

泌尿系损伤诊断治疗指南

第一节 肾 损 伤

一、概 述

肾损伤(injury of kidney)发病率约在每年5/100 000。72%见于16~44岁的男性青壮年,男女比例约3:1,在泌尿系统损伤中仅次于尿道损伤,居第二位,占所有外伤的1%~5%,腹部损伤的10%^[1,2]。以闭合性损伤多见,1/3常合并有其他脏器损伤。当肾脏存在积水、结石、囊肿、肿瘤等病理改变时,损伤可能性更大。

二、损伤原因

1. 闭合性损伤 90%是因为车祸,摔落,对抗性运动,暴力攻击引起^[1,2]。肾脏是腰腹部闭合性损伤中第二位容易受伤的器官,大部分损伤程度较轻,Ⅲ级或Ⅲ级以上的损伤占4%,其中肾裂伤、肾血管损伤占10%~15%,单纯的肾血管损伤小于0.1%。快速减速性损伤可能引起肾动脉闭塞^[2,4]。

2. 开放性损伤 主要是锐器损伤、枪弹伤等引起。有94.6%的穿通伤合并邻近器官的损伤,其中67%为Ⅲ级或Ⅲ级以上的损伤。高速穿通伤(速度大于350米/秒)引起的组织损伤程度较低速穿通伤更为严重^[2,5]。

目 录

第一节 肾损伤	469
第二节 输尿管损伤	475
第三节 膀胱损伤	479
第四节 尿道损伤	483
附录1 创伤院内评分	492
附录2 火器伤(firearm injury)	494

其
他

三、分 类

(一) 病理分类

1. 肾挫伤 仅局限于部分肾实质,形成肾淤斑和(或)包膜下血肿,肾包膜及肾盂黏膜完整。
2. 肾部分裂伤 部分实质裂伤伴有包膜破裂,致肾周血肿。
3. 肾全层裂伤 实质深度裂伤,外及包膜,内达肾盂肾盏黏膜,常引起广泛的肾周血肿、血尿和尿外渗。
4. 肾蒂损伤 肾蒂血管或肾段血管的部分和全部撕裂;也可能因为肾动脉突然被牵拉,致内膜断裂,形成血栓。

(二) 临床分类

国内一般将肾挫伤及肾部分裂伤归为轻度肾损伤,其他为重度肾损伤。

1996年美国创伤外科协会器官损伤定级委员会(AAST)制定的肾损伤分级方法跟治疗密切相关^[6-8],已为大多数治疗机构所采用,故本指南推荐使用此分类方法(表 18-1,图 18-1)。

表 18-1 美国创伤外科协会肾损伤分级

分级	类型	表现
I	挫伤	镜下或肉眼血尿,泌尿系统检查正常
	血肿	包膜下血肿,无实质损伤
II	血肿	局限于腹膜后肾区的肾周血肿
	裂伤	肾实质裂伤深度不超过 1.0cm,无尿外渗
III	裂伤	肾实质裂伤深度超过 1.0cm,无集合系统破裂或尿外渗
IV	裂伤	肾损伤贯穿肾皮质、髓质和集合系统
	血管损伤	肾动脉、静脉主要分支损伤伴出血
V	裂伤	肾脏碎裂
	血管损伤	肾门血管撕裂、离断伴肾脏无血供

注:对于Ⅲ级损伤,如双侧肾损伤,应评为Ⅳ级

四、诊 断

1. 病史 病史是诊断的重要依据,但对病情严重者如发生休克等应首先按急救 ABCDEF (airway、breathing、cardiac、disability、exposure、fracture) 原则进行救治。病史包括:受伤史、救治

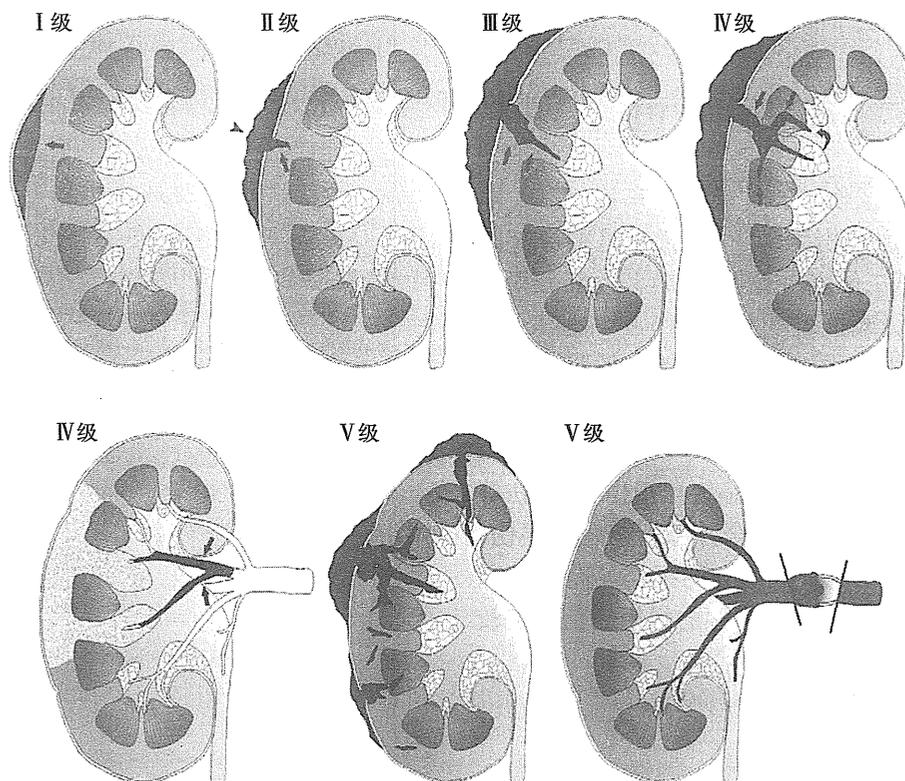


图 18-1 AAST 制定的肾损伤分级方法

史及既往病史等。

2. 临床表现

(1) 血尿:血尿是肾损伤最常见、最重要的症状,多数为肉眼血尿,少数为镜下血尿,但有些情况如肾血管断裂、输尿管完全离断等可无血尿。血尿的严重程度并不完全与肾损伤的程度一致。

(2) 疼痛:疼痛往往是患者受到外伤后的第一个症状。腰部软组织挫伤、肾包膜张力增强或者尿液渗入肾周组织刺激腹膜后神经可引起肾区或者上腹部钝痛,并可放射到同侧肩部、背部及下腹部。输尿管内存在凝血块可发生肾绞痛。腹膜后血肿、尿液刺激腹膜、腹膜破裂或者并发腹腔脏器损伤,可出现腹部胀气、疼痛及腹膜刺激症状。

(3) 肿块:出血或(和)尿液溢出积存于肾周形成腰部肿块。肿块可因肾被膜的完整与否而存在局限和弥漫两种情况。肿块的大小视出血量或(和)尿外渗量而异。

(4) 休克:可为创伤性休克或(和)失血性休克,轻度肾损伤很少发生休克,闭合性肾损伤的休克发生率约为40%,开放性肾损伤的休克发生率约为85%。

(5) 多脏器损伤:当肾损伤症状与临床症状不相符时,应考虑存在其他脏器创伤的可能。合并胸腔脏器损伤者多表现为呼吸循环系统症状;合并肝脏、脾脏及大血管损伤时,以出血为主要表现,腹腔内可抽出不凝血;合并胃肠道损伤以腹膜炎症状为主要表现。

3. 体格检查 积极监测各项生命体征的同时,进行全面的体格检查,以确定有无合并伤。在此基础上,如果发现腰部伤口或瘀斑应怀疑肾脏损伤;伤侧肾区疼痛或压痛;腰部出现不规则增大的肿块;肋骨骨折;腹肌及腰肌强直^[1]。

4. 实验室检查

(1) 血常规检查:包括血红蛋白、红细胞计数、血细胞比容的测定。血红蛋白、血细胞比容的持续降低提示有活动性出血。

(2) 尿常规检查:伤后不能自行排尿者应行导尿检查。严重休克无尿者,往往要在抗休克、血压恢复正常后方能见到血尿。肾动脉栓塞或输尿管离断时可无血尿。

(3) 肾功能检测:伤后1小时内的肌酐测定结果主要反映受伤前的肾功能情况,而如果尿液持

续漏入腹腔被吸收后,可出现氮质血症。

5. 影像学检查

(1) B超:对观察肾损伤程度,血、尿外渗范围及病情进展情况有帮助,但在肾损伤临床分类评估中的作用尚有争议^[9,10]。适合:①闭合性肾损伤的首选检查方法;②对伤情作初步评估;③连续监测腹膜后血肿及尿外渗情况。

(2) 腹部平片及静脉肾盂造影(IVP):轻度肾损伤行腹部平片检查可无重要发现,重度肾损伤可见肾影模糊不清,腰大肌影不清楚,脊柱凹向伤侧,有时可见合并肋骨或腰椎骨折。行IVP检查可了解肾脏损伤的程度及对侧肾功能情况,同时还了解有无肾脏原发性疾病。但因检查时须压迫腹部,对急诊外伤患者不适宜,故有人主张行大剂量静脉造影。无CT的单位可行此项检查。对血压不稳定需要急诊手术探查的病人可在手术室行术中IVU检查(单次静脉注射造影剂2mg/kg)^[9,11]。

(3) CT:增强扫描是肾损伤影像学检查的“金标准”。能迅速准确的了解肾实质损伤情况,尿外渗、肾周血肿范围;动脉和静脉相扫描可以显示血管损伤情况;注射造影剂10~20分钟后重复扫描可显示集合系统损伤情况,是肾损伤临床分级的重要依据。同时还了解对侧肾功能、肝、脾、胰、大血管情况。必要时可重复CT检查评估伤情变化。

(4) 磁共振检查:对造影剂过敏的病人可选择MRI检查,1.0T以上的MRI检查可以明确肾脏碎裂及血肿的情况。一般不作为常规检查。

(5) 肾动脉造影:能显示肾血管及分支的损伤情况。因该检查费时且为有创检查。因此,仅在疑有肾动脉分支损伤导致持续或继发出血,并有条件行选择性肾动脉栓塞时进行该项检查。

(6) 同位素核素扫描:对严重碘过敏患者判断肾血流状况有较多帮助,可用于肾损伤的早期诊断及随访检查^[12],但一般不需要进行该项检查。

五、治 疗

急救及合并伤的处理参照相关指南进行,本部分着重于肾损伤的治疗。

肾损伤的治疗目的:保存肾功能和降低死

其他 亡率。

他 (一) 保守治疗的指征

保守治疗为绝大多数肾损伤患者的首选治疗方法。肾脏闭合损伤的患者 90% 以上可以通过保守治疗获得治疗效果。保守治疗可有效降低肾切除率,且近期和远期并发症并没有明显升高^[5-7]。在血流动力学稳定的前提下,下列情况可进行保守治疗:

1. I级和II级肾损伤推荐行保守治疗。
2. III级肾损伤倾向于保守治疗^[13,14]。
3. IV级和V级肾损伤少数可行保守治疗。此类损伤多伴有合并伤,肾探查和肾切除率均较高^[15-17]。

4. 开放性肾损伤 应进行细致的伤情分级,结合伤道、致伤因素等有选择的进行。Bernath 等指出,当刺入点位于腋后线到腋前线之间时,88% 的肾创伤可通过保守治愈;其他研究也表明,侧腹部伤多为III级而腹部伤多为I级^[18]。

5. 损伤伴尿外渗和(或)肾脏失活碎片 长期以来对此类损伤是否急诊探查尚有争议。近年来相关报道认为,此类外伤可行保守治疗,但并发症发生率和后期手术率都比较高^[19-21]。

(二) 肾脏探查的指征

伤情是决定是否行肾探查术的主要因素。闭合性肾损伤总体手术探查率低于 10%,而且还可能进一步降低^[19,22]。

1. 严重的血流动力学不稳定,危及伤者生命时,为绝对手术探查指征。

2. 因其他原因行剖腹探查时,有下列情况时应行肾脏探查:①肾周血肿进行性增大或肾周血肿具有波动性时^[23,24];②术前或术中造影发现肾不显影,或伴有其他异常时;③如果肾显影良好,且损伤分级明确,可暂缓行肾探查术。

3. IV、V级肾损伤 V级肾损伤推荐行肾探查术。极少数报道认为V级肾实质伤可以进行保守治疗^[25]。对IV级损伤是否探查有争议,如血流动力学不稳定则应探查。

4. 开放性肾损伤 多需行肾探查术。III级及以上肾刺伤的预后判断较为困难,保守疗法常伴有较高的并发症发生率。

5. 肾脏有其他异常、肾显影不良或怀疑有肾肿瘤时,则肾外伤即使较轻也推荐行肾探查术。

(三) 保守治疗

1. 绝对卧床休息 2 周以上,建议留置导尿,以便观察尿液颜色。

2. 补充血容量,保持充足尿量,维持水电解质平衡。

3. 密切观察血压、脉搏、呼吸、及体温变化。

4. 广谱抗生素预防感染。

5. 使用止血药,必要时应用镇痛、镇静药物。

6. 定期检测血、尿常规及行 B 超检查,必要时可重复 CT 检查。

7. 有肿块者,准确测量并记录大小,以便比较。

(四) 手术治疗

1. 手术处理要点

(1) 入路:肾探查一般采用经腹入路,通常取剑突下至耻骨的腹正中切口,这样有利于肾血管的控制和腹腔合并伤的处理。

(2) 控制肾蒂:打开肾包膜前先控制肾血管是肾探查和修复的一种安全有效的方法。在肾周包膜已有破裂的情况下也可先控制肾血管。

(3) 尽可能的行肾修补术:国外肾探查时肾切除率总体约为 13%。肾修补术对最大限度保护伤者肾功能有重要意义,但也存在一定的迟发性出血和再次手术的风险^[26-28]。

2. 手术方式

(1) 肾修补术和肾部分切除术:肾修补术是最常用的手术方法。适用于肾裂伤的范围较局限,肾脏血液循环无明显障碍者。存在失活肾组织者,可选择肾部分切除术,集合系统应严密关闭,断面应以肾包膜或游离腹膜覆盖,如果肾包膜缺损,可用带蒂大网膜瓣包裹肾脏^[23],以促进其愈合及预防切面继发性出血。术后应常规置肾周引流,以防发生肾盂和输尿管痿。近年来研究表明,纤维蛋白胶对肾外伤具有良好的止血效果^[29]。

(2) 肾切除术:肾实质伤无法修补时可行肾切除术;V级肾血管伤中,肾动脉及肾静脉的撕裂、断裂,推荐行快速肾切除术。

(3) 肾血管修补:V级肾血管伤中,如仅为肾静脉轻度裂伤,可考虑肾血管修补术。一项多中心研究发现,V级肾血管伤行肾血管修补术失败率几乎 100%,因而除孤立肾和双侧肾损伤外,肾血管伤推荐行肾切除术^[30]。

(五) 介入治疗

适用于肾损伤合并出血但血流动力学稳定,由于其他损伤不适宜开腹探查或延迟性再出血。对于对侧肾缺如、对侧肾功能不全的肾损伤患者,可选择超选择性肾动脉栓塞术进行止血。

六、并发症及处理

肾损伤并发症发生率为3%~33%^[31,32],可分为早期及晚期两种。

1. 尿外渗与尿性囊肿 尿外渗是肾损伤最常见的并发症,IVP和CT可以明确诊断^[20]。应早期给予有效抗生素,多数情况下,尿外渗会自然消退,如果尿外渗持续存在,可放置输尿管内支架引流,长期引流尿液不能减少或消失,应考虑损伤严重或者远端输尿管有狭窄或者梗阻因素。尿性囊肿多数为伤后近期发生,可发生于伤后3周到数年。可疑病人首选CT扫描明确诊断^[33,34]。大部分尿性囊肿可以吸收,无需处理^[35,36]。需要处理的相对指征^[33,36]:巨大的尿性囊肿、持续存在的尿性囊肿、出现发热或者败血症、尿性囊肿伴有肾脏碎片。处理措施包括行经皮囊肿穿刺引流术、肾脏坏死组织清除术或(和)输尿管内支架引流^[37,38]。

2. 迟发性出血 发生在创伤数周内,但通常不会超过3周。最基本的治疗方法为绝对卧床和补液。血管造影可以明确出血部位,选择性血管栓塞术是首选治疗^[39]。

3. 肾周脓肿 常发生在伤后5~7天内。持续发热伴其他易患因素如糖尿病、HIV感染、邻近空腔脏器损伤、胰腺损伤等,结合CT扫描,考虑成立诊断^[33]。选用有效抗生素控制感染,首选经皮穿刺引流术,以减少肾脏切除的风险。必要时行脓肿切开引流或者肾脏切除。

4. 损伤后高血压 发生率约为1.4%~9.0%,多由于肾实质受压、失活肾脏组织、肾动脉及其分支损伤和动静脉瘘导致肾脏缺血、肾素-血管紧张素系统活性增加引起^[40]。损伤后肾血管性高血压的诊断依靠选择性血管造影和肾静脉肾素测定^[41]。内科保守治疗无效,可以行血管成形术、肾脏部分切除术或者患肾切除术^[42,43]。

5. 外伤后肾积水 发生率为1%~3%^[44],原因可能为肾周或输尿管周围粘连压迫。梗阻发展速度决定患者可以无症状或者腰部钝痛。根据梗阻程度和对肾功能的影响程度决定处理方案。

6. 动静脉瘘 通常出现在锐性伤后,表现为延迟出现的明显血尿。可疑动静脉瘘患者可行血管造影术明确诊断,同时行选择性血管栓塞术。

7. 假性动脉瘤 是钝性肾损伤罕见并发症,超声和血管造影可以明确诊断。选择性血管栓塞术是首选治疗方法。

七、观察及随访

1. 近期观察及随访目的 了解伤情变化、肾脏结构和功能恢复情况。主要包括:严密监测生命体征,密切观察切口出血情况、引流管的引流量、尿液颜色变化及腹腰部体征。出院前可行CT和核素肾扫描。

2. 远期随访的主要目的是评估肾脏功能、有无并发症。

主要包括^[45]:①体格检查。②尿常规。③个体化的影像学检查,包括肾脏B超、CT扫描、静脉肾盂造影和MRI。④连续的血压测量。⑤血清肾功能测定。

参考文献

- [1] Master VA, McAninch JW. Operative management of renal injuries: parenchymal and vascular. Urol Clin North Am, 2006, 33(1): 21-31, v-vi
- [2] Voelzke BB, McAninch JW. The current management of renal injuries. Am Surg, 2008, 74(8): 667-678
- [3] Baverstock R, Simons R, McLoughlin M. Severe blunt renal trauma: a 7-year retrospective review from a provincial trauma centre. Can J Urol, 2001, 8(5): 1372-1376
- [4] Lee YJ, Oh SN, Rha SE, et al. Renal trauma. Radiol Clin North Am, 2007, 45(3): 581-592, ix
- [5] Hurtuk M, Reed RL 2nd, Esposito TJ, et al. Trauma surgeons practice what they preach: The NTDB story on solid organ injury management. J Trauma, 2006, 61(2): 243-254, discussion 254-255
- [6] Kuan JK, Wright JL, Nathens AB, et al. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale

其
他

- for kidney injuries predicts nephrectomy, dialysis, and death in patients with blunt injury and nephrectomy for penetrating injuries. *J Trauma*, 2006, 60 (2):351-356
- [7] Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. *J Trauma*, 2007, 62 (4):933-939
- [8] Tinkoff G, Esposito TJ, Reed J, et al. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale I: spleen, liver, and kidney, validation based on the National Trauma Data Bank. *J Am Coll Surg*, 2008, 207 (5):646-655
- [9] D. Lynch, L. Martinez- Pineiro, et al. European Association for Urology Guidelines on urological trauma
- [10] McGahan JP, Horton S, Gerscovich EO, et al. Appearance of solid organ injury with contrast-enhanced sonography in blunt abdominal trauma: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187 (3):658-666
- [11] Voelzke BB, McAninch JW. The current management of renal injuries. *Am Surg*, 2008, 74 (8):667-678
- [12] 吴阶平, 主编. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社. 839
- [13] Cheng DL, Lazan D, Stone N. Conservative treatment of type III renal trauma. *J Trauma*, 1994, 36 (4):491-494
- [14] Thall EH, Stone NN, Cheng DL, et al. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. *Br J Urol*, 1996, 77 (4):512-517
- [15] Santucci RA, McAninch JM. Grade IV renal injuries: evaluation, treatment, and outcome. *World J Surg*, 2001, 25 (12):1565-1572
- [16] Hammer CC, Santucci RA. Effect of an institutional policy of nonoperative treatment of grades I to IV renal injuries. *J Urol*, 2003, 169 (5):1751-1753
- [17] Aragona F, Pepe P, Patane D, et al. Management of severe blunt renal trauma in adult patients: a 10-year retrospective review from an emergency hospital. *BJU Int*, 2012, 110 (5):744-748
- [18] Bernath AS, Schutte H, Fernandez RR, et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. *J Urol*, 1983, 129 (3):468-470
- [19] Husmann DA, Gilling PJ, Perry MO, et al. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between nonoperative (expectant) versus surgical management. *J Urol*, 1993, 150 (6):1774-1777
- [20] Matthews LA, Smith EM, Spirnak JP. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. *J Urol*, 1997, 157 (6):2056-2058
- [21] Moudouni SM, Patard JJ, Manunta A, et al. A conservative approach to major blunt renal lacerations with urinary extravasation and devitalized renal segments. *BJU Int*, 2001, 87 (4):290-294
- [22] Kristjansson A, Pedersen J. Management of blunt renal trauma. *Br J Urol*, 1993, 72 (5 Pt 2):692-696
- [23] McAninch JW, Carroll PR, Klosterman PW, et al. Renal reconstruction after injury. *J Urol*, 1991, 145 (5):932-937
- [24] Armenakas NA, Duckett CP, McAninch JW. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. *J Urol*, 1999, 161 (3):768-771
- [25] Altman AL, Haas C, Dinchman KH, et al. Selective nonoperative management of blunt grade 5 renal injury. *J Urol*, 2000, 164 (1):27-30, discussion 30-31
- [26] Atala A, Miller FB, Richardson JD, et al. Preliminary vascular control for renal trauma. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 172 (5):386-390
- [27] Gonzalez RP, Falimirski M, Holevar MR, et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary. *J Trauma*, 1999, 47 (6):1039-42, discussion 1042-1044
- [28] DiGiacomo JC, Rotondo MF, Kauder DR, et al. The role of nephrectomy in the acutely injured. *Arch Surg*, 2001, 136 (9):1045-1049
- [29] Shekarriz B, Stoller ML. The use of fibrin sealant in urology. *J Urol*, 2002, 167 (3):1218-1225
- [30] Knudson MM, Harrison PB, Hoyt DB, et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. *J Trauma*, 2000, 49 (6):1116-1122
- [31] Eastham JA, Wilson TG, Ahlering TE. Urological evaluation and management of renal-proximity stab wounds. *J Urol*, 1993, 150 (6):1771-1773
- [32] Dobrowolski Z, Kusionowicz J, Drewniak T, et al. Renal and ureteric trauma: diagnosis and management in Poland. *BJU Int*, 2002, 89 (7):748-751
- [33] Heyns CF, van Vollenhoven P. Increasing role of angiography and segmental artery embolization in the management of renal stab wounds. *J Urol*, 1992, 147 (5):1231-1234
- [34] Meng MV, Mario LA, McAninch JW. Current treatment and outcomes of perinephric abscesses. *J Urol*, 2002, 168 (4 Pt 1):1337-1340
- [35] Gibson S, Kuzmarov IW, McClure DR, et al. Blunt renal trauma: the value of a conservative approach to major injuries in clinically stable patients. *Can J Surg*, 1982, 25 (1):25-26

- [36] Titton RL, Gervais DA, Hahn PF, et al. Urine leaks and urinomas: diagnosis and imaging-guided intervention. *Radiographics*, 2003, 23 (5): 1133-1147
- [37] Wilkinson AG, Haddock G, Carachi R. Separation of renal fragments by a urinoma after renal trauma: percutaneous drainage accelerates healing. *Pediatr Radiol*, 1999, 29 (7): 503-505
- [38] Santucci RA, Wessells H, Bartsch G, et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU Int*, 2004, 93(7): 937-954
- [39] Lee RS, Porter JR. Traumatic renal artery pseudoaneurysm: diagnosis and management techniques. *J Trauma*, 2003, 55 (5): 972-978
- [40] Philpott JM, Nance ML, Carr MC, et al. Ureteral stenting in the management of urinoma after severe blunt renal trauma in children. *J Pediatr Surg*, 2003, 38 (7): 1096-1098
- [41] Barsness KA, Bensard DD, Partrick D, et al. Renovascular injury: an argument for renal preservation. *J Trauma*, 2004, 57 (2): 310-315
- [42] Montgomery RC, Richardson JD, Hartly JL. Posttraumatic renovascular hypertension after occult renal injury. *J Trauma*, 1998, 45 (1): 106-110
- [43] Kitase M, Mizutani M, Tomita H, et al. Blunt renal trauma: comparison of contrast-enhanced CT and angiographic findings and the usefulness of transcatheter arterial embolization. *Vasa*, 2007, 36 (2): 108-113
- [44] Chedid A, Le CS, Rossignol P, et al. Blunt renal trauma-induced hypertension: prevalence, presentation, and outcome. *Am J Hypertens*, 2006, 19 (5): 500-504
- [45] Moudouni SM, Hadj SM, Manunta A, et al. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated. *Eur Urol*, 2001, 40 (4): 409-414

第二节 输尿管损伤

一、概 述

输尿管为一细长而由肌肉黏膜构成的管形器官,是连接肾盂和膀胱的尿液引流器。其全长位于腹膜后间隙,周围受到脊柱、椎旁肌肉、腰部肌肉及腹腔器官等保护,而且有一定的活动度,因此,由外界暴力(除贯通伤外)所致成的输尿管损伤较为少见。但是,临床上由于腹部手术、盆

腔手术、妇科及泌尿外科腔道镜检查或手术而造成的输尿管各种损伤却时有发生。输尿管损伤的发病率甚难确定,实际上超过文献报道的统计数字。输尿管受外界暴力损伤时,其症状几乎全被伴发的其他内脏损伤所掩盖,故多在手术探查时才被发现;盆腔手术和应用经输尿管器械所致的输尿管损伤,在若干病例中,因症状不明显而诊断未能确定。随着腔内泌尿外科的开展,器械操作所致的输尿管损伤的发病数有所上升。

二、病 因

1. 外伤性损伤 输尿管损伤较为少见,可见于战时、交通事故、刀刺伤等。其在贯通伤中的发病率不到4%,在钝性伤中的发病率低于1%^[1]。输尿管损伤时常伴有其他内脏的损伤或贯通伤^[1-3],以致输尿管损伤征象被掩盖,导致诊断困难及延误治疗。输尿管贯通伤多为输尿管穿孔、割裂、切断等。非贯通性输尿管损伤罕见,可因直接暴力使肾脏突然向上移位,使相对固定的输尿管被强烈牵拉而过度伸展,导致输尿管从肾盂撕裂或离断,这种创伤多见于背后受到重击的儿童^[4]。

2. 手术损伤 多见于下腹部或盆腔的手术。如根治性或次全子宫切除术、巨大卵巢囊肿或肿瘤切除术、直肠癌根治性切除术等^[5]。损伤可为结扎、钳夹、切开、切断、撕裂及部分切除,或损害输尿管血供而致管壁缺血、坏死及穿孔。术时不一定被发现,直到术后出现漏尿或无尿(双侧损伤)时才被发现。手术损伤多见于下段输尿管,因此部位解剖较复杂,手术野较深,不易辨清输尿管位置。

3. 器械损伤 多见于泌尿外科输尿管逆行插管、输尿管镜术中。因器械引起的输尿管黏膜浅表性损伤可有少许血尿、疼痛等,多可自愈。较严重的输尿管器械损伤是输尿管穿孔及尿外渗,其中输尿管穿孔率在20世纪90年代初为7%(0~28%)^[6],近期稳定在1%~5%^[7],多为术中操作粗暴所致。有过结石、创伤或感染性炎症的输尿管,因壁层溃疡或组织脆弱较易遭受损伤。最严重的器械损伤是输尿管镜操作中将输尿管撕脱甚至脱套至膀胱。

4. 放射性损伤 多见于盆腔脏器肿瘤高强

其他 度放疗,如宫颈癌放疗后影响输尿管,输尿管管壁水肿、出血、坏死、形成尿瘘或纤维瘢痕组织形成,引起输尿管梗阻。

三、临床表现

输尿管损伤的临床表现较复杂,轻度黏膜损伤可仅表现为血尿和腰腹部胀痛,症状多可在短期内缓解、消失。而部分输尿管损伤的患者如未能及时发现,进而继发或合并其它脏器受损,可能因休克、腹膜炎等严重的全身症状而掩盖了输尿管损伤的原发症状^[8,9]。输尿管损伤常见的临床表现有:

1. 尿外渗 医源性或外伤性损伤所致输尿管穿孔、裂伤、离断等情况,均可能导致尿液外渗。尿液渗入腹膜后腔可引起腰背及腹部疼痛,腰部肌肉痉挛及明显压痛和叩击痛;向下蔓延至直肠周围间隙可导致里急后重;尿液渗入腹腔可引起尿性腹膜炎,导致腹膜刺激征;尿液经输尿管与阴道、直肠等腔道形成的瘘管渗出则形成尿瘘。

2. 血尿 血尿的严重程度与输尿管损伤程度之间并无关联。例如,出现输尿管结扎、完全离断等严重损伤的患者,患者可不出现血尿或仅表现为轻度血尿。

3. 感染 输尿管损伤引起尿外渗常伴随局部及全身的感染症状。感染局限的患者常出现局部疼痛、发热、脓肿形成等。一旦感染未能及时控制引起全身症状,患者可出现寒战、高热、呼吸急促、神经精神症状等尿源性脓毒症表现,严重者甚至出现感染性休克症状。

4. 尿路梗阻 输尿管损伤常引起上尿路梗阻。对于非完全性梗阻的患者可表现为患侧肾盂、肾盏积水、梗阻上段输尿管扩张、腰部胀痛等。而完全性梗阻的患者除上述症状外,可表现患侧肾功能严重受损。对于孤立肾或双侧输尿管完全梗阻的患者,还可表现为无尿、肾功能衰竭等症状^[10]。

四、诊断

1. 病史及症状诊断 外源性创伤所致的输尿管损伤常伴有腹部及盆腔脏器的损伤。其中,腹部锐性贯通伤所致的输尿管损伤常并发血管及

肠道损伤,而腹部钝性损伤常导致骨盆及腰骶神经的损伤。术中如怀疑输尿管受损,应积极行输尿管探查,并可静脉内注射靛胭脂,如有蓝色尿液外溢则可确立诊断,或者术中向肾盂内注入美兰溶液,观察有无蓝色尿液漏出^[8,9]。如术中未能及时发现,术后出现手术一侧腰腹部持续性疼痛、伤口尿液渗出等症状,应高度怀疑此并发症。但多数患者常因术后上尿路梗阻、尿瘘形成、腹膜刺激征或尿源性脓毒症而发现该并发症^[11]。诊断延迟会出现协腹疼痛、尿外渗、尿瘘、血尿、发热、尿毒症或尿性囊肿等症状^[12]。值得注意的是,以血尿来判断是否存在输尿管损伤并不可靠,因为仅有 50%~75% 的患者出现血尿症状。术中诊断发现并处理得当,多数患者预后尚可,诊断延误则往往导致尿瘘、感染及肾功能损伤,影响患者预后^[13]。

2. 影像学诊断 泌尿系增强 CT 或排泄性尿路造影是主要的影像学诊断方式。然而通常只有出现肾积水、腹水、尿性囊肿或输尿管扩张时,才能在影像学检查中发现明显病灶。需要注意的是排泄性尿路造影假阴性率可高达 60%^[9]。因此,对于上述检查仍不能确立诊断的病例,可考虑行逆行性肾盂输尿管造影术确诊。如果输尿管完全离断,且距离较长,逆行性肾盂输尿管造影术失败,还可选择经皮肾穿刺造瘘并行顺行性输尿管造影术^[8,9]。

五、治疗

输尿管损伤的治疗原则为:恢复输尿管的连续性,避免尿液漏出,保护患侧肾功能。

1. 输尿管损伤方式与治疗方式的选择^[14,15,20,21] 输尿管的损伤方式可分为:钳夹,热损伤,缝扎,切割等。损伤方式不同,其处理方式也有差别。输尿管受钳夹后,若能立刻发现,往往由于损伤时间短,不会对输尿管壁的血供造成明显的影响,可不作特殊处理。若考虑到输尿管黏膜水肿,上尿路引流不畅,导致术后肾绞痛,可在膀胱镜下于患侧输尿管内留置双 J 管,保留 1~2 周。对于长时间的钳夹,输尿管壁受损,局部血运不佳,解除钳夹后输尿管壁仍有可能坏死,漏尿,可切除该段受损的输尿管,行输尿管端-端吻合术或膀胱再植术,并留置双 J 管。热损伤,如:电刀等设备对输尿管壁的灼伤等,若热损伤的面积小,并未贯

穿输尿管壁,可考虑术中膀胱镜下于患侧输尿管内留置双J管,损伤部位留置引流管,充分引流,术后密切观察引流量的变化,1周内若无漏尿,可拔除引流管。对于大面积的输尿管热损伤,输尿管壁坏死,术后漏尿的可能性非常大,需将受损的输尿管切除,行输尿管端-端吻合术或膀胱再植术,并留置双J管。对于术中立即发现的缝扎,处理方法同钳夹伤的处理。术后发现的输尿管缝扎伤,行造影检查提示输尿管成角,悬吊的患者,可行输尿管镜检查,若输尿管腔内发现缝线,可用激光将缝线烧断,并留置双J管,术后观察术区引流液的变化情况;若输尿管镜检查仅发现输尿管腔狭窄,并未发现明显的缝线,则需开放手术,探查局部情况,切除被缝扎的输尿管,再行输尿管端-端吻合术或输尿管膀胱再植术,并留置双J管。对于锐器导致的输尿管切割伤,若术中及时发现,经创口在患侧输尿管内留置双J管,并间断缝合创口,恢复输尿管的连续性即可。若术后早期发现,可经尿道在输尿管镜下尝试留置双J管,若置管成功,在保证损伤部位引流通畅的情况下,可待输尿管创口自行愈合,愈合时间从2周至2个月不等;若留置双J管未成功,则需行探查手术,切除输尿管创缘坏死组织后行输尿管端-端吻合术或输尿管膀胱再植术,并留置双J管。

2. 输尿管损伤程度与治疗方式的选择^[16,17,22,23]

输尿管损伤可分为:黏膜撕脱、穿孔、不完全离断、完全离断等几种情况。输尿管黏膜撕脱是一种较为严重的输尿管损伤,通常在行输尿管镜手术时发生。虽然输尿管的连续性仍在,但是输尿管黏膜层可能大面积撕脱,处理较为困难,并发症较为严重。输尿管黏膜撕脱术中常能及时被发现,应立即留置双J管。若置管成功,则术后很少发生漏尿,但需密切随访是否会出现输尿管狭窄。输尿管穿孔是一种较为常见的、轻度的输尿管损伤,留置双J管即可。对于输尿管不完全离断的损伤,若为腔内手术,应争取成功留置双J管,并监测患者症状、体征的变化。若患者出现腰痛、发热等症状,患侧出现腹膜炎体征,应考虑有局部漏尿,可行手术探查,可行输尿管端-端吻合术或膀胱再植术;若未能成功留置双J管或非腔道手术下的输尿管不完全离断损伤,应立即手术修补输尿管或行输尿管端-端吻合术。对于完全离断的输尿管损伤,应立即行手术恢复输尿管的连续性,行输

尿管端-端吻合术或输尿管膀胱再植术,并留置双J管。

3. 输尿管损伤手术时机的选择^[18,19,23] 输尿管损伤手术时机的选择对于治疗的效果有着重要的意义。术中及早期发现的输尿管损伤应及时治疗,根据上述损伤方式及程度的不同采取相应的治疗,术后可无并发症发生。对于术后较长时间确诊的输尿管损伤,手术时机的选择目前仍存在争论。对于局部炎症较轻,无明显尿液漏出的患者来说,可考虑积极手术治疗,腔镜下双J管置入术,输尿管膀胱再植术、输尿管端-端吻合术均是可选术式。但对于已经形成尿瘘,尿液漏出伴有全身感染症状的患者来说,可考虑延期手术,暂行患侧的肾盂造瘘术,待3~6个月后,受损输尿管局部炎症、水肿明显消退,再考虑手术治疗,如:输尿管膀胱再植术,输尿管端-端吻合术。需要指出的是期间肾盂造瘘管务必保持通畅,否则可能引起局部尿液漏出、感染加重,患侧肾功能受损,最终导致患侧肾脏切除。

双J管在输尿管损伤的治疗过程中起到十分重要的作用,输尿管内留置双J管,不仅能够保持输尿管的通畅,避免肾积水、肾绞痛、尿液漏出,同时还能起到支架的作用,支撑输尿管损伤部位,减少发生输尿管狭窄的可能。因此在任何输尿管损伤的治疗过程中,都应当考虑采用恰当的方式留置双J管。通常双J管留置的时间为1~3个月。

鉴于输尿管损伤绝大多数发生在输尿管下段,输尿管损伤最常采用的两种手术方式为:输尿管端-端吻合术以及输尿管膀胱再植术。输尿管端-端吻合术能够最大限度的恢复输尿管的解剖连续性,不影响输尿管的抗返流机制,在切除可能坏死的输尿管组织后,若输尿管能够无张力吻合,输尿管端-端吻合术为优先选择的手术方式。对于损伤远端的输尿管,若粘连严重,难以游离,或游离后缺血坏死的可能性较大时,可考虑充分游离损伤近端的输尿管,在无张力的情况下行膀胱再植术,并尽可能的进行抗返流吻合。

为避免医源性输尿管损伤,盆腔手术时,术中清晰的解剖十分重要,术野不清的情况下盲目的操作是造成输尿管损伤的重要原因。对于腔内手术来说,在导丝的引导下轻柔地操作是十分重要的。

六、输尿管损伤的并发症、 预防及随诊

1. 输尿管损伤的并发症 输尿管损伤的并发症可分为:短期并发症及远期并发症。其中由于输尿管损伤,输尿管的连续性中断,上尿路引流不畅,在短期内发生的并发症包括:肉眼血尿、腰痛、肾积水、急性肾功能损害,尿液漏出,可能导致局部炎症、感染,严重时可能引起发热、菌血症等全身感染症状,严重时可能出现感染性休克。输尿管损伤的远期并发症,输尿管损伤后,局部瘢痕形成,管腔狭窄,导致肾积水及肾功能损害。长期肾积水,严重影响患侧肾功能,最终可能导致患侧肾功能丧失。漏出的尿液在局部包裹形成尿液囊肿或脓肿,不仅造成输尿管梗阻,引起肾积水,导致永久的肾功能损害,而且长时间漏尿导致的炎症能够侵蚀周围的组织器官,最终形成腹壁瘘、会阴瘘,阴道瘘、肠瘘等等,需要进一步的手术治疗。

2. 输尿管损伤的预后 输尿管损伤的预后与手术的时机以及手术方式的选择有着密切的关系,及时发现输尿管损伤,并采取合理的治疗方式,输尿管损伤的患者通常恢复良好,无输尿管狭窄,肾积水、肾功能损害等并发症发生。若诊断不及时,手术方式选择欠妥当,则可能造成尿瘘、永久的肾功能损害等严重的并发症。

3. 输尿管损伤的随诊 输尿管损伤的随诊分为两个阶段。第一阶段为双J管留置阶段的随诊,通常双J管留置1~3个月,期间患者可每个月复查泌尿系彩超,明确双J管位置是否良好,双J管是否引流通畅,有无肾积水等情况,并检查损伤局部有无漏尿、尿液囊肿形成。若双J管引流不畅,位置不佳,在膀胱镜下重新留置双J管。第二阶段为拔除双J管之后的随诊,患者在双J管拔除后3、6、12个月复查泌尿系彩超、静脉肾盂造影,明确有无肾积水、输尿管狭窄及肾功能损害。若存在上述异常,需进一步腔内或开放手术治疗^[17,18,22-26]。

参 考 文 献

- Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich CJ, et al. Organ injury scaling III: Chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder, and urethra. *J Trauma*, 1992, 33:337-339
- Medina D, Lavery R, Ross SE, et al. Ureteral trauma: Preoperative studies neither predict injury nor prevent missed injuries. *J Am Coll Surg*, 1998, 186:641-644
- Presti Jr JC, Carroll PR, McAninch JW. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: Diagnosis and management. *J Trauma*, 1989, 29:370-374
- Boone TB, Gilling PJ, Husmann DA. Ureteropelvic junction disruption following blunt abdominal trauma. *J Urol*, 1993, 150:33-36.
- St Lezin MA, Stoller ML. Surgical ureteral injuries. *Urology*, 1991, 38:497-506.
- Huffman JL. Ureteroscopic injuries to the upper urinary tract. *Urol Clin North Am*, 1989, 16:249-254
- Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, et al. Complications of ureteroscopy: Analysis of predictive factors. *J Urol*, 2001, 166:538-540.
- Wein AJ. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2007:1282-1292
- DJ. Summerton (chair), N. Djakovic, ND. Kitrey, et al. Guidelines on Urological Trauma, Ureteral trauma. *European Association of Urology*, 2013, 32-33
- Siram SM, Gerald SZ, Greene WR, Hughes K, Oyetunji TA, Chrouser K, Cornwell EE 3rd, Chang DC. Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. *Am J Surg*, 2010 Apr, 199(4):566-570
- Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am*, 2006 Feb, 33(1):55-66, vi.
- Kunkle DA, Kansas BT, Pathak A, et al. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. *J Urol*, 2006 Dec, 176(6 Pt 1):2503-2507
- Best CD, Petrone P, Buscarini M, et al. Traumatic ureteral injuries: a single institution experience validating the American Association for the Surgery of Trauma-Organ Injury Scale grading scale. *J Urol*, 2005 Apr, 173(4):1202-1205.
- 姚旭东, 朱江, 夏术阶, 等. 医源性输尿管损伤的诊断和治疗. *中华创伤杂志*, 2004, 20:421-423
- 魏辉, 梅骅. 医源性输尿管损伤后狭窄梗阻的手术治疗. *中华泌尿外科杂志*, 2002, 23:739-741
- 王荫槐, 刘任, 赵小昆, 等. 医源性输尿管损伤的早期诊断和治疗. *临床泌尿外科杂志*, 2006, 21:910-914
- 潘家骅, 薛蔚, 陈海戈, 等. 医源性输尿管损伤并发上尿路梗阻的外壳治疗策略. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26:264-269
- 肖春雷, 陈忠新, 田晓军, 等. 医源性输尿管损伤的诊

- 断和治疗. 北京医学, 2004, 26: 262-264
19. 涂忠, 饶作祥, 潘铁军. 医源性输尿管损伤 33 例早期诊断和治疗分析. 中国误诊学杂志, 2008, 8: 694-695
 20. Jea-seung P, Sung KH, Moon-soo P, et al. Management of postoperatively detected iatrogenic lower ureteral injury: Should ureteroureterostomy really be abandoned? Urol, 67: 237-241
 21. Giuseppe L, Pasquale D, Carlo B, et al. Delayed relief of ureteral obstruction is implicated in the long-term development of renal damage and arterial hypertension in patients with unilateral ureteral injury. J Urol, 2013, 189: 960-965
 22. Olivier T, Alexandre T. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. J Urol, 2013, 189: 580-584
 23. Bijan S, Hsueh-fu L, Quan-yang D, et al. Laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe iatrogenic ureteral injuries. Urol, 2001, 58: 540-543
 24. David AK, Bryan TK, Abhijit P, et al. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. J Urol, 2006: 2503-2507
 25. Suryanarayana MS, Sonja ZG, Wendy RG, et al. Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. The American Journal of Surgery, 2010, 199: 566-570
 26. Duncan JS, Noam Dk, Nicolaas L et al. EAU guidelines on iatrogenic trauma. Euro Urol, 2012, 62: 628-639

第三节 膀胱损伤

一、概述

膀胱由于位于骨盆深部,一般难以损伤。根据致伤原因可以把膀胱破裂分为外伤性膀胱破裂、医源性膀胱破裂、自发性膀胱破裂和锐器所致膀胱穿通伤。其中外伤性膀胱破裂伤最常见。根据膀胱破裂口与腹膜的关系可以分为腹膜外破裂、腹膜内破裂和混合性破裂。

外伤性膀胱破裂多由于膀胱在充盈状态时骨盆骨折或下腹部受外力撞击引起;医源性损伤发生于下腹部或盆腔手术、妇产科手术及腔镜手术或检查时,其中发生于妇产科手术时最多见^[1-3]。自发性膀胱破裂的患者多有病理性膀胱因素存在,例如肿瘤、结核、放疗或多次手术。膀胱穿通伤为锐器穿刺伤、枪弹伤或骨折碎片导致。了解

不同类型的损伤对疾病的诊断和采取正确的治疗有指导意义。

二、膀胱破裂的分型

1. 腹膜内型膀胱破裂 该类型较少见,但后果较腹膜外类型严重得多。破裂的位置在膀胱顶邻近腹膜的区域。起病初期低渗的尿液自此进入腹腔,引起的腹膜炎较轻,肠鸣音可正常。如果早期漏诊,至后期发展至感染性尿性腹膜炎时腹部症状才明显。此时腹膜吸收大量尿素致血尿素氮明显升高。

2. 腹膜外型膀胱破裂 此类型较常见,多发生于骨盆骨折时,并常伴有尿道损伤。绝大多数腹膜外膀胱破裂合并有耻骨骨折。严重的骨折端碎片会刺破膀胱,并合并后尿道损伤。这类型的膀胱破裂腹痛范围广,程度轻。可能伴有尿外渗。

3. 混合型膀胱破裂 此类型约占 10%,常合并多脏器损伤,死亡率高,火器或利器所致穿通伤是其主要原因。

三、膀胱破裂的分级

按照美国创伤外科协会分级量表,把膀胱损伤分为 5 级:

- I 挫伤 膀胱壁血肿
裂伤 未穿透膀胱壁
- II 裂伤 腹膜外膀胱壁裂口 <2cm
- III 裂伤 腹膜外膀胱壁裂口 >2cm 或腹膜内膀胱壁裂口 <2cm
- IV 裂伤 腹膜内膀胱壁裂口 >2cm
- V 裂伤 腹膜外或腹膜内膀胱壁裂口扩大至膀胱颈或输尿管口。

四、临床表现

外源性膀胱损伤常常合并有骨盆骨折、内脏及血管损伤,医源性膀胱损伤常可于术中发现。

(一) 膀胱挫伤的临床表现

膀胱挫伤可无明显症状,或仅有下腹部的隐痛不适及轻微血尿,有时因膀胱黏膜受刺激而出

其他 现尿频,短期内可自行消失。

(二) 膀胱破裂的临床表现

1. 血尿和排尿困难 肉眼血尿是膀胱损伤患者的主要症状,占 82%~95%^[2-5],大约 5%~15% 膀胱破裂患者仅有镜下血尿^[9]。尿液流至膀胱周围或腹腔内时,患者可有尿意,但不能排尿或仅排出少量血尿。

2. 腹痛、腹胀 腹膜内型膀胱破裂病程初期,尿液流入腹腔所造成的腹膜刺激症状可能较轻,只有当发展为感染性尿液性腹膜炎时腹痛、腹肌紧张等急腹症症状才变得明显,尿性腹水情况下出现腹部膨胀。腹膜外型膀胱破裂时,尿液经膀胱破口溢出,与血液混合积聚于盆腔疏松组织间隙中,表现为下腹部疼痛,但程度较急腹症(如阑尾炎、肠系膜动脉栓塞)为轻,而疼痛范围较广,有时可发展至阴囊、会阴、前腹壁、大腿等处^[4,7],出现肿胀、疼痛。伴有骨盆骨折时疼痛更明显。

3. 尿瘘 开放性损伤可有体表伤口与膀胱相通而出现漏尿,如膀胱直肠瘘或膀胱阴道瘘。闭合性损伤尿外渗继发感染破溃后而形成尿瘘。

4. 休克 可由其他脏器的合并伤或骨盆骨折等引起大出血所致。感染性尿液外渗或腹膜炎治疗不彻底,继发感染,则可引起感染中毒性休克。

5. 氮质血症 当发生腹膜内型膀胱破裂时,大量尿液流入腹腔,由于腹膜有较强的吸收能力,短时间内可出现氮质血症症状。

医源性膀胱外部损伤可出现尿液外渗、可见的膀胱撕裂、手术区域的明确积液等;医源性膀胱内部损伤时,腔镜下可见脂肪组织、逼尿肌纤维之间的暗区、肠管等结构,可表现为膀胱膨胀能力丧失、灌注液低位返流以及腹部膨胀。

五、诊 断

(一) 病史

膀胱损伤患者常有明确的外伤史,如骨盆部或下腹部的暴力或刺伤史,伤后出现腹痛,有尿意,但不能排尿或仅能排出少量血尿。严重时患者可出现休克。自发性膀胱破裂常有膀胱结核、

肿瘤等原发疾病史或下尿路梗阻史,且多在用力排尿、排便等使腹压急剧升高的情况下发生。医源性膀胱损伤有经尿道的手术操作、腹腔镜检查、妇产科手术史或难产等病史。

(二) 体检

膀胱挫伤患者常无明显体征。腹膜外型膀胱破裂时,体检可发现膀胱空虚,局部可能有淤斑,触诊耻骨上区压痛及肌紧张,直肠指检有触痛及前壁饱满感。腹膜内型膀胱破裂则有全腹疼痛及肌紧张,伴压痛及反跳痛,并有移动性浊音。发现尿液自伤口处流出,则提示开放性膀胱损伤。

(三) 导尿试验

膀胱破裂时导尿仅流出少量血尿或无尿流出。经尿管注入 300ml 无菌生理盐水,5 分钟后回抽,若出入量相差悬殊,提示膀胱破裂。此法简便易行,但会出现一定的假阳性或假阴性,可作为膀胱损伤的辅助诊断方法。

(四) 膀胱造影

膀胱造影是非医源性膀胱损伤以及怀疑发生后医源性膀胱损伤的首选诊断方法^[4,6,7,10-12]。其绝对适应证是骨盆骨折伴肉眼血尿^[13],其相对适应证包括非骨盆骨折导致的肉眼血尿、骨盆骨折伴镜下血尿和单独的镜下血尿^[13-15]。经尿道放入导尿管后,向膀胱内逆行灌注至少 350ml 造影剂,当同时因尿道断裂,无法置入导尿管,也可经耻骨上膀胱造瘘来完成检查。排尿期摄片能发现造影剂向后方外渗的情况。腹膜外型膀胱破裂可以看到膀胱周围软组织的造影剂呈火焰样浓集,常因骨盆骨折所致的大血肿,使膀胱形态压缩成泪滴状^[4]。腹膜内型膀胱破裂可见造影剂显示肠祥和腹腔内脏器的轮廓^[4]。

CT 膀胱造影具有与膀胱造影平片可比拟的灵敏度(90%~95%)和特异度(100%)^[5,16],且其在诊断复合伤或寻找腹痛原因中具有独特优势^[4,5,11]。当怀疑合并肾脏、输尿管损伤时,采用 IVU 检查有时也可用来诊断膀胱破裂。

(五) 膀胱镜检查

膀胱镜检查是诊断术中发生膀胱损伤的首选

方法。经耻骨后行微创尿道下吊带术后,检查膀胱或尿道穿孔推荐进行膀胱镜检查^[17-19]。妇科手术后怀疑存在膀胱损伤时推荐使用^[20]。检查时需充分扩张膀胱,可清晰显示破裂部位并判断其与三角区、输尿管口的位置关系^[21]。膀胱镜检中出现膀胱扩张能力丧失提示大穿孔。

(六) 超声检查

腹腔或腹膜外积液分别提示腹膜内外穿孔,但仅通过超声检查不足以诊断膀胱损伤。

六、膀胱损伤的治疗

膀胱损伤常常合并其他合并伤,治疗应首先针对危及生命的合并伤进行。处理方式应根据外伤机制(钝性暴力伤和贯通伤)和膀胱破裂类型(腹膜外膀胱破裂和腹膜内膀胱破裂)选择。如果行手术修补膀胱,首选的方法为可吸收线双层缝合膀胱黏膜^[4,7,20]。

(一) 腹膜外膀胱破裂

多数无其他严重合并伤的腹膜外膀胱破裂,即使存在广泛腹膜后或阴囊尿渗出,仅给予留置导尿管2周处理即可^[4,6,7,22]。但是累及膀胱颈部,膀胱壁中有骨碎片,伴随直肠损伤的患者,必须手术治疗^[4,6,7,28]。

对于非手术治疗时膀胱周围血肿可以不必手术引流以免造成感染。近年来由于更多地采用开放固定和内固定的方法治疗骨盆骨折,腹膜外膀胱破裂也常手术修补,以预防固定材料造成的感染^[4,5,7]。如果患者需手术探查其他损伤,建议同时缝合腹膜外膀胱破裂以减少感染并发症(特别是膀胱周围脓肿)的发生^[4,5,7,22]。

(二) 腹膜内膀胱破裂

多数情况下,腹膜内膀胱破裂均需要手术治疗^[4,5,6,7]。其理论依据在于腹腔内尿渗可导致腹膜炎、腹腔内脓毒症甚至死亡^[22]。

手术时对其他腹腔脏器进行探查,并注意是否合并腹膜外膀胱破裂。术中如果发现尿性囊肿存在,必须彻底引流。若无其他腹腔内损伤,可行腹腔镜下膀胱腹膜内破裂缝合修补^[5]。修补膀胱后,根据情况可单纯留置导尿管,也可作耻骨上膀胱造瘘。

(三) 膀胱贯通伤

所有由枪弹、利器或骨片造成的膀胱贯通伤均需行急诊手术探查。开腹探查的原因是可能合并腹膜内脏器损伤^[4,6,7]。膀胱周围的水肿应予清除以防止脓肿形成。约有近30%的膀胱贯通伤可能合并输尿管损伤,术中注意检查输尿管^[4,7]。

(四) 膀胱损伤伴下腹壁撕脱或伴会阴和(或)膀胱组织缺损

若出现上述类型严重的创伤,直接缝合膀胱常会导致缝合处张力过大,继而引发膀胱壁缺血,最终导致修补处膀胱壁坏死。因此,在修补较大的膀胱缺损时,必要时可应用膀胱补片。同样的,在修补下腹壁和会阴时,也可应用相应的补片。有文献报告将带蒂的股外侧肌皮瓣应用于创伤后膀胱重建和下腹壁或会阴的软组织覆盖^[13]。

(五) 医源性损伤

外科手术中如果发现膀胱穿孔应予以修补。对术中未发现的膀胱损伤,必须鉴别是腹膜内还是腹膜外膀胱破裂。

对于腹膜内膀胱破裂,标准的治疗方法是手术探查并修补^[4,21]。在一些特定情况下(没有腹膜炎和肠梗阻的情况下),也可采用持续膀胱引流和预防性应用抗生素等保守治疗^[4,21]。同时建议留置腹腔引流^[38]。对于腹膜外损伤,建议行膀胱引流和预防性应用抗生素等保守治疗^[4,7,23,24,25]。较大的腹膜外穿孔伴有严重膀胱外积液的患者需放置膀胱周围引流^[25]。

如果穿孔发生在TURB术中,术后不可行即刻膀胱灌注化疗^[39]。TURB术后如怀疑膀胱破裂行手术探查,需同时仔细排除肠道有无损伤^[26]。如果行中段尿道悬吊术或经阴道网片植入术时出现膀胱穿孔,需要重新调整吊带位置并且留置导尿管(1~2天)^[29]。

(六) 膀胱内异物

若治疗用的网片导致膀胱穿孔,必须通过开放手术或者内镜取出^[30-33,34,35,36]。手术方式的选择需根据外科医生的经验水平和网片的位置来决定^[30,32]。其他类型的异物,可先尝试使用膀胱镜取异物,如果失败可行膀胱切开术^[27]。

七、并发症

膀胱破裂引起的严重并发症多是由于漏诊或尿外渗早期未得到及时处理,从而导致广泛的盆腔和腹腔脓肿形成。较轻的并发症有膀胱造瘘管脱出、伤口漏尿及膀胱痉挛等。术后预防并发症的关键是保持通畅的膀胱引流^[20]。盆腔积液或脓肿可以通过超声定位穿刺引流。膀胱造影或膀胱镜检查可帮助调整膀胱造瘘管的位置。膀胱痉挛常可通过口服抗胆碱能药物控制。

八、预后及随访

若膀胱损伤得到及时诊断和治疗,没有严重合并损伤及并发症,患者通常预后较好。膀胱损伤的患者,通常需要留置7~14天导尿管。在拔除导尿管之前建议行膀胱造影了解膀胱愈合情况。如果仍有造影剂外渗,可继续留置膀胱引流1周,直至造影剂不再外渗^[4,20]。

参考文献

- Obarisiagbon EO, Olagbuji BN, Onuora VC, et al. Iatrogenic urological injuries complicating obstetric and gynaecological procedures. Singapore Med J, 2011 Oct, 52 (10): 738-741
- Armenakas NA, Pareek G, Fracchia JA. Iatrogenic bladder perforations: longterm followup of 65 patients. J Am Coll Surg, 2004 Jan, 198 (1): 78-82
- Dobrowolski ZF, Lipczyński W, Drewniak T, Jakubik P, Kusionowicz J. External and iatrogenic trauma of the urinary bladder: a survey in Poland. BJU Int, 2002 May, 89 (7): 755-756
- Gomez RG, Ceballos L, Coburn M, et al. Consensus statement on bladder injuries. BJU international, 2004, 94 (1): 27-32
- Wirth GJ, Peter R, Poletti PA, Iselin CE. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. BJU international, 2010, 106 (9): 1344-1349
- Tonkin JB, Tisdale BE, Jordan GH. Assessment and initial management of urologic trauma. The Medical clinics of North America, 2011, 95 (1): 245
- Rödter K, Olinas R, Fisch M. Bladder injury. Diagnostics and treatment. Der Urologe Ausg A, 2005, 44 (8): 878
- Xishuang S, Deyong Y, Xiangyu C, et al. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. Journal of Endourology, 2010, 24 (1): 69-73
- Avey G, Blackmore CC, Wessells H, Wright JL, Talner LB. Radiographic and clinical predictors of bladder rupture in blunt trauma patients with pelvic fracture. Academic radiology, 2006, 13 (5): 573-579
- Ramchandani P, Buckler PM. Imaging of genitourinary trauma. American Journal of Roentgenology, 2009, 192 (6): 1514-1523
- Araco F, Gravante G, Piccione E. Bladder erosion after 2 years from cystocele repair with type I polypropylene mesh. International Urogynecology Journal, 2009, 20 (6): 731-733
- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Tinaut-Ranera J, Mijan-Ortiz JL, Zuluaga-Gomez A. Bladder lithiasis on tension-free polypropylene tape after TVT technique. Urological research, 2010, 38 (6): 519-521
- Morey AF, Iverson AJ, Swan A, et al. Bladder rupture after blunt trauma: guidelines for diagnostic imaging. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2001, 51 (4): 683-686
- Fallon B, Wendt J, Hawtrey C. Urological injury and assessment in patients with fractured pelvis. The Journal of urology, 1984, 131 (4): 712
- Antoci J, Schiff Jr M. Bladder and urethral injuries in patients with pelvic fractures. The Journal of urology, 1982, 128 (1): 25
- Shenfeld OZ, Gnessin E. Management of urogenital trauma: state of the art. Current opinion in urology, 2011, 21 (6): 449-454
- McAninch JW. Genitourinary trauma. Urologic Clinics of North America, 2006, 33 (1): xiii
- Ogah J, Cody D, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women: a short version Cochrane review. Neurourology and Urodynamics, 2011, 30 (3): 284-291
- Quagliano PV, Delair SM, Malhotra AK. Diagnosis of blunt bladder injury: a prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2006, 61 (2): 410-422
- Rafique M. Intravesical foreign bodies: review and current management strategies. Urology journal, 2008, 5 (4): 223-231
- Manikandan R, Lynch N, Grills RJ. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. Journal

- of Endourology, 2003, 17 (10): 945-947
22. Deibert CM, Spencer BA. The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank. J Urol, 2011 Jul, 186 (1): 151-155
 23. El Hayek OR, Coelho RF, Dall'oglio MF, et al. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. J Endouro, 2009 Jul, 23 (7): 1183-1186
 24. Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, et al. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. J Urol, 2005 Dec, 174 (6): 2307-2309
 25. Traxer O, Pasqui F, Gattegno B, et al. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. BJU Int, 2004 Sep, 94 (4): 492-496
 26. Fazlioglu A, Tandogdu Z, Kurtulus FO, et al. Perivesical inflammation and necrosis due to mitomycin C instillation after transurethral resection of bladder tumor: we must be vigilant! Urol Int, 2009, 83 (3): 362-363
 27. Golan S, Baniel J, Lask D, et al. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair-clinical characteristics and oncological outcomes. BJU Int, 2011 Apr, 107 (7): 1065-1068
 28. Frenkl TL, Rackley RR, Vasavada SP, et al. Management of iatrogenic foreign bodies of the bladder and urethra following pelvic floor surgery. Neurourol Urodyn, 2008, 27 (6): 491-495
 29. Wohlrab KJ, Sung VW, Rardin CR. Management of laparoscopic bladder injuries. J Minim Invasive Gynecol, 2011 Jan-Feb, 18 (1): 4-8
 30. Golan S, Baniel J, Lask D, et al. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair-clinical characteristics and oncological outcomes. BJU Int, 2011 Apr, 107 (7): 1065-1068
 31. Alperin M, Mantia-Smaldone G, Sagan ER. Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy. Urology, 2009 May, 73 (5): 1163.e17-19
 32. Foley C, Patki P, Boustead G. Unrecognized bladder perforation with mid-urethral slings. BJU Int, 2010 Nov, 106 (10): 1514-1518
 33. Shrotri KN, Shervington JP, Shrotri NC. Laser excision of encrusted intra-vesical tension-free vaginal tape (TVT). Int Urogynecol J, 2010 Mar, 21 (3): 375-377
 34. Chang PL, Sokol ER. Alternative method of suprapubic assistance in operative cystoscopy. Int Urogynecol J, 2010 Feb, 21 (2): 247-249
 35. Bekker MD, Bevers RF, Elzevier HW. Transurethral and suprapubic mesh resection after Prolift bladder perforation: a case report. Int Urogynecol J, 2010 Oct, 21 (10): 1301-1303
 36. Maher C, Feiner B. Laparoscopic removal of intravesical mesh following pelvic organ prolapse mesh surgery. Int Urogynecol J, 2011 Dec, 22 (12): 1593-1595
 37. Chung E, Tse V, Chan L. Mid-urethral synthetic slings in the treatment of urodynamic female stress urinary incontinence without concomitant pelvic prolapse repair: 4-year health-related quality of life outcomes. BJU Int, 2010 Feb, 105 (4): 514-517
 38. Pansadoro A, Franco G, Laurenti C, et al. Conservative treatment of intraperitoneal bladder perforation during transurethral resection of bladder tumor. Urology, 2002 Oct, 60 (4): 682-684
 39. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol, 2011 Jun, 59 (6): 997-1008

第四节 尿道损伤

一、概 述

尿道损伤(urethral injuries, urethral trauma)分为开放性损伤和闭合性损伤两类。开放性损伤多因为弹片、锐器伤所致,常伴有阴囊、阴道或会阴部贯通伤。闭合性损伤多为挫伤、撕裂伤或腔内器械直接损伤。

尿道损伤多见于男性,约占97%,女性仅约3%。在解剖结构上,男性尿道以尿生殖膈为界分为前、后两段。前尿道包括球部和阴囊部,后尿道包括前列腺部和膜部。球部和膜部的损伤较多见。

男性尿道损伤是泌尿外科常见急症。早期处理不当会产生尿道狭窄、尿瘘等并发症。前后尿道损伤各具特点^[1,2]。

二、损伤的类型和机制

(一) 后尿道损伤

男性后尿道位置相对固定,易受到外力发生损伤。男性后尿道损伤的致伤原因主要为骨盆骨折引起的尿道损伤,后尿道损伤致伤原因有:

1. 钝性损伤 主要为与骨盆骨折有关的尿道损伤(pelvic fracture urethral distraction defect,

其他

PFUDD),发生原因包括交通事故、高空坠落、工业事故等,骨盆骨折的发生率为10/10万,而PFUDD为骨盆骨折的2.5%~10%^[3]。在此类损伤中尿道的单独损伤很少,多合并骨盆骨折和其他脏器的损伤,因此骨盆骨折尿道损伤时要注意其他脏器的损伤^[4]。

2. 医源性损伤 发生于尿道内器械操作或手术,通常为部分尿道撕裂,近年来随着TURP、前列腺癌根治术等手术的增加,后尿道损伤及狭窄有一定的发生率^[5]。

3. 穿透性损伤 枪伤、刀刺伤。

(二) 前尿道损伤

前尿道损伤的致伤原因主要为以下一些类型:

1. 钝性损伤 绝大多数的前尿道损伤是由跌落、打击或交通意外引起。与后尿道损伤不同的是它们很少伴有骨盆骨折。其中以骑跨伤较为常见,致伤的原因是会阴部遭到撞击或会阴部撞击到硬物上,将球部尿道挤压在耻骨联合的下缘所致。

2. 医源性损伤 各种经尿道内镜的使用均有可能导致不同程度的尿道损伤、甚至安置气囊(保留)尿管也可导致尿道的损伤。

3. 开放性损伤 主要见于枪伤,阴茎部尿道

和球部尿道的发生率相似。损伤可以伴有睾丸或直肠的损伤^[6]。其次的原因是刺伤和截断伤。

4. 性交时损伤 一些性交时阴茎海绵体折断伤的患者会伴有尿道海绵体的损伤。发生几率大约是20%的阴茎海绵体折断伤伴有尿道的损伤^[7]。

5. 缺血性损伤 使用阴茎夹控制尿失禁的截瘫患者由于阴茎感觉的降低和缺失会引起阴茎和尿道的缺血性损害。

(三) 尿道损伤的分类

目前国内尿道损伤的分类主要参考Goldman分类及欧洲泌尿外科协会尿道损伤分类标准(表18-2~18-4)。

表 18-2 Goldman 分类^[8]

分类	描述
I	后尿道被拉伸但无破裂
II	后尿道位于尿生殖膈上部分的断裂
III	损伤同时累及尿生殖膈上下尿道,出现前后尿道部分或完全性的断裂
IV	膀胱损伤延伸到后尿道
IV a	后尿道损伤同时伴膀胱底部的损伤
V	部分或完全性的前尿道损伤

表 18-3 前、后尿道闭合性损伤的分类、分级及处理方法^[9]

等级	类型	临床表现	处理方法
I	牵张性损伤	尿道造影未见造影剂外渗	无需特殊处置
II	挫伤	尿道口渗血,但尿道造影未见造影剂外渗	II、III级尿道损伤可行经耻骨上膀胱造瘘或留置导尿保守治疗
III	尿道部分断裂	损伤部位造影剂外渗,但能够进入近端尿道及膀胱	
IV	尿道完全性断裂	损伤部位造影剂外渗,但不能进入近端尿道、前尿道以及膀胱	耻骨上膀胱造瘘后延期修复尿道,部分患者可选择行一期内镜下尿道重建 ± 延期修复尿道
V	部分性或完全性后尿道断裂合并膀胱颈、直肠及阴道撕裂	尿道损伤部位造影剂外渗 ± 女性阴道口渗血 耻骨上膀胱造瘘时膀胱颈部造影剂外渗 ± 直肠或阴道被造影剂填充	一期开放手术修复

表 18-4 需要对尿道进行完整评估的指征^[9]

表现	意义
尿道口渗血	37%~93% 后尿道损伤患者表现为尿道口渗血,至少75%患者合并前尿道损伤,在尿道显影前避免应用器械操作
阴道口渗血	超过80%女性患者在现有的尿道损伤基础上合并有骨盆骨折
血尿	无特异性,但首次出现在标本中的血尿提示存在尿道损伤
尿痛或尿液无法排出	需要注意的是尿道出血量与尿道损伤的严重程度关系并不密切
会阴区/阴茎水肿或大阴唇肿胀	均提示尿道断裂

三、临床表现

大多数患者有生殖器损伤、会阴部外伤、骨盆骨折或医源性损伤等病史,当出现尿道外口出血、尿潴留、尿外渗等临床体征及表现时,应首先考虑尿道损伤。

(一) 疼痛

受伤局部可有疼痛及压痛。前尿道损伤者,排尿时疼痛加重并向阴茎头及会阴部放射。后尿道损伤疼痛可放射至肛门周围、耻骨后及下腹部。

(二) 排尿困难或尿潴留

排尿困难程度与尿道损伤程度有关。尿道轻度挫伤的患者可不表现为排尿困难,仅仅表现为尿痛;尿道严重挫伤或破裂的患者由于局部水肿、疼痛、尿道括约肌痉挛及尿外渗等则可表现为排尿困难或尿潴留;尿道完全断裂的患者由于尿道的连续性被破坏,而膀胱颈部又保持完整时亦可表现为尿潴留。

(三) 出血及血肿

1. 尿道外口出血 约 37%~93% 后尿道损伤和至少 75% 前尿道损伤的患者会有尿道外口出血^[10,11],虽然缺乏特异性,但仍作为提示尿道损伤的首要指征。尿道出血程度和尿道损伤严重程度不一定一致。如尿道黏膜挫伤或尿道壁小部分撕裂可伴发大量出血,而尿道完全断裂则可能仅有少量出血^[12]。

2. 阴道口出血 超过 80% 的女性患者因骨盆骨折造成尿道损伤可出现阴道口出血^[13]。

3. 局部血肿 骑跨伤时常在会阴部、阴囊处出现血肿及皮下淤斑、肿胀等。

(四) 尿外渗

尿道破裂或断裂后可发生尿外渗,尿外渗的范围因损伤的部位不同而各异^[14]。

1. 阴茎部尿道损伤 局限于 Buck 筋膜内,表现为阴茎肿胀,合并出血时呈紫褐色。Buck 筋膜破裂时尿外渗的范围与球部尿道损伤尿外渗范围相同。

2. 球部尿道损伤 尿外渗进入会阴浅筋膜与尿生殖膈形成的会阴浅袋,并可向下腹部蔓延,

表现为阴茎、阴囊、会阴及下腹部肿胀。

3. 膜部尿道损伤 尿外渗可聚积于尿生殖膈上下筋膜之间。膜部尿道损伤同时合并尿生殖膈下筋膜破裂,尿外渗至会阴浅袋,表现与球部尿道损伤相同。合并尿生殖膈上破裂,尿外渗至膀胱周围,向上沿腹膜外及腹膜后间隙蔓延,可表现为腹膜刺激症状,合并感染时可出现全身中毒症状。如尿生殖膈上下筋膜完全破裂,尿外渗可以向深浅两个方向蔓延。

4. 前列腺部尿道损伤 尿外渗于膀胱周围,向上可沿腹膜外及腹膜后间隙蔓延。

5. 女性发生严重骨盆骨折时,阴唇肿胀提示可能存在尿道损伤。

(五) 休克

严重尿道损伤,特别是骨盆骨折后尿道断裂或合并其他内脏损伤者,常发生休克,其中后尿道损伤合并休克者为 40% 左右^[15]。

四、诊断

在诊断尿道损伤时应注意以下几点。

是否有尿道损伤;确定尿道损伤的部位;估计尿道损伤的程度;有无合并其他脏器损伤等^[16,17]。

(一) 根据临床表现(见前述)

(二) 体格检查

1. 直肠指诊 对确定尿道损伤的部位、程度及是否合并直肠损伤等方面可提供重要线索,是一项重要的检查。后尿道断裂时前列腺向上移位,有浮动感;如前列腺位置仍较固定,多提示尿道未完全断裂。但有时因为骨盆骨折引起的盆腔血肿常常干扰较小前列腺的触诊,尤其在较年轻的男性患者^[18],触诊时常触及血肿块,而前列腺触诊不清^[19]。此外,直肠指诊是直肠损伤重要的筛查手段。检查时手指应沿直肠壁环形触诊一周以发现损伤部位;如指套染血或有血性尿液溢出时,说明直肠有损伤或有尿道、直肠贯通可能。

2. 诊断性导尿 仍有争议,因它可使部分性裂伤成为完全断裂、加重出血,并易造成血肿继发感染。但目前临床仍有使用,因为对于部分裂伤的患者若一次试插成功则可免于手术。应用诊断性导尿应注意以下几点:①严格无菌条件下选用

其他

较软的导尿管轻柔缓慢的插入;②一旦导尿成功,应固定好导尿管并留置,切勿轻率拔出;③如导尿失败,不可反复试插;④如尿道完全断裂,不宜使用。

(三) 实验室检查

后尿道损伤常因骨盆骨折引起,易伴有盆腔静脉破裂而引起严重出血,导致出血性休克,应行全血细胞计数、血红蛋白检测等检查,如连续检查发现其指标进行性下降,常提示持续性出血,需要及时手术。

试插导尿管成功或手术后留置尿管,早期导出的尿液应做细菌培养,以确定是否已有感染及指导术后抗感染药物应用。

(四) 影像学检查

1. 逆行尿道造影(推荐) 此检查被认为是评估尿道损伤较好的方法^[20,21]。如有骨盆骨折时,应先摄平片,了解骨盆骨折情况及是否存在结石等异物。行尿道造影时,取 30° 斜位摄片。如尿道显影而无造影剂外溢,提示尿道挫伤或轻微裂伤;如尿道显影,造影剂能进入膀胱,并有造影剂外溢,提示尿道部分裂伤;如造影剂未进入近端尿道而大量外溢,则提示尿道断裂。

2. 超声(不推荐) 在尿道损伤的初期评估中作为常规方法,但在耻骨上膀胱造瘘时可用于确定盆腔血肿和前列腺的位置及引导穿刺。

3. CT 和 MRI(不推荐) 用于尿道损伤的初期评估,但对观察严重损伤后骨盆变形的解剖情况和相关脏器(膀胱、肾脏、腹腔内器官等)的损伤程度有重要意义。

(五) 内镜检查

在有条件的医院可以考虑对球部尿道损伤的男性患者行尿道镜检查,对尿道部分断裂者可行尿道会师术,使诊断与治疗融为一体。但是在骨盆骨折导致的后尿道损伤的早期不推荐采用,因为它有可能使部分裂伤变为完全断裂,加重损伤或耽误休克的救治。

女性患者尿道较短,可试行尿道镜检查以判断尿道损伤的存在和程度(可选择)^[13]。

(六) 合并伤相关检查

对严重创伤致尿道损伤的患者,检查时应注

意其他脏器的合并损伤,注意观察患者的生命体征,必要时行腹部及盆腔超声、CT、MRI 等检查以防止漏诊重要脏器损伤而危及患者的生命。

综上所述,诊断时应注意的几个问题基本可以明确。

五、治 疗

(一) 男性前尿道损伤的处理

1. 闭合性前尿道损伤 闭合性(钝性)前尿道损伤常见于骑跨伤和阴茎勃起时受到意外的冲击(如性交,跌倒)。

(1) 钝性不完全性前尿道损伤

1) 膀胱镜下留置尿管(推荐):钝性不完全性前尿道损伤患者可采用膀胱镜下留置尿管^[22],部分患者留置尿管后尿道内腔得到了自行修复而无需进一步处理^[23-25]。

2) 早期尿道吻合术(可选择):病人和医疗条件许可下也可急诊行一期尿道端-端吻合术。

3) 耻骨上膀胱造瘘(可选择):如膀胱镜下留置尿管失败,病人和医疗条件不允许做尿道端-端吻合术,可行耻骨上膀胱穿刺或开放手术造瘘来分流尿液。

(2) 钝性完全性前尿道断裂:由于钝性完全性前尿道损伤往往伴有尿道海绵体较重的挫伤,局部血肿明显,急诊或早期尿道成形术也许并不优于延期手术治疗,该情况下进行简单的耻骨上膀胱造瘘也许更为适宜。其次,尿液外渗可能会形成感染,甚至脓肿,早期的尿液分流和合理的抗生素运用可以降低感染的发生率。

处理原则:视病人和医疗条件采用膀胱造瘘(可选择)或急诊一期手术修复(可选择)的方法处理。

2. 开放性前尿道损伤 由于刀刺伤、枪伤和狗咬伤导致的前尿道损伤需进行急诊的手术清创和探查(推荐)。在手术中对尿道损伤情况进行评估并酌情进行修复,一般情况下修复后尿道狭窄发生率约 15%^[26]。

对于完全性的前尿道断裂,应对损伤的近、远端尿道稍作游离后尿道腔剪成斜面后进行端-端吻合。手术时应注意对尿道海绵体的严密缝合以及皮下组织的多层覆盖以降低术后尿瘘的发生率^[27]。术后的 2~3 周行膀胱尿道造影,如果没

