

第一章 总论

■ 内分泌疾病

- ◎ 基础知识
- ◎ 内分泌疾病概况
- ◎ 内分泌疾病诊断
- ◎ 内分泌疾病的治疗

■ 代谢性疾病

- ◎ 营养物质的供应和摄取
- ◎ 病因与发病机制
- ◎ 营养性疾病和代谢疾病的分类
- ◎ 诊断原则

- ◎ 防治原则

■ 代谢与内分泌系统常见疾病概略

- ◎ 糖尿病
- ◎ 低血糖症
- ◎ 肥胖症
- ◎ 血脂异常
- ◎ 骨质疏松
- ◎ 高尿酸血症与痛风
- ◎ 水、电解质紊乱和酸碱失衡

内分泌与代谢病学是一门研究内分泌器官、系统与其他器官、系统交互融合的科学。人们常提及的内分泌，是狭义的“内分泌学”。内分泌器官包括下丘脑、垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰腺、肾上腺、性腺等。近年来，随着基因、蛋白质和代谢组学、细胞克隆和基因编辑等生命科学及生物技术的飞速发展，人们发现除了经典的内分泌器官，心脏、肺、肠道、肾脏、骨骼、肌肉及脂肪等器官或组织均能分泌激素，这些器官被称为广义的内分泌器官。上述器官与全身各器官组织协同作用，构成了一个复杂精细的内分泌网络系统，精准调控着人体代谢、生长发育、生殖与衰老等生理过程。

在现代医学向系统医学与整合医学方向发展的时代，内分泌与代谢病学作为基础生命学科，无论在基础还是临床领域都与许多学科相互交叉、相互交融，许多疾病在发生、发展过程中对内分泌系统产生影响；葡萄糖、蛋白质、脂肪、矿物质、维生素、水等营养元素的摄取与代谢，是人类维持生存和健康，保证生长发育和各种活动的基础，涵盖了人类的全生命周期。无论是先天性酶缺陷还是后天性因素引起，或遗传因素和环境因素相互作用，中间任何一个环节障碍均会引起相关疾病。



第一节 内分泌疾病

一、基础知识

(一) 激素的作用

人体由许多器官、组织和无数的细胞构成。它们不仅要完成各自的生物功能，还要应对外环境的变化和伤害。各器官、组织和细胞之间如何交流协调反应，维持生命活动的完整性和精确性是生物进化的重要内容。内分泌、神经和免疫三个系统相互协调，共同担负生命持续的重要责任。激素则是内分泌系统实现这种协调作用的物质基础。它们由内分泌器官和内分泌组织细胞产生，释放进入血液循环，转运至靶器官或者靶组织，实现其生物对话交流的效应。

(二) 内分泌系统的组成

内分泌系统主要由内分泌腺（包括垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺等）和分布在心血管、胃肠、肾、脂肪组织、脑（尤其下丘脑）的内分泌组织与细胞组成。激素的作用方式有四种。①内分泌（endocrine）：这是经典的作用方式，即激素通过血液转运到达作用的靶组织；②旁分泌（paracrine）：在激素产生的局部发挥作用，例如睾酮分泌进入血流，它也可以作用于睾丸局部，控制精子形成；③胞分泌（intracrine）：细胞内的化学物质直接作用于自身细胞；④神经分泌（neurocrine）：例如，下丘脑的视上核和室旁核合成精氨酸加压素，经下丘脑-垂体神经束移行至垂体后叶。

(三) 激素的分类

1. 肽类激素 蛋白质和肽类激素都是由多肽组成。经基因转录、翻译成为蛋白质和肽类激素前体，经裂解或加工形成具有活性的物质而发挥作用。例如前甲状旁腺素原可转变为甲状旁腺素原，再转变为甲状旁腺素；胰岛素原包含一个胰岛素分子和一个连接肽（C肽），在高尔基体水解后形成胰岛素。

2. 氨基酸类激素 甲状腺素（thyroxine, T_4 ）和小部分三碘甲腺原氨酸（triiodothyronine, T_3 ）在甲状腺球蛋白分子中经酪氨酸碘化和偶联而成， T_4 、 T_3 在甲状腺滤泡细胞内经多个步骤合成并贮存于滤泡胶质，然后由滤泡上皮细胞释放入血。

3. 胺类激素 如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺可由酪氨酸转化而来，需要多个酶的参与。5-羟色胺（血清素）则来自色氨酸，经过脱羧和羟化而成。褪黑素（melatonin）也来自色氨酸。

4. 类固醇激素 核心为环戊烷多氢菲。肾上腺和性腺可通过多个酶（如碳链裂解酶、



Note

羟化酶、脱氢酶、异构酶等)的参与和作用,将胆固醇转变成为糖皮质激素(皮质醇)、盐皮质激素(醛固酮)、雄性激素(脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮)。例如维生素 D₃ 由皮肤 7-脱氢胆固醇在紫外线和一定温度条件下合成,然后经肝脏 25-羟化酶羟化,再经肾脏 1 α -羟化酶羟化,形成活性维生素 D₃ [1,25-(OH)₂-D₃]。

(四) 激素合成

生化信号调节激素合成。这些生化信号都是在激素特异作用下产生的,例如钙离子调节 PTH 合成、血糖调节胰岛素合成。性腺、肾上腺、甲状腺激素合成依赖各自的下丘脑-垂体-靶腺轴(图 1-1)。下丘脑和垂体监测循环内激素的浓度,通过分泌促激素来控制内分泌腺激素的产生。这些促激素包括黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)等,它们的靶腺包括性腺、甲状腺和肾上腺皮质。这些促激素增加靶腺激素的合成率,诱导靶腺细胞分化,导致靶腺肿大。例如,原发性甲状腺功能减退症患者甲状腺激素缺乏,反馈刺激下丘脑垂体,引起 TSH 合成分泌增加,后者导致甲状腺增生肿大;先天性肾上腺皮质增生症患者先天缺乏皮质醇合成代谢酶,低皮质醇血症引起垂体 ACTH 合成分泌增加和肾上腺增生。

