"十二五"普通高等教育本科国家级规划教材

国家卫生和计划生育委员会"十二五"规划教材

全国高等医药教材建设研究会"十二五"规划教材

全 国 高 等 学 校 教 材

供8年制及7年制("5+3"一体化)临床医学等专业用

内科学(下册)

Medicine

第3版

主　审　王吉耀　廖二元

主　编　王　辰　王建安

副主编　黄从新　徐永健　钱家鸣　余学清

Medical science foundation

Medical professional attitude, behavior and ethics

Clinical skills

MEDICAL ELITE EDUCATION

Information management capacity

Critical thinking

Group health and health system

Communication skills

网络增值服务 ONLINE SERVICES

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

内科学（下册）

Medicine

第3版

策划编辑／鲁志强

责任编辑／肖宛凝　崔曼曼　常　帆

封面设计／李　蹊

版式设计／陈　朊

本书附赠网络增值服务，激活方法：

1. 注册并登录人卫医学网教育频道（edu.ipmph.com）
2. 点击进入“网络增值服务”，搜索找到本书
3. 点击“激活”并输入“激活码”

人卫医学网 教育 edu.ipmph.com 刮开上网 享受增值

ISBN 978-7-117-20754-6

9 787117 207546 >

定价（上、下册）：148.00元

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校教材

供8年制及7年制(“5+3”一体化)临床医学等专业用

内科学(下册)

Medicine

第3版

主　　审　王吉耀　廖二元

主　　编　王　辰　王建安

副 主 编　黄从新　徐永健　钱家鸣　余学清

分篇负责人

呼吸系统疾病　康健

心血管系统疾病　王建安

消化系统疾病　钱家鸣

泌尿系统疾病　余学清

血液和造血系统疾病　胡豫

内分泌和代谢疾病　宁光

风湿性疾病　曾小峰

理化因素引起的疾病　徐永健

学术秘书

代华平　张鹏俊

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

内科学(全2册)/王辰,王建安主编. —3版. —北京:
人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20754-6

Ⅰ.①内… Ⅱ.①王…②王… Ⅲ.①内科学-医学院校-教材 Ⅳ.①R5

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第094684号

内 科 学

第3版

（上、下册）

主　　编：王　辰　王建安
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：北京人卫印刷厂
经　　销：新华书店
开　　本：850×1168　1/16　总印张：85　总插页：4
总 字 数：2339千字
版　　次：2005年8月第1版　2015年9月第3版
　　　　　2015年9月第3版第1次印刷（总第15次印刷）
标准书号：ISBN 978-7-117-20754-6/R·20755
定价（上、下册）：148.00元
打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

编者(以姓氏笔画为序)

丁小强(复旦大学附属中山医院)
王　辰(中日友好医院)
王吉耀(复旦大学附属中山医院)
王江滨(吉林大学中日联谊医院)
王建安(浙江大学医学院附属第二医院)
方　全(中国医学科学院北京协和医院)
古洁若(中山大学附属第三医院)
代华平(中日友好医院)
宁　光(上海交通大学医学院附属瑞金医院)
邢小平(中国医学科学院北京协和医院)
刘文忠(上海交通大学医学院附属仁济医院)
李　强(哈尔滨医科大学附属第二医院)
李启富(重庆医科大学附属第一医院)
李雪梅(中国医学科学院北京协和医院)
杨杰孚(北京医院)
吴德沛(苏州大学附属第一医院)
余学清(中山大学附属第一医院)
沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院)
张志毅(哈尔滨医科大学附属第一医院)
陈　楠(上海交通大学医学院附属瑞金医院)
陈江华(浙江大学医学院附属第一医院)
陈旻湖(中山大学附属第一医院)
陈香美(中国人民解放军总医院)
陈璐璐(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
郑　毅(首都医科大学附属北京朝阳医院)
单忠艳(中国医科大学附属第一医院)
赵维莅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)
胡　豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
胡建达(福建医科大学附属协和医院)
侯　明(山东大学齐鲁医院)
侯晓华(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
姜林娣(复旦大学附属中山医院)
柴艳芬(天津医科大学总医院)
钱家鸣(中国医学科学院北京协和医院)
徐永健(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
黄从新(武汉大学人民医院)
黄晓军(北京大学人民医院)
黄德嘉(四川大学华西医院)
康　健(中国医科大学附属第一医院)
葛均波(复旦大学附属中山医院)
董　玲(复旦大学附属中山医院)
童南伟(四川大学华西医院)
曾小峰(中国医学科学院北京协和医院)
谢灿茂(中山大学附属第一医院)
廖二元(中南大学湘雅二医院)
廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
霍　勇(北京大学第一医院)
瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

修 订 说 明

为了贯彻教育部教高函[2004-9号]文，在教育部、原卫生部的领导和支持下，在吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠、刘德培等院士和知名专家的亲切关怀下，全国高等医药教材建设研究会以原有七年制教材为基础，组织编写了八年制临床医学规划教材。从第一轮的出版到第三轮的付梓，该套教材已经走过了十余个春秋。

在前两轮的编写过程中，数千名专家的笔耕不辍，使得这套教材成为了国内医药教材建设的一面旗帜，并得到了行业主管部门的认可（参与申报的教材全部被评选为“十二五”国家级规划教材），读者和社会的推崇（被视为实践的权威指南、司法的有效依据）。为了进一步适应我国卫生计生体制改革和医学教育改革全方位深入推进，以及医学科学不断发展的需要，全国高等医药教材建设研究会在深入调研、广泛论证的基础上，于2014年全面启动了第三轮的修订改版工作。

本次修订始终不渝地坚持了“精品战略，质量第一”的编写宗旨。以继承与发展为指导思想：对于主干教材，从精英教育的特点、医学模式的转变、信息社会的发展、国内外教材的对比等角度出发，在注重“三基”、“五性”的基础上，在内容、形式、装帧设计等方面力求“更新、更深、更精”，即在前一版的基础上进一步“优化”。同时，围绕主干教材加强了“立体化”建设，即在主干教材的基础上，配套编写了“学习指导及习题集”、“实验指导/实习指导”，以及数字化、富媒体的在线增值服务（如多媒体课件、在线课程）。另外，经专家提议，教材编写委员会讨论通过，本次修订新增了《皮肤性病学》。

本次修订一如既往地得到了广大医药院校的大力支持，国内所有开办临床医学专业八年制及七年制（“5+3”一体化）的院校都推荐出了本单位具有丰富临床、教学、科研和写作经验的优秀专家。最终参与修订的编写队伍很好地体现了权威性，代表性和广泛性。

修订后的第三轮教材仍以全国高等学校临床医学专业八年制及七年制（“5+3”一体化）师生为主要目标读者，并可作为研究生、住院医师等相关人员的参考用书。

全套教材共38种，将于2015年7月前全部出版。

全国高等学校八年制临床医学专业国家卫生和计划生育委员会规划教材编写委员会

教 材 目 录

	学科名称	主审	主编	副主编
1	细胞生物学(第3版)	杨　恬	左　伋　刘艳平	刘　佳　周天华　陈誉华
2	系统解剖学(第3版)	柏树令　应大君	丁文龙　王海杰	崔慧先　孙晋浩　黄文华　欧阳宏伟
3	局部解剖学(第3版)	王怀经	张绍祥　张雅芳	刘树伟　刘仁刚　徐　飞
4	组织学与胚胎学(第3版)	高英茂	李　和　李继承	曾园山　周作民　肖　岚
5	生物化学与分子生物学(第3版)	贾弘禔	冯作化　药立波	方定志　焦炳华　周春燕
6	生理学(第3版)	姚　泰	王庭槐	闫剑群　郑　煜　祁金顺
7	医学微生物学(第3版)	贾文祥	李明远　徐志凯	江丽芳　黄　敏　彭宜红　郭德银
8	人体寄生虫学(第3版)	詹希美	吴忠道　诸欣平	刘佩梅　苏　川　曾庆仁
9	医学遗传学(第3版)		陈　竺	傅松滨　张灼华　顾鸣敏
10	医学免疫学(第3版)		曹雪涛　何　维	熊思东　张利宁　吴玉章
11	病理学(第3版)	李甘地	陈　杰　周　桥	来茂德　卞修武　王国平
12	病理生理学(第3版)	李桂源	王建枝　钱睿哲	贾玉杰　王学江　高钰琪
13	药理学(第3版)	杨世杰	杨宝峰　陈建国	颜光美　臧伟进　魏敏杰　孙国平
14	临床诊断学(第3版)	欧阳钦	万学红　陈　红	吴汉妮　刘成玉　胡申江
15	实验诊断学(第3版)	王鸿利　张丽霞　洪秀华	尚　红　王兰兰	尹一兵　胡丽华　王　前　王建中
16	医学影像学(第3版)	刘玉清	金征宇　龚启勇	冯晓源　胡道予　申宝忠
17	内科学(第3版)	王吉耀　廖二元	王　辰　王建安	黄从新　徐永健　钱家鸣　余学清
18	外科学(第3版)		赵玉沛　陈孝平	杨连粤　秦新裕　张英泽　李　虹
19	妇产科学(第3版)	丰有吉	沈　铿　马　丁	狄　文　孔北华　李　力　赵　霞

	学科名称	主审	主编	副主编
20	儿科学（第 3 版）		桂永浩　薛辛东	杜立中　母得志　罗小平　姜玉武
21	感染病学（第 3 版）		李兰娟　王宇明	宁　琴　李　刚　张文宏
22	神经病学（第 3 版）	饶明俐	吴　江　贾建平	崔丽英　陈生弟　张杰文　罗本燕
23	精神病学（第 3 版）	江开达	李凌江　陆　林	王高华　许　毅　刘金同　李　涛
24	眼科学（第 3 版）		葛　坚　王宁利	黎晓新　姚　克　孙兴怀
25	耳鼻咽喉头颈外科学（第 3 版）		孔维佳　周　梁	王斌全　唐安洲　张　罗
26	核医学（第 3 版）	张永学	安　锐　黄　钢	匡安仁　李亚明　王荣福
27	预防医学（第 3 版）	孙贵范	凌文华　孙志伟	姚　华　吴小南　陈　杰
28	医学心理学（第 3 版）	姜乾金	马　辛　赵旭东	张　宁　洪　炜
29	医学统计学（第 3 版）		颜　虹　徐勇勇	赵耐青　杨土保　王　彤
30	循证医学（第 3 版）	王家良	康德英　许能锋	陈世耀　时景璞　李晓枫
31	医学文献信息检索（第 3 版）		罗爱静　于双成	马　路　王虹菲　周晓政
32	临床流行病学（第 2 版）	李立明	詹思延	谭红专　孙业桓
33	肿瘤学（第 2 版）	郝希山	魏于全　赫　捷	周云峰　张清媛
34	生物信息学（第 2 版）		李　霞　雷健波	李亦学　李劲松
35	实验动物学（第 2 版）		秦　川　魏　泓	谭　毅　张连峰　顾为望
36	医学科学研究导论（第 2 版）		詹启敏　王　杉	刘　强　李宗芳　钟晓妮
37	医学伦理学（第 2 版）	郭照江　任家顺	王明旭　尹　梅	严金海　王卫东　边　林
38	皮肤性病学	陈洪铎　廖万清	张建中　高兴华	郑　敏　郑　捷　高天文

第三版序言

经过再次打磨，备受关爱期待，八年制临床医学教材第三版面世了。怀纳前两版之精华而愈加求精，汇聚众学者之智慧而更显系统。正如医学精英人才之学识与气质，在继承中发展，新生方可更加传神；切时代之脉搏，创新始能永领潮头。

经过十年考验，本套教材的前两版在广大读者中有口皆碑。这套教材将医学科学向纵深发展且多学科交叉渗透融于一体，同时切合了环境 - 社会 - 心理 - 工程 - 生物这个新的医学模式，体现了严谨性与系统性，诠释了以人为本、协调发展的思想。

医学科学道路的复杂与简约，众多科学家的心血与精神，在这里汇集、凝结并升华。众多医学生汲取养分而成长，万千家庭从中受益而促进健康。第三版教材以更加丰富的内涵、更加旺盛的生命力，成就卓越医学人才对医学誓言的践行。

坚持符合医学精英教育的需求，“精英出精品，精品育精英”仍是第三版教材在修订之初就一直恪守的理念。主编、副主编与编委们均是各个领域内的权威知名专家学者，不仅著作立身，更是德高为范。在教材的编写过程中，他们将从医执教中积累的宝贵经验和医学精英的特质潜移默化地融入到教材中。同时，人民卫生出版社完善的教材策划机制和经验丰富的编辑队伍保障了教材“三高”（高标准、高起点、高要求）、“三严”（严肃的态度、严谨的要求、严密的方法）、“三基”（基础理论、基本知识、基本技能）、“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）的修订原则。

坚持以人为本、继承发展的精神，强调内容的精简、创新意识，为第三版教材的一大特色。“简洁、精练”是广大读者对教科书反馈的共同期望。本次修订过程中编者们努力做到：确定系统结构，落实详略有方；详述学科三基，概述相关要点；精选创新成果，简述发现过程；逻辑环环紧扣，语句精简凝练。关于如何在医学生阶段培养创新素质，本教材力争达到：介绍重要意义的医学成果，适当阐述创新发现过程，激发学生创新意识、创新思维，引导学生批判地看待事物、辩证地对待知识、创造性地预见未来，踏实地践行创新。

坚持学科内涵的延伸与发展，兼顾学科的交叉与融合，并构建立体化配套、数字化的格局，为第三版教材的一大亮点。此次修订在第二版的基础上新增了《皮肤性病学》。本套教材通过编写委员会的顶层设计、主编负责制下的文责自负、相关学科的协调与蹉商、同一学科内部的专家互审等机制和措施，努力做到其内容上“更新、更深、更精”，并与国际紧密接轨，以实现培养高层次的具有综合素质和发展潜能人才的目标。大部分教材配套有“学习指导及习题集”、“实验指导 / 实习指导”以及“在线增值服务（多媒体课件与在线课程等）”，以满足广大医学院校师生对教学资源多样化、数字化的需求。

本版教材也特别注意与五年制教材、研究生教材、住院医师规范化培训教材的区别与联系。①五年制教

材的培养目标：理论基础扎实、专业技能熟练、掌握现代医学科学理论和技术、临床思维良好的通用型高级医学人才。②八年制教材的培养目标：科学基础宽厚、专业技能扎实、创新能力强、发展潜力大的临床医学高层次专门人才。③研究生教材的培养目标：具有创新能力的科研型和临床型研究生。其突出特点：授之以渔、评述结合、启示创新，回顾历史、剖析现状、展望未来。④住院医师规范化培训教材的培养目标：具有胜任力的合格医生。其突出特点：结合理论，注重实践，掌握临床诊疗常规，注重预防。

以吴孟超、陈灏珠为代表的老一辈医学教育家和科学家们对本版教材寄予了殷切的期望，教育部、国家卫生和计划生育委员会、国家新闻出版广电总局等领导关怀备至，使修订出版工作得以顺利进行。在这里，衷心感谢所有关心这套教材的人们！正是你们的关爱，广大师生手中才会捧上这样一套融贯中西、汇纳百家的精品之作。

八学制医学教材的第一版是我国医学教育史上的重要创举，相信第三版仍将担负我国医学教育改革的使命和重任，为我国医疗卫生改革，提高全民族的健康水平，作出应有的贡献。诚然，修订过程中，虽力求完美，仍难尽人意，尤其值得强调的是，医学科学发展突飞猛进，人们健康需求与日俱增，教学模式更新层出不穷，给医学教育和教材撰写提出新的更高的要求。深信全国广大医药院校师生在使用过程中能够审视理解，深入剖析，多提宝贵意见，反馈使用信息，以便这套教材能够与时俱进，不断获得新生。

愿读者由此书山拾级，会当智海扬帆！

是为序。

中国工程院院士
中国医科科学院原院长　劉德培
北京协和医学院原院长

二〇一五年四月

主审简介

王吉耀

王吉耀,女,1944 年 12 月生于上海。内科学二级教授、博导。消化病、肝病和临床流行病学专家。1967 年毕业于上海医科大学医学系。1981 年和 1986 年分别获上海医科大学医学硕士和加拿大 McMaster 大学临床流行病学科学硕士学位。曾任复旦大学中山医院内科教研室兼消化科主任。现任复旦大学校学术委员会委员、上海医学院内科学系主任、复旦大学临床流行病学培训中心/循证医学中心主任、上海市肝病研究所学术委员会副主任、中华医学会临床流行病学会前任主任委员、中国临床流行病学工作网主席、国际临床流行病学工作网(INCLEN)常务理事、专家委员会候任主席、美国消化学会资深委员(AGAF)及“Frontiers of Medicine”、复旦大学学报(医学版)、“胃肠病和肝病学”三本杂志副主编。发表在 Lancet、Hepatology 等国内外期刊论文 200 多篇、主编国家规划教材 10 余部。获得国家科技进步二等奖、上海市医学科技一等奖等 10 余项以及多项教材奖、发明专利三项。先后获得上海市三八红旗手、上海市高校教学名师、上海市高尚医德奖等荣誉。

廖二元

廖二元,男,1948 年 12 月生于湖南。内分泌与代谢病学专家,中南大学湘雅二医院教授,主任医师,中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会主任委员,曾任中南大学湘雅二医院院长兼内分泌科主任,中华医学会内分泌学分会副主任委员。获国家科技进步二等奖 1 项(2008,排名第一)、国家科技进步三等奖 1 项(1992,排名第三)等。主持国家和省部级科研课题 23 项;主编专著和全国教材 15 部,发表论文 587 篇,其中 SCI 论文 138 篇,累计 IF 473.186;最高影响因子 Nat Med 28.054。论文和论著被引用 7999 次,其中被 SCI 论文引用 1886 次,国内论文被引用 2756 次。推动了学科发展,使我国的骨代谢研究在国际上占有一席之地,开创性地提出血管生成-破骨-成骨三元偶联学说,颠覆了传统观念,受到国际学术界的广泛关注。教书育人,培养新生力量。培养研究生 86 名,获全国优秀博士论文奖 1 篇,省级优博论文 3 篇。主编《内分泌学》《代谢性骨病学》成为内分泌医生案头书。副主编的《内科学》(全国 7/8 年制规划教材)为我国医疗培训新鲜血液。被评为“湘雅名医”,长期扎根临床一线,践行转化医学理念,将基础和临床的代谢性骨病研究成果应用于临床,诊治了省内外大量的疑难病例。

主编简介

王 辰

王辰，男，1962年8月生于北京。呼吸病学与危重症医学专家。中国工程院院士。中日医院院长，国家呼吸疾病临床研究中心主任，国家呼吸病学重点学科带头人，科技部呼吸与肺循环疾病创新团队带头人，中华医学会呼吸病学分会主任委员，英国伦敦帝国理工学院医学部荣授院士。

长期从事肺栓塞与肺动脉高压、呼吸衰竭与呼吸支持技术、新发呼吸道传染病、慢性阻塞性肺疾病、烟草病学领域的医教研工作。取得肺栓塞半量溶栓疗法、序贯机械通气疗法等多项重要创新并进入国际诊疗指南。大力推动国家控制吸烟工作。承担多项国家重点科研课题和国际研究项目。任英国医学杂志(*BMJ*)编辑指导委员会委员，*Chest* 编委，*Clinical Respiratory Journal* 主编，*Chinses Medical Journal* 主编。在《新英格兰医学杂志》《柳叶刀》等国际权威医学期刊发表论著100余篇。获国家科技进步奖一等奖1项，国家科技进步奖二等奖3项。获世界卫生组织控烟杰出贡献奖，何梁何利基金科学与技术进步奖。

具有朝阳医院、北京医院和中日医院三家大型综合医院的领导和管理工作经验，在学科建设和医院发展上取得显著业绩。曾主持原卫生部和国家卫生计生委科技教育司工作，推动建立国家住院医师规范化培训制度和专科医师规范化培训制度，倡导国家临床医学研究体系和能力建设。

王建安

王建安，男，1961年11月生于浙江。我国著名心血管病专家、干细胞领域科学家。全国“白求恩”奖章获得者，国家重大科学研究计划项目(973)首席科学家、中华医学会心血管病学分会副主任委员、《中华心血管病杂志》副总编辑、《中华急诊医学》总编，美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)里根医学中心客座教授、浙江省特级专家。现任浙江大学医学院附属第二医院院长、心脏中心主任。

长期致力于心血管复杂疑难疾病的诊治，同时围绕临床关键问题潜心开展从基础、转化到临床的系统性研究。在国内领先开展以冠脉功能评估指导支架植入的临床实践以及经导管主动脉瓣置换术和二尖瓣夹闭术等高难度手术。国内领先开展骨髓间充质干细胞治疗心力衰竭的临床研究。国际上首先提出并制定了低氧预处理骨髓间充质干细胞技术方案，并深入揭示分子机制。以第一发明人获国家发明专利5项，转让1项。主编专著、规划教材8部。作为第一完成人获国家科技进步奖二等奖1项、省科学技术奖一等奖2项、二等奖2项。近年来发表研究论文216篇，其中在 *Stem Cells* 等杂志发表SCI论文84篇。

黄从新

黄从新，男，1951年6月生于湖北。武汉大学心血管病研究所所长，心血管内科教授(二级)、主任医师，心血管病湖北省重点实验室主任、湖北省心血管病医学临床研究中心主任、湖北省心血管疾病介入诊疗技术质量控制中心主任。国家百千万人才工程第一、二层次入选者、国家有突出贡献专家、湖北省医学领军人才。现任国务院学位委员会学科评议组成员，国务院学位委员会全国医学专业学位研究生教学指导委员会委员，教育部高等学校临床医学教学指导委员会委员，国家心血管病专家委员会副主任委员，中华医学会心电生理和起搏分会主任委员，美国心律学会(HRS) Fellow，欧洲心律协会(EHRA) Fellow，美国心脏学院(ACC) Fellow，欧洲心脏病学会(ESC) Fellow，亚太心律学会(APHRS)执委，《中华心律失常学杂志》副总编辑、《中国心脏起搏与心电生理杂志》总编辑、《武汉大学学报(医学版)》总编辑、*Journal of Cardiovascular Electrophysiology*(中文版)副主编、《中华心血管病杂志》编委等。

从事心血管病学临床、科研、教学工作30余年，致力于介入心脏病学及心律失常基础与临床研究，发表学术论文500余篇(SCI收录176篇)，主编及参编专著30余本，先后承担国家科技支撑计划、国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家自然科学基金、卫生部卫生行业专项基金等项目29项；取得科研成果26项，包括国家科技进步二等奖3项，省科技一等奖7项、湖北省十大科技转化成果奖1项等。组织/参与了国内20多个心血管病诊疗指南的撰写。因长期致力于心血管病介入诊疗的基础研究与技术推广应用以及在心房颤动防治领域突出贡献，被中华医学会等授予“中国介入心脏病学杰出贡献奖”“心房颤动基础与临床研究杰出贡献奖”。培养研究生多名，其中部分已成为本领域学科带头人。

徐永健

徐永健，男，1956年5月生于云南。教授，主任医师，博士生导师，中共党员。1988年同济医科大学呼吸内科学专业博士毕业并获医学博士学位，同年起在华中科技大学同济医学院附属同济医院工作至今，目前为华中科技大学同济医学院附属同济医院院长。1992年晋升教授，主任医师，1996年担任博士生导师。现任教育部重点学科“内科学(呼吸系统)”学科带头人，卫生部呼吸疾病重点实验室主任，曾任中华医学会呼吸病专科学会副主任委员，中华医学会湖北省分会呼吸病专科学会主任委员，《中华结核和呼吸杂志》等数家期刊的副总编辑。一直从事呼吸内科的临床医疗、教学和科研工作，教学效果好，受到同学们的欢迎。主编全国高等学校教材第8版《内科学》教材，担任教育部精品课程《内科学》的负责人。科研方向为哮喘、低氧性肺动脉高压和COPD等呼吸系统疾病的基础与临床研究。先后承担国家自然科学基金面上项目9项，国家“十五”重点攻关项目1项，国家重点科技攻关课题分题共7项；开展过多项省部级课题和自选课题的研究工作。获5项省部级科研成果奖。获多种国家级、省部级荣誉称号。

副主编简介

钱家鸣

钱家鸣，女，1957年9月生于北京。消化病学专家，北京协和医院消化内科主任、教授、主任医师，医学博士、博士生导师；兼任中国医师协会消化专业委员会会长和北京消化疾病专业委员会主任委员。

钱家鸣一直从事临床工作，毕业于北京大学医学部(原北京医科大学)，并在北京协和医院接受过严格系统的医学教育训练，特别是对胰腺疾病、炎症性肠病以及消化内科各种疑难病症有较深的临床造诣。主编《北京协和医院消化疑难111例》获得北京市教学精品教材；在2014年首届京城好医生活动中，荣获"金牌好医生"称号。自2000年以来是多部统编教材的编委，是全国消化研究生教材主编。主译消化论著3本，主编4部消化科普书籍。担任《中华消化杂志》中英文版、《中华医学》英文版等多本杂志的副主编，《中华内科学》等10种杂志的编委。医学参考报《消化频道》主编。并承担了10余项国家级科研项目，发表论著200篇；获得5项省部级奖项，获得卫生部颁发的"教书育人先进个人奖"和北京市教育局颁发的"舒而美恩师奖"。

余学清

余学清，男，1964年3月生于江西。肾脏病学专家，教育部长江学者特聘教授。中山大学肾脏研究所所长，卫计委和广东省肾脏病重点实验室主任，中华医学会肾脏病学分会主任委员，国际腹膜透析学会(ISPD)理事兼会员委员会主席，亚太肾脏病学会(APSN)常务理事。

长期从事肾脏病医疗和教研工作，研究领域包括慢性肾脏病流行病学、遗传发病机制及综合防治。现任美国肾脏病学杂志(AJKD)副主编，亚太肾脏病学杂志(Nephrology)主题编委，《中华肾脏病杂志》常务副总编辑。承担国家级科研课题20余项，包括国家自然科学基金杰出青年基金和重点项目等；取得多项创新性研究成果，在Natural Genetic，JASN等国际期刊发表论文150多篇。主编专著、规划教材等9部。获得省部级及以上科技进步奖8项，其中国家科技进步奖二等奖1项。获美国肾脏基金会(NKF)国际杰出研究者奖，国家"百千万人才工程"有突出贡献中青年专家等称号。

前　言

为适应我国高层次医学教育新模式发展的需要，全国高等医药教材建设研究会和原卫生部教材办公室组织编写出版了一套适用于临床医学八年制教学的教材。2005 年，《内科学》第 1 版问世；经修订，2010 年出版第 2 版；本教材为经再次修订后的第 3 版。八年制临床医学教育旨在培养未来的医学精英，有别于一般五年制医学生的培养要求。尽管培养目标有所不同，但八年制医学生依然是本科生，因此，编写仍须体现教材的“三基”和“五性”：即基本知识、基本理论、基本技能，思想性、科学性、先进性、启发性、适用性。本版《内科学》以第 2 版为基础，参考五年制《内科学》第 8 版、《Cecil 内科学》和《Harrison's 内科学原理》进行修订。教材内容的增减与更新以严谨、稳健为首要原则，保证教材在传承中提高。全体编委竭尽心力，努力编写出更加符合学理，能够体现现代医学理念，富于启发性和知识拓展性，适于天资较为聪颖，又是刚入医学大门的八年制医学生的内科学教材。

为配合双语教学和培养学生自学能力，本书书末附有中英文索引，每篇总论末列举了一些优秀的英文参考书、学术期刊和网站，每章末附有推荐阅读文献。本版教材还将配套出版在线增值服务（多媒体课件与在线课堂），以图文并茂的形式，帮助学生理解教学内容，供带教老师参考。

本版《内科学》教材不仅适用于八年制医学生，也适用于攻读临床医学专业硕士、博士学位的医师、接受住院医师和专科医师规范化培训者使用。

由于患者个体差异和现代医药的迅速发展，治疗方法和药物剂量不断变化。因此，本书提供的资料仅供临床参考，不承担医疗法律责任。

本教材编委由来自全国承担八年制临床医学教育的院校，具有丰富临床、教学和科研经验的教授担任，感谢他们辛勤的劳动。感谢各位副主编及分篇负责人康健、王建安、钱家鸣、余学清、胡豫、宁光、曾小峰、徐永健教授在全书定位、各篇纲目及内容审核中做出的贡献。感谢主审王吉耀教授和廖二元教授对本书的指导和对内容的细致审核。感谢学术秘书代华平教授和张鹏俊博士在本书编写过程中所做的大量细致、艰辛的工作。本版是在第 2 版的基础上修订完成的，衷心感谢第 2 版的主编、副主编、编委做出的基础性贡献。

由于编者水平有限，加之编写时间短促，书中一定会有未尽完善之处，祈读者指正。

王　辰　王建安

2015 年 4 月 2 日

目　录

上　册

第一篇　绪　论

第二篇　呼吸系统疾病

第三篇 心血管系统疾病

第四篇 消化系统疾病

下 册

第五篇 泌尿系统疾病

第六篇　血液和造血系统疾病

第七篇 内分泌和代谢疾病

第八篇　风湿性疾病

第九篇 理化因素引起的疾病

第五篇　泌尿系统疾病

第一章 总 论

要点：

1. 泌尿系统包括肾脏、输尿管、膀胱、尿道、前列腺（男性）等器官，主要功能是形成和排泄尿液，并以此调节机体内环境的稳定和水、电解质及酸碱平衡。同时，肾脏还具有某些内分泌功能，在调节血压、红细胞生成和骨骼生长等方面起重要作用。

2. 血尿、蛋白尿及肾功能减退是诊断肾脏疾病的基本线索。因此，必须重视普通人群体检时尿液的检测和分析。

3. 肾脏疾病的诊断应建立在详尽的问诊、全面的体格检查以及实验室和影像学检查的基础上。尿液检查、血清肌酐和肾小球滤过率测定、泌尿系影像学检查和肾穿刺病理检查是肾内科疾病诊断中最基本的检查项目。

4. 完整的肾脏病诊断应包括：病因诊断；定位诊断；病理诊断；肾功能状态和并发症的诊断。

5. 肾脏疾病的治疗包括：①一般治疗，如饮食和生活方式调整；②病因治疗：包括免疫抑制治疗（如原发性肾小球疾病和狼疮性肾炎等）及非免疫抑制治疗（如控制高血压、高血糖等）；③对症治疗：包括维持水、电解质和酸碱平衡，降压、纠正贫血以及感染的预防和治疗等；④肾脏替代治疗：终末期肾衰竭病人需要血液透析、腹膜透析或肾移植等治疗。

泌尿系统主要包括肾脏、输尿管、膀胱、尿道、及相关的血管和神经等。其主要功能是生成和排泄尿液，并借此排除人体内的代谢废物，调节机体内环境和水电解质及酸碱平衡。此外，肾脏还具有内分泌功能，在调节血压、红细胞生成和骨骼生长等方面起重要作用。本篇主要介绍常见内科范畴的肾脏疾病如肾小球疾病、肾小管间质疾病、尿路感染、血液净化疗法和肾脏移植的内科问题等。

第一节 肾脏的结构

【肾脏的解剖结构】 人体有两个肾脏，左右各一个，位于腹膜后脊柱两旁，约为第 12 胸椎至第 3 腰椎的位置，右肾较左肾位置低 0.5～1 个椎体。中国成年人肾脏的长、宽、厚分别为 10.5～11.5cm、5.0～7.2cm、2.0～3.0cm，形似蚕豆，男性肾脏重约 100～140g，女性略轻。

肾脏外缘隆起，内源凹陷，凹陷中央称肾门，是肾血管、淋巴管、输尿管及神经出入肾脏的部位。在肾脏额状切面上，肾实质分为表层的肾皮质及内侧的肾髓质，肾髓质形成底端朝向肾皮质，尖端伸向肾乳头的肾锥体。

肾单位为肾脏的基本功能单位，是尿液生成的主要场所；每个肾脏约有 100 万个肾单位。肾单位由肾小体和肾小管组成；肾小体中心部分为肾小球毛细血管丛，外面为肾小囊，也称包曼囊；进出毛细血管丛的分别为入球小动脉和出球小动脉。肾小管分为近端肾小管、髓袢、远端肾小管及集合管。

（一）肾小球

肾小球是肾单位的重要组成部分，包括肾小球毛细血管丛和包曼囊。肾小球毛细血管丛由3种主要细胞（系膜细胞、内皮细胞、脏层上皮细胞）、基底膜和系膜组成。

1. **内皮细胞** 内皮细胞位于毛细血管腔的内侧，是肾小球滤过屏障的首层。内皮细胞带有负电荷，与基底膜、脏层上皮细胞的足突构成肾小球的滤过屏障。

2. **脏层上皮细胞** 胞体有较多足状突起，又称足细胞。足突相互形成指状镶嵌的交叉，足突之间的裂隙称为裂孔。足细胞对维持肾小球滤过屏障的完整性至关重要，其参与滤过屏障的作用主要是通过一系列足细胞相关蛋白的相互作用来实现。足细胞相关蛋白异常将损害滤过屏障的结构完整性，导致足突融合或足细胞脱落，从而形成蛋白尿。

3. **肾小球基底膜** 厚约270～350nm，是一完整的半透膜，包绕毛细血管的三面，电镜下可见由内疏松层、致密层和外疏松层组成。

4. **肾小球系膜** 位于肾小球毛细血管之间，由系膜细胞和系膜基质组成，在维持肾脏的生理功能和多种肾脏疾病的发病机制中起重要作用。

（二）肾小管

包括近端小管、髓袢降支及升支、远端小管及集合管；集合管汇集尿液流经肾乳头至肾盏并最终至输尿管。

（三）肾小球旁器

肾小球旁器位于肾小球的血管极，由致密斑、球旁细胞、极周细胞、球外系膜细胞构成。球旁细胞由出入球小动脉平滑肌细胞在血管极处衍化为上皮样细胞。致密斑细胞呈高柱状，由远端小管接近血管极时，紧靠肾小球一侧的上皮细胞分化而来。致密斑位于入球小动脉与出球小动脉形成的交角里，感受流经肾小管液中的钠离子浓度，并通过调节球旁颗粒细胞释放肾素，从而调节入球小动脉的血管张力，以此来调节肾小球滤过率，此过程称为管-球反馈。

【肾脏的血液供应】 肾脏具有丰富的血液循环，占心输出量的20%～25%。肾动脉约在第一腰椎的位置分别进入两个肾脏，形成数支肾段动脉，然后依次分支为叶间动脉、弓状动脉、小叶间动脉，最后形成入球小动脉进入肾小球。血液由入球小动脉进入肾小球毛细血管球，然后由出球小动脉流出。出球小动脉再形成复杂的肾小管周围毛细血管网，最后汇成肾静脉进入下腔静脉。

第二节 肾脏的生理功能

一、水钠调节及渗透压平衡

血液流经毛细血管丛时，约1/5的血流量经过滤过膜过滤到包曼囊腔中。滤过功能是肾脏最重要的生理功能，也是临床最常用的评估肾功能的参数，肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）是常用的表现形式。成人基础静息状态下GFR男性约为120ml/（min·1.73m^2），女性约低10%。GFR与年龄有关，在25～30岁时达到高峰，此后随年龄增长而逐渐降低。GFR主要取决于肾小球血流量、有效滤过压、滤过膜面积和毛细血管通透性等因素。成人每天形成的原尿约180L，含有约24 000mmol钠离子，其中99%被重吸收。钠离子的重吸收对维持机体细胞外液含量稳定十分重要。钠离子的重吸收受位于颈动脉的容量感受器调控。容量感受器能影响β交感活性，调节球旁器的肾素释放，从而影响血管紧张素转化成血管紧张素Ⅱ。血管紧张素Ⅱ能与血管紧张素受体结合，收缩出球小动脉，从而改变肾小球的血流动力学。通过减低静水压及增加近端小管周围毛细血管的胶体渗透压增加近端小管的重吸收，从而增加水和溶质的重吸收。醛固酮及心房利钠肽也能调节钠的重吸收及分泌。

肾脏通过调节钠和水的重吸收来稀释或浓缩尿液，从而调节体液的渗透压平衡。抗利尿激素（ADH），又称为血管加压素，由神经垂体释放的 ADH 主要受体液渗透压的影响。ADH 可以和位于集合管的 V2 受体结合，使含有水孔蛋白（AQP-2）的小泡镶嵌于管腔膜上，形成水通道，增加管腔膜对水的通透性。当机体缺水时，体液渗透压增高，ADH 分泌增多，肾小管上皮的水通道增加，上皮对水的通透性增加，水的重吸收增加，使尿量减少，尿液浓缩。

二、血钾及酸碱平衡

细胞内外钾离子的浓度决定了大部分细胞的膜电位，维持血钾水平的稳定非常重要。约 90% 的摄入钾通过肾脏排泄，然后由近端小管及髓袢重吸收，远端小管和集合管能排泌钾。经过近端小管及髓袢的重吸收，原尿中的钾离子浓度明显下降，所以远端小管对钾排泌成为调节钾平衡的重要过程。醛固酮是促进肾小管排泌钾的重要因素。醛固酮能增加上皮钠通道（ENaC），促进钠由管腔进入细胞，增加管腔侧的负电位，促进钾的排泌。醛固酮还能增加细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性，管腔侧的钾通道开放，增加钾的排泌。

通常，通过保持每日排出的酸或碱与每日摄入及细胞代谢产生的酸或碱平衡，细胞内外游离 H^+ 浓度约 40nmol/L（pH 7.4）。根据 Henderson-Hasselbalch 公式，体液的 pH 值主要通过 HCO_3^- 浓度调节。肾脏通过泌 H^+ 和产生 HCO_3^- 来平衡机体因氧化代谢形成酸而消耗的 HCO_3^-。每天约 5000mmol/L HCO_3^- 通过肾小球滤过。因此，肾脏主要通过将滤过的 HCO_3^- 重吸收及产生新的 HCO_3^- 维持酸碱平衡。近端小管重吸收约 90% 从肾小球滤过的 HCO_3^-，重吸收主要通过 Na^+/H^+ 交换体和 H^+-ATP 酶使管腔膜泌 H^+，同时将细胞内的 HCO_3^- 从基底膜转运至细胞外。从管腔膜分泌出的 H^+ 与管腔内的 HCO_3^- 在碳酸酐酶的作用下，产生 CO_2 和 H_2O_2。CO_2 自由通过细胞膜进入细胞。进入细胞后的 CO_2 在碳酸酐酶的作用下与 H_2O 结合产生 HCO_3^- 和 H^+。HCO_3^- 与 Na^+ 耦联从基底膜转运至细胞外。H^+ 则经管腔膜被分泌至管腔。在连接管、皮质集合管参与酸碱代谢的主要细胞是闰细胞，分为 α 和 β 两种类型。α 细胞主要是泌 H^+，囊泡型 H^+-ATP 酶是泌 H^+ 的主要载体。β 细胞主要是通过 Cl/HCO_3 转换载体和基底侧的 H^+-ATP 酶分泌 HCO_3^-。肾脏排胺也是产生新 HCO_3^- 的机制。谷胺酰胺酶作用于谷氨酰胺形成 NH_4^+ 和 α 酮戊二酸，α 酮戊二酸经三羧酸循环生成 HCO_3^-。HCO_3^- 经 Na^+/HCO_3^- 转运子转至细胞外，NH4+ 被分泌至小管腔。另外，可滴定弱酸（比如 HPO_4^{2-}）能缓冲远端肾小管分泌的 H^+，使管腔中的 H^+ 浓度降低，有利于进一步泌 H^+。

三、肾脏的内分泌功能

肾脏具有重要的内分泌功能，可以参与分泌肾素、促红细胞生成素（EPO）、1,25-二羟维生素 D、前列腺素和激肽类物质，参与血流动力学调节、红细胞生成、钙磷代谢和骨骼生长的调节等。

肾脏产生 EPO 受肾脏皮质和外髓局部组织氧含量调节，EPO 从肾脏分泌经血液循环作用于骨髓的红系祖细胞，主要作用是促进红细胞增生。

肾脏是产生 1α 羟化酶的最重要场所，25 羟维生素 D 在 1α 羟化酶作用下形成 1,25-二羟维生素 D，是最具生物活性的维生素 D。1,25-二羟维生素 D 能通过调节胃肠道吸收、尿排泄、骨转运、甲状旁腺素分泌维持血钙磷平衡，维持骨骼正常矿物化。

第三节 肾脏疾病的临床表现及相关检查

一、肾脏疾病的临床表现

肾脏病的临床表现包括肾脏疾病本身的临床症状及肾衰竭引起的各系统并发症的症状，包括尿色异常、尿量异常、排尿异常、水肿、乏力等。继发性肾脏病尚可见其他器官受损的表现，如皮疹、关节痛、口腔溃疡、脱发等。

Notes

1. 血尿 泌尿系统任何部位出血经尿液排出，均可引起血尿。血尿可以表现为尿色加深、

尿色发红或呈洗肉水样,称为肉眼血尿;部分血尿肉眼不能察觉,只能通过显微镜检查发现,称为镜下血尿。

2. 蛋白尿 正常情况下尿液中含有一定量的蛋白质,包括肾小球滤过的白蛋白和小分子蛋白质,以及肾小管分泌的蛋白质。蛋白尿常表现为尿泡沫增多,但尿泡沫增多不仅限于蛋白尿。

3. 水肿 水肿是肾脏病常见的临床表现之一。肾性水肿多出现在组织疏松部位,如眼睑;身体下垂部位,如脚踝和胫前部位,长期卧床时则最易出现在骶尾部。

4. 高血压 高血压是肾脏病常见临床表现,因此,所有高血压患者均应仔细检查有无肾脏疾病,尤其是年轻患者。肾性高血压分为肾血管性和肾实质性高血压两大类。水钠潴留是肾实质性高血压最主要的发病机制;此外,肾内肾素-血管紧张素-醛固酮系统也在其发病机制中起重要作用。

二、肾脏疾病的相关检查

肾脏疾病的检查主要包括:尿液分析、肾功能测定、影像学检查和肾脏组织活检。

(一) 尿液分析

1. 尿常规 检查包括尿液外观、理化检查(如尿 pH 值、比重)、尿沉渣检查(如显微镜检查红细胞、白细胞、管型和结晶等)、生化检查(如蛋白质、葡萄糖、亚硝酸盐、胆红素、尿胆原等)。尿常规检查是早期发现和诊断肾脏病的重要线索,但尿常规检查多为定性结果,常需要和其他更敏感和精确的检查方可确诊。尿常规检查需要留取清洁新鲜尿液,避免污染和放置时间过长。

2. 尿相差显微镜检查 主要用于判别尿中红细胞的来源,如红细胞形态发生改变,棘型红细胞>5%或尿中红细胞以变异型红细胞为主可判断为肾小球源性血尿。如尿中出现红细胞管型,则基本上可判断为肾小球源性血尿。

3. 尿蛋白检测

(1) 尿蛋白定量:主要有两种方法:①24 小时尿蛋白排泄率:>150mg 可诊断为蛋白尿,>3.5g 为大量蛋白尿;②随机尿白蛋白/肌酐比值:尿白蛋白/肌酐比值正常<30mg/g,30 ~ 300mg/g 为微量白蛋白尿,>300mg/g 为临床蛋白尿。如果尿白蛋白/肌酐比值明显增高(500 ~ 1000mg/g),也可以选择测定尿总蛋白/肌酐比值。留取 24 小时尿液费时烦琐,尿液不易留全,且需要尿液防腐;而随机尿的检测则容易受体位和运动等影响,故在选择检测方法和判断结果时需综合考虑。

(2) 尿白蛋白检测:在糖尿病等疾病导致肾脏损伤时,尿白蛋白排泄率升高远早于尿总蛋白排泄率的升高。其检测方法包括 24 小时尿白蛋白定量和随机尿白蛋白/肌酐比值两种。

(3) 其他尿蛋白检测:如尿转铁蛋白和 IgG 等的检测反映肾小球性蛋白尿的选择;尿 β_2 微球蛋白反映近端肾小管重吸收功能;κ 或 λ 轻链的检测有助于异常球蛋白血症的诊断。

4. 其他尿液成分检测 如尿钠检测有助于了解钠盐摄入情况,指导患者控制钠盐摄入量。尿钾检测有助于肾小管酸中毒和低钾血症的诊断。尿素检测有助于计算患者蛋白质摄入量,判断患者营养状态。

(二) 肾功能检查

1. 肾小球滤过功能

(1) 血清肌酐检测:血清肌酐浓度检测是临床评估肾小球滤过功能的常用方法,检测快速简便,但敏感性较低,不能反映早期肾损害,常于肾小球滤过功能损害 50% 时才开始升高。同时,血清肌酐浓度还受性别、年龄、肌肉量、蛋白质摄入量、某些药物(如西咪替丁等)影响。

(2) 估算的肾小球滤过率(estimated GFR, eGFR):用于估算 GFR 的公式有多个,包括 MDRD 公式、Cockcroft-Gault 公式和慢性肾脏病流行病学研究(CKD-EPI)公式。

Notes

MDRD 公式：

a. 经典 MDRD 公式

$$GFR = 170 \times Scr^{-0.999} \times Age^{-0.176} \times BUN^{-0.170} \times Salb^{0.318} \times 0.762(\text{女性}) \times 1.180(\text{非洲裔})$$

b. 简化 MDRD 公式

$$GFR = 186 \times Scr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742(\text{女性})$$

c. 基于同位素稀释质谱检测血清肌酐修订的 MDRD 公式

$$GFR = 175 \times Scr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742(\text{女性}) \times 1.210(\text{非洲裔})$$

注：GFR 为肾小球滤过率；Scr 为血清肌酐（mg/dl）；Age 为年龄（岁）；BUN 为血清尿素氮（mg/dl）；Salb 为人血清白蛋白（g/dl）。

CKD-EPI 公式是目前临床上推荐的评估 GFR 计算公式。

性别	Scr mg/dl	Scys mg/L	GFR 计算公式
CKD-EPI 肌酐方程			
女性	≤0.7		$144 \times (Scr/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{Age} \times 1.159$(黑人)
	>0.7		$144 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.159$(黑人)
男性	≤0.9		$141 \times (Scr/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{Age} \times 1.159$(黑人)
	>0.9		$141 \times (Scr/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.159$(黑人)
CKD-EPI CystatinC 方程			
		≤0.8	$133 \times (Scys/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{Age} \times 0.932$(女性)
		>0.8	$133 \times (Scys/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{Age} \times 0.932$(女性)
CKD-EPI 肌酐和 CystatinC 方程			
女性	≤0.7	≤0.8	$130 \times (Scr/0.7)^{-0.248} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$(黑人)
		>0.8	$130 \times (Scr/0.7)^{-0.248} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$(黑人)
女性	>0.7	≤0.8	$130 \times (Scr/0.7)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$(黑人)
		>0.8	$130 \times (Scr/0.7)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$(黑人)
男性	≤0.9	≤0.8	$135 \times (Scr/0.9)^{-0.207} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$(黑人)
		>0.8	$135 \times (Scr/0.9)^{-0.207} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$(黑人)
男性	>0.9	≤0.8	$135 \times (Scr/0.9)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$(黑人)
		>0.8	$135 \times (Scr/0.9)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$(黑人)

注：GFR 为肾小球滤过率；Scr 为血清肌酐（mg/dl）；Scys 为血清 CystatinC（mg/L）；Age 为年龄（岁）

（3） 内生肌酐清除率：根据血肌酐浓度和 24 小时尿肌酐排泄量计算。由于尿肌酐尚有部分来自肾小管分泌，故内生肌酐清除率高于 GFR，但在血液透析和腹膜透析等接受肾脏替代治疗的患者，残余肾功能的检测仍然需要测定内生肌酐（或尿素）清除率。

（4） 菊粉清除率和同位素方法测定：菊粉清除率既往被作为肾小球滤过率测定的金标准，但是因为操作烦琐等原因无法在临床常规应用，主要用于研究。目前临床上可用同位素方法测定肾小球滤过率，其准确性接近菊粉清除率，可用的同位素标记物质有^{99m}锝等。

以上测定肾小球滤过率的方法按准确性由高到低依次为菊糖清除率、同位素方法测定、肌酐清除率、eGFR 和血肌酐。临床上可以根据需要选择适当的方法，对于肾脏病的高危人群和肾脏病患者，可采用准确性高的方法，以免漏诊。

Notes

2. 肾小管功能

(1) 肾小管酸化功能:由肾小管重吸收 HCO_3^-、排泄可滴定酸和分泌铵三部分组成,尿 pH 下降发生在远端肾小管。尿净酸排泄率 = NH_4^+ + 可滴定酸 HCO_3^-。正常情况下,尿 HCO_3^- 接近为零,尿净酸排泄 40% 来自可滴定酸,60% 来自铵;当体内酸产生增多时,主要依赖增加铵排泄来维持体内酸碱平衡。由于 HCO_3^- 的重吸收 80% 由近端肾小管完成,而尿 pH 的下降发生在远端肾小管,因此,肾小管疾病引起的肾小管性酸中毒,可通过测定尿 HCO_3^- 排泄分数来反映近端肾小管酸化功能,测定尿 pH 来反映远端肾小管酸化功能,后者包括氯化铵或氯化钙负荷试验。

(2) 肾小管浓缩稀释功能:尿液浓缩稀释情况可用尿比重和渗透压表示,尿比重受尿液中大分子物质如蛋白质和葡萄糖等含量的影响较大,其诊断学价值不如尿渗透压。常用的检查有随机尿比重和渗透压、禁水 12 小时尿渗透压、改良莫-森试验和自由水(无溶质水)清除率。

(3) 近端肾小管重吸收功能:如尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶、尿 β_2 微球蛋白和肾小管葡萄糖最大重吸收试验等。

(三) 影像学检测

超声波检查、X 线平片和静脉肾盂造影、CT 和磁共振等对肾脏病的诊断和鉴别诊断有重要意义,可以根据患者情况选择某一种或多种影像学检查方法。其中超声波检测方便、无创,可以提供关于泌尿系梗阻、肾脏大小、肾实质回声、占位等可靠信息,是最常应用的影像学检查方法。在超声波检查中,皮质因为富含血流而呈低回声,髓质及集合系统呈高回声,因此正常肾脏图像的皮髓交界清晰。但是,当各种急、慢性病变造成肾皮质血流减少,其回声也将增高,出现皮髓交界不清。静脉肾盂造影和磁共振泌尿系造影对泌尿系梗阻的诊断学价值高于超声波检查。磁共振和 CT 血管造影有助于诊断肾血管疾病包括肾动脉狭窄、肾静脉血栓和栓塞形成、左肾静脉受压等。

(四) 肾脏病理学检查

肾脏疾病诊断所需的病理学检查标本多来自于经皮肾穿刺活检术。这是一种有创性检查,但是对多种肾脏疾病的诊断、病情评估、判断预后和指导治疗非常有价值,尤其是各种原发性和继发性肾小球疾病、间质性肾炎、急性肾损伤和肾移植后排斥反应等。肾穿刺活检组织病理检查一般包括光镜、免疫荧光、电镜 3 项检查,特殊检查需要通过特殊染色,如刚果红等。通过对肾小球、肾小管、间质及血管病变性质的分析,并结合临床对疾病做出最终诊断。

三、与肾脏病相关的其他检查

1. 各种继发性肾脏病相关指标的检测 如肝炎标志物、肿瘤标志物、免疫固定电泳、自身抗体、免疫球蛋白、补体、类风湿因子、冷球蛋白等。

2. 各种肾脏病并发症相关指标的检测 如与继发性甲旁亢相关的全段甲状旁腺素(intact PTH, iPTH)、与肾性贫血相关的血促红细胞生成素、血电解质、血气分析等。

3. 各种肾脏病合并症相关指标的检测 如糖尿病、高血压其他靶器官损害的情况,往往有助于推断肾脏病病因。如血脂、血尿酸的检测,控制这些代谢异常,有助于改善肾脏病以及肾脏病患者心血管疾病的预后。

4. 其他 如抗"O",对急性链球菌感染后肾小球肾炎的诊断常有提示作用。清洁中段尿培养加药敏,有助于泌尿系感染和病原体的诊断,以及敏感抗生素的选择。

第四节 肾脏疾病的诊断

肾脏疾病的诊断需要通过病史询问、体格检查、实验室及影像学检查,必要时还需要进行肾穿刺活检病理检查,然后综合分析各项结果做出最后的诊断。

一、常见的肾脏疾病临床综合征

肾脏疾病常以某种临床综合征的形式出现,但相互之间可能有重叠。同一种临床综合征可

在不同病理类型的肾脏疾病出现，同一种病理类型肾脏疾病也可表现为不同的临床综合征。

1. 急性肾损伤 急性肾损伤(acute kidney injury，AKI)是指病人肾功能在短时间内(数小时至数天)急剧下降。对于这类病人最重要的是区分是肾前性、肾性还是肾后性原因。住院病人发生 AKI 多有血流动力学障碍或肾毒性药物使用病史，因此，详细的病史询问、仔细的体格检查、必要的实验室检查和影像学检查是必需的。

2. 肾炎综合征 肾炎综合征(nephritic syndrome)以肾小球源性血尿为主要特征，常伴有蛋白尿。可有水肿、高血压和(或)肾功能损害。根据起病急缓和转归，肾炎综合征主要有 3 种类型：①急性肾炎综合征：急性起病，成人并不常见。常有前驱感染，如急性扁桃体炎或皮肤感染。临床上最典型的为链球菌感染后急性肾小球肾炎。②慢性肾炎综合征：缓慢起病，早期患者常无明显症状，或仅有水肿、乏力等，血尿和蛋白尿迁延不愈或逐渐加重，随着病情进展可逐渐出现高血压和(或)肾功能损害。③急进性肾炎综合征：除血尿和蛋白尿外，主要特征是短时间内出现进行性加重的肾功能损害。可见于抗肾小球基底膜病、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎、重症狼疮性肾炎、IgA 肾病等。

3. 肾病综合征 肾病综合征(nephrotic syndrome)表现为大量蛋白尿(>3.5g/d)和低血清白蛋白血症(血清白蛋白<30g/L)，常有水肿及高脂血症。肾病综合征既可发生在继发性肾小球疾病，如糖尿病肾病、狼疮性肾炎等，也可发生于多种原发性肾小球疾病，如微小病变肾病、膜性肾病、局灶节段性肾小球硬化等。

4. 无症状血尿和(或)蛋白尿 可表现为无症状蛋白尿(轻、中度蛋白尿)、无症状血尿(镜下血尿或肉眼血尿，不伴明显症状)及无症状血尿和蛋白尿。可见于多种肾小球和肾小管-间质疾病，以及溢出性、功能性和体位性蛋白尿。也可见于泌尿系结石、肿瘤、感染等。

5. 肾小管-间质疾病 临床表现多样，从 AKI 至慢性肾功能损害。蛋白尿为轻中度，24 小时尿蛋白定量常<1.0g/d。尿沉渣可有红细胞、白细胞、小管上皮细胞或白细胞管型。红细胞管型罕见，如出现常提示肾小球疾病。

6. 肾血管性疾病 可分为肾脏大血管疾病和中、小血管疾病。肾动脉狭窄是最常见的肾大血管疾病，常继发于动脉粥样硬化、大动脉炎或纤维肌性发育不良，临床表现为顽固性高血压、肾衰竭。肾小血管疾病包括结节性多动脉炎、动脉粥样斑块破裂导致的胆固醇栓塞性疾病、血栓性微血管病、抗心磷脂抗体综合征等，常伴有急性肾损伤。

7. 慢性肾脏病 慢性肾脏病(chronic kidney disease，CKD)是指肾脏损伤或肾小球滤过率<60ml/(min·1.73m^2)，时间>3 个月。其中肾损伤定义为肾脏病理学异常或血、尿中的肾脏损伤标志物异常或肾脏影像学检查异常。微量白蛋白尿定义为24 小时尿白蛋白排泄率30～300mg。肾衰竭的定义为 GFR<15ml/(min·1.73m^2)并伴有尿毒症的症状和体征，或肾功能损害的患者由于并发症需要开始肾脏替代治疗。据美国肾脏病透析质量倡议(K/DOQI)，慢性肾脏病根据肾小球滤过率下降程度分为 1～5 期(表 5-1-1)，其中 CKD5 期又称为终末期肾病(end-stage renal disease，ESRD)，此时肾脏功能已经减退至不能满足基本的生理需要，应该接受透析或肾脏移植治疗。

表 5-1-1 慢性肾脏病分期

肾功能分期	主要内容	GFR(ml/min·1.73m^2)
1	肾功能正常	≥90
2	肾功能轻度下降	60～89
3	肾功能中度下降	30～59
4	肾功能重度下降	15～29
5	肾衰竭	<15

Notes

二、肾脏疾病的病理诊断和分类

肾脏组织病理检查是临床确立诊断必须的，对于评估患者的病情，制订治疗方案、判断预后至关重要。

（一）肾脏疾病的基本病理改变

1. 肾小球病变 肾小球病变主要包括增生和硬化。其中增生指细胞增生，累及的细胞包括系膜细胞、内皮细胞和上皮细胞。硬化指细胞外基质增加，使肾小球系膜区增宽。

2. 肾小管病变 肾小管的基本病变包括肾小管坏死和萎缩。

3. 肾间质病变 肾间质的基本病变有肾间质炎症和（或）纤维化。其他尚可见肾间质水肿和肾间质肉芽肿等。

4. 肾血管病变 包括入球小动脉和出球小动脉硬化和玻璃样变性、动脉内膜增厚和小动脉纤维素样坏死等。

（二）原发性肾小球疾病的病理分类

肾小球疾病病理分类的基本原则是依据病变性质和病变累及的范围。按照病变累及的肾小球范围可分为局灶性（累及的肾小球数<50%）或弥漫性病变（累及肾小球数50%以上）；按照病变累及的毛细血管袢分为节段性（病变累及血管袢面积<50%）和球性病变（病变累及血管袢的面积50%或以上）。

1. 肾小球轻微病变（minor glomerular abnormalities） 包括肾小球微小病变（minimal change disease）。

2. 局灶节段性肾小球病变（focal segmental glomerular lesions） 包括局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）和局灶性肾小球肾炎（focal glomerulonephritis）。

3. 弥漫性肾小球肾炎（diffusive glomerulonephritis）

（1）膜性肾病（membranous nephropathy）。

（2）增生性肾小球肾炎（proliferative glomerulonephritis）：包括：①系膜增生性肾小球肾炎（mesangial proliferative glomerulonephritis）；②毛细血管内增生性肾小球肾炎（endocapillary proliferative glomerulonephritis）；③系膜毛细血管性肾小球肾炎（mesangiocapillary glomerulonephritis），包括膜增生性肾小球肾炎（membrano-proliferative glomerulonephritis）Ⅰ型和Ⅲ型；④致密物沉积性肾小球肾炎（dense deposit glomerulonephritis），又称为膜增生性肾小球肾炎Ⅱ型；⑤新月体性肾小球肾炎（crescentic glomerulonephritis）。

（3）硬化性肾小球肾炎（sclerosing glomerulonephritis）。

4. 未分类的肾小球肾炎（unclassified glomerulonephritis）

第五节 肾脏疾病防治原则

肾脏疾病依据其原发病因，发病机制，病变部位，病理类型和肾功能状态的不同，选择相应的治疗方案。其治疗原则包括去除病因、一般治疗、抑制免疫及炎症反应、防治并发症、延缓肾脏疾病进展和肾脏替代治疗。

【一般治疗】 一般治疗包括避免过度劳累，去除感染等诱因，避免接触肾毒性药物或毒物，采取健康的生活方式（如戒烟、限制饮酒、休息与锻炼相结合、控制情绪等），以及合适的饮食。合适的饮食不仅可以减轻肾脏疾病对人体的影响，还可以避免加重肾脏负担、延缓肾脏病进展。

【针对病因及发病机制的治疗】

（一）免疫抑制治疗

肾脏疾病尤其是免疫介导的原发性肾小球疾病和继发性肾小球疾病，如狼疮性肾炎和系统

Notes

性血管炎等，其发病机制主要是异常的免疫反应，所以治疗常包括糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。某些血液净化治疗（如免疫吸附、血浆置换等）能有效清除体内自身抗体和抗原-抗体复合物，可用于治疗危重的免疫相关性肾病，尤其是重症狼疮性肾炎和血管炎相关性肾炎等。

（二）针对非免疫发病机制的治疗

高血压、高血脂、高血糖、高尿酸血症、蛋白尿等非免疫因素在肾脏病的发生和发展过程中起重要作用，针对这些因素的干预治疗是保护肾脏功能的重要措施，尤其是血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）既可以抑制肾内过度激活的肾素-血管紧张素系统，降低系统血压，又能够降低肾小球内压力，从而减少尿蛋白的排泄，因此，是肾功能保护的重要治疗措施。此外，控制血糖、尿酸、调节血脂水平也是肾脏治疗的综合措施。

（三）并发症的防治

在肾脏疾病的进展过程中可有多种并发症，如高血压、心脑血管疾病、肾性贫血、骨矿物化代谢异常等，尤其是血脑血管疾病，是 CKD 的重要死亡原因。因此，CKD 患者从一开始就面临着尿毒症及心脑血管疾病的双重风险。这些并发症不仅影响肾脏病患者的生活质量和寿命，还可能进一步加重肾脏病的进展，形成恶性循环，严重影响患者预后。因此，必须重视 CKD 并发症的早期防治。

（四）肾脏替代治疗

尽管积极治疗，仍然有部分 CKD 病人进展至终末期肾衰竭。当患者发生严重的 AKI 或发展至终末期肾病阶段，则必须依靠肾脏替代治疗来维持内环境的稳定。肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾移植。血液透析是以人工半透膜为透析膜，血液和透析液在膜两侧反向流动，通过弥散、对流、吸附等原理排出血液中的代谢废物、补充钙、碳酸氢根等机体必需的物质，同时，清除多余的水分，从而部分替代肾脏功能。腹膜透析的原理与血液透析相似，只是以患者的腹膜替代人工半透膜作为透析膜。成功的肾移植无疑是肾脏替代治疗的首选，不仅可以恢复肾脏的排泄功能，还可以恢复其内分泌功能。但是肾移植术后，患者需长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂以预防排斥反应。

第六节 肾脏病学进展与展望

慢性肾脏病（CKD）已成为继肿瘤、心脑血管病、糖尿病之后，威胁人类健康的重要疾病，是全球性重要公共卫生问题之一。目前全世界有超过 5 亿人患有不同程度的 CKD。中国 CKD 的患病率为 10% ~13% 。中国人口众多，CKD 患者的基数庞大，如不能有效防治将成为我国沉重的社会和经济负担。

一、慢性肾脏流行病学

我国成年人 CKD 的患病率为 10.8% ，据此估算我国现有成年 CKD 患者约有 1.2 亿，南中国地区略高为 12.1%；高原地区藏族成年人群高达 19.1%；这些流行病学的横断面研究对了解了中国慢性肾脏病的现状，分析和发现全国不同地区的 CKD 患病率及危险因素，指导慢性肾脏病的早期综合防治有重要意义。

今后，我们应在现有横断面研究的基础上，建立稳定的队列人群，继续规律随访，揭示我国 CKD 患者进行性发展的规律和特点，并据此制定合理的我国 CKD 防治策略，具有重要的科学价值及社会意义。

二、肾脏疾病循证医学研究

循证医学的发展对临床工作的指导越来越重要。在各学科登记注册的临床试验中，肾脏病学相关的随机对照研究（RCT）所占比例最少，指导临床实践的 RCT 结果比较缺乏。目前肾脏病领域的很多治疗手段仍然停留在经验性治疗阶段。开展精心设计、严谨实施、前瞻性多中心随

机对照研究是我们面临的重要任务。

尽管面临一些困难和挑战，与国外先进水平相比还有一定的差距，包括如何进行科学的研究设计、严谨的组织实施和充足的资金保障。但只要中国的肾科医生共同努力，积极参与，通力合作，就能不断缩短与国际先进水平肾脏病临床研究之间的差距，探索符合中国病人特点的临床治疗方案。

三、肾脏疾病的转化研究及精准治疗

中国是一个人口大国，患者数量众多，且病种和病情复杂，例如临床表型、病理改变、治疗反应，临床结局个体差异较大。如何充分利用中国人群优势的宝贵资源，并结合现有的科技手段，合理地利用这些优势资源，使之能更好地为中国肾脏病患者造福，是中国肾脏病学工作者责无旁贷的历史使命。随着对外学术交流不断深入，我们与国外同行在技术层面的差距逐步减少。因此发现和凝练临床科学问题，收集合格的病人样本，记录完整的病人信息，大力加强肾脏病的基础研究，特别是利用现有的基因组学、蛋白质组学等技术平台，深入开展转化医学研究，探索早期预警、早期诊断的生物学标记，发现肾脏疾病发生发展的新靶点，并据此研究肾脏疾病治疗的新靶点药物，实现肾脏疾病的精准治疗提高治疗效果。

综上所述，我国肾脏病领域的研究工作近年来已经有了长足进步，代表性研究已跻身世界领先行列，但是我们同时也应认识到我国大量临床资源和高水平学术研究之间仍存在巨大差距。差距与不足是挑战，更是机遇，我们应勇担使命、扬长避短、开展更多高质量的临床研究和转化研究，早日将中国的肾脏病事业推向世界先进行列。

（余学清）

推荐阅读文献

1. Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative(DOQI)Guidelines. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/index.cfm
2. Brenner, Rector. The Kidney. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 2011
3. Goldman. Cecil Medicine. 24rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co 2011
4. Fauci. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. The McGraw-Hill Companies, 2012

Notes

第二章 原发性肾小球疾病

要点：

1. 肾小球疾病的主要临床表现为血尿、蛋白尿、水肿和高血压，伴或不伴肾功能损害。免疫介导的炎症反应是原发性肾小球疾病的主要发病机制，非免疫因素则在疾病进展中起重要作用。

2. 肾小球疾病的分类主要依据病因、临床表现和病理改变；肾活检是诊断肾小球疾病最重要的指标，也是指导临床治疗的重要依据。

3. 急性肾小球肾炎多为链球菌感染后肾小球肾炎，多见于儿童，预后较好，通常不需要激素和免疫抑制剂治疗。

4. 急进性肾小球肾炎病理改变多为新月体性肾小球肾炎，疾病进展迅速，预后差，因此，早期发现和诊断，并施以强化治疗是提高治疗成功率的关键。

5. 肾病综合征临床常见，肾活检明确病理类型非常重要，是制定临床治疗方案和评估预后的重要依据。激素和免疫抑制剂是肾病综合征的基本治疗方案，但必须注意感染的预防和治疗。

第一节 概 述

肾小球疾病是一组以血尿、蛋白尿、水肿、高血压和不同程度的肾功能损害等为临床表现的肾脏疾病，是我国慢性肾衰竭的主要病因。根据病因可分为原发性、继发性和遗传性三大类。原发性肾小球疾病常原因不明；继发性肾小球疾病是指继发于全身性疾病的肾小球损害，如狼疮性肾炎、糖尿病肾病等；遗传性肾小球疾病是指遗传基因突变所致的肾小球疾病，如 Alport 综合征等。本章主要讨论原发性肾小球疾病。

【原发性肾小球疾病的分类】 目前常用的分类方法是根据临床表现和肾脏活检病理改变进行分类。

（一）原发性肾小球疾病的临床分型

原发性肾小球疾病的分型实际上是根据临床表现分为相应的临床综合征，一种综合征常常包括多种疾病或病理类型。临床工作中，在肾活检明确病理诊断前也可首先作出以下临床诊断，而不包含"综合征"字样。

1）急性肾小球肾炎（acute glomerulonephritis，AGN）。

2）急进性肾小球肾炎（rapidly progressive glomerulonephritis，RPGN）。

3）慢性肾小球肾炎（chronic glomerulonephritis，CGN）。

4）肾病综合征（nephrotic syndrome）。

5）无症状血尿和（或）蛋白尿（asymptomatic hematuria with or without proteinuria）。

（二）原发性肾小球疾病的病理分型

原发性肾小球疾病的病理分型见本篇第一章"总论"。应该注意的是肾小球疾病的临床表

现和病理改变之间有一定的联系，但两者之间没有必然的对应关系，即同一临床表现可来源于多种病理类型，而同一病理类型又可呈现多种不同的临床表现。因此，正确的诊断有赖于病理医师和临床医师的密切配合。

【发病机制】 原发性肾小球疾病的发病机制尚未完全明确。目前认为免疫反应介导的炎症损伤在其发病机制中发挥重要作用。同时，非免疫非炎症因素亦参与肾小球疾病的慢性化进程。此外，遗传因素及免疫遗传因素在肾小球疾病中的作用也得到了人们的重视。

（一）免疫反应

包括体液免疫和细胞免疫。体液免疫在肾小球肾炎发病机制中的作用已被公认，细胞免疫在某些类型肾炎中的作用也得到了证实和肯定。

1. **体液免疫** 体液免疫是指循环免疫复合物（circulating immune complexes，CIC）在肾小球内沉积或在肾小球内原位形成的免疫复合物激活的一系列炎症反应导致肾脏损伤。

（1）循环免疫复合物的沉积：是肾小球免疫损伤最常见的免疫复合物形成机制。外源性抗原或内源性抗原刺激机体产生相应抗体，循环中的抗原与抗体相互作用形成免疫复合物，单核-巨噬细胞吞噬功能低下、肾小球系膜细胞清除功能减弱、补体成分或功能缺陷等使 CIC 易沉积于肾小球，激活相关的炎症介质而致肾小球损伤。CIC 在肾小球内的沉积主要位于内皮下和（或）系膜区。典型的肾小球疾病有急性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾炎等。

（2）原位免疫复合物的形成：肾小球自身抗原或外源性种植于肾小球的抗原可刺激机体产生相应的抗体，抗原与抗体结合在肾脏局部形成原位免疫复合物并导致肾脏损伤。原位免疫复合物沉积主要位于肾小球基底膜上皮细胞侧。典型的肾小球疾病有抗肾小球基底膜肾炎、Heymann肾炎等。

2. **细胞免疫** 细胞免疫在肾小球肾炎发病机制中的作用已为许多学者所重视。肾炎动物模型及部分人类肾小球肾炎均提供了细胞免疫的证据，如实验性抗肾小球基底膜肾炎模型早期即在肾小球内发现较多的单核-巨噬细胞浸润；在微小病变肾病，肾小球内没有体液免疫参与的证据，而主要表现为 T 细胞功能异常，且体外培养发现本病患者淋巴细胞可释放血管通透性因子，导致肾小球上皮细胞足突融合。至于细胞免疫是否直接导致肾小球肾炎还缺乏足够的证据。

（二）炎症反应

免疫反应引起的肾脏损伤均需炎症反应的参与。在炎症反应中起主导作用的是炎性细胞和炎症介质。炎性细胞激活后可合成和释放大量的炎症介质如白细胞介素-1（IL-1）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等；炎症介质又可进一步趋化和激活炎性细胞释放更多的炎症介质，炎症因子之间也相互调节，因而，炎症反应持续存在并不断放大。

1. **炎性细胞** 主要包括中性粒细胞、致敏 T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞、嗜酸性粒细胞及血小板等。此外，肾脏固有细胞如肾小管上皮细胞、血管内皮细胞和系膜细胞亦被认为具有炎性细胞的功能。

（1）中性粒细胞：中性粒细胞不仅是炎性细胞，而且还是具有免疫功能的免疫活性细胞。中性粒细胞通过 C3b-CR1 受体或 Fc 受体介导的免疫黏附作用在肾小球受损处聚集，造成肾小球损伤。

（2）单核-巨噬细胞：单核-巨噬细胞在肾内的聚集和活化，系由致敏 T 细胞释放的细胞因子所为。单核-巨噬细胞可通过释放细胞因子等炎症介质而致肾小球损伤，或通过改变和影响肾脏固有细胞的生理功能促进细胞增殖和细胞外基质的积聚。

（3）淋巴细胞：T 细胞参与肾炎发生发展的细胞类型主要是 CD4+及 CD8+细胞。这些细胞通过细胞黏附分子的介导在肾组织内聚集和活化。其可通过细胞毒作用直接杀伤细胞，或通过趋化或激活单核-巨噬细胞和自然杀伤细胞，诱导迟发型变态反应造成肾脏损伤。此外，还可通

Notes

过释放各种细胞因子,参与及扩大炎症反应。

(4) 肾脏固有细胞:有证据表明,肾脏固有细胞在免疫反应介导的肾脏损伤过程中不仅是被动的受害者,亦是免疫反应的主动参与者。其表面存在多种炎症介质受体,被激活后可分泌多种炎症介质和细胞外基质,在肾小球疾病的发生、发展过程中起重要作用。

2. 炎症介质 免疫反应激活炎性细胞,使之释放炎症介质和细胞因子而致肾损害。引起肾组织损伤所涉及的介质种类繁多,作用重叠。据作用机制可分为以下几类,①影响肾小球血流动力学及肾小球毛细血管通透性:前列腺素(prostaglandins,PG)类(如PGE2、PGI2、血栓素A2,白细胞三烯等)、血小板活化因子(PAF)、一氧化氮(NO)及TNF-α等;②影响循环炎性细胞的趋化、黏附及活化:前列腺素类、PAF、活性氧、白细胞介素-1,8(IL-1,IL-8)、骨调素(osteopontin,OPN)、巨噬细胞趋化蛋白(MCP-1)等;③影响肾脏固有细胞活化和增殖:前列腺素类(PGI2、PGE2等)、PAF、NO、IL-1、IL-6、转化生长因子-β(TGF-β)、TNF-α等;④参与肾小管损伤和间质纤维化:血小板衍生生长因子(PDGF)、TGF-β、成纤维细胞生长因子(bFGF)、IL-1、TNF-α等;⑤影响凝血与纤溶系统:前列腺素类、凝血及纤溶系统因子等;⑥直接损伤肾脏细胞:活性氧、NO、TNF-α等。

(三) 非免疫因素

在肾小球疾病的慢性进行性发展过程中,非免疫因素如高血压尤其是肾内毛细血管高血压、大量蛋白尿、高脂血症等发挥着非常重要的作用。

1. 高血压 多数学者认为高血压尤其是肾内毛细血管高血压可能是加重肾损害最重要的因素。在高血压动物模型中,存在肾血管收缩、动脉硬化和肾小动脉壁增厚等病变。这可能是高血压引起肾缺血和肾小球硬化的主要原因。实际上,高血压引起的肾小球损害关键在于肾内毛细血管的高血压。在大鼠慢性肾衰竭模型中可观察到全身高血压导致肾小球高灌注及毛细血管内压力增高的现象。另有研究表明,在肾小球肾炎时,肾血管和肾小球对全身性高血压的反应更加敏感,肾小球硬化的进程加快。

2. 蛋白尿 临床与实验研究均证实,蛋白尿作为独立因素与肾功能损害及慢性肾脏病患者的预后密切相关。在蛋白质超负荷的肾病模型中,其主要表现是大量蛋白尿,随着尿蛋白的增加,肾组织中MCP-1和OPN等黏附分子表达增高,肾间质中炎性细胞浸润的数量和细胞外基质的积聚显著增加,提示尿蛋白在肾间质炎性细胞浸润,以及细胞外基质的降解和重塑过程中发挥重要作用,促进肾小管-间质纤维化过程。

3. 高脂血症 大多数慢性肾脏病患者,无论病因如何,几乎均存在不同程度的脂质代谢异常。脂质代谢异常与进行性肾损伤的关系已引起普遍的重视。许多学者认为肾小球硬化与一般动脉硬化发病机制及其和高脂血症间的关系有许多相似之处,高脂血症是诱发和(或)加重肾小球损伤的重要因素之一。

【临床表现】

(一) 蛋白尿

正常情况下,肾小球滤过膜对血浆蛋白有选择性滤过作用,绝大多数血浆蛋白不能从肾小球滤过。原尿中主要含一些小分子蛋白,如溶菌酶、β_2微球蛋白等。在疾病状态下,由于肾小球滤过膜分子屏障和(或)电荷屏障的损伤,肾小球滤过膜通透性增高,大量蛋白滤过到肾小球滤液中,超过肾小管的重吸收能力,造成蛋白尿。肾小球性蛋白尿常以白蛋白为主,严重者也有部分大分子的血浆蛋白,是临床最常见的蛋白尿类型。

(二) 血尿

肾小球疾病状态下,由于肾小球基底膜断裂,红细胞进入原尿中形成血尿。血尿是肾小球疾病常见的临床表现,多为无痛性全程肉眼血尿或镜下血尿,持续或间歇性发作。如血尿伴有大量蛋白尿和(或)管型(尤其是红细胞管型)多提示为肾小球源性血尿。目前常用相差显微镜

来鉴别血尿的来源,如果尿中主要为畸形红细胞则提示肾小球源性血尿,如果尿中红细胞呈正常形态,则多为非肾小球源性血尿。此外,尿红细胞容积分布曲线也可鉴别血尿的来源。肾小球性血尿患者,尿中红细胞多呈非对称曲线,且其红细胞平均容积呈小细胞性分布;非肾小球源性血尿多呈对称性曲线;混合性血尿则呈双峰曲线。

(三) 水肿

肾脏是排泄水、钠的主要器官。肾性水肿主要分为两大类:①肾炎性水肿:由于肾小球滤过率降低,肾小管重吸收功能正常,造成"管-球失衡"和肾小球滤过分数下降,水、钠排泄减少,血容量增多、血压升高。此外,毛细血管通透性增高可进一步加重水肿。肾炎性水肿多从颜面部开始。②肾病性水肿:大量血浆蛋白从尿中丢失,血浆蛋白水平降低,血浆胶体渗透压下降促使液体从血管内进入组织间隙是肾病性水肿发生的主要原因。此外,有效循环血容量减少,肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、抗利尿激素分泌增多,肾小管重吸收水、钠增多,进一步加重水肿。肾病性水肿多从下肢开始。

(四) 高血压

高血压是肾小球疾病的常见并发症。慢性肾小球肾炎患者高血压的发生率为61%,终末期肾病患者则高达90%。高血压的持续存在会加速肾功能的恶化。其发生机制主要包括:①水、钠潴留:各种原因(如肾小球滤过率降低、利钠激素减少等)致水、钠排泄减少,血容量增多,血压升高。水、钠潴留引起的容量依赖性高血压是肾性高血压的主要原因。②肾素-血管紧张素分泌增多:肾小球病变时,肾缺血刺激球旁细胞分泌肾素-血管紧张素增多,全身小动脉收缩,外周血管阻力增高,引起肾素依赖性高血压。③肾内降压物质分泌减少:肾实质损害时,肾内前列腺素系统、激肽释放酶-激肽系统等降压物质分泌减少,血压升高。此外,一些其他因素如心房利钠肽、交感神经系统和其他内分泌激素等均会直接或间接地参与肾性高血压的发生。

(五) 肾功能损害

肾脏病如未能得到良好控制而持续进行性发展者均会导致肾功能损害,最终发展至终末期肾病。部分急性肾小球肾炎可出现一过性的氮质血症或急性肾衰竭,急进性肾小球肾炎常导致急性肾衰竭。

第二节　急性肾小球肾炎

【概述】 急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis,AGN),简称急性肾炎,是一组以急性肾炎综合征(血尿、蛋白尿、水肿和高血压)为主要临床表现的肾脏疾病,可伴一过性肾功能损害。多种病原微生物如细菌、病毒及寄生虫等均可致病,但大多数为链球菌感染后肾小球肾炎。

【病因和发病机制】 急性链球菌感染后肾小球肾炎(post-streptococcal glomerulonephritis,PSGN)多为β溶血性链球菌"致肾炎菌株"(常为A组链球菌中的12型和49型)感染后所致。常在上呼吸道感染、皮肤感染、猩红热等链球菌感染后发生。多见于儿童,但成人也不少见,成人易感人群为酗酒、药物成瘾、先天性心脏病患者等。本病主要是链球菌胞壁成分M蛋白或某些分泌产物所引起的免疫反应致肾损伤。其发病机制有:①免疫复合物沉积于肾脏;②抗原原位种植于肾脏;③肾脏正常抗原改变,诱导自身免疫反应。

【病理】 急性期肾脏体积常较正常增大,病理改变为弥漫性毛细血管内增生性肾小球肾炎。肾小球内增生的细胞主要为系膜细胞和内皮细胞。急性期有较多的中性粒细胞及单个核细胞浸润。Masson染色可见上皮下免疫复合物沉积。间质中可有水肿和炎性细胞浸润。免疫荧光检查可见沿毛细血管壁和系膜区有弥漫性粗颗粒免疫复合物沉积,其主要成分是IgG和C3,IgA和IgM少见。电镜检查可见上皮细胞下"驼峰状"电子致密物沉积。PSGN病理改变呈自限性,可完全恢复。若起病1个月后仍有较强IgG沉积,则可致病程迁延不愈。

Notes

【临床表现】 本病主要发生于儿童,高峰年龄为2~6岁,2岁以下或40岁以上的患者仅占所有患者15%。发作前常有前驱感染,潜伏期为7~21天,一般为10天左右。皮肤感染引起者的潜伏期较呼吸道感染稍长。典型的急性PSGN临床表现为突发的血尿、蛋白尿、水肿、高血压,部分患者表现为一过性氮质血症。患者的病情轻重不一,轻者可无明显临床症状,仅表现为镜下血尿及血C3的规律性变化,重者表现为少尿型急性肾衰竭。

(一) 尿液改变

多数患者有肾小球源性血尿,近半数患者为肉眼血尿。血尿常伴有轻、中度的蛋白尿,少数患者表现为肾病综合征水平的蛋白尿。尿量减少者常见,但无尿较少发生。若尿少持续存在,则提示可能有新月体形成或急性肾衰竭。

(二) 高血压

75%以上患者会出现一过性高血压,一般为轻、中度。其主要原因是水、钠潴留,经利尿治疗后可很快恢复正常,约半数患者需要降压治疗。仅少数患者由于血压过高而合并高血压脑病。

(三) 水肿

90% PSGN患者可发生水肿,常为多数患者就诊的首发症状。水肿的原因是水钠潴留。典型表现为晨起时颜面水肿或伴双下肢凹陷性水肿,严重者可伴有腹水和全身水肿。急性PSGN的水肿和高血压均随利尿后好转,通常在1~2周内消失。

(四) 心功能衰竭

是临床工作中需紧急处理的急症。可表现为颈静脉怒张、奔马律、呼吸困难和肺水肿。全心衰竭在老年PSGN患者中发生率可达40%。

(五) 肾功能损害

部分患者在起病的早期由于肾小球滤过率降低,尿量减少而出现一过性氮质血症,多数患者予以利尿消肿数日后恢复正常,仅极少数患者发展至急性肾衰竭。

【实验室检查】

(一) 尿液检查

几乎所有患者都有镜下血尿或肉眼血尿。尿中红细胞多为畸形红细胞。此外,尿沉渣还可见白细胞、小管上皮细胞,并可有红细胞管型、颗粒管型。患者常有蛋白尿,半数患者蛋白尿<500mg/d。血尿和蛋白尿会持续数月,常于1年内恢复。若蛋白尿持续异常提示患者为慢性增生性肾炎可能。

(二) 血常规检查

可有轻度贫血,常与水钠潴留、血液稀释有关。白细胞计数可正常或升高,血沉在急性期常加快。

(三) 肾功能检查

在PSGN的急性期,肾小球滤过率(GFR)可下降,表现为一过性氮质血症。肾小管功能常不受影响,浓缩功能多正常。

(四) 有关链球菌感染的细菌学及血清学检查

1. 咽拭子和细菌培养 急性PSGN自咽部或皮肤感染灶培养细菌,其结果可提示A组链球菌的感染。但试验的敏感性和特异性与试验方法有关,一般阳性率仅20%~30%。相比血清学检查结果,受影响的因素较多。

2. 抗链球菌溶血素"O"抗体(ASO) 在咽部感染的患者中,90% ASO滴度可>200U。在诊断价值上,ASO滴度的逐渐上升比单纯的滴度高水平更有意义。在上呼吸道感染的患者中2/3会有ASO滴度上升。ASO滴度上升2倍以上,高度提示近期曾有过链球菌感染。

(五) 免疫学检查

Notes

动态观察C3的变化对诊断PSGN非常重要。疾病早期,补体C3和总补体(CH50)下降,8

周内逐渐恢复到正常水平，是 PSGN 的重要特征。血浆中可溶性补体终末产物 C5b-9 在急性期上升，随疾病恢复逐渐恢复正常。若患者有持续的低补体血症常提示其他疾病的存在，如系膜毛细血管性肾炎、狼疮性肾炎或先天性低补体血症等。

【诊断和鉴别诊断】 链球菌感染后 1～3 周出现血尿、蛋白尿、水肿和高血压等典型临床表现，伴血清 C3 的动态变化，8 周内病情逐渐减轻至完全缓解者，即可作出临床诊断。若起病后 2～3 个月病情无明显好转，仍有高血压或持续性低补体血症，或肾小球滤过率进行性下降，应行肾活检以明确诊断。

急性肾小球肾炎应与以下疾病鉴别：

（一）系膜增生性肾小球肾炎（IgA 肾病和非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎）

起病可呈急性肾炎综合征表现，潜伏期较短，多于前驱感染后数小时到数日内出现血尿等急性肾炎综合征症状，但患者血清 C3 无降低，病情反复。IgA 肾病患者的血尿发作常与上呼吸道感染有关。

（二）其他病原微生物感染后所致的急性肾炎

其他细菌、病毒及寄生虫等感染所引起的肾小球肾炎常于感染的极期或感染后 3～5 天出现急性肾炎综合征表现。病毒感染所引起的肾炎临床症状较轻，血清补体多正常，水肿和高血压少见，肾功能正常，呈自限性发展过程。

（三）膜增生性肾小球肾炎

又称系膜毛细血管性肾小球肾炎。临床表现类似急性肾炎综合征，但蛋白尿明显，血清补体水平持续低下，8 周内不恢复，病变持续发展，无自愈倾向。鉴别诊断困难者需作肾活检。

（四）急进性肾小球肾炎

临床表现及发病过程与急性肾炎相似，但临床症状常较重，早期出现少尿或无尿，肾功能持续进行性下降。确诊有困难时，应尽快作肾活检明确诊断。

（五）全身性疾病肾脏损害

系统性红斑狼疮、系统性血管炎、原发性冷球蛋白血症等均可引起肾损害，亦可合并低补体血症，临床表现类似急性肾炎综合征，可根据其他系统受累的典型临床表现和实验室检查来鉴别。

【治疗】 PSGN 以对症治疗为主，同时防治各种并发症、保护肾功能，以利于其自然病程的恢复。

（一）一般治疗

急性期应休息 2～3 周，直至肉眼血尿消失、水肿消退及血压恢复正常。水肿明显及血压高者应限制饮食中水和钠的摄入。肾功能正常者无需限制饮食中蛋白的摄入量，氮质血症时应适当减少蛋白的摄入。

（二）感染灶的治疗

上呼吸道或皮肤感染者，应选用无肾毒性的抗生素治疗 10～14 天，如青霉素、头孢菌素等，青霉素过敏者可用大环内酯类抗生素。一般不主张长期预防性使用抗生素。与尿异常相关反复发作的慢性扁桃体炎，可在病情稳定（尿蛋白<+，尿沉渣红细胞数<10/HP）后行扁桃体摘除术，手术前、后使用抗生素。

（三）对症治疗

限制水、钠摄入，水肿仍明显者，应适当使用利尿剂。经上述处理血压仍控制不佳者，应给予降压药，防止心、脑并发症的发生。

（四）透析治疗

急性肾衰竭有透析指征者应及时行透析治疗。由于本病呈自愈倾向，透析治疗帮助患者度过危险期后，肾功能即可恢复，一般不需维持性透析治疗。

Notes

【预后】 本病急性期预后良好，尤其是儿童。绝大多数患者于2～4周内水肿消退、肉眼血尿消失、血压恢复正常。少数患者的镜下血尿和微量白蛋白尿可迁延6～12月才消失。血清补体水平4～8周内恢复正常。

PSGN的长期预后，尤其是成年患者的预后报道不一。但多数患者的预后良好，仅有少部分患者遗留尿沉渣异常和（或）高血压。也有些患者在PSGN发生后10～40年才逐渐出现蛋白尿、高血压和肾功能损害。

影响预后的因素主要有：①年龄：成人较儿童差，尤其是老年人；②散发者较流行者差；③持续大量蛋白尿、高血压和（或）肾功能损害者预后较差；④肾组织增生病变重，有广泛新月体形成者预后差。

第三节 急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎（rapidly progressive glomerulonephritis，RPGN）是一组以急进性肾炎综合征为临床表现，肾功能损害急骤进展，常伴有少尿或无尿的临床综合征。肾活检病理表现为肾小球广泛新月体形成（>50%的肾小球有新月体形成），故又称新月体性肾小球肾炎（crescentic glomerulonephritis）。

【病因和发病机制】 引起急进性肾小球肾炎的疾病主要包括以下3类：①原发性急进性肾小球肾炎；②继发于全身性疾病的急进性肾小球肾炎，如系统性红斑狼疮等；③原发性肾小球疾病基础上形成的新月体肾小球肾炎，如膜增生性肾小球肾炎。本节主要讨论原发性急进性肾小球肾炎。

根据免疫病理的检查结果，急进性肾小球肾炎又可分为3型：①Ⅰ型：抗肾小球基底膜型RPGN，抗肾小球基底膜抗体沿肾小球基底膜呈线样沉积；②Ⅱ型：免疫复合物型RPGN，可见免疫复合物沿基底膜呈"颗粒状"沉积；③Ⅲ型：寡免疫复合物型RPGN。寡免疫复合物型RPGN通常是系统性血管炎的肾脏表现，大部分患者血液循环中抗中性ANCA阳性。非免疫复合物型RPGN是成人，尤其是老年患者中最常见的类型。也有学者根据患者血清ANCA检测的结果将RPGN分为5型，即Ⅳ型：ANCA阳性的原Ⅰ型RPGN（约占Ⅰ型RPGN的30%）；Ⅴ型：ANCA阴性的原Ⅲ型RPGN（约占Ⅲ型RPGN的20%～50%）。目前认为吸烟、吸毒、接触碳氢化合物等是RPGN的诱发因素。此外，遗传易感性在RPGN的发病中亦起一定作用。

【病理】 肾脏体积通常增大。肾活检的典型病理改变是肾小球内广泛新月体形成，即光镜下50%以上的肾小球囊腔内有新月体形成（占据肾小球囊腔50%以上）。病变早期通常为细胞性新月体，逐渐发展为细胞纤维性新月体或纤维性新月体，最终可致肾小球硬化。免疫病理的特征性改变为Ⅰ型RPGN免疫球蛋白（主要是IgG和C3）沿基底膜呈线样分布；Ⅱ型则为IgG和C3在系膜区或沿毛细血管壁呈颗粒状沉积；Ⅲ型肾小球内无或仅有微量的免疫复合物。电镜下Ⅱ型RPGN系膜区和内皮下可见电子致密物沉积，电子致密物沉积的特点和方式与相应的基础疾病相关。Ⅰ型和Ⅲ型无电子致密物沉积。

【临床表现】 多数患者有上呼吸道感染的前驱症状，起病较急，病情进展快。临床主要表现为快速进展型肾炎综合征，如血尿、蛋白尿、水肿和高血压等，并随着病情的进展可出现进行性少尿或无尿，肾功能在短时间内迅速恶化发展至尿毒症。少数患者起病相当隐匿，以不明原因的发热、关节痛、肌痛和咯血等为前驱症状，就诊时肾损害已达尿毒症期，多见于Ⅲ型RPGN。Ⅱ型RPGN患者常有肾病综合征的表现。

早期血压正常或轻度升高，随着病情的进展而加重，严重者可发生高血压脑病等。胃肠道症状如恶心、呕吐、呃逆等常见，少数患者可出现上消化道出血。感染也是常见的并发症和导致死亡的重要原因。

Notes

Ⅰ型 RPGN 以青壮年多见,Ⅱ型和Ⅲ型常见于中老年,男性居多。我国以Ⅱ型 RPGN 多见。

【实验室检查】 尿液检查可有蛋白尿、红细胞及白细胞,可伴红细胞管型。血肌酐及尿素氮进行性上升,内生肌酐清除率(Ccr)进行性下降。Ⅰ型 RPGN 抗 GBM 抗体阳性,Ⅱ型血液循环免疫复合物或冷球蛋白阳性,可伴血补体 C3 降低;Ⅲ型 ANCA 阳性。B 型超声波及其他影像学检查可见双侧肾脏增大。

【诊断及鉴别诊断】 急进性肾炎综合征病人在短时间内(数天至数周)肾功能急剧恶化,应高度注意本病的可能并尽早行肾活检明确诊断。此外,尚需根据临床和实验室检查排除继发性 RPGN 的可能。原发性急进性肾小球肾炎应注意与以下疾病鉴别:

(一) 原发性肾小球疾病急骤进展

部分原发性肾小球疾病由于各种诱因,病情急速进展,肾功能急剧恶化,临床上表现为急进性肾炎综合征,但病理上并无新月体的形成,常需肾活检明确诊断。

(二) 继发性急进性肾炎

典型多系统受累的临床表现及特殊的实验室检查可资鉴别,如系统性红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎、Goodpasture 综合征(肺出血-肾炎综合征)等引起的急进性肾炎。

(三) 血栓性微血管病

如溶血-尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜等。这类疾病的共同特点是既有急性肾衰竭又有血管内溶血的表现,肾活检呈特殊的血管病变。

(四) 急性肾小管坏死

常有引起本病的明确病因,如肾缺血(休克或脱水等)或使用肾毒性药物(氨基糖苷类抗生素、两性霉素 B 等)的病史。临床表现以肾小管功能损害为主,如尿渗透压及尿比重降低、尿钠增高,蛋白尿及血尿相对较轻。

(五) 急性过敏性间质性肾炎

明确的药物服用史及典型的全身过敏反应如发热、皮疹、关节痛等可资鉴别,常伴血、尿嗜酸性粒细胞的增高。鉴别诊断困难者需行肾活检明确。

(六) 梗阻性肾病

突发的少尿或无尿,临床上无明显的蛋白尿、血尿表现,影像学(如 B 型超声波、CT)或逆行尿路造影检查可帮助确立诊断。

【治疗】 早期诊断和强化治疗是提高 RPGN 治疗成功的关键,包括针对肾小球免疫介导炎性损伤的强化免疫抑制治疗及其他对症治疗。

(一) 肾上腺皮质激素联合细胞毒药物

首选甲泼尼松龙[7~15mg/(kg·d),缓慢静脉点滴]冲击治疗,3 次为一疗程。必要时隔 3~5 日后可重复下一个疗程,共 2~3 个疗程。早期治疗(肌酐<707μmol/L)疗效较好,晚期则疗效欠佳。继以口服泼尼松及口服或静脉注射环磷酰胺(CTX)。近年来也有学者认为,静脉注射 CTX(0.5~1.0/m^2体表面积,每月 1 次,连续 6 次)加甲泼尼龙冲击治疗(0.5~1.0/d,连续 3 天),随后口服泼尼松[1.0mg/(kg·d)]8~12 周,再逐渐减量。应用甲泼尼龙和(或)CTX 冲击治疗时,一定要注意感染等副作用,定期复查血常规和肝功能。

(二) 血浆置换

主要用于:①伴有肺出血的 Good-pasture 综合征;②Ⅰ型 RPGN 的早期。每日或隔日交换 2~4L。

一般需持续治疗 10~14 天或至血清抗体(如抗 GBM 抗体、ANCA)或免疫复合物转阴为止。同时应联合使用激素和细胞毒药物(用量同前)。血浆置换对于Ⅰ和Ⅱ型 RPGN 均有较好的疗效,但需早期施行,即肌酐<530μmol/L 时开始治疗则多数患者有效。

(三) 对症治疗

包括降压、控制感染和纠正水、电解质酸碱平衡紊乱等。

Notes

(四)肾脏替代治疗

对于治疗无效而进入终末期肾衰竭的患者,应予以长期透析治疗。急性期患者已达透析指征者应尽快予以透析,为免疫抑制治疗争取时间及提供安全保障。病情稳定6~12个月,血清抗GBM抗体或ANCA阴性者,可考虑肾移植。

【预后】 影响预后的因素主要有:①治疗是否及时是成功的关键,如在血肌酐<530μmol/L或内生肌酐清除率>5ml/min时开始治疗效果较好;②免疫病理类型:Ⅲ型较好,Ⅱ型其次,Ⅰ型较差;③新月体的数量及类型,如新月体数量多或病理结果显示为纤维性新月体、肾小球硬化或间质纤维化则预后较差;④老年患者预后较差。

第四节 慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis,CGN)简称慢性肾炎,是一组以血尿、蛋白尿、水肿和高血压为主要临床表现的肾小球疾病,伴或不伴肾功能损害。临床特点为病程长,病情迁延,病变缓慢持续进展,最终至慢性肾衰竭。

【病因和发病机制】 绝大多数慢性肾炎由不同病因和不同病理类型的原发性肾小球疾病发展而来,仅少数由急性链球菌感染后肾小球肾炎所致。其发病机制主要与原发病的免疫炎症损伤有关。此外,高血压、大量蛋白尿、高血脂等非免疫因素亦参与其慢性化进程。

【病理】 慢性肾炎的病理类型多样,常见的有系膜增生性肾小球肾炎(包括IgA肾病和非IgA系膜增生性肾小球肾炎)、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病和系膜毛细血管性肾炎等。随着病情的进展,各种病理类型肾炎均可转化为不同程度的肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化,最终肾脏体积缩小,进展为硬化性肾小球肾炎。

【临床表现】 本病的临床表现差异较大,症状轻重不一。以血尿、蛋白尿、高血压和水肿为基本症状。早期可有体倦乏力、腰膝酸痛、食欲减退等,水肿时有时无,病情时轻时重,肾功能渐进性减退,最终发展至终末期肾衰竭。

多数患者有轻重不等的高血压,部分患者以高血压为突出表现,甚至出现高血压脑病、高血压心脏病、眼底出血及视神经盘水肿等。部分慢性肾炎患者因感染、劳累、使用肾毒性药物等,使病情急剧恶化,及时去除诱因可使肾功能有所恢复。晚期则主要表现为终末期肾衰竭的相应症状。

【实验室检查】 疾病早期尿液检查可表现为程度不等的蛋白尿和(或)血尿,可见红细胞管型,部分患者出现大量蛋白尿(尿蛋白定量>3.5g/24h)。病程早期血常规可正常或仅有轻度贫血。多数患者可有较长时间的肾功能稳定期,疾病晚期则出现尿浓缩功能减退,血肌酐升高和内生肌酐清除率下降。

B型超声波检查早期肾脏大小正常,晚期可出现双肾对称性缩小、皮质变薄。肾脏活体组织检查可表现为原发病的各种病理类型,对于指导治疗和评估预后具有重要价值。

【诊断和鉴别诊断】 凡存在慢性肾炎的临床表现如血尿、蛋白尿、水肿和高血压者均应注意本病的可能,确诊本病前,尚须排除继发性肾小球疾病如系统性红斑狼疮、糖尿病肾病和高血压肾损害及遗传性肾小球肾炎。本病主要应与下列疾病鉴别:

1. **慢性肾盂肾炎** 多有反复发作的尿路感染病史,尿细菌学检查常阳性,B型超声波检查或静脉肾盂造影示双侧肾脏不对称缩小则更有诊断价值。

2. **狼疮性肾炎** 好发于生育年龄女性,存在多系统器官损害、免疫学异常等特征,肾活检可见免疫复合物广泛沉积于肾小球的各部位,免疫病理呈“满堂亮”。

3. **糖尿病肾病** 长时间的糖尿病史伴肾损害的表现有助于诊断。

4. **高血压肾损害** 既往有较长时间的高血压病史,肾小管功能(如尿浓缩功能减退、比重

降低和夜尿增多）异常早于肾小球功能损害，尿检异常较轻（尿蛋白<2.0g/24h，以中、小分子蛋白为主）。同时，多伴有高血压其他靶器官损害（如心、脑）和眼底改变等。

5. Alport 综合征　多于青少年起病，有阳性家族史（多为性连锁显性遗传），其主要特征是肾损害、耳病变（神经性耳聋）及眼疾患（球形晶状体等）同时存在。

6. 无症状血尿和（或）蛋白尿　临床上无明显不适表现，一般无水肿、高血压和肾功能损害。

【治疗】　应根据肾活检病理类型进行针对性治疗，同时加强延缓慢性肾衰竭进展的综合防治措施，减少各种并发症的发生。

（一）优质低蛋白饮食和必需氨基酸治疗

根据肾功能的状况给予优质低蛋白饮食（每日 0.6～0.8g/kg），同时控制饮食中磷的摄入。在进食低蛋白饮食时，应适当增加碳水化合物的摄入以满足机体生理代谢所需要的热量，防止负氮平衡。在低蛋白饮食 2 周后可使用必需氨基酸或 α-酮酸（每日 0.1～0.2g/kg）。极低蛋白饮食者（0.3g/kg），应适当增加 α-酮酸或必需氨基酸的摄入（8～12g/d），以防止负氮平衡。

（二）控制高血压

控制高血压尤其肾内毛细血管高血压是延缓慢性肾衰竭进展的重要措施。一般多选用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）或钙通道阻滞剂。临床与实验研究结果均证实，ACEI 和 ARB 具有降低肾小球内血压，减少蛋白尿及保护肾功能的作用。肾功能损害的患者使用此类药物时应注意高钾血症的防治。其他降压药如 β-受体阻滞剂、α-受体阻滞剂、血管扩张药及利尿剂等亦可应用。肾功能较差时，噻嗪类利尿剂无效或疗效较差，应改用袢利尿剂。血压控制欠佳时，可联合使用多种抗高血压药物将血压控制到靶目标值。多数学者认为肾病患者的血压应较一般患者控制更严格，蛋白尿≥1.0g/24h，血压应控制在 125/75mmHg；如果蛋白尿≤1.0g/24h，血压应控制在 130/80mmHg。同时，应尽量选用具有肾脏保护作用的降压药如 ACEI 或 ARB。

（三）对症治疗

预防感染、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱、避免使用肾毒性药物，包括中药（如含马兜铃酸的中药关木通、广防己等）和西药（如氨基糖苷类抗生素等），对于保护肾功能、防止慢性肾脏疾病进行性发展和肾功能急剧恶化具有重要意义。

【预后】　慢性肾炎呈持续进行性进展，最终发展至终末期肾衰竭。其进展的速度主要取决于肾脏病理类型、延缓肾功能进展的措施以及避免各种危险因素。

第五节　肾病综合征

肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是以①大量蛋白尿（>3.5g/d）；②低血清白蛋白血症（血清白蛋白<30g/L）；③水肿；④高脂血症为基本特征的临床综合征。其中前两项为诊断的必备条件。

【病因】　NS 按病因可分为原发性和继发性两大类。原发性 NS 的病因为各种不同病理类型的肾小球病，常见的有：①微小病变肾病；②系膜增生性肾小球肾炎；③局灶节段性肾小球硬化；④膜性肾病；⑤系膜毛细血管性肾小球肾炎。本节仅讨论原发性 NS。

【病理生理】

（一）大量蛋白尿

NS 时，肾小球滤过膜电荷屏障和分子屏障功能受损，肾小球滤过膜对血浆中蛋白的通透性增加，当原尿中蛋白含量超过肾小管的重吸收能力时，蛋白从尿中丢失，形成大量蛋白尿。尿液中主要含白蛋白和与白蛋白近似分子量的蛋白。大分子蛋白如纤维蛋白原、α1 和 α2 巨球蛋白

Notes

等，因其无法通过肾小球滤过膜，从而在血浆中的浓度保持不变。

（二）低血清白蛋白血症

尿液中丢失大量人血白蛋白，同时，蛋白分解代谢增加，导致低蛋白血症。而消化道黏膜水肿导致食欲减退，蛋白摄入不足，进一步加重低蛋白血症。长期大量的蛋白丢失会导致患者营养不良和生长发育迟缓。

激素结合蛋白随尿液的丢失会导致体内一系列内分泌和代谢紊乱。少数患者会在临床上表现为甲状腺功能低下，并且会随着肾病综合征的缓解而得到恢复。肾病综合征时，血钙和维生素 D 水平也受到明显的影响。血浆中维生素 D 水平下降，又同时使用激素或者有肾功能损害时，就会加速骨病的产生。因此，对于这样的患者应及时进行骨密度、血浆激素水平的监测；同时，补充维生素 D 及相关药物，防止骨病的发生。

由于免疫球蛋白和补体成分的丢失，肾病综合征患者的抵抗力降低，易患感染。B 因子和 D 因子的丢失导致患者对致病微生物的易感性增加。

（三）水肿

低白蛋白血症引起血浆胶体渗透压下降，水分从血管腔进入组织间隙，是 NS 水肿的重要原因。此外，部分患者有效循环血容量不足，肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和抗利尿激素分泌增加，可增加肾小管对钠的重吸收，进一步加重水肿。也有研究发现，部分 NS 患者的血容量并不减少甚或增加，血浆肾素水平正常或下降，提示 NS 患者的水钠潴留并不依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活，而是肾脏原发水钠潴留的结果。

（四）高脂血症

患者表现为高胆固醇血症和（或）高甘油三酯血症，并可伴有低密度脂蛋白（LDL）、极低密度脂蛋白（VLDL）及脂蛋白 a[Lp(a)]的升高，高密度脂蛋白（HDL）正常或降低。高脂血症发生的主要原因是肝脏脂蛋白合成的增加和外周组织利用及分解减少。高胆固醇血症的发生与肝脏合成过多富含胆固醇和载脂蛋白 B 的 LDL 及 LDL 受体缺陷致 LDL 清除减少有关。高甘油三酯血症在 NS 中也常见，其产生的原因更多是由于分解减少而非合成增多。

【原发性 NS 病理类型及临床特点】

（一）微小病变型肾病

微小病变型肾病（minimal change disease，MCD）好发于儿童，占儿童原发性 NS 的 80% 左右，占成人原发性 NS 的 5% ~10%。部分药物性肾损害（如非类固醇抗炎药、锂制剂等）和肿瘤（如霍奇金淋巴瘤等）也可有类似改变。MCD 临床多表现为 NS，血尿和高血压少见。但 60 岁以上的患者，高血压和肾功能损害较为多见。

本病的发病机制尚不清楚，可能与 T 细胞功能紊乱有关。体外培养微小病变肾病患者的外周血 T 淋巴细胞可分泌致肾小球通透性增高的因子，将其注入动物体内可引起肾小球脏层上皮细胞足突的广泛融合。

光镜下肾小球无明显病变，近端肾小管上皮细胞可见脂肪变性。免疫荧光阴性。电镜下的特征性改变是广泛的肾小球脏层上皮细胞足突融合。

本病大多数对激素治疗敏感，一般治疗 10 ~14 天开始利尿，蛋白尿在数周内转阴，血清白蛋白逐渐恢复正常，但易复发。长期反复发作或大量蛋白尿未能控制，则需注意病理类型的改变，如系膜增生性肾炎或 FSGS。此外，5% 左右的儿童患者会表现为激素抵抗，应积极寻找抵抗的原因并调整治疗方案。

（二）系膜增生性肾小球肾炎

系膜增生性肾小球肾炎（mesangial proliferative glomerulonephritis）是我国原发性 NS 中常见的病理类型，约占 30%，显著高于欧美国家（约占 10%）。本病好发于青少年，男性多见。多数患者起病前有上呼吸道感染等前驱感染症状，部分患者起病隐匿。临床主要表现为蛋白尿或

Notes

(和)血尿,约30%表现为NS。

病理特征是光镜下可见肾小球系膜细胞和细胞外基质弥漫增生,可分为轻、中、重度。根据免疫荧光结果可分为IgA肾病(IgA或以IgA沉积为主)和非IgA系膜增生性肾小球肾炎(以IgG或IgM沉积为主),常伴有C3在肾小球系膜区或沿毛细血管壁呈颗粒状沉积。电镜下可见系膜区有电子致密物沉积。

多数患者对激素和细胞毒药物有良好的反应,50%以上的患者经激素治疗后可获完全缓解。其治疗效果与病理改变的轻重程度有关,病理改变轻者疗效较好,病理改变重者则疗效较差。

(三)局灶节段性肾小球硬化

局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)以青少年多见,男性多于女性,占原发性NS的20%~25%。起病较为隐匿,临床主要表现为大量蛋白尿或NS。多数患者伴有血尿,部分患者出现肉眼血尿;病情较轻者也可表现为无症状蛋白尿和(或)血尿。多数患者确诊时常伴有高血压和肾功能损害,且随着病情的进展而加重。部分病例可由微小病变型肾病转变而来。

光镜下肾小球病变呈局灶节段性分布,以系膜基质增多、球囊粘连为主要表现,可伴少量系膜细胞增生及相应肾单位肾小管萎缩和肾间质纤维化。免疫病理可见IgM和C3在肾小球病变部位呈团块状沉积。电镜下可见受累节段系膜基质增多、电子致密物沉积及肾小球脏层上皮细胞广泛足突融合。

本病对激素和细胞毒药物治疗的反应较差,疗程要较其他病理类型的NS适当延长,但激素治疗无效者达60%以上。本病的预后与激素治疗的效果及蛋白尿的程度密切相关。激素治疗效果好者,预后较好。

(四)膜性肾病

膜性肾病(membranous nephropathy)好发于中老年人,男性多见,发病的高峰年龄为50~60岁,是欧美国家成人常见的NS病理类型。膜性肾病起病较隐匿,可无前驱感染史。70%~80%的患者表现为NS。在疾病初期可无高血压,大多数患者肾功能正常或轻度受损。动静脉血栓的发生率较高,其中尤以肾静脉血栓最常见(约为10%~40%)。肾脏10年存活率约为75%。

光镜下的特征性表现为肾小球毛细血管基底膜弥漫性增厚。免疫病理显示IgG和补体C3围绕毛细血管壁或基底膜弥漫颗粒样沉积,也可伴IgA和IgM的沉积。电镜下可见基底膜上皮下或基底膜内散在或规则分布的电子致密物沉积,上皮细胞广泛足突融合。

影响预后的因素有:持续大量蛋白尿、男性、年龄50岁以上、难于控制的高血压、肾小管萎缩和间质纤维化;合并新月体形成和(或)节段性肾小球硬化时,预后更差。

部分膜性肾病患者有自发缓解倾向,约有25%患者会在5年内自发缓解。激素和细胞毒药物治疗可使部分患者缓解,但长期和大剂量使用激素和细胞毒药物有较多的毒副作用,因此必须权衡利弊,慎重选择。此外,适当使用调脂药和抗凝治疗。

(五)系膜毛细血管性肾小球肾炎

又称为膜增生性肾小球肾炎(membrano-proliferative glomerulonephritis),是肾小球肾炎中最少见的类型之一。本病好发于青少年,男女比例大致相等。半数患者有上呼吸道的前驱感染史。50%的患者表现为NS,30%的患者表现为无症状性蛋白尿,常伴有反复发作的镜下血尿或肉眼血尿。20%~30%的患者表现为急性肾炎综合征。高血压、贫血及肾功能损害常见,常呈持续进行性进展。75%的患者有持续性低补体血症,是本病的重要特征之一。

本病的病理特点是光镜下可见系膜细胞及系膜基质的弥漫重度增生,广泛插入到肾小球基底膜和内皮细胞之间,肾小球基底膜呈分层状增厚,毛细血管袢呈“双轨征”。免疫病理检查可见IgG、C3呈颗粒状沿基底膜和系膜区沉积。电镜下可见电子致密物沉积于系膜区和内皮下。

Notes

本病目前尚无有效的治疗方法,激素和细胞毒药物仅在部分儿童病例有效,在成年人效果不理想。有学者认为使用抗凝药,如双嘧达莫、阿司匹林等对肾功能有一定的保护作用。本病预后较差,病情持续进行性发展,约50%的患者在10年内发展至终末期肾衰竭。肾移植术后常复发。

【并发症】

(一) 感染

感染是NS患者常见并发症,与尿中免疫球蛋白的大量丢失、免疫功能紊乱、营养不良、激素和细胞毒药物的使用有关。也是疾病复发、激素抵抗的重要原因。感染发生的常见部位有呼吸道、泌尿道、皮肤和自发性腹膜炎等。一般不主张常规使用抗生素预防感染,但一旦发生感染应选择无肾毒性的有效抗生素进行治疗。

(二) 血栓和栓塞

多种因素如尿中丢失大量抗凝物质、高脂血症、血液浓缩等可使血液黏滞度升高。利尿剂、激素的使用以及血小板功能亢进可进一步加重高凝状态。患者可发生静脉或动脉的血栓形成或栓塞,其中以肾静脉血栓形成最常见。

(三) 急性肾衰竭

有效循环血容量不足可致肾血流量下降,引起肾前性氮质血症,尤其是重度水肿的NS患者给予强力利尿治疗时更易发生。此外,肾间质高度水肿压迫肾小管、肾小管管腔内蛋白管型堵塞、肾静脉血栓形成、药物等因素亦可致急性肾衰竭。本病常无明显诱因,临床主要表现为少尿或无尿,扩容及利尿治疗无效。肾活检病理检查肾小球常无明显病变,肾间质水肿明显,肾小管正常或有少数细胞变性、坏死,肾小管管腔内大量蛋白管型。

(四) 蛋白质和脂肪代谢紊乱

前已述及多种原因可导致NS患者低血浆白蛋白血症,蛋白代谢呈负平衡。长期低蛋白血症可造成患者营养不良、机体抵抗力下降、生长发育迟缓、内分泌紊乱等。低蛋白血症还可导致药物与蛋白结合减少,游离药物增多,影响药物的疗效;同时,还可能增加部分药物的毒性作用。

高脂血症是NS患者肾功能损害进展的危险因素之一,高脂血症可加重肾小球的硬化。越来越多的报道显示,NS患者并发冠状动脉粥样硬化、心肌梗死的风险增高。NS患者合并高甘油三酯血症是发生冠心病的独立危险因素。

【诊断与鉴别诊断】 原发性NS的诊断需除外继发性和遗传性疾病,最好行肾活检明确病理类型,同时判定有无并发症。需排除以下常见引起继发性NS的病因:

(一) 乙型肝炎病毒(HBV)相关性肾炎

临床表现为蛋白尿或NS,儿童及青少年多见,膜性肾病是其常见的病理类型,其次为系膜毛细血管性肾小球肾炎等。诊断标准为:①血清HBV抗原阳性;②肾小球肾炎,除外其他继发性肾小球肾炎,如狼疮性肾炎等;③肾活检组织中检测到HBV抗原。

(二) 狼疮性肾炎

以生育年龄女性多见,常有发热、皮疹、关节痛等多系统受损表现,血清抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗SM抗体阳性,补体C3下降,肾活检免疫病理呈“满堂亮”。

(三) 紫癜性肾炎

是指过敏性紫癜引起的肾损害,青少年多见。临床表现除有皮肤紫癜、关节肿痛、腹痛、黑便外,多在皮肤紫癜出现后1~4周出现血尿和(或)蛋白尿。肾活检常见病理改变为弥漫系膜增生,免疫病理以IgA及C3为主要沉积物。

(四) 糖尿病肾病

多发于10年以上的糖尿病患者,尿蛋白从早期的尿微量白蛋白排泄率增加,可逐渐进展为肾病综合征。眼底检查有微血管病变。肾活检提示肾小球基底膜增厚和系膜基质增生,典型损

Notes

害为 K-W 结节形成。

（五）肾淀粉样变性

为一种全身性疾患，除肾受累外，尚有其他脏器（心、肝、脾等）受累的临床表现。早期可仅有蛋白尿，一般经 3～5 年出现肾病综合征，肾活检组织刚果红染色淀粉样物质呈砖红色，偏光显微镜下呈绿色双折射光特征。

【治疗】

（一）一般治疗

NS 患者应适当注意休息，避免到公共场所和预防感染。病情稳定者适当活动是必需的，以防止静脉血栓形成。水肿明显者应适当限制水钠摄入（氯化钠<3g/d）。肾功能良好者不必限制蛋白的摄入，但 NS 患者摄入高蛋白饮食会加重蛋白尿，促进肾脏病变的进展。

（二）利尿消肿

一般患者在使用激素并限制水、钠摄入后可达到利尿消肿的目的。对于水肿明显，经上述处理仍不能消肿者可适当选用利尿剂。利尿剂根据其作用机制和部位可分为：

1. 渗透性利尿剂　常用的有低分子右旋糖酐、羟乙基淀粉等。主要通过提高血浆胶体渗透压，使组织中水分重吸收回血管，同时在肾小管腔内形成高渗状态，减少水、钠的重吸收而达到利尿目的。但在尿量<400ml/d 的患者应慎用，因为此类药物易与 Tamm-Horsefall 糖蛋白和尿中的白蛋白在肾小管管腔内形成管型而堵塞肾小管。

2. 噻嗪类利尿剂　常用的有氢氯噻嗪（50～100mg/d，分 2～3 次服用）。主要通过抑制钠和氯在髓袢升支后段及远端小管前段的重吸收而发挥利尿作用。长期使用应注意低钠血症和低钾血症的发生。

3. 袢利尿剂　常用制剂有呋塞米（20～100mg/d，口服或静脉注射，严重者可用 100～300mg 静脉点滴）。主要作用于髓袢升支，抑制钠、钾和氯的重吸收。长期使用应注意低钠血症、低钾血症和低氯血症的发生。

4. 潴钾利尿剂　常用的有螺内酯（20～120mg/d，分 2～3 次服用）。主要作用于远端小管，抑制钠和氯的重吸收，但有潴钾作用，因而适用于低钾血症的患者。此类药物单独使用效果欠佳，与噻嗪类合用可增强利尿效果，并减少电解质紊乱；长期使用注意高钾血症的发生，肾功能不全患者慎用。

5. 白蛋白或血浆可提高血浆胶体渗透压，促进组织间隙中的水分回吸收到血管而发挥利尿作用，多用于低血容量或利尿剂抵抗、严重营养不良的患者。由于静脉使用白蛋白可增加肾小球高滤过和肾小管上皮细胞损害，现多数学者认为，非必要时一般不宜多用。

（三）免疫抑制治疗

糖皮质激素和细胞毒药物仍然是治疗 NS 的主要药物，原则上应根据肾活检病理结果选择治疗药物及疗程。

1. 糖皮质激素　激素的使用原则为：①起始剂量要足［常用泼尼松 1.0mg/（kg·d）］；②疗程要足够（连用 8 周，部分患者可根据具体情况延长至 12 周）；③减药要慢（每 1～2 周减原用量的 10%）；④小剂量维持治疗：常复发的 NS 患者在完成 8 周大剂量疗程后逐渐减量，当减至 0.4～0.5mg/（kg·d）时，则将两日剂量的激素隔日晨顿服，维持 6 个月，然后再逐渐减量。目前常用的激素是泼尼松。肝功能损害或泼尼松治疗效果欠佳者可选用口服泼尼松龙或甲泼尼松龙静脉滴注。地塞米松由于半衰期长，副作用大，现已少用。

2. 烷化剂　主要用于“激素依赖型（激素减量到一定程度即复发）”或“激素抵抗型（激素治疗无效）”，以减少激素用量并提高缓解率。可供临床使用的药物主要有环磷酰胺（CTX）、氮芥及苯丁酸氮芥。临床多使用 CTX，其剂量为每日 100～200mg，分次口服或隔日静脉注射，累积剂量为 6～8g。主要副作用为骨髓抑制、肝功能损害、性腺损害、出血性膀胱炎、胃肠道反应及脱

Notes

发等,使用过程中应定期监测血常规和肝功能。

氮芥是临床上使用较早的治疗 NS 的细胞毒药物,疗效较好,但由于其副作用较多,如注射部位血管炎或组织坏死、严重的胃肠道反应及骨髓抑制等而在临床上较少使用。苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、塞替派、长春新碱等由于疗效较弱而少用。

3. 环孢素 环孢素(cyclosporine,CsA)可用于激素和细胞毒药物治疗无效的难治性 NS。其可通过选择性抑制 T 辅助细胞及 T 细胞毒效应细胞而起作用。起始剂量为每日 3 ~ 5mg/(kg · d),然后根据血 CsA 浓度(应维持其血清谷浓度在 100 ~ 200ng/ml)进行调整。一般疗程为 3 ~ 6 个月。长期使用有肝肾毒性,并可引起高血压、高尿酸血症、牙龈增生及多毛症。此外,停药后易复发且费用昂贵而限制了其临床应用。

4. 霉酚酸酯 霉酚酸酯(mycophenolate mofetil,MMF)是一种较新的免疫抑制剂,在体内代谢为霉酚酸,通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶而减少鸟嘌呤核苷酸的合成,从而抑制 T、B 淋巴细胞的增殖。可用于激素抵抗及细胞毒药物治疗无效的 NS 患者。推荐剂量为 1. 5 ~ 2. 0g/d,分两次口服,共用 3 ~ 6 个月,减量维持半年。副作用相对较少,如腹泻及胃肠道反应等,偶有骨髓抑制作用。其确切的临床效果及副作用还需要更多临床资料证实。

(四)调脂药

高脂血症可加速肾小球疾病的发展,增加心、脑血管疾病的发生率,因此,NS 患者合并高脂血症应使用调脂药治疗,尤其是有高血压及冠心病家族史、高 LDL 及低 HDL 血症的患者更需积极治疗。常用药物包括:①3-羟基-3-甲基戊二酰单酰辅酶 A(HMG CoA)还原酶抑制剂:洛伐他汀(lovastatin,20 ~ 60mg/d)、辛伐他汀(simvastatin,20 ~ 40mg/d)。疗程为 6 ~ 12 周。②纤维酸类药物(fibric acid):非诺贝特(fenifibrate,100mg/次,每日 3 次)、吉非贝齐(gemifibrozil,300 ~ 600mg/次,每日 2 次)等。③普罗布考(probucol,0. 5g/次,每日 2 次):本品除降脂作用外还具有抗氧化作用,可防止低密度脂蛋白的氧化修饰,抑制粥样斑块的形成,长期使用可预防肾小球硬化。若 NS 缓解后高脂血症自行缓解则不必使用调脂药。

(五)抗凝治疗

NS 患者由于凝血因子的改变及激素的使用,常处于高凝状态,有较高血栓并发症的发生率,尤其是在人血白蛋白<20g/L 时,更易合并静脉血栓的形成。因此,有学者建议当人血白蛋白<20g/L 时应常规使用抗凝剂,可使用普通肝素或低分子肝素,维持凝血酶原时间在正常的 2 倍。此外,也可使用口服抗血小板药如双嘧达莫、阿司匹林。至于 NS 患者是否需要长期使用抗凝剂尚需更多临床资料证实。已发生血栓形成或血管栓塞者应尽快溶栓(6 小时内效果最佳,3 天内仍可能有效),可给予尿激酶或链激酶静脉滴注,同时辅以抗凝治疗半年以上。治疗期间应密切观察患者的出、凝血情况,避免药物过量而致出血。

(六)各种病理类型原发性 NS 的治疗

1. 微小病变型肾病 大多数对糖皮质激素治疗反应较好,儿童缓解率 90%,成年人缓解率 80% 左右,但易复发,应避免过度劳累、感染等诱发因素。

(1)糖皮质激素:临床常用泼尼松或泼尼松龙 1mg/(kg · d),连用 8 周,然后缓慢减量(每 1 ~ 2周减原用量的 10%),减至 0. 4 ~ 0. 5mg/kg 时,改为隔日顿服。激素依赖或大剂量激素治疗 12 周仍不缓解者,应加用细胞毒药物。

对于常复发患者,建议使用泼尼松 1mg/(kg · d),连用 8 周。然后缓慢减量(每 1 ~ 2 周减原用量的 10%),减至 0. 4 ~ 0. 5mg/kg 时,改为隔日顿服,连用 6 个月。然后继续减量至维持量连续使用 12 个月。按此方法可显著减少 NS 的复发率。

(2)细胞毒药物:适用于激素依赖或激素抵抗的 NS。在小剂量激素的基础上可加用 CTX [2mg/(kg · d),总量为 6 ~ 8g]或 CsA[3 ~ 5mg/(kg · d),连用 6 个月]。也可使用 MMF 治疗激

Notes

素依赖或无效的 NS 患者，初步疗效尚可。

2. **系膜增生性肾炎**

（1）病变较轻，系膜细胞增生较少、无广泛 IgM 和 C3 沉积者，可按微小病变型肾病激素治疗方案进行，但疗程需适当延长。

（2）病变较重，系膜细胞增生显著，激素依赖或无效者，激素治疗反应较差，需加用细胞毒药物。约 60% 的患者使用细胞毒药物后可减少复发。

（3）合并高血压者应积极控制血压，首选 ACEI 或 ARB 类降压药。

3. **局灶节段性肾小球硬化**　FSGS 肾病综合征患者经泼尼松或泼尼松龙治疗后的缓解率仅为 20%。CTX 或交替使用苯丁酸氮芥治疗激素抵抗的 FSGS 可再增加 20% 的缓解率。

（1）糖皮质激素：一般认为，应使用泼尼松 1mg/(kg·d)，疗程 8～12 周，然后逐渐减量至 0.5mg/(kg·d)，隔日顿服，维持 6～12 个月。激素的疗效应在使用激素治疗 6 个月以上才能确定。临床观察结果表明，激素治疗效果好者，预后较好。

（2）细胞毒药物：为了减少激素长期治疗的副作用，有学者建议将激素和细胞毒药物交替使用，即糖皮质激素和 CTX（或苯丁酸氮芥）交替使用 6 个月以上，疗效较好。激素和烷化剂治疗效果欠佳者可试用 CsA，维持血药浓度在 100～200ng/ml，但停药后易复发。此外，应注意 CsA 的肝、肾毒性。有学者在一项随机研究中观察到，用 CTX 剂量为 2.5mg/(kg·d) 治疗 8 周与用 CsA5mg/(kg·d) 治疗 6 个月的效果相似，2/3 的患者尿蛋白减少，但长期观察发现，CTX 治疗组肾功能较为稳定。

4. **膜性肾病**　经 8 周疗程激素治疗后，约 50% 的膜性肾病患者可完全或部分缓解。10 年发展成慢性肾衰竭的患者约为 20%～30%。已有的研究表明，大剂量激素既不能使本病蛋白尿明显减少，也不能保护肾功能，因而多数学者认为不宜单独使用，而应与细胞毒药物环磷酰胺或苯丁酸氮芥联合使用，可显著提高治疗效果，减少副作用。也有学者应用 CsA 取得较好的疗效。

膜性肾病血栓栓塞并发症发生率较高。因此，在治疗肾病综合征的同时，应加强抗凝治疗，可用双嘧达莫、阿司匹林口服或其他抗凝药（药物用量同上）。

5. **系膜毛细血管性肾小球肾炎**　肾功能正常、无大量蛋白尿者，无需治疗。但应密切随访，每 3～4 个月监测肾功能、尿蛋白及血压。儿童患者蛋白尿明显和（或）肾功能受损者，可试用糖皮质激素（泼尼松 $40mg/m^2$，隔日顿服 6～12 个月）治疗，无效则停用。成人有肾功能损害和蛋白尿者，推荐使用阿司匹林、双嘧达莫或两者合用，疗程 12 个月，无效则停用。

【预后】　影响 NS 预后的因素主要有：①病理类型：微小病变型肾病和轻度系膜增生性肾小球肾炎预后较好，系膜毛细血管性肾炎、FSGS 及重度系膜增生性肾小球肾炎预后较差。早期膜性肾病也有一定的缓解率，晚期则难以缓解；②临床表现：大量蛋白尿、严重高血压及肾功能损害者预后较差；③激素治疗效果：激素敏感者预后相对较好，激素抵抗者预后差；④并发症：反复感染导致 NS 经常复发者预后差。

第六节　无症状蛋白尿和（或）血尿

无症状蛋白尿和（或）血尿（asymptomatic proteinuria with or without hematuria），是指轻至中度蛋白尿和（或）血尿，不伴水肿、高血压和肾功能损害。可见于多种原发性肾小球疾病，如肾小球轻微病变、轻度系膜增生性肾炎、局灶增生性肾炎和 IgA 肾病等。

【临床表现】　临床多无症状，常因发作性肉眼血尿或体检提示镜下血尿而发现，无水肿、高血压和肾功能损害；部分患者可于高热或剧烈运动后出现一过性血尿，短时间内消失。反复发作的单纯性血尿，尤其是和上呼吸道感染密切相关者应注意 IgA 肾病的可能。

【实验室检查】　尿液分析可有镜下血尿和（或）蛋白尿（尿蛋白>0.5g/24h，但常<2.0g/24h，

Notes

以白蛋白为主);免疫学检查抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、免疫球蛋白、补体等均正常。部分 IgA 肾病患者可有血 IgA 水平的升高;肾功能及影像学检查如 B 型超声波、静脉肾盂造影、CT 或 MRI 等常无异常发现。

肾活检对于无症状血尿和(或)蛋白尿的诊断非常重要。但仍有 5% ~15% 的患者肾活检后不能确诊。因此,对于此类患者,不必一定行肾活检。但若出现血尿、蛋白尿加重和(或)肾功能恶化,应尽快做肾活检明确诊断。

【诊断及鉴别诊断】 无症状血尿和(或)蛋白尿临床上无特殊症状,易被忽略,故应加强临床随访。此外,尚需排除生理性蛋白尿和继发性肾小球肾炎(如狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎等)的可能。本病应与以下疾病鉴别:

1. 假性蛋白尿 如结石、肿瘤等大量血尿所造成的假性蛋白尿。常可根据病史及影像学检查鉴别。

2. 假性血尿 如月经血、尿道周围炎症、食物或药物的影响等,同时注意排除血红蛋白尿、肌红蛋白尿等。

3. 继发性肾小球肾炎 如系统性红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎等,可根据临床表现及特殊的实验室检查进行鉴别。

4. 生理性蛋白尿 多有明确的诱因如剧烈运动、寒冷、发热等,为一过性蛋白尿,蛋白尿较轻,诱因去除后蛋白尿消失。直立性蛋白尿多见于青少年,直立时出现,卧床后消失。

【治疗】 无症状蛋白尿和(或)血尿的患者应进行定期的临床观察和追踪,监测尿沉渣、尿蛋白、肾功能和血压的变化。在未明确病因之前无特异的治疗方法,应避免加重肾损害的因素。由于患者蛋白尿较轻,不必使用激素和细胞毒药物,也不必使用过多的中草药,以免用药不慎反致肾功能损害。

本病可长期迁延或间歇性发作,少数患者可自愈。大多数患者肾功能长期稳定,少数患者可有蛋白尿加重,出现肾功能损害,转变成慢性肾小球肾炎。

第七节 IgA 肾病

要点:

1. IgA 肾病的定义及病理特点,是临床最常见的原发性肾小球肾炎;
2. IgA 肾病的治疗原则及不同方案的效果;
3. 重视感染在 IgA 肾病发病及复发中的作用,并加以避免。

IgA 肾病(IgA nephropathy)又称为 Berger 病,是我国肾小球源性血尿最常见的病因,以反复发作性的肉眼血尿或镜下血尿,肾小球系膜区 IgA 沉积或以 IgA 沉积为主要特征的原发性肾小球病。IgA 肾病的发病有明显的地域差别,是亚太地区(中国、日本、新加坡和澳大利亚)最常见的原发性肾小球肾炎,占原发性肾小球病的 30% ~40%,欧洲占 20%,北美洲占 10%。IgA 肾病可发生于任何年龄,但以 20 ~30 岁男性为多见。

【病因和发病机制】 IgA 肾病的发病机制目前尚不完全清楚。由于 IgA 肾病免疫荧光检查以 IgA 和 C3 在系膜区的沉积为主,提示本病可能是由于循环中的免疫复合物在肾脏内沉积,激活补体而致肾损害。近年来的研究发现,IgA 肾病的病因不仅是 IgA 量的异常,而且可能还与其分子结构本身的异常有关。无论是在血清、扁桃体淋巴组织以及肾小球系膜区都存在 O-糖基半乳糖(GM)缺陷的异常糖基化 IgA1 分子,此种半乳糖缺陷的 IgA1 不能被脱唾液酸糖蛋白受体识

Notes

别，从而肝细胞无法将其清除。同时，循环中半乳糖缺陷的IgA1多以免疫复合物的形式存在，体积较大，但能顺利地通过肾小球毛细血管内皮窗，继而沉积于肾小球系膜区，刺激系膜细胞增殖、分泌系膜基质、细胞因子等而致肾小球炎症反应。

【病理】 IgA肾病的主要病理特点是肾小球系膜细胞增生和系膜外基质增多，肾小球系膜区单纯IgA或以IgA为主的免疫球蛋白沉积，呈块状或颗粒状分布；病变轻重不一，可表现为局灶或弥漫系膜细胞增生，部分患者肾活检时已发展至肾小球硬化。IgA肾病可伴新月体形成，甚至新月体肾炎，晚期表现为广泛的肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化。免疫荧光可见系膜区IgA为主的颗粒样或团块样沉积，病变较重者可伴IgA沿血管壁分布，常伴C3的沉积，但C1q较少见。部分患者有IgM、IgG的沉积，但强度较弱。电镜下可见系膜区电子致密物呈团块状沉积。

【临床表现】 IgA肾病好发于儿童和青少年，男性多见。多数患者起病前数小时或数日内有上呼吸道或消化道感染等前驱症状，主要表现为发作性的肉眼血尿或镜下血尿，可持续数小时或数日，肉眼血尿常为无痛性，可伴少量蛋白尿。部分患者起病隐匿，表现为无症状性血尿和(或)蛋白尿，往往体检时才发现。

部分患者表现为肾病综合征(尿蛋白>3.5g/24h)、严重高血压及肾功能损害。以肾病综合征为表现的患者，可能伴有广泛的增生性病变。重症IgA肾病可导致肾功能损害或肾衰竭。部分患者在首次就诊时，肾功能就已达终末期肾衰竭。

全身症状轻重不一，可表现为全身不适、乏力和肌肉疼痛等。IgA肾病早期高血压并不常见，随着病情进展而增多，少数患者可发生恶性高血压。女性IgA肾病患者通常可耐受妊娠，但若合并持续的重度高血压、肾小球滤过率<70ml/min或病理结果显示合并严重的肾血管或间质病变者，则不宜妊娠。

【实验室检查】 尿液检查可表现为镜下血尿或肉眼血尿，以畸形红细胞为主；约60%的患者伴有少量蛋白尿(尿蛋白常<1.0g/24h)，部分患者可表现为肾病综合征。

30%～50%患者伴有血IgA增高，以多聚体IgA为主，但这种现象并不仅出现在IgA肾病。有学者提出可检查血中IgA-纤维连接素和多聚IgA，但其临床意义还有待于进一步确定。约50%的患者皮肤活检毛细血管内有IgA、C3、裂解素和纤维蛋白原沉积。

【诊断和鉴别诊断】 年轻患者出现镜下血尿和(或)蛋白尿，尤其是与上呼吸道感染有关的血尿，临床上应考虑IgA肾病的可能。本病的确诊有赖于肾活检免疫病理检查。IgA肾病主要应与下列疾病相鉴别：

1. 急性链球菌感染后肾炎　此病潜伏期较长(7～21天)，有自愈倾向。IgA肾病潜伏期短，反复发作，结合实验室检查(如血IgA水平增高、血C3水平的动态变化、ASO阳性)，尤其是肾活检可资鉴别。

2. 非IgA系膜增生性肾炎　与IgA肾病极为相似，确诊有赖于肾活检。

3. 其他继发性系膜IgA沉积　如紫癜性肾炎、慢性肝病相关肾病等，相应的病史及实验室检查可资鉴别。

4. 薄基底膜肾病　临床表现为持续性镜下血尿，多有阳性家族史，肾活检免疫荧光检查IgA阴性，电镜可见肾小球基底膜弥漫变薄。

5. 泌尿系感染　伴有发热、腰痛和尿中红、白细胞增多的IgA肾病患者，易误诊为尿路感染，但反复中段尿细菌培养阴性，抗生素治疗无效。

【治疗】 本病的预后差异较大，治疗需根据病理改变和临床表现制订个体化方案。以血尿为主要表现的IgA肾病，目前尚无有效的治疗方法。

(一) 急性期的治疗

1. 有上呼吸道感染者应选用无肾毒性的抗生素控制上呼吸道感染，如青霉素80万单位，肌

Notes

内注射,2次/天;或口服红霉素、头孢菌素等。

2. 若肾活检提示为细胞性新月体肾炎,应及时给予大剂量激素和细胞毒药物强化治疗(详见本章第三节“急进性肾小球肾炎”的治疗)。

(二)慢性期的治疗

1. 感染的预防及治疗　反复上呼吸道感染后发作性肉眼血尿或镜下血尿者,控制急性感染后,可考虑扁桃体摘除,手术前后需使用抗生素。

2. 单纯性血尿　预后较好,无需特殊治疗,但需定期密切观察。避免过度劳累、感染和使用肾毒性药物等。

3. 肾病综合征　病理改变较轻者,可选用激素或联合应用细胞毒药物(详细治疗见本章第五节“肾病综合征”),常可获较好疗效;如病理改变较重,疗效常较差,尤其是大量蛋白尿难于控制者,肾脏病变呈持续进展,预后差。

4. 高血压　控制血压可减轻肾脏的继发损害。已有临床研究表明,ACEI或ARB可减少IgA肾病患者的蛋白尿,延缓肾衰竭的进展。

5. 慢性肾衰竭　参见慢性肾衰竭章节。

6. 饮食治疗　如IgA肾病患者的诱因同某些食品引起的黏膜免疫反应有关,则应避免这些食物的摄入。有学者认为富含ω-3多聚不饱和脂肪酸的鱼油对IgA肾病有益,尤其尿蛋白量较大的患者,但其确切疗效还有待进一步的大规模多中心临床研究证实。

【预后】 既往认为IgA肾病预后良好,但随后的研究发现,每年有1%~2%的患者进入终末期肾衰竭。

提示疾病预后不良的指标有:持续高血压及蛋白尿(特别是蛋白尿>1g/24h)、血尿、肾功能损害和肾病综合征。此外,肾活检病理表现为肾小球硬化、间质纤维化和肾小管萎缩,或伴大量新月体形成时,提示预后欠佳。最新的研究提示血管紧张素转换酶(ACE)的基因多态性可能与疾病的预后有关,具有DD相同等位基因的患者,预后不佳。

(余学清)

推荐阅读文献

1. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. JAMA, 2007, 298(6): 655-669
2. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med, 2009, 361(22): 2153-2164
3. Lai KN. Membranous nephropathy: when and how to treat. Kidney Int, 2007, 71(9): 841-843

Notes

第三章　继发性肾小球疾病

要点：

1. 多种因素可以导致继发性肾小球疾病，包括代谢、免疫、感染和肿瘤等因素。在诊断原发性肾小球疾病前，必须先排除继发性因素。

2. 糖尿病肾病是糖尿病主要的微血管并发症之一，也是导致终末期肾病的重要病因。糖尿病肾病起病隐匿，微量白蛋白尿是糖尿病肾损害的早期表现，及时有效治疗可有效阻止病情进展。一旦进入临床蛋白尿期，病情将不可逆，最终发展至终末期肾病。

3. 狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮常见且严重的并发症，免疫复合物介导的免疫损伤是其主要发病机制，肾脏免疫荧光常显"满堂亮"。狼疮性肾炎需按病理分型来制订治疗方案，包括诱导期治疗和维持期治疗。

继发性肾小球疾病(secondary glomerular disease)指肾脏尤其肾小球作为靶器官受损，病变继发于其他脏器或系统性疾病，是其他脏器或全身性疾病临床表现的一部分，因此诊断肾小球疾病时，要首先明确或除外有无继发性病因。根据发病机制，继发性肾小球疾病可分为免疫介导性、代谢性、血流动力学异常、中毒性、异常蛋白沉积、感染和遗传性疾病等。

继发性肾小球疾病的治疗与预后，因其原发病不同而不同。随着我国糖尿病、高血压病等疾病发病率显著升高，继发性肾小球疾病的发病率也有明显升高。本章就部分继发性肾小球疾病的诊治和相关内容做简要介绍。

第一节　代谢性疾病引起的肾小球疾病

代谢性疾病引起的肾小球疾病主要指糖尿病肾病，其他尚有高尿酸肾损害、脂蛋白肾病、Fabry 病等。本节主要讨论糖尿病肾病。

糖尿病肾病是糖尿病最严重的并发症之一，也是糖尿病患者重要的死亡原因。由于大多数糖尿病肾病患者均为临床诊断，因此，国际相关组织和指南建议使用糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease，DKD)，而既往常用的糖尿病肾病(diabetic nephropathy，DN)则特指为经过肾活检证实的由糖尿病引起的肾小球疾病。1 型和 2 型糖尿病的肾脏受累率约为 40%。在欧美国家和日本，DKD 占终末期肾病(ESRD)病因的 30% ~50%，是 ESRD 的首位病因。随着我国糖尿病发病率不断升高，DKD 逐渐成为我国 ESRD 的主要病因之一，占 ESRD 病因的 15% ~22%。DKD 早期表现为肾小球内高压力、高灌注和高滤过，进而出现肾小球毛细血管袢基底膜增厚和系膜基质增多，最后发生肾小球硬化(glomerular sclerosis)；临床上早期表现为肾小球滤过率(glomerular filtration rate，GFR)升高，随后出现微量白蛋白尿，一旦出现显性蛋白尿，病情多持续进展，最终发展为终末期肾衰竭。在糖尿病早期，严格控制血糖、控制高血压、纠正肾小球内高压，改善血脂水平可延缓或阻止 DKD 的发生和进展。DKD 发展至慢性肾衰竭，预后明显较其他病因所致者差，因此需要更早开始替代治疗，改善整体预后。

【发病机制】 高血糖是 DN 发生发展的关键因素；而高血压和其他代谢紊乱如高脂血症等，则是重要的加重因素，均应受到重视。近年慢性炎症和胰岛素抵抗的作用也引起了学者的注意。

（一）高血糖及相关的糖代谢紊乱

高浓度葡萄糖直接作用于肾小球系膜细胞和血管平滑肌细胞，通过氧自由基等作用使细胞骨架破坏，并使血管对缩血管活性物质的反应性降低，肾小球入球小动脉扩张，引起肾小球内高压。

高血糖持续存在时，葡萄糖可与氨基酸及蛋白质发生非酶糖基化反应，生成不可逆的晚期糖基化终末产物（advanced glycosylation end-products，AGEs）。DN 患者血清和肾组织中 AGEs 含量增高，而 AGEs 使肾小球发生一系列功能和形态改变。如基底膜和系膜中胶原等成分生成 AGEs 后不易被降解，使基底膜增厚和系膜基质堆积。AGEs 尚可引起血管内皮细胞功能障碍、一氧化氮合成减少等。

高血糖时肾脏、晶状体和视网膜等组织对葡萄糖的摄取不依赖胰岛素，使组织内葡萄糖含量不断升高，过高的葡萄糖在醛糖还原酶作用下生成山梨醇，后者很少被代谢，从而引起细胞内高渗，导致细胞功能障碍。

高血糖还可通过促使甘油二酯生成增多而激活蛋白激酶 C，后者使纤维连接蛋白、Ⅳ型胶原等细胞外基质合成增多。高血糖尚可激活己糖胺通路，促使蛋白质发生糖基化，影响 TGF-β 和纤溶酶原激活物抑制物 1（PAI-1）的表达，而 TGF-β 水平升高可通过环磷酸腺苷途径促进细胞外基质的合成。

（二）血流动力学改变

糖尿病一旦起病，即可出现肾小球内高压、高灌注和高滤过现象，这主要是由于肾小球入球小动脉扩张所致。其机制尚不完全清楚，至少部分与高血糖有关，肾素-血管紧张素系统（RAS）激活、前列腺素族、心房肽、一氧化氮和胰岛素样生长因子与胰高糖素等也可能参与其中。在糖尿病早期，尿糖升高导致肾小管重吸收葡萄糖增多，并伴有钠的重吸收增多，造成球管反馈失衡，引起钠水潴留和高血压；作为代偿反应，心肌细胞合成心房肽增多，引起入球小动脉扩张和利尿。在糖尿病大鼠实验中发现，理想控制血糖可以纠正糖尿病早期的肾小球内高压和高滤过。肾小球滤过率升高（>125ml/min）是发生 DKD 的重要预测指标。

糖尿病尤其是 2 型糖尿病常合并存在高血压，在 DKD 发病中起重要作用。DKD 时蛋白尿主要为肾小球性，与基底膜负电荷丢失和结构改变、肾小球内高压及血管紧张素Ⅱ等的作用有关。早期主要为滤过膜负电荷屏障异常引起白蛋白滤过增多，表现为微量白蛋白尿和高度选择性蛋白尿；随病情发展，滤过膜结构可发生明显改变，则出现非选择性蛋白尿。

（三）遗传和环境因素

DKD 的发病有遗传因素参与，有家族聚集性。许多横断面研究都发现了同胞兄妹中糖尿病肾病相继发生的现象，而且这种相关性独立于血糖因素。有研究提示 DKD 的发生可能与血管紧张素转换酶的基因多态性有关，双缺失基因型者易患 DKD。此外，血管紧张素原和血管紧张素Ⅱ受体基因多态性也与 DKD 的发生发展有关。环境或后天因素包括肥胖、高血压、高脂血症、吸烟、男性等，也在疾病的发生和发展过程中起重要作用。

【病理】 通过病理证实的 DKD 则称为 DN。在糖尿病早期，肾脏体积增大，如血糖控制正常，肾脏体积常可恢复正常。

1. 肾小球病变 是 DN 的主要病理改变。早期为基底膜增厚和系膜基质增多，晚期则为硬化性改变，不伴明显细胞增生。包括弥漫性肾小球硬化和结节性肾小球硬化，前者常见但无特异性；后者少见却是 DN 较为特异性的病变，又称 K-W 结节（Kimmelsteil-Wilson nodules），但并非

DN 特有。沉积的基质呈嗜伊红和 PAS 染色阳性。在肾小球硬化的同时尚可见渗出性病变，一些透明样物质沉积在毛细血管袢，称为“纤维素帽(brin cap)”，沉积在肾小囊内侧称“肾小囊滴(capsular drop)”，这种渗出性病变并非 DN 特有。由于基底膜增厚和系膜基质增多的压迫作用，毛细血管袢可以出现闭塞。

2. 肾小管-间质病变　肾小管基底膜增厚和间质增多在糖尿病早期即可出现，晚期可见肾小管萎缩和间质纤维化。这些病变无特异性，但在肾功能减退中有重要作用，对判断预后有指导作用。

3. 血管病变　常见肾小球入球和出球小动脉管壁透明样物质沉积即玻璃样变，二者同时出现是 DN 较为特征性的变化，有别于高血压肾病时常常仅见入球小动脉的玻璃样变。另外，免疫病理学检查可见少量 IgG(主要是 IgG4)及白蛋白沿肾小球基底膜的沉积，这是由于血管通透性增加导致的被动沉积，并非真正的免疫复合物沉积，因此并无致病作用，这种现象在 1 型糖尿病肾病中较常见。

【临床表现】 DN 多起病隐匿，进展缓慢。临床上根据尿液检查、肾功能及病理改变，按 1989 年 Mogensen 提出的标准，将 1 型糖尿病肾病分为五期。

1 期：肾小球滤过率(GFR)升高 25% ~45%，肾脏体积增大。尿白蛋白排泄率(urine albumin excretion rate，UAER)和血压正常。上述改变在糖尿病确诊时即可存在，为可逆性，如血糖严格控制则可恢复。

2 期：GFR 仍升高，UAER 和血压也正常，但病理上出现肾小球基底膜增厚和系膜基质增多。

3 期：又称微量白蛋白尿期或隐性 DN 期。此期，患者出现微量白蛋白尿，表现为 UAER 为 30 ~300mg/24h、或 4 小时尿或夜间 UAER 为 20 ~200μg/min，或随意尿白蛋白(μg)/肌酐(mg)比(albumin creatinine rate，ACR)30 ~300μg/mg；6 个月内不同时间测定 3 次，其中至少 2 次达上述标准方能诊断。患者血压多在正常范围但有升高趋势，部分患者血压昼夜节律发生改变。GFR 仍轻度升高或在正常范围。糖尿病起病后 6 ~15 年进入该期。

4 期：又称显性蛋白尿期或显性 DN 期。尿蛋白量明显增多，UAER>300mg/24h 并可出现大量蛋白尿。大多数患者出现高血压。GFR 逐渐下降，一般每年下降约 10ml/min。糖尿病起病后 10 ~15 年进入该期。

5 期：终末期肾病期。尽管肾衰竭，尿蛋白常无明显减少，高血压常见。

其中 1、2 期为临床前期，不属于临床诊断。传统概念认为，出现微量白蛋白尿是诊断 DN 的标志。因此，也有学者将上述 1 ~3 期划分为临床早期，4 期为中期，5 期为晚期。

2 型糖尿病肾病的临床表现与 1 型相似，但起病更隐匿，高血压常见且发生早，故就诊时常已存在微量白蛋白尿甚至显性蛋白尿，部分患者已有 GFR 下降。由于高血压为胰岛素抵抗的临床表现之一，因此在 2 型糖尿病早期高血压可能并非肾脏病变所致，并在 DKD 发生发展中起重要作用。

糖尿病肾病时肾小管间质损害并不少见，可表现为高钾血症和Ⅳ型肾小管酸中毒。

糖尿病时肾脏损害除典型的 DKD 外，尚可合并有其他病变：①原发性肾小球病变，几乎所有病理类型的原发性肾小球疾病都可见于糖尿病患者，且以膜性肾病最多。②肾乳头坏死，4.4% 糖尿病患者尸检时有肾乳头坏死的证据，而临床上 50% 肾乳头坏死病例存在糖尿病，在糖尿病病程长、反复发生尿路感染和女性患者中易发生。临床上可无症状，也可表现为反复尿路感染和(或)肾绞痛，镜下血尿和中度蛋白尿常见，静脉肾盂造影有助于确诊。③肾血管病变，近 50% 患者发生肾动脉及其分支动脉粥样硬化和狭窄。④急性肾盂肾炎，糖尿病时发病率升高，且较难治愈或易复发，易引起肾周围脓肿和败血症。⑤肾结核，糖尿病时发病率显著升高，治疗反应较差。⑥药物肾毒性，糖尿病是药物肾毒性的重要危险因素，糖尿病患者对多种药物的肾毒性作用易感性增加，尤其是造影剂、非甾体类抗炎药和氨基糖苷类抗生素等。临床上应尽量

Notes

避免应用这些药物,如需要应用时,注意纠正其他危险因素如血容量不足等,避免同时应用数种肾毒性药物,并注意药物剂量的调整、充分水化等。

【诊断和鉴别诊断】 对于确诊的糖尿病患者,均应密切随访尿蛋白尤其是尿微量白蛋白、肾功能和血压等。病程中逐渐出现微量白蛋白尿、蛋白尿和肾功能减退等,DKD 的诊断并不困难。但对于糖尿病早期或糖尿病和肾脏病变同时发现时,诊断 DKD 需结合糖尿病的其他一些临床特点:如 DKD 通常合并糖尿病的其他脏器损害,如糖尿病增殖性视网膜病变和外周神经病变等;DKD 的尿检异常通常为单纯蛋白尿、不伴血尿,虽进入肾衰竭期但尿蛋白量无明显减少,肾脏体积增大或缩小程度与肾功能状态不平行。

鉴别诊断:原发性肾小球疾病常有一些特征性改变,如明显的血尿;高血压肾损害者肾小动脉硬化主要累及入球小动脉,且常已有眼底动脉硬化及左心室肥大;肾淀粉样变性和轻链沉积肾病虽可见肾小球系膜区结节性硬化,但刚果红染色阳性,且有其他特征性表现。另外,原发性肾小球疾病和高血压可与糖尿病同时存在,且在发病上无联系。在糖尿病病程中突然发生肾功能减退,应首先排除其他原因引起的肾功能减退,尤其对于糖尿病早期、尿蛋白<1g/24h 者。因此,当糖尿病患者存在以下情况时:明显镜下血尿或肾炎性尿沉渣、有明显蛋白尿但无视网膜病变、短期内尿蛋白明显增加或肾功能减退、24 小时尿蛋白量大于 5g、既往曾经有非糖尿病肾病史,应考虑肾穿刺组织病理检查进行鉴别。

糖尿病时血清肌酐常不能准确反映患者肾功能状态,主要原因是营养不良和肌容量减少使肌酐产生量下降,引起血清肌酐上升与 GFR 下降程度不平行,在相同肾损伤程度时,糖尿病肾病患者血清肌酐值较低;而酮体则可使肌酐测定值升高。

在 DKD 肾衰竭时,很多临床表现既可由尿毒症引起,也可由糖尿病的其他并发症引起,应作仔细鉴别。如糖尿病自主神经病变可引起一系列表现,胃轻瘫导致恶心、呕吐;外周神经病变引起四肢感觉异常;直立性低血压等。

【预防和治疗】 关键是早期防治、严格控制血糖和血压,有效纠正其他危险因素。对于病程 5 年以上的 1 型糖尿病肾病和新诊断的 2 型糖尿病肾病患者,均应进行至少每年 1 次的微量白蛋白尿检查。

(一) 改变生活方式

教育患者改变以往的不良生活方式,包括控制体重、糖尿病饮食、戒酒、戒烟和适当运动。生活方式的改变是血糖控制的基础,也是改善各种代谢紊乱的关键。

(二) 控制血糖

严格的血糖控制是预防 DKD 发生、延缓 DKD 进展最重要的手段之一。肾功能正常者 HbA1C<6.2、肾功能异常者及老年患者可放宽至 7%,在肾功能正常时可应用口服降糖药,如血糖控制不满意或有肾功能明显损害,则应用胰岛素治疗,同时注意预防低血糖发生。

(三) 降低肾小球内高压和系统高血压

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体 1 阻滞剂(ARB)可阻断血管紧张素Ⅱ的作用,使肾小球出、入球小动脉扩张,且出球小动脉扩张更明显,故肾小球内压下降;ACEI 和 ARB 尚可抑制细胞外基质的产生,延缓肾小球纤维化的进展。另外,通过降低肾小球有效滤过压,阻断血管紧张素Ⅱ对系膜细胞的收缩作用、改善肾小球滤过膜通透性等机制,ACEI 和 ARB 尚可显著降低蛋白尿。在 3、4 期 DN 伴或不伴高血压患者中,ACEI 和 ARB 可显著减少蛋白尿,延缓肾功能减退。糖尿病一旦出现微量白蛋白尿,无论是否伴有高血压,均应采用 ACEI 或 ARB 治疗,血压控制靶目标为<130/80mmHg。应根据血压和尿蛋白情况调整剂量,当血压已降至理想范围而尿蛋白仍较高时,可考虑加大剂量或两类药物合用,直至尿蛋白消失或药物最大剂量,但应避免血压下降过多或低血压反应。如单用或两类药合用不能理想控制血压者,可加用其他降压药。用药期间应注意高钾血症和肾功能减退,尤其是存在下述危险因素时,如肾

动脉狭窄尤其是双侧肾动脉狭窄或孤立肾动脉狭窄、有效血容量不足包括长期或大量应用利尿药。

（四）限制饮食中蛋白质摄入

限制饮食中蛋白质摄入可降低肾小球高滤过，延缓 DN 进展，这一作用与血糖和系统血压的控制无关。摄入的蛋白质应为高生物效价的动物蛋白（优质蛋白）为主。早期蛋白质摄入量控制在 0.8～1.0g/kg，对于已经出现肾衰竭的患者则控制蛋白质摄入量 0.6～0.8g/kg 体重较为合适。

（五）其他相关因素的控制

包括低盐饮食，治疗高脂血症等。伴随血压升高的患者，钠的摄入应控制在每天 2～6g 以内。当患者 LDL>338mmol/L，TG>2.26mmol/L 时应开始降脂治疗。治疗目标为 LDL<2.60mmol/L，TG<1.70mmol/L。

（六）终末期糖尿病肾病的治疗

由于 DKD 患者的心血管并发症多见，尿毒症症状出现较早，故应适当提早开始透析治疗。一般透析指征为肾小球滤过率（GFR）在 15ml/（min·1.73m^2）以下，伴有明显胃肠道症状、高血压和心力衰竭不易控制者可适当提前。对 DKD 引起的慢性肾衰竭，血液透析和腹膜透析的长期生存率相似，但明显低于非 DKD 引起者，主要死亡原因为心血管并发症。两种方法比较，血液透析较有利于血糖和血脂的控制，但不利于心力衰竭、高血压等心血管并发症控制，且常因血管病变而致难以建立有效血管通路；而腹膜透析时控制血糖相对困难。故伴心力衰竭、脑血管意外时可选择腹膜透析；而血糖较难控制时可选择血液透析。肾移植后血糖的控制常较困难，可进行肾-胰联合移植。

【预后】 DKD 预后不良，一旦病理上出现肾小球基底膜增厚和系膜增殖或临床上出现显性蛋白尿，则病情多将进行性恶化，直至肾衰竭。血糖和血压控制情况是影响病情进展的重要因素。

第二节　免疫介导的继发性肾小球疾病

是一组临床常见的继发性肾小球疾病，以系统性红斑狼疮性肾炎最为常见，血管炎肾损害近年来也渐多见，其他尚有干燥综合征肾损害、紫癜性肾炎等。

一、狼疮性肾炎

狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）是系统性红斑狼疮（SLE）最常见和严重的靶器官损害。肾损害的临床表现主要有血尿和（或）蛋白尿；肾脏病理改变具有多样性，且有自发或治疗后发生病理类型转变的特点；急性或慢性肾衰竭；糖皮质激素和免疫抑制剂治疗疗效常较好，但部分患者长期预后不良。SLE 肾活检的肾受累率几乎为 100%，临床有肾损害表现者占45%～85%。

【发病机制】 SLE 的发病机制尚未完全清楚，可能包括遗传、环境、病毒感染以及多种因素之间的相互作用所致。肾脏损伤的机制主要与自身抗原-抗体复合物在肾小球、肾小管间质和小血管的沉积有关，属免疫复合物型肾小球肾炎。可为循环免疫复合物或原位免疫复合物沉积。少数患者存在抗磷脂抗体，引起血管内皮细胞和血小板功能障碍，导致血栓性微血管病变，加重肾损害。

【病理】

（一）肾小球病变

为 LN 最为常见而重要的病变。基本病变包括：①细胞增殖：主要为系膜细胞及内皮细胞增殖，可有新月体形成。②免疫复合物沉积：可广泛沉积于系膜区、基底膜内、上皮下和内皮下。

Notes

以IgG沉积为主，常伴IgM、IgA、C3、C4和C1q沉积，多种免疫复合物在多部位沉积的现象称"满堂亮"现象，为其特征性表现。大量免疫复合物如沉积在内皮下使毛细血管壁增厚，称"白金耳环"现象；如沉积在毛细血管腔，则形成透明血栓。③毛细血管袢纤维素样坏死：可见苏木素小体，为坏死的细胞核。④炎性细胞浸润：主要为单核-巨噬细胞和T淋巴细胞。国际肾脏病学会/肾脏病理学会2003年将LN分为6型：Ⅰ型，轻系膜性LN。光镜下肾小球正常，免疫病理或电镜可见系膜区免疫沉积物；Ⅱ型，系膜增生性LN。单纯不同程度的系膜细胞增生或基质增多，伴系膜区免疫沉积；Ⅲ型，局灶性LN。50%以下肾小球呈现节段或球性毛细血管内或毛细血管外肾小球肾炎，伴有系膜增生；Ⅳ型，弥漫性LN。50%以上肾小球呈现节段或球性毛细血管内或毛细血管外肾小球肾炎，包括血管袢坏死和系膜增生，系膜区、内皮下和上皮下免疫复合物沉积；Ⅴ型，膜性LN。肾小球基底膜弥漫性增厚，可见球性或节段性上皮下免疫复合物沉积；可同时伴有增生型病变；Ⅵ型，晚期硬化性LN，90%以上肾小球球性硬化。

（二）肾小管-间质病变

可见于50%以上的LN，尤其是Ⅵ型LN。表现为肾小管和间质的炎性细胞浸润；肾小管萎缩和间质纤维化。免疫复合物在肾小管基底膜下呈颗粒样沉积。

（三）肾内小血管病变

表现为免疫复合物沉积在血管壁、透明样血栓、非炎症性坏死和血管炎。

病理表现是LN判断预后和指导治疗的主要依据。反映病情活动的指标为：严重的系膜和内皮细胞增生；核碎裂或坏死；大量内皮下免疫复合物沉积（白金耳环样改变）；透明血栓形成；肾小球基底膜断裂；白细胞浸润；间质炎症细胞浸润；细胞性或细胞纤维性新月体；毛细血管袢纤维素样坏死。其中后两者更为重要。反映慢性病变的指标为：肾小球硬化、纤维性新月体、肾小管萎缩和间质纤维化。

【临床表现】 病程迁延，病情反复是其特点。临床表现包括肾外或全身表现和肾病本身情况。肾病临床表现与病理分型有关，Ⅰ型LN常无明显肾脏受累的临床表现。Ⅱ型LN多表现为镜下血尿和轻、中度蛋白尿。Ⅲ型LN除有血尿外，也可有肾病综合征，甚至有肾功能损害，可伴有高血压。Ⅳ型LN约50%有肾病综合征和肾功能损害，血尿明显，高血压多见。Ⅴ型LN则主要表现为肾病综合征，肾功能损害少见。Ⅳ型及Ⅲ型LN，常有明显的血补体下降和抗ds-DNA抗体升高，是SLE较活动的表现之一。肾小管-间质损害多见，偶尔出现在肾小球损害之前或比肾小球病变的表现更为明显，如肾小管酸中毒、多尿、低钾血症或高钾血症等。LN晚期常出现慢性肾衰竭。LN在病程中可出现肾功能在短期内急剧恶化，表现为急性肾损伤或急进性肾小球肾炎，可为一些严重的活动性病变引起，如早期积极治疗，肾功能多能恢复至基线水平。

【诊断与鉴别判断】 表现典型、确诊的SLE患者伴有肾脏病变时，诊断不困难。但需排除同时合并其他病因引起的尿检异常或肾损害，包括药物、肾盂肾炎等。对于肾外表现不典型、未能确诊的SLE患者，出现肾炎或肾病综合征表现时，应与其他自身免疫病引起的肾脏病变及原发性肾小球疾病进行鉴别。此时除依靠特异性的免疫指标和相关临床表现外，肾穿刺活检非常有帮助。

肾穿刺病理检查有助于确诊LN，并提供病情活动性的证据，指导治疗和判断预后。原则上临床确诊或不能确诊的LN，均需作肾穿刺或组织病理检查。SLE肾穿刺指征：病情进展迅速或伴有急性肾损伤；狼疮活动的血清学依据伴尿检异常（红细胞、红细胞和白细胞管型）；抗磷脂抗体阳性；根据诊断标准尚不能确诊为SLE。当起始治疗反应差，或病情较晚难以判断肾脏病变以活动性为主或慢性纤维化病变为主时，需要重复肾穿刺检查，以指导治疗。

LN的诊断可依据：①特异性的免疫学指标；②多系统损害；③病理学改变，包括LN的特征性病变如"白金耳环"和"满堂亮"现象、毛细血管袢纤维素样坏死等；肾小球增生性病变明显，Ⅴ

型 LN 也常有增生性病变；肾小管-间质和血管受累常较明显。

确诊 LN 后，应根据临床肾脏及肾外表现、免疫学指标和肾脏病理表现评估病情活动性。反映病情活动的肾外表现包括发热、皮疹、关节痛和狼疮脑病等；肾脏相关的临床表现包括明显血尿和红细胞管型、尿蛋白显著增多甚至为大量蛋白尿（尚需排除病理转型，如转型为Ⅴ型狼疮性肾炎）、肾功能急剧恶化（除外肾前性因素和药物因素等）；肾脏病理活动性表现；免疫学指标主要是补体下降和抗 ds-DNA 抗体升高。

【治疗】 LN 治疗方案的决定主要根据病情的活动性、累及的脏器、肾脏病理改变和分型等，其中以肾脏病理改变是制订治疗方案的重要依据。LN 的治疗主要分为诱导期和维持期，前者主要尽快控制狼疮活动，如控制大量蛋白尿或肾功能受损等，常应用标准剂量的糖皮质激素和免疫抑制剂，以尽快达到病情缓解，保护肾功能，同时注意避免感染、骨髓抑制、肝损害等并发症；维持期治疗主要是尽可能维持病情的缓解、减少复发、保护肾功能，常用小剂量糖皮质激素或免疫抑制剂维持。在 LN 治疗过程中，及早发现和预防免疫治疗的副作用非常重要，是获得治疗效果，维护病人安全的保障。

（一）Ⅰ型和Ⅱ型 LN

对于尿检正常或改变极轻微、病理为Ⅰ型和Ⅱ型者，可仅作一般处理，以肾外表现的治疗为主。对于Ⅱ型 LN 病情活动有血尿和蛋白尿者，可给予泼尼松。如病情反复，应再次肾穿刺，发现有明显活动性病变时，参考Ⅲ和Ⅳ型 LN 的诱导期治疗方案。

（二）Ⅲ和Ⅳ型 LN

临床表现多有全身病情活动，伴大量蛋白尿甚至肾功能受损。糖皮质激素为基本治疗药物，多需加用其他免疫抑制剂治疗。

1. 诱导治疗

（1）轻、中度病例：指轻度Ⅲ型 LN 不伴大量蛋白尿、无高血压、肾功能正常的患者。给予泼尼松每日 1mg/kg，持续 6～8 周以上，根据治疗反应和副作用可酌情延长治疗时间。如反应良好，可于 6 个月内逐渐减量至 5～10mg/d。如反应不佳，则可加用环磷酰胺，口服或间断静脉给药的方式（详细方案见后）。

（2）重度病例：指重度Ⅲ型和Ⅳ型 LN，常需同时联合糖皮质激素（泼尼松，每日 1mg/kg）和其他免疫抑制剂。活动性 LN，出现急性肾衰竭或新月体肾炎的患者可酌情给予甲泼尼龙冲击治疗，每日 0.5～1.0g 静脉滴注，连续 3 天为一疗程，必要时重复 1～2 个两个疗程。与免疫抑制剂联合使用可选择的方案如下：①环磷酰胺：是临床常用的免疫抑制剂，主要有美国 NIH 方案和欧洲方案（ELNT），前者推荐采用 CTX 静脉给药，0.5～1.0g/m^2，静脉点滴，每月注射 1 次，共 6 次，以后每 3 个月 1 次；后者建议 CTX 500mg/次，每两周 1 次（总量 3g），然后改用硫唑嘌呤维持；②麦考酚吗乙酯：1.0～2.0g/d，分两次服用，疗程约 1 年，副作用比 CTX 少；③钙调神经磷酸酶抑制剂，尤其伴有大量蛋白尿的Ⅴ型 LN 控制不佳时，环孢素或他克莫司具有一定的优势，而且不需要同时使用大剂量激素。需注意其肝、肾毒性，和血糖升高的副作用。重度 LN 尤其是疾病活动性高且伴有感染的患者，可选用人体丙种球蛋白，因其可封闭自身抗体，且对感染有一定疗效，尤其适用于应用大剂量免疫抑制剂合并严重感染患者。如抗 ds-DNA 抗体滴度很高、伴有严重冷球蛋白血症、血管炎、血小板减少性紫癜、上述药物效果不好或不能耐受大剂量激素和免疫抑制药物治疗时，可加用血浆置换或免疫吸附，其对 LN 的疗效尚需进一步临床研究证实。

2. 维持治疗　如诱导治疗后获得完全缓解，则可转入维持治疗。LN 缓解标准为尿蛋白 $<0.3g/d$、血补体和抗 ds-DNA 抗体正常、无肾外表现或程度很轻。如仅有少量蛋白尿、或血抗 ds-DNA 抗体升高，而无其他狼疮活动的证据，也可认为病情已缓解。根据临床情况难以判断病情控制情况时，可考虑重复肾穿刺。病情缓解 3 年以上，可停用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。

Notes

（三）Ⅴ型 LN

伴有大量蛋白尿时，应积极治疗。首选泼尼松每日 1mg/kg，联合应用免疫抑制剂，钙调神经磷酸酶抑制剂可提高疗效，尤其对伴有大量蛋白尿的患者。伴有增生性病变者参见Ⅲ型和Ⅳ型 LN 的治疗。

应积极控制高血压，避免应用肾毒性药物和诱发病情活动的因素，ACEI 和 ARB 对保护肾功能可能有益。治疗期间应注意观察疗效和不良反应，尿液和肾功能检查、血补体和抗 ds-DNA 抗体等对判定疗效尤为重要。

【预后】 LN 预后与病理类型、病理活动性、治疗及治疗反应、其他脏器受累情况及并发症有关。早期诊断、积极治疗可改善预后。

二、系统性血管炎肾损害

肾小球病变在主要累及大动脉的血管炎如大动脉炎、巨细胞动脉炎时很少见，但在累及中小动脉的血管炎时则常见，且为原发疾病的重要甚至主要的临床表现。

（一）ANCA 相关性小血管炎

包括显微镜下多血管炎、Wegener 肉芽肿和变应性肉芽肿性血管炎（Churg-Strauss 病）。病理表现为局灶节段性肾小球毛细血管袢坏死，伴新月体形成，免疫荧光镜和电镜下没有或仅有少量免疫蛋白和补体等沉积，故称为寡免疫性肾小球肾炎（pauci-immune glomerulonephritis）。据此与狼疮性肾炎、紫癜性肾炎及一些原发性肾小球肾炎作鉴别。ANCA 相关小血管炎尤其是显微镜下多血管炎多见于中老年人，临床表现为镜下血尿、轻中度蛋白尿、缓慢或快速进展的肾功能损害。Wegener 肉芽肿的肾损害累及率为 80%，就诊时 80% 患者胞浆型 ANCA 阳性，肺部肉芽肿常见而肾脏极少有肉芽肿形成。显微镜下结节性多血管炎最常累及肾脏，其次为肺、皮肤和关节；近 80% 患者核周型 ANCA 阳性，也可为胞浆型 ANCA。Churg-Strauss 病肾脏累及相对较少，且常仅有轻度蛋白尿和镜下血尿，肾功能不全少见；病理上肾小球外包括血管和肾小管间质小管累及更多见，表现为肉芽肿性血管炎；肾小球病变可见局灶节段性肾小球肾炎伴新月体形成，也可见局灶节段坏死性肾小球肾炎。

糖皮质激素和环磷酰胺联合治疗常有较好疗效。泼尼松起始剂量为 1mg/kg 每日口服，加用环磷酰胺 1～2mg/kg，每日口服，累积剂量可达 200mg/kg。病情缓解后激素可以逐渐减量，一般维持治疗 1 年。诱导治疗也可采用环磷酰胺静脉治疗。麦考酚吗乙酯用于诱导期和维持期治疗的疗效与环磷酰胺相当，而副作用较少。对重症患者可给予血浆置换和免疫吸附。

（二）经典的结节性多动脉炎

病理表现为肾小球缺血性改变，可见毛细血管袢塌陷和闭塞。临床表现为轻、中度蛋白尿，高血压，缓慢进展的肾功能减退，无血尿，血补体正常，ANCA 阴性。糖皮质激素和环磷酰胺等免疫抑制剂治疗有一定疗效。

三、紫癜性肾炎

紫癜性肾炎（Henoch-Schonleinpurpura nephritis）约见于 80% 的过敏性紫癜患者，病理表现基本同 IgA 肾病，临床表现主要是镜下血尿和轻、中度蛋白尿，肉眼血尿和肾病综合征并不多见。结合其他系统表现（紫癜、关节痛和腹痛，皮肤活检见 IgA 沉积）可与 IgA 肾病鉴别。对重症患者可应用糖皮质激素和细胞毒药物治疗，轻症患者可仅作对症治疗。病情常在起病 1 年内有反复，但随后多可持续缓解。预后多较好，近 10% 患者有持续性高血压和慢性肾衰竭。

四、血栓性微血管病

溶血尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome，HUS）、血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenia purpura，TTP）、抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome）、药物如丝裂霉素和环孢素 A 等可引起血栓性微血管病。肾脏病变常为重要甚至唯一的表现，病理表现为肾小球毛细

Notes

血管和小动脉内血栓形成,内皮细胞肿胀,有时肾小球毛细血管内虽无血栓形成,但可因小动脉血栓形成而引起相应肾小球的缺血性改变。临床表现为镜下或肉眼血尿,尿蛋白多<2g/d,但偶可为肾病综合征,可出现急性肾损伤。对症治疗包括纠正血容量不足,控制高血压和透析疗法等;在密切监测下使用 ACEI 或 ARB,部分患者可获益;继发于自身免疫性疾病的血栓性微血管病可考虑糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,非自身免疫性疾病相关者使用免疫抑制治疗的疗效不肯定;血浆置换可能有一定疗效;对抗磷脂抗体综合征引起者,肝素、华法林等抗凝治疗(保持INR3.0)可防止血栓发生。

第三节　肾小球沉积病

肾小球沉积病(glomerular deposition disease)指异常蛋白沉积在肾小球内,引起炎症反应和(或)肾小球硬化。沉积的异常蛋白多为免疫球蛋白及其片段,临床上包括一组疾病。

一、淀粉样变肾损害

淀粉样变性(amyloidosis)是一种全身性疾病,由淀粉样物质沉积于全身不同脏器所致。肾脏是淀粉样变最常受累的器官之一,临床主要表现为蛋白尿、肾病综合征,后期肾功能可迅速恶化,至终末期肾衰竭。在老年患者中(年龄>60 岁),淀粉样变是继发性肾病综合征常见原因之一。

形成淀粉样物质的前体蛋白有多种,但均含有反平行的 β 片层(β-pleated sheet)结构,是形成淀粉样纤维的结构基础。淀粉样纤维可与刚果红结合,并呈现典型的显微结构。根据其淀粉样蛋白成分不同,将淀粉样变分为多种类型,累及肾脏的主要包括以下两类:

1. AL(amyloidprotein, light chain derived)淀粉样变性　AL 蛋白的前体为免疫球蛋白轻链片段,可为 λ 链或 κ 链,但前者更为常见。尿或血清可检出单克隆免疫球蛋白。本病多在 50 岁后起病,罕见于 40 岁前,除肾脏之外尚可累及心脏、周围神经等多脏器。约 20% 的 AL 型淀粉样变性继发于多发性骨髓瘤。

2. AA(amyloid A protein)淀粉样变性　AA 蛋白的前体是一种急相反应蛋白,微量存在于正常人血清中,在炎症反应时可增加 100 ~ 1000 倍。AA 型淀粉样变最常继发于慢性炎症,如类风湿关节炎、炎性肠病等慢性炎症性疾病,或慢性骨髓炎、结核病等慢性感染。

肾脏方面主要表现为蛋白尿,部分呈肾病综合征,就诊时超过 50% 的患者存在不同程度的肾功能损害。少数患者表现为小管间质病变,如 Faconi 综合征、肾性尿崩等。

淀粉样变的诊断依赖受累脏器的活检病理。肾、肝活检阳性率最高,达 90%。此外尚可行腹壁脂肪、直肠黏膜、骨髓、齿龈和皮肤活检,阳性率为 30% ~ 90% 不等。病理改变特点包括:①刚果红染色阳性,偏振光下呈苹果绿色双折光;②电镜下见直径 8 ~ 10μm 的非分支纤维状结构,排列紊乱;③经 X 线衍射呈 β 片层结构。

除上述共同特征外,肾脏病理表现还包括:①肾脏大小正常或轻度增大;②光镜:早期见系膜区增宽伴无定形物质沉积,逐渐发展至肾小球基底膜增厚、无结构淀粉样物质团块。沿基底膜沉积的淀粉样物质在银染下可呈"睫毛征"。小动脉壁是淀粉样物质的常见沉积部位,甚至取代平滑肌层。

AL 淀粉样变性预后较差,多于肾损害发生后 2 ~ 5 年进入 ESRD。化疗可改善部分患者的肾脏预后及生存,但有效率不足 30%。对于 AA 淀粉样变性,控制慢性炎症有助于肾损害的缓解。淀粉样变肾损害所致的肾衰竭可进行透析和肾移植治疗,但生存率较低。

二、轻链沉积病

轻链沉积病(light chain deposition disease, LCDD)是由单克隆轻链在组织中沉积导致。LCDD 的沉积物为颗粒状,不形成纤维样结构,刚果红染色阴性,从而有别于淀粉样变。LCDD 中

轻链的来源,通常为 κ 链及轻链可变区,而淀粉样蛋白常来源于 λ 链和轻链恒定区。LCDD 通常发病于 45 岁之后,多数患者合并多发性骨髓瘤,或淋巴瘤、巨球蛋白血症等淋巴浆细胞增殖性疾病。

LCDD 的肾脏累及率约 90%,表现以肾小球受累为主。表现为大量蛋白尿、肾病综合征,常合并高血压和肾功能损害;亦可以小管间质损伤为主要表现。肾脏病理表现:①光镜表现为基底膜增厚、系膜区增宽和结节性肾小球硬化;②免疫荧光:轻链强阳性对 LCDD 有诊断意义;③电镜:可见细颗粒状电子致密物沉积。除肾脏外,LCDD 亦可累及心脏、脾脏、甲状腺、肾上腺和胃肠道等多脏器。

本病伴多发性骨髓瘤时预后较差,多在短时间内进展至肾衰竭,糖皮质激素和美法仑对减少蛋白尿和延缓肾功能下降可能有一定疗效。

三、冷球蛋白血症

冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)指一类异常循环免疫球蛋白所致的疾病。该异常球蛋白遇冷沉淀,复温溶解。根据循环免疫球蛋白的种类,可将冷球蛋白分为 3 型。Ⅰ型为单克隆抗体,常继发于多发性骨髓瘤或华氏巨球蛋白血症。Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白中均包括至少 2 种免疫球蛋白,又称混合型。其中Ⅱ型冷球蛋白由抗多克隆 IgG 的单克隆免疫球蛋白组成,Ⅲ型冷球蛋白为针对免疫球蛋白的多克隆抗体,通常为 IgG 和 IgM。Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白血症多继发于丙型病毒性肝炎,亦可继发于其他感染及结缔组织病。在此主要讨论Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白血症。

冷球蛋白沉积于组织,激活补体反应。临床表现为雷诺现象、关节炎、肝脾大、周围神经病、紫癜样皮疹,伴总补体和 C4 明显降低。肾脏表现多隐匿,可表现为肾炎综合征或肾病综合征,部分出现急性肾衰竭。病理上多表现为膜增生性肾小球肾炎,可见内皮下、血管腔内冷球蛋白沉积,表现为 PAS 染色阳性而刚果红染色阴性的无定形物质,沉积于血管腔内者称“假血栓”。免疫荧光镜可见 IgG、IgM、C3、C1q 等沉积。电镜下可见内皮下及毛细血管腔内无定形电子致密物或直径 20~35nm 的纤维样结晶沉积。

混合型冷球蛋白血症早期使用糖皮质激素或联合应用环磷酰胺有一定疗效。伴丙型肝炎病毒感染时,抗病毒治疗有助于减轻肾损害,血浆置换对部分患者有效。本病 10 年生存率约为 75%。

四、纤维样/免疫触须样肾小球病

由纤维样蛋白在肾脏沉积所致,但纤维直径异于淀粉样变,且刚果红染色阴性。电镜下,纤维直径在 16~24nm、不规则排列者称为纤维样肾小球病(fibrillary glomerulopathy);纤维直径在 30~50nm、平行排列者称为免疫触须样肾小球病(immunotactoid glomerulopathy)。光镜下病变多样,可表现为系膜增宽、无定形物质沉积、基底膜增厚、结节性硬化和膜增生性肾炎等。临床上通常有蛋白尿,约 70% 表现为肾病综合征,多伴有血尿、高血压和肾功能减退。纤维样肾小球病常无明显病因,而免疫触须样肾小球病多见于淋巴增殖性肿瘤,并伴副蛋白血症和低补体。两者均可继发于丙型病毒性肝炎。目前尚无明确有效的治疗方法。

第四节 肿瘤相关性肾小球疾病

肿瘤相关性肾小球疾病(glomerulopathy associated with neoplasia)特指由于机体肿瘤以免疫损伤为发病机理所致的肾脏损害,老年人多见。实体肿瘤中以肺、胃肠道、乳腺、肾脏和卵巢肿瘤等引起肾小球病变多见,临床常表现为轻度蛋白尿,或可出现肾病综合征,肉眼血尿很少见。病理上以膜性肾病最常见,其他包括微小病变、局灶节段性肾小球硬化和增生性肾小球肾炎,也可表现为纤维样/免疫触须样肾小球病、轻链沉积病、淀粉样变性和血栓性微血管病。在所有膜

性肾病患者中,0.1% ~10% 可检出肿瘤。35% 肾细胞癌患者肾小球系膜区可见 IgG 和 C3 沉积,但光镜下仅 50% 患者有明显的病变。另一类较多引起肾小球疾病的肿瘤为淋巴增殖性恶性肿瘤。Hodgkin 淋巴瘤可引起肾病综合征,可能是由于淋巴因子和恶性 T 淋巴细胞分泌的炎症介质破坏了肾小球足细胞的功能,引起肾小球滤过膜屏障功能发生障碍所致。病理多为微小病变,偶为局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病和增生性肾小球肾炎。近 15% 患者肾病表现发生在淋巴瘤确诊前,随着淋巴瘤的缓解肾病综合征多可缓解,但淋巴瘤复发时肾病综合征也多复发。非 Hodgkin 淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病偶可引起肾小球病变,也可引起肾病综合征。肿瘤患者出现血尿、蛋白尿和肾功能减退时,应首先排除肿瘤转移、肿瘤细胞直接浸润以及与肿瘤治疗相关的因素,如药物肾毒性、肿瘤溶解综合征等。

(李雪梅)

推荐阅读文献

1. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 345: 851-868
2. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet, 1998, 365: 837-853
3. KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis, 2012, 60(5): 850-886
4. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION'S PRIMER ON KIDNEY DISEASES, Sixth Edition, 2014, 222-234
5. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Brenner and Rector's The Kidney. 9th edition. Elvevier, 2012, p1227-1237

Notes

第四章 肾小管间质性肾炎

要点：

1. 肾小管间质性肾炎是由多种病因引起、发病机理各异、以肾小管间质炎症损伤为主的一组疾病，临床表现以肾小管损伤和功能障碍为特征。

2. 急性肾小管间质性肾炎临床主要表现为少尿性或非少尿性急性肾损伤，常伴有发热、皮疹及外周血嗜酸性粒细胞增多。

3. 慢性肾小管间质性肾炎常缺少自觉症状，缓慢进展可导致慢性肾衰竭，一般无水肿和高血压；伴有与慢性肾衰竭程度不成比例的严重贫血是其临床特点。

肾小管间质性肾炎(tubulointerstitial nephritis，TIN)是由多种病因引起、发病机理各异、以肾小管间质炎症损伤为主的一组疾病。按其肾脏病理变化的特点分为：①原发性 TIN：肾脏损伤主要位于肾小管和间质，无明显的肾小球和肾血管系统病变；②继发性 TIN：肾小球和肾血管系统疾病引起的小管和间质损伤。按其肾小管间质炎症的特点分为：以肾间质水肿、炎性细胞浸润为主的急性肾小管间质性肾炎(acute tubulointerstitial nephritis)；以肾间质纤维化、肾小管萎缩为主的慢性肾小管间质性肾炎(chronic tubulointerstitial nephritis)。TIN 是引起肾衰竭的主要疾病，急性 TIN 占急性肾损伤的 15% ~20%；原发性慢性 TIN 占慢性肾衰竭的 20% ~30%。而继发性 TIN 是慢性肾脏病患者肾功能进行性衰退的一个重要的决定性因素，是所有进展性慢性肾衰竭的共同途径。

【病因】 原发性 TIN 常见的病因：①感染：肾盂肾炎、EB 病毒或螺旋体感染；②自身免疫性疾病：Sjögren 综合征、肾小管间质性肾炎-葡萄膜炎综合征、抗肾小管基底膜病；③药物性：镇痛药、非甾体类抗炎药、抗生素、锂剂、利尿剂、抗惊厥药、环孢素、中草药(马兜铃酸类中草药)等；④代谢毒物：高尿酸血症、高钙血症、低钾血症、胱氨酸血症、高草酸尿；⑤遗传性疾病：巴尔干肾病；⑥血液性疾病：镰状细胞病、轻链病、淋巴瘤等；⑦其他：放射性肾病、铅中毒等。某些原因不明性 TIN 称之为特发性 TIN。继发性 TIN 常见于各种肾小球疾病、血管性疾病、肾脏囊肿性疾病、尿路梗阻性疾病及反流性肾病等。

【发病机理】 肾小管间质性肾炎的发病机理尚不十分清楚，肾小管上皮细胞的损伤和免疫机制在疾病发病过程中可能发挥着重要作用。

免疫炎症反应在急性间质性肾炎的发病中具有重要作用。药物或病原微生物等肾外抗原，通过与肾脏自身抗原结合改变肾组织固有抗原特性、与肾组织固有抗原具有交叉免疫原性、直接或形成免疫复合物后种植于肾脏，诱发免疫反应，引起补体活化和细胞因子释放，而导致肾组织损伤。

肾小管上皮细胞损伤则是慢性间质性肾炎的始动环节。受损伤的小管上皮细胞或受刺激的组织巨噬细胞作为抗原提呈细胞，激活淋巴细胞、招募其他炎性细胞浸润，导致补体成分、趋化因子、炎症细胞因子和血管活性物质等炎症介质产生；进而诱导血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor，PDGF)和转化生长因子 β(transforming growth factor-β，TGF-β)等释放，刺激

肾小管上皮细胞转分化和成纤维细胞增殖和活化，启动纤维化进程。

【病理】

1. **急性肾小管间质性肾炎**　光镜下主要表现为肾间质水肿，灶性或弥漫性炎细胞浸润。炎细胞浸润在药物性相关性 TIN 和肾小管间质性肾炎-葡萄膜炎综合征主要以嗜酸性粒细胞为主；全身感染相关性急性 TIN 以淋巴细胞和浆细胞为主，细菌直接感染时以中性粒细胞浸润为主，病毒感染时以单核细胞浸润为主；特发性间质性肾炎主要是单核细胞、淋巴细胞，偶见嗜酸性粒细胞等浸润。可伴有不同程度的肾小管上皮细胞变性、坏死及再生。肾小球和肾血管正常或病变轻微。免疫荧光检查多为阴性，有时可见 IgG、C3 沿肾小管基底膜呈线样或颗粒状沉积。电镜下肾小管基底膜不连续，部分增厚，基底膜分层。

2. **慢性肾小管间质性肾炎**　肾脏外观缩小，表面成疤痕状。光镜下肾间质呈多灶状或片状纤维化，可伴淋巴及单核细胞浸润；肾小管上皮细胞萎缩、变性，肾小管管腔扩大，肾小管基底膜肥厚。早期肾小球和肾小血管正常；进展的慢性 TIN 肾小球出现缺血性皱缩或硬化，肾小血管可以出现动脉硬化样改变，肾小球周围纤维化和肾小球硬化。肾间质纤维化、片状分布的肾小管萎缩和扩张是慢性 TIN 的主要特征。免疫荧光检查阴性。电镜检查在肾间质中可见大量胶原纤维束。但马兜铃酸肾病（aristolochic acid nephropathy）时肾间质无明显的炎症细胞浸润，寡细胞性肾间质纤维化是特征性改变。

【临床表现】

1. **急性肾小管间质性肾炎**　因病因不同，临床表现缺乏特异性。临床主要表现为少尿性或非少尿性急性肾损伤，可伴有发热、皮疹及关节痛。合并肾小管功能损伤可表现为 Fanconi 综合征、肾小管性蛋白尿及水、电解质和酸碱平衡紊乱。

典型的药物相关性 TIN 常在用药后 10～20 天出现肾功能不全，常表现为少尿性或非少尿性急性肾损伤，部分伴腰痛，一般无高血压和水肿。常常出现全身过敏症状：合并发热症状者约 75%，皮疹者 30%～50%，外周血嗜酸性粒细胞增多者 30%～60%，但三者同时出现（三联症）者仅仅约 30%；半数病人血清 IgE 水平升高，15%～20% 患者出现非特异性关节痛。其中非甾体抗炎药物所致急性 TIN 患者多为老年女性，临床上常常无过敏症状及体征，多数患者可合并大量蛋白尿、镜下血尿及白细胞，并可见白细胞管型。

特发性急性 TIN 多见于青年女性，临床表现为疲乏、发热、皮疹、肌肉疼痛或眼部葡萄膜炎，部分患者有淋巴结肿大。伴有轻、中度蛋白尿和急性非少尿性肾功不全以及肾小管损伤征象。实验室检查可有贫血、嗜酸性粒细胞增多、血沉快、C 反应蛋白升高及高 γ 球蛋白血症。

2. **慢性肾小管间质性肾炎**　慢性 TIN 患者常常缺少自觉症状，临床表现为夜尿增多、多尿、低比重尿和尿渗透压降低，以小分子蛋白为主的轻中度蛋白尿以及不同程度的肾功能不全，一般无水肿和高血压；出现与慢性肾衰竭程度不成比例的严重贫血，是慢性 TIN 的临床特点。肾小管功能损伤是慢性 TIN 的特征性改变，临床上表现为糖尿、氨基酸尿、小分子蛋白尿、磷酸盐尿、碱性尿以及低磷血症、高钙血症、低钠血症、高或低钾血症以及肾小管酸中毒。

因服用含马兜铃酸类成分中药（马兜铃、关木通、广防己、青木香、天仙藤、寻骨风、朱砂莲等）导致的马兜铃酸肾病是我国慢性 TIN 的一个主要原发疾病。马兜铃酸肾病起病隐匿，常常因慢性肾衰竭就诊；临床表现除肾小管功能损伤和肾功能不全外，贫血常常较明显，部分患者可合并肾脏和膀胱肿瘤，而寡细胞性肾间质纤维化是其特征性改变。

【实验室和辅助检查】

1. **尿液常规**　检查急性 TIN 90% 出现镜下血尿，蛋白尿通常为小分子、轻度（<2g/d）；除嗜酸性粒细胞占尿白细胞的 5% 以外，白细胞尿是非特异性的。

2. **肾功能**　间质性肾炎的患者，无论肾小管损伤指标，包括 N 乙酰-葡萄糖苷酶（NAG）、肾损伤分子-1（Kim-1）、肝脏型脂肪酸结合蛋白（L-FABP）、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

Notes

(NGAL)及白细胞介素-18等;还是肾小管功能指标,包括尿α1微球蛋白、尿β2微球蛋白、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿Cystatin C等,尿中浓度均有而不同程度地升高。尿中葡萄糖、氨基酸、碳酸氢盐和磷酸盐增多,尿钠排泄分数>2,尿氨<40μmol/min;尿比重和尿渗透压低下,晨尿pH>6。并伴有不同程度的肾小球滤过率低下和血清肌酐、尿素氮升高,以及血电解质紊乱及代谢性酸中毒。

3. **血常规** 急性TIN嗜酸性粒细胞增多;慢性TIN常常合并正细胞、正血素性贫血。

4. **辅助检查**

(1) B超检查:急性TIN时双肾大小正常或增大;慢性TIN时双肾缩小、回声增强。

(2) 静脉肾盂造影:慢性肾盂肾炎者可见肾盂、肾盏变形和扩张;镇痛药肾病时,放射造影剂沉积于肾盏区脱落的乳头周围而形成特征性改变"环形征";梗阻性肾病时可见肾盂积水。

【诊断和鉴别诊断】

一、急性肾小管间质性肾炎

急性TIN确诊依赖于肾脏病理诊断,应尽早实施肾活检,并与急性肾小管坏死相鉴别。急性TIN肾小管间质有明显的细胞浸润和肾间质水肿,肾小管上皮细胞损伤、变性;而急性肾小管坏死主要为肾小管上皮细胞坏死、脱落,细胞浸润和肾间质水肿不明显。

二、慢性肾小管间质性肾炎

慢性TIN因具有明显的肾小管功能损伤,临床上具有特征性改变,临床医生能给予足够的重视,90%的患者可以诊断。

(一) 诊断流程

1. **下列情况下需要考虑慢性TIN** ①原因不明的肾功能不全;②存在尿路梗阻或反流,有长期接触肾毒性物质或服用肾毒性药物病史;③伴有肾功能不全而无明显水肿和高血压;④轻度小分子蛋白尿,尿中肾小管损伤和/或功能指标增加,尿渗透压和尿比重低下;⑤尚未确诊的低磷血症、高或低钾血症及代谢性酸中毒;⑥原因不明的骨软化患者。

2. **明确有无肾小管功能损伤** 检测晨尿pH、尿比重、尿渗透压和尿中葡萄糖、氨基酸、碳酸氢盐和磷酸盐、尿钠、尿氨,以及肾小管损伤和功能指标,明确肾小管损伤的存在和部位。

3. **肾活检** 明确诊断对于可疑TIN的患者均应实施肾活检以明确诊断。存在明显的肾间质炎细胞浸润、水肿、纤维化和肾小管上皮细胞的损伤、萎缩,可诊断TIN。其中有明显肾小球和血管病变,并且肾间质病变与肾小球和血管病变存在结构上关联者,可诊断继发性TIN;否则可诊断原发性TIN;但应注意虽有明显肾小球和血管病变,而肾间质病变与肾小球和血管病变无结构上关联者,应考虑为原发性肾小球或肾血管疾病与原发性TIN并存。

4. **其他** 详细追问病史,完善临床检查,尽可能明确引起慢性TIN的病因性疾病。

(二) 鉴别诊断

慢性TIN临床上经常表现为无菌性白细胞尿,需要与慢性肾盂肾炎、特别是非细菌性尿路感染相鉴别。对于长期反复尿细菌学检查阴性的白细胞尿患者,应注意是否存在本病;详细追问病史,完善肾小管功能检查,及时实施肾活检是提高本病诊断率的关键。

【治疗】

1. **治疗病因性疾病、消除诱发因素** 停用引起TIN的药物;有效控制和积极治疗引起TIN的原发性疾病免疫性疾病;积极控制感染。

2. **支持、对症治疗** 休息、充足的热量和合理蛋白质摄入,纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱,有效控制血压、纠正贫血等,参照慢性肾脏病的一体化治疗。

3. **免疫抑制剂** 临床诊断为特发性急性TIN或免疫疾病引起的急性TIN,以及药物相关性或感染相关性急性TIN患者在停用敏感药物或感染控制后,肾功能无改善,或者肾脏组织病理检查可见肾间质明显的炎性细胞浸润或肉芽肿形成、而纤维化不明显者,可应用肾上腺皮质激

Notes

素治疗,一般给予泼尼松 30~40mg/d,必要时可用至 1mg/(kg·d),4~6 周减量至停用;不推荐使用大剂量甲泼尼龙冲击疗法。对于肾脏组织病理检查肾间质纤维化明显的慢性 TIN,缺乏糖皮质激素治疗有益的证据。

4. 血液净化治疗 无论急性 TIN 引起的急性肾损伤,还是慢性 TIN 导致的慢性肾衰竭,出现明显尿毒症症状、有血液净化治疗指征者,应实施血液净化治疗,可选择持续性肾脏替代、血液透析、腹膜透析等。自身免疫病引起的急性 TIN,血浆置换治疗的有效性尚需进一步证实。

【预防】 预防药物性 TIN 的关键是避免使用肾毒性药物,并保持充足的有效循环血容量和尿量;代谢性疾病和血液性疾病引起的 TIN,应在积极治疗原发病的基础上,给予充足水分以保持尿量,并碱化尿液;合并尿路梗阻、反流者,必要时应外科手术予以纠正。

(陈香美)

推荐阅读文献

1. Brenner and Rector's The Kidney. Brenner (ed). 9th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 2011
2. Harrison's Principles of Internal Medicine. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012
3. Goldman's Cecil Medicine, Goldman L and Schafer AI (eds), 24th Ed. New York: Elsevier Saunders, 2012

Notes

第五章 肾小管疾病

要点：

1. 肾性糖尿是近端肾小管重吸收葡萄糖功能降低而引起的疾病，表现为患者在血清葡萄糖浓度正常时出现糖尿。多见于遗传性和继发性肾小管疾病。治疗主要是对症治疗和祛除继发因素。

2. 肾性氨基酸尿是肾小管转运的先天性缺陷，指近端肾小管重吸收氨基酸障碍以致尿中排出大量氨基酸，并有大量尿路结石形成。多饮水，勤排尿，碱化尿液，可防止结石的形成。

3. 肾小管酸中毒是肾脏的酸化功能障碍导致的高氯性代谢性酸中毒，常伴有钠、氯、钾、钙的代谢异常，近端小管重吸收障碍和远端小管泌 H^+ 障碍是根本原因。根据肾小管酸化障碍的部位和原因，肾小管酸中毒临床上可分为四型。治疗以纠正酸中毒和电解质紊乱为主，祛除继发因素，治疗原发病。

4. Fanconi 综合征是遗传性或获得性近端肾小管多项功能缺陷的疾病。

第一节 肾性糖尿

肾性糖尿(renal glucosuria)是近端肾小管重吸收葡萄糖功能降低而引起的疾病，表现为患者在血清葡萄糖浓度正常时出现糖尿。肾性糖尿较罕见，发病率约 0.2% ~0.6%。

【病因】 肾性糖尿分为原发性和继发性，原发性又称家族性肾性糖尿，多为常染色体隐性遗传病，杂合子糖尿更为显著。主要是 SGLT2 编码区基因 SLC5A2 突变导致。继发性肾性糖尿可继发于妊娠、慢性肾脏疾病，如慢性间质性肾炎、肾病综合征等近端肾小管功能受损时。

【临床分型】 临床可分为两个类型：①A 型：肾糖阈和肾小管葡萄糖最大重吸收率(TmG)均降低，临床较少见；②B 型：仅有肾糖阈降低，而 TmG 正常。临床较常见，一般是肾小管单项糖转运障碍。

【临床表现】 一般无临床症状，多在体检时尿常规检查尿糖阳性才被发现。血糖正常或偏低，口服糖耐量试验正常，糖贮存及利用正常。葡萄糖氧化酶试验阳性。可有阳性家族史。继发性肾性糖尿常伴有其他肾小管功能障碍，并有原发病的典型临床表现。

【诊断和鉴别诊断】 临床对于尿糖持续异常而血糖正常的患者，要注意本病的可能性。家族遗传性糖尿多有阳性家族史，表现为血糖正常时的糖尿；个体内的糖尿水平稳定，但会随碳水化合物的摄入量变化；血糖、葡萄糖耐量、血浆胰岛素和游离脂肪酸水平均未受影响；仅排泄葡萄糖；碳水化合物代谢正常；罕见低血糖和低血容量。

遗传性肾性糖尿需与糖尿病鉴别，后者血糖升高，葡萄糖耐量试验异常。此外，尚需排除其他糖尿，如果糖尿(尿间苯二酚试验阳性)、戊糖尿(尿盐酸二羧基甲苯反应阳性)、乳糖尿、半乳糖尿及甘露庚糖尿(尿纸上层析法可确定)、假性糖尿(具有还原作用的维生素 C、尿酸、药物等，可使氧化铜还原成氧化亚铜)。

【治疗】 一般不需特殊处理。如出现低血糖时则应对症处理。继发性肾性糖尿的病人主要治疗原发病。

第二节　肾性氨基酸尿

肾性氨基酸尿(renal aminoaciduria)是肾小管转运的先天性缺陷,指近端肾小管重吸收氨基酸障碍以致尿中排出大量氨基酸。血中氨基酸水平降低或正常。20 种 L-氨基酸主要是在近端肾小管回收,回收率可达滤过量的95% ~98%以上。氨基酸转运系统至少已有5组(类)报道:①碱性——赖氨酸,精氨酸,鸟氨酸,胱氨酸;②酸性——天冬氨酸和谷氨酸;③中性氨基类——甘氨酸,脯氨酸,羟脯氨酸,肌氨酸;④中性(Hartnup)类——丙氨酸,丝氨酸,苏氨酸,缬氨酸,亮氨酸,异亮氨酸,苯丙氨酸,谷氨酰胺,组氨酸,天冬酰胺,酪氨酸,色氨酸,瓜氨酸;⑤β-氨基酸——牛磺酸,β-丙氨酸,β-氨基异丁酸。遗传性载体功能失常致使所有氨基酸自尿中流失的有胱氨酸尿、二羟氨酸尿、Hartnup 病、亚氨基甘氨酸尿等。转运一种或几种氨基酸,至少有25种选择性氨基酸载体。

典型胱氨酸尿症

胱氨酸尿(cystinuria)是一种常染色体隐性遗传病,估计每7000人中约有1例。由于近端肾小管及空肠黏膜对胱氨酸和其他二碱基氨基酸转运障碍,尿中排泄增加,共同特点为尿中高度难溶性氨基酸(胱氨酸)排出增多,并有尿路结石形成。

【临床表现】 结石形成一般是在20 ~30岁时显露,但早在婴儿期迟到九旬高龄时出现亦常有之,男子病情更重。儿童时期发病患者体型矮小,智力发育迟缓。胱氨酸结石不透X线,能形成鹿角形结石,并为草酸钙结石形成提供基础。症状包括肾绞痛,可伴有梗阻及感染。

任何肾结石病人都应想到胱氨酸尿问题,即使结石主要是草酸钙构成的。尿检可能发现典型六角形晶体,清晨排出的酸性浓尿中,尤易检出。氰化物-硝普盐试验用于筛检甚为实用,胱氨酸浓度>75 ~150mg/dl即可检出。但因可能出现假阳性,故确诊仍需薄层或离子交换层析,成人胱氨酸排除率>18mg/g即可确诊。纯合子排出率常在250mg/g以上。

【诊断和鉴别诊断】 尿路结石,尤其是有家族史的患者,均应考虑胱氨酸尿症的可能。尿沉渣发现典型胱氨酸结晶,硝普钠试验阳性,有助于诊断。

本病应与胱氨酸贮积病、同型半胱氨酸尿症、其他原因的尿路结石进行鉴别。

【治疗】 主要是对症处理,预防胱氨酸结石的形成及相关并发症。鼓励患者多饮水,勤排尿,同时碱化尿液,可防止结石的形成。

胱氨酸尿的内科治疗目的是:碱化尿液(pH>7.5)使尿中胱氨酸排出浓度保持在其可溶度之下(300mg/L)。多饮水,每日饮水量需达4L。亦可应用小剂量D-青霉胺,它能够通过二硫化物交换反应产生半胱氨酸-青霉胺,可大幅增加胱氨酸溶解度。吡哆醇亦不可少,因为青霉胺能造成此辅因子的匮乏。硫丙甘化合物更具疗效,因其二硫化物交换反应更强,副作用似比D-青霉胺更少。

第三节　肾小管性酸中毒

肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)为肾脏酸化功能障碍引起的以阴离子间隙(AG)正常的高血氯性代谢性酸中毒为特点的临床综合征,可因远端肾小管泌H^+障碍所致,也可因近端肾小管对HCO_3^-重吸收障碍所致,或者两者皆有。其临床特征为高血氯性代谢性酸中

毒,水、电解质紊乱,可有低钾血症或高钾血症、低钠血症、低钙血症及多尿、多饮、肾性佝偻病或骨软化症、肾结石等。

1935 年 Lightwood 首先描述了 1 例儿童 RTA 病例。1945 年 Bain 报道了首例成人病例。在 1946 年 Albright 定义其为“肾小管疾病”,并于 1951 年将这一综合征命名为肾小管性酸中毒(RTA),1958 年瑞金医院董德长等在国内首次报道 RTA,1967 年 Soriano 等提出远端及近端肾小管性酸中毒两个类型,瑞金医院 1984 年陈庆荣等在国内首次报道了Ⅳ型 RTA。

根据发病部位与功能障碍的特点,临床上分为 4 型:远端肾小管性酸中毒(Ⅰ型,即 distal renal tubular acidosis, dRTA)、近端肾小管性酸中毒(Ⅱ型,即 proximal renal tubular acidosis, pRTA)、混合型肾小管性酸中毒(Ⅲ型 RTA)、高血钾型肾小管性酸中毒(Ⅳ型 RTA)。

一、远端肾小管酸中毒

【病因与发病机制】 dRTA 根据病因分为原发性和继发性:原发性为远端肾小管先天性功能缺陷,常与遗传有关;继发性可见于多种疾病,其中以干燥综合征、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病、肝炎病毒感染和肾盂肾炎较为多见,此外以马兜铃酸为代表的肾毒性药物也是引起继发性 RTA 的重要原因。

远端肾小管的泌氢功能主要是由 A 型闰细胞完成的。CO_2 在碳酸酐酶Ⅱ的作用下与 H_2O 结合,生成 H_2CO_3,而后 H_2CO_3 解离生成 H^+ 和 HCO_3^-。H^+ 由 H^+-ATP 酶转运至小管腔,同时 HCO_3^- 由 Cl^-/HCO_3^- 转运体 AE1(anion exchanger 1)转运回血液。泌入管腔后的 H^+ 与管腔中的磷酸盐和 NH_3 结合;与磷酸氢根(HPO_4^{2-})结合为磷酸二氢根($H_2PO_4^-$);近端小管分泌的 NH_4^+ 在髓袢升支粗段重吸收后进入髓质间质,之后分解为 NH_3,NH_3 弥散进入集合管管腔,H^+ 在集合管管腔与 NH_3 结合为 NH_4^+。NH_4^+ 被主动重吸收后解离成为 H^+ 和 NH_3,H^+ 可以作为 H^+-ATP 酶的底物,而 NH_3 可弥散进入管腔。远端肾单位 H^+ 分泌的异常可以同时导致尿液酸化程度降低,NH_4^+ 分泌减少。在管腔液与管周液间不能产生与维持一个大的氢离子梯度(正常时 H^+ 浓度差可达 1000 以上),在酸中毒时不能酸化,尿 pH>5.5,净酸排量下降。

遗传性肾小管性酸中毒以往未受到重视,随着分子生物学理论和技术的发展,多种与 dRTA 相关的基因及其突变被陆续报道。

【临床表现】

(1)一般表现:代谢性酸中毒和血钾降低可以使 dRTA 患者出现多种临床表现。最常见的临床表现包括乏力,软瘫和多饮多尿。低血钾可致心律失常,严重者可致呼吸困难和呼吸肌麻痹。

(2)肾脏受累表现:dRTA 长期低血钾可导致低钾性肾病,以尿浓缩功能障碍为主要特征,表现为夜尿增多,个别患者可出现肾性尿崩症。dRTA 时肾小管对钙离子重吸收减少,从而出现高尿钙,容易形成肾结石和肾钙化。

(3)骨骼系统表现:酸中毒时肾小管对钙离子重吸收减少,患者出现高尿钙,低血钙,继发甲状旁腺功能亢进,导致高尿磷,低血磷。故 dRTA 患者长期的慢性代谢性酸中毒及钙磷代谢紊乱可以累及骨骼系统。儿童可表现为生长发育迟缓,佝偻病;成人可以表现为骨痛,骨骼畸形,骨软化或骨质疏松。

【诊断】 根据患者病史、临床表现、相关肾小管功能及尿酸化功能检查即可诊断 dRTA,排除其他引起低钾血症的疾病及继发性因素。①AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒;②可伴有低钾血症(血 K^+<3.5mmol/L)及高尿钾(当血 K^+<3.5mmol/L 时,尿 K^+>25mmol/L);③即使在严重酸中毒时,尿 pH 也不会低于 5.5(尿 pH>5.5);④尿总酸(TA)和 NH_4^+ 显著降低(尿 TA<10mmol/L,NH_4^+<25mmol/L);⑤如动脉血 pH 正常,怀疑有不完全性 dRTA 时需作氯化铵负荷试验(酸负荷试验,有肝病时改为氯化钙负荷试验),如血 pH 和二氧化碳结合力明显下降,而尿 pH>5.5为阳性,有助于 dRTA 的诊断。

Notes

【治疗】 继发性 dRTA 应首先治疗原发疾病。针对 dRTA 采用以下治疗：

1. **补钾** dRTA 多以低血钾为首要表现，因 dRTA 患者多伴有高血氯，应避免使用氯化钾，口服补钾应使用枸橼酸钾，根据血钾情况选择不同的枸橼酸合剂配方。严重低钾者可静脉补钾。

2. **纠正酸中毒** 推荐使用枸橼酸合剂纠正酸中毒(表 5-5-1)。也可使用口服碳酸氢钠片剂纠正代谢性酸中毒，严重时可静脉滴注碳酸氢钠。

表 5-5-1　枸橼酸合剂配方(单位：克)

配方	Ⅰ号方	Ⅱ号方	Ⅲ号方
枸橼酸	140	140	140
枸橼酸钠	98	98	98
枸橼酸钾	—	48	96

3. **肾结石及骨病的治疗** 口服枸橼酸合剂可以增加钙在尿液中的溶解度，从而预防肾结石及肾钙化。使用中性磷酸盐合剂纠正低血磷。对于已发生骨病的患者可以谨慎使用钙剂(推荐使用枸橼酸钙)及骨化三醇治疗。

二、近端肾小管酸中毒

【病因与发病机制】 pRTA 由近端肾小管重吸收 HCO_3^- 功能障碍导致。可分为原发性和继发性。原发性者为遗传性近端肾小管功能障碍，多为常染色体隐性遗传，与基底侧的 Na^+-HCO_3^- 协同转运蛋白(NBCe1)的突变相关。继发性者见于各种获得性肾小管间质病变，最常见的病因为药物性，如乙酰唑胺、异环磷酰胺、丙戊酸、抗反转录病毒药物(如阿德福韦、替诺福韦)等；其他病因有：①系统性遗传性疾病如 Lowe 综合征，糖原累积症，Wilson 病，Dent 病等；②获得性疾病如重金属中毒，维生素 D 缺乏，多发性骨髓瘤及淀粉样变等。但继发性 pRTA 多合并 Fanconi 综合征，单纯表现为继发性 pRTA 的少见，常为碳酸酐酶抑制剂所致。

【临床表现】 pRTA 主要表现为高血氯性代谢性酸中毒，可有低钾血症，尿钾排出增加，伴有多尿，烦渴，多饮等。长期慢性高血氯性代谢性酸中毒，可导致小儿营养不良与生长发育迟缓，成人可表现为骨密度降低。与 dRTA 不同，由于远端小管酸化功能正常，pRTA 患者的尿 pH 值可以维持正常，甚至在严重代谢性酸中毒的情况下，尿 pH 值可降至 5.5 以下。继发性 pRTA 的患者多数还可合并 Fanconi 综合征的表现，如肾性糖尿，肾性氨基酸尿等。由于 pRTA 患者无高尿钙，因此肾结石或者肾钙化的发生率低。

【诊断】 根据患者的临床表现，AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒，可伴有低血钾，高尿钾，尿中 HCO_3^- 的升高即可诊断 pRTA。不完全性 pRTA 确诊需行碳酸氢盐重吸收试验。患者口服或者静滴碳酸氢钠后尿 HCO_3^- 排泄分数>15% 即可诊断。

【治疗】

1. **纠正酸中毒与电解质紊乱** 口服碳酸氢钠进行碱替代治疗，必要时可静脉使用碳酸氢钠。可加用噻嗪类利尿剂通过减少细胞外液容量来促进近端小管 HCO_3^- 的重吸收，但碳酸氢钠与噻嗪类利尿剂合用可能会加重低血钾，因此必须严密监测血钾。口服补钾应使用枸橼酸钾，严重低钾者可静脉补钾。

2. **治疗原发病** 继发性 pRTA 患者应首先进行病因治疗。碳酸酐酶抑制剂所致 pRTA 通常较轻且为可逆性。有肾功能损害的患者使用碳酸酐酶抑制剂需谨慎，因其可导致严重的代谢性酸中毒。

三、混合性肾小管酸中毒

混合性肾小管酸中毒的特点是同时存在Ⅰ型和Ⅱ型 RTA。因此其高血氯性代谢性酸中毒

Notes

明显，尿中同时存在 HCO_3^- 的大量丢失和铵排出减少。症状较严重。可以由碳酸酐酶Ⅱ突变导致，为常染色体隐性遗传，除Ⅲ型 RTA 外还表现为脑钙化，智力发育障碍和骨质疏松。治疗主要为对症治疗，参照Ⅰ型和Ⅱ型 RTA。

四、高血钾性肾小管酸中毒（Ⅳ型 RTA）

【病因与发病机制】 Ⅳ型 RTA 是由于醛固酮分泌绝对不足或相对减少（肾小管对醛固酮反应减弱），导致集合管排出 H^+ 及 K^+ 同时减少从而发生高血钾和高氯性 AG 正常的代谢性酸中毒。根据发病机制可分为：

1. 醛固酮绝对不足

（1）低醛固酮低肾素性：多见于糖尿病，以及可导致间质性肾病的多种疾病，如淀粉样变，单克隆免疫球蛋白增多，非甾体类抗炎药导致的间质性肾病等。

（2）低醛固酮血症，肾素可正常或升高：见于肿瘤、外科手术及出血引起的肾上腺损伤，阿狄森病，ACEI/ARB 治疗后等。

2. 醛固酮分泌相对不足 多见于遗传性Ⅳ型 RTA 或药物性因素（如醛固酮，环孢素等）。

Ⅳ型 RTA 根据病因可分为先天性和继发性。先天遗传性Ⅳ型 RTA 较少见，又分为 2 型：

（1）假性醛固酮减少症Ⅰ型：主要表现为肾素醛固酮系统的激活，同时伴有高血钾和酸中毒，又包括 2 种类型：

1）为常染色体隐性遗传疾病：是由于编码 ENaC（epithelial sodium channel）蛋白的基因发生突变使 ENaC 失功能导致的，表型通常较重。

2）常染色体显性遗传性疾病：是由盐皮质激素受体异常导致的，通常表型较轻。

（2）假性醛固酮减少症Ⅱ型：又称为 Gordon 综合征，是由编码 WNK（with no lysine kinase）激酶的基因突变所导致。

【临床表现】 Ⅳ型 RTA 主要表现为高血钾高血氯性 AG 正常的代谢性酸中毒。先天性较少见。继发性者多伴有轻中度肾功能不全，但酸中毒与高血钾的程度与肾功能损伤程度不成比例。尿 NH_4^+ 减少。Gordon 综合征患者多合并高血压。

【诊断】 高血钾高血氯性 AG 正常的代谢性酸中毒，尿 NH_4^+ 减少可诊断为Ⅳ型 RTA。血清醛固酮水平可以降低或者正常。

【治疗】 首先停用可能影响醛固酮合成或醛固酮活性的药物，纠正高血钾和酸中毒。

（1）纠正高血钾：低钾饮食，口服阳离子交换树脂，使用袢利尿剂促进排钾；必要时可进行透析治疗。

（2）纠正酸中毒：口服或静脉使用碳酸氢钠纠正酸中毒，但静脉使用时需注意监测患者的血容量状况，可与袢利尿剂合用减轻容量负荷。

（3）对于体内醛固酮缺乏，无高血压及容量负荷过重的患者，可给予皮质激素如氟氢可的松（0.1mg/d）治疗。

第四节 Fanconi 综合征

Fanconi 综合征是遗传性或获得性近端肾小管多项功能缺陷的疾病，存在近端肾小管转运功能缺陷，包括氨基酸、葡萄糖、钠、钾、钙、磷、碳酸氢钠、尿酸和蛋白质等。

【病因】 可分为原发性与继发性。原发者多为常染色体隐性遗传，可单独或与其他先天性遗传性疾病共存，如胱氨酸病、糖原累积症、肝豆状核变性、Lowe 综合征等。继发者可继发于慢性间质性肾炎、肾髓质囊性病、单克隆免疫球蛋白病（多发性骨髓瘤、肾淀粉样变、轻链沉淀病等）、重金属及其他毒物引起的中毒性肾损害等。

【临床表现】 Fanconi 综合征临床表现多种多样，与其原发病及严重程度有关。儿童患者

通常为先天性疾病,如胱氨酸病和高酪氨酸血症,肝豆状核变性等代谢性疾病。除了原发性疾病的表现外,还可表现为多饮、多尿、脱水、佝偻病、生长发育迟缓等。老年患者常为获得性疾病,如药物及毒素接触、异常球蛋白血症、多发性骨髓瘤等,临床表现可隐匿,但尿液和血液检查会有一系列异常。

尿液异常:由于 Fanconi 综合征疾病的特点,使在近端肾小管重吸收的物质随着尿液大量丢失。肾性氨基酸尿是全氨基酸尿,无选择性。高磷酸盐尿是导致佝偻病和骨软化症的主要原因。碳酸氢盐尿可以导致Ⅱ型肾小管酸中毒。此外还可有尿葡萄糖、尿钾、尿钠、尿尿酸等的升高。可合并少量蛋白尿,为小分子蛋白尿。

由于大量的溶质和电解质从尿中丢失,血液学检查可发现有代谢性酸中毒、低钾血症、低钠血症、低尿酸血症、低磷血症等,并出现相应的症状。

【诊断】 具备上述典型表现即可诊断,其中肾性糖尿、全氨基酸尿、磷酸盐尿为基本诊断条件。

【治疗】 首先应对原发性疾病进行治疗,如为药物或毒物引起的,需尽快停用药物,停止毒物接触。其次是对症治疗。近端肾小管酸中毒应给予对症治疗(见本章第三节)。严重低磷血症需补充中性磷酸盐及骨化三醇。低尿酸血症、氨基酸尿、糖尿等一般不需要特殊治疗。

(陈 楠)

推荐阅读文献

1. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(12): 4273-4287
2. Karet FE. Inherited Distal Renal Tubular Acidosis. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(8): 2178-2184

Notes

第六章　尿路感染

要点：

1. 尿路感染又称泌尿系统感染，是尿路上皮对细菌侵入导致的炎症反应，通常伴随有菌尿和脓尿，细菌是最多见的病原体，真菌、病毒、寄生虫等也可引起感染。

2. 尿路感染的临床症状较为复杂，可表现为急、慢性肾盂肾炎，急、慢性膀胱炎，无症状性细菌尿，也可引发严重并发症如败血症、感染性休克等，少数反复发作或迁延不愈，甚至导致肾衰竭。

尿路感染(urinary tract infection，UTI)是指病原体在尿路中异常繁殖所致的感染性疾病。多见于育龄期女性、老年人、免疫力低下及尿路畸形者。多种病原体如细菌、真菌、支原体、衣原体、病毒等均可引起，本章主要介绍细菌性尿路感染。

【病因和发病机制】

（一）病原微生物

革兰阴性杆菌是尿路感染最常见的致病菌，以大肠埃希菌最为常见，约占尿路感染全部致病菌的80%～90%，其次是变形杆菌、克雷伯杆菌。约5%～10%尿路感染由革兰阳性细菌引起，主要是粪链球菌和凝固酶阴性葡萄球菌。大肠埃希菌最常见于无症状性细菌尿、单纯性尿路感染、或初发尿路感染。医院内感染、复杂性或复发性尿路感染、尿路器械检查后发生的尿路感染，则多为粪链球菌、变形杆菌、克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌所致。其中变形杆菌常见于伴有尿路结石者，铜绿假单胞菌多见于尿路器械检查后，金黄色葡萄球菌则常见于血源性尿路感染。95%以上患者为单一细菌感染，极少数患者存在混合性细菌感染，多见于长期留置导管、反复器械检查后、免疫力低下者等。近年来由于抗生素的广泛应用，细菌的耐药性逐渐增强，国外报道革兰阴性杆菌对氨苄西林耐药率50%，对磺胺类耐药率22%。在长期使用抗生素的患者中，耐喹诺酮类的革兰阴性杆菌也较为普遍。

（二）发病机制

1. 感染途径

（1）上行感染：系病原菌经尿道上行至膀胱、输尿管和肾盂引起的感染，约占尿路感染的95%以上。最常见致病菌为大肠埃希菌。正常情况下前尿道和尿道口周围定居有少量细菌，如链球菌、乳酸菌、葡萄球菌和类白喉杆菌等，但不致病。某些因素如性生活、尿路梗阻、医源性操作、生殖器感染等可诱发上行感染。

（2）血行感染：指病原菌通过血运到达肾脏和尿路其他部位引起的感染。约占尿路感染的3%以下。多发生于有慢性基础疾病或接受免疫抑制剂治疗的患者。常见病原菌有金黄色葡萄球菌、沙门菌、假单胞菌和白色念珠菌等。

（3）直接感染：泌尿系统周围器官、组织发生感染时，病原菌偶可直接侵入到泌尿系统导致感染。

（4）淋巴道感染：盆腔和下腹部的淋巴管与肾脏毛细淋巴管有吻合支交通，相应器官感染

时，病原菌可从淋巴道感染泌尿系统，临床上少见。

2. **细菌致病力** 细菌进入尿路后能否引起感染，与其致病力有很大关系。如大肠埃希菌仅其中少数菌株，如O、K和H血清型菌株可致病，O血清型菌株最常见，而K血清型菌株易引起肾盂肾炎。大肠埃希菌表面的P型菌毛也是影响致病力的重要因素，其可与膀胱黏膜上受体结合，使细菌在膀胱内定植、繁殖，引起感染。

3. **机体防御机制** 正常情况下，进入膀胱的细菌很快被清除，是否发生尿路感染除与细菌数量、致病力等有关外，还取决于机体的防御功能。正常的机体防御机制如表5-6-1所示。

表5-6-1 正常机体的防御机制

机体防御机制	作用
排尿的冲刷作用	机械性冲洗
尿道和膀胱黏膜的抗菌能力	抑制细菌生长
尿液高浓度尿素、高渗透压、低pH值	抑制细菌生长
男性前列腺液含抗菌成分	抑制革兰阴性杆菌
出现感染后白细胞很快进入膀胱和尿液	清除细菌
输尿管膀胱连接处活瓣结构	防止尿液、细菌进入输尿管

4. **易感因素**

（1）尿路梗阻：可由尿路解剖或功能异常引起，如结石、前列腺增生、畸形、肿瘤、异物等，导致尿流不畅，细菌不易被冲洗而清除，在局部大量繁殖引起感染。前列腺增生导致的尿路梗阻是中老年男性尿路感染的一个重要因素。

（2）膀胱输尿管反流：输尿管膀胱壁内段及膀胱开口处的黏膜形成阻止尿液从膀胱反流至输尿管的屏障，其功能或结构异常时尿液可发生反流，膀胱内细菌随之逆行至肾盂，引发肾盂肾炎。

（3）免疫缺陷：机体免疫力低下，如长期使用免疫抑制剂、糖尿病、长期卧床、严重的慢性病和艾滋病等。不仅增加尿路感染发生的概率，而且可使尿路感染反复发作。

（4）神经源性膀胱：支配膀胱的神经功能障碍，如脊髓损伤、糖尿病、多发性硬化等所致者。因长时间尿液潴留和(或)长期使用导尿管致感染。

（5）妊娠：妊娠是尿路感染的重要诱因，约2%～8%妊娠女性可发生尿路感染，与孕期输尿管蠕动功能减弱、暂时性膀胱输尿管活瓣关闭不全及妊娠后期子宫增大致尿液引流不畅有关。

（6）性活动：女性尿道较短(约4cm)而宽，距离肛门较近，开口位于阴唇下方，是易发生尿路感染的重要因素。性生活时尿道口周围的细菌易被挤压入膀胱而引起尿路感染。

（7）医源性因素：导尿或留置导尿管、膀胱镜和输尿管镜检查、逆行性尿路造影等可致尿路黏膜损伤，易引发尿路感染。据文献报道，即使严格消毒，单次导尿后尿路感染的发生率约为1%～2%，留置导尿1天感染率约50%，>3天者，感染率可达90%以上。

（8）泌尿系统结构异常：如肾发育不良、肾盂及输尿管畸形、移植肾、多囊肾等。

（9）其他因素：越来越多证据表明，尿路感染的易感性与宿主基因有关，如尿路上皮细胞P菌毛受体数目增多可降低尿路黏膜局部防御感染的能力。有证据显示雌激素水平降低也是绝经后女性易发尿路感染的因素。

【流行病学】 女性尿路感染发病率明显高于男性，比例约8∶1。细菌感染是女性最常见的尿路感染，约50%女性一生中会发生尿路感染。未婚女性发病约1%～3%，已婚女性发病率增高至5%，与性生活、月经、妊娠、应用杀精子避孕药物等因素有关。60岁以上女性尿路感染发生率高达10%～12%，多为无症状性细菌尿。除非存在易感因素，成年男性极少发生尿路感染。

Notes

50岁以上男性因前列腺增生发生率增高，尿路感染发生率也相应增高，约为7%。院内感染中尿路感染常见，占20.8%～31.7%，且耐药菌感染较多见。

【病理】

（一）急性膀胱炎（acute cystitis）

膀胱黏膜血管扩张、充血、上皮细胞肿胀、黏膜下组织充血、水肿及炎症细胞浸润。重者可有点状或片状出血，甚至黏膜溃疡。

（二）急性肾盂肾炎（acute pyelonephritis）

可单侧或双侧肾脏受累。表现为局限或广泛肾盂肾盏黏膜充血、水肿，表面有脓性分泌物，黏膜下可有细小脓肿，可见大小不一、尖端指向肾乳头的楔形炎症病灶。病灶内不同程度的肾小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落，肾小管腔内有脓性分泌物。肾间质水肿、内有炎症细胞浸润和小脓肿形成。炎症剧烈时可有广泛性出血，较大的炎症病灶愈合后局部形成瘢痕。肾小球一般无形态学改变。

（三）慢性肾盂肾炎（chronic pyelonephritis）

肾脏体积缩小，表面不光滑，肾盂肾盏粘连、变形，肾乳头瘢痕形成，肾小管萎缩及肾间质淋巴-单核细胞浸润等慢性炎症表现。晚期可出现肾小球硬化。

【临床表现】

（一）尿路感染分类

1. 根据感染发生部位　分为上尿路感染和下尿路感染。前者指肾盂肾炎，感染部位包括输尿管、肾盂和肾实质；后者包括膀胱炎和尿道炎。

2. 根据有无基础疾病/尿路解剖与功能异常　分为单纯性尿路感染和复杂性尿路感染。复杂性尿路感染指伴有机体抵抗力低下的基础疾病、使用免疫抑制剂、存在泌尿系统解剖或功能异常所致的尿路梗阻或畸形等。单纯性尿路感染则不伴有上述情况。

3. 根据有无症状　分为有症状尿路感染和无症状细菌尿。前者有临床症状，同时清洁中段尿细菌培养菌落计数$\geq 10^5$/ml。后者无症状，但连续2次清洁中段尿细菌培养菌落计数$\geq 10^5$/ml，且为相同菌株。

4. 根据是否初发　分为初发性尿路感染和再发性尿路感染。前者指首次发作的尿路感染；后者指6个月内发作≥2次或1年内≥3次者，包括重新感染与复发。重新感染指治疗后症状消失，尿菌阴性，但在停药6周后再次出现真性菌尿，菌株与上次感染不同；复发指治疗后症状消失，尿菌转阴后在6周内再次出现菌尿，菌种与上次相同且为同一血清型。

（二）不同类型尿路感染的临床表现

1. 急性膀胱炎　绝大多数尿路感染表现为急性膀胱炎。常见于年轻、健康女性。主要表现为尿频、尿急、尿痛等排尿不适及下腹部疼痛，部分患者可出现排尿困难。尿液常混浊，伴异味，约30%患者可出现血尿。一般无全身感染症状，少数患者出现腰痛、发热，但体温一般不高于38.0℃。如患者有突出的全身感染表现，体温>38.0℃，应考虑上尿路感染。致病菌多为大肠埃希菌，约占75%以上。

2. 尿道炎　多见于女性。表现为发作性尿痛、脓尿，一般起病缓慢，临床表现与膀胱炎不易区分。尿道炎常因尿道口或尿道内梗阻所致，如包茎、后尿道瓣膜、尿道狭窄或尿道内结石和肿瘤等，或因邻近器官的炎症蔓延到尿道，如精囊炎、阴道炎和宫颈炎等；有时可因机械或化学性刺激引起，如器械检查和留置导尿管等。致病菌以大肠杆菌、链球菌和葡萄球菌为最常见。

3. 急性肾盂肾炎　育龄期女性较多见。起病较急，临床表现与感染程度有关。常伴发热、寒战，体温多在38.0℃以上，甚至可达40℃；尿频、尿急、尿痛、排尿困难等；可伴恶心、呕吐、头痛、全身酸痛等。部分患者尿频、尿急、尿痛、排尿困难及下腹部疼痛等尿路症状不典型或缺如。腰痛程度不一，多为钝痛或酸痛。体检可发现肾区叩击痛。部分患者血培养可出现革兰阴性杆

Notes

菌败血症。

4. 慢性肾盂肾炎 临床表现复杂，全身及泌尿系统局部表现均可不典型。一半以上患者可有急性肾盂肾炎史，可伴不同程度的低热、间歇性尿频、排尿不适、腰部酸痛及肾小管功能受损表现，如夜尿增多、低比重尿等。病情持续可发展为慢性肾衰竭。急性发作时患者症状明显，类似急性肾盂肾炎。

5. 无症状性细菌尿（asymptomatic bacteriuria） 指患者有真性细菌尿，而无尿路感染的症状，可由症状性尿路感染演变而来或无急性尿路感染病史。多见于老年女性和妊娠期女性，致病菌多为大肠埃希菌，患者可长期无症状，尿常规可无明显异常，但尿培养有真性菌尿，也可在病程中出现急性尿路感染症状。