有尿液外渗就可拔除尿管。如有尿液外渗,应继续保留尿管一周后再次复查造影。

在一些严重开放性前尿道损伤的患者,急诊清创时有可能发现尿道缺损较长而无法实施一期的吻合术,此时不应在急诊手术时采用皮瓣或游离移植物行一期进行尿道成形,因为损伤导致的局部血运不良和手术部位的清洁度均不适合进行这类手术^[28](不推荐)。在局部清创后行耻骨上膀胱造瘘以分流尿液,3个月后进行二期尿道修复重建(推荐)。

(二) 男性后尿道损伤的治疗

外伤导致的后尿道损伤常合并骨盆骨折和其他腹腔脏器损伤,注意病人的生命体征,防治休克至关重要;后尿道渗出的血液或尿液可产生炎症反应,易感染。渗出液可沿着筋膜扩散,可以进入会阴、大腿、腹部甚至胸部,如不积极治疗渗出液感染后可发展成脓肿。因此,尽早诊断、适合的尿液引流合并应用抗生素可以减少上述并发症的发生。

1. 处理原则 根据损伤原因采用防治休克,引流尿液,预防感染和其他并发症,争取早期恢复尿道的连续性。

2. 治疗方法

(1) 注意病人的生命体征,防治休克、感染及处理其他脏器的损伤是首要任务^[29]。

(2) 留置导尿管(可选择):尿道损伤不严重者可试行插导尿管,如成功则留置导尿管并持续引流尿液^[30]。

(3) 耻骨上膀胱造瘘术^[29,31](可选择):耻骨上膀胱造瘘是一种简单的减少创伤部位尿液渗出的方法,可以避免因尿道内操作而进一步损伤尿道。

(4) 早期尿道会师术:患者损伤不是特别严重或者在开放性手术的同时可以进行尿道会师术(可选择)^[32-35]。其优点是有希望早期恢复尿道的连续性或缩短损伤尿道分离的长度,有利于后期尿道重建时操作容易化。但在儿童,因尿道较细小不宜行急诊尿道会师术(不推荐)。

手术方法:常采用截石位,切开膀胱后经膀胱颈向后尿道插入金属探条;由尿道外口插入金属探条至尿道断裂处,与后尿道金属探条尖端会师,并引导前尿道金属探条进入膀胱;在探条引导下留置尿管。

(5) 延期内镜下尿道会师术(可选择)^[36]:伤

后1周内经膀胱造瘘口处插入膀胱软镜,经膀胱颈到后尿道并置入导丝;从尿道外口采用膀胱尿道镜寻及导丝,用异物钳将导丝拉出尿道外口,沿导丝留置尿管并牵拉。

(6) 早期尿道端-端吻合术(不推荐):因病人常伴骨盆骨折,不宜摆放手术体位;其次因出血或水肿使组织结构分辨困难,使手术操作困难。

(7) 开放手术治疗:严重损伤合并有以下情况应立即进行开放性手术治疗:有开放伤口需进行清创,骨折需要处理,合并其他脏器的损伤等,此时同时进行尿道会师手术(可选择)。

(三) 女性尿道损伤

1. 病因 女性尿道损伤明显少于男性,致伤原因主要见于:

(1) 车祸,外伤,骨盆骨折。常伴发阴道撕裂伤以及膀胱和肠道损伤等^[37,38];女童尿道损伤常合并约75%的阴道撕裂与30%的直肠损伤,因骨盆骨折伴尿道损伤的女童约为成人的4倍^[39-43]。

(2) 骑跨伤。骑跨伤时尿道被撞击于耻骨联合上,也可导致尿道撕裂伤;

(3) 医源性损伤。膀胱膨出的修复、尿道憩室的切除、难产及产钳分娩、尿道内异物插入等致尿道撕裂、部分或完全缺损^[44-46]。

2. 治疗原则 根据损伤原因采用防治休克,引流尿液,预防感染和其他并发症,争取早期恢复尿道的连续性。

3. 治疗方法及时机 对骨盆骨折导致尿道断裂,急诊行膀胱造瘘术,若并发阴道直肠损伤则同时行结肠造口,3~6个月行二期手术(推荐)^[37,44];对骑跨伤或医源性导致尿道损伤,可急诊一期手术修复(推荐)。严重损伤合并有以下情况应立即进行开放性手术治疗:有开放伤口需进行清创,骨折需要处理,合并其他脏器的损伤等。

(四) 并发症及其治疗

1. 尿道狭窄 尿道狭窄是尿道损伤后最常见的并发症,其修复重建以尿道损伤后3~6个月为宜,手术方法的选择应根据患者自身的条件、意愿和医疗技术条件而决定^[47,48]。

(1) 男性前尿道狭窄的处理

1) 阴茎段尿道狭窄:尿道狭窄较短者(<0.5cm)可尝试运用尿道端-端吻合术(可选择);长于0.5cm的尿道狭窄,采用阴茎带蒂皮瓣尿道

其他

成形,如阴茎垂直皮瓣(Orandi 术式)或环形包皮瓣^[5,49]。如阴茎皮肤不富裕,可采用口腔颊黏膜^[50]或舌黏膜^[51](推荐)。

2) 阴囊段、球部尿道狭窄:尿道狭窄段较短(<0.5cm)、累及尿道海绵体较浅的,可尝试运用经尿道内切开或尿道扩张治疗(可选择)。累及尿道海绵体较深或者已经过尿道内切开或尿道扩张治疗无效的患者应采用开放性尿道成形手术治疗(推荐)。因为反复地采取这两种治疗的有效性很低^[52],反复的内切开还有可能使患者的病情发展为更复杂,如伴有假道^[53]。

球部尿道狭窄短于 2cm 者,切除狭窄段尿道后端-端吻合是较为适合的治疗术式^[54](推荐),该治疗方式的成功率可高达 95%。而对于较长的球部尿道狭窄(>2cm)不推荐采用简单的尿道端-端吻合术,因为这样会导致患者阴茎下弯和勃起疼痛。对于该类患者建议采用颊黏膜或舌黏膜替代尿道成形术^[50,51](推荐),也可选用脱细胞基质,如小肠脱细胞基质(SIS)^[55](可选择)。不建议对于损伤性尿道狭窄患者使用尿道内支架治疗^[56](不推荐)。

3) 次全尿道狭窄:对尿道狭窄或闭锁段较长,病变从阴茎段到球部尿道狭窄者,首先需明确尿道狭窄的性质,是单纯性狭窄,还是伴有生殖器硬化性苔藓样变所致的狭窄。如是单纯性狭窄,可应用阴茎带蒂皮瓣和/或口腔内黏膜拼接修复狭窄的尿道^[57](推荐);如是伴有生殖器硬化性苔藓样变的患者,禁用阴茎皮瓣,可用颊黏膜与舌黏膜拼接替代尿道成形术(推荐);对几乎闭锁及特别长段尿道狭窄的患者(>15cm)也可用结肠黏膜重建尿道^[58](可选择)。

(2) 男性后尿道狭窄的处理:后尿道狭窄由于其所在部位较深,尿道受伤时严重程度不一,受伤初期各地区诊治水平参差不齐,导致后期尿道狭窄的复杂性不一。因此,后尿道狭窄的处理应根据狭窄段的长短、严重程度,是否伴有尿道直肠瘘而选用不同的手术方式:

1) 尿道内切开术^[59-61](可选择):在尿道镜下用尿道手术刀(冷刀)在 9、12、3 点切开狭窄处瘢痕,扩大尿道内径。此术式适用于狭窄段较短(<0.5~1cm),瘢痕不严重的患者。如果 2 次内切开效果不佳,应改用其他的治疗方法。

2) 尿道端-端吻合术^[62-64](推荐):常选会阴部切口,切除狭窄段及瘢痕,尿道的近、远两端用

3-0 或 4-0 的可吸收缝线作 6~8 针的端-端吻合。此术式适用于狭窄段 < 3~4cm 的球膜部尿道狭窄,采用分离阴茎海绵体中隔、切除耻骨下缘或切除部分耻骨等方法可较容易地进行尿道吻合术。操作时应尽量切除吻合口周围的瘢痕并使尿道两断端能无张力对合缝合。

3) 尿道拖入术^[64](可选择):对切除狭窄端尿道后,无法进行尿道端-端吻合的患者,可将远端尿道游离,使其适度拖入近端尿道,并固定于或用牵引线将其通过膀胱固定于腹壁。缺点为可以引起阴茎短缩和勃起时阴茎下曲。

4) 带蒂阴囊、会阴皮瓣和阴茎转位尿道成形(可选择):对球膜部段尿道缺损较长者,可用常用阴囊或会阴部皮肤重建尿道。皮瓣有良好的血液供应,但阴囊、会阴皮肤尿道成形术后毛发、结石、憩室形成是其并发症。皮肤尿道成形术后近期尿道再狭窄发生率较高,这种方法仅作为反复手术失败,中段尿道缺损严重患者的补救性术式^[47,48]。对局部条件极差者,也可采用分期阴茎转位尿道成形,作为补救性术式^[65]。

5) 尿道狭窄合并尿道直肠瘘的治疗^[66-69]:复杂性后尿道狭窄合并尿道直肠瘘的病例,临床较少见。由于此类患者具有病情复杂,手术修复难度大、失败率高的特点,是泌尿外科最棘手和最具有挑战性的手术,目前尚无公认的治疗方案。因此,对不同病情的患者选用合适的术式显得尤其重要。

I. 经会阴途径加切除耻骨下缘^[66-68](推荐):通过会阴途径分离出耻骨下缘,用骨凿凿去耻骨的部分下缘,形成倒 V 形缺口,使远端尿道通过此缺口与近端尿道能进行无张力吻合,同时由于操作区域的扩大,也有利于直肠瘘修补。绝大多数病人可通过此径路完成手术。

II. 经会阴加经耻骨联合途径^[66,69](可选择):对尿道缺损段较长,尿道直肠瘘瘘口较大或位置较高者可采用此径路。下腹正中切口,分离出耻骨联合,用线锯切除部分耻骨后即可显露后尿道病变部位。远端尿道可穿过阴茎海绵体中隔直接与近端尿道进行无张力吻合,同时也较易从上向下在直视下进行尿道直肠瘘修补。

III. 手术要点:后尿道狭窄合并尿道直肠瘘修复时的要点是:①首先行直肠瘘的修补,切除瘘口周围的瘢痕,用 3-0 或 4-0 的可吸收缝线连续缝合瘘口,再间断折叠缝合第二层;②随后行尿道

的端-端吻合,3~9点处缝合应较10~2点处严密;③最后视径路和创伤及局部瘢痕严重程度选择带蒂的腹直肌瓣、球海绵体肌和股薄肌瓣转移至尿道与直肠瘘修补之间,填塞死腔,增强尿道与直肠间已修补瘘孔间的屏障作用,有利于提高手术成功率。④如果尿道没有狭窄,仅表现为尿道与直肠瘘,尤其是低位者,可选择经直肠修补^[70]。

(3) 女性尿道狭窄的修复^[39,71-74]:极大多数女性尿道狭窄伴尿道阴道瘘,少数伴有阴道狭窄,治疗均较为复杂,手术方式也较多,具体选用何种术式应根据患者病变的部位,严重程度、狭窄的长度和阴道的条件。

1) 经阴道途径手术(推荐):适合阴道有足够宽敞,允许可利用阴道壁或邻近组织来修复尿道狭窄和瘘。经阴道途径手术操作较简便、组织损伤小、出血少,术后患者反应轻、恢复快。修复的原则是:①尽可能利用阴道壁作为尿道重建的材料,如阴道壁不富裕,可用大小阴唇来重建尿道;②取外阴部的带蒂脂肪垫插入在重建的尿道与外层阴道壁之间,有利于避免尿道阴道瘘的复发;③如是单纯性尿道狭窄(不伴有尿道阴道瘘)可选用口腔内黏膜尿道成形^[75]。

2) 经腹阴道联合途径手术(可选择):对病情复杂、多次修补失败、阴道狭窄、局部瘢痕严重或女童患者适合此种方法。经下腹切口切除部分耻骨后暴露病变尿道,选用大小阴唇或外阴大腿内侧皮瓣来重建尿道和扩大阴道。对经耻骨途径患者,取带蒂腹直肌瓣转移至新尿道与阴道壁之间,可起到填充残腔和保护新尿道作用;对创伤较严重,局部瘢痕严重,切除后残腔较大也可取股薄肌瓣来填充残腔和保护新尿道^[73,74,76,77]。

2. 尿失禁 尿道外伤后尿失禁常见于某些严重的后尿道损伤病例^[27,31,78-80],如多发性骨盆骨折时骨折片直接损伤膀胱颈部(男性和女性)或在行尿道会师术时拉力过度(男性)均可直接或者间接损害控尿结构导致尿道关闭功能受损,在尿道重建成功后出现尿失禁症状。此外,医源性尿道损伤或尿道括约肌损伤导致的尿失禁也较常见:①前列腺癌根治术后、开放性或者经尿道前列腺切除术后;②女性近端尿道旁囊肿手术导致的尿道阴道瘘伴尿失禁;分娩难产导致的膀胱颈及尿道因缺血坏死而缺损;③冰冻尿道,多次手术后或后尿道广泛损伤后,尿道纤维化(放疗后)等,使尿道关闭功能障碍。

尿失禁在男性单纯性后尿道损伤后发生的几率较低,球部以远尿道损伤不会发生尿失禁。

(1) 诊断:尿失禁根据损害控尿结构的严重程度分压力性和完全性两种,其诊断主要通过病史、临床表现和检查后确诊(推荐)。首先应当确定是否有尿失禁,临床表现主要表现为不由意志控制的尿液流出,是增加腹压后引起(压力性)还是平卧时也发生(完全性)。体检时,应确定尿道内尿失禁还是尿道外尿失禁,这主要是针对女性患者。需明确是单一的尿失禁,即尿道内尿失禁,还是既有尿道关闭功能障碍,又有尿道阴道瘘。其次,尿液是从尿道阴道瘘流出,还是另伴有膀胱阴道瘘。对瘘口较小的患者,一般性检查有时较难发现瘘口,可将美蓝稀释液150ml注入膀胱,然后在下腹部加压,在阴道内直视或镜下观察美蓝液流出的部位(推荐)。如有条件尚可进行CT三维重建,超声动态检查和全尿道尿动力学检查,甚至是影像尿动力学检查(可选择)。

(2) 治疗:尿道外伤后尿失禁其发生机制在于外伤破坏了控尿机制而引起尿失禁,长期尿失禁又使膀胱容量缩小。因此,尿失禁治疗以增加尿道阻力为主,扩大膀胱容量为辅。

1) 保守治疗方法(可选择):对尿失禁较轻者以内科治疗、体疗及理疗为主,如盆底肌训练,电刺激以及药物治疗可获得改善^[81]。但绝大多数外伤后尿失禁患者此法治疗效不佳,对这些患者或尿失禁较重者应以外科手术治疗。

2) 阴茎夹(可选择):适用于男性完全性尿道关闭功能不全。利用具有弹性的夹子或用自制弹力带+尼龙搭扣将阴茎完全夹住,控制尿液流出,定时开放。长期使用可压迫阴茎产生水肿,严重者可诱发尿道溃疡甚至尿瘘^[82]。

3) 手术治疗方法(可选择)

I. 球部尿道悬吊术:近几年来,采用球部尿道悬吊术治疗男性获得性尿失禁较为流行,各种新技术层出不穷,如经耻骨后球部尿道悬吊术^[83],可调节的耻骨后尿道悬吊术^[84],在术中或术后可以将吊带张力调至适中,避免出现吊带张力过大或过小,有效率达80%;经闭孔途径悬吊术^[85-87],此术式操作简单,效果较好,临床上主要用于前列腺术后尿失禁,尤其是适合轻中度的尿失禁。

II. 人工尿道括约肌植入术:对完全性尿失禁,这是一种有效方法^[88-90],有效率达84%以上。人工尿道括约肌男女均可应用,但尿道必须完整、

其他 无尿痿、无感染,肾功能减退及无张力膀胱禁忌使用人工尿道括约肌。有膀胱输尿管返流者,待治愈后方可应用。但远期并发症也多,比较常见的为尿道套使尿道缺血纤维化、或侵蚀穿破尿道、局部炎症感染,机械故障等。其次,人工括约肌的价格也较贵,使一般国人望而生畏。

Ⅲ. 尿流改道(可选择):在上述治疗措施完全失败后方可采用。可根据患者情况采用膀胱造痿、回肠膀胱术或者可控肠代膀胱等。

参 考 文 献

1. 吴在德,吴肇汉,主编. 外科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008. 4,647
2. 吴阶平,主编. 泌尿外科. 济南:山东科技出版社,1994. 8,911
3. Andrich DE, Greenwell TJ, Mundy AR. Treatment of pelvic fracture-related urethral trauma: a survey of current practice in UK. *BJU*, 2005, 96: 127-130
4. Carlin BI, Resnick MI. Indications and techniques for urologic evaluation of the trauma patient with suspected urologic injury. *Semin Urol*, 1995, 13: 9-24
5. Chapple C, Barbagli G, Jordan G, et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU*, 2004, 93: 1195-202
6. Gomez RG, Castanheira ACC, McAninch JW. Gunshot wounds to the male external genitalia. *J Urol*, 1993, 150(4): 1147-1149
7. Frauscher F, Klauser A, Stenzl A, et al. US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. *Radiology*, 2001, 219(2): 427-431.
8. Goldman SM, Sandler CM, Corriere JN Jr, et al. Blunt urethral trauma: a unified, Anatomical mechanical classification. *J Urol*, 1997, 157(1): 85-89
9. Martínez-Piñeiro L, Djakovic N, Plas E, et al. EAU Guidelines on Urethral Trauma. *Eur Urol*, 2010 May, 57(5): 791-803
10. Lim PH, Chng HC. Initial management of acute urethral injuries. *Br J Urol*, 1989, 64: 165-168
11. McAninch JW. Traumatic injuries to the urethra. *J Trauma* 1981, 21: 291-297
12. Antoci JP, Schiff MJ Jr. Bladder and urethral injuries in patients with pelvic fractures. *J Urol*, 1982, 128: 25-26
13. Perry MO, Husmann DA. Urethral injuries in female subjects following pelvic fractures. *J Urol*, 1992, 147: 139-143
14. 闵志廉. 临床泌尿外科. 北京:人民军医出版社,2003
15. 贾汝汉,张孝斌,李明. 泌尿生殖系统急症. 北京:人民卫生出版社,2000
16. 徐月敏. 泌尿修复重建外科学. 北京:人民卫生出版社,2007
17. Rosenstein DI, Alsikafi NF. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urol Clin North Am*, 2006, 33(1): 73-85
18. Dixon CM. Diagnosis and acute management of posterior urethral disruptions. In: McAninch JW, ed. *Traumatic and reconstructive urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, 347-355.
19. Fallon B, Wendt JC, Hawtrey CE. Urological injury and assessment in patients with fractured pelvis. *J Urol*, 1984, 131: 712-714
20. Colapinto V. Trauma to the pelvis: urethral injury. *Clin Ortho Rel Res*, 1980, 151: 46-55
21. Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: the unresolved controversy. *J Urol*, 1999, 161: 1433-1441
22. Venn SN, Mundy AR. Immediate management of major trauma to the urinary tract. *Eur Urol*, 1998, 33(Curric Urol 3.1): 1-8
23. Sun YH, Xu CL, Gao X. Urethroscopic re-alignment of ruptured bulbous urethra. *J Urol*, 2000, 164: 1543-1545
24. 俞建军,徐月敏,乔勇,等. 膀胱镜下尿道会师术治疗球部尿道损伤. *临床泌尿外科杂志*, 2006, 21: 390-391
25. Jackson DH, Williams JL. Urethral injury: a retrospectively. *Br J Urol*, 1974, 46: 665-676
26. Husmann DA, Boone TB, Wilson WT. Management of low velocity gunshot wounds to the anterior urethra: the role of primary repair versus urinary diversion alone. *J Urol*, 1993, 150: 70-72
27. Chapple CR, Png D. Contemporary management of urethral trauma and the post-traumatic stricture. *Curr Opin Urol*, 1999, 9: 253-260
28. Armenakas NA, McAninch JW. Acute anterior urethral injuries: diagnosis and initial management. In: McAninch JW, ed. *Traumatic and reconstructive urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996. 543-550
29. Webster GD, Mathes GL, Selli C. Prostatomembranous urethral injuries. A review of the literature and a rational approach to their management. *J Urol*, 1983, 130
30. Palmer JK, Benson GS, Corriere JN. Diagnosis and initial management of urological injuries associated with 200 consecutive pelvic fractures. *J Urol*, 1983, 130: 712-714
31. Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries. Evaluation of various methods of management. *J Urol*, 1996, 156: 1288-1291
32. Moudouni SM, P atard JJ, Manuta A, et al. Early endoscopic realignment of post-traumatic posterior urethral disruption. *Urology* 2001, 57: 628-632
33. Kotkin L, Koch MO. Impotence and incontinence after immediate realignment of posterior urethral trauma: result of injury or management? *J Urol*, 1996, 155: 1600

34. Elliot DS, Barrett DM. Long-term follow-up and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. *J Urol*, 1997, 157:814-816
35. Mouraviev VB, Coburn M-The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol*, 2005, 173:873-876
36. 黄广林, 满立波, 李贵忠, 等. 软镜下尿道会师术用于危重症患者尿道损伤的治疗. *中国内镜杂志*, 2008, 14:1272-1273
37. Huang C, Sun N, Wei-ping HW, et al. The management of old urethral injury in young girls: Analysis of 44 cases. *J Pediatr Surg*, 2003, 38:1329-1332
38. Xu YM, Sa YL, Fu Q, et al. A Rationale for Procedure Selection to Repair Female Urethral Stricture Associated with Urethrovaginal Fistulas. *J Urol*, 2013, 189:176-181
39. Venn SN, Greenwell TJ, Mundy AR. Pelvic fracture injuries of the female urethra. *BJU*, 1999, 83:626-630
40. Hemal AK, Dorairajan LN, Gupta NP. Posttraumatic complete and partial loss of urethra with pelvic fracture in girls: an appraisal of management. *J Urol*, 2000, 163:282-287
41. Ahmed S, Neel KF: Urethral injury in girls with fractured pelvis following blunt abdominal trauma. *Br J Urol*, 1996, 78:450
42. Carter CT, Schafer N. Incidence of urethral disruption in females with traumatic pelvic fractures. *Am J Emerg Med*, 1993, 11:218
43. Merchant WC, Gibbons MD, Gonzales ET. Trauma to the bladder neck, trigone and vagina in children. *J Urol*, 1984, 131:747
44. Okeke LI, Ais-Sha O, Ogbimi AI. Female urethral and bladder neck injury after rape: an appraisal of the surgical management. *Urogynecol J*, 2007, 18:683-685
45. Novara G, Galfano A, Boscolo-Berto R, et al. Complication rates of tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing tension-free midurethral tapes to other surgical procedures and different devices. *Eur Urol*, 2008, 53:288
46. Lee UJ, Goldman H, Moore C, et al. Rate of de novo stress urinary incontinence after urethral diverticulum repair. *Urology*, 2008, 71:849
47. Xu YM, Qiao Y, Sa YL, et al. Substitution urethroplasty of complex and long segment urethral strictures: a rationale for procedure selection. *Eur Urol*, 2007, 51:1093-1098
48. Andrich DE and Mundy AR. What is the best technique for urethroplasty? *Eur Urol*, 2008, 54:1031-1041
49. Schulte-Baukloh H, Sturzebecher B, Blomers F, et al. Orandi one-stage urethroplasty using the sribcutaneous pedicle graft modification of Raatzsch long-term results. *Scand J Urol Nephrol*, 2004, 38:321-325
50. Patterson JM and Chapple CR. Surgical techniques in substitution urethroplasty using buccal mucosa for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol*, 2008, 53:1162-1171
51. Xu YM, Fu Q, Sa YL, et al. The treatment of urethral strictures using lingual mucosae urethroplasty: experience of 92 cases. *CMJ*, 2010, 123:458-462
52. Greenwell TJ, Castle C, Andrich DE, et al. Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. *J Urol*, 2004, 172:275-277
53. Park S, McAninch JW. Straddle injuries to the bulbar urethra: Management and outcomes in 78 patients. *J Urol*, 2004, 171:722-725
54. Santucci RA, Mario LA, McAninch JW. Anastomotic urethroplasty for bulbar urethral stricture: Analysis of 168 patients. *J Urol*, 2002, 167:1715-1719
55. Xu YM, Fu Q, Sa YL, et al. Outcome of small intestinal submucosa graft for repair of anterior urethral strictures. *Inter J Urol*, 2013, 20:622-629
56. Wilson TS, Lemack GE, Dmochowski RR. UroLume stents: Lessons learned. *J Urol*, 2002, 167:2477-2480
57. Xu YM, Sa YL, Fu Q, et al. Oral mucosal grafts urethroplasty for the treatment of long segmented anterior urethral strictures. *World J Urol*, 2009, 27:565-571
58. Xu YM, Sa YL, Fu Q, et al. Urethral reconstruction using colonic mucosa graft for complex strictures. *J Urol*, 2009, 182:1040-1043
59. Levine J, Wessells H. Comparison of open and endoscopic treatment of posttraumatic posterior urethral strictures. *World J Surg*, 2001, 25:1597-1601
60. Ceist E, Hartung R. Alternative endourological techniques in the treatment of urethral strictures-Review of the current literature. In: Schreiter F, ed. *Reconstructive Urethral Surgery*. Heiderberg: Springer Medizin, 2006. 94-103
61. 张炯, 撒应龙, 傅强, 等. 直视下尿道内切开术治疗尿道狭窄 20 年经验总结. *中华泌尿外科杂志*, 2011, 32:554-557
62. Levine J, Wessells H. Comparison of open and endoscopic treatment of posttraumatic posterior urethral strictures. *World J Surg*, 2001, 25:1597-1601
63. Koraitim M. Post-traumatic posterior urethral strictures: Pre-operative decision making. *Urology*, 2004, 64:228-231
64. Kitahara S, Sato R, Yasuda K. Surgical treatment of urethral distraction defect associated with pelvic fracture: A nationwide survey in Japan. *J Urol*, 2008, 15:621-624

- 其他
65. Wu DL, Jin SB, Zhang J, et al: Staged pendulous-prostatic anastomotic urethroplasty followed by reconstruction of the anterior urethra: An effective treatment for long-segment bulbar and membranous urethral stricture. *Euro Urol*, 2007, 51:504-511
 66. Xu YM, Sa YL, Fu Q, et al. Surgical Treatment of 31 Complex Traumatic Posterior Urethral Strictures Associated with Urethrorectal Fistulas. *Surgical Treatment of 31 Complex Traumatic Posterior Urethral Strictures Associated with Urethrorectal Fistulas*. *Euro Urol*, 2010, 57:514-521
 67. Gupta C, Kumar S, Kekre NS. Surgical Management of Rectourethral Fistula. *Urology*, 2008, 71:267-271
 68. Ghoniem G, Elmissiry M, Weiss E, et al. Transperineal repair of complex rectourethral fistula using gracilis muscle flap interposition-can urinary and bowel functions be preserved? *J Urol*, 2008, 179:1882-1886
 69. Al-Ali M, Kashmoula D, Saoud IJ. Experience with 30 posttraumatic rectourethral fistulas: presentation of posterior transsphincteric anterior rectal wall advancement. *J Urol*, 1997, 158:421-424
 70. Renshler TD, Middleton RG. 30 years' experience with York Mason repair of rectourinary fistulas. *J Urol*, 2003, 170:1222-1225
 71. Pushkar DY, Dyakov VV, Kosko JW, et al. Management of urethrovaginal fistulae. *Eur Urol*, 2006, 50:1000-1005
 72. Biswas A, Bal R, Alauddin M. Genital fistula-our experience. *J Indian Med Assoc*, 2007, 105:123-126
 73. Roenneburg ML, Wheelless CR Jr. Traumatic absence of the proximal urethra. *Am J Obstetr Gynecol*, 2005, 93:2169-2172
 74. Eilber KS, Kavalier E, Rodriguez LV, et al. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J Urol*, 2003, 169:1033-1036
 75. Park JM, Hendren WH. Construction of female urethra using buccal mucosa graft. *J Urol*, 2001, 166:640-643
 76. Xu YM, Sa YL, Fu Q, et al. Transpubic Access Using Pedicle Tubularized Labial Urethroplasty for the Treatment of Female Urethral Strictures Associated with Urethrovaginal Fistulas Secondary to Pelvic Fracture. *Eur Urol*, 2009, 56:193-200
 77. Wadie BS, Elhifnawy A, Khair AA. Reconstruction of the female urethra: versatility, complexity and aptness. *J Urol*. 2007, 177:2205-221
 78. Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: the unresolved controversy. *J Urol*, 1999, 161:1433-1441
 79. Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. *Br J Urol*, 1996, 77:876-880
 80. Iselin CE, Webster CD. The significance of the open bladder neck associated with pelvic fracture urethral distraction defects. *J Urol*, 1999, 162:347-351
 81. Ribeiro LH, Prota C, Gomes CM, et al. Long-term effect of early postoperative pelvic floor biofeedback on continence in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2010, 184:1034-1039
 82. 金锡御, 宋波, 主编, 临床尿动力学. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 180.
 83. Xu YM, Zhang XR, Sa YL, et al. Bulbourethral composite suspension for treatment of male-acquired urinary incontinence. *Euro Urol*, 2007, 51:1709-1716
 84. Hubner WA, Gallistl H, Rutkowski M, et al. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2011, 107:777-782
 85. Seweryn J, Bauer W, Ponholzer A, et al. Initial experience and results with a new adjustable transobturator male system for the treatment of stress urinary incontinence. *J Urol*, 2012, 187:956-961
 86. Leruth J, Waltregny D, deLeval J. The inside-out transobturator male sling for the surgical treatment of stress urinary incontinence after radical prostatectomy: midterm results of a single-center prospective study. *Eur Urol*, 2012, 61:608-615.
 87. Cornu J N, Sebe P, Ciofu C, et al. Mid-term evaluation of the transobturator male sling for post-prostatectomy incontinence: focus on prognostic factors. *BJU Int*, 2011, 108:236-240
 88. David S. Aaronson, Sean P. EJ. Liott, Jack W. McAninch. Transcorporal Artificial Urinary Sphincter Placement for Incontinence in High-risk Patients After Treatment of Prostate Cancer. *Urology*, 2008, 72:825-827
 89. Simon P. Kim, Zubair Sarmast, Stephanie Daignault. Long-Term Durability and Functional Outcomes Among Patients With Artificial Urinary Sphincters: A 10-Year Retrospective Review From the University of Michigan. *J Urol*, 2008, 179:1912-1916
 90. Lai HH, Boone TB. Complex artificial urinary sphincter revision and reimplantation cases--how do they fare compared to virgin cases? *J Urol*, 2012, 187:951-955

附录1 创伤院内评分

院内评分方法以解剖诊断为主, 主要用于评价伤情, 比较研究, 预测结局。

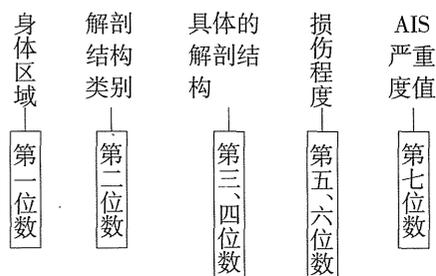
目前国际上所用的院内创伤评分法均以不同

部位解剖损伤程度的简明损伤定级法 (abbreviated injury scale, AIS) 为基础, 由 AIS 派生的损伤严重程度评分 (injury severity score, ISS) 亦应用极广。

一、简明损伤定级法 (AIS2005)

AIS 将人体划为头、面、颈、胸、腹和盆腔、颈椎、胸椎、腰椎、上肢、下肢、体表等 11 个部位 (附表 1)。按组织器官解剖损伤程度, 规定了每处损伤 1~6 分, 将 AIS 值逐项记录。AIS ≥ 3 分为重度损伤, 6 分属几乎不能救治的致死性损伤。生命威胁小的器官如胃、小肠、大肠和膀胱等的最高分值 < 4 分。

附表 1 具体数字的含义



身体区域 (第一位数)		解剖结构类别 (第二位数)		具体解剖结构或损伤性质 (第三、四位数)		损伤程度 (第五、六位数)		AIS 严重程度值 (第七位数)	
1 头部	6 脊柱	1 全区域	2 血管	02 皮肤	00 擦伤	00 表示严重程度未指明的损伤 (NFS) 或表示该解剖结构在 AIS-90 手册中只有一项条目为损伤	00 表示严重程度不明者		
2 面部	7 上肢	2 血管	3 神经	04 挫伤					
3 颈部	8 下肢	3 神经	4 器官 (包括肌肉 / 韧带)	06 撕裂伤					
4 胸部	9 未指明的部位	4 器官 (包括肌肉 / 韧带)	5 骨骼 (包括关节)	08 撕脱伤					
5 腹部及盆腔		5 骨骼 (包括关节)	6 头—LOC*	10 断肢					
		6 头—LOC*		20 烧伤					
				30 压榨伤					
				40 脱套伤					
				50 损伤—NFS					

第一位数代表体区: AIS 将人体一共分为九个区, 用 1~9 分别代表头、面、颈、胸、腹部和盆腔、脊柱、上肢、下肢、体表 (仅指损伤资料缺乏部位的皮肤皮下组织伤以及烧伤等, 例如“全身擦伤”、“多处皮肤撕裂伤”等, 而“腹部皮肤损伤”则归入 5 区)。例如: 首位为 4 表示胸部损伤。

第二位数代表解剖类型: 用 1~6 分别代表: 全区域、血管、神经、器官 (包括肌肉 / 韧带)、骨骼、LOS (头伤者意识丧失 loss of consciousness)。

第三四位数: 具体受伤器官代码。该区各个器官按照英文名词的第一个字母排序, 序号为 02~99)。

第五、六位数: 表示具体的损伤类型、性质或程度 (轻重顺序)。

二、损伤严重程度评分法 (injury severity score, ISS)

ISS 即身体 3 个最严重损伤区域 (分区标准详后) 的最高 AIS 分值的平方和 (表 2)。用公式表示为: $ISS = \max AIS^2 + 2rd AIS^2 + 3rd AIS^2$

ISS 评分是根据 AIS 评分而来的, 因此, 首先要有准确的 AIS 评分值。本评分方法将全身划为六个区域: 头或颈; 面部; 胸部; 腹部或盆腔; 四肢或骨盆; 体表。头、颈损伤包括脑或脊髓损伤、颅骨或颈椎骨折。窒息归入头部。面部损伤包括五官和颌面骨骼损伤。胸、腹和盆腔损伤包括其内的所有脏器伤。胸部伤包括膈肌、肋骨和胸推损伤。腰椎损伤纳入腹部或盆腔损伤内。溺水归入胸部损伤。四肢、骨盆或肩胛带损伤包括扭伤、骨折、脱位和断肢, 但除外脊柱、颅骨和肋骨损伤。体表损伤包括撕裂伤、挫伤、擦伤和烧伤。无论其发生于什么部位, 体温过低和高压电击伤归入体表。

ISS 分值的有效范围为 1~75。一般将 ISS=16 作为重伤的解剖标准。ISS 法侧重于对多发伤的综合评定, 评估总的解剖损害, 可直接应用于临床, 事实上 ISS 是迄今为止运用最广的院内创伤评分法。

附表 2 ISS 评分计算

ISS 区域	损伤	AIS 编码	最高 AIS	AIS 平方
头或颈部	大脑挫伤	140602.3	4	16
	颈内动脉完全横断	320212.4		
面部	耳撕裂伤	210600.1		
胸部	左侧 3、4 肋骨骨折	450420.2		
腹部	腹膜后血肿	543800.3	3	9
四肢	股骨干骨折	851800.3	3	9
体表	多部位擦伤	910200.2		

ISS 评分值 =34

附录 2 火器伤 (firearm injury)

一、概 述

(一) 基本概念

1. **火器** 指以火(炸)药爆炸或推进剂燃烧为动力,高速发射弹丸、弹片、弹珠等投射物的武器,如枪、炮、手榴弹、地雷、炸弹等。

2. **火器伤** 指火器发射的投射物击中人体所导致的损伤,包括弹丸伤和弹片伤。在战争期间,各种火器伤皆可遇到,在和平时期,由弹头或爆炸物所致损伤,常见于他杀、自杀和意外事件。

(二) 投射物能量传递及致伤机制

1. **直接切割和挤压** 投射物击穿组织后,在其前进和与组织接触的过程中,当作用于局部组织应力超过组织应力阈值时,产生组织切割和挤压,形成原发伤道。

2. **瞬时空腔** 投射物高速射入人体,向弹道周围组织急剧传递的动能转化为压力波,加速推动局部组织,形成比投射物直径大 10~20 倍的空腔。空腔可造成伤道周围组织的广泛挫伤,甚至导致距离伤道较远的血管、神经和骨骼损伤。

3. **冲击波** 冲击波是一种不连续峰在介质中的传播,这个峰导致介质的压强、温度、密度等物理性质的跳跃式改变。可引起远离伤道的神经损伤,伤道周围约 1/3 的组织损伤可能与冲击波作用有关。

4. **热效应** 高温的弹头、破片可造成组织灼伤,细胞破坏,蛋白凝固。

(三) 创伤弹道的病理特点

1. 伤道形态分类

- (1) 贯通伤:指伤道既有入口又有出口者。
- (2) 盲管伤:指伤道只有入口而无出口者。
- (3) 切线伤:指投射物沿体表切线方向穿过,形成浅表沟槽状伤道者。
- (4) 反跳伤:指入口和出口集中于一点的浅表伤口。

2. 伤道病理分区

- (1) 原发伤道区:为投射物直接击穿组织或脏器后所残留的不规则腔隙。
- (2) 挫伤区:紧邻原发伤道的区域,为投射物动能向伤道周围侧向传递,瞬时空腔形成中高度挤压、牵拉肌肉组织发生挫伤的区域。
- (3) 震荡区:伤后早期与挫伤区分界不清,数天后因炎症反应明显可分清。目前认为改善震荡区的血液供应为火器伤初期外科处理的重点之一。

(四) 火器伤伤情特点

1. 损伤严重,污染广泛。
2. 伤道复杂,盲管伤多见。
3. 多处伤和多发伤增多。
4. 伤道外损伤(远达效应)多见。

二、肾火器伤

(一) 病理特点

肾脏弹道伤系开放性肾损伤,肾脏常呈碎裂性损伤。若伤道从肾旁经过,根据肾脏距伤道的远近,可发生肾破裂、破裂,大小不等的血肿和出

血点等间接性损伤,甚至能使远离伤道 1~2cm 的肾组织的生理机能受到不同程度的损伤。

(二) 诊断

1. 症状与体征

(1) 血尿:多为肉眼血尿。

(2) 疼痛:伤侧腰部或上腹部疼痛,严重者有腰肌紧张或强直;血尿伴血块可出现肾绞痛;合并腹腔脏器伤可有腹膜刺激征。

(3) 腰部肿块:由于肾周血肿和 / 或尿外渗引起。

(4) 血压下降甚至休克。

(5) 合并伤:以肝、脾伤最常见,消化道损伤也较常见;其次为骨骼及脑、胸部损伤。

2. 损伤程度和范围的判断

(1) 超声检查:常出现以下超声声像图:①肾脏周围出现液性无回声区;②伤肾影增大;③肾包膜中断;④肾实质回声不均;⑤集尿系统移位等。

(2) 腹部平片:可了解有无金属异物及其部位;可见伤侧肾影模糊不清、膈肌升高,肠袢阴影向对侧移位,腰大肌影不清晰、脊柱向伤侧弯曲及合并下位肋骨或腰椎横突骨折等征象;如腹部空腔器官有破裂,可见膈下游离气体。

(3) 静脉肾盂造影

诊断依据:①肾深度裂伤,有肾盂或肾盏破裂,可见造影剂外溢;②肾盂肾盏、输尿管内充盈缺损,多因肾深度裂伤,集尿系统内有血块积聚;③肾碎裂伤、肾血管损伤、肾动脉栓塞后,伤肾功能受到严重抑制,可不显影。

(4) CT 检查:增强扫描可显示双侧肾脏功能,并能同时发现腹腔其他脏器损伤。

(三) 治疗

肾脏火器伤应及时手术探查,处理肾损伤及合并伤,以更好地保留肾脏功能。

1. 急救 先是抗休克处理,迅速建立有效的输液通道,快速输血输液,补充有效循环血量。在抗休克过程中,尽快判明肾损伤及其他脏器伤的情况,以便按轻重缓急正确处理。

2. 应用止血药,预防性应用抗生素,可适当给予止痛药物。

3. 手术治疗

(1) 手术治疗原则:肾火器伤一般为开放性肾损伤,这类损伤多伴有胸或腹部其他脏器伤,且感染的发生率较高,原则上均应行手术探查。

(2) 手术注意事项:①切口选择:术前确诊无腹腔脏器损伤,对侧肾脏完好,手术目的仅单纯处理伤肾或只切开引流者,可经腰切口,否则以经腹切口为宜。②手术要点:取腹正中切口或旁正中切口,严重肾出血者,首先处理伤肾;反之,则先处理腹腔内其他脏器损伤。处理肾脏时,应先控制伤肾的肾动脉,制止出血后,打开肾周筋膜,清除肾周血肿及尿外渗、金属异物、骨折片及已游离的坏死组织,然后仔细检查伤肾,决定伤肾的手术方式。

4. 手术方式

(1) 肾切除术:适应证为肾严重碎裂伤,确实无法修补者;严重肾血管损伤,无法修补或重建者;肾内血管已有广泛血栓形成,肾血运障碍无法恢复者;肾脏损伤后感染、坏死及继发性大出血者;伤肾失活组织多,易发生感染、坏死,对侧肾脏完好者。

(2) 肾脏裂伤修补术:适用于肾脏裂伤范围比较局限,整个肾脏血运无障碍者。

(3) 肾脏套包术:适用于肾脏有多数裂伤,修补有困难,但整个肾脏血运尚正常者;或双侧肾脏同时受伤无法修补而又需保存者,或孤立肾的挫裂伤等。

(4) 肾脏部分切除术:适用于损伤限于肾的上极或下极又无法修补者。

(5) 肾血管修补或肾血管重建术:如有肾蒂血管撕裂、断裂、内膜损伤、血栓形成等情况,可酌情修补血管、血管重建,或行肾自体移植术。

(6) 单纯肾周引流术:仅适用于肾脏广泛裂伤,又处于设备及血源不足情况之下,无法施行较复杂手术者;肾损伤并有尿外渗,创口污染严重或已并发感染者。

中国活体供肾肾脏移植指南

目 录

一、活体供肾肾脏移植简介及制订活体供肾肾脏移植指南的目的	496
二、活体供肾肾脏移植的法律原则	497
三、活体供肾肾脏移植的伦理学原则	497
四、肾移植的发展现状、活体肾移植的优越性以及不良事件	498
五、活体供肾肾脏移植知情同意	499
六、活体供肾肾脏移植供者的医疗评估	500
七、活体供肾肾脏移植肾脏捐赠的禁忌证	506
八、活体供肾肾脏移植供肾选择的原则、供肾摘取的方式和围手术期的处理	507
九、活体供肾肾脏移植供者的随访	508
附录 前卫生部办公厅关于活体器官移植的临床应用管理文书	512

一、活体供肾肾脏移植简介及制订活体供肾肾脏移植指南的目的

1954年美国医生 Joseph Murray 成功完成了世界上第 1 例肾脏移植,并因此于 1990 年获得诺贝尔奖,这一例肾移植就是同卵双生兄弟之间的活体供肾肾移植。此后,随着器官的低温保存技术、移植外科手术技术以及高效低毒免疫抑制药物的不断发展,肾脏移植在半个多世纪的时间内取得了巨大的进步,肾脏移植已经成为世界上完成数量最多、移植效果最好的大器官移植手术,挽救了众多患者的生命^[26,67]。

目前,肾脏低温保存技术、肾脏移植手术技术以及免疫抑制药物的发展已经日臻完善,供肾严重短缺成为制约肾脏移植发展的最大障碍。

活体肾脏移植相对于尸肾移植具有明显的优势^[12,19-21]:活体肾脏移植可以进行充分的术前准备,器官移植手术可以按计划进行,活体肾脏移植的人/肾长期存活率均明显优于尸肾移植也已经得到了充分的证实。但是,在关注移植效果的同时,我们更应当关注肾脏捐献者的健康,捐献者捐献肾脏挽救他人,损害了自身的健康,是违反医学伦理学的无损害原则的。因此,活体供肾首先必须保证供体的安全,移植医师、病人家庭和社会更应当关注供体的健康和利益。

我国肾脏移植事业的发展在近二三十年取得了巨大的成绩,每年肾脏移植的数量仅次于美国,肾脏移植的效果与美国类似。我国肾脏移植早期供肾来源以尸肾为主,活体移植仅占非常小的比例,随着我国器官移植法律法规的不断完善和肾

脏移植工作的逐步规范,尸肾来源的肾脏移植逐步减少,活体肾脏移植、心脏死亡器官移植(DCD)以及心脑血管死亡器官移植(DBCD)的数量和比例不断增加。随着我国活体肾脏移植数量的不断增加,相应暴露出来一些问题,有的供者发生了严重的手术并发症,部分供者健康利益得不到保障,严重者甚至发生了活体肾脏移植的违法违规问题^[22,30]。

因此,根据我国现行的器官移植的法律法规,总结我国和外国活体供肾肾脏移植的临床经验,并借鉴国际先进国家的循证医学证据,经过中华医学会泌尿外科学分会肾移植学组各位专家委员分别撰写并组织讨论达成共识,在原有指南的基础上,制订出新版的《中国活体供肾肾脏移植指南》。

制订本指南的目的是在我国现行器官移植法律法规的约束下,规范活体供肾肾脏移植的程序,最大限度地保证活体供者的健康利益、维护正常的医疗秩序、保护医务人员和医疗机构的医疗安全及活体移植的伦理学和医学认知,同时,本指南也可为我国活体供肾肾脏移植的健康发展提供更好的操作平台以及更广阔的发展空间。

二、活体供肾肾脏移植的法律原则

1991年,世界卫生组织(WHO)颁布的《人体器官移植指导原则》^[1],成为国际上器官移植的通法法则。其基本原则包括捐献器官的自愿原则、器官非商业化原则、捐献器官的公平原则、最小伤害原则以及保护未成年人利益原则等。2007年3月21日国务院通过《人体器官移植条例》,并于2007年5月1日实施^[5];2007年5月份确定和指定了187家医疗机构可实施器官移植技术的临床应用。2009年12月28日为更好地贯彻落实《人体器官移植条例》,规范活体器官移植,保证医疗质量和安全,卫生部制订了《关于规范活体器官移植的若干规定》^[6];《人体器官移植条例》和《关于规范活体器官移植的若干规定》是目前我国活体器官移植工作基本性法律文件。据此,开展活体肾脏移植的医疗机构仅限于卫生部准入的和指定的机构;活体器官捐赠者必须年满18周岁且具有完全民事行为能力;接受人限于配偶(仅限于结婚3年以上或者婚后已育有子女)、直系血亲或者

三代以内旁系血亲,或因帮扶等形成亲情关系(仅限于养父母和养子女之间的关系、继父母与继子女之间的关系)的人员。同时,按照要求医疗机构要向相应的移植数据中心上报人体器官移植数据。

三、活体供肾肾脏移植的伦理学原则

活体肾脏移植最大的伦理学问题是一个家庭和个体的“风险收益比”的评估。只有在利益远大于风险、并且捐献者及其亲属完全自愿的情况下进行的活体捐献器官,才是伦理学上可以接受的。因此,活体供肾肾脏移植术前高标准的供体评估以及必要的风险规避是非常重要的。随着活体供肾肾脏移植成功率(基于移植肾和患者存活率的评价)的不断提高以及尸体捐献肾脏数量的减少,应当鼓励活体捐献器官移植。但是,每一位患者都应当被视为一个“生命”而不是“研究对象”,必须尊重他们最基本的人权。活体供肾的前提首先供者必须具备完全民事行为能力,并且完全出自供者的意愿,应在无任何压力和勉强的情况下做出捐赠决定。如果供者不具备民事行为能力,或由于经济、家庭或宗族的压力以及出于其他心理压力勉强同意时,同样视为非自愿捐献。尽管捐献者没有什么物质回报,普遍接受的观点是承担所涉风险的活体供者在社会心理上有一定的获益。任何存在商业动机的活体供肾肾脏移植都是不被许可的,是法律所明令禁止,也是器官移植界强烈反对的。

根据《人体器官移植条例》规定:器官移植准入或指定的医院或机构必须成立“人体器官移植技术临床应用和伦理委员会”。该委员会在医疗机构进行活体器官摘取前,主持人体器官移植技术临床应用与伦理听证会,邀请医学、法学、伦理学、社会学等方面的专家和活体器官捐赠者本人及其家属参加,确认符合法律、法规、医学伦理学和医学原则、是活体器官捐赠者本人真实意愿、无买卖人体器官或者变相买卖人体器官后,方可进行活体器官移植;医疗机构在摘取活体器官捐赠者所同意捐赠的器官前,应当充分告知捐赠者及其家属摘取器官手术风险、术后注意事项、可能发生的并发症及预防措施等,并签署知情同意书;在活体肾移植手术未实施前,供受体双方随时可以

其他 无需任何原因提出延缓或终止;并且人体器官移植技术临床应用和伦理委员会要求相关人员对供受者未公开的个人资料予以保密^[2-9,22,30]。

四、肾移植的发展现状、活体肾移植的优越性以及不良事件

1. 肾移植现状 目前,器官来源严重短缺是世界移植领域所面临的一个普遍性问题,极大的限制了肾脏移植的进一步发展。国际上许多国家已建立了“脑死亡法”,脑死亡供体器官的利用在一定程度上缓解了供体短缺问题,但我国的脑死亡概念却刚刚形成,还没有建立相应的法律。国内脑死亡器官捐赠的积极性在逐年提高,尤其近几年来,在国家卫生部和红十字总会的大力倡导与推动下,我国公民的心脏死亡器官捐献数量逐渐增多,有限的“边缘死亡供者”的器官得到了利用,但短时间内还难以解决器官严重短缺这一国际难题。在此情况下,借鉴国外移植领域的经验,亲属活体器官捐献肾脏移植作为家庭自救的主要方式之一,正在日益成为治疗尿毒症的主要手段^[3,10]之一。来自美国 UNOS 系统的数据显示:1988~2012年25年美国活体供肾肾移植为142 170例,尸体供肾肾移植为116 764例,由此说明即使在移植大国-美国活体供肾肾移植的比例也占多数。

2. 活体供肾移植的优越性 国内外文献指出活体供肾移植具有明确的优越性^[12,19-21,29]:①活体供肾扩大了供肾来源,缩短了受者等待时间;②亲属活体供肾比尸体供肾更容易获得较为理想的 HLA 配型,组织相容性比较接近,可降低术后出现排斥反应的发生率。因此,远期的免疫抑制剂的维持量可能较尸体供肾用量小,因而降低了免疫抑制剂的毒副作用;③术前可以全面对供肾质量进行检查与评估,可选择恰当的手术时机;④供肾切取是在有充分血流灌注的前提下进行的,因此供肾热缺血时间明显缩短,同时由于供肾摘取术可以和受者手术同时进行,因此供肾冷缺血时间也明显缩短,组织再灌注损伤轻,供肾质量有保证,由于供肾冷、热缺血时间延长而引起的移植肾不良事件发生率将明显减低;⑤可在供者健康状况允许的前提下,在移植术前对受者进行免疫干预。

3. 活体供肾移植的不良事件

(1) 活体供肾移植供体致死率:Ghods AJ^[11]阐述了伊朗关于活体供肾移植的经验。2003年,伊朗共施行肾移植术15 948例(12 504例无关活体供肾,3049例亲属供肾,395例尸体肾移植术)。伊朗超过15 000例活体供肾中,手术期间供体有3人死亡,死亡率0.02%。美国三项较大的研究覆盖了近10 000例手术,以及多项单中心回顾性报道^[12-17]的活体供者死亡率的评估结果显示:公认的围手术期死亡率为1/3000。其中,最常见的死亡原因是肺栓塞、肝炎和心血管意外,主要包括心肌梗死和心律失常。

(2) 供体围手术期并发症:大量单中心总结活体供者的并发症的平均发生率为32%,主要的围手术期并发症发生率4.4%^[32-37,39,40,41]。美国移植医师学会(AST)调查^[12]报道9692例活体肾移植,其中22例(0.23%)出现严重并发症危及生命。Kasiske等^[15,18,23]回顾美国1999年1月1日到2001年7月1日之间所施行的10 828例活体供者手术,供者死亡率为0.02%。其中3例与腹腔镜肾切除术有关^[23]。表19-1显示开放性、手辅助腹腔镜,单纯腹腔镜供肾切取术并发症的发生率。

表 19-1 供者肾切除术的并发症

并发症	开放性肾 切除术(共 5660例)	腹腔镜 辅助(共 2239例)	完全的腹腔 镜肾切除术 (共2929例)
	%	%	%
再次手术	0.4	1.0	0.9
不需要再手术 的并发症	0.3	1	0.8
出血	0.15	0.18	0.45
肠梗阻	0.05	0.27	0.01
肠损伤	—	0.1	0.14
疝气	0.18	0.5	0.03
深静脉血栓形 成和肺栓塞	0.02	0.09	0.1
气胸	0.09	0.05	—
横纹肌溶解症	—	0.09	0.13

(3) 供体远期并发症

1) 远期并发症^[20]:Ingela Fehrman-Ekholm 和 Jonas Wadstrom 报告了活体供肾后与同龄和相同性别之间,肾小球滤过率及高血压的发生与期望

值间的比较分析:400多名存活的供体供肾时肾功能正常,未观察到加速肾功能减退的现象,且随年龄的增加供者肾功能下降趋势与正常健康人相似;供者捐赠后生活到75岁和大于75岁时,平均肾小球滤过率是 $48\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,其中,有5例GFR低于 $\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$;3例发展为肾脏疾病(2例可能与遗传因素有关),并有1例需血液透析治疗。

对于女性肾脏捐赠者,年龄增加导致的特发性高血压发病率并未增加。1/3的供者(年龄在46~91岁)高血压的发生率比20岁时供者增多,但尚未高于普通人群;供者中发现明显的蛋白尿($\geq 1.0\text{g/L}$)占3%,轻度蛋白尿($< 1.0\text{g/L}$)占9%,蛋白尿与高血压及肾小球滤过率低有关。

2) 供体慢性肾功能衰竭:有报道,活体肾移植供体若干年后发生慢性肾功能衰竭(尿毒症),且需要血液透析或肾脏移植。在UNOS资料库中^[21],1987年以来共有56名曾经捐献肾脏的供者,经鉴定已经排列入等待尸体移植名单中。直至报告时,以前的肾脏供体中43例接受了移植,其中36例移植肾带有功能。1例移植后死亡,2例在等待移植期间死亡。捐献者捐献肾脏时年龄范围在17~61岁,从捐献器官到等待移植的时间是2~32年,平均15年。在等待名单中,40%诊断高血压肾硬化。另外,17%有局灶性肾小球硬化,13%慢性肾小球肾炎。并建议优先分配尸体移植肾脏给予曾经捐献肾脏的供者。

五、活体供肾肾脏移植知情同意

医学实践中的知情同意是以病人为中心的,目的是充分给予病人自由意愿,防止医生主导型医疗^[24]。知情同意最基本的作用是告知病人将要进行的医疗实践的程序、可能带来的好处及相关的风险,评估病人对这种医疗实践的理解及接受程度。

器官移植工作者必须清楚认识到活体肾移植涉及的医学伦理问题。一个潜在的活体供者对捐献器官必须完全知情同意,不能受到任何强迫意愿和带有商业交易的行为。医生有责任评估供者的动机和确定捐献的意愿成分,在此过程中必须充分注意到一种情况,就是供者虽然没有明确说明想要放弃捐献器官,但是他们提供的某些信息会表明他们对捐献器官有强烈的犹豫心理和情感

冲突^[25],这通常是供者对于器官捐献的内在真实意愿与来自家庭、亲朋等方面的外界压力产生冲突的表现。因此,在进行临床评估前,需确定供者已经被告知捐献肾脏潜在的风险和利益以及与捐献整个过程相关的所有信息^[26],必须确定潜在的供者是完全自愿和无私的。心理学评估发现有心理障碍者不能捐献。肾移植受者对于供者捐献肾脏潜在的风险和利益以及与捐献整个过程相关的所有信息也应充分知情,但不包括有关潜在供者捐献意愿的相关信息。活体肾移植受者比尸体肾移植受者面临更大的心理压力,需保证受者在完全知情的前提下自愿接受活体供肾,积极主动配合治疗,以利于术后恢复^[22]。

告知是供者评估过程中一个非常重要的部分。对告知程序应给予足够的重视,因为活体器官摘取并不像其他医疗程序一样,会帮助供者或有利于供者健康。告知对象应首先排除心理障碍,活体移植告知的内容必须遵循以下两个原则:

1. 平衡原则 供者的风险必须很低,受者肾移植手术成功的机会很大。对于供者和受者双方,所获利益一定要大于风险。

2. 自愿原则 对于供者来说,捐献过程必须是自愿的,且可以随时终止。

告知内容应至少包括以下项目^[22,27]:

1. 受者可选择尸体供肾移植或血液透析、腹膜透析等肾脏替代治疗。病情稳定者即使未行肾移植手术,短期内也不会有生命危险。

2. 肾切除手术可能造成的手术风险,不仅局限于健康本身,还应包括供者受雇及就业能力、保险及无形中对家庭和社会生活的影响。

3. 受者移植手术预后情况(良好的和不顺利的)和受者的特殊情况。

4. 了解评估并不意味着一定要进行器官捐献。捐赠者可以在捐赠过程的任何时间内中止,保证因为医学和自身因素而停止捐赠程序的原因将获得保密。

5. 供者评估将由独立的供者评估专家或小组担任,以保护供者的利益。评估过程中所得到的信息将会保密。

6. 医生可随时终止供者捐献器官,并告知其原因。

7. 为进行器官捐献所需要完成的检查。检测过程中有可能发生的风险及不适(抽血,静脉用造影剂等)。供者将进行艾滋病、肝炎及其他传染

其他病的检测。

8. 供者在评估过程中将被告知一些不良信息,如今后可能影响健康以及其他不确定因素。

9. 肾脏捐赠完成后移植中心有义务监护外科手术后的整个恢复过程直至供者情况稳定,并对供者长期随访。

10. 因为器官捐献导致误工、差旅等造成的经济损失不可获赔。

11. 供者参加活体供者名册登记。

12. 移植带来的社会心理利益:

(1) 移植患者的生活质量通常高于透析患者:包括移植后有充分的个人自由时间,比透析有更强的精力和耐性,更大的饮食自由和活动空间。

(2) 移植带来的经济利益:成功的肾移植比透析治疗在经济上更节省,大约在移植3年后即可表现出来。

13. 告知等候亲属供肾移植的相关手续:

(1) 患者提供基本信息和相关身体检查报告(包括组织配型等检查)。

(2) 亲属供者进行血型鉴定、血常规、生化(肝肾功能)、传染病、组织配型、心电图、胸片、腹部B超、双肾核素(GFR测定)和肾脏CT等相关身体检查。

(3) 按照卫生部的要求,供受者及其父母、配偶、子女等相关亲属户籍所在派出所出具双方户籍关系证明。

(4) 供受者及其父母、配偶、子女等相关亲属签署捐献志愿书和手术同意书。

(5) 受者和供者提供近期彩色照片以供核查。

(6) 主管医务人员对供者、受者的身体情况进行评估,对双方及亲属的身份进行核查后上报,待医院伦理委员会和卫生行政主管部门审批后方可安排手术。

告知途径应该是书面资料和多次正式面对面交流。供者和受者应分别被单独告知。供者和受者及相关人员必须能够理解和自愿接受被告知的所有内容,并且签署《知情同意书》、《手术同意书》等相关文件。捐赠者需填写《自愿捐献书》^[25,27,28]。

六、活体供肾肾脏移植供者的医疗评估

活体肾移植供者医疗评估的首要目的是为

了确保供者捐赠肾脏的适合性,最核心的是供者的安全性问题,应以捐赠者的安全和日后健康为第一原则^[22,43]。对活体供肾肾移植供者的全面医学评估,主要目的在于确保供者在心理、生理上符合肾脏捐赠的要求,保障供者的长期健康生活,同时兼顾受者的移植效果。从最近的几篇大样本、长期随访、高质量的临床研究看,肾移植供者的长期生存率和疾病发病率与对照人群并无差异^[22,31,53,67]。表明只要经过全面的医学评估,供者的总体安全性是有保障的,这也是新版欧洲肾移植指南明确提出“应鼓励活体肾移植”的原因之一^[61]。评估的重点应放在尽早筛查出不适合捐赠的供者,力求达到获益最大风险最小。为了避免捐赠者重要医疗信息的遗漏和不必要的侵袭性检查,合理降低医疗评估费用,供者评估应从我国的实际情况出发,依据公认的、熟知的,以临床证据为基础的合理程序来进行^[12,14,42]。

评估应遵循以下原则:①由专业机构和专科医师完成。②评估实施过程设计合理,力求简便、程序化。③避免对供者造成不必要的不便和心理压力。④如发现供者存在不宜捐赠的医学因素时,应给予适当的医疗支持和建议^[44,45]。

1. 供者的心理学评估 心理学评估在供者起始评估时是非常重要的,它能为正确进行评估提供有力保证,提示供者动机,以除外强迫因素。严重的认知障碍和明显的精神疾患,不仅可影响供者评估的正确进行,还会由于手术应激引起负面影响。供者必须具有自我决定能力,本着完全自愿和利他主义的原则,在知情的情况下自愿捐献肾脏,没有被强迫或误导、欺骗。供者应完全被告知:肾脏捐献的利弊、风险以及受者可能存在的其他治疗方法(血液透析、腹膜透析、尸体供肾移植),且可以随时退出捐献^[46,47]。

同时,心理评估过程中要注意供者捐献不是来自家庭内部压力的勉强行为,更不应该是追求经济回报、买卖肾脏的商业行为。另外,还应对供者智力情感、教育文化程度、职业稳定性、经济收入、社会保险、家庭系统组成、宗教信仰做出了解与评估^[48,49]。

2. 供者的全身状况的医学评估 为了确定捐赠者体内任何潜在的疾病风险,需要对供者的全身状况进行医学评估。这当中,病史采集的准确性至关重要,应严格按照系统复习仔细询问病史^[50,51]:①心血管病危险因素:缺血性心肌病,血

- 如疟疾、血吸虫病、锥形虫病、类圆线虫病等
9. 甲状腺功能(如有明确家族病史)
 10. 女性:妊娠试验、乳腺超声和 X 线片、宫颈涂片
 11. 男性:PSA(50 岁以上者)
 12. 心电图
 13. 胸片
 14. 超声心动图
 15. 心血管负荷试验(如有提示)
 16. 腹部 B 超
 17. 核素肾动态闪烁显影(ECT)和 GFR 测定(左肾 GFR,右肾 GFR)
 18. 泌尿系 CT(平扫+增强+三维重建)
 19. 静脉肾盂造影 IVP(如有提示)
 20. 肾动脉造影(如有提示)

栓栓塞性疾病,高血压;②感染性疾病史:乙肝、丙肝、获得性免疫缺陷综合征(HIV)患者和 HIV 携带者及其性伴侣,人类 T 淋巴细胞病毒 1(HTLV1)和 HTLV2 感染的高危人群,巨细胞病毒(CMV)等病毒感染,慢性感染性疾病如结核、梅毒,有传染病疫区长期居住病史;③糖尿病包括糖尿病家族史,代谢综合征及其他严重的代谢系统疾病;④恶性肿瘤病史:黑色素瘤,睾丸癌,肾细胞癌,绒毛膜癌,血液恶性肿瘤,支气管癌,乳腺癌,单克隆丙种球蛋白病,卡波济氏肉瘤;⑤明确的慢性肾脏疾病,包括可能影响捐赠者的肾病家族史以及血尿/肾性水肿/泌尿系感染,双侧肾结石和高复发类型的肾结石;⑥吸烟和药物或酒精成瘾病史,吸毒者;⑦精神病史,应用生长激素病史以及未明确诊断的神经障碍病史;⑧慢性真菌和寄生虫感染:疟疾、蠕虫以及其他地方性传染性疾病;⑨妇产科慢性疾病史。

在完整、准确地掌握病史的基础上,认真进行体格检查,严格有序地完善相关临床检查(表 19-2)。

表 19-2 活体供者评估筛查程序

1. 病史及体格检查
2. 体重指数
3. 血压(不同时间段,3 个以上测定值)
4. 尿液检测:
 - 蛋白、红细胞和糖检测(2 次)
 - 细菌培养和药物敏感性测定
 - 尿抗酸杆菌检测(3 次)
 - 24 小时尿蛋白(如有提示)
5. 便检测:
 - 大便潜血实验
6. 血液检测:
 - 全血细胞检测分析
 - 凝血检测(PT、APTT)
 - 肌酐、尿素氮、尿酸
 - 肝功能、血糖、血脂和电解质
 - 免疫
 - 肿瘤标记物
7. 病毒学和传染病学检测
 - 乙肝(HCV)和丙肝(HBV)
 - 艾滋病毒(HIV)
 - 梅毒
 - 人亲 T 淋巴细胞病毒(HTLV)
 - 巨细胞病毒(CMV)
 - EB 病毒(EBV)
8. 寄生虫检测(如有特殊接触史)

3. 供受者 ABO 血型 and HLA 配型评估 ABO 血型分型和淋巴细胞毒交叉配合实验是供受者术前评估必做的免疫学检测,其中任何一项不配合或为阳性的供者,均是活体供肾移植的绝对禁忌。ABO 血型的相容性是首要鉴别条件,《人体器官移植条例》规定不相容者不能捐赠^[4,5]。血型相符确认后,完成 HLA 组织相容抗原分型和交叉配型,重点应做好 HLA-A、B 和 DR 位点的测定(直系血亲之间的捐赠,在医疗费用特别紧张的情况下亦可不必进行)。

4. 供者的肾脏解剖学评估 供肾的解剖学评估极为重要,不仅与供者的长期健康密切相关,也直接关系着供受者的手术安全。

肾血管造影系有创检查,且只能显示血管情况,在供肾评估中已少有使用。目前的标准检查是 CT 三维重建,要求不仅显示供肾的动、静脉,还必须清晰的显示供肾的集合系统。对有经验的中心,磁共振血管成像也可用于供肾的解剖学评估。

多支血管严格说来属于解剖变异,而非异常。对训练有素、具有血管处理经验的医生而言,多支血管的处理并非难事,不应作为手术禁忌。但手术医生应接受过血管外科的相关培训,必要时可与血管外科医生共同手术,保障供受者的安全。

对真正解剖异常的供者,如肾盂输尿管连接部狭窄、重复肾、重复肾盂等,应高度重视并全面评估。原则上,双侧变异者不能用于供肾。对于单侧变异,如果已有病理改变者也不能用于供肾。如尚无病理改变,则可作为活体供肾的相对禁忌。只有在没有选择,受者不能耐受透析的情况下,选

其他

取存在解剖异常的一侧作为供肾,并在术前与供受者充分沟通^[61]。

5. 供者的肾脏功能评估 肾功能的评估主要是测定肾小球滤过率(GFR,glomerular filtration rate)。标准方法为测定菊粉清除率,此法昂贵而烦琐,目前很少使用。常用方法为收集24小时尿液检测肌酐清除率,也可采用放射性核素等方法。目前公认的GFR下限为80ml/(min·1.73m²)。少数中心以90ml/(min·1.73m²)为标准,主要原因在于现有慢性肾病二期的定义为GFR 60~89ml/(min·1.73m²)^[62]。

值得注意的是,肾功能的测定必须结合供肾的解剖学等检查。总肾功能达标,但有一个肾的功能受损的情况并非罕见。对分肾功能的测定,目前欧美活体肾移植指南均未提及,也缺乏可靠的实验研究。建议进行放射性同位素扫描,单侧肾脏的GFR均应大于40ml/min。

6. 供者年龄的评估 供者必须年满18岁,这在我国已是法律规定。对供者的年龄上限,国际上并无统一标准。以美国2007年的全国调查为例,59%的中心无年龄上限,1%为55岁,7%为60岁,21%为65岁,5%为70岁,而75岁的比例为4%^[62]。考虑到供者的围手术期安全,65岁及以下可能是目前比较适宜的标准。对年龄大于65岁的供者,不仅应进行活体供肾的相关评估,还应对手术相关项目进行全面检查,同时应充分告知供受者,高龄供者围手术期风险远大于年

轻供者,且受者的长期肾功能有可能不如年轻供者,对年轻受者可能更是如此^[63]。

7. 供者的体重指数的评估 体重指数(BMI)超过30kg/m²是肾脏捐赠的相对禁忌证,超过35kg/m²是绝对禁忌证。BMI超过30kg/m²的捐赠者需进行仔细的术前评估,以除外心血管,呼吸和肾脏疾病^[2,3]。应忠告他们:围手术期手术风险较大,远期有潜在的肾脏疾病,并建议捐赠前减肥,在达到理想体重后再考虑捐赠。

8. 供者高血压的评估 高血压是不适合捐赠的最常见原因之一。血压水平和心血管危险率密切相关。推荐^[2,3]:①使用非卧床血压检测仪(ABPM)测定血压高于140/90mmHg时,通常不适合捐赠;②最好使用非卧床血压检测仪(ABPM)测定血压,特别是对老年供者(大于50岁)和/或普通体检测得较高血压的供者;③患者的高血压虽较易控制,但同时还有其他限定的条件(如:年龄大于50岁,GFR大于80ml/min,尿蛋白排泄小于30mg/d,供肾后发生肾脏疾病的危险可能性较低,可进行肾脏捐赠;④供者有高血压者应该由内科医生定期随访。有原发性高血压家族史的捐献者的查体和评估应更加严格。对这类供者应充分估计供肾后可能的不良预后。目前,单侧肾切除术后可显著性增加高血压发病风险尚缺乏循证医学证据,但需向捐赠者提示存在增加高血压发病的风险。图19-1、图19-2为活体供肾切除前血压

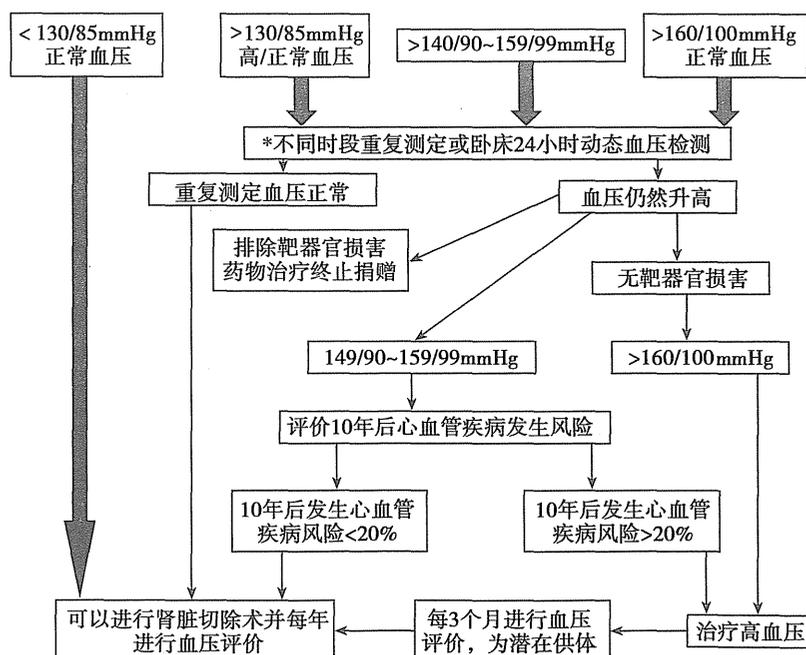


图 19-1 活体供肾切除前血压评估程序

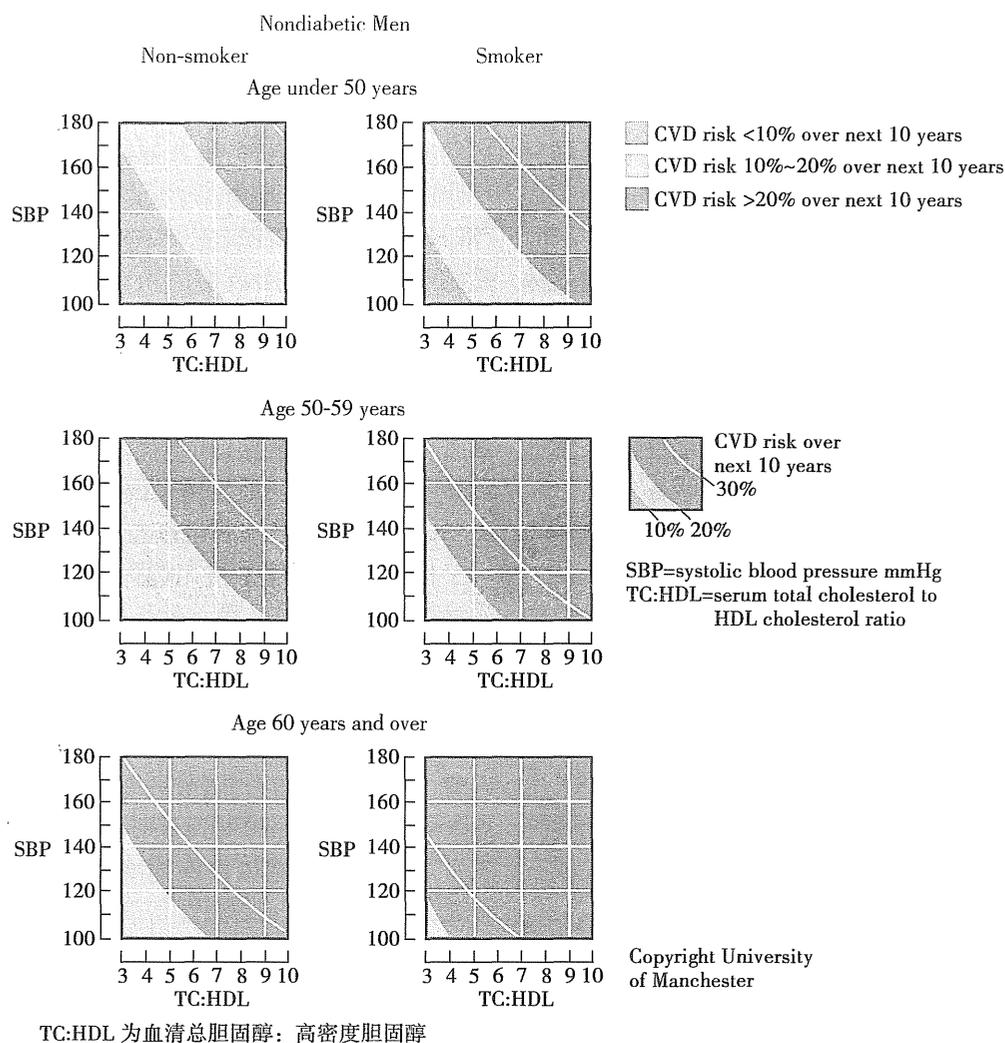


图 19-2 英联邦协会心血管疾病风险预测图

评估程序和英联邦协会心血管疾病风险预测图。

我国 2004 年发表的《中国高血压防治指南》中,对高血压人群进行危险分层,量化的评估高血压的预后。以心血管危险因素、靶器官损害、糖尿病和并存临床情况四项作为基础内容,将高血压未来风险分为低危、中危、高危和极高危四等级。其中低危和中危者 10 预期心血管并发症风险低于 20%,不伴有其他临床问题的前提下,可能成为肾脏捐献者。高危和极高危禁忌捐献肾脏^[52]。

9. 供者心血管系统的评估 心血管系统评估在老年供者的术前评估中意义尤为重大,多数研究中心认为须对老年供者行心脏负荷实验。存在心脏病变、伴有显著的心功能低下或心功能不全者不适合成为活体供肾移植的供体,通常依据供者或供者家属的介绍确定临床病史,缺血性心脏疾病、动脉粥样硬化、严重和长期糖尿病、高血压、典型的心绞痛、心梗发作将使供者在供肾手术

麻醉、术中以及日后发生心脑血管意外的风险性增加。理学检查、胸片、12 导联心电图及超声心动图检查有利于排除心脏疾病,其中超声心动图测量室壁短缩分数,提供心肌收缩指标。必要时,心导管检查和心血管造影可排除可疑的心脏疾病^[26,52]。

10. 供者糖尿病的评估 所有捐赠者需测定空腹血糖。WHO 和美国糖尿病协会推荐在确定某人糖耐量分类前,在不同日期重复测定空腹血糖^[38]。空腹静脉血糖 $>7.0\text{mmol/L}$ 表示糖尿病,不适合捐赠^[38]。空腹血糖在 $6.1\sim 7\text{mmol/L}$ 之间提示空腹血糖损害,需进一步评估。葡萄糖值在此范围,且有 II 型糖尿病家族史(同胞或父母),5 年患糖尿病的发生率为 35%,禁忌捐赠^[53]。对于活体捐赠者,空腹葡萄糖损害,需行标准的 2 小时口服糖耐量试验。餐后 2 小时血糖 $>11.1\text{mmol/L}$ 表明为糖尿病^[38],禁忌捐赠; $>7.8\text{mmol/L}$ 表明葡萄糖耐量降低,需综合分析。糖尿病患者除外,应对捐