激素基于机体需要时刻都在产生,储备量很少。但是也有例外,例如甲状腺激素的储备量可以满足 2 个月的需要,这样就保证在碘供应波动的情况下保持甲状腺激素的持续足量供应。激素分泌具有昼夜节律性,这种节律是对环境信号的适应。光是主要的环境影响因素,可以调节机体的生物钟。下丘脑视交叉上神经核存在脉冲分泌发生器,这些信号成为清醒-睡眠环的定时机制,也决定了激素分泌的模式,打破这个节律会导致激素作用异常。约 70% 的生长激素(growth hormone, GH)分泌发生在慢波睡眠时间;ACTH 的昼夜节律分泌与疾病显著相关,生理分泌高峰在 9:00;库欣(Cushing)综合征的皮质醇分泌昼夜节律消失,分泌高峰出现在 24:00;维持垂体促性腺激素分泌需要间歇性的下丘脑促性腺激素释放素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)脉冲分泌,GnRH 每 1~2 小时诱导 LH 的脉冲分泌,如果持续性的 GnRH 分泌则抑制促性腺激素的分泌。

(五) 激素血液运输

蛋白激素和小分子激素是水溶性的,可以在血液内运输。但是,甲状腺激素和类

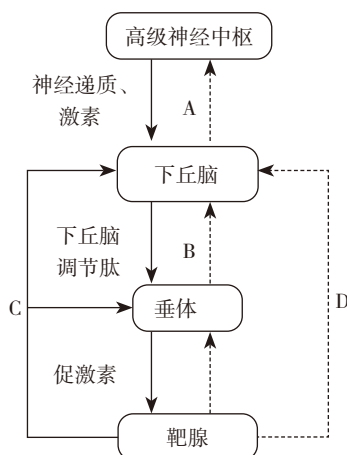


图 1-1 下丘脑-垂体-靶腺轴模式图

A. 超短反馈调节; B. 短反馈调节; C. 正反馈调节; D. 长负反馈调节。实线表示兴奋,虚线表示抑制。



固醇激素是非水溶性物质，难以在血液内直接运输，所以需要一些糖蛋白作为非水溶性激素的载体。这些蛋白载体包括甲状腺素结合球蛋白（thyroxine binding globulin, TBG）、性激素结合球蛋白（sex hormone binding globulin, SHBG）、皮质类固醇结合球蛋白等。这些蛋白载体既是血液中的激素储备池，也可防止激素迅速失活或者从尿液、胆汁排出。结合在蛋白载体的激素不具有生物活性，游离形式的激素方能实现生物效应。

有的激素在进入血流时已经具有生物活性，如 GH 和胰岛素。有的激素则需要活化的过程，如 T_4 进入血液时是前激素的形式，它需要经过脱碘酶作用转化为 T_3 才能发挥生物作用。这个脱碘过程发生在外周组织。在垂体细胞， T_4 需要转化为 T_3 才能实现负反馈作用。睾酮需要在 5α -还原酶作用下活化转为双氢睾酮，这个过程发生在男性泌尿生殖道和肝脏。维生素 D 在肝脏实现第 25 位羟化，在肾脏实现第 1 位羟化后才具有生物活性。

（六）激素受体

激素要在细胞发挥作用必须首先与激素受体结合。根据激素在靶细胞的作用方式可以将其分为两类，一类是激素不进入细胞，激素与受体相互作用产生的第二信使传递生物信号，所有的多肽类激素（如 GH）、单胺类激素和前列腺素都属于此类；另一类是激素进入细胞，它们结合到细胞质受体，作用于细胞核，调节基因的表达，这类激素包括甲状腺激素和类固醇激素。

膜蛋白受体通常包括细胞外段、跨膜段和细胞内段。细胞外段负责识别激素，细胞内段负责启动细胞内的信号系统。细胞内信号系统是通过细胞内信号蛋白的共价键修饰和活化实现的。根据在细胞内实现生物作用的分子通路不同，膜受体可以分为 6 类：① cAMP 为第二信使的受体；②以磷酸酰肌醇代谢物钙离子为第二信使的受体；③酪氨酸激酶型受体；④酪氨酸激酶偶联型受体；⑤鸟苷酸环化酶型受体；⑥丝氨酸 / 苏氨酸激酶型受体。

（七）激素分泌的调节

内分泌腺是由高度分化的细胞构成的。循环激素的生理浓度是依赖内分泌激素分泌量与清除量的平衡实现的。激素的分泌严格地被循环浓度调节，这个浓度对于靶细胞的生理活动是最适当的。例如骨生长是由循环 GH 启动和维持的，GH 分泌过多可导致巨人症，GH 缺乏则可导致生长迟缓。内分泌腺分泌激素的形式也是不同的，例如胰岛素的分泌是短脉冲式的，被摄入的营养物激发；促性腺激素的分泌是周期性的，由下丘脑脉冲发生器启动；催乳素分泌是相对稳定的，哺乳吮吸时发生高峰。

内分泌腺激素分泌受多方控制。首先是来自中枢神经系统的控制，包括应激、输入性刺激、神经多肽和下丘脑垂体合成的激素。四种下丘脑释放激素（GHRH、GnRH、TRH、CRH）通过下丘脑门脉系统进入垂体，结合在各类促激素细胞受体，导致 GH、ACTH、TSH 和促性腺激素合成分泌。相反，下丘脑的生长抑素和多巴胺抑制 GH、PRL、TSH 分泌。垂体促激素刺激甲状腺、性腺、肾上腺的激素分泌，后者作为强力的负反馈调节物，抑制下丘脑释放激素和垂体促激素的分泌。垂体激素以



