% 的病例中，嗜铬细胞瘤与 VHL 基因的错义突变而非截断突变或无效突变相关。某种错义突变似乎与 VHL 综合征的Ⅱ C 型表现（仅发生嗜铬细胞瘤）相关。VHL 综合征的遗传学检测试剂盒可从市面上购得，并且应该被考虑用于有双侧嗜铬细胞瘤、嗜铬细胞瘤家族史、年轻时诊断出嗜铬细胞瘤（即 30 岁及以下）或与表现型相伴疾病的患者。

VHL 综合征患者出现的嗜铬细胞瘤和副神经节瘤绝大多数生成去甲肾上腺素和去甲变肾上腺素。VHL 综合征患者应该每年接受 1 次儿茶酚胺分泌性肿瘤的生化检查。

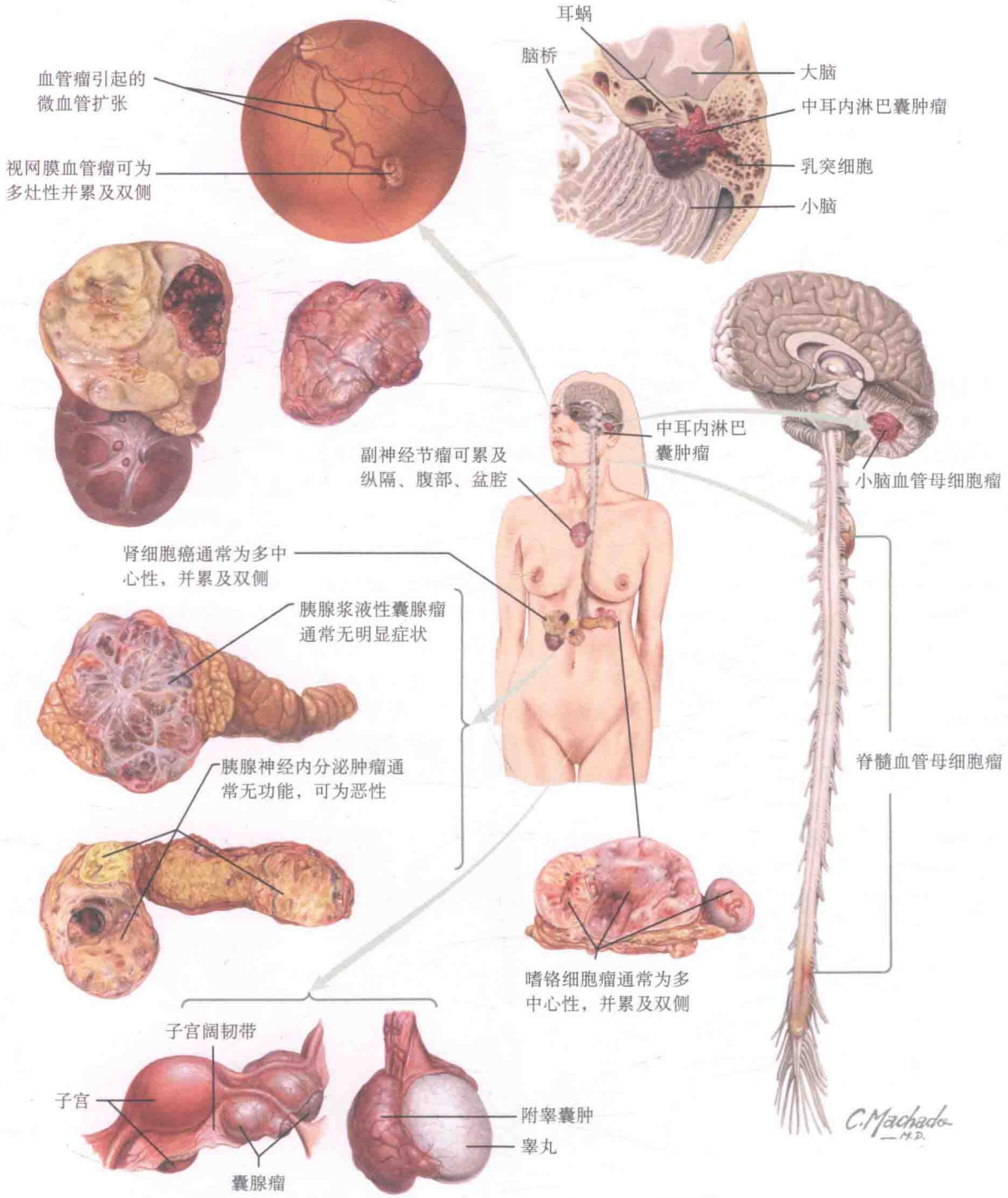
血管母细胞瘤是良性的血管肿瘤，通常不会发生局部侵犯或转移。成血管细胞瘤可无症状，或者由于压迫邻近结构或出血导致质量效应引发的症状。该疾病需要每 1 年或 2 年进行 1 次影像监测，例如大脑和脊柱的磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）。然而，手术或立体定向放疗（或两种配合使用）通常被保留用于迅速进展或有症状的病变。

RCC 一般是多中心、累及双侧的，可与囊肿同时出现，或产生于非囊性的肾实质。进行早期肿瘤检测和使用肾保留手术或剥脱疗法进行选择性切除是最佳的治疗策略。RCC 需要每年行 1 次肾影像（例如计算机断层扫描、MRI 或超声波检查）监测。