其他

赠者临床糖尿病和糖尿病肾病的风险因素进行评估和讨论^[54]。

11. 供者蛋白尿的评估 推荐使用24小时尿蛋白定量检测,低于150mg为正常^[55]。活体肾移植推荐^[56-60]:①尿蛋白(mg/dl)与肌酐比值 <0.2 可排除显著性蛋白尿,适合捐赠,不必行24小时尿液收集。②直立性蛋白尿(症)仅发生于直立体位,24小时蛋白排泄通常不超过1g,属于良性改变,适合捐赠;但注意与严重的肾小球疾病可合并有直立性蛋白尿(症)相鉴别。③由于外毒素、骨髓瘤和淀粉样变性病导致的黏液蛋白管型,不适合捐赠。

12. 供者尿路感染的评估 意向捐赠者尿检发现菌尿或脓尿,提示存在尿路感染(UTI)。UTI或无症状性菌尿在女性较常见。当尿液镜检白细胞 $\geq 8/HP$,尿培养往往可获得阳性结果。捐赠者发生尿路感染,必须进一步明确病因。非复杂性尿路感染,常规抗感染治疗能够转逆的,可继续后续的筛查。对于复发性的尿路感染,有必要采用泌尿系影像学或膀胱镜检等检查,若发现其肾脏或泌尿系存在其他隐匿性病变,如肾盂肾炎、尿石症或先天性畸形等,则不宜供肾^[64]。

13. 供者镜下血尿的评估 无症状镜下血尿是意向亲属肾移植供者评估中经常遇到的问题。健康人群中一过性镜下血尿发生率男性约为3%,女性更可高达11%,体育锻炼、局部外伤和月经都会引起镜下血尿,应强调对供者细致的病史采集和尿检结果的复查,以排除良性的镜下血尿。进行新鲜尿的尿常规和尿沉渣检查以了解尿中红细胞数量、形态学和管型,结合尿三杯试验,可以初步判断血尿的部位。尿检结果的复查需间隔1周,如2次或2次以上为阳性,预示永久性疾病的存在,需要进一步检查。无创性影像学方法包括泌尿系超声、CT或MR检查有助于排除常见的泌尿系疾病如尿石症和尿路上皮癌等,细菌学检查可除外泌尿系感染。如若仍不能明确血尿病因,须行膀胱镜检查,以排除膀胱病变,同时可分侧留取肾盂尿以辨明血尿来源。一旦明确为肾小球性血尿,则有必要行肾穿刺活检^[64,66]。

供者持续的镜下血尿,如果经过上述系列检查仍不能明确病因,或者组织学病理诊断提示异常,不推荐进行捐赠。

14. 供者肾结石的评估 偶发肾结石及既往排石史在正常人群中较常见,发病率约5%,螺旋

CT是检测肾结石最为敏感的方法。既往有肾结石病史者,其5年内肾结石复发率将近50%。所以有肾结石病史者作为供体,须得到供受者的知情同意后方可捐肾,推荐使用既往曾排出结石侧肾脏作为供肾,捐肾后应长期随访。

罹患肾结石者捐肾与否,应遵循如下原则^[28,64,66]:

(1) 无症状、有单一结石或单个排石病史的意向供者,捐肾前尚须明确:

- 1) 无高钙血症、高尿酸血症或代谢性酸中毒;
- 2) 无胱氨酸尿症或高草酸尿;
- 3) 无合并泌尿系感染或解剖异常。

供肾单纯肾结石可以在供肾切除后修肾时,于低温保存条件下使用腔内泌尿技术进行简捷清石。

(2) 肾结石患者合并下列任一情况不宜捐肾:

- 1) X线发现肾脏钙质沉着,双侧结石;
- 2) 结石属于高复发类型,并且不易预防,如:
 - 胱氨酸结石、磷酸钙结石和尿酸结石;
 - 不易根除的鸟粪石结石或感染性结石;
 - 结石与遗传性疾病或其他系统性疾病有关,例如原发性或肠源性高草酸尿症、远端肾小管酸中毒、结节病。这类结石复发几率高,且易导致肾功能不全。

双侧肾结石或复发性肾结石是活体亲属供肾的绝对禁忌证。

15. 供者遗传性肾脏疾病的评估 亲属肾移植供者的筛查,尤其当受者的肾功能衰竭是遗传性肾脏疾病所致,或者患者有肾脏病家族史时,应注意排除其罹患遗传性肾脏疾病的可能。包括常染色体显性和隐性多囊肾病,最常见的遗传性肾病为常染色体显性多囊肾病(ADPKD),患者可同时合并肝脏、胰腺囊肿或脑动脉瘤;其他的遗传性肾脏疾病还有:Alport综合征、薄基底膜肾病、先天性肾病综合征、先天性家族遗传性出血性肾炎及遗传性肾小管疾病、膀胱输尿管反流等。患有这些遗传病的意向捐赠者禁忌实施捐赠^[64,65]。

16. 供者恶性肿瘤的筛查 在供者的评估过程中,必须重视恶性肿瘤的筛查。应仔细采集既往恶性肿瘤病史,全面体检并排除腹部肿物、乳腺甲状腺肿物、睾丸肿物、前列腺病变和淋巴结病变等临床表现。发现任何异常,都需要进一步追踪排查。供者年龄超过50岁,女性宜行宫颈拭子、乳房扫查,男性需要检查PSA、CEA等瘤标。

有恶性肿瘤罹患史不是亲属供肾的绝对禁忌证,当有以下情形时,不宜供肾^[28,64]:

- 正在罹患恶性肿瘤或患者正在接受抗肿瘤治疗;

- 既往恶性肿瘤史中,肿瘤曾出现远处转移;
- 既往恶性肿瘤史中,肿瘤属于高复发的类型(如黑色素瘤,血液系统恶性肿瘤,中晚期乳腺癌,绒毛膜癌)

- 肾细胞癌家族史。

除外上述情况的恶性肿瘤治疗后,随访超过5年患者病情稳定无复发,方可考虑供肾。捐献肾脏前必须进行包括医方和供受者双方在内的交流沟通,告知不能绝对排除肿瘤随供肾转移的可能性。取得供受者双方同意后,方可手术。

17. 供者造血系统疾病的评估 造血系统是指机体内制造血液的整个系统,由造血器官和造血细胞组成。主要包括卵黄囊、肝脏、脾、肾、胸腺、淋巴结和骨髓。正常人体血细胞是在骨髓及淋巴组织内生成。造血系统疾病,包括原发于造血系统疾病(如白血病原发于骨髓组织等)和主要累及造血系统疾病(如缺铁性贫血等)。造血系统疾病可以是原发的,其中大多数是先天性造血功能缺陷或骨髓成分的恶性改变。也可以是继发的,其他系统的疾病如营养缺乏、代谢异常及物理化学因素等也可以对骨髓系统造成不良反应,血液或骨髓成分有较明显改变者,亦属造血系统疾病的范畴。推荐对于患有造血系统肿瘤(急性白血病、慢性白血病、恶性淋巴瘤恶性组织细胞病、多发性骨髓瘤等)的供者禁忌实施捐赠^[68,69,70]。

18. 供者血管平滑肌脂肪瘤的评估 血管平滑肌脂肪瘤(肾错构瘤)是常见的肾良性肿瘤。供者血管平滑肌脂肪瘤推荐的捐赠原则:^[2,3,10]

(1) 双肾血管平滑肌脂肪瘤者应排除在活体捐肾行列之外。

(2) 单侧肾脏肿物直径为4cm或更大,如肿瘤可局部完整切除且该侧肾小球滤过率达标者可考虑移植。

(3) 单侧肾脏肿物直径为1cm或更小,且该侧肾小球滤过率达标者可考虑移植,移植后应用超声系统进行随访。

(4) 直径为1~4cm者,目前对供受者均缺乏定论,需个案评估。

19. 供者捐赠者传染病的评估 供者传染病情况的医疗评估是非常重要的一个方面。

患有急性传染病者、可通过器官移植传播的不能捐赠。可通过器官移植传播,已具有确切临床意义的传染病有如下两种类型:第一种是临床已确认的病毒传染病,包括人类免疫缺陷病毒(HIV-1和HIV-2)、人类T淋巴细胞病毒(HTLV)、丙型肝炎病毒(HCV)、乙型肝炎病毒(HBV)、巨细胞病毒(CMV或人类疱疹病毒5型(HHV5))、单纯疱疹病毒(HSV或HHV1及HHV2)、水疱-带状疱疹病毒(VZV或HHV3)、EB病毒(EBV或HHV4)、Kaposi肉瘤病毒(KSKV或HHV8);第二种是临床已确认的细菌、真菌和寄生虫感染,包括细菌性感染、细菌性脑膜炎、分枝杆菌性结核病(MTB)、非典型分枝杆菌感染、梅毒、真菌、疟疾、弓形虫病、血吸虫病。梅毒在理论上存在通过移植途径传播的风险,但迄今为止,暂未见梅毒通过移植途径传播的相关报道,偶有输血后感染梅毒的病例报道。其他感染性疾病极少通过移植途径传播或仅存在理论上的风险性。

(1) 结核:推荐采纳以下统一指南^[2,3,10]:

1) 活动的结核分枝杆菌感染是捐赠的禁忌证;

2) 对于已经准备捐献肾脏的供者,曾经有肺结核病史并接受过足量正规治疗,不合并肾脏结核者仍然可以捐献肾脏;

3) 泌尿系结核是供者的禁忌证。

(2) 病毒感染:

1) HIV和HTLV:活体供肾感染HIV和HTLV是移植的绝对禁忌证。

2) HCV:HCV感染也属于活体供肾的禁忌证。感染HCV的供者存在罹患肾小球疾病的风险^[85,86],HCV阳性供者体内的HCV通过移植途径感染受者的几率高达100%^[87]。特定情况下,如果需要HCV阳性者供肾,术前讨论应涵盖受者期望寿命和其移植前HCV状况等内容。进行HCV阳性供肾的移植术前,应预先向供、受者详细说明可能存在的风险。受者术后使用抗病毒制剂,对术后可能发生的感染具有一定的预防作用。

3) HBV:大多数移植中心认为HBV感染是移植相对禁忌证,所有供者需要检测HBsAg、HBcAb-IgG,若HBcAb呈阳性需要做HBV-DNA的检测。对接受HBV阳性供肾的受者,可联合应用疫苗接种、HBV免疫球蛋白和抗病毒药物。

4) CMV:CMV感染是肾移植术后受者最常见的病毒感染类型,具有重要的临床意义,其发病

其他 率和死亡率极高,特别是在受者处于极度免疫抑制状态时。此外,CMV 感染还可导致慢性移植肾失功、移植术后淋巴组织增生性紊乱疾病(PTLD)和机会感染等发病风险明显增高。在移植前,供者与受者 CMV 感染状态必须明确,术前应告知 CMV 血清学阴性患者接受来自 CMV 血清学阳性供者,术后极有可能发生 CMV 感染^[88]。此类移植的受者在术后应定期随访或接受 CMV 预防治疗。

5) EBV:EBV 感染使移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)感染风险增加数倍,如果受者接受了抗淋巴细胞抗体和免疫抑制治疗,PTLD 患病率相应还要增加,那么在这种情况下应斟酌应用抗病毒药物(阿昔洛韦或更昔洛韦)以减少移植后病毒负荷^[89]。

6) VZV:事先了解受者是否有 VZV 阳性,因为 VZV 原发感染对于免疫妥协宿主来说是迅速致命的,疫苗可用于 VZV 抗体阴性受者^[90,91]。

7) HHV8:可以通过器官移植传播,可能增加 Kaposi 肉瘤的发病率^[92]。

(3) 细菌感染:来自供者细菌感染最主要的风险来自于结核分枝杆菌(包括非典型分枝杆菌感染)。供者需检测分枝杆菌感染,还有详细的病史(包括种族、出生地)、胸部 X 线检查(非常重要)、PPD 试验。如供者特异性细菌感染的微生物学诊断已确立,应用敏感抗微生物药物可有效的防止感染的传播。

(4) 真菌及寄生虫感染:活体供者是健康状态,通常不会传播真菌,但是理论上不排除来自某种真菌流行区的供者可以传播真菌;弓形虫病和疟疾可以通过肾移植传播,大部分报道病例来自于发展中国家活体非亲属供者。对不同类型的供者感染,可预防性的应用抗微生物药物。

七、活体供肾肾脏移植肾脏捐赠的禁忌证

(一) 绝对禁忌证^[62,71-79]

1. 有严重的全身性疾病和 / 或局部疾病和 / 或神经系统疾病

(1) 有严重心脏疾病史:有心肌梗死或经治疗的冠状动脉疾病;

(2) 有中、重度肺部疾病;

- (3) 有家族性自身免疫性疾病者;
- (4) 明显的肾脏疾病;
- (5) 明显的慢性肝脏疾病;
- (6) 明显的神经系统疾病;
- (7) 患有恶性肿瘤;
- (8) 糖尿病;
- (9) 严重高血压,特别是导致器官损害;
- (10) 年龄在 18 岁以下(含 18 岁);
- (11) 吸毒和酗酒者;
- (12) 体重指数(BMI) $>35\text{kg}/\text{m}^2$;
- (13) 双侧肾脏血管平滑肌脂肪瘤;
- (14) 有癌症家族史(肺、乳腺、黑色素瘤、胃肠道系统、血液系统);
- (15) 肾细胞癌家族史;
- (16) 需要抗凝治疗的疾病;
- (17) 妊娠;
- (18) 有血栓病史,未来存在危险因素(抗心磷脂抗体阳性);

- (19) 严重认知障碍,不能了解供肾的危险性;
- (20) 有明显的精神疾患;

2. 有全身性急慢性感染、传染病

- (1) 活动性细菌、真菌感染;
- (2) 慢性活动性乙型或丙型肝炎;
- (3) 艾滋病(HIV);
- (4) 人类 T 细胞白血病病毒(human T-cell leukemia virus, HTLV)感染;
- (5) 巨细胞病毒(CMV)感染
- (6) EB 病毒感染;
- (7) 活动期梅毒;
- (8) 活动的结核分枝杆菌感染;

3. 所捐献的器官功能不良,或有其他能引起供受者损害的情况

- (1) 肾脏疾病(不明原因的血尿、脓尿、蛋白尿和 GFR 低);
- (2) 严重肾动脉畸形;
- (3) 复发性尿石症或双侧肾结石;

(二) 相对禁忌证^[62,71-79]

- (1) ABO 血型不相容;
- (2) 体重指数超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ (BMI $>30\text{kg}/\text{m}^2$):应仔细术前评估,以除外心血管、呼吸、肝脏和肾脏疾病;
- (3) 轻度或中度高血压:血压易控制;年龄大于 50 岁,双肾 GFR 大于 $80\text{ml}/\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$,并推

荐 24 小时动态血压监测 (ABPM) 作为首选检查方法;

(4) 镜下血尿: 最少两次以上尿检并分时段进行以除外间断镜下血尿的诊断; 必要时行肾脏穿刺活检;

(5) 尿路结石症状发作一次: 应除外供者以下情况

- 1) 高钙血症、高尿酸血症或代谢性酸中毒;
- 2) 胱氨酸尿症或高草酸尿;
- 3) 泌尿系感染;
- 4) CT 未发现多发性结石或无肾脏钙质沉着;

(6) 单侧肾脏血管平滑肌瘤: 移植后应用 B 超系统随访

- 1) 单侧肾脏肿物直径为 1cm 或更小;
- 2) 单侧肾脏肿物直径为 1~4cm 供者, 需个体评估;
- 3) 单侧肾脏肿物直径为 4cm 或更大, 体外可局部完整切除;

(7) 轻度尿路畸形: 输尿管成像显示双集合系统或局限在单侧肾脏;

(8) 曾有肺结核病史且接受过正规疗程、足量的治疗, 并不合并肾脏结核的供者;

(9) 曾有肿瘤病史且已经治愈的无转移癌症:

- 1) 低度恶性非黑色素瘤皮肤癌;
- 2) 宫颈原位癌;
- 3) 结肠癌 (Dukes A, 治愈超过 5 年)

(10) 年轻供者的一级亲属中有多人患有糖尿病或家族性肾病;

八、活体供肾肾脏移植供肾选择的原则、供肾摘取的方式和围手术期的处理

(一) 活体供肾肾脏移植供肾选择的原则

活体供肾移植需要关注的问题是选择摘取何侧供肾, 结合美国、英国、中国活体移植指南^[18,23,71]以及国内各大移植中心的经验, 供肾选择建议如下: ①选用供肾血管容易暴露, 且为单支或畸形较少的一侧肾脏。②双侧肾功能无明显差异且均在正常范围内, GFR 低者作为供肾。③供者今后可能发生问题的一侧肾脏, 如未婚年轻妇女右肾在今后妊娠时可能发生肾积水, 故最好取右侧。④供肾切取后血管残端容易处理、对供者较为安

全一侧的肾脏。⑤当两侧肾脏功能均良好, 无解剖变异时, 优先取左侧肾脏, 因解剖上左肾静脉长, 切取供肾和肾脏移植均比较容易。

(二) 活体供肾肾脏移植供体手术方式的选择

目前活体供肾肾脏移植供肾切取有开放手术、腹腔镜手术 (经腹腔或后腹腔) 和手辅助腹腔镜手术三种, 各种手术方式有其自身的特点。①开放手术取肾: 该术式优点是简单、安全可靠、热缺血时间短、供肾质量较好, 我国多采用经后腹腔途径取肾, 大多采用经腰部切口切取供肾; 开放手术的缺点是通常切口较长, 术后切口疼痛程度重、恢复时间相对较长; ②腹腔镜取肾: 腹腔镜活体取肾优点是手术切口小、痛苦轻、恢复快; 缺点是手术费用较高, 早期开展腹腔镜技术不娴熟时有供肾热缺血时间偏长、供肾输尿管并发症发生率偏高、腹腔镜操作时间长、气腹压影响肾脏的血液灌注等问题, 从而影响供肾质量。随着腹腔镜技术在泌尿外科的逐步普及以及手术技术的不断熟练, 国内许多中心已采用腹腔镜取肾并进行了一些技术改进, 使得热缺血时间偏长、输尿管并发症发生率偏高、腹腔镜操作时间偏长等问题在一定程度上得到改善^[80-84]。腹腔镜取肾与开放取肾并发症发生率类似, 所获得的供肾质量相当, 腹腔镜取肾有逐步取代开放取肾的趋势。③手辅助腹腔镜取肾: 手辅助腹腔镜技术由于增加了左手的触觉反馈及协助操作, 使腹腔镜手术难度降低、手术时间缩短, 提高了安全性及成功率, 在肾血管被阻断后能以较快的速度将供肾取出体外, 缩短了热缺血时间。

对于我国活体肾移植供者无论选用何种外科手术, 活体供者肾切取是一个非常具有挑战性的手术, 需要较高水平的外科专家亲自操作, 同时必须遵循如下基本原则: ①必须将可威胁供者生命的并发症的风险率降至最低; ②必须将供者死亡率降低到最小; ③必须保证供肾的解剖完整和功能正常。

手术方式的选择, 建议首先选用本移植中心最为熟悉的手术方式进行, 以减少术中及术后的并发症, 保证供受者的安全^[71]。

(三) 活体供肾肾脏移植供者的围手术期处理

活体肾脏移植供者捐肾后总体健康状况是良

其他

好的。长期随访表明,捐肾后 20 年,85% 的供者仍健康存活,高于预期生存率(66%),多归因于术后定期的检查随访;死亡者原因与普通人群相同,而与手术或捐肾无关。遗憾的是,摘取供者肾脏手术仍有约 0.03% 的围手术期死亡率,导致死亡主要原因是肺栓塞^[12,15,18,23]。以牺牲一个健康的生命代价来换取另一个生命的健康,为整个社会伦理所不容。所以细致的围手术期处理,有利于减少供者的术后并发症,促进康复。

1. 活体肾脏移植供者的术前检查和术前准备

(1) 术前检查:活体肾脏移植供受者移植配型成功,供者健康筛查通过,移植手术获得器官移植伦理委员会及卫生行政主管部门批准后,即可入院积极准备手术。在筛查过程中,针对供者肾脏及全身状况已做了系列检查,一般情况下,无需再做其他额外检查,以免增加供者的经济负担,如果距离上次检查已经超过半年,术前原则上应复查以下项目:

- 供者、受者淋巴细胞毒实验;
- 血常规、尿常规、凝血功能、肝功能、电解质、血糖、血脂;
- 乙肝、丙肝、巨细胞病毒、艾滋病抗体、梅毒抗体;
- 心电图、胸部 X 线;
- 总肾功能和分肾功能测定;

(2) 术前准备

• 心理准备:一个健康的个体,因为利他因素接受手术切除一个肾脏,这对于医患双方都会带来压力。供者往往从未经历过手术,术前不免有畏惧心理,包括对手术本身的恐惧和不确定切肾手术对将来健康状况的潜在影响,移植小组必须与供者做详细的沟通,使之消除恐惧,树立信心,积极配合治疗。同时也应再次明确供者的自愿和无偿原则,告知供者在手术之前任何时间都有反悔并放弃捐肾的权利。

• 手术方式的选择:须根据术者的经验和移植中心的设备条件选择手术方式,开放手术取肾和腹腔镜经腹或经后腹腔取肾均可,手术人员应包括取肾组和修肾灌注组两组。

• 其他常规准备:按常规肾切除术术前准备实施。

• 腹腔镜手术过程中的气腹对尿液产生和肾功能会有一过性的不良影响,可能是导致受者移植肾功能延迟恢复的原因,可采取一些措施增

加尿液产生、改善肾脏功能,可以使用袪利尿剂或渗透性利尿剂增加尿量。

2. 活体供肾肾脏移植供者的术后处理 活体供肾者肾切除术后遵循临床常规肾切除术后处理。

(1) 术后禁食,留置导尿,经腹手术视情作胃肠减压,气道雾化吸入;

(2) 监测生命体征,密切观察切口引流和尿量;

(3) 慎重使用止血药,预防感染,维持水电解质平衡;

(4) 早期复查血常规、凝血功能及肾功能。

3. 活体肾脏移植供者术后早期并发症及处理^[12,15,18,23]

(1) 血栓形成和肺栓塞:供者肾切除术后血栓形成常与卧床及术后血液高凝状态有关,继发肺栓塞是十分凶险的并发症,可致供者死亡。重点在于预防,术后慎用止血药,要求供者主动或被动活动四肢,尽早拔管下床。一旦深静脉血栓形成,应积极抗凝治疗,抬高患肢。

(2) 出血:是供肾切除术后较常见的并发症,活动性出血应早期探查止血清除血肿。

(3) 气胸:术后发现气胸,须行胸腔闭式引流。

(4) 其他并发症有肾周围脏器损伤,切口感染等,处理同常规肾切除术。

(5) 活体供肾肾切除术后由于总肾单位骤然减少,术后会出现一过性血肌酐升高,往往超过 20%,但留存肾可以很快代偿,无需特殊处理。

九、活体供肾肾脏移植供者的随访

早期的随访对确保供者术后恢复良好至关重要。目前倍受世界各大移植中心重视的长期随访有终身随访、有限随访和长期不作随访等几种类型。在美国,UNOS 认可的中心中仅 13% 建议终生随访。英国在 2000 年建立了活体供者的随访记录库,所有移植小组都需向记录库提供全部供者资料。《阿姆斯特丹“关注活体供肾者会议”纪要及评估细则》建议,应该就活体肾脏捐献后出现的“警惕性事件”(包括捐献者死亡、术后透析、肾脏移植)建立一个国际化的注册机构,应该对可能导致捐献后不良后果的潜在危险因素,在捐赠者的长期随访过程中进行适当的预期性研究。目前尚无资料可作为支持进行供者随访以及应持续

时间的依据。然而,合理的建议是应至少每年对供者进行一次健康评估,其内容包括测量血压、检查肾功能和尿蛋白,并终生随访。当供者面临的风险增加时,随访更应加强。移植中心、肾病内科或患者的家庭医师可作为随访者。

我国卫生部对欧洲考察的结果表明,肾脏活体供者的长期生活质量好于对照人群。其原因可能有两点:第一是符合活体器官捐献的人群身体状况较好;第二是捐献者进行捐献后的合理的随访和保健,且政府和医疗保险部门给予了全力的支持。

建议给予供者终生的长期随访,按照供者的意愿于当地或者在接受手术的医院进行。移植中心有责任鼓励供者的长期随访并给予方便,尤其是对于移植前后处于高危状态的供者(包括高龄、高血压、肥胖和蛋白尿等)。育龄妇女供者在妊娠期应密切随访,因为妊娠可增加单肾妇女的肾脏损害。器官移植中心应建立本院的随访系统对供者进行长期的随访。

参 考 文 献

- Guiding Principles on Human Organ Transplantation. WHO, Document WHA44/1991REC/1, Annex 6
- The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation*, 2004, 78: 491-492
- Working Party of the British Transplantation Society and the Renal Association. United Kingdom Guidelines for living donor kidney transplantation (3rd edition). London: British Transplantation Society, May, 2011
- 中华人民共和国卫生部《人体器官移植技术临床应用管理暂行规定》[EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/newshtml/15447.htm>
- 中华人民共和国国务院《人体器官移植条例》[EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/newshtml/18469.htm>
- 中华人民共和国卫生部《卫生部关于规范活体器官移植的若干规定》[EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/mohbg/s10695/200912/45317.shtml>
- Z. Lei, M. Lulin, W. Guoliang, et al. Ensuring the Safety of Living Kidney Donors and Recipients in China Through Ethics Committee Oversight: An Early Experience [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8 (9): 1840-1843
- 赵磊, 马潞林, 王国良, 等. 加强伦理监管, 保障供受安全[J]. *中国医学伦理学*, 2008, 21: 83-84
- 赵磊, 马潞林, 王国良, 等. 亲属活体肾移植 130 例次伦理分析[J]. *中国医学伦理学*, 2010, 23: 53-54
- 陈忠华. 提倡亲属活体肾移植力推“家庭内自救”方案[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2006, 15: 47-48
- Ghods AJ. Renal transplantation in Iran [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 222-228
- Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM, et al. Evaluation of living renal donors. The current practice of US transplant centers [J]. *Transplantation*, 1995, 60: 322-327
- Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, et al. 20 years or more of follow-up of living kidney donors [J]. *Lancet*, 1992, 340: 807-810
- Bay WH, Hebert LA. The living donor in kidney transplantation [J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106: 719-727
- Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, et al. The evaluation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. Ad Hoc Clinical Practice Guidelines Subcommittee of the Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7: 2288-2313
- Bennett AH, Harrison JH. Experience with living familial renal donors [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, 139: 894-898
- Uehling DT, Malek GH, Wear JB. Complications of donor nephrectomy [J]. *J Urol*, 1974, 111: 745-746
- Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, et al. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3: 830-834
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey [J]. *Ann Surg*, 2004, 240: 205-213
- Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, et al. Kidney donors live longer [J]. *Transplantation*, 1997, 64: 976-978
- Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, et al. Living kidney donors in need of kidney transplants: a report from the organ procurement and transplantation network [J]. *Transplantation*, 2002, 74: 1349-1351
- 石炳毅, 蔡明, 钱叶勇. 亲属活体供肾移植的相关伦理学问题与实践[J]. *中华医院管理杂志*, 2007, 11: 154-156
- YANG sc, PARK Ds, LEE DH, et al. Retroperitoneal endoscopic live donor nephrectomy: report of 3 cases [J]. *J Urol*, 1995, 153: 1884.
- Faden R, Beauchamp T. A history and theory of informed consent [J]. New York: Oxford University Press, 1986
- Gabriel M, Danovitch. Handbook of Kidney Transplantation 4e. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2005

- 其他
26. 郑克立主编. 临床肾移植学. 北京:科技文献出版社, 2006
 27. The Ethics Committee of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor: Date and Medical Guideline. *Transplantation*, 2005, 79:53-66
 28. 中华医学会《临床技术操作规范 / 器官移植分册》. 北京:人民军医出版社, 2010, 10-11
 29. Matas AJ, Delmonico FL. Living donation: the global perspective [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012, 19(4): 269-275
 30. 石炳毅. 应重视亲属活体供肾移植的医疗安全性[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2006, 27: 653-655
 31. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation [J]. *JAMA*, 2010, 10; 303(10):959-966
 32. Mjøen G, Øyen O, Holdaas H, et al. Morbidity and mortality in 1022 consecutive living donor nephrectomies: benefits of a living donor registry [J]. *Transplantation*, 2009, 15; 88(11):1273-1279
 33. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 29; 360(5):459-69
 34. Okamoto M, Akioka K, Nobori S, et al. Short- and long-term donor outcomes after kidney donation: analysis of 601 cases over a 35-year period at Japanese single center [J]. *Transplantation*, 2009, 15; 87(3):419-423
 35. Garg AX, Prasad GV, Thiessen-Philbrook HR, et al. Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Cardiovascular disease and hypertension risk in living kidney donors: an analysis of health administrative data in Ontario, Canada [J]. *Transplantation*, 2008, 15; 86(3):399-406
 36. Fournier C, Pallet N, Cherqaoui Z, et al. Very long-term follow-up of living kidney donors [J]. *TransplInt*, 2012, 25(4):385-390
 37. Delanaye P, Weekers L, Dubois BE, et al. Outcome of the living kidney donor [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1):41-50
 38. Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE et al. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy [J]. *J Urol*, 2001; 166: 2043-2047
 39. Gossmann J, Wilhelm A, Kachel HG et al. Long-term consequences of live kidney donation follow-up in 93% of living kidney donors in a single transplant center [J]. *Am J Transplant*, 2005; 5:2417-2424
 40. Gibney EM, Parikh CR, Garg AX. Age, gender, race, and associations with kidney failure following living kidney donation [J]. *Transplant Proc*, 2008; 40:1337-1340
 41. Garg AX, Muirhead N, Knoll G et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Kidney Int*, 2006; 70:1801-1810
 42. Riehle RA Jr, Steckler R, Naslund EB, et al. Selection criteria for the evaluation of living related renal donors [J]. *J Urol*, 1990, 144: 845-848
 43. Davis CL. Evaluation of the living kidney donor: current perspectives [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43:508-530
 44. Authors for the Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor. *JAMA*, 2000; 284:2919-2921
 45. Delmonico FL. Exchanging kidneys—advances in living donor transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1812-1815
 46. Abbott KC, Agodoa LY, O, Malley PG. Hospitalized psychosis after renal transplantation in the United States: incidence, risk factors, and prognosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14:1628-1635
 47. Benedetti E, Asolanti M, Dunn T, et al. Kidney transplantation in recipients with mental retardation. *Am J Kidney Dis*, 1998; 31:509-512
 48. Chapman JR. Compliance: the patient, the doctor, and the medication [J]. *Transplantation*, 2004; 77: 782-785
 49. Butkus DE, Dottes AL, Meydrech EF, et al. Effect of poverty and other socioeconomic variables on renal allograft survival [J]. *Transplantation*, 2001; 72:261-266
 50. 高振利, 石炳毅. 现代活体肾移植. 北京:人民卫生出版社. 2008:133-146
 51. 薛武军. 肾移植手册. 北京:科学出版社. 2008:250-267
 52. 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 中国高血压防治指南. *中华心血管杂志*, 2004, 12(23):1060-1064
 53. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings [J]. *Ann Intern Med*, 1986, 105:1-8
 54. Alberti NJ, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, Provisional report of a WHO consultation, 1998
 55. Wareham NJ, Byrne CD, Williams R, et al. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22:262-270
 56. Abuelo JG. Proteinuria: diagnostic principles and procedures [J]. *Ann Intern Med*, 1983, 98:186-191
 57. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria [J]. *N Engl J Med*, 1983, 309:1543-1546
 58. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic

- patients [J]. *Kidney Int*, 1980, 18:395-406
59. Ryttand DA, Spreiter S. Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis [J]. *N Engl J Med*, 1981, 305:618-621
 60. Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, et al. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria; results of a 20-year follow-up study [J]. *Ann Intern Med*, 1982, 97: 516-519
 61. G. Karam, T. Kälble, A. Alcaraz, et al. http://www.uroweb.org/gls/pdf/26_Renal_Transplant_LR.pdf
 62. Mandelbrot DA, Pavlakakis M, Danovitch GM, et al. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers [J]. *Am J Transplant*, 2007 Oct; 7(10): 2333-4323
 63. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, et al. Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation*, 2012, 15; 93(7): 666-673
 64. European Association of Urology Guidelines-Renal Transplantation. 2012 Edition. European Association of Urology, 2013
 65. 王海燕. 肾脏病学. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 1746-1809
 66. 高振利, 石炳毅. 现代活体肾移植. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 142-147
 67. 朱有华, 石炳毅. 肾脏移植手册. 北京: 人民卫生出版社, 2010, 508
 68. 张之南. 血液病学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.9
 69. Taioli E, Mattucci DA, Palmieri S, et al. A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia [J]. *Transplantation*, 2007, 83(1): 13-16
 70. 阿姆斯特丹论坛指南. *Transplantation*, 2005, 79: S53-S66
 71. 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会泌尿外科学分会肾移植学组. “活体供肾移植”博鳌会议共识. 第一版. 香港: 华夏科学出版社, 2008
 72. Cooper M, Forland CL. The Elderly as Recipients of Living Donor Kidneys, How Old is Too Old? [J]. *Current Opinion In Organ Transplantation*, 2011, 16(2): 250-255
 73. Burkhalter F. the Risk of Living Kidney Donation [J]. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, 2011, 68(12)
 74. AneeshSrivastava, Jatinder Kumar, Rakesh Kapoor, et al. Factors Predicting Donor Renal Function after Donor Nephrectomy: Does Age Matter? [J]. *Indian Journal of Transplantation*, 2011, 5, 4; pp. 162-164
 75. O' Brien B, Mastoridis S, Sabharwal A, et al. Re: Expanding the Donor Pool: Living Donor Nephrectomy in the Elderly and the Overweight Editorial Comment [J]. *Journal of Urology*, 2013, 189(2): 623
 76. Tuncer M, Tekin S, Yucetin L, et al. Hepatitis B Surface Antigen Positivity is Not a Contraindication for Living Kidney Donation [J]. *Transplantation Proceedings*, 2012, 44(6): 1628-1629
 77. 赵纪强, 陈立中, 费继光, 等. 边缘供者供肾对肾移植受者早期预后的影响 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2008, 29: 57-60
 78. Moore DR, Feurer ID, Zaydfudim V, et al. Evaluation of Living Kidney Donors: Variables that Affect Donation [J]. *PROGRESS IN TRANSPLANTATION*, 2012, 22(4): 385-392
 79. 李金锋, 宋东奎, 丰贵文, 等. 扩大供肾标准的亲属肾移植临床效果分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(6): 421-425
 80. Ye J, Huang Y, Hou X, et al. Retroperitoneal Laparoscopic Live Donor Nephrectomy: A Cost-effective Approach. *Urology*, 2010, 75(1): 92-95
 81. Ma L, Ye J, Huang Y, et al. Retroperitoneoscopic live-donor nephrectomy: 5-year single-center experience in China. *Int J Urol*, 2010, 17(2): 158-162
 82. Ma L, Li G, Huang Y, et al. Retroperitoneoscopic Live-donor Right Nephrectomy: A Chinese Single Center. *Exp Clin Transplant*, 2011, 9(1): 20-25
 83. Ma LL, Li G, Huang Yi, et al. Do multiple renal arteries in the remnant kidney have a negative influence on kidney donors after kidney donation? *Nephrology*, 2011, 16(6): 612-616
 84. Ma L, Ye J, Tian X, et al. Technical modification of retroperitoneoscopic live donor nephrectomy: Chinese experience. *Transplant proc*, 2010, 42(9): 3440-3443
 85. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection [J]. *N Engl J Med* 1992; 328: 465-470
 86. Stehman-Breen C, Willson R, Alpers CE, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1995; 4: 287-294
 87. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs [J]. *N Engl J Med*, 1992; 327: 910-915
 88. British Transplantation Society. Guidelines for the prevention and management of cytomegalovirus disease after solid organ transplantation, 2004
 89. Darenkov IA, Marcarelli MA, Basadonna GP, et

其他

- al.Reduced incidence of Epstein-Barr virus-associated posttransplantlymphoproliferative disorder using preemptive antiviral therapy [J].Transplantation,1997,64:848-852
90. Parnham AP, Flexman JP, Saker BM, et al.Primary caricella in adult renal transplant recipients:a report of three cases plus a review of the literature [J].Clin Transplant,1995,9:115-118
91. Rothwell WS, Gloor JM, Morgenstern BZ, et al.Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolatemofetil [J].Transplantation,1999,68:158-161
92. Regamey N, Tammm M, Wernli M, et al.Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-tranplant donors to recipients [J].N Engl J Med,1998,339:1358-1363

附录 前卫生部办公厅关于活体器官移植的临床应用管理文书

1. 医院活体器官捐献志愿书
2. 医院活体器官接受志愿书
3. 医院活体器官移植捐献人 / 接受人身份验证记录单
4. 医院活体器官移植捐献人 / 接受人关系证

明材料电话核实记录表

5. 医院活体器官移植捐献人健康风险评估表
6. 医院人体器官移植技术临床应用与伦理委员会活体器官移植伦理审查意见书
7. 省(区、市)卫生厅(局)活体器官移植回复意见书
8. 医院活体器官移植术前捐献人 / 接受人身份再次核查表

活体器官移植临床应用管理文书使用说明

本附文为活体器官移植临床应用管理文书,具备活体器官移植资质的医院在开展活体器官移植手术前,需严格审查程序,认真填写本文书并报各省(区、市)卫生厅局。各省(区、市)卫生厅局应当按照《人体器官移植条例》及卫生部有关规定,对各项内容进行核实,符合活体器官移植各项要求的,加盖公章后予以回复。

管理文书涉及签字的部分均应以本人或代理人签字为准。

1. 医院活体器官捐献意愿书

捐献人: 性别: 出生日期: 年 月 日
 身份证号码: 病案号:
 婚姻状况: 与接受人关系:
 接受人: 性别: 出生日期: 年 月 日
 身份证号码: 病案号:
 婚姻状况: 与捐献人关系:

捐献人在没有受到任何强迫、欺骗或者利诱等情形和完全了解器官切取手术风险、术后注意事项、可能发生的并发症及预防措施的情况下,经过慎重考虑,决定自愿、无偿捐献其器官,由医院主管医师移植给接受人,以挽救其生命。捐献人保证和接受人亲属关系真实,捐献意愿真实,不存在由于任何经济利益捐献器官及器官买卖的情形,签字为证。

捐献人: 捐献人配偶:
 联系电话或联系方式:
 捐献人父亲: 捐献人母亲:
 捐献人成年子女:
 主管医师:
 日期:

(注:此页捐献人及接受人基本信息由主管医师填写,后面附订捐献人签署的《手术知情同意书》)

2. 医院活体器官接受意愿书

接受人： 性别： 出生日期： 年 月 日
 身份证号码： 病案号：
 婚姻状况： 与捐献人关系：
 捐献人： 性别： 出生日期： 年 月 日
 身份证号码： 病案号：
 婚姻状况： 与接受人关系：

接受人因患(),需要行()移植手术。接受人在完全了解器官移植手术风险、术后注意事项、可能发生的并发症及预防措施的情况下,经过慎重考虑,决定同意接受捐献人捐献的(),由医院主管医师移植给自己以挽救生命。接受人保证和捐献人亲属关系真实,不存在由于任何经济利益捐献器官及器官买卖的情形,签字为证。

接受人(或代理人):

联系电话或联系方式:

(若为代理人,应当填写下面信息:该代理人与接受人的关系:_____,该代理人身份证件名称及号码:_____,联系电话:_____。)

主管医师:

日期:

(注:此页接受人及捐献人基本信息由主管医师填写,后面附订接受人签署的《手术知情同意书》)

3. 医院活体器官移植捐献人 / 接受人身份验证记录单

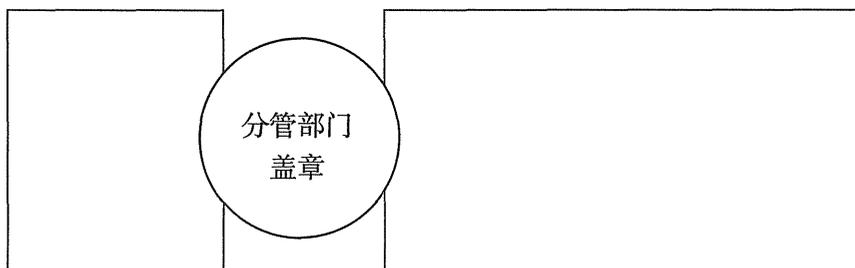
经我院身份验证,确认捐献人、接受人证件真实、有效,且人、证、照相符,签字为据。

验证人:

分管部门:

日期:

(注:此页由验证人填写,并以下面样式将捐献人、接受人身份证明材料留存,如有必要,亦将相关人员的证明材料按相同样式留存,照片应当使用一寸免冠近照。)



照片

身份证复印件

其他

4. 医院活体器官移植捐献人 / 接受人关系证明材料电话核实记录表

关系证明材料信息				核实情况				
关系证明材料编号	证明内容	出具机构	出具时间	核实电话号码	核实结果	被核实人	核实人签名	核实时间

核实人： 分管部门： 核实日期：

(注：关系证明材料包括：身份证、户口簿、户籍证明等，编号若没有，需特殊说明。)

5. 医院活体器官捐献人健康风险评估表

姓名		性别		年龄		婚姻状况	
文化程度		民族		家庭住址			
身份证号				联系方式			
健康状况		既往史				家族史	
精神病史				病案号			
检查项目	发育情况			血压			
	体重			身高			
	体重指数(BMI)					血型 +Rh	
	血常规			便常规			
	尿常规			肝功能			
	肾功能			血糖		血脂	
	凝血指标			HBV			
	HCV			HIV		RPR	
	X线(胸部)						
	心电图						
超声(腹部)							

续表

特殊检查	特殊检查需明确包括:双肾 ECT、双肾动、静脉 CT 三维成像
智力状况、 民事行为能力 评估	
总体评价	<p>评估医师签字: _____ 专业技术职务: _____</p> <p>科主任签字: _____ 年 月 日</p>

(注:进行此健康风险评估的医师应当为非进行此次活体器官移植手术的医师。)

其
他

6. 医院人体器官移植技术临床应用与伦理委员会

活体器官移植伦理审查意见书

编号:

接受人 姓名		性别		年龄	
身份证号			病案号		
诊 断					
手术名称及部位 (肾脏移植应当注明左、右)					
捐献人 姓名		性别		年龄	
身份证号			病案号		
手术名称及部位 (肾脏移植应当注明左、右)					
活体器官捐献人的捐献意愿是否真实			是□	否□	
有无买卖或变相买卖人体器官的情形			有□	无□	
捐献人是否具有完全民事行为能力			是□	否□	
是否与供接受人谈话核实有关信息			是□	否□	
捐献人与 接受人关系			是否符合有关要求	是□	否□
活体器官的配型和接受人的适应证是否符合伦理原则和人体器官移植技术管理规范			是□	否□	
主管医师是否向捐献人说明活体器官摘取手术的风险、术后注意事项、可能发生的并发症及其预防措施			是□	否□	
主管医师是否确认除摘取器官产生的直接后果外不会损害捐献人其他正常的生理功能			是□	否□	
捐献人 / 接受人是否签署知情同意书			是□	否□	
捐献人及其具有完全民事行为能力的父母、成年子女(已结婚的捐献人还应当包括其配偶)是否共同签署捐献人自愿无偿捐献器官的书面意愿书				是□	否□
接受人是否签署接受捐献人捐献器官的书面意愿书				是□	否□

续表

主管医师意见	<p>主管医师签字： 科主任签字：</p> <p style="text-align: right;">年 月 日</p>
人体器官移植技术 临床应用与伦理委 员会意见	<p>委员签字：</p> <p>主任委员签字：</p> <p style="text-align: right;">(盖章) 年 月 日</p>
院长意见	<p>院长签字：</p> <p style="text-align: right;">年 月 日</p>

(注:此表一式三份,向省级卫生行政部门报送时提交,医院伦理委员会存档,患者病历备查。)

其
他

7. 省(区、市)卫生厅(局)

活体器官移植回复意见表

医疗机构名称:

编号:

接受人姓名		性别		年龄	
身份证号			病案号		
诊 断					
手术名称及部位 (肾脏移植应当注明左、右)					
捐献人姓名		性别		年龄	
身份证号			病案号		
手术名称及部位 (肾脏移植应当注明左、右)					
活体器官捐献是否自愿、无偿			是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>	
医疗机构提交的捐献人与接受人资料是否符合相关规定			是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>	
捐献人与 接受人关系			是否符合有关要求	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
活体器官的配型和接受人的适应证是否符合伦理原则和人体器官移植技术规范			是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>	
医疗机构及主管医师是否按规定向捐献人告知活体器官摘取手术风险等			是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>	
医疗机构及主管医师是否确认除摘取器官产生的直接后果外不会损害捐献人其他正常的生理功能			是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>	
医院人体器官移植技术临床应用与伦理委员会审查程序是否符合相关规定			是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>	
医院人体器官移植技术临床应用与伦理委员会全体委员是否一致同意			是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>	

其
他

8. 医院活体器官移植术前捐献人 / 接受人身份再次核查表

捐献人姓名		性别		身份证号		
接受人姓名		性别		身份证号		
捐献人住院号		接受人住院号		关系		
手术日期		麻醉方式		手术名称		
麻醉实施前	捐献人与接受人姓名、性别、年龄核实		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		捐献人与接受人姓名、性别、年龄核实	
	捐献人与接受人腕带标识正确 *		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		捐献人与接受人标识腕带正确 *	
	捐献人与接受人身份证照片相符		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		捐献人与接受人身份证照片相符	
	捐献人与接受人床号、住院号正确		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		捐献人与接受人床号、住院号正确	
	捐献人与接受人血型正确		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		捐献人与接受人血型正确	
	捐献人与接受人诊断及手术名称正确		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		捐献人与接受人诊断及手术名称正确	
	捐献人与接受人知情同意告知		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		手术部位及标示正确	
	手术部位及标示正确		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		其他	
	影像学资料相符		是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
	其他					
手术医师签名:			麻醉医师签名:			
巡回护士签名:			年 月 日			
捐献人身份证复印件			接受人身份证复印件			

(*: 医院实施腕带识别管理的须填写。)

肾上腺外科疾病诊断治疗指南

2020

第一节 前言

一、基本知识

[名词解释]

功能性肾上腺肿瘤 (functional adrenal tumor): 发生在肾上腺皮质或髓质的肿瘤可分泌不同的激素,并引起相应的内分泌功能的紊乱和相关临床症状体征。

亚临床型肾上腺肿瘤 (subclinical adrenal tumor): 肿瘤可产生内分泌活性物质,只是其分泌量还不足以产生明显的临床症状和体征,如亚临床型皮质醇症、亚临床型原发性醛固酮增多症以及隐匿功能嗜铬细胞瘤等。

无功能性肾上腺肿瘤 (nonfunctional adrenal tumor): 指无内分泌生化检查异常且无相应的内分泌功能紊乱的症状及体征的肾上腺肿瘤,但可以有某些与肿瘤增大或出血、坏死有关的非特异性症状如腰痛、食欲不振、消瘦、发热等。

(一) 肾上腺胚胎发育和解剖

肾上腺皮质和髓质分别源于中胚层和外胚层,它们的组织结构和激素分泌功能是相对独立的^[1]。肾上腺皮质胚胎第5周开始分化,第8周形成独立的腺体;源自神经嵴外胚层的肾上腺髓质于第7周开始向皮质迁移并沿中央静脉穿过皮质进入肾上腺中央位置。肾上腺皮质的三层结构,即球状带、束状带和网状带于出生3岁时才完全形成^[1]。成人肾上腺皮质占90%,髓质占10%。少数肾上腺组织可异位或迷走于腹腔干、阔韧带、

目 录

第一节 前言	521
第二节 嗜铬细胞瘤 / 副神经节瘤	524
第三节 多发性内分泌肿瘤综合征	536
第四节 皮质醇增多症	544
第五节 原发性醛固酮增多症	555
第六节 肾上腺皮质癌	563
第七节 肾上腺偶发瘤	569
第八节 肾上腺性征异常症	574
附录 肾上腺相关内分泌检查	581

其他 睾丸/卵巢附件、精索、肾脏等,新生儿的发生率约 50%,成人小于 1%。

肾上腺左右各一,单侧重约 4~5g,位于腹膜后膈肾之间,包于肾周筋膜和脂肪囊内。血供极丰富,每侧有上、中、下 3 支动脉供应,分别来自膈下、腹主和肾动脉;动脉进入腺体之前再分成数十细支呈“梳齿状”入肾上腺包膜。皮质无引流静脉,髓质毛细血管汇成小静脉,最后汇入中央静脉,左侧入左肾静脉,右侧入下腔静脉。

(二) 肾上腺内分泌生理

1. 肾上腺皮质激素 有三类:①糖皮质激素,以皮质醇为代表;②盐皮质激素,以醛固酮为代表;③性激素,以脱氢表雄酮和雄烯二酮为代表。肾上腺皮质还可以生成很多中间产物,或使用较弱的皮质激素,及少量睾酮和雌激素。

皮质醇主要促进糖异生、脂肪合成及蛋白分解。由束状带分泌,受下丘脑(CRH)-垂体(ACTH)-肾上腺轴的调控,同时皮质醇浓度具有负反馈调节作用。皮质醇的分泌具有明显的昼夜节律变化,外周血皮质醇的峰值在上午 8~9 时,谷值在午夜 24 时,与睡-醒模式有关。

醛固酮主要维持正常的血容量及血钾浓度,主要作用点为肾脏远曲小管和集合管的上皮细胞,Na⁺-K⁺、Na⁺-H⁺ 交换增加,钠水潴留、低血钾、碱中毒。醛固酮由球状带分泌,主要受肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节,其次是血钾和 ACTH 等,心钠素对醛固酮分泌具有抑制作用。

肾上腺雄性激素主要由网状带分泌,调节机制至今不甚清楚,ACTH 可能是调节者之一。成人肾上腺直接和间接产生的睾酮占女性雄性激素日分泌量的 50%,男性日分泌量的 2%,对青春期的发动有重要意义。

2. 肾上腺髓质激素——儿茶酚胺(catecholamine, CA) CA 包括去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)、多巴胺(dopamine, DA)。能合成和释放 CA 的组织有肾上腺髓质、交感神经末梢和中枢神经系统。肾上腺髓质分泌的 CA 中 70% 是 E, 30% 为 NE, 而交感神经末梢主要释放 NE。中枢神经系统以 NE 和 DA 为主。

CA 主要通过三种途径被灭活:①被交感神经末梢再摄取;②转化为无活性的代谢产物;③肾脏排泄。NE 和 E 在儿茶酚-氧-甲基转移

酶(COMT)作用下,分别被降解为 3-甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN) 及 3-甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN), 并经单胺氧化酶(MAO)的作用生成终产物香草基扁桃酸(urinary vanillylmandelic acid, VMA)。CA 的这种代谢途径在也存在于嗜铬细胞瘤的瘤细胞内。

E 和 NE 的作用机制是与靶细胞细胞膜上的特异受体结合后发挥作用。肾上腺素能受体有 α 和 β 两类,β 受体又分为 β1 和 β2 两个亚型。α 受体的激活主要使动脉收缩;β1 受体的激活主要使心率增快;β2 受体的激活使动脉扩张,支气管平滑肌扩张,胃肠蠕动加快。NE 对 α 受体的激活较强,而对 β2 受体的激活作用较弱。E 与 NE 的作用不完全相同,有时甚至相反。

(三) 肾上腺外科疾病的分类

肾上腺外科疾病组织学分类主要是肾上腺肿瘤,其他包括肾上腺增生、肾上腺囊肿、结核等非肿瘤疾病。按内分泌功能状态可分为功能性和非功能性,其中多个内分泌器官受累者称为多发性内分泌肿瘤综合征。2004 年 WHO 肾上腺肿瘤组织学分类如下(表 20-1):

表 20-1 WHO 肾上腺肿瘤组织学分类^[2,3]

肾上腺皮质肿瘤	肾上腺皮质腺瘤 肾上腺皮质癌
肾上腺髓质肿瘤	良性嗜铬细胞瘤 恶性嗜铬细胞瘤 混合性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤
肾上腺外副神经节瘤	交感神经性 副交感神经性
其他肾上腺肿瘤	腺瘤样瘤 性索-间质肿瘤 软组织和生殖细胞肿瘤 髓脂肪瘤 畸胎瘤 神经鞘瘤 节细胞神经瘤 血管肉瘤
继发性肿瘤	转移癌

(四) 肾上腺外科疾病的内分泌生化检查和功能试验(附录表 20-2~ 表 20-5)

肾上腺外科疾病多伴有肾上腺内分泌激素

的紊乱,引起相应的临床表现。检测下丘脑-垂体-肾上腺轴相关激素或代谢产物水平以及功能试验,是肾上腺疾病的重要定性诊断方法,分类列表。为避免各章节内容重复,将肾上腺相关内分泌检查以列表形式附于指南文后,以便对照翻阅。

(五) 肾上腺外科疾病的诊疗特点

肾上腺为机体重要的内分泌腺体,因而肾上腺疾病实为内分泌疾病,其病变包括炎症、自身免疫、退行性变、肿瘤等;其诊断思路和程序通常遵循内分泌疾病共有的一些规律,即功能学定性诊断以及解剖学定位诊断。定性诊断有赖于激素水平检测、内分泌动态功能检测及生化代谢检测;定位诊断有赖于影像学检测及同位素扫描;此外部分疾病可深入探查病因,有赖于肾上腺自身抗体检查、组织细胞学病理检查、细胞染色体鉴定及HLA 鉴定等遗传学检查。

肾上腺外科主要任务是最大限度切除肿瘤兼顾保留器官内分泌功能,由于内分泌轴上多器官紧密联系,因而其治疗思路需遵照内分泌的生理作用综合考虑,以避免术后内分泌相关的并发症发生,例如尼尔森综合征,系垂体微腺瘤伴双侧肾上腺弥漫性增生,当双侧肾上腺切除后,可因缺乏血皮质醇的负反馈抑制致垂体瘤侵袭性生长,分泌大量 ACTH。围手术期处理的在肾上腺外科亦有着特殊的重要性。术前应注意调整血压和内环境稳态以及必要的激素补充,术中注意生命体征和内环境的监测,以防止激素水平的突然波动所带来的危险,术后需注意内激素骤降所带来的不良影响。

二、关于指南

目前国际泌尿外科专业学会如美国泌尿外科协会(AUA)和欧洲泌尿外科协会(EAU)等尚未制定肾上腺相关疾病的临床诊治指南。本指南参考《吴阶平泌尿外科学》^[4]、《坎贝尔泌尿外科学(第9版)》^[5]、美国和欧洲内分泌学会联合推出的《库欣综合征临床诊断指南》^[6]和《原发性醛固酮增多症的筛查、诊断和治疗指南》^[7],垂体协会、欧洲神经内分泌协会、意大利内分泌协会联合推出的《库欣综合征诊断和并发症共识》^[8],国际多发内分泌肿瘤工作组的《MEN-1 和 MEN-2 诊

治指南》^[9],美国国立卫生研究院(NIH)的《肾上腺偶发瘤处理共识》^[10]、《肾上腺皮质癌的治疗·国际推荐共识》^[11],欧洲和劳森威尔金斯小儿内分泌协会联合推出的《21-羟化酶缺陷症的共识》^[12,13]等,取其符合中国国情之长,结合最新研究的循证医学证据和我国的临床实践制定。名词定义参考2004年WHO《内分泌器官肿瘤病理学和遗传学》^[2,3]。

本指南包括嗜铬细胞瘤/副神经节瘤、多发性内分泌肿瘤综合征、皮质醇增多症、原发性醛固酮增多症、肾上腺皮质癌、肾上腺偶发瘤、肾上腺性征异常症等7个部分,各自内容既有一定相关性,又相对独立。

参考文献

1. Barwick TD, Malhotra A, Webb JA, et al. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol*, 2005, 60(9):953-959
2. DeLellis RA LRV, Heitz PU ea. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. World Health Organization classification of tumors; Lyon: IARC Press, 2004
3. A. DeLellis. 内分泌器官肿瘤病理学和遗传学. 北京:人民卫生出版社, 2006
4. 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南:山东科学技术出版社, 2004:1629-1704
5. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. Campbell-Walsh Urology. 9th Editioned; Saunders, 2006: 1830-1867
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1526-1540
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(9):3266-3281
8. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(12):5593-5602
9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(12):5658-5671
10. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements, 2002, 19(2):1-25
11. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an

- 其
他
- international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12 (3):667-680
12. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res*, 2002, 58 (4):188-195
13. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (9):4048-4053

第二节 嗜铬细胞瘤 / 副神经节瘤

[名词解释]

儿茶酚胺增多症 (hypercatecholaminemia): 由于肾上腺嗜铬细胞瘤、副神经节瘤 (肾上腺外嗜铬细胞瘤) 与肾上腺髓质增生的共同特点是肿瘤或肾上腺髓质的嗜铬细胞分泌过量的儿茶酚胺 (肾上腺素、去甲肾上腺素和 / 或多巴胺), 而引起相似的临床症状, 统称为儿茶酚胺增多症。

嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma, PHEO)^[1]: 起源于肾上腺髓质嗜铬细胞的肿瘤, 合成、存储和分解代谢儿茶酚胺, 并因后者的释放引起症状。

副神经节瘤 (paraganglioma, PGL): 起源于肾上腺外的嗜铬细胞的肿瘤, 包括源于交感神经 (腹部、盆腔、胸部) 和副交感神经 (头颈部) 者。前者多具有儿茶酚胺激素功能活性, 而后者罕见过量儿茶酚胺产生。

2004 年, WHO 的内分泌肿瘤分类^[2]将嗜铬细胞瘤定义为来源于肾上腺髓质的产生儿茶酚胺的嗜铬细胞的肿瘤, 即肾上腺内副神经节瘤; 而将交感神经和副交感神经节来源者定义为肾上腺外副神经节瘤。目前比较统一的观点是嗜铬细胞瘤特指肾上腺嗜铬细胞瘤, 而将传统概念的肾上腺外或异位嗜铬细胞瘤统称为副神经节瘤。

恶性嗜铬细胞瘤 (malignant pheochromocytoma)^[2-4]: 是在远离原发肿瘤部位以外的非嗜铬组织区域出现转移灶 (嗜铬细胞) 如骨、淋巴结、肝、肺等。局部浸润和肿瘤细胞分化程度均不能用于区分嗜铬细胞瘤的良恶性。

一、流行病学和病因学

嗜铬细胞瘤 / 副神经节瘤 (pheochromocytoma/paraganglioma, PHEO/PGL) 占高血压病人的 0.1%~0.6%^[5-7], 年发病率 3~4/100 万人, 尸检发现率约为 0.09%~0.25%, 人群中约 50%~75% 的 PHEO/PGL 未被诊断^[8]。目前约 25% 的 PHEO 系影像学偶然发现, 占肾上腺偶发瘤的 4%~5%^[9]。男女发病率无明显差别, 可以发生于任何年龄, 多见于 40~50 岁。PGL 占全部嗜铬细胞肿瘤的 15%~24%^[10,11]。

PHEO/PGL 病因尚不明, 可能与遗传有关^[12]。研究表明约 30% 有家族遗传背景, 并已明确致病基因: 家族性视网膜及中枢神经系统血管瘤病 (von Hippel-Lindau disease, VHL 病) (VHL 基因突变)^[13,14]、多发内分泌肿瘤 -1 型 (MEN-1) (MEN1 基因突变)^[15,16]、多发内分泌肿瘤 -2 型 (MEN-2) (RET 基因突变)^[17]、家族性 PHEO-PGL 综合征 (SDHD、SDHB 或 SDHC 基因突变)^[18]、神经纤维瘤病 -1 型 (NF-1 基因突变)^[11,19]。成人散发性 PHEO/PGL 基因突变率约 24%^[20], 儿童可达 36%^[21]。PHEO/PGL 的发生率在 MEN-2 为 70%~80%^[22], VHL 病约 10%^[23], NF-1 约 3%~5%^[24,25]。

二、病理和病理生理

PHEO/PGL 主要源于肾上腺髓质, 约 9%~24% 源于肾上腺外^[26,27]。PHEO 多为单侧, 但遗传性者常为双侧、多发, 如 MEN-2 相关者约 50%~80% 为双侧。约 95% 以上的 PGL 位于腹部和盆腔^[28], 最常见部位为腹主动脉旁、肾门附近、下腔静脉旁等; 其次为盆腔, 膀胱 PGL 占膀胱肿瘤 0.5%, 占 PGL 的 10%^[29]; 再次为头颈和胸腔纵隔。15%~24% 可多发^[25,30,31]。

典型 PHEO 直径约 3~5cm 大小, 但也可 >10cm, 平均重量 40~100g (>5~<3500g)。2004 年, WHO 的肾上腺肿瘤的组织分类将嗜铬细胞相关肿瘤分为肾上腺髓质肿瘤和肾上腺外副神经节瘤两大类: 前者包括良、恶性 PHEO 和混合型 PHEO/PGL; 后者包括肾上腺外交感神经和副交感神经 PGL 等。恶性 PGL 发生率约 30%~40%^[10,11], 肾上腺恶性 PHEO 约 10%。儿童多发和肾上腺外者占 30%~43%^[32,33], 其中恶性者占 26%~35%^[30,34]。

根据 WHO《内分泌器官肿瘤病理学和遗传学》(2004 年版)的标准,恶性 PHEO 必须有转移,转移部位多见于淋巴结、肝、肺、骨等器官,但病理组织学特征本身不能预测恶性或转移^[2-4]。肾上腺外扩展提示恶性变,而且有已经确定的多种组织学标准^[35],包括:①包膜侵犯;②血管侵犯;③扩散到肾上腺周围组织;④膨胀的、大的、融合性细胞巢;⑤弥漫性生长;⑥坏死;⑦细胞成分增加;⑧肿瘤细胞呈梭形;⑨细胞和核的重度多形性;⑩瘤细胞的单一性(通常是小细胞和高的核质比);⑪核深染;⑫大核仁;⑬核分裂像增多;⑭任何不典型核分裂象;⑮缺乏透明球。因没有一个组织学特征能独一无二地预测肿瘤的临床侵袭性行为,故有学者推荐一个更具权重特征的衡量标准^[36]。将血管侵犯、包膜侵犯、重度多形性和核深染权重为 1,剩下的特征权重为 2,若权重大于或等于 4 则提示恶性倾向。良性 PHEO 则表现为包膜完整,直径在 3~5cm 或少数大于 10cm,组织学提示肿瘤细胞无异型或轻度异型、罕见核分裂象、可以伴有灶性出血、中央变形、囊性变或钙化。

PHEO/PGL 主要分泌儿茶酚胺(CA)如 NE 和 E(前者为主),极少可分泌多巴胺。CA、交感神经系统以及 α -、 β -受体下调和敏感性的降低等多种因素参与维持其血流动力学变化。PHEO/PGL 还可分泌其他激素或多肽如 ACTH、血管活性肠肽、神经肽 Y、心房利钠素、生长激素释放因子、生长抑素、甲状旁腺素相关肽、白细胞介素-6 等而引起不同的病理生理和临床表现^[37-39]。

三、临床表现

1. 症状和体征 PHEO/PGL 的症状与体征是由肿瘤性嗜铬细胞分泌的 NE、E 和多巴胺释放至血循环引起。

1) 典型的症状:包括头痛、心悸、多汗“三联征”,其发生率为 50% 以上^[40]。

2) 高血压是最常见的临床症状,发生率约 80%~90%^[41]。50%~60% 为持续性,40%~50% 为阵发性。

3) 体位性低血压,10%~50% 患者可出现,由血容量减少所致。

4) 心血管并发症,约 12% 患者首次以心血

管并发症就诊,特别是肿瘤较大患者^[42]。

5) 其它症状:部分患者可伴有白细胞增多症,红细胞增多症;部分患者可能会以心肌病、高钙血症、血尿、糖尿病、库欣综合征、肠梗阻、甚至视力下降等原因就诊^[43];家族性 PHEO/PGL 可以相关综合征的临床症状和体征为主要表现:如 MEN-2(甲状腺髓样癌、甲状旁腺功能亢进症、多发黏膜神经瘤)、VHL 病(视网膜和中枢神经系统血管母细胞瘤、肾囊肿或肾细胞癌、胰腺囊肿或肿瘤、附睾囊腺瘤)、NF-1(皮肤多发神经纤维瘤、色斑、虹膜“利舍结节”)、家族性 PHEO-PGL 综合征(头颈部副交感神经副神经节瘤、嗜铬细胞瘤、交感神经副神经节瘤)等^[5,8,44,45]。约 15% 可及腹部肿块^[46]。少见情况以急症形式出现^[47]:如高血压危象、休克、急性心衰、肺水肿、心肌梗死、严重心律失常、急性肾功能不全、高热等。PHEO 在肾上腺偶发瘤的发生率约 5%^[48]。约有 8% 的患者无任何症状,多见于家族性发病者或瘤体巨大的囊性 PHEO^[43]。

2. 临床特点^[48] 嗜铬细胞瘤称之为“10% 肿瘤”,10% 可以恶变;多见于女性,多见于肾上腺外,5 年生存率约 36%~60%;10% 为双侧多发:多见于家族性疾病;10% 好发于肾上腺以外:称之为 PGL,最多见于主动脉旁嗜铬体。10% 为儿童发病:多见于家族性疾病。

四、诊断

PHEO/PGL 因其多变的临床表现、影像学 and 病理特征,难以准确诊断^[49]。主要根据临床表现对可疑病人的筛查、定性诊断、影像解剖和功能定位诊断等,对于有遗传倾向者尚需基因筛查^[50]。

(一) 可疑病例的筛查指征:

- (1) 伴有头痛、心悸、大汗等“三联征”的高血压;
- (2) 顽固性高血压;
- (3) 血压易变不稳定者;
- (4) 麻醉、手术、血管造影检查、妊娠中血压升高或波动剧烈者,不能解释的低血压;
- (5) PHEO/PGL 家族遗传背景者;
- (6) 肾上腺偶发瘤;
- (7) 特发性扩张性心肌病。

其他

(二) 定性诊断

实验室测定血浆和尿的游离 CA (E、NE、DA) 及其代谢产物如 VMA 是传统诊断 PHEO/PGL 的重要方法。肿瘤 CA 的释放入血呈“间歇性”，直接检测 CA 易出现假阴性^[51]。但 CA 在瘤细胞内的代谢呈持续性，其中间产物甲氧基肾上腺素类物质 (metanephrines, MNs) 以“渗漏”形式持续释放入血^[52]，血浆游离 MNs 和尿分馏的甲氧基肾上腺素 (urinary fractionated metanephrines) 的诊断敏感性优于 CA 的测定^[51,53-55]。MNs 包括甲氧基肾上腺素 (MN) 和甲氧基去甲肾上腺素 (NMN)，进入循环的 MNs 为游离形式，主要来源于 PHEO/PGL 肿瘤细胞，经消化道、脾、胰的相关酶修饰为硫酸盐结合的 MNs，消化道等本身也可合成大量的硫酸盐结合的 NMN，故结合型 MNs 特异性略差。

1. 24 小时尿 CA (推荐) 仍是目前定性诊断的主要生化检查手段^[56]。敏感性 84%，特异性 81%，假阴性率 14%^[43]。结果阴性而临床高度可疑者建议重复多次和/或高血压发作时留尿测定，阴性不排除诊断。

2. 血浆游离 MNs (推荐) 包括 MN 和 NMN。敏感性 97%~99%，特异性 82%~96%，适于高危人群的筛查和监测。阴性者几乎能有效排除 PHEO/PGL，假阴性率仅 1.4%^[55]，无症状的小肿瘤或仅分泌多巴胺者，可假阴性^[11,57,58]。国内仅有少数单位开展，建议推广。

3. 24 小时尿分馏的 MNs (推荐) 须经硫酸盐的解离步骤后检测，故不能区分游离型与结合型，为二者之和。但可区分 MN 和 NMN。特异性高达 98%，但敏感性略低，约 69%，适于低危人群的筛查^[57]。

4. 24 小时尿总 MNs (MN+NMN) (可选) 敏感性 77%，特异性 93%。

5. 24 小时尿 VMA (可选) 敏感性仅 46%~67%，假阴性率 41%，但特异性高达 95%^[26]。

6. 血浆 CA (可选) 检测结果受多种生理、病理因素及药物的影响。

血浆游离 MNs 和尿分馏的 MNs 升高 \geq 正常值上限 4 倍以上，诊断 PHEO/PGL 的可能几乎 100%^[59]。临床疑诊但生化检查结果处于临界或灰区者应标准化取样条件，推荐联合检测以提高准确率。曾经有可乐定抑制试验及胰高糖素激发试

验等用以诊断和鉴别 PHEO/PGL，但由于心、脑血管意外风险等可能，国内已基本摒弃。

(三) 定位诊断

包括解剖影像学和功能影像学^[49,51]。

1. 解剖影像学定位 主要是 CT 和 MRI。二者具有类似的诊断敏感性 (90%~100%) 和特异性 (70%~80%)，没有证据表明何者更优，可选其一^[51,60,61]。对 PHEO 的敏感性优于 PGL、转移、复发灶，但排除 PHEO/PGL 的特异性仅约 50%。推荐 CT/MRI 的初始扫描范围为腹部 + 盆腔，目的在于检出肾上腺和/或肾上腺外多发病变，如为阴性，扫描胸部和头颈^[51,62]。

(1) CT 平扫 + 增强 (推荐首选): 优点是价格适中、敏感性高、扫描时间短。可发现肾上腺 0.5cm 和肾上腺外 1.0cm 以上的 PHEO/PGL。CT 表现: 大多数嗜铬细胞瘤在 CT 上表现为圆形、椭圆形或梨形，边界清晰的实性肿块，一般均较大，多数为 3~5cm，个别可达 20cm，肿块多数密度不均匀，以低等混杂密度为主，少数伴有出血或钙化者密度可增高，增强扫描由于嗜铬细胞瘤血供丰富，多呈明显增强，边缘增强更明显，而实质除坏死囊变部分外亦增强，增强后可类似厚壁内腔不规则囊肿样改变。肿瘤内密度不均和显著强化为其特点，能充分反映肿瘤形态特征及与周围组织的解剖关系^[63]。

(2) MRI (推荐): 优点是敏感性与 CT 相仿、无电离辐射、无造影剂过敏之虞。PHEO/PGL 血供丰富，T1WI 低信号、T2WI 高信号，反向序列信号无衰减为其特点。推荐以下情况代替 CT 作为首选定位或补充检查^[51,64]:

- 1) 儿童、孕妇或其他需减少放射性暴露者；
- 2) 对 CT 造影剂过敏者；
- 3) 生化证实儿茶酚胺升高而 CT 扫描阴性者；
- 4) 肿瘤与周围大血管关系密切，评价有无血管侵犯。

5) 全身 MRI 弥散加权成像 (DWI) 有助于探测多发或转移病灶。

(3) 多普勒彩色超声检查 (可选择): 敏感性低，但因其简便、无创、价格低廉，可作为初筛检查，特别是可疑颈部 PGL 以及婴幼儿、孕妇等^[8,62]。但不推荐用于定位。

2. 功能影像学定位 (推荐有条件的地区选择) 不作一线推荐^[65]。功能影像检查的价值和

指征^[66,67]:

- 1) 确诊定位并利于鉴别诊断。
- 2) 检出多发或转移病灶(分泌 E 的 PHEO>5cm;分泌 NE 的 PHEO;功能性 PGL)。
- 3) 生化指标阳性和 / 或可疑,CT/MRI 未能定位者。
- 4) 术后复发者。

(1) 间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)显像:MIBG 为去甲肾上腺素类似物,能被嗜铬细胞儿茶酚胺囊泡摄取^[62]。¹³¹I-MIBG 和 ¹²³I-MIBG 可同时对 PHEO/PGL 进行形态解剖和功能的定位,二者特异性均达 95%~100%,灵敏度分别为 77%~90% 和 83%~100%^[68,69];但对 PGL 和恶性 PHEO 敏感性较低(71% 和 56%)^[70,71]。假阳性罕见于肾上腺皮质癌^[72]和某些感染性疾病如放线菌病^[73];假阴性见于某些药物影响(如三环类抗抑郁精神病药、钙拮抗剂、可卡因等)和肿瘤坏死或去分化^[74]。

MIBG 显像前必须使用卢戈氏液,5 滴 3 次 / 日 ×3 天,封闭甲状腺。

(2) 生长抑素受体(somatostatin receptor)显像:生长抑素受体为 G 蛋白偶联的跨膜蛋白,有 5 种亚型。PHEO/PGL 主要表达 2 和 4 型(约 73%)^[75]。奥曲肽为生长抑素类似物,与生长抑素受体的亲和性依次为 2、5、3 型^[76]。¹¹¹In-DTPA-奥曲肽显像敏感性不及 MIBG,MIBG 阳性的 PHEO/PGL 仅 25%~34% 奥曲肽阳性,但对恶性 / 转移性病灶的敏感性优于 MIBG(87% 和 57%)^[68]。

(3) PET 显像:¹⁸F-FDG-PET、¹¹C-对羟基麻黄碱-PET、¹¹C-肾上腺素-PET、¹⁸F-DOPA-PET 和 ¹⁸F-DA-PET 均有报道用于 PHEO/PGL 的定位诊断,但前 3 者特异性差,¹⁸F-DA-PET 优于 MIBG,敏感性和特异性达 100%^[77,78]。

(四) 遗传性综合征的诊断和基因筛查

1. 大约 1/3 的 PHEO/PGL 有遗传因素参与^[5,8,44,45,79,80]。遗传性综合征和基因筛查的价值在于:

- (1) 主动监测肿瘤复发或多发;
- (2) 及早发现其他受累系统病变;
- (3) 监测无症状的亲属,早期发现肿瘤^[80];
- (4) 致命性肿瘤的预防如 RET 突变患儿的甲状腺预防性切除。

2. 下列情况应考虑遗传疾病^[10,12,14 81]

- (1) PHEO/PGL 家族史者;
- (2) 双侧、多发或肾上腺外 PHEO;
- (3) 年轻患者(<20 岁),特别是儿童患者;
- (4) 患者及其亲属具有其他系统病变:脑、眼、甲状腺、甲状旁腺、肾、颈部、胰腺、附睾、皮肤等。

3. 筛查内容包括

- (1) 家族史的询问。
- (2) 系统临床体征和辅助检查:皮肤病变(NF-1);甲状腺病变和血降钙素升高(MEN-2);影像学检查肾脏、胰腺、其他腹部肿瘤,术前常规眼底视网膜检查、脑脊髓 MRI 检查(VHL)。
- (3) 基因筛查(可选择):RET/VHL/SDHB/SDHD,若阳性,一级亲属遗传咨询。

五、治 疗

嗜铬细胞瘤的治疗是完整的手术切除。根据手术医生及麻醉医生的能力、经验,手术存活率在 98%~100%^[82]。腔镜下的肿瘤切除已经成为绝大部分肾上腺肿瘤治疗的标准术式,同样也适用于嗜铬细胞瘤的处理。

(一) 术前药物准备

PHEO/PGL 术前充分的准备是手术成功的关键^[83],未常规予 α-受体阻滞剂以前 PHEO 手术死亡率达 24%~50%^[84-86]。术前药物准备的目标^[87]在于阻断过量 CA 的作用,维持正常血压、心率 / 心律,改善心脏和其他脏器的功能;纠正有效血容量不足;防止手术、麻醉诱发 CA 的大量释放所致的血压剧烈波动,减少急性心衰、肺水肿等严重并发症的发生^[84]。对于无明显血压升高或者缺乏典型症状的 PHEO/PGL 患者仍然推荐术前进行 CA 的阻断处理^[88]。术前的扩容在充血性心衰或肾功能不全的患者中需要谨慎使用,同时无证据表明术前输血扩容能降低术中术后的风险。

1. 控制高血压

(1) α-受体阻滞剂(推荐):最常用的是长效非选择性 α-受体阻滞剂——酚苄明,初始剂量 10mg,1 次 / 日或 2 次 / 日,据血压调整剂量,每 2~3 日递增 10~20mg;发作性症状控制、血压正常或略低、体位性低血压或鼻塞出现等提示药物剂量恰当,一般每日 30~60mg 或 1mg/kg 已足^[89],

其他

分 3~4 次口服,不超过 2mg/kg/d^[90]。小儿初始剂量 0.2mg/kg (<10mg),每日 4 次,以 0.2mg/kg 递增^[91]。也可选用 α_1 -受体阻滞剂如哌唑嗪(2~5mg, 2~3 次/日)、特拉唑嗪(2~5mg/d)、多沙唑嗪(2~16mg/d)^[92]等,但需要注意这类药物存在 α -受体的不完全阻滞作用^[82]。压宁定(乌拉地尔)具有中枢和外周双重作用,每日 30~90mg,分次口服^[93]。