短的负反馈环调节下丘脑释放激素的分泌(图 1-1)。除了中枢神经内分泌层面调节外,中枢神经系统也直接控制数种激素的分泌过程。例如垂体后叶直接受下丘脑神经元的支配;节后交感神经调节肾素、胰岛素和胰高血糖素的快速分泌;交感神经刺激肾上腺髓质细胞释放儿茶酚胺类激素。

二、内分泌疾病概况

内分泌疾病通常根据腺体的功能分类。例如甲状腺功能亢进症(简称甲亢)、甲状腺功能减退症(简称甲减)。根据其病变发生在下丘脑、垂体或周围靶腺,分类为原发性(靶腺病变)和继发性(下丘脑或者垂体病变)病变。例如原发性甲减、继发性甲减、三发性甲减(病变在下丘脑);受体病变则发生激素抵抗性,临床表现功能减退(例如甲状腺激素抵抗综合征、假性甲状旁腺功能减退症)。内分泌肿瘤依据其所在腺体命名(例如甲状腺癌、卵巢癌)。多数肿瘤表现无功能变化。近年来,由于检测技术改进,发现许多亚临床的内分泌疾病,例如亚临床甲减、亚临床库欣综合征。此类疾病临床缺乏特异性症状,依赖激素生化指标诊断。

(一) 激素产生过多

1. 内分泌腺肿瘤 甲状腺腺瘤、甲状旁腺腺瘤、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、醛固酮腺瘤、嗜铬细胞瘤等。这些肿瘤多为良性,自主性分泌激素,临床表现为该腺体的功能亢进。例如胰岛素瘤引起的低血糖,肾上腺皮质肿瘤引起的皮质醇增多症。然而,更多的肿瘤无分泌激素的功能。例如垂体瘤的尸检患病率为 7% ~ 20%,甲状腺癌的尸检患病率为 6% ~ 36%。这些肿瘤无临床症状,在体检和筛查发现,所以称为“偶发瘤”(incidentaloma)。体积较大的肿瘤可以压迫邻近组织,出现相应的症状和体征。例如垂体腺瘤压迫视交叉出现视力减退、视野缺损和偏盲,压迫其他垂体细胞引起垂体其他激素缺乏。

2. 多内分泌腺肿瘤病(multiple endocrine neoplasia, MEN) 多个内分泌腺瘤或者增生,产生过多的激素。性质是良性或者恶性。例如 MEN-1 型包括甲状旁腺腺瘤、胃肠胰肿瘤和垂体增生或者腺瘤。MEN 由 *MEN-1* 基因突变所致。

3. 伴瘤内分泌综合征 也称异位激素分泌综合征。分泌异位激素的肿瘤细胞多数起源于分布在体内的神经内分泌细胞。这些细胞具有摄取胺前体脱羧(amin precursor uptake and decarboxylation, APUD)的特性,它们多从神经嵴外胚层衍化而来。在正常情况下,APUD 细胞不分泌激素,恶变为肿瘤细胞后可以合成和分泌激素。例如,肺燕麦细胞癌分泌的 ACTH 引起的异位 ACTH 分泌综合征。恶性肿瘤可以分泌过量的甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)、活性维生素 D 等激素,引起高钙血症。

4. 自身抗体产生 例如,Graves 病的甲状腺刺激性抗体(thyroid stimulating antibody, TSAb)刺激甲状腺细胞表面的 TSH 受体,引起甲亢。

5. 基因异常 例如,糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable



aldosteronism) 为常染色体显性遗传疾病。在正常情况下, 醛固酮合成酶在肾上腺皮质球状带表达, 由于异常的染色体交换形成的融合基因导致醛固酮合成酶在束状带表达, 所以可被糖皮质激素所抑制。

6. 外源性激素过量摄入 例如过量糖皮质激素摄入所致的医源性库欣综合征; 过量甲状腺素摄入所致的甲状腺毒症等。

(二) 激素产生减少

1. 内分泌腺破坏

(1) 自身免疫损伤: 例如, 患1型糖尿病、桥本甲状腺炎、艾迪生(Addison)病时, 分别损伤胰岛 β 细胞、甲状腺细胞和肾上腺皮质细胞所致的腺体功能减退症。

(2) 肿瘤压迫: 例如, 垂体瘤压迫ACTH分泌细胞产生的继发性肾上腺皮质功能减退症。

(3) 感染: 例如, 病毒感染所致的亚急性甲状腺炎。

(4) 放射损伤: 例如, ^{131}I 治疗甲亢引起的甲减。

(5) 手术切除: 例如, 甲状腺切除所致的甲减。

(6) 缺血坏死: 例如, 希恩(Sheehan)综合征是由产后大出血引起的腺垂体缺血坏死所致。

2. 内分泌腺激素合成缺陷 多为遗传性疾病。例如, 由于甲状腺激素合成酶缺陷引起的先天性甲减。

3. 内分泌腺以外的疾病 如肾脏破坏性病变, $25\text{-(OH)}\text{-D}_3$ 不能在肾脏实现 1α 羟化, 活性维生素D产生减少, 进而导致肾性骨病。

(三) 激素在靶组织抵抗

激素受体突变或者受体后信号转导系统障碍导致激素在靶组织不能实现生物学作用。临床大多表现为功能减退或功能正常, 但是血中激素水平异常增高。例如, 生长激素受体突变造成拉龙(Laron)综合征; 甲状腺激素受体基因突变引起甲状腺激素抵抗综合征。