6. 前列腺炎 前列腺炎是成年男性常见病，包括致病菌明确的急性或慢性感染，更常见者为有前列腺感染的症状和体征，但未检测出明确致病菌的病例。急性细菌性前列腺炎者常常可在现有症状、体征、脓尿和细菌尿的基础上确诊。对怀疑慢性前列腺炎的患者进行正确分类，需要行1次中段尿、1次前列腺液和1次前列腺按摩后尿标本的定量培养，并估计白细胞数。在这些研究和其他考虑因素的基础上，怀疑慢性前列腺炎的患者可分为慢性细菌性前列腺炎或慢性盆腔疼痛综合征，可伴或不伴感染。

【并发症】 尿路感染如及时治疗，并发症很少；但伴有糖尿病和（或）存在复杂因素的尿路感染，特别是急性肾盂肾炎者，未及时治疗或治疗不当时，可出现多种并发症。

（一）肾乳头坏死

指肾乳头及其邻近肾髓质发生缺血性坏死，常发生于伴有糖尿病或尿路梗阻的肾盂肾炎，为其严重并发症。主要表现为寒战、高热、剧烈腰痛、腹痛和血尿等，可同时伴发革兰阴性杆菌败血症和（或）急性肾损伤。当有坏死组织脱落从尿中排出，阻塞输尿管时可发生肾绞痛。治疗上，需加强抗感染治疗。若坏死组织堵塞输尿管，则需通过输尿管膀胱镜取出，或置入输尿管支架解除梗阻。

（二）肾周围脓肿

为严重肾盂肾炎直接扩展而致，常存在糖尿病、尿路结石等易感因素。致病菌常为革兰阴性杆菌，尤其是大肠埃希菌。除原有症状加剧外，常出现明显的患侧腰痛，且在向健侧弯腰时疼痛加剧。B超、X线腹部平片、CT等检查有助于诊断。治疗主要是加强抗感染治疗和（或）局部手术引流。

（三）革兰氏阴性杆菌败血症

多见于复杂性尿路感染患者，尤其是接受膀胱镜检查或长期留置导尿管后。尿路感染是革兰阴性杆菌败血症的主要原因之一，以大肠埃希菌较多见，约占50%。病情凶险，突起寒战、高热及休克，死亡率可高达50%。

（四）尿路结石与梗阻

与尿路结石相关的感染，大肠埃希菌较少见，变形杆菌、假单胞菌较常见，此类细菌可产生尿素酶，分解尿素，使尿液碱性化，尿中磷酸盐易析出结晶，形成结石（即感染性结石，多为鹿角型结石）。常为双侧性，结石的小裂隙内可藏致病菌，易致抗感染治疗失败。感染合并尿路梗阻，导致肾盂积液、反流性肾病等，加速肾功能损害。

【实验室和辅助检查】

（一）尿液检查

1. 尿常规 可有白细胞尿、血尿和微量蛋白尿。干化学法普遍用于初筛，尿中白细胞酯酶常阳性，敏感性75%～96%，但可因污染等导致假阳性，故阳性者需尿沉渣镜检、尿细菌培养等确证；亚硝酸盐还原试验可阳性，敏感性70%以上，特异性90%以上，为大肠埃希菌等革兰阴性杆菌使尿内硝酸盐还原为亚硝酸盐所致，但球菌感染可阴性；尿蛋白多为阴性到微量。

Notes

尿沉渣镜检白细胞数>5个/HP称为白细胞尿或脓尿，对尿路感染诊断意义较大；部分尿路感染有镜下血尿，尿沉渣镜检红细胞多为3~10个/HP，呈均一性红细胞尿，极少数急性膀胱炎患者可出现肉眼血尿。部分肾盂肾炎患者尿中可见白细胞管型。

2. 尿白细胞排泄率 可较准确检测脓尿。准确留取3小时尿液，立即进行尿白细胞计数，所得白细胞数按每小时折算，正常人白细胞计数$<2\times10^5/h$，白细胞计数$>3\times10^5/h$为阳性，介于$(2\sim3)\times10^5/h$为可疑。

（二）细菌学检查

1. 细菌定性检查 新鲜清洁中段尿沉渣涂片，革兰氏染色后用油镜或不染色用高倍镜观察，计算10个视野的细菌数，取其平均值，若每个视野下可见1个或更多细菌，提示尿路感染。本法简便易行，检出率达80%~90%，可初步确定是杆菌或球菌，是革兰阴性还是革兰阳性细菌，对及时选择有效抗生素有重要参考价值。如未检测到细菌亦不能排除尿路感染的诊断。

2. 细菌定量检查 可采用清洁中段尿、导尿及膀胱穿刺尿做细菌培养，其中膀胱穿刺尿培养结果最可靠。但膀胱穿刺尿培养有一定创伤，临床常采用清洁中段尿细菌定量培养，如细菌定量培养$\geq10^5/ml$，称为真性菌尿，可确诊尿路感染；尿细菌定量培养$10^4\sim10^5/ml$，为可疑阳性，需复查。耻骨上膀胱穿刺尿细菌定性培养有细菌生长，即为真性菌尿。

尿细菌定量培养可出现假阳性或假阴性结果。假阳性主要见于：①中段尿收集不规范，标本被污染；②尿标本在室温下存放>1小时才进行接种等。假阴性主要原因为：①近7天内使用过抗生素；②尿液在膀胱内停留时间不足6小时；③收集中段尿时，消毒药混入尿标本内；④饮水过多，尿液被稀释；⑤感染灶排菌呈间歇性等。

（三）影像学检查

影像学检查如B超、X线腹部平片、静脉肾盂造影、排尿期膀胱输尿管造影、逆行性肾盂造影等，目的是为了了解尿路情况，及时发现有无尿路结石、梗阻、反流、畸形等导致尿路感染易发或反复发作的因素。尿路感染急性期不宜做静脉肾盂造影。对于反复发作的尿路感染或急性尿路感染治疗7~10天无效的女性应行静脉肾盂造影检查。男性患者无论初发或再发，在排除前列腺炎和前列腺增生后均应行尿路X线检查以排除尿路解剖和功能上的异常。近年来，CT或MRI可实现泌尿系成像，越来越多应用于诊断尿路疾病。

【诊断与鉴别诊断】

（一）尿路感染诊断流程

典型尿路感染有尿路刺激征，伴或不伴感染中毒症状、腰部不适等，结合尿液分析和尿液细菌学检查，诊断并不困难。符合下列指标之一者，可诊断尿路感染：①新鲜中段尿沉渣革兰染色后用油镜观察，细菌>1个/视野；②新鲜中段尿细菌培养计数$\geq10^5/ml$；③膀胱穿刺的尿培养阳性。凡是真性菌尿者，均可诊断为尿路感染。

无症状性细菌尿的诊断主要依靠尿细菌学检查，要求2次细菌培养均为同一菌种的真性菌尿。当女性有明显尿频、尿急、尿痛，尿白细胞增多，尿细菌定量培养$\geq10^2/ml$，且为常见致病菌时，可拟诊为尿路感染。

1. 定位诊断 真性菌尿的存在表明有尿路感染，但不能判定是上尿路或是下尿路感染，需进行定位诊断。

（1）根据临床表现定位：上尿路感染常有发热、寒战，甚至出现毒血症症状，伴明显腰痛，输尿管和（或）肋脊点压痛、肾区叩击痛等。而下尿路感染，常以膀胱刺激征为突出表现，一般少有发热、腰痛等。

（2）根据实验室检查定位：出现下列情况提示上尿路感染：①膀胱冲洗后尿培养阳性；②尿沉渣镜检有白细胞管型，并排除由免疫活动所致者（如间质性肾炎、狼疮性肾炎等）；③尿N-乙

Notes

酰-氨基葡萄糖苷酶升高、尿 β_2 微球蛋白升高；④尿渗透压降低等。

2. 确定病原菌　有赖于细菌学检查。清洁中段尿培养结合药敏试验，不仅可明确诊断，也可指导治疗。

3. 明确潜在致病因素　对于反复发作的尿路感染，应积极寻找是否存在泌尿系畸形、梗阻、糖尿病或其他导致机体抵抗力下降的因素。

4. 慢性肾盂肾炎的诊断　判断是急性还是慢性肾盂肾炎，除反复发作尿路感染病史之外，尚需结合影像学及肾脏功能检查。①肾外形凹凸不平，且双肾大小不等；②静脉肾盂造影可见肾盂肾盏变形、缩窄；③持续性肾小管间质功能损害。具备上述第①、②条的任何一项再加第③条可诊断慢性肾盂肾炎。

（二）尿路感染的鉴别诊断

1. 尿道综合征　常见于女性，有尿频、尿急、尿痛及排尿不适等尿路刺激症状，但多次检查均无真性菌尿。部分可能由于逼尿肌与膀胱括约肌功能不协调、妇科或肛周疾病、神经焦虑等引起，也可能是衣原体等感染造成。

2. 泌尿系结核　本病膀胱刺激症状更为明显，一般抗生素治疗无效，尿沉渣可找到抗酸杆菌，尿培养结核分枝杆菌阳性，而普通细菌培养为阴性。静脉肾盂造影可发现肾实质虫蚀样缺损等表现。部分患者伴有肾外结核，正规抗结核治疗有效可帮助鉴别。但肾结核常可能与尿路细菌性感染并存，如经抗生素治疗后，仍残留尿路感染症状或尿沉渣异常者，应高度注意肾结核的可能性。

3. 慢性肾小球肾炎　慢性肾盂肾炎当出现肾功能减退、高血压时应与慢性肾小球肾炎相鉴别。后者多为双侧肾脏受累，且肾小球功能受损较肾小管功能受损突出，并常有较明确蛋白尿、血尿和水肿病史；而前者常有尿路刺激征，尿细菌学检查阳性，影像学检查可发现双肾不对称性缩小。

4. 全身感染性疾病　急性肾盂肾炎的全身症状明显时易被误诊为流行性感冒、疟疾、脓毒症、伤寒等。但这些疾病有各自的临床特征与实验室检查异常，通过病史询问，注意有无尿路刺激征、肾区叩击痛，结合尿沉渣及尿细菌学检查等可鉴别。

5. 邻近器官炎症　如阴道炎、宫颈炎等，可通过妇科检查及分泌物检验等以明确；部分尿路感染可表现腹痛、发热、血白细胞升高等，需与急性阑尾炎、急性盆腔炎等鉴别，通过病史、体格检查，尿常规、尿细菌学检查，必要时影像学检查等可鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

急性期注意休息，多饮水，勤排尿。发热者给予易消化、高热量、富含维生素饮食。膀胱刺激征和血尿明显者，可口服碳酸氢钠片 1g，每日 3 次，以碱化尿液、缓解症状、避免形成血凝块，对应用磺胺类抗生素者还可增强药物的抗菌活性，并避免尿路结晶形成。对尿路感染反复发作者，应积极寻找病因，及时去除诱发因素。

（二）抗感染治疗

尿路感染治疗的目标是以最小的副作用、最少的细菌耐药、最低廉的费用获得最佳的治疗效果。用药原则如下：①选用致病菌敏感的抗生素。无病原学结果前，一般首选对革兰阴性杆菌有效的抗生素，尤其是初发的尿路感染。治疗 3 天症状无改善，应按药敏试验结果调整用药。②抗生素在尿液和肾内的浓度要高。③选用肾毒性小，副作用少的抗生素。④在单一药物治疗失败、严重感染、混合感染或出现耐药菌时，应联合用药。⑤对不同类型的尿路感染给予不同治疗时间。常用的抗生素包括磺胺类、β-内酰胺类（青霉素类、头孢菌素类）、氨基糖苷类（如阿米卡星、妥布霉素等）以及喹诺酮类（如诺氟沙星、氧氟沙星等）。

Notes

1. 急性膀胱炎

(1) 单剂量疗法:对于无复杂因素存在的急性膀胱炎,可使用单剂量抗生素。常用氧氟沙星0.4~0.6g,一次顿服;阿莫西林1.0g,一次顿服;磺胺甲噁唑2.0g、甲氧苄啶0.4g、碳酸氢钠1.0g,一次顿服(简称STS单剂)。选用单剂量疗法副作用小、依从性好,但复发率较高,大样本研究的结果表明其疗效不及3天疗法。

(2) 短疗程(3天)疗法:可选用喹诺酮类、半合成青霉素、头孢菌素类或磺胺类抗生素,任选一种药物,连用3天,约90%患者可治愈。与单剂量疗法相比,短疗程疗法更有效;耐药性并无增高;可减少复发,增加治愈率。是目前推荐使用的治疗方案。

(3) 7天疗法:对妊娠女性、老年患者、糖尿病患者、机体免疫力低下及男性患者不宜使用单剂量及短疗程疗法,应采用较长疗程,应持续抗生素治疗7天。

无论是何种疗程,在停服抗生素7天后,需进行尿细菌定量培养。如结果阴性表示急性细菌性膀胱炎已治愈;如仍有真性菌尿,应继续给予抗生素治疗完成2周疗程。

2. 肾盂肾炎 急性肾盂肾炎的治疗目的是杀灭病原菌、预防脓毒症的发生,并防止复发。急性肾盂肾炎的致病菌80%为大肠埃希菌,在留取尿细菌检查标本后应立即开始治疗,首选对革兰阴性杆菌有效的药物。72小时显效者无需换药,否则应按药敏结果更改抗生素。

(1) 病情较轻者:可在门诊口服药物治疗,疗程10~14天。常用药物有喹诺酮类(如氧氟沙星0.2g,每日2次;环丙沙星0.25g,每日2次)、半合成青霉素类(如阿莫西林0.5g,每日2次)、头孢菌素类(如头孢呋辛0.25g,每日2次)等。治疗14天后,通常90%可治愈。如尿菌仍阳性,应参考药敏试验选用有效抗生素继续治疗4~6周。

(2) 严重感染伴全身中毒症状明显者:需住院治疗,应静脉给药。常用药物,如氨苄西林1.0~2.0g,每4小时1次;头孢噻肟钠2.0g,每8小时1次;头孢曲松钠1.0~2.0g,每12小时1次;左氧氟沙星0.2g,每12小时1次。必要时可使用碳青霉烯类抗生素或联合用药。氨基糖苷类抗生素肾毒性较大,需慎用。经过上述治疗若好转,可于热退后继续静脉用药3天再改为口服抗生素,完成2周疗程。治疗72小时无好转者,应按药敏结果更换敏感抗生素,疗程>2周。经上述治疗,仍有持续发热者,应注意肾盂肾炎并发症,如肾盂积脓、肾周脓肿、感染中毒症等。

慢性肾盂肾炎常为复杂性尿路感染,其治疗关键是积极寻找并去除易感因素。慢性肾盂肾炎急性发作的治疗原则同急性肾盂肾炎。

3. 再发性尿路感染

(1) 重新感染:多数病例伴有尿路感染症状,治疗方法与首次发作时相同。对半年内发生2次以上者,可用长程低剂量抑菌治疗,即每晚临睡前排尿后服用小剂量抗生素1次,如磺胺甲噁唑1~2片或呋喃妥因50~100mg或氧氟沙星200mg,每2~4周更换药物,连用半年。近年来,多项随机对照研究显示服用含酸果蔓(cranberry)产品可预防尿路感染,可能与其某些成分可抑制大肠埃希菌P型菌毛对膀胱上皮的黏附作用有关。

(2) 复发:复发且为肾盂肾炎者,在去除诱发因素(如结石、梗阻、尿路异常等)的基础上,应按药敏选择强有力的杀菌性抗生素,疗程不短于6周。反复发作者,给予长程低剂量抑菌疗法。

(三) 其他类型尿路感染治疗

1. 无症状性细菌尿 无症状性细菌尿是否需治疗目前仍有争议。一般认为,有下列情况者应予治疗:①妊娠期无症状性菌尿;②学龄前儿童;③曾出现有症状感染者;④肾移植受者、尿路梗阻及其他尿路有复杂情况者。应根据药敏结果选择有效抗生素,主张短疗程用药。如治疗后复发,可选长程低剂量抑菌疗法。

2. 妊娠期尿路感染 妊娠期易发生无症状性菌尿,但如未及时发现或治疗,妊娠晚期可有50%发生有症状尿路感染。治疗宜选用毒性小的抗生素,如阿莫西林、呋喃妥因或头孢菌素类等。妊娠期急性膀胱炎治疗时间一般为3~7天。急性肾盂肾炎应静脉滴注抗生素治疗,可选

用半合成广谱青霉素或第3代头孢菌素,疗程2周。反复发生尿路感染者,可用呋喃妥因长程低剂量抑菌治疗。

3. **儿童尿路感染** 婴幼儿尿路感染可致肾发育障碍、瘢痕形成或膀胱-输尿管反流,导致肾实质永久性损害并随年龄增长而加重。因此,儿童尿路感染应注意排除尿路解剖异常或器质性梗阻疾病,需行静脉肾盂造影等检查。儿童尿路感染的治疗原则与方法同成人。单纯急性下尿路感染疗程7~14天;肾盂肾炎患儿开始即应选择广谱抗生素静脉给药,然后根据药敏试验改用敏感、窄谱、低毒的抗生素,体温降至正常24~48小时改口服治疗,总疗程1~3个月。一般不使用喹诺酮类抗生素,其可能影响儿童软骨发育。

4. **留置导管相关尿路感染** 预防留置导管相关尿路感染最有效的办法是减少或避免尿路导管的使用,或尽可能缩短保留时间。定时更换导管可减少尿路感染的发生,而抗生素或生理盐水冲洗膀胱无明显预防作用,并可导致密闭引流系统反复开放,增加感染机会。留置导管相关性菌尿一般无症状,仅<5%患者并发菌血症,通常可不用抗生素。如伴明显的全身症状如寒战、发热等,按复杂性尿路感染治疗。

5. **糖尿病并发尿路感染** 治疗原则为严格控制血糖,合理使用抗生素。以药敏试验为指导,在留取清洁中段尿培养标本后立即开始治疗,抗生素剂量与疗程要足够。如为严重尿路感染,应联合使用抗生素、静脉给药。糖尿病并发上尿路感染者发生肾乳头坏死率较高,如临床表现为高热、剧烈腰痛和血尿,尤其伴肾绞痛或有坏死组织从尿中排出,提示发生肾乳头坏死,应加强抗生素治疗和解除尿路梗阻。

6. **复杂性尿路感染** 对于存在复杂因素的尿路感染,应采用14天疗法或更长程治疗,同时应于感染控制后去除尿路结石等复杂因素,必要时可考虑外科手术治疗,以避免复发。轻症肾盂肾炎患者可选择喹诺酮类或磺胺甲噁唑治疗2周,必要时延长至4~6周。明显的肾盂肾炎或脓毒症患者应联合使用抗生素,同时尽可能纠正潜在的解剖或功能异常。在治疗后停药10~14天需复查清洁中段尿培养,以确定细菌是否被完全清除。

(四)疗效评定

1. **有效** 治疗后反复查尿沉渣镜检与细菌学检查阴性。

2. **治愈** 症状消失,尿菌阴性,疗程结束后2周、6周复查尿菌仍阴性。

3. **治疗失败** 治疗后尿菌仍阳性;或治疗后尿菌阴性,但2周或6周复查尿菌转为阳性,且为同一种菌株。

【预防】 尿路感染重在预防。坚持多饮水、勤排尿(每2~3小时排尿1次),避免细菌在尿路繁殖是最有效的预防方法。注意会阴部清洁,以减少尿道口的细菌群。尽量避免尿路器械的使用,必须使用时,应严格无菌操作。如必须留置导尿管,尽可能减少导尿管的留置时间,前3天给予抗生素可延迟尿路感染的发生。与性生活有关的尿路感染,应于性交后立即排尿,并口服一次常用量抗生素。膀胱输尿管反流者,推荐“二次排尿”,即每次排尿后数分钟再排尿一次。

(陈江华)

推荐阅读文献

1. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. NEW ENGL J MED. 2013. 369(20):1883-1891
2. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. NEW ENGL J MED. 2012. 366(11):1028-1037
3. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. LANCET. 2012. 380(9840):484-490
4. Wang CH, Fang CC, Chen NC, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in

Notes

susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of internal medicine. 2012. 172(13):988-996

5. Little P, Merriman R, Turner S, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. BRIT MED J. 2010. 340:b5633

Notes

第七章　肾血管疾病

要点：

1. 肾动脉狭窄导致的肾血管性高血压是继发性高血压的重要病因，对于年轻、舒张压较高、双侧肾脏大小不等的高血压患者需考虑此病。

2. 该病可导致缺血性肾病，表现为轻度尿检异常伴或不伴肾功能损伤。肾动脉造影是诊断的金指标。解除狭窄和控制高血压是治疗关键。

3. 高血压性小动脉性肾硬化在长期血压控制不良者常见，是导致终末期肾病的重要原因。早期临床表现为夜尿增多，可有少量蛋白尿，以小分子蛋白为主。恶性小动脉性肾硬化高血压可使肾功能急剧恶化。控制高血压、保护靶器官是本病治疗关键。

第一节　肾动脉狭窄

【病因】 肾动脉狭窄(renal artery stenosis)的病因主要有动脉粥样硬化、纤维肌性发育不良和大动脉炎等。动脉粥样硬化性肾动脉狭窄主要见于老年患者，纤维肌性发育不良和大动脉炎常见于青年女性。

【病理生理】 肾动脉狭窄是引起肾血管性高血压(renal vascular hypertension，RVH)的重要原因。当肾动脉狭窄超过70%时，跨狭窄部位收缩压差超过15～25mmHg，肾血流量及其灌注明显减少，触发狭窄侧肾脏球旁器肾素分泌增加，肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活，外周血管阻力增高和水、钠潴留，导致血压升高。但双肾动脉狭窄或者孤立肾动脉狭窄时，缺乏健侧肾脏对高血压的利钠反应，水钠潴留更为突出，容量扩张会反馈抑制肾素分泌，此时高血压非肾素依赖。另一方面，超过70%的肾动脉狭窄，超过肾脏的生理代偿能力，出现肾小管和肾小球缺血性损伤，最终可能会导致肾小球硬化、小管萎缩及间质纤维化，健侧肾脏会有不同程度的功能代偿。

【临床表现】

(一) 肾血管性高血压

肾动脉狭窄常常表现为：短期出现的高血压、或者血压控制良好的患者突发血压难以控制(3种降压药效果不佳)；原因不明或者应用肾素-血管紧张素(renin-angiotensin system，RAS)抑制剂后发生急性肾损伤；发作性肺水肿和充血性心力衰竭。查体腹部可闻及血管杂音等体征，实验室检查尿常规可正常或有轻度蛋白尿(<2g/24h)，部分患者有低钾血症。对于新近起病的年轻高血压患者，要高度怀疑纤维肌性发育不良的可能。对于多血管受累、伴有低热、乏力、纳差等全身炎症症状的青年女性患者应警惕大动脉炎。中老年起病，尤其是合并其他器官动脉粥样硬化者，应考虑动脉粥样硬化性肾动脉狭窄。

(二) 缺血性肾病

老年高血压患者合并进行性肾功能损害、轻度尿检异常(蛋白尿<2g/d、少量红细胞及管型)，尤其伴周围血管病变时，应高度怀疑本病的可能。有学者发现，有上述表现者，半数以上患

者存在明显的肾动脉狭窄,使用 ACEI/ARB 类降压药会进一步加重患侧肾功能损害。

【诊断及鉴别诊断】 有下列情况者需注意肾动脉狭窄的可能:任何年龄,突然发作或者加重的高血压;突然发作性肺水肿,但心功能正常;使用 ACEI 或者 ARB 后出现急性、难以解释的肾功能损害;严重或难治性高血压伴有血肌酐升高;双肾大小不等。影像学检查首先选择无创的筛查性检查,如多普勒血管超声、磁共振血管造影(MRA)和计算机断层血管造影(CTA)。确证性检查主要指肾动脉造影。

(一)肾动脉造影

肾动脉造影是诊断肾动脉狭窄的“金指标”,可准确显示肾动脉狭窄的部位、程度,还能间接提示肾动脉狭窄的病因。评价狭窄的程度、测定跨狭窄部位压力差能有效预测治疗的效果。肾静脉取血检测肾素水平不再常规使用,因为除非肾动脉完全闭塞,准确性较差。肾动脉造影是有创的检查,可能出现造影剂过敏、造影剂肾病、出血或胆固醇结晶栓塞等并发症,肾功能不全者宜选用等渗造影剂。

(二)磁共振血管成像和计算机断层血管造影

近年来 MRA 和 CTA 在临床得到广泛应用,均为无创检查,与 X 线肾动脉造影相比,敏感性和特异性均较好。MRA 不需要用离子性造影剂,采用没有肾毒性的造影剂钆,但对于肾功能不全(GFR<30ml/min)的患者,钆会增加肾源性系统性纤维化的风险。对血肌酐超过 2mg/dl 的肾功能不全患者,可能因为肾血流降低,CTA 的敏感性降低,CTA 造影剂的肾毒性也限制了其在肾功能不全患者中的使用。

(三)肾脏超声及多普勒血管超声检查

肾脏超声双肾长径差超过 1.5cm 的患者应警惕肾血管狭窄。多普勒血管超声检查是一项简便无创的筛选方法,当肾动脉收缩期峰流速(PSV)超过 200cm/s,肾动脉和主动脉流速比(RAR)大于 3.5,并出现狭窄部位后湍流,则高度提示显著的肾动脉狭窄。PSV 减舒张期血流速度差再除以 PSV 得到阻力指数,如果阻力指数低于 0.8 可以预测肾血管重建后效果较差。但动脉超声诊断轻度狭窄的患者有一定的困难,此外操作者的经验、肥胖、肠胀气或有腹部手术史等可能影响检查的准确性。

(四)放射性核素肾显像

利用^{131}I-马尿酸钠或核素^{99m}Tc-DTPA(二乙烯三胺)核素显像(Gates 法)能测定分肾血流量或肾小球滤过率(GFR)。可以判断肾动脉狭窄肾功能损伤的程度,过去常用的卡托普利肾图,因为操作繁琐、不能提供血管影像、预测肾动脉狭窄的意义较差,已不常使用。

【治疗】 肾动脉狭窄的治疗目标包括两方面,有效控制血压,改善或延缓患侧肾功能损伤。具体方法包括药物、血管成形术和外科手术。

(一)药物治疗

积极控制血压适用于所有肾血管性高血压患者,对于单侧肾动脉狭窄伴血浆肾素水平增高的患者,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB),可能带来戏剧性的降压效果,但须从小剂量开始,逐渐加量,并密切观察血压及肾功能的变化,双侧肾动脉狭窄或者孤立肾患者肾动脉狭窄者使用 ACEI/ARB 类药物需慎重。对于大动脉炎患者介入或者手术前,应通过免疫抑制治疗控制其炎症活动。动脉粥样硬化肾动脉狭窄患者同时需要改善生活方式、抗血小板和调脂等治疗。近年来有学者推荐首选药物治疗,如果血压控制不满意,再考虑血管成形术或者手术治疗。

(二)介入血管成形术

经皮肾动脉球囊扩张和放置血管支架比手术创伤小,能有效恢复肾脏血流灌注,降低血压,改善肾功能,已成为肾动脉狭窄重要的治疗方法。纤维肌性发育不良患者推荐使用球囊扩张术,而动脉粥样硬化肾动脉狭窄往往需要支架置入。常见的并发症有穿刺部位的血肿、造影剂

Notes

肾损害和胆固醇结晶栓塞。近年来关于比较肾血管成形术的远期疗效与药物治疗的文献存在较多争议，但对于难以控制的高血压，进行性肾功能恶化的患者，血管重建后疗效较血压和肾功能相对稳定的患者更好。

（三）外科手术治疗

外科手术适用于肾动脉狭窄介入治疗无效、多分支狭窄或狭窄远端有动脉瘤形成等复杂肾动脉狭窄，年轻的纤维肌性发育不良的患者也可以考虑手术治疗。手术方式包括血管重建、动脉内膜切除、自身肾移植等。如上述治疗无效的顽固性高血压患者，可行患肾切除术。

第二节　肾动脉栓塞和血栓形成

【病因和发病机制】　肾动脉栓塞(renal artery embolism)的栓子主要来源于心脏，如心房纤颤、瓣膜病、心内膜炎、心衰血栓和黏液瘤等；心脏外的栓子如反常性栓子、肿瘤栓子和脂肪栓子等。

肾动脉血栓形成(renal artery thrombosis)的原因包括：血液高凝状态，如抗磷脂抗体综合征、肾病综合征和遗传性凝血因子异常等；继发于主动脉或肾动脉结构改变，如动脉粥样硬化病、动脉瘤、夹层撕裂等；血管炎累及肾动脉，如结节性多动脉炎、Takayasu 动脉炎，川崎病和闭塞性脉管炎等；肾动脉创伤性检查或治疗(如经皮肾动脉造影、肾动脉内球囊扩张)等。

急性肾动脉主干栓塞或(和)血栓形成会引起肾缺血和(或)梗死。若肾动脉分支栓塞或血管疾病进展缓慢，有足够时间形成充分的侧支循环，肾脏缺血程度会较轻。肾脏缺血除导致急性肾功能损害外，还可能促使肾素血管紧张素系统活化，导致高血压。

【临床表现】　肾动脉栓塞和血栓形成的临床症状和体征、疾病轻重程度取决于肾动脉阻塞的部位、速度和程度。局部细小血管的栓塞，临床上常无症状，肾动脉或较大分支的阻塞常可诱发肾梗死，表现为突发剧烈的腹痛或患侧腰痛，可伴恶心、呕吐、发热、寒战、轻度蛋白尿和血尿。广泛双侧肾动脉栓塞或孤立肾肾动脉栓塞可出现急性肾衰竭，但多数患者并不一定出现肌酐升高和尿量减少，许多患者还可出现急性或慢性高血压。实验室检查显示白细胞升高和乳酸脱氢酶显著上升。

【诊断和鉴别诊断】　存在肾梗死高危因素的患者突发持续性腰痛和上述非特异性症状时，应警惕本病，确诊需要影像学检查。增强 CT 可以观察到肾皮质梗死的低灌注区域，对于 CT 阴性但高度可疑的患者，核素肾显像敏感性较好。肾动脉造影是诊断的金标准，但是通常典型病例并不需要作肾动脉造影。

【治疗】　较早诊断的肾动脉栓塞或血栓形成，恢复肾脏血流灌注有助于防止进一步的组织缺血时，可考虑肾动脉溶栓和血管成形术。几小时内创伤引起的肾血管闭塞可以考虑手术修复。一旦肾梗死发生后，组织损伤不再可逆，保守治疗包括抗凝减少更多的血栓形成，抗高血压药物可选择 ACEI 或 ARB 治疗肾素相关的高血压，限盐和利尿以降低容量负荷，还应包括原发病的治疗等。

第三节　高血压小动脉性肾硬化

高血压小动脉性肾硬化(hypertensive arteriolar nephrosclerosis)主要是指高血压所导致的肾脏弓形动脉、小叶间动脉和入球小动脉硬化的病理改变。在美国是引起终末期肾病的第二位病因(仅次于糖尿病肾病)，我国也呈上升趋势。可分为良性小动脉性肾硬化(benign arteriolar nephrosclerosis)和恶性小动脉性肾硬化(malignant arteriolar nephrosclerosis)。

一、良性小动脉性肾硬化

【发病机制和病理】　是最常见的高血压肾损害，见于长期(5～10 年)慢性高血压患者。除

Notes

全身血压传递到肾脏的直接损害之外，遗传、神经和内分泌等因素也参与肾损伤的发生和发展。当收缩压>150mmHg超出入球小动脉调节能力；或者血压<140mmHg，但伴有肾脏入球小动脉调节血流能力下降（如血管病变、糖尿病和高蛋白饮食等）或者存在肾单位减少或RAS系统异常活化的基础时，肾小球内毛细血管袢出现高压和高灌注，导致蛋白尿和肾功能损害。而长期高血压及相伴的神经体液异常，导致的血管内皮损伤和平滑肌收缩，血管阻力增加，肾脏小动脉，如弓状动脉、小叶间动脉壁肌内膜肥厚，入球小动脉管壁玻璃样变等，致使血管腔狭窄，肾脏供血不足，发生缺血性肾病，即肾小球毛细血管基底膜皱缩，肾小管上皮细胞变性、灶状萎缩，晚期则出现肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化。早期肾脏大小正常，晚期缩小，呈现颗粒样肾固缩。

【临床表现】 本病多见于50岁以上的中老年人，有长期缓慢进展的高血压病史。因肾小管较肾小球对缺血敏感，故早期以夜尿增多、低比重尿及低渗透压尿等肾小管浓缩功能受损为主要临床表现；随后累及肾小球毛细血管，表现为微量白蛋白尿和少量蛋白尿（多<2g/24h）；晚期可出现肾小球功能损害、肌酐清除率下降，并逐渐进展至终末期肾衰竭。同时伴高血压其他靶器官（心、脑等）损害及眼底病变。

【治疗】 积极控制高血压（应<140/90mmHg）是治疗良性小动脉肾硬化的关键。高血压的良好控制可有效地降低老年患者发生良性小动脉肾硬化所致的终末期肾衰竭的发生率。同时戒除一些不良生活习惯，如吸烟、酗酒等，肾衰竭时则按慢性肾衰竭处理。

二、恶性小动脉性肾硬化

近年来恶性高血压的概念逐渐被高血压亚急症（hypertensive urgencies）和急症（hypertensive emergencies）所取代。高血压急症通常指血压大于180/120mmHg，伴有危及生命的靶器官损害，如冠脉缺血；主动脉夹层动脉瘤撕裂、心衰、肺水肿、高血压脑病、脑出血、视盘水肿和急性肾衰竭等，高血压亚急症往往指血压大于180/110mmHg，不伴有上述危及生命的靶器官损害。其中高血压急症对应的肾脏病理损害即恶性小动脉性肾硬化。

【病因和发病机制】 高血压急症时，血压超过肾脏维持血管床正常灌注的调节范畴（80～150mmHg），直接损伤内皮导致内皮的通透性增加，细胞增殖、激活血小板聚集和凝血级联，导致血管的进一步破坏和组织缺血，该过程中伴有血管活性物质（或激素）的活化，包括肾素血管紧张素系统、儿茶酚胺、内皮素和血管加压素等，使升高的血压和血管损伤形成恶性循环。

【病理】 肾脏皮质及被膜下可见点状出血，除了基础良性小动脉性肾硬化（缺血性肾病）的病变外，其特征性病理改变为小动脉和微动脉的纤维素样坏死，小叶间动脉和弓状动脉内膜和表层平滑肌细胞增生（呈"洋葱皮"样改变），小动脉腔高度狭窄，甚至闭塞。

【临床表现】 除了高血压急症的眼底、心、脑病变外，患者表现为镜下或肉眼血尿，快速增加的蛋白尿，但极少出现肾病综合征，肾功能急剧恶化，血肌酐、尿素氮迅速升高，常于发病数周至数月进入终末期肾衰竭。

【治疗】 高血压急症是内科危急重症之一，迅速有效地降低血压是保护靶器官功能的关键。一般首选静脉用药迅速控制血压，然后口服降压药维持。治疗过程中应避免血压下降过快，以免心、脑、肾等重要器官供血不足。血压不能控制的恶性高血压患者，预后极差。已发生肾衰竭的患者应及时透析治疗。

第四节 肾静脉血栓形成

【病因及发病机制】 肾静脉血栓形成（renal vein thrombosis，RVT）主要发生于肾静脉主干及各级分支血管。引起RVT的主要原因有：全身高凝状态（如肾病综合征尤其是膜性肾病、凝血与纤溶系统的失衡、血小板聚集功能亢进等）、肾静脉受压（如腹膜后纤维化、肿瘤或脓肿等）、

Notes

血管壁受损(如肾癌侵袭肾静脉、外伤等)、妊娠或服用避孕药等。此外,其他一些因素也可促进肾静脉血栓的形成,如低蛋白血症严重水肿致有效循环血容量不足、利尿过度及糖皮质激素治疗等。患侧肾脏淤血,体积增大、回流各级静脉扩张、血管内静水压升高、血栓形成,压力传递到肾小球毛细血管袢,淤血扩张,可形成微血栓,间质高度水肿,晚期会导致肾小管萎缩和间质纤维化。

【临床表现】 本病的临床表现取决于血栓形成的速度、栓塞的程度和侧支循环的形成等。慢性小分支静脉血栓,尤其侧支循环建立良好者常无明显临床症状。急性 RVT 的典型临床表现为:①急性持续性患侧腰痛或腹痛;②尿检异常:常有一过性肉眼血尿、突然增多的蛋白尿;③患侧肾脏增大;④肾功能损害:尤其是双侧肾静脉血栓形成时,可出现少尿和急性肾衰竭。慢性 RVT 可有急性 RVT 的症状,但程度较轻,如持续性轻度腰背痛、轻度肾功能损害、不同程度的肾小管功能异常,肾小管性酸中毒、肾性糖尿等。此外,肾静脉血栓脱落常可并发肺栓塞。

【诊断】 本病的确诊有赖于选择性肾静脉造影。肾静脉内充盈缺损或静脉不显影等都有助于 RVT 的诊断。其他非侵入性检查如 CT、MRI 及血管彩色多普勒检查等由于敏感性欠佳,临床实际应用价值有限,仅对诊断肾静脉主干大血栓有一定帮助。

【治疗】 RVT 确诊后应尽早给予全身抗凝治疗,可根据患者的基础病选择肝素或小分子量肝素,再过渡到华法林抗凝。早期应及时局部溶栓,肾动脉插管局部给药效果优于全身或肾静脉血栓部位给药,药物包括链激酶、尿激酶或重组纤溶酶原激活物等。外科手术主要用于肾静脉主干大血栓形成、抗凝溶栓治疗无效、反复发生肺栓塞的患者。

(李雪梅)

推荐阅读文献

1. Scott J. Gilbert, National Kidney Foundation's primer on kidney Diseases, 6th Edition, 2013, Elsevier saunders
2. Jurgen floege, Comprehensive Clinical Nephrology, 4th Edition, 2011, Elsevier saunders

Notes

第八章　遗传性肾小球疾病

要点：

1. Alport 综合征又称遗传性肾炎，是一由编码Ⅳ型胶原不同 α 链基因突变导致的遗传性基底膜病，以血尿、蛋白尿、进行性肾衰竭伴感音神经性耳聋、眼病变为主要临床表现。治疗以综合对症治疗为主。

2. Fabry 病是 X 伴性遗传的溶酶体贮积病，临床表现为多器官受累。肾脏病变表现为尿浓缩功能障碍及血尿、蛋白尿、肾功能受累。α-Gal A 酶活性降低和血、尿底物 GL3 检测是特异性指标，GLA 基因突变检测是诊断金指标。酶替代治疗是目前有效的治疗方法。

3. 薄基底膜肾病主要表现为镜下血尿、伴或不伴少量蛋白尿、正常肾功能和血压，电镜示肾小球基底膜弥漫变薄。本病有家族聚集倾向，COL4A3、COL4A4 和 COL4A5 基因突变检测有助于鉴别薄基底膜肾病和 Alport 综合征。治疗以对症治疗为主。

4. 常染色体显性遗传型多囊肾病（ADPKD）是常见的遗传性肾脏疾病，通常与 PKD1 基因和 PKD2 基因突变有关。临床表现为腰腹部胀痛、血尿、白细胞尿、夜尿增多、高血压，贫血发生晚，与肾功能受累程度不成正比，常伴有其他脏器囊肿，包括肝囊肿等。以对症治疗为主，进入终末期肾病可进行血液净化治疗或肾移植。

第一节　Alport 综合征

Alport 综合征（Alport syndrome，AS），又称遗传性肾炎，是一并不少见、遗传方式多样、以血尿、进行性肾衰竭伴感音神经性耳聋、眼病变为主要临床表现的遗传性基底膜病。

【发病机制及遗传方式】　近年研究发现 AS 发病与基底膜重要组成成分之一Ⅳ型胶原（type Ⅳ collagen）亚单位 α3-6 链编码基因 COL4A3-COL4A6 突变有关，其中 COL4A3、COL4A4 位于 2 号常染色体（2q36），COL4A5 和 COL4A6 位于 X 染色体（Xq22），因此 AS 遗传方式有 3 种：X 伴性遗传（XL）、常染色体显性（AD）和常染色体隐性（AR）遗传，约 80% ~85% 的 AS 以 X 伴性遗传。

【临床表现】　AS 临床表现多样，XLAS 男性、ARAS 患者发病多较早、病情较重，而 XLAS 女性和 ADAS 则较晚和较轻。

1. **肾脏表现**　血尿是最常见的临床表现，几乎所有 XLAS 男性和 ARAS 患者可见镜下血尿，且多呈持续性，90% 以上的 XLAS 女性和约 50% ~80% ARAS 患者的杂合子家属可见镜下血尿，约 30% ~70% 患者可伴反复肉眼血尿，部分出现在感染或劳累后。蛋白尿在发病初可无或少量，随病程进展可加重，肾病综合征少见。几乎所有 XLAS 男性和 ARAS 患者不可避免进入终末期肾衰竭（ESRD），仅部分 XLAS 女性和 ADAS 患者可出现肾功能受累。

2. **听力改变**　主要表现为感音神经性耳聋，常累及 2 ~8kHz，病变以双侧为主。XLAS 男性、ARAS 患者及少数病情严重 XLAS 女性可累及其他频率范围，表现为听力进行性下降。XLAS

男性、ARAS 患者伴发耳聋者较 XLAS 女性多、出现亦早。

3. 眼病变 前锥形晶体是常见被认为具诊断意义的眼病变，见于约 60% ~ 70% XLAS 男性、10% XLAS 女性及约 70% 的 ARAS 患者，其他晶体改变有球形晶体、后锥形晶体等。晶体屈度改变可导致近视、斜视、眼球震颤等。黄斑周围视网膜色素改变是最常见眼病变，这一改变出现较前锥形晶体早，因此报道的发生率高于或接近前锥形晶体。其他改变有角膜内皮大泡、反复角膜溃疡等。

4. 平滑肌瘤 在部分 XLAS 患者中合并存在，可见于食道、气管支气管、生殖系统等。

5. 其他 包括肌发育不良、甲状腺疾病、AMME 综合征（AS 伴精神发育迟缓、面中部发育不良及椭圆形红细胞增多症等）等。

【实验室检查】

（一）肾组织常规病理检查

1. 光镜 无特异性。疾病早期或 5 岁之前，肾小球和肾血管基本正常，5 岁以上患者可出现系膜和毛细血管襻改变，光镜下表现为轻微病变、局灶节段肾小球透明变性和/或硬化、弥漫系膜增生等。约 40% 肾组织标本可有间质泡沫细胞，此改变不具诊断意义，但若发现间质泡沫细胞，应注意有无 AS 可能，尤其临床无肾病综合征表现者。

2. 免疫荧光（IF） 多为阴性，少数标本系膜区、毛细血管壁可有 IgA、IgG、IgM、C_3、C_4 等局灶节段或弥漫沉积，有报道显示极少数患者可有 IgA 在系膜区弥漫沉积，甚至被误诊为 IgA 肾病。

3. 电镜 电镜改变多种多样，典型呈弥漫肾小球基底膜（GBM）厚薄不均、分层、网篮样改变，极少数可见 GBM 断裂，多数 XLAS 男性、ARAS 患者及少数 XLAS 女性表现典型改变，部分儿童、XLAS 女性和 ADAS 患者表现为弥漫 GBM 变薄。

（二）皮肤及肾组织Ⅳ型胶原不同 α 链间接免疫荧光检测

正常情况下，抗 $\alpha_{3,4}$（Ⅳ）链抗体在 GBM、远端肾小管基底膜（dTBM）、抗 α_5（Ⅳ）链在 GBM、包氏囊（BC）、dTBM、表皮基底膜（EBM）上沉积，IF 呈连续线样。而 $\alpha_{3\sim5}$（Ⅳ）链在 XLAS、ARAS 患者肾组织和皮肤沉积见表，约 75% XLAS 男性和 50% XLAS 女性及部分 ARAS 患者可发现以上改变（表 5-8-1）。该检测方法具有重要诊断意义，且有助于 AS 遗传方式的确定。

表 5-8-1 AS 患者Ⅳ型胶原不同 α 链免疫荧光检测结果

		GBM	BC	dTBM	EBM
XLAS 男性	α_3（Ⅳ）链	阴性	/	阴性	/
	α_4（Ⅳ）链	阴性	/	阴性	/
	α_5（Ⅳ）链	阴性	阴性	阴性	阴性
XLAS 女性	α_3（Ⅳ）链	阳性，不连续	/	阳性，不连续	/
	α_4（Ⅳ）链	阳性，不连续	/	阳性，不连续	/
	α_5（Ⅳ）链	阳性，不连续	阳性，不连续	阳性，不连续	阳性，不连续
ARAS	α_3（Ⅳ）链	阴性	/	阴性	/
	α_4（Ⅳ）链	阴性	/	阴性	/
	α_5（Ⅳ）链	阴性	阳性	阳性	阳性

【诊断及鉴别诊断】 AS 诊断必须结合临床表现、电镜、家系调查、Ⅳ型胶原检测结果等综合判断（图 5-8-1）。

Notes

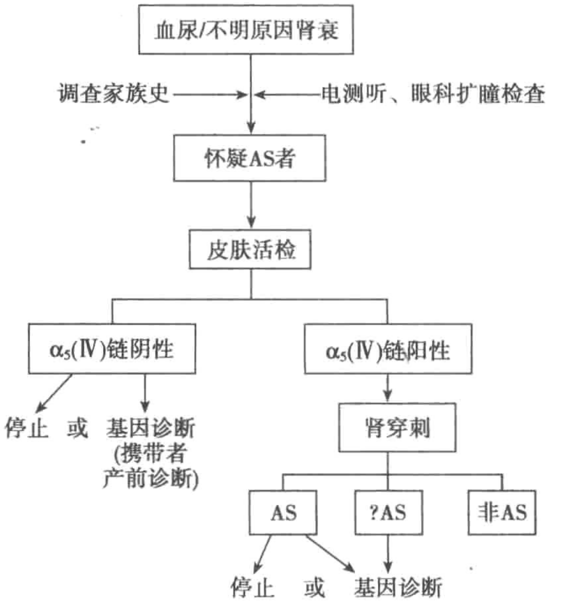


图 5-8-1 Alport 综合征患者的诊断思路

AS 需与薄基底膜肾病、家族性 IgA 肾病、家族性局灶节段性肾小球硬化等鉴别，GBM 超微结构改变和皮肤、肾组织Ⅳ型胶原不同 α 链检测有助于鉴别。

【治疗】 目前为止仍无特别有效的治疗，激素和免疫抑制剂对 AS 进程有弊无利。对尚未进入 ESRD 者，以综合对症治疗为主：①减少蛋白摄入；②控制高血压；③纠正贫血、水电解质和酸碱平衡紊乱；④积极查找和去除感染灶；⑤避免肾毒性药物。ESRD 者，则依靠透析或移植。移植效果较好，报道约 3% ~4% 患者可并发移植后抗 GBM 抗体性肾炎，此类患者再移植效果差。血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体阻滞剂（ARB）、醛固酮抑制剂（螺内酯）可减少蛋白尿、延缓进入肾脏替代治疗。

第二节 Fabry 病

Fabry 病（法布里病）是一种罕见的 X 伴性遗传的溶酶体贮积病。由于编码 α-半乳糖苷酶 A（α-galactosidase A，α-Gal A）的基因发生突变，导致该酶活性部分或全部丧失，造成其代谢底物三己糖酰基鞘脂醇（globotriaosylceramide，GL3）和相关的鞘糖脂在人体各器官大量贮积，最终引起一系列脏器病变。编码人类 α-Gal A 蛋白的 GLA 基因位于 Xq22，由 7 个外显子组成，国外报道在男性中的发病率约为 1/40 000 ~ 1/110 000，而国内尚无人群发病率统计数据。

【临床表现】

（一）临床表现

为多系统多器官受累，病变可累及皮肤、眼、耳、心脏、肾脏、神经系统及胃肠道等，往往男性患者（半合子）临床表型多重于女性（杂合子）。

1. 神经系统 疼痛在儿童时期作为最常见的症状之一出现，多数患者青春期后疼痛程度可能会减轻，主要表现为肢端疼痛。少汗或无汗为男性患者常见。中枢神经系统病变多见于 40 岁以后，表现为颅内血管受累或继发血栓栓塞等。

2. 皮肤 血管角质瘤常见于典型患者，表现为小而凸起的暗红色斑点，多分布于臀部、大腿内侧、背部和口周，皮损范围可随着病程进展而扩大。

3. 眼 多数患者可有眼部受累，角膜涡状混浊具有诊断意义。

4. 肾脏 早期表现为尿浓缩功能障碍、脂肪尿，随病程进展出现血尿、蛋白尿甚至肾病综合

Notes

征、肾功能受累。终末期肾衰竭的发病年龄，男性患者通常在20岁或以后，而女性患者一般更晚或不发生。肾组织光镜下可见肾小球脏层上皮细胞高度肿胀和空泡化，甲苯胺蓝染色足细胞、肾小管上皮细胞和肾血管内皮细胞胞浆内可见嗜甲苯胺蓝的颗粒状物质，电镜下可见肾小球上皮、内皮及系膜细胞胞质内堆积大量致密不规则的嗜锇性"髓样小体"，明暗相间呈板层状。

5. 心脏　常见心室肥厚、左心房扩大、心脏瓣膜病变、心律失常和传导异常。在一些半合子男性患者中心脏受累可能是唯一症状。

法布里病每个患者的主要临床表现可以差异很大，所以各科医生均需要加强警惕。

（二）家族史

除询问先证者，需同时询问与该患者有血缘关系的所有亲属，开展家系调查。

（三）特异性检测指标

即生物标志物检测如白细胞或血清、血浆α-Gal A酶活性检测和血、尿底物GL3检测。

（四）基因突变检测

基因突变检测是诊断本病的金指标，对本病的诊断起到决定作用。

【诊断】　根据相关家族史和临床表现、病理和实验室检查，特异性标志物检查如α-Gal A酶活性和底物GL3检测，以及GLA基因突变检测，可明确本病诊断。

【治疗】　目前法布里病的治疗主要为控制血压、保护肾功能及对症治疗。蛋白尿或者慢性肾功能不全的患者可应用血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，苯妥英钠、卡马西平和(或)加巴喷丁常被用来缓解疼痛。

重组人类α-Gal A酶替代治疗目前已在国外广泛使用，可减少细胞、组织内GL3的沉积，有效减轻症状，大大改善患者的生活质量和预后。一些新的治疗方法如酶分子伴侣、底物降解、蛋白稳定性调节、基因治疗等正在研发中。

第三节　薄基底膜肾病

薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy，TBMN)因肾小球基底膜超微结构呈弥漫性变薄而得名，在普通人群中发病率高达1%，占肾活检的3%~10%不等。本病以镜下血尿、伴/不伴少量蛋白尿、正常肾功能和血压、肾小球基底膜(GBM)变薄和较为良好的预后为主要特征，以往又称"良性家族性血尿"。

在有家族史的TBMN患者中，绝大多数表现为常染色体显性遗传方式，但也有少数患者表现为常染色体隐性遗传或X伴性遗传。目前认为，TBMN的发病是由位于2号染色体COL4A3或COL4A4基因的杂合突变所致，而上述基因的纯合突变或复合杂合突变将导致常染色体隐性遗传的Alport综合征。另外，X染色体上编码Ⅳ型胶原α_5链的COL4A5基因某些点位如果发生突变，临床上也可以表现为TBMN，而非Alport综合征，故而目前常把TBMN和Alport综合征归为相关疾病。

一般来说，本病任何年龄均可发病，男女比例约为1∶(2~3)。几乎所有患者有血尿，多数呈持续镜下血尿，尿红细胞位相显微镜检查显示为肾小球性的异形红细胞为主，部分患者在上呼吸道感染或剧烈运动后可出现肉眼血尿。蛋白尿少见，如有出现，往往是疾病进展的表现，需引起重视。小于30%的成人患者合并高血压，但儿童合并高血压者少见。TBMN患者肾功能长期维持在正常范围，近年有报道少数患者可出现肾衰竭。本病患者通常无眼、耳等其他肾外异常表现。患者可伴有血尿家族史，但一般来说其家系成员没有肾功能不全的表现。

临床上出现以下情况时，是进行肾活检的强烈指征：肾功能不全，24h尿蛋白定量大于1g，疑似Alport综合征或者合并其他肾小球或者肾小管疾病等。

肾脏病理光镜大多表现为正常肾小球，电镜对本病诊断至关重要。弥漫性GBM变薄为本

Notes

病最为重要并且是唯一的病理特征。正常基底膜厚度为300~400nm，而在本病仅为<250nm。COL4A3、COL4A4和COL4A5基因突变检测对于鉴别TBMN和Alport综合征意义非常重大。相对而言，在基因突变筛查中，COL4A5基因突变筛查对排除X伴性Alport综合征具有更高的临床价值。因此，皮肤和肾组织免疫组化及电镜检查，结合基因突变分析有助于与Alport综合征早期阶段鉴别。

本病无特殊治疗。虽然大部分呈良性进展，预后较好，但仍有少数患者可进入肾衰竭，故对TBMN应长期随访。避免上呼吸道感染、过度劳累，控制高血压，避免肾毒性药物，对疾病是有益的。

当出现尿蛋白量增多、高血压或肾功能受损时，可给予ACEI类药物治疗。极少数TBMN患者表现为大量蛋白尿或肾病综合征，可用糖皮质激素治疗。

第四节 常染色体显性遗传性多囊肾病

常染色体显性遗传性多囊肾病（autosomal dominant polycystic kidney disease，ADPKD）是一种最常见的遗传性肾脏疾病，男女均可发病，发病率约为1/1000~1/400。常染色体显性遗传性多囊肾病除累及肾脏外，常伴肾外脏器囊肿，如肝囊肿、胰腺囊肿、脾囊肿等。

【发病机制】 ADPKD通常与PKD1基因和PKD2基因突变有关，这2个基因编码蛋白为位于肾小管上皮细胞和初级纤毛上的相互作用的蛋白。*PKD1*基因和*PKD2*基因分别定位于16号染色体短臂（16p13.3）和4号染色体短臂（4q21~23），其编码蛋白产物为多囊蛋白-1（polycystin-1，PC-1）和多囊蛋白-2（polycystin-2，PC-2）。其中PKD1基因突变导致的常染色体显性遗传性多囊肾病患者占85%~90%，而其余大多为PKD2基因突变所致。PKD2基因所致多囊肾病较PKD1基因起病晚，终末期肾衰竭发生迟，但两者病理改变相似，PC-1和PC-2之间存在相互作用。此外约40%患者无明确家族遗传史，提示其基因突变可能与环境等因素有关。

【临床表现】 常染色体显性遗传性多囊肾病病程较长，进展相对缓慢，一般在35岁以后出现症状。临床表现多种多样，主要包括肾脏和肾外表现。

初起肾内仅有少量小囊肿，随病程进展囊肿逐渐增多增大，最终整个肾脏布满大小不等的囊肿，形似葡萄。当肾脏增大到一定程度时，在腹部即可扪及增大的肾脏，甚至占据大部分腹腔。患者可出现持续性或间歇性腰背部和腹部胀痛；可有肉眼血尿或镜下血尿；尿路感染时可出现白细胞尿和（或）脓尿；疾病早期可出现肾脏浓缩功能减退，表现为夜尿增多；因多囊肾脏仍有分泌促红素的功能，患者在肾衰竭时也可无明显贫血；随着疾病进展，大多数患者可出现高血压，最终进入终末期肾衰竭。常染色体显性遗传性多囊肾病是我国慢性肾衰竭透析患者的主要病因之一。

肾外表现以肝脏囊肿最为常见，约占总数的50%，由迷路胆管扩张而成。胰腺、脾、卵巢等部位亦可发生囊肿，部分患者可并发血管瘤、颅内动脉瘤。颅内动脉瘤发生率在5%~22%，如直径小于5mm，动脉瘤破裂的危险性较小，如直径大于10mm，则其危险性高。

【诊断与鉴别诊断】 根据患者家族遗传史、临床表现及B型超声等影像学检查，常染色体显性遗传性多囊肾的诊断并不困难。超声诊断标准为年龄15~39岁者1个或两个肾脏3个囊肿；年龄40~59岁者每侧肾脏≥2个囊肿；年龄≥60岁者每侧肾脏≥4个囊肿。近年基因连锁分析和直接突变基因检测方法逐渐成熟，用于产前诊断和症状前诊断。该病主要与多发性单纯性肾囊肿鉴别。多发性单纯性肾囊肿常无明确的家族遗传史，通常累及单侧肾脏，一般无肾外表现和高血压。

【治疗】 常染色体显性遗传性多囊肾病目前尚无特效治疗药物。治疗原则主要为对症处理、预防和治疗并发症、尽可能延缓肾功能进行性恶化。进入终末期肾病，则进行肾脏替代治疗

Notes

或肾移植。

维持水电解质平衡,高血压患者应低盐饮食。早期活动量及生活方式不受影响,但应尽量避免外力撞击,以免囊肿破裂出血。腰腹胀痛需根据不同原因分别处理,包括卧床休息、镇痛、囊内穿刺或引流减压,必要时手术减压或肾脏切除。囊肿并发感染时,应静脉应用敏感抗生素,和(或)针对感染囊腔局部使用敏感抗生素和引流。高血压是促进肾功能进行性恶化的重要因素,须严格控制。首选药物为血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和钙离子拮抗剂,但需注意 ACEI 和 ARB 副作用。

较大囊肿可在 B 超引导下经皮穿刺,抽液减压对肾功能不全或肾区持续疼痛者有一定疗效。对囊肿穿刺后可注入硬化剂,使囊肿缩小或闭合,以减轻对肾组织的压迫,改善肾缺血,部分患者症状可缓解。出现肾功能不全时,处理原则与其他原因所致肾功能不全相同。终末期肾衰竭患者应尽早透析,有条件者可行肾移植手术。难以控制的反复感染和血尿或伴发肾肿瘤的情况下方可考虑切除肾脏。有尝试应用血管加压素 V2 受体(VPV2R)拮抗剂、西罗莫司等治疗常染色体显性遗传性多囊肾病,以延缓疾病进展,部分药物临床疗效不肯定、部分尚在进行多中心临床试验中。

(陈　楠)

推荐阅读文献

1. Savige J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(3): 364-375
2. 中国法布里病专家协作组. 中国法布里病(Fabry 病)诊治专家共识. 中华医学杂志, 2013, 93(4): 243-247
3. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis, 2010, 22(5): 30-49
4. Mochizuki T1, Tsuchiya K, Nitta K. Autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances in pathogenesis and potential therapies. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(3): 317-326

Notes

第九章 肾结石的内科处理

要点：

1. 肾结石指发生于肾盏、肾盂及肾盂与输尿管连接部的结石。

2. 肾是泌尿系形成结石的主要部位，其他任何泌尿系统部位的结石都可以原发于肾脏，输尿管结石几乎均来自肾脏。

3. 由于肾结石比其他任何部位结石更易直接损伤肾脏，因此早期诊断和及早采取预防性治疗非常重要。

肾结石(nephrolithiasis)是指晶体物质(如钙，草酸盐，尿酸盐等)从尿液中析出并沉积于肾脏，部分可与有机物质相结合。肾结石属于上尿路结石，工业革命后，肾结石的发病率逐年提高。我国近20年来肾结石的发病率也不断上升，可能与饮食结构和生活方式改变有关。饮食中大量的动物蛋白、奶制品、高脂肪、高糖成分能够显著增加尿钙、尿尿酸和尿草酸的排泄，从而促进各种成分结石的形成。另外，肾结石的发病率还与环境因素和遗传因素等有关。多数肾结石不需要手术治疗，可以依靠内科预防和治疗手段控制病情，对于手术后的肾结石患者，也必须强调通过合理的内科手段预防肾结石的复发。

【病因和发病机制】

1. 尿液中结石成分增高 各种原因引起的尿液中钙盐、尿酸、草酸、胱氨酸等成分增高，使其浓度超过溶解度，即可从尿液中析出，形成结晶，进而不断生长成为结石。绝大多数的肾结石都是含钙结石，很多研究已经证实人体钙的代谢异常是引起含钙肾结石的重要因素。引起尿钙增高的常见病因有：原发性甲状旁腺功能亢进、维生素D过量摄入、肾小管酸中毒、原发性高尿钙症等。原发性高尿酸血症可因血尿酸增高而引起尿尿酸排泄增加，导致尿尿酸超过饱和度而形成尿酸盐结石。胱氨酸结石则往往由常染色体隐性遗传的胱氨酸尿症引起。

2. 尿中抑制结石形成物质减少 正常人体内存在多种抑制结石形成的物质，如枸橼酸，它是钙离子的重要结合物，可以降低尿中钙的浓度，抑制草酸钙的结晶形成；镁能与草酸盐结合起到络合的作用，在肠道中与草酸结合后能减少草酸的吸收，在尿中与草酸结合能形成可溶性复合物。当尿液中抑制结石的物质产生不足，则会促进结石形成。

3. 尿路梗阻和感染 在尿路梗阻和尿流不畅的情况下，尿液内形成的小晶体容易附着在尿路上皮细胞成为结石核心，尿路梗阻也容易并发尿路感染，细菌、脓块和受损坏死的上皮细胞也可成为结石核心，促发晶体析出并在其表面沉积包绕而形成结石。最常见的致病菌是变形杆菌，产生的尿素酶分解尿素产生氨，使尿液碱化而促进结石形成，感染性结石生长速度快，常呈鹿角状。

4. 饮食和饮水 长期大量摄入高蛋白、高钠、高糖食物可引起尿钙、尿尿酸排泄增多而枸橼酸含量减少，促进结石形成；大量摄入富含草酸的食物会导致尿草酸排泄增加而形成草酸盐结石。饮水少可引起尿液浓缩，使各种形成结石的成分过于饱和，诱发结石形成。

5. 环境因素和遗传因素 水质和肾结石形成之间的关系目前并无定论，以往认为，水的硬

度和结石形成有一定关系，但大量研究发现并非硬水地区的肾结石发病率一定高，软水地区也可出现肾结石的高发。遗传因素也与肾结石有一定关系，目前已经发现多个位点的等位基因与草酸钙结石患者的尿钙、尿草酸和尿枸橼酸排泄相关。也有发现黑人肾结石发病率比其他人种低，可能与其黑色皮肤减少受紫外线照射后产生维生素 D 导致低尿钙水平有关。

【临床表现】

（一）疼痛

稳定的肾结石一般很少引起明显疼痛，部分患者有腰部和上腹部间隙性疼痛史。疼痛常位于肋脊角、腰部和腹部，多呈阵发性，也可为持续性。当肾结石移行进入肾盂输尿管连接处或输尿管引起嵌顿时常引起肾绞痛，常突然发作，放射至下腹部，腹股沟或大腿内侧，女性放射至会阴部，常伴其他结石移行和尿路梗阻相关的症状如血尿、尿量减少和胃肠道症状。严重肾绞痛发作时，患者可因疼痛而身体蜷曲、大汗淋漓、脉搏细速，甚至出现血压下降。

（二）血尿

血尿是肾结石另一常见的重要表现。疼痛时常因结石移行损伤尿路上皮细胞而出现血尿，此时往往是明显的肉眼血尿，疼痛不明显时可以镜下血尿居多。尿沉渣检查为均一性血尿，并发感染时，还可出现白细胞尿。

【并发症】

（一）感染

肾结石合并感染时，常出现畏寒、发热、腰痛和尿路刺激症状。可发生急性肾盂肾炎、肾积脓和肾周围炎，严重者甚至可发展为肾周脓肿，需积极抗感染治疗甚至手术治疗。

（二）泌尿系梗阻

肾结石致泌尿系梗阻时，可导致梗阻部位以上的尿路积水。一般情况下结石梗阻常为不全性梗阻，但少数情况下如双侧输尿管结石梗阻或一侧结石梗阻引起对侧输尿管痉挛则可引起突发性无尿，需引起高度重视和进行急诊处理。

（三）肾功能损害

肾结石合并尿路梗阻时，尤其是双侧尿路梗阻或在此基础上合并严重感染，未及时有效治疗可出现肾功能损害。长期梗阻可引起慢性梗阻性肾病，急性梗阻若能及时解决和（或）有效控制感染，则该组患者的肾功能可完全恢复。

（四）局部损伤

长期存在的肾结石，尤其是大而固定的鹿角状结石可使肾盏、肾盂上皮细胞受到压迫和损伤，出现溃疡、炎症细胞浸润及慢性纤维瘢痕形成。移行上皮细胞长期受结石刺激后，也可诱发鳞状上皮细胞化生，甚至引起鳞状上皮细胞癌。

【实验室检查】

（一）尿液检查

1. 尿常规、沉渣检查　如感染性结石患者的尿 pH 常高于 7.0，尿酸结石患者的尿 pH 常小于 5.5。尿常规可以明确有无血尿及合并尿路感染等。如尿中有均一性红细胞和结晶，应考虑存在肾结石可能。

2. 尿量测定和 24 小时尿液分析　尿少是形成结石的主要因素之一，测定 24 小时排出的尿量，对指导饮水量和预防各类结石的形成有很大意义。24 小时尿液分析项目主要有尿电解质（钾、钠、氯、钙、磷和镁），尿尿酸、尿草酸等。24 小时尿钙在一般饮食时<6.25mmol/24h，如尿钙排泄增高，应进一步查找具体原因。尿尿酸排出量为 2.4 ~ 4.1mmol/24h；尿草酸排出量为 91 ~ 456μmol/24h。

（二）血液检查

可检查血电解质（钾、钠、氯、钙、磷和镁）、血尿酸、草酸、胱氨酸水平。血常规，肝肾功能，甲

Notes

状旁腺激素等。

（三）影像学检查

1. 常规 X 线检查　常规 X 线检查主要包括腹部平片、静脉肾盂造影、逆行肾盂造影等。腹部平片需要进行肠道准备以得到良好的诊断结果，需要注意还有少数透光的结石如尿酸性结石可不显影。

2. 超声检查　B 超诊断的优点是不受结石成分的影响，透光及不透光结石均能检查到，还因其操作方便，诊断迅速，无损伤，特别适用于肾结石的普查和随访。

3. 计算机断层扫描（CT）　CT 诊断肾结石的敏感性和特异性均远远优于静脉肾盂造影和腹部平片，和超声检查相比，CT 更能检出一些容易漏诊的小结石以及明确梗阻部位。

4. 核素肾图检查　核素肾图是一种安全，敏感的检查方法，主要用于两侧分肾功能和尿路梗阻的检查。

（四）结石成分分析

了解结石的晶体化学成分对选择不同药物进行治疗和预防至关重要，内科医师应告知病人当结石自行排出后或手术获得后需进行结石成分分析。目前临床常用化学分析法、X 线衍射法、高效液相色谱法、红外线广谱法分析检测结石的具体成分。

【诊断与鉴别诊断】　根据肾结石最常见的疼痛和血尿这两大临床表现，通过详细的病史询问，体格检查，尿液分析和影像学诊断（如 B 超，腹部平片，静脉肾盂造影及必要时的 CT 检查），绝大多数肾结石患者都可以确诊。在明确肾结石诊断后，首先要进行原发病因寻找，然后进一步了解结石大小、数目、部位及有无合并尿路梗阻或感染，进行肾功能评估，如能获得结石则应进行结石成分分析。急腹症患者如胆石症、胆囊炎、急性阑尾炎、急性胰腺炎、卵巢囊肿扭转、宫外孕破裂等引起的疼痛与肾结石绞痛发作时易混淆，但通过相应的疼痛位置判断及其他辅助检查如血淀粉酶、尿常规，腹部 CT、盆腔穿刺等手段一般都能鉴别。

【肾结石的内科治疗】

（一）针对原发病因的治疗

对于能找到原发病因的肾结石，针对原发病因的治疗是最关键的措施。如甲状旁腺腺瘤引起的高血钙、高尿钙和肾结石，通过外科手术切除腺瘤的治疗效果确切；原发性高尿酸血症患者形成的尿酸结石可通过服用抑制尿酸合成的药物起到预防和治疗作用。

（二）一般治疗

对于较小的结石（直径小于 0.6cm），可通过大量饮水（每日 2000～3000ml）、排石药物和适当运动促进结石自行排出。肾绞痛发作时可应用解痉止痛药物，如阿托品和山莨菪碱、哌替啶或吗啡、黄体酮、吲哚美辛（消炎痛）等，合并感染时应同时给予抗感染治疗。

（三）促进自然排石

1. 缓解痉挛促进蠕动　应用药物缓解输尿管痉挛及促进其蠕动，有利于结石在输尿管内移行下降，促进结石排出。因自然排石治疗时间较长，多采用口服药，应选择对其他脏器影响小且不良反应小的药物：①解痉止痛剂可缓解输尿管痉挛，促进结石排出，且可减轻疼痛；②高渗葡萄糖和利尿剂的利尿作用使尿量增加，因尿量增多可促进输尿管蠕动，促使结石排出。

2. 多饮水和适度运动　多饮水可增加尿量，促进输尿管蠕动，每次饮水 500～1000ml 以上，每日 3～4 次，使每日尿量保持在 2000～3000ml 以上。饮水后 30 分钟尽可能走动或作适度跳跃运动。

（四）针对结石成分的治疗

1. 含钙结石的治疗　肾结石的成分分析以草酸钙为最多见，约占 78%。因此，钙的代谢紊乱在肾结石的形成中有极其重要的意义。尿钙的排泄受多种因素的影响，如，血液中钙和磷的

浓度，甲状旁腺激素，生长激素，维生素D，食物中的钠含量，肾小球滤过率，血容量以及血液酸碱度，利尿剂等。治疗措施主要包括以下几方面：①限制钠盐摄入：高钠饮食引起的高钠尿症可抑制肾小管对钙的重吸收，继而产生高钙尿症。故应限制钠盐的摄入，以每天不超过5g为宜；②限制动物蛋白摄入：大量摄入动物蛋白增加体内的酸性代谢产物，增加肾小球钙滤过，抑制钙重吸收，引起高钙尿症，一般来说，蛋白质的摄入量以每日不超过80g为宜；③噻嗪类利尿剂：噻嗪类利尿剂可以促进远曲小管对钙的重吸收，从而减少尿钙的排泄。因此，临床常用双氢克尿噻（25～50mg/d）作为高尿钙的首选治疗用药，通常在用药的第二周末，尿钙的排泄即可出现显著的下降。

2. 尿酸结石的治疗 ①饮食治疗：高尿酸尿症病人的饮食特点是能量摄入过多，高蛋白、高脂肪及大量饮酒，应做到少摄入含嘌呤丰富的食物，如豆制品，海鲜，动物内脏，酒类饮料等，每日的蛋白摄入量不超过1g/kg体重为宜；②多饮水和碱化尿液：饮水不足或慢性脱水会增加尿酸浓度，降低尿液pH，不仅可促进尿酸结晶形成，还可使其作为含钙结石附着生长的模板，故应充分饮水保持每日尿量达2000～3000ml以上，尤其强调睡前多饮水，以保证夜间尿量充足。随着尿pH的提高，尿酸的溶解度明显增加，保持尿pH在6.5～6.8能使尿酸处于非饱和状态，不易形成结晶沉淀；③抑制尿酸合成的药物：临床上最常用的是别嘌呤醇，可竞争性抑制尿酸代谢最后阶段的黄嘌呤氧化酶，从而抑制次黄嘌呤和黄嘌呤转变为尿酸，这些尿酸前体可直接被排出。

3. 草酸钙结石 病人往往有高草酸尿症，可分为原发性高草酸尿症和肠源性高草酸尿症。原发性高草酸尿症的发病机制主要是遗传性乙醛酸代谢障碍，因为酶的缺乏，影响乙醛酸在体内向甘氨酸转化，大量堆积被氧化成草酸而经肾脏排泄进入尿液。该病目前尚无特异性药物治疗方法，内科治疗的目的主要是减少草酸盐的排泄和增加其溶解度。大量饮水保持尿液稀释，补充磷酸盐或氧化镁制剂有助于防止结石的形成，另外，服用大剂量维生素B_6（300～500mg/d）能降低尿草酸盐的排泄。肠源性高草酸尿症的治疗主要包括：①限制草酸摄入，饮食中的草酸量可以直接决定肠道内可被吸收的草酸量，45%的高草酸尿症患者对限制饮食中的草酸摄入有反应，尽量少摄入富含草酸的食物，如菠菜，大黄，花生，巧克力，草莓和茶叶等；②避免大剂量应用维生素C，25%～30%的尿液草酸为饮食中维生素C的代谢产物，大量摄入维生素C能明显增加尿液草酸的排泄，并导致含草酸结石的形成；③高钙饮食，25%的食入草酸在肠道内与钙结合，形成不溶性草酸钙由粪便排出，以前认为增加钙摄入会增加肾结石形成的风险，但近年来的研究显示肾结石病人的钙摄入往往是减少的。因此，在减少草酸摄入的同时，应适当增加钙的摄入，以促进肠道内形成不溶性草酸钙而减少将草酸吸收到血液内而增加草酸从尿中排泄；④避免高脂饮食和高蛋白饮食。过量摄入脂肪和蛋白会增加尿草酸排泄，应予以避免。

4. 胱氨酸结石 ①低蛋白饮食，减少摄入食物中的甲硫氨酸；②大量饮水和碱化尿液，一般要求每日饮水4L以上，提高尿液pH，有利于增加胱氨酸溶解度；③青霉胺：青霉胺与胱氨酸结合后形成的胱氨酸青霉胺的溶解度比胱氨酸大50倍，但应注意其副作用，如过敏、发热、药疹、肾病综合征和血细胞减少等。

【预防】

（一）饮食预防

饮用足够多的水，保持每日尿量2000～3000ml以上，可大幅度降低尿液中盐的饱和度，减少结石高危患者形成结石的几率。限制肉类食品摄入，限制钠盐、草酸、嘌呤类食物摄入，增加食用富含纤维素的粗粮，增加富含枸橼酸的水果摄入。

（二）治疗原发疾病和药物预防

要预防结石复发，就必须去除结石的病因，针对原发疾病进行有效治疗。如应用噻嗪类利尿剂预防特发性高钙尿症肾结石的复发；应用别嘌呤醇预防尿酸结石复发；补充枸橼酸盐和镁

剂增加尿液中抑制结石形成的物质,预防草酸钙结石复发。

(三) 去除局部复发因素

尿路梗阻、感染和异物是促进结石形成的主要局部因素,在结石的预防中需要通过解除梗阻、控制泌尿道感染和取出结石等异物打破这三者之间互为因果、互相促进的恶性循环。

(陈江华)

推荐阅读文献

1. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical Management of Kidney Stones: AUA Guideline. J Urol. 2014;192(2):316-324
2. Asplin JR. Evaluation of the kidney stone patient. Semin Nephrol, 2008, 28(2):99-110
3. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. J Clin Invest, 2005, 115(10):2598-2608
4. Robertson WG. Kidney models of calcium oxalate stone formation. Nephron Physiol, 2004, 98(2):21-30
5. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med, 1992, 327:1141-1152

Notes

第十章　急性肾损伤

要点：

1. 急性肾损伤比急性肾衰竭更好地反映急性肾脏损伤的全过程，尤其是早期阶段，因而有助于早期诊断和早期防治。

2. 急性肾损伤可以按病因分为肾前性、肾性和肾后性三类。临床最常见的为肾前性，急性肾小管坏死是其主要表现。

3. 急性肾小管坏死的典型病程分为起始期、进展期、维持期和恢复期。急性肾损伤常导致临床危急症，包括水钠潴留导致水肿及急性左心衰、高钾血症和代谢性酸中毒等。

4. 急性肾损伤确诊后应进一步明确病因，以利于及时采取针对性的防治措施。

5. 急性肾损伤的死亡率较高，改善预后的关键在于早期诊断和早期治疗。早期有效干预可使肾前性急性肾损伤的病情逆转。当出现临床急诊而内科保守治疗无效时，需及时行肾脏替代疗法，包括血液透析、腹膜透析和连续性肾脏替代治疗等。

急性肾损伤(acute kidney injury，AKI)是对既往急性肾衰竭(acute renal failure，ARF)概念扩展和向疾病早期的延伸，是指由多种病因引起短时间(数小时至数天)内肾功能突然下降而出现的临床综合征。由于近年来研究发现肾功能轻度减退即可导致患者并发症发生率及总体死亡率升高，故目前将 ARF 更新为 AKI，以利于疾病早期诊断和防治。2005 年急性肾损伤网络(acute kidney injury network，AKIN)将 AKI 定义为：病程不超过 3 个月的肾脏功能或结构异常，包括血、尿、组织学、影像学及肾损伤标志物检查异常。AKI 既可发生在原来无肾脏疾病患者，也可发生在原有慢性肾脏病基础上。肾小球滤过率(glomerular filtration rate，GFR)下降的同时伴有氮质废物如肌酐和尿素氮等潴留，水、电解质和酸碱平衡紊乱及全身各系统并发症。

AKI 是涉及临床各学科常见危重病症，其发病率在综合性医院为 3%～10%，在重症监护病房为 30%～60%，危重 AKI 患者死亡率高达 30%～80%，存活患者约 50% 遗留永久性肾功能减退，部分需要终身透析，防治形势十分严峻。

【病因和分类】 AKI 病因众多，根据病因发生的解剖部位可分为肾前性、肾性和肾后性三大类。

肾前性 AKI 指各种原因引起肾实质血流灌注减少，导致肾小球滤过减少和 GFR 降低，常见病因包括各种原因液体丢失和出血，引起有效动脉血容量减少；肾内血流动力学改变(包括肾前小动脉收缩或肾后小动脉扩张)，导致肾血流灌注减少，约占 AKI 的 55%。肾性 AKI 伴肾实质损伤，最常见的是肾缺血和肾毒性药物或毒素导致的急性肾小管坏死；其他还包括急性间质性肾炎，肾小球疾病和血管疾病等，约占 AKI 的 40%。肾后性 AKI 特征是急性尿路梗阻，梗阻可发生在从肾盂到尿道的尿路中任何部位，约占 AKI 的 5%。

【发病机制及病理生理】

(一) 肾前性 AKI

肾前性 AKI 由肾脏血流灌注不足所致，见于细胞外液容量减少，或虽然细胞外液容量正常，

但有效循环容量下降的某些疾病，或某些药物引起的肾小球毛细血管灌注压降低。常见病因包括：①有效血容量不足；②心排量降低；③全身血管扩张；④肾动脉收缩；⑤肾血流自主调节反应受损（表5-10-1）。

表5-10-1 肾前性急性肾损伤的主要病因

病因	常见临床疾病及诱因
1. 有效血容量不足	（1）出血：外伤、手术、产后、出血性疾病等 （2）胃肠道体液丢失：呕吐、腹泻、引流等 （3）肾脏液体丢失：利尿剂应用过度、尿崩症、肾上腺皮质功能不全等 （4）皮肤黏膜体液丢失：烧伤、高热等 （5）向细胞外液转移：胰腺炎、挤压综合征、低白蛋白血症等
2. 心排量降低	（1）心脏疾病：心肌病、瓣膜病、心包炎、心律失常等 （2）肺动脉高压、肺栓塞 （3）正压机械通气
3. 全身血管扩张	（1）药物：降压药、降低心脏后负荷药物、麻醉药等 （2）脓毒血症 （3）肝硬化失代偿期（肝肾综合征） （4）变态反应
4. 肾动脉收缩	（1）药物：肾上腺素、去甲肾上腺素、麦角胺等 （2）高钙血症 （3）脓毒血症
5. 肾自主调节反应受损	ACEI、ARB、NSAIDs、CsA等

*ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂；ARB：血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂；NSAIDs：非甾体类抗炎药；CsA：环孢素A

在肾前性AKI早期，肾血流自我调节机制通过调节肾小球出球和入球小动脉血管张力，即入球小动脉扩张和出球小动脉收缩，以维持GFR和肾血流量，可使肾功能维持正常。鉴于肾前性AKI常可逆转，且死亡率低，故早期诊断并及时纠正潜在的病理生理异常极为关键。如果不早期干预，则肾实质缺血加重，进一步引起肾小管细胞损伤，发展为肾性AKI。从肾前性氮质血症进展到缺血性肾损伤是一连续过程，预后主要取决于起始病因严重性及持续时间。

（二）肾性AKI

引起肾性AKI的病因众多，可累及肾单位和间质任何部位。按照损伤起始部位，肾性AKI可分为小管性、间质性、血管性和小球性（表5-10-2）。其中肾小管上皮细胞损伤，通常称为急性肾小管坏死（acute tubular necrosis，ATN），常由缺血所致，也可由肾毒性药物引起，大多发生在多因素综合作用基础上，如老年、合并糖尿病等。不同病因、不同病理损害类型ATN可以有不同始动机制和持续发展因素，但均涉及GFR下降及小管上皮细胞损伤两个方面，并影响细胞修复过程及预后。从肾前性AKI进展到缺血性ATN一般经历四个阶段：起始期、进展期、持续期及恢复期。

表5-10-2 肾实质性急性肾损伤的主要病因

病因	常见临床疾病及诱因
1. 肾血管疾病	（1）肾动脉：血栓形成、粥样硬化斑块、主动脉夹层瘤、大动脉炎 （2）肾静脉：血栓形成、静脉受压等
2. 肾小球疾病和肾脏微血管疾病	（1）炎症：急性肾小球肾炎、新月体肾炎、IgA肾病和膜增生性肾小球肾炎等急性加重、系统性小血管炎 （2）微血管病：溶血尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜、弥散性血管内凝血（DIC） （3）血管痉挛：恶性高血压、先兆子痫、高钙血症、硬皮病

Notes

续表

病因	常见临床疾病及诱因
3. 急性间质性肾炎	(1) 过敏性间质性肾炎:由药物、食物等引起 (2) 感染:细菌、病毒、真菌等所致 (3) 肿瘤浸润:淋巴瘤、白血病、类肉瘤等
4. 急性肾小管坏死	(1) 缺血性:肾前性 AKI 持续加重进展而致 (2) 外源性毒素:抗生素、非甾体类解热镇痛药、抗肿瘤药物、造影剂、有机溶剂、钙调磷酸酶类免疫抑制剂 (3) 内源性毒素:血红蛋白、肌红蛋白、尿酸、免疫球蛋白轻链等
5. 肾移植排斥反应	

在起始期(持续数小时至数周),由于肾血流量下降引起肾小球滤过压下降,上皮细胞坏死脱落形成管型导致肾小管液流受阻,肾小球滤出液因肾小管上皮细胞损伤回漏进入间质等原因,导致 GFR 下降。缺血性损伤在近端肾小管的 S_3 段和髓袢升支粗段髓质部分最为明显,因此处溶质主动转运功能(ATP 依赖)非常活跃,但在外髓部位局部氧分压较低,对缺血缺氧十分敏感。肾小管细胞缺血可导致 ATP 耗竭、溶质主动转运受抑制、细胞骨架瓦解、细胞极性丧失、紧密连接完整性破坏、氧自由基形成。如果肾血流量不能及时恢复,则细胞损伤进一步加重引起细胞凋亡、坏死。袢升支粗段损伤还可使 T-H 糖蛋白易在粗段中沉积,引起远端小管腔阻塞及管腔液外溢。

在进展期,肾内微血管充血明显伴持续组织缺氧及炎症反应,病变尤以皮髓交界处最为明显,此部位血管内皮细胞功能障碍及白细胞黏附明显,进而影响再灌注。

在持续期(常为 1 ~ 2 周),GFR 仍保持在低水平(常为 5 ~ 10ml/min),尿量也最少,各种尿毒症并发症开始出现。但小管细胞不断修复、迁移、增殖,以重建细胞、小管的完整性。此期全身血流动力学改善但 GFR 持续低下,原因不明,可能与肾内血管的持续收缩、内皮细胞损伤后释放血管活性物质失调诱发髓质缺血、髓质血管充血、肾实质细胞或白细胞释放炎症介质和活性氧引起的再灌注损伤等有关。此外,上皮细胞损伤还可通过管-球反馈引起持续的肾内血管收缩,远端肾小管的致密斑感受到近端肾单位重吸收障碍引起的远端钠排泄增加,刺激邻近的入球小动脉收缩,肾小球灌注和滤过下降,并形成恶性循环。

在恢复期,小管上皮细胞逐渐修复、再生,正常的细胞及器官功能逐步恢复,GRF 开始改善。此期如果上皮细胞功能延迟恢复,溶质和水的重吸收功能相对肾小球滤过功能也延迟恢复,可伴随明显的多尿期。

肾毒性物质可引起肾小管的直接或间接损伤。老年、糖尿病、低血压及有效血容量不足、原先存在 CKD、同时合用其他毒性药物的患者应用肾毒性药物后更易出现肾损伤。氨基糖苷类抗生素肾毒性的发生率在普通人群为 3% ~ 5%,上述高危人群则高达 30% ~ 50%。

造影剂、环孢素 A、他克莫司、NSAIDs 等可引起肾小动脉收缩导致肾损伤。造影剂还可通过产生活性氧和高渗刺激等机制直接损伤肾小管上皮细胞。

抗生素和抗肿瘤药物一般通过直接的肾小管上皮细胞毒性作用引起 ATN。氨基糖苷类抗生素可蓄积在肾小管上皮细胞,引起局部氧化应激及细胞损伤,最终引起 ATN,潜伏期为数天。两性霉素 B 可通过直接损伤近端肾小管上皮细胞及引起肾内血管收缩导致 AKI,其肾毒性作用呈剂量依赖性。顺铂、卡铂等抗肿瘤药物可蓄积在近端肾小管引起 AKI,常伴有低钾和低镁血症,潜伏期为 7 ~ 10 天。异环磷酰胺可引起出血性膀胱炎、血尿及急性或慢性肾损伤,常伴有Ⅱ型肾小管酸中毒和 Fanconi 综合征。阿昔洛韦、磺胺类药物可在肾小管内形成结晶,导致肾小管内梗阻,从而引起 AKI。

内源性肾毒性物质包括钙、肌红蛋白、血红蛋白、尿酸盐、草酸盐、骨髓瘤轻链蛋白等。高钙

Notes

血症可通过引起肾内血管收缩、强制利尿致使有效血容量不足等机制导致 GFR 下降。横纹肌溶解症及溶血均可引起 AKI，横纹肌溶解症常见原因包括挤压伤、急性肌肉缺血、长时间癫痫发作、过度运动、体温过高、感染及代谢性疾病（如低磷血症、严重甲状腺功能减退等），可卡因、3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂等药物也可引起骨骼肌损伤。肌红蛋白、血红蛋白一方面引起肾内氧化应激而损伤肾小管上皮细胞，另一方面形成肾小管内管型，造成肾小管梗阻。肌红蛋白、血红蛋白还可抑制一氧化氮，引起肾内血管收缩及缺血。某些化合物，如乙二醇（草酸钙代谢物）、甲氨蝶呤及多发性骨髓瘤轻链蛋白等，其原形或代谢产物可以凝结，造成肾小管内梗阻。

急性间质性肾炎（acute interstitial nephritis，AIN）是引起 AKI 的重要病因。AIN 的病因主要分为三类：①药物：通常由青霉素类、头孢菌素类、磺胺类等抗生素及 NSAIDs 等引起。其发病机制主要为Ⅳ型变态反应；②感染：主要见于细菌或病毒感染等；③特发性：见于系统性红斑狼疮、干燥综合征、冷球蛋白血症及原发性胆汁性肝硬化等。AIN 时肾间质见明显 T 淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞等炎性细胞浸润，可见肾小管坏死，病变呈弥散或片状分布。有时可见肉芽肿，尤以药物所致超敏反应时明显。药物所致 AIN 还可见嗜酸细胞浸润。如出现肾间质纤维化和肾小管萎缩，则提示 AIN 转向慢性化发展。

血管性疾病导致的肾性 AKI 包括肾脏微血管和大血管病变。传统的肾脏微血管疾病如血栓性血小板减少性紫癜、溶血-尿毒综合征、HELLP 综合征（溶血、肝酶升高、血小板减少）等均可引起肾小球毛细血管血栓形成和微血管闭塞，最终导致 AKI。肾脏大血管病变如动脉粥样硬化的板块破裂和脱落，导致肾脏微栓塞和胆固醇结晶，继而引起 AKI。多见于原先患有动脉粥样硬化疾病的患者接受血管介入治疗或应用抗凝治疗后。

肾小球肾炎主要见于原发性和继发性新月体肾炎，以及系统性红斑狼疮、IgA 肾病等的急性加重。

（三）肾后性 AKI

双侧尿路梗阻或孤立肾患者单侧尿路出现梗阻时可发生肾后性 AKI。常见原因包括前列腺肥大、前列腺或膀胱颈部肿瘤、某些腹膜后疾病等。尿路的功能性梗阻主要是指神经源性膀胱。此外，双侧肾结石、肾乳头坏死、血凝块、膀胱癌时可引起尿路腔内梗阻，而腹膜后纤维化、结肠癌、淋巴瘤等可引起尿路腔外梗阻。尿酸盐、草酸盐、阿昔洛韦、磺胺类、甲氨蝶呤及骨髓瘤轻链蛋白等可在肾小管内形成结晶，导致肾小管梗阻。

尿路发生梗阻时，尿路内反向压力首先传导到肾小球囊腔，由于肾小球入球小动脉扩张，早期 GRF 尚能暂时维持正常。但如果短时间内梗阻无法解除，GFR 将逐渐下降。当梗阻持续时间达到 12～24h 时，肾血流量和 GFR 降低。在此间期，肾皮质大量区域出现无灌注或低灌注状态，导致 GFR 下降。

【病理】 由于病因及病变严重程度的不同，病理改变可有显著差异。肉眼见肾脏增大，质软，剖面可见髓质呈暗红色，皮质肿胀，因缺血而呈苍白色。典型的缺血性 ATN 光镜检查见肾小管上皮细胞片状和灶性坏死，从基膜上脱落，造成肾小管腔管型堵塞。管型由脱落的肾小管上皮细胞及其碎片、Tamm-Horsfall 蛋白和色素等组成。近端小管的 S_3 段坏死最为严重，其次为髓袢升支粗段的髓质部分。肾缺血引起者，基底膜常遭破坏。如基底膜完整性存在，则肾小管上皮细胞可迅速再生，否则肾小管上皮不能再生。

肾毒性 ATN 形态学变化最明显部位在近端肾小管的曲部和直部。肾小管细胞坏死程度比缺血性导致者明显轻。

AIN 的病理特征是间质炎症细胞浸润，包括 T 淋巴细胞和单核细胞，偶尔有浆细胞及嗜酸性粒细胞。

【临床表现】 急性肾损伤的临床表现差异很大，与病因和所处的 AKI 分期不同有关。明显

Notes

的症状常出现于病程后期肾功能严重减退时，常见症状包括乏力、食欲缺乏、恶心、呕吐、瘙痒、尿量减少或尿色加深，容量过多导致急性左心衰竭时可以出现气急、呼吸困难。体检可见外周水肿、肺部湿啰音、颈静脉怒张等。AKI 的首次诊断常常是基于实验室检查异常，特别是血清肌酐的绝对或相对升高，而不是基于临床症状与体征。

ATN 是肾性 AKI 最常见类型，其临床病程可分为三期：

（一）起始期

此期患者常遭受一些已知 ATN 的病因，例如低血压、缺血、脓毒症和肾毒素，但尚未发生明显肾实质损伤。在此阶段如能及时采取有效措施，AKI 常常是可预防的。但随着肾小管上皮发生明显损伤，GFR 逐渐下降，从而进入维持期。

（二）维持期

该期一般持续 7～14 天，但也可低至数天或长至 4～6 周。GFR 维持在低水平。部分患者可出现少尿（<400ml/d）和无尿（<100ml/d），但也有些患者可无少尿，尿量在 400～500ml/d 以上。后者称为非少尿型 AKI，其病理生理基础目前尚不完全清楚，一般认为是病情较轻的表现。但不论尿量是否减少，随着肾功能减退，临床上出现一系列尿毒症表现，主要是尿毒症毒素潴留和水、电解质及酸碱平衡紊乱所致。AKI 的全身表现包括消化系统症状，如食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，严重者可发生消化道出血；呼吸系统表现主要是容量过多导致的急性肺水肿和感染；循环系统多因尿少及水钠潴留，出现高血压及心力衰竭、肺水肿表现，因毒素滞留、电解质紊乱、贫血及酸中毒引起心律失常及心肌病变；神经系统受累可出现意识障碍、躁动、谵妄、抽搐、昏迷等尿毒症脑病症状；血液系统受累可有出血倾向及贫血。感染是急性肾损伤常见而严重的并发症。在 AKI 同时或疾病发展过程中还可并发多脏器功能障碍综合征，死亡率极高。此外，水、电解质和酸碱平衡紊乱表现为水过多、代谢性酸中毒、高钾血症、低钠血症、低钙和高磷血症等。

（三）恢复期

GFR 逐渐升高，并恢复正常或接近正常范围。少尿型患者开始出现尿量增多，继而出现多尿，再逐渐恢复正常。与 GFR 相比，肾小管上皮细胞功能恢复相对延迟，常需数月后才能恢复。部分患者最终遗留不同程度的肾脏结构和功能损伤。

【实验室与辅助检查】

（一）血液检查

可有贫血，早期程度常较轻，如肾功能长时间不恢复，则贫血程度可以较重。另外，一些引起 AKI 的基础疾病本身可以引起贫血，如大出血、严重创伤、重度感染、系统性红斑狼疮和多发性骨髓瘤等。血清肌酐和尿素氮进行性上升，高分解代谢者上升速度较快，横纹肌溶解引起肌酐上升更快。血清钾浓度升高，血 pH 和碳酸氢根离子浓度降低，血钙降低，血磷升高。

（二）尿液检查

不同病因所致 AKI 的尿检异常可截然不同。肾前性 AKI 时无蛋白尿和血尿，可见少量透明管型。ATN 时可有少量蛋白尿，以小分子蛋白为主；尿沉渣检查可见肾小管上皮细胞、上皮细胞管型和颗粒管型及少许红、白细胞等；因肾小管重吸收功能减退，尿比重降低且较固定，多在 1.015 以下，尿渗透浓度<350mmol/L，尿与血渗透浓度之比<1.1，尿钠含量增高，滤过钠排泄分数（FE_{Na}）>1%。应注意尿液诊断指标的检查须在输液、使用利尿剂前进行，否则会影响结果。肾小球肾炎所致 AKI 常可见明显的蛋白尿和/或血尿，FE_{Na}<1%。AIN 时可有少量蛋白尿，且以小分子蛋白为主；血尿较少，为非畸形红细胞；可有轻度白细胞尿，药物所致者可见少量嗜酸细胞，当尿液嗜酸细胞占总白细胞比例大于 5% 时，称为嗜酸细胞尿；可有明显肾小管功能障碍表现，FE_{Na}>1%。肾后性 AKI 尿检异常多不明显，可有轻度蛋白尿、血尿，合并感染时可出现白细胞尿，FE_{Na}<1%。肾小球疾病引起者可出现大量蛋白尿或血尿，且以变形红细胞为主。

Notes

(三) 影像学检查

尿路超声波检查有助于排除尿路梗阻及与慢性肾脏病鉴别。如有足够理由怀疑存在梗阻，且与急性肾功能减退有关，可作逆行性或静脉肾盂造影。CT 血管造影、MRI 或放射性核素检查对了解血管病变有帮助，明确诊断仍需行肾血管造影，但造影剂可加重肾损伤。

(四) 肾活检

肾活检是 AKI 鉴别诊断重要手段。在排除了肾前性及肾后性病因后，拟诊肾性 AKI 但不能明确病因时，均有肾活检指征。

【诊断】 根据原发病因，肾小球滤过功能急性进行性减退，结合相应临床表现，实验室与影像学检查，一般不难作出诊断，但既往 AKI 临床诊断标准并不统一。

近年来，急性透析质量倡议(ADQI)、急性肾损伤网络(AKIN)和改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)等多个国际组织分别制订了 AKI 临床诊断及分期标准如“RIFLE 标准”、“AKI 共识”等，但仍存在一定局限性。

晚近，KDIGO 制订的 AKI 临床实践指南规定，符合以下情况之一者即可临床诊断 AKI：①48h 内SCr 升高≥0.3mg/dl(≥26.5mol/L)；②确认或推测 7d 内 SCr 较基础值升高≥50%；③尿量减少[<0.5ml/(kg·h)]，持续时间≥6h。详见表 5-10-3。

表 5-10-3 急性肾损伤的 KDIGO 分期标准

分期	血清肌酐标准	尿量标准
1 期	绝对升高≥0.3mg/dl(≥26.5mol/L) 或较基础值相对升高≥50%，但<1 倍	<0.5ml/(kg·h)(≥6h，但<12h)
2 期	较基础值相对升高≥1 倍，但<2 倍	<0.5ml/(kg·h)(≥12h)
3 期	升高至≥4.0mg/dl(≥353.6mol/L) 或较基础值相对升高≥2 倍 或开始时肾脏替代治疗 或<18 岁患者 eGFR 下降至<35ml/(min·1.73m^2)	<0.3ml/(kg·h)(≥24h) 或无尿≥12h

需要注意的是，单独用尿量改变作为诊断与分期标准时，必须考虑其他影响尿量因素如尿路梗阻、血容量状态、使用利尿剂等。此外，由于血清肌酐影响因素众多(性别、年龄、营养状况、体重、肌肉量和代谢)且敏感性较差(GFR 下降 50%以上时血清肌酐才上升)，故并非肾损伤最佳标志物。某些反映肾小管上皮细胞损伤的新型生物学标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肾损伤分子-1(kidney injury molecule 1, KIM-1)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、胱抑素 C、肝型脂肪酸结合蛋白(liver fatty acid-binding proteins, L-FABP)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-2 和胰岛素样生长因子结合蛋白(Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2[TIMP-2]·IGF-Binding Protein-7[IGFBP-7])等，可能有助于早期诊断及预测 AKI 患者预后，用于指导临床干预，值得进一步深入研究。

NGAL 是载脂蛋白超家族新成员，分子量 25kD，在人类许多组织中呈低表达状态，高表达于受损上皮细胞。与心脏术后 24～48h AKI 患者血肌酐才明显升高相比，术后 2～6h 血、尿 NGAL 水平即升高 10 倍以上，在造影剂相关 AKI、脓毒症相关 AKI 和肾移植后 AKI 早期，血、尿 NGAL 水平同样显著升高。荟萃分析显示血和尿 NGAL 均为 AKI 独立预测因子，且 NGAL 能有效预测 AKI 患者预后(需要肾脏替代治疗和死亡风险)，但血 NGAL 检测可受其他疾病影响，如慢性肾脏病、高血压、全身性感染、炎症性疾病和恶性肿瘤等，慢性肾病患者血 NGAL 水平与肾损伤程度密切相关，但升高幅度仍远低于 AKI 时。

KIM-1 属Ⅰ型跨膜糖蛋白，正常肾组织不表达，但在缺血和肾毒性损伤后肾近曲小管上皮细胞中持续高表达直到上皮细胞完全修复，可在尿液中检测到 KIM-1 胞外区，代表了早期和正在

Notes

进行的近端小管上皮细胞损伤。KIM-1在尿中性质稳定，不受尿液理化特性影响。尿KIM-1在AKI后6~12h上升，在各种病因导致的ATN中，缺血性ATN患者尿KIM-1水平最高，其次是造影剂所致ATN，尿KIM-1水平还与AKI预后密切相关。

IL-18是作为促炎细胞因子在许多器官炎性反应和缺血性损伤中起重要作用。分子量18kD，AKI后主要在近端小管产生，直接参与AKI病理生理过程。尿IL-18在AKI患者心脏术后4~6h升高，12h达峰值且48h仍然升高。IL-18还可用于AKI鉴别诊断和预后判断，ATN患者尿IL-18水平明显高于肾前性AKI、慢性肾脏病、尿路感染等其他患者，且与预后密切相关。但尿IL-18水平在系统性红斑狼疮、炎症性肠病、类风湿关节炎等炎症性疾病中也升高，限制了其应用。

胱抑素C是半胱氨酸蛋白酶抑制剂，分子量13kD，体内有核细胞均可产生。胱抑素C能自由滤过肾小球，被肾小管完全重吸收后分解，且肾小管不再分泌，胱抑素C不受常规储存环境和常见干扰因素如性别、年龄和种族等的影响，检测方法成熟，用作GFR评价时优于血清肌酐。AKI时血胱抑素C升高比血清肌酐提早1~2天，但目前用于诊断AKI的血胱抑素C水平升高阈值还不统一。

L-FABP表达于人类近端肾小管上皮细胞，分子量14kD，是参与游离脂肪酸在肾小管内代谢的关键蛋白，AKI时L-FABP作为内源性抗氧化剂在肾小管缺氧/再氧化过程中起保护作用。尿L-FABP水平与肾小管间质损伤严重程度密切相关，故可用作AKI早期检测的标志物和预测因子，但目前尚缺乏统一的检测手段。

由于不同生物学标志物在AKI后开始升高和持续时间均不一致，在不同类型AKI中预测价值也不尽相同，选择多个标志物联合检测，可能有助于提高AKI的早期诊断、鉴别诊断及早期预后预测效果。

【鉴别诊断】 仔细寻找有无基础慢性肾脏疾病，详细询问病史及体格检查有助于寻找AKI病因。应仔细鉴别每一种可能的AKI病因。先筛查肾前性和肾后性因素，再评估可能的肾性AKI病因，确定为肾性AKI后，还应鉴别是肾小球、肾血管抑或肾间质病变引起。注意识别慢性肾脏病基础上的AKI。

新鲜尿液镜检有助于发现一些重要诊断意义的细胞成分，如各种管型、红细胞、白细胞包括嗜酸性细胞等。AKI时尿检常见异常见表5-10-4。血和尿钠、钾、氯、肌酐等生化检测还可用于计算尿钠排泄分数（FE_{Na}）。FE_{Na}计算公式如下：

$$FE_{Na}=\frac{尿钠/血清钠}{尿肌酐/血清肌酐}\times100\%$$

FE_{Na}可用于帮助判断AKI病因（表5-10-5）。在碱中毒伴尿液中碳酸氢钠含量增加导致尿钠排泄增加时，可采用尿氯排泄分数（FE_{Cl}）作为判断指标。

此外，肾脏超声波检查可以判断双肾大小及形态、是否存在尿路梗阻等，是AKI诊断和鉴别诊断的基本检查项目之一。

表5-10-4　急性肾损伤时尿液检查常见异常

急性肾损伤病因	尿液检查
肾前性	正常或透明管型
肾性	
急性肾小管坏死	棕色颗粒管型、上皮细胞管型
间质性肾炎	白细胞尿、血尿、轻度蛋白尿、颗粒管型、上皮细胞管型、嗜酸性粒细胞
肾小球肾炎	血尿（畸形红细胞为主）、蛋白尿、红细胞管型、颗粒管型
肾血管性疾病	正常或血尿、轻度蛋白尿
肾后性	正常或血尿、颗粒管型、脓尿

Notes

表 5-10-5 急性肾损伤时部分尿液诊断指标的比较

尿液检查	肾前性急性肾损伤	急性肾小管损伤
尿比重	>1.020	<1.010
尿渗透压(mmol/L)	>500	<350
尿钠(mmol/L)	<20	>40
尿肌酐/血清肌酐	>40	<20
血尿素氮/血清肌酐	>10	<10
钠排泄分数	<1%	>1%

(一) 与肾前性 AKI 鉴别

肾前性氮质血症是 AKI 最常见原因,应详细询问病程中有无引起容量绝对不足或相对不足的原因,包括呕吐、腹泻、食欲缺乏、严重充血性心力衰竭、利尿剂使用不当等。此外,还要注意询问近期有无 NSAIDs、ACEIs 及 ARBs 等药物应用史,是否口干。体检时应注意有无容量不足的常见体征,包括心动过速、全身性或体位性低血压、黏膜干燥、皮肤弹性差等。肾前性 AKI 时,实验室检查可见血清肌酐和尿素氮升高、FE_{Na}常<1%。但服用呋塞米等利尿剂的肾前性 AKI 患者,受利尿剂利钠作用影响,FE_{Na}可以>1%。可改用尿尿素排泄分数(FE_{urea}),计算方法与尿钠排泄分数类似,FE_{urea}<35%提示肾前性 AKI。此外,当尿液中出现过量碳酸氢钠、葡萄糖、甘露醇等无法重吸收溶质时,FE_{Na}也常>1%。慢性肾脏病、ATN、梗阻性肾病晚期,FE_{Na}、FE_{urea}也均不可靠。

肾前性 AKI 时由于肾小管功能未受损,低尿流速率导致小管重吸收尿素增加,使血尿素氮和血清肌酐升高不成比例,血浆尿素氮(mg/dl)/血清肌酐(mg/dl)比值可超过 10~15:1,常大于 20:1。尽管此值在肾前性是典型表现,有助于鉴别诊断,但也可见于肾后性 AKI。血尿素氮/血清肌酐比值升高还需排除胃肠道出血(尿素产生增多)、消瘦(肌酐生成减少)等其他原因。

临床上怀疑肾前性少尿时,可进行补液试验,即输液(5%葡萄糖 200~250ml)并注射利尿剂(呋塞米 40~100mg),以观察输液后循环系统负荷情况。如果补足血容量后血压恢复正常,尿量增加,则支持肾前性少尿诊断。低血压时间过长,特别是老年人伴心功能不全时,补液后尿量不增多应怀疑肾前性氮质血症时间过长已发展为 ATN。

(二) 与肾性 AKI 鉴别

肾性 AKI 包括多种疾病导致的不同部位肾损伤。肾前性因素所致 ATN 患者常有前述导致有效血容量不足疾病的病史和体征,或有导致肾内血流调节异常的药物应用史。部分患者近期常有肾毒性药物应用史。肾毒性药物既可导致 ATN,也可引起 AIN。AIN 常伴有发热、皮疹、淋巴结肿大及关节酸痛、血嗜酸性粒细胞和 IgE 升高等,结合停药后反应可作出鉴别。尿液嗜酸性细胞计数增多也提示 AIN,但敏感性和特异性不高。肾小球肾炎、肾脏微血管疾病等所致 AKI 常伴有中等度以上蛋白尿、肾小球源性血尿,某些继发性疾病还常伴有其他系统受累表现,结合实验室与辅助检查异常,可资鉴别。肾活检常有助诊断和鉴别诊断。

ATN、AIN 时常伴有 FE_{Na}>1%,但肾小球肾炎、肾微血管性疾病时,FE_{Na}<1%。

(三) 与肾后性 AKI 鉴别

肾后性 AKI 常有前列腺肥大、前列腺肿瘤、淋巴瘤、膀胱颈部肿瘤、腹膜后疾病等病史,突然发生的尿量减少或与无尿交替、肾绞痛、胁腹或下腹部疼痛、肾区叩击痛阳性及膀胱区叩诊呈浊音,均提示存在尿路梗阻可能。少尿或无尿患者常需鉴别是否存在肾后梗阻,但许多发生梗阻的肾后性 AKI 患者并不一定表现为少尿或无尿,需仔细鉴别。膀胱导尿兼有诊断和治疗意义。肾脏超声波检查可见肾盂分离(肾脏积水),但在肾后性 AKI 早期,超声波检查可出现假阴性。X 线检查可帮助确诊,但需注意造影剂常可加重肾损伤。

Notes

【治疗】 AKI 是一组临床综合征，并非单一疾病，不同病因、不同类型 AKI 其治疗方法有所不同。总的治疗原则是：尽早识别并纠正可逆病因，及时采取干预措施避免肾脏受到进一步损伤，维持水、电解质和酸碱平衡，适当营养支持，积极防治并发症，适时进行肾脏替代治疗。AKI 治疗包括以下方面：

（一）早期病因干预治疗

在 AKI 起始期及时干预能最大限度地减轻肾脏损伤，促进肾功能恢复。强调尽快纠正可逆性病因。无论何种原因引起的 AKI，都必须尽快纠正肾前性因素，包括扩容、改善低蛋白血症、降低后负荷以改善心输出量、停用影响肾灌注药物、调节外周血管阻力至正常范围等，钠排泄分数 <1% 时，干预容易奏效。

2012 年严重脓毒症及脓毒性休克防治指南建议，脓毒性休克时液体复苏的靶目标是平均动脉压 ≥65mmHg，且需根据年龄、基础血压及其他合并症情况等进行调整，老年人 MAP 至少在 75～80mmHg，肾脏才可能有效灌注，且应在复苏 6h 内达标。但大量补液可能引起容量过负荷，使死亡率升高。既往有充血性心力衰竭史者，容量复苏时更需小心，注意补液速度，以免诱发心衰。

由于应用胶体溶液扩容预防 AKI 的疗效仍缺乏有力的临床证据支持，部分血浆代用品甚至可能引起肾损伤，且胶体费用相对昂贵等原因，非出血性休克时，建议对存在 AKI 风险或合并 AKI 患者首先使用等张晶体而不是胶体（白蛋白或羟乙基淀粉）作为扩张血管内容量的干预手段。确诊 AKI 或 AKI 发病高危患者存在伴有血管收缩功能障碍性休克时，须应用血管加压药物联合液体复苏进行干预；对围术期 AKI 高危患者或脓毒症休克患者，需根据事先制订的方案进行血流动力学和氧合指标监测，以预防 AKI 发生或恶化。

此外，鉴于目前荟萃研究证实袢利尿剂对预防 AKI 无显著益处，对 AKI 严重程度亦无影响，且大剂量袢利尿剂（>1g/d）易引起耳聋等并发症，除非是针对病程早期容量过负荷状态，不应使用利尿剂来预防或治疗 AKI。

肾性 AKI 常病情复杂、治疗困难。继发于肾小球肾炎、小血管炎的 AKI 常需应用糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗。临床上怀疑 AIN 时，需尽快明确并停用可疑药物，确诊为药物所致者，应及时给予糖皮质激素治疗，起始剂量为 1mg/(kg·d)，3 天后逐渐减量，总疗程 1～4 个月。

肾后性 AKI 应尽早解除尿路梗阻，如前列腺肥大应通过膀胱留置导尿，肿瘤压迫输尿管可放置输尿管支架或行经皮肾盂造瘘术。

（二）营养支持治疗

维持机体营养状况和正常代谢，有助于损伤细胞的修复和再生，提高存活率。可优先通过胃肠道提供营养，酌情限制水分、钠盐和钾盐摄入，不能口服者需静脉营养。AKI 任何阶段总能量摄入应为 20～30kcal/(kg·d)，能量供给包括碳水化合物 3～5g（最高 7g）/kg、脂肪 0.8～1.0g/kg，非高分解代谢、无需肾脏替代疗法（renal replacement therapy，RRT）AKI 患者蛋白质或氨基酸摄入量 0.8～1.0g/(kg·d)，接受 RRT 者蛋白质或氨基酸摄入量 1.0～1.5g/(kg·d)，接受连续性肾脏替代疗法（continuous renal replacement therapy，CRRT）及高分解代谢患者蛋白质或氨基酸摄入量最高可达 1.7g/(kg·d)。静脉补充脂肪乳剂以中、长链混合液为宜，氨基酸的补充则包括必需和非必需氨基酸。营养支持总量与成分要根据临床情况增减。危重病患者胰岛素治疗靶目标为血浆葡萄糖 6.1～8.3mmol/L（110～149mg/dl）。

观察每日出入液量及体重变化，每日补液量应为显性失液量加上非显性失液量减去内生水量。由于非显性失液量和内生水量估计常有困难，每日大致进液量，可按前一日尿量加 500ml 计算。发热患者只要体重不增加，可适当增加进液量。肾脏替代治疗时补液量可适当放宽。

（三）并发症治疗

密切随访血清肌酐、尿素氮及血电解质变化。高钾血症是 AKI 主要死因之一，当血钾>

Notes

6mmol/L 或心电图有高钾表现或有神经、肌肉症状时需紧急处理。措施包括:①停用一切含钾药物和/或食物;②对抗钾离子心肌毒性:10% 葡萄糖酸钙稀释后静推(1～3 分钟起效,作用持续 30～60 秒);③转移钾:葡萄糖与胰岛素合用促进糖原合成,使钾离子向细胞内转移(50% 葡萄糖 50～100ml 或 10% 葡萄糖 250～500ml,加普通胰岛素 6～12U 静脉输注,葡萄糖与正规胰岛素比值约为 4:1,血钾可下降 0.5～1.2mmol/L,30 秒起效,作用持续 4～6h);伴代酸者补充碱剂,既可纠正酸中毒又可促进钾离子向细胞内流(5% $NaHCO_3$ 250ml 静滴,5～10 分钟起效,作用持续 2h);④清除钾:离子交换树脂(口服 1～2h 起效,灌肠 4～6h 起效,每 50g 聚磺苯乙烯使血钾下降0.5～10mmol/L),利尿剂(稀释后缓慢静推,多使用袢利尿剂,以增加尿量促进钾离子排出),紧急透析(腹透 2L/h,可交换 5mmol K^+,血透降钾最为有效)。

及时纠正代谢性酸中毒,可选用 5% 碳酸氢钠 125～250ml 静滴。对于严重酸中毒患者,如 HCO_3^-<12mmol/L 或动脉血 pH<7.15～7.2 时,纠酸的同时紧急透析治疗。

AKI 心力衰竭患者对利尿剂反应较差,对洋地黄制剂疗效也差,再加常合并电解质紊乱和肾脏排泄减少,易发生洋地黄中毒。药物治疗多以扩血管为主,以减轻心脏前负荷。容量过负荷患者,通过透析超滤脱水,缓解心衰症状最为有效。

感染是 AKI 常见并发症,也是死亡主要原因之一。应尽早使用抗生素。根据细菌培养和药物敏感试验选用对肾无毒性或低毒性药物,并按肌酐清除率调整用药剂量。

(四) 肾脏替代治疗

肾脏替代疗法是 AKI 治疗重要组成部分,包括腹膜透析、间歇性血液透析和 CRRT。目前腹膜透析较少用于重危 AKI 的治疗。但在经济欠发达地区以及灾难性事件导致大量患者需要治疗时,仍可应用腹膜透析治疗。

AKI 时 RRT 目的包括"肾脏替代"及"肾脏支持"两重作用。前者是干预因肾功能严重减退而出现可能危及生命的严重内环境紊乱,主要是纠正严重水、电解质、酸碱失衡和氮质血症。其中紧急透析指征包括预计内科保守治疗无效的严重代谢性酸中毒(动脉血 pH<7.2)和高钾血症(K^+>6.5mmol/L 或已经出现严重心律失常)、积极利尿治疗无效的严重肺水肿,以及出现严重尿毒症症状如脑病、心包炎、癫痫发作等。"肾脏支持"是支持肾脏维持机体内环境稳定,清除炎症介质、尿毒症毒素等各种致病性物质,防治可引起肾脏进一步损害的因素,减轻肾脏负荷,促进肾功能恢复,并在一定程度上支持其他脏器功能,为原发病和并发症的治疗创造条件。如充血性心力衰竭时清除过多体液、肿瘤化疗时清除由于肿瘤细胞坏死产生的大量代谢产物、急性呼吸窘迫综合征时减轻肺水肿和清除部分炎症介质、脓毒血症时清除炎症介质等。具体指征见《血液净化疗法》章。

目前,有关危重 AKI 时肾脏替代治疗的时机、模式、剂量等问题,仍是临床研究的热点。重症 AKI 倾向于早期开始肾脏替代治疗,其目的是尽早清除体内过多的水分、毒素,提供内环境支持,有利于肾损伤细胞修复和再生,有助于液体、热卡、蛋白质及其他营养物质补充。RRT 方法选择应综合考虑患者病情、医护人员对技术掌握程度和当地医疗资源等多方面因素,以安全、有效、简便、经济为原则。间歇性血液透析和 CRRT 治疗,各有利弊,可依据病情变化灵活选用。血流动力学严重不稳定、同时合并急性肝损伤、急性脑损伤等 AKI 患者,可能更适合行 CRRT。间歇性血液透析的主要优势是治疗的灵活性、安全性、可操作性及经济性,尤其适用于需要快速有效地控制严重高钾血等危急情况。近年来,一些大规模临床研究结果均未发现大剂量强化肾脏支持疗法较常规剂量非强化肾脏替代治疗更具优势。故目前 KDIGO 建议,AKI 患者接受间断或延长 RRT 时每周 Kt/V 应达到 3.9,接受 CRRT 时透析液+滤出液总量应达到 20～25ml/(kg·h)。考虑到处方剂量与实际剂量的差异,CRRT 处方剂量可增加 25%。

由于不同类型 AKI 及不同临床状况可能对 RRT 的要求不同,需要 RRT 的开始时机、模式及剂量也不尽相同。因此,对危重 AKI 患者,应针对临床具体情况,首先须明确患者治疗需求,确

Notes

定 RRT 具体治疗目标，然后根据治疗目标决定 RRT 时机、剂量及模式，并在治疗期间依据疗效进行动态调整，实行目标导向的个体化肾脏替代策略。

（五）恢复期治疗

AKI 恢复期早期，威胁生命并发症依然存在，治疗重点仍为维持水、电解质和酸碱平衡，控制氮质血症，治疗原发病和防止各种并发症。部分急性肾小管坏死患者多尿期持续较长，补液量应逐渐减少，以缩短多尿期。对 AKI 存活患者需按照慢性肾脏病相关诊治指南要求长期随访治疗。

【预后】 AKI 结局与原有疾病严重性及合并症严重程度有关。肾前性 AKI 如能早期诊断和治疗，肾功能大多恢复至基础水平，死亡率小于 10%；肾后性 AKI 及时解除梗阻，肾功能也大多恢复良好。根据肾损伤严重程度不同，肾性 AKI 死亡率在 30% ~80%，部分患者 AKI 后肾功能不再恢复，特别是 CKD 患者发生 AKI，肾功能常不能恢复至基线水平，且加快进入终末期肾病阶段。原发病为肾小球肾炎或血管炎者，受原发病本身病情发展影响，肾功能也不一定完全恢复至基础水平。

【预防】 AKI 发病率及死亡率居高不下，疗效不甚满意，故预防极为重要。积极治疗原发病，及时发现 AKI 诱发因素及病因并加以去除，是 AKI 预防关键。

应首先根据 AKI 易感因素和诱发因素将患者进行风险分层。AKI 易感因素包括有效血容量不足、高龄、女性、黑人种族、既往有慢性肾脏病史、肾外其他系统（心、肺、肝等）慢性疾病史、糖尿病、肿瘤、贫血等，AKI 诱发因素包括脓毒症、危重病、休克、烧伤、创伤、心脏外科手术（尤其是心肺旁路）、非心脏大手术、造影剂及其他肾毒性药物使用等。对高危患者应根据 AKI 发病风险和疾病进程决定血清肌酐和尿量监测时间，采取针对性预防措施降低 AKI 发病风险。充足补液对于肾前性和造影剂肾损伤的防治作用已获肯定，其他药物（如小剂量多巴胺、袢利尿药、甘露醇、心房钠尿肽、非诺多泮、重组人胰岛素样生长因子等）对 AKI 预防作用未获循证医学证据支持，故目前不推荐应用。尽量采用无肾毒性或肾毒性较小的药物或操作措施，例如两性霉素 B 的微脂球剂型较传统剂型肾毒性更小，而离子型造影剂渗量浓度越高肾毒性越大，等渗造影剂肾毒性最小，停用其他肾毒性药物如 NSAIDs 及肾血管收缩药物，调整患者容量及血流动力学参数至最佳状态等。围产期重度缺氧的 AKI 高危新生儿，可予单剂量茶碱（1 ~5mg/kg）以预防 AKI。

（丁小强）

推荐阅读文献

1. Ronco C, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative. Int J Artif Organs. 2007 May;30(5):373-376
2. Goldman. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2011. 756-760
3. Maarten WT, Glenn MC, Philip AM, et al. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphi: Saunders, 2012
4. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(4):290-296
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl, 2012, 2:1-138
6. Jiarui Xu Xiaoqiang Ding, Yi Fang, et al. New, goal-dire cted approach to renal replacement therapy improves acute kidney injury treatment after cardiac surgery. J Cardiothorac Surg. 2014, 9:103

第十一章　慢性肾脏病

要点：

1. 多种病因引发的肾脏损害都可导致慢性肾脏病，慢性肾脏病缓慢进展可引起慢性肾衰竭，慢性肾衰竭晚期称之为尿毒症（终末期肾病）。

2. 慢性肾衰竭是多种慢性肾脏病进行性进展引起肾单位和肾功能不可逆地丧失，导致以代谢产物和毒物潴留、水电解质和酸碱平衡紊乱以及内分泌失调为特征，全身多系统、多器官受累的临床综合征。

3. 本章学习的重点是掌握慢性肾脏病的诊断和鉴别诊断流程以及治疗原则；了解肾性高血压、肾性贫血、骨矿物质代谢异常等并发症的治疗方案以及血液净化的适应证。

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是指肾脏结构或功能异常>3 个月，并对健康有所影响。CKD 诊断标准：

（1）出现肾脏损伤标志（一项或以上）>3 月，包括：①白蛋白尿[尿白蛋白排泄率（AER）≥30mg/24h，尿白蛋白/尿肌酐比值（ACR）≥30mg/g]；②尿沉渣异常；③肾小管病变引起的电解质紊乱和其他异常；④肾脏病理异常；⑤影像学检查出的肾脏结构异常；⑥肾移植病史。

（2）或者肾小球滤过率（GFR）下降[GFR<60ml/（min · 1.73m^2）]>3 个月。CKD 进行性进展引起肾单位和肾功能不可逆地丧失，导致以代谢产物和毒物潴留、水电解质和酸碱平衡紊乱以及内分泌失调为特征的临床综合征称为慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）。CRF 常常进展为终末期肾脏病（end-stage renal disease，ESRD），CRF 晚期称之为尿毒症（uremia）。

【病因和发病机制】

（一）病因

慢性肾脏病病因多样、复杂，包括：肾小球肾炎、肾小管间质性疾病、肾血管性疾病、代谢性疾病和结缔组织疾病性肾损害、感染性肾损害以及先天性和遗传性肾脏疾病等多种疾病。在我国以 IgA 肾病为主的原发性肾小球肾炎最为多见，其次为高血压肾小动脉硬化、糖尿病肾病、狼疮性肾炎、慢性肾盂肾炎以及多囊肾等，但近年糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化的发病率有明显的升高。

（二）发病机制

慢性肾脏病的发病机制因各种原发疾病不同而存在差异，但 CKD 进展存在共同机制，尿毒症症状的发生也存在相同的机制。

1. 慢性肾脏病进展的共同机制

（1）肾小球血流动力学改变：各种病因引起的肾单位减少，导致健存肾单位代偿性肥大，单个肾单位的肾小球滤过率（SNGFR）增加，形成肾小球高灌注、高压力和高滤过。这种肾小球内血流动力学变化，可进一步损伤、活化内皮细胞、系膜细胞，产生、释放血管活性介质、细胞因子和生长因子，从而加重肾单位肥大和肾小球内血流动力学变化，形成恶性循环，最终导致肾小球硬化。

（2）尿蛋白加重肾脏损伤作用：蛋白尿不仅使机体营养物质丧失，更重要的是大量蛋白质从肾小球滤出后引起：①肾小管上皮细胞溶酶体破裂；②肾小管细胞合成和释放上皮源性有化学趋化作用的脂质，引起炎细胞浸润，释放细胞因子；③与远端肾小管产生的 Tamm-Horsfall 蛋白相互反应阻塞肾小管；④尿液中补体成分增加，肾小管产氨增多，活化补体；⑤尿中转铁蛋白释放铁离子，产生游离 OH^-；⑥刺激肾小管上皮细胞分泌内皮素，产生致纤维化因子。蛋白尿通过上述反应引起肾小管间质进一步损害及纤维化。

（3）肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）作用：肾脏富含肾素-血管紧张素-醛固酮系统成分，血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）的含量比血液循环中高 1000 倍。AngⅡ升高可上调多种细胞、生长因子的表达，促进氧化应激反应，刺激内皮细胞纤溶酶抑制因子的释放，从而促进细胞增殖、细胞外基质积聚和组织纤维化。

（4）血压升高：高血压增加肾小球内毛细血管压力，引起的肾血管病变，导致肾缺血性损伤，促进肾小球硬化。

（5）脂质代谢紊乱：CKD 患者合并的脂质代谢紊乱，产生氧化脂蛋白刺激炎性和致纤维化细胞因子的表达和诱导细胞凋亡，引起巨噬细胞大量侵入、导致组织损伤。

（6）肾小管间质损伤：肾小管间质炎症、缺血及大量尿蛋白均可以损伤肾小管间质，引起：①肾小管萎缩产生“无小管”肾小球，导致肾小球萎缩；②肾小管周围毛细血管床减少引起肾小球毛细血管内压升高，导致肾小球硬化；③浸润的炎症细胞和肾小管上皮细胞分泌的细胞、生长因子加重肾组织炎症和纤维化；④肾小管上皮细胞在各种细胞、生长因子刺激下发生转分化，分泌细胞外基质而促进肾组织纤维化；⑤引发肾小管重吸收、分泌和排泄障碍，导致球-管失衡、肾小球滤过率降低。

（7）饮食中蛋白质负荷：饮食中蛋白质负荷可：①加重肾小球高滤过状态，促进肾小球硬化；②增加尿蛋白排泄而加重尿蛋白的损伤作用。

2. 尿毒症症状的发生机制

（1）尿毒症毒素：随着肾功能减退，肾脏对溶质清除率下降和对某些肽类激素灭活减少，造成多种物质在血液和组织中蓄积，并引起相应尿毒症症状和/或功能异常，这些物质称为尿毒症毒素。常见的尿毒症毒素包括：①蛋白质和氨基酸代谢产物；②尿酸盐和马尿酸盐；③核酸代谢终产物；④脂肪酸代谢终产物；⑤芳香族氨基酸代谢终产物；⑥其他含氮化合物；⑦糖基化终产物；⑧高级氧化蛋白产物；⑨肽类激素及其代谢产物。尿毒症毒素可引起厌食、恶心、呕吐、皮肤瘙痒及出血倾向等尿毒症症状；并与尿毒症脑病、淀粉样变性、周围神经病变、心血管并发症、肾性骨病等发病相关。

（2）营养不良：尿毒症患者因消化道症状引起蛋白质摄入减少，加之微炎症状态导致蛋白质合成减少、分解增多，而合并营养不良。营养不良与尿毒症贫血、心血管并发症的发生密切相关，并使尿毒症患者易于并发感染。

（3）内分泌失调：肾脏是重要的内分泌器官，参与多种内分泌激素代谢。促红细胞生成素减少可引起肾性贫血；25-维生素 D_3 羟化障碍和肾小管对甲状旁腺激素的反应低下可导致钙、磷代谢失调和肾性骨病；胰岛素、胰高血糖素代谢失调可引起糖耐量异常。

（4）矫枉失衡学说：慢性肾衰竭引起机体某些代谢失衡，可引起机体的适应性变化来代偿和纠正这种失衡；但此适应性变化可导致新的失衡，造成机体损害，称之为矫枉失衡。例如：慢性肾衰竭低血钙可刺激机体甲状旁腺素（PTH）分泌、进而 PTH 促进肾小管磷的排泄来纠正高血磷，这是机体的适应性代偿机制。但在肾功能明显损害时，肾小管对 PTH 反应低下，PTH 不仅不能减轻血磷升高，而且可引起转移性钙化、肾性骨病等加重机体损害。

【临床表现】 慢性肾脏病患者早期可以无临床症状，伴随原发疾病的进展逐渐出现血尿、蛋白尿、水肿、高血压、腰痛、夜尿增多等一般肾脏疾病临床表现，以及原发疾病特有的临床表

Notes

现。并且,肾脏具有强大的代偿功能,肾功能丧失75%以下时仍能保持内环境的稳定。即使慢性肾衰竭患者早期也常无明显临床症状,大多数患者常常因应激状态引起肾功能急剧恶化或直到晚期大部分肾功能丧失后才出现慢性肾衰竭的临床症状。

(一) 胃肠道系统

食欲缺乏和晨起恶心、呕吐是尿毒症常见的早期表现。晚期患者胃肠道的任何部位都可出现黏膜糜烂、溃疡,而发生胃肠道出血。

(二) 心血管系统

1. 高血压和左心室肥大 进展到终末期肾衰竭的CKD患者约95%合并高血压,高血压的主要原因是水钠潴留、细胞外液增加引起的容量负荷过重,肾素升高、交感神经反射增强、NO产生减少和内皮素分泌增加所致的内皮细胞功能异常也参与其发生。

左心室肥厚或扩张性心肌病,是CKD患者最常见、最危险的心血管并发症和死亡病因。其发生与长期高血压、容量负荷过重和贫血有关,而动-静脉吻合术引起的心输出量增加,也加重了左心室负担。

2. 冠状动脉粥样硬化和周围血管病 高血压、高同型半胱氨酸血症和脂质代谢紊乱促进动脉粥样硬化的发生,钙磷代谢紊乱引起的血管转移性钙化也是重要致病因素。

3. 充血性心力衰竭 是CKD进展至慢性肾衰竭的患者重要死亡原因之一。水钠潴留、高血压、贫血、酸中毒、电解质紊乱以及心肌缺氧、心肌病变和心肌钙化参与了充血性心力衰竭的发生。

4. 心包炎 尿毒症性心包炎发生率大于50%,但仅6%~17%有明显症状。早期表现为随呼吸加重的心包周围疼痛,伴有心包摩擦音。病情进展出现心包积液,甚至心包填塞。

(三) 血液系统

1. 贫血 贫血是CKD患者常见的临床表现,CKD病程的不同阶段均可以合并不同程度的贫血。导致CKD患者合并贫血的病因多样,主要包括:①合并营养不良性贫血,其中以缺铁性贫血最为常见;②消化道出血、血液透析失血等引起的出血性贫血;③肾脏生成促红细胞生成素(EPO)不足;④尿毒症毒素引起的骨髓微环境病变产生的造血障碍;⑤红细胞寿命缩短;⑥合并血液系统肿瘤等。需要注意的是:①CKD患者合并贫血的病因不单纯是肾组织病变引起促红细胞生成素不足,或肾功能不全导致的代谢产物、尿毒症毒素蓄积引起的"肾性贫血";在早期CKD患者营养不良性贫血更为常见;②肾性贫血是指除外其他贫血原因、且血清肌酐≥176μmol/L的CKD患者合并的贫血,肾性贫血的程度与患者肾功能损害程度呈正相关;③合并肾间质病变的CKD患者更易早期出血贫血、且贫血程度较重;④与肾功能损害程度不平行的中重度贫血要积极查找病因,注意是否合并血液系统疾病。

2. 出血倾向 临床表现为鼻出血、月经量增多、术后伤口出血,胃肠道出血及皮肤瘀斑,严重者可出现心包、颅内出血。其原因与尿毒症患者血小板功能障碍有关。

(四) 呼吸系统

晚期CKD患者即使是在没有容量负荷的条件下也可发生肺充血和水肿,称之为"尿毒症肺"。临床上表现为弥散功能障碍和肺活量减少。约15%~20%患者可发生尿毒症性胸膜炎。伴随钙、磷代谢障碍可发生肺转移性钙化,临床表现为肺功能减退。

(五) 神经肌肉改变

发生与尿毒症毒素、水电解质酸碱平衡紊乱、感染、药物及精神刺激等有关,可表现为中枢神经系统功能紊乱(尿毒症性脑病)和周围神经病变。

(六) 皮肤表现瘙痒

是尿毒症常见的难治性并发症,其发生原因部分是继发性甲状旁腺机能亢进症和皮下组织钙化所致。

Notes

（七）骨矿物质代谢异常(mineral and bone disorder, MBD)

CKD-MBD 是由于 CKD 引起的系统性矿物质和骨代谢紊乱。包括钙、磷、甲状旁腺素(PTH)和/或维生素 D 代谢异常,骨转化、矿物质化、体积、线性增长和强度异常,以及血管或其他软组织钙化。其中继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是矿物质代谢紊乱的重要表现,也是 CKD-MBD 患者最常见的合并症。伴随 CKD 进展出现的维生素 D 水平低下、低钙血症和高磷血症,诱发甲状旁腺增生和甲状旁腺激素的合成与分泌,引起 SHPT,促进肾性骨病、肾性贫血、皮肤和神经病变以及心血管并发症的发生。

慢性肾脏病引起的骨骼病变称为肾性骨病或肾性骨营养不良。临床上尽管只有 10% 的慢性肾衰竭患者在透析前出现骨病症状,但应用放射线和骨组织活检则 35% 和 90% 的患者可发现骨骼异常。

1. **高转化性骨病**　临床表现为纤维囊性骨炎,可伴有骨质疏松和骨硬化。合并 PTH 水平的升高是其特点。

2. **低转化性骨病**　早期表现为骨软化症,逐渐发展为无力型骨病。发生除维生素 D 的缺乏所致外,与铝中毒的关系更为密切。此外,对甲状旁腺功能亢进症治疗过度、服用了过量的钙和维生素 D 可引起再生不良性肾性骨营养不良,PTH 水平相对较低是其临床特征。

（八）内分泌代谢紊乱

晚期 CKD 患者经常合并甲状腺功能低下,患者血浆游离三碘甲状腺原氨酸水平低下,甲状腺素与甲状腺素结合球蛋白的结合能力下降。大多数女性患者闭经、不孕;男性患者阳痿、精子缺乏和精子发育不良。患者雌激素、雄激素水平降低,促卵泡激素和黄体生成素水平升高,高催乳素血症多见。肾脏对胰岛素的清除减少,外周组织特别是肌肉组织的胰岛素抵抗而导致糖利用障碍。

（九）感染

CKD 患者常合并淋巴组织萎缩和淋巴细胞减少,并且由于酸中毒、高血糖、营养不良以及血浆和组织高渗透压,导致白细胞功能障碍。临床上可表现为呼吸系统、泌尿系统及皮肤等部位各种感染,是 CKD 患者重要的死亡原因。

（十）代谢性酸中毒

成人每天蛋白代谢将产生 1mmol/kg H^+。肾衰竭患者由于肾小管产氨、泌 NH_4^+ 功能低下,每天尿中酸总排泄量仅 30～40mmol;每天有 20～40mmol H^+ 不能排出体外而在体内潴留。长期的代谢性酸中毒能加重 CKD 患者的营养不良、肾性骨病及心血管并发症,严重的代谢性酸中毒是慢性肾衰竭患者的重要死亡原因。

（十一）水、电解质平衡失调

1. **水钠平衡**　一般情况下,CKD 患者由于原发病引起的球-管平衡失调,机体钠、水总量常常轻度增加,但无明显临床表现。钠摄入过多可引起体内钠潴留,但因患者保持正常渴感,常能防止高钠血症的发生;当肾小管浓缩稀释功能明显障碍,水摄入过多,则会发生低钠血症。

当患者原发病为失盐性肾病、或因肾外因素(如呕吐、腹泻、大量出汗、发热)造成体液丢失时,会发生血容量不足。此时,补水不足可发生高钠血症(但只要保持正常的渴感,一般可预防),补水过量可发生低钠血症。

2. **钾平衡**　一般而言 CKD 患者远端肾小管和皮质集合管排泄钾的能力无明显障碍,除非 GFR 降至 10ml/min 以下,并有明显的钾负荷,否则临床上明显的高钾血症并不常见。发生高钾血症的主要原因:①钾负荷增加:钾摄入的增加、蛋白分解增强、溶血、出血及输入库存血;②细胞内钾释出增加或钾进入细胞内受到抑制:代谢性酸中毒、β-受体阻断剂;③钾在远端肾小管排泄受到抑制:ACE 抑制剂、保钾利尿剂和非甾体类抗炎药(NSAID);④远端肾小管钾排泄障碍:低肾素、低醛固酮(糖尿病肾病、某些类型的远端肾小管酸中毒)。

CKD 患者体内钾总含量常常不足,但低钾血症并不多见。低钾血症的主要原因:①钾摄入

Notes

过少;②肾外钾排除增多:大量出汗和腹泻等胃肠道失钾;③肾脏排泄钾增多:过度利尿以及原发性肾脏疾病(Fanconi 综合征、Bartter 综合征、Liddle 综合征、肾小管酸中毒以及肾小管-间质疾病)导致的钾丢失。

3. 钙平衡 慢性肾脏病患者因肾脏维生素 D_3 的 25 羟化障碍、活性维生素 D_3 合成减少,小肠钙吸收减少导致低血钙。但由于晚期 CKD 患者多伴有酸中毒,掩盖了低钙引起的神经肌肉症状;而常常在纠正代谢性酸中毒后发生手足抽搐等低钙症状。长期低血钙刺激可引起甲状旁腺弥漫性和结节性增生,当形成自主性功能腺瘤(三发性甲状旁腺功能亢进)时,可发生高钙血症。

4. 磷平衡 当 GFR 低于 20ml/min 时血清磷开始升高,高磷血症是严重肾衰竭的特征之一。高磷血症是造成继发性甲状旁腺功能亢进的主要原因。

【实验室和特殊检查】 慢性肾脏病患者因原发疾病的不同,可出现原发疾病的特征性实验室和特殊检查的征象。而伴随 CKD 的进展,当 GFR 小于 60ml/min 后患者可逐渐出现下列实验室和特殊检查的征象。

(一) 血常规和凝血功能检查

合并肾性贫血的患者可表现为正细胞、正色素性贫血,并随肾功能的减退而加重;白细胞数一般正常;血小板计数及凝血时间正常,出血时间延长、血小板聚集和黏附功能障碍,但凝血酶原时间、部分凝血活酶激活时间一般正常。

(二) 尿液检查

1. 尿比重和尿渗透压低下 晨尿尿比重<1.018,尿渗透压<450mmol/L;尿毒症晚期尿比重和尿渗透压固定于 1.010 和 300mmol/L,称之为等比重尿和等渗尿。

2. 尿量 一般正常,但尿中溶质排出减少。

3. 白蛋白尿 具有独立于 GFR 之外的、预测慢性肾脏病严重程度和预后的价值。推荐采用尿白蛋白/肌酐比值(ACR)评价白蛋白尿程度,需要更准确估计白蛋白尿时采用限时尿标本测量白蛋白排泄率。白蛋白尿水平因原发病不同而异。

4. 尿沉渣 可见不同程度的红细胞、颗粒管型,肾小管间质性疾病和合并尿路感染的患者尿中白细胞增多,蜡样管型的出现可反映肾小管间质瘢痕形成和肾小管肥大、直径增加,标志肾衰竭进展至严重阶段。

5. 肾功能检查 临床上推荐采用 GFR 估计公式来根据血清肌酐计算 GFR,而不仅仅单独依赖于血清肌酐浓度评估 GFR;并推荐在特殊条件下当基于血清肌酐的 eGFR 不够准确时,检测血清 Cystatin C 作为确诊实验。

(三) 血液生化及其他检查

血清蛋白水平降低,特别白蛋白水平低下。肾功能不全晚期血清钙、碳酸氢盐水平降低,血清磷水平升高。高转化性骨病患者血清碱性磷酸酶水平升高。

(四) 影像学检查

超声检查可以检测肾脏的大小、对称性,区别肾实质性疾病、肾血管性疾病及梗阻性肾病。①双侧肾脏对称性缩小支持 CKD 所致慢性肾衰竭的诊断;②如果肾脏大小正常或增大则提示急性肾损伤或多囊肾、淀粉样变、糖尿病肾病和异型球蛋白血症引起的肾损害(骨髓瘤肾病)导致的慢性肾衰竭;③双侧肾脏不对称提示单侧肾或尿路发育异常,或者是慢性肾血管疾病。

(五) 肾活检

对于肾脏大小接近正常的 CKD 患者应实施肾活检检查,对明确原发病因、选择治疗方案具有重要意义。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断和鉴别诊断流程

1. 明确 CKD 的存在 肾脏结构或功能异常>3 月,并对健康有所影响,就可以诊断为 CKD。

诊断标准包括：

（1）出现肾脏损伤标志（一项或以上）>3 个月，包括：①白蛋白尿[尿白蛋白排泄率（AER）≥30mg/24h，尿白蛋白/尿肌酐比值（ACR）≥30mg/g]；②尿沉渣异常；③肾小管病变引起的电解质紊乱和其他异常；④肾脏病理异常；⑤影像学检查出的肾脏结构异常；⑥肾移植病史。

（2）或者肾小球滤过率（GFR）下降[GFR<60ml/（min·1.73m²）]>3 个月。

2. 除外急性肾脏病变　肾脏结构或功能异常需要持续 3 个月以上，并对健康有所影响，才能诊断 CKD。对于既往无病史、也没有实验室检查或影像学结果的患者，出现肾脏结构或功能异常也不能立即诊断为 CKD，应除外急性肾脏病变。而患者存在 3 个月以上的肾炎或肾病综合征的病史，或长期夜尿、肾性骨营养不良、在无失血的情况下发生严重的贫血、超声显示双侧肾脏缩小、实质回声增强、高磷血症和低钙血症伴有 PTH 升高等支持 CKD 的诊断。需要注意的是：①在溶血尿毒综合征、淋巴瘤、白血病性肾损害和免疫球蛋白沉积性肾病合并的急性肾损伤的患者，可合并中、重度贫血；②溶血尿毒综合征、淋巴瘤、白血病性肾损害、免疫球蛋白沉积性肾病、肾脏淀粉样变性、多囊肾及糖尿病肾病引起的慢性肾衰竭，肾脏无明显缩小或增大。

3. 寻找引起 CKD 进展的可逆因素　常见的可逆因素：①肾前性因素：循环血容量不足、心功能衰竭、使用非甾体类抗炎药物（NSAIDs）或血管紧张素转换酶抑制剂（ACEIs）；②肾后性因素：尿路梗阻；③肾实质性因素：严重高血压、急性肾盂肾炎、急性间质性肾炎、造影剂肾病、高钙血症；④血管性因素：单侧或双侧肾动脉狭窄、肾静脉血栓形成、动脉栓塞；⑤混合因素：肾上腺皮质功能减退症、甲状腺功能减退症、感染、创伤及严重的胃肠道出血等。

4. 分析慢性肾脏病进展程度　CKD 进展指 GFR 分级的下降，伴 GFR 较基线下降 25% 或以上；快速进展指持续 eGFR 下降超过 5ml/（1.73m²·年）。CKD 进展因素包括：病因、GFR 水平、白蛋白尿水平、年龄、性别、种族、高血压、高血糖、血脂异常、吸烟、肥胖、心血管病史、正在使用肾毒性药物等。在去除引起 CKD 的可逆因素后，应依据患者 GFR 和白蛋白尿的程度进行分级，以指导治疗和判断预后。

（1）GFR 分级标准（G 级别）（表 5-11-1）。

表 5-11-1　慢性肾脏病的 G 级别

GFR 级别	GFR[ml/（min·1.73m²）]	评价描述
G1	≥90	正常或升高
G2	60～89	轻度下降
G3a	45～59	轻中度下降
G3b	30～44	中重度下降
G4	15～29	重度下降
G5	<15ml	肾功能衰竭

（2）白蛋白尿分级标准（A 级别）（表 5-11-2）。

表 5-11-2　慢性肾脏病的 A 级别

分级	AER（mg/24h）	ACR		评价描述
		mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	正常或轻度升高
A2	30～300	3～30	30～300	中度升高
A3	>300	>30	>300	重度升高

Notes

（3）基于 GFR 与白蛋白尿分级判断 CKD 预后（KDIGO 2012）：CKD 患者至少每年评估一次 GFR 和白蛋白尿。伴有进展高风险和/或测量结果将影响治疗决策时，需要更积极评估 GFR 和白蛋白尿。随着 GFR 下降和白蛋白尿的增多，CKD 预后越差。

5. 明确有无合并症　常见的合并症：①感染：呼吸道、泌尿系统及消化道感染；②心血管合并症：心律失常、心力衰竭；③肾性贫血及营养不良；④骨矿物质代谢异常；⑤尿毒症性脑病；⑥高钾血症、代谢性酸中毒等。

6. 诊断 CKD 的原发疾病　CKD 是指一群疾病，而非单一特异性疾病。正确诊断和有效地治疗引起 CKD 的原发疾病，对延缓肾衰竭进展、保护肾脏残存功能具有重要意义。必要时可考虑肾活检以明确诊断。

（二）诊断中需注意的问题

合并中、重度贫血的高钾血症或低钙血症。特别需要注意的是晚期尿毒症患者尿蛋白可以是微量、尿沉渣可基本正常，因此不能以尿常规基本正常而除外 CKD。

【治疗】

（一）原发疾病和加重因素的治疗

有效治疗原发疾病和消除引起肾功能恶化的可逆因素，是 CKD 治疗的基础和前提，也是有效延缓肾衰竭进展、保护肾脏功能的关键。

（二）CKD 的一体化治疗

1. 治疗原则　按照 CKD 的不同阶段，选择不同的防治策略，早期、系统防治，见表 5-11-3。

表 5-11-3　慢性肾脏病的分期和治疗计划

分级	GFR[ml/(min·1.73m^2)]	治疗计划
G1	≥90	病因的诊断和治疗 治疗合并疾病 延缓疾病进展 减少心血管疾患危险因素
G2	60～89	估计疾病是否会进展和进展速度
G3a	45～59	评价、预防和诊断并发症
G3b	30～44	治疗并发症
G4	15～29	准备肾脏替代治疗
G5	<15	肾脏替代治疗

2. 健康管理　推荐鼓励 CKD 患者进行与其心血管健康状况和耐受性相适应的体力活动（目标为至少 30 分钟，每周 5 次），达到健康体重（BMI 20～25），停止吸烟，限制酒精摄入量（男性<20g/d，女性<10g/d，并接受专家的饮食指导和教育课程。

3. 营养治疗　营养治疗的核心是低蛋白质饮食，低蛋白质饮食可以：①减少蛋白尿排泄，延缓 CKD 的进展；②改善蛋白质代谢，减轻氮质血症；③改善代谢性酸中毒；④减轻胰岛素抵抗，改善糖代谢；⑤提高脂酶活性，改善脂代谢；⑥减轻继发性甲状旁腺功能亢进。

（1）热量摄入：30～35kcal/(kg·d)。

（2）蛋白质摄入：建议成人糖尿病或非糖尿病、且 GFR<30ml/(min·1.73m^2)（GFR 分级 G4～G5）患者，蛋白质摄入 0.8g/(kg·d)，并予以合适的教育。有进展危险的成人 CKD 患者避免高蛋白摄入[>1.3g/(kg·d)]。饮食中动物蛋白质与植物蛋白质应保持合理比例，一般为 1:1。

（3）其他营养素：脂肪摄入量不超过总热量的 30%，不饱和脂肪酸/饱和脂肪酸应 2:1，胆固醇摄入量少于 300mg/d；磷摄入量限制在 800mg/d 以下（合并高磷血症者应少于 500mg/d）。

注意补充叶酸、水溶性维生素以及钙、铁、锌等矿物质。除非存在禁忌证，推荐减少成人钠盐摄入，<90mmol(<2g)/d(相当于5g氯化钠)。

4. 降压治疗

(1) 降压目标：KDIGO指南(2012)推荐：对于收缩压(SBP)持续>140mmHg或舒张压(DBP)>90mmHg和尿白蛋白排泄<30mg/d的成人CKD患者，采用降压药物治疗，血压维持在SBP≤140mmHg且DBP≤90mmHg。对于SBP持续>130mmHg或DBP>80mmHg，伴有尿白蛋白排泄≥30mg/d的成人CKD非透析患者或接受肾移植的患者，采用降压药物治疗，血压维持在SBP≤130mmHg且DBP≤80mmHg。根据年龄、脉压、心血管疾病及其他合并症以及CKD进展风险，个体化确定患者的血压靶目标。

(2) 降压药物的选择：原则对于无白蛋白尿和接受肾移植的CKD患者，依据患者合并症及所有其他用药情况选择合适降压药物。对于尿白蛋白排泄30～300mg/d的糖尿病成人CKD患者，或者尿白蛋白排泄>300mg/d的成人CKD患者，首选血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)和/或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。并应根据患者年龄、脉压、心血管疾病及其他合并症以及CKD进展风险，个体化选择治疗药物。使用降压药物治疗的CKD患者，应定期进行体位性头晕和体位性低血压的检测。

(3) 常用降压药物的肾保护作用及用药注意事项

1) ARB和ACEI的肾脏保护作用：①降低肾小球内压，减少蛋白尿；②抑制系膜细胞增殖，延缓肾小球硬化；③维持肾脏调节水钠平衡的功能；④增加胰岛素敏感性；⑤改善脂代谢。此外，ACEI和ARB尚可改善心肌组织重塑，减少心血管事件的发生。

初期应用ACEI和ARB类药物应严密监测肾功能变化。用药后2个月内血清肌酐上升和/或内生肌酐清除率下降小于30%，可在监测下继续应用；但大于50%，应立即停药。严重肾衰竭患者应慎用，双侧肾动脉狭窄患者禁用。

2) 钙通道阻滞剂的肾保护作用：①增加肾脏血流量，但不明显增加肾小球的高滤过与毛细血管内压；②抑制系膜细胞增殖，减少细胞外基质产生；③调整系膜的大分子物质转运；④减少自由基的产生；⑤改善入球小动脉的血管重塑；⑥减少组织钙化。非二氢吡啶类的钙通道阻滞剂(地尔硫䓬、维拉帕米)可改善肾小球内毛细血管内压，也具有降低尿蛋白作用。

3) 联合药物治疗：CKD患者常常需要2种以上降压药物联合应用才能达到降压目标。ACEI或ARB与CCB联合应用是临床上常用组合；如仍未达到降压目标，可在此基础上加用利尿剂与α、β受体阻滞剂。但利尿剂与β受体阻滞剂影响糖、脂质代谢，并发糖尿病的患者应慎用；而肾小球滤过率低于25ml/(min·1.73m^2)时，噻嗪类利尿剂无效。

5. 控制蛋白尿　不论何种原发病所致的CKD患者，将尿蛋白控制在0.3g/d以下乃至正常范围，不仅可延缓CKD进展，还可减少或减轻心血管合并症的发生，是改善患者长期预后的重要环节。

6. 肾性贫血治疗　对于临床上诊断为CKD合并溶血性贫血、出血性贫血、血液系统肿瘤、营养不良性贫血的患者，应积极寻找病因，并治疗原发疾病；特别是对于合并营养不良性贫血的CKD患者，首先依据病因给予铁剂、叶酸及维生素B_{12}治疗，并观察临床疗效，而不应立即给予刺激红细胞生成药物(ESAs)治疗。只有对于诊断肾性贫血，且考虑贫血的原因为EPO缺乏的CKD患者才首先给予ESAs治疗；开始ESAs治疗时应评估ESAs治疗减少输血和贫血相关症状所带来的获益与ESAs治疗所致的卒中、高血压等可能风险，并首先处理铁缺乏和炎症状态等导致的贫血原因。对于合并恶性肿瘤史的CKD患者，应谨慎用ESAs治疗。

CKD患者应定期检测血红蛋白(Hb)，尽早诊断有无贫血。Hb检测的时机和频率：①GFR≥60ml/(min·1.73m^2)(GFR G1～G2)患者，伴有临床贫血表现；②GFR 30～59ml/(min·1.73m^2)(GFR G3a～G3b)患者，每年至少1次；③GFR<30/(min·1.73m^2)(GFR G4～G5)患

Notes

者,每年至少2次。

(1) 红细胞生成药物的应用

1) 治疗的靶目标值:ESAs治疗肾性贫血的靶目标值为Hb 110~120g/L,且<130g/L;一般情况下建议Hb浓度<115g/L。目标值应在开始治疗后4个月内达到。靶目标值应依据患者年龄、种族、性别、生理需求以及是否合并其他疾病情况进行个体化调整。

2) 使用时机和途径:对于Hb≥100g/L的CKD ND患者,建议不应开始使用ESA治疗。对于Hb<100g/L的CKD非透析的患者,建议基于Hb下降率、需要输血的风险、贫血所致症状以及ESAs治疗相关的风险,个体化决定是否开始ESAs治疗;对于GFR G5级的透析患者,建议Hb 90~100g/L时开始ESAs治疗,以免Hb下降至90g/L以下。对于较高的Hb浓度下生活质量会获得改善的部分患者,即使Hb>100g/L也可给予ESAs治疗。

静脉给药和皮下给药同样有效。但皮下注射的药效动力学表现优于静脉注射,并可以延长有效药物浓度在体内的维持时间,节省治疗费用。对非血液透析的患者,推荐首先选择皮下给药;对血液透析的患者,静脉给药可减少疼痛,增加患者依从性。

3) 初始剂量皮下给药:100~120IU/(kg·W),每周2~3次;静脉给药:120~150IU/(kg·W),每周3次。对于Hb<7g/dl的患者,应适当增加初始剂量;对于非透析患者或残存肾功能较好的透析患者,可适当减少初始剂量;对于血压偏高、伴有严重心血管事件、糖尿病的患者,应尽可能的从小剂量开始使用。

4) 剂量调整:诱导治疗阶段应每2~4周检测一次Hb水平,控制Hb增长速度每月1~2g/dl,4个月达到靶目标值。如每月Hb增长速度<1g/dl,应增加使用剂量25%;如每月Hb增长速度>2g/dl,应减少使用剂量25%~50%或暂停使用。维持治疗阶段应每1~2个月检测一次Hb水平,使用剂量约为诱导治疗期的2/3;若维持治疗期Hb浓度每月改变>1g/dl,应酌情增加或减少25%的剂量。

5) 不良反应:应用ESAs治疗的CKD患者应严格监测血压,特别是诱导治疗阶段;部分患者需要调整降压治疗方案,对于血液透析的患者可适当增加超滤量、减少细胞外液体积。此外,ESAs治疗期间,需要检测血液透析患者血管通路状况,注意血管通路阻塞的发生。ESAs治疗后偶有头痛、感冒样症状、癫痫、肝功能异常及高血钾等发生,过敏、休克、高血压脑病、脑出血及心肌梗死、脑梗死、肺栓塞等少见。

6) EPO抵抗:重组人促红细胞生成素皮下注射达到300IU/(kg·W)或静脉注射达到500IU/(kg·W)治疗4个月后,Hb仍不能达到或维持靶目标值,称为EPO抵抗。EPO抵抗最常见的原因是铁缺乏,其他原因包括:透析不充分、炎症性疾病、营养不良、维生素缺乏、慢性失血、甲状旁腺功能亢进、纤维性骨炎、铝中毒、血红蛋白病、恶性肿瘤、溶血、ACEI/ARB和免疫抑制剂等药物的使用以及EPO抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)等。对于EPO抵抗的CKD患者应认真查找上述病因,并给予积极治疗。对于ESAs反应低下的患者,建议避免反复增加剂量、并超过起始治疗剂量的2倍;对于ESAs抵抗的患者,建议避免反复增加剂量、并超过原维持稳定治疗剂量的2倍。

(2) 铁剂补充:对于未接受铁剂或ESA治疗的成年CKD贫血患者,如果不使用ESAs治疗也有可能纠正贫血、且转铁蛋白饱和度(TSAT)≤30%和/或铁蛋白≤500μg/L,则推荐尝试使用静脉铁剂治疗;对于非透析患者,可尝试进行为期1~3个月的口服铁剂治疗。接受ESAs治疗的CKD患者,均应补充铁剂达到并维持铁状态的目标值。静脉补铁是最佳的补铁途径。蔗糖铁是最安全的静脉补铁制剂,其次是葡萄糖醛酸铁、右旋糖酐铁。

1) 铁状态评估:ESAs诱导治疗阶段和维持治疗阶段贫血加重时应每月一次;稳定治疗期间或未用ESAs治疗的血液透析患者,至少每3个月一次进行铁状态评估。评估指标:①血清铁蛋白评估铁储备状态;②血清转铁蛋白饱和度(TSAT)和网织红细胞Hb量(CHr)评估用于红细

Notes

胞生成铁的充足性;③平均红细胞体积(MCV)和平均红细胞血红蛋白浓度(MCH)仅在长时间缺铁的情况下才会低于正常,非敏感指标。

2) 铁剂治疗的靶目标值:血液透析患者血清铁蛋白>200ng/ml,且 TSAT20% 或 CHr >29pg/红细胞。非透析患者或腹膜透析患者:血清铁蛋白>100ng/ml,且 TSAT>20%。

3) 给药途径和方法:血液透析患者优先选择经静脉补充铁剂,非透析患者或腹膜透析患者,可以静脉或口服使用铁剂。对于 TSAT<20% 和/或血清铁蛋白<100ng/ml 的 CKD 患者,需静脉补铁 100~125mg/周,连续 8~10 周;而对于 TSAT≥20%,血清铁蛋白水平≥100ng/ml 的 CKD 患者,则每周一次静脉补铁 25~125mg;对于血清铁蛋白>500ng/ml 的 CKD 患者,不推荐常规使用静脉铁剂。

(3) 输注红细胞:对于 CKD 患者,一般应避免输注红细胞,以减少与输血相关的风险;特别是对于准备器官移植的患者,应尽可能避免输注红细胞,以减少移植排斥反应的发生风险。但对于 ESAs 治疗无效或其治疗风险超过获益的患者,以及需要快速纠正贫血以稳定患者病情,或患者 Hb 水平过低需要预先纠正的患者,可给予红细胞输注治疗。

(4) 建议不使用 维生素 C、D、E、叶酸、L-肉碱和己酮可可碱作为 ESAs 的辅助治疗。

7. CKD-MBD 的治疗

(1) 血清钙、磷监测:对于 GFR<45/(min·1.73m^2)(GFR G3b~G5)的成人,至少检测一次血清钙、磷、PTH 和特异性碱性磷酸酶活性;血清钙、磷和 PTH 的监测频率,可以根据其检测的异常及严重性以及 CKD 进展的速度来决定。使用侧位腹部 X 线片检测是否存在血管钙化,使用超声心动图检测是否存在瓣膜钙化,并将存在血管/瓣膜钙化的患者视为心血管的最高危人群。

(2) 控制血磷:对于 GFR<45/(min·1.73m^2)(GFR G3b~G5)的 CKD 患者,每日磷的摄入量应少于 600~800mg;给予醋酸钙、碳酸钙等含钙磷结合剂或新型磷结合剂(盐酸丙烯胺聚合物(Renagel)、碳酸镧、多核氢氧化铁等)口服,维持血磷在正常范围。对于高磷血症的患者应减量或停用活性维生素 D 或维生素 D 类似物。

(3) 维持血钙:维持血钙于 8.4~9.5mg/dl(2.10~2.37mmol/L)范围以内。若血清 Ca>9.5mg/dl,钙摄入量(以元素钙计)应小于 1.5g/d;若血清 Ca<9.5mg/dl,则钙摄入量可达 1.5~3.0g/d。对明显高磷血症(血清磷>7.0mg/dl)或钙磷乘积>55mg^2/dl^{2}者,则暂停应用钙剂、活性维生素 D 或维生素 D 类似物,以防止心血管和其他组织钙化的加重。对于低钙血症的患者根据其严重程度、伴随治疗及临床症状、体征减量或停用钙敏感受体激动剂。

(4) 治疗 SHPT:对于 GFR<45/(min·1.73m^2)(GFR G3b~G5)且血清 PTH 水平超过正常上限的患者,应先评估高磷血症、低钙血症和维生素 D 缺乏的情况,在控制血磷和血钙的基础上,原则上应以活性维生素 D(骨化三醇)或维生素 D 类似物(麦角骨化醇、多西骨化醇、阿法骨化醇、帕立骨化醇、马沙骨化醇等)的最小剂量,维持 PTHP 在合适的目标范围(GFR G5 透析患者的 PTH 水平维持于正常值高限的大约 2~9 倍)。对于使用活性维生素 D 或维生素 D 类似物仍不能控制的 SHPT,可选择或并用钙敏感受体激动剂(西那卡塞)治疗。经规范药物治疗仍不能控制的严重 SHPT,并伴有顽固性高钙血症、高磷血症或已经形成甲状旁腺结节或腺瘤的患者,应考虑行甲状旁腺切除等甲状旁腺干预治疗。如果 PTH 水平降至正常值高限的 2 倍以下,活性维生素 D、维生素 D 类似物和/或钙敏感受体激动剂应减量或停用。

(5) 对于 GFR<30ml/(min·1.73m^2)(GFR G4~G5)的患者:如果没有强烈的临床依据,不要给予双磷酸盐治疗。对于血清碳酸氢盐<22mmol/l 的 CKD 患者,如果没有禁忌证,建议口服补充碳酸氢盐,将血清碳酸氢盐维持正常范围。

(6) 低转化性骨病(无动力型骨病)的治疗:主要以预防为主,包括:①预防与治疗铝中毒;②合理使用活性维生素 D,避免过分抑制 PTH 分泌;③合理使用钙剂,避免高血钙;④严格掌握甲状旁腺手术适应证,全切后要加前臂甲状旁腺种植。

8. 纠正水电解质和酸碱平衡紊乱 尿毒症患者只有维持每日2L以上尿量，才能有效排泄代谢产物。应注意液体补充，但当出现明显水钠潴留、水肿、高血压时应给予利尿剂。饮食中食盐摄入量应控制<2g/d。出现高钾血症时应需限制饮食中钾摄入；血清钾大于6.5mmol/L，应实施急诊血液净化治疗。一般每日补充碳酸氢钠3~10g，但出现严重代谢性酸中毒，二氧化碳结合力低于13.5mmol/L，并经积极治疗难以纠正者，应实施急诊血液净化治疗。

9. 防治心血管并发症 心血管并发症是CKD患者的主要并发症和主要死亡原因之一。心血管并发症的防治应从CKD患病之后就开始综合防治，不仅需要针对心血管并发症发病的传统危险因素，如高血压、糖尿病、脂质异常、高同型半胱氨酸血症等；而且也要针对蛋白尿、肾小球滤过率下降、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性过度增强、尿毒症毒素蓄积、钙磷代谢紊乱、贫血、感染、细胞外液增加、营养不良等心血管并发症发病的非传统危险因素。

有效地控制血压、纠正贫血和代谢性酸中毒、保持水电解质平衡是防治左心室肥厚、心力衰竭的基础；此外，应十分重视血管钙化的防治，采取多种措施控制PTH过度增高、高磷血症和钙磷乘积增高等。在此基础上对出现心力衰竭的患者，可给予血管扩张剂、洋地黄类强心药物治疗，但应密切观察其中毒反应。对于急性肺水肿、充血性心力衰竭的患者，应尽早实施血液净化治疗。

尿毒症性心包炎是实施血液净化治疗的绝对适应证，应强化透析治疗，保守治疗无效时可采用心包切除术。慢性肾衰竭患者中也常见因病毒感染、恶性肿瘤、结核以及心肌梗死伴发的心包炎，应加以鉴别，并根据原发病情况加以治疗。

10. 控制感染 原则上依据肾小球滤过率的状况，调整药物的剂量和给药间隔时间。详细的、权威性的剂量调整，可参考美国大学内科医生手册“肾衰竭的药物处方”(www.acponline.org)。

11. 促进尿毒症性毒物的肠道排泄 可采用刺激肠蠕动、增加肠内渗透压及结合肠道内毒性物质等方式，达到促进尿毒症性毒物经肠道排泄的目的。可给予氧化淀粉或甘露醇、大黄制剂等。

12. 肾脏替代治疗 肾脏替代治疗包括血液净化和肾脏移植。常用的血液净化方式有：血液透析、血液滤过及腹膜透析。

(1) 肾脏替代治疗的适应证：肾脏替代治疗的明确指征包括：①限制蛋白摄入不能缓解的尿毒症症状；②难以纠正的高钾血症；③难以控制的进展性代谢性酸中毒；④难以控制的水钠潴留，合并充血性心力衰竭或急性肺水肿；⑤尿毒症性心包炎；⑥尿毒症性脑病和进展性神经病变。由于尿毒症患者饮食、营养状态、肌肉含量以及伴发疾病的不同，因此，规定开始肾脏替代治疗的肌酐水平或GFR 5~10ml/(min·1.73m^2)是不明智的，特别是对老年CKD患者。

(2) 肾脏替代治疗前的准备：对肾脏替代治疗及其方式和时机的选择需要社会、心理学及医疗上的准备。对准备进行家庭透析和移植治疗的病人，还需要对家庭成员早期教育。准备接受血液净化治疗的患者，需要血液透析或腹膜透析前2个月建立血管或腹膜通路。

(3) 肾脏替代治疗方式的选择：透析方式或是肾移植的选择应依据患者原发疾病、生活状况、病人及家属的意愿、当地的医疗条件等综合考虑。当成人GFR<20ml/(min·1.73m^2)，并在之前的6~12个月以上存在进展性和不可逆性CKD的证据时，可考虑先期活体肾移植。

【预后】 CKD的病程和预后受多种因素影响，患者的个体差异较大。主要的影响因素：①患者的遗传背景；②原发肾脏病控制情况；③低蛋白饮食是否长期坚持；④是否有效控制高血压；⑤贫血是否纠正；⑥患者营养状况；⑦心血管并发症的防治；⑧血液净化的充分性；⑨肾移植配型；⑩免疫抑制药物的使用。此外，患者的社会、经济条件也影响其预后。

Notes

（陈香美）

推荐阅读文献

1. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int,2013,Suppl 3:1-150
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int,2012,Suppl 2:279-335
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int,2012,Suppl 2:337-414
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int,2009,Suppl. (113):S1-130

第十二章 水、电解质和酸碱平衡紊乱

要点：

1. 肾脏对水、电解质和酸碱平衡的调节在维持机体内环境稳态方面发挥重要作用。水、电解质和酸碱失衡可表现为单一类型，也可为混合型；可独立存在，也可继发于其他疾病；症状轻重不一，重症可危及生命。

2. 在病理情况下，可出现容量不足和过多、低钠血症和高钠血症、低钾血症和高钾血症、代谢性酸中毒/碱中毒或呼吸性酸中毒/碱中毒，以及钙、磷、镁的代谢紊乱。应尽早诊断，积极去除诱因和治疗原发病，及时纠正水、电解质和酸碱失衡。

人体的体液容量和细胞内水、电解质浓度一般维持相对恒定状态，这种平衡依靠机体对细胞内外水盐转移的精确调控机制以及肾脏对水分、电解质的排泄进行调节而实现的。成人体液总量占体重的55%～60%，其中细胞内液约占40%、细胞外液约占20%。细胞外液又可分为组织间液(约占3/4)和血浆(约占1/4)。人体含水量随年龄、性别和营养状态而变化。男性体液较女性略多，这是因为女性脂肪含量较多，而脂肪含水量较蛋白为少。

细胞外液的阳离子主要是Na^+，而细胞内液则主要为K^+。Ca^{2+}在细胞外液较多，而Mg^{2+}则在细胞内液居多。细胞外液的阴离子主要是Cl^-与HCO_3^-，细胞内液则主要为HPO_4^{2-}与SO_4^{2-}等。正常机体维持稳定的酸碱平衡，动脉血pH范围介于7.35～7.45。细胞膜是半透膜，膜内外离子浓度的改变所产生的渗透压变化，可以改变细胞内水分的含量。

在病理状态下，机体内环境稳态被破坏，出现水、电解质和酸碱平衡紊乱。按体液容量的变化分为容量不足(脱水)和过多(水肿和水中毒)。水、钠代谢紊乱常合并存在，处理时必须相互关注。血清钾浓度<3.5mmol/L称为低钾血症，>5.5mmol/L称为高钾血症。低钾血症时对神经肌肉影响较为明显，而高钾血症对心脏影响更为突出。钙代谢异常可导致神经肌肉兴奋性异常，并影响心脏正常功能。血清镁<0.7mmol/L和>1.05mmol/L时，分别称为低镁和高镁血症。当血清镁异常降低或增高时，镁对神经-肌肉及心脏的抑制作用会相应减弱或增强。

水、电解质和酸碱失衡可表现为单一类型，也可为混合型；可独立存在，也可继发于其他疾病；症状轻重不一，轻者可无明显临床表现，而重症则可危及生命。

第一节 水、钠代谢紊乱

体内水和钠的动态平衡取决于摄入和排出之间的平衡。成人每天摄入水量为2000～3000ml，其中饮水1000～2000ml，食物中含水700ml，代谢产生的内生水300ml。水的排出有四条途径，即肾脏、皮肤、肺和胃肠道。正常成人体内钠总含量为40～50mmol/kg，其中40%存在于骨骼基质中，为不可交换钠，可交换钠的85%～90%存在于细胞外液。正常血浆中Na^+浓度维持在135～145mmol/L之间。成人每日需钠4～6g，主要来自食盐，如超出机体所需则由肾脏排出体外。机体内水和钠的平衡紧密相关，共同影响细胞外液容量和渗透压。水平衡主要受渴感和抗

利尿激素的调节，而钠平衡主要受醛固酮和心房利钠肽调节。水钠代谢紊乱可分为容量障碍和渗透压障碍两大类。容量障碍包括容量不足和容量过多，渗透压障碍包括低钠血症和高钠血症。

一、容量不足

容量不足(volume depletion)，分为绝对容量不足和相对容量不足。绝对容量不足是由于体液从细胞外液丢失速率超过摄入速率，从而导致细胞外液量减少。当细胞外液量正常甚至增多，而血管内容量减少则称为相对容量不足。

【病因和发病机制】

（一）绝对容量不足

引起绝对容量不足的原因包括水钠摄入减少和排泄增多，后者又分为肾性和非肾性两大类。

1. 经肾丢失

（1）水钠同时丢失：常见原因有：①少尿型急性肾损伤恢复期和尿路梗阻解除早期。急性肾损伤恢复期时，受损肾小管的重吸收功能未完全恢复，而少尿期聚集在体内的大量溶质经肾小球滤过导致渗透性利尿，最多时每天尿量可达20L。梗阻解除早期如排尿过多而不及时补充，也可引起急性容量不足。②使用利尿剂或脱水剂。主要见于水肿已消退仍持续应用利尿剂，或者液体聚积在第三间隙而不易被利尿剂排出者。此时尿钠排出很多，可伴有尿钾排出过多。此外，大量使用甘露醇等脱水剂、糖尿病酮症酸中毒、血糖明显升高和烧伤等可造成渗透性利尿。③肾小管-间质疾病。如慢性间质性肾炎、肾小管酸中毒、Bartter 综合征和 Gitelman 综合征等。④慢性肾衰竭时，肾脏对水和钠调节能力下降，一旦出现摄入不足或经肾外丢失时，则引起细胞外液容量不足。⑤醛固酮减少或抵抗，常伴有高钾血症和代谢性酸中毒。醛固酮减少的原因分为肾素依赖和非肾素依赖性。前者系球旁器受累后分泌肾素减少，导致醛固酮分泌减少；后者由于慢性肾上腺皮质功能不全、一些药物(如血管紧张素转换酶抑制剂、肝素和环孢素 A 等)引起醛固酮分泌不足或抑制其分泌，导致远端肾小管重吸收水钠减少。

（2）水丢失为主：见于垂体性尿崩症和肾性尿崩症。前者系抗利尿激素分泌减少，见于中枢神经系统损伤、感染、肿瘤及脑卒中等，少数为遗传性。后者系肾小管对抗利尿激素不敏感，见于高钙血症、低钾血症、肾乳头坏死、药物(如锂)引起的肾小管损伤，部分为遗传性。

2. 经肾外丢失

（1）胃肠道丢失：正常人每日胃肠道分泌液体量约3～6L，最终从粪便中排出仅约150ml，其中98%被重吸收。从胃肠道排出液体过多，如呕吐、腹泻、肠瘘和胃肠减压等均可造成容量不足。由于胃肠液中含有大量电解质，故容量不足常伴电解质紊乱。

（2）皮肤丢失：正常人每天从汗液中丢失水分约为700～1000ml，在高温时大量出汗而未及时补充水分可导致容量不足。严重灼伤时可丢失水分，并含较多蛋白质。

（3）呼吸道丢失：正常人每日从呼吸道丢失水分约600ml。呼吸道水分大量丢失常见于过度通气，特别是气管切开及人工呼吸机的使用及高热等。

（4）出血：是导致循环血量减少的最常见和最直接原因。

（二）相对容量不足

相对容量不足是指总细胞外液量正常甚至增多，而循环血量相对不足。

1. 血管容量增加　见于败血症、肝硬化腹水和过度使用血管扩张药物等原因，使血管容量增加，导致容量相对不足。

2. 细胞外液再分布异常　严重低蛋白血症(如肾病综合征)引起血浆渗透压下降，急性胰腺炎、腹膜炎、肠梗阻和缺血性肠坏死等引起毛细血管通透性显著升高。血浆渗透压下降和毛细血管通透性增加导致大量血浆内水分转移至组织间隙，引起严重水肿和浆膜腔积液，而循环

血量相对不足。

3. **其他各种原因导致的心输出量降低** 如心衰、心包填塞等。

【临床表现】 除原发病的相关症状外，主要为组织血流灌注不足和机体代偿所表现的症状，如乏力、口渴、心悸和直立性头晕等。严重时可出现少尿、腹痛、胸痛，甚至意识障碍等脏器缺血、缺氧表现。

体格检查可发现皮肤黏膜干燥、弹性下降，口腔黏膜多呈深红色，可伴溃疡形成。轻度容量不足时，血压可维持正常，但心率可加快。中度容量不足时可见直立性低血压（直立时收缩压降低>10mmHg）、心动过速和中心静脉压降低。大量和快速体液丢失可出现低血容量性休克。

临床表现的轻重与体液丢失的量、速度、性质（电解质和胶体含量、是否为出血）和机体（包括血管、肾脏）的代偿反应有关。①体液丢失量和速度：轻、中度体液量丢失（循环血量下降<5%），特别是缓慢丢失时，血容量不足得到机体代偿，临床表现可不明显。而当循环血量下降5%～15%时，即出现容量不足的表现。②丢失液体种类：包括水、等渗液体丢失和出血，出血是导致血容量不足的直接原因。③机体代偿反应：与心脏和交感神经功能状况有关。心衰、长期卧床、糖尿病和自主神经病变等引起交感神经功能下降，机体对体液丢失的代偿反应较差。

【实验室检查】 实验室检查可见血液浓缩导致的血细胞比容增高和血白蛋白水平升高等。血钠浓度根据失水、失钠的不同情况，可以正常、降低或升高。严重的单纯肾外因素引起者，血尿素氮及肌酐可轻度升高，其中尿素氮增加的比例可较肌酐增高更明显，血尿素氮与肌酐的比值常大于20∶1。

【诊断】 包括明确容量不足的存在及其程度判断，确定有无显著血浆渗透压和血钠浓度变化，原发病诊断与鉴别诊断等。应详细了解水和钠摄入及尿量情况，了解有无呕吐、腹泻、大量出汗、失血及应用利尿剂或泻药史、肾脏疾病和胃肠道疾病史。

根据心率、脉搏、血压，结合中心静脉压和皮肤湿度，对患者血流动力学状态作出初步判断。坐卧位舒张压相差10mmHg以上是判断容量不足的可靠指标。中心静脉压正常值是8～12cm H_2O，心功能正常时，中心静脉压可较好反映有效血容量，当容量不足时，中心静脉压下降。心功能不全时，应采用Swan-Ganz导管测定心排出量和肺毛细血管楔压，可检测扩容后早期容量的变化，以避免过度扩容。在血容量不足时，由于动静脉收缩，在扩容早期，肺毛细血管楔压有短时间升高，但随着扩容的继续，引起血管扩张，肺毛细血管楔压下降。可使用短时间内快速补液法（1～3小时内输注生理盐水500ml）与心排出量不足鉴别。如补液后脉搏减慢、血压回升和尿量逐步增加，表明血容量不足。若无改善则应考虑可能存在心排出量不足。

【治疗】 首先应补充有效循环血容量，尽可能恢复体内水钠平衡。补液的量、途径、速度及补液种类应根据体液丢失的状态而定，同时注意患者的心、肾功能等情况，密切观察治疗反应，及时调整治疗方案。另外，对于不伴体液丢失的循环血容量不足，原发病的治疗至关重要。

（一）补液量

主要根据已经丢失和继续丢失的液体量决定。已丢失液体量可根据患者体重和血细胞比容的变化进行估算。一般情况下，体重下降的程度即为细胞外液的丢失量。当没有红细胞丢失（如出血、溶血）且渗透压正常时，丢失的为等渗液体，并且主要来自细胞外液，血细胞比容上升的比例与细胞外液量下降的比例相等。而当有血浆渗透压明显变化或丢失液体的种类不同，血细胞比容改变不能准确反映细胞外液量的变化，此时补液量可根据血钠浓度变化进行估计。

$$缺水量(L)=CBW\times[(实际钠浓度/140)-1]$$

式中CBW为目前身体的含水量，男性为0.5×体重(kg)，女性为0.4×体重(kg)。

临床表现也有助于判断失液量。当尿量和血压正常时，失液量大多在体重的2%左右，可直接口服或静脉输液；尿量减少、血压下降或皮肤弹性降低者，提示失液量已达到体重5%左右，需

尽快静脉补液。

细胞外液缺乏量(L)=(实际 Hct-正常 Hct)/正常 Hct×干体重(kg)×0.2

式中 Hct 为血细胞比容,正常 Hct 男性为 0.48,女性为 0.42,式中 0.2 是细胞外液占体重的 20%。

（二）补液速度

首要目的是恢复循环功能。轻度容量不足,给予口服补液即可,严重者应静脉补液。总补液量的 1/3～1/2 可在 24 小时内给予,在前 4～8 小时补液速度可较快,占补液量的 1/3～1/2,其余部分可在 24～48 小时内给予。对于老年人和心功能不全的患者补液应适当减慢,并密切观察心功能,必要时可测定中心静脉压进行监护。

（三）补液种类

常用的溶液有葡萄糖溶液、生理盐水、葡萄糖盐水、碳酸氢钠、林格液和血浆等。5% 或 10% 葡萄糖溶液进入体内可迅速转化为 H_2O 和 CO_2,并提供能量,适用于单纯性失水者,并补充体内不显性失水。生理盐水含钠离子为 154mmol/L,与血浆相似,在失水伴失钠时应用。在高钠血症失水时,可用 0.45% 低渗盐水。低钠血症失水时可选用 3% 高渗盐水。碳酸氢钠溶液主要用于合并酸中毒者。林格液除含有氯化钠外,同时还有钾离子、钙离子及乳酸,后者可以在体内转化为 HCO_3^- 以纠正酸中毒。输注的血浆可被保留在血管内,扩张血容量,适用于严重低血容量或合并低蛋白血症患者。临床更常用白蛋白溶液扩容并提高血浆胶体渗透压。

在补液过程中,应密切观察血钾和酸碱平衡变化。当有效循环血量不足导致尿量减少或代谢性酸中毒时,可出现高钾血症。当血容量补足,尿量增多和代谢性酸中毒纠正后,细胞外 K^+ 向细胞内转移和尿 K^+ 排出增多,可出现低钾血症,应注意及时补钾。

二、容量过多

容量过多(volume excess)指液体进入体内过多或排泄过少,导致体内液体积聚而出现的一组临床症候群。常伴总钠含量增多,但循环血容量可能正常甚至降低。大多继发于心、肝、肾等疾病。

【病因和发病机制】

（一）细胞外液再分布异常

1. 全身静脉压升高　见于右心功能不全、缩窄性心包炎等。

2. 局部静脉压升高　如左心功能不全引起肺静脉压升高,下腔静脉和门静脉阻塞等。

3. 血浆渗透压下降　见于肾病综合征、严重营养不良、肝硬化和肠道疾病丢失蛋白等引起的严重低蛋白血症。

4. 淋巴回流受阻　见于肿瘤、丝虫病等引起淋巴管阻塞,手术和外伤等引起淋巴管损伤。

5. 毛细血管渗透性增加　如脓毒症、灼伤、生物制剂治疗、血管性水肿等。

（二）水钠排泄减少

如肾小球肾炎、肾衰竭、原发性醛固酮增多症、库欣综合征、抗利尿激素异常分泌综合征等。

【临床表现】　因原发病不同而表现各异。水肿最为常见,可首先出现在下肢、腰骶部,小儿则以眼周为多见。常有浆膜腔积液,肝硬化者形成腹水。可伴有高血压。容量严重增多时可出现咳嗽、呼吸困难和咳粉红色泡沫痰等急性肺水肿症状,老年人和心脏疾病者更易出现。当体液渗透压显著改变时,因脑细胞脱水或脑水肿可出现抽搐等神经系统症状。

【诊断】　包括对原发病诊断、循环血容量状态评估、血钠和渗透压变化,以及电解质和酸碱紊乱的识别。应详细了解出入水量;有无心、肝、肾等疾病史;有无水肿和浆膜腔积液。脉搏、血压和其他血流动力学检查帮助判断循环血容量状况;血钠和渗透压的检测对原发病的诊断和治疗均有重要帮助。

Notes

【治疗】 在积极治疗原发病的同时，应控制水钠摄入和增加水钠排出。明显水肿和浆膜腔积液时，需采取措施增加组织间液回流。存在循环血容量不足时，必须首先予以纠正。

（一）限制水钠摄入

一般情况下，入水量少于前日出水量的500ml左右，钠盐摄入控制在每天<6g。

（二）增加水钠排出

可用利尿剂或脱水剂。临床常用袢利尿剂，如呋塞米20～40mg/日，口服或静脉用药。必要时可给予20%甘露醇或甘油果糖250ml每日静脉滴注。应注意避免利尿剂或脱水剂本身诱发的水、电解质及其他代谢紊乱。严重及急性容量过多病例，可进行血液透析超滤脱水。

（三）增加组织间液回流

当血浆白蛋白浓度<30g/L时，可适当补充白蛋白或输注血浆以提高血浆渗透压，促进组织间液回流。白蛋白在体内半衰期较短（4～6小时），提高胶体渗透压的幅度有限，并且当毛细血管通透性增高时可进入组织间隙，不利于组织间液回吸收，故白蛋白的应用仍需慎重。

三、低钠血症

低钠血症（hyponatremia）是指血清钠浓度<135mmol/L。根据血浆渗透压与低钠血症的关系，可分为低渗性低钠血症、高渗性低钠血症和等渗性假性低钠血症。

【病因和发病机制】

（一）低渗性低钠血症

绝大多数低钠血症常伴有血浆渗透压下降。低渗性低钠血症可出现在细胞外液容量增多、正常或降低三种条件下：

1. 高容量性低渗性低钠血症　系指体内钠总量和体液容量都增加，但体液总量增加更明显，出现低钠血症伴血容量增加。常见于充血性心力衰竭、肝硬化合并腹水、肾病综合征、肾衰竭、抗利尿激素分泌失调综合征（SIADH）等。在这些情况下，虽细胞外液量增多或正常，但体液过多分布于组织间隙（皮下组织、胸腹水），引起有效血容量不足，促使抗利尿激素分泌增加、肾小球滤过率下降，水钠排泄减少，并且以水增多为主。

2. 等容量性低渗性低钠血症　体液容量正常或轻度增高，体内总钠含量正常或接近正常。常见于：①抗利尿激素（ADH）分泌增加：各种原因导致的SIADH是引起等容量性低钠血症最常见的原因；严重慢性肺部疾病和颅内肿瘤、出血、外伤等中枢神经系统损害，也可有ADH分泌过多；疼痛、恐惧、恶心和一些药物（如卡马西平、环磷酰胺、吗啡等）也可引起ADH分泌增多；②大量补充水和低钠溶液；③甲状腺功能减退时一方面心排出量和肾小球滤过率下降，引起尿量减少，另一方面有效血容量降低，通过压力感受器的效应刺激ADH释放；④肾上腺皮质功能低下时，醛固酮分泌减少引起水、钠排泄增多，皮质醇减少可促进ADH分泌，引起水排泄减少。

3. 低容量性低渗性低钠血症　体内钠总量和总水量均减少，钠丢失量大于水丢失量，细胞外液容量不足。其可经肾丢失，如应用利尿剂、肾小管-间质疾病、急性肾损伤多尿时、尿路梗阻解除后早期、醛固酮减少症等；经肾外丢失，如胃肠引流、造瘘、呕吐腹泻、大量出汗、大面积烧伤等。

上述情况使有效循环血量不足，促使ADH大量分泌，自由水从肾脏大量吸收；由于血容量不足导致肾小球滤过率下降，滤过液又大量在近端肾小管被重吸收，尿液未充分稀释；容量过低可刺激口渴中枢，饮水过多；如伴有低钾血症，可促进Na^+进入细胞内进一步引起低钠血症。

（二）等渗性假性低钠血症

因血浆中非水成分增多而血钠下降，如严重高脂血症、异常蛋白血症等，体内总钠量和体液总量不变，血浆渗透压也不低，不需要任何处理。

（三）高渗性低钠血症

由于具有渗透活性的非离子性溶质将水从细胞内转移到细胞外液，从而稀释了血钠而导致

低钠血症。如甘露醇、葡萄糖、乙醇等除了直接提高血浆渗透压外,还可通过渗透性利尿作用,使血浆渗透压进一步升高。

【临床表现】 低钠血症时由于细胞外液渗透压下降,水由细胞外向细胞内移动,导致细胞水肿,特别是脑细胞水肿,故主要表现为神经系统症状。临床表现的严重程度主要取决于血钠下降的程度与速度。一般血钠>130mmol/L时,临床症状不明显。血钠在125～130mmol/L时,表现为胃肠道症状,如恶心、呕吐等。当血钠下降至125mmol/L以下,易并发脑水肿,多表现为神经系统症状,如头痛、嗜睡、昏迷、癫痫等。若脑水肿进一步加重,可出现脑疝、呼吸衰竭,甚至死亡。

血钠下降的速度与临床表现关系更密切。当血钠快速下降至125mmol/L以下,或下降速度>0.5mmol/(L·h)时,可很快出现抽搐、昏迷、呼吸停止,甚至死亡。而慢性低钠血症(>48小时)时,由于脑细胞对渗透压适应,临床表现常缺如或较轻。甚至有时血钠下降至115～120mmol/L时,仍可无明显神经系统症状。

【诊断和鉴别诊断】 低钠血症临床上多见,当出现突发不明原因的神经系统表现时,应监测血 Na^+,尤其是在充血性心衰、肝硬化并腹水等疾病和大量补液后。诊断和鉴别诊断步骤如下:

(一)明确是否真正有低钠血症

对于低钠血症患者首先要检测血浆渗透压,排除血浆渗透压正常的严重高脂血症和异常高蛋白血症造成的假性低钠血症。渗透压增高则为高渗性低钠血症。

(二)估计细胞外液容量状况

根据患者容量状态和尿钠排泄水平,对低钠血症的原因进一步判断,诊断和鉴别诊断思路详见图5-12-1。

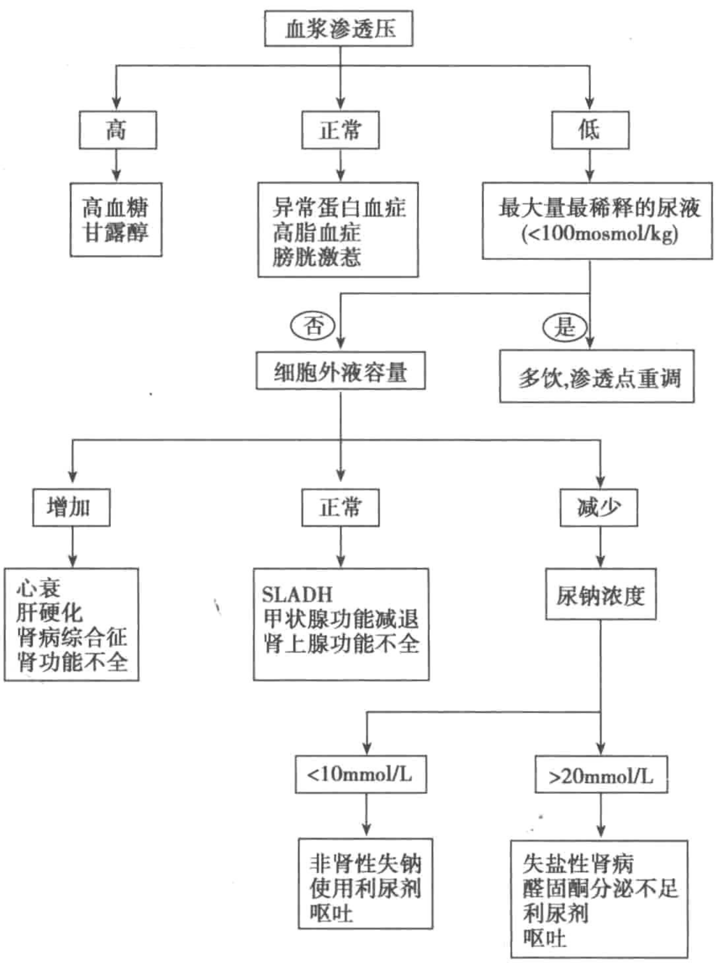


图5-12-1　低钠血症的诊断思路

应详细询问有无大量饮水、饮用啤酒或低渗饮料；应用利尿剂和脱水剂及促抗利尿激素分泌的药物史；心、肝、肾疾病史。血浆和尿渗透压、尿 Na^+ 和 K^+ 浓度测定有助于鉴别诊断。由于 Na^+ 是血浆渗透压的决定因素，故低钠血症时多伴有血浆渗透压下降。当严重高脂血症和高蛋白血症时血浆渗透压可正常；伴有高血糖及应用甘露醇时血浆渗透压升高。血浆渗透压下降导致尿渗压相应下降，若尿渗压无下降，则应考虑抗利尿激素分泌过多。肾功能正常情况下，当低容量低钠血症时，尿钠排泄减少，24 小时尿 Na^+<20mmol/L。

【治疗】 应根据血钠下降速度和程度，采取不同治疗措施。除原发病治疗外，主要措施为补钠、促进水排泄、停止补充水和低钠溶液，使血钠逐渐升高至恢复正常。

出现于 48 小时内的低钠血症为急性情况，而 48 小时以上或更长时间的为慢性。急性低钠血症血清 Na^+<110 ~ 115mmol/L、并伴有明显中枢神经系统症状时，应紧急治疗。首先应限制入水，通过水的负平衡使血钠浓度上升。合并容量不足时，可静脉输注 3% 或 5% 氯化钠溶液。纠正血钠的速度应在最初的 3 ~ 4 小时内达到 1.5 ~ 2mmol/(L · h)直到症状缓解，但 24 小时不超过 10 ~ 12mmol/L。随后 24 ~ 48 小时或更长时间，逐渐将血清 Na^+ 浓度恢复正常。治疗过程中常与袢利尿剂同时应用，可加快低钠血症纠正速度，并避免容量过多。钠的需要量可按以下公式计算：

钠的需要量(mmol) = (目标血清钠的浓度 - 实际血清钠的浓度)(mmol/L) × 体重(kg) × 0.6(男)[或 × 0.5(女)]

对于无症状轻度低钠血症、慢性低钠血症、严重急性低钠血症经急性期处理血钠升高至 120 ~ 125mmol/L 症状明显缓解后，主要治疗措施是限制水或低钠溶液补充，同时增加饮食或输液中 Na^+ 的补充。一般情况下，每日限制水摄入在 1L 以下，血 Na^+ 会逐渐升高。但此方法血 Na^+ 上升较慢，为加快低钠血症纠正速度，可同时给予生理盐水和袢利尿剂。当容量过多时，尤应给予袢利尿剂和脱水剂。

在治疗过程中，应避免血清 Na^+ 升高过快，以免细胞外液渗透压快速升高引起脑(尤其是脑桥)的脱髓鞘病变，表现为在低钠血症快速纠正后数天，出现行为异常、共济失调、发声困难、假性延髓麻痹、意识障碍等，严重者可导致死亡。

原发病的治疗十分重要，对于 SIDAH 患者，如上述措施疗效不佳时，可应用碳酸锂或地美环素，两者均可抑制集合管对抗利尿激素的反应。近年来新型选择性 V_2 受体拮抗剂(如 tolvaptan 和 satavaptan)的面世为治疗低钠血症开辟了一条安全有效的途径，它们可选择性增加游离水排泄而无明显的电解质丢失，降低尿渗透压，提高血钠浓度，而且口服不必补充盐水，不增加循环血容量。在慢性充血性心力衰竭、肝硬化、SIDAH 等导致的低钠血症中有良好疗效。

四、高钠血症

高钠血症(hypernatremia)指血钠浓度过高(通常>145mmol/L)并伴血浆渗透压升高的情况。主要由失水引起，有时也伴失钠，但失水程度大于失钠。

【病因和发病机制】

(一) 水摄入不足

见于昏迷、水源缺乏、拒食、消化道疾病引起饮水困难以及脑外伤、脑血管意外导致渗透压感受器不敏感等。

(二) 水丢失过多

1. 经肾丢失(渗透性利尿)　多见于应用大剂量渗透性利尿剂如甘露醇后，还可见于中枢性和肾性尿崩症。未控制的糖尿病使大量过多溶质微粒通过肾小管，也可导致渗透性利尿。

2. 非肾性丢失　高热、高温干燥环境、甲亢等高分解代谢状态、大汗可引起水从皮肤大量丧失；过度换气、气管切开等使水从呼吸道丢失过多；腹泻是胃肠道失水最常见原因，尤其见于渗

Notes

透性腹泻，如服用甘露醇、乳果糖、山梨醇、碳水化合物吸收不良等。

（三）水转入细胞内

剧烈运动、抽搐等造成细胞内小分子增多，渗透压增加，促使水进入细胞内，一般持续时间不长。乳酸性酸中毒时，糖原大量分解为小分子的乳酸，使细胞内渗透压过高，水转移到细胞内，也可造成高钠血症。

（四）钠摄入过多

因食用海水、输注大量高渗性盐水或碳酸氢钠所致。多伴有严重血容量过多。

（五）肾排钠减少

见于右心功能衰竭、肾病综合征、肝硬化腹水等肾前性少尿；急慢性肾衰竭等肾性少尿；库欣综合征、原发性醛固酮增多症等排钾保钠性疾病；使用甘草类排钾保钠药物等。

【临床表现】 由于血钠浓度过高造成细胞外液高渗状态，使细胞内水分溢出细胞外，导致细胞内失水，尤其是脑细胞脱水可造成一系列神经系统症状。早期表现为烦躁不安，后逐渐转为抑郁淡漠、最后可有智力下降、性格改变；可出现肌无力、肌张力增高和腱反射亢进；严重者可出现抽搐、颅内出血和硬膜下血肿、昏迷甚至死亡。多尿、多饮是高钠血症常见症状。当出现低血容量时，可发生直立性低血压、心率增快、颈静脉塌陷。高容量时，可出现肺水肿、高血压、水肿等表现。临床表现主要取决于血钠升高速度和程度，发病越快症状越明显，同时还与年龄和基础疾病有关。

【诊断和鉴别诊断】 应详细询问有无液体丢失包括出汗、多尿、腹泻情况、用药史、水肿、低血压和液体补充情况等，一般根据病史可判断高钠血症的病因。首先要确定高钠血症的程度、容量状态、有无危及生命的紧急情况。查体包括容量状态的判断和神经系统检查。

实验室检查应包括尿渗透压和尿钠的检测。当高钠血症伴尿渗透压增高（>800mmol/L），提示下丘脑和肾功能无异常。此时如尿钠浓度<25mmol/L，提示水丢失或容量不足；如尿钠浓度>100mmol/L，提示钠摄入过多。在尿崩症和应用利尿剂或渗透性利尿剂后，尿渗透压则下降。

【治疗】 治疗高钠血症的主要目标是恢复血浆渗透压，积极治疗原发病，严密观察出入水量和电解质变化。

（一）补液量计算

包括已丢失的液体量、不显性失水以及尿液和胃肠道失水量。急性高钠血症时的水丢失量与体重下降基本相等。慢性高钠血症时水丢失量按以下公式计算。

$$\text{水丢失量(L)} = \text{CBW} \times [(\text{实际钠浓度}/140) - 1]$$

式中 CBW 为目前身体的含水量，男性为 0.5×体重（kg），女性为 0.4×体重（kg）。

（二）液体选择和补液速度

一般给予 5% 葡萄糖溶液，能进食的患者可口服。高容量性高钠血症可适当给予利尿剂。

由于脑细胞存在渗透适应作用，故治疗高钠血症时应防止血钠下降过快引起脑水肿。一般不超过 0.5mmol/(L·h)。计算得到的补液量于 48～72 小时内补给，其中 1/3 量在最初 6～8 小时内补充，24 小时补充总量的 1/2，其余部分在随后的 24～48 小时内给予。

第二节　钾代谢紊乱

钾（K^+）是机体最重要的阳离子之一，正常人体内总钾含量约为 50mmol/kg，其中 98% 位于细胞内（约 3/4 存在于肌肉中），仅 2% 存在于细胞外。K^+ 在维持细胞静息电位及维持神经、肌肉细胞正常生理功能方面起重要作用。K^+ 异常可导致多种类型心律失常，重度低钾可导致肌麻痹甚至横纹肌溶解。

Notes

（一）细胞内外K^+平衡

正常情况下，细胞内K^+浓度为140～150mmol/L，细胞外液K^+浓度仅为3.5～5.5mmol/L。细胞内外浓度差是由K^+跨细胞膜主动转运和被动转运完成，以前者为主。细胞膜上Na^+-K^+-ATP酶转运K^+进入细胞同时释放Na^+出细胞。很多因素可影响K^+在细胞内外的分布，细胞内K^+浓度升高、胰岛素、β_2肾上腺素能受体激活剂可激活细胞膜上Na^+-K^+-ATP酶活性，促进K^+向细胞内转移，醛固酮也能促进K^+进入细胞内。而α肾上腺素能受体可促进K^+向细胞外转移。细胞内外K^+浓度还与血浆pH明显相关，在代谢性酸中毒时，血中H^+上升，为保持膜电位稳定，细胞内H^+浓度升高，需伴有相应的阳离子主要是K^+释放出细胞外。当血pH值下降0.1，血K^+可升高0.6mmol/L。但某些有机酸增多引起的代谢性酸中毒，可无明显K^+释出，其原因系乳酸或β羟丁酸等阴离子进入细胞内保持了膜电位稳定。在剧烈运动或细胞大量坏死时，细胞内K^+大量释放。细胞外液渗透压也同样影响细胞内外K^+浓度，细胞外液高渗状态时，细胞内水溢出，同时伴有K^+释出。

而细胞内液水减少时，由于K^+浓度升高，使K^+被动释出。糖尿病伴高钾血症患者，当应用葡萄糖和胰岛素溶液时，因患者对胰岛素不敏感，非但不能促进K^+进入细胞内，反而因细胞外液高渗而导致血钾升高。另外，由于Mg^{2+}和K^+在细胞内浓度很高，而且Mg^{2+}丢失会引起肾脏对K^+的排泄，所以低镁血症往往伴随低钾血症。

（二）钾摄入和排泄

正常血钾水平相对恒定，主要依靠钾的摄入、细胞内外钾的转移以及肾脏对钾排泄的调节。正常人每日饮食摄入K^+约1mmol/kg，肾功能正常时约90%钾经肾脏排泄，约10%经胃肠道和汗液排出。当肾功能减退时，经胃肠道排出钾比例增高。经肾脏排泄钾有三个过程，即肾小球滤过、近端肾小管和髓袢重吸收、远端肾小管和集合管重吸收和分泌。正常情况下，2/3的尿钾来自于肾小球滤过，1/3来自远端肾小管和集合管分泌。由于近端肾小管和髓袢重吸收量基本恒定（占肾小球滤过量的90%～95%），因此，肾脏K^+排泄量的调节主要由远端肾小管和集合管重吸收和分泌完成。细胞内K^+升高、高钾血症、醛固酮增高均可促进尿钾排出，其中以醛固酮调节作用最为重要。

当钾摄入增多时，肾外排泄途径先起作用，肾脏在24～36小时后排K^+增多。在肾功能正常时，单纯钾摄入增多很少引起高钾血症。当钾摄入减少时，肾脏排K^+减少发生较晚，尿K^+一般>20mmol/L，且发挥最大作用需7～10天，因此，单纯钾摄入减少即可引起低钾血症。

一、低钾血症

低钾血症（hypokalemia）指血清K^+低于3.5mmol/L。低钾血症常可因体内K^+总量减少，或者K^+总量正常，但K^+在细胞内外重新分布所致。

【病因和发病机制】

（一）钾摄入不足

正常饮食中的含钾量远高出机体维持钾平衡需要量，单纯饮食摄入钾不足很少引起低钾血症，仅见于长期饥饿、低能量饮食、吸收障碍等情况。

（二）钾排出过多

1. 非肾性丢失经胃肠道丢失　见于严重腹泻、呕吐、胃液引流、造瘘引起的肠液丢失。除K^+直接丢失外，上述因素可引起继发性醛固酮分泌增加，导致尿钾的排出增多。因小肠液为碱性，故多伴有代谢性酸中毒。此外，过多出汗、维持性腹膜透析患者腹透液失钾，也可引起低钾血症。

2. 肾性丢失

（1）低血钾伴酸中毒：见于肾小管酸中毒和糖尿病酮症酸中毒。肾小管酸中毒包括近曲小

Notes

管和远曲小管性酸中毒，参见本书“肾小管性酸中毒”章节。

糖尿病酮症酸中毒时高血糖引起渗透性利尿作用以及大量带负电荷的酮体从尿液中排出促进了尿钾的排出。在酸中毒早期由于细胞内外钾重新分布，低血钾可不明显。如果用胰岛素或碱性药物治疗时未予补钾，则可引起严重甚至致命性低血钾。

（2）低钾性而血 pH 正常或伴代谢性碱中毒

1）醛固酮和醛固酮样物质分泌增多：①原发性醛固酮增多症；②继发性醛固酮增多症：血容量不足、恶性高血压、肾动脉狭窄、分泌肾素的肿瘤等；③库欣综合征；④先天性肾上腺增生症；⑤肾上腺酶缺陷：皮质醇向脱氢皮质酮转化障碍，前者与醛固酮受体结合并发挥醛固酮的作用。

2）远端肾小管液流量增加或 Na^+浓度升高：当远端肾小管液流量增加时，小管液中 K^+浓度降低、重吸收减少；小管液 Na^+浓度升高时，Na^+重吸收增多，促进 K^+分泌，见于急性肾损伤多尿期、肾梗阻解除早期、失盐性肾病和应用利尿剂等。

3）某些先天性肾小管病变：如 Liddle 综合征（远曲肾小管钠重吸收显著增加，造成容量扩张而抑制肾素和醛固酮的产生，表现为低血钾、高血压及碱中毒）、Bartter 综合征（球旁器增生，高肾素、高醛固酮血症，表现为低血钾、碱中毒但血压正常）、Gitelman 综合征等。

（三）K^+进入细胞内过多

1. 代谢性碱中毒时细胞内 H^+转移到细胞外，促进 K^+进入细胞内。

2. 低钾性周期性瘫痪，为常染色体显性遗传或散发性的疾病，常于进食大量碳水化合物、运动和应激时发作，能促使钾离子转入细胞内的因素如注射胰岛素、肾上腺素或大量葡萄糖也能诱发。

3. 意外的或诱导的低体温可使 K^+进入细胞内。

4. 血细胞生成过快时新生细胞摄取钾明显增加可引起低钾血症，常见于粒细胞集落刺激因子治疗粒细胞减少症或应用叶酸和维生素 B_{12}治疗巨幼红细胞性贫血等情况。

【临床表现】 临床表现取决于血钾降低的程度、速度及伴随的其他电解质和酸碱平衡紊乱。可引起心血管、肌肉、神经、消化道、内分泌和肾脏等多个系统和器官功能障碍。血钾越低、降低速度越快，对机体影响越大。碱中毒和高钙血症可促发或加重症状。

（一）中枢神经系统

轻度低钾血症可表现为精神萎靡、神情淡漠、易倦怠，重者则反应迟钝、定向力减退、嗜睡甚至昏迷。

（二）心血管

对心脏的影响主要为心律失常。轻症可表现为窦性心动过速、房性或室性期前收缩。重症可致室上性心动过速或室性心动过速甚至室颤。出现对洋地黄毒性的耐受性下降。特征性心电图（ECG）改变：早期 T 波低平，出现明显 U 波和 QT 间期延长。进一步表现为 S-T 段下移，QRS 波群增宽、P-R 间期延长。

（三）肌肉

低血钾可引起骨骼肌和平滑肌收缩能力下降。出现肌无力、肌肉疼痛和痉挛等，进一步加重导致麻痹、横纹肌溶解和呼吸衰竭。胃肠道和泌尿道平滑肌功能紊乱包括腹胀、便秘和尿潴留，严重时可出现麻痹性肠梗阻。

（四）肾脏

长期低钾可引起低钾性肾病，其病理表现为近端肾小管上皮细胞空泡样变性、肾间质纤维化及肾小管囊性病变。肾小管功能受损，患者常有多尿和低比重尿。低钾血症时集合管 Na^+-K^+交换减少，Na^+-H^+交换增加，导致氢离子排出增加，引起代谢性碱中毒。患者可因反复发作的慢性间质性肾炎而致慢性肾衰竭。

Notes

【诊断和鉴别诊断】 应明确低钾血症程度、有无合并因素加重低钾的危险性及病因诊断。血钾在3.0～3.5mmol/L之间称为轻度低钾血症；血钾在2.5～3.0mmol/L之间称为中度低钾血症；血钾在<2.5mmol/L称为重度低钾血症。

低钾血症患者需进行详细的病史采集、体格检查及实验室检查以明确病因。如果存在引起低钾血症的病因，并有乏力、麻痹和心律失常等表现时，应及时测定血钾及心电图。尿钾测定有助于判断病因，尿钾>20mmol/L，提示经肾丢失；尿钾<15mmol/L提示为肾外失钾。前者是低钾血症最常见原因，多为使用利尿剂所致。此外，肾性失钾伴有酸中毒或碱中毒亦有助于鉴别诊断。伴有酸中毒的低钾血症有肾小管酸中毒、糖尿病酮症酸中毒及输尿管乙状结肠吻合术后。若代谢性碱中毒伴正常血压或血压偏低，需考虑使用利尿剂、Bartter综合征或Gitelman综合征等引起。腹泻、呕吐、胃肠减压以及胃肠道瘘等导致钾从胃肠道丢失。如合并高血压，则应考虑原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄、肾素瘤、Liddle综合征等引起。

【治疗】 应积极纠正严重低钾血症，防治心律失常、心脏骤停和横纹肌溶解等严重并发症。逐步补充体内总钾含量，并积极去除导致钾缺失的病因。血钾<3.0mmol/L或有以下危险因素时，需紧急处理：①伴心脏疾病：如应用洋地黄类药物、急性心肌梗死和室性心律失常等；②呼吸肌麻痹；③糖尿病酮症酸中毒；④肝性脑病；⑤使用胰岛素和β_2受体激动剂等；⑥严重低镁离子血症。对这些患者，应立即补钾使血钾维持在4.0mmol/L或以上。

（一）补钾途径及浓度

血清钾浓度可粗略估算钾的缺失量，如果排除了钾离子向细胞内转移等因素，一般血钾下降1mmol/L，提示体内总钾储备缺失200～400mmol。

轻度缺钾的患者首选口服补钾，通常口服40～60mmol钾盐可使血钾浓度升高1.0～1.5mmol/L。中至重度患者需静脉补钾，一般静脉补钾浓度为20～40mmol/L，相当于1.5～3.0g/L。严重低钾血症尤其受补液量限制时，钾浓度可以提高到40～60mmol/L。补钾速度为10mmol/h左右，不超过20mmol/h，若静脉补钾超过10mmol/h需采用心脏监护。静脉补钾最好选用不含或低葡萄糖溶液稀释。每天补钾量不超过200mmol。

（二）补钾种类

1. 氯化钾含钾(13.4mmol/g) 可口服和静脉用药；缺点为胃肠道副作用大，还可引起血氯升高加重酸中毒，故不宜用于肾小管酸中毒等伴高氯血症患者。

2. 枸橼酸钾含钾(9mmol/g) 枸橼酸根经肝脏代谢后生成碳酸根，可同时纠正酸中毒。但在肝功能明显受损时不宜使用。

3. 谷氨酸钾含钾(4.5mmol/g) 适用于肝衰竭者。

4. 门冬氨酸钾镁(含钾3.0mmol/g和镁3.5mmol/g) 门冬氨酸钾镁可以促进钾离子进入细胞内，而镁离子和钾离子有协同作用，有利于纠正细胞内低钾，尤其适用伴低镁血症患者。

5. 含钾多的食物 如香蕉、橘子、西瓜等，可鼓励轻度低钾血症患者多进食此类食物。

（三）纠正伴随的水、电解质和酸碱平衡紊乱

合并低镁血症时应有效补镁，否则低钾血症难以纠正，宜采用氯化镁或乳酸镁，不宜用硫酸镁，因为硫酸根增加肾脏排钾。积极纠正碱中毒。

需注意，钾离子进入细胞内为一个缓慢过程，同时细胞内外钾平衡需要15小时，故补钾后会出现一过性高钾或钾浓度暂时升至正常水平，但随后可能再次出现低钾血症，故需严密监测钾浓度。

二、高钾血症

高钾血症(hyperkalemia)指血K^+浓度>5.5mmol/L。体内K^+总含量升高时称为钾过多。若由于K^+从细胞内释出增加所致高钾血症，体内K^+总含量正常甚至减少。

Notes

【病因和发病机制】

1. 钾过多

(1) 外源性 K^+摄入过多：正常肾脏有完善的排钾代偿机制，即使摄入大量高钾食物和含钾药物，如青霉素钾及输入库存血等，也不易引起高钾血症。但肾功能不全和糖尿病等患者摄入过多会引起高钾血症。

(2) 内源性 K^+生成过多：大量细胞坏死释放过多 K^+，如烧伤、严重挤压伤、横纹肌溶解、消化道出血、溶血和肿瘤溶解综合征等。

2. 钾排出减少

(1) 肾小球滤过率降低：多见于少尿型急性肾衰竭。慢性肾衰竭由于残存肾单位对钾排泄代偿增强，一般在内生肌酐清除率<15ml/min 时易发生高钾血症。但当伴有代谢性酸中毒、钾摄入较多或远端肾小管和集合管钾分泌功能受损者，在慢性肾衰竭早期也可发生高钾血症。

(2) 肾小管分泌 K^+减少：见于：①醛固酮减少症。②肾小管对醛固酮不敏感，如应用保钾利尿剂、假性醛固酮减少症和使用某些药物(如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、环孢素 A、他克莫司、肝素和非甾体类抗炎药)。

3. 钾在细胞内外重新分布

(1) 呼吸性及代谢性酸中毒：细胞内 K^+向细胞外转移。

(2) 细胞损伤：见于大量细胞坏死时释放出 K^+，如严重挤压伤、烧伤、横纹肌溶解症、消化道出血、溶血和肿瘤溶解综合征。严重低钾血症可引起横纹肌溶解症，故严重低钾血症突然出现高钾血症时，需怀疑是否并发横纹肌溶解症。

(3) 应用高渗药物：如甘露醇等。

【临床表现】　高钾血症对机体的影响主要在心肌和骨骼肌。可表现为肌无力、肌麻痹，各种类型心律失常甚至心脏停搏。

1. 神经-肌肉　当血清钾 5.5～7.0mmol/L 时，骨骼肌兴奋性增高，可出现肌肉轻度震颤、手足感觉异常。当血清钾达 7～9mmol/L 时，骨骼肌兴奋性降低，可出现肌无力、腱反射减弱或消失、麻痹。症状从四肢向躯干发展，也可波及呼吸肌。

2. 心脏　可出现各种心律失常，包括传导阻滞、窦性心动过缓、室性心动过速、心室颤动等，甚至出现心脏骤停。高血钾对心肌细胞兴奋性、自律性、传导性以及神经发生影响，去极化过程加快，心肌传导性和收缩性下降，引起严重的心脏病变。心电图典型表现为 T 波高尖、P 波低平、QRS 波群增宽。

3. 内分泌系统　高钾血症引起代谢性酸中毒和胰岛素分泌增加。在肾衰竭时，尤其在容量负荷过高和低血管紧张素Ⅱ并存情况下，高钾血症引起醛固酮分泌和释放增加。

【诊断和鉴别诊断】　有导致高钾血症的病因和相关临床表现时，应及时检测血钾和心电图，明确有无高钾血症。首先要排除假性高钾血症，常见原因为溶血、血小板增多症、白血病等。应鉴别肾源性和非肾源性高钾血症。

(一) 肾源性

肾功能不全是导致高钾血症最常见的原因。对于 GFR>20ml/min 的糖尿病、间质性肾炎或梗阻性肾病合并肾衰竭患者出现的高钾血症，要考虑是否存在高钾性肾小管酸中毒。

(二) 非肾源性

常见于：①输入大量库存血以及过度治疗低钾血症；②挤压综合征或横纹肌溶解等；③钾离子重新分布，见于代谢性酸中毒、服用 β_2受体阻滞剂和胰岛素缺乏等。

【治疗】　去除原发病因，包括停止补钾、停用高钾食物和药物，去除坏死组织和体内积血等。当血钾为 5.0～5.5mmol/L 时需密切观察，尤其对肾衰竭、老年、糖尿病及应用血管紧张素转换酶抑制剂等药物的患者。当血清钾浓度>6.5mmol/L 时，或虽血钾不太高但心电图已有典

Notes

型高钾表现，或是高钾导致神经肌肉症状时，必须紧急处理。根据作用机制，治疗方法分为三类，即对抗钾离子的心肌损害、促进钾离子向细胞内转移和促进钾排泄。

（一）对抗钾离子心肌损害作用

在心电图监测下，给予10%的葡萄糖酸钙10ml静注（10～20分钟内），可直接对抗高钾对细胞膜极化状态的影响，稳定心肌激动电位，但不会降低钾离子浓度，1～3分钟起效，可维持30～60分钟，如心电图无明显改善或再次出现异常可重复一次。由于钙离子可以加重洋地黄制剂的心肌毒性，故此方法对于应用洋地黄治疗的患者应慎用。

（二）促进钾离子向细胞内转移

（1）胰岛素：可促使细胞对钾的摄取，而同时注射葡萄糖可防止低血糖。对于血糖<14mmol/L的患者，给予短效胰岛素6～12U加入5%～10%葡萄糖500ml中静脉滴注。10～15分钟起效，可持续4～6小时，同时监测血糖浓度。

（2）碳酸氢钠：可对抗高钾对细胞膜的作用，并促使钾进入细胞内。主要用于合并代谢性酸中毒的高钾血症患者，常见于慢性肾衰竭。可用5%碳酸氢钠125～250ml缓慢静滴。30～60分钟起效，可维持数小时。合并心功能不全的患者应慎用。少数患者注射后产生碱血症而诱发抽搐，可注射葡萄糖酸钙以对抗。

（3）β_2受体激动剂：能快速促进钾离子向细胞内转移。如硫酸沙丁胺醇（舒喘灵）20mg雾化吸入，可于30分钟左右起效，90分钟左右达到高峰。

（三）促进钾离子排泄

1. 利尿剂　如伴有容量负荷增加时，首选袢利尿剂。呋塞米20～40mg静注，低血压者慎用。

2. 阳离子交换树脂　聚磺苯乙烯或聚苯乙烯磺酸钙，可以口服或作为灌肠剂，能有效结合肠液中钾离子。理论上15g钠型交换树脂含约60mmol钠可等量交换60mmol钾，但本品在体内的实际钠钾交换量约为33%钙型交换树脂15～30g使血清钾浓度下降1.0mmol/L。

3. 透析　是治疗高钾血症最有效的手段。可采用血液透析或腹膜透析。血液透析每小时可清除25～50mmol钾；腹膜透析采用普通标准腹透液每小时交换2L时，可交换出5mmol钾，连续透析36～48小时可去除180～240mmol钾。对于重症高钾血症患者，及时采用血液透析十分必要。

4. 扩容　在伴有容量不足时可给予等渗盐水扩容增加尿量和钾离子排泄。

第三节　酸碱平衡紊乱

机体正常的生理活动和代谢功能需要一个酸碱度适宜的体液环境。通常，人的体液保持着一定的H^+浓度，即一定的pH值（动脉血浆pH为7.4±0.5）。人体不断产生酸性物质和碱性物质，其来源包括食物和代谢生成，以后者为主。糖、脂肪完全氧化生成CO_2，不完全氧化则生成乳酸和酮酸，再氧化生成CO_2，CO_2成为挥发酸经肺排出体外。其余酸性代谢物主要来自蛋白质和氨基酸分解产生的硫酸、磷酸和尿酸，为非挥发性酸经肾脏排出。人体主要通过体液缓冲系统、肺和肾三条途径调节及维持酸碱平衡。

一、酸碱平衡的调节

（一）体液缓冲系统

酸碱平衡调节中，体液缓冲系统最敏感，包括碳酸氢盐、磷酸盐、血红蛋白及血浆蛋白系统。细胞外液中以碳酸氢盐系统缓冲能力最强。正常时碳酸氢盐[HCO_3^-]/碳酸[H_2CO_3]为20∶1。缓冲系统起作用需2～4小时，作用时间短，不伴有酸的排出。过多的酸或碱性物质最终依赖肺和肾清除。

Notes

（二）肺和肾的调节

肺调节起作用最快，仅需10～30分钟，主要通过肺通气量和CO_2排出量进行调节。CO_2经肺排出，可使血中$PaCO_2$下降，也即调节了血中的H_2CO_3。肾调节最慢，多在数小时之后发生，但作用强大且持久，是非挥发性酸和碱性物质排出的唯一途径。肾小管通过Na^+-H^+交换和H^+泵作用分泌H^+，同时重吸收和再生HCO_3^-。肾每日可排出非挥发性酸约60mmol，与非挥发性酸产量相等。

二、酸碱平衡紊乱分类和指标

当体内酸碱物质超量负荷，或是调节功能发生障碍，平衡状态将被破坏，形成不同形式的酸碱失调。原发性酸碱平衡紊乱可分为代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒。有时可同时存在两种以上的原发性酸碱失调，此即混合型酸碱平衡紊乱。

当任何一种酸碱失衡发生之后，机体会通过代偿机制以减轻酸碱紊乱，尽量使体液的pH恢复至正常范围。机体的这种代偿，可根据其纠正程度分为部分代偿、代偿及过度代偿。

细胞外液pH与HCO_3^-和H_2CO_3的关系可以用Henderson-Hasselbalch方程表示，即：细胞外液$pH=6.1+\log(HCO_3^-/H_2CO_3)=6.1+\log(HCO_3^-/0.03PaCO_2)$。式中6.1为$H_2CO_3$解离系数，0.03为$CO_2$溶解系数。正常动脉血pH为7.35～7.45，$PaCO_2$为33～46mmHg，$HCO_3^-$为22～27mmol/L。

HCO_3^-代表代谢性因素，血HCO_3^-下降引起pH下降称为代谢性酸中毒；反之，称为代谢性碱中毒。$PaCO_2$变化所引起的酸碱失衡属呼吸性。$PaCO_2$升高引起pH下降称呼吸性酸中毒；反之，称为呼吸性碱中毒。

临床上主要测定pH、呼吸性和代谢性因素三方面指标，对酸碱紊乱性质和原因有重要参考意义（表5-12-1）。

表5-12-1　单纯性酸碱失调各因素指标变化规律

	血pH	HCO_3^-	$PaCO_2$
代谢性酸中毒	↓	↓	↓
代谢性碱中毒	↑	↑	↑
呼吸性酸中毒	↓	↑	↑
呼吸性碱中毒	↑	↓	↓

三、酸碱测定指标

（一）pH

指H^+浓度的负对数值。正常动脉血pH为7.35～7.45，平均7.40，受呼吸和代谢双重因素影响。pH>7.45表示碱中毒，pH<7.35表示酸中毒。pH 7.35～7.45有三种可能：①酸碱平衡正常；②处于代偿期酸碱平衡紊乱；③混合性酸碱平衡紊乱。单凭pH不能区别代谢性或呼吸性、单纯性或复合性酸碱平衡紊乱。

（二）二氧化碳分压（$PaCO_2$）

指溶解的CO_2所产生的张力。正常动脉血为33～46mmHg，平均40mmHg，基本反映了肺泡中CO_2的浓度，为呼吸性酸碱平衡的重要指标。$PaCO_2$增高表示通气不足，为呼吸性酸中毒；降低表示换气过度，属呼吸性碱中毒。代谢性因素可使$PaCO_2$呈代偿性升高或降低，代谢性酸中毒时$PaCO_2$降低，代谢性碱中毒时升高。

（三）标准碳酸氢盐（standard bicarbonate，SB）

指在标准条件下所测得的HCO_3^-含量。标准条件是指在37℃条件下，全血标本与$PaCO_2$为40mmHg的气体平衡后，使血红蛋白完全氧合所测得的HCO_3^-含量。正常值为22～27（平均25）

Notes

mmol/L。SB 不受呼吸因素影响，反映 HCO_3^-储备量，是代谢性酸碱平衡的重要指标。

（四）实际碳酸氢盐(actual bicarbonate，AB)

指在实际条件下所测得的 HCO_3^-含量。AB 反映机体实际的 HCO_3^-含量，受呼吸因素影响。正常人 SB=AB=22～27mmol/L。SB 增高可能提示代谢性碱中毒或代偿后呼吸性碱中毒。AB 与 SB 的差数反映呼吸因素对 HCO_3^-影响强度，AB>SB 表示 CO_2潴留，AB<SB 表示 CO_2排出增多。如果 AB 与 SB 均低，当 AB=SB 表示尚未代偿的代谢性酸中毒，当 AB<SB 则可能为代偿后代谢性酸中毒或代偿后呼吸性碱中毒，也可能为代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒并存。若 AB 与 SB 均高，AB=SB 表示尚未代偿的代谢性碱中毒，当 AB>SB 则可能为代偿后代谢性碱中毒或代偿后呼吸性酸中毒，也可能为代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒。

（五）缓冲碱(buffer base，BB)

是指碳酸氢盐、血红蛋白、血浆蛋白和磷酸盐等起缓冲作用的全部碱量总和。BB 只受血红蛋白浓度影响，反应代谢性酸碱平衡的又一指标。BB 减少表示酸中毒，增加表示碱中毒。

（六）碱剩余(base excess，BE)和碱缺乏(base deficit，BD)

指在标准条件下，将血液标本用酸或碱滴定至 pH 7.4 所消耗的酸量(BE)或碱量(BD)，正常值为 0±3。BE 说明 BB 增加，用正值表示；BD 说明 BB 减少，用负值表示。BE 表示代谢性碱中毒，BD 表示代谢性酸中毒，BE 和 BD 不受呼吸因素影响。

（七）二氧化碳结合力(CO_2CP)

是指血液中 HCO_3^-和 H_2CO_3中 CO_2含量的总和，正常值 22～29mmol/L(平均 25)。CO_2CP 受代谢和呼吸双重因素影响，降低可能为代谢性酸中毒或代偿后呼吸性碱中毒，增高可能为代谢性碱中毒或代偿后呼吸性酸中毒。

（八）阴离子隙(anion gap，AG)

临床上常用可测定阳离子减去可测定阴离子之差，表示未测定带负电荷物质的浓度之和。主要是无机酸如磷酸和硫酸；有机酸如乙酰乙酸、乳酸、丙酮和白蛋白等，其中白蛋白占 1/2。

$$AG(mmol/L)=(Na^++K^+)-(HCO_3^-+Cl^-)，或=Na^+-(HCO_3^-+Cl^-)$$

AG 正常值 10～14(平均 12)mmol/L。>16mmol/L 常表示有机酸增多的代谢性酸中毒，<8mmol/L可能是低蛋白血症所致。

表 5-12-2 列出了单纯性酸碱失衡时，HCO_3^-和 $PaCO_2$代偿变化规律。急性呼吸性酸碱失衡时，HCO_3^-代偿性变化主要是缓冲系统的作用；而慢性者则主要是肾脏的作用。慢性呼吸性酸碱平衡紊乱时，代谢性代偿预计值的变化远高于急性呼吸性酸碱平衡紊乱。

表 5-12-2 单纯性酸碱失衡 HCO_3^-和 $PaCO_2$的代偿性变化规律

类型	预计值	最大变化值
代谢性酸中毒	HCO_3^- ↓ 1mmol/L，$PaCO_2$ ↓ 1.25mmHg*	12～14mmHg
代谢性碱中毒	HCO_3^- ↑ 1mmol/L，$PaCO_2$ ↑ 0.75mmHg*	55mmHg
呼吸性碱中毒		
急性	$PaCO_2$ ↓ 10mmHg，HCO_3^- ↓ 2mmol/L	12～20mmol/L
慢性	$PaCO_2$ ↓ 10mmHg，HCO_3^- ↓ 4mmol/L	12～15mmol/L
呼吸性酸中毒		
急性	$PaCO_2$ ↑ 10mmHg，HCO_3^- ↑ 1mmol/L	38mmol/L
慢性	$PaCO_2$ ↑ 10mmHg，HCO_3^- ↑ 4mmol/L	45mmol/L

*12～14 小时后

Notes

四、代谢性酸中毒

代谢性酸中毒（metabolic acidosis）是临床最常见的酸碱平衡紊乱，指原发性 HCO_3^- 减少（<22mmol/L），动脉血浆 H^+ 浓度增高，$PaCO_2$ 代偿性下降。若动脉血 pH<7.35，即非代偿性代谢性酸中毒。如仅有动脉血浆 HCO_3^- 浓度轻度降低，而血浆 pH 仍保持在正常范围内，则称为代偿性代谢性酸中毒。

【病因和发病机制】 代谢性酸中毒主要包括两种类型，其病因和发病机制均不同。

（一）阴离子隙正常的代谢性酸中毒

见于任何原因引起的酸性物质摄入过多，HCO_3^- 重吸收或再生成减少，导致 HCO_3^- 净丢失增多。在单纯性代谢性酸中毒时，细胞外液 HCO_3^- 下降的同时，相应量的 Cl^- 转移至细胞外液，以维持电荷平衡。故阴离子隙正常的代谢性酸中毒一般均伴有高氯血症，又称高氯性代谢性酸中毒。

1. 体内 HCO_3^- 丢失过多　见于：①肠道 HCO_3^- 丢失，如腹泻、肠瘘或胰瘘；②肾脏 HCO_3^- 丢失，各种原因引起 HCO_3^- 重吸收减少和再生成减少，如近端肾小管酸中毒（renal tubular acidosis，RTA）。

2. 酸性物质摄入过多　如摄入过多氯化铵、盐酸精氨酸等。口服氯化钙时，肠道中 Ca^{2+} 与 HCO_3^- 结合而阻止 HCO_3^- 的重吸收，从而引起酸中毒。

（二）阴离子隙增高的代谢性酸中毒

一般也伴有高氯血症，主要有尿毒症性酸中毒（uremic acidosis），以及乳酸性酸中毒、酮症性酸中毒或甲醇中毒引起的代谢性酸中毒。

1. 体内酸性物质排出障碍　远端肾小管和集合管 H^+ 分泌受损，伴 NH_4^+ 排泌减少，如远端 RTA（伴低钾血症或高钾血症）。肾衰竭（GFR<25ml/min）时，因肾脏排泄障碍，体内代谢产物如磷酸、硫酸等酸性物质潴留，可发生尿毒症性酸中毒。

2. 体内酸性物质产生过多　机体严重损伤（如败血症、挤压综合征、肌溶解综合征、休克）、缺氧、胰岛素严重缺乏以及某些毒物（甲醇、乙醇、乙二醇、水杨酸）中毒等，均可产生大量酸性物质。胰岛素严重缺乏引起酮体堆积可致酮症性酸中毒，严重缺氧、肝功能损害等原因可致乳酸性酸中毒。

【临床表现】 患者发生代谢性酸中毒时，可出现乏力、食欲减退、恶心和呕吐等症状。心血管受损主要表现为心律失常，心肌收缩力减弱，血压降低，甚至休克；神经系统受损则表现为乏力、嗜睡，甚至昏迷。代谢性酸中毒的代偿，可通过肺过度通气降低 $PaCO_2$，以及通过肾 NH_3 合成和尿 NH_4^+ 的排出实现。患者常有呼吸加快，重症患者呼吸深大，呈 Kussmaul 呼吸，偶有哮喘。代谢性酸中毒还可以引起蛋白分解增多和合成下降、负钙平衡、骨质病变、肌肉病变、高钾血症、贫血、蛋白营养不良、发育障碍等其他代谢紊乱和多个系统病变。轻度代谢性酸中毒可无明显症状。

【诊断】 主要根据原发病史、临床表现和动脉血气分析结果进行诊断（图 5-12-2）。如果动脉血 HCO_3^- 水平降低（<22mmol/L），而 $PaCO_2$ 基本正常或有所下降，则可诊断代谢性酸中毒。如 pH 在正常范围（7.35～7.45），则诊断为代谢性酸中毒代偿；如 pH 降低（<7.35），则诊断为代谢性酸中毒失代偿。在个别特殊情况下，代谢性酸中毒患者血浆 HCO_3^- 浓度可无明显变化，但此时血浆 pH 常低于正常，往往与患者存在代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒有关。