服药期间饮食中增加含盐液体的摄入,以减少体位性低血压的发生,并有助扩容^[90,94]。

(2) 钙离子通道阻滞剂:钙拮抗剂能够阻断 NE 介导的钙离子内流入血管平滑肌细胞内,达到控制血压和心率失常的目的,它还能防止 CA 相关的冠状动脉痉挛,有利于改善心功能^[95],且不会引起体位性低血压^[96-98]。由于钙拮抗剂的药理作用,它的单独使用并不能改善 PHEO/PGL 所带来的所有血液动力学改变,因此仅以下 3 种情况联合或替代 α -受体阻滞剂^[28,99,100]:

1) 单用 α -受体阻滞剂血压控制不满意者,联合应用以提高疗效,并可减少前者剂量;

2) α -受体阻滞剂严重副作用病人不能耐受者,替代之;

3) 血压正常或仅间歇升高,替代 α -受体阻滞剂,以免后者引起低血压或体位性低血压。

2. 控制心律失常 对于 CA 或 α -受体阻滞剂介导的心动过速(>100~120 次/分)或室上性心律失常等需加用 β -受体阻滞剂,使心率控制在 <90 次/分。但 β -受体阻滞剂必须在 α -受体阻滞剂使用 2~3 日后,因单用前者可阻断肾上腺素兴奋 β_2 受体扩张血管的作用而可能诱发高血压危象、心肌梗死、肺水肿等致命的并发症^[101]。推荐心选择性的 β_1 -受体阻滞剂如阿替洛尔、美托洛尔等^[87]。

3. 高血压危象的处理 推荐硝普钠、酚妥拉明或尼卡地平静脉泵入^[84]。

4. 术前药物准备的时间和标准 推荐 7~10 天,发作频繁者需 4~6 周。以下几点提示术前药物充分^[11,93,102]:

1) 血压稳定在 120/80mmHg 左右,心率 <80~90 次/分;

2) 无阵发性血压升高、心悸、多汗等现象;

3) 体重呈增加趋势,红细胞压积 <45%;

4) 轻度鼻塞,四肢末端发凉感消失或有温暖感,甲床红润等表明微循环灌注良好。

(二) 手术治疗

手术切除是 PHEO/PGL 最有效的治疗方法。强调与麻醉科等多学科充分合作。推荐全麻,实时监测动脉血压和中心静脉压,必要时漂浮导管。积极扩容的同时注意防治心力衰竭。

1. 手术方式 根据病情、肿瘤的大小、部位及与周围血管的关系和术者的经验合理选择开放性手术或腹腔镜手术。

(1) 腹腔镜手术(推荐):与开放手术相比,腹腔镜嗜铬细胞瘤切除术具有术中 CA 释放少、血压波动幅度小、创伤小、术后恢复快、住院时间短等优点,是肾上腺 PHEO 推荐首选的手术方式^[103-106]。其选择主要决定于肿瘤的大小和术者的经验^[107]。但肿瘤大小并非绝对限制^[108,109],多数学者^[110]推荐肿瘤 <6cm。经腹和经腹膜后途径没有显著差异,但后者术后恢复快^[111]。

(2) 开放手术:推荐于肿瘤巨大、疑恶性、肾上腺外 PGL、多发需探查者。腹主动脉主干及肠系膜上动脉区有丰富的副神经节嗜铬体,为肿瘤的好发部位,是探查的主要区域;对来自胸腔、纵隔或膀胱的 PGL,应根据肿瘤位置,选择相应手术径路。肿瘤分离有困难者可行包膜内剝除。膀胱 PGL 有恶性倾向,推荐根据肿瘤部位和大小行膀胱部分或全膀胱切除术。

对定性诊断不明确的肿物,手术探查需在 α -受体阻滞剂充分准备后进行。

2. 肾上腺保留与否 推荐尽可能保留肾上腺,特别是双侧、家族性或具有遗传背景者推荐保留正常肾上腺组织,基于如下原因^[112-116]:避免皮质激素终生替代、家族性 PHEO 恶性罕见(2%)^[117]、残留肾上腺复发率低(10%~17%)^[19]。

3. 术后处理 ICU 监护 24~48 小时,持续的心电图、动脉压、中心静脉压等监测,及时发现并处理可能的心血管和代谢相关并发症。术后高血压^[66]、低血压、低血糖较常见,应常规适量扩容和 5% 葡萄糖液补充,维持正平衡^[10]。

(三) 恶性 PHEO/PGL 的治疗

多种病理学指标用于预测 PHEO/PGL 的恶

性行为,但迄今最具预测价值的是定位于肾上腺外(36%)^[118]、肿瘤的大小(>5cm者76%,≤5cm者24%)和SDHB基因突变(66%~83%)^[26,45,119]。血、尿多巴胺和去甲肾上腺素水平显著升高亦提示恶性可能^[120,121]。

1. 手术治疗 尽管手术切除原发或转移病灶仍是主要治疗手段^[122],目前尚无足够的证据表明对于转移的PHEO病灶,手术切除相比药物控制更能延长患者的存活或改善症状的控制^[123]。手术减瘤可能有利于术后放化疗或核素治疗^[51]。

2. 放射性核素治疗 用于无法手术或多发转移、MIBG或奥曲肽显像阳性者。最常用的药物是¹³¹I-MIBG,其治疗效应与每克肿瘤组织吸收剂量和肿瘤体积密切相关,肿瘤直径应小于2cm以保证¹³¹I-MIBG的良好摄取。大剂量¹³¹I-MIBG治疗能延长生存,缓解症状^[124];短期内效果良好,症状有效率75%,激素有效率45%,肿瘤体积部分缓解率30%,完全缓解率5%^[125,126]。但长期疗效欠佳,2年内几乎均有复发或转移。主要副作用是骨髓抑制。核素标记的奥曲肽可用于MIBG阴性者,但疗效尚难评价。

3. 放疗和化疗 外放射治疗推荐于无法手术切除的肿瘤和缓解骨转移所致疼痛,但可能加重高血压^[126]。化疗推荐CVD方案(环磷酰胺、长春新碱、氮烯唑胺),有效率约50%,但多于2年内复发^[127,128]。联合MIBG可能提高疗效^[129]。抗血管生成靶向药物治疗可能有效^[119,130-134]。

4. 处理儿茶酚胺增多症 对于恶性或因故不能手术者推荐α-受体阻滞剂、β-受体阻滞剂控制高血压^[11]。

(四) 妊娠合并PHEO/PGL的治疗

妊娠合并PHEO可以引起胎儿和孕妇的死亡。此时的生化诊断方式与非妊娠的PHEO患者一致。MRI(不伴钆造影剂增强)是优先选择的影像诊断方式,¹²³I-MIBG则属于禁忌。除了禁用硝

酸盐类外,高血压危象的处理与非妊娠患者一致。建议在妊娠早中期的PHEO患者应尽早手术治疗,术前的处理亦与非妊娠患者一致。妊娠晚期的患者建议在剖宫产时行肿瘤切除。要尽量避免自发性分娩。妊娠合并PGL则需要根据肿瘤部位来决定围手术期的处理^[135]。

六、预后和随访

(一) 预后

PHEO/PGL的预后与年龄、良恶性、有无家族史及治疗早晚等有关。良性者5年生存率>95%,但约50%患者仍持续高血压^[136]。复发率为6.5%~17%,复发者恶性率约50%,家族性、肾上腺外及右侧者更易复发^[9]。恶性PHEO/PGL不可治愈,5年生存率约50%^[119],肝、肺转移较骨转移者预后差^[61,119],其中约50%死于1~3年,但约50%可存活20年以上^[101]。

(二) 随访

1. 随访原因

- (1) 肿瘤有无残留;
- (2) 病理难于鉴别良恶性,主要依据其临床出现转移;
- (3) 易复发、多发,特别是家族发病者。

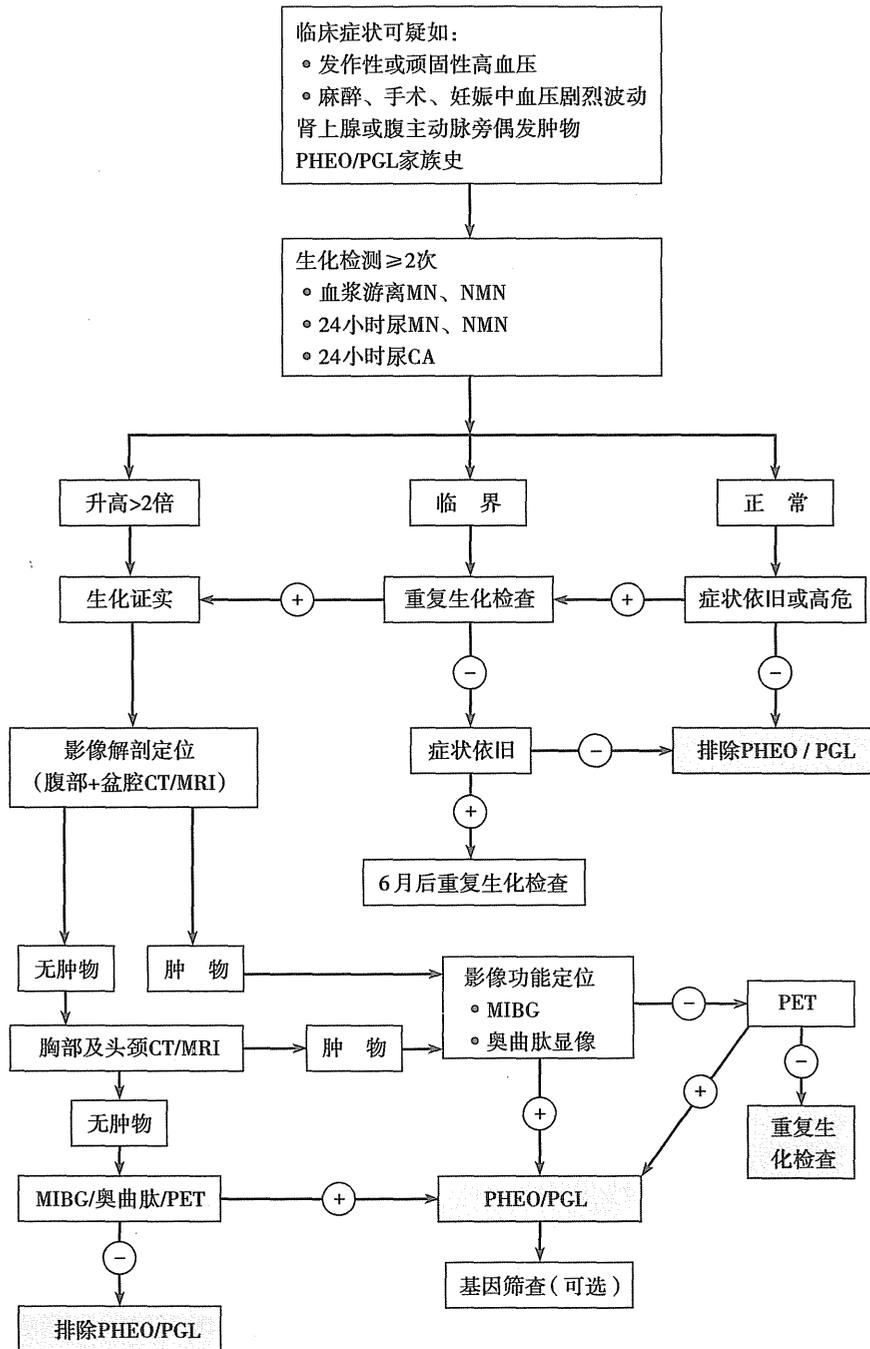
2. 随访内容 包括临床症状(如高血压)、生化指标(如血浆游离MNs、24小时尿CA和分馏的MNs)、CT扫描等。

3. 随访方案

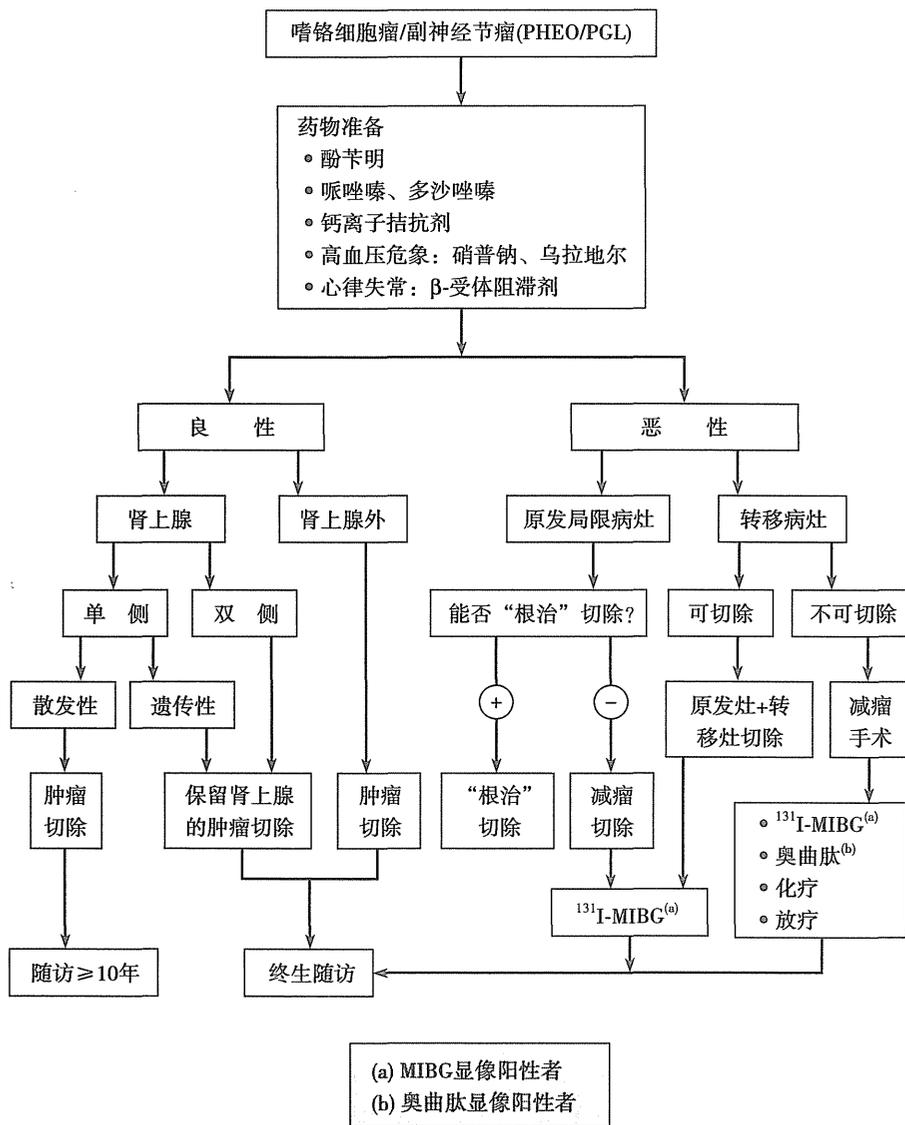
- (1) 推荐术后10~14天复查血尿生化指标^[51,137],判断肿瘤是否残留、有无转移等。
- (2) 散发病例单侧肾上腺切除者每年一次,至少连续10年^[136]。
- (3) 高危群体(SDHB突变、PGL、肿瘤体积巨大)和遗传性PHEO/PGL者每6~12个月复查1次临床和生化指标,终生随访^[138]。

其
他

七、PHEO/PGL 诊断流程图^[40,43,139,140]



八、PHEO/PGL 治疗流程图^[29,30,128,141]



参考文献

1. Pacak K. Pheochromocytoma: a catecholamine and oxidative stress disorder. *Endocr Regul.* 2011 Apr, 45 (2): 65-90
2. DeLellis RA, LRV, Heitz PU et al. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization classification of tumors; Lyon: IARC Press, 2004
3. Gimm O, DeMicco C, Perren A, Giammarile F, Walz MK, Brunaud L. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a diagnostic challenge. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Feb, 397 (2): 155-177

4. de Wailly P, Oragano L, Radé F, Beaulieu A, Arnault V, Levillain P, Kraimps JL. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Feb, 397 (2): 239-246
5. Ariton M, Juan CS, Avruskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract.* 2000, 6 (3): 249-252
6. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004, 27 (3): 193-202

- 其他
7. Pederson LC, Lee JE. Pheochromocytoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2003, 4 (4): 329-337
 8. Fung MM, Viveros OH, O'Connor DT. Diseases of the adrenal medulla. *Acta Physiol (Oxf)*, 2008, 192 (2): 325-335
 9. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (4): 2110-2116
 10. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, et al. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95 (16): 1196-1204
 11. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Phaeochromocytoma. *Lancet*, 2005, 366 (9486): 665-675
 12. Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb, 78 (2): 165-175
 13. Pinato DJ, Ramachandran R, Toussi ST, et al. Immunohistochemical markers of the hypoxic response can identify malignancy in phaeochromocytomas and paragangliomas and optimize the detection of tumours with VHL germline mutations. *Br J Cancer*. 2013 Feb 5, 108 (2): 429-437
 14. González Escobar AB, Morillo Sánchez MJ, García-Campos JM. [Von Hippel-Lindau disease: family study]. *Arch Soc Esp Otolmol*. 2012 Nov, 87 (11): 368-372
 15. Schiavi F, Demattè S, Cecchini ME, et al. The endemic paraganglioma syndrome type 1: origin, spread, and clinical expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr, 97 (4): E637-641
 16. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb, 166 (2): 269-279
 17. Castellone MD, Verrienti A, Magendra Rao D, et al. A novel de novo germ-line V292M mutation in the extracellular region of RET in a patient with phaeochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: functional characterization. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Oct, 73 (4): 529-34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03757.x
 18. Persu A, Lannoy N, Maiter D, et al. Prevalence and spectrum of SDHx mutations in pheochromocytoma and paraganglioma in patients from Belgium: an update. *Horm Metab Res*. 2012 May, 44 (5): 349-353
 19. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (34): 8812-8818
 20. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 2002, 346 (19): 1459-1466
 21. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1073: 30-37
 22. Eng C. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med*, 1996, 335 (13): 943-951
 23. Maher ER, Kaelin WG Jr. von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)*, 1997, 76 (6): 381-391
 24. Gutmann DH, Geist RT, Rose K, et al. Loss of neurofibromatosis type I (NF1) gene expression in pheochromocytomas from patients without NF1. *Genes Chromosomes Cancer*, 1995, 13 (2): 104-109
 25. 张卫东, 李虹等. 特殊类型的嗜铬细胞瘤. *中华泌尿外科杂志*. 17, 1996. 143
 26. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*, 2003, 24 (4): 539-553
 27. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, et al. Phaeochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65 (2): 186-190
 28. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*, 1994, 15 (3): 356-368
 29. Atiyeh BA, Barakat AJ, Abumrad NN. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Nephrol*, 1997, 10 (1): 25-29
 30. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol*, 1992, 147 (1): 1-10
 31. Sahdev A, Sohaib A, Monson JP, et al. CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal paragangliomas (pheochromocytomas). *Eur Radiol*, 2005, 15 (1): 85-92
 32. Khafagi FA, Shapiro B, Fischer M, et al. Phaeochromocytoma and functioning paraganglioma in childhood and adolescence: role of iodine 131 metaiodoben-zylguanidine. *Eur J Nucl Med*, 1991, 18 (3): 191-198
 33. Levine LS & DAM. Pheochromocytoma. In: RE Behrman RMK & HBJ, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th edition. USA: Saunders: Philadelphia, 2000. 1741-1743
 34. Mundschenk J, Lehnert H. Malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1998, 106 (5): 373-376
 35. 江昌新, 曾智, 王婷, 刘欣, 刘蓉, 李颖. 肾上腺髓质内、外嗜铬细胞瘤 181 例与多发性内分泌肿瘤的临床病理资料分析. *中华病理学杂志*, 2011, 40 (11) 762-766
 36. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasia: a clinicopathologic and immunophenotypic

- study of 100 cases. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26:551-566
37. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr Hypertens Rep*, 2004, 6(6): 477-484
 38. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1073: 1-20
 39. Yeo H, Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol*, 2005, 17(1): 13-8
 40. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, et al. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens*, 2006, 24(12): 2331-2339
 41. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress*, 2007, 10(2): 195-203
 42. Yu R, Nissen NN, Bannykh SI. Cardiac complications as initial manifestation of pheochromocytoma: frequency, outcome, and predictors. *Endocr Pract*. 2012 Jul-Aug, 18(4): 483-492
 43. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(4): 935-956
 44. Jimenez C, Cote G, Arnold A, et al. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2851-2858
 45. Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(1): 34-46
 46. 潘东亮, 李汉忠, 曾正陪. 嗜铬细胞瘤临床功能分级与术前准备标准的探讨. *中华外科杂志*, 2004, (18): 4-7
 47. Brouwers FM, Eisenhofer G, Lenders JW, et al. Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, 35(4): 699-724, viii
 48. Pacak K, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann intern med* 2001., 134: 315-329
 49. Leung K, Stamm M, Raja A, Low G. Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Feb, 200(2): 370-8. doi: 10.2214/AJR.12.9126. Review
 50. Eisenhofer G. Screening for pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Apr, 14(2): 130-7. doi: 10.1007/s11906-012-0246-y
 51. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(2): 92-102
 52. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(3): 331-349
 53. Eisenhofer G, Friberg P, Pacak K, et al. Plasma metadrenalines: do they provide useful information about sympatho-adrenal function and catecholamine metabolism. *Clin Sci (Lond)*, 1995, 88(5): 533-542
 54. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(6): 2175-2185
 55. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best. *JAMA*, 2002, 287(11): 1427-1434
 56. Sawka AM, Gafni A, Thabane L, et al. The economic implications of three biochemical screening algorithms for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2859-2866
 57. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(2): 553-558
 58. Eisenhofer G, Goldstein DS, Kopin IJ, et al. Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholaminemetabolizing tumor. *Endocr Pathol*, 2003, 14(3): 193-212
 59. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2656-2666
 60. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol*, 2002, 41(2): 113-122
 61. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, 3rd HGW, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg*, 1999, 229(6): 755-64, discussion 764-766
 62. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 479-491
 63. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*, 2002, 222(3): 629-633
 64. Witteles RM, Kaplan EL, Roizen MF. Sensitivity of diagnostic and localization tests for pheochromocytoma in clinical practice. *Arch Intern Med*, 2000, 160(16): 2521-2524

- 其他
65. Lauriero F, Rubini G, D'Addabbo F, et al. I-131 MIBG scintigraphy of neuroectodermal tumors. Comparison between I-131 MIBG and In-111 DTPA-octreotide. *Clin Nucl Med*, 1995, 20 (3): 243-249
 66. Pacak K, Ilias I, Adams KT, et al. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Intern Med*, 2005, 257 (1): 60-68
 67. Greenblatt DY, Shenker Y, Chen H. The utility of metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in patients with pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (3): 900-905
 68. der Harst E v, de Herder WW, Bruining HA, et al. [123I] metaiodobenzylguanidine and [111In] octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (2): 685-693
 69. Miskulin J, Shulkin BL, Doherty GM, et al. Is preoperative iodine 123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery*, 2003, 134 (6): 918-22, discussion 922-923
 70. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (11): 5210-5216
 71. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, et al. Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (9): 4083-4087
 72. Maurea S, Klain M, Caraco C, et al. Diagnostic accuracy of radionuclide imaging using 131I nor-cholesterol or meta-iodobenzylguanidine in patients with hypersecreting or non-hypersecreting adrenal tumours. *Nucl Med Commun*, 2002, 23 (10): 951-960
 73. Berchtenbreiter C, Bruning R, Auernhammer A, et al. Misleading diagnosis of retroperitoneal actinomycosis. *Eur Radiol*, 1999, 9 (9): 1869-1872
 74. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun*, 1992, 13 (7): 513-521
 75. Epelbaum J, Bertherat J, Prevost G, et al. Molecular and pharmacological characterization of somatostatin receptor subtypes in adrenal, extraadrenal, and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80 (6): 1837-1844
 76. Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev*, 1991, 12 (4): 450-482
 77. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET-initial results. *Radiology*, 2002, 222 (2): 507-512
 78. Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30 (5): 689-694
 79. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. The genetic basis of pheochromocytoma: who to screen and how. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2 (2): 60-61
 80. Lahlou-Laforêt K, Consoli SM, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Presymptomatic genetic testing in minors at risk of paraganglioma and pheochromocytoma: our experience of oncogenetic multidisciplinary consultation. *Horm Metab Res*. 2012 May, 44 (5): 354-358
 81. Pawlu C, Bausch B, Reisch N, et al. Genetic testing for pheochromocytoma-associated syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2005, 66 (3): 178-185
 82. Shlomo M, Kenneth SP, Larsen PR, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Editioned, 2011: 559
 83. Duh QY. Evolving surgical management for patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1477-1479
 84. Pullerits J, Ein S, Balfe JW. Anaesthesia for phaeochromocytoma. *Can J Anaesth*, 1988, 35 (5): 526-534
 85. Levine SN, McDonald JC. The evaluation and management of pheochromocytomas. *Adv Surg*, 1984, 17: 281-313
 86. Kobayashi T, Iwai A, Takahashi R, et al. Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma: review and analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol*, 2005, 90 (1): 31-35
 87. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (11): 4069-4079
 88. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 10th Editioned: Saunders, 2012: 1709
 89. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002, 16 (3): 359-369
 90. Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, et al. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007, 21 (3): 509-525
 91. Kasturi S, Kutikov A, Guzzo TJ, et al. Modern management of pheochromocytoma. *Nat Clin Pract Urol*, 2007, 4 (11): 630-633
 92. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with

- pheochromocytoma. *World J Surg*, 2002, 26 (8): 1037-1042
93. 夏溟, 李汉忠, 刘广华, 等. 嗜铬细胞瘤术前准备的临床体会(附 286 例报告). *中华泌尿外科杂志*, 2004, (12): 24-26
 94. der Horst-Schrivers AN v, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma. *Neth J Med*, 2006, 64 (8): 290-295
 95. Proye C, Thevenin D, Cecat P, et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery*, 1989, 106 (6): 1149-1154
 96. Bravo EL. Pheochromocytoma. *Cardiol Rev*, 2002, 10 (1): 44-50
 97. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia*, 2005, 60 (5): 439-444
 98. Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to anti-hypertensive management. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 970: 1-10
 99. Malchoff CD MD, Shichman S. Pheochromocytoma treatment. In: Mansoor GA ed. *Secondary hypertension*. Totowa, NJ: Humana Press, 2004: 235-249
 100. Shlomo M, Kenneth SP, Larsen PR, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Editioned, 2011: 560
 101. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8 (4): 309-320
 102. 范欣荣, 李汉忠, 夏溟, 等. 甲襞微循环监测在嗜铬细胞瘤术前准备中的应用. *临床泌尿外科杂志*, 2006, (07): 519-521+524
 103. Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, et al. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol*, 1998, 160 (2): 330-334
 104. Walz MK, Peitgen K, Neumann HP, et al. Endoscopic treatment of solitary, bilateral, multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg*, 2002, 26 (8): 1005-1012
 105. Walz MK, Peitgen K, Dising D, et al. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg*, 2004, 28 (12): 1323-1329
 106. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20 (3): 483-499
 107. Wilhelm SM, Prinz RA, Barbu AM, et al. Analysis of large versus small pheochromocytomas: operative approaches and patient outcomes. *Surgery*, 2006, 140(4): 553-9, discussion 559-560
 108. Shen WT, Sturgeon C, Clark OH, et al. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery*, 2004, 136 (6): 1129-1137
 109. Thompson GB, Young WF Jr. Adrenal incidentaloma. *Curr Opin Oncol*, 2003, 15 (1): 84-90
 110. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. *World J Surg*, 2006, 30 (5): 899-908
 111. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, et al. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol*, 2005, 174 (2): 442-5, discussion 445
 112. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*, 2004, 198 (4): 525-34, discussion 534-535
 113. Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D, et al. Phaeochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 A: survey of 100 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 38 (5): 531-537
 114. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, et al. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery*, 1996, 120 (6): 1064-70, discussion 1070-1071
 115. Neumann HP, Bender BU, Reincke M, et al. Adrenal-sparing surgery for phaeochromocytoma. *Br J Surg*, 1999, 86 (1): 94-97
 116. Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, et al. Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. *Surgery*, 2003, 134 (6): 1066-72, discussion 1072-1073
 117. Asari R, Scheuba C, Kaczirek K, et al. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arch Surg*, 2006, 141 (12): 1199-1205, discussion 1205
 118. Ahlman H. Malignant pheochromocytoma: state of the field with future projections. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1073: 449-464
 119. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11 (3): 423-436

- 其他
120. der Harst E v, de Herder WW, de Krijger RR, et al. The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(1): 85-94
 121. Grossman A, Pacak K, Sawka A, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1073: 332-347
 122. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127(3): 143-155
 123. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 10th Editioned; Saunders, 2012: 1711
 124. Troncone L, Rufini V. Nuclear medicine therapy of pheochromocytoma and paraganglioma. *Q J Nucl Med*, 1999, 43(4): 344-355
 125. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest*, 1997, 20(11): 648-658
 126. Teno S, Tanabe A, Nomura K, et al. Acutely exacerbated hypertension and increased inflammatory signs due to radiation treatment for metastatic pheochromocytoma. *Endocr J*, 1996, 43(5): 511-516
 127. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med*, 1988, 109(4): 267-273
 128. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1217-1225
 129. Sisson JC. Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 970: 54-60
 130. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(1): 5-9
 131. Park KS, Lee JL, Ahn H, et al. Sunitinib, a novel therapy for anthracycline- and cisplatin-refractory malignant pheochromocytoma. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(5): 327-331
 132. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(1): 5-9
 133. Hahn NM, Reckova M, Cheng L, et al. Patient with malignant paraganglioma responding to the multikinase inhibitor sunitinib malate. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3): 460-463
 134. Park KS, Lee JL, Ahn H, et al. Sunitinib, a novel therapy for anthracycline- and cisplatin-refractory malignant pheochromocytoma. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(5): 327-331
 135. Shlomo M, Kenneth SP, Larsen PR, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Editioned, 2011: 562
 136. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, et al. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension*, 1997, 29(5): 1133-1139
 137. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Initial work-up and long-term follow-up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20(3): 421-434
 138. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1073: 405-416
 139. Widimsky J Jr. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Kidney Blood Press Res*, 2006, 29(5): 321-326
 140. Scholz T, Schulz C, Klose S, et al. Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115(3): 155-159
 141. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(3): 569-585

第三节 多发性内分泌 肿瘤综合征

[名词解释]

多发性内分泌肿瘤综合征 (multiple endocrine neoplasia, MEN): 是一种累及多种内分泌器官的伴有常染色体显性遗传的遗传性肿瘤综合征, 临床表现多样, 为两个或两个以上的内分泌腺体同时或先后发生功能性肿瘤, 引起相应激素过剩的临床症候群。分为 MEN-1 型、MEN-2A 型、MEN-2B 型、MEN-1 和 MEN-2 混合型四型。

MEN-1 型: 与 MEN1 基因突变有关。其特征是主要累及甲状旁腺、胰腺胰岛细胞、胃肠道胰腺, 垂体前叶, 肾上腺皮质、胸腺等内分泌组织的多灶性内分泌肿瘤, 其中肾上腺皮质疾病占

20%~40%，常为双侧增生性、无功能病变^[1]。

MEN-2 型:与 RET 基因突变有关。其主要特征是良性以及恶性内分泌肿瘤伴有其它非内分泌疾病。以甲状腺、肾上腺髓质和甲状旁腺神经内分泌细胞增生或肿瘤为特征，临床主要表现为甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)、嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma, PHEO) 和原发性甲状旁腺功能亢进症 (primary hyperparathyroidism, PHPT)。还可累及内分泌腺外器官/组织如肠、黏膜、角膜、骨骼等。MEN-2 型又分为 MEN-2A、MEN-2B、家族性甲状腺髓样癌 (familial medullary thyroid carcinoma, FMTC) 等 3 个亚型^[2]。

一、流行病学及病因学

(一) 流行病学

MEN-1 型的患病率为 (2~3)/10 000~1/100 000，平均约 1/30 000^[3]，发病年龄从 5~81 岁不等，男女发病率相同，其发病率没有明显的地域界限，没有人种或种族区别^[4,5]，亚洲的中国、日本、韩国呈散在报道。多数 MEN-1 者初诊时只涉及单一内分泌器官病变，其发病率可能被低估^[6]。有研究发现 MEN1 型病人中，男性病人胰腺受累高过女性，而在垂体病变中则相反，而在甲状旁腺、肾上腺以及支气管肿瘤的发病率在两性之间没有区别^[7]。

MEN-2 型是一种罕见的疾病，大约占人类所有肿瘤的 0.02%~0.03% 之间。其患病率大约为 1/30 000^[8]，男女比例约 1:1^[9]。国外已报道 500 多个家系^[3]，国内多为散在报道^[10]。

(二) 病因学:

MEN-1 与位于染色体 11q13 的 MEN1 基因突变有关，突变类型多种多样，绝大多数都会造成其编码的蛋白质 menin 的缺如或截断，从而导致转录异常、多种内分泌肿瘤的发生^[11,12]。也有大约 20%~30% 的 MEN-1 型病人没有 MEN-1 基因突变，预示有其它的易感基因与这个综合征的发生发展有关^[13]。

MEN-2 与位于染色体 10q11.2 上的 RET 原癌基因突变有关。突变导致包括参与神经嵴在内的组织发育的生长和分化信号异常，诱导细胞过度增生和肿瘤发生^[14]。几乎 100% 的 MEN-2A

均因 RET 突变引起，尚未发现其它基因突变致病者^[15]；基因突变多发生于第 10 外显子上的 609、611、618、620 和第 11 外显子的 634 编码子，其中后者突变最常见，约占 MEN-2A 的 85%~87%^[16,17]。95% 的 MEN-2B 有 RET 基因第 16 号外显子上的 918 编码子突变^[18,19]。

RET 原癌基因一般仅在甲状腺 C 细胞、嗜铬细胞和甲状旁腺细胞中表达，故该基因突变一般仅引起上述细胞转化而发生肿瘤，受累内分泌腺体可同时或先后发病^[20,21]。

二、病 理

(一) MEN-1 型

又称 Werner 综合征。可累及 20 个以上内分泌和非内分泌器官，常见病变包括：①原发性甲状旁腺功能亢进症：发生率几乎近 100%，以主细胞增生为主，也可为腺瘤，一般 4 个腺体都增大，分泌甲状旁腺素。②胰腺、十二指肠内分泌肿瘤：发生率 70%~80%，尸检达 80%^[22,23]。主要是胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高糖素瘤等，有时一种内分泌肿瘤细胞可分泌多种激素。胃泌素瘤多为恶性，约半数诊断时已有转移^[24,25]。③垂体前叶肿瘤：发生率约 10%~60%，除促性腺素瘤外的所有前叶肿瘤均有报道^[26,27]。其中泌乳素瘤约占 60%，生长激素瘤 10%，ACTH 瘤 5%，无功能性肿瘤 15%^[8]。肿瘤大多为单个、直径 <1cm 的微腺瘤，约 1/3 的肿瘤为侵袭性大腺瘤。1/3 的肿瘤可能分泌多种激素^[8]。④肾上腺病变：以双侧无功能性肾上腺皮质增生或肿瘤常见^[1]，多数直径 <3cm。恶性率较低，但如果肿瘤直径 >1cm，则恶性几率将提高到为 13% 左右^[28]。嗜铬细胞瘤罕见，<1%。⑤胸腺类癌多见于男性，支气管类癌多见于女性，一般无功能^[29]，常见局部侵袭和远隔部位转移，预后差。

多数 MEN-1 型家系中尚可见到一些内分泌腺外表现^[30,31]。

(二) MEN-2 型:

本综合征由德国弗赖堡大学于 19 世纪首先描述^[32]，而在同一个病人上 MTC 和 PHEO 的相关性则于 1961 年被首次描述为 Sipple 综合征^[33]。然而 MEN-2A 概念的完整提出则是于 1968 年对

其他 一个具有 PHEO、MTC、PHPT 以及 Cushing 综合征的家族的认识得来^[34]。

MEN-2A 又称 Sipple 综合征,最常见的类型。几乎所有病人都有多灶性、双侧、伴有 C 细胞增生的 MTC。50% 的 MEN-2A 病人伴有 PHEO,通常累及双侧肾上腺,通常于 MTC 非同时发生,大约 25% 的病人发生 PHPT^[35]。通常 MTC 通常是最早的临床表现,一般于 5~25 岁间发病^[36]。PHEO 通常发生于 MTC 之后或同时发生,而在 13%~27% 的病人中是最早出现的表现^[37]。

MEN-2B 是最少见的类型,只占 MEN-2 病例的 5%~10%,但是恶性程度最高^[38]。由于 MTC 发展转移迅速,病人很少可以长大到成人。45%~50% 的病例有 PHEO,但是不伴有 PHPT。100% 的病人伴有黏膜或黏膜下多发性神经瘤,少数还伴有类马方综合征、肠道神经节母细胞瘤、角膜神经粗大、骨骼发育异常及发育延缓等^[39]。

家族性甲状腺髓样癌是 MEN-2A 的中度变异,此类病人很有可能发生 MTC,而发生其他 MEN-2A 临床表现发生的机会小^[40]。近年来,FMTC 的诊断率增加,约占 35%~40% 的病例,尤其是在应用基因诊断之后。FMTC 的临床诊断只有在超过至少两代人患有 MTC 时才成立。如果缺少这些条件,则必须表明存在 RET 基因突变的存在。

1. 甲状腺髓样癌(MTC) 在 MEN-2A 发病率为 80%~100%;在 MEN-2B 几乎达 100%,发病年龄轻、恶性程度高、转移早,50% 以上发现时已有颈淋巴结转移。双侧和多中心病变占 80% 以上。肿瘤附近的 C 细胞增生灶可作为 MEN-2 相关性甲状腺髓样癌的形态学标志^[41],降钙素和降钙素基因相关肽免疫组化是肿瘤最敏感的标记,可协助组织学确诊 MTC。另外两个有诊断价值的标记是 CgA 和 CEA,后者强阳性与预后差相关。

2. 嗜铬细胞瘤(PHEO) 在 MEN-2A 发病率为 50%~80%。多见于青少年,70%~75% 累及双侧肾上腺,极少累及肾上腺以外,几乎均属良性,恶性者仅约 3%~4%^[42,43]。始为双侧肾上腺髓质弥漫性或结节性增生,是 PHEO 的前驱病变,>1cm 的结节可诊断为 PHEO。部分患者伴节细胞神经瘤或神经母细胞瘤的成分,即所谓混合性嗜铬细胞瘤^[8,44]。

3. 原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT) MEN-2B 很少伴有甲状旁腺病变,在 MEN-2A 中发病率为 5%~20%。病理特点与 MEN-1 的甲状旁腺病变相同。

三、临床表现

(一) MEN-1

男女发病率相似,报告的最小发病年龄为 5 岁^[45]。器官病变的外显率与年龄有相关性,超过 50% 的患者在 20 岁左右即出现症状,40 岁的 MEN-1 患者中有 95% 出现症状^[46]。相关肿瘤发病年龄较散发病例早 20 年左右。多种内分泌腺肿瘤的不同组合,使临床经过复杂多样,个体差异大。

最常见的 MEN-1 相关的内分泌病变为原发性甲状旁腺功能亢进,几乎发生于 100% 的病人中,一般在 50 岁左右发病,多数为良性,少数为甲状旁腺癌^[47]。绝大多数患者有高钙血症(>90%),但约 70% 病例是无症状的,骨痛、骨质疏松、骨折和泌尿系统结石提示甲状旁腺功能亢进症^[45],生化检查血钙和甲状旁腺素升高。

胃肠胰腺肿瘤是 MEN-1 型病人第二常见的肿瘤,多发生于胰腺,以无功能的神经内分泌瘤或胰岛素瘤为常见,可见于 70%~80% 的病人^[48]。由于胃泌素瘤以及前肠肿瘤的转移率高,在 MEN-1 型病人中是主要致死原因;病变可以从微腺瘤,巨大腺瘤到转移性肿瘤。胃泌素瘤占胃肠胰腺肿瘤的 50%,典型病变小于 5mm,多发,主要位于十二指肠,罕见于胰腺。其临床表现与所分泌激素有关。

垂体是第 3 个易累及的腺体,其发病率在 10%~60% 之间,泌乳素瘤是最常见的 MEN-1 型病人最常见的垂体肿瘤,大部分是垂体微腺瘤,直径小于 10mm,发病年龄在 38 岁左右。此类肿瘤通常具有更强的进展性,治疗效果较散发肿瘤差^[49]。临床以泌乳素瘤的闭经、不育、溢乳为多见;也可表现为肢端肥大症、库欣病等。较大的侵袭性肿瘤可导致垂体功能低下和视交叉受压。

前肠器官肿瘤,特别是肺部和胸腺肿瘤通常是侵袭性肿瘤,具有较高的病死率。在大多数 MEN-1 型病人,肾上腺病变是良性病变,多为双

侧性、增生性、无功能病变。

大约三分之一的 MEN-1 型病人有皮下或者内脏器官脂肪瘤。多发的面部血管纤维瘤发生于 40%~80% 的 MEN-1 型病人。皮下胶原细胞瘤也是一种常见的肿瘤。这些皮下病变有助于早期诊断症状前的 MEN-1 型疾病。

(二) MEN-2

各年龄及性别组均可发病,但以青少年居多,可始于 5~25 岁。MEN-2 的主要病变是 MTC,常为首发表现(40%),平均早于 PHEO 约 10 年^[50]。以 PHEO 首发者约 25%,MTC 与 PHEO 同时诊断者约 35%^[51-53]。

MEN-2A 发病有以下几种形式:①MTC;②MTC+PHEO;③MTC+PHPT;④MTC+PHEO+PHPT。临床以甲状腺肿物及发作性高血压、头痛、心悸、出汗等儿茶酚胺增多症状为最常见。甲状旁腺受累者少有典型 HPT 症状^[54,55]。

MTC 和 PHEO 是 MEN-2B 的主要病变,HPT 少见。与 MEN-2A 相比,MTC 发病更早,甚至可始于 1 岁,更具侵袭性,病死率高。MEN-2B 伴唇/舌黏膜或黏膜下多发性神经瘤、类马凡征面容/体形、巨结肠等。约 7% 的患者可无 MTC 而仅表现为多发性神经瘤和 PHEO^[56]。

FMTC 是最轻型的 MEN-2。仅有 MTC,而无 MEN-2 其他特征。与 MEN-2A 或 2B 相比,其 MTC 更具“良性”倾向,预后好^[16](表 20-6)。

表 20-6 MEN 临床病理分型^[42-44]

分型	器官病变	外显率(%)
MEN-1	原发性甲状旁腺功能亢进症	90~100
	肠-胰腺肿瘤	
	胃泌素瘤	40
	胰岛素瘤	30~70
	无功能肿瘤	20
	腺垂体肿瘤	20~60
	肾上腺皮质病变	20~40
	前肠类癌	
	胸腺类癌	2
	支气管类癌	2
	内分泌腺外	
	面部血管纤维瘤	85
	胶原瘤	70

		续表
分型	器官病变	外显率(%)
	脂肪瘤	30
	平滑肌瘤	10
	脑膜瘤	5
MEN-2	甲状腺髓样癌(MTC)	80~100
	嗜铬细胞瘤(PHEO)	40~80
	原发性甲状旁腺功能亢进(PHPT)	5~20
	黏膜多发性神经瘤	
MEN-2A	MTC+PHEO+PHPT	55
MEN-2B	MTC+PHEO+PHPT(少见)+黏膜神经瘤	5~10
	膜神经瘤	
FMTC	MTC	35~40

四、诊 断

MEN 诊断的关键之一在于临床医生要对本病高度警惕,发现某一内分泌腺肿瘤时,应考虑 MEN 的可能性,并筛查。

(一) MEN-1 的诊断

一般认为如在 3 个最常见的内分泌器官肿瘤(甲状旁腺、胰肠内分泌腺和垂体)中患有 2 个即可诊断为 MEN-1 型^[16]。如一级亲属中至少一人患有 1 个上述肿瘤就可诊断为 MEN-1 型家系^[60]。有条件的单位可选择检测 MEN1 基因突变。诊断标准见表 20-7。

表 20-7 MEN-1 的诊断标准^[5,30]

有 2 个或更多的下列体征,即可确诊为 MEN-1:
1. PHPT 伴多腺体增生和(或)肿瘤,或复发性 HPT
2. 十二指肠和(或)胰腺内分泌肿瘤:功能性(胃泌素瘤,胰岛素瘤,高血糖素瘤)和无功能性或多分泌肿瘤,并已用免疫组化方法证实,胃的肠嗜铬样肿瘤
3. 腺垂体瘤:功能性(生长激素肿瘤或肢端肥大症,泌乳素瘤)和无功能性或多分泌(生长激素、泌乳激素、黄体生成素-卵泡刺激素,促甲状腺激素)病变,已用免疫组化证实
4. 肾上腺皮质肿瘤:功能性和无功能性
5. 胸腺和(或)支气管内分泌肿瘤(前肠类癌)
6. 根据上述标准,伴 MEN-1 的一级亲属(父母,兄弟姐妹,或后代)

其他

(二) MEN-2 的诊断

约 10% 的 PHEO 和 MEN 有关, 25% 的 MTC 与 MEN 和 FMTC 相关^[61]。MEN-2 的临床诊断标准来源于国际 RET 突变协会, 见表 20-8。

表 20-8 MEN-2 各亚型的诊断标准

亚型	MTC	PHEO	PHPT	家系中患病人数
MEN-2A*	100%	50%	20%	任意
MEN-2B [#]	100%	50%	0	任意
FMTC	100%	0	0	≥4

注: * 需有 PHEO 和 (或) HPT 的诊断; [#] 需有舌、唇、结膜下区或消化道黏膜神经瘤的特征

MTC 是 MEN-2 的临床基本特征和诊断的关键。家族中有同时罹患 MTC、PHEO 和 PHPT 等 3 种病变的以 MTC 为基础的任意 2 种以上组合即可诊断为家族性 MEN-2A。

1. 定性筛查诊断

(1) 血清降钙素: 可 >1000pg/ml, 对 MTC 的诊断及术后随访有特异价值。

(2) PHEO 参考相关章节。

(3) 血钙、磷、尿钙、甲状旁腺素测定有助于诊断 PHPT。

2. 定位诊断 颈部 X 线摄片、B 超、CT、MRI 均可作为 MEN 肿瘤的定位诊断方法。对于甲状腺和甲状旁腺病变, 超声波检查较 CT/MRI 更可靠。

(1) CT (推荐首选): 肿瘤累及双侧甲状腺是 MEN-2 相关 MTC 的主要特点, 双侧及多中心病灶可达 88%, 而散发性者 70%~80% 仅累及单侧^[62]。PHEO 与非 MEN-2 者 CT 表现无异, 但双侧多见^[63]。甲状旁腺结节状肿块强化明显, 因病灶较小, 有时需手术探查方可发现。

(2) MRI: 定位不优于 CT, 但在了解肿瘤周围侵犯以及与大血管的关系方面具有优势。

(3) ¹³¹I-MIBG 和 ^{99m}Tc-MIBI: 前者主要显示 PHEO, 后者主要显示甲状旁腺病变, MTC 也可显示阳性。

(4) 甲状腺 B 超及甲状腺细针穿刺活检: 用于 MTC 的诊断。

3. 基因诊断 RET 于 1993 年被鉴定为 MEN-2 易感基因, 基因携带者外显率几乎 100%, 家系 RET 突变分析可在临床症状出现前甚至产

前检出致病基因携带者, 超早期诊断 MEN-2^[3,16]。在国外 RET 基因检测已成为诊断 MEN-2 的金标准^[64], 而被推荐用于所有伴 MTC 或 PHEO 的患者, 而不必考虑其年龄、是否并发其他内分泌肿瘤、是否有家族史^[53]。美国临床肿瘤学会 (ASCO) 也推荐基因诊断作为 MEN-2 的标准检测指标^[65]。

依据罹患侵袭性 MTC 的风险将 RET 突变分为 3 个危险等级: 1 级 (低危): FMTC/(10 号外显子的 609, 13 号外显子的 768、790、791, 14 号外显子的 804, 15 号外显子的 891); 2 级 (中危): MEN-2A/(10 号外显子的 611、618、620, 第 11 号外显子的 634); 3 级 (高危): MEN-2B/(15 号外显子的 883, 第 16 号外显子的 918)。

RET 突变基因携带的 MEN-2 患者的一级亲属应行 RET 基因筛查。

五、治疗

MEN 的发病涉及多个器官, 治疗强调多学科充分合作, 不同病变以各相关专科处理为主, 但要避免孤立片面。泌尿外科主要处理肾上腺相关病变。

(一) MEN-1 的外科治疗主要针对甲状旁腺病变、胰腺内分泌肿瘤和胸腺类癌

1. PHPT 推荐甲状旁腺次全切除或甲状旁腺全切除 + 部分腺体自体移植, 以期维持血钙正常的胸腺全切 + 纵隔淋巴结清扫。确诊 MEN-1 者推荐甲状旁腺手术时同期行经颈的胸腺次全切除术, 以预防胸腺类癌的发生^[16]。

2. 垂体肿瘤的治疗取决于临床类型和功能状态, 以手术为主。

3. 肾上腺肿瘤参考本指南“肾上腺偶发瘤”的基本原则处理。

(二) MEN-2 的治疗

以手术为主, 治疗前必须明确 PHEO 存在与否, 并优先处理, 否则其它手术可能诱发高血压危象。

1. PHEO MEN-2 相关 PHEO 绝大多数为良性, 双侧多见, 推荐保留肾上腺的嗜铬细胞瘤切除术, 以免长期皮质激素替代^[67]。术前准备应注

意纠正高血钙、高血糖。

2. MTC 推荐甲状腺全切+颈部淋巴结清扫术。MTC 肿瘤细胞不摄碘,对放、化疗不敏感,易于颈部淋巴结转移和血行播散,强调早期诊断并及时根治性切除。术中应同时探查甲状旁腺有无增生和腺瘤,必要时一并切除。

3. 关于预防性甲状腺切除术 MTC 是 MEN-2 的主要死因。儿童和青少年行预防性甲状腺切除的 RET 突变携带者,约 61% 已发现 MTC,100% 存在 C-细胞灶性增生(MTC 癌前病变)^[68]。因此,目前对 RET 突变基因携带的 MEN-2 患者行预防性甲状腺全切术已成为国际共识,预防 MTC 的发生,显著改善其预后,治愈率可达 100%^[69-71]。但对预防性手术的时机和手术范围尚无统一意见。多数学者倾向基于 RET 突变危险等级的“密码子-定向”(codon-directed)手术时机^[16,72-75]。

(1) RET 突变 3 级:1 岁以前行甲状腺全切+颈中央淋巴结清扫术;

(2) RET 突变 2 级:5 岁以前行甲状腺全切 +/- 颈中央淋巴结清扫术;

(3) RET 突变 1 级:5~10 岁或 C-细胞刺激试验异常行甲状腺全切。

如术前颈部 B 超、基础降钙素水平升高等征象已怀疑有颈部淋巴结转移,或年龄较大者,均应在预防性甲状腺切除的同时行颈部淋巴结清扫。

国内推荐参考上述原则,根据实际情况决定甲状腺预防性切除与否及其时机。

4. MEN-2B 中黏膜神经瘤一般不会恶变,若不影响口腔、消化道功能,则不必手术。

六、预后和随访

(一) 预后

对于 MEN-1,如能及早诊断并及时处理相关的肿瘤并消除其引起的内分泌病变,可明显延长患者的生存期,否则患者往往早逝。MEN-1 相关

恶性肿瘤引起的死亡率占 MEN-1 所致总死亡率的 30%。

MEN-2 的预后主要取决于 MTC 的进展和分期。MTC 转移之前未行手术治疗的 MEN-2 患者很少存活超过 40 岁。早期诊断并及时行甲状腺根治性切除,可延长患者的存活期。MTC 的 5 年生存率约 80%~90%,10 年生存率约 60%~70%^[76]。

(二) 随访

1. 随访目的

- (1) 肿瘤是否复发、转移;
- (2) 是否有新的内分泌肿瘤发生;
- (3) 家族中其他成员的携带突变基因和发病的情况。

2. 随访内容包括

- (1) 家族史询问;
- (2) 生化检查:如血清降钙素、24 小时尿 CA、血浆甲氧基肾上腺素、血钙、甲状旁腺激素等;
- (3) RET 突变基因和 MEN-1 基因检测;
- (4) B 超、CT 检查(颈部、肾上腺),必要时 ¹³¹I-MIBG 和 ^{99m}Tc-MIBI 核素显像;
- (5) 定期测定降钙素和五肽胃泌素激发试验有助于判断有无 MTC 复发、转移。

3. 随访方案^[68]

(1) 术后短期及 2~3 月复查血清降钙素和 CEA;如正常可每年复查 1 次。如异常,提示可能 MTC 肿瘤残留,复查生化和影像检查,如未发现病灶,密切随访,每年 1 次。

(2) MEN-2A 或 2B 者,推荐每年复查 1 次,筛查 PHEO 和 HPT。

(3) 推荐基因检测方法对 MEN 患者的家族成员进行随访和筛查。

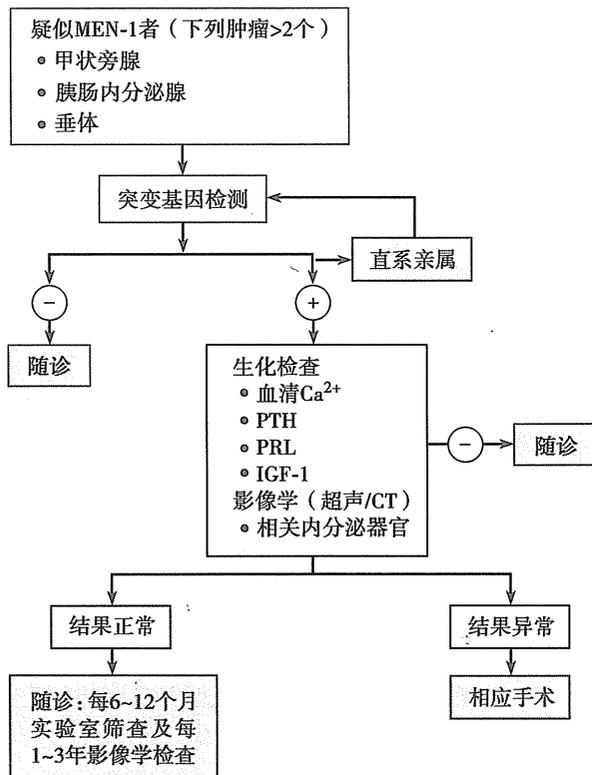
1) 可疑的 MEN-2 患者每 1~2 年进行一次生化和影像学评估;

2) MEN-1 的先证者及其未受累的亲属,应筛查 MEN-1 基因突变;

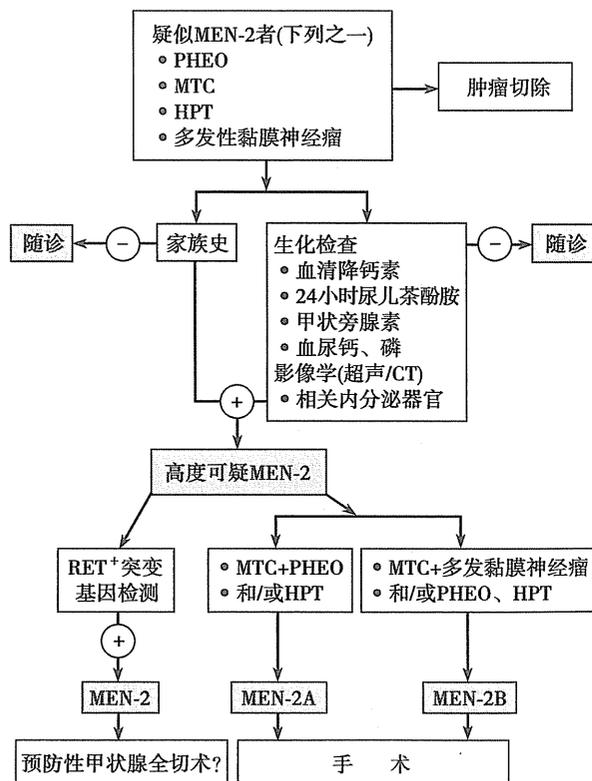
3) MEN-1 突变基因携带者,推荐每年进行 1 次生化检查,每 3~5 年进行一次影像学检查,以筛查肿瘤的发生^[4]。

其他

七、MEN-1 诊治流程图



八、MEN-2 诊治流程图



参考文献

1. Skogseid B, Rastad J, Gobl A, et al. Adrenal lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*, 1995, 118(6): 1077-1082
2. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol*, 2000, 62: 377-411
3. Carling T. Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. *Curr Opin Oncol*, 2005, 17(1): 7-12
4. Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). *Ann Surg*, 2004, 239(5): 637-645, discussion 645-647
5. R. V. Thakker. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). *Best Practice & Research. vol. 24, No. 3, 2010. 355-370*
6. C. Romei, E. Pardi, F. Cetani and R. Elisei. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia type 1 and 2. *Journal of oncology*, 2012, 2012(8)
7. Shepherd JJ. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. Highly uncommon or highly unrecognized. *Arch Surg*, 1991, 126(8): 935-952
8. P. Goudet, C. Bonithon-Kopp, A. Murat, et al. Gender-related differences in MEN-1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines. *European Journal of Endocrinology*, 2011, 165(1): 97-105
9. DeLellis RA LRV, Heitz PU, ed. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2004
10. 陈曦, 蔡伟耀, 宁光, 等. 多发性内分泌肿瘤 1 型的诊断和外科处理. *中华普通外科杂志*, 2006, (07): 514-516
11. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*, 1997, 276(5311): 404-407
12. Chandrasekharappa SC, Teh BT. Functional studies of the MEN1 gene. *J Intern Med*, 2003, 253(6): 606-615
13. R. T. Kloos, C. Eng, D. B. Evans et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2009, 19(6): 565-612
14. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia. *Horm Res*, 2001, 56(Suppl 1): 67-72
15. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349(16): 1517-1525
16. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin*

- Endocrinol Metab, 2001, 86 (12):5658-5671
17. 宁志伟, 王鸥, 裴育, 等. RET 基因 Cys634 Trp 突变致多发性内分泌腺瘤 2A 型. 中国医学科学院学报, 2006, (06):799-802
 18. Hara H, Hidaka H, Kosmakos FC, et al. Characterization of the human insulin receptor solubilized from cultured fibroblast and erythrocyte cell membrane preparations. *J Clin Medicine (Baltimore)*, 1997, 76(1):21-29
 19. 陈家伟. 要重视和发现多内分泌腺瘤病. 中华内分泌代谢杂志, 2002, (06):8-9
 20. 王鸥, 邢小平, 孟迅吾, 等. MEN 患者甲状旁腺功能亢进症的临床表现. 中华内分泌代谢杂志, 2004, (04):296-299
 21. C.Romei, E. Pardi, F. Cetani and R. Elisei. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia type 1 and 2. *Journal of oncology*, 2012, Epub 2012, Nov 8
 22. J. H. Sipple, "Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes: historical perspectives," *Henry Ford Hospital Medical Journal*, vol. 32, no. 4, pp. 219-222, 1984)
 23. A. L. Steiner, A. D. Goodman, and S. R. Powers. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine*, 1968, 47 (5):371-409
 24. J. R. Howe, J. A. Norton, S. A. Wells, C. Proye, G. B. Talpos, et al. Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: results of long-term follow-up. *Surgery*, 1993, 114(6):1070-1077
 25. A. Machens, P. Niccoli-Sire, J. Hoegel et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349(16):1517-1525
 26. J. M. Rodriguez, M. Balsalobre, J. L. Ponce, et al. Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients. *World Journal of Surgery*, 2008, 32 (11):2520-2526
 27. W. J. Cunliffe, P. Hudgson, J. J. Fulthorpe et al. A calcitonin-secreting medullary thyroid carcinoma associated with mucosal neuromas, marfanoid features, myopathy and pigmentation. *The American Journal of Medicine*, 1970, 48 (1):120-126
 28. Ponder BA. The phenotypes associated with ret mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Cancer Res*, 1999, 59 (7 Suppl):1736s-1741s, discussion 1742s
 29. J. R. Farndon, G. S. Leight, W. G. Dilley. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *British Journal of Surgery*, 1986, 73 (4):278-281
 30. Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer*, 1996, 77 (4):750-756
 31. Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 A: survey of 100 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 38 (5):531-537
 32. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med*, 1995, 238 (4):363-367
 33. A. Dellis 内分泌器官肿瘤病理学和遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2006
 34. 朱庆莉, 姜玉新, 储开响, 等. 多发性内分泌肿瘤的临床特点与影像学诊断. 中国超声医学杂志, 2002, (11):22-24
 35. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. 2001 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-5671
 36. C. del Pozo, L. García-Pascual, M. Balsells et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. case report and review of the literature. *Hormones*, 2011, 10 (4):326-331
 37. F. Tonelli, F. Giudici, G. Fratini, and M. L. Brandi. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: review of literature. *Endocrine Practice*, 2011, 17 (supplement 3):33-40
 38. S. Schaefer, M. Shipotko, S. Meyer et al. Natural course of small adrenal lesions in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *European Journal of Endocrinology*, 2008, 158 (5):699-704
 39. Howe JR, Norton JA, Wells SA Jr. Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: results of long-term follow-up. *Surgery*, 1993, 114 (6):1070-1077
 40. Gimm O. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects. *Front Horm Res*, 2001, 28:103-30
 41. Dralle H, Gimm O, Simon D, et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg*, 1998, 22 (7):744-50, discussion 750-751
 42. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 2002, 346 (19):1459-1466
 43. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, et al. Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine

- 其他
- neoplasia types I and IIa: is a more or less extended operation essential. *Eur J Surg*, 2001, 167 (3): 173-178
44. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'étude des Tumeurs a Calcitonine. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (2): 487-491
 45. Vasen HF, der Feltz M v, Raue F, et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type IIb. A study of 18 cases. *Arch Intern Med*, 1992, 152 (6): 1250-1252
 46. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med*, 2008, 19 (2): 99-103
 47. Pannett AA, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer*, 1999, 6 (4): 449-73
 48. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res*, 2007, 68 Suppl 5: 101-104
 49. Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29 (2): 254-274
 50. Modigliani E, Franc B, Niccoli-sire P. Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2000, 14 (4): 631-649
 51. 刘于宝, 胡道予, 夏黎明, 等. 多发性内分泌腺瘤IIA型的CT表现. *中国医学影像技术*, 2003, (07): 866-868
 52. Conte-Devolx B, Schuffenecker I, Niccoli P, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: management of patients and subjects at risk. French Study Group on Calcitonin-Secreting Tumors (GETC). *Horm Res*, 1997, 47 (4-6): 221-226
 53. Noll WW. Utility of RET mutation analysis in multiple endocrine neoplasia type 2. *Arch Pathol Lab Med*, 1999, 123 (11): 1047-1049
 54. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol*, 1996, 14 (5): 1730-1736, discussion 1737-1740
 55. Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples (GENEM) and groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE). *Gastroenterology*, 1999, 116 (2): 286-293
 56. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, et al. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery*, 1996, 120 (6): 1064-1070, discussion 1070-1071
 57. Peczkowska M, Januszewicz A. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer*, 2005, 4 (1): 25-36
 58. Frank-Raue K, Hoppner W, Buhr H, et al. Results and follow-up in eleven MEN 2A gene carriers after prophylactic thyroidectomy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1997, 105 Suppl 4: 76-78
 59. Heizmann O, Haecker FM, Zumsteg U, et al. Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32 (1): 98-102
 60. Danko ME, Skinner MA. Surgical intervention in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18 (3): 312-315
 61. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, et al. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (4): 2029-2034
 62. Gimm O, Ukkat J, Niederle BE, et al. Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations not affecting codon 634. *World J Surg*, 2004, 28 (12): 1312-1316
 63. Machens A, Dralle H. Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: from bedside to bench to bedside. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 247 (1-2): 34-40
 64. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155 (2): 229-236
 65. Bergholm U, Bergstrom R, Ekblom A. Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer*, 1997, 79 (1): 132-138

第四节 皮质醇增多症

[名词解释]

皮质醇增多症(hypercortisolism): 即皮质醇症, 为机体组织长期暴露于异常增高糖皮质激素引起的一系列临床症状和体征, 也称为库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)。由于垂体病变导致ACTH过量分泌致病者称之为库欣病。

亚临床皮质醇症(subclinical hypercortisolism): 存在自主分泌皮质醇但缺乏典型CS表现。尚无定义标准, 主要符合2点: ①不具激素过多的临床表现; ②至少有以下丘脑-垂体-肾上腺轴的2个异常。虽不具典型CS表现, 但肥胖、高血压和2型糖尿病常高发^[1]。

周期性皮质醇症(cyclic hypercortisolism): 皮质醇分泌呈周期性增多, 其间歇期皮质醇水平正

常,是CS中罕见的特殊临床类型。

假性皮质醇症(pseudo-hypercortisolism):在一些情况下,下丘脑-垂体-肾上腺轴可出现功能过度活跃,导致生理性皮质醇升高,伴或不伴CS的临床症状或体征,可见于妊娠、精神疾病(抑郁、焦虑、强迫性障碍)、酒精性依赖、糖皮质激素抵抗病态肥胖症、控制不良的糖尿病、生理应激等。

尼尔森综合征(Nelson's syndrome):垂体微腺瘤伴双侧肾上腺弥漫性增生,双侧肾上腺切除术后因缺乏血皮质醇的负反馈抑制,垂体瘤侵袭性生长,分泌大量ACTH,并使皮肤色素沉着。

一、流行病学和病因学

CS的年发病率为2~5/10⁶[²]。在高血压人群中CS占0.5%~1%;在Ⅱ型糖尿病的肥胖病人、血糖控制不佳且合并高血压者CS发病率可达2%~5%[³]。高发年龄为20~40岁,约占70%,男女比例为1:(2~8)[⁴]。CS可分为外源性(医源性)和内源性,其中医源性CS最常见。本指南针对内源性CS,主要分两种类型:促肾上腺皮质激素(corticotropin, ACTH)依赖性和非依赖性。还有一类称为假性CS。ACTH依赖性CS占80%~85%,其中70%是垂体分泌过多的ACTH所致,即库欣病,10%~15%是异位ACTH综合征。ACTH非依赖性CS一般是单侧肾上腺肿瘤造成的,60%为肾上腺皮质腺瘤,40%是肾上腺皮质癌[^{5,6}](表20-9)。

表 20-9 CS 的病因分类[^{5,7,8}]

分类	%	女:男
ACTH 依赖性		
库欣病	70	3.5:1
异位 ACTH 综合征	10	1:1
ACTH 来源不明*	5	5:1
ACTH 非依赖性		
肾上腺皮质腺瘤	10	4:1
肾上腺皮质癌	5	1:1
原发性肾上腺皮质增生		
大结节性肾上腺增生(AIMAH)	<2	1:1
原发性色素结节性肾上腺病(PPNAD)	<2	1:1
McCune-Albright 综合征	<2	1:1
假性皮质醇症		
精神抑郁	<1	
乙醇性依赖	<1	

* 最终可能证实为库欣病

二、病理和病理生理

库欣病最常见病因是垂体ACTH微腺瘤(80%~90%),少数是垂体ACTH细胞增生(0~14%)。垂体肿瘤通常直径平均6mm,过多ACTH使双侧肾上腺皮质弥漫性增生(束状带为主),但约20%~40%可为结节状增生,双侧肾上腺平均重12~24g[^{9,10}]。

引起异位ACTH综合征的肿瘤多见于小细胞肺癌(50%),胰岛细胞肿瘤和胸腺瘤各占10%左右,其他还有支气管类癌、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、神经节瘤、神经节旁瘤、神经母细胞瘤、胃肠道恶性肿瘤、卵巢或睾丸的恶性肿瘤等[⁸]。异位ACTH综合征的肾上腺皮质的病理改变和库欣病相同,但增生程度更明显,双侧重量平均20~30g。

临床上肾上腺皮质肿瘤仅占全身肿瘤的<0.5%,但约5%的>40岁成人尸检中证实肾上腺皮质腺瘤[¹¹]。肾上腺皮质腺瘤大多数直径2~4cm(平均3.5cm),重量一般<50g,大多数10~30g。形状多为圆形或椭圆形,有完整包膜。切面为黄色或金黄色稍呈暗红,很少有出血坏死灶,质地比较均匀。腺瘤一般为单个,两侧机会大致相等。腺瘤由肾上腺束状带样细胞组成,腺瘤周围及对侧的肾上腺组织呈萎缩状态[^{4,12,13}]。

肾上腺皮质腺癌发生率约1/1.7×10⁶,多为单侧散发,但2%~6%为双侧,与Li-Fraumeni综合征、MEN-1、Carney综合征相关。肿瘤直径多>6cm,重量一般超过100g。肿瘤形状常不规则,没有完整的包膜。切面呈粉红色,常有出血坏死灶。腺癌细胞形态似致密细胞。可早期出现肺(71%)、淋巴结(68%)、肝(42%)、骨(26%)等转移[¹⁴]。肿瘤周围及对侧肾上腺都处于萎缩状态。

ACTH-非依赖性肾上腺大结节增生(adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, AIMAH)是CS的一种罕见的病因类型[¹⁵]。原因不明,可能与异位受体表达或遗传有关[^{16,17}]。通常为双侧肾上腺大小不等结节样增生,结节直径可达4cm,双侧肾上腺重量多>60g,可超过200g,平均85~132g[^{15,18}]。结节切面金黄,无色素沉着,主要由透明细胞和致密细胞组成。AIMAH为良性病变,尚未发现恶变或转移

其他 报道^[15]。

原发性色素结节性肾上腺皮质病(primary pigmented nodular adrenocortical disease, PPNAD), 罕见。PPNAD 可单独存在, 也可以伴随多发肿瘤综合征, 即 Carney 综合征(斑点皮肤色素沉着、心脏和皮肤黏液瘤和不同的内分泌肿瘤); 后者为常染色体显性遗传, 50% 以上存在 PRKAR1A 基因异常^[19]。PPNAD 患者双侧肾上腺外观仅轻度增大, 但约 30%~40% 大小基本正常, 每侧重量为 0.9~13.4g。切面多发深褐色或黑色色素沉着结节为其特征, 结节间肾上腺皮质大多明显萎缩, 髓质不受影响^[20]。

纤维性骨营养不良综合征(McCune-Albright syndrome), 罕见。由于 GNAS1 基因合子后激活突变导致细胞内 cAMP 堆积, 依赖 cAMP 的作用的受体(如 ACTH、TSH、LH、FSH 受体)被激活, 导致肾上腺或多个内分泌腺体功能亢进。常于出生后几周发病^[21]。肾上腺病理表现同 AIMAH。

上述病理状态的共同病理生理结果是肾上腺分泌过量皮质醇, 而致脂肪代谢和分布异常; 蛋白质合成代谢下降, 分解代谢加速, 负氮平衡; 糖原异生增加, 对葡萄糖的摄取和利用减少等物质和电解质代谢异常。

三、临床表现

不同病人临床表现各异(表 20-6), 满月脸、水牛背、皮肤紫纹为最经典表现, 体重增加和向心性肥胖是最常见的体征。多血质和肌病也是 CS 一个主要特征。高血压和糖尿病常见。部分患者可能以月经紊乱或精神心理异常为首诊主诉, 少数甚至可出现类似躁狂、忧郁或精神分裂症样的表现。严重的骨质疏松可使患者丧失行走和劳动能力。性欲减退、勃起功能障碍、睾酮水平下降等性腺功能减退表现在男性患者较常见^[22]。50% 伴有尿石病^[23]。

儿童 CS 以全身性肥胖和生长发育迟缓为特征, 其中 65% 是肾上腺疾病, 多数是恶性的^[5, 24]。亚临床 CS 占肾上腺偶发瘤的 5%~20%^[2, 25, 26]。部分可呈周期性变化, 其临床特点为 CS 的症状反复周期性发作与缓解, 发作间歇期及持续时间短者 2~3 个月, 长者可达 6 个月以上。

55% 的肾上腺皮质癌具有内分泌功能, 其中

53% 表现为 CS, 21% 男性化, 10% CS 和男性化, 8% 女性化, 5% 醛固酮增多症^[27]。CS 进展迅速, 并可有腰腹部疼痛、体重下降、发热、肿块等。CS 患者的免疫功能低下, 易合并细菌或真菌感染, 进展迅速, 可致命。

四、诊断

CS 的临床诊断主要依靠实验室和影像学检查, 前者主要了解下丘脑-垂体-肾上腺轴系的功能状态, 后者注重垂体和肾上腺形态学变化。分两步: 定性诊断和病因分型。诊断检查开始前必须排除医源性 CS(表 20-10)。

表 20-10 CS 的临床表现^[5, 24, 30]

表现	发生率(%)
向心性肥胖	90~100
满月脸	90
糖代谢紊乱	
糖耐量下降或糖尿病	60
蛋白质代谢紊乱	
皮肤紫纹	70~90
易出现瘀斑	65
伤口愈合不良	51~70
肌肉无力	50~70
多血质面容	90
儿童生长迟缓	70~80
高血压	75
骨量减少、骨质疏松或骨折	50
低钾性碱中毒	11~20
水肿	21~50
多毛及男性化	75
痤疮	0~20
脱发	11~20
性功能异常	90
心理异常(嗜睡和抑郁)	80
反复感染	21~50
肾结石	50

(一) 可疑病例的筛查指征^[28, 29]:

- (1) 具有 CS 特征性的多种表现进行性加重;
- (2) 代谢综合征: 糖耐量受损或糖尿病、高血压、高脂血症和多囊卵巢综合征;

- (3) 儿童进行性肥胖并发育迟缓;
- (4) 肾上腺偶发瘤;
- (5) 低促性腺素性功能减退症: 女性月经紊乱和不育, 男性性欲减退和勃起功能障碍;
- (6) 与年龄不相符的病理特征如骨质疏松 (<65 岁);

(二) 定性诊断方法^[28]

1. 推荐下列四项检查至少任意之一项

- (1) 尿游离皮质醇(24h-UFC, 至少 2 次);
- (2) 深夜血浆或唾液皮质醇(至少 2 次);
- (3) 过夜 1mg 小剂量地塞米松抑制试验(过夜 1mg-LDDST);
- (4) 48h-2mg/d- 小剂量地塞米松抑制试验(48h-2mg-LDDST)。

对于高度怀疑的 CS 为加速诊断, 可联合 2 项以上推荐的检查。

2. 不推荐下列检查用于定性

- (1) 任意血浆皮质醇;
- (2) 病因分型检查方法如 ACTH 水平、大剂量地塞米松抑制试验等。

3. 诊断标准^[5, 24, 28]

(1) 如果临床表现符合 CS, 24h-UFC > 正常上限的 5 倍, 无需其他检查即可确诊。结果可疑, 需 48h-LDDST 确诊。

- (2) 深夜唾液 >4nmol/L (145ng/dl);
- (3) 深夜血浆皮质醇 >50nmol/L (1.8 μ g/dl); 如 \leq 1.8 μ g/dl, 可排除 CS;
- (4) 过夜 1mg-LDDST 血皮质醇 >1.8 μ g/dl。

4. 注意事项

(1) 存在假性 CS 相关因素, UFC > 正常上限 4 倍左右时, 推荐 48h-2mg-LDDST。

(2) 初次检查结果异常者, 复查; 后继评估推荐初次检查未进行的其他一项或两项检查。2 项以上结果正常者, 不推荐进一步筛查(疑周期性 CS 除外)。

(3) 临床怀疑为 CS 而 24h-UFC 正常, LDDST 可完全抑制者推荐促肾上腺皮质激素释放激素兴奋-地塞米松抑制试验(48h-2mg-LDDST-CRH) 或午夜血浆皮质醇检查。

(4) 妊娠妇女初次评估时推荐 24h-UFC, 不推荐 LDDST。在妊娠第 4~6 个月和 7~9 个月, 24h-UFC > 正常上限的 3 倍始有意义。

(5) 服用抗癫痫药物的病人推荐午夜唾液或

血浆皮质醇浓度, 不推荐 LDDST。

(6) 肾功能衰竭, 肌酐清除率 <60ml/min, 尤其 <20ml/min, 尿液排泄的皮质醇会减少, 推荐午夜血浆皮质醇浓度和过夜 1mg-LDDST。结果正常时可排除 CS, 但过夜 LDDST 阳性反应没有诊断意义^[31]。

(7) 周期性 CS 推荐 24h-UFC 或唾液皮质醇, 对于临床高度怀疑而最初的检查结果正常者建议在随访中重复检查, 最好与周期性发作的时间相符。

(三) 病因分型诊断

1. 推荐下列生化检查用于 CS 病因诊断和功能定位

(1) 血浆 ACTH: 2 次 ACTH <1.1pmol/L (5pg/ml), 提示 ACTH 非依赖性 CS (肾上腺来源)。持续 ACTH >3.3pmol/L (15pg/ml), 提示 ACTH 依赖性 CS (来源垂体或异位 ACTH)。