三、内分泌疾病诊断

内分泌疾病分为临床型和亚临床型。临床型疾病有特异性的临床表现和体征, 实验室证据充足, 易于诊断。亚临床型疾病缺乏特异性症状和体征, 仅有实验室指标轻度异常, 多数在体检中发现。需要根据亚临床疾病的危害和预后决定治疗策略。

(一) 临床表现

临床内分泌疾病有特异的临床表现和体征。例如, 垂体侏儒症的身材矮小、Graves眼病的浸润性突眼、库欣综合征的满月脸和紫纹等。病史和家族史可以提供有价值的线索。例如妇女腺垂体功能减退症常有产后大出血的病史, 嗜铬细胞瘤常有阵



发性高血压的病史等。

（二）功能诊断

1. 激素相关的生化异常 例如，原发性醛固酮增多症的低钾血症，糖尿病的高血糖和糖化血红蛋白增高，甲状旁腺功能亢进症的高钙血症，尿崩症的低比重尿。生化异常是反映激素水平的间接证据。

2. 激素测定 血液激素浓度是内分泌腺功能的直接证据。20世纪90年代，第三代免疫化学发光法（immuno chemiluminescence assay, ICMA）以非放射性的示踪物代替放射性标志物。

少数激素呈脉冲性分泌，需要限定特殊的采血时间。例如检查血浆皮质醇昼夜节律需要采集8:00和16:00的标本。24h尿液的激素测定也可以作为判断内分泌腺功能的指标。例如尿游离皮质醇定量诊断库欣综合征。

3. 激素代谢产物测定 尿液中的激素代谢产物也可以反映激素的水平，例如尿香草扁桃酸（vanillylmandelic acid, VMA）反映儿茶酚胺的水平。通常收集24h尿标本。

4. 激素的功能试验 根据激素生理调节机制设计的试验，包括兴奋试验和抑制试验。兴奋试验的目的是检测内分泌腺的激素储备量，抑制试验的目的是检测内分泌腺合成和释放激素的自主性。

（1）兴奋试验：例如ACTH兴奋试验检查肾上腺皮质产生皮质醇的储备功能，GnRH兴奋试验检查促性腺激素的储备功能。

（2）抑制试验：例如大剂量地塞米松抑制试验检测皮质醇分泌的自主性，诊断肾上腺皮质腺瘤。

（三）定位诊断

确定某种激素自主性过量分泌以后，需要对产生激素的内分泌腺进行形态定位和病变定性。

1. 影像学检查 蝶鞍X线平片、CT、MRI、B型超声等可以诊断垂体、甲状腺、甲状旁腺、性腺、肾上腺、胰岛肿瘤等。正电子发射断层扫描（PET）可以发现原位肿瘤，也可以发现肿瘤转移全身的情况。

2. 放射性核素检查 内分泌肿瘤细胞摄取放射性核素标记的特定物质，定位肿瘤的存在。例如甲状腺核素扫描（ ^{131}I ， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）不仅可以发现甲状腺的肿瘤，也可以发现甲状腺转移癌（例如肺转移、骨转移等），因为大部分甲状腺癌细胞仍然具备摄碘的功能。

3. 细针吸取细胞学检查或者活检 获得肿瘤或结节的组织标本，评价其良恶性。例如，甲状腺细针吸取细胞学检查（fine-needle aspiration cytology, FNAC），鉴别甲状腺结节的良恶性。

4. 静脉导管检查 静脉导管插入病变侧内分泌腺的流出端静脉，采取血液标本，测定激素的浓度，并且与非病变腺体侧对照，病变侧标本的激素浓度显著高于非病变侧。例如，为肾上腺静脉插管采血，鉴别增高的醛固酮浓度来自单侧还是双侧（腺瘤来自单侧，增生来自双侧）。



（四）病因诊断

1. 自身抗体检测 例如，检测促甲状腺激素受体抗体（thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb）诊断甲状腺毒症的病因；胰岛细胞抗体（islet cell antibody, ICA）、胰岛素抗体（insulin antibody, IAA）、谷氨酸脱羧酶抗体（glutamic acid decarboxylase antibody, GADA）诊断1型糖尿病的病因。

2. 染色体检查 主要诊断性分化异常疾病。例如，特纳（Turner）综合征表现为身材矮小、性不发育、颈蹼和肘外翻，染色体核型是45, XO。

3. 基因检测 例如，CYP21 基因突变可致先天性肾上腺皮质增生症，后者是女性男性化的病因之一。

四、内分泌疾病的治疗

1. 功能亢进 ①手术切除导致功能亢进的肿瘤或增生组织：例如，导致库欣病的垂体 ACTH 瘤可切除。②放射治疗破坏内分泌肿瘤或增生组织，减少激素的分泌。例如，利用甲状腺细胞摄碘的特性，给予甲亢患者¹³¹I治疗。③针对内分泌腺的药物治疗：目的是抑制内分泌腺激素的合成。例如，咪唑类和硫脲类药物治疗甲亢，抑制甲状腺激素合成。④针对激素受体的药物治疗：米非司酮（mifepristone, RU486）可以阻断糖皮质激素受体，缓解库欣综合征患者的症状。⑤针对内分泌肿瘤的化疗：如米托坦（双氯苯二氯乙烷）治疗肾上腺皮质癌。

2. 功能减退 ①最常见的方法是外源激素的替代治疗或补充治疗，原则是“缺什么，补什么；缺多少，补多少；不多不少，一直到老”。例如肾上腺皮质功能减退者补充皮质醇（氢化可的松）。②直接补充激素产生的效应物质，例如甲状旁腺功能减退者补充钙与活性维生素D。③内分泌腺或者组织移植，例如甲状旁腺组织移植治疗甲状旁腺功能减退症等。替代治疗需要符合内分泌腺激素分泌的节律，例如，特发性促性腺激素缺乏给予 GnRH 泵脉冲性治疗可以成功妊娠。