视网膜血管瘤发生于视网膜和视神经内，可为多病灶并累及双侧，需要每年进行 1 次眼科检查。如果不加治疗，这些病变部位会大出血，并导致视力丧失。激光凝固治疗和冷冻疗法对治疗未累及视神经的血管瘤十分有效。

VHL 综合征中胰腺异常较为常见，包括单纯性囊肿（70%）、浆液性囊腺瘤（10%）和神经内分泌肿瘤（20%）。囊肿和浆液性囊腺瘤通常无症状。胰腺神经内分泌肿瘤与 MEN 1 中所见相似，并且常为无功能性的。然而，神经内分泌肿瘤可导致与激素分泌过多（如胰高血糖素、胰岛素、血管活性肠肽）相关的症状，并且可发生转移。

男性附睾囊肿和女性阔韧带乳头状囊腺瘤是良性肿瘤，常见双侧，通常无症状。内淋巴囊的乳头状囊腺瘤是产生于后颞骨内的血管病变，患者可表现出耳鸣、听力下降和眩晕。



男性附睾囊肿和女性阔韧带乳头状囊腺瘤是良性肿瘤，常见于双侧

四、1 型神经纤维瘤病（von Recklinghausen disease）

神经纤维瘤病（neurofibromatosis）是常见的神经皮肤疾病，发病率为每 3000 人有 1 例。1 型神经纤维瘤病（neurofibromatosis type 1，NF1）也被称为雷克林豪森病（von Recklinghausen disease），是最常见的形式（85%）。NF1 是常染色体显性遗传的疾病，其特征为神经纤维瘤、多处咖啡牛奶斑、腋窝与腹股沟雀斑、虹膜错构瘤（列希结节 Lisch nodules）、骨骼畸形、中枢神经系统胶质瘤、嗜铬细胞瘤与副神经节瘤、巨颅和认知障碍，各种临床表现的外显率不一。

NF1 抑癌基因（染色体定位 17q11.2）跨度为 350 kb，包含 60 个外显子编码成 2881 个氨基酸组成的多肽，即神经纤维瘤蛋白。神经纤维瘤蛋白是鸟苷三磷酸酶活化蛋白，它抑制 Ras 活性。NF1 失活突变导致疾病。超过 95% 的 NF1 突变可用多步检测方案识别。近 50% 新发现的 NF1 病例都是遗传的，其余病例则由新发突变引起。目前仅识别出一种基因型和表现型的相互关系：c.2970-2972 delAAT（p.990delM）突变与皮肤型神经纤维瘤缺失有关。

NF1 的诊断至少需要存在两种下列临床特征：6 处或以上咖啡牛奶色斑，青春期前的个体色斑超过 5 mm，青春期后的个体色斑超过 15 mm，2 处或以上任意类型的神经纤维瘤或 1 处丛状神经纤维瘤，腋窝或腹股沟雀斑，视神经胶质瘤，2 处或以上虹膜错构瘤（Lisch 结节），骨骼病变（例如蝶骨发育不良），或有一级亲属患有 NF1。

咖啡牛奶斑均为色素沉着过度的扁平斑点，出现于出生后第 1 年，通常在儿童早期数量增多。尽管 25% 的健康个体有 1～3 处咖啡牛奶斑，有 6 处或以上这种色斑就高度提示 NF1。在未患有 NF1 的情况下密集的腋窝和腹股沟雀斑很少见。颈部也可见密集雀斑。

神经纤维瘤是良性肿瘤，由施万细胞、成纤维细胞和肥大细胞混合组成。其四种类型分别为皮肤型、皮下型、结节性丛状和弥漫性丛状神经纤维瘤。最常见的类型是皮肤型神经纤维瘤，它是柔软的肉质肿瘤，产生于周围神经鞘，开始出现于青春期，大小和数量随年龄增长。患者可仅有若干处或高达上百处的神经纤维瘤，最常见于躯干部。皮下型神经纤维瘤是固定柔软的结节，沿着周围神经分布。结节性丛状神经纤维瘤与皮下型相似，不过肿瘤是沿近端神经根和主要神经成簇出现。弥漫性丛状神经纤维瘤是先天性病变，也是造成患有 NF1 的幼儿发病和毁容的主要原因。另外，丛状神经纤维瘤可恶变为恶性周围神经鞘瘤（神经纤维肉瘤）。

虹膜上的 Lisch 结节是凸起状且常为色素沉着的错构瘤，如果结节较大且虹膜颜色较浅，可用眼底镜观察发现，否则也可使用眼裂隙灯检查结节。

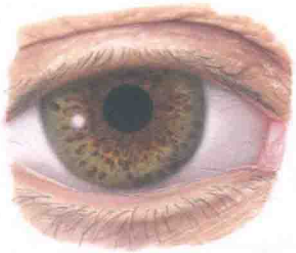
NF1 患者的骨相关病变包括硬脑膜扩张导致椎体成扇形、长骨皮质变薄、蝶骨翼发育不良（导致面部不对称）、身材矮小和脊柱后凸。

NF1 患者发生中枢神经系统肿瘤的危险增加。中枢神经系统肿瘤包括视神经胶质瘤、星形细胞瘤和脑干胶质瘤。视神经胶质瘤的患者可表现出视力损失，磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）通常显示视神经和视交叉肿大。该疾病需要从儿童时期开始每年进行 1 次眼科检查，每 3 年进行 1 次头部 MRI。NF1 中另一种中枢神经系统的临床发现是梗阻性脑积水，由中脑导水管狭窄引起（第三和第四脑室之间的中脑导水管较长而且狭窄，容易受内阻和外压的影响）。