(2) 大剂量地塞米松抑制试验(HDDST): 80%~90% 的库欣病可被抑制; 肾上腺皮质肿瘤不被抑制; 异位 ACTH 综合征者, 除支气管类癌外均不被抑制^[12]。但也有人认为其价值不大^[32]。

(3) CRH 刺激试验: 对于库欣病诊断的敏感度为 86%。如同时 HDDST 被抑制, 诊断库欣病的特异性为 98%。

(4) 岩下窦静脉插管分段取血(BIPSS)测 ACTH: 推荐用于 CRH 兴奋试验和 HDDST 检查结果不一致, 垂体肿瘤 <5mm 者。如果血 ACTH 中枢与外周比值 >2:1 或 CRH 兴奋后比值 >3:1 则诊断为库欣病。BIPSS 有助垂体左右定位。如果无 ACTH 梯度差别则可能为异位 ACTH 综合征。

2. 推荐 CT/MRI 解剖定位

(1) 垂体 MRI: 推荐于 ACTH 依赖性 CS。库欣病中垂体微腺瘤(直径 <10mm) 占 90% 以上, 但约 40% 鞍区 MRI 正常, 扰相梯度序列 MRI 增加鞍区肿瘤发现率^[33]。正常人群中, 垂体偶发瘤出现率为 10% 左右。故应强调生化检查鉴别库欣病和异位 ACTH 综合征的重要性。

(2) 肾上腺 CT/MRI: 推荐于 ACTH 非依赖性 CS。CT 对肾上腺的分辨率最高, 肾上腺 MRI 主要用于肾上腺疾病的分型。ACTH 依赖性 CS 也可有肾上腺结节, 双侧可不对称, 故生化检查功能定位是影像解剖定位的基础。

其他

人群中 5%~10% 有直径 <1cm 的肾上腺结节,分泌皮质醇的肾上腺良性肿瘤通常直径 2~4cm,双侧分泌皮质醇的肾上腺肿瘤罕见。95% 的高功能良性腺瘤含有丰富的脂类,一般平扫 CT 值 $\leq 10\text{Hu}$,有增强效应。MRI 可提示细胞内脂肪存在与否,有利于良性腺瘤的诊断。肿瘤周围的肾上腺和对侧的肾上腺组织可以正常或萎缩^[5,6,24,26,28]。

肾上腺皮质腺瘤需要与 PPNAD、AIMAH 和肾上腺皮质癌鉴别。四者均表现为 ACTH-非依赖性 CS:PPNAD 影像学以双侧肾上腺大小、形态基本正常或不伴多发小结节为特点;AIMAH 双侧肾上腺形态失常,代之以独特的大小不等的多发结节,结节直径可达 5cm。肾上腺皮质癌:一般直径 >6cm,密度不均,有坏死、出血和钙化,静脉增强剂清除延迟或不完全,在 MRI 的 T2 加权像上表现为高信号。小的肾上腺皮质癌与腺瘤的影像表现相似,但是利用平扫、增强和增强剂清除 10 分钟时的 CT 值可以鉴别腺瘤和肾上腺皮质癌,另外肾上腺皮质癌可以有邻近组织器官的直接浸润、区域淋巴结转移、静脉癌栓和远隔转移(肺、骨、肝)^[5,6,24,26,28]。

(3) 胸腹部 CT/MRI:推荐于垂体影像正常、CRH 兴奋试验无反应和 HDDST 无抑制的 ACTH 依赖性 CS。查找异位内分泌肿瘤。约 5%~15% 的患者经过详细的检查仍不能发现具体的病因,应严密随访^[34]。

(4) 奥曲肽显像有利于发现异位 ACTH 综合征。

五、治疗

病因不同,治疗方案迥然,针对病因的手术是一线治疗。CS 治疗的基本内容和目标是^[35]:
① 原发肿瘤的切除;② 高皮质醇血症及其并发症的及早有效控制;③ 减少永久性内分泌缺陷或长期的药物替代。

(一) ACTH 依赖性 CS 的治疗

1. 垂体肿瘤和异位分泌 ACTH 肿瘤的手术切除 库欣病首选显微镜下经鼻经蝶窦垂体瘤切除术,初始缓解率 60%~80%,长期完全缓解率 50%~60%,复发率 20%,垂体激素缺乏发生率达 50%^[36-39]。原发肿瘤的切除可使异位 ACTH 综合

征的根治率达 40%,完全缓解率达 80%^[40]。

2. 垂体放疗 垂体放疗为库欣病的二线治疗^[41],推荐用于垂体肿瘤手术无效或复发,并且不能再次手术者。缓解率达 83%^[42],可能出现长期的垂体功能低下^[43]。 γ 刀与传统放疗疗效相当。

3. ACTH 靶腺(肾上腺)切除

(1) 靶腺切除一般作为治疗 ACTH 依赖性 CS 的最后手段,目的在于快速缓解高皮质醇血症,推荐指征如下:

1) 库欣病垂体瘤术后复发或放疗及药物治疗失败者;

2) 异位 ACTH 综合征原发肿瘤寻找或切除困难,病情危重(如严重感染、心衰、精神异常)者^[44];

3) 药物治疗控制不满意或要求妊娠者^[45]。

(2) 肾上腺组织保留与否:国外推荐双侧肾上腺全切术,术后终身皮质激素替代。但约 8.3%~47% 的库欣病者术后会出现尼尔森综合征^[46,47]。国内有推荐一侧肾上腺全切、对侧次全切,目的在于控制高皮质醇血症的同时避免或减少皮质激素替代^[12],但肾上腺组织保留多少尚有争议。肾上腺自体移植或带蒂肾上腺移位术^[48],尚须大宗病例进一步证实疗效。

(3) 推荐腹腔镜肾上腺切除术^[49],根据病情行双侧一期或分期手术。

4. 药物治疗

(1) 药物仅仅是辅助治疗,推荐用于下列情况。

1) 手术前准备;

2) 存在手术/放疗禁忌证或其他治疗失败或不愿手术者;

3) 隐匿性异位 ACTH 综合征者;

4) 严重的或恶性相关的 CS 的姑息性治疗。

(2) 药物选择:药物分为两类,肾上腺阻断药物-作用于肾上腺水平和神经调节药物-作用于垂体水平抑制 ACTH 的合成。

1) 肾上腺阻断药主要包括美替拉酮(甲吡酮)、酮康唑、氨基导眠能、密妥坦和依托咪酯等,前 3 者能通过抑制皮质醇合成酶起作用,起效快速,但在库欣病患者可能出现 ACTH 的过量分泌(所谓的逃逸现象)。副作用包括头痛、头晕、胃肠道反应、肝功能损害等,最常用者为美替拉酮和酮康唑。依托咪酯与酮康唑相似,对于严重的高皮

质醇血症需要紧急控制者有效^[50],但镇静作用和静脉给药限制其应用。

密妥坦为对抗肾上腺素能药物,引起线粒体变性,肾上腺皮质萎缩坏死,即药物性肾上腺切除。起效缓慢,主要用于肾上腺皮质癌术后及不能手术者,可以减少其75%的皮质醇水平,并使30%的病人瘤体暂时减小^[51,52]。

2) 神经调节药物主要包括溴隐亭、罗格列酮、奥曲肽、卡麦角林等抑制ACTH合成,前3者临床效果不肯定^[8],但卡麦角林可使60%的库欣病皮质醇分泌下降,40%降至正常,30%以上可长期控制^[53],可抑制尼尔森综合征ACTH的分泌^[54],可能是治疗库欣病最有希望的药物^[55]。

3) 糖皮质激素受体拮抗剂主要包括米非司酮等,能通过阻断糖皮质激素受体而抑制皮质醇的作用,有效改善库欣综合征症状,但也会引起肾上腺功能不全等副作用。

(二) ACTH非依赖性CS的治疗

1. 肾上腺原发肿瘤 分泌皮质醇的肾上腺腺瘤推荐腹腔镜肾上腺肿瘤切除术。推荐保留肾上腺^[56]。肾上腺皮质癌首选根治性切除。

2. AIMAH和PPNAD 曾经认为双侧肾上腺切除术是治愈的主要手段^[9,57-59],但术后需终生皮质激素替代。AIMAH和PPNAD均为良性病变,治疗目的在于控制CS,因此保留肾上腺的手术方式可能是合理的选择,尽管存在二次手术风险,但可避免激素依赖。对于UFC中等程度升高,两侧体积悬殊者,推荐单侧肾上腺切除(增生明显侧)术^[15,60,61]。CS症状明显,UFC显着升高者推荐一侧全切,对侧次全切^[59],手术可双侧一期完成,也可分期;推荐腹腔镜手术^[62]。对不能耐受手术的AIMAH患者也可考虑甲吡酮和基于受体学说的生长抑素制剂、 β 受体阻滞剂和醋酸亮丙瑞林等治疗^[63,64],国内尚无经验。

(三) CS合并妊娠

高皮质醇血症抑制垂体促性腺激素的分泌,CS并妊娠者罕见,诊断时平均孕期18周^[65]。与非妊娠CS不同,肾上腺腺瘤为主要病因,占40%~50%,库欣病仅占33%^[66-68]。CS妊娠者,母亲和胎儿风险增加,母亲高血压、糖尿病、心衰等发病率约70%,胎儿发育迟缓26%,易流产,早产

者约43%~60%,围产期死亡率15.4%,其中半数死产^[65,69]。

正常妊娠期皮质醇分泌会生理性增加,血浆、唾液皮质醇和24h-UFC升高约2~3倍,对LDDST不敏感,但分泌节律存在^[66,70,71]。皮质醇变化始于孕期第11周,第12~24周达峰值并持续至分娩前,产后5周方可正常^[72]。血CRH、ACTH至分娩前可进行性升高3倍以上,产后2小时可降至正常^[66,73]。上述生理性改变使孕期CS诊断困难。

推荐24h-UFC和午夜唾液皮质醇(\geq 正常上限3倍)用于妊娠期CS定性诊断。推荐血浆ACTH、8mg-HDDST和CRH刺激试验用于功能分型诊断,MRI解剖定位,检查结果矛盾者BIPSS^[74]。

对于CS的积极治疗可使活产率由76%提高至89%^[65]。推荐首选手术治疗,肾上腺腺瘤者术后出生率可达87%^[66,75],库欣病可考虑经鼻蝶窦手术^[76]。手术时机为孕第12~24周^[8]。药物为二线选择,最常用者为甲吡酮,被认为不影响胎儿发育,但可能引起肾上腺皮质功能减退^[77],并加重高血压诱发先兆子痫^[66]。酮康唑为FDA-C类药物,可能致畸。禁用安鲁米特和密妥坦^[65]。

六、围手术期处理

(一) 术前准备

1. 充分术前评估,除常规检查外,尚需骨骼系统X线和骨密度评价骨质疏松和可能的骨折。
2. 尽可能将血压控制在正常范围,血糖控制在10mmol/L以下,纠正电解质和酸碱平衡紊乱,改善心脏功能。
3. 术前应用广谱抗生素预防感染。
4. 注意少数患者存在精神心理障碍。

(二) 糖皮质激素替代治疗和肾上腺危险象的处理

1. 皮质激素治疗

(1) 指征

- 1) 所有分泌皮质醇的病因肿瘤的切除;
- 2) 库欣病、AIMAH、PPNAD行双侧肾上腺全切或一侧肾上腺全切、对侧次全切者;

其他

3) 亚临床 CS, 肾上腺偶发瘤术后肾上腺皮质功能低减者。

(2) 给药原则: 糖皮质激素的替代治疗目前尚无统一方案, 不同医疗单位在用药习惯和经验方面可能存在差异, 但应遵循下列基本原则: ①术中、手术当日静脉给予氢化可的松。②术前酌情予地塞米松或醋酸可的松肌注。③术后禁食期间可选择静脉或肌注给予氢化可的松、地塞米松或醋酸可的松, 进食后改为强的松口服。④皮质激素剂量逐渐递减至停药。遇疾病和生理应激因素或出现肾上腺皮质功能减退症状时应及时增加剂量 1/2~1 倍, 症状明显者静脉给予氢化可的松。

(3) 给药方案举例

1) 术前 1 天地塞米松 2mg 肌注, 手术日术前地塞米松 2mg 肌注。

2) 术中氢化可的松 100~200mg 静脉滴注。

3) 术后当日再静脉滴注氢化可的松 100~200mg。

4) 术后第 1 天开始地塞米松 2mg 肌注 每 6 小时 1 次, 逐日递减至 2mg 肌注每 12 小时 1 次, 然后改为强的松口服, 20~25mg/d 开始, 据病情渐减量至 10~15mg/d 出院, 此后每 4 周减 2.5mg, 监测血浆皮质醇和 ACTH, 证实肾上腺皮质分泌功能恢复正常, 方可减完停药, 一般约需 6~8 个月左右。

2. 肾上腺危象的处理 术后病人可能出现肾上腺危象, 表现为厌食、腹胀、恶心、呕吐、精神不振、疲乏嗜睡、肌肉僵痛、血压下降和体温上升。最初 1~2 小时内迅速静脉滴注氢化可的松 100~200mg, 5~6 小时内达 500~600mg, 第 2~3 天可予氢化可的松 300mg, 然后每日减少 100mg; 病人可能有血压下降和离子紊乱, 应予以补液、应用血管活性药物纠正离子紊乱。

七、预后和随访

(一) 预后

CS 导致高血压、糖耐量降低、高脂血症和高

凝状态等, 心、脑血管疾病风险增加^[78-81], 并成为主要死因。重度 CS 者感染发生率可达 50%, 严重者可致死。骨质疏松、病理性骨折、精神认知障碍等难于完全恢复正常^[82,83]。CS 有效治疗皮质醇恢复正常后标化死亡率可接近正常人群^[84], 但 5 年内仍有较高的心脑血管疾病发生率^[85], 而治疗后皮质醇未纠正者, 标化死亡率是正常人群 3.8~5.0 倍^[86]。5 年生存率肾上腺皮质腺瘤为 90%, 异位 ACTH 综合征 51%, 皮质瘤为 10%~23%^[6]。异位 ACTH 分泌者, 非肺部神经内分泌肿瘤或小细胞肺癌多预后不良, 肺类癌预后较好^[87]。儿童 CS 早期治疗可改善身高, 但最终矮于正常人群^[88]。

(二) 随访

1. 随访原因 ①肿瘤有无残留; ②库欣病复发率 15%~20%; ③隐匿性异位 ACTH 发生率 20%, 需继续寻找原发肿瘤; ④监测下丘脑-垂体-肾上腺轴功能状态, 调整激素替代剂量; ⑤并发症的监测与控制; ⑥ PPAD/Carney 综合征其他伴随肿瘤的及早发现。

2. 随访内容 包括临床表现、生化指标(血常规、血糖、电解质、血脂等)、激素水平(ACTH、午夜血浆或唾液皮质醇、24h-UFC、LDDST、CRH-刺激试验)、CT/MRI 扫描等。

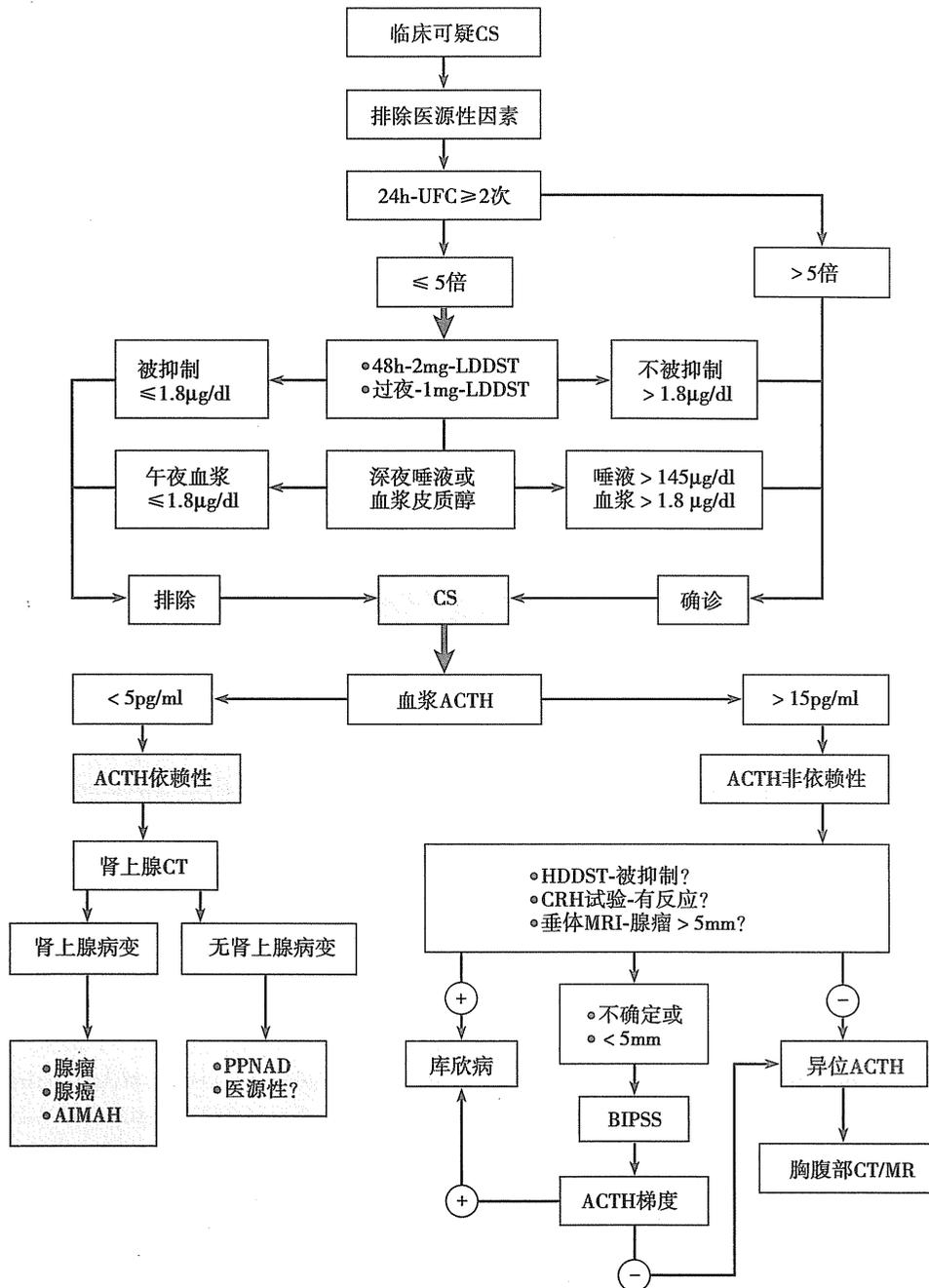
3. 随访方案

(1) 推荐术后 10~14 天复查血尿生化及激素指标(激素替代者停药 24 小时), CRH-刺激试验可判断垂体肿瘤是否残留等^[89]。术后 2 周内血浆皮质醇低于 50 nmol/L (1.8 μg/dl) 可能是库欣病缓解的最佳指标。

(2) 每 3 个月检查激素水平, 并结合临床症状判断丘脑-垂体-肾上腺轴分泌功能恢复情况, 决定糖皮质激素剂量及停用与否, 激素替代一般需 >6 月; 此后每 6~12 个月复查 1 次。

(3) 随访期限: 库欣病 10 年以上; 肾上腺腺瘤 5 年以上; 异位 ACTH 综合征、AIMAH、PPAD、皮质癌等终生随访。

八、库欣综合征的诊断流程图^[6,35,55,90]



参考文献

- Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am*, 2004, 84 (3): 875-885
- Barwick TD, Malhotra A, Webb JA, et al. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol*, 2005, 60 (9):953-959
- Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (12):5808-5813
- 陈杰, 刘彤华. 皮质醇增多症——216例手术切除肾上腺的病理分析. *中华病理学杂志*, 2000, (06): 15-19
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*, 2006, 367 (9522): 1605-1617
- Porterfield JR, Thompson GB, Young WF Jr, et al. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent

- 其他
- ten-year experience. *World J Surg*, 2008, 32 (5): 659-677
7. Pecori GF, Cavagnini F. Advances in the medical management of Cushing's syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9 (14): 2423-2433
 8. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 9th Edition; Saunders, 2006. 1830-1867
 9. Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D. ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): a subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications. *Eur J Endocrinol*, 1994, 131 (1): 67-73
 10. Smals AG, Pieters GF, van HUIJ, et al. Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 58 (1): 25-31
 11. Saeger W, Reinhard K, Reinhard C. Hyperplastic and Tumorous Lesions of the Adrenals in an Unselected Autopsy Series. *Endocr Pathol*, 1998, 9 (3): 235-239
 12. 陆召麟. 肾上腺外科疾病和皮质醇症. 见: 吴阶平主编. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 1645-1654
 13. 刘光, 高岚湘, 夏同礼, 等. 肾上腺皮质肿瘤 / 肾上腺增生. 见: 夏同礼主编. 现代泌尿病理学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 678-699
 14. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, et al. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer*, 1995, 75 (10): 2587-2591
 15. 张学斌, 李汉忠. 肾上腺大结节增生的外科治疗. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28 (2): 80-83
 16. Bourdeau I. Clinical and molecular genetic studies of bilateral adrenal hyperplasias. *Endocr Res*, 2004, 30 (4): 575-583
 17. Lacroix A, Bourdeau I. Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34 (2): 441-458
 18. Doppman JL, Nieman LK, Travis WD, et al. CT and MR imaging of massive macronodular adrenocortical disease: a rare cause of autonomous primary adrenal hypercortisolism. *J Comput Assist Tomogr*, 1991, 15 (5): 773-779
 19. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, et al. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the carney complex. *Hum Mol Genet*, 2000, 9 (20): 3037-3046
 20. 蔚青, 金晓龙, 朱延波, 等. 原发性色素性结节状肾上腺皮质病的临床病理特征: 附 5 例报道. *诊断学理论与实践*, 2006, (06): 523-525
 21. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med*, 1991, 325 (24): 1688-1695
 22. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37 (1): 135-149
 23. Faggiano A, Pivonello R, Melis D, et al. Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (5): 2076-2080
 24. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med*, 2005, 118 (12): 1340-1346
 25. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Subclinical Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51 (8): 1272-1279
 26. Sahdev A, Reznick RH, Evanson J, et al. Imaging in Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51 (8): 1319-1328
 27. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6 (8): 719-726
 28. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (5): 1526-1540
 29. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (10): 3746-3753
 30. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37 (1): 135-149
 31. Oguz Y, Oktenli C, Ozata M, et al. The midnight-to-morning urinary cortisol increment method is not reliable for the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency in patients with end-stage kidney disease. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26 (7): 609-615
 32. Meier CA, Biller BM. Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1997, 26 (4): 741-762
 33. Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH, et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (9): 5134-5140
 34. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (8): 4955-4962

35. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 1995, 332 (12): 791-803
36. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63 (5): 549-559
37. Pereira AM, van AMO, van DH, et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (12): 5858-5864
38. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (12): 6348-6357
39. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, et al. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56 (4): 541-551
40. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (2): 371-377
41. Storr HL, Plowman PN, Carroll PV, et al. Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (1): 34-37
42. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*, 1997, 336 (3): 172-177
43. Locatelli M, Vance ML, Laws ER. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (9): 5478-5482
44. 严维刚, 李汉忠, 毛全宗, 等. 靶腺切除治疗异位 ACTH 综合征. *中华泌尿外科杂志*, 2004, (04): 4-6
45. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev*, 1994, 15 (6): 752-787
46. Pereira MA, Halpern A, Salgado LR, et al. A study of patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 49 (4): 533-539
47. Thompson SK, Hayman AV, Ludlam WH, et al. Improved quality of life after bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease: a 10-year experience. *Ann Surg*, 2007, 245 (5): 790-794
48. 张卫星, 赵高贤, 孟庆军, 等. 双侧带蒂肾上腺背部皮下移位术治疗柯兴病. *中华外科杂志*, 2000, (03): 31-32
49. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51 (8): 1217-1225
50. Greening JE, Brain CE, Perry LA, et al. Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease. *Horm Res*, 2005, 64 (3): 140-143
51. Kirschner LS. Editorial: paradigms for adrenal cancer: think globally, act locally. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (11): 4250-4252
52. Benecke R, Keller E, Vetter B, et al. Plasma level monitoring of mitotane (o,p'-DDD) and its metabolite (o,p'-DDE) during long-term treatment of Cushing's disease with low doses. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991, 41 (3): 259-261
53. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (5): 2452-2462
54. Shraga-Slutzky I, Shimon I, Weinshtein R. Clinical and biochemical stabilization of Nelson's syndrome with long-term low-dose cabergoline treatment. *Pituitary*, 2006, 9 (2): 151-154
55. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37 (1): 135-149
56. Young WF Jr, Thompson GB. Role for laparoscopic adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51 (8): 1349-1354
57. Stratakis CA, Kirschner LS. Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. *Horm Metab Res*, 1998, 30 (6-7): 456-463
58. Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, et al. Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: a clinicopathologic correlation. *Arch Surg*, 1998, 133 (5): 541-5, discussion 545-546
59. Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, et al. Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. *Surgery*, 2008, 143 (6): 750-758
60. Lamas C, Alfaro JJ, Lucas T, et al. Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia? : Long-term follow-up of four cases. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146 (2): 237-240
61. Boronat M, Lucas T, Barcelo B, et al. Cushing's syndrome due to autonomous macronodular adrenal hyperplasia: long-term follow-up after unilateral adrenalectomy. *Postgrad Med J*, 1996, 72 (852): 614-616

- 其他
62. Gil-Cardenas A, Cordon C, Gamino R, et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from an initial series of 100 patients. *Surg Endosc*, 2008, 22 (4): 991-994
 63. Goodarzi MO, Dawson DW, Li X, et al. Virilization in bilateral macronodular adrenal hyperplasia controlled by luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (1): 73-77
 64. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, et al. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 1997, 337 (20): 1429-1434
 65. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (5): 3077-3083
 66. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev*, 2005, 26 (6): 775-799
 67. Pickard J, Jochen AL, Sadur CN, et al. Cushing's syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 1990, 45 (2): 87-93
 68. Invitti C, Pecori GF, de Martin M, et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (2): 440-448
 69. Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY. Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1992, 79 (1): 130-137
 70. Demey-Ponsart E, Foidart JM, Sulon J, et al. Serum CBG, free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in normal pregnancy. *J Steroid Biochem*, 1982, 16 (2): 165-169
 71. Odagiri E, Ishiwatari N, Abe Y, et al. Hypercortisolism and the resistance to dexamethasone suppression during gestation. *Endocrinol Jpn*, 1988, 35 (5): 685-690
 72. Owens PC, Smith R, Brinsmead MW, et al. Postnatal disappearance of the pregnancy-associated reduced sensitivity of plasma cortisol to feedback inhibition. *Life Sci*, 1987, 41 (14): 1745-1750
 73. Campbell EA, Linton EA, Wolfe CD, et al. Plasma corticotropin-releasing hormone concentrations during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 64 (5): 1054-1059
 74. Vilar L, Freitas MC, Lima LH, et al. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51 (8): 1293-1302
 75. Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162 (1): 244-252
 76. Mellor A, Harvey RD, Pobereskin LH, et al. Cushing's disease treated by trans-sphenoidal selective adeno-mectomy in mid-pregnancy. *Br J Anaesth*, 1998, 80 (6): 850-852
 77. Close CF, Mann MC, Watts JF, et al. ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 39 (3): 375-379
 78. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (12): 2275-2279
 79. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34 (2): 327-339
 80. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension*, 2000, 36 (5): 912-916
 81. Melanson KJ, McInnis KJ, Rippe JM, et al. Obesity and cardiovascular disease risk: research update. *Cardiol Rev*, 2001, 9 (4): 202-207
 82. Bourdeau I, Bard C, Noel B, et al. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (5): 1949-1954
 83. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80 (10): 2859-2865
 84. Swearingen B, Biller BM, 2nd BFG, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med*, 1999, 130 (10): 821-824
 85. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (8): 2664-2672
 86. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (1): 117-123
 87. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion. *World J Surg*, 2001, 25 (7): 934-940
 88. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79 (4): 1082-1085
 89. Czepielewski MA, Rollin GA, Casagrande A, et al. Criteria of cure and remission in Cushing's disease: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51 (8): 1362-1372

90. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (9):3266-3281

第五节 原发性醛固酮增多症

[名词解释]

原发性醛固酮增多症(Primary hyperaldosteronism, PHA): 肾上腺皮质分泌过量的醛固酮激素, 引起以高血压、低血钾、低血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)和碱中毒为主要表现的临床综合征, 又称 Conn 综合征。

血浆醛固酮/肾素活性比值(Aldosterone/renin ratio, ARR): 血浆醛固酮与肾素浓度的比值。若该比值(血浆醛固酮的单位: ng/dl, 肾素活性单位: ng/ml/h) ≥ 40 , 提示醛固酮过多分泌为肾上腺自主性, 结合血浆醛固酮浓度大于 20ng/dl, 则 ARR 对诊断的敏感性和特异性分别提高到 90%, 91%^[13]。是高血压患者中筛选原醛最可靠的方法^[4]。

假性醛固酮增多症(利德尔综合征, Liddle syndrome), 临床表现为高血压、低血钾、代谢性碱中毒, 临床症状像原发性醛固酮增多症, 但其血浆醛固酮水平很低, 且盐皮质激素受体拮抗药螺内酯对其无效, 故又称为假性醛固酮增多症^[5]。

一、流行病学

高血压患者中 PHA 占 5%~12%^[6], 平均 10% 左右, 是继发性高血压最常见的病因^[7-15]。PHA 患病率与高血压严重程度成正比, 高血压 1 级(145~159/90~99mmHg)者 PHA 约 1.99%; 高血压 2 级(160~179/100~109mmHg)者约 8.02%; 高血压 3 级($\geq 180/110$ mmHg)约 13.2%^[14]。顽固性高血压者 PHA 的发生率可达到 17%~20%^[16,17]。高血压伴睡眠呼吸暂停患者甚至可高达 33.9%^[6,19]。发病年龄高峰为 30~50 岁, 女多于男^[9,18]。

二、病因、病理生理和分型

(一) 病因和分类

病因不明, 可能与遗传有关^[20,21]。根据分泌醛固酮的病因或病理改变, 将 PHA 分为以下几种

亚型^[7,22](表 20-11)。目前常用的分型的诊断方法有, 卧立位醛固酮实验、肾上腺影像学(如肾上腺 CT)、双侧肾上腺静脉采血(AVS)。

表 20-11 PHA 临床亚型

亚型	相对比率(%)
特发性醛固酮增多症(IHA)	50~60
醛固酮腺瘤(APA)	40~50
原发性单侧肾上腺增生(UNAH)	1~2
分泌醛固酮的肾上腺皮质癌(ACC)	<1
家族性醛固酮增多症(FH)	<1
I型(糖皮质激素可抑制性, GRA)	
II型(糖皮质激素不可抑制性)	
III型(KCNJ5 钾通道变异)	
异位醛固酮肿瘤	<1

1. 特发性醛固酮增多症(idiopathic hyperaldosteronism, IHA) 最常见的临床亚型^[12,23], 症状多不典型, 病理为双侧肾上腺球状带增生。曾认为占 PHA 的 10%~20%, 但 ARR 用于筛查后, 其比例显著增加, 约 60% 左右。与垂体产生的醛固酮刺激因子有关, 对血管紧张素敏感, 肾素虽受抑制, 但肾素对体位改变及其他刺激仍有反应, 醛固酮分泌及临床表现一般较腺瘤轻。

2. 醛固酮腺瘤(aldosterone-producing adenomas, APA) 临床表现典型。曾认为占 PHA 的 60%~70%, 但 ARR 用于筛查后, 其比例约占 40%~50%^[24,25]。醛固酮分泌不受肾素及血管紧张素 II 的影响。单侧占 90%, 其中左侧多见, 双侧约 10%。肿瘤呈圆形、橘黄色, 一般较小, 仅 1~2cm 左右。电镜下瘤细胞呈球状带细胞特征。直径 <0.5cm 者, 在病理上难与结节性增生相鉴别。>3~4cm 者肾上腺醛固酮腺瘤的可能性增加。

3. 单侧肾上腺增生(unilateral adrenal hyperplasia, UNAH) 具有典型的原醛表现, 病理多为单侧或以一侧肾上腺结节性增生为主。UNAH 症状的严重程度介于 APA 和 IHA 之间, 可能是 APA 的早期或 IHA 发展到一定时期的变型。其比例只占 1%~2%^[22]。单侧肾上腺全切术后, 高血压和低血钾可长期缓解(>5 年)。

4. 分泌醛固酮的腺癌(pure aldosterone-producing adrenocortical carcinoma, ACC) 肾上腺醛固酮癌罕见, 约 1%^[26]。肿瘤直径常 >5cm, 形态不规则, 边缘与周围粘连严重, 病灶密度不均匀, 多有坏死、钙化灶。进展快, 对手术、

其
他

药物和放射治疗疗效均不理想。术后复发率约70%，5年生存率52%^[26]。

5. 家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism, FH) FH-I即糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA),是一种常染色体显性遗传病。高血压与低血钾不十分严重,常规降压药无效,但糖皮质激素可维持血压和低血钾正常。肾上腺皮质细胞内基因结构异常,8号染色体的11 β -羟化酶基因结构发生嵌合改变,皮质醇合成酶的5'-ACTH反应启动子调节区(CYP11B1)与3'-醛固酮合成酶(CYP11B2)的编码融合(CYP11B1/CYP11B2),产生两种酶的混合体,表达球状带和束状带,醛固酮的分泌受ACTH的调节,而非肾素-血管紧张素系统,体内醛固酮分泌量明显增加。同时CYP11B1/CYP11B2还可将皮质醇作为底物合成具有皮质醇-醛固酮混合作用的C-18氧化皮质醇(其代谢产物为18-羟皮质醇、18-氧代皮质醇)^[27,28]。肾上腺组织可轻度弥漫性增生到严重的结节性增生。

FH-II病因机制尚不完全清楚,但不同于FH-I,糖皮质激素治疗无效,肾上腺切除可治愈或显著缓解高血压^[21]。可能与多个染色体位点异常改变如7p22有关^[21,29]。

FH-III,内向整流型钾离子通道亚家族成员5(KCNJ5)变异导致细胞钾/钠通道选择性降低,减少钠内流,促进钙内流,增加醛固酮的分泌,造成家族型原发性醛固酮增多症^[30]。

6. 异位分泌醛固酮的肿瘤罕见,可发生于肾脏内的肾上腺残余或卵巢肿瘤(如畸胎瘤)。

(二) 病理和病理生理

过量的醛固酮作用于肾远曲小管,钠-钾交换增加,钠水潴留、低血钾,导致高血压和碱中毒。除肾上腺的病理改变外,肾脏可因长期缺钾引起近曲小管、远曲小管和集合管上皮细胞变性,严重者散在性肾小管坏死,肾小管功能重度紊乱。常继发肾盂肾炎,可有肾小球透明变性。长期高血压可致肾小动脉硬化。慢性失钾致肌细胞蜕变,横纹消失。

三、临床表现

PHA的主要临床表现是高血压和低血钾。以

往认为低血钾是PHA诊断的必要条件^[31,32],有研究发现仅9%~37%的PHA患者表现低血钾^[33]。50%的APA和17%的IHA患者的血钾水平<3.5mmol/L。血钾正常、高血压是大部分PHA患者的早期症状,低血钾是PHA疾病发展到一定阶段的表现。

由于高血压和低血钾伴碱中毒,病人可有如下症状:头痛、肌肉无力和抽搐、乏力、暂时性麻痹、肢体容易麻木、针刺感等;口渴、多尿,夜尿增多。低血钾时,病人的生理反射可以不正常。

PHA心脑血管病变的发生率和死亡率高于相同程度的原发性高血压。PHA对肾脏的损害高于相同程度的原发性高血压^[34]。

四、诊断

PHA的诊断主要是根据临床表现对可疑病人的筛查、定性诊断和分型定位诊断等,可疑家族性遗传倾向者尚需基因筛查。

(一) 可疑人群的筛查

1. 推荐下列高血压人群应行PHA筛查试验^[35-37]

(1) 难治性高血压(即3种降压药联合仍不能控制血压者),或高血压2级(JNC)(>160/179/100~109mmHg),3级(>180/110mmHg);

(2) 不能解释的低血钾(包括自发性或利尿剂诱发者);

(3) 发病年龄早者(<50岁);

(4) 早发性家族史,或脑血管意外<40岁者;

(5) 肾上腺偶发瘤;

(6) PHA一级亲属高血压者;

(7) 与高血压严重程度不成比例的脏器受损(如左心室肥厚、颈动脉硬化等)证据者。

2. 推荐血浆ARR为首选筛查试验需标化试验条件^[7,36,38]

(1) 清晨时行筛查试验,要求受试者起床后立位2小时,但行试验前应坐位5~15分钟。

(2) 高盐饮食3天(钠摄入量>200mmol/d,即氯化钠6g/d,24小时尿钠排出量>200~250mmol)。

(3) 保证患者安全的条件下,试验前停用对测定有影响的药物,一般降压药物需停用1~2周。

(4) 纠正低血钾。结果可疑多次重复。血浆醛固酮>15ng/dl,肾素活性>0.2ng/ml/h,计算ARR有意义。

多种药物治疗可能干扰 ARR 的测定:如安体舒通、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂等,建议试验前至少停用安体舒通 6 周以上,其它上述药物 2 周。 α -受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙拮抗剂等对肾素和醛固酮水平影响较小,在诊断 PHA 过程中,推荐短期应用控制血压。

3. 不推荐下列检查作为筛查手段,但可为 PHA 的诊断提供线索和佐证。

(1) 单纯血浆醛固酮或肾素浓度,前者的升高不能区分原发与继发,后者的降低并非 PHA 的特有表现。

(2) 血钾、尿钾检测:低血钾诊断 PHA 的灵敏度、特异度、阳性预测值均低。

1) 正常情况下,当血钾 3.5mmol/L 时,24 小时尿钾多 $<2\sim 3$ mmol/L;

2) PHA 在血钾 <3.5 mmol/L 时,尿钾 >25 mmol/L;

3) PHA 在血钾 <3.0 mmol/L 时,尿钾 >20 mmol/L。

(3) 肾上腺 CT:理论上不应作为筛查手段,但并非国内每个医疗单位均具备内分泌检验条件,故结合国情推荐之,以方便早期发现肾上腺可疑线索,减少延误。

(二) PHA 的定性诊断

1. 推荐下列四项检查之一用于确诊^[35,36,39]

- (1) 高盐饮食负荷试验;
- (2) 氟氢可的松抑制试验;
- (3) 生理盐水滴注试验;
- (4) 卡托普利抑制试验。

2. 注意事项 确诊试验的理论基础是 PHA 的过量醛固酮分泌不被钠盐负荷或肾素-血管紧张素系统的阻断等因素抑制。目前证据尚不能证明四种试验何者更优,敏感性和特异性均在 90% 以上。应根据经济花费、病人的状况和依从性、实验室条件和地区经验等因素任选一种。但须注意口服和静脉摄钠的相关试验(前 3 种)禁用于重度高血压或充血性心力衰竭者^[40]。服用卡托普利后测 ARR 比值,可以增加卡托普利抑制试验诊断 PHA 的准确性;对于 APA 和 IHA 的患者,其测定的醛固酮结果有差别,APA 者仍然升高,IHA 反而下降^[21]。

(三) PHA 的定位和分型诊断方法

1. 影像定位

(1) 推荐首选肾上腺 CT 平扫加增强:上腹部

CT 薄层扫描(2~3mm)可检出直径 >5 mm 的肾上腺肿物。APA 多 $<1\sim 2$ cm,低密度或等密度,强化不明显,CT 值低于分泌皮质醇的腺瘤和嗜铬细胞瘤。 $>3\sim 4$ cm 者可能为醛固酮瘤^[41]。检查中必须注意肝面和肾脏面的小腺瘤^[42]。CT 测量肾上腺各肢的厚度可用来鉴别 APA 和 IHA,厚度 >5 mm,应考虑 IHA^[43]。CT 诊断定位单侧 PHA 的敏感性和特异性分别为 78% 和 75%^[24,44]。

但不能单独依赖 CT 定位:CT 不能区分结节样增生的 IHA,小的 APA 可能漏诊。APA 正确定位率仅 53%,其中 <1 cm 者仅 25%^[24,41];约 47% 的 APA 诊断失策:以 CT 为依据被不恰当排除手术或手术者分别为 22% 和 25%^[24]。CT 和 AVS 之间的符合率仅 54%^[44]。41% 的 CT 正常者,AVS 提示单侧肾上腺醛固酮高分泌;51% 的 CT 单侧小结节,AVS 提示对侧高分泌;46% 的 CT 双侧病变,AVS 提示单侧高分泌^[24]。

(2) 不推荐下列检查定位:① MRI:空间分辨率低于 CT,可能出现运动伪像^[45],仅用于 CT 造影剂过敏者^[36];② 超声检查;③ ¹³¹I-19-碘化固醇扫描显像^[46]。

2. 功能定位和分型功能分侧定位非常重要,是决定治疗方案的基础。因为 APA、单侧肾上腺增生与 IHA、GRA 的治疗方法不同^[47-52]。

(1) 推荐有条件的单位选择肾上腺静脉取血(adrenal vein sample, AVS):AVS 是分侧定位 PHA 的金标准,敏感性和特异性分别为 95% 和 100%,并发症发生率 $<2.5\%$ ^[24,44]。依据 24 肽促肾上腺皮质激素给予与否分为两种方法,各有优缺点,促肾上腺皮质激素能够强烈刺激醛固酮分泌,有助于放大双侧肾上腺之间醛固酮水平的差异,准确性高,但操作要求高,容易失败。不予药物直接取血者准确性稍差,但仍在 90% 以上,且方法简单可靠^[24,41,42],推荐作为 AVS 的操作方法。AVS 失败率约 5%~10%^[53]。

皮质醇校正的醛固酮比值高低两侧之比 >4 ,确定为单侧优势分泌,手术效果将良好^[24,36,54]。试验结果分析要注意插管的位置是否正确:① 两侧肾上腺静脉的皮质醇浓度之比应 <1.5 ,接近 1;② 肾上腺静脉内与下腔静脉的皮质醇之比应 >2.5 。

AVS 为有创检查,费用高,仅推荐于 PHA 确诊、拟行手术治疗,但 CT 显示为“正常”肾上腺、单侧肢体增厚、单侧小腺瘤(<1 cm)、双侧腺瘤

其他

等^[53,55]。对于年龄<40岁者,如CT为明显的单侧孤立肾上腺腺瘤,不推荐AVS,直接手术^[24,56]。

(2) 卧立位醛固酮试验:APA不易受体位改变引起的血管紧张素-II的影响,而IAH则反之。体位试验的准确性为85%^[52]。推荐于AVS失败的单侧病变^[57,58]。

(3) 18-羟皮质酮:APA患者中明显升高,且与IHA几乎没有重叠,是无创性鉴别病因的较好方法,但缺乏足够的准确性^[52,59]。

3. 家族性PHA的诊断

(1) FH-I (GRA):发病年龄早,其中50%<18岁者为中、重度高血压。18%的GRA并发脑血管意外(32±11岁),其中70%为脑出血,病死率61%^[60,61]。GRA的早期诊断具有重要意义。

1) 推荐下列PHA者行FH筛查:①确诊时年龄<20岁;②家族性者;③年龄<40岁合并脑血管意外者。

2) 检查方法:推荐Southern印迹法或长-PCR法检测CYP11B1/CYP11B2基因^[62,63]。不推荐尿18-羟皮质醇、18-氧代皮质醇以及地塞米松抑制试验^[64]。

(2) FH-II:2名以上PHA家庭成员,长-PCR法排除FH-I者。

(3) FH-III:PHA家族史,年轻患者,严重高血压,尿18-羟皮质醇和18-氧代皮质醇水平增高同FH1/GRA患者,长-PCR法排除杂合基因突变。

(四) PHA的鉴别诊断

临床上还有一些疾病表现为高血压、低血钾,在确诊和治疗PHA前需要进行鉴别诊断。

1. 继发性醛固酮增多症如分泌肾素的肿瘤、肾动脉狭窄等;

2. 原发性低肾素性高血压:约15%~20%原发性高血压患者的肾素是被抑制的,易与IAH混淆,但开搏通试验血浆醛固酮水平被抑制;

3. 先天性肾上腺皮质增生;

4. Liddle综合征又称假性醛固酮增多症,由于肾小管上皮细胞膜上钠通道蛋白异常,多为蛋白的 β, γ 亚单位基因突变,使钠通道常处激活状态,临床表现中除醛固酮低外,其他与PHA几乎一致。

五、治 疗

根据病因,选择手术或药物治疗。治疗目的

预防醛固酮所致的高血压、低血钾、肾毒性,以及心血管损害的发病率和死亡率。

(一) 手术治疗

1. 推荐手术指征^[35,36,65,66] ①醛固酮瘤(APA);②单侧肾上腺增生(UNAH);③分泌醛固酮肾上腺皮质癌或异位肿瘤;④由于药物副作用不能耐受长期药物治疗的IHA者。

2. 手术方法

(1) APA推荐首选腹腔镜肾上腺肿瘤切除术,尽可能保留肾上腺组织^[67]。腹腔镜与开放手术疗效一致^[68-70]。如疑多发性APA者,推荐患侧肾上腺全切除术^[71]。对于直径 ≤ 6 cm的肾上腺腺瘤来说,腹腔镜单侧肾上腺全切术已经成为金标准,绝大部分患者的术后血浆醛固酮及血钾可恢复至正常范围内,血压治愈及显着改善的患者能够达到80%~99%^[72,73]。

(2) UNAH推荐醛固酮优势分泌侧腹腔镜肾上腺全切^[35,36,65,66]。

(3) ACC,肿瘤已经严重侵犯周围组织、肿瘤血管较难控制、分离困难、出血严重的患者可选择开放手术,其余应首选腹腔镜手术^[74]。

(4) IHA、GRA:以药物治疗为主,双侧肾上腺全切仍难控制高血压和低血钾,不推荐手术。但当患者因药物副作用无法坚持内科治疗时可考虑手术,切除醛固酮分泌较多侧或体积较大侧肾上腺^[75]。单侧或双侧肾上腺切除术后高血压治愈率仅19%^[36]。

3. 围手术期处理

(1) 术前准备:注意心、肾、脑和血管系统的评估。纠正高血压、低血钾。肾功能正常者,推荐螺内酯术前准备,剂量100~400mg,每天2~4次。如果低血钾严重,应口服或静脉补钾。一般准备1~2周,在此期间,注意监控病人血压和血钾的变化。肾功能不全者,螺内酯酌减,以防止高血钾。血压控制不理想者,加用其他降压药物^[66]。

肾上腺全切后血压降至正常的比率与醛固酮瘤解决评分(aldoosteronoma resolution score, ARS)相关,0~1分为27%;2~3分为46%;4~5分为75%。(表20-12^[76])

(2) 术后处理:术后需监测血醛固酮,血钾,术前肾功能不全患者术后需监测肾功能^[34,77,78]。术后第1天即停钾盐、螺内酯和降压药物,如血压波动可据实调整药物^[79]。静脉补液应有适量生

表 20-12 肾上腺切除术后血压恢复正常的
醛固酮瘤解决评分(ARS)

≤2 种降压药	2 分
BMI≤25kg/m ²	1 分
高血压持续时间≤6 年	1 分
女性	1 分

理盐水,无需氯化钾(除非血钾 <3mmol/L)。术后最初几周推荐钠盐丰富的饮食,以免对侧肾上腺被长期抑制、醛固酮分泌不足导致高血钾^[79]。罕见情况可能需要糖皮质激素的补充。

(二) 药物治疗

主要是盐皮质激素受体拮抗剂,钙离子通道阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等也具有一定疗效。醛固酮合成抑制剂虽处研究阶段,但可能是将来的方向。

1. 治疗指征 ①IHA;②GRA;③不能耐受手术或不愿手术的 APA 者。

2. 药物选择

(1) 螺内酯(安体舒通):推荐首选。结合盐皮质激素受体,拮抗醛固酮。初始剂量 20~40mg/d,渐递增,最大 <400mg/d,2~4 次/日,以维持血钾在正常值上限内为度。可使 48% 的患者血压 <140/90mmHg,其中 50% 可单药控制。如血压控制欠佳,联用其它降压药物如噻嗪类。主要副作用多因其与孕激素受体、雄激素受体结合有关,痛性男性乳腺发育、阳痿、性欲减退、女性月经不调等,发生率为剂量依赖性,<50mg,6.9%;>150mg,52%^[80]。

(2) 依普利酮:推荐于不能耐受螺内酯者。高选择性醛固酮受体拮抗剂。与雄激素受体和黄体酮受体的亲和力分别为螺内酯的 0.1% 和 1%,性相关副作用的发生率显著降低^[81]。但拮抗活性仅约螺内酯的 60%。50~200mg/d,分 2 次^[82],初始剂量 25mg/d。

(3) 钠通道拮抗剂:阿米洛利。保钾排钠利尿剂,初始剂量为每天 10~40mg,分次口服,能较好地控制血压和血钾^[83]。没有螺内酯的副作用。

(4) 钙离子通道阻断剂:抑制醛固酮分泌和血管平滑肌收缩。如硝苯地平、氨氯地平、尼卡地平^[84,85]。

(5) ACEI 和血管紧张素受体阻断剂:减少 IHA 醛固酮的产生。常用卡托普利、依那普利等^[86]。

(6) 糖皮质激素:推荐用于 GRA。初始剂量,地塞米松 0.125~0.25mg/d,或强的松 2.5~5mg/d,睡前服,以维持正常血压、血钾和 ACTH 水平的最小剂量为佳,通常小于生理替代剂量^[35,36,65,66]。血压控制不满意者加用依普利酮,特别是儿童^[21]。

3. 注意事项 药物治疗需监测血压、血钾、肾功能 螺内酯和依普利酮在肾功能受损者(GFR<60 ml/min·1.73m²)慎用,肾功能不全者禁用,以免高血钾^[36]。

六、预后和随访

(一) 预后

APA 和单侧肾上腺增生者术后 100% 的患者血钾正常、血压改善,35%~60% 高血压治愈(BP<140/90mmHg,不需服用降压药物)^[87-89]。80% 的患者于 1 月内血压正常或最大幅下降并稳定,其余的也多不超过 6 月,但也有在 1 年内可继续下降者^[36,90]。

服用螺内酯等药物的 IHA 患者 19%~71% 血压能够控制,87% 的血压有所改善^[23]。术后血压改善显著的预后因素包括^[75,79,91,92]:①高血压病史 <5 年^[93];②术前螺内酯治疗有效^[88,94];③术前 <2 种降压药物满意控制血压^[89];④术前高 ARR 比值;⑤没有高血压家族史。

反之,则术后高血压缓解不明显。肾上腺手术后血压持续升高的原因尚不清楚,可能与诊断时年龄过大或者高血压病史过长有关,也可能是诊断或手术适应证选择不恰当,但最常见的原因是 PHA 合并原发性高血压^[89]。

(二) 随访

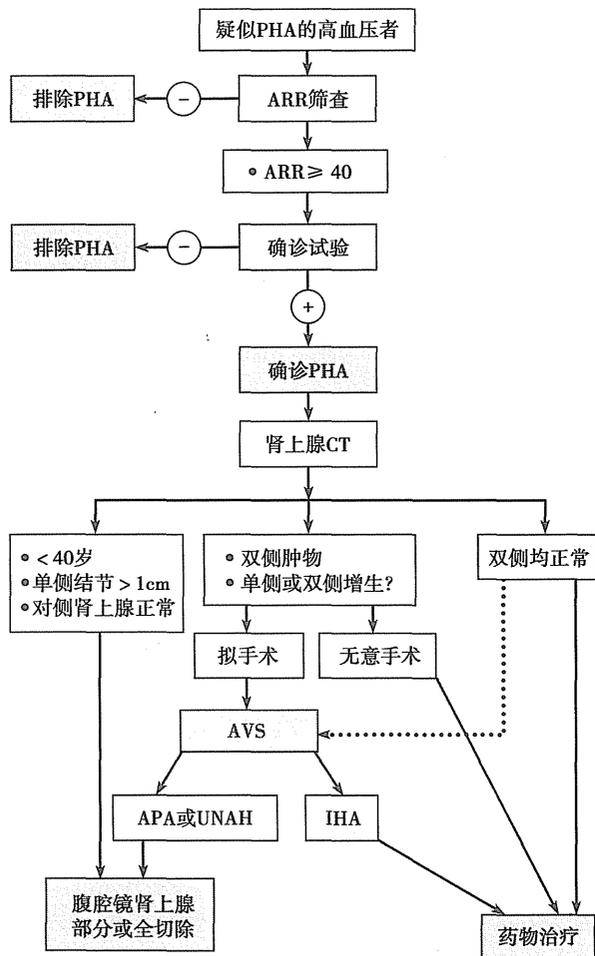
1. 随访目的 ①了解治疗效果、判断治疗方案是否合理;②可能的多发醛固酮瘤;③了解药物治疗副作用。

2. 随访内容 ①临床症状;②血压的评估;③常规血生化检查:电解质、肝肾功能(尤其螺内酯等药物治疗者);④内分泌学检查:血、尿醛固酮,血浆肾素活性水平;⑤腹部 CT 检查:了解对侧肾上腺和/或患侧残留腺体的情况;药物治疗者需与治疗前的肾上腺对比评估。

3. 随访方案 ①术后短期内即可复查肾素活性和醛固酮,了解早期生化变化^[92]。②第 1 次

其他 随访术后 4~6 周,主要评估血压、血电解质及有无手术并发症。③术后 3 个月待对侧肾上腺正常功能恢复后,可根据情况进行氟氢可的松抑制试验等生化方法了解 PHA 是否治愈^[95]。④每 6 个月 1 次,连续 2 年以上,药物治疗者长期随访。

七、原发性醛固酮增多症 诊治流程图



参考文献

- Mulatero P, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*, 2002, 40 (6): 897-902
- Kaplan N.M. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens*, 2004, 22 (5): 863-869
- Lamarre-Cliche M, et al. Effects of circadian rhythms, posture, and medication on renin-aldosterone interrelations in essential hypertensives. *Am J Hypertens*, 2005, 18 (1):

56-64

- Mulatero P, F Morello, F Veglio. Genetics of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2004, 22 (4): 663-670
- Wang LP, et al. Genetic diagnosis of Liddle's syndrome by mutation analysis of SCNN1B and SCNN1G in a Chinese family. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125 (8): 1401-1404
- Fagugli RM, C Taglioni. Changes in the perceived epidemiology of primary hyperaldosteronism. *Int J Hypertens*, 2011. 2011: 162804
- Rossi GP, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48 (11): 2293-2300
- Fardella CE, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85 (5): 1863-1867
- Gordon RD, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1994, 21 (4): 315-318
- Grim CE, et al. Diagnosis of secondary forms of hypertension. A comprehensive protocol. *JAMA*, 1977, 237 (13): 1331-1335
- Hamlet SM, et al. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1985, 12 (3): 249-252
- Lim PO, et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens*, 2000, 14 (5): 311-315
- Loh KC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (8): 2854-2859
- Mosso L, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*, 2003, 42 (2): 161-165
- Schwartz, G.L. and S.T. Turner. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem*, 2005, 51 (2): 386-394
- Calhoun, D.A., et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*, 2002, 40 (6): 892-896
- Gallay BJ, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37 (4): 699-705
- 刘定益, 邵祝宇, 等. 原发性醛固酮增多症(附 507 例报告). *中华泌尿外科杂志*, 2001, (07): 28-31
- Di Murro A, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11 (3): 165-172

20. Suzuki H. *Pathophysiology and diagnosis of primary aldosteronism*. Biomed Pharmacother, 2000, 54 Suppl 1: 118-123
21. Stowasser M, RD Gordon. *Familial hyperaldosteronism*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2001, 78 (3): 215-229
22. Young WF Jr. *Primary aldosteronism - treatment options*. Growth Horm IGF Res, 2003, 13 (Suppl A): 102-108
23. Stowasser M, et al. *High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients*. J Hypertens, 2003, 21 (11): 2149-2157
24. Young WF, et al. *Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism*. Surgery, 2004, 136 (6): 1227-1235
25. Stowasser M, RD Gordon. *Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding*. Mol Cell Endocrinol, 2004, 217 (1-2): 33-39
26. Kendrick ML, et al. *Aldosterone-secreting adrenocortical carcinomas are associated with unique operative risks and outcomes*. Surgery, 2002, 132 (6): 1008-1011, discussion 1012
27. Dluhy RG, RP Lifton. *Glucocorticoid-remediable aldosteronism*. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84 (12): 4341-4344
28. Mansfield TA, et al. *Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21*. Nat Genet, 1997, 16 (2): 202-205
29. Gordon RD, JH Laragh, JW Funder. *Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research*. Trends Endocrinol Metab, 2005, 16 (3): 108-113
30. Stowasser M. *Primary aldosteronism and potassium channel mutations*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013
31. Streeten DH, N Tomycz, GH Anderson. *Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism*. Am J Med, 1979, 67 (3): 403-413
32. Sinclair AM, et al. *Secondary hypertension in a blood pressure clinic*. Arch Intern Med, 1987, 147 (7): 1289-1293
33. Mulatero P, et al. *Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents*. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89 (3): 1045-1050
34. Sechi LA, et al. *Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism*. JAMA, 2006, 295 (22): 2638-2645
35. Rossi GP, AC Pessina, AM Heagerty. *Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment*. J Hypertens, 2008, 26 (4): 613-621
36. Funder JW, et al. *Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93 (9): 3266-3281
37. Rossi GP, TM Seccia, AC Pessina. *Primary aldosteronism-part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling*. J Nephrol, 2008, 21 (4): 447-454
38. Mulatero P, et al. *Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation*. Trends Endocrinol Metab, 2005, 16 (3): 114-119
39. Boscaro M, et al. *Diagnosis and management of primary aldosteronism*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008, 15 (4): 332-338
40. Lim PO, et al. *Adverse cardiac effects of salt with fludrocortisone in hypertension*. Hypertension, 2001, 37 (3): 856-861
41. Gordon RD. *Diagnostic investigations in primary aldosteronism*, in *Hypertension*. A Zanchetti, et al. Editors. McGraw-Hill: London, 2001. 14
42. 孙福康, 吴瑜璇, 等. *影像学诊断在原发性醛固酮增多症手术治疗中的价值*. 上海交通大学学报(医学版), 2007 (02): 216-217
43. Lingam, RK, et al. *CT of primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome): the value of measuring the adrenal gland*. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181 (3): 843-849
44. Nwariak FE, et al. *Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome*. Arch Surg, 2006, 141 (5): 497-502, discussion 502-503
45. Rossi GP, et al. *Imaging of aldosterone-secreting adenomas: a prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in 27 patients with suspected primary aldosteronism*. J Hum Hypertens, 1993, 7 (4): 357-363
46. Mansoor GA, et al. *Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism: limitations of I-131 norcholesterol scanning*. Am J Hypertens, 2002, 15 (5): 459-464
47. Baer L, et al. *Pseudo-primary aldosteronism. An entity distinct from true primary aldosteronism*. Circ Res, 1970, 27 (1 Suppl 1): 203-220
48. Gunnells JC Jr, et al. *Primary aldosteronism*. Arch Intern Med, 1967, 120 (5): 568-574
49. Priestley JT, et al. *Primary aldosteronism: surgical management and pathologic findings*. Mayo Clin Proc, 1968, 43 (11): 761-775
50. Rhamy RK, et al. *Primary aldosteronism: experience with current diagnostic criteria and surgical treatment in fourteen patients*. Ann Surg, 1968, 167 (5): 718-727
51. Weinberger MH, et al. *Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment*. Ann Intern Med, 1979, 90 (3): 386-395

- 其他
52. Young WF Jr, GG Klee. *Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation.* *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1988, 17(2): 367-395
 53. Moo TA, R Zarnegar, QY Duh. *Prediction of successful outcome in patients with primary aldosteronism.* *Curr Treat Options Oncol*, 2007, 8(4): 314-321
 54. Magill SB, et al. *Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1066-1071
 55. Young WF Jr. *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass.* *N Engl J Med*, 2007, 356(6): 601-610
 56. Tan YY, et al. *Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas.* *World J Surg*, 2006, 30(5): 879-885, discussion 886-887
 57. Espiner EA, et al. *Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3637-3644
 58. Phillips JL, et al. *Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(12): 4526-4533
 59. Biglieri EG, M Schambelan. *The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism.* *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 49(1): 87-91
 60. Dluhy RG, et al. *Glucocorticoid-remediable aldosteronism is associated with severe hypertension in early childhood.* *J Pediatr*, 2001, 138(5): 715-720
 61. Litchfield WR, et al. *Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism.* *Hypertension*, 1998, 31(1 Pt 2): 445-450
 62. Lifton RP, et al. *A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension.* *Nature*, 1992, 355(6357): 262-265
 63. Jonsson JR, et al. *A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension.* *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 207(2): 565-571
 64. Fardella CE, et al. *Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10): 4805-4807
 65. Rossi GP, TM Seccia, AC Pessina. *Primary aldosteronism: part II: subtype differentiation and treatment.* *J Nephrol*, 2008, 21(4): 455-462
 66. Sywak M, JL Pasiaka. *Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism.* *Br J Surg*, 2002, 89(12): 1587-1593
 67. 杨庆, Qing Y, 等. 后腹腔镜下保留肾上腺手术治疗腺瘤型原发性醛固酮增多症. *中华泌尿外科杂志*, 2008, (11): 736-739
 68. Rossi H, A Kim, RA Prinz. *Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy.* *Am Surg*, 2002, 68(3): 253-6, discussion 256-257
 69. Gonzalez R, et al. *Laparoscopic approach reduces likelihood of perioperative complications in patients undergoing adrenalectomy.* *Am Surg*, 2004, 70(8): 668-674
 70. Jacobsen NE, JB Campbell, MG Hobart. *Laparoscopic versus open adrenalectomy for surgical adrenal disease.* *Can J Urol*, 2003, 10(5): 1995-1999
 71. Calvo-Romero JM, JL Ramos-Salado. *Recurrence of adrenal aldosterone-producing adenoma.* *Postgrad Med J*, 2000, 76(893): 160-161
 72. Kim RM, J Lee, EY Soh. *Predictors of resolution of hypertension after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma.* *J Korean Med Sci*, 2010, 25(7): 1041-1044
 73. Tresallet C, et al. *Clinical outcome after laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: the role of pathology.* *Surgery*, 2010, 148(1): 129-134
 74. 孙传玉, 夏国伟, 徐可, 等. 腹腔镜肾上腺切除术. *临床泌尿外科杂志*, 2009(24): 812-816
 75. Ganguly A. *Primary aldosteronism.* *N Engl J Med*, 1998, 339(25): 1828-1834
 76. Zarnegar R, et al. *The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma.* *Ann Surg*, 2008, 247(3): 511-518
 77. Reincke M, et al. *Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3): 869-875
 78. Sechi LA, et al. *Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1191-1197
 79. Mattsson C, WF Young Jr. *Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies.* *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006, 2(4): 198-208, quiz, 1 p following 230
 80. Young WF. *Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome.* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(5): 607-618
 81. de Gasparo M, et al. *Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro.* *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, 240(2): 650-656
 82. Karagiannis A, et al. *Spironolactone versus eplerenone for*

- the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9 (4): 509-515
83. Lim PO, WF Young, TM MacDonald. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. J Hypertens, 2001, 19 (3): 353-361
 84. Veglio F, et al. Efficacy of nifedipine slow release (SR) on hypertension, potassium balance and plasma aldosterone in idiopathic aldosteronism. J Hum Hypertens, 1990, 4 (5): 579-582
 85. Carpeno G, et al. Acute and chronic effect of nifedipine in primary aldosteronism. Clin Exp Hypertens A, 1989, 11 (7): 1263-1272
 86. Zacharieva S, et al. Effect of short-term losartan treatment in patients with primary aldosteronism and essential hypertension. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2001, 23 (3): 153-156
 87. Celen O, et al. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. Arch Surg, 1996, 131 (6): 646-650
 88. Meyer AG, Brabant, M Behrend. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. World J Surg, 2005, 29 (2): 155-159
 89. Sawka AM, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Intern Med, 2001, 135 (4): 258-261
 90. 刘定益, 张邵远, 等. 影响肾上腺皮质醛固酮瘤术后血压恢复的相关因素分析. 中华外科杂志, 2004, (10): 14-16
 91. Streeten DH, GH Anderson Jr, S Wagner. Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. Am J Hypertens, 1990, 3 (5 Pt 1): 360-365
 92. Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment. Endocrinology, 2003, 144 (6): 2208-2213
 93. Giacchetti G, et al. Small tumor size as favorable prognostic factor after adrenalectomy in Conn's adenoma. Eur J Endocrinol, 2009, 160 (4): 639-646
 94. Harris DA, et al. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. Eur J Surg Oncol, 2003, 29 (5): 467-474
 95. Rutherford JC, et al. Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. World J Surg, 1998, 22 (12): 1243-1245

第六节 肾上腺皮质癌

[名词解释]

肾上腺皮质癌(adrenal cortical carcinoma, ACC): 肾上腺皮质细胞的恶性上皮性肿瘤。

一、流行病学及病因学

ACC 临床罕见,年发病率为 1~2/100 万人,占恶性肿瘤的 0.02%,癌症死因的 0.2%^[1-3]。儿童 ACC 年发病率为 0.3/100 万,但巴西南部例外,为 3.4~4.2/100 万,10 倍于全球平均水平^[4],与特异的 TP53 基因的 10 号外显子 R377H 突变有关^[5-7]。发病年龄呈双峰分布:<5 岁和 50 岁左右两个高峰^[8-10],平均年龄 45 岁^[10]。女性约占 59%,略多于男性^[9]。双侧者 2%~10%^[3]。

ACC 的分子机理未明。可能与抑癌基因的失活 (TP53^[11]、MEN-1^[12]、P57^{Kip2}^[13]、H19^[13])、原癌基因 (Gas^[14]、Ras^[15]、ACTH 受体缺失^[16])、生长因子 IGF-2^[17,18] 的过度表达有关及 B-catenin 基因异常激活有关^[63]。ACC 绝大多数为散发性,极少数与家族性遗传相关:① Li-Fraumeni 综合征:染色体 17p13 的 TP53 基因突变^[5-7];② Beckwith-Wiedeman 综合征:染色体 11p15 的 IGF-2、H19、P57^{Kip2} 突变^[19];③ 多发性内分泌肿瘤综合征 -1 型 (Werner 综合征):染色体 11q13 的 MEN1 基因突变^[62];④ 家族性腺瘤性息肉病:WNT/beta-catenin 信号通路异常激活^[72,73];⑤ 神经纤维瘤病 1 型:常染色体 17q11.2 位点缺失^[72,73]。

二、病理

(一) 病理特征和分型

95% 的 ACC 直径 >5cm (平均 10cm),多伴有出血、坏死,肿瘤重量多在 250~1000g。约 40% 在诊断时已远处转移^[20],最常见肺、肝、腹膜后淋巴结和骨,并可经肾静脉和下腔静脉形成癌栓。

肾上腺皮质癌的组织结构与形态和正常肾上腺皮质相像,良、恶性鉴别困难,有时需结合临床表现、大体、镜下组织学形态和免疫组化 (Ki-67、Cyclin E) 综合判断。2004 年,WHO 推荐^[21]采用改良的 Weiss 提出的肾上腺皮质良、恶性肿瘤的 9 项组织学鉴别标准^[22]:①核异型大小;②核分裂指数 ≥5/50HP;③不典型核分裂;④透明细胞占全部细胞 ≤25%;⑤肿瘤细胞呈弥漫性分布;⑥肿瘤坏死;⑦静脉侵犯;⑧窦状样结构浸润;⑨包膜浸润。该系统将 9 个组织学标准各赋值 1 分,分数

其他

大于3分则被分类为恶性。其中核分裂数目、病理性核分裂象、血管或包膜侵犯以及坏死等是典型的病理组织学恶性指标。预后与肿瘤细胞核分裂指数和浸润的关系最为密切。

不常见的肾上腺皮质癌亚型包括：嗜酸细胞性肾上腺皮质癌、黏液样型肾上腺皮质癌、肾上腺癌肉瘤。

（二）分期

推荐采用2004年UICC的肾上腺皮质肿瘤的TNM分期系统^[21]（表20-8，表20-9）。强调肿瘤体积大小，肿瘤局部侵犯或区域淋巴结转移定义为Ⅲ期，肿瘤侵犯邻近器官或远处转移定义为Ⅳ期。但目前也有研究提示，该TNM分期系统存在缺陷，需要进行修订^[65]。此前常用的是Sullivan改良的MacFarlane分期系统^[23-26]。

三、临床表现

ACC的临床表现取决于肿瘤的功能状态和体积大小。50%~79%的ACC具有内分泌功能^[27,28]，其中混合分泌皮质醇和雄激素的库欣综合征（CS）伴男性化^[27]最常见约35%~40%，单纯CS约30%，单纯男性化（痤疮、多毛、乳房萎缩、月经异常和声音低沉等）20%，女性化（睾丸萎缩、乳房增大等）约10%，分泌醛固酮的ACC罕见（2%）^[29,30]。

儿童ACC约90%具分泌功能，绝大多数为雄激素，单一（55%）或混合分泌皮质醇（30%），单纯CS<5%^[31-33]。多为男性化或假性青春期表现^[10,32]。

非功能性ACC起病隐匿，多与肿瘤局部进展有关：腹部胀痛、纳差、恶心、低热、消瘦等^[29,34]。约50%可及腹部肿块，22%~50%则表现为转移症状^[3]。肾上腺偶发瘤约2%~3%为ACC。

四、诊断

典型的功能性临床症状、肿块、转移等多能提供ACC的诊断线索，特别是合并男性化或女性化的CS者^[35-37]。不过目前ACC的诊断更常见于肾上腺偶发瘤的筛查^[38]。

ACC的临床诊断主要依靠影像学及内分泌检查，确诊则需依靠病理检查（表20-13，表20-14）。

表 20-13 肾上腺皮质癌的 TNM 分期^[21,39]

分期	标准
原发肿瘤 (T)	
T1	肿瘤局限,直径≤5cm
T2	肿瘤局限,直径>5cm
T3	任何大小肿瘤,局部侵犯,但不累及邻近器官
T4	任何大小肿瘤,累及邻近器官
淋巴结 (N)	
N0	无区域淋巴结转移
N1	区域淋巴结转移
远处转移 (M)	
M0	无远处转移
M1	远处转移

表 20-14 肾上腺皮质癌的临床分期^[21,39]

分期	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-2	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	任意 T	任意 N	M1

（一）内分泌检查

1. 所有可疑ACC者必须进行内分泌检查评估^[25,36]。主要目的为：

（1）激素分泌方式可能提示恶性病变：如高浓度的脱氢表雄酮、类固醇前体、17β-雌二醇（男性者）等，尿类固醇代谢产物浓度显著增高、同时分泌雄激素和皮质醇者高度怀疑皮质癌^[10,35,36,64]；

（2）自主性分泌皮质醇者术后可能出现肾上腺皮质功能不足；

（3）术前必须与嗜铬细胞瘤鉴别；

（4）特定激素可能作为肿瘤标志物便于术后随访。

2. 推荐根据病情选择的实验室检查项目（表20-15）

（二）影像学检查（参考偶发瘤）

1. CT平扫+增强（推荐首选）腹部。CT检查典型表现包括：体积大（常>5cm）、中央低密

表 20-15 ACC 的内分泌评估^[27,36,40]

激素类别	推荐实验室检查
糖皮质激素(至少 3 项)	24h-UFC 过夜 -1mg- 地塞米松抑制试验 血浆 ACTH 血清皮质醇
性激素	脱氢表雄酮 (DHEA) 雄烯二酮 睾酮(女性) 17β- 雌二醇(男性或绝经妇女) 17- 羟孕酮 脱氧皮质酮
盐皮质激素	血浆醛固酮 / 肾素活性比值(仅高血压和 / 或低血钾者) 血钾
排除嗜铬细胞瘤(至少 1 项)	24h 尿 - 儿茶酚胺 血浆游离甲氧基肾上腺素或甲氧基去甲肾上腺素

度、边缘不规则但清晰伴轻度强化、有侵入肾静脉、下腔静脉趋势^[74]。

2. MRI(推荐) 造影剂过敏或妊娠者代替 CT, 或者大的肿瘤术前评价与血管的关系。

3. FDG-PET(可选) 仅疑为转移瘤者。

4. 骨扫描(可选) 疑骨转移者。

5. 其它推荐必需检查 腹部超声波检查、胸部 X 线片和 CT 平扫, 评价有无转移。

6. 其它参考选择的影像学检查 核素肾血流图、IVU、MIBG(疑嗜铬细胞瘤者)。

(三) 穿刺活检(可选)

仅疑肾上腺转移瘤(参考偶发瘤)。

五、治 疗

手术仍然是 ACC 的主要治疗手段。

(一) 手术治疗

1. 手术指征

(1) 临床分期 I~III 期肿瘤^[25,26,29,41-43];

(2) IV 期肿瘤^[44]: ① 原发灶和转移灶能完全切除者; ② 姑息减瘤, 目的在于缓解皮质醇高分泌, 并有利于其它治疗发挥作用, 但预后差, 生存期多 <12 个月^[26,42,45]。

(3) 术后复发、转移^[1,44,46,47]: 即使完全切除

肿瘤, 仍有超过 50% 患者可能存在肿瘤复发并转移^[62]。再次手术切除, 可延长生存。

2. 手术范围 完全切除是获得长期生存的基础^[41,48,49], 应完整切除肿瘤包括其周围脂肪组织、可疑肿瘤受侵区域及淋巴结^[67,75]; 邻近脏器受累者应同连原发灶整块切除如肾、脾切除、肝部分切除等^[49,50]; 肾静脉或下腔静脉瘤栓不是根治切除的禁忌, 应一并切除^[43,51,52]。局部淋巴结清扫术可显著延长患者无病生存时间和中位生存时间^[67,75]。

3. 手术方式 推荐开放手术^[29,38,44,53,54]。腹腔镜手术可根据肿瘤具体情况选择, 但术后复发率高(40%)^[55,56]。

4. 围手术期处理 ACC 多具内分泌功能, 围手术期应按 CS 原则补充皮质类固醇激素, 非功能性者亦应酌情补充。

(二) 药物治疗

1. 密妥坦(国外推荐首选)^[44] 目前最有效的药物, 主要作用于肾上腺皮质束状带和网状带细胞线粒体, 诱导其变性坏死。适用于晚期肿瘤^[57]或术后有残留病灶的患者(II~IV 期)。有效率约 35%^[9], 多为短暂的部分缓解^[34], 但偶有完全缓解长期生存者^[36,58], 体内密妥坦工作浓度维持时间越长的患者治疗效果越好^[70]。治疗可致肾上腺皮质功能不足, 需监测皮质醇等。

注意事项^[44]: 开始剂量为 2g/d, 渐增量至血药浓度 14~20μg/dl(4~6g/d); 监测临床症状及 ACTH/UFC/ 电解质; 调整皮质激素替代治疗的激素剂量; 监测并根据需要纠正甲状腺功能、血浆睾酮及血脂水平; 提供强力抑吐药物及其它支持治疗。

2. 细胞毒药物 EDP/M 方案^[59](顺铂、依托泊甙、多柔比星、密妥坦) 和 Sz/M 方案^[60](链尿霉素、密妥坦) 治疗晚期 ACC, 部分缓解率约 50%。EDP/M 方案的治疗有效率和疾病无进展生存率优于 Sz/M 方案, 两个方案的毒副效应类似^[71]。

(三) 其它治疗

ACC 放疗的有效性仍然证据不足^[61,68,78], 可能仅在骨转移姑息治疗和高危局部复发的病人中有一定作用, 放疗建议在术后的 3 个月之内进行^[62,76]。射频热消融治疗适用于无法手术的皮质腺癌或其多发转移病灶。介入栓塞肿瘤供血动