了解阴离子间隙有无变化，对鉴别代谢性酸中毒的类型相当重要。其他检测项目，如酮体、尿铵、可滴定酸的测定等也有一定意义。

【治疗】 包括原发病治疗、纠正酸中毒和电解质紊乱。

Notes

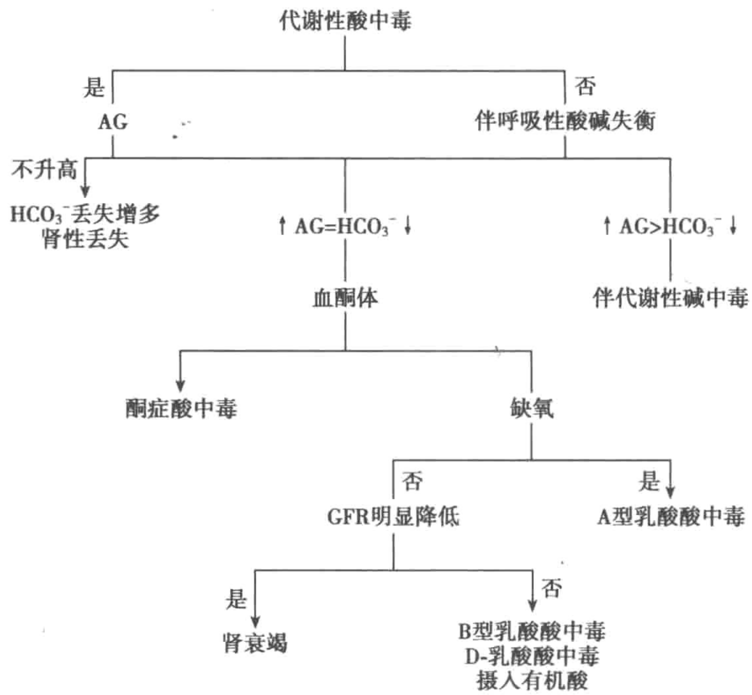


图 5-12-2 代谢性酸中毒的诊断和鉴别诊断示意图

(一) 病因治疗

主要是对感染、损伤、休克、中毒(药物或毒物)、肾脏病变(肾小球肾炎、间质性肾炎、肾衰竭等)等基础疾病的治疗。

(二) 纠正酸中毒

阴离子隙正常或轻度升高时,酸中毒主要因为 HCO_3^- 经肾脏丢失所致,故需补碱。阴离子隙明显升高时,若属乳酸和酮体等累积所致,因可代谢生成 HCO_3^-,且补碱可引起一系列不良反应,故 pH<7.2 时才予以补碱;若属其他不能转化为 HCO_3^- 的酸性物质积累所致,仍需补碱。临床最常用的碱性药物为碳酸氢钠。pH>7.2 时一般口服即可,1.5~3.0g/d,分3次服用。pH<7.2 时,首选静脉输注碳酸氢钠。对有明显心衰患者,要防止输入总量过多、过快。

终末期肾衰竭患者代谢性酸中毒往往较重,需长期透析来纠正。透析液中一般加入碱性缓冲液(多为碳酸氢钠)。透析可清除 H^+、补充 HCO_3^-,使血液 pH 和缓冲能力逐步恢复。对严重代谢性酸中毒(HCO_3^-<10mmol/L)可采用血液透析治疗。

(三) 纠正和预防钾代谢紊乱

对低钾血症,应及时补充钾制剂。对伴有严重低钾血症者,应首先纠正低钾血症,再逐步纠正酸中毒,以免纠正酸中毒过程中低钾血症加重。

五、代谢性碱中毒

代谢性碱中毒(metabolic alkalosis)是指原发性 HCO_3^- 增多引起 $PaCO_2$ 代偿性升高。

【病因和发病机制】 主要是由各种原因(如有效细胞外液容量收缩、Cl^- 或 K^+ 丧失等)所致的肾小管 HCO_3^- 重吸收过多引起。

(一) 近端肾小管碳酸氢盐最大吸收阈增大

1. 容量不足性碱中毒 呕吐、幽门梗阻、胃引流等使胃液大量丢失,造成 HCl 的直接丢失并伴有 K^+ 丢失和细胞外液容量减少。肠液中 HCO_3^- 未被胃酸中和而吸收过多,可造成碱血症。容量减少时有醛固酮分泌增多,从而促进 H^+ 和 K^+ 排出而 Na^+、HCO_3^- 重吸收,导致容量不足性碱中毒。

Notes

2. 缺钾性碱中毒　低钾时，H^+转入细胞内，肾小管泌 H^+增加，Na^+、HCO_3^-重吸收增多，导致低钾性代谢性碱中毒，同时多伴 Cl^-缺乏。

3. 低氯性碱中毒　见于：①胃液丢失所致的一过性碱血症，该状态下肾小管细胞 Cl^-减少，Na^+、K^+、HCO_3^-重吸收增加；②排钾性利尿剂使排 Cl^-多于排 Na^+；③原发性醛固酮增多症，Na^+重吸收而 H^+和 K^+排出，导致碱中毒。上述情况经补氯后可纠正碱中毒，故称为"对氯有反应性碱中毒"。

4. 高碳酸血症性碱中毒　慢性呼吸性酸中毒（如通气不足纠正过快，$PaCO_2$急剧下降）时肾脏重吸收 HCO_3^-增加而导致碱中毒。

（二）肾脏碳酸氢盐产生增加

进入终末肾单位的 Na^+增加，一方面促进肾泌酸，另一方面引起肾 HCO_3^-产生增加（净酸排泌增加），造成代谢性碱中毒。

1. 使用排钾保钠类利尿剂　使远端肾小管中钠盐增加，亦可造成容量减少、低钾血症和低氯血症。

2. 盐皮质激素增加　盐皮质激素过多促进肾小管 Na^+的重吸收，泌 H^+、泌 K^+增加，导致代谢性碱中毒。

3. Liddle 综合征　造成潴钠、排钾，导致肾性代谢性碱中毒。

（三）有机酸代谢转化缓慢

是一过性代谢性碱中毒的重要原因，常见于糖尿病酮症酸中毒胰岛素治疗后。

【临床表现】　轻者被原发病掩盖。由于蛋白结合钙增加、游离钙减少，严重者可出现类似于低钙血症的表现。碱中毒致乙酰胆碱释放增多，神经肌肉兴奋性增高，常有面部及四肢肌肉抽动、手足搐搦、口周及手足麻木。血红蛋白对氧亲和力增加致组织缺氧，出现头昏、躁动、谵妄甚至昏迷。伴低钾血症时，可表现为软瘫。

【诊断】　积极寻找和区别导致 H^+丢失或碱潴留的原发病因，确诊依赖于实验室检查。HCO_3^-、AB、SB、BB、BE 增加。失代偿期 pH>7.42，H^+浓度<35nmol/L；缺钾性碱中毒者的血清钾降低，尿呈酸性。

检测尿 Cl^-并据此分类，对治疗有重要指导意义。①氯反应性代谢性碱中毒：即补充氯化钠可纠正碱中毒。见于容量不足引起的代谢性碱中毒。②氯抵抗性代谢性碱中毒：补充氯化钠不能纠正碱中毒，尿 Cl>20mmol/L。

【治疗】

（一）治疗原发病

轻、中度者以治疗原发病为主。避免摄入碱过多，应用排钾性利尿药或患盐皮质激素增多性疾病时注意补钾，及时纠正低血容量。对肿瘤引起的原发性醛固酮增多症等，及时手术切除。

（二）纠正引起肾脏 HCO_3^-重吸收和（或）再生成增多的因素

如循环血容量不足时用生理盐水扩容，低钾血症者补充氯化钾，低氯血症者给以生理盐水等，一般不需要特殊处理。对体液容量增加或水负荷增加的患者，碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺可使肾排出 HCO_3^-增加。

（三）补酸

当严重代谢性碱中毒，血 pH>7.6，伴显著低通气（$PaCO_2$>60mmol/L）、对氯化钠和补钾治疗反应不佳时，应考虑补酸。①氯化铵：可提供 Cl^-，且铵经肝转化后可提供 H^+。每次 1～2g，一日 3 次口服；必要时静脉滴注，补充量按细胞外液每提高 1mmol Cl^-，补给 0.2mmol 氯化铵计算，用 5% 葡萄糖溶液稀释成 0.9% 等渗溶液，分 2～3 次静脉滴注，但不能用于肝功能障碍、心力衰竭和伴呼吸性酸中毒的患者。②0.1M 稀溶液：浓度为 100mmol/L，直接提供 Cl^-和 H^+。HCO_3^-的

Notes

分布容积约为体重的50%,1mmol HCO_3^-需1mmol H^+中和,故血HCO_3^-下降1mmol/L,需0.5mmol H^+/kg,即需0.1mol/L HCl 5ml。稀盐酸起效最快,但可引起溶血,故应经中心静脉输注。当pH<7.5时,停止补酸。③盐酸精氨酸:对重症酸中毒有明显效果。适用于肝功能不全时,但肾功能减退时禁用。④乙酰唑胺:对体液容量增加或水负荷增加的患者,碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺可使肾排出HCO_3^-增加。实际临床应用时,上述补酸的机会很少,在合理治疗电解质紊乱后,绝大多数碱中毒的情况会逐渐改善。

六、呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒(respiratory acidosis)指原发性CO_2潴留,导致动脉血$PaCO_2$升高,血HCO_3^-代偿性升高。

【病因和发病机制】

1. **急性呼吸性酸中毒** ①呼吸中枢抑制:见于应用麻醉药、吗啡、β受体阻滞剂、脑血管意外、中枢神经系统感染、颅脑外伤和肿瘤等;②神经肌肉疾病:见于药物过量、严重低钠血症等电解质紊乱、重症肌无力危象和吉兰-巴雷综合征等;③人工呼吸机应用不当:主要见于CO_2产生量突然增加,如发热、躁动、败血症等,或肺泡-通气量下降如肺功能急剧恶化而未及时调整呼吸机参数;④气道梗阻或肺实质病变:见于气道异物、喉头水肿、重症哮喘、有毒气体吸入、急性成人呼吸窘迫综合征、急性肺水肿、广泛而严重的肺实质或间质炎症;⑤胸廓胸膜病变:见于胸廓外伤、气胸、血胸、大量胸腔积液等,引起肺扩张受限。

2. **慢性呼吸性酸中毒** ①呼吸中枢抑制:主要见于长期应用镇静剂、慢性酒精中毒、脑肿瘤、睡眠呼吸障碍如高度肥胖等;②气道梗阻和肺实质病变:慢性阻塞性肺病、哮喘、肺间质纤维化和肺气肿等;③胸廓胸膜病变:胸廓畸形、胸膜增厚等。

【临床表现】 急性起病时症状涉及中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统。主要表现为焦虑、呼吸困难、精神错乱、扑翼样震颤、嗜睡甚至昏迷等。轻、中度急性呼吸性酸中毒引起心输出量增加、肾血管扩张、血压正常或升高,常有皮肤充血潮红。严重急性呼吸性酸中毒则引起心输出量下降、血压降低、肾血管收缩、心律失常多见,尤其在肺心病患者应用洋地黄类药物时。多伴有水钠潴留。

慢性呼吸性酸中毒并具有同等程度的高碳酸血症时,症状较少,可表现为睡眠异常,记忆力下降,人格改变,运动障碍如震颤等。高碳酸血症严重时,出现神志混乱,记忆力丧失,嗜睡,即CO_2麻醉。CO_2可引起脑血管扩张,眼底血管扩张和扭曲,头痛等颅内高压表现,严重时出现视神经盘水肿。

【诊断】 根据血pH和$PaCO_2$可确诊,结合血HCO_3^-明确是否存在代谢性因素。肺功能测定有助于确定肺部疾病;详细询问用药史,测定血细胞比容,检查上呼吸道、胸廓、胸膜和神经肌肉功能,则有助于原发病诊断。

【治疗】 视病情程度和起病缓急决定治疗方案。急性患者主要治疗原发病和进行呼吸支持,包括气管插管和应用人工呼吸。慢性患者主要采用各种措施改善肺功能。吸氧应慎用,因为此时缺氧是刺激呼吸的主要因素,快速纠正缺氧可引起呼吸抑制,必要时应以最低浓度氧吸入。对某些患者,尤其是高碳酸血症与肺功能减退不平衡者,可应用呼吸兴奋剂。慢性患者$PaCO_2$突然升高时,应考虑在原发病基础上出现肺部感染等加重因素。

七、呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒(respiratory alkalosis)指肺泡过度通气引起动脉血$PaCO_2$下降,血HCO_3^-代偿性下降。

【病因和发病机制】 原发因素为过度通气。CO_2排出速度超过生成速度,导致CO_2减少,

Notes

$PaCO_2$下降。

(一) 中枢性病因

1. 非低氧性因素所致 ①癔症等换气过度综合征;②脑部外伤或疾病;③药物中毒,如水杨酸盐及副醛等;④体温过高及环境高温;⑤内源性毒性代谢产物:如肝性脑病及酸中毒等。

2. 低氧因素所致 ①高空、高原、潜水及剧烈运动等缺氧;②阻塞性肺疾病,如肺炎、肺间质疾病、支气管阻塞、胸膜及胸廓疾病和肺气肿;③供血不足,如心力衰竭、休克和严重贫血等。因缺氧刺激呼吸中枢而导致换气过度。

(二) 外周性病因

可见于:①呼吸机管理不当;②胸廓或腹部手术后,因疼痛而不敢深呼气;③胸外伤、肋骨骨折;④呼吸道阻塞突然解除。另外,妊娠或使用黄体酮等药物也可致换气过度。

【临床表现】 主要变现为换气过度和呼吸加快。碱中毒可刺激神经肌肉兴奋性增高,急性轻症患者可有口唇、四肢发麻、刺痛、肌肉颤动;严重者有眩晕、晕厥、视力模糊、抽搐;可伴胸闷、胸痛、口干、腹胀等;在碱性环境中,血红蛋白-氧解离曲线左移,氧释放减少,可出现脑电图和肝功能异常。慢性患者除原发病表现外,常伴有血K^+降低和Cl^-升高。

【诊断】 各种原因所致呼吸性碱中毒的共同特点是换气过度。癔症所致换气过度综合征常易引起注意,但高温、高热、高空、手术后等易被忽视。确诊依赖于实验室检查:①$PaCO_2$降低,AB<SB;②失代偿期pH升高。测定血浆HCO_3^-浓度有助于判断是否存在代谢性因素。诊断过度通气或呼吸性碱中毒时,应探讨其原因,做出原发病诊断。

【治疗】 主要是治疗原发病。当使用人工呼吸机时,需适当调整呼吸机潮气量和呼吸频率等。对癔症等换气过度综合征,可通过纸筒呼吸以增加气道无效腔,进行心理治疗,必要时给予小剂量镇静剂。如属高原反应,可提前2天给予乙酰唑胺500mg/d,使机体产生轻度代谢性酸中毒,以减轻进入高原地区后则开始出现的呼吸性碱中毒。

八、混合型酸碱平衡紊乱

在临床实践中,酸碱平衡紊乱几乎都是混合性的,且伴随病情变化和治疗因素干预而不断变化。因此,必须正确识别和判断患者酸碱平衡紊乱的实际情况。

(一) 单因素混合型酸碱平衡紊乱

致病因素为代谢性的或呼吸性的,有下列几种常见的组合方式:

1. 代偿性混合型酸碱平衡紊乱 是指在代偿过程中出现继发性酸碱平衡紊乱,见于:①代谢酸中毒伴代偿性呼吸性碱中毒:原发性HCO_3^-减低,代偿导致继发性H_2CO_3减低,血pH下降(H^+浓度升高);②代谢性碱中毒伴代偿性呼吸性酸中毒:原发性HCO_3^-增高,代偿导致继发性H_2CO_3增高,血pH升高;③呼吸性酸中毒伴代偿性代谢性碱中毒:原发$PaCO_2$增高,代偿导致继发性H_2CO_3增高,血pH下降;④呼吸性碱中毒伴代偿性代谢性酸中毒:原发性$PaCO_2$减低,代偿导致继发性HCO_3^-减低,血pH升高。

2. 加重型混合型酸碱平衡紊乱 ①混合型代谢性酸中毒:如糖尿病酮症酸中毒伴乳酸性酸中毒;②混合型代谢性碱中毒:如低钾性碱中毒合并低氯性碱中毒;③混合型呼吸性酸中毒:如慢性阻塞性肺气肿伴有脊柱弯曲畸形;④混合型呼吸性碱中毒:如胸外伤伴癔症换气过度综合征。

3. 抵消性混合型酸碱平衡紊乱 ①代谢性酸中毒并代谢性碱中毒:如糖尿病酮症酸中毒伴低钾性碱中毒;②呼吸性酸中毒并呼吸性碱中毒:如重症肺炎伴通气不足和高热所致的换气过度。

(二) 双因素混合型酸碱平衡紊乱

双因素混合型酸碱平衡紊乱指同时存在代谢性和呼吸性的致病因素。

1. 加重型混合型酸碱平衡紊乱 ①代谢性酸中毒并呼吸性酸中毒:如糖尿病酮症酸中毒伴

Notes

严重肺部感染时，血 pH 明显下降，HCO_3^-减少、$PaCO_2$升高；②代谢性碱中毒并呼吸性碱中毒：血 pH 明显升高，HCO_3^-增多、$PaCO_2$降低。

2. 抵消性混合型酸碱平衡紊乱 ①代谢性酸中毒并呼吸性碱中毒：两种酸碱平衡紊乱互相抵消，血 pH 可正常、升高或降低，但 HCO_3^-减少，$PaCO_2$降低；②代谢性碱中毒并呼吸性酸中毒：两种酸碱度互相抵消，血 pH 可正常、升高或降低，但 HCO_3^-增多，$PaCO_2$升高。

第四节 钙、磷代谢紊乱

钙、磷在维持人体正常结构与生理功能方面起着重要作用。人体细胞内、外液中钙、磷浓度在各种体液因素和局部细胞因子等的调控下，在一个相对狭小的范围内波动。血中钙、磷的浓度呈负相关。当致病因素作用于某一环节时，可破坏其平衡，引起钙磷代谢紊乱。

一、钙代谢紊乱

成人体内总钙量约 1000～1300g，99%以羟基磷酸盐形式存在于骨骼和牙齿中，其余存在于各种软组织中，细胞外液钙仅占总钙量的 0.1%，约 1g 左右。成人血钙水平约为 2.2～2.6mmol/L（8.8～10.4mg/dl）。血浆中钙有三种形式：①游离钙：约占总血钙的 45%，具有显著的生理作用；②可扩散结合钙：约占 10%，与有机酸结合，如磷酸钙、柠檬酸钙等；③蛋白结合钙：约占 45%，主要是与血浆蛋白中白蛋白结合。三种形式的钙处于不断交换及动态平衡，前两者可经肾小球滤过进入肾小管。

钙（Ca^{2+}）是体内重要的阳离子，参与人体多种生理功能。如参与成骨、维持和调节正常神经肌肉兴奋性、参与肌肉收缩耦联及维持心脏正常电生理功能；影响一些腺体分泌，激活淀粉酶、脂酶、胰蛋白酶及碱性磷酸酶等酶类；参与凝血过程。另外，Ca^{2+}作为一些激素的第二信使，参与细胞信号传递过程。

人体内钙主要来自食物，成人每日可吸收钙 0.1～0.4g。钙的吸收几乎全部在十二指肠、空肠和回肠。肠道上皮细胞对钙的吸收包括旁细胞和跨细胞途径。当肠腔内 Ca^{2+}浓度增高时，旁细胞途径是主要吸收方式，占肠道吸收钙的 1/2～2/3。而肠道上皮细胞对钙跨细胞途径较为复杂，主要受活性维生素 D_3调节。肠道钙吸收量除与肠道内钙浓度密切相关外，还与肠内酸碱度及机体需要量有关。当肠内酸度增加时钙盐易溶解，因而吸收增加。当肠内存在碱性物质时则形成不溶解的皂，从而使钙吸收减少。另外，钙吸收量与机体需要量维持平衡状态，当缺钙时肠道吸收钙速度增加，而当体内钙过多时，则吸收速度降低。

肾脏在 Ca^{2+}的调节中起重要作用，主要通过调节肾小管对 Ca^{2+}的重吸收维持血 Ca^{2+}浓度的稳定。肾小球能滤过所有游离钙和阴离子结合钙，并根据 Ca^{2+}水平调整钙的肾小球滤过。如高血钙时肾小球滤过钙增加，当低血钙和肾功能不全时，肾小球滤过钙降低。经肾小球滤过的 Ca^{2+}大多被肾小管重吸收。除髓袢升支细段和集合管外，肾小管其余各段均有钙重吸收。在近端小管，Ca^{2+}以对流方式重吸收。在髓袢升支粗段，Ca^{2+}主要通过旁细胞途径被动吸收，该段 Ca^{2+}转运受细胞外 Ca^{2+}浓度及钙敏感受体（calcium-sensing receptor，CaR）调节。远端肾小管对 Ca^{2+}的转运主要是跨细胞膜的主动过程，此部位转运主要受甲状旁腺激素（PTH）和活性维生素 D_3调节。

骨对钙的调节依赖于成骨细胞和破骨细胞的平衡，这一过程受激素调控。骨骼和肠道主要维持机体内钙长期稳定。人体内钙的平衡主要依靠甲状旁腺激素、1,25-二羟胆钙化醇〔1,25-$(OH)_2$-D_3〕及降钙素共同作用于胃肠道、肾及骨骼。

（一）低钙血症

当人血白蛋白浓度在正常范围时，血清 Ca^{2+}<2.15mmol/L 称为低钙血症（hypocalcemia）。酸中毒或低蛋白血症时仅有蛋白结合钙降低，此时血钙低于正常，但离子钙不低，不发生临床症

状；反之，碱中毒或高蛋白血症时，游离钙降低，但蛋白结合钙增高，虽血清钙仍可正常，也会发生低血钙临床症状，低蛋白血症时需要计算校正的钙浓度来诊断低钙血症。

【病因】

1. 维生素D缺乏或维生素D抵抗　饮食摄入不足、吸收不良、缺乏阳光照射及某些药物等可引起维生素D缺乏。Ⅱ型维生素D依赖性佝偻病患者存在维生素D抵抗。

2. 甲状旁腺激素缺乏或抵抗甲状旁腺激素缺乏　见于：甲状腺手术伤及甲状旁腺；甲状旁腺切除术；局部放射治疗或恶性肿瘤转移；假性甲状旁腺功能减退；遗传性甲状旁腺功能减退。低镁血症可抑制甲状旁腺激素分泌，并抑制甲状旁腺激素对靶器官作用。甲状旁腺激素抵抗见于：假性甲状旁腺功能减退症（缺乏有效的PTH）及低镁血症。

3. 慢性肾衰竭　$1,25(OH)_2D_3$合成减少及肾脏排磷降低引起高磷血症，均可导致低钙血症。

4. 肾小管疾病　包括Fanconi综合征及某些重金属中毒致近端肾小管损害。

5. 镁缺乏

6. 高磷血症　见于过量磷摄入、慢性肾衰竭排磷减少、横纹肌溶解和溶瘤综合征等。

7. 低蛋白血症　低蛋白血症导致钙蛋白结合部分减少，由于离子钙部分无明显变化，很少出现临床症状，又称为假性低钙血症。

8. 某些药物　如抗癫痫药物（苯妥英钠、苯巴比妥）、利福平和抗骨吸收制剂（如降钙素、双磷酸盐、普卡霉素）等。

9. 其他　如灼伤、横纹肌溶解、溶瘤综合征、急性胰腺炎及大量输入枸橼酸抗凝制品等。

【临床表现】　低钙血症常常没有明显的临床表现。其症状主要取决于血钙下降速度、程度和低钙持续时间，其与血钙下降速度最为相关。当血钙快速下降，即使血Ca^{2+}浓度>2mmol/L时，也会导致临床症状。神经-肌肉兴奋性增高是低钙血症最突出的临床表现。

1. 神经系统表现　①感觉异常：口唇、指尖或足部麻木、蚁行感，肌肉疼痛。②手足搐搦、面部肌肉痉挛：很小的刺激即可诱发，手足搐搦典型表现呈助产士手或呈鹰爪状，严重时可自下向上发展至肘关节、髋膝关节，甚至发生全身随意肌收缩，出现惊厥发作。③平滑肌痉挛：喉头及支气管平滑肌痉挛，出现喘息发作，甚至出现呼吸暂停；在消化道，表现为腹痛、腹泻、胆绞痛；膀胱表现为尿意感；血管痉挛可表现为头痛、心绞痛、雷诺现象。④神经精神异常：可表现为烦躁易怒、焦虑失眠、抑郁以致精神错乱。也可发生锥体外系的表现，如震颤麻痹。⑤面部叩击征（Chvostek sign）和束臂征（Trousseau sign）阳性。

2. 骨骼改变　婴幼儿时期由于维生素D缺乏导致低钙血症，骨骼呈佝偻病样改变。假性甲状旁腺功能减退可发生纤维性骨炎、软骨病及纤维囊性骨炎。

3. 心血管系统表现　心率加快或心律不齐，心电图表现有Q-T间期及ST段延长、T波低平或倒置。另外，低血钙还可引起迷走神经张力增加，甚至可导致心脏骤停。

4. 转移性钙化　肌腱、关节周围软组织、基底节及小脑等钙化。

5. 低血钙危象　出现于严重低血钙时，可出现严重精神异常、严重骨骼肌和平滑肌痉挛、惊厥、癫痫样发作、严重喘息，甚至引起呼吸心脏骤停。

6. 原发病表现　慢性肾衰是引起低钙血症最常见病因。其他疾病出现原发疾病相应表现。

【诊断及鉴别诊断】　低钙血症是指血清Ca^{2+}浓度低于2.15mmol/L。最好测定游离钙离子浓度。若测定总钙浓度，必须经人血白蛋白校正，校正钙浓度(mg/dl)=总钙(mg/dl)-0.8×[4.0-人血白蛋白浓度(g/dl)]根据病史、体格检查及实验室检查（如血磷、血镁、血PTH、肝肾功能、白蛋白等）常可明确低钙血症的病因。骨骼摄片可以了解骨病性质及程度。

Notes

【治疗】

1. 低钙血症的治疗 若总钙浓度低于7.5mg/dl(1.875mmol/L),无论有无症状均应进行治疗。慢性低钙血症常需要终身补充钙剂。为了达到最佳补钙效果,应该注意:小剂量餐间服用,同时补充维生素D;酌情口服小剂量氢氯噻嗪,减少尿钙排泄。若症状明显,如伴手足搐搦、抽搐、低血压、Chvostek征或Trousseau征阳性、心电图示Q-T间期ST段延长伴或不伴心律失常等,应予以立即处理。

(1)钙剂及活性维生素D_3:钙剂包括葡萄糖酸钙、枸橼酸钙和碳酸钙,每天口服1~2g。血钙过低也可口服或者静注葡萄糖酸钙,分别为3~6g/d或1~3g/d。骨化三醇0.25μg/d,在2~4周内增至0.5~1μg/d,纠正低钙血症,对维持骨的完整性和心血管功能至关重要。

(2)低钙危象:出现低钙危象时,应快速予以补钙:①10%葡萄糖酸钙或10%氯化钙10~20ml稀释后缓慢静脉推注,必要时1~2小时后重复一次。②若抽搐不止,可予10%葡萄糖酸钙或10%氯化钙20~30ml,加入5%或10%葡萄糖溶液1000ml中,持续缓慢静滴,速度应每小时每千克体重<4mg钙。注意检测血Ca^{2+}变化。③当补钙效果不佳时,应注意有无低镁血症,必要时予以补充镁。④当症状缓解后,改为口服钙剂加用维生素D。

2. 原发病治疗 针对原发病因进行相应治疗。

(二)高钙血症

高钙血症(hypercalcemia)是指血清离子钙浓度的异常升高。血清Ca^{2+}浓度超过2.75mmol/L即为高钙血症。根据血钙水平,高钙血症可分为轻度:血钙在2.75~3.0mmol/L之间,中度:3.0~3.4mmol/L之间,重度:3.4mmol/L以上。

【病因】 恶性肿瘤和甲状旁腺功能亢进占高钙血症病因近90%。

1. 恶性肿瘤 恶性肿瘤尤其是实体瘤是导致高钙血症的最主要原因。高钙血症多发生在恶性肿瘤的晚期,通常是突然发展为严重的高钙血症和迅速死亡。恶性肿瘤可直接破坏骨组织,将骨钙释放入血,导致高钙血症。此外,部分癌症如上皮细胞样肺癌和肾癌等可以产生甲状旁腺激素样物质、前列腺素E、维生素D样固醇及破骨细胞活化因子,刺激破骨细胞,使大量钙从骨骼释放入血。

2. 原发性甲状旁腺功能亢进 是导致高钙血症的第二位原因。甲状旁腺激素分泌过多,导致破骨增加,大量骨钙释放,使血钙增高。

3. 肾衰竭 在急性肾衰竭的少尿期,因钙无法排出而沉积在软组织中。多尿期时,沉积在软组织中钙大量释放,可发生高钙血症。慢性肾衰竭患者高钙血症,多继发于低钙血症刺激甲状旁腺引起PTH分泌过多,促进破骨细胞活性,破骨过程超过成骨过程,钙自骨释放入血,使血钙升高。

4. 甲状腺功能亢进 甲状腺素分泌过多,机体代谢加速,骨转换速度增快,骨组织吸收钙也相应增加,导致高钙血症。

5. 小肠对钙吸收增加 常见于维生素D中毒及乳碱综合征。

6. 骨形成和骨钙化不良 如铝中毒、低转运骨病及长期糖皮质激素应用等。

7. 噻嗪类利尿剂 可使体液排出过多引起低血容量,使肾小管内钙再吸收增加,尿钙排出减少,导致高钙血症。

8. 其他原因 长期制动使肌肉加于骨骼的应力减少导致骨吸收增加,如果肾脏无法将钙排出,就会产生高钙血症。如使用维生素D或其代谢产物过多,可显著增加钙在肠道内的吸收等。

【临床表现】 症状严重程度与血清Ca^{2+}水平相关。主要表现为神经肌肉兴奋性降低。

1. 神经系统 可表现为反应迟钝,记忆力及计算力下降;情绪抑郁,反应淡漠;头昏、头痛、嗜睡;听力、视力和定向力障碍或丧失、木僵;严重时出现昏迷。

2. 肌肉系统 近端肌无力,以下肢明显,甚至行走困难、腱反射减弱。

3. **心血管系统**　心率减慢、高血压,对洋地黄类药物敏感性增强。心电图可见心动过缓、QT间期缩短、ST-T改变、房室传导阻滞,甚至心脏停搏。

4. **消化系统**　可伴有厌食、恶心、呕吐、便秘等,可出现消化性溃疡、胰腺炎,分别与高钙血症刺激胃泌素和胰酶、胰蛋白酶原分泌增加有关。

5. **泌尿系统**　结石、肾钙化;出现双侧尿路完全梗阻时可导致少尿型急性肾衰竭。多尿、肾浓缩功能下降。

血钙增高至4mmol/L以上时,可出现高血钙危象,表现为谵妄、惊厥、血压升高、腹痛和各种心律失常、氮质血症、严重脱水,重者发生麻痹性肠梗阻,甚至昏迷和循环衰竭。心电图可见Q-T间期缩短、ST-T改变、房室传导阻滞和低血钾性u波,如不及时抢救,患者可死于肾衰竭和循环衰竭。

【诊断】　血浆总钙>2.7mmol/L即可认为是高钙血症。人血白蛋白含量和血液酸碱平衡直接影响离子钙的浓度,在分析血浆总钙浓度的诊断价值时,应考虑其影响因素。因此,在除检查血浆总钙和离子钙以外,测定离子钙时应同时检测血pH值,并可多次测定血浆中钙浓度以尽量避免人血白蛋白对血清总钙的干扰。另外还需检查人血白蛋白、磷、肌酐、总碱性磷酸酶、iPTH以及尿钙、磷与肌酐,计算肾小管对磷的重吸收和最大重吸收量与肾小球滤过率的比值。

应积极寻找导致高钙血症的原因。原发性甲状旁腺功能亢进症是高钙血症最常见原因之一,本病进展缓慢,早期有50%患者仅表现为高血钙、低血磷和甲状旁腺激素增高,临床上勿轻易放过高钙血症这一早期诊断线索。其他辅助检查包括根据病史和症状选做B超、X线检查、核素扫描和CT等。

【治疗】　高钙血症的最佳治疗是针对原发病因治疗。比如,和恶性肿瘤相关的高钙血症的最有效的治疗是有效的抗肿瘤治疗。轻度、无症状的高钙血症一般不需紧急处理,而要积极寻找病因。相反,对于症状明显的重度高钙血症不管什么原因所致,均必须积极治疗。

(1)轻度高钙血症:可进行观察,监测血浆钙、肾功能、骨密度和尿钙排泄等。

(2)中度高钙血症:可采取的治疗措施包括:①静脉滴注生理盐水扩容;②必要时可用袢利尿药(禁用噻嗪类利尿药)。静脉滴注生理盐水加用袢利尿药时,可使血钙在1~2天内下降0.25~0.75mmol/L。如果血钙下降不理想,可再加用双磷酸盐口服。双磷酸盐能抑制骨吸收和1,25-$(OH)_2$-D_3,是治疗癌症伴高钙血症者的首选药物。

(3)重度高钙血症:即高钙危象,不管有无症状均应紧急处理。治疗方法包括:①扩充血容量(在第一个24小时内静脉补充4~6L生理盐水,注意患者有无充血性心衰合并症)。②增加尿钙排泄。③减少骨的重吸收。④治疗原发性疾病。扩充血容量可使血钙稀释,增加尿钙排泄。用袢利尿剂可增加尿钙排泄。使用双磷酸盐可减少骨的重吸收,使血钙不被动员进入血液。⑤紧急血液透析治疗。

二、磷代谢紊乱

磷是人体内含量最多的元素之一,总量约为400~800g。约99.7%以上的磷以骨盐形式存在于骨骼中,87.6%以上的磷存在于牙中。血清中的磷主要为无机磷,血磷(即无机磷酸盐中所含的磷)85%以游离形式存在,15%与蛋白质结合。血磷浓度在乳儿较高,随年龄增长而下降,至成人为0.87~1.48mmol/L(2.7~4.5mg/dl)。

磷主要在小肠尤其是空肠吸收。食物中的阳离子(如钙、铝离子)可与磷酸根结合成不溶性磷酸盐,影响磷的吸收。而甲状旁腺激素及维生素D可促进钙的吸收,从而增加磷的吸收。磷酸盐以继发性主动钠离子/磷酸盐共转运的方式进入上皮细胞。有三种类型的钠离子/磷酸盐共转运子。Ⅰ型分布于肾小管,具有阴离子通道功能;Ⅱ型有特异性上皮细胞功能,Ⅱa分布在近端小管上皮细胞刷状缘,Ⅱb分布在小肠上皮细胞刷状缘,决定钠离子依赖磷酸盐的重吸收;

Notes

Ⅲ型则普遍存在。上皮细胞基侧膜磷酸盐的排泄,可能是由被动扩散和阴离子交换形式完成。

正常情况下血钙与血磷浓度之间有一定关系,其浓度(mg/dl)的乘积为一常数35~40mg²/dl²。血磷以HPO_4^{2-}/$H_2PO_4^-$为主,HPO_4^{2-}:$H_2PO_4^-$约为4:1。磷主要从尿中排出,尿中磷的排泄量常随食物中磷的含量升降而升降。从肾小球滤过的磷酸盐中85%~95%在近曲小管重吸收,剩余部分随尿排出。甲状旁腺激素、降钙素以及肾上腺糖皮质激素可抑制肾近曲小管对磷酸盐的重吸收,使血磷降低。相反,甲状腺素及生长激素可减少磷的排泄。

磷具有许多生物活性:①在细胞结构、能量代谢、信号传导、离子转运等基本生理过程中都发挥极其重要的作用。②是构成骨骼和细胞膜的重要成分。③参与能量代谢。三磷腺苷(ATP)是重要的能量贮存形式,正常神经肌肉功能有赖于ATP提供能量,故缺磷时可表现乏力、厌食、震颤等。④是组成缓冲系统的主要成分。⑤参与氧的传递和多种酶系统的调节。

磷的平衡与钙平衡一样,受1,25-$(OH)_2$-D_3和PTH的调节。参与调节的脏器主要是胃肠道、肾脏和骨骼。1,25-$(OH)_2$-D_3促进胃肠道对磷的吸收,促进钙磷在骨组织沉积。但大剂量1,25-$(OH)_2$-D_3则可促进骨的吸收。PTH增加破骨细胞的活性,促进骨溶解,升高血磷。另外,PTH还可促进1,25-$(OH)_2$-D_3的合成,间接促进肠道磷的吸收。但同时又可促进肾小管对磷的排泄,降低血磷。

(一)低磷血症

血液中磷含量低于0.81mmol/L时,称之为低磷血症(hypophosphatemia)。住院患者中约2%发生中或重度低磷血症。

【病因及发病机制】 急性低磷血症最常发生在呼吸性碱中毒、糖尿病酮症酸中毒及接受全静脉营养注射的患者。慢性低磷血症的发生原因及机制主要有:

(1)进食减少或厌食,导致营养不良,致磷摄入减少。

(2)维生素D缺乏或长期服用氢氧化铝、氢氧化镁或碳酸铝等结合剂,减少肠道磷酸盐的吸收。糖酵解及碱中毒,可迅速消耗细胞内磷酸盐的含量,增加细胞对磷酸盐的摄入,从而引起低磷酸盐血症。

(3)甲状旁腺功能亢进,甲状旁腺激素分泌增加,导致尿磷酸盐排泄增加。

(4)酒精中毒。

(5)先天性疾病:如遗传性低磷血症、X染色体连锁的低磷血症、常染色体显性低磷血症性佝偻病和Fanconi综合征等。

【临床表现】 低磷血症一般无症状,但严重时临床上可表现为:①中枢神经系统症状:如感觉异常、构音障碍、反射亢进、震颤、共济失调和昏迷;②血液系统的表现:如出现球形红细胞、容易发生溶血;白细胞吞噬功能障碍,则易发生感染;血小板功能障碍,血小板聚集能力降低;③其他表现:可有乏力、肌肉软弱疼痛和骨痛,甚至瘫痪等。

【诊断】 低磷血症诊断标准为:取清晨空腹静脉血,用酶法测定血磷。血磷0.6~0.81mmol/L、0.5~0.6mmol/L、<0.5mmol/L分别为轻、中、重度低磷血症。

【治疗】 无症状患者和轻中度低磷血症患者予以口服磷酸钠或磷酸钾片剂。重度低磷血症患者或不易口服治疗者可行静脉内补磷酸盐纠正。常用的磷酸盐有磷酸二氢钠(NaH_2PO_4)及磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)的混合制剂。肾功能损害的患者应使用磷酸钠制剂。若同时合并高钙血症,为防止转移性钙化形成,静脉补给磷酸盐的量应减少。

值得注意的是,静脉补给磷酸盐可引起下列并发症:①低钙血症;②转移性钙化;③医源性高钠血症。同时应该针对引起低磷酸盐血症的原因进行治疗。

(二)高磷血症

血浆磷酸盐浓度超过4.5mg/dl(1.46mmol/L)为高磷血症(hyperphosphatemia)。一般由于肾对磷酸根(PO_4^{3-})的排泄功能降低所致,例如晚期肾功能不全患者(GFR<20ml/min)。高磷血

Notes

症同样见于口服磷酸盐过多或是灌肠剂使用过度者。

【病因】

1. 肾衰竭 慢性肾衰竭时,有效肾单位大量丧失,致磷排泄减少。肾小球滤过率(GFR)下降,GFR<25~30ml/min 时,超过其代偿能力,则肾排磷减少,血磷上升。另外,肾衰竭时,常常伴发继发性甲状旁腺功能亢进,PTH 分泌增加,骨骼中钙磷释放增加。急性肾衰竭时,血磷酸盐水平也增高,甚至超过慢性肾衰竭患者的血浆磷酸盐水平,尤其合并感染或出现横纹肌溶解时。

2. 蛋白质摄入过多 蛋白质含磷较高,长期高蛋白饮食可致血磷增高。

3. 促红细胞生成素(EPO)的使用 可进一步减少磷的清除。

4. 维生素 D 过量或中毒 可促进小肠及肾脏对磷的重吸收。

5. 原发性、继发性和假性甲状旁腺功能低下 均能导致 PTH 分泌减少或外周组织对 PTH 抵抗,可使肾小管磷酸盐重吸收增加,尿排磷减少,导致血磷增高。

6. 传统的高流量或高效透析 每周 3 次高流量或高效透析可清除磷共约 30mmol(900mg)。但由于细胞内磷排出到细胞外缓慢,透析后血磷又可增高出现反弹。

7. 其他 急性酸中毒时磷向细胞外移出;甲状腺功能亢进时促进溶骨、促进肠钙吸收和减少尿磷排泄;使用含磷缓泻剂及磷酸盐静注。

8. 肿瘤溶解综合征 典型例子是 Burkitt 淋巴瘤对化疗后的反应;急性横纹肌溶解导致骨骼肌释放磷增加。

【临床表现及诊断】 大多数高磷血症患者无症状,如果同时有低钙血症,可以出现低钙血症症状,包括搐搦等表现。软组织钙化在慢性肾衰竭患者中常见。

正常情况下,血磷和血钙的浓度之间,维持一定的平衡关系。成人血清钙磷乘积常保持在 30~40 之间(以 mg/dl 为单位的乘积)。当 GFR<20ml/min 时血磷开始升高,高磷血症是严重肾衰竭的特征之一。高血磷使钙磷乘积升高,促使磷酸钙沉积于软组织中,导致软组织钙化,进而使血钙浓度进一步降低,刺激甲状旁腺,造成继发性甲状旁腺功能亢进,从而刺激 PTH 持续分泌,导致高磷血症进一步加重,形成恶性循环。另外,目前研究证实,高磷血症不仅是代谢性骨病的重要病因,而且可诱发心律失常,引起动脉壁、心肌及心瓣膜钙化,是慢性肾脏疾病患者心血管疾病的独立危险因子。流行病学调查证实,CKD5 期肾衰竭合并高磷血症的患者,心血管病危险发生率明显升高。

【治疗】

1. 限制含磷丰富的食物摄入 磷广泛存在于各种食物中,在鱼、虾、肉类、蛋、奶、家禽和豆类中含量较高。由于磷的摄入与饮食中蛋白摄入量密切相关,因此低蛋白饮食是减少磷摄入的主要方法。

2. 降血磷药物

(1) 碳酸钙:进餐时口服碳酸钙 2g,每天 3 次。该药在肠道内与磷结合,减少肠道磷的吸收,又可补钙,同时有利于酸中毒的纠正。但剂量过大有可能加重血管钙化。长期使用钙盐的患者,尤其是血液透析患者,应监测血钙浓度。血液透析液中游离钙浓度常为 1.50~1.75mmol/L,高于血浆中钙的浓度,对口服补钙的患者宜选用 1.25mmol/L 的透析液,减少高钙血症的危险性。

(2) 醋酸钙:胶囊制剂,包含 25% 的元素钙。是有效的磷结合剂,比碳酸钙有更强的磷酸盐结合潜力,从而减少对钙的吸收,但仍存在高钙血症的风险,需注意监测血钙浓度。

(3) 氢氧化铝凝胶:氢氧化铝凝胶 15ml,1 日 3 次。该药是强有力的肠道磷结合剂,血磷>7.0mg/dl,可短期使用含铝的磷结合剂,疗程不要超过 4 周,但长期服用会导致铝中毒,引起痴呆及骨病等。

(4) 氧化镁:氧化镁可缓解口服铝盐及钙盐引起的便秘。

(5) 新型降磷药物:目前已开发出一些新型降磷药物:①不含金属及钙的磷结合剂司维拉

Notes

姆(sevelamer):该药不经肠道吸收,主要通过离子交换和氢化结合肠道的磷,有效降低透析患者的血磷。降磷效果与醋酸钙、碳酸钙相似,但对血钙影响较小,使钙磷乘积降低。②碳酸镧:该药在上消化道的酸性环境下解离,与食物中的磷酸盐结合形成不溶性的磷酸镧复合物以抑制磷酸盐的吸收,从而降低体内血清磷酸盐和磷酸钙的水平。为了更有效地结合食物中的磷酸盐,本品宜随餐或在餐后立即服用。

第五节 镁代谢紊乱

镁代谢紊乱(disturbance of magnesium metabolism)是镁摄入、排泄或体内过程障碍所致的疾病。临床表现与其他代谢紊乱有时容易混淆,需注意鉴别。镁(Mg)是体内数量占第四位的阳离子。正常人血浆镁浓度为0.7~1.05mmol/L。肠道以饱和及被动转运两种形式吸收镁离子,吸收部位主要为小肠。很多因素影响镁的吸收,如维生素D、生长激素和维生素B_6促进镁的吸收;高磷酸盐饮食、盐皮质激素、醛固酮与降钙素等抑制镁的吸收。血浆镁浓度和总体镁或细胞内镁浓度无密切关系,但严重低镁血症可反映体内镁贮备减少。

肾脏是镁离子的主要排泄器官,约70%镁经肾脏排泄,其余和蛋白质结合。镁离子每天的排泄量为104mmol/L。每天尿镁离子排泄量为4~5mmol/L。尿排泄量约占肾小球滤过量的5%。大多数滤过的镁离子被肾小管重吸收,25%在近曲小管,65%在髓袢,5%在远曲小管。

一、低镁血症

血清镁浓度低于0.7mmol/L称之为低镁血症(hypomagnesaemia)。而机体总镁离子含量降低称之为镁缺失。

【病因】 镁缺失的常见原因有:①胃肠道疾病:见于胃肠吸收不良或慢性腹泻的患者;②醛固酮、ADH和甲状腺激素分泌过多、顺铂、钙调神经酶抑制剂或利尿剂等药物的长期使用,导致肾脏对镁的重吸收功能异常;③Gitelman综合征可出现低血镁、低尿钙、低血钾、碱中毒;④高钙血症和糖尿病酮症酸中毒等。这些原因往往也是低钙血症的病因,因此二者常同时存在。

【临床表现】 镁缺乏的临床表现包括虚弱、厌食、恶心、呕吐、嗜睡、无力、性格改变、搐搦、腱反射亢进、震颤和自发性肌束收缩等。心电图表现为Q-T间期延长,ST段降低,易出现室性心律失常和洋地黄中毒。儿童严重低镁血症可以产生全身强直-阵挛性癫痫发作。

【诊断及鉴别诊断】 血清镁低于0.7mmol/L,即可诊断。多继发于其他疾病,常伴有或继发钾钙等其他水、电解质代谢紊乱,而此时低镁血症往往被忽略。临床上遇到不能解释的低钾和低钙血症,则应考虑低镁血症的可能。由于常合并有低钙血症,根据症状很难与之区别。遇有发生搐搦并怀疑与低钙血症有关的患者,如注射钙剂后搐搦症状不能解除时,应高度怀疑有镁的缺乏。镁负荷试验有助于镁缺乏的诊断:在试验前24小时内收集患者的全部尿液,然后静脉注射或滴注硫酸镁或氯化镁溶液0.25mmol/kg,再收集用药后24小时内的全部尿液,测定前后两份尿液的含镁量并进行比较。在正常情况下,静脉输注镁制剂的90%很快从尿中排出,但低镁血症患者,输入药物剂量的40%~80%可保留在体内。

【治疗】 当镁缺乏有症状、合并低钙血症及或低钾血症、或伴有严重、持久性低镁血症<0.57mmol/L(1.4mg/dl)时,有镁盐治疗指征,应补充镁盐。口服镁盐包括醋酸镁、氯化镁等。但口服镁盐常有恶心、呕吐等消化道副作用,尤其是剂量较大时更为明显。静脉给药常用硫酸镁($MgSO_4$),1500~3000mg/d。在进行镁制剂治疗期间,要反复监测血浆镁,尤其是静脉给药伴有肾功能不全的患者。治疗应持续至血浆镁达到正常水平。低镁血症出现严重症状时,如全身性癫痫发作、镁<0.5mmol/L,可用2~4g硫酸镁静脉推注5~10分钟,如癫痫持续存在,剂量可以重复,在以后6小时总剂量可达10g。合并有低钙血症的低镁血症患者,除了补镁外,一般亦需补充钙。

Notes

二、高镁血症

血清镁浓度>1.05mmol/L 称之为高镁血症(hypermagnesaemia)。一般是由于使用镁盐做抗酸剂、泻剂而导致镁盐在体内积聚,病变肾脏不能及时进行有效的排泄所致。

【临床表现及诊断】 慢性肾衰竭患者血镁常轻度升高,但一般无明显的症状。但当血浆镁超过 4mmol/L 时,患者可出现昏睡、昏迷及肌肉无力等症状。血浆镁浓度为 2.5~5.0mmol/L 时,心电图可出现 P-R 间期延长,QRS 波群增宽,T 波宽大。当血浆镁浓度接近 5.0mmol/L 时,深腱反射消失;随着高镁血症加重,可以出现低血压、呼吸抑制和麻醉状态;当血浆镁为 6~7.5mmol/L 时,可以发生心脏停搏。血清镁浓度超过正常值时即为高镁血症。除少数医源性因素导致进入体内镁过多外,大多是因肾脏功能障碍引起排泄减少所致。如同低镁血症一样,血清镁浓度也并非是镁增多的可靠指标,因为血清中镁 25% 与蛋白质结合,该部分镁并不发挥生理效应;镁离子主要在细胞内,因此当机体镁的含量增加时,血清镁可在正常范围内。但一般情况下,高镁血症和机体镁增多的程度一致。如同肾脏对钠离子、钾离子、碳酸氢根离子的调节有一定延迟作用一样,肾脏对镁的调节也并非迅速发挥明显的作用,因此大量静脉应用镁制剂,若不注意监测,也可发生严重高镁血症。若合并肾功能障碍,肾脏的调节作用严重削弱,则容易发生高镁血症。

【治疗】 肾衰竭患者应避免使用含镁的药物。用 10% 葡萄糖酸钙 10~20ml 静脉推注可能逆转许多高镁引起的症状,包括呼吸抑制;静脉使用呋塞米可以增加镁在肾脏的排泄;对于严重的高镁血症,血液透析是治疗的最好措施。如合并严重的血流动力学紊乱,血液透析不能进行时,可选择腹膜透析。

(陈　楠)

推荐阅读文献

1. Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Nephrology and acid-base disorders. 17th ed. New York: McGraw Hill Inc, 2010:42-77
2. Rose B, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolytes disorders. McGraw Hill Professional, 2001
3. Reddi AS. Fluid, Electrolyte and acid-base disorders: clinical evaluation and management. 1st ed. Springer New York Inc, 2013

Notes

第十三章　血液净化疗法

要点：

1. 血液净化是一组原理不同的技术，应用物理、化学或免疫等方法清除体内过多水分及血中毒性物质，同时补充人体所需物质，以维持机体内环境平衡。

2. 血液透析时溶质的清除以扩散为主，对小分子溶质的清除效果较好；血液滤过时溶质清除以对流为主，对中、大分子尿毒症毒素的清除效果较好。

3. 连续性肾脏替代疗法是缓慢、持续(或较长时间)地清除溶质及水的一组肾脏替代方法的总称，有利于维持电解质和渗透压等内环境的平衡及血流动力学的稳定。但危重急性肾损伤时的肾脏替代治疗剂量、时机、模式等问题，仍存在较多争议。

4. 腹膜透析时以腹膜为半透膜，连续平稳地进行水和溶质的交换，溶质的清除主要靠扩散作用，无需全身抗凝，适用于心功能差、血流动力学不稳定及有出血倾向者，但对水、K^+和小分子尿毒症毒素的清除率较血液透析低。

5. 水溶性药物或毒物中毒时，血液透析治疗有一定效果；脂溶性或与蛋白质结合的药物或毒物中毒，血液灌流效果好。

血液净化(blood purification)是指应用物理、化学或免疫等方法清除体内过多水分及血中代谢废物、毒物、自身抗体、免疫复合物等致病物质，同时补充人体所需的电解质、碱基等物质，以维持机体水、电解质和酸碱平衡。包括一组原理不同的技术，如血液透析、腹膜透析、血液滤过、血浆置换、血液灌流、免疫吸附等。其中，腹膜透析、血液透析、血液滤过等方法用于治疗终末期肾病及急性肾损伤，替代肾脏排泄功能，是脏器功能替代治疗中最为成功的范例；血液灌流主要用于药物和毒物中毒、肝功能衰竭等；血浆置换和免疫吸附疗法则用于一些自身免疫性疾病、高胆红素血症、高脂血症等治疗。

第一节　水和溶质清除的原理

一、水分清除

水清除有渗透和对流两种方式。半透膜两侧溶液中的水由渗透压低侧向高侧移动，称为渗透(osmosis)；而液体由静水压高侧向低侧移动，称为对流(convection)，也称为超滤(ultrafiltration)。半透膜两侧的静水压差称为跨膜压(transmembrane pressure，TMP)，是驱动液体清除的主要动力。渗透作用的水清除量与半透膜两侧溶液渗透压差有关；而对流作用的水清除量则与半透膜两侧跨膜压有关。超滤过程伴随有溶质的清除。

二、溶质清除

(一) 扩散

半透膜两侧溶液中溶质从化学浓度高侧向浓度低侧转运，称为扩散(diffusion)。扩散作用清除溶质的驱动力为半透膜两侧溶液中溶质的化学浓度差。溶质清除量与溶质及半透膜的特

性有关。前者包括溶质的浓度、分子量、分子的形状和所带电荷、脂溶性等。后者包括膜孔的大小及数量、几何构型、分布;膜的面积和厚度;膜的表面特性如所带电荷、亲水性等。

（二）对流

对流过程中水移动的同时伴有溶质的同方向移动。对流作用(超滤)清除溶质的驱动力为膜两侧的跨膜压或渗透压差,溶质是被动清除,且滤出液溶质浓度与原溶液相等。超滤的溶质清除量主要与超滤率和筛系数有关。前者指溶液的清除量,与半透膜超滤系数(Kuf)及静水压差和(或)渗透压差有关,Kuf代表半透膜对水的通透性能。筛系数指半透膜对溶质的通透性。

（三）吸附

通过分子间的物理(如正负电荷作用)、化学(如化学基团结合)等作用,溶质与固定吸附剂结合而被清除,称为吸附(adsorption)。当吸附剂上固定某种溶质的抗体,溶质作为抗原与吸附剂上抗体结合而被清除,称为免疫吸附(immunoadsorption)。吸附溶质清除量主要与吸附剂的量有关,治疗上具有饱和性。

（四）分离

利用孔径较大的半透膜或离心的方法,将血浆与血细胞分离,弃除血浆(带有致病物质),而血细胞回输体内,并补充必要的白蛋白、凝血因子、水和电解质,称为分离(separation)。为血浆置换实施的基本原理。

第二节 透析治疗的指征

（一）透析治疗的适应证

1. 急性肾损伤

（1）一般透析指征:出现下列任一情况即可进行透析:①急性肺水肿,对利尿剂无反应;②高钾血症,血钾≥6.5mmol/L;③高分解代谢状态;④无高分解代谢状态,但无尿2天或少尿4天以上;⑤血HCO_3^-<12mmol/L或动脉血pH<7.2;⑥BUN 21.4～28.6mmol/L(60～80mg/dl)以上或血Cr≥442μmol/L(5mg/dl);⑦少尿2天以上,并伴有下列情况之一:体液过多,如球结膜水肿、胸腔积液、心包积液、心音呈奔马律或中心静脉压升高;持续呕吐;烦躁或嗜睡;血钾≥6mmol/L;心电图有高钾血症表现。

在原发病重、估计肾功能恶化较快且短时间内不能恢复时,可在并发症出现前进行透析,即早期透析。优点是有利于维持内环境稳定,为原发病治疗创造条件,如应用抗生素、营养支持等。

（2）紧急透析指征:出现下列任一情况需立即透析:①严重高钾血症,血钾≥7.2mmol/L或有严重心律失常;②急性肺水肿,对利尿剂无良好反应;③严重代谢性酸中毒,动脉血pH<7.2。

2. 终末期肾病　透析指征的决定应考虑残余肾功能状态和临床表现包括并发症的情况。通常非糖尿病肾病患者eGFR<10ml/(min·1.73m^2);糖尿病肾病eGFR<15ml/(min·1.73m^2)时即可开始血透。当有下列情况时,可酌情提前血透:严重并发症,经药物治疗等不能有效控制者,如容量过多包括急性心力衰竭、顽固性高血压;高钾血症;代谢性酸中毒;高磷血症;贫血;体重明显下降和营养状态恶化,尤其是伴有恶心、呕吐等。

3. 急性药物和毒物中毒　药物和毒物如分子量低于透析器膜截留分子量、水溶性高、表观容积小、蛋白结合率低、血清游离浓度高时,可选用血液透析治疗。这些药物包括:①安眠镇静药如巴比妥类、甲丙氨酯、甲喹酮、氯氮、地西泮、水合氯醛、氯丙嗪等;②镇痛解热药如阿司匹林、非那西丁、对乙酰氨基酚等;③三环类抗抑郁剂如阿嘧替林、多虑平等;④心血管药物如洋地黄类、奎尼丁、普鲁卡因胺、硝普钠、甲基多巴、二氮嗪、苯妥英钠等;⑤抗癌药如环磷酰胺、5-氟脲

Notes

嘧啶等；⑥毒物如有机磷、四氯化碳、三氯乙烯、砷、汞等；⑦肾毒性和耳毒性抗生素如氨基糖苷类抗生素、万古霉素、多粘菌素等。其他药物透析清除效能差，宜作血液灌流。

4. 其他疾病　难治性充血性心力衰竭和急性肺水肿的急救、肝肾综合征、肝性脑病、严重电解质紊乱、高胆红素血症、严重高尿酸血症、精神分裂症和银屑病等均有报导血透治疗有效。

（二）禁忌证

血液透析和腹膜透析均无绝对禁忌证，相对禁忌证有：

1. 血液透析　①休克或未纠正的低血压；②严重活动性出血；③严重心律失常、严重心脑并发症、精神障碍不能合作等。伴上述情形时可选用其他血液净化技术或采用特殊抗凝方法。

2. 腹膜透析　①各种原因引起腹膜有效面积低于正常的50%；②腹部皮肤严重感染；③肺功能显著受损；因为放入腹透液后横膈抬高，引起限制性呼吸困难；④近期腹部手术：一般术后3天内不行腹透，以免腹膜渗漏；⑤严重血管病变使腹膜毛细血管血流量和通透性下降；⑥晚期妊娠、巨大肿瘤引起腹腔容量明显缩小；⑦腹部疝未修补者；⑧精神病病情未控制者。

第三节 血液透析

血液透析（hemodialysis）于20世纪60年代应用于临床，是目前最常用的血液净化疗法。其过程是将血液引出体外，经带有透析器的体外循环装置，血液与透析液藉半透膜（透析膜）进行水和溶质的交换，血液中水和尿毒症毒素包括肌酐、尿素、钾和磷等进入透析液而被清除，而透析液中碱基（HCO_3^-）和钙等则进入血液，从而达到清除水和尿毒症毒素，维持水、电解质和酸碱平衡的目的。血液透析时溶质的清除主要靠扩散和对流作用，而以前者为主；水的清除主要靠对流作用（图5-13-1、5-13-2）。

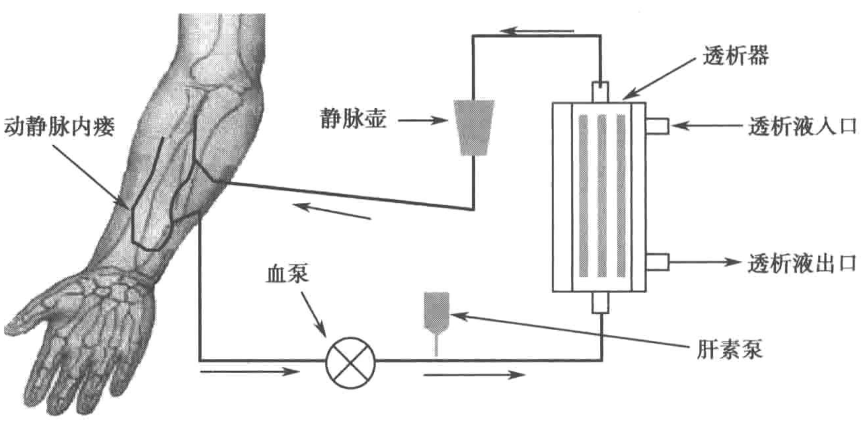


图5-13-1　血液透析示意图

一、关键材料和设备

（一）透析器

透析器（dialyzer）是溶质和水交换的场所，是透析治疗的核心材料，由透析膜及其支撑结构组成。其中血液流经部分称为血室，透析液流经部分称为透析液室。

目前临床使用的透析器均为中空纤维型。中空纤维的壁为半透膜，血液在纤维内流动，而透析液在纤维外流动。每个透析器有数千根纤维，纤维内径约200μm左右。

透析膜可分为纤维膜，如铜仿膜；改良纤维膜，如醋酸纤维膜；合成膜，如聚砜膜、聚丙烯腈膜、聚酰胺膜等。为保证透析器整段膜两侧均有较大的溶质浓度差，血液与透析液必须逆向流动。

Notes

衡量透析器性能指标有四个：①溶质清除效能。以清除率为指标，指单位时间（min）内血液经透析器循环一次，能够将血中的某一溶质全部清除的血浆或血清容积（ml）。透析器产品说明书上列出的清除率指扩散清除，不包括超滤清除，常以尿素（分子量60D）和维生素 B_{12}（分子量1200D）分别代表小分子和中分子溶质。当血流量为200ml/min时，常用透析器的尿素清除率为50～200ml/min，VitB_{12}清除率为30～160ml/min。②水清除效能。以超滤系数（Kuf）为指标，一般常用透析器 Kuf 为2～60ml/（mmHg·h）。③生物相容性。指血液与透析膜等器材表面接触后所产生的反应，包括补体旁路系统的激活、炎症因子的释放和凝血系统激活等，与透析过程中的一些急性并发症及长期透析的远期并发症发生有一定关系。④血室容积。常用透析器血室容积为50～160ml。血室容积大，则体外循环血量大，对机体血流动力学影响大。但体外循环血量尚需包括血路管腔内的血液。

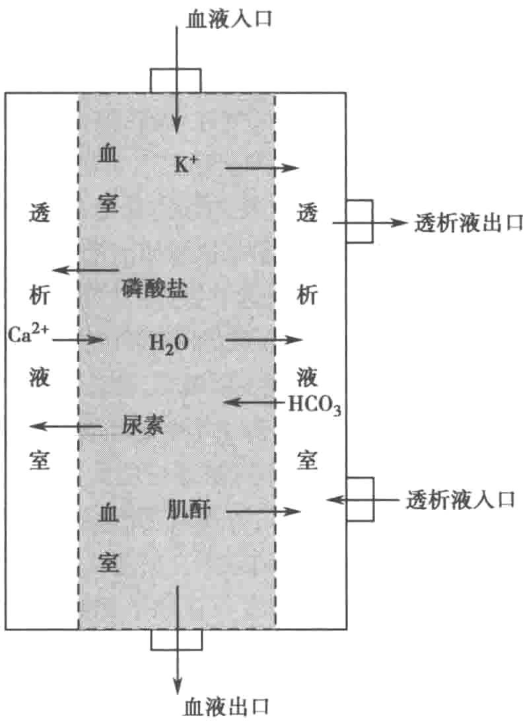


图5-13-2　透析器内溶质的跨膜转移示意图

透析器对水和溶质的清除效能主要取决于透析膜面积及其性能。透析器根据 Kuf 分为三类：低通量透析器，Kuf<8ml/（mmHg·h）；中通量透析器，Kuf 为8～20ml/（mmHg·h）；高通量透析器，Kuf>20ml/（mmHg·h）。Kuf 的大小主要影响中、大分子溶质的清除效能。

通常合成膜对水和溶质的清除效能高，且生物相容性好。在急性肾损伤，应用合成膜透析器可促进患者的肾功能恢复、减少感染并发症。相同透析膜面积和透析膜材料，由于透析膜小孔数目和孔径的不同，也可制成不同性能的透析器。

透析器通过冲洗、化学清洁和消毒等程序处理后可重复使用。但复用不当可降低透析器性能，并增加感染危险及引起消毒剂不良反应，应慎用。

（二）透析液

透析液（dialysate）是血透过程中与血液进行交换、清除尿毒症毒素和水分的关键介质。其成分主要包括电解质、碱剂和葡萄糖三类。透析液电解质浓度与正常血清相近，并可根据患者病情调整。①钠浓度135～140mmol/L。有严重水钠潴留、顽固性高血压或心力衰竭时可酌情降低钠浓度；透析中易出现低血压时，可在透析开始时适当升高钠浓度，然后逐渐降低钠浓度至正常范围。②钾浓度0～4mmol/L。由于肾衰竭时多存在高钾血症，故多选用钾浓度2mmol/L。严

Notes

重高钾血症时，可先采用钾浓度2mmol/L透析液，待血清钾浓度逐渐下降后改为无钾透析液。严重高钾血症者如采用无钾透析液，则因血清钾浓度下降过快，细胞膜电位差变化过快，易引起严重心律失常，应避免使用。③钙浓度1.25～1.75mmol/L。低于血清总钙浓度而略高于血清游离钙浓度(1.25～1.5mmol/L)，以纠正肾衰竭时的低钙血症。④镁浓度0.6～0.75mmol/L，低于正常血清镁浓度，以纠正肾衰竭时的高镁血症。⑤氯浓度102～106mmol/L，与正常血清氯浓度相近。⑥碱基。常用的有碳酸氢盐和醋酸盐两种。醋酸根进入人体内可由肝脏代谢生成碳酸氢根。因醋酸易引起恶心、呕吐、头痛、血管扩张和心肌抑制导致低血压等，且肝功能损害时易发生醋酸潴留，故目前多采用碳酸氢盐作为碱基，或以碳酸氢盐为主、加用低浓度醋酸盐。透析液HCO_3^-浓度为30～35mmol/L。⑦葡萄糖浓度6～11mmol/L，也可采用无糖透析液，后者的优点是易保存、不易滋生细菌等，缺点是透析中易发生低血糖反应。

血液透析中使用的透析液是浓缩透析液或透析干粉在透析机内与透析用水通过一定比例混合而成。透析用水是经水处理设备特殊处理的水，水中不含对人体有害的物质如细菌和内毒素等，其成分不能影响透析液电解质浓度，部分水质高者可达到注射水(超纯水)的标准。

(三) 透析机

血液透析机是执行和控制血液透析安全有效进行的关键设备。其内部按功能分三部分：①透析液供给系统。功能是将浓缩透析液或干粉与透析用水配成与血液进行交换的透析液，同时兼有监测透析液电导度(反映溶液的离子浓度，主要是钠)和pH、加温透析液(加至35～37℃)及探测有无漏血(透析膜破裂后，血液漏入透析液)等功能。②血液循环控制系统。功能是驱动和控制血液在体外安全循环，包括血流量控制装置、血路管压力监测器和空气探测器、肝素泵等部件，以控制血流速度、了解血路管内血流阻力及有无空气等，并可向体外循环血液持续输注肝素，以防止血液凝固。③超滤控制系统。控制透析过程中水超滤的速度和总量，通过调节TMP的大小来实现。TMP的调节有两种方式：一是通过控制透析液侧的负压来改变TMP，从而产生相应的超滤量，称为压力控制超滤；二是通过独立的超滤泵，直接从水路中抽取设定量的水，称为容量控制超滤。反映在具体操作时，前者直接调节TMP，后者则直接调节脱水量的设置。由于超滤量不仅与TMP有关，还与其他许多因素有关，故压力控制超滤不能准确控制超滤量，目前已基本淘汰。

二、血管通路的建立

血管通路指体外循环血液引出和回流的通路，是血液净化治疗安全有效进行的保证。对血管通路方式的选择主要依据肾衰竭的类型(即估计透析时间的长短)、透析的紧急性、患者自身血管条件等因素。理想的血管通路要求能提供充足的血流量，一般在150～400ml/min。常用血管通路如下：

1. 动-静脉内瘘 适用于终末期肾病维持性血液透析患者。由动脉与邻近静脉吻合而成，最常选用桡动脉和头静脉，因该部位易于反复穿刺及维护。动静脉内瘘吻合术后数周，静脉管壁由于压力的作用而增厚，可耐受反复穿刺。一般内瘘成熟需6～8周以上。当邻近血管条件差时，可进行自身血管移植或选用人造血管。动静脉内瘘引起动静脉短路，可使心脏负荷增加1/5～1/10，严重心功能不全者应慎用。动静脉内瘘应尽可能在透析前择期进行，时机可选择在eGFR<25ml/min、预计6个月内将接受血透治疗时。

2. 中心静脉插管 适用于急性肾损伤等需紧急透析、终末期肾病动静脉内瘘术前或内瘘堵塞等引起内瘘失功时。常选择颈内静脉、股静脉作插管部位，必要时也可选用锁骨下静脉。具有操作简便、不易出血、不加重心脏负荷、对血流动力学影响小等优点。一般保留2～3周。常见并发症有血栓形成、血流量不足、感染及血管狭窄等。

Notes

对于血管条件差、又需长期透析者，也可选择隧道型静脉导管，即导管体外段埋置于皮下。

原则上选取颈内静脉置管，其感染并发症显著低于普通中心静脉插管，可留置数月至数年。

三、抗凝

血透时必须抗凝，以防体外循环血液凝固。主要方法有：

1. 肝素抗凝 临床上最常用。机制是通过与抗凝血酶Ⅲ结合，使后者发生分子构型改变，与凝血酶、凝血因子Xa等结合而灭活之。机体对肝素的敏感性和代谢速率存在较大差异，故需个体化应用。肝素静脉注射后起效时间约5min，达峰时间约15min，半衰期约50min左右。为达到较好的抗凝作用而不引起出血，血透时需观察凝血指标。肝素可引起出血、过敏和血小板减少等不良反应。当发生出血时，可应用鱼精蛋白治疗。鱼精蛋白与肝素结合而抑制肝素的抗凝活性，两者的生物学效价比值为0.7～1.5。血透结束时相当部分肝素已被代谢，故鱼精蛋白用量为肝素总量的1/2。由于鱼精蛋白半衰期较肝素短，故应用鱼精蛋白出血停止后可再次发生出血，称为反跳现象，此时可酌情再次给予鱼精蛋白治疗。

根据肝素剂量和用法不同，应用的抗凝方法有：①常规肝素抗凝法。最为常用。方法是血透开始前5～15min静脉端注射肝素50～100U/kg，然后静脉持续输注1000U/h，血透结束前1h停药。②小剂量肝素抗凝法。适用于低、中度出血倾向者。首次肝素剂量10～50U/kg，追加剂量500U/h。③体外局部肝素抗凝法。适用于重度出血倾向或活动性出血者。方法是透析开始时于血路动脉端给予肝素500U，然后500～750U/h持续滴注，同时静脉端给予对等量鱼精蛋白中和。肝素与鱼精蛋白效价比值个体差异较大，透析中需随访有关凝血指标，及时调整用量。此外肝素半衰期较鱼精蛋白长，透析结束时需再给一定量鱼精蛋白。④低分子量肝素抗凝法。与标准肝素相比，低分子肝素抗栓作用较强，不易引起出血，半衰期更长（达2h左右）。血透前静脉注射60～80U/kg，一般透析中不需追加用药。适用于中、高危出血倾向患者。

2. 局部枸橼酸抗凝法 枸橼酸螯合血中钙离子，使血钙浓度下降，阻止凝血酶原转化为凝血酶，从而达到抗凝作用。该方法仅有体外抗凝作用，不影响机体凝血功能，故适用于活动性出血者。枸橼酸须经肝脏代谢生成碳酸氢根，肝功能不全时慎用；此外，该方法还易引起低钙血症、代谢性碱中毒等不良反应。

四、透析效能评价及透析处方

（一）透析充分性评价

充分的透析指患者依靠透析而获得较好的健康状况，较高的生活质量和较长的生存期。衡量透析充分性的指标包括患者的临床情况如食欲、血压、心功能、贫血和营养状况等，实验室检查如血清肌酐和尿素氮、电解质和酸碱平衡状况等。由于透析最重要的作用之一是清除尿毒症毒素，故临床主要以溶质清除情况作为透析充分性的量化评估方法。

目前计算透析充分性常应用两种方法。一种以尿素清除指数（Kt/V）测定，K代表透析器对尿素的清除率，t为单次透析时间，V为尿素在体内的分布容积。Kt乘积反映了单次透析对尿素的清除量，Kt/V则反映单次透析清除尿素量占患者体液中尿素总量的比例。目前临床最常应用单室Kt/V（single pool Kt/V，spKt/V），其推荐计算公式为：$spKt/V = -Ln(R-0.008t)+(4-3.5R)\times UF/W$，其中Ln为自然对数；R为透析后与透析前血清尿素的比值；t为单次透析时间；UF为超滤量，单位为升；W为透析后患者的体重，单位为kg。另一种计算方法为尿素下降率（urea reduction ratio，URR），指透析后与透析前血清尿素浓度之比，也反映单次透析清除尿素的量，与Kt/V有一定相关性，URR 65%相当于spKt/V 1.0～1.2，其计算公式为：URR（%）= 100×（1-透析后尿素/透析前尿素）。

美国肾脏病基金会K/DOQI（Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative）指南2006年推荐的透析剂量为：残余肾尿素清除率<2ml/（min·1.73m^2），每周3次血透者，每次血液透析至少应达到spKt/V 1.2；治疗时间<5h者，URR至少应达到65%。为达到上述目标，每次透析目标值应为spKt/V 1.4或URR70%。

Notes

上述指标均以尿素为代表，主要反映小分子尿毒症毒素的清除情况，不能反映中大分子毒素的清除，有其局限性。实际上，尿毒症众多病理生理紊乱的发生中，中、大分子尿毒症毒素起重要作用。

（二）影响透析效能的因素

影响透析清除溶质的因素包括透析器性能、血液和透析液的流量、透析治疗时间、治疗中的跨膜压及溶质特性等。

一定范围内血流量和透析液流量越高，清除率也越高。当透析液中某溶质浓度为0时，溶质清除率与血流量及透析液流量的关系可用下式表示：

$$弥散清除率=\frac{C_{Bi}-C_{Bo}}{C_{Bi}}\times Q_B=\frac{C_{Do}}{C_{Bi}}\times Q_D$$

式中 C_{Bi} 和 C_{Bo} 分别代表进入和流出透析器时的溶质血浓度，C_{Do} 为透析出液的溶质浓度，Q_B 为血流量，Q_D 为透析液流量。透析液流量与血流量之比以2∶1最为理想。常规血液透析时血流量为200～300ml/min，透析液流量为500ml/min，此时溶质清除率已接近最大，如进一步增加血流量和透析液流量，溶质清除量增加较少。如采用高效透析器和高通量透析器，则血流量和透析液流量可分别增加到300～400ml/min 和600～800ml/min。

一定范围内透析时间越长，溶质清除量也越大。但随着透析的进行，溶质血浓度逐渐降低，且透析膜表面也不断有纤维蛋白等黏着而影响透析膜清除效率，此时透析效能将下降，故一般常规血透时间为每次4～6h。由于常规血透对中、大分子溶质清除效率不如小分子溶质，故透析时间的延长对中、大分子溶质清除量增加较为明显。

跨膜压越大，则水清除越多，经对流作用清除的溶质也越多。一般最高 TMP 不超过550mmHg，以防止透析膜破裂。透析过程中，中、大分子溶质清除更多依赖于对流作用，故超滤量的增加可提高中、大分子溶质清除量。如不伴超滤时，尿素和 $VitB_{12}$ 的清除率分别为150ml/min和20ml/min；伴超滤时，两者的清除率可达到152.5ml/min 和29ml/min，尿素清除率仅升高1.67%，而 $VitB_{12}$ 清除率则升高了45%。

在扩散过程中溶质清除量与溶质分子量有关，溶质分子量越小则清除率越高。而在对流过程中溶质清除量与分子量无关，膜截留分子量以下溶质的清除取决于溶液转运速率，而分子量35 000D 以上溶质则不能被清除。

（三）透析剂量和透析处方

临床上透析剂量的决定主要根据患者临床状况和透析充分性指标。前者包括高血压的控制，消化道症状的减轻，营养状况的改善，水、电解质及酸碱平衡的控制，体重和残余肾功能等。

透析处方指为达到设定的溶质和水清除目标所制订的各项透析方案，包括透析器的选择、血流量和透析液流量、超滤量和速度、抗凝剂应用、透析频率和每次透析时间。一般要求每周透析3次，每次4～6h，每周透析时间为12～15h。体重高、食欲好、残余肾功能差时，应选用较大透析膜面积的透析器，并提高血流量和透析液流量。透析超滤量和速度由透析间期体重的增长、心功能和血压等决定。一般单次透析超滤量为干体重的3%，不超过5%。所谓干体重指采用血液透析缓慢超滤至出现低血压时的体重，此时体内基本无水钠潴留。但实际工作中干体重的确定常根据一段时间透析治疗后，患者达到血压和心功能控制较好、无明显水肿时的单次透析后体重。由于透析间期水钠潴留仅部分在血液，大部分在细胞间液，而血液透析清除的水直接来自血液。故当脱水速度明显超过细胞间液进入血液的速度时，可引起有效血容量不足和血压下降。心功能不全、低蛋白血症时，透析间期潴留液体在细胞间液的比例升高，透析脱水应更慢。

（四）疗效

1. 急性肾损伤 对于急性肾损伤患者，血液透析可有效维持水、电解质和酸碱平衡，为抗生素、营养疗法的实施和原发病的治疗创造条件。目前接受透析的急性肾损伤患者的死亡原因主

Notes

要为严重的原发病和并发症,而死于急性肾损伤直接相关并发症如水钠潴留引起的急性左心衰竭、高钾血症和代谢性酸中毒者很少。

2. 终末期肾病 对于终末期肾病患者,血液透析能替代部分的肾脏排泄功能,从而减轻临床症状,阻止或延缓并发症包括心脑血管并发症、神经系统并发症、肾性骨病和贫血等的进展。影响血透治疗终末期肾病疗效的因素较多。残余肾功能较好、无明显其他脏器病变、营养状态较好者,预后较好。与透析本身的因素主要是透析剂量和实施方法。目前已有患者依靠血液透析存活达40年以上。

五、并发症及其处理

1. 急性并发症 指透析过程中或透析结束后早期发生的并发症,严重时可危及生命。主要包括:①失衡综合征。指透析过程中或结束后不久出现的以神经系统表现为主的症候群,如烦躁、头痛、呕吐、血压升高,严重时嗜睡、癫痫样大发作、昏迷甚至死亡,但无神经系统定位体征。发生机制是治疗中血液里大量小分子物质清除引起血浆渗透压明显下降,而由于血脑屏障的限制,脑脊液和脑细胞中溶质清除量较小,造成血液和脑脊液间渗透压差增大,导致脑水肿和颅内高压。此外,血液 pH 变化、脑缺氧等也有一定关系。多见于首次透析,但任何一次透析均可出现。应与脑血管意外等鉴别。②心脑血管并发症。低血压较常见,多由于超滤过多过快引起有效血容量不足所致,也见于透析膜破裂或其他原因引起的出血、严重心律失常、心肌梗死、心包出血和急性左心衰竭。高血压可见于透析失衡综合征、透析液钠浓度过高、精神紧张、降压药被透析清除等。心律失常与电解质紊乱尤其是钾和钙代谢紊乱、心肌缺血、心肌损害、心肌梗死等有关。心绞痛和急性心肌梗死主要是在原有缺血性心脏病基础上,血液透析使心脏负荷加重并诱导低氧血症等引起。心力衰竭与原有心功能不全、高血压、心律失常、心肌梗死、输液过多、严重透析反应有关。心包出血和心包填塞多在原有心包炎基础上,应用肝素抗凝后发生。脑出血为我国终末期肾病维持性血透患者的重要死亡原因,与原有脑动脉粥样硬化、高血压控制不佳等有关,少数系脑血管畸形所致,后者尤多见于多囊肾病患者。③透析器首次使用综合征。系对消毒液或透析膜和透析管道等过敏所致。④发热。由致热源、消毒液和感染等引起。⑤其他,如空气栓塞、透析器破膜、溶血、肌肉痉挛等,后者与超滤过快、低钠血症等有关。

2. 远期并发症 主要指终末期肾病患者长期接受血液透析治疗过程中出现的并发症,包括心脑血管并发症、贫血、感染、营养不良、骨关节病变等。病毒性肝炎多因输血或接触血制品引起,如乙型和丙型病毒性肝炎。长期透析患者抑郁症等心理精神疾病发生率达10%~15%,心理治疗、家庭和社会的关心十分重要,必要时给予药物治疗。

第四节 腹膜透析

腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)是血液净化疗法的主要方法之一,因其安全简便、易于操作而广泛应用于终末期肾病及急性肾损伤的治疗。

一、溶质和水清除的原理

腹膜为半透膜,分为脏层及壁腹膜,由单层上皮细胞(又称间皮层)及其深层的疏松结缔组织(间皮下层)构成。腹膜透析时毛细血管内血液与腹腔内透析液通过腹膜进行水和溶质的交换。腹膜透析时溶质的清除主要靠弥散作用,而水的清除则靠对流作用,从而达到清除水分和代谢废物的目的。正常成人腹膜面积约为1~2m^2,腹腔容积为2~3L。

二、腹膜透析液

腹膜透析液需达到下列要求:①能达到较好的溶质清除;②能较满意清除水分;③维持电解质和酸碱平衡;④无毒、无病原体和内毒素等有害成分。目前临床使用的透析液仍以葡萄糖透

Notes

析液使用最广，葡萄糖腹透液含量有1.5%、2.5%、4.25%三种。高糖腹透液脱水效果好，表现为高糖透析液的最大超滤率大，净值正超滤的持续时间更长。虽然葡萄糖作为渗透剂可起有效超滤作用，但可被腹膜吸收参与体内代谢导致血糖升高，故一些其他渗透剂也在临床广泛使用，如葡聚糖透析液、氨基酸透析液等。

三、腹透管及置管术

腹透管由硅胶制成，长约32~42cm，内径0.25~0.30cm，由两个涤纶套将其分为3段。腹外段（约10cm）、皮下隧道段（约7cm）及腹内段（约15cm）。腹内段的末端7~10cm管壁上有60~100个小孔，以利于腹透液的出入。透析管置入点多选择脐下2cm腹直肌旁。腹透管末端置于腹腔最低点，即男性的膀胱直肠陷窝，女性的膀胱子宫陷窝。对大多数患者而言，将透析导管放置到左下象限是最佳位置。

四、腹膜透析效果及其影响因素

1. 腹膜通透性 与血透膜比较，腹透对小分子溶质的清除效率低于血透，但清除中、大分子毒素的效果优于血透。某些生理或病理状态下，可影响腹膜的水通透性，如糖尿病心血管并发症、硬化性腹膜炎，均可导致腹膜毛细血管壁厚度增加，腹膜的水通透性下降。长期使用含糖透析液，糖基化终产物沉积于腹膜，导致间质纤维化及血管硬化，从而影响腹膜的超滤能力。

2. 有效透析面积 感染、肿瘤、手术等引起有效腹膜面积显著缩小，炎症和长期透析引起腹膜硬化时，腹透清除率下降。当低血压、休克等引起腹膜血流量下降时，腹透清除效率也将明显下降。而使用血管扩张剂等增加腹膜毛细血管开放面积，可增加有效滤过面积而提高超滤率。

3. 腹膜溶质转运功能 某溶质在腹透液与血液中的浓度比值（D/P）可视为腹膜对溶质转运能力的指标。一般而言，当腹膜对溶质转运功能高时，透析液中葡萄糖吸收快，其透析液中葡萄糖浓度下降快，则透析超滤率很快衰减，致使正净超滤持续时间短，超滤脱水量减少；如果腹膜溶质转运功能降低，透析液中葡萄糖浓度下降慢，则透析超滤率衰减慢，超滤脱水量增加。临床可根据肌酐D/P值，透析液葡萄糖浓度的变化以及超滤量来评价腹膜对溶质的清除能力和超滤功能，作为制订透析方案的依据。

4. 血浆蛋白浓度 血浆蛋白浓度尤其是白蛋白浓度影响腹膜血液侧胶体渗透压，从而影响超滤。在低白蛋白血症的病人，血液侧胶体渗透压低，腹透超滤率增加。

5. 腹腔静水压 透析液在腹内产生的静水压驱使透析液进入血液。病人的腹腔透析液灌注量和体位可影响腹腔静水压，从而影响超滤，但腹腔静水压不是影响超滤率的重要因素。

6. 淋巴回流的影响 在正常情况下，淋巴引流是腹腔内过多液体和蛋白质进入体循环的途径之一。腹膜透析时腹腔内有大量液体，因而对腹膜透析液体动力学研究时必须考虑腹腔淋巴吸收的作用。影响腹膜淋巴引流的因素包括：腹腔内液体量、腹腔内静水压、呼吸频率和深度、体位、肠蠕动、横膈和纵隔淋巴管开放状态、淋巴管外流压等。

五、腹膜透析常用方式

1. 持续不卧床腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis，CAPD） 每日24小时连续透析，日间3次，每次4小时；夜间1次，留腹8~12小时。优点是日间透析可较好清除水和小分子溶质，而夜间较长时间的透析对中、大分子溶质清除效果较好。因此，CAPD对尿毒症周围神经病变、继发性甲状旁腺功能亢进、贫血等的控制疗效优于血液透析。

2. 持续循环性腹膜透析（continuous cyclic peritoneal dialysis，CCPD） 夜间由腹膜透析机完成4~5次交换，日间透析液滞留在腹腔内。

3. 间歇性腹膜透析（intermittent peritoneal dialysis，IPD） 每次放入腹透液2L，滞留30~45分钟，一个周期为1小时左右。每日透析8~10个周期。多用于早期诱导性透析和需要清除较多水分时。

Notes

4. 夜间间歇性腹膜透析(nocturnal intermittent peritoneal dialysis,NIPD) 夜间透析10小时,日间不透析。适用于高转运、溶质和水清除较差等情况。

六、临床效果的评价

腹膜透析的效果体现在对体内多余水及代谢产物的清除。评价腹膜透析效果主要依据临床表现和实验室指标。要求自我感觉良好,血压控制较满意,基本无胃肠道症状和水肿,睡眠和营养状况良好;血清电解质浓度正常,无代谢性酸中毒,晨起透析前血清肌酐控制在合适水平。美国肾脏病基金会K/DOQI指南2006年推荐的腹膜透析剂量要求维持性腹膜透析患者最低实际剂量为每周总Kt/V>1.7,肌酐清除率>50L/1.73m^2。

七、腹膜透析的并发症

1. 腹膜炎 尽管目前由于透析方法和装置的改进,感染性腹膜炎发病率已显著降低,但仍是腹膜透析的最主要并发症,严重影响腹膜超滤和透析效能,成为患者退出腹透的主要原因。细菌为主要病原体,其中以大肠杆菌和表皮葡萄球菌最常见。感染的途径主要是经腹透管和皮下隧道,另有血源性、淋巴源性和邻近部位感染的病原体直接侵袭。急性胃肠道感染也是导致腹膜炎的重要原因。

2. 腹膜纤维化 反复发生的腹膜炎、非生理性腹透液的长期刺激等是导致腹膜纤维化的主要原因,也是腹膜透析病人腹膜失功能的主要原因。

3. 代谢并发症 由于腹透液中含有较高浓度葡萄糖,故糖尿病患者、应用高糖透析液短时间内交换量较大时易引起血糖升高,甚至高渗性昏迷。此外,脂质代谢紊乱、蛋白质营养不良、钙磷代谢紊乱也很常见。

4. 导管相关并发症 如腹透管引流不畅、导管移位、腹壁渗漏、腹部疝等。

5. 其他 如消化道症状、淀粉样变、腕管综合征等。

第五节 其他血液净化方法

一、单纯超滤和序贯透析

单纯超滤(isolated ultrafiltration)是一种采用对流原理、以清除水分为目的的血液净化疗法。其过程是血液引入透析器后,单纯依赖透析膜两侧跨膜压差而达到清除水分目的。治疗中不使用透析液,也无需补充置换液,与血液透析时的超滤及血液滤过疗法不同。因超滤液的溶质浓度与血浆相近,对血浆渗透压无明显影响,不易引起低血压,故适用于药物治疗效果不佳的严重水钠潴留、急性肺水肿和顽固性心力衰竭者以及常规血透超滤易发生低血压者。缺点是对小分子毒素包括钾的清除不足。

序贯透析(sequential dialysis)是将单纯超滤与血液透析先后单独进行的一种血液净化方法。即将扩散清除溶质与超滤脱水两个过程分开进行,以达到既有效清除尿毒症毒素,又可满足脱水要求,而不引起低血压。适用于下列情况:①尿毒症性急性肺水肿或严重充血性心力衰竭急救;②维持性血液透析尿毒症患者,未能满意控制体液潴留者;③常规透析易发生低血压者;④心血管状态不稳定的老年透析患者。

二、血液滤过

血液滤过(hemofiltration)是一种在溶质清除和水、电解质、酸碱平衡的调节上模仿肾小球滤过功能和肾小管重吸收功能的血液净化疗法。其治疗步骤是首先通过对流滤出大量液体,然后从静脉端补充相应的水、电解质和碱基等。滤过器为合成膜制成,滤过膜截留分子量在40000~60000D,略低于肾小球滤过膜而明显高于透析膜,因此能清除中、大分子的溶质。

血液滤过无需透析液,溶质和水的清除完全依靠对流作用。由于血浆中大量电解质、碱基等被清除,故需补充相应量的置换液。置换液成分中pH、电解质和葡萄糖浓度与血浆相近,但

Notes

K^+浓度通常为2.0mmol/L。碱基可采用碳酸氢根，也可采用乳酸盐。后者需经肝脏代谢生成碳酸氢根，故肝功能严重受损、乳酸酸中毒等情况时禁用。

血液滤过的优点：①对中、大分子尿毒症毒素的清除效果较好，在控制尿毒症神经系统症状、继发性甲状旁腺功能亢进、贫血等方面疗效优于血液透析。②超滤过程中不易引起低血压。原理与单纯超滤相同。③生物相容性较好。故血液滤过适用于常规血液透析时水钠平衡维持不佳、高血压控制不满意、心功能较差、易出现低血压、严重甲状旁腺功能亢进、周围神经病变明显等情况。此外，血液滤过清除胆红素、某些分子量较大药物的效果优于血透，故严重高胆红素血症及某些药物中毒时可采用。

血液滤过的缺点是对小分子毒素的清除效果不如血液透析，为克服这一缺点，可在血液滤过的同时在滤过器内灌入透析液，这样在对流清除的同时进行扩散清除。这一方法称为血液透析滤过(hemodiafiltration)。

血液滤过和血液透析滤过可作为血液透析的一种替代方法而常规进行，也可与血液透析交替进行，以更好地清除中、大分子尿毒症毒素。

三、高通量透析和高效透析

高通量血液透析(high flux hemodialysis)是指采用高通量透析器(Kuf>20ml/(mmHg·h)或β_2MG清除率>20ml/min)进行的血液透析。治疗中血流量需提高至300～450ml/min，透析液流量为600～800ml/min。溶质清除尤其是中分子溶质的清除高于常规透析，故单次透析时间可缩短。

高效能血液透析(high efficiency hemodialysis)是指采用高效透析器(尿素清除率>200ml/min)进行的血液透析。对小分子溶质清除效能显著高于常规透析，对中分子溶质的清除也有提高，但不如高通量透析。

两种透析方法每周治疗时间均为9小时，每周3次，每次3小时。由于水和溶质清除速率较快，故低血压和失衡综合征等并发症的发生率较常规血液透析高。

四、连续性肾脏替代疗法

连续性肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy，CRRT)为一组采用低阻力、高效能滤过器，以缓慢和连续(24h或接近24h)的溶质及水清除为特点的血液净化疗法。缓慢清除溶质有利于维持电解质和渗透压等内环境的稳定；缓慢脱水则有利于血流动力学的稳定。连续清除溶质和水则可达到较大的总清除量，以满足临床治疗的需要。

依据溶质和水清除原理以及血管通路的不同，CRRT可分为不同技术。采用动脉穿刺时，由动-静脉压力差驱动血液而不需血泵，方法简单，但可引起动静脉瘘，并导致低血压、加重心脏负荷并引起心力衰竭等，故目前多采用静-静脉通路。在溶质和水清除方面，可单纯滤过或透析，也可作透析滤过，主要根据对溶质和水清除的需要而定。如血氮质浓度高、存在高分解代谢状态、严重高钾血症，应进行透析或透析滤过治疗；否则可行滤过治疗。目前常用的CRRT方法包括连续性静静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration，CVVH)、连续性静静脉血液透析(continuous venovenous hemodialysis，CVVHD)、连续性静静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration，CVVHDF)、缓慢连续单纯超滤(slow continuous ultrafiltration，SCU)等。

适应证主要有：①急性肾损伤伴低血压、心力衰竭等血流动力学不稳定情况；超滤需要量大，常规血液透析或滤过不能满足；严重高分解代谢状态，常规血液透析对溶质的清除不能有效控制氮质血症和高钾血症；②严重水钠潴留、顽固性心力衰竭、严重低钠血症或高钠血症、严重代谢性酸中毒或碱中毒等。此外，研究提示CRRT可调控体内炎症因子，从而对全身性炎症反应综合征、急性出血坏死性胰腺炎、多脏器功能障碍综合征、急性呼吸衰竭等有一定的辅助治疗作用。

Notes

目前，关于危重急性肾损伤时 CRRT 的剂量、时机、模式等问题，仍存在较多争议。重症急性肾损伤倾向于早期开始治疗。许多研究提示高治疗剂量或强度的患者有着更好的预后，另有临床研究表明 CRRT 治疗中对流机制（即血液滤过）对患者的预后可能有利。一般认为，以对流模式治疗时，置换剂量或超滤率应以体重为基础，至少为 35ml/(kg·h)。但晚近一些大规模临床研究结果未能发现高剂量的强化肾脏支持疗法较低剂量治疗更具优势。

五、血液灌流

血液灌流（hemoperfusion，HP）是一种应用吸附原理清除体内致病物质的血液净化方法。其过程是将患者血液引到体外，流经装有固态吸附剂的血液灌流器，以吸附方法清除血中有害的代谢产物或外源性毒物，吸附后的血液再回输体内。

血液灌流吸附剂有活性炭及吸附树脂两种。活性炭是一广谱吸附剂，能吸附多种化合物，特点是吸附速度快、吸附量大，但机械强度差，易有微粒脱落。树脂是具有网状立体结构的高分子聚合物，聚合物骨架上带有极性基团时称为极性吸附树脂，易吸附极性大且溶于水的物质；而非极性吸附树脂易吸附脂溶性物质。血液灌流器一般为圆柱形，容量为 100～300g 炭量体积。

血液灌流最常用于药物或毒物中毒（表 5-13-1），也可用于终末期肾病、肝性脑病、免疫性疾病、感染性疾病等的辅助治疗。药物或毒物可分为水溶性和脂溶性（或与蛋白质结合）两大类。水溶性药物或毒物中毒，如甲醇、水杨酸等，血液透析治疗也有一定效果；脂溶性或与蛋白质结合的药物或毒物中毒，血液灌流效果好。但对于代谢清除率超过血液灌流清除率的药物或毒物，一般不选择血液灌流治疗。此外，对于肝性脑病及高胆红素血症，血液灌流亦有一定疗效。血液灌流用于免疫性疾病、感染性疾病等的治疗目前仅处于小范围临床试用阶段。

血液灌流治疗时间约 2～3h，必要时可在 2～3h 后换用第二个灌流器。某些患者因药物或毒物为高脂溶性而在脂肪组织中蓄积、或洗胃不彻底，可在灌流后一段时间其血浓度出现回升，对此可在数小时或 1 天后，再作血液灌流治疗。一般经 2～3 次治疗，药物或毒物即可大部分清除。由于灌流器对肝素有一定吸附作用，故血液灌流治疗时肝素的用量较常规血液透析时大。

血液灌流并发症与血液透析相似。如吸附剂生物相容性差，可出现寒战、发热、粒细胞及血小板下降等不良反应，一旦发生可应用糖皮质激素治疗。如有胸闷、呼吸困难，应考虑是否有炭颗粒脱落引起栓塞可能，此时应按可疑肺栓塞处理。如灌流器凝血，则可能是肝素剂量过低所致。由于治疗中肝素剂量应用较大，且治疗可引起血小板下降，故血液灌流易发生出血并发症。

表 5-13-1　可经血液灌流清除的药物或毒物

分类	药　物
安眠药	巴比妥类：巴比妥、苯巴比妥、戊巴比妥、异戊巴比妥、司可巴比妥、硫喷妥
	非巴比妥类：水合氯醛、地西泮等
解热镇痛药	阿司匹林、水杨酸、保泰松、对乙酰氨基酚等
抗抑郁药	阿米替林、丙咪嗪等三环类抗抑郁药
心血管类药	地高辛、硫氮草酮、丙吡胺、美托洛尔、普鲁卡因胺、奎尼丁
抗生素	庆大霉素、异烟肼、氨苄西林、克林霉素、氯喹
抗肿瘤药	阿霉素、氨甲蝶呤
其他药物	西咪替丁、氨茶碱、异烟肼
有机溶剂和气体	四氯化碳、氧化乙烯、三氯乙烯、二甲苯
植物和动物毒素	毒蕈等
有机磷和有机氯	

六、血浆置换

血浆置换(plasma exchange,PE)是指将患者血液引至体外,经离心法或膜分离法分离血浆和细胞成分,弃去血浆,而把细胞成分以及所需补充的白蛋白、血浆及平衡液等回输体内,以清除体内致病物质,包括自身抗体、免疫复合物、胆固醇、胆红素、药物和毒物等。目前,多采用膜式分离法(即血浆分离器)分离血浆。血浆分离器是用高分子聚合物制成的空心纤维型滤器,滤过膜孔径为0.2~0.6μm,允许血浆滤过,但能截留所有细胞成分。

血浆置换时,每次置换血浆容量约1~1.5倍,最多不超过两倍。血浆容量(plasma volume,PV)可用下列公式估算:$PV=(1-Hct)\times(b+cw)$。其中PV为血浆容量(ml);Hct为血细胞比容;w为体重(kg);b为常数,男性为1530,女性为864;c为常数,男性为41,女性为47.2。若患者的血细胞比容正常(0.45),则血浆容量可粗略地估算为40ml/kg。

血浆置换时补充的置换液可采用4%~5%人体白蛋白、新鲜血浆及复方氯化钠溶液,其中晶体与胶体的容积比为1∶2,血浆代用品最大补充量不能超过交换总量的20%。

血浆置换可治疗的疾病领域包括神经系统疾病、肾脏病、血液病、肝脏疾病、代谢性疾病、结缔组织病及移植领域等。血浆置换有明确疗效且可作为常规治疗的疾病有:神经系统疾病如Guillain-Barré综合征、重症肌无力、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病;血液系统疾病如巨球蛋白血症、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、输血后紫癜;代谢性疾病如高胆固醇血症和高胆红素血症;肾脏疾病如Goodpasture综合征等。血浆置换治疗可能有效的疾病有:溶血尿毒综合征、血友病甲、系统性红斑狼疮、血管炎尤其是抗中性粒细胞胞浆抗体阳性者、急进性肾小球肾炎、多发性骨髓瘤、紫癜性肾炎、肾移植排斥反应、药物和毒物中毒(见"血液灌流"节)。

血浆置换并发症包括与血管通路和抗凝剂有关的并发症,以及与置换液有关的并发症,如低血压、出血、血液成分丢失、病毒性肝炎等传染性疾病感染、低钙血症、碱中毒等。

目前,为更特异性地清除致病物质,以提高疗效,减少并发症,可采用二重滤过法(Double filtration)进行血浆分离。即通过两个滤过膜孔径不同的血浆分离器串联排列,首次滤过时血浆中全部蛋白被分离出来,第二次滤过时由于滤过膜孔径较小,大分子致病物质被滞留并弃去,而白蛋白及小分子物质则顺利通过,然后与血细胞成分一同回输体内。白蛋白分子量为69 000道尔顿,当致病物质分子量大于白蛋白10倍时,可采用二重滤过法分离,如巨球蛋白血症(分子量97万道尔顿)和家族性高脂血症(β-脂蛋白分子量24万道尔顿)等较适合采用该方法。二重滤过对血浆容量及正常成分改变较小,特异性高,故所用置换液较小,约为常规血浆置换时补充置换液量的1/2~1/4,甚至可完全不用。

七、免疫吸附

免疫吸附(immunoadsorption,IA)是一种采用吸附原理,对分离出来的血浆通过与生物亲和型吸附柱进行接触,以清除血浆中的某些内源性致病物质或外源性药物或毒物,净化后的血浆再与循环血液一起回输体内,从而达到治疗目的的血液净化疗法。

其应用指征与血浆置换类似,但其具有对致病物质的清除选择性强、特异性高、清除量大等特点,且无需补充置换血浆,因此避免了补充血浆成分所带来的医疗安全问题。缺点是吸附具有饱和性,往往为达到疗效需反复多次治疗。

治疗并发症主要包括与血浆分离治疗相关的并发症和与吸附剂相关的并发症,其中血浆分离相关并发症与血浆置换类似,与吸附剂相关并发症主要是由于吸附材料的脱落并进入血液循环引起,包括致热原反应、过敏反应、中毒反应等。如是抗原性吸附剂脱落并进入血液,还可刺激机体产生相应抗体,引起抗体水平的反跳。

(丁小强 余学清)

推荐阅读文献

Notes

1. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006

Am J Kidney Dis. 2006 Jul;48 Suppl 1:S2-90

2. Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney int. Suppl(2012);2:1-138
3. Peritoneal Dialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. Am J Kidney Dis. 2006 Jul;48 Suppl 1:S98-129
4. Hemodialysis(HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med. 2002;347(25):2010-2019
5. Lameire N, Van Biesen W. The initiation of renal-replacement therapy--just-in-time delivery. N Engl J Med. 2010;363(7):678-680
6. Cao XS, Chen J, Zou JZ, et al. Association of indoxyl sulfate with heart failure among patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(1):111-119

Notes

第十四章 肾移植内科问题

要点：

1. 肾移植已成为终末期肾病患者的最佳治疗方法。

2. 与常规透析治疗比较，肾移植受者有更高的生活质量和更长的生存时间。

3. 如何进一步延长病人和移植肾的长期存活，肾移植受者内科问题能否得到及时正确的诊断和治疗有着非常重要的临床意义。

【肾移植的适应证和禁忌证】

（一）适应证

慢性肾脏病终末期或其他肾脏疾病导致不可逆转的肾脏功能衰竭者；年龄 65 周岁以下及全身情况良好者，但年龄并非绝对；心肺功能良好能耐受手术；活动性消化道溃疡术前已治愈；恶性肿瘤新发或复发经手术等治疗后稳定 2 年以上无复发；肝炎活动已控制，肝功能正常者；结核活动术前应正规抗结核治疗明确无活动者；无精神障碍或药物成瘾者。

（二）禁忌证

绝对禁忌证包括：未治疗的恶性肿瘤患者；结核活动者；艾滋病或肝炎活动者；药物成瘾者（包括止痛药物或毒品）；进行性代谢性疾病（如草酸盐沉积病）；近期心肌梗死仍不稳定者；存在持久性凝血功能障碍者如血友病；估计预期寿命小于 2 年；其他脏器功能存在严重障碍包括心肺功能、肝功能严重障碍者。

相对禁忌证包括：患者年龄大于 70 岁；周围血管病；精神性疾病、精神发育迟缓或心理状态不稳定者；癌前期病变；基础疾病为脂蛋白肾小球病、镰状细胞病、华氏巨球蛋白血症等肾移植术后复发机会很高的患者；过度肥胖或严重营养不良；严重淀粉样变；合并复发或难控制的复杂性尿路感染；供受体交叉配型阳性或 PRA 强阳性未经预处理的高敏尿毒症患者。

【供体的选择】 根据供体来源可分为活体供体和尸体供体，我国目前活体供者以亲属捐献为主，活体肾移植的开展可以有效缓解供肾来源不足的矛盾，其近期和远期预后优于尸体肾移植，无论活体还是尸体供肾术前均需要对供体的一般资料、病史和化验结果等做翔实的分析，以减少术后并发症的发生。

【受者病情评估和术前治疗】 术前应对患者手术和术后免疫抑制剂治疗的耐受性作详细评估。

1. 感染性疾病应作 HIV、乙和丙型病毒性肝炎的检查。原则上 HIV 阳性者不作移植手术；乙和丙型病毒性肝炎患者术前需肝炎无活动病变并能耐受手术者方可手术。

2. 某些肾脏病在移植后易复发，故术前应尽可能明确原发病的诊断。抗基底膜抗体肾炎、系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎等患者，应先治疗使临床情况稳定、免疫学指标稳定或转阴性后 6 月才可以考虑手术。尿毒症患者如血肌酐和尿素氮等显著升高、存在高钾血症、严重代谢性酸中毒和明显水钠潴留时，应先进行透析治疗，以纠正危及生命的紧急情况，提高患者的手术耐受性。

3. 此外，术前应纠正贫血、消化道溃疡已治愈、无活动性感染，对于致敏受体围术期可采用

预处理治疗方案后方可行手术治疗。

【免疫抑制治疗】 免疫抑制是指采用物理、化学或者生物的方法或手段来降低机体对抗原物质的反应性。是预防和治疗术后排斥反应的主要措施，也是移植肾长期存活的关键。肾移植的免疫抑制治疗可分为诱导治疗、维持治疗和挽救治疗。诱导治疗指围术期应用较大剂量的免疫抑制剂联合或不联合单克隆或多克隆抗体来有效预防急性排斥反应的发生。随后逐渐减量，最终达到一定的维持剂量以预防急性和慢性排斥反应的发生，即维持治疗。在维持治疗中有时为减少免疫抑制剂本身的毒副作用临床医师也会进行主动的切换药物。当发生急性排斥反应或其他并发症或合并症出现时，此时需要加大免疫抑制剂的用量或者调整原有免疫抑制方案，以逆转急性排斥反应或及时治疗相关的并发症和合并症，称之为挽救治疗。

1. 常用免疫抑制剂的种类 包括：①皮质类固醇：常用药物包括泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松等；②烷化剂：如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、左旋溶血瘤素，但目前临床应用较少；③抗代谢药：包括硫唑嘌呤、霉酚酸酯类、咪唑立宾等；④生物制剂：常用的有抗淋巴细胞球蛋白（ALG）、抗胸腺细胞球蛋白（ATG）、单克隆抗体（OKT3，IL-2R 单抗等）；⑤真菌产物：环孢霉素、他克莫司、西罗莫司等；⑥中药制剂：雷公藤多苷等。

2. 免疫抑制剂常用的组合 目前临床围术期常用生物制剂包括单克隆或多克隆抗体进行诱导治疗，维持治疗最常用的组合为：他克莫司或环孢霉素+霉酚酸酯类药物+激素。

【排斥反应】 根据排斥反应发生的时间，通常分为超急性、加速性、急性和慢性排斥反应；根据排斥反应发生的机理不同，分为细胞性和体液性排斥反应，各种排斥反应的治疗方法以及预后大不相同。

1. 超急性排斥反应（hyperacute rejection，HAR） 是抗体介导的急性排斥反应的一种特殊类型，发生率大约 1% ~3%。近年来随着术前免疫学检查和配型技术的不断完善，HAR 的发生率已经明显下降。一般发生在移植肾血管开放后即刻至 24 小时内，供肾血供恢复后数分钟内移植肾从开始充盈饱满、色泽红润、输尿管间隙性蠕动不久即出现移植肾张力降低、变软，呈暗红色至紫色，颜色逐渐加深，并出现花斑，肾脏动脉搏动会减弱甚至完全消失，肾表面可见细小血栓形成，输尿管蠕动消失，尿液呈明显血尿且分泌减少直到停止。对于 HAR 目前尚无有效的治疗方法，确诊后应行移植肾切除术。

2. 加速性排斥反应（accelerated rejection，ACR） 通常发生在移植术后 24 小时至 7 天内，其反应剧烈，进展快，移植肾功能常迅速丧失，其发生机理和病理改变与 HAR 相似，ACR 的临床表现为肾移植术后尿量突然减少，肾功能迅速丧失，移植肾肿胀、压痛，常伴有体温及血压升高，同时还可以出现恶心、腹胀等消化道症状，多普勒超声检查可出现血管阻力指数系数增高，肾体积增大。ACR 一旦发生总体治疗效果较差。

3. 急性排斥反应（acute rejection，AR） 是临床最常见的排斥反应，发生率 10% ~30%，可发生在移植后任何阶段，但多发生在肾移植术后 1 ~3 个月内，临床表现包括尿量减少，体重增加，轻中度发热，血压上升，可伴有移植肾肿胀，并有移植肾压痛，还可伴有乏力、腹部不适等症状，随着新型免疫抑制剂的临床运用，典型的 AR 已不多见。根据 AR 的发生机制，可分为细胞介导的 AR（急性细胞性排斥反应）和抗体介导的 AR（急性体液性排斥反应），大部分 AR 是急性细胞性排斥，有时体液因素也有参与。治疗方法根据临床和病理是否细胞性排斥反应还是抗体介导的排斥反应进行治疗。

4. 慢性排斥反应（chronic rejection，CR） 一般发生在移植术后 3 ~6 个月以后，据报道 CR 以每年 3% ~5% 的速度增加，是影响移植肾长期存活的主要因素。CR 主要由体液免疫和细胞免疫共同介导的慢性进行性免疫损伤，临床表现为蛋白尿、高血压、移植肾功能逐渐减退以及贫血等，一般无特殊有效的治疗方法，处理原则为尽可能针对肾移植受者制定个体化治疗方案早期预防 CR 及保护残肾功能。

Notes

【其他内科并发症】

1. 感染 肾移植受者长期服用免疫抑制剂，免疫力下降，术后易发生各种感染，感染发生比例可高达16% ~50%。需要注意肾移植受者感染病原谱较广泛，有细菌、真菌、病毒和寄生虫等，一般以细菌为主，近年真菌、结核感染的发生率有上升的趋势。治疗上应尽可能明确病原体采取相应的抗感染治疗，同时注意调低免疫抑制剂用量和加强支持对症治疗。

2. 心血管并发症 以高血压最为多见，应仔细鉴别引起高血压的主要原因。药物降压以钙通道阻滞剂、ACEI、ARB类药物较为常用，降压目标值为130/80mmHg。

3. 内分泌和代谢并发症 肾移植术后肥胖、糖尿病、高脂血症和高尿酸血症等并不少见。除内科对症治疗外必要时需要调整免疫抑制剂的种类和剂量。

4. 移植肾新发或复发性肾小球肾炎 移植后复发性肾小球肾炎(recurrent glomerulonephritis post tranplantation)是指肾移植术后出现的与原肾病理类型相同的移植肾肾小球肾炎。移植后新发肾小球肾炎(de novo glomerulonephritis post tranplantation)是指肾移植术后出现的与原肾病理类型不同的移植肾肾小球肾炎。诊断的确立需要依靠供肾及移植肾活检病理资料。治疗原则可参考相应肾病治疗。

5. 其他内科并发症 包括乙型、丙型肝炎的复发、消化道并发症和恶性肿瘤等，在治疗上应尽可能早期诊断和对症处理。

(陈江华)

推荐阅读文献

1. Delmonico F; Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. Transplantation. 2005; 79(6 Suppl): S53-S66
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transpl 2009; 9(S3): S1-S157
3. Kotton CN. Immunization after kidney transplantation-what is necessary and what is safe? Nat Rev Nephrol. 2014 10(10): 555-562
4. Sharif A, Shabir S, Chand S, et al. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2011; 22(11): 2107-2118

Notes

第六篇　血液和造血系统疾病

第一章 总　论

要点：

1. 造血组织是指生成血细胞的组织，其血细胞的生成过程，是由造血干细胞在造血微环境中经多种调节因子的作用逐渐完成的。

2. 血液病亦称为造血系统疾病，包括原发于造血系统疾病和主要累及造血系统疾病。

3. 实验室检查对血液病的确诊有重要意义，多数血液病均需要实验室检查予以确诊，其疗效评估也依赖实验室检查的结果。

血液学的主要研究对象是血液和造血组织，包括它们的生理、病理、临床等各方面。血液学是现代医学发展较快的领域之一，与其他多学科，如免疫学、分子生物学、细胞工程学等关系密切，广泛交叉。近年来各基础学科的发展进步，都极大地带动了血液学的迅速发展，使血液学的许多现象及其机制逐步得到阐明，血液学呈现出崭新的面貌和更加丰富的内容。

第一节　血液系统结构与功能特点

一、造血组织与造血功能

造血组织是指生成血细胞的组织，包括骨髓、胸腺、淋巴结、肝脏、脾脏、胚胎及胎儿的造血组织。各种血细胞均起源于造血干细胞。人类胚胎第25天于卵黄囊开始造血活动，随后造血干细胞经血流迁移至肝、脾造血，自妊娠的第40天开始，第50天达到顶峰，第40周降至最低。骨髓造血自第3.5月时开始，出生时全部移行至骨髓造血，并维持终生。成人时骨髓腔里的骨髓是有效造血的唯一场所。

1. 骨髓　骨髓为人体的主要造血器官。出生后，血细胞几乎都在骨髓内形成，骨髓每天每千克体重约产生 6×10^9 个细胞。骨髓组织是一种海绵状、胶状或脂肪性组织，处于坚硬的骨髓腔内。骨髓分为红髓（造血组织）和黄髓（脂肪组织）两部分。出生时，红髓充满在全身的骨髓腔；随着年龄的增长，部分红髓逐渐转变为黄髓。成年人，肱骨、股骨的骨骺、脊椎、胸骨、肋骨、髂骨、肩胛骨、颅骨均为红髓。因此成年人只有约50%的骨髓具有造血机能，但在必要时其余的50%也可恢复造血功能。婴幼儿由于全部骨髓都在造血，骨髓本身已没有储备力量，一旦有额外造血需要，即由骨髓以外的器官如肝脾等来参与造血，形成髓外造血（extramedullary metaplasia）。

红骨髓主要由造血组织和血窦构成。在造血组织中，网状细胞及网状纤维构成网架，网孔中充满着不同发育阶段的各种血细胞，此外还有少量的巨噬细胞、脂肪细胞、或纤维细胞。不同发育阶段的各种血细胞，在造血组织中的分布呈现规律性，反映出造血组织的不同部位具有不同的微环境，诱导各种血细胞向特定方向分化。进入红骨髓的动脉分支成毛细血管后，继续分支成血窦。血窦多呈辐射状向心走行，并彼此连接成网，最终汇入骨髓中的中央纵行静脉。血

窦壁由内皮细胞、基底膜和外皮细胞组成，具有阻挡未成熟细胞进入周围血液作用。

2. 淋巴器官 淋巴器官分为中枢性与周围性两种。中枢性淋巴器官主要指胸腺，是淋巴系祖细胞分化增殖成淋巴细胞的器官。干细胞进入胸腺后分化成熟为T淋巴细胞，进入骨髓产生B淋巴细胞，两者均通过血循环到外周淋巴器官。周围淋巴器官包括淋巴结、扁桃体及胃肠、支气管黏膜和皮肤相关淋巴组织。

（1）胸腺：胸腺外表为皮层，含大量T淋巴细胞，但皮层没有生发中心，这点与一般淋巴结不同。来源于卵黄囊（胚胎早期）和骨髓（胚胎后半期与出生后）的淋巴系干细胞，在胸腺素与淋巴细胞刺激因子的作用下，在皮层增殖分化成为依赖胸腺的前T淋巴细胞。胸腺毛细血管周围包着一层较为完整的网状纤维组织，使皮层与血液循环之间形成屏障。这样的结构能防止血液循环中的抗原进入胸腺皮层，因而T细胞能在皮层中受到屏障的保护，在无外界干扰的条件下生长成熟。前T细胞成熟后经过髓质进入周围淋巴组织的胸腺依赖区，再继续繁殖发育为T淋巴细胞。成年以后，胸腺萎缩，已进入淋巴结定居的T细胞，能够自行繁殖。

（2）脾脏：是体内最大的外周淋巴器官。脾脏分为白髓、红髓、边缘区三部分。白髓是散布在红髓中许多灰白色的小结节，它由淋巴细胞构成。包括：①围绕在中央动脉周围的弥散淋巴组织，主要由T细胞组成。血液中的抗原物质经过小动脉、毛细血管与淋巴鞘内的淋巴细胞及浆细胞接触，受刺激后生成更多免疫活性细胞。②白髓中的脾小结中心称为生发中心，内有分化增殖的B细胞可产生相应抗体。红髓分布于白髓之间，由脾索和血窦构成。脾索为B细胞繁殖、分化之处，故常含有许多浆细胞。血窦又称脾窦，有着窦内与相邻组织间的物质交换及血细胞的穿越的特殊结构。脾脏具有滤血、免疫、贮血、造血四种功能。

（3）淋巴结：淋巴结分为皮质和髓质两部分。是以大量网状细胞形成的网状支架及由骨髓或胸腺迁移来的淋巴细胞填充其中形成的淋巴网状组织。皮质由淋巴小结、副皮质区及淋巴窦所构成。淋巴小结由密集的B细胞构成，其间有少量T细胞和巨噬细胞。淋巴小结中心部称生发中心，在抗原作用下，B细胞活化，并分化为能产生抗体的浆细胞。位于淋巴小结之间及皮质的深层为副皮质区，此为一片弥散的淋巴组织，主要由T细胞构成。髓质由髓索及其间的淋巴窦组成。髓索内主要有B细胞、浆细胞及巨噬细胞，淋巴窦接受从皮质区的淋巴窦来的淋巴，并使淋巴循环通往输出淋巴管而离开淋巴结。淋巴结既是产生淋巴细胞及储存淋巴细胞的场所，又是淋巴液的生物性过滤器，并对外来抗原作出反应。

3. 胚胎与胎儿造血组织 卵黄囊是哺乳类最早期的造血部位。约在人胚胎第19天左右，就可看到卵黄囊壁上的中胚层间质细胞开始分化聚集成细胞团，称为血岛（blood island）。血岛外周的细胞分化成血管壁的内皮细胞，中间的细胞分化为最早的血细胞，称为原始血细胞（blast）。这种细胞进一步分化，其中大部分细胞胞浆内出现血红蛋白，成为初级原始红细胞（erythroblast）。

胚胎肝于第五周即有造血功能，3～6个月的胎肝为体内主要的造血场所。在肝上皮细胞与血管内皮细胞之间有散在的间质细胞，它们能分化为初级和次级原始红细胞，这些细胞逐渐发育为成熟的红细胞进入血流。这时在幼红细胞中所合成的血红蛋白则为HbF，还有少量的HbA_2。在胎儿第2个月左右，脾脏也短暂参与造血，主要生成淋巴细胞、单核细胞。第5个月之后，脾脏造血机能逐渐减退，仅制造淋巴细胞，到出生后仍保持此功能。淋巴结则生成淋巴细胞和浆细胞。自第4～5个月起，在胎儿的胫骨、股骨等管状骨的原始髓腔内开始生成幼红细胞、幼粒细胞，随着胎儿的发育，同时还生成巨核细胞。妊娠后期，胎儿的骨髓造血活动已明显活跃起来。于胚胎期3个月开始，长骨骨髓中出现造血细胞，至5岁左右，均保持骨髓增生状态。

Notes

二、血细胞生成及发育

血细胞的生成经历了一个比较长的细胞增殖、分化、成熟和释放的动力过程。整个血细胞的生成过程，是由造血干细胞在造血微环境中经多种调节因子的作用逐渐完成的。下面将从造血干细胞、细胞因子及造血微环境三方面论述。

1. 造血干细胞 造血干细胞（hematopoietic stem cell，HSC）是一种组织特异性干细胞，由胚胎期卵黄囊的中胚层细胞衍生而来。相继移行至胚胎内的造血器官如肝、脾以至骨髓，通过不对称性有丝分裂，一方面维持自我数目不变，另一方面不断产生各系祖细胞，维持机体的正常造血功能。HSC 是各种血细胞与免疫细胞的起源细胞，可以增殖分化成为各种淋巴细胞、浆细胞、红细胞、血小板、单核细胞及各种粒细胞等。

HSC 具有不断自我更新与多向分化增殖的能力。HSC 在体内形成造血干细胞池，其自我更新与多向分化之间保持动态平衡，因此 HSC 数量是稳定的。HSC 进入分化增殖时，自我更新能力即下降，而多向分化能力也向定向分化发展。此时 HSC 已过渡成为定向造血干细胞（committed hematopoietic stem cell）。由于后者自我更新能力减弱，因此只能短期维持造血，长期造血维持仍需依赖 HSC。通过分析 HSC 表面抗原，并以细胞分化群（cluster of differentiaition，CD）进行标示，HSC 被初步认定为 $CD34^+$、$CD33^-$、$CD38^-$、$HLA\text{-}DR^-$、Lin^-、KDR^+。

造血干细胞是最原始的造血细胞，因为最初是通过在致死剂量照射的同系小鼠脾脏中，形成造血集落而发现的，故又称为脾集落形成单位（colony-forming unit-spleen，CFU-S）。CFU-S 可分化产生髓系造血干细胞和淋巴系造血干细胞。这两种细胞的自我更新能力有限但可分化产生多系血细胞，称为定向多能造血干细胞。因为所有这类细胞都能在半固体培养中呈集落样生长，亦称为集落形成细胞（colony-forming cell，CFC）或集落形成单位（colony-forming unit，CFU）。髓系造血干细胞分别称粒、红、单核、巨核系集落形成单位（colony-forming unit of granulocyte、erythrocyte、monocyte、megakaryocyte、CFU-GEMM），淋巴系造血干细胞则称淋巴系集落形成单位（colony-forming unit of lymphocyte，CFU-L）。在不同造血生长因子的调控下，这两种细胞可定向分化为某一特定细胞系，此时则命名为单能干或祖细胞（progenitor）。根据其定向分化的细胞系的不同分别命名为粒系集落形成单位（CFU-G）、红系集落形成单位（CFU-E）、单核系集落形成单位（CFU-M）、巨核系集落形成单位（CFU-Meg）。每一祖细胞再分化产生形态学可分辨的造血前体细胞和成熟血细胞：粒细胞、红细胞、单核细胞和血小板。造血细胞等级结构模式为：多能造血干细胞→定向多能造血干细胞→祖细胞→成熟非增殖血细胞。

淋巴细胞的分化经历 3 个不同阶段：第一阶段在骨髓，由多能干细胞分化为淋巴系干细胞；第二阶段淋巴系干细胞迁延至胸腺，分化为 T 细胞，在骨髓则分化为 B 细胞；第三阶段在外周淋巴器官获得并发挥其免疫功能。

2. 细胞因子 造血干细胞增殖、分化、衰老与死亡的调控决定骨髓和外周血中各细胞系的数量与比例，造血调节因子在这些过程中发挥着重要的作用。

造血调节因子是一组调控细胞生物活性的蛋白，统称为细胞因子（cytokine，CK）。由体内多种细胞产生，具有很多重要的生理效应，与很多疾病的病理生理变化有关，其生成障碍可使造血干细胞不能顺利实现向终末血细胞的分化。同时它们还具有治疗的潜能。CK 由于作用的不同可分为 3 类：①集落刺激因子（colony-stimulating factors，CSF）；②白细胞介素（interleukins，ILs）；③造血负调控因子。一种细胞因子常可发挥多种生物学功能，有的因子可有数十种效应，同一效应也可由不同因子引起。各种因子相互作用，形成调控网络。常见细胞因子的来源及作用见表 6-1-1。

Notes

表 6-1-1 调节造血的细胞因子的部分特征

类别	因子	主要产生细胞或组织	靶细胞
细胞生长因子	SCF	基质、内皮、成纤维、单核、胚肝细胞	干、巨核、粒、红、早期淋巴、肥大细胞等
	GM-CSF	内皮、成纤维、单核、T 和 B 淋巴细胞	巨核、粒、红、单核、嗜酸细胞等
	G-CSF	内皮、成纤维细胞	粒、单核细胞等
	M-CSF	组织细胞	单核、粒细胞
	EPO	肾脏、肝细胞	红、巨核细胞等
	TPO	肝脏、巨核细胞，白血病细胞株	巨核细胞
	aFGF，bFGF	内皮、巨核、单核细胞	巨核、粒、内皮、基质细胞等
白细胞介素	IL-1	内皮、成纤维、单核细胞	T 淋巴细胞，干、巨核细胞等
	IL-2	T 淋巴细胞	T 淋巴细胞，B 淋巴细胞
	IL-3	T 淋巴细胞，肥大细胞	干、巨核、红、粒、单核、嗜酸、肥大细胞等
	IL-5	T 淋巴细胞，肥大细胞	嗜酸细胞，B 淋巴细胞等
	IL-6	T 淋巴细胞，B 淋巴细胞，成纤维、内皮、巨核、单核细胞	干、巨核、粒、单核细胞等
	IL-9	T 淋巴细胞	T 淋巴细胞，红、肥大、巨核细胞等
	IL-10	T 淋巴细胞，B 淋巴，巨噬细胞	T 淋巴细胞，B 淋巴细胞，肥大细胞
	IL-13	T 淋巴细胞	巨核细胞，T 淋巴细胞，B 淋巴细胞
造血负调控因子	IFN-γ	单核巨噬细胞、成纤维细胞、T 细胞、B 细胞	单核/巨噬细胞、多形核白细胞、B/T 细胞、血小板、上皮细胞、内皮细胞、肿瘤细胞
	TNF-α	免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞、成骨细胞、表皮细胞	所有类型正常细胞，多种肿瘤细胞
其他因子	PF4	巨核细胞，血小板	巨核、粒、红、内皮细胞
	TGF-β1	巨核细胞，血小板	巨核、粒、红、内皮细胞
	LIF	基质、上皮、垂体细胞等	巨核、内皮、胚胎干细胞
	Flt3L	多种细胞系	干细胞

注：SCF：stem cell factor（干细胞因子）；TPO：thrombopoietin（血小板生成素）；TNF：tumor necrosis factor（肿瘤坏死因子）；FGF：fibroblast growth factor［成纤维细胞生长因子，包括两类成员即酸性 FGF（aFGF）和碱性 FGF（bFGF）］；PF4：platelet factor 4（血小板第 4 因子）；TGF-β1：transforming growth factor-β1（转化生长因子-β1）；Flt3L：Flt3 ligand（Flt3 配体）

3. 造血微环境　造血微环境是造血诱导微环境（hematopoietic inductive microenvironment，HIM）的简称，是指局限在造血器官或组织内的，具有特异性的结构及生理功能的环境，由造血器官中的基质细胞、基质细胞分泌的细胞外基质和各种造血调节因子等组成。对造血细胞自我更新、增殖、分化、归巢等活动发挥着重要的调节作用。

Notes

第二节 血液病的常见症状和体征

一、血液病的定义

血液病亦称为造血系统疾病,包括原发于造血系统疾病(如再生障碍性贫血原发于骨髓组织)和主要累及造血系统疾病(如造血原料叶酸不足引起的巨幼细胞性贫血)。

造血系统包括血液、骨髓、脾、淋巴结以及分散在全身各处的淋巴和单核/吞噬细胞组织。血液由细胞成分和液体成分组成,细胞成分中包括红细胞、各种白细胞及血小板,液体成分即血浆,包含有各种具有特殊功能的蛋白质及某些其他化学成分,因此,反映造血系统病理生理以及血浆成分发生异常的疾病均属于造血系统疾病,习惯上称为血液病(blood disorders)。

二、血液病的特点

血液以液态形式不停地在体内循环,灌注着每一个器官的微循环。血液与人体的各种组织相互依存、相互影响的特殊解剖和生理关系,确定了在血液或造血器官发生病理变化时,可能发生各个组织器官疾病的症状和体征;同理,各个组织器官的疾病也可产生血液和造血器官的异常表现。血液的特点决定了血液病的特点。

1. 血液病的症状和体征常无特异性　常见血液病的症状体征如贫血、出血、淋巴结和肝脾肿大,也可见于其他许多疾病,要求临床医生熟悉和掌握各种血液病的细微差别、特征及伴随现象等,为实验室检查提供线索或依据。例如颈部淋巴结肿大常见于恶性淋巴瘤患者,但是结核性淋巴结炎或胃癌远处淋巴结转移时也可能出现颈部淋巴结肿大体征。此时需要注意其伴随现象,并应该进一步追问病史。病史和体检应该被看做一个整体,提供患者疾病基本信息,并与进一步的实验室检查信息相整合。

2. 继发性血液系统异常多见　许多全身性疾病都能引起血象的改变,如各种感染、肝、肾、内分泌疾病和肿瘤都可出现贫血、出血等症状,找出原发病的病因,进行针对性的治疗,是治疗成功的关键。例如血象三系减少的患者可能是再生障碍性贫血,也可能是急性白血病,这都是原发于骨髓的血液病;但继发于系统性自身免疫疾病、实体肿瘤、血吸虫病性脾肿大等的血象三系减少也较常见。故在诊断思维过程中需具有整体观念,而不是孤立的分析血液系统的异常。

3. 实验室检查对血液病的确诊很重要　多数血液病均需要实验室检查予以确诊,疗效的观察也离不开实验室检查的结果。以急性 M3 型髓系白血病为例,其完整诊断需要细胞形态学(骨髓涂片组化染色分析)、免疫学(骨髓细胞流式细胞术检测)、细胞遗传学(染色体 G 显带核型分析)以及分子生物学(检测 PML-RARα 融合基因阳性)等多项实验室结果才能作出,而且在其预后判断中 FLT3-ITD 等基因突变的分子生物学检测结果也很重要。

三、常见症状与体征

1. 贫血　贫血是血液病最常见的症状。引起贫血的原因很多,因具有共同的病理基础即血液携氧能力降低,致使各组织系统发生缺氧改变,所以临床表现相似。一般表现为皮肤黏膜苍白,尤以面色苍白最为常见。临床多以观察指(趾)甲、口唇黏膜和睑结膜等处较可靠。贫血的严重程度和发展的速度,以及贫血的原因,决定其临床表现的严重性;轻者可无任何感觉;重者可有心血管和呼吸系统功能障碍的表现,如心慌、气短等,并在劳动时加重;严重者甚至发生贫血性心脏病或心功能衰竭。此外患者常有头痛、眩晕、眼花、耳鸣、注意力不集中、记忆力下降及四肢乏力、精神倦怠等症状。重者可有低热(因基础代谢增高)、食欲减退、恶心、腹胀、便秘、腹泻等表现(与胃酸缺乏、胃黏膜萎缩有关)。

2. 出血倾向 血液病出血的特点多为周身性,另一个特点是出血程度和引起出血的创伤极其不成比例,甚至可没有创伤史。临床以自发性皮肤、黏膜紫癜为主者是毛细血管型出血的特征;而外伤后深部组织出血与血肿形成,及非损伤性关节积血或皮肤黏膜持续渗血不止,则是凝血机制异常出血的特征。凡有自发的广泛或局部皮肤、黏膜、关节、肌肉出血,或外伤、手术后出血不止,或兼有家族成员有出血史者,均提示有止血机制异常之可能。

3. 发热 血液病发热多属感染性。临床上常出现发热的血液病有白血病、淋巴瘤、再障、骨髓增生异常综合征等,由于白细胞数量与质量异常易合并感染。非感染性发热是由于未成熟的白细胞的生长与迅速破坏,致蛋白分解作用增高,基础代谢率增强,坏死物质的吸收等。周期性高热是霍奇金病的典型症状之一。此外,血液病如直接侵犯体温中枢可造成该中枢功能失调,见于白血病浸润及颅内出血。

4. 黄疸 从血液病角度看主要是溶血性黄疸。由于溶血所引起的黄疸一般不太严重,血清胆红素是属于间接性的,通常不超过 85.5μmol/L;超过此数值时,需考虑肝功能不良或胆道梗阻。急性溶血时,由于红细胞大量破坏临床常出现重度溶血反应,表现为寒战、高热、肌肉酸痛、头痛、呕吐等,常有酱油色血红蛋白尿,严重病例可并发急性肾功能不全。体征可见巩膜、黏膜、皮肤均呈黄染,贫血貌。慢性溶血者临床经过缓和,常呈轻度或波动性黄疸,可伴贫血、肝脾肿大。

5. 骨痛 骨髓为人体造血组织,所以从血液病角度对骨痛应予重视。特别是胸骨、脊柱骨、盆骨、四肢骨的疼痛,尤其是小儿因骨髓腔储备力小,骨痛症状突出呈锐痛型。在白血病时,骨髓腔内充满白血病细胞,腔内压力增加,引起骨骼疼痛;胸骨压痛是白血病的典型症状。急粒白血病变侵犯颅骨、眼窝、形成绿色瘤,表现眼球突出、复视、颅神经麻痹等症状,亦可侵犯胸骨、肋骨、脊柱,当骨皮质受累时向外隆起形成结节。骨髓瘤患者异常浆细胞无限增生浸润骨骼,致弥漫性骨质疏松或局限性骨质破坏,骨骼疼痛常是最早期的主要症状。

6. 脾大 血液病的脾大常见于:①异常细胞的浸润及恶性增生:在各种急慢性白血病时由于未成熟白细胞的浸润及异常增殖,脾脏可重度甚至极度肿大达盆腔,尤以慢性粒细胞白血病明显。此外淋巴瘤也可有不同程度的脾大;②骨髓化生:常见于骨髓纤维化时,脾脏因髓外造血而肿大;③脾功能亢进:临床较常见。表现为一种或多种血细胞减少而骨髓造血细胞相应增生;④类脂质贮存病:由于类脂质代谢障碍,各种类脂质贮积脾脏而肿大。此外溶血性贫血、原发性血小板减少性紫癜时也可有脾大。

7. 淋巴结肿大 应当对肿大的淋巴结进行仔细检查,是全身浅表淋巴结都有不同程度的肿大,还是局限于某个或某些区域;还应检查肿大淋巴结的数量、大小、硬度、表面温度,以及与邻近组织的关系。在问诊时应尽量搞清楚它们出现的时间、肿大的速度以及它们是否伴有红、肿、痛和其他全身的症状。造血系统的恶性肿瘤所致的淋巴结肿大,早期可以是局部的,随着疾病的发展,肿瘤逐渐扩散到身体其他区域的淋巴结及其他脏器。淋巴瘤、白血病等均可有不同程度的淋巴结肿大。

8. 皮肤表现 皮肤的颜色与皮肤中含有的色素以及皮肤毛细血管中的血液成分有关。苍白常由于血红蛋白水平降低引起,而发绀应想到高铁血红蛋白血症及某些血红蛋白病,皮肤潮红则可能提示真性红细胞增多症。皮肤瘙痒常见于霍奇金病。急性单核细胞性白血病时,可有皮肤浸润、结节等。皮肤表层被淋巴细胞浸润可产生脱屑性红皮症,可合并水肿、角化过度,见于皮肤 T 细胞淋巴瘤。

Notes

第三节 血液病的实验室检查

实验室检查系血液病诊断的重要环节。由于现代实验技术的发展,检查方法日趋增多,但临床医生首先必须重视询问病史,详细体检,在这些资料基础上,运用专业知识,作出判断分析,再选择必要的检查以明确诊断。一位好的临床医生首先应该是能运用最恰当的检验作出诊断,而不是检查越多越好;必须正确对待体外实验和体内实际情况的关系,紧密结合临床;要认识到由于免疫学及分子生物学等基础学科的进展及其与血液学的广泛交叉,实验室检查不仅是诊断手段,也是研究病因和发病机理的重要手段,通过借鉴基础学科的检测手段,使我们对临床现象有更准确的认识。

一、一般血液检查

周围血细胞质和量的改变,常可反映骨髓造血的病理变化。高质量的血常规检查,不但可为临床医生提供进一步检查的线索,有时甚至为某些血液病的诊断提供重要的依据。因此,周围血的一般检查被视为血液病诊断不可缺少的实验手段。

血液分析仪进行的血常规检测可同时测出红细胞总数(RBC)、血红蛋白含量(Hb)、红细胞比积(Hct)、红细胞体积分布宽度(RDW)、平均红细胞体积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、血小板计数(PLT)、血小板体积分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、白细胞总数(WBC)、白细胞分类计数(DC),有的仪器尚可检测网织红细胞计数(Ret)。血液分析仪虽可提供多项指标,但对白细胞、红细胞及血小板形态变化的分析仍需经涂片染色显微镜检查确立。

二、骨髓检查

(一)骨髓涂片检查

骨髓涂片检查主要用于:①诊断血液系统疾病,对于白血病、再障、多发性骨髓瘤、巨幼细胞贫血等疾病具有确诊价值;②帮助诊断某些代谢障碍性疾病,如怀疑戈谢病、尼曼—匹克病,于骨髓涂片中找到特殊细胞即可确诊;③诊断骨髓转移癌;④诊断某些原虫性传染病,如骨髓涂片中找到疟原虫、黑热病的利什曼小体;⑤骨髓也常用于病原菌的培养,有较高的阳性率。

1. **骨髓增生度** 以成熟红细胞与有核细胞的比值表示。不同血液病具有不同的增生程度,对判断血液病有价值。增生极度活跃见于白血病,尤其是慢粒白血病;增生明显活跃,见于白血病、增生性贫血;增生活跃见于正常骨髓或某些贫血;增生减低见于造血功能低下;增生极度减低见于造血功能明显低下,如再障。

2. **粒/红比值** 粒/红比值正常见于正常骨髓象,或骨髓病变局限于其他细胞系,未累及粒红两系,如免疫性血小板减少症,多发性骨髓瘤;或粒、红两系平行减少,如再障。粒/红比值增高(大于8:1)见于粒细胞增多,如慢性粒细胞白血病或幼红细胞严重减少,如单纯红细胞再生障碍性贫血;粒/红比值降低(小于2:1)见于幼红细胞增多,如各种增生性贫血、巨幼细胞性贫血;或粒细胞减少,如粒细胞缺乏症。

3. **原始细胞数量增多** 见于各种急性白血病。

4. **血细胞化学染色** 是以血细胞形态学为基础,结合化学或生物化学技术对血细胞内各种生化成分、代谢产物作定位、定性和半定量的观察,对血液病尤其是白血病的鉴别诊断必不可少。

(二)骨髓组织检查

Notes

用骨髓活检术取骨髓组织作切片进行病理组织学检查,以了解骨髓造血细胞的密度、骨髓

造血间质的改变、骨组织结构变化等，弥补了骨髓涂片检查的某些不足。对于再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、骨髓硬化症、恶性肿瘤的骨髓转移等的诊断有较大帮助。骨髓活检与骨髓细胞学相互配合和补充，因而具有重要的临床应用价值。

（三）骨髓细胞电镜检查

通过对骨髓细胞超微结构的观察，为血液病诊断增加了新的依据。如毛细胞白血病细胞表面可见许多绒毛状、指状突起，胞浆内可见到核糖体板层复合物；大颗粒淋巴细胞白血病细胞胞浆中可见平行管结构。电镜下髓过氧化物酶染色对急性微分化白血病（M_0）、血小板过氧化物酶对急性巨核细胞白血病（M_7）均具有诊断价值。因其他检测方法的进步，目前该检查已不用作常规检测。

三、血液生化检查

生化检查涉及与各类血细胞功能有关物质的结构及代谢变化。为了正确选择检查项目及判断结果，必须对各类细胞的结构、代谢和功能的关系有所了解，这将在有关章节中介绍，下面介绍常用的生化检查。

1. 有关红细胞的生化检查　①铁动力学测定：铁是形成血红蛋白、肌红蛋白和含铁酶的必需物质。血清铁蛋白、血清铁、总铁结合力、运铁蛋白饱和度、红细胞内游离原卟啉、转铁蛋白受体等都是反映铁储存、铁利用状态的指标。②叶酸、维生素 B_{12}测定：叶酸和维生素 B_{12}是合成 DNA 过程中重要辅酶，缺乏时可引起巨幼细胞贫血。③溶血性贫血实验检查：详见溶血性贫血章节。

2. 有关白细胞的生化检查　$β_2$-微球蛋白（$β_2$-MG）是 HLA 抗原轻链，由有核细胞合成，在淋巴细胞增殖性疾病中常升高并与预后相关；末端脱氧核苷酸转移酶（TdT）在胸腺细胞和幼稚淋巴细胞中活性较高，而成熟淋巴细胞中无此活性，可作为幼稚淋巴细胞的标志酶；血清溶菌酶主要来自单核细胞和成熟粒细胞的溶菌体，细胞降解后释放入血清，单核细胞白血病时常升高。

3. 有关出凝血性疾病的实验室检查　详见出血性疾病章节。

4. 其他　尿酸是核酸降解产物，乳酸脱氢酶广泛存在于机体各组织中，在白血病、淋巴瘤时，当细胞大量降解，血清中常有尿酸和乳酸脱氧酶活性升高。

四、组织病理学检查

在血液病的诊断中组织病理学检查是一重要诊断技术，除骨髓活检外还有淋巴结活检、脾脏活检以及体液细胞学病理检查。淋巴结活检主要用于淋巴结肿大的疾病，如淋巴瘤的诊断及其与淋巴结炎、转移性癌的鉴别；脾脏活检主要用于脾脏显著增大的疾病的诊断，体液细胞学检查包括胸水、腹水和脑脊液中肿瘤细胞（或白血病细胞）的检查，对诊断、治疗和预后判断均有价值。

五、免疫学检查

血液免疫学检查的快速发展，主要得益于杂交瘤技术的进展，出现了大量特异性的单克隆抗体；放射免疫技术的应用使抗原抗体反应的高度特异性和同位素测量的高度灵敏性相结合，可以测定血液中的微量物质；流式细胞仪的应用使分析具有快速、准确、定量的优点，结合免疫荧光技术，非但可以测定含某种抗原的细胞数，还可测定每个细胞上所含抗原的量，并从众多的细胞中将所需的某种细胞提取出来专供研究。现将血液病诊断中常用的免疫学检查介绍如下：

（一）白血病的免疫分型

不同发育阶段细胞的表面或胞浆内可出现不同的标记物。白血病细胞的表面标志与相应分化阶段的造血细胞相似，但存在异常表达，这是利用单抗进行白血病免疫分型的基础。自1982 年起对来自世界不同实验室的单克隆抗体按其识别抗原的特异性统一以 CD 命名。临床常用于免疫分型的 CD 分子可归纳为以下六个主要类别：

Notes

1. T淋巴细胞标志 CD1a,CD2,CD3,CD4,CD5,CD7,CD8,CD28,CD99。

2. B淋巴细胞标志 CD10,CD19,CD20,CD21,CD22,CD23,CD24、CD37,CD39、CD40,CD72,CD73,CD77,CD79a,CD79b,CD84,CD138、CD139。

3. 粒、单核细胞标志 CD11b,CD11c,CD13,CD14,CD15,CD16,CD33、CD35,CD64,CD65,CD65s、CD91,CD92、CD114,CD115。

4. 血小板、巨核细胞标志 CD9,CD36,CD41a,CD41b,CD42a,CD42b,CD42c,CD42d,CD49b,CD49e,CD61,CD62p。

5. 活化细胞标志 CD25,CD26,CD69,CD70,CD152,CD153,CD154,CD183,CD184。

6. 非谱系细胞标志 CD11a,CD30,CD34,CD38,CD43,CD44,CD45,CD50,CD52,CD53、CD70,CD71,CD98,CD108。

白血病免疫分型为疾病的诊断提供了帮助,并有助于了解免疫分型与临床进程、疾病预后和治疗反应的关系,有助于正确选择化疗药物,并为自体骨髓移植时清除残余白血病细胞以及靶向药物的研制创造了条件。

(二) 抗血细胞抗体检测

1. 抗红细胞抗体 抗红细胞抗体有温抗体和冷抗体两种。温抗体与自身红细胞结合的最佳温度为37℃左右,常为IgG抗体,可用抗人球蛋白试验检测(Coombs test)。冷抗体常为IgM型抗体,低温时与红细胞结合,加温后又解离,常见于冷凝集素综合征,IgG型的冷抗体可见于阵发性寒冷性血红蛋白尿症及梅毒患者,常用的检查方法为冷凝集试验(检查IgM)和冷热溶血试验(查IgG)。

2. 抗白细胞抗体 分4种类型:①抗异种白细胞抗体,见于输入异种白细胞;②抗同种白细胞抗体,见于输血、妊娠后;③抗自身白细胞抗体,见于白血病、淋巴瘤、系统性红斑狼疮、感染、药物致敏等;④药物过敏性抗白细胞抗体,见于药物致敏。

3. 抗血小板抗体 有两类。一类是测定血小板表面相关IgG(platelet-associated IgG,PAIgG),正常人每个血小板表面的IgG量<0.3pg,而ITP患者可高达0.3~3.4pg。另一类是用单抗测定血小板膜的糖蛋白受体用于鉴别血小板,这些糖蛋白的检测对于辅助诊断MDS、巨核细胞白血病,诊断血小板膜异常有一定参考价值。

(三) 免疫球蛋白含量及免疫电泳

浆细胞病时所分泌的Ig质和量会发生改变,可以用血清蛋白电泳,免疫球蛋白定量和免疫电泳加以鉴定。浆细胞恶性增殖时如多发性骨髓瘤,肿瘤细胞来自一个克隆,分泌一种Ig,可有某一类Ig明显增高,其他的Ig则相应减低,在血浆蛋白电泳时在β、γ泳动区常可见一条深染的窄带称为“M带”,在免疫电泳时可呈加宽船形弧。

(四) 造血细胞调节因子及其受体的测定

多用于研究。

六、细胞遗传学及分子生物学检查

(一) 染色体检查

细胞遗传学在血液肿瘤学中的应用是于1960年开始的,继Ph染色体的发现后,对血液系统恶性肿瘤的染色体异常已进行了广泛研究。血液病的染色体异常包括数量和结构的异常,数量异常分为整倍体异常和非整倍体异常;结构异常有断裂、缺失、重复、易位和倒位等。目前已作为部分血液病的常规诊断项目。

(二) 基因诊断

基因诊断直接针对致病基因,不仅可以更准确地诊断疾病,还可以深入探讨基因变异类型与临床进程及预后的关系,对已经兴起的基因治疗更具重要依据。表6-1-2概括了血液病中常见的受累基因及其遗传学异常。

Notes

表 6-1-2 白血病的遗传学异常

癌基因类型	功 能	分子改变	染色体异常	在白血病中所占比例
RAS	信号传导	N-RAS 突变	无	AML,15% ~50% ALL,14% CML 原始细胞危象<5%
酪氨酸激酶	膜信号传导	C-ABL 和 BCR 融合	t(9;22)(q34;q11)	CML,>95% ALL,5% ~20%
转录调控因子	基因转录	MYC 与免疫球蛋白基因融合	t(8;14)(q24;q32)	伯基特淋巴瘤/白血病,80%
		E2A 和 PBX 或	t(1;19)(q23;p13)	前 B 细胞 ALL,10%
		E2A 和 HLF 融合	t(17;19)(q22;p13)	
		SCL(TAL-1)与 TCR 或 SIL 基因融合	t(1;14)(p32;q11)	T-ALL,15% ~25%
		TAL-2 与 TCR 基因融合	t(7;9)(q35;p13)	T-ALL,<10%
		LYL-1 与 TCR 基因融合	t(7;19)(q35;p13)	T-ALL,<5%
		TTC-1 与 TCR 基因融合	t(11;14)(p15;q11)	T-ALL,<10%
		TTC-2 与 TCR 基因融合	t(11;14)(p13;q11)	T-ALL,<10%
		DEK/CAN,SET/CAN 基因融合	t(6;9)(q23;q34)	AML,MDS,<2%
		MLL 基因的融合	t(11q23)	AML,ALL
		AML1 和 ETO 基因融合	t(8;21)(q22;q22)	AML-M2b,>90%
		MYH11 与 CBFβ 基因融合	Inv(16)(p13;q22)	AML-M4Eo,>90%
同源盒结构域	分化和基因转录	HOX-11 和 TCR 基因融合	t(10;14)(q24;q11)	T-ALL,7%
核受体	发育和分化调控	维 A 酸受体 α 基因与 PML 基因融合	t(15;17)(q22;q21)	APL,>95%
		维 A 酸受体 α 基因与 PLZF 基因融合	t(11;17)(q23;q21)	APL,1% ~2%
BCL	凋亡,或其他功能	BCL-2 和免疫球蛋白基因融合	t(14;18)(q32;q21)	滤泡性淋巴瘤,>75% 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤,20% CLL,5%
BCL	控制细胞周期	BCL-1 和免疫球蛋白基因融合	t(11;14)(q13;q32)	套细胞淋巴瘤,70% ~80% CLL,2% ~5%
BCL	抑制基因转录	BCL-3 和免疫球蛋白基因融合	t(14;19)(q32;q13)	CLL,<10%

Notes

续表

癌基因类型	功 能	分子改变	染色体异常	在白血病中所占比例
抑癌基因	抑制细胞增生调控转录,控制细胞周期,细胞凋亡	P53 基因的突变、丢失或重排	del(17)	CML 原始细胞危象,>20% AML,3% ~7% 前 B 细胞 ALL,2% T-ALL,<2% 伯基特淋巴瘤,30%
		RBI 基因断裂	13q-	费城染色体阳性 ALL,>30% AML,<3% AMML,25% 前 B 细胞 ALL,T-ALL,20%
细胞因子	生长调节	白细胞介素-3 和免疫球蛋白基因的融合	t(5;14)(q31;q32)	前 B 细胞 ALL
膜蛋白	发育调节	TAN-1 基因的重组	t(7;9)(q34;q34.3)	T-ALL

七、造血细胞的培养和测试技术

在体外通过合适的条件培养液、特异性的刺激因子、温度、湿度等条件,造血祖细胞可以生存并增殖分化形成一个子细胞集落,从所形成集落的数量和形态可反映该祖细胞的数量和增殖分化潜能。每一个祖细胞称一个集落形成单位。目前可以测定的有 CFU-GEMM、CFU-L、CFU-G、CFU-M、CFU-Meg、CFU-E、早期红系造血祖细胞(BFU-E)、成纤维细胞祖细胞(CFU-F)、和白血病祖细胞(CFU-Leu)。

造血细胞培养技术的临床应用可归纳为以下几个方面:

1. 协助诊断各种血液病　如在再生障碍性贫血中多数患者的骨髓和外周血中的 CFU-GM、CFU-E、BFU-E 均明显降低;而在慢性粒细胞白血病中则可比正常高数十倍;在急性白血病中除粒系、红系集落明显减少外,多数仅能形成集簇。祖细胞培养对探讨再生障碍性贫血的发病机理及判断预后也有一定帮助。

2. 测定血清中是否存在刺激或抑制造血的活性物质,或测定是否有抑制性细胞成分,可用正常骨髓细胞加入待测的血清或提纯的某种成分后进行培养,也可将待测细胞与正常细胞混合培养观察集落形成的变化。

3. 研究药物对造血细胞的作用　在培养体系中加入一定量的待测药物,观察药物对造血祖细胞的影响。

八、放射性核素检查

应用放射性核素对有关血细胞及其他血液成分进行动力学及病理生理研究,并作骨髓、脾脏扫描显像可以显示血细胞的生成、分布和破坏部位以及在病理情况下的改变,有助于某些血液病的诊断及发病机制的探讨。

1. 血容量测定　血容量大约可视为红细胞容量和血浆容量的总和。应用^{51}Cr 及^{99m}Tc 标记红细胞可测定红细胞容量,应用^{131}I、^{125}I 及^{99m}Tc 标记人血白蛋白(^{131}I-HAS、^{125}I-HAS、^{99m}Tc-HAS)可测定血浆容量。真性红细胞增多症时红细胞容量显著增加,血浆容量往往减少或正常;假性或相对性红细胞增多症患者血浆容量减少,虽然红细胞比容增高,但全身红细胞容量正常。

2. 红细胞寿命测定　用于标记红细胞的放射性核素有^{51}Cr-铬酸钠和^{32}P-氟代磷酸二异丙酯,前者由于方法简便,已成为核医学常规检查方法之一。测定红细胞寿命有助于某些血液病的诊断与治疗,它可作为溶血性贫血的诊断指标之一。临床上常以 22 天作为红细胞半衰期的正常值下限。在测定红细胞寿命的同时,进行肝、脾区体表放射性测定,有助于了解红细胞破坏部位,可供溶血性贫血、脾亢等选择切脾时参考。

Notes

3. 铁代谢检查 放射性铁(^{56}Fe)的示踪检测有助于对铁的生化作用,铁的吸收,运转和排泄的了解。缺铁性贫血、溶血性贫血、红细胞增多症的血浆铁更新率增加,再生障碍性贫血的血浆铁更新率降低或正常。

4. 脾扫描 用放射性核素标记红细胞,然后使其损伤,再注入体内,损伤的红细胞即大部分被脾浓集。根据以上原理进行脾扫描,可显示脾的大小、位置、形态和功能等情况。主要用于:脾定位;明确脾肿大程度;脾内有无占位性病变;脾破裂、脾梗死的诊断。

5. 骨髓显像 骨髓主要由造血细胞及非造血细胞等成分组成。这些成分均各有自己的功能,在原发性或继发性骨髓疾病时,骨髓成分的数量及功能上可能改变,用骨髓扫描剂使骨髓中具有功能的细胞成分显像,有助于某些骨髓疾病的诊断。主要临床意义有:①骨髓增生性疾病的鉴别诊断;②探测骨髓局限性病灶;③肿瘤转移到骨髓的诊断;④寻找再生障碍性贫血患者骨髓中残余的血细胞生成组织;⑤了解溶血时骨髓造血增生状态;⑥骨髓穿刺活检部位的选定。

其他影像诊断如超声显像、电子计算机体层显像(CT)、磁共振显像(MRI)及正电子发射计算机体层显像(PET)等对血液病的诊断也有很大的帮助,尤其是PET在恶性淋巴瘤分期以及疗效动态监测中的作用日益凸显。将在以后相关疾病章节中具体讨论。血液病的实验检查项目繁多,应综合分析,全面考虑,从中选择恰当的检查来达到确诊的目的。

第四节 血液病的防治

一、去除诱因

应使患者脱离致病因素的影响,如电离辐射、化学物质(如苯)、某些药物的致病作用已被公认,应在工作和生活中注意防护,但部分血液系统疾病的病因难以明确或无法避免,致使治疗效果受到影响。因此应加强病因方面的研究。

二、一般治疗

1. 饮食与营养 以高热量、富含蛋白质和维生素而易消化的食物为宜,多吃新鲜蔬菜、水果、戒烟酒,少食浓烈辛辣的食物。

2. 恶性血液病患者的心理治疗 血液病与生物、心理、社会因素相关密切。目前,许多恶性血液病属难治性疾病,对其社会活动以及家庭生活、经济诸多方面均带来很大损害。患者及家属均要承受不同程度的负性心理压力。这种压力可加速病情的进展与恶化。所以临床医师应关注血液病患者的心理问题并给予适当的干预,消除不良的心理,使患者以健康的心态面对治疗。同时,也要求临床医师改变观念,把对肿瘤的治疗,从单一存活率的提高,改变为同时有生活质量的改善两方面来评价。

三、保持正常血液成分及其功能

1. 补充造血原料 如营养性巨幼细胞贫血时,补充叶酸或维生素 B_{12};缺铁性贫血时补充铁剂。

2. 刺激骨髓造血 如慢性再生障碍性贫血时应用雄激素刺激骨髓造血。

3. 造血生长因子 如促红细胞生成素治疗肾性贫血,粒系集落刺激因子(G-CSF)或粒-单系集落刺激因子(GM-CSF)加速化疗后白细胞减少的恢复等。

4. 切脾 去除体内最大的单核-吞噬细胞系统的器官,可减少血细胞的破坏与阻留,从而延长血细胞的寿命。如对遗传性球形细胞增多症所致的溶血性贫血有确切的疗效。

5. 成分输血及抗感染药物的使用 严重贫血或失血时应输注红细胞,血小板减少有出血危险时应补充血小板,血友病A有活动性出血时应补充Ⅷ因子。白细胞减少合并感染时应予以有效的抗感染药物治疗。

Notes

四、去除异常的血液成分和抑制异常功能

1. 化疗 联合使用作用于不同细胞周期的化学药物杀灭病变细胞。

2. 放疗 利用 γ 射线、X 射线等电离辐射杀灭白血病及淋巴瘤细胞，适用于肿瘤比较局限或用于化疗药物不易到达的部位，如颅脑照射。全身放疗或全淋巴结照射对机体影响较大，故仅在造血干细胞支持或移植的情况下才用于白血病及播散性淋巴瘤的治疗。

3. 诱导分化治疗 由我国科学家发现的全反式维 A 酸(all-trans retinoic acid，ATRA)、三氧化二砷对急性早幼粒细胞白血病有极高的缓解率和肯定的疗效。通过诱导分化治疗，异常早幼粒细胞可加速凋亡或被诱导分化成正常成熟的粒细胞。是特异性去除白血病细胞的新途径。

4. 治疗性血液成分单采 通过专用设备，选择性地去除血液中某一成分，为使用机械方法治疗血液成分异常增生提供了可能。可用于骨髓增生性疾病、高白细胞白血病、巨球蛋白血症、某些自身免疫性疾病及血栓性血小板减少性紫癜等。

5. 免疫抑制剂 使用糖皮质激素、环孢素、抗淋巴细胞球蛋白等可减少具有异常功能的淋巴细胞数量，抑制其异常功能以治疗自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血及血小板减少性紫癜等。

6. 抗凝及溶栓治疗 如弥散性血管内凝血时为防止凝血因子进一步消耗，采用肝素抗凝；血小板过多时为防止血小板异常聚集采用双嘧达莫等；血栓形成时，使用尿激酶等溶栓，以恢复血流通畅。易栓症等疾病新的分子机制的发现以及新型抗凝/溶栓药物的开发使这一领域正成为临床研究的热点。

7. 靶向药物治疗药物 酪氨酸激酶抑制剂格列卫用于治疗 BCR/ABL^{+} 慢性粒细胞白血病，单克隆抗体美罗华用于治疗 $CD20^{+}$ 非霍奇金淋巴瘤，蛋白酶体抑制剂万珂用于多发性骨髓瘤的治疗等均已成为治疗指南推荐方案。

五、造血干细胞移植

通过预处理达到最大限度的清除异常的肿瘤细胞，然后植入健康的造血干细胞，使之重建造血与免疫系统，称为造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation，HSCT)。这是一种可以根治部分血液系统恶性肿瘤疾病的现代治疗方法。我国造血干细胞移植经历半个世纪的发展，已在单倍体移植、移植后排斥/复发、老年患者移植等领域取得长足进步并逐渐形成体系。

第五节 血液学的进展和展望

血液学是一门进展较快的医学学科。近年来，由于单克隆抗体、重组 DNA 技术、细胞遗传学和分子生物学等的理论和技术的快速发展，血液病的病因、发病机制等基础研究有了突飞猛进的发展，临床诊断、治疗也有了进一步的提高。尤其是恶性血液病的治疗已从既往的化疗、放疗和骨髓移植治疗进展到诱导分化治疗、生物治疗、靶基因治疗和外周血、脐血干/祖细胞的移植治疗。这些治疗手段的改进不仅根治和治愈了不少血液病患者，也成为部分实体瘤、自身免疫性疾病、与干细胞有关的遗传性疾病治疗的重要治疗措施。

在新世纪里血液病将会在如下方面取得突破：

1. 从分子水平揭示疾病发病机制 分子遗传学技术广泛应用，使凝血机制的研究取得了重要进展。现已认识到，生理条件下的凝血启动机制与组织因子介导的凝血途径有关。通过对血栓形成危险因素的筛选，已确认因子Ⅴ Lenden 突变导致因子Ⅴa 对蛋白 C 的裂解灭活产生抵抗，是西方人静脉血栓形成的重要遗传因素。对以血友病 A 为代表的遗传性出血性疾病的研究，也获得了充分的分子病理学证据。在临床应用方面，基因诊断技术以血红蛋白病为先导，在多种遗传性血液病的检测和产前诊断中发挥了重要作用。对癌基因的认识和研究有助于揭示恶性血液病的发生机制，监测微小残留病灶及准确的评价疾病的预后。

2. 靶向治疗 最有代表性的是我国学者在急性早幼粒细胞白血病(APL)融合基因的结构、功能和应用分化诱导剂全反式维A酸治疗疾病的研究中取得重要突破。通过从基因角度对APL进行的研究,证明了针对白血病基因蛋白产物的"靶向"治疗,有可能成为今后肿瘤治疗最主要的途径之一。另一个成功的运用分子靶向治疗的范例是慢性粒细胞白血病(CML),其特征性染色体异位形成BCR/ABL融合基因,由此表达具有很强酪氨酸激酶活性的P210蛋白,导致信号传导通路异常、有丝分裂基因活化和凋亡抑制。信号传导抑制剂甲磺酸伊马替尼对BCR/ABL有高度特异性的抑制作用,治疗慢性期的CML患者有较高的血液学和细胞遗传学的缓解率。具有本特色的中国人类基因组计划在白血病研究方面,取得了一些具有国际影响的成果。白血病也成为肿瘤基因组学的重要突破口之一。随着对白血病及其他恶性肿瘤病理分子机制的进一步阐明,会有更多的靶向治疗药物应用于临床。

3. 生物效应调控治疗 随着多种具有生物治疗作用的细胞因子的发现,重组DNA技术的成熟,出现了一大类具有广泛生物活性和抗肿瘤作用的生物制剂,具有抑制和杀灭肿瘤细胞、增强人体固有的抗肿瘤能力等作用。参与生物学治疗的各种物质总称为"生物应答调节剂",它涉及各种与肿瘤增殖相关的调控基因、调节因子和生物活性细胞等。目前已用于临床的有干扰素、白介素以及淋巴因子激活杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)、细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)等。包括细胞治疗在内的生物治疗将成为继手术、化疗、放疗之后治疗恶性肿瘤的第四种重要的治疗方法。

4. 恶性血液病的危险分层及个体化治疗策略 与诊疗技术的进步相一致,血液病诊疗的理念也在快速更新。由于急性白血病是一组具有不同生物学特性的恶性血液肿瘤,随着对其发病机制的认识深入及细胞分子遗传学等技术的推广应用,提出对不同预后患者进行分层治疗的概念。根据危险度对患者进行分层治疗是目前急性白血病治疗中的重要理念,该治疗理念在临床的应用,提高了白血病的疗效,减轻了不良反应。精确的诊断分层和危险度评估、基于循证医学和临床试验进展的优化治疗策略选择、及时的疗效监测和治疗方案调整,将可以构成一个完善的诊疗体系。每个患者都具有生物学和社会学的独特性,导致同一疾病患者对治疗反应有很大差异。在规范诊断和优化策略选择指导下的个性化治疗,才是提高疗效的关键,也是血液病治疗发展的重要方向。

(胡 豫)

推荐阅读文献

1. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, et al. Williams Hematology, 8th ed. McGraw Hill. 2010
2. John P. Greer, Daniel A. Arber, Bertil E. Glader, et al. Wintrobe's Clinical Hematology, 13rd ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2013

Notes

第二章 贫血概述

要点:

1. 贫血只是一种临床表现,确定贫血诊断后,必须仔细查找病因。

2. 贫血有三种发病机制:红细胞生成减少、破坏过多和失血,各涵盖多种不同病因。

3. 贫血导致组织器官供氧减少,其临床表现是机体供氧失代偿的结果,多为非特异性。

4. 贫血病因众多,因此,贫血的治疗需因病而异。病因治疗是贫血治疗的基础和关键。

贫血(anemia)是指人体外周血红细胞容量减少,低于正常范围下限,不能对组织器官充分供氧的一类临床综合征。由于红细胞容量测定复杂,临床上常以血红蛋白(hemoglobin,Hb)浓度、红细胞(red blood cell,RBC)计数及红细胞比容(hematocrit,Hct)来代替,其中以血红蛋白浓度最为常用和可靠。国内诊断贫血的标准定为:成年男性 Hb<120g/L,RBC<4.5×10^{12}/L 及 Hct<0.42;成年女性 Hb<110g/L,RBC<4.0×10^{12}/L 及 Hct<0.37。孕妇因血浆量增加血液稀释,贫血的诊断标准定为:Hb<100g/L,Hct<0.30。应注意,血红蛋白浓度受年龄、性别和长期居住地海拔高度等诸多因素影响,如婴儿、儿童及孕妇血红蛋白浓度常较成人低,久居高原地区居民的血红蛋白浓度较海平面居民高;此外,因血红蛋白水平、红细胞计数及血细胞比容均是浓度指标,故其测定值与血液稀释状态相关,凡可导致血浆量相对减少(血液浓缩)的情况如严重腹泻、大面积烧伤、高渗液腹膜透析、长期限制液体摄入及糖尿病酸中毒等,均能造成上述指标的相对升高,而引起血浆量相对增多(血液稀释)的病理情况如充血性心力衰竭、低蛋白血症及急性肾炎等,均可造成上述指标的相对降低。此外,急性失血时,红细胞总量虽明显减少,但因血液成分的构成比暂没有变化,上述指标短期内仍可在正常范围。因此,在诊断贫血时对各种影响因素应加以全面考虑,以避免误诊。

【病因和发病机制】 贫血不是一种独立的疾病实体,而是继发于多种疾病的临床综合征,其发病机制可概括为红细胞生成不足或减少、红细胞破坏过多和失血三类,分述如下。

(一)红细胞生成不足或减少

红细胞的生成主要取决于三大因素:造血细胞、造血微环境及调节因子和造血原料。红细胞生成起源于多能造血干细胞(pluripotent hematopoietic stem cell);骨髓基质细胞提供了红细胞生成的微环境;红细胞生成素(erythropoietin,Epo)是最主要的调节因子,作用于红系定向祖细胞(committed progenitor)水平,促进红细胞生成;蛋白质、脂类、维生素及微量元素都是必不可少的造血原料。红细胞生成不足的常见机制有:①骨髓衰竭:包括造血干祖细胞数量减少或质量缺陷,如再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA)、纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell anemia,PRCA)及范可尼贫血(Fanconi anemia,FA)。②无效造血(ineffective hematopoiesis):包括获得性和遗传性无效造血,前者如骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS),后者如先天性红系造血异常性贫血(congenital dyserythropoietic anemia)。③骨髓受抑:如肿瘤放射治疗或化学

治疗造成造血细胞的损伤。④骨髓浸润:如血液恶性肿瘤、肿瘤骨髓转移可直接造成骨髓有效造血组织的减少。⑤造血调节因子异常:如慢性肾衰竭所致的 Epo 合成减少,慢性病贫血时肿瘤坏死因子、干扰素等造血负调控因子及铁代谢调节因子 hepcidin 的增多。⑥造血微环境异常:造血微环境由多种基质细胞成分、大分子生物活性物质、微循环、神经内分泌因子及其之间的复杂网络构成,为造血干细胞分化、发育、增殖和成熟提供必需的条件和场所。因目前无法模拟体内造血微环境的复杂体系,故对其在贫血发病中的确切意义目前所知甚少,但在某些贫血如再生障碍性贫血的发病中可能有一定的作用。⑦造血物质缺乏:叶酸和(或)维生素 B_{12} 缺乏导致细胞 DNA 合成障碍,引起巨幼细胞性贫血。铁是合成血红蛋白的重要物质,铁缺乏可造成缺铁性贫血。

(二) 红细胞破坏过多

此类贫血的共同特点是红细胞寿命缩短,称为溶血性贫血(hemolytic anemia)。红细胞破坏主要涉及红细胞内在和外在两种机制:①红细胞内在缺陷:红细胞基本结构包括细胞膜、代谢酶类和血红蛋白异常或缺陷均可造成其寿命缩短。②红细胞外在因素:基本可分为免疫相关性和非免疫相关性。前者主要是通过体液免疫抗体介导红细胞破坏所致的一类溶血性贫血。后者包括多种非免疫因素,如物理(机械、温度等)、化学(化学毒物、药物、代谢和生物毒素等)和生物(微生物感染)等因素所致的溶血性贫血。

(三) 失血

包括急性和慢性失血。急性失血主要造成血流动力学的变化,而慢性失血才是贫血最常见的原因。

贫血的病因和发病机制复杂多样,有时是多因素叠加的结果。临床医生不能满足于贫血的初步诊断,应仔细寻找出贫血的病因,才能采取针对性的有效治疗。

【分类】 贫血有多种分类方法。目前所用的分类方法各有其优缺点,临床上常合并应用,分述如下:

(一) 细胞计量学分类

人工检测称为形态学分类。如用自动血细胞分析仪检测,称为细胞计量学分类。红细胞平均体积(mean cell volume,MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(mean cell hemoglobin,MCH)和红细胞平均血红蛋白浓度(mean cell hemoglobin concentration,MCHC)是常用的分类指标(表6-2-1)。

表 6-2-1　贫血的细胞计量学分类

类　型	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	常见疾病
大细胞性贫血	>100	>32	32~35	巨幼细胞贫血、骨髓增生异常综合征、肝疾病
正常细胞性贫血	80~100	26~32	32~35	再生障碍性贫血、溶血性贫血、骨髓病性贫血
小细胞低色素性贫血	<80	<26	<32	缺铁性贫血、铁粒幼细胞贫血、地中海贫血、慢性病性贫血

(二) 病因和发病机制分类

属于病理生理学分类,可提示贫血的病因和发病机制,有助于指导临床治疗(表 6-2-2)。

【临床表现】 贫血的临床表现是机体对贫血失代偿的结果。贫血患者通过下列机制进行代偿:①贫血刺激红细胞生成更多的 2,3-二磷酸甘油,使血红蛋白-氧解离曲线右移,血红蛋白氧亲和力降低,有利于氧的释放和被组织利用。②贫血时,血管发生选择性收缩,血流出现再分

Notes

表 6-2-2 贫血的病理生理学分类

红细胞生成减少	红细胞破坏增加(溶血性贫血)	失血
骨髓衰竭	内源性异常	急性失血性贫血
再生障碍性贫血	先天性红细胞膜缺陷	慢性失血性贫血
范可尼贫血	遗传性球形红细胞增多症	
红系祖细胞增殖分化障碍	遗传性椭圆形红细胞增多症	
纯红细胞再生障碍性贫血	获得性红细胞膜缺陷	
慢性肾功能衰竭所致贫血	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	
内分泌疾病所致贫血	红细胞酶异常	
先天性红系造血异常性贫血	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症	
无效造血	丙酮酸激酶缺陷症	
骨髓增生异常综合征	其他酶缺陷	
先天性红系造血异常性贫血	卟啉病	
营养性巨幼细胞性贫血	珠蛋白合成异常(血红蛋白病)	
造血功能受抑	异常血红蛋白病	
抗肿瘤化学治疗	珠蛋白生成障碍性贫血	
放射治疗	外在因素异常	
骨髓浸润	免疫相关性(抗体介导性)	
白血病	温抗体型自身免疫性溶血性贫血	
其他血液恶性肿瘤	冷性溶血病	
实体瘤骨髓转移	药物相关抗体溶血性贫血	
DNA 合成障碍(巨幼细胞性贫血)	新生儿同种免疫性溶血性贫血	
维生素 B_{12} 缺乏	非免疫相关性	
叶酸缺乏	机械性因素	
先天性或获得性嘌呤和嘧啶代谢异常	行军性血红蛋白尿症	
血红蛋白合成障碍	心血管创伤性溶血性贫血	
缺铁性贫血	微血管病性溶血性贫血	
先天性无转铁蛋白血症	其他物理和化学因素所致贫血	
红系造血调节异常	微生物感染所致贫血	
低氧亲和力血红蛋白病	单核-吞噬细胞系统功能亢进	
原因不明或多重因素	脾功能亢进	
慢性病性贫血		
营养缺乏所致贫血		
铁粒幼细胞贫血		

按贫血的程度将贫血分为轻度(Hb>90g/L),中度(Hb 60～90g/L),重度(Hb 30～60g/L)和极重度(Hb<30g/L)。

布,使更多的血液流向关键器官或部位。血流减少的器官或部位主要是皮肤和肾脏。③心排出量增加。一般来说,只有在贫血达到较严重的程度(Hb<70g/dL)时,心排出量才增加。当贫血的程度超出上述代偿机制时,即会出现临床症状。贫血的临床表现由原发病和贫血本身的表现两部分组成。

贫血本身的临床表现主要取决于如下因素:①血液携氧能力的降低情况;②总血容量改变的程度;③上述两种因素发生发展的速率;④呼吸循环系统的代偿能力。贫血的临床表现与贫血的程度和贫血发生的速度相关,以后者的影响更为显著。在某些发病缓慢的贫血如缺铁性贫血和慢性再生障碍性贫血等,如心肺代偿功能良好,患者的血红蛋白降至70g/L甚至更低时才

Notes

出现症状。反之，如贫血发展迅速，超过机体代偿能力，患者则可出现明显的临床表现。贫血导致向全身组织输氧能力的降低和组织缺氧，故可引起多器官和系统的不同表现。

（一）皮肤黏膜及其附属器

皮肤黏膜苍白是贫血最常见的体征。判断皮肤苍白受多种因素的影响，包括人种肤色、皮肤色素沉着的深浅和性质、皮肤血管的扩张程度以及皮下组织液体含量和性质等。黏膜颜色的改变较为可靠，如口腔黏膜、睑结膜、口唇和甲床。贫血的其他皮肤改变还有干枯无华，弹性及张力降低。皮肤附属器的变化包括毛发枯细，指甲薄脆。缺铁性贫血时，指甲可呈反甲或匙状甲(spoon-shaped nail)。溶血性贫血时可引起皮肤、黏膜黄染。

（二）呼吸循环系统

贫血引起代偿性心率和呼吸加快，体力活动时尤为明显。在进展迅速的贫血，心慌气促症状明显。慢性贫血时症状表现较轻。长期严重的贫血可引起高动力性心力衰竭，待贫血纠正后可逐渐恢复。体检可闻及吹风样收缩期杂音，多为中等强度，在肺动脉瓣区最为清晰。心电图改变见于病情较重的贫血患者，表现为窦性心动过速、窦性心律失常、ST段降低和T波低平或倒置等非特异性变化。贫血纠正后可恢复正常。原已有心血管疾病的患者，其临床表现可因贫血而加重，如冠状动脉硬化性心脏病可出现心绞痛发作频度增加，下肢动脉闭塞性血管病可出现间歇性跛行加重及夜间肌肉痉挛等。值得注意的是贫血患者出现心律失常不应简单地归咎于贫血本身，而应进一步寻找其他可能的病因，并作相应处理。迅速发生的贫血(如急性出血或严重溶血发作)可出现与体位变动有关的心率增快和低血压。

（三）神经肌肉系统

严重贫血常有头痛、头晕、耳鸣、晕厥、视觉盲点、倦怠、注意力不集中和记忆力减退等神经系统表现，可能与脑缺氧有关。肌肉无力和易疲劳是肌肉组织缺氧的结果。感觉异常是恶性贫血的常见症状，肢端麻木可见于维生素 B_{12} 缺乏性巨幼细胞贫血。

（四）消化系统

贫血患者常有食欲缺乏、恶心、腹胀、腹部不适、便秘或腹泻等消化系统症状。有些是原发病的表现，有些是贫血的结果。舌炎和舌乳头萎缩多见于维生素 B_{12} 缺乏所致的巨幼细胞性贫血和恶性贫血，亦可见于缺铁性贫血。长期慢性溶血可合并胆道结石。异食癖是缺铁性贫血特殊的表现。

（五）泌尿生殖系统

贫血患者因肾小球滤过和肾小管重吸收功能障碍，从而引起多尿和低比重尿，严重者可有轻度蛋白尿。溶血性贫血可能出现胆红素尿、血红蛋白尿以及含铁血黄素尿。育龄期女性患者可出现月经周期紊乱，月经量增多、减少或闭经。严重贫血者可出现性功能减退。贫血患者若长期接受雄激素治疗，则可出现男性特征亢进表现。

（六）其他

贫血患者有时伴发低热，如无病因可寻，则可能与贫血的基础代谢升高有关。若体温超过38.5℃，则应查找致热病因如感染等。溶血性贫血常伴有黄疸。血管内溶血出现血红蛋白尿和高血红蛋白血症，可伴有腹痛、腰痛和发热。

【诊断】 根据临床表现和实验室检查结果，不难对贫血作出诊断，但贫血的病因诊断更为重要，详尽的病史采集、全面有序的体格检查以及贫血的发病机制检查能够有效地帮助作出完整的贫血诊断。

（一）病史

详细的病史采集可为查寻贫血病因提供有价值的线索。除常规病史内容外，询问范围应包括发病形式、发病时间及病程、饮食习惯、既往用药、职业、毒物或化学物暴露、出血倾向或出血史、慢性系统病史、月经史、生育史、黑便史及大便习惯改变、体重变化、尿色变化、家族遗传史以

及有无发热等，并对诸项内容的重要性进行分别评估和综合分析。

（二）体格检查

全面而有序的体格检查对贫血的病因诊断极有帮助。皮肤黏膜检查的内容包括颜色、皮疹、溃疡、毛发及指甲的改变及出血性体征。皮肤黏膜苍白可大致反映贫血的程度。黄疸提示溶血性贫血。应特别注意有无胸骨压痛和全身表浅淋巴结及肝脾肿大。肛门和妇科检查亦不能忽略，痔出血或该部位的肿瘤是贫血常见的原因。心脏杂音可由贫血引起，但应排除可能的器质性病变。神经系统检查应包括眼底。脊髓后索和侧索变性体征提示维生素 B_{12} 缺乏和恶性贫血。

（三）实验室检查

贫血的病因和机制各异，有关特殊实验室检查将在贫血各论中描述。此处仅介绍全血细胞计数和骨髓检查等通用实验室检查。

1. **全血细胞计数** 原称血常规检查，为诊断贫血提供依据并可判断贫血的程度及受累细胞系。应包括网织红细胞计数（reticulocyte count）以判断红细胞生成活性。综合红细胞参数（MCV、MCH 及 MCHC 等）及网织红细胞计数和血涂片形态学提供的信息，有助于初步确定追查贫血病因的方向。

2. **骨髓检查** 有助于判断贫血的病因及机制，包括穿刺涂片和活检。溶血性贫血的红细胞生成明显活跃，髓细胞/红细胞比例可以倒置。再生障碍性贫血的骨髓造血活性全面降低，非造血细胞增多。白血病和其他血液系统恶性肿瘤的骨髓出现相应的肿瘤细胞，正常造血受到抑制。骨髓铁染色是评价机体铁储备的可靠指标。环形铁粒幼细胞见于铁粒幼细胞性贫血（sideroblastic anemia）。与骨髓穿刺相比，骨髓活检在有效造血面积评估、异常细胞浸润和分布以及纤维化诊断上更有优势。须注意骨髓取样的局限性，当结果与病情矛盾时，有时需多部位骨髓检查。

3. **其他** 尿液分析应注意胆红素代谢产物和潜血。血尿可能是肾脏或泌尿道疾病本身疾病本身的表现，也可能是血小板减少或凝血障碍所致。血红蛋白尿是血管内溶血的证据。大便潜血阳性提示消化道出血。

【治疗】 贫血病因不同，治疗也应因病而异。下列仅为贫血的一般处理原则，宜区别对待。

1. **病因治疗** 是贫血治疗的关键所在。所有贫血都应该在查明病因的基础上进行治疗，才能达到标本兼顾，最终治愈的目的。

2. **支持治疗** 输血是贫血的对症治疗措施，但因副作用和并发症较多，故应严格掌握适应证。慢性贫血血红蛋白低于60g/L 和急性失血超过总容量的30%是输血的指证。应采用去除白细胞的成分输血。其他支持治疗包括纠正患者的一般情况及有效控制感染和出血等。反复输血继发铁过载者应予以祛铁治疗。

3. **补充造血所需的元素或因子** 因缺乏造血元素或因子所致的贫血，在合理补充后可取得良好疗效，如缺铁性贫血，维生素 B_{12} 或叶酸缺乏导致的巨幼细胞性贫血在补充相应造血元素后，可迅速改善病情。维生素 B_{12} 或铁在正常机体有一定的储备，只有在其耗竭后才发生贫血。因此，治疗此类贫血时应注意补足储备，以免复发。

4. **造血生长因子或造血刺激药物** 肾性贫血红细胞生成素生物合成减少，是红细胞生成素治疗的适应证。此外，红细胞生成素对某些慢性病贫血亦有一定疗效。雄激素有刺激骨髓造血和红细胞生成素样的效应，对慢性再生障碍性贫血有效。

5. **免疫抑制剂** 适用于发病机制与免疫有关的贫血。糖皮质激素是自身免疫性溶血性贫血（温抗体型）或纯红细胞再生障碍性贫血的主要治疗药物。抗胸腺细胞球蛋白或抗淋巴细胞球蛋白和环孢素可用于再生障碍性贫血特别是重症患者的治疗。环磷酰胺、霉酚酸酯等也常用于免疫抑制治疗。

Notes

6. **单克隆抗体** 抗人 CD20 单克隆抗体可用于自身免疫性溶血性贫血的二线治疗。抗人补体蛋白 C5 单克隆抗体显著改善了经典型阵发性血红蛋白尿患者的疗效。

7. **异基因造血干细胞移植** 适用于骨髓造血功能衰竭或某些严重的遗传性贫血如重型再生障碍性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血及镰状细胞贫血等。干细胞来源首选人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)相合的血缘或非血缘供者的外周血或骨髓。

8. **脾切除** 脾脏是红细胞破坏的主要场所。某些贫血是脾切除的适应证,包括遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、内科治疗无效的自身免疫性溶血性贫血和脾功能亢进等。

9. **基因治疗** 对于某些遗传性因素导致的贫血,基因治疗是有潜力的治疗方法。

(吴德沛)

推荐阅读文献

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill Companies. 2010
2. Arend WP, Armitage JO, Clemmons DR, et al. Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Saunders. 2011

Notes

第三章 缺铁性贫血

要点：

1. 缺铁性贫血是最常见的贫血，以儿童和育龄期女性发病率最高。

2. 在生理情况下，铁的补充和消耗呈动态平衡。铁的吸收受多种因素的影响，缺铁性贫血是机体铁耗竭的最终表现。

3. 缺铁性贫血病因众多，慢性失血是最常见的病因。确定诊断后应继续查明其病因。

铁是生命体的重要元素，为血红素合成所必需。体内铁缺乏可分为三个阶段：经历体内储存铁耗尽（iron depletion，ID）、缺铁性红细胞生成（iron deficient erythropoiesis，IDE），最后发生缺铁性贫血（iron deficiency anemia，IDA）。缺铁性贫血的特点为骨髓、肝、脾等器官组织中缺乏可染铁，血清铁、转铁蛋白饱和度及血清铁蛋白降低，呈典型的小细胞低色素性贫血。

IDA 在全球范围内常见。虽然随着各国经济发展水平的提高和营养卫生状况的改善，IDA 患病率逐年下降，但仍普遍存在，是临床上最常见的贫血类型，生长发育期的儿童、育龄和妊娠期的妇女发病率最高。

【铁代谢】 铁为人体所必需，存在于所有细胞内。正常成年男性体内含铁量为 50mg/kg，女性为 35mg/kg。根据其在体内的功能状态，可分为功能性铁和储存铁。功能性铁主要包括血红蛋白铁、肌红蛋白铁、转铁蛋白铁、乳铁蛋白、组织铁等。其中血红蛋白铁占人体含铁总量的约 2/3。组织铁即细胞色素和各种酶及辅酶因子中的铁，这部分铁虽然含量极少，却是维持生命活动所需。储存铁则占铁总量的 25%，包括铁蛋白和含铁血黄素，是体内重要的备用铁来源。

（一）铁的吸收

正常情况下，铁的消耗和补充处于动态平衡，机体铁含量保持稳定。人体每日需要 20～25mg 铁用于合成血红蛋白，其中大部分来自巨噬细胞对衰老红细胞铁的再利用。成人每日仅需从食物中摄取 1～2mg 铁作为补充，其吸收部位主要在十二指肠和空肠上段的黏膜。食物中的铁以血红素铁和非血红素铁两种形式存在，前者主要来源于含血红蛋白的动物食品，后者多来源于植物性食品。血红素铁肠道中经酶解与蛋白分离，血红素经转运蛋白进入小肠细胞，在细胞内再通过血红素氧化酶的作用，分解为原卟啉和二价铁，其后进入共同吸收途径。血红素铁不被络合，吸收不受食物中其他成分的影响，吸收率高。非血红素铁则以亚铁的形式被吸收。食物中的 Fe^{3+} 在铁还原酶十二指肠细胞色素 b 作用下转变为 Fe^{2+}，再通过二价金属离子转运蛋白-1（DMT-1）转运入肠上皮细胞内，一部分成为细胞内储存铁，另一部分则通过细胞基底侧膜铁转运蛋白 1（IREG1）携带穿过细胞膜并被重新氧化成 Fe^{3+}，再与血浆转铁蛋白结合，经血液循环输送到机体各处。非血红素铁的吸收受较多因素影响，吸收率较低。

小肠铁吸收率主要由 DMT-1 和 IREG1 调控。铁调素（hepcidin）是肝脏合成的一种 25 个氨基酸残基的有抗菌活性的多肽，近年发现其在维持铁稳态中具有重要作用。铁调素与 IREG1 结合后诱导其降解，从而减少肠上皮细胞的铁输出。目前，对铁调素转录水平具体调控机制的认

识仍不完全清楚,但当铁储备降低或红系造血铁需求增多时,铁调素生成减少,铁吸收率增加,反之,铁调素生成增多,铁吸收率下降。慢性感染等病理状态下,炎症因子 IL-1、IL-6 等可诱导肝脏铁调素的分泌,导致铁利用障碍。

食物中铁的吸收和利用受多种因素的影响和调控。不同饮食状态下非血红素铁的吸收可相差 10 倍之大。青少年、妊娠期妇女的铁吸收量较大,老年人的铁吸收能力明显减退。体内铁储存量多时,铁在肠道内的吸收减少,铁缺乏时则相反。胃酸能防止不溶性氢氧化铁的形成,有利于铁的吸收。蔬菜和谷类食物中的非血红素铁多为高铁化合物,易与草酸盐、植酸盐、磷酸盐等形成不溶性复合物,影响铁的吸收。鞣酸(茶叶富含,与铁结合形成不可溶的鞣酸铁)和多酚(含于茶叶,咖啡和某些豆科植物)抑制铁吸收。维生素 C 等还原剂(将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+})和动物性蛋白(中间消化产物与无机铁形成可溶性复合物)可促进铁的吸收;而氧化剂、某些金属制剂可延缓铁的吸收。

(二) 铁的转运

铁在体内的转运是通过转铁蛋白(transferrin)实现的。转铁蛋白是由肝细胞合成的一种 β-球蛋白,血浆浓度约为 2.5g/L,其主要功能是将 Fe^3 转运至骨髓的幼红细胞或其他需铁的组织细胞。带有 Fe^3 的转铁蛋白与细胞表面的特异性转铁蛋白受体(TfR)结合形成复合物,继而经胞吞作用进入细胞内。在囊胞内酸性条件下,Fe^3 再次还原为 Fe^{2+},并与转铁蛋白分离。Fe^{2+} 在线粒体上参与血红素的合成,剩余部分可与蛋白结合形成细胞内铁蛋白储存备用。脱铁的转铁蛋白和 TfR 则返回细胞膜,转铁蛋白排至血浆,继续其功能。TfR 数目依幼红细胞发育阶段而不同,幼红细胞出现血红蛋白合成后 TfR 明显增多,而成熟红细胞时 TfR 消失,是细胞调节铁摄取的主要机制。细胞膜的 TfR 可脱落入血,其血浆浓度与红系造血活性呈正相关,浓度升高是机体缺铁的敏感指标。转铁蛋白能够结合铁的数量称为总铁结合力(total iron-binding capacity,TIBC)。正常人血浆铁浓度平均约为 18μmol/L(1000μg/L),而总铁结合力约为 56μmol/L(300μg/L)。因此,正常情况下只有 1/3 的运铁蛋白铁结合位点被占据,即转铁蛋白饱和度约为 33%。

(三) 铁的储存

体内,铁以铁蛋白和含铁血黄素的形式储存。铁蛋白包含的铁为三价高铁多聚体。铁蛋白存在于机体的所有细胞。血浆中含有微量铁蛋白,且与体内铁的储存量密切相关,是一项反映机体铁储备较敏感的实验室指标。生理状态下,含铁血黄素则主要位于骨髓、肝和脾的单核巨噬细胞系统中,可能是变性铁蛋白的聚合体或结晶体,含铁量不定(29% ±8%)。当铁代谢平衡时,储存铁很少动用,更新缓慢。当机体铁需求量增加时,储存铁的动员增加。

(四) 铁的排泄

正常情况下,人体每日仅排泄和丢失极少量的铁,主要是伴随体细胞(如胃肠道上皮细胞、泌尿生殖道上皮细胞、皮肤细胞)脱落而排出,因此人体内铁含量的调控主要是经铁吸收来实现的。正常男性每天铁排泄量约为 0.5~1.0mg。育龄期妇女因月经铁丢失较多,每日平均排铁约为 1.0~1.5mg。哺乳每天可排泄 1mg 铁。

【病因和发病机制】 铁的吸收和排泄保持动态平衡。铁缺乏主要是长期存在负铁平衡的结果,其发生原因多种多样。

(一) 铁摄入不足和需求增加

为维持铁平衡,饮食铁每日建议摄取量成年男性为 5~10mg,女性为 7~20mg。摄入减少的原因包括饮食含量不足和吸收障碍。除长期素食者和特殊情况外,铁摄入不足多因需求增加和吸收障碍所致。铁吸收障碍见于胃酸缺乏、胃切除术后、慢性萎缩性胃炎及其他胃肠道疾病。胃酸缺乏不利于使食物中 Fe^3 还原为 Fe^{2+},以及胃大部切除术后,食物不经过十二指肠而快速进入空肠使铁吸收减少。慢性腹泻或吸收不良综合征的患者、服用某些药物如制酸药和质子泵抑

Notes

制剂也可影响铁的吸收。茶因含鞣酸和多酚,也不利于铁的吸收。婴幼儿和青少年由于生长发育迅速,对铁的需求量增加;月经期妇女每次月经的失血量约为40~60ml,相当于丢失铁20~30mg,因此对铁的需求量也较大;妊娠期和哺乳期妇女由于需供给胎儿铁、分娩时失血、乳汁丢失铁等原因对铁的需要也明显增加。以上高危人群如食物结构不均衡合理容易发生铁缺乏。

（二）铁丢失过多

慢性失血是IDA最常见的病因。失血1ml丢失铁0.5mg。慢性失血的原因众多,详见表6-3-1。其中,胃肠道慢性失血是男性和绝经后的妇女IDA的最常见病因,而由于子宫内置节育环、子宫肌瘤等原因导致的月经量过多是月经期妇女IDA的主要原因。反复发作的咯血和肺泡出血也可导致IDA。慢性或反复的血管内溶血时,铁随血红蛋白尿排出,从而造成缺铁。反复献血者也可能发生铁缺乏,应引起注意。

IDA除血红蛋白合成减少外,铁依赖性酶类的活性亦降低,因此铁缺乏将造成机体多方面的功能紊乱。

表6-3-1 缺铁性贫血的病因

铁摄入减少		铁丢失过多	铁需求增加
饮食不足	胃肠道出血	月经过多	妊娠
吸收障碍	消化性溃疡	过度献血	哺乳
胃酸缺乏	痔疮	慢性血管内溶血	婴幼儿
胃手术后	恶性肿瘤	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	
胃肠道疾病	口服非类固醇抗炎药	机械性溶血(如人造心瓣膜)	
	裂孔疝	原发性肺含铁血黄素沉着病	
	憩室病	出血性疾病	
	溃疡性结肠炎	慢性肾衰竭和血液透析	
	肠息肉	疟疾	
	钩虫病		
	血管异常		

【临床表现】 IDA的临床表现由原发病、贫血和组织细胞中铁依赖性酶/辅酶活性降低所导致的代谢功能紊乱三方面组成。

1. 原发病表现 如妇女月经过多、消化性溃疡、肠道寄生虫感染、肿瘤等,可具有相应的原发病表现。

2. 贫血表现 多数IDA发生隐匿,进展缓慢,由于机体的代偿能力,早期患者可无自觉症状,多在评估原发病或常规体检的过程中被发现。如血红蛋白水平进一步下降,患者则表现出贫血的相关症状,如皮肤黏膜苍白、乏力、易倦、头晕、头痛、耳鸣、眼花、心悸、气短等。

3. 组织细胞缺铁表现 IDA的黏膜损害较常见,易出现口角炎、舌炎、舌乳头萎缩、慢性萎缩性胃炎等,吞咽困难或吞咽时有梗阻感(Plummer-Vinson综合征)是铁缺乏的特殊表现之一。缺铁后,外胚叶组织营养障碍可表现为毛发干枯脱落,指甲缺乏光泽、变薄、变平、甚至呈反甲或匙状甲。缺铁可影响小儿生长发育,导致心理行为障碍,如易激惹、注意力不集中等。由于缺铁引起机体细胞免疫功能下降,感染发生率可能上升。一些患者可出现异食癖。

【实验室和辅助检查】

（一）血象

呈小细胞低色素性贫血,MCV<80fl,MCH<26pg,MCHC<32%。血片中可见红细胞大小不一,体积小者多见,其中心淡染区扩大。网织红细胞计数正常或轻度增多。白细胞和血小板计数大多在正常范围,成人因慢性失血导致IDA者,可见血小板计数增高。

（二）骨髓象

骨髓增生活跃,以红系增生为主。幼红细胞体积较小,边缘不整齐,胞浆区变窄,而胞核染

Notes

色质致密，有血红蛋白形成不良的表现。粒系和巨核系细胞通常无显著改变。在有明确缺铁病史和其他实验室指标支持时，骨髓检查并非诊断 IDA 所必需。

（三）铁代谢检查

血清铁<8.95μmol/L。总铁结合力多升高，>64.44μmol/L。转铁蛋白饱和度降低<15%。血清铁蛋白是反映机体铁储备的敏感指标，IDA 时降低（<14μg/L），但在伴有感染、炎症或肿瘤等病理状态时可不降低，甚至升高。骨髓涂片铁染色用于评估骨髓储存铁，是诊断 IDA 既敏感又可靠的方法，IDA 时，骨髓涂片经亚铁氰化钾染色后，骨髓小粒中无深蓝色的含铁血黄素颗粒，幼红细胞内铁小粒减少或消失，铁粒幼细胞<15%。

（四）红细胞游离原卟啉和锌原卟啉

铁缺乏时，大量原卟啉不能与铁结合成为血红素，以游离原卟啉（FEP）的形式积累在红细胞内，或与锌原子络合成锌原卟啉（ZPP）。FEP>0.9μmol/L（全血），ZPP>0.96μmol/L（全血），FEB/Hb>4.5μg/g Hb，均提示血红素合成障碍。

（五）血清转铁蛋白受体

脱落入血的 sTfR 是反映红细胞内缺铁的指标，铁缺乏时异常升高。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

IDA 的诊断应包括 IDA 的诊断和病因诊断两部分。

1. IDA 的诊断　在 IDA 渐进性发病过程中，早期 ID 期，血清铁蛋白下降，骨髓小粒可染铁减少或消失，但血红蛋白和血清铁尚正常。在 IDE 期，运铁蛋白饱和度<15%，红细胞 FEP 和血液 ZPP 升高，但血红蛋白仍在正常水平。IDA 期缺铁继续加重，血红蛋白低于正常，呈典型的小细胞低色素性贫血，MCV<80fl，MCH<26pg，MCHC<32%。

2. 病因诊断　根据病史，体检和实验室检查 IDA 的诊断并不困难，需强调的是在确立诊断后，应进一步查找病因或原发病。

（二）鉴别诊断

主要应与其他小细胞低色素性贫血相鉴别。

1. 珠蛋白生成障碍性贫血　即海洋性贫血，因珠蛋白链合成减少或缺乏引起溶血性贫血，属遗传性疾病。患者以溶血、无效红细胞生成和小细胞低色素性贫血为特点，有家族史，查体常见脾肿大，血涂片可见靶形红细胞，血红蛋白电泳见异常血红蛋白带，血清铁、铁蛋白和转铁蛋白饱和度不降低。

2. 慢性病性贫血　常见病因有慢性感染性、炎症和肿瘤所导致的贫血。大部分患者表现为正细胞正色素性贫血，但有小部分表现为小细胞低色素性贫血。其血清铁、总铁结合力下降，血清铁蛋白升高，骨髓中铁粒幼细胞减少。因 hepcidin 升高抑制了铁从巨噬细胞内转运入血浆，所以巨噬细胞内铁增多。

3. 铁粒幼细胞性贫血　系铁失利用性贫血，分为先天性和获得性两类。特点为骨髓中存在大量环形铁粒幼细胞，计数>15%时有诊断意义。患者血清铁和铁蛋白水平升高。

【治疗】　IDA 治疗原则是：根除病因、补足贮铁。

（一）病因治疗

尽可能去除导致 IDA 的原发病，是根治贫血、防止复发的关键所在。如月经过多引起的 IDA 应妇科就诊调理月经；寄生虫感染引起的 IDA 应驱虫治疗；恶性肿瘤患者应接受手术或放、化疗等。

（二）铁剂治疗

治疗用铁剂分为有机铁和无机铁两类。无机铁以硫酸亚铁最为多用，有机铁则包括葡萄糖酸亚铁、富马酸亚铁、右旋糖酐铁、琥珀酸亚铁和多糖铁复合物等。有机铁的吸收和胃肠道反应

Notes

均优于无机铁。

补铁治疗首选口服铁剂。每日剂量以元素铁150～200mg为宜，如硫酸亚铁300mg，右旋糖酐铁150mg，分2～3次口服。口服铁剂的主要不良反应为胃肠道刺激症状，如恶心、胃部烧灼感、胃肠痉挛及腹泻等，餐中或餐后服用铁剂、从小剂量开始和调整治疗剂型可减轻患者的不良反应，提高治疗的耐受性。此外，治疗期间应注意饮食结构，鱼、肉、维生素C可加强铁的吸收，而谷类、乳类和茶则会抑制铁的吸收。口服铁剂有效者首先表现为外周血网织红细胞的上升，7～10天左右达到高峰，2周后血红蛋白浓度明显上升，6～8周后可达到正常水平。在血红蛋白恢复正常后，铁剂治疗仍需继续4～6月，待铁蛋白恢复后再停药，以补充体内应有的铁储备。对疗效不佳的患者应重新评估病情。

对于存在以下情况的IDA患者，还可以改为肠外铁剂治疗。口服铁剂出现严重的消化道反应，无法耐受；原有消化道疾病如消化性溃疡、溃疡性结肠炎、节段性肠炎等，口服铁剂后病情加重；存在消化道吸收障碍的患者，如胃十二指肠切除术后、慢性腹泻或吸收不良综合征等；严重的IDA患者需要在短时间内迅速提高血红蛋白水平者，如妊娠晚期；长期进行血液透析而导致IDA的患者。但是，注射铁剂治疗除可导致注射部位疼痛、局部淋巴结肿痛外，还可发生低血压、心动过速、肌肉疼痛、荨麻疹等不良反应，严重者可发生过敏性休克。因此，选择肠外铁剂治疗必须慎重。注射铁剂治疗的总铁量可按以下公式计算，补铁总剂量(mg)=[标准血红蛋白浓度-患者血红蛋白浓度(g/L)]×体重(kg)×0.24+铁储存量(500～1000mg)。蔗糖铁和右旋糖酐铁是最常用的注射用铁剂。右旋糖酐铁每毫升含铁50mg，需深部肌肉注射。首次给药以0.5ml作为试验剂量，观察1小时后如无过敏反应再给予足量治疗，第一天为50mg，此后，每日或隔日100mg，直至完成预定补铁总量。

【预防】 重点是加强高发人群，如婴幼儿、育龄期妇女的营养保健工作，同时做好肿瘤性疾病和慢性出血性疾病的早期诊断和治疗。

【预后】 对于大多数IDA患者而言，补充铁剂治疗可使血红蛋白较快的恢复正常，但其长期预后则取决于是否能根治原发病。

（吴德沛）

推荐阅读文献

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill Companies, 2010
2. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. Dig Dis Sci, 2010, 55: 548-559
3. DeLoughery TG. Microcytic anemia. N Engl J Med, 2014, 371: 1324-1331

第四章 巨幼细胞贫血

要点：

1. 巨幼细胞贫血是一种主要由叶酸和(或)维生素 B_{12}(VitB_{12})缺乏所致的大细胞性贫血。

2. 叶酸和 VitB_{12}均为 DNA 合成过程中的重要辅酶，缺乏时将造成细胞 DNA 合成障碍，是巨幼细胞贫血的病理生理基础。

3. 叶酸和(或)VitB_{12}治疗有特效。单用叶酸需慎重，因可能加重 VitB_{12}缺乏患者的神经系统表现。

巨幼细胞贫血(megaloblastic anemia)是由于血细胞脱氧核糖核酸(DNA)合成障碍所致的一种大细胞贫血，其特征是骨髓中红细胞和髓细胞系出现“巨幼变”(megaloblastic changes)。叶酸和(或)维生素 B_{12}(vitamin B_{12}，VitB_{12})参与细胞核 DNA 的合成，一种或两种的缺乏是最常见的病因。叶酸和 VitB_{12}缺乏所致的细胞核发育障碍并非局限于造血细胞，而是一种全身性改变。VitB_{12}缺乏可影响神经系统。国内巨幼细胞贫血以营养性为多见，其中又以叶酸缺乏者为主。恶性贫血(pernicious anemia)是由于体内内因子缺乏或存在抗体所致的 VitB_{12}吸收障碍，与遗传因素和人种有关，欧美国家白人常见。

【叶酸和 VitB_{12}的代谢和功能】

(一) 叶酸的代谢和功能

叶酸又称蝶酰谷氨酸，由蝶啶、对氨基苯甲酸和 L-谷氨酸组成，属水溶性 B 族维生素。正常成人每日需要量约为 200μg，妊娠期和哺乳期妇女的每日需要量明显升高。人体自身不能合成叶酸，如补充不足，极易发生叶酸缺乏。叶酸以多聚谷氨酸盐的形式广泛存在于植物和动物来源食物中，如新鲜蔬菜、水果、肉类、动物肝肾等。叶酸主要在空肠近端吸收。多聚谷氨酸盐叶酸须经γ谷氨酰胺羧肽酶作用分解为单谷氨酸盐后才能被吸收，细胞内再经酶还原为四氢叶酸(FH_4)，继而被转变为 N^5-甲基 FH_4，经门静脉入血。血浆中，N^5-甲基 FH_4 与白蛋白松散结合，通过细胞表面叶酸受体结合进入组织细胞。在细胞内，N^5-甲基 FH_4 需再次转化为 FH_4 才能发挥生物功能，或转变为多聚谷氨酸盐储存于细胞内，并发挥其辅酶活性。人体的叶酸储存量约为 5～10mg，主要以多聚谷氨酸盐的形式储存于肝脏。叶酸及其代谢产物主要由肾脏排泄，少量由胆汁排泄。胆汁中的叶酸可被肠道再吸收，构成了叶酸的肠肝循环。

细胞内的叶酸通过 VitB_{12}依赖性蛋氨酸合成酶作用形成 FH_4，后者是叶酸的生物活性形式。FH_4 是分子间一碳单位转移的辅酶。携带不同一碳单位的四氢叶酸参与机体多种生物合成过程，如嘌呤合成、同型半胱氨酸转变为蛋氨酸以及尿嘧啶脱氧核糖酸转变为胸腺嘧啶核苷酸等。前者是红细胞生成过程中 DNA 合成的速率限制性因素。因此，叶酸缺乏可造成 DNA 合成障碍，细胞核发育迟缓，落后于细胞质发育，导致巨幼细胞贫血。

(二) 维生素 B_{12}的代谢和功能

VitB_{12}又称钴胺素。人体内，VitB_{12}以甲基钴胺素的形式存在于血浆中，以 5-脱氧腺苷钴胺

素的形式储存于肝脏等器官中。成人每日需要量为1～2μg,在生长发育期、妊娠期和高代谢状态下,其需要量增加。人体不能合成 $VitB_{12}$,所需主要依靠动物性食品提供,如动物肝肾、肉、鱼、蛋类和乳制品等。因此,长期素食者较易发生 $VitB_{12}$ 缺乏。食物中的 $VitB_{12}$ 在胃内经胃酸、胃蛋白酶消化后释放。胃内酸性环境中,$VitB_{12}$ 首先与壁细胞合成的R-蛋白形成复合物。进入十二指肠后,在胰蛋白酶的作用下,$VitB_{12}$ 从复合物中被释放出来,并再次与由贲门和胃底黏膜壁细胞合成、分泌的内因子形成内因子-$VitB_{12}$ 复合物。回肠末端,该复合物与位于肠黏膜细胞表面的受体结合,经胞饮作用进入细胞。在胞内 $VitB_{12}$ 与转钴蛋白Ⅱ结合,继而进入门静脉并转运至全身各组织。成人体内 $VitB_{12}$ 的储存量约为3～5mg,大部分储于肝脏。$VitB_{12}$ 排泄甚少,主要经尿液和粪便排出。与叶酸类似,经胆汁排出的 $VitB_{12}$ 大部分在肠道被再吸收,形成肠肝循环。此外,泪液、唾液和乳汁亦可排出极少量的 $VitB_{12}$。

$VitB_{12}$ 作为辅酶参与多种酶反应。在哺乳动物已确定有两种 $VitB_{12}$ 依赖性酶反应。一种是由同型半胱氨酸合成蛋氨酸,又称甲基同型半胱氨酸。在该反应中,$VitB_{12}$ 由甲基叶酸获取甲基,转变成甲基 $VitB_{12}$,然后再将甲基传递给同型半胱氨酸,使其转变为甲基同型半胱氨酸。维生素 B_{12} 缺乏时,上述转甲基反应受阻,甲基叶酸不能转变为合成胸苷酸所需的辅酶形式 $N^{5,10}$-亚甲基 FH_4,从而导致DNA合成障碍和巨幼细胞贫血。另一种是将甲基丙二酰辅酶A转变为琥珀酰辅酶A。$VitB_{12}$ 缺乏造成丙二酰辅酶A的堆积,影响神经髓鞘形成,从而出现神经系统症状。

【病因和发病机制】

(一)病因

常见导致叶酸和 $VitB_{12}$ 缺乏的原因如下:

1. 叶酸缺乏 ①摄入不足:由于体内叶酸储存量少,摄入量不足3～4个月后,即可出现叶酸缺乏的临床表现。偏食、食物中缺乏新鲜蔬菜、过度烹煮等均能导致食物中叶酸含量不足。人工喂养不当或用羊乳哺养的婴儿易发生叶酸缺乏。②吸收不良:病因包括小肠炎症、肿瘤、热带口炎性腹泻、小肠短路形成或切除术后等;乙醇可影响叶酸的吸收,酗酒特别是伴有肝硬化者易发生叶酸缺乏。③需求增加:见于生长快速的婴幼儿、妊娠、慢性炎症及感染、恶性肿瘤、慢性溶血性疾病和甲状腺功能亢进等情况。长期接受血液透析者,叶酸自透析液中丢失,因此需要量也相应增加。④利用障碍:多种药物可干扰叶酸的代谢和利用(表6-4-1)。

表6-4-1 可引起巨幼细胞贫血的药物

分类	药物名称
影响叶酸代谢	
二氢叶酸还原酶抑制剂	氨甲蝶呤、氨蝶呤
嘌呤类似物	巯嘌呤、硫鸟嘌呤、阿昔洛韦
嘧啶类似物	氟尿嘧啶、5-氮杂胞苷、齐多夫定
核苷酸还原酶抑制剂	羟基脲、阿糖胞苷
抗惊厥药	苯妥英、苯巴比妥、扑痫酮
其他	口服避孕药、格鲁米特、环丝氨酸、卡马西平、柳氮磺吡啶等
影响 $VitB_{12}$ 代谢	对氨水杨酸、二甲双胍、苯乙双胍、奥美拉唑、秋水仙碱、新霉素

2. $VitB_{12}$ 缺乏 ①摄入减少:与叶酸不同,体内 $VitB_{12}$ 贮备丰富,营养性 $VitB_{12}$ 缺乏极少见,主要发生于严格的素食者。②吸收障碍:是 $VitB_{12}$ 缺乏最常见的原因。内因子缺乏见于全胃(胃大部)切除术后和恶性贫血(患者体内存在抗壁细胞抗体和抗内因子抗体),因为无法形成内因子-$VitB_{12}$ 复合物,造成 $VitB_{12}$ 吸收障碍;回肠切除、节段性回肠炎、盲袢综合征、口炎性腹泻、浸润

Notes

性小肠疾病、肠道寄生虫感染等肠道疾患亦可影响 $VitB_{12}$ 的吸收。③利用障碍：多种药物可影响钴胺代谢。此外，麻醉用药氧化亚氮（N_2O）可抑制甲硫氨酸合成酶的作用，造成 $VitB_{12}$ 缺乏状态，可引起急性巨幼细胞贫血。④其他原因：包括慢性胰腺疾病和长期血液透析等。先天性转钴胺蛋白Ⅱ缺乏是一种常染色体隐性遗传性疾病，可影响 $VitB_{12}$ 的转运。

（二）发病机制

叶酸和 $VitB_{12}$ 都是 DNA 合成过程中的重要辅酶，缺乏时导致 DNA 合成障碍。叶酸的活性形式 N^5-甲基 FH_4 和 N^5,N^{10}-甲烯基 FH_4 作为辅酶为 DNA 合成提供一碳基团，参与细胞内脱氧尿苷酸（dUMP）甲基化形成脱氧胸苷酸（dTMP），并继而形成脱氧胸苷三磷酸（dTTP）的过程。叶酸缺乏时，dTTP 形成减少，DNA 合成障碍、复制延迟。由于 RNA 的合成所受影响较小，细胞内 RNA/DNA 比值增大，胞核发育滞后于胞质，形成了巨幼变。受累的细胞不能正常分化发育成熟，大部分在骨髓中原位破坏或凋亡，即无效造血。DNA 的合成障碍也可累及其他增生迅速的非造血组织细胞，如黏膜上皮组织，影响口腔和胃肠道的正常功能。

$VitB_{12}$ 缺乏导致同型半胱氨酸转变为蛋氨酸的过程受阻，甲基四氢叶酸无法形成四氢叶酸和亚甲基四氢叶酸，间接影响了 DNA 的合成。此外，$VitB_{12}$ 缺乏还可引起神经精神异常，可能与其是 L-甲基丙二酰辅酶 A 变位酶的辅酶有关。$VitB_{12}$ 缺乏影响了甲基丙二酰辅酶 A 向琥珀酰辅酶 A 的转化，甲基丙二酰辅酶 A 和丙酰辅酶 A 蓄积，并掺入髓鞘中，干扰神经髓鞘的形成，最终引起神经系统病变。亦有研究显示 $VitB_{12}$ 缺乏导致的神经损害可能与多种甲基化基团代谢紊乱有关。

【临床表现】

1. **血液系统**　通常患者起病缓慢，特别是 $VitB_{12}$ 缺乏者。患者就诊时往往表现为中度至重度贫血。除贫血的一般表现，如乏力、易倦、头晕、活动后心悸气促等外，部分患者伴有轻度黄疸。可同时出现白细胞和血小板减少，但发生感染和出血者少见。

2. **消化系统**　除贫血直接作用外，DNA 合成障碍也可影响到增生旺盛的上皮细胞，如口腔黏膜、舌乳突、胃肠道黏膜的上皮细胞等。常见症状有食欲缺乏、腹胀、腹泻、便秘等，部分患者可发生舌炎、舌乳突萎缩，表现为舌质绛红（牛肉舌）、味觉消失，多见于恶性贫血。

3. **神经系统**　主要见于 $VitB_{12}$ 缺乏，特别是恶性贫血患者。有时神经系统症状出现早于贫血，而当其病情进展到晚期时，往往不能为治疗所逆转。病变可累及周围神经、脊髓和脑部。表现包括对称性手足麻木、深感觉障碍、共济失调、部分腱反射消失或亢进、锥体束征阳性等。轻度脑功能障碍常表现为善忘、定向力障碍和抑郁，严重者偶可出现妄想、幻觉及躁狂等精神异常症状。

4. **其他**　叶酸缺乏时可有体重下降；$VitB_{12}$ 缺乏时可出现皮肤色素改变。

【实验室和辅助检查】

1. **血象**　呈大细胞性（MCV>100fl）贫血，以红细胞分布宽度（RDW）增加为最初表现。血片中红细胞大小不等，出现数量不等的大椭圆形红细胞是其特征。红细胞正常中间苍白区消失，可见 Howell-Jolly 小体、嗜碱性点彩等改变，偶见有核红细胞。中性粒细胞核分叶过多，5%以上的中性粒细胞核分叶≥5 叶，是本病早期表现之一。由于病变幼红细胞易发生原位凋亡，导致网织红细胞增多常不明显。严重者可呈全血细胞减少。

2. **骨髓象**　有核细胞增生活跃，各系细胞均呈巨幼变特征，改变与贫血程度正相关。其中红系最为显著，各阶段细胞体积增大，细胞核发育较胞浆迟缓，易见双核或多核巨幼红细胞，并可见核畸形、核碎裂、Howell-Jolly 小体等改变。类似表现也可见于粒细胞和巨核细系，以晚幼粒细胞和杆状核粒细胞明显。

3. **生化检查**　①叶酸和 $VitB_{12}$ 测定：血清叶酸<6.81nmol/L，血清 $VitB_{12}$<75pmol/L，但因检测影响因素较多，单纯的叶酸或 $VitB_{12}$ 水平下降并不能作为确诊依据。红细胞叶酸水平测定能

Notes

较为准确地反映体内叶酸的储存量，<227nmol/L 时提示叶酸缺乏。②$VitB_{12}$ 吸收试验：亦称 Schilling 试验，有助于判断 $VitB_{12}$ 缺乏的原因。③血同型半胱氨酸和甲基丙二酸测定：两者水平同时上升提示 $VitB_{12}$ 缺乏，叶酸缺乏时只有同型半胱氨酸升高。④脱氧尿核苷抑制试验：叶酸和 $VitB_{12}$ 缺乏时阴性。⑤其他：因无效造血，红细胞在骨髓内破坏，间接胆红素可轻度升高；大多数患者血清乳酸脱氢酶及其他红细胞酶类的活性升高，治疗后降低，是判断疗效的良好指标；如不伴有缺铁，多数患者血清铁升高，骨髓内外铁正常或轻度增多；恶性贫血患者胃液分析呈真性胃酸缺乏，营养性叶酸和 $VitB_{12}$ 缺乏在有效治疗后，胃酸可恢复正常；约半数恶性贫血患者可检出内因子抗体。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断详细的病史采集有助于判断诱因或基础疾病。结合相应症状和体征，如实验室检查符合大细胞性贫血，中性粒细胞核分叶过多，骨髓各系细胞出现典型的巨幼变，一般可明确诊断。叶酸和 $VitB_{12}$ 水平测定可帮助诊断，并确定贫血类型。必要时可选择其他相关实验室检查明确病因。试验性治疗给予叶酸或 $VitB_{12}$，如 4~6 天后网织红细胞上升，有助于确立诊断。

2. 鉴别诊断包括 ①其他可以引起全血细胞减少的疾病，如再生障碍性贫血；②血液学表现为巨幼变或大细胞贫血的疾病，如骨髓增生异常综合征、急性红白血病、甲状腺功能减低、肿瘤化疗后等；③$VitB_{12}$ 缺乏时导致的神经系统症状应与其他脱髓鞘疾病鉴别。

【治疗】

1. 原发病治疗 有诱因或基础疾病者应积极去除病因。

2. 叶酸治疗 一般选用口服制剂，5~10mg，每日三次。胃肠道吸收障碍者，可肌肉注射四氢叶酸钙，直至血红蛋白恢复至正常水平。

3. $VitB_{12}$ 治疗 初始肌肉注射 $VitB_{12}$ 100μg，每日一次，2 周后可改为每周一次，直至血象恢复正常。有神经系统受累者宜给予较大剂量（每日 500~1000μg）。对非吸收障碍者，后期治疗可给予等剂量口服药物。患有出血疾病如血友病可采用口服制剂。全胃切除或恶性贫血患者需终生维持治疗，$VitB_{12}$ 100μg 肌肉注射，每月一次。

如不能确定是何种维生素缺乏，应同时补充叶酸和 $VitB_{12}$，因 $VitB_{12}$ 缺乏患者单用叶酸后虽可缓解贫血但会加重神经系统损伤。叶酸或 $VitB_{12}$ 治疗后，患者网织红细胞在 4~6 天内即见上升，10 天左右达高峰，骨髓细胞巨幼变亦迅速改善，伴以血红蛋白的逐步恢复。大多数患者血象在 1~2 个月内恢复正常。如病情恢复不满意，应注意查找原因并加以纠正（如伴有缺铁，应补充铁剂）。

【预防】 加强营养知识的宣传教育，改善膳食质量，纠正偏食和不良烹调习惯，有助于营养性巨幼细胞性贫血的预防。易发人群如婴幼儿和孕妇尤其需注意合理饮食。孕期补充叶酸还可以明显降低胎儿神经管发育缺陷的发生。

【预后】 如及时诊断和治疗，多数患者恢复快，预后良好。$VitB_{12}$ 缺乏导致的神经系统损伤恢复较慢。

（吴德沛）

推荐阅读文献

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill Companies, 2010
2. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B_{12} deficiency. N Engl J Med, 2013, 368:149-160

Notes

第五章　溶血性贫血

要点：

1. 溶血性贫血是由于红细胞寿命缩短，骨髓造血功能失代偿而造成的贫血。

2. 溶血性贫血的病因和发病机制纷繁复杂，大体分为红细胞固有或内在缺陷和外部因素异常两大类。前者多为先天性，后者则引起获得性溶血。

3. 患者的临床表现主要取决于溶血的程度、速率、持续时间及心肺代偿能力和基础疾病，可有明显的差别。贫血、黄疸和脾肿大是慢性血管外溶血的特征，出现血红蛋白尿则提示血管内溶血。

4. 应根据溶血性贫血的病因针对性地进行治疗。

第一节　概　　述

溶血性贫血（hemolytic anemia）是由于红细胞破坏速率增加（寿命缩短），超过骨髓造血的代偿能力而发生的贫血。骨髓有6～8倍的红系造血代偿潜力。如红细胞破坏速率在骨髓的代偿范围内，则虽有溶血，但不出现贫血，称为溶血状态（hemolytic state）。正常红细胞的寿命约120天，只有在红细胞的寿命缩短至15～20天时才会发生贫血。根据溶血的速度、程度、部位和患者的代偿能力，患者的临床表现差别极大，自无明显症状直至危及生命的急重症不等。溶血性贫血占全部贫血的5%左右，可发生于各个年龄段。

【病因和发病机制】　溶血性贫血的根本原因是红细胞破坏加速，即红细胞寿命缩短。造成溶血的原因有200余种之多，大致可概括分为红细胞本身的内在缺陷和红细胞外部因素异常，前者除极个别例外，几乎全部是遗传性疾病，后者引起获得性溶血。

（一）红细胞内在缺陷

1. 红细胞膜缺陷　红细胞膜是双层磷脂结构，其间镶嵌着多种膜蛋白，包括红细胞抗原、受体及转运蛋白等，其中有一类称为细胞骨架蛋白，其功能是相互连接，形成网络支架结构，维持红细胞的正常形态和变形性。主要的细胞骨架蛋白有膜收缩蛋白包括α-收缩蛋白和β-收缩蛋白、锚蛋白、带3蛋白、蛋白4.1、蛋白4.2及肌动蛋白（actin）等。细胞骨架蛋白量和（或）质的缺陷以及蛋白之间相互作用的异常可造成红细胞膜支架异常，红细胞不能维持正常的双凹盘形状，出现各种异常的细胞几何形状变化和膜生化物理特性的改变。不同膜蛋白缺陷造成相应的几何形状的红细胞，如球形红细胞和椭圆形红细胞等（表6-5-1）。

2. 红细胞酶缺陷　因成熟红细胞丧失了细胞核、线粒体和核糖体，故不能继续合成蛋白和进行氧化磷酸化反应。然而，红细胞需要维持活跃的代谢，以保持其柔韧性、膜完整性和血红蛋白生理功能的完成。上述功能的完成有赖于红细胞所含的酶类及其参与的代谢过程。葡萄糖是红细胞能量代谢的主要底物。红细胞内葡萄糖代谢有两条主要途径：糖酵解途径和磷酸己糖旁路途径。前者是红细胞能量产生途径，而后者是红细胞的保护途径。在正常情况下，约90%

表 6-5-1 膜蛋白缺陷及其相应疾病

受累膜蛋白	疾病	注 解
锚蛋白	HS	典型 HS 最常见突变
带 3 蛋白	HS,SAO	在未切除脾患者血涂片中可见蘑菇形球形红细胞
α-收缩蛋白	HS,HE,HPP	典型 HE 最常见突变
β-收缩蛋白	HS,HE,HPP	在未切除脾患者血涂片中可见棘球形红细胞
蛋白 4.1	HE	HE 的非常见突变
蛋白 4.2	HS	常见于日本隐性遗传的 HS

注:HS:遗传性球形红细胞增多症
HE:遗传性椭圆形红细胞增多症
HPP:遗传性热异形红细胞增多症
SAO:东南亚卵形红细胞增多症

的葡萄糖通过糖酵解途径代谢,产生 ATP,为维持红细胞膜功能和各种生物反应提供能量。该途径酶缺陷可造成红细胞能量来源不足,导致细胞膜功能异常,产生溶血,其典型代表是丙酮酸激酶缺乏症。虽然只有 5% ~10% 葡萄糖通过磷酸己糖旁路途径代谢,但这是红细胞产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的唯一来源。NADPH 是谷胱甘肽代谢的重要辅酶。还原型谷胱甘肽是保护细胞免受氧化损伤的重要生理物质。磷酸己糖旁路代谢缺陷的结果造成还原型谷胱甘肽的减少,细胞易受氧化损伤,发生溶血。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase,G-6-PD)缺乏症是最常见的单磷酸己糖旁路代谢缺陷所致的遗传性溶血性贫血。成熟红细胞自身不能合成嘌呤和嘧啶,但却含有多种核苷酸代谢酶。某些嘌呤及嘧啶代谢酶异常可引起溶血性贫血。已发现 20 余种红细胞酶缺陷与溶血有关。

3. 珠蛋白异常 分为珠蛋白肽链结构异常(异常血红蛋白病)和肽链合成异常(珠蛋白生成障碍性贫血)两类。造成溶血的机制是异常血红蛋白在红细胞内易形成聚合体、结晶体或包涵体,造成红细胞的柔韧性和变形性降低,通过单核-巨噬细胞系统特别是脾脏时破坏增加。

(二) 红细胞外部因素异常

1. 免疫性因素 免疫性溶血是抗原抗体介导的红细胞破坏。抗体分为 IgG 和 IgM 两种,通过不同的机制介导溶血。IgG 抗体致敏的红细胞可直接被巨噬细胞识别(IgG Fc 受体结合),造成溶血,而 IgM 抗体包被的红细胞则通过补体系统激活而引起溶血。根据抗体的最佳活动温度分为温抗体型抗体和冷抗体型抗体,临床上以前者引起的溶血为常见。抗体介导的溶血可为自身免疫或同种异体免疫攻击的结果。

2. 非免疫性因素 ①物理和创伤性因素:如烧伤、人工心脏瓣膜、微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia)和行军性血红蛋白尿症等。②生物因素:多种感染可引起溶血,包括原虫和严重细菌感染。③化学因素:某些化学物质(包括药物)和毒物可以通过氧化或非氧化作用破坏红细胞。G-6-PD 缺乏症患者对氧化性物质特别敏感。某些毒蛇的蛇毒中含有溶血成分,被咬伤者可出现溶血。④其他:阵发性睡眠性血红蛋白尿症是一种获得性红细胞酶缺陷所致的溶血病。患者的受累红细胞对补体介导的溶血敏感性增高,造成血管内溶血。非免疫性溶血因素见表 6-5-2。

3. 溶血发生的场所 根据溶血部位分为血管内溶血和血管外溶血,前者红细胞破坏发生在血循环中,后者发生在单核-巨噬细胞系统中。血管内溶血的典型特征是血红蛋白血症(hemoglobinemia)和血红蛋白尿(hemoglobinuria),慢性血管内溶血因为肾小管上皮重吸收血红蛋白代谢产物可出现含铁血黄素尿。血管外溶血主要发生于脾脏,临床表现一般较轻,可有血清游离血红素轻度升高,不出现血红蛋白尿。巨幼细胞性贫血等疾病时,骨髓的幼红细胞释放入外周血前可发生自发破坏,称为无效红细胞生成或原位溶血(hemolysis in situ),本质上也是一种血管外溶血。

Notes

表 6-5-2 溶血性贫血的病因和发病机制分类

遗传性	获得性
红细胞膜缺陷	免疫性
遗传性球形红细胞增多症	自身免疫性溶血性贫血(AIHA)
遗传性椭圆形红细胞增多性疾病	温抗体型 AIHA
普通型椭圆形红细胞增多症	特发性 AIHA
双重杂合子椭圆形红细胞增多症	继发性或症状性 AIHA
热异形红细胞增多症	药物诱发性 AIHA
球形椭圆形红细胞增多症	冷抗体型 AIHA
东南亚卵形红细胞增多症	冷凝集素综合征
遗传性口形红细胞性疾病	阵发性冷性血红蛋白尿症
口形红细胞增多症	血型不合输血
干瘪红细胞增多症	新生儿溶血病
中间型口形红细胞综合征	微血管病性溶血性贫血
遗传性棘形红细胞性疾病	溶血尿毒综合征
β 脂蛋白缺乏症	血栓性血小板减少性紫癜
McLeod 表型综合征	弥散性血管内凝血
红细胞酶缺陷	恶性肿瘤诱发性
磷酸己糖旁路和谷胱甘肽代谢酶异常疾病	化学治疗诱发性
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	恶性高血压
谷胱甘肽还原酶缺乏症	物理或机械因素
谷胱甘肽过氧化物酶缺乏症	烧伤
谷胱甘肽合成酶缺乏症	人工心脏瓣膜
葡萄糖酵解途径酶异常疾病	行军性血红蛋白尿症
丙酮酸激酶缺乏症	生物或感染因素
其他葡萄糖酵解酶缺乏症	原虫感染
己糖激酶缺乏症	疟疾
磷酸葡萄糖异构酶缺乏症	弓形虫病
磷酸果糖激酶缺乏症	利什曼原虫病
磷酸丙糖异构酶缺乏症	锥虫病
磷酸甘油酸激酶缺乏症	巴贝虫病
磷酸果糖醛缩酶缺乏症	细菌感染
红细胞核苷酸代谢酶异常疾病	巴尔通体病
嘧啶 5'-核酸酶缺乏症	梭状芽胞杆菌败血症
腺苷脱氨酶增多症	霍乱
腺苷酸激酶缺乏症	伤寒
珠蛋白结构异常和合成障碍	化学因素(包括药物、生物毒素)
异常血红蛋白病	氧化性药物和化学物
镰状细胞贫血综合征	非氧化性药物和化学物
不稳定血红蛋白病	毒蛇咬伤
血红蛋白 M 病	毒蕈中毒
氧亲和力异常血红蛋白病	获得性膜缺陷
珠蛋白生成障碍性贫血	阵发性睡眠性血红蛋白尿症
	脾功能亢进

Notes

【分类】 溶血性贫血有多种临床分类方法。按发病和病情可分为急性溶血和慢性溶血。按溶血部位可分为血管内溶血和血管外溶血。临床意义较大的是按病因和发病机制分类(表6-5-2)。

【临床表现】 患者的临床表现主要取决于溶血的场所、程度、速率等及持续的时间以及心肺代偿能力和基础病。因上述因素的差异,不同类型溶血性贫血的临床表现可有明显的差别。虽然溶血性贫血的病种繁多,但具有某些相同特征。

慢性溶血多为血管外溶血,发病缓慢,表现贫血、黄疸和脾肿大三大特征。因病程较长,患者呼吸和循环系统往往对贫血有良好的代偿,症状较轻。溶血所致的黄疸多为轻至中度,不伴皮肤瘙痒。由于长期的高胆红素血症,患者可并发胆石症和肝功能损害。在慢性溶血过程中,由于某些诱因如病毒性感染,患者可发生暂时性红系造血停滞,持续1~3周,称为再生障碍性危象(aplastic crisis)。

急性溶血发病急骤,短期大量溶血引起寒战、发热、头痛、呕吐、四肢腰背疼痛及腹痛,继之出现血红蛋白尿。严重者可发生明显衰竭或休克。其后出现黄疸和其他严重贫血的症状和体征。

【实验室和辅助检查】 除一般的实验室贫血检查如CBC外,溶血性贫血还应根据需要进行筛检和特殊检查:①红细胞破坏增加的检查;②红系造血代偿性增生的检查;③针对不同溶血性贫血的特殊检查。前两者属于溶血筛查试验,后者用于确立病因和鉴别诊断。本节概述溶血性贫血的一般性检查(表6-5-3),特殊检查将在溶血性贫血疾病各论中讨论。检查的选择原则是首先进行筛查,待确定溶血后,再在初步判断病因的基础上有针对性的选用。

表6-5-3 溶血性贫血的一般实验室检查

红细胞破坏增加的检查	红细胞生成代偿性增生的检查
胆红素代谢(血游离胆红素升高)	网织红细胞计数(升高)
尿分析(尿胆原升高,胆红素阴性)	外周血涂片(出现有核红细胞)
血清结合珠蛋白(降低)	骨髓检查(红系造血增生)
血浆游离血红蛋白(升高)	红细胞肌酸(升高)
尿血红蛋白(阳性)	
尿含铁血黄素(阳性)	
乳酸脱氢酶(升高)	
外周血涂片(破碎和畸形红细胞升高)	
红细胞寿命测定(缩短,限于研究用)	