第二节 代谢性疾病

一、营养物质的供应和摄取

人类通过摄取食物以维持生存和健康，保证生长发育和各种活动。这些来自外界、以食物形式摄入的物质就是营养素。中国营养学会《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023版）》对营养素分类如下。①宏量营养素：包括糖类、蛋白质和脂肪，它们被消化时分别产生葡萄糖及其他单糖、肽和氨基酸、脂肪酸和甘油。宏量营养素是可以互相转换的能源，脂肪产热 37.7 kJ/g（9 kcal/g），碳水化合物和蛋白质产热 16.7 kJ/g



(4 kcal/g)。

②微量营养素：指矿物质，包括常量元素和微量元素，是维持人体健康所必需，消耗甚微，许多微量元素有催化作用。

③维生素：分为脂溶性和水溶性。

④其他膳食成分：膳食纤维、水等。人体所需要的营养物质(表 1-1) 其中一些必须由外界供给，主要来自食物，另一些可在体内合成。每日所需为基础能量消耗、特殊功能活动和体力活动等所消耗能量的总和。基础能量消耗可因性别、年龄、身高和体重而异。特殊功能活动指消化、吸收所消耗的能量，可因生长、发育、妊娠、哺乳等特殊生理需要而增加。体力活动所需能量因活动强度而异，轻、中、重体力活动所需能量分别为基础能量的 30%、50%、100% 或以上。生物效价为 80 以上的蛋白质，成人每日每千克理想体重约需 1 g。蛋白质的生物效价的顺序依次为动物制品、豆类、谷类、根类等。牛奶与鸡蛋蛋白质的生物效价为 93，牛肉为 76，麦片和米为 65，玉米为 50。如供应的食物中蛋白质的生物效价较低，则每日所需蛋白质量应增加。脂肪所供应的能量不宜超过总能量的 30%。在供应的脂肪中，饱和脂肪、多价不饱和脂肪与单价不饱和脂肪的比例应为 1 : 1 : 1，每日胆固醇摄入量宜在 300 mg 以下。每日所需总能量除由蛋白质和脂肪所供应外，余下的由糖类供应。

表 1-1 人体所需要的营养物质

营养素	说明
糖类(碳水化合物)	可在体内合成，但实际上大部分由体外供给
蛋白质	
必需氨基酸	异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸
半必需氨基酸	组氨酸(为婴幼儿所必需)、精氨酸
非必需氨基酸	可在体内合成
脂类	
必需脂肪酸	亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸
非必需脂肪酸	可在体内合成
矿物质	
常量元素	钠、钾、钙、镁、磷、氯、硫、碳、氢、氧、氮
微量元素	铁、锌、铜、锰、钴、碘、铬、镍、钒、锡、钼、硒、氟、砷、砷
维生素	
水溶性	维生素 B ₁ 、维生素 B ₂ 、维生素 B ₆ 、维生素 B ₁₂ 、烟酸、叶酸、泛酸、生物素、维生素 C
脂溶性	维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K
膳食纤维、水	

二、病因与发病机制

(一) 营养疾病

机体对各种营养物质均有一定的需要量、允许量和耐受量，因此营养疾病可因一种或多种营养物质不足、过多或比例不当而引起，其病因与发病机制可分为以下两类。



1. **原发性营养失调** 摄取营养物质不足、过多或比例不当引起，例如摄取蛋白质不足引起蛋白质缺乏症，能量摄取超过消耗引起肥胖症。

2. **继发性营养失调** 器质性或功能性疾病所致。

(1) 进食障碍：如口、咽、食管疾病所致摄食困难，精神因素所致摄食过少、过多或偏食。

(2) 消化、吸收障碍：由消化道疾病或某些药物如新霉素、考来烯胺等所致。

(3) 物质合成障碍：如肝硬化失代偿期白蛋白合成障碍引起的低白蛋白血症。

(4) 机体对营养需求的改变：如发热、甲亢、肿瘤、慢性消耗性疾病、大手术后以及生长发育、妊娠等生理性因素，使机体需要营养物质增加，如供应不足可致营养缺乏。

(5) 排泄失常：如多尿可致失水，腹泻可致失钾，长期大量蛋白尿可致低白蛋白血症。

(二) 代谢疾病

代谢疾病指中间代谢某个环节障碍所引起的疾病。

1. **遗传性代谢病（先天性代谢缺陷）** 基因突变引起蛋白质结构和功能紊乱，特异酶催化反应消失、降低或（偶然地）升高，导致细胞和器官功能异常。

2. **获得性代谢病** 可由环境因素引起，或由遗传因素和环境因素相互作用所致。不合适的食物、药物、理化因素、创伤、感染、器官疾病、精神疾病等是造成代谢障碍的常见原因，如常见的水、电解质和酸碱平衡紊乱，大手术后的负氮平衡，慢性肾衰竭时的钙磷代谢障碍等。血脂异常常见于甲减、肾病综合征、胆道梗阻等。

此外，有些遗传性代谢病以环境因素为其发病诱因，如苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶缺乏引起，如能在患儿出生后3周内确诊，限制其摄入含苯丙氨酸的食物，则可以不出现智能障碍。

三、营养性疾病和代谢疾病的分类

(一) 营养疾病

一般按某一营养物质的不足或过多分类。

1. **蛋白质营养障碍** 蛋白质和氨基酸不足，如蛋白质-能量营养不良症、蛋白质缺乏症、赖氨酸缺乏症；氨基酸过多，如肝硬化肝功能失代偿期酪氨酸、蛋氨酸过多可诱发肝性脑病。