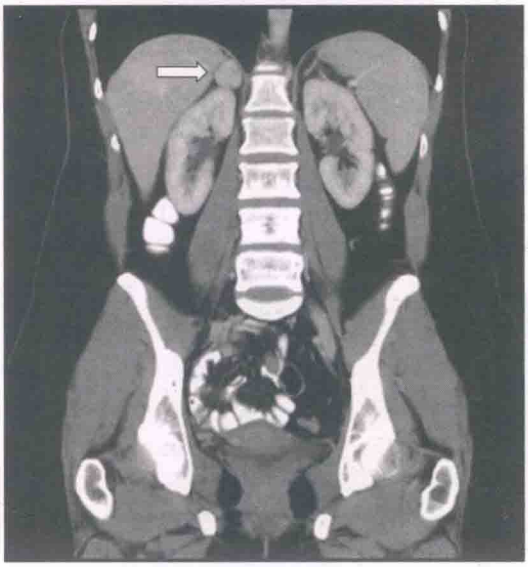
NF1 患者常见高血压，可为原发性高血压、肾血管狭窄或儿茶酚胺分泌性肿瘤等原因。接近 2% 的 NF1 患者发生儿茶酚胺分泌性肿瘤，诊断平均年龄为 42 岁。这些患者的儿茶酚胺分泌性肿瘤通常为单发的良性肾上腺嗜铬细胞瘤，偶尔为双侧肾上腺嗜铬细胞瘤，很少表现为腹部副神经节瘤。

咖啡牛奶斑均为色素沉着过度的扁平斑点，有 6 处或以上这种色斑就高度提示 NF1。皮肤型神经纤维瘤是柔软的肉质肿瘤，产生周围神经鞘，最常见于躯干部

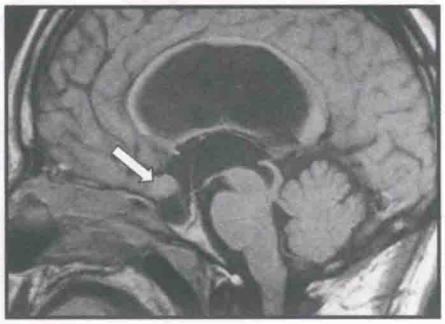
在未患有 NF1 的情况下密集的腋窝和腹股沟雀斑很少见



虹膜上的 Lisch 结节是凸起状且常为色素沉着的错构瘤



CT 扫描（冠状位）示右侧肾上腺嗜铬细胞瘤（箭头）



MRI 扫描（矢状位）示视神经胶质瘤（箭头）和中脑导水管狭窄引起的第三脑室积水

C. Machado M.D.

五、1 型自身免疫多腺体综合征的临床表现

1 型自身免疫多腺体综合征（autoimmune polyglandular syndrome type 1，APS1）（MIM 编号为 240300）也称自身免疫性多内分泌腺病—念珠菌病—外胚层营养不良（autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dysrtophy，APECED），是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病，发病率在有芬兰人和撒丁岛人血统的个体中最高。它比 APS2（见下文）少见，由自身免疫调节（autoimmune regulator，*AIRE*）基因发生的突变引起。甲状旁腺功能减退或慢性皮肤黏膜念珠菌病通常是最初表现，一般出现于婴儿期或儿童时期，随后不久（平均年龄为 15 岁）即出现原发性肾上腺功能不全。念珠菌病通常累及皮肤、甲床和口腔及肛周黏膜，是慢性复发性疾病，且难以治疗。该疾病的其他特征包括 60% 的患者出现原发性性腺功能减退，25% 出现吸收不良，20% 出现全秃或斑秃，16% 出现恶性贫血，4% 出现白癜风。最初脱发可能为斑秃，之后就进展为完全脱发（包括眉毛）。50% APS1 患者发生该综合征的全部三种主要形式，即甲状旁腺功能减退、慢性皮肤念珠菌病和原发性肾上腺功能不全。APS1 的临床诊断至少需要其中两种病变，患病个体的兄弟姐妹只需其中一种即可确诊。糖尿病及自身免疫性甲状腺疾病（如桥本甲状腺炎 Hashimoto thyroiditis，格雷夫斯病 Graves disease）很少与该疾病同时出现。然而，该疾病的临床表现比较多样，可能是因为环境和遗传因素的影响。

甲状旁腺功能减退引起的慢性低钙血症是一个长期的进展过程，开始可有潜在的体征和症状，等到甲状旁腺损伤严重后才能出现持续低钙。慢性低钙血症的非特异症状包括精神疲乏、人格改变、嗜睡或视物模糊。智力迟钝可能与儿童时期长期存在未被发现的低钙血症有关。对存在未经治疗的慢性甲状旁腺功能减退的患者，使用眼裂隙灯仔细检查可显示晶状体后囊下针状浑浊，可进一步形成白内障乃至失明。患者的牙齿情况可指示疾病的发作时间。如果发作时间早于 6 岁，通常存在牙齿发育不良和牙根形成缺陷的情况。如果发作时间较晚，可以观察到由于釉质结构差引起的牙齿碎裂。不过牙齿的硬骨板可能密度很大。颅骨的 X 线片可显示典型的基底节钙化。