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断 贫血、黄疸和脾大是大多数慢性溶血的共同表现。实验室检查有红细胞破坏增多和红系造血代偿性增生的证据。出现血红蛋白尿则强烈提示急性血管内溶血。根据初步诊断再选用针对各种溶血性贫血的特殊检查,确定溶血的性质和类型。

2. 鉴别诊断 因溶血状态(代偿)和溶血性贫血(失代偿)均有溶血性黄疸和骨髓代偿性红系增生,故应与表现为黄疸伴或不伴有贫血的疾病相鉴别(表6-5-4)。

表6-5-4 需与溶血性贫血鉴别的疾病

贫血伴有网织红细胞增多 　出血 　缺铁性贫血或巨幼细胞贫血的恢复期 黄疸伴贫血(尿胆红素阴性) 　无效造血(骨髓内溶血) 　体腔或组织内出血	黄疸不伴贫血(尿胆红素阴性) 　胆红素结合障碍(如Crigler-Najjar综合征) 　新生儿高胆红素血症 　药物诱发性高胆红素血症 　家族性非溶血性黄疸(Gilbert综合征)

Notes

【治疗】 溶血性贫血是一组异质性疾病,其治疗应因病而异。正确的诊断是有效治疗的前提。下列是溶血性贫血的治疗原则。

1. 去除病因 获得性溶血性贫血如有病因可寻,去除病因后可望治愈。药物诱发性溶血性贫血停用药物后,病情可能很快恢复。感染所致溶血性贫血在控制感染后,溶血即可终止。

2. 成分输血 因输血在某些溶血性贫血可造成严重的反应,故其指征应从严掌握。阵发性睡眠性血红蛋白尿症输血后可能引起急性溶血发作。自身免疫性溶血性贫血有高浓度自身抗体者可造成配型困难。此外,输血后且可能加重溶血。因此,溶血性贫血的输血应视为支持或挽救生命的措施,应采用去白细胞成分输血,必要时采用洗涤红细胞。

3. 糖皮质激素和其他免疫抑制剂 主要用于免疫介导的溶血性贫血。糖皮质激素对温抗体型自身免疫性溶血性贫血有较好的疗效。环孢素和环磷酰胺对某些糖皮质激素治疗无效的温抗体型自身免疫性溶血性贫血或冷抗体型自身免疫性溶血性贫血可能有效。

4. 脾切除术 适用于红细胞破坏主要发生在脾脏的溶血性贫血,如遗传性球形红细胞增多症、对糖皮质激素反应不良的自身免疫性溶血性贫血、某些血红蛋白病及脾功能亢进,切脾后可不同程度的缓解病情。

5. 其他治疗 严重的急性血管内溶血可造成急性肾衰竭、休克及电解质紊乱等致命并发症,应予积极处理。某些慢性溶血性贫血叶酸消耗增加,宜适当补充叶酸。慢性血管内溶血增加铁丢失,证实缺铁后可用铁剂治疗。慢性长期溶血输血依赖者(如重型珠蛋白生成障碍性贫血)必须注意铁负荷过载,应在发生血色病(hemochromatosis)造成器官损害前进行预防性祛铁治疗。造血干细胞移植可应用于部分重型珠蛋白生成障碍性贫血和难治性阵发性血红蛋白尿症患者。基因治疗对于遗传性溶血性贫血具有潜在应用前景。

第二节 遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis,HS)是一种红细胞膜先天性缺陷所致的溶血性贫血。临床特点为自幼发生的贫血、间歇性黄疸和脾肿大。不同患者病情程度可有较大变化。本病见于世界各地,国内亦屡有报道,但缺乏统计学数据。本病男女均可罹患。

【发病机制】 本病患者多为常染色体显性方式遗传,少数可为常染色体隐性遗传,前者多为杂合子(纯合子不能生存),后者可为纯合子或复合杂合子。无家族史的散发病例可能由基因突变所致。本病病理生理基础是细胞骨架异常。红细胞骨架是以膜收缩蛋白为主,通过与多种膜相关蛋白连接构成的网络状支架,紧贴于红细胞双层磷脂膜的胞浆面,功能是维持红细胞正常形态。目前已发现4种细胞骨架相关蛋白异常:①锚蛋白缺乏:红细胞锚蛋白(ankyrin)是膜收缩蛋白的主要结合位点,故前者缺乏常伴以后者的缺少。在锚蛋白缺乏引起的HS,收缩蛋白和锚蛋白两者等比例的减少。锚蛋白基因位于第8号染色体上,转录异常或短臂缺失均可导致其合成减少。75%~80%的常染色体显性遗传的HS同时有锚蛋白和收缩蛋白的缺乏。②膜收缩蛋白缺乏:多继发于锚蛋白异常,单纯缺乏者少见。膜收缩蛋白分为α-收缩蛋白和β-收缩蛋白。α-收缩蛋白突变呈隐性遗传方式,而β-收缩蛋白突变则见于显性遗传家族。因为α-收缩蛋白的生物合成是β-收缩蛋白的3倍,所以α-收缩蛋白缺乏的杂合子可以合成足够的蛋白,而没有表现;相反,β-收缩蛋白缺乏的杂合子则可有表现。③带3蛋白缺乏:见10%~20%显性遗传的HS,病情轻微或中等,常伴有蛋白4.2的平行减少。④蛋白4.2缺乏:较少见,可为基因异常的原发表型,也可为带3蛋白缺乏的继发现象。

上述各亚型皆具有其特定的基因突变及其编码蛋白的异常。患者可表现为单一或复合蛋白缺陷。值得注意的是,不同的基因突变可造成HS患者同一膜蛋白的异常。近年来,已发现类型繁多的基因突变。因各种膜骨架蛋白异常对红细胞稳定性的影响不同以及复杂的分子背景,故造成了

Notes

本病临床表现上的极大差异。异常的细胞骨架蛋白不能为红细胞脂质膜提供足够的支持，膜稳定性降低，红细胞不能维持正常的双凹盘形状而变为球形，细胞表面积也随之减少。一般来说，HS 患者红细胞球形变的程度、渗透性脆性的变化及溶血的轻重与膜收缩蛋白的缺乏成正比。

球形红细胞的变形性降低，不易通过脾索内皮细胞间隙，扣留在脾脏被巨噬细胞吞噬破坏，造成血管外溶血。此外，HS 的红细胞骨架蛋白缺陷引起若干继发性代谢变化：穿膜钠和钾流增加，造成 ATP 酶活性升高，导致 ATP 的消耗、糖酵解率加快和 2,3-二磷酸甘油酸浓度降低，后者可造成细胞内 pH 下降（细胞内酸中毒）。上述作用的结果造成球形红细胞的变形性进一步降低，加速在脾内的破坏。

【临床表现】 HS 是一组异质性极强的疾病（包括遗传方式、基因突变和蛋白异常），贫血程度不等，自无表现至重度溶血。大体上，约 1/3 为轻度贫血，2/3 为中度贫血，重度患者约占 5%。有临床表现者的共同特征是贫血、黄疸和脾肿大。黄疸可呈间歇性。约 1/3 的患者在新生儿期有明显的病理性黄疸，严重者可能发生核黄疸，此后则少有严重黄疸。约 75% 的患者有脾大，多为轻中度。显性遗传家族中多代受累者不少见。隐性遗传的纯合子或复合杂合子患者多呈重度贫血，而父母表现正常。

多数患者在长期的病程中出现再障危象，病毒感染是常见诱因，尤其是微小病毒 B19。叶酸缺乏是诱发危象的另一原因，系长期代偿性红系造血，叶酸需求增加而供应不足所致，多见于孕妇和肝病患者。叶酸缺乏所致者较感染诱发者发病缓慢。再障危象的临床表现为血红蛋白急剧下降和网织红细胞减少（reticulocytopenia）或缺如，持续约 1～2 周。与其他慢性溶血病一样，患者常并发胆石症并可能因此而就诊。其他较少见的并发症有下肢复发性溃疡、慢性红斑性皮炎和痛风等。异位骨髓虽罕见（多位于肾盂和椎旁），但能形成肿块，可误诊为肿瘤，应注意鉴别。

【实验室和辅助检查】 符合慢性溶血性贫血的实验室检查特点，主要检查如下。

1. 血象 ①贫血：多为轻或中度，危象发作时贫血迅速加重。轻型患者可无明显贫血。②红细胞指数和形态学：MCV 多在正常范围或轻度减低，MCHC 常有升高。外周血涂片可见红细胞大小不匀及比例不等的小球形红细胞，多在 10% 以上（正常人<5%），可高达 60%～70%。此类细胞的特点是直径小、染色深及中心淡染区消失。约 20% 的 HS 患者血片中见不到典型球形红细胞。某些患者还可出现其他异常形态红细胞，如棘细胞或刺细胞（多为 β-膜收缩蛋白缺乏）、球形口细胞、椭圆形口细胞以及异形红细胞等。③网织红细胞：比例升高，但在危象期可明显降低。

2. 骨髓象 红系造血增生明显，幼红细胞比例升高，严重者可出现髓/红比例导致。再障危象时骨髓幼红细胞明显减少。骨髓检查并非诊断本病所必需。

3. 红细胞渗透性脆性试验 目前仍是 HS 最重要的筛查试验。异常球形红细胞在低渗盐水中较正常红细胞易于溶血，即渗透性脆性升高。正常红细胞约在 0.42%～0.46% 盐水浓度时开始溶血，0.32% 时完全溶血。本病红细胞可在 0.52%～0.72% 时开始溶血，0.42% 时完全溶血。试验方法包括有新鲜渗透性脆性试验和酸化甘油溶血试验，后者敏感性较高。渗透性脆性试验阴性不能排除 HS，约 20% 的 HS 患者试验可为阴性。缺铁、阻塞性黄疸和再障危象恢复期均可对渗透性脆性试验产生负性影响。

4. 红细胞膜研究 分析锚蛋白、收缩蛋白和带 3 蛋白等膜骨架蛋白可以确定细胞膜异常所在，方法如 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳。此非常规检查，但有助于诊断疑难病例和深入认识本病的膜蛋白生物学异常。

5. 分子生物学检查 HS 的膜蛋白都有其相应的基因异常，可用单链构象多态性分析、等位基因连锁分析和微卫星长度多态性分析等分子生物学技术加以检查，主要用于研究目的。

6. 其他检查 其他溶血的非特异性筛查试验包括血清间接胆红素升高，尿胆原升高和乳酸脱氢酶升高等。应检查血清叶酸和 $VitB_{12}$，以判断有无缺乏。抗人球蛋白试验（Coombs test）有助于排除自身免疫性溶血。如有溶血危象，应筛查可疑病毒如微小病毒 B19、单纯疱疹病毒及

Notes

EB 病毒等。对既往多次输血的患者，应评估机体铁负荷。

较新的 HS 检查方法包括红细胞渗透梯度激光衍射试验、低渗冷溶血试验以及伊红-5-马来酰亚胺结合试验等，具有较高的敏感度和特异度，对鉴别免疫性或非细胞膜性溶血颇有帮助，但有待普及。

【诊断和鉴别诊断】 典型患者根据病史、体检（贫血、黄疸和脾大）及相关的实验室检查，结合家族遗传史，大多数可以做出诊断。中度至重度贫血者就诊和确诊年龄较小，而轻型患者至成年才获诊断者并不少见。轻微型或亚临床型患者可能从不出现症状，从而终生未获诊断，或在出现溶血危象时才首次就诊，此时患者网织红细胞降低，骨髓幼红细胞减少，可能造成误诊，应予注意。HS 的病情可大致分为轻度、中度和重度（表 6-5-5），有助于治疗方式的选择。评估病情程度宜在患者病情稳定后进行。

表 6-5-5 HS 病情分级参考标准

指标	轻度	中度	重度
Hb(g/L)	>110	80～110	60～80
网织红细胞(%)	3～6	>6	>10
非结合胆红素(μmol/L)	17～34	>34	>51
脾切除	童年或少年期不需要	学龄期需要	尽量推迟至 6 岁以后
膜收缩蛋白/RBC(正常%)*	80～100	50～80	40～60

*非必需指标

HS 应与其他溶血性贫血鉴别。成年发病又无家族史者与自身免疫性溶血性贫血的鉴别有时会成为临床难题，因后者也可出现球形红细胞及渗透性脆性减低，Coombs 试验阳性有助于鉴别，如为阴性则增加区分难度，红细胞膜蛋白和和相应基因分析有助于两者的鉴别。其他需鉴别的疾病还有如黄疸型病毒性肝炎以及先天性非球形红细胞溶血性贫血等。叶酸、$VitB_{12}$ 及铁缺乏可造成红细胞各项指标的变化，从而掩盖 HS 典型形态学特征。

【治疗】 除个别常染色体隐性遗传和某些重度病例外，脾切除对大多数 HS 有显著疗效。术后球形红细胞虽依然存在，但红细胞寿命延长，数天后即可见黄疸减轻和血红蛋白浓度上升。脾切除还可防止胆石症和再障危象等并发症的发生。小儿患者（<6 岁）切脾后发生严重细菌感染（特别是肺炎球菌）的机会显著增加，感染死亡率可高出正常人群 200 倍之多。因此，除非患儿病情较重（需经常输血或影响生长发育），应待年龄超过 6 岁后进行手术。对年长儿和成人患者不必一律切脾，如病情轻微，无须输血，则无强烈手术指征。患者尤其是儿童切脾前应给予肺炎球菌三联疫苗，术后亦需定期接种疫苗，以期提高免疫力，减少严重感染机会。对术后长期口服抗生素预防策略仍存有争议。

多数 HS 患者因良好的红系造血代偿而不出现明显贫血，故不必输血。重症婴幼儿患者因代偿能力不足，早期（1 年内）可能需要间断输血，此后即可脱离。并发感染或妊娠患者可能诱发再障危象，如出现严重贫血可能需要输血支持。危象多在 3 周内缓解。

如同所有的溶血性贫血一样，HS 患者应注意补充叶酸，尤其是未切脾的中度和重度患者和孕妇，以预防危象发生。

第三节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）缺乏症（erythrocyte glucose-6-phophate dehydrogenase deficiency）是指参与红细胞磷酸戊糖旁路代谢的 G-6-PD 活性降低和（或）酶性质改变导致的以

Notes

溶血为主要表现的一种遗传性疾病。是已发现的20余种遗传性红细胞酶病中最常见的一种。本病见于世界各地,以东半球热带和亚热带为多见。国内流行病学调查资料表明,以广西、海南岛和云南省多见,淮河以北较少见。

【发病机制】 G-6-PD基因位于X染色体(q28),呈X连锁不完全显性遗传,男性多于女性。杂合子女性因Lyon现象(两条X染色体中一条随机失活),细胞G-6-PD活性差异很大。G-6-PD蛋白含515个氨基酸,分子量59kd。目前已发现140余种基因变异型G-6-PD,其中约半数酶活性正常,不发生溶血。

G-6-PD参与的磷酸己糖旁路代谢途径是红细胞产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)的唯一来源。NADPH是红细胞重要的还原物质,可将氧化型谷胱甘肽转变为还原型谷胱甘肽(GSH)。G-6-PD缺乏导致NADPH和GSH的减少,故接触氧化物质(药物、蚕豆及感染)后,造成GSH耗竭,引起细胞膜巯基的直接氧化损伤,并生成高铁血红素和变性珠蛋白包涵体即为海因小体(Heinz body)。上述改变使红细胞柔韧性下降,易于被脾和肝脏中巨噬细胞吞噬发生血管外溶血,但也可发生血管内溶血。

【临床表现】 G-6-PD缺乏症患者的溶血程度轻重不一。根据溶血诱因有如下4种表现类型。

(一)急性溶血性贫血

患者在疾病稳定期无贫血表现,只在某些诱发因素作用下才发生急性溶血。常见诱因包括应用有氧化性质的药物、某些类型感染和代谢紊乱状态。药物诱发者中以伯氨喹溶血为典型代表。患者用药1~4天后出现急性血管内溶血发作,程度与酶缺陷程度及药物剂量有关。药物诱发的溶血过程多呈自限性,停药后7~10天溶血逐渐停止。同时,由于骨髓代偿增生,大量新生红细胞具有较强的酶活性,故即便继续用药,后期溶血也有缓解趋势。常见的药物包括:抗疟药(伯氨喹、奎宁等),解热镇痛药(阿司匹林、对氨基水杨酸等),磺胺类等。感染诱发的溶血一般表现较轻,但亦有发生严重血管内溶血和肾衰竭的报道。糖尿病酸中毒也可诱发G-6-PD缺乏症患者发生急性溶血。

(二)蚕豆病

患者以儿童居多,男性多于女性。发病具有明显的季节性,集中于蚕豆收获季节(3月~5月)。患者有进食新鲜蚕豆史(哺乳期婴儿可因母亲进食蚕豆诱发,亦有进食干蚕豆和接触花粉而发病者),可在摄入后数小时至数天(最长15天)突然发病。病程呈急性血管内溶血过程。蚕豆引起溶血的程度与进食量无关,机制尚未完全阐明,可能与蚕豆中富含的某些嘧啶葡萄糖苷配基有关。

(三)先天性非球形细胞性溶血性贫血

患者在新生儿期即可有黄疸和贫血,溶血表现变化颇大,从轻度至重度不等,但多为轻中度。溶血常无明显诱因,但氧化性物质(包括药物、化学物及蚕豆等)和病毒感染可加重溶血。

(四)新生儿高胆红素血症

主要机制可能在于红细胞破坏加速而肝脏处理胆红素能力不足导致。严重的新生儿可发生胆红素脑病(bilirubin encephalopathy),导致明显的神经系统损害甚至死亡。

【实验室和辅助检查】 分为G-6-PD活性筛选试验和定量测定两类。

1. G-6-PD活性筛选试验 国内常用者为:①高铁血红蛋白还原试验:正常还原率>75%(脐血>78%);中度缺乏(杂合体)74%~31%(脐血77%~41%);严重缺乏(纯合体或半合体)<30%(脐血<40%)。②荧光斑点试验:正常10min出现荧光;中度缺乏10~30min出现荧光;严重缺乏30min不出现荧光。③硝基四氮唑蓝纸片法:正常活性纸片呈紫蓝色;中度缺乏纸片呈淡紫蓝色;严重缺乏纸片仍为红色。高铁血红蛋白还原试验敏感性最强,荧光斑点试验特异性最高。

Notes

2. 红细胞 G-6-PD 活性测定　能准确定量分析酶活性，是最可靠的诊断依据。方法有多种，但本病各种测定结果均应低于正常平均值的40%。溶血高峰期及恢复期酶的活性可接近正常值，通常在急性溶血后2～3个月后复查能较为准确反映患者的 G-6-PD 活性。

【诊断】　G-6-PD 缺乏症患者病情轻重不一，缺乏特异性，可表现为血管内溶血，但也可表现为血管外溶血。因此，本病的诊断主要依靠实验室证据。疑似病例，如筛选试验中有两项中度异常或一项严重异常，或定量测定异常即可确立诊断。

【防治】　对急性溶血者，一方面应注意去除诱因，另一方面需注意纠正水、电解质、酸碱失衡和肾功能不全等。输红细胞（避免亲属血）及使用糖皮质激素有助于改善病情。切脾一般无效。严重的高胆红素血症新生儿可选用光照疗法或换血疗法，以避免发生胆红素脑病。

第四节　血红蛋白病

遗传性血红蛋白病包括珠蛋白生成障碍性贫血（地中海贫血）和异常血红蛋白病（hemoglobinopathy）两大类，前者是由于控制珠蛋白链合成的基因异常造成一种或几种链减少，链结构正常但比例失衡，后者是由于基因突变导致珠蛋白结构异常。

一、珠蛋白生成障碍性贫血

珠蛋白生成障碍性贫血（thalassemia）原称地中海贫血（mediterranean anemia）。本病是由于一种或几种正常珠蛋白肽链合成障碍（部分或全部缺乏）而引起的遗传性溶血性疾病。本病呈世界性分布，多见于地中海区域、中东、印度以及东南亚地区，是最常见的人类遗传性疾病。我国则以西南和华南一带为高发区，北方少见。

【遗传和发病机制】　血红蛋白是由二对不同珠蛋白肽链的四聚体和血红素组成。正常人红细胞含有三种血红蛋白：①血红蛋白 A（HbA）：由一对 α 链和一对 β 链组成（$\alpha_2\beta_2$），是成人的主要血红蛋白，占 Hb 总量的95%以上；②血红蛋白 A_2（HbA_2）：由一对 α 链和一对 δ 链组成（$\alpha_2\delta_2$），出生6～12个月后占 Hb 总量的2%～3%；③胎儿血红蛋白（HbF）：由一对 α 链和一对 γ 链组成（$\alpha_2\gamma_2$），是胎儿期的主要血红蛋白，出生时占 Hb 总量的50%～95%，此后比例迅速下降，半年后降为1%左右。珠蛋白各肽链受不同的基因控制。α-珠蛋白基因簇位于16号染色体，由3个基因组成（$\alpha/\alpha_1/\alpha_2$）。β-珠蛋白基因簇位于11号染色体，含有5个基因（E/γ-G/γ-A/δ/β）。

本病的分子病理生理学基础是一种或几种珠蛋白基因的突变，造成相应珠蛋白链合成减少或缺乏，珠蛋白链比例失衡。因为正常血红蛋白由两对不同珠蛋白肽链以1∶1比例构成，一种肽链的减少使另一种肽链过多，过剩的肽链在红细胞内聚集并形成不稳定产物，导致红细胞寿命缩短。另外，正常血红蛋白合成减少造成低色素性小细胞性贫血。

α 珠蛋白生成障碍性贫血大多数因基因缺失所致，少数可由非缺失性突变引起，因受累形式或程度不同造成多种表型。α 链合成障碍使含有此链的血红蛋白（HbA、HbA_2 和 HbF）生成减少。在胎儿期和新生儿期导致 γ 链过剩，在成人造成 β 链过剩。过剩的 γ 链和 β 链可聚合成 Hb Bart（γ_4）和 Hb H（β_4）。这两种血红蛋白对氧有高度亲和力。含有此类血红蛋白的红细胞不能为组织充分供氧，造成组织缺氧。

β 珠蛋白生成障碍性贫血大片基因缺失者少见，常见突变包括单个碱基改变，小缺失，关键部位的碱基插入等，造成 β 链合成降低。若1个 β 基因受累（杂合子），病情较轻，如双基因均受累（纯合子），则表现为中或重度贫血。β 链缺乏不能合成 HbA，γ 链代偿性增加，构成 HbF（$\alpha_2\gamma_2$），成为主要的血红蛋白成分。过剩的 α 链自聚为不稳定的聚合体，在幼红细胞内沉淀形成包涵体，造成红细胞僵硬和膜损伤，引起溶血。

因涉及珠蛋白基因突变的种类及其影响繁多，故本组疾病呈现高度异质性。本病按受累的

Notes

珠蛋白链命名，分为α、β、γ、δ、δβ 和 εγδβ 珠蛋白生成障碍性贫血，临床上以前两种最为重要。珠蛋白生成障碍性贫血呈常染色体不完全显性遗传。

【临床表现和实验室检查】

（一）α 珠蛋白生成障碍性贫血

正常人自父母双方各继承 2 个 α 基因（αα/αα）。根据 α 基因缺失的数目（α 链缺乏程度）和临床表现分为 4 种类型。

1. **静止型携带者（silent carrier）** 是 α 珠蛋白生成障碍性贫血中常见的亚临床类型。患者为 α^+ 基因和正常 α 基因的杂合子（αα/αo），4 个 α 基因只有 1 个受累，α/β 链合成比例接近正常（0.9）。患者无临床表现，亦无贫血，不出现 H 包涵体。唯 MCV 和 MCHC 可轻度降低。出生时 Hb Bart 占 1% ~2%，3 个月后即消失。双亲任一方可为 α 珠蛋白生成障碍性贫血。此型在临床上常被忽略。

2. **α 珠蛋白生成障碍性贫血性状（α thalassemia trait）** 患者 2 个 α 基因受累，可为 α^0 基因和正常 α 基因的杂合子（αα/oo），也可为 α^+ 基因的纯合子（αo/αo），α/β 链合成比例为 0.6。患者无明显临床表现。实验室检查血红蛋白在正常范围或轻微降低。红细胞平均指数 MCV 和 MCHC 降低，呈小细胞低色素性。亮甲酚蓝孵育后红细胞内可见少量 H 包涵体。出生时 Hb Bart 可占 5% ~15%，数月后消失，血红蛋白电泳正常。因本病临床表现不显著，患者多在家系调查时被发现。

3. **血红蛋白 H 病（HbH disease）** 患者 3 个 α 基因受累（oo/αo），以地中海和东南亚地区最为多见。双亲一方系 α^0（αα/oo）珠蛋白生成障碍性贫血性状，另一方是 α^+（αα/αo）静止型携带者。患者仅能合成少量 α 链，过剩的 β 链聚合成 4 聚体（β_4），即 HbH。临床表现为轻至中度贫血。患儿出生时情况良好，生后 1 年出现贫血和脾大。约 1/3 患者因红系造血扩张造成骨骼改变。妊娠、感染和接触氧化性药物可加重贫血和黄疸。实验室检查血红蛋白多在 70 ~100g/L 之间，贫血呈明显小细胞低色素性，靶形红细胞、点彩红细胞和破碎红细胞多见。网织红细胞轻度升高。亮甲酚蓝孵育后红细胞内出现多量 H 包涵体。出生时，血红蛋白电泳 Hb Bart 可占 20% ~40%，此后数月内渐被 HbH 代替，并维持在 5% ~40% 的水平。

4. **重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血（α thalassemia major）** 患儿 4 个 α 基因均缺乏，无 α 链生成，胎儿不能合成正常的 HbF，过剩的 γ 链聚合成 Hb Bart（γ_4）。该型是所有珠蛋白生成障碍性贫血中病情最严重者。胎儿多在妊娠 30 ~40 周时宫内死亡。如非死胎，娩出婴儿呈发育不良、明显苍白、全身水肿伴腹水、心肺窘迫症状严重、肝脾显著肿大，称为 HbBart 胎儿水肿综合征（Hemoglobin Bart hydrops fetalis syndrome）。患儿多在出生后数小时内因严重缺氧而死亡。实验室检查血红蛋白常变动于 40 ~100g/L，呈明显低色素性，血片中可见破碎红细胞以及靶形细胞、有核红细胞、网织红细胞增多。血红蛋白电泳分析 Hb Bart 可占 80% ~100%，有少量 HbH。含 α 链的 HbA、HbA_2、HbF 缺如。

（二）β 珠蛋白生成障碍性贫血

正常人自父母双方各继承 1 个 β 基因。已发现多种类型 β 珠蛋白生成障碍性贫血，常见者有：

1. **静止型携带者（silent carrier）** 与 α 珠蛋白生成障碍性贫血静止型携带者类似，无临床症状，只有红细胞平均指数的降低。

2. **轻型 β 珠蛋白生成障碍性贫血性状（β thalassemia minor）** 患者为杂合子，只有 1 个 β 基因异常。患者无明显临床表现或有轻度贫血，体征可有轻度黄疸及肝脾肿大。实验室检查血红蛋白多在 100g/L 以上，红细胞平均指数降低。血涂片示红细胞呈明显的小细胞低色素性改变、靶形红细胞及嗜点彩红细胞，但无明显红细胞大小不均。血红蛋白电泳示 HbA_2 和（或）HbF 升高，HbA_2>3.5%，HbF 轻度升高，但不超过 5%。患者通常是在家系研究或其他检查时被发现。

Notes

3. **中间型β珠蛋白生成障碍性贫血(β thalassemia intermedia)**　临床表现介乎轻型和重型之间,遗传学背景呈复杂的杂合子状态。本型血红蛋白变动范围较大,病情稳定时不必输血。脾轻度至中度肿大。病情较重者可有轻度骨骼改变。患者可生存至成年并有正常性发育,但青春期常延迟。本病实验室检查阳性发现可与重症者相仿,只是不如后者严重。HbF 浓度 10%左右。

4. **重型珠蛋白生成障碍性贫血(β thalassemia major)**　又称 cooley 贫血。患者为纯合子(2 个 β 基因相同异常)或双重杂合子(2 个 β 基因异常不同)。本型患者以明显贫血并依赖输血为特点。因胎儿血红蛋白主要为 HbF,所以患儿出生时表现正常。随着血红蛋白合成由 HbF 向 HbA 转变,数月后逐渐出现贫血并进行性加重,伴苍白、黄疸及肝脾肿大,尤以脾大为显著。患儿发育不良,智力迟钝,性成熟障碍。长期反复输血者可导致含铁血黄素沉着症及相关的脏器损害。患者可并发胆石症和下肢溃疡。因骨骼改变造成特殊面容,表现为眼距增宽、鼻梁低平、前额突出、上颌前伸。X 线检查可见骨质疏松、骨皮质变薄及髓腔扩张,颅骨骨小梁清晰,由内板向外放射,造成"发刺"样图像。长骨可发生病理性骨折。实验室检查发现多为严重贫血,血红蛋白 25～65g/L,呈显著小细胞低色素性。血片中可见幼红细胞、红细胞大小不等、中心苍白区明显扩大、嗜碱性点彩细胞和靶形细胞增多。网织红细胞升高。甲紫染色骨髓幼红细胞内可见 α 链聚集而成的包涵体。红细胞渗透性脆性显著降低。骨髓红系造血极度增生,细胞内外铁增多。血红蛋白电泳 HbF>30%,为本病重要诊断依据。HbA 多<40%。本病预后不良,患儿多在 5 岁左右死亡。该型临床比例不高。

5. **β珠蛋白生成障碍性贫血复合β珠蛋白链结构异常**　经典的珠蛋白生成障碍性贫血的定义为一种或几种正常珠蛋白肽链合成障碍而非珠蛋白肽链结构异常,但现已明确两者可以并存,称为珠蛋白生成障碍性贫血性血红蛋白病(thalassemic hemoglobinopathy)。此种复合型 β 珠蛋白生成障碍性贫血中最重要的是 HbE/β 珠蛋白生成障碍性贫血。本病临床表现变化颇大,病情自轻型至重型不等。

【诊断】　根据患者家族史、临床表现、血细胞检查及外周血涂片、血红蛋白电泳等实验室检查结果诊断并不困难,基因诊断技术有利于进一步分型确诊。

【治疗】　根据类型和病情程度而定,主要是对症治疗。静止型或轻型患者一般不需要治疗。血红蛋白>75g/L 的轻或中型患者发育无明显障碍,也无需长期输血治疗。应积极防治诱发溶血的因素如感染等。

1. **输血治疗**　重症患者需长期输血治疗。将血红蛋白水平维持在 90～100g/L,其作用是保证患者正常的生长发育和生活质量,并能抑制自身过度的红系造血,防止骨骼病理性改变造成的畸形。应采用去白细胞制品。

2. **祛铁治疗**　铁过载(iron overload)是长期输血的主要副作用之一。输血依赖者几乎不可避免地出现铁过载,引起继发性血色病(secondary hemochromatosis)。值得注意的是患者尽管处于铁过载状态,但肝脏产生的铁调素并无相应升高,肠道铁吸收未受到抑制,使铁过载更趋严重。过多的铁沉积于多种组织器官,包括心肌、肝、胰腺、肾上腺、甲状腺、甲状旁腺、垂体及近端小肠等,导致上述器官的功能障碍以致衰竭,心脏衰竭是本病最主要的死亡原因。机体总铁负荷达 40g 时,器官功能开始出现障碍,60g 时可引起心脏衰竭,故应在器官发生不可逆改变前及早开始祛铁治疗。最常用的铁螯合剂是去铁胺(deferoxamine),持续静脉或皮下输注祛铁效果优于肌肉注射。常用剂量 20～40mg/(kg・d),皮下注射,持续 8～12 小时。口服祛铁剂有去铁酮及地拉罗司,治疗更为方便。

3. **脾切除术**　适应证为输血需求量逐渐增加(年输血量>200～250ml/kg 浓缩红细胞)、脾功能亢进和巨脾引起压迫症状。切脾应尽可能在 6 岁后施行。术前疫苗免疫可以降低荚膜细菌感染的危险。术后血小板明显增高的患者可给予低剂量阿司匹林预防血栓性并发症。

4. **异基因造血干细胞移植** 可有选择地应用于重型珠蛋白生成障碍性贫血患者，是目前唯一的根治措施。

5. **其他** 用于镰状细胞贫血治疗的激活γ链合成的药物——羟基脲可试用于重型β珠蛋白生成障碍性贫血的治疗，但效果不定。患者叶酸消耗增加，应注意补充。基因治疗是纠正遗传性疾病包括本病的治疗方法，目前正在积极研究中。

二、异常血红蛋白病

血红蛋白由珠蛋白和血红素结合而成。异常血红蛋白病是一组遗传性珠蛋白链结构异常的血红蛋白病。血红蛋白变异90%以上表现为单个氨基酸替代，其余少见异常包括双氨基酸替代、缺失、插入、链延伸及链融合。肽链结构改变可导致血红蛋白功能和理化性质的变化或异常。结构异常可发生于任一种珠蛋白链，但以β珠蛋白链受累为常见。异常血红蛋白病的蛋白表型均以其基因变异为基础。目前，世界上已发现近900种变异型血红蛋白，我国也已发现其中80余种。国内异常血红蛋白病的发病率约为0.29%，分布于几十个民族。大多数变异型血红蛋白不伴有功能异常（静止型异常血红蛋白），临床上亦无症状。

异常血红蛋白病可根据功能特点或结构变化加以分类。异常血红蛋白理化性质改变，可表现为溶解性降低形成聚集体（如血红蛋白S）、氧亲和力变化、形成不稳定血红蛋白或高铁血红蛋白等。

（一）镰状细胞贫血

镰状细胞贫血（sickle cell anemia）是异常血红蛋白病中最严重的一种，主要见于非洲和非裔黑人，以常染色体显性方式遗传。

【发病机制】 血红蛋白S（HbS）的变异是β链第6位谷氨酸被缬氨酸替代，其遗传学基础是β基因第6编码子的胸腺嘧啶替换为腺嘌呤（GTG→GAG）。纯合子患者红细胞内HbS浓度高，脱氧HbS易于形成螺旋状多聚体，使红细胞变形为镰刀状，称为镰变（sickling）。反复的脱氧镰变终将造成红细胞膜损伤，细胞的柔韧性和变形性降低，造成以下病理现象：①溶血：因镰变及切变力诱发红细胞在循环中破坏，造成血管内溶血。镰状细胞被单核-巨噬细胞系统识别和捕获，造成血管外溶血；②血管阻塞：系由僵硬的镰状细胞在微循环内淤滞，造成血管阻塞所致。越来越多的证据表明，血管阻塞的发生还与血管内皮的炎性活化有关，表现为镰状细胞黏附于内皮、内皮黏附分子上调、内皮氧化物生成和白细胞募集等。

【临床表现】 HbS和HbA的杂合子称为镰状细胞性状（sickle cell trait），平时无贫血及相关临床征象，只有在某些应急情况如肺炎和麻醉时，机体发生缺氧，才出现与纯合子类似的表现。纯合子患者在刚出生时，因HbF比例高，镰变现象及相关表现不明显。溶血症状出现于6个月后，此时HbF被HbS替代，脾亦见肿大。该病的病情变化颇大，主要临床特点包括：①溶血性贫血：贫血、黄疸和脾大。长期溶血导致胆石症。②急性事件：病程中出现多种病情急剧恶化的情况或危象是其特征，以血管阻塞危象（vaso-occlusive crisis）最为常见，且常在病程中反复出现，缺氧是主要诱因。血管阻塞可发生于任何部位，造成阻塞肢体或脏器的疼痛或功能障碍甚至坏死。反复脾梗死将造成功能性无脾症（asplenia）。阴茎血管阻塞可引起痛性勃起。常见的血管阻塞危象有骨危象、关节危象、急性胸痛综合征和腹危象等。其他非血管阻塞急性事件包括再生障碍性危象、巨幼细胞危象和脾扣留危象等。各种危象均可造成病情急剧恶化，甚至危及患者生命。③感染：脾梗死造成功能性无脾，加之其他多种因素的影响，患者对感染的敏感性升高，尤其是对荚膜性细菌。常见的感染有肺炎、骨髓炎以及脑膜炎等。

【实验室和辅助检查】

1. **血象** 表现为不同程度的贫血和网织红细胞升高。血涂片可见红细胞大小不均、嗜碱性点彩红细胞增多、胞浆Howell-Jolly小体、有核红细胞、靶形红细胞以及异形红细胞等多种异常。镰状细胞不多见，如存在则有助于提示诊断。白血病和血小板多在正常范围。

Notes

2. **骨髓象**　红系造血增生，呈溶血性贫血特征。再生障碍危象时，红系增生低下。巨幼细胞危象时，髓系细胞出现巨幼变。

3. **镰状细胞筛查试验**　①红细胞镰变试验（sickling test）：在血样本中加入耗氧剂如偏亚硫酸氢钠，旨在减低氧含量，诱发镰变。镜下观察红细胞镰变呈阳性，但<3 个月的婴幼儿患者呈阴性结果。②血红蛋白溶解度试验（hemoglobin solubility test）：是一种鉴定 HbS 的快速筛查试验，HbS 溶解度降低，镰状细胞呈阳性。上述试验不能鉴别镰状细胞特征和镰状细胞贫血。试验阳性者应进一步行血红蛋白电泳，以便鉴别诊断。

4. **血红蛋白电泳**　是诊断性试验，还可以与其他异常血红蛋白病鉴别。镰状细胞贫血纯合子的电泳表现为 HbS>80%，HbF 在成人可达 10%，小儿更高，HbA_2 占 2%～4%，HbA 缺如。

5. **其他检查**　血清非结合胆红素升高。该病溶血以血管外为主，如有血管内溶血，可见血液结合珠蛋白减低和游离血红蛋白升高。基因检查用于研究目的。

【诊断和鉴别诊断】　凡基因组合中含有至少一个镰状细胞基因，HbS 占血红蛋白 50% 以上者统称为镰状细胞病（sickle cell disease），镰状细胞贫血是其中最严重的类型。根据病史和典型临床表现，镰变试验阳性和血红蛋白电泳发现 HbS 可以确立诊断。

某些双重杂合子状态可同时伴有 HbS 及另一种异常血红蛋白，如 HbS-β^0 珠蛋白生成障碍性贫血、HbSC 病、HbS/遗传性持续性 HbF、HbS/HbE 综合征以及其他罕见组合，临床表现可与本病相似。

【治疗】　本病治疗主要是对症处理，包括各种急性事件或“危象”的预防和处理、感染的防治以及输血或红细胞置换等支持措施。目前，抗镰变药物中只有羟基脲显示出比较确切的疗效，可以在一定程度上可缓解病情，其作用机制是诱导 HbF 的合成。磷酸二酯酶 5 抑制剂和内皮素受体拮抗剂可用于肺动脉高压或阴茎痛性勃起的治疗。异基因干细胞移植属于根治措施，可酌情选用。多次输血者应注意铁超负荷并及时处理。脾切除不是本病的强烈指征。

（二）不稳定血红蛋白病

不稳定血红蛋白病（unstable hemoglobin disease，UHD）是由于珠蛋白链氨基酸替换或缺失导致血红蛋白构象改变，形成不稳定血红蛋白的一大类血红蛋白病。目前已发现约 200 种 UHD，但半数无临床意义。本病是一种较少见的血红蛋白病，国内已有报道。

【发病机制】　UHD 的分子病理学基础是基因突变。已知下列影响血红蛋白关键部位构象的突变可造成不稳定血红蛋白：涉及血红素囊构象的突变、αβ 二聚体结合部位的氨基酸替代、妨碍珠蛋白α螺旋化的氨基酸替代以及血红蛋白内部的极性氨基酸插入。80% 以上累及 β 链。上述任一种突变的结果是受累肽链不能折叠，或者造成血红素与珠蛋白的结合变弱，使珠蛋白易于被氧化，导致变性和沉淀，形成胞内包涵体，称为海因小体（Heinz body）。海因小体形成是 UHD 的共性。海因小体附着于细胞膜，造成红细胞变形性降低和膜通透性增加，易于在脾脏内破坏。

UHD 呈常染色体显性遗传，杂合子发病，偶见双重杂合子，罕见纯合子者。部分无阳性家族史的患者系原代基因突变所致。

【临床表现】　约半数 UHD 虽有分子突变，但无临床表现。有溶血者程度变化较大，轻者因平时完全代偿可无贫血，只在应激状况下出现溶血。有症状者一般表现为慢性溶血或发作性溶血危象，后者多由发热或摄入氧化性药物诱发。除贫血外，患者还可有黄疸和脾肿大。

【实验室和辅助检查】

1. **血象**　贫血可为正常细胞性或为低色素性。血涂片可见红细胞大小不均、嗜多色性红细胞及嗜碱性点彩红细胞等形态改变。在病情恶化或“危象”时，可见小球形红细胞和破碎红细胞以及“咬细胞”，后者系海因小体经脾摘除所致，颇具特征。含海因小体的红细胞（甲紫或煌焦油蓝染色）仅见于脾切除或急性溶血发作期患者。网织红细胞升高。

2. 不稳定血红蛋白筛查试验 常用试验包括:①异丙醇试验:不稳定血红蛋白在非极性异丙醇溶剂中容易发生沉淀;②热变性试验:不稳定血红蛋白热处理敏感,易于沉淀析出,比较加热前后血红蛋白含量,可计算不稳定血红蛋白比例;③变性珠蛋白小体(海因小体)生成试验:红细胞与乙酰苯肼孵育,经煌焦油蓝染色观察海因小体生成的情况,也用于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的筛查。

3. 血红蛋白电泳 在UHD检查中意义有限,因多数不稳定血红蛋白在电泳中不出现异常电泳带。

4. 其他检查 有溶血者,血清非结合胆红素升高。精确的识别蛋白异常需要肽链分析或基因分析,供研究用。

【诊断和鉴别诊断】 对自幼发生的原因不明的非球形溶血性贫血患者应疑及UHD的可能。根据病史包括遗传史和体检发现作出初步诊断,必要时可行筛查试验,异丙醇试验和热变性试验可检出大多数病例。

UHD需与其他异常血红蛋白病以及红细胞酶缺乏引起的先天性非球形红细胞溶血性贫血鉴别。

【治疗】 治疗取决于溶血程度,轻症患者除非发生溶血危象,平时无需治疗。重症患者可能需要间歇甚或长期输血支持。输血需求不应单纯依据Hb水平,而应视患者对贫血的耐受程度而定。脾切除术仅对某些特定变异型有效,对氧亲和力增高的不稳定血红蛋白症则非适应证,因切脾可能加重病情。脾切除后病情减轻,但海因小体数量可增加。患者应避免使用磺胺类及其他具有氧化作用的药物。

(三) 血红蛋白M病

血红蛋白M病(hemoglobin M disorder)虽亦表现为先天性高铁血红蛋白血症(congenital methemoglobinemia),但有别于红细胞酶缺乏如NADH-细胞色素b5还原酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶或丙酮酸激酶缺乏所致的先天性高铁血红蛋白血症和接触氧化性药物或化学物引起的获得性高铁血红蛋白血症。血红蛋白M病罕见,国内有病例报道。

【发病机制】 本病HbM的产生是由于基因突变,发生珠蛋白α、β或γ链氨基酸替代,使血红素的铁易于氧化为高铁(Fe^{3+})状态。至今已发现7种HbM变异型,其中6种是血红素囊部位的组氨酸被酪氨酸替代。酪氨酸的酚基与血红素铁共价结合,使铁处于稳定的氧化高铁状态。Hb M Milwaukee是β链第67位的缬氨酸被谷氨酸替代。累及α链或β链者HbM持续终生,累及γ链者只在出生后数天有发绀,无实际临床意义,因出生后HbF很快被HbA所替代。

本病为常染色体显性遗传,患者均为杂合子型。

【临床表现】 患者自幼出现发绀,故又称家族性发绀症(familial morbus caeruleus)。累及α链者自出生时即有发绀,累及β链者在出生后3~6个月才出现发绀,而累及γ链者仅生后1周呈现短暂发绀。患者除发绀外,一般无其他临床症状,生活如常人。某些β链变异型可有轻度溶血。氧化类药物(如磺胺)或导致组织缺氧的因素可加重溶血。

【实验室和辅助检查】

1. 高铁血红蛋白光谱吸收分析 HbM有特殊的光谱吸收特征(吸收带在波长632nm处),可资鉴别。

2. 血红蛋白电泳 在适当条件下,如中性pH琼脂凝胶电泳可识别HbM。高效液相色谱分析对多种异常血红蛋白包括HbM有更高的分辨率。

3. 珠蛋白肽链分析和DNA分析 可确定分子异常之所在,主要用于研究。

【诊断和鉴别诊断】 患者自幼出现特征性的发绀,幼儿无先天性心脏病史,成人无失代偿心肺疾病史,且发绀与劳累无关。除发绀外,患者无其他临床表现,可胜任劳力性工作。轻度溶血者提示β链受累。根据上述临床特点以及阳性家族史应疑及本病之可能,结合相应实验室检

Notes

查可明确诊断。患者静脉血呈巧克力色。HbM 检查一般≤20%。

本病应与上述氧化物质暴露和酶缺乏所致的获得性和遗传性高铁血红蛋白血症相鉴别。

【治疗】 本病无需治疗。累及 β 链者应注意避免使用氧化性药物,以防促发溶血。

(四) 氧亲和力异常血红蛋白病

氧亲和力异常血红蛋白病(abnormal hemoglobin with altered oxygen affinity)包括高氧亲和力和低氧亲和力两类。此种血红蛋白病造成血红蛋白与氧解离的异常,一般不引起溶血。已发现数百种氧亲和力异常血红蛋白。

【发病机制】 氧亲和力异常血红蛋白病为珠蛋白肽链发生氨基酸替代,改变了血红蛋白的立体空间构象,造成其氧亲和力的异常(增高或降低)和氧解离曲线的改变(左移或右移),血液向组织供氧的能力随着发生改变。低亲和力血红蛋白病的氧解离曲线右移,血红蛋白输氧功能不受影响,动脉氧分压和组织氧合正常,但因高铁血红蛋白增多,出现发绀。高亲和力血红蛋白病的氧解离曲线左移,造成氧解离障碍,引起动脉血氧饱和度下降和组织缺氧,导致代偿性红细胞增多。因此,高亲和力血红蛋白更具有病理和临床意义。高亲和力血红蛋白的突变主要累及 β-珠蛋白基因,少数累及 α-珠蛋白基因。最常见的结构异常发生于 $\alpha_1\beta_2$ 界面或珠蛋白的羧基端,使血红蛋白不能形成稳定的构象。另有一些异常发生于血红素囊或氧结合部位。

氧气亲和力异常血红蛋白症多呈常染体显性遗传,杂合子发病。

【临床表现】 低亲和力血红蛋白病患者主要表现是发绀,无其他症状,动脉氧分压正常。高亲和力血红蛋白病患者的表现变化不一,临床表现取决于血红蛋白解离障碍的程度和组织缺氧的程度。约 30% 的严重患者发生代偿性红细胞增多症,并出现相应的高血黏滞综合征的表现。轻中度障碍的患者可无明显症状。有些高亲和力患者同时具有不稳定血红蛋白的性质,可能发生溶血,从而抵消了红细胞增多,对于这些患者来说,血红蛋白虽仍可在正常范围,但实际上处于相对性贫血状态。

【实验室和辅助检查】

1. 氧-血红蛋白解离分析　测定氧解离曲线可判断血红蛋白的氧亲和力。低亲和力血红蛋白病患者氧解离曲线右移,而高亲和力血红蛋白病患者的氧解离曲线左移。检测 50% 血红蛋白氧饱和时的氧张力,高亲和力血红蛋白病患者的 P50 降低。

2. 血红蛋白电泳　只能分辨个别氧亲和力异常血红蛋白,而多数异常蛋白无论在酸性还是碱性凝胶电泳中都与 HbA 相同,不能区分。血红蛋白高效液相色谱分析可能有更高的分辨效率。

3. 珠蛋白肽链分析和 DNA 分析　用于研究分子异常的确切原因。

氧亲和力异常血红蛋白病的红细胞形态和红细胞平均指数正常。

【诊断和鉴别诊断】 氧亲和力异常血红蛋白病属于罕见病,除病史、家族史和遗传方式外,下列临床表现亦有助于提示诊断,再经上述实验室检查可初步明确诊断。

对先天性发绀患者,在排除各种缺氧性发绀病因后,应疑及本病之可能,可进一步检查,以求明确诊断。本病与 HbM 并表现类似,需与之鉴别。

目前已发现 200 余种高亲和力血红蛋白变异型,临床表现差别较大。轻中度高亲和力血红蛋白病患者可无明显症状,难于诊断,多在家系调查时被发现。严重的高亲和力血红蛋白病患者出现代偿性红细胞增多症,是提示诊断的线索,因血液黏滞度增加,患者易于发生血栓性疾病,如心肌梗死和脑血栓形成等。伴有溶血者可不表现为红细胞增多。本病需与真性红细胞增多症和各种继发性红细胞增多症鉴别。

【治疗】 低亲和力血红蛋白病患者的动脉氧分压正常,不造成组织缺氧,不需要治疗。高亲和力血红蛋白病患者发生代偿性红细胞增多症,如出现明显的血液高黏滞征象应予处理,包括静脉放血治疗。

Notes

（五）其他

包括 HbE 及 HbC 等。为常染色体不完全显性遗传，杂合子不发病，纯合子可有轻度溶血性贫血和脾肿大。HbE 多见于东南亚地区，也是我国最常见的异常血红蛋白病，广东和云南省报道最多，其病理机制在于珠蛋白 β 链第 6 位谷氨酸被赖氨酸所取代。患者表现为轻度溶血性贫血。贫血呈小细胞低色素性，靶形红细胞增多（25% ~ 75%）。血红蛋白电泳 HbE 可高达 90%。HbE 对氧化剂不稳定，异丙醇试验多呈阳性。

第五节 自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血（autoimmune hemolytic anemia，AIHA）是一类免疫介导的获得性溶血性贫血的总称，共同的病理生理基础是患者产生针对自身红细胞的病理性抗体并造成其免疫破坏。AIHA 可见于各个年龄组，但以成人为多。

【分类和病因】 AIHA 根据有无明确病因分为原发性和继发性两种。根据抗体作用于红细胞的最佳温度分为温抗体型和冷抗体型两类，前者约占 70%，偶见同时兼有温抗体和冷抗体的混合型患者。AIHA 的分类见表 6-5-6。

表 6-5-6 AIHA 分类

温抗体型	冷抗体型
原发性	冷凝集素综合征
继发性	原发性
淋巴增殖性疾病	继发性
自身免疫性疾病	淋巴增殖性疾病
病毒感染	自身免疫性疾病
免疫缺陷状态	感染
其他恶性肿瘤	支原体肺炎
药物诱导性	传染性单核细胞增多症
药物吸附型（青霉素型）	其他病毒
新抗原型（奎宁丁/锑波芬型）	阵发性冷性血红蛋白尿症
自身免疫型（甲基多巴型）	梅毒
	病毒感染（麻疹、腮腺炎等）

（一）温抗体型自身免疫性溶血性贫血

自身抗体在 37℃时呈现最大活性，大多数为 IgG（以 IgG_1 和 IgG_3 亚型为主），有或无补体结合能力，IgG_3 与巨噬细胞 Fc 受体的亲和力比 IgG_1 高，更易引起溶血。极少数是非凝集素 IgM。结合抗体的致敏红细胞在单核-巨噬细胞系统（主要在脾脏）内破坏。原发性者病因不明（约占 50%），继发性者常见病因有结缔组织病如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎、淋巴增殖性疾病如慢性淋巴细胞白血病和淋巴瘤以及感染性疾病和其他免疫性疾病等。

（二）冷抗体型自身免疫性溶血性贫血

此型较温抗体型少见，绝大多数为继发性，包括冷凝集素综合征（cold agglutinin syndrome）和阵发性冷性血红蛋白尿症（paroxysmal cold hemoglobinuria）。原发性冷凝集素综合征多见于老年人，女性为多。继发性冷凝集素综合征常继发于恶性 B 淋巴细胞增殖性疾病如原发性巨球蛋白血症、淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及某些感染如支原体肺炎和传染性单核细胞增多症等。冷凝集素绝大多数为 IgM 抗体，可结合补体，在 28 ~ 31℃即可与红细胞反应，0 ~ 5℃表现为最大反应活性。冷凝集素综合征多呈慢性溶血经过，在寒冷季节病情加重。雷诺现象（Raynaud phenomenon）常见，表现为遇冷时的指端发绀和疼痛。继发者尚有原发病的相应表现，病毒感染所致者病程为自限性。某些患者可有急性血管内溶血发作。阵发性冷性血红蛋白尿症的抗体是 IgG 型双相溶血素（又称为 D-L 抗体）。D-L 抗体在 0～4℃与红细胞结合，并能结合补体。此病罕见，以局部或全身受寒后出现急性血管内溶血和血红蛋白尿为特征，可继发于梅毒或某些病毒感染。

【发病机制】 AIHA 患者产生抗红细胞自身抗体的机制仍未阐明。作为一种自身免疫病有如下几种解释：①自身免疫耐受状态的破坏：在免疫系统的发育和功能发挥过程中，机体通过免疫耐受机制包括中枢耐受和周围耐受使免疫系统不对自身细胞或组织发生免疫反应。一旦这种免疫耐受遭受破坏，则免疫系统可对自身细胞或组织发动体液或细胞免疫介导的攻击，造成自身免疫性疾病。某些疾病如淋巴增殖性疾病或胸腺瘤等造成免疫监视或识别功能紊乱，对自身抗原不能辨别，易于产生自身抗体。②感染和炎症：在其他免疫调控机制基本正常的情况下，感染和炎症仍可非特异性地刺激自身抗体的形成。③化学物质或药物：有些药物如甲基多巴可诱发自身免疫反应产生自身抗体，此型与原发性者难于区别。有些药物通过与细胞膜结合形成复合物，或改变膜的抗原性形成新抗原，再诱发相应抗体形成。

部分淋巴增殖性疾病如慢性淋巴细胞白血病患者接受核苷类似物（主要是氟达拉滨或克拉屈滨）后发生 AIHA。患者既往无 AIHA 病史，在几个疗程后，突然发病，可为温抗体型或冷抗体型，有时病情严重甚至致死。此后再次暴露可致复发，其机制可能与调节性 T 细胞紊乱或对自身红细胞的某种抗原产生抑制性自身抗体有关。误型输血导致溶血早为人所知，但同型输血也偶可引起 AIHA，输血同时或继后发生。异基因造血干细胞移植后的 AIHA 多见于供受者 ABO 血型不合者，尤其是 A 型受者和 O 型供者之间，发生在移植后 2 周内，起病急骤，可伴有血管内溶血及肾衰竭，机制与“过路淋巴细胞”短暂产生抗体有关。

温抗体型 AIHA 的抗红细胞抗体多为不完全抗体，致敏红细胞在通过单核-巨噬细胞系统器官（主要是肝和脾，又以后者为主）时被巨噬细胞识别（抗体的 Fc 和巨噬细胞的 Fc 受体结合）并吞噬破坏，发生血管外溶血。与致敏红细胞结合的温抗体 Fc 也可激活补体 C_1，但不能通过经典补体激活途径形成 C5-C9 膜攻击复合物，只能到达 C3 阶段，从而不造成血管内溶血。

冷抗体型 AIHA 的抗体主要有两类，即冷凝集素和 D-L 抗体。冷凝集素绝大多数是 IgM 抗体，在低温（0～5℃）条件下可引起红细胞的凝集，在 20～25℃时与补体结合最为活跃，并能通过经典补体激活途径形成 C5-C9 膜攻击复合物，造成红细胞的直接破坏，导致血管内溶血。多数冷凝集素抗体针对红细胞 I/i 抗原系统。D-L 抗体是一种 IgG 型双相溶血素，即首先在低温（$<$ 20℃）条件下发生抗体与红细胞结合，然后当机体复温后再激活补体途径，造成血管内红细胞的破坏，这也是 D-L 抗体介导的溶血表现为暴露于寒冷后发作的原因。D-L 抗体呈现一定的红细胞 P 血型抗原特异性。

【临床表现】 温抗体 AIHA 病情程度变化颇大，自无明显溶血至严重致命性溶血不等。多数患者起病隐袭，表现为乏力、虚弱、头晕、体力活动后气短等贫血症状以及不明原因发热等。心脏储备功能不良的老年患者可发生心绞痛。体格检查可见苍白，约 1/3 患者有黄疸和肝大，半数以上有轻中度脾肿大。巨脾者应疑及其他病因。继发性患者有原发病的临床表现。病毒感染常致病情加重，尤其在儿童患者可诱发危及生命的溶血，呈急性发病，有寒战、高热、呕吐、腹痛和腰背痛，甚至休克和肾衰竭。患者血栓栓塞性疾病的发病率升高，尤以抗磷脂抗体阳性者为甚，如发生血栓应注意进一步筛查该抗体。

本病如伴发免疫性血小板减少称为 Evans 综合征（Evans syndrome），其发病机制除存在自身抗红细胞和抗血小板抗体外，越来越多的证据提示本病与患者的 T 细胞功能紊乱有关。Evans 综合征也见于各年龄组，分为原发性和继发性，后者常见病因亦为淋巴增殖性疾病和风湿性疾病。国内报道成人患者以女性为多。儿童患者常呈急性发病，与感染有关。本综合征的血小板

Notes

减少可先于溶血或同时或继后出现，但多数先出现血小板减少，随后发生免疫性溶血，两者同时发病较少见。少数患者表现为全血细胞减少。

【实验室和辅助检查】

1. **血象** 贫血轻重不一，多呈正细胞正色素性，但也可为大细胞性。外周血涂片可见数量不等球形红细胞增多和有核红细胞，网织红细胞增多（再障危象时除外），白细胞正常或轻度升高，偶可减少，血小板正常，如降低则提示 Evans 综合征。

2. **骨髓象** 红系造血明显活跃，偶见轻度巨幼样变。发生再障危象时骨髓呈增生低下象，外周血全血细胞及网织红细胞减少。

3. **抗人球蛋白试验** 又称 Coombs 试验。分为直接抗人球蛋白试验（direct antiglobulin test，DAT）和间接抗人球蛋白试验（indirect antiglobulin test，IAT），前者检查与红细胞膜结合的抗体，后者检查血清中抗体。DAT 是诊断温抗体 AIHA 的经典实验室检查，90%以上的患者阳性，根据抗血清鉴定结果，本病可分为 3 型：①抗 IgG 和抗 C_3 阳性，占 67%；②单纯抗 IgG 阳性，占 20%；③单纯抗 C_3 阳性，占 13%。通常第一型溶血最重，第三型最轻。

4. **其他** 血清胆红素轻或中度升高，以间接胆红素为主。尿胆原增多。血清乳酸脱氢酶升高。急性溶血时结合珠蛋白降低并可出现血红蛋白血症（hemoglobinemia）、血红蛋白尿（hemoglobinuria）或含铁血黄素尿（hemosiderinuria）。

【诊断和鉴别诊断】 有溶血性贫血的临床和一般实验室证据，DAT 阳性，冷凝集素效价在正常范围，近 4 个月内无输血和特殊药物（如奎尼丁、甲基多巴、青霉素等）应用史，可诊断本病。

少数抗人球蛋白试验阴性患者需与其他溶血性贫血鉴别，包括先天性溶血性疾病、非免疫性因素所致的溶血性贫血及阵发性睡眠性血红蛋白尿症。因致敏红细胞在通过单核-巨噬细胞系统时部分细胞膜被吞噬，故本病可出现数量不等的球形红细胞，如遇 DAT 阴性者需与 HS 相鉴别。

【治疗】

1. **病因治疗** 有病因可寻的继发性患者应治疗原发病。感染所致者常表现为病情急且呈自限性的特点，有效控制感染后溶血即可缓解甚至治愈。继发于恶性肿瘤者应采取有效治疗措施，如实体瘤的手术切除和恶性 B 细胞增殖性疾病的化学治疗。疑药物诱发者应停用可疑药物。

2. **糖皮质激素** 是治疗本病的首选和主要药物。常选用泼尼松，开始剂量 1～1.5mg/(kg·d)。治疗有效者一周左右血红蛋白上升，每周可升高 20～30g/L。血红蛋白恢复正常后维持原剂量 1 个月，然后逐渐减量。减量速度酌情而定，一般每周 5～10mg，待减至每日 15mg 以下时，需低剂量维持至少 3～6 个月。约 80%以上的患者糖皮质激素治疗有效。糖皮质激素足剂量治疗 3 周病情无改善者应考虑诊断是否有误或激素抵抗。激素抵抗见于约 10%的患者。激素治疗无效或维持量每日超过 15mg 者应考虑更换其他疗法。停药后复发者并非少见。

长期应用糖皮质激素副作用包括激素面容、感染倾向、高血压、溃疡病、糖尿病、体液潴留和骨质疏松等。糖皮质激素作用机制可能为：①减少抗体产生；②降低抗体和红细胞膜上抗原之间的亲和力；③减少巨噬细胞膜的 Fc 和 C3 受体数量。

3. **脾切除** 作为二线治疗，脾切除的适应证是：①糖皮质激素治疗无效；②激素维持量每日 >10mg；③不能耐受激素治疗或有激素应用禁忌证。目前尚无术前预测手术效果的可靠方法。脾切除的总有效率为 60%～75%。术后复发病例再用糖皮质激素治疗，部分仍可有效。

脾切除治疗本病机制包括：①去除破坏致敏红细胞的主要器官；②脾脏是产生抗体的主要器官，切除后可减少抗体生成。

4. **免疫抑制剂** 主要用于糖皮质激素和切脾无效的难治性患者。细胞毒类药物中以环磷酰胺、硫唑嘌呤最为常用。环磷酰胺 50～150mg/d，硫唑嘌呤 50～200mg/d，开始 3 个月与糖皮质激素合用，然后停用激素，单纯用免疫抑制剂 6 个月，再逐渐减量停药，有效率报道不一

Notes

(40% ~60%)。此外环孢素及霉酚酸酯等亦可用于 AIHA 的免疫抑制治疗。治疗期间需注意观察副作用,尤其是肝肾功能、骨髓抑制等。

5. **利妥昔单抗** 利妥昔单抗为人鼠嵌合型抗 CD20 抗体,可特异性清除 B 淋巴细胞。常用剂量为 $375mg/m^2$,每周一次连用四周。因纳入患者标准差异,有效率报道从 40% 到 100% 不等。

6. **输血** 本病输血应严格掌握适应证。因多数患者治疗收效较快,故输血仅限于再障危象或极度贫血危及生命者。输血速度应缓慢,并对全过程密切监视,以避免输血反应。少数患者因自身抗体所致的自发性红细胞凝集可能造成血型鉴定及交叉配血试验结果判读困难甚至误判,应予以注意。

7. **其他治疗** 大剂量丙种免疫球蛋白可以特异性封闭单核巨噬细胞表面的 Fc 受体,减少红细胞破坏,可以与糖皮质激素协同作用。血浆置换可快速降低患者体内抗体水平,重症患者可以考虑,但即便有效作用也不持久。达那唑联用泼尼松对部分患者有效。

第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿症

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)是一种后天获得性体细胞基因突变所致的造血干细胞膜缺陷引起的疾病,临床表现以溶血性贫血为主,同时具有血栓形成倾向和骨髓衰竭表现。典型患者有特征性间歇发作的睡眠后血红蛋白尿,这也是命名的由来。本病为一种少见的血液病,发病高峰年龄 20 ~40 岁,亦可见于儿童和老人,男性多于女性。

【病因和发病机制】 本病系造血干细胞 X 染色体上磷脂酰肌醇聚糖 A(phosphatidylinositol glycan class A,PIGA)基因发生突变,包括缺失、插入、点突变及移码突变等多种类型,最终造成糖磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidylinositol,GPI)锚合成障碍所致。GPI 锚可将多种功能蛋白链接于细胞表面,包括某些补体调节蛋白、黏附分子、受体蛋白等。CD_{55}(又称衰变加速因子)和 CD_{59}(又称反应性溶血膜抑制因子)是机体免于补体旁路途径异常攻击、形成自身耐受的重要因子,均是 GPI 锚链接蛋白,前者可抑制补体 C_3 转化酶的形成及其稳定性,后者能阻断膜攻击复合物(MAC)的组装。PIGA 基因突变后,所有子代细胞(红细胞、粒细胞、单核细胞、血小板和淋巴细胞)均受累。红细胞因缺乏 CD_{55} 和 CD_{59} 这些补体调节蛋白,对补体敏感性增加,这是 PNH 发生血管内溶血的基础。PNH 患者体内同时存在正常和异常克隆的“嵌合”造血,异常 PNH 克隆也可存在不同 PIGA 基因突变。根据 GPI 锚链接蛋白缺失程度(对补体敏感性),患者红细胞可分为 3 型:Ⅰ型红细胞补体敏感性正常;Ⅱ型红细胞对补体中度敏感;Ⅲ型红细胞对补体高度敏感。患者所含补体异常敏感细胞的数量决定临床表现的差别和血红蛋白尿发作的频度。

伴发血栓栓塞性疾病是 PNH 的另一特征,发病机制可能包括多种因素,如 PNH 缺乏血小板被补体激活、溶血造成的促凝物质增加、纤维蛋白生成及溶解活性异常等。

尽管大部分 PNH 患者骨髓形态学增生活跃,但研究显示所有 PNH 患者均至少存在亚临床型骨髓造血功能衰竭。患者体内存在正常克隆和 PNH 克隆两个群体,目前对何以后者逐渐获得增殖优势仍不清楚,有推测认为正常克隆可能对 PNH 异常克隆诱发的免疫反应更敏感,而 PNH 克隆则被相对保护起来,但这一理论不足以解释多数亚临床型 PNH(见下述)为何 PNH 克隆持续不进展甚至消失。今后深入理解克隆间的演化机制,寻找保护、促进正常克隆增殖的方法,将有可能为治疗带来新的希望。

【临床表现】

1. **一般表现** 发病隐匿,病程迁延,病情表现轻重不一。PNH 的典型三联征包括血红蛋白尿、血细胞减少和血栓形成。患者首发症状多为乏力、头晕、苍白、心悸等慢性溶血性贫血的表现。约半数患者有肝和(或)脾肿大。少数患者有不明原因持续腹痛,除需考虑血管栓塞外,可

Notes

能与游离血红蛋白导致组织中一氧化氮减少，诱发平滑肌痉挛有关。

2. 血红蛋白尿 是本病的典型表现。大部分患者在病程中有血红蛋白尿发作，但只有约1/4以此为首发症状就诊。重者尿色呈酱油样，伴血管内溶血的特征如胸骨后疼痛、腰腹疼痛及发热等，持续数天。轻者仅尿潜血阳性。血红蛋白尿多以清晨较重，但亦可发生于白天睡眠之后。睡眠后溶血加重机制仍未阐明，可能与睡眠时血pH下降，补体通过替代途径激活有关。血pH下降的原因包括呼吸中枢敏感性降低和血流变缓或淤滞等，造成酸性代谢产物积累。感染、月经、手术、输血、饮酒、疲劳、情绪波动或服用某些药物如铁剂、维生素C、阿司匹林、氯化铵、苯巴比妥及磺胺药等均可诱发血红蛋白尿。

3. 血细胞减少的表现 PNH属于骨髓衰竭性疾病，除贫血外，中性粒细胞减少和功能缺陷导致患者易发感染，如支气管、肺、泌尿生殖道感染等。血小板减少可引起出血倾向。严重出血是本病死亡原因之一。

4. 血栓形成 患者有血栓形成倾向，常发生于不寻常部位如肝静脉、脾静脉、肠系膜静脉、脑和皮下静脉并引起相应的临床表现，而动脉血栓相对少见。门静脉血栓形成所致的Budd-Chiari综合征较为常见，表现腹痛、肝脏迅速肿大、黄疸和腹水。血栓栓塞性并发症是PNH死亡的另一主要原因。

【实验室和辅助检查】

1. 血象 贫血几乎见于所有患者，多数程度严重（Hb<60g/L），常呈正常细胞性或大细胞性，但在频繁溶血发作铁丢失过多者，则可呈小细胞低色素性。血涂片可见有核红细胞和红细胞碎片。网织红细胞增多不似其他溶血性贫血那样明显。粒细胞通常减少，中性粒细胞碱性磷酸酶降低。血小板多为中至重度减少。约半数患者有全血细胞减少。

2. 骨髓象 半数以上呈三系细胞增生活跃象，尤以红系造血旺盛。与其他溶血性贫血不同，PNH表现为红系增生而网织红细胞并无相应升高。形态学可有巨幼细胞样改变。不同患者或同一患者在不同时间检查，骨髓增生程度可有明显差别，有时可呈增生低下象。长期血管内溶血，尿丢失铁增加，造成机体缺铁，骨髓铁染色可见细胞内外铁减少。

3. 尿液分析 血红蛋白尿发作时，尿隐血阳性。多数患者尿含铁血黄素试验（Rous test）呈持续阳性。溶血发作期间或前后可有轻度白蛋白尿。尿胆原轻度增加。

4. 血液生化检查 溶血发作时有游离血红蛋白、非结合胆红素、乳酸脱氢酶升高，血清结合珠蛋白和铁蛋白降低，符合血管内溶血的表现。

5. 诊断性试验 有多种方法，各有不同的特异性和敏感性。①酸化血清溶血试验：又称Ham试验，特异性高，曾是本病的确诊试验，但现已经被流式细胞检测所取代。②蔗糖溶血试验：又称糖水试验，敏感性高，但特异性较差，可作为筛查试验。③蛇毒因子溶血试验：方法简单可靠，比酸溶血试验敏感性高，较蔗糖溶血试验特异性高。④补体溶血敏感试验：用于测定患者红细胞对补体的敏感程度，区分不同的PNH红细胞群体。⑤血细胞表型分析：本病血细胞膜上缺乏多种GPI锚连接蛋白，可通过特异性单克隆抗体和流式细胞术进行检测。最常选用抗CD_{59}和CD_{55}的单克隆抗体，检测患者外周血和骨髓血细胞（应同时检测包括红细胞和粒细胞群体）异常的GPI锚连接蛋白阴性细胞群体，通常以>10%作为判断界限。⑥FLAER检测：嗜水气单胞菌产生的气溶血素前体可以特异性结合GPI锚连接蛋白，利用荧光标记的变异体（FLAER）通过流式细胞术检测可以区分GPI蛋白阴性和阳性群体。该法敏感性高，可发现0.5%的GPI阴性群体。血细胞表型分析和FLAER检测具有快速、特异性和敏感性高的特点，已基本取代传统溶血检查试验。

6. PIGA基因突变分析 主要用于研究目的。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现，实验室检查中外周血CD55或者CD59阴性的红细胞或中性粒细胞>10%即可确立诊断；若无条件进行流式细胞检测，则如酸溶血、蔗糖溶血、蛇毒因

Notes

子溶血试验和尿含铁血黄素试验有两项阳性，或只有一项阳性，但两次以上复查阳性并有确切溶血依据，也可确立诊断。

本病与再生障碍性贫血关系密切，可互相转化，称为再障-PNH综合征或PNH-再障综合征。约半数再生障碍性贫血患者存在小的PNH克隆，通过FLAER等流式方法可以发现，但仅有部分患者进展为显性PNH。

国际PNH工作组根据溶血发生程度、是否伴有骨髓衰竭证据以及GPI蛋白阴性细胞比例将本病分为三种亚型：①经典型：有典型的显性血管内溶血发作，不伴有其他骨髓疾病，PNH克隆比例常大于50%；②PNH合并其他骨髓衰竭性疾病：最常见为再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征，患者溶血表现相对较轻，PNH克隆比例通常小于30%；③亚临床型PNH：在另一骨髓衰竭性疾病中存在PNH克隆，但无PNH表现，流式检测PNH克隆一般不足1%。

对合并PNH克隆的再生障碍性贫血、低危骨髓增生异常综合征患者，临床上有时鉴别诊断较困难，此类患者应注意定期监测PNH克隆的比例。本病还需与其他溶血病鉴别，包括HS、自身免疫性溶血性贫血、G-6-PD缺乏症和阵发性冷性血红蛋白尿症等。

【治疗】 支持和对症治疗是本病处理的主要对策，包括缓解或终止溶血、刺激造血和抗血栓治疗等。尽量避免感染等诱发因素。妊娠很可能加重溶血和促发血栓形成。重组人源型抗补体蛋白5单克隆抗体（Eculizumab）显著改善了经典型PNH患者的预后。

1. 贫血治疗　本病贫血的原因主要包括溶血、造血障碍和铁丢失。①输血：严重贫血可予输血。为避免输入补体成分，宜采用洗涤红细胞；②补充造血元素：患者长期血红蛋白尿可造成铁丢失过多和铁缺乏，如有缺铁证据，可补充铁剂。因PNH红细胞对铁剂的氧化作用颇为敏感，故宜小剂量治疗（常规剂量的1/5～1/10），补铁期间配伍糖皮质激素可能减少溶血发作。因造血需求增加，可给予叶酸5～10mg/d；③刺激红细胞生成：可试用雄激素制剂（见“再生障碍性贫血”章节），亦可试用促红细胞生成素；④其他：如患者骨髓衰竭表现明显，可尝试类似再生障碍性贫血的免疫抑制疗法，包括抗胸腺细胞球蛋白和环孢素。

2. 控制溶血发作　①糖皮质激素：对部分患者有效，可减少或减轻溶血发作。开始剂量泼尼松40～60mg/d，发作停止后减半，一周后改为隔日一次，维持2～3个月。如应用1～2个月无效，应停药，长期应用应注意其可能的严重副作用。②碳酸氢钠：急性溶血可口服或静脉滴注5%碳酸氢钠，以碱化尿液。③抗氧化药物：对细胞膜有保护作用，如大剂量维生素E、阿维酸钠、亚硒酸钠等，但疗效不确定。④重组人源型抗补体蛋白5单克隆抗体（Eculizumab）：该药特异性结合人补体蛋白C5，阻止其激活为C5b，从而抑制MAC的形成。Eculizumab治疗后多数患者溶血程度显著降低，一半以上患者可以摆脱输血需求，大大改善了患者的生活质量。但大多数有效患者仍存在轻微溶血的证据，部分患者无效。究其原因可能与C3转化酶反应性激活，介导PNH克隆红细胞发生血管外溶血有关。临床观察提示Eculizumab对患者血栓形成也可能有保护作用。由于C5先天性缺乏患者奈瑟菌属感染概率高，因此，Eculizumab治疗前需接受脑膜炎球菌疫苗治疗。因为Eculizumab对干细胞缺陷无效，该药需终身使用，目前药物仍十分昂贵，限制了其临床应用。

3. 血栓形成的防治　栓塞患者遵循一般抗栓治疗原则，可用抗凝或溶栓治疗，特别对肝静脉血栓形成应积极处理。开始用肝素类制剂，后改为香豆素类口服维持。对慢性期患者的血栓预防仍有争议，尤其是伴有血小板减少的患者。但有血栓史者和妊娠期女患者一般应进行预防性抗凝治疗。因口服避孕药的促凝作用，育龄妇女患者不宜应用药物避孕。

4. 异基因造血干细胞移植　是目前唯一能够纠正细胞膜缺陷并治愈该病的措施。但因PNH非恶性血液病，患者中位生存期较长，部分患者能出现不同程度的自行缓解，故移植治疗选取时宜慎重权衡利弊。一般而言，移植仅限于骨髓增生低下和反复血栓形成的患者。

5. 其他　脾切除对大部分患者无效，且手术并发症严重，尤其是血栓形成风险高，但个别因

Notes

脾肿大并发全血细胞减少而骨髓增生活跃者可选择性试行。

【预后】 PNH病程多变,多数患者呈慢性病程,病程中正常克隆和PNH克隆此消彼长,病情时轻时重。患者中数生存期10~15年,主要死因是血栓形成、出血和感染,少数患者可转化为急性白血病或骨髓增生异常综合征。部分病程较长(>10年)的患者可出现不同程度的自发缓解。

(吴德沛)

推荐阅读文献

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill Companies, 2010
2. Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. Pediatr Clin North Am, 2013, 60: 1349-1362
3. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. Lancet, 2012, 379: 373-383
4. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood, 2010, 116: 1831-1838
5. Parker CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Curr Opin Hematol, 2012, 19: 141-148

Notes

第六章 再生障碍性贫血及其他相关贫血

要点：

1. 再障是一类骨髓衰竭性疾病，以外周血血细胞减少及其相关临床表现为特征。根据病因，再障可分为遗传性和获得性，后者根据是否有明确诱因分为原发性和继发性。

2. 目前认为原发性获得性再障的主要发病机制是T细胞异常活化，本质上是一种自身免疫性疾病。

3. 典型再障诊断不困难，非典型者需要与多种类似表现的疾病鉴别。再障治疗须建立在正确诊断基础上，根据临床分型进行合理、规范的治疗。

第一节 再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia，AA)(简称再障)是一种由多类病因和发病机制引起的骨髓造血功能衰竭征，主要表现为骨髓有核细胞增生低下、全血细胞减少及所致的贫血、出血和感染。

根据患者病情、血象骨髓象及预后，通常将AA分为非重型(NSAA)，重型(SAA)和极重型(VSAA)。病因上AA可分为遗传性和获得性。遗传性AA罕见，包括范可尼贫血、先天性角化不良、Shwachman-Diamond综合征等。获得性AA根据是否有明确诱因分为原发性和继发性。

AA呈世界性分布，欧美发病率约为2/100万人，我国流行病学调查资料显示发病率略高于西方国家，约4/100万～7/100万人口。AA可发生于各个年龄段，男女发病率无明显差别。国内发病以青年及老年人居多，原发性多于继发性。

【病因和发病机制】

(一) 病因

多数获得性AA患者具体病因不明，可能相关的因素有：

1. 化学因素 包括种类繁多的化学物质和药物，尤其是苯和氯霉素类抗生素、磺胺类药物等。它们对骨髓的抑制作用可呈剂量相关性或剂量非相关性(个体敏感性)。细胞毒化疗药物引起的骨髓抑制通常是可控的，很少导致不可逆的骨髓衰竭。近年来，职业暴露是继发性AA常见的关联病因，接触苯及其相关制剂引起的病例有所增多。其他危险暴露包括除草剂、杀虫剂以及长期染发(氧化染发剂和金属染发剂)等，但之间的因果关系往往难以确定。

2. 物理因素 γ射线和X射线等高能射线可影响DNA复制，抑制细胞有丝分裂，干扰骨髓细胞生成，造成造血干细胞数量减少。骨髓属放射敏感组织，受抑程度与放射剂量正相关。

3. 生物因素 流行病学研究表明，AA发病可能与多种病毒感染有关，其中以病毒性肝炎最为重要。肝炎相关性再障(hepatitis associated aplastic anemia，HAAA)多继发于非甲非乙型肝炎，发病率<1.0%，约占再障患者的3%。发病机制可能与病毒抑制造血细胞或免疫因素有关。HAAA患者多为青年男性，在肝炎恢复期发病，常表现为重型再障，预后较差。其他可疑相关病

毒尚有 EB 病毒、微小病毒 B19、巨细胞病毒、登革热病毒及 HIV 病毒等。

（二）发病机制

再障的发病机制尚未完全阐明。现有的证据表明，再障的发病机制呈明显异质性和重叠性的特征。传统学说认为 AA 可能通过三种机制发病：原发和继发性造血干祖细胞（“种子”）缺陷、造血微环境（“土壤”）及免疫（“虫子”）异常。目前认为 T 淋巴细胞异常活化、功能亢进造成骨髓损伤、骨髓细胞凋亡和造血功能衰竭在原发性获得性 AA 发病机制中占主要地位。

1. 造血干细胞缺陷 包括造血干细胞质的异常和量的减少，以后者的证据更为充分。AA 患者骨髓中造血干细胞明显减少，且 $CD34^+$细胞减少程度与病情相关。体外培养下，AA 患者中性粒细胞-巨噬细胞细胞集落形成单位（CFU-GM）和红细胞爆裂型集落生成单位（BFU-E）的数量也明显减少，体外对造血生长因子反应差，免疫抑制治疗后恢复造血不完整。同时，一些 AA 患者外周血单个核细胞的端粒长度明显缩短，甚至存在典型端粒酶基因，如端粒 RNA 基因（TERT）和端粒酶反转录酶基因（TERC）突变，此类患者往往对免疫抑制治疗疗效欠佳且复发率高，并易向 MDS 转变。

2. 造血微环境异常 造血微环境包括骨髓基质细胞及其分泌的细胞因子。AA 患者骨髓活检常发现除造血细胞减少外，还有骨髓“脂肪化”、静脉窦壁水肿、出血、毛细血管坏死；部分 AA 骨髓基质细胞体外培养长势差，其分泌的各类造血调控因子明显不同于正常人。另一方面，AA 患者血浆中 G-CSF、EPO 等生长因子通常升高，而可治愈 AA 的异基因造血干细胞移植并不直接影响基质细胞。因此，造血微环境改变在 AA 发病机制中的地位仍存在争议。

3. 免疫异常 目前认为 T 淋巴细胞异常活化、功能亢进，通过细胞毒 T 细胞直接杀伤或（和）淋巴因子介导的造血干细胞过度凋亡引起的骨髓衰竭是获得性 AA 的主要发病机制。小鼠研究显示通过诱导自身反应性 T 细胞可以建立再障模型，而免疫抑制疗法可以纠正造血功能。同时，AA 患者淋巴亚群失调，辅助 T 细胞/抑制 T 细胞（$CD4^+/CD8^+$）比例倒置，T 细胞异常活化，Th1/Th2 平衡向 Th1 方向偏移，Th1 细胞产生的造血抑制因子或负调节因子（如 IFN-γ、IL-2 及 TNF-α）明显升高，多数患者免疫抑制治疗有效。

4. 遗传学因素 再障的发病可能与某些遗传学背景有关。部分再障患者 HLA-DR2（HLA-DR*1501）过表达，可能造成抗原递呈异常，并呈现对环孢素的耐药性；而患者细胞因子基因的多态性也可能与免疫反应亢进有关，是再障发病的危险因素。

【临床表现】 非重型再障多呈慢性发病，重型患者可呈急性发病也可由非重型进展而来。患者的临床表现与受累细胞系减少速度和严重程度密切相关。

（一）重型再生障碍性贫血（SAA）

起病急，进展快，病情重，部分可由非重型进展而来。

1. 贫血 常见面苍、乏力、头昏、心悸和气短，症状随病情进展而进行性加重。

2. 感染 多数患者有发热，感染部位以呼吸道最常见，致病菌以革兰阴性菌、金黄色葡萄球菌和真菌为主，易合并败血症而危及生命。

3. 出血 均有不同程度的皮肤、黏膜及内脏出血。严重者可发生颅内出血，是死亡的主要原因之一。

（二）非重型再生障碍性贫血（NSAA）

相比 SAA，患者起病和进展缓慢，病情较轻。

【实验室和辅助检查】

1. 血象 SAA 呈重度全血细胞减少，贫血一般呈正细胞正色素性，但大细胞性者并非少见，网织红细胞多在 0.5% 以下，绝对值$<20\times10^9/L$；白细胞计数$<2\times10^9/L$，中性粒细胞$<0.5\times10^9/L$（极重型$<0.2\times10^9/L$），血细胞分类见淋巴细胞比例明显增高；血小板$<20\times10^9/L$。NSAA 也呈全血细胞减少，但达不到 SAA 的标准。

Notes

2. 骨髓象 包括穿刺和活检。骨髓穿刺应至少包括髂骨和胸骨 2 个部位。骨髓增生减低或重度减低;小粒空虚,非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、浆细胞、肥大细胞等)比例增高;巨核细胞明显减少或缺如;红系、粒系细胞均明显减少。再障一般无明显病态造血现象,但少数患者,尤其是伴有 PNH 克隆的可见有红系轻度病态造血改变。骨髓活检(髂骨)增生减低,造血组织减少,脂肪细胞和(或)非造血细胞增多,网硬蛋白不增加。

3. 其他检查 $CD4^+$细胞:$CD8^+$细胞比值减低,Th1:Th2型细胞比值增高;血清 IL-2、IFN-γ、TNF-α 水平等调控因子升高;骨髓 $CD34^+$细胞数量减少;细胞染色体核型正常;铁染色示贮铁增多;中性粒细胞碱性磷酸酶染色强阳性;溶血检查阴性。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

SAA 诊断标准:①骨髓细胞增生程度<正常的 25%,如≥正常的 25%但<50%,则残存的造血细胞应<30%;②血常规:需具备下列三项中的两项:中性粒细胞(ANC)$<0.5\times10^9/L$,校正的网织红细胞<1%或绝对值$<20\times10^9/L$,血小板(BPC)$<20\times10^9/L$;③若 ANC$<0.2\times10^9/L$ 为 VSAA。

NSAA 诊断标准:未达到 SAA 标准的 AA。

(二) 鉴别诊断

主要与外周血血细胞减少尤其是全血细胞减少的疾病相鉴别。为了除外其他可能诊断,疑难病例往往需要在病程中多次进行相关检查。

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH) 是一种获得性克隆性造血干细胞膜缺陷引起的,以血管内溶血为突出表现的非肿瘤性疾病。典型 PNH 患者有血红蛋白尿发作,易鉴别;不典型者无血红蛋白尿发作,全血细胞减少,骨髓可增生减低,易误诊为 AA。但 PNH 患者动态随访中终能发现 PNH 克隆群体:酸化血清溶血试验(Ham)阳性,骨髓或外周血流式检测发现血细胞 CD55、CD59 阴性表达细胞>10%。另一方面,PNH 与再障关系密切,可互相转化。约 40%~50%的再障患者可以检测到低水平的 PNH 克隆,但仅小部患者进展为显性 PNH。

2. 骨髓增生异常综合征(MDS) 是一种造血干细胞髓系克隆性肿瘤性疾病。MDS 中的难治性贫血(RA)可有全血细胞减少,网织红细胞有时不高甚至降低,骨髓也可呈低增生性,这些都易与 AA 混淆。但 RA 有病态造血现象,骨髓有核红细胞糖原染色(PAS)可阳性,早期髓系细胞相关抗原(CD34、CD117)表达增多,造血祖细胞培养可出现集簇增多、集落减少,部分患者可检测到染色体核型异常。

3. 自身抗体介导的全血细胞减少 包括 Evans 综合征和免疫相关性全血细胞减少。这两类患者可全血细胞减少并骨髓增生减低,外周血网织红或中性粒细胞比例往往不低甚或偏高,骨髓红系比例不低且易见"红系造血岛",可检测到造血细胞膜自身抗体,外周血 Th1/Th2 降低,$CD5^+$B 细胞比例增高,血清 IL-4 和 IL-10 水平增高,对糖皮质激素、大剂量静脉丙种球蛋白、抗 CD20 单克隆抗体治疗反应较好。

4. 急性白血病(AL) 部分低增生性 AL 早期肝、脾、淋巴结不肿大,外周两系或三系血细胞减少,易与 AA 混淆。仔细观察血象及多部位骨髓,可发现原始粒、单、或原(幼)淋巴细胞明显增多。一些急性早幼粒细胞白血病可全血细胞减少,但骨髓细胞形态学检查、染色体核型和 PML-RARα 基因检查可鉴别之。

5. 急性造血停滞 是一种骨髓突然停止造血的现象。发病因素包括感染(尤其是微小病毒 B19)和药物。多见于慢性溶血性贫血的患者,称为再障危象,但也可偶见于正常人。发病较急,贫血迅速发生或加重。血象以贫血为主,网织红细胞明显减少或缺如,部分也可有白细胞和血小板的减少。骨髓增生度自活跃至减低不等,以红系减少为著,可伴有其他细胞系的降低,病程恢复期有时能发现特征性的巨大原始红细胞。本病呈自限性经过,多数在 1 个月内恢复。

Notes

6. T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGL) 表现为全血细胞减少的T-LGL易与AA混淆,但T-LGL患者多数有脾肿大,外周血涂片可见数量不等的大颗粒淋巴细胞,典型免疫表型为$CD3^+CD8^+TCR\alpha\beta^+$的细胞毒细胞,CD5和CD7表达多缺失,可检测到TCR基因重排。

此外,年轻再障患者需除外遗传性骨髓衰竭综合征可能,如范可尼贫血、先天性角化不良等。其他需要鉴别的疾病还包括淋巴瘤伴骨髓纤维化、多毛细胞白血病、恶性肿瘤骨髓转移和分枝杆菌感染等。

【治疗】 对获得性AA应仔细查找可能病因并加以去除。再障治疗宜采用综合措施,强调尽早诊断和正规治疗。根据疾病严重程度选择治疗方式。

(一)支持治疗

1. 纠正贫血 通常输血指征为血红蛋白<60g/L,但老年(≥60岁)、代偿反应能力低(如伴有心、肺疾患)、需氧量增加(如感染、发热等)、氧气供应缺乏加重(如肺炎等)时可放宽输血阈值。

2. 预防出血 存在血小板消耗危险因素的患者(如感染、ATG/ALG治疗等),或SAA预防性血小板输注阈值为$<20\times10^9/L$,而病情稳定者为$10\times10^9/L$,但发生严重出血者不受上述标准限制。女性子宫出血可联合雄激素或炔诺酮。

3. 控制感染 发热患者按照"中性粒细胞减少伴发热"的原则处理。初治用广谱抗生素治疗并积极病原学检查,有细菌培养和药敏试验有结果后再选择针对性抗生素。需注意长期广谱抗生素治疗可诱发真菌感染和肠道菌群失调。

4. 祛铁治疗 长期输血导致血清蛋白水平超过1000μg/L时予以祛铁治疗。

5. 其他保护措施 应强调个人和环境卫生,减少感染风险,SAA患者应予以保护性隔离,有条件者入住层流病房;避免出血(防外伤及剧烈活动);避免使用对骨髓有损伤作用和抑制血小板功能的药物;酌情预防性抗真菌治疗;必要的心理护理;拟行异基因造血干细胞移植者应输注辐照或过滤后的血制品。

(二)非重型再障的治疗

雄激素是首选治疗药物之一,总有效率50%~60%。作用机制包括提高体内红细胞生成素的水平和直接促进红系造血,近年研究显示雄激素可能有延长端粒酶的功能。雄激素类药物种类繁多,多选用口服剂型,如司坦唑和十一酸睾酮等。司坦唑2mg或十一酸睾酮40mg,口服,每日3次。一般需用药6个月才能判断疗效。部分患者可产生药物依赖性,故病情缓解后不宜突然停药,需进行维持治疗,以减少复发。雄激素治疗的主要副作用是雄性化和肝功能损害。雄激素联合免疫抑制剂环孢素可提高疗效。环孢素也需长时间(>1年)的用药并缓慢逐渐减量,以减少复发。长期应用环孢素可出现牙龈增生、手震颤和多毛症等副作用,停药后可消失。同时该药有肾毒性,用药期间应监测肾功能。造血细胞因子对再障患者的疗效不确切,不宜单独使用,但合并感染的患者短期粒细胞集落刺激因子治疗有助于尽快控制炎症。

国内有不少应用中医药物治疗慢性再障的报道,可能有助于改善疗效,但因缺乏严格的前瞻性随机病例对照研究资料,故对其确切价值仍有待进一步评估。

(三)重型再障的治疗

重再障患者病情危重,应予以及时和积极治疗。随着对再障发病机制认识的深入,重型再障的治疗已取得了显著进步,极大地改善了患者的预后。

1. 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT) 年龄<40岁,有HLA相合同胞供者的SAA患者可选择allo-HSCT作为一线治疗,约80%的患者可获得长期生存。对缺乏同胞供者的患者,考虑替代供体移植作为首选治疗时宜持慎重态度。接受免疫抑制治疗失败的重再障患者如无特殊禁忌可选择allo-HSCT进行挽救治疗,供体除亲缘全相合供者外,也可考虑亲缘单倍体、无关相合供体和脐带血造血干细胞。随着移植技术的进步,allo-HSCT在重再障治疗中的地位可能进一

Notes

步加强。

2. 免疫抑制治疗　对不适用 allo-HSCT 的重再障患者可采用免疫抑制治疗(IST)。常用的免疫抑制剂有抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、抗淋巴细胞球蛋白(ALG)和环孢素。联合应用 ATG 或 ALG 和环孢素效果明显优于单一用药,有效率可达 70% ~80%,疗效多在治疗后 3 个月左右显现。ATG 或 ALG 的剂量依不同制剂而异,缓慢静脉滴注,连用 5 天。ATG 或 ALG 是异种蛋白,副作用有过敏反应和血清病等,故在治疗同时应短期应用糖皮质激素,一般 1mg/(kg · d)泼尼松量用至 15 天,随后减量,一般 2 周后减完(总疗程约 4 周)。环孢素可与 ATG/ALG 同时应用,也可在停用糖皮质激素后序贯应用,口服剂量 3 ~5mg/kg,治疗期间目标血药浓度(谷浓度)一般维持在 150 ~250μg/L。环孢素治疗宜维持 1 年以上,待达到最大疗效后再缓慢逐渐减量,直至停药。环孢素对肝肾有损害作用,应注意定期监测。IST 的远期副作用是获得性克隆性疾病,包括 PNH、MDS 和急性髓系白血病。单用造血刺激因子治疗重型再障效果不确切。随机对照研究显示 G-CSF 联合应用可能缩短患者 ANC 恢复时间,降低早期感染概率,有助于 IST 无效患者的早期识别,但对改善患者的总体治疗反应和提高生存率意义有限。首次 IST 治疗无效或复发患者可选择第 2 次 IST 治疗。因 IST 获得疗效反应的中位时间多在 IST 后 2 ~3 个月,仅极少数患者超过 6 个月,故无效患者第二次治疗一般在首次治疗后 3 ~6 个月,具体时机需根据患者病情综合判断。第 2 疗程的 ATG 或 ALG 需选择另一动物种属来源的药物以避免发生严重过敏反应和血清病的风险。

高剂量 CTX 也是治疗重型再障的有效方法,但较 ATG/ALG,CTX 更易导致感染等严重并发症,目前已不作为常规治疗办法。其他免疫抑制剂如他克莫司、抗 CD52 单抗等对再障的疗效尚缺乏大系列的循证医学依据。

除重再障外,IST 也可应用于对环孢素联合雄激素治疗无效的输血依赖性 NSAA 患者。

【预后】　如治疗得当,NSAA 患者多数可缓解甚至治愈,仅少数进展为 SAA。SAA 发病急、病情重、以往病死率极高(>90%);近 10 年来随着治疗方法的改进和支持治疗的进步,SAA 的预后明显改善,但仍约 1/3 患者死于感染和出血。

(吴德沛)

第二节　纯红细胞再生障碍性贫血

纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia,PRCA)是一种较少见的以骨髓中单纯红系造血障碍为表现的异质性综合征,而粒细胞系和巨核细胞系无明显受累。任何年龄组和性别均可发病,分为先天性和获得性两类。先天性 PRCA 又称 Diamond-Blackfan 贫血,病因为基因突变所致的核糖体功能障碍。本节主要介绍获得性 PRCA。

【病因和发病机制】

(一) 病因

根据有无明确诱因分为原发性和继发性。引起继发性 PRCA 病因众多,包括肿瘤、感染、自身免疫性疾病等(表 6-6-1)。

(二) 发病机制

PRCA 发病机制尚未完全阐明。目前认为多数慢性 PRCA 有免疫因素的参与,并可能是主要发病机制。对非免疫性机制至今仍了解不多。

1. 免疫介导　包括体液免疫和细胞免疫异常。最早提示 PRCA 与免疫相关的是本病与胸腺瘤的密切联系,PRCA 和自身免疫性疾病、伴有免疫功能紊乱的淋巴系统增殖性疾病的相关性也都提示两者间的联系。PRCA 的体液免疫异常表现为部分患者血浆内有 IgG 型自身抗体,对不同分化阶段红细胞都表现有抑制作用,除 allo-HSCT 术后因供受者存在 ABO 位点不合的导致

Notes

表 6-6-1 继发性 PRCA 的可能病因

实体瘤	血液肿瘤	感染	胶原血管疾病	其他
胸腺瘤	慢性淋巴细胞白血病	人微小病毒 B19	系统性红斑狼疮	慢性溶血病
胃癌	大颗粒淋巴细胞白血病	人免疫缺陷病毒	类风湿关节炎	药物或化学物
乳腺癌	淋巴瘤	T 细胞白血病病毒	混合性结缔组织病	严重肾衰竭
胆管癌	多发性骨髓瘤	肝炎病毒	干燥综合征	严重营养缺乏
肺癌	原发性巨球蛋白血症	EB 病毒		ABO 血型不合的异基因造血干细胞移植后
甲状腺癌	慢性髓细胞白血病	巨细胞病毒		
皮肤癌	原发性骨髓纤维化	腮腺炎病毒		
肾癌	原发性血小板增多症	脑膜炎球菌		
Kaposi 肉瘤	急性髓系白血病	葡萄球菌		

PRCA 外，其他抗体作用的细胞靶点尚未明确。长期应用重组红细胞生成素（Epo）的患者可能产生红细胞生成素抗体，出现 PRCA 的临床表现，但在未应用 Epo 的 PRCA 患者中还未发现具有临床意义的抗 Epo 抗体。细胞免疫异常主要表现为 T 细胞或 NK 细胞对红系造血细胞的抑制作用，大颗粒淋巴细胞白血病（LGL）伴发 PRCA，以及抗胸腺细胞球蛋白治疗和胸腺瘤相关 PRCA 切除胸腺后病情缓解都是这一机制的有力证明。

2. **红系造血细胞直接损伤** 见于某些病毒感染，以微小病毒 B19 感染为代表。微小病毒 B19 是一种 DNA 病毒，可通过其高亲和力红细胞糖苷脂受体进入前体红细胞，并迅速增殖，造成细胞损伤和凋亡。微小病毒 B19 所致的 PRCA 多发生于青少年、溶血性贫血患者及免疫缺陷患者，后者可出现持续性病毒感染状态。某些药物也可能通过直接损伤红系造血细胞而引起 PRCA。这一机制介导的 PRCA 多呈急性自限性经过。

伴发于非胸腺实体瘤的 PRCA 十分罕见，对其发病机制亦所知甚少。药物诱发的 PRCA 可能通过不同的机制致病，报道较多的药物有苯妥英钠、利福平、异烟肼和普鲁卡因胺等。

【临床表现】 临床经过差别明显，可表现为一过性急性自限性和慢性持续性。因红细胞寿命较长，许多急性自限性者呈亚临床表现，从而未获诊断。慢性者主要表现为不同程度的贫血及其相关症状。自觉症状的轻重与贫血发生的速度和程度相关。原发性患者除贫血表现外，少有其他阳性发现。继发性者在原发病表现的基础上，又出现不能用原发病解释的贫血加重。

【实验室检查】

1. **血象** 程度不同的贫血，呈正常色素正常细胞性。白细胞和血小板计数多正常。血涂片不见嗜多色细胞。网织红细胞计数显著降低甚至缺如（0%～1%），如网织红细胞>2%，则应质疑 PRCA 的诊断。LGL 伴发 PRCA 并非少见，应注意外周血有无相应细胞的增多。

2. **骨髓象** 提供诊断依据。细胞增生度正常，以孤立性红系造血障碍为突出的特征，各期有核红细胞均明显减少，原始红细胞常消失。粒系和巨核系造血正常，无病态造血现象。急性自限性者在骨髓恢复期表现为红系造血活跃，有时可见到巨大原始红细胞。

3. **其他贫血检查** 指标溶血性贫血试验如抗人球蛋白试验（Coombs test）及酸溶血试验（Ham test）阴性，乳酸脱氢酶和间接胆红素水平等指标正常。铁代谢指标无缺铁证据，相反铁饱和度及铁蛋白水平常升高。

4. **病毒及其抗体** 有条件时，可检测 PRCA 相关的病毒及其抗体滴度，尤其是微小病毒 B19。

5. **影像学检查** 对慢性者应常规检查胸腺。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现和实验室检查所见，特别是骨髓幼红细胞明显减少而其

他细胞系正常，不难做出诊断，但应注意病因的查找，特别是有无胸腺瘤、淋巴增殖性疾病和自身免疫性疾病等。

明显的骨髓象特征使 PRCA 不难与其他类型的贫血相鉴别。有时 MDS 的难治性贫血阶段也仅表现为贫血，但 MDS 的病态造血、染色体改变等特征可将两者区分开来。

【治疗】

（一）一般处理和支持治疗

诊断一旦确立，应立即停用所有可疑药物，合理治疗存在的感染，大剂量静脉免疫球蛋白适用于微小病毒 B19 相关性 PRCA。药物和病毒诱发的急性自限性 PRCA 多在 1～3 周内自行恢复。继发性 PRCA 应积极治疗原发病，如胸腺瘤及其他恶性肿瘤、自身免疫性疾病等。在原发病得到有效控制后，继发的 PRCA 也可获得缓解。对原发性 PRCA 或原发病治疗后仍不缓解的继发性 PRCA 可有计划地顺序选用以下治疗措施。慢性难治性患者根据血清铁蛋白水平决定是否祛铁治疗。

（二）免疫抑制治疗

有多种选择，各有利弊。

1. **糖皮质激素**　为首选治疗，尤其是年轻患者。常用泼尼松，起始剂量一般 1mg/(kg·d)，多在一月左右生效，有效者宜缓慢减量直至停药，总疗程 3～4 个月或更长。有效率约 40%，减量或停药后复发者并不少见。达那唑可能增强激素的疗效。

2. **环孢素**　是另一 PRCA 的一线药物，5～7.5mg/(kg·d)，有条件时应根据血药浓度调整剂量。有效率 60%～80%，疗效见于治疗开始后 2～4 周，多数在 3 个月内达到满意效果。治疗期间需监测肾功能。为减少病情反复，多数患者需要摸索最低剂量进行维持治疗。

3. **细胞毒药物**　用于一线治疗无效者，常用有环磷酰胺和硫唑嘌呤。选其一种，从小剂量起始，有效率 40%～60%，多在 2～3 个月奏效。近期副作用为骨髓抑制，应注意检查血象，并据以调整剂量或停药。远期副作用有继发性肿瘤和不育，故年轻患者慎用。

4. **抗胸腺细胞球蛋白**　有效率约 50%。

5. **抗淋巴细胞单克隆抗体**　抗 CD20 单抗和抗 CD52 单抗均有成功治疗难治患者的报道，但价格昂贵。

免疫抑制治疗有多种选择，但由于本病发病率低，目前尚缺乏大样本的疗效对照试验，一般认为宜首选糖皮质激素作为起始治疗，如无效再根据情况选用其他免疫抑制剂。采用某种免疫抑制剂治疗 3～4 个月仍未显效时，可考虑换用另一种。在使用其他免疫抑制剂时可配伍联用小剂量糖皮质激素。长期用药者均宜缓慢减量渐停。

（三）血浆置换

适用于 ABO 血型不合 allo-HSCT 术后发生的 PRCA 患者。

（四）手术治疗

脾切除可试用于以上治疗均无效的难治性病例，但有效率不高。对慢性 PRCA 患者应检查胸腺，如有胸腺瘤应手术切除。无胸腺瘤者胸腺切除无益。

（五）造血干细胞移植

PRCA 极少成为干细胞移植指征，少数难治患者可以考虑。

【预后】　由病毒感染或药物诱发的急性 PRCA 为自限性疾病，多在短期内恢复。约 5%～10% 的 PRCA 患者可自发缓解。经上述免疫抑制治疗，约 70% 的患者可获缓解。复发并非少见，但再治疗仍有效。有报道原发性 PRCA 中位生存期约 14 年。转为再障者罕见。少数（<5%）难治性患者可能转变为急性髓细胞白血病。继发性者的生存与原发病密切相关。

（吴德沛）

推荐阅读文献

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, *et al.* Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill Companies, 2010
2. Chirnomas SD, Kupfer GM. The inherited bone marrow failure syndromes. Pediatr Clin North Am, 2013, 60: 1291-1310
3. Rovó A, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. Bone Marrow Transplant, 2013, 48: 162-167
4. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. Br J Haematol, 2008, 142: 505-514

Notes

第七章　中性粒细胞减少和粒细胞缺乏

要点：

1. 引起中性粒细胞减少和缺乏的病因很多，要加以鉴别。

2. 病因可分为原发性和继发性两类，按不同病因进行治疗。

3. 粒细胞缺乏与感染的风险密切相关，纠正粒细胞缺乏状态、控制感染是改善预后的关键。

外周血中性粒细胞绝对计数，在成人低于 $2.0\times10^9/L$ 时，在 10～14 岁儿童低于 $1.8\times10^9/L$ 或 10 岁以下儿童低于 $1.5\times10^9/L$ 时，称为中性粒细胞减少（neutropenia）；严重者低于 $0.5\times10^9/L$，称为粒细胞缺乏（agranulocytosis）。通常所说的白细胞减少是指外周血液白细胞总数减少，低于正常范围[$(4.0\sim10.0)\times10^9/L$]，而粒细胞减少是指血液粒细胞（包括中性、嗜酸性与嗜碱性粒细胞）数量减少，由于中性粒细胞在白细胞总数中占 60% 左右，白细胞总数的变化，实际上反映了中性粒细胞数量的变化，因此，有时不严密地将二者用作中性粒细胞减少的同义词。中性粒细胞减少的程度与人体发生感染的风险密切相关。

【病因和发病机制】 根据中性粒细胞生长的细胞动力学，在骨髓中可分为干细胞池、分裂池和贮存池。成熟的中性粒细胞多贮存在骨髓中，其数量约为血液中的 8～10 倍，它们可以随时被释放入血。中性粒细胞至血液后，一半附于小血管壁，称为边缘池；另一半在血液循环中，称为循环池。

中性粒细胞减少的病因有原发性（或先天性）和继发性（或获得性），又以继发性多见。根据发病机制，可大致分为以下三类：中性粒细胞生成减少、破坏过多及分布异常。

1. 中性粒细胞生成减少

（1）细胞毒药物、化学药物和电离辐射：是最常见的继发性原因，可直接损伤、抑制造血干细胞/祖细胞及分裂早期细胞。某些药物可干扰蛋白质合成或细胞复制，作用呈剂量依赖性；另一些药物的作用与剂量无关，可能与免疫因素相关。常见的可导致中性粒细胞减少的药物如表 6-7-1。

（2）造血原料缺乏或骨髓无效造血：维生素 B_{12}、叶酸缺乏或代谢障碍，再生障碍性贫血，急性白血病，骨髓增生异常综合征等，由于粒细胞分化成熟障碍，造血细胞阻滞于干细胞池或分裂池，且可以在骨髓原位或稀释入血后不久被破坏，出现无效造血。

（3）感染：中性粒细胞减少可见于病毒感染（流感病毒、肝炎病毒、传染性单核细胞增多症、HIV 等）及细菌感染（包括伤寒、粟粒性结核、暴发性脓毒血症等）。病毒感染后中性粒细胞减少在儿童尤为常见。其机制为中性粒细胞消耗增加和感染时产生的负性造血调控因子的作用。

（4）骨髓浸润：许多血液系统疾病及恶性肿瘤骨髓转移，可影响正常造血细胞增生，引起中性粒细胞减少，常伴贫血及血小板减少。

2. 中性粒细胞破坏或消耗过多

（1）免疫性因素：①药物诱发的免疫性粒细胞减少：由免疫介导的中性粒细胞缺乏是药物

表 6-7-1 可导致中性粒细胞减少的常用药物

类别	药 物
细胞毒性药	烷化剂、抗代谢药、蒽环类抗生素、长春属类生物碱、拓扑异构酶抑制剂等
解热镇痛药	阿司匹林、氨基比林、安乃近、吲哚美辛、布洛芬等
抗生素	氯霉素、磺胺类、甲硝唑、青霉素及其他 β 内酰胺类等
抗结核药	异烟肼、利福平、乙胺丁醇、对氨水杨酸等
抗疟药	氯喹、伯氨喹、乙胺嘧啶等
抗病毒药	更昔洛韦等
抗甲状腺药	甲基硫氧嘧啶、丙基硫氧嘧啶、甲硫咪唑等
降血糖药	甲苯磺丁脲、氯磺丙脲等
抗惊厥/癫痫药	苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等
抗组胺药	苯海拉明、氯苯吡胺等
降压药	利血平、肼屈嗪、甲基多巴、卡托普利等
抗心律失常药	普鲁卡因胺、奎尼丁、普萘洛尔、安博律定等
免疫调节药	硫唑嘌呤、左旋咪唑、麦考酚吗乙酯等
抗精神病药	氯丙嗪、三环类抗抑郁药等
利尿药	乙酰唑胺、氢氯噻嗪等
其他	砷剂、沙利度胺及其衍生物、硼替佐米、西咪替丁、青霉胺、甲氧普胺等

引起中性粒细胞减少的机制之一,几乎任何一种药物都有可能引起这类并发症;且引起的中性粒细胞减少可能与剂量无关,往往在停药后可逐渐恢复;②自身免疫性粒细胞减少:见于全身性自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。

(2) 非免疫性因素:重症感染时,中性粒细胞在血液或炎症部位消耗过多;脾功能亢进时大量粒细胞在脾脏中滞留,遭到破坏。

3. 中性粒细胞分布异常 粒细胞总数不减少,但中性粒细胞由循环池转换至边缘池导致循环池粒细胞相对减少,见于遗传性良性假性中性粒细胞减少症、严重的细菌感染、恶性营养不良病等。

【临床表现】 主要取决于中性粒细胞减少的程度和持续时间,重度的中性粒细胞减少为感染的易发因素。

根据中性粒细胞绝对值减少的程度,可以分为轻度($\geq 1.0 \times 10^9/L$)、中度[$(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L$]和重度($<0.5 \times 10^9/L$),重度减少者即为粒细胞缺乏症。轻度减少者临床上多不出现特殊症状,感染风险不大。中度和重度减少者,易出现乏力、头晕、食欲差等非特异性症状。中度减少者除存在其他合并因素外,仅有轻度的感染风险。重度减少者,感染风险极大。但感染发生频率的差异大,取决于中性粒细胞减少的原因以及持续时间。急性重度中性粒细胞减少(如发生于数小时或数日内)与慢性重度中性粒细胞减少(数月或数年)相比,感染的风险更大。常见的感染部位是呼吸道、消化道及泌尿生殖道,严重者可出现高热、寒战,甚至感染性休克。粒细胞缺乏时,感染部位不能形成有效的炎症反应,常无脓液,X 线检查可无炎症浸润阴影。

【实验室检查】

1. 血液检查 中性粒细胞的数量减少、甚至缺如,可见中性粒细胞核左移或核分叶过多,胞浆内常见中毒颗粒及空泡,后者提示粒细胞减少与感染所致有关。淋巴细胞相对增多,红细胞和血小板一般正常。

Notes

2. **骨髓检查**　因粒细胞减少的原因不同，骨髓象各异。粒系增生程度可正常、升高或减低。

【诊断和鉴别诊断】　根据血常规检查的结果即可做出白细胞减少、中性粒细胞减少或粒细胞缺乏的诊断。诊断标准的依据是低于其正常值的下限，当外周血白细胞总数低于$4.0\times10^9/L$，即为白细胞减少，中性粒细胞绝对计数，在成人低于$2.0\times10^9/L$时，称为粒细胞减少；严重者低于$0.5\times10^9/L$，为粒细胞缺乏。但正常值常受生理因素（例如冬季高于夏季、体力活动后、妊娠时升高），年龄和种族（成人高于儿童，黑色人种中性粒细胞较低），采血部位（手指比耳垂低，目前采用静脉血较稳定）等影响，必要时需反复检查，包括人工白细胞分类，才能确定白细胞减少或中性粒细胞减少的诊断。

鉴别中性粒细胞减少的病因对治疗很重要。病史采集时应注意家族史、放射线、可疑药物、化学毒物接触史及感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病史。注意鉴别粒细胞减少引起的感染与感染引起的粒细胞减少，后者可见中性粒细胞核左移或核分叶过多，胞浆内常见中毒颗粒及空泡。粒细胞减少如伴有红细胞和血小板的减少，应与白细胞不增多的急性白血病、再生障碍性贫血、巨幼细胞性贫血等鉴别。

【治疗】

1. **病因治疗**　去除病因及治疗原发病。

2. **对症治疗**　①防治感染：中性粒细胞计数在$(1.0\sim1.5)\times10^9/L$范围的患者，应减少出入公共场所，注意保持皮肤和口腔卫生，一般不需要药物治疗。粒细胞缺乏者应急诊收入院治疗，尽可能采取无菌隔离措施，防止交叉感染。有感染者应行血、尿、粪及感染病灶分泌物的细菌培养、药敏实验及影像学检查，以明确感染的类型和部位。在致病菌尚未明确之前，可经验性应用覆盖革兰阴性菌和革兰阳性菌的广谱抗生素治疗，待明确病原后再调整用药。如3～5天无效，可加用抗真菌治疗。病毒感染可加用抗病毒药物。静脉用免疫球蛋白有助于重症感染的治疗。②造血细胞因子的使用：包括粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），短期应用疗效确切，可缩短粒缺的时间，促进中性粒细胞增生和释放，并增强其趋化、吞噬杀菌功能。常用剂量为$(2\sim10)\mu g/(kg\cdot d)$，常见副作用有发热、肌肉骨骼酸痛、皮疹等。③免疫抑制剂：自身免疫性粒细胞减少和免疫介导机制所致的粒细胞缺乏可用糖皮质激素等免疫抑制剂治疗。其他原因引起的粒细胞减少，则不宜使用。④其他升白细胞药物：目前临床上应用的有B族维生素、鲨肝醇、利血生、雄激素等，但缺乏肯定及持久的疗效。

【预防】　避免接触放射线、化学毒物苯等对骨髓有毒性作用的因素，职业暴露者应注意防护和定期检查。此类疾病中以药物相关性最为常见，应避免滥用药物，使用高危药物者需定期检查血象，发现粒细胞降低应停用药物。

【预后】　与中性粒细胞减少程度、持续时间、病情进展情况、病因及治疗措施有关。粒细胞缺乏患者病死率较高。

（胡建达）

推荐阅读文献

1. 郝玉书，王建祥，肖志坚. 白细胞疾病基础理论与临床. 上海：上海科学技术出版社，2006
2. 陈竺，陈赛娟. 威廉姆斯血液病学. 翻译第8版. 北京：人民卫生出版社，2011，869-875
3. Lee Goldman，Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine，24th ed. Saunders. 2011. P1101-1106

第八章 骨髓增生异常综合征

要点：

1. 骨髓增生异常综合征(MDS)是源于骨髓造血干细胞的克隆性疾病，具有高度异质性，自然病程和预后差异很大。

2. 诊断尚无"金标准"，部分不典型患者需综合性、排除性诊断及长期观察随访。

3. 治疗应根据预后评分及患者全身状况等指标制定个体化的治疗方案，异基因造血干细胞移植是目前唯一可能治愈MDS的方法。

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)是起源于造血干细胞的一组高度异质性髓系克隆性疾病，特点是髓系细胞发育异常，表现为无效造血、难治性血细胞减少和高风险向急性髓系白血病(AML)转化。MDS多发生于中老年，中位发病年龄60～75岁，男女比例1.2∶1，近年发病率有逐年增加趋势。

【病因和发病机制】 体内外研究证实MDS是起源于造血干细胞的克隆性疾病。继发性MDS常与接触有机毒物、放射线及接受烷化剂治疗等因素相关。一些血液系统遗传性疾病，如范可尼贫血、先天性角化不良患者MDS发生率明显增加。原发性MDS的病因尚不完全明确，已知的相关机制主要有：细胞及分子遗传学异常、表观遗传学改变、骨髓微环境及免疫功能异常等。

约40%～60%的MDS患者具有非随机的染色体异常，其中以$-5/5q^-$、$-7/7q^-$、+8、$20q^-$和-Y最为多见，其他较常见的染色体异常有：i(17q)/t(17p)、$-13/13q^-$、$12p^-$/t(12p)、$11q^-$等。$5q^-$综合征是MDS的独特亚型，女性多见，表现为单独$5q^-$染色体异常、难治性贫血，形态学特征为大细胞性贫血和低分叶巨核细胞。

基因芯片、第二代基因测序等高通量检测技术证明多数MDS患者存在体细胞性基因突变，常见突变包括TET2、SF3B1、ASXL1、DNMT3A、RUNX1、EZH2、N-RAS/K-RAS、p53等。对上述分子遗传学异常的深入研究将有助于增进对MDS病因及发病机制的了解。

【分型】 FAB协作组根据患者血象和骨髓象改变将MDS分为5个类型：即难治性贫血(refractory anemia,RA)、环形铁粒幼细胞性难治性贫血(refractory anemia with ring sideroblasts,RARS)、难治性贫血伴原始细胞增多(refractory anemia with excess blasts,RAEB)、难治性贫血伴原始细胞增多转变型(refractory anemia with excess blasts in transformation,RAEB-t)、慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia,CMML)。MDS的FAB分型特点见表6-8-1。

1997年WHO开始修订MDS分型方案，并于2001年首次发表。2008年，WHO推出了修订的MDS分型方案(WHO 2008)。与FAB分型相比，主要区别在于：①提出了单系细胞发育异常的难治性血细胞减少亚型(refractory cytopenia with unilineage dysplasia,RCUD)，包括RA、难治性中性粒细胞减少(RN)和难治性血小板减少(RT)；②增设难治性血细胞减少伴多系细胞发育异常(refractory cytopenia with multilineage dysplasia,RCMD)，包括伴有多系发育异常的RA及RARS；③根据外周血和骨髓的原始细胞比例将RAEB分为RAEB-1和RAEB-2；④增加$5q^-$综合

征($5q^-$ syndrome)亚型,特指单纯$5q^-$的原发性MDS-RA;⑤将诊断AML骨髓原始细胞比例阈值由30%降至20%,从而将RAEB-t亚型并入AML;⑥将CMML划分入1个新的髓系肿瘤类别骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)中;⑦增设不能分类的MDS(MDS-U)。具体WHO(2008)MDS分型见表6-8-2。

表6-8-1　MDS的FAB分型

类型	外周血	骨髓
RA	原始细胞<1%	原始细胞<5%
RARS	原始细胞<1%	原始细胞<5%,环形铁幼粒细胞>有核红细胞15%
RAEB	原始细胞<5%	原始细胞5%~20%
RAEB-t	原始细胞≥5%	原始细胞>20%而<30%;或出现Auer小体
CMML	原始细胞<5%,单核细胞绝对值>1×10^9/L	原始细胞5%~20%

注:若RAEB中出现Auer小体,则归入RAEB-t

表6-8-2　MDS WHO分型(2008)

分型	外周血	骨髓
RCUD(RA/RN/RT)	一系或两系减少[1] 原始细胞无或少见(<1%)[2]	一系细胞发育异常,达10%以上 原始细胞<5% 环形铁粒幼细胞<15%
RARS	贫血 无原始细胞	环形铁粒幼细胞≥15% 仅红系细胞发育异常 原始细胞<5%
RCMD	血细胞减少 原始细胞无或少见(<1%)[2] 无Auer小体 单核细胞绝对值<1×10^9/L	2~3系细胞发育异常,达10%以上 原始细胞<5% 无Auer小体 ±15%环形铁粒幼细胞
RAEB-1	血细胞减少 原始细胞<5%[2] 无Auer小体 单核细胞绝对值<1×10^9/L	一系或多系细胞发育异常 原始细胞5%~9%[2] 无Auer小体
RAEB-2	血细胞减少 原始细胞5%~19% 有或无Auer小体[3] 单核细胞绝对值<1×10^9/L	一系或多系细胞发育异常 原始细胞10%~19% 有或无Auer小体[3]
MDS-U	血细胞减少 原始细胞≤1%[2]	一系或多系细胞发育异常,但<10%,同时伴细胞遗传学异常 原始细胞<5%
$5q^-$综合征	贫血 血小板正常或升高 原始细胞无或少见(<1%)	巨核细胞数正常或增加,伴有核低分叶 原始细胞<5% 细胞遗传学异常仅见$5q^-$异常 无Auer小体

注:[1]血细胞减少:中性粒细胞(ANC)<1.8×10^9/L,血小板(PLT)<100×10^9/L,血红蛋白(Hb)<100g/L;两系血细胞减少偶见;全血细胞减少应诊断为MDS-U。[2]如果骨髓中原始细胞<5%,外周血中2%~4%,则归为RAEB-1。如RCUD和RCMD患者外周血原始细胞为1%,应诊断为MDS-U。[3]伴有Auer小体,原始细胞在外周血中<5%,骨髓中<10%,应诊断为RAEB-2

Notes

【临床表现】 MDS临床表现无特异性，主要与减少的细胞系和减少程度有关。几乎所有MDS患者都有不同程度的贫血症状，如疲倦、虚弱、乏力等。约60%的MDS患者有ANC减少及功能低下，容易发生感染。40%～60%的MDS患者有血小板减少及出血症状。

MDS各亚型间临床表现亦有差别。RCUD和RAS患者多以血细胞减少为主要临床表现，病情进展缓慢，中位生存期长，向AML进展的风险较低。RCMD患者常有多系血细胞减少，中位生存期约33个月。RAEB则以全血细胞减少为主，常有明显贫血、出血和感染表现，可伴有脾肿大，常在短期内进展为AML。$5q^-$综合征是MDS中的特殊类型，多见于中老年女性，表现为输血依赖的大细胞性贫血，血小板正常或偶有增高，患者极少向AML转化，来那度胺治疗有良好疗效。

【实验室和特殊检查】

（一）血象和骨髓象

MDS患者均伴有一系或多系外周血细胞减少，其中约半数可出现全血细胞减少。骨髓多增生活跃或明显活跃，少部分增生减低。多数MDS患者骨髓及外周血细胞形态学分析可见细胞发育异常（表6-8-3）。环状铁粒细胞指细胞含铁颗粒≥5颗，围绕核周1/3以上；为准确评定原始细胞比例和细胞发育异常情况，外周血和骨髓需分别计数200个和500个有核细胞，巨核系计数至少30个巨核细胞。

表6-8-3 MDS细胞发育异常（WHO标准，2008）

红系	粒系	巨核系
细胞核		
核出芽	核分叶减少（假Pelger-Huët；pelgeriod）	微巨核
核间桥	不规则核分叶增多	核分叶减少
核碎裂		多核（正常巨核细胞为一个核，且为分叶）
多核		
核多分叶		
类巨幼样变		
细胞质	胞体小或异常增大	
环形铁粒幼细胞	颗粒减少或无颗粒	
空泡	假Chediak-Higashi颗粒	
PAS染色阳性	Auer小体	

（二）骨髓病理

可提供患者骨髓内细胞增生程度、巨核细胞数量、原始细胞群体、骨髓纤维化等重要信息。不成熟前体细胞异常定位（abnormal localization of immature precursor，ALIP）在MDS诊断中有一定参考价值，表现为骨小梁旁区和间区出现3～5个或更多的原粒和早幼粒细胞簇状分布。其他常见病理学异常包括：红系形态及定位异常；巨核细胞胞体大小不等，核叶多变；骨髓网硬蛋白纤维增生等。

（三）造血祖细胞体外集落培养

粒单系集落形成单位（CFU-GM）集落减少或缺如而集簇增多，集簇/集落比值增大。白血病祖细胞集落增多。

（四）免疫表型

目前尚未发现MDS患者特异性的抗原标志或标志组合，但流式细胞技术对于低危MDS与非克隆性血细胞减少征的鉴别诊断有应用价值。对于无典型形态、细胞遗传学证据、无法确诊MDS的患者，流式检测有≥3个异常抗原标志，提示有MDS可能，需加强随访。

（五）细胞遗传学检测

Notes

约40%～70%的MDS患者有非随机染色体异常，其中以$-5/5q^-$、$-7/7q^-$、+8、$20q^-$和-Y最

常见。针对 MDS 常见异常的组套探针进行 FISH 检测，有助于提高 MDS 患者细胞遗传学异常检出率，通常探针包括：5q31、CEP7、7q31、CEP8、20q、CEPY 和 p53。

（六）分子遗传学检测

部分 MDS 患者中可检出体细胞性基因突变，常见突变包括 TET2、SF3B1、ASXL1、DNMT3A、RUNX1、EZH2、N-RAS/K-RAS、p53 等，对基因突变进行检测有助于 MDS 的诊断和预后判断。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

诊断 MDS 需要综合患者病史、体格检查、骨髓形态学检测、细胞遗传学、分子生物学等进行全面评估，主要问题是确定骨髓增生异常是由克隆性疾病还是其他因素所致，因此，在一定程度上仍然是排除性诊断。目前 MDS 的诊断主要依赖于骨髓细胞分析中所发现细胞发育异常的形态学表现、原始细胞比例升高和细胞遗传学异常。因 MDS 形态学改变多种多样，部分患者缺乏特异性染色体改变，使得 MDS 的诊断存在一定难度，需要随访观察、反复检查。2007 版 MDS 维也纳最低诊断标准见表 6-8-4。

表 6-8-4　MDS 维也纳最低诊断标准（2007）

条　件	
一、必要条件	（两个条件必须同时具备，缺一不可） 1. 持续（≥6 个月）一系或多系血细胞减少：ANC<1.5×10^9/L，Hb<110g/L，PLT<100×10^9/L 2. 排除其他可以导致血细胞减少或病态造血的造血及非造血系统疾患
二、MDS 相关条件（确定标准）	符合两个“必备条件”和至少一个“确定条件”时，可以确诊为 MDS 1. 细胞发育异常　骨髓涂片红细胞系、中性粒细胞系、巨核细胞系中任一系至少达 10%；环状铁粒幼细胞>15% 2. 原始细胞　骨髓涂片中达 5%～19% 3. 典型染色体异常（常规核型分析或 FISH）
三、辅助条件	符合必要条件，未达到确定条件，但临床呈典型 MDS 表现者，为高度疑似 MDS（HS-MDS） 1. 流式细胞术显示骨髓细胞表型异常，提示红细胞系或（和）髓系存在单克隆细胞群 2. 单克隆细胞群存在明确的分子学标志　人雄激素受体基因分析、基因芯片谱型或点突变（*如 RAS 突变*） 3. 骨髓或（和）循环中祖细胞的 CFU 集落形成显著并持续减少

（二）鉴别诊断

目前，MDS 的诊断尚无“金标准”，是一排除性诊断。常需与 MDS 进行鉴别的疾病包括：

1. 再生障碍性贫血　全血细胞减少、骨髓增生低下的 MDS 患者常需与再障患者鉴别。MDS 患者的网织红细胞可正常或升高，外周血有时可见到有核红细胞，骨髓早期细胞比例不低或增加，细胞发育异常改变明显，约半数患者存在染色体核型异常。而再障骨髓小粒中主要是非造血细胞，巨核细胞减少，染色体核型多正常。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）　PNH 也可出现全血细胞减少和红系病态造血，但流式检测可发现 $CD55^+$、$CD59^+$ 细胞减少，FLAER 可发现 GPI 锚连蛋白缺失，Ham 试验阳性，存在血管内溶血表现。

3. 巨幼细胞贫血　存在类巨幼变的 MDS 患者易与巨幼细胞贫血混淆。但后者有叶酸、维生素 B_{12} 缺乏的病因，实验室检测叶酸、维生素 B_{12} 水平减低，经补充后可纠正贫血。

4. 自身抗体导致的全血细胞减少症　患者骨髓单个核细胞 Coombs 试验可阳性，流式细胞

Notes

术能检测到造血细胞相关自身抗体，对糖皮质激素、免疫抑制剂常有良好治疗反应。

此外，甲状腺疾病也可出现全血细胞减少和病态造血，但甲状腺功能检查异常；实体肿瘤浸润骨髓也可出现全血细胞减少和病态造血，可行相关检查排除；中毒、某些药物有时也可导致病态造血改变；一些先天性血液系统疾病，如先天性红细胞生成异常性贫血可存在红系病态造血。

【治疗】 MDS 患者的自然病程及预后差异性很大，需根据预后分组情况并结合患者年龄、体能状况、治疗依从性等制定个体化的治疗方案。一般而言，对低危 MDS 患者治疗目的侧重改善生活质量，主要采用支持治疗、促造血、去甲基化药物和免疫调节药物等治疗，而对中高危 MDS 患者治疗目标是改善自然病程，主要采用去甲基化药物、化疗和造血干细胞移植。

（一）支持治疗

1. 成分输血和祛铁治疗 一般在 Hb<60g/L 或伴有明显贫血症状时可给予红细胞输注，老年或机体代偿能力缺陷的患者可放宽输注指征。PLT<10×10^9/L 或有活动性出血时可给予血小板输注。血制品输注前宜放射性辐照以预防输血相关性移植物抗宿主病。接受输血治疗、特别是红细胞输注依赖的患者，可出现铁过载，继而损害肝脏、心脏、胰腺、骨髓等脏器功能。铁过载亦可导致患者移植后生存率下降。因此，对于红细胞输注依赖的患者应注意累计输血量，定期监测血清铁蛋白（SF）水平和脏器功能，评价铁负荷程度。SF>1000μg/L 的 MDS 患者应接受祛铁治疗，常用的药物包括去铁胺、去铁酮和地拉罗司。需要指出的是，祛铁治疗是一长期过程，短期难以观察到显著疗效。

2. 抗感染 粒细胞减少和缺乏的患者应注意防治感染。

（二）促造血治疗

1. 雄激素 如司坦唑醇、丙酸睾酮及达那唑等，部分低危 MDS 有效。

2. 造血生长因子 粒细胞集落刺激因子（G-CSF）/粒-单细胞集落刺激因子（GM-CSF），推荐用于中性粒细胞缺乏且伴有反复或持续性感染的 MDS 患者。输血依赖的低危组 MDS 患者可采用促红细胞生成素（Epo）±G-CSF 治疗，治疗前 Epo 水平<500mU/ml 和红细胞输注依赖较轻（每月<4U）的 MDS 患者 Epo 治疗反应率较高。血小板生成素受体激动剂治疗能否使患者受益目前仍在研究中。

（三）免疫调节和免疫抑制治疗

1. 免疫调节治疗 包括沙利度胺（thalidomide）和来那度胺（lenalidomide），要用于低危及 $5q^-$ MDS 患者。来那度胺是沙利度胺的衍生物，一方面可通过抑制炎症因子释放和血管新生发挥免疫调节和改变骨髓微环境的作用，另一方面能直接抑制 $5q^-$ 克隆的增殖。来那度胺常用剂量为 10mg/d×21d，每 28 天 1 疗程，主要不良反应是 ANC 和 PLT 减少，而深静脉血栓、便秘及周围神经炎相对少见。对于具有 $5q^-$ 综合征 MDS 患者，半数以上可减轻或脱离输血依赖，部分还可获得细胞遗传学缓解。

2. 免疫抑制治疗 部分患者在免疫抑制治疗（IST），即 ATG/ALG 和（或）环孢素治疗后贫血症状可以得到改善。由于 MDS 有疾病进展风险，目前对 IST 仍存在一定争议，有待进一步探索和评价。通常认为 IST 适用于存在输血依赖、年龄<60 岁、骨髓增生减低且原始细胞比例不高、无高危细胞遗传学改变、表达 HLA-DR15 的低危 MDS 患者。

（四）去甲基化药物治疗

去甲基化药物通过抑制 DNA 甲基转移酶，解除抑癌基因的过度甲基化，从而促使细胞分化凋亡。常用的去甲基化药物包括 5-阿扎-2-脱氧胞苷（decitabine，地西他滨）和 5-阿扎胞苷（azacitidine，AZA）。药物的主要不良反应是骨髓抑制。去甲基化药物治疗适用于中、高危 MDS 患者，与单纯支持治疗相比，可延迟患者向 AML 进展的速度，部分患者可获得完全缓解。低危 MDS 患者

Notes

如伴严重血细胞减少和(或)输血依赖,也可尝试治疗以改善血象指标。多数患者需要数个疗程后才能出现最大疗效,有效患者可继续治疗或进行移植。地西他滨推荐剂量为20mg/(m^2·d)×5d,每4周为1个疗程。

(五)联合化疗

年龄<60岁,一般情况良好的RAEB患者可以尝试AML的联合化疗方案。较原发性AML,MDS患者化疗后骨髓抑制期长,相关死亡率高而缓解率低。国内多采用预激方案,研究显示也具有较高的有效率,且耐受性优于常规AML方案。

(六)异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一可能根治MDS的方法。适应证为包括IPSS中、高危患者(尤其是年轻、原始细胞增多、伴有不良染色体核型的患者),以及低危伴严重输血依赖且对现有治疗无效的患者。拟行allo-HSCT的患者,如骨髓原始细胞≥5%,可在移植前应用化疗和(或)去甲基化药物桥接治疗。

【预后】 目前多采用国际预后评分系统(IPSS)和WHO预后积分系统(WPSS)来评估患者预后。IPSS(表6-8-5)主要适用于初诊原发MDS患者的危险度评估,因其简单易行、重复性好,运用最为广泛。IPSS低危组、中危-1组、中危-2组及高危组患者的中位生存期分别为5.7、3.5、1.2和0.4年。2012年,MDS国际工作组对IPSS评分系统进行了修订,对染色体核型、骨髓原始细胞数和血细胞减少程度进行了细化(表6-8-6),突出了染色体核型对预后评估的意义。不同分组患者(由低到高)中位生存期分别为8.7年、5.3年、3.0年、1.6年和0.8年。此外,年龄虽然没有列入IPSS评分中,但却极大地影响了患者的预后。

表6-8-5 MDS的国际预后积分系统(IPSS,1997)

参数	积分				
	0	0.5	1	1.5	2
骨髓原始细胞(%)	<5	5~10	-	11~20	21~30
染色体核型	好	中等	差		
血细胞减少	0~1系	2~3系			

注:染色体核型:好:正常、-Y、5q⁻、20q⁻;差:复杂异常(≥3种异常)、7号染色体异常;中等:其他异常
血细胞减少:ANC<1.5×10^9/L,Hb<100g/L,PLT<100×10^9/L
低危组0分,中危-1组0.5~1.0分,中危-2组1.5~2.0分,高危组≥2.5分

表6-8-6 MDS修订国际预后积分系统(IPSS-R,2012)

参数	积分						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
染色体核型	极好		好		中等	差	极差
骨髓原始细胞(%)	≤2		2~5		5~10	>10	
血红蛋白(g/L)	≥100		80~100	<80			
血小板($\times10^9$/L)	≥100	50~100	<50				
中性粒细胞($\times10^9$/L)	≥0.8	<0.8					

染色体核型:极好:-Y、11q⁻;好:正常核型、5q⁻、12p⁻、20q⁻、5q⁻附加另一种异常;中等:7q⁻、+8、+19、i(17q)、其他1种或2种独立克隆的染色体异常;差:-7、inv(3)/t(3q)/del(3q)、-7/7q⁻附加另一种异常、复杂异常(3种);极差:复杂异常(>3种)

极低危组≤1.5分;低危组2~3分;中危组3.5~4.5分;高危组5~6分;极高危组≥6.5分

(吴德沛)

推荐阅读文献

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill Companies, 2010
2. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. Blood, 2013, 122: 2943-2964
3. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. Lancet, 2014, 383: 2239-2252

Notes

第九章 白 血 病

要点：

1. 白血病是造血系统恶性疾病，分为急性和慢性两大类；根据 FAB 或 WHO 分型标准再分为若干亚型。不同恶性克隆来源的各亚型间存在不同的生物学特征和预后因素。

2. 根据 MICM 分型对急性白血病进行诊断并制定个体化治疗方案。治疗策略分为诱导缓解治疗和缓解后治疗。

3. 诱导分化、联合化疗及造血干细胞移植是不同类型及危险分层白血病的重要治疗方式。

第一节 概 述

白血病(leukemia)是起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病，受累细胞(白血病细胞)出现增殖失控、分化障碍、凋亡受阻、大量蓄积于骨髓和其他造血组织，从而抑制骨髓正常造血功能并浸润淋巴结、肝、脾等组织器官。

根据白血病细胞的分化程度和自然病程，一般分为急性和慢性两大类。急性白血病(acute leukemia，AL)细胞的分化停滞于早期阶段，多为原始细胞和早期幼稚细胞，病情发展迅速，自然病程仅数月。慢性白血病(chronic leukemia，CL)细胞的分化停滞于晚期阶段，多为较成熟细胞或成熟细胞，病情相对缓慢，自然病程可达数年。

根据受累细胞系，AL 分为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia，AML)和急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia，ALL)两类；而 CL 则主要分为慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia，CML)和慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia，CLL)等。

【发病情况】 我国白血病发病率 3/10 万 ~4/10 万。恶性肿瘤所致的死亡率中，白血病居第 6 位(男)和第 8 位(女)；儿童及 35 岁以下成人中，居于第 1 位。

我国 AL 多于 CL(5.5∶1)，其中 AML 最多(1.62/10 万)，其次为 ALL(0.69/10 万)和 CML(0.36/10 万)，CLL 少见(0.05/10 万)。男性多于女性(1.81∶1)。成人 AL 以 AML 多见，儿童以 ALL 多见。CML 在所有白血病患者中约占 15%，发病率随年龄增长而升高，中位发病年龄 53 岁。CLL 多发于老年，约 90% 的患者在 50 岁以上，女性患者的预后通常好于男性。我国白血病的发病率与亚洲其他国家相近，低于欧美国家，尤其是 CLL 明显低于欧美国家。

【病因和发病机制】 病因尚不完全清楚。以下是迄今已证实的可以导致白血病的因素：

（一）物理因素

X 射线、γ 射线等电离辐射都有致白血病作用。因强直性脊柱炎而接受放疗的患者、日本广岛和长崎原子弹爆炸的幸存者中，白血病发病率均明显增高。发病风险的高低取决于放射剂量、时间和年龄等。

（二）化学因素

职业性接触苯以及含有苯的有机溶剂、接受烷化剂治疗和苯丙胺氮芥(美法仑)和亚硝基脲

等患者发生白血病的危险性显著增高。部分急性早幼粒细胞白血病(APL)与乙双吗啉治疗银屑病有关。化学物质所致的白血病以 AML 为多。吸烟亦可能与白血病发病相关。

(三) 生物因素

人类T淋巴细胞病毒Ⅰ型(HTLV-1)是第一个被发现与成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATL)有关的反转录病毒。可以由母亲向胎儿垂直传播,或通过性接触、血制品输注而横向传播。

(四) 遗传因素

同卵双胎中,如果一人发生白血病,另一人的发病率约1/5,比异卵孪生者高12倍。具有遗传倾向综合征的患者其白血病发病率增高,如 Down 综合征患者的白血病发病率比正常人高20倍;先天性再生障碍性贫血(Fanconi 贫血)、先天性血管扩张红斑病(Bloom 综合征)及先天性免疫球蛋白缺乏症等白血病发病率均较高。

(五) 其他血液病

某些血液病会进展成白血病,如骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、阵发性睡眠性血红蛋白尿等。

白血病的发生可能是多步骤的,即所谓"二次打击"学说。一般来说,至少有两个阶段:各种原因所致的单个细胞内基因的决定性突变,激活某种信号通路,导致了克隆性异常造血细胞生成和强势增殖,凋亡受阻;进一步遗传学改变(如形成某种融合基因)可能会涉及某些转录因子,导致分化阻滞或分化紊乱,从而引起白血病。

第二节 急性白血病

急性白血病(AL)是一组起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病。不成熟的造血细胞大量增殖并蓄积于骨髓和外周血,导致正常造血受抑,同时可浸润肝、脾、淋巴结等组织器官,临床表现为一系列浸润征象。病情发展迅速,如不及时治疗,通常数月内死亡。

【分类】 AL 分为急性髓系白血病(AML)和急性淋巴细胞白血病(ALL)两大类。

(一) AL 的 FAB 分型(表6-9-1)

表 6-9-1 AL 的 FAB 分型

AML 的 FAB 分型	
M_0(急性髓系白血病微分化型,minimally differentiated AML)	骨髓原始细胞≥30%,无嗜天青颗粒及 Auer 小体,髓过氧化物酶(MPO)及苏丹黑 B 阳性细胞<3%
M_1(急性粒细胞白血病未分化型,AML without maturation)	原粒细胞(Ⅰ型+Ⅱ型,原粒细胞质中无颗粒为Ⅰ型,出现少颗粒为Ⅱ型)占骨髓非红系有核细胞(NEC,指不包括浆细胞、淋巴细胞、组织嗜碱性细胞、巨噬细胞及所有红系有核细胞的骨髓有核细胞计数)的90%以上
M_2(急性粒细胞白血病部分分化型,AML with maturation)	原粒细胞Ⅰ+Ⅱ型占骨髓 NEC 的30%~89%,其他粒细胞>10%,单核细胞<20%
M_3(急性早幼粒细胞白血病,acute promyelocytic leukemia,APL)	骨髓中以颗粒增多的早幼粒细胞为主,此类细胞在 NEC 中≥30%
M_4(急性粒-单核细胞白血病,acute myelomonocytic leukemia,AMML)	骨髓中原始细胞占 NEC 的30%以上,各阶段粒细胞占30%~80%,各阶段单核细胞>20%
M_4Eo(AML with eosinophilia)	除上述 M4 型的特点外,嗜酸性粒细胞在 NEC 中>5%
M_5(急性单核细胞白血病,acute monocytic leukemia,AMoL)	骨髓 NEC 中原单核、幼单核及单核细胞≥80%。原单核细胞≥80%为 M_{5a},<80%为 M_{5b}

Notes

续表

AML 的 FAB 分型	
M_6(红白血病,erythroleukemia,EL)	骨髓有核红细胞≥50%,NEC 中原始细胞(Ⅰ型+Ⅱ型)≥30%
M_7(急性巨核细胞白血病,acute megakaryoblastic leukemia,AMeL)	骨髓中原始巨核细胞≥30%。血小板抗原阳性,血小板过氧化物酶阳性
ALL 的 FAB 分型	
L1	原幼淋巴细胞以小细胞(直径≤12μm)为主,胞浆少,核型规则,核仁小而不清楚
L2	原幼淋巴细胞以大细胞(直径>12μm)为主,胞浆较多,核型不规则,常见凹陷或折叠,核仁明显
L3	原幼淋巴细胞以大细胞为主,大小一致,胞浆多,内有明显空泡,胞浆嗜碱性,染色深,核型规则,核仁清楚

(二) AL 世界卫生组织(WHO)分型

WHO 分型是基于形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)和分子生物学(molecular biology)制定而成的,即所谓的 MICM 分型,其更能适合现代 AL 治疗策略的制定。

1. AML 的 WHO 分型(2008 年)

(1) 伴重现性遗传学异常的 AML

AML 伴 t(8;21)(q22;q22);*RUNX1-RUNX1T1*

AML 伴 inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1;q22);*CBFβ-MYH11*

APL 伴 t(15;17)(q22;q12);*PML-RARα*

AML 伴 t(9;11)(p22;q23);*MLLT3-MLL*

AML 伴 t(6;9)(p23;q34);*DEK-NUP214*

AML 伴 inv(3)(q21q26.2)或 t(3;3)(q21;q26.2);*RPN1-EVI1*

AML(原始巨核细胞性)伴 t(1;22)(p13;q13);*RBM15-MKL1*

AML 伴 *NPM1* 突变

AML 伴 *CEBPA* 突变

(2) AML 伴骨髓增生异常相关改变

(3) 治疗相关的 AML

(4) 非特殊类型 AML(AML,NOS)

AML 微分化型

AML 未分化型

AML 部分分化型

急性粒单核细胞白血病

急性单核细胞白血病

急性红白血病

急性巨核细胞白血病

急性嗜碱性粒细胞白血病

急性全髓增生伴骨髓纤维化

(5) 髓系肉瘤

(6) Down 综合征相关的髓系增殖

短暂性异常骨髓增殖(TAM)

Notes

Down 综合征相关的髓系白血病

(7) 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤

2. NCCN 根据细胞遗传学/分子遗传学指标的 AML 危险度分级(表 6-9-2)

表 6-9-2 根据细胞遗传学/分子遗传学指标的 AML 危险度分级

预后	细胞遗传学异常	分子学异常	常见 FAB 亚型
良好	t(8;21)(q22;q22)	RUNX1-RUNX1T1	M_2
	t(15;17)(q22;q21)	PML-RARα	APL
	inv16(p13;q22)	CBFβ-MYH11	M_4Eo
	t(16;16)(p13;q22)	CBFβ-MYH11	M_4Eo
	正常核型;	单独的 NPM1 突变	M_1-M_2、M_4-M_5
	正常核型;	单独的 CEBPA 突变	M_1-M_2、M_4-M_5
中等	正常核型;		M_1-M_2、M_4-M_7
	t(8;21)(q22;q22)	t(8;21)伴 c-KIT	M_2
	inv16(p13;q22)	inv16 或 t(16;16)	M_4Eo
	t(16;16)(p13;q22)	伴 c-KIT	M_0-M_7(除 APL)
	+8;		
	t(9;11);		
	其他不在预后良好和高危组中的细胞遗传学异常和分子学突变	MLLT3-MLL	M_5
不良	正常核型;	伴 FLT3 突变	M_0-M_7(除 APL)
	复杂的细胞遗传学异常(≥3 种核型异常);		
	$-5;5q^-;-7;-7q^-$;		
	11q23,不包括 t(9;11);	MLL	
	inv3;t(3;3);	RPN1-EVI1	M_4、M_5
	t(6;9);	DEK-NUP214	M_1、M_4、M_6
	t(9;22)	BCR-ABL	M_2、M_4

3. ALL 的 WHO 分型(2008 年) 采用 MICM 诊断模式。同时应除外混合表型急性白血病。

(1) 前体 B 细胞 ALL(B-ALL)

1) 非特指型的 B-ALL(B-ALL,NOS)

2) 伴重现性遗传学异常的 B-ALL

B-ALL 伴 t(9;22)(q34;q11);*BCR-ABL*

B-ALL 伴 t(v;11q23);*MLL* 重排

B-ALL 伴 t(12;21)(p13;q22);*TEL-AML1*(*ETV6-RUNX1*)

B-ALL 伴超二倍体

B-ALL 伴亚二倍体

B-ALL 伴 t(5;14)(q31;q32);*IL3-IGH*

B-ALL 伴 t(1;19)(q23;p13);*E2A-PBXl*(*TCF3-PBX1*)

(2) 前体 T 细胞 ALL(T-ALL)

(3) Burkitt 型白血病

4. 成人 ALL 的预后分组

(1) 标危组:年龄<35 岁,白细胞计数 B-ALL<30×10^9/L、T-ALL<100×10^9/L,4 周内达 CR。

(2) 高危组：年龄≥35岁，白细胞计数(WBC)B-ALL≥30×10^9/L、T-ALL≥100×10^9/L，免疫分型为pro-B-ALL、早期或成熟T-ALL，伴t(9;22)/BCR-ABL或t(4;11)/MLL1-AF4；达CR时间超过4周。

5. **混合表型急性白血病** 诊断应参考欧洲白血病免疫学分型协作组(EGIL)标准(表6-9-4)。最低标准应进行细胞形态学、免疫表型检查，以保证ALL患者诊断的可靠性。骨髓中原始/幼稚淋巴细胞比例≥20%才可以诊断ALL。

【临床表现】 起病急缓不一。临床表现主要与正常造血受抑和白血病细胞浸润有关，多无特异性。

(一) 正常骨髓造血功能受抑表现

白血病细胞大量增殖后，抑制了骨髓中正常白细胞(WBC)、血小板(PLT)和红细胞(RBC)的生成，从而引起相关表现。

1. **发热** 主要与粒细胞缺乏所致的感染，白血病本身发热少见。常见感染部位有上呼吸道、肺部、口腔、肛周及全身(败血症)等。局部炎症症状可以不典型。最常见的致病菌为革兰阴性杆菌，其次为革兰阳性球菌，还可能出现病毒、真菌(含卡氏肺孢子菌)感染等。

2. **出血** 主要与PLT减少和凝血功能异常有关。表现为皮肤瘀点、瘀斑、牙龈出血、月经过多等。颅内出血可致命。弥散性血管内凝血(DIC)常见于APL。

3. **贫血** 多呈进行性加重。表现为面色苍白、乏力、头昏甚至呼吸困难等。年老体弱患者可诱发心血管症状。

(二) 白血病细胞增殖浸润表现

1. **淋巴结和肝脾肿大** 淋巴结肿大多见于ALL。可有轻至中度肝脾大，除非是继发于骨髓增殖性肿瘤(如慢性髓性白血病，CML)，否则巨脾罕见。

2. **骨骼和关节** 常有胸骨下段的局部压痛。白血病细胞浸润至骨膜、骨和关节会造成骨骼和关节疼痛，儿童多见。

3. **粒细胞肉瘤** 2%～14% AML患者出现粒细胞肉瘤(granulocytic sarcoma)，又称绿色瘤。常累及骨膜，尤其是眼眶部，引起眼球突出、复视或失明。

4. **口腔和皮肤** 牙龈浸润时会出现牙龈增生和肿胀；皮肤浸润时呈蓝灰色斑丘疹或皮肤粒细胞肉瘤，多见于M_4和M_5。部分患者具有Sweet综合征表现：发热、肢端皮肤红色斑丘疹或结节，皮肤组织病理检查见皮层大量成熟中性粒细胞浸润。

5. **中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia，CNSL)** 多见于儿童、高白血病细胞、ALL和M_5患者。临床无症状或出现头痛、恶心、呕吐、颈项强直、抽搐及昏迷等。脊髓浸润可导致截瘫，神经根浸润可产生各种麻痹症状。

6. **胸腺** 前纵隔(胸腺)肿块，多见于T-ALL。巨大的前纵隔肿块压迫大血管和气管，还会引起上腔静脉压迫综合征或上纵隔综合征。

7. **睾丸** 常为单侧、无痛性肿大，是除CNSL外又一重要的髓外复发的部位。

8. **其他** 胸膜、肺、心、消化道、泌尿系统等均可受累，可无临床表现。儿童患者的扁桃体、阑尾或肠系膜淋巴结被浸润时，常误诊为外科疾病。

【实验室检查】

(一) 血象

大部分患者WBC增高。$>10\times10^9$/L者称为白细胞增多性白血病；$>100\times10^9$/L称高白细胞性白血病(hyperleukocytic acute leukemia)。可有不同程度贫血，约50%患者PLT$<60\times10^9$/L。

(二) 骨髓象

骨髓细胞形态学检查是诊断AL的基础。骨髓增生多明显活跃或极度活跃，约10%的AML

增生低下,称为低增生性 AL(hypoplastic leukemia)。原始细胞占全部骨髓有核细胞≥30%(FAB 分型标准)或≥20%(WHO 分型标准)。多数病例骨髓象中白血病性的原幼细胞显著增多,而较成熟的中间阶段细胞缺如,并残留少量成熟粒细胞,形成"裂孔"现象。正常的巨核细胞和幼红细胞减少。Auer 小体常见于急性髓系白血病,有时可见于 AML M_4 和 M_5 白血病细胞,但不见于 ALL。

(三)细胞化学

将细胞学和化学相结合,在结构完整的白血病细胞中原位显示其化学成分和分布状况,为鉴别各类 AL 提供重要依据。常见反应见表 6-9-3。

表 6-9-3 常见的 AL 类型细胞化学鉴别

急性淋巴细胞白血病		急性髓系白血病	急性单核细胞白血病
过氧化物酶(POX)	(-)	分化差的原始细胞(-)~(+)	(-)~(+)
糖原反应(PAS)	(+)成块或颗粒状	分化好的原始细胞(-)~(+++)	弥漫性淡红色或细颗粒状(-)/(+)
非特异性酯酶(NSE)	(-)	弥漫性淡红色(-)/(+)	能被 NaF 抑制(+)
碱性磷酸酶(AKP/NAP)	增加	NaF 抑制不敏感(-)~(+)	正常或增加
		减少或(-)	

(四)免疫学

根据白血病细胞表达的系列相关抗原确定其系列来源,如淋巴系 T/B 和髓系,进一步将 ALL 分为 B、T 细胞及根据细胞发育阶段分为不同亚型。

白血病免疫分型欧洲组(EGIL)提出了免疫学积分系统(表 6-9-4),将 AL 分为四型:①急性未分化型白血病(AUL),髓系和 T 或 B 系抗原积分均≤2;②急性混合细胞白血病或急性双表型(白血病细胞同时表达髓系和淋巴系抗原)或双克隆(两群来源于各自干细胞的白血病细胞分别表达髓系和淋巴系抗原)或双系列(除白血病细胞来自同一干细胞外余同双克隆型)白血病,髓系和 B 或 T 淋巴系积分均>2;③伴有髓系抗原表达的 ALL(My+ALL),T 或 B 淋巴系积分>2 同时髓系抗原表达,但积分≤2,和伴有淋巴系抗原表达的 AML(Ly+AML);髓系积分>2 同时淋巴系抗原表达,但积分≤2;④单表型 AML,表达淋巴系(T 或 B)者髓系积分为 0,表达髓系者淋巴系积分为 0。

表 6-9-4 白血病免疫学积分系统(EGIL,1998)

分值	B 系	T 系	髓系
2	CD79a	CD3	MPO
	*cCD22	TCR-αβ	
	*cIgM	TCR-γδ	
1	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33
		CD10	CD65
0.5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

*胞浆内;TCR,T 细胞受体

特定的免疫表型与细胞形态、染色体改变存在一定的相关性:如高表达 CD34 和 CD117 的白血病细胞往往分化较差;伴 t(8;21)的 AML 常伴有 B 细胞表面标志 CD19 和 CD79a;M_3 细胞

Notes

CD13 和 CD33 强阳性，而 HLA-DR 表达缺失。

（五）细胞遗传学和分子生物学

半数以上 AL 患者存在染色体核型异常（表 6-9-5）。许多染色体异常伴有特定基因的改变。例如 M_3t(15;17)(q22;q21)系 15 号染色体上的 PML（早幼粒白血病基因）与 17 号染色体上的 RARα（维 A 酸受体基因）形成 PML/RARα 融合基因。此外，某些 AL 还存在 N-RAS 癌基因点突变、活化，抑癌基因 P53、Rb 失活等。

表 6-9-5　ALL 常见的染色体异常和受累基因类型

	染色体异常	融合基因
前体 B-ALL	t(9;22)(q34;q11.2)	*BCR-ABL*
	t(V;11q23)	*MLL* 重排
	t(12;21)(p13;q22)	*TEL-AML1*
	t(1;19)(q23;p13.3)	*E2A-PBX1*
	t(5;14)(q31;q32)	*IL3-IGH*
	亚二倍体	
	超二倍体(>50 条)	
前体 T-ALL	t(11;14)(p13;q11)	*LMO2, TCR A/D*
	t(1;14)(p32;q11)	*TAL1-TCR*
	t(7;9)(q34;q34)	*NOTCH1, TCR B*
Burkitt 型白血病	t(8;14)(q24;q32)	*MYC, IgH*
	t(2;8)(p12;q24)	*MYC, IgK*
	t(8;22)(q24;q11)	*MYC, Igλ*

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

根据临床表现、血象和骨髓象特点诊断 AL 一般不难。但应尽可能完善初诊患者的 MICM 检查，不仅在确立诊断时进行预后的危险度分层、制定相应的治疗策略，亦为缓解后微小残留病监测提供依据。

（二）鉴别诊断

1. 类白血病反应　类白血病反应表现为外周血 WBC 增多，涂片可见中、晚幼粒细胞；骨髓粒系左移，有时原始细胞会增多。但类白血病有原发病，血液学异常指标随原发病的好转而恢复；NAP 活力显著增高；无 Auer 小体。

2. MDS　病史相对较长，RAEB 型外周血和骨髓中均可出现原始和（或）幼稚细胞，常伴有病态造血，骨髓中原始细胞<20%。

3. 再生障碍性贫血（AA）及特发性血小板减少性紫癜（ITP）　主要与 WBC 不增多性白血病相区别。根据 AL 的临床浸润征象和骨髓检查不难鉴别。

4. 传染性单核细胞增多症（infectious monocytosis，IM）　临床表现类似，如发热、淋巴结和肝脾肿大等。外周血出现大量异形淋巴细胞，但形态不同于原始细胞；血清中嗜异性抗体效价逐步上升；可检测出 EB 病毒标志物；病程短，为自限性疾病。

【治疗】　AL 确诊后根据 MICM 结果进行预后危险度分层，结合患者基础状况、意愿和经济能力等，制定个体化治疗策略并及早启动治疗。治疗期间，建议留置深静脉导管。适合造血干细胞移植的患者尽早行 HLA 配型。

Notes

（一）抗白血病治疗

1. 治疗策略

（1）诱导缓解治疗：抗白血病治疗的第一阶段，主要是联合化疗使患者尽早获得完全缓解（complete remission，CR）。CR 定义为白血病的症状和体征消失，外周血中性粒细胞绝对值≥1.5×10^9/L，PLT≥100×10^9/L，白细胞分类中无白血病细胞；骨髓原粒细胞（原单+幼单核细胞或原淋+幼淋巴细胞）≤5%，APL 则要求原粒+早幼粒细胞≤5%且无 Auer 小体，红细胞及巨核细胞系正常，无髓外白血病。理想的 CR 状态，白血病免疫学、细胞遗传学和分子生物学异常均应消失。

（2）缓解后治疗：争取患者的长期无病生存（DFS）和痊愈。初治时体内白血病细胞数量 10^{10} ~ 10^{12}，诱导缓解达 CR 时，体内仍残留白血病细胞，称为微小残留病（minimal residual disease，MRD），数量约 10^8 ~ 10^9，所以必须进行 CR 后治疗，以防复发。包括巩固强化治疗和维持治疗。

（3）复发后治疗：一般指复发后挽救治疗。

2. 非 APL 的 AML 治疗

（1）诱导治疗：AML 的初始治疗主要取决于患者的年龄、有无先期 MDS 病史或细胞毒（药物）治疗史及全身状况。诱导化疗的目的是大量降低白血病负荷，恢复正常造血。诱导化疗的结果直接影响患者的长期疗效。

AML 诱导方案（小于 60 岁患者）：常用的是：①以蒽环类药物和阿糖胞苷（Ara-C）为主的标准剂量“3+7”方案。蒽环药物，静脉注射，第 1 ~3 天；联合 Ara-C 100 ~200mg/（m^2·d），静脉滴注，第1 ~7 天。蒽环类药物主要有柔红霉素（DNR）和去甲氧柔红霉素（IDA）。②高三尖杉酯碱（HHT）联合标准剂量阿糖胞苷的方案（HA 方案）。③HA+蒽环类药物组成的方案，如 HAD、HAA 等。④蒽环联合大剂量 Ara-C。蒽环类药物为 3 天用药；Ara-C 用量为 1.0 ~2.0g/m^2/q12h ×3 ~5 天（第 1、3、5 天或 1 ~5 天）。

2013 年起 NCCN 指南还将 Ara-C［200mg/（m^2·d），第 1 ~7 天］、DNR［60mg/（m^2·d），第 1 ~3 天］与克拉曲滨［5mg/（m^2·d），第 1 ~5 天］推荐为一线诱导方案。常用的 AL 化疗方案及药物剂量见表 6-9-6。

（2）缓解后的治疗：目前，3 ~4 疗程大剂量阿糖胞苷（HDAC：Ara-C 3g/m^2，q12h，IV 6 次）成为 60 岁以下、具有良好或中危患者的标准巩固治疗。目前巩固治疗的方式有：①多疗程 HDAC；②一或数疗程 HDAC 之后行自体造血干细胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplantation，auto-HSCT）；③同胞或无关供者的异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）。建议：①高危组首选 Allo-HSCT；②低危组首选 HDAra-C 为主的联合化疗；③中危组，造血干细胞移植和化疗均可采用。Auto-HSCT 适用于部分中低危组患者。通过多色流式细胞术、定量 PCR 等技术监测患者体内 MRD 水平是预警白血病复发的重要方法。巩固治疗后 MRD 持续高水平或先降后升，往往提示复发高风险。

（3）复发、难治性 AML 的治疗：约 20% ~30% 患者标准方案不能获得 CR，同时很多患者 2 年内会复发，此类患者仍缺乏有效的治疗方式。异基因造血干细胞移植是唯一可能获得长期缓解的治疗措施，移植前通过挽救方案获得缓解有利于提高移植疗效。治疗方案有：①大剂量 Ara-C 为基础的方案（Ara-C 联合 IDA 或 DNR 或蒽醌类药物，FLAG 等）或大剂量 Ara-C 再诱导；②二线方案再诱导治疗：如含 G-CSF 的预激方案，如 CAG（粒细胞集落刺激因子 G-CSF+阿克拉霉素+Ara-C）方案（低白细胞计数者）等；③新型药物联合化疗：新型烷化剂-cloretazine、核苷酸类似物、氯法拉滨、髓系单克隆抗体以及靶向药物如 FLT-3 抑制剂等；④配型相合的 Allo-HSCT（二线方案达 CR 后再移植或直接移植），Allo-HSCT 后复发患者可尝试供体淋巴细胞输注（DLI）、二次移植等；⑤临床试验；⑥支持治疗。

Notes

（4）老年 AL 的治疗：AML 初诊时的中位年龄大约 65 ~70 岁，老年 AML 患者（≥60 岁）骨

表 6-9-6 急性白血病常用联合化疗方案

方案	药 物	剂量和方法
DA	柔红霉素	45mg/(m^2·d),静注,第 1~3 天
	阿糖胞苷	Ara-C 100~200mg/(m^2·d),静滴,第 1~7 天
MA	米托蒽醌	8~12mg/(m^2·d),静注,第 1~3 天
	阿糖胞苷	Ara-C 100~200mg/(m^2·d),静滴,第 1~7 天
IA	去甲氧柔红霉素	8~12mg/(m^2·d),静注,第 1~3 天
	阿糖胞苷	Ara-C 100~200mg/(m^2·d),静滴,第 1~7 天
HA	高三尖杉酯碱	3~4mg/d,静注,第 5~7 天
	阿糖胞苷	Ara-C 100~200mg/(m^2·d),静滴,第 1~7 天
VP	长春新碱	2mg,每周静注 1 次
	泼尼松	1mg/(kg·d),分次口服,连用 2~3 周
DVCLP	柔红霉素	40mg/(m^2·d),静滴,每 2 周第 1~3 天,共 4 周
	长春新碱	2mg,每周第 1 天静注,共 4 周
	环磷酰胺	750mg/(m^2·d),静滴,第 1 天、15 天
	门冬酰胺酶	10 000U/d,静滴,第 19 天开始,连用 10 天
	泼尼松	1mg/(kg·d),分次口服,连用 4 周
Hyper-CVAD		
A 方案	环磷酰胺	300mg/(m^2·12h),静注 3 小时,第 1~3 天,
	长春新碱	2mg/d,静注,第 4 天、11 天
	阿霉素	50mg/(m^2·d),静注,第 4 天
	地塞米松	40mg,口服或静滴,第 1~4 天,第 11~14 天
B 方案	甲氨蝶呤	1g/m^2,静滴,第 1 天
	阿糖胞苷	3g/m^2,每 12 小时 1 次,共 4 次,第 2~3 天

髓增生异常综合征(MDS)转化和/或三系发育异常的比例高;预后不良的染色体核型发生率高,如-5,-7,$5q^-$,$7q^-$,11q 异常,+8 及累及多个染色体的复杂核型异常常见,发生率>35%;常发生在年轻患者的预后良好的 t(8;21),inv(16),t(15;17)等核型异常少见,仅见于2%的老年 AML;以分化不良的 M_0、M_1、M_5、M_6 型多见,幼稚细胞 Auer 小体少见。

老年患者年龄<75 岁、一般情况好,可用标准 3+7 方案诱导治疗(蒽环类药物适当减量)。年龄≥75 岁或一般情况差的患者多采用支持治疗或小剂量化疗±G-CSF 治疗。有条件的单位应鼓励患者加入临床研究。有 HLA 相合的同胞供体者可行降低强度预处理造血干细胞移植(RIC-造血干细胞移植)。

3. APL 的治疗 APL 推荐按危险度分层治疗(以 2014 年中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南为依据)。按诱导前外周血 WBC、PLT 值定义为,低危组:WBC≤10×10^9/L,PLT>40×10^9/L,中危组:WBC≤10×10^9/L,PLT≤40×10^9/L;高危组:WBC>10×10^9/L。

(1) 诱导治疗:

1) 低/中危组:方案包括:①ATRA+柔红霉素(DNR)或去甲氧柔红霉素(IDA);②ATRA+亚砷酸或口服砷剂+蒽环类药物;③ATRA+亚砷酸或口服砷剂双诱导治疗。

2) 高危组:方案包括:①ATRA+亚砷酸或口服砷剂+蒽环类药物;②ATRA+蒽环类药物;

Notes

③ATRA+蒽环类药物±阿糖胞苷(Ara-C)。

3) 药物剂量(根据患者具体情况适当调整):ATRA:20mg/(m^2·d)口服至CR;亚砷酸:0.16mg/(kg·d)静脉滴注至CR(28~35d);口服砷剂:60mg/(kg·d)口服至CR;IDA:8~12mg/(m^2·d)静脉注射,第2、4、6或第8天;DNR:25~45mg/(m^2·d)静脉注射,第2、4、6或第8天;Ara-C 150mg/(m^2·d)静脉注射,第1~7天。

化疗起始时间:低危组患者可于ATRA或双诱导治疗72h后开始,高危组患者可考虑与ATRA或双诱导治疗同时进行。

4) 诱导分化综合征:ATRA联合化疗可提高CR率、降低诱导分化综合征的发生率和死亡率。多见于APL单用ATRA诱导过程中,发生率3%~30%,可能与细胞因子大量释放和黏附分子表达增加有关。临床表现为发热、体重增加、肌肉骨骼疼痛、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸腔积液、心包积液、水肿、低血压、急性肾衰竭等。初诊时WBC较高或治疗后迅速上升者易发生诱导分化综合征。治疗包括暂停ATRA、吸氧、利尿、高剂量地塞米松(10mg,静脉注射,每日2次)和化疗等。APL合并出血者可输注新鲜冰冻血浆和血小板。

(2) APL缓解后巩固治疗:获得血液学缓解后,低/中危患者,可选择以ATRA联合蒽环类药物为主的化疗巩固;或ATRA+亚砷酸或口服砷剂;或蒽环类药物×3d+Ara-C 100mg/(m^2·d)×5d,共3个疗程。高危患者,建议ATRA+亚砷酸联合蒽环类为主的联合治疗。化疗建议2~4疗程,高危组患者需联合中-大剂量Ara-C。并检测融合基因,以了解分子生物学缓解情况。此阶段定期鞘内注射MTX/Ara-C预防中枢神经系统白血病。巩固治疗结束后患者进行骨髓细胞融合基因的定性或定量PCR检测。融合基因阴性者进入维持治疗。

(3) APL的维持治疗:低/中危组患者通常推荐ATRA及砷剂等药物交替维持治疗2~3年。高危组推荐3~4个疗程巩固化疗后以化疗、ATRA及砷剂等药物交替维持治疗2~3年。

(4) APL复发的治疗:一般采用亚砷酸±ATRA进行再次诱导治疗。诱导缓解后必须进行鞘内注射,预防中枢神经系统白血病(CNSL)。①达二次缓解(细胞形态学)者进行融合基因检测,融合基因阴性者行自体造血干细胞移植或亚砷酸巩固治疗(不适合移植者)6个疗程,融合基因阳性者行异基因造血干细胞移植或进入临床研究。②再诱导未缓解者可加入临床研究或行异基因造血干细胞移植。

4. ALL的治疗

(1) Ph阴性急性淋巴细胞白血病(Ph^--ALL)的治疗

1) 诱导治疗:至少应予长春新碱(VCR)或长春地辛、蒽环类药物(如柔红霉素、去甲氧柔红霉素、阿霉素等)、糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松等)为基础的方案(VDP)诱导治疗(表6-9-6)。推荐采用VDP联合环磷酰胺(CTX)、门冬酰胺酶(L-ASP)组成的VDCLP方案,鼓励开展临床研究。

2) CR后的巩固强化治疗:①治疗分层:达CR后应根据患者的危险度分组情况判断是否需要行Allo-HSCT,需行Allo-HSCT者积极寻找供体。②达到CR后应尽快进入缓解后(巩固强化)治疗:缓解后强烈的巩固治疗可提高疗效(尤其是高危组患者):最常用的方案包括6~8个疗程的治疗,其中2~4个疗程为含大剂量MTX、Ara-C、L-ASP的方案,1~2个疗程诱导方案。

3) 干细胞移植:有合适供体的患者(尤其是高危组患者、微小残留病监测持续阳性的标危组患者)建议Allo-HSCT。无合适供体的高危组患者(尤其是微小残留病持续阴性者)、标危组患者可以考虑在充分的巩固强化治疗后进行自体造血干细胞移植(Auto-HSCT)。

4) 维持治疗:ALL患者强调维持治疗,维持治疗的基本方案:6-巯基嘌呤(6-MP)60~100mg/m^2每日一次,MTX 15~30mg/m^2每周一次。

(2) Ph阳性ALL的治疗(Ph^+-ALL)

Notes

1) (年龄<55岁)Ph^+-ALL的治疗:①诱导治疗:开始治疗和一般Ph^--ALL一样,建议予

VDP 诱导治疗;鼓励进行临床研究。一旦融合基因或染色体核型/荧光原位杂交(FISH)证实为 Ph/BCR-ABL 阳性 ALL 则进入 Ph^+-ALL 治疗指南,可以不再应用 L-ASP。自第 8 天或第 15 天开始加用酪氨酸激酶抑制剂(如伊马替尼等),伊马替尼用药剂量 400~600mg/d,持续应用。若粒细胞缺乏(尤其是中性粒细胞绝对值<0.2×10^9/L)持续时间较长(超过 1 周)、出现感染发热等并发症时,可以暂时停用伊马替尼,以减少患者的风险。②缓解后治疗:Ph^+-ALL 的缓解后治疗原则上参考 Ph^--ALL。伊马替尼应尽量持续应用至维持治疗结束(无条件应用伊马替尼的患者按 Ph^--ALL 的治疗方案进行,维持治疗可以改为干扰素为基础的方案)。有供者的患者可以在一定的巩固强化治疗后,尽早行 Allo-HSCT;伊马替尼持续口服至行造血干细胞移植。Allo-HSCT 后应定期监测 BCR-ABL 融合基因表达,伊马替尼至少应用至两次融合基因为阴性。③维持治疗:有条件应用伊马替尼治疗者,用伊马替尼维持治疗(可以联合 VCR、糖皮质激素,至 CR 后 2 年)。

2) 老年 Ph^+-ALL(年龄≥55 岁):可以在确诊后采用伊马替尼+VDP 为基础的治疗。伊马替尼连续应用,VDP 方案间断应用;整个治疗周期至缓解后至少 2 年。

(3) CNSL 的防治:ALL 患者 CNSL 较常见,是最常见的髓外白血病。CNSL 防治措施有鞘内注射化疗药物、高剂量全身化疗,头颅加全脊髓放疗。预防一般采用前两种,通常在 ALL 缓解后开始鞘内注射 MTX。对未曾接受过照射的 CNSL 采用 HD Ara-C(或 HD MTX)化疗联合 CNS 照射(12~18Gy),至少半数病例有效;或者可联合鞘内注射地塞米松、MTX 或(和)Ara-C。不过先前有照射史的 CNSL,鞘内给药的有效率仅 30%。

(4) 睾丸白血病治疗:药物疗效不佳,必须进行放射治疗,即使仅有单侧睾丸肿大也要进行双侧照射和全身化疗。

(5) 造血干细胞移植:自体造血干细胞移植复发率较高,对总体生存(OS)的影响并不优于高剂量巩固化疗,现正在被替代中。异基因造血干细胞移植是目前唯一可能治愈 ALL 的手段,40%~65%患者可获得长期生存。主要适应证为:①复发难治性 ALL;②第二次缓解期(CR2)ALL:CR1 持续时间<30 个月或者 CR1 期 MRD 持续高水平;③CR1 期高危或极高危 ALL:指伴有染色体畸变如 t(9;22)、t(4;11)、+8;初诊时 WBC>30×10^9/L 的前 B-ALL 和>100×10^9/L 的 T-ALL;达 CR 时间>4 周;诱导化疗 6 周后 MRD>10^{-2} 且在巩固维持期持续存在或不断增高者。

(6) ALL 复发治疗:骨髓复发最常见,髓外复发多见于 CNS 和睾丸。单纯髓外复发者多能同时检出骨髓 MRD,随之出现血液学复发;因此髓外局部治疗的同时,需进行全身化疗。ALL 一旦复发,不管采用何种化疗方案,CR_2 通常都较短暂(中位时间 2~3 个月),长期生存率<5%,应尽早考虑异基因造血干细胞移植。

(二) 一般治疗

1. 紧急处理高白细胞血症 循环血液中 WBC>200×10^9/L 时,患者可产生白细胞淤滞症(leukostasis),表现为呼吸困难、低氧血症、言语不清、颅内出血、阴茎异常勃起等,病理学显示白血病血栓梗死与出血并存。当血 WBC>100×10^9/L 时可使用血细胞分离机(APL 除外),快速清除过高的 WBC,同时给予化疗药物及水化碱化处理,预防高尿酸血症、酸中毒、电解质紊乱、凝血异常等并发症,减少肿瘤溶解综合征的发生风险。化疗药物可选用所谓化疗前短期预处理方案:AML 用羟基脲 1.5~2.5g/6h(总量 6~10g/d),约 36 小时;ALL 用地塞米松 $10mg/m^2$,静脉注射,联合或不联合其他化疗药物(如 CTX)。

2. 防治感染 AL 患者常伴有粒细胞减少,特别是在化、放疗后,可持续相当长时间,同时化疗常致黏膜损伤,故患者宜住消毒隔离病房或层流病房,所有医护人员和探访者在接触患者之前应洗手、消毒。G-CSF 或粒-单核系集落刺激因子(GM-CSF)可缩短粒细胞缺乏期,适用于 ALL;对于老年、强化疗或伴感染的 AML 也可使用。如有发热,应积极寻找感染源并迅速经验性

Notes

抗生素治疗，待病原学结果出来后调整抗感染药物。

3. 成分输血 严重贫血可吸氧、输浓缩红细胞，维持 Hb>80g/L；但白细胞淤滞时不宜马上输注，以免增加血黏度。PLT 过低会引起出血，需输注单采血小板，维持 PLT≥10×10^9/L；合并发热和感染者可适当放宽输注指征。为预防输血反应及输血后移植物抗宿主病（GVHD）的发生，建议成分血经白细胞过滤并经辐照（约 25Gy）处理灭活淋巴细胞后再输注。

4. 代谢并发症 白血病细胞负荷较高者，尤其是在化疗期间，容易产生高尿酸血症、高磷血症和低钙血症等代谢紊乱，严重者会合并高钾血症和急性肾功能损害。因此临床上应充分水化（补液量>3L/d，每小时尿量>150ml/m^2）、碱化尿液，同时予别嘌醇（每次 100mg，每日 3 次）降低尿酸。无尿和少尿患者按急性肾衰竭处理。

【预后】 AL 若不经特殊治疗平均生存期仅 3 个月；经过现代治疗，不少患者可长期存活。对于 ALL，1～9 岁且 WBC<50×10^9/L 者预后最好，CR 后经过巩固与维持治疗，70%～80% 能够长期生存至治愈。成人 ALL 预后远不如儿童，3 年以上存活率仅 30%。年龄较大与白细胞计数较高的 AL 患者，预后不良。APL 若能避免早期死亡则预后良好多可治愈。AML 患者，基因突变情况可能更能提示疾病预后。正常染色体 AML 伴单独 NPM1 突变者预后较好；而伴单独 FLT3 突变者，预后较差。t(8;21)及 inv(16)患者预后虽然相对较好，但如同时伴有 KIT 基因突变则预后较差。AL 化疗 CR 后 MRD 水平持续不转阴或先降后升也可能提示预后不良。此外，继发于放化疗或 MDS 的白血病、早期复发、多药耐药者、需较长时间化疗才能缓解、合并髓外白血病者预后均较差。

第三节 慢性髓性白血病

慢性髓性白血病（CML），亦称慢粒，是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤，占成人白血病的 15%，全球年发病率为 1.6/10 万～2/10 万人。国内流行病学调查显示年发病率为 0.36/10 万～0.55/10 万人。起病缓慢，多表现为外周血粒细胞显著增多伴成熟障碍，嗜碱性粒细胞增多，伴有明显脾肿大，甚至巨脾。自然病程分为慢性期、加速期和急变期，分期标准见表 6-9-7。Ph 染色体（Philadelphia 染色体）和 BCR-ABL 融合基因为其标志性改变。

【发病机制】 CML 患者骨髓及有核血细胞中存在的 Ph 染色体，其实质为 9 号染色体上 C-ABL原癌基因移位至 22 号染色体，与 22 号染色体断端的断裂点集中区（BCR）连接，即 t(9;22)(q34;q11)，形成 BCR-ABL 融合基因。其编码的 p210BCR-ABL 蛋白具有极强的酪氨酸激酶活性，使一系列信号蛋白发生持续性磷酸化，影响细胞的增殖分化、凋亡及黏附，导致 CML 的发生。粒系、红系、巨核系及 B 淋巴细胞系均可发现 Ph 染色体。

【临床表现】 各年龄组均可发病，中国 CML 患者较西方更为年轻化，中位发病年龄 45～50 岁，而西方国家 CML 的中位发病年龄 65 岁。男女比例 3∶2。起病缓慢，早期常无自觉症状，往往在偶然情况下或常规检查时发现外周血白细胞（WBC）升高或脾肿大，而进一步检查确诊。

（一）一般症状

CML 症状缺乏特异性，常见有乏力、易疲劳、低热、腹部不适等。

（二）肝脾大

脾大见于 90% 的 CML 患者。脾大程度与病情、病程、特别是 WBC 数密切相关。肝大见于 40%～50% 患者。

（三）加速期/急变期表现

Notes

如出现不明原因的发热、虚弱、骨痛、脾脏进行性肿大、其他髓外器官浸润表现、贫血加重或

出血，以及对原来有效的药物失效，则提示进入加速期或急变期。急变期为 CML 终末期，多数呈急粒变，其次是急淋变。

【实验室检查】

（一）血象

慢性期，WBC 明显增高，多>50×10^9/L，可见各阶段粒细胞，晚幼和杆状核粒细胞居多，原始细胞<2%，嗜酸、嗜碱性粒细胞增多。

（二）骨髓

增生明显活跃或极度活跃，以髓系细胞为主。慢性期原始粒细胞<10%；嗜酸、嗜碱性粒细胞增多。进展到加速期时原始细胞≥10%；急变期≥20%，或原始细胞+早幼细胞≥50%。骨髓活检可见不同程度的纤维化。

（三）细胞遗传学及分子生物学改变

Ph 染色体是 CML 的重要标志。CML 加速及急变过程中，可出现额外染色体异常，例如+8、双 Ph 染色体、i(17q)、+21 等。Ph 染色体阴性而临床怀疑 CML 者，行荧光原位杂交技术(FISH)或反转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)可发现 BCR-ABL 融合基因。实时定量 PCR(RQ-PCR)定量分析 BCR-ABL 融合基因，对微小残留病(MRD)的动态监测及治疗有指导作用。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

根据脾大，NAP 积分偏低或零分，特征性血象和骨髓象，Ph 染色体和(或)BCR-ABL 融合基因阳性可诊断。确诊后进行临床分期，WHO 标准如表 6-9-7。

表 6-9-7 CML 临床分期诊断标准(WHO)

慢性期(chronic phase，CP)	无临床症状或有低热、乏力、多汗、体重减轻和脾大等； 外周血 WBC 增多，以中性粒细胞为主，可见各阶段粒细胞，以晚幼和杆状粒细胞为主，原始细胞<2%，嗜酸和嗜碱性粒细胞增多，可有少量幼红细胞； 骨髓增生活跃，以粒系为主，中晚幼和杆状核增多，原始细胞<10%；Ph 染色体和(或)BCR-ABL 融合基因阳性。
加速期(accelerated phase，AP) 具有下列之一或以上者：	外周血 WBC 和(或)骨髓中原始细胞占有核细胞 10%～19%； 外周血嗜碱性粒细胞≥20%； 与治疗无关的持续性 PLT 减少(<100×10^9/L)或治疗无效的持续性 PLT 增高(>1000×10^9/L)； 治疗无效的进行性 WBC 数增加和脾大； 细胞遗传学示有克隆性演变。
急变期(blastic phase or blast crisis，BP/BC) 具有下列之一或以上者：	外周血 WBC 或骨髓中原始细胞占有核细胞≥20%； 有髓外浸润； 骨髓活检示原始细胞大量聚集或成簇。

（二）鉴别诊断

CML 需与类白血病反应、骨髓纤维化(MF)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)及其他原因引起的脾大等疾病鉴别，上述疾病有其各自特点，而不具备 CML 的特征性血象和骨髓象，Ph 染色体和(或)BCR-ABL 融合基因阳性，是主要鉴别依据。Ph 染色体阳性的其他白血病，如 2% 急性髓系白血病(AML)、5% 儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)及 20% 成人 ALL 中也可出现 Ph 染色体，尤其应注意鉴别。

【治疗】 治疗着重于 CP。初始目标为控制异常增高的 WBC，缓解相关症状及体征；CML

Notes

治疗的主要目标是达到细胞遗传学甚至分子学反应、预防疾病进展、延长生存期、提高生活质量和治愈疾病。CML 的疗效判断标准见表 6-9-8。

表 6-9-8 CML 的疗效判断标准

血液学缓解	细胞遗传学缓解（至少检测 20 个中期分裂象）	分子生物学缓解
完全缓解（CHR）：WBC<10×10^9/L；PLT<450×10^9/L；外周血无髓性不成熟细胞；无症状及阳性体征，脾不可触及 部分缓解（PHR）：基本同 CHR，除外周血有不成熟细胞；PLT 较治疗前下降 50% 以上，但仍>450×10^9/L；脾脏持续肿大，但较治疗前缩小 50% 以上	完全缓解（CCyR）：Ph=0 部分缓解（PCyR）：Ph=1% ~35% 主要缓解（MCyR）：CCyR+PCyR 微缓解（minor CyR）：Ph = 36% ~ 90%	完全缓解（CMR）：测不到 BCR-ABL 转录子 主要缓解（MMR）：较治疗前下降≥3log

（一）一般治疗

CP 时白细胞淤滞并不多见，一般无需快速降低 WBC，因快速降低白细胞反而易致肿瘤溶解综合征。初始治疗时对 WBC>100×10^9/L 者应行白细胞分离术或加用羟基脲或者伊马替尼。同时服用别嘌醇 200 ~ 300mg/d 和水化。巨脾有明显压迫症状时可行局部放射治疗，但不能改变 CML 病程。

（二）靶向治疗

1. **甲磺酸伊马替尼（IM）** IM 为低分子量 2-苯胺嘧啶复合物，是一种酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）。其通过阻断 ATP 结合位点选择性抑制 BCR-ABL 蛋白的酪氨酸激酶活性，抑制细胞增殖并诱导其凋亡，是第一个用于 CML 的靶向药物，也是目前 CML 首选治疗药物。此外，IM 还可以抑制其他两种酪氨酸激酶，即血小板衍生生长因子受体（PDGFR）和 c-KIT。IM 治疗的 7 年无事件生存率（EFS）81%，总生存率（OS）86%，而 MCyR 和 CCyR 分别为 89% 和 82%。IM 主要不良反应为早期 WBC 和 PLT 减少，水肿、皮疹及肌肉挛痛等。CP、AP、BP 的治疗剂量分别为 400mg/d、600mg/d、600 ~ 800mg/d。

2. **新一代 TKI** 二代 TKI 包括尼洛替尼（nilotinib）、达沙替尼（dasatinib）和博舒替尼（bosutinib）等，特点如下：①较 IM 具有更强的细胞增殖、激酶活性的抑制作用；②对野生型和大部分突变型 BCR-ABL 细胞株有作用，但对某些突变型（如 T315I）细胞株无效；③常见不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应、皮疹、水钠潴留、胆红素升高等。目前主要用于对 IM 耐药或 IM 不能耐受的 CML 患者，临床经验仍然在积累中。

3. **初始治疗** 新诊断的 CML 慢性期患者首选的一线治疗方案为伊马替尼 400 ~ 600mg/d，每日 1 次。

4. **后续治疗** 疗效评价包括血液学、骨髓细胞遗传学核型分析，有条件者建议做分子生物学分析（RQ-PCR BCR-ABL mRNA 以及 BCR-ABL 区点突变测定）。CML-CP 治疗反应定义见表 6-9-8。伊马替尼初始治疗后应进行疾病评价，用药 3 个月评价是否达到完全血液学反应或任何细胞遗传学反应，6 个月应评价达到何种细胞遗传学反应，18 个月应评价达到何种细胞遗传学反应及分子生物学反应。依据上述阶段性疾病评估，视患者对药物的耐受情况及时对治疗策略做出适宜调整，如决定是否继续原量用药、换用 2 代 TKI、将伊马替尼剂量增加、行新药试验或尽早接受异基因造血干细胞移植。随着临床开展的深人和时间的推移，IM 耐药逐步显现，其定义为：①3 个月后未获 CHR；②6 个月未获 MCyR 或 12 个月未获 CCyR；③先前获得的血液学或细胞遗传学缓解丧失。IM 耐药与激酶结构区基因点突变、BCR-ABL 基因扩增和表达增加、P 糖蛋白

过度表达等有关。此时可予药物加量(最大剂量800mg/d),或改用新一代TKI,或接受异基因造血干细胞移植。

（三）化学治疗

1. 羟基脲(HU) 为周期特异性抑制DNA合成的药物,起效快,持续时间短。常用剂量3g/d,分2次口服,待WBC减至20×10^9/L左右剂量减半,降至10×10^9/L时改为0.5～1g/d维持治疗。治疗期间监测血象以调节剂量。副作用较少,较平稳地控制WBC,但不改变细胞遗传学异常。目前多用于早期控制血象或不能耐受IM的患者。

2. 白消安(马利兰) 烷化剂的一种,起效慢,后作用长。用药过量或敏感者小剂量应用会造成严重骨髓抑制,且恢复慢。现已少用。

3. 其他 阿糖胞苷、高三尖杉酯碱、靛玉红、砷剂等。

（四）干扰素α(α-interferon,IFN-α)

IFN-α具有抗肿瘤细胞增殖、抗血管新生及细胞毒等作用。用于因各种原因不能应用伊马替尼治疗的患者:可考虑300万～500万单位/(m^2·d)±阿糖胞苷15～20mg/(m^2·d),每周3～7次。CP患者用药后约70%获得血液学缓解,1/3患者Ph染色体细胞减少。如治疗9～12个月后仍无细胞遗传学缓解迹象,则需调整方案。

（五）异基因造血干细胞移植

目前异基因造血干细胞移植是唯一有望治愈CML的方法,但伊马替尼的出现使移植的一线治疗地位受到挑战。CML高危而移植风险较低的慢性期患者,如果有HLA相合同胞供者,可以选择一线allo-造血干细胞移植治疗。存在移植高风险的患者可先接受IM治疗,动态监测染色体和BCR-ABL融合基因,治疗无效时再行异基因造血干细胞移植;IM耐药且无HLA相合的同胞供体时,可予二代TKI短期试验(3个月),无效者再行异基因造血干细胞移植。移植前建议至少完全血液学缓解。移植后密切监测BCR-ABL融合基因,若持续存在或水平上升,则高度提示复发可能。

（六）加速期和急变期的治疗

推荐首选IM 600～800mg/d,加速期患者可选择二代TKI尼洛替尼800mg/d,或达沙替尼140mg/d;急变期患者可选择达沙替尼140mg/d;疾病控制后如有合适供体,应及早行allo-造血干细胞移植。如存在IM耐药或无合适供体可按AL治疗,但患者多对治疗耐受差,缓解率低且缓解期短。

【预后】 CML自然病程3～5年,经历较平稳的CP后会进展至AP和BP。治疗后中位数生存39～47个月,个别可达10～20年,5年OS 25%～50%。TKI时代明显改善了CML患者的生存。CP患者在TKI治疗后预计中位生存延长至20年。预后相关因素有:①初诊时预后风险积分(Sokal 1984或Hasford 1998积分系统);②治疗方式;③病程演变。

第四节 慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是成熟样B淋巴细胞在外周血、骨髓、淋巴结和脾脏大量蓄积为特征的低度恶性肿瘤。WHO分型中,CLL一般仅限于肿瘤性B细胞疾病,而既往的T细胞CLL(T-CLL)现称为T幼稚淋巴细胞白血病(T prolymphocytic leukemia,T-PLL)。本病在欧美是最常见的成人白血病,而在我国等远东国家相对少见。

【临床表现】 患者多系老年,男女比例2:1。CLL起病缓慢,早期多无自觉症状,往往因血象检查异常或体检发现淋巴结或脾肿大才去就诊。

（一）一般表现

早期症状常见疲倦、乏力、不适感,随病情进展而出现消瘦、发热、盗汗等。晚期因骨髓造血功能受损,出现贫血和血小板(PLT)减少。由于免疫功能减退,易并发感染。

Notes

（二）淋巴结和肝脾肿大

60%～80%患者淋巴结肿大，颈部、锁骨上部位常见。肿大淋巴结较硬，无粘连、压痛，可移动，疾病进展时可融合，形成大而固定的团块。CT扫描可发现肺门、腹膜后、肠系膜淋巴结肿大，50%～70%患者有轻至中度脾大，轻度肝大。脾梗死少见。

（三）自身免疫表现

部分晚期或化疗后患者中4%～25%并发自身免疫性溶血性贫血（AIHA）、2%出现特发性血小板减少性紫癜（ITP）、<1%的患者合并纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）。

（四）其他

小部分患者有肾病综合征、天疱疮及血管性水肿等副肿瘤表现。终末期可发生Richter转化，即转化成其他类型的淋巴系统肿瘤。因治疗可出现急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征、皮肤癌、肺癌、胃肠道肿瘤及黑色素瘤等第二肿瘤。

【实验室和辅助检查】

（一）血象

诊断要求外周血B淋巴细胞$\geq 5\times10^9$/L，并至少持续3个月或尽管B淋巴细胞$\leq 5\times10^9$/L，但骨髓表现为典型的CLL细胞浸润。白血病细胞形态类似成熟的小淋巴细胞。偶见原始淋巴细胞、少量幼稚或不典型淋巴细胞。中性粒细胞比值降低，随病情进展可出现PLT减少和（或）贫血。

（二）骨髓和淋巴结检查

骨髓象有核细胞增生明显或极度活跃，淋巴细胞≥40%，以成熟淋巴细胞为主；红系、粒系及巨核系细胞减少；溶血时幼红细胞可代偿性增生。骨髓活检，CLL细胞浸润呈间质型、结节型、混合型和弥漫型，其中混合型最常见、结节型少见，而弥漫型预后最差。CLL细胞对淋巴结的浸润多呈弥漫性。

（三）免疫表型

肿瘤性B淋巴细胞呈单克隆性，只表达κ或λ轻链中的一种，CD5、CD19、CD23、CD27、CD43阳性；SmIg、CD20弱阳性；FMC7、CD22、CD79b弱阳性或阴性；CD10阴性。

（四）细胞遗传学

常规核型分析仅40%～50%的CLL患者伴染色体异常，采用荧光原位杂交（FISH）技术，可将检出率提高至80%。$13q^-$最常见，单纯$13q^-$预后较好；其次为$11q^-$、+12、$17p^-$，预后较差；伴复杂染色体异常的预后最差。病情进展时可出现新的染色体异常。

（五）分子生物学

50%～60%患者存在免疫球蛋白重链可变区基因（IgV_H）体细胞突变。伴有IgV_H突变的CLL细胞起源于后生发中心的记忆B细胞，此类患者生存期较长；不伴IgV_H突变的CLL细胞起源于前生发中心的原始B细胞，患者生存期短、预后差。IgV_H突变状态与ZAP-70及CD38表达水平呈负相关。小部分CLL患者伴ATM和（或）P53基因突变，预后均较差。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

按IWCLL标准：①CLL时淋巴细胞绝对值$\geq 5\times10^9$/L且至少持续3个月，具有CLL免疫表型特征；或②虽然外周血淋巴细胞$<5\times10^9$/L，但有典型骨髓浸润引起的血细胞减少及典型的CLL免疫表型特征（CD5、CD19、CD23阳性，FMC7阴性，SmIg弱表达，CD22/CD79b弱表达或阴性等），均可诊断为CLL。

（二）鉴别诊断

1. 病毒或细菌感染引起的反应性淋巴细胞增多　呈暂时性，淋巴细胞数随感染控制恢复正常。

Notes

2. 其他小 B 细胞来源淋巴瘤Ⅳ期伴骨髓累及 主要与套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、脾边缘区 B 细胞淋巴瘤鉴别。鉴别依据有淋巴结和骨髓病理活检以及肿瘤细胞免疫表型等。

3. 幼淋巴细胞白血病(PLL) WBC 常很高,外周血幼稚淋巴细胞>55%,脾大更明显,病程较 CLL 急,侵袭性高。PLL 细胞 SmIg、FMC7、CD79b 阳性。

4. 毛细胞白血病(HCL) 主要表现为全血细胞减少和脾大肿瘤细胞有毛发状胞浆突起,抗酒石酸的酸性磷酸酶染色(TRAP)反应阳性。HCL 细胞 CD5 阴性,CD11c、CD25、CD103 及 FMC7 阳性。

【临床分期】 常用临床分期标准包括 Rai 及 Binet 分期(表 6-9-9、6-9-10)。

【治疗】 大部分 CLL 呈慢性、惰性过程,早期不需要治疗。治疗指征如下:①Rai 0~Ⅱ期或 Binet A 期患者出现下列症状时:6 个月内体重下降>10%、极度疲劳、发热(T>38℃)>2 周且无明显感染证据、进行性贫血和(或)PLT 减少或淋巴细胞增多(>200×10⁹/L;或在淋巴细胞计数达到 30×10⁹/L 以上,2 个月内绝对值增加>50% 或倍增时间<6 个月);②Rai Ⅲ~Ⅳ期患者,需提高 Hb 和(或)PLT;③无症状 Rai Ⅲ~Ⅳ期或 Binet C 期患者出现疾病进展;④淋巴结进行性肿大(直径>10cm);⑤脾肿大(超过左肋缘下 6cm);⑥合并 AIHA 或 ITP。

表 6-9-9 CLL 的 Rai 分期

分期	标 准	中位数存活期(年)
0	淋巴细胞增多*	>10
Ⅰ	淋巴细胞增多+淋巴结肿大	7~9
Ⅱ	淋巴细胞增多+脾脏/肝脏肿大±淋巴结肿大	7~9
Ⅲ	淋巴细胞增多+贫血±淋巴结肿大或脾脏/肝脏肿大	1.5~5
Ⅳ	淋巴细胞增多+血小板减少±贫血±淋巴结肿大±脾脏/肝脏肿大	1.5~5

注:* 外周血肿淋巴细胞计数>5×10⁹/L,持续 4 周以上
贫血:血红蛋白(Hb)<110g/L
血小板减少:PLT<100×10⁹/L

表 6-9-10 CLL 的 Binet 分期

分期	标 准	中数存活期(年)
A	血和骨髓中淋巴细胞增多,<3 个区域的淋巴组织肿大*	>10
B	血和骨髓中淋巴细胞增多,≥3 个区域的淋巴组织肿大	7
C	与 B 相同外,尚有贫血(Hb:男性<110g/L,女性<100g/L),或血小板减少(<100×10⁹/L)	2~5

注:* 5 个区域包括头颈部、腋下、腹股沟、脾、肝;肝脾大指体检阳性

(一) 化学治疗

1. 烷化剂

(1) 苯丁酸氮芥(CLB):最常用的药物。有连续和间断两种用法。连续用药剂量 0.1mg/(kg·d),每周监测血象以调整剂量、防止骨髓过度抑制;间断用药,0.4mg/kg,每 2 周 1 次,每次加量 0.1mg/kg 直至最大耐受量 0.4~1.8mg/kg。总反应率 40%~50%,但 CR 率仅4%~10%。

(2) 苯达莫斯汀(bendamustine):单药 100mg/m²,第 1 天,第 2 天,每 4 周 1 疗程,共 6 疗程。或者 90mg/m² 联合利妥昔单抗应用,用于 CLL 患者一线或难治复发患者的挽救性治疗。单药或联合利妥昔单抗(BR)作为患者初始治疗,完全缓解率在 20%~40%。但是苯达莫司汀不足以

Notes

克服 $17p^-$ 异常的不良预后。应用中需要注意药物的血液学毒性。

(3) 环磷酰胺(CTX):联合糖皮质激素可提高疗效。

2. 核苷酸类似物 氟达拉滨(Flu)每日 25～30mg/m^2,连用 5 天,静脉滴注,每 4 周重复 1 次。未经治疗的患者反应率约 70%,CR 率 20%～40%。克拉屈滨(cladribine,2-CdA)抗肿瘤活性与 Flu 相似,两者存在交叉耐药。喷司他丁疗效不如 Flu 和 2-CdA。

3. 联合化疗 代表方案有 COP、CAP 及 CHOP 等,疗效并不优于烷化剂单药治疗。烷化剂、糖皮质激素、蒽环类等药物与核苷酸类似物联用,如 FC 方案(Flu+CTX),可提高后者疗效。

(二) 免疫治疗

1. CD20 单克隆抗体

(1) 利妥昔单抗(rituximab):一种人鼠嵌合性抗 CD20 单克隆抗体,作用于靶细胞表面 CD20 抗原。主要通过抗体介导的细胞杀伤作用(ADCC)、补体介导的细胞杀伤作用(CDC)以及直接导致肿瘤细胞凋亡的作用清除 $CD20^+B$ 淋巴细胞。利妥昔单抗单药治疗仍是老年衰弱以及存在并发症的年轻患者的重要治疗选择。

(2) Ofatumumab 和 Obinutuzumab 人源化的 CD20 单克隆抗体。Ofatumumab 具有更强的 CD20 分子的亲和力,具有更强的 CDC 作用。Obinutuzumab 不同于利妥昔单抗与 Ofatumumab,是 2 型抗体,具有更强的 ADCC 作用和诱导细胞调亡的作用。单药或联合化疗用于 CLL 患者的一线治疗及挽救性治疗。

2. 阿伦单抗(Alamtuzumab,campath-1H) 一种人源化的鼠抗人 CD52 单克隆抗体,作用于 CLL 细胞表面 CD52 抗原,清除外周血及骨髓/脾脏中的 CLL 细胞。可以部分克服 $17p^-$ 的不良预后,推荐用于氟达拉滨耐药患者。但是对肿大淋巴结(尤其是直径>5cm 者)的回缩效果欠佳。可以联合化疗药物提高疗效。需要警惕预防病毒感染。

(三) 化疗联合免疫治疗

目的是增强抗肿瘤作用的同时不增加骨髓抑制。FR(Flu+rituximab)、FCR(Flu+CTX+rituximab)等降低了 CLL 化疗后发生 AIHA 的风险,且 CR 率及生存率均高于 Flu 单药。Flu 联合阿伦单抗对部分 Flu 或阿伦单抗单药耐药的 CLL 患者有效。

(四) 针对 B 细胞受体信号通路的靶向药物

1. Ibrutinib 是一种新型口服的酪氨酸激酶抑制剂,不可逆地结合并抑制酪氨酸蛋白激酶 Btk(Bruton 酪氨酸激酶)。在Ⅰ/Ⅱ期临床研究中证实改善了老年患者的生存,显著提高 $17p^-$ 患者无疾病进展生存。

2. Idelalisib 是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)δ 抑制剂。PI3K 活化与核因子 kappa-B(NFκB)活化有关。口服药物耐受性良好。目前在临床试验中。

(五) 异基因造血干细胞移植

传统化疗不能治愈 CLL,高危组(如存在 17p13 缺失、TP53 突变等)、一般状态良好的年轻患者(<65 岁)可考虑异基因造血干细胞移植。异基因造血干细胞移植可使部分患者长期存活甚至治愈,但相关并发症多,采用减低强度预处理(RIC)有望降低移植相关死亡率。

(六) 放射治疗

仅用于缓解因淋巴结肿大发生压迫症状、痛性骨病、不能行脾切的痛性脾肿大患者,或化疗后淋巴结、脾脏等缩小不满意者,但需要与其他治疗联用。

(七) 并发症治疗

因低 γ 球蛋白血症、中性粒细胞缺乏及高龄,CLL 患者极易感染,应积极控制。反复感染者可输注免疫球蛋白。合并 AIHA 或 ITP 可用糖皮质激素,治疗无效且脾大明显者考虑切脾。伴

Notes

疼痛性脾肿大者也可考虑脾切。

【预后】 病程长短不一,半年至10余年不等。多数CLL患者死于骨髓衰竭导致的严重贫血、出血或感染。

第五节 少见类型的白血病

一、多毛细胞白血病

多毛细胞白血病(hairy cell leukemia,HCL)是一种慢性的成熟B淋巴细胞来源的白血病,中位发病年龄50~55岁,男性多于女性。本病特征性表现为外周血和骨髓中出现形态不规则、有胞浆突起、纤细如毛的典型多毛细胞(HC),同时具有全血细胞减少以及不同程度的脾脏肿大。HC耐酒石酸酸性磷酸酶染色(TRAP)阳性,有别于其他淋巴增殖性疾病。免疫表型为slg^+、$CD19^+$、$CD20^+$、$CD22^+$、$CD103^+$、$CD25^+$和$CD11c^+$。结合外周血和骨髓检查、细胞化学、免疫表型及电子显微镜检查可作出诊断。

少数患者病情稳定,无需治疗。HCL的一线药物包括嘌呤类似物,如喷司他丁(pentostatin)和克拉屈滨(cladribine,2-CdA),5年和10年的生存率接近正常人群。后者推荐用量为每天0.09mg/kg,静脉滴注,连用7天为一疗程。干扰素α(IFN-α)对HCL治疗亦有效。脾切只主张用于脾破裂、血小板显著减少者。此外,抗CD20单克隆抗体对于嘌呤类似物耐药的HCL具有一定疗效。

二、幼淋巴细胞白血病

当血幼淋巴细胞占淋巴细胞55%以上可诊断为幼淋巴细胞白血病(prolymphocytic leukemia,PLL),B细胞来源PLL占到80%。发病年龄多在50岁以上。常表现为脾显著肿大,而周围淋巴结肿大不明显或缺乏。外周血白细胞通常$>100\times10^9/L$。B-PLL免疫表型呈sIgM和sIgD高表达,$CD19^+$、$CD20^+$、$CD22^+$、$CD79b^+$、$FMC7^+$,CD5可为阳性。部分患者存在$11q23^-$(33%)、$13q14^-$(50%)及P53基因突变(75%)。T-PLL的白血病细胞具有T细胞表型:$CD3^+$,$CD5^+$,$CD7^+$。但是TDT^-,$CD1a^-$。绝大多数患者$CD4^+CD8^-$,也有少数患者$CD4^+CD8^+$或$CD4^-CD8^+$。

PLL对CLL的传统治疗反应较差。环磷酰胺+长春新碱+蒽环药物+泼尼松(CHOP)联合治疗方案可以使近一半的患者达到缓解,但持续时间较短。氟达拉滨(Flu)和2-CdA对PLL的疗效优于烷化剂和联合化疗。另外,单克隆抗体如抗CD20单抗和抗CD52单抗等也可以作为治疗的选择。

三、浆细胞白血病

浆细胞白血病(plasma cell leukemia,PCL)发病年龄一般为50~60岁,男性稍多于女性。临床特征除了外周血浆细胞增多和广泛内脏器官受累外,其他特征类似于急性白血病(AL)或多发性骨髓瘤(MM)。外周血白细胞分类浆细胞>20%或绝对计数$>2\times10^9/L$。根据有无浆细胞骨髓瘤病史分为原发性与继发性两类。需与MM、反应性浆细胞增多症、HCL、华氏巨球蛋白血症、滤泡淋巴瘤Ⅳ期骨髓侵犯、PLL等鉴别。

PCL预后差,治疗类似于MM,但疗效不令人满意。原发性PCL患者在初期对化疗反应较好,其后多产生耐药,中位生存期约6个月;而继发性PCL中位生存期仅1个月左右。近年来,蛋白酶体抑制剂等新药治疗PCL正在探索中。

(黄晓军)

Notes

推荐阅读文献

1. 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第3版. 北京:科学出版社,2007
2. Swerdlow S. H. ,Campo E. ,Harris N. L. ,et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. IARC Press:Lyon,2008
3. John P. Greer,Daniel A. Arber,Bertil E. Glader,et al. Wintrobe's Clinical Hematology,13rd ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2013
4. 陈竺,陈赛娟. 威廉姆斯血液病学(翻译版). 第8版. 北京:人民卫生出版社,2011
5. 中华医学会血液学分会,中华医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014年版). 中华血液学杂志,2014,35(5):475-477

Notes

第十章　淋　巴　瘤

要点：

1. 淋巴瘤是淋巴细胞恶性增生所形成的肿瘤，病理学上可分为两大类：霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma，HL）和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL）。

2. 霍奇金淋巴瘤以 Reed-Sternberg 细胞为典型特征，组织学类型与临床症状、预后和治疗反应密切相关。患者预后较好，治疗以化疗联合放疗为主，原则是在治愈原发病的同时尽量减少并发症的发生。

3. 非霍奇金淋巴瘤按细胞来源可分为 B、T 和 NK 细胞淋巴瘤，病理类型多样、异质性强。近年来，生物治疗联合化疗的开展，显著提高了患者的生存。

淋巴瘤（Lymphoma）是起源于淋巴结和淋巴组织的恶性肿瘤，可发生在身体的任何部位，临床表现具有多样性。病变如侵犯淋巴结，通常以无痛性进行性淋巴结肿大为特征性的临床表现；如侵犯淋巴结外的淋巴组织，例如扁桃体、鼻咽部、胃肠道、骨骼或皮肤等，则以相应组织器官受损的症状为主；当淋巴瘤浸润血液和骨髓时可形成淋巴瘤细胞白血病。患者常有发热、消瘦、盗汗等全身症状。

按组织病理学改变，淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma，HL）和非霍奇金淋巴瘤（non Hodgkin lymphoma，NHL）两大类。淋巴瘤发病有逐年增多的趋势，全世界现有患者 450 万以上，不同地区淋巴瘤发病率及发病类型存在一定差异。我国淋巴瘤发病率为 6.68/10 万，在各种恶性肿瘤中占第 8 位，其中男性为 7.71/10 万，明显多于女性；死亡率为 3.75/10 万，在各种恶性肿瘤中占第 10 位。

第一节　霍奇金淋巴瘤

1832 年 Thomas Hodgkin 报告一种淋巴结肿大合并脾大的疾病。1865 年 Wilks 命名此种疾病为 Hodgkin 病（Hodgkin disease）。1898 年发现 Reed-Sternberg（RS）细胞，明确该病的病理组织学特点。近年来随着免疫学和分子生物学研究的进展，大多数学者证实 RS 细胞起源于 B 淋巴细胞，WHO 提出将其更名为霍奇金淋巴瘤 HL。

【病因与发病机制】　HL 的病因和发病机制尚不完全清楚。

1. 感染因素

（1）Epstein-Barr 病毒：1964 年 Epstein 等首先从非洲儿童 Burkitt 淋巴瘤组织传代培养中分离出 Epstein-Barr（EB）病毒。荧光免疫法检测 HL 患者血清，可发现部分患者有高价抗 EB 病毒抗体。HL 患者淋巴结在电镜下可见 EB 病毒颗粒。约 20% HL 的 RS 细胞中也可找到 EB 病毒。因此，EB 病毒与 HL 关系极为密切。在我国，HL 组织中的 EBV 检出率在 48% ~57% 之间。

（2）人类免疫缺陷病毒：感染人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）可增加某些肿瘤的发生风险，其中包括 HL。AIDS 患者中 HL 的发病率约增加 2.5 ~ 11.5 倍。

（3）人疱疹病毒-6：人疱疹病毒（human herpesvirus，HHV）是一种T淋巴细胞双链DNA病毒，广泛存在于成年人中。HL患者的HHV-6阳性率和抗体滴度均较非HL者高，且随着HL疾病进展，HHV-6的抗体滴度也逐渐升高。

（4）麻疹病毒：有报道在HL患者组织中可检测到麻疹病毒（measles virus，MV）抗原和RNA。最近流行病学研究证实在孕期或围产期MV暴露与HL发病具有相关性。

2. **遗传因素** HL在家庭成员中群集发生的现象已得到证实，有HL家族史者患HL危险较其他人高。通过对双胞胎进行研究发现，同卵双胞胎同时发生HL的风险比异卵双胞胎显著增高。HL在世界各地发病情况差异较大，且与年龄有关，也提示遗传易感性可能起一定作用。此外，特定等位基因可增加HL易感性。携带HLA-DPB1位点DPB1 * 0301等位基因增加HL的危险性，携带DPB1 * 0201等位基因则危险性下降。

【病理和病理生理】 病理组织学检查发现RS细胞是HL的特点。典型RS细胞为双核或多核巨细胞，核仁嗜酸性，大而明显，胞质丰富，若细胞表现对称的双核称“镜影细胞”，可伴各种细胞成分和毛细血管增生以及不同程度纤维化。结节硬化型HL中RS细胞由于变形，浆浓缩，两细胞核间似有空隙，称为腔隙型RS细胞。大部分学者认为RS细胞起源于高度突变的滤泡性B细胞。HL通常从原发部位向邻近淋巴结依次转移，越过邻近淋巴结向远处淋巴结区的跳跃传布较少见。

HL的分型曾普遍采用1965年Rye会议的分型方法。WHO在欧美淋巴瘤分型修订方案（revised European American lymphoma classification，REAL分型）基础上制定了造血和淋巴组织肿瘤病理学和遗传学分型方案。该方案既考虑了形态学特点，也反映了应用单克隆抗体，以及细胞遗传学和分子生物学等新技术对血液和淋巴系统肿瘤的新认识和确定的新病种。WHO分类（表6-10-1）在Rye分型基础上，将HL分为结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（nodular lymphocytic predominance Hodgkin lymphoma，NLPHL）和经典型霍奇金淋巴瘤（classical Hodgkin lymphoma，CHL）两大类，这种分类反映了两类肿瘤在病理形态学、免疫表型及分子生物学、临床表现和生物学行为方面的差异（表6-10-2）。其中CHL又分为4个亚型：结节硬化型（nodular sclerosis，NSHL）、混合细胞型（mixed cellularity，MCHL）、富于淋巴细胞型（lymphocyte-rich，LRCHL）及淋巴细胞减消型（lymphocytic depletion，LDHL）。WHO分型和Rye分型的主要区别在于将后者的淋巴细胞为主型分为结节性淋巴细胞为主型和富于淋巴细胞经典型。结节性淋巴细胞为主型表现为淋巴结结构完全或部分被结节样或结节和弥漫混合的病变取代，细胞成分主要为小淋巴细胞、组织细胞、上皮样组织细胞和掺杂的淋巴-组织细胞样细胞，可见特征性的“爆米花样细胞”，免疫表型为CD20+、CD15-、CD30-。患者多为Ⅰ期病变，男性多见。富于淋巴细胞经典型形态学上嗜酸性粒细胞和浆细胞较少，RS细胞呈现经典HL的形态学和免疫表型（CD30+，CD15+，CD20-）。

国内以混合细胞型为最常见，结节硬化型次之，其他各型均较少见。各型并非固定不变，部分患者可发生类型转化，仅结节硬化型较为固定。

表6-10-1 霍奇金淋巴瘤分型（WHO，2008年）

组织学亚型	免疫表型
结节性淋巴细胞为主型	CD20+CD30-CD15-Ig+
经典型	CD20-* CD30+CD15+Ig-
结节硬化型	
混合细胞型	
淋巴细胞富集型	
淋巴细胞削减型	

* 少见阳性

Notes

表 6-10-2 NLPHL 和经典 HL 的区别

	NLPHL	经典 HL
总体形态	结节性为主	弥散性、滤泡间、结节性
肿瘤细胞	淋巴细胞和/或组织细胞或爆米花样细胞	诊断性 RS 细胞,单核或腔隙细胞
背景	淋巴细胞,组织细胞	淋巴细胞,组织细胞,嗜酸细胞,浆细胞
纤维化	少见	常见
CD15	-	+
CD30	-	+
CD20	+	-/+
CD45	+	-
上皮膜抗原(EMA)	+	-
EB 病毒(RS 细胞中)	-	+(<50%)
Ig 基因	活性的,功能性的	无活性的
分布部位	外周淋巴结	纵隔,腹部,脾
确诊时分期	一般为Ⅰ期	常为Ⅱ或Ⅲ期
B 症状	<20%	40%
病程	隐匿性	侵袭性

【临床表现】 HL 多见于青年。

1. 全身症状 发热、盗汗和消瘦(6 个月内体重减轻 10% 以上)较多见,其次是皮肤瘙痒和乏力。30% ~40% HL 患者以原因不明的持续发热为起病症状。周期性发热(Murchison-Pel-Ebstein 热)约见于 1/6 患者,表现为在数日内体温逐步上升至 38 ~40℃之间,持续数日,然后逐步下降至正常,经过 10 天至 6 星期或更长的间歇期,体温又开始上升,如此周而复始反复出现,并逐步缩短间歇期。此外,可有局部及全身皮肤瘙痒,多为年轻患者,特别是女性。全身瘙痒可为 HL 的唯一全身症状。

2. 淋巴结肿大 浅表淋巴结肿大最为常见,常是无痛性的颈部或锁骨上的淋巴结进行性肿大(占 60% ~80%),其次为腋下淋巴结肿大。肿大的淋巴结可以活动,也可互相粘连,融合成块,质地为硬橡皮样,边缘清楚。少数患者仅有深部淋巴结肿大。淋巴结肿大可压迫邻近器官,如压迫神经,可引起疼痛;纵隔淋巴结肿大,可致咳嗽、胸闷、气促、肺不张及上腔静脉压迫症等;腹膜后淋巴结肿大可压迫输尿管,引起肾盂积水,硬膜外肿块导致脊髓压迫症等。特殊症状为饮酒痛,即饮酒后引起肿瘤部位疼痛,表现为酒后数分钟至几小时发生。发生饮酒痛患者多有纵隔侵犯,且女性较多,并常随病变的缓解和发展,而消失和重现,近年来,随早期诊断和有效治疗,饮酒痛不常见。

3. 淋巴结外受累 与 NHL 相比要少得多,即使累及器官,亦有器官偏向性,累及脾组织较常见,侵犯肺、胸膜较 NHL 多见,但病变累及胃肠道很少见。结外浸润可引起如肺实质浸润、胸腔积液、骨痛、腰椎或胸椎破坏、脊髓压迫症、肝大和肝痛、黄疸、脾大等。结外病变与淋巴结内病变常同时出现,或出现在淋巴结病变后。总的说来,独立的结外表现(如皮下结节)而无淋巴结受累的情况是没有的,后者常提示 NHL。

【实验室检查与特殊检查】

(一) 血液和骨髓检查

HL 常有轻或中等贫血,少数白细胞轻度或明显增加,伴中性粒细胞增多。约 1/5 患者嗜酸

性粒细胞升高。骨髓被广泛浸润或发生脾功能亢进时,可有全血细胞减少。骨髓涂片发现 RS 细胞是 HL 骨髓浸润依据。骨髓浸润大多由血源播散而来,骨髓穿刺涂片阳性率仅 3%,但活检法可提高至 9%~22%。

（二）化验检查

疾病活动期血沉加快,30%~40%患者出现血清乳酸脱氢酶活性增高。乳酸脱氢酶升高提示预后不良。当血清碱性磷酸酶活力或血钙增加,提示骨骼累及。β2-微球蛋白是一种和 HLA 相关的细胞膜蛋白,与肿瘤负荷相关,广泛病变者高于局限病变者。

（三）影像学检查

1. 浅表淋巴结的检查 B 超检查可以发现体检触诊时遗漏的淋巴结。

2. 纵隔与肺的检查 2/3 的患者在初治时伴有胸腔内病变。胸部摄片了解纵隔增宽、肺门增大、胸水及肺部病灶情况,胸部 CT 可确定纵隔与肺门淋巴结肿大。纵隔淋巴结肿大常见,特别是结节硬化型的女性患者。其他包括肺门淋巴结肿大、肺间质累及、胸腔积液、心包积液、胸壁肿块等,均可在胸部 CT 中体现。

3. 腹腔、盆腔的检查 约 30%~60%具有横膈上方临床症状体征的患者 CT 发现有腹部和盆腔淋巴结累及。剖腹探查病理检查结果表明淋巴造影阳性符合率 98%,阴性符合率 97%,CT 阳性符合率 65%,阴性符合率 92%。因为淋巴造影能显示结构破坏,而 CT 仅从淋巴结肿大程度上来判断。但 CT 不仅能显示腹主动脉旁淋巴结,而且还能显示淋巴结造影所不能检查到的脾门,肝门和肠系膜淋巴结等受累情况,同时还显示肝、脾、肾受累的情况,所以 CT 是腹部检查首选的方法。B 超检查准确性不及 CT,重复性差,受肠气干扰较严重,但在无法进行 CT 检查时仍不失是一种较好检查方法。

4. 正电子发射成像(PET) 全身^{18}F-脱氧葡萄糖正电子发射成像(FDG-PET)是一种根据生化影像来进行肿瘤定性诊断的方法,可作为淋巴瘤诊断、疗效评估和随访的重要手段,是 HL 分期的标准。其与 CT 评估保持较好的一致性,但是 FDG-PET 对骨骼和肝脏病灶更为敏感。根据葡萄糖代谢增高水平,FDG-PET 在鉴别活动性残余病灶和无活动性残余组织方面(评估治疗后缓解状态的一个主要问题)优于 CT 扫描,目前该技术已经正式列入淋巴瘤疗效评估指南。除评估残余肿块,FDG-PET 也用于早期疗效评估以进行危险分层,或在临床试验中指导早期干预治疗。FDG-PET 预测的准确性依赖于影像学专业技术和临床相关性分析。在多数情况下,尤其在 FDG-PET 中容易出现阳性结果的解剖部位,若先前未受累或 CT 显示没有异常,通常需要进行组织活检以进一步证实。

5. 胃肠道病变 淋巴瘤的结外病变中,以小肠和胃较常见,其他还有食管、结肠、直肠,还可侵犯胰腺。原发于胃肠道的 HL 较 NHL 少见。胃镜和肠镜有助于诊断。

（四）病理学检查

是确诊 HL 及病理类型的主要依据。

1. 淋巴结活检 选取较大的淋巴结,完整地取出,避免挤压,切开后在玻片上作淋巴结印片,然后置固定液中。淋巴结印片 Wright 染色后作细胞病理形态学检查,固定的淋巴结经切片和 HE 染色后作组织病理学检查。深部淋巴结可依靠 B 超或 CT 引导下粗针穿刺作细胞病理形态学检查。剖腹探查一般不易接受,但必须为诊断提供可靠依据时,如发热待查病例,临床高度怀疑淋巴瘤,发现有脾脏受累或腹腔淋巴结肿大,但无浅表淋巴结或病灶可供活检的情况下,为明确诊断,有时需要采用剖腹探查。

2. 淋巴细胞分化抗原检测 在几乎所有的经典型 HL 病例中,RS 细胞来源于 B 细胞。但是 RS 细胞已丢失大部分 B 细胞系抗原(包括 Ig 表达)。几乎所有经典 HL 病例中,RS 细胞表达 CD30,在大多数患者中表达 CD15。RS 细胞通常为 CD45 阴性,20%~40%的患者中 B 细胞标志物 CD20 阳性(通常为少数细胞阳性,且染色强度不一)。NLPHL 的肿瘤细胞通常保留 CD45 和

B 细胞系标志物(CD20,Ig)表达,但 CD15 与 CD30 均阴性,从而不同于经典 RS 细胞。

3. 基因重排 绝大多数经典型 HL 病例中均可发现 B 细胞重链的基因重排,证实其来源于 B 细胞。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

HL 确诊主要依赖病变淋巴结或肿块的病理学检查。病理检查可见典型 RS 细胞。约 85% 的结节硬化型和混合细胞型 HL 表达 CD30。大部分的经典 HL 的 RS 细胞表达 CD15 和白介素受体(CD25)。35% ~40% 的结节硬化型和混合细胞型 RS 细胞表达 B 细胞抗原 CD19 和 CD20。NLPHD 是一种特殊亚型,其 RS 细胞如“爆米花样”,表达 B 细胞抗原 CD20 和 CD45。

明确淋巴瘤的诊断和分类分型诊断后,还需根据淋巴瘤分布范围,按照下列 Ann Arbor 会议(1966 年)提出的 HL 临床分期方案(NHL 也参照使用)进行临床分期和分组。

Ⅰ期:病变仅限于一个淋巴结区(Ⅰ)或单个结外器官局部受累(ⅠE)。

Ⅱ期:病变累及膈同侧 2 个或更多的淋巴结区(Ⅱ),或病变局限侵犯淋巴结以外器官及同侧一个以上淋巴区(ⅡE)。

Ⅲ期:膈上下均有淋巴结病变(Ⅲ),可伴脾累及(ⅢS),结外器官局限受累(ⅢE),或脾与局限性结外器官受累(ⅢSE)。

Ⅳ期:一个或多个结外器官受到广泛性或播散性侵犯,伴或不伴淋巴结肿大。肝或骨髓只要受到累及均属Ⅳ期。

分期记录符号:E:结外;X:直径 10cm 以上的巨块;M:骨髓;S:脾脏;H:肝脏;O:骨骼;D:皮肤;P:胸膜;L:肺。

为提高临床分期的准确性,肿大淋巴结也可穿刺涂片进行细胞形态学、免疫学和分子生物学检查。

按全身症状分类,无症状者为 A,有症状为 B。全身症状包括三个方面:①发热 38℃以上,连续三天以上,且无感染原因;②6 个月内体重减轻 10% 以上;③盗汗:即入睡后出汗。

(二) 鉴别诊断

淋巴结肿大应与感染、免疫、肿瘤性疾病继发的淋巴结病变相鉴别。淋巴结炎多有感染灶,淋巴结肿大伴红、肿、热、痛等急性期症状。急性期过后,淋巴结缩小,疼痛消失。慢性淋巴结炎的淋巴结肿大一般为 0.5 ~1.0cm,质地较软、扁、多活动,与 HL 肿大淋巴结的大、丰满和质韧不同。结节病多见于青少年及中年人,多侵及淋巴结,可伴多处淋巴结肿大,常见于肺门淋巴结对称性肿大,或有气管旁及锁骨上淋巴结受累,淋巴结多在 2cm 直径内,质地一般较硬,可伴长期低热。活检病理可找到上皮样结节,血管紧张素转换酶在淋巴结及血清中均升高。肿瘤淋巴结转移多有原发病灶的表现,淋巴结活检有助于鉴别。

病理方面,混合细胞型因基质细胞丰富,需与外周 T 细胞淋巴瘤和富 T 细胞的 B 细胞淋巴瘤鉴别,此时,免疫组化的结果非常关键。RS 细胞对 HL 的病理组织学诊断有重要价值,但近年报道 RS 细胞可见于传染性单核性细胞增多症、结缔组织病及其他恶性肿瘤。因此在缺乏 HL 其他组织学改变时,单独见到 RS 细胞,不能确诊 HL。

【治疗】 早期病例(Ⅰ、Ⅱ期)对放射治疗敏感,治愈率达 80% 以上,但因单一放疗的近期和远期毒副反应很大,为了减少治疗毒副反应,近 20 多年来对早期病例采用低毒性 ABVD 联合化疗(表 6-10-3),也取得类似放疗的好效果。进展期(Ⅲ、Ⅳ期)病例,主张以 ABVD 方案为金标准治疗,治愈率也在 60% 以上。而预后最差的复发和难治性病例,由于大剂量化疗和自体造血干细胞移植的发展,其疗效和生存期也得到改善。

Ⅰ~Ⅱ期的 HL,目前认为最佳的治疗方案是 4 ~6 个周期的 ABVD 方案(阿霉素、博莱霉素、长春新碱、达卡巴嗪)联合 20 ~30Gy 的受累野的照射治疗。ABVD 方案对生育功能影响小,

Notes

表 6-10-3 霍奇金淋巴瘤的主要化疗方案

方案	药物	剂量和用法
ABVD	阿霉素	$25mg/m^2$,静注,第 1、15 天
	博莱霉素	$10mg/m^2$,静注,第 1、15 天
	长春碱	$6mg/m^2$,静注,第 1、15 天
	达卡巴嗪	$375mg/m^2$,静注,第 1、15 天
ICE	异环磷酰胺	$1670mg/m^2$,静注,第 1~3 天
	卡铂	AUC=5(最多 800mg),静注,第 2 天
	依托泊苷	$100mg/m^2$,静注,第 1~3 天
DHAP	地塞米松	40mg,静注,第 1~4 天
	顺铂	$100mg/m^2$,静注,第 1 天
	阿糖胞苷	$2g/m^2$,静注 3h,每 12h,第 2 天
ESHAP	依托泊苷	$40mg/m^2$,静注 2h,第 1~4 天
	甲泼尼龙	$500mg/m^2$,静注,第 1~4 天
	阿糖胞苷	$2g/m^2$,静注 3h,第 5 天
	顺铂	$25mg/m^2$,静注,第 1~4 天(每 3 周为一周期)

较少引起继发性肿瘤。Ⅲ~Ⅳ期 HL 患者仍以化疗为主,ABVD 方案仍然是标准方案。ABVD 方案 6~8 个周期,其中在 4~6 个周期后复查,若达到 CR/CRu,则继续化疗 2 个周期,伴有巨大肿块的患者需行巩固性放疗。

对于联合化疗后复发和难治性的 HL,则包括 3 种情况:①原发耐药,初始化疗即未能获得 CR;②联合化疗虽然获得缓解,但是缓解时间<1 年;③化疗后缓解时间超过 1 年。缓解时间超过 1 年后复发病例,可仍然使用以前的有效方案。近年来国际多个霍奇金淋巴瘤研究组推出多个解救方案,获得了一定的疗效,其中包括 ICE 方案(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP(地塞米松、顺铂、阿糖胞苷)、ESHAP(依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂)等。

CD30 单克隆抗体(brentuximab vedotin)是一种新型以细胞表面抗原 CD30 为靶点,引起细胞周期停滞和凋亡的抗体-药物共轨连接剂,可选择性诱导 HL 和间变性大细胞淋巴瘤肿瘤细胞的凋亡。目前该药尚处于临床试验阶段,初步研究显示,在 HL 患者中耐受性较好,对复发难治 HL 患者的总有效率达 75% 左右。

对于原发耐药或缓解不超过 1 年的病例,可以应用大剂量化疗联合自身造血干细胞移植治疗。异体造血干细胞移植的指征为:①患者缺乏足够的自体干细胞进行移植;②患者伴骨髓浸润;③自体移植后复发的患者。

【预后】 HL 的治疗已取得很大进步,是化疗可治愈的肿瘤之一,其预后与组织类型及临床分期相关。淋巴细胞为主型(包括 WHO 分类的 NLPHL 和 LRCHL)预后最好,5 年生存率可达 94.3%,但 NLPHL 和 LRCHL 的预后差异有待进一步研究,而淋巴细胞消减型最差,5 年生存率仅为 27.4%。纵隔大肿块和持续全身症状是提示复发的重要因素,年龄大则与生存期短密切相关。国际上将七个因素综合起来,以评估患者的预后,包括性别、年龄、Ann Arbor 分期、白细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白浓度、人血白蛋白水平。男性、年龄大于或等于 45 岁、Ann Arbor 分期为Ⅳ期、白细胞大于或等于 $15\times10^9/L$,淋巴细胞小于 8% 或绝对值小于 $15\times10^9/L$,血红蛋白低于 105g/L,人血白蛋白低于 40g/L 中,具有上述 5 到 7 个因素的患者,5 年的无进展生存率只有 42%。

Notes

第二节 非霍奇金淋巴瘤

1846年Virchow从白血病中区分出一种称为淋巴瘤(lymphoma)或淋巴肉瘤(lymphosareoma)的疾病,1871年Billroth又将此病称为恶性淋巴瘤(malignant lymphoma)。现在将此种疾病称之为非霍奇金淋巴瘤NHL。

【病因和发病机制】 与HL一样,NHL的病因和发病机制尚未完全阐明,可能与以下多种因素有关:

1. 感染

(1)EB病毒:Burkitt淋巴瘤有明显地方流行性。这类患者80%以上的血清中EB病毒抗体滴定度明显增高,而非Burkitt淋巴瘤患者滴定度增高者仅14%。普通人群中滴定度高者发生Burkitt淋巴瘤的机会也明显增多。均提示EB病毒是Burkitt淋巴瘤的病因。EB病毒与T细胞淋巴瘤和免疫缺陷相关淋巴瘤也有密切的关系。

(2)反转录病毒:日本的成人T细胞淋巴瘤/白血病有明显的家族集中趋势,且呈地区性流行。20世纪70年代后期一种反转录病毒人类T细胞白血病/淋巴瘤病毒(HTLV)被证明是成人T细胞白血病/淋巴瘤的病因。另一反转录病毒HTLV-Ⅱ近来被认为与T细胞皮肤淋巴瘤(蕈样肉芽肿)的发病有关。NHL为AIDS相关性肿瘤之一,HIV感染者罹患NHL的危险性是普通人群的60~100倍。

