维普资讯 http://www.cqvip.com

87-90

糖尿病，胰岛素，分泌阴离子的作用

糖尿病胰岛外内分泌腺功能及形态学改变

R587.102

第一医院内分泌科 刘 纯 综述 舒昌达 审校

中图分类号 R587.102

众所周知，糖尿病主要病理、生理异常是体内胰岛素（Insulin INS）绝对或相对不足引起糖代谢紊乱为主的代谢障碍。随着糖尿病发病机理的深入研究，在糖尿病的发生、发展过程中，胰岛外其他内分泌腺功能和形态异常也日益受到人们重视。本文概述糖尿病时胰岛外内分泌腺（包括：下丘脑——垂体——甲状腺轴；下丘脑——垂体——性腺轴；肾上

3. Akira Kaneko, et al. Hepatology. 1992;15:1173
4. Melddesi, J. et al. Exp Cell Res. 1987;171:271.
5. Gary Fiskum. Cell Calcium Metabolism. New York: Plenum Press; 1989; 3-21.
6. Irvin, R. et al. FEBS Lett. 1990;263:5.
7. Putney J.W. et al. Cell Calcium. 1990;11:611.
8. Hoth, M. et al. Nature 1992;355:353.
9. Randriamampita, C. Nature. 1993;263:809.
10. Carlo Taddei, et al. Life Sci 1993;53(12):PL177.
11. Nomrura, T. et al. B Eur J Pharmacol 1993;246(2):163.
12. Hajnoczky G. et al. Biochem J 1993;293:413.
13. Bygrave, F. et al. Biochem J 1993;292:19.
14. Duddy, M.J. et al. J Biol Chem 1989;264:20863.
15. Shashan-Barmats, V. et al. Biochem J. 1990;268:699.
16. Jacques Noel. et al. Biochem J. 1990;268:699.
17. Iton, S. et al. J Hepatol. 1992;15:414
18. Nathanso, n.H. et al. Hepatology. 1992;15:107
19. Gergory, J. et al. Hepatology. 1990;11:690
20. Hanson, C.A. et al. J Biol Chem. 1991;266:18537
21. Graic, E. et al. Hpatology. 1989;10:375
22. Elena, U. et al. J Biol Chem. 1994;269(2):860
23. Maitra, S.R. et al. Circ Shock. 1992;37:317.

（收稿日期 1995-09-30）

护作用尚在进一步研究中[21]。

在研究 CaM、PLA_2 拮抗剂过程中，人们发现 α_1 肾上腺素受体拮抗剂可能对肝细胞有强大的保护作用。随着对肝细胞跨膜信息系统的认识不断深入，认识到激动剂—α_1 肾上腺素受体—G 蛋白跨膜信息系统引起的 IP_3 增多与胞内 Ca_i^{2+} 升高有直接关系[10,11]。有趣的是，一些被认为是 CaM、PLA_2 拮抗剂而有肝细胞保护作用的药物都有强大的抗 α_1 肾上腺素受体作用。由于这类药物的保护效应是由于其微血管舒张作用改善微循环，还是由于其阻断跨膜信息通路而降低胞内 Ca_i^{2+} 水平或两种功能均起了作用，现尚有争论。国外已有研究者将 α_1 肾上腺素受体拮抗剂用于实验性内毒素休克大鼠治疗中，发现其肝细胞内 Ca_i^{2+} 明显下降，生存率有很显著的提高[23]。因此，急性肝损害中 α_1 肾上腺素受体拮剂的抗损害研究有着广阔的前景。

参 考 文 献

1. Badeg, H. et al. Intracellular Calcium Regulation. Oxford: Manchester Univ Press; 1986, 1-50.
2. Gutfreunel, H. et al. Intracellular Calcium. Its Universal roles as regulator. N.Y. Wiley Press; 1983, 1-95.