APS2（MIM 编号为 269200）以前被称为施密特综合征（Schmidt syndrome），通常出现在 20 ~ 40 岁，主要表现为原发性肾上腺功能不全。自身免疫性甲状腺疾病（如桥本甲状腺炎和格雷夫斯病）和 1 型糖尿病常见于 APS2 患者。该疾病女性的发生率是男性的 3 倍。遗传方式可以是常染色体隐性、常染色体显性或多基因遗传。原发性性腺功能减退也可见于 APS2 患者。然而，ASP2 和 ASP1 的主要区别是 ASP2 患者并不出现甲状旁腺功能减退和皮肤黏膜念珠菌病，但 ASP2 患者可不同程度地出现下列病变：脱发、恶性贫血、自身免疫性垂体炎引起的垂体功能减退、白癜风、重症肌无力、斯耶格伦综合征（Sjögren syndrome）和风湿性关节炎。

其他不常见的自身免疫性多内分泌腺疾病包括：平田病（Hirata disease），表现为低血糖症（与胰岛素自身抗体有关）；免疫功能失调、多发性内分泌腺病、肠病及 X 染色体连锁综合征（immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome，IPEX），表现为 1 型糖尿病（与 *FOXP3* 基因突变有关）；克恩 - 塞尔综合征（Kearns-Sayre syndrome），表现为甲状旁腺功能减退、原发性性腺衰竭、非自身免疫性糖尿病和垂体功能减退（与线粒体 DNA 缺失有关）；多发性神经病、器官巨大症、内分泌病（糖尿病和原发性性腺衰竭）、M 蛋白和皮肤病变综合征［POEMS（多发性神经病 polyneuropathy、器官巨大症 organomegaly、内分泌病 endocrinopathy、水肿 edema、M 蛋白 M-Protein 和皮肤异常 skin abnormalities）综合征］，与浆细胞恶病质和细胞激素生成过多有关；胸腺肿瘤，表现为重症肌无力、自身免疫性甲状腺疾病和肾上腺功能不全；B 型胰岛素抵抗，与胰岛素受体自身抗体有关；沃尔弗拉姆综合征（Wolfram syndrome），特征为尿崩症、非自身免疫性糖尿病、双侧视神经萎缩和感音神经性耳聋（与 *WFS1* 基因突变有关）等。

眼裂隙灯下检查眼部可显示晶状体后囊下针状浑浊

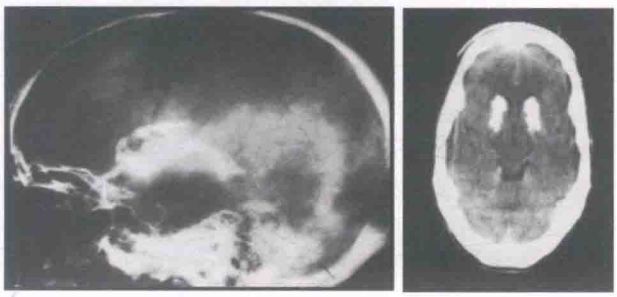
白内障（后囊下）

慢性低钙血症导致嗜睡、视物模糊

念珠菌病累及甲床和口腔

斑秃

牙齿发育不良



颅骨侧位 X 线片及 CT 扫描示典型的基底核钙化

六、类癌综合征

最早使用“类癌 *carcinoid*”这一术语是在 1907 年用于描述一种比典型腺癌进展更缓慢的肿瘤。直到 20 世纪 50 年代，类癌与一种潮红、腹泻、右侧心脏瓣膜病和尿中 5- 羟吲哚乙酸（5-hydroxyindoleacetic acid，5-HIAA）水平升高的综合征之间的联系才得到认可。75% 的类癌发生于胃肠道（最常见于小肠，直肠和胃的出现频率较低），25% 为支气管类癌。近 15% 的患者诊断时已有明显肿瘤转移。类癌发生率为每年 100 000 人中有 2 例。诊断的中位数年龄为 55 岁，发病没有性别倾向。

类癌产生于神经内分泌细胞系统，该系统由神经细胞和上皮细胞构成，两种细胞一起合成生物胺和肽类激素。类癌弥漫分布于肺部和胃肠道黏膜。这些细胞形成肿瘤的潜在病理生理学机制尚不清楚。然而某些遗传病变，比如多发性内分泌腺瘤病 1 型（multiple endocrine neoplasia type 1，MEN 1），可以诱导类癌的发生。类癌发生转移时，主要累及局部淋巴结、肝、骨骼和大脑。类癌细胞保留着产生生物胺和肽类激素的能力，可以导致多种临床表现。嗜铬粒蛋白 A 与激素和胺可一同分泌，三种分泌产物都可以用作肿瘤标志物。神经内分泌细胞表面通常表达生长抑素和其他肽受体，这一发现可用于生长抑素受体闪烁扫描术的诊断或生长抑素类似物的治疗。