(3)HHV-8:人类疱疹病毒-8(Human herpesvirus-8,HHV-8)也称Kaposi肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi sarcoma associated herpesvirus),是一种亲淋巴DNA病毒,与较少见的NHL类型即特征性体腔淋巴瘤/原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma,PEL)有关。

(4)幽门螺杆菌:胃黏膜淋巴瘤是一种B细胞黏膜相关的淋巴样组织(MALT)淋巴瘤,幽门螺杆菌抗原的存在与其发病有密切的关系,抗幽门螺杆菌治疗可改善其病情,幽门螺杆菌可能是该类淋巴瘤的病因。

2. 免疫功能低下 患者的免疫功能低下也与淋巴瘤的发病有关。近年来发现遗传性或获得性免疫缺陷患者伴发淋巴瘤者较正常人为多,器官移植后长期应用免疫抑制剂而发生恶性肿瘤者,其中1/3为淋巴瘤。干燥综合征患者中淋巴瘤发病率比一般人群高。免疫缺陷患者伴发淋巴瘤许多与EB病毒感染有关。

3. 环境因素及职业暴露 如使用杀虫剂、除草剂、杀真菌剂等,以及长期接触溶剂、皮革、染料及放射线等都与NHL的发生有关。

4. 遗传因素 NHL亦存在家庭成员群集现象,淋巴瘤或其他血液肿瘤患者的同胞和一级亲属发生NHL的风险轻度升高。肿瘤坏死因子(308G→A),白介素-10(3575T→A)等多态性与弥漫大B细胞淋巴瘤的发生相关。

【病理和分型】 NHL病变淋巴结其切面外观呈鱼肉样。镜下正常淋巴结构破坏,淋巴滤泡和淋巴窦可以消失。增生或浸润的淋巴瘤细胞成分单一排列紧密,大部分为B细胞性。NHL常原发累及结外淋巴组织,往往跳跃性播散,越过邻近淋巴结向远处淋巴结转移。大部分NHL为侵袭性,发展迅速,易发生早期远处扩散。有多中心起源倾向,有的病例在临床确诊时已播散全身。

1982年美国国立癌症研究所制订了NHL国际工作分型(IWF),依据HE染色形态学特征将NHL分为10个型。在相当一段时间内,被各国学者认同与采纳。但IWF未能反映淋巴瘤细胞的免疫表型(T细胞或B细胞来源),也未能将近年来运用单克隆抗体、细胞遗传学和基因探针等新技术而发现的新病种包括在内。

WHO分类对认识不同类型淋巴瘤的疾病特征和制定合理的个体化的治疗方案具有重要意义。目前较公认的分类标准是WHO制定的分型方案(表6-10-4),WHO未将淋巴瘤单独分类,

Notes

表 6-10-4 2008 年淋巴组织肿瘤 WHO 分类

前体淋巴组织肿瘤

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，非特指性

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，伴频发性遗传学异常

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，伴 t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，伴(v;11q23)，MLL 重排

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，伴 t(12;21)(p13;q22);TEL-AML1(ETV6-RUNX1)

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，伴低二倍体

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，伴超二倍体(超二倍体 ALL)

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，伴 t(5;14)(q31;q32);IL3-1GH

B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤，伴 t(1;19)(q23;p13.3);E2A-PBX1(TCF3-PBX1)

T 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤

成熟 B-细胞肿瘤

慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤

B 细胞幼淋巴细胞性白血病

脾 B 细胞边缘区淋巴瘤

多毛细胞白血病

脾 B 细胞淋巴瘤/白血病，不能分类

脾弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤

多毛细胞白血病-变型

淋巴浆细胞性淋巴瘤

Waldenström 巨球蛋白血症

重链病

α 重链病

γ 重链病

μ 重链病

浆细胞骨髓瘤

骨的孤立性浆细胞瘤

骨外浆细胞瘤

结外黏膜相关组织边缘区淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)

淋巴结边缘区淋巴瘤

儿童淋巴结边缘区淋巴瘤

滤泡性淋巴瘤

儿童滤泡性淋巴瘤

原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤

套细胞淋巴瘤

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)，非特指性

富于 T 细胞/组织细胞大 B 细胞淋巴瘤

原发性中枢神经系统(CNS)DLBCL

原发性皮肤 DLBCL(“腿型”)

老年人 EBV 阳性 DLBCL

DLBCL 伴慢性炎症

淋巴瘤样肉芽肿病

原发性纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤

血管内大 B 细胞淋巴瘤

ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤

浆母细胞性淋巴瘤

起自 HHV8 相关多中心性 Castleman 病的大 B 细胞淋巴瘤

原发性渗出性淋巴瘤

伯基特淋巴瘤

B 细胞淋巴瘤，不能分类，具有 DLBCL 和伯基特淋巴瘤中间特点

B 细胞淋巴瘤，不能分类，具有 DLBCL 和经典型霍奇金淋巴瘤中间特点

Notes

续表

成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤
T 细胞幼淋巴瘤性白血病
T 细胞大颗粒淋巴细胞性白血病
慢性 NK 细胞淋巴组织增生性疾病
侵袭性 NK 细胞白血病
儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴组织增生性疾病
水疱痘疮样淋巴瘤
成人 T 细胞白血病/淋巴瘤
结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型
肠病相关性 T 细胞淋巴瘤
肝脾 T 细胞淋巴瘤
皮肤脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
蕈样肉芽肿
赛塞里综合征
原发性皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴组织增生性疾病
淋巴瘤样丘疹病
原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤
原发性皮肤 γδT 细胞淋巴瘤
原发性皮肤 CD8 阳性侵袭性親表皮细胞毒性 T 细胞淋巴瘤
原发性皮肤小/中 CD4 阳性 T 细胞淋巴瘤
周围 T 细胞淋巴瘤，非特指性
血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)，ALK 阳性
间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)，ALK 阴性
组织细胞和树突细胞肿瘤
组织细胞肉瘤
朗格汉斯组织细胞增生症
朗格汉斯细胞肉瘤
交指树突细胞肉瘤
滤泡树突细胞肉瘤
纤维母细胞性网状细胞肿瘤
中间性树突细胞肿瘤
播散性幼年性黄色肉芽肿
移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)
早期病变
浆细胞增生
传染性单核细胞增多症样 PTLD
多形性 PTLD
单形性 PTLD(B 和 T/NK 细胞型)
经典型霍奇金淋巴瘤型 PTLD

组织学类型斜体字是暂定病种，WHO 工作小组认为目前缺乏足够证据认为它们是独立病种。

而按肿瘤的细胞来源确定类型，淋巴组织肿瘤包括淋巴瘤和其他淋巴组织来源的肿瘤，为保持完整一并列出。

WHO(2008)分型方案中较常见的 NHL 亚型包括以下几种：

1. 边缘带淋巴瘤　边缘带淋巴瘤(marginal zone lymphoma，MZL)发生部位在边缘带，即淋巴滤泡及滤泡外套之间结构的淋巴瘤。边缘带淋巴瘤系 B 细胞来源，表达全 B 细胞抗原(CD19、CD20 和 CD79a)、边缘区相关抗原(CD35 和 CD21)及 BCL-2，临床病程较缓，属于"惰性淋巴瘤"的范畴。

(1) 淋巴结边缘带 B 细胞淋巴瘤(MZL)：系发生在淋巴结边缘带的淋巴瘤，由于其细胞形

Notes

态类似单核细胞，亦称为“单核细胞样 B 细胞淋巴瘤”；

（2）脾边缘带细胞淋巴瘤（spleen MZL，SMZL）：可伴随绒毛状淋巴细胞；

（3）黏膜相关性淋巴样组织淋巴瘤（mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma，MALT）：系发生在结外淋巴组织边缘带的淋巴瘤，可有 t(11;18)，最易侵犯部位是胃，其次还包括小肠、肺、唾液腺、甲状腺等。

2. 滤泡性淋巴瘤　滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma，FL）指发生在生发中心的淋巴瘤，为 B 细胞来源，表达 CD10、CD19、CD20、CD22、CD45、CD79a 及 BCL-2，伴 t(14;18) 染色体易位，属于“惰性淋巴瘤”。

3. 套细胞淋巴瘤　套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma，MCL）来源于滤泡外套的 B 细胞，CD5+，常有 t(11;14) 染色体易位，多表达 CyclinD1。临床上老年男性多见，占 NHL 的 8%。本型发展迅速，中位存活期 2～3 年，属侵袭性淋巴瘤。

4. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤　弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma，DLBCL）是最常见的侵袭性 NHL，通常表达 CD19、CD20、CD22、PAX5 和 CD79a。根据细胞起源可分为生发中心 B 细胞样（germinal center B-cell-like，GCB）、激活 B 细胞样（activated B-cell-like，ABC）和原发纵隔 B 细胞淋巴瘤（primary mediastinal B-cell lymphoma，PMBL），其各自具有不同的发病机制，预后也不相同。

5. 伯基特淋巴瘤　伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma，BL）由形态一致的小无裂细胞组成。细胞大小介于大淋巴细胞和小淋巴细胞之间，胞浆有空泡，核仁圆，侵犯血液和骨髓时即为急性淋巴细胞白血病 L3 型。CD20+，CD22+，CD5-，伴 t(8;14) 染色体易位，与 MYC 基因表达有关，增生极快，严重的侵袭性 NHL。流行区儿童多见，颌骨累及是特点。非流行区，病变主要累及回肠末端和腹部脏器。

6. 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤　血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤（angio-immunoblastic T cell lymphoma，AITL）过去认为系一种非恶性免疫性疾患，近年来研究确定为侵袭性 T 细胞淋巴瘤的一种，表现为淋巴结肿大、脏器肿大、发热、皮疹、瘙痒、嗜酸粒细胞增多和免疫学谱异常。病理特征为淋巴结多形性浸润，伴内皮小静脉和滤泡的树突状细胞常显著增生。CD4 表达比 CD8 更常见。

7. 间变性大细胞淋巴瘤　间变性大细胞淋巴瘤（anaplastic large cell lymphoma，ALCL）细胞形态特殊，类似 Reed-Sternberg 细胞，有时可与霍奇金淋巴瘤混淆。细胞呈 CD30+，常有 t(2;5) 染色体易位。位于 5q35 的核磷蛋白（nucleophosim，NPM）基因融合到位于 2p23 的编码酪氨酸激酶受体的 ALK 基因，形成 NPM-ALK 融合蛋白。临床常有皮肤侵犯，伴或不伴淋巴结及其他结外部位病变。免疫表型可为 T 细胞型或 NK 细胞型。临床发展迅速，ALK 阳性者预后较好。

8. 周围 T 细胞淋巴瘤　周围 T 细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphoma，PTCL）所谓“周围性”，指 T 细胞已向辅助 T 或抑制 T 分化，可表现为 CD4+或 CD8+，而未分化的胸腺 T 细胞 CD4，CD8 均呈阳性。本型为侵袭性淋巴瘤的一种，化疗效果较大 B 细胞淋巴瘤差。本型通常表现为大、小混合的不典型淋巴细胞，在欧美约占淋巴瘤中的 15% 左右，我国及日本等亚洲国家较多见。

9. 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤　是周围 T 细胞淋巴瘤的一个特殊类型，与 HTLV-1 病毒感染有关，主要见于日本及加勒比海地区。肿瘤或白血病细胞具有特殊形态。常表达 CD3、CD4、CD25 和 CD52。临床常有皮肤、肺及中枢神经系统受累，伴血钙升高，通常伴有免疫缺陷。预后恶劣，化疗后往往死于感染。中位存活期不足一年，本型我国很少见。

10. 蕈样肉芽肿（mycosis fungoides）/赛塞里综合征　侵及末梢血液为赛塞里综合征。临床属惰性淋巴瘤类型。增生的细胞为成熟的辅助性 T 细胞，呈 CD3+、CD4+、CD8-。MF 系皮肤淋巴瘤，发展缓慢，临床分三期：红斑期：皮损无特异性；斑块期；最后进入肿瘤期。皮肤病变的

Notes

病理特点为表皮性浸润，具有 Pautrier 微脓肿。赛塞里综合征罕见，见于成人，是 MF 的白血病期，可有全身红皮病、瘙痒、外周血有大量脑回状核的赛塞里细胞（白血病细胞）。后期可侵犯淋巴结及内脏，为侵袭性皮肤 T 细胞淋巴瘤。

【临床表现】 相对 HL 而言，NHL 随年龄增长而发病增多，男性较女性为多。NHL 有远处扩散和结外侵犯倾向，对各器官的侵犯较 HL 多见。除惰性淋巴瘤外，一般发展迅速。两者的临床表现比较见表 6-10-5。

表 6-10-5 非霍奇金淋巴瘤与霍奇金淋巴瘤临床表现比较

临床表现	非霍奇金淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤
发生部位	结外淋巴组织发生常见	通常发生于淋巴结
发展规律	非邻近淋巴结发展常见	向邻近淋巴结延续性扩散
病变范围	局部淋巴结病变少见	局部淋巴结病变常见
骨髓侵犯	常见	少见
肝侵犯	常见	少见
脾侵犯	不常见	常见
纵隔侵犯	除淋巴母细胞型等外，不常见	常见，尤其结节硬化型
肠系膜病变	常见	少见
咽环	可见	罕见
滑车上淋巴结	偶见	罕见
消化道侵犯	常见	罕见
中枢神经侵犯	偶见	罕见
腹块	常见	少见
皮肤侵犯	偶见，T 细胞型较多见	罕见

1. **全身症状** 发热、消瘦、盗汗等全身症状多见于晚期，全身瘙痒很少见。

2. **淋巴结肿大** 为最常见的首发临床表现，无痛性颈和锁骨上淋巴结进行性肿大，其次为腋窝、腹股沟淋巴结。其他以高热或各系统症状发病也很多见。与 HL 不同，其肿大的淋巴结一般不沿相邻区域发展，且较易累及滑车上淋巴结、口咽环病变、腹腔和腹膜后淋巴结（尤其是肠系膜和主动脉旁淋巴结），但纵隔病变较 HL 少见。低度恶性淋巴瘤时，淋巴结肿大多为分散、无粘连，易活动的多个淋巴结，而侵袭性或高度侵袭性淋巴瘤，进展迅速者，淋巴结往往融合成团，有时与基底及皮肤粘连，并可能有局部软组织浸润、压迫、水肿的表现。淋巴结肿大亦可压迫邻近器官，引起相应症状。纵隔、肺门淋巴结肿块可致胸闷、胸痛、呼吸困难、上腔静脉压迫综合征等，腹腔内肿块，可致腹痛、腹块、肠梗阻、输尿管梗阻、肾盂积液等。

3. **淋巴结外受累** NHL 的病变范围很少呈局限性，多见累及结外器官。据统计，咽淋巴环病变占 NHL 的 10% ~15%，发生部位最多在软腭、扁桃体，其次为鼻腔及鼻窦，临床有吞咽困难、鼻塞、鼻出血及颌下淋巴结大。胸部以肺门及纵隔受累最多，半数有肺部浸润或（和）胸腔积液。尸解中近 1/3 可有心包及心脏受侵。NHL 累及胃肠道部位以小肠为多，其中半数以上为回肠，其次为胃，结肠很少受累。临床表现有腹痛、腹泻和腹块，症状可类似消化性溃疡、肠结核或脂肪泻等，常因肠梗阻或大量出血施行手术而确诊。活检证实 1/4 ~1/2 患者有肝脏受累，脾大仅见于较后期病例。原发于脾的 NHL 较少见。尸解 33.5% 有肾脏损害，但有临床表现者仅 23%，主要为肾肿大、高血压、肾功能不全及肾病综合征。中枢神经系统病变多在疾病进展期，以累及脑膜及脊髓为主。骨骼损害以胸椎及腰椎最常见，股骨、肋骨、骨盆及头颅骨次之。骨髓

累及者约1/3～2/3,约20% NHL患者在晚期发展成急性淋巴瘤细胞白血病。皮肤受累表现为肿块、皮下结节、浸润性斑块、溃疡等。

【实验室和辅助检查】

(一) 血液和骨髓检查

NHL白细胞数多正常,淋巴细胞计数可增加、降低或正常。晚期并发急性淋巴瘤细胞白血病时可呈现白血病样血象和骨髓象。

(二) 化验检查

血清乳酸脱氢酶升高提示预后不良。当血清碱性磷酸酶活力或血钙增加,提示骨骼累及。B细胞NHL可并发抗人球蛋白试验阳性或阴性的溶血性贫血,少数可出现单克隆IgA或IgM。必要时可行脑脊液检查。

(三) 影像学检查

见霍奇金淋巴瘤一节。

(四) 病理学检查

1. **淋巴结活检** 见霍奇金淋巴瘤一节。

2. **淋巴细胞分化抗原检测** 测定淋巴瘤细胞免疫表型可以区分B细胞或T细胞免疫表型,NHL大部分为B细胞性。还可根据细胞表面的分化抗原了解淋巴瘤细胞的成熟程度。

3. **染色体易位检查** 有助NHL分型诊断。比如,t(14;18)是滤泡性淋巴瘤的标记,t(11;14)是套细胞淋巴瘤的标记,t(8;14)是Burkitt淋巴瘤的标记,t(2;5)是CD30+间变性大细胞淋巴瘤的标记,3q27异常是弥漫性大细胞淋巴瘤的染色体标志。

4. **基因重排** 确诊淋巴瘤有疑难者可应用PCR技术检测T细胞受体(TCR)基因重排和B细胞H链(IgH)的基因重排。还可应用PCR技术检测bcl-2基因等为分型提供依据。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

凡无明显感染灶的淋巴结肿大,应考虑到本病,如肿大的淋巴结具有饱满、质韧等特点,就更应该考虑到本病,应做淋巴结病理切片或淋巴结穿刺活检进行病理检查。疑皮肤淋巴瘤时可作皮肤活检。伴有血细胞数量异常,血清碱性磷酸酶增高或有骨骼病变时,可作骨髓活检和涂片寻找淋巴瘤细胞了解骨髓受累的情况。根据组织病理学检查结果作出淋巴瘤的诊断和分类分型诊断。应尽量采用免疫组化、细胞遗传学和分子生物学检查,按WHO(2008)的造血和淋巴组织肿瘤分型标准做出诊断。

(二) 鉴别诊断

1. 淋巴瘤需与其他淋巴结肿大疾病相区别。局部淋巴结肿大要排除淋巴结炎和恶性肿瘤转移。结核性淋巴结炎多局限于颈两侧,可彼此融合,与周围组织粘连,晚期由于软化、溃破而形成窦道。

2. 以发热为主要表现的淋巴瘤,需和结核病、败血症、结缔组织病、坏死性淋巴结炎和恶性组织细胞病等鉴别。结外淋巴瘤需和相应器官的其他恶性肿瘤相鉴别。

【治疗】

(一) 化学治疗

NHL不是沿淋巴结区依次转移,而是跳跃性播散且有较多结外侵犯,决定其治疗策略应以联合化疗为主。

1. **惰性淋巴瘤** B细胞惰性淋巴瘤主要包括小淋巴细胞淋巴瘤,边缘带淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤等。T细胞惰性淋巴瘤指蕈样肉芽肿/赛塞里综合征。惰性淋巴瘤发展较慢,化放疗有效,但不易缓解。该组Ⅰ期和Ⅱ期放疗或化疗后存活可达10年,部分患者有自发性肿瘤消退。Ⅲ期和Ⅳ期患者化疗后,虽会多次复发,但中数生存时间也较长,故主张尽可能推迟化疗。

Notes

(1) 小淋巴细胞淋巴瘤:由于目前尚无法治愈该疾病,且该病患者多为老年,所以对于患者的治疗应当注意个体化。对于年轻、适合化疗的患者通常使用包含氟达拉滨联合环磷酰胺及利妥昔单抗的治疗方案。氟达拉滨相比苯丁酸氮芥更有效,但是苯丁酸氮芥为口服,且副反应较少,故多用于老年患者。

(2) 边缘区淋巴瘤:患者可出现多个结外病灶,有时通过局部放射治疗即可治愈。无症状的患者可在不进行抗淋巴瘤治疗的情况下密切监测,直至出现症状。对于抗幽门螺杆菌治疗无效的胃肠道 MALT 淋巴瘤可采用放疗,利妥昔单抗单药或联合 COP 或 CHOP 等化疗方案治疗。

(3) 滤泡性淋巴瘤:约 5% ~15% 的患者诊断时为局限性病灶(Ⅰ期或Ⅱ期)。这些患者通常采用受累野放射治疗,10 年无病生存率约 50%,总生存率约 60% ~70%。化疗联合放疗有可能提升疗效。大多数患者诊断滤泡性淋巴瘤时病灶已经为晚期病变,病灶广泛。其中位生存时间大于 10 年。30% ~50% 的患者会转化为侵袭性更强的类型,如弥漫大 B 细胞淋巴瘤等,这部分患者通常预后较差。无症状的患者,尤其是老年及伴较多并发症者,通常采用"观察等待"的治疗策略。若患者出现全身症状、进行性淋巴结肿大、脾肿大、胸腹水或血细胞减少等时,则通常需要治疗。对于无法耐受化疗的老年患者,可使用利妥昔单抗单药治疗,客观有效率可达 50%。利妥昔单抗联合 COP 或 CHOP 等化疗方案可进一步提升疗效。

(4) 蕈样肉芽肿/赛塞里综合征:皮肤放疗对局限性病灶有治愈作用。早期患者(病灶 <10% 体表面积)通常采用皮肤局部治疗,包括紫外线放射,局部激素。晚期患者往往可从电子束照射或体外光分离置换疗法中获益。药物治疗包括:干扰素-α、类维生素 A、单克隆抗体、组蛋白去乙酰化酶抑制剂和传统化疗药物。

2. 侵袭性淋巴瘤 侵袭性淋巴瘤包括淋巴母细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和周围 T 细胞淋巴瘤等。侵袭性淋巴瘤不论分期均应以化疗为主,对化疗残留肿块,局部巨大肿块或中枢神经系统累及可行局部放疗作为化疗的补充。

CHOP 方案的疗效与其他治疗 NHL 的化疗方案类似而毒性较低。因此,该方案为侵袭性 NHL 的标准化疗方案。CHOP 方案每 3 周一疗程,4 个疗程不能缓解,应该改变化疗方案。完全缓解后巩固 2 疗程,就可结束治疗,但化疗不应少于 6 个疗程。长期维持治疗并无好处。

对于弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,利妥昔单抗联合 CHOP 方案是目前的标准治疗方案。国际单克隆抗体治疗临床试验【Monoclonal Antibody Therapeutic International Trial (MInT)】研究揭示了利妥昔单抗在年轻低危患者中的作用。6 个疗程利妥昔单抗联合 CHOP 样方案治疗后 2 年无事件生存率(EFS)和总生存率(OS)分别为 80% 和 95%,显著高于 CHOP 样方案组,是年轻预后好的 DLBCL 患者的最佳治疗方案。但是利妥昔单抗在年轻高危患者中的作用还有待进一步研究。对于老年患者来说,法国淋巴瘤协作组 GELA 的研究发现 R-CHOP 可使 75% 的老年患者获得完全缓解,5 年 EFS 达 47%,5 年 OS 达 58%,显著优于 CHOP 组。基于这一结果,6 个疗程 R-CHOP是老年 DLBCL 患者目前最好的治疗方案。

有单中心研究报道三代方案如 m-BACOD、MACOP-B 等治愈 DLBCL 可达 55% ~65%,但并未在随机临床研究中证实。新一代化疗方案如 m-BACOB(表 6-10-6),骨髓抑制药与非抑制药交替使用,所以缓解率较高。使长期无病生存率增加到 55% ~60%。其中中等剂量甲氨蝶呤,还可防治中枢神经系统淋巴瘤。更强烈的新方案 COP-BLAM 可使长期无病生存增加至 60% ~70%,但因毒性过大,不适于老年及体弱者。

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤及 Burkitt 淋巴瘤进展较快,如不积极治疗,几周或几个月内即会死亡。CHOP 为基础的方案疗效不佳,应采用强烈的化疗方案予以治疗。大剂量环磷酰胺组成的化疗方案对 Burkitt 淋巴瘤有治愈作用,应考虑使用。

淋巴母细胞淋巴瘤或全身广泛播散的淋巴瘤或有向白血病发展倾向者或已转化成白血病

Notes

表 6-10-6 非霍奇金淋巴瘤常用联合化疗方案

方案	药 物	剂量和用法
COP	环磷酰胺	750mg/m²,静注,第 1 天
	长春新碱	1.4mg/m²,静注,第 1 天
	泼尼松	100mg,每日口服,第 1~5 天(每 3 周为一周期)
CHOP	环磷酰胺	750mg/m²,静注,第 1 天
	阿霉素	50mg/m²,静注,第 1 天
	长春新碱	1.4mg/m²,静注,第 1 天
	泼尼松	100mg,每日口服,第 1~5 天(每 3 周为一周期)
m-BACOB	博莱霉素	4mg/m²,静注,第 1 天
	阿霉素	45mg/m²,静注,第 1 天
	环磷酰胺	600mg/m²,静注,第 1 天
	长春新碱	1mg/m²,静注,第 1 天
	地塞米松	6mg/m²,每日口服,第 1~5 天
	甲氨蝶呤	200mg/m²,静注,第 8 及 15 天
	四氢叶酸	10mg/m²,口服,q6h×6 次,第 9 及 16 天开始(每 3 周为一周期)
COP-BLAM	环磷酰胺	400mg/m²;静注,第 1 天
	长春新碱	1mg/m²,静注,第 1 天
	泼尼松	40mg/m²,口服,第 1~10 天
	博莱霉素	15mg,静注,第 14 天
	阿霉素	40mg/m²,静注,第 1 天
	丙卡巴肼	100mg/m²,口服,第 1~10 天(每 3 周为一周期)
Hyper CVAD		
A 方案	环磷酰胺	300mg/m²,静注,q12h,第 1~3 天
	美斯纳	600mg/m²,静注,第 1~3 天
	长春新碱	2mg,静注,第 4、11 天
	阿霉素	50mg/m²,静注,第 4 天
	地塞米松	40mg,静注/口服,第 1~4 天、11~14 天
B 方案	甲氨蝶呤	1000mg/m² 静注 24 小时,第 1 天
	四氢叶酸	解救首次 50mg 静注,后 15mg 静注,每 6 小时 1 次,共 6 次,MTX 输注结束后 12 小时始,至 MTX 血药浓度低于 0.1μmol/L
	阿糖胞苷	3g/m²,静注,每 12 小时一次,第 2~3 天

注:上述方案中药物剂量摘自原文献,仅供参考,实际应用按具体情况酌情增减。

的患者,无论是 T 细胞或 B 细胞淋巴母细胞淋巴瘤患者,一般均采用急性淋巴细胞白血病的治疗方案,如 VDLP 方案(见白血病章节),且需要维持治疗。通过鞘内注射化疗药物,大剂量甲氨蝶呤化疗或头颅照射预防中枢白血病也是必需的。

（二）生物治疗

1. 单克隆抗体 NHL 大部分为 B 细胞性,后者 90% 表达 CD20。HL 的淋巴细胞为主型也高密度表达 CD20。凡 CD20 阳性的 B 细胞淋巴瘤均可应用抗 CD20 单抗(利妥昔单抗,每次 375mg/m²)治疗。后者是一种针对 CD20 抗原的人鼠嵌合型单抗,主要作用机制是通过介导抗

Notes

体依赖的细胞毒性(ADCC)和补体依赖的细胞毒性(CDC)作用杀死淋巴瘤细胞,并可诱导淋巴瘤细胞凋亡,增加淋巴瘤细胞对化疗药物的敏感性。抗 CD20 单抗与 CHOP 等联合化疗方案合用治疗惰性或侵袭性淋巴瘤可显著提高完全缓解率和延长无病生存时间。关于利妥昔单抗单药维持治疗的问题,在滤泡性淋巴瘤中已经证明利妥昔单抗维持治疗可延长无进展生存期,但在 DLBCL 中的地位尚未确定。此外,B 细胞淋巴瘤在造血干细胞移植前用 CD20 单抗作体内净化可以提高移植治疗的疗效。

2. 干扰素　是一种能抑制多种血液肿瘤增殖的生物制剂,其抗肿瘤作用机制主要有:与肿瘤细胞直接结合而抑制肿瘤增殖,间接免疫调节作用。对蕈样肉芽肿和滤泡性淋巴瘤有部分缓解作用。

3. 抗幽门螺旋杆菌治疗　胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤可使用抗幽门螺杆菌的药物杀灭幽门螺杆菌,经抗菌治疗后部分患者淋巴瘤症状改善,甚至临床治愈。

(三) 造血干细胞移植

大剂量化疗联合自体造血干细胞移植已经成为治疗失败患者的标准治疗。晚期复发(缓解一年后复发)较早期复发(预后与初始治疗失败的相近)的患者预后较好。综合近年来的文献,自体造血干细胞移植可作为预后差的高危淋巴瘤的初次 CR 期巩固强化的治疗选择,也是复发性 NHL 的标准治疗。自体干细胞移植治疗侵袭性淋巴瘤取得令人鼓舞的结果,其中 40% ~ 50% 以上获得肿瘤负荷缩小,18% ~25% 复发病例被治愈,比常规化疗增加长期生存率 30% 以上。

异基因造血干细胞移植的移植相关毒副反应较大,较少用于淋巴瘤。但如属缓解期短、难治易复发的侵袭性淋巴瘤,如 T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤,或伴骨髓累及,55 岁以下,重要脏器功能正常,可考虑行异基因造血干细胞移植,以期取得较长期缓解和无病存活。异基因移植一方面可最大限度杀灭肿瘤细胞,另一方面可诱导移植物抗淋巴瘤作用,此种过继免疫的形成有利于清除微小残留病灶,治愈的机会有所增加。

(四) 手术治疗

合并脾功能亢进者如有切脾指征,可行切脾术以提高血象,为以后化疗创造有利条件。

【预后】 NHL 的治疗已取得很大进步,某些亚型已有可能用化放疗治愈。临床上最常用而且已被证明有预后价值的风险评估系统是国际预后指标(international prognostic index,IPI)评分。该系统基于年龄(小于等于 60 岁/大于 60 岁)、Ann Arbor 分期(Ⅰ ~ Ⅱ期/Ⅲ ~ Ⅳ期)、血清乳酸脱氢酶水平(小于正常/大于等于正常)、体力状态(PS 评分小于 2 分/大于等于 2 分)和结外累及部位的数量(小于等于 1 个/大于 1 个)五个因素,根据具有的预后因子数量将患者分为低危、低中危、高中危及高危四类(表 6-10-7)。

表 6-10-7　NHL 的预后

预后	IPI 数	CR 率	2 年生存率	5 年生存率
低危	0 ~ 1	87%	84%	73%
低中危	2	67%	66%	50%
高中危	3	55%	54%	43%
高危	4 ~ 5	44%	34%	26%

随着基因表达谱分析时代的到来,研究者利用基因芯片等方法分析了 DLBCL 患者和正常组织基因表达情况,发现 DLBCL 其实并不是一个均质的群体,IPI 系统不能反映这种基因上的差异。根据基因表达谱可将 DLBCL 分为生发中心来源 DLBCL(GCB-like DLBCL,预后较好)、活化 B 细胞样 DLBCL(ABC-like DLBCL)以及第三类 DLBCL(Type-3DLBCL),后两者称为非生发中心

Notes

DLBCL(non-GCB DLBCL),预后较差。基因表达谱分析同时证实了潜在的治疗靶点,研究表明,ABC 类型肿瘤存在 NF-κB 激活,在细胞增殖和存活中发挥作用。通过常规免疫组化方法对有限数量基因的表达情况予以检测,如 CD10、BCL6 和 MUM1 等,可将 DLBCL 分为 GCB 和 non-GCB 两种类型,并成为独立的预后因素。

(赵维莅)

推荐阅读文献

1. 陈竺,陈赛娟. 威廉姆斯血液学(翻译版). 第 8 版. 人民卫生出版社,2011
2. Goldman L,Schafer AI. 希氏内科学. 第 24 版. 北京大学医学出版社有限公司,2012

Notes

第十一章 浆细胞病

要点：

1. 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)是一种因单克隆浆细胞增殖而导致血清免疫球蛋白增高的疾病。该症是非伴发于恶性浆细胞病的单克隆免疫球蛋白血症。

2. 多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞疾病,主要特点为单克隆浆细胞在骨髓中恶性增生并广泛浸润,常常伴有血或尿中大量单克隆免疫球蛋白或(和)轻链的分泌,使正常多克隆浆细胞和免疫球蛋白的增生及分泌受到抑制。

3. MM至今仍被认为是一种不可治愈的疾病。对于年轻患者而言,治疗要以最大限度的延长生命甚至治愈为目的;而对于老年患者,则以改善生活质量为主。

第一节 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of unknow significançe,MGUS)是一种因单克隆浆细胞增殖而导致血清免疫球蛋白增高的疾病。该症是指非伴发于恶性浆细胞病(多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、重链病、原发性系统性淀粉样变性或淋巴增殖性疾病如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤)的单克隆免疫球蛋白血症,其特点为单克隆免疫球蛋白的水平长期保持稳定,一般保持3年以上基本不变,因此,本病又曾称为“良性单克隆免疫球蛋白病”。但部分患者可在数年后发展为恶性浆细胞病(多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、淀粉样变性、B细胞淋巴瘤等),故其“良性”只是相对性的。

迄今MGUS的病因尚不清楚。据国外流行病学调查,MGUS的发生率相当高,其特点是随年龄而显著增高,70岁以上人群的发病率约为3%。男女无明显差别。我国目前尚缺乏大宗的流行病学资料。

【临床表现】 多数MGUS患者无相关的临床表现,无骨质破坏和肾功能不全。少数患者可有轻度的血红蛋白降低,偶见神经损伤导致的麻木感或针刺样感觉。约15%的患者有轻度肝大,3%的患者有脾肿大。当MGUS患者并发其他疾病如慢性感染、心血管疾病、恶性肿瘤、结缔组织病等,会导致相应的伴随症状。

【实验室检查】

1. **血清单克隆免疫球蛋白** 血清中M蛋白升高,但保持3年以上基本不变,且M蛋白升高有一定限度:IgG<30g/L,IgA<15g/L,IgM<15g/L,轻链及尿本周蛋白<1.0g/24小时。

2. **骨髓象** 骨髓中浆细胞<10%且形态正常。

3. **血象** 无贫血。

4. **其他生化检查** 人血白蛋白水平不降低,30%~40%的患者有正常免疫球蛋白水平降低。

5. **影像学检查** 无骨质破坏。

【诊断和鉴别诊断】 2003年国际骨髓瘤工作组(IMWG)提出的MGUS的统一诊断标准

(IMWG 标准)为:①血清 M 蛋白<30g/L;②骨髓浆细胞<10%;③无高钙血症、肾功能不全、贫血和骨骼破坏。以上 3 条须全部符合才能诊断 MGUS。

MGUS 和 MM 同为老年性疾病,主要与 MM 鉴别。MGUS、冒烟型骨髓瘤(smoldering myeloma,SMM)和 MM 的鉴别见表 6-11-1。

表 6-11-1 MGUS 和 SMM、MM 的鉴别要点

疾病	标准
MGUS	血清 M 蛋白<30g/L,骨髓浆细胞<10%,无贫血、高钙血症、肾功能不全和骨骼破坏
SMM	血清 M 蛋白≥30g/L,骨髓浆细胞≥10%,无贫血、高钙血症、肾功能不全和骨骼破坏
MM	血清或尿中检出 M 蛋白,骨髓浆细胞≥10%,有贫血、高钙血症、肾功能不全、骨骼破坏或淀粉样变性

【防治】 MGUS 一般无需治疗。MGUS 的血清 M 蛋白可长期保持不变,或者有升高但无恶性变化,有少数患者可转化为恶性肿瘤,如多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、淀粉样变性等,其中以转化为 MM 最为多见。由于 MGUS 恶性转化的机制未明,也没有明确 MGUS 的预后因素,因此强调对 MGUS 患者的长期跟踪随访,定期检查有关指标。

第二节 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是一种恶性浆细胞疾病,常见于中老年人,主要特点为单克隆浆细胞在骨髓中恶性增生并广泛浸润,常常伴有血或尿中大量单克隆免疫球蛋白或(和)轻链的分泌,使正常多克隆浆细胞和免疫球蛋白的增生及分泌受到抑制。大多数病例为原发性,少部分由意义未定的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)演变而来。本病的临床表现多种多样。常见临床症状包括:骨痛、反复或持续的感染、贫血、肾功能损害或上述症状并存。一些患者缺乏临床症状,因其他临床原因进行血液检查时才发现异常。我国骨髓瘤发病率约为 1/10 万,低于西方工业发达国家(约 4/10 万),并有逐年增加的趋势。发病年龄高峰为 55~65 岁,40 岁以下者较少见,男女之比为 2.351。

【病因和发病机制】 病因尚不明确。辐射接触、化学物品如苯、农业除害剂如除草剂和杀虫剂、染发剂、橡胶接触史及人类八型疱疹病毒(human herpesvirus-8,HHV-8)等均被认为是 MM 发生的可能原因,但无直接证据。近年来,越来越多的证据表明分子细胞遗传异常导致的多种原癌基因的活化、抑癌基因的失活及转录因子失调与 MM 的发病有关。另外,骨髓微环境中某些细胞因子和生长因子与 MM 疾病的形成和恶化密切相关。

【病理生理和临床表现】

(一)骨髓瘤细胞浸润骨髓、骨组织和髓外组织的症状

1. 骨骼破坏 骨痛为本病的主要症状,而且常为首发症状,发生率为 70%~80%,随病情发展而加重。有 2/3 的患者因为骨痛而就诊,以腰背部、胸骨、肋骨疼痛最为常见。目前认为是由于成骨细胞和破骨细胞活性失衡所致。患者体内浆细胞表达的 RANKL(核因子 κB 配体受体)水平增加,伴有骨生成素(OPG)水平降低,导致 RANKL/OPG 比值增高,骨生成与骨吸收的平衡被打破,引起破骨细胞激活,促进骨质破坏。此外,骨髓基质细胞分泌产生的破骨细胞活化因子,如白细胞介素-6、白细胞介素-1β、巨噬细胞炎性蛋白-1α 等也可以促进破骨细胞的过度活化,使骨质溶解破坏。由于肿瘤细胞对骨质破坏,常可发生病理性骨折和并发高钙血症。骨折大多发生于肋骨、锁骨、胸腰椎等部位,往往多处骨折同时存在。如活动或扭伤后骤然剧痛者有病理性骨折可能。多处肋骨或脊柱骨折可引起胸廓或脊柱畸形。并发高钙血症时可有头痛、呕

吐、嗜睡、心律失常或昏迷。骨髓瘤细胞浸润骨骼时，可引起局部肿块，多见于肋骨、胸骨、锁骨、颅骨及四肢长骨远端。胸、肋、锁骨连接处发生串珠样结节者为本病特征。少数病例仅有单个骨骼损害，此种发生于骨骼的某个局限性浆细胞瘤，不伴 M 蛋白分泌，称为孤立性浆细胞瘤（solitary plasmocytoma）。

2. 贫血　贫血是 MM 的另一常见表现。因贫血发生缓慢，患者多有不同程度的适应代偿，故临床上以贫血为首发症状的就诊者仅占 10% ~30%，但在初诊时就存在贫血者占 MM 患者的 40% ~73%。贫血的主要原因为恶性浆细胞对骨髓的浸润，取代了正常的造血组织；骨髓瘤细胞增殖所释放的多种细胞因子如肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-6、IL-1 等也可引起红细胞生成受抑。此外，本病引起的肾功能不全所致促红细胞生成素（EPO）生成减少，也是造成 MM 患者贫血的一个重要原因。

3. 神经系统症状　神经系统损害在 MM 患者中并不少见。文献报道新诊断的 MM 周围神经病变的发生率为 11% ~20%。临床上以进行性对称性远端感觉运动障碍为主，包括刺痛感和（或）麻刺感、麻木感、触觉过敏和肌无力。MM 的神经损害的病因涉及多个方面，包括骨髓瘤细胞浸润、肿块压迫、高钙血症、高黏滞综合征、淀粉样变性、单克隆轻链和（或）其片段的沉积等。胸腰椎骨髓瘤生长到一定程度，对脊髓压迫或病理性骨折所致截瘫的发生是典型的也是较为严重的神经损害表现。

4. 髓外浸润　以肝、脾、淋巴结和肾脏多见，因骨髓瘤细胞的局部浸润和淀粉样变性所致。约 40% 患者有肝大，半数有脾大。肝脾肿大一般为轻度。淋巴结肿大者较为少见。其他组织，如甲状腺、肾上腺、卵巢、睾丸、肺、皮肤、胸膜、心包和消化道、中枢神经系统等也可受累。瘤细胞也可以侵犯口腔及呼吸道等软组织。MM 患者可以在诊断时即合并髓外浆细胞瘤，也可以在 MM 的治疗过程中，随疾病进展而出现。

（二）血浆蛋白异常引起的临床表现

1. 感染　反复发生的感染是 MM 患者另一重要的临床表现，也是导致患者死亡的主要原因之一。感染的原因主要是由于正常的多克隆免疫球蛋白减少，而恶性浆细胞分泌的单克隆免疫球蛋白属异常免疫球蛋白，缺乏免疫活性。感染以细菌感染为多见，感染部位以呼吸道最为常见，其次为泌尿道和消化道。严重的感染可导致败血症。病毒感染以带状疱疹多见。

2. 肾功能损害　肾脏损害是 MM 一个常见且较为特征性的临床表现。初诊时 29% ~50% 的患者存在肾功能不全，需要透析治疗的晚期肾衰竭的发生率达 3% ~12%。患者可以尿量减少、尿中泡沫增多、尿色改变、颜面或下肢水肿等症状就诊。实验室检查可有蛋白尿、本-周蛋白尿、血尿、管型尿、血清肌酐和尿素氮升高、肌酐清除率下降，以及水电解质和酸碱平衡紊乱等阳性表现。肾功能损害的发生与 MM 的免疫分型有密切相关，IgD 型最常见，轻链型次之。肾衰竭也是 MM 的主要致死原因之一。临床上以慢性肾功能不全最为常见，其机制为：①单克隆游离轻链对近曲小管细胞的直接毒性，使肾小管细胞变性，功能受损；如蛋白管型阻塞，则导致肾小管扩张；②骨髓瘤细胞产生的单克隆免疫蛋白在肾组织内大量沉积；③肾脏淀粉样变性；④高血钙引起肾小管和集合管的损害；⑤尿酸过多，沉积在肾小管，导致尿酸性肾病。在疾病进展、重症感染、脱水和造影剂损害、不适当的使用某些肾毒性药物等情况下，也可发生急性肾衰竭。

3. 高黏滞性综合征　血清中 M 蛋白增多，尤以 IgM 易聚合成多聚体，可使血液黏滞性过高，引起血流缓慢，微循环障碍，组织淤血和缺氧。主要影响脑、眼、肾和心血管系统，表现为头昏、头晕、眼花、耳鸣、肢体麻木、视力障碍、皮肤紫癜、鼻出血、肾浓缩/稀释功能不全，严重者可引起意识障碍和充血性心力衰竭。

4. 出凝血异常　可表现为出血倾向和血栓形成。出血以鼻出血和牙龈出血为多见，皮肤紫癜也可发生。出血原因有：①血小板减少，M 蛋白吸附血小板表面，影响血小板功能。②凝血障碍，M 蛋白与纤维蛋白单体结合，影响纤维蛋白多聚化。M 蛋白尚可直接影响因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ

Notes

功能,造成凝血障碍。③血管壁因素,高黏滞血症和淀粉样变对血管壁也有损伤。血栓是 MM 出凝血异常的另一方面表现。临床上以静脉系统血栓最为常见,可发生中小静脉血栓,也可发生深静脉血栓,造成相关回流区域的血流淤滞、组织肿胀和疼痛等症状。静脉栓子脱落可造成肺梗死,脱落栓子较大时甚至可造成患者猝死。

5. 淀粉样变性 M 蛋白轻链和多糖的复合物沉积于组织器官,造成相应的症状和功能损害,称为淀粉样变性。发生率约为 10%,多见于 IgD 型的 MM 患者。主要累及舌、腮腺、皮肤、心肌、胃肠道、周围神经以及肝、脾。肾、肾上腺、肺脏等多器官系统。表现为舌肿大、腮腺肿大、皮肤苔藓病变、腹泻或便秘、肾功能受损、外周神经病变和肝脾肿大等。心脏受累可出现心肌肥厚、心脏扩大、心功能不全、传导阻滞等。心肌淀粉样变严重时可造成患者猝死。

【实验室和其他检查】

(一)血象

大多数患者有不同程度的贫血,贫血的严重性随病情的加重而加重。贫血大多属正常细胞性,少数成低色素性。红细胞在血片上呈"缗钱状"排列,血沉显著增快。多数患者外周血白细胞计数正常,但也可增高或减低,分类时常见淋巴细胞比值相对增多,可见少数幼粒、幼红细胞,亦可见少量异常浆细胞(即骨髓瘤细胞),但其计数一般小于 5%,若瘤细胞超过 20%,绝对值超过 2×10^9/L,即可诊断为浆细胞性白血病。血小板计数早期可增高,疾病进展时减少。

(二)骨髓

正常骨髓内浆细胞为 1% ~1.5%,在多发性骨髓瘤时原、幼浆细胞(骨髓瘤细胞)异常增生,一般为 15% ~20%,亦可在 10% 以下,最高可达 70% ~95%。骨髓瘤细胞大小形态不一,成堆出现。细胞质呈灰蓝色,有时可见多核(2 ~3 个核),核内有核仁 1 ~4 个,核旁淡染区消失,胞浆内可有少数嗜苯胺蓝颗粒,偶见嗜酸球状包涵体(Rusell 小体)或充满大小不等空泡(mott cell)。核染色质稍疏松,有时凝集成大块,但不成车轮状排列。骨压痛处或多部位穿刺,可提高骨髓涂片阳性率。骨髓活检切片上可见到大量成片的浆细胞,伴有破骨细胞反应。

电镜下瘤细胞的显著特征是核浆发育不一致,胞质内粗面内质网显著增多,内含无定形物及椭圆形小体,高尔基体极为发达,线粒体多增大,胞质内含多个包涵体。

(三)血 M 蛋白鉴定

血清中有 M 蛋白是本病的突出特点。血清蛋白电泳可见一染色浓而密集,单峰突起的 M 蛋白,正常免疫球蛋白减少。按 M 蛋白性质不同,可把骨髓瘤分为不同类型。据统计 IgG 型约占 50%,IgA 型占 20%,2% 为 IgD 型,IgE 及 IgM 均极罕见;M 蛋白为轻链者占 15%。此外尚有极少数患者血清或尿中不能分离出 M 蛋白,称为不分泌型骨髓瘤,约占 1%。如有 2 种单株球蛋白则称为双克隆骨髓瘤,占 1%。少数患者血中尚存在冷球蛋白。

(四)尿液检查

多数 MM 患者早期尿常规可无异常发现,但轻链型、IgD 型 MM 患者因肾功能易受损害,尿常规异常可以是首发甚至唯一的临床表现,出现蛋白尿、血尿、管型尿等。60% ~80% 的 MM 患者尿中可检出本-周蛋白,本-周蛋白即从患者的肾脏中排出的轻链,或为 κ 链,或为 λ 链。尿蛋白电泳和免疫电泳可检出本-周蛋白和鉴别 κ 链和 λ 链,与血清电泳的结果相吻合。如伴肾功能不全,尿素氮和肌酐可以增高。

(五)血液生化检查

1. 血钙、磷测定 因骨质广泛破坏,出现高钙血症。晚期肾功能减退,血磷也增高。本病主要为溶骨性改变,所以血清碱性磷酸酶一般正常或轻度增高。

2. 肿瘤负荷和严重程度的标记 β_2 微球蛋白是由浆细胞分泌的,与肿瘤负荷相关,在肾功能不全时会使患者 β_2 微球蛋白的增高更加显著;血清乳酸脱氢酶(LDH)也反映肿瘤负荷;患者的血清 C 反应蛋白(CRP)浓度受 IL-6 水平调控,能间接反映 IL-6 活性,CRP 增加常提示疾病有

Notes

进展，肿瘤负荷较大，也可作为 MM 的预后指标。

3. 血清总蛋白、白蛋白　约 95% 患者血清总蛋白超过正常，球蛋白增多，白蛋白正常或减少。

4. 高尿酸血症　由于骨髓瘤细胞分解或化疗后瘤细胞大量破坏，导致血尿酸水平常明显升高，严重时可发生尿路结石，进一步加重肾功能损害。

5. 胆固醇测定　IgA 型患者还可能发现其血浆胆固醇水平升高，而 IgG 型常可见胆固醇水平降低。

（六）X 线检查

MM 好发于脊柱、肋骨、颅骨、胸骨和骨盆等富含红骨髓的部位。本病骨骼病变可有以下三种 X 线发现：①早期为骨质疏松，多在脊柱、肋骨和盆骨；②典型病变为圆形、边缘清楚如凿孔样的多个、大小不等的溶骨性损害，常见于颅骨、骨盆、脊柱、股骨、肱骨等处；③病理性骨折，常发生于肋骨、脊柱、胸骨。少数早期患者可无骨骼 X 线表现。为避免诱发急性肾衰竭应避免静脉肾盂造影。对于全身 X 线检查正常而又怀疑为 MM 的患者可行 CT 检查或脊柱 MRI。

（七）核素检查

应用^{99m}锝-亚甲基二磷酸盐（^{99m}Tc-MDP）进行 γ 骨显像，可早期发现骨病变，较 X 线提前 3～6 个月。

（八）细胞遗传学异常

目前常用的检测细胞遗传学异常的方法为常规染色体显带技术和荧光原位杂交技术（FISH）。用常规的染色体显带技术在诊断时能发现染色体异常者仅占 30%～50%，而应用间期 FISH 技术检出的染色体数量和结构的异常可高达 90%。MM 的遗传学改变多为同时包含数量和结构改变的复杂核型异常，所有 24 条染色体均可受累。目前已明确一些与预后有关的染色体改变，如 t(4,14)、1q21 扩增、17p13 缺失、t(14,16)、t(14,20) 等提示预后不良，而超二倍体和 t(11,14) 预后较好。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 有症状骨髓瘤（满足全部 3 条标准）

（1）血清和（或）尿出现单克隆 M 蛋白。

（2）骨髓单克隆浆细胞≥10% 和（或）组织活检证实有浆细胞瘤；在少数情况下骨髓单克隆浆细胞比例<10%，但能证实 CRAB 症状（高钙血症、肾功能不全、贫血、溶骨损害）由克隆浆细胞引起，也可诊断；如未检测出 M 蛋白（诊断不分泌型 MM），则需要骨髓单克隆浆细胞≥30% 或活检为浆细胞瘤并需要行免疫组化等证实 κ 或 λ 轻链限制性表达。

（3）骨髓瘤相关靶器官损害（至少一项或多项）：校正血清钙>2.65mmol/L，肾功能损害（肌酐>177μmol/L），贫血（血红蛋白低于正常下限 20g/L 或<100g/L），溶骨性破坏，严重的骨质疏松或病理性骨折，其他类型的终末器官损害也偶有发生；若经过治疗，证实这些脏器的损害与骨髓瘤相关可进一步支持诊断｛校正血清钙（mmol/L）= 血清钙测定值（mmol/L）+[4−人血白蛋白浓度（g/dl）]×0.02｝。

2. 无症状（冒烟型）骨髓瘤

（1）血清单克隆 M 蛋白≥30g/L，和（或）。

（2）骨髓中单克隆浆细胞比例≥10%。

（3）无相关器官及组织的损害。

（二）分型

依照增多的异常免疫球蛋白类型可分为：IgG 型、IgA 型、IgD 型、IgM 型、IgE 型、轻链型、双克隆型以及不分泌型。每一种再根据轻链类型分为 κ、λ 型，共计 14 种。

Notes

（三）临床分期

目前临床常用的多发性骨髓瘤分期标准包括 Durie-Salmon 分期体系以及国际分期体系（ISS）（表 6-11-2、表 6-11-3）。

表 6-11-2 Durie-Salmon 分期标准

分期	分 期 标 准	瘤细胞数（$\times10^{12}/m^2$）
Ⅰ期	满足所有条件 （1）血红蛋白>100g/L （2）血清钙水平≤2.8mmol/L（12.0mg/dl） （3）骨骼 X 线：骨骼结构正常或孤立性骨浆细胞瘤 （4）M 蛋白水平 IgG<50g/L IgA<30g/L 尿本周蛋白<4g/24h	<0.6
Ⅱ期	不符合Ⅰ期和Ⅲ期的所有患者	0.6～1.2
Ⅲ期	符合下述一项或一项以上者 （1）血红蛋白<85g/L （2）血清钙水平>2.8mmol/L（12.0mg/dl） （3）骨骼检查中溶骨病变大于 3 处 （4）M 蛋白水平 IgG>70g/L IgA>50g/L 尿本周蛋白>12g/24h	>1.2

每期又可再分为 A 组和 B 组：A 组肾功能正常（血肌酐<176.8μmol/L）；B 组肾功能不正常（血肌酐≥176.8μmol/L）。

表 6-11-3 国际分期 ISS 标准

分期	标准	分期	标准
Ⅰ	β_2 微球蛋白<3.5mg/L，白蛋白≥35g/L	Ⅲ	β_2 微球蛋白≥5.5mg/L
Ⅱ	介于Ⅰ期和Ⅲ期之间		

（四）特殊类型骨髓瘤的诊断

1. 不分泌性骨髓瘤 大多数在胞浆中有单克隆免疫球蛋白，但不分泌免疫球蛋白分子，血和尿中缺乏 M 蛋白。通常不分泌性骨髓瘤的浆细胞增生较低，对正常免疫球蛋白抑制不明显，很容易误诊。对此类病人应做骨髓活检，对浆细胞的胞浆做免疫球蛋白染色分析，如浆细胞胞浆中所含的免疫球蛋白有单克隆特性，则有助于诊断。

2. 孤立性骨髓瘤 组织学证实为浆细胞瘤，影像学（CT 或磁共振）全面检查证实是孤立性骨损害，其他均不符合上述 MM 的诊断条件。

3. 髓外浆细胞瘤 发生与骨和骨髓外的浆细胞瘤，经病理证实。常见于头颈部，特别是上呼吸道如鼻腔、鼻窦、鼻咽和喉部。

4. 浆细胞白血病 外周血浆细胞>20%，计数>2×10^9/L。本病中 60% 为原发性，可能代表一种特殊类型的白血病，与一般的骨髓瘤表现不同。40% 由 MM 转化而来称为继发性浆细胞白血病，为 MM 的终末期表现，一旦发生，病情常急骤恶化，治疗无效。

（五）鉴别诊断

本病须与下列病症鉴别：①反应性浆细胞增多（reactive plasmacytosis）：该症可由慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移癌等引起。浆细胞一般不超过 15% 且无形态异常；免疫表型为 CD38+CD56－，与骨髓瘤细胞的 CD38＋CD56＋不同，IgH 基因重排阴性且不伴 M 蛋白。

②MGUS：MGUS 患者除有 M 蛋白外并无其他临床表现，无骨骼病变，骨髓中浆细胞增多不明显，单克隆免疫球蛋白一般低于骨髓瘤的诊断标准，且历经数年而无变化，β_2微球蛋白水平正常；可能是浆细胞肿瘤的前期表现，部分病人在若干年后转化为骨髓瘤或巨球蛋白血症。③巨球蛋白血症（macroglob ulinemia）：系骨髓中淋巴样浆细胞大量克隆性增生所致，M 蛋白为 IgM，无骨质破坏，与 IgM 性多发性骨髓瘤不同。④其他产生 M 蛋白的疾病：如重链病（heavy chain disease），慢性 B 淋巴细胞白血病，B 细胞淋巴瘤，原发性系统性淀粉样变和反应性单株免疫球蛋白增多等，后者偶见于慢性肝炎、自体免疫性疾病和肿瘤等，但这些疾病多不具有诊断骨髓瘤的依据。⑤骨转移癌、老年性骨质疏松、肾小管酸中毒及甲状旁腺功能亢进等伴有骨质破坏但均不是溶骨性破坏，因伴有成骨过程，可见到血清碱性磷酸酶的升高。

【治疗】

（一）治疗原则

1. 有症状的 MM 或没有出现症状但已出现骨髓瘤相关性器官功能衰竭的骨髓瘤患者应尽早治疗。

2. 年龄≤65 岁，适合自体造血干细胞移植（HSCT）者，避免使用烷化剂和亚硝基脲类药物。

3. 适合临床试验者，应考虑进入临床试验。

4. 一般在化疗 2～4 个疗程后对疾病进行疗效评价，达到微小缓解（MR）及以上疗效时可用原方案继续治疗，直到获得最大限度的缓解进入平台期；之后一般再巩固治疗 2～4 个疗程，总疗程一般 6～8 个疗程。不建议在治疗有效的患者变更治疗方案。未获得 MR 的患者，应该变更治疗方案。

（二）治疗方案

1. 诱导治疗　≤65 岁 HSCT 患者移植前诱导治疗：一般诱导治疗 4 个疗程，或 4 个疗程以下但已达 PR 或更好疗效者，可进行干细胞动员采集。

PAD±T（硼替佐米+阿霉素+地塞米松±沙利度胺）

BCD（硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松）

BD±T（硼替佐米+地塞米松±沙利度胺）

TAD（沙利度胺+阿霉素+地塞米松）

TD（沙利度胺+地塞米松）

TCD（沙利度胺+环磷酰胺+地塞米松）

VAD±T（长春新碱+阿霉素+地塞米松±沙利度胺）

DVD（脂质体阿霉素+长春新碱+地塞米松）

>65 岁或者不适合 HSCT 的患者：

除以上方案外还可选用以下方案：

MPV（美法仑+泼尼松+硼替佐米）

MPT（美法仑+泼尼松+沙利度胺）

MP（美法仑+泼尼松）

M2（环磷酰胺+长春新碱+卡莫司汀+美法仑+泼尼松）

2. 自体造血干细胞移植　自体造血干细胞移植可以提高缓解率，并改善患者无事件生存期，尤其使高危患者获益明显，为适合移植患者的标准治疗。肾功能不全及老年并非移植禁忌证。早期移植无事件生存期长于晚期移植。原发耐药或对诱导治疗耐药患者自体造血干细胞移植可作为挽救治疗策略。

3. 巩固治疗　诱导治疗或自体造血干细胞移植获得最大疗效后可考虑原方案巩固 2～4 个疗程。

Notes

4. **维持治疗** 非移植的患者在取得最佳疗效后到达平台期再进行维持治疗;接受自体造血干细胞移植者在移植后血象恢复后进行。如果在诱导治疗或干细胞移植后行巩固治疗,维持治疗在巩固治疗后进行。可选用雷那度胺、沙利度胺、泼尼松、硼替佐米等。

5. **异基因造血干细胞移植**

(1) 年轻高危患者可以考虑清髓性异基因造血干细胞移植。

(2) 初次自体造血干细胞移植后复发的患者也可考虑异基因造血干细胞移植。

(3) 异基因造血干细胞移植后治疗无效或复发的患者可行供者淋巴细胞输注。

(4) 自体造血干细胞移植后半年内序贯降低预处理方案的异基因造血干细胞移植,可以提高无事件生存时间。

6. **支持治疗**

(1) 骨病的治疗:推荐所有活动性 MM 的患者使用口服或静脉双磷酸盐,发病前 2 年每月 1 次静脉制剂或每日口服氯磷酸盐,2 年后可每 3 个月 1 次(或根据利弊权衡),出现了新的骨骼相关事件,重新计算使用时间。使用前后注意监测肾功能。有长骨病理性骨折、脊柱骨折压迫脊髓或脊柱不稳者可行外科手术治疗。低剂量放疗(10~30Gy)可以作为姑息治疗,用于不能控制的疼痛、即将发生的病理性骨折或即将发生的脊髓压迫;在干细胞采集前,避免全身放疗。

(2) 高钙血症:水化、利尿,静脉使用糖皮质激素和(或)降钙素,也可同时静脉使用双磷酸盐。

(3) 肾功能不全:水化、利尿,以避免肾功能不全;减少尿酸形成和促进尿酸排泄;避免使用非甾体消炎药和静脉造影剂;有肾衰竭者,应积极透析。

(4) 贫血:可考虑使用促红细胞生成素治疗。

(5) 高凝/血栓:以沙利度胺或雷那度胺为基础的方案建议预防性抗凝治疗。

(6) 高黏滞血症:有症状者需行紧急血浆置换,化疗可以控制血粘度的进一步升高。

【预后】 MM 治疗后容易复发,至今仍被认为是一种不可治愈的疾病。对于年轻患者而言,治疗要以最大限度的延长生命甚至治愈为目的;而对于老年患者,则以改善生活质量为主。如不进行治疗,进展期 MM 患者的中位生存期仅为 6 个月。常规化疗的治疗有效率为 40%~60%,完全缓解率低于 5%,中位生存期不超过 3 年。约 25% 的患者能存活 5 年以上,存活 10 年的不到 5%。近年来随着新药(如沙利度胺、硼替佐米和雷那度胺等)的广泛应用和自体造血干细胞移植的进展,MM 的预后得到了极大的改善,特别是对于年轻患者。目前报道的不同新药联合化疗的治疗有效率为 80%~95% 左右,完全缓解率为 15%~50% 左右。对于 50 岁以下患者新药联合自体造血干细胞移植,其 10 年存活率可超过 40%。今后的挑战主要在于最佳新药方案或组合的确定,从而显著改善 MM 的自然病程,在减轻症状、延长生存期的同时,尽可能地减轻治疗的不良反应。

第三节 POEMS 综合征

POEMS 综合征是一种与浆细胞病有关的多系统病变,临床上以多发性神经病(polyneuropathy)、脏器肿大(organomegaly)、内分泌异常(endocrinopathy)、M 蛋白血症(M-protein)或浆细胞瘤和皮肤病变(skin change)为特征。多数病例病因不明,部分伴发于 MM 等浆细胞病。约 1/3~1/2 的患者伴有骨硬化性改变,而骨骼系统表现为单纯的溶骨性损害者仅占 2%~13%。国外报道 POEMS 综合征患者的中位发病年龄为 51 岁,男女比例约为 2:1。我国自 1987 年开始陆续报道,近年来病例日渐增多,涉及神经、内分泌、血液和皮肤科等各专业领域,由于其临床表现的多样性和非特异性,常易误诊。

Notes

【病因和发病机制】 POEMS综合征的病因和发病机制目前仍然不明确，研究发现有多种因素。

1. **细胞因子水平增高** 近年来大量研究提示多种炎性因子(IL-1β、IL-6及TNF-α)、抗炎性细胞因子和血管内皮生长因子(VEGF)的过度生成在POEMS综合征中有致病作用，尤其以VEGF水平的增高最为常见，并且其水平高低与疾病水平呈正相关。VEGF可通过多种生物效应(如增加血管通透性、血管内皮细胞增生、促进成骨细胞分化等)从而导致皮肤病变、脏器肿大、多发性神经病变、肾脏损害及骨硬化性骨髓瘤形成等多系统损害。

2. **人疱疹病毒8(HHV-8)和EB病毒** 在本综合征的发病机制中也起着一定作用。

3. **基质金属蛋白酶(MMP)** 参与各种免疫介导的脱髓鞘神经病变，可能与该综合征中的神经病变有关。

4. **其他因素** 越来越多的报道证实Castleman病与POEMS综合征有明显的相关性。另外有毒的环境因素可能也是造成本病的原因之一。

【临床表现和实验室检查】

1. **多发性周围神经病变** 周围神经病变是本病最常见的症状。几乎所有的患者病程中均有周围神经损害，且多以此为主诉就诊。病程初期多以肢体远端感觉异常起病，随后出现远端对称性运动神经受累，逐渐向近端发展，也可能快速发展。感觉异常多早于运动障碍出现，但运动障碍往往重于感觉异常。晚期可能发生呼吸衰竭。

2. **脏器肿大** 脏器肿大是本病的又一主要临床表现。最常见为肝大，其次为脾脏和淋巴结。11%～30%的患者合并Castleman病。近年亦有子宫增大，双侧肾上腺增生及双侧颌下腺肿大的报道。

3. **内分泌功能紊乱** 内分泌功能紊乱是POEMS综合征特征性表现。最常见为性腺功能异常，其次为糖尿病、甲状腺及肾上腺皮质功能减退。多数患者为合并多器官的内分泌功能紊乱。

4. **单克隆浆细胞增生** 单克隆增生的浆细胞产生大量的异常免疫球蛋白，检测M蛋白是诊断标准之一。M蛋白在血中值较低，如果检测前未做免疫固定电泳，在血清蛋白电泳中约有1/3的患者检测不出M蛋白。M蛋白多为λ轻链，以IgG和IgA常见，极少数为IgM。部分患者骨髓或病变组织活检也可发现浆细胞单克隆增生，也可表现为正常或反应性增生。

5. **皮肤改变** 50%～90%的患者发生皮肤改变，多表现为局部或弥漫性皮肤色素沉着、黑变、变硬、多毛、多汗、皮肤增厚、杵状指、白甲，偶见皮肤血管瘤、皮肤发红。

6. **其他表现** 常见的有骨病变(骨质硬化、溶骨性病变伴发骨质硬化、单纯溶骨性损害)；水肿与浆膜腔积液(肢端水肿、腹水、胸水、心包积液)；视盘水肿。其他还有消瘦、乏力、多汗、血小板增多、红细胞增多、动脉血栓形成、肺动脉高压、限制性通气功能障碍、腹泻等。

【诊断和鉴别诊断】 POEMS综合征目前尚无统一的标准，一直以来人们对于该病的诊断都是基于临床表现的组合，缺乏特异性检测指标和病理学特征，目前应用较多的是2003年Dispenzieri诊断标准，即主要标准：①多发性神经病变；②单克隆浆细胞异常增殖；次要标准：①硬化性骨病变；②Castleman病；③脏器肿大；④水肿；⑤内分泌病变；⑥皮肤改变；⑦视盘水肿。符合2条主要标准和至少1条次要标准便可诊断为POEMS综合征。

本综合征累及多个系统，起病方式及临床表现多种多样，临床上易与慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、多发性骨髓瘤、结缔组织病、多发性肌炎、甲状腺功能减退、糖尿病并发的末梢神经炎等疾病混淆，易造成误诊、漏诊。临床医师应提高对该病的认识，对不明原因的周围神经病变或有多个系统损害的患者应进行血清、蛋白免疫固定电泳及全身骨扫描等检查，必要时进一步做骨髓或骨组织活检及免疫组织化学染色等检查，以便及早明确诊断，减少误诊和漏诊。

【治疗】 由于POEMS综合征发病机制不明，目前该病尚没有标准的治疗方法，现有的多种治疗方案几乎均不能达到长期稳定的疗效，如何进行治疗仍在进一步探索中。目前主要联合应

Notes

用大剂量糖皮质激素和免疫抑制剂，多数患者可短期好转，但部分患者无效。对伴有孤立性骨硬化性损害、孤立性浆细胞瘤的患者采用局部放射治疗或手术切除可明显改善病情。对激素及其他免疫抑制剂治疗无效而雌激素水平升高的患者可试用抗雌激素疗法，可使症状得到改善。另报道血浆置换、化疗、自体造血干细胞移植对部分 POEMS 治疗有效。大剂量化疗联合自体造血干细胞移植是 POEMS 综合征患者一种新兴的治疗方法。多数报道证实其能明显改善患者全身症状尤其是神经系统症状，但是治疗相关的风险较大，并且随着临床治疗病例的增多及随访时间的延长，移植后复发的病例报道也在增多，其具体机制尚待进一步研究。其他较新的治疗方法包括应用沙利度胺、雷那度胺及硼替佐米以及抗 VEGF 的单克隆抗体贝伐单抗等临床经验尚少，对部分患者有效。

【预后】 POEMS 综合征的病情和预后，取决于伴发疾病的性质和患者的具体状态，伴发孤立性浆细胞瘤或髓外浆细胞瘤的患者，经手术切除浆细胞瘤配合适当治疗后可获完全缓解，而伴发多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症或原因不明的 POEMS 综合征患者，虽经综合治疗，很难达到完全缓解，近期疗效尚可，远期疗效欠佳。自首发症状起，存活时间为 6 个月至 7 年，平均 33 个月，个别报道其中位生存期为 13.8 年。死亡原因主要与全身衰竭或多发性周围神经病有关。

（胡 豫）

推荐阅读文献

1. Grogan TM. Plasma Cell Neoplasms. Pathology & Genetics, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press. 2001
2. Kenneth K. Plasma Cell Myeloma. Williams Hematology, 8^{th} ed. McGraw Hill. 2010
3. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-1060
4. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003, 101(7):2496-2506

Notes

第十二章　骨髓增殖性肿瘤

要点：

1. 骨髓增殖性肿瘤(MPN)系多能造血干细胞克隆性增殖所引起的一组疾病，以分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞恶性增殖为主。JAK2 基因突变与该组疾病发病密切相关。

2. 世界卫生组织(WHO)将 MPN 分为 8 种类型，常见的有 4 种：慢性髓性白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化。

3. 上述各类型之间可共同存在或相互转化，最终可进展为骨髓衰竭或转化为急性白血病。

4. MPN 的治疗缺乏有效的特异性药物，以防治并发症为主，治愈手段是造血干细胞移植。新药 JAK2 抑制剂在临床试验中，今后有望用于治疗 MPN。

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)，也被称为慢性骨髓增殖性疾病，指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞持续克隆性增殖所致的一组造血系统肿瘤性疾病。临床上表现为一种或多种血细胞质和量的异常，伴肝、脾或淋巴结的肿大。其病因及发病机制尚不完全明确，目前认为 Janus 型酪氨酸激酶 2(Janus-type tyrosine kinase2, JAK2)基因突变引起酪氨酸激酶信号途径(JAK-STAT)过度活化与该组疾病发病密切相关，最常见突变位点位于 9 号染色体短臂(9p24)的 JAK2 基因第 14 号外显子的第 1849 位核苷酸由鸟嘌呤(G)突变成胸腺嘧啶(T)，导致所编码的 JAK2 蛋白第 617 位的缬氨酸(V)变成苯丙氨酸(F)。

本组疾病的发生、临床表现、病情转归有某些共同特征：①病变发生在多能造血干细胞；②各病以骨髓某系细胞恶性增殖为主，同时均有不同程度累及其他系造血细胞的表现；③各病症之间可共同存在或相互转化，最终进展为骨髓衰竭或转化为急性白血病；④细胞增生还可发生于脾、肝、淋巴结等髓外组织，即髓外造血。

2008 年，世界卫生组织(WHO)将 MPN 分为：慢性髓性白血病、慢性中性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒细胞综合征、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化、肥大细胞增多症和不能分类 MPN。本章主要介绍 3 种常见的 MPN：真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。慢性髓性白血病，在白血病章节中介绍。

第一节　真性红细胞增多症

真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)，简称"真红"，是一种克隆性的以红细胞异常增生为主的慢性骨髓增殖性肿瘤，90% ~95% 患者中可检测到 JAK2 V617F 基因突变。年发病率为 0.4 ~1.6/10 万，中老年发病多见，男性稍多于女性。

【病因和发病机制】　真红病因及发病机制不详，目前认为与 JAK2 V617F 基因突变有关。正常情况下促红细胞生成素受体(EPOR)在造血祖细胞中低水平表达，JAK2 V617F 基因突变可

以激活 EPOR,产生真红样表现。但 JAK2 突变可能并不是引起疾病表型的唯一因素。

【临床表现和病理生理】 本病起病隐匿,有的偶然体检查血常规时才被发现。临床表现与血容量、血液黏滞度增加紧密相关,可出现以下临床症状:

1. 神经系统表现 以头痛最常见,可伴眩晕、疲乏、耳鸣、眼花等类似神经官能症症状。以后有肢端麻木与刺痛、多汗、视力障碍等症状。少数以脑血管意外为首先表现就诊,是本病的严重并发症之一,可能与血液黏滞度增高导致血流缓慢和组织缺氧有关。

2. 多血质表现 皮肤红紫,尤以面颊、唇、舌、耳、鼻尖和四肢末端(指、趾及大小鱼际)为甚。眼结膜显著充血。少数可见瘀点、瘀斑。部分患者伴高血压或皮肤瘙痒,后者热水浴后明显,可能与嗜碱粒细胞增高释放组胺有关。

3. 血栓形成、栓塞和出血 25%的患者以血栓栓塞症状首发,血栓是 PV 最常见和最重要的并发症,系由血细胞比容增加,白细胞及血小板的活化和血液黏滞度增加所致静脉血栓或血栓性静脉炎所引起。常见发生血栓和栓塞的部位有脑、周围血管、冠状动脉、门静脉、肠系膜、下腔静脉、脾、肺静脉等。不同部位血管的血栓或栓塞可产生不同的症状,多较严重,需紧急处理。

出血仅见于少数患者,常表现为皮肤瘀点、鼻出血、牙龈出血、咯血及月经过多。手术后可渗血不止。出血原因与血管内膜损伤、组织缺氧、血小板及凝血因子质和量的异常有关。

4. 胃肠道表现 本病约 10% ~16% 患者合并消化性溃疡,与组胺分泌增多,刺激胃酸分泌增高、胃活动增强和十二指肠的小血管血栓形成有关。临床表现与普通消化性溃疡相似,不过一旦发生出血,出血量较大。

5. 肝脾肿大 大约半数以上患者有肝脾肿大,脾肿大多为中至重度,是本病重要体征之一。增大的脾表面平坦、质硬,常引起患者腹胀、食欲缺乏和便秘。若并发脾梗死,可出现左上腹脾区疼痛、压痛及磨擦音。

6. 其他 本病因骨髓增生、细胞过度增殖,使核酸代谢亢进,导致血、尿中尿酸水平增高。少数患者继发痛风或尿路、胆道形成尿酸性结石。

本病病程进展可分为三期:①红细胞及血红蛋白增多期,可持续数年;②骨髓纤维化期,此期血象处于正常代偿阶段,通常在诊断后 5 ~13 年发生;③贫血期,是 PV 的衰竭期、终末期的表现,有巨脾、髓外化生和全血细胞减少,大多在 2 ~3 年内死亡,个别病例可演变为急性白血病。

【实验室和特殊检查】

1. 血液检查

(1) 红细胞:①红细胞计数和血红蛋白增高,红细胞计数大多为(6 ~10) $\times10^{12}$/L,血红蛋白高达(170 ~240)g/L,由于缺铁,可呈小细胞低色素性。②红细胞容量增加,血浆容量正常,血细胞比容增高:男性≥0.54,女性≥0.50。患者常在 0.60 ~0.80。③网织红细胞计数正常,可有少数幼红细胞。④红细胞形态改变在疾病初期不明显,当脾脏高度肿大伴随髓外造血时,外周血出现有核红细胞,红细胞大小、形态不等,可见卵圆、椭圆和泪滴样细胞。⑤红细胞寿命在病初正常或轻度缩短,晚期由于脾脏髓外造血及单核-巨噬细胞系统功能增强,红细胞寿命可缩短。

(2) 白细胞:约 2/3 患者白细胞计数增高,多在(10 ~30) $\times10^9$/L,可见核左移。中性粒细胞碱性磷酸酶积分大多增高,而继发性红细胞增多患者一般均正常。

(3) 血小板及凝血功能:血小板计数大多高于正常,为(300 ~1000) $\times10^9$/L。可见体积增大、畸形血小板和巨核细胞碎片。血小板寿命轻度缩短,其黏附、聚集及释放功能均减低。而出血时间、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间及纤维蛋白原含量一般正常。

(4) 血容量及血液黏滞度:血浆容量一般正常或稍低,总血容量增多及红细胞容量明显增多。血液黏滞度增高,可达正常人的 5 ~8 倍。

(5) 血及尿中促红细胞生成素(EPO)水平往往降低,明显低于继发性红细胞增多症患者。但是,少数患者可正常。

Notes

(6) 多数患者的血尿酸增加,可有高组胺血症和高组胺尿症。血清维生素 B_{12} 及维生素 B_{12} 结合力增加。血清铁降低。

2. 骨髓检查 各系造血细胞显著增生,脂肪组织减少,红系、粒系及巨核细胞增生较明显。粒细胞与幼红细胞比例常下降。铁染色显示贮存铁减少。

3. JAK2 基因突变 90% ~95% 患者中可检测到第 14 外显子上的 JAK2 V617F 基因突变,另有部分患者可检测到 JAK2 基因的第 12 外显子突变。

4. 染色体检查 非整倍体,尤其三倍体型较多见,但一般无特异性。

【诊断和鉴别诊断】

1. 真红的诊断 参照 WHO 2008 诊断标准:

(1) 主要诊断标准:①血红蛋白男性>185g/L、女性>165g/L;②存在 JAK2 V617F 基因突变或其他功能类似的突变,例如 JAK2 基因第 12 外显子突变。

(2) 次要诊断标准:①骨髓活检示三系增生活跃,以红系增生明显;②血清 EPO 水平下降;③体外培养有内源性红系集落形成。

当存在主要诊断标准①+②+任一条其他次要诊断标准或主要诊断标准①+任两条次要诊断标准时,即可诊断真性红细胞增多症。

2. 鉴别诊断 当一个患者因红细胞增多症就诊时,首要步骤就是再重复一次血细胞计数,因为血红蛋白浓度升高可由于一过性的血浆容量下降(假性红细胞增多症)。如果血红蛋白水平持续升高,应该考虑缺氧也是一个可能的原因。当缺氧被排除之后,有必要确定血红蛋白水平的升高是先天性的还是获得性的,以及其他家族成员是否也受累。鉴别 PV 和其他红细胞增多症,有时很困难。

(1) 相对性红细胞增多症:是因血浆容量减少,致血液浓缩,而红细胞数量并不增多,发生于严重脱水、大面积烧伤、慢性肾上腺皮质功能减退等。

(2) 继发性红细胞增多症:出现于:①慢性缺氧状态,例如高山居住、肺气肿和慢性肺部疾患、发绀性先天性心脏病、肺源性心脏病、慢性风湿性心瓣膜病;②大量吸烟使碳氧血红蛋白增高和异常血红蛋白病时,因血红蛋白与氧的亲和力增高,组织缺氧,可引起红细胞增多;③EPO 分泌增多,可因肾囊肿、肾盂积水、肾动脉狭窄、皮质醇增多症或各种肿瘤如肝癌、肺癌、小脑血管母细胞瘤、肾上腺样瘤、子宫平滑肌瘤等引起。

(3) 应激性红细胞增多症:由于精神紧张或用肾上腺素后脾收缩所致,常为一过性。患者伴有高血压而红细胞容量正常。

各类红细胞增多症的鉴别见表 6-12-1。

【治疗】 目前治疗目的在于抑制骨髓造血功能,使血容量及红细胞容量尽快接近正常,改善症状,减少并发症的发生。

1. 静脉放血及红细胞单采术 静脉放血可在短时间内使血容量降至正常,症状减轻。每隔 2 ~3 天放血 200 ~400ml,直至红细胞数在 6.0×10^{12}/L 以下,血细胞比容在 0.50 以下。放血后可维持疗效 1 个月以上。本法简便,较年轻患者如无血栓并发症可单独采用。但需注意:①放血后有引起红细胞及血小板反跳性增高的可能;②反复放血会加重缺铁;③对老年及有心血管疾病患者,放血有诱发血栓形成的可能。

有条件者可采用血细胞分离机进行治疗性红细胞单采术(therapeutic red cell apheresis),可迅速降低血细胞比容和血液黏度,改善临床症状,单采 1 次即可使 Hb 降至正常范围,如联合化疗,则可维持疗效。但应补充与去除红细胞等容积的同型血浆。本治疗适用于伴白细胞或血小板减少或妊娠的患者。

2. 非特异性骨髓抑制药物 ①高三尖杉酯碱:常用剂量 2 ~4mg/d 肌注或加入 5% 葡萄糖中静滴,7 ~14 天为一疗程,可使红细胞短期内明显下降,甚至达正常水平。通常一疗程疗效可

Notes

表 6-12-1 各类红细胞增多症的鉴别要点

	真性	继发性	相对性
病因	不明	组织缺氧或异常红细胞生成素增加，如高山病、发绀性先天性心脏病等	血液浓缩，见于脱水、烧伤等
皮肤与黏膜色泽	红	发绀	不红
脾大	有	无	无
红细胞容量	增多	增多	正常
血总容量	增多	正常或增多	减少
动脉血氧饱和度	正常	减低或正常	正常
白细胞增多	有	无	无
血小板增多	有	无	无
骨髓涂片检查	全血细胞增生	红系细胞增生或正常	正常
粒细胞碱性磷酸酶活性	增高	正常	正常
红细胞生成素	减低或正常	增高	正常
血清铁或骨髓细胞外铁	减低	正常	正常
血清 $VitB_{12}$	增高	正常	正常
JAK2 基因突变	绝大多数阳性	阴性	阴性

维持 3～6 个月，复发后再用仍有效。②羟基脲：是一种核糖核酸还原酶抑制剂，骨髓抑制作用是短效的，应用相对安全，每日剂量为 10～20mg/kg。根据血细胞数值调整剂量，维持白细胞在 $(3.5\sim5)\times10^9/L$，可长期应用。缺点是停药后缓解时间短，治疗过程中需频繁监测血象。③白消安、环磷酰胺等：可作为二线药物，治疗作用较快，但有引起继发性白血病的危险，不宜长期使用。

3. 干扰素 α 可抑制真红克隆的增殖，剂量 300 万 U/m^2，每周 3 次，皮下或肌内注射。

4. JAK2 抑制剂 有多种新药处于临床试验阶段，但大都限于 JAK2 V617F 阳性的原发性骨髓纤维化（PMF）患者，目前还不能在血液学及分子学反应上诱导 PV 达到完全缓解。

5. 对症治疗 皮肤瘙痒多随着骨髓增生被抑制后减轻或消失。顽固者可使用抗组胺类药物。有高尿酸血症者，可用别嘌呤醇；如合并痛风性关节炎，可用秋水仙碱、糖皮质激素。小剂量阿司匹林（100mg/d）可以减少真红患者的血栓并发症。

【预后】 病程进展缓慢，患者可生存 10～15 年以上。主要死亡原因为反复血栓形成、栓塞及出血，部分病例晚期可转变为白血病或发生骨髓纤维化。

第二节 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症（essential thrombocythaemia，ET），也称为出血性血小板增多症，是一种以巨核细胞增生为主的造血干细胞克隆性疾病。年发病率为 1～2.5/10 万人，多见于 50 岁以上的中老年人，偶尔有儿童病例，发病没有显著的性别差异，主要临床表现为血小板持续性增多，脾大，出血或血栓形成。

【病因和发病机制】 该病确切的发病原因还不清楚，发病机制可能与促血小板生成素（thrombopoietin，TPO）和促血小板生成素受体 MPL 的改变、基因的异常激活有关。大约 50% 的

患者有 JAK2 V617F 基因突变，在 ET 中 JAK2 V617F 主要是杂合突变。新近发现，在 JAK2 基因突变阴性的 ET 患者中，大约有 70% ~80% 可以检测到钙网蛋白（calreticulin，CALR）基因突变，突变位点主要集中在该基因的第 9 外显子。

【临床表现】

1. 一般症状　起病隐匿，有疲劳、乏力等非特异性症状，偶尔发现血小板增多或脾大而被确诊。

2. 出血　患者血小板虽多但功能不正常。出血常为自发性，多反复发作，以胃肠道出血常见，也可有鼻出血、牙龈出血、血尿、皮肤黏膜瘀斑。

3. 血栓和栓塞　血栓发生率较出血少，肢体血管栓塞后，可表现肢体麻木、疼痛，甚至坏疽，脾及肠系膜血管栓塞可致腹痛、呕吐。肺、脑、肾栓塞会引起相应的临床症状。大于 60 岁及既往有血栓病史是发生血栓最确定的高危因素。通常动脉粥样硬化的危险因素，如糖尿病、高血压、高胆固醇血症、吸烟，同样也是 ET 患者血栓症的危险因素。

4. 脾大　50% ~80% 患者有脾大，多为中度，巨脾少见。约半数患者肝轻度肿大，一般无淋巴结肿大。

5. 在 ET 后期，可出现向骨髓纤维化或 AML 进展转化的表现。

【实验室检查】

1. 血液检查　血小板计数超过 $450\times10^9/L$，多在 $(600\sim3000)\times10^9/L$，涂片可见聚集成堆，大小不一，有巨型血小板，偶见巨核细胞碎片。白细胞可增多，常在 $(10\sim30)\times10^9/L$ 之间，分类以中性分叶核粒细胞为主，中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。通常红细胞正常，少数患者可伴红细胞增多。

2. 骨髓检查　各系细胞增生均明显活跃，巨核细胞增生尤为明显，以大的成熟巨核细胞增多为特征，有大量血小板聚集。

3. 血小板及凝血功能试验　由于血小板功能多有异常，聚集试验中血小板对胶原、ADP 及花生四烯酸诱导的聚集反应下降，对肾上腺素的反应消失。患者出血时间正常或轻度延长、血块退缩不良。

4. 突变基因检测　约 50% 患者中可检测到 JAK2 V617F 基因突变，10% 患者具有促血小板生成素受体（MPL）W515L/K 突变，在 JAK2 基因突变阴性的患者中，大约有 70% ~80% 可以检测到 CALR 基因突变。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断　根据 WHO 2008 ET 诊断标准：①外周血持续性血小板计数 $\geq450\times10^9/L$；②骨髓活组织检查提示巨核细胞增生，以成熟的大巨核细胞数量增多为主，无中性粒细胞核左移或红系增多的表现；③不符合慢性髓性白血病、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征或其他骨髓增殖性肿瘤的 WHO 诊断标准；④有 JAK2 V617F 基因突变或其他克隆标记，如果不存在上述突变，应排除继发性血小板增多的病因。

符合以上 4 条标准方可诊断。

2. 鉴别诊断

（1）继发性血小板增多症：即反应性血小板增多症，见于感染、药物、妊娠、恶性肿瘤、应激状态等，有相应原发病的临床表现。伴有血小板增高，但很少超过 $600\times10^9/L$，更少见多于 $1000\times10^9/L$，且为一过性增高，原发病控制后血象恢复正常。Ph 染色体、BCR-ABL 融合基因和 JAK2 V617F 基因突变均为阴性。

（2）与血小板增高有关的骨髓增殖性肿瘤：①慢性髓性白血病（CML）：常表现为白细胞增高、核左移和脾脏肿大，部分患者血小板计数可显著增高达 $>1000\times10^9/L$，可通过血象、骨髓象加以鉴别，并且具有特征性的细胞遗传学和分子学标志，即 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因阳性。②骨髓增殖性肿瘤/骨髓增生异常综合征（MPN/MDS）：根据 2008 年 WHO 分型，MPN 除 ET 外主

Notes

要还包括：真性红细胞增多症和骨髓纤维化。真性红细胞增多症以红细胞增多为突出表现；骨髓纤维化患者的外周血有幼红、幼粒细胞，红细胞大小不等及见到泪滴样红细胞，骨髓大多干抽，骨髓活检有纤维化的表现。MDS 经常伴发贫血，骨髓象虽然巨核细胞在数量上是增多的，但通常有体积偏小、分叶少等病态造血现象，部分患者有 $5q^-$ 等细胞遗传学特征。

【治疗】 目前对该疾病缺乏特异性的治疗方法，治疗目的主要是减少血小板数量，预防血栓和出血的发生。治疗方案根据 ET 患者发生血栓并发症的危险度分级（表 6-12-2）而制订：

表 6-12-2 ET 患者危险度分层

危险度分级	危险因素	治疗方案
低	年龄<40 岁，无心血管疾病危险因素	无需治疗或小剂量阿司匹林治疗
中	40～60 岁，无心血管疾病危险因素	小剂量阿司匹林治疗
高	年龄>60 岁，有血栓症既往史，血小板>1500×10^9/L 和(或)有心血管疾病危险因素	抑制细胞治疗和小剂量阿司匹林治疗

心血管疾病危险因素包括：高血压、糖尿病、吸烟、高胆固醇血症和肥胖等

1. **抗血小板治疗** 小剂量阿司匹林（100mg/d），若患者不能耐受或有阿司匹林使用禁忌证，可使用氯吡格雷抗血小板治疗。如发生血栓形成和栓塞，可用纤溶激活剂治疗。

2. **非特异性骨髓抑制药物**

（1）羟基脲：是一个核苷酸还原酶的抑制剂，是唯一一个在随机研究中被证明能减少血栓形成的减少细胞的药物，剂量 1～2g/d，分 2～3 次口服，其常见并发症包括可逆的骨髓抑制和口腔黏膜溃疡。

（2）阿那格雷：是一种喹唑啉的衍生物，通过抑制巨核细胞分化减少血小板计数。虽然不影响白细胞计数，但是贫血很常见，而且经常是进行性的。推荐起始剂量 0.5mg，1 次/日，或 1mg，2 次/日，一般不超过 4mg/日，维持剂量 2.0～2.5mg/d。常见的副作用还有因扩血管和正性肌力作用引起的心悸、心律失常、体液潴留和头痛。

（3）干扰素 α：可以有效控制血小板数量，常用于年轻或怀孕的患者，剂量为 300 万 U/m^2，每周 3 次，皮下或肌内注射。根据耐受性和治疗反应调整剂量。治疗通常伴有的显著副作用包括流感样症状和精神障碍，可能因后者而被迫结束治疗。

3. **血小板单采术（platelet apheresis）** 可迅速减少血小板量、改善症状。在紧急情况下（手术前、伴急性胃肠道出血的老年患者、分娩前及骨髓抑制药不能奏效时）采用。根据病情和需要决定血小板单采次数和时间隔期。一般临床上多与其他疗法并用。

【预后】 ET 患者大部分进展缓慢，中位生存期常在 10～15 年以上。约 10% 的患者有可能转化为其他类型的骨髓增殖性肿瘤，疾病进展后预后不良。

第三节 原发性骨髓纤维化

原发性骨髓纤维化（primary myelofibrosis，PMF）简称“骨纤”，也是一种慢性克隆性髓系疾病，为病因不明的骨髓弥漫性纤维组织增生症。临床表现为巨脾，外周血可见幼粒、幼红细胞，有泪滴状红细胞，骨髓常干抽，活检证实骨髓纤维组织增生，在脾、肝、淋巴结等部位有髓外造血（或称髓外化生）。

【病因和发病机制】 病因目前尚不明确。50% 的患者出现 JAK2 激活突变，约 10% 的患者出现促血小板生成素受体基因 MPL 突变，这两种基因突变均强化了 JAK-STAT 信号转导通路的失调。骨髓内纤维组织增多可能与 JAK-STAT 信号转导通路失调，血小板衍生生长因子（platelet

Notes

derived growth factor,PDGF)、巨核细胞衍生生长因子(megakaryocyte derived growth factor,MK-DGF)、表皮生长因子(epithelial growth factor,EGF)和转化生长因子 β(transforming growth factor-β,TGF-β)的过度释放有关,它们协同刺激成纤维细胞增殖并分泌胶原。

【临床表现】 中位发病年龄为 60 岁,起病隐匿,进展缓慢,因偶然发现脾大而确诊。巨脾是本病特征,质多坚硬,表面光滑,无触痛。约半数患者就诊时脾脏已达盆腔。其他主要症状为贫血和脾大压迫引起的头晕、乏力、腹胀、左上腹疼痛等。此外可有代谢增高致低热、出汗、心动过速。少数有骨骼疼痛和出血。严重贫血和出血为本病晚期表现。少数病例可合并肝硬化,因肝静脉及门静脉血栓形成,可导致门脉高压症。病程中常合并感染。

【实验室和特殊检查】

1. 血液检查　多呈正细胞正色素性贫血,外周血可见少量幼红细胞,成熟红细胞形态大小不一,发现泪滴状红细胞对诊断有价值。白细胞数增多或正常,一般在(10～30)$\times10^9$/L 以上,分类以成熟中性粒细胞为主,中性粒细胞碱性磷酸酶活性可增高。有时可见幼稚粒细胞,嗜酸性和嗜碱性粒细胞也可轻度增加。血小板计数高低不一,多增高,其功能往往有缺陷。晚期白细胞和血小板减少。全血细胞减少通常与重度骨纤有关。

2. 骨髓检查　骨髓穿刺常呈"干抽"现象,是骨髓纤维化的特征。骨髓涂片有核细胞增生低下,但病程早期也可呈增生性骨髓象。

骨髓活检标本常示细胞增生活跃,粒系、巨核系细胞增生过度,可见巨核细胞形态异常,红系细胞可减低、正常或增加。可见到大量网状纤维组织,为本病的诊断依据。骨髓纤维化的发生是由中心逐渐向外周发展,先从脊柱、肋骨、骨盆及股骨、肱骨的近端骨骺开始,以后逐渐蔓延至四肢远端。按骨髓纤维化的程度分为三期:

(1) 全血细胞增生期:骨髓细胞呈程度不一的增生,以巨核细胞最明显。网状纤维增多,但尚不影响骨髓的正常结构。造血细胞占 70% 以上。

(2) 骨髓萎缩与纤维化期:纤维组织增生突出,占骨髓的 40%～60%,造血细胞占 30%。骨小梁增多、增粗,与骨髓相邻部位,有新骨形成。各个散在造血区域被由网状纤维、胶原纤维、浆细胞和基质细胞所形成的平行束状或螺旋状物质分隔。

(3) 骨髓纤维化与骨质硬化期:为骨髓纤维化终末期。以骨质和骨小梁增生为主,占骨髓的 30%。纤维及骨质硬化组织均显著增生,髓腔狭窄,除巨核细胞仍可见外,其他系造血细胞显著减少。

3. 染色体检查　约 40%～60% 的患者确诊时有造血细胞的染色体异常。最常见的有 1q 部分三体、13 号染色体长臂中间缺失、del(13)(q12～22),以及 20q 缺失、8 号染色体三体。此外较常涉及的染色体异常有 5 号、6 号、7 号、9 号、13 号、20 号或 21 号染色体。$5q^-$异常在原发性骨髓纤维化的出现比任何其他骨髓增殖性肿瘤更高。目前认为不良核型包括:复杂核型、+8、-7/$7q^-$、i(17q)、inv(3)、-5/$5q^-$、$12p^-$或 11q23。

4. 突变基因检测　约 50% 患者中可检测到 JAK2 V617F 基因突变,在 JAK2 基因突变阴性的病人中,约有 10% 可以检测到 MPLW515L/K 基因突变。在 JAK_2 基因突变阴性的患者中,约 60%～70% 可以检测到 CALR 基因突变。

5. 影像学检查　部分患者有骨质硬化征象,X 线表现为骨质密度增高,小梁变粗和模糊,并伴有不规则骨质疏松透亮区。MRI 常可见斑片状或弥漫性骨硬化,以及"三明治脊椎",因椎体上下缘放射密度明显而得名。MRI 不能区分原发性骨髓纤维化和继发性骨髓纤维化,但通过以往体格检查、血象、骨髓象检查结果,通常很容易在临床上将两者区分开来。

6. 血液生化检查　血清尿酸、乳酸脱氢酶等常升高。

【诊断和鉴别诊断】

1. 诊断　根据 WHO2008 诊断标准:

(1) 主要诊断标准:①骨髓巨核细胞增生及异型性表现,伴有网状纤维和(或)胶原纤维增

Notes

生;②不符合真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征或其他髓系肿瘤的WHO诊断标准;③存在JAK2 V617F突变或其他克隆性标志(例如MPLW515L/K);如不存在上述克隆性标记,需排除继发于感染、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病的骨髓纤维化。

(2) 次要诊断标准:①外周血出现幼红、幼粒细胞;②血清乳酸脱氢酶(LDH)水平增高;③贫血;④脾脏肿大。

符合三个主要诊断标准和任意两个次要诊断标准可诊断原发性骨髓纤维化。

2. 危险度分层 PMF的患者根据国际预后评分系统(IPSS)进行危险度分层。

该系统包括5个危险因素:年龄>65岁、全身症状(诊断前1年体重下降>10%、不明原因的发热、严重盗汗超过1个月)、Hb<100g/L、WBC>25×10^9/L、外周血原始细胞≥1%。见表6-12-3。

表6-12-3 IPSS危险度分层

危险度分层	积分值(分)	中位生存期(年)	危险度分层	积分值(分)	中位生存期(年)
低危	0	11.3	中危-2	2	4
中危-1	1	7.9	高危	≥3	2.3

3. 鉴别诊断

(1) 继发性MF:有明显病因,多见于恶性肿瘤、感染(结核、梅毒、骨髓炎)和暴露于某些理化因素(苯、放射线等)以及其他疾病(甲状腺功能亢进、减退,系统性肥大细胞增多症等)。

(2) 与CML、PV等其他骨髓增殖性肿瘤的鉴别(表6-12-4)。

表6-12-4 骨髓增殖性肿瘤的鉴别

	ET	PV	CML	PMF
临床表现	出血为主,有血栓症状	高血容量综合征,栓塞	贫血、出血为主	贫血
脾大	轻到中度	轻至中度	中至重度	中至重度
红细胞计数(10^{12}/L)	轻度升高	>6.0	正常或偏低	低于正常
白细胞计数(10^9/L)	<50	<50	常>50	10~20
血小板计数(10^9/L)	显著增高	正常或增多	正常或增多	常减少
其他	异形血小板		幼稚粒细胞	外周血幼红、幼粒细胞,泪滴状红细胞
中性粒细胞碱性磷酸酶积分(NAP)	大多增高	增高	降低	增高
骨髓象	巨核细胞系增生为主,可见幼巨核细胞增多	红细胞系增生为主	粒细胞系增生为主,可见各阶段粒细胞	增生减低,活检可见纤维化
病程中骨髓纤维化	可发生	常发生	少数发生	全部发生
转成急粒	极少	5%~30%	80%	5%~20%
髓外化生	极少或晚期	20%	少	常见
Ph染色体和(或)bcr/abl基因	阴性	阴性	阳性	阴性
JAK2基因突变	约50%阳性	95%阳性	阴性	约50%阳性
CALR基因突变	约30%可阳性	阴性	阴性	约30%可阳性
中位生存期	>10~15年	10~15年	3~4年	5年

Notes

【治疗】 目前尚无有效的特异性药物，治疗仅为减轻临床症状，减少并发症，改善患者的生存质量，但不会延长患者的生存期。根据患者的年龄和IPSS危险度分层选择治疗方案具有重要的意义。低危组患者生存期较长，暂予以对症支持治疗。对高危或中危-2、中位生存期小于5年的患者，以及那些输血依赖或有不良染色体核型的中危-1患者，应行allo-HSCT。

1. 纠正贫血　严重贫血可输红细胞。雄激素等可加速幼红细胞的成熟与释放，达那唑600mg/d，如无明显疗效，逐渐减量或停药。促红细胞生成素也有一定疗效。

2. 抑制骨髓纤维化　白细胞和血小板明显增多、有显著脾大而骨髓造血障碍不很明显时，可用干扰素、羟基脲抑制骨髓纤维化进展。另外，小剂量沙利度胺(50mg/d)联合激素(泼尼松30mg/d)连用3个月，约半数的患者可以达到脾脏缩小，血小板增加，白细胞减少的疗效。活性维生素D_3(骨化三醇)被认为能抑制巨核细胞增殖，并诱导骨髓细胞向单核及巨噬细胞转化，对本病有一定作用。

3. 脾切除　适应证有：①巨脾有明显压迫症状或脾梗死疼痛不止者；②严重溶血性贫血；③血小板明显减少伴出血；④门脉高压并发食道静脉曲张破裂出血。切脾后会使肝迅速增大或血小板明显增多，加重血栓形成可能。

4. 造血干细胞移植　是唯一有可能治愈骨髓纤维化的治疗手段，越来越多应用于同胞相合的年轻患者。一项对289例PMF患者的大型回顾性分析结果提示，非血缘供者的allo-HSCT 5年无病生存率仅为27%。根据研究表明，能否治愈的一项重要因素就是年龄，清髓性allo-HSCT的5年生存率，年龄>45岁患者仅有14%，而45岁以下患者为62%。但PMF患者年龄大多在50~60岁以上，清髓性allo-HSCT死亡风险高。故有关移植治疗骨髓纤维化的最佳策略还有相当多的问题待解决。已有采用非清髓性造血干细胞移植成功病例报道。选择移植的时机对疗效同样重要，如果患者有不良的细胞遗传学(尤其是17号染色体)异常/或疾病进展的临床表现，或转为急性白血病，预示生存期短，迫切的需要尽快行HSCT。

5. 靶向药物治疗　目前PMF的药物治疗，基本上为姑息性治疗，不能改变PMF的进展，更不能达到完全治愈PMF，所以研究各种新药十分必要。已有多种候选新药进入临床研发阶段治疗MPN，其中JAK2抑制剂是比较成功的例子，Ruxolitinib临床试验有效，有助于消除脾大，减轻症状。但尚需进一步研究。

【预后】 本病进展缓慢，病程长短不一，中位数生存期2~5年不等，约20%患者最后可转化为急性白血病。死因多为严重的贫血、感染和出血。

(胡建达)

推荐阅读文献

1. 陈竺，陈赛娟等. 威廉姆斯血液病学. 翻译第8版. 北京：人民卫生出版社，2011
2. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep. 2009;4(1):33-40
3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Saunders. 1093-1098
4. Passamonti F1, Cervantes F, Vannucchi AM et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2010, 115(9):1703-1708

第十三章　噬血细胞性淋巴组织细胞增生症

要点：

1. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）是一组由遗传性或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征，有原发性，也有因感染、肿瘤和免疫等因素继发引起。

2. HLH 治疗目标是抑制高细胞因子血症和消除被活化的、受感染的细胞。继发性 HLH 以病因治疗为主。

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（hemophagocytic lymphohistocytosis，HLH）又称噬血细胞综合征（hemophagocytic syndromes，HPS），是一组由遗传性或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征。这种免疫调节异常主要表现为淋巴细胞和组织细胞过度活化以及炎性细胞因子过度生成，引起以发热、肝脾肿大、全血细胞减少等为主要特征的一系列临床症状和体征。它不是一种单独的疾病而是一组临床表现。

【病因和发病机制】 HLH 由于触发因素不同，通常被分为“原发性/遗传性”和“继发性/获得性”两大类。原发性 HLH 具有明确的家族遗传和/或基因缺陷，通常于幼年发病，也可迟至青少年期或成人期发病，细胞毒功能缺陷是原发性 HLH 的本质。继发性 HLH 则常常由感染、恶性肿瘤或风湿性疾病等潜在疾病触发。

（一）原发性 HLH

原发性 HLH 是一种常染色体或性染色体隐性遗传病，最新的观点根据缺陷基因的特点将原发性 HLH 分为家族性 HLH（familial hemophagocytic lymphohistocytosis，FHL）、免疫缺陷综合征相关 HLH 和 EB 病毒驱动型 HLH。

（二）继发性 HLH 患者

继发性 HLH 与各种各样的潜在疾病有关，是由感染、肿瘤、风湿性疾病等多种病因启动免疫系统的活化机制所引起的一种反应性疾病，可见于各年龄段。儿童以感染和风湿性疾病为多见，而成人则以恶性肿瘤，尤其是淋巴瘤为主要诱因。

（1）感染相关性 HLH：感染相关 HLH 是继发性 HLH 最常见的形式，包括病毒、细菌、真菌以及原虫感染等。疱疹病毒感染，尤其是 EBV 感染是最主要的诱因，约占半数以上。其他常见病毒还有巨细胞病毒、腺病毒、人类微小病毒（HPV-B19）等。细菌感染包括革兰阳性菌、革兰阴性菌、结核杆菌、伤寒杆菌、布氏杆菌等，均可诱发 HLH。在我国，由结核杆菌、布氏杆菌引起的 HLH 并不少见。真菌和原虫感染也可引起噬血细胞综合征，儿童最常见的是利什曼原虫感染。

（2）肿瘤相关性 HLH：肿瘤相关性 HLH 中尤其以淋巴瘤最常见，其他见于急性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、胚胎细胞肿瘤、胸腺瘤、胃癌等。成人多于儿童，继发于 NK/T 细胞淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤的报道居多。我国最大的成人 HLH 数据库资料显示，近半数的成人 HLH 继发于淋巴瘤，其中 NK/T 细胞淋巴瘤约占 40%，外周 T 细胞淋巴瘤和弥漫大 B

细胞淋巴瘤各占25%左右,其他还包括血管免疫母T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、原发皮肤γδ T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤以及霍奇金淋巴瘤。相当一部分淋巴瘤相关HLH常合并EBV感染。此外,还有NK细胞白血病、B淋巴母细胞白血病和急性髓性白血病伴发HLH的病例。

(3) 免疫相关性HLH:自身免疫性疾病,尤其是系统性青年型类风湿关节炎,成人still病和系统性红斑狼疮等会出现与HLH相似的临床表现,称为巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome,MAS)。其特征为血清铁蛋白异常升高、骨髓噬血细胞比例明显增高、严重的凝血异常、中枢神经症状及心脏受损等。

(4) 合并HLH的其他疾病:获得性免疫缺陷的患者,如AIDS合并HLH的报道并不少见。妊娠相关HLH也屡有报道。其他类型,如或由药物引起的,或在器官和造血干细胞移植后的患者也存在发生HLH的风险。罕见的HLH诱因还包括代谢性疾病,如赖氨酸尿性蛋白耐受不良和脂质贮积病等,提示了代谢性产物可能也是免疫刺激的触发因素。

【病理生理及临床表现】 机体的免疫系统在受到某种抗原刺激后,组织细胞(巨噬细胞和树突细胞)、自然杀伤(natural killer,NK)细胞和杀伤性T淋巴细胞被激活,相互作用后产生大量的炎症因子和化学因子,包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor,TNF-α),多种白介素(interleukin,IL)(如IL-1,IL-12,IL-6,IL-18,IL-10)和干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)等。在免疫正常的人群中,这种协同作用可以杀伤被感染的细胞,去除抗原和终止免疫反应。而在遗传性或获得性的NK细胞和杀伤性T淋巴细胞功能受损的患者中,该过程无法完成,使得被感染的细胞不能被杀死同时伴持续的高炎症因子水平,导致HLH的临床症状。

主要的临床表现和体征是抗生素治疗无效的长期发热和脾肿大。发热可以伴有上呼吸道和消化道感染。常见的体征是肝脾肿大、黄疸。早期表现为血细胞减少尤其是血小板减少。起初一般的患者出现中性粒细胞减少。1/3患者出现全血细胞减少。部分患者可以出现神经系统症状如嗜睡、易激惹、惊厥、脑神经麻痹、共济失调、精神运动性阻滞以及昏迷等。

【实验室检查和其他检查】 典型的实验室表现主要包括:①全血细胞减少:表现为一系或多系血细胞减少,通常为两系以上血细胞减少。②血清铁蛋白水平升高:活化的巨噬细胞分泌铁蛋白,使血清铁蛋白的水平持续升高。铁蛋白>500ug/L是HLH的诊断标准之一。③高甘油三酯血症:TNF-α高表达降低脂蛋白酶活性造成甘油三酯(TG)显著升高,巨噬细胞吞噬白细胞也可分解产生大量的甘油三酯。空腹TG>3.0mmol/L是HLH的诊断指标之一。④低纤维蛋白原血症:细胞因子IL-1β及活化的巨噬细胞均可激活纤溶酶原为纤溶酶,从而增加纤维蛋白原(Fbg)分解,引起低纤维蛋白原血症及FDP水平升高。当Fbg<1.5g/L时具有诊断意义。⑤NK细胞活性降低或缺乏:HLH患者的NK细胞活性的降低或缺乏被认为是具有里程碑意义的发现。然而,NK细胞活性正常也不能排除HLH诊断。⑥sCD25水平升高:巨噬细胞活化引起sCD25的持续升高,提示进行性加重的T细胞反应。sCD25与HLH严重程度的即刻状态密切相关。血清sCD25绝对值>2400U/ml已经成为HLH-2004的诊断标准之一。⑦肝功能异常:以转氨酶升高、乳酸脱氢酶(LDH)升高和胆红素升高为主要表现,当LDH升高的程度远远超过转氨酶升高的程度时,常常提示HLH合并淋巴瘤的可能。

组织病理学检查可见大量的淋巴细胞、成熟的巨噬细胞和阻滞细胞浸润脾脏、淋巴结、骨髓、肝脏和脑脊液。骨髓检查早期可表现为正常增生骨髓象,后期可出现单核、巨噬细胞增多,尤其是出现典型的巨噬细胞吞噬现象,吞噬红细胞、血小板等。反复骨髓穿刺对发现组织细胞增生有帮助。常见的肝脏病理表现与慢性持续性肝炎类似。

【诊断和鉴别诊断】

目前通用的HLH标准,称为HLH-2004诊断标准。包括临床和实验室指标(表6-13-1)。

表 6-13-1 2004 年修订版 HLH 诊断标准

如果符合如下 A 或 B 之一 HLH 的诊断可确立：
A. HLH 相关的分子学诊断*：已知的原发性 HLH 缺陷基因包括 PRF-1、UNC13D、STX11、STXBP2、RAB27A、LYST、AP3B1、SH2D1A、BIRC4、ITK、CD27 和 XMEN
B. 满足以下 8 条标准中的 5 条或以上：
1. 发热
2. 脾大
3. 血细胞减少（2 系或 2 系细胞以上受累） 血红蛋白<90g/L（<4 周婴儿：血红蛋白<100g/L） 血小板<100×10^9/L 中性粒细胞<1×10^9/L
4. 高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症 空腹 TG>3mmol/L Fbg<1.5g/L
5. 骨髓、脾、淋巴结或肝中发现噬血现象
6. NK 细胞活性减低或缺失
7. 铁蛋白>500ng/ml#
8. sCD25 升高（sIL-2 受体 α 链）§

*根据新的研究发现，补充了新的缺陷基因。

#铁蛋白>3000ug/L 敏感性更高。

§由于实验室之间的差异，根据年龄校正及不同实验室正常范围（大于平均数 2SD 视为升高）来确定是否为升高比单纯界定>2400U/ml 更有意义。

本病需要鉴别的疾病主要有以下几种：

1. 急性白血病 肝脾肿大、发热和全血细胞减少与急性白血病症状相似，可以通过骨髓检查明确。

2. 朗格汉斯组织细胞增生症 朗格汉斯组织细胞增生症也会出现肝脾肿大、发热和全血细胞减少，需要加以鉴别。朗格汉斯组织细胞增生症主要见于儿童，且易出现皮疹、骨骼破坏以及不同的组织学表现，较易区分。

【治疗】 HLH 的治疗目标是抑制高细胞因子血症和消除被活化的、受感染的细胞。对于继发性 HLH 临床症状较轻、感染原因明确者，抗感染和支持治疗的同时，密切观察病情。对于病情进展的患者应加用免疫调节治疗。目前公认的治疗方法如下：

（一）静脉用丙种球蛋白

其作用机制在于抑制巨噬细胞 Fc 受体，减少吞噬血细胞作用，下调 T 辅助细胞活性，多用于感染相关 HLH。

（二）皮质类固醇

可抑制 T 细胞产生细胞因子，还可抑制 IL-1，IL-2，TNF-α，IFN-γ，粒细胞集落刺激因子，IL-2R 等细胞因子的基因转录。但因可影响巨噬细胞、嗜酸粒细胞等其他细胞，限制了其应用。地塞米松因能够通过血脑屏障，目前认为优于泼尼松。

（三）环孢素（cyclophorin，CsA）

环孢素阻碍亲环素类（cyclophilins）与钙调磷酸酶（钙神经素，calcineurin）结合，对 T 淋巴细胞活化起抑制作用。它可抑制巨噬细胞产生 IL-6，IL-1 和 TNF-α，同时还能够使 NO 和前列腺素 E2 等炎性介质和细胞因子的产生减少。此外 CsA 可预防 TNF-α 介导的线粒体损害，在治疗 HLH 的临床应用中亦显示出其效果。但应该注意长期应用 CsA 时患者感染几率增加。

（四）依托泊苷（VP-16）

对单核细胞和组织细胞有作用，20 世纪 80 年代开始用于 HLH 的治疗，在遗传性和 EBV 相

Notes

关的 HLH 等重症病例中是治疗的关键药物之一。

国际组织细胞协会于 1994 年提出了第一个 HLH 国际治疗标准(图 6-13-1),并报导 HLH 生存率为 55%(中位随访时间为 3.1 年)。HLH-94 标准包括 8 周的诱导治疗:地塞米松,依托泊苷(Etoposide,VP-16),和鞘内注射甲氨蝶呤。VP-16 的剂量为每次 150mg/m^2。若患者体重<10kg,VP-16 剂量也可按 5mg/kg 来计算。地塞米松(Dex.)如图 6-13-1 所示,给予口服或静脉注射均可,后者为初始治疗的首选。

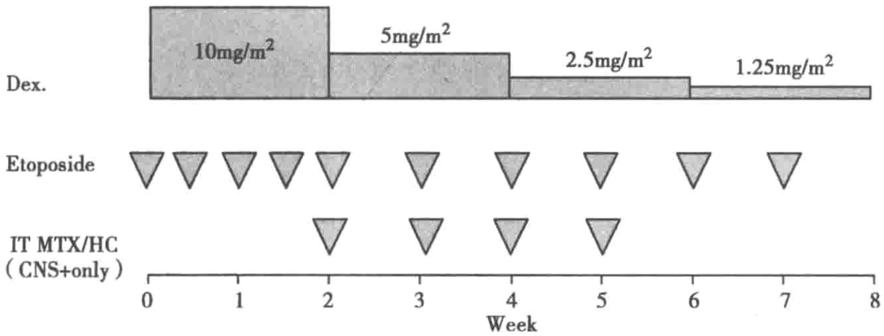


图 6-13-1 HLH-94 诱导治疗方案

(五) 其他免疫调节措施

抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin,ATG)联合糖皮质激素和 CsA 能成功诱导 HLH 缓解,全血或血浆置换也可清除血液中的免疫抑制物。

(六) 细胞毒药物

对于症状严重、病情进展快的患者,可考虑给予 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)等方案化疗。

(七) 单克隆抗体

对于单克隆抗体在 HLH 治疗方面也有相关报道。一种 CD25 抗体,即抗 IL-2 受体的人源化单抗-达利珠单抗(daclizumab),有病例报道认为其对 HLH 标准治疗下症状不缓解或者不能使用常规方法治疗的患者可以尝试;TNF-α 单抗,英夫利昔单抗(infliximab)可减少炎症细胞因子与血管内皮生长因子,目前有用于治疗风湿病相关 HLH 成功的个例报道;利妥昔单抗(rituximab)特异性地与跨膜抗原 CD20 结合,目前认为利妥昔单抗对于 B 细胞淋巴瘤相关的 HLH 疗效是肯定的。此外对 EBV-HLH、SLE 继发的 HLH 经标准方案治疗无效后可尝试该药。

(八) 造血干细胞移植(HSCT)

HLH 治疗的长期策略是纠正免疫缺陷,而对于原发性 HLH 患者,必须进行 HSCT 来纠正潜在的基因缺陷,且建议一旦确证存在原发 HLH,应尽可能早期进行 HSCT。关于继发性 HLH 中 HSCT 的地位目前尚未得到广泛的一致意见。对于淋巴瘤相关 HLH,应根据淋巴瘤病理类型、疾病分期和药物治疗反应等多方面因素决定是否积极行 HSCT。

【常见的继发性 HLH 治疗策略】 病毒相关 HLH 要尽早治疗,如大剂量激素和大剂量丙种球蛋白疗效较为肯定,同时要及时补充凝血因子,改善疗效。有研究发现 EBV 相关的 HLH 患者体内存在 EBV 感染的 T 或 NK 细胞单克隆性增殖,故其治疗原则除了需要控制高细胞因子血症和病毒感染外,还要根除克隆性增殖的含有 EBV 的 T 或 NK 细胞,必要时 HSCT,早期应用 VP-16 对决定疗效至关重要。

肿瘤相关 HLH 的治疗,视病情不同而定。如果尚未治疗肿瘤就发生 HLH,应针对肿瘤治疗,同时治疗可能存在感染;如果在化疗同时出现 HLH,且与感染有关,则应该考虑停止化疗,联合应用激素、依托泊苷和抗感染药物等可能有效。HLH 控制后应关注肿瘤本身的治疗,提高长期生存。合并 HLH 的侵袭性淋巴瘤患者在获得 CR 或 PR 后应考虑 HSCT。

Notes

【预后】 HLH症状凶险，表现错综复杂，缺乏特异性，若不及时进行合理、有效的治疗死亡率极高。近年来，随着诊断水平的提高和有效的化学药物治疗及免疫抑制药物的出现，疗效有所改善，但是存在中枢神经系统受累和持续性NK细胞活性降低者预后差。风湿性疾病相关HLH预后优于其他类型的HLH，1年生存率达90%以上；EBV相关HLH和淋巴瘤相关HLH预后较差，1年生存率仅20%左右。故早期诊断，早期治疗仍是抢救成功的关键。

（赵维莅）

推荐阅读文献

1. 陈竺，陈赛娟. 威廉姆斯血液学（翻译版）. 第8版. 北京：人民卫生出版社，2011
2. Goldman L，Schafer AI. 希氏内科学. 第24版. 北京：北京大学医学出版社有限公司，2012

Notes

第十四章　脾功能亢进

要点：

1. 脾功能亢进是由于脾脏肿大而致外周血细胞减少的一种综合征。

2. 脾功能亢进分为原发性和继发性，不同原发疾病所致的继发性脾功能亢进在临床上更为常见。

3. 明确脾功能亢进的病因对治疗方案选择十分重要。

4. 脾功能亢进的治疗包括外科的脾切除术，应掌握好适应证。

脾功能亢进(hypersplenism)简称脾亢，是指因各种疾病引起脾脏肿大和血细胞减少的一种综合征。

脾的主要生理功能包括：①通过吞噬和阻留机制过滤血液；②产生抗体；③储存血液；④胎儿期参与造血，出生后在某些病理情况下可进行髓外造血。

一般认为，脾功能亢进多伴有不同程度的脾脏肿大，这种肿大的脾脏对血细胞有滞留作用，脾窦的增生增强了对血细胞的吞噬及破坏作用，是产生脾功能亢进临床表现的重要原因。因此，脾切除后症状可缓解。但是，临床上脾脏的大小和脾功能亢进的程度并不一定平行。

【病因和发病机制】 脾功能亢进分为原发性和继发性。原发性系指原因不明的脾功能亢进；继发性系指在原发疾病的基础上发生脾功能亢进。临床上以继发性脾功能亢进多见。继发性脾功能亢进的常见病因包括：

1. 感染性疾病　包括细菌感染、病毒感染、真菌感染、寄生虫感染等。如：疟疾、病毒性肝炎、黑热病、血吸虫病、布鲁菌病、梅毒、结核病、亚急性感染性心内膜炎、传染性单核细胞增多症等。

2. 淤血性疾病　即门静脉高压，肝内阻塞如各种原因所致的肝硬化，肝外阻塞如门静脉或脾静脉血栓形成、肝静脉血栓形成，其他还有右心充血性心力衰竭。

3. 血液系统疾病　遗传性球形红细胞增多症、重型珠蛋白生成障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、慢性髓性白血病、骨髓纤维化、慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤等。

4. 脂质贮积病　戈谢病、尼曼—皮克病、糖原累积症等。

5. 结缔组织病　系统性红斑狼疮、Felty 综合征等。

6. 脾脏疾病　脾囊肿、脾血管瘤等。

7. 药物性　长期应用促红细胞生成素(EPO)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)引起的脾大。

脾功能亢进引起血细胞减少的机制尚未完全明了，目前有以下学说：①过分滞留吞噬学说：正常情况下，被脾脏滞留吞噬的血细胞大多为衰老、受损的细胞。脾脏肿大时，巨噬细胞的数量增加，血细胞通过脾脏的时间延长，从而脾对血细胞的破坏功能增强，导致外周血一种或多种血细胞减少，骨髓造血功能则相应代偿性增强。②免疫学说：脾是人体最大的免疫器官，也是破坏被覆有抗体的血细胞的场所。脾功能亢进时，上述作用加强，造成外周血血细胞的减少，并使骨

髓呈代偿性增生。③体液学说：脾可能产生某些体液因子，抑制骨髓的造血功能及成熟细胞的释放。④稀释学说：当脾大时，全身血浆容量也随之增加，造成血液稀释而表现为血细胞的减少。临床上脾脏肿大及血细胞减少可能是上述发病机制各个环节共同作用的结果。

【临床表现】 脾功能亢进多为继发性，以脾大、血细胞减少和骨髓代偿性增生为主要临床表现。包括以下：

1. **原发疾病的表现**

2. **脾功能亢进本身的表现**

（1）脾脏肿大：大多为轻至中度肿大，少数表现为巨脾。明显增大时可产生左上腹坠胀、沉重感，及因胃肠受压而出现纳差等消化系统症状。巨脾发生梗死或脾周围炎时，可产生左上腹剧痛，且随呼吸加重，局部有压痛，可闻及摩擦音。

（2）血细胞减少：红系、粒系和巨核系三系均可累及，相应出现贫血、感染和出血等临床表现。临床症状的严重程度与血细胞减少的程度有关，在继发性脾功能亢进时，还受到原发疾病的影响。

【实验室及影像学检查】 红细胞、白细胞或血小板可以一系或多系同时减少，但细胞形态正常。早期以白细胞或（和）血小板减少为主，晚期发生全血细胞减少。白细胞减少以中性粒细胞减少为主，淋巴细胞相对增多。

1. **骨髓检查** 如为全血细胞减少，则骨髓中相应三系的细胞均有增生；如外周血仅某一或两系细胞减少，则骨髓中相应系的细胞增生，且一般均伴有相应系细胞的成熟障碍，是因为外周血细胞大量破坏，相应各系细胞过度释放所致。

2. **影像学检查** B型超声、电子计算机断层扫描（CT）和磁共振成像（MRI）检查均可明确脾脏的大小，同时还可以提供脾结构的信息，有助于脾囊肿、肿瘤和梗死的鉴别。此外，可测量门静脉宽度，做出有否门脉高压的诊断。

【诊断】 因脾亢以继发性多见，故诊断应包括两方面：脾功能亢进的诊断及原发疾病的诊断。对脾功能亢进，国内的诊断标准如下：

1. **脾脏肿大** 脾脏肿大的程度不一，除依赖一般的体检测量外，轻度肿大在肋缘下未触及的，必要时应以B超、CT等手段检测。

2. **外周血细胞减少** 白细胞、红细胞或血小板可以一系或多系同时减少。

3. **骨髓造血细胞** 增生活跃或明显活跃，部分可伴轻度成熟障碍。

4. **脾切除后** 外周血象接近或恢复正常，除非骨髓造血功能已受损害。

5. **^{51}Cr标记** ^{51}Cr标记红细胞或血小板注入体内后，脾区体表放射性活性比率大于肝2～3倍，提示血小板或红细胞在脾内过度破坏或滞留。

诊断脾功能亢进时，以前4项为主要诊断标准。

【治疗】 原发性脾亢者可采用脾区放射治疗、脾部分栓塞术或脾切除。对继发性者，应首先治疗原发疾病，随着原发病的有效治疗，有时脾脏会缩小，脾功能亢进得以减轻，甚至消失。若经治疗后脾亢无改善且原发疾病又允许，可在治疗原发疾病的同时采用脾区放射治疗、脾部分栓塞术或脾切除术治疗，其中以脾切除术采用最多。

1. **脾切除术的适应证**

（1）脾大明显，造成严重压迫症状。

（2）有门静脉血栓形成者。

（3）因显著的血小板减少而导致出血。

（4）有严重贫血，尤其为溶血性贫血。

（5）白细胞极度减少并伴有反复感染者。

（6）原发性脾功能亢进者。

Notes

2. 脾切除的并发症

（1）血栓形成和栓塞：常于术后数周至数月内发生，因脾切除后血小板数量明显增加而致，故血小板数量正常或仅轻度减少者，一般不宜行脾切除术。

（2）感染：脾切除后，脾的吞噬功能丧失，抗体形成减少，细胞免疫与体液免疫均受影响，易合并感染，尤其在5岁以下儿童，发病率更高，致死性血流感染较常见，应严格掌握手术适应证。

3. 造血细胞因子的使用　有报道应用促红细胞生成素（EPO）或粒细胞集落刺激因子（G-CSF）用于治疗脾大和血细胞减少患者，然而此疗法的临床益处不明确。

【预后】　原发脾亢者行脾切除术后，疾病可得以治愈，预后良好。继发性脾亢者，脾切除术对脾亢本身的近期效果是肯定的，但患者总的预后仍与原发病的性质有关。

（胡建达）

推荐阅读文献

1. 张之南. 血液病诊断及疗效标准. 第3版. 北京：科学出版社，2007，266
2. 陈竺，陈赛娟. 威廉姆斯血液病学. 翻译第8版. 北京：人民卫生出版社，2011：755-758

Notes

第十五章　出血性疾病概述

要点：

1. 出血性疾病是由于止血机制、纤维蛋白溶解机制或抗凝机制异常引起的自发性出血或创伤后出血不止的一类疾病。可分为遗传性和获得性两大类。

2. 出血性疾病的诊断应包括完整的病史、详细的体格检查和实验室检查。初筛试验可明确疾病是由于凝血酶激活后纤维蛋白形成机制损伤，还是由于血小板异常所致。

3. 遗传性出血性疾病目前尚无根治办法，获得性出血性疾病主要针对病因进行预防干预。其止血措施应根据病人出血的基础病因而定。

出血性疾病是由于止血机制（包括血管、血小板、凝血因子）、纤维蛋白溶解机制或抗凝机制异常引起的自发性出血或创伤后出血不止的一类疾病。可分为遗传性和获得性两大类。

【正常止血机制】 正常情况下，机体具有完整的止血机制，不会产生自发性出血。生理性止血机制主要包括血管收缩，血小板血栓形成及纤维蛋白凝块形成与维持三个时相。机体对损伤局部的即刻反应是局部血管收缩，由于血管平滑肌数量与收缩程度有关，故动脉收缩比静脉收缩更有意义。发生血管收缩的原因除损伤性刺激引起血管反射性收缩外，还包括：①黏附于受损区域的血小板释放5-羟色胺（5-hydroxythy ptamine，5-HT）与血栓烷（thromboxane A2，TXA_2）；②血管内皮细胞释放内皮素（endothelin，ET）。TXA_2 和 ET 均可引起血管收缩。在血管收缩的基础上，血小板黏附和聚集在血管破损处，形成血小板聚集体的过程称为初级止血。几乎在同时，凝血系统被启动，血浆凝固形成的终产物——纤维蛋白网加固血小板血栓，称为次级止血。以下简述血管内皮细胞、血小板和凝血因子在正常止血中的作用。

（一）血管因素

生理状态下，血管是一种无渗漏的密闭环路，它既具有血液相容性，又具有抗血栓特性，以维持血液的流动液态。血管内膜的主要构成成分是血管内皮单层细胞。正常完整的血管内皮细胞（endothelial cells，Ecs）具有强烈的抗凝功能和分泌前列环素（prostacyclin，PGI_2）、一氧化氮（nitric oxide，NO）、ADP 酶和纤溶酶原激活物等生物活性物质。NO 和 PGI_2 在预防血栓形成过程中具有双重功能：①作用平滑肌细胞，使血管扩张，从而增加血流，减少血小板与血管壁接触；②分泌入血流的 NO 和 PGI_2 可使血小板内 cAMP 生成，因此抑制血小板激活和聚集。

当 ECs 受到损伤或激活，血管内膜凝血/抗凝的平衡特性快速地向促凝方向"偏移"，这一功能通过 ECs 本身和内膜下基质介导。损伤的血管内皮细胞表达其表面的黏附分子配体——包括 E-选择素、P-选择素、β_1 和 β_2-整合素、血小板-血管内皮细胞黏附分子-1 和血管性血友病因子（von Willebrand factor，vWF）。在 ECs 表面，这些蛋白质可"定位"和促进血小板黏附和调节白细胞向组织的移行。暴露的内膜下基质不仅可结合 vWF，而且自身一些促凝分子的暴露包括凝血酶敏感蛋白（thrombospondin，TSP），纤粘蛋白（fibronectin，FN）和胶原等，这类黏附分子既可作为"捕获"血小板的配基，又可作为血小板黏附的激活物。内膜下胶原不仅使血小板致密颗粒释放生物活性物质，还可使血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa（GPⅡb/Ⅲa）发生变构性活化；另一种由损伤

ECs 释放的重要促凝因子是组织因子(tissue factor,TF),由内膜下平滑肌细胞和成纤维细胞分泌,是可溶性凝血系统的主要激活物。

ECs 和内膜下基质的上述促凝特性使得在血管内膜损伤处形成血栓,从而达到止血。与此同时,损伤周边的正常内膜发挥抗凝作用,以防止损伤区域血凝块向周边延伸扩大,从而避免血管内泛化的血栓形成。血管内膜的抗凝特性表现在:①ECs 损伤部位生成的凝血酶与凝血酶调节蛋白(thrombomodulin,TM)结合,使蛋白 C 转变为活化蛋白 C(activated protein C,APC),在辅因子蛋白 S 作用下,抑制 FⅤa 和 FⅧa;②ECs 分泌组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator,t-PA),降解已形成的纤维蛋白凝块;③ECs 释放组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor,TFPI),抑制 TF-Ⅶa 促凝复合物形成及抑制Ⅹa 和 TF 活性;④ECs 分泌 ADP 酶降解血小板释放的 ADP,从而抑制继发性血小板激活和聚集。血管内皮细胞的促凝/抗凝因子见表 6-15-1。

表 6-15-1　血管内皮细胞促凝/抗凝因子

促　凝	抗　凝	促　凝	抗　凝
胶原、纤粘蛋白	蛋白 C、蛋白 S	血小板-内皮细胞黏附分子-1	ADP 酶
内皮素、TXA_2	凝血酶调节蛋白	PAI-1 和 PAI-2	TFPI、t-PA
TF、FV、纤维蛋白原	抗凝血酶	血管收缩	血管扩张
整合素、vWF、血小板活化因子	NO、PGI_2		

(二) 血小板在止血机制中的作用

在正常循环血液中,血小板处于静息状态,而在某些生理或病理状态下,血小板可被激活,发生变形、黏附、聚集和释放反应。当血管内皮细胞层损伤,暴露出内膜下基质成分如胶原、vWF、纤粘蛋白(FN)、凝血酶敏感蛋白(TSP)、层素、微纤维等,血小板即发生黏附和展开,参与止血过程:①血小板膜糖蛋白Ⅰb(GPⅠb)作为受体,通过 vWF 的桥梁作用,使血小板黏附于受损内皮下的胶原纤维,形成血小板血栓,机械性修复受损血管;②血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 复合物(GPⅡb/Ⅲa),通过纤维蛋白原互相连接而致血小板聚集;③聚集后的血小板活化,分泌或释放一系列活性物质,如血栓烷 A2(TXA2)、5-羟色胺(5-HT)等。上述血小板系列反应——包括黏附、聚集、展开、释放等,统称为血小板的活化反应。由于遗传性血小板膜 GPⅡb-Ⅲa 缺陷(见于血小板无力症)或血小板膜 GPⅠb 缺陷导致的巨血小板综合征,以及获得性原因引起的血小板黏附或聚集异常,均具有出血倾向。血小板除了具有初期止血功能外,在血液凝固中亦起着重要作用。血小板表面吸附有各种凝血因子,这些因子在血小板活化时被释放,参与凝血过程。另外,血小板膜表面磷脂和非磷脂成分也支持凝血酶原复合物中各因子的结合。

(三) 凝血机制在止血中的地位

血液凝固是一种宿主防御反应。组织损伤引起的毛细血管床,小动脉和微静脉的撕裂导致血液进入血管外软组织。为防止过量出血,机体凝血系统被启动。血液凝固可被看作为以化学稳定的纤维蛋白凝块快速补偿不稳定的血小板血栓。体外条件下,凝血酶和纤维蛋白凝块的形成系通过内源性和外源性二种途径。内源性凝血途径包括一系列的蛋白辅因子和酶。该途径通过位于带负电荷表面的激肽原活化Ⅻa 而启动。高分子量激肽原有助于因子Ⅻ活化。内源性凝血途径的终产物是纤维蛋白凝块。在凝血机制的实验室评价中,活化部分凝血活酶时间(APTT)可反映该途径障碍与否。外源性凝血途径通过细胞表面组织因子(TF)和因子Ⅶa 之间形成的复合物所启动,形成的 TF-Ⅶa 因子复合物可激活因子Ⅹ,通过进一步系列反应,终产物为纤维蛋白凝块。从诊断角度,反映外源性凝血机制缺陷的试验为凝血酶原时间(PT),其血浆凝固的启动系加入了外源性的 TF。体外条件下血液凝固“瀑布”反应过程见图 6-15-1。

Notes

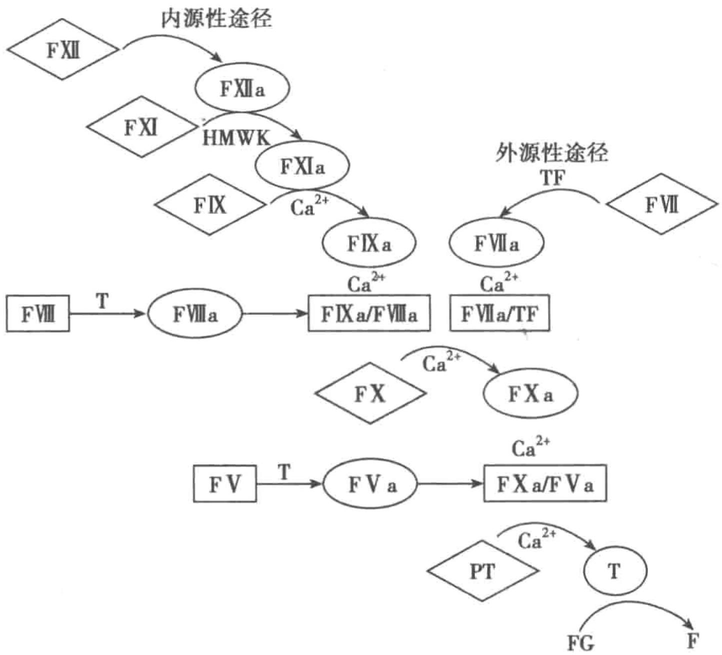


图 6-15-1 体外条件下血液凝固“瀑布”机制

图 6-15-1 的凝血“瀑布”机制对于理解体外条件下的血液凝固过程提供了合理的反应“模型”，尤其对于凝血机制障碍性疾病的诊断以及抗凝剂治疗的体外监测十分重要。然而值得强调的是：体内条件下生理性血液凝固过程显然不同于“瀑布”机制。生理性体内血液凝固过程必须考虑到以下几个特点：①作为接触相激活的因子Ⅻ、前激肽释放酶、高分子量激肽原等缺乏可引起 APTT 明显延长，但无出血的临床表现，说明这类蛋白并非体内维持止血所必需，不应包括在体内的血液凝固模式内；②组织因子（TF）可激活、启动体内的血液凝固；③TF-Ⅶa 复合物不仅激活因子Ⅹ，而且也激活因子Ⅸ，提示因子Ⅹ、因子Ⅸ在组织因子启动的血液凝固过程中具有关键作用；④因子Ⅺ缺乏并不一定都有出血表现。基于以上特点，目前倾向于认为生理性血液凝固途径的关键是组织因子启动的血液凝固过程。

（四）纤溶系统

体内的纤溶系统对于血凝块的溶解和维持强力血管系统发挥了重要作用。该系统由无活性的纤溶酶原，纤溶酶原激活物（包括组织型纤溶酶原激活物（t-PA）和尿激酶型纤溶酶原激活物（u-PA）），以及纤溶酶原激活物抑制物（PAI-1，PAI-2）组成。纤溶的抑制可在二个作用位点上发生：①在纤溶酶原激活物水平（PAI-1，PAI-2）；②在纤溶酶水平：通过 a_2-抗纤溶酶（a_2-AP）作用抑制纤溶酶活性。纤溶系统的控制与调节见图 6-15-2。

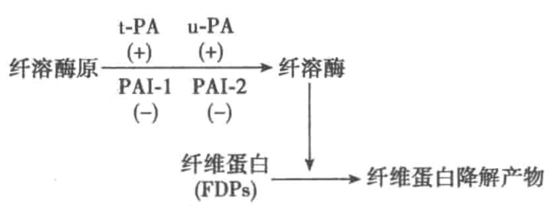


图 6-15-2 纤溶系统的活化与抑制
（+）表示激活；（−）表示抑制

机体纤溶活性主要通过纤溶系统中的蛋白质相互作用，以及控制纤溶酶原激活物及抑制物的释放和合成而得以调节。纤溶系统的过度激活可引起出血。

【出血性疾病分类】 目前分遗传性和获得性两种情况，以病理机制为基础可分为以下几大类：

（一）血管壁异常

1. 遗传性 遗传性出血性毛细血管扩张症。

2. 获得性 过敏性紫癜、单纯性紫癜、机械性紫癜、肾上腺皮质功能亢进、老年性紫癜、感染

相关性紫癜(如败血症)、药物性(长期应用糖皮质激素、青霉素、磺胺药等)、血栓性血小板减少性紫癜、维生素C缺乏症等。

(二) 血小板异常

1. 血小板数量减少

(1) 遗传性:范可尼综合征、Alport综合征、wiskott-Aldrich综合征、May/Hegglin异常、Ⅱb型血管性血友病(vWD)等。

(2) 获得性:见于再生障碍性贫血、恶性肿瘤骨髓浸润、骨髓增生异常综合征、药物性(包括细胞毒类药、肝素、噻唑类、乙醇、雌激素、磺胺类、甲基多巴等)、免疫性血小板减少症、巨幼细胞贫血、DIC、血栓性血小板减少性紫癜等。

2. 血小板数量增多　包括原发性和继发性。原发性见于原发性血小板增多症。继发性血小板增多症又可分为:①反应性血小板增多症:见于脾切除术后、恶性肿瘤、铁缺乏、慢性炎症性疾病等;②克隆性血小板增多症:见于真性红细胞增多症、慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征等。

3. 血小板功能异常

(1) 遗传性:黏附功能障碍——巨血小板综合征(Bernard-Soulier syndrome);聚集功能障碍——血小板无力症;血小板颗粒异常——灰色血小板综合征。

(2) 获得性:抗血小板药物、尿毒症、肝脏疾病、免疫性疾病、血液、造血系统疾病等。

(三) 凝血因子异常

1. 遗传性　如血友病A、血友病B;血管性血友病;凝血因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅺ、Ⅻ、ⅩⅢ缺乏等。

2. 获得性　维生素K依赖性凝血因子缺乏、肝病、淀粉样变性、肾病综合征、抗磷脂抗体综合征、DIC等。

(四) 纤维蛋白溶解异常

先天性少见,包括α_2-纤溶酶抑制物缺乏症、纤溶酶原活化物抑制物缺乏症等。获得性主要见于各种血栓性疾病、DIC及严重肝病等。

(五) 病理性抗凝物质过多

多为获得性。

1. 因子Ⅷ抑制物　①血友病性,指反复输注FⅧ制品产生抗体后致病;②非血友病性:见于妊娠、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、药物反应等。

2. 获得性FⅤ、FⅨ、FⅪ抑制物

3. 狼疮样抗凝物质　本质为抗磷脂抗体,体外有抗凝活性,体内损伤血管内皮细胞,导致血栓形成、反复流产等。

4. 组织因子抑制物

5. 高肝素血症　见于肝素使用过量,重症肝病(肝素灭活能力下降)等。

【诊断】　出血性疾病的诊断应包括完整的病史、详细的体格检查和实验室检查。病史收集应注重出血史、家族史、第一次发生出血的年龄、出血的部位、范围、出血持续时间、药物史、外伤史等。

(一) 出血史

应该详细询问有无以下出血表现:

1. 皮肤黏膜下出血　皮肤出血(紫癜、瘀点、瘀斑)、血疱、鼻出血、牙龈出血;拔牙后出血持续时间。

2. 深部组织出血　血肿、关节积血、浆膜腔出血及眼底出血等。

3. 内脏出血　可表现为咯血、呕血、血尿、便血、黑便、阴道出血以及颅内出血等。

4. 与出血相关的症状和体征　出血过快或过多,易致人体组织、器官缺血、缺氧,可引起一

Notes

些相关症状及体征，主要表现为心、脑、肾等脏器功能不全。

（二）家族史

应该追溯家族中1～2代所有成员是否有出血病史，包括家族中已故成员的病史资料。如血友病A和血友病B，通常呈X染色体隐性遗传特征，应重点查询母系亲属中有无男性出血性疾病患者。另需注意部分血友病患者缺乏阳性家族史。

（三）体格检查

对出血性疾病进行体格检查，应包括皮肤出血的类型，有无关节出血或血肿，局部出血的部位，是否存在关节畸形，皮肤或黏膜是否有毛细血管扩张等。是否同时存在黄疸、贫血、淋巴结肿大或胸骨压痛等体征，出现这类体征通常提示出血系某种全身性疾病的伴随症状。

根据出血病史、家族史、出血特点及部位，临床上可将出血性疾病分为两类，即由于血管因素和血小板因素异常所致的出血，归之为血管/血小板性出血性疾病（紫癜性疾病）和凝血因子缺乏引起的出血性疾病。二者的临床特点见表6-15-2。

表6-15-2 血管/血小板性因素所致出血性疾病与凝血因子缺乏性出血性疾病的临床鉴别

临床特点	凝血因子缺乏	血管/血小板性出血性疾病
性别	血友病类疾病大多发生于男性（vWD除外）	女性多见
瘀点	少见	常见，特征性
浅表瘀斑	常见，通常范围较大，呈单发	特征性，通常范围较小，多发
血肿	特征性	可见
关节腔出血	特征性	少见
迟发性出血	常见	少见
阳性家族史	常见	少见（vWD除外）

（四）实验室检查

1. 初筛试验及特殊试验选择 基于出血性疾病的临床分类，止血系统可简单地分为血浆凝血因子和血小板两个部分。诊断的第一步是初步明确出血性疾病是由于凝血酶激活后纤维蛋白形成机制损伤，还是由于血小板数量或功能异常所致，这可通过初筛试验包括凝血酶原时间（PT），活化的部分凝血活酶时间（APTT），血小板计数及出血时间（BT）的测定达到初步目标。初筛试验仅仅帮助确定出血性疾病属于血小板数量或功能异常，抑或是内源性或外源性凝血机制障碍，但无法确定止血机制异常的具体环节，即无法确定系何种具体疾病。欲求进一步诊断，可通过下述诊断步骤达到确诊目的，见图6-15-3。

2. 血小板功能检查 当初筛试验结果显示血小板计数正常，凝血因子分析结果正常，而出血时间延长，常常提示存在血小板功能异常。确定血小板功能的实验室检查包括：①血小板聚集功能测定：可分别用ADP、胶原、肾上腺素、花生烯酸、瑞斯托霉素作诱聚剂。血小板无力症患者的血小板对ADP、胶原、肾上腺素诱导的聚集反应缺如。血小板释放反应障碍可导致血小板聚集的第二相聚集波缺如，见于遗传性血小板贮存池释放障碍和尿毒症，摄入阿司匹林等。在血管性血友病及巨血小板综合征，血小板对瑞斯托霉素诱导的聚集反应异常或缺乏。②特殊的血小板膜糖蛋白分析：血小板无力症存在血小板膜GPⅡb/Ⅲa缺乏或异常，可用流式细胞术或免疫印迹技术确定此类缺陷；巨血小板综合征存在血小板膜GPⅠb/Ⅸ/Ⅴ量或质的异常，可用生物化学或分子生物学方法确定该类异常。图6-15-4给予血小板功能异常和vWD实验室诊断的简单流程。

3. 凝血因子缺乏的特殊试验 初筛试验APTT延长，PT正常时，应重点排除有无FⅧ、FⅨ、FⅪ缺乏。确定该类因子缺乏可采用凝血活酶生成及纠正试验（Bigg TGT）。即分别用正常人血

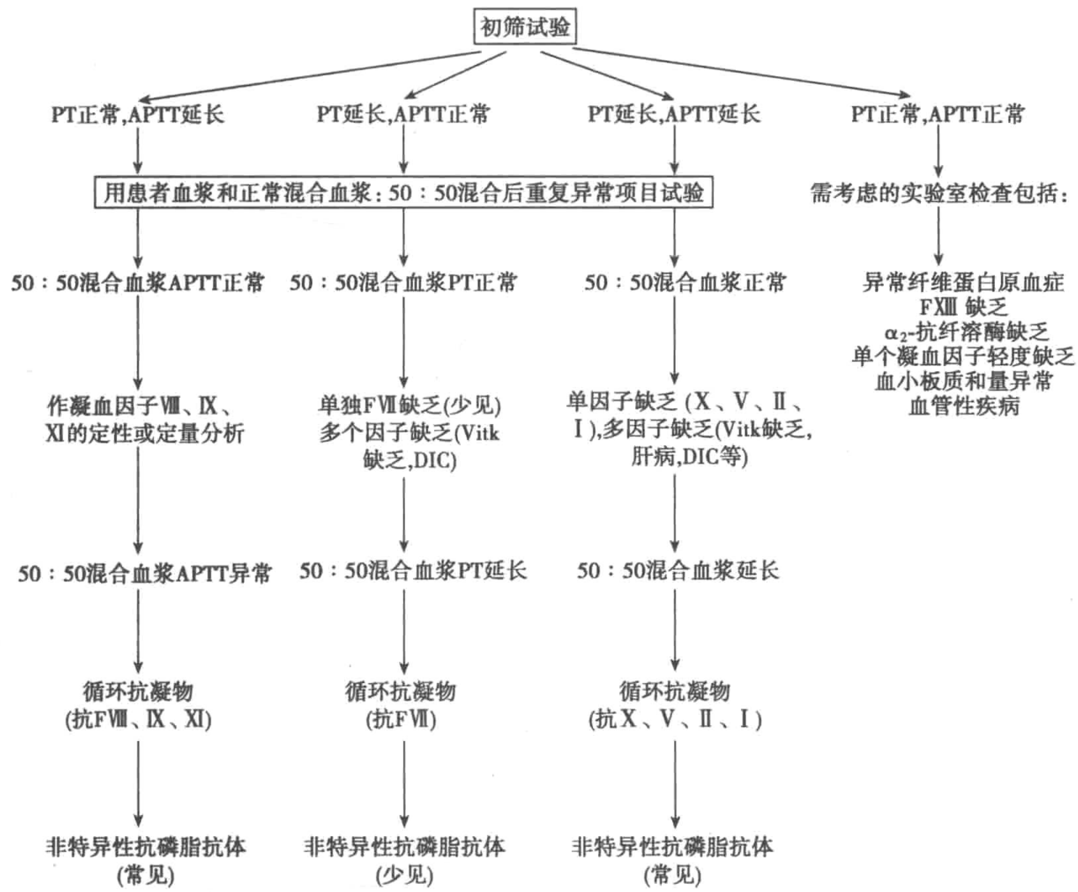


图 6-15-3　出血性疾病实验室检查流程

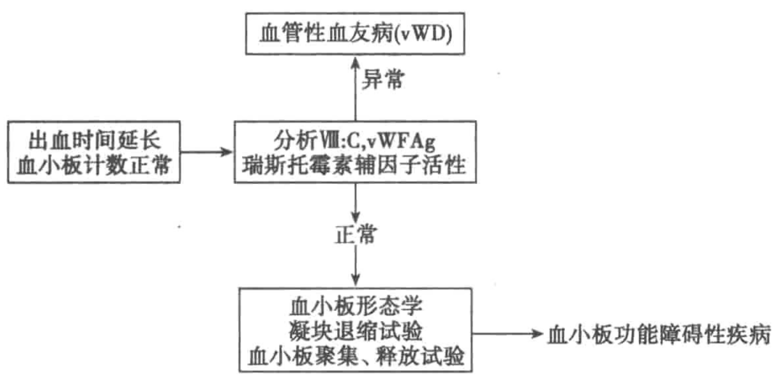


图 6-15-4　血小板功能异常的诊断思路

清(缺乏 FⅧ)、硫酸钡吸附正常血浆(缺乏 FⅨ)加入到病人的凝血活酶生成试验体系，根据能否纠正延长的凝血活酶时间可定性地将血友病 A、B 和因子Ⅺ缺乏区别开来。

4. 凝血因子抑制物分析　凝血因子抑制物不仅干扰内源、外源性凝血途径，也可干扰内、外源共同途径，引起对 PT、APTT 的结果分析困难。体内常见的抑制物有 FⅧ抑制物及抗磷脂抗体(APA)二类。FⅧ抑制物分析包括定性(体外条件下，FⅧ活性被病人血浆或血清进行性地灭活)和定量(测定 FⅧ抑制物滴度或单位)分析。抗磷脂抗体包括狼疮抗凝物(LA)和抗心肌磷脂(aCL)抗体，这类抗体容易与阴离子磷脂起反应，故可引起 APTT 延长或 PT 延长，或二者均延长。APA 见于 1/3 的系统性红斑狼疮患者，也可见于其他自身免疫性疾病、结缔组织疾病、肝病、恶性肿瘤等。APA 的确诊试验包括基于 APTT 或鲁塞尔蝰蛇毒时间(RVVT)分析的混合试

Notes

验(病人血浆+正常血浆)或纠正试验(加入外源性磷脂),也可用酶联免疫吸附分析(ELISA)或放射免疫分析方法确定抗磷脂抗体。

【防治】

(一)病因防治

遗传性出血性疾病目前尚无根治办法。对于单基因遗传性出血性疾病,预防措施在于进行必要的婚前咨询,禁止近亲结婚,对可能的女性疾病携带者孕妇进行产前诊断。获得性出血性疾病主要针对病因进行预防干预。对有出血倾向病人,应避免应用香豆素、肝素等抗凝药物;禁用血小板功能抑制药如阿司匹林、吲哚美辛、双嘧达莫、保泰松、噻氯匹定等。对凝血因子缺乏引起的出血,应避免肌注途径给药。有出血倾向的病人应尽量避免外伤,剧烈运动和外科手术。必须进行手术者,应与血液专科医生配合,补充所缺乏的凝血因子或血小板,使止血机制达到足以耐受手术的程度与范围,而不导致过度出血,直到伤口愈合为止。对遗传性出血性疾病患者,应使病人、病人家属、所在社区医疗服务机构了解该病的基本防治知识,加强对患者的心理教育也是防治的重要环节。

(二)止血措施

出血性疾病的止血措施应根据病人出血的基础病因而定。一般而言,主要包括凝血因子或血小板补充疗法,止血药物的应用,以及局部机械加压或包扎处理。重要脏器的出血或血肿危及生命时,需进行外科手术治疗。

(胡 豫)

推荐阅读文献

1. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Saunders. 2011
2. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, et al. Williams Hematology, 8th ed. McGraw Hill. 2010

Notes

第十六章　血管性紫癜

要点：

1. 过敏性紫癜以非血小板减少性皮肤紫癜、腹痛、关节炎、肾炎为临床特征。

2. 紫癜呈"可触性"，对称分布于四肢末端是过敏性紫癜的"皮损"特征。

3. 遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)是一种常染色体显性遗传性疾病。不仅累及皮肤，也可累及内脏，特征性的临床表现为长期、反复的鼻出血。

紫癜(purpura)是指由于血小板数量减少/功能异常、凝血因子缺乏/功能异常及血管异常等因素引起的血细胞经毛细血管壁渗入皮肤或皮下组织引起的损害。从血管内渗出的血液量决定了皮肤损害的大小及范围。少量的出血产生针尖样大小的红色皮损直径<2mm者称为瘀点，较多的出血引起皮肤紫癜或瘀斑(直径>10mm)。出血性损害的颜色取决于出血量的多少、出血部位的深浅，以及出血后经历的时间，浅表部位的出血初起通常为鲜红或深红色，较深部位的出血常常呈青紫色，随着时间的推移，可表现为深紫色、棕色、棕黄色。

血管异常引起的紫癜包括机械性紫癜、血管结构畸形(遗传性出血性毛细血管扩张症)、遗传性或获得性结缔组织疾病引起的紫癜、小血管性血管炎(血清病、过敏性紫癜)、副蛋白相关性紫癜(多发性骨髓瘤、冷球蛋白血症)、皮肤疾病相关性紫癜、感染相关性紫癜等。本章血管性紫癜主要介绍过敏性紫癜、遗传性出血性毛细血管扩张症及单纯性紫癜。

第一节　过敏性紫癜

过敏性紫癜(allergic purpura)是一种常见的血管变态反应性疾病，也称变应性皮肤血管炎(cutaneous vasculitis)，其发病机制主要是机体发生变态反应，导致毛细血管通透性及脆性增加，伴发小血管炎；以非血小板减少性皮肤紫癜、腹痛、关节炎、肾炎为临床特征。实验室检查无特异性。本病多见于儿童和青少年，男性多于女性，春、秋季发病居多。

【病因及发病机制】

（一）本病的病因尚不完全确定，可能的病因

1. 感染　溶血性链球菌等细菌引起的呼吸道感染、猩红热及其他局灶性感染；麻疹、水痘、风疹等病毒感染以及寄生虫感染等。

2. 食物　海产品(如鱼虾等)、禽、蛋、奶及其他类食物中的异种蛋白引起人体产生过敏反应。

3. 药物　抗生素类，包括青霉素、金霉素、氯霉素、链霉素及头孢菌素类抗生素等。解热镇痛药如：保泰松、水杨酸类、吲哚美辛等。奎宁类药物及其他如阿托品、磺胺类、异烟肼及噻嗪类利尿药等。

4. 其他　如花粉尘埃吸入、虫咬、疫苗注射、寒冷刺激等。

上述因素均可作为致敏因素，使机体产生变态反应，进而引起血管壁炎症反应。然而大多

数病例查不出所接触的具体过敏原。

（二）发病机制

本病的主要发病机制是蛋白质等大分子作为抗原刺激机体产生抗体，抗体与抗原结合成抗原-抗体免疫复合物，沉积在血管内膜下区域，激活补体，导致中性粒细胞的浸润并释放一系列炎性介质，释放的蛋白水解酶使血管内膜层损伤并断裂，引起血管炎症反应。此种炎性反应除见于皮肤、黏膜小动脉及毛细血管外，亦可累及肠道、肾脏及关节腔等部位小血管，引起相应的临床症状。小分子物质可作为半抗原与体内蛋白质结合成抗原，刺激机体产生抗体，此类抗体吸附于血管及其周围的肥大细胞。当上述半抗原再次进入体内时，即与肥大细胞上的抗体结合，产生免疫反应，导致肥大细胞释放一系列炎性介质，引起血管炎性反应。

（三）病理改变

本病的主要病理学改变是免疫复合物沉积于血管内膜下区，引起毛细血管及小动脉的无菌性血管炎性改变。血管壁纤维素样坏死，血管周围浆液渗出伴炎性细胞浸润。免疫荧光染色通常显示受累动脉壁有 IgA 沉积，肾脏受累者可出现局部增殖和坏死性血管炎，肾小球系膜血管 IgA 沉积。

【临床表现】 多数患者发病前 1～3 周有全身不适、低热、乏力及上呼吸道感染等症状，随之出现典型临床表现。以往曾将该病划分为：单纯皮肤型、腹型（Henoch 型）、关节型（Schönlein 型）、肾型、混合型等类型，实际上，应视为同一疾病的不同表现。

（一）皮肤

皮肤紫癜是本病主要表现。皮疹通常略高起皮肤，故称之为“可触性”紫癜，可为小型荨麻疹样或出血性皮疹，大小不等，呈紫红色，压之不褪色，可融合成片，严重时可融合成疱，甚至发生中心性坏死。最后呈棕色，一般 1～2 周内消退，紫癜累及的部位以四肢远端和臀部多见，躯干部少见，在膝、踝和肘关节周围皮肤紫癜最为密集，紫癜性皮损常呈对称性分布，分批出现。可伴荨麻疹，不痒或微痒。

（二）腹部症状（腹型或 Henoch 型）

腹部症状见于约 50% 的患者。腹部症状多在皮疹出现一周以内发生，少数患者腹部症状可在特征性的紫癜出现以前发生。最常见的症状为腹痛，可能由肠系膜血管炎引起。表现为阵发性脐周或下腹部绞痛，有时剧痛；腹痛部位可波及腹部任何部位，伴压痛但无腹肌紧张，反跳痛少见。腹痛的程度可类似于任何急腹症，同时伴有呕吐。约半数患者大便潜血阳性，甚或出现血便或呕血。小儿可发生肠套叠，甚至肠坏死。若腹痛症状出现在皮疹以前，易误诊为外科急腹症，如急性阑尾炎等。

（三）肾脏表现

肾脏受累主要表现为蛋白尿和血尿。在儿童，肾损害基本上属于一过性，但 10%～20% 的青少年和成人，可出现进行性的肾功能损害，少数病例可迁延数月或数年发展为慢性肾炎或肾病综合征。

（四）关节症状（关节型或 Schönlein 型）

见于 40% 的患者。表现为关节及关节周围肿胀，疼痛和触痛。膝、踝关节为最常受累部位，肩、腕、肘关节亦可累及。关节炎症状多为一过性，可有活动障碍，常呈游走性，反复发作者易误诊为风湿性关节炎。关节症状多在数日内消失而不遗留关节畸形。

（五）其他症状

病变累及脑组织者可出现各种神经精神症状。累及呼吸道时可出现咯血和胸膜炎症状。另外可出现视神经炎、吉兰-巴雷综合征、视网膜出血、蛛网膜下腔出血等，但很少见。

【实验室检查】 本病缺乏特异性实验室检查。

1. 毛细血管脆性试验 多数病例毛细血管脆性试验阳性。毛细血管镜下可见毛细血管扩

Notes

张,扭曲及渗出性炎性反应。

2. **尿常规检查** 血尿、蛋白尿、管型尿常见于肾型或混合型者。

3. **血小板** 计数、功能及凝血试验正常。

4. **大便常规检查** 有消化道症状者,大多大便潜血试验阳性。

5. **肾功能** 肾型及合并肾型表现的混合型,可有程度不等的肾功能受损,如血尿素氮升高、内生肌酐清除率下降等。

【诊断及鉴别诊断】

(一) 诊断标准

国内诊断标准,主要诊断依据如下:①发病前 1～3 周有低热、咽痛、全身乏力或上呼吸道感染症状;②典型下肢及臀部分批出现、对称分布、大小不等、斑丘疹样皮肤紫癜,可伴荨麻疹、水肿、多形性红斑;③病程中可有出血性肠炎、关节肿痛、蛋白尿和血尿;④血小板计数、功能及凝血功能检查正常;⑤病理呈血管炎样改变;⑥排除其他原因所致的血管炎及紫癜。

(二) 鉴别诊断

本病需与继发性变应性皮肤血管炎,原发免疫性血小板减少症,风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,肾小球肾炎,IgA 肾病等鉴别。腹部症状明显者还需与外科急腹症进行鉴别。由于本病的特殊临床表现及绝大多数实验室检查正常,鉴别诊断一般不难。

【治疗】

(一) 去除致病因素

包括防治上呼吸道感染,清除局部病灶(咽、扁桃腺炎症),驱除肠道寄生虫,避免摄入可能致敏的食物或药物。

(二) 一般治疗

轻症患者,支持治疗即可。包括卧床休息,注意水、电解质平衡及营养;大便隐血试验阳性患者,可嘱流质饮食。

(三) 药物治疗

1. 对症治疗

(1) 抗组胺药:有荨麻疹或血管神经性水肿者,可用抗组胺药物(异丙嗪、氯苯那敏、氯雷他定等)和静脉注射钙剂。

(2) 维生素 C 和芦丁等:可增加血管抗力,降低血管通透性。

(3) 腹痛者可用阿托品或山莨菪碱解痉止痛;呕吐严重者可用止吐药;伴发呕血、血便等消化道出血症状者可用西咪替丁、质子泵抑制剂等抑制胃酸分泌药治疗。肾型紫癜者可应用抗凝治疗。

2. 肾上腺糖皮质激素与免疫抑制剂

(1) 肾上腺糖皮质激素:有抑制抗原-抗体反应、减轻炎性渗出、降低血管通透性等作用,对胃肠道血管炎和重型过敏性紫癜有一定效果,可口服泼尼松 0.5～1mg/(kg·d),重症者可用氢化可的松 100～200mg/d,或地塞米松 5～15mg/d,静脉滴注。症状减轻后改口服。疗程视病情而定。对于有肾脏病变者,糖皮质激素疗效不明显。

(2) 免疫抑制剂:适用于肾型患者。可选用硫唑嘌呤、环磷酰胺或环孢素等治疗,服用数周或数月,用药期间应密切注意血象及肝肾功能变化及其他副作用。

【预后】 大部分儿童病例通常在 2 周内恢复,部分患者可反复发作,复发间隔时间数周至数月不等。多数预后良好,少数肾型患者可转为肾病综合征或慢性肾炎,约有 2% 的患者发展为终末期肾炎,预后较差。

Notes

第二节 遗传性出血性毛细血管扩张症

遗传性出血性毛细血管扩张症（hereditary hemorrhagic telangiectasia，HHT）是一种常染色体显性遗传性血管性疾病，其特征为皮肤、黏膜多部位的毛细血管扩张，引起鼻出血和其他部位出血。在西方国家，HHT 的发病率估计为 1/50 000。

【病因及发病机制】 HHT 为常染色体显性遗传，与 HHT 发病相关的基因有两种：一种定位在染色体 9q33～34，称 Endoglin 基因。Endoglin 是转化生长因子-β（TGF-β）的受体。另一种是定位于 12 号染色体的活化素受体样激酶 1（activin receptor-like kinase 1，ALK1）基因，该基因的蛋白表达产物为 TGF-β 的另一种形式的受体。这两种受体主要在血管内皮细胞表面表达。TGF-β 具有调节细胞分化和生长功能，在调节内皮细胞的增殖、分化及细胞外基质的组成和构建上起着重要的作用。因此，ENG 基因和 ALK1 基因的突变导致了 TGF-β 受体的突变，影响了 TGF-β 介导的信号通路的正常传导，从而导致血管发育不良而出现 HHT。

【临床表现】

1. **皮肤毛细血管扩张** 常常发生在 40 岁以前，一般直径 1～3mm 大小，分界明显，压之可褪色，这一点可与紫癜区别。毛细血管扩张最常见于面部、嘴唇、鼻腔、舌部、甲床和手部皮肤（手掌和足底处），通常不高出皮面，颜色鲜红或紫红。

2. **鼻出血** 是 HHT 最常见的症状（90%），这是由于毛细血管扩张性损害累及下鼻甲和鼻中隔而易于出血。1/3 的患者鼻出血不需要治疗；1/3 的患者呈中等度出血者仅需门诊处理；另 1/3 的患者由于出血严重，需入院治疗。鼻出血出现的年龄多在 35 岁以前。

3. **上消化道或下消化道出血** 系由于胃肠道毛细血管扩张所致。出血也可累及口腔、泌尿生殖系统。

4. **肺动静脉畸形（PAVM）** 部分 HHT 可出现 PAVM 从而导致明显的血液右向左分流，患者因此出现气促、发绀、疲倦、活动耐量降低、杵状指（趾）等临床表现。

【实验室和辅助检查】

1. **止血机制方面的实验室检查** 多无异常发现，部分患者可有束臂试验阳性，出血时间延长。

2. **毛细血管镜检查** 可见病变部位小血管扩张扭曲，或者许多管壁菲薄的扩张血管聚集成较大的血管团。内脏出血者在局部可见相应扩张的血管改变。

3. **影像学检查** HHT 合并 PAVM 者，胸部 X 检查可能发现一种“钱币”样阴影，但微小的病变常常被遗漏。随姿势（坐位或站位）改变的血液右向左分流增加，或随姿势变化引起相应的血氧饱和度的改变有助于肺动静脉畸形诊断。螺旋 CT 扫描诊断 PAVM 的敏感性较高。

4. **基因分析** 随着 HHT 致病基因的确定及多种点突变在 HHT 家系成员被发现，基因分析用于 HHT 的诊断和分型已得到重视和应用。通过点突变筛查，若明确与 ALK1 基因突变所致的 HHT，称之为Ⅱ型 HHT；若基因突变累及 Endoglin，则称之为Ⅰ型 HHT。

【诊断】 2000 年的国际 HHT 诊断标准如下：①鼻出血；②毛细血管扩张；③内脏受累；④阳性家族史。4 项中符合 3 项或以上者，可确诊；符合 2 项者为疑诊；仅满足 1 项者，则不能诊断。

【治疗】 本病无特殊治疗方法，以局部对症治疗为主。近期报道沙利度胺（thalidomide）能够改善 HHT 患者的出血症状。由于长期慢性鼻出血或消化道出血引起的缺铁性贫血者可补充铁剂。

第三节 单纯性紫癜

Notes

单纯性紫癜也叫女性易发青斑综合征（female easy bruising syndrome）。发病以女性为主，常

与月经周期有关。激素对血管和(或)周围组织的影响可能是单纯性紫癜的发病机制。若同时服用影响血小板功能的药物如非甾体类抗炎药可使此类紫癜加重。症状主要表现为轻微创伤后或自发性出现皮肤紫癜或瘀斑,通常不需治疗可自行消退。这类紫癜患者当遇到外科手术等应激状态时,并不会有过度出血的危险。

(侯　明)

推荐阅读文献

1. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, et al. Postgraduate Haematology. 6th ediation, Wiley-Blackwell. 2011:746-793
2. Andreoli TE, Benjamin IJ, Win EJ. Cecil Essentials of Medicine. 8th edition. Elsevier Science. 2010:555-564
3. Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Nat Med 2010 Apr, 16(4):420-428
4. Kanellopoulou T, Alexopoulou A. Bevacizumabin the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Expert opinion on biological therapy 2013 Sep, 13(9):1315-1323

Notes

第十七章　血小板疾病

要点：

1. 原发免疫性血小板减少症(ITP)主要的发病机制是免疫介导的血小板破坏过多以及血小板生成不足，导致血小板计数减少。ITP的诊断仍以临床排除性诊断为主，一线治疗包括糖皮质激素及大剂量免疫球蛋白。

2. 血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种以微血管内广泛血小板血栓形成为特征的血栓性微血管病，发病机制与血浆vWF缺乏或活性降低有关。临床上以典型的三联征多见(血小板减少，微血管病性溶血，神经系统损伤)。血浆置换是TTP治疗的首选。

3. 血小板功能障碍性疾病，是因血小板黏附、聚集、释放、促凝功能及花生四烯酸代谢缺陷而致的一组出血性疾病，包括先天性和后天获得性功能缺陷。

血小板在机体正常止血过程中起重要作用，血小板数量减少或功能异常，都可导致机体止血机制异常，发生出血。本章血小板疾病主要介绍血小板数量减少所致的出血性疾病：原发免疫性血小板减少症和血栓性血小板减少性紫癜，以及血小板功能障碍所致的出血性疾病。

第一节　原发免疫性血小板减少症

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia)，既往称特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura，ITP)，是临床上最常见的出血性疾病。本病的发生是由于患者对自身血小板抗原的免疫失耐受，产生免疫介导的血小板过度破坏和血小板生成不足，导致血小板减少。临床表现以皮肤黏膜出血为主，严重者可有内脏出血，甚至颅内出血，出血风险随年龄的增长而增加。部分患者仅有血小板减少，没有出血症状。另外，乏力和血栓风险增加是ITP患者易被忽视的临床表现。ITP的发病率约为5/10万～10/10万人口。男女发病率相近，育龄期女性发病率高于同年龄段男性，60岁以上人群的发病率为60岁以下人群的2倍。本节主要介绍成人ITP。

【病因与发病机制】 ITP的病因迄今未明。发病机制如下：

(一)体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏

ITP的发病机制与血小板膜糖蛋白(glycoprotein，GP)特异性自身抗体有关。将ITP患者血浆输给健康志愿者可造成后者一过性血小板减少。50%～70%的ITP患者血浆和血小板表面可检测到血小板膜GP特异性自身抗体。自身抗体靶抗原为血小板膜GP，主要包括血小板膜GPⅡb/Ⅲa，GPⅠbα。抗原致敏的血小板被单核巨噬细胞系统吞噬破坏。另外，ITP患者的细胞毒T细胞亦可直接溶解血小板。

(二)体液免疫和细胞免疫介导的血小板生成不足

血小板膜GP特异性自身抗体还可损伤巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板，造成ITP患者血小板生成不足；ITP患者的CD8+细胞毒T细胞可通过抑制巨核细胞凋亡，使血小板生成障

碍。另外,ITP 患者血清血小板生成素(thrombopoietin,TPO)水平相对不足,提示血小板生成不足是 ITP 发病的另一重要机制。

【临床表现】

(一) 出血倾向

成人 ITP 多起病隐袭。ITP 的出血多表现为紫癜,即皮肤黏膜瘀点、瘀斑。紫癜通常分布不均。出血多位于血液淤滞部位或负重区域的皮肤,如手臂压脉带以下的皮肤,机体负重部位如踝关节周围皮肤,以及易于受压部位包括腰带及袜子受压部位的皮肤。皮损压之不褪色。黏膜出血包括鼻出血、牙龈出血、口腔黏膜出血以及血尿;女性患者可以月经增多为唯一表现。严重的血小板减少可导致颅内出血,但<60 岁患者颅内出血发生率较低(1%左右)。成人 ITP 多呈反复发作过程,自发性缓解少见,每次发作可持续数周或数月,甚至迁延数年。患者病情可因感染等骤然加重,出现广泛、严重的皮肤黏膜及内脏出血。部分患者通过偶然的血常规检查发现血小板减少,无出血症状。

(二) 其他表现

乏力是 ITP 的常见临床症状之一,部分患者表现得更为明显。另外 ITP 不仅是一种出血性疾病,也是一种血栓前疾病。尤其见于部分伴有抗磷脂抗体或产生激活血小板的自身抗体的 ITP 患者。长期月经过多可出现失血性贫血。

(三) ITP

患者一般无脾大,脾大患者应首先排除其他疾病。

【实验室和特殊检查】

(一) 血小板

1. 血小板计数减少($<100\times10^9/L$),至少 2 次检测血小板减少。
2. 血小板平均体积大致正常,少数偏大。
3. 出血时间延长,血块退缩不良。
4. 血小板的功能一般正常,部分功能增强。

(二) 外周血涂片

白细胞、红细胞及血小板等血细胞形态无异常。

(三) 骨髓

骨髓巨核细胞数量正常或增加;巨核细胞成熟障碍,形态上表现为巨核细胞体积变小,胞浆内颗粒减少;有血小板形成的巨核细胞显著减少(<30%);红系及粒、单核系通常正常。

(四) 血浆血小板生成素(TPO)水平

与正常人无统计学差异。该指标可作为 ITP 和再生障碍性贫血鉴别的重要指标(后者 TPO 水平明显升高)。

(五) 血小板膜糖蛋白特异性自身抗体

部分 ITP 患者的血小板表面或血浆中可检测出血小板膜 GP 特异性自身抗体,包括抗 GPⅡb/Ⅲa、GPⅠb/Ⅸ等。GP 特异性自身抗体的检测通常采用单克隆抗体特异性捕获血小板抗原试验(monoclonal antibody immobilization of platelet antigen assay,MAIPA)。该方法具有较高特异性,对鉴别免疫性与非免疫性血小板减少有帮助。即使采用此类敏感的检测方法,仍有 40%的典型 ITP 无法检出血小板特异性自身抗体。

(六) 其他

长期慢性失血的患者可有程度不等的正常细胞或小细胞低色素性贫血。少数可发现自身免疫性溶血的证据(Evans 综合征)。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断要点

ITP 目前仍是临床排除性诊断,主要的诊断要点有:①至少 2 次化验血小板计数减少,血细

Notes

胞形态无异常；②体检脾脏一般不增大；③骨髓检查巨核细胞数正常或增多，有成熟障碍；④排除其他继发性血小板减少症。

（二）鉴别诊断

本病需排除假性血小板减少；遗传性或先天性血小板减少综合征；以及继发性血小板减少，如继发免疫性血小板减少，包括系统性红斑狼疮、药物性免疫性血小板减少、病毒感染（如HIV、HCV、CMV）所致血小板减少等；继发性非免疫性血小板减少，包括再生障碍性贫血、脾功能亢进、骨髓增生异常综合征、白血病等。另外，本病与过敏性紫癜不难鉴别。

（三）分型与分期

1. **新诊断的ITP** 指确诊后3个月以内的ITP患者。

2. **持续性ITP** 指确诊后3～12个月血小板持续减少的ITP患者。

3. **慢性ITP** 指血小板减少持续超过12个月的ITP患者。

4. **重症ITP** 指血小板$<10\times10^9/L$，且就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生了新的出血症状，且需要用其他升高血小板药物治疗或增加现有治疗的药物剂量。

5. **难治性ITP** 指满足以下所有三个条件的患者：脾切除无效或者复发；仍需治疗以降低出血风险；除外其他引起血小板减少症的原因，确诊为ITP。

【治疗】

（一）一般治疗

对于无明显出血倾向，血小板计数高于$30\times10^9/L$，并且无手术、创伤，不从事增加出血危险的工作或活动的ITP患者，发生出血的风险较小，可嘱临床观察暂不进行药物治疗。血小板低于$20\times10^9/L$者，应严格卧床，同时，避免使用任何引起或加重出血的药物，禁用血小板拮抗剂，有效地控制高血压及避免创伤等。

（二）急症的处理

用于血小板低于$10\times10^9/L$伴广泛、严重的出血症状者；疑有或已发生颅内出血者；以及近期将实施手术或分娩者。

1. **血小板输注** 成人按10～20单位/次给予，根据病情可重复使用（从200ml循环血中单采所得的血小板为1单位血小板）。有条件的地方尽量使用单采血小板。

2. **静脉输注丙种球蛋白（IVIg）** 常用剂量400mg/（kg·d）×5天；或1.0g/（kg·d）×2天。作用机制与单核巨噬细胞Fc受体封闭、抗体中和及免疫调节等有关。

3. **大剂量甲泼尼龙** 常用剂量1g/d，静脉注射3天，随后逐渐减量。可通过抑制单核-巨噬细胞功能而发挥治疗作用。

对于危及生命的严重出血上述治疗可同时应用。

（三）ITP的一线治疗

1. **肾上腺糖皮质激素** 成人ITP的一线治疗，近期有效率约接近80%。

常用泼尼松1mg/（kg·d），口服，分次或顿服。对治疗有反应的患者，血小板计数在用药一周后可见上升，2～4周达到峰值。待血小板升至正常或接近正常后，4～6周内快速减至最小维持量15mg/d。足量泼尼松应用4周无效，迅速减量至停药。也可使用口服大剂量地塞米松（HD-DXM），剂量40mg/d×4天，无效者可重复一次。应用时，注意监测血压、血糖的变化，预防感染，保护胃黏膜。

糖皮质激素可能的作用机制有：①减少自身抗体生成及减轻抗原抗体反应；②抑制单核-巨噬细胞系统对血小板的破坏；③降低毛细血管通透性，减轻出血症状；④刺激骨髓造血及血小板向外周血的释放等。

2. **静脉输注丙种球蛋白（IVIg）** 主要用于：①ITP的急症处理；②不能耐受肾上腺糖皮质激素或者脾切除前准备；③合并妊娠或分娩前。

Notes

（四）ITP的二线治疗

1. 脾切除　ITP患者脾切除的适应证包括：①正规糖皮质激素治疗无效，病程6个月以上；②糖皮质激素治疗有效，但减量或停药复发，或需较大剂量（15mg/d以上）维持者；③使用糖皮质激素有禁忌者。脾切除治疗的近期有效率约为60%～70%，长期有效率30%。通常在切脾后24～48小时，血小板计数快速增加，手术后10天左右，血小板计数可达峰值。约2/3的患者脾切除后不久或数年后复发，可能与存在副脾有关。故术中仔细探查副脾并予切除非常重要。

2. 药物治疗

（1）促血小板生成药物：主要包括：重组人血小板生成素（rhTPO）、TPO拟肽罗米司亭（romiplostim）以及非肽类TPO类似物艾曲波帕（eltrombopag）。此类药物起效快，但停药后疗效不能维持，需要进行维持治疗。药物相关的不良反应轻微，但需要特别关注血栓形成的风险。一般用于糖皮质激素治疗无效或难治性ITP患者。

（2）抗CD20单克隆抗体（利妥昔单抗）：利妥昔单抗为抗CD20的人鼠嵌合抗体，375mg/m^{2}静注，每周一次，连用四周。可与患者体内B淋巴细胞结合，引起Fc受体介导的细胞溶解，有效清除血液、淋巴结、脾脏以及骨髓中的B淋巴细胞，减少自身抗体生成。近期有效率60%，持续缓解率20%，中位起效时间5.5周。复发后再次应用利妥昔单抗，大部分患者仍然有效。活动性的乙型及丙型肝炎是利妥昔单抗治疗的禁忌证。应注意利妥昔单抗应用后的丙种球蛋白替代治疗，以降低感染风险。

（3）其他：长春新碱、环孢素A、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等免疫抑制剂，以及达那唑等药物，也可用于ITP的治疗，但多缺乏循证医学证据。

【预后】　大多数患者预后良好，但易复发，缓解期长短不一。各种感染可加重血小板减少。严重血小板减少者，可因脑或其他重要脏器出血而死亡。难治性ITP及老年ITP患者预后差。

第二节　血栓性血小板减少性紫癜

血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenic purpura，TTP）是一种弥散性血栓性微血管病。主要表现为微血管病性溶血、血小板减少以及微血管血栓形成，造成中枢神经系统、肾脏以及其他各器官的可逆性损害。最初由Moschcowitz在1924年描述，于1947年被正式命名为TTP。临床上以典型的三联征为多见：即血小板减少，微血管病性溶血，神经系统损伤；若同时伴有肾损害和发热，则为TTP经典的“五联征”。

【病因和发病机制】　现已证实TTP患者血管性血友病因子裂解蛋白酶（vWF-cleaving protease，vWF-cp，也叫ADAMTS13）缺乏或活性降低所致。根据具体发病机制不同，可分为先天性TTP与获得性TTP，前者也称为Upshaw-Schulman综合征，与遗传性ADAMTS13缺乏和活性降低有关；多数获得性TTP病因不明，称为特发性TTP，少数继发于妊娠、药物、自身免疫性疾病、严重感染、肿瘤、造血干细胞移植等称为继发性TTP。

血管性血友病因子（vWF）在血浆中以分子量为50万～2000万道尔顿的多聚体形式存在。生理情况下，vWF被不同的蛋白水解酶水解，其中重要的蛋白水解酶为ADAMTS13。先天性TTP患者缺乏ADAMTS13。在缺乏家族史的获得性TTP，通常存在可以抑制ADAMTS13活性的抗体，多为IgG型抗体。由于ADAMTS13缺乏，不能正常降解超大分子vWF（UL-vWF），聚集的UL-vWF具有超强的黏附能力，促进血小板黏附与聚集，在微血管内形成广泛的血小板血栓，血小板消耗性减少，继发出血；微血管管腔狭窄，出现受累组织器官损伤或功能障碍；红细胞通过狭窄的管腔时被破坏，出现溶血。由于这一过程不激活凝血级联反应途径，故患者PT和APTT正常。

Notes

【病理】 TTP典型的病理损害是终末小动脉和毛细血管内血栓形成。血栓由血小板、vWF和少量纤维蛋白构成。在毛细血管内膜下层或动脉的内膜与肌层之间,有透明样物质沉积。内膜下损害是TTP最具特征性的组织病理学特点。血栓形成可见于脑、肾、胰腺、心脏、脾脏和肾上腺甚或全身各部位,小血管中的血栓造成管腔狭窄,红细胞易被撕裂而破碎。

【临床表现】 TTP可发生于任何年龄,多为15~50岁,女性多见。典型TTP的临床表现包括五联征,即微血管病性溶血、血小板减少、神经系统症状及体征、肾损害、发热。并非所有患者均具有五联征表现。出血和神经精神症状为该病最常见的表现。出血以皮肤黏膜和视网膜出血为主,严重者可发生内脏及颅内出血。神经精神症状可表现为头痛、意识紊乱、淡漠、失语、惊厥、视力障碍、谵妄、偏瘫和昏迷等,变化多端。50%患者有发热。微血管病性溶血表现为皮肤、巩膜黄染,尿色加深。肾脏表现有蛋白尿、血尿和不同程度的肾功能损害。

【实验室和辅助检查】

（一）血象

可见不同程度贫血,尤其是特征性的微血管病性红细胞破坏,血涂片检查显示红细胞嗜多色性,点彩样红细胞,有核红细胞及破碎红细胞,破碎红细胞大于2%。网织红细胞计数增高并与贫血程度平行。血小板多<50×10^9/L,急性发作期常<20×10^9/L,甚或<10×10^9/L;可有中度白细胞减少或周围血涂片出现不成熟粒细胞。

（二）溶血

以血管内溶血为特征,血LDH升高(400~1000U/L);结合珠蛋白浓度降低;非结合胆红素浓度升高。常常有血红蛋白尿、镜下血尿、轻度氮质血症、肝功能异常等。

（三）出凝血时间

出血时间延长。一般无典型DIC实验室改变,纤维蛋白降解产物可有轻度增加。vWF多聚体分析可见UL-vWF。

（四）ADAMTS13活性分析

健康成人血浆ADAMTS13活性水平为50%~178%。在遗传性TTP,ADAMTS13活性完全缺乏或严重减低(低于5%);在获得性特发性TTP的初起发病及后期复发阶段,可有ADAMTS13活性明显降低或缺乏,同时血浆中可检测到该酶的抗体;而继发性TTP通常不存在ADAMTS13活性严重缺乏。因此,该检查对于TTP诊断的特异性和敏感性尚存在疑问,但作为TTP预后评估是有价值的。

【诊断和鉴别诊断】 TTP的诊断不具特异性,临床主要根据特征性的五联征表现作为诊断依据。Coombs试验阴性的微血管病性溶血性贫血(血涂片镜检发现破碎红细胞)和血小板减少是诊断TTP的基本条件,但需排除其他原因,包括DIC、癌症、药物、急性高血压等。vWF多聚体分析发现UL-vWF、ADAMTS13活性降低均有助于诊断。

鉴别诊断包括:①溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome,HUS):HUS是一种局限性地主要累及肾脏的血栓性微血管病,儿童发病率高。发病前有感染病史,尤其是大肠埃希菌O157:H7菌株感染。该病主要累及肾脏,出现少尿、高血压、严重肾损害等,神经系统症状少见。血浆ADAMTS13活性常在正常范围,而TTP多存在ADAMTS13活性缺乏或降低,可以鉴别。②妊娠期高血压疾病:在妊娠期高血压疾病的先兆子痫或子痫期,患者可出现许多类似于TTP的症状。少数妊娠妇女在妊娠后期或分娩期可出现所谓的HELLP综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet counts, HELLP),表现有溶血,肝酶增高,血小板计数降低。该综合征可在胎儿和胎盘娩出后好转。③活动性系统性红斑狼疮伴免疫性血小板减少和血管炎。④严重的原发免疫性血小板减少症伴自身免疫性溶血性贫血,即Evans综合征。⑤阵发性睡眠性血红蛋白尿。⑥DIC。

Notes

【治疗】

（一）血浆置换和输注新鲜冰冻血浆

血浆置换为首选治疗,在血浆置换或血浆输注疗法尚未应用时,TTP 的死亡率高达 90% 左右,多在发病 3 个月内死亡,而随着血浆置换疗法广泛应用于临床,80% 以上的患者可获得生存。置换液应选用新鲜血浆或新鲜冰冻血浆(fresh-frozen plasma,FFP)。血浆置换的机制可能包括:①去除异常的 vWF 多聚体、ADAMTS13 自身抗体和血小板聚集因子及循环免疫复合物;②补充 ADAMTS13。由于 TTP 病情凶险,诊断明确或高度怀疑本病时,应即刻开始治疗。目前推荐以新鲜冰冻血浆置换为主,建议开始置换 3 天,以 1～1.5 倍血浆体积进行置换,在难治性 TTP 或伴严重并发症如神经系统及心脏症状时,血浆置换需一天两次。直至疾病缓解(血小板计数、血红蛋白及 LDH 水平恢复正常)。

血浆输注在血浆置换疗法开始前可以产生短暂的治疗效果,但是一般不主张采用单独的血浆输注治疗。如因条件限制,无法立即进行血浆置换时,在患者可以耐受大量液体负荷条件下,应进行大剂量的新鲜或新鲜冰冻血浆输注[30ml/(kg·d)],最常见的并发症为急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury,TRALI)。血浆输注更适用于先天性或遗传性 TTP。

（二）其他疗法

1. 糖皮质激素治疗　除了血浆置换,标准一线治疗还包括糖皮质激素。糖皮质激素治疗的机制可能是抑制了 ADAMTS13 自身抗体的作用。病情急性发作时,推荐可与血浆置换联用,静脉用甲泼尼龙 1g/d,连用 3d,或口服泼尼松 1mg/(kg·d)。然而糖皮质激素对严重的肾脏功能衰竭,大肠埃希菌 O157:H7 菌株感染史或疑似药物相关的患者无效。

2. 利妥昔单抗(抗 CD20 单抗)　抗 CD20 单抗是一种人鼠嵌合的单克隆抗体,可与 B 淋巴细胞膜的 CD20 抗原特异性结合,引发 B 细胞溶解,从而降低 ADAMTS13 IgG 抗体滴度,提高 ADAMTS13 活性,达到治疗的目的。一般在治疗早期即可发挥作用,使用后 2 周,血小板计数开始升高。疾病缓解后 1 年内利妥昔单抗可起到预防复发作用,但随着 B 淋巴细胞重建,疾病开始出现复发。

【预后】　在血浆置换疗法以前,TTP 患者死亡率达 90%。即使实行血浆置换治疗,报道的死亡率仍有 15%～20%。老年 TTP 患者死亡率相对较高。TTP 经治疗后达到临床缓解的患者,10 年内仍有复发的可能性,但复发性 TTP 的死亡率明显低于初发病例。

第三节　血小板功能障碍性疾病

由血小板功能异常所致的出血性疾病称血小板功能障碍性疾病,是一组因血小板黏附、聚集、释放、促凝功能及花生四烯酸代谢缺陷而致的出血性疾病。包括先天性和后天获得性功能缺陷,其临床表现一般为轻度至中度黏膜出血,患者外伤或手术时可出现严重出血,如果发生在组织,如脑组织,可引起颅内出血,造成严重的后果。血小板功能异常可分为先天性以及获得性。

一、先天性血小板功能障碍性疾病

血小板止血功能与血小板质膜、血小板贮存颗粒、花生四烯酸代谢、磷脂酰肌醇代谢及钙离子动员等因素密切相关,其中任一环节出现异常均可能引起血小板功能障碍而导致出血。表 6-17-1 列出了遗传性血小板功能缺陷性疾病的分类及主要结构功能异常。简单介绍几种先天性血小板功能障碍性疾病。

1. 巨大血小板综合征(Bernard-Soulier syndrome)　呈常染色体不完全隐性遗传,杂合子无症状,但实验室检查可发现异常。本病的缺陷是血小板膜糖蛋白Ⅰb(GPⅠb)缺乏所致的黏

Notes

表 6-17-1 先天性血小板功能缺陷性疾病的分类及主要异常

主要缺陷性质	疾病
血小板血管壁作用缺陷	黏附疾病:巨大血小板综合征:GPⅠb、GPⅨ和GPⅤ异常 血管性血友病:vWF 异常 血小板型血管性血友病:GPⅠb 异常 对胶原反应缺陷:GPⅠa/Ⅱa、GPⅣ或GPⅥ异常
血小板-血小板作用缺陷	聚集疾病:血小板无力症:GPⅡb/Ⅲa 异常 无纤维蛋白原血症
血小板释放缺陷	贮存池病 花生四烯酸代谢异常 钙转运异常
血小板凝血活性异常	单纯 PF_3 缺陷(极少见)

附功能异常。血小板计数可轻至中度减少,外周血涂片血小板体积巨大,部分血小板直径可达 2.5~8μm(正常 1~4μm),大似淋巴细胞。出血时间显著延长,血块收缩正常,凝血酶原消耗减少,血小板黏附功能降低。血小板聚集试验对腺苷二磷酸(ADP)、肾上腺素、胶原聚集正常,但瑞斯脱霉素及人或牛 vWF 不能使血小板聚集。无特效治疗,重症者可输血小板。

2. 血小板无力症(Glanzmann thrombocytasthenia,GT) 呈常染色体隐性遗传。本病的缺陷是血小板膜 GPⅡb/Ⅲa 缺乏致血小板不能聚集。患者多于婴幼期发病,出血轻重不等,为皮肤瘀点、紫癜或瘀斑,反复鼻出血,外伤或手术后可出血不止。血小板计数正常或略增加,血涂片中血小板分散,不凝聚成堆,体积正常或部分略偏大,颗粒减少或有空泡。出血时间延长,血块不收缩或收缩不良。对玻璃珠黏附率减低,对 ADP、肾上腺素、5-羟色胺、胶原、凝血酶都不发生聚集反应,但对瑞斯脱霉素或牛纤维蛋白原聚集反应则正常。无特效治疗方法,唯一有效的止血方法是输血小板。

3. 贮存池病(storage pool disease;SPD) 为常染色体遗传。基本缺陷是血小板的致密颗粒缺乏和/或 α-颗粒缺乏。临床表现一般出血程度较轻。实验室检查:出血时间延长。血小板聚集对 ADP 或肾上腺素第一聚集波正常,第二聚集波减弱或消失(即无继发聚集)。

二、获得性血小板功能障碍性疾病

获得性血小板功能障碍性疾病是指多种原因导致的血小板功能异常,可分药物及全身系统疾病两方面。

1. 药物所致的血小板功能障碍 多种药物可以损害血小板的功能,一部分药物抑制血小板功能是其治疗作用,用于抗血栓治疗或预防血栓形成,另一部分药物血小板功能异常为药物相关的不良反应。如阿司匹林、吲哚美辛、保泰松及磺吡酮等药物,通过抑制前列腺素的合成(抑制花生四烯酸代谢),抑制血小板功能。双嘧达莫、咖啡因、氨茶碱等药物通过抑制血小板磷酸酯酶活性,增加血小板内 cAMP 浓度,抑制血小板聚集。另外,抗凝剂(肝素)、β-内酰胺类抗生素等也可影响血小板功能。治疗方面除了止血措施外,必要时输新鲜血小板,更重要的是找出并及时停用致病的药物。

2. 系统性疾病所致的血小板功能障碍 慢性肝、肾疾病,心肺旁路手术,慢性骨髓增殖性疾病,骨髓增生异常综合征,异常球蛋白血症、自身免疫性疾病等均可发生血小板功能异常性出血。治疗时应首先治疗原发病,辅以相应的止血措施,必要时输注新鲜血小板。

(侯 明)

Notes

推荐阅读文献

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010, 115: 168-186
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011, 117: 4190-4207
3. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2010, 115: 1500-1511
4. Marie Scully, Beverley J Hunt, Sylvia Benjamin, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic Microangiopathies. British Journal of Haematology, 2012, 158: 323-335

Notes

第十八章 凝血功能障碍性疾病

要点：

1. 凝血功能障碍性疾病系指凝血因子缺乏或功能异常所致的出血性疾病。大致可分为先天性或遗传性和获得性两类。

2. 血友病是最常见的基因缺陷所引起的遗传性凝血功能障碍性疾病，可分为血友病A和B，血友病A更为多见，常见于男性患者，女性患者极其罕见。治疗上以替代治疗为主。

3. 血管性血友病（von Willebrand disease，vWD）是一种由于血浆vWF缺陷所致的常染色体遗传性出血性疾病，多为显性遗传。获得性血管性血友病可在多种疾病的基础上发生，少数患者可无基础疾病。

血液从流动的液体状态变成不能流动的胶冻状凝块的过程为血液凝固简称凝血（coagulation）。凝血功能障碍性疾病系指凝血因子缺乏或功能异常所致的出血性疾病。大致可分为先天性或遗传性和获得性两类。前者与生俱来，多为单一性凝血因子缺乏，如血友病等；后者发病于出生后，常存在明显的基础疾病，多为复合性凝血因子减少，如维生素K依赖凝血因子缺乏症等。

第一节 血 友 病

血友病（hemophilia）是一组由于缺乏凝血因子Ⅷ（血友病A）或Ⅸ（血友病B）所引起的性联隐性遗传性疾病。该病常见于男性，女性血友病患者极其罕见。血友病A的发病率约6倍于血友病B。欧美国家的发病率约为5/10万～10/10万人口；国内尚缺乏系统的调查，一般估计是4/10万～6/10万人口，其中血友病A约3/10万～4/10万人口；血友病B约1.2/10万～1.5/10万人口。在西方遗传性凝血因子障碍所致的出血性疾病中，血友病A为仅次于血管性血友病的第二种常见的凝血因子功能障碍性疾病。

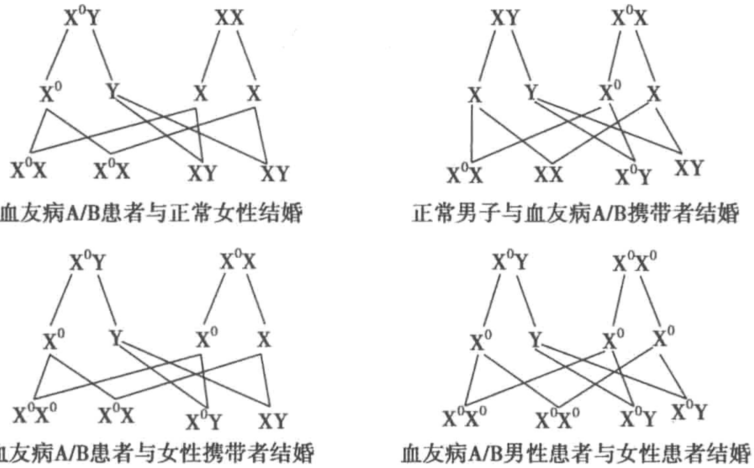
【病因与发病机制】 血友病A/B为典型的性联隐性遗传，缺陷的基因（因子Ⅷ/Ⅸ基因）位于X染色体上。在缺乏正常FⅧ/Ⅸ等位基因的男性患者，临床上表现出血友病的症状。

因子Ⅷ基因长186kb，含有26个外显子。因子Ⅷ基因缺陷的类型包括FⅧ基因大片段缺失、阅读框架移位、剪接错误、错义突变、无义突变及倒位等。上述缺陷是导致血友病A临床表型的分子基础。基因缺陷的类型往往与血友病的临床表现严重度有某种程度的联系。在重型血友病A，基因倒位的发生率约占50%左右；而在轻-中型血友病A，核苷酸的错义突变发生率约86%。由于FⅧ基因倒位在重型血友病发生率高，而且在家系中遗传较为恒定，因此检测分析重型血友病A家系中的FⅧ基因倒位，可用于血友病A的携带者检测及产前诊断。绝大多数血友病B患者存在因子Ⅸ（FⅨ）基因突变，导致FⅨ功能异常和活性缺乏。

血友病A的凝血异常主要是由于因子Ⅷ凝血活性部分（FⅧ：C）异常，导致内源性凝血途径

障碍。正常情况下血浆FⅧ:C(因子Ⅷ参与血液凝固的部分)与血管性血友病因子(vWF)形成复合物。vWF作为FⅧ:C的载体,对Ⅷ:C起稳定作用。在内源性凝血途径,FⅧ:C被因子Ⅹa或凝血酶蛋白水解激活为FⅧa,FⅧa作为辅因子可使得FⅨa介导的FⅩ活化的速率提高10 000倍,因此,大大提高了血液凝固的速率和效率。

【遗传规律】 由于血友病患者的Y染色体正常,故其儿子不会罹患血友病;而其所有的女儿,由于被遗传了病变的X染色体,将成为FⅧ/Ⅸ基因缺陷的携带者。图6-18-1为血友病遗传规律。



注：XY正常男性；XX正常女性；X^0Y血友病A/B男性患者；
X^0X血友病A/B女性携带者；X^0X^0血友病A/B女性患者

图6-18-1　血友病A/B遗传规律

【临床表现】

(一) 出血

出血的轻重与血友病类型及相关因子缺乏程度有关。血友病A出血较重,血友病B则较轻。血友病的出血程度常常与FⅧ:C或FⅨ:C缺乏程度平行。按血浆FⅧ:C的活性,可将血友病A分为3型:①重型:FⅧ:C活性低于1%;②中型:FⅧ:C活性1%～5%;③轻型:FⅧ:C活性6%～30%。

血友病的出血多为自发性或轻度外伤、小手术后(如拔牙、扁桃体切除)出血不止,且具备下列特征:①与生俱来,伴随终身;②常表现为软组织或深部肌肉内血肿;③负重关节如膝、踝关节等反复出血甚为突出,最终可致关节肿胀、僵硬、畸形,可伴骨质疏松、关节骨化及相应肌肉萎缩(血友病关节)。

(二) 血肿压迫症状及体征

血肿压迫周围神经可致局部疼痛、麻木及肌肉萎缩;压迫血管可致相应供血部位缺血性坏死或淤血、水肿;口腔底部、咽后壁、喉及颈部出血可致呼吸困难甚至窒息;压迫输尿管致排尿障碍;腹膜后出血可引起麻痹性肠梗阻。

【实验室检查】

(一) 筛选试验

出血时间、凝血酶原时间、血小板计数、血小板聚集功能正常,APTT延长,但APTT不能鉴别血友病的类型。

(二) 临床确诊试验

FⅧ活性测定辅以FⅧ:Ag测定和FⅨ活性测定辅以FⅨ:Ag测定可以确诊血友病A和血友病B,同时根据结果对血友病进行临床分型;同时应行vWF:Ag测定(血友病患者正常)可与血

管性血友病鉴别。

(三)基因诊断试验

主要用于携带者检测和产前诊断,目前用于基因分析的方法主要有DNA印迹法、限制性内切酶片段长度多态性等。产前诊断可在妊娠第10周左右进行绒毛膜活检确定胎儿的性别及通过胎儿的DNA检测致病基因;在妊娠的16周左右行羊水穿刺。

【诊断和鉴别诊断】 根据自幼发病、反复严重的出血,尤其是关节出血的临床表现;结合性联隐性遗传家族史;男性发病等特点,血友病A和B的临床诊断常不难做出。但需实验室检查以确诊。对轻型血友病A,需要与男性重型血管性血友病(vWD)鉴别。在vWD,出血时间延长;不仅Ⅷ:C降低,vWFAg、vWF瑞斯托霉素辅因子活性也降低。血友病出血累及关节时,有时易误诊为风湿性关节炎、关节结核或其他关节病,鉴别诊断时应注意。

【治疗】 治疗原则:是以替代治疗为主的综合治疗:①加强自我保护,预防损伤出血极为重要;②尽早有效地处理患者出血,避免并发症的发生和发展;③禁用阿司匹林、非甾体类抗炎药及其他可能干扰血小板聚集的药物;④家庭治疗及综合性血友病诊治中心的定期随访;⑤出血严重患者提倡预防治疗。

(一)替代疗法

目前血友病的治疗仍以替代疗法为主,即补充缺失的凝血因子,它是防治血友病出血最重要的措施。替代疗法的原则是根据FⅧ或FⅨ的半衰期、稳定性以及出血严重程度、手术大小及范围,针对性地选择合适的血液制品,剂量和给药方法。主要制剂有基因重组的纯化FⅧ、FⅧ浓缩制剂、新鲜冰冻血浆、冷沉淀物(FⅧ浓度较血浆高5~10倍)以及凝血酶原复合物等。

FⅧ及FⅨ的半衰期分别为8~12小时及18~24小时,故补充FⅧ需连续静脉滴注或每日2次;FⅨ每日1次即可。

FⅧ及FⅨ剂量:每千克体重输注1U FⅧ能使体内FⅧ:C水平提高2%;每千克体重输注1U FⅨ能使体内FⅨ:C水平提高1%。最低止血要求FⅧ:C或FⅨ水平达20%以上,出血严重或欲行中型以上手术者,应使FⅧ或FⅨ活性水平达40%以上。

凝血因子的补充一般可采取下列公式计算:

FⅧ剂量(IU)=体重(Kg)×所需提高的活性水平(%)÷2。

FⅨ剂量(IU)=体重(Kg)×所需提高的活性水平(%)。

血友病患者反复输注血液制品后会产生FⅧ或FⅨ抑制物,其发生率大约为10%。通过检测患者血浆FⅧ或FⅨ抑制物滴度可确定,主要通过免疫抑制治疗(包括糖皮质激素、静脉注射人免疫球蛋白等)及旁路治疗来改善出血,后者包括使用凝血酶原复合物及重组人活化因子Ⅶ(rFⅦa)。rFⅦa具有很好的安全性,常用剂量是90μg/kg,每2~3小时静脉注射,直至出血停止。

(二)其他药物治疗

1. 去氨加压素(desmopressin,DDAVP) 是一种半合成的抗利尿激素,可促进内皮细胞释放储存的vWF和FⅧ。常用剂量为0.3μg/kg,置于30~50ml生理盐水内快速滴入,每12小时1次。

2. 抗纤溶药物 通过保护已形成的纤维蛋白凝块不被溶解而发挥止血作用。常用的有氨基己酸和氨甲环酸等。但有泌尿系出血和休克、肾功能不全时慎用或禁用纤溶抑制品。

(三)家庭治疗

血友病患者的家庭治疗在国外已广泛应用。除有抗FⅧ:C抗体、病情不稳定、小于3岁的患儿外,均可安排家庭治疗。血友病患者及其家属应接受有关疾病的病理、生理、诊断及治疗知识的教育,家庭治疗最初应在专业医师的指导下进行。除传授注射技术外,还包括血液病学、矫形外科、精神、心理学、物理治疗以及艾滋病、病毒性肝炎的预防知识等。

Notes

(四) 外科治疗

有关节出血者应在替代治疗的同时,进行固定及理疗等处理。对反复关节出血而致关节强直及畸形的患者,可在补充足量 FⅧ或 FⅨ的前提下,行关节成型或人工关节置换术。

(五) 基因疗法

已有实验研究成功将 FⅧ及 FⅨ合成的正常基因,通过载体以直接或间接方式转导入动物模型体内的方法,以纠正血友病的基因缺陷,生成具有生物活性的 FⅧ或 FⅨ。但应用于临床有待进一步的探索和研究。

【预防】 由于本病目前尚无根治方法,因此预防更为重要。血友病的出血多数与损伤有关,预防损伤是防止出血的重要措施之一,医务人员应向患者家属、学校、工作单位及本人介绍有关血友病出血的预防知识。对活动性出血的患者,应限制其活动范围和活动强度。一般血友病患者,应避免剧烈或易致损伤的活动、运动及工作,减少出血的危险;建立遗传咨询,严格婚前检查,加强产前诊断,是减少血友病发生的重要方法。

第二节　血管性血友病

血管性血友病(von Willebrand disease,vWD)是一种由于血浆 vWF 缺陷所致的常染色体遗传性出血性疾病,多为显性遗传。该病最先由 von Willebrand 在 1926 年报道。以自幼发生的出血倾向、出血时间延长、血小板黏附性降低、瑞斯托霉素诱导的血小板聚集缺陷,及血浆 vWF 抗原缺乏或结构异常为特点。其发病率约 1/1000～10/1000。获得性血管性血友病可在多种疾病的基础上发生,少数患者可无基础疾病。

【病因和发病机制】 vWF 主要存在于内皮细胞、巨核细胞及血小板,其主要生理功能是:①与FⅧ:C 以非共价键结合成 vWF-FⅧ:C 复合物。vWF 增加 FⅧ:C 稳定性、防止其降解,并促进其生成及释放。②vWF 在血小板与血管壁的结合中起着重要的桥梁作用。血小板活化时,vWF 的一端与血小板糖蛋白Ⅰb 结合,另一端则与受损伤血管壁的纤维结合蛋白及胶原结合,使血小板能牢固地黏附于血管内皮。根据 vWD 发病机制,vWD 可分为三种类型:1 型和 3 型 vWD 为 vWF 量的缺陷,2 型 vWD 为 vWF 质的缺陷。2 型 vWD 又可分为 2A、2B、2M 和 2N 四种亚型。

vWF 基因位于 12 号染色体短臂末端,当其缺陷时,vWF 生成减少或功能异常,伴随 FⅧ:C 中度减低,血小板黏附、聚集功能障碍。

获得性血管性血友病涉及多种发病机制。最常见的是产生具有抗 vWF 活性的抑制物,主要为 IgG;其次为肿瘤细胞吸附 vWF,使血浆 vWF 减少;另外,抑制物可与 vWF 的非活性部位结合形成复合物,加速其在单核-巨噬细胞系统的破坏。

【临床表现】 出血倾向是本病的突出表现。与血友病比较,其出血在临床上有以下特征:①出血以皮肤黏膜为主,如鼻出血、牙龈出血、瘀斑等,外伤或小手术(如拔牙)后的出血也较常见;②男女均可发病,女性青春期患者可有月经过多及分娩后大出血;③出血可随年龄增长而减轻,此可能与随着年龄增长而 vWF 活性增高有关;④自发性关节、肌肉出血相对少见,由此致残者亦少。

【实验室检查】

1. 出血筛选检查　包括全血细胞计数、APTT/PT、血浆纤维蛋白原测定。筛选检查结果多正常或仅有 APTT 延长且可被正常血浆纠正。

2. 诊断实验　血浆 vWF 抗原测定(vWF:Ag),血浆 vWF 瑞斯托霉素辅因子活性(vWF:RCo)以及血浆 FⅧ凝血活性(FⅧ:C)测定。有一项或一项以上诊断实验结果异常者,需进行以下分型诊断实验。

3. vWD 分型诊断实验　包括①血浆 vWF 多聚体分析;②瑞斯托霉素诱导的血小板聚集

Notes

(RIPA);③血浆 vWF 胶原结合试验(vWF:CB);④血浆 vWF 因子Ⅷ结合活性(vWF:FⅧB)。

对有明确出血史或出血性疾病家族史患者,建议分步进行上述实验室检查,以明确 vWD 诊断并排除其他出血相关疾病。

【诊断与分型】

(一) 诊断要点

1. 有或无家族史,有家族史者多数符合常染色体显性或隐性遗传规律。
2. 有自发性出血或外伤、手术后出血增多史,并符合 vWD 临床表现特征。
3. 血浆 vWF:Ag<30% 和/或 vWF:RCo<30%;FⅧ:C<30% 见于 2N 型和 3 型 VWD。
4. 排除血友病、获得性 vWD、血小板型 vWD、遗传性血小板病等。

(二) 鉴别诊断

本病根据 vWFAg 测定可与血友病 A、B 鉴别,根据血小板形态可与巨血小板综合征鉴别。

(三) 分型

VWD 分型诊断参见下表(表 6-18-1)。

表 6-18-1 血管性血友病的常见分型

类型	特点
1 型	vWF 量的部分缺乏
2 型	vWF 质的异常
2A 型	缺乏高-中分子量 vWF 多聚体,导致血小板依赖性的功能减弱
2B 型	对血小板膜 GPⅠb 亲和性增加,使高分子量 vWF 多聚体缺乏
2M 型	vWF 依赖性血小板黏附能力降低,vWF 多聚体分析正常
2N 型	vWF 对因子Ⅷ亲和力明显降低
3 型	vWF 量的完全缺失

【治疗】 治疗的目的是纠正出血和血液凝固的异常。轻型无症状患者不需要治疗。对于Ⅰ型 vWD 有明显皮肤、黏膜出血或进行拔牙等小手术者,可用 1-去氨基-8D 精氨酸血管加压素(DDAVP)治疗,能提高 vWF 活性及Ⅷ:C 活性 2~3 倍,缩短出血时间。DDAVP 不适合于 2B 型 vWD;3 型 vWD 对 DDAVP 治疗无效;止血需输入 vWF 浓缩剂。推荐剂量:0.3μg/kg,稀释于30~50ml 生理盐水中,缓慢静脉注射(至少 30 分钟)。间隔 12~24 小时可重复使用,但多次使用后疗效下降。DDAVP 副作用有面部潮红、头痛、心率加快等,反复使用可发生水潴留和低钠血症,需限制液体摄入;对有心脑血管疾病的老年患者慎用。出血严重者或 vWD 欲进行较大外科手术者,可输入血浆制品如中纯度因子Ⅷ浓缩剂(含大分子量 vWF 多聚体),冷沉淀物等。该病禁用阿司匹林、保泰松、双嘧达莫、噻氯匹定等血小板功能抑制药物。

第三节 维生素 K 缺乏症

维生素 K 在凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ翻译后的修饰中具有重要作用。上述维生素 K 依赖凝血因子氨基末端谷氨酸残基转化成 γ-羧基谷氨酸残基的酶促反应过程需要维生素 K 作为辅基,γ-羧基谷氨酸残基对于维生素 K 依赖凝血因子的金属离子结合特性是必需的。由于维生素 K 缺乏或拮抗剂的应用,维生素 K 依赖因子处于"去羧基化"的异常形式,不能与 Ca^{2+} 结合,影响或干扰了金属离子介导的该类凝血因子与磷脂颗粒或细胞膜的结合,从而减弱或损害了血液凝固过程,临床上出现出血症状。

维生素 K 是一种脂溶性维生素,饮食是其主要来源。绿叶蔬菜富含维生素 K_1,通过肠道细

Notes

菌合成的维生素 K_2 也为人体维生素 K 的来源之一。人体从饮食中需要的维生素 K 每天大约 100～200μg。维生素 K 的主要吸收部位为回肠，胆汁酸盐有助于维生素 K 吸收。体内贮存的维生素 K 在缺乏食物补充情况下，一周内可被耗竭。

引起维生素 K 缺乏的因素包括：①合成减少：严重肝病可引起多种凝血因子合成障碍，其中以因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏最常见；②摄入不足或吸收减少：严格限制脂肪类食物摄入；长期口服抗生素；胆道疾病等导致维生素 K 吸收减少；③维生素 K 拮抗剂的应用：如香豆素类药物的使用，误服灭鼠药等。

维生素 K 缺乏的临床表现为皮肤瘀点、瘀斑、黏膜出血；外伤、手术后渗血不止；也可有血尿、胃肠道出血者。误服灭鼠剂或香豆素类药物过量者，出血症状常较重，部位更为广泛。实验室特点主要为 PT、APTT 延长，TT 正常，因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ活性明显降低。维生素 K 缺乏症的治疗取决于临床出血表现及程度。如果有严重的内出血或 PT 时间显著延长，可静脉给予维生素 K_1 10～15mg/d 及输入新鲜冷冻血浆或凝血酶原复合物。维生素 K 静脉内给药偶有过敏反应，应注意。

第四节　严重肝病与出血

在严重肝病，几乎止血功能的每一方面都有可能受到损害，这是由于肝脏对凝血、抗凝血因子的生物合成及清除功能衰减所致。止血方面的异常包括血小板数目减少、血小板功能障碍、血管内凝血、纤溶亢进等。分类见表 6-18-2。

表 6-18-2　肝脏疾病止血和凝血异常

凝血因子和抗凝血因子合成减少	包括凝血因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ、ⅩⅢ、前激肽释放酶、高分子量激肽原、抗纤溶酶、AT、肝素辅因子Ⅱ(HCⅡ)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)
生物合成异常	异常纤维蛋白原、因子Ⅴ、Ⅷ；因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的异常抑制剂同系物
清除减低	纤维蛋白原单体、FDP、血小板因子 3(PF_3)、活化的因子Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、纤溶酶原激活物
凝血因子破坏加速	DIC、异常纤溶、局限性血管内凝血
血小板减少	脾亢、叶酸缺乏、慢性酒精中毒、DIC
血小板功能障碍	急性和慢性酒精中毒、FDP 作用、尿毒症

肝病引起止血异常的临床表现包括皮肤瘀点、瘀斑、鼻出血、牙龈出血等。胃肠道出血是严重肝病最常见的出血表现，但几乎都与消化道的局部损伤有关，如食道静脉曲张、消化性溃疡、胃炎等。凝血机制实验室检查依肝病的严重程度和原发病而定，肝病几乎所有的凝血因子都降低，但 FⅧ除外。尽管肝移植可提高血友病 A 的 FⅧ：C 水平，但肝病患者 FⅧ浓度常常增高，说明 FⅧ存在肝外合成部位。轻到中度肝病，PT 延长，APTT 正常；严重肝病 PT 和 APTT 均延长。血小板计数可减少，多与门脉高压所致的脾功能亢进有关。抗凝血酶(AT)浓度常常降低。

治疗上除针对原发病外，输注新鲜冰冻血浆可补充所有凝血因子及生理性抗凝成分。输注凝血酶原复合物可有效改善出血，但有导致血栓栓塞风险，多用于严重出血的肝病患者。维生素 K1 治疗可使部分患者凝血异常有所改善。重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)在肝脏疾病中的止血作用已经得到肯定，但因价格昂贵，限制了临床广泛应用。

（胡　豫）

推荐阅读文献

1. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al. Williams Hematology, 8th ed. McGraw Hill. 2010
2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. McGraw Hill. 2012
3. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: Past, present, and future. Lancet. 2007, 370: 439-448

Notes

第十九章 弥散性血管内凝血

要点：

1. 弥散性血管内凝血(DIC),是由感染、损伤、肿瘤等疾病导致的以严重出血、栓塞、休克、微血管病性溶血为主要表现的临床综合征。

2. 诊断DIC应结合原发病,出血、栓塞、休克等特征性临床表现和实验室检查(血小板、PT、APTT、纤维蛋白原、D-Dimer)综合判断,ISTH积分法可供参考。

3. DIC治疗包括:治疗原发病、支持止血、打破凝血因子与血小板激活,其中早期诊断后积极止血、抢救具有举足轻重的意义。

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)是一种临床综合征。以血液中过量蛋白酶生成,可溶性纤维蛋白形成和纤维蛋白溶解为特征。临床主要表现为严重出血、血栓栓塞、低血压休克以及微血管病性溶血性贫血。DIC的发生率占医院同期住院病人的1/1000左右。

【病因】 DIC的发生与许多疾病状态有关。急性和亚急性DIC最常见的原因是:①感染(包括革兰氏阴性、阳性菌,真菌,病毒,立克次体,原虫等感染);②病理产科如羊水栓塞,胎盘早剥,妊娠高血压等;③恶性肿瘤如白血病,淋巴瘤等。此外,严重创伤和组织损伤、烧伤、毒蛇咬伤或某些药物中毒也可引起DIC。慢性DIC主要见于恶性实体瘤、死胎综合征以及进展期肝病等。DIC的常见原因见表6-19-1。

表6-19-1 DIC的病因

一、脓毒血症或内毒素	四、原发性血管疾病
革兰氏阴性细菌	血管炎
二、组织损伤	巨大血管瘤(kasabach-merritt)
创伤	心脏附壁血栓
闭合性头部损伤	五、外源性因素
烧伤	蛇毒
低灌注或低血压	输注活化凝血因子
三、恶性肿瘤	六、病理产科
腺癌	羊水栓塞
急性早幼粒细胞性白血病	胎盘早剥

【发病机制】 生理状态下,血液凝固和纤溶是处于平衡状态的一对矛盾体,无论何种因素导致的DIC,其发病的关键环节是凝血酶生成失调和过量,并引起进行性地继发性纤溶亢进。凝血酶的过度生成不仅可大量消耗凝血因子Ⅰ、Ⅴ、Ⅷ,而且可结合到血小板和内皮细胞表面的凝血酶受体,一方面诱导血小板活化聚集;另一方面促使血管内皮细胞释放t-PA。在存在新形成的纤维蛋白单体条件下,纤溶酶形成。多数情况下,DIC的促凝刺激由组织因子(TF)介导。组织损伤可产生过量的TF进入血液,恶性肿瘤细胞分泌TF;炎症介质作用下的血管内皮细胞和单

核细胞表面 TF 表达上调等因素均可使 TF 含量增高。然后 TF 触发凝血酶的形成，进而导致血小板活化和纤维蛋白形成。

在急性未经代偿的 DIC，凝血因子消耗的速率超过了肝脏合成的速率，血小板的过度消耗超出了骨髓巨核细胞生成和释放血小板的代偿能力，其效应反映在实验室检查方面则包括凝血酶原时间(PT)延长，APTT 延长，血小板计数降低。DIC 形成的过量纤维蛋白可刺激继发性纤溶的代偿过程，结果导致纤维蛋白(原)降解产物(fibrin degradation products，FDPs)增多。由于 FDPs 是一种强力的抗凝物，故可加重 DIC 的出血症状。血管内纤维蛋白沉积可引起微血管病性红细胞破碎，因此在血涂片上出现破碎红细胞。然而，DIC 出现明显的溶血性贫血表现并不常见。DIC 时微血管内血栓形成可引起组织坏死和终末器官损伤。有关 DIC 的出血，血栓形成及缺血表现的病理生理机制见图 6-19-1：

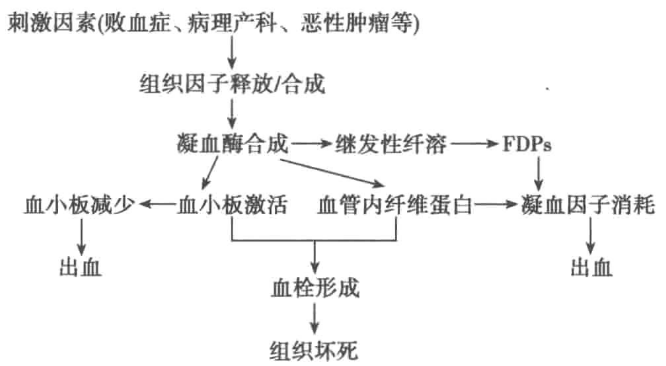


图 6-19-1 DIC 出血、血栓形成及缺血表现的病理生理机制

【临床表现】 DIC 的临床表现包括原发病的临床表现与 DIC 本身两部分。DIC 原发病表现视其性质、强度、持续时间及病因而定。DIC 本身的临床特点有：①出血：急性 DIC 时，出血往往严重而广泛，表现为皮肤瘀点、瘀斑，注射部位的瘀斑；尤其静脉穿刺部位的渗血，具有特征性。一部分病人可出现特征性的肢端皮肤“地图形状”的青紫；牙龈出血、鼻出血、消化道出血、肺出血、血尿、阴道出血等均可发生，颅内出血是 DIC 致死的主要因素之一。②微循环障碍：DIC 时常出现与失血量不成比例的组织、器官低灌注。轻者表现为一过性血压下降，重者出现休克。③血栓栓塞：DIC 可出现全身性或局限性微血栓形成。常见部位有肾、肺、肾上腺、皮肤、胃肠道、肝、脑、胰、心等，依据血栓栓塞的不同部位而出现相应的症状，如肺血栓栓塞引起的呼吸窘迫；肾血栓形成导致的肾衰竭；以及指、趾末端坏疽等。④血管内溶血：DIC 出现血管内溶血的症状发生率约 10% ~20%，主要表现为黄疸、贫血、血红蛋白尿、少尿甚至无尿等，因此血涂片可发现红细胞碎片或畸形红细胞。

【实验室和特殊检查】

（一）血液学检查

血常规检查可以提供急性出血、红细胞破坏加速、潜在的疾病(如白血病)的部分依据。血涂片检查可发现畸形红细胞或红细胞碎片；血 LDH 增高，结合珠蛋白降低常常提示血管内溶血。血小板计数减低通常是急性 DIC 早期且恒定的特点；在感染所致 DIC，血小板计数降低程度较为明显。革兰氏阳性菌感染所致 DIC 或其他原因的 DIC 常出现血小板计数和纤维蛋白原浓度的平行降低。

（二）凝血和纤溶机制检查及结果分析

作为反映 DIC 凝血和纤溶机制异常的基本实验包括：血浆纤维蛋白原浓度降低；PT、APTT、凝血酶时间(TT)延长；FDP 和 D-二聚体浓度增高；血小板计数减低；血浆鱼精蛋白副凝试验(3P)阳性。有关 DIC 的纤维蛋白原浓度，通常情况下降低。因纤维蛋白原系一急性时相反应蛋

白，在脓毒血症或其他潜在疾病引起的DIC，由于纤维蛋白原分泌增加，故纤维蛋白原浓度可以正常甚或轻度增高。因此，纤维蛋白原浓度正常并不能排除DIC的诊断。DIC的纤溶亢进由纤维蛋白凝块和组织型纤溶酶原激活物（tissue-type plasminogen activator，TPA）所“激发”。DIC时，纤维蛋白降解产物浓度往往>40μg/ml；D-二聚体（D-dimer，D-D）>0.5μg/ml，尽管FDP在DIC时浓度增加，但非特异性；D-D浓度增加对DIC诊断的特异性较高，分析结果时应注意。在诊断DIC时，首先应该完成这些简单的初筛实验。根据初筛试验结果异常，DIC的诊断可基本确定。对于疑难病例或合并存在影响上述实验结果的原发病时针对性地选用AT，纤溶酶原，α_2-抗纤溶酶（α_2-AP）等指标，有助于诊断。对于实验结果的分析应该小心，并注意动态观察。一些参数如FⅧ、纤维蛋白原、血小板计数在某些DIC相关状态可以增加（如妊娠状态），应引起注意。

【诊断和鉴别诊断】 根据存在引起DIC的基础疾病，临床出现多发性出血倾向，微血栓栓塞以及微循环障碍或休克的症状体征，结合FDP、D-D浓度增高，纤维蛋白原浓度降低，血小板计数降低，PT、APTT延长等实验室改变，DIC的诊断不难做出。2001年，国际血栓止血学会DIC分会给出了一种DIC诊断的积分系统，该积分诊断系统的主要内容如下：

1. 风险评估　病人是否存在与典型DIC发病有关的潜在疾病？

若回答“是”，则进入到下述程序；若回答“否”，则不进入下述程序。

2. 进行全面的凝血参数检测　（包括血小板计数，凝血酶原时间，纤维蛋白原，可溶性纤维蛋白单体，或纤维蛋白降解产物）。

3. 积分凝血试验结果

（1）血小板计数（>100=0，<100=1，<50=2）。

（2）纤维蛋白相关标志（包括可溶性纤维蛋白单体/纤维蛋白降解产物）（无增加=0，中度增加=2，显著增加=3）。

（3）凝血酶原时间延长（<3"=0，>3"但<6"=1，>6"=2）。

（4）纤维蛋白原浓度（>1.0g/L=0，<1.0g/L=1）。

4. 将“3”项中的各分数相加

5. 结果判定　如积分≥5，符合典型DIC；每天重复积分。如积分<5，提示非典型DIC，其后1～2天重复积分。

上述DIC诊断的积分系统所涉及的凝血参数简单易行，指标的选择综合性考虑了DIC时凝血因子消耗，血小板消耗，纤溶亢进等多个DIC发病的病理生理环节，故实用性强。有关该积分诊断系统对诊断DIC的敏感性及特异性评价，尚需前瞻性的临床资料证实。

DIC的鉴别诊断包括：①严重肝病：由于存在血小板减少（脾脏扣押），多种凝血因子浓度降低，以及肝脏对FDP及蛋白酶抑制物清除降低，在实验室检查方面与DIC存在相互重叠，鉴别诊断常常困难。但严重肝病者多有肝病病史；黄疸、肝功能损害症状较为突出；血小板减少程度较轻或易变，可溶性纤维蛋白检出率低等可作为鉴别诊断参考。但需注意严重肝病合并DIC的情况。②血栓性血小板减少性紫癜：以血小板减少和微血管病性溶血为突出表现，但缺乏凝血因子消耗性降低及纤溶亢进等依据，可资鉴别。③原发性纤溶或“病理性”纤溶：在原发性纤溶，以下实验室参数有明显改变：包括低纤维蛋白原血症，FDP浓度增高，APTT、PT、TT异常，FⅤ和FⅧ:C减低，优球蛋白溶解时间（euglobulinlysis time）明显且持续性缩短。然而，原发性纤溶血小板计数通常正常，D-二聚体水平应该正常或仅轻度增高，鱼精蛋白副凝试验应该阴性。因此，常规的凝血检查可将DIC与原发性纤溶区别开来。

【治疗】 DIC的治疗应遵循以下原则：

1. 去除病因，积极治疗原发病　处理任何种类的DIC病人，对原发病的治疗非常重要，如感染引起的DIC，应该给予合适足量的抗生素，并尽快明确感染的部位及判断细菌种类；恶性肿瘤

Notes

引起的 DIC 应进行相应的化疗等。

2. 支持性止血治疗 包括：输注血小板、冷沉淀物（补充纤维蛋白原）、新鲜冻干血浆新鲜血浆等。如果凝血因子及抑制物过度消耗，PT 时间延长超过正常对照的 1.3～1.5 倍，应输入新鲜血浆，新鲜冷冻血浆或冷沉淀物。当纤维蛋白原浓度低于 1.0g/L，应输入冷沉淀物以补充足量纤维蛋白原。血浆替代疗法应使 PT 值控制在正常对照组的 2～3s 内，纤维蛋白原浓度应 >1.0g/L。当病人血小板计数 <10～20×10^9/L；或血小板计数 <50×10^9/L，有明显出血症状者，可输入血小板。

3. 阻断凝血因子和血小板的激活 DIC 的治疗目的在于最大限度地减少或预防由于过度血液凝固和纤溶亢进导致的血栓形成和出血。当临床上出现血栓形成的表现时，可考虑用肝素处理。但肝素用于急性 DIC 的效果仍难肯定，尤其对感染引起的 DIC 者。对于急性早幼粒细胞白血病相关性 DIC，小剂量肝素可能有效。国外报道的剂量为 50U/kg，静脉滴注，6h 一次；也有用 5000～10 000u，皮下注射，12～24h 一次者，疗程视病情而定。国内所用的小剂量肝素剂量更为偏低。肝素治疗的实验室监测结果往往由于病人本身存在的 APTT 延长而使得分析困难，小剂量肝素可不要求实验室监测。对于慢性 DIC 出现的血栓并发症，通常对华法林治疗耐药。治疗措施包括用比较强的抗 FXa 治疗（包括未分级肝素[UFH]或低分子量肝素[low molecular weight heparin，LMWH]），原发病的积极处理等。新近的资料表明，用活化蛋白 C（APC）制剂实验性治疗脓毒血症和 DIC，可降低疾病相关死亡率，这一新的 DIC 治疗方法值得关注。

（胡 豫）

参考文献

1. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, et al. Williams Hematology, 8th ed. McGraw Hill. 2010
2. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. N Engl J Med. 2014 27,370(9):847-859
3. 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识(2012 年版). 中华血液学杂志,2012,33(11):978-979

Notes

第二十章 易 栓 症

要点：

1. 易栓症是指因血管内皮、血流动力学和凝血相关因子异常导致的易于发生血栓的病理状态，可分为遗传性易栓症和获得性易栓症。

2. 易栓症主要以静脉血栓栓塞症（VTE）为主要临床表现，诊断需在 D-Dimer、CTA 与血管彩超初步诊断的基础上，进行原发病的诊断或遗传因素的筛查。

3. 易栓症治疗应该针对血栓栓塞症采取抗凝、溶栓、抗血小板或手术治疗，继发性易栓症需针对原发病治疗，遗传性易栓症应注意疗程。

易栓症（thrombophilia）是指易于发生血栓的一种病理状态。高凝状态（hypercoagulable state）和血栓前状态（prethrombotic state）也都是对血栓形成（thrombosis）潜在危险度增加这一病理概念的描述。两者目前均无统一的诊断标准，但前者着重血浆凝血相关因子的改变（凝血因子的升高、抗凝因子和纤溶活性的降低），而后者含义更为广泛，包括血管内皮损伤、血流动力学和凝血相关因子的异常的综合作用。在许多情况下，高凝状态和血栓前状态与易栓症具有相似的含义。譬如因基因突变，导致凝血相关因子异常，造成先天性高凝状态，即是遗传性易栓症；而因为多种获得性因素或者疾病状态造成的血栓易发倾向，则为获得性易栓症。

【病因和发病机制】 血栓形成是特指在心血管系统管腔中形成的血凝块。血栓形成分为生理性和病理性，前者是血管破裂后为正常止血而发生的生理性现象，后者是心血管（包括动脉或静脉）管腔中异常形成的血栓（thrombus），造成组织器官血液灌注障碍和功能损伤的病理现象。病理性血栓脱落可造成远离血栓形成部位的其他血管堵塞，称为血栓栓塞（embolism），是血栓形成的重要并发症。血栓形成和血栓栓塞具有密切的因果关系。临床上统称为血栓栓塞症（thromboembolism）。血栓形成的机制十分复杂，目前仍有诸多问题有待阐明。18 世纪中期 Virchow提出的三要素假说简明扼要地概括了血栓形成的发病机制，在赋予现代科学内涵后，至今仍不失其现实意义。该学说认为血管壁（内皮）损伤、血液流动形式（血流动力学）变化和血液成分的改变（血小板、凝血因子、抗凝因子、纤溶和抗纤溶因子）是血栓形成的基本因素。在静脉和动脉血栓形成中三要素发挥的作用和占据的地位有所不同，血管内皮损伤和血小板活化与动脉血栓形成的关系更为密切，而血流淤滞和血浆凝血相关因子的变化在静脉血栓形成中的意义更为突出。

血栓形成可表现自发性和诱发性。诱发血栓形成的主要危险因素包括老龄、大手术、抗磷脂综合征、肾病综合征、长期卧床或制动、肥胖、妊娠、吸烟、口服避孕药、恶性肿瘤和糖尿病等。