其他 脉,能使肿瘤体积明显缩小,分泌功能降低,缓解原发病灶引起的局部症状,提高晚期患者的生活质量。

六、预后和随访

(一) 预后的影响因素

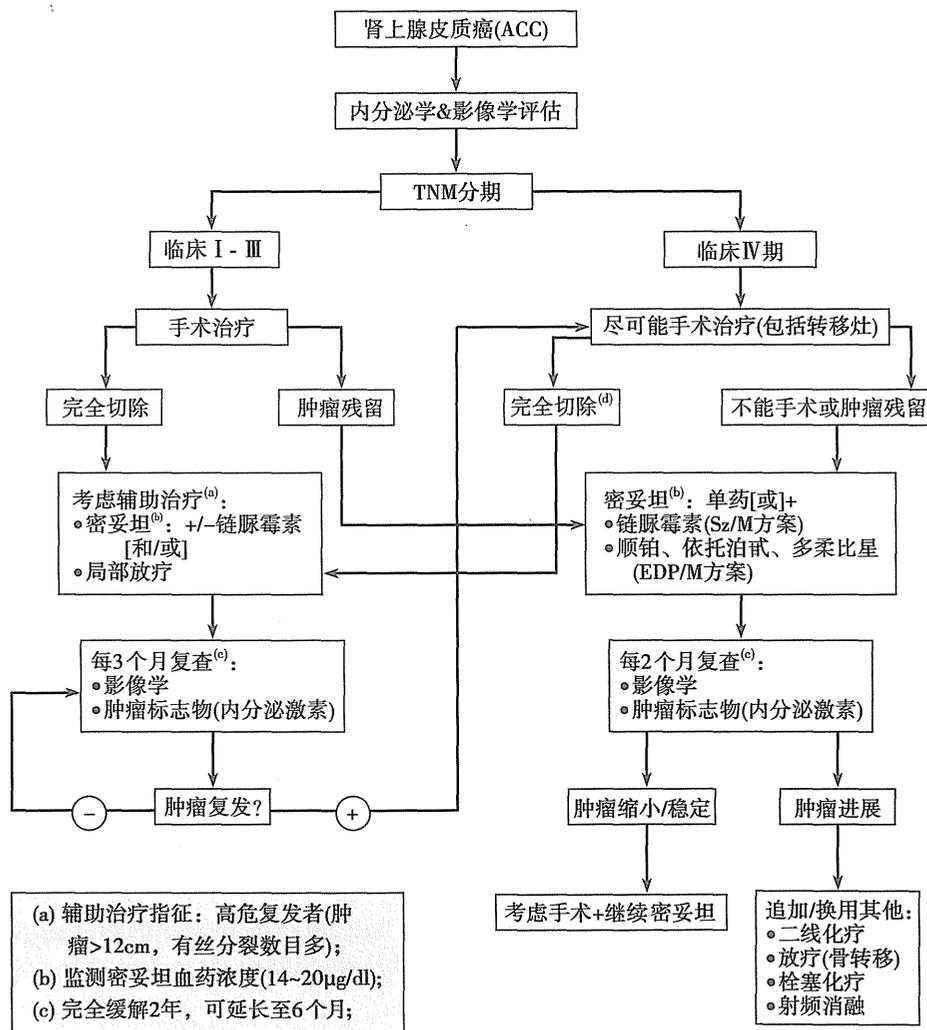
由于30%~85%的ACC病人诊断时已有远处转移,其中大部分生存时间不超过1年。手术切除的I~III期者5年生存率大约是30%,失去手术机会或存在肿瘤远处转移患者5年生存率小于15%^[69]。对于预后较为有利的因素有:较小的

年龄、出现症状半年内确诊、肿瘤重量小于100g。预后较差的因素有:核分裂指数高、静脉浸润、重量超过50g、肿瘤直径超过6.5cm、Ki-67/MIB1阳性指数超过4%、p53阳性、beta-catenin异常激活^[77]。

(二) 随访

对于临床分期I~III期患者,若完整切除肿瘤,术后2年内每3月复查,2年后每半年复查,对于未能完整切除肿瘤的I~III期患者以及IV期患者,前2年内应每2个月复查,随访时限建议不低于10年^[66]。2年后根据肿瘤进展情况决定继续随访时限。随访的检查包括肾上腺超声/CT,胸部CT^[66],尿液中激素水平的检测等。

七、肾上腺皮质癌的诊治流程图^[3,27,36,40]



参考文献

1. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6(8): 719-726
2. Chouairy CJ, Abdul-Karim F, MacLennan GT. Adrenocortical carcinoma. *J Urol*, 2008, 179(1): 323
3. Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(1): 34-46
4. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(3): 1116-1121
5. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome. *Ann Intern Med*, 1969, 71(4): 747-52
6. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(16): 9330-9335
7. DiGiammarino EL, Lee AS, Cadwell C, et al. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. *Nat Struct Biol*, 2002, 9(1): 12-16
8. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med*, 1990, 322(17): 1195-1201
9. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*, 1993, 72(11): 3145-3155
10. Wajchenberg BL, Albergaria PMA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*, 2000, 88(4): 711-736
11. Ohgaki H, Kleihues P, Heitz PU. p53 mutations in sporadic adrenocortical tumors. *Int J Cancer*, 1993, 54(3): 408-410
12. Schulte KM, Heinze M, Mengel M, et al. MEN I gene mutations in sporadic adrenal adenomas. *Hum Genet*, 1999, 105(6): 603-610
13. Liu J, Kahri AI, Heikkila P, et al. Ribonucleic acid expression of the clustered imprinted genes, p57KIP2, insulin-like growth factor II, and H19, in adrenal tumors and cultured adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(6): 1766-1771
14. Lyons J, Landis CA, Harsh G, et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science*, 1990, 249(4969): 655-659
15. Yashiro T, Hara H, Fulton NC, et al. Point mutations of ras genes in human adrenal cortical tumors: absence in adrenocortical hyperplasia. *World J Surg*, 1994, 18(4): 455-60, discussion 460-461
16. Reincke M, Mora P, Beuschlein F, et al. Deletion of the adrenocorticotropin receptor gene in human adrenocortical tumors: implications for tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(9): 3054-3058
17. Gicquel C, Raffin-Sanson ML, Gaston V, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(8): 2559-2565
18. Ilvesmaki V, Kahri AI, Miettinen PJ, et al. Insulin-like growth factors (IGFs) and their receptors in adrenal tumors: high IGF-II expression in functional adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77(3): 852-858
19. Wiedemann HR. Frequency of Wiedemann-Beckwith syndrome in Germany, rate of hemihyperplasia and of tumours in affected children. *Eur J Pediatr*, 1997, 156(3): 251
20. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer*, 1995, 75(1 Suppl): 338-352
21. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs: Lyon, France, IARC Press, 2004
22. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(12): 1612-1619
23. MACFARLANE DA. Cancer of the adrenal cortex, the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl*, 1958, 23(3): 155-186
24. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol*, 1978, 120(6): 660-665
25. Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery*, 1992, 112(6): 972-9, discussion 979-980
26. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, et al. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery*, 1995, 118(6): 1090-1098
27. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(1): 13-28

- 其他
28. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2006, 18 (1):36-42
 29. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, et al. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg*, 2001, 25 (7):914-926
 30. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27 (4): 387-399
 31. Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer*, 2004, 40 (8): 1117-1126
 32. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res*, 2000, 33 (10): 1225-1234
 33. Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CA, et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol*, 1995, 154 (6):2004-2009
 34. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*, 1992, 112 (6): 963-70, discussion 970-971
 35. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (7):2650-2655
 36. Allolio B, Hahner S, Weismann D, et al. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 60 (3):273-287
 37. 刘定益, 杨践, 张翀宇, 等. 肾上腺恶性肿瘤(附 50 例报告). *中华泌尿外科杂志*, 2003, (09): 17-19
 38. Luton JP, Martinez M, Coste J, et al. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143 (1): 111-117
 39. <http://www.uicc.org/tnm>
 40. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (6):2027-2037
 41. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo. *Arch Surg*, 2001, 136 (5):543-549
 42. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery*, 1996, 119 (2): 161-170
 43. Hedican SP, Marshall FF. Adrenocortical carcinoma with intracaval extension. *J Urol*, 1997, 158 (6):2056-2061
 44. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12 (3):667-680
 45. Icard P, Louvel A, Chapuis Y. Survival rates and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *World J Surg*, 1992, 16 (4):753-758
 46. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery*, 1997, 122 (6):1212-1218
 47. Jensen JC, Pass HI, Sindelar WF, et al. Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma. Aggressive resection vs chemotherapy. *Arch Surg*, 1991, 126 (4):457-461
 48. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Jansson S, et al. Adrenocortical carcinoma: surgery and mitotane for treatment and steroid profiles for follow-up. *World J Surg*, 1998, 22 (6):605-11, discussion 611-612
 49. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*, 2001, 25 (7):891-897
 50. 李汉忠, 王惠君, 冯照晗, 等. 肾上腺皮质癌. *中华外科杂志*, 2001, (03):44-46
 51. Cheung PS, Thompson NW. Right atrial extension of adrenocortical carcinoma. Surgical management using hypothermia and cardiopulmonary bypass. *Cancer*, 1989, 64 (4):812-815
 52. Moul JW, Hardy MR, McLeod DG. Adrenal cortical carcinoma with vena cava tumor thrombus requiring cardiopulmonary bypass for resection. *Urology*, 1991, 38 (2):179-183
 53. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol*, 2004, 5 (12):718-726
 54. Shen WT, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J Surg Oncol*, 2005, 89 (3):186-192
 55. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery*, 2005, 138 (6):1078-85, discussion 1085-1086
 56. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, et al. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Am J Surg*, 2005, 189 (4): 405-411
 57. 彭杰, 强万明, 杨长海. 肾上腺皮质癌的诊断和治疗(附 19 例报告). *天津医科大学学报*, 2002, (04):478-480
 58. Remond S, Bardet S, Charbonnel B. [Complete and lasting remission of a metastatic malignant adrenocortical carcinoma under treatment with OP'DDD alone]. *Presse*

- Med, 1992, 21 (18): 865
59. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12 (3): 657-666
 60. Khan TS, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozocin and o, p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol*, 2000, 11 (10): 1281-1287
 61. 王栋, 李长岭, 马建辉, 等. 成人肾上腺皮质癌的诊断和治疗(附 16 例报告). *临床泌尿外科杂志*, 2003, (02): 80-82
 62. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 323-335
 63. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23: 261-271
 64. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011 Dec, 96 (12): 3775-3784
 65. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*, 2009 Jan 15, 115 (2): 243-250
 66. Berruti A, Baudin E, ESMO Guidelines Working Group, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012, 23 Suppl 7: 131-138
 67. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg*. 2012, 255 (2): 363-369
 68. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (1): 192-197
 69. Bourdeau I, Mackenzie-Feder J, Lacroix A. Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 2
 70. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, et al. Plasma concentrations of o, p'DDD, o, p'DDA, and o, p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 1844-1851
 71. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2189-2197
 72. Mazzuco TL, Durand J, Chapman A, et al. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77: 1-10
 73. Else T. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 351: 66-70
 74. Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrastenhanced studies. *Clin Radiol*, 2012, 67: 38-46
 75. Gaujoux S, Brennan MF. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery* 2012, 152: 123-132
 76. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol*, 2011, 60: 1055-1065
 77. Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, et al. beta-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 328-336
 78. Gaujoux S, Bertherat J, Dousset B, et al. Laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a medico-surgical perspective. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012, 73 (5): 441-447

第七节 肾上腺偶发瘤

[名词解释]

肾上腺偶发瘤(adrenal incidentaloma, AI):是指在健康体检或其他与肾上腺无关疾病进行诊断和治疗期间,影像学检查时偶然发现的直径 $\geq 1\text{cm}$ 的肾上腺肿瘤,不包括病史和体格检查明确提示肾上腺疾病,如向心性肥胖,阵发性、恶性、难治性高血压,或低血钾患者进行检查时发现的肾上腺肿瘤^[1,2]。AI是一类疾病的特殊定义,而非独立的病理诊断。

一、流行病学

AI的发现率占影像学检查人群的4%~6%^[3-5],尸检发现率约8%(1%~32%)^[2,6]。发病率随年龄而增高,CT检查人群,<30岁AI约0.2%,>70岁约7%^[7]。肾上腺偶发瘤常见于女性,男:女为

其他 1: (1.3~1.5), 但尸检肾上腺偶发瘤检出率男女无差别发病年龄多 50~70 岁, 平均 55 岁, 多数肿瘤大小在 1~2cm 之间, 多为无功能腺瘤^[8]。

二、病理及病因学

在全部肾上腺偶发瘤中, 最常见的病因为无功能腺瘤, 但部分 AI 可自主性激素分泌过多, 但其分泌量还不足以产生明显临床症状和体征, 因此称之为亚临床(subclinical)或临床前期(preclinical)病变。恶性肿瘤少见。

AI 多数来源于肾上腺皮质, 其中良性、无功能性肿瘤占多数, 但病理类型多种多样, 几乎涵盖了肾上腺病变的所有类型: 不同文献报道有差异(表 20-16), 总的来说, 腺瘤约 41%~52%, 转移癌约 19%, 皮质癌约 5%~10%, 髓样脂肪瘤 9%, 嗜铬细胞瘤 8%^[4,9]。从功能性来说, 无功能腺瘤约占 74%, 亚临床库欣综合征 5%~20%, 1.2% 的醛固酮

表 20-16 AI 病因及病理特征^[6,13-15]

病理类型	发生率(%)
肾上腺皮质肿瘤	
肾上腺皮质腺瘤	36~94
非功能性	>70
皮质醇分泌	0~12
醛固酮分泌	0~7
性激素分泌	罕见
结节性增生	7~17
肾上腺皮质癌	1.2~11
肾上腺髓质肿瘤	
嗜铬细胞瘤	1.5~23
神经节瘤	0~6
成神经节细胞瘤、成神经细胞瘤	罕见
其它类型肾上腺肿瘤	
髓质脂肪瘤	7~15
脂肪瘤	0~11
淋巴瘤、血管瘤、血管平滑肌脂肪瘤、脂肪肉瘤、肌瘤、纤维瘤、神经纤维瘤、畸胎瘤	罕见
囊肿和假性囊肿	4~22
水肿和出血	0~4
感染和肉芽肿病	罕见
转移癌	0~21
假性肾上腺肿块(胃、肾、肝脏、胰腺、淋巴结等来源的肿块)	0~10

腺瘤。4.7% 的嗜铬细胞瘤, 4.8% 肾上腺皮质癌和 2.3% 转移病灶^[10-11]。恶性率约 2%~3%, 但随肿瘤大小变化^[12]: 肿瘤直径 ≤4cm、4~6cm、>6cm, 其恶性率分别为 2%、6%、25%^[12]。有恶性肿瘤病史者转移癌约 75%。左右发病无差别, 双侧约 10%~15%^[13]。

三、临床表现

大多数的 AI 患者是无症状的, 有时表现部分肾上腺功能亢进或恶性倾向的临床症状和体征, 如: 库欣综合征, 原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤, 肾上腺皮质癌等。

多数 AI 没有“症状”, 可能的原因有二: ①肿瘤无内分泌功能或分泌的激素较少, 不足以引起相关症状^[17]; ②部分患者的亚临床性表现如库欣综合征、原醛症、嗜铬细胞瘤的高血压、糖尿病、肥胖、紫纹、骨质疏松、月经异常、低血钾、女性多毛症等相关症状未引起足够重视而被忽略。尤其是高血压, 在 AI 的发生率为 41%^[18], 远高于普通人群。

还有部分 AI 者是通过其他原因检查而被发现, 如: 非特异的腹痛(29%), 其他疾病(21%) 或腹部手术后(11%) 的随访, 肝胆疾病(12%), 腰痛(7%), 肾脏疾病(5%) 等^[16]。

四、诊断及鉴别诊断

主要解决 3 个问题: ①良、恶性? ②原发性、转移性? ③内分泌功能性?

(一) AI 的良恶性

临床主要依靠影像学检查, 但确诊仍需病理。

1. 影像学 影像学检查对于判断肾上腺肿瘤的良恶性有重要的价值。文献报道肿瘤直径 >3cm, 良恶性之比为 5:1, 肿瘤直径 >4cm, 良恶性之比为 3:1。大多数肾上腺皮质癌大于 5cm。肿瘤直径与良恶性有关, 但不是唯一的指标。

主要依据良恶性肿瘤在生理及代谢方面的 3 点差异^[19-23]: ①细胞内脂质密度; ②血流灌注状态; ③肿瘤代谢状态。

(1) 影像检查方法

1) CT(推荐首选);

2) MRI(推荐): 不优于 CT, 除非妊娠、儿童、

造影剂过敏^[24];

3) 超声检查(可选)^[14]:用于初筛。

4) PET(可选):对鉴别转移瘤可能有益^[25],仅用于CT可疑或恶性肿瘤史者^[14,26]。

(2) 下列影像特点提示AI良性可能,反之则恶性可能大。

1) 肿瘤直径 $<4\text{cm}$ ^[12,14,27,28]:恶性率 $<2\%$ 。而 $\geq 4\text{cm}$ 则诊断肾上腺皮质癌的敏感性约90%,虽然76%最终被证实为良性^[7,28]。多数皮质癌 $>6\text{cm}$ ^[29,30]。

2) 平扫CT值 $\leq 10\text{Hu}$,肿瘤边缘清楚规则,密度均匀^[22,23,31],腺瘤的可能性较大,其敏感性71%,特异性98%。而平扫CT值 $>10\text{Hu}$,肿瘤边界不规则、坏死、钙化则提示恶性,肾上腺皮质癌和转移瘤的可能性大^[32]。

3) 增强扫描造影剂10~15分钟内清除率 $>50\%$,对腺瘤诊断的敏感性,特异性明显提高,接近100%^[33,34];

2. 细针穿刺活检(FNB)(可选) 不常规推荐,除非患者存在的潜在转移或感染性病变^[35-38],且属有创检查,并发症的发生率为8%~13%^[39-41]。推荐于可疑肾上腺转移瘤^[38,40-44],指征如下^[12]:①恶性肿瘤病史;②没有其他转移灶征象;③肿瘤密度不均匀,平扫CT值 $>20\text{Hu}$;④排除嗜铬细胞瘤,以免穿刺诱发高血压危象。

(二) 鉴别原发与转移

具有恶性肿瘤病史的AI,转移瘤为最常见的原因,约占50%~75%^[29,45,46]。原发肿瘤多见于肺、乳、肾、甲状腺、胃肠道的癌以及黑色素瘤、淋巴瘤等^[10],原发灶不明的肾上腺转移瘤罕见^[47]。寻求其他部位转移证据以及¹⁸F-FDG-PET有助诊断,但约16%的肾上腺良性病变FDG也可高摄取^[48],必要时穿刺活检。

(三) 内分泌功能状态

所有AI均应行相关内分泌检查,除非髓样脂肪瘤和单纯肾上腺囊肿^[12,49]。目的在于明确有无嗜铬细胞瘤、皮质醇增多症、原醛症及性激素异常等,筛查结果可疑者,应行相关确诊试验。

推荐筛查实验如下:

1. 24小时尿儿茶酚胺,血尿甲氧肾上腺素类(甲氧基肾上腺素、甲基去甲肾上腺素);

2. 血、24小时尿游离皮质醇,过夜小剂量

(1mg)地塞米松抑制试验;

3. 血钾、血浆醛固酮/肾素活性比值(高血压者);

4. 睾酮、脱氢表雄酮(女性多毛、男性化者)。

双侧AI,除明确的肾上腺皮质结节状增生和嗜铬细胞瘤外,尚需了解有无肾上腺皮质功能不全。

五、处理原则

AI的治疗主要取决于有无内分泌功能及良、恶性^[50],同时顾及患者的全身状况和意愿。

(一) 手术治疗

1. 推荐手术指征

(1) 具有内分泌功能者^[7,8,14,40,51-53];

(2) 可疑恶性者;

(3) 肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$ 者^[8,14,15,51,54];

(4) 孤立的肾上腺转移瘤,原发瘤可控^[55];

(5) 无功能肿瘤,直径 $<4\text{cm}$,视具体情况也可选择手术。

2. 手术方式

(1) 腹腔镜手术(推荐首选):应根据肿瘤大小和不同的技术条件具体选择。①直径 $<12\text{cm}$ 良性肿瘤^[56];②无局部侵犯的转移瘤也可考虑腹腔镜。

(2) 开放手术:周围侵犯的转移瘤和肾上腺皮质癌。

3. 围手术期处理 具有内分泌功能活性的AI分别参照相关章节。

(二) 等待观察

肿瘤直径 $<4\text{cm}$ 的无功能AI等待观察是安全的。但如果在随访中肿瘤增大 $>1\text{cm}/\text{年}$,或出现内分泌功能应选择手术治疗^[28]。

六、预后和随访

(一) 预后

肾上腺皮质癌5年生存率 $<50\%$;慎重选择的肾上腺转移瘤术后无病中位生存期约2~3年^[57]。良性肿瘤术后预后良好。亚临床库欣综合征术后心血管风险下降。

长期随访研究表明,多数无功能AI稳定,

其他 12.5% (5%~25%) 增大至少 1cm/年, 但约 4.3% 体积缩小^[28,58-60]; 恶性率约 0.05%^[12]; 20% 可出现内分泌功能, 最多见皮质醇增多, 特别是肿瘤 >3cm 者^[59]。

(二) 随访

1. 未手术者

(1) 每年复查 1 次过夜 1mg 地塞米松抑制试

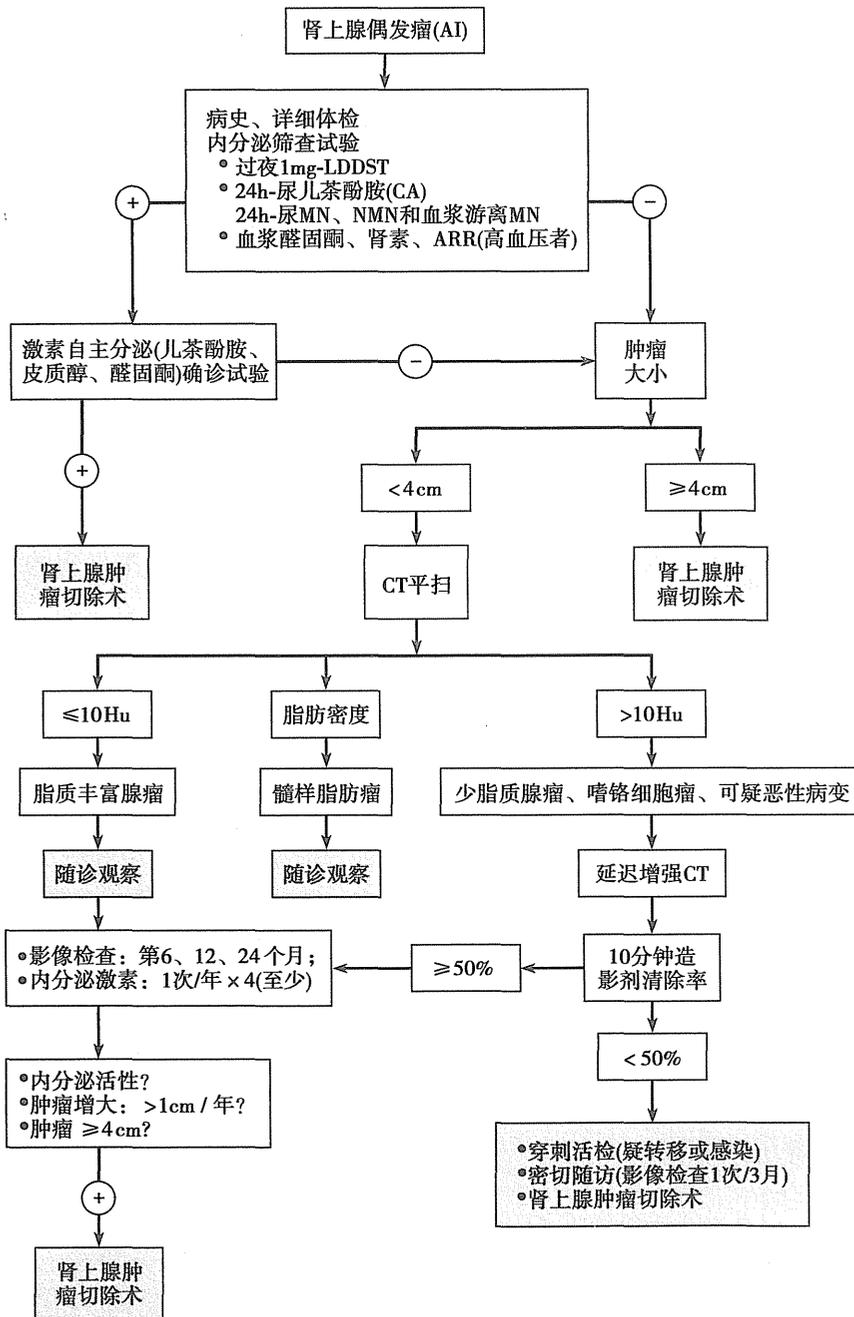
验和 24 小时尿儿茶酚胺 / 血甲氧肾上腺素, 连续 4 年^[4];

(2) 首次 6~12 个月内复查 CT, 以后每年复查 1 次。

(3) 如肿瘤增大 (>1cm/年) 或激素分泌过多, 推荐手术。

2. 手术后病人的随访根据肿瘤的临床和病理类型参照相关章节随访。

七、肾上腺偶发瘤诊疗流程图^[1,4,15,32]



参考文献

- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*, 2007, 356(6): 601-10
- Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29(1): 159-85, x
- Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(4): 298-302
- Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*, 2004, 25(2): 309-340
- Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 179(3): 559-68
- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*, 1995, 16(4): 460-484
- Aron DC. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. *Rev Endocr Metab Disord*, 2001, 2(3): 335-342
- Nishikawa T, Saito J, Omura M. Mini review: surgical indications for adrenal incidentaloma. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56 Suppl 1: 145s-148s
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(2): 637-644
- Lau J, Balk E, Rothberg M, et al. Management of clinically inapparent adrenal mass. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2002, (56): 1-5
- Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34(2): 423-39
- NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements*, 2002, 19(2): 1-25
- Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas—a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(3): 585-598
- Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol*, 2000, 163(2): 398-407
- Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(1): 34-46
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(1): 55-62
- Bondanelli M, Campo M, Trasforini G, et al. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. *Metabolism*, 1997, 46(1): 107-113
- Graham DJ, McHenry CR. The adrenal incidentaloma: guidelines for evaluation and recommendations for management. *Surg Oncol Clin N Am*, 1998, 7(4): 749-764
- Boland GW, Blake MA, Hahn PF, et al. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*, 2008, 249(3): 756-775
- Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology*, 1996, 200(3): 743-747
- Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology*, 1991, 179(2): 415-418
- Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*, 2002, 222(3): 629-633
- Hahn PF, Blake MA, Boland GW. Adrenal lesions: attenuation measurement differences between CT scanners. *Radiology*, 2006, 240(2): 458-463
- Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. *Eur J Radiol*, 2002, 41(2): 95-112
- Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, et al. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. *Surgery*, 2004, 136(6): 1289-1296
- Hennings J, Hellman P, Ahlstrom H, et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and (11)C-metomidate positron emission tomography for evaluation of adrenal incidentalomas. *Eur J Radiol*, 2007
- Sworzak K, Babniska A, Stanek A, et al. Clinical and histopathological evaluation of the adrenal incidentaloma. *Neoplasma*, 2001, 48(3): 221-226
- Barry MK, van HJA, Farley DR, et al. Can adrenal incidentalomas be safely observed. *World J Surg*, 1998, 22(6): 599-603, discussion 603-604
- Belldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, et al. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet*, 1986, 163(3): 203-208
- Fronticelli CM, Gentili S, Quiriconi F, et al. Surgery of the incidentally discovered mass of the adrenal gland (incidentaloma). *Panminerva Med*, 1995, 37(2): 60-64
- Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 171(1): 201-204

- 其他
32. Gopan T, Remer E, Hamrahian AH. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleve Clin J Med*, 2006, 73 (6):561-568
 33. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 170 (3):747-752
 34. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*, 2000, 217 (3):798-802
 35. Copeland PM. The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Surg*, 1984, 199 (1):116-122
 36. Heaston DK, Handel DB, Ashton PR, et al. Narrow gauge needle aspiration of solid adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol*, 1982, 138 (6):1143-1148
 37. Orell SR, Langlois SL, Marshall VR. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of solid renal and adrenal masses. *Scand J Urol Nephrol*, 1985, 19 (3):211-216
 38. Saboorian MH, Katz RL, Charnsangavej C. Fine needle aspiration cytology of primary and metastatic lesions of the adrenal gland. A series of 188 biopsies with radiologic correlation. *Acta Cytol*, 1995, 39 (5):843-851
 39. Candel AG, Gattuso P, Reyes CV, et al. Fine-needle aspiration biopsy of adrenal masses in patients with extraadrenal malignancy. *Surgery*, 1993, 114 (6):1132-6, discussion 1136-1137
 40. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *J Urol*, 1992, 147 (6):1478-1481
 41. Yankaskas BC, Staab EV, Craven MB, et al. Delayed complications from fine-needle biopsies of solid masses of the abdomen. *Invest Radiol*, 1986, 21 (4):325-328
 42. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, et al. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *AJR Am J Roentgenol*, 1985, 144 (1):67-69
 43. Wadih GE, Nance KV, Silverman JF. Fine-needle aspiration cytology of the adrenal gland. Fifty biopsies in 48 patients. *Arch Pathol Lab Med*, 1992, 116 (8):841-846
 44. Gaboardi F, Carbone M, Bozzola A, et al. Adrenal incidentalomas: what is the role of fine needle biopsy. *Int Urol Nephrol*, 1991, 23 (3):197-207
 45. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, et al. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clin Radiol*, 1992, 46 (1):18-22
 46. Liu AM, Maeda S, Hosone M, et al. Use of electron microscopic evaluation for the diagnosis of adrenal cortical carcinoma in fine needle aspiration cytology: a case report and review of the literature. *Med Electron Microsc*, 2001, 34 (3):190-197
 47. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery*, 1998, 124 (6):1115-1122
 48. Yun M, Kim W, Alnafisi N, et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med*, 2001, 42 (12):1795-1799
 49. 杜强, 宋永胜, 吴斌, 等. 肾上腺偶发瘤的临床对策. *中国肿瘤临床*, 2005, (13):745-747
 50. 李汉忠, 严维刚, 王伟, 等. 肾上腺意外瘤 126 例分析. *中华外科杂志*, 2004, (02):33-35
 51. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29 (1):107-25
 52. Murai M, Baba S, Nakashima J, et al. Management of incidentally discovered adrenal masses. *World J Urol*, 1999, 17 (1):9-14
 53. 祝捷, 唐孝达, 朱江. 肾上腺偶发瘤的临床探讨(附 50 例报告). *临床泌尿外科杂志*, 2002, (12):669-671
 54. Suzuki T, Kudoh S, Takahashi N. Management of adrenal incidentaloma in Japan. *Biomed Pharmacother*, 2000, 54 Suppl 1:203-206
 55. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, et al. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J Surg Oncol*, 2006, 94 (2):128-131
 56. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20 (3):483-499
 57. Demko S, Summers J, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist*, 2008, 13 (2):167-174
 58. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Anapliotou ML, et al. Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Am Surg*, 1997, 63 (4):356-360
 59. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (2):520-6
 60. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147 (4):489-94

第八节 肾上腺性征异常症

[名词解释]

肾上腺性征异常症: 又称肾上腺性征异常综

合征(adrenogenital syndrome),1865年 DeCrecchio 首先描述,系肾上腺皮质增生或肿瘤分泌过量性激素,致性征及代谢异常。据其病理基础可分为两大类:①先天性肾上腺皮质增生;②肾上腺皮质肿瘤,多见于皮质癌。

先天性肾上腺皮质增生(congenital adrenal hyperplasia, CAH):是由于某些肾上腺皮质激素合成酶先天性缺乏,使正常的皮质激素合成部分或完全障碍,刺激垂体代偿性分泌过量 ACTH,而致双侧肾上腺皮质增生的一组常染色体隐性遗传性疾病。

女性假两性畸形(female pseudohermaphrodisism):指具有正常卵巢、子宫和输卵管的个体,外生殖器的分化出现异常。其外阴男性化严重程度分为5级:1级阴蒂肥大,无阴唇融合;5级阴蒂肥大、阴唇融合、尿道开口于阴蒂,完全呈男性生殖器呈外观。2~4级介于二者之间,程度渐重^[1-3]。

男性假两性畸形(male pseudohermaphrodisism):指生殖腺为睾丸,而生殖导管和/或外生殖器男性化不完全的一种病理状态,外生殖器可完全女性型并盲端阴道、两性畸形或基本男子型伴尿道下裂。

本章重点阐述 CAH 相关肾上腺性征异常,肾上腺肿瘤见相关章节。

一、病因学和流行病学

正常肾上腺皮质激素由胆固醇合成,需要多种酶的参与,并受下丘脑-垂体-肾上腺轴的反馈机制调节,CAH因先天性基因缺失或突变,引起皮质激素合成过程中某种酶的缺陷而致病^[3,4]。不同水平酶缺陷可产生不同生化改变和临床表现,主要有5种酶的缺陷:21-羟化酶(CYP21/P450_{C21})、11β-羟化酶(CYP11B1/P450_{C11})、17α-羟化酶(CYP17/P450_{C17})、20,22碳链裂解酶(CYP11A/P450_{SCC})和3β-类固醇脱氢酶缺陷(3β-HSD)。任何一种酶的缺陷均可造成相应的某种皮质激素合成减少或缺失,同时负反馈刺激下丘脑(CRH)和垂体ACTH大量分泌致肾上腺皮质增生,造成该酶的前体底物积聚,诱发性分化异常和不同程度的肾上腺皮质功能减低。

临床最常见的CAH是21-羟化酶缺陷,约占90~95%^[3,5-7];其次是11β-羟化酶缺陷,约3%~5%;其他3种酶缺陷(CYP17、CYP11A、3β-

HSD)共约占5%^[6]。国内报道各型的比例略有差异^[8]。

21-羟化酶缺陷据酶缺陷的程度可分为由重至轻的3种临床类型:经典型失盐型、经典型单纯男性化型和非经典型CAH(NCCAH)^[3,4,9,10]。经典型CAH发病率约(1:7000)~(1:16000)^[11],但爱斯基摩人和法国留尼汪岛的发病率高,分别为1:284和1:2141;NCCAH发病率约(1:500)~(1:1000)^[12],不同人群差异大,爱斯基摩人1:27,西班牙1:53^[13]。男女比例约1:2,可能与女性多伴男性化易被发现有关。实际CYP21A2突变携带率很高,在普通人群约(1:50)~(1:71),平均1:60;基于新生儿筛查的结果更是高达(1:25)~(1:10)^[14,15]。NCCAH患者后代罹患经典型CAH者约2.5%,发生NCCAH者约15%以上^[16]。

二、临床表现

各型CAH的临床表现既有类似,又因所缺陷酶的种类和程度的差异而不同。21-羟化酶缺陷CAH以糖皮质激素、醛固酮合成下降,雄性激素分泌增加,肾上腺髓质发育和功能受损为特点。

失盐型约占经典型CAH的75%^[6,17],以水电解质紊乱为突出表现,伴有男性化。出生后早期即出现低钠血症、高血钾、脱水、代谢性酸中毒等相关症状,重者休克,死亡率高。外生殖器畸形较其他类型严重。

单纯男性化型约经典型CAH的25%^[6,17],醛固酮分泌量基本能够维持钠盐的平衡,而表现为出生前后女性假两性畸形和男性性早熟,儿童早期身材高大,但因骨骺提前融合,最后身高低于同龄人;女性青春期无第二性征,原发性闭经。

NCCAH状轻,无明显失盐和男性化表现,最常见症状是阴毛提前出现,女孩可<8岁,男孩可<9岁^[18];身高增加过快也可能是就诊原因之一,其他症状多在青春期后出现,表现依次为女性多毛、月经稀少或闭经、男人型脱发、多囊卵巢、不育等,男性可有少精、不育;多数可无症状。

11β-羟化酶缺陷表现为男性化伴高血压。17α-羟化酶缺陷不论男女均表现为幼稚女性外阴表型伴高血压。3β-HSD和CYP11A酶缺陷罕见,以性征异常伴失盐表现为主。

约30%的男性CAH有睾丸异位肾上腺组织

其他 肥大,不育。

三、诊 断

(一) 临床评估和辅助检查

对于两性器官异常或上述典型表现者应详细询问完整的病史(包括家族史)和仔细的体格检查,特别是外生殖器。

推荐下列辅助检查:

1. 基本推荐检查项目

- (1) 内生殖器官和肾上腺超声检查或 CT、MRI;
- (2) 核型分析或性染色体荧光原位杂交:确认染色体性别;
- (3) 血浆 17 α -羟孕酮(17 α -hydroxyprogesterone, 17 α -OHP);
- (4) 血浆 ACTH、皮质醇、24 小时尿游离皮质醇;
- (5) 血尿电解质、血浆醛固酮和肾素活性;
- (6) 血浆 FSH、LH、雌二醇、睾酮。

2. 可选择检查项目

- (1) 其他内分泌检查:血浆脱氧皮质醇和 11-脱氧皮质酮(deoxycorticosterone, DOC)、17-羟孕烯醇酮和脱氢表雄酮(DHEA)、孕酮、皮质酮、18-羟皮质酮等。
- (2) 其他影像学:X 线片评价骨龄;静脉肾盂造影、生殖道造影评价尿道生殖窦发育程度及是否合并尿路畸形;卵巢、睾丸 B 超检查筛查有无多囊卵巢、睾丸异位肾上腺组织或肿瘤。
- (3) 基因突变分析(有条件的单位可选)。

(二) 诊断标准

1. 21-羟化酶缺陷

- (1) 基础血浆 17 α -OHP>300nmol/L(正常值 3~6nmol/L),特别是 >600nmol/L 可临床诊断经典型 CAH;
- (2) 低皮质醇、高 ACTH 以及女性和青春期前男性睾酮水平升高可提供辅助证据;
- (3) 失盐型血浆醛固酮水平低、肾素活性增高;低血钠、高血钾、酸中毒;
- (4) NCCAH 者 17 α -OHP 多数正常,其诊断推荐 ACTH 兴奋试验,并可借此与其他类型酶缺陷鉴别。

ACTH 0.125mg 或 0.25mg 静脉注射,测定基

础及注射后 60min 血浆 17 α -OHP 水平。不同严重程度的 CAH 患者,ACTH 刺激后其 17 α -OHP 升高幅度有差异:NCCAH 者 50~300nmol/L,单纯男性化者 300~1000nmol/L,失盐型可达 3000nmol/L^[19]。

(5) 产前诊断:妊娠 10 周时绒毛膜穿刺,细胞 DNA 和 CYP21 基因突变分析;妊娠 15~19 周,羊膜腔穿刺测定羊水的 17 α -OHP、雄烯二酮。

(6) 新生儿筛查:48~72h 足底血测 17 α -OHP。约 1/3~1/2 的 CAH 患儿系因筛查始被发现^[20]。但初次筛查漏诊率近 30%,8-14 天后进行二次筛查可提高诊断率^[21]。

2. 11 β -羟化酶缺陷 仅缺乏糖皮质激素,以男性化并高血压为特点,临床诊断主要依据血浆脱氧皮质醇和 11-DOC 显着升高。

3. 3 β -类固醇脱氢酶缺陷 罕见,严重者醛固酮、皮质醇和性激素合成均受阻,以两性畸形和失盐为主要表现,男性阴茎发育差、尿道下裂,女性轻度男性化;可有肾上腺皮质功能减退症状。诊断主要依据血清 17-羟孕烯醇酮和 DHEA 显着升高。

4. 17 α -羟化酶缺陷 罕见,男性假两性畸形并高血压应考虑诊断,女性青春期仍呈幼稚型外阴。皮质醇合成受阻,ACTH 分泌增加致 DOC、皮质酮、18-羟皮质酮水平升高,醛固酮分泌增加,钠水潴留、高血压、低血钾。诊断主要依据血清孕酮和上述激素水平的显着升高。

5. 20,22-碳链裂解酶(CYP11A)缺陷 最少见。糖、盐和性皮质激素等所有肾上腺皮质类固醇激素均不能合成。遗传性别不论男女出生时均表现为女性外生殖器,伴有失盐危象。难存活,多夭折。

四、治 疗

CAH 的治疗主要分为激素替代治疗和手术治疗。

(一) 激素替代治疗

激素替代是 CAH 的主要治疗手段,目的在于^[22]:①补充缺乏的皮质激素,同时最大限度减少肾上腺性激素的分泌并避免医源性皮质激素过量;②预防男性化;③促进正常生长;④促进性腺发育,保护潜在的生育能力。

1. 21-羟化酶缺陷的激素替代治疗

(1) 推荐药物治疗原则

- 1) 经典型失盐型:糖皮质激素 + 盐皮质激素;
- 2) 单纯男性化型:糖皮质激素,盐皮质激素(可选);

3) 非经典型 CAH:无症状者无需治疗,糖皮质激素的补充限于:①性早熟、生长和骨龄加速;②少女及年轻女性男性化者;③女性多毛症、月经稀发、不育者;④男性精子数量低、不育、睾丸肿大者。

4) 女性和失盐型男性终身替代治疗;单纯男性化型的男性者维持治疗至成年即可。

(2) 糖皮质激素的选择

1) 婴儿、儿童、青少年:推荐首选氢化可的松^[22],因其短效,抑制生长等副作用小。剂量 10~15mg/(m²·d),婴儿期初始剂量可达 25mg/(m²·d),分 3 次口服。也可以醋酸可的松 20~30mg/(m²·d) 替代之。

2) 年长青少年(线性生长完成)和成年者:

推荐首选长效制剂如强的松 5~7.5mg/d 或地塞米松 0.25~0.5mg/d,分 1~2 次口服。

3) 注意事项:①应激状态^[23](如发热 >38.5℃、呕吐、不能进食、创伤、手术、耐力性运动等)剂量调整为维持量的 2~3 倍,手术或创伤者静脉给予,并维持 3~5 天,根据恢复情况减至原维持量。推荐氢化可的松,首剂及维持量分别为:<3 岁,25mg 和 25~30mg/d;3~12 岁,50mg 和 50~60mg/d;青少年及成人,100mg 和 100mg/d。②睾丸异位肾上腺组织增生者,剂量酌增^[4]。③ CAH 患者妊娠期避免地塞米松。

(3) 盐皮质激素的选择:失盐型 CAH 需补充氟氢可的松 0.1~0.2mg/d,婴儿尚需氯化钠 1~2g/d;单纯男性化型补充氟氢可的松可降低 ACTH,减少糖皮质激素的用量。

(4) 监测:药物的维持剂量应个体化,依据体格检查和血浆激素水平以及生长曲线、骨龄等矫正其剂量,激素补充过量、不足或不当的停药均不利于正常发育^[24]。

(5) 出生前治疗:产前诊断的 CAH 治疗尚存争议。推荐地塞米松 20μg/(kg·d)(母体孕前体重),分 3 次口服。治疗应始于妊娠前 3 个月^[25,26]。

2. 其他类型酶缺陷的激素治疗 11β-羟化酶缺陷(CYP11B1)、3β-羟类固醇脱氢酶缺陷(3β-HSD)、17α-羟化酶缺陷(CYP17)、20,22 碳链裂解酶缺陷(CYP11A)等糖皮质激素治疗与 21-羟化酶缺陷相同^[27]。但 CYP11B1 和 CYP17 缺陷仅

需单纯糖皮质激素,其中后者青春期需补充性激素^[28,29];3β-HSD 和 CYP11A 尚需补充盐皮质激素。

(二) 手术治疗

主要包括两性畸形的矫治和肾上腺切除。

1. 两性畸形的外科治疗 两性畸形的处理应遵循下列原则^[30]:生育潜能的保护、良好的性功能、最简单的医学干预、恰如其分的性别外观、稳定的性别特征、社会心理健康。

(1) 重赋社会性别:社会性别的确定基于多种因素,包括基因性别、外生殖器的解剖状态、性腺和生殖信道的潜在功能性以及当前的社会性别等,分析利弊风险,并与其本人或父母充分沟通^[27]。推荐优先选择基因性别作为社会性别,保护可能的生育功能,尤其是具有正常内生生殖腺的女性 CAH 患者,除非她的外生殖器完全呈男性外观^[3]。

(2) 手术矫治:包括“矛盾”性腺的切除和外生殖器的重建。社会性别与基因性别矛盾者切除其性腺,如 17α-羟化酶缺陷的男性选择女性社会性别者应切除隐睾^[29]。外生殖器重建的目的在于恢复正常解剖和性别外观、保存正常的性功能、矫正或预防泌尿系畸形或并发症^[31]。一般多重重建女性外生殖器,仅当阴茎发育较好,估计成形术后有男性性功能者方可考虑男性重建手术。

1) 重建手术方式:①女性外阴成形包括阴蒂手术和阴道成形。阴蒂手术推荐保留阴蒂背血管神经束的阴蒂成形术,术后阴蒂外形、大小符合女性外阴的美学特点,并保持应有的性敏感性^[8]。阴道手术包括后联合切开、阴道远端成形及尿道成形等,手术方式取决于阴道、尿道开口位置及阴唇融合的程度,术后定期模具扩张或婚后规律的性生活以避免阴道狭窄。②男性外阴成形包括阴茎伸直术、尿道成形术、阴囊重建、睾丸复位或隐睾切除等。

2) 手术时机:阴蒂手术推荐在 2 岁至入学前进行,过早易复发,过晚可能影响性心理发育;阴道成形术推荐在青春期后婚前进行^[32,33],但阴道闭合者应在青春期前完成,以免影响经血排出。国外亦有建议婴儿期内一期阴蒂阴道成形术者^[34-36]。男性外阴成形推荐在学龄前完成。男性假两性畸形如社会性别为女性,青春期前切除阴茎及隐睾,必要时根据婚姻需要行阴道成形术。

其他

2. 肾上腺切除 不常规推荐。双侧肾上腺切除多为个案经验^[37-42],仅限于激素替代治疗难以控制者。

(三) 其他治疗

1. 合并高血压者如果激素替代血压控制不满意,推荐钙离子拮抗剂辅助治疗。
2. 对患者及其父母均应进行必要的心理辅导。

五、预后和随访

(一) 预后

21-羟化酶缺陷失盐型 CAH 预后不良,可死于早期的急性肾上腺功能不足;满意的激素替代治疗可使单纯男性化型正常发育生长,女性男性化体征消失,但生殖能力减弱,患多囊卵巢综合征的可能性增加,男性者幼稚性睾丸可发育,并恢复生精功能。CAH 患者易发生睾丸肿瘤或肾上腺残余组织肿瘤,发生率可达 45%~86%^[43,44]。NCCAH 预后良好,女性单纯男性化型治疗后生育率可达 60%~80%;失盐型生育率差别较大,在 7%~60% 之间^[45];未治疗的 NCCAH 女性生育率在 50% 左右,治疗后可升至 93%~100%^[46]。女性 CAH 者阴道成形术后约 60% 有满意的性生活^[47]。CAH 易发生高血压、肥胖、胰岛素抵抗、骨密度下降以及代谢相关指标的变化,心血管危险因素增加,尽量减少糖皮质激素的用量对于预防上述并发症可能具有重要意义^[48]。

3β-类固醇脱氢酶缺陷多数患儿早期夭折,少数轻型患儿可存活。几乎所有碳链裂解酶缺陷者均死于婴儿期。

(二) 随访

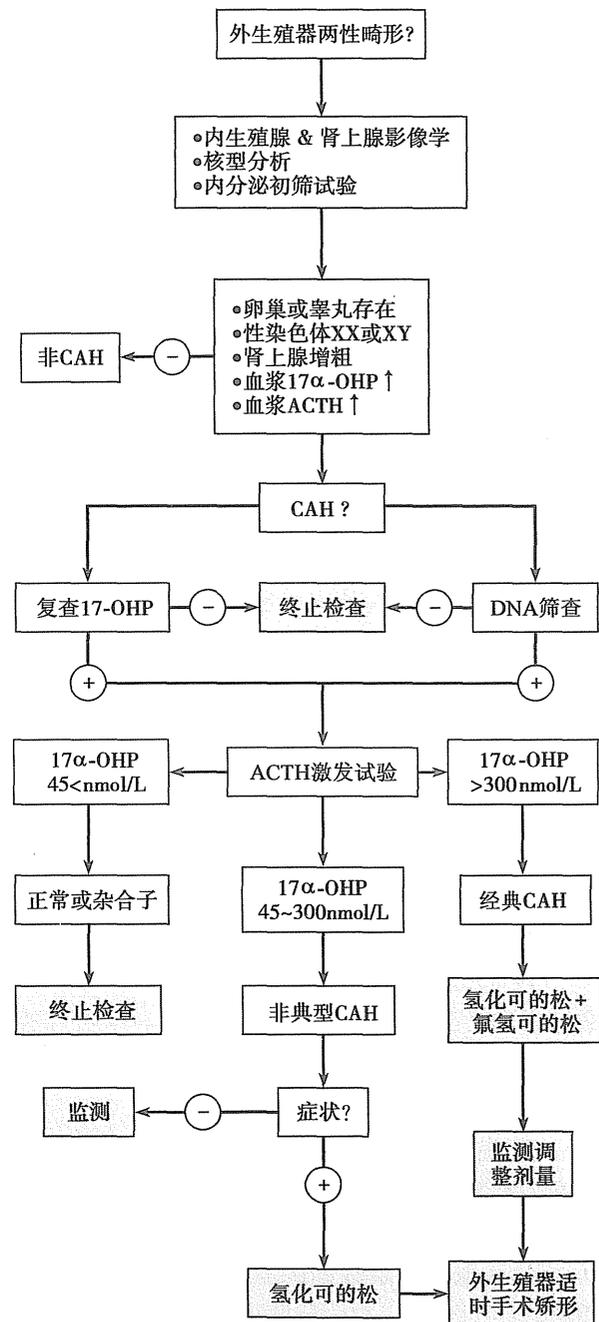
1. 监测指标 推荐指标包括身高、骨龄、体重、血压、血浆 17-OHP、睾酮(仅限于女性和青春前期的男性)、血浆肾素活性、电解质及睾丸超声等,并注意有无医源性库欣综合征表现。不推荐 ACTH 作为监测指标。

2. 随访方案 婴儿期每 3 个月 1 次,此后每 4~12 个月 1 次。晨起第 1 次药前 17-OHP 控制在

3~30nmol/L,雄烯二酮、睾酮等与年龄、性别相符等提示糖皮质激素剂量恰当。低血压、高血钾、高肾素提示盐皮质激素不足,反之过量。儿童每年 1 次骨骼 X 线片评价骨龄。

终生随访。

六、21-羟化酶缺陷 CAH 诊疗流程图^[3,4]



参考文献

- PRADER A, GURTNER HP. The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism). *Helv Paediatr Acta*, 1955, 10 (4):397-412
- PRADER A. Perfect male external genital development and salt-loss syndrome in girls with congenital adrenogenital syndrome. *Helv Paediatr Acta*, 1958, 13 (1):5-14
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*, 2000, 21 (3): 245-91
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003, 349 (8):776-788
- Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, et al. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*, 2002, 136 (4): 320-334
- Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update*, 2004, 10 (6): 469-485
- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, 2005, 365 (9477):2125-2136
- 刘广华, 李汉忠, 纪志刚, 等. 女性肾上腺性征异常症 61 例临床分析. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28 (3):153-155
- Newfield RS, New MI. 21-hydroxylase deficiency. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 816:219-29
- Merke DP, Cutler GB Jr. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30 (1):121-135
- Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30 (1):15-30
- Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet*, 1985, 37 (4):650-67
- Sherman SL, Aston CE, Morton NE, et al. A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet*, 1988, 42 (6): 830-838
- Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): an update. *Steroids*, 2012, 77 (4):342-346
- Phedonos A, Shammas C, Skordis N, et al. High carrier frequency of 21-hydroxylase deficiency in Cyprus. *LID-10.1111/cge.12153* [doi]. *Clin Genet*, 2013
- Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (9):3451-3456
- Kohn B, Day D, Alemzadeh R, et al. Splicing mutation in CYP21 associated with delayed presentation of salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *Am J Med Genet*, 1995, 57 (3):450-454
- Moran C, Azziz R, Carmina E, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183 (6):1468-1474
- New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57 (2):320-326
- Pang S, Spence DA, New MI. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia with special reference to screening in Alaska. *Ann N Y Acad Sci*, 1985, 458:90-102
- Chan CL, McFann K, Taylor L, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia and the Second Newborn Screen. *LID-S0022-3476(13)00011-5* [pii] *LID-10.1016/j.jpeds.2013.01.002* [doi]. *J Pediatr*, 2013
- Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (9):4048-4053
- Charmandari E, Lichtarowicz-Krynska EJ, Hindmarsh PC, et al. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. *Arch Dis Child*, 2001, 85 (1):26-8
- 刘文旭, 徐哲, 谢家伦, 等. 小儿肾上腺性征异常症. *中华泌尿外科杂志*, 2004, (08):40-42
- Pang SY, Pollack MS, Marshall RN, et al. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*, 1990, 322 (2): 111-115
- New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (12):5651-5657
- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 9th Editioned: Saunders, 2006:1830-1867
- 周尊林, 郑宝钟, 王笑红. 家族性 17 α 羟化酶缺陷型肾上腺性征异常. *中华泌尿外科杂志*, 2002, (06):14-16
- 刘广华, 李汉忠, 李永强, 等. 男性肾上腺生殖综合征的治疗体会(附 17 例报告). *中华男科学杂志*, 2006, (07):633-635

- 其他
30. Meyer-Bahlburg HF. Gender assignment and reassignment in intersexuality: controversies, data, and guidelines for research. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 511: 199-223
 31. Crouch NS, Creighton SM. Long-term functional outcomes of female genital reconstruction in childhood. *BJU Int*, 2007, 100(2): 403-407
 32. Bailez MM, Gearhart JP, Migeon C, et al. Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia. *J Urol*, 1992, 148 (2 Pt 2): 680-682, discussion 683-684
 33. Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty. *J Urol*, 1999, 161 (5): 1588-1591
 34. Donahoe PK, Gustafson ML. Early one-stage surgical reconstruction of the extremely high vagina in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg*, 1994, 29 (2): 352-358
 35. Farkas A, Chertin B. Feminizing genitoplasty in patients with 46XX congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14 (6): 713-722
 36. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30 (1): 137-154
 37. Nasir J, Royston C, Walton C, et al. 11 beta-hydroxylase deficiency: management of a difficult case by laparoscopic bilateral adrenalectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 45 (2): 225-228
 38. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, et al. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 (9): 3180-3190
 39. Gunther DF, Bukowski TP, Ritzen EM, et al. Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre- and postoperative studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 (10): 3324-3327
 40. Wells SA, Merke DP, Cutler GB Jr, et al. Therapeutic controversy: The role of laparoscopic surgery in adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (9): 3041-3049
 41. Merke DP, Bornstein SR, Braddock D, et al. Adrenal lymphocytic infiltration and adrenocortical tumors in a patient with 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*, 1999, 340 (14): 1121-1122
 42. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (7): 2993-2998
 43. Falhammar H, Nystrom HF, Ekstrom U, et al. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166 (3): 441-449
 44. Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, et al. Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Am J Med Sci*, 2012, 344 (5): 363-373
 45. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30 (1): 207-229
 46. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74 (3): 635-639
 47. Azziz R, Mulaikal RM, Migeon CJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia: long-term results following vaginal reconstruction. *Fertil Steril*, 1986, 46 (6): 1011-1014
 48. Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors in adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16 (6): 939-946

附录 肾上腺相关内分泌检查

注:各实验室尚无统一正常值标准,仅供参考。

表 20-2 皮质醇症相关实验室检查及功能试验

试验名称		方法和注意要点	正常参考值	临床意义	敏感性 (%)	特异性 (%)
血浆游离皮质醇及节律		1. 节律测定采血:8:00/16:00/24:00; 2. 睡眠不佳、应激、妊娠及雌激素类药物影响结果	4~22(μg/dl)	1. 不推荐单次测定 ^[1] ; 2. 升高见于库欣综合征和应激、肥胖、肝硬化、妊娠等; 3. 节律消失:库欣综合征		
午夜血浆皮质醇	睡眠午夜血浆皮质醇		<1.8(μg/dl)	1. 单次<1.8,可排除CS,在LDDST抑制不完全的病人中特别有意义 2. >1.8,CS ^[2] ,但特异性差 3. >7.5,CS ^[3,4] (推荐)	100 93	20.2 87
	觉醒午夜血浆皮质醇		<7.5(μg/dl)	1. >7.5,CS ^[5,6] ,但肥胖者特异性仅83% 2. >8.3~12	>96 90~92	>96, 96
深夜唾液皮质醇		1. 采集2晚23:00—24:00 2. 吸烟、牙龈出血、类固醇类药物影响结果	<145(ng/dl)	升高见于皮质醇症适合门诊病人。准确性类似于24h-UFC ^[7,8]	92~100	93~100
24小时尿液游离皮质醇(24h-UFC)		1. 24小时尿,PH<7.5,冷藏、避免过量饮水 2. 推荐至少2次测定 ^[1] ,周期性CS需3次以上 ^[9]	12.3~103.5(μg/24h)	升高:CS,2次以上超过正常上限的5倍以上,可确诊CS 假阳性:过量饮水(≥5L)、酒精中毒、抑郁症、神经性厌食、肥胖、肝硬化、妊娠等; 假阴性:①周期性皮质醇症;②严重肾功能不全 ^[10]	79	74
小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)	过夜1mg-LDDST	1. 23:00—24:00口服地塞米松1mg,服药日晨及次晨8:00—9:00测定血浆皮质醇浓度 2. 雌激素停6周,忌酒2周	<1.8μg/dl(50nmol/L)	1. 过夜小剂量适合门诊病人。阴性即完全抑制(<1.8μg/dl)可排除CS,假阴性率3%~15% ^[11,12] 2. 阳性即不完全抑制>(1.8μg/dl):CS 3. >5μg/dl(140nmol/L):可提高诊断CS特异性 ^[13] (>95%) 4. 假阳性:抑郁、焦虑、强迫症、病态肥胖、嗜酒、糖尿病、雌激素、妊娠等	95~98	80 >95
	48h-2mg-LDDST	1. 口服地塞米松0.5mg,qid(9:00、15:00、21:00、3:00)×2天。服药前1日和服药第2日留24小时尿测UFC 2. 体重<40kg,每天剂量调整为30μg/kg/d,分次服	<12.3(μg/24hr)		95	70~80

续表

试验名称		方法和注意要点	正常参考值	临床意义	敏感性(%)	特异性(%)
大剂量地塞米松抑制试验(HDDST)	过夜 8mg-HDDST	方法同 LDDST, 23:00-24:00 口服地塞米松 8mg, 分别测试开始日晨和次晨 9:00 血皮质醇或 24 小时尿 UFC	血浆皮质醇较对照日下降 50% 以上	1. 用于皮质醇症病因鉴别 2. 库欣病多数可被抑制 ^[11] 3. 异位 ACTH 综合征除支气管类癌外, 其余均不被抑制 4. 肾上腺皮质肿瘤患者几乎 100% 不被抑制	81~82	67~79
	48h-8mg-HDDST	方法同 LDDST, 口服地塞米松 2mg, qid				
血浆 ACTH		血清需要立即分离并存储在 -40℃, 以免 ACTH 降解	8:00 (2.1-17.52) 16:00 (1.10-8.76) 24:00 (0-2.19) (pmol/L)	1. 用于皮质醇症病因鉴别 2. ACTH 非依赖性: <5 pg/ml (1.1 pmol/L) 3. ACTH 依赖性: > 正常或正常范围内但 >15pg/ml (3.3 pmol/L)。库欣病约 50% 在正常高限 4. 异位 ACTH 综合征: >100pg/ml, 60% >300pg/ml, 但恶性度低的肿瘤引起者可仅略高于正常 ^[14]		
促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)兴奋试验		CRH ₁₋₄₁ 100μg (1μg/kg), 静脉注射, 测定注射前后 (-30, 0, 30, 60, 90, 120 分钟) 血 ACTH 及皮质醇水平	峰值较基础值增加 ACTH > 50% 皮质醇 > 25% ——为有反应	1. 主要用于 ACTH 依赖性皮质醇症的病因鉴别 2. 库欣病有反应 ^[15] 3. 90% 异位 ACTH 综合征无反应 4. 100% 肾上腺肿瘤无反应	93	
促肾上腺皮质激素释放激素兴奋地塞米松抑制试验(48h-2mg-LDDST-CRH)		先行 48h-2mg-LD-DST, 随后在地塞米松最后一次剂量后 2 小时静脉推注 CRH (1pg/kg), 15 分钟后测量血浆 ACTH 及皮质醇		1. 主要用于 24h-UFC 结果可疑者 2. 血浆 ACTH > 27pg/ml (5.9pmol/L): 皮质醇症 ^[16]	95	97
岩下窦静脉插管分段取血(BIPSS)测 ACTH		双侧岩下窦插管后, 同时在双侧岩下窦和外周静脉抽取基础血样, 以及在静脉注射 CRH (100ug) 后 3、5、10 分钟分别取血样用于测定 ACTH, 测泌乳素作对照		1. 用于临床表现、生化和放射结果不一致或不明确的 ACTH 依赖性皮质醇症 2. 血 ACTH 中枢与外周比值 (IPS/P ratios) 超过 2:1 或 CRH 兴奋后比值超过 3:1 则诊断为库欣病 ^[17,18] 3. 血 ACTH 中枢与外周无明显差别, 则为异位 ACTH 综合征 ^[19]	94	94 95~99

表 20-3 原发性醛固酮增多症相关实验室检查和功能试验

试验名称	方法和注意要点	正常参考值	临床意义	敏感性 (%)	特异性 (%)
血浆肾素活性 (PRA)	<ol style="list-style-type: none"> 螺内酯、β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂等影响结果建议至少停用 2~6 周 α- 受体阻滞剂和甲基多巴不会影响肾素和醛固酮水平,在诊断原醛症过程中,推荐短期应用上述两类药物控制血压 测定前 3 天开始普钠饮食 采集标本前卧床夜,卧位取血。同时测前 24 小时尿钠 	肾素 [ng/(ml·h)] 0.42±0.37 (卧) 2.97±1.02 (立) 血管紧张素 -II (pg/ml) 40.2±12.0 (卧) 85.3±30.0 (立) 醛固酮 (pg/ml) 86.0±37.5 (卧) 151.3±88.3 (立)	升高:1. (高肾素型原发性、恶性、肾血管性)高血压 2. 肾素瘤、先天性醛固酮缺乏症、Barter 综合征、 3. 肾上腺皮质功能低下,严重心肺肝肾功能受损 4. 口服某些药物:如避孕药、利尿药、米诺地尔、硝普钠等,低钠饮食 降低:1. 原发性醛固酮增多症 2. 11β- 和 17α- 羟化酶缺乏症 3. 异位 ACTH、Liddle 综合征、低肾素型原发性高血压 4. 应用某些药物:如盐皮质激素、可乐定、利血平等,高钠饮食		
血浆醛固酮 / 肾素活性比值 (ARR)	<ol style="list-style-type: none"> 普钠饮食 上午采血,起床活动至少 2 小时,坐位 15 分钟后 口服钾盐纠正低钾 血浆醛固酮浓度 >15ng/dl 	20~40	ARR>40 原发性醛固酮增多症,为筛查试验	88	100
卡托普利抑制试验 ^[20]	<ol style="list-style-type: none"> 坐位或站立至少 1h 后,卡托普利 25~50mg 口服继续坐位 测定给药 0h、1 或 2h 的血浆醛固酮、肾素活性和皮质醇 		<ol style="list-style-type: none"> 正常人卡托普利可抑制醛固酮 >30% PHA 者不被抑制,仍低肾素 有一定的假阴性 		
钠盐负荷试验 ^[20]	<ol style="list-style-type: none"> 钠摄入 12g/d×3 缓释氯化钾补充维持血钾在正常水平 测第 3 日晨至第 4 日晨的 24 小时尿醛固酮、钾、钠 禁用于未控制的严重高血压、肾功能不全、心功能不全、心律失常、严重低血钾 		<ol style="list-style-type: none"> 醛固酮 <10μg/24hr (27.7nmol/d),排除 PHA 醛固酮 >12~14μg/24hr (33.3~38.8nmol/d),PHA 		
生理盐水滴注试验 ^[21,22]	<ol style="list-style-type: none"> 试验开始前至少 1 小时开始卧位,8:00—9:30 开始 4 小时内静脉输注生理盐水 2000ml,采血 (0h 和 4h 后)测醛固酮、皮质醇、钾 试验过程监测血压和心率 禁忌同上 		<ol style="list-style-type: none"> 输液后醛固酮 <5ng/dl,排除 PHA 输液后醛固酮 >10ng/dl,确诊 PHA 		

续表

试验名称	方法和注意要点	正常参考值	临床意义	敏感性(%)	特异性(%)
氟氢可的松抑制实验 ^[20]	<ol style="list-style-type: none"> 口服氟氢可的松 0.1mg qid ×4 天 缓释氯化钾每 6 小时一次,每 4 小时测血钾一次,维持血钾接近 4.0mmol/L 缓释 NaCl 30mmol/L 随三餐补充,充分钠盐摄入,维持尿钠排出至少 3mmol/kg 第 4 日 10:00 坐位测血浆肾素活性和醛固酮,7:00 和 10:00 测血浆皮质醇 禁忌于重度高血压或充血性心力衰竭者 		<ol style="list-style-type: none"> 如果第 4 日 10:00 醛固酮 >6ng/dl,并且 PRA <1ng/(ml·h),皮质醇 <7:00 测值,确诊 PHA 目前确诊原醛最为敏感的方法,但特异性较钠盐负荷试验低 		
卧位位醛固酮试验(体位刺激试验)	<ol style="list-style-type: none"> 试验前 1 日测 24 小时尿钾、钠、氯 试验日卧位 4 小时以上,8:00 卧位取血测钾、钠、氯、醛固酮、肾素活性、血管紧张素 -II 速尿 40mg 肌注,站立 2 小时,10:00 取血 测醛固酮、肾素活性、血管紧张素 -II 	肾素 (ng/ml·h) 0.42±0.37 (卧) 2.97±1.02 (立) 血管紧张素 -II (pg/ml) 40.2±12.0 (卧) 85.3±30.0 (立) 醛固酮 (pg/ml) 86.0±37.5 (卧) 151.3±88.3 (立)	<ol style="list-style-type: none"> 正常人站立 2 小时后 3 项指标均会增高 >30%;自主性 PHA 则没有反应,或 3 项指标均会增高 <30% (非自主性 PHA)^[23] 对醛固酮瘤诊断的准确性达 85%^[24] 		
18 羟 - 皮质酮 ^[24,25]	<ol style="list-style-type: none"> 禁食 8~12 小时次晨 8:00 取血,或 24 小时尿 停降压药物至少 1 周,普食 	115~550ng/L (血) 1.5~6.5μg/24h (尿)	<ol style="list-style-type: none"> 醛固酮瘤多 >1000ng/L 特发性醛固酮增多症 <1000ng/L 		
肾上腺静脉取血 (AVS) ^[20,26]	<ol style="list-style-type: none"> 分 24 肽促肾上腺皮质激素给予与否两种方法 纠正低血钾、消除药物因素 卧位过夜,并保持卧位受检。不予促皮素者上午时间开始 24 肽促皮质素 50U/h 静脉持续泵入,取血前 30 分开始持续至操作结束 经股静脉插管肾上腺静脉,左右测序贯取血,测醛固酮、皮质醇,同时取外周血(肘静脉、髂静脉)作对照 肾上腺 / 外周静脉皮质醇比值在皮质素给予者 >10:1,未予者 >3:1 插管位置正确 以血醛固酮 / 皮质醇比值校正混血误差 		皮质醇校正的醛固酮比值高低两侧之比: <ol style="list-style-type: none"> 促皮素给予者 >4:1,提示单侧病变;<3:1,双侧病变^[26] 未予者 >2:1,提示单侧病变^[27] 皮质醇校正的醛固酮比值肾上腺静脉 / 外周血之比 >2.5:1,并且对侧不高于外周血,提示单侧病变 	95	100

表 20-4 其他肾上腺皮质激素及代谢产物相关检查

试验名称	方法和注意要点	正常参考值	临床意义	敏感性 (%)	特异性 (%)
24 小时尿 17- 酮类固醇 (17-KS)	1. 5ml 盐酸防腐, 收集 24 小时尿 2. 测试前停用带色素类药物	8.2~17.8mg/24h(男) 6.0~15.0mg/24h(女)	成人男子 2/3 的 17-KS 来自肾上腺, 1/3 来自睾丸, 儿童和女性主要来自肾上腺 增多: 1. 多见于肾上腺皮质功能亢进症、睾丸癌、垂体功能亢进女性多毛症等 2. 若 17-KS 明显增高, 多提示肾上腺皮质肿瘤及异位 ACTH 综合征等 减低: 1. 多见于肾上腺皮质功能减退症、垂体功能减退、睾丸功能低下等 2. 肝硬化、糖尿病等慢性消耗性疾病等		
24 小时尿 17- 羟皮质类固醇(17-OHCS)	同上	(10.1±2.4)mg/24h(男) (8.6±1.6)mg/24h(女)	增多: 1. 各种原因所致的肾上腺皮质功能亢进 2. 肾上腺性征异常综合征、甲状腺功能亢进症、肥胖症、各种应激状态 减少: 1. 肾上腺皮质功能减低, 如垂体功能减退症、Addison 病、席汗综合征 2. 某些慢性疾病, 如肝病、结核等		
17- 羟孕酮(17-OHP)	17- 羟孕酮显示出明显的昼夜节律和与月经周期有关的波动, 血样本需在清晨和卵泡期采集	3~6nmol/L	增高见于先天性肾上腺皮质增生, 对先天性肾上腺皮质增生 21- 羟化酶缺乏具有诊断价值和疗效观察的意义		

表 20-5 肾上腺髓质功能

试验名称	方法和注意要点	正常参考值	临床意义	敏感性 (%)	特异性 (%)				
24 小时尿儿茶酚胺 (CA) 及其代谢产物	去甲肾上腺素 (NE)	1. 停用影响儿茶酚胺代谢或测定的药物 (如甲基多巴、左旋多巴、心得安等、醋氨酚、三环类抗抑郁药、精神类药物、乙醇、可乐定撤药、酚苄明、阿司匹林等) 2. 停用巧克力、咖啡、香蕉	88.6~331 (nmol/24h)	1. 嗜铬细胞瘤发作期,尿 CA 可达正常值 10~100 倍 2. 尿 E>270nmol/24h 提示肾上腺髓质增生病变 3. 部分高血压病、甲亢、饮酒、急性心梗、急性脑血管意外等可使血尿 CA 及其代谢物升高	86	88			
	肾上腺素 (E)		<82 (nmol/24h)						
	多巴胺 (DA)		625~2750 (nmol/24h)						
	甲氧基肾上腺素 (MN)		<1000 (nmol/24h)				MN>2880nmol/24h, PHEO ^[28]	97	69
	甲氧基去甲肾上腺素 (NMN)		<3000 (nmol/24h)				NMN>6550nmol/24h, PHEO ^[28]		
	总甲氧肾上腺素		<6 μ .mol/24h				MN+NMN>12.7 μ .mol/24h, PHEO	77	93
	芳草基扁桃酸 (VMA)		<40 μ .mol/24h				VMA>55 μ .mol/24h, PHEO ^[28]	46~67	95
血浆儿茶酚胺 (CA) 及其代谢产物	去甲肾上腺素 (NE)	1. 安静平卧休息 20 分钟, 避免吵闹、疼痛或不适、焦虑或情绪不安等应激因素 2. 禁用 1 周 α 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、氢氯塞嗪等降压药, 地塞米松、胰岛素等及上述食品	0.7-2.4 (nmol/L)	1. 血浆儿茶酚胺水平反映瞬间交感 - 肾上腺髓质系统的活性。受多种生理、病理因素及药物的影响。价值有限 2. NE>9nmol/L 和 / 或 E>1.6nmol/L, PHEO 3. DA 水平明显增高提示恶性 PHEO 可能	84	81			
	肾上腺素 (E)		<0.27 (nmol/L)						
	多巴胺 (DA)		<0.19 (nmol/L)						
	游离 MN		<0.30 (nmol/L)				MN>0.42nmol/L, PHEO	97~99	89
	游离 NMN		<0.60 (nmol/L)				NMN>1.4nmol/L, PHEO ^[29]		

参考文献

- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (5): 1526-1540
- Newell-Price J, Trainer P, Perry L, et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, 43 (5): 545-550
- Putignano P, Toja P, Dubini A, et al. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (9): 4153-4157
- Reimondo G, Allasino B, Bovio S, et al. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153 (6): 803-809
- Pikkarainen L, Alfthan H, Markkanen H, et al. Midnight serum cortisol: comparison of healthy volunteers and hospitalized patients with Cushing's syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*, 2002, 62 (5): 357-360
- Putignano P, Bertolini M, Losa M, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26 (6): 539-544
- Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, et al. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (7): 3345-3351
- Viardot A, Huber P, Puder JJ, et al. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (10): 5730-5736
- Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*, 2003, 169 (1): 5-11
- Chan KC, Lit LC, Law EL, et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clin Chem*, 2004, 50 (4): 757-759
- Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (11): 5299-306
- Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (3): 1222-1226
- Pecori GF, Pivonello R, Ambrogio AG, et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66 (2): 251-257
- Invitti C, Pecori GF, de Martin M, et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (2): 440-448
- Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58 (6): 718-724
- Erickson D, Natt N, Nippoldt T, et al. Dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (8): 2972-2976
- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 1991, 325 (13): 897-905
- Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34 (2): 403-421
- Colao A, Faggiano A, Pivonello R, et al. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol*, 2001, 144 (5): 499-507
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (9): 3266-3281
- Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*, 2006, 24 (4): 737-745
- Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*, 2007, 25 (7): 1433-1442
- Hirohara D, Nomura K, Okamoto T, et al. Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (9):

其
他

- 4292-4298
24. Young WF Jr, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1988, 17(2): 367-395
 25. Biglieri EG, Schambelan M. The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 49(1): 87-91
 26. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*, 2004, 136(6): 1227-1235
 27. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1083-1090
 28. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*, 2005, 366(9486): 665-675
 29. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best. *JAMA*, 2002, 287(11): 1427-1434

泌尿系统其他疾病诊断治疗指南

第一节 肾血管性高血压

一、概 述

肾血管性高血压(renovascular hypertention, RVH)是各种原因造成肾动脉病变后产生的继发性高血压,这类高血压可以通过治疗血管病变或切除患肾而得以控制^[1]。RVH是继发性高血压的第二位原因。肾血管性高血压一方面可以导致心、脑、肾等多种靶器官损害;另一方面,肾血管性高血压可以通过外科手术使病变血管重新通畅从而得到有效治疗,肾脏病变和肾功能在一定程度上具有可逆性,手术有效率可达72%~94%,因而深受临床医生的重视。

(一) 病因

肾血管性高血压约占全部高血压患者的1%~10%,在恶性高血压合并肾功能不全者其发病率升至30%~40%^[2]。尸检发现27%的50岁以上者肾动脉狭窄程度超过50%^[3]。欧美等国家的肾动脉狭窄病人中60%~70%是由动脉粥样硬化所致(尤其在老年人)。纤维肌性发育不良约占25%以上,是年轻患者最主要的原因^[4]。在我国,大动脉炎是年轻患者肾动脉狭窄(renal artery stenosis, RAS)的重要原因之一,约占40.5%~66.6%^[5]。近期国内有研究资料显示我国RVH病因已和欧美国家类似:动脉粥样硬化成为第一病因,而大动脉炎次之^[6]。大动脉炎是一种世界性疾病,东亚、南亚及拉丁美洲的发病率要高于其他地区;在我国多见于北方农村寒冷地区。

目 录

第一节	肾血管性高血压	589
第二节	精索静脉曲张	596
第三节	急性尿潴留	602
第四节	鞘膜积液	609

其他 纤维肌性发育不良在我国较少见^[7]。吸烟和高胆固醇是动脉粥样硬化造成肾动脉狭窄的重要诱因。

(二) 病理改变

肾动脉疾病的主要病理性变化是动脉粥样硬化(atherosclerosis, ASO)和纤维肌性发育不良(fibrous dysplasia, FD)。

1. 动脉粥样硬化 可能仅累及肾动脉,亦可累及腹主动脉、冠状动脉、颈动脉等血管。硬化性狭窄通常发生于肾动脉近心侧 2cm,而远心端或分支很少受累。2/3 患者形成偏心性斑块,其余则为环状斑块,造成管腔狭窄和内膜破坏。约见于 40% 病人,主要为男性尤其是老年男性患者。

肾动脉纤维肌性发育不良:常见于青年人,女多于男。肾动脉病变主要发生于中 1/3 和远 1/3 段,常累及分支,单侧者以右侧多见。此型的病理变化又可分为四种:①内膜纤维增生:内膜显著增厚,有胶原累积,其中有原始纤维母细胞散在,伴发血肿时使动脉狭窄部分变形,有发展倾向。血管造影显示肾动脉中段有灶性狭窄;②纤维肌肉增生:病变发生于血管中层,平滑肌与纤维组织同时增生。动脉壁呈同心性增厚,弹力溃破而引起壁间血肿,在血肿周围有大量胶原形成。血管造影显示肾动脉或其分支有光滑狭窄;③中层纤维增生:主要是纤维组织增生,内弹力膜变薄或消失,肌纤维被胶原所代替,中层稀薄,部分呈球囊性扩张,病变一般较为广泛,大多蔓延血管远端 2/3 或可累及分支。血管造影显示肾动脉呈念珠状。④外膜下纤维增生:病变位于血管的外弹力层,中层外膜有胶原沉着。由于肾动脉被大量稠密的胶原所环绕使血管变窄。血管造影示有不规则的狭窄,侧支循环丰富。