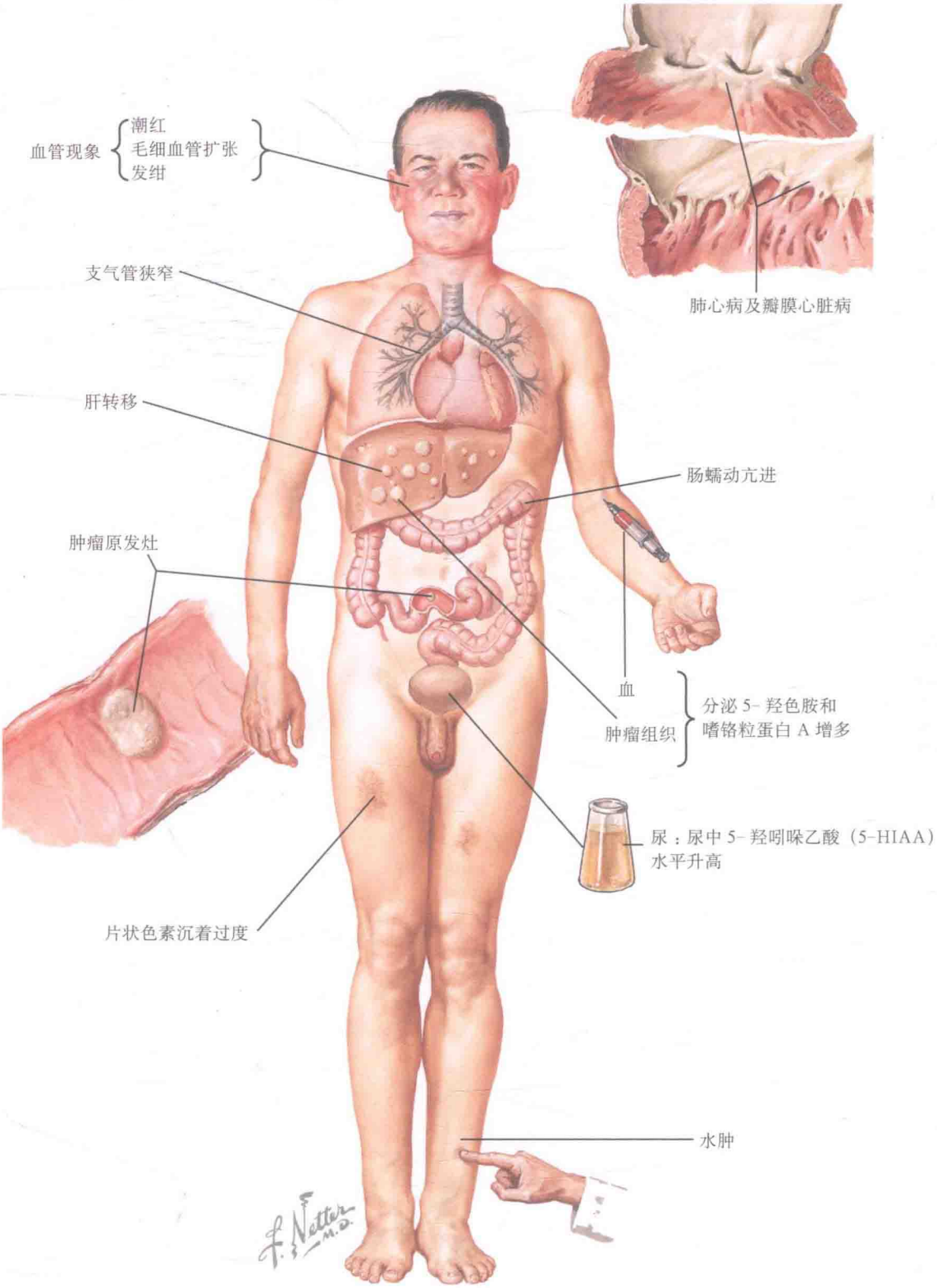
肺类癌 5- 羟色胺的含量通常较低，很少表现类癌综合征；它们反而经常分泌 5- 羟色胺的前体，比如 5- 羟色氨酸以及多种多肽激素，这些前体可致临床表现。例如，支气管类癌分泌促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素，患者就有库欣综合征表现。支气管类癌可分泌的其他激素还包括生长激素释放激素、抗利尿激素、胃泌素、生长抑素、胰高血糖素、速激肽和嗜铬粒蛋白 A。

分泌 5- 羟色胺和嗜铬粒蛋白 A 的小肠类癌可导致多数的典型类癌综合征病例。典型类癌综合征包括潮红、腹泻和右心瓣膜病，较为少见的症状包括毛细血管扩张、支气管痉挛引发的哮喘、片状色素沉着过度和水肿。因为胺类和肽类物质应在肝代谢，所以类癌肝转移者，其肝功异常，则不能代谢过多胺、肽类物质，可引起其在体内堆积，而导致类癌综合征的表现。腹泻是因为 5- 羟色胺、速激肽、组胺、激肽释放酶和前列腺素等因子造成的肠蠕动亢进。

类癌心脏病（心脏瓣膜斑块状纤维化肥厚）患者仅 15% 影响血流动力学。这种瓣膜病变最常见是三尖瓣关闭不全，较为少见的结果是三尖瓣狭窄、肺动脉反流和肺动脉狭窄。这种右心纤维化的病理生理学机制可能与 5- 羟色胺的高水平相关。速激肽和缓激肽分泌过多是造成支气管痉挛的最可能原因。

类癌综合征的生化诊断主要依靠测定 24 h 尿中 5- 羟色胺的代谢产物 5-HIAA。辅助的生化诊断检查包括测定血液中嗜铬粒蛋白 A 和 5- 羟色胺的水平。

类癌的定位可以结合使用成像技术，包括使用 ^{111} 铟－三钠锌二亚乙基三胺五乙酸－奥曲肽［（^{111}In）-trisodium zinc diethylenetriamine pentaacetate-octreotide］的生长抑素受体闪烁扫描术，胸部和腹部计算机断层扫描（computed tomography，CT），CT 小肠造影，直肠超声检查，支气管镜检查，用 ^{11}C 标记的 5- 羟色氨酸或 ^{18}F 标记的氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描，上肠道内镜或内镜超声检查，肝磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）。成像检查的选择和顺序依赖于临床表现和倾向定位位置。


血管现象
潮红
毛细血管扩张
发绀
支气管狭窄
肝转移
肠蠕动亢进
肿瘤原发灶
血
肿瘤组织
分泌 5- 羟色胺和
嗜铬粒蛋白 A 增多
尿：尿中 5- 羟吲哚乙酸（5-HIAA）
水平升高
片状色素沉着过度
水肿
肺心病及瓣膜心脏病
F. Netter M.D.