维普资讯 http://www.cqvip.com

腺皮质球状带、束状带及其调节系统;及其他一些内分泌腺）的功能和形态变化及其发生机理。

1 糖尿病时下丘脑——垂体——甲状腺轴功能、形态变化及其机理

对未控制糖尿病患者，可观察到血清三碘甲状腺原氨酸（T_3）浓度降低，3,3',5'——三碘甲状腺原氨酸（rT_3）升高，称之为"低 T_3 综合征"[1,2]。关于血清甲状腺素（T_4）有不同结论，有研究认为，严重糖尿病患者可伴血清 T_4 同时下降，称之为"低 T_4 综合征"[2]；也有研究认为，血清 T_4 不下降[3]。糖尿病人 T_3 值，T_3/ rT_3 值下降的程度与糖尿病严重程度密切相关，而与糖尿病型别关系不大[1]。低 T_3 与糖尿病高血糖作用时间有关，病程越长，低 T_3 发病率越高，对甲状腺功能影响越明显[3]。

形态研究提示[4]：链脲佐菌素（Streptozotocin STZ）诱导的糖尿病大鼠，退化、变性的甲状腺滤泡上皮细胞增多。

产生"低 T_3 综合征"的原因，一些研究认为[2,5]：糖尿病时由于胰岛素绝对或相对不足，使肝内 $T_4-5'-$脱碘酶活力下降；另外由于糖尿病时葡萄糖氧化利用明显减少，使谷胱苷肽还原酶辅酶（NADPH）减少，导致还原型谷胱苷肽（GSH）/氧化型谷胱苷肽（GSSG）比值减小，也使 $T_4-5'-$脱碘酶活性下降。而 T_4 转化为 T_3，以及 rT_3 降解为 $3,3'-T_2$ 均由此酶催化，它活性下降造成这两个代谢过程受阻，使 T_4 倾向转化为 rT_3，从而形成低 T_3，高 rT_3。另有研究认为[4]：糖尿病可能存在本身甲状腺滤泡机能降低。

关于糖尿病患者垂体促甲状腺素（TSH），临床研究认为[1]，糖尿病患者垂体基础 TSH（BTSH）的分泌活动及 INS 治疗期间 BTSH 的分泌活动与正常对照无明显差别，而 TSH 增值（ΔTSH）、TSH 曲线下面积（QTSH）明显减少，并且二者与空腹血糖值呈负相关，这提示垂体贮备能力随血糖升高而降低。但动物实验认为[4]，STZ 诱导的糖尿病大鼠血清 BTSH 水平明显降低，而垂体 TSH 含量增加。

有实验证明，STZ 诱导的糖尿病大鼠下丘脑 TRH 含量明显减少，下丘脑对冷刺激反应在糖尿病时可被明显抑制[6]，且这种变化可被胰岛素部分纠正。这表明下丘脑 TRH 合成和释放减少。并且下丘脑——垂体——甲状腺功能改变可能与微血管病变有关[1]。

2 糖尿病时肾上腺皮质球状带及调节系统功能、形态变化及其机理。

肾上腺球状带分泌盐皮质激素（醛固酮），主要刺激物是 ACTH、血管紧张素Ⅱ和钾。实验证明[7]：STZ 诱导的糖尿病大鼠血浆基础醛因酮分泌和血管紧张素Ⅱ刺激醛固酮的分泌均明显降低。同时血管紧张肽原酶的活力和浓度明显下降。

形态研究提示，糖尿病大鼠球状带的实质细胞明显萎缩，并且灌注 INS 可以完全逆转其功能和形态的变化[7]。

产生上述变化的机理，一些学者认为[7]。(1)实验性糖尿病大鼠可能存在阻断血管紧张肽原酶的释放，使球状带刺激物减少。同时存在球状带细胞对三种刺激物反应减弱。(2)产生醛固酮这种类固醇激素的细胞器萎缩，而使之合成和分泌减少。另一些学者认为[8]：由于糖尿病大鼠球状带细胞线粒体的类固醇 11-β-羟化酶的活力增大及微粒体 21-羟化酶活力明显降低改变了球状带皮质类固醇的代谢，使之分泌改变。