2. **糖类营养障碍** 糖类摄取过多易引起肥胖症，摄取不足伴有能量不足时常致消瘦。

3. **脂类营养障碍** 脂类摄取过多易引起肥胖症或血脂异常。

4. **维生素营养障碍** 各种维生素缺乏症或过多症。

5. **水、盐营养障碍** 水、盐不足或过多。

6. **无机元素营养障碍** 微量元素不足或过多。



7. 复合营养障碍 多种营养物质障碍的不同组合。

（二）代谢疾病

一般按中间代谢的主要途径分类。

1. 蛋白质代谢障碍

（1）继发于器官疾病：如严重肝病时的低白蛋白血症，淀粉样变性的免疫球蛋白代谢障碍。

（2）先天性代谢缺陷：如白化病、血红蛋白病、先天性氨基酸代谢异常等。

2. 糖代谢障碍

（1）各种原因所致糖尿病、葡萄糖耐量减低以及低血糖症等。

（2）先天性代谢缺陷：如果糖不耐受症、半乳糖血症、糖原贮积症等。

3. 脂类代谢障碍 主要表现为血脂或脂蛋白异常，可为原发性代谢紊乱或继发于糖尿病、甲状腺功能减退症等。

4. 水、电解质代谢障碍 多为获得性，亦可见于先天性肾上腺皮质增生症等。

5. 无机元素代谢障碍 如铜代谢异常所致肝豆状核变性，铁代谢异常所致含铁血黄素沉着症等。

6. 其他代谢障碍 如嘌呤代谢障碍所致的痛风，卟啉代谢障碍所致的血卟啉病等。

四、诊断原则

要求尽可能了解疾病的病因和诱因、发病机制的主要环节、发展阶段和具体病情。营养疾病和代谢疾病常具有特殊的症状和体征，是提供诊断的首要线索，须进行详细的病史询问和体格检查。实验室检查是确诊依据，对临床前期患者更有价值，例如有些无症状的糖尿病患者可通过筛查血糖而确诊。除常规检查外，可根据病史线索进行有关特殊检查。

（一）病史

询问症状的发生、发展和相互关系，并从现病史和个人史中了解发病因素、病理特点、每日进食情况等。必要时作详细的家系调查。

（二）体格检查

需注意发育和营养状态、体型和骨骼、神经精神状态、智能、毛发、皮肤、视力和听力、舌、齿、肝、脾以及四肢等。

（三）实验室检查

1. 血、尿、粪和各项生化检查以及激素、物质代谢的正常或异常产物

2. 溶血及凝血检查 如血红蛋白电泳、凝血因子检查等，主要用于遗传性血液病的鉴别诊断。



3. **代谢试验** 如口服葡萄糖耐量试验, 氮平衡试验, 水钠、钾、钙、磷平衡试验等。
4. **影像学检查** 骨密度测定、CT 和 MRI 等。
5. **组织病理和细胞学检查以及细胞染色体、酶系检查等**
6. **血氨基酸分析诊断** 氨基酸异常所引起的先天性代谢病。
7. **基因诊断** 诊断遗传性代谢病。

代谢病(如糖尿病、痛风等)常与种族、遗传、体质等因素有关, 诊断一个病例常可追查发现另一些病例。对某些特殊类型的糖尿病, 如青少年发病的成年型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY)和线粒体基因突变糖尿病, 可对其家族成员作相应检查。一些遗传性代谢病在症状出现前已有生化改变, 应对这些疾病进行临床前期诊断, 包括有计划的调查、检出杂合子携带者等。

五、防治原则

(一) 病因和诱因的防治

对营养病和以环境因素为主引起的代谢病, 多数能进行病因防治。中国营养学会《中国居民膳食指南(2022)》提出平衡膳食八准则, 推广平衡饮食、合理均衡摄取营养和促进健康。以先天性代谢缺陷为主的代谢病, 一般只能针对诱因和发病机制进行治疗, 但目前基因治疗已显示出前景。此外, 用肝、脾、骨髓等移植以治疗肝豆状核变性、免疫球蛋白缺乏症和其他免疫缺陷等陆续见诸报道。

(二) 早期防治

早期诊断和采取防治措施可避免不可逆的形态和功能改变, 使病情不致恶化, 甚至终身不出现症状, 如苯丙酮尿症、半乳糖血症。糖尿病如在早期得到良好控制, 可避免出现严重并发症。

(三) 针对发病机制的治疗

1. **避开和限制环境因素** 例如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症患者应避免进食蚕豆和对乙酰氨基酚、阿司匹林、磺胺、伯氨喹等药物; 苯丙酮尿症患者限制进食含苯丙氨酸的食物等。

2. **替代治疗** 例如对蛋白缺乏症患者补充蛋白质, 对血友病患者给予抗血友病球蛋白等。有些代谢病是作为酶反应辅因子的维生素合成不足, 或酶缺陷以致与维生素辅酶因子的亲和力降低所致, 补充相应维生素可纠正代谢异常。例如胱硫醚 β -合成酶缺乏所致的高胱氨酸尿症, 须给予低蛋氨酸饮食, 并试用大剂量维生素 B_6 及叶酸。

3. **调整治疗** 例如用氢化可的松治疗先天性肾上腺皮质增生症; 用别嘌醇抑制尿酸生成以治疗痛风。



(四) 遗传咨询和生育指导

对已生育过遗传性代谢病患儿、具有 X 连锁隐性遗传病家族史或某些遗传性代谢病高发区的孕妇进行产前羊水检查, 对防治遗传性代谢病有重要价值。目前, 原发性营养缺乏病已少见, 但继发性营养缺乏病仍较常见, 例如糖尿病、血脂异常、肥胖症、代谢综合征、骨质疏松症等。