2. 大动脉炎 本病好发于育龄期妇女,也可见于男性及其他年龄段人群。大动脉炎是一种病因不明的慢性炎症性疾病,主要累及主动脉及其主要分支,肺动脉也可受累。此种病变的炎性改变累及动脉壁全层,中层受累最为严重。动脉壁呈弥漫性不规则增厚及纤维化改变。血管造影以多发性狭窄为主,少数可呈节段性扩张或动脉瘤形成,亦可有继发性血栓形成。

在肾血管性高血压病例中,除上述外,尚有少数因肾动脉瘤、肾梗塞、肾动静脉瘘等。

(三) 病理生理学改变

早在 20 世纪 30 年代,Goldblatt 等研究发现肾脏血流灌注减少后动脉血压会持续升高。其后大量研究证实肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)是肾血管性高血压的主要发病机制之一,至少在起始阶段^[8]。基因敲除等实验已充分证实^[9-10]。

肾缺血可刺激肾小球旁细胞分泌大量肾素,通过 RAAS 使血管收缩、水钠潴留,交感神经活性增加,肾内前列腺素和一氧化氮升高,血压升高^[11-13]。其中最主要的是血管紧张素Ⅱ,它能使周围小动脉强烈收缩及心脏搏动增强,导致高血压发生。肾实质损害后,肾小球滤过率下降,肾脏排钠能力降低,引起体内钠水潴留,血容量和细胞外液量扩张心排出量增加;同时亦使血管平滑肌细胞内水钠及钙含量增加,导致血管壁增厚,阻力增加,血压升高。

肾动脉狭窄后肾素的释放取决于主动脉与肾动脉狭窄段远心段间的压力差大小,通常在 10~20mmHg 之间^[14]。目前看来,RAAS 只是启动 RVH 而不是持续作用,RAAS 激活后可激发其它系统如氧化途径,从而维持业已升高的血管收缩的紧张度和动脉血压^[15-18]。

此外肾血管性高血压也与激肽、前列环素等降压物质的分泌减少及内皮素等血管活性物质影响有关。

双侧 RAS 或孤立肾 RAS 引起细胞外液增加可能是高血压的主要原因之一。慢性长期单侧 RAS 会导致对侧肾损害,可出现类似双侧肾血管病变。肾血管性高血压可加重周围动脉粥样硬化,后者又进一步促进高血压发展,形成恶性循环。

二、临床表现

RVH 的临床表现无特异性。

1. 高血压 患者发病年龄是考虑 RVH 的一个重要临床线索。小于 30 岁或大于 55 岁时突发展迅速的恶性高血压,可能与肾血管疾病有关。多数表现为起病快、病程短、进行性高血压,这些症状的出现往往提示治愈可能性大。既往轻度高血压或有效控制的高血压突然加重或难以控制亦提示 RVH 可能。一般降压药难以控制血压,转化酶抑制和血管紧张素拮抗剂治疗有效。

2. 腰痛 较常见的症状。往往由肾段动脉栓塞或肾动脉内壁分离所引起。部分患者有上腹部及腰部外伤史。

3. 蛋白尿 部分患者可有蛋白尿,血管重建术后恢复正常。蛋白尿可由肾血管疾病所引起,也可由合并症糖尿病和肾小球肾炎等引起。

4. 上腹部血管杂音 约 50% 以上患者可于上腹部和患肾区闻及血管杂音。

5. 继发性醛固酮增多症 约 16% RVH 患者出现低钾血症。

三、诊 断

肾血管性高血压的诊断应首先排除肾外性的疾病。肾实质性高血压包括原发性高血压,除详询病史外,病因的诊断一般可用泌尿系统疾病的常规检查和某些特殊检查即可确定。肾血管病变的诊断,则需补充其他特殊检查方法。

常用于诊断 RVH 的非侵袭性方法包括彩色多普勒、磁共振血管成像和计算机断层扫描血管成像,以及 IVU, B 超、外周血肾素测定、卡托普利实验、肾核素扫描等。然而, RVH 的确诊方法仍是肾动脉造影,相对于其它方法而言,该法仍属于“金标准”。

(一) 病史与体格检查

有下列诸项者应注意可能有肾血管病变引起的高血压:

1. 30 岁以下或 50 岁以上发生的高血压,特别是年轻且严重的高血压;
2. 高血压发作突然,病程较短或发展迅速;
3. 进行性或药物难以控制的高血压;
4. 高血压患者经 ACEI 治疗后肾功能恶化;
5. 严重高血压伴有低钾血症;
6. 高血压伴有腰背或肋腹部疼痛;
7. 反复发作性肺水肿;
8. 有吸烟史,伴冠状动脉、颈动脉、脑动脉和周围动脉的粥样硬化性病变;
9. 腹背部可听到血管杂音;
10. 无高血压家族史;

(二) 排泄性尿路造影(即静脉尿路造影, IVU)

IVU 的改良方法,包括高压快速或分钟间隔

连续静脉肾盂造影可用于筛查 RAH。注射造影剂速度为 20~30 秒,注射后 30 秒肾影期摄第一张片,以后每分钟拍片 1 张,共 5 分钟。10、15、30 分钟各拍片 1 张,如显影不良,可延期加拍片。肾动脉狭窄可显示四项主要变化:①患肾集合系统延迟显影(最重要表现);②两肾大小差异超过 1.5cm(最常见表现);③患肾显像期延长;④患侧肾盂肾盏系统有侧支循环的血管压迹。

由于该法敏感性和特异性明显低于其它诊断方法,所以 IVU 不常用于 RAH 的诊断。

(三) 多普勒超声

多普勒超声是一种无创性检查手段,对 RAS 诊断的敏感性和特异性分别为 75%~98% 和 90%~100%^[19-21]。联合运用实时 B 超和脉冲多普勒超声技术可获得腹部大血管影像和血液速度信息。

肾动脉收缩流速峰值(peak systolic velocity, PSV)大于 180cm/sec 作为诊断肾动脉狭窄的界值(肾动脉 PSV 正常值为 100 ± 25 cm/sec)。PSV 被认为诊断 RAS 最有价值的单一指标^[22]。肾动脉的流速与主动脉流速的比值称为肾主动脉比率(renal aortic ratio, RAR)。RAR>3.5 提示严重狭窄(>60%)。若患者主动脉存在有阻塞性疾病或动脉瘤,主动脉血流出现异常,RAR 检测无意义。

能量多普勒成像、三维成像、谐波成像以及超声造影等技术的应用能够为 RAS 诊断提供更多信息^[23-24]。

(四) 外周肾素活性(PRA)测定

外周血肾素活性测定的敏感性和特异性分别为 80% 和 84%^[25]。检测肾素活性前 2 周停用所有降压药。采血宜在中午时段患者步行 4 小时后进行。值得注意的是,约 16% 特发性高血压患者 PRA 升高,而超过 20% RVH 患者 PRA 正常^[26]。

(五) 甲巯丙脯酸试验(captopril test)

与 PRA 测定一样,甲巯丙脯酸试验也是功能性检测方法。RVH 患者服用 ACEI 类药物后 PRA 较特发性高血压患者明显增高^[27]。其敏感性和特异性分别为 74% 和 89%^[28]。

检测前应停用所有利尿剂和 ACEI 类药物 1 周以上,患者可以继续服用 β -阻滞剂。患者需正常或高盐饮食。服药前和服药后采血应在同

其他 一体位,而且在血压平稳后进行。口服卡托普利 25mg,1 小时后采血。

甲硫丙脯酸试验阳性诊断标准:服药后 PRA 大于 12ng/(ml·h),PRA 升高值大于 10ng/(ml·h),较 PRA 基底值升高 400% 以上。如果 PRA 基底值大于 3ng/(ml·h),则升高 150% 以上^[29]。氮质血症患者或儿童患者行卡托普利试验结果不可靠^[30]。甲硫丙脯酸试验敏感性较低,故不宜用于筛检 RVH,但其阴性预测值较高,达 95% 左右,可用于 RVH 排外诊断^[31-32]。

(六) 肾静脉肾素测定(renal vein renin)

RVH 的功能性诊断的标准应是缺血侧肾脏肾素分泌增高,而对侧肾素分泌降低。取双侧肾静脉和下腔静脉血测定肾素水平。肾脏净肾素分泌值 = 肾静脉肾素值 - 肾动脉肾素值。由于腹主动脉与下腔静脉的肾素水平相同,所以可用下腔静脉血肾素值代替肾动脉血肾素值^[33]。

患侧肾脏 PRA 较对侧超过 50% 即可确诊为 RVH。对侧肾脏肾素分泌受抑制肾静脉肾素值 - 下腔静脉肾素值 = 0 提示健侧肾脏对高血压反应正常,提示肾血管重建术可治愈高血压。

(七) 甲硫丙脯酸肾图(captopril renography)

患者服用甲硫丙脯酸后,示踪剂的吸收、积聚和排泄在患肾内均有显著延缓,而健侧肾脏 GFR 变化不大,这使得两侧肾图的吸收、排泄曲线的不对称性及差异显著加大,较常规肾图明显提高了肾图对 RVH 的诊断灵敏性,对 RVH 的检出率也明显优于甲硫丙脯酸试验。正常人或特发性高血压病人给予甲硫丙脯酸后 GFR 无变化。其敏感性和特异性分别为 90%~93% 和 93%~98%。

肾动脉狭窄的诊断标准:最大高峰时间延迟 ≥11 分钟;患侧 GRR 明显降低或用药后 2~3 分钟内两侧 GFR 差异绝对值 >9.9%;患侧延迟排泄 >5 分钟。

(八) 磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)

MRA 具有无创、无放射、不用含碘造影剂等优点,肾功能不全患者也适用。它不仅能够了解肾脏的形态学特征,而且可以获得肾脏的功能性信息,包括分肾肾血流和 GFR 等^[34]。其敏感性

与特异性分别为 93% 和 90%^[35],MRA 增强扫描的敏感性与特异性分别为 94% 和 91%,优于 DUS 检查^[36]。一项 Meta 分析(包括 998 例 RAS 患者)提示 MRA 敏感性与特异性可达 97% 和 93%^[37]。但 MRA 的图像质量不如血管造影,仅能显示主要肾动脉分支的近端部分。

(九) 计算机断层扫描血管成像(computed tomography angiography, CTA)

螺旋 CT 三维重建技术可以清楚显示肾动脉及其分支。CTA 与 MRA 有类似的敏感性与特异性,达 92% 和 99%^[38]。CTA 图像像素高于 MRA。但 CTA 需含碘造影剂,而且有 X 线辐射。

(十) 肾动脉造影

肾动脉造影仍是 RVH 诊断的金标准。该法不宜做为 RVH 初筛手段,主要是由于它是一项侵袭性操作、患者要接受 X 线辐射,需含碘造影剂,术者需掌握血管介入技术,费用较高。

肾动脉造影的指征:①年龄 ≤30 岁且无高血压家族史;②45 岁以上的恶性急进型高血压或慢性高血压而短期内转为急进型恶性高血压者;③继发于腰腹痛的高血压,上腹部或肾区可听到血管杂音;④肾区外伤后继发的恶性高血压;⑤肾图检测肾动脉段供血不足者;⑥快速静脉注射法造影表现有两侧肾影或功能不对称者;⑦肾功能检测两侧肾有显著差异而不能用其它类肾病作解释者^[39]。

为了减少含碘造影剂对肾脏的毒性,可以考虑使用二氧化碳做为造影剂。已有较多研究证实了二氧化碳造影剂的安全性和有效性,而且使用的导管可以更细更软^[40-43]。

(十一) 血氧水平依赖功能核磁

血氧水平依赖功能核磁(BOLD-MRI)通过对比脱氧血红蛋白与氧合血红蛋白的顺磁性来间接描述肾脏组织的氧合程度及肾脏的血流。具有无创性,且能够同时提供形态和功能两方面的信息,而无需使用外源性对比剂,无电离辐射,因此可作为诊断肾血管性高血压的备选手段之一^[44]。

四、治 疗

肾血管性高血压治疗目的在于控制或降低血

压,恢复足够的肾血流量,改善肾功能。对肾血管性高血压的治疗方法的选择仍存在较多争议,目前有关不同治疗方法的大宗病例长期疗效对比分析的数据非常有限,而且对血管重建手术的长期治疗效果尚有待进一步评估^[4]。

(一) 药物治疗

药物治疗主要用于外科手术和经皮腔内肾血管成形术前和术后血压的控制,以及不愿意接受手术和健康状况不能够耐受手术治疗者,也用于手术治疗血压控制不满意者。需要注意的是,无论用何种降压药,如降压过度,均有可能导致患肾功能的严重损害。因此,药物降压时宜保持血压在适当水平,以保证一定的患肾血流灌注,切忌一味追求血压正常。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和钙通道拮抗剂能够有效地控制RAS并发的高血压。利尿剂氢氯噻嗪、胍苯哒嗪和 β -阻滞剂对RAS个体患者也同样有效。

STT方案是比较传统的治疗方案,包括氢氯噻嗪、噻吗洛尔和胍屈嗪三联药物,目前已被ACEI类药物取代。依那普利加氢氯噻嗪治疗肾血管性高血压较STT疗法明显增加有效肾血浆流量,并且未发生急性肾功能衰竭及毒性副作用^[45]。

大多数患者通常需联合服用多种降压药,包括 β -阻滞剂、钙通道拮抗剂、利尿药和 α 阻滞剂。ACEI类药物对合并有糖尿病性肾病、左室肥大和心衰的RAS患者尤为有效,但可减低肾小球滤过率,有可能损害肾功能。

单侧肾血管性高血压,可用 β 受体阻断剂或ACEI或血管紧张素II受体阻断剂(ARB)治疗;双侧肾血管性高血压禁用ACEI或ARB等药物,这是因为双侧或单侧的肾动脉狭窄者,应用ACEI或ARB时,由于其具有优先扩张出球小动脉的作用,使肾小球滤过率下降,导致患者的肾功能恶化,血肌酐、尿素氮急剧上升,故应更换用其他降压药物或改用其他方法治疗。由于单侧肾动脉狭窄的患者亦有可能发展为双侧肾动脉受累,所以在应用ACEI、ARB时应格外小心,严密监测肾功能,一旦出现肾功能减退,即应停止使用。利尿剂可刺激肾素-血管紧张素系统,对高肾素性高血压不宜选用。

推荐意见^[46]:

(1) 血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道拮抗剂

能够有效地用于治疗单侧RAS并发高血压者(IA)。

(2) 血管紧张素受体拮抗剂能够有效地用于治疗单侧RAS并发高血压者(IB)。

(3) β -阻滞剂能够有效地用于治疗RAS合并有高血压者(IA)。

(二) 手术治疗

目前外科手术已逐渐被血管成形术所取代^[47]。

1. 肾切除术 除少数病例外,患肾切除术目前已很少进行,而根据具体病变选用各种肾血管重建手术。肾切除术的指征有:①无功能肾,对侧肾无病变功能良好者。②肾内形成弥漫性栓塞者。③肾血管病变广泛,远段分支受累,无法施行修复性手术者。④修复性手术失败而对侧肾正常者。⑤单侧修复性手术后肾功能恢复,血运良好,但血压仍不下降,而对侧肾经活检证明有肾性高血压继发病变并检测该肾肾静脉肾素活性持续升高者。对萎缩肾不宜轻易切除^[39]。

2. 肾血管重建术 肾血管重建手术的方法很多,各有其特点,在治疗时应结合具体病情选用最适宜的手术方法。

(1) 动脉血栓内膜剥除术(thromboendarterectomy):适用于肾动脉开口或其近端1/3的动脉粥样硬化斑块或内膜增生病变。

(2) 旁路手术(亦称搭桥手术by-pass operation):适用于肾动脉狭窄伴有狭窄后扩张的病例。

(3) 脾、肾动脉吻合术:适用于左肾动脉狭窄性纤维肌肉增生病变,要求脾动脉有足够的大小,可从术前主动脉造影看出。以肝、肾动脉吻合术治疗右侧肾动脉狭窄,获得良好效果。

(4) 肾动脉狭窄段切除术:适用于肾动脉局限性纤维肌肉增生,狭窄的长度在1~2cm以内。

(5) 病变切除及移植物置换术(resection and graft replacement):适用于肾动脉狭窄长度超过2cm的病变。多数作者选用自体静脉,取材方便,在85%~90%病例中取得良好效果;应用髂内动脉,有效率可达98%。人工血管大多采用涤纶,亦有推荐多孔聚四氟乙烯膨体(poly-tetrafluoroethylene,PTFE)。合成移植物取材随意,但血栓形成使其适用性受到一定的限制。

(6) 肾动脉再植术:适用于肾动脉开口异常或肾动脉开口水平的腹主动脉内有斑块硬化病变,切断肾动脉后将远端再植于附近正常的腹主动脉。

其他

(7) 自体肾移植术(auto-renal transplantation): 肾动脉及各分支病变不合作原位血管重建术者,可行自体肾移植术。小儿患者的疗效较成人为高,治愈率为58%~85%,改善率7%~24%,失败率0~7%。

(8) 经皮腔内肾动脉血管成形术(percutaneous transluminal renal angioplasty, PTRAs): 1978年Grüntzig首先创用PTA扩张肾动脉狭窄获得成功,为肾血管性高血压治疗开辟了新的途径。

纤维肌性不良的手术成功率要高于动脉粥样硬化者,后者的再狭窄率较高^[48]。多项研究证明血管成形术要优于药物治疗^[49-52]。但血管成形术的效果很大程度上取决于术者的操作技巧与经验。

多发性大动脉炎的动脉狭窄为纤维增生所致,管壁增厚明显且弹性极差, PTRAs 治疗的效果不佳,扩张后的动脉回缩明显,置入支架后易导致支架扩张不良或支架内血栓形成;此外,在 PTRAs 治疗过程中,球囊扩张可导致血管内壁受损,诱发或加重炎症反应,导致管腔进一步狭窄。因此,虽然 PTRAs 治疗的成功率高,临床症状缓解明显,但是远期再狭窄率高^[53]。

手术指征^[54]:①无症状性具有血流动力学意义的双侧RAS;②具有血流动力学意义的RAS合并反复发作、原因不明肺水肿或没有其他原因心力衰竭;③具有血流动力学意义的RAS伴有逐渐加剧的高血压、难治性高血压、恶性高血压、高血压及患侧小肾,以及不能耐受药物治疗的高血压;④近期加剧或近期发生的肾功能不全伴有双侧或单侧仍有功能肾的RAS;⑤无症状性具有血流动力学意义的单侧仍有功能肾的RAS;⑥慢性肾功能不全伴有双侧或单侧仍有功能肾的RAS;⑦具有血流动力学意义的RAS伴有不稳定性心绞痛。

相对禁忌证包括:①大动脉炎活动期;②RAS病变处弹性差,肾动脉球囊扩张(PTA)不足50%,不能植入支架;③肾动脉正常段管径不足4mm;④RAS位于肾内分支,不应植入支架^[54]。

PTRAs系应用同轴扩张血管的原理,从已插入通过肾动脉狭窄处一根带有囊袋的导管将囊袋膨胀至一适度压力(大约5个大气压)从而增大管腔直径。技术成功可从术后血管造影确认,一般在97%。众多报道提示90%或以上的肾血管性高血压在1个月内血压显著下降。PTA失败的原因有二:一为扩张不全,一为病灶复发,常与病变

钙化有关,多见于肾动脉开口处或动脉造影未能显示的某些狭窄部分,故在行 PTRAs 前应加注意。PTRAs 疗效不佳或血压再升高时,可重复 PTRAs 或改用手术治疗。

经皮腔内血管重建新技术还包括经皮肾动脉内支架术(percutaneous transluminal renal angioplasty with stent, PTRAS)、经皮腔内激光血管成形术和经皮腔内超声血管成形术等。PTRAs 后残余狭窄 $\geq 30\%$ 、跨狭窄段压力梯度 $\geq 10\text{mmHg}$ 是 PTRAs 后即刻失败的标准和放置肾动脉内支架的指征。此外,支架也适用于不能控制的肾血管性高血压,进展性肾衰和复发的急性肺水肿^[55]。

参 考 文 献

- Novick AC, Fergany A. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Sanders Elsevier, 2007
- Thomas D, DuBose J. Vascular disorders of the kidney. In: Godman L, editor. Cecil Textbook of Medicine. 22 ed. Philadelphia: SAUNDERS Elsevier, 2004. 753-760
- Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. Ann Intern Med, 1993, 118(9): 712-719
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 2007, 28(12): 1462-1536
- 支剑笙. 肾血管性高血压. 见: 蒋季杰, 范亚平, 主编. 现代肾脏病学, 2001. 574
- 王芳, 王梅, 王海燕. 动脉粥样硬化患者肾动脉狭窄患病率的调查. 中华肾脏病杂志, 2005, 33: 139-142
- 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005年修订版). 2005
- Textor SC. Current approaches to renovascular hypertension. Med Clin North Am, 2009, 93(3): 717-732
- Cervenka L, Horacek V, Vaneckova I, Hubacek JA, Oliverio MI, Coffman TM, et al. Essential role of AT1A receptor in the development of 2K1C hypertension. Hypertension, 2002, 40(5): 735-741
- Crowley SD, Gurley SB, Oliverio MI, et al. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system. J Clin Invest, 2005, 115(4): 1092-1099
- An epidemiological approach to describing risk associated

- with blood pressure levels. Final report of the Working Group on Risk and High Blood Pressure. *Hypertension*, 1985, 7(4):641-651
12. Simon N, Franklin SS, Bleifer KH, et al. Clinical characteristics of renovascular hypertension. *Jama*, 1972, 220(9):1209-1218
 13. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *The New England journal of medicine*, 2001, 344(6):431-442
 14. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(9):1851-1855
 15. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, et al. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension*, 2001, 37(2 Part 2):541-546
 16. Jung O, Schreiber JG, Geiger H, et al. gp91phox-containing NADPH oxidase mediates endothelial dysfunction in renovascular hypertension. *Circulation*, 2004, 109(14):1795-1801
 17. Welch WJ, Mendonca M, Aslam S, Wilcox CS. Roles of oxidative stress and AT1 receptors in renal hemodynamics and oxygenation in the postclipped 2K, 1C kidney. *Hypertension*, 2003, 41(3 Pt 2):692-696
 18. Parildar M, Parildar Z, Oran I, Kabaroglu C, Memis A, Bayindir O. Nitric oxide and oxidative stress in atherosclerotic renovascular hypertension: effect of endovascular treatment. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14(7):887-892
 19. Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med*, 1995, 122(11):833-838
 20. Strandness DE, Jr. Duplex imaging for the detection of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis*, 1994, 24(4):674-678
 21. Mollo M, Pelet V, Mouawad J, et al. Evaluation of colour duplex ultrasound scanning in diagnosis of renal artery stenosis, compared to angiography: a prospective study on 53 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1997, 14(4):305-309
 22. Miralles M, Cairols M, Cotillas J, Gimenez A, Santiso A. Value of Doppler parameters in the diagnosis of renal artery stenosis. *J Vasc Surg*, 1996, 23(3):428-435
 23. Murphy KJ, Rubin JM. Power Doppler: it's a good thing. *Semin Ultrasound CT MR*, 1997, 18(1):13-21
 24. Missouriis CG, Allen CM, Balen FG, Buckenham T, Lees WR, MacGregor GA. Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement. *J Hypertens*, 1996, 14(4):519-524
 25. Pickering TG, Sos TA, Vaughan ED, et al. Predictive value and changes of renin secretion in hypertensive patients with unilateral renovascular disease undergoing successful renal angioplasty. *The American journal of medicine*, 1984, 76(3):398-404
 26. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *The New England journal of medicine*, 1972, 286(9):441-449
 27. Case DB, Laragh JH. Reactive hyperreninemia in renovascular hypertension after angiotensin blockage with saralasin or converting enzyme inhibitor. *Ann Intern Med*, 1979, 91(2):153-160
 28. Pickering TG, Blumenfeld JD, Laragh JH. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1996. 2106-2125
 29. Muller FB, Sealey JE, Case DB, et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *The American journal of medicine*, 1986, 80(4):633-644
 30. Gauthier B, Trachtman H, Frank R, et al. Inadequacy of captopril challenge test for diagnosing renovascular hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*, 1991, 5(1):42-44
 31. Gosse P, Dupas JY, Reynaud P, Jullien E, Dalocchio M. Captopril test in the detection of renovascular hypertension in a population with low prevalence of the disease. A prospective study. *Am J Hypertens*, 1989, 2(3 Pt 1):191-193
 32. Frederickson ED, Wilcox CS, Bucci M, et al. A prospective evaluation of a simplified captopril test for the detection of renovascular hypertension. *Arch Intern Med*, 1990, 150(3):569-572
 33. Vaughan ED Jr, Buhler FR, Laragh JH, et al. Renovascular hypertension: renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability. *The American journal of medicine*, 1973, 55(3):402-414
 34. Grist TM. Magnetic resonance angiography of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis*, 1994, 24(4):700-712
 35. Hany TF, Leung DA, Pfammatter T, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the renal arteries. Original investigation. *Invest Radiol*, 1998, 33(9):653-659
 36. De Cobelli F, Venturini M, Vanzulli A, et al. Renal arterial stenosis: prospective comparison of color Doppler US and breath-hold, three-dimensional, dynamic, gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology*, 2000, 214(2):373-380

- 其他
37. Tan KT, van Beek EJ, Brown PW, et al. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2002, 57 (7): 617-624
 38. Willmann JK, Wildermuth S, Pfammatter T, et al. Aortoiliac and renal arteries: prospective intraindividual comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology*, 2003, 226 (3): 798-811
 39. 俞天麟. 肾动脉病变继发高血压. 见: 吴阶平, 主编. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004. 1725-1744
 40. Hawkins IF Jr, Wilcox CS, Kerns SR, et al. CO₂ digital angiography: a safer contrast agent for renal vascular imaging? *Am J Kidney Dis*, 1994, 24 (4): 685-694
 41. Schreier DZ, Weaver FA, Frankhouse J, et al. A prospective study of carbon dioxide-digital subtraction vs standard contrast arteriography in the evaluation of the renal arteries. *Arch Surg*, 1996, 131 (5): 503-507; discussion 7-8
 42. Caridi JG, Stavropoulos SW, Hawkins IF, Jr. Carbon dioxide digital subtraction angiography for renal artery stent placement. *J Vasc Interv Radiol*, 1999, 10 (5): 635-640
 43. Fitridge RA, Petrucco M, Dunlop CM, et al. Arteriography in chronic renal failure: a case for carbon dioxide. *Cardiovasc Surg*, 1999, 7 (3): 323-326
 44. Textor SC, Glockner JF, Lerman LO, et al. The use of magnetic resonance to evaluate tissue oxygenation in renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 780-788
 45. Franklin S, Smith R. A comparison of enalapril plus hydrochlorothiazide with standard triple therapy in renovascular hypertension. *Nephron*, 1986, 44 (Suppl 1): 73-82
 46. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (6): 1239-1312
 47. Bruce G. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens*, 2005, 23 (Suppl 3): 23-29
 48. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron*, 1997, 75 (4): 373-383
 49. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, et al. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*, 2003, 114 (1): 44-50
 50. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension*, 1998, 31 (3): 823-829
 51. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The New England journal of medicine*. 2000 Apr 6; 342 (14): 1007-1014
 52. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. Journal of human hypertension*, 1998, 12 (5): 329-335
 53. 丛晓亮, 赵仙先. 多发性大动脉炎治疗进展. *新医学*, 2009, 40 (5): 331-333
 54. 邹英华. 重新认识肾动脉狭窄的发生与发展, 规范肾动脉狭窄的介入治疗. *介入放射学杂志*, 2007, 16 (7): 433-435
 55. Lim ST, Rosenfield K. Renal Artery Stent Placement: Indications and Results. *Curr Interv Cardiol Rep*, 2000, 2 (2): 130-139

第二节 精索静脉曲张

一、概述

(一) 定义

精索静脉曲张: 是指精索内静脉蔓状静脉丛的异常伸长、扩张和迂曲。

1. 原发性精索静脉曲张 因解剖学因素和发育不良所致的精索静脉曲张。

2. 亚临床型精索静脉曲张 是指体检时不能发现精索静脉曲张,但经超声、核素扫描或彩色多普勒检查可发现的轻微精索静脉曲张。一般认为静脉管径超过 2mm 可确立诊断。

3. 继发性精索静脉曲张 腹腔内或腹膜后肿瘤、肾积水或异位血管压迫上行的精索静脉,亦可导致单侧或双侧精索静脉曲张,称之为继发性精索静脉曲张。

(二) 流行病学

精索静脉曲张的发病率约占男性人群的 10%~15%,多见于青壮年。精索静脉曲张多发生在左侧,但近来发现发生于双侧的可达 40% 以上。在青少年中,精索静脉曲张的患病率与年龄有明显的相关关系。最近研究报道青春期前儿童发生率为 2%~11%,青少年发生率则在 9.5%~16.2%,青春期后期约 9%~26%。精索静脉曲张在男子青春期之前较少发生,而在青春期后,随着年龄的增长,其发病率逐渐增高,可能与身体长高、睾丸体积增大以及睾丸血供增多有关。

(三) 病因与解剖学因素

精索静脉曲张 90% 发生于左侧。左侧发病率高与下列原因有关:①人体平时多取直立姿势,使精索静脉内血液必须克服重力自下而上回流;②静脉壁及邻近的结缔组织薄弱或提睾肌发育不全,削弱了精索内静脉周围的依托作用;③左侧精索内静脉的瓣膜缺损或关闭不全多于右侧;④左侧精索内静脉位于乙状结肠后面,易受肠道压迫影响其通畅;⑤左精索静脉呈直角进入肾静脉,行程稍长,静水压力较高;⑥左肾静脉位于主动脉与肠系膜动脉之间,肾静脉受压可能影响精索内静脉回流,形成所谓近端钳夹现象;⑦右髂总动脉可能使左髂总静脉受压,影响左输精管静脉回流,形成所谓远端钳夹现象。

二、精索静脉曲张与生育

(一) 精索静脉曲张与生育的关系

精索静脉曲张可影响生育,是导致男性不育的主要原因之一。在成年男性大约 40% 的原发性不育及 80% 继发性不育者患有精索静脉曲张。

精索静脉曲张影响生育的因素有病理改变及免疫学因素。

1. 精索内静脉、睾丸及附睾的组织病理变化 精索内静脉的病变发现,血管内皮细胞变性,内膜增生,中膜和瓣膜平滑肌增生肥厚瓣膜严重机化,从而造成血液淤滞。睾丸损伤的病变表现,生精细胞脱落,间质水肿,间质小血管病变。附睾病变表现,间质水肿,上皮细胞变性,管腔上皮细胞表面刷状缘排列紊乱。

2. 精索静脉、睾丸及附睾的免疫因素 近年来,研究证实精索静脉曲张不育与免疫因素有关。Colomb 等发现精索静脉曲张不育者外周血和精液中存在抗精子抗体(ASA),ASA 进入睾丸或附睾,可干扰生精和精子的成熟过程,导致精子数目减少,或者黏附在精子膜上,引起精子的形态和功能异常。

(二) 精索静脉曲张引起不育的病因

精索静脉曲张引起不育的原因,至今尚未完全阐明,可能与以下因素有关:

①精索静脉内血液滞留,使睾丸局部温度升高,生精小管变性影响精子的发生;②血液滞留影响睾丸血液循环,睾丸组织内 CO_2 蓄积影响精子的发生;③左侧精索静脉返流来的肾静脉血液,将肾上腺和肾脏分泌的代谢产物如类固醇、儿茶酚胺、5-羟色胺可引起血管收缩,造成精子过早脱落;④左侧精索静脉曲张可影响右侧睾丸功能,因双侧睾丸间静脉血管有丰富的交通支,左侧精索静脉血液中的毒素可影响右侧睾丸的精子发生。

三、诊 断

(一) 临床表现

多数患者无症状,多在体检时被发现,或在自我体检时发现阴囊无痛性蚯蚓状团块,或因不育症就诊时被查出。有症状者多表现为阴囊坠胀不适或坠痛,疼痛可向腹股沟区、下腹部放射,久站、步行后症状可加重,平卧后可缓解或消失。

(二) 诊断标准

临床上将精索静脉曲张分为四级:

0 级:无精索静脉曲张症状表现,Valsalva 试

其他 验不能出现,经彩色多普勒检查可发现轻微的精索静脉曲张,静脉管径超过 2mm。

I 级:触诊不明显,但 Valsalva 试验时可出现。

II 级:在扪诊时极易触及扩张静脉,但不能看见。

III 级:病人站立时能看到扩张静脉在阴囊皮肤突现,如团状蚯蚓,容易摸到。

(三) 辅助检查

1. 影像学检查

(1) 超声及彩色多普勒超声检查(推荐):特别是采用彩色多普勒超声检查,可以判断精索内静脉中血液反流现象。无创性检查,具有便捷、重复性好、分辨率高以及诊断准确的特点,可作为首选的检测方法。

(2) 红外线阴囊测温法(可选择):无创性检查。研究表明,阴囊局部温度的高低与静脉曲张的程度成正比,但受周围组织及环境温度影响较大,假阳性率高。

(3) 精索静脉造影(可选择):精索内静脉造影是一种可靠的诊断方法。造影结果可分为三级:轻度:造影剂在精索内静脉内逆流长度达 5cm;中度:造影剂逆流至腰椎 4~5 水平;重度:造影剂逆流至阴囊内。由于此检查属于有创性检查,技术要求较高,从而限制了其临床应用。精索内静脉造影有助于减少高位结扎手术的失败率和分析手术失败的原因。

2. 实验室检查

(1) 精液分析(推荐):精液如检出不成熟精子可确定睾丸功能异常。

(2) 精子抗体检查(可选择):伴有不育的患者应查血清或精液精子抗体。

3. 睾丸容积的测量(推荐) 在精索静脉曲张的检查中,为了解睾丸是否受损及是否具备手术指征。睾丸的大小必须要测量。测量睾丸大小有很多方法。包括视觉比较、尺测、Prader 模具、Takahara 模具以及超声等。多数学者认为,B 超是测量睾丸大小最为准确的方法。

四、治 疗

精索静脉曲张为男性青壮年多发性疾病,临床上多数文献报道以手术治疗为主,部分采用(或联用)药物(包括中医药)治疗。

(一) 药物治疗

1. 复合肉碱 由左旋肉碱和乙酰左旋肉碱组成,二者均为人体内的自然物质。它们主要有两方面的生理功能:一是转运脂肪酸线粒体 β 氧化过程中的重要因子,参与能量代谢;二是通过降低活性氧(ROS)和抑制细胞凋亡来增加细胞的稳定性。精子是在附睾内获得运动能力和受精能力的,精子的运动能力和受精能力的获得除依赖雄激素以外,还与附睾上皮分泌的肉碱、甘油磷酸胆碱(GPC)、唾液酸(SA)等相关,而其中肉碱的作用至关重要,特别是体内具有生物活性的左旋肉碱对精子的成熟和运动有直接影响。此外,肉碱可以增加前列腺素 E2 的浓度而提高精子数量。复合肉碱制剂(勃锐精)2 袋(每袋含左旋肉碱 10mg,乙酰左旋肉碱 5mg)次,口服,每天两次,连续服用 4~6 个月。

2. 克罗米芬 是一种非甾体类雌激素受体拮抗剂,能竞争性结合下丘脑、垂体部位的雌激素受体,从而减弱体内正常雌激素的负反馈效应,致使内源性的 GnRH、FSH、LH 分泌增加,进而作用于睾丸的间质细胞、支持细胞、生精细胞,调节、促进生精功能;克罗米芬还可以增加间质细胞对 LH 的敏感性,促进 T 分泌。应用克罗米芬能够影响整个下丘脑-垂体-睾丸轴,纠正性腺轴系统激素失衡状态。常用剂量为口服 25mg/d,剂量范围为 12.5~40mg/d,剂量超过 200mg/d 明显抑制精子发生。腹股沟精索静脉高位结扎术后联合 HCG、克罗米芬的疗效明显高于单纯手术治疗,人绒毛促性腺激素(HCG)1000U/次,肌内注射,每周 3 次,总剂量 30 000U;克罗米芬 25mg/d,30 天为 1 疗程,用药 25 天、停药 5 天,连用 3 个疗程。

3. 伸曲助育汤 以制香附、荔枝核、当归、白芍、赤芍、枳实、青皮、陈皮、炙甘草为主要药物,具有疏肝调气、理气止痛等作用,联合精索内静脉高位结扎术可以明显改善精索静脉曲张伴不育患者的精子密度、活力、活动率以及降低畸形率、缩短液化时间,剂量:一日一剂,饭后分两次服用,1 个月为 1 疗程,治疗 3 个疗程。

4. 通精灵 柴胡、红花、当归尾、五加皮、枸杞子、续断、怀山药、覆盆子各 10g,煅龙骨、丹参各 30g,五味子 6g,黄芪、川牛膝各 15g。湿胜者加用萆薢、徐长卿;久病重用丹参,后期损及肾精加鹿角霜、肉苁蓉,为祛瘀通络强精之中药,能促

进睾丸血液循环,改善睾丸缺血缺氧,促进睾丸生精,使精子数量升高,提高精子活动率。

5. 其他中药治疗 有补中益气汤、益肾通络颗粒、中药生精冲剂等,有一定的临床效果,但需更多资料进一步验证。

(二) 手术治疗

原发性精索静脉曲张的治疗应根据有无临床症状、静脉曲张程度以及有无并发症等区别对待。对于轻度无症状者可不予以处理,症状轻微且无并发不育症者可采用托起阴囊、局部冷敷以及减少性刺激等非手术方法处理。对症状明显或已引起睾丸萎缩、精液质量下降及造成不育者则应积极手术治疗。手术方式主要包括传统开放手术、腹腔镜手术以及其他方法治疗等。

1. 手术适应证与禁忌证

(1) 手术适应证

1) 精索静脉曲张不育者,存在精液检查异常,病史与体检未发现其他影响生育的疾病,内分泌检查正常,女方生育力检查无异常发现者,无论精索静脉曲张的轻重,只要精索静脉曲张诊断一旦确立,应及时手术。

2) 重度精索静脉曲张伴有明显症状者,如多站立后即感阴囊坠胀痛等,体检发现睾丸明显缩小,即使已有生育,患者有治疗愿望也可考虑手术。

3) 临床观察发现前列腺炎、精囊炎在精索静脉曲张患者中的发病率明显增加,为正常人的两倍。因此,若上述两病同时存在,而且前列腺炎久治不愈者,可选择行精索静脉曲张手术。

4) 对于青少年期的精索静脉曲张,由于往往导致睾丸病理性渐进性的改变,故目前主张对青少年期精索静脉曲张伴有睾丸容积缩小者应尽早手术治疗,有助于预防成年后不育。

5) 对于轻度精索静脉曲张患者,如精液分析正常,应定期随访,一旦出现精液分析异常、睾丸缩小、质地变软应及时手术。

(2) 手术禁忌证:精索内静脉高位结扎禁忌证有腹腔感染和盆腔开放手术病史并广泛粘连者。

2. 开放手术治疗 传统的手术途径有以下两种:

(1) 经腹股沟管精索内静脉高位结扎术:因位置表浅、术野暴露广、解剖变异小、局部麻醉等

优点而普遍采用,但该部位静脉属支较多,淋巴管较丰富,同时动脉分支也较多,与静脉属支关系密切,若损伤则可能发生睾丸萎缩,临床资料显示术后复发率可高达 25%,淋巴水肿发生率约为 3%~40%,睾丸萎缩的发生率为 0.2%。因此,限制了其进一步的推广和应用。

(2) 经腹膜后高位结扎术:包括 Palomo 手术和改良 Palomo 手术,二者的主要区别在于是否保留精索静脉内淋巴管。Palomo 术式的复发率最低,但术后易出现鞘膜积液或阴囊水囊肿和无菌性附睾炎,有文献报道其发病率为 6.6%。而改良 Palomo 术因单纯结扎精索内动、静脉而保留其他精索组织,避免一并结扎淋巴管,防止了淋巴回流障碍,因而减少了鞘膜积液或阴囊积水的发生率。与传统 Palomo 术相比,改良 Palomo 术切口上移,在此水平操作既可避免损伤腹壁下动、静脉,又可避免术后鞘膜积液或阴囊积水的发生,因而更容易被临床所采用,是单侧精索静脉曲张的首选治疗方法。

3. 腹腔镜手术治疗 腹腔镜精索静脉高位结扎术与传统开放手术比较它具有效果可靠、损伤小、并发症少、可同时实行双侧手术、恢复快、住院时间短等优点。因此,许多临床医师认为腹腔镜主要适用于双侧经腹腔镜高位结扎术、肥胖、有腹股沟手术史及开放手术后复发者。腹腔镜精索静脉高位结扎相对于开放手术的各种优势,应该是对于经腹股沟途径或腹膜后途径的开放手术而言,而对于经外环下低位小切口途径的显微开放手术,其优势并不显著。此外,腹腔镜手术需全麻,且因昂贵的设备,高额的医疗费用,技术人员的限制,在基层医院很难推广。

4. 其他治疗 此外尚有显微镜下精索静脉高位结扎术、精索静脉介入栓塞术等治疗方法,临床上均有应用,疗效颇佳。

(1) 显微镜下精索静脉高位结扎术:显微外科手术精索静脉曲张(VAC)具有复发率低、并发症少的优势;显微外科治疗 VAC 伴不育可显著改善精液质量,提高受孕率。其主要优点在于能够很容易结扎精索内除输精管静脉外的所有引流静脉,保留动脉、神经、淋巴管,因而明显减少了复发及睾丸鞘膜积液、睾丸萎缩等并发症的发生。因此,目前显微镜下精索静脉高位结扎术(MV)被认为是治疗 VAC 的首选方法。

(2) 精索静脉介入栓塞术:随着介入放射学

其
他

的发展,精索内静脉栓塞或注入硬化剂治疗原发性精索静脉曲张已成为发达国家常用的方法。该方法是通过导管选择性或超选择性向精索内静脉注入栓塞物如明胶海绵、弹簧钢丝或硬化剂等以达到闭塞曲张静脉的目的。该法既是一种诊断手段,又是一种良好的治疗方法,但要熟练掌握静脉穿刺技术及适应证,避免严重并发症的发生。导管法栓塞治疗精索内静脉曲张较传统手术结扎具有不手术、痛苦小等优点,可避免阴囊水肿和血肿等外科术后并发症,其成功率高于外科结扎术,因其优点而易于推广使用。但该法是一种有创性检查手段及费用较高,使其应用受到一定的限制。

5. 手术并发症 无论是开放性手术或腹腔镜手术治疗精索静脉曲张均有可能发生并发症,主要常见的有:

(1) 阴囊积液或睾丸鞘膜积液:阴囊水肿和睾丸鞘膜积液是手术后最常见的并发症,发生率在3%~40%之间。目前广泛认为阴囊水肿的机制和淋巴管的损伤有关。与精索动静脉伴行的淋巴管在手术过程中被损伤,导致淋巴液外渗,局部水肿明显,而静脉已被结扎,回流受阻,严重者可发生睾丸鞘膜积液。

(2) 睾丸萎缩:睾丸萎缩的发生率约为0.2%。睾丸动脉损伤是Palomo术式难以避免的一个方面,主要原因为结扎了睾丸动脉,导致睾丸血供急剧减少,从而发生缺血萎缩。然而多数学者认为在精索内动脉、输精管动脉和提睾肌动脉三者之间存在丰富的吻合支,即使误扎了睾丸动脉,后两支足以提供睾丸足够的血供,不会有严重后果,从目前的文献上看只有偶发的睾丸萎缩的并发症报道

(3) 神经损伤:在经腹股沟精索内静脉高位结扎术中,可能损伤的神经有髂腹股沟神经、生殖股神经,还有几乎未被提及的精索上神经和精索下神经。精索静脉曲张手术中,经腹腔镜手术过程中生殖股神经损伤的发生率在2%~9%之间,症状表现为大腿前内侧和手术切口前外侧暂时的麻木,一般出现在手术后0~10天(平均3天),症状维持平均约8个月。髂腹股沟神经损伤未见有确切文献报道精索上神经和精索下神经是在显微手术过程中被提出,并且有研究指出上述神经的损伤可能导致生精细胞的凋亡。

(4) 输精管损伤:输精管损伤是精索静脉曲张

手术理论上的并发症,因为在手术中,输精管呈白色,触之质地坚韧,管状结构,明显区别于周围的血管等组织的颜色和结构,任何泌尿及男科的医师都能正确辨认,并且加以分离,避免无意钳夹。

(5) 急性附睾炎:术后出现急性附睾炎与术中结扎或损伤睾丸动脉有关,因睾丸动脉与精索内静脉伴行,术中易损伤。损伤后,使本已处于缺氧、代谢障碍的附睾及睾丸在代偿血管未建立前缺氧进一步加重,抵抗力进一步降低,从而易于发生感染。此病患者主要表现为术后5~10天出现患侧阴囊肿胀、触痛、附睾肿大,边界不清,并伴发热。

(6) 网膜气肿及阴囊气肿:阴囊气肿,网膜气肿为腹腔镜手术特有并发症与气腹建立有关而与曲张的精索静脉结扎本身无关。

此外,还有其他少见的并发症,如术后腰背部、睾丸疼痛,可能与精索本身的解剖结构相关,在手术中过分牵拉精索可以引起肾区不适;手术中腹腔和盆腔脏器损伤,如肠管、膀胱等,多由手术操作不精细或者对解剖不熟悉引起;偶尔也有股血管如股动脉和股静脉的损伤,多由手术者对腹股沟解剖层次不熟悉,或者助手过度向侧方牵拉,手术中偏离腹外斜肌腱膜而进入股环导致;或合并腹外疝;切口(包括脐部)感染,与无菌操作不严有关。因此,临床医师应注意预防和适当处理,并且术前应向患者及家属告知手术风险及可能发生的并发症。

五、随 访

随诊的主要目的是检查是否有复发及其他的并发症。尚不能确定合理随诊时限,患者可根据自己的病情及主管医师的医嘱进行参考。

第一次随诊可在术后1~2周进行,主要检查有无手术并发症。第二次随访在术后3个月进行,主要检查精液质量及精索静脉超声检查,以后可每月定期随访。

常规随访内容包括:①病史询问;②体格检查;③精液常规;④睾丸超声波检查。

参 考 文 献

1. 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科技出版社. 2005. 1951-1953

2. Akbay E, Cayan S, Doruk E, et al. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int*, 2000, 86(4): 490
3. 郭应禄. 男科学. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 1624-1629
4. Greenbaum E, Amir J, Volovitz B. Prevalence of adolescent varicocele. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001, 155: 855-856
5. Thomas JC, Elder JS. Testicular growth arrest and adolescent varicocele: Does varicocele size make a difference? *J Urol*, 2002, 168: 1689-1691
6. Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, et al. The adolescent varicocele: What's new with an old problem in young patients? *Pediatrics*, 1997, 100: 112-122
7. Kass EJ. Adolescent varicocele [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2001, 48: 1559-1569
8. 房磊臣, 丘彦, 幸贵邦, 等. 左旋肉碱和乙酰左旋肉碱联合治疗严重少弱精子症患者成功妊娠 1 例 [J]. *中华男科学杂志*, 2006, 12(11): 1041-1043
9. 官毅, 郑新民, 郑航, 等. 勃锐精治疗弱精子症疗效观察 [J]. *医学新知杂志*, 2006, 16(2): 87-89
10. Vicari E, Calogero AE. Effects of treatment with camitines in infertile patients with prostatovesiculo epididymitis. *Hum Reprod*, 2001, 16(11): 2338-2342
11. 李桂民, 沙英智, 姜红春, 等. 复合肉碱治疗精索静脉曲张性不育. *中国现代药物应用*, 2009, 3(7): 124-125
12. 张舒平, 周安方, 等. 伸曲助育汤治疗精索静脉曲张性不育的临床研究. 湖北中医学院 2007 届硕士学位论文, 2007, 16-38
13. 谭育红. 特发性男性不育症的药物治疗进展 [J]. *中国男科学杂志*, 2006, 20(1): 60-62
14. 王世锋, 刘淑花, 等. 精索静脉曲张并发不育症治疗方法的比较研究 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2008, 151(5): 296-297
15. 冯奕, 崔云, 郑武. 中药结合手术治疗精索静脉曲张不育症 78 例临床观察 [J]. *浙江中医杂志*, 2009, 44(5): 339-339
16. Dai P. Treatment of varicocele [J]. *Modern Medicine & Health*, 2000, 16(6): 548-520
17. Misseri R, Gershbein AB, Horowitz M, et al. The adolescent varicocele. II: the incidence of hydrocele and delayed recurrent varicocele after varicolectomy in a long-term follow-up [J]. *Br J Urol*, 2001, 87(6): 494-498
18. Pintus C, Matas MJR, Manzoni C, et al. Varicocele in pediatric patients: Comparative assessment of different therapeutic approaches [J]. *Urology*, 2001, 57: 154-158
19. Esposito C, Monguzzi G, Gonzalez-Sabin MA, et al. Results and complications of laparoscopic surgery for pediatric varicocele [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(5): 767-769
20. Riccabona M, Oswald J, Koen K, et al. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques [J]. *J Urol*, 2003, 169(2): 666-668
21. Chen C. Varicocele in male factor infertility: role of laparoscopic varicolectomy [J]. *Int Surg*, 2006, 91(5 Suppl): 90-94
22. Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM, et al. Comparison of outcomes of different varicolectomy techniques: openinguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicolectomy: a randomized clinical trial [J]. *Urology*, 2007, 69(3): 417-420
23. Wu CH, Wu HF, Liang DY, et al. The diagnose and therapy of 128 cases with varicocele [J]. *Journal of Ningxia Medical College*, 2005, 27(3): 204-206
24. Yang SQ, Wang YJ, Wang YC, et al. Sclerotherapy of varicocele: a retrospective analysis of 72 cases [J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2002, 21(5): 381-385
25. 李大伟, 刘海南. 精索静脉曲张术后复发的原因及预防 [J]. *山东医药*, 2008, 48(30): 113-114
26. 陈幽停, 许承斌, 王玉兰, 等. 攀丸静脉主干结扎治疗复发性精索静脉的应用解剖 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2002, 20(2): 131-132
27. Kewani MM. Juxta-renal varicolectomy for recurrent varicocele following retroperitoneal operation [J]. *Arch Androl*, 1998, 41(3): 173-175
28. Bigot JM, Le Blanche AF, Carette MF, et al. Anastomoses between the spermatic and visceral veins: a retrospective study of 500 consecutive patients [J]. *Abdom Imaging*, 1997, 22: 226-232
29. Feneley MR, Pal MK, Nockler IB, et al. Retrograde embolization and causes of failure in the primary treatment of varicocele [J]. *Br J Urol*, 1997, 80: 642-646
30. Niedzielski J, Paduch DA. Recurrence of varicocele after high retroperitoneal repair: Implications of intraoperative venography [J]. *J Urol*, 2005, 174(5): 2003-2006
31. Kocvara R, Dolezal J, Hamp IR, et al. Division of lymphatic vessels at varicolectomy leads to testicular oedema and decline in testicular function according to the LH-RH analogue stimulation test [J]. *Eur Urol*, 2003, 43(4): 430-435
32. Chrouser K, Vandersteen D, Crocker J, et al. Nerve injury after laparoscopic varicolectomy [J]. *J Urol*, 2004, 172(2): 691-693
33. 龚永生, 杨宇如. 睾丸去神经支配对生殖细胞凋亡的影响 (摘要) [J]. *Asian J Androl*, 2002, 4(3): 52

第三节 急性尿潴留

一、概 述

(一) 定义

急性尿潴留(acute urinary retention, AUR)是指急性发生的无法排尿,导致尿液滞留于膀胱内的一种症候群,常伴随由于膀胱内尿液胀满而引起的明显尿意、疼痛和焦虑等症状。

(二) 流行病学

AUR 多发于男性,老年人发生率高,其中 70~79 岁老年男性 10% 在 5 年内发生 AUR,80~89 岁老年男性 30% 在 5 年内发生 AUR,而 40~49 岁男性只有 1.6% 在 5 年内发生 AUR。65% AUR 是由前列腺增生引起的,在 PLESS 研究中,前列腺增生者的 AUR 发生率为 18/1000 人年。女性和儿童较少发生 AUR,女性 AUR 常有潜在的神经性因素,儿童通常是由于感染或手术麻醉引起。

(三) 病因

1. 尿道梗阻性因素 机械性梗阻(如膀胱出口梗阻、尿道狭窄、尿道结石、尿道外口狭窄等)或动力性梗阻(如 α -肾上腺素能活性增加,前列腺炎)导致的尿道阻力增加。

2. 神经性因素 膀胱感觉或运动神经受损(如盆腔手术、多发性硬化症、脊髓损伤、糖尿病等)。

3. 膀胱肌源性因素 膀胱过度充盈等导致膀胱逼尿肌收缩乏力。

参 考 文 献

1. Fitzpatrick J, Kirby R. Management of acute urinary retention [J]. BJU Int, 2006, 97 (Suppl 2): 16-20
2. Kaplan S, Wein A, Staskin R, et al. Urinary retention and post void residual urine in men: separating truth from tradition [J]. J Urol, 2008, 180: 47-54
3. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention [J]. BJU Int, 2000, 85: 186-201
4. Emberton M, Cornel E, Bassi P, et al. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk

factors and options for medical management [J]. Int J Clin Pract, 2008, 62: 1076-1086

5. Emberton M, Fitzpatrick J. The Reten-World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results. BJU Int, 2008, 101 (Suppl 3): 27-32

二、急性尿潴留的诊断

急性尿潴留发病突然,患者膀胱内尿液胀满不能排出,十分痛苦。发生急性尿潴留的病因主要包括尿道梗阻性、膀胱肌源性和神经性三大类,通过详细的病史询问和体格检查,配合相应的实验室检查和辅助检查,可明确病因及诊断,为后续治疗提供依据。

(一) 基本检查

1. 病史询问(推荐)

(1) 有无下尿路症状及其特点、持续时间、伴随症状。

(2) 发生急性尿潴留前的手术史、外伤史,尤其是下腹部、盆腔、会阴、直肠、尿道、脊柱等的外伤、手术史;经尿道行导尿、膀胱尿道镜检查、尿道扩张等有创检查、治疗史。

(3) 既往史询问还应注意:既往尿潴留,充溢性尿失禁,血尿,下尿路感染,尿道狭窄,尿路结石,尿道排泄物性状如结石、乳糜凝块、组织块等,近期性交,腹痛或腹胀,便秘,便血,休克,糖尿病,神经系统疾病,全身症状等病史。男性患者还应注意询问有无前列腺增生及其国际前列腺症状评分(IPSS)和生活质量评分(QOL),急性前列腺炎,包茎等病史。女性患者还应注意产后尿潴留、有无盆腔炎,盆腔压迫性疾病如子宫肌瘤、卵巢囊肿等,盆腔脏器脱垂如子宫脱垂、阴道前或后壁脱垂等,痛经,处女膜闭锁,阴道分泌物性状等病史。

(4) 询问用药史,了解患者目前或近期是否服用了影响膀胱及其出口功能的药物,常见的有肌松剂如手术时麻醉用药、黄酮哌酯等, M 受体阻滞剂如阿托品、莨菪碱类、托特罗定等, α 受体激动剂如麻黄碱、盐酸米多君。其他药物如抗抑郁药、抗组胺药、解热镇痛药、抗心律失常药、抗高血压药、阿片类镇痛药、汞性利尿剂等亦可导致尿潴留。

2. 体格检查(推荐)

(1) 全身检查:包括体温、脉搏、呼吸、血压等

生命体征,注意神志、发育、营养状况、步态、体位、有无贫血或浮肿等,对患者有一个初步整体印象。

(2) 局部及泌尿生殖系统检查

视诊:除特别肥胖外,多能在耻骨上区见到过度膨胀的膀胱;部分患者可见充溢性尿失禁、尿道外口狭窄;有的还可见会阴、外生殖器或尿道口及其周围的湿疹、出血、血肿或淤血、肿物、手术瘢痕等。此外,男性患者可见包茎或包皮嵌顿、包皮口狭窄,女性患者可有盆腔脏器脱垂、处女膜闭锁等。

触诊:下腹部耻骨上区可触及胀大的膀胱,除部分神经源性膀胱外,压之有疼痛及尿意感。阴茎体部尿道结石或瘢痕亦可触及。尿道口或阴道肿物亦可触及。注意腹部其他包块情况,如应甄别下腹部及盆腔肿物的性状及其可能的来源如膀胱巨大肿瘤、肠道肿瘤、子宫肌瘤、卵巢囊肿等,必要时采取双合诊。注意粪便团块。长期尿潴留可导致肾脏积水,可在肋缘下触及增大的肾脏。

叩诊:胀大的膀胱在耻骨上区叩诊为浊音,有时可胀至脐水平。移动性浊音可判断有无腹水,应在排空膀胱尿液后进行。

(3) **直肠指诊:**最好在膀胱排空后进行。直肠指诊可了解肛门括约肌张力情况、肛管感觉、骨盆肌随意收缩等,直肠内有无肿瘤或粪块。对男性患者,还需了解是否存在前列腺增生、前列腺癌、前列腺脓肿等。

(4) **神经系统检查:**排尿活动是在神经系统调控下完成的,涉及到脑干以上中枢神经、脊髓中枢、外周植物神经及躯干神经、膀胱及尿道神经受体与递质等,因此详尽的神经系统检查有助于区分有无合并神经源性膀胱。临床常作跖反射、踝反射、提睾反射、球海绵体肌反射、肛反射、腹壁反射、鞍区及下肢感觉、下肢运动等检查,必要时请神经科医师协助。

3. 尿常规(推荐) 尿常规可以了解患者是否有血尿、脓尿、蛋白尿及尿糖等,AUR解除后即可进行。

4. 超声检查(推荐) 经腹部超声检查可以了解泌尿系统有无积水或扩张、结石、占位性病变等,男性患者的前列腺形态、大小、有无异常回声、突入膀胱的程度等。同时还可以了解泌尿系统以外其他病变如子宫肌瘤、卵巢囊肿等。此外,在急性尿潴留解除,患者能自行排尿后,可行剩余尿量测定。

(二) 根据初始评估的结果,部分患者需要进一步检查

1. 肾功能(可选择) 因膀胱出口梗阻可以引起输尿管扩张返流、肾积水等,最终导致肾功能损害,血肌酐升高,怀疑肾功能不全时建议选择此检查。

2. 血糖(可选择) 糖尿病性周围神经病变可导致糖尿病性膀胱,血糖尤其是空腹血糖检查有助于明确糖尿病诊断。

3. 血电解质(可选择) 低钾血症、低钠血症亦可导致尿潴留,对怀疑有电解质紊乱者建议选择此检查。

4. 血清PSA(可选择) 前列腺癌、前列腺增生、前列腺炎都可能使血清PSA升高。急性尿潴留、留置导尿、泌尿系感染、前列腺穿刺、直肠指诊及前列腺按摩也可以影响血清PSA值测定。

5. 排尿日记(可选择) 在急性尿潴留解除能自行排尿后,如患者以下尿路症状为主要临床表现,记录连续3天的排尿日记有助于了解患者的排尿情况,对夜尿鉴别亦有帮助。

6. 尿流率检查(可选择) 在急性尿潴留解除,拔除导尿管后方可检查,最大尿流率(Q_{max})最为重要,但Q_{max}减低不能区分梗阻和逼尿肌收缩力减低,还需结合其他检查,必要时行尿动力学检查。Q_{max}在尿量为150~200ml时进行检查较为准确,必要时可重复检查。

7. 尿动力学检查(可选择) 对引起膀胱出口梗阻的原因有疑问或需要对膀胱功能进行评估时建议行此项检查,结合其它相关检查以除外神经系统病变或糖尿病所致神经源性膀胱的可能。

8. 尿道膀胱镜检查(可选择) 怀疑尿道狭窄、膀胱尿道结石、膀胱内占位性病变时建议行此项检查。

9. 尿道造影(可选择) 怀疑尿道狭窄时建议此项检查。

10. 计算机体层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)(可选择) 在超声检查不能明确下腹部或盆腔肿物性质时,CT或MRI检查是重要的补充。当怀疑神经源性膀胱时,CT或MRI检查则有助于明确中枢神经系统如脑或脊髓病变。

(三) 不推荐检查项目

静脉尿路造影(intravenous urography, IVU)检

其他

查:主要是为了了解上尿路情况,对膀胱尿道等下尿路情况提供的信息较少,不做推荐。当患者造影剂过敏或者肾功能不全时禁止行静脉尿路造影检查。

(四) AUR 患者初始评估小结

1. 推荐检查项目 ①病史询问;②体格检查;③尿常规;④超声检查。

2. 可选择性检查项目 ①肾功能;②血糖;③血电解质;④血清 PSA;⑤排尿日记;⑥尿流率;⑦尿动力学检查;⑧尿道膀胱镜检查;⑨尿道造影;⑩计算机体层扫描或磁共振成像。

3. 不推荐检查项目 静脉尿路造影。

参 考 文 献

1. Fitzpatrick JM, Kirby RS. Management of acute urinary retention. *BJU Int*, 2006, 97 (Suppl 2): 16-22
2. Kaplan SA, Wein AJ, Staskin DR, et al. Urinary retention and post void residual urine in men: separating truth from tradition. *J Urol*, 2008, 180 (1): 47-54
3. Emberton M, Fitzpatrick JM. The Reten-World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results. *BJU Int*, 2008, 101 (Suppl 3): 27-32
4. Kalejaiye O, Speakman MJ. Management of Acute and Chronic Retention in Men. *Eur Urol*, 2009 (Suppl 8): 523-529
5. Seliu BA, Subedi R. Urinary Retention in Adults: Diagnosis and Initial Management. *Am Fam Physician*, 2008, 77 (5): 643-650
6. Thorne MB, Geraci SA. Acute Urinary Retention in Elderly Men. *Am J Med*, 2009, 122 (9): 815-819
7. Bhargava S, Canda AE, Chapple CR. A rational approach to benign prostatic hyperplasia evaluation: recent advances. *Curr Opin Urol*, 2004, 14 (1): 1-6

三、急性尿潴留的治疗

(一) 急诊处理

AUR 是临床急诊,必需立即处理,通过急诊置管排出膀胱内尿液使膀胱减压。采取何种方法置管,由非专科医生置管还是由泌尿外科医生置管,置管地点是在家里、急诊室、泌尿外科病房还是在手术中需根据当时的环境和条件决定,置管后患者是否收治入院同样也需要根据具体情况而定。

AUR 的急诊置管采用阶梯式方法进行,按创伤程度依次为:尿道留置 Foley 导尿管、留置 Coudé 导尿管、耻骨上置管。标准的经尿道导尿管易于操作,通常容易成功。若经尿道导尿不成功或有禁忌,可放置质硬的、头端成角的弯头导尿管(Coudé 导尿管)或行耻骨上膀胱穿刺造瘘(suprapubic catheter, SPC)。

血尿、低血压、解除梗阻后利尿是快速减压的潜在并发症,但没有证据表明慢速膀胱减压会减少这些并发症的发生。

1. 导尿术(推荐) 采用导尿术治疗 AUR 是临床上最常用最简单的方法。肉眼血尿者插入导尿管并进行冲洗以清除膀胱内的血液和血凝块。同时,导尿可用于收集无污染的尿液标本,进行微生物学检查,通过导尿管行膀胱造影对了解 AUR 患者的膀胱病变或是否合并膀胱输尿管尿液返流有一定帮助。

导尿术的禁忌证是尿道损伤和尿道狭窄,包括确诊或怀疑的尿道损伤。如果怀疑患者有尿道损伤和尿道狭窄,在为其插导尿管前必须进行逆行尿道造影。多数男性患者可用 16F 或 18F 的导尿管,尿道狭窄患者可能需要使用较细的导尿管(12F 或 14F)。

留置 Foley 或 Coudé 导尿管失败,如用注射器行耻骨上膀胱穿刺抽尿后再试插导尿管、导尿管内放置导丝、金属探条、食指肛门内引导等方法,可提高留置导尿管的成功率。肉眼血尿的患者应选用三腔 Foley 导尿管,以备必要时进行膀胱持续冲洗。

导尿术的并发症:尿路感染(urinary tract infection, UTI) 常见,许多患者仅表现为无症状性菌尿,但部分患者可发生急性肾盂肾炎、菌血症甚至尿脓毒症。老年、糖尿病、肾功能不全或晚期、危及生命的基础病的患者发生导尿管相关性尿路感染的危险性增加。导尿管相关性尿路感染的预防:严格的无菌插管技术,尽量保持收集系统密闭并缩短导尿管留置时间。对急诊导尿患者不推荐常规应用抗生素,预防性抗生素只对需要中期留置导尿的患者有应用价值,常规预防性使用抗生素对病人无益,并可导致耐药菌的增生。导管的其他并发症包括包皮嵌顿和尿道、膀胱损伤等。

AUR 患者置管后可带管回家等待合适的后续诊治,但对肾功能不全、尿脓血症、同时患有其他严重疾病、或难以随访的患者,收治入院是必要的。

长期留置导尿可能引起并发症如菌尿症、发热、尿脓毒症等,故而越来越多的患者试行拔除导尿管(trial without catheter, TWOC),一般留置导尿管 1~3 天后 TWOC,大约 23%~40% 的患者可成功排尿。前列腺增生患者行 TWOC 可使手术延期进行,有时可能避免手术。美国泌尿外科学会(AUA)指南推荐在前列腺增生(BPH)考虑手术治疗前至少试拔导尿管一次观察能否排尿。Reten-World 调查研究对当今法国、亚洲、拉丁美洲、北美和中东地区的因 BPH 引起 AUR 的 3785 例患者的分析结果表明,保留导尿管 3 天后 TWOC 已成为一种全球性的标准处理方法,只有极少数(6%)BPH 患者立即接受手术治疗。

保留导尿管时间长短与 TWOC 能否成功相关。Djavan 等将 AUR 患者分为三组:单次导尿排空膀胱、保留导尿 2 天、保留导尿 7 天。拔管后,三组分别有 44%、51% 和 62% 的患者成功地恢复自主排尿。置管时膀胱引流尿量 >1300ml 患者延长导尿管保留时间最为受益,但延长时间可能使 UTI 的发生机会增加。

有证据表明 TWOC 前应用 α 受体阻滞剂可增加拔管后成功排尿的机会。留置尿管后每天服用 10mg 阿呋唑嗪 2~3 天,可将 TWOC 的成功率提高近一倍,即使对置管时膀胱引流尿量 ≥ 1000 ml 的老龄患者(≥ 65 岁)也有益处。BPH 患者导尿后服用坦索罗辛 3 天,同样可以显著提高 TWOC 的成功率。Reten-World 调查研究显示 82% 的患者拔管前服用了 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体阻滞剂,不论患者年龄大小,也不论保留导尿管时间长短,服用 α 受体阻滞剂的患者 TWOC 成功的几率更大。法国的调查表明,1906 例 AUR 后 TWOC 患者,79% 拔管前接受 α 受体阻滞剂(主要是阿呋唑嗪)治疗,接受过药物治疗者排尿成功率更高(53.0% vs 39.6%, $P < 0.001$)。若第一次 TWOC 失败,仅 1/4 的患者第二次 TWOC 获得成功。

BPH 患者即使第一次 TWOC 成功,50% 的患者一年内会再发 AUR,35% 需要在其后的 6 个月内接受手术治疗。未服用 α 受体阻滞剂的 BPH 患者,首次 AUR 发生后 76%~83% 会再次发生 AUR,如果只简单地引流膀胱,70% 的患者在 1 周内会再次发生 AUR。Emberton 等对 5792 例接受药物治疗的有 BPH 相关症状的患者进行了观察研究,表明既往 AUR 病史是 AUR 再发的强烈预

测因子。无诱发因素的 AUR、前列腺体积较大、血清 PSA 水平升高、留置导尿到 TWOC 的时间较短、最大尿流率 < 5 ml/s、排尿后残余尿量(PVR) > 500 ml、首次 AUR 后对阿呋唑嗪治疗反应不佳者再发生 AUR 的风险较高。

2. 耻骨上膀胱穿刺造瘘术(推荐) 耻骨上膀胱穿刺造瘘术的适应证包括对经尿道导尿有禁忌或经尿道插管失败的 AUR 患者。耻骨上膀胱穿刺造瘘的禁忌证包括膀胱空虚、既往有下腹部手术史伴瘢痕,以及既往有盆腔放疗史伴瘢痕,全身出血性疾病等。

在英国的一项对 410 名泌尿外科医师的调查研究表明经尿道留置导尿最常被采用(98%),只有在 AUR 的其他处理失败后才行耻骨上膀胱穿刺造瘘。在另一项法国的针对 2618 例 BPH 患者的研究中,大多数(82.7%)患者经尿道留置导尿管,只有 16.7% 的患者行耻骨上膀胱穿刺造瘘。国内一家市级医院报道急诊治疗的 520 例 AUR 中,479 例(92%)采用导尿术,只有 18 例(3.50%)采用膀胱造瘘。Cochrane 协作网的一项荟萃分析表明对需要置管超过 14 天的患者,耻骨上穿刺造瘘比经尿道导尿的不适症状、发生菌尿症或需要再次置管的机会更少。但也有研究报道经尿道导尿和耻骨上造瘘发生并发症(包括无症状菌尿、下尿路感染或尿脓毒症)的机会相似。

耻骨上膀胱穿刺造瘘术操作较导尿术复杂,可能的并发症包括:血尿、造瘘管扭折或被血块堵塞、造瘘管周围漏尿、感染或脓肿形成、不慎拔除造瘘管、手术失败等,严重并发症如肠穿孔、输尿管损伤、大血管损伤、腹膜炎甚至死亡。肉眼血尿常见,但多为一过性。使用新型的 Seldinger SPC 穿刺套装时 SPC 管的置入是沿着一根导丝,而传统的方法是以 trocar 盲目穿刺。如果穿刺前不能触及膀胱或膀胱充盈不满意,采用超声定位有助于判断膀胱位置,提高穿刺的安全性。

3. 穿刺抽尿法(可选择) 在无法插入导尿管,无条件穿刺造瘘情况下为暂时缓解患者痛苦,可在无菌条件下,在耻骨联合上缘二指正中线处,行膀胱穿刺,抽出尿液暂时缓解患者症状后转有条件医院进一步处理。

(二) 病因治疗

AUR 需要急诊处理,立即解决尿液引流。因此,除了一些可以在急诊解除的病因外,如尿

其他

道结石或包茎引起的尿道外口狭窄,包皮嵌顿等,其他病因导致的 AUR 可在尿液引流后,再针对不同的病因进行治疗。具体可参照相应疾病的诊疗指南。

包皮嵌顿可手法复位,如包茎可行包皮背侧切开。尿道外口狭窄闭锁,可行尿道外口切开。尿道结石造成 AUR,前尿道结石可直接经尿道取石或碎石,后尿道结石可行膀胱尿道镜检查将结石推回膀胱,留置导尿后二期再处理结石。膀胱内血块造成的 AUR 可能需在膀胱镜下清理血块后再留置导尿管。如因便秘造成 AUR,在置管引流膀胱尿液的同时需要通便治疗。尿道外伤后 AUR 应先行耻骨上膀胱造瘘,二期处理尿道狭窄。术后 AUR 在导尿治疗前可先试用溴吡斯的明或针灸治疗。

1. 手术治疗(可选择) 发生 AUR 后应尽量避免长期留置导尿管,长期置管的并发症包括尿路感染、脓血症、创伤、结石、尿道狭窄等,也有诱发尿路鳞状上皮癌的可能。在发达国家,AUR 后 TWOC 失败的患者平均再保留导尿 12 天后接受手术治疗。Klarskov 等报道 AUR 发生后一年内 85% 的患者接受了外科手术治疗。在 ALFAUR 研究中,大多数在第一次 TWOC 成功后接受手术的患者都是因为 AUR 复发而手术。虽然服用 α 受体阻滞剂能够提高 TWOC 的成功率,在前 3 个月连续服用阿呋唑嗪可显著减少 BPH 手术的风险,但服用 6 个月后减少手术风险的作用不明显。

手术解除 AUR 发生的病因可从根本上避免 AUR 再发,也可避免长期或重复置管。对 BPH, AUR 被列为是前列腺切除术的适应证,BPH 患者接受手术者 24%~42% 是由于 AUR。

AUR 发作后急诊行前列腺手术者(发生 AUR 数天内),感染、围手术期出血等并发症的发生率增加,输血率、死亡率增高。与单纯因排尿症状而行 TURP 手术的患者相比,AUR 患者 TURP 术后不能排尿的几率更高。关于发生 AUR 后何时进行 BPH 手术,英国国立前列腺切除术审计控制组的一项报道显示 AUR 患者立即进行前列腺手术比延期手术发生围手术期并发症更多,但留置导尿 3 天后导尿管的细菌菌落数明显增多,并可能导致严重并发症如发热、菌血症等。因此,以 AUR 来就诊的 BPH 患者,推荐在应用 α 受体阻滞剂后先行 TWOC,以后再延期手术,不推荐急诊行前列腺手术。

2. 间歇性自家清洁导尿(clean intermittent self-catheterization,CISC)(可选择) 对 AUR 病因不能有效治疗的患者,CISC 是除长期置管之外的另一选择。在一项保留导尿(indwelling catheter,IDC)与 CISC 的对比研究中,CISC 组恢复自主排尿的机会比 IDC 组更高(56%:25%),CISC 组和 IDC 组分别有 32% 和 75% 发生了尿路感染,CISC 安全、操作简单、技术易于掌握,比 IDC 引起尿路感染的机会更低。与 IDC 相比,CISC 的最大优势在于不用配戴体外装置,生活方便,而且可以保持性活动,同时它也能够允许患者尝试自主排尿。CISC 可用于在 AUR 发生后短期替代保留导尿以延期手术,也可用于前列腺切除术后因膀胱逼尿肌乏力而发生尿潴留的患者,尤其适用于神经源性膀胱患者。

3. 药物治疗(可选择) AUR 通常急诊就诊,患者非常痛苦,因此尿液引流是首选,药物治疗仅作为尿液引流的辅助治疗,或者患者拒绝导尿或不适合导尿的情况下使用。根据急性尿潴留的发生机制,目前能用于治疗尿潴留的药物主要包括增强膀胱逼尿肌收缩力的拟交感神经类药物如溴吡斯的明和松弛尿道括约肌的 α 受体阻滞剂类药物如坦索罗辛等。

4. 其它治疗措施(可选择)

(1) 开塞露:开塞露的主要成分为甘油(55%)、三梨醇(45%~55%)、硫酸镁(10%),甘油可直接刺激直肠壁,通过神经反射引起排便,与此同时引起膀胱逼尿肌强力收缩,括约肌松弛,辅以膈肌以及腹直肌收缩,通过这一系列反射,使腹内压和膀胱内压增高,引起排尿。国内多个报道使用开塞露灌肠,可以缓解妇女产后和儿童的急性尿潴留,但对前列腺增生所致急性尿潴留不推荐使用。

(2) 针灸:祖国医学采用针灸对解除产后或术后麻醉所致逼尿肌收缩乏力的急性尿潴留有一定治疗效果。针刺部位可取合谷、三阴交、足三里等穴位,也可以采用新斯的明穴位注射,效果更明显。

推荐意见:

1. AUR 的急诊处理可留置导尿或行耻骨上膀胱穿刺造瘘,采用超声定位可提高操作的安全性。

2. 对需要置管超过 14 天的 AUR 患者,推荐行耻骨上膀胱穿刺造瘘。相对经尿道导尿,膀胱造瘘的不适症状、发生菌尿症或需要再次置管的机会更少。急性细菌性前列腺炎伴 AUR 者也推