3 糖尿病时肾上腺皮质束状带及其调节系统功能、形态变化及其机理

肾上腺皮质束状带主要分泌糖皮质激素（皮质醇），它受下丘脑、垂体的激素调节，并对他们有反馈作用。研究认为[9,10]：IDDM 和 NIDDM 患者未控制阶段血浆皮质醇明显增加，但昼夜节律仍存在。如合并酮症酸中毒时，血浆皮质醇增加更明显，昼夜节律消失。IDDM 患者血浆 ACTH 明显增高，且失去昼夜节律。

维普资讯 http://www.cqvip.com

形态研究提示[11]。如STZ诱导的糖尿病大鼠下丘脑——垂体——肾上腺轴完整，束状带实质细胞肥大，并且分泌类固醇激素的细胞器功能活跃。同时血浆皮质酮浓度上升。

产生上述变化的机理为[11]。(1) 由于糖尿病大鼠合成皮质酮的细胞器肥大，使之功能活跃，使皮质酮产生增加。(2) ACTH对束状带细胞作用的机理是通过增加产生甾类激素的基因转录。

4 糖尿病时下丘脑——垂体——性腺轴功能、形态变化及其机理

4.1 睾丸功能、形态变化及其机理

实验证明[12]，男性糖尿病患者性功能低下，睾丸生精细胞功能低下，血清游离睾酮(T)水平明显降低。且男性NIDDM患者[13]，血清雌二醇(E_2)水平增高，E_2/T比值显著升高。动物实验也提示[12]STZ诱导的糖尿病大鼠血清和睾丸T值明显降低，但可以通过灌注胰岛素纠正。

形态研究提示[14]，糖尿病鼠粗线期精子早熟、脱落，精子从生精上皮中早期脱落。Loydig细胞滑面内质网(SER)的体密度，线粒体和脂滴的数量都增加。5，3'－β－类固醇脱氢酶(HSD)着色斑减少[12,15]。但也有实验提示[16]，Leydig细胞上述变化存在个体差异，高重量睾丸组织学正常，低重量睾丸萎缩，Leydig细胞有退化征象。

产生上述变化原因，一些学者认为[15]，雄激素雄乏状态是由于原发Leydig细胞遭到损害。另一些学者认为[16]，由于促性腺细胞功能低下，导致促性激素(GnRH)产生减少，使睾丸功能受损。

4.2 卵巢功能、形态变化及其机理

国内报导[13]：绝经期女性NIDDM患者血清E_2，E_2/T显著降低，E_2及E_2/T与胰岛素及C肽呈正相关。动物实验也提示[17]，STZ糖尿病大鼠较大卵泡内E_2液量较低，T量较高，卵泡闭锁百分率增加。

形态研究提示[18]，STZ诱导的糖尿病大鼠随着糖尿病病程延长，卵巢基质和卵泡退化。变性、萎缩逐渐增加。

产生上述变化的机理，学者们认为[18]，高血糖可造成卵巢萎缩，脂肪变，类固醇产生受损及葡萄糖不平衡利用，滤泡代谢能力受阻。

4.3 控制性激素的下丘脑、垂体功能、形态变化及其机理

动物实验证明[19]雄性糖尿病大鼠下丘脑正中隆凸的LHRH含量无变化，外源性LHRH刺激后LH量无变化。垂体LH含量增加，血浆基础LH分泌增加。雌性糖尿病大鼠正中隆凸LHRH量和外源性LHRH刺激后血浆LH量均减少。另有实验证明[20]，雌性糖尿病大鼠下丘脑GnSH刺激血浆LH分泌量较高。

形态研究提示[19,21]，STZ诱导的糖尿病大鼠下丘脑弓形核基底正中隆凸的内侧和外侧，发现神经细胞轴突有肿胀和退变。垂体LH促性腺细胞内充满了免疫反应阳性物质，且细胞较小，细胞器不发达。但雌性鼠上述变化较雄性鼠变化小。

产生上述变化的机理，一般认为[19,21]：(1)由于胰岛素缺乏，使含糖蛋白激素合成和分泌的细胞器受损。(2)垂体细胞中GnSH受体减少。(3)下丘脑轴突损伤和GnSH刺激不足造成。并且认为糖尿病状态对性别有不同影响。