（译者　邓冰彬）

英文缩略词对照表

1，25(OH)$_2$D	1，25-dihydroxyvitamin D (calcitriol)	1，25- 二羟维生素 D（骨化三醇）
3 β -HSD1	3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type Ⅰ isozyme	3 β - 羟类固醇脱氢酶 Ⅰ
3 β -HSD2	3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type Ⅱ isozyme	3 β - 羟类固醇脱氢酶 Ⅱ
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid	5- 羟吲哚乙酸
11 β -HSD1	11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1	11 β - 羟类固醇脱氢酶 1
11 β -HSD2	11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2	11 β - 羟类固醇脱氢酶 2
17 β -HSD1	17 β -ketosteroid reductase	17 β - 酮类固醇还原酶
17 β -HSD2	17 β -hydroxysteroid dehydrogenase	17 β - 羟类固醇脱氢酶
17 β -HSD3	17 β -ketosteroid reductase	17 β - 酮类固醇还原酶
17-OHP	17-hydroxyprogesterone	17- 羟孕酮
25[OH]D	25-hydroxyvitamin D (calcidiol)	25- 羟基维生素 D（骨化二醇）
AADC	aromatic L-amino acid decarboxylase	L 芳香氨基酸脱羧酶
ACAT	acyl-CoA: cholesterol acyltransferase	酰基辅酶 A：胆固醇酰基转移酶
ACE	angiotension-converting enzyme	血管紧张素转化酶
ACTH	adrenocorticotropic hormone (corticotropin)	促肾上腺皮质激素
ADH	antidiuretic hormone	抗利尿激素
ADP	adenosine diphosphate	二磷腺苷
AGI	α -glucosidase inhibitor	葡糖苷酶抑制药
AIH	androgen insensitivity syndrome	雄激素不敏感综合征
AIMAH	adrenocorticotropic hormone-independent macronodular adrenal hyperplasia	ACTH 非依赖性大结节样肾上腺增生
AMH	antimüllerian hormone	抗苗勒管激素
APA	aldosterone-producing adenoma	醛固酮分泌瘤
APECED	autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy	自身免疫性多内分泌腺病 - 念珠菌病 - 外胚层营养不良
Apo	apolipoprotein	载脂蛋白
APS1	autoimmune polyglandular syndrome type Ⅰ	自身免疫性多腺体综合征 Ⅰ 型
APS2	autoimmune polyglandular syndrome type Ⅱ	自身免疫性多腺体综合征 Ⅱ 型
ARB	angiotensin receptor blocker	血管紧张素受体阻滞药
ATC	anaplastic thyroid carcinoma	甲状腺未分化癌
ATP	adenosine triphosphate	三磷腺苷
ATP Ⅲ	Adult Treatment Panel Ⅲ	成年人治疗组 Ⅲ
AVS	adrenal venous sampling	肾上腺静脉取血
BAAF	Bensley acid aniline fuchsin	酸性品红苯胺
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	体重指数
Ca^{2+}	calcium	钙
CAH	congenital adrenal hyperplasia	先天性肾上腺皮质增生症
CAIS	complete androgen insensitivity syndrome	完全型雄激素不敏感综合征
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	环磷腺苷
CaSR	calcium-sensing receptor	钙感应受体
CBG	cortisol-binding globulin	皮质醇结合球蛋白
CETP	cholesteryl ester transfer protein	胆固醇酯转运蛋白
CHD	coronary heart disease	冠心病
CNS	central nervous system	中枢神经系统
CoA	coenzyme A	辅酶 A

COMT	catechol *O*-methyltransferase	儿茶酚 -*O*- 甲基转移酶
CRH	corticotropin-releasing hormone	促肾上腺皮质激素释放激素
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion	持续皮下胰岛素输注
CT	computed tomography	计算机断层扫描
CTX	c-telopeptide crosslink or cerebrotendinous xanthomatosis	C- 端肽交联或脑腱黄瘤病
CXR	chest radiograph	胸部 X 线片
DA	dopamine	多巴胺
DBH	dopamine β -hydroxylase	多巴胺 - β - 羟化酶
DD	disc diameter	盘径
DHA	docosahexaenoic acid	二十二碳六烯酸
Dhal-1	dehalogenase 1 isoenzyme	脱卤酶同工酶 1 型
DHEA	dehydroepiandrosterone	脱氢表雄酮
DHEA-S	dehydroepiandrosterone sulfate	硫酸化脱氢表雄酮
DHT	dihydrotestosterone	二氢睾酮
DI	diabetes insipidus	尿崩症
DIDMOAD	diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness	尿崩症，糖尿病，视神经萎缩，耳聋
DIT	diiodotyrosine	二碘酪氨酸
DKA	diabetic ketoacidosis	糖尿病酮症酸中毒
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
DOC	deoxycorticosterone	脱氧皮质酮
DPP- Ⅳ	dipeptidyl peptidase Ⅳ	二肽基肽酶Ⅳ
DR	diabetic retinopathy	糖尿病视网膜病变
DSD	disorder of sex development	性发育障碍
DSPN	distal symmetric polyneuropathy	远端对称性多发性神经病
DST	dexamethasone suppression test	地塞米松抑制试验
DXA	dual energy-x-ray absorptiometry	双能量 X 线吸收测量法
EPA	eicosapentaenoic acid	二十碳五烯酸
ER	endoplasmic reticulum	内质网
ESR	erythrocyte sedimentation rate	红细胞沉降率
ESRD	end-stage renal disease	终末期肾病
FAD	flavin adenine dinucleotide	黄素腺嘌呤二核苷酸
FGF23	fibroblast growth factor 23	成纤维细胞生长因子 23
FH	familial hypercholesterolemia or familial hyperaldosteronism	家族性高胆固醇血症或家族性醛固酮增多症
FHH	familial hypocalciuric hypercalcemia	家族性低尿钙高钙血症
FISH	fluorescence in situ hybridization	原位杂交荧光
FMTC	familial medullary thyroid carcinoma	家族性甲状腺髓样癌
FNA	fine-needle aspiration	细针穿刺
FRAX	fracture risk assessment tool	骨折风险评估工具
FSH	follicle-stimulating hormone	卵泡刺激素
FTC	follicular thyroid carcinoma	甲状腺滤泡状癌
GABA	γ -aminobutyric acid	γ - 氨基丁酸