荐采用耻骨上膀胱穿刺造瘘引流尿液。

3. 对急诊导尿患者不推荐常规应用抗生素,但对于某些感染高危因素的患者(如经尿道前列腺电切和肾移植),可考虑使用抗生素治疗。

4. 推荐 AUR 患者置管后带管回家等待合适的后续诊治,但对肾功能不全、尿脓毒症、同时患有其他严重疾病,或难以随访的患者,收治入院是必要的。

5. 推荐第一次发生 AUR 的患者在置管后应用 α 受体阻滞剂,3~7 天后 TWOC。

6. 对反复发生 AUR 的患者,不推荐长期保留导尿管或膀胱造瘘管,如果可能,应采取手术治疗解除 AUR 的病因,亦可酌情试用间歇性自家清洁导尿等治疗。

7. 对发生 AUR 的 BPH 患者,不推荐在数日内立即手术治疗,推荐在应用 α 受体阻滞剂后先行 TWOC,以后再择期手术。

8. 拟副交感神经节药物可用于手术后或产后的急性尿潴留,针灸、开塞露灌肠对解除产后或术后麻醉所致急性尿潴留有一定治疗效果。

参考文献

1. Fitzpatrick JM, Kirby RS. Management of acute urinary retention. *BJU Int*, 2006, 97 (Suppl 2): 16-20
2. Emberton M, Fitzpatrick JM. The Reten-World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results. *BJU Int*, 2008, 101 (Suppl 3): 27-32
3. Kalejaiye O, Speakman MJ. Management of Acute and Chronic Retention in Men. *European Urology Supplements*, 2009, 8 (6): 523-529
4. Stine RJ, Avila JA, Lemons MF, et al. Diagnostic and therapeutic urologic procedures. *Emerg Med Clin North Am*, 1988, 6 (3): 547-578
5. Vilke GM, Ufberg JW, Harrigan RA, et al. Evaluation and treatment of acute urinary retention. *J Emerg Med*, 2008, 35 (2): 193-198
6. Selius BA, Subedi R. Urinary Retention in Adults: Diagnosis and Initial Management. *Am Fam Physician*, 2008, 77 (5): 643-650
7. 朱向荣, 杨罗艳, 杨金瑞, 等. 应用输尿管镜气压弹道碎石治疗尿道结石并急性尿潴留(附 26 例报告). *中国内镜杂志*, 2005, 11 (4): 383-387
8. Chelladurai AJ, Srirangam SJ, Blades RA. A Novel Technique to Aid Urethral Catheterisation in Patients Presenting with Acute Urinary Retention due to Urethral Stricture Disease. *Ann R Coll Surg Engl*, 2008, 90 (1): 77-78
9. 白志强, 汤志灵, 陈馨, 等. 便秘致尿潴留 6 例报告(附 2 例实验研究). *临床泌尿外科杂志*, 2005, 20 (12): 752-756
10. 张悦, 张朝斌, 许志梵. 针灸治疗肛肠术后急性尿潴留 80 例临床观察. *山西中医*, 2004, 20 (5): 33-34
11. Moog FP, Karenberg A, Moll F. The catheter and its use in late antiquity and the early middle ages. *J Urol*, 2005, 174 (2): 439-441
12. 那彦群, 孙泽禹, 叶章群, 孙颖浩. *中国泌尿外科科学史*. 上海: 第二军医大学出版社, 2007. 1-15
13. Brosnahan J, Jull A, Tracy C. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (1): CD004013
14. Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (3): CD005428
15. Garnham F, Smith C, Williams S. Prophylactic antibiotics in urinary catheterisation to prevent infection. *Emerg Med J*, 2006, 23 (8): 649
16. Manikandan R, Srirangam SJ, O'Reilly PH, et al. Management of acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia in the UK: A national survey. *BJU Int*, 2004, 93 (1): 84-88
17. Desgrandchamps F, De la Taille A, Doublet JD. RetenFrance Study Group. Management of acute urinary retention in France: A cross-sectional survey in 2618 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2006, 97 (4): 727-733
18. 武卫, 墙华, 李书学. 急性尿潴留 520 例诊治分析. *宁夏医学院学报*, 2000, 22 (4): 268-269
19. Horgan AF, Prasad B, Waldron DJ, et al. Acute urinary retention: Comparison of suprapubic and urethral catheterization. *Br J Urol*, 1992, 70 (2): 149-151
20. Ahluwalia R, Johal N, Kouriefs C, et al. The surgical risk of suprapubic catheter insertion and long-term sequelae. *Ann R Coll Surg Engl*, 2006, 88 (2): 210-213
21. McPhail MJ, Abu-Hilal M, Johnson CD. A meta-analysis comparing suprapubic and transurethral catheterization for bladder drainage after abdominal surgery. *Br J Surg*, 2006, 93 (9): 1038-1044
22. Shergill I, Shaikh T, Arya M, et al. A training model for suprapubic catheter insertion: the uroEmerge suprapubic catheter model. *Urology*, 2008, 72 (1): 196-197
23. Lachat ML, Moehrlen U, Bruetsch HP, et al. The Seldinger technique for difficult transurethral catheterization: a gentle alternative to suprapubic puncture. *Br J Surg*, 2000, 87 (12): 1729-1730

- 其他
24. Mohammed A, Khan A, Shergill IS, et al. A new model for suprapubic catheterization: the MediPlus Seldinger suprapubic catheter. *Expert Rev Med Devices*, 2008, 5(6): 705-707
 25. Khan A, Abrams P. Suprapubic catheter insertion is an outpatient procedure: cost savings resultant on closing an audit loop. *BJU Int*, 2009, 103 (5): 640-644
 26. Elhilali M, Vallancien G, Emberton M, et al. Management of acute urinary retention (AUR) in patients with BPH: A worldwide comparison. *J Urol*, 2004, 171: 407, A1544
 27. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*, 2003, 170 (2 pt 1): 530-547
 28. Muruganandham K, Dubey D, Kapoor R. Acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia: Risk factors and current management. *Indian J Urol*, 2007, 23 (4): 347-353
 29. Griffiths R, Fernandez R. Strategies for the removal of short-term indwelling urethral catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18 (2): CD004011
 30. McNeill SA, Hargreave TB, Members of the Alfaur Study Group. Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. *J Urol*, 2004, 171 (6 pt 1): 2316-2320
 31. McNeill AS, Rizvi S, Byrne DJ. Prostate size influences the outcome after presenting with acute urinary retention. *BJU Int*, 2004, 94 (4): 559-562
 32. Lucas MG, Stephenson TP, Nargund V. Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2005, 95 (3): 354-357
 33. Drinka PJ. Complications of chronic indwelling urinary catheters. *J Am Med Dir Assoc*, 2006, 7 (6): 388-392
 34. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol*, 1999, 161 (4): 1106-1108
 35. Kunin CM, Douthitt S, Dancing J, et al. The association between the use of urinary catheters and morbidity and mortality among elderly patients in nursing homes. *Am J Epidemiol*, 1992, 135 (1): 291-301
 36. Emberton M, Lukacs B, Matzkin H, et al. Response to daily 10mg alfuzosin predicts acute urinary retention and benign prostatic hyperplasia related surgery in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol*, 2006, 176 (3): 1051-1056
 37. Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, et al. Symptoms and signs predictive of the voiding pattern after acute urinary retention in men. *Scand J Urol Nephrol*, 1987, 21 (1): 23-28
 38. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG, Alfaur study group. Alfuzosin 10mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology*, 2005, 65 (1): 83-89
 39. Palit V, Shah T, Biyani CS, et al. Long term follow up of men with Alfuzosin who voided successfully following acute urinary retention. *Int Urol Nephrol*, 2005, 37 (3): 507-510
 40. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU Int*, 2000, 85 (2): 186-201
 41. Emberton M, Anson K. Acute urinary retention in men: An age old problem. *BMJ*, 1999, 318 (7188): 921-925
 42. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al., for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The longterm effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003, 349 (25): 2387-2398
 43. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC, et al. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2004, 171 (3): 1194-1198
 44. O'Leary MP, Roehrborn C, Andriole G, et al. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5alpha-reductase inhibitor. *BJU Int*, 2003, 92 (3): 262-266
 45. Daly P, Connolly S, Rogers E, et al. Management outcome of acute urinary retention: model of prediction. *Urol Int*, 2009, 83 (1): 39-43
 46. Patel MI, Watts W, Grants A. The optimal form of urinary drainage after acute retention of urine. *BJU Int*, 2001, 88 (1): 26-29
 47. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Pickard RS. A prospective randomized trial comparing transurethral prostatic resection and clean intermittent self-catheterization in men with chronic urinary retention. *BJU Int*, 2005, 96 (1): 93-97
 48. 徐水凌, 顾敏, 尹秀, 等. 间歇性导尿术对脊髓损伤患者尿路感染的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25 (8): 483-485
 49. De Ridder DJ, Everaert K, Fernandez LG, et al. Intermittent catheterization with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial. *Eur Urol*, 2005, 48 (6): 991-995
 50. Cullen IM, Dowling CM, Thornhill JA, et al. Emergency management of acute urinary retention: results from an all-

- Ireland urologist practice survey. Ir J Med Sci, 2013 Jun, 182 (2):207-211
51. Kumar S, Tiwari DP, Ganesamoni R, Singh SK. Prospective Randomized Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Silodosin in the Management of Acute Urinary Retention. Urology, 2013, 4
52. Willette PA, Coffield S. Current trends in the management of difficult urinary catheterizations. West J Emerg Med, 2012 December, 13 (6):472-478
53. Chen JS, Chang CH, Yang WH, Kao YH. Acute urinary retention increases the risk of complications after transurethral resection of the prostate: a population-based study. BJU Int, 2012 Dec, 110 (11 Pt C)
54. Masumori N, Tsukamoto T, Horita H, et al. α 1-blocker tamsulosin as initial treatment for patients with benign prostatic hyperplasia: 5-year outcome analysis of a prospective multicenter study. Int J Urol, 2013 Apr, 20 (4):421-428

第四节 鞘膜积液

一、概述

(一) 流行病学

在正常情况下睾丸鞘膜内含有少量液体,其可通过精索内静脉和淋巴系统以恒定的速度吸收,当鞘膜本身或睾丸、附睾等发生病变时,液体分泌和重吸收之间的平衡被打破,鞘膜囊内积聚的液体超过正常量而形成囊肿者,则称之为鞘膜积液。

鞘膜积液可发生于各年龄组。2009年欧洲泌尿外科指南报道,新生儿鞘膜积液占足月男婴的80%~94%。随着年龄增长,鞘膜壁层淋巴管吸收功能逐渐成熟,90%先天性鞘膜积液常在12~24个月内被吸收。而在成人,鞘膜积液的患病率只有约1%。而在我国一份涉及2782名0~7岁出生缺陷儿童调查分析中,鞘膜积液排在第三位。鞘膜积液通常为单侧,双侧鞘膜积液占7%~10%。

(二) 病因

睾丸鞘膜积液分为原发和继发两种。原发者病因不清,病程缓慢,病理学检查常见鞘膜慢性炎症反应。继发者则伴有原发疾病,如急性者见于

睾丸炎,附睾炎,睾丸扭转,创伤或高热,心衰等全身疾病。慢性者多无明显诱因,有时可见于阴囊慢性损伤或腹股沟区淋巴、静脉切除等局部手术以后,亦可并发于阴囊内某些疾病,如肿瘤、结核、梅毒等。在热带和我国南方丝虫病、血吸虫病也可引起鞘膜积液。婴儿型鞘膜积液与鞘状突未闭及其淋巴系统发育迟缓有关。右侧睾丸下降比左侧略晚,鞘状突闭锁也较迟,故婴儿型鞘膜积液右侧发生几率较左侧多。

(三) 分类

1. 睾丸鞘膜积液 鞘状突闭合正常,睾丸固有鞘膜内有积液形成,此为最为常见的一种。

2. 精索鞘膜积液 鞘膜的两端闭合,而中间的部分未闭合且有积液,囊内积液与腹腔和睾丸鞘膜腔都不相通,又称精索囊肿,发生在女孩的囊肿称之为 Nuck 囊肿或圆韧带囊肿。

3. 混合型 睾丸及精索鞘膜积液同时存在,但并不相通。

4. 交通性鞘膜积液 由于鞘突未闭合,睾丸鞘膜腔的积液可经一小管道与腹腔相通,如鞘突与腹腔间的通道较大,肠管和网膜亦可进入鞘膜腔,即为先天性腹股沟疝。

5. 睾丸、精索鞘膜积液(婴儿型) 鞘突仅在内环处闭合,精索部未闭合,积液与睾丸鞘膜腔相通。

(四) 病理

原发性鞘膜积液多为淡黄色清亮液体,属于渗出液。继发性急性鞘膜积液浑浊可呈乳糜样、淡红或棕红色,炎症重时可为脓性。鞘膜壁常纤维增厚、钙化。睾丸可因长时间压迫而萎缩。

二、诊断

(一) 临床表现

1. 症状 主要表现为阴囊内或腹股沟区有一囊性肿块。少量鞘膜积液无不适症状,常在体检时被偶然发现;积液量较多者常感到阴囊下垂、发胀、精索牵引痛等。巨大睾丸鞘膜积液时,阴茎缩入包皮内,影响排尿与性生活,步行和劳动亦不方便。交通性鞘膜积液、站立时阴囊肿大。平卧后托起阴囊,积液逐渐流入腹腔,囊肿缩小或消失。

其他

2. 体征

视: 辜丸鞘膜积液的肿物位于阴囊内, 呈卵圆形或梨形, 皮肤可呈蓝色; 精索鞘膜积液位于腹股沟或辜丸上方, 与辜丸有明显分界; 交通性鞘膜积液时, 卧位积液囊可缩小或消失。

触: 辜丸鞘膜积液质软, 有弹性和囊性感, 触不到辜丸和附辜。精索鞘膜积液, 可移动, 其下方可触到辜丸和附辜。交通性鞘膜积液挤压积液囊可缩小或消失。

(二) 辅助检查

1. 透光试验阳性, 但在继发炎症出血时可呈阴性。

2. B 超检查可进一步明确诊断。有助于鉴别鞘膜积液, 精索静脉曲张, 辜丸扭转等, 同时对疑为辜丸肿瘤等引起的继发性辜丸鞘膜积液有重要意义。

三、治 疗

(一) 非手术治疗

适用于病程缓慢, 积液少、张力小而长期不增长, 且无明显症状者。针对原发性疾病的治疗成功后, 鞘膜积液往往能自行消退而无需手术。此外, 2 岁以内患儿的鞘膜积液往往能自行吸收, 不需手术。

(二) 手术治疗

1. 手术指征

(1) 2 岁以下婴儿的鞘膜积液一般可自行吸收, 但当积液量大而无明显自行吸收者需手术治疗。

(2) 2 岁以下婴儿的鞘膜积液, 伴有先天性腹股沟疝或者考虑辜丸有病变的可能, 早期手术是必要的。

(3) 2 岁以上的患者有交通性鞘膜积液或较大的辜丸鞘膜积液有临床症状影响生活质量者应予手术治疗。但应排除附辜炎及辜丸扭转等引起的鞘膜积液。

2. 辜丸鞘膜积液的主要手术方式

手术是治疗辜丸鞘膜积液最安全可靠的方法。手术方式有:

(1) 辜丸鞘膜翻转术: 临床最常用的手术方式, 手术简便, 效果好。尤其是辜丸鞘膜积液量不

大、鞘膜无明显增厚的患者。

(2) 辜丸鞘膜折叠术: 适用于鞘膜较薄、无并发症者。优点是操作简单, 并发症少。

(3) 鞘膜切除术: 临床常用的手术方式, 主要适用于鞘膜明显增厚者。因几乎切除全部鞘膜, 手术复发机会少。

(4) 交通性鞘膜积液: 常采用腹股沟斜切口在内环处高位切断及缝扎鞘状突, 同时将辜丸及鞘膜由切口挤出, 行鞘膜翻转术或鞘膜切除术。近年来, 随着腹腔镜技术的发展, 采用腹腔镜治疗交通性鞘膜积液的技术越来越成熟。由于腹腔镜的局部放大作用, 能清晰辨认内环口血管, 缝合时可避免损伤精索血管及输精管; 术后并发症少, 疼痛轻, 住院时间短, 无明显瘢痕。但其费用较高, 复发率未能明显降低, 因此临床上还需根据具体情况选择最佳方案。

(5) 精索鞘膜积液要将囊肿全部剥离切除。

3. 手术并发症 手术并发症低, 小于 0.3%, 主要是出血, 感染, 水肿, 输精管损伤及由于损伤精索动脉所引起的辜丸萎缩、不育等。

四、随 诊

随诊的主要目的是检查是否复发, 如伴有不育症需检查精子质量, 排除术中损伤精索。

参 考 文 献

1. 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004. 1953-1955
2. S. Tekgöl, H. Riedmiller, et al. GUIDELINES ON PAEDIATRIC UROLOGY. EUA. 2009. 295-296
3. 王磊光, 邱毅, 等. 山东省 0~7 岁儿童先天性及遗传性疾病调查报告. 中国计划生育学杂志, 2003, 11(8)
4. Barthold and Redman, Barthold JS, Redman JF. Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. J Urol, 1996, 156: 2054-2056
5. Gentile DP, Rabinowitz R, Hulbert WC. Abdominoscrotal hydrocele in infancy. Urology, 1998, 51 (Suppl): 20-22
6. Belman AB. Abdominoscrotal hydrocele in infancy: A review and presentation of the scrotal approach for correction. J Urol, 2001, 165: 225-227
7. 孟慧林. 辜丸鞘膜积液的手术治疗及术后并发症处理. 中国临床医生, 2002, 30(3): 9-10
8. Ross and Flom, Ross LS, Flom LS. Azoospermia: A

- complication of hydrocele repair in a fertile population. *J Urol*, 1991, 146: 852-853
9. 陈文彬, 刘军平, 等. 腹腔镜治疗交通性鞘膜积液. *腹腔镜外科杂志*, 2005, 10 (6): 283
 10. 马中骥. 阴囊内容物的超声显像检查. *国外医学, 临床放射学分册*, 1984, 12: 33
 11. 杨世财, 石俊超, 郭玉慈. 睾丸鞘膜积液并出血的 B 超诊断. *中国超声医学杂志*, 1994-04-008
 12. 王凤鸣. 乳糜腹伴乳糜性鞘膜积液 1 例. *中国实用儿科杂志*, 1989-03-041
 13. Tariel E, Mongiat-Artus P. Treatment of adult hydrocele. *Ann Urol (Paris)*, 2004 Aug, 38 (4): 180-185
 14. Kawata N, Takimoto Y. Hydrocele. *Nippon Rinsho*, 2002 Jun, 60 (Suppl) 6: 348-351
 15. Belman AB. Abdominoscrotal hydrocele in infancy: a review and presentation of the scrotal approach for correction. *J Urol*, 2001 Jan, 165 (1): 225-227
 16. Liolios N, Anagnostopoulos D. Abdominoscrotal hydrocele. *Eur J Pediatr Surg*, 1997 Dec, 7 (6): 371-372
 17. Schneider CA, Festa S. Hydrocele of the canal of Nuck. *N J Med*, 1994 Jan, 91 (1): 37-38
 18. Hirano S, Kawaguchi S. Giant hydrocele: two case reports. *Hinyokika Kyo*, 1991 Feb, 37 (2): 195-198
 19. Davenport M. ABC of general paediatric surgery. Inguinal hernia, hydrocele, and the undescended testis. *BMJ*, 1996 Mar, 312 (7030): 564-567
 20. Rathus V, Konen O. Ultrasound features of spermatic cord hydrocele in children. *The British Journal of Radiology*, 74 (2001), 818-820
 21. 李怀菊, 王霄. 丝虫性鞘膜积液的治疗研究. *中国热带医学*, 2005, 5 (8) 1735-1735
 22. 杨玻, 蒋思雄, 钱宗鸣. 巨大睾丸鞘膜积液自发破裂 1 例报告. 2007, 13 (4): 369-370
 23. 黄澄如主编. *实用小儿泌尿外科学*. 济南: 山东科学技术出版社, 1996: 227
 24. 杜东岭, 赵国防, 凤仪萍. 外环小切口睾丸提出显微精索静脉结扎术. *中华男科学杂志*, 2002 (6): 234-235
 25. 熊廷富, 赵家军, 胡文利. 小切口鞘状突高位结扎治疗小儿鞘膜积液 536 例. *中华小儿外科杂志*, 2002, 23 (4): 374-374
 26. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076274>

留置导尿护理指南

目 录

概述.....	612
引言.....	613
第一部分:导尿的适应证、置管 方法及护理	613
第二部分:导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI)的诊断、预防和 管理	617
结语.....	620

概 述

尿液是正常生理的产物,许多病变会使尿液在质和量方面发生改变,所以从古代起尿液就是诊断疾病的重要依据。“医学之父”希波克拉底(Hippocrates)很重视对尿液的观察,有专门著作论及尿液的颜色、透明度、臭味、所含脓液和血液对诊断的价值^[1]。

导尿术有古远的历史,古印度在公元前1000年就开始采用金属导尿管导尿,古希腊的Erasistos在公元前310~250曾经使用过S形导尿管导尿,法国医生拿力敦在1860年发明橡皮管导尿。而在中国,口吹-液体倒灌式导尿术、葱管-口吹式导尿术、气囊-导管式导尿术等导尿术的出现,诠释着古人的智慧^[2]。

在现代,留置导尿是临床上普遍使用的操作技术之一^[3],且在置管方式、置管时机、导尿管材料的选择、置入长度、留置时间、消毒方法、并发症的预防等方面进行了深入的探讨与研究^[4]。如何做好导尿管的有效护理,预防导尿引起的尿路感染,减少导尿相关并发症,是现今导尿护理管理的重点。

参 考 文 献

1. 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2009
2. 杜勇. 中国古代导尿术应用史略. 中华医史杂志, 1995, 25(1): 35-37
3. 吴娟, 单君. 留置尿管伴随性尿路感染的预防现状. 中华护理杂志, 2010, 45(10): 958-960

4. 张莉. 导尿管的临床应用进展. 中华护理杂志, 2002, 37(10): 765-767

引言

1. 指南制订的意义 导尿是指在严格无菌操作下,将导尿管经尿道插入膀胱,引流尿液的方法。留置导尿是指在严格无菌操作下,将导尿管经尿道插入膀胱并保留在膀胱内,引流尿液的方法。导尿及留置导尿均可引起尿路感染、漏尿、血尿、尿管脱出、疼痛或引流不畅等问题。大量的临床证据表明感染是导尿及留置导尿最常伴随的征象。尿路感染(UTI)占院内感染的比例高达40%,为院内感染首位,约80%的尿路感染与导尿管有关。为了规范导尿管的置入和护理,为各级护士培训提供专业指导或参考,从而提高护士导尿护理的专业能力,更好地为广大留置导尿的患者服务,减少并发症,提高生活质量,中华医学会儿科学分会泌尿外科学分会护理学组组织编写了《留置导尿管护理指南》。

2. 指南制订的依据 本指南是以循证医学为基础,参考“美国医院感染控制实践顾问委员会(HICPAC)2009年导尿管伴随性尿路感染的预防指南^[5]”和“美国导尿管伴随性菌尿和导尿管伴随性尿路感染的诊断、预防和管理指南^[6]”,并广泛征求全国泌尿外科护理同仁的意见和建议而制订,是循证医学指南、专家共识与临床实践的结晶。

3. 内容 本指南包含两部分内容:第一部分为留置导尿的适应证、置管注意事项、方法及护理,第二部分为导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的诊断、预防和处理。指南涉及的文献按照研究方法和结果分成5个推荐等级(表20-1)。

4. 推荐等级^[7-10]

表 20-1

推荐等级 IA	强烈推荐,随机对照试验的 Meta 分析的证据;
推荐等级 IB	推荐,至少 1 项随机对照试验的证据;
推荐等级 II A	强烈建议,至少 1 项设计良好的非随机的对照试验的证据;
推荐等级 II B	建议,设计良好的非试验性研究,如对照研究、相关性研究和病例研究的证据;
不推荐 / 未解决的问题	未解决的问题,专家委员会的报告,或权威人士的意见或临床经验。

参考文献

1. Carolyn V. Gould, Craig A. Umscheid, Rajender K. Agarwal, Gretchen Kuntz, MSW, MSLIS David A. Pegues and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), Guideline For Prevention Of Catheter-Associated Urinary Tract Infections 2009
2. Thomas M. Hooton, Suzanne F. Bradley, Diana D. Cardenas, and et, al, Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America
3. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004, 328(7454): 1490
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008; 336(7652): 1049-1051
5. National clinical guidelines for stroke . <http://www.ashburner.org/nanot.Nationalclinicalguidelines.html>, 2000/2002-02-03
6. AHCPR. The types of evidence and the grading of recommendations. <http://www.Cnhfi.org/ahcpreng.Htm>, 1999-05-22/2002-02-03

第一部分:导尿的适应证、置管方法及护理

一、导尿的适应证

表 20-2

适应证 ^[11-14]	
具有临床意义的尿潴留或膀胱出口梗阻的患者	如果药物治疗无效而又无外科治疗指征,需要暂时缓解或者长期引流的尿潴留
尿失禁	为缓解临终患者的痛苦;其他非侵入性措施如使用药物、尿垫等仍不能缓解且患者不能接受使用外部的集尿装置时
精确监测尿量	需要频繁监测尿量时,如危重症患者
患者不能或不愿意收集尿液	如全麻或脊髓麻醉下手术时间较长的外科手术患者;需要实施泌尿系或妇产科手术的围手术期患者
需要长时间卧床或被迫切体位的患者	如潜在的不稳定性胸腰椎、多发伤如骨盆骨折

	适应证 ^[11-14]
外科手术时的围手术期使用	接受泌尿外科及泌尿生殖道毗邻手术或者其他手术的患者;可能延长手术时间者(这种情况下插入的导尿管需要麻醉苏醒室拔除);术中可能会大量输液或使用利尿剂的患者;术中尿量的监测

二、留置导尿的注意事项及置管方法

(一) 导尿管的正确使用

1. 留置导尿必须有一定的适应证,并且留置适当的时间^[15-24]。

(1) 对于所有患者都应该减少导尿管的使用和留置时间,特别是那些容易引起导尿管相关性感染的患者,例如女性、老年人以及免疫功能低下的患者(推荐等级IB)。

(2) 尽量避免对尿失禁的住院患者或者家庭患者使用导尿管(推荐等级IB)。

(3) 需要对尿失禁的患者或使用阴茎套引流尿液的患者进行更多的研究,也需要对使用导尿管预防皮肤破溃进行更多的研究(不推荐/未解决的问题)。

(4) 手术患者只在必要时采取导尿,而不应将导尿作为常规操作(推荐等级IB)。

(5) 手术患者具有留置导尿适应证时,除了因其他适应证需要持续导尿时,最好在术后24小时内尽快拔除导尿管(推荐等级IB)。

2. 留置导尿的其他替代方法^[25-33]

(1) 对于能够合作的、没有尿潴留或膀胱出口梗阻的男性患者,考虑使用体外导尿管(阴茎套导尿管)替代留置导尿(推荐等级IB)。

(2) 对于需要长期留置导尿的患者可采用间歇性导尿,例如脊髓损伤的患者(推荐等级IB)。

(3) 对于膀胱排空障碍的患者,间歇性导尿优于留置导尿或膀胱造瘘(推荐等级IB)。

(4) 对于患有脊髓脊膜膨出或神经源性膀胱的患儿,应采用间歇导尿以减少对尿道的损害(推荐等级IB)。

(5) 对于膀胱出口梗阻的患者,是否采用输

尿管支架管替代留置导尿管,尚需进一步研究(不推荐/未解决的问题)。

(6) 对于短期或长期留置导尿管的患者,采用膀胱造瘘替代留置导尿的优缺点,特别是留置导尿管过程中所产生的并发症,尚有待进一步的研究(不推荐/未解决的问题)。

(二) 导尿管材料的选择

1. 若在实施综合的预防措施后,导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生率仍未下降,则应使用抗生素浸润过的导尿管^[15,34-38](不推荐/未解决的问题)。

2. 若在实施综合的预防措施后,导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生率仍未下降,则应使用银或银合金涂层导尿管^[15,34-38](不推荐/未解决的问题)。

3. 使用JUC(洁悠神)长效抗菌材料喷涂尿管能有效阻止细菌生物膜的形成,减少菌尿的发生率^[39-42](推荐等级IA)。

4. 间歇性导尿的患者首选亲水性超滑导尿管^[34,43](推荐等级IB)。

5. 对于有频繁梗阻的患者,硅胶材料的导尿管相对于其他材料的导尿管更有助于降低患者长期置管感染的风险^[34](推荐等级IB)。

(三) 正确的置管技术

1. 留置导尿应在严格无菌操作下进行^[38,44](推荐等级IB)。

2. 在置管前后或者任何导尿相关操作的过程中,都要保持双手的清洁^[38,44](推荐等级IB)。

3. 掌握无菌插管技术和无菌导尿技术并经过专门训练的人员(例如医院的工作人员、家庭成员或患者本人)才能施行导尿术^[45](推荐等级IB)。

4. 在医院紧急救护过程中,确保采用无菌技术和无菌器材进行留置导尿^[15,38](推荐等级IB)。

5. 对于需要长期行间歇性导尿的非急性导尿患者,清洁的间歇性导尿是可行的,而且比无菌导尿技术更有实用意义^[28,46-48](推荐等级IA)。

6. 在留置导尿后固定导尿管,防止导尿管移动及尿道牵拉^[49](推荐等级IB)。

7. 无特别临床指征时,一般选取与引流效果

相匹配的最小孔径的导尿管,以减少对膀胱颈及尿道的损伤^[38,44,49](推荐等级ⅡB)。

8. 间歇性导尿时需规律引流尿液,防止膀胱过度充盈^[26](推荐等级ⅠB)。

9. 可以使用便携式超声装置来评估间歇性导尿患者膀胱内的尿量,以减少不必要的置管^[50](推荐等级ⅡB)。

如果使用膀胱超声扫描仪,需确保使用适应证,护理人员应该接受专业培训,超声扫描在不同患者之间使用应彻底清洁和消毒(推荐等级ⅠB)。

(四) 正确的置管流程^[51]

1. 对患者及环境充分评估,对能自理的患者嘱其清洗外阴,对不能自理者,应协助其洗净外阴并向患者解释取得配合,准备以下用物:

(1) 治疗盘内备:无菌导尿包(导尿管1根、血管钳2把、镊子、独立包装的润滑剂及消毒棉球、洞巾、弯盘2只,有盖标本瓶或试管)、JUC(洁悠神)长效抗菌材料、无菌持物钳、无菌手套、无菌注射器、消毒溶液、治疗碗(内盛消毒溶液棉球数只、血管钳1把)、消毒手套1只或指套2只、弯盘、小橡胶单及治疗巾(或一次性尿垫)。

(2) 浴巾、便盆及便巾、屏风。

(3) 男患者导尿时增加纱布2块。

2. 女性置管流程

(1) 女性患者尿道短,约3~5cm,富于扩张性,尿道外口位于阴蒂下方,呈矢状裂。在导尿时,必须掌握这些解剖特点,使患者能顺利接受导尿。

(2) 备齐用物,携至床边,核对患者信息,向患者解释,以取得配合。关闭门窗,用屏风遮挡。保持合适的室温,保证光线充足或有足够的光线。

(3) 站患者右侧帮助脱去对侧裤脚,盖在近侧腿部,并盖上浴巾,对侧腿部用盖被遮盖,注意保暖。患者取仰卧屈膝位,两腿略向外展,充分暴露外阴。

(4) 将小橡胶单和治疗巾垫于臀下,治疗碗、弯盘置于外阴适宜处,戴上手套进行初步消毒:一手持血管钳夹取消毒棉球初步消毒阴阜、大阴唇,另一手分开大阴唇,由外向内、自上而下的顺序消毒小阴唇和尿道口,每只棉球限用一次。消毒尿道口时停留片刻,使消毒液与尿道口黏膜充分接触,达到消毒的目的。消毒完毕,脱下手套置于弯盘内,将治疗碗及弯盘移至床尾。

(5) 在治疗车上打开导尿包外层包布,置于患者两腿之间,打开内层包布,独立包装消毒棉球,戴无菌手套,铺洞巾,使洞巾和导尿包内层包布形成一无菌区。嘱患者保持体位,勿移动肢体,以免污染无菌区。

(6) 按操作顺序排列好用物,选择合适的导尿管,成年女性一般选用F12-F16导尿管,小儿宜选用8-10号导尿管,采用3mlJUC(洁悠神)长效抗菌材料喷洒导尿管外表面,用无菌注射器抽取10mlJUC(洁悠神)长效抗菌材料滴注导尿管内表面,使导尿管内、外壁都均匀覆盖抗菌材料^[39-42](推荐等级ⅠA)。

(7) 更换无菌手套,将导尿管末端与集尿袋相连,用润滑剂棉球润滑导尿管前段。

(8) 左手分开固定小阴唇,右手持血管钳夹取消毒棉球,按照由内而外再向内,自上而下的顺序,分别消毒尿道口、小阴唇、尿道口,将另一无菌弯盘置于洞巾口旁,嘱患者慢慢深呼吸,用另一血管钳持导尿管对准尿道口轻轻插入尿道4~6cm,见尿液流出再插入7~10cm左右,松开左手,下移固定导尿管。

(9) 向气囊内注入无菌生理盐水10~15ml,轻拉导尿管以证实导尿管已固定。

(10) 导尿毕,撤下洞巾,擦净外阴,脱去手套置于弯盘内。妥善固定导尿管,引流管应留出足以翻身的长度,防止翻身牵拉使导尿管滑脱。协助患者穿裤,整理床单位。

(11) 清理用物,记录。

3. 男性置管流程

(1) 男性尿道长18~20cm,有两个弯曲,即耻骨前弯和耻骨下弯;三个狭窄,即尿道内口、膜部和尿道外口;三个扩张,即前列腺部、球部及舟状窝。在导尿时,必须掌握这些解剖特点,使患者能顺利接受导尿。

(2) 备齐用物携至床边,核对患者信息,向患者解释,以取得配合。关闭门窗,用屏风遮挡。保持合适的室温,保证光线充足或有足够的光线。

(3) 站患者右侧帮助脱去对侧裤脚,盖在近侧腿部,并盖上浴巾,对侧腿部用盖被遮盖,注意保暖。助患者仰卧,两腿平放略分开,充分暴露外阴。

(4) 将小橡胶单和治疗巾垫于臀部。用血管钳夹消毒溶液棉球,戴上手套初步消毒,依次为阴阜、阴茎、阴囊。接着用无菌纱布裹住阴茎将包皮

其他

向后推,以显露尿道口,自尿道口由外向后旋转擦拭消毒尿道口、龟头及冠状沟,并注意包皮和冠状沟的消毒,每只棉球限用一次。

(5) 在治疗车上打开导尿包外层包布,置于患者两腿之间再打开导尿包内层包布,独立包装消毒棉球,戴无菌手套,铺洞巾,使洞巾和导尿包内层包布形成一无菌区。嘱患者勿移动肢体保持体位,以免污染无菌区。

(6) 按操作顺序排列好用物,选择合适的导尿管,成年男性一般选用 F14~18 导尿管,小儿宜选用 F8~10 号导尿管,采用 3mlJUC(洁悠神)长效抗菌材料喷洒导尿管外表面,用无菌注射器抽取 10mlJUC(洁悠神)长效抗菌材料滴注导尿管内表面,使导尿管内、外壁都均匀覆盖抗菌材料^[39-42](推荐等级 IA)。

(7) 更换无菌手套,将导尿管末端与集尿袋相连,用润滑剂棉球润滑导尿管前段。按操作顺序排列好用物,将处理好的导尿管用润滑剂棉球润滑导尿管前段。用消毒溶液棉球如前法消毒尿道口及龟头。

(8) 左手提起阴茎使之与腹壁成 60° 角,将包皮向后推移露出尿道口,右手持血管钳夹导尿管头端避开气囊部分,对准尿道口轻轻插入约 20~22cm(相当于导尿管长度的 1/2),见尿液流出后再插入约 7~10cm,如因膀胱颈部肌肉收缩而产生阻力,可稍停片刻,嘱患者张口缓慢深呼吸,再缓缓插入导尿管,切忌暴力插管。

(9) 向气囊内注入无菌生理盐水 10~15ml,轻拉导尿管以证实导尿管已固定。

(10) 导尿毕,撤下洞巾,擦净外阴,将包皮退回原处,脱去手套置于弯盘内。妥善固定导尿管,引流管应留出足以翻身的长度,防止翻身牵拉使导尿管滑脱。协助患者穿裤,整理床单位。

(11) 清理用物,记录。

三、留置导尿管的护理

(一) 留置导尿管的正确维护

1. 无菌操作留置导尿管后,保持引流系统的密闭性^[38](推荐等级 IB)。

(1) 如果违背了无菌原则、引流装置断开或发生尿液漏出时,需在无菌操作下更换无菌的导尿管及引流装置(推荐等级 IB)。

(2) 使用已连接好的、密封的导尿管进行导尿(推荐等级 IB)。

2. 保持尿流通畅^[15,38,52](推荐等级 IB)。

(1) 避免导尿管及引流管扭曲(推荐等级 IB)。

(2) 集尿袋始终低于膀胱水平,避免接触地面(推荐等级 IB)。

(3) 应当使用个人专用的收集容器及时排空集尿袋中尿液。排放集尿袋中尿液时,要遵循无菌操作原则,防止尿袋开放活塞接触未灭菌的集尿容器(推荐等级 IB)。

3. 在导尿及集尿的过程中,采取标准的预防措施^[15](推荐等级 IB)。

4. 无需常规使用复杂的导尿装置^[15](推荐等级 IB)。

5. 更换导尿管及集尿袋,并不推荐固定更换的时间间隔,推荐依据临床指征进行更换,例如发生感染、梗阻或密闭的引流装置开放^[15,38](推荐等级 IB)。

6. 除非具有临床指征(如术后拔除导尿管后发生菌尿症的患者),否则无论短期或长期使用导尿管的患者,均不应常规使用抗生素来预防导尿管相关性尿路感染^[15,53,54](推荐等级 IB)。

7. 除非可能发生导尿管的阻塞(例如前列腺及膀胱手术后出血),否则不推荐行膀胱灌注冲洗^[55,56](推荐等级 IB)。

若有发生导尿管阻塞的可能,推荐行闭合性的膀胱持续冲洗(推荐等级 IB)。

8. 拔除留置导尿管前无需夹闭导尿管^[15,57](推荐等级 IB)。

(二) 留置导尿管的日常护理^[15,38-42]

1. 向患者及其家属解释留置导尿的目的和护理方法,使其认识到尿路感染的重要性。

2. 每个患者应有个人护理方案,以尽量减少阻塞和导管结垢问题。应记录每例新置管患者的导管阻塞情况。

3. 清洁尿道口周围区域和导管表面:每天洗澡或使用清水/生理盐水清洁,清洁后可采用 5ml JUC(洁悠神)长效抗菌材料喷洒尿道口周围皮肤、黏膜,导尿管体外段自尿道口往下 6cm 范围及 3 个导尿装置接口处,分别每次喷洒 3 喷,每日 2 次^[38-42](推荐等级 IA)。

4. 鼓励患者多饮水达到内冲洗的目的,并协助更换卧位。发现尿液浑浊、沉淀、有结晶时应作

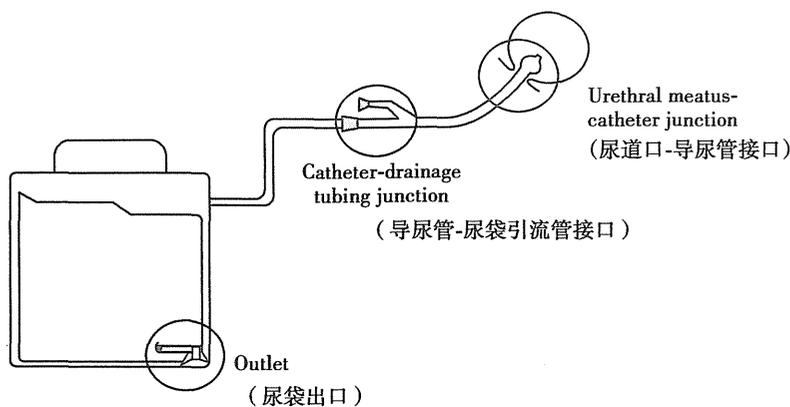


图 20-1 留置导尿

膀胱冲洗,每周作尿常规检查一次。患者离床活动时,导尿管及集尿袋应妥善安置。搬运时夹闭引流管,防止尿液逆流。注意要及时打开引流管,以保持引流通畅。

5. 患者沐浴或擦身时应当注意对导尿管的保护,不应把导尿管浸入水中。2% 氯己定的洗浴用水可以有效减少感染几率(推荐等级IIA)。

6. 若导尿管不慎脱出或导尿装置的无菌性和密闭性被破坏时,应立即更换导尿管。

7. 保持导尿管及尿袋低于膀胱水平面(推荐等级IIA)。

8. 导尿管-尿袋引流管接口无需使用复杂装置或者使用胶带(推荐等级IIA)。

9. 每天评估留置导尿的必要性,不需要时尽早拔除导尿管,尽可能缩短留置导尿时间。

10. 尿液引流不畅时,若是管道扭曲或打折,及时进行纠正。

(三) 导尿管阻塞的管理^[15,50]

1. 如果发生导尿管阻塞或可能因为导尿管的材料导致阻塞,需更换导尿管(推荐等级IB)。

2. 对频繁发生导尿管阻塞的长期置管患者,使用酸化液剂灌注或口服脲酶抑制剂的作用有待进一步研究(不推荐/未解决的问题)。

3. 使用便携式超声仪评估留置导尿和低尿量患者的阻塞情况有待进一步研究(不推荐/未解决的问题)。

(四) 尿液标本的正确采集^[58-61]

1. 采集标本时应执行无菌原则。(推荐等级IB)

(1) 如果只需要少量的标本行尿液检测(尿

常规、尿培养),应在使用消毒剂清洁导尿管接头后,用去针头的注射器从导尿管接头处抽吸尿液(推荐等级IB)。

(2) 如需大量尿液标本,则从尿袋中抽取尿液(推荐等级IB)。

2. 如果怀疑尿路感染,尿液标本的取得时机应在抗感染治疗之前(推荐等级IIA)。

(1) 尿路感染后,尿液标本从新置的导尿管中获得,有利于指导治疗(推荐等级IIA)。

(2) 如果终止导尿,尿液标本可以从中段尿中获得(推荐等级IIA)。

3. 长期导尿患者建议新置导尿管后再取得尿液标本。

第二部分:导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的诊断、预防和管理

一、导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的诊断

(一) 导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)、导尿管伴随性无症状菌尿(CA-ASB)的定义^[62-64]

1. 导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI) 留置导尿、耻骨上导尿或间歇导尿患者若出现尿路感染的症状或体征,且单次导管尿液标本或中段尿标本中,至少有1个菌种以上达到 10^3 cfu/ml,那么可确定这些患者出现导管伴随性尿路感染。

2. 导尿管伴随性无症状菌尿(CA-ASB) 对于没有出现尿路感染症状的留置导尿、耻骨上导

其他 尿或间歇导尿患者, 单次导尿管尿液标本中, 至少有 1 个菌种以上达到 10^5 cfu/ml, 那么可确定这些患者出现导尿管伴随性无症状菌尿。

(二) 导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的诊断依据^[65-69]

1. 导尿管伴随性无症状菌尿 (CA-ASB) 不应常规进行筛查, 除非是在干预研究中为了评价干预措施对减少导尿管伴随性无症状菌尿 (CA-ASB) 或导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的作用; (推荐等级 IB) 或是在某些特定的临床情境下, 如孕妇出现的无症状菌尿 (推荐等级 IB)。

2. 导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的相关症状和体征包括: 无其他明确原因引起的新出现的或加重的发热、寒颤、精神状态改变、全身乏力或嗜睡症状, 腰痛, 肋脊角压痛, 急性血尿, 盆腔不适, 尿管拔除后尿痛、尿急、尿频或耻骨上疼痛或压痛 (推荐等级 IB)。

3. 导尿患者出现脓尿, 并不能作为导尿管伴随性无症状菌尿 (CA-ASB) 或导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的诊断指标 (推荐等级 IB)。

4. 导尿患者的尿液有异味或尿液混浊, 不能用于区分导尿管伴随性无症状菌尿 (CA-ASB) 或导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI), 也不能作为尿液培养或抗生素治疗的指征 (推荐等级 IB)。

5. 留取尿液、血液标本进行细菌培养应在使用抗菌药物之前 (推荐等级 IB)。

二、导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的预防

(一) 降低发生导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 风险的策略

1. 限制不必要的导尿^[15-24, 50]

(1) 必须在有留置导尿指征的情况下才实施留置导尿; 尿失禁患者不宜通过留置导尿来解决, 除非其他解除尿失禁的方法都无效且患者要求时方选择留置导尿 (推荐等级 IB)。

(2) 医院应该提出实施留置导尿的适应证, 并告知相关人员并且定期评估该适应证是否与特定的指南相符合 (推荐等级 IB)。

(3) 需要有医生的书面医嘱, 方可实施留置导尿 (推荐等级 IB)。

(4) 对于术后患者, 可以考虑使用便携式膀胱超声仪确定是否需要实施导尿 (推荐等级 II A)。

2. 及时拔除导尿管^[15-22]

(1) 如果不需要继续留置导尿时, 应尽快拔除尿管以降低发生导尿管伴随性无症状菌尿或尿路感染的风险 (推荐等级 IB)。

(2) 护士应该考虑提醒医生及时拔除导尿管, 以减少不适当的导尿和降低导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的发生 (推荐等级 IB)。

(3) 应该考虑使用医嘱自动终止系统以减少不适当的导尿的发生 (推荐等级 II A)。

3. 预防感染^[70-78]

(1) 制订相关的工作准则和工作规程, 制订导尿管留置、拔除和更换指征以及导尿管的维护流程等 (推荐等级 IB)。

(2) 应定期反馈导尿管伴随性无症状菌尿的发生率, 以降低发生导尿管伴随性无症状菌尿的风险 (推荐等级 II B)。

4. 留置导尿的替代方案^[25-33]

(1) 对需要留置导尿的男性患者, 当膀胱残余尿量较少时, 可以考虑选择阴茎套作为短期 (推荐等级 IB) 或长期的 (推荐等级 II A) 替代方案, 以降低患者发生导尿管伴随性无症状菌尿的风险。

(2) 可以考虑选择间歇性导尿作为短期 (推荐等级 II B) 或长期 (推荐等级 IB) 留置导尿的替代方案, 以降低导尿管伴随性无症状菌尿或导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的风险。

(3) 可以考虑选择耻骨上膀胱造瘘作为短期留置导尿的替代方案, 以降低发生导尿管伴随性无症状菌尿 (推荐等级 II A) 和导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的风险 (不推荐 / 未解决的问题)。

(4) 如果患者不能够自行排尿, 患有尿失禁的女性患者可以采用尿垫, 男性患者可以采用男性专用尿袋或加长的塑料袋进行接尿。 (推荐等级 II A 级)

5. 间歇导尿技术^[26-29, 79-83]

(1) 在门诊患者 (推荐等级 IB) 和其他非住院患者 (推荐等级 II A) 中, 清洁 (非无菌) 导尿与无菌导尿, 发生导尿管伴随性无症状菌尿或导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的风险没有差异。

(2) 在门诊患者和其他非住院患者中, 应用重复使用的导尿管和一次性的导尿管导尿, 发生导尿管伴随性无症状菌尿或者导尿管伴随性尿路感染 (CA-UTI) 的风险没有差异 (推荐等级 II B)。

(3) 目前没有充分证据证明某种清洁重复使用的导尿管的方法优于其他方法(不推荐/未解决的问题)。

(4) 为了降低发生导尿管伴随性无症状菌尿或导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的风险,常规使用亲水性超滑的导尿管(推荐等级ⅡB)。

(5) 与留置导尿相比,间歇导尿术可降低发生导尿管伴随性无症状菌尿或导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的风险,若长期留置导尿的患者可以进行间歇导尿术(推荐等级ⅡA)。

6. 保持引流系统的密闭性^[38]

(1) 尿管末端开小口以促进尿液引流以及维持尿液引流系统的密闭性,有助于降低短期留置导尿或耻骨上导尿患者发生导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的风险,也有助于降低长期留置导尿或耻骨上导尿患者发生导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的风险(推荐等级ⅠB)。

(2) 导尿管预先与集尿袋连接再插入尿道进行导尿,可降低导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生率。(不推荐/未解决的问题)

(3) 尿管置入后,使用复合封闭引流装置或者在尿管和尿袋连接处使用胶带,并不能降低导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生率。(推荐等级ⅠB)

7. 在导尿管表面涂抹抗菌剂^[34,35,38-42]

(1) 为降低或延缓导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生,可使用涂有抗菌剂(银或银合金或抗生素)的导尿管。(不推荐/未解决的问题)

(2) 为降低或延缓导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生,在导尿管表面喷涂 JUC(洁悠神)长效抗菌材料,形成物理抗菌生物膜,阻止细菌生物膜的形成(推荐等级ⅠA)。

8. 预防性的全身应用抗生素^[15,53,54,84,85] 包括外科手术患者在内的短期或长期导尿的患者,为防止发生抗生素耐药,不应常规全身预防性地应用抗生素来减少导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生,但可以嘱患者多饮水排尿或加强外阴部卫生护理工作(推荐等级ⅠB)。

9. 集尿袋中抗生素应用^[86-89] 常规不应在

集尿袋中使用抗生素或消毒剂,以减少导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生。(推荐等级ⅠB)

10. 循证护理学证明,若患者尿液 PH>6.8,每2周更换导尿管;若患者尿液 PH<6.7,每4周更换导尿管,若尿液混浊有沉淀,每3周更换导尿管,可以减少导尿管伴随性菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生(推荐等级ⅠB)。

11. 拔除或更换尿管时预防性地应用抗生素^[15,53,54,84,85] 不应在置入导尿管(推荐等级ⅠB)、更换导尿管(推荐等级ⅠB)或拔除(推荐等级ⅡA)时,全身或通过膀胱灌注使用抗生素以减少导尿管伴随性无症状菌尿和导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生。

(二) 重视导尿管的正确使用,以降低发生导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)风险

1. 确保导尿管的正确使用;
2. 明确拔管指征并拔除导尿管;
3. 确保手部卫生及导尿管的正确护理。

三、导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的管理

(一) 无症状菌尿导尿患者减少发生导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的管理策略

1. 对于短期或长期留置导尿的患者,不应进行导尿管伴随性无症状菌尿(CA-ASB)的筛查和治疗,来减少继发性导尿管伴随性尿菌症或导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)(推荐等级ⅠB)。

2. 短期间歇性导尿的神经性膀胱功能障碍患者,不应进行导尿管伴随性无症状菌尿(CA-ASB)的筛查和治疗,来减少继发性导尿管伴随性无症状菌尿症或导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生(推荐等级ⅠB)。

3. 除孕妇和有明显尿道黏膜出血可能的患者外,其他患者不应进行导尿管伴随性无症状菌尿(CA-ASB)的筛查和治疗,来减少继发性导尿管伴随性无症状菌尿或导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生(推荐等级ⅠB)。

4. 为减少导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生,在拔除导尿管时,对导尿管伴随性无症状菌尿(CA-ASB)进行筛查和治疗^[15,53,54,84,85]。

其他

(1) 对拔除可能有导尿管伴随性无症状菌尿患者的尿管前不应预防性使用抗生素(推荐等级IIA)。

(2) 拔除尿管后给予抗生素治疗可能带来的益处还有待进一步研究(不推荐/未解决的问题)。

5. 对无症状菌尿留置导尿管患者,应首先考虑拔除尿管,而不是局部或全身使用抗菌药^[38](推荐等级II B)。

(二) 导尿管伴随性尿路感染患者(CA-UTI)的管理策略

1. 治疗前进行尿培养和更换导尿管^[58-61]

(1) 由于潜在感染菌群的菌谱广以及细菌耐药性的不断增强,因此对可能发生导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的患者,在遵医嘱进行抗生素治疗前,需采集尿标本进行细菌培养(推荐等级IB)。

(2) 如果导尿管留置时间超过2周,开始出现导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)症状,则需更换导尿管以促进症状的缓解,减少继发性导尿管伴随性无症状菌尿或导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)的发生(推荐等级IA)。

1) 在用抗生素治疗前,应从刚置入的导尿管中收集尿标本进行尿液培养以指导治疗(推荐等级IB)。

2) 在拔除导尿管时,应收集中段尿液来进行培养以指导抗生素的应用(推荐等级IB)。

2. 导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)患者的治疗配合

(1) 对于症状能很快改善的导尿管伴随性尿路感染(CA-UTI)患者,需遵医嘱持续应用抗生素5~7天(推荐等级IB)。

(2) 对于症状较重的患者,不管其是否仍继续留置导尿,需遵医嘱使用抗生素10~14天(推荐等级IB)。

3. 若为有症状的念珠菌尿患者,应系统地使用抗真菌药物进行治疗(不推荐/未解决的问题)。

结 语

《留置导尿护理指南》的编写,虽然广泛征集了泌尿外科医务同仁的意见建议,参考了美国同

行编写的指南,但由于编者水平有限,难免有疏漏之处。希望在指南的推广、学习过程中,广大医务同仁能够提出宝贵意见,以便今后能不断地进行修改、增补和完善,为促进广大医务人员留置导尿护理工作的规范化起到积极作用。

参 考 文 献

1. Wong ES. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control*. 1983;11(1): 28-36
2. Lo E, Nicolle L, Classen D, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:S41-S50
3. Stephan F, Sax H, Wachsmuth M, Hoffmeyer P, Clergue F, Pittet D. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery: A controlled, prospective, before-after intervention study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1544-1551
4. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: Nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):584-591
5. Phipps S, Lim YN, McClinton S, Barry C, Rane A, N'Dow J. Short term urinary catheter policies following urogenital surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2): CD004374
6. Tang KK, Wong CK, Lo SF, Ng TK. Is it necessary to catheterise the bladder routinely before gynaecological laparoscopic surgery? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(5):380-383
7. Iorio R, Healy WL, Patch DA, Appleby D. The role of bladder catheterization in total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 2000(380):80-84
8. Liu SK, Rassai H, Krasner C, Braun J, Matolo NM. Urinary catheter in laparoscopic cholecystectomy: Is it necessary? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 1999;9(3):184-186
9. Normelli H, Aaro S, Hedlund R, Svensson O, Stromberg L. Urethral catheterization in spinal surgery: A randomized prospective study. *Eur Spine J*. 1993;2(3):132-135
10. Carpinello VL, Cendron M, Altman HG, Malloy TR, Booth R. Treatment of urinary complications after total joint replacement in elderly females. *Urology*. 1988;32(3):186-188
11. Akhtar MS, Beere DM, Wright JT, MacRae KD. Is bladder catheterization really necessary before laparoscopy? *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92(11):1176-1178

12. Chaudhuri P, Vengadasalam D. Urinary tract infection following abdominal delivery—second thought on indwelling catheter. *Singapore Med J*. 1983;24(4):224-226
13. McMurdo ME, Davey PG, Elder MA, Miller RM, Old DC, Malek M. A cost-effectiveness study of the management of intractable urinary incontinence by urinary catheterisation or incontinence pads. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46(3):222-226
14. Geraniotis E, Koff SA, Enrile B. The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*. 1988;139(1):85-86
15. Saint S, Kaufman SR, Rogers MAM, Bakers PD, Boyko EJ, Lipsky BA. Risk factors for nosocomial urinary tract-related bacteremia: A case-control study. *Am J Infect Control*. 2006;34(7):401-407
16. Johansson I, Athlin E, Frykholm L, Bolinder H, Larsson G. Intermittent versus indwelling catheters for older patients with hip fractures. *J Clin Nurs*. 2002;11(5):651-656
17. Niel-Weise BS, van den Broek P, J. Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults. *Cochrane Libr*. 2006;4
18. Shekelle PG, Morton SC, Clark KA, Pathak M, Vickrey BG. Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults with spinal cord dysfunction. *J Spinal Cord Med*. 1999;22(4):258-272
19. Vickrey BG, Shekelle P, Morton S, Clark K, Pathak M, Kamberg C. Prevention and management of urinary tract infections in paralyzed persons. *Evid Rep Technol Assess*. 1999(6):1-3
20. Saint S, Kaufman SR, Rogers MA, Baker PD, Ossenkop K, Lipsky BA. Condom versus indwelling urinary catheters: A randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(7):1055-1061
21. Jannelli ML, Wu JM, Plunkett LW, Williams KS, Visco AG. A randomized controlled trial of clean intermittent self-catheterization versus suprapubic catheterization after urogynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(1)
22. Roberts K, Naik R. Catheterization options following radical surgery for cervical cancer. *Br J Nurs*. 2006;15(19):1038-1044
23. Saint S, Lipsky BA, Baker PD, McDonald LL, Ossenkop K. Urinary catheters: What type do men and their nurses prefer? *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(12):1453-1457
24. Schumm K, Lam TB. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults. [update of cochrane database syst rev. 2004;(1):CD004013; PMID: 14974052]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):004013
25. Johnson JR, Kuskowski MA, Wilt TJ. Systematic review: Antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospitalized patients. *Ann Intern Med*. 2006;144(2):116-126
26. Niel-Weise BS, Arend SM, van den Broek PJ. Is there evidence for recommending silver-coated urinary catheters in guidelines? *J Hosp Infect*. 2002;52(2):81-87
27. Van den Eijkel E, Griffiths P. Catheter valves for indwelling urinary catheters: A systematic review. *Br J Community Nurs*. 2006;11(3):111-2, 114
28. World Health Organization (WHO), Prevention of hospital-acquired infections, A practical guide 2nd edition, 2002.12
29. 吴玲,戴玉田,王良梅,等,长效抗菌材料“洁悠神”对留置导尿管伴随性尿路感染预防的研究,中华男科学杂志,2005,11(8):581-583
30. 张瑜,梅红兵,郑碧霞,探讨洁悠神在预防留置导尿管尿路感染的护理效果,现代预防医学,2010,37(18):3562-3563
31. 蓝儒竹,叶章群,李路,等,洁悠神长效抗菌材料防治留置导尿管伴随性尿路感染效果的 Meta 分析,中华泌尿外科杂志,2013,1,34(1):50-52
32. Wei He, Zhangqun Ye, Dongmin Wang, Application a Nanotechnology Antimicrobial Spray to Prevent Lower Urinary Tract Infection; A Multi Urology Centers Trial, *Journal of Translational Medicine*, 2012, 10 (Suppl 1): S14
33. De Ridder, D. J., Everaert K, Fernandez LG, et al. Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: A prospective randomised parallel comparative trial. *Eur Urol*. 2005;48(6):991-995
34. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Effect of education and performance feedback on rates of catheter-associated urinary tract infection in intensive care units in argentina. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(1):47-50
35. Wyndaele JJ, De Taeye N. Early intermittent self-catheterisation after spinal cord injury. *Paraplegia*. 1990;28(2):76-80
36. Carapeti EA, Andrews SM, Bentley PG. Randomised study of sterile versus non-sterile urethral catheterisation. [erratum appears in *Ann R Coll Surg Engl* 1996 may; 78(3 pt 1): 167]. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996;78(1):59-60
37. Anderson RU. Non-sterile intermittent catheterization with antibiotic prophylaxis in the acute spinal cord injured

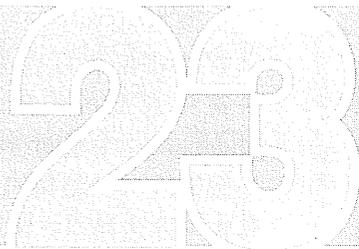
其他

- male patient. *J Urol* . 1980; 124 (3):392-394
38. Duffy LM, Cleary J, Ahern S, et al. Clean intermittent catheterization: Safe, cost-effective bladder management for male residents of VA nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43 (8): 865-870
 39. Darouiche RO, Goetz L, Kaldis T, Cerra-Stewart C, AlSharif A, Priebe M. Impact of Stat Lock securing device on symptomatic catheter-related urinary tract infection: A prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Am J Infect Control*. 2006; 34 (9): 555-560
 40. Polliack T, Bluvshtein V, Philo O, et al. Clinical and economic consequences of volume- or time-dependent intermittent catheterization in patients with spinal cord lesions and neuropathic bladder (structured abstract). *Spinal Cord*. 2005; 43 (10): 615-619
 41. 李小寒, 尚少梅主编, 基础护理学, 人民卫生出版社, 2010年7月第4版: 221-223
 42. White MC, Ragland KE. Urinary catheter-related infections among home care patients. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 1995; 22 (6): 286-290
 43. Stricker PD, Grant AB. Relative value of antibiotics and catheter care in the prevention of urinary tract infection after transurethral prostatic resection. *Br J Urol* . 1988; 61 (6): 494-497
 44. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Olsen A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the effect of nitrofurantoin monohydrate macrocrystals on the development of urinary tract infections after surgery for pelvic organ prolapse and/or stress urinary incontinence with suprapubic catheterization. *Obstet Gynecol* . 2004; 191 (1): 182-187
 45. Schneeberger PM, Vreede RW, Bogdanowicz JF, van Dijk, W. C. A randomized study on the effect of bladder irrigation with povidone-iodine before removal of an indwelling catheter. *J Hosp Infect* . 1992; 21 (3): 223-229
 46. Warren JW, Platt R, Thomas RJ, Rosner B, Kass EH. Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary-tract infections. *N Engl J Med* . 1978; 299 (11): 570-573
 47. Griffiths R, Fernandez R. Strategies for the removal of short-term indwelling urethral catheters in adults. *Cochrane Libr*. 2007 (2)
 48. Bergqvist D, Bronnestam R, Hedelin H, et al. The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling Foley catheters. *Br J Urol* 1980; 52: 92-95
 49. Grahn D, Norman DC, White ML, et al. Validity of urinary catheter specimen for diagnosis of urinary tract infection in the elderly. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1858-1860
 50. Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 1988; 157: 199-202
 51. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *JUrol* 2000; 164: 1254-1258
 52. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. 27-29 January 1992. *J Am Paraplegia Soc* 1992; 15: 194-204
 53. Gribble MJ, McCallum NM, Schechter MT. Evaluation of diagnostic criteria for bacteriuria in acutely spinal cord injured patients under-going intermittent catheterization. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988; 9: 197-206
 54. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, et al. Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. *J Infect Dis* 1987; 155: 847-854
 55. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 673-677
 56. Schwartz DS, Barone JE. Correlation of urinalysis and dipstick results with catheter-associated urinary tract infections in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1797-1801
 57. Walker S, McGeer A, Simor AE, et al. Why are antibiotics prescribed for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people? A qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. *CMAJ* 2000; 163: 273-277
 58. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 120-124
 59. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331: 669
 60. Stephan F, Sax H, Wachsmuth M, Hoffmeyer P, Clergue F, Pittet D. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery: A controlled, prospective, before-after intervention study. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (11): 1544-1551
 61. Jain M, Miller L, Belt D, King D, Berwick DM. Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care*. 2006; 15 (4): 235-239
 62. Reilly L, Sullivan P, Ninni S, Fochesto D, Williams K,

- Fetherman B. Reducing foley catheter device days in an intensive care unit: Using the evidence to change practice. *AACN Adv Crit Care*. 2006;17 (3):272-283
63. Verdier R, Parer S, Jean-Pierre H, Dujols P, Picot MC. Impact of an infection control program in an intensive care unit in france. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27 (1):60-66
 64. Topal J, Conklin S, Camp K, Morris V, Balcezak T, Herbert P. Prevention of nosocomial catheter-associated urinary tract infections through computerized feedback to physicians and a nurse-directed protocol. *Am J Med Qual*. 2005;20 (3):121-126
 65. Misset B, Timsit JF, Dumay MF, et al. A continuous quality-improvement program reduces nosocomial infection rates in the ICU. *Intensive Care Med*. 2004;30 (3):395-400
 66. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Effect of education and performance feedback on rates of catheter-associated urinary tract infection in intensive care units in argentina. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25 (1):47-50
 67. Berg DE, Hershov RC, Ramirez CA, Weinstein RA. Control of nosocomial infections in an intensive care unit in guatemala city. *Clin Infect Dis*. 1995;21 (3):588-593
 68. Cools HJ, van der Meer JW. Infection control in a skilled nursing facility: A 6-year survey. *J Hosp Infect*. 1988;12 (2):117-124
 69. Michelson JD, Lotke PA, Steinberg ME. Urinary-bladder management after total joint-replacement surgery. *N Engl J Med*. 1988;319 (6):321-326
 70. Tang MW, Kwok TC, Hui E, Woo J. Intermittent versus indwelling urinary catheterization in older female patients. *Maturitas*. 2006;53 (3):274-281
 71. Turi MH, Hanif S, Fasih Q, Shaikh MA. Proportion of complications in patients practicing clean intermittent self-catheterization (CISC) vs indwelling catheter. *J Pak Med Assoc*. 2006;56 (9):401-404
 72. Tangtrakul S, Taechaiya S, Suthutvoravut S, Linasmita V. Post-cesarean section urinary tract infection: A comparison between intermittent and indwelling catheterization. *J Med Assoc Thai*. 1994;77 (5):244-248
 73. Skelly JM, Guyatt GH, Kalbfleisch R, Singer J, Winter L. Management of urinary retention after surgical repair of hip fracture. *Can Med Assoc J*. 1992;146 (7):1185-1189
 74. Cardosi RJ, Cardosi RP, Grendys EC, Jr., Fiorica JV, Hoffman MS. Infectious urinary tract morbidity with prolonged bladder catheterization after radical hysterectomy... includes discussion. *Obstet Gynecol*. 2003;189 (2):380-384
 75. Hustinx WN, Mintjes-de Groot, Verkooyen RP, Verbrugh HA. Impact of concurrent antimicrobial therapy on catheter-associated urinary tract infection. [see comment]. *J Hosp Infect*. 1991;18 (1):45-56
 76. Holliman R, Seal DV, Archer H, Doman S. Controlled trial of chemical disinfection of urinary drainage bags. reduction in hospital-acquired catheter-associated infection. *Br J Urol*. 1987;60 (5):419-422
 77. Thompson RL, Haley CE, Searcy MA, et al. Catheter-associated bacteriuria. failure to reduce attack rates using periodic instillations of a disinfectant into urinary drainage systems. *JAMA*. 1984;251 (6):747-751
 78. Gillespie WA, Simpson RA, Jones JE, Nashef L, Teasdale C, Speller DC. Does the addition of disinfectant to urine drainage bags prevent infection in catheterised patients? *Lancet*. 1983;1 (8332):1037-1039
 79. Maizels M, Schaeffer AJ. Decreased incidence of bacteriuria associated with periodic instillations of hydrogen peroxide into the urethral catheter drainage bag. *J Urol*. 1980;123 (6):841-845
 80. Keerasuntonpong A, Thearawiboon W, Panthawan A, et al. Incidence of urinary tract infections in patients with short-term indwelling urethral catheters: A comparison between a 3-day urinary drainage bag change and no change regimens. *Am J Infect Control*. 2003;31 (1):9-12
 81. Dille CA, Kirchhoff KT, Sullivan JJ, Larson E. Increasing the wearing time of vinyl urinary drainage bags by decontamination with bleach. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74 (4):431-437
 82. Priefer BA, Duthie EH, Jr., Gambert SR. Frequency of urinary catheter change and clinical urinary tract infection. study in hospital-based, skilled nursing home. *Urology*. 1982;20 (2):141-142
 83. Stelling JD, Hale AM. Protocol for changing condom catheters in males with spinal cord injury. *SCI Nurs*. 1996;13 (2):28-34
 84. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-654
 85. Drekonja DM, Kuskowski MA, Wilt TJ, et al. Antimicrobial urinary catheters: a systematic review. *Expert Rev Med Devices* 2008;5:495-506
 86. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging* 2001;18:243-254
 87. Dow G, Rao P, Harding G, et al. A prospective, randomized trial of 3 or 14 days of ciprofloxacin treatment for acute urinary tract infection in patients with spinal cord

- 其他
- injury. Clin Infect Dis 2004;39:658-664
88. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008;71:17-22
89. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelo-nephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29:745-758.

中国泌尿外科疾病诊断治疗指南的制订原则和方法



一、临床诊治指南的定位和分类

临床诊治指南 (clinical guidelines) 是由不同国家或地区相关学术机构制订的用以帮助临床医师针对某一疾病选择或确定适当医疗服务或临床操作的学术性指导意见。作为一种临床工具, 临床诊治指南既不是教科书也不是相关指令与规则, 因此临床诊治指南不能完全替代临床医师的临床思维和判断。

根据临床诊治指南的制订过程, 大体可以分为基于专家临床经验的临床指南 (consensus based guideline) 和以循证医学 (evidence based medicine, EBM) 为基础的循证指南 (evidence based guideline) 两类。临床指南是由来自不同学科领域的一组专家根据他们的临床经验和主观判断, 就具体的临床处理原则达成共识而制订的指导意见亦称共识。由于临床指南的科学性和可重复性受到限制, 目前已难以被广泛接受。循证指南是在广泛收集临床证据的基础上、根据循证医学的研究结果开发制订的与各种疾病诊断治疗相关的临床指导意见。循证临床指南具有明确的科学性, 并且已经成为目前临床诊治指南的主流。

中国泌尿外科疾病诊断治疗指南的制订原则是以循证医学为基础、同时广泛征求专家意见, 因此是循证指南与专家共识的结合。参考世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 指南编写的方法学原则^[1,2], 结合我国前期制订指南过程中的具体状况^[3], 现将指南制订过程中一些具有共性的内容阐述于此, 希望有助于今后各种指南制订的规范化工作。

目 录

一、临床诊治指南的定位和分类·····	625
二、泌尿外科临床诊治指南的发展史·····	626
三、制订临床诊治指南的必要性与目的·····	626
四、制订临床诊治指南的意义·····	626
五、临床诊治指南的制订方法·····	626

二、泌尿外科临床诊治指南的发展史

20世纪80年代,国际泌尿外科学界的学者就建议制订以循证医学为基础的泌尿外科常见疾病的临床实践指南(clinical practice guidelines)。尽管世界各地医疗服务状况不同,但是循证医学的结果已经被广泛接受并且被认为具有国际通用性。鉴于世界各国医疗卫生保险政策、相关法规以及医疗水平的差异,临床疾病诊治指南的制订工作分别由各国家或地区的学术机构完成。美国健康卫生委员会与泌尿外科学会在1994年共同提出了良性前列腺增生诊治指南,主要针对良性前列腺增生的诊疗步骤进行了一定的规范^[4]。之后,逐年制订了包括前列腺癌、尿石症、血清前列腺特异抗原在内的十余种泌尿外科常见疾病或检查手段的临床指南。欧洲和日本等国家的泌尿外科学会也分别于1997年后不断提出泌尿外科常见疾病的临床诊治指南。临床诊治指南的制订和普及已经在世界范围内得到了认可。中华医学会泌尿外科学分会于2005年开始了中国泌尿外科常见疾病临床诊断治疗指南的制订工作,并于2006年完成了良性前列腺增生等四种疾病诊断治疗指南的制订工作^[3]。目前指南基本上涵盖了各种泌尿外科常见疾病的临床诊断与治疗指南。

三、制订临床诊治指南的必要性与目的

在泌尿外科常见疾病的临床诊断与治疗过程中存在许多值得探讨的内容。如良性前列腺增生、泌尿系恶性肿瘤以及尿路感染等疾病的临床诊治水平在不同的地区存在较大的差异。究其原因就是因为具体的临床诊疗过程中对疾病轻重程度的判断、各种治疗效果的比较以及不同治疗方法的选择等方面尚无明确标准可依,因此有必要对泌尿外科常见疾病的临床诊疗行为进行规范化工作。泌尿外科临床诊断治疗指南的目的是为不同医疗条件下的泌尿外科医师选择合理的诊断方法以及治疗手段提供相应的临床指导。

四、制订临床诊治指南的意义

临床诊治指南的制订是医学领域临床实践规范中的一部分,各种临床诊治指南的完成对促进临床医疗工作的规范化有着积极的意义。中华医学会泌尿外科学分会是中国泌尿外科学界最具权威性的学术组织,有责任向社会提供标准化的医疗服务模式。其中各项临床诊治指南的制订与推广具有代表性的意义。制订临床诊治指南的意义主要是:①有利于各种疾病诊断和治疗方法的选择与统一;②有利于不同治疗方式的疗效比较;③有利于各地区诊疗水平的比较和提高;④通过提高泌尿外科医师的临床诊疗水平,进一步维护患者的利益;⑤有利于在统一认识的基础上进行学术交流。

五、临床诊治指南的制订方法

一般认为循证医学为基础的诊治指南的制订(evidence based guideline development)在明确本课题意义的前提下需要以下几个制订过程:①对象疾病的选择;②组织构成的确立;③临床研究论文的评判;④诊治指南的具体制订;⑤诊治指南的推广与不断完善。

1. 对象疾病的选择 由于诊治指南的制订需要学会以及社会各界的参与,因此在具体的制订过程中就存在优先制订权的问题。一般认为患者数量多、医疗费用高、死亡率高、在临床诊疗过程中有较大差异的疾病应该具有优先制订权。日本泌尿外科学会在开始诊治指南的制订工作之前先完成了一项临床调查,结果显示良性前列腺增生、尿石症以及尿失禁排在前三位^[5]。因此,首先开展包括良性前列腺增生等常见疾病诊治指南的制订工作具有临床应用价值。在一些复杂性或慢性疾病诊治指南的制订过程中可以分阶段完成原发病、继发性疾病、并发症或特殊诊治手段诊治指南的制订工作。我国在前期制订指南的过程中,首先选择了良性前列腺增生、肾癌、前列腺癌和膀胱过度活动症四种常见疾病。

2. 组织构成的确立 在制订诊治指南的过程中应该尽量聘请本学科以及相关学科在内的各方面专家学者。其目的是制订的诊治指南不仅要有临床实用性而且更应该具有临床与社会推广

性。泌尿外科常见疾病临床诊治指南的制订工作由中华医学会儿科学分会负责,在明确近期需要制订指南疾病种类的基础上确定每个指南编写组的组长和副组长人选。每个指南编写组聘请覆盖全国主要地区的数位泌尿外科专家学者担任我国泌尿外科常见疾病临床诊治指南的制订工作。指南编写组组长需要及时向学会汇报指南的制订状况以及需要解决的问题,并且向学会进行指南最终稿的书面报告。编写组的每一位成员都需要向学会提交声明书,保证在指南制订期间不与任何利益相关公司签订顾问或咨询合同、同时按期完成指南的编撰工作。

随着学会各项工作规范化的不断深入,今后指南制订组的人选应该进入学会发布信息、个人申请、学会遴选和任命的程序。同时,应该成立指南审核与监察委员会,对各指南小组的工作以及指南内容进行评价。

3. 临床研究论文的评判 在临床诊治指南的制订工作中,可以参考国际泌尿外科学界包括美国、欧洲以及日本等国家或地区泌尿外科学会制订的各种临床诊治指南,对其中具有共性的部分能够利用在我国泌尿外科疾病诊治指南。对以下问题需要进行探讨:①各种疾病诊疗过程中是否存在人种差异;②不论何种治疗方法都应该符合国家的医疗保险政策;③我国的泌尿外科诊治指南应该符合中国国情,同时能够得到国际认可。

由于临床诊治指南的制订是一项严密的科学工作,需要参考国内外近 10 年相关疾病的文献报道,因此需要根据参考文献的级别进行判断其可参考价值。对参考文献级别的判断标准在不同的研究中有所不同^[6-8],在我们的文献评判过程中根据以下标准判断具体文献的证据级别:

- I:大规模随机对照结果明确的临床研究。
- II:小规模随机对照结果明确的临床研究。
- III:非随机,有同期对照的临床研究。
- IV:非随机,有前期对照的临床研究。
- V:无对照的临床回顾性研究。

通过确定检索手段、关键词以及检索期间后收集指南推荐意见相关的循证医学证据。按照证据级别评价各项研究结果在相关疾病诊断与治疗中的价值、最终明确其对指南的指导意义。

在疾病的诊断以及治疗篇中对初始评价手段以及各种治疗手段推荐意见的定义为:①推荐:已经被临床实践验证,并且得到广泛认可的内容;

②可选择:在部分临床实践中得到了验证;③不推荐:尚未得到临床验证。

4. 诊治指南的具体制订 根据我国国情以及世界泌尿外科的发展状况,我们认为中国泌尿外科常见疾病临床诊治指南首先应该用于指导中国泌尿外科工作者的临床实践,同时能够代表国内外诊治指南的最高水准。由于泌尿外科常见疾病临床诊治指南是循证指南与专家共识临床指南的结合,因此在具体的制订过程中还需要完成以下几方面的工作:①在指南制订前由编写小组提出主要制订内容并且提交泌尿外科学分会审议通过;②指南初稿需要提交给泌尿外科学分会全体常委以及全国著名泌尿外科专家学者进行书面审议,根据审议结果进行必要的修改;③对指南中涉及的疑难问题随时进行公开讨论,广泛征求专家和一线临床医师的意见;④指南的最终定稿由泌尿外科学分会常委会听取书面汇报后审议通过并委托国家级出版单位进行出版和发行工作。

由于不同国家、不同学科在编写指南时所采用的基本结构不尽相同,中华医学会儿科学分会对泌尿外科常见疾病临床诊治指南需要覆盖的内容提出了参考意见。各种临床诊治指南的内容可以包括疾病基本知识简介、指南制订的背景(方法学)、诊断、治疗、随访、参考文献、各种流程图和必要的说明。

5. 诊治指南的推广与不断完善 制订泌尿外科常见疾病诊治指南的目的就是为了规范我们的医疗工作,因此指南出版发行后更加重要的工作就是指南的推广与临床实施。由于各项指南是在泌尿外科学分会的领导下完成的,因此在全国范围内实施指南的推广和普及活动是学会的工作内容之一。希望通过指南的推广与学习进一步完善各项诊治指南。

(张祥华 那彦群)

参 考 文 献

1. World Health Organization. Guidelines for WHO guidelines. EIP/GPE/EQC/2003. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2003
2. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, et al. Towards evidence based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. Inter J Qua Health Care, 2003, 15:31-45

其
他

3. 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南. 2006 版. 第 1 卷. 北京: 人民卫生出版社, 2006
4. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment//Clinical Practice Guideline. Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1994
5. 日本泌尿外科治疗标准化研究班. 前列腺肥大症诊疗 Guideline. 东京: 日经印刷, 2000
6. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ, 1996; 12: 1-2
7. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches. BMC Health Services Res., 2004; 4: 38-44
8. Atkins D, Briss PA, Eccles M, et al. The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. BMC Health Services Res, 2005; 5: 25-36