【遗传学和病理生理】

（一）遗传性易栓症

自 Egeberg1965 年采用遗传性易栓症这一术语以来，已发现了多种遗传性凝血相关因子异

常的病例，均具有单一因子受累的特点。易栓症的遗传背景在不同人种之间有着显著差别，某些在国外人群中具有颇高发病率（如因子Ⅴ Leiden 异常）的遗传性易栓症，在国内却罕见；国内人群易栓症的主要遗传因素为蛋白 C 和抗凝血酶抗凝系统的先天性异常。表 6-20-1 列出主要的遗传性易栓症以及各自的病理生理。

表 6-20-1 易栓症常见的遗传危险因素

基因变异	易栓症机制	流行人群	正常人群携带率[a]	疾病优势比（OR）[b]
PROC p. Arg189Trp	错义突变引起Ⅱ型 PC 缺乏症，PC 抗凝活性下降	中国汉族	~0.8%	~6
PROC p. Lys192del	缺失突变引起 PC 缺少一个正常 Lys 残基，PC 抗凝活性下降	中国汉族	~2.4%	~2.8
THBD c. −151G>T	5′UTR 点突变引起跨膜蛋白 TM 表达量下降，激活 PC 速率下降	中国汉族	~1.0%	~2.5
FV Leiden	错义突变引起 FV 第 506 位 Arg 置换为 Gln，对 APC 的灭活抵抗	欧美白人	2%~5%	3~7
FII G20210A	3′UTR 点突变，mRNA 稳定性增加，凝血酶原水平增加	欧美白人	2%~3%	2~3
PROS1 p. Lys196Glu	错义突变引起 PS 辅因子抗凝活性下降	日本	~0.9%	3~5
遗传性 AT 缺乏症	各种罕见 *SERPINC1* 基因突变引起 AT 表达量或者抗凝活性下降	各种人群	<0.1%	10~50
遗传性 PC 缺乏症	各种罕见 *PROC* 基因突变引起 PC 表达量或者抗凝活性下降	各种人群	~0.3%	5~30
遗传性 PS 缺乏症	各种罕见 *PROS1* 基因突变引起 PS 表达量或者抗凝活性下降	各种人群	<0.1%	2~30

[a] 人群携带率指正常人群中突变杂合子的比例；
[b] OR 指突变杂合子患血栓风险；
PC，protein C，蛋白 C；UTR，un-translated region，非翻译区；TM，thrombomodulin，血栓调节蛋白；APC，activated protein C，活化蛋白 C；PS，protein S，蛋白 S；AT，antithrombin，抗凝血酶

除上述较常见者外，其他遗传性易栓症还有因子Ⅷ活性升高、肝素辅因子Ⅱ缺陷症、纤溶酶原缺陷症、纤溶酶原激活物抑制物增多症、富含组氨酸糖蛋白增多症、血栓调节蛋白缺陷症、异常纤维蛋白原血症以及罕见的复合缺陷等，随着科学技术的进步，相信还会不断有新的病种发现。

（二）获得性易栓症（获得性高凝状态）

许多生理和病理过程能够影响止血系统，造成高凝状态，具有多因素参与的特征，包括血小板活化、凝血系统异常（凝血因子活性升高，抗凝因子活性降低）和纤维蛋白溶解活性的降低以及血液淤滞和血管内皮损伤。可引起获得性高凝状态的生理和病理情况见表 6-20-2。

【临床表现】 无论是遗传性易栓症还是获得性高凝状态最主要的临床特点是血栓易发倾向，多以静脉血栓栓塞性疾病（VTE）形式出现，有些疾病动脉血栓的发生率也有升高。

获得性高凝状态患者在原发疾病的基础上发生血栓形成。而遗传性易栓症患者具有终生易于血栓形成的倾向，以 VTE 为主，某些遗传性易栓症（如高同型半胱氨酸血症）同时伴有动脉血栓形成危险度的升高。不同遗传性易栓症发生 VTE 的危险度有异，从终生无血栓形成到反复 VTE 不等。一般来说，纯合子以及符合因素个体发生血栓的机会高于杂合子者。血栓形成可呈自发性，但在存在前述危险因素的情况时更易发生。以下临床表现提示遗传性易栓症的可能，

表 6-20-2 获得性高凝状态相关的生理和病理现象

病 理 性	生理性或条件性
血管异常	老龄
动脉粥样硬化	妊娠产褥期
糖尿病	
血管炎	外科手术
人工材料(心瓣膜、植入物、留置导管等)	长期卧床或制动
血液流变学异常	口服避孕药
血液淤滞(CHF、制动、手术)	激素替代治疗
高黏滞血症(巨球蛋白血症、PV、SCA)	
其他	
恶性肿瘤	
骨髓增殖性疾病	
慢性炎症性疾病	
血栓性血小板减少性紫癜	
阵发性睡眠性血红蛋白尿症	
弥散性血管内凝血	
肾病综合征	
* 抗磷脂抗体综合征	

CHF:congestive heart failure(充血性心力衰竭)
PV:polycythemia vera(真性红细胞增多症)
SCA:sickle cell anemia(镰形细胞贫血)
* 抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome,APLS)是近年来文献报道较多的一种获得性易栓症,分为原发性(无基础疾病可寻)和继发性(继发于其他免疫性疾病如 SLE 等)。患者出现多种抗磷脂抗体(IgG、IgM 及 IgA 型抗体)。发病机制包括损伤内皮、促进血小板聚集、激活补体以及损伤胎盘结构等,造成患者高凝状态或血栓前状态。主要临床特点有反复自发性流产、不可解释的静脉或动脉血栓(包括卒中)、血小板减少、神经精神及皮肤表现。如为继发性者可有基础病的表现。实验室检查要点包括抗磷脂抗体(中高度抗体效价有意义)、狼疮抗凝物测定以及抗核抗体和抗 ds-DNA 抗体

也是进一步检查的指征:①首次发生 VTE 的年龄<45 岁,或发生动脉血栓的年龄<40 岁,或新生儿原因不明的血栓形成;②自发性血栓形成;③反复发作的 VTE,或少见部位的血栓形成,如肠系膜静脉及脑静脉等;④口服香豆素类抗凝剂后发生皮肤坏死;⑤妊娠妇女反复自发性流产;⑥VTE阳性家族史。

血栓形成后,根据类型、部位、范围和程度而出现不同的临床表现。VTE 包括:

1. 深静脉血栓形成(deep vein thrombosis,DVT) 最常发生于下肢,但也可发生于身体其他部位。下肢不对称肿胀、疼痛和浅静脉曲张是下肢 DVT 的三大症状。根据下肢肿胀的平面可初步估计静脉血栓形成的部位。双下肢水肿则提示下腔静脉血栓。疼痛性质呈坠痛或钝痛。浅静脉曲张为静脉压升高和侧支循环建立的表现。有些下肢 DVT 无明显临床表现,称为"寂静型"DVT(silent DVT)。肠系膜静脉血栓可呈类似急腹症的临床表现。

2. 肺栓塞(pulmonary embolism,PE) 是下肢 DVT 的主要的严重并发症,严重者可造成患者猝死。据国内最近研究资料,肺栓塞并非少见,但因临床表现复杂多变,漏诊或误诊率可高达 80%。临床表现多不典型,胸痛、呼吸困难、气促是相对较为常见。如下肢 DVT 患者出现胸闷、气促、咯血,或突发晕厥,应高度考虑肺栓塞的可能。肺栓塞还可出现肺炎和胸腔积液以及酷似心绞痛甚至心肌梗死的表现。"寂静型"DVT 患者更可以肺栓塞为首发表现。因此,医生对本病认识的自觉性及对高危患者保持高度的警觉性是提高肺栓塞诊断水平和改善患者预后的关键。

【实验室检查】 对血栓形成的患者仅依靠临床表现不能确切区分发病机制是遗传性

Notes

或获得性异常所致。对于遗传性易栓症,实验室检查是确立诊断的基础。常规凝血象检查对诊断遗传性易栓症多无帮助。遗传性易栓症各有其特殊的遗传学改变和相应编码凝血相关因子(蛋白)的质量异常。因此,对遗传性易栓症的诊断应针性地分析其异常基因和检测相应的异常蛋白。但目前不推荐对血栓形成患者常规进行遗传性易栓症的实验室筛查,只选择性地对高度怀疑的患者(符合临床表现中所列遗传性易栓症诊断提示者)予以检查。初筛试验多选择受累因子活性测定和蛋白抗原定量,包括抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S 检测和活化蛋白 C 抵抗试验(白种人群)。主要遗传性易栓症的实验室诊断性检查见表 6-20-3。

表 6-20-3 主要的遗传性易栓症的实验室检查

遗传性易栓症	实验室检查	结果判断*
因子Ⅴ Leiden	异常蛋白检查:活化蛋白 C 抵抗试验 遗传学异常检查:因子Ⅴ基因分析	APC 抵抗 因子Ⅴ Leiden 突变
凝血酶原 G20210A 突变	遗传学异常检查:凝血酶基因分析	20210 G→A 替换
抗凝血酶缺陷症	异常蛋白检查:抗凝血酶抗原和活性检测 交叉免疫电泳 遗传学异常检查:抗凝血酶基因分析	降低 异常蛋白带 异常基因
蛋白 C 缺陷症	异常蛋白检查:蛋白 C 抗原和活性检测 遗传学异常检查:蛋白 C 基因分析	降低 异常基因
蛋白 S 缺陷症	异常蛋白检查:蛋白 S 抗原(总抗原和游离抗原)和活性检测 遗传学异常检查:蛋白 S 基因分析	降低 异常基因

*各实验室应建立自己的正常参考范围,并据以判断结果。

应注意,妊娠尤其是晚期妊娠出现生理性高凝状态,口服香豆素类抗凝剂影响维生素 K 依赖凝血相关因子的水平(如蛋白 C 和蛋白 S),普通肝素或低分子肝素治疗可以引起抗凝血酶水平下降,分析实验室结果时应予综合考虑。获得性高凝状态具有多因素异常的特征。然而,目前的实验室检查并不能准确地预测血栓发生与否,故除研究目的外,临床上不推荐对未发生血栓的可疑获得性高凝状态患者进行实验室筛查。

对患者,多数凝血象指标和分子标记物的检查并无临床实际意义,但 D-二聚体(D-dimer)对判断 VTE 具有良好的敏感性和阴性预测值(均>95%),但特异性和阳性预测值欠理想(50% 左右)。因此,D-二聚体升高虽不能确诊 VTE,但 D-二聚体不升高,则基本可排除 VTE,故可作为临床筛查试验。D-二聚体的判断界限值应由各实验室建立。

【诊断和鉴别诊断】 高凝状态是一种易于发生血栓的病理状态,因此,在血栓形成前常难于确立诊断。遗传性易栓症的阳性家族史和上述其他线索有助于提示医师,而诊断则依赖相应的实验室检查。获得性高凝状态并无公认的诊断标准,只有在有原发疾病并发生血栓后才提示存在高凝状态。因此,高凝状态的诊断重点是血栓栓塞性疾病的诊断。

临床拟诊 DVT 的患者应进一步做诊断性检查。当前诊断 DVT 的方法主要是彩色多普勒超声显像和静脉造影(venography)。随着无创检查技术的提高,静脉造影虽仍为诊断 DVT 的基准方法,但其应用已逐渐减少。

肺栓塞的诊断性检查包括 X 线计算机体层扫描(CT)、磁共振(MRI)、核素扫描(肺扫描和肺通气/灌注扫描)和肺动脉造影。医生对肺栓塞影像学变化的经验和知识对正确诊断至关重要。

Notes

【治疗和预防】 获得性高凝状态有原发疾病或危险因素者应积极治疗和纠正。遗传性易

栓症目前尚无根治方法。治疗主要针对血栓栓塞症。本文讨论 VTE 的治疗。VTE 治疗包括系统性药物治疗、介入治疗和手术治疗,此处重点讨论系统性药物治疗。获得性高凝状态和遗传性易栓症患者一旦发生 VTE 应及早开始抗栓治疗(antithrombotic therapy)。系统性药物抗栓治疗主要包括:抗凝治疗(anticoagulation therapy)、溶栓治疗(thrombolytic therapy)和抗血小板治疗(antiplatelet therapy),其他还有降纤维蛋白原和中医药治疗。

(一) 抗凝治疗

利用抗凝剂降低血液凝固性,阻止血栓的延伸或扩大,通过自身的纤维蛋白溶解系统溶解形成的血栓,使阻塞的血管再通。根据目的不同,分为治疗性抗凝和预防性抗凝。VTE 是抗凝治疗主要适应证之一。目前临床上所用的抗凝剂仍为肝素和香豆类口服抗凝剂。表 6-20-4 简要介绍抗凝剂及其应用。

表 6-20-4 常用抗凝剂的作用特点和临床应用

抗凝剂	作用机制及特点	适应证	用法举例及监测	副作用
肝素	与抗凝血酶结合,增强后者对Ⅱa、Ⅸa、Ⅹa、Ⅺa 和Ⅻa 的抑制作用,阻碍凝血激活酶和凝血酶的形成	治疗:急性 VTE,动脉血栓,DIC 预防:VTE	治疗急性 VTE:标准剂量首次 80U/kg,i.v,其后 18U/(kg·h),c.i.v 后根据监测结果调整。APTT 监测,维持在 1.5~2.5 倍之间	出血,HIT,过敏
低分子量肝素	同样需与抗凝血酶结合,对Ⅹa 抑制强于对Ⅱa 的抑制。s.c. 生物利用度高,半衰期长。更适合血栓高危患者的预防	治疗:不稳定心绞痛,VTE 预防:VTE	预防 VTE:s.c. 每日 1~2 次。剂量依制剂不同而异。用药期间一般不需要实验室监测	出血,过敏,HIT 少于肝素
华法林*	竞争性拮抗 VK 的作用,影响 VK 依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ,及蛋白 C 和蛋白 S 分子的羧基化。体内需待上述凝血因子耗竭后才生效	治疗:急性 VTE 预防:VTE	治疗急性 VTE:2.5~7.5mg/日,口服。初始负荷量并无益处。疗程数月。继肝素后应用时,两者应至少重叠 4 天。PT 监测,维持 INR 在 2~3 之间。治疗期间定期复查 PT	主要是出血,其他有脱发、消化道反应,肝肾功能受损等

*香豆类口服抗凝剂与多种药物相互作用,用药期间应注意

DIC:disseminated intravascular coagulation(弥散性血管内凝血)

HIT:heparin-induced thrombocytopenia(肝素诱发性血小板减少)

INR:international normalization ratio(国际标准化比率)

VK:vitamin K(维生素 K)

c. i. v:continuous intravenous infusion(持续静脉滴注)

i. v.:intravenous injection(静脉注射)

s. c.:subcutaneous injection(皮下注射)

某些特定因子缺陷的遗传性易栓症在抗凝治疗时应予特殊注意。抗凝血酶缺陷症患者单用常规剂量肝素效果不好,需增加抗凝剂量治疗才能达到预期的疗效。蛋白 C 和蛋白 S 缺陷症患者不能用香豆类抗凝剂作为初始抗凝治疗,因可引起皮肤坏死。

近年来进入临床的新抗凝剂有类肝素、多聚硫酸戊糖类、凝血酶特异性抑制剂(重组水蛭素和合成抗凝血酶肽等)、Ⅹ因子特异性抑制剂。其中不少可口服或皮下注射,在某些情况下可替代上述抗凝剂,也使 HIT 血栓患者的治疗有了更多的治疗选择,但其在血栓栓塞性疾病防治中的确切价值仍有待深入观察。国内也常采用去纤剂,如抗血栓蛇毒制剂治疗血栓栓塞性疾病。

抗凝治疗的主要副作用是出血,严重者可致残甚至危及生命。因此,在使用标准剂量或大剂量肝素和口服抗凝剂时,必须进行密切的实验室监测。抗凝治疗的绝对禁忌证为活动性出

Notes

血、HIT 或 HIT 史。相对禁忌证包括细菌性心内膜炎、近期创伤性检查史(器官活检、不能压迫部位动脉介入)、近期消化道或泌尿道出血史(<10 天),脑脊髓或眼出血史、出血性疾病史、2 周内的大手术或卒中或外伤史、严重高血压、严重肝病等。

有关高凝状态患者血栓栓塞性疾病的预防性抗凝,应根据情况区别对待。原则上,对从未发生血栓的患者一般无须采取预防性抗凝,但应避免诱发因素。对获得性高凝状态和杂合子遗传性易栓症患者在暴露于危险因素时,如大手术或妊娠期间应预防性抗凝。对血栓反复发作或纯合子遗传性易栓症患者应酌情进行长期抗凝。

(二) 溶栓治疗

利用促纤维蛋白溶解药物,提高或加强机体的纤维蛋白溶解活性,主动溶解已形成的血栓,重新开通阻塞血管。根据用药途径,溶栓治疗分为全身和局部介入溶栓。常用溶栓药物见表 6-20-5。

表 6-20-5 常用溶栓剂的作用特点和临床应用

溶栓剂	作用机制	用法	适应证	副作用
链激酶*(SK)	以 1∶1摩尔与纤溶酶原结合成复合物,促使纤溶酶原形成纤溶酶。纤维蛋白选择性差	治疗 VTE:首次 25×10^5U, i. v. ,此后 10×10^5U/h c. i. v. ×4h	急性 VTE 治疗,动脉血栓溶栓	有抗原性,出血,过敏反应
尿激酶(UK)	直接激活纤溶酶原,形成纤溶酶。纤维蛋白选择性差	治疗 VTE:首次 2×10^3U/kg, i. v. ,此后 2×10^3U/h, c. i. v. ×24~48h	急性 VTE 治疗,动脉血栓溶栓	出血
rt-PA	t-PA 是纤溶酶原直接激活剂,纤维蛋白选择性差	治疗 VTE:100mg c. i. v. 1h	急性 VTE 治疗,动脉血栓溶栓	出血

*目前常用重组链激酶

AMI:acute myocardial infarction(急性心肌梗死)

rt-PA:recombinant tissue-type plasminogen activator(重组组织型纤溶酶原激活物)

其他溶栓剂还有酰基化纤溶酶原链激酶激活剂复合物(anisoylated plasminogen -streptokinase activator complex,SPSAC 或 anistreplase)、前尿激酶(pro-UK)、和糖基化前尿激酶(glycosylated pro-UK)、新型 t-PA 制剂 tenectaplase 和重组葡激酶(recombinant sphylokinase)等,均主要用于动脉溶栓(心肌梗死)。

急性 DVT 可考虑介入溶栓治疗。为防止溶栓过程中血栓脱落,可事前放置下腔静脉滤器,减少发生 PE 的危险。

溶栓治疗对新鲜血栓(<7 天)效果好,溶栓率可达 60% ~70%。配合肝素抗凝治疗可进一步提高疗效,但缺点是出血并发症也相应升高。

溶栓治疗主要副作用是出血,颅内出血可危及患者生命。目前尚缺乏溶栓治疗有效的实验室检测指标。溶栓治疗禁忌证与抗凝治疗相似,大于 75 岁者勿用。

DVT 不适合抗凝和溶栓或治疗无效者,根据情况还可采取手术摘除或抽吸术。

(三) 抗血小板治疗

血小板在初级止血阶段和血栓形成初始阶段都发挥重要作用,尤其是在动脉血栓形成中作用更为突出。因此,血小板抑制剂主要用于动脉血栓形成性疾病的防治。抗血小板治疗的适应证包括:缺血性心脑血管病的防治,配合血管介入治疗,辅助溶栓治疗,周围血管血栓性疾病。抗血小板药物的分类及作用机制见表 6-20-6。

多种药物有抑制血小板功能的作用,如钙拮抗剂、非甾醇类抗炎药以及某些植物性药提取物等。抗血小板药是医药研究的活跃领域,将会不断有新药物进入临床。

Notes

表 6-20-6 抗血小板药物的分类及作用机制

分 类	作 用 机 制	代表药物
环氧化酶抑制剂	使血小板 COX1 多肽链上 529 位丝氨酸残基乙酰化，抑制酶活性，阻断 AA 转化为前列腺素内过氧化物（PGG2、PGH2）	阿司匹林
腺苷再摄取抑制剂	抑制腺苷再摄取，激活血小板腺苷环化酶，使 cAMP 浓度增高，抑制血小板聚集	双嘧达莫
ADP 受体抑制剂	抑制 ADP 与其受体的结合，减少 TXA_2 的生成，兴奋腺苷环化酶，升高血小板内 cAMP 抑制血小板聚集	噻氯匹啶 氯吡格雷
磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂	抑制血小板及血管平滑肌内磷酸二酯酶活性，增加血小板及平滑肌内 cAMP 浓度，抑制血小板功能及扩张血管	西洛他唑
GP Ⅱb/Ⅲa 抑制剂	GP Ⅱb/Ⅲa 是 Fg 受体，两者结合是血小板聚集的共同途径，该类制剂阻断共同途径，作用强	阿昔单抗

ADP：adenosine diphosphatate（二磷酸腺苷）
COX：cyclooxgenase（环氧化酶）
Fg：fibrinogen（纤维蛋白原）
GP：glycoprotein（糖蛋白）
PG：prostaglandin（前列腺素）
TXA_2：thromboxane A_2（血栓烷 A_2）

（胡 豫）

参考文献

1. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, et al. Williams Hematology, 8th ed. McGraw Hill. 2010
2. Zhu T, Ding Q, Bai X, et al. Normal ranges and genetic variants of antithrombin, protein C and protein S in the general Chinese population. Results of the Chinese Hemostasis Investigation on Natural Anticoagulants Study I Group. Haematologica. 2011, 96(7): 1033-1040
3. Tang L, Wang HF, Lu X, et al. Common genetic risk factors for venous thrombosis in the Chinese population. Am J Hum Genet. 2013, 92(2): 177-187

Notes

第二十一章 输血和输血反应

要点：

1. 输血是特殊的重要治疗方法。成分输血是目前临床常用的输血类型。血液成分种类繁多，应严格掌握输血的适应证。

2. 注意输血并发症的防治，最大限度保障输血治疗的安全性。

输血(blood transfusion)是一种特殊而重要的治疗方法，广泛用于临床各科，多作为替代性治疗，主要目的是维持有效循环血量，补充血液成分的丢失或缺乏，以恢复患者血液携氧功能、止血、凝血特性及抗感染能力。现代的输血已超越这一概念，发展为内涵丰富的输血医学。输血包括全血输注及血液成分输注(成分输血)。全血输注，即输入异体或自体的全部血液成分，成分复杂，应严格掌握适应证。成分输血，指分离或单采出某种血液成分(红细胞、粒细胞、淋巴细胞、血小板、血浆或血浆的不同成分)的输入。成分输血不仅节约血源，同时因成分纯度大、浓度高而疗效好，还可避免输注不需要成分所带来的潜在不良反应，因此已成为目前输血的主要手段。

【血细胞的抗原性】 血型一般是指体内的红细胞血型，即红细胞的血型抗原，已知有数百种，根据红细胞表面抗原决定簇的结构类型，分属于30余种不同的血型系统，其中最重要的是1900年发现的ABO血型系统与1940年发现的Rh血型系统。ABO血型系统可分为A、B、AB与O型四种血型。A、B是最具有免疫原性的红细胞抗原。O型血型者红细胞胞膜上不含A和B抗原，血浆中则含抗A与抗B抗体(也称凝集素)；A型者红细胞膜含A型抗原，而血浆中含抗B抗体；B型红细胞膜上有B型抗原，而血浆中含抗A抗体；AB型者红细胞膜上有A型、B型抗原，但血浆中无抗体存在。Rh系统有50余种抗原，常见的是5种抗原，即C、c、D、E、e，其中D抗原最具免疫原性因而最为重要。含D抗原者称之为Rh阳性，不含者即Rh阴性。西方人Rh阴性者占15%，我国汉族阴性者仅占0.3%。

白细胞膜上的抗原分三类，其中最重要的即人类白细胞抗原(human leukocyte antigen，HLA)，又称组织相容性抗原；其他还有白细胞本身特有的抗原和红细胞抗原。

血小板也携带ABO、HLA Ⅰ型和血小板特异性抗原(如PI^{A}系统等)。

【血制品的种类及应用】

(一) 全血

采血后立刻与抗凝保存液混匀，并尽快4℃保存的一种血制品。全血输注在多数国家已不被提倡。随着输血医学水平的提高，势必进一步减少。

1. 适应证 ①急性失血，尤其是当血容量减少大于20%时；②新生儿溶血患者的换血治疗；③体外循环和血液透析。

2. 禁忌证 ①有严重输血反应史者；②免疫性因素所致贫血如PNH，患者红细胞对补体异常敏感，输注全血可因输入补体而触发或加重溶血；③尿毒症、高钾血症、酸中毒患者；④贫血伴有心力衰竭者；⑤造血干细胞移植患者，术前及移植期间前应尽量避免输全血，以减少移植免疫

排斥的风险。

对于非紧急手术的患者，可进行自体输血。即患者于术前采出一定量的血液，预先4℃储存，于术中回输。不仅节约血源，还可减少输血不良反应发生。

（二）血液成分与应用

1. 红细胞　临床需求最大的成分血。红细胞制品系通过红细胞自然沉降或离心沉淀，移去血浆层以及去除或不去除白细胞与血小板层制备。红细胞制品种类较多。主要用于贫血患者，尤其是Hb低于60g/L时，心、肺、脑、肾、肝等重要脏器可因供血不足导致功能障碍，是输注红细胞的主要适应证。

（1）浓集红细胞：全血自然沉降24h或用低温离心沉淀移去血浆，红细胞比容70%～80%，含血浆量少，抗凝剂量小。

（2）少白细胞的红细胞：全血静置或离心移去血浆和血小板、白细胞，加1/3或等量羧甲淀粉，或加红细胞沉降剂经离心或滤除白细胞即成。此制品减少白细胞50%、血小板60%，可做全血代用品，又可减少输血反应。

（3）洗涤红细胞：将已移去血浆的红细胞用生理盐水洗涤后制成，以除去大部分残留的血浆、80%的白细胞、90%的血小板，再重新以生理盐水配制成适宜浓度而成。因洗涤过程在开放系统中进行，故洗涤红细胞须在24h内输注。

（4）冰冻红细胞：将红细胞悬液加保护剂（甘油、羟乙基淀粉）于-65～-85℃保存。使用前经解冻、洗涤，除去保护剂和部分血浆。冰冻红细胞至少可保存10年。由于成本较高，现主要用于保存稀有血型的红细胞。

（5）幼红细胞：经血细胞分离机的特殊程序对供血者连续单采获得，输入后在体内存活时间较成熟红细胞长。因代价昂贵，较少应用。

适应证：①慢性贫血，贫血伴心衰、肾病、尿毒症、高血钾者，宜选浓缩红细胞；②避免输血反应、与HLA有关的器官移植者，宜用少白细胞的红细胞；③有输血过敏史及与免疫有关的贫血者，选用洗涤红细胞或冰冻红细胞；④幼红细胞可用于需长期输血者，如重症珠蛋白生成障碍性贫血。

禁忌证：供受者ABO与Rh血型不合。一旦发生急性血管内溶血，后果严重。应坚持血型完全相合输血的原则，除非万不得已，不应将O型供血输给非O型受者。紧急情况下，亦应先检测供血者血浆中有无高滴度的抗A及抗B抗体。

2. 白细胞　主要经血细胞分离机分离法、过滤收集法和塑料收集血白膜法三种方法制备。曾用于短期内难以恢复的骨髓抑制，尤其当中性粒细胞$<0.5\times10^9/L$，伴有严重感染，经强效抗生素治疗无效时。目前已较少使用。如临床需要，可单采亲缘供者的粒细胞输注。

3. 血小板　采用全血两步离心分离法或血细胞分离机单采法制备。

适应证：血小板$<15\times10^9/L$时，有自发性出血的危险，可输注血小板。外科手术时，血小板则应$>40\times10^9/L$，或视手术出血风险、出血量确定输注水平。需强调的是，除血小板数量外还应综合考虑患者的临床状况、出凝血功能、有无动脉硬化等情况，有活动出血表现时，即使血小板$>15\times10^9/L$也可考虑输注。

禁忌证：①某些疾病，如血栓性血小板减少性紫癜（TTP），宜避免输注；②多次输入HLA不相合的血小板，已产生抗血小板抗体，或证实为无效血小板输注者，不建议连续输注。此外，严重免疫抑制或造血干细胞移植的患者，如采集的血小板液中混有淋巴细胞，输注可能诱发移植物抗宿主病。

4. 血浆成分

（1）普通血浆：系由全血去除红细胞和白膜层后的全部血浆，有新鲜血浆和冷藏血浆两种。前者为采集后6h内分出的血浆，后者为将新鲜血浆在4℃冰箱内无菌保存半年之内的血浆，其

Notes

中的补体、抗体与凝血因子等均有损失。常用于补充血容量、纠正低蛋白血症、体外循环及血浆置换等。

(2) 新鲜冰冻血浆:新鲜血浆 6h 内冰冻,在-20℃下保存,可达 2 年,融化后与新鲜血浆质量类同。常用于维持血容量、先天性或获得性凝血因子缺乏、大量输注库存血后。

(3) 冷沉淀物:是新鲜冰冻血浆融化后的沉淀物,主要含因子Ⅷ、纤维蛋白原。常用于血友病 A、血管性假性血友病、纤维蛋白原减少症。

(4) 凝血酶原复合物:由新鲜血浆制得,含因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ。常用于血友病 B,因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅺ的减低或缺乏症。

(5) 浓缩Ⅷ因子:用于血友病 A 的替代治疗。

(6) 白蛋白:由血浆中提取。常用于烧伤、血容量减少性休克、脑水肿、低蛋白血症等。

(7) 纤维蛋白原:由血浆中提取。常用于补充低或无纤维蛋白原血症。

(8) 静脉注射用免疫球蛋白:由血浆中提取,主要为 IgG。常用于预防或治疗病毒性肝炎、低球蛋白血症。大剂量免疫球蛋白也用于免疫性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血等治疗。也可与抗生素联用,治疗重症感染。

上述成分,均由专门的血液制品生产部门供应。

【输血反应和处理】 输血治疗的临床意义不可忽视,但需严格掌握其适应证,避免不必要的输血,并积极控制输血相关并发症。输血反应(transfusion reaction)发生率为 2% ~10%,应予充分重视。

(一) 发热反应

是输血反应最常见的一种,既往发生率可达 40% 以上,近来随一次性输血器具的使用,发生率有所下降。

1. 临床表现 常发生在输血后 15 ~20min,部分在输血后数小时呈现迟发反应。表现为寒战、发热,体温可高达 38 ~41℃。可伴头痛、出汗,恶心、呕吐,皮肤发红,心跳、呼吸加快,约持续 1 ~2h 体温开始下降,数小时后恢复正常。全身麻醉时发热反应常不显著。

2. 原因 ①血液、血制品或所用器具含致热原所致。近年此类原因所致的发热反应已日趋减少。②同种免疫作用。由于多次输血,受血者产生同种白细胞或血小板抗体,再次输血时发生抗原抗体反应引起。③误输被细菌污染的血制品。

3. 处理 应先鉴别发热反应的原因,以便做相应处理。一般应减慢或暂停输血,视症状轻重给予相应处理。寒战期注意保暖,高热时给予物理降温,应用解热镇痛药、抗组胺药或糖皮质激素处理有效。

4. 预防 ①尽可能输注少白细胞的浓集红细胞;②输血前半小时可给异丙嗪或小剂量糖皮质激素;③输血开始 15 分钟减慢速度;④输血使用过滤器去除致热原、白细胞及其碎片。

(二) 过敏反应

也是输血反应中较常见的一种。

1. 临床表现 输血过程中或之后,出现皮肤瘙痒或荨麻疹为常见,也可呈皮肤潮红、广泛皮疹,重者出现血管神经性水肿、喉头痉挛、支气管哮喘乃至过敏性休克。

2. 原因 ①过敏体质患者;②IgA 缺陷患者;③多次输血产生抗血清免疫球蛋白抗体。

3. 处理 应减慢或停止输血,依严重程度选择处理,轻者可给抗组胺药,或肾上腺素(1∶1000)0.5 ~1ml 皮下注射、静脉注射糖皮质激素。重者立即中断输注,对喉头水肿和过敏性休克早期作相应抢救。

4. 预防 过敏体质者输血前半小时给抗组胺药或小剂量糖皮质激素。采血前 4h 供血者应禁食,有过敏史者不宜献血。有抗 IgA 患者用洗涤红细胞。

(三) 溶血反应

发生率虽低,但危险性大,尤其是急性输血相关性溶血,死亡率高。

1. 临床表现　起病缓急与血型及输血量有关。A、B、O 血型不合，输入 50ml 以下即可产生症状，输入 200ml 以上可发生严重溶血的反应，甚至死亡。Rh 血型不合反应多出现在输血后1～2h，随抗体效价升高亦可发生血管内、外溶血。轻型溶血出现发热、茶色尿或轻度黄疸，血红蛋白稍下降。重者则出现寒战、发热、心悸、胸痛、腰背疼痛、呼吸困难、心率加快、血压下降、酱油色尿，甚至发生少尿、无尿、肾衰竭。并发 DIC 时预后不良。

2. 原因　①血型不合，最常见为 ABO 血型不合，其次为 Rh 系统血型不合或输入多位供者血液、供血者之间血型不合等；②血液保存、运输或处理不当，红细胞发生机械性损伤或破坏；③受者患溶血性疾患，如 AIHA 患者，体内的自身抗体可破坏输入的异体红细胞。

3. 处理　①立即停止输血，封存血液，受血者进行溶血相关检查；②积极抢救，应用大剂量糖皮质激素，碱化尿液、利尿，抗休克，保证有效循环血量和水、电解质平衡，防治肾衰竭和 DIC，必要时可行透析、血浆置换或换血治疗。

4. 预防　①医务人员必须有高度的责任心，输血前严格执行交叉配血操作规程，严格核对；②抗红细胞抗体效价低，配血时出现弱凝者要重视；③慎输或不输冷凝集血。

（四）细菌污染血的输血反应

较少见，但后果极为严重。

1. 临床表现　患者的反应程度与污染细菌的种类、毒力和输入数量有关。轻者主要表现为发热，重者在输入少量血后，立即发生寒战、高热、烦躁、呼吸困难、恶心、呕吐、大汗、发绀。革兰阴性杆菌（如产气大肠杆菌或绿脓杆菌）内毒素所致的休克尤为严重，往往难以纠正。

2. 原因　在采血、贮血或输血过程中任何一个环节未执行严格的无菌操作，均可导致细菌污染血液。

3. 处理　①立即停止输血，将剩血离心沉淀涂片染色检查细菌，同时作细菌培养；②及时以强有力的抗生素抗感染，菌种不明时宜选广谱抗生素；③积极纠正休克。

4. 预防　①采血、贮血及输血的每一步骤均严格按无菌规程操作；②血液保存期内及输血前进行常规检查，疑有细菌污染，绝不得使用。

（五）输血相关性移植抗宿主病

是一种与异体输血相关的强烈的免疫反应。供血者血液中具有免疫活性的淋巴细胞，输入受血者体内后，可植活并增殖，受血者若无能力进行免疫识别和清除这群淋巴细胞，则活化、增殖的淋巴细胞与受血者的组织将发生强烈的免疫反应，导致移植物抗宿主病（GVHD）。该病多出现在输血后的 4～30 天，死亡率高。患者表现为高热、皮肤潮红或红斑、恶心、呕吐、黄疸、腹痛、腹泻、全血细胞减少、肝功能异常或衰竭。此病多发生在有先天性或获得性免疫缺陷的患者，如造血干细胞移植受者、强烈化疗及免疫抑制治疗后的患者。血制品输注前以 γ 射线照射（15～30Gy），灭活其中残留的活性淋巴细胞，可有效预防本病。

（六）输血相关性急性肺损伤

输血相关性急性肺损伤（transfusion related acute lung injury，TRALI）是指输血并发的非心源性肺水肿。一般认为 TRALI 的发生机理是供者血浆中存在的 HLA 抗体或者中性粒细胞特异性抗体引起中性粒细胞在受血者肺血管内聚集，继而激活补体，导致肺毛细血管内皮损伤和急性肺水肿；也有研究认为部分 TRALI 与生物活性脂质相关。所有异体血制品均有可能导致 TRALI。几乎所有 TRALI 均发生在输血后 1～6 小时内（尤其 1～2 小时内）。TRALI 诊断没有“金标准”，诊断依赖于临床表现并除外其他输血相关反应。患者应监测脉氧，并予积极支持治疗，如吸氧、机械通气等。为减少 TRALI 的发生，一方面应加强输血管理，严格输血指征，另一方面需加强献血管理，减少采集有多次妊娠史的女性献血者或输血史供血者的血液。

（七）输血传播疾病

多种感染性疾病可经输血传播，主要介绍如下：

Notes

1. 病毒性肝炎 输血可传播乙型、丙型、丁型、戊型肝炎,称为输血相关性肝炎。国内尤以输血相关性乙肝为高发,约为20%。近年来,加强了对供血者普查,使用敏感度高的检测方法,已使受血者乙肝罹患率有较大幅度降低。

预防措施:①提倡无偿献血,加强对供血者的检测;②严格掌握输血适应证,提倡成分输血;③对血制品进行病毒灭毒等综合措施。

2. 获得性免疫缺陷综合征 获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome,AIDS)是一种严重威胁人类生命的传染病,已成为全球性问题。输血及血液制品是传播AIDS病毒的一种重要方式,近年国内发病率有增高的趋势。我国政府已规定"血液和血液制品必须进行艾滋病抗体检测"。

3. 巨细胞病毒(CMV)感染 高危人群为早产儿、新生儿、婴儿,外科手术病人,器官移植受者,包括造血干细胞移植,血液病患者如急性白血病、再障等。可静脉注射丙种球蛋白预防,也可预防性使用抗病毒药物。使用白细胞过滤器可去除血中白细胞而减少CMV感染机会。

(八) 大量输血后的并发症

输血量过大、速度过快均可增加心脏负荷而诱发急性左心衰竭及肺水肿。尤其对于老年患者或原有心肺疾患、严重贫血、血浆蛋白过低或年迈体弱者,严重者可致死亡。预防在于掌握输血适应证,控制输入速度及血量。对有心肺疾患及老年患者,输血量一次不宜超过300ml。严重贫血者应输适量浓集红细胞,以减轻循环负荷过重。一旦出现心衰征兆,立即停止输血,取半卧位并吸氧,迅速静注毛花苷C、呋塞米等治疗。

(九) 铁过载

如患者长期、反复接受输血治疗,体内铁可明显增加,会发生铁过载。一个单位的红细胞(200ml全血)含铁200~250mg,约输注50U红细胞后,可引起含铁血黄素沉着、糖尿病、肝大甚至肝硬化、心律失常等。预防措施是严格掌握输血适应证,控制输血量,必要时据血清铁蛋白含量,选用铁螯合剂如去铁胺。

(十) 其他输血反应

大量输血后(一次或一日内输入1500ml以上)可引起作为抗凝剂的枸橼酸中毒所致的低钙血症,需静脉补钙治疗。大量输库存血可致高钾症,并因库存血中血小板和凝血因子含量减少以及大量枸橼酸钠进入人体,干扰正常凝血功能而致输血后出血倾向。

我国卫生部门对于供血、献血及相关业务机构均有严格的审核及规定。应严格执行相关输血规范,《中华人民共和国献血法》、《医疗机构临床用血管理办法》及《临床输血技术规范》,以保障输血治疗的安全性。

(吴德沛)

推荐阅读文献

1. Kaushansky K. Lichtman MA. Beutler E. et al. Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill Companies. 2010
2. Arend WP. Armitage JO. Clemmons DR. et al. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Elsevier Inc. 2012

Notes

第二十二章　造血干细胞移植

要点：

1. 造血干细胞移植是多种血液系统恶性疾病、重症疾病有效乃至唯一的根治方法。

2. 造血干细胞移植有多种分类法。应依据血液病种类、预后危险度分层、供体来源等因素决定是否进行移植以及进行何种移植。

3. 亲属间HLA单体型相合移植成功、稳定地应用于临床，使得需要移植的患者几乎人人都拥有供者。

4. 感染、移植物抗宿主病及复发是移植后常见的并发症。

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation，HSCT)是指对患者进行放疗、化疗及免疫抑制预处理，清除异常造血与免疫系统后，将供者或自身造血干细胞(HSC)经血管输注到患者体内，使之重建正常造血和免疫系统的一种治疗方法。

HSCT是20世纪人类在恶性肿瘤及重症血液病治疗领域取得的最为重要的突破之一。自1959年美国E. D. Thomas医师施行全球首例骨髓移植(同卵孪生供者)后，经50多年的发展，HSCT已成为治疗恶性血液病、骨髓衰竭性疾病、部分先天性及代谢性疾病的有效乃至根治的唯一方法。

【分类】 HSCT按照供者类型分为自体(auto-)移植、同卵双生间的同基因(syn-)移植和同种异基因(allo-)移植；后者又分为有血缘供者(related donor)移植和非血缘供者(unrelated donor)移植。根据造血干细胞来源分为脐血移植(cord blood transplantation，CBT)、骨髓移植(bone marrow transplantation，BMT)和外周血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation，PBSCT)。根据移植前的预处理强度还可分为清髓性移植(myeloablative transplantation)和减低预处理剂量(reduced intensity conditioning)的移植。根据是否对移植作体外处理分为非去除T细胞移植、去除T细胞移植或纯化$CD34^+$细胞移植。按照供受者之间的人类白细胞抗原(human leukocyte antigens，HLA)匹配的程度又可分为HLA全相合、部分相合或单体型相合(haploidentical)移植。

【人白细胞抗原(HLA)配型】 移植前供受者之间必须进行HLA配型。HLA属于主要组织相容性复合物(MHC)，位于第6号染色体短臂远端(6p21)。以往认为，HLA相合程度直接影响移植的成功率。如HLA配型不合，则发生移植物抗宿主病(graft versus host disease，GVHD)和宿主抗移植物(host versus graft，HVG)的风险大大增加，易致移植失败；Cw和DQB1位点也与移植患者的长期生存有一定相关性。目前，临床上常用的HLA配型三个抗原为HLA-A、B和DRB1。近年来，HLA单体型相合HSCT的进展已使HLA不合对移植结果的影响大大减弱。

【供体来源】 造血干细胞可源于自体、同基因供体或异基因供体。同卵双生的供受者基因型相同，供体不涉及免疫学屏障，从免疫学上讲是最佳供体。allo-HSCT供体首选HLA(HLA-A、-B、-DRB1)相合的同胞。同胞之间这三个主要位点相合的概率仅为25%。非血缘供者是继同胞全相合供体之后最先进入临床应用的供体来源，部分患者可以通过造血干细胞资料库查询到

合适用于移植的志愿者 HLA 资料，继而可能获得非血缘供体进行移植。脐血中的造血干细胞免疫性相对不成熟，即便 HLA 配型中有 1～2 个位点不合，也可用于移植。脐血移植的局限是造血干细胞数量较少，更适于体重低于 40kg 的受者，移植后造血重建速度较慢，在部分疾病种类的移植中尚缺乏足够的应用数据。

目前，单体型相合供者已成为造血干细胞的另一个重要来源。几乎所有的患者至少有一个 HLA 半相合的家庭成员，包括父母、兄弟姐妹、两代以内旁系亲属等。与无关供者及脐血移植相比，单体型相合移植具有如下优点：①可以根据供者年龄、身体状况等选择最合适的半相合供者；②可随时进行供者来源的细胞治疗；③可以获得合适数量与质量的移植物。近年来，单体型相合移植已在世界范围内成功开展，结束了供者来源缺乏的时代，并用于多种恶性或良性血液病及其他疾病的治疗，成为 HLA 相合同胞移植、无关供者移植与脐血移植外的一种重要的移植手段。

如存在多个 HLA 合适供体，则应优先选择健康、年轻、男性、巨细胞病毒（CMV）阴性者，红细胞血型不合并非供者选择的限制。相对而言，auto-HSCT 的移植相关死亡率低，但恶性血液病移植后复发率高于 allo-HSCT。

【适应证】

（一）异基因造血干细胞移植

1．恶性血液病

（1）急性白血病（AL）：成人（14～60 岁）中、高危组急性髓系白血病（AML）、所有急性淋巴细胞白血病（ALL）和儿童高危组 ALL 争取在第一次完全缓解（CR_1）期接受移植；低危组 AML、儿童标危组 ALL 可在首次复发后第二次完全缓解（CR_2）期进行，CR_1 期如巩固强化后 MRD 持续高水平阳性或由阴性转为阳性也应接受移植。未缓解的患者移植效果差。为数不多的复发型急性早幼粒细胞白血病（APL）第二次缓解且治疗后微小残留病变（MRD）检测持续阳性者，亦可考虑移植。60 岁以上符合上述条件且身体状况允许者可在有经验的单位尝试移植治疗。

（2）慢性髓性白血病（CML）：慢性期年轻患者如有合适供者可选择移植。对于标准的伊马替尼治疗失败的慢性期患者，可根据患者的年龄和意愿考虑移植；在伊马替尼治疗中任何时候出现 BCR-ABL 基因 T315I 突变的患者、对第二代酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗反应欠佳、失败或不耐受的所有患者，可进行移植。加速期或急变期患者应移植，且移植前推荐应用 TKI。

（3）骨髓增生异常综合征（MDS）：包括 MDS 及 MDS/骨髓增殖性肿瘤（MPN）。MDS 患者 IPSS 评分中危Ⅱ及高危患者应尽早接受移植，其他适应证包括 IPSS 低危或中危Ⅰ伴有严重血细胞减少或输血依赖的患者及幼年慢性粒单核细胞白血病（JMML）患者。

（4）恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤：难治或自体移植后复发的患者。

（5）原发性骨髓纤维化（PMF）：中危Ⅱ或高危患者。

（6）慢性淋巴细胞白血病（CLL）：嘌呤类似物治疗无效或早期复发（12 个月内）；包含嘌呤类似物的联合治疗 auto-HSCT 后 24 个月内复发；p53 缺失/突变（del 17p-）等高危组患者。

2．非恶性血液病　重型再生障碍性贫血（SAA）、Fanconi 贫血、重型珠蛋白生成障碍性贫血、异常血红蛋白病及阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）等。

3．免疫缺陷病及代谢病　重型联合免疫缺陷病（SCID）、Wiskott-Aldrich 综合征、先天性白细胞功能不良综合征、部分重症先天性代谢病等。

4．急性放射病

（二）自体造血干细胞移植

auto-HSCT 实质是患者自身的造血干细胞支持下的大剂量化（放）疗。即在对放化疗敏感的

肿瘤细胞被最大限度杀伤后，以自身造血干细胞重建被化（放）疗破坏的造血与免疫系统。auto-HSCT 治疗相关死亡率较 allo-HSCT 低，技术难度和费用也较低。但由于缺乏异基因移植物抗肿瘤效应，且自体造血干细胞采集物中可能含有肿瘤细胞，因此恶性血液病的复发率较高。淋巴浆细胞疾病是目前 auto-HSCT 最多的适应证。

1. 非霍奇淋巴瘤（NHL）　将 auto-HSCT 作为高危 NHL 取得 CR 后的巩固治疗，能明显提高患者长期存活率。缓解后于早期行 auto-HSCT，2～3 年无病生存率可达到 60%～90%。

2. 霍奇金淋巴瘤（HL）　初治未缓解或复发的高危患者早期行 auto-HSCT，5 年无病生存率可达 40%～70%。

3. 多发性骨髓瘤（MM）　一般<65 岁 MM 患者应接受 auto-HSCT。

4. 急性白血病　低危 AML 达到 CR_1 后经巩固化疗 MRD 持续低水平或阴性者，auto-HSCT 是有效的巩固治疗手段之一。

HSCT 适应证的含义并非局限于疾病或供者来源的划分与界定，而需考虑在一个特定的病例中，依据疾病种类、疾病预后危险度分层、供体来源、移植中心的业绩等因素，权衡特定的时间内施行移植是否比其他非移植措施给患者带来更大的生存机会、更好的生存质量及更少的经济花费。

【移植前准备】　首先确定受者有移植适应证，年龄一般不>65 岁，无大脏器功能不全或精神病，无活动性感染；患者和家属充分了解移植的风险和受益、签署知情同意书。其次患者在术前接受中心静脉（颈内静脉或锁骨下静脉）插管，经全身消毒药浴和胃肠道除菌后进入无菌层流病房接受移植。相对的无菌环境用以保护移植后处于免疫缺陷状态的患者度过中性粒细胞缺乏期。

【造血干细胞的采集】

（一）骨髓

采集供者骨髓血多在手术室麻醉下进行。以双侧髂后或髂前上棘区域为抽吸点，换点、换方向在不同深度每针筒抽 5～10ml 骨髓血，放入肝素化溶液内，通过过滤去除凝块、脂肪滴和骨质颗粒等。一般按 $(2\sim4)\times10^8$/kg（患者体重）单个核细胞（MNC）为采集目标值。为维持供髓者血流动力学稳定、确保其安全，一般在抽髓日前 2 周内预先储备供者自体血，在采髓手术中回输给供者。少数情况下供者需输异体血液时，须将血液辐照 25～30Gy 灭活淋巴细胞后输注。供受者红细胞血型不合时，应根据具体情况和输血原则去除骨髓血中的红细胞和（或）血浆。一般采集后不经保存，仅静置后即通过中心静脉通路输注给患者。对于 auto-BMT，采集的骨髓血需程控降温、深低温保存，待移植时复苏细胞后回输。

（二）外周血

外周血造血干细胞含量少，仅为骨髓的 1%。一般在干细胞采集前 4～5 天开始应用粒-集落刺激因子（G-CSF）进行动员（mobilization），促使外周血中 $CD34^+$ 细胞数显著升高后，再用血细胞分离机分离采集供者外周血 MNC。新型造血干细胞动员剂如 Mozobil（AMD3100）已开始在临床试用。auto-PBSCT 干细胞采集前常用化疗联合细胞因子进行干细胞动员，通过二者协同效应增加动员效率，减少肿瘤细胞污染及单采次数。常用的化疗动员剂包括环磷酰胺（CTX）、依托泊苷（VP16）、阿糖胞苷（Ara-C）、米托蒽醌等。外周血干细胞（PBSC）采集物中红细胞量少，无需去除红细胞可直接回输，或深低温保存，需要时再复苏回输。

（三）脐血

脐血应由国家卫生行政部门认可的脐血库负责采集、检测和保存。于无菌条件下直接从脐静脉采集，每份脐血量 60～150ml。采集后进行 MNC 分离、程控降温、液氮保存，以供长期使用。脐血移植需要脐血中至少含有 MNC $2\sim4\times10^7$/kg（受体体重）以上，$CD34^+$ 细胞数 1.5×10^5/kg（受体体重）以上。

Notes

【预处理方案】

（一）清髓性预处理

清髓性预处理的目的是尽可能地清除基础疾病及抑制受者免疫功能以免移植物被排斥。大多数患者尤其是相对年轻的恶性病患者常采用传统的清髓性预处理。预处理方案应尽可能选择药理作用协同而不良反应较少重叠的药物。

经典预处理方案一般包括放疗、细胞毒药物及免疫抑制剂。放疗可选择单次全身照射（TBI）、分次全身照射（FrTBI）或全淋巴结照射（TLI）。细胞毒药物多用大剂量环磷酰胺（CTX）、白消安（Bu）、美法仑（Mel）、鬼臼乙叉甙（VP16）、阿糖胞苷（Ara-C）、卡莫司汀、司莫司汀、洛莫司汀、噻替哌等。常用的免疫抑制剂包括氟达拉滨（Flu）、抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白（ATG/ALG）等。此外，一些分子靶向类药物，如抗 CD20 单抗、抗 CD3 单抗、抗 CD52 单抗及蛋白酶体抑制剂等，近年也被引入预处理方案。

（二）减低预处理强度

减低预处理强度（RIC）的移植是近年来 allo-HSCT 进展之一。其预处理目的不是寻求彻底清除骨髓的正常和异常细胞，而是产生足够的免疫抑制达到诱导受者对供者的免疫耐受，使供者细胞顺利植入，并通过植活的移植物产生移植物抗白血病（graft versus leukemia，GVL）效应来逐步消灭白血病细胞。移植后期为了充分发挥植入的供者 T 细胞的抗肿瘤效应，对有适应证的患者常需进行供者淋巴细胞输注（Donor lymphocyte infusion，DLI），加强 GVL 清除 MRD，减少复发。大多减低强度预处理方案中含有 Flu，因为其免疫抑制作用较强而骨髓抑制作用较轻。

RIC 移植主要适用于：①疾病进展缓慢、肿瘤负荷相对小，且对 GVL 较敏感、年龄较大（>50 岁）的不适合常规预处理剂量移植或同时有较严重共患病的患者；②移植后复发而进行二次移植者；③非恶性病不需要清髓性移植者。对于恶性血液病而言，此种移植后的复发风险可能较清髓性移植增加，应严格控制适应证。

【异基因移植物植活证据】 植活的直接证据：①出现供者的性染色体，受者的单核苷酸序列多态性（SNP）、短串联重复序列（STR）与供者一致；②出现供者 HLA 抗原或供者血型；③GVHD的出现是移植物植活的间接证据。

【并发症】

（一）预处理相关毒性

预处理相关毒性与其方案组成有关，RIC 毒性相对较小。口腔黏膜炎常出现在移植后 5～7 天，严重程度与预处理强度和甲氨碟呤（MTX）应用有关，重者多需镇痛。放、化疗会引起胃肠道反应，表现为恶心，呕吐和腹泻等，症状可持续至移植后 1～3 周，糖皮质激素可减轻反应。高剂量 CTX 等可致出血性膀胱炎（hemorrhagic cystitis，HC）。急性出血性肺损伤可表现为弥漫性间质性肺炎，需用高剂量糖皮质激素治疗。此外，脱发现象较普遍。

预处理还可致晚期合并症：①白内障：主要与 TBI 有关，糖皮质激素和环孢素 A（CsA）也可促进其发生；②白质脑病：主要见于合并中枢神经系统白血病（CNSL）并反复鞘内化疗、全身高剂量放/化疗者；③内分泌紊乱：甲状腺和性腺功能降低、闭经、无精子生成、不育、儿童生长延迟；④继发肿瘤：移植数年后继发淋巴瘤、其他实体瘤、白血病或 MDS。

（二）移植物抗宿主病

GVHD 是多系统疾病，指 allo-HSCT 的患者在重建供者免疫的过程中，来源于供者的淋巴细胞攻击受者脏器产生的临床病理综合征，是异基因移植后的重要合并症之一。

分为急性和慢性两种。根据发生时间，移植后两周内发生的称为超急性 GVHD，移植后 100 天内发生的称为急性 GVHD，移植后 100 天后发生的称为慢性 GVHD。NIH 共识认为不应该仅根据发生时间而应该依据临床表现划分，急性 GVHD 也可以发生移植后植活前或 100 天后，包

Notes

括经典急性 GVHD,持续、反复或晚期急性 GVHD。慢性 GVHD 包括经典慢性 GVHD 以及急慢性 GVHD 重叠综合征。

已经证实的与急性 GVHD 发病相关的因素包括 HLA 位点不合程度、供受者性别、预处理方案的强度、急性 GVHD 的预防方案。尚未完全确定的相关因素包括受者年龄、供受者巨细胞病毒(CMV)感染状态、干细胞来源、肠道除菌甚至原发病类型等。

1. 急性 GVHD

(1) 概念和临床分级:受损的靶器官主要为皮肤、肝脏和消化系统,可表现为斑丘疹、红皮病样皮损、恶心、呕吐、厌食、大量腹泻、肠梗阻或胆汁淤积性肝炎。尤其是出现肝脏受累(转氨酶升高、胆汁淤滞)或胃肠道受累(胃肠功能障碍所致的恶心、呕吐、腹泻及体重减轻),而不伴有慢性 GVHD 诊断性或特征性表现时,可列入持续性、反复性或迟发性急性 GVHD。

根据累及的器官和严重程度分为Ⅰ~Ⅳ度(表 6-22-1)。Ⅲ~Ⅳ度代表重度 GVHD,与死亡率显著相关。

表 6-22-1　急性 GVHD 分级诊断标准

器官受损	皮肤/皮疹	肝脏/胆红素	胃肠道/腹泻	
+	<25% 体表面积	34~50μmol/L	>500ml/d	
++	25%~50% 体表面积	51~102μmol/L	>1000ml/d	
+++	全身皮疹	103~255μmol/L	>1500ml/d	
++++	全身皮疹伴水疱、皮肤剥脱	>255μmol/L	严重腹痛伴或不伴肠梗阻	
GVHD 总分级	皮肤	肝脏	胃肠道	一般状态
Ⅰ	+~++	0	0	0
Ⅱ	+~+++	+	+	轻度下降
Ⅲ	++~+++	++~+++	++~+++	中度下降
Ⅳ	++~++++	++~++++	++~++++	重度下降

注:皮疹面积计算按烧伤面积表计算

(2) 预防和治疗:急性 GVHD 的治疗重在预防,常用方案为 CsA 联合短程 MTX。此外,糖皮质激素、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil,MMF)、他克莫司(tacrolimus,FK506)及 ATG 等也可用于预防 GVHD,尤其在非血缘供体或单体型供体移植时。移植物中去除 T 细胞(TCD)对预防 GVHD 亦有较好的疗效,但缺点是移植物被排斥、原发病复发率增加以及免疫重建延迟。

尽可能避免 GVHD 危险因素,进行规范的预防措施是预防 GVHD 的重要内容。早期识别和正确诊断是治疗成功的关键,应重视一线、二线、三线治疗方案分层规范、经验治疗过程中不断评估病情并复核诊断。多数移植中心主张一旦诊断 GVHD 即开始治疗。单独应用糖皮质激素一直是公认的标准一线治疗方案。在用皮质激素时应该首先调整 CSA 或 FK506 在有效的治疗浓度范围。抗 Tac 单克隆抗体、MMF、西罗莫司、喷司他丁、间充质干细胞(MSC)及体外光化疗法(ECP)等可应用于急性 GVHD 治疗。

2. 慢性 GVHD　已经存在的急性 GVHD 是其发生的高危因素。慢性 GVHD 可以是急性 GVHD 的延续,也可开始就呈慢性发作。其临床表现类似系统性硬化、系统性红斑狼疮和干燥综合征等自身免疫病的临床表现。局限型慢性 GVHD 表现为肝功能损害或局限性皮肤损害等单个器官受累。广泛型慢性 GVHD 除了局限型的临床表现外还累及其他多个器官,如眼、口腔、肺、广泛性皮肤损害等。

Notes

治疗常用的免疫抑制有泼尼松和 CsA，单用或联合应用。此外，沙利度胺（thalidomide）、MMF、硫唑嘌呤、西罗莫司联合紫外线照射、浅表淋巴结区照射，间充质干细胞也有一定效果。广泛性型慢性 GVHD 迁延活动会影响患者生存质量，易合并感染，应注意感染的防治。

（三）感染

移植后由于粒细胞缺乏（粒缺）、黏膜屏障受损及免疫功能低下等，感染相当常见。免疫功能低下患者的感染临床特点、感染原分布及治疗策略一定程度上不同于免疫功能正常人群。

1. 细菌感染 中性粒细胞植入之前因粒缺、大剂量放（化）疗导致黏膜屏障受损，易出现细菌感染。它进展迅速，如不能及时控制可短期内危及生命。近年来，移植后细菌感染的病原体以革兰阴性杆菌为主。应尽早对感染的症状、体征做出判断，粒缺患者出现发热即可经验性应用广谱抗生素治疗而不必等待细菌学结果。连续、定时评估临床反应，细菌学证据明确后需调整至针对性抗生素。细菌感染诊治应参照《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》。

2. 病毒感染 异基因移植自造血干细胞输注之后即应普遍应用阿昔洛韦预防单纯疱疹病毒（HSV）和水痘-带状疱疹（VSV）感染。阿昔洛韦的预防疗程应至无活动性 GVHD 且已经停用基础免疫抑制剂之后。

巨细胞病毒（CMV）是异基因移植后最重要的病毒性感染病原之一。异基因移植需在移植后监测 CMV 抗原血症，一旦出现即应进行抢先治疗。实施抢先治疗策略之后 CMV 病的发生率大大降低。CMV 病可表现为间质性肺炎（interstitial pneumonia，IP）、肠炎、肝炎和视网膜炎。IP 起病急、进展快，表现为发热及快速进展的低氧症状，胸部影像学呈弥漫性间质改变。必须迅速高流量面罩或正压给氧、呼吸支持、同时进行抗病毒治疗。抗 CMV 药物首选更昔洛韦（GCV），如无效或患者造血重建不良可考虑应用膦甲酸钠或西多福韦。静脉丙种免疫球蛋白（IVIG）可能与抗病毒药具有协同作用，因此可与抗病毒药物短期内联合应用。疗程多在 4～6 周甚至更长，有效后需维持治疗。CMV 特异性杀伤淋巴细胞（CTL）对难治性 CMV 血症有较好的肯定疗效。

异基因移植后 EB 病毒（Epstein-Barr virus，EBV）潜伏感染激活可表现为肺炎、肝炎、脑/脊髓炎等炎症性疾病或淋巴组织增生性疾病（lymphoproliferative disease，LPD）。其临床表现各异，部分仅 EBV 血症，无明显临床症状，经调整免疫抑制剂及抗病毒治疗后 EBV-DNA 转为阴性。多数发热、淋巴结肿大，若累及组织器官可出现腹泻，黄疸，呼吸困难，神经精神症状等表现。EBV 相关性移植后淋巴细胞增殖性疾病（post transplant lymphoproliferative disorder，PTLD）通常起病急骤，临床表现多样，进展迅速，死亡率高。EBV 相关性疾病的诊断依据临床表现、实验室检查和组织病理学相结合。诊断要点包括：①组织器官移植后出现不明原因发热等症状，抗感染治疗无效；②淋巴结肿大或肝脾肿大等组织器官累及的表现；③血液中 EBV-DNA 负载增高；④组织病理特征是确诊 EBV 相关性疾病的金标准。由于 EBV 相关性疾病的症状不具特异性，尚应与其他病原引起的感染性疾病相鉴别。中枢神经系统 EBV 感染应与中枢神经系统白血病复发、CsA 脑病、癫痫、脑血管病变及其他中枢神经系统感染性疾病相鉴别。

HSCT 后应密切动态监测 EBV-DNA 的载体负荷情况。目前推荐的 EBV 相关性疾病一线治疗方案为：①美罗华（375mg/m^2，每周 1 次）；②如病人条件允许可减量免疫抑制剂；③过继免疫性治疗（EBV 特异性杀伤性淋巴细胞）；④DLI。目前临床上的其他抗病毒药物和免疫球蛋白输注在 EBV 相关性疾病治疗中不推荐使用。EBV 相关性疾病谱系广泛，治疗预后差异较大。若进行早期诊断和抢先治疗多数病人预后良好，否则进展为多器官受累则死亡率可高达 90%。

Notes

3. 真菌感染　异基因移植患者目前国内普遍采用氟康唑口服进行白色念珠菌感染的初级预防。侵袭性曲霉菌感染及氟康唑耐药的其他真菌（如克柔念珠菌、光滑念珠菌）感染的威胁依然存在，治疗药物可以选择伊曲康唑、卡泊芬净、伏立康唑、米卡芬净或两性霉素 B 等。高危人群可用泊沙康唑（posaconazole）、伊曲康唑或米卡芬净等预防。相关诊治原则可参照《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则》。

卡氏肺孢子菌在移植患者中的感染多表现为 IP，如未能迅速控制则死亡率极高。异基因移植患者自预处理开始即普遍预防性应用复方磺胺甲噁唑（SMZco），这一预防措施一般延续至移植后半年左右。

（四）窦阻塞综合征

窦阻塞综合征（sinusoidal obstruction syndrome，SOS）原称为肝小静脉闭塞病（hepatic venoocclusive disease，HVOD）。是以肝小叶中央静脉、小叶下静脉及窦状隙纤维性闭塞为主要病理改变的临床综合征，高峰发病时间为移植后 16 天，一般在 1 个月内发病。诊断主要依据临床表现，确诊需肝活检。其临床特征为不明原因的体重增加、黄疸、右上腹痛、肝大、腹水。危险因素有：①移植时有活动性肝炎或肝功能异常。②高强度预处理。干预措施重在预防。应避免在谷丙转氨酶升高的情况下进行移植，以肝素、前列腺素 E、熊去氧胆酸预防有效。其治疗以支持对症为主，轻、中型可自行缓解，重型预后恶劣，多因急性进行性肝功能衰竭、肝肾综合征和多器官衰竭而死亡。去纤苷（defibrotide）治疗重症有效。

（五）出血性膀胱炎

早期 HC 发生多与预处理中应用 CTX 有关，多发生在预处理 2 周内。CTX 在体内的代谢产物丙烯醛可造成膀胱黏膜损伤，从而导致 HC。此外，TBI 和 Bu 也可引起 HC。晚期 HC 与病毒感染或 GVHD 有关，多在移植 30 天后出现。临床表现为尿频、尿急、尿痛、无菌性血尿、排尿困难、尿潴留等。早期 HC 重在预防，包括使用 CTX 时充分水化、利尿、碱化尿液，更重要的是使用美司钠。晚期 HC 出现后，除大量水化、碱化可以减轻症状外，还需抗病毒药物或针对 GVHD 的治疗。

【移植后复发】　同类疾病及病期的情况下，allo-HSCT 复发率低于同基因移植或自体移植。疾病进展期、未缓解或复发状态接受异基因移植的复发率可高达 50% 以上。不同疾病的复发概率依次为 ALL>AML>CML。与复发相关的因素有：疾病危险度分层、移植时疾病状态、是否去除 T 细胞、移植后是否发生慢性 GVHD 等。移植后复发的预后差。临床治疗措施有减停免疫抑制剂、再次化疗、靶向药物、DLI、干扰素、免疫治疗、二次移植等，但疗效均有限。目前，DLI 等免疫治疗是治疗复发的重要手段。目前有报道，采用 G-CSF 动员的外周血细胞成分输注及之后短程应用免疫抑制剂的方法有效地实现了降低 GVHD 风险而不影响 GVL 作用。这一改良的 DLI 体系克服了传统 DLI 方法的局限，疗效及安全性有了显著提高，不仅可用于恶性血液病移植后复发的治疗，而且可用于移植后 MRD 阳性患者的复发干预以及移植前处于难治/复发状态的患者移植后复发的预防。移植后 MRD 监测技术可识别复发高危患者，对此类患者采用改良 DLI 干预可以有效降低复发率，提高整体生存率。对于特殊类型的白血病，结合靶向药物或新药可防治移植后复发。

【移植后一般治疗】　移植后可用 G-CSF 缩短中性粒细胞恢复时间，加速粒系造血重建并减少感染风险。输红细胞纠正贫血、必要时输血小板防治出血。为预防输血相关性 GVHD，血制品须经 25～30Gy 照射（辐照）；滤除白细胞的成分血可减少输血反应和病原体传播。自体移植后造血储备功能低于正常，一般不再强化疗或广范围放疗，可酌情予小剂量维持治疗或局部放疗。

（黄晓军）

推荐阅读文献

1. Lichtman M, Beutler E, Kaushansky K, et al. Williams Hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill Company, 2005
2. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med, 2006, 354: 1813-1826
3. Devetten M, Armitage JO. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. Annals of Oncology, 2007, 18: 1450-1456
4. 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版). 中华内科杂志, 2013, 52: 704-709
5. WangY, ChangYJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? Blood, 2014, 24: 1880-1886

Notes

第七篇　内分泌和代谢疾病

第一章 总 论

要点：

1. 内分泌系统由内分泌腺和分布于各组织的激素分泌细胞以及它们所分泌的激素组成。内分泌激素是细胞分泌的微量活性物质，由血液输送至远处组织并通过受体而发挥调节作用的化学信使物质。G-蛋白偶联受体是体内最大的一类激素受体超家族，通过该类受体发挥作用的激素包括下丘脑肽类激素、儿茶酚胺、PTH、血管紧张素、胰高糖素、LH、FSH、TSH、ACTH、AVP、降钙素等。

2. 由下丘脑-垂体-靶腺（甲状腺、肾上腺皮质、性腺）组成长反馈调节轴调节多数内分泌腺的功能，下丘脑激素调节垂体激素的合成和分泌，而靶腺激素对下丘脑和垂体有反馈抑制作用。

3. 内分泌疾病大致分为激素生成过量、激素生成不足、靶组织对激素的反应性异常和内分泌腺肿瘤等四大类，其诊断应包括功能诊断、病因诊断和定位诊断（解剖诊断）三个方面。详细的病史收集和体格检查是内分泌代谢疾病诊断的基础，也是对一个内分泌腺或一种内分泌功能做出功能判断的第一步。

4. 内分泌腺功能减退的治疗包括激素替代治疗、药物治疗和器官/组织/细胞移植等。功能亢进的内分泌疾病的治疗包括手术治疗、药物治疗、核素治疗、放射治疗和介入治疗等。

5. 新陈代谢是人体生命活动的基本形式，包括物质的合成代谢和分解代谢两个过程；中间代谢是指营养物质进入机体后在体内合成和分解的一系列化学反应，如某一环节出现障碍，则引起代谢性疾病。营养素包括碳水化合物、脂肪、蛋白质、维生素、矿物质和水六类。矿物质分为宏量元素和微量元素两类。

6. 单基因突变性内分泌代谢病的诊断和预防已经取得重大进展，用于替代治疗的激素类药物已有很大发展，目前治疗困难的内分泌代谢病的发展出路在于寻找新的治疗靶点，这有赖于疾病发病机制研究的重大突破。

人体为适应不断变化着的外界环境，保持机体内环境的相对恒定，必须依赖神经系统、内分泌系统和免疫系统的共同调节，完成代谢、生长、发育、生殖、思维、运动等功能，抵御各种内外不良因素与病理变化的侵袭，维持人体的心身健康。

第一节 内分泌系统的结构与功能特点

内分泌系统由内分泌腺和分布于各组织的激素（hormone）分泌细胞（或细胞团）以及它们所分泌的激素组成。

一、内分泌腺和激素分泌细胞

（一）内分泌腺

人体的内分泌腺主要包括：①下丘脑和神经垂体（垂体后叶）；②松果体；③腺垂体（垂体前叶和中叶）；④甲状腺；⑤甲状旁腺；⑥内分泌胰腺（包括胰岛和胰岛外的激素分泌细胞）；⑦肾上腺皮质和髓质；⑧性腺（睾丸或卵巢）。此外，也有人将胸腺和胎盘列为内分泌腺，但它们的主要功能不是内分泌调节。

（二）弥散性神经-内分泌细胞系统

亦称胺前体摄取和脱羧（amine precursor uptake and decarboxylation，APUD）细胞系统。这些细胞主要分布于脑、胃、肠、胰和肾上腺髓质。在其他组织中，也散布有数目不等的APUD细胞，主要合成和分泌肽类与胺类激素。

（三）组织的激素分泌细胞

非内分泌组织的细胞也往往具有激素和（或）细胞因子的合成和分泌功能，如心房肌细胞（分泌ANP）、脂肪细胞（分泌leptin和adiponectin等）、血管内皮细胞（分泌内皮素和NO）、成纤维细胞（分泌FGF）等。

二、激素分泌细胞的结构特点

（一）合成肽类激素的细胞

这类细胞的共同特点是：①与激素合成相关的内质网和高尔基体含量丰富；②胞浆内含有膜包裹的分泌颗粒，颗粒内含肽类激素及其前体；③细胞常排列成索状或团块状，有时形成滤泡或具有特殊分化的膜结构。神经内分泌（neuroendocrine）细胞除上述特征外，还具有神经电活动、神经元突触和对神经递质有生理反应等特点。胃、肠、胰等组织的APUD细胞胞浆透明，可单个或三五成群夹杂在主质细胞间隙中。

（二）合成类固醇类激素的细胞

此类细胞的共同特点有：①与激素合成有关的滑面内质网含量丰富，线粒体嵴常呈管泡状，但无分泌颗粒；②胞浆的脂质小滴较多，其中含有供激素合成的胆固醇；③细胞呈弥散性或成群分布。

三、激素

激素（hormone）是由细胞分泌并可通过旁分泌调节周围细胞功能、自分泌调节自身细胞功能及由血液输送至远处组织细胞发挥调节作用的化学信使物质。

（一）激素分类

一般根据化学结构分为四类。

1. 肽类激素和蛋白质激素　亦称含氮激素，均由氨基酸残基组成分子的一级结构。由前激素原（prepro-hormone）基因编码，合成长的肽链即前激素原，再经裂肽酶作用和化学修饰加工，形成具有生物活性的激素。多数下丘脑-垂体激素、甲状旁腺激素、胰岛分泌激素、消化道内分泌细胞分泌激素属于此类。

2. 胺类、氨基酸衍生物激素　其原料为氨基酸。如儿茶酚胺由酪氨酸转化而来；色氨酸在脱羧酶或羧化酶催化下生成血清素或褪黑素（melatonin）；甲状腺激素（thyroid hormones，TH）由酪氨酸经碘化、耦联而成。

3. 类固醇类激素　以胆固醇为前体物质，骨架结构为环戊烷多氢菲。在肾上腺皮质、性腺或其他组织内，经链裂酶、羟化酶、脱氢酶、异构酶等作用后，转变为糖皮质激素（如皮质醇）、盐皮质激素（如醛固酮）、雄激素（如睾酮与二氢睾酮）、雌激素（如雌二醇）、孕激素（如孕酮）。在肝和肾内，胆钙化醇可被先后羟化为25-(OH)D_3及1,25-$(OH)_2D_3$。

4. 脂肪酸衍生物　多为花生四烯酸衍生物，主要包括前列腺素类、血栓素类和白细胞三烯

Notes

类生物活性物质。

(二) 激素的合成、释放

激素合成与释放主要有两种形式。第一种分泌方式激素如肽类激素,合成后储存于囊泡内,受分泌信号调节,囊泡与细胞膜融合后释放激素。第二种分泌方式激素如类固醇激素和脂肪酸衍生物激素等,合成后即分泌,无需囊泡,其分泌与合成信号无明显差别。

(三) 激素分泌方式

1. 内分泌(endocrine) 经典的激素分泌形式,激素分泌后经血液循环运输至远距离靶组织而发挥作用。

2. 旁分泌(paracrine) 激素分泌后不经血液,而是经组织液扩散而作用于邻近细胞。

3. 自分泌(autocrine) 激素分泌后反作用于分泌细胞,反馈调节自身细胞。

4. 胞内分泌(intracrine) 胞浆合成的激素直接转运至胞核,影响靶基因的表达。

5. 神经内分泌(neuroendcrine) 神经激素由神经细胞分泌,借轴浆流动至末梢释放,如下丘脑神经元分泌神经激素经轴突输送至垂体后叶再分泌入血。

6. 神经分泌(neurocrine) 主要指突触式分泌,如神经递质由突触前膜分泌作用于突触后膜。

7. 腔分泌(solinocrine) 存在于胃肠道、支气管和泌尿生殖道等管道结构器官,其分泌物质可直接作用于管道内膜细胞调节其功能。此与外分泌所分泌的多为酶类不同。

(四) 激素转运

血循环中的激素有游离和结合两种状态,游离激素可发挥激素相应的作用,而结合激素则为储备和转运。激素转运载体多为蛋白质,一是特异性不高但结合容量大的白蛋白。二是各种激素特异性转运蛋白如甲状腺素结合球蛋白(TBG)、性激素结合球蛋白(SHBG)、皮质醇结合球蛋白(CBG)等。

(五) 激素的降解与转换

肽类激素半衰期短,约 3~7 分钟。类固醇激素半衰期依激素类型和分子结构而异,多为数小时,少数可长达数周以上。激素在体内代谢可影响其半衰期,如 25-(OH)D_3 半衰期约 2~3 周,经肾小管上皮细胞 1α-羟化转变为 1,25-$(OH)_2D_3$ 后,其半衰期明显缩短(6~8h)。激素多在肝、肾和外周组织降解为无活性的代谢产物,肝、肾功能减退可影响激素灭活,如肝功能严重障碍者雌激素降解明显减慢,半衰期延长而致女性化表现。

(六) 激素分泌的节律(rhythm)和脉冲(pulsatile)

激素节律性分泌是机体更好适应环境变化所需。最典型的是女性的月经周期,多为 28 天一个循环,即卵泡成熟和排卵所需时间。许多激素有分泌的昼夜节律(diurnal rhythms),也是为适应自然界的昼夜变化,此"生物钟"现象受下丘脑调节,位于视上核的视网膜下丘脑纤维束可以感知外界的昼夜改变,也是机体昼夜节律的起源,此类脉冲信号以程序化的方式调整睡眠和清醒状态,并调节激素分泌,垂体激素分泌节律多与昼夜节律一致。昼夜节律受生活节律的影响很大,如夜班工作者激素的昼夜节律被干扰,同时许多疾病导致激素昼夜节律消失,也可作为疾病诊断的方法,如皮质醇和 ACTH 分泌节律性消失有助于库欣综合征(Cushing's syndrome)的早期诊断。

许多肽类激素具有不连续的脉冲节律性分泌(pulsatile secretion)特点。如下丘脑 GnRH 每 1~2 小时诱导 LH 的分泌脉冲,垂体 LH/FSH 的分泌有赖于 GnRH 不连续的脉冲分泌,若 GnRH 持续分泌反而抑制 LH/FSH 的分泌。

在激素清除率相对恒定状态下,激素的脉冲性及节律性分泌对激素浓度测定产生重要影响。应根据不同激素的脉冲性和节律性分泌特点确定采血样的时间和频率,才可反映体内激素

Notes

真实状况。而24小时尿液标本却能反映激素水平,如24小时尿游离皮质醇就可明确一个昼夜节律的皮质醇总量。生长激素的脉冲性分泌明显,而胰岛素类样生长因子-1(IGF-1)相对稳定,可用来衡量生长激素的分泌情况。另外,激素组分的不均一性也会影响测定值。激素组分包括激素原、活性激素变异体、活性激素单体、二聚体、多聚体、激素的分解片段等,肽类激素和类固醇类激素均存在血浆激素组分的不均一现象。分析测定结果时,必须考虑测定的组分范围及其临床意义。

(七)激素间相互作用的方式

激素完成对内分泌和代谢等生理活动的调节也有赖于多种激素间相互协调和相互作用。激素间的相互作用方式有:

1. 激素的整合作用 激素可选择性调节不同生理过程最终完成对同一生理结局的调控。如糖皮质激素可增加肝脏糖原合成和葡萄糖生成,减少外周组织葡萄糖摄取,增加蛋白质降解,减少脂肪、肌肉等组织的蛋白质生成,刺激脂肪分解,最终减少其他组织对葡萄糖的利用,从而达到提升血糖的目的。

2. 激素的协同作用 指招募多种激素,发挥相似作用,完成同一生理过程。如肾上腺素、胰高糖素、糖皮质激素和生长激素可通过不同的机制起到同样的升高血糖的作用,尤在低血糖发生时,上述激素的协同作用尤为明显。

3. 激素的抵抗作用 激素间亦存在相互拮抗作用,即一种激素可对抗另一种激素的作用。如胰岛素可降低血糖,从而拮抗肾上腺素、胰高糖素、糖皮质激素和生长激素的升糖作用。此激素间的拮抗作用有助于对代谢和其他生理过程的精细调节。

四、内分泌调节轴与调节系统

(一)内分泌调节轴

1. 下丘脑-垂体-靶腺轴(图7-1-1) 在下丘脑-垂体-靶腺(甲状腺、肾上腺皮质、性腺)间存在相互依存、相互制约的反馈性调节关系即下丘脑-垂体-靶腺调节轴。主要有负性反馈和正性反馈调节作用。所谓负性反馈作用是指下丘脑-垂体分泌激素刺激各自靶腺分泌,靶腺激素过高时反馈抑制相应的下丘脑-垂体激素分泌,从而保持靶腺激素分泌在正常范围内,同时垂体激素也可负反馈抑制下丘脑激素分泌以保持垂体激素正常分泌。正性反馈调节作用相反,即血中靶腺激素增高时刺激下丘脑-垂体激素分泌,主要见于性激素与下丘脑-垂体激素间的调节。月经周期的卵泡期,FSH/LH刺激卵巢雌激素分泌逐渐增加,达一定程度接近排卵时,增高的雌激素兴奋下丘脑-垂体,FSH/LH分泌骤然增加,促进排卵。

2. 肾素-血管紧张素-醛固酮轴 肾素-血管紧张素-醛固酮(RAA)轴是调节血压、血容量、水与电解质平衡的重要调节系统,心房利钠肽(ANP)、抗利尿激素(ADH、AVP)等亦参与此调节轴。肾脏、心脏、卵巢、睾丸等组织均可合成和分泌血管紧张素Ⅱ和血管紧张素转换酶,形成的局部调节系统对组织功能和组织重建有重要影响。

3. 能量代谢调节系统 脂肪组织已成为最大的内分泌器官。脂肪细胞可合成和分泌百余种激素如瘦素(leptin)和脂联素(adiponectin)等。这些脂肪细胞激素和机体的营养状态以及体重之间形成负反馈调节环,控制个体的能量摄取、能量消耗、碳水化合物与脂肪代谢。同时此调节系统亦是神经-内分泌-营养调节网络的一部分。

4. PTH-CT-1,25-$(OH)_2D_3$调节系统 其主要作用是调节骨代谢,维持血液和细胞外液钙、磷、镁等的相对恒定。骨代谢调节主要涉及三个主要激素[PTH、1,25-$(OH)_2D_3$与CT]和三个主要器官(骨、肾和肠),但骨骼的发育、生长、成熟和代谢还受其他许多激素调节,如GH、甲状腺激素、性激素、糖皮质激素、胰岛素和IGF-1等;另一方面,骨组织内亦有复杂的局部调节机制,涉及激素众多,如护骨素(OPG)、核因子-κB受体活化因子(RANK)、RANK配体(RANKL)等,从

Notes

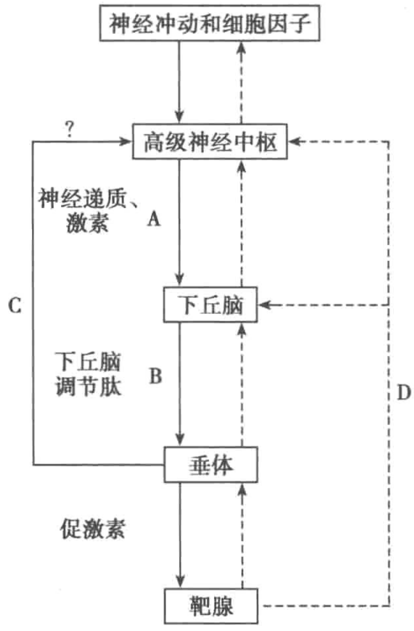


图 7-1-1 下丘脑-垂体-靶腺间的反馈调节

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

而将骨吸收和骨形成耦联,维持骨组织的正常代谢。

（二）内分泌调节网络

1. 神经-内分泌-免疫调节网络 神经、内分泌和免疫系统间可共享信息分子及其受体,且其信号转导过程也相似,同时三者之间有广泛和密切的相互调节,从而组成相互依赖和调节的网络,共同调节机体的生命活动。神经、内分泌和免疫系统间密切和经常性的信息交流对各系统的生理活动必不可少。三大系统同时感受机体内外环境的变化并对感受的信息进行加工、处理、存储和整合,从而协调一致并服从于机体整体的需要作出反应。

2. 神经-内分泌-营养调节网络 由中枢神经系统、神经内分泌系统如下丘脑和效应器官如脂肪组织和肠道等共同组成体内能量代谢调节网络,并对各种食物和营养素等产生生理或生化反应,表现为饥饿或饱食感及食欲等主观感觉。此调节系统的进展主要表现在以下几个方面:下丘脑神经核团分泌多种与食欲有关的激素如增强食欲的神经肽 Y 和抑制食欲的 POMC 等;脂肪细胞分泌的瘦素和胃黏膜细胞分泌的胃促生长素(ghrelin)可作用在下丘脑从而调节控制食欲的激素分泌;胰岛素、胰高糖素、肾上腺素等也参与体内能量代谢调节;以上系统分别作用于下丘脑的摄食-食欲中枢和效应器官如脂肪组织和胃肠道,调节进食量、能量代谢和体脂储量等。更有意思的是,目前已有药物如 GLP-1 类似物作用于神经-内分泌-营养调节网络,从而治疗糖尿病或肥胖等。

五、激素作用机制

激素可分为膜受体和核受体激素两大类。

（一）核受体激素

为脂溶性激素,包括类固醇类激素、1,25-(OH)$_2$D$_3$、甲状腺激素和维 A 酸等,可通过扩散、主动摄取或“转位(translocation)”等方式穿过靶细胞膜进入细胞内,与其分布于胞核或胞浆内的特异性受体结合,形成激素-受体复合物,致受体变构,形成“活性复合物”,并与靶基因 DNA 结合部位结合,致基因活化(或抑制)、mRNA 转录和特定蛋白质合成,产生相应的生物学功能。其后,激素-受体复合物因亲和性下降而解离,激素被灭活,而受体可被再循环利用。此类激素有许多天然的或人工合成的激动剂(agonist)和拮抗剂(antagonist)。激动剂的作用是加强激素作用,如延长激素半衰期、增加激素-受体的亲和力等;激素拮抗剂则相反,可阻滞激素的作用,使激素作用减弱或消失。

激素核受体主要有 4 个功能域:激素结合区、DNA 结合区、转录激活区和铰链区。激素结合区主要功能是识别相应激素并与之特异结合,促进受体的二聚化,并与受体热休克蛋白 90 相互作用,定位于核内,最后激活转录。但甲状腺素和维 A 酸等不与热休克蛋白 90 作用而直接进入细胞核内。受体二聚化后才具有对靶基因激活转录的作用,因而是核受体发挥作用的必要条件。此过程需共激活因子和共抑制因子共同参与。共激活因子是一组能与活化的核受体或转录因子结合的蛋白质复合物,通过组蛋白乙酰化和招募基本转录复合物,激活特异基因表达,如类固醇受体共激活因子 1、2、3(SRC-1、2、3)。共抑制因子可与特定核受体结合并招募组蛋白去乙酰化酶使核组蛋白去乙酰化而抑制特异基因表达,主要有核受体共抑制因子(nuclear receptor corepressor,NcoR)、甲状腺素和维 A 酸受体沉默子介导物(silencing mediator of retinoid and thyroid receptor,SMART)、Sin3 和去乙酰化酶。

(二) 膜受体激素

为亲水性激素,包括肽类激素、神经递质、生长因子和前列腺素等,不能自由通过脂性的细胞膜,需与靶细胞膜特异受体结合并激活受体,产生中间化合物以调节细胞功能,此中间化合物成为“第二信使”。激素-受体的相互作用迅速而可逆,但膜受体激素血浓度很低,只有高亲和性受体才能从血液或细胞外液中“捕获”到特异的激素,受体具有两种结合位点即高亲和性-低结合容量位点和低亲和性-高结合容量位点,且受体与相应激素结合具高度特异性,相对应的激素(或激素类似物)与受体结合的亲和力最高。但非靶细胞也可存在数目不等的受体,如淋巴细胞,性腺细胞和脑细胞也存在小量的胰岛素受体,其作用未明。必须指出,一些类固醇类激素的效应细胞也存在膜受体。

膜受体结构各不相同,一般可分为四类:

1. **G-蛋白耦联受体(G-protein-coupled receptor,GPCR)**　受体分子穿膜 7 次,肽链在细胞膜内(胞浆侧)和细胞膜外(细胞膜外)各形成 3 个肽段环襻。受体的 N 端位于细胞外,C 端位于细胞内,细胞外环襻含有激素(配体,ligand)的结合结构域。其作用是使细胞膜上的磷脂酶 C 激活,磷脂酰肌醇裂解为三磷酸肌醇(IP_3)和二酯酰甘油(DAG),DAG 激活蛋白激酶 C,使蛋白磷酸化。IP_3使细胞内质网和线粒体释放 Ca^{2+}。蛋白激酶 C 与 Ca^{2+}耦联增强了激素的作用。如下丘脑肽类激素、儿茶酚胺、ACTH 等受体为 GPCR,是体内最大的一类激素受体超家族,含有许多亚家族,如甲状旁腺素/胰泌素(secretin)受体家族、LH/FSH 受体家族等。

2. **含激酶活性受体(receptor kinase,RK)**　受体分子仅穿膜一次,N 端位于细胞外,C 端位于细胞内。受体分子可在细胞膜双脂质层内移动,其外侧部可通过二硫键与另一受体的外侧部相接。其中的酪氨酸激酶活性见于胰岛素、上皮生长因子、血小板衍化生长因子等的受体;丝氨酸/苏氨酸激酶活性见于抑制素(inhibin)、活化素(activin)、TGF 等的受体;鸟苷环化酶活性见于心房利钠肽(ANP)受体。

3. **激酶交联受体(receptor-linked kinase,RLK)**　受体分子有细胞膜外侧的配体结合区和膜内区。单分子可借二硫键形成二聚体,受体本身不含激酶活性,但与配体结合后,可使膜蛋白或胞浆内蛋白质中的酪氨酸残基磷酸化。其中,细胞浆内的酪氨酸激酶家族所介导的信号转导和转录激活因子(signal transolucers and transcription activators,STAT)的磷酸化可在细胞核中与特异性 DNA 元件结合,生产活性蛋白质。生长激素、催乳素、瘦素和一些细胞因子(如粒细胞/巨噬细胞-集落刺激因子、白细胞介素等)的受体属于此类。

4. **配体门控离子通道受体(receptors of ligand-gated ion channels,RLGIC)**　有两种亚族。一种亚族受体的分子穿膜 4 次,肽段在膜内形成由配体门控和管制的离子通道,当配体与受体结合后,通道开放,Na^+、K^+、Ca^{2+}和一些阴离子的交换被激活。位于细胞内的肽段可被磷酸化并产生激素作用信号(5-羟色胺、γ-氨基丁酸、色氨酸、ATP 和乙酰胆碱等);另一种亚族受体的肽链穿膜 6 次,受体由多个亚基组成,形成同多聚体(homomultimers)或异多聚体(heteromultimers)。

肽类激素信号在受体后(细胞内)的转导通路很多,归纳起来主要有:①第二信使介导的信号通路(包括腺苷环化酶-cAMP-蛋白激酶 A 通路、磷脂酰肌醇-Ca^{2+}信号通路、DAG-蛋白激酶 C 通路、cGMP-蛋白激酶 C 通路、一氧化氮合酶-一氧化氮通路等);②含酪氨酸激酶受体-信号转导蛋白-有丝分裂原活化蛋白激酶信号通路;③细胞因子-STAT 信号通路;④第二信使-蛋白激酶-DNA(基因表达)信号通路等。相应激素可通过一个或多个信号通路转导信号和级联扩增(cascade amplification)信号发挥作用。

受体合成或降解速率决定膜受体数目并调节激素的活性。此外,膜受体-激素结合力、激素

穿膜信号转导和级联扩增反应等也是激素活性的重要调节因素。基础状态下受体在膜上呈弥散性分布,当受体与激素结合后受体向受体-激素复合物处聚集,形成二聚体及多聚体。受体-激素复合物由胞膜的内陷小窝(coated pits)内化(internalization)进入胞浆内,并形成内饮体(endosome),即受体小泡(receptosome)。内饮体与溶酶体融合后被消化、降解,或进入受体的再循环途径,而激素一般均被分解灭活。

六、代谢

(一)代谢(metabolism)

是人体生命活动的基本形式,包括合成代谢和分解代谢两个过程。通过代谢,机体同外界进行物质交换和转化,体内对物质进行分解、利用与更新,为个体的生存、活动、生长、发育、生殖和维持内环境恒定提供物质与能量。合成代谢(anabolism)是营养物质进入机体内后,通过一系列化学反应合成较大分子并转化为自身物质的过程,并以糖原、蛋白质、脂肪及其化合物的形式在体内储存,这一反应过程需要耗能。分解代谢(catabolism)是体内的糖原、蛋白质和脂肪等大分子物质分解为小分子物质的降解过程,常伴随能量的生成与释放。中间代谢是指营养物质进入机体后在体内合成和分解代谢过程中的一系列化学反应,如某一环节出现障碍,即引起代谢性疾病(metabolic diseases)。营养性疾病和代谢性疾病的关系密切,相互影响。例如,维生素 D 缺乏症常表现为钙磷代谢失常;糖尿病常伴有蛋白质-热能营养不良症。

(二)营养素(nutrients)

包括碳水化合物、脂肪、蛋白质、维生素、矿物质和水六类。矿物质(或称无机盐)分为宏量元素(macroelement)和微量元素(microelement)两类。前者在体内含量较多,如钙、镁、钠、氯、磷;后者又称痕量元素(traced element),在人体组织中含量极少。在人体内可测得 60 种以上微量元素,其中 11 种(铁、氟、锌、铜、钡、锰、碘、钼、铬、钴和硅)有特殊生理功能,为人体所必需,故称必需微量元素。维生素与必需微量元素一起合称为微量营养素(micronutrient)。维生素类可分为脂溶性(维生素 A、D、E 和 K)和水溶性(维生素 B 族和维生素 C)两类。虽然微量营养素易被吸收,消耗甚微,但许多微量元素具有重要的生理作用(如酶催化作用),故摄入不足可引起疾病。必需氨基酸(essential amino acids)是指机体自身不能合成又需要的氨基酸,必须体外补给。

(三)能量代谢

体内能量的供给和消耗是平衡的。能量消耗主要包括基础状态耗能和体力活动耗能两部分。每日所需能量为基础能量消耗、特殊功能活动和体力活动等所消耗的能量总和。基础能量消耗因性别、年龄、身高和体重不同而异。特殊功能活动除包括消化、吸收所消耗的能量外,常因生长、发育、妊娠、哺乳等情况而使所需的能量增加。机体在代谢过程中,需要将体外宏量营养素中的能量转为机体自身贮存的能量和代谢所需的能量。其转化效率的个体差异很大。在能量物质的消化、吸收、代谢、转化和排泄过程中,任何环节的功能障碍,如底物不足或过剩、调节代谢的酶和激素或其他因素异常、进行代谢的组织的结构或功能异常等因素均可导致代谢性疾病。如碳水化合物吸收不良可由于肠道炎症、消化道缺陷、葡萄糖转运体异常等引起。

第二节 内分泌代谢疾病的诊断和鉴别诊断

内分泌代谢疾病大致分为激素生成过量、激素生成不足、靶组织对激素的反应性异常和内分泌腺肿瘤等四大类,其诊断应包括功能诊断、病因诊断和定位诊断(解剖诊断)三个方面。有时还要进行分型和分期。

Notes

内分泌疾病的临床表现(症状、体征和实验室指标)具有以下特点:①症状和体征多与机体的生长发育、代谢、营养或性腺功能有关。②内分泌疾病症状、体征和实验室指标(如身高、肥胖、血 TSH)的异常是一个连续的变量,但被人为"定量",如激素从低到高是一连续的定量谱,其功能状态被人为地分成"减退"、"正常"和"亢进"三类,成为可量化的指标,易于疾病的诊断,但也将动态变化的激素水平人为地固化为静态,但若将激素的动态变化纳为诊断依据,即可使轻微的激素异常更早发现,从而可早期诊断所谓的"亚临床型功能减退症"和"亚临床型功能亢进症",并及时治疗,改善预后。③内分泌和代谢疾病常合并存在,或经常并发其他身心疾病(如抑郁症、心因性反应、代谢综合征等)。④疾病从亚临床型到临床型的发生和发展多较缓慢,早期的表现不典型,诊断较困难。⑤评价性腺功能(尤其是生殖功能)时,要将配偶作为一个临床单位(clinical unit)来对待。

一、症状与体征诊断

不同的内分泌代谢疾病有其特殊的症状和体征。典型疾病,根据临床特征即可诊断,但多数内分泌代谢疾病并非如此。因此,除诊断学所要求的全面病史采集和详细体格检查外,内分泌代谢疾病的诊断要特别注意下列症状和体征的临床意义。

(一)身材过高和矮小

身高是判断体格发育的重要指标之一。影响身高发育的因素有种族、遗传、激素(GH、TH、性激素、IGF-1 等)、营养状态、地域环境、经济状况和躯体疾病等。引起矮小症的病因主要有 GHRH 基因或 GHRH 受体基因突变、GH 缺乏症、GH 不敏感综合征、IGF-1 缺乏症及性腺功能减退症(如无睾症、Turner 综合征、肥胖性生殖无能症、单一性促性腺激素缺乏症)等;引起身材过高的病因主要有 GH 瘤、Klinefelter 综合征等。

(二)肥胖与消瘦

体重亦受诸多因素的影响,与上述的身高影响因素类似,如遗传素质、精神神经因素、躯体疾病、营养状况、代谢类型和激素等,后者主要包括 GH、TH、胰岛素、瘦素、糖皮质激素、儿茶酚胺和性激素。下丘脑疾病(下丘脑性肥胖)、Cushing 综合征、胰岛素瘤、2 型糖尿病(肥胖型)、性腺功能减退症、甲状腺功能减退症、糖原累积病、多囊卵巢综合征、代谢综合征等常伴有肥胖。引起消瘦的常见内分泌疾病有甲状腺功能亢进症、1 型与 2 型糖尿病(非肥胖型)、肾上腺皮质功能减退症、Sheehan 病、嗜铬细胞瘤、内分泌腺的恶性肿瘤、神经性厌食、血管活性肠肽瘤(VIP 瘤)等。营养性疾病多与营养素的供应量、饮食习惯、生活条件、消化吸收功能等有关。营养过剩常引起肥胖,相反则导致消瘦。

(三)多饮与多尿

糖尿病、醛固酮增多症、甲状旁腺功能亢进症、肾小管性酸中毒、尿崩症和精神性多饮等常伴有多饮、多尿。

(四)高血压伴低血钾

除见于原发性醛固酮增多症外,还可见于原发性高血压应用利尿剂、Cushing 综合征、慢性肾实质性病变、肾小管性酸中毒、Fanconi 综合征、失钾性肾病、Liddle 综合征、肾素分泌瘤、17α-HSD 缺陷症、11β-HSD 缺陷症或长期摄入甘草制剂等情况。

(五)皮肤色素沉着

与黑色素沉着有关的激素主要有 ACTH 及其前体、雌激素和孕激素;前者是由于分子中含有黑色素细胞刺激素(MSH),后者可能与雌、孕激素有刺激黑色素细胞的作用有关。伴全身性色素沉着的内分泌疾病有原发性肾上腺皮质功能减退症、Nelson 综合征、先天性肾上腺皮质增生症、异位 ACTH 综合征和 ACTH 依赖性 Cushing 综合征;引起局部皮肤色素加深的有 A 型胰岛素不敏感综合征及其变异型(伴黑棘皮病)、黄褐斑(女性)及 Albright 综合征等。

Notes

（六）多毛与毛发脱落

正常毛发的量和分布情况与遗传、种族和雄激素水平有关。引起全身性多毛的主要内分泌疾病有多囊卵巢综合征、先天性肾上腺皮质增生症（11β-和21-羟化酶缺陷症）、Cushing病、分泌雄激素的卵巢肿瘤、儿童甲状腺功能减退症（多在背部，病因不明）、特发性多毛，以及某些药物（如苯妥英钠，达那唑、环孢素）等。局部毛发增多见于胫前局限性黏液性水肿、A型胰岛素不敏感综合征及其变异型。特发性多毛的病因不明，可能与局部毛囊对雄激素过度敏感或5α-还原酶活性增强有关。

雄激素减少引起全身性毛发脱落（包括性毛、非性毛和两性毛），主要见于各种原因引起的睾丸功能减退症、肾上腺皮质功能减退症和卵巢功能减退症等。甲状腺功能减退症和自身免疫性多内分泌腺病综合征也可伴毛发脱落。引起局部毛发脱落的病因很多，如脂溢性皮炎、斑秃、全秃等。

（七）皮肤紫纹和痤疮

紫纹是Cushing综合征的特征之一。病理性痤疮见于Cushing病、先天性肾上腺皮质增生症、多囊卵巢综合征、分泌雄激素的卵巢肿瘤。女性服用雄激素制剂也可引起痤疮。

（八）男性乳腺发育

引起病理性男性乳腺发育的疾病可分为内分泌与非内分泌疾病两类，前者见于Klinefelter综合征、完全性睾丸女性化，分泌雌激素的睾丸肿瘤、真两性畸形、甲状腺功能亢进症及先天性肾上腺皮质增生症等；后者常见于药物（如避孕药、异烟肼、西咪替丁、氯米芬、甲基多巴、洋地黄类、三环类抗抑郁药等）、肝硬化、营养不良、支气管肺癌等。特发性男性乳腺发育的病因不明，可能与乳腺组织对雌激素的敏感性增高或与脂肪细胞的芳香化酶活性增强有关。

（九）突眼

引起突眼的疾病很多，如颅内肿瘤、海绵窦血栓形成、眼眶疾病、眶周炎、绿色瘤和眼眶癌等。甲状腺相关性眼病仅见于Graves病（Graves disease，GD）和慢性淋巴细胞性甲状腺炎。

（十）溢乳和闭经

溢乳和闭经常同时存在，但也可只有溢乳而无闭经，或只出现月经周期不规则或经量减少而无溢乳，症状主要取决于血清催乳素水平的高低。在内分泌疾病中，伴催乳素分泌增多的疾病主要有催乳素瘤（血清催乳素水平常在200μg/L以上）、甲状腺功能减退症、其他下丘脑-垂体肿瘤、垂体柄受压或断裂等情况。

（十一）骨痛与自发性骨折

骨痛为代谢性骨病的常见症状，严重者伴自发性骨折，或轻微外伤即引起骨折。除原发性骨质疏松症外，1型糖尿病、甲状腺功能亢进症、性腺功能减退症、皮质醇增多症、甲状旁腺功能亢进症和催乳素瘤常伴有骨质疏松症。

二、实验室与特殊检查诊断

主要用于内分泌腺的功能诊断和定位诊断。

（一）血液和尿液生化测定

血清中某些电解质（如血清钠、钾、钙、磷、镁）与某些激素［如醛固酮、糖皮质激素、甲状旁腺激素、1,25-$(OH)_2D_3$等］之间有相互调节作用，测定血清电解质可间接了解相关激素的分泌功能。如原发性醛固酮增多症病人血清钾水平常降低，在低钾血症时，每日尿钾的排出量仍然增多。

（二）激素及其代谢产物测定

Notes

分析激素及其代谢产物的测定结果时，要特别注意以下几点：①某一激素及其代谢产物的

正常参考范围有年龄和性别之差，有些激素还有月经周期变化；②多数激素具有节律性及脉冲性分泌特点；③激素测定的方法不同，所得的数值会有一定差异，一般对诊断无明显影响，但在一些特殊情况下，要考虑特异性和敏感性不高带来的误差；④为了减少误差，提高诊断效率，血和尿激素测定要至少重复1次，有些激素代谢产物和作为动态试验的基础值的测定应重复2次；⑤居于临界值时，应在适当的时候复查，或加测激素的游离组分，或激素的结合蛋白；⑥临床上要综合多项资料全面分析，不能单凭激素测定结果作出诊断。

检测血清的某一(些)激素水平是诊断内分泌代谢疾病的基本方法之一。此外，测定尿中的激素代谢产物亦可推测血激素水平。如测定24h尿17-羟、17-酮和17-生酮皮质类固醇以判断皮质醇和肾上腺雄激素的分泌量；测定24h尿中的香草杏仁酸(VMA)、甲氧肾上腺素和去甲肾上腺素总量可判断体内肾上腺素和去甲肾上腺素的生成量；测定尿碘排出量能了解体内是否缺碘。免疫放射法(标记抗体)测定激素的灵敏度(指激素最低可测值)比放射免疫法(标记抗原)高得多。酶联免疫吸附法(ELISA)、荧光免疫分析法(fluorescence immunoassay)、化学发光免疫分析(chemiluminescence immunoassay)不需要用放射性核素标记，而且灵敏度明显提高。为了提高激素测定的灵敏度和特异性，用标记的单克隆抗体进行竞争性免疫分析和免疫PCR法是今后发展的方向。但必须严格控制质量，尽量减少检测误差。例如，大约有12%正常人的血TSH>5mU/L，如果系统误差升至20%，那么就会使TSH>5mU/L的比例增加50%，达到19%。监测多中心的“动态样本均值”是解决此类问题的一个方法。

同时测定腺垂体激素和靶腺激素对某些内分泌疾病的定位诊断很有帮助。如血浆ACTH和皮质醇均升高提示病变在垂体、下丘脑或为异位性分泌；如ACTH降低，皮质醇升高则病变在肾上腺皮质。同样，如血TSH和T_3、T_4均升高，则可能为垂体TSH瘤或全身性TH不敏感综合征；如TSH明显降低，而T_3、T_4均升高则为甲状腺病变所致的甲状腺功能亢进症。如血清FSH、LH和性激素均减低提示病变在垂体或下丘脑；FSH和LH升高而性激素降低则提示病变在性腺。

(三) 激素分泌的动态试验

此类试验可进一步探讨内分泌功能状态及病变的性质。在临床上，当某一内分泌功能减退时，可选用兴奋试验，相反则选用抑制试验或阻滞试验来明确诊断。必要时，也可联合应用，如ACTH-DXM联合试验。TRH和GnRH兴奋试验可以判定甲状腺和性腺功能减退症的病变部位。如基础TSH升高，注射TRH后TSH进一步升高，提示病变在垂体；如基础TSH正常或降低，注射TRH后有TSH升高反应，但高峰延迟，则病变在下丘脑；如血T_3、T_4升高而TSH降低，注射TRH后无TSH升高反应，提示病变在甲状腺(如Graves病)。代谢试验(如氮、钙、磷、镁、钾、钠等的平衡试验)有助于代谢性疾病的诊断。

(四) X线检查、CT和MRI

对某些内分泌疾病有定位价值，如垂体肿瘤侵犯蝶骨，可使蝶鞍增大；蝶骨被吸收而变薄、前或后床突抬高或被破坏则提示垂体有占位性病变。代谢性骨病和先天性畸形常首先选用骨骼X线照片或骨密度检查。病变直径大于0.5cm者，可被MRI或CT发现。一般认为，MRI观察病变与邻近的组织关系较CT为优。此外，由于内分泌腺体的病变微小，选用薄层(<3mm)和动态增强扫描可提高阳性检出率或使病变显示得更清楚。

(五) 核素检查

甲状腺能浓集碘，甲状腺摄^{131}I率可用于评价甲状腺(包括甲状腺结节)功能。碘标记的胆固醇-肾上腺扫描可对有功能的皮质腺瘤作出定位诊断，有功能的肾上腺瘤摄取碘增多，故有放射性浓聚；而对侧的肾上腺萎缩，摄取量减少。用同位素锝(^{99m}Tc或^{99m}Tc-sestamibi)或同位素铊(^{201}Tl)作甲状旁腺和甲状腺双重显影可诊断甲状旁腺病变。先用碘封闭甲状腺，再用^{131}I作卵巢扫描，有助于卵巢甲状腺肿伴甲亢的定位。PET-CT和生长抑素受体扫描可动态观察垂体、肾

Notes

上腺、甲状腺、胰腺等的功能变化，具有功能定量的优点。

（六）B超检查

B超检查可用于甲状腺、肾上腺、胰腺、性腺和甲状旁腺肿瘤的定位。但肿瘤或结节直径小于0.5cm则难以检出。

（七）静脉插管分段采血测定激素水平

当临床症状提示有某种激素分泌增多，而以上定位检查又不能精确定位时可考虑用此方法鉴别，其中对异位激素分泌综合征的诊断特别有用，激素水平最高的部位一般就是病变的部位。

（八）选择性动脉造影

对于直径较小，不能用CT和MRI等方法作出定位时可采用此方法。肿瘤的血管较丰富，因此病变部位有血管丛集的影像表现。

三、病因诊断和定位诊断

定位诊断的目的是确定病变的部位。正常人的内分泌腺体均位于一定部位（正位分泌），少数可异位（异位分泌）。另外，内分泌肿瘤可伴发异位激素分泌综合征，术前必须作出定位，以便确定手术路径和手术方式。临床上用于定位诊断的方法如下：

（一）化学检查

仅少数内分泌代谢疾病可用化学方法作出病因诊断，如地方性缺碘性甲状腺肿患者的尿碘排出量明显降低。

（二）免疫学检查

通过测定血浆中存在的相关自身抗体可确定疾病与自身免疫有关，如抗胰岛细胞抗体（ICA）、抗谷氨酸脱羧酶抗体（GAD-Ab）、抗胰岛素抗体等。在自身免疫性多发性内分泌腺病综合征中，可检出相关的特异性自身抗体。在Graves病（GD）中，血中可检出TSH受体抗体（TSHRAb），而甲状腺兴奋性TSH受体抗体（TSAb）只存在于GD病人的血浆中（自身免疫性多内分泌腺病综合征Ⅱ型除外）。在慢性淋巴细胞性甲状腺炎和特发性萎缩性甲状腺炎中可检出抗甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）及抗甲状腺球蛋白抗体（TgAb）。

（三）病理检查

细针穿刺的创伤小，易被病人接受。其缺点是看不到腺体结构，假阴性和假阳性率较高；粗针活检获得的组织标本可观察到腺体结构，诊断的准确性高，但创伤大。

手术后切除的组织作病理检查可对疾病作出最后诊断，但内分泌腺肿瘤的良、恶性鉴别往往相当困难，必须结合肿瘤的生物学行为特征才能明确诊断。分子病理学方法和免疫组化染色有助于激素成分的鉴定和激素分泌细胞的分类。体细胞突变（somatic mutation）所致的单基因遗传性疾病的突变鉴定则完全依赖于病变细胞的分子生物学分析。

（四）染色体检查和分子生物学检查

一些内分泌和代谢疾病是由染色体畸变引起的，如Turner综合征缺失一个X染色体（或嵌合体或X染色体畸形），Klinefelter综合征则多一个X染色体或嵌合染色体等。但一般的染色体检查无法鉴定染色体的细微病变或基因异常。

用分子生物学技术可确诊许多内分泌和代谢性疾病及受体基因突变所致的疾病，可明确一些内分泌肿瘤、代谢酶缺陷和许多激素不敏感综合征或过敏感综合征的病因。例如，分析胰岛素受体的功能和数目有助于发现胰岛素抵抗的发生环节。

第三节 内分泌代谢疾病的治疗

一、病因治疗

Notes

任何疾病都应针对病因进行治疗。营养性疾病和由环境因素引起的代谢病多能针对病因

进行治疗。可是,目前病因已经明确的内分泌疾病为数不多,或病因明了,但病变已不可逆。对于基因突变引起的内分泌疾病,基因治疗也属病因治疗。

许多内分泌腺肿瘤(包括癌)的发生与一些原癌基因的激活或肿瘤抑制基因的失活有关,故有理由认为这些内分泌肿瘤可采用下列方法进行基因治疗:①突变代偿可矫正癌细胞中的分子病变;②分子化疗能消除普通化疗所引起的骨髓抑制,增强抗癌作用;③遗传性免疫强化可达到抗肿瘤相关抗原主动免疫的目的。肿瘤细胞缺乏特异性抗原,能逃避机体免疫监护系统而不被杀灭。修饰淋巴细胞,使其存活时间延长,抗肿瘤效力增加。此外,用基因工程合成的酶可治疗代谢酶缺陷症。另外,针对代谢病的发病机制的对症治疗也属于病因治疗的一种。例如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷者,避免进食蚕豆和避免乙酰氨基酚(paracetamol)、阿司匹林、磺胺类等药物。苯丙酮尿症病人限制含苯丙氨酸的食物摄入亦有良好防治效果。

二、内分泌腺功能减退的治疗

内分泌腺功能减退的病因有发育异常、合成激素的酶缺陷、激素基因缺陷(变异型激素)、激素受体或受体后缺陷、激素作用障碍、内分泌腺炎症、肿瘤或手术切除等。

(一)激素替代治疗

对于病因不能根除的内分泌疾病可采取激素替代疗法,使内分腺功能减低的临床表现得到改善。应当注意的是有些激素的所需量随年龄和体内、外环境变化而波动,如在应激时,所需的糖皮质激素的量成倍增加。此外,替代治疗要尽量模拟生理节律给药。

抑制性替代治疗主要用于治疗先天性肾上腺皮质增生症,用非生理剂量的糖皮质激素抑制垂体 ACTH 和肾上腺皮质雄激素的分泌,使男性的假性性早熟和女性患者的男性化得到抑制。甲状腺癌患者术后,需较长时间服用 TH,抑制垂体 TSH 的分泌,防止复发。虽然这也属于抑制性激素替代,但治疗目的不是纠正甲减。补充蛋白质以治疗蛋白质缺乏症,给予抗血友病球蛋白治疗血友病,补充维生素 B_6 以治疗高胱氨酸尿症和补充维生素 B_1 以治疗维生素 B_1 缺乏症等也属于替代治疗(或称补充治疗)的范畴。

(二)药物治疗

利用化学药物刺激某种激素分泌或增强某种激素的作用可治疗某些内分泌功能减退症,如氯磺丙脲、卡马西平、氢氯噻嗪(双氢克尿噻)、吲达帕胺可治疗中枢性尿崩症,磺脲类或胰岛素增敏剂治疗糖尿病,补充钙剂及维生素 D 治疗甲旁减等。

(三)器官、组织或细胞移植

一些内分泌腺功能减退症可用同种器官、组织或细胞移植以期达到取代相应内分泌腺功能之目的,如通过全胰腺或部分胰腺(胎胰)、胰岛或胰岛细胞移植治疗 1 型糖尿病,将甲状旁腺碎片移植到前臂肌肉组织中以治疗甲旁减和肝移植治疗晚期铜代谢障碍引起的 Wilson 病等。

三、功能亢进的内分泌疾病的治疗

(一)手术治疗

激素分泌性肿瘤和增生性病变,如 GD、Cushing 病、垂体瘤、毒性甲状腺结节、甲状旁腺腺瘤、嗜铬细胞瘤等可用手术治疗。近年来,镜下切除术收到了创口小、费用低、康复快的良好效果。

(二)药物治疗

用药物抑制或阻断激素的合成或分泌是治疗内分泌功能亢进症的常用方法,如用硫脲类和咪唑类药物治疗甲亢;用碘剂治疗甲状腺危象;用酮康唑、氨鲁米特(氨基导眠能)和美替拉酮(甲吡酮)治疗皮质醇增多症;用酚妥拉明和酚苄明治疗嗜铬细胞瘤性高血压;用螺内酯(安体舒通)治疗醛固酮增多症等。有些药物可竞争性抑制激素与其受体结合,如环丙孕酮治疗中枢性

Notes

性早熟，与雌激素合用治疗女性多毛症等。此外，采用抑制激素分泌的神经递质或其激动剂也可达到抑制激素分泌的目的，如血清素拮抗剂赛庚啶可用于治疗 Cushing 病和催乳素瘤。生长抑素可抑制很多激素的分泌，临床上可用于生长激素瘤、胰岛素瘤、胰高糖素瘤、胃泌素瘤和血管活性肠肽瘤的治疗。激素类似物，如促性腺激素释放激素类似物 leuprolide 可用于治疗儿童中枢性性早熟和女性多毛症，并可作为男性避孕药。又如，人胰岛素类似物 Aspart 控制餐后高血糖的疗效明显优于胰岛素。糖皮质激素依赖性醛固酮增多症可用地塞米松治疗；雌二醇及甲地孕酮可用以治疗肢端肥大症等。此外，免疫抑制剂或免疫调节剂作为辅助疗法也常用于某些内分泌疾病（如内分泌肿瘤）的治疗。但必须注意，药物治疗只能改善症状，对病因无根治作用。

（三）核素治疗

某些内分泌腺有浓聚某种化合物（一般为激素合成的底物或底物类似物）的功能，故可用核素标记的该化合物达到治疗目的，常用于内分泌恶性肿瘤、良性肿瘤或非肿瘤性内分泌腺功能亢进症的治疗。如用^{131}I 治疗 GD，用^{131}I 标记的胆固醇治疗肾上腺皮质肿瘤等。

（四）放射治疗

深度 X 线、直线回旋加速器、γ 刀、X 刀等可用于内分泌腺肿瘤的治疗，有些良性肿瘤如生长激素瘤，在手术切除后也可用放射治疗来根除残存的肿瘤组织。

（五）介入治疗

近年来采用动脉栓塞的放射介入治疗肾上腺、甲状腺、甲状旁腺和胰岛肿瘤也取得较好疗效。

第四节 进展和展望

一、基础研究

传统内分泌学（classical endocrinology）根据内分泌疾病的表型特征（phenotypic characterisation）来研究疾病的分子病理与病理生理机制；基因组学（genomics）和蛋白组学（proteomics）的研究程序则刚好相反。因此，以基因组学和蛋白组学技术为指导所进行的内分泌学研究又称为反向内分泌学（reverse endocrinology），它为内分泌疾病的诊疗提供了崭新的分子途径和药物的分子靶位（如 PPARs），传统内分泌学和反向内分泌学的有机结合，基因组学和蛋白组学的深入发展，使现代内分泌学成为生物学研究的前沿学科。近十多年来，先后阐明了 GH、PRL、阿片肽等许多激素的作用机制，发现了激素信号的各种转导途径与作用方式。基本阐明了激素受体的调节机制，发现和鉴定了膜受体激素的核作用途径和核受体激素的膜作用途径，对激素作用的对话（cross-talk）进行了深入探讨。蛋白质分子中含有调节蛋白转运和在细胞内定位的内源性信号结构域的发现迎来了后基因组时代，人们正在探讨体内 140 000 种蛋白质与无数核酸和脂质间的细胞内信号网络的特征和功能，回答细胞在接受不同信号（如激素）刺激后，将如何启动细胞内的信号转导，又如何产生最终的生理或病理反应等问题。

应用转基因动物、基因打靶、基因敲除（gene knockout）和组织特异基因表达技术，将研究手段精细到了具体的激素或激素受体基因，从而准确复制出单个激素或激素受体基因过表达（亢进）或无表达（低下）的动物模型。目前已用这些技术对许多疾病基因、激素基因和危险因素的候选基因进行了广泛研究，并且已将目标扩展到激素结合蛋白、激素结合蛋白的相关蛋白、受体亚型、受体调节蛋白、基因表达调节蛋白及信号转导途径中的所有成员。与此同时，还注意到了结构物质、药物受体、离子通道蛋白等基因的研究，发现了许多新的内分泌疾病与代谢疾病，如钙受体病、G 蛋白病、水孔蛋白（aquaporin，AQP）病、分子钟（molecular clock）病和“老化钟”病等。

Notes

现代内分泌学研究的重点和难点都将集中在细胞发育与分化的信号通路和网络调节机制上。这需要应用各相关学科的综合知识来完成。除生物化学、免疫学、遗传学与内分泌学仍紧密结合外,形成了综合应用生物物理学、模拟数学、工程学、计算机学、功能影像学、网络信息工程学技术来解决内分泌理论与实践问题的新局面。近年来出现的蛋白组学和代谢组学(Metabolomics)已使生物学和内分泌学得到迅速发展,但是,人们也认识到,任何单一学科或单项技术的发展都难以解决生物学上的复杂问题,尤其是网络调节问题。因此,生物系统论(Biologic Systemoscope)和系统生物学(Systems Biology)应运而生,它们将成为分子内分泌学进展的重要里程碑,这些新兴学科和新兴技术的发展将为内分泌代谢疾病的病因与发病机制研究带来巨大进步。

二、疾病诊断

继放射免疫法后,发展起来的新的激素测定方法使检测的敏感性和特异性不断提高。例如,免疫多聚酶链反应法(immuno-polymerase chain reaction,IPCR)的检测灵敏度可达 10^{-21} mol/L,这在理论上可检测到单个抗原(或抗体)分子的存在,而且特异到了感兴趣的具体的抗原决定簇或单个氨基酸分子(或残基)。若能排除污染因素,基本克服了长期困扰人们的免疫交叉反应问题。

在影像检查方面,许多激素相关性内分泌肿瘤(如乳腺癌、前列腺癌、PRL 瘤、GH 瘤等)和增生性病变(如甲状腺相关性眼病、特发性醛固酮增多症、家族性婴幼儿低血糖症等)亦可用核素标记的激素受体配体(如^{111}铟-奥曲肽,^{111}In-octreotide)来计量激素受体的数目和结合力,在药物选择和疗效评价中起到了预知和可知的作用。而 PET-CT 可动态观察垂体、肾上腺、甲状腺等的功能变化和代谢过程,具有定量和定时的突出优点。

疾病基因被克隆分离为疾病的早期诊断提供了基础。利用检测基因突变等分子生物学技术,可以在胚胎期、胎儿期识别基因型异常而表型正常的疾病携带者,并可对病人的严重程度及预后作出预测。例如,RET 基因突变检测为多发性内分泌腺瘤病 2 型(MEN-2)中甲状腺髓样癌的早期诊断提供了确切依据,这不但替代了以前的五肽胃泌素或钙激发试验(测定血降钙素),而且出生后对 RET 基因突变者行甲状腺全切能完全预防本病的发生。

三、疾病治疗

近年来,用于替代治疗的激素类药物有很大进展,在增强药物疗效、延长作用时间和提高作用的特异性方面有不少突破。激素受体拮抗剂和激动剂的研制发展迅速,疗效不断提高(如奥曲肽和兰乐肽),而且出现了一些调节激素受体和受体亚型功能的药物(如他莫昔芬)。腔镜下微创手术、γ 刀、X 刀、用核素标记受体配体或激素合成底物的核素治疗已使内分泌肿瘤病人免受重大创伤。胰腺、肾上腺肿瘤的镜下摘除也得到了广泛应用。术中对血清激素的快速监测既达到迅速明确诊断,又指导具体治疗(point-of-care)的目的。

(廖二元 宁光)

阅读材料

1. Svoboda P, Teisinger J, Novotny J, et al. Biochemistry of transmembrane signaling mediated by trimeric G proteins. Physiol Res. 2004, 53(Suppl): S141-152
2. Sokoll LJ, Wians Jr FH, Remaley AT. Rapid Intraoperative Immunoassay of Parathyroid Hormone and Other Hormones: A New Paradigm for Point-of-Care Testing. Clin Chem. 2004
3. Fuller PJ. Aldosterone and DNA: the 50(th) anniversary. Trends Endocrinol Metab. 2004, 15(4): 143-146
4. Ueta Y, Ozaki Y, Saito J. Novel G-protein coupled receptor ligands and neurohypophysial hormones. J Neuroendocrinol. 2004, 16(4): 378-382
5. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. Diabetes. 2004, 53 Suppl 1: S143-151

Notes

6. Spurr NK. Genetics of calcium-sensing—regulation of calcium levels in the body. Curr Opin Pharmacol. 2003,3(3):291-294
7. Pires-daSilva A, Sommer RJ. The evolution of signalling pathways in animal development. Nat Rev Genet. 2003, 4(1):39-49
8. Weinstein LS, Chen M, Liu J. Gs (alpha) mutations and imprinting defects in human disease. Ann N Y Acad Sci. 2002,968:173-197
9. Sesti G, Federici M, Lauro D, et al. Molecular mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: role of the insulin receptor variant forms. Diabetes Metab Res Rev. 2001,17(5):363-373
10. Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. Endocr Rev. 2001,22(6):818-835

Notes

第二章 下丘脑疾病

要点：

1. 下丘脑疾病是指由多种病因累及下丘脑引起下丘脑结构、代谢及功能受损所致的疾病。其主要病因包括先天性胚胎发育异常、肿瘤、肉芽肿、炎症性病变、血管病变、物理因素、药物、脑代谢病变、功能性障碍等。

2. 下丘脑疾病的临床表现主要包括内分泌代谢功能异常和神经系统表现。常见的内分泌代谢功能异常包括生长发育障碍(青春发育前),性腺、甲状腺和肾上腺皮质功能减退,尿崩症,肥胖等;神经系统表现主要包括睡眠障碍、体温调节异常、食欲调控异常、贪食/厌食,部分患者可出现精神失常、癫痫等。

3. 下丘脑疾病因病因和病变范围不同而呈现复杂变化,临床上主要通过对下丘脑-垂体-靶腺轴的激素测定以及各种功能试验明确下丘脑内分泌代谢功能状态;通过神经系统影像学以及脑脊液、脑电图等检查了解病因。

4. 下丘脑疾病的治疗一方面需纠正内分泌代谢异常,如对导致垂体-靶腺功能低下者进行激素补充治疗等;同时在明确病因的前提下积极进行病因治疗。

下丘脑疾病(hypothalamus disease)是指由多种病因累及下丘脑引起下丘脑结构、代谢及功能受损所致的疾病。下丘脑体积虽小,但功能复杂,下丘脑疾病的主要临床表现包括:内分泌代谢功能失衡,性腺功能异常(功能低下或性早熟)、自主神经功能紊乱、尿崩症、睡眠异常、体温调节异常、食欲调控异常、肥胖或厌食,部分患者可出现精神失常、癫痫等表现。

【病因与发病机制】

（一）先天性胚胎发育异常

累及下丘脑的最常见胚胎病变以大脑中线裂缺综合征(midline cleft syndrome)为多见。目前发现部分病变与基因突变密切相关。Kallmann 综合征即嗅觉-生殖功能发育不良综合征,有常染色体显性、隐性或 X 连锁三种遗传方式。其中 X 连锁性遗传患者是由位于 Xp22.3 的 KAL-1 基因突变所致。而 KAL-2 与 FGF 受体-1 基因突变有关。KAL 基因突变有多种类型,所引起 Kallmann 综合征的临床表现可有差别。主要表现为嗅觉丧失(或减退)及促性腺激素分泌不足。Laurence-Moon-Biedl 综合征可能是由相关的遗传基因变异所致,主要表现为:色素沉着性视网膜萎缩、智力发育延迟、促性腺激素缺乏性性腺发育不良。

（二）肿瘤

最常见的肿瘤是向鞍上发展的垂体腺瘤,其次是颅咽管瘤,其他肿瘤有:下丘脑错构瘤、鞍上无性细胞瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、脊索瘤、漏斗瘤、胆脂瘤、神经纤维瘤、脂肪瘤和转移癌(主要来源于乳腺癌和肺癌)等。

（三）肉芽肿

见于结节病、结核瘤、网状内皮细胞增生症、慢性多发性黄色瘤及嗜酸性肉芽肿等。结节病如侵入中枢神经系统,下丘脑受累约 10% ~20%。

(四) 炎症性病变

结核性或化脓性脑膜炎、脑脓肿、病毒性脑炎、脑脊髓炎等炎症性病变均可累及下丘脑引起下丘脑疾病。

(五) 血管病变

动脉瘤扩张可表现为下丘脑-垂体区的肿块性损害，导致垂体功减退及视野缺损。此外脑梗死、蛛网膜下腔出血、系统性红斑狼疮和其他原因引起的脉管炎等也可波及下丘脑，血管梗死所引起的下丘脑病变则十分罕见。

(六) 物理因素

头颅外伤、脑外科手术、原发性颅内低压或颅内高压均可导致下丘脑—垂体损伤。大多患者出现垂体功能不足的表现，部分患者可表现为单纯性 ACTH 缺乏，病变接近下丘脑者多会出现尿崩症。放射治疗(脑/脑垂体区)常导致下丘脑功能障碍，多表现为内分泌功能异常和行为改变。

(七) 药物

部分抗精神病药物、抗高血压药物、避孕药等可导致下丘脑功能障碍，主要表现为溢乳-闭经综合征。

(八) 脑代谢病变

可见于急性间歇性血卟啉病、二氧化碳麻醉等，此外胰岛素代谢异常也可引起下丘脑功能障碍。

(九) 功能性障碍

环境变迁及精神因素(精神创伤等)可引起下丘脑功能障碍，表现为闭经、阳痿、甲状腺功能减退、肾上腺功能减退、厌食、消瘦等。

【病理生理和临床表现】 下丘脑主要分泌：促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone，TRH)、促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone，GnRH)、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone，CRH)、生长抑素(growth hormone releasing-inhibiting hormone，GHRIH)、生长素释放激素(growth hormone releasing hormone，GHRH)、促黑素细胞激素释放因子(melanophore-stimulating hormone releasing factor，MRF)、促黑素细胞激素释放抑制因子(Melanocyte stimulating hormone release inhibiting factor，MIF)、催乳素释放因子(Prolactin releasing factor，PRF)、催乳素释放抑制因子(Prolactin release inhibiting factor，PIF)。

下丘脑疾病的临床表现与下丘脑受累面积、损害发展速率等有关，此外不同年龄的患者临床表现也不同，如青春期前出现促性腺激素不足可导致性幼稚、但青春期后的促性腺激素不足多引起性功能降低，第二性征仍然保留。

(一) 下丘脑功能障碍

1. 下丘脑释放激素缺乏 全部下丘脑释放激素缺乏引起腺垂体激素缺乏，造成生长发育障碍(青春发育前)，性腺、甲状腺和肾上腺皮质功能减退。

2. 生长激素释放激素(或抑制激素)分泌失常 生长激素(GH)分泌缺乏是器质性下丘脑疾病的最常见并发症，在儿童期可出现生长障碍。单纯性生长激素缺陷(isolated GH deficiency，IGHD)是一种异源性疾病，其中包括下丘脑缺陷与垂体缺陷。5% ~30% IGHD 患者有家族史。生长激素释放激素分泌亢进则引起巨人症或肢端肥大症。

3. 促性腺激素释放激素(GnRH)分泌失常 GnRH 分泌亢进者引起下丘脑性性早熟，大多数患该病的女孩无明显病变，而在性早熟男孩中约 50% 有下丘脑错构瘤，仅 10% 为特发性性早熟。下丘脑分泌 GnRH 缺乏时，导致垂体分泌 LH 和 FSH 减少，睾丸产生雄激素和精子的功能下降，即下丘脑性性腺功能减退症，主要见于特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(idiopathic-hypogonadotropic hypogonadism，IHH)和 Kallmann 综合征。先天性 GnRH 缺乏多在青春期方能诊

断。男性幼儿时表现隐睾或小阴茎,女性原发性闭经及乳房不发育。成人起病的男性有性欲低下、阳痿、无精子或少精;女性有闭经、不孕,原已发育的乳腺、子宫及卵巢逐渐萎缩。

4. PRL 释放抑制因子(或释放因子)分泌失常　下丘脑病变可导致下丘脑多巴胺生成障碍或阻断垂体-门脉血流,使多巴胺等 PRL 释放抑制因子(PIF)不能到达腺垂体而引起高 PRL 血症。女性患者出现闭经和泌乳。男性患者可出现阳痿,伴或不伴泌乳。

5. 促甲状腺素释放激素(TRH)分泌失常　引起下丘脑性甲状腺功能亢进或下丘脑性甲状腺功能减退症。

6. 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌失常　下丘脑 CRH 分泌过多,刺激垂体 ACTH 细胞增生,ACTH 分泌过多引起增生型皮质醇增多症(Cushing 病)。下丘脑病变所致垂体 ACTH 缺乏较少见,常伴有垂体其他激素的缺乏。

7. 抗利尿激素分泌失常　尿崩症是由下丘脑视上核和室旁核的破坏性病变或下丘脑基底中央的病变所致。下丘脑病变也可引起抗利尿激素(AVP)过度分泌,导致 AVP 不适当分泌综合征(SIADH)。

8. 血糖升高　机体在应激状态下,下丘脑被激活,释放 GH、ACTH 等激素并促使交感神经兴奋,释放儿茶酚胺,进而产生拮抗胰岛素作用,引起血糖升高。

(二)神经系统表现

1. 嗜睡和失眠　下丘脑后部有病变时,多数患者表现为嗜睡,少数伴有失眠。常见的嗜睡类型有:①发作性睡眠(narcolepsy)患者可随时睡眠发作,持续数分钟至数小时;②深睡眠症(parasomnia)发作时,可持续性睡眠数天至数周,睡眠发作期常可被唤醒,但易再度入睡;③发作性嗜睡-贪食综合征(Kleine-levin syndrome)患者于深睡眠醒后暴饮暴食,多伴肥胖,此综合征除与下丘脑功能障碍有关,还可能与情感紊乱有关,部分患者锂盐治疗有效。

2. 贪食肥胖或顽固性厌食消瘦　影响下丘脑食欲及摄食的因素很多,如瘦素、脂多糖、IL-1、IL-6、神经肽 Y、黑色素浓缩激素 MCH、促黑色素细胞激素 MSH 等。贪食是由于起于室旁核通过下丘脑中基部的去甲肾上腺素能纤维受到破坏。其中 Prader-willi 综合征的特征表现为明显的饮食过量和中枢性肥胖,约 70% 患者与父系染色体 15q11-q13 基因缺失有关。病变累及下丘脑腹内侧核或结节附近(饱食中枢)时,表现为肥胖生殖无能综合征(syndrome of adiposogenital dystrophy)。病变累及腹外侧核(摄食中枢)时,使通过该核区的黑质纹状体多巴胺能纤维受到破坏,导致厌食,这类患者常表现为体重下降、皮肤萎缩、毛发脱落、肌肉软弱、怕冷、心动过缓、基础代谢率降低等。

3. 体温调节异常　下丘脑前部和视前区有对温度敏感的神经元,病变累及上述区域时可出现体温改变:①高体温,下丘脑前部和视前区的急性损伤可导致体温迅速升高,最高可达 41℃,而结节漏斗区损伤患者,表现为长期体温升高,患者大多对其适应。②下丘脑前区和后部的大范围破坏性损伤可引起肌肉收缩产热受阻,血管收缩保存热量功能下降,导致体温过低。在下丘脑损伤患者中,约 10% 会发生体温过低。③变温,变温多见于下丘脑前部和后部损害,也见于下丘脑后部和中脑的较大范围病损,这类患者体温出现大幅度波动,多数患者适应体温波动。

4. 精神障碍　下丘脑腹正中核、腹外核及视前区病变可导致情绪和行为异常,主要表现为过度兴奋、情绪不稳定的假怒、哭笑无常、定向力障碍及破坏性的习性等。

5. 其他　头痛较为常见,亦可表现为多汗或汗闭、手足发绀、括约肌功能障碍及下丘脑性癫痫。当腹内侧部视交叉受损时可伴有视力减退、视野缺损或偏盲。血压波动大,瞳孔散大、缩小或两侧不等大。累及下丘脑前方及下行至延髓中的自主神经纤维时,可引起胃肠胰功能紊乱甚至消化性溃疡。

【诊断和鉴别诊断】　下丘脑疾病的临床表现复杂,各种不同的病理因素导致的下丘脑功能异常可出现相同的体征和症状,并且累及下丘脑的疾病可能局限于下丘脑,也可能来源于中枢神经系统,部分精神病及系统性疾病也可引起下丘脑功能障碍,这使得下丘脑疾病有时诊断比

Notes

较困难，因此必须详细询问病史，结合各项检查，综合分析然后做出诊断。在诊断下丘脑疾病时，必须考虑如下因素：损伤的范围、生理影响、病因、心理状态。

（一）功能诊断

临床上难以直接测定血液循环中各种下丘脑激素，因此多通过测定垂体激素，了解下丘脑-垂体功能状态，并结合下丘脑-垂体影像学检查来对下丘脑疾病进行诊断。

（1）TRH 与 LHRH 兴奋试验：观察试验前后血清 TSH 或 LH、FSH 的变化反应，如病变在腺垂体，则对 TRH 或 LHRH 无反应；如病变在下丘脑，则可出现延迟反应。但对一次兴奋试验无反应者，不能除外下丘脑病变可能。

（2）胰岛素耐量试验：通过低血糖反应刺激垂体 ACTH 与 GH 的释放，观察试验前后血清 ACTH 与 GH 的变化。

（3）测定血中下丘脑激素（AVP）的浓度、AVP 动态试验。

（二）病因诊断

1. 影像学及其他检查 头颅 X 线平片可示蝶鞍扩大，鞍背、后床突吸收或破坏，鞍区病理性钙化等表现，必要时作蝶鞍薄层扫描、脑血管造影、头颅 CT 和 MRI，以明确颅内病变部位和性质。诊断下丘脑病变（尤其是垂体柄病变）的最好方法是 MRI，增强扫描有助诊断。CT 扫描（用静脉造影剂）效果亦佳。此外，部分特殊检查，如视野检查亦有助于下丘脑病因的鉴别。

2. 脑脊液检查 脑脊液检查除颅内占位病变有颅压增高，炎症时有白细胞升高外，一般均属正常。

3. 脑电图检查 可见弥漫性 14 次/秒以上的单向正相棘波异常，阵发性发放，左右交替的高波幅放电可有助于诊断。

（三）鉴别诊断

主要与原发性甲状腺、性腺、肾上腺、神经垂体受损、腺垂体功能减退、神经衰弱、精神分裂症等相鉴别。单独的下丘脑病变常引起多数垂体激素的分泌下降，而垂体柄病变（仅垂体柄受损或下丘脑病变波及垂体柄）时，常合并有高 PRL 血症、性早熟、中枢性尿崩症或出现难以解释的垂体激素变化。

【治疗】

（一）病因治疗

肿瘤可采用手术切除或放射治疗。γ 刀显微外科手术治疗对下丘脑错构瘤引起的癫痫效果较好，术后并发症少。感染者应选用敏感的抗生素。药物引起者则应立即停用有关药物。精神因素引起者需进行精神治疗。

（二）特殊治疗

尿崩症的治疗见本篇第五章。有垂体功能低下者，应根据靶腺受累的程度，予以激素替代治疗。对 GnRH 缺乏患者，如 Kallmann 综合征等，可采用 GnRH 泵治疗。有溢乳者可用溴隐亭 2.5～7.5mg/d，或左旋多巴 1～2g/d。

（三）对症治疗

发热者可用氯丙嗪、地西泮以及物理降温治疗。

（陈璐璐）

推荐阅读文献

1. Ricardo H, Costa-e-Sousa, Anthony N. Minireview: The Neural Regulation of the hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axi. Endocrinology, 2012; 153(9): 4128-4135
2. Shannon W, John A. C. A Role for Glucocorticoids in Stress-Impaired Reproduction: Beyond the Hypothalamus and Pituitary. Endocrinology. 2013, 154(12): 4450-4468
3. Kazuhiro T, Osamu M, Toraichi M. Hypothalamus and Neurohypophysis (Chapter 2). Endocrine Pathology: Differential Diagnosis and Molecular Advances, 2010: 45-72

Notes

第三章 垂 体 瘤

要点：

1. 垂体瘤是一组来源于垂体和胚胎期颅咽管囊残余上皮细胞的肿瘤，约占全部颅内肿瘤的10% ~15%。

2. 90%的垂体瘤为良性腺瘤，根据激素分泌功能垂体瘤可分为有激素分泌功能肿瘤和无功能肿瘤。直径≤10mm为微腺瘤，直径>10mm为大腺瘤。

3. 垂体瘤的临床表现包括肿瘤导致的侵袭压迫和激素异常分泌症候群。

4. 垂体瘤诊断依据：①激素分泌增多的临床表现和实验室证据；②垂体瘤影像学变化。

5. 除PRL瘤外，垂体瘤的治疗以手术治疗为主，术后肿瘤未能完全切除者需辅以放疗或药物治疗。不能手术患者考虑放射治疗或根据肿瘤类型选用不同的药物治疗。

6. PRL瘤以药物治疗为主，多巴胺受体激动剂是治疗PRL瘤的主要药物。大PRL瘤如果发生严重压迫症状可采用手术治疗。生长激素瘤在儿童可导致巨人症，成年期可导致肢端肥大症。生长激素瘤治疗以手术治疗为主，生长抑素类药物适用于无法切除的肿瘤或不适宜手术患者。

垂体瘤(pituitary tumor)是一组来源于垂体和胚胎期颅咽管囊残余上皮细胞的肿瘤，约占全部颅内肿瘤的10% ~15%。其中大多数来自于腺垂体，来自于神经垂体少见。部分来源于腺垂体肿瘤具有分泌功能，可引起激素分泌异常症候群，不具有分泌功能肿瘤多无症状，但是大腺瘤可具有侵袭性，引起颅内组织压迫症状。

【分类】

1. **根据激素分泌功能分类** 有激素分泌功能肿瘤和无功能肿瘤。有激素分泌功能则根据细胞所分泌的激素可分为PRL瘤、GH瘤、ACTH瘤、TSH瘤、LH/FSH瘤及混合瘤等，肿瘤可分泌单一激素或同时分泌多种激素。

2. **根据肿瘤大小分类** 垂体瘤直径≤10mm为微腺瘤，直径>10mm为大腺瘤。

3. **根据组织形态学分类** HE染色可见肿瘤细胞胞质呈嗜酸性、嗜碱性、嫌色性，免疫组化可鉴定肿瘤细胞激素表达情况。

【病理】 90%的垂体瘤为良性腺瘤，少数为增生，极少数为癌。多数为单个，小的呈球形或卵圆形，表面光滑，大者呈不规则结节状，有包膜，可侵蚀和压迫视交叉、下丘脑、第三脑室和附近的脑组织与海绵窦。应用HE染色中腺垂体细胞分为嗜酸性、嗜碱性、嫌色性，其中嫌色性细胞腺瘤占80%，已有研究证明大部分嫌色细胞具有激素分泌功能，如GH腺瘤、ACTH腺瘤、PRL腺瘤等均为嫌色细胞腺瘤。用激素抗体做免疫组化可鉴定激素分泌性肿瘤，但阴性不能排除诊断，因为细胞合成的激素可不形成颗粒直接分泌入血。电镜下可发现不同功能肿瘤其激素分泌颗粒致密度和大小有区别，PRL瘤和GH瘤颗粒较大，而ACTH瘤颗粒较小。但是病理表现和临床激素检测有时不完全一致，因此诊断必须结合组织形态、免疫组化和临床表现后决定。

【病因及发病机制】 垂体瘤的病因和发病机制尚未完全阐明，多种因素参与肿瘤形成。垂

体瘤的发病可能与下列因素有关：

1. **激素分泌失常** 下丘脑的促激素和垂体内的旁分泌或自分泌激素可能在垂体瘤形成的促进阶段起一定作用。PRL瘤，GH瘤，LH/FSL瘤，TSH瘤、ACTH瘤与相应的促激素（PIF、多巴胺、GHRH、GnRH、CRH）分泌增多，或者下丘脑释放抑制因子减少有关。某些生长因子，如PTH相关肽（PTHrP）、血小板衍化生长因子（PDGF）、转化生长因子 α 和 β（TGFα 和 TGFβ）、IL、IGF-1等在不同垂体瘤中都有较高水平的表达，它们可能以旁分泌或自分泌的方式促进垂体瘤细胞的生长和分化。靶激素分泌减少（如甲状腺激素和皮质醇）是促发功能性垂体瘤的重要原因。如慢性原发性甲状腺功能减退症患者可发生垂体TSH瘤。

无功能垂体瘤虽然不能在血循环中检测到激素水平升高，但免疫组化和分子生物学发现肿瘤细胞能产生糖蛋白激素（LH、FSH、TSH）的 α 和 β 亚单位，可能由于翻译后修饰缺陷，导致不能产生具有生物活性的激素。

2. **肿瘤相关基因表达变化** 研究表明某些致癌基因的激活和（或）抑癌基因的失活可导致腺垂体细胞出现无限制增殖，并形成肿瘤。已发现的主要癌基因有gsp、gip2、ras、hst及PTTG等；已发现的主要抑癌基因有MEN1、p53、Nm23及CDKN2A等。此外，肿瘤抑制基因和垂体瘤凋亡基因不适当甲基化也参与肿瘤发生。癌基因激活后可诱导细胞衰老，避免微腺瘤进一步发展，但是当遗传、环境或下丘脑激素因素导致肿瘤抑制基因和垂体瘤凋亡基因出现不适当甲基化，可降低上述基因表达，导致腺瘤发展。

3. **基因突变** 基因突变与家族遗传性垂体瘤有关。约5%的垂体瘤为家族性，其中多发性内分泌腺瘤病1型（MEN-1）、Carney综合征、McCune-Albright综合征、家族性GH瘤、家族性PRL瘤病因已基本明确，分别与menin、1型 α 亚基蛋白激酶A（PRKAR1A）、Gsα、p27（CDKN1B）有关。

【临床表现】 垂体腺瘤的临床表现包括肿瘤导致的占位侵袭和激素异常分泌症候群。若垂体癌发生颅外转移，可产生相应的临床表现，较为罕见。有些垂体瘤因为CT或MRI检查时发现，称意外瘤（accidentenoma），可无临床症状。

1. **腺垂体受压症候群** 由于肿瘤压迫正常垂体组织，垂体促激素分泌减少，导致相应靶腺萎缩，激素分泌减少。由于腺垂体代偿能力很强，受压破坏60%才开始出现轻微症状，破坏95%有严重功能减退。腺垂体受压破坏时，最先影响促性腺激素和生长激素，随后出现促甲状腺激素分泌减少，促肾上腺皮质激素不足一般发生在后期。因此促性腺激素不足症状最常见，妇女表现为闭经、不育，男性可出现性欲减退、阳痿等。由于垂体门脉系统受压致催乳素分泌抑制因子（PIF，即多巴胺）减少，60%～80%患者出现PRL分泌增多。

2. **垂体周围组织压迫症候群** 无功能腺瘤或大的激素分泌型肿瘤，可出现垂体周围组织受压迫症状，症状取决于肿物的大小、解剖位置和扩展方向。骨性鞍区背侧鞍顶是压力最薄弱处，因此垂体瘤常侵犯鞍上区域。

（1）头痛：蝶鞍内肿瘤产生压迫的主要特征是头痛。鞍内肿瘤生长造成鞍内压力的微小变化即可使硬脑膜受牵拉而产生头痛。早期呈持续性钝痛，位于前额、双颞部、眶后等处，也可呈胀痛伴阵发性加剧。突发的严重头痛伴恶心、呕吐及意识状态改变可能是由于垂体腺瘤出血梗死引起，需要急诊手术治疗。

（2）视神经结构受累：肿瘤向鞍上侵犯压迫视交叉，会导致视野缺损。患者可表现为双颞侧上限视野缺损，然后逐步扩大到整个颞侧导致偏盲，进而鼻侧视野受累，最终可以导致失明。另外，视神经受到侵犯或脑脊液回流障碍也会导致视力减退。长期视交叉受压会导致视盘苍白。

（3）垂体卒中：垂体腺瘤有时可因出血、梗死而发生垂体卒中。起病急骤，表现为额部或一侧眶后剧痛，可放射至面部，并迅速出现不同程度的视力减退，严重者可在数小时内双目失明，常伴眼球外肌麻痹，尤以第Ⅲ对脑神经受累最为多见，也可累及第Ⅳ、Ⅵ对脑神经，并可出现神志模糊、定向力障碍、颈项强直甚至昏迷。部分患者发生急性肾上腺皮质功能衰竭，可出现血压下降，低钠血症，低血糖症等。

Notes

(4) 其他:肿瘤向侧方侵袭累及海绵窦,可造成第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对脑神经及第Ⅴ对脑神经的眼支及上颌支麻痹。患者可出现不同程度复视、上睑下垂、面部感觉减退等。垂体肿瘤侵犯鞍底可使蝶窦受累。若侵袭性肿瘤侵犯颚顶,可引起鼻咽部的梗阻、感染或脑脊液漏,但此情况较少发生。罕见颞叶和额叶受累,患者可出现沟回癫痫、人格障碍或嗅觉缺失。侵袭性垂体肿瘤直接侵犯下丘脑可能导致重要的代谢异常,包括体温异常、食欲异常、睡眠障碍、中枢性尿崩症、口渴、性早熟或性腺功能减退等。

3. 激素分泌异常症候群 有激素分泌功能的垂体瘤根据其分泌激素表现出不同症状。GH瘤可分泌过多GH,发病在青春期前,骨骺未融合者为巨人症(gigantism),发生在青春期后,骨骺已融合者为肢端肥大(acromegaly)。垂体ACTH瘤分泌过多ACTH导致Cushing病,可刺激双侧肾上腺皮质增生并分泌过多皮质醇。PRL瘤可导致闭经、溢乳。TSH瘤可导致甲状腺肿大,功能亢进,TSH不被TRH兴奋。一般而言,垂体肿瘤越大,其分泌的激素越多。但激素分泌量与肿瘤大小并不总是一致。

【辅助检查】

1. 实验室检查 主要检测腺垂体激素分泌情况。无功能腺瘤可能导致垂体功能减退,如生长激素缺乏、促性腺激素缺乏等,同时可能导致PRL水平升高。功能性垂体瘤根据其来源不同应行相应的激素检查。当怀疑垂体腺瘤时,初步的激素检查应包括:①血清PRL;②GH、胰岛素样生长因子-1(IGF-1);③ACTH、血皮质醇;④FSH、LH、雌二醇、孕酮、睾酮;⑤TSH、FT_3、FT_4。

2. 影像学检查 垂体磁共振(MRI)是垂体肿瘤首选影像诊断方法。在T1加权显像上,垂体瘤较周围正常组织信号低,而在T2加权显像上信号加强。应注意垂体瘤大小、范围及周围组织结构受累情况。较大肿瘤中出现低信号区提示坏死或囊性变,出现高信号区提示出血。垂体微腺瘤常常较难被发现,若出现垂体不对称或垂体柄分离提示微腺瘤的存在。计算机断层扫描(CT)可发现垂体瘤密度高于脑组织,脑室、脑池移位有助于较大腺瘤的诊断。增强后可提高肿瘤检出率,尤其可提示鞍上、鞍旁肿瘤的发展,并有助于与空泡蝶鞍鉴别。头颅平片可以提示垂体窝扩大,但目前已被MRI所取代。

3. 眼科检查 若患者鞍区占位性病变毗邻视交叉,则应进行视野评估、视觉检测等。

【诊断及鉴别诊断】 垂体瘤诊断应包括三个方面:①垂体瘤的确定;②明确垂体瘤类型和性质;③了解垂体功能及其周围组织受累情况。根据上述临床表现、影像学发现,辅以各种内分泌功能检查等,一般可获诊断。垂体瘤应和以下情况鉴别:

1. 垂体增大 妊娠可致催乳素细胞增殖,长期原发性甲状腺或性腺功能减退可分别致促甲状腺细胞及促性腺激素细胞增殖。异位GHRH或CRH分泌会导致生长激素细胞或促肾上腺皮质激素细胞增生。上述情况均可导致垂体增大。

2. Rathke囊肿 Rathke囊肿患者通常没有症状,部分患者依囊肿位置及大小不同可出现不同程度的头痛及视力障碍,女性患者可出现闭经。垂体功能减退及脑水肿较少见。MRI可鉴别垂体腺瘤和Rathke囊肿。

3. 颅咽管瘤 颅咽管瘤是一种鞍旁肿瘤,常见于儿童,肿瘤发生在垂体柄附近,可向鞍上池扩展,具有局部侵袭特性,但很少发生恶变。患者可出现颅内压增高症状,及视神经受累、腺垂体功能减退症等,此外还可出现尿崩症。其中尿崩症常是颅咽管瘤最早出现的特征,这与垂体腺瘤不同,可资鉴别。另外,颅咽管瘤在MRI上与正常垂体组织之间有界限,多数患者CT显像可出现特征性絮状或凸起的钙化,亦可同垂体瘤相鉴别。

4. 淋巴细胞性垂体炎 可导致垂体肿大,特征为垂体弥漫性淋巴细胞或浆细胞浸润,可造成暂时或永久性的垂体功能减退。MRI显示垂体包块,常与垂体腺瘤难以区别。神经垂体高密度亮点消失支持淋巴细胞性垂体炎的诊断。红细胞沉降率(ESR)常常加快。炎症常可自行缓解,垂体功能可不同程度恢复。

5. 其他 脊索瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、鞍旁动脉瘤、下丘脑错构瘤、垂体转移癌、肉芽肿、结

Notes

节病、垂体脓肿、垂体细胞瘤、脑生殖细胞肿瘤等也应注意鉴别。

【治疗】 垂体瘤的治疗目标是缓解局部压迫、维持正常垂体激素水平、保护正常垂体细胞功能、防止腺瘤复发。目前垂体瘤的治疗方法包括手术、放疗和药物治疗。应根据肿瘤性质、大小、局部压迫等情况综合判断选择合适的治疗方案。

1. **手术治疗** 除催乳素瘤外,手术治疗通常是垂体瘤的首选治疗方式。经蝶手术是目前垂体瘤手术最常用术式。使用显微内镜经鼻内-蝶鞍通路可缩小或完全切除肿瘤,术后视力与视野恢复或改善可达70%,有功能垂体腺瘤术后内分泌症状可有明显好转甚至消失,并发症少,死亡率较低。经大脑前叶开颅手术目前已应用较少。但大部分鞍上和横向侵犯的垂体肿瘤,经蝶手术无法完全去除肿物,仍适合选用开颅手术治疗。另外,颅咽管瘤、鞍旁肿瘤也适于选择开颅手术。术后肿瘤未能完全切除者需辅以放疗或药物治疗,伴垂体功能低下者尚需激素替代治疗。

2. **放疗** 起效慢,并发症多,很少作为垂体肿瘤的首选治疗方式,更多是作为手术及药物治疗的辅助手段,主要指征包括顽固性激素过度分泌、垂体肿瘤切除不全、有手术禁忌或术后肿瘤复发可能性大者。传统放射治疗的类型包括常规X线放疗,直线加速器X刀、γ刀等,都存在治愈率低,易复发的缺点。近年发展起来的立体构象分层放疗(SCRT)显著提高了治愈率,肿瘤的生长抑制率达到100%,而对正常垂体和周围组织损害小。

3. **药物治疗** 根据垂体肿瘤类型不同,应选用不同的药物治疗。多巴胺受体激动剂作为催乳素瘤的主要治疗方法,可使PRL水平迅速下降,并可缩小肿瘤体积。它还可用于生长激素瘤的治疗。常用多巴胺受体激动剂有溴隐亭、卡麦角林等。生长抑素类似物可抑制多种激素分泌,如GH和TSH等,目前已被用于治疗肢端肥大症和TSH分泌型肿瘤。常用生长抑素类似物有奥曲肽、兰瑞肽等。另外,GH受体拮抗剂(培维索孟)可阻断GH生物学作用,也可用于肢端肥大症的治疗。抑制类固醇生物合成的药物可于Cushing病的辅助治疗,如酮康唑、甲吡酮、米托坦等。米非司酮可拮抗皮质醇作用,也可用于Cushing综合征的治疗。赛庚啶是血清素的竞争剂,血清素可刺激ACTH合成,而赛庚啶通过与血清素竞争抑制血清素的作用,适用于ACTH瘤的辅助治疗。

【预后】 由于多数垂体瘤是良性肿瘤,生长缓慢。早期治疗可缩小肿瘤体积,缓解占位效应,并使激素水平得到恢复。患者常需终身随访及治疗。垂体瘤手术前视力受损严重者,术后恢复的可能性较小。无功能腺瘤的临床转归一般较好。垂体癌预后不佳。

附:催乳素瘤

催乳素瘤是最常见的功能性垂体肿瘤,约占所有垂体腺瘤的40%,同时也是高催乳素血症最常见的病因。本病可发生于各个年龄阶段,多见于生育期女性,人群年发病率约为3/10万。

【病因及病理生理】 PRL瘤的发病机制仍未完全阐明,目前认为肿瘤基因激活和抑癌基因的失活为促进PRL瘤形成的可能原因。与PRL瘤有关的肿瘤激活基因有肝素结合分泌性转化基因(heparin binding secretory transforming gene,HST)和垂体瘤转化基因(pituitary tumor transforming gene,PTTG)。有关的肿瘤抑制基因包括CDK.N2A基因和MEN1基因。由于这些基因的变异,解除了垂体干细胞的生长抑制状态,转化成某种或某几种腺垂体细胞,并发生单克隆性增殖。在下丘脑激素调节紊乱、腺垂体内局部生长因子及细胞周期调控紊乱等因素作用下,最终形成肿瘤,导致某些垂体激素的自主性合成和分泌。也有认为可能与催乳素释放因子(PRF)与催乳素释放抑制因子(PIP)的调节紊乱有关。以往曾认为长期服用雌激素可能是PRL瘤形成的原因,但大规模研究表明,口服避孕药(尤其是低剂量雌激素)和PRL瘤的形成无关。多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine neoplasia,MEN)是一种常染色体显性遗传病,约20%的MEN1患者出现催乳素微腺瘤,且比散发催乳素瘤更具侵袭性。

【临床表现】 催乳素瘤的临床表现与患者年龄、性别、高催乳素血症持续时间及肿瘤大小密切相关。主要包括高催乳素血症和中枢神经系统受压相关症状及体征。

Notes

1. **高催乳素血症** 无论催乳素瘤大小,患者均可出现高催乳素血症相关临床表现。

(1) 溢乳:高催乳素血症患者中,有约50%的女性及35%的男性患者出现溢乳,溢乳可为触摸性或非触摸性,单侧或双侧,间断性或持续性。性别差异可能是由于高 PRL 水平对女性乳腺的催乳效应更明显所致。值得注意的是,并非只有高催乳素血症才会出现溢乳,溢乳在肢端肥大症、乳腺肿瘤等疾病时也会出现,应注意鉴别。

(2) 性腺功能障碍:高水平 PRL 可抑制 GnRH 释放,还可直接抑制卵巢和睾丸的功能。女性患者可出现初潮延迟、月经过少或过多、原发或继发性闭经及不孕。男性患者出现性功能不全,可表现为性欲减低、阳痿、早泄、不育,而男性乳房发育者少见。

2. 中枢神经系统受压 同垂体瘤,见前述。

【实验室及特殊检查】

1. 血清 PRL 由于血清 PRL 水平受许多因素影响,故应清晨空腹进行采血测定。正常人血清 PRL 水平一般低于 20μg/L。如果 PRL>200μg/L,高度提示催乳素瘤可能。如果 PRL>300μg/L,即使影像学无异常,也应考虑为催乳素瘤。但是其他原因所致高 PRL 水平与催乳素瘤者存在交叉。例如 PRL>200μg/L 可能存在催乳素瘤,也可能是由药物(如利培酮等)引起;PRL<100μg/L 可能存在催乳素微腺瘤,也可能是由垂体非 PRL 肿瘤压迫垂体柄,或生理性、医源性原因引起。因此,所有高催乳素血症患者都应接受垂体 MRI 检查以排查有无催乳素瘤。

2. 垂体 MRI 催乳素微腺瘤在 T1 加权相常表现为垂体内类圆形低信号。必要时可进行增强扫描以发现微腺瘤。如果发现垂体柄移位或腺体不对称也提示微腺瘤的存在。大腺瘤影像特征一般在 T1 加权中呈等信号,T2 加权中呈等或高信号,常伴骨质破坏和(或)海绵窦侵犯。

3. 垂体 CT 高分辨率 CT 可用于垂体瘤的诊断,但诊断效能不如 MRI。另外,CT 可显示鞍底骨质破坏,MRI 则不能。

【诊断】 应详细询问患者有无溢乳、月经初潮时间、月经是否规律、生育能力、性欲及性功能等,同时应询问能揭示肿瘤占位效应的相关症状或体征,如视野缺损、复视或视物模糊、头痛,是否存在脑脊液漏、尿崩症、脑水肿或腺垂体功能减退等。另外应注意患者有无骨折病史。典型的临床表现,结合血清 PRL 水平升高及垂体影像学发现,诊断催乳素瘤应不难。

【鉴别诊断】 催乳素瘤的鉴别诊断主要是围绕高催乳素血症进行。高催乳素血症可根据病因可分为以下三类:

1. 生理性因素 妊娠、哺乳、运动、熟睡、性交、压力状态等均可致高催乳素血症。除妊娠外,生理性因素导致 PRL 升高一般低于 50μg/L。手术等压力状态下 PRL 升高与压力程度相关,一旦压力解除,PRL 将恢复正常。

2. 病理性因素 慢性肾功能不全,甲状腺功能减退症患者中可存在 PRL 水平轻度升高,与 PRL 滤过减少和 TRH 刺激 PRL 分泌增多有关。较大的非功能性垂体瘤、下丘脑肉芽肿性病变、颅咽管瘤、蝶鞍上手术等因素使垂体柄受压或多巴胺神经元受损,致多巴胺下降,可引起高催乳素血症的发生,一般 PRL 水平在 20~100μg/L 之间,此时使用多巴胺受体激动剂可使 PRL 水平降低。特发性高催乳素血症病因不明,可能由于下丘脑调节机能改变所致。由于催乳素细胞与生长激素细胞存在一定同源性,故生长激素瘤患者可出现高 PRL 血症。多囊卵巢综合征、淋巴细胞性垂体炎、TSH 瘤等,亦可导致高催乳素血症。

3. 药物因素 许多药物可促进 PRL 分泌,例如抗精神病药物可通过降低多巴胺水平或拮抗其作用导致 PRL 水平升高。其他如某些麻醉药、抗抑郁药、抗组胺药物等亦可导致高催乳素血症。大多数由药物引起的高催乳素血症患者 PRL<150μg/L。

【治疗】 催乳素瘤治疗以药物为主,大腺瘤如果发生严重压迫症状可采用手术治疗。微腺瘤如果没有高催乳素血症相关临床表现,可无需治疗,只需定期随访血清 PRL 及垂体 MRI。

1. 药物治疗 无论瘤体大小,口服多巴胺受体激动剂是治疗催乳素瘤的主要药物。多巴胺受体激动剂能抑制 PRL 的合成与分泌,并能抑制催乳素细胞增殖,使血清 PRL 水平恢复正常,纠正绝大部分女性患者月经不调、闭经等症状。目前,卡麦角林被推荐为治疗催乳素瘤的首选药

Notes

物。卡麦角林是一种麦角衍生物,它对催乳素细胞的 D_2 受体有高度亲和力,且药物在垂体组织中停留的时间较长。卡麦角林作用强,作用时间长,每周用药 1~2 次,每次 0.5~1.0mg,而副作用较其他多巴胺受体激动剂小,其他药物不敏感时换用此药也可能有效。

溴隐亭作为多巴胺受体激动剂已经有多年安全使用经验,且价格便宜,故临床中亦较常用。溴隐亭半衰期短,使用剂量为 2.5~15mg,每日三次,根据 PRL 水平调整用量,肿瘤缩小,PRL 水平正常后以最低剂量维持。对催乳素大腺瘤,溴隐亭有效率只有 50%~60%。喹高利特为选择性的 D_2 受体激动剂,较溴隐亭半衰期长(17 小时),每日 50~150μg,每日服药 1 次。目前喹高利特还缺乏大规模的临床试验,尚未批准国内应用。

多巴胺受体激动剂的副作用较常见,如恶心呕吐、鼻塞、口干、抑郁、失眠等。最严重的不良反应是直立性低血压,可导致意识丧失,但其发生率不高,通常可以避免。故开始用药时,应睡前或随餐小剂量用药,避免活动,可降低直立性低血压的风险。

2. 手术治疗 仅限于中枢神经压迫症状明显和药物效果不佳患者,可行经蝶窦手术。

3. 放疗 应用有限,仅用于术后辅助治疗。

4. 妊娠期处理 多巴胺受体激动剂可恢复患者生育能力,用药期间确定妊娠后应立即停止用药以尽可能减少胎儿与药物接触。溴隐亭半衰期短,早期应用并未发现增加流产、早产、胎儿畸形等风险,可用于计划妊娠患者。妊娠停药后应定期监测视野,如出现严重头痛、明显视野缺损等症状时可进行垂体 MRI 检查。如果出现视野缺损或肿瘤增大征象,可重新启动溴隐亭治疗。大的 PRL 瘤患者应在肿瘤缩小、PRL 正常后再考虑怀孕。

【预后】 药物治疗的患者在停药后易复发,不同指南推荐治疗维持时间从 2 年到 5 年,总体而言,治疗时间的延长有助于减少复发。停药后应定期监测患者血清 PRL 及肿瘤增大情况。

附:生长激素瘤

生长激素瘤是垂体功能性肿瘤的一种。由于生长激素(growth hormone,GH)持续过量分泌,引起 IGF-1 水平升高,在儿童可导致巨人症,成年期可导致肢端肥大症的发生。生长激素瘤以大腺瘤常见,常伴有局部浸润,但多为良性,恶性生长激素瘤罕见。

【病因及病理生理】 绝大多数 GH 过度分泌是由生长激素瘤所致,约占所有垂体肿瘤的 10%~15%。GH 分泌型肿瘤常常是混合瘤,可同时分泌多种激素。混合型 GH 细胞和 PRL 细胞腺瘤及嗜酸性干细胞腺瘤可同时分泌 GH 和 PRL。其他可见分泌 ACTH、TSH 或糖蛋白激素 α 亚单位的混合腺瘤。异位 GHRH 分泌(如下丘脑、腹部、胸部的神经内分泌肿瘤)可导致生长激素细胞增生,有时发生腺瘤。约有 35%~40% 生长激素瘤发生 Gsα 基因突变,造成 G 蛋白功能异常,从而使其对生长激素细胞 GTP 酶活性的抑制作用降低,导致生长激素瘤的发生。肿瘤的发生是由多种因素造成的。致癌基因活化可能是生长激素瘤形成的起始原因,而 GHRH 等生长因子刺激则导致肿瘤生长。生长激素瘤也可见于多发性内分泌腺瘤病 1 型(MEN-1),该综合征是一种常染色体显性遗传病,还包括甲状旁腺肿瘤、胰腺肿瘤等。

【临床表现】 生长激素瘤分泌过量 GH,可导致成年人发生肢端肥大症;而在儿童,由于骨骺尚未闭合,可导致巨人症的发生。肢端肥大症的发生率无明显性别差异。本病起病缓慢,症状复杂,故临床诊断常常延迟十年甚至更长。生长激素瘤的临床表现主要包括 GH 和 IGF-1 分泌过多造成的外周症状及肿瘤对中枢神经系统造成的占位效应。

1. GH 和 IGF-1 分泌过多对骨骼及软组织的影响 生长激素瘤如发生在骨骺融合前,长骨过度生长导致巨人症,患者身高均明显长于同龄儿童,超过正常范围的 2SD 以上,一般至青春期发育完成后,女性达到 1.8m,男性达到 2.0m。骨骺闭合后,长骨不能延长,出现增宽增厚,表现为肢端肥大症。患者的特征性改变主要累及面部、手部及脚部。骨骼增生和软组织肿胀导致面容丑陋、鼻翼增宽,嘴唇肥厚。手、脚骨质及软组织生长导致手脚增大,患者可能描述戒指变紧、鞋码增大。喉部软组织及鼻旁窦增大可能导致声音洪亮、低沉。随着病程延长患者可有头形变

Notes

长、眉弓突出、前额斜长、下颚前突、有齿疏和反咬合、枕骨粗隆增大后突、前额和头皮多皱褶、桶状胸和驼背等。由于软骨和滑膜增生，约75%的患者患有关节炎，可累及肩、肘、髋、膝、踝及腰骶关节等，出现关节肿胀、僵硬、变形、神经受压，造成关节疼痛。此外患者还可出现皮肤增厚、多汗和皮脂腺分泌过多等。

2. **GH和IGF-1分泌过多对其他系统的影响** 长期过量GH和IGF-1分泌可导致多系统受累，包括：①糖代谢改变：可导致胰岛素抵抗、糖耐量受损、糖尿病及其急性或慢性并发症；②心脑血管系统受累：高血压、心肌肥厚、心脏扩大、心律不齐、心功能减退、动脉粥样硬化、冠心病、脑梗死和脑出血等；③呼吸系统受累：舌肥大、语音低沉、通气障碍、喘鸣、打鼾和睡眠呼吸暂停、呼吸道感染；④骨关节受累：滑膜组织和关节软骨增生、肥大性骨关节病、髋和膝关节功能受损；⑤女性闭经、泌乳、不育，男性性功能障碍；⑥结肠息肉、结肠癌、甲状腺癌、肺癌等疾病发生率可能增加；⑦肢端肥大症还可影响神经肌肉系统，导致对称性周围神经病变和近端肌病。患者可出现肢端感觉异常，近端肌肉乏力、易疲劳。

3. **肿瘤的占位效应** 同其他垂体瘤表现，见前述。

【实验室及特殊检查】

1. **血清GH的测定** 活动期患者血清GH持续升高且不被高血糖所抑制。空腹或随机血清GH<2.5ng/ml时可判断为GH正常；若≥2.5ng/ml时需要进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)确定诊断。

2. **IGF-1** GH的作用主要经IGF-1介导来完成，血清IGF-1水平与肢端肥大症患者病情活动的相关性较血清GH更密切。IGF-1水平的正常范围与年龄和性别显著相关，当患者血清IGF-1水平高于与年龄和性别相匹配的正常值范围时，判断为血清IGF-1水平升高。

3. **葡萄糖耐量试验(OGTT)** 测定基础GH水平后，进行75g葡萄糖负荷，并在120分钟内每隔30分钟抽血测GH。传统认为，若GH峰值不能被抑制在1ng/ml以下，则可以诊断为肢端肥大症。近年来，随着更加敏感的GH检测方法的应用，新近指南推荐该诊断点降低为0.4ng/ml。若患者存在肝脏或肾脏衰竭、营养不良和糖尿病等情况时，可能出现假阳性结果。

4. **垂体MRI和CT** 头颅MRI和CT扫描可了解垂体GH腺瘤大小和腺瘤与邻近组织关系，MRI优于CT。高分辨薄分层、增强扫描及动态增强MRI扫描等技术可提高垂体微腺瘤的检出率，并可了解腺瘤有无侵袭性生长，是否压迫和累及视交叉(鞍旁或鞍下等)。

5. **其他垂体功能的评估** 应行血催乳素(PRL)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、促甲状腺素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平及其相应靶腺功能测定。如患者有显著的多尿、烦渴、多饮等症状要评估垂体后叶功能。

6. **视力视野检查** 观察治疗前视力视野改变，同时作为治疗效果的评价指标之一。

7. **并发症筛查** 患者定性诊断后应进行血压、血脂、心电图、心脏彩超、呼吸睡眠功能的检测；根据临床表现可以选择甲状腺超声、肠镜等检查。

【诊断及鉴别诊断】 典型的临床表现，结合IGF-1、OGTT及影像学检查结果，支持生长激素瘤的诊断。没有明确的外貌特征，有以下2项及以上疾病时应考虑是否存在肢端肥大症：新发糖尿病、多发关节痛、新发或难以控制的高血压、心室肥大或收缩舒张功能障碍、乏力、头痛、腕管综合征、睡眠呼吸暂停综合征、多汗、视力下降、结肠息肉、进展性下颌突出。诊断明确同时要对患者的病情活动性、各系统急慢性并发症作出判断。

巨人症要和性腺功能减退性巨人症鉴别，后者四肢细长和躯体比例不相称，性激素测定有助鉴别。肢端肥大症需和McCune-Albright综合征鉴别，McCune-Albright综合征可伴有肢端肥大症，同时还有皮肤色素沉着、性早熟、多发骨骼损害等。

【治疗】 生长激素瘤的治疗目标包括：①将血清GH控制到随机GH<2.5ng/ml，OGTT血清GH峰值<1ng/ml；使血清IGF 1下降至与年龄和性别相匹配的正常范围内；②消除或者缩小垂体肿瘤并防止其复发；③减轻患者症状，缓解并发症。目前，生长激素瘤主要治疗方式有手术、

Notes

药物和放射治疗。

1. 手术治疗 无论生长激素微腺瘤或是大腺瘤,显微镜下经鼻蝶窦手术治疗通常被作为一线治疗方法,尤其是边界清楚的肿瘤,最好通过手术进行切除。传统显微手术微腺瘤治愈率为40% ~90%,大腺瘤的手术治愈40% ~52%,未能完全切除的大腺瘤患者GH水平通常也会降低。内镜下经鼻蝶窦手术是对传统显微手术的有益补充,适合切除中、小型腺瘤,也适用于部分大腺瘤,可以帮助提高手术治愈率。神经导航和术中核磁共振技术可以提高手术切除率。手术并发症主要包括垂体功能低下、尿崩症、脑脊液漏、脑出血、脑膜炎等,患者可能需要终生激素替代治疗。

2. 药物治疗

(1) 生长抑素类似物:垂体分泌生长激素的细胞可表达生长抑素受体SSTR2和SSTR5,生长抑素可与这两种受体结合抑制肿瘤生长和GH分泌。天然生长抑素半衰期不足3min,合成的生长抑素类似物可以模拟生长抑素作用。其中奥曲肽常用剂量为50 ~500μg,每日3次,皮下注射;长效奥曲肽制剂LAR,可每月一次20 ~30mg肌注;兰瑞肽每10天或14天,30mg肌注。生长抑素类似物适用于无法切除的肿瘤或不适宜手术患者,也可用于手术前后辅助治疗。

(2) 多巴胺受体激动剂:多巴胺受体激动剂可以通过下丘脑的多巴胺受体抑制GH的过度分泌,其原因在于GH瘤细胞上除GHRH受体外还有正常PRL细胞和PRL瘤细胞的多巴胺D_2受体。因此多巴胺激动剂对同时分泌PRL的GH瘤最有效,不伴有PRL增高的GH瘤多无效。常用的多巴胺受体激动剂包括麦角衍生物溴隐亭和卡麦角林。为了降低GH水平,药物剂量通常较大,如溴隐亭≥20mg/天;大剂量时,药物不良反应较为明显。

(3) GH受体拮抗剂:GH受体拮抗剂培维索孟能阻断外周GH作用,使90%以上患者血清IGF-Ⅰ恢复正常,但其对生长激素瘤本身并无作用。虽然目前GH受体拮抗剂主要用于对其他治疗反应不佳的患者,但由于其生物有效性及临床效果较好,已被越来越多地用于较小腺瘤的初始治疗。

3. 放疗 由于放疗后GH恢复正常水平需较长时间(5 ~10年),其间患者仍需服用药物降低GH水平。且放疗后垂体功能减退和其他并发症的发病率较高,故目前放疗主要作为生长激素瘤的辅助治疗,而不推荐作为初始治疗。经蝶手术或药物治疗后,若GH水平仍较高,可行放疗。对药物不耐受或长期治疗依从性较差者,也可以选择放疗。最近研究显示高能量立体定位技术可能会提高疗效。

【预后】 约10%的患者会在成功手术数年后复发,因此应定期检查垂体MRI和GH、IGF-1水平。如果GH水平未被控制,生长激素瘤患者平均寿命较同年龄对照组人群缩短10年。若手术或药物治疗将GH控制到2.5ng/ml以下,则可以显著降低死亡率。

(陈璐璐)

推荐阅读文献

1. Kronenberg H, Williams RH. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2003:182-243
2. Jameson JL. Harrison's endocrinology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Medical. 2010:2080-2092
3. L. Goldman, A. I. Schafer. Cecil medicine. 24th ed[M]. Philadelphia: Elsevier Inc. 2012:1433-1439
4. 廖二元,莫朝晖. 内分泌学. 北京:人民卫生出版社,2011:483-513
5. 王吉耀. 内科学. 北京:人民卫生出版社,2010:919-925
6. A consensus on the medical treatment of acromegaly[J]. Nat rev, Endocrinology. 2014,10(4):243-248
7. Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Endocrine Society,2011:3-22
8. 高催乳素血症诊疗共识. 中华医学杂志,2011,91(3):147-154
9. 中国肢端肥大症诊治指南. 中华医学杂志,2013,93(27):2106-2111

Notes

第四章 腺垂体功能减退症

要点：

1. 腺垂体功能减退症是由不同病因引起腺垂体全部或大部分受损，导致一种或多种垂体激素分泌不足或绝对缺乏所致的临床综合征。

2. 垂体瘤为引起本症的最常见原因。生育期妇女因腺垂体缺血性坏死所致者亦为常见病因，称为希恩综合征。

3. 本症的临床表现取决于各种垂体激素减退的速度及相应靶腺萎缩的程度。可表现为：①促性腺激素和催乳素分泌不足症候群；②促甲状腺激素分泌不足症候群；③促肾上腺皮质激素分泌不足症候群；④生长激素不足症候群；⑤垂体内或其附近肿瘤压迫症候群。严重时，可发生垂体危象。

4. 治疗腺垂体功能减退症主要采用激素替代治疗，即根据患者激素缺乏程度，分别给予糖皮质激素、甲状腺激素及性腺激素治疗。

成年人腺垂体功能减退症又称为西蒙病（Simmond disease），生育期妇女因腺垂体缺血性坏死所致者，称为希恩综合征（Sheehan syndrome），儿童期发生腺垂体功能减退，因生长发育障碍而形成垂体性矮小症。本章主要介绍成人腺垂体功能减退症。

【病因与发病机制】 由垂体本身病变引起者称为原发性腺垂体功能减退症，由下丘脑以上神经病变或垂体门脉系统障碍引起者称为继发性腺垂体功能减退症。

（一）垂体、下丘脑附近肿瘤

垂体瘤为引起本症的最常见原因，常压迫正常腺垂体；颅咽管瘤、脑膜瘤，下丘脑或视交叉附近的胶质瘤、错构瘤、松果体瘤或垂体卒中等也可压迫垂体；转移癌、淋巴瘤、白血病、组织细胞增多症引起的本症少见。

（二）产后腺垂体坏死及萎缩

常发生于产后大出血（胎盘滞留、前置胎盘）、产褥感染、羊水栓塞或感染性休克等，引起垂体血管痉挛或弥散性血管内凝血（DIC），因垂体-门脉系统缺血而导致垂体坏死。妊娠时，由于雌激素刺激垂体分泌较多 PRL，垂体明显增生肥大，体积较孕前增长 2～3 倍。增生肥大的垂体受蝶鞍骨性限制，在急性缺血肿胀时极易损伤，加以垂体门脉血管无交叉重叠，缺血时不易建立侧支循环，因此本症主要见于产后大出血。神经垂体的血流供应不依赖门脉系统，故产后出血一般不伴有神经垂体坏死。

（三）手术、创伤或放射性损伤

垂体瘤摘除、放疗或鼻咽癌等颅底及颈部放疗后均可引起本症。颅底骨折、垂体柄挫伤可阻断神经与门脉系统的联系而导致腺垂体及神经垂体功能减退。儿童期因手术或创伤引起垂体柄离断可导致永久性 GH 缺乏和高 PRL 血症。

（四）感染和浸润性疾病

各种病毒性、结核性、化脓性脑膜炎、脑膜脑炎、流行性出血热、病毒、真菌等均可引起下丘

脑-垂体损伤而导致功能减退。结节病，组织细胞增多症，嗜酸性肉芽肿病，白血病、血色病，各种脂质累积病、甚至转移性肿瘤（较常见的有乳癌和肺癌）侵犯到下丘脑和脑垂体前叶也可引起腺垂体功能减退。

（五）遗传性（先天性）腺垂体功能减退

在腺垂体的胚胎发育中，由于同源框转录因子突变导致一种（GH）或多种垂体分泌的激素异常。PIT1 基因显性突变引起 GH、PRL、TSH 缺乏，PROP1 基因突变的患者伴有 GH、TSH、PRL、LH 和 FSH 缺乏。POUF1 的突变可致严重的腺垂体功能减退，并有垂体的形态异常。

（六）自身免疫性疾病

自 1962 年首次报道淋巴细胞性垂体炎以来已有近百例此类病例，好发于女性，多发生于妊娠期或产后，是一种自身免疫性疾病，可伴有其他自身免疫性甲状腺炎、肾上腺炎、卵巢炎、睾丸炎、萎缩性胃炎、淋巴细胞性甲状旁腺炎等。病变垂体肿大，有大量淋巴细胞和浆细胞浸润，偶见淋巴滤泡形成，继而纤维化和萎缩等。其临床表现类似垂体肿瘤，并可检测到垂体细胞抗体及一些免疫球蛋白的升高。

（七）其他

空泡蝶鞍、动脉硬化可引起垂体梗死、颞动脉炎、海绵窦血栓常导致垂体缺血，糖尿病性血管病变引起缺血坏死等。长期大剂量糖皮质激素治疗也可抑制相应垂体激素的分泌，突然停药可出现单一性垂体激素分泌不足的表现。

【病理和临床表现】

（一）病理

随病因而异。产后大出血、休克等引起者，垂体前叶呈大片缺血性坏死，严重者仅腺垂体的后上方、柄部、中部与神经垂体无累及，垂体动脉有血栓形成。久病者垂体明显缩小，大部分为纤维组织，仅留少许较大嗜酸性细胞和少量嗜碱性细胞。靶腺如性腺、甲状腺、肾上腺皮质呈不同程度的萎缩。内脏普遍缩小，心脏呈褐色变性，生殖器官显著萎缩。肿瘤压迫浸润引起者参见本篇第三章。

（二）临床表现

本症的临床表现取决于各种垂体激素减退的速度及相应靶腺萎缩的程度。腺垂体组织毁坏在 50% 以上时，出现临床症状；破坏至 75% 时，症状明显；达 95% 以上时，症状常较严重。一般促性腺激素及 PRL 缺乏最早出现；其次为促甲状腺激素，促肾上腺皮质激素缺乏较少见。

1. 促性腺激素和催乳素分泌不足症候群　产后无乳，乳腺萎缩，长期闭经与不育为本症的特征。毛发常脱落，尤以腋毛、阴毛为明显，眉毛稀少或脱落。男性胡须稀少，伴阳痿。性欲减退或消失，如发生在青春期前可有第二性征发育不全。女性生殖器萎缩，宫体缩小，会阴部和阴部黏膜萎缩，常伴阴道炎。男性睾丸松软缩小，肌力减退。

2. 促甲状腺激素分泌不足症候群　属继发性甲状腺功能减退，但临床表现较原发性者轻，患者常诉畏寒，皮肤干燥而粗糙，较苍白、少光泽、少弹性、少汗等。较重病例可有食欲减退、便秘、精神抑郁、表情淡漠、记忆力减退、行动迟缓等。有时伴精神失常而有幻觉、妄想、木僵或躁狂，或发生精神分裂症等，心电图示心动过缓、低电压、心肌损害、T 波平坦、倒置等表现。

3. 促肾上腺皮质激素分泌不足症候群　患者常有极度疲乏，体力软弱。有时厌食、恶心、呕吐、体重减轻、脉搏细弱、血压低。重症病例有低血糖症发作，对外源性胰岛素的敏感性增加。肤色变浅，由于促肾上腺皮质激素-促脂素（ACTH-βLPH）中黑色素细胞刺激素（MSH）减少所致，故与原发性肾上腺皮质功能减退症的皮肤色素沉着相反。

4. 生长激素（GH）不足症候群　本病患者生长激素缺乏在儿童可引起生长障碍。但是成人生长激素不足，由于没有明显的临床表现，过去一直未受到应有的重视。垂体腺瘤及其手术和放射治疗，及其他原因所导致垂体功能减退，生长激素是最易累及的激素。许多患者甚至在

垂体其他激素分泌减少不是很明显时，实际上已伴有垂体 GH 的缺乏。生长激素不足表现为身体组分的改变，包括肌肉组织异常减少，肌肉张力和运动能力常常减弱，以及腹部脂肪组织增加，骨量减少，骨质疏松以及患者心血管疾病的发生率增高。

5. 垂体内或其附近肿瘤压迫症候群 最常见者为头痛及视神经交叉受损引起偏盲甚至失明等。X 线示蝶鞍扩大，床突被侵蚀与钙化点等病变，有时有颅压增高症候群。垂体瘤或垂体柄受损，门脉阻断时，由于多巴胺作用减弱，PRL 分泌增多，女性呈溢乳、闭经与不育，男性诉阳痿。

6. 并发症 严重的本病患者，尤其是出现继发性肾上腺皮质功能减退的病例，可发生下列并发症：①感染：常表现为肺部、泌尿道和生殖系统的细菌性感染，有时亦可伴有真菌及其他微生物感染。②垂体危象及昏迷：各种应激，如感染、腹泻、呕吐、失水、饥饿、受寒、中暑、手术、外伤、麻醉、酗酒及各种镇静安眠药，降血糖等药物作用下常可诱发垂体危象（pituitary crisis）及昏迷。患者可表现为高热（>40℃）、低温（<30℃）、低血糖、循环衰竭、水中毒等。出现精神失常、谵妄、恶心、呕吐、昏厥、昏迷等症状。

【实验室检查】 可疑患者需进行下丘脑、垂体与靶腺激素测定，兴奋试验将有助于了解相应靶腺激素的储备及反应性，可明确病变部位（下丘脑或垂体）。

（一）下丘脑-垂体-性腺轴功能检查

女性主要测定血 FSH、LH 及雌二醇；男性测定血 FSH、LH 和睾酮。黄体生成激素释放激素（LHRH）兴奋试验可协助定位诊断，如静脉注射 LHRH 100～200μg 后于 0、30、45、60 分钟抽血测 FSH、LH，正常多在 30～45 分钟时出现高峰。如 FSH、LH 升高，但反应较弱或延迟提示病变在下丘脑，如无反应，提示为腺垂体功能减退。

（二）下丘脑-垂体-甲状腺轴功能检查

激素测定包括 TSH、T_3、T_4、FT_3、FT_4，此症在甲状腺激素水平降低下时，TSH 水平也是降低的，可与原发性甲状腺功能减退者相区别。疑为下丘脑病变所致时，需作 TRH 兴奋试验。

（三）下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能检查

24 小时尿 17-羟皮质类固醇，游离皮质醇及血皮质醇均低于正常，血 ACTH 可降低。CRH 兴奋试验有助于确定病变部位，垂体分泌 ACTH 功能正常者，静脉注射 CRH 1μg/kg 后，15 分钟 ACTH 可达高峰，ACTH 分泌功能减退患者的反应减退或无反应。

（四）下丘脑-垂体-生长激素轴功能检查

80% 以上的患者 GH 储备降低。但正常人 GH 的分泌呈脉冲式，有昼夜节律，且受年龄、饥饿、运动等因素的影响，故一次性测定血清 GH 水平并不能反映 GH 的储备能力。必要时可作 24 小时尿 GH 测定。血清 IGF-1 浓度亦是反映生长激素水平的有价值指标。胰岛素低血糖试验（insulin-induced hypoglycemia test，ITT）是诊断的金标准，但对于 60 岁以上且存在心、脑血管潜在疾病的患者不宜采用。生长激素释放激素（GHRH）兴奋试验可进一步明确病变部位。

（五）催乳素测定

垂体组织破坏性病变时血清催乳素水平降低，而下丘脑疾病由于丧失多巴胺对 PRL 抑制，催乳素很少降低，反而是升高的，因而催乳素的测定往往对病变的定位有帮助。

【影像学检查】 高分辨率 CT 或 MRI（必要时进行增强）是首选方法。蝶鞍的头颅 X 线和视野测定可提示肿瘤是否存在。当无高分辨率 CT 或 MRI 时，可采用蝶鞍多分层摄片。脑血管造影仅仅是当 X 线检查提示鞍旁血管异常或血管瘤时考虑进行。

【诊断与鉴别诊断】 本病诊断主要根据临床表现结合实验室资料和影像学发现，但须与下列两组疾病鉴别。

（一）神经性厌食

多为年轻女性，主要表现为厌食、消瘦、精神抑郁、固执、性功能减退，闭经或月经稀少，第二

Notes

性征发育差，乳腺萎缩，阴毛、腋毛稀少，体重减弱、乏力、畏寒等症状。内分泌功能除性腺功能减退较明显外，其余的垂体功能正常。

（二）多靶腺功能减退

如 Schimidt 综合征患者有皮肤色素加深及黏液性水肿，而腺垂体功能减退者往往皮肤色素变淡，黏液性水肿罕见，腺垂体激素升高有助于鉴别。

【治疗】

（一）注意营养及护理

患者宜进高热量、高蛋白及富含维生素膳食，还需提供适量钠、钾、氯，但不宜过度饮水。尽量预防感染、过度劳累与应激刺激。

（二）激素替代治疗

成人全腺垂体功能减退症患者大多数宜用靶腺激素替代治疗，即在糖皮质激素和 L-T4 替代治疗的基础上，男性加用睾酮治疗，女性加用雌激素与孕激素治疗，但需维持生育功能者应改为 HCG、HMG，或 HCG 加 FSH 治疗。

1. 补充糖皮质激素 最为重要，且应先于甲状腺激素的补充，以免诱发肾上腺危象。首选氢化可的松（可的松、泼尼松等需经肝脏转化为氢化可的松）。剂量应个体化，较重病例每日30mg（相当于可的松 37.5mg，泼尼松 7.5mg），服法应模仿生理分泌，如每日上午 8 时服全日量2/3，下午 2 时服 1/3 较为合理。随病情调节剂量。如有感染等应激时，应加大剂量。在皮质激素替代治疗过程中，需要定期监测患者的体重指数、腰围、血压、血糖、血电解质及血脂水平。疗效的判定主要根据临床表现评估，测定血浆 ACTH、皮质醇和尿游离皮质醇对疗效评估无意义。

2. 补充甲状腺激素 须从小剂量开始，以免加重肾上腺皮质负担，诱发危象。可用干甲状腺片，从小剂量开始，每日 10～20mg，数周内逐渐增加到 60～120mg，分次口服。如用 L-T_4，开始每日 25μg，每 2 周增加 25μg 直至每日用量 75～100μg。对年老、心脏功能欠佳者，如立即应用大量甲状腺激素，可诱发心绞痛。对同时有肾上腺皮质功能减退者应用甲状腺激素宜慎重，最好先补充糖皮质激素，再补充甲状腺激素。剂量的调整通过监测血清 FT_3、FT_4 水平来进行，使 FT4 水平保持正常值范围的上半部分。TSH 水平对继发性甲状腺功能减退判断替代治疗剂量是否合适没有帮助。

3. 补充性激素 育龄期妇女，病情较轻者需采用人工月经周期治疗。每天可用己烯雌酚0.5～1mg 或炔雌醇每天口服 0.02～0.05mg，连续服用 25 天，在最后 5 天（21～25 天），每天同时加用甲羟孕酮（安宫黄体酮）6～12mg 口服，或每天加黄体酮 10mg 肌注，共 5 天。在停用黄体酮后，可出现撤退性子宫出血，周期使用可维持第二性征和性功能。必要时可用人绝经期促性素（HMG）或绒毛膜促性素（HCG）以促进生育。如下丘脑疾病引起者还可用 LHRH（以输液泵作脉冲式给药）和氯米芬，以促进排卵。男性患者可用丙酸睾酮，每周 2 次，每次 25～50mg，肌内注射，或用庚酸睾酮每 2 周肌内注射 200mg，可改善性欲，促进第二性征发育，增强体力。亦可联合应用 HMG 和 HCG 以促进生育。

4. 补充生长激素 1996 年美国 FDA 正式批准基因重组人生长激素（recombinant human growth hormone，rhGH）用于治疗成人生长激素缺乏症（adult growth hormone deficiency，AGHD）。近 20 年来，许多国际内分泌学会对成人 GHD 患者 rhGH 替代治疗的获益及风险进行多次分析讨论，并制定了一系列临床诊疗指南。目前已比较肯定 rhGH 替代治疗后可显著改善成人 GHD 患者各种非特异性的临床症状及减少相关并发症的发生，尤其是提高患者生活质量、显著改善骨密度及降低心血管疾病危险因素。GH 替代治疗剂量尚无统一的标准，具有高度个体化特点。替代治疗的临床获益通常在持续治疗 6 个月后开始出现。使用禁忌证包括恶性肿瘤活跃期、良性颅内压增高、糖尿病视网膜病变增殖期或增殖前期。

（三）病因治疗

Notes

包括垂体瘤手术切除或放疗等，详见有关章节。

（四）垂体危象处理

1. 补液 快速静脉注射50%葡萄糖溶液40～60ml，继以10%葡萄糖生理盐水静脉滴注，以抢救低血糖症及失水等。液体中加入氢化可的松，每日100～300mg，或用相当剂量地塞米松注射液作静脉或肌内注射，亦可加入液体内滴入。

2. 周围循环衰竭及感染 有周围循环衰竭及感染者其治疗参见有关章节。

3. 低温或高热低温者 可用热水浴疗法，电热毯等使患者体温逐渐回升至35℃以上，并给予小剂量甲状腺激素。高热者用物理降温法，并及时去除诱发因素，慎用药物降温。

4. 水中毒 可口服泼尼松10～25mg或可的松50～100mg或氢化可的松40～80mg，以后每6小时用1次。不能口服者用氢化可的松50～200mg（地塞米松1～5mg），加入50%葡萄糖液40ml，缓慢静脉注射。

5. 禁用或慎用药物 禁用或慎用吗啡等麻醉剂，巴比妥安眠剂、氯丙嗪等中枢神经抑制剂及各种降血糖药物，以防止诱发昏迷。

【预后】 重症患者常因产后大出血休克死亡，或因重度感染而死亡；轻者可带病延至数十年，但常呈虚弱状态。轻症患者，如能再度怀孕，可一度好转，有的患者可完全恢复正常。但也可因再度大出血而使病情加重或猝死。轻症患者经适当治疗后，其生活质量可如正常人。

（陈璐璐）

推荐阅读文献

1. Kilicli F, Dokmetas HS, Acibucu F. Sheehan's syndrome. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(4): 292-295
2. Romero CJ, Nesi-Fran a S, Radovick S. The molecular basis of hypopituitarism. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(10): 506-516
3. Nakamoto J. Laboratory diagnosis of multiple pituitary hormone deficiencies: issues with testing of the growth and thyroid axes. Pediatr Endocrinol Rev, 2009, 6 Suppl 2: 291-297
4. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski SJ, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6): 1587-1609
5. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1992-2003

Notes

第五章 尿 崩 症

要点：

1. 本症分为中枢性尿崩症和肾性尿崩症两类。
2. 确诊主要依据临床表现、血尿渗透压测定及禁水-加压素试验。
3. 尿崩症应注意与原发性烦渴、糖尿病等以多尿为主要表现的其他疾病鉴别。
4. 中枢性尿崩症的治疗以AVP替代为主，继发性尿崩症应首先治疗原发病。

尿崩症(diabetes insipidus，DI)是由于下丘脑-神经垂体病变引起精氨酸加压素(arginine vasopressin，AVP；又称抗利尿激素，antidiuretic hormone，ADH)严重或部分缺乏(中枢性尿崩症)，或肾脏病变引起肾远曲小管、集合管上皮细胞AVP受体及受体后信息传递系统缺陷，对AVP不敏感(肾性尿崩症)所致的一组临床综合征。其临床特点是多尿、烦渴、低比重尿和低渗尿。尿崩症可发生于任何年龄，但以青少年多见。男性多于女性，男女之比约2∶1。

【病因和发病机制】

(一) 中枢性尿崩症(central diabetes insipidus，CDI)

任何导致AVP合成、分泌与释放受损的原因均可引起本症，CDI的病因有原发性、继发性与遗传性三类。

1. 原发性尿崩症 其原因不明，占尿崩症的30%。部分患者尸检时，发现下丘脑视上核与室旁核神经细胞明显减少或几乎消失。近年有报告显示，患者血中存在下丘脑室旁核神经核团抗体，即针对AVP合成细胞的自身抗体，并常伴有肾上腺、性腺、胃壁细胞的自身抗体出现。

2. 继发性尿崩症 ①头颅外伤及垂体下丘脑手术：是CDI的常见病因。以脑垂体术后一过性CDI最常见。如手术造成正中隆突以上的垂体柄受损，则可导致永久性CDI。②肿瘤：尿崩症可能是垂体及附近部位肿瘤的最早临床症状。常见肿瘤包括：垂体瘤、颅咽管瘤、胚胎瘤、松果体瘤、胶质瘤、脑膜瘤、转移癌等。③肉芽肿：结节病、组织细胞增多症、类肉瘤、黄色瘤等。④感染性疾病：脑炎、脑膜炎、结核、梅毒等。⑤血管病变：动脉瘤、冠状动脉搭桥等。⑥其他：妊娠后期和产褥期可发生轻度尿崩症，与其血液中AVP降解酶活性增高有关。

3. 遗传性尿崩症 可为X连锁隐性、常染色体显性或常染色体隐性遗传。X连锁隐性遗传者由女性遗传、男性发病，杂合子女孩可有尿浓缩力差，一般症状轻，可无明显多饮多尿。家族性常染色体显性遗传者可由AVP-神经垂体素运载蛋白(AVP-NPⅡ)基因突变所致。突变引起AVP前体蛋白质二级结构破坏，导致其在内质网的加工和运输障碍。同时，异常AVP前体的积聚对神经元具有细胞毒性作用，从而引起下丘脑合成AVP神经细胞的减少。本症可以是Wolfram综合征(diabetes insipidus，diabetes mellitus，optic atrophy，and neural deafness，DIDMOAD)的一部分，其临床症候群包括尿崩症、糖尿病、视神经萎缩和耳聋，为一种常染色体隐性遗传疾病，由WFS 1基因突变所致。

(二) 肾性尿崩症(nephrogenic diabetes insipidus，NDI)

由于肾脏对AVP不敏感所致，NDI病因有遗传性和继发性两类：①遗传性：约90%患者患病

与 V_2 受体基因突变有关，系 X 连锁隐性遗传性疾病；部分患者由编码水孔蛋白（AQP-2，参与 AVP 受体后信号传递）的基因发生突变所致，系常染色体隐性遗传性疾病。②继发性：NDI 可继发于多种疾病导致的肾小管损害，如慢性肾盂肾炎、阻塞性尿路疾病、肾小管性酸中毒、骨髓瘤、肾脏移植等，也可继发于低钾血症、高钙血症等代谢紊乱。多种药物可导致 NDI，如庆大霉素、头孢唑林钠、诺氟沙星（氟哌酸）、阿米卡星（丁胺卡那霉素）、链霉素等。

【临床表现】

（一）多饮、烦渴与低渗性多尿

尿崩症的主要临床表现为多尿、烦渴与多饮，起病常较急，一般起病日期明确。24 小时尿量可多达 5～10L，极少超过 18L，但也有报道达 40L/d 者。尿比重常在 1.005 以下，尿渗透压常为 50～200mOsm/（kg·H_2O），尿色淡如清水。部分患者症状较轻，24 小时尿量仅为 2.5～5L，如限制饮水，尿比重可超过 1.010，尿渗透压可超过血浆渗透压，可达 290～600mOsm/（kg·H_2O），称为部分性尿崩症。

（二）其他表现

由于低渗性多尿，血浆渗透压常轻度升高，因而兴奋口渴中枢，患者因烦渴而大量饮水，多喜冷饮。如饮水不受限制，本症仅影响患者睡眠，使其体力虚弱，但智力、体格发育接近正常。多尿、烦渴在劳累、感染、月经期和妊娠期均可加重。当肿瘤及颅脑外伤手术累及口渴中枢，或因手术、麻醉、颅脑外伤等原因使患者处于意识不清状态，从而口渴感觉减退或消失。此时，如未及时补充大量水分，患者可严重失水、血浆渗透压与血清钠明显升高，出现极度乏力、发热、精神症状，甚至死亡。一旦尿崩症合并腺垂体功能减退时，尿崩症可减轻，糖皮质激素替代治疗后症状再现或加重。

垂体柄断离（如头部外伤）可引起三相性尿崩症（triphasic），即：第一阶段（4～5 天），外伤致垂体后叶轴索“震荡”，不能有效释放 AVP，尿量明显增加、渗透压下降，同时外伤后意识丧失或口渴中枢受损，不能及时补水，表现为高钠血症；第二阶段（4～5 天），垂体后叶轴索溶解释放过多 AVP，尿量迅速减少，尿渗透压上升，血钠降低，甚至出现低钠血症；第三阶段为垂体后叶 AVP 耗竭，可发生永久性尿崩症。特别注意，这类尿崩症的第二阶段可以单独出现。

继发性尿崩症除上述表现外，尚有原发病的症状与体征。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室检查

1. 尿量测定　每日尿量超过 2500ml 称为多尿，尿崩症患者尿量多可达 4～20L/d，比重常在 1.005 以下，部分性尿崩症患者尿比重有时可达 1.010。

2. 血、尿渗透压测定　患者血渗透压正常或稍高（血渗透压正常值 290～310mOsm/（kg·H_2O）），尿渗透压多低于 300mOsm/（kg·H_2O）（禁饮后尿渗透压正常值 600～800mOsm/（kg·H_2O）），严重者低于 60～70mOsm/（kg·H_2O）。

3. 血浆 AVP 测定　正常人血浆 AVP（随意饮水）为 2.3～7.4pmol/L（RIA 法），禁水后可明显升高。中枢性尿崩症患者血浆 AVP 值则不能达到正常水平，禁水后也不增加或增幅不大，但肾性尿崩症患者基础和禁水后血浆 AVP 均高。

4. AVP 抗体和抗 AVP 细胞抗体测定　有助于特发性尿崩症的诊断。

（二）禁水-加压素试验（vasopressin test）

正常人禁水后血渗透压升高，循环血量减少，二者均刺激 AVP 释放，使尿量减少、尿比重及尿渗透压升高，而血浆渗透压变化不大。比较禁水前后与使用血管加压素前后的尿渗透压变化。禁水一定时间，当尿浓缩至最大渗透压而不能再上升时，注射加压素。正常人此时体内已有大量 AVP 释放，已达最高抗利尿状态，注射外源性 AVP 后，尿渗透压不再升高，而中枢性尿崩症患者体内 AVP 缺乏，注射外源性 AVP 后，尿渗透压进一步升高。

Notes

方法：禁水时间视患者多尿程度而定，一般6～16小时不等，禁水期间每2小时排尿一次，测尿量、尿比重或渗透压，当尿渗透压达到高峰平顶，即连续两次尿渗透压差<30mOsm/(kg·H_2O)，抽血测血浆渗透压，然后立即皮下注射加压素5U，注射后1小时和2小时测尿渗透压。对比注射加压素前后的尿渗透压值。

结果：正常人禁水后尿量明显减少，尿比重超过1.020，尿渗透压超过800mOsm/(kg·H_2O)，不出现明显失水。尿崩症患者禁水后尿量仍多，尿比重一般不超过1.010，尿渗透压常不超过血浆渗透压。注射加压素后，正常人尿渗透压一般不升高，仅少数人稍升高，但不超过5%。精神性多饮、多尿者接近或与正常相似。中枢性尿崩症患者注射加压素后，尿渗透压进一步升高，较注射前至少增加9%以上。AVP缺乏程度越重，增加的百分比越多。完全性中枢性尿崩症者1～2小时尿渗透压增加50%以上；部分性中枢性尿崩症者尿渗透压常可超过血浆渗透压，注射加压素后，尿渗透压增加在9%～50%之间。肾性尿崩症在禁水后尿液不能浓缩，注射加压素后仍无反应。本法简单、可靠，但须在严密观察下进行，以免在禁水过程中出现严重脱水。如患者禁水过程中发生严重脱水，体重下降超过3%或血压明显下降，应立即停止试验，让患者饮水。

（三）病因诊断

尿崩症诊断确定之后，必须尽可能明确病因。应进行视野检查，必要时作CT或MRI等检查以明确有无垂体或附近的病变。针对AVP（包括AVP-NP Ⅱ）、WFS 1、AQP-2等基因突变进行分析，有助于明确遗传性病因。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

典型的尿崩症诊断不难，凡有多尿、烦渴、多饮及低比重尿者应考虑本病，必要时可进行禁水-加压素试验及血尿渗透压测定，多可明确诊断。尿崩症诊断成立后，则应进一步鉴别其性质为CDI或NDI，并根据临床表现和实验室检查结果区分部分性尿崩症与完全性尿崩症，以指导治疗。由于病情较重或外伤等情况，无条件检测血尿渗透压及行禁水-加压素试验者，可用AVP进行诊断性治疗。

1. CDI诊断要点为 ①尿量多，可达8～10L/d或更多；②低渗尿，尿渗透压低于血浆渗透压，一般低于200mOsm/(kg·H_2O)；尿比重低，多在1.005～1.003以下；③饮水不足时，常有高钠血症，伴高尿酸血症，提示AVP缺乏，尿酸清除减少致血尿酸升高；④禁水试验不能使尿渗透压和尿比重增加，而注射加压素后尿量减少、尿比重增加、尿渗透压较注射前增加9%以上；⑤加压素(AVP)或去氨加压素(DDAVP)治疗有明显效果。

2. NDI诊断要点为 ①常有家族史，或者患者母亲怀孕时羊水过多史，或有引起继发性NDI的原发性疾病病史；②多出生后即有症状，婴儿患者有尿布更换频繁、多饮、发育缓慢或不明原因发热，儿童及成年患者有多尿、口渴、多饮症状；③尿浓缩功能减低，每日尿量明显增加，比重<1.010，尿渗透压低，多低于300mOsm/(kg·H_2O)；④禁水-加压试验常无尿量减少、尿比重和尿渗透压升高等反应，尿渗透压/血渗透压比值<1，注射加压素后仍无反应。

（二）鉴别诊断

尿崩症应与下列以多尿为主要表现的疾病相鉴别：

1. 原发性烦渴 常与精神因素有关（即精神性烦渴），部分与药物、下丘脑病变有关。主要由于精神、药物等因素引起烦渴、多饮，因而导致多尿与低比重尿，与尿崩症极相似，但AVP并不缺乏。这些症状可随情绪而波动，并伴有其他神经症的症状。上述诊断性试验均在正常范围内。

2. 糖尿病 有多尿、烦渴症状，但血糖升高，尿糖阳性，糖耐量曲线异常，容易鉴别。

3. 慢性肾脏疾病 肾小管疾病、低钾血症、高钙血症等均可影响肾脏浓缩功能而引起多尿、口渴等症状，但有相应原发疾病的临床表现，且多尿的程度也较轻。

4. **头颅手术时液体潴留性多尿** 头颅手术期间发生多尿有两种可能,即损伤性尿崩症与液体潴留性多尿,有时两者的鉴别相当困难。如果于下丘脑-垂体手术时,或头颅创伤后立即发生多尿,则提示为损伤性尿崩症。然而,头颅手术后出现多尿也可能是手术期间液体潴留的后果。手术时,患者因应激而分泌大量 AVP,当手术应激解除后,AVP 分泌减少,潴留于体内的液体自肾排出,如此时为平衡尿量而输入大量液体,即可导致持续性多尿而误认为尿崩症。暂时限制液体入量,如尿量减少而血钠仍正常,提示为液体潴留性多尿;相反,如果血钠升高,而且在给予 AVP 后尿渗透压增高,尿量减少,血钠转为正常,则符合损伤性尿崩症的诊断。

【治疗】

(一)AVP 替代疗法

AVP 替代疗法适用于完全性和部分性 CDI,但对 NDI 疗效不佳。由于需要的剂量个体差异大,用药必须个体化,严防水中毒的发生。

1. **去氨加压素(1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素,DDAVP,即 desmopressin)** 为人工合成的加压素类似物。其抗利尿作用强,而缩血管作用只有 AVP 的 1/400,为目前治疗 CDI 的首选药物。口服制剂,每次 0.1~0.4mg,每日 2~3 次,部分患者可睡前服药一次,以控制夜间排尿和饮水次数,有利于睡眠和休息。妊娠伴尿崩症时仅能应用 DDAVP,禁用任何其他药物。因 DDAVP 含 5%~25% 的催产素活性,故需注意观察其不良反应。因妊娠时,DDAVP 不被血浆中的氨肽酶降解,故其用量应较非妊娠时低。分娩时,不宜给水太多,以防发生水中毒。分娩后,血浆中的氨肽酶活性迅速下降,患者的尿崩症症状可明显减轻或消失。皮下注射 1~4μg 或鼻内给药 10~20μg,每日 1~2 次。

2. **垂体后叶素水剂** 作用仅维持 3~6 小时,皮下注射,每次 5~10U,每日须多次注射,长期应用不便。主要用于脑损伤或神经外科术后尿崩症的治疗。

3. **尿崩停粉剂** 赖氨酸加压素是一种鼻腔喷雾剂,每次鼻吸入 20~50mg,4~6 小时一次,长期应用可引起慢性鼻炎而影响其吸收。

4. **长效尿崩停** 是一种鞣酸加压素制剂(5U/ml)。深部肌内注射,从 0.1ml 开始,可根据每日尿量情况逐步增加到 0.5~0.7ml/次,注射一次可维持 3~5 天。注射前充分混匀,过量可引起水中毒。

(二)其他口服药物治疗

此类口服药物适用于部分性 CDI。不宜用于孕妇及儿童患者。

1. **氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)** 每次 25mg,每日 2~3 次,可使尿量减少约一半。其作用机制可能是由于尿中排钠增加、体内缺钠、肾近曲小管水重吸收增加,到达远曲小管的原尿减少,因而尿量减少,对肾性尿崩症也有效。长期服用可引起缺钾、高尿酸血症等,应适当补充钾盐。

2. **卡马西平(carbamazepine)** 能刺激 AVP 分泌,使尿量减少。每次 0.2g,每日 2~3 次。副作用有血粒细胞减少、肝损害、疲乏、眩晕等。

3. **氯磺丙脲(chlorpropamide)** 该药可刺激垂体释放 AVP,并加强 AVP 的水重吸收作用,可增加肾小管 cAMP 的生成,但对 NDI 无效。每日剂量不超过 0.2g,早晨一次口服。本药可引起严重低血糖,也可引起水中毒,应加注意。

(三)病因治疗

继发性尿崩症应尽量治疗其原发病,如不能根治者也可用上述药物治疗。

【预后】 预后取决于基本病因和病情的严重程度。轻度脑损伤或感染引起的尿崩症可完全恢复,颅内肿瘤或全身性疾病所致者,预后不良。特发性尿崩症常属永久性,在充分的饮水供应和适当的抗利尿治疗下,通常可以基本维持正常的生活,对寿命影响不大。

(李启富)

Notes

推荐阅读文献

1. Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus in pregnancy:etiology,evaluation,and management. Endocr Pract,2009,15(4):377-382
2. Fenske W,Allolio B. Clinical review:Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab,2012,97(10):3426-3437
3. Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. Nephrogenicdiabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. Endocr Rev,2013,34(2):278-301

Notes

第六章 抗利尿激素不适当分泌综合征

要点：

1. 本症由内源性抗利尿激素（ADH）分泌异常增多或其活性作用过强所致，病因主要为恶性肿瘤，呼吸、神经系统等疾病及某些药物。

2. 临床特点为低钠血症、低血浆渗透压、尿钠增加、高渗尿（尿渗透压常高于血浆渗透压）。同时，患者甲状腺功能、肾上腺皮质功能正常。

3. 治疗包括病因治疗和对症治疗。

抗利尿激素分泌不适当综合征（syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion，SIADH）是指内源性抗利尿激素（ADH，即精氨酸加压素 AVP）分泌异常增多或其活性作用过强导致的临床综合征，主要表现为水潴留、尿排钠增多以及稀释性低钠血症。

【病因与发病机制】 SIADH 常见病因为恶性肿瘤、呼吸系统及神经系统疾病、炎症、药物、外科手术。部分病因不明者称之为特发性 SIADH，多见于老年患者。

（一）异源性 AVP 分泌

1. 恶性肿瘤　小细胞型肺癌、胰腺癌、淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤、十二指肠癌、霍奇金病、胸腺癌等可合成及释放 AVP，引起 SIADH。其中以小细胞型肺癌所致最多见（约占 80%）。

2. 肺部感染性疾病　肺炎、肺结核、肺脓肿、肺曲霉菌病等有时也可引起 SIADH。可能由于病变的肺组织能合成与释放 AVP 有关。

（二）中枢神经系统疾病

脑外伤、脑脓肿、脑肿瘤、蛛网膜下腔出血、脑血栓形成、脑萎缩、脑部急性感染、结核性或其他脑膜炎等都可影响下丘脑-神经垂体功能，使 AVP 分泌过多，或因病变损伤渗透压感受器，血浆渗透压降低不能通过该感受器抑制 AVP 分泌。

（三）药物

某些药物可促进 AVP 释放或增强其作用，而引起 SIADH。氯磺丙脲、氯贝丁酯、三环类抗抑郁剂（如卡马西平等）、全身麻醉药、巴比妥类等药物可刺激 AVP 释放，氯磺丙脲尚可增加 AVP 的活性。噻嗪类利尿剂因其排钠利尿使 GFR 下降，同时刺激 AVP 分泌。抗癌药物如长春新碱、环磷酰胺也可刺激 AVP 释放。

（四）其他

左心房压力骤减刺激容量感受器，可反射性地使 AVP 分泌增加（如二尖瓣狭窄分离术后）。肾上腺皮质功能减退症、黏液性水肿、腺垂体功能低下等疾病，由于低血容量或肾脏排自由水受损也可引起 SIADH。少数患者可能系肾小管对 AVP 的敏感性增加所致。

由于 AVP 释放过多，且不受正常调节机制所控制，肾远曲小管与集合管对水的重吸收增加，尿液不能稀释，游离水不能排出体外。如摄入水量过多，水分在体内潴留，细胞外液容量扩张，血液稀释，血清钠浓度与渗透压下降。同时，细胞内液也处于低渗状态，细胞肿胀，当影响脑细胞功能时，可出现神经系统症状。本综合征一般不出现水肿，因为当细胞外液容量扩张到一定

程度,可抑制近曲小管对钠的重吸收,使尿钠排出增加,水分不致在体内潴留过多。加之容量扩张导致心钠肽释放增加,使尿钠排出进一步增加,因此,钠代谢处于负平衡状态,加重低钠血症与低渗血症。同时,容量扩张、肾小球滤过率增加以及醛固酮分泌受到抑制,也增加尿钠的排出。由于AVP的持续分泌,虽然细胞外液已处于低渗状态,但肾仍不能达到最大尿液稀释水平。

【临床表现和实验室检查】

(一)临床表现

1. 低钠血症 SIADH的临床表现取决于低钠血症的严重程度和发展速度。通常血钠>120mmol/L时,无明显症状和体征;血钠下降至120mmol/L以下时,可出现食欲减退、恶心、呕吐、易激动、个性改变,继而神志模糊;当血钠下降至110mmol/L以下时,出现肌力减退,腱反射减弱或消失、抽搐发作、昏迷,如不及时处理,可导致死亡。SIADH的主要临床特征是水潴留而不伴有组织间隙水肿,血压一般正常。由于血液被稀释,常表现为低肌酐、低尿素氮、低尿酸血症。血氯降低的程度与低钠血症一致。长期低钠血症可导致严重骨质疏松。

2. 原发疾病的表现 可有感染或原发性肿瘤引起的各种症状和体征。

(二)实验室检查

血浆渗透压随血钠下降而降低,常低于270mOsm/(kg·H_2O)。血钠<130mmol/L时,尿钠常>30mmol/L。尿渗透压升高,常高于血浆渗透压。血清氯化物、尿素氮、肌酐及尿酸等浓度降低。血浆AVP相对于血浆渗透压呈不适当的高水平。

【诊断和鉴别诊断】

(一)诊断

诊断依据:①血钠降低(低于130mmol/L);②尿钠增高(超过30mmol/L);③血浆渗透压降低(低于275mOsm/(kg·H_2O));④尿渗透压>100mOsm/(kg·H_2O)(尿渗透压常高于血浆渗透压);⑤无低血容量临床表现,血尿素氮、肌酐、尿酸下降;⑥除外甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减低、利尿剂使用等原因。

病因诊断:恶性肿瘤是常见原因,特别是小细胞型肺癌。有时可先出现SIADH,以后再出现肺癌的X线改变。其次应除外中枢神经系统疾病、肺部感染、药物等因素。

(二)鉴别诊断

1. 肾失钠所致低钠血症,特别是肾上腺皮质功能减退症、失盐性肾病、醛固酮减少症、Fanconi综合征、利尿药治疗等均可导致肾小管重吸收钠减少,尿钠排泄增多而致低钠血症。常有原发疾病及失水表现,血尿素氮常升高。而SIADH患者血容量常正常或增高,血尿素氮常降低。

2. 胃肠消化液丧失,如腹泻、呕吐,及胃肠、胆道、胰腺造瘘或胃肠减压等都可失去大量消化液而致低钠血症,常有原发疾病史及失水表现。

3. 甲状腺功能减退症有时也可出现低钠血症,可能由于AVP释放过多或由于肾不能排出稀释尿所致。但甲状腺功能减退症严重者伴有黏液性水肿等表现,结合甲状腺功能检查不难诊断。

4. 顽固性心力衰竭、晚期肝硬化伴腹水或肾病综合征等可出现稀释性低钠血症,但这些患者各有相应原发病的特征,且常伴血容量增高,明显水肿、腹水。

5. 精神性烦渴 由于饮水过多,也可引起低钠血症与血浆渗透压降低,但尿渗透压和尿比重明显降低,易与SIADH鉴别。

6. 脑性盐耗综合征(cerebral salt wasting syndrome,CSWS) 本症是在颅内疾病的过程中肾不能保存钠而导致进行性尿钠自尿中大量流失,并带走过多的水分,从而导致低钠血症和细胞外液容量的下降。CSWS的主要临床表现为低钠血症、尿钠增高和低血容量;而SIADH是正常血容量或血容量轻度增加,这是与CSWS的主要区别。此外,CSWS对钠和血容量的补充有效,

Notes

而限水治疗无效，反而使病情恶化。

【治疗】

（一）病因治疗

恶性肿瘤所致者应及早手术、放疗或化疗。肿瘤切除后，SIADH 可消失或减轻，肿瘤复发时，此症候群可再出现，因此 SIADH 是否消失可作为判断肿瘤是否根治的佐证之一。药物引起者需立即停药。中枢神经系统疾病所致者常为一过性，随着原发疾病的好转而消失。肺结核及肺炎经治疗好转，SIADH 常随之消失。

（二）对症治疗

1. 低钠血症的处理　轻者主要通过限制饮水量，停用妨碍水排泄的药物来纠正低血钠。饮水量一般限制在 0.8～1.0L/d，症状即可好转，体重下降、血清钠与渗透压随之增加、尿钠排出减少。严重低钠血症患者伴有神志错乱、惊厥或昏迷时，需立即抢救。可注射呋塞米 20～40mg，排出水分，以免心脏负荷过重，但必须注意纠正因呋塞米引起的低钾或其他电解质的丧失。同时，可静脉输注 3% 氯化钠溶液，滴速为每小时 1～2ml/kg，使血清钠逐步上升，症状改善。频繁监测血钠（每 2～4 小时 1 次），控制血钠 24 小时内升高不超过 10～12mmol/L。当血钠恢复至 120mmol/L 左右，患者病情改善，即停止高渗盐水滴注，继续采用其他治疗措施。如血钠升高过速，可引起中枢性脑桥脱髓鞘病变（表现可为发音困难、缄默症、吞咽困难、倦怠、情感变化、瘫痪、癫痫样发作、昏迷和死亡）。

2. 抗利尿激素受体拮抗剂　托伐普坦片（Tolvaptan）可选择性拮抗位于肾脏集合管细胞的基底侧膜Ⅱ型 AVP 受体（V_2R），调节集合管对水的通透性，提高对水的清除，促使血钠浓度提高。每日 1 次，起始剂量 15mg，服药 24 小时后可酌情增加剂量。服药期间，不必限制患者饮水，同时应注意监测血电解质变化，避免血钠过快上升。常见不良反应为口干、渴感、晕眩、恶心、低血压等。

【预后】　SIADH 由恶性肿瘤如小细胞型肺癌、胰腺癌等所致者，预后不良。由肺部疾病、中枢神经系统疾病、甲减、药物等非肿瘤原因所致者经治疗原发病好转或停药后，SIADH 可随之消失。

（李启富）

推荐阅读文献

1. Chen S, Zhao JJ, Tong NW, et al. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy andsafety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH. J Clin Pharmacol, 2014, doi: 10.1002/jcph.342
2. Sejling AS, Pedersen-Bjergaard U, Eiken P. Syndrome of inappropriate ADH secretion and severe osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 4306-4310
3. Esposito P, PiottiG, BianzinaS, et al. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. Nephron Clin Pract, 2011, 119: c62-73

Notes

第七章 甲状腺肿

要点:

1. 甲状腺肿分为非毒性和毒性甲状腺肿。碘缺乏是地方性甲状腺肿的主要病因。

2. 甲状腺轻中度肿大时一般无临床症状,严重肿大时可产生压迫症状。

3. 甲状腺肿一般无需治疗,肿大明显者可应用左甲状腺素,有压迫症状者可选择手术。适当补碘可防治地方性甲状腺肿。

甲状腺肿(goiter)是指甲状腺上皮细胞良性增生所致的甲状腺体积增大和质量增加。根据甲状腺功能分为非毒性(nontoxic goiter)和毒性(toxic goiter)甲状腺肿两类。非毒性甲状腺肿也称为单纯性甲状腺肿(simple goiter),甲状腺功能正常。毒性甲状腺肿是指伴有甲状腺毒症的甲状腺肿大。根据流行病学特点分为地方性(endemic goiter)和散发性(sporadic goiter)甲状腺肿。本病以散发性为主,随年龄增加患病率增加,女性是男性的3~5倍。如果一个地区儿童单纯性甲状腺肿的患病率超过10%,称之为地方性甲状腺肿。如果甲状腺肿形成结节,不伴甲状腺功能异常称之为非毒性结节性甲状腺肿(nontoxic nodular goiter, NNG);如果结节自主性分泌甲状腺激素("热"结节),伴有甲状腺毒症,称为毒性结节性甲状腺肿(toxic nodular goiter)。

【病因与发病机制】 引起甲状腺肿的病因很多,包括内源性和环境因素。内源性病因诸如甲状腺内的碘转运障碍、过氧化物酶活性缺乏等先天性遗传性甲状腺激素合成缺陷,使甲状腺激素合成减少,TSH分泌反馈性增加,导致甲状腺肿。自身免疫及炎症反应产生甲状腺生长免疫球蛋白(TGI)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等能促进甲状腺生长,可形成多结节性甲状腺肿。

环境因素是导致地方性甲状腺肿的主要原因,与碘营养或食用含有致甲状腺肿物(goitrogens)有关。碘与甲状腺肿的患病率呈"U型"曲线,即碘缺乏和碘过量均会导致甲状腺肿大。碘缺乏是地方性甲状腺肿最常见原因。在机体碘需要增加的情况下也可以出现代偿性甲状腺肿,如妊娠期、哺乳期和青春期等。

世界卫生组织(WHO)推荐应用学龄儿童平均尿碘中位数(MUI)评估地区的碘营养状态,MUI在100~199μg/L为碘营养充足,MUI<100μg/L为碘缺乏,MUI≥200μg/L为碘超足量,MUI≥300μg/L为碘过量。为保证碘营养充足,WHO推荐成年人每日碘摄入量为150μg,妊娠妇女每日碘摄入量增加到250μg。

一些食物如卷心菜、木薯、含钙或氟过多的饮水等因含有致甲状腺肿或阻抑TH合成的物质,引起甲状腺肿大。有些药物如硫脲类、磺胺类、锂盐及高氯酸盐等可以阻断甲状腺激素合成或释放,引起甲状腺肿。一些化学合成的污染物,例如对羟基苯丙酮、多氯联苯等也可以引起甲状腺肿。多数物质致甲状腺肿作用机制未明。

【病理】 病理改变取决于病因和病程。早期呈弥漫性,滤泡细胞肥大、血管增多。随着病程进展,甲状腺滤泡可出现退化、形成质地不一的结节。至后期,部分可发生坏死、出血、囊性变、纤维化或钙化。甲状腺结构和功能的异质性是本病的后期特征。

【临床表现】 单纯性甲状腺肿可无症状,或因肿大影响外观,严重时可出现压迫症状。甲

状腺常呈现轻、中度肿大，表面平滑，质地较软或韧。甲状腺肿严重压迫周围组织时可表现相应的症状和体征。气管受压可出现咳嗽、气促、吸气性喘鸣，气管偏移、狭窄甚或软骨软化；食管受压出现吞咽困难；喉返神经受压表现声音嘶哑；胸骨后甲状腺肿可使头部、颈部和上肢静脉回流受阻，出现晕厥等表现。当甲状腺结节内出血时可引起急性疼痛及肿大。在严重的地方性甲状腺肿地区，克汀病（cretinism）可表现为明显智力障碍、痉挛、运动功能障碍和重度的甲状腺肿大。

【实验室和辅助检查】

（一）TSH 和 T_3、T_4

血促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，thyrotropin，TSH）是反映甲状腺肿病人甲状腺功能状态的最敏感指标。单纯性甲状腺肿患者血 TSH、甲状腺素（thyroxine，T_4）和三碘甲腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）正常，甲状腺球蛋白（thyroglobulin，Tg）增高，增高的程度与甲状腺体积呈正相关。放射碘摄取率正常或增加，但摄取高峰时间正常。地方性甲状腺肿患者的尿碘排泄减少。自身免疫性甲状腺炎所致的甲状腺肿伴甲状腺自身抗体滴度升高。

（二）影像检查

超声是最主要的检查手段。超声可显示甲状腺的大小、形态、内部结构、结节及血流状况。核素扫描主要通过甲状腺摄取核素的能力评估甲状腺以及甲状腺结节形态和功能。CT 或 MRI 主要用于明确甲状腺肿以及结节与邻近组织的关系、胸骨后甲状腺肿的延续情况。甲状腺细针穿刺细胞学检查有助于确定结节的性质。

【诊断与鉴别诊断】 甲状腺肿分Ⅲ度：①看不到但能触及者为Ⅰ度；②既能看到，又能触及，但是肿大没有超过胸锁乳突肌外缘者为Ⅱ度；③超过胸锁乳突肌外缘者为Ⅲ度。

甲状腺肿需与颈部其他包块鉴别：①颈前脂肪：位于颈部甲状腺前方，质地较软，吞咽时不随之上下移动。超声检查可以明确诊断。②甲状旁腺腺瘤：甲状旁腺位于甲状腺之后，甲状旁腺腺瘤一般较小，不易扪及，但有时亦可较大，使甲状腺突出，检查时亦可随吞咽移动，根据临床表现及甲状旁腺核素扫描可鉴别。甲状腺肿伴有结节需行甲状腺细针穿刺细胞学检查除外甲状腺癌。

【治疗和预防】 治疗目的是使甲状腺体积缩小，解除压迫症状，保证甲状腺功能正常。

单纯性甲状腺肿一般无需治疗。有明确病因者应针对病因治疗。对甲状腺肿大明显者可以试用左甲状腺素（levothyroxine，L-T_4）或干甲状腺片，剂量以维持血清 TSH 水平在正常参考范围下限为宜，疗程 3～6 个月，以甲状腺体积缩小 50% 为有效，通常疗效不显著。多结节性甲状腺肿患者接受甲状腺激素治疗前应排除自主功能结节。对甲状腺肿明显、有压迫症状或增长过快者应采取手术治疗。

地方性甲状腺肿治疗和预防方法是碘补充。1996 年起，我国立法实施普遍食盐碘化（universal salt iodization，USI）防治碘缺乏病，碘缺乏病得到了有效控制。经过几次修改国家食盐加碘标准，目前我国食用盐碘含量为每公斤食盐 20～30mg，并且强调各省、自治区、直辖市根据当地人群实际碘营养水平选择适合本地的食用盐碘含量。

（单忠艳）

推荐阅读文献

1. Triggiani V，Tafaro E，GiagulliVA，et al. Role of iodine，selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2009，9(3)：277-294
2. Kaniuka S，Lass P，SworczakK. Radioiodine-an attractive alternative to surgery in large non-toxic multinodular goitres. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2009，12(1)：23-29
3. PatrickL. Iodine：deficiency and therapeutic considerations. Altern Med Rev. 2008，13(2)：116-127
4. Huins CT，Georgalas C，Mehrzad H，et al. A new classification system for retrosternal goitre based on a systematic review of its complications and management. Int J Surg. 2008，6(1)：71-76

Notes

5. World Health Organization. United Nations Children's Fund & International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2007
6. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009, 30(4): 376-408
7. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med. 2006, 354(26): 2783-2793

Notes

第八章 Graves 病与甲状腺功能亢进症

要点：

1. Graves 病（GD）属于甲状腺激素（TH）分泌增多的自身免疫性甲状腺病，TSAb 为其特征性免疫标志物。GD 是甲亢最常见的病因，临床上以高代谢症群、甲状腺弥漫性肿大、GO 和胫前黏液性水肿为特点。

2. GD 的治疗包括 ATD、^{131}I 及甲状腺次全切除术三种，各有优缺点。一般根据患者的年龄、病情、病程、并发症或合并症、个人意愿、医疗条件和医师的经验等选择。

3. ATD 长程治疗分初治期、减量期及维持期三个阶段，按病情轻重决定剂量，用药期间注意 ATD 的副作用。

4. GO 要戒烟、维持甲状腺功能正常。轻度 GO 采用眼部一般治疗和随访观察；中重度活动性 GO 可用糖皮质激素、眶后外放射或眶减压手术。

5. 积极发现和治疗甲亢、避免诱因是预防甲状腺危象的关键。一旦发生需积极抢救，其措施包括 PTU、复方碘液、普萘洛尔、糖皮质激素等，同时加强支持和对症治疗。

6. 妊娠伴甲亢的 ATD 治疗首选 PTU，剂量不宜过大，维持 FT_4 在稍高于正常水平或正常参考范围上限。甲状腺次全切除术宜于妊娠中期施行。禁用^{131}I 治疗。

甲状腺毒症（thyrotoxicosis）是因血循环中甲状腺激素（TH）过多，引起的以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的临床综合征。甲状腺功能亢进症（hyperthyroidism，简称甲亢）是甲状腺本身产生过多 TH 所致的甲状腺毒症。引起甲状腺毒症的病因很多（表 7-8-1），包括了甲状腺功能亢进合成分泌甲状腺激素增多和甲状腺破坏致甲状腺激素释放入血两种情况。