GAD	glutamic acid decarboxylase	谷氨酸脱羧酶
GAG	glycosaminoglycan	黏多糖
Gb3	globotriaosylceramide	球形神经酰胺三己糖苷
GCT	glucose challenge test	糖耐量试验
GD	Gaucher disease	高雪病
GDM	gestational diabetes mellitus	妊娠期糖尿病
GEP	gastroenteropancreatic	胃肠胰的
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
GH	growth hormone	生长激素
GHRH	growth hormone–releasing hormone	生长激素释放激素
GI	gastrointestinal	胃肠的
GIP	gastric inhibitory polypeptide	抑胃多肽
GLP-1	glucagon-like peptide 1	胰高血糖素样肽 1
GLUT	glucose transporter	葡萄糖转运体
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	促性腺激素释放激素
GRA	glucocorticoid-remediable aldosteronism	糖皮质激素可抑制型醛固酮增多症
GTP	guanosine triphosphate	鸟苷三磷酸
H&E	hematoxylin-eosin	苏木精 - 伊红
HbA_{1c}	hemoglobin A_{1c}	糖化血红蛋白
HCC	Hürthle cell carcinoma	甲状腺许特尔细胞癌
HCO_3	bicarbonate	碳酸氢根
hCG	human chorionic gonadotropin	人绒毛膜促性腺激素
hCS	human chorionic somatomammotropin	人绒毛膜生长催乳素
HDL	high-density lipoprotein	高密度脂蛋白
Hex A	hexosaminidase A	己糖胺酶 A
HIF	hypoxia-inducible factor	低氧诱导因子
HLA	human leukocyte antigen	人类白细胞抗原
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A
HNF	hepatocyte nuclear factor	肝细胞核因子
HPT	hyperparathyroidism	甲状旁腺功能亢进症
HVA	homovanillic acid	高香草酸
I^-	inorganic iodine	无机碘
IF	intrinsic factor	内因子
Ig	immunoglobulin	免疫球蛋白
IGF-1	insulinlike growth factor 1	胰岛素样生长因子 1
IHA	bilateral idiopathic hyperaldosteronism	特发性醛固酮增多症
IP3	inositol triphosphate	三磷酸肌醇
IPEX	immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome	免疫失调性多内分泌腺病肠病 -X 连锁综合征
IPSS	inferior petrosal sinus sampling	岩下窦静脉取血
IRS	insulin receptor substrate	胰岛素受体底物
IVC	inferior vena cava	下腔静脉
JNC7	Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure	国家联合委员会关于高血压的预防、检测、评估以及治疗第七次报告

K^+	potassium	钾
$KClO_4^-$	potassium perchlorate	高氯酸钾
LCAT	lecithin-cholesterol acyltransferase	卵磷脂 - 胆固醇酰基转移酶
LDL	low-density lipoprotein	低密度脂蛋白
LH	luteinizing hormone	黄体生成素
Lp(a)	lipoprotein(a)	脂蛋白 a
LPL	lipoprotein lipase	脂蛋白脂酶
MAO	monoamine oxidase	单胺氧化酶
MAPK	mitogen-activated protein kinase	有丝分裂原激活的蛋白激酶
MDI	multiple daily injections	每日多次注射
MEN 1	multiple endocrine neoplasia type 1	多发性内分泌腺肿瘤综合征 1 型
MEN 2	multiple endocrine neoplasia type 2	多发性内分泌腺肿瘤综合征 2 型
MI	myocardial infarction	心肌梗死
MIBG	metaiodobenzylguanidine	间碘苯甲胍
MIT	monoiodotyrosine	一碘酪氨酸
MLD	metachromatic leukodystrophy	异染性脑白质营养不良
MODY	maturity-onset diabetes of the young	成年人发病型糖尿病
MR	mineralocorticoid receptor	盐皮质激素受体
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
MTC	medullary thyroid carcinoma	甲状腺髓样癌
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	烟碱酰腺嘌呤二核苷酸
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
NCEP	National Cholesterol Education Program	全美胆固醇教育计划
NF1	neurofibromatosis type 1	神经纤维瘤病 1 型
NIPHS	noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome	非胰岛细胞瘤胰腺来源的低血糖综合征
NIS	sodium-iodide symporter	钠 - 碘同向转运体
NPD	Niemann-Pick disease	尼曼 - 匹克病
NPDR	nonproliferative diabetic retinopathy	非增殖性糖尿病视网膜病变
NPH	neutral protamine Hagedorn	中效精氨酸 Hagedorn
NTX	N-telopeptide crosslinks	N- 端肽交联
NVD	neovascularization at the disc	视盘处新生血管
NVE	neovascularization elsewhere	其他部位的新生血管
OGTT	oral glucose tolerance test	口服葡萄糖耐量试验
OI	osteogenesis imperfecta	成骨不全 / 骨矿化不全
P450aro	aromatase	芳香化酶
P450c11AS	aldosterone synthase	醛固酮合成酶
P450c11 β	11 β -hydroxylase	11 β - 羟化酶
P450c17	17 α -hydroxylase	17 α - 羟化酶
P450c21	21-hydroxylase	21- 羟化酶
P450scc	cholesterol side-chain cleavage (desmolase)	胆固醇侧链裂解（碳链酶）
PA	primary aldosteronism	原发性醛固酮增多症
PAC	plasma aldosterone concentration	血浆醛固酮浓度