(柳林 王颜刚)

第三节 代谢与内分泌系统常见疾病概略

一、糖尿病

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种由遗传和环境因素共同引起以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。胰岛素缺乏和胰岛素作用障碍单独或同时引起糖类、脂肪、蛋白质、水和电解质等的代谢紊乱。根据美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 推荐, 糖尿病主要分为四型: 1 型糖尿病、2 型糖尿病、特殊类型糖尿病及妊娠糖尿病。此外, 瑞典分型、美国 2 型糖尿病拓扑分类法等非官方精准分型也日益引起关注。

糖尿病的病理生理机制错综复杂, 除了胰岛素分泌不足与胰岛素抵抗的经典框架外, 当前研究还聚焦于糖毒性和脂毒性对胰岛 β 细胞的直接损害, 以及肠促胰岛素效应减弱在糖尿病进展中的作用。此外, 代谢相关性肝病已成为糖尿病领域的研究热点。Taylor 等提出的以脂肪肝为中心的“肝-胰双循环假说”, 详细阐述了肝脏在糖尿病发生及逆转中的机制, 揭示了去除脂肪负荷作为糖尿病逆转路径的可能性, 为糖尿病病理生理机制的研究开辟了新视角。

临床症状上, 糖尿病患者常表现为“三多一少”, 即多尿、多饮、多食和体重减轻。随着病情进展, 还可出现视力下降、神经病变、肾脏损害以及心脑血管并发症。糖尿病的治疗强调早期、长期、综合和措施个体化。综合防治包括糖尿病教育、医学营养治疗、运动治疗、药物治疗 (口服降糖药、胰岛素等) 和血糖监测五个方面。

随着新型降糖药物的不断涌现, 糖尿病患者的预后得到了极大改善, 治疗达标率显著提升。目前, 对降糖药物的疗效评估已超越单纯降糖, 而转向对心、肾等关键器官保护作用的综合考量。针对 2 型糖尿病患者合并动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 高风险、心力衰竭或慢性肾脏病的情况, 即使糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) 水平达到控制标准, 若无禁忌证, 优先推荐联合使用具有明确心血管及肾脏保护证据的胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like



peptide-1, GLP-1)受体激动剂或钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂进行治疗。

GLP-1是当前糖尿病新药研发的热门靶点。GLP-1受体单靶点药物已从早期的短效制剂发展至长效,乃至口服剂型,如艾塞那肽、利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽等,且药物疗效不断优化。双靶点药物如GLP-1/GIP(葡萄糖依赖性促胰岛素多肽)受体双重激动剂替尔泊肽的问世,将进一步推动治疗方案的革新。同时,针对GLP-1/GIP/GCG(胰高血糖素)受体三靶点激动剂的临床研究也在积极进行中,预示着糖尿病管理将步入更加精准、高效的新时代。

此外,持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)和可穿戴设备非创伤性血糖检测技术的出现,为血糖管理提供了新的途径与工具。目标范围内时间(time in range, TIR)的检测,可以帮助医生捕捉隐匿的血糖波动,更精确地调整治疗方案,从而有效延缓糖尿病并发症的发展,提高患者的生活质量。

二、低血糖症

低血糖症(hypoglycemia)是一组由多种病因引起的血浆(或血清)葡萄糖水平降低,并足以引起相应症状和体征的临床综合征。血糖水平 ≤ 3.9 mmol/L(70 mg/dL)即可诊断低血糖。低血糖严重程度可以根据患者的临床表现进行分级。①1级低血糖:血糖 < 3.9 mmol/L且 ≥ 3.0 mmol/L;②2级低血糖:血糖 < 3.0 mmol/L;③3级低血糖:需要他人帮助治疗的严重事件,伴有意识和(或)躯体改变,但没有特定血糖界限。低血糖最常见于糖尿病患者,有时可危及生命。需要特别强调的是,胰岛素和促泌剂使用不当是糖尿病患者发生低血糖的重要原因。单药应用二甲双胍、二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂、 α -糖苷酶抑制剂、GLP-1受体激动剂、SGLT抑制剂等引发低血糖风险较低,但老年糖尿病患者常合并多种疾病,使用前述药物时仍应警惕与其他药物相互作用而导致的低血糖风险增加。因此,需谨慎选用降糖药物,同时加强血糖监测,必要时可应用CGM系统。此外,胰岛素瘤、高胰岛素血症及自身免疫因素等也会引起低血糖症的发生。

三、肥胖症

肥胖症(obesity)是一种以体内脂肪过度蓄积和体重超常为特征的慢性代谢性疾病。肥胖是遗传因素、环境因素、内分泌调节异常、炎症、肠道菌群等多种原因相互作用的结果,也是引起高血压、糖尿病、心脑血管病、肿瘤等慢性非传染性疾病的危险因素和病理基础。目前,临床上治疗肥胖的方案主要包括生活方式干预、药物及外科减重手术。但单纯生活方式干预对体重减轻作用缓慢,患者难以长期坚持。药物治疗被认为是生活方式干预效果不佳时的主要选择。目前,GLP-1受体激动剂(如司美格鲁肽)、GLP-1/GIP受体双重激动剂(如替尔泊肽)等新一代减肥药物的问世为肥胖患者带来了新福祉。肥胖的全球流行趋势需要引起高度重视,应采取综合措施,从预防到治疗,从个人到社会,改善致肥胖环境,倡导健康生活方式,共同努力以应对肥胖这一全球