表 7-8-1　甲状腺毒症的病因

甲状腺激素合成增多	垂体型 TH 不敏感综合征
甲状腺功能亢进症	非甲状腺激素合成增多
弥漫性毒性甲状腺肿（Graves 病）	甲状腺激素释放增多
桥本甲亢	亚急性肉芽肿性甲状腺炎（de Quervian 甲状腺炎）
毒性多结节性甲状腺肿和自主性高功能甲状腺结节	亚急性淋巴细胞性甲状腺炎（产后甲状腺炎）
毒性甲状腺腺瘤（Plummer 病）	损伤性甲状腺炎（手术、活检、药物等）
滤泡状甲状腺癌伴甲亢	放射性甲状腺炎
HCG 相关性甲亢（绒毛膜癌、葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、多胎妊娠等）	慢性淋巴细胞性甲状腺炎（桥本一过性甲状腺毒症）
新生儿甲亢	非甲状腺来源的甲状腺激素增多
碘甲亢	卵巢畸胎瘤（卵巢甲状腺肿伴甲亢）
垂体性甲亢	人为甲状腺毒症
垂体 TSH 瘤	甲状腺滤泡癌转移

引起甲亢的病因很多，其中弥漫性毒性甲状腺肿（diffuse toxic goiter，Graves disease，GD）是甲亢最常见的类型，属自身免疫性甲状腺病（autoimmune thyroid disease，AITD），约占甲状腺毒症的60%～90%。本章主要介绍Graves病。

Graves病（也称Basedow病、Parry病，以下简称GD）以甲亢、弥漫性甲状腺肿为特征。伴有Graves眼（眶）病（Graves ophthalmopathy，GO，亦称甲状腺相关性眼（眶）病（thyroid-associated ophthalmopathy，TAO）、胫前黏液性水肿等。GD患病率为1.1%～1.6%，我国学者报告是1.2%。女性高发，男女比为1:4～6，高发年龄为20～50岁。

【病因和发病机制】 GD的发病机制未明，目前公认是遗传因素和环境因素共同作用的自身免疫性疾病。

（一）自身免疫

GD突出特征是血中存在与甲状腺细胞反应（刺激或抑制作用）的自身抗体，其中最主要的是TSH受体抗体（TSH receptor antibody，TRAb）或称甲状腺刺激性免疫球蛋白（Thyroid-stimulating immunoglobulins，TSI）。抗原特异或非特异性抑制性T淋巴细胞（Ts）细胞功能缺陷，Ts细胞减弱了对辅助性T淋巴细胞（Th）的抑制，机体不能抑制针对自身组织的免疫反应，特异B淋巴细胞在特异Th细胞辅助下产生TRAb。TRAb分子结构与功能不均一，主要有两种类型，即TSH刺激性抗体（TSH stimulating antibody，TSAb）和TSH刺激阻断性抗体（TSH stimulation-blocking antibody，TSBAb）。TSAb与TSHR结合，激活腺苷酸环化酶信号系统，引起甲亢和甲状腺肿。TSAb是GD的致病性抗体。95%未经治疗的GD患者TSAb阳性，母体的TSAb也可以通过胎盘，导致胎儿或新生儿发生甲亢。TSBAb与TSHR结合，阻断了TSH对甲状腺的刺激作用，甲状腺激素产生减少，甲状腺萎缩。TSBAb是导致甲减的原因之一。除TSAb、TSBAb外，另一种抗体与TSHR结合后，仅促进甲状腺肿大，而不促进TH的合成和释放，称为甲状腺生长免疫球蛋白（TGI）。此外，GD患者血中还存在较高滴度的TgAb、TPOAb及抗钠/碘同向转运体（Na/I cotransporter）抗体。

（二）遗传因素

部分患者有家族史，同卵双生相继发生GD者达30%～60%（异卵双生为3%～9%），GD亲属中患另一种AITD（如慢性淋巴细胞性甲状腺炎）的比率和TRAb的检出率均高于一般人群，综上均提示遗传因素在GD致病中的作用。目前发现GD与组织相容性复合体（MHC）基因相关：白种人与HLA-B8、HLA-DR3、DQA1 * 501相关；非洲人种与HLA-DQ3相关；亚洲人种与HLA-Bw46相关。

（三）环境因素

环境因素可能参与了GD的发生，如细菌感染，耶尔森肠杆菌（*Yersinia enterocolitica*）、性激素、精神因素和应激等都对本病的发生和发展有影响。GO的发病危险因素还包括吸烟、药物（如干扰素-γ、锂剂）、^{131}I和局部创伤等。

因此，GD是在遗传易感性的基础上，在感染、应激、药物等因素的作用下，引起体内的免疫功能紊乱，最后导致甲状腺功能异常。

【病理】 甲状腺呈对称性弥漫性增大。血管增多。甲状腺滤泡上皮细胞增生，呈高柱状或立方状，滤泡细胞由于过度增生而形成乳头状折叠凸入滤泡腔内。滤泡腔内的胶质减少，滤泡间可见不同程度的淋巴细胞浸润，形成淋巴组织生发中心。浸润的淋巴细胞以T细胞为主，伴少数的B细胞和浆细胞。

Graves眼病眶后内容物增多致使眼球突出。眶后组织大量粘多糖和糖胺聚糖（glycosaminoglycan，GAG）沉积，透明质酸（hyaluronic acid）增多。淋巴细胞、肥大细胞及浆细胞浸润。眼外肌水肿，粘多糖沉积，纤维增粗，纹理模糊。后期见纤维组织增生和纤维化。

Notes

胫前黏液性水肿者皮肤可见透明质酸、黏多糖沉积、淋巴细胞浸润。

【临床表现】

（一）甲状腺毒症表现

1. 高代谢症群　由于甲状腺激素分泌增多导致交感神经兴奋性增高和新陈代谢加速，同时对儿茶酚胺的敏感性增强。患者常有疲乏无力、多汗、不耐热、低热（危象时可有高热）；TH 促进肠道糖的吸收，加速糖的氧化、利用和肝糖分解，可致糖耐量异常或加重糖尿病；蛋白质分解加速致负氮平衡、体重下降。骨骼代谢和骨胶原更新加速、尿钙磷、羟脯氨酸等排出量增高。

2. 精神神经系统　多言好动、紧张失眠、焦虑烦躁、易激动、注意力不集中等。有时出现幻觉，甚而亚躁狂症；伸舌或双手向前平举时有细颤，腱反射活跃，深反射恢复期时间缩短。

3. 心血管系统　以高动力循环（hyperdynamic circulation）为特征。心悸，心动过速多为持续性，睡眠和休息时有所降低，但仍高于正常。心律失常以房性期前收缩较常见，其次为阵发性或持续性心房颤动，也可为室性或交界性期前收缩，偶见房室传导阻滞。第一心音亢进。心脏增大和心力衰竭。收缩压升高、舒张压下降和脉压增大为甲亢的特征性表现，有时可出现毛细血管搏动、水冲脉等周围血管征。

甲亢诊断明确伴有下列心脏病表现之一，同时除外其他原因引起的心脏病可诊断为甲状腺毒症性心脏病（thyrotoxic heart disease）：

1）心脏病表现：①严重心律失常，包括持续性或阵发性房颤、房扑、频发室性期前收缩、Ⅱ度～Ⅲ度房室传导阻滞等；②心力衰竭；③心脏扩大；④心绞痛或心肌梗死。

2）除外其他原因引起的心脏病，如高血压性心脏病、冠心病、风湿性心脏病等。甲亢性心力衰竭属高排出量性心力衰竭，常于心律失常后发生或加重。老年人或原有缺血性心脏病者合并 GD 时，多表现为顽固性心房颤动和心脏泵衰竭，甲亢控制后心脏功能虽可改善，但因有器质性损害而不能恢复正常。

4. 消化系统　多数表现为食欲亢进，少数出现厌食甚至恶病质。肠蠕动加快，大便稀溏，次数增加。可出现肝功能异常，转氨酶升高，偶伴黄疸。

5. 肌肉骨骼系统　甲亢性肌病分急性和慢性两种。急性肌病于数周内出现吞咽困难和呼吸肌麻痹。甲状腺毒症性周期性瘫痪（thyrotoxic periodic paralysis，TPP）主要见于亚洲年轻男性患者。发病诱因包括饱餐、高糖饮食、运动等，病变主要累及下肢，常伴低钾血症，系与血清钾向细胞内急性转移有关。TPP 呈自限性，甲亢控制后可以自愈。慢性肌病者主要累及近端肌群的肩、髋部肌群，部分累及远端肌群；肌无力为进行性，伴肌萎缩，尿肌酸排泄量增高。登楼、蹲位起立甚至梳头困难，对新斯的明无效。另有 GD 伴发重症肌无力，该病和 GD 同属自身免疫病。

6. 造血系统　可有白细胞总数减低，淋巴细胞比例增加，单核细胞增加。可以伴发血小板减少性紫癜。

7. 生殖系统　女性常有月经稀少，周期延长，甚至闭经。男性可出现阳痿，偶见乳腺发育。

8. 皮肤、毛发及肢端表现　皮肤光滑细腻，温暖湿润，颜面潮红。部分患者色素减退，出现白癜风、毛发脱落或斑秃。少数伴杵状指、软组织肿胀和掌指骨骨膜下形成肥皂泡样新骨，指或趾甲的邻近游离缘和甲床分离，称为指端粗厚症（acropachy）。

胫前黏液性水肿（pretibial myxedema）为 GD 特异性的皮肤损害，属自身免疫病，约 5% 的 GD 患者伴发本症，白种人多见。多见于小腿胫前下 1/3 处，偶见于足背和膝部、上肢甚至头部。皮损多为对称性。初起时呈暗紫红色皮损，继而皮肤粗厚，呈片状或结节状叠起，最后呈树皮状，覆以灰色或黑色疣状物，下肢粗大似象皮腿。

9. 甲状腺危象（thyroid crisis）　也称甲亢危象，是甲状腺毒症急性加重的表现。主要诱因为感染、应激（包括急性创伤、分娩、精神刺激、过度劳累、脑血管意外等）、^{131}I 治疗及甲状腺手术

Notes

前准备不充分等。临床表现为原有甲亢症状加重,高热、体温可达40℃或更高,大汗,心悸、心率常在140次/分以上,恶心呕吐,腹痛腹泻,烦躁、甚而谵妄,严重患者可有心衰、休克及昏迷等。死亡原因多为高热虚脱、心力衰竭、肺水肿及严重水、电解质代谢紊乱。

（二）甲状腺肿

甲状腺弥漫性肿大,质软,无压痛,随吞咽上下移动。甲状腺血流增多,触及震颤和闻及血管杂音为GD的特异性体征。少数患者无甲状腺肿。

（三）眼部表现

GD的眼部表现分为两类:

1. 非浸润性突眼(non-infiltrating exophthalmos) 其发生主要与过量TH所致的交感神经兴奋性增高有关,常见的眼征有:①轻度突眼(突眼度在18mm以内);②上眼睑挛缩,眼裂增宽(Dalrymple征);③上眼睑移动滞缓(von Graefe征):眼睛向下看时上眼睑不能及时随眼球向下移动,看到白色巩膜;④瞬目减少和凝视(Stellwag征);⑤向上看时,前额皮肤不能皱起(Joffroy征);⑥两眼内聚减退或不能(Mobius征)。

2. Graves眼(眶)病(Graves Ophthalmopathy or Graves Orbitopathy,GO) 亦称甲状腺相关性眼(眶)病(thyroid-associated ophthalmopathy,TAO)。其发生与眶周组织的自身免疫炎症反应有关。GO男性多见,甲亢与GO两者可同时发生、先后发生;约5% GO不伴甲亢,称为甲状腺功能"正常"的Graves眼病(euthyroid Graves ophthalmopathy,EGO)。单眼受累的病例占10%~20%。诊断GO应行眶后CT或MRI检查,可见眼外肌肿胀增粗,同时排除球后占位性病变。大部分病例炎症症状可以自发性减轻,急性期适当治疗能够减轻GO严重度并缩短急性病程,仅有极少数病例眼病继续恶化。

GO由于累及的部位和程度不同表现为眼内异物感、畏光、流泪、复视、视力减退、眼部静息或运动后疼痛。检查可见眼球突出常不对称,眼睑不能闭合,眼睑肿胀,结膜充血水肿、巩膜水肿、泪阜水肿、眼球活动受限甚至固定、视野缩小、斜视。可引起角膜溃疡。重者可出现全眼球炎甚至失明。

美国甲状腺学会将GO分为0~6级,取每一级的第一个英文字母组成NO SPECS,NO(0级和1级)表示为正常眼和非浸润性突眼,SPECS(2~6级)为GO的临床表现(表7-8-2)。在诊断GO之后,还需对GO进行活动性评估。临床活动性评分(clinical activity score,CAS)是判断GO活动性的简便方法。以下7项表现各为1分,CAS积分≥3提示GO处于活动期,积分越多,活动度越高。①自发性球后疼痛;②眼球运动时疼痛;③眼睑红斑(eyelid erythema);④眼睑水肿;⑤结膜充血;⑥结膜水肿;⑦肉阜肿胀(swelling of the caruncle)。在活动度评估的基础上,欧洲GO研究组(EUGOGO)应用突眼度、复视和视神经损伤三个指标评估病情的程度,提出GO严重度的分级标准(表7-8-3)。

表7-8-2 GO分级

0	无症状或体征(No physical signs or symptoms)
1	仅有体征,无症状。体征仅有上睑挛缩、凝视,突眼度在18mm以内[Only signs,no symptoms(signs limited to upper lid retraction,stare,lid lag,and proptosis to 18mm)]
2	软组织受累,有症状和体征[Soft tissue involvement(symptoms and signs)]
3	突眼度大于18mm(Proptosis>18mm)
4	眼外肌受累(Extraocular muscle involvement)
5	角膜受累(Corneal involvement)
6	视力下降,视神经受累[Sight loss(optic nerve involvement)]

表 7-8-3 Graves 眼病病情分级标准(EUGOGO,2006)

级别	突眼度(mm)	复视	视神经受累
轻度	19~20	间歇式发生	视神经诱发电位异常,视力>9/10
中度	21~23	非持续性存在	视力 8/10~5/10
重度	>23	持续性存在	视力<5/10

注:间歇性复视:仅在劳累或行走时发生;非持续存在复视:眨眼时发生复视;持续存在的复视:阅读时发生复视。

【特殊类型 GD】

1. 淡漠型甲亢(apathetic hyperthyroidism) 多见于老年人,发病隐匿,临床表现不典型,GO 和高代谢症群少见,甲状腺常不肿大。全身症状较重,明显消瘦、心悸、乏力、腹泻、厌食、呈恶病质,抑郁淡漠,有时神志模糊,甚至昏迷。常因明显消瘦而被误诊为恶性肿瘤,因心房颤动被误诊为冠心病。

2. 妊娠期甲亢 有两种临床类型。

1)妊娠合并甲亢:正常妊娠有高代谢症群表现,如心动过速,甲状腺增大,基础代谢率增加;由于雌激素水平增高,血甲状腺素结合球蛋白(TBG)升高,使血清 TT_4 和 TT_3 增高,凡此均易与甲亢混淆。如患者体重不随妊娠月份而相应增加,或四肢近端肌肉消瘦,或休息时心率在 100 次/分以上应疑及甲亢。如血 FT_4 升高,TSH<0.1mU/L 可诊断为甲亢。如同时伴有 GO、弥漫性甲状腺肿或血 TSAb 阳性,可诊断为 GD。GD 和妊娠相互影响,GD 可导致流产、早产及死胎;而妊娠可加重甲亢患者的心肺负荷。

2)妊娠一过性甲状腺毒症(gestational transient thyrotoxicosis,GTT):绒毛膜促性腺激素(HCG)与 TSH 的 α-亚基相同,两者的受体分子结构类似,故 HCG 可与 TSHR 结合,大量 HCG 刺激 TSHR 而出现甲亢。妊娠反应严重可出现妊娠剧吐性甲亢(hyperthyroidism of hyperemesis gravedarum,HHG)。GTT 属一过性,主要发生在妊娠早期,病情较轻,妊娠中晚期随血 HCG 浓度的下降而缓解。

3. 亚临床型甲亢(subclinical hyperthyroidism) 其特点是血 T_3、T_4 正常,TSH 降低。主要依赖实验室检查结果诊断。本症可能是发生于 GD 早期、GD 经手术或放射碘治疗后、各种甲状腺炎恢复期的暂时临床现象,但也可持续存在,少数可进展为临床甲亢。需在 3 个月内再次复查,以确定 TSH 降低为持续性或暂时性。

【实验室和辅助检查】

1. TSH 测定 甲状腺功能改变时,TSH 的变化较 T_3、T_4 迅速而显著,目前普遍采用的敏感 TSH 检测方法测得的 TSH 是筛查甲亢的首选指标,尤其对亚临床甲亢的诊断有重要意义。

2. 甲状腺激素测定 包括总 T_4(TT_4)、总 T_3(TT_3)和游离 T_4(FT_4)、游离 T_3(FT_3)。T_4 全部由甲状腺产生。血清中 99.95% 以上的 T_4 与蛋白结合,其中80%~90% 与 TBG 结合,故受 TBG 等结合蛋白量和结合力变化的影响。妊娠、雌激素、病毒性肝炎等因素使 TBG 升高;雄激素、低蛋白血症(严重肝病、肾病综合征)、泼尼松等使 TBG 降低。10%~20% T_3 由甲状腺产生,80%~90% T_3 在外周组织由 T_4 转换而来。血清 T_3 与蛋白结合达 99.5% 以上,故 TT_3 亦受 TBG 的影响。TT_3 浓度的变化常与 TT_4 的改变平行。在甲亢初期、复发早期,T_3 上升往往更快,T_4 上升较缓。T_3 为早期 GD、治疗中疗效观察及停药后复发的较敏感指标。

FT_3、FT_4 不受血 TBG 变化的影响,直接反映了甲状腺功能状态。其敏感性和特异性高于 TT_3、TT_4,是诊断临床甲亢的首选指标。

3. TSAb 测定 未经治疗的 GD 患者,血 TSAb 阳性检出率可达 80%~100%,是鉴别甲亢病因、诊断 GD 的指标之一,对判断病情活动、治疗后是否停药、停药后是否复发有指导作用。目前临床能够检测的 TRAb 包括了刺激性(TSAb)和抑制性(TSBAb)两种抗体,而检测到的 TRAb

仅能反映有针对 TSHR 自身抗体的存在，不能反映这种抗体的功能。但是，当临床表现符合 Graves 病时，一般将 TRAb 视为 TSAb。

4. TRH 兴奋试验 目前已用敏感 TSH 取代了 TRH 刺激试验诊断不典型甲亢。仅用于鉴别诊断困难时。甲状腺性甲亢时，血 T_3、T_4 增高，反馈抑制 TSH，故 TSH 不受 TRH 兴奋，TSH 不增高（无反应）支持甲状腺性甲亢的诊断，TSH 有升高反应可排除甲状腺性甲亢。

5. ^{131}I 摄取率 是诊断甲亢的传统方法，目前已经被敏感 TSH 测定技术所代替。^{131}I 摄取率正常值（盖革计数管测定）为 3 小时 5% ~25%，24 小时 20% ~45%，高峰在 24 小时出现。甲亢时^{131}I 摄取率表现为总摄取量增加，摄取高峰前移。本方法现在主要用于甲状腺毒症病因的鉴别：甲状腺功能亢进类型的甲状腺毒症^{131}I 摄取率增高；非甲状腺功能亢进类型的甲状腺毒症^{131}I 摄取率减低。此外^{131}I 摄取率用于计算^{131}I 治疗甲亢时需要的活度。

6. 甲状腺放射性核素扫描 对于诊断甲状腺自主高功能腺瘤有意义。肿瘤区浓聚大量核素。肿瘤区外甲状腺组织和对侧甲状腺无核素吸收。

7. 影像检查 多普勒彩色血流显像（color doppler flow imaging，CDFI）示甲状腺血流弥漫性分布，血流量明显增多，血管阻力降低。眼部 CT 和 MRI 主要用于评价眼外肌受累的程度，有助于 GO 的诊断以及排除其他原因所致的突眼。

【诊断与鉴别诊断】 Graves 病的诊断分为两个步骤，首先确定甲亢，然后确定病因。

（一）甲亢的诊断

典型病例易于诊断，不典型病例易被误诊或漏诊。临床上，遇有不明原因的体重下降、低热、腹泻、手抖、心动过速、心房颤动、肌无力、月经紊乱、闭经等均应考虑甲亢可能；对疗效不满意的糖尿病、结核病、心力衰竭、冠心病、肝病等，也要排除合并甲亢的可能性。

甲亢的诊断有赖于甲状腺功能检查。TSH 降低和 TH 升高，可以考虑甲亢；仅 T_3 增高而 T_4 正常可考虑为 T_3 型甲亢；仅 T_4 增高而 T_3 正常者为 T_4 型甲亢；血 TSH 降低，T_3、T_4 正常，在排除下丘脑-垂体疾病、甲状腺功能正常的病态综合征后，可诊断为亚临床甲亢。

（二）GD 的诊断

GD 的诊断标准是：①甲亢；②甲状腺弥漫性肿大（少数患者无甲状腺肿大）；③Graves 眼病；④胫前黏液性水肿；⑤TRAb、TSAb、TPOAb 或 TgAb 阳性。在以上标准中，前两项为必备条件，后三项为辅助条件，其中的 TPOAb 和 TgAb 虽为非特异性指标，但能提示自身免疫病因。

（三）鉴别诊断

1. GD 与其他类型甲亢的鉴别 主要应与结节性甲状腺肿伴甲亢、毒性甲状腺腺瘤、碘甲亢、甲状腺癌伴甲亢、TH 不敏感综合征鉴别。结节性甲状腺肿伴甲亢和毒性甲状腺腺瘤一般无 GO，甲状腺 B 超可以发现结节或肿瘤。甲状腺扫描为“热”结节，结节外甲状腺组织的摄碘功能受抑制。慢性淋巴细胞性甲状腺炎伴甲亢时，鉴别困难，需要甲状腺细针穿刺细胞学检查或随访病情转变。HCG 相关性甲亢患者有相关疾病，血 HCG 显著升高。碘甲亢者有过量碘摄入史，甲状腺摄^{131}I 率降低。亚临床甲亢应与甲状腺功能正常的病态综合征鉴别，后者的血 FT_4 正常或降低，rT_3 升高。

2. GD 与破坏性甲状腺毒症的鉴别 破坏性甲状腺毒症例如亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎，两者均有高代谢表现、甲状腺肿和血清甲状腺激素水平升高，但是，两者甲状腺摄^{131}I 率减低可以和 GD 相鉴别。亚急性甲状腺炎尚伴有颈前疼痛。

3. GD 与其他疾病的鉴别

（1）单纯性甲状腺肿：甲状腺肿大，无甲亢症状。血 TSH、T_4、T_3 正常。甲状腺摄^{131}I 率可增高，但高峰不前移。

（2）更年期综合征：更年期妇女有情绪不稳，烦躁失眠、阵发潮热、出汗等症状。甲状腺不大，血 TSH、T_4、T_3 正常。

Notes

(3) 突眼:可见于颅内肿瘤、海绵窦动静脉漏、眶周炎、血管瘤、假瘤、结核瘤、囊肿、淀粉样变性、结节病、先天性青光眼、轴性高度近视和眼眶癌等。眼球后超声、CT 或 MRI 有助于明确诊断。

(4) 抑郁症:老年甲亢多隐匿起病,表现为体虚乏力、精神忧郁、表情淡漠,原因不明的消瘦、纳差、恶心、呕吐等表现,与抑郁症类似。甲状腺功能测定可资鉴别。

(5) 糖尿病:少数甲亢患者可出现糖耐量异常、餐后血糖增高。甲亢使糖尿病患者的血糖恶化。糖尿病的症状与甲亢的多食、易饥相似,但甲状腺功能正常。

(6) 心血管疾病:老年甲亢的症状不典型,常心脏症状突出,如充血性心力衰竭、顽固性心房颤动,易被误诊为冠心病或高血压病。年轻患者出现心律失常尚需注意与风湿性心瓣膜病相鉴别。当心衰、心房颤动对地高辛治疗不敏感,降压治疗效果欠佳者须注意排除甲亢可能。

(7) 消化系统疾病:甲亢可致肠蠕动加快,消化吸收不良,大便次数增多;有些患者的消化道症状明显,可有恶心、呕吐,甚至出现肝功能损害和恶病质,故应在排除消化道器质性病变的同时检测甲状腺功能。

(8) 其他:以消瘦、低热为主要表现者,应注意与结核、慢性感染和恶性肿瘤相鉴别。伴严重肌萎缩者应与原发性肌病相鉴别。

【治疗】 目前尚无针对 GD 的病因治疗。针对甲亢有抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)、^{131}碘和手术治疗三种疗法,各有优缺点。ATD 的作用是抑制甲状腺激素合成,^{131}碘和手术则是通过破坏甲状腺组织,减少甲状腺激素的产生来达到治疗目的。一般根据年龄、病情、病程、并发症、合并症,以及患者的意愿、医疗条件和医师的经验等慎重选用适当的方案。ATD 的应用最广,但仅能获得 40% ~60% 治愈率,年龄较小、病情轻、甲状腺轻度肿大者应选择 ATD 治疗。病情较重、病程长、甲状腺重度肿大和结节性甲状腺肿伴甲亢者应在使用 ATD 控制甲亢后,宜采用^{131}I 或手术治疗。妊娠、哺乳期妇女禁用^{131}I 治疗。

(一) 一般治疗

适当休息。补充足够热量和营养,包括碳水化合物、蛋白质和 B 族维生素等。限制碘的摄入。精神紧张、不安或失眠者,可给予镇静剂。

(二) 药物治疗

1. 抗甲状腺药物

(1) 适应证和优缺点:ATD 适应于所有甲亢患者的初始治疗。优点是:①疗效较肯定;②不导致永久性甲减;③方便、经济、使用较安全。缺点是:①疗程长,一般需 1 年以上,有时长达数年;②治愈率低,仅 50% 左右,停药后的复发率较高,达 50% ~60%;③可并发肝损害或粒细胞减少症。ATD 分为硫脲类和咪唑类。硫脲类有丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)和甲硫氧嘧啶(methylthiouracil, MTU),咪唑类有甲巯咪唑(methimazole, MMI,他巴唑)和卡比马唑(carbinmazole, CMZ,甲亢平)。目前常用 MMI 和 PTU。两类 ATD 的作用机制基本相同,都可抑制甲状腺过氧化物酶活性,抑制碘化物形成活性碘,影响酪氨酸残基碘化,抑制碘化酪氨酸的耦联。近年发现,此组药物可轻度抑制免疫球蛋白生成,使甲状腺淋巴细胞减少,血 TRAb 下降。大剂量 PTU 还阻抑 T_4 在外周组织转换成 T_3,故首选用于严重病例或甲状腺危象的治疗。PTU 与蛋白结合紧密,通过胎盘和进入乳汁的量均少于 MMI,所以在妊娠伴发甲亢或哺乳时优先选用。

(2) 治疗方案和疗程:长程治疗方案分初治期、减量期及维持期,按病情轻重决定药物剂量。初治期:PTU 300 ~450mg/d,分 3 次口服,或 MMI 30 ~40mg/d,每日 1 次或分 3 次口服。每 4 周复查甲状腺功能,至症状缓解或血 TH 基本恢复正常时减量。减量期:每 2 ~4 周减量 1 次,PTU 每次减 50 ~100mg,MMI 每次减 5 ~10mg,每 4 周复查甲状腺功能,待 TSH 正常后再减至最

Notes

小维持量。维持期：PTU 50 ~ 100mg/d，MMI 5 ~ 10mg/d 或更少。疗程中除非发生药物不良反应，一般不宜中断，并定期随访疗效。在治疗过程中出现甲状腺功能减退或甲状腺明显增大时可酌情加用左甲状腺素（L-T_4），同时减少 ATD 的剂量。

ATD 治疗的疗程不能少于 1 年。获得治愈的一般特点是：①病情较轻；②甲状腺轻至中度肿大，经 ATD 治疗后进一步缩小；③TRAb 较快转为阴性；④ATD 的维持量较小。

（3）ATD 不良反应：①药疹和过敏性皮肤病：轻者可用抗组胺药物控制，不必停药；如皮疹加重，应立即停药，以免发生剥脱性皮炎。②粒细胞减少：发生率约为 5%，严重者可发生粒细胞缺乏症，发生率 0.37% 左右。前者多发生在用药后的 2 ~ 3 个月内，也可见于任何时期。如外周血白细胞低于 3×10^9/L 或中性粒细胞低于 1.5×10^9/L，应考虑停药，并用升白细胞药物，如维生素 B_4、鲨肝醇、利血生等，必要时给予糖皮质激素口服。由于甲亢本身也可以引起白细胞减少，为区分是甲亢所致，还是 ATD 所致，必须在治疗前和治疗后定期检查白细胞总数和分数。伴发热、咽痛等疑为粒细胞缺乏症时，须停药抢救。皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）2 ~ 5μg/kg，或重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（rhGM-CSF）3 ~ 10μg/kg，白细胞正常后停用。③中毒性肝炎：发生率为 0.1% ~ 0.2%，系变态反应性肝炎，转氨酶显著上升，肝脏穿刺可见片状肝细胞坏死。死亡率高，应立即停药抢救。由于甲亢本身可有肝脏转氨酶增高，建议在应用 ATD 前要检查基础的肝功能，以区别是否是药物的副作用，应用 ATD 后也要定期随访转氨酶的变化。④抗中性粒细胞胞浆抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody，ANCA）相关性小血管炎：多见于长期应用 PTU 治疗的女性患者，临床表现有间质性肺炎、咯血、呼吸困难、血尿、蛋白尿、肾损害、ANCA 抗体阳性等。重症患者需用大剂量糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。

（4）GD 复发：GD 复发系指 GD 完全缓解，停药半年后又有反复者，主要发生于停药后的第 1 年，3 年后则明显减少。GD 复发可能与合并自身免疫性甲状腺炎、碘摄入过多和 TSAb 持续阳性等因素有关。

2. 其他药物

（1）β-受体阻滞剂：阻滞 β-受体，解除儿茶酚胺效应，可作为甲亢初治期的辅助治疗。有多种药物可供选择。普萘洛尔（10 ~ 40mg，每日 3 ~ 4 次）还具有抑制 T_4 转换为 T_3 的作用。支气管哮喘或喘息型支气管炎患者禁用。

（2）复方碘液：仅用于术前准备和甲状腺危象。其作用为减少甲状腺充血，阻抑碘的有机化和 TH 合成（Wolff-Chaikoff 效应），也抑制 TH 释放和外周 T_4 向 T_3 转换，但属暂时性，于给药后 2 ~ 3 周内症状减轻，继而使甲亢症状加重，并延长 ATD 的治疗时间。

（3）碳酸锂：抑制 TH 分泌，常短期用于对硫脲类和咪唑类药物不能耐受者，常用量 300 ~ 450mg/d。本药久用后失效，注意定期监测血锂浓度。

（三）^{131}碘治疗

利用甲状腺高度摄取和浓集碘的能力及 ^{131}I 释放 β 射线对甲状腺的生物效应（β 射线在组织内的射程约 2mm，电离辐射仅限于甲状腺而不累及甲状旁腺和其他毗邻组织），破坏滤泡上皮而减少 TH 分泌，治愈率 85% 以上，复发率小于 1%。

1. 适应证　①成人 Graves 甲亢伴甲状腺肿大Ⅱ度及以上者；②ATD 治疗失败或不良反应严重者；③合并心、血液系统等疾病、合并糖尿病者；④毒性多结节性甲状腺肿和毒性甲状腺腺瘤者。相对适应证：①青少年和儿童甲亢，用 ATD 治疗失败、拒绝手术或有手术禁忌证；②甲亢合并肝、肾等脏器功能损害；③Graves 眼病。对轻度和稳定期的中、重度病例可单用 ^{131}I 治疗甲亢。对病情处于进展期患者，可在 ^{131}I 治疗后加用泼尼松。

2. 禁忌证　妊娠、哺乳期妇女。

3. 剂量及方法　根据估计的甲状腺重量及最高摄 ^{131}I 率推算剂量，一般用超声测量甲状腺体积比较安全和精确。多数主张每克甲状腺组织给予 ^{131}I 2.6 ~ 3.7MBq（70 ~ 100μCi）放射量。

Notes

病情较重者先用 ATD 和普萘洛尔治疗，待症状减轻后，停药 3～5 天后服^{131}I。治疗后 2～4 周症状减轻，甲状腺缩小，3～4 个月后约 60% 以上患者可治愈。如半年后仍未缓解可进行第二次治疗。

4. 并发症 ①甲减：分为暂时性和永久性二种。早期由于腺体破坏，后期则可能由于自身免疫反应参与，甲状腺组织被破坏所致。一旦发生均需用 TH 替代治疗。国外报告甲减的发生率每年增加 5%，5 年达到 30%，10 年达到 40%～70%。国内报告早期甲减发生率约 10%，晚期达 59.8%。甲减是^{131}I治疗甲亢难以避免的结果，选择^{131}I治疗主要是要权衡甲亢与甲减后果的利弊关系，在用^{131}I治疗前需要病人知情同意，同时要告知^{131}I治疗后有关辐射防护的注意事项。②放射性甲状腺炎：多见于治疗后的 7～10 天，个别可诱发危象，甲亢严重者在^{131}I治疗前用 ATD 治疗。③GO 恶化：^{131}I治疗后，部分患者 GO 恶化，其原因未明，^{131}I治疗后应用糖皮质激素有一定预防作用。

（四）手术治疗

甲状腺次全切除术的治愈率可达 70% 以上，但可引起多种并发症，有的病例于术后多年仍可复发或出现甲减。

1. 适应证 ①中、重度甲亢，长期服药无效，停药后复发，或不愿长期服药者；②甲状腺巨大或伴结节，有压迫症状者；③胸骨后甲状腺肿伴甲亢者；④结节性甲状腺肿伴甲亢者。

2. 禁忌证 ①严重或发展较快的 GO；②合并较重心、肝、肾、肺疾病，全身状况差不能耐受手术者；③妊娠早期及晚期。

3. 术前准备 术前必须用 ATD 和 β-受体阻滞剂充分治疗至症状控制，心率<80 次/分，T_3、T_4在正常范围内。于术前 2 周开始加服复方碘溶液，每次 3～5 滴，每日 1～3 次，以减少术中出血。

4. 手术方式及并发症 通常为甲状腺次全切除术，两侧各留下 2～3g 甲状腺组织。可发生创口出血、呼吸道压迫、感染、甲状腺危象、喉返神经损伤、甲状旁腺暂时性或永久性功能减退、甲减等并发症。

（五）甲状腺危象的防治

去除诱因，积极防治感染和做好充分的术前准备。甲状腺危象需积极抢救。

1. 抑制 TH 合成 在确诊后立即并最先进行，首选 PTU，首次剂量 600mg 口服或经胃管注入（无 PTU 时可用等量 MMI 60mg）；继用 PTU200mg，或 MMI 20mg，每日 3 次口服，待症状减轻后改用一般治疗剂量。

2. 抑制甲状腺激素释放 服 PTU 后 1～2 小时再加用复方碘液，首剂 30～60 滴，以后每6～8 小时 5～10 滴；或用碘化钠 0.5～1.0g 加入 5% 葡萄糖盐水中静滴 12～24 小时，以后视病情逐渐减量，一般使用 3～7 天停药。如患者对碘过敏，可改用碳酸锂 0.5～1.5g/d，分 3 次口服，连服数日。

3. 抑制 T_4 转换为 T_3 PTU、碘剂、普萘洛尔和糖皮质激素均可抑制 T_4转换为 T_3；在无禁忌证情况下，可联合应用，提高疗效。普萘洛尔 20～40mg，每 6～8 小时口服 1 次，或 1mg 经稀释后缓慢静脉注射，视需要间歇给药 3～5 次；氢化可的松 100mg 加入 5%～10% 葡萄糖盐水中静滴，每 6～8 小时 1 次。

4. 降低血甲状腺激素浓度 上述常规治疗效果不满意时，可选用血液透析、腹膜透析等措施，迅速降低血甲状腺激素浓度。

5. 支持治疗 监护心、肾、脑功能，迅速纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱，补充足够的葡萄糖、热量和多种维生素等。

6. 对症治疗 积极治疗各种合并症和并发症，包括供氧、防治感染。高热者给予物理降温，避免用乙酰水杨酸类药物。

Notes

(六) Graves眼病的治疗

目的是纠正下丘脑-垂体-甲状腺轴功能异常,改善和保护视力、减轻疼痛等不适,改善容颜。

1. 治疗原则

1) 轻度GO呈自限性,以一般治疗措施和控制甲状腺功能正常为主,定期观察。一般治疗措施包括戒烟、低盐饮食、眼部保护如戴有色眼镜、人工泪液、睡眠时用抗生素眼膏或眼罩等,高枕卧位,必要时使用利尿剂可减轻水肿。如有结膜膨出,可暂时缝合上下睑,保护角膜。

2) 中度和重度GO治疗的方法取决于疾病的活动程度。GO活动期,特殊治疗方法包括糖皮质激素、眶后外放射治疗和眼眶减压手术等措施;GO稳定期可以做眼科矫正手术;GO活动期甲亢治疗首选ATD。

2. 糖皮质激素 静脉给药的治疗效果优于口服给药,全身给药优于局部给药。静脉给药常采用冲击治疗,采用的方法有甲泼尼龙500mg加入生理盐水静滴,每周一次,连用6次,然后减量为250mg静滴,每周一次,连用6次,总疗程12周。或甲泼尼龙500~1000mg加入生理盐水静滴,每日一次,连用3次,然后改为口服。口服给药通常泼尼松40~80mg/d,分次口服,持续2~4周后每周减量2.5~10mg/d。减量的速度视症状而定,总疗程3~12个月。糖皮质激素的总剂量不宜超过4.5~6.0g。应用糖皮质激素时需要注意药物的副作用,采取相应的预防和治疗措施。

3. 眶后外放射治疗(external radiation) 可单独或与糖皮质激素联合应用,用于活动性中重度GO,对近期的软组织炎症和眼肌功能障碍效果较好。推荐的总照射剂量在20Gray,在2周内完成。禁用于糖尿病或高血压有视网膜病变者。

4. 眶减压手术(orbital decompression) 其目的是切除球后纤维脂肪组织,扩充眶容量。适应于视神经压迫或眼球突出引起角膜损伤导致视力下降者。并发症是手术可能引起复视或者加重复视。

(七) 特殊类型GD的治疗

1. 妊娠期甲亢的治疗原则 甲亢增加妊娠妇女和胎儿的多种并发症发生风险,而妊娠加重甲亢,故宜于甲状腺功能正常,最好是TRAb转阴后再妊娠。GD合并妊娠的治疗目标是使母体FT_4达到正常上限水平或轻微升高,预防胎儿甲亢或甲减及甲状腺肿的发生。治疗措施:①ATD的剂量宜小,首选PTU,用最小有效剂量,初治剂量200~300mg/d,分3次口服,每2~4周监测TSH、FT_4和FT_3,尽快减至维持量。不主张ATD治疗同时合用L-T_4,以免增加ATD的治疗剂量。②如产后哺乳,但需继续服药,应选用PTU,分次口服,并在哺乳后服药。③普萘洛尔可使子宫持续收缩而引起胎儿发育不良、心动过缓、早产及新生儿呼吸抑制等,故应禁用。④妊娠期必须择期手术者宜于妊娠中期(妊娠第4~6个月)施行。⑤禁用^{131}I治疗。

2. 甲状腺毒症心脏病的治疗 治疗原则与一般高排出量性心脏病相同,但是纠正的难度加大,应注意:①控制甲状腺功能至正常。给予足量抗甲状腺药物,或经ATD控制甲状腺毒症症状后,尽早行^{131}I治疗。^{131}I治疗后如果甲亢症状加重,可短期继续给予ATD治疗。②加强利尿,降低循环血量和心脏负荷;③强心甙的用量宜低。

3. 胫前黏液性水肿的治疗 ①糖皮质激素局部用药(外敷或皮下注射):对轻、中度胫前黏液性水肿有一定疗效,如倍他米松软膏局部外用,每晚1次,疗程1年左右,停药后可复发;②皮损内注射曲安西龙或曲安西龙与透明质酸酶混合剂;③抗肿瘤药物(如苯丁酸氮芥、环磷酰胺)和奥曲肽对皮损的消退也有一定效果;④药物治疗无效者可考虑手术切除。

【预后】 GD总体预后良好。ATD治疗的缓解率差异很大,大约20%~60%。男性、吸烟者(尤其男性)以及甲状腺肿大≥80g的患者的缓解率较低。TRAb持续高水平以及多普勒彩超显示甲状腺血流增加与复发率高相关。^{131}I和手术治疗的缓解率高于ATD,且复发率低于ATD,

Notes

但是,永久性甲减的发生率高于 ATD。偶见没有及时发现和积极治疗的甲亢导致机体多系统受损,特别是心脏受累,或由于某些诱因导致甲状腺危象发生,可以导致死亡。

（单忠艳）

推荐阅读文献

1. Lowery AJ, KerinMJ. Graves' ophthalmopathy: the case for thyroid surgery. Surgeon. 2009, 7(5): 290-296
2. Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. J Chin Med Assoc. 2009, 72(8): 438-441
3. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, et al. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2009, 161(5): 771-777
4. In H, Pearce EN, WongAK, et al. Treatment options for Graves disease: a cost-effectiveness analysis. J Am CollSurg 2009 (2): 170-179. e1-2
5. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. Endocrinol MetabClin North Am. 2009, 38(2): 355-371
6. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, et al. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. Eur J Endocrinol. 2009, 160(1): 1-8
7. Lois N, Abdelkader E, Reglitz K, et al. Environmental tobacco smoke exposure and eye disease. Br J Ophthalmol. 2008, 92(10): 1304-1310
8. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al, and the American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011, 21: 1081-1125
9. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012, 97: 2543-2565
10. 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354-371
11. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2011, 17(3): 456-520
12. 中华医学会内分泌学分会. 中国甲状腺疾病诊治指南. 2008

Notes

第九章　甲状腺功能减退症

要点：

1. 甲减只是功能诊断，需要同时明确其病因和发病部位。

2. 血清 TSH 是诊断原发性甲减的一线指标，根据 T_4、T_3 水平评估甲减的严重程度。

3. 甲减首选左甲状腺素（L-T_4）替代治疗，替代的剂量、用药方法、治疗目标要个体化。

4. 血清 TSH>10mIU/L 的亚临床甲减应该治疗，TSH<10mIU/L 的亚临床甲减应根据患者的具体情况决定是否治疗。

甲状腺功能减退症（hypothyroidism，简称甲减）是由各种原因导致的甲状腺激素合成和分泌减少或组织利用不足而引起的全身性低代谢综合征。其病理特征是粘多糖在组织和皮肤堆积，表现为黏液性水肿。在引起甲减的病因中，原发性甲减约占 99%。无明显甲减症状与体征，甲状腺激素正常、血 TSH 升高的轻型甲减称为亚临床甲减（subclinical hypothyroidism）。严重的甲减可导致黏液性水肿昏迷（myxedematous coma）。各个地区甲减的患病率有所差异。国外报告的临床甲减患病率为 0.8% ~1.0%，发病率为 3.5/1000。在美国，临床甲减患病率为 0.3%，亚临床甲减患病率 4.3%。我国学者报告临床甲减患病率为 1.0%，发病率为 2.9/1000。成年人甲减女性较男性多见，老年人及一些种族和区域甲减患病率升高。

【分类】

（一）根据病变发生的部位分类

1. 原发性甲减（primary hypothyroidism）　亦称甲状腺性甲减，最常见。由于甲状腺腺体本身病变如自身免疫、甲状腺手术和甲亢 ^{131}I 治疗所致的甲减。

2. 中枢性甲减（central hypothyroidism）　垂体性和下丘脑性甲减的统称，少见。常因下丘脑和垂体肿瘤、手术、放疗和产后垂体出血坏死引起。由下丘脑病变引起的甲减也称为三发性甲减（tertiary hypothyroidism），罕见。主要见于下丘脑综合征、下丘脑肿瘤、炎症及放疗等。

3. 甲状腺激素抵抗综合征（resistance to thyroid hormones，RTH）　属常染色体显性或隐性遗传病。由于甲状腺激素在外周组织不敏感，不能发挥其正常的生物效应所引起的综合征。由于缺陷性质、累及组织和代偿程度不同，临床表现差异很大，可有甲减或甲亢表现。

（二）根据病变的原因分类

自身免疫性甲减、药物性甲减、^{131}I 治疗后甲减、甲状腺手术后甲减、特发性甲减、垂体或下丘脑肿瘤手术后甲减、先天性甲减等。

（三）根据甲状腺功能减低的程度分类

原发性甲减分为临床甲减（overt hypothyroidism）（血清 TSH 升高和 FT_4 或 TT_4 降低）和亚临床甲减（血清 TSH 升高，FT_4 或 TT_4 正常）。

(四) 根据甲减发生的年龄分类

成年型甲减、幼年型甲减和新生儿甲减。

【病因】 甲减的病因复杂(表7-9-1),以原发性者多见,自身免疫损伤是最常见的原因,其次为甲状腺破坏:包括手术、^{131}I治疗。继发性甲减少见。甲减发病机制因病因不同而异。

表7-9-1　甲状腺功能减退症的病因

一、原发性甲减
1. 获得性
自身免疫性甲状腺炎
^{131}I治疗后、甲状腺放射治疗后、甲状腺手术后
碘缺乏(地方性甲状腺肿)
药源性:T_4合成或释放障碍(例如:锂、硫脲类药物、碘化物)
致甲状腺肿的食物、污染物
细胞因子(干扰素-α,白细胞介素-2)
甲状腺浸润(淀粉样变,血色素沉着病,Riedel甲状腺肿,结节病,硬皮病,胱氨酸贮积症)
2. 先天性
碘化物转运或利用障碍
酪氨酸脱碘酶缺乏
有机化异常(TPO缺乏或损伤)
甲状腺球蛋白合成或生成障碍
甲状腺发育不良或异常
TSH受体缺陷
甲状腺Gs蛋白异常(假性甲状旁腺功能减退症1a型)
特发性TSH无应答
二、暂时性(甲状腺炎后)甲减
亚急性甲状腺炎
无痛性甲状腺炎
产后甲状腺炎
三、中枢性甲减
1. 后天性
垂体性(继发性)
下丘脑性(三发性)
2. 先天性
TSH缺陷或结构异常
TSH受体缺陷
四、甲状腺激素抵抗
周围性
垂体性
全身性

【病理】 甲状腺因不同病因有不同的病理表现。例如慢性淋巴细胞性甲状腺炎有大量淋巴细胞和浆细胞浸润,久之滤泡破坏,代之以纤维组织,残余的滤泡萎缩、滤泡细胞扁平,泡腔内充满胶质。原发性甲减由于甲状腺激素减少,对垂体的反馈抑制减弱而使TSH细胞增生肥大,甚至发生TSH瘤,可同时伴高催乳素血症。

甲减引起皮肤和结缔组织的改变主要由透明质酸(hyaluronic acid)和硫酸软骨素B形成的粘多糖增多、沉积,PAS染色阳性,引起黏液性水肿。黏液性水肿的组织呈现典型的沼泽状,可以导致舌增大和咽喉黏膜增厚。内脏组织有同样物质沉积,严重者有浆膜腔积液。肌肉组织苍白肿大,肌纤维肿胀,失去正常的纹理,有粘蛋白沉积。脑细胞萎缩、胶质化和灶性蜕变。肾小

Notes

球和肾小管基底膜增厚,系膜细胞增生。心肌纤维肿胀,有 PAS 染色阳性的粘多糖沉积以及间质纤维化,称甲减性心肌病变。

【临床表现】 在成年人,甲减常隐匿发病,进展缓慢,典型症状经常在几个月甚或几年后才显现出来。甲减早期症状多变且缺乏特异性。

1. **低代谢症群** 主要表现为易疲劳、怕冷、体重增加、行动迟缓。因血循环差和热能生成减少,体温可低于正常。

2. **精神神经系统** 轻者有记忆力、注意力、理解力和计算力减退。嗜睡症状突出,反应迟钝。重者可表现为痴呆、幻想、木僵、昏睡或惊厥。腱反射变化具有特征性,肌肉收缩后松弛期延缓,跟腱反射时间延长,常超过 350 毫秒(正常 240~320 毫秒)。膝反射多正常。

3. **皮肤改变** 皮肤黏液性水肿为非凹陷性,常见于眼周、手和脚的背部以及锁骨上窝。黏液性水肿面容为颜面虚肿、表情呆板、淡漠,呈“假面具样”。鼻、唇增厚,舌厚大、发音不清,言语缓慢,音调低哑。皮肤干燥发凉、粗糙脱屑。毛发干燥稀疏、眉毛外 1/3 脱落。指甲厚而脆、表面常有裂纹。由于高胡萝卜素血症,手脚皮肤呈姜黄色。黏液性水肿昏迷多见于老年人或长期未获治疗者,多在寒冷时发病。诱发因素为严重全身性疾病、中断甲状腺激素治疗、感染、手术和使用麻醉、镇静药物等。临床表现为嗜睡、低体温(<35℃)、呼吸减慢、心动过缓、血压下降、四肢肌肉松弛、反射减弱或消失,甚至昏迷、休克,可因心、肾衰竭而危及生命。

4. **心血管系统** 由于每搏量减少和心率减慢,静息时心输出量降低,外周血管阻力增加,血容量减少,这些血流动力学的改变导致脉压减小,循环时间延长以及组织血供减少。由于组织耗氧量和心输出量的减低相平行,故心肌耗氧量减少,很少发生心绞痛和心力衰竭。但是,甲减患者在应用甲状腺激素治疗期间心绞痛会出现或者加重。严重的原发性甲减心肌间质水肿、心肌纤维肿胀、心脏扩大,心音低弱,心包积液,有学者称之为甲减性心脏病。10% 患者伴有血压增高,久病者易并发动脉粥样硬化及冠心病。

5. **消化系统** 食欲减退,腹胀、便秘,偶尔会导致黏液水肿性巨结肠或麻痹性肠梗阻。

6. **内分泌系统** 长期甲减可引起腺垂体增大、高催乳素血症和溢乳。儿童甲减可致生长发育迟缓。原发性甲减伴特发性肾上腺皮质功能减退症和 1 型糖尿病属自身免疫性多内分泌腺病综合征(autoimmune polyglandular syndrome, APS)的一种,称为 Schmidt 综合征。

7. **血液系统** 由于需氧量减少以及促红细胞生成素生成不足,红细胞的数量减少,发生正色素性贫血。由于吸收不良或者摄入不足所致叶酸、维生素 B_{12} 缺乏也可引起大细胞性贫血。月经量多而致失血及胃酸缺乏导致铁吸收不足可引起小细胞性贫血。12% 的甲减患者伴有恶性贫血。白细胞总数和分类计数、血小板的数量通常正常。血浆凝血因子Ⅷ和Ⅸ浓度下降、毛细血管脆性增加以及血小板黏附功能下降,均易导致出血倾向。

8. **呼吸系统** 可有胸腔积液,只在极少情况下才引起呼吸困难。阻塞性睡眠呼吸暂停比较常见,在甲状腺功能恢复正常后可逆转。

9. **生殖系统** 婴儿期甲减如果不及时治疗将会导致性腺发育不全。幼年期甲减会造成无排卵周期、青春期延迟。成年女性重度甲减可伴性欲减退和排卵障碍、月经周期紊乱和经血增多。继发性甲减可导致卵巢萎缩和闭经。男性甲减可致性欲减退、阳痿和精子减少。

10. **肌肉与骨关节系统** 主要表现为肌肉乏力,可有肌萎缩。部分患者伴关节病变和关节腔积液。婴幼儿期甲减没有及时有效治疗会导致侏儒。甲减患儿即使治疗但时间延迟,也不会达到正常的身高。

【实验室和辅助检查】

(一)甲状腺功能评估

1. 甲状腺激素 TT_4、FT_4 降低 是诊断甲减的必备指标。原发性甲减血 TSH 升高先于 T4 的降低,故血清 TSH 是评估原发性甲状腺功能异常最敏感和最早期的一线指标。亚临床甲减仅有

Notes

血清 TSH 增高，但是血清 TT_4/FT_4 正常。临床甲减血清 TSH 升高，TT_4/FT_4 降低，严重时血清 TT_3 和 FT_3 减低。垂体性和下丘脑性甲减 TT_4/FT_4 降低，通常 TSH 正常或降低。

2. 促甲状腺激素释放激素兴奋试验（TRH 兴奋试验）　主要用于原发性甲减与中枢性甲减的鉴别。静脉注射 TRH 后，血清 TSH 不增高，提示为垂体性甲减；延迟增高者为下丘脑性甲减；基础 TSH 升高，TRH 刺激后 TSH 升高更明显，提示原发性甲减。

3. 血清抗甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）、抗甲状腺球蛋白抗体（TgAb）阳性，提示甲减是由于自身免疫性甲状腺炎所致。

（二）血细胞与生化检查

血红蛋白及红细胞减少，多为轻、中度正常细胞性贫血，小细胞低血色素性、大细胞性贫血也可发生。血清胆固醇明显升高，甘油三酯增高，LDL-C 增高，HDL-C 降低，同型半胱氨酸增高，血清磷酸肌酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）增高，血胡萝卜素增高。

（三）心功能检查

心电图示低电压、窦性心动过缓、T 波低平或倒置，偶见 P-R 间期延长。心肌收缩力下降，射血分数减低，左室收缩时间间期延长、静息左心室舒张期功能障碍。

（四）影像检查

X 线检查示骨龄延迟，骨化中心骨化不均匀，呈斑点状（多发性骨化灶）有助于呆小病的早期诊断。胸部 X 线可见心脏向两侧增大，可伴心包或胸腔积液。部分患者有蝶鞍增大，必要时做垂体增强核磁共振，以除外下丘脑垂体肿瘤。甲状腺核素扫描检查可发现异位甲状腺（舌骨后、胸骨后、纵隔内和卵巢甲状腺等）。先天性一叶甲状腺缺如者的对侧甲状腺因代偿而显像增强。

（五）特殊检查

当甲状腺肿大或甲状腺结节的性质不明时，可行甲状腺细针穿刺细胞学检查。当高度疑为遗传性甲减时，可检测 TSH 受体、T_3 受体、TPO、NIS 等基因突变，明确病因。

【诊断】

1. 病史详细询问　病史有助于本病的诊断。如甲状腺手术、甲亢 ^{131}I 治疗、Graves 病、桥本甲状腺炎病史和家族史等。

2. 临床表现　甲减的临床表现缺乏特异性，轻型病例易被漏诊或误诊。症状主要表现以代谢率减低和交感神经兴奋性下降为主。当前述临床表现具备 3 个或 3 个以上时要想到甲减的可能，特别是既往不耐寒、现有便秘的症状，要考虑甲减的诊断。

3. 激素测定　血清 TSH 增高，FT_4/TT_4 减低，原发性甲减即可诊断，需进一步寻找甲减的病因。如果 TPOAb、TgAb 阳性，可考虑甲状腺自身免疫为其病因。血清 TSH 升高 FT_4/TT_4 正常，诊断为亚临床甲减。血清 TSH 减低或者正常，TT_4、FT_4 减低，考虑中枢性甲减，进一步寻找垂体和下丘脑的病变。

【鉴别诊断】

1. 贫血　应与其他原因的贫血鉴别。甲减和恶性贫血在临床和免疫学等方面有很多相似之处，甲状腺功能检查可资鉴别。

2. 水肿　慢性肾炎和肾病综合征患者可有水肿、血 TT_3、TT_4 下降（甲状腺素结合球蛋白减少所致）和血胆固醇增高等表现，肾功能有明显异常、TSH 和 FT_4、FT_3 测定可鉴别。

3. 低 T_3 综合征（low T_3 syndrome）　也称为甲状腺功能正常的病态综合征（euthyroid sick syndrome，ESS）。非甲状腺疾病引起。是由于严重的慢性消耗性、全身性疾病的情况下，机体对疾病的适应性反应。主要表现在血清 TT_3、FT_3 水平减低，rT_3 增高，血清 TSH 水平正常或升高，但通常<20mU/L。疾病的严重程度一般与 T_3 降低的程度相关，疾病危重时也可出现 T_4 水平降低。ESS 的发生是由于：①5'脱碘酶的活性被抑制，在外周组织中 T_4 向 T_3 转换减少；②T_4 的内环脱碘

Notes

酶被激活，T_4转换为rT_3增加，故血清T_3减低，血清rT_3增高。在急慢性重症疾病恢复前，很难与继发性及三发性甲减鉴别，而两者的鉴别又十分重要。ESS患者不需甲状腺激素替代治疗。

4. **蝶鞍增大** 应与垂体瘤鉴别。原发性甲减时TRH分泌增加可以导致高催乳素血症、溢乳及蝶鞍增大，酷似垂体催乳素瘤。

5. **心包积液** 需与其他原因的心包积液鉴别。心脏扩大、血流动力学、心电图的改变以及血清酶的变化。甲减所致的上述改变经甲状腺激素治疗后，如没有并存的器质性心脏病，可恢复正常。

【治疗】 甲减一般不能治愈，需要甲状腺激素终生替代治疗。但是也有桥本甲状腺炎所致甲减自发缓解的报告。

（一）替代治疗

甲减患者首选左甲状腺素（L-T_4）单药治疗。L-T_4治疗的剂量取决于甲减的程度、病因、年龄、性别、体重和个体差异。甲功基本缺失，成人L-T_4替代剂量按照标准体重计算是每天1.6～1.8μg/kg。甲功完全缺失如甲状腺全切术后和/或放射碘治疗后、中枢性甲减患者替代剂量较高，自身免疫性甲减和亚临床甲减剂量较少。儿童需要较高的剂量；老年患者则需要的剂量较低；妊娠时的替代剂量需要增加30%～50%。

起始剂量和达到完全替代剂量所需时间要根据患者年龄、心脏状态、特定状况确定。年轻体健的成年人可以完全替代剂量起始；一般人群起始剂量25～50μg/d，每3～7天增加25μg；老年、有心脏病者应小剂量起始，缓慢加量。妊娠妇女则应完全替代剂量起始或尽快增至治疗剂量。

L-T_4的半衰期约7天，口服L-T_4吸收约70%，故可每天服药一次，早餐前30～60分钟服用，不应与干扰L-T_4吸收的食物或药物同时服用。

L-T_4替代治疗后4～8周监测血清TSH，治疗达标后，每6～12个月复查一次，或根据临床需要决定监测频率。妊娠期甲减每4周复查一次。原发性甲减根据TSH水平调整L-T_4剂量，治疗目标个体化。中枢性甲减，依据FT_4水平，而非TSH调整治疗。替代治疗过程中要注意避免用药过量导致临床甲亢或亚临床甲亢。

碘塞罗宁（L-T_3）作用快，持续时间短，适用于黏液性水肿昏迷的抢救。干甲状腺片是动物甲状腺的干制剂，因其甲状腺激素含量不稳定和T_3含量过高已很少使用。

（二）一般治疗

有贫血者可补充铁剂、维生素B_{12}和叶酸，胃酸不足者应补充稀盐酸，缺碘者应补充碘剂，但必须与L-T_4合用才能取得疗效。

（三）黏液性水肿昏迷的治疗

1. 补充甲状腺激素。首选T_3（liothyronine）静脉注射，首次40～120μg，以后每6小时5～15μg，至患者清醒改为口服。或首次静注L-T_4 100～300μg，以后每日注射50μg，待患者苏醒后改为口服。如无注射剂，可L-T_3片剂鼻饲（20～30μg/次，每4～6小时1次）或L-T_4片剂（量同前）、或干甲状腺片（30～60mg/次，每4～6小时1次），清醒后改为口服。有心脏病者起始量为常规用量的1/5～1/4。

2. 吸氧、保温、保持呼吸道通畅、必要时行气管切开、机械通气。

3. 氢化可的松静脉滴注，200～300mg/d，待患者清醒及血压稳定后减量。

4. 根据需要补液，但是入水量不宜过多，并监测心肺功能、水电解质、酸碱平衡及尿量等。

5. 控制感染，治疗原发疾病。

6. 其他支持疗法并加强护理。

（单忠艳）

推荐阅读文献

Notes

1. Mc Dermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. Ann Intern Med. 2009, 151(11): ITC61

2. Molinaro E, Viola D, Passannanti P, et al. Recombinant human TSH (rhTSH) in 2009: new perspectives in diagnosis and therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2009, 53(5): 490-502
3. Su SY, Grodski S, Serpell JW. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: a retrospective review. Ann Surg 2009, 250(6): 991-994
4. Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. World J Pediatr. 2009, 5(2): 136-139
5. Alexander EK. Thyroid function: the complexity of maternal hypothyroidism during pregnancy. Nat Rev Endocrinol. 2009, 5(9): 480-481
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al, and the American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid diseaseduring pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011, 21: 1081-1125
7. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012, 97: 2543-2565
8. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al, and the American Association of clinical endocrinologists and american thyroid association taskforce on hypothyroidism in adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012, 22: 1200-1235
9. 中华医学会内分泌学分会，中华医学会围产医学分会. 妊娠期和产后甲状腺疾病诊治指南. 中华内分泌代谢杂志，2012，28(5)：354-372

Notes

第十章 甲状腺炎

要点：

1. 甲状腺炎分为急性、亚急性和慢性三种类型。

2. 亚急性肉芽肿性甲状腺炎以颈前疼痛、伴发热，甲状腺肿硬、压痛明显为典型临床表现，检查表现为血清甲状腺激素水平升高但甲状腺^{131}I摄取率降低的分离现象。典型病例呈现甲亢期、甲减期和恢复期。本病为自限性疾病，非甾体抗炎药和糖皮质激素治疗可缩短病程。

3. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎与自身免疫有关，包括HT和AT。共同的血清学特点是TPOAb和TgAb滴度升高。HT表现为甲状腺肿大伴甲状腺功能正常、减低或亢进；AT表现为甲状腺萎缩伴甲状腺功能正常或减低。目前尚无针对病因的有效治疗手段，出现甲状腺功能异常时对症或替代治疗。

甲状腺炎(thyroiditis)是一组多种病因引起的甲状腺炎症。其共同特征是甲状腺滤泡结构破坏，伴有甲状腺功能正常、升高或减低，而且甲状腺功能可以由一种状态转化为另一种状态。甲状腺炎的分类多种多样。按起病的缓急分为急性、亚急性、慢性甲状腺炎(表7-10-1)；根据病因分为感染性(包括细菌、真菌、原虫、蠕虫等)、de Quervain甲状腺炎、自身免疫性和其他甲状腺炎(放射、直接创伤等)。病理学常将甲状腺炎分为化脓性、肉芽肿性、淋巴细胞性和纤维性甲状腺炎等。本章主要介绍亚急性甲状腺炎和慢性淋巴细胞性甲状腺炎。

表7-10-1 甲状腺炎分类

急性感染性甲状腺炎(acute infectious thyroiditis)
细菌性(化脓性甲状腺炎)
病毒性(如猫抓热病毒，少见)
亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis)
亚急性肉芽肿性甲状腺炎(de Quervain thyroiditis)
亚急性淋巴细胞性甲状腺炎(产后甲状腺炎，postpartum thyroiditis，无痛性甲状腺炎)
慢性甲状腺炎(chronic thyroiditis)
慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis)
桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)
萎缩性甲状腺炎(atrophic thyroiditis)
慢性侵袭性纤维性甲状腺炎(riedel's thyroiditis)
其他甲状腺炎(由细菌、梅毒、霉菌、寄生虫感染，或放射线、外伤、结节病、淀粉样变等引起)

第一节 亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis,SAT)分为广义与狭义两类:广义SAT泛指病毒感染、自身免疫、药物、理化因子等破坏甲状腺滤泡所致的甲状腺炎,包括了亚急性淋巴细胞性甲状腺炎(无痛性甲状腺炎,发生于产后者称为产后甲状腺炎)、干扰素相关甲状腺炎等。狭义亚急性甲状腺炎是与病毒感染相关的自限性甲状腺炎,最常见,又称亚急性痛性甲状腺炎、肉芽肿性甲状腺炎(granulomatous thyroiditis)、巨细胞性甲状腺炎(giant cell thyroiditis)或de Quervain甲状腺炎。本节主要介绍后者,约占甲状腺疾病的0.5%~6.2%,发病率4.9/10万人/年,以30~50岁女性多见。

【病因和发病机制】 与病毒感染有关,多数患者于上呼吸道感染后发病。患病期间血清中某些病毒(包括柯萨奇病毒、腺病毒、流感病毒、腮腺炎病毒等)抗体滴度升高。血中可测得多种低滴度抗甲状腺自身抗体,可能继发于甲状腺滤泡破坏后的抗原释放。

在疾病早期,甲状腺滤泡细胞破坏,使已合成的T_3、T_4释放入血,血中T_4及T_3水平升高,导致甲状腺毒症。由于滤泡上皮细胞被破坏,放射性碘摄取率减低。疾病后期,多数患者的甲状腺滤泡结构和功能恢复正常,仅极少数发展为甲减。

【病理】 甲状腺呈轻至中度肿大,常不对称,病变可局限于甲状腺的一侧或双侧均累及,质地较硬。镜下,病变呈广泛或灶性分布,早期可见滤泡破坏,单核/巨噬细胞、组织细胞浸润。典型病变为较多组织细胞和多核巨噬细胞围绕胶质形成肉芽肿。疾病后期,炎症逐渐消退,可形成不同程度纤维化及滤泡区域再生。随着疾病的好转,上述病理变化可完全恢复。

【临床表现】 起病前常有上呼吸道感染史。典型病例呈现甲状腺毒症期、甲减期和恢复期三期表现。整个病程约4~6个月以上,个别病例反复加重,可达2年之久。起病多急骤,有发热、疲乏无力、食欲缺乏、心动过速、多汗等症状。甲状腺病变较局限,常先从一叶开始,逐渐扩大或转移到另一叶,或始终限于一叶。受累腺体肿大,疼痛明显,可放射至耳部,吞咽时疼痛加重。体格检查发现单侧或双侧甲状腺轻至中度肿大,甲状腺质地较硬,触痛明显,少数患者有颈部淋巴结肿大。甲减期可出现水肿、怕冷、便秘等症状。

【实验室和辅助检查】 视疾病的不同阶段而不同。甲状腺毒症期:血清T_3、T_4升高,TSH降低,甲状腺^{131}I摄取率降低,呈"分离现象"。此期血沉增快,血白细胞轻至中度增高,中性粒细胞正常或稍高。甲状腺核素扫描可见无摄取或摄取低下。甲状腺超声示受累区域回声减低,呈局灶、多灶或片状弥漫性低回声。甲减期:TSH升高,血清T_4、T_3正常或降低,^{131}I摄取率逐渐恢复。恢复期:血清T_3、T_4、TSH和^{131}I摄取率恢复至正常。

【诊断和鉴别诊断】 甲状腺肿大、疼痛、触痛、质地硬,伴发热、乏力、心慌颈淋巴结肿大等全身症状和体征;血沉增快;血T_3、T_4升高而甲状腺摄^{131}I率降低(分离现象),可确立诊断。

颈前包块伴疼痛可见于急性化脓性甲状腺炎、甲状腺囊肿或腺瘤样结节急性出血、甲状腺癌急性出血、迅速增长的甲状腺癌、甲状舌骨导管囊肿感染、支气管腮裂囊肿感染、颈前蜂窝组织炎等,需注意鉴别。

【治疗】 轻症患者,可适当休息,给以非甾体类抗炎镇痛药,疗程约2周;全身症状较重,发热、甲状腺肿大、压痛明显者,可用糖皮质激素治疗,首选泼尼松20~40mg/d,用药后数小时至数日可缓解疼痛,甲状腺肿缩小;用药1~2周后逐渐减量,疗程2~3个月,但停药后部分患者反复,再次用药仍有效。亦可合用非甾体类抗炎镇痛药。伴甲亢时,不需服用抗甲状腺药物,必要时可给予小剂量普萘洛尔。出现一过性甲减者,可适当服用L-T_4,直到甲状腺功能恢复正常。发生永久性甲减者需终生L-T_4替代治疗。

【预后】 本病为自限性疾病,预后良好。个别患者特别是已有甲状腺自身抗体滴度较高者

可能发生永久性甲减。

第二节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎

慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis,CLT)包括两种临床类型,即甲状腺肿大的桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis,HT)和甲状腺退变的萎缩性甲状腺炎(atrophic thyroiditis,AT)。CLT是一类常见的自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases,AITDs),是原发性甲状腺功能减退症最主要的原因。其病理特征是甲状腺内大量淋巴细胞、浆细胞浸润以及甲状腺组织纤维化。血清学标志物是甲状腺自身抗体,包括甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TgAb)或TSH刺激阻断性抗体(TSH-stimulation blocking antibody,TSBAb)阳性。

国外报道HT的患病率在1%~10%之间,发病率男性0.8/1000,女性3.5/1000。女性发病率是男性的3~4倍,高发年龄在30~50岁。我国学者的研究发现,HT和AT的患病率和发病率受到碘摄入量的影响。国内外报告女性人群TPOAb的阳性率为10%左右。

【病因和发病机制】 确切病因未明,与自身免疫有关,具有一定的遗传倾向。以下因素提示自身免疫因素致甲状腺受损:①甲状腺有显著的淋巴细胞浸润,细胞毒性T细胞和Th1型细胞因子参与炎症损伤的过程;②血中存在高滴度的TPOAb和TgAb,TPOAb具有抗体依赖性的细胞毒(ADCC)作用和补体介导的细胞毒作用;③常与其他自身免疫病(如干燥综合征、系统性红斑狼疮,自身免疫性Addison病)共存;④TSH受体抗体(TSAb/TSBAb)的改变导致甲状腺功能变化,Graves病甲亢或慢性淋巴细胞性甲状腺炎甲减的交替出现。碘摄入量是影响本病发生发展的重要环境因素,随碘摄入量增加,本病的发病率显著增加。碘摄入量增加还可能促进甲状腺功能正常的患者发展为甲减。

【病理】 HT甲状腺弥漫性肿大,质地韧,表面呈结节状。甲状腺组织内有广泛的淋巴细胞、浆细胞浸润,形成淋巴细胞生发中心。正常的滤泡结构被破坏,呈小片状,滤泡变小、萎缩,其内胶质稀疏。残余的滤泡上皮细胞增大,胞浆嗜酸性染色,称为Askanazy细胞或Hürthle细胞。随着病变的进展,出现不同程度的纤维化。发生甲减时,90%的甲状腺滤泡已被破坏。

【临床表现】 CLT起病隐匿,进展缓慢,早期表现为不典型或没有任何临床症状,仅为TPOAb或TgAb阳性,甲状腺功能正常。多数病例以甲状腺肿或甲减症状就诊。HT表现为甲状腺双侧无痛性弥漫性中度肿大,峡部常同时增大,质地韧;AT甲状腺萎缩不能触及,常因不同程度的甲减而就诊。当出现甲减时,可有怕冷、心动过缓、便秘甚至黏液性水肿等表现。

少数患者在疾病早期出现甲亢症状如心动过速、不耐热、多汗、疲劳、肌无力、体重下降等。原因一方面为滤泡破坏,甲状腺激素释放入血所致。短期甲状腺毒症过后功能可恢复正常也可能出现持久性甲减。另一方面可能血中存在高滴度甲状腺受体抗体(TSH receptor antibody,TRAb),TRAb的两个亚型TSAb(TSH-stimulating antibody,TSAb)和TSBAb可能相互转化,使得患者不同时间表现为Graves病或HT不同的临床症状与体征。

本病可与1型糖尿病、慢性肾上腺皮质功能减退症、特发性性腺功能减退症等并存。

【实验室和辅助检查】 血清TPOAb及TgAb滴度明显升高是最有意义的诊断指标,可持续数年或数十年。发生甲状腺功能损伤时,血清TSH增高,TT_4、FT_4正常或降低,^{131}I摄取率减低。甲状腺扫描核素分布不均,可见“冷结节”。甲状腺超声示甲状腺弥漫性肿大,回声不均匀,可有结节。必要时可行FNAB。

【诊断和鉴别诊断】 甲状腺弥漫性肿大、质韧、特别是伴峡部锥体叶肿大,均应疑为本病,如血清TPOAb和TgAb显著增高,可以诊断HT。如果TPOAb和TgAb显著增高,甲状腺无肿大,则诊断为AT。HT可以伴甲状腺功能正常、甲亢或甲减;AT可伴甲状腺功能正常或甲减。

Notes

HT 甲状腺肿大质地韧硬,需与甲状腺癌鉴别。需要注意的是 HT 合并甲状腺癌的发生率增加,如 HT 者出现甲状腺结节,增长快,扫描呈冷结节,应作 FNAB 检查。HT 与 Graves 病同为自身免疫性甲状腺疾病,两者同时存在称之为桥本甲亢。桥本甲亢与 Graves 病甲亢鉴别常较困难,通常通过长期随访确诊。无痛性甲状腺炎也有将其归为 CLT,TPOAb、TgAb 滴度升高,甲状腺正常或轻度肿大,无压痛,血清 T_3、T_4 升高,甲状腺 ^{131}I 摄取率常明显下降,血沉正常或轻度升高,本病为自限性疾病,一般 2~8 个月病情自行缓解。Riedel 甲状腺炎又称慢性侵袭性甲状腺炎(chronic invasive fibrous thyroiditis)、木样甲状腺炎,本病罕见。甲状腺不同程度的肿大,质坚如木,不痛,与皮肤粘连,不随吞咽活动,抗甲状腺自身抗体阴性或滴度很低,确诊依赖 FNAB。

【治疗】 本病尚无针对病因的有效治疗措施。如仅有甲状腺肿、无甲减者一般不需要治疗。甲状腺肿明显或有甲减者需用左甲状腺素($L\text{-}T_4$)替代治疗。压迫症状明显、$L\text{-}T_4$治疗后不缓解者,可考虑手术治疗。伴甲状腺毒症者给以 β-受体阻滞剂对症处理。

【预后】 单纯 TPOAb 阳性的患者进展为甲减的几率为每年 2%,碘摄入量在安全范围(尿碘 100~200μg/L)可能有助于阻止甲状腺自身免疫破坏进展。

(单忠艳)

推荐阅读文献

1. Antonaci A,Consorti F,Mardente S,et al. Clinical and biological relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Oncol Res. 2009,17(10):495-503
2. Desailloud R,Hober D. Viruses and thyroiditis:an update. Virol J. 2009,6:5
3. de Vries L,Bulvik S,Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents:at presentation and during long-term follow-up. Arch Dis Child. 2009,94(1):33-37
4. Vojdani A. Antibodies as predictors of complex autoimmune diseases. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008,21(2):267-278
5. Teng W,Shan Z,Teng X,et al. Effect of iodine intakeon thyroid diseases in China. N Engl J Med. 2006,354:2783-2793
6. 廖二元. 内分泌学. 北京:人民卫生出版社,2007. 第 2 版. 648-649

Notes

第十一章　甲状腺结节

要点：

1. 高分辨率超声检查是诊断和评估甲状腺结节的首选方法。

2. 甲状腺结节最主要的是良恶性的评估，FNAB 是术前评估甲状腺结节良恶性敏感度和特异度最佳的手段。

3. 多数良性甲状腺结节不需要治疗，只需定期随诊。少数情况下，可选择手术治疗、TSH 抑制治疗等手段。

甲状腺结节（thyroid nodules）是指甲状腺细胞在局部异常增生所引起的一个或多个组织结构异常的团块。超声检查是确定甲状腺结节简便而重要的手段。触诊能够触及的结节、但超声未能证实，也不能诊断为甲状腺结节。

甲状腺结节很常见。一般人群中通过触诊的检出率为3%～7%，借助高分辨率超声的检出率可高达20%～76%。女性和老年人多发。甲状腺癌占甲状腺结节的5%～15%，所以，发现甲状腺结节后，需要评估结节的良恶性和功能，以便进行合理的治疗。

【病因和发病机制】 甲状腺结节分为良性和恶性两大类。多数甲状腺结节病因不清。良性甲状腺结节包括：甲状腺良性腺瘤，结节性甲状腺肿，甲状腺囊肿如腺瘤退行性变和陈旧性出血所致的囊肿、先天性甲状舌骨囊肿和第四鳃裂残余所致的囊肿，局灶性甲状腺炎如亚急性甲状腺炎恢复期、慢性淋巴细胞性甲状腺炎出现的结节，手术后或^{131}碘治疗后甲状腺残余组织的瘢痕和增生，碘摄入量过多或不足、食用致甲状腺肿的食物、或药物等，致甲状腺滤泡上皮细胞增生，形成的增生性结节。

【病理】 甲状腺腺瘤是由滤泡细胞构成的孤立性有包膜的结节，滤泡细胞排列结构不同于周围组织。腺瘤性结节无界限明确的包膜，其结构与周围腺体相似。乳头状腺瘤罕见。Hürthle 细胞腺瘤由含有嗜酸性染色特性的滤泡细胞构成。结节生长超过血液供养，则发生囊肿样变。滤泡性腺瘤侵袭包膜和血管浸润是恶性特征，但只能以整个结节进行组织学检查时才能做出判断。

【临床表现】 大多数甲状腺结节在体检中发现，没有临床症状。部分患者由于结节压迫周围组织，出现声音嘶哑、压迫感、呼吸或吞咽困难等压迫症状。结节内出血能引起急性疼痛和结节增大。合并甲状腺功能异常时，可出现相应的临床表现。

【实验室和辅助检查】

（一）血清 TSH

如果 TSH 减低，提示结节可能分泌甲状腺激素，需进一步检测 FT_3/TT_3 和 FT_4/TT_4，并做甲状腺核素扫描，检查结节是否具有自主功能。有功能的结节恶性的可能性小。如果血清 TSH 增高，提示存在甲状腺功能减退，需要进一步测定 FT_4/TT_4、甲状腺自身抗体并行甲状腺细针穿刺抽吸活检（fine needle aspiration biopsy，FNAB）。

（二）甲状腺超声

高分辨率超声检查是评估甲状腺结节的首选方法，可以确定甲状腺结节的大小、数量、位

置、质地(实性或囊性)、形状、钙化、血供和与周围组织的关系等,同时可以评估颈部区域淋巴结情况。癌性征象包括:结节边缘不规则、实性低回声、微钙化、血供丰富紊乱等,一般认为纯囊性或呈海绵状改变的结节为良性结节。

(三) 甲状腺核素扫描

受显像仪分辨率所限,甲状腺核素显像适用于评估直径>1cm 的甲状腺结节。在单个(或多个)结节伴有血清 TSH 降低时,甲状腺 ^{131}I 或 ^{99m}Tc 核素显像可判断结节是否有自主摄取功能("热结节")。"热结节"绝大部分为良性,一般不需做 FNAB。

(四) FNAB

是术前评估甲状腺结节良恶性敏感度和特异度最好的方法。FNAB 有助于减少不必要的甲状腺结节手术,并帮助确定恰当的手术方案。直径>1cm 的甲状腺结节,均可考虑 FNAB 检查。直径<1cm 的甲状腺结节,如存在下述情况,可考虑超声引导下 FNAB,如超声提示结节有恶性征象;伴颈部淋巴结超声异常;童年期有颈部放射线照射史或辐射污染接触史;有甲状腺癌或甲状腺癌综合征的病史或家族史;^{18}F-FDG PET 显像阳性;或伴血清降钙素(calcitonin,Ct)水平异常升高。超声引导下 FNAB 可以提高取材成功率和诊断准确率。

(五) 甲状腺球蛋白(thyroglobulin,Tg)

是甲状腺产生的特异性蛋白,由甲状腺滤泡上皮细胞分泌。多种甲状腺疾病可引起血清 Tg 水平升高,因此血清 Tg 不能鉴别甲状腺结节的良恶性。

(六) 降钙素(Ct)

由甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)分泌。血清 Ct>100pg/mL 提示甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer,MTC)。血清 Ct 升高但不足 100ng/mL 时,诊断 MTC 的特异性较低。

(七) CT 和 MRI

在评估甲状腺结节良恶性方面,CT 和 MRI 并不优于超声。甲状腺结节术前可行颈部 CT 或 MRI 检查,显示结节与周围组织的关系。

【诊断和鉴别诊断】 高分辨率超声检查是诊断和评估甲状腺结节的首选方法。对触诊怀疑、或是在 X 线、CT、MRI 或 ^{18}F-FDG-PET 检查发现的甲状腺结节,均应行颈部超声检查已明确甲状腺结节的存在。甲状腺结节的鉴别诊断最主要的是良恶性的鉴别,FNAB 是术前评估甲状腺结节良恶性敏感度和特异度最佳的手段。

下述病史和体格检查提示甲状腺癌的危险因素:①童年期头颈部放射线照射史或放射性尘埃接触史;②全身放射治疗史;③有分化型甲状腺癌、甲状腺髓样癌或多发性内分泌腺瘤病 2 型、家族性多发性息肉病、某些甲状腺癌综合征的既往史或家族史;④男性;⑤结节生长迅速;⑥伴持续性声音嘶哑、发音困难,并排除声带病变(炎症、息肉等);伴吞咽困难或呼吸困难;⑦结节形状不规则、与周围组织粘连固定;⑧伴颈部淋巴结病理性肿大。

【治疗】 多数良性甲状腺结节不需要治疗,只需定期随诊。必要时可作甲状腺超声检查和重复甲状腺 FNAB。如有压迫症状可选择手术治疗,甲状腺功能正常的增生性结节或结节性甲状腺肿,可应用左甲状腺素,抑制 TSH,6~12 个月无效即应停药。有功能的热结节,可选择放射性碘治疗、抗甲状腺药物或手术治疗。

【预后】 良性甲状腺结节预后良好。恶性甲状腺结节中 90% 以上的甲状腺癌为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer,DTC)。大部分 DTC 进展缓慢,近似良性病程,10 年生存率很高。某些组织学亚型的 DTC 和低分化型甲状腺癌发生率低,但容易侵袭和远处转移,复发率高、预后相对较差。

(单忠艳)

推荐阅读文献

1. Schlumberger M. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Williams' Textbook of Endocrinology, 10th ed,

Notes

Philadelphia:WB Saunders. 2003

2. American Thyroid Association(ATA)Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2009, 19: 1167-1214

3. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Association of Medical Endocrinologists, and EuropeanThyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocr Pract. 2010, 16 Suppl 1:1-43

Notes

第十二章　皮质醇增多症

要点：

1. 皮质醇增多症，也称库欣综合征，是一组因下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴调控失常，肾上腺皮质分泌过多糖皮质激素而导致的临床综合征。

2. 库欣综合征的临床表现主要是因糖皮质激素长期过多分泌所致蛋白质、脂肪、糖、电解质代谢严重紊乱并伴有多种其他激素分泌异常。包括向心性肥胖、满月脸、多血质外貌、紫纹、高血压、继发性糖尿病、骨质疏松、造血系统改变和电解质及酸碱平衡紊乱等症状。

3. 库欣综合征按其病因主要分为促肾上腺皮质激素（ACTH）依赖性和非依赖性两大类。其中，ACTH依赖性库欣综合征包括：库欣病，异位ACTH综合征和异位CRH综合征。ACTH非依赖性库欣综合征则包括肾上腺皮质腺瘤或皮质癌，肾上腺皮质结节样增生，原发性色素性结节性肾上腺病或增生不良症（PPNAD）和大结节性肾上腺皮质增生（MAH）。此外，外源性糖皮质激素过多等其他原因亦可导致库欣综合征的发生。

4. 库欣综合征的诊断应在病史和临床表现基础上，通过包括24小时尿游离皮质醇（F）、午夜唾液或血F、过夜1mg地塞米松试验及经典小剂量地塞米松抑制试验在内的实验室检查来确立。大剂量地塞米松抑制试验、岩下静脉窦插管采血、B超、CT、MRI及^{131}I胆固醇扫描等功能试验和影像学及同位素检查方法的综合应用有助于库欣综合征的进一步病因探寻及定位诊断。

5. 库欣综合征治疗取决于病因。ACTH依赖的库欣综合征首选经蝶微腺瘤摘除术，不能手术或手术失败可行垂体放疗、双侧肾上腺切除或药物治疗。原发性肾上腺增生、腺瘤或癌肿则首选肾上腺病变切除，无法切除者予以药物治疗。异位ACTH综合征治疗也以手术切除原发肿瘤为最佳，但未能定位且激素过多症状严重者也可姑息性切除双侧或单侧肾上腺。

皮质醇增多症是一组因下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴调控失常，肾上腺皮质分泌过多糖皮质激素而导致的以向心性肥胖、满月脸、多血质外貌、紫纹、高血压、继发性糖尿病和骨质疏松等症状为表现的临床综合征，包括垂体或者垂体外分泌ACTH的肿瘤、肾上腺皮质肿瘤或结节以及外源性糖皮质激素过多。为纪念Harvey Cushing教授于1912年首次诊断垂体嗜碱性微小腺瘤所引起皮质醇增多症，也称库欣综合征（Cushing syndrome）。库欣综合征可在任何年龄发病，但多发于20～45岁，成人多于儿童，女性多于男性，男女比例约为1∶3～8。

【分类与病因】　库欣综合征按其病因可分为促肾上腺皮质激素（ACTH）依赖性和非依赖性两大类。

1. ACTH依赖性库欣综合征　指下丘脑-垂体或垂体以外的某些肿瘤组织分泌过量ACTH和（或）促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）引起双侧肾上腺皮质增生并分泌过量糖皮质激素。包括垂体性库欣综合征即库欣病（Cushing disease）、异位ACTH综合征和异位CRH综合征。由

于过量ACTH的长期刺激,双侧肾上腺皮质多呈弥漫性增生,以肾上腺束状带细胞增生肥大为主。

(1) 库欣病:最常见,由垂体分泌过量ACTH引起,约占库欣综合征的65%~75%。绝大多数为垂体ACTH腺瘤,极少数垂体ACTH瘤可向颅内其他部位及远处转移。根据腺瘤大小,可分为微腺瘤(直径<10mm;50%直径≤5mm)或垂体巨腺瘤(直径>10mm)或促肾上腺皮质激素细胞弥漫性增生。

(2) 异位ACTH综合征:指垂体以外的肿瘤组织分泌过量的有生物活性的ACTH或ACTH类似物,刺激肾上腺皮质增生,分泌过量糖皮质激素、盐皮质激素及性激素并引起一系列症状,约占库欣综合征的15%。国外文献报道最多见的病因为肺部或支气管肿瘤,约占50%,其次分别为胸腺及胰腺肿瘤,各约占10%,还可有甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、胃肠道及生殖系统、前列腺等部位的肿瘤。

(3) 异位CRH综合征:是由于肿瘤异位分泌CRH刺激垂体ACTH细胞增生,ACTH分泌增加。

2. ACTH非依赖性库欣综合征 指肾上腺皮质肿瘤或增生导致自主分泌过量糖皮质激素,主要为肾上腺皮质腺瘤和腺癌,分别占库欣综合征的10%和6%,且多为单侧。双侧肾上腺皮质腺瘤罕见,可为一侧优势一侧为无功能腺瘤,也可为两侧皆为功能性腺瘤。肾上腺皮质腺瘤或癌自主分泌过量糖皮质激素致血皮质醇升高,并抑制下丘脑CRH和垂体ACTH细胞分泌,血ACTH水平通常较正常减低,腺瘤以外同侧肾上腺及对侧肾上腺皮质萎缩。肾上腺皮质结节样增生少见,仅占库欣综合征的1%以下,包括原发性色素沉着性结节性肾上腺皮质病,ACTH非依赖性大结节样肾上腺增生(AIMAH)和抑胃肽依赖性库欣综合征等。

原发性色素沉着结节性肾上腺皮质病(primary pigmented nodular adrenocortical disease, PPNAD)为一罕见的库欣综合征类型,以双侧肾上腺皮质多发性自主分泌的色素沉着的结节及结节间皮质组织萎缩为特征。发病年龄早,临床症状轻,通常与Carney综合征相关联,约25%的Carney综合征病人可有PPNAD发病,Carney综合征为一复杂的临床症群如黏液瘤、点状色素沉着、内分泌腺功能亢进等(表7-12-1),因Carney于1985年首先诊断此病而获名。此病一半为家族性聚集,呈显性遗传,45%的家系及散发病人的致病基因为cAMP依赖性蛋白激酶Aα调节亚基(PPKAR1A)基因突变。PPNAD双侧肾上腺可正常或稍大,切面显示肾上腺皮质散在的色素性小结节,大小1~3mm不等,颜色从棕黄色到黑褐色,也可深入皮髓质交界处甚至肾上腺周围脂肪组织。镜下为结节内细胞呈圆形或多角形,排列致密,胞浆丰富呈嗜酸性,内含嗜碱性色素颗粒即脂褐素,免疫组化显示富含各种产生激素的细胞内酶,结节间的皮质细胞明显萎缩。

表7-12-1 库欣综合征的分类

ACTH依赖性库欣综合征	肾上腺皮质结节样增生
库欣病(垂体依赖性)	原发性色素性结节性肾上腺病或增生不良症(PPNAD)
异位ACTH综合征	大结节性肾上腺皮质增生(MAH)
异位CRH综合征	抑胃肽依赖性库欣综合征
ACTH非依赖性库欣综合征	其他类型库欣综合征
肾上腺皮质腺瘤或肾上腺皮质癌	

AIMAH发病率低,为ACTH非依赖性,双侧肾上腺呈皮质结节样增生,但结节明显较PPNAD为大,因而肾上腺也明显为大,病因未明,但已发现抑胃肽(GIP)、精氨酸加压素(AVP)、β2-肾上腺素能受体在肾上腺异常表达。具库欣综合征的典型临床表现。大剂量地塞米松抑制试验不能被抑制,血浆ACTH水平低。影像学示双侧肾上腺显著增大,单一或多个大结节。

3. 其他类型库欣综合征 医源性库欣综合征为长期服用较大剂量外源性糖皮质激素所致。

其他还异位肾上腺库欣综合征、儿童库欣综合征、应激性库欣综合征和糖皮质激素受体病、糖皮质激素过度敏感综合征等。儿童库欣综合征较少见，男女儿童发病率相等，10 岁以上患儿多为增生，小于 10 岁者多为肿瘤。生长发育往往受抑制，生长缓慢，骨骼发育延迟。多伴雄激素过多体征，生长短暂过速，且可出现男性化征象，如面部痤疮、多毛、性早熟等。

【临床表现】 主要是因糖皮质激素长期过多分泌所致蛋白质、脂肪、糖、电解质代谢的严重紊乱并伴有多种其它激素分泌异常。主要临床表现有肥胖、高血压、继发性糖尿病、向心性肥胖、肌肉萎缩、多毛、月经失调、性功能障碍、紫纹、满月脸、骨质疏松、痤疮和色素沉着、水肿、头痛、伤口不愈等。儿童常见为体重增加和生长发育迟缓，成人出现男性女性化或女性男性化时应怀疑肾上腺皮质癌。

1. **向心性肥胖** 多为轻到中度肥胖，初可表现为均匀肥胖，但随病程进展，肥胖渐呈向心性分布，典型的向心性肥胖是指头面部、颈后部、锁骨上窝及腹部脂肪沉积增多，但四肢(包括臀部)正常或消瘦，呈现特征性的满月脸、鲤鱼嘴、水牛背、锁骨上窝脂肪垫和悬垂腹，而四肢相对瘦小。

2. **蛋白质代谢障碍** 皮质醇促进蛋白质分解加速，合成减少，因此机体长期处于负氮平衡状态。表现为面部红润、皮肤菲薄，皮下毛细血管清晰可见，呈多血质面容。皮肤弹力纤维断裂，形成宽大、梭形的紫色裂纹。紫纹多见于腹部、大腿内外侧、臀部等处，与皮肤张力增加、蛋白过度分解有关。典型的紫纹对库欣综合征的诊断有较高价值。

3. **糖代谢异常** 半数有糖耐量异常，20% 可出现显性糖尿病。高皮质醇血症使糖异生作用增强，并可对抗胰岛素降血糖的作用，引起糖耐量异常，胰岛素相对不足。部分患者可出现多饮、多尿、多食。

4. **高血压** 糖皮质激素有潴钠排钾作用，使机体总钠量明显增加，血容量扩张，通过激活肾素-血管紧张素系统，增强心血管系统对血管活性物质包括儿茶酚胺、血管加压素和血管紧张素Ⅱ的正性肌力和加压反应，抑制血管舒张系统，使得血压上升并有轻度水肿。约 80% 库欣综合征患者有高血压症状。高血压通常为持续性，收缩压和舒张压均有中度升高。

5. **性功能改变** 库欣综合征患者性腺功能均明显减退。因其不仅直接影响性腺，还对下丘脑-垂体的促性腺激素分泌有抑制作用。在女性可引起痤疮、多毛、月经稀少、不规则甚至闭经不育，男性可有阳痿、性欲减退、睾丸缩小变软等。

6. **肌肉骨骼** 四肢肌肉可有萎缩。晚期多见骨质疏松，患者可有明显的骨痛，X 线平片可见脊椎压缩性骨折，多发性肋骨骨折等，是由于糖皮质激素抑制骨基质蛋白形成，增加胶原蛋白分解，抑制维生素 D 的作用，减少肠道钙吸收，增加尿钙排泄等有关。

7. **造血系统改变** 皮质醇刺激骨髓造血，红细胞计数和血红蛋白含量升高，加之病人皮肤菲薄，故呈多血质外貌。糖皮质激素可破坏淋巴细胞和嗜酸性粒细胞，并使中性粒细胞释放增多，故血中中性粒细胞增多而淋巴细胞和嗜酸性粒细胞减少。

8. **电解质及酸碱平衡紊乱** 一般少见。异位 ACTH 综合征或肾上腺癌由于皮质醇分泌显著增多，同时弱盐皮质激素分泌增加，可有严重低血钾、碱中毒、尿钙增多等。

9. **其他** 可有神经精神障碍、皮肤色素沉着、感染易感性增加等。约半数库欣综合征可有精神状态的改变，轻者表现为失眠，注意力不集中，情绪不稳定，少数表现为抑郁与狂躁交替发生。异位 ACTH 综合征，由于肿瘤大量分泌 ACTH、β-LPH 和 N-POMC 等，多有明显的皮肤色素沉着，具有一定的临床提示意义。大量的皮质醇分泌可抑制机体的免疫功能，中性粒细胞向血管外炎症区域移行能力减弱，自然杀伤细胞数目减少，功能受抑制，患者多易合并各种感染。部分患者可有眼结膜水肿甚或轻度突眼。

【实验室检查】

1. **24 小时尿游离皮质醇测定** 正常成人 24 小时尿游离皮质醇排出量为 47 ~ 110μg/24h

Notes

(130~304nmol/24h),平均值为75±16μg/24h(207±44nmol/24h)。反映同期血循环中游离皮质醇(非结合状态)的指标。与血浆皮质醇检测的是总皮质醇(结合和非结合状态)不同,UFC的测定不受皮质醇结合球蛋白(CBG)波动的影响。尿肌酐值有助对尿液收集准确性的评价,从而排除假阴性结果。库欣综合征24小时尿游离皮质醇大多明显高于正常。在过度皮质醇分泌状态下,若肾小球滤过率小于30ml/min,尿中皮质醇排泄减少。肾上腺皮质癌表现为皮质醇增多症者,90%以上尿液游离皮质醇在200μg/24h以上,而正常人应低于100μg/24h。

2. 血皮质醇测定及昼夜节律变化　正常人血皮质醇具明显的昼夜周期波动,以早晨6~8时为最高,平均值为10±2.1μg/dl(276±58nmol/L),下午4时平均值为4.7±1.9μg/dl(138±52nmol/L),至午夜12时最低,平均值为3.5±1.2μg/dl(97±33nmol/L)。库欣综合征血皮质醇昼夜节律消失,表现为早晨血皮质醇水平正常或轻度升高,而下午4时或晚12时不明显低于清晨值。午夜血皮质醇若小于1.8μg/dl(50nmol/L)基本可排除库欣综合征。若大于7.5μg/dl,诊断库欣综合征的敏感性和特异性大于96%。

3. 血ACTH测定　正常晨6:00~8:00时血ACTH小于60pg/ml(小于14pmol/L)。正常时垂体ACTH的分泌昼夜变化很大,午夜24:00最低,晨6:00最高,可相差一倍。ACTH瘤时垂体呈自律性,不再受下丘脑调控,昼夜节律随之消失。血ACTH水平对库欣综合征病因诊断有重要价值。一日中最具鉴别意义的是午夜ACTH,若大于22pg/ml提示ACTH依赖性库欣综合征。单独血ACTH水平不能明确鉴别垂体性库欣和异位ACTH综合征,但若>200pg/ml(40pmol/L),提示异位ACTH综合征。而在ACTH非依赖性Cushing综合征中,肾上腺增生者血ACTH多轻度高于正常,肾上腺肿瘤者常偏低或无法检测出[<2pmol/L(10pg/ml)]。许多肿瘤如肺癌、甲状腺癌、胰癌、胸腺癌、类癌等的癌细胞可分泌大量ACTH或其前体物质即“大ACTH”或阿黑皮素原(POMC)。大ACTH释放后迅速裂解成小ACTH和β-LPH。POMC具有免疫活性而生物活性差,引起的临床症状往往不明显。故若血ACTH值>200pg/ml而临床库欣症状不显著,应疑诊异位性分泌,需定位诊断。

4. 血电解质及血气分析　可低血钾性碱中毒,尤常见于异位ACTH综合征和肾上腺腺癌和肾上腺皮质大结节增生患者。

5. 1mg过夜地塞米松抑制试验(DST)　可作为门诊病人的有效筛选试验。方法为午夜一次口服地塞米松1mg,正常反应是次晨8:00~9:00血浆皮质醇抑制到5μg/dl以下。

6. 小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)　是库欣综合征的定性诊断试验。方法为每6小时口服地塞米松0.5mg,共两天,目前LDDST主要用于24h皮质醇分泌均衡的患者,尤其用于鉴别假性库欣综合征,如可抑制,则为假性库欣综合征。如需决定是ACTH依赖性的还是非依赖性的,应同时测定血浆ACTH和皮质醇。如血浆ACTH>50pg/ml,皮质醇分泌为ACTH依赖性,则患者有库欣病、垂体或下丘脑病变,或异位的分泌ACTH病变。如血浆皮质醇升高(>50μg/dl)而ACTH呈低水平(<5pg/ml),则皮质醇分泌是ACTH非依赖性的,很可能是腺瘤型皮质醇症或腺癌。血浆ACTH和皮质醇测定的最佳时间为凌晨0:00~2:00(水平最低)。

小剂量地塞米松1~2mg口服后,次日血F值降低<50%者属Cushing综合征。午夜一次地塞米松抑制试验血皮质醇水平抑制到5μg/dl(138nmol/L)可以基本排除Cushing综合征,近来建议此临界点降至1.8μg/dl(50nmol/L)能显著提高试验的敏感性,特别是在中度皮质醇增多症患者。该试验存在一定的限制性,如在CBG增高、假性库欣状态者。偶尔正常人皮质醇也可无法抑制到该水平。午夜1mg地塞米松抑制试验因其操作简便及低成本对门诊病人进行筛查有一定优势。经典的两天法也可作为一线筛查试验。地塞米松吸收减少、因药物使地塞米松在肝内代谢加快(巴比妥酸盐、苯妥英、卡马西平、利福平、甲丙氨酯、氨鲁米特与甲喹酮)、CBG浓度增加(口服雌激素与怀孕)和假性库欣状态可干扰试验结果。

Notes

7. 大剂量地塞米松抑制试验(HDDST)　方法为每6小时口服地塞米松2mg,共2天,测定

服药后血皮质醇及24小时尿游离皮质醇。如皮质醇能被抑制50%以上，则可诊为垂体性库欣病，而肾上腺肿瘤、皮质癌或异位ACTH分泌综合征则多不能达到满意的抑制。血浆皮质醇值越高者对HDDST反应越差，极少数患者对地塞米松抑制试验产生矛盾反应。

8. CRH兴奋试验　多在晚8时进行，此时ACTH和皮质醇处于低水平，静脉推注hCRH 1μg/kg，分别于注射前后0、15、30和60分钟采血，测定ACTH和皮质醇值。正常状态下ACTH在15分钟达峰值，为基础值的2～4倍，皮质醇在30～60分钟达峰值。库欣病者基础ACTH值较高，且能被CRH兴奋，注射CRH后ACTH升高超过50%。腺瘤患者自主分泌大量血皮质醇，反馈抑制垂体，ACTH基础值低于正常人，注射CRH后升高小于50%。异位ACTH综合征ACTH基础值较高，但不受CRH影响。

9. 定位检查

1）肾上腺B超：可发现肾上腺增生或肿瘤。

2）垂体和肾上腺CT或磁共振成像（MRI）：用于定位诊断。肾上腺部位病变，CT检查较为敏感，而垂体部位病变，则以MRI检查为佳。库欣病垂体瘤多为胃腺瘤即直径小于1cm，影像学上有直接征象和间接征象。直接征象在CT上为腺瘤，平扫图像为低密度影，造影后强化延迟因而表现为垂体前叶内类圆形边界清楚的低密度影，少数早期强化者也可为等甚或少高密度影。MRI平扫图像通常为T1WI低信号，T2WI高信号，动态增强扫描可提高检出率。间接征象包括垂体增大，高径大于正常值，垂体上缘不对称隆起，垂体柄倾斜偏移，鞍底骨质变薄、倾斜下陷等。

肾上腺CT扫描可显示大小和形态，肾上腺增生患者的CT表现为肾上腺内外支弥漫性增厚和拉长，10%～20%皮质结节增生表现为双侧肾上腺多发性结节。肾上腺腺瘤则表现为界限清晰、质地均匀的直径<2cm的圆形实质肿块，常伴对侧肾上腺萎缩。肾上腺皮质癌引起的皮质醇增多症，男女比例无明显差异，可发生于任何年龄。CT常显示形态不规则的肿瘤，内部有坏死或钙化，不规则增强，有的可出现转移灶。超声可有效识别肾上腺肿块。诊断率可达87%，假阴性率12%。病理检查也难以鉴别肾上腺肿瘤的良、恶性，免疫组织化学试验尚无特异进展。

3）放射性核素碘化胆固醇肾上腺扫描：诊断准确率可达80%以上，胆固醇呈两侧浓集者提示肾上腺皮质增生，浓集仅局限于一侧提示肾上腺腺瘤，腺癌患者两侧均不显影或病变侧不显影而正常侧显影。

4）岩下静脉窦插管测定ACTH：经岩下静脉窦（inferior petrosal sinus）导管采血测定中心及外周血ACTH浓度对库欣综合征病因鉴别及肿瘤定位有重要意义。若岩下窦与外周静脉同时采样，库欣病患者两者ACTH值呈明显浓度梯度，可用来鉴别库欣病及异位ACTH综合征。鉴于ACTH分泌呈间歇性，为提高诊断敏感度，测完基础值后常用CRH兴奋促使ACTH分泌。岩下窦与外周血ACTH比值≥2可以确认为库欣病，若以两者比值≥2或CRH兴奋后比值≥3作为确认库欣病的标准，则敏感性为96%，特异性为100%。而异位ACTH分泌肿瘤则没有这种表现，可以此鉴别。但垂体发育不良或岩下窦血管丛异常分布有时会导致试验结果假阴性，而异位ACTH综合征的患者有时会出现假阳性。总结岩下窦导管采血法测定基础及CRH刺激后ACTH浓度的诊断准确率为95.4%。以双侧岩下静脉窦的ACTH差值（IPSG）大于1.4为标准时则认为腺瘤偏侧生长，可正确定位83%的垂体微腺瘤，而MRI仅达72%。双侧岩下静脉窦插管及取样（IPSCS）是一种创伤性的检测方法，其准确性与操作者的经验技术有关。

【诊断与鉴别诊断】　库欣综合征临床症状多样，除典型临床表现外，出现下列情况时也应筛查库欣综合征：①出现与年龄不符的症状（如高血压和骨质疏松）者；②出现多种和进行性发展症状提示库欣综合征可能者；③身高百分位数减低而体重增加的儿童；④合并肾上腺意外瘤者。诊断包括功能诊断即确定是否为皮质醇增多症，依赖于皮质醇的过度分泌及不被地塞米松试验所正常抑制；病因诊断即明确是ACTH依赖性还是ACTH非依赖性库欣综合征，定位诊断即

Notes

明确病变部位是在垂体、垂体以外其他组织起源肿瘤还是肾上腺本身。

库欣综合征的诊断包括详细的病史资料，仔细的体格检查，特别是注意有无向心性肥胖、满月脸、痤疮、紫纹等，实验室检查进一步证实高皮质醇血症和明确病因，并应用影像学检查确定病变部位。明确诊断库欣综合征，病人的垂体肾上腺轴功能状态的评估是至关重要的。若基础血皮质醇及24小时尿游离皮质醇增加（大于140nmol/24h或50μg/24h）、血皮质醇昼夜节律消失则提示库欣综合征存在，初步筛查可行1mg过夜地塞米松抑制试验以鉴别肥胖和抑郁患者。确诊依赖于标准小剂量地塞米松抑制试验，尿游离皮质醇水平不能抑制到25nmol/24h（10μg/d）以下或血皮质醇不能抑制到140nmol/L（5μg/dl）以下，则明确库欣综合征诊断。大剂量地塞米松抑制试验是鉴别库欣病与肾上腺腺瘤最经典的方法，通常血尿皮质醇不能被抑制者提示肾上腺腺瘤，反之为库欣病。大剂量地塞米松抑制试验抑制程度与皮质醇基础分泌有关。此外低钾血症、低氯血症、代谢性碱中毒的存在，常提示异位ACTH的分泌，诊断依据为基础ACTH增加、大剂量地塞米松抑制试验不被抑制和岩下静脉窦和外周静脉ACTH比值小于1.5。继而采用B超、CT、MRI及^{131}I胆固醇扫描对库欣综合征作出影像学的定位诊断。但即使是高效、增强、薄层CT也仅能探查到1/3～1/2的垂体瘤，且假阳性率约为10%。加之垂体及肾上腺可能存在无功能瘤，因此影像学检查不能替代功能检测。尽管近年来血尿皮质醇和ACTH测定方法的准确性得到提高，但由于库欣综合征本身因素，没有一种试验的特异性>95%，联合应用多种试验有助于诊断。

药物可引起高皮质醇血症，如引起皮质激素结合球蛋白（CBG）升高的药物、合成糖皮质类固醇、ACTH类似物、甘草甜素等，此外，抑郁、神经性厌食、酗酒、应激、妊娠等均会引起皮质醇升高，需注意和库欣综合征鉴别。80%严重抑郁症患者和慢性酗酒可引起假性库欣综合征，应作鉴别。在妊娠期间，血皮质醇浓度会逐渐升高，甚至可有轻度皮质醇增多症的表现，这时需和妊娠合并库欣综合征相鉴别，因为后者引起血皮质醇增高的程度和前者相比无显著差异，两者可通过腹部MRI加以鉴别。

随着影像学技术的提高，意外发现的肾上腺部位的肿瘤越来越多，通常对于意外瘤的处理原则是首先判定其有无分泌功能，若有分泌功能，应行手术切除，以避免今后可能引起的内分泌紊乱。其次，可根据肿瘤体积的大小来决定是否进行手术。通常体积较大（直径>3cm）的肿瘤恶性可能性较大，应行手术切除，而体积较小又无分泌功能的肿瘤可随访观察，但上述两点均非绝对。

【治疗】 库欣综合征治疗取决于其病因。ACTH依赖的库欣综合征首选经蝶行微腺瘤摘除术，不能手术或手术失败可行垂体放疗、双侧肾上腺切除或药物治疗。原发性肾上腺增生、腺瘤或癌肿则首选肾上腺病变切除，无法切除者予以药物治疗。异位ACTH综合征治疗也以手术切除原发肿瘤为最佳，但未能定位且激素过多症状严重者也可姑息性切除双侧或单侧肾上腺。

库欣综合征的药物治疗可通过控制下丘脑-垂体的ACTH合成和分泌、阻断肾上腺的异常受体、抑制肾上腺糖皮质激素的合成和分泌，以及阻断外周糖皮质激素的效应等以发挥作用，可作为控制高皮质醇血症的有效选择。

（一）库欣病的治疗

目的是切除或毁坏垂体的基本病变，纠正肾上腺皮质的高分泌状态而不引起垂体或肾上腺的损伤。针对垂体分泌过多的ACTH，目前有手术、放疗和药物三种方法。

1. 手术治疗　对明确垂体腺瘤的库欣病，首选经蝶行腺瘤切除术，其治愈率为50%～90%。术中及术后为预防出现肾上腺皮质功能减退，须补充适量皮质激素：手术当天可静脉滴注氢化可的松300mg，术后第一天静滴200mg，术后第二、第三天分别滴注150mg，第四天100mg，第五、第六天静滴50mg，以后可改为口服，醋酸可的松25～50mg或氢化可的松20～40mg。术后可能出现垂体功能减退症。

Notes

2. 放射治疗 ^{60}Co 射线、深度 γ 线或直线加速器作垂体放疗，剂量为 180～200rad/d，总剂量为 4500rad 左右。

3. 药物治疗

（1）神经调节剂：赛庚啶为 5-羟色胺拮抗剂，可抑制下丘脑释放 CRH，减少 ACTH 和皮质醇的生物合成。常用剂量为 12～24mg/天，分次服用，治疗期间若症状好转，需长期应用。对轻症库欣综合征效果可，但对重症患者效果欠佳。

溴隐亭为多巴胺受体激动剂，可使垂体前叶合成 ACTH 减少。常用剂量为 7.5～10mg/天，分次口服。但溴隐亭仅对一小部分库欣综合征患者有效。卡麦角林是另一更加有效的多巴胺受体激动剂，也可选用。

生长抑素受体类似物对多种神经内分泌肿瘤均有效。垂体 ACTH 瘤也可选用，大腺瘤者可在围术期使用，异位 ACTH 综合征者效果更显著。SOM230 是多种生长抑素受体类似物，其与 GTPγS 结合降低 ACTH 分泌的能力以及抑制 CRH 效应的能力比奥曲肽强，同时由于地塞米松会抑制 2 型受体的表达，但对 5 型受体没有影响，所以 5 型受体类似物受高皮质醇血症影响较少。

（2）皮质醇合成抑制剂：美替拉酮和氨鲁米特都是通过抑制 11β-羟化酶的活性来抑制类固醇激素的合成，但降低的皮质醇去除对 ACTH 合成和分泌的抑制，反而拮抗药物的作用。美替拉酮作用温和，副作用小，可用于治疗妊娠期库欣综合征。因为对 11β-羟化酶的抑制，美替拉酮有潜在的升高雄激素和盐皮质激素的副作用。氨鲁米特可以显著抑制胆固醇侧链的水解，可以拮抗美替拉酮升高雄激素和盐皮质激素的副作用。氨鲁米特对库欣病疗效较差，而对异位 ACTH 综合征和肾上腺源的库欣综合征疗效较好。氨鲁米特可以和放疗或者美替拉酮共同使用。常用剂量 0.75～1.5g/d，分次口服。为防止肾上腺皮质功能减退危象，服药期间酌情小剂量糖皮质激素补充。由于氨鲁米特是较强的肝酶诱导剂，使用时应注意药物协同作用。

（二）肾上腺肿瘤的治疗

1. 手术治疗

（1）肾上腺腺瘤：需行患侧腺瘤手术摘除，术中及术后需补充适量糖皮质激素。术后半年至一年对侧萎缩的肾上腺多数能够重新获得功能，少数不能恢复者终身激素替代。本病预后较好。

（2）肾上腺腺癌：发展迅速，转移较早，应尽早切除原发肿瘤并淋巴结清扫，术后药物治疗。如已有转移，应尽可能切除原发病灶和转移灶，术后加用药物治疗。本病预后不良。

术后注意肾上腺危象，应及时加大皮质激素的用量，并预备好各种抢救措施。激素的补充：单侧肾上腺切除者术中给予氢化可的松 100mg 静脉滴注，术后维持 1～2d。一侧全切一侧部分切除者，应用氢化可的松从 300mg/d 逐步减量，1 周后改为口服泼尼松，25mg/d 逐步减量到 12.5mg/d，视情况维持 2～3 周。双侧全切除者需终生服用皮质激素。

2. 药物治疗

（1）氨鲁米特：用法同肾上腺增生。

（2）米托坦（双氯苯二氯乙烷，O，P'-DDD）：为杀虫剂 DDT 的衍生物，选择性作用于肾上腺皮质网状带和束状带，抑制 11β-羟化酶和胆固醇侧链断裂酶从而抑制类固醇激素的合成，也直接破坏肾上腺皮质甚至出血坏死，同时影响皮质醇结合蛋白并改变皮质醇的外周代谢，可用于高皮质醇血症治疗，但因作用较强易发生肾上腺功能减低，必要时需要糖皮质激素替代治疗。主要用于肾上腺癌和不能手术的其他库欣综合征治疗，常用剂量为 4～10g/d，分次口服，数周至数月后改为维持量，约 2～4g/d。

（3）甲吡酮：为 11β-羟化酶抑制剂，与氨基导眠能合用疗效更佳。起始剂量为 1～2g/d，分次口服，逐渐加量至 4～6g/d。

（4）酮康唑：为咪唑类衍生物，可抑制 11β-羟化酶和 17-羟化酶/C17-20 裂合酶活性从而抑

Notes

制皮质醇合成,对肾上腺肿瘤疗效迅速,为库欣综合征最常用治疗药物之一,尤其是女性病人,有效率达到70% ~90% 。可予400 ~600mg/d,分次口服。但因其潜在的男性胎儿致畸作用,故不推荐妊娠期间服用。酮康唑还抑制 ACTH 合成所必需的 cAMP,故与其他抗糖皮质激素合成药物相比,无 ACTH 反馈升高的副作用,故长期用于异位 ACTH 综合征治疗,但应注意肝功能。

直接抑制肾上腺糖皮质激素合成的药物,肾上腺外的副作用较大,包括皮肤潮红、水肿、胃肠道反应等,所以服药过程需要严加防范。

(三)异位 ACTH 分泌综合征的治疗

1. 手术治疗 切除原发肿瘤,必要时双侧肾上腺切除以缓解症状。

2. 药物治疗

(1)激素合成酶抑制剂:用法同肾上腺肿瘤。

(2)米菲司酮(RU486):为糖皮质激素受体阻断剂,可在受体水平拮抗糖皮质激素的作用,阻断皮质醇外周效应从而缓解库欣综合征症状。常用剂量为每次 200mg,每日 2 次。其副作用包括肾上腺功能低下和因阻断皮质醇的中枢抑制而出现的 ACTH 和皮质醇升高,因不能检测外周皮质醇反应,很难监测疗效,防止副作用。长期使用米菲司酮还有神经性厌食和子宫内膜增厚的危险。

(宁 光)

推荐阅读文献

1. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海:上海科技出版社,2011,533-548
2. Nieman LK. Adrenal cortex (Chapter 234) In: Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.,2012
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill.,2012, Chapter 342
4. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2010,95(9): 4106-4113
5. Prague JK, May S, Whitelaw BC. Cushing's syndrome. BMJ. 2013,346:f 945
6. van der Pas R, de Herder WW, Hofland LJ, et al. New developments in the medical treatment of Cushing's syndrome. Endocr Relat Cancer. 2012,19(6):R205-223
7. Cao Y, He M, Gao Z, et al. Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome. Science. 2014,344(6186):913-917

第十三章　醛固酮增多症

要点：

1. 醛固酮是肾上腺皮质球状带分泌的起潴钠排钾作用的盐皮质激素。醛固酮分泌过多导致钠潴留和钾丢失，称为醛固酮增多症。其中因肾上腺皮质腺瘤或增生分泌过多醛固酮，致水钠潴留，体液容量扩增伴血压升高及肾素-血管紧张素系统受抑制者，被称为原发性醛固酮症增多症（原醛症）。其临床表现主要为高血压和低血钾等。

2. 原醛症按病因分包括分泌醛固酮的肾上腺皮质腺瘤、特发性原醛症、分泌醛固酮的肾上腺癌、原发性肾上腺皮质增生等多种亚型，并以前两型为主。

3. 原醛症的诊断分为三大步骤，即检出（或称筛查）试验、确诊试验和分型试验。检出试验主要为血浆醛固酮/肾素比值；确诊试验主要包括钠负荷试验、生理盐负荷水试验、氟氢可的松抑制试验和卡托普利激发试验，而肾上腺B超、CT或MRI影像学检查结合肾上腺静脉插管采血及地塞米松抑制试验等则是重要的分型试验方法。

4. 治疗方案的选择取决于原醛症的病因。醛固酮分泌瘤患者应首选手术治疗；肾上腺癌也应首选手术治疗；特发性原醛症患者应药物治疗为主，不应手术，药物治疗首选螺内酯；原发性肾上腺增生症患者则可考虑单侧全或次全切除术。

醛固酮（aldosterone）是肾上腺皮质球状带分泌的起潴钠排钾作用的盐皮质激素。醛固酮分泌过多导致钠潴留和钾丢失，称为醛固酮增多症（hyperaldosteronism，aldosteronism），分为原发性和继发性两类。因肾上腺以外原因致有效血容量降低，肾血流量减少并引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能亢进者，为继发性醛固酮增多症（简称继醛症）；而因肾上腺皮质腺瘤或增生分泌过多醛固酮，致水钠潴留，体液容量扩增伴血压升高及肾素-血管紧张素系统抑制者，为原发性醛固酮症增多症（简称原醛症）。本章主要讨论原发性醛固酮增多症。为纪念1955年Conn JW教授报道首例因肾上腺腺瘤所致原醛症，本症又称为Conn综合征。以往认为本病为高血压的少见病因，但近年发现符合生化诊断的原醛症甚至高达高血压人群的10%。在中国难治性高血压患者中原醛症的比例为7.8%。

【病因】 多种原因可致原发性醛固酮增多症，其临床类型与相对发病率见表7-13-1。

（一）分泌醛固酮的肾上腺皮质腺瘤（aldosterone-producing adenoma，APA）

即Conn综合征，约占原醛症的35%。单侧腺瘤多见，多为单个，体积小，直径常在2cm以内，包膜完整，切面呈金黄色，光镜下可见球状带细胞、束状带细胞和致密细胞以及球状带和束状带的杂交细胞。电镜下瘤细胞具有如同球状带细胞特征的线粒体管状嵴，若经螺内酯治疗后可发现螺内酯小体，与肾上腺腺瘤所致库欣综合征不同，醛固酮瘤的同侧和对侧肾上腺往往正常或伴结节性增生。仅10%左右为双侧或多发性腺瘤。70%的腺瘤见于女性。

（二）特发性原醛症（idiopathic hyperaldosteronism，IHA）

约占原醛症的60%。双侧肾上腺皮质球状带弥漫性或局灶性增生，超微结构基本正常，可有微小结节，典型的细胞呈现来自束状带的透明样细胞。免疫组化研究表明：这些细胞显示细

表 7-13-1 原发性醛固酮增多症按病因分型和相对发病率

类 型	相对发病率(%)
一、醛固酮分泌瘤(aldosterone-producing adenoma,APA)	35
二、特发性原醛症(idiopathic hyperaldosteronism,IHA)	60
三、分泌醛固酮的肾上腺皮质癌	<1
四、血管紧张素Ⅱ反应性肾上腺皮质腺瘤	5
五、原发性肾上腺增生症(primary adrenal hyperplasia,PAH)	<1
六、糖皮质素可抑制性原醛症(glucocorticoid-suppressible,hyperaldosteronism,GSH,又名地塞米松可抑制性原醛症(DSH),Ⅰ型家族性原醛症,FH-I)	<1
七、家族性原醛症(familial hyperaldosteronism,Ⅱ型家族性原醛症,FH-Ⅱ)	未知
八、异位醛固酮分泌性腺瘤和腺癌	罕见

胞色素 P450,11β-羟化酶和醛固酮合成酶均呈阳性。在诊断上,IHA 的生化异常比 APA 轻。患者对肾素-血管紧张素反应增强,醛固酮分泌不呈自主性。其中,单侧肾上腺结节增生性原醛症已被列为单独的原醛症病因,虽未增生,但为单侧,因而治疗原则与腺瘤相同,即需手术治疗且效果良好。本症占原醛症的 10% 左右。

(三) 分泌醛固酮的肾上腺癌

少见,约占 1%,组织学上与腺瘤甚难区分,但通常体积较腺瘤大(直径常>3cm),且瘤体内常见出血、坏死及多形核细胞,CT 和 B 超常见钙化,且易复发。除分泌醛固酮外,也可同时分泌其他皮质类固醇如醛固酮的前体物、糖皮质类固醇或性激素等。

(四) 原发性肾上腺皮质增生(PAH)

病理特征与特发性原醛症相似,表现为双侧肾上腺皮质球状带增生,其临床表现和生化改变又与醛固酮瘤相仿。此症对螺内酯治疗反应良好,且单侧或双侧切除效果显著。

(五) 家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism,FH)

分为Ⅰ型即糖皮质激素可抑制性原醛症(GSH)和家族性醛固酮增多症Ⅱ型。

1. 家族性高醛固酮血症Ⅰ型(FH-Ⅰ) 与其他类型原醛症的区别关键在于本症患者的醛固酮分泌受 ACTH 的调控,给予糖皮质激素可抑制醛固酮的分泌,达到治疗效果。发病机制为第 8 号染色体 11β-羟化酶基因与醛固酮合成酶基因形成一融合基因,融合基因的 5' 为部分 11β-羟化酶基因,3' 为部分醛固酮合成酶基因,故编码蛋白质具醛固酮合成酶活性。此融合基因在束状带表达,受 ACTH 调控。多见于青少年男性,可为家族性或散发性,家族性者以常染色体显性遗传。肾上腺常呈结节性增生,其血浆醛固酮水平与 ACTH 昼夜节律相一致。

2. 家族性原醛症-Ⅱ型(FH-Ⅱ) 凡同一家族中出现两个以上原醛症,但又不能诊断为糖皮质激素可抑制性原醛症,即可诊断。因此与 FH-I 的根本区别在于不能为糖皮质激素抑制。其肾上腺皮质病理改变可分为腺瘤、增生或癌。

(六) 异位醛固酮分泌性腺瘤或腺癌

极罕见,可发生于肾内的肾上腺残余组织或卵巢内。

【临床表现】

(一) 高血压

为最早和最常见症状,多为缓慢发展的良性高血压,血压多中度升高,约在 22.6/13.3kPa(170/100mmHg)左右,但随病程延长,血压逐渐增高,尤以舒张压明显。少数患者可呈现恶性急进性高血压。持续、长期的高血压可致心、脑、肾损害。对常用的降压药疗效不佳为其特点之一。极少数患者血压可正常,但为相对高血压,即血压较患病前明显升高。

Notes

（二）低血钾

原醛症的另一重要症状，为醛固酮过高所致，半数以上患者可出现自发性低血钾（2.0～3.5mmol/L），可仅表现疲乏无力，也可出现典型的周期性瘫痪，麻痹多累及下肢，严重者可致呼吸和吞咽困难。补钾后麻痹等症状即缓解，但常复发，且间期渐短。劳累或服用排钾利尿药可促发和加重症状。长期缺钾可致神经、肌肉、心脏及肾功能障碍。国人因盐摄入多，因而低血钾发生率较高。心电图可出现典型的低钾表现即明显 U 波，可伴 T 波增宽、降低或倒置，甚或 TU 波相连呈驼峰状，也见 Q-T 间期延长，严重者出现期前收缩或阵发性室上性心动过速甚或室颤。因醛固酮过高使肾脏排钾过多，并使肾小管上皮细胞呈空泡状变性，尿浓缩功能降低。患者可多尿及夜尿增多，尿比重低，伴口渴多饮，易并发尿路感染。

（三）其他

儿童患者可有生长发育迟缓，可能与长期缺钾等代谢紊乱有关。另外，低血钾可抑制胰岛素分泌和作用减弱，约半数患者可出现糖耐量受损，甚至可出现糖尿病。

【诊断】 美国内分泌学会于 2008 年提出原醛症诊治指南，将原醛症的诊断分为三大步骤，即检出（或称筛查）试验（detecting tests）、确诊试验（confirmatory tests）和分型试验（subtype evaluation tests）。

（一）筛查试验

血浆醛固酮（ng/dl）/肾素[ng/（ml·h）]比值（aldosterone-renin ratio，ARR）是最佳的筛查试验。下述情况需做筛查试验：①美国高血压检出评估及治疗联合委员会（JNC VI）的 2 期（160～179/100～109mmHg）和 3 期（大于 180/110mmHg）；②难治性高血压；③自发或利尿剂诱发低血钾的高血压；④肾上腺意外瘤的高血压；⑤早发（小于 20 岁）或年轻（小于 40 岁）脑血管病家族史的高血压；⑥原醛症患者患有高血压的一级亲属。

不同种族和实验室 ARR 的切点不同，多在 20～50 之间。方法为清晨起床后 2 小时，以 8:00～10:00 为最佳，不论之前如何体位，坐位 15 分钟后采血，测定血浆醛固酮水平和肾素活性。为取得稳定可靠的结果，测试前应：首先补充钾盐使血钾达正常范围；同时停用干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物，盐皮质激素受体拮抗剂如螺内酯和保钾利尿剂应停用 6 周，降压药、雌激素和非甾体类抗炎药停 2 周，中重度高血压停药危险者可选用非二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂如维拉帕米缓释片或 α-肾上腺能受体阻滞剂降压。

（二）确诊试验

常用的 4 种确诊试验为口服钠负荷试验、生理盐负荷水试验、氟氢可的松抑制试验和卡托普利激发试验。4 种试验的特异性、敏感性和可靠性并无明显差别，选择主要依医生经验、习惯及患者本身情况决定。行确诊试验时应避免干扰试验准确性的抗高血压药物和利尿剂，并将血钾维持在正常范围。

1. 口服钠负荷试验　将钠摄入量提高到 218mmol（即 12.8g 氯化钠）共 3 天，则尿钠大于 200mmol/24 小时，尿醛固酮小于 10μg/24 小时，若大于 12μg/24 小时，则提示醛固酮自主分泌，符合原醛症。须注意此试验在心功能不全、重度低血钾和严重肾功能减退等情况不宜进行，已是高钠摄入者（12g/天）者无需进行此试验。

2. 生理盐水负荷试验　过夜空腹后静卧位下 4 小时连续静脉输注 2000ml 生理盐水，正常人血醛固酮应抑制在 5ng/dl 以下，大于 10ng/dl 可诊断原醛症，若在 5～10ng/dl 之间高度怀疑，但不能确诊。试验中注意血压和心率检测，禁忌与上同。

3. 氟氢可的松抑制试验　氟氢可的松 0.1mg，q6h，连用 4 天，试验期间保持血钾正常。第 4 天上午 10:00 站立 15 分钟后采血，血醛固酮大于 6ng/dl 且肾素小于 1ng/（ml·h），原醛症诊断确立。禁忌如上。

4. 卡托普利激发试验　正常无盐负荷时卡托普利可降低血醛固酮，然原醛症者却不能，故

Notes

此试验可用于原醛症的诊断。坐位,口服卡托普利25mg 2小时后测醛固酮、肾素活性和皮质醇。原醛症者血醛固酮水平仍>15ng/dl且肾素活性抑制,而正常者下降。该试验诊断原醛症的特异性为93%,有79%的预示率。当用醛固酮/PRA的比值作为观察指标,其特异性为97%,预示率为90%。

（三）分型试验

1. 肾上腺静脉插管采血(adrenal venous sampling,AVS) 可直接采血,也可静脉推注人工合成ACTH(250μg)前后分别采血测醛固酮和皮质醇,以皮质醇为校正值,为醛固酮分泌性肿瘤定位诊断的“金标准”。推注ACTH时如优势侧与对侧大于4∶1或未推注ACTH时大于2∶1,提示优势侧为腺瘤或单侧增生;此方法有一定技术难度(尤其很难进入右侧肾静脉)且可能出现并发症(如静脉栓塞、梗阻等),但在鉴别诊断中的价值甚大。

2. 肾上腺CT或MRI显像 已成为分型诊断或定位诊断最常用的方法,尤其是分辨率的提高极大提高微小肿瘤的检出。醛固酮瘤多为单侧小于2cm的腺瘤;而特发性醛固酮增多症则多表现为两侧肾上腺增粗或结节样增粗,轻微者也可影像学正常,单侧增生所致特发性原醛症则可表现为单侧结节样增生,与腺瘤的鉴别甚难,应以AVS鉴别;皮质癌则占位更大,多在4cm以上。但应注意:微小肿瘤早期易漏诊;不典型的结节样增生如单结节较大易与腺瘤混淆;单侧结节样增生难以与腺瘤鉴别。而重要的是增生与腺瘤所致的原醛症的治疗措施完全不同,因此,不能单用肾上腺CT或MRI显像来鉴别诊断。

3. 放射性碘化胆固醇肾上腺扫描和显像 应用^{131}I或^{35}Se-6-硒-甲基胆固醇作肾上腺显像可区分APA和IHA,但在临床中已很少应用。

4. 肾上腺B超 因其无创伤和可重复,且B超显像技术及操作医师水平的提高,肾上腺B超有其独特价值。

5. 体位的刺激试验 此试验目前可作为参考而不作为诊断依据。在正常人中,直立位可激发RAS和升高血浆醛固酮水平,而各种类型原醛症者的反应不一,可用作鉴别。方法:先上午8时,卧位,采血样,测基础血浆醛固酮、皮质醇和PRA,然后在直立2~4小时后,再取血样,测上述同样指标,观察其水平的改变。在APA者,RAS被抑制,直立后肾素亦不能被刺激,故也不能刺激醛固酮增加,同时APA更加ACTH依赖,而ACTH的下降更致血醛固酮下降,因此APA时直立位醛固酮反见下降。在IHA者,球状带特发性增生,对血管紧张素Ⅱ的反应敏感性升高,直立位可使血管紧张素Ⅱ轻度增高,因而使血醛固酮也升高。但也有约10%的APA患者,因对血管紧张素有反应而使直立位时的血浆醛固酮也升高,而单侧球状带增生者通常升高。

6. 地塞米松抑制试验 主要用于糖皮质激素可抑制性原醛症即家族性高醛固酮血症Ⅰ型(FH-Ⅰ)。早发原醛症(发病年龄小于20岁)、影像学常为正常、血压难以控制,须怀疑此症。鉴别诊断为地塞米松抑制试验和基因检测。地塞米松抑制试验方法:一是午夜给予1mg地塞米松和早晨6时再给予0.5mg,8时直立位,取血测醛固酮水平;以50ng/L作为区分DSH和IHA或APA的分割点,即<50ng/L为DSH,>50ng/L则为IHA或APA。二是每日口服地塞米松2mg,数日后醛固酮降至正常,10天后血压和低血钾得以控制。其后即可转为0.5mg地塞米松治疗。

【鉴别诊断】 原发性醛固酮增多症应与其他伴有高血压和低血钾的疾病相鉴别。

1. 伴高血压、低血钾但肾素抑制的疾病 此类疾病虽有高血压低血钾但醛固酮不增加甚或减低。主要有去氧皮质酮过多所致盐皮质激素增加综合征,包括P450c11(11β-羟化酶)缺陷症、P450c17(17β-羟化酶)缺陷症等先天性肾上腺皮质增生症,全身性糖皮质激素抵抗综合征和分泌去氧皮质酮的肾上腺肿瘤等;其次是11β-羟类固醇脱氢酶缺陷,从而导致皮质醇作用于盐皮质激素受体而引发的综合征,包括先天性11β-羟化酶缺陷所致的表象性盐皮质激素过多综合

Notes

征、服用甘草或生胃酮等所致高血压和低血钾、库欣综合征等；还有 Liddle 综合征。

2. 肾素活性增加伴高血压、低血钾的疾病 此类疾病肾素过高所致，主要为肾素瘤和肾性高血压。

【治疗】 治疗方案取决于原醛症的病因。APA 者应首选手术治疗，可治愈；肾上腺癌亦应首选手术治疗；IHA 者应药物治疗为主，不应手术；PAH 者单侧或次全切除术有效。

（一）手术治疗

单侧原醛症即 APA 和单侧肾上腺结节样增生症，病变侧肾上腺切除术为首选，应首先选择腹腔镜或达·芬奇手术。为此，AVS 确定优势侧非常必要。目前不主张 APA 仅做腺瘤摘除术，因为复发率高。若以血压和血钾改善为标准，单侧原醛症的手术有效率可达 100%，若以无降压药治疗血压低于 140/90mmHg 为标准，则有效率为 35%～60%。术前应纠正低血钾并控制高血压，可补钾和口服螺内酯。

（二）药物治疗

双侧肾上腺病变主要为 IHA 导致的原醛症应首选药物治疗。同时给予低钠饮食（<80mmol/d）是药物治疗常规的辅助治疗措施。

1. 螺内酯 为首选，可与醛固酮竞争性地结合盐皮质激素受体而抑制醛固酮作用，从而纠正低血钾和高血压。因需长期服药，宜由小剂量始，如 12.5mg/天，并联合保钾降压药。目前较为妥当的治疗方案为 25～50mg/天的螺内酯联合血管紧张素转化酶抑制剂，亦可联合血管紧张素受体阻断剂如氯沙坦。螺内酯可阻断睾酮合成并拮抗雄激素或孕激素，因而会致阳痿、性欲降低、男性乳房发育或女性月经紊乱等。还可致肾功能减退，因而在肾功能减退者不可使用。因可能降低螺内酯疗效，故避免与水杨酸制剂同服；因可延长地高辛半衰期，故两药合用时应减少地高辛剂量。

2. 依普利酮（eplerenone） 为选择性醛固酮受体拮抗剂，以甲酯基取代螺内酯的 7α-乙酰硫基并增加一环氧键，从而降低了与雄激素和孕激素的结合，减少螺内酯的副作用。但尚未在中国上市。

3. 阿米洛利（amiloride） 螺内酯不耐受者可选用。可阻滞肾远曲小管和集合管上皮钠通道，促钠排泄及降低钾排出，从而起到保钾、排钠、排水的作用。初始 10～20mg/天，常需较高的有效剂量（40mg/天）。

4. 降压药 钙拮抗剂有一定的抑制醛固酮作用，主要用于血压的控制。血管紧张素转化酶抑制剂有保钾和降压作用，可与小剂量螺内酯联合治疗 IHA。血管紧张素受体阻断剂作用与血管紧张素转化酶抑制剂相似。既可单独使用，但更多是与螺内酯联合用药。

5. 糖皮质激素治疗 糖皮质激素可抑制性原醛症，予足以抑制 ACTH 分泌的最小剂量外源糖皮质激素，常用地塞米松剂量为 0.5～2mg/天。

6. 其他 如 o,p'-DDD 可应用于分泌醛固酮的肾上腺癌的治疗；阻断醛固酮合成的药物如 Trilostane（3β-羟类固醇脱氢酶抑制剂）可降低 IHA 和 APA 者的血压。

【预后】 本病的预后取决于病因的性质和诊断治疗是否及时。若为肾上腺分泌醛固酮腺瘤者早期手术，切除腺瘤可获痊愈。而其他类型者的预后决定于患者对药物的反应性、病程的长短和病情程度，若病程较短，无严重的心、脑、肾功能损害者，药物治疗可长期控制病情，预后良好；有严重并发症者，部分原醛症状和体征可获得缓解。若由肾上腺癌等引起者，若早期未及时根治者，预后不良。

（宁 光）

参考文献

1. Blumenfeld JD, Vaughan ED Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. World J Urol. 1999, 17(1):

Notes

15-21

2. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab. 2000, 85(5): 1863-1867
3. Carpenter CC, Griggs RC, Loscalzo J. Loscalzo: Cecil Essentials of Medicine (5th eds) Philadelphia: W B Saunders, 2001: 573
4. Wlson JD, Foster DW, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th eds Philadelphia: WB Saunders, 1998: 595-598

Notes

第十四章 肾上腺皮质功能减退症

要点：

1. 肾上腺皮质功能减退症分为原发性和继发性两类。由肾上腺本身的病变所致肾上腺皮质激素分泌不足和反馈性血浆ACTH水平增高者为原发性，而由下丘脑和垂体功能不良致肾上腺皮质激素不足伴血浆ACTH水平正常或降低者为继发性。

2. 原发性肾上腺皮质功能减退症病因包括：自身免疫性、感染性疾病、先天性肾上腺发育不良症等遗传性疾病以及肾上腺转移癌等其他病因；继发性肾上腺皮质功能减退症病因包括：肿瘤、感染、外伤损毁下丘脑和垂体、外源性长期给予糖皮质激素或ACTH以及自身免疫性淋巴细胞性垂体炎所致孤立性ACTH缺乏症等。

3. 慢性肾上腺皮质功能减退症临床表现为虚弱和疲乏、厌食、恶心、腹泻、肌肉痛、关节痛、腹痛和体位性眩晕等。原发性患者还具特征性的皮肤黏膜色素沉着。

4. 急性肾上腺皮质功能衰竭（肾上腺危象）：常由急性肾上腺出血、坏死或栓塞导致。也可为垂体危象所致如Sheehan综合征、垂体卒中和垂体柄损伤等引起。表现为高热、恶心、呕吐、脱水、血压下降、意识障碍等，病情严重时可危及生命。

5. 诊断应通过血浆ACTH、皮质醇等基础值测定和ACTH兴奋试验来明确垂体-肾上腺皮质轴的功能状态获得诊断。进一步采用ACTH兴奋试验和低血糖试验、肾上腺和蝶鞍的影像学检查及自身抗体检测等可确定病因和定位。

6. 肾上腺皮质功能减退症的治疗应以病因和相关疾病的治疗为基础。慢性起病者以糖皮质激素替代治疗为主；急性起病者首先是预防，一旦发生，应尽早开始静脉给予糖皮质激素，补液纠正低血容量和电解质紊乱并去除诱因。

肾上腺皮质功能减退症分为原发性及继发性两类，原发性者（Primary adrenal insufficiency）又称爱迪生病（Addison's disease）。主要由肾上腺本身的病变致肾上腺皮质激素分泌不足和反馈性血浆ACTH水平增高。继发性者主要由下丘脑和垂体功能减退致肾上腺皮质激素不足伴血浆ACTH水平正常或降低。依病程此病又可分为慢性和急性，慢性肾上腺皮质功能减退症多见于中年，急性肾上腺皮质功能减退症多继发于垂体及下丘脑病变或慢性患者在应激、手术、感染和创伤等情况下诱发。特发性者，女多见于男。

【病因】

（一）原发性肾上腺皮质功能减退症

病因主要有特发性（包括自身免疫性和多内分泌腺功能减退综合征），占65%，其次为结核，约占20%，其他原因占15%（包括先天性肾上腺皮质发育不良、肾上腺真菌感染、出血、转移癌、肉瘤和淀粉样变等）。

1. 自身免疫性肾上腺炎　可为孤立性肾上腺受累，也可为自身免疫性多内分泌腺病综合征（autoimmune polyendocrine syndrome，APS）。主要有Ⅰ型和Ⅱ型两型。Ⅰ型常儿童起病，常染色体隐性遗传，除肾上腺皮质功能减退（60%）外，还可伴有皮肤黏膜念珠菌感染（75%）、原发性甲

状旁腺功能减退(89%)、卵巢功能早衰(45%)、恶性贫血、慢性活动性肝炎、吸收不良综合征和脱发等。Ⅱ型又称斯密特(Schmidt)综合征,较Ⅰ型多见,呈常染色体显性不完全遗传。平均发病年龄约24岁,与B8、DR3/DR4相关联,还与第6对染色体的基因突变有关。常包括肾上腺皮质功能减退(100%)、自身免疫性甲状腺炎(70%)和1型糖尿病(50%),也可有卵巢早衰、恶性贫血、白癜风、脱发等。

2. 感染性疾病

(1) 肾上腺结核:虽已明显减少,但在结核病发病率高的国家和地区,仍为肾上腺皮质功能减退症的重要原因,男多于女。因为血行播散所致,故常同时伴胸腹腔、盆腔淋巴结或泌尿系统结核。常累及双侧,且皮质和髓质均严重损害,98%以上组织被干酪样肉芽肿或坏死所替代,早期,肾上腺可增大,晚期纤维化后,体积缩小,50%可有钙化。

(2) HIV感染:HIV感染者因巨细胞病毒、非典型分枝杆菌或隐球菌感染和Kaposi肉瘤侵犯而致肾上腺皮质功能减退,外周糖皮质激素抵抗亦为原因之一,而AIDS治疗药物如酮康唑或利福平等也诱发或加重肾上腺皮质功能减退。

(3) 深部真菌感染。

3. 与肾上腺皮质功能减退有关的遗传性疾病

(1) 先天性肾上腺发育不良症(congenital adrenal hypoplasia,CAH):罕见,发病率为1/12 500新生儿,可呈现下列四种类型的原发性肾上腺皮质功能减退症:①伴垂体发育不良的散发型;②常染色体隐性遗传型;③X性连锁伴垂体性性腺功能减退型;④X性连锁伴甘油激酶缺乏,精神运动性迟钝,大多伴肌萎缩和特征性面容。

(2) 肾上腺脑白质营养不良症(adrenoleukodystrophy,ALD)和肾上腺髓质神经病(adrenomyeloneuropathy,AMN):皆为性连锁隐性遗传,即X染色体上编码过氧化物酶膜蛋白的ABCD1基因突变,致极长链(大于24个碳原子)脂肪酸不能氧化而在胞内堆积使细胞死亡而致病。主要表现为肾上腺皮质功能减退和白质脱髓鞘引起的神经损伤。ALD幼年起病且进展快,AMN青年起病,缓慢。

(3) ACTH不敏感综合征:罕见,常染色体隐性遗传,以糖皮质激素和雄激素缺乏并对ACTH无反应,ACTH和盐皮质激素明显增加为特征。分为两型,家族性糖皮质激素缺乏症,为ACTH受体(MC2R)突变,可有身材高大,前额突出,与ACTH对软骨和骨骼作用过度有关。"3A"综合征或称Allgrove综合征,除糖皮质激素缺乏外,还伴无泪、贲门失弛缓和神经系统损伤如耳聋,为编码WD重复蛋白的"3A"(AAAS)基因突变所致。

(4) 胆固醇代谢异常相关遗传病和先天性肾上腺皮质增生症等。

4. 其他病因 肾上腺转移癌,常合并有肾上腺皮质功能减退症的肿瘤有乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌、黑色素瘤和淋巴肉瘤。其他罕见的病因有肾上腺淀粉样变、原发肾上腺淋巴瘤、血色病、肾上腺出血、放疗和某些药物可偶尔导致此症如氟康唑、酮康唑、氨基导眠能和米托坦等。

(二) 继发性肾上腺皮质功能减退症

包括:①垂体性肾上腺皮质功能减退症,因肿瘤、感染、外伤损毁下丘脑和垂体所致,包括垂体肿瘤、转移性肿瘤、肉瘤、淀粉样变、颅咽管瘤等;②外源性长期给予糖皮质激素或ACTH,使下丘脑-垂体的CRH和ACTH合成和分泌受抑制所致;③孤立性ACTH缺乏症多因自身免疫性淋巴细胞性垂体炎所致。

【临床表现】 肾上腺皮质减退症的临床症状和体征是由于不同程度的糖皮质激素(以皮质醇为主)和盐皮质激素(以醛固酮为主)分泌或功能不足所致。依其不足的程度和临床发病的缓急和病情程度可分为慢性、急性和危象发作。

（一）慢性肾上腺皮质功能减退症

发病隐匿，病情缓慢加重，原发性和继发性者大多表现相同，其常见临床表现和发生率包括虚弱和疲乏（100%）、厌食（100%）、恶心、腹泻（50%）、肌肉、关节和腹痛（10%）和体位性眩晕（10%）等。原发性者最具特征性的表现是皮肤黏膜色素沉着，呈棕褐色且有光泽，不高出皮面，全身性分布，以暴露及易摩擦部位更为显著，如脸、手、掌纹、乳晕、甲床、足背、瘢痕和束腰带等部位，牙龈、舌表面和颊黏膜也常有色素沉着，更为典型的是色素沉着部位间皮肤可显白斑点。但继发性者非但没有色素沉着，反而出现肤色苍白。血压偏低及体位性低血压、低血糖及低血钠，性功能减退即女性阴毛、腋毛脱落、稀疏，月经失调或闭经，男性性欲减退、阳痿等。若伴有其他疾病者（如自身免疫性甲状腺炎），可有甲减表现；下丘脑或垂体占位病变者可有头痛、尿崩症、视力下降和视野缺失等；结核性者常有低热、盗汗等。在青少年患者常可出现生长迟缓。

（二）急性肾上腺皮质功能减退和肾上腺危象

病情急甚或危及生命，常有高热、恶心、呕吐、腹痛或腹泻、脱水、血压下降、心动过速、四肢厥冷、虚脱、极度虚弱无力、反应淡漠或嗜睡甚至昏迷，但也可表现为烦躁不安、谵妄、惊厥。伴肾上腺出血者还可出现腹胁和胸背部疼痛，低血糖昏迷。其促发因素常有感染、创伤手术、分娩、过劳、大量出汗、呕吐、腹泻或突然中断激素替代治疗等。

【实验室检查】

（一）基础激素测定

1. 血浆皮质醇（F）测定　常为低下，晨间血 F≤30μg/L 可确诊为本症，≥200μg/L 可排除本症。但部分性肾上腺皮质功能减退症者血 F 可在正常范围，但肾上腺皮质的应激能力不足。

2. 血浆 ACTH 测定　对本症的诊断及鉴别诊断有重要意义，原发性者的血浆 ACTH 值明显增高，常≥22pmol/L（100pg/ml），甚至≥220pmol/L（1000pg/ml），但继发性者 ACTH 水平则明显为低或在正常低限。测定应在给予激素治疗之前或停用短效糖皮质激素一天后。

（二）ACTH 兴奋试验

诊断本症非常有效，已成为目前筛查本症的标准方法。方法：给予 Cortrosyn（一种人工合成的 ACTH 类似物）250μg，静脉注射 45 分钟后，取血测血 F，若≥200μg/L 为正常，若<200μg/L 提示垂体-肾上腺轴有功能障碍，本法不受饮食或药物的干扰，结果可靠，可应用于任何年龄患者，无明显的副作用。

（三）胰岛素低血糖试验

判定继发性肾上腺皮质功能减退症的金标准。方法是晨 10 时，静脉注射正规胰岛素 0.1～0.15U/kg，0、15、30、45、60、90 分钟采血测 ACTH 和 F，正常为血糖低于 2.2mmol/L 时，血F≥20μg/dl。

（四）常规检查

本症的异常包括正色素性正细胞性贫血、嗜酸性粒细胞以及淋巴细胞增多，轻微的代谢性酸中毒和不同程度的氮质血症。电解质异常包括原发性者的低钠高钾血症，而继发性者仅有低钠血症。

【诊断与鉴别诊断】　对具有明显的乏力、虚弱、食欲减退、消瘦、血压、血糖偏低、皮肤黏膜色素增加者，需疑及本症，无明显色素沉着者的临床表现与其他许多慢性消耗性疾病相似，故应及时进行血浆 ACTH、F 等基础值测定和 ACTH 兴奋试验明确垂体-肾上腺皮质轴的功能状态。当确定患有肾上腺皮质功能减退后，应进一步采用 ACTH 兴奋试验和低血糖试验、肾上腺和蝶鞍的影像学检查如 CT、MRI 等进一步确定病因和定位，有条件时应测定针对肾上腺、甲状腺、胰

Notes

腺和性腺的自身抗体。

【治疗】

(一) 慢性肾上腺皮质功能减退症的治疗

应教育病人及家属了解此病需终生治疗。同时在饮食上可适当增加食盐摄入。为防不测,应随身携带名卡并说明疾病,以期获得及时救治。

1. 糖皮质激素替代治疗　诊断一旦明确,应尽早给予糖皮质激素替代治疗,一般需终身补充。氢化可的松最符合生理性,但血药浓度波动大,醋酸可的松须经肝脏转化为氢化可的松,因而肝功能异常者注意。也可选用中效的泼尼松,但储钠作用弱。首先需摸索个体化的基础补充量,按病情和所测激素水平估计,以小剂量开始逐步递增法。通常宜模拟激素昼夜节律给予,即晨起床后服全天剂量的2/3,下午2~3时服另外1/3,依据症状改善程度、尿24小时F值、血压、工作和活动量等情况作适当调整。以期达到基本控制症状和最佳的生活质量。这为基础替补量,但在增加工作和活动量、感染、创伤、手术等应激时,应适当增加替代量。

2. 食盐和盐皮激素替代治疗　食盐摄入量应充分,每日至少8~10g,如有大量出汗、腹泻时,应酌加食盐摄入量。多数患者在服用氢化可的松(或可的松)和充分摄盐下即可获满意效果。但有的患者如仍感头晕、乏力血压偏低、血浆肾素活性增高,则需加服盐皮激素,可每日口服9α-氟氢可的松(9α-flμorohydrocortisone),上午8时口服0.05~0.1mg;不能口服者可用醋酸去氧皮质酮(DOCA)油剂,每日1~2mg,肌注,根据疗效调节剂量,如有水肿、高血压、低血钾、则应减量;相反,原症状改善不明显伴低血压、高血钾则适当加量。继发性肾上腺皮质功能减退一般不需要盐皮激素替代。

3. 雄性激素　多予脱氢表雄酮替代,上午1次给予25~50mg口服,监测脱氢表雄酮,浓度维持在正常年轻人的中间水平。

(二) 急性肾上腺皮质功能减退症即肾上腺危象治疗

首先是预防。已有慢性肾上腺皮质功能减退症者,在发热、手术等应激状态时应适当增加激素补充,以避免危象发生。当临床高度怀疑肾上腺危象时,在立即采血测ACTH和F后,即应开始静脉给予糖皮激素,补液纠正低血容量和电解质紊乱并去除诱因。一般肾上腺危象者的体液损失量约为总细胞外液的1/5左右,故首日应补充生理盐水2000~3000ml,可按体重6%估计。次日再依据患者症状改善程度、年龄、心、肾功能、血尿电解质和血气分析等情况酌情给予。在补液的同时,应及时给予大剂量糖皮质激素(磷酸或琥珀酸氢化可的松)100mg,然后,每6小时静脉点滴50~100mg,头24小时的总量为200~400mg。在肾功能正常时,低血钠、高血钾可在24小时后纠正。多数患者在采取上述综合措施后,病情可获得控制。此时,可将氢化可的松量减至50mg/6小时,在第4~5日减至维持量(一般在100~200mg/d)。当氢化可的松的用量在50~60mg/d以下时,常需加服9α-氟氢可的松0.05~0.2mg/d。最后逐渐过渡到日常的口服替代剂量。

(三) 肾上腺皮质功能减退症者的手术时处理

术前必须纠正水、电解质紊乱和脱水,进手术室前肌注100mg的氢化可的松,术中给予静脉点滴氢化可的松50mg/6h,术后按酌情给予氢化可的松25~50mg/6h,如有高热,血压降低或其他并发症,则应酌量增加氢化可的松量至200~400mg/d。

(四) 病因和相关疾病的治疗

如因肾上腺结核所致者,应联合抗结核治疗尤在较大剂量糖皮激素替代治疗时。如伴甲状腺、性腺功能减退者应合并甲状腺激素、性激素等治疗,但甲状腺激素替代治疗至少应在糖皮质激素治疗2周后开始,以免诱发肾上腺皮质危象。

Notes

(宁　光)

参考文献

1. Hermus AR, Zelissen PM. Diagnosis and therapy of patients with adrenocortical insufficiency. Ned Tijdschr Geneeskd. 1998, 142(17):944-949
2. Bμrke MP, Opeskin K. Adrenocortical insufficiency. Am J Forensic Med Pathol. 1999, 20(1):60-65
3. Wlson JD, Foster DW, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th eds Philadelphia: WB Saunders, 1998:618

Notes

第十五章　先天性肾上腺皮质增生症

要点：

1. 先天性肾上腺皮质增生症是因肾上腺皮质激素生物合成酶系中某一或几种酶的先天性缺陷，而致肾上腺皮质激素合成不足所致的一组疾病，呈常染色体隐性遗传。

2. CAH分类繁多，其中最常见的类型是21-羟化酶缺乏症，占90%以上，其次还有11β-羟化酶缺乏症、3β-羟类固醇脱氢酶缺陷症及17α-羟化酶缺陷症等多种类型。

3. CAH的临床和生化改变取决于缺陷酶的种类和程度，可表现为糖、盐皮质激素和性激素的水平改变，及因此而致的相应临床表现、体征和生化改变，如生殖器发育异常，钠平衡失调及血压异常等。

4. 本病诊断主要依据临床表现、生化改变和基因突变检测。对于症状轻微的非经典型患者，严格细致的体检和实验室检查，进一步结合ACTH兴奋试验有助明确诊断。后者亦是区分各种临床亚型的最好生化检验指标。

5. CAH患者可运用适量的糖或盐皮质激素替代治疗来改善患者的症状、体征和生活质量。性分化异常的纠正需依据染色体核型、内外生殖器的特点，家庭、社会、患者心理等综合因素确定。

先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia，CAH）是因肾上腺皮质激素生物合成酶系中某一或几种酶的先天性缺陷，而致肾上腺皮质激素合成不足所致的一组疾病，呈常染色体隐性遗传。肾上腺皮质激素合成不足从而减低对ACTH的负反馈抑制，ACTH分泌过多，造成肾上腺皮质增生和该酶作用前的激素和前体物过多。其临床和生化改变取决于缺陷酶的种类和程度，可表现为糖、盐皮质激素和性激素的水平改变，及因此而致的相应临床表现、体征和生化改变，如胎儿生殖器异常发育、钠平衡失调、血压改变、生长迟缓等。适量的糖或盐皮质激素替代治疗可改善患者的症状、体征和生活质量。

【分类】 与CAH发病有关的肾上腺皮质激素合成和代谢酶分属两个基因超家族即细胞色素氧化酶P450（cytochrome P450，CYP）基因超家族和短链脱氢酶基因超家族。在肾上腺皮质类固醇激素合成酶中，除3β-羟类固醇脱氢酶（3β-HSD）外，其他皆属于CYP基因超家族，而短链脱氢酶基因超家族还有17β-羟类固醇脱氢酶（17β-HSD）。CAH种类繁多，主要的疾病类型有：①21-羟化酶缺乏症（21-hydroxylase deficiency，21-OHD），又分为失盐型、男性化型及非经典型等亚型；②11β-羟化酶缺乏症（11β-hydroxylase deficiency，11β-OHD），又分为Ⅰ型（即皮质酮甲基氧化酶缺陷伴失盐型）和Ⅱ型；③3β-羟类固醇脱氢酶缺陷症（3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency 3β-HSD）；④17α-羟化酶缺陷症（17α-hydroxylase deficiency，17α-OHD），伴或不伴有17，20-裂解酶缺陷（17，20-lyase deficiency 17，20，LD）；⑤胆固醇碳链酶缺陷症（cholesterol desmolase deficiency）或称类脂性肾上腺皮质增生症（adrenal lipid hyperplasia）。21-羟化酶缺乏症最常见，占90%以上，其发病率约为1/4500新生儿；其次为11β-羟化酶缺乏症，约5%～8%，其发病率约为1/5000～7000新生儿，其他类型均罕见。各种类型的CAH的临床和生化表现见表7-15-1。

表 7-15-1　各种类型先天性肾上腺皮质增生症的病因、临床表现和生化改变

酶缺乏	亚型	外生殖器表型	生后男性化	盐平衡	增加的类固醇	降低的类固醇	缺陷酶	染色体定位	发病率	基因克隆
21-羟化酶	失盐型	女	有	失盐	17-羟孕酮 Δ4-雄酮	醛固酮 可的松	P450C21	6p	1/14 000 75%病例	已克隆
	单纯型	女性男性化	有	正常	17-羟孕酮 Δ4-雄酮	可的松	P450C21	6p	25%病例	已克隆
	非经典型	无	有	正常	17-羟孕酮 Δ4-雄酮		P450C21	6p	0.1% ~1%	已克隆
11β-羟化酶	经典型	女性	有	高血压	DOC、11-脱氧可的松(S)	可的松	P450C11	8q	1/100 000	已克隆
	非经典型	没有	有	正常	11-脱氧皮质醇、DOC	醛固酮	P450C11	8q	常见	已克隆
皮质酮甲基氧化酶Ⅱ型	失盐型	没有	没有	婴儿期失盐	18-羟皮质酮	醛固酮	P450	8q	罕见(除非在伊朗犹太人)	已克隆
3β-羟类固醇脱氢酶	经典型	男性 女性轻假男性化	有	失盐	DHEA 17-羟孕酮	醛固酮、睾酮 可的松	3β-羟类固醇脱氢酶	19	罕见	已克隆
	非经典型	无	有	正常	DHEA 17-羟孕酮	醛固酮、睾酮 可的松		19	常见	已克隆
17α-羟化酶	-	男	无	高血压	DOC、皮质酮	可的松、睾酮、DHEA	3β-羟类固醇脱氢酶	10	罕见	已克隆
17,20-裂解酶	-	男	无	正常	-	DHEA		10	罕见	已克隆
胆固醇碳链酶	脂质增生	男性	无	失盐	无	所有	P450	15	罕见	已克隆

Notes

第一节 21-羟化酶缺乏症(21-OHD)

【发病机制】 21-羟化酶缺陷使孕酮和17-羟孕酮不能转化为脱氧皮质酮和11-脱氧皮质醇,造成皮质醇和醛固酮合成障碍,皮质醇减少故对下丘脑-垂体的负反馈作用减弱而致21-羟化酶前的皮质醇前体物(包括17-羟孕酮、孕烯醇酮、17-羟孕烯醇酮和孕酮)产生过多。过多的前体物转化为肾上腺雄激素(包括脱氢表雄酮DHEA、Δ4-雄烯二酮和睾酮)。目前,对21-羟化酶缺乏症的分子遗传病因已基本明确。21-羟化酶(即P450 C21)的结构基因CYP21编码P450 C21和另一个假基因CYP21 P,均位于第6号染色体短臂(6p 21.3)邻近于编码HLA Ⅲ类抗原区的人血清补体第4成分的两个异形体(Isoform)C4B和C4A基因。CYP21和CYP21 P各含10个外显子。其外显子核苷酸序列中98%相同,内含子96%相同。致21-羟化酶缺乏症的基因突变皆为CYP21和CYP21 P之间各种类型重组或融合所致。

【临床表现】 按临床表现可分为单纯男性化型、失盐型和非经典型等三种亚型。

(一)单纯男性化型

约占21-OHD的25%,21-羟化酶不完全缺陷,可少量合成皮质醇和醛固酮,故仅表现为雄激素过多所致的男性化表现。女孩出生时外生殖器即出现不同程度的假两性畸形:阴蒂肥大、阴唇融合和尿生殖窦。此症是女性假两性畸形的最常见原因。男孩表现为同性性早熟,出生时多无症状,因持续雄激素刺激,6月龄时生长加速并性早熟,4~6岁时更甚,表现为阴茎大,出现阴毛、腋毛、痤疮、变声等,躯体高大而肌肉强健,若"小大力士",但因骨骺闭合过早,以致最终身高低于预期身高。女性常原发性闭经或月经不规则,多不育常伴多毛;男性出现小睾丸和无精子症。若能及时外源性糖皮质激素替代治疗,这些临床表现均可改善或纠正。

(二)失盐型

约占21-OHD的50%,21-羟化酶完全缺乏,表现为雄激素过多伴醛固酮缺乏和肾素活性增加症状。低血钠、高血钾和高尿钠,血容量降低,低血压,脱水和代谢性酸中毒等表现。甚或出现严重的"失盐危象",即在出生后2周内,发生低血容量、低血糖的肾上腺危象。若未及时诊断和治疗,患儿可很快出现休克甚至死亡。

(三)非经典型或称迟发型

约占25%,与经典型相比,21-羟化酶缺陷的程度较轻,故临床表现也轻。一般女婴不会出现明显的假两性畸形。其分子病因可能为基因轻微突变的纯合子或一个等位基因有严重突变而另一个等位基因仅有轻微突变的杂合子。故其临床表现差异甚大。可于任何年龄发病并逐渐加重。虽一般无外生殖器畸形,但可出现雄激素过多所致的其他男性化表现。极轻者仅能通过家系分析,基因诊断始能发现。无论有无明显的临床表现,均应通过ACTH兴奋试验才能诊断。

表7-15-2为不同亚型的21-羟化酶缺乏症的基因型及其临床表现。非经典型者可有精子数减少而致生育力降低,故建议在所有不育症患者中应筛查本症。

【诊断】 本病诊断主要依据临床表现、生化改变和基因突变检测。尤应注意症状轻微的非经典型者,细致体检发现细微症状,并对疑诊者依靠实验室检查确诊。ACTH兴奋试验可助诊断,也是区分各种临床亚型的最好生化检验指标,还可初步区分21-羟化酶缺乏症家系成员中的杂合子携带者与正常人。方法:静脉给予人工合成的ACTH(cortrosyn),剂量为新生儿100μg,2岁以下为150μg,2岁~成人为250μg;给药前、后60分钟分别测血浆17-羟孕酮和皮质醇。若ACTH兴奋后血浆皮质醇显著下降而17-羟孕酮显著增高,则诊断可确定。然非典型患者,血浆皮质醇和17-羟孕酮基础值可正常或轻度升高,兴奋后皮质醇无反应或仅轻度增高而17-羟孕酮可显著增高。另外,本病患者尿游离皮质醇、肾上腺雄激素(DHEA和Δ4-A)和17-酮类固醇排泄

Notes

表 7-15-2　21-羟化酶缺乏症不同亚型的基因型及其临床表现

亚型	两个等位基因型		临床表现	ACTH 刺激试验的反应类型
经典型	P450C21 严重缺陷 / P450C21 严重缺陷	纯合子	出生前男性化;临床表现典型	前体物显著升高(血清 17-OHP 和 Δ4-A)
非经典型	P450C21 严重缺陷 / P450C21 轻微缺陷	杂合子	有症状;晚期才出现男性化症状轻微	前体物仅中度升高
携带者	P450C21 缺陷 / P450C21 正常	杂合子	无症状	前体物水平>正常
正常	P450C21 正常 / P450C21 正常	纯合子	无症状	低水平-某些与携带者水平重叠

量增加,血浆肾素活性升高,限钠摄入后更高等。基因诊断是本病及基因携带者诊断的金标准,因此应对家系成员或疑似病例进行基因突变检测,以便作出基因诊断。

第二节　11β-羟化酶缺乏症(11β-OHD)

【发病机制】 11β-羟化酶是肾上腺皮质生物合成糖和盐皮质激素所共同需要的。人类有两种 11β-羟化酶的同工酶,即 $CYP11B_1$ 和 $CYP11B_2$,其编码产物皆为 P450 皮质酮甲基氧化酶,参与皮质醇和醛固酮的生物合成。因而,一旦基因缺陷,11-脱氧皮质醇 11 不能发生位羟化,皮质醇产生受阻,而脱氧皮质酮(DOC)11 位、18 位羟化和 18 位氧化也不能发生,则醛固酮产生受阻。皮质醇合成受阻,则反馈性 ACTH 增加,故皮质醇和醛固酮前体物质增加,并转入肾上腺雄激素合成,同时 DOC 作为一种弱的理盐激素能抑制肾素,进一步降低醛固酮。CYP11 B_1 基因突变可致皮质醇合成缺陷,产生 11β-羟化酶缺陷症而 CYP11 B_2 基因突变可致醛固酮合成缺陷。而 CYP11 B_1 基因与 CYP11 B_2 基因之间若发生交叉重组所形成的杂交基因可产生糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症。

【临床表现】 经典型 11β-羟化酶缺陷症因 DOC 增加,可出现高血钠、低血钾、碱中毒及高血容量等症状,约 2/3 的本症患者出现血压升高,同时不同程度的男性化表现。少数患者可出现盐皮质激素缺乏的表现即轻度的失盐症状,是由于 11β-羟化酶缺陷而致具利钠活性的类固醇如孕酮等堆积所致。男性化表现与 21-羟化酶缺陷症的临床表现。发生机制均相似。非经典型者的血压往往正常或轻度升高,出生时的外生殖器一般正常,女性患者在青春期前后可出现轻度阴蒂肥大、多毛和月经稀少等高雄激素血症的表现。

【实验室检查】 11β-羟化酶缺陷症的血浆 DOC 水平增高,使血浆肾素活性被抑制而降低,是本病的特征性生化改变,血浆肾上腺雄激素(包括 DHEA、Δ4-A 和睾酮)水平升高。非经典型者可没有上述生化异常,在 ACTH 兴奋试验中,血 11-去氧皮质醇和 DOC 可明显升高。

【诊断和鉴别诊断】 如临床同时出现男性化和高血压就应疑及本病,经典型病例如实验室检查发现尿 DOC、17-KS 增高,若给予糖皮质激素治疗后血压下降而尿中 DOC 和 17-KS 也同时下降则诊断即可确立,但在非经典型者,临床无明显高血压和男性化表现者,诊断较为困难,应进行 ACTH 兴奋试验和基因突变检测才能确诊。

Notes

第三节 3β-羟类固醇脱氢酶(3β-HSD)缺陷症

【发病机制】 3β-HSD 是催化相对无生物活性的 Δ5-前体物向具生物活性 Δ4-肾上腺和性类固醇转化的必需酶。它具有双重功能:3β-羟类固醇的脱氢和 3-氧类固醇的异构化作用。若缺陷,则 Δ5-孕烯醇酮不能转化为孕酮,17α-羟孕烯醇酮不能转化为 17-羟孕酮及孕酮和 Δ4-雄烯二酮,以致皮质醇、醛固酮和雄激素合成皆受阻,而 DHEA 和 Δ4-雄烯二酮等增加。本病为单基因常染色体隐性遗传性疾病。

【临床表现】

1. **经典型患者** 因肾上腺和性腺中 3β-HSD 的活性甚低,故在男性(染色体核型为 46XY)患者中,虽然肾上腺外的 3β-HSD 可使 DHEA 在外周组织中转化为活性较强的雄激素,但其男性分化仍不全而出现男性假两性畸形,表现为不同程度的小阴茎,尿道下裂,泌尿生殖窦或盲端阴道而睾丸常位于阴囊中。青春期男性多有乳房发育,这可能与 C-19 类固醇在外周转变为雌酮有关。在女性患者中则出现轻、中度的男性化(阴蒂肥大、阴唇融合等)女性假两性畸形。多数患者因醛固酮分泌不足,可伴有失盐的表现。

2. **非经典型者** 病情一般较轻,女性患者常有多毛、痤疮、月经稀少和不育等雄激素过多的表现。在多囊卵巢综合征妇女中,约有 50% 为本病,ACTH 兴奋试验有助于两者的鉴别。

【实验室检查】 本病患者的血浆 Δ5-类固醇如孕烯酮、17α-羟孕烯醇酮和 DHEA 水平升高,尿中 Δ5-类固醇的代谢产物如孕三醇和 16-孕三醇水平升高以及血浆或尿中 Δ5/Δ4-类固醇比值升高。在某些非经典型患者中,可能上述指标变化不显著,则需进行 ACTH 兴奋试验来确诊。在 ACTH 刺激后,血浆 17α-羟孕烯醇酮、DHEA 和 24h 尿中 17-KS 水平均显著升高,17α-羟孕烯醇酮/17α-OHP 比值以及 17α-羟孕烯酮/皮质醇比值均>正常均值+2SD。

【诊断与鉴别诊断】 经典型有特征性的高血压、失盐和男性化表现,及血尿生化的特征性改变,诊断较易。而非经典型的临床表现轻微,则需实验室有关检查,基础和 ACTH 兴奋下 17α-羟孕烯醇酮/17α-OHP 比值升高是重要的诊断依据。若需排除肾上腺或卵巢分泌类固醇的肿瘤,则行地塞米松抑制试验和炔诺酮试验,本病可被抑制而肾上腺或卵巢分泌性肿瘤均不受抑制,应进一步 CT 或 MRI 明确诊断。

第四节 其 他

一、17α-羟化酶/17,20 裂解酶缺陷症

【发病机制】 本病为常染色体隐性遗传,由于编码该酶的 CYP17A 基因突变而致病。CYP17A 基因为单拷贝基因,全长约 13kb,含 8 个外显子和 7 个内含子,位于第 10 号染色体的长臂(10q 24-q25)。CYP17A 基因突变有多种形式,不同突变位点所致本症的临床表现也有不同。CYP17A 基因编码 17α-羟化酶和 17,20 裂解酶,该两酶均参与肾上腺和性腺中类固醇的生物合成,基因突变使酶的活性下降或丧失,引起不同程度的肾上腺皮质醇及性激素合成下降,而盐皮质激素特别是皮质酮和 DOC 的合成增加,以致钠潴留。

【临床表现】 由于皮质醇和性激素合成受阻,而 DOC 和皮质酮增加,临床表现为血容量增加、高血压、低血钾、碱中毒及性发育异常,可轻度肾上腺皮质功能不全。男性患者可出现完全的假两性畸形,如外生殖器可为幼稚型女性,有盲端阴道、尿道下裂,但无子宫和卵巢,可有隐睾,也可见男性乳房发育。女性患者出生时性分化似无异常,但在青春期,明显性幼稚,表现为第二性征不发育、原发性闭经、无阴毛和腋毛,血 FSH、LH 水平显著升高,骨龄延迟,因而身高较高。

Notes

【实验室检查】 患者血浆 17α-羟类固醇类(包括皮质醇、11-去氧皮质醇、17α-羟孕酮、雄激素、雌激素等)水平极低或测不出,24 小时尿中 17-KS 和 17-OHCS 排泄量极少而且在 ACTH 刺激下也不增高,而血浆孕烯醇酮、孕酮、DOC、皮质酮及其 18-羟化物均增高,对 ACTH 刺激呈过强反应而受外源性糖皮质激素的抑制。血 PRA 和醛固酮水平极低,同时可伴低血钾和碱中毒。在糖皮质激素治疗后,可随着 DOC 下降而回升至正常水平。18-羟皮质酮/醛固酮的比值增高具诊断价值。

【诊断与鉴别诊断】 若临床发现男性假两性畸形或女性第二性征不发育,原发性闭经同时伴低血钾,代谢性碱中毒和低肾素性高血压,则应疑及本病。若血、尿中的激素水平发生上述改变,诊断即可确立,若表型和生化改变不典型,则应进行 ACTH 或 hCG 兴奋试验以明确诊断。ACTH 兴奋试验也有助于本病家系成员中纯合子、杂合子和正常人的鉴别。

二、StAR 缺乏症

【发病机制】 为 StAR 基因突变所致。病理特征为大量胆固醇和脂质积聚于肾上腺皮质细胞内,呈明显增生的脂肪样外貌,故又称类脂样肾上腺皮质增生症。StAR 缺乏使下游的盐、糖皮质激素和性激素均合成障碍。

【临床表现】 在新生儿或婴儿早期发病,出生时即有明显的肾上腺皮质功能不全,失盐症状明显甚至致命。男性呈幼稚性外生殖器,青春期亦不发育。女孩则可因异质的性激素类固醇合成障碍而致表现各异,甚或第二性征发育即乳房和阴毛发育,月经不规则。实验室主要表现为 ACTH 和 PRA 增加。

三、胆固醇碳链酶($P450_{SCC}$)缺乏症

【发病机制】 本病因 CYP11A 基因突变而致 $P450_{SCC}$ 蛋白活性部分和完全缺失所致,为常染色体隐性遗传性疾病。胆固醇碳链酶($P450_{SCC}$)至少包括三种功能:20,22-位羟化和 20,22 碳裂解酶作用,使胆固醇转化为孕烯醇酮。因而该酶缺陷使所有的 C-18、-19、-21 类固醇,包括盐、糖皮质激素和性激素均合成障碍,而 ACTH 和 PRA 水平明显增加。

【临床表现】 相比较于 StAR 缺乏症,该病患者起病较晚,该病患者出生时无异常,因母体的类固醇激素可通过胎盘满足胎儿的需要,出生后第二周左右出现严重的失盐表现,如昏睡、呕吐、腹泻、脱水、体重下降、低血压、低血钠、高血钾、高尿钠和代谢性酸中毒、色素沉着等。如未经及时诊断和治疗,患儿往往迅速死于肾上腺危象。临床上,主要需与可引起大量失盐的其他类型的 CAH 相鉴别。

四、先天性肾上腺皮质增生症治疗

(一) 糖皮质激素替代治疗

为各种类型 CAH 共同的主要治疗方法。给予适量的外源性糖皮质激素既可替代内源性糖皮质激素的不足又可反馈抑制 ACTH 过量分泌而减少各种前体物质的过多分泌和肾上腺皮质增生,从而达到改善症状的目的。通常选用氢化可的松口服,起始剂量应能足够抑制 ACTH,待各种生化改变和临床表现取得显著改善后,逐渐减量至维持量(一般为氢化可的松 20～40mg/d,分两次口服,应强调剂量的个体化),终身使用,但在各种应激情况下均应酌情增加剂量。

(二) 盐皮质激素替代治疗

对于伴有失盐表现的 CAH 者,必须在补充糖皮质激素同时还需要应用适量的盐皮质激素替代治疗。在适当增加每日的饮食中食盐量的同时,给予一定量的 9α-氟氢可的松(常用剂量:婴幼儿为 0.05～0.15mg/d,年长儿和成人为 0.15～0.30mg/d)。但在绝大多数失盐型 CAH 患者,成年后可停止盐皮质激素的替代治疗。

目前本症患者的激素替代疗法仍为终身性的。故应定期监测相关的生化指标、身高、血压

等,随时调整所需剂量。性分化异常的纠正需合理和审慎,应依据染色体核型、内外生殖器的特点,家庭、社会、患者心理等综合因素确定。性别确定后才进行相应的整形手术和性激素替代治疗。其他对症治疗包括降压、补钾、纠正电解质和酸碱平衡等。本症的早期诊断尤其产前诊断对 CAH 某些类型和预后至关重要。

(宁 光)

参考文献

1. White PC,Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000,21(3):245-91
2. Ritzen EM,Lajic S,Wedell A. How can molecular biology contribute to the management of congenital adrenal hyperplasia? Horm Res,2000,53 Suppl 1:34-37
3. Carpenter CC,Griggs R C,Loscalzo J. Cecil Essentials of Medicine(5th eds) philadelphia:WB Saunders,2001,568-569
4. Wlson JD,Foster DW,Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th eds philadelphia:WB Saunders,1998:598-604

第十六章 嗜铬细胞瘤

要点：

1. 肾上腺嗜铬细胞瘤是指起源于肾上腺髓质嗜铬细胞的肿瘤，是肾上腺内交感副神经节瘤。而起源于交感和副交感神经节嗜铬细胞的肿瘤则称为副神经节瘤或肾上腺外嗜铬细胞瘤。后者仅占嗜铬细胞瘤的10%左右。90%的嗜铬细胞瘤为良性。

2. 嗜铬细胞瘤临床表现复杂多变，且个体差异大，与肿瘤持续或阵发式释放大量儿茶酚胺等生物活性物质并作用于不同的肾上腺能受体有关。典型临床表现为阵发性高血压同时伴有"头痛、心悸、出汗"三联症，可伴有高代谢症候群。

3. 嗜铬细胞瘤诊断依赖血、尿儿茶酚胺及其代谢物测定。近年来，血浆或尿液中检测儿茶酚胺代谢产物甲氧基肾上腺素类似物(MNs)，具有很高的敏感性和特异性，已成为该病首选的生化诊断依据。同时，肾上腺CT、MRI及同位素^{131}I-间碘苄胺(MIBG)闪烁扫描等技术的临床应用，有助于进一步的定位诊断。

4. 嗜铬细胞瘤一旦确诊并定位，应及时手术切除肿瘤，术前应采用α-受体阻滞剂使血压下降减轻心脏负荷，并使原已缩减的血管容量扩大以保证手术的成功。

5. 良性嗜铬细胞瘤，术后大多可治愈。恶性嗜铬细胞瘤预后不良，5年存活率低。

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)是分泌儿茶酚胺(catecholamine，CA)的肿瘤，其细胞来自胚胎发育时的神经嵴。嗜铬细胞瘤可发生于任何年龄，多见于20～50岁，儿童患者约占10%，男性略高于女性。绝大多数为良性，约10%(2.4%～14%)为恶性。尽管其不是常见病，但其及时和准确诊断，很易经手术切除肿瘤而获痊愈，相反，若未及时获得诊断和手术，严重者可因高血压危象而致死。

【病因和病理】 本病的病因未明。

90%的嗜铬细胞瘤位于肾上腺髓质内，但也可位于其他交感神经组织内，按其所在部位分别称为交感神经节旁瘤、主动脉旁嗜铬体(zuckerkand体)、化学感受器瘤和脉络球瘤等。散发性嗜铬细胞瘤常为单个，具完整包膜。90%的嗜铬细胞瘤为散发性，仅10%为家族性，90%散发性嗜铬细胞瘤位于肾上腺髓质内;9%位于腹部肾上腺外组织内，余下1%位于其他部位。腹部肾上腺外嗜铬细胞瘤通常位于腹部交感神经节或膀胱内，在胸部，通常位于后纵隔交感神经节、主动脉或罕见于心脏内。头颈部可位于颈动脉窦、迷走神经或主动脉球内。恶性的嗜铬细胞瘤表现为包膜浸润，血管内有癌栓或伴转移。易转移至骨、淋巴结、肝和肺。生存期2～25年不等，肾上腺外发生率明显高于肾上腺内。如膀胱恶性神经节瘤的发生率为5%，而嗜铬体的恶性率达24%至43%。肿瘤大小不一，多数直径为3～5cm(重20～100g)，圆形或椭圆形，10%散发性肿瘤为双侧性，约50%家族性者为双侧的，大多数单个肿瘤位于右侧，瘤体内可有坏死、出血、囊性变和钙化。嗜铬细胞瘤属具摄取胺前体并脱羧作用(amine precurs or uptake and decarboxylation，APUD)系统的肿瘤。虽然肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤主要产生和分泌肾上腺素(E)，而肾上腺外的嗜铬细胞瘤只合成和分泌去甲肾上腺素(NE)，但有的还可分泌多种肽类激

素，如促肾上腺皮质激素（ACTH）、促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、生长激素释放激素（GH-RH）、降钙素基因相关肽（CGRP）、心钠肽（ANP）、血管活性肠肽（VIP）、神经肽Y（NPY）、生长抑素（SS）、肾上腺髓质素（AM）等，并因此产生一些不典型的临床表现，如面部潮红或苍白、便秘、腹泻等。此外嗜铬细胞瘤内还含有一种特异性的酸性单体蛋白称为嗜铬粒蛋白A（Chromogranin A，CGA），CGA来自交感神经末端颗粒，和NE共同合成贮存和释放，若在血循环测得高水平的嗜铬粒蛋白A或切除的肿瘤免疫组化证实有此特异性标志蛋白可协助诊断，最近研究表明嗜铬粒蛋白A实为所有神经内分泌肿瘤的特异性标记物，可作为早期诊断指标。而NPY却可作为判断肿瘤良、恶性的参考指标，因其在良性肿瘤中的阳性率明显高于恶性者。

【临床表现】 本病的临床表现差异甚大：从毫无任何症状和体征至突然发生心衰、脑出血或恶性高血压等表现。其常见症状和体征的相对发生率见表7-16-1。

表7-16-1 嗜铬细胞瘤症状和体征的相对发生率

症状	相对发生率	体征	相对发生率
头痛	++++	高血压	++++
心悸	+++	心动过速	+++
出汗	+++	体位性低血压	+++
焦虑/激动	++	阵发性高血压	++
震颤	++	消瘦	++
恶心/呕吐	++	脸色苍白	++
胸痛/腹痛	++	高代谢症候群	++
衰弱/疲乏	++	空腹高血糖	++
眩晕	+	震颤	++
畏热	+	呼吸率增快	++
局部麻痹	+	消化道动力下降	++
便秘	+	精神变态（罕见）	+
缺氧	+	阵发性潮热（罕见）	+
视力障碍	+		
抽搐、癫痫	+		

注：发生率：++++为76%～100%；+++为51%～75%；++为26%～50%；+为1%～25%

本病的临床表现主要是由于肿瘤阵发性或持续性释放大量儿茶酚胺于血，作用于肾上腺能受体，出现以心血管症状为主的症状和体征。

（一）心血管系统表现

1. 高血压 为本病主要和特征性表现，发生率超过90%，可呈间歇性或持续性，约各占一半。典型病例常表现为血压的不稳定和阵发性发作，常表现为血压突然升高，（可达200～300/130～180mmHg），伴剧烈头痛，常呈猛烈的敲打性，全身大汗淋漓，心悸、心动过速、心律失常、心前区及上腹部紧迫感、疼痛感，焦虑、恐惧或有濒临死亡之感，皮肤苍白，恶心，呕吐，腹痛或胸痛，视物模糊，复视，严重者可致急性左心衰竭或心脑血管意外。发作终止后，可出现面部及全身皮肤潮红、发热、流涎，瞳孔缩小等迷走神经兴奋症状，并可有尿量增多。阵发性发作可由情绪激动、体位改变、创伤、灌肠、大小便、腹部触诊，术前麻醉或某些药物如组胺、胍乙啶、胰高糖素、多巴胺拮抗剂、间接作用胺类如安非他命、儿茶酚胺再摄取阻断剂和单胺氧化酶抑制剂等促发。发作持续时间不一，短至几秒钟长至数小时以上。发作频率也不一，多者一日数次，少者数

月一次。随着病程进展，发作渐频渐长，一般常用的降压药效果不佳，但对 α-肾上腺素能受体拮抗剂、钙通道阻滞剂有效。若高血压同时伴上述交感神经过度兴奋、高代谢、头痛、焦虑、烦躁、体位性低血压或血压波动大，尤发生于儿童或青年，则应疑及本病。据报道，依据高血压、头痛、心悸、出汗作为本病的诊断依据，其特异性为 93.8%，灵敏度为 90%。相反，如血压正常又无头痛、心悸、出汗症状，那么 99.9% 可排除本症。少数患者(多为儿童或青少年)可表现为病情发展迅速，呈急进性恶性高血压，表现为舒张压高于 130mmHg，眼底损害严重，短期内可出现视神经萎缩以及失明，可发生氮质血症、心力衰竭、高血压脑病。

2. 低血压、休克　本病可发生低血压，甚至休克；或高血压和低血压交替出现。低血压发生的可能机制：①肿瘤骤然发生出血、坏死，以致急速停止释放儿茶酚胺；②大量儿茶酚胺引起严重的心律失常或心力衰竭，致心排血量锐减；③由于肿瘤主要分泌肾上腺素，兴奋肾上腺素能 β 受体，使外周血管广泛扩张；④大量儿茶酚胺使血管强烈收缩，组织缺氧，微血管通透性增加，血浆外溢，有效血容量减少；或应用 α-受体阻滞药酚妥拉明后，血管突然扩张，血容量相对不足，血压下降，此时又可刺激儿茶酚胺进一步释放，于是血压又复上升。近年又发现嗜铬细胞瘤还可分泌一种具降压作用的神经肽，称为肾上腺髓质素(adrenomedulin，AM)。它由 52 个氨基酸所组成，在本病的血压改变中的可能作用尚有待于进一步研究。总之，血压的升高、正常甚或降低，心率和交感神经系统活性的改变，可能与肿瘤释放的缩血管物质(如去甲肾上腺素、肾上腺素等)和扩血管物质(如肾上腺髓质素、舒血管肠肽等)、有效血容量的改变、受体下调等因素有关。

3. 心脏表现　大量儿茶酚胺可致儿茶酚胺性心脏病，可出现心律不齐，如过早搏动，阵发性心动过速，心室纤颤。部分病例可致心肌退行性变、坏死、炎性改变等心肌损害而发生心力衰竭。长期、持续的高血压可致左心肥厚、心脏扩大、心力衰竭。

（二）代谢紊乱

1. 基础代谢率增高　高水平的肾上腺素作用于中枢神经系统尤其交感神经系统而使耗氧量增加，基础代谢率增高可致发热、消瘦。

2. 糖代谢紊乱　肝糖原分解加速及胰岛素分泌受抑制而使糖耐量降低，肝糖异生增加，血糖升高。少数病例因嗜铬细胞分泌的 ACTH、CRH、GHRH 也可能参与继发性糖尿病的发生。

3. 脂代谢紊乱　大量儿茶酚胺可加速脂肪分解，使血游离脂肪酸增高而致高脂血症。

4. 电解质紊乱　少数病例可因大量儿茶酚胺，促使血钾进入细胞内及肾素和醛固酮分泌增加，排钾过多而出现低钾血症。也可因肿瘤分泌甲状旁腺素相关肽(PTHrP)而致高钙血症。

（三）其他临床表现

1. 消化系统　过多的儿茶酚胺，使肠蠕动及张力减弱可致便秘、肠扩张，使胃肠壁内血管发生增殖性或闭塞性动脉内膜炎，致肠坏死、出血或穿孔；使胆囊收缩减弱，Oddi 括约肌张力增强，可致胆汁潴留、胆结石。

2. 泌尿系统　病情重而持久者可致肾功能减退。膀胱内嗜铬细胞瘤患者排尿时可诱发血压升高。

3. 血液系统　在大量肾上腺素的作用下，血细胞发生重新分布，使外周血中白细胞增多，有时红细胞也可增多。

4. 伴发其他疾病　本病可为Ⅱ、Ⅲ型多发性内分泌腺瘤病(MEN)的一部分，可伴发甲状腺髓样癌、甲状旁腺腺瘤或增生、肾上腺腺瘤或增生。本病也可并发其他神经细胞肿瘤如多发性神经纤维瘤、多发性神经血管母细胞瘤等而出现各自的相应临床表现。

Notes

【诊断和鉴别诊断】 本病的早期诊断十分重要，因本病为一可治愈性高血压病，切除肿瘤后大多数患者可痊愈，而未获及时诊断和处理将有潜在的严重风险，可因应激、术前麻醉、分娩、某些药物等诱发高血压危象或休克、危及生命。若为恶性嗜铬细胞瘤，更应早期、及时切除肿瘤，否则预后不良。对高血压患者，尤其年轻、阵发性加剧并伴有其他本病临床表现者均应警惕本病而作以下检查：

（一）血、尿儿茶酚胺（CA）及其代谢物测定

1. 尿中 CA（E+NE）、VMA、HVA、MN 和 NMN 测定 本病所引起的持续性高血压患者，尿中儿茶酚胺及其代谢物、香草基杏仁酸 3-甲氧基-4-羟基-扁桃酸（vaniallyl mandelic acid，VMA）、高香草酸（HVA）甲氧基肾上腺素（metanephrin，MN）和甲氧基去甲肾上腺素（normetanephrin，NMN）的总和（TMN）皆升高，常在正常高限的两倍以上。阵发性者，仅在发作后才高于正常，因此要嘱咐患者及其家属预先准备好贮尿器（内放 5ml 6mol/L HCl），在发作后及时收集血压升高期间（约 3～5h，依据高血压发作持续时间）尿液并及时送检，这是及时能获得诊断依据的关键，并应同时测尿肌酐量，并以每 mg 肌酐量计算其排泄量。

近来资料表明：同时测定去甲肾上腺素和它的代谢物二羟苯丙醇（dehydrophenylglycol，DHPG）可提高其诊断的特异性，但无论是测定 DHPG 还是计算去甲肾上腺素/DHPG 的比值，均不比单纯测定尿去甲肾上腺素的诊断特异性更好。因许多药物可干扰上述指标的测定，故应提醒患者预先停用这些药物。

（1）可使尿 CA 测定值增高的有：四环素、红霉素、地美环素、奎宁、奎尼丁、尼古丁、咖啡因、水合氯醛、氯丙嗪、阿司匹林、对乙酰氨基酚、柳胺苄心定、丙氯拉嗪、核黄素、异丙肾上腺素、左旋多巴、甲基多巴、茶碱、乙醇、香蕉、硝酸甘油、硝普钠、骤停可乐定等。

（2）可使 CA 测定值降低的有：胍乙啶、可乐定、利舍平、溴隐亭、放射造影剂，长期服用钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等。

（3）可使尿 MN 及 NMN 测定值增加的有：CA 类、对乙酰胺基酚、氯丙嗪、氨苯蝶啶、四环素、单胺氧化酶抑制剂。

（4）可减少尿 MN 及 NMN 测定值的有：普萘洛尔、放射造影剂等。

（5）可增加尿 VMA 及 HVA 测定值的有：CA 类，异丙肾上腺素、萘啶酸、硝酸甘油、利舍平、四环素、含香草醛的食物和药物。

（6）可减少尿 VMA 及 HVA 测定值的有：氯贝丁酯、阿司匹林、单胺氧化酶抑制剂等。

尿 CA（NE+E）正常呈昼夜节律，且在活动时排量增多，正常值为 591～890nmol/d（100～150μg/d），其中约 80% 为 NE，20% 为 E。大多数嗜铬细胞瘤患者，尿 CA 明显增高，往往大于 1500nmol/d（250μg/d），但正如前述，阵发性发作者，应收集高血压发作期尿液，然后与未发作期同样时间和条件下收集尿，所测之值作对照，如增高 3 倍以上，才有临床诊断价值。必要时，要作重复测定。VMA 是 NE 及 E 的最终代谢产物，其正常值<35μmol/d（7mg/d）；HVA 是 DA 通过儿茶酚甲基转移酶和单胺氧化酶作用后的降解产物，其正常值<45nmol/d（7mg/d）。若能同时测定尿 CA 和其代谢物的水平，可增加诊断的准确性。MN 及 NMN 是 E 和 NE 的中间代谢产物，正常人两者的排出总量（MN+NMN）<7.2μmol/d（1.3mg/d），其中 MN<2.2μmol/d（0.4mg/d），NMN<5.0μmol/d（0.9mg/d）。大多数本病患者，尿中排量高于正常值 2～3 倍。因尿中 MN+NMN 排量可反映嗜铬细胞瘤分泌 CA 的功能活性，故其诊断的灵敏度及特异性均高于 CA 及 VMA。上述指标的相对假阴性率分别为 MN+NMN<5%，CA 为 1%～21%，而 VMA 为 10%～20%。

2. 血浆 CA（E、NE）和二羟苯丙醇（DHPG）测定 血浆 CA 值在本病持续性或阵发性发作时明显高于正常，因此血浆 CA 测定对诊断本症非常有用，但应注意，标本收集必须认真、仔细，

Notes

而且其测定值仅反映取血样时的CA水平，故其诊断价值并不比24h尿中CA的水平测定更有意义。血浆CA测定，应在空腹，仰卧时，抽取血样，并在针头插入静脉后，不短于20min后抽血，然后肝素化，完全混匀，立即置于冰浴中，送实验室，离心，分离血浆并在1h内冻存、待测。NE正常值为<500pg/ml，E<100pg/ml。若NE>1500pg/ml和E>300pg/ml，具诊断价值。处于正常与此值之间时，常不是由于嗜铬细胞瘤，而可能是由于交感反应性过强所致，对此情况，应作可乐定抑制试验，以作鉴别。目前血浆CA由下列两法之一测定：放射酶法或HPLC及电化学检测法。前者需血样少且可同时测许多标本，但需数日时间，而后者需1～3ml血浆，同时仅可测一个标本，但可在1h内完成并可提供每个标本的层析洗脱图。应用前者，不必限制饮食，用后法，因所有含咖啡的食品和大多数可乐类饮料中均含有二氢咖啡酸（一种咖啡因的代谢产物），因其在HPLC的洗脱峰位与E和NE相同，故可致假阳性结果，故必须在取血样前3～7天内禁用。近年有学者提出：同时测定NE和DHPG可提高嗜铬细胞瘤的诊断特异性，因为DHPG仅来自神经元，而不是从外周循环血中NE代谢而来，因此若仅有DHPE水平增高或血浆NE/DHPE的比值>2.0，则提示为嗜铬细胞瘤，若该比值≤0.5则可排除。在剧烈运动、精神紧张、充血性心衰时，其比值也可增高，但一般不会>1.0，而在主要分泌E的嗜铬细胞瘤后者中NE/DHPE比值仍在正常范围内。因此，应用NE/DHPE作为诊断本病的指标时当其值为正常时，应考虑到主要为分泌E的嗜铬细胞瘤的可能。如果本病患者的血浆中多巴（DOPA）的含量增高，提示肿瘤可能是恶性的。也有报道：在本病患者中血浆中嗜铬颗粒A（CGA）水平增高，其在诊断本病中的灵敏度为83%，特异性为96%。相应的，尿3-甲氧基肾上腺素（MN）的诊断灵敏度为92%，特异性为100%，即尿MN略优于CGA。但血浆CGA水平与肿瘤的大小、尿中VMA的水平相关而和血压、血浆或尿中CA水平无关。但在肾衰竭时，血浆CGA水平也升高，因此，在诊断本病应用该指标时要考虑肾功能的影响。总之，血浆CGA测定有助于一些疑难病例的诊断。对于人为注射过多CA者，血浆CGA水平却正常，可作鉴别。另外，血浆神经元特异性烯醇化酶（NSE）水平在所有良性嗜铬细胞瘤者均正常，而在恶性者中有一半病例是增高的。因此测定血NSE可能有助于良、恶性肿瘤的鉴别。

（二）药理试验

分为激发和抑制试验两大类。

1. 激发试验 对于持续性高血压发作的患者，一般血、尿儿茶酚胺及其代谢物已明显增高，不必再作药理试验，但对于阵发性者，尤间隔长者，临床又不能排除的患者，才可考虑作药理试验。因激发试验有一定的危险性，尤对持续性高血压或年龄较高者则不宜做激发试验，以免发生意外。某些阵发性发作者，已在发作时测到高水平的CA及其代谢产物者，已可作诊断，更不应做此试验。即使有适应证，也应首先作冰水冷加压试验以观察患者的血管反应性，并随时准备好α-受体阻滞剂（酚妥拉明）以用于激发后可能出现的严重高血压或高血压危象。近年来随着血、尿中CA及其代谢产物的方法学进展和广泛应用，激发试验应用范围进一步缩小。

（1）冷加压试验：试验前停降压药一周，停镇静剂至少48h，试验日患者先安静卧床30min，再每隔5min测一次血压，待血压平稳后，将患者左手腕关节以下浸入4℃冰水中，1min后取出，自左手浸入水起，分别在30、60、90s，2、3、5、10、20min各测右臂血压一次。正常人浸冰水后，血压较对照值升高1.6/1.5kPa（12/11mmHg），正常高反应者，可升高4.0/3.3kPa（30/25mmHg），高血压病人反应更大，如血压>21.3/14.6kPa（160/110mmHg）者不宜进一步作激发试验。

（2）胰高糖素激发试验：此试验比用组胺和酪胺的副作用轻，应作首选。施行前应先作一冷加压试验。方法：受试者应空腹10h以上，并停服所有药物，在冷加压试验后，要待血压恢复至原基础值时，于一侧上臂测血压，另一侧行静脉穿刺并点滴生理盐水以保持静脉通畅，待血压

稳定后，快速注射胰高糖素 1mg，注射前及后 2～3min 分别采血，并于 10min 内每 min 测一次血压和心率。因胰高糖素仅刺激嗜铬细胞瘤分泌 CA，而对正常肾上腺髓质无激发作用。故注射胰高糖素后 3 分钟内，如血浆 CA 水平升高 3 倍以上或 NE 高于 11.8mmol/L(2000pg/ml)，血压较冷加压试验最高值增高 2.7/2.0kPa(20/15mmHg) 以上则为阳性，可诊断为嗜铬细胞瘤。若 CA 不增高者可排除之。此试验特异性为 100%，但灵敏度却只有 81%。为预防激发后血压升得过高，可于试验前 60～90 分钟时，口服哌唑嗪或硝苯地平，并同时在旁侧，备好酚妥拉明，一旦出现血压升至过高时，则应立即静脉注射酚妥拉明 5mg，以防高血压危象的发生。目前，国外主要采用此激发试验。其他激发试验，如组胺或酪胺试验均因有较大危险性或有一定的假阴、阳性率，目前均由胰高糖素试验所取代。

2. **抑制试验** 适用于持续性高血压、阵发性高血压发作期，或上述激发试验后血压明显升高者，主要用于与其他病因高血压或原发性高血压者作鉴别诊断。一般当日血压 ≥22.7/14.7kPa(170/110mmHg) 或血浆 CA 水平在 5.9～11.8nmol/L(1000～2000pg/ml) 时可应用下列试验以进一步明确诊断。

(1) 酚妥拉明(regitine)试验：酚妥拉明为短效的 α-肾上腺素能受体阻断剂，可阻断 CA 的作用，因此可用以判断高血压是否是因高水平 CA 所致。方法：患者先安静平卧 20～30 分钟，每 2～5 分钟，测一次血压和心率。待其稳定后，静脉滴注生理盐水，待血压平稳并 ≥22.7/14.7kPa(170/110mmHg)时，快速静注酚妥拉明 5mg，然后每 30 秒测血压和心率一次，至 3 分钟，以后每 1 分钟测一次至 10 分钟，于 15、20 分钟时各测一次血压及心率。如注射酚妥拉明后 2～3 分钟内血压较用药前降低 4.7/3.3kPa(35/25mmHg) 以上且持续 3～5 分钟或更长时间，则为阳性反应，高度提示嗜铬细胞瘤可能。其阳性率约为 80%。如能注射酚妥拉明前、后各抽血观察 CA 水平改变，如与血压改变一致，更有利于诊断的确立。为尽可能防止出现假阴、阳性结果，应在试验前，任何降压、镇静、安眠药物停用 3～7 天。

(2) 可乐定(clonidine)试验：是目前最常使用于本病诊断的抑制试验。可乐定是中枢性 α_2 肾上腺素能激动剂，可减少神经元的 CA 释放。而并不抑制嗜铬细胞瘤的 CA 释放，故可作鉴别，此试验非常安全但仅适用于试验前原血浆 CA 异常升高者。方法：受试者，先安静平卧，静脉穿刺并固定针头以备抽血样，于 30 分钟时采血作 CA 测定(对照)，然后口服 0.3mg 可乐定，在服药后的 1、2、3 小时分别取血样测 CA。在大多数非本病的高血压病者，血压可下降，原发性高血压者的原 CA 高者可抑制到正常范围(按此分割点，灵敏度为 87%，特异性为 93%)或抑制至少为原水平的 50%(按此分割点其灵敏度为 97%、特异性仅 67%)。而大多数嗜铬细胞瘤患者血浆 CA 水平不受抑制，即用药前后血浆 CA 水平相同或更常见，反而升高，但也存在少数的假阴性或假阳性病例，必要时可结合胰高糖素激发试验或重复进行。嗜铬细胞瘤的诊断程序见于图 7-16-1。

(三) 肿瘤的定位诊断

本病诊断一旦确立，进一步必须确定肿瘤所在部位，因为 90% 的嗜铬细胞瘤为良性，一旦切除可获痊愈，即使是恶性肿瘤，也应争取早日手术切除，尚可延缓患者的生命。目前常采用以下技术：

1. **肾上腺 CT 扫描** 为首选的无创伤性影像学检查，90% 以上的肾上腺内肿瘤，可准确定位，但要注意，即使发现肿块，并不证明一定为嗜铬细胞瘤，也可能是无功能的肿瘤，另一方面，即使肾上腺内没有发现肿块，也不能排除其他部位可能存在嗜铬细胞瘤，应扩大扫描范围。CT 诊断定位嗜铬细胞瘤的灵敏度为 85%～98%，但特异性仅 70%。故必须结合临床表现和生化改变和术后肿块的病理检查，有条件时作免疫组化作综合判断。另外，在作 CT 时由于体位改变或注射静脉造影剂等因素，可诱发高血压发作，应事先用 α-肾上腺素能阻滞药控制高血压，并在扫描过程中，随时准备好酚妥拉明以保安全。

Notes

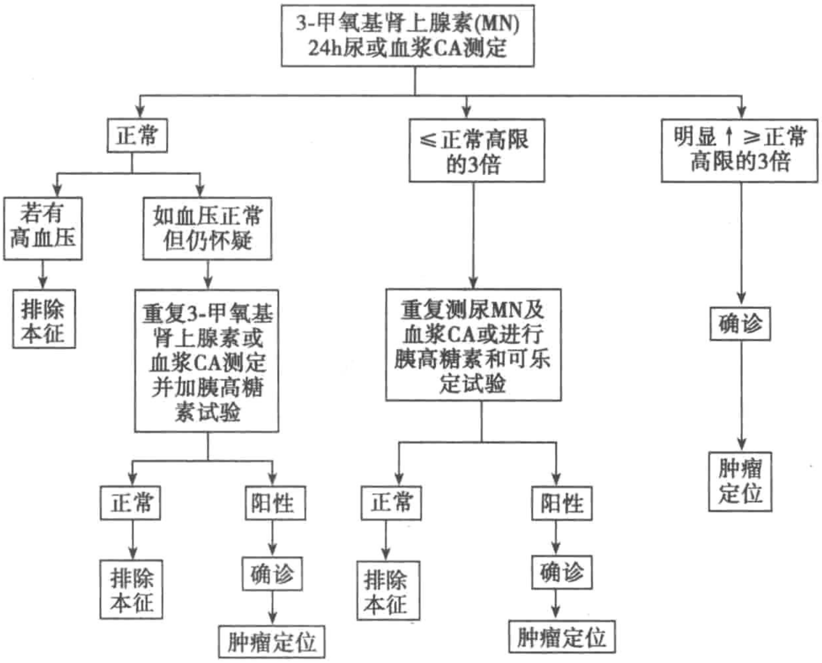


图 7-16-1　嗜铬细胞瘤的诊断程序

2. 磁共振显像(MRI)　近年应用渐多,因其可显示肿瘤与周围组织的解剖关系及某些组织和结构特征,有较高的诊断价值,而且具有无需注射造影剂、无放射性损害,可用于孕妇等优点。其灵敏度为 85% ~100%,但特异性也仅 67%。

3. B 型超声　亦为无创伤性,方便、易行、价低,但灵敏度不如 CT 和 MRI,不易发现较小的肿瘤。可对肾上腺外,如腹腔、膀胱、盆腔处是否有肿瘤做初步的筛查并对肿瘤的质地如囊性还是实体瘤有较大的鉴别价值。但不易识别胸腔、纵隔等部位的肿瘤。

4. ^{131}I-间碘苄胺(MIBG)闪烁扫描　MIBG 因其结构与 NE 类似,是一种肾上腺素能神经阻滞剂,故同位素标记的 MIBG 可被肾上腺素能囊泡所吸收、浓集,在其闪烁扫描时,既可显示分泌儿茶酚胺的肿瘤和转移病灶,也可显示其他的神经内分泌瘤。这是目前用于上述常用技术尚不能发现的嗜铬细胞瘤,但对低功能的肿瘤显像较弱,可出现假阴性。其诊断的灵敏度为 78% ~83%,特异性却为 100%,因此既有定位又有定性诊断价值。但有些药物如利舍平、可卡因、三环类抗抑郁药、含苯丙醇胺的交感胺类及钙通道阻滞剂等可阻断或减少肿瘤组织对 MIBG 的摄取,可致假阴性,故应在检查前一周停用,并在检查前服用 Lugol's 碘液以防止甲状腺对^{131}I 的摄取而致甲减。

5. 肾上腺静脉插管术采血测血浆 CA 法　当临床表现和生化检查均支持嗜铬细胞瘤而上述无创伤性显像技术又未能定位肿瘤,才可采用本法。如果在一侧静脉血浆内 CA 水平明显高于其他部位时,提示肿瘤所在。但如果肿瘤在右侧肾上腺内,因右肾上腺静脉较短,易被下腔静脉血稀释,使所测 CA 值偏低而致假阴性,故最好同时测定血浆皮质醇作为对照,以判断有无稀释。另应警惕,在操作时,有可能诱发高血压危象,应准备好酚妥拉明以备急需。

6. 其他　由于 90% 的嗜铬细胞瘤在肾上腺内,而肾上腺内者,多以分泌 E 为主,因此若能分别测定血浆 E 和 NE 之值,按其相对比例,亦可有助于定位。

最后,本病需与一些伴交感神经亢进和(或)高代谢状态的疾病相鉴别,包括:①冠心病所致心绞痛、心肌缺血等;②不稳定性伴高肾上腺素能活性的原发性高血压;③甲状腺功能亢进症伴高血压者;④伴阵发性高血压的其他疾病如脑瘤、蛛网膜下腔出血等颅内疾病、糖尿病、绝经期综合征等;⑤某些药物如苯丙胺、可卡因、麻黄碱等的长期、持续应用。以上疾病均可通过血和尿的生化检查,必要时加用药理试验以作鉴别。

Notes

【治疗】 嗜铬细胞瘤一旦确诊并定位,应及时切除肿瘤,否则有肿瘤突然分泌大量 CA,引起高血压危象的潜在危险,术前应采用 α-受体阻滞剂使血压下降减轻心脏负荷,并使原来缩减的血管容量扩大以保证手术的成功。

术前准备和药物疗法:

1. α-肾上腺素能受体阻滞剂

(1) 酚苄明(phenoxybenzamine, Dibenzyline):系一种非选择性 α-肾上腺素能受体阻滞剂,其对 α_1-受体的阻断作用强于 α_2 受体近百倍,口服后,吸收缓慢,半衰期为 12 小时,作用时间长,控制血压较平稳,故常用于术前准备,术前 7 ~ 10 天,给予口服,剂量为 10mg/d,按血压控制情况,平均每日递增 0. 5 ~ 1. 0mg/kg,分为一日二次。直至血压接近正常,大多数患者约需 40 ~ 80mg/d。某些患者需要更大剂量才能控制高血压,可每 2 ~ 3 日增加 10 ~ 20mg。但若最初剂量过大,可引致明显的体位性低血压。若剂量合适,阵发性或持续性高血压将被控制,高代谢症状改善。主要不良反应有鼻塞、心动过速、体位性低血压等,应随时监测卧立位血压和心率。

(2) 哌唑嗪(prazosin, minipress)、特拉唑嗪(terazosin, Hytrin)、多沙唑嗪(doxazosin, Cardura),均为选择性突触后 α_1 肾上腺素能受体阻滞剂,并不作用于 α_2 受体,但应用时,易致严重的体位性低血压,故应在睡前立即服用,尽量卧床,避免突然起立,严防体位性低血压的发生。哌唑嗪半衰期为 2 ~ 3 小时,作用时间 6 ~ 10 小时,初始剂量为 1mg/d,按血压逐渐增至 2 ~ 5mg/d,分为一日 2 ~ 3 次;特拉唑嗪半衰期为 12 小时,初始剂量为 1mg/d,逐渐增量为 2 ~ 5mg/d,每日一次;多沙唑嗪半衰期约 11 小时,初始剂量为 0. 5mg/d,逐渐增量至 2 ~ 8mg/d,每日一次。

(3) 乌拉地尔(urapidil,压宁定),可阻断 α_1、α_2 受体,并可激活中枢 5-羟色胺 1A 受体,降低延髓心血管调节中枢的交感反馈作用,故在降压的同时不增加心率。

2. β-肾上腺素能受体阻滞剂 当因用 α-受体阻滞剂后,β-受体兴奋性增强而致心动过速,心收缩力增强,心肌耗氧量增加,才应使用 β-受体阻滞剂,改善症状,不应在未使用 α 受体阻滞剂的情况下单独使用,否则可能导致严重的肺水肿、心力衰竭或诱发高血压危险等。常用的有普萘洛尔(propranolol),初始剂量为 10mg 每日 2 ~ 3 次;阿替洛尔(atenolol),无明显负性心肌收缩作用,故优于普萘洛尔,常用剂量 50mg,每日 2 ~ 3 次;另有美多心安和艾司洛尔等。在使用 α、β 受体阻滞剂作为术前准备时,一般主张仅达到部分阻断 α 及 β 受体作用为好,其标志为:无明显体位性低血压,阵发性高血压发作减少减轻,持续性高血压降至接近正常。同时也可酌情使用其他降压药如钙通道阻断剂(硝苯地平等)、血管紧张素转换酶抑制剂(卡托普利等)、血管扩张剂硝普钠等、儿茶酚胺合成抑制剂(α-甲基对位酪氨酸等)等。

3. 嗜铬细胞瘤所致高血压危象的治疗 应首先抬高床头,立即静脉注射酚妥拉明 1 ~ 5mg。密切观察血压,当血压降至 21/13kPa(160/100mmHg)左右时停止推注,继之以 10 ~ 15mg 溶于 5% 葡萄糖生理盐水 500ml 中缓慢滴注。

【预后】 良性嗜铬细胞瘤,术后大多数可治愈。术后一周内血 CA 降至正常,一个月内 75% 患者的血压可正常,余 25% 一般可用其他降压药控制,复发率低于 10%,恶性嗜铬细胞瘤预后不良,5 年存活率小于 5%。

(宁 光)

参考文献

1. Keiser HR. Phochromocytoma and related tumors. In DeGroot L (eds). Endocrinology. ed 3. vol. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995:1853
2. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg. 1999, 229(6):755-64; discussion 764-766

Notes

3. Carpenter CC, Griggs RC, Loscalzo J. Cecil Essentials of Medicine(5th eds) Philadelphia: WB Saunders Company. 2001:574

4. Wlson JD, Foster DW, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th eds Philadelphia: WB Saunders Company. 1998:705-716

Notes

第十七章　甲状旁腺功能亢进症

要点：

1. 原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)是由于甲状旁腺本身病变引起的甲状旁腺素(PTH)合成、分泌过多导致的钙、磷和骨代谢紊乱的一种全身性疾病。

2. PHPT的病理类型包括腺瘤、增生及腺癌。

3. 西方国家PHPT多为无症状性，国内多数患者仍有典型临床表现。主要包括高血钙、骨骼病变及泌尿系统病变等三组症状。实验室检查主要表现为高钙血症、低磷血症、高PTH血症，可有血ALP升高、尿钙磷排泄增多；X线表现为骨吸收增加等。

4. 超声、^{99m}Tc甲氧基异丁基异腈-甲状旁腺扫描为有效的术前定位手段。

5. 病变甲状旁腺切除术为首选治疗方法。

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism，简称甲旁亢)主要分为原发性、继发性和三发性三种。原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism，PHPT，简称原发性甲旁亢)是由于甲状旁腺本身病变引起甲状旁腺素(parathyroid hormone，PTH)合成与分泌过多所致的疾病，主要临床表现包括骨骼病变、反复发作的泌尿系结石、消化系统症状等，严重者可发生骨折，过多PTH导致高钙血症、低磷血症和血碱性磷酸酶升高的生化改变。

【原发性甲状旁腺功能亢进症】

（一）病因和病理

1. 病因　大多数PHPT为散发性，少数为家族性或某些遗传性综合征的表现之一，即有家族史或作为某种遗传性肿瘤综合征的一部分。家族性或综合征性PHPT多为单基因病变，由抑癌基因失活或原癌基因活化引起，其中最常见的为多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine neoplasia，MEN)。MEN1型典型表现为PHPT、垂体腺瘤和胃肠胰腺神经内分泌肿瘤，是由*men1*抑癌基因失活性突变导致；MEN2型典型表现为甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和PHPT，是由*RET*原癌基因激活性突变导致。甲状旁腺功能亢进症-颌骨肿瘤综合征(hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome，HPT-JT)表现为甲旁亢、颌骨骨化纤维瘤、肾囊肿、肾脏畸胎瘤、Wilms瘤，该综合征中甲旁亢发病年龄较早，腺癌比例偏高(可高达15%)，是由*HRPT2/cdc73*抑癌基因失活性突变导致。编码钙敏感受体(CaSR)的基因杂合突变可导致家族性低尿钙性高钙血症，纯合突变可导致新生儿重症甲旁亢。此外，部分家系仅表现为遗传性甲旁亢，不伴有其他内分泌腺体异常，被称为家族性孤立性甲旁亢(familial isolated hyperparathyroidism，FIHP)。

散发性PHPT中的甲状旁腺腺瘤或腺癌多为单克隆性新生物，某一个甲状旁腺细胞中的原癌和/或抑癌基因发生改变所致，但其原因并不完全清楚，少数患者在发病前数十年有颈部外照射史，或有锂剂使用史。部分腺瘤细胞中存在染色体1p-pter、6q、15q以及11q的缺失。细胞周期蛋白D1(Cyclin D1、*CCND1*或*PRAD1*)基因是最早被确认的甲状旁腺原癌基因，位于人类染色体11q13。约有20%~40%的甲状旁腺腺瘤中存在CCND1的过度表达，可能与DNA重排有关。部分腺瘤组织中发现了抑癌基因MEN1的体细胞突变。抑癌基因*HRPT2*的突变参与了散发性

甲状旁腺癌的发生。

2. 病理 PHPT 的病变甲状旁腺病理类型有腺瘤、增生和腺癌三种：

（1）腺瘤：最为常见，国外报告占 80% ~85%，国内文献报告占 78% ~92%，大多为单个腺体受累，肿瘤重量 0.4 ~60g 不等，细胞类型以主细胞型最为常见，其次为水样透明细胞型或二者的混合型，嗜酸性细胞型少见。

（2）增生：国外报告占 10% ~15%，国内报告 8% ~18%，一般 4 个腺体都增生肥大，也有以一个增大为主，镜下为主细胞或水样细胞增生。

（3）腺癌：少见，西方国家多数报告不足 1%，国内文献报告占 3% ~7.1%，一般瘤体较腺瘤大，细胞排列成小梁状，被厚纤维索分割，细胞核大深染，有核分裂，有包膜和血管的浸润、局部淋巴结和远处转移，转移以肺部最常见，其次为肝脏和骨骼。

（二）病理生理和临床表现

1. 病理生理 PHPT 的主要病理生理改变是甲状旁腺分泌过多 PTH，PTH 与骨和肾脏的细胞表面受体结合，骨钙溶解释放入血，肾小管回吸收钙的能力增强，并增加肾脏 $1,25(OH)_2D_3$ 的合成，后者作用于肠道增加饮食钙的吸收，导致血钙升高。当血钙上升超过正常水平时，从肾小球滤过的钙增多，致使尿钙排量增多。PTH 可抑制磷在近端和远端小管的重吸收，对近端小管的抑制作用更为明显，尿磷排出增多，血磷水平降低。临床上表现为高钙血症、高钙尿症、低磷血症和高磷尿症。

PTH 过多加速骨的吸收和破坏，长期进展可发生纤维性囊性骨炎。伴随破骨细胞的活动增加，成骨细胞活性也增加，故包括血碱性磷酸酶在内的骨转换生化指标水平增高。骨骼病变以骨吸收、骨溶解增加为主，也可呈现骨质疏松或同时并有骨软化/佝偻病，少数患者还可出现骨硬化。由于尿钙和尿磷排出增加，磷酸钙和草酸钙盐沉积而形成泌尿系结石、肾钙化，易有尿路感染、肾功能损害，晚期发展为尿毒症，此时血磷水平升高。血钙过高导致迁移性钙化，钙在软组织沉积，引起关节痛等症状。高浓度钙离子可刺激胃泌素分泌，胃壁细胞分泌胃酸增加，形成高胃酸性多发性胃十二指肠溃疡；高钙血症还可激活胰腺管内胰蛋白酶原，引起自身消化，导致急性胰腺炎。

PTH 还可抑制肾小管重吸收碳酸氢盐，使尿液呈碱性，不仅可促进肾结石的形成，部分患者还可引起高氯性酸中毒，后者可增加骨盐的溶解，加重骨吸收。

2. 临床表现 本病多见于成年人，国外文献中绝经后女性中更为多见，国内文献报告平均诊断年龄约为 40 ~50 岁。也可见于儿童与老年人。女性多于男性。本病起病缓慢，临床表现多种多样，西方国家无症状性 PHPT 占 80% 以上，而我国 PHPT 患者症状较重，骨骼、泌尿系统受累更为常见，有典型临床症状者可达 70% ~90% 以上，生化改变也更为典型。近年来随着查体的普及，我国无症状性 PHPT 逐年增多。经典的 PHPT 临床表现主要包括高钙血症相关症状、骨骼病变及泌尿系统病变等三组症状。

（1）高钙血症：血钙水平增高引起的症状可影响多个系统。神经肌肉系统的表现包括淡漠、嗜睡、性格改变、智力迟钝、记忆力减退、肌张力减低、易疲劳、四肢肌肉（尤其是近端肌肉）软弱等。消化系统方面，高血钙使神经肌肉激惹性降低，胃肠道平滑肌张力减低，胃肠蠕动减慢，表现为食欲缺乏、恶心、呕吐、腹胀腹痛、便秘、反酸等；高血钙刺激胃泌素分泌，胃酸分泌增多，可引起消化性溃疡；高血钙可激活胰蛋白酶，引起急、慢性胰腺炎。

PHPT 患者由于严重高钙血症可引起高血钙危象（hypercalcemia crisis），可因心律失常而猝死，在临床上，当血钙≥3.50mmol/L（14mg/dl）时应按高血钙危象处理。个别 PHPT 患者可以高血钙危象起病。

（2）骨骼系统表现：早期可出现骨痛，主要位于腰背部、髋部、胸肋部和四肢，局部有压痛。严重时表现为纤维囊性骨炎，出现骨骼畸形和病理性骨折，身材变矮，四肢骨弯曲，髋内翻，活动受限，甚至卧床不起。若患者合并骨软化，可加重骨畸形及活动障碍。部分患者可出现牙槽骨

Notes

吸收、牙松动易脱落等改变。

(3) 泌尿系统表现:长期高钙血症可影响肾小管的浓缩功能,出现多尿、夜尿和口渴等症状,还可出现反复泌尿系结石和肾实质钙化。泌尿系结石主要由草酸钙与磷酸钙组成,可出现反复发作的肾绞痛与血尿。尿路结石可诱发尿路感染或引起尿路梗阻,如不及时治疗,可诱发慢性肾盂肾炎,进一步影响肾功能。肾钙盐沉着症可导致肾功能逐渐减退,最后引起肾功能不全。

(4) 其他表现:软组织钙化影响肌腱、软骨等处,可引起非特异性关节痛,累及手指关节,有时主要在近端指间关节。皮肤钙盐沉积可引起皮肤瘙痒。重症患者可出现贫血,系骨髓组织为纤维组织充填所致。心血管系统可表现为心肌、瓣膜及血管钙化,心血管死亡率增加,轻症者可仅有血管硬化程度加重。

(三) 实验室和辅助检查

1. 血清钙 正常人血清总钙水平为 2.2~2.7mmol/L(8.8~10.9mg/dL),血游离钙水平为 1.18±0.05mmol/L(不同医院略有差异)。甲旁亢时血清总钙水平持续性或波动性增高,少数人可正常,需要多次测定。血游离钙水平测定更为敏感和准确。如多次测定血总钙水平正常,除了可进一步检测血游离钙水平外,还需注意是否合并维生素 D 严重缺乏、碱中毒、肾功能不全、胰腺炎、甲状旁腺腺瘤栓塞、低蛋白血症等因素。血清总钙可根据血白蛋白浓度进行简单的校正(人血白蛋白每低于正常均值 1g,血总钙值上调 1mg/dl,反之亦然)。血浆钙离子不受血浆蛋白干扰,患者伴低蛋白血症的血清总钙可不高,但钙离子增高,故应测定游离钙水平。

2. 血清磷 甲旁亢时血磷水平降低,肾功能不全时血清磷水平可正常或增高。此外在甲旁亢时,由于 PTH 的作用使肾脏对碳酸氢盐的重吸收减少,对氯的重吸收增加,可导致高氯血症,血氯/磷比值会升高,通常>33。

3. 血清碱性磷酸酶 PHPT 时血清碱性磷酸酶水平可升高,往往提示存在骨骼病变,骨源性碱性磷酸酶升高更为特异,其水平愈高,提示骨病变愈严重或并存佝偻病/骨软化症。其他的骨转换生化标志物(如骨钙素、Ⅰ型原胶原 N 末端前肽或Ⅰ型胶原 C 末端肽交联等)水平升高,亦具参考价值。

4. 尿钙及尿磷 尿钙排泄常增加,但合并骨软化或严重维生素 D 缺乏时尿钙可不高。PTH 有增加肾脏磷清除的作用,尿磷常增高。尿磷排泄受饮食磷摄入的影响较大,故其诊断意义不如高尿钙。

5. 血清 PTH 其测定对甲状旁腺功能亢进症的诊断至关重要。当患者存在高钙血症伴有血 PTH 水平高于正常或在正常范围偏高的水平,则需考虑原发性甲旁亢的诊断。因肿瘤所致的非 PTH 升高引起的高钙血症,由于目前大多采用免疫化学发光技术检测全段 PTH 水平,与 PTH 相关蛋白(parathyroid hormone related protein,PTHrP)没有交叉反应,此时 PTH 分泌受抑制,血 PTH 水平低于正常或测不到。

6. 骨骼病变的放射学检查 PHPT 的骨骼病变常规影像学检查为 X 线摄片。骨密度测量有助于评估患者的骨量状况及其治疗后变化。本病约 40% 以上的患者 X 线摄片可见骨骼异常改变。主要有骨质疏松、骨质软化、骨质硬化、骨膜下吸收及骨骼囊性变等。骨质疏松征象表现为广泛性骨密度减低,骨小梁稀少,骨皮质变薄,严重者骨密度减低后与周围软组织密度相似,并可继发骨折;颅骨疏松的骨板可见颗粒样改变。骨质软化或佝偻病样改变分别见于成年和儿童患者。X 线特征为骨结构、特别是松质骨结构模糊不清。成人骨质软化 X 线所见主要为骨骼变形及假骨折。骨骼变形主要见于下肢承重的管状骨及椎体。假骨折多见于耻骨、坐骨、股骨及锁骨;椎体骨质软化可出现双凹变形;儿童佝偻病表现多见于尺桡骨远端、股骨和胫骨两端,主要表现为干骺端呈杯口样变形及毛刷样改变,有时可同时伴有骨骺滑脱移位,称之为干骺端骨折。骨质硬化多见于合并肾性骨病患者。脊椎硬化在其侧位 X 线片可见椎体上下终板区带状致密影,与其相间椎体中部的相对低密度影共同形成"橄榄衫"或"鱼骨状"影像;颅板硬化增

Notes

厚使板障间隙消失、并可伴有多发的“棉团”样改变。骨膜下骨质吸收X线特征为骨皮质外侧边缘粗糙、模糊不清，或不规则缺损，常见于双手指骨，并以指骨骨外膜下骨质吸收最具特异性，双手掌骨、牙周膜、尺骨远端、锁骨、胫骨近端及肋骨等处可见到骨质吸收。骨骼囊性改变为纤维囊性骨炎所致，多见于四肢管状骨，皮质和髓质均可受累。如囊肿内含棕色液体，即所谓的“棕色瘤”。X线表现为偏心性、囊状溶骨性破坏，边界清晰锐利，囊内可见分隔。

7. 泌尿系统影像学评估 X线摄片是最常用的影像学检查，采用腹部平片、排泄性尿路造影、逆行肾盂造影、经皮肾穿刺造影发现结石。泌尿系超声亦可以发现结石，并能够观察有无肾积水和肾实质萎缩。

8. 病变甲状旁腺的定位检查 颈部超声检查简便快速，无创伤，但对异常位置病变的敏感性低于正常部位。放射性核素检查采用^{99m}Tc-MIBI(^{99m}Tc 甲氧基异丁基异腈)甲状旁腺扫描，可检出直径1cm以上病变，为目前检出率最高的检查。联合超声检查及甲状旁腺扫描可对绝大多数的病变甲状旁腺做出定位诊断。对上述两种方法不能明确定位或手术失败的病例可进行颈部和纵隔CT扫描以除外纵隔病变。有创性检查如选择性甲状腺静脉取血测PTH目前已很少采用。

（四）诊断和鉴别诊断

1. 诊断 根据病史、骨骼病变、泌尿系统结石和高血钙的临床表现，以及高钙血症和高PTH血症并存可做出定性诊断(血钙正常的原发性甲旁亢例外)。此外，血碱性磷酸酶水平升高，低磷血症，尿钙和尿磷排出增多，X线影像的特异性改变等均支持原发性甲旁亢的诊断。

定性诊断明确后，可通过超声、放射性核素扫描等有关定位检查了解甲状旁腺病变的部位完成定位诊断。

2. 鉴别诊断 主要包括与其他类型甲旁亢的鉴别及临床表现的鉴别。

（1）与其他类型甲旁亢的鉴别：①继发性甲旁亢：是指甲状旁腺受到低血钙刺激而分泌过量的PTH以提高血钙的一种慢性代偿性临床综合征，其血钙水平为低或正常。常见的原因有慢性肾功能不全、维生素D缺乏、肠吸收不良综合征以及妊娠、哺乳等情况。②三发性甲旁亢：是在长期继发性甲旁亢的基础上，受到强烈和持久刺激的甲状旁腺组织已发展为功能自主的增生或腺瘤，血钙水平超出正常，需要手术治疗。③异位甲状旁腺功能亢进症(ectopic hyperparathyroidism/ectopic secretion of PTH，简称异位甲旁亢)：指由某些非甲状旁腺肿瘤自主分泌过多的PTH(而非PTHrP)所引起的甲状旁腺功能亢进症。导致异位甲旁亢的肿瘤有肺癌、卵巢癌、胰腺癌、肝癌、甲状腺乳头状癌等。

（2）临床表现的鉴别

1）高钙血症的鉴别诊断：首先，如血白蛋白水平不正常则需通过公式计算校正后的血总钙或通过游离钙的测定确定高钙血症的诊断。其次，根据同时测定的血PTH水平初步判断高钙血症的病因：若PTH降低，考虑恶性肿瘤、结节病、甲状腺功能亢进症和维生素D中毒等原因；若PTH正常或升高，需排除与噻嗪类利尿剂或锂制剂使用的相关高钙血症。还可进一步测定钙清除率/肌酐清除率比值，若比值>0.01，可初步明确原发性甲旁亢的诊断；若比值<0.01需考虑家族性低尿钙高钙血症。

2）骨骼病变的鉴别诊断：有骨痛、骨折或骨畸形表现的患者需要与原发性骨质疏松症、骨软化/佝偻病、肾性骨营养不良、骨纤维异常增殖症等疾病鉴别，主要根据病史、体征、X线的表现以及实验室检查明确。

3）泌尿系结石的鉴别诊断：本病常以反复发作的单侧或双侧泌尿系结石症状起病，可通过详细的病史询问、体格检查、血生化及尿液检验、影像诊断、结石成分的分析与其他导致泌尿系结石的疾病进行鉴别。

（五）治疗

本病首选手术治疗。若高钙血症极轻微，或年老、体弱不能手术以及拒绝者可试用药物治

疗,但需要密切随访。

1. 手术治疗 为PHPT首选也是唯一能够治愈的治疗。对于血钙水平明显升高或曾有危及生命的高钙血症病史、有症状或并发症的患者均应考虑手术治疗。对于无症状患者,国外指南推荐年龄在50岁以下、血钙水平高于上限1mg/dl、肌酐清除率<60ml/min、或任何部位骨密度T值<-2.5或脆性骨折史者也进行手术。对于有经验的甲状旁腺外科医师,手术成功率在90%~95%以上,可通过切除病变甲状旁腺而有效地缓解患者症状,降低血钙及PTH水平。由于手术遗漏、病变甲状旁腺不在正常生理位置、甲状旁腺增生切除不足或甲状旁腺癌而复发或不缓解者约10%,需要再次手术。以往四个腺体的探查手术被认为是标准术式,对于无术前定位手段或常累及多个腺体的遗传性PHPT、锂剂导致的甲状旁腺病变,该手术方法仍然适用。随着术前定位手段的进步及术中监测PTH水平的开展,微创手术或单侧探查手术目前已成为单发病变的首选术式。

如手术成功,24小时内血清钙即开始下降,最低值出现在手术后4~20天。术后可出现低钙血症,表现为口周和肢体麻木、手足搐搦等,多为一过性。引起低钙血症的原因包括:①骨饥饿和骨修复;②剩余的甲状旁腺组织由于长期高血钙抑制而功能减退,多为暂时性;③部分骨骼或肾脏对PTH作用抵抗,见于合并肾衰竭、维生素D缺乏、肠吸收不良或严重的低镁血症。对于低钙血症的患者,需要给予补充钙剂和维生素D或活性维生素D。一般可在出现症状时口服钙剂,如手足搐搦明显也可静脉缓慢推注10%葡萄糖酸钙10~20ml,必要时一日内可重复2~3次,或置于5%葡萄糖溶液中静脉滴注。滴注速度取决于低钙的严重程度和患者对治疗的反应。

2. 高钙危象的处理 PHPT患者有时可出现重度高钙血症,伴明显脱水,威胁生命,应予紧急处理。首先应充分扩容,促进尿钙排泄,在此基础上可考虑应用骨吸收抑制剂,包括静脉双膦酸盐及皮内或肌注降钙素类药物。必要时,可用血液透析或腹膜透析降低血钙。

3. 药物治疗 不能手术或不接受手术的PHPT患者的治疗旨在控制高钙血症、减少甲旁亢相关并发症。应适当多饮水,避免高钙饮食,尽量避免使用锂剂、噻嗪类利尿剂。药物治疗适用于不能手术治疗的PHPT患者、无症状PHPT患者,包括双膦酸盐、雌激素替代治疗(HRT)、选择性雌激素受体调节剂(SERM)及拟钙化合物。