PAIS	partial androgen insensitivity syndrome	部分雄激素不敏感综合征
PAS	periodic acid–Schiff	碘酸 - 希夫反应
PCOS	polycystic ovary syndrome	多囊卵巢综合征
PDR	proliferative diabetic retinopathy	增殖性糖尿病视网膜病变
PHP	pseudohypoparathyroidism	假性甲状旁腺功能减退
PI3 kinase	phophatidylinositol-3-kinase	磷脂酰肌醇 -3- 激酶
PMDS	persistent müllerian duct syndrome	苗勒管永存综合征
PNMT	phenylethanolamine *N*-methyltransferase	苯乙醇胺 N- 甲基转移酶
POEMS syndrome	polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, edema, M-protein, and skin abnormalities	多发性神经病、脏器肿大、内分泌病、水肿、M- 蛋白和皮肤异常综合征
PPAR α	peroxisome proliferator-activated receptor α	过氧化物酶体增殖子激活受体 α
PPNAD	primary pigmented nodular adrenocortical disease	原发性色素结节性肾上腺病
PRA	plasma renin activity	血浆肾素活性
PTC	papillary thyroid carcinoma	甲状腺乳头状癌
PTH	parathyroid hormone	甲状旁腺激素
PTHrP	parathyroid hormone–related protein	甲状旁腺激素相关蛋白
POMC	pro-opiomelanocortin	阿黑皮素原
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor	过氧化物酶体增殖物激活受体
PVN	paraventricular nucleus	丘脑室旁核
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统
RANK	receptor activator of NF- κB	NF- κ B 受体激活药
RANKL	NF- κB ligand	NF- κ B 配体
RBP	retinol-binding proteins	视黄醇结合蛋白
rT_3	reverse triiodothyronine	反三碘甲腺原氨酸
RYGB	Roux-en-Y gastric bypass	空肠 Roux-en-Y 胃旁路
SD	standard deviation	标准偏差
SDH	succinate dehydrogenase	琥珀酸脱氢酶
SHBG	sex hormone-binding globulin	性激素结合球蛋白
SMBG	self-monitoring of blood glucose	自我监测血糖
SON	supraoptic nucleus	视上核
SREBP	sterol regulatory element-binding protein	固醇调节元件结合蛋白
StAR	steroidogenic acute regulatory protein	类固醇激素合成急性调节蛋白
SUR	sulfonylurea receptor	磺脲类受体
T_2	diiodothyronine	二碘甲腺原氨酸
T_3	triiodothyronine	三碘甲腺原氨酸
T_4	thyroxine	甲状腺素
TBG	thyroxine-binding globulin	甲状腺素结合球蛋白
TC	transcobalamins	运钴胺素蛋白
TCA	tricarboxylic acid	三羧酸循环
Tg	thyroglobulin	甲状腺球蛋白
TGRL	triglyceride-rich lipoproteins	富含三酰甘油的脂蛋白
TH	tyrosine hydroxylase	酪氨酸羟化酶
THOX2	thyroid oxidase 2	甲状腺氧化酶 2
TPO	thyroid peroxidase	甲状腺过氧化物酶
TRH	thyrotropin-releasing hormone	促甲状腺激素释放激素

TSH	thyrotropin	促甲状腺激素
TZD	thiazolidinedione	噻唑烷二酮
UAH	unilateral adrenal hyperplasia	单侧肾上腺皮质增生
UFC	urinary free cortisol	尿游离皮质醇
U:L ratio	upper body to lower body segment ratio	上下部量比
UDP	uridine diphosphate	尿苷二磷酸
UDPGlc	uridine diphosphate glucose	尿嘧啶双磷酸盐葡萄糖
UTI	urinary tract infection	尿路感染
UTP	uridine triphosphate	尿嘧啶三磷酸盐
VHL	von Hippel-Lindau syndrome	希佩尔 - 林道综合征
VLDL	very low-density lipoprotein	极低密度脂蛋白
VMA	vanillylmandelic acid	香草基扁桃酸
VMAT	vesicular monoamine transporter	囊泡单胺转运
ZF	adrenal zona fasciculata	肾上腺皮质束状带
ZG	adrenal zona glomerulosa	肾上腺皮质球状带
ZR	adrenal zona reticularis	肾上腺皮质网状带