5 其他

5.1 糖尿病时生长激素(GH)变化[22]

对一组稳定期的IDDM病人注射GH后，24h内GH水平明显升高，血糖值也随之由正常上升到异常状态。另一组IDDM患者用胰岛素泵治疗，使血糖恢复正常，GH也随之下降，从而证明糖尿病患者GH与血糖之间呈平行关系。

5.2 糖尿病时泌乳素(PRL)变化[23,24]

国内研究提示，糖尿病患者空腹PRL含

维普资讯 http://www.cqvip.com

90-93

前列腺肿瘤，特异性抗原

前列腺特异性抗原的研究进展

R737.25-3

病理生理学教研室 段 红 综述 段积华 审校

中图分类号 R737.25

前列腺癌是欧美国家男性最常见的恶性肿瘤之一。在美国，前列腺癌的死亡率从1930年的14/10万增加到1985年的23/10万，居男性癌肿死亡率的第二位[1]。据国内资料统计，70年代前列腺癌的发病率较60年代增加70%，居男性泌尿生殖系恶性肿瘤增长率的首位[2]。由于前列腺癌的发病较隐蔽，发现时50%的病人已有转移。而早期诊断又

量较正常人明显增高。但国外研究提示，糖尿病患者24hPRL分泌类型与正常人无差异。

5.3 糖尿病时垂体后叶激素（抗利尿激素和催产素）变化[25,26]

国内测定了46例NIDDM患者血浆抗利尿激素（ADH）和催产素（OT），发现血糖正常组ADH无显著改变，血糖轻度升高和中、重度升高组则有显著和非常显著增高。OT仅在血糖中、重度升高时才显著升高。形态研究提示，下血脑——神经垂体复合体活动增强。下丘脑的垂体后叶激素合成增强，而神经垂体轴突内的分泌颗粒被耗竭。

5.4 糖尿病时肾上腺素（E）和去甲肾上腺素（NE）的改变[27]

实验证明，IDDM患者24小时尿E排泄量较正常人明显增加，尿NE排泄量与正常人相近。而NE/E比值明显下降。这些病人糖代谢得到很好控制后，比值仍较正常人低。

参 考 文 献

1. 张胜兰，等．中华内分泌代谢杂志 1987;3:92
2. Gavin LA,et al. Diabetes 1981;30:694
3. 王德林，等．白求恩医科大学学报 1990;6:481
4. Bestetti GE,et al.Virchows Arch B 1987;53:69
5. 唐纪平，等．重庆医科大学学报 1989;14:125
6. Mitsuma T, Nogimori T. Endocrinol 1982;29:695
7. Rebuffat p,et al.Endocrinology 1988;123:949
8. Colby HD,et al.J steroid Biochem 1988;29:731
9. 陆菊明，等．中华医学杂志 1987;67:543
10. 朗江明，等．中华内分泌代谢杂志 1987;3:174.136
11. Rebuffat P,et al.Virchows Arb B 1988;56:13
12. Fushimi H, et al.Diabetes Res Clin Pract 1989;6:297
13. 朱粟文，等．吉林医学 1990;3:148
14. Anderson JE,Thliveris JA.Anat Rec 1986;214:378
15. Anderson JE,Thlivevis JA.Am J Anat 1987;180:41
16. Rossi GL,Bestetti G.Diabetologia 1981;21:476
17. Meurer KA,et al.J Reprod Fertil 1991;91:187
18. Garris DR,et al.Anat Rec 1985;211:434
19. Bestetti G,et al.Endocrinology 1985;117:208
20. Valdes CT,et al.Neuroendocrinology 1990;51:406
21. Rossi Gl,et al.Diabetes 1989;38:1301
22. Press M,et al.N Engl J Med 1984;310:810
23. 潘长玉，等．中华医学杂志 1984;64:576
24. 沈稚舟，国外医学（内科分册） 1989;16:262
25. 张景隆，等．实用内科杂志 1990;10:576
26. Lincolin J,et al.J Hirnforsch 1989;30:429
27. Del Rio G,et al.J Clin Endocrinology Metab 1989;68:555

（收稿日期 1994-12-14）