性的健康挑战。

四、血脂异常

血脂是血浆中的胆固醇、甘油三酯和类脂（如磷脂）等的总称。血脂异常即血浆脂蛋白异常血症，其主要危害是导致动脉粥样硬化性疾病。

血脂异常的常用分类方法有病因分类和临床分类。根据病因可分为由全身系统性疾病如糖尿病、甲状腺功能减退症等所致的继发性血脂异常和无明确继发因素的原发性血脂异常。原发性血脂异常大多由基因突变所致，又被称为遗传性或家族性高脂血症。家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia, FH）属于单基因、常染色体遗传性胆固醇代谢异常，多为显性遗传，目前其公认的致病基因有 *LDLR*、*ApoB*、*PCSK9*、*LDLR*。超过 90% 的 FH 患者为 *LDLR* 致病性突变所致。此外，越来越多的基因如溶酶体酸性脂肪酶基因、*ApoE* 等也被发现与 FH 相关。FH 患者从出生就处于高低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）暴露状态，其 ASCVD 风险明显增高。按照临床分类，血脂异常可分为高胆固醇血症、高甘油三酯（triglyceride, TG）血症、混合型高脂血症和低高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）血症。糖尿病患者的血脂异常通常表现为混合型高脂血症，即高 TG 血症为主，同时伴有 HDL-C 水平降低和小而密低密度脂蛋白（small dense low-density lipoprotein, sdLDL）水平升高。

对 ASCVD 总体风险进行评估是制定血脂干预决策的基础。对于经生活方式改善血脂仍未达标的患者，需启动药物治疗。他汀类药物是降胆固醇治疗的基础，当降胆固醇不达标时，可联合使用非他汀类降脂药物，如胆固醇吸收抑制剂或（和）前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（preprotein converting enzyme subtilisin kexin 9, PCSK9）抑制剂。临床研究显示，在他汀类药物基础上联用 PCSK9 单抗可进一步降低 LDL-C（55% ~ 59%）。PCSK9 小干扰 RNA 英克司兰（inclisiran）已被证实可持续强效降低 LDL-C，显著降低心血管事件风险，现已在我国批准上市。目前，第三代 PCSK9 抑制剂的临床研究也在进行中。

五、骨质疏松

骨质疏松症（osteoporosis, OP）是一种全身性骨骼疾病，其特点是骨量低和骨组织微结构退化，从而导致骨脆性和骨折风险增加。OP 可分为原发性和继发性两类，原发性包括绝经后 OP 和老年性 OP，常见于绝经后女性和老年人。继发性 OP 通常由内分泌代谢疾病或全身性疾病引起。其诊断主要依据骨密度检查。在骨质疏松的治疗方案中，除生活方式调整、补充钙和维生素 D 等基础治疗外，骨吸收抑制剂双膦酸盐（bisphosphonates）药物是最常见的治疗选择，如阿仑膦酸钠（alendronate sodium）、唑来膦酸（zoledronic acid）等。RANKL 抑制剂，如地诺单抗（denosumab）也可通过降低骨吸收减少骨折发生风险。此外，甲状旁腺激素类似物，如国内已上市



的特立帕肽 (teriparatide) 可通过促进骨形成降低骨折风险。其他类药物如硬骨抑素单克隆抗体 (如罗莫佐单抗)、选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERM)、活性维生素 D 及其类似物 (如阿法骨化醇、艾地骨化醇) 等在临床上的应用, 也为预防骨质疏松、降低骨折发生风险提供了有效的治疗方案。

六、高尿酸血症与痛风

高尿酸血症定义为血尿酸浓度超过 $420 \mu\text{mol/L}$ (7mg/dL), 由尿酸生成过多或排泄不足引起。此症常由食物中嘌呤过多或细胞代谢异常导致。临床上分为原发性与继发性两类, 原发性通常与遗传、肥胖或代谢紊乱有关, 继发性则由药物或其他疾病引起。长期高尿酸血症可进一步发展为痛风, 表现为反复发作性急性关节炎、痛风石及痛风性肾脏病变等。改善生活方式是治疗高尿酸血症及痛风的核心, 包括控制体重, 规律运动, 限制酒精及高嘌呤、高果糖饮食的摄入等。高尿酸血症的管理主要包括促进尿酸排泄和减少尿酸生成两方面。别嘌醇是高尿酸血症的首选初始治疗药物, 与非布司他都可通过抑制黄嘌呤氧化酶而减少尿酸的生成。苯溴马隆通过抑制肾近端小管尿酸盐转运蛋白 1 (URAT-1), 抑制肾小管尿酸重吸收, 以促进尿酸的排泄。此外, 重组尿酸酶制剂可用于难治性痛风的降尿酸治疗。非甾体抗炎药、秋水仙碱以及糖皮质激素常用于控制痛风的急性发作。对于痛风石及尿酸性肾结石等, 必要时也可采取手术治疗。

七、水、电解质紊乱和酸碱失衡

水、电解质紊乱在内分泌学中是常见且复杂的临床问题, 病因多样, 包括急性和慢性肾病、糖尿病、药物作用以及内分泌失调等。低钠血症多由于抗利尿激素分泌过多或肾脏浓缩功能异常引起, 高钾血症常见于肾功能不全或使用某些药物的患者, 低钙血症则与甲状旁腺功能减退密切相关。

临床治疗策略需要根据具体的电解质失衡类型和病因进行调整。低钠血症的治疗包括限水、盐水静脉注射和使用钠补充剂。高钾血症的管理策略包括使用钙剂、胰岛素和葡萄糖联合治疗, 以及口服钾交换树脂或透析。低钙血症的治疗则以补充钙剂和维生素 D 为主。

最近研究进展强调了个体化治疗的重要性, 尤其是在通过基因检测明确某些水、电解质紊乱的遗传背景方面。此外, 新型电解质补充剂和调节药物的研发, 为临床治疗提供了更多选择, 例如, 新型钙感受器拮抗剂的发展为低钙血症的治疗带来了新的希望。

(王颜刚 柳林)