(1) 双膦酸盐:双膦酸盐能够抑制骨吸收,减少骨丢失。对于骨量减少或骨质疏松但不能手术治疗的PHPT患者建议使用。治疗可使骨密度增加,但改善程度弱于接受手术治疗者,且对骨折风险的影响尚需进一步评估。常用药物有阿仑膦酸钠及唑来膦酸。

(2) 钙类似物(Calcimimetics):通过模拟细胞外钙离子作用激活钙敏感受体而抑制PTH分泌、PTH基因转录及甲状旁腺细胞增殖,发挥降低PTH水平进而降低血钙水平的作用。国外对西那卡塞(cinacalcet)开展了一些临床研究,结果显示其可降低血钙水平,部分研究中降低PTH水平,改善脊柱及髋部骨密度。上述研究纳入的均为无症状或轻症患者,此外还有散在个案报道西那卡塞对甲状旁腺癌所致顽固性高钙血症有效。药物相关不良反应主要包括恶心、头痛及低钙血症等。

(3) 雌激素及选择性雌激素受体调节剂:能够抑制骨转换,减少骨丢失。目前仅有小样本研究显示雌激素或雷洛昔芬可能轻度降低或不升高血钙水平,雌激素治疗可能提高骨密度。

(六) 预后与预防

手术切除病变的甲状旁腺后高钙血症及高PTH血症即被纠正,骨吸收指标水平迅速下降。术后1~2周骨痛开始减轻,6~12个月明显改善。术前活动受限者多数于术后1~2年可以正常活动并恢复工作。骨密度在术后显著增加,以在术后第一年内增加最为明显。已形成的结石不会消失,已造成的肾功能损害也不易恢复,部分患者高血压程度可能较前减轻或恢复正常。少数患者术后有持续低钙血症,血清磷逐渐升高,提示有永久性甲状旁腺功能减退症可能,需长期补充钙剂与维生素D。

Notes

【继发性甲状旁腺功能亢进症】 继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT,简称继发性甲旁亢)是由于各种原因所致的低钙血症,刺激甲状旁腺增生肥大,分泌过多PTH的临床综合征,多见于肾功能不全和维生素D缺乏的患者。

（一）病因和病理

常见的病因有慢性肾脏疾病、维生素D缺乏或代谢异常、肠钙吸收不足等。少见原因包括骨饥饿综合征、遗传学维生素D抵抗性佝偻病、尿钠排泄增多、特发性高钙尿症、前列腺癌骨转移、药物(如双膦酸盐)等。

（二）诊断和鉴别诊断

根据病史、实验室检查可作出诊断。继发性甲旁亢的甲状旁腺素过度分泌呈非自主性,血钙往往不会矫枉过正超出正常范围生化改变:血钙水平低于正常或正常,PTH水平持续升高。

SHPT需要与血钙正常的PHPT进行鉴别。一方面,可通过静脉滴钙试验观察血钙升高后是否能够有效抑制PTH水平判断甲状旁腺功能是否自主;对于合并维生素D缺乏的患者,可观察补充维生素D制剂纠正维生素缺乏后的血钙及PTH水平,如出现高钙血症、PTH水平不被抑制支持PHPT,如血钙正常而PTH水平恢复正常则支持SHPT。另外,对于尿钙水平升高的患者,可通过氢氯噻嗪试验进行鉴别,SHPT患者应用氢氯噻嗪减少尿钙排泄后血PTH水平可恢复正常。

（三）治疗

主要为导致SHPT病因的治疗。

【三发性甲状旁腺功能亢进症】 三发性甲状旁腺功能亢进症(简称三发性甲旁亢)较为少见,最常见的病因为慢性肾脏疾病,也可见于长期服用磷制剂治疗的低磷性佝偻病/骨软化症患者,偶见于假性甲旁减患者在SHPT没有得到有效控制的基础上,甲状旁腺长期受低血钙刺激,发展为功能自主的增生或腺瘤,具有自主分泌过多PTH的能力。其生化改变为高钙血症伴高PTH血症。手术切除甲状旁腺腺瘤或过度增生的甲状旁腺是目前较有效的治疗措施。

(邢小平)

推荐阅读文献

1. Spiegel AM. 甲状旁腺和血钙. Goldman L, Ausiello D. 西塞尔内科学. 第22版. 王贤才,译. 西安:世界图书出版西安公司,2009:2380-2392
2. 孟迅吾,沙利进. 原发性甲状旁腺功能亢进症. 见:史轶蘩. 协和内分泌代谢学. 北京:科学出版社,1999:1464-1477
3. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Kronenberg HM. , eds. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Saunders Elsevier, 2008:1203-1268
4. Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. In: Rosen CJ. eds. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 8th edition. A John Wiley & Sons, Inc. , Publication, 2013:543-552
5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill. , 2012, Chapter 353
6. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009, 374(9684):145-158

Notes

第十八章　甲状旁腺功能减退症

要点：

1. 甲状旁腺功能减退症　是由于 PTH 合成不足引起的钙磷代谢异常。临床表现为神经肌肉应激性增加、癫痫发作等神经系统症状、外胚层组织营养变性、转移性钙化等。实验室检查表现为低钙血症、高磷血症，PTH 低于正常。

2. 假性甲状旁腺功能减退症　是由于 PTH 的靶器官对 PTH 反应不足或丧失引起的钙磷代谢异常，临床表现与甲旁减类似，部分可伴有 AHO 异常表型。实验室检查表现为低钙血症、高磷血症，PTH 水平升高。假假性甲旁减则为具有 AHO 异常表型但生化指标正常者。

3. 甲旁减及假性甲旁减的治疗　长期应用钙剂和维生素 D 制剂以维持血钙水平，治疗过程中需要监测尿钙排量；对于假性甲旁减患者，还需要监测和控制血 PTH 水平。

甲状旁腺功能减退症（hypoparathyroidism，简称甲旁减）是由于甲状旁腺素（PTH）分泌过少而引起的一组临床症候群，表现为低钙血症、高磷血症、血清免疫活性 PTH（iPTH）降低甚至测不到和神经肌肉兴奋性增高。靶细胞对 PTH 反应缺陷也可出现类似临床表现及生化改变，但血清 PTH 水平升高，称为假性甲旁减（pseudohypoparathyroidism）。

【甲旁减】 PTH 减少所致甲旁减可由多种原因引起，分为先天性或遗传性、获得性和特发性甲旁减三类。

（一）病因和发生机制

1. 先天或遗传性甲旁减

（1）编码 PTH 的基因突变：可导致常染色体显性或隐性遗传的孤立性甲旁减，目前仅有 3 个 PTH 基因突变导致甲旁减的家系报告，其突变可导致 PTH 细胞内降解的增加。

（2）钙敏感受体（calcium-sensing receptor，CaSR）基因突变：PTH 的分泌主要受血清钙离子浓度的调节，CaSR 为介导血钙浓度调节 PTH 分泌的关键环节，其激活性突变可引起常染色体显性遗传性低钙血症（Autosomal dominant hypocalcemia，ADH）。

（3）与甲状旁腺发育相关的基因：人类甲状旁腺来源于第 3、4 对咽囊的内胚层细胞，来自胚胎中脑及后脑的神经巢细胞也参与了甲状旁腺的发育，参与甲状旁腺器官发生的分子信号转导通路中的异常即可能导致先天性孤立性或综合征性甲旁减，对人类疾病和小鼠模型的研究显示许多转录因子参与了这一过程，包括 Tbx1、Gata3、Gcm2、Sox3 及同源异形盒（Hox）、配对盒（Pax）家族的成员。例如，转录因子 Tbx1 的单倍剂量不足可能是 DiGeorge 综合征中许多异常（包括甲状旁腺功能减退症）的原因；X 连锁的甲状旁腺功能减退症患者表现为在 SOX3 基因末端附近的一个缺失插入，揭示了 Sox3 对甲状旁腺发育的重要作用；编码转录因子 GATA3 的基因的一个拷贝发生突变的患者表现为甲状旁腺功能减退症、感觉神经性耳聋及肾脏畸形的综合征（HDR 综合征）；gcm2 基因缺失的小鼠或 GCMB 基因突变的人类患者没有甲状旁腺，导致先天性孤立性甲旁减。

（4）其他：甲旁减还可作为多内分泌腺体自身免疫综合征的一部分，与 *AIRE* 基因突变有关；线粒体基因的改变可导致 Kearns-Sayre 综合征、线粒体脑病-乳酸酸中毒-卒中发作（MELAS）。

2. **获得性甲旁减**　颈部甲状腺或甲状旁腺手术导致的继发性甲旁减最为常见，其中 2/3 患者为一过性甲旁减，1%～3.6%病例出现永久性甲旁减。因手术出血、水肿、血液供给不足或神经损伤所致者，其功能可逐渐恢复。若腺体逐渐纤维化，甲状旁腺功能可日渐低下。还可见于甲状腺疾病^{131}I 治疗、颈部外照射、甲状旁腺浸润性病变（如血色病、Wilson 病、肉芽肿疾病、转移性病变等）、CaSR 自身抗体、甲状旁腺功能亢进症母亲的新生儿等。低镁血症可导致 PTH 合成及释放障碍，同时也影响靶器官对 PTH 的反应性。甲状旁腺功能亢进症手术后，由于正常甲状旁腺受到抑制或手术影响血供可出现一过性甲旁减，通常持续时间较短。

3. **特发性甲旁减（idiopathic hypoparathyroidism，IHP）**　IHP 的病因未明。

（二）病理生理和病理

1. **病理生理**　甲旁减的主要临床生化特征为低钙血症和高磷血症。由于 PTH 缺乏，骨转换降低，骨吸收活性降低，钙离子不能从骨库中释放以补充血循环中的钙含量。PTH 分泌减少，导致肾脏排磷减少，血清磷升高，抑制肾近曲小管合成 1,25-$(OH)_2D$，造成肠钙吸收减少。肾小管钙重吸收降低，使尿钙排出相对增加，血清钙进一步降低。当血清钙降至 1.75mmol/L 以下时，尿钙浓度显著降低或测不出。

PTH 具有促进肾小管重吸收钙的作用，所以甲旁减患者的尿钙排出量与肾小球滤过率的比值高于正常人。因此甲旁减患者用钙剂治疗时，血钙水平虽然仅维持在正常低限，但易出现尿钙水平升高。PTH 缺乏导致尿 cAMP 降低，但注射外源性 PTH 后，尿 cAMP 迅速增加。

血清钙浓度降低主要表现为钙离子浓度降低，神经细胞的膜电位稳定性发生变化，神经兴奋性增加，患者可出现手足搐搦，甚至惊厥。低钙血症和高磷血症使得血清钙磷乘积发生变化，导致颅内基底神经节钙化。

2. **病理**　手术后甲旁减的残留腺体萎缩伴变性。与自身免疫相关的患者腺体可有淋巴细胞浸润和纤维化。病因未明者的腺体外观虽正常，但腺细胞大部为脂肪细胞所代替。

（三）临床表现

1. **神经肌肉应激性增加**　初期主要有麻木、刺痛和蚁走感，严重者手足搐搦，手足呈鹰爪状或助产士手形，腕、手掌和掌指关节屈曲，拇指内收。更甚者全身肌肉收缩而有惊厥发作。一般当血清游离钙浓度≤0.95mmol/L（3.8mg/dl），或血清总钙值≤1.88mmol/L（7.5mg/dl）时可出现症状。也可伴有自主神经功能紊乱，如出汗、声门痉挛、气管呼吸肌痉挛及胆、肠和膀胱平滑肌痉挛等。体征有面神经叩击征（Chvostek 征）、束臂加压试验（Trousseau 征）阳性。

2. **神经系统表现**　可以此组症状为突出表现而首先就诊于神经科。有癫痫发作，其类型有大发作、小发作、精神运动性发作和癫痫连续状态。伴有肌张力增高，手颤抖。精神症状有兴奋、焦虑、恐惧、烦躁、欣快、忧郁、记忆力减退、妄想、幻觉和谵妄等。约 15%的患者有智力减退，大约 5%出现视神经盘水肿，偶有颅内压增高，脑电图示一般节律慢波、爆发性慢波以及有尖波、棘波、癫痫样放电改变。

3. **外胚层组织营养变性**　如低钙性白内障、出牙延迟、牙发育不全、磨牙根变短、龋齿多、甚至缺牙、皮肤角化过度、指（趾）甲变脆、粗糙和裂纹及头发脱落等。

4. **骨骼改变**　病程长、病情重者可有骨骼疼痛，以腰背和髋部多见。骨密度正常或增加。

5. **胃肠道功能紊乱**　有恶心、呕吐、腹痛和腹泻等。

6. **心血管异常**　低血钙刺激迷走神经可导致心肌痉挛而突然死亡。患者心动过缓或心律不齐。心电图示 Q-T 间期延长。重症患者可有甲旁减性心肌病、心力衰竭。

7. **转移性钙化**　多见于脑基底核（苍白球、壳核和尾状核），常呈对称分布。病情重者，小

Notes

脑、齿状核、大脑的额叶和顶叶等脑实质也可见散在钙化。其他软组织、肌腱、脊柱旁韧带等均可发生钙化。

（四）实验室和辅助检查

1. 血钙 低钙血症是重要的诊断依据，血总钙水平≤2.13mmol/L(8.5mg/dl)；有症状者，血总钙值一般≤1.88mmol/L(7.5mg/dl)，血游离钙≤0.95mmol/L(3.8mg/dl)。血总钙水平测定简便易行，但由于40%～45%的血钙为蛋白结合钙，因此在诊断时应注意血白蛋白对血钙的影响。常用的计算公式为：血白蛋白每下降1g/dl，血总钙下降0.8mg/dl。在低白蛋白血症时，血游离钙的测定对诊断有重要意义。

2. 血磷 多数患者血磷增高，部分患者正常。

3. 尿钙和磷排量 一般情况下，尿钙减少，尿磷排量也减少。但在CaSR激活型突变时，尿钙重吸收减少，使尿钙排出增加，导致高尿钙性甲旁减。

4. 血碱性磷酸酶 正常。

5. 血PTH值 一般情况下低于正常，也可以在正常范围，因低钙血症对甲状旁腺是一种强烈刺激，当血清总钙值≤1.88mmol/L(7.5mg/dl)时，血PTH值应有5～10倍的增加，所以低钙血症时，如血PTH在正常范围，仍属甲旁减，因此测血PTH时，应同时取血测血钙，两者综合分析。

（五）诊断与鉴别诊断

根据手足搐搦反复发作史、Chevostek征与Trousseau征阳性，实验室检查如有血钙降低、血磷增高且能排除肾功能不全者，诊断基本可以确定。

如血清iPTH测定结果明显降低或测不到，或滴注外源性PTH后尿cAMP和尿磷显著增加，可以肯定诊断。手术后甲旁减容易诊断。先天性或遗传性甲旁减可有其他畸形、发育异常或家族史。特发性甲旁减患者临床上常无明显病因。特发性甲旁减应与假性甲旁减相鉴别，后者血iPTH常增高，注射外源性PTH后尿cAMP增加，但尿磷排出不增加，且常伴有其他发育畸形，如矮体型、圆脸、智力减退、短指(趾)和掌骨畸形等。

此外，本症应与其他原因引起的低钙血症相鉴别，如呼吸性或代谢性碱中毒，维生素D缺乏引起的骨软化症、肾性骨病和慢性腹泻等。

（六）治疗

早期诊断和及时治疗不仅可以消除低钙血症造成的神经精神症状，而且可以缓解各种病变的进一步发展，尤其是预防低钙性白内障和颅内钙化的进展。

治疗目标是控制病情，使症状缓解，血清钙纠正至正常低限或接近正常，成人尿钙排量<8.75mmol/24h(<350mg/24h)，儿童尿钙排量<0.1mmol·kg^{-1}·$24h^{-1}$(<4mg·kg^{-1}·$24h^{-1}$)，尿钙排出过多则有可能造成肾结石或肾钙化，严重者出现肾功能损害。

1. 钙剂

(1) 口服：宜长期应用，每日补充元素钙1.0～1.5g(初始剂量30～50mg·kg^{-1}·d^{-1})。

(2) 静脉用药：严重的低钙血症引起手足搐搦、喉痉挛、惊厥或癫痫大发作，此时应立即静脉注射10%葡萄糖酸钙或氯化钙10～20ml，缓慢注射，必要时1～2h后重复给药。搐搦严重顽固难以缓解者可采用持续静脉滴注钙剂，10%葡萄糖酸钙100ml(含元素钙930mg)稀释于0.9%氯化钠溶液或葡萄糖液500～1000ml内，速度以不超过元素钙4mg·kg^{-1}·h^{-1}为宜，且定时监测血清钙水平，使之维持在>2.00mmol/L(8mg/dl)即可，必须避免发生高钙血症，以免出现致死性心律失常。

2. 维生素D及其衍生物

(1) 维生素D_2或D_3：治疗剂量1万～10万U/d(1mg相当于4万U)。婴幼儿及年龄较小的儿童需要量0.1～0.5mg/d(4000～20 000U/d)，年龄大的儿童则可能需要1.25mg～2.50mg/d(5万～10万U/d)。

Notes

(2) 骨化三醇[1,25(OH)$_2$D$_3$,即钙三醇]:初始剂量为0.25μg/d,维持剂量为0.25~2.00μg/d。对肝、肾功能损害者均有效。

(3) 阿法骨化醇[1α(OH)D$_3$]:剂量0.5~4.0μg/d,分2~3次口服。适用于肝功能正常者。

钙剂和维生素D制剂的剂量应个体化,必须定期监测血钙和磷水平以及尿钙排量,谨防高钙血症和泌尿系结石的发生。噻嗪类利尿剂可以促进肾小管对钙的重吸收,减少尿钙的排出,适用于血钙水平<2mmol/L而已有高尿钙症者。

3. 甲状旁腺移植　因有移植排斥反应而致疗效维持时间较短,尚未被广泛采用。

4. 甲状旁腺素治疗　近年来,陆续有应用人工合成PTH1-34或PTH1-84治疗甲旁减的随机对照或自身对照临床研究发表。与传统维生素D制剂(骨化三醇)治疗相比,PTH1-34组能够将甲旁减患者的血钙维持在正常或接近正常,其尿钙的排量低于骨化三醇组;也有作者观察了在原有口服钙剂及骨化三醇的基础上加用PTH1-84的治疗效果,可显著减少骨化三醇及钙剂的剂量,减少尿钙排量。两者均可较基线增加骨转换指标水平,对不同部位的骨密度有不同的影响。但PTH1-34及PTH1-84价格昂贵,需采用注射方式给药,尚未大范围应用于临床。

(七) 预后与预防

在进行甲状腺和甲状旁腺手术过程中应避免甲状旁腺损伤或切除过多。及早诊断甲旁减并给予长期有效的治疗可以减少晚期并发症的发生。血清钙维持或接近正常水平可改善患者视力和神经症状。

【假性甲状旁腺功能减退症和假-假性甲状旁腺功能减退症】　假性甲状旁腺功能减退症(pseudohypoparathyroidism,PHP)是指PTH靶细胞对PTH反应完全或不完全的丧失,同样有低钙血症和高磷血症,但血PTH水平升高。PHP又可分为Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc型及Ⅱ型。其中Ⅰa型患者还有其他许多临床特点,包括身材矮小、圆脸、第四掌骨缩短、肥胖及皮下钙化、智力发育迟缓,这些临床表现被称为Albright遗传性骨营养不良(Albright hereditary osteodystrophy,AHO)。

假假性甲状旁腺功能减退症(pseudopseudohypoparathyroidism,假性PHP)是指具有AHO异常表型的个体,但其生化指标正常。

(一) 病因与临床特点

1. 病因　正常情况下,PTH作用于靶细胞受体后,受体与Gsα结合,激活腺苷酸环化酶,生成cAMP,进一步激活蛋白激酶A(PKA),引起细胞内一系列分子的级联反应,从而使PTH的生物效应得以发挥。假性甲旁减是一种特殊的激素抵抗性疾病,致病的分子缺陷影响的不是激素受体,而是机体普遍存在的Gsα信号转导通路。几乎各种类型的PHP均由编码Gsα的GNAS基因缺陷引起,GNAS是一种印记(imprinting)基因,位于染色体20q13,其突变为常染色体显性方式遗传,如突变基因来自母亲,则出现Ⅰa型假性甲旁减和AHO表型,如突变基因来自父亲,则只有AHO表型,即假假性甲旁减。假性甲旁减患者由于Gsα表达减少、活性降低,使cAMP对PTH的反应下降,PTH不能产生正常的生理效应,甲状旁腺代偿性增生、肥大,PTH分泌增加。因此本病属于G蛋白病。由于Gsα是一种普遍存在的信号蛋白,参与许多G蛋白耦联激素受体的下游信号转导,因此除PTH外,假性甲旁减还合并有其他激素的抵抗。

2. 临床特点　PHP患者临床表现与甲旁减患者相似。Ⅰa型患者可合并先天性发育缺陷:身材矮粗、体胖、脸圆、颈短、盾状胸;短指、趾畸形,多见于第四、五掌骨或跖骨;桡骨弯曲,软组织钙化或骨化较多见;可并发皮下钙化、低钙性白内障和颅内基底核钙化;常有智力低下,味觉和嗅觉不良等。患者可合并存在甲状腺功能减退,肾上腺皮质功能减退、尿崩症、糖尿病或性腺发育不良等。

(二) 诊断

1. PHP患者有低钙血症和高磷血症,血碱性磷酸酶正常。当静脉注射PTH 300U(美国药

Notes

典)后3h内尿中cAMP排量测定:正常人尿cAMP排量恒定,PHP Ⅰ型呈现反应下降,Ⅱ型则为正常反应。

2. 假性PHP患者血钙、磷水平正常,血碱性磷酸酶正常。尿cAMP对PTH的反应正常。

(三)治疗

PHP患者的治疗原则与甲旁减相同,治疗药物为钙剂和维生素D及其衍生物,所需药物的剂量一般低于甲旁减患者。甲状旁腺移植及甲状旁腺素治疗无效。

PHP的低钙血症较易纠正,部分患者单纯使用钙剂治疗即可,但大多需加服维生素D制剂。在相同的血钙水平下,PHP患者尿钙排量比甲旁减患者低,因此PHP患者发生高尿钙症的机会较甲旁减少见。PHP患者治疗的另一个目标是使血PTH下降,因为高PTH血症时,骨转换增加,容易导致骨量减少或骨质疏松,特别是PHP Ⅰb型还可能出现纤维囊性骨炎的骨吸收改变,因此尤其需要积极治疗。

(邢小平)

推荐阅读文献

1. Spiegel AM. 甲状旁腺和血钙. Goldman L, Ausiello D. 西塞尔内科学. 第22版. 王贤才,译. 西安:世界图书出版西安公司,2009:2380-2392
2. 孟迅吾. 甲状旁腺功能减退症和假性甲状旁腺功能减退症. 协和内分泌代谢学. 北京:科学出版社,1999:1478-1490
3. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008. 359(4):391-403
4. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011, 26(10): 2317-2337
5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill., 2012, Chapter 353

Notes

第十九章　性　早　熟

要点：

1. 性早熟是指女孩在 8 岁前、男孩在 9 岁前出现第二性征发育、体内性甾体激素超过青春期前水平，并作用于其敏感的靶器官和靶组织的内分泌疾病。

2. 按照发病机制可将性早熟分为两大类：促性腺激素释放激素依赖性性早熟和非促性腺激素释放激素依赖性性早熟，部分启动青春发育的特殊形式为不完全性性早熟。

3. 性早熟的诊断通常依据：①女孩在 8 岁前、男孩在 9 岁前出现第二性征发育；②垂体促性腺激素水平升高，达到青春期水平；③性腺增大；④性激素水平升高，达到青春期水平；⑤线性生长加速；⑥骨龄提前。

4. 治疗目的主要是改善成年期身高，防治月经初潮早期（女孩）和防止因性征早现所致心理及社会问题。治疗措施包括 GnRH 类似物、酮康唑、睾内酯、螺内酯等，必要时手术切除肿瘤。

性早熟（precocious puberty）是指女孩在 8 岁前、男孩在 9 岁前出现第二性征发育、体内性甾体激素超过青春期前水平，并作用于其敏感的靶器官和靶组织的内分泌疾病。由于经济的迅猛发展和营养状况的改善，儿童体格和青春发育的年龄提前，并存在种族、地域和遗传差异，美国界定白人女孩性早熟的年龄<7 岁、黑人女孩<6 岁，中国香港地区界定为女孩<7.5 岁、男孩<8.5 岁。性早熟的发病率 1/10 000～1/5000，以女孩多见，男女比 1∶3～1∶23。

【病因和发病机制】　按照发病机制可将性早熟分为两大类，第一类是促性腺激素释放激素依赖性性早熟（GnRH-dependent precocious puberty，GDPP），亦称中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）、真性性早熟、完全性性早熟；部分启动青春发育的特殊形式为不完全性性早熟或部分性性早熟，包括单纯性乳房早发育（premature thelarche，PT）、单纯性阴毛早发育（premature pubarche）、单纯性早初潮（premature isolated meanarche）；第二类是非促性腺激素释放激素依赖性性早熟（GnRH-independent precocious puberty，GIPP），亦称外周性性早熟、假性性早熟，按照副性征可分为同性性早熟（患孩副性征与社会性别一致）和异性性早熟（患孩副性征与社会性别相反，亦称矛盾性性早熟）。

GnRH 依赖性性早熟（GDPP）是由于下丘脑-垂体-性腺轴（HPG 轴）功能提前激活，即下丘脑 GnRH 神经元过早兴奋，使 GnRH 分泌释放增加，刺激垂体促性腺激素大量合成和分泌，引发性器官和第二性征发育，其顺序与正常青春发育一致。GDPP 依据病因可分为器质性和特发性，器质性病变多为下丘脑后部、松果体、正中隆突、第三脑室底部等部位的肿瘤或先天发育畸形。特发性中枢性性早熟（idiopathic central precocious puberty，ICPP）是指未能发现原发病变的 GDPP。GnRH 依赖性性早熟的病因详见表 7-19-1。

部分启动青春发育的特殊形式为不完全性性早熟或部分性性早熟，患儿出现第二性征的早现，发病机制同样涉及 HPG 轴的兴奋启动，但仅为部分性性早熟，不呈现进行性进展，包括单纯性乳房早发育、单纯性阴毛早发育、单纯性早初潮。

表 7-19-1 GnRH 依赖性性早熟的病因

1. 中枢器质性病变
1) 下丘脑错构瘤
2) 其他下丘脑肿瘤(如神经胶质瘤、星形细胞瘤、室管膜瘤、松果体瘤、生殖细胞瘤等)
3) 下丘脑发育畸形(如蛛网膜囊肿、脑积水、视中隔发育不全、脊髓膨出、异位垂体等)
4) 颅脑损伤(如颅脑放疗、外伤、感染等)
2. 特发性

非 GnRH 依赖性性早熟(GIPP)是由于某些原因引起体内性甾体激素水平升高,造成第二性征过早发育,而 HPG 轴并未兴奋启动,垂体促性腺激素不增加,因此无性腺发育,其性征发育也不呈进行性。非 GnRH 依赖性性早熟的病因详见表 7-19-2。

表 7-19-2 非 GnRH 依赖性性早熟的病因

1. 性腺自发激活
1) McCune-Albright 综合征(Gs 蛋白 α 亚基缺陷)
2) 卵巢囊肿(GNASI 激活突变)
3) 家族性男性性早熟(LHR 激活突变)
2. 肿瘤
1) 卵巢肿瘤(如颗粒细胞瘤、卵泡膜细胞瘤、性腺母细胞瘤、卵巢囊腺瘤、卵巢癌等)
2) 睾丸细胞瘤
3. 肾上腺异常
1) 先天性肾上腺皮质增生症(21 或 17β-羟化酶缺乏)
2) 肾上腺肿瘤
4. 暴露于外界激素
1) 性激素
2) 环境雌激素干扰物

【临床表现】

(一) GnRH 依赖性性早熟

提前出现的第二性征发育顺序与正常青春发育顺序一致,女孩在 8 岁前首先出现乳房增大、形成乳核,继而乳晕、乳头增大、着色;同时小阴唇增厚、色素沉着,阴道黏膜增厚,分泌物增多;乳房发育后 1 年出现阴毛生长,子宫、卵巢逐渐发育增大成熟,可见初潮,数月后转为规律排卵月经;皮下脂肪渐增,多分布于臀部和大腿。

男孩在 9 岁前首先出现睾丸增大(≥4ml),随后阴囊变松、皮肤皱褶增多、色素加深,阴茎逐渐增大变粗,同时肌肉发达、痤疮,至青春中后期出现喉结、阴毛、腋毛、胡须,并开始变声,最后出现遗精及精子生成。

患儿骨骼生长加速,暂时高于同龄儿童,但骨骺成熟加快而提前闭合,导致成年后矮于正常人。

中枢病变所致的 GnRH 依赖性性早熟多见于男孩,先出现性早熟表现,待病情发展到一定阶段才出现中枢占位症状,如头痛、呕吐、视野缺损、视力障碍等。

(二) 不完全性中枢性性早熟

单纯性乳房早发育多发于 6 个月 ~2 岁女孩,仅表现为乳核增大,无乳头或乳晕发育,亦无乳晕色素沉着,通常在半年内自然消退,无其他性征发育。

单纯性阴毛早发育,亦称单纯性肾上腺早发育,多见于 3 ~ 8 岁患儿。仅表现为阴毛早发育,伴随腋毛发育,无其他第二性征发育,无痤疮。

Notes

单纯性早初潮指女孩在9岁前出现阴道出血,无其他第二性征,仍可至正常青春启动年龄开始发育。

（三）非 GnRH 依赖性性早熟

McCune-Albright 综合征多见于女孩,典型病例可出现三联征:①性早熟:女孩乳房发育,乳晕和小阴唇着色,阴道分泌物增多,不规则出血,男孩出现巨大睾丸;②多发性骨纤维发育不良:颅骨尤其是气窦骨受累可出现顽固性鼻窦炎甚至传导性耳聋,颅面骨受累增厚隆起可见颅面部不对称,长骨受累可出现骨折;③皮肤牛奶咖啡色素斑:色素斑不高于皮面,所在部位汗毛正常,边缘不规则。

家族性男性性早熟(familial male-limited precocious puberty,FMPP),亦称特发性睾酮毒血症(idiopathic testotoxicosis),以家族性发病为主,男孩生殖器增大,阴茎增长增粗,性毛早现。

性腺和肾上腺肿瘤亦可引起外周性性早熟,男孩乳房发育,女孩同性性早熟,肿瘤组织所在部位亦可产生相应症状。

【实验室和辅助检查】

（一）血清性腺激素测定

包括 E_2、睾酮、FSH、LH 和 HCG 等。对于 LH 和 FSH 升高同时伴有睾酮(在男性)和 E_2(在女性)高于正常者要考虑真性性早熟。促性腺激素升高是由于下丘脑-垂体-性腺轴的提前活动所致,也可由产生促性腺激素的中枢神经系统肿瘤所致,前者促性腺激素水平高于正常,后者则显著高于正常。对于只有睾酮或 E_2 升高而无促激素升高者要注意睾丸和卵巢的检查。

（二）肾上腺功能测定

血尿皮质醇、24小时尿17-羟和17-酮皮质类固醇的检查对肾上腺皮质增生所致的性早熟具有重要的价值。

（三）性腺功能试验

GnRH 激发试验:在清晨空腹时进行,上午8时静脉注射 GnRH 2.5μg/kg(溶于5.0ml 生理盐水中),于注射前和注射后30、60、90、120分钟分别抽血测定 LH 和 FSH。如 LH 峰值≥12IU/L(女孩)或25IU/L(男孩),或 LH/FSH>0.6~1,提示为 GnRH 依赖性性早熟;LH 不升高或显著低水平则提示为非 GnRH 依赖性。需要注意的是,在发育早期 GnRH 激发可呈假阴性。

（四）特殊检查

X线平片测骨龄,骨龄超过生活年龄1岁以上为骨龄提前。股骨和其他部位的X线平片可除外多囊纤维异样增殖症。颅脑 CT、MRI 用于高度怀疑颅脑肿瘤者。女孩盆腔超声检查,卵巢增大,容积>1ml,提示卵巢发育,若发现多个直径≥4mm 的卵泡则意义更大,提示卵巢处于功能活动状态。孤立性、直径>9mm 的卵泡常为卵巢囊肿。疑有肾上腺或卵巢肿瘤者,可行相应部位的B超、CT或 MRI 检查。

（五）其他检查

性染色体检查对于鉴别先天性肾上腺皮质增生和两性畸形有一定意义。阴道涂片有明显雌激素影响者多提示真性性早熟。原发性甲状腺功能减退症患儿可发生性早熟,伴生长迟缓的 GnRH 依赖性性早熟应检查 FT_3、FT_4 和 TSH 以助鉴别。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

性早熟的诊断通常依据:①女孩在8岁前、男孩在9岁前出现第二性征发育;②垂体促性腺激素(Gn)水平升高,达到青春期水平;③性腺增大;④性激素水平升高,达到青春期水平;⑤线性

Notes

生长加速;⑥骨龄提前。

若需确定性早熟的病因,则需要详细地询问病史,以区分是真性或假性性早熟,例如有无使用雄激素、绒毛膜促性腺激素、误服避孕药史,有无神经系统症状如头痛、视力障碍和行为改变等,有无性早熟家族史。男性有遗精史,女性有周期性阴道出血者多提示真性性早熟。对于出生时就有性早熟表现者,应追问患儿母亲妊娠期的服药史,特别是使用激素类药物的病史,并进行相应的检查。

（二）鉴别诊断

1. 良性乳腺发育过早 见于6个月到3岁女孩,仅出现单侧或双侧乳腺组织增生,无阴道出血和生长速率加快等青春期征候,也无雌激素过多的证据,必须排除服用或涂抹含雌激素制剂的历史。患儿应每6～12个月复诊追踪检查,以确定乳腺发育过早不是由于性早熟所致。该病预后良好。

2. 肾上腺早熟 男女两性均可见,女性多见。虽有阴毛生长,但无乳腺发育,其他周身检查均正常。本症预后良好。

【治疗】 治疗目的主要是改善成年期身高,防治月经初潮早期(女孩)和防止因性征早现所致心理及社会问题。治疗措施包括抑制性激素分泌,阻抑骨龄进展、防止骨骺过早闭合,使成年后身材不至于过矮。

（一）药物治疗

1. GnRH类似物(GnRH-a) 是目前治疗真性性早熟的最有效药物。GnRH-a保留了GnRH的生物活性,对垂体前叶GnRH受体有更强的亲和力且不易被降解,半衰期较长,因此优于天然GnRH。GnRH类似物持续作用于受体,从而产生GnRH受体的降调节,使垂体LH分泌细胞对GnRH敏感性减弱,阻断受体后负反馈机制激活通路,使LH分泌受抑,性激素合成和分泌下降至青春期前水平,性腺发育停止,由此推迟骨骺闭合,延长骨骺生长期,从而达到改善成年身高目的。这一作用可逆,停药后下丘脑-垂体-性腺轴功能可恢复正常。现多采用GnRH-a的缓释剂型,如亮丙瑞林(leuprorelin)或曲普瑞林(Triptoreline),首剂80～100μg/kg,最大量3.75μg/kg,2周后可加强注射1次(尤其出现初潮者),以后每4周1次,剂量为60～80μg/kg。亦可选用GnRH皮下植入剂型,如组胺瑞林(Histrelin),或GnRH拮抗剂。在治疗中每3～6个月测量身高、体重,观察第二性征发育及性腺轴功能,每半年～1年复查骨龄片,B超监测女孩的子宫、卵巢形态变化。

2. 酮康唑(ketoconazole) 大剂量可抑制激素合成过程中17,20碳链酶活性,抑制睾酮合成,用于治疗非GnRH依赖性性早熟。建议剂量为每天4～8mg/kg,分2次服用。治疗中应检测肝功能和皮质醇水平。

3. 其他药物 睾内酯能抑制性激素合成而抑制发育进程,但治疗后1～3年会发生药效脱逸。螺内酯有雄激素受体拮抗作用,对高睾酮血症的性征有控制作用。

（二）手术治疗

肿瘤确诊后应尽早手术治疗。下丘脑-垂体-松果体部位肿瘤可采用γ刀治疗,经照射治疗后瘤体显著缩小,性早熟征明显消退,改善预后。卵巢囊肿部分会自发消退,随访观察后再决定是否手术。

（李 强）

推荐阅读文献

1. Neely EK, Crossen SS. Precocious puberty. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014, 26(5):332-338
2. Chulani VL, Gordon LP. Adolescent Growth and Development. Prim Care. 2014, 41(3):465-487

Notes

3. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty. Clin Pediatr(Phila). 2014:14
4. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(5):237-242
5. Clark PA. Puberty: when it comes too soon guidelines for the evaluation of sexual precocity. J Ky Med Assoc. 1998, 96(11):440-447
6. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海:上海科学技术出版社, 2011

Notes

第二十章　性腺功能减退症

要点：

1. 男性性腺功能减退症是由于雄性激素缺乏、减少或其作用不能发挥所导致的性功能减退性疾病。

2. 依据促性腺激素的水平，性腺功能减退可以分为低促性腺激素型和高促性腺激素型性腺功能减退两种。

3. 男性性腺功能减退症的临床表现取决于雄激素生成有无障碍和雄激素缺乏发生于性发育的阶段：雄激素缺乏发生于胎儿发育早期，患者表现为生殖器发育难以辨认和男性假两性畸形；青春期前的雄激素缺乏主要表现为青春期发育迟缓和第二性征发育不良；成人期才出现雄激素缺乏的患者主要表现为勃起功能障碍、不育和男性乳房发育。

4. 通过 GnRH 兴奋试验、hCG 刺激试验、染色体核型分析和血浆双氢睾酮水平测定可进一步明确诊断。

5. 治疗目的是刺激和维持男性第二性征发育、躯体发育，恢复和维持成年男性的性欲、性能力，可使用雄激素替代、促性腺激素和 GnRH 治疗。

男性性腺功能减退症(hypogonadism)是由于雄性激素缺乏、减少或其作用不能发挥所导致的性功能减退性疾病。依据促性腺激素的水平，性腺功能减退可以分为低促性腺激素型和高促性腺激素型性腺功能减退两种。高促性腺激素型是由原发性睾丸疾病、雄性激素合成缺陷或雄激素抵抗所致。低促性腺激素型则是继发于垂体和(或)下丘脑分泌促性腺激素减少，对睾丸刺激不足所致的一类疾病。

【病因和发病机制】 下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)呈脉冲式分泌，经垂体门脉系统到达垂体前叶后与促性腺激素细胞的特异性受体结合，促进 LH 和 FSH 的合成与释放，二者亦呈脉冲式分泌。FSH 与睾丸支持细胞上的特异膜受体结合，刺激曲细精管的成熟并调控精子的生成。男性 LH 也称间质细胞刺激素(interstitial cell-stimulating hormone，ICSH)，与睾丸间质细胞的特异性膜受体结合，刺激睾丸类固醇激素生成和睾酮分泌。

男性睾丸主要由曲细精管和间质两部分组成，曲细精管主要由支持细胞(sertoli cell)和生精上皮细胞组成。睾丸支持细胞分泌抑制素，在生殖细胞的发育和精子生成的调节方面起重要作用。间质由间质细胞(leydig cell)、成纤维细胞、巨噬细胞、肥大细胞、血管、神经和淋巴管等组成。间质细胞胞浆中含有丰富的线粒体和滑面内质网，主要功能是合成睾酮。

胆固醇是睾酮的底物，在线粒体内经裂链酶催化转变为孕烯醇酮，后者在滑面内质网内进一步合成睾酮。LH 可以调节胆固醇裂链转变为孕烯醇酮这一过程。大部分睾酮在血浆中与白蛋白和性激素结合球蛋白(sexual hormone binding globulin，SHBG)结合，少部分呈游离状态。只有游离睾酮才能进入靶细胞，发挥生理效能。睾酮进入靶细胞的胞浆后，以原型或经 5α-还原酶作用转化为双氢睾酮后与雄激素受体结合，产生生物学效应。睾酮及其活性代谢产物对 LH 和 FSH 分泌有强烈的抑制作用。雌激素和甲状腺激素可使 SHBG 升高，而睾酮和生长激素使之降

低。抑制素是睾丸支持细胞产生的一种肽类激素，具有抑制垂体分泌 FSH 和抑制下丘脑分泌 GnRH 的作用。

依据促性腺激素的水平，性腺功能减退可以分为低促性腺激素型和高促性腺激素型性腺功能减退两种。

（一）高促性腺激素型性腺功能减退症

1. 睾丸发育与结构异常　①先天性曲细精管发育不良综合征（Klinefelter syndrome）：是原发性睾丸功能减退的最常见原因，发病率为 2% ~2.5%。典型的染色体核型是 47，XXY。此外，还有多种不典型核型和嵌合体型，如 48，XXYY、49，XXXXY、46，XY\47，XXY 等。其发生原因是父母的生殖细胞在减数分裂形成精子和卵子的过程中性染色体未分离所致；②强直性肌营养不良；③Noonan 综合征（也称男性 Turner 综合征）；④无睾症；⑤隐睾症；⑥精索静脉曲张；⑦唯支持细胞综合征；⑧男性更年期综合征；⑨功能性青春期前阉割综合征；⑩多发性内分泌自身免疫性功能减退综合征等。

2. 获得性睾丸疾病　①药物：螺内酯、酮康唑、酒精、洋地黄、H2 受体阻滞剂；②放射损伤；③病毒性睾丸炎（常为腮腺炎病毒）；④手术或外伤。

3. 全身性疾病　多见于慢性肝病、肾功能不全、糖尿病和恶性肿瘤等。

4. 雄性激素合成缺陷或雄激素抵抗综合征　①雄性激素合成酶缺陷症：17α-羟化酶缺陷症、17-酮还原酶缺陷症、C_{17-20}-裂解酶缺陷症。②雄激素抵抗：雄激素不敏感或 LH 抵抗综合征。

（二）低促性腺激素型性腺功能减退症

1. 下丘脑-垂体疾病　下丘脑-垂体肿瘤、炎症、创伤、手术和放射等导致下丘脑和垂体功能减退，造成多种激素缺乏。催乳素瘤和某些下丘脑-垂体柄疾病可引起高催乳素血症，进一步使性腺功能减退。

2. 单纯促性腺激素缺乏　①促性腺激素不足性类无睾综合征（Kallmann syndrome）：属先天性疾病，呈常染色体显性、常染色体隐性或 X 连锁隐性遗传，是由于下丘脑合成和分泌 GnRH 能力低下所致。GnRH 分泌细胞来源于胚胎脑外的嗅板。如果胚胎时期嗅球形成不全则导致下丘脑 GnRH 分泌减少；②单纯性 LH 缺乏症（可育宦官综合征）；③单纯性 FSH 缺乏症。

3. 伴有性腺功能减退的综合征　①肌张力低下-智力减低-性发育低下-肥胖综合征（Prader-Labhart-Willi syndrome）；②性幼稚-色素性视网膜炎-多指和（或）趾畸形综合征（Laurence-Moon-Biedl syndrome）；③性腺功能低下-智力障碍-皮肤过多角化综合征（Rud syndrome）；④性功能低下-共济失调综合征；⑤肥胖生殖无能综合征（Froehlish syndrome）。

4. 全身性疾病　如精神病、艾滋病、肥胖、肝病、肾病、血色病、脊髓损伤、皮质醇增多症、组织细胞增多症、结核病、结节病和胶原血管疾病等。

5. 功能性性腺功能减退症　如生理性青春期延迟。

【临床表现】　男性性腺功能减退症的临床表现取决于雄激素生成有无障碍和雄激素缺乏发生于性发育的阶段：雄激素缺乏发生于胎儿发育早期，患者表现为生殖器发育难以辨认和男性假两性畸形；青春期前的雄激素缺乏主要表现为青春期发育迟缓和第二性征发育不良；成人期才出现雄激素缺乏的患者主要表现为勃起功能障碍、不育和男性乳房发育。

1. 性腺功能减退　勃起功能障碍、不育等。

2. 无第二性征发育　男性患者无喉结增大和变声，无胡须、阴毛、腋毛生长，肌肉不发达，皮下脂肪增多，小阴茎，小睾丸，部分男性患者有乳房发育；女性患者闭经，子宫和宫颈小，外生殖器幼稚。

3. 类无睾体型　青春期后身材高，四肢长，躯干短，指距大于身高（>2cm），下部量大于上部量（>2cm），出生后至青春期前一般身高正常。

4. 嗅觉减退或消失　Kallmann 综合征等患者出现。

Notes

5. 其他先天异常 部分患者具有面颅中线畸形,色盲,第四掌骨短或长,神经性耳聋,小脑共济失调,眼球运动障碍等。

【实验室和辅助检查】

(一) 激素测定和性腺功能试验

1. 睾酮测定反映间质细胞的功能 正常成年男性血睾酮水平为10~35nmol/L(3~10mg/L,RIA法),血双氢睾酮水平为2nmol/L(0.5mg/L,RIA法)。成年男性LH正常值5~10IU/L,FSH为5~20IU/L(RIA法)。LH和FSH水平升高提示原发性睾丸功能减退。

2. 性腺功能试验

(1) 人绒毛膜促性腺激素(hCG)的分子结构和生理效能与LH相似,hCG兴奋睾酮分泌的反应程度反映了间质细胞的储备功能。试验方法为肌内注射hCG 4000IU,每天1次,共4天,第5天抽血测睾酮。正常人血睾酮应成倍增加,低促性腺激素型性腺功能减退者血睾酮明显增高,高促性腺激素型性腺功能减退者血睾酮无明显增高。

(2) GnRH兴奋实验可反映垂体促性腺激素的储备量。方法为静脉注射GnRH 2.5μg/kg,分别于0、30、60和120min取血测LH和FSH。正常男性峰值出现在15~30min,LH约升高2~5倍,FSH约升高2倍。垂体功能受损者的试验结果为低弱反应,下丘脑病变者呈延迟反应,原发性睾丸病变者呈过高反应。

(二) 染色体性别分析

正常男性性染色体核型为46,XY。口腔黏膜涂片检查性染色质,男性性染色质为阴性。

(三) 精液检查

正常男性一次排精量为2~6ml,精子总数超过6千万,密度大于2千万/ml,活力和形态正常的精子大于50%。

(四) 睾丸活检

经上述检查未能明确诊断时,可作细针活组织病理学检查,间质细胞(leydig cell)减少或缺如,曲细精管减少,生殖细胞明显减少或缺如。

【诊断和鉴别诊断】 对于性腺功能减退患者首先应仔细询问病史,了解患者生长发育史,性功能和生育史,有无慢性疾病、毒物、药物接触史和烟、酒嗜好等。查体应详尽,测量身高、指距、上下部量。注意毛发的分布和数量。检查男性乳腺发育情况。睾丸的部位、大小和质地。通过血浆睾酮水平测定、精液检查和睾丸活检等明确睾丸的功能状况。依据血浆促性腺激素的水平可以区分低促性腺激素型和高促性腺激素型性腺功能减退症。青少年若睾丸和阴茎发育正常,而睾酮水平低,雌激素水平相对升高,而促性腺激素水平不高,则应考虑垂体炎的可能性,自身免疫性可能性最大。早期应用免疫抑制剂有可能治愈垂体炎。通过GnRH兴奋试验、hCG刺激试验、染色体核型分析和血浆双氢睾酮水平测定可进一步明确诊断,指导治疗。

(一) 先天性曲细精管发育不良综合征(Klinefelter syndrome)

典型Klinefelter综合征患者的睾丸小而硬、无精子生成、男性第二性征发育差、男性乳房发育、类无睾体型、智力发育迟钝,可伴有糖尿病、自身免疫性疾病和慢性阻塞性肺疾病等。实验室检查显示患者有不同程度的睾酮缺乏,促性腺激素水平呈反馈性升高。GnRH兴奋试验呈正常或活跃反应,对HCG兴奋试验的反应低于正常人,睾酮升高幅度较差。染色体核型为47,XXY。其他类型的Klinefelter综合征的临床表现较重,除典型特征外尚伴有严重的智力障碍和肢体畸形。

(二) 促性腺激素不足性类无睾症综合征(Kallmann syndrome)

由于胚胎时期嗅球形成不全导致下丘脑GnRH分泌减少,其特征为单纯性促性腺激素分泌不足,性腺功能减退、类无睾症和嗅觉丧失或减弱。部分患者合并有其他中线缺陷表现(如唇、腭裂,色盲)、隐睾和骨骼异常等。患者血浆LH、FSH和睾酮水平均低下,染色体核型为46,XY。

Notes

【治疗】 治疗目的是刺激和维持男性第二性征发育、躯体发育，恢复和维持成年男性的性欲和性能力。

（一）雄激素治疗

雄激素主要用于治疗性腺功能减退男性患者的睾酮缺乏。对于青春期前雄激素缺乏的男性少年，雄激素替代疗法的目的是刺激和维持男性第二性征发育、躯体发育和性功能发育，而对于成年男性的治疗目的是恢复和维持性欲、性能力和第二性征。通常开始治疗的时间为14岁，儿童使用雄激素会导致长骨骨骺过早闭合，影响身高，应慎重。

雄激素制剂主要有：①长效庚酸或癸酸睾酮200mg/次，每1～2周1次，肌内注射，使用2～3年后可得到完全的男性性征发育，以后可减至维持量100～200mg/次，每2～3周肌内注射1次。②丙酸睾酮是短效雄激素，肌内注射，25～50mg/次，每周2～3次。③口服雄激素制剂有十一酸睾酮、1α-甲-5α-双氢睾酮和睾酮的17α-烷化衍生物。这些制剂可能导致肝内胆汁淤滞，不宜长期应用。④含睾酮的皮肤浸剂经皮给药。

（二）促性腺激素和GnRH治疗

促性腺激素治疗的目的是，刺激精子生成和使促性腺激素缺乏的性腺功能减退患者获得或恢复生育能力。

目前可应用的制剂有：①hCG具有LH样生物活性，能刺激睾丸间质细胞产生睾酮，剂量为1000～2000IU，皮下或肌内注射，每周2～3次；②尿促性素（pergonal，HMG）具有FSH和LH活性，每支含FSH和LH各75IU，有促进睾丸生精和分泌雄激素的作用；③人纯FSH（hFSH，Metrodin）。④对Kallmann综合征等患者，脉冲式小剂量给予GnRH（戈那瑞林gonadorelin）可刺激内源性促性腺激素的分泌和精子产生。

（李　强）

推荐阅读文献

1. Martits A, Costa E, Nardi A, et al. Late-onset hypogonadism or ADAM: diagnosis. Rev Assoc Med Bras. 2014, 60(4): 286-294
2. Paduch DA, Brannigan RE, Fuchs EF, et al. The laboratory diagnosis of testosterone deficiency. Urology. 2014, 83(5): 980-988
3. Nabhan Z, Eugster EA. Hormone replacement therapy in children with hypogonadotropic hypogonadism: where do we stand? Endocr Pract. 2013, 19(6): 968-971
4. Ramasamy R, Wilken N, Scovell JM, et al. Effect of testosterone supplementation on symptoms in men with hypogonadism. Eur Urol. 2014, S0302-2838
5. Udedibia E, Kaminetsky J. Phase II drugs currently being investigated for the treatment of hypogonadism. Expert Opin Investig Drugs. 2014, Aug 12: 1-14
6. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海：上海科学技术出版社，2011

Notes

第二十一章　多发性内分泌腺瘤病

要点：

1. 多发性内分泌腺瘤病少见，一般有家族遗传倾向。
2. 当发现一种内分泌腺肿瘤时，应想到存在其他内分泌腺肿瘤的可能。
3. 早期切除可以根治。

多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine neoplasia，MEN)是在同一个患者体内，同时或先后出现两个或两个以上的内分泌腺肿瘤或增生而产生的一种临床综合征，系常染色体显性遗传病，可呈家族性发病。主要分为MEN-1、MEN-2型及混合型，其中MEN-2又可分为MEN-2A、MEN-2B及家族性甲状腺髓样癌(FMTC)等亚型，各型的主要特点详见表7-21-1。

表7-21-1　MEN的主要临床特点

MEN1	MEN2	混合型
甲状旁腺功能亢进症(约95%) 胃肠胰肿瘤(约40%) 腺垂体增生或腺瘤(约25%)	1）MEN2A 甲状腺髓样癌(100%) 嗜铬细胞瘤(约50%) 甲状旁腺功能亢进症(约20%) 2）MEN2B 甲状腺髓样癌(100%) 嗜铬细胞瘤(约50%) 多发性黏膜神经瘤 马凡体型 3）家族性甲状腺髓样癌	1）Von Hippel-Lindau病 2）Carney综合征 3）多发性神经纤维瘤伴MEN1或2

【多发性内分泌腺瘤病1型，MEN1型】　MEN1型，又称Wermer综合征，多在30～50岁发病，人群患病率为2～20/100 000，男女患病率相等。主要表现为甲状旁腺功能亢进症、胃肠胰肿瘤(胃泌素瘤和胰岛素瘤常见)和垂体前叶瘤(催乳素瘤常见)。此外，还可有肾上腺皮质腺瘤、脂肪瘤和胸腺类癌等内分泌和非内分泌肿瘤。

（一）病因和发病机制

MEN-1型的发病与位于11号染色体长臂(11q13)上的MEN1基因突变有关。该基因含有10个外显子，属抑瘤基因，编码一个由610个氨基酸组成的menin蛋白。MEN-1型的发生要求该位点两个等位基因均发生突变，患者通过遗传获得一个发生突变的等位基因，而肿瘤部位的细胞通过体细胞突变缺失了另一个等位基因。抑瘤基因对细胞的生长、分化、死亡起着重要的调控作用，两个等位基因均发生突变，遂使细胞的生长失控，导致肿瘤的发生。由上述特点可知，MEN-1型在遗传方式上属常染色体显性遗传，而在肿瘤的发生机制上却是隐性的，需两个等位基因均发生突变。

（二）病理

MEN-1 型中，甲状旁腺的病理改变为增生、腺瘤或腺癌。其中，甲状旁腺主细胞增生是典型的病理改变，且为多发性，通常 4 个甲状旁腺均受累，呈多个腺瘤、增生或腺瘤样增生。胰腺病变可呈胰岛细胞腺瘤或腺癌，常为多发性病变，极少数为增生。在 MEN-1 型中，1/3 胰岛细胞瘤来自非 β 细胞，其中又以 δ 细胞为常见。10% 的 MEN1 型患者可同时患有两种不同的胰腺肿瘤。垂体前叶病变多为腺瘤，从组织学分类上，其肿瘤细胞可为嗜酸、嗜碱或嫌色细胞；从功能上分类，MEN1 型垂体肿瘤中约 60% 分泌催乳素（PRL），25% 分泌生长激素（GH），3% 分泌促肾上腺皮质激素，其余则为无功能性腺瘤。肾上腺病变中，40% 为无症状性肾上腺皮质肿瘤，主要包括皮质腺瘤或增生，可为多个腺瘤或结节样增生。有功能性腺瘤可分泌皮质醇或醛固酮。甲状腺病变无明显规律，可有腺瘤、增生、甲状腺肿、甲状腺癌或慢性淋巴细胞性甲状腺炎等。

（三）临床表现

MEN-1 型的临床表现复杂多样，个体差异大。绝大多数患者有高钙血症，其次表现为低血糖。

1. **甲状旁腺功能亢进症**　发生率约 95%，原发性甲状旁腺功能亢进症（PHPT）是 MEN-1 型最常见的表现。由于甲状腺旁腺增生或腺瘤使甲状旁腺素分泌增多，引起骨代谢障碍，出现骨痛、骨质疏松和病理性骨折。血钙升高可致肌无力、疲乏、便秘、恶心和呕吐，甚至因高钙血症而产生神经精神症状。尿钙排泄增加可引起泌尿道结石和肾功能受损，表现为肾绞痛、多尿和多饮等。上述症状与甲状旁腺功能亢进症患者无明显区别。

2. **胃肠胰肿瘤**　主要是胃泌素瘤和胰岛素瘤。胃泌素瘤（gastrinoma，Zollinger-Ellison 综合征）发生率约为 40%，分泌的大量胃泌素刺激胃酸分泌增多，可反复出现消化性溃疡，并常伴有水样腹泻，偶见脂肪泻，患者可有呕吐、体重减轻。胰岛素瘤（insulinoma）发生率为 10%，临床症状与散发性胰岛素瘤无区别，均有空腹、餐前或运动后低血糖发作，进食或服糖后低血糖症状缓解。低血糖时血浆胰岛素、C 肽和胰岛素原浓度反而增高。此外，可有胰高糖素瘤、血管活性肠肽瘤、胰多肽瘤、降钙素瘤和生长抑素瘤等，但均很少见。

3. **垂体前叶肿瘤或增生**　发生率约 25%，除促性腺素瘤外的所有前叶肿瘤均有报道。以催乳素瘤的闭经、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减退和视交叉受压。

4. **其他肿瘤**　无功能性肾上腺皮质肿瘤、类癌、多发性脂肪瘤和平滑肌瘤等。

（四）实验室和辅助检查

1. **生化检查**　对具有上述一种或几种临床表现而又有明确家族史的患者，应作以下有关内分泌腺体功能的筛查：血和尿钙、磷含量及血 ALP、PTH 浓度等。MEN 可有高钙血症和血浆 PTH 水平增高。可按胰岛素瘤的检查常规监测患者的空腹和饥饿时的血糖、胰岛素或 C 肽水平，必要时可作饥饿试验或进行葡萄糖耐量试验并同时测定血浆胰岛素浓度。胃泌素瘤患者的血清胃泌素浓度和基础胃酸分泌量可明确诊断。如能测定血浆胰高糖素、VIP、CT 和 PP 等有关激素水平，亦可有助于胰十二指肠肿瘤的诊断。

功能性垂体肿瘤的患者，可相应有血清催乳素、生长激素、促肾上腺皮质激素（ACTH）、血和尿皮质醇水平等升高。无功能性垂体肿瘤，肾上腺、甲状腺和性腺等有关激素水平可正常或低下。

如有甲状腺病变可测定甲状腺激素水平。类癌者血或尿中 5-羟色胺（5-HT）、5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）、组织胺、前列腺素、缓激肽等类癌分泌释放或代谢产生的生物活性物质的含量可明显增多。

2. **肿瘤定位检查**　可行胸部、头颅蝶鞍、骨盆、四肢 X 线检查，消化道造影及内镜检查，甲状腺、甲状旁腺、胰腺、垂体和肾上腺等部位的 B 超、CT 或 MRI 可呈现腺瘤或增生的影像学

Notes

改变。

（五）诊断与鉴别诊断

当临床发现患者患某一内分泌腺肿瘤时，应考虑 MEN 的可能性，并做相关的筛查。因此，对本病的认识和警惕性对于诊断至关重要。

对具有一种或几种临床症状，且有明确家族史的患者，通过测定有关内分泌腺体分泌的激素水平和功能检查，并进行相应的定位检查可明确诊断。对其未患病的家族成员应严密随诊，以早期诊断。有条件者，可检测 MEN1 基因突变。

MEN-1 型需与非 MEN 的同类病变相鉴别，如 MEN-1 型的甲状旁腺功能亢进症需与家族性和散发性甲状旁腺功能亢进症鉴别，MEN-1 型患者同时还有垂体和(或)胰腺病变，因此不难鉴别。

（六）治疗

MEN 所累及的内分泌腺体的病变为腺瘤或增生，因此手术治疗是首选方案。MEN-1 型患者具有多个内分泌腺体和(或)多发性病变的特点，治疗的顺序应取决于每种病变的严重程度。如胰腺的内分泌肿瘤产生了危及生命的症状，原发性甲旁亢出现了高血钙危象，垂体瘤导致进行性视野缺损严重影响视力时，应尽早采取外科手术治疗。

（七）预后

MEN-1 型的垂体和甲状旁腺病变通常为良性，甲状旁腺可为腺瘤或弥漫型增生，且以增生多见，故甲状旁腺手术后复发率较高。胰腺肿瘤常为恶性，且为多发，恶性胃泌素瘤的发展较其他恶性肿瘤相对缓慢。胃肠道类癌一般生长缓慢，患者出现内分泌系统的症状后，大多数人已出现转移，并存活 5～20 年不等，支气管类癌预后较差，约存活数月或 1～2 年。

【多发性内分泌腺瘤病 2 型，MEN-2 型】 MEN-2 型的人群患病率约为 1/35 000，男女患病比例相等。主要病变为甲状腺髓样癌(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。可分为以下 3 个亚型：

MEN-2A 又称 Sipple 综合征。各年龄层次均可发病，但多始于 5～25 岁。其甲状腺髓样癌发病率几乎为 100%，嗜铬细胞瘤约 50%，原发性甲状旁腺功能亢进症为 10%～20%。

MEN-2B 是在甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤的基础上伴有唇/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。几乎所有患者均存在甲状腺髓样癌，原发性甲状旁腺功能亢进症罕见。

FMTC 是最轻型的 MEN-2，仅有甲状腺髓样癌而无 MEN-2 型其他特征。

（一）病因和发病机制

MEN-2 型的发病与位于 10 号染色体长臂(10q11)上的 RET 原癌基因突变有关。几乎 100% 的 MEN-2A 均因 RET 基因突变引起；95% 的 MEN-2B 有 RET 基因第 16 号外显子上的 918 编码子突变。这些 RET 基因突变可使胞外的一个保守的半胱氨酸突变为其他氨基酸，引起受体的二聚化，及其胞内部分酪氨酸残基自身磷酸化，从而激活酪氨酸激酶途径；而有些突变在不引起受体二聚化的情况下，亦能引起受体自身磷酸化，进而激活酪氨酸激酶途径。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。

（二）病理

MEN-2 型中，甲状腺髓样癌起源于甲状腺滤泡旁 C 细胞，最早表现为 C 细胞增生，继之发展为结节样增生和(或)微小的甲状腺髓样癌，最后形成症状明显的甲状腺髓样癌。其组织学变化为淀粉样蛋白沉着，主要特征为双侧及多中心病变。肾上腺常见的病理改变为单个或多发性嗜铬细胞瘤伴有其余部分的髓质增生，恶性嗜铬细胞瘤可侵袭肾上腺包膜，但转移很少见。甲状

Notes

旁腺的病变可为增生或多发性腺瘤。

（三）临床表现

1. **甲状腺髓样癌**　表现为甲状腺肿物。发病年龄轻、恶性程度高、转移早，半数以上发现时已有颈淋巴结转移。

2. **嗜铬细胞瘤**　发作性高血压、头痛、心悸、出汗等儿茶酚胺增多症状。60%～75%累及双侧肾上腺，绝大多数属良性。

3. **原发性甲状旁腺功能亢进症**　症状较轻。若为甲状旁腺增生，其中半数以上血钙正常，血清PTH多为正常。肾损害和骨病较MEN-1型少见。

4. **其他多发性黏膜神经瘤**　表现为口唇粗厚、眼睑增厚，肠道运动异常，局部或全身性肌无力和感觉异常。类马凡体型特征为体型瘦长、关节活动伸展过度，蜘蛛样手足，肌张力过低，足外翻，脊柱后凸或侧凸畸形等。

（四）实验室和辅助检查

甲状腺髓样癌血清降钙素值（基础和兴奋试验后水平）明显升高，血清组织胺酶活性增高。嗜铬细胞瘤患者血浆儿茶酚胺及代谢产物（甲氧基肾上腺素/甲氧基去甲肾上腺素）和24小时尿VMA增高。影像学检查亦有助于诊断。甲旁亢的生化检查和定位诊断与MEN-1型相同。

（五）诊断与鉴别诊断

甲状腺髓样癌是MEN-2型的临床基本特征和诊断的关键。根据上述临床表现、实验室检查和阳性家族史等，临床诊断不难。RET为MEN-2型易感基因，基因携带者外显率约100%，因此RET基因检测被推荐为诊断MEN-2型的金标准。

MEN-2型的各腺体病变应与相应的散发性病变，如甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和甲旁亢等相鉴别。

（六）治疗与预后

MEN-2型诊断后，在其多发的病变中，首先应考虑切除肾上腺嗜铬细胞瘤，其后迅速处理甲状腺髓样癌和甲状旁腺病变。手术是甲状腺髓样癌首选的治疗方法，放射治疗适用于有局部症状或进行性病变已无法手术者，化学治疗一般疗效较差。

MEN-2型患者平均寿命为60岁左右，早期行甲状腺切除术后随诊1～10年，约90%的病例的降钙素水平正常或低于可测值。嗜铬细胞瘤大多数为良性，手术可治愈。甲状旁腺增生的复发率较高。

（李启富）

推荐阅读文献

1. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. SurgClinNorthAm, 2009, 89(5): 1193-1204
2. Chew SL. Use of mutation analysis in endocrine neoplasia syndromes. Clin Med, 2009, 9(4): 362-363
3. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Company, 2008

第二十二章　自身免疫性多内分泌腺病综合征

要点:

1. 自身免疫性多内分泌腺病综合征是多种内分泌腺体受损的组合。
2. 临床上以某一腺体的异常为突出表现,而其他腺体的异常比较隐匿而易被忽略。
3. 本症的治疗原则为激素替代。

自身免疫性多内分泌腺病综合征(autoimmune polyglandular syndrome,APS)是指同时或先后发生两种或以上的自身免疫性内分泌腺病,多数表现为腺体功能减退。该病可合并其他系统的自身免疫疾病如恶性贫血、重症肌无力等。根据病因及临床特征,APS 可分为Ⅰ型和Ⅱ型。

APS-Ⅰ型又称为自身免疫性多内分泌腺病-念珠菌病-外胚层发育不良(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy,APECED)。该病多在儿童期发病,同一个体患几种自身免疫疾病的时间间隔可长达数十年。几乎所有的 APS-Ⅰ型患者均有念珠菌病,而内分泌系统主要表现为原发性肾上腺皮质功能减退和原发性甲状旁腺功能减退,此外还包括原发性性腺功能减退、甲状腺功能减退、1 型糖尿病等。患者可有脱发、白癜风等外胚层营养不良的表现及肠道吸收不良、恶性贫血、自身免疫性肝炎等。

APS-Ⅱ型较Ⅰ型更常见,Ⅱ型又称为 Schmidt 综合征,其主要受累的内分泌腺为肾上腺和甲状腺,常见疾病组成为原发性肾上腺皮质功能减退、自身免疫性甲状腺病和 1 型糖尿病,此外少见的疾病还包括原发性性腺功能减退、重症肌无力、甲状旁腺功能减退和腺垂体功能减退等。

【病因和发病机制】 APS-Ⅰ型病因尚未完全清楚,该病为常染色体隐性遗传,与 21 号染色体上的 AIRE 基因缺陷有关。

APS-Ⅱ型除了与遗传有关,也与环境因素有关。APS-Ⅱ型的遗传性状与 HLA 的遗传易感性有关。但 HLA 现象不能解释同一个体在不同年龄出现不同的自身免疫病,同卵双胞 1 型糖尿病发病一致性为 50%,以及异卵双胞胎发生 1 型糖尿病或 Graves 病的危险性比 HLA 相同的兄妹高等现象。这提示,除 HLA 外还有其他非 HLA 区基因影响着该病的遗传易感性。部分 APS-Ⅱ型还存在 T 淋巴细胞的异常,包括功能缺陷与细胞表面标志的改变,最显著的功能缺陷是抑制性 T 细胞活性减低。

【临床表现和实验室检查】

(一) 临床表现

APS-Ⅰ型和Ⅱ型的临床特点见表 7-22-1。APS 主要受累的内分泌腺的临床表现为:

1. 肾上腺皮质功能减退　表现为乏力、食欲减退、消化不良、呕吐、腹泻、头昏、眼花、直立性低血压,严重时可发生神志淡漠、嗜睡、休克。患者可有稀释性低钠血症、低血糖、性功能减退、易感染等。

2. 甲状腺功能减退　表现为畏寒、皮肤缺少弹性、干糙、无光泽,食欲减退、便秘,神情淡漠、抑郁、记忆减退。可有黏液性水肿、心率缓慢,心电图示低电压,心肌损害。

3. 1 型糖尿病　可表现为明显烦渴、多饮、多尿、多食、消瘦、疲乏等症状,有酮症倾向,可以

酮症酸中毒为首发表现。病程较长者常伴有糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病大血管病变等多种并发症。

4. 性腺功能减退　女性比男性更为常见。女性患者可表现为卵巢功能早衰，而男性患者可出现性功能减退、雄激素水平降低和精子减少。

除内分泌腺病变外，本征可与重症肌无力、恶性贫血、白癜风等并存并出现相应临床症状与体征。

（二）辅助检查

内分泌腺功能检查、心电图等。内分泌腺功能检查主要包括肾上腺皮质功能、甲状腺功能、口服葡萄糖耐量试验等。患者血中可检测到内分泌腺的自身抗体，伴有恶性贫血者可检测到胃壁细胞抗体。皮肤黏膜念珠菌感染时可伴有高丙种球蛋白血症，而缺乏免疫球蛋白 A。

【诊断与鉴别诊断】　见表 7-22-1。

表 7-22-1　APS-Ⅰ型和Ⅱ型的临床特点

	APS-Ⅰ	APS-Ⅱ
流行情况	罕见	相对多见
发病率	<1:100 000/年	1～2:10 000/年
男女比例	3:4	1:3
发病年龄	儿童	儿童及成人
遗传机制	单基因	多基因
自身免疫性内分泌腺病	甲状旁腺功能减退(80%～85%) Addison's 病(60%～70%) 1 型糖尿病(<20%) 性腺功能减退(12%) 甲状腺疾病(10%)	甲状腺疾病(70%～75%) 1 型糖尿病(50%～60%) Addison's 病(40%) 甲状旁腺功能减退(3%) 垂体功能减退(0～2%)
伴发疾病	黏膜皮肤念珠菌病(70%～80%)	无念珠菌病

具有多内分泌腺功能减退的临床表现，相关腺体激素水平明显降低，同时相关促激素（如 ACTH、LH、FSH、TSH）水平增高，合并其他系统自身免疫性疾病者需考虑 APS，内分泌腺的自身抗体的检测有助于诊断。Ⅱ型与Ⅰ型的不同之处在于前者家族中可多代受累，无黏膜皮肤念珠菌病，甲旁减发生率低，而 1 型糖尿病发生率相对较高。

【治疗】　内分泌腺体功能减退如甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减退、性腺功能减退等主要采取激素替代治疗。对肾上腺皮质功能减退合并甲状腺功能减退者，应该先用皮质激素治疗，单独应用左甲状腺素治疗可诱发肾上腺危象。因此，甲状腺功能减退患者治疗前必须首先评估其肾上腺皮质的功能。1 型糖尿病患者应使用胰岛素治疗。念珠菌病应根据感染的部位采用不同的抗真菌疗法。有报道部分 APS 患者可应用免疫抑制剂治疗。

（李启富）

推荐阅读文献

1. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmun Rev, 2014, 13(2): 85-89
2. Proust-Lemoine E, Saugier-Veber P, Wémeau JL. Polyglandular autoimmune syndrome type I. Presse Med, 2012, 41(12 P 2): e651-662
3. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. Presse Med, 2012, 41(12 P2): e663-670
4. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur J Endocrinol, 2009, 161(1): 11-20

第二十三章　异位激素分泌综合征

要点：

1. 异位激素分泌综合征相对罕见。
2. 当发现体内激素分泌异常增多，若按常规思维无法解释时应该考虑本病。
3. 找到肿瘤是治疗成功关键，手术治疗效果好。

异位激素分泌综合征（ectopic hormonal syndrome）是指某些来源于非内分泌组织的肿瘤产生激素和（或）激素样物质，或起源于内分泌腺的肿瘤不仅产生正常分泌的激素，还分泌其他激素，表现出激素过多的临床特征。Liddle 等人于 1969 年最早对此进行描述，并命名为异位激素综合征。随着医学基础理论和激素检测手段的不断进步以及临床经验的积累，现已发现众多的异位激素分泌综合征，如异位 ACTH 综合征和异位抗利尿激素分泌综合征。实际上，异位激素分泌一词并不确切，许多产生异位激素的组织，其生理状态下也可产生微量的有关激素。

【异位激素的种类和分泌机制】

（一）异位激素的性质和种类

激素通常分为类固醇、氨基酸衍生物、单胺类（脂肪酸衍生物）、肽类或蛋白质等四种类型。异位激素除睾酮和雌二醇外，多为肽类或蛋白质激素。与正常肽类激素相比，异位激素有以下特点：①由于肿瘤细胞内基因转录、剪接、加工不完善，往往合成的物质并非内分泌腺分泌的天然激素，而是激素的前体物质（如 POMC）、激素亚单位（如 HCG 的 α 或 β 亚单位）或激素片段（如生长激素释放激素的片段）。其生物学活性弱或无生物学活性，因此可无激素过多的临床表现，但它们与天然激素有免疫交叉反应。②由一些肿瘤分泌的具有激素活性的多肽如胰岛素样生长因子-2（IGF-2）和甲状旁腺激素相关肽（PTHrP）等。③垂体糖蛋白激素极少由垂体外肿瘤产生。④肿瘤细胞缺乏激素分泌的调控机制，分泌量和形式多不受控制。

许多肿瘤均有分泌异位激素的潜能，如小细胞肺癌、类癌、肾癌。不同类型的肿瘤可产生同一种异位激素，如支气管类癌和小细胞肺癌均能产生 ACTH，这两类肿瘤可能起源于同一种细胞。此外，同一种肿瘤也可产生多种异位内分泌激素，如甲状腺髓样癌和小细胞肺癌能同时产生 ACTH、降钙素和生长激素释放抑制激素。

（二）异位激素分泌机制

本综合征的确切发病机制尚不清楚，目前有以下几种学说：①随机阻抑解除学说：由于肿瘤细胞内染色体组中某些合成多肽的基因出现随机性阻抑解除，从而合成这些正常时不合成的多肽。②APUD 细胞学说：可分泌异位激素的肿瘤均起源于在组织胚胎学上与正常内分泌组织的前体有关的细胞，称为摄取胺前体及脱羧反应细胞（amino precursor uptake and decarboxylation，APUD）。它们由神经外胚层衍化而来，具有共同的组织化学和超微结构特征，此类细胞广泛分布于肺、胃肠道、甲状腺、胰腺、肾上腺髓质、乳腺、前列腺等处，在发生肿瘤时可产生的异位激素包括 ACTH、降钙素、血管活性肠肽、GHRH、CRH 等。③癌基因学说：有些癌基因的功能与内分

泌功能密切相关，可直接激活某一激素基因的转录，合成激素、激素片段、激素样多肽等。④细胞分化障碍学说：某些组织细胞在其正常的发育分化过程中具有产生某些多肽类激素和其他蛋白质的能力，分化成熟后就不再产生这些蛋白质分子。成为肿瘤细胞后由于成熟障碍，仍然产生这些多肽激素或其他蛋白质。⑤这些肿瘤产生的激素也可能是非异位的，正常时能少量产生，发生肿瘤后产量增多而引起此综合征。

【诊断】 诊断的依据为：①肿瘤和内分泌综合征同时存在，而肿瘤并非发生于生理状况下分泌该激素的内分泌腺；②肿瘤伴血或尿中激素水平异常升高；③激素分泌呈自主性，不能被正常的反馈机制所抑制；④排除其他可引起激素过多的原因；⑤肿瘤经特异性治疗（如手术、化疗、放疗）后，激素水平下降，内分泌综合征症状缓解；⑥在外科手术时取肿瘤的动静脉血检测激素水平，证明静脉血中激素水平高于动脉，或用导管技术取引流肿瘤静脉血与另一远离肿瘤的静脉血样比较，证明肿瘤血中激素含量明显升高；⑦在肿瘤的提取物中用放免法或生物法证实激素的存在；⑧肿瘤细胞培养液中证实有该激素的分泌；⑨肿瘤组织中证实存在该激素的 mRNA。

【治疗】 异位激素综合征的治疗方法有：①手术：完全切除肿瘤是最有效的办法，术后激素过多的症状也会随之消失。②药物治疗：肿瘤无法切除或肿瘤已发生远处转移者，可使用药物阻断激素的合成或抑制其释放。酮康唑、氨鲁米特和氯苯二氯乙烷可阻断肾上腺皮质激素合成，长效生长抑素类似物奥曲肽（善得定，sandostatin）可以有效地抑制生长激素释放激素的分泌。③手术切除激素的靶组织：药物无效或一时找不到肿瘤病灶时，可手术切除靶组织，如异位 ACTH 综合征患者可切除其双侧肾上腺。④化疗：针对肿瘤的病理类型进行化疗，小细胞肺癌化疗后短期效果较好。

【临床常见的异位激素分泌综合征】

（一）异位 ACTH 综合征

异位 ACTH 综合征是最早被发现且研究最广泛的异位激素分泌综合征。当大小剂量地塞米松抑制试验不能确定库欣病时，医生就应该考虑异位 ACTH 综合征的可能。该综合征是非垂体的肿瘤分泌 ACTH 样物质，刺激肾上腺而引起皮质醇增多症，约占全部 Cushing 综合征的 10%～15%。多见于 APUD 细胞瘤，其中燕麦细胞支气管肺癌占 50% 左右，其他有胰腺癌、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤和黑色素瘤等；非 APUD 细胞瘤如肺腺癌、肺鳞状细胞癌和肝癌也可引起本症。

本综合征患者血浆 ACTH 和皮质醇均显著增高且不被大剂量地塞米松试验所抑制。当病情重、病程短、消耗严重时，可不出现向心性肥胖和紫纹等 Cushing 综合征的特征性体征，而主要表现为明显的色素沉着、高血压、水肿、严重的低血钾及糖代谢异常，多见于男性患者。而肿瘤病情轻、病程长者，可表现为较典型的 Cushing 综合征特征，需与垂体性库欣病鉴别。多数异位 ACTH 综合征患者有明显的低血钾碱中毒（可达 69%～90%）、类固醇性糖尿病、色素沉着，常见于肺、胰、肠类癌。

可选择酮康唑、安鲁米特等来抑制皮质激素的合成，同时给小剂量泼尼松以防止危象。病情不能控制者还可行双侧肾上腺次全切除术。对症治疗包括补钾和控制糖尿病。

（二）异位抗利尿激素综合征

异位抗利尿激素综合征（syndrome of inappropriate anlidiuretic hormone secretion，SIADH）由肿瘤组织分泌大量垂体后叶素（ADH），引起水重吸收增加，导致稀释性低钠血症、水中毒。常见于肺癌，主要是燕麦细胞癌、未分化小细胞癌、鳞状细胞癌和腺棘皮细胞癌。低钠血症逐渐发生时可没有症状，当血钠快速低于 120mmol/L 时可出现肌力减退、腱反射消失，呈木僵状态，或有抽搐发作。SIADH 的主要诊断标准包括：①血钠降低（低于 130mmol/L）；②尿钠增高（超过 30mmol/L）；③血浆渗透压降低（低于 275mOsm/（kg・H_2O））；④尿渗透压>100mOsm/（kg・H_2O）（尿渗透压常

Notes

高于血浆渗透压);⑤血容量正常,血尿素氮、肌酐、尿酸下降;⑥除外甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减低、利尿剂使用等原因。治疗包括原发肿瘤的处理和纠正低钠血症,及时去除肿瘤是纠正 SIADH 的关键。低钠血症治疗主要是限水,有经济条件者可使用抗利尿激素(AVP)V2 受体拮抗剂托伐普坦。

(三) 肿瘤所致的高钙血症

高钙血症是恶性肿瘤中最常见的内分泌代谢并发症,癌症患者发生率为 5%。恶性肿瘤是住院患者高钙血症发生的最常见原因,其机制包括:①多发性骨髓瘤等血液系统肿瘤可产生破骨细胞激活因子,包括淋巴毒素和肿瘤坏死因子而引起高血钙。②肿瘤骨转移造成骨质破坏,骨钙释放引起高钙血症。③肿瘤本身可产生升高血钙的体液因子,如 1,25(OH)$_2$D$_3$、PTH、PTH 相关肽(PTHrP),及促进骨吸收的生长因子,如转化生长因子等。淋巴瘤可高表达 1α-羟化酶,促使机体合成 1,25(OH)$_2$D$_3$增多。其他肉芽肿性病变,如结节病、尘肺、结核或真菌感染也可通过这一机制引起高钙血症。PTHrP 起始的 1~34 氨基酸序列与人 PTH 相同,可与 PTH 受体相结合,产生类 PTH 样生物活性,多见于鳞状细胞肺癌、肾腺癌,其次为乳腺癌、子宫颈鳞癌、卵巢肿瘤和胰腺肿瘤,少见的有前列腺癌和肝癌等。轻度高钙血症可没有症状,严重时主要表现为消化道症状和心律失常,有口渴、多饮、厌食、恶心、呕吐、便秘和腹胀,甚至出现精神症状,乃至昏迷。治疗应尽早去除原发肿瘤。高钙血症治疗包括大量饮水或静脉输注生理盐水,药物可使用双磷酸盐、利尿剂、降钙素、糖皮质激素等。

(四) 肿瘤所致的低血糖症

许多胰外肿瘤可伴发低血糖症,引起神经性低血糖症状:反应迟钝、意识模糊或行为异常,多见于饥饿时或呈自主性,且不易以多次进食防止发生。

胰腺外肿瘤导致低血糖的机制有:①巨大肿瘤本身葡萄糖利用增加。②肝脏肿瘤或肿瘤肝脏转移导致肝功能异常、肝糖输出减少。③肿瘤分泌大量的 IGF-2,后者通过抑制生长激素和增强胰岛素的作用而使葡萄糖的消耗增加。部分肝癌患者分泌过多的 IGF-1,后者有较强的降低血糖的作用。④少部分胰腺外肿瘤可直接分泌胰岛素、胰岛素原、C 肽,如小细胞癌。

这些肿瘤中,低度恶性或良性的结缔组织肿瘤约占 45%,包括纤维肉瘤、神经纤维瘤、神经纤维肉瘤、梭形细胞瘤、横纹肌肉瘤和平滑肌肉瘤等。这些肿瘤的 2/3 分布在腹腔内或腹膜后,1/3 在胸腔内。肝癌约占 23%,多为原发性肝癌。白血病也可出现低血糖症,约占 6%。

治疗依赖于肿瘤的完整切除,低血糖症可治愈。不能手术者可对症处理,严重者可给予糖皮质激素治疗。

(五) 异位人绒毛膜促性腺激素综合征

人绒毛膜促性腺激素(HCG)由正常胎盘滋养层细胞及生殖细胞肿瘤产生,包括睾丸胚胎瘤和性腺外的生殖细胞瘤,是由 α 和 β 两个肽链以非共价键结合在一起组成的糖蛋白。其 α 链的氨基酸序列与 TSH、FSH、LH 的 α 链相似,其 β 链起始的 117 个氨基酸残基与 LH 的 β 链有 80% 相同。单独的 α 和 β 链均无生物活性,完整的激素生物活性是由 β 链决定的。产生异位 HCG 的肿瘤有肺部肿瘤、肝母细胞瘤、肾癌和肾上腺皮质癌等。患者血、尿 HCG 升高,颅内肿瘤患者脑脊液中 β-HCG 升高。

异位人绒毛膜促性腺激素综合征在成年男性引起乳房发育,乳房压痛,成年女性可出现月经异常,青春期前发生者可引起同性性早熟。HCG 可与 TSH 受体呈低亲和力结合,高浓度 HCG 可激活 TSH 受体而引起甲状腺功能亢进症。治疗主要是手术切除肿瘤或放疗。

(李启富)

参考文献

Notes

1. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-

Hill Company, 2008

2. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. Cancer, 2011, 117(19): 4381-4389
3. Cohade C, Broussaud S, Louiset E, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to a pheochromocytoma: a new case in the post-partum and review of literature. Gynecol Endocrinol, 2009, 25(9): 624-627

Notes

第二十四章　糖　尿　病

要点：

1. 糖尿病是由遗传和环境因素共同引起的一组以高血糖为特征的临床综合征，胰岛素缺乏和胰岛素作用障碍单独或同时引起糖类、脂肪、蛋白质、水和电解质等的代谢紊乱。

2. 糖尿病分为1型糖尿病、2型糖尿病、其他特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病四种，其中1型糖尿病又分为两类，绝大多数为自身免疫性病因，可能与遗传因素、环境因素及自身免疫因素有关。大多数为2型糖尿病，它为多基因和多环境因素共同参与并相互作用的结果，其基本特征是胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗，后者与肥胖的关系密切。

3. 特异并发症微血管病变发生的中心环节是长期高血糖，以糖尿病肾病、视网膜病变和神经病变常见；糖尿病大血管病变的本质是动脉粥样硬化，其患病率高、发病年龄轻、病情进展快、脏器受累多。

4. 根据WHO标准，空腹血糖、任意点血糖及OGTT诊断糖尿病、IFG和IGT，并确定糖尿病的类型、并发症、合并症及伴发疾病。

5. 糖尿病的治疗强调早期、长期、综合和措施个体化。综合防治包括糖尿病教育、医学营养治疗、运动治疗、药物治疗（口服降糖药、胰岛素等）和血糖监测五个方面；口服降糖药是糖尿病的基本用药，所有1型糖尿病和妊娠糖尿病应接受胰岛素治疗，2型糖尿病在某些情况下亦需用胰岛素治疗，以纠正代谢紊乱，消除症状，维持良好的营养状况和正常的生活质量，保证正常生长发育，防止发生急性代谢紊乱，预防和延缓慢性并发症的发生和发展。

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是由遗传和环境因素共同引起的一组以慢性高血糖为主要特征的临床综合征。胰岛素缺乏和胰岛素作用障碍单独或同时引起糖类、脂肪、蛋白质、水和电解质等的代谢紊乱。其急性代谢紊乱有糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）、高渗性高血糖状态（hyperosmolar hyperglycemic state，HHS）和乳酸性酸中毒，前两者统称为高血糖危象（hyperglycemic crisis）。糖尿病可并发多种慢性并发症，导致器官功能障碍和衰竭，甚至致残或致死。

全世界的糖尿病患病率迅速增加，发展中国家尤为明显，糖尿病已经成为临床上最重要的内分泌代谢病，也是联合国倡议全球最重要的慢性非传染性疾病之一。1980年，全龄人群的调查结果显示，糖尿病患病率为0.67%；而2007—2008年的全国20岁以上人群中的糖尿病患病率已达9.7%；2010年调查研究显示，18岁以上中国成年人群的糖尿病总体患病率估计为11.6%。据估计，目前我国有糖尿病患者超过1亿；据国际糖尿病联盟（IDF）估计，2025年将达到1.3亿。近年流行病学的另外变化趋势为儿童和青少年2型糖尿病增加，成人2型糖尿病年轻化。

【糖尿病分类】 1980年，世界卫生组织（World Health Organization，WHO）糖尿病专家委员会根据餐后2小时血糖水平与糖尿病视网膜病变的关系，第一次提出诊断标准建议。随着对糖尿病病因、发病机制和临床防治研究的不断进展，美国糖尿病学会（American Diabetes

Association，ADA）于 1997 年提出糖尿病分类和诊断标准的新建议，与 IDF 达成共识，并于 1999 年由 WHO 以官方文件形式发布（表 7-24-1）。

表 7-24-1 糖尿病病因学分类（WHO，1999）

1. 1 型糖尿病
A. 免疫介导性
B. 特发性
2. 2 型糖尿病
3. 其他特殊类型糖尿病
A. 胰岛 β 细胞功能遗传性缺陷
第 12 号染色体，肝细胞核因子 1α（HNF-1α）基因突变（MODY3）
第 7 号染色体，葡萄糖激酶（GCK）基因突变（MODY2）
第 20 号染色体，肝细胞核因子 4α（HNF-4α）基因突变（MODY1）
线粒体 DNA
其他
B. 胰岛素作用遗传性缺陷
A 型胰岛素抵抗
矮妖精貌综合征（Leprechaunism）
Rabson-Mendenhall 综合征
脂肪萎缩性糖尿病
其他
C. 胰腺外分泌疾病：胰腺炎、创伤/胰腺切除术后、胰腺肿瘤、胰腺囊性纤维化、血色病、纤维钙化性胰腺病及其他
D. 内分泌疾病：肢端肥大症、Cushing 综合征、胰高糖素瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进症、生长抑素瘤、醛固酮瘤及其他
E. 药物或化学品所致的糖尿病：Vacor（N-3 吡啶甲基 N-P 硝基苯尿素）、喷他脒、烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、二氮嗪、β 肾上腺素能激动剂、噻嗪类利尿剂、苯妥英钠、α-干扰素及其他
F. 感染：先天性风疹、巨细胞病毒感染及其他
G. 不常见的免疫介导性糖尿病：僵人（stiff-man）综合征、胰岛素自身免疫综合征，胰岛素受体抗体及其他
H. 其他与糖尿病相关的遗传综合征：Down 综合征、Klinefelter 综合征、Turner 综合征、Wolfram 综合征、Friedreich 共济失调、Huntington 舞蹈病、Laurence-Moon-Beidel 综合征、强直性肌营养不良、卟啉病、Prader-Willi 综合征及其他
4. 妊娠糖尿病

（一）1 型糖尿病

1 型糖尿病是指由于胰岛 β 细胞破坏和胰岛素绝对缺乏所引起的糖尿病，但不包括已阐明病因的 β 细胞破坏所致的糖尿病类型。

1 型糖尿病传统的观点分为两类三个亚型。自身免疫性 1 型糖尿病是指存在自身免疫发病机制的 1 型糖尿病，按起病急缓分为急发型即急性起病和缓发型即缓慢起病，后者若在成人发病又称为成人晚发性自身免疫性糖尿病（latent autoimmune diabetes in adults，LADA）。特发性 1 型糖尿病是指无自身免疫机制参与的证据，且各种胰岛 β 细胞自身抗体始终阴性的 1 型糖尿病，是某些人种（如美国黑人及南亚印度人）的特殊糖尿病类型，其临床特点为：明显家族史，发病早，初发时可有酮症，需用小量胰岛素治疗；病程中胰岛 β 细胞功能不一定呈进行性衰减，因而部分患者起病数月或数年后可不需胰岛素治疗。

另一种比急性起病发病更快的称为暴发性 1 型糖尿病（fulminant type 1 diabetes，F1D），在 2000 年首次由日本学者报道。起病急骤，胰岛 β 细胞短时间内大量破坏导致明显高血糖和酮症

Notes

酸中毒等严重代谢紊乱且无自身免疫反应证据的一种疾病，认为与遗传因素、病毒感染和妊娠有关且预后凶险的特殊类型糖尿病。黄种人的发病率高于白种人，日本人发病率最高。

（二）2 型糖尿病

2 型糖尿病是指以胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对不足或胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗的一类糖尿病，2 型糖尿病虽无表 7-24-1 所列的各种病因，但其发病机制存在明显的异质性（heterogeneity）。由于临床诊断的局限性，实际工作中常常将不符合其他类型分类标准的糖尿病诊断为 2 型，但这些患者很可能不是 2 型，因此有人将 2 型糖尿病称之为“病因不明的大杂烩”。

（三）特殊类型糖尿病

1. 胰岛 β 细胞功能基因突变所致的糖尿病　是指因单基因突变致胰岛 β 细胞功能缺陷而引起的糖尿病，不伴或仅伴有轻度的胰岛素作用障碍。

（1）青少年发病的成年型糖尿病（maturity-onset diabetes of the young，MODY）：现已基本阐明了 MODY 的病因，并鉴定出 MODY 的七种突变基因，即：①肝细胞核因子（hepatocyte nuclear factor，HNF）4α 基因突变（染色体 20q）所致者称为 MODY1；②葡萄糖激酶（glucokinase，GCK）基因突变（染色体 7p）所致者称为 MODY2；③HNF-1 α 基因突变（染色体 12q）所致者称为 MODY3；④胰岛素增强子因子 1（insulin promoter factor 1，IPF-1）基因突变（染色体 13q）所致者称为 MODY4；⑤HNF-1 β 基因突变（染色体 17cen-q）所致者称为 MODY5；⑥NeuroD1 基因突变（染色体 2q）所致者称为 MODY6；⑦KLF11（Krüppel-like factor 11）基因突变所致者称为 MODY7。

MODY 的一般临床特点是：①家系中糖尿病的传递符合孟德尔常染色体显性单基因遗传规律，有三代或三代以上的家系遗传史；②起病的年龄较早，至少有一位患病成员的起病年龄<25 岁；③确诊糖尿病后至少两年内不需要用外源性胰岛素控制血糖。

（2）线粒体母系遗传性糖尿病：线粒体基因突变糖尿病的病因已基本阐明。线粒体的多种基因突变可导致糖尿病，突变使赖氨酸或亮氨酸掺入线粒体蛋白受阻，最多见的是线粒体亮氨酸转运核糖核酸（UUR）基因（3243A→G）突变。其临床特点是：①家系中女性患者的子女可能患病，而男性患者的子女均不患病，这是因为线粒体位于细胞质，受精卵的线粒体来自母亲，而精子不含线粒体，故呈母系遗传；②起病的年龄较早；③无酮症倾向，无肥胖（个别消瘦），起病初期常不需要胰岛素治疗，因胰岛 β 细胞功能日渐衰减，故最终需要胰岛素治疗；④常伴有不同程度的听力障碍；⑤容易损害能量需求大的组织，导致神经、肌肉、视网膜、造血系统的功能障碍，并常伴有高乳酸血症。

若女性糖尿病患者伴耳聋，且母亲患糖尿病，临床可初步诊断为伴耳聋的母系遗传糖尿病（MIDD），因为这类患者用二甲双胍极易发生如乳酸性酸中毒，因此应该重视。

2. 胰岛素受体基因突变所致的糖尿病　是指胰岛素受体基因异常导致胰岛素作用障碍。胰岛素受体合成、运转、结合、穿膜、胞吞、再循环及受体后信号转导功能受损均可导致胰岛素抵抗。

（1）A 型胰岛素抵抗：又称为卵巢性高雄激素血症-胰岛素抵抗性黑棘皮病（ovorian hyperandrogenism insulin resistant acanthosis nigricans，HAIR-AN），多见于消瘦的青少年女性。HAIR-AN 的典型临床表现是：①显著的高胰岛素血症；②糖尿病一般不严重，但胰岛素抵抗明显；③常伴黑棘皮病及肢端肥大症样表现；④女性患者有卵巢性高雄激素血症，表现为多毛、闭经、不育、多囊卵巢和不同程度的女性男性化等。

（2）矮妖精貌综合征：是一种罕见的遗传病，呈常染色体隐性遗传。其临床特点是：①显著的高胰岛素血症，可高达正常水平的数十倍以上；②糖耐量正常或出现空腹低血糖；③常伴有多种躯体畸形（如面貌怪异、低位耳、眼球突出、鞍鼻、阔嘴、厚唇等）；④其他异常（如黑棘皮病、宫内发育停滞、脂肪营养不良等）或女性男性化（新生女婴多毛、阴蒂肥大和多囊卵巢等）。

Notes

（3）Rabson-Mendenhall 综合征：多为胰岛素受体基因突变纯合子或复合杂合子，发病环节

在胰岛素受体表达异常和(或)受体后信号转导系统。患者除胰岛素抵抗表现外,还有牙齿畸形、指甲增厚、腹膨隆、早老面容、阴蒂肥大、松果体肿瘤等。常于青春期前死于酮症酸中毒。

(4) 脂肪萎缩性糖尿病:本病呈常染色体隐性遗传。其临床特点是:①有明显家族史,多为女性发病;②严重胰岛素抵抗伴皮下、腹腔和肾周脂肪萎缩,一般不伴酮症酸中毒;③肝大、脾大、肝硬化或肝衰竭;④皮肤黄色瘤和高甘油三酯血症;⑤女孩常有多毛、阴蒂肥大等男性化表现。

3. 其他特异型糖尿病　病因和临床类型很多,但都是病因清楚或明确的糖尿病。根据有无免疫介导性,可分为两类。

(1) 不伴免疫介导的特异型糖尿病:常见的有:①胰腺外分泌疾病和内分泌疾病所引起的糖尿病(胰源性糖尿病,见 WHO 分类其他特殊类型糖尿病 C 项);②很多药物可引起胰岛素分泌功能受损,促使有胰岛素抵抗的个体发病,但具体发病机制不明;③某些毒物(如 Vacor 和静脉应用喷他脒)可破坏 β 细胞,导致继发性永久糖尿病;④许多遗传综合征伴有糖尿病(如血色病、Werner 综合征、脂肪营养不良综合征、Dupuytren 病等),绝大多数的发病机制未明;⑤由于胰岛素基因突变(变异胰岛素,常染色体显性遗传)所致的糖尿病罕见,患者无肥胖,对外源胰岛素敏感。

(2) 伴免疫介导的特异型糖尿病:常见的如 γ-干扰素相关性免疫介导:应用 γ-干扰素者可产生胰岛细胞抗体,有些可导致严重的胰岛素缺乏。在遗传易感个体中,某些病毒感染可致胰岛 β 细胞破坏而发生糖尿病,可能参与了免疫介导性 1 型糖尿病的发生。胰岛素受体抗体介导胰岛素受体抗体病(又称 B 型胰岛素抵抗综合征)的临床特点是:①多为女性发病,发病年龄 40~60 岁;②严重的高胰岛素血症和胰岛素抵抗,表现为胰岛素抗药,常出现空腹低血糖;③可伴有其他自身免疫病。谷氨酸脱羧酶抗体介导的僵人综合征(stiffman syndrome,SMS)为累及脊索的自身免疫性疾病,因中枢神经系统的谷氨酸脱羧酶抗体致 γ 氨基丁酸能神经传导障碍而发病。其临床特点是:①无家族史,成年起病;②在惊恐、声音刺激或运动后呈现一过性躯干、颈肩肌肉僵硬伴痛性痉挛,腹壁可呈板样僵硬,但无感觉障碍或锥体束征;③约 1/3 患者伴有糖尿病。罕见型免疫介导性糖尿病的免疫调节异常。胰岛素自身免疫综合征是体内自发地产生多克隆胰岛素自身抗体,与胰岛素结合后再发生胰岛素无规律的释放,导致低血糖。其发病与使用含巯基的药物特别是甲巯咪唑有关,大部分患者为亚洲人。停用相关药物后可痊愈。

(四) 妊娠期高血糖

目前将妊娠期高血糖分为三种情况:糖尿病合并妊娠(妊前糖尿病)、妊娠期新发现的糖尿病(overt diabetes,显性糖尿病,指妊娠期 HbA1c 或血糖达到糖尿病诊断标准)和妊娠糖尿病(GDM)。

(五) 近年新提出的糖尿病分型

酮症倾向糖尿病、1.5 型糖尿病等,其特点是起病急,以酮症为首发症状,发病前患者往往肥胖,有糖尿病家族史,但缺乏典型 1 型糖尿病的自身免疫证据。由于此类酮症起病的肥胖糖尿病患者兼备 1 型和 2 型糖尿病的特点,目前对其诊断、分型以及治疗、预后评估尚无统一的意见。

【病因和发病机制】　糖尿病的病因和发病机制十分复杂,不同类型糖尿病的病因和发病机制有明显差异,而大部分发病机制又基本相同。

(一) 1 型糖尿病

绝大多数为自身免疫性 1 型糖尿病,病因和发病机制尚未完全阐明,目前认为与遗传因素、环境因素及自身免疫因素均有关。

1. 遗传因素　遗传在 1 型糖尿病的发病中有一定作用。对 1 型糖尿病同卵双胎长期追踪的结果表明,发生糖尿病的一致率可达 50%;然而从父母到子女的垂直传递率却很低,如双亲中一人患 1 型糖尿病,其子女患病的风险率仅为 2%~5%。

Notes

遗传学研究显示，1 型糖尿病是多基因、多因素共同作用的结果。现已发现，与 1 型糖尿病发病相关的基因位点至少有 17 个，分别定位在不同的染色体。目前认为，人组织相容性抗原(HLA)基因(即 1 型糖尿病 1 基因，定位于染色体 6p21)是主效基因，其余皆为次效基因。90% ~95% 的 1 型糖尿病患者携带 HLA-DR3、-DR4 或-DR3/-DR4 抗原，而在正常人中仅 40% ~50%，这提示 HLA-DR3、-DR4 是 1 型糖尿病发生的遗传背景。而在多数人群，与 1 型糖尿病相关性最强的 HLA 等位基因是 DQB1 * 0302 和(或)DQB1 * 0201。因此目前认为 HLA-DQ 和 HLA-DR 是 1 型糖尿病的致病等位基因。

2. 环境因素　与 1 型糖尿病发病有关的环境因素主要有病毒感染、致糖尿病化学物质及饮食因素等，环境因素以病毒感染最为重要。

(1) 病毒感染：已发现腮腺炎病毒、柯萨奇 B4 病毒、风疹病毒、巨细胞病毒、脑-心肌炎病毒及肝炎病毒等与 1 型糖尿病的发病有关。其发病机制可能是：①病毒直接破坏胰岛 β 细胞，并在病毒损伤胰岛 β 细胞后激发自身免疫反应，后者进一步损伤 β 细胞；②病毒作用于免疫系统，诱发自身免疫反应。在这些发病机制中，可能都有遗传因素参与，使胰岛 β 细胞或免疫系统易受病毒侵袭，或使免疫系统对病毒感染产生异常应答反应。病毒感染诱发自身免疫反应的机制可能与病毒抗原和宿主抗原决定簇的结构存在相同或相似序列有关。

(2) 致糖尿病化学物质：对胰岛 β 细胞有毒性作用的化学物质或药物(如 Vacor、四氧嘧啶、链脲佐菌素、喷他脒等)作用于胰岛 β 细胞，导致 β 细胞破坏。如 β 细胞表面是 1 型糖尿病的 HLA-DQ 易感基因，β 细胞即作为抗原呈递细胞而诱发自身免疫反应，导致选择性胰岛 β 细胞损伤，并引发糖尿病。

(3) 饮食因素：有报道认为，牛奶喂养的婴儿发生 1 型糖尿病的风险高，可能是牛奶与胰岛 β 细胞表面的某些抗原相似所致。“分子模拟机制”(molecular mimicry)认为，当抗原决定簇相似而又不完全相同时，能诱发交叉免疫反应，破坏免疫耐受性，激发自身免疫反应，甚至产生自身免疫性病变。牛奶蛋白只对携带 HLA DQ/DR 易感基因的个体敏感，引发的自身免疫反应使胰岛 β 细胞受损，进而导致 1 型糖尿病。

3. 自身免疫因素　1 型糖尿病的自身免疫因素包括体液免疫(自身抗体)和细胞免疫两个方面，但两者之间又有密切联系。

(1) 体液免疫(自身抗体)：约 90% 新发病的 1 型糖尿病患者循环血中存在多种抗胰岛 β 细胞自身抗体。目前至少发现了十种，其中研究得较多的是胰岛细胞自身抗体(islet cell autoantibody，ICA)、胰岛素自身抗体(autoantibody to insulin，IAA)、谷氨酸脱羧酶自身抗体(autoantibody to glutamic acid decarboxylase，GADA)、酪氨酸磷酸酶自身抗体(autoantibody to tyrosine phosphatases IA-2 and IA-2β)和锌转运体 8 自身抗体(ZnT8A)。这些抗体均是胰岛 β 细胞自身免疫损伤的标志物，在糖尿病发病前，某些抗体已存在于血清中，因而对 1 型糖尿病的预测有一定意义。ICA 是胰岛四种细胞共有的抗胞浆组分抗体；GADA 和 IAA 则相对独立，但 IAA 与外源性胰岛素引起的抗体相同。

(2) 细胞免疫：细胞免疫在 1 型糖尿病发病中的作用比体液免疫更重要。新发病的 1 型糖尿病患者在胰岛炎症浸润细胞和 β 细胞表面可观察到 HLA-DR 抗原的异常表达和(或)IL-2 受体与胰岛细胞表面 HLA-1 类抗原的过度表达，而外周血的 $CD4^+/CD8^+$ 比例，以及 IL-1、TNF-α、INFγ 水平升高。

胰岛 β 细胞破坏可分为两期：①启动期：环境因素在 IL-1、TNF-α 和 IFN-γ 等免疫因子的介导下，启动胰岛 β 细胞损伤；②持续(扩展)期：若胰岛 β 细胞表面存在 1 型糖尿病的抵抗基因，β 细胞就不易成为抗原呈递细胞；相反，若存在易感基因，β 细胞就很可能成为抗原呈递细胞，并将 β 细胞损伤后释放的抗原直接(或经巨噬细胞摄取和处理后)呈递给激活了的 T 淋巴细胞。活化的 T 细胞大量增殖，分化成细胞毒性 T 细胞并释放多种细胞因子；其中 IL-2 可刺激 B 淋巴

Notes

细胞产生特异性抗体，IFN-γ 则激活自然杀伤细胞。在细胞介导的免疫应答进程中，胰岛 β 细胞作为自身抗原，导致选择性 β 细胞损伤，并形成恶性循环；当 80% ~90% 的 β 细胞被破坏时，出现临床 1 型糖尿病的表现。

目前认为，1 型糖尿病是一种由淋巴细胞介导的、以免疫性胰岛炎和选择性胰岛 β 细胞损伤为特征的自身免疫性疾病，特异性抗原、组织相容性抗原和 T 淋巴细胞受体构成三元复合体（ternary complex），共同参与免疫反应，以特异性免疫识别为条件，激活 T 淋巴细胞，启动胰岛 β 细胞的损毁过程。

（二）2 型糖尿病

2 型糖尿病发病的两个基本环节 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗比较清楚，但引起这两个基本病理生理特点的机制尚不太清楚。

1. 遗传因素　遗传因素在 2 型糖尿病的病因中较 1 型糖尿病明显。同卵双胎患 2 型糖尿病一致率为 90%，双亲中一人患 2 型糖尿病，其子女患病的风险率为 5% ~10%；父母皆患病子代发病风险达 70% ~80%。

大多数 2 型糖尿病为多个基因和多种环境因素共同参与并相互作用的多基因多环境因素复杂病（complex disease），一般有以下特点：①参与发病的基因多，但各参与基因的作用程度不同；起主要作用者为主效基因（major gene or master gene），作用较小者为次要基因（minor gene），即各个基因对糖代谢的影响程度与效果不同，各基因间可呈正性或负性交互作用；②不同患者致病易感基因的种类不同，非糖尿病者也可有致病易感基因，但负荷量较少；③各易感基因分别作用于糖代谢的不同环节。这些特点赋予 2 型糖尿病的异质性，给遗传学病因研究带来极大障碍。

胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷（胰岛素分泌不足）是 2 型糖尿病的基本特征，研究导致两方面缺陷的候选基因功能和致病原理，是探讨 2 型糖尿病发病机制的重要途径。虽然目前已经发现 TCF7L2（transcription factor 7-like 2）基因的致病作用最大，但迄今尚未发现主效基因。

（1）胰岛素抵抗：2 型糖尿病的胰岛素抵抗主要发生在受体和受体后水平，并可能至少来自以下四个方面：

1）胰岛素受体底物-1（insulin receptor substance 1，IRS-1）和 IRS-2：胰岛素与其受体结合后，信号向细胞内传导，首先使 IRS 的酪氨酸残基磷酸化而被激活，活化的 IRS 再与含有 SH2 结构域的效应蛋白结合成多亚基信号转导复合物，使信号逐级放大，并向多个方向传递胰岛素的生物信息，使其发挥代谢调节作用。IRS-1 和 IRS-2 在胰岛素信号转导中的表型为联合基因-剂量效应（combined gene-dosage effects），需有 IRS-1 和 IRS-2 双等位基因（di-allelic）突变才使胰岛素信号在细胞内转导受阻而引起胰岛素抵抗。IRS-1 基因至少有四种突变（Ala 513 Pro、Gly 819 Arg、Gly 972 Arg 和 Arg1221 Cys；IRS-2 为 Gly1057Asp）与胰岛素抵抗关联。

2）葡萄糖转运蛋白 4（glucose transporter 4，GLUT4）：GLUT4 存在于肌肉和脂肪细胞中。在胰岛素作用下，磷酸化 IRS-1 激活磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3 kinase，PI3K），使 GLUT4 转位到细胞浆膜，加速葡萄糖的易化转运（facilitated transport），增加肌肉对葡萄糖的摄取。GLUT4 基因变异可使 GLUT4 表达和转位受阻，导致受体后胰岛素抵抗。

3）胰岛素受体：胰岛素与其受体 α 亚单位结合后，激活酪氨酸激酶，刺激 β 亚单位酪氨酸残基磷酸化，从而传递胰岛素的多种生物效应。编码 α 和 β 亚单位的基因位于染色体 19q。现已发现 50 多个突变位点与许多伴有糖尿病的遗传综合征相关，造成不同部位的胰岛素受体或受体后抵抗。

4）解耦联蛋白（uncoupling protein，UCP）：又称为产热素（thermogenin），是线粒体膜的一种质子转运蛋白，主要在棕色脂肪、骨骼肌等代谢活跃的组织表达。UCP 被激活后，线粒体膜内外侧的质子电化梯度减弱或消失，呼吸链的氧化-磷酸化解耦联，ATP 用于生物氧化的大部分化学

Notes

能以热能方式释放，同时导致体脂消耗。UCP 基因突变或多态性变异使其表达不足和(或)功能障碍，导致外周组织脂肪酸和葡萄糖代谢能力降低而致胰岛素抵抗。

(2) 胰岛 β 细胞功能缺陷：与胰岛 β 细胞功能缺陷相关的因素很多，发病机制较清楚的有以下几种：

1) 葡萄糖激酶(glucokinase，GCK)：GCK 基因位于 7p，由胰岛 β 细胞和肝细胞表达，是葡萄糖感受器系统的重要成员，GCK 主要调节血糖浓度与胰岛素分泌的关系。GCK 基因变异通过损伤 β 细胞对葡萄糖的"感受"功能而致胰岛素分泌不足。

2) 葡萄糖转运蛋白 2(GLUT2)：GLUT2 数量减少或活性不足使肝葡萄糖摄取减少，而肝糖输出增加(肝胰岛素抵抗)，并同时降低 β 细胞的胰岛素分泌能力。

3) 线粒体缺陷：由于线粒体 DNA 点突变或缺失突变所致，常见类型是线粒体 DNA 编码亮氨酸的转录 RNA(tRNA)发生单核苷酸突变(A3243G)。线粒体缺陷引起 β 细胞氧化代谢改变，导致 ATP 生成障碍，而 ATP 是葡萄糖刺激的胰岛素释放所必需的，因而引起胰岛素分泌缺陷。

4) 胰岛素原加工(proinsulin processing)障碍：胰岛素原存在于胰岛 β 细胞的 β 颗粒中，在激素原转化酶-2 和-3 以及羧肽酶-H 作用下，脱去 C-肽两侧的两个氨基酸残基(Arg31-Arg32 和 Lys64-Arg65)后，裂解出等摩尔量的胰岛素和 C-肽。该加工过程障碍可致胰岛素生成减少和高胰岛素原血症，后者的生物活性远低于胰岛素。

5) 胰岛素结构异常：胰岛素基因点突变产生变异胰岛素(mutant insulin)，其生物活性低下，仅为胰岛素的 5%。点突变部位不同，所编码的变异胰岛素也各异，现已发现五种变异胰岛素。

6) 胰淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide，IAPP)：IAPP 又称为胰淀素(amylin)，是胰岛 β 细胞产生的一种多肽(由 37 个氨基酸残基组成)，与胰岛素共同存在于 J3 颗粒内，并与胰岛素共同分泌。40% ~90% 的 2 型糖尿病患者的胰岛有淀粉样物质沉积，损伤 β 细胞并降低胰岛素的分泌量。

2. 环境因素 流行病学研究表明，肥胖、高热量饮食、体力活动不足和增龄是 2 型糖尿病的主要环境因素，高血压、血脂谱紊乱患者的 2 型糖尿病患病风险增加。在这些环境因素中，肥胖居于中心地位，因为它既是许多环境因素的结果，又可能是多环境因素的原因。

肥胖与 2 型糖尿病有密切关系。患 2 型糖尿病的日本人和中国人 30% 有肥胖，北美人 60% ~70% 存在肥胖，Pima 印第安人和南太平洋的 Nauru 和 Samoa 人几乎全部伴有肥胖。流行病学调查显示，肥胖者的外周组织胰岛素受体数目减少、葡萄糖氧化利用或非氧化利用障碍、胰岛素对肝糖输出的抑制作用降低和游离脂肪酸代谢增高均可影响葡萄糖的利用，需分泌更多的胰岛素代偿缺陷。虽然肥胖者均存在胰岛素抵抗，但内脏型肥胖较外周肥胖、脂肪细胞体积增大较数目增多更易发生胰岛素抵抗。在遗传背景的影响下，长期而严重的胰岛素抵抗最终导致 β 细胞功能失代偿即衰竭。

(1) 棕色脂肪、脂肪细胞因子与 2 型糖尿病：肥胖具有强烈的遗传背景，食欲、食量和摄食选择均受遗传因素的影响。当机体摄食或受寒冷刺激时，棕色脂肪分解产热，向体外散发热量。肥胖者的棕色脂肪细胞功能低下，进餐后的摄食诱导产热占总能量消耗的 9%，而体瘦者占 15%。体脂含量、体脂分布和脂肪细胞功能也主要由遗传因素决定，现已确定了数种肥胖相关基因及其相关蛋白。β3 肾上腺素能受体(β3AR)活性下降对内脏型肥胖的形成有重要作用，内脏脂肪中 β3AR 的活性较皮下脂肪高，儿茶酚胺与 β3AR 结合后启动蛋白激酶磷酸化，促进脂肪分解并发挥产热作用。β3AR 活性降低时，通过减少棕色脂肪的产热作用而使白色脂肪分解减慢，造成脂肪蓄积与肥胖。

目前已经鉴定了数十种脂肪细胞因子，至少其中的部分因子与肥胖和 2 型糖尿病相关：①脂肪细胞分化和增殖至少受转录因子 CAAT/增强子结合蛋白(CAAT/enhancer binding

Notes

protein, C/EBP)和过氧化物酶增殖体活化受体 γ(peroxisome proliferator-activated Receptor-γ, PPARγ)的调节,PPARγ 基因突变可导致严重肥胖。另发现 PPARβ/δ 不仅与胰岛素抵抗有关还与脂毒性 β 细胞受损有关。②脂肪细胞合成和分泌瘦素(leptin),其与下丘脑受体结合后抑制神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)基因转录,使下丘脑弓状核神经元合成的 NPY 减少,抑制食欲,减少热量摄入,提高机体代谢率,减少脂肪堆积,故瘦素缺乏或抵抗是肥胖的另一个原因。③增食欲素(orexin)有食欲调节作用,而 orexin A 是拮抗瘦素的主要因子。④内脏脂肪素(visfatin)可结合并激活胰岛素受体,模拟胰岛素作用,降低血糖,并促进脂肪细胞分化、合成及积聚。⑤visfatin、抵抗素(resistin)与肥胖及胰岛素抵抗的关系有待进一步研究。

(2)脂毒性与 2 型糖尿病:脂毒性(lipotoxicity)在 2 型糖尿病及其并发症的发病中有重要作用。血脂紊乱时,血浆游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)长期升高导致脂肪酸和甘油三酯在非脂肪组织(胰岛 β 细胞、骨骼肌、心脏和肝脏等)沉积。脂肪酸特别容易发生氧化损伤,形成高反应性的脂质过氧化物(活性氧簇, reactive oxygen species, ROS),导致胰岛素抵抗、β 细胞受损及其慢性并发症。

ROS 具细胞毒性,可导致蛋白质和 DNA 的自由基损伤,其后果为:①促进胰岛 β 细胞凋亡;②抑制骨骼肌胰岛素信号转导和 GLUT4 的生成与转位;③激活丝氨酸激酶抑制蛋白激酶 β(IKK-β)/NF-κB 旁路,介导胰岛素抵抗;④引起心脏功能障碍和脂肪肝。

(3)节俭基因型与 2 型糖尿病:Neel 等用节俭基因型(thrifty genotype)假说来解释这种现象。该假说认为,长期生活在食物匮乏条件下的人群高度表达有利于生存的节俭基因,将体内的剩余营养物质以脂肪形式贮存下来,供饥荒时使用;当这些人群进入体力活动少、热量供给充足过剩的现代社会后,节约基因不能及时适应生活方式的快速改变,转变成肥胖和 2 型糖尿病的易感基因。当摄入高热量、饮食结构不合理(高脂肪、高蛋白、低糖类)和体力活动不足时,易导致肥胖,肥胖再降低胰岛素敏感性,促进糖尿病的发生。

(4)肠促胰素分泌缺陷与 2 型糖尿病:肠促胰素是一类肠源性激素,包括胰高糖素样肽 1(GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)等。由胃肠道 L 细胞生成的 GLP-1 和由 K 细胞生成的 GIP 都具有葡萄糖浓度依赖性胰岛素分泌的刺激作用(肠促胰素效应)。

GLP-1 的降糖效应至少来自以下四个方面:①促进胰岛素分泌,具有血糖依赖性;②减少 α 细胞的胰高糖素分泌,肝糖输出减少,协同胰岛素降低血糖;③作用于中枢的食欲控制系统,增加饱感,延缓胃排空,减少摄食,间接降低血糖;④降低体重。GLP-1 作用于血糖去路和来源多个靶点的降血糖效应是独特的。但是,2 型糖尿病患者口服与静脉葡萄糖刺激下的胰岛素分泌差值显著降低,即肠促胰素效应明显减弱,其主要原因是肠促胰素分泌减少和作用缺陷。

3. 早期营养不良与 2 型糖尿病　胎儿、新生儿及婴儿期低体重是早期营养不良的反映,其后果是:影响胰腺发育而导致胰岛细胞数目减少;且易发生内脏型肥胖及脂肪肝等继而产生胰岛素抵抗;在长期胰岛素抵抗重压下易发生 β 细胞功能衰竭。

4. 其他学说　在现有的研究中相对较多的如中枢(下丘脑)胰岛素抵抗致胰岛功能失调、肠道菌群改变及脂毒性致慢性炎症反应等学说都有一些证据与 2 型糖尿病的发病有关。

综上所述,2 型糖尿病发病涉及胰岛素作用和胰岛素分泌两个方面的缺陷,二者与遗传因素和环境因素均有关,环境因素通过遗传因素起作用。糖尿病遗传易感个体的早期即存在胰岛素抵抗,在漫长的生活过程中,由于不利环境因素的影响或疾病本身的演进,胰岛素抵抗逐渐加重。为弥补胰岛素作用的日益减退及防止血糖升高,β 细胞的胰岛素呈代偿性分泌增多(高胰岛素血症)。在此过程中,β 细胞增殖和凋亡均增加,但后者更甚。当 β 细胞分泌能力不足以代偿胰岛素抵抗时,即出现糖代谢紊乱;首先是餐后血糖升高(IGT 期)。当胰岛素抵抗进一步加重,β 细胞因长期代偿过度而衰竭时,血糖进一步升高,终致糖尿病。高血糖又可抑制葡萄糖介导的 β 细胞胰岛素分泌反应,增强胰岛素抵抗(葡萄糖毒性, glucose toxicity),并形成胰岛素分泌

Notes

与作用缺陷间的恶性循环。

(三)微血管并发症

长期高血糖是微血管病变发生的中心环节,可发生于糖尿病之前,其发病机制涉及以下几个方面:

1. 高血糖和终末糖基化产物 糖尿病时,机体蛋白可发生糖基化。葡萄糖分子的羧基与蛋白质的氨基结合生成醛亚胺,醛亚胺再发生结构重排,形成稳定的酮胺化合物,后者的分子逐渐增大、堆积,相互交联形成复杂的终末糖基化产物(advanced glycosylation end products,AGEs)。AGEs 在微血管病变的早期即显著升高。各种蛋白质非酶促糖基化及其终产物的积聚导致血浆和组织蛋白结构和功能受损;AGEs 通过与 AGEs 受体(RAGE)结合后发挥作用。RAGE 广泛存在于肾细胞、视网膜毛细血管周细胞和内皮细胞上,是 AGEs 的信号转导受体;被激活的受体通过 NF-κB 使促炎症细胞因子表达增加,同时 RAGE 也可作为内皮细胞黏附受体而使白细胞聚集,直接产生炎症反应,增加内皮细胞的通透性。单核细胞一旦被激活,即产生一系列炎症介质,进一步吸引并激活其他细胞,引起血管壁病变。

2. 多元醇代谢旁路增强 神经、视网膜、晶体和肾脏等组织的葡萄糖可不依赖胰岛素进入细胞内,经醛糖还原酶作用生成山梨醇,进一步转变为果糖。糖尿病时该旁路活跃,山梨醇和果糖堆积使细胞内渗透压升高(渗透学说);山梨醇和果糖抑制细胞对肌醇的摄取,使细胞内肌醇耗竭(肌醇耗竭学说)。

3. 己糖胺途径增强 己糖胺途径是葡萄糖代谢的主要途径之一。血糖升高时,该途径的活性增强,作为蛋白糖基化底物的尿苷′-二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺增多。后者又促进己糖胺途径的限速酶(葡萄糖胺-6-磷酸果糖-咪基转移酶)表达,并进一步激活己糖胺途径。该代谢过程导致内皮细胞一氧化氮合酶丝氨酸残基发生氧位糖基化,阻止其磷酸化可激活该酶。己糖胺途径激活还促进 NF-κB p65 亚单位的氧位糖基化,增加多种促炎症因子表达,促进 PAI-1、TGF-α 等的转录。

4. 蛋白激酶 C 激活 高血糖时,二酰甘油合成增加,在钙离子和磷脂的协同作用下,激活蛋白激酶 C(PKC)。活化型 PKC 可磷酸化蛋白底物的丝氨酸和苏氨酸残基,调节蛋白质的功能,从而产生一系列生物学效应。激活的 PKC 促进多种细胞因子(如血管内皮生长因子、血小板衍化生长因子)表达,促进新生血管形成,并使诱导型 NO 增多,损伤内皮细胞,抑制一氧化氮合酶,一氧化氮的舒血管功能受损。抑制 Na/K-ATP 酶活性,引起内皮细胞功能紊乱。PAI-1 活性增加和浓度升高是形成高凝状态的重要原因,而血栓烷素 A2(thromboxane A2,TXA2)、内皮素-1 及血管紧张素-2 增加可引起血管收缩。

5. 血流动力学改变 葡萄糖毒性作用使组织缺氧,血管阻力减低,血流增加,后者使毛细血管床流体静力压升高,大分子物质容易渗入血管壁及肾系膜细胞内,继而刺激系膜细胞增殖,基膜合成加速,毛细血管通透性增加。上述机制均可导致组织缺血缺氧,共同参与微血管病变的发生与发展,但在糖尿病视网膜病和糖尿病肾病发病中的权重有所不同。糖尿病神经病变的部分发生机制与此类似。

(四)大血管并发症

与非糖尿病患者人群相比,糖尿病患者人群的动脉粥样硬化性疾病患病率高、发病年龄轻、病情进展快、多脏器同时受累多。糖尿病患者人群的脑血管病患病率为非糖尿病患者人群的 2~4 倍,糖尿病足坏疽为 15 倍,心肌梗死的患病率高 10 倍。除了传统的致动脉粥样硬化因素外,糖尿病前期或糖尿病患者常先后或同时存在肥胖、高血压、脂质代谢异常等心血管危险因素,因此动脉粥样硬化性血管病可发生于糖尿病前。

1. 胰岛素抵抗综合征导致大血管病变 1988 年,由 Reaven 首先提出"X 综合征"概念;因胰岛素抵抗是共有的病理生理基础,后又称为"胰岛素抵抗综合征"。鉴于本综合征与多种代谢相关性疾病有密切关系,也称为"代谢综合征"(metabolic syndrome),因对此名称争议极大且应

Notes

用逐渐减少，故本章也不用该名。其主要理论基础是遗传背景和不利环境因素（营养过度、缺乏体力活动和腹型肥胖等）使机体发生胰岛素抵抗及代偿性高胰岛素血症，并发高血压、脂代谢紊乱、糖代谢紊乱、高纤维蛋白原血症、白蛋白尿症及高尿酸血症和脂肪肝等，共同构成大血管并发症的危险因素。肥胖是发生胰岛素抵抗的关键因素。胰岛素抵抗和高胰岛素血症可能通过以下途径直接或间接促进动脉粥样硬化的发生。

（1）胰岛素抵抗和高胰岛素（或高胰岛素原）血症：可引起脂代谢紊乱，其特征是血浆总胆固醇、甘油三酯和小而密低密度脂蛋白胆固醇升高，高密度脂蛋白胆固醇降低，这些脂质谱异常能加速动脉粥样硬化的进程。胰岛素抵抗常伴有高血糖，后者引起血管壁胶原蛋白及血浆载脂蛋白的非酶促性糖基化，使血管壁更易"捕捉"脂质，并阻抑脂代谢的受体途径，加速动脉粥样硬化。通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统造成高血压。与高尿酸血症和脂肪肝等的发生也有关。

（2）胰岛素或胰岛素原：通过自身的生长刺激作用和刺激其他生长因子（如 IGF-1），直接诱导动脉平滑肌细胞、动脉壁内膜和中层增生，血管平滑肌细胞和成纤维细胞中的脂质合成增加；一些资料显示，胰岛素原和裂解的胰岛素原与冠心病相关。胰岛素增加肾远曲小管钠和水的重吸收，增加循环血容量；兴奋交感神经，儿茶酚胺增加心排血量，外周血管收缩；使细胞内游离钙增加，引起小动脉平滑肌对血管加压物质的反应性增高，血压升高。

（3）血浆纤溶酶原激活物抑制物-1（plasminogen activitor inhibitor-1，PAI-1）：浓度与血浆胰岛素浓度相关，提示胰岛素对 PAI-1 合成有直接作用。PAI-1 增加引起纤溶系统紊乱、血纤维蛋白原升高，有利于血栓形成。

（4）大血管壁的蛋白质非酶促糖基化和血管内皮细胞损伤：使通透性增加，进而导致血管壁脂质积聚。肾小球血管也因同样变化而通透性增加，出现白蛋白尿。微量白蛋白尿既是动脉粥样硬化的危险因素，又是全身血管内皮细胞损伤的标志物。

（5）高血糖：高血糖时与血红蛋白结合成为糖化血红蛋白，其输氧功能下降，导致组织缺氧，高血糖还可刺激血管平滑肌细胞增殖。另外，餐后高血糖同样加速蛋白非酶糖基化，LDL 糖基化后容易被血管中的吞噬细胞摄取，形成泡沫细胞；餐后高血糖增强氧化应激，加重血管病变；对血管内皮功能有直接的损伤作用，包括血管收缩和凝血增强等。

（6）高血压：高血压是传统的大血管病变的危险因素，通常与胰岛素抵抗和高血糖合并存在，构成大血管病变的重要综合因素。

2. 炎症和免疫反应导致大血管病变 现有的证据显示，炎症和免疫反应在胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的发病中起着关键作用，动脉粥样硬化是一种免疫介导的炎症性病变（immune-mediated inflammatory disease）的概念已被广为接受。动脉粥样硬化病变形成的最早期事件是动脉内膜对炎症细胞的募集，血循环中的炎症因子（如 CRP、IL-1、IL-6、血纤维蛋白原等）水平与心血管危险性呈正相关；单核细胞和巨噬细胞是先天性免疫系统的原型细胞，存在于动脉粥样硬化病变的各个阶段。病变中的活化巨噬细胞和 T 淋巴细胞针对局部抗原起免疫反应，最重要的候选抗原是修饰的脂蛋白、热休克蛋白、细菌和病毒抗原；T 淋巴细胞也与自身抗原起作用，使有炎症改变特征的病变再掺入自身免疫反应，其机制复杂，许多环节和因素尚不清楚。

3. 内皮细胞损伤导致大血管病变 内皮细胞是糖尿病血管病变的关键靶细胞。内皮细胞覆盖所有的血管内壁，与糖尿病有害代谢物持续接触，并承受着血流速度和压力的慢性应激。内皮细胞能产生多种化学物质，通过复杂的机制调节血管张力和管壁通透性，产生细胞外基质蛋白，参与血管的形成和重塑。内皮细胞既参与细胞因子的下游信号传递，又是胰岛素作用的靶细胞。大量研究证明，肥胖、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病伴有与血糖无关的内皮细胞功能异常，参与糖尿病大血管和微血管并发症的发生与发展。

（五）糖尿病神经病变

微血管并发症的多种发病机制参与神经病变的发生，但与糖尿病视网膜病变和肾脏病变有

Notes

所不同。醛糖还原酶活性增强致多元醇旁路代谢旺盛，细胞内山梨醇和果糖浓度增高及肌醇浓度降低是发生糖尿病神经病变的重要机制；神经营养小血管动脉病变致局部供血不足可能是单一神经病变的主要病因。这些代谢紊乱可累及神经系统的任何部分，一般以周围多神经病变(peripheral polyneuropathy)最常见。

【病理】

（一）胰岛

1. 1型糖尿病　胰岛病理改变的特征是胰岛β细胞数量显著减少及胰岛炎，病程短于1年死亡病例的β细胞数量仅为正常的10%左右。50%～70%病例存在以胰岛淋巴细胞和单核细胞浸润为特征的胰岛炎。此外，可有胰岛萎缩和β细胞空泡变性。少数病例的胰岛无明显病理改变。胰高糖素细胞、生长抑素细胞和胰多肽细胞的数量正常或相对增多。

2. 2型糖尿病　胰岛病理以淀粉样变性为特征。胰岛毛细血管和内分泌细胞间有淀粉样物质沉积(40%～90%)，其程度与代谢紊乱的严重性相关。此外，胰岛可有纤维化，胰岛β细胞数量减少或正常，胰高糖素细胞增多，其他内分泌细胞的数量无明显改变。

（二）糖尿病慢性并发症

1. 动脉粥样硬化　大、中动脉粥样硬化和中、小动脉硬化，累及包括下肢的全身大、中及小动脉。其病理所见与非糖尿病性动脉粥样硬化及动脉硬化基本相同，但常呈现为多支血管、每支血管的多处受累。

2. 糖尿病微血管病变　常见于视网膜、肾、肌肉、神经、脑、心肌及皮肤等组织，特征性的病变是PAS阳性物质沉积于内皮下，引起毛细血管基膜增厚。

(1) 糖尿病肾病：呈弥漫性或结节性肾小球硬化，结节性病变具有特异性。肾小球系膜区的嗜伊红结节(Kimmelstiel-Wilson结节)是诊断糖尿病肾病的可靠指标，但与蛋白尿和肾功能减退之间的相关性较差；弥漫性病变表现为系膜基质增多，伴或不伴毛细血管壁增厚，病变的特异性较低，但与蛋白尿程度的相关性较好。此外，尚可有肾小动脉硬化、肾间质纤维化、肾小管病变和急、慢性肾盂肾炎的病理改变。

(2) 糖尿病视网膜病：主要为玻璃样变性小动脉硬化、毛细血管基底膜增厚、微血管瘤形成和小静脉迂曲，进一步发展可出现视网膜毛细血管渗出、黄斑水肿等改变。视网膜和虹膜新生血管形成是增殖型视网膜病的标志。

(3) 糖尿病神经病变：其基本病变是外周神经和自主神经轴突变性，伴节段性或弥漫性脱髓鞘。类似病变也可累及神经根、椎旁交感神经和脑神经，但累及脊髓或脑实质者少见。

3. 其他　糖尿病控制不良时可引起肝脂肪沉积和变性(脂肪肝)，严重者可发展为肝硬化；也可累及关节及皮肤甚至肺；免疫功能降低可能发生感染；某些肿瘤在糖尿病患者中发生增多。

【病理生理】　胰岛β细胞胰岛素分泌能力和(或)胰岛素生物作用缺陷致胰岛素绝对或相对不足，引起一系列代谢紊乱。

（一）糖类代谢

由于葡萄糖磷酸化减少，进而导致糖酵解、磷酸戊糖旁路代谢及三羧酸循环减弱，糖原合成减少，分解增多。以上代谢紊乱使肝、肌肉和脂肪组织摄取利用葡萄糖的能力降低，空腹及餐后肝糖输出增加；又因葡萄糖异生底物增多及磷酸烯醇式丙酮酸激酶活性增强，肝糖异生增加，因而出现空腹及餐后高血糖。胰岛素缺乏使丙酮酸脱氢酶活性降低，葡萄糖有氧氧化减弱，能量供给不足。

（二）脂肪代谢

由于胰岛素缺乏或作用不足，脂肪组织摄取葡萄糖及清除血浆甘油三酯的能力下降，脂肪合成代谢减弱，脂蛋白脂酶活性低下，血浆游离脂肪酸和甘油三酯浓度增高。胰岛素极度缺乏时，激素敏感性脂酶活性增强，储存脂肪的动员和分解加速，血游离脂肪酸浓度进一步增高。肝

Notes

细胞摄取脂肪酸后，因再酯化通路受抑制，脂肪酸与辅酶A结合生成脂肪酰辅酶A，经β-氧化生成乙酰辅酶A。因草酰乙酸生成不足，乙酰辅酶A进入三羧酸循环受阻而大量缩合成乙酰乙酸，进而转化为丙酮和β-羟丁酸。丙酮、乙酰乙酸和β-羟丁酸三者统称为酮体。当酮体生成超过组织利用限度和排泄能力时，形成酮症，进一步发展可导致酮症酸中毒。

血脂异常与胰岛素抵抗密切相关。脂肪组织胰岛素抵抗可使胰岛素介导的抗脂解效应和葡萄糖摄取降低，FFA和甘油释放增加。腹部内脏脂肪血液流入门静脉，使肝脏暴露在高FFA浓度环境中，导致肝糖异生作用旺盛，胰岛素抵抗和肝合成VLDL增加。

（三）蛋白质代谢

肝脏、肌肉等组织摄取氨基酸减少，蛋白质合成减弱，分解加速，导致负氮平衡。血浆成糖氨基酸（丙氨酸、甘氨酸、苏氨酸和谷氨酸）降低，反映糖异生旺盛，成为肝糖输出增加的主要来源。血浆成酮氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸等支链氨基酸）增高，提示肌肉组织摄取这些氨基酸合成蛋白质的能力降低，导致乏力、消瘦、组织修复和抵抗力降低，儿童生长发育障碍。同时，胰高糖素分泌增加，且不为高血糖所抑制。胰高糖素促进肝糖原分解、糖异生、脂肪分解和酮体生成，对上述代谢紊乱起恶化作用。经胰岛素治疗血糖良好控制后，血浆胰高糖素可降至正常或接近正常水平。

2型糖尿病与1型糖尿病有相同的代谢紊乱，但前者的胰岛素分泌属于相对减少，其程度一般较轻。有些患者的基础胰岛素分泌正常，空腹时肝糖输出不增加，故空腹血糖正常或轻度升高，但在进餐后出现高血糖。另一些患者进餐后胰岛素分泌持续增加，分泌高峰延迟，餐后3～5小时的血浆胰岛素呈现不适当升高，引起反应性低血糖，并可成为患者的首发症状。

在急性应激或其他诱因的作用下，2型糖尿病患者也可发生酮症酸中毒、高渗性高血糖状态或混合型（高血浆渗透压和酮症）急性代谢紊乱。

【临床表现】

（一）自然病程和临床阶段

1. 1型糖尿病

（1）临床前期：多数患者在临床糖尿病出现前，有一个胰岛β细胞功能逐渐减退的过程，出现临床症状时β细胞功能已显著低下，糖负荷后血浆胰岛素及C-肽浓度也无明显升高，临床亦无“三多一少”（多尿、多饮、多食和体重减轻）症状。但此期仅偶尔被发现。

（2）发病初期：大多在25岁前起病，少数可在25岁后的任何年龄发病。胰岛β细胞破坏的程度和速度相差甚大。一般来说，暴发性1型糖尿病起病最急，除“三多一少”外，可类似急性胰腺炎的表现；幼儿和儿童以及成人急性发病者较重、较快；成人较轻、较慢。因此不同年龄以及不同起病速度的临床表现存在年龄差异。儿童和青少年及成人急性发病者以糖尿病酮症酸中毒为首发表现，感染应激等常为诱因，治疗依赖胰岛素，对胰岛素敏感。缓慢发病者（主要是成年人）的β细胞功能可多年保持在足以防止酮症酸中毒水平，但其中大多数最终需要外源性胰岛素维持生存，且对胰岛素较敏感。

部分患者在患病初期，经胰岛素治疗后β细胞功能可有不同程度改善，胰岛素用量减少甚至可停止胰岛素治疗，此种现象称为“蜜月”缓解（“honeymoon” remission），其发生机制尚未清楚，可能与糖毒性有关。蜜月期通常不超过1年，随后的胰岛素需要量又逐渐增加，酮症倾向始终存在。急性发病者如外源性胰岛素使用恰当，血糖能维持在较理想的范围内；使用不合理者的血糖波动大，且容易发生低血糖症；如因某种原因停用胰岛素或合并急性应激，很容易诱发酮症酸中毒。

（3）中后期糖尿病：未合理治疗者病程10～15年以上者常出现各种慢性并发症，其后果严重。糖尿病慢性并发症包括糖尿病性微血管病变（diabetic microangiopathy，主要为肾病和视网膜病）、糖尿病性大血管病变（diabetic macroangiopathy，主要为冠心病、脑血管病和周围血管病）和

糖尿病神经病变。其中糖尿病微血管病变是糖尿病患者的特异性损害，与高血糖密切相关，可以认为是糖尿病特有的临床表现。早期及长期安全的强化胰岛素治疗可降低和延缓1型糖尿病微血管并发症和神经病变的发生与发展。

1999年，WHO将糖尿病的自然病程分为三个临床阶段，即正常糖耐量（normal glucose tolerance，NGT）、血糖稳态损害（impaired glucose homeostasis，IGH）及糖尿病阶段，其中的IGH也称为糖尿病前期（prediabetes）。美国糖尿病学会（ADA）将糖尿病前期分为空腹血糖受损（IFG）、糖耐量受损（IGT）以及IFG伴IGT三种亚型（表7-24-2）。上述临床阶段反映任何类型糖尿病都要经过不需要胰岛素、需用胰岛素控制代谢紊乱和必须用胰岛素维持生存的渐进性过程，1型糖尿病的NGT期和糖尿病前期可能并不很短，但很少获得诊断。

表7-24-2 糖尿病病因类型的临床阶段

	正常血糖		高血糖		
	NGT	IGT或IFG	糖尿病		
			不需要胰岛素	需要胰岛素	需胰岛素存活
1型糖尿病	←———	———	———	———	———→
2型糖尿病	←———	———	———→	- - - -	- - - -→
其他特殊类型	←———	———	———→	- - - -	- - - -→
妊娠糖尿病	←———	———	———→	- - - -	- - - -→

实线箭头部分代表肯定发展的过程，虚线箭头部分代表可能发生的过程

2. 2型糖尿病　2型糖尿病的NGT期和糖尿病前期可能很长，主要针对可控制性风险因素的初级预防和二级预防在很大程度上可使病程逆转或停留在此阶段，或者至少可明显延长进展至糖尿病期的时间。

2型糖尿病多发生于40岁以上人群，常见于老年人，近年有发病年轻化倾向。“三多一少”症状是否出现与血糖水平及高血糖的时间，特别是前者有关。因此糖尿病高血糖的表现与其发现时间关系密切，多数无症状，有症状者常常血糖水平较高或时间较长导致其他病变才被诊断。2型糖尿病的首发症状多种多样，除多尿、多饮和体重减轻外，视力减退（糖尿病视网膜病变所致）、肢端麻木、尿路感染、皮肤瘙痒、女性外阴瘙痒以及高血糖危象（DKA和高渗性高血糖状态）均可为其首发症状。由于多数患者肥胖或超重，起病较缓慢，不少患者可长期无代谢紊乱症状，有些则在体检时才被确诊，临床中常用“新诊断糖尿病”这一概念，它表示新诊断但病史中的病程不确切，因此该人群病程可能短也可能长。“初发糖尿病”的应用必须谨慎，因为什么时候发生糖尿病太难判定。一般建议用诊断糖尿病的时间多久或糖尿病症状多久，少用糖尿病的病程多久来描述病史。可喜的是，随着我国经济水平及健康意识的提高，定期体检的人群明显增加，糖尿病早期诊断的比例也逐渐上升。

空腹血浆胰岛素水平正常、较低或偏高，β细胞储备功能常无明显低下，故在无应激情况下无酮症倾向，治疗不依赖于外源性胰岛素。但在长期的病程中，2型糖尿病胰岛β细胞功能逐渐减退，以致经过一定时间后相当部分患者对口服降糖药失效；此时，为改善血糖控制，需要胰岛素治疗，但对外源胰岛素不甚敏感。急性应激（如重症感染、心肌梗死、脑卒中、创伤、麻醉、手术等）可诱发高渗性高血糖状态或糖尿病酮症酸中毒。病程长者可出现各种慢性并发症，在动脉粥样硬化血管病变中，除要关注脑、心血管病变外，周围血管病变特别是下肢血管也应重视。

（二）代谢紊乱表现

各种类型糖尿病的代谢紊乱表现基本相同，但不同类型不同个体间的临床表现程度相差很大，有的患者无任何自觉症状，仅在常规体检时发现高血糖，多见于肥胖或超重的2型糖尿病；

Notes

严重者表现为典型的三多一少(多饮,多尿,多食,体重减轻)症状,多见于1型糖尿病。急性代谢紊乱常指DKA和HHS(二者统称高血糖危象),在严重时发生。非急性代谢紊乱但空腹血糖>16.6mmol/L或最高血糖>19.3mmol/L常称为严重高血糖,处理不当会发生高血糖危象。

1. 全身情况 典型患者有体力减退、精神萎靡、乏力、易疲劳、易感冒、工作能力下降等症状,并发感染时可有低热、食欲减退及体重迅速下降。体重下降是糖尿病代谢紊乱的结果,初期主要与失水及糖原和甘油三酯消耗有关;接着是由于蛋白质分解、氨基酸进入糖异生或酮体生成途径而被大量消耗所致,肌肉萎缩,体重进一步下降。

2. 心血管系统 可有非特异性心悸、气促、心律不齐、心动过缓、心动过速、心前区不适等。在代谢紊乱过程中,由于体液丢失和血容量降低可导致直立性低血压,进一步发展可出现休克及昏迷(酮症酸中毒或高渗性高血糖状态)。酸中毒严重时,血管张力下降,缩血管活性物质虽大量分泌,但仍出现严重的循环衰竭。

3. 消化系统 无并发症者多表现为食欲亢进和易饥,进食量增多而体重下降。病情较重者多诉食欲减退、恶心、呕吐或腹胀,伴胃肠神经病变者更为明显。

4. 泌尿生殖系统 早期因多尿导致多饮;夜尿增多,尿液为等渗或高渗性。并发感染时,出现脓尿、脓血尿,且伴尿急和尿痛;男性老年患者可因合并前列腺肥大而出现尿频、尿急与排尿中断症状。

糖尿病女性可有月经过少、闭经及性欲减退,少数1型糖尿病可合并特发性卵巢早衰,两者可能均存在自身免疫性病因。男性患者以勃起功能障碍和性欲减退最常见。

5. 精神神经系统 由于口渴中枢和食欲中枢被刺激,患者烦渴、多饮、善饥、贪食;多数伴有忧虑、急躁、情绪不稳或抑郁;有的患者心理压力重,对生活和工作失去信心;另一些患者失眠、多梦、易惊醒。

(三)糖尿病慢性并发症的表现

理论上说,因高血糖造成的损伤均为并发症。而糖尿病慢性并发症是因为长期或慢性高血糖所致的脏器损伤,目前慢性并发症的分类不完全统一,但一致认为是重要并发症。

认识糖尿病慢性并发症要具备以下几个观点:①并发症的发生与糖尿病发病的时间长短关系密切,未经治疗或治疗不当者常在发病10年后出现程度不等的微血管和大血管慢性并发症;已发现的糖尿病慢性并发症只是冰山一角,其他慢性并发症可能已经或正在形成,因而一种慢性并发症的出现往往预示其他并发症的存在;②除糖尿病本身外,慢性并发症的发生、发展和严重程度还受许多遗传易感性和环境因素的影响,因此人种间和个体间的表型存在差异;③绝大多数慢性并发症是不可逆转的,临床防治只能延缓或阻止其进展,不能被根除;④高血糖不同动脉粥样硬化的唯一因素,高血压及血脂紊乱可能更重要。

1. 微血管并发症 微循环障碍、微血管瘤形成和微血管基底膜增厚是糖尿病微血管病变的特征性改变。糖尿病几乎损害全身的所有组织器官,但通常所称的微血管病变则特指糖尿病视网膜病和糖尿病肾病。

(1)糖尿病视网膜病(DRP):是最常见的微血管并发症和成年人后天性失明的主要原因,也是高血糖所致血管病变中最特异的表现。其发生发展与糖尿病发病时间直接相关,1型糖尿病病史超过15年者,视网膜病变的患病率为98%,2型糖尿病病史超过15年者,视网膜病变达78%。2002年4月,国际眼科会议和美国眼科学会联合会议提出了DRP国际临床分类法,该分类依据散瞳下检眼镜观察到的指标来确定DRP的分类,需要识别和记录的内容包括微动脉瘤、视网膜内出血、硬性渗出、棉绒斑、视网膜微血管异常(intraretinal microvascular abnormalities,IRMA)、静脉串珠(venous beading)、新生血管(视盘上或视网膜新生血管)、玻璃体积血、视网膜前出血和纤维增生。

按照该分类法,DRP共分为五个级别:①1期无明显视网膜病变;②2期为轻度非增殖性DRP,仅有微动脉瘤;③3期属中度非增殖性DRP,病变介于2期和4期之间;④4期为重度非增

Notes

殖性 DRP，并存在以下的任意一项：a. 4 个象限都有 20 个以上的视网膜内出血灶；b. 2 个以上象限有确定的静脉串珠；c. 1 个以上的象限发生 IRMA；d. 无增殖性视网膜病变体征；⑤5 期：增殖性 DRP，存在一种或更多种病变（新生血管、玻璃体积血、视网膜前出血等）。

此外，糖尿病还可引起青光眼、白内障、屈光改变、虹膜睫状体炎等。

（2）糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）：DKD 的肾小球病变又称为肾小球硬化症（glomerulosclerosis）。发病 10 年以上的 1 型糖尿病患者累积有 30% ~40% 发生肾小球病变；约 20% 的 2 型糖尿病患者累积发生肾小球病变，在死因中列在脑、心血管动脉粥样硬化之后。

过去对 1 型糖尿病自然病程的观察，DKD 肾小球病变的演进过程用 Mogenson 分期，现认为 DKD 肾小球受损用尿白蛋白排泄率和肾小球滤过率（GFR）两个指标分别评估。尿白蛋白/肌酐（ACR）30 ~ 299mg/g 或尿白蛋白排泄量 30 ~ 299mg/24h，为轻度或 1 级（过去称微量）升高，ACR >300mg/g 或者 300mg/24h 为明显或 2 级（过去称大量）升高。GFR 受损的标准参照慢性肾脏病的标准进行。DKD 可伴有水肿和高血压，部分呈肾病综合征表现。后期肾小球病变患者绝大多数伴有糖尿病视网膜病。如经详细检查并未发现后一并发症，须排除其他肾病的可能。

目前认为，高血糖引起的肾脏病变称为 DKD，因此 DKD 与糖尿病类型无关。高血糖除了造成肾小球病变外，临床也可发生肾小管病变、肾动脉病变以及肾脏感染。因此肾小球病变是 DKD 最重要病变，但其他病变的发生与否也必须重视。

2. **动脉粥样硬化** 糖尿病可以是胰岛素抵抗综合征的一个表现，患者有营养过度、腹型肥胖、高血压、脂代谢紊乱等表现。肥胖是发生胰岛素抵抗和代谢综合征的关键因素，并直接或间接促进动脉粥样硬化动脉钙化的发生。肾小球血管也因同样变化而通透性增加，出现白蛋白尿。微量白蛋白尿既是动脉粥样硬化的危险因素，又是全身血管内皮细胞损伤的标志物。

动脉粥样硬化和动脉钙化主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和外周动脉，引起冠心病、缺血性脑血管病、高血压及夹层动脉瘤；由于糖尿病呈高凝状态，出血性脑血管病相对少见；外周动脉粥样硬化常以下肢动脉为主，表现为下肢发凉、疼痛、感觉异常和间歇性跛行，严重者可致肢体坏疽。大动脉钙化以收缩压升高、舒张压正常或降低、脉压明显增大和血管性猝死为特征。2 型糖尿病可能 60% 左右死于动脉粥样硬化性血管病。

3. **糖尿病神经病变**

（1）多发性神经病变：常见症状为肢端感觉异常（麻木、针刺感、灼热及感觉减退等），呈手套或短袜状分布，有时痛觉过敏；随后出现肢体隐痛、刺痛或烧灼样痛，夜间或寒冷季节加重。在临床症状出现前，电生理检查已可发现感觉和运动神经传导速度减慢。早期呈腱反射亢进，后期消失；振动觉、触觉和温度觉减弱。感觉减退易受创伤或灼伤致皮肤溃疡，因神经营养不良和血液供应不足，溃疡较难愈合，若继发感染，可引起骨髓炎和败血症。神经根病变较少见，可致胸、背、腹、大腿等部位疼痛和感觉障碍，需与脊柱及椎间盘疾患相鉴别。老年患者偶见多发性神经根病变所致的肌萎缩。

少数表现为感觉异常伴严重烧灼样痛，皮肤对痛觉过敏，甚至不能耐受床单覆盖，可累及躯干和四肢，以下肢常见。足部长期受压或创伤可致骨质吸收破坏和关节变形（营养不良性关节病，Charcot 关节）。

（2）单一神经病变：主要累及脑神经（Ⅲ动眼神经、Ⅳ滑车神经、Ⅵ展神经），以Ⅲ、Ⅵ脑神经较多见，第Ⅲ对脑神经瘫痪表现为同侧上眼睑下垂和眼球运动障碍，第Ⅵ对脑神经瘫痪表现为同侧眼球内斜视；也可累及股神经、腓神经、尺神经或正中神经。单一神经病变常急性起病，呈自限性，多可痊愈。

（3）自主神经病变：较常见，且出现较早，影响胃肠、心血管、泌尿系统和性器官功能。心脏自主神经病变表现为静息时心动过快、直立性低血压。心自主神经功能检查有异常发现，最常见的是心电图示心率变异性小。伴糖尿病心肌病变者常出现顽固性充血性心衰、心脏扩大或心

Notes

源性猝死。并发冠心病的患者无痛性心肌梗死发生率高，行冠脉扩张或放置支架手术后，易发生再狭窄或再梗死。心脏外自主神经病变表现有瞳孔对光反射迟钝，排汗异常（无汗、少汗或多汗等），或胃排空延迟（胃轻瘫）、腹泻、便秘等，或排尿无力、膀胱麻痹、尿失禁，或尿潴留、阴茎勃起功能障碍。

4. 糖尿病皮肤病变 糖尿病皮肤病变的种类很多，较常见的有：①糖尿病大疱病（bullosis diabeticorum）：多见于病程长、血糖控制不佳及伴有多种慢性并发症者。皮肤水疱多突然发生，可无自觉症状，多位于四肢末端，也可见于前臂或胸腹部；边界清楚，周边无红肿或充血，壁薄透明，内含清亮液体，易渗漏，常在2～4周内自愈，不留瘢痕，但可反复发作。其发病机制可能为皮肤微血管损害、神经营养障碍和糖尿病肾病所致的钙、镁离子代谢失衡，使皮肤表层脆弱分离而形成水疱。②糖尿病皮肤病（diabetic dermopathy）：较常见，为圆形或卵圆形暗红色平顶小丘疹，在胫前呈分散或群集分布，发展缓慢，可产生鳞屑；后期可发生萎缩和色素沉着。③糖尿病类脂质渐进性坏死（necrobiosis lipoidica diabeticorum）：常见于女性，可在糖尿病之前出现。多发生在胫前部，也可发生于手背或足背，双侧对称。早期病变呈圆形或卵圆形橙色或紫色斑块状病损，边界清晰，无痛；后期斑块中央皮肤萎缩凹陷，周边隆起伴色素沉着，外伤后易形成溃疡。

5. 感染

（1）皮肤黏膜感染：糖尿病长时间较高血糖感染机会增多，而1型糖尿病的病因主要与自身免疫有关，感染机会可能更多。易并发疖、痈等化脓性感染，常反复发生，愈合能力差，有时可引起败血症和脓毒血症。此外，常见的皮肤黏膜感染有：①化脓性汗腺炎（hidradenitis suppurativa）是顶泌汗腺的慢性化脓性感染伴瘢痕形成，好发于腋窝和肛周；②皮肤真菌感染（体癣、足癣、甲癣）很常见，若继发化脓性感染可导致严重后果；③红癣（erythrasma）系微小棒状杆菌引起的皮肤感染，表现为境界清楚的红褐色皮肤斑，广泛分布于躯干和四肢；④龟头包皮炎：多为白色念珠菌感染，好发于包皮过长者；⑤真菌性阴道炎和巴氏腺炎：是女性患者的常见并发症，多为白色念珠菌感染，血糖控制不佳时易反复发生，突出的表现是外阴瘙痒和白带过多，并可能成为糖尿病的首发症状。

（2）膀胱炎、肾盂肾炎和气肿性胆囊炎：膀胱炎常见于女性，尤其是并发自主神经病变者，常因反复发作而转为慢性。急性型肾乳头坏死（papillary necrosis）的典型表现为寒战高热、肾绞痛、血尿和肾乳头坏死组织碎片从尿中排出，常并发急性肾衰竭，病死率高；亚临床型肾乳头坏死常在影像检查时发现。急性气肿性胆囊炎（emphysematous cholecystitis）多见于糖尿病患者，病情较重，致病菌以梭形芽孢杆菌最常见，大肠杆菌、链球菌次之。

（3）毛霉菌病（mucormycosis）：常累及鼻、脑、肺、皮肤和胃肠，或以弥散性毛霉菌病形式出现，主要见于糖尿病患者，是糖尿病合并真菌感染的最严重类型。鼻-脑型毛霉菌病可并发酮症酸中毒，其病情严重，病死率高。感染常首发于鼻甲和鼻副窦，导致严重的蜂窝织炎和组织坏死；炎症可由筛窦扩展至眼球后及中枢神经，引起剧烈头痛、鼻出血、流泪、突眼等症状，或导致脑血管及海绵窦血栓形成。鼻腔分泌物呈黑色、带血，鼻甲和中隔可坏死甚至穿孔。

（4）结核病：以糖尿病合并肺结核多见，发病率明显高于非糖尿病人群，肺结核病变多呈渗出性或干酪样坏死，易形成空洞，病变的扩展与播散较快。合并结核病时高血糖加重，体重减轻，结核病的治疗难度增大。

6. 其他 较常见的如糖尿病足（diabetic foot），可出现皮肤溃疡、坏死，感染、骨髓炎等。这些患者常有相应的神经及血管病变，重者出现足部坏疽。眼部DRP外的并发症如白内障、青光眼、屈光改变、虹膜睫状体炎、黄斑病变及视神经病变等。

（四）常见伴发病

伴发肥胖、高血压、血脂紊乱较多，常见的还有高尿酸血症、脂肪肝、胆石症、阻塞性睡眠呼吸暂停、慢性骨关节病等；精神与心理障碍；认知功能障碍；牙周疾病；肿瘤；骨质疏松症与骨折

Notes

等。1 型糖尿病还可伴发自身免疫性疾病如桥本甲状腺炎，Addison 病等。降糖药引起的药源性低血糖较常见。

【实验室和辅助检查】

（一）尿糖测定

含己糖激酶和葡萄糖氧化酶的尿糖试条可作半定量测定，在多数情况下，24 小时尿糖总量与糖代谢紊乱的程度有较高的一致性，目前一般不作为判定血糖控制的参考指标尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索，尿糖阴性也不能排除糖尿病的可能。2013 年 IDF 认为条件较差时临床表现明显且尿糖强阳性也可诊断。

正常人肾糖阈为血糖 10mmol/L。患糖尿病和其他肾脏疾患时，肾糖阈大多升高，血糖虽已升高，尿糖仍可阴性；相反，妊娠或患有肾性糖尿时，肾糖阈降低，血糖正常时尿糖亦呈阳性或强阳性。

（二）尿酮体测定

初发病者尿酮体阳性提示为 1 型糖尿病，对 2 型糖尿病或正在治疗的患者，提示疗效不满意或出现了急性代谢紊乱。如果采用硝基氢氰酸盐试验法，只有乙酰乙酸和丙酮可使本试验呈阳性反应，当酸中毒明显时，酮体组分以 β-羟丁酸为主，故尿酮体阴性并不能排除酮症。

（三）血浆葡萄糖（血糖）测定

血糖升高是诊断糖尿病的依据，也是评价疗效的主要指标。目前多用葡萄糖氧化酶或己糖激酶法测定血糖。静脉全血、血浆和血清葡萄糖测定在医疗机构进行；小型血糖仪测定毛细血管全血葡萄糖。后者为即刻检测（point of care test，POCT），系用微量标本进行快速测定、快速显示测定结果。一次血糖测定（空腹血糖、餐后 2 小时血糖或任意点血糖）仅代表瞬间血糖水平（点值血糖）；一日内多次血糖测定（三餐前后及睡前，每周 2 日，如怀疑有夜间低血糖，应加测凌晨时段的血糖）可更准确反映血糖控制情况。静脉血浆或血清血糖比静脉全血血糖约高 1.1mmol/L（20mg/dl），空腹时的毛细血管全血血糖与静脉全血血糖相同，而餐后与静脉血浆或血清血糖相同。

POCT 血糖测定主要用于血糖监测和筛查，但 2013 年 IDF 认为条件较差时临床表现明显的患者，POCT 也可用于诊断。

（四）糖化血红蛋白 A1c（HbA1c）和糖化血清蛋白测定

HbA1 为血红蛋白两条 β 链 N 端的缬氨酸与葡萄糖化合的不可逆性反应物，其浓度与平均血糖呈正相关。HbA1 以 HbA1c 组分为主，红细胞在血循环中的平均寿命约为 120 天，HbA1c 在总血红蛋白中所占的比例能反映取血前 8～12 周的平均血糖水平，与点值血糖相互补充，作为血糖控制的监测指标，并已经成为判断糖尿病控制的金标准。HbA1c 应采用亲和色谱或高效液相色谱法测定，正常值为 4%～6%。国际上将 HbA1c 作为糖尿病的诊断指标，一般以≥6.5% 为切点，但我国目前不推荐用此指标诊断糖尿病。该指标也受某些因素的影响，如药物、血色素甚至年龄。

人血浆蛋白（主要是白蛋白）与葡萄糖化合，产生果糖胺（fructosamine，FA）。人血白蛋白在血中的浓度相对稳定，半衰期 19 天，测定 FA 可反映近 2～3 周的平均血糖水平。当人血白蛋白为 50g/L 时，FA 正常值为 1.5～2.4mmol/L。FA 测定一般不作为糖尿病的诊断依据。近年用液态酶法测定糖化人血白蛋白（GA）单一成分，其稳定性好，受干扰因素小。

（五）葡萄糖耐量试验

1. 口服葡萄糖耐量试验（OGTT） 血糖高于正常范围但又未达到糖尿病诊断标准者，需进行 OGTT。OGTT 应在不限制饮食（其中糖类摄入量不少于 150g/d）和正常体力活动 2～3 天后的清晨（上午）进行，应避免使用影响糖代谢的药物，试验前禁食至少 8～14 小时，其间可以饮水。取空腹血标本后，受试者饮用含有 75g 葡萄糖粉（或含 1 个水分子的葡萄糖 82.5g）的液体

Notes

250~300ml,5分钟内饮完;儿童按每千克体重1.75g葡萄糖服用,总量不超过75g。在服糖后2小时采取血标本测定血浆葡萄糖。

2. 静脉注射葡萄糖耐量试验(IVGTT) 只适用于胃切除术后、胃空肠吻合术后、吸收不良综合征者和有胃肠功能紊乱者。葡萄糖的负荷量为0.5g/kg标准体重,配成50%溶液,在2~4分钟内静注完毕。注射前采血,然后从开始注射算起,每30分钟取血一次,共2~3小时;或从开始注射到注射完毕之间的任何时间作为起点,每5~10分钟从静脉或取毛细血管血,共50~60分钟。将10~15分钟到50~60分钟的血糖对数值绘于半对数表上,以横坐标为时间,计算从某血糖数值下降到其半数值的时间(t1/2)。该方法以K值代表每分钟血糖下降的百分数作为糖尿病的诊断标准。K值=(0.693/t1/2×100%)/分钟。正常人K=1.2。50岁以下者若K值小于0.9则可诊断为糖尿病,若在0.9~1.1之间则为IGT。K值受血胰岛素水平、肝糖输出率和外周组织糖利用率的影响,故少数正常人的K值也可降低。正常人的血糖高峰出现于注射完毕时,一般为11.1~13.88mmol/L(200~250mg/dl),120分钟内降至正常范围。2h血糖仍>7.8mmol/L为异常。

(六) OGTT-胰岛素(或C-肽)释放试验

胰岛素的分泌形式有两种,在无外来因素干扰情况下,空腹状态时的胰岛素分泌称为基础分泌,各种刺激诱发的胰岛素分泌称为刺激后分泌,并分为早相分泌(1相分泌)和晚相分泌(2相分泌)两个部分。葡萄糖是最强的胰岛素分泌刺激物。在OGTT同时测定血浆胰岛素和(或)C-肽,能了解胰岛β细胞功能,有助于糖尿病的分型、病情判断及治疗指导。正常人基础血浆胰岛素为5~20mU/L,口服葡萄糖后30~60分钟上升至峰值(可为基础值的5~10倍,多数为50~100mU/L),3小时后降至基础水平。1型糖尿病的胰岛素基础值常为0~5mU/L,葡萄糖刺激后无明显增加,呈低平曲线。2型糖尿病的胰岛素早相分泌受损,当空腹血糖<7.8mmol/L时,其晚相分泌(2h~3h)的绝对值高于正常,但就相应的高血糖而言仍属降低;血糖>7.8mmol/L时,随着空腹血糖的升高,晚相分泌的量逐渐下降;当空腹血糖达10~11mmol/L时,胰岛素分泌显著缺乏。该试验的采血时间点为空腹及服糖后30分钟、1h、2h和3h。

C-肽和胰岛素以等分子量由胰岛β细胞生成和释放,胰岛素经门静脉进入肝脏,其中40%~50%在肝内被降解,未被降解的胰岛素进入体循环,半衰期5~6分钟。肝脏摄取C-肽很少(<10%),因为其半衰期长(10~13.5分钟),外周血的C-肽摩尔浓度为胰岛素的5~10倍。正常人基础血浆C-肽水平约为500pmol/L,不受外源性胰岛素的影响,能较准确地反映β细胞功能。OGTT-C-肽释放曲线下面积可代表β细胞分泌胰岛素的量,而胰岛素释放曲线下面积只代表经肝脏进入体循环的胰岛素量,两者之差为肝脏摄取胰岛素的量。

(七) 脂质组分和尿白蛋白排泄率测定

糖尿病常伴有脂质代谢紊乱,血浆总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇和甘油三酯应列为常规检测项目,并定期复查,作为判断病情控制情况及饮食和调脂治疗的依据。尿白蛋白排泄率也应列为常规,以便评估血管状态和早期发现DKD的肾小球受累情况。

(八) 自身免疫抗体测定

1型糖尿病患者抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素抗体(IAA)、IA-2A及ZnT8等抗体可呈阳性,早期阳性率高,对诊断有帮助。随着病程延长阳性率逐渐降低。在一级亲属如上述抗体阳性对预测糖尿病发病有一定的价值。

(九) 其他

糖尿病的病程、并发症与伴发病的情况不一,相应的辅助检查差别很大,但眼部特别是眼底、周围神经及动脉粥样硬化性大血管病变和相应伴发病等的检查因人而异。这些对病情的评估、治疗方案的制定及预后的判断都十分重要。

Notes

【诊断和鉴别诊断】

(一) 糖尿病和糖尿病前期的诊断标准

首先需确定是否患有糖尿病,然后进行糖尿病分类,并对有无并发症、合并症及伴发疾病作出判定。一般根据 WHO 标准诊断糖尿病(表 7-24-3 和表 7-24-4)。

表 7-24-3 糖尿病诊断标准(WHO,1999)

糖尿病症状加任意点血糖≥11.1mmol/L(200mg/dl) (典型症状包括多饮、多尿和不明原因的体重下降;任意点血糖指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖) 或 空腹血糖≥7.0mmol/L(126mg/dl) (空腹状态指至少 8 小时没有进食热量) 或 75g 葡萄糖负荷后 2 小时血糖≥11.1mmol/L(200mg/dl)

注:无糖尿病症状者,需另日重复测定血糖明确诊断

表 7-24-4 糖代谢分类(WHO,1999)

糖代谢分类	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)
正常血糖(NGT)	<6.1	<7.8
空腹血糖受损(IFG)	6.1~7.0	<7.8
糖耐量受损(IGT)	<7.0	7.8~11.1
糖尿病(DM)	≥7.0	≥11.1

空腹血糖(FPG)或餐后血糖水平是一个连续分布的变量指标,可能存在一个大致的切点(cut-off point)。血糖高于此切点(FPG≥7.0mmol/L,或 OGTT 2 小时血糖≥11.1mmol/L)者发生慢性并发症的风险陡然增加,糖尿病的诊断标准主要是根据血糖高于此切点人群视网膜病变显著增加的临床事实确定的。

空腹血糖、任意点血糖及 OGTT 均可用于糖尿病诊断,无糖尿病症状或血糖在临界水平时次日(伴有急性应激者除外)复查核实。空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG)和糖耐量低减(impaired glucose tolerance,IGT)是未达到糖尿病诊断标准的高血糖状态(糖尿病前期,pre-diabetes)。IFG 和 IGT 都是发生糖尿病和心血管病变的危险因素。美国糖尿病学会(ADA)对糖尿病前期的诊断标准如下:5.6mmol/L≤FPG≤6.9mmol/L;或 7.8mmol/L≤OGTT 2 小时血糖≤11.1mmol/L;或 HbA1c:5.7%~6.4%。对糖尿病前期患者要及时干预,延缓或阻止其发展为 2 型糖尿病。

(二) 妊娠期高血糖诊断标准及分类

参照国际糖尿病与妊娠研究联合组织推荐的妊娠期高血糖的诊断和分类,妊娠期高血糖分为糖尿病合并妊娠(妊前糖尿病)、妊娠期新发现的糖尿病(overt diabetes,显性糖尿病,指妊娠期 HbA1c 或血糖达到糖尿病诊断标准)和妊娠糖尿病(GDM)3 种情况。初次产前检查时,全部或仅高风险妇女进行 FPG、HbA1c 或任意点血糖检查。孕期显性糖尿病的诊断标准为 FPG≥7.0mmol/L或 HbA1c≥6.5%,或任意点血糖≥11.1mmol/L,经复查核实。如果检查不能确诊显性糖尿病,如 FPG≥5.1mmol/L,但<7.0mmol/L,和/或 1 小时餐后血糖≥10mmol/L 和/或 2 小时餐后血糖≥8.5mmol/L,则应诊断为 GDM。国际糖尿病与妊娠研究联合组织推荐在妊娠 24~28 周进行糖代谢筛查。

(三) 鉴别诊断

Notes

1. 与继发性和特异型糖尿病的鉴别 在糖尿病的鉴别诊断中,首先应排除继发性和特异型

糖尿病:①弥漫性胰腺病变致β细胞广泛破坏或大部分胰腺切除引起的胰源性糖尿病;②肝脏疾病所致的肝源性糖尿病;③内分泌疾病(肢端肥大症、Cushing综合征、胰高糖素瘤、嗜铬细胞瘤、甲亢、生长抑素瘤)因拮抗胰岛素外周作用或因抑制胰岛素分泌(如生长抑素瘤、醛固酮瘤)而并发的糖尿病;④药物所致的糖尿病,其中以长期应用超生理量糖皮质激素(类固醇性糖尿病)多见;⑤各种应激和急性疾病伴随的高血糖症(应激性高血糖症)。详细询问病史、全面细致的体格检查,配合必要的实验室检查,一般不难鉴别。

2. 1型糖尿病与2型糖尿病的鉴别 见表7-24-5。LADA是自身免疫性1型糖尿病的一个亚型。LADA的临床表现酷似2型糖尿病,但其本质是自身免疫性1型糖尿病。目前尚无统一的LADA诊断标准,我国认为诊断要点是:①18岁以后发病、发病时可多尿、多饮、多食症状明显,可体重迅速下降,常常BMI≤25kg/m^2,确诊的糖尿病,诊断半年内不依赖胰岛素治疗;②空腹血浆C-肽≤0.4nmol/L,OGTT 1小时和(或)2小时C-肽≤0.8nmol/L,呈低平曲线;③GADA等阳性;④HLA-DQ B链57位为非天冬氨酸纯合子。上述的①是基本临床特点,加上②、③、④中的任何一项就可诊断为LADA。

表7-24-5 1型与2型糖尿病的鉴别

	1型糖尿病	2型糖尿病
起病年龄	多<25岁	多>40岁
起病方式	多急剧,少数缓起	缓慢而隐袭
起病时体重	多正常或消瘦	多超重或肥胖
"三多一少"症状	常典型	不典型,或无症状
急性代谢紊乱	酮症倾向大,易发生酮症酸中毒	酮症倾向小,老年患者易发生高渗性高血糖状态
慢性并发症		
肾病	30%~40%,儿童青少年患者主要死因	20%左右
心血管病	儿童青少年患者较少	较多,主要死因
脑血管病	儿童青少年患者较少	较多,主要死因
胰岛素及C-肽释放试验	低下或缺乏	峰值延迟或不足
胰岛素治疗及反应	依赖外源性胰岛素生存,对胰岛素敏感	生存不依赖胰岛素,应用时对胰岛素抵抗

3. 黎明现象与低血糖后高血糖现象的鉴别 黎明现象(dawn phenomenon)是每天黎明后(清晨5:00~8:00)出现的血糖升高现象。出现高血糖之前的午夜无低血糖,不存在低血糖后的高血糖反应。黎明现象的基本特点是清晨高血糖,血糖波动性增大。黎明时患者体内的升血糖激素(生长激素、糖皮质激素和儿茶酚胺等)分泌增加,血糖随之升高。该时段机体对血糖的利用率最低,使血糖进一步升高,从而引发清晨高血糖。正常人和糖尿病患者均有黎明现象,糖尿病患者的黎明现象更明显,提示患者的血糖控制不良。

虽然黎明现象与低血糖后高血糖现象(somogyi effect,苏木杰反应)均表现为清晨空腹血糖升高,但两者的病因和机制不同,处理刚好相反,故需仔细鉴别。若单凭症状难以区别,可以通过自我监测凌晨0:00~4:00的2~3次血糖识别。如监测到的血糖偏低或低于正常值,或先出现低血糖,随后出现高血糖,则为苏木杰反应;如监测到的血糖升高或几次血糖值一直平稳,则为黎明现象。

【管理】 对确诊的糖尿病患者管理主要是三大环节:第一,制定管理目标。总的目标是预

Notes

防和减少急性代谢紊乱和慢性并发症的发生、改善预后和生活质量。第二,实现管理目标即达标。此环节需要患者及家庭、医务工作者、社会及政府等相互协作才能实施。患者必须学会自我管理,基层医疗机构特别是社区卫生服务中心要承担基本的管理工作,负责患者的分级转诊;高级别医疗机构负责疑难并发症的诊治;社会和政府应重视和支持糖尿病的管理。第三,长期监测,按制定目标监测达标情况,及时调整管理方案。

(一) 目标和控制指标

1. 目标 糖尿病管理的目标是:①纠正代谢紊乱,消除糖尿病症状,维持良好的营养状况及正常的生活质量与工作能力,保障儿童的正常生长发育;②防止发生糖尿病急性代谢紊乱(主要指高血糖危象);③预防、延缓和减少慢性并发症的发生与发展。为达到上述目标,糖尿病的管理强调早期治疗、长期治疗、综合治疗和措施个体化的基本原则。

UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)资料表明,2 型糖尿病是一种渐进性疾病(progressive disease)。随着研究的继续深入,对 2 型糖尿病的治疗目标有了新的认识,在强调严格血糖控制的基础上,全面控制血管病变风险,延缓疾病的进展和预防慢性并发症和动脉粥样硬化性血管病,最终改善生活质量及降低死亡率已经成为长期目标。

2. 病情控制指标 目前较公认的糖尿病控制指标,表 7-24-6 是 IDF 2012 版 2 型糖尿病防治指南所提出的控制目标。糖尿病综合防治主要包括五个方面,即糖尿病教育、医学营养治疗、运动治疗、药物治疗(口服降糖药、胰岛素等)和血糖监测。

表 7-24-6 IDF 2 型糖尿病的控制目标

	目标值		目标值
空腹血糖(mmol/L)	4.4~6.5	LDL-C(mmol/L)	<2.0
非空腹血糖(mmol/L)	4.4~9.0	尿白蛋白/肌酐比值(mg/mmol)	
HbA1c(%)	<7.0	男性	<2.5(22mg/g)
血压(mmHg)	<130/80	女性	<3.5(31mg/g)
TC(mmol/L)	<4.5	尿白蛋白排泄率	<20μg/min(30mg/d)
HDL-C(mmol/L)	>1.0	主动有氧活动(分钟/周)	≥150
TG(mmol/L)	<2.3		

表中所列指标仅适合一般患者,具体指标值的设定必须考虑病情、年龄、健康需求、医疗和经济条件及健康知识等各种因素进行调整即个体化目标,不同的指标分别在相应部分进行描述。

(二) 达标措施

1. 糖尿病教育 糖尿病需终生治疗,其治疗效果在很大程度上取决于患者的主动性和病情程度。糖尿病教育的内容包括对医疗保健人员和患者及其家属的宣传教育,提高医务人员的综合防治水平,将科学的糖尿病知识、自我保健技能深入浅出地传授给患者,使患者了解治不达标的危害性,只要医患长期密切合作,可以达到正常的生活质量。

对患者而言,糖尿病教育国际上称为糖尿病自我管理教育(diabetes self-management education,DSME),足见自我管理的重要。糖尿病教育应贯穿于糖尿病诊治的整个过程,其内容包括糖尿病基础知识、心理卫生、医学营养治疗、运动治疗、药物治疗、自我血糖监测及自我保健等。对糖尿病患者来说,应通过教育达到下列目的:①认识自己所患糖尿病的类型及其并发症;②正确掌握饮食治疗和调整食谱的基本技能;③认识控制不良的严重后果及其控制的重要性;④能自行观察病情,自我监测血糖、血压,并能初步调整饮食和药物;⑤能自己注射胰岛素,并初步调整用量;⑥能识别、预防和及时处理低血糖;⑦能主动与医务人员配合,病情变化时能及时

Notes

复诊，并按要求定期复查。

2. 医学营养治疗 医学营养治疗（medical nutrition therapy，MNT），俗称饮食治疗，是糖尿病治疗的基础，也是最难坚持的治疗，应严格和长期执行。1型糖尿病患者在合适的总热量、食物成分、规律的餐次等要求的基础上，配合胰岛素治疗，有利于控制高血糖和防止低血糖。2型糖尿病患者，尤其是超重或肥胖者，MNT有利于减轻体重，改善高血糖、脂代谢紊乱、高血压和胰岛素抵抗，减少降糖药物的用量；消瘦患者有利于适当增加体重。MNT实际是依据身体的健康需求制定的平衡膳食，即各种营养成分摄入都应该合理；同时尽量考虑患者的生活和饮食习惯；相同类别的食物替换时应等热量进行交换。

（1）制定每日总热量：首先按性别、年龄和身高查表或计算理想体重，理想体重（kg）=身高（cm）-105；然后根据理想体重和工作性质，参考原来的生活习惯，计算每日所需的总热量。成人卧床休息状态每日每千克理想体重给予热量105～126kJ，轻体力劳动126～146kJ，中度体力劳动146～167kJ，重体力劳动167kJ以上。青少年、孕妇、哺乳、营养不良和消瘦及伴有消耗性疾病时应酌情增加，肥胖者酌减，使体重逐渐控制在理想体重的±5%范围内。

（2）营养素的热量分配：糖类摄入量通常应占总热量的50%～60%，提倡食用粗制米、面和一定量杂粮，严格限制或避免蔗糖、葡萄糖、蜜糖及其制品（各种糖果、甜糕点、冰淇淋及含糖软饮料等）。脂肪的摄入量要严格限制在总热量的20%～30%内，其中饱和脂肪酸<10%，单不饱和脂肪酸应尽量达到10%～15%，其余由多不饱和脂肪酸补充。限制食物的脂肪量，少食动物脂肪，尽量用植物油代替。

一般糖尿病患者（无肾病及特殊需要者）每日蛋白质的摄入量应占总热量的15%～20%（每日每千克理想体重0.8～1.2g），其中动物蛋白占1/3。临床糖尿病肾病（大量蛋白尿）者应减少蛋白质的摄入量（每日每千克理想体重0.8g以下）。生长发育期的青少年、妊娠或哺乳、营养不良和伴消耗疾病者的蛋白质摄入量可适当增加。

（3）制定食谱：每日总热量及营养素组成确定后，根据各种食物的产热量确定食谱。每克糖类和蛋白质产热16.8kJ，每克脂肪产热37.8kJ。根据生活习惯、病情和药物治疗的需要，可按每日三餐分配为1/5、2/5、2/5或1/3、1/3、1/3；也可按4餐分配为1/7、2/7、2/7、2/7。

（4）特殊需要与特殊要求：①营养素：健康状况良好且膳食多样化的糖尿病患者很少发生维生素与矿物质缺乏。下列情况应予适量补充：成人每日摄入总热量<5040kJ易发生铁和叶酸缺乏；素食者常缺乏维生素B_{12}、钙、铁、锌和核黄酸；血糖控制不佳者易发生水溶性维生素及矿物质的过量丢失；妊娠或哺乳期对铁、锌、钙和叶酸的需要量增加；药物利尿和慢性肾病可致镁缺乏。②食物纤维：食物粗纤维不被小肠消化吸收但能满足饱感，有助于减食减重；能延缓糖类和脂肪的吸收，可溶性食物纤维（谷物、麦片、豆类中含量较多）能吸附肠道胆固醇，延缓糖类吸收，有助于降低血糖和血胆固醇。③食盐和饮酒：一般每日的食盐摄入量不应超过6g，伴肾病或高血压者应<3g。糖尿病患者可适量饮酒，一般不超过1～2份标准量/日（一份标准量的啤酒285ml，清淡啤酒375ml，红酒100ml，白酒30ml，各约含乙醇10g）。禁忌大量饮酒，因可诱发酮症酸中毒和低血糖症。

在实施过程中，应根据实际效果和病情变化作必要的饮食调整。

3. 运动治疗 运动治疗能协助血糖控制，提高胰岛素敏感性。应进行有规律的运动，每次30～60分钟，每天一次或每周5次。活动强度应达到有氧代谢的水平，即约为最大耗氧量（VO2 max）的60%，可用运动时脉率进行估算（运动时耗氧量为VO2max的60%时脉率=170-年龄），例如，一位57岁糖尿病患者的运动时脉率约为：170-57=113次/分。

运动前应仔细检查有无糖尿病并发症等即身体的安全性，在医务人员的指导下制定运动方案；了解运动环境的安全；做好低血糖的防范准备。糖尿病运动的适应证是：①2型糖尿病血糖

在16.7mmol/L以下者，尤其是肥胖者；②1型糖尿病病情稳定者宜于餐后运动，时间不宜过长。有下列情况时，不宜进行剧烈体育锻炼：①1型糖尿病情未稳定或伴有严重慢性并发症；②合并严重糖尿病肾病；③伴严重高血压或缺血性心脏病；④伴有增殖性视网膜病变；⑤糖尿病足；⑥脑动脉硬化、严重骨质疏松或机体平衡功能障碍者。

对不能主动进行运动治疗者，应由他人协助，进行必要的被动锻炼。

4. 口服降糖药治疗 目前，国内临床常应用的口服降糖药主要有七大类，即双胍类（biguanides）、磺脲类（sulfonylureas，SU）、葡萄糖苷酶抑制剂（glucosidase-inhibitors）、噻唑烷二酮类（thiazolidinediones，TZD）、非磺脲类促胰岛素分泌剂、DPP-4抑制剂及其他口服降糖药。注射用降糖药主要是胰岛素和GLP-1受体激动剂或类似物。

（1）双胍类

1）药理作用：通过肝细胞膜G蛋白恢复胰岛素对腺苷环化酶的抑制，减少肝糖异生及肝糖输出，促进无氧糖酵解，增加骨骼肌等组织摄取和利用葡萄糖，抑制或延缓胃肠道葡萄糖吸收，改善糖代谢。近年发现可升高血中GLP-1的浓度；有一定增加胰岛素敏感性的作用。此外，还具有增加纤溶、抑制PAI-1、改善血脂谱等作用。本类药物不降低正常血糖，单独应用时不会引起低血糖。有减重效果。

2）适应证与用法：主要适应证是：①超重或肥胖2型糖尿病；②与其他口服降糖药联合应用；③胰岛素治疗时（包括1型糖尿病）加用双胍类有助于稳定血糖，减少胰岛素用量。除1型糖尿病外，凡忌用SU的情况也是双胍类的忌用证；乳酸性酸中毒、严重缺氧、心衰、严重肝肾疾病和哺乳期禁用。GFR降低时应减量；使用碘造影剂前后可暂停双胍类药物。

常用的药物有二甲双胍，每日剂量500～2500mg，分2～3次口服；苯乙双胍易诱发乳酸酸中毒，现已淘汰，有些国家已禁用。

3）不良反应：常见的不良反应是胃肠道症状，表现为口干、口苦、金属味、厌食、恶心、呕吐、腹泻等，进餐中或餐后服药或由小剂量开始可减轻。偶有过敏反应，表现为皮肤红斑、荨麻疹等。双胍类药物最严重的不良反应是诱发乳酸性酸中毒，但合理使用二甲双胍者该风险未增加。

（2）磺脲类

1）药理机制：主要是刺激胰岛β细胞分泌胰岛素。SU与胰岛β细胞表面的特异受体（SUR）结合，抑制细胞膜ATP敏感性K^+通道（ATP-K^+）使之关闭，随着细胞内K^+浓度升高，依次发生胞膜去极化、膜电压依赖性Ca^{2+}通道开放、胞外Ca^{2+}内流、β细胞内Ca^{2+}浓度增高并刺激胰岛素分泌。SU还抑制磷酸二酯酶（cAMP降解酶）活性，升高细胞内cAMP水平，使β细胞内游离钙进一步升高。因此，SU的降糖作用有赖于尚存在功能β细胞的数量（30%以上）。近年认为SU对胰岛α细胞有一定的调节作用。本身有一定的胰腺外降糖作用，但不同SU存在一定差异。

2）适应证与用法：SU的主要适应证是：①MNT和运动治疗不能使血糖达标的2型糖尿病；②肥胖2型糖尿病应用双胍类等药物治疗后血糖控制仍不满意或因胃肠道反应不能耐受者；③SU治疗不达标时可与胰岛素联合治疗，非多次胰岛素注射者不必停用SU。SU应在餐前半小时服用，其使用剂量和作用时间见表7-24-7。

3）禁忌证：忌用于：A. 1型糖尿病；B. 2型糖尿病并严重感染、酮症酸中毒、高渗性高血糖状态等，围手术期应暂停SU，改为胰岛素治疗；C. 合并严重慢性并发症或伴明显肝、肾功能不全时；D. 对磺脲类过敏者。

4）SU不良反应：第一代SU以甲苯磺丁脲（tolbutamide）和氯磺丙脲（chlorpropamide）为代表；第二代主要有格列本脲（glibenclamide）、格列齐特（gliclazide）、格列吡嗪（glipizide）、格列喹

Notes

表 7-24-7 磺脲类药物剂量和作用时间

药物	每片剂量（mg）	剂量范围（mg/d）	每日服药次数	半衰期（h）	作用时间（h）		
					开始	最强	持续
格列本脲	2.5	2.5~15	1~3	10~16	0.5	2~6	16~24
格列齐特	80	80~320	1~3	12	5	10~20	
格列吡嗪	5	5~30	1~3	3~6	1	1.5~2	8~12
格列喹酮	30	30~180	1~3	1~2	10~20		
格列美脲	1,2	1~6	1	4~7	3~5	24	

酮（gliquidone）和格列美脲（glimepiride）。格列齐特与格列吡嗪有控释制剂，每日一次服用可维持24小时。近年的趋势是选用第二代SU，减少口服次数可提高患者的依从性。从小剂量开始，必要时根据血糖，每1~2周增加一次剂量，直到取得良好效果。不同个体所需的剂量不同，但不应超过最大剂量。各种SU不能联合应用。

SU的主要不良反应是低血糖，一般与剂量过大、饮食配合不妥、使用长效制剂或同时应用增强SU降糖作用的药物有关。另一不良反应是体重增加，SU致非超重肥胖者体重增加但不增加超重肥胖者体重。此外，可出现恶心、呕吐、消化不良、皮肤瘙痒、皮疹和光敏性皮炎等，如症状轻微，多可耐受；如症状逐渐加重，或发生严重肝损害、粒细胞缺乏、再生障碍性贫血、溶血性贫血、血小板减少性紫癜等明显毒副作用时，应立即停药，并给予相应处理。

5）注意事项：避免与其他药物的相互作用，有些药物（水杨酸制剂、磺胺类药物、保泰松、氯霉素、胍乙啶、利舍平、β肾上腺素能拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂等）可减弱糖异生或降低SU与血浆蛋白结合、或降低SU的肝代谢与肾排泄，增强SU的降糖效应；另一些药物（噻嗪类利尿药、呋塞米、依他尼酸、糖皮质激素、雌激素、钙拮抗剂、苯妥英钠、苯巴比妥等）因抑制胰岛素释放、拮抗胰岛素作用、促进SU肝降解，可降低SU的降糖作用。

（3）α-葡萄糖苷酶抑制剂

1）药理作用：在小肠黏膜刷状缘，α-葡萄糖苷酶抑制剂竞争性抑制葡萄糖淀粉酶、蔗糖酶、麦芽糖酶和异麦芽糖酶，抑制糖类分解，延缓葡萄糖和果糖吸收，可降低餐后血糖，但对乳糖酶无抑制作用，不影响乳糖的消化吸收。对肠道菌群有有益作用，还有一定升高血中GLP-1浓度和降低血中胰岛素水平作用。可减重。饮食中碳水化合物类大于50%者效果更好。

2）适应证与用法：主要用于2型糖尿病，单独应用可降低餐后血糖与空腹血糖和血浆胰岛素水平，与其他口服降糖药联合应用可提高疗效；对于1型糖尿病或胰岛素治疗的2型糖尿病患者，加用本药可改善血糖控制，减少胰岛素用量。阿卡波糖（acarbose），起始剂量25~50mg，1日3次，日剂量为300mg；伏格列波糖（voglibose），起始剂量0.2mg，1日3次，日最大剂量为0.9mg。米格列醇（miglitol），用法和用量同阿卡波糖。进餐时嚼服。

3）禁忌证：主要有：①对此药过敏或肠道炎症、溃疡、消化不良、疝等；②血肌酐>180μmol/L（2.0mg/dl）或GFR<25ml/（min·1.73m²）；③肝硬化；④合并感染、严重创伤或酮症酸中毒等。

4）不良反应：主要的不良反应是腹胀、排气增加、腹痛、腹泻等。数周后，在小肠中、下段α-葡萄糖苷酶被诱导，糖类在整段肠内逐渐吸收，上述消化道反应可减轻或消失。此类药物口服后很少被吸收，主要在肠道降解或以原形随大便排出。

（4）噻唑烷二酮类

1）药理作用：亦称胰岛素增敏剂，可增强胰岛素在外周组织的敏感性，减轻胰岛素抵抗，其疗效持久。药物进入靶细胞后与核受体结合，激活PPARγ核转录因子，可调控多种影响糖、脂代谢的基因转录，使胰岛素作用放大。

2）适应证与用法：主要用于2型糖尿病，尤其适合于伴有明显胰岛素抵抗者。可单独或与其他口服降糖药、胰岛素联合应用，但不用于1型糖尿病、酮症酸中毒、严重和三级以上心衰及ALT>正常上限2.5倍及骨质疏松者。现有本类药物两种：罗格列酮（rosiglitazone）的起始剂量4mg/d，最大剂量8mg/d，一次或分次口服；吡格列酮（pioglitazone）的起始剂量15～30mg/d，最大剂量45mg/d。

3）不良反应：常见的不良反应有水肿、体重增加、头痛、头晕、乏力、恶心和腹泻，贫血、心衰和女性四肢远端骨折。本药可使绝经前无排卵型妇女恢复排卵，如不注意避孕则有妊娠可能。该作用对多囊卵巢综合征有效。

（5）非SU促胰岛素分泌剂：适应证和禁忌证同SU，不同的格列奈类如下：

1）瑞格列奈（repaglinide）：为苯甲酸衍生物，与胰岛β细胞膜的36kD特异蛋白结合，关闭钾通道而促进胰岛素分泌。口服后作用快，1小时达峰后迅速下降，半衰期1小时，4～6小时清除，主要由胆汁经肠道排泄，8%由尿排出；代谢产物无降糖活性，很少发生低血糖。起始剂量0.5mg，每日3次，饭前0～30分钟服用，最大日剂量<16mg。

2）那格列奈（nateglinide）：为苯丙氨酸衍生物，对β细胞SUR有较高的组织选择性。吸收快，1小时达峰，半衰期1.5小时。起始剂量60～120mg，每日3次，最大剂量540mg/d，餐前0～30分钟内服用。适应证同SU。那格列奈可以单独用于经饮食和运动不能有效控制高血糖的2型糖尿病病人。也可用于使用二甲双胍不能有效控制高血糖的2型糖尿病病人，采用与二甲双胍联合应用，但不能替代二甲双胍。那格列奈不适用于对磺脲类降糖药治疗不理想的2型糖尿病病人。不良反应有低血糖，极少患者可能出现一过性肝功能异常、过敏及胃肠道反应。

（6）二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂

1）药理作用：胰升糖素样肽1（GLP-1）是一种在食物营养物质刺激下，由肠道内分泌细胞合成分泌的肠促胰素（incretin），具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌的特性，可通过促进β细胞的胰岛素分泌、抑制α细胞不适当的胰高糖素分泌、抑制食欲及减缓胃排空等多种途径参与机体血糖稳态调节。但内源性活性GLP-1半寿期极短，迅速被DPP-4裂解而失活。因此，利用DPP-4抑制剂选择性抑制DPP-4活性，阻止内源性活性GLP-1的降解，提高其血浆水平而发挥其降糖作用。

2）适应证和用法：适用于成人2型糖尿病患者的血糖控制；不能用于1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒患者；不推荐用于妊娠期、哺乳期妇女和儿童及有胰腺炎病史者。目前在中国已上市的DPP-4抑制剂药物有五种。西格列汀，100mg，每日1次；沙格列汀，5mg，每日1次；维格列汀，50mg，每日2次；阿格列汀，25mg，每日1次；利格列汀，5mg，每日1次。其中利格列汀不受肝功能和肾功能影响。

3）禁忌证：对药物或药物中任何一成分过敏者禁用。

4）不良反应：常见不良反应有咽炎、头痛、上呼吸道感染等，但是其低血糖的发生率比磺脲类低；少见不良反应包括：超敏反应、血管神经水肿、肝酶升高、腹泻，咳嗽等，另有研究发现沙格列汀可能增加糖尿病患者的心衰住院风险。

（7）其他口服降糖药：钠-葡萄糖协同转运子-2（SGLT-2）抑制剂可特异性抑制滤过葡萄糖在肾小管的重吸收，以增加尿中葡萄糖排泄，从而发挥降糖作用，并促进体重下降，但增加尿路感染。固定剂量复方制剂（fixed dose compound，FDC）常用二甲双胍与其他口服降糖药组合，如二甲双胍与SU、TZD、DPP-4抑制剂及阿卡波糖。FDC可提高患者的依从性。此外，中医认为糖尿病是消渴症，可采用辨证施治法，与西药配合使用。对胰岛功能很差的患者不能单用中药。活血化瘀等中药防治糖尿病慢性并发症的疗效有待研究。

（8）胰岛素

Notes

1）适应证：所有1型糖尿病和妊娠期高血糖应接受胰岛素治疗，其中急性起病和β细胞明

显不足的慢性起病1型糖尿病患者要求终生胰岛素治疗。2型糖尿病患者发生下列情况时需用胰岛素治疗:①高渗性高血糖状态、乳酸性酸中毒、糖尿病酮症酸中毒或反复出现酮症;②血糖控制不达标的增殖型视网膜病变;③神经病变导致严重腹泻与吸收不良综合征;④合并严重感染、创伤、手术、急性心肌梗死及脑血管意外等应激状态;⑤肝、肾功能严重不全;⑥妊娠期及哺乳期;⑦多种口服降糖药治疗血糖仍不达标;⑧显著消瘦的或某些新诊断的严重高血糖2型糖尿病,部分2型糖尿病患者用较大剂量短期胰岛素强化治疗可明显改善β细胞功能,以后对口服降糖药仍有良好反应;⑨同时患有需用糖皮质激素治疗的疾病;⑩某些特异性糖尿病(如坏死性胰腺炎或胰腺切除)。

2)胰岛素分类:按作用快慢和持续时间,胰岛素制剂分为超短效(速效,餐时)、短效(普通)、中效、长效四类。根据控制血糖需要分为不同比例的短、超短及中效的预混胰岛素制剂。按照胰岛素的氨基酸序列可分为动物胰岛素(猪)、人胰岛素及在人胰岛素基础上进行修饰的胰岛素类似物。按照生产工艺可分为生物合成和基因重组胰岛素。实际应用中常采用多种方法结合分类,相对而言作用时间长短必须分清,因此最重要。我国已极少使用动物胰岛素。近年来,又研制出短效和长效胰岛素类似物制剂。

①超短效(速效)胰岛素类似物:赖脯胰岛素是将人胰岛素B链28位脯氨酸与29位赖氨酸对换;门冬胰岛素是将胰岛素B链28位脯氨酸换成门冬氨酸。重新组成的这两种胰岛素类似物不像人胰岛素那样容易形成六聚体结晶,注射后吸收快,1小时达峰值;其代谢亦快,6小时降至基础水平。②短效(普通)胰岛素:有人胰岛素和动物胰岛素两种。③中效胰岛素:有人胰岛素和动物胰岛素两种。④长效胰岛素类似物:甘精胰岛素(insulin glargine)是将人胰岛素A21位门冬酰胺换成甘氨酸、B30位增加2个精氨酸,从而改变了胰岛素的等电点,使其在中性环境中沉淀,酸性环境中溶解,从而延缓吸收;地特胰岛素(insulin detemir)是在B29位增加14-烷酰基后形成的胰岛素类似物,可与血浆白蛋白结合而免受降解,故半衰期显著延长。⑤预混胰岛素:有人胰岛素和胰岛素类似物,为短效或超短效与中效的混合制剂。短效和超短效占30%或50%,中效分别占70%或50%。

短效胰岛素即普通胰岛素(regular insulin)有动物胰岛素(来自猪)、单峰中性胰岛素(来自猪)和生物合成的人胰岛素。中效胰岛素有中性精蛋白锌胰岛素(neutral protamine hagedorn, NPH,来自猪或牛)、单峰中效胰岛素(来自猪)和中性低精蛋白锌人胰岛素。长效胰岛素有精蛋白锌胰岛素(protamine zinc insulin,PZI、来自猪)、特慢胰岛素锌悬液(ultralente insulin,来自猪或牛)和单峰PZI(来自猪)。几种制剂的作用时间见表7-24-8。

表7-24-8 几种胰岛素制剂及其作用时间

胰岛素制剂	起效时间	峰值时间	作用持续时间
速效胰岛素类似物(门冬胰岛素)	10~15min	1~2h	4~6h
速效胰岛素类似物(赖脯胰岛素)	10~15min	1~1.5h	4~5h
短效胰岛素(RI)	15~60min	2~4h	5~8h
中效胰岛素(NPH)	2.5~3h	5~7h	13~16h
长效胰岛素(PZI)	3~4h	8~10h	长达20h
长效胰岛素类似物(甘精胰岛素)	2~3h	无峰	长达30h
长效胰岛素类似物(地特胰岛素)	2~3h	无峰	长达24h
预混胰岛素(HI30R,HI70/30)	0.5h	2~12h	14~24h
预混胰岛素(50R)	0.5h	2~3h	10~24h
预混胰岛素类似物(预混门冬胰岛素30)	10~20min	1~4h	14~24h
预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素25)	15min	1.5~3h	16~24h

3）胰岛素的生产工艺：按纯度分为普通、单峰和单组分胰岛素。从猪和牛胰腺提取的胰岛素经凝胶过滤处理，可得到三个峰，a 峰和 b 峰共占 5%，含有胰高糖素、胰多肽、胰岛素多聚体、胰岛素原及其裂解产物，是胰岛素制剂致敏和抗原性的主要来源；c 峰占 95%，主要是胰岛素和与胰岛素分子量近似的微量杂质。猪和牛胰岛素与人胰岛素的分子结构略有差别，可产生交叉免疫反应。层析分离技术能将大分子不纯物质（a 峰和 b 峰）去除，得到单峰高纯度胰岛素，其纯度可达 10ppm（每百万容量中所含杂质量）。人胰岛素可由半人工合成或重组 DNA 生物合成技术生产，其纯度<1ppm，称为单组分（monocomponent，MC）胰岛素。

4）胰岛素贮存：胰岛素制剂不能冰冻，在 2℃～8℃下可保存两年，正在使用的胰岛素置于 25℃室温可保存一个月。常用的制剂规格有每瓶 400U/10ml、1000U/10ml 和每瓶 300U/3ml（胰岛素注射笔专用）三种。

5）使用方法和剂量调节：影响胰岛素疗效的因素很多，但维持胰岛素最佳疗效和尽量减少低血糖反应的基础条件是有效的一般治疗、运动治疗和饮食治疗。此外，胰岛素制剂的类型、种类、注射部位、注射技术、胰岛素抗体及个体差异均可影响胰岛素的起效时间、作用强度及作用持续时间。腹壁注射起效最快，其次为上臂、大腿和臀部。

A 使用方法：给药途径分为皮下注射和静脉使用，所有制剂均能皮下注射，只有短效和超短效才能静脉应用。应用方案一般有基础胰岛素治疗、多次胰岛素注射治疗和胰岛素泵治疗三种方案。

a. 每日基础胰岛素治疗：在维持原口服降糖药药量的基础上，加睡前注射一次中效胰岛素或长效胰岛素类似物，起始量依血糖水平，一般为 0.1～0.3U/kg，逐渐加量，日最大量不超过 0.5U/kg 体重。大多数患者的空腹血糖可达标，也可改善口服药的效果，逐渐使日间的血糖达标。如联合治疗餐后血糖不能达标，应在相应餐前加用短效或速效胰岛素；也可改为每日多次注射治疗。

b. 每日多次胰岛素注射治疗：其方法是：中效胰岛素或长效胰岛素类似物于睡前皮下一次注射，餐前注射 1～3 次短效胰岛素，多数患者的血糖能得到满意控制。预混胰岛素早、晚餐前各注射一次，部分患者能达到控制全天血糖的目的。一般常用中效和短效混合制剂，二者的比例和每日的总剂量因人而异，可用预混制剂或临时配制混合。早、晚的剂量大致相等或早餐前用量约占日总量的 2/3。必要时预混胰岛素制剂可于三餐前皮下注射，即可达每日三次。

c. 胰岛素泵治疗：胰岛素泵模拟人体自身胰岛素分泌模式给药，使血糖控制得更为理想。植入型胰岛素输注泵将胰岛素注射到腹腔内，较皮下持续输注胰岛素（CSII）泵释放的胰岛素吸收更符合生理需要，主要用于儿童 1 型糖尿病、成人每日注射胰岛素 3～4 次且血糖波动大及妊娠期血糖控制。

B 剂量调节：胰岛素治疗应由小剂量开始，根据血糖测定结果，每 3～5 天调整剂量一次，直到血糖达标。对于需要从静脉补充葡萄糖的糖尿病患者，可按每 2～5g 葡萄糖加 1U 短效胰岛素的比例给药，但因个体差异大，必须监测血糖，随时调整剂量。

6）抗药性和不良反应

A 胰岛素抗药性：胰岛素制剂有种属差异，异种胰岛素具有免疫原性。人体多次接受动物胰岛素注射一个月可出现抗胰岛素抗体，又因靶细胞胰岛素受体及受体后缺陷以及胰岛素受体抗体等因素，极少数患者可发生胰岛素抗药性，即在无酮症酸中毒和无拮抗胰岛素因素存在的情况下，连续 3 天每日胰岛素需要量超过 200U。胰岛素抗体还可导致低血糖。此时应改用人胰岛素制剂或胰岛素类似物，必要时使用糖皮质激素（如泼尼松 40～60mg/d）。经适当治疗数日后，胰岛素抗药性可消失。即使人胰岛素和类似物对人体而言均为外源性胰岛素，均可产生抗体但其产生胰岛素抗体机会明显低于动物胰岛素。

Notes

B 胰岛素过敏反应：由 IgE 引发，有局部反应和全身反应两种情况。局部反应表现为注射部

位瘙痒、荨麻疹或脂肪营养不良(皮下脂肪萎缩或增生);全身反应以荨麻疹、神经血管性水肿和过敏性休克为特征。处理措施包括更换胰岛素制剂或更换不同厂家生产的胰岛素,同时应用抗组胺药和糖皮质激素,必要时考虑脱敏疗法。严重过敏反应者应立即停用胰岛素,并按过敏性休克进行抢救。

C 其他不良反应:胰岛素的主要不良反应是低血糖症,与剂量过大和(或)饮食失调有关,多见于1型糖尿病患者,但应注意识别低血糖后高血糖(Somogyi 现象)和无知觉性低血糖。胰岛素治疗初期可因钠潴留而发生水肿,大多可自行缓解,严重者可短期使用利尿剂。部分患者在胰岛素治疗后出现视力模糊,此为晶体屈光度改变所致,多数于数周内逐渐恢复。另一主要不良反应是体重增加。发生后可采用体育运动和节食予以控制。

(9) GLP-1 受体激动剂与类似物

1) 药理作用:GLP-1 是肠道分泌的肠促胰素,可增强葡萄糖依赖性的胰岛素分泌和抑制葡萄糖依赖性异常增高的胰高糖素的分泌、减少胃排空、减少食物摄入,促进 β 细胞增殖和再生、减少脂肪堆积及增加胰岛素敏感性。目前在中国上市的有艾塞那肽和利拉鲁肽。艾塞那肽有53%的氨基酸序列与哺乳动物 GLP-1 的氨基酸序列相同,此药通过激活 GLP-1 受体产生与 GLP-1 类似的作用。利拉鲁肽是一种酰化 GLP-1,与人体天然 GLP-1 有 97%氨基酸序列高度同源,非同源性仅 3%,保留了 GLP-1 的全部生物活性,因此称之为类似物。

2) 适应证和用法用量:适用于服用二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类、二甲双胍和磺脲类联用、二甲双胍和噻唑烷二酮类联用不能有效控制血糖的 2 型糖尿病患者的血糖控制。艾塞那肽一日两次,早晚饭前 1 小时注射。利拉鲁肽一日一次注射。

3) 禁忌证:①对本药过敏者;②1 型糖尿病;③DKA;④晚期肾脏疾病或严重肾功能损害者;⑤严重胃肠道疾病(如胃轻瘫)。

4) 不良反应:胃肠道反应是其最常见的不良反应。另外特别注意的是艾塞那肽可能导致胰腺炎。总体而言,GLP-1 相关产品远期的安全性尚缺乏参考资料,应用过程中应密切观察有无未知的不良反应。

5. 糖尿病伴肥胖症的手术治疗　IDF 在 2011 年提出减肥手术是治疗 2 型糖尿病的治疗措施之一,并建议符合减肥手术条件的患者,应当及早考虑使用手术方法治疗帮助预防可能发生的并发症。对于 $BMI \geqslant 32.5kg/m^2$ 的 2 型糖尿病患者,或者 $27.5kg/m^2 \leqslant BMI \leqslant 32.5kg/m^2$,且最佳药物治疗不能对其糖尿病进行有效控制的患者,推荐接受手术治疗。目前应用最多的包括腹腔镜可调节胃束带术(laparoscopic adjustable gastric band, LAGB)、胆胰分流术(biliopancreatic diversion, BPD)和胃肠 Roux-en-Y 分流术(Roux-en-Ygastric bypass, RYGB)。

6. 胰腺和胰岛细胞移植　胰腺(胰腺节段或全胰腺)移植若获成功,可使糖尿病获得"治愈",合并肾功能不全者是胰-肾联合移植的适应证。胰岛细胞移植和干细胞移植尚处在研究阶段,有待充分的临床证据证实其有效性和实用性。

7. 慢性并发症的治疗　糖尿病的各种慢性并发症重在预防,强调早期诊断和治疗,严格控制血糖是防治慢性微血管并发症的基础。但必须同样重视血糖以外的慢性并发症特别是动脉粥样硬化性血管病的风险因素的管理。如合并高血压时,血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂可作为首选药物,常需要联合其他降压药。血脂谱异常者以总胆固醇、LDL-C 增高为主时,宜选 3-羟 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(他汀类),以甘油三酯升高为主者可使用贝特类药物。有效控制超重及肥胖者的体重。抗凝和抗血小板治疗。

DKD:肾小球或肾小管受损患者应适当限制蛋白质的摄入量、严格控制血压;预防和治疗尿路感染;终末期肾病可选择透析治疗、肾或胰-肾联合移植。DRP:激光治疗是增殖型视网膜病变的首选疗法,光凝使微血管瘤、血管渗透、新生血管等病变凝固封闭,预防出血,使未受累的视网膜得到较多的血流灌注,能起到保护视力和防止病情发展的作用。神经并发症:尚缺乏特异性

Notes

的有效药物,可通过改善微循环、营养神经及对症治疗。

大血管病变如脑卒中、缺血性心脏病及下肢血管病和糖尿病足等应予相应的治疗。

8. 妊娠期高血糖的治疗 育龄糖尿病(妊娠前糖尿病)妇女在计划怀孕前,应开始接受强化胰岛素治疗,血糖达标才能妊娠。妊娠前糖尿病、妊期显性糖尿病及 GDM 者,妊期血糖达标对确保母婴安全至关重要。MNT 的原则与非妊娠糖尿病患者基本相同,总热量约为每日每千克体重 160kJ,妊娠期间的体重增加宜在 12kg 以内;糖类的摄取量为每日 200~300g,蛋白质每日每千克理想体重 1.5~2.0g。降糖药物一般选用人胰岛素制剂或速效胰岛素类似物,我国一般不用口服降糖药。降糖治疗应尽量避免低血糖。36 周前早产婴儿的存活率低,38 周后胎儿宫内死亡率高,故宜在妊娠 32~36 周住院治疗,直到分娩。住院期间应同时监护产科情况,必要时行引产或剖宫产。绝大多数妊娠糖尿病患者在分娩后可停用胰岛素。

9. 危重症及围术期的血糖管理 这些人群应使用胰岛素控制血糖,严格进行血糖监测,尽量避免低血糖;总体而言血糖控制在 6~10mmol/L 左右;一般认为最高血糖<12mmol/L 不会增加感染机会。

10. 血糖监测 POCT 血糖监测是血糖安全达标的重要保证措施之一,非住院患者应行自我血糖监测(SMBG)。非降糖药物治疗者也可行 SMBG,胰岛素多次注射者每日应 2~4 次 SMBG。动态血糖监测(CGM)主要用于频发或无感知或夜间低血糖的患者,以及时发现低血糖。

【预防和预后】

(一)预防

随着经济的发展和城市化生活的普及与老龄化,糖尿病(主要是 2 型糖尿病)患者数量迅速增加的势头不容忽视,随之而来的动脉粥样硬化性血管病及各种糖尿病并发症相应增加,已成为糖尿病患者致残和致死的主要原因。面对糖尿病这一全球性发展趋势的严峻事实,积极开展糖尿病及其并发症的预防,已成为刻不容缓的任务。为了引起人们的重视,联合国已将每年 11 月 14 日定为世界糖尿病日,要求动员各方力量,积极开展糖尿病防治。

开展对糖尿病及其并发症的流行病学调查,通过调查分析人群中糖尿病及其并发症的分布和影响因素,为防治提供科学依据。在全社会开展糖尿病宣传教育,提高患者及家属自我监护和治疗能力,预防糖尿病,早期发现糖尿病及规范化管理糖尿病,以减少糖尿病及并发症的发生。组织和开展三级预防:①初级预防的目的是减少糖尿病的发病率。措施为改变人群中与 2 型糖尿病发病有关的不良环境因素,如能量摄入过多、肥胖、缺乏体力活动及久坐的生活方式等;以及加强对糖尿病高危人群的预防和监测。②二级预防是早期发现和有效治疗糖尿病。③三级预防是防止或延缓并发症的发生或恶化,以降低伤残死亡率。一定要重视血糖以外的动脉粥样硬化风险因素的控制。

许多糖尿病前期干预试验证明,通过生活方式和(或)药物干预,可降低 IGT、IFG 及 IGT 合并 IFG 人群发生糖尿病的危险率;我国大庆研究发现干预还可减少血管并发症发生,减少死亡。

(二)预后

糖尿病的预后取决于干预效果,早期治疗和长期的血糖、血压、血脂、体重及促凝状态的良好控制可明显降低致残率,延缓和防止动脉粥样硬化性血管病及慢性并发症的发生与发展。

部分患者在糖尿病前期阶段的糖代谢异常是可逆的,经过干预能恢复正常;反之,我国大庆研究证明若此阶段不干预,20 年后绝大多数发展为糖尿病。但糖代谢紊乱在进入糖尿病阶段后,其病变一般是不可逆性的,虽发展缓慢,但为进行性,经数年至十几年后,出现不同程度的慢性并发症,而且往往是多种并发症同时或先后发生。但三级预防能防止或延缓并发症的发生与发展。

积极的治疗可显著提高患者的生活质量,延长生存寿命。严格的血糖控制可避免出现高血糖危象(酮症酸中毒和高渗状态)及感染,明显减少微血管并发症的发生率;长时间(可能 10 年以上)可保护早期糖尿病的大血管。动脉粥样硬化性血管病是糖尿病的首位死因。但急性并发

Notes

症或高血糖危象治疗过晚、处理不力或病情危重，可导致死亡或致残；死亡的主要原因为高龄、水和电解质平衡紊乱、休克、严重感染、心肌梗死、肾功能衰竭、脑水肿或脑卒中。

附1 糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis，DKA)是高血糖危象之一，也是糖尿病急性并发症之一，由于胰岛素不足或作用明显减弱和升糖激素不适当升高引起的糖、脂肪和蛋白代谢严重紊乱综合征，以至水、电解质和酸碱平衡失调，临床以高血糖、高血酮和代谢性酸中毒为主要表现。

DKA 的发生与糖尿病类型有关，有的糖尿病患者以 DKA 为首发表现。1 型糖尿病有发生 DKA 的倾向尤其是急性起病型；2 型糖尿病亦可被某些诱因诱发，常见的诱因有急性感染、胰岛素不适当减量或突然中断治疗、饮食不当(过量或不足、食品过甜、酗酒等)、胃肠疾病(呕吐、腹泻等)、脑卒中、心肌梗死、创伤、手术、妊娠、分娩、精神刺激等，有时可无明显诱因。

【发病机制和病理生理】 胰岛素严重缺乏和/或作用明显减弱是发生 DKA 的基础。胰岛素严重缺乏或严重抵抗时，伴随着胰高糖素等升糖激素的不适当升高，葡萄糖对胰高糖素分泌的抑制能力丧失，胰高糖素对刺激(精氨酸和进食)的分泌反应增强，导致肝、肾葡萄糖生成增多和外周组织利用葡萄糖障碍，加剧高血糖；并使脂肪分解代谢增强，血循环中游离脂肪酸明显增加，脂肪酸在肝脏的氧化分解增加，酮体生成旺盛，出现酮症或酮症酸中毒。其他升糖激素包括儿茶酚胺、糖皮质激素、生长激素等，在 DKA 的发生中也起一定作用。

(一) 酸中毒

由于脂肪动员和分解加速，大量游离脂肪酸在肝内经 β-氧化生成酮体，超过组织的正常氧化能力而使血酮升高(酮血症)，尿酮排出增多(酮尿)，两者统称为酮症。酮体中的乙酰乙酸和 β 羟丁酸(比例最高)属有机酸性化合物，在机体代偿过程中消耗体内碱储备。早期由于组织利用及体液缓冲系统和肺、肾的调节，pH 可保持正常；当代谢紊乱进一步加重，血酮浓度继续升高并超过机体代偿能力时，血 pH 降低，出现失代偿性酮症酸中毒；当 $pH<7.0$ 时，可致呼吸中枢麻痹和严重肌无力，甚至死亡。

另一方面，酸中毒时血 pH 下降使血红蛋白与氧亲和力下降(Bohr 效应)，可使组织缺氧在某种程度上得到改善。如治疗时过快提高血 pH，反而加重组织缺氧，诱发脑水肿。

(二) 严重失水

由下列因素的综合作用引起：①血糖和血酮浓度增高使血浆渗透压上升，血糖升高的毫摩尔值与血浆渗透压的增值相等；细胞外液高渗时，细胞内液向细胞外转移，细胞脱水伴渗透性利尿；②蛋白质和脂肪分解加速，渗透性代谢物(经肾)与酮体(经肺)排泄带出水分，加之酸中毒失代偿时的厌食、恶心、呕吐，使水摄入量减少，丢失增多，故患者的水和电解质丢失往往相当严重，但在一般情况下，失水多于失盐；③失水引起血容量不足，血压下降，甚至循环衰竭。

(三) 电解质平衡紊乱

渗透性利尿、呕吐及摄入减少、细胞内外水分及电解质的转移以及血液浓缩等因素，均可导致电解质平衡紊乱。血钠正常或减低，早期由于细胞内液外移引起稀释性低钠血症；进而因多尿和酮体排出致血钠丢失增加，失钠多于失水时引起缺钠性低钠血症；如失水超过失钠，血钠也可增高。严重高脂血症可出现假性低钠血症。

由于摄入不足和排出过多，DKA 的钾缺乏显著，但由于酸中毒和组织分解加强，细胞内钾外移，故治疗前的血钾可正常或偏高，但在补充血容量、注射胰岛素、纠正酸中毒后，发生严重的低钾血症，可引起心律失常或心搏骤停。

由于细胞分解代谢增加，磷在细胞内的有机结合障碍，磷自细胞释出后由尿排出，引起低磷血症。低磷导致红细胞 2，3-二磷酸甘油减少，使血红蛋白与氧的亲和力增加，引起组织缺氧。

（四）循环衰竭和肾衰竭

血容量减少和酸中毒导致周围循环衰竭，最终出现低血容量性休克。血压下降使肾灌注量降低，当收缩压低于70mmHg时，肾滤过量减少引起少尿或无尿，严重时发生急性肾损伤。

（五）中枢神经功能障碍

严重失水使血液黏稠度增加，在血渗透压升高、循环衰竭以及脑细胞缺氧等多种因素的综合作用下，出现神经元自由基增多，信号传递途径障碍，甚至DNA裂解和线粒体失活，细胞呼吸功能及代谢停滞，出现不同程度的意识障碍（由嗜睡至昏迷），长期缺氧可引起脑水肿。

【临床表现和辅助检查】

（一）临床表现

根据酸中毒的程度，DKA分为轻度、中度和重度。轻度糖尿病酮症（diabetic ketaosisi，DK），血pH 7.25～7.30，HCO_3^- 15～18mmol/L，阴离子间隙>10mmol/L；中度除酮症外，还有轻至中度酸中毒（DKA），血pH 7.0～<7.25，HCO_3^- 10～<15mmol/L，阴离子间隙>12mmol/L；重度是指酸中毒伴意识障碍（糖尿病酮症酸中毒昏迷），或虽无意识障碍，但血pH<7.0，HCO_3^-<10mmol/L，阴离子间隙>12mmol/L。

多数患者的多尿、烦渴多饮和乏力症状加重，但亦可首次出现。如未及时治疗，病情继续恶化，于2～4天发展至失代偿阶段，出现食欲减退、恶心、呕吐，常伴头痛、烦躁、嗜睡等症状，呼吸深快，呼气中有烂苹果味（丙酮气味）；病情进一步发展，出现严重失水，尿量减少、皮肤黏膜干燥、眼球下陷，脉快而弱，血压下降、四肢厥冷；到晚期，各种反射迟钝甚至消失，终至昏迷。少数病例有明显腹痛，酷似急腹症，易误诊，应予以注意。患者还可有感染等诱因引起的临床表现，但常被DKA的表现掩盖。

（二）辅助检查

1. 尿液检查　尿糖、尿酮阳性或强阳性；肾损害严重时，尿糖、尿酮阳性强度可与血糖、血酮值不相称。此外，重度DKA机体缺氧时，有较多的乙酰乙酸被还原为β-羟丁酸，此时尿酮反而阴性或呈弱阳性，DKA病情减轻后，β-羟丁酸转化为乙酰乙酸，使尿酮再呈阳性或强阳性，对这种血糖-酸中毒-血酮分离现象应予认识，以免错误判断病情。由于病情重或失水时常无尿液，尿液标本无法获取；DKA治疗后血酮已明显改善，而膀胱中的尿液标本酮体可能仍为强阳性，二者"分离"。因此尿液酮体虽然敏感性较高但缺陷明显。不建议用尿酮体诊断和监测DKA的病情。

部分患者可有蛋白尿和管型尿，随DKA治疗恢复可消失。

2. 血液检查　血糖升高，一般在13.9～33.3mmol/L（300～600mg/dl），超过33.3mmol/L时多伴有高渗性高血糖状态或有肾功能障碍。血酮体增高，DK时血酮体常>1.5mmol/L，DKA时多在3.0mmol/L以上，当留取尿样困难或肝、肾功能对尿酮测定有影响时，更应采用定量法测定血β-羟丁酸含量。POCT血酮的方法已经成熟，对于DKA的病情判断和治疗监测更及时方便。血二氧化碳结合力和pH降低，剩余碱负值（>-2.3mmol/L）和阴离子间隙增大与碳酸盐的降低程度大致相等。DKA患者偶见碱血症，多因严重呕吐、摄入利尿药或碱性物质补充过多所致。血钠、血氯常降低，也可正常或升高；血钾在治疗前高低不定，治疗后常出现严重低钾血症。血尿素氮和肌酐呈轻至中度升高，一般为肾前性，随DKA治疗恢复而下降，但肾脏本身有病变时可不下降或继续升高。血清淀粉酶、谷草转氨酶和谷丙转氨酶可呈一过性增高，一般在治疗后2～3天恢复正常。末梢血白细胞数和血脂升高，血清可呈乳糜状。

3. 其他检查　胸部X线检查有助于确定诱因或伴发疾病。心电图检查可发现无痛性心肌梗死等病变，并有助于监测血钾水平。可能合并脑卒中等影像改变。

【诊断和鉴别诊断】　DKA的诊断并不困难。对昏迷、酸中毒、失水、休克的患者，要想到DKA的可能性，并作相应检查。如血糖>13.9mmol/L、血酮体>3.0mmol/L或尿糖和酮体阳性伴

Notes

血糖增高，血 pH<7.3，HCO_3^-<18mmol/L，无论有无糖尿病病史，都可诊断为 DKA。血糖>13.9mmol/L，血酮体>1.5mmol/L，HCO_3^->18mmol/L 和或 pH>7.3 则诊断为 DK。糖尿病患者合并尿毒症、脑血管意外等疾病时，可出现酸中毒和(或)意识障碍，并可诱发 DKA，因此应注意两种情况同时存在的识别。DKA 患者昏迷只占少数，此时应与低血糖昏迷、HHS 昏迷及乳酸性酸中毒昏迷相鉴别(表 7-24-9)。

表 7-24-9 糖尿病并发昏迷的鉴别

	酮症酸中毒	低血糖昏迷	高渗性高血糖状态	乳酸性酸中毒
病史	糖尿病及 DKA 诱因史	糖尿病及治疗、进餐少，活动过度史	老年人、多无糖尿病史、常有感染、呕吐、腹泻史	肝、肾功能不全、低血容量休克、心衰、饮酒、服苯乙双胍史
起病症状	起病症状慢，1～4 天，有厌食、恶心、口渴、多尿、嗜睡等	急，以小时计算，有饥饿感、多汗、心悸、手抖等交感神经兴奋表现	慢，1～2 周，嗜睡、幻觉、抽搐等体征	较急，1～24h，厌食、恶心、昏睡及伴发病症状
体征				
皮肤	失水、干燥	潮湿、多汗	失水	失水、潮红
呼吸	深、快	正常	快	深、快
脉搏	细速	速而饱满	细速	细速
血压	下降或正常	正常或稍高	下降	下降
化验				
尿糖	++++	阴性或+	++++	阴性或+
血酮	>3.0mmol/L	正常	正常或轻度升高	正常或轻度升高
血糖	升高，多为 16.7～33.3mmol/L	显著降低，<2.5mmol/L	显著升高，多>33.3mmol/L	正常或增高
血钠	降低或正常	正常	正常或显著升高	正常或增高
pH	降低	正常	正常或稍低	降低
CO_2CP	降低	正常	正常或降低	降低
乳酸	稍升高	正常	正常	显著升高

【治疗和预防】

（一）治疗

DKA 所引起的病理生理改变，经及时正确治疗是可以逆转的。因此，DKA 的预后在很大程度上取决于早期诊断和正确治疗。对 DK 者，仅需补充液体和胰岛素治疗，持续到酮体消失。DKA 应按以下方法积极治疗：

1. 胰岛素治疗　DKA 发病的主要病因是胰岛素严重缺乏，因此及时合理地补充胰岛素是治疗的关键。一般采用小剂量胰岛素治疗方案，既能有效抑制酮体生成，又可避免血糖、血钾和血浆渗透压下降过快带来的各种风险。

最常采用短效胰岛素持续静脉滴注。开始以 0.1U/(kg·h)(成人 5～7U/h)胰岛素加入生理盐水中持续静脉滴注，通常血糖可依 2.8～4.2mmol/(L·h)的速度下降，如在第 1 小时内血糖下降<10% 或血酮降低的速度<0.5mmol/(L·h)，且脱水已基本纠正，胰岛素剂量可加倍。每 1～2 小时监测血糖与血酮(一般用 POCT)，根据血糖和血酮下降情况调整胰岛素用量。当血糖降至 11.1mmol/L 时，转为第二阶段治疗；胰岛素剂量减至 0.02～0.05U/(kg·h)(3～6U/h)，至

血酮<0.3mmol/L或尿酮稳定转阴后，过渡到平时治疗。在停止静脉持续滴注胰岛素前3~4小时，皮下注射中效或长效基础胰岛素一次，或能进食者在餐前胰岛素注射后1~2小时再停止静脉给药。如DKA的诱因尚未去除，应继续皮下注射胰岛素治疗，以避免DKA反复。重度DKA时胰岛素持续静脉滴注前是否加用0.14U/kg冲击量静脉推注无统一规定。如能排除低钾血症，考虑胰岛素静脉推注，继以上述持续静脉滴注方案治疗。

2. 补液治疗 补液治疗对重度DKA患者十分关键，不仅能纠正失水，恢复肾灌注，还有助于降低血糖和清除酮体。通常，先补给生理盐水，第二阶段补充5%葡萄糖液或葡萄糖盐液。补液总量可按发病前体重的10%估计。补液速度应先快后慢，如无心力衰竭，在开始2小时内输入1000~2000ml，以便较快补充血容量，改善周围循环和肾功能；以后根据血压、心率、每小时尿量及周围循环状况决定输液量和输液速度，在第3~6小时输入1000~2000ml；一般第1个24小时的输液总量为4000~5000ml，严重失水者可达6000~8000ml。如治疗前已有低血压或休克，快速补液不能有效升高血压时，应输入胶体溶液，并采用其他抗休克措施。老年或伴心脏病、心力衰竭患者，应在中心静脉压监护下调节输液速度及输液量。患者清醒后鼓励饮水（或盐水）。

3. 补钾治疗 通过输注生理盐水，低钠、低氯血症一般可获纠正。DKA时的机体钾丢失严重，但血清钾浓度高低不一，经胰岛素和补液治疗后可加重钾缺乏，并出现低钾血症。一般在开始胰岛素及补液治疗后，只要患者的尿量正常，血钾低于5.5mmol/L即可静脉补钾，以预防低钾血症的发生。在心电图与血钾测定监护下，最初每小时可补充氯化钾1.0~1.5g。若治疗前已有低钾血症，尿量≥40ml/h时，在胰岛素及补液治疗同时必须补钾。严重低钾血症（<3.3mmol/L）可危及生命，此时应立即优先积极补钾，当血钾升至3.5mmol/L时，再开始胰岛素治疗，以免发生心律失常、心脏骤停和呼吸肌麻痹。

4. 补碱治疗 轻至中度DKA患者经上述治疗后，酸中毒随代谢紊乱的纠正而恢复。重度酸中毒时，外周血管扩张，心肌收缩力降低，可导致低体温和低血压，并降低胰岛素敏感性，当血pH低至7.0时，可抑制呼吸中枢和中枢神经功能，诱发脑损伤和心律失常，应予以抢救。过多过快补充碱性药物可产生不利影响：①二氧化碳透过血-脑屏障的弥散能力快于碳酸氢根，快速补碱后脑脊液pH呈反常性降低，引起脑细胞酸中毒，加重昏迷；②血pH骤然升高，而红细胞2,3-二磷酸甘油降低和高糖化血红蛋白状态改变较慢，使血红蛋白与氧的亲和力增加，加重组织缺氧，有诱发和加重脑水肿的危险；③促进钾离子向细胞内转移，可加重低钾血症，出现反跳性碱中毒，故补碱需十分慎重。

血pH>7.0时，一般不需补充碱性药物。当血pH降至6.9~7.0时，50mmol碳酸氢钠（约为5%碳酸氢钠84ml）稀释于200ml注射用水中（pH<6.9时，100mmol碳酸氢钠加400ml注射用水），以200ml/h的速度静脉滴注。此后，以30分钟~2小时的间隔时间监测血pH，直到上升至7.0以上才停止补碱。

5. 磷酸盐治疗 大多数研究未显示DKA患者常规补磷有明显的益处，且补磷治疗血钙可能降低甚至发生严重低钙血症，因此只有当血磷浓度<0.3mmol/L，且血钙正常时才考虑补磷。补磷时必须监测血钙。由于氯化钾过量输入可能会发生高氯性酸中毒，需补磷酸盐者可按2/3氯化钾比1/3磷酸钾配比方案应用；磷酸钾4.2~6.4g加入输液中使用。

6. 其他治疗

（1）休克、心力衰竭和心律失常的治疗：如休克严重且经快速输液后仍不能纠正，应考虑合并感染性休克或急性心肌梗死的可能，应仔细查找，给予相应处理。年老或合并冠状动脉病（尤其是急性心肌梗死）、输液过多等可导致心力衰竭和肺水肿，应注意预防，一旦出现，应予相应治疗。血钾过低、过高均可引起严重心律失常，应在心电监护下，尽早发现，及时治疗。

（2）脑水肿的治疗：脑水肿是DKA的最严重并发症，病死率高，可能与脑缺氧、补碱过早过多过快、血糖下降过快、补液过多等因素有关。DKA经治疗后，高血糖已下降，酸中毒改善，但昏

Notes

迷反而加重,应警惕脑水肿的可能。可用脱水剂、呋塞米和地塞米松治疗。

(3) 急性肾损伤(AKI)的治疗:DKA 时失水、休克,或原来已有肾病变,以及治疗延误等,均可引起 AKI。强调预防,一旦发生,及时处理。

(4) 其他合并症和并发症的治疗:感染常为 DKA 的诱因,也可以是其伴发症,呼吸道及泌尿系感染最常见,应积极治疗。因 DKA 可引起低体温和白细胞升高,故不能单靠有无发热或血象来判断。鼻-脑毛霉菌病虽罕见,但十分严重,应早期发现,积极治疗。

酸中毒可引起急性胃扩张,用5%碳酸氢钠液洗胃,清除残留食物,以减轻呕吐等消化道症状,并防止发生吸入性肺炎和窒息。护理是抢救 DKA 的重要环节,按时清洁口腔、皮肤,预防褥疮和继发性感染与院内感染,必须仔细观察和监测病情变化,准确记录生命体征(呼吸、血压、心率)以及神志状态、瞳孔大小、神经反应和液体出入量等。

(二) 预后和预防

早期和积极的抢救已使 DKA 的死亡率降至5%以下,但老年人和已有严重慢性并发症者的死亡率仍较高。致死的主要原因为心肌梗死、肠坏死、休克和心、肾衰竭。保持良好的血糖控制,预防和及时治疗感染及其他诱因,加强糖尿病教育,增强糖尿病患者和家属对 DKA 的认识,是预防 DKA 的主要措施,并有利于本病的早期诊断和治疗。

附2 高渗性高血糖状态

高渗性高血糖状态(hyperosmolar hyperglycemic state,HHS)是糖尿病的严重急性并发症之一,也是高血糖危象的表现之一,临床以严重高血糖伴或不伴酮症酸中毒、血浆渗透压显著升高、失水和意识障碍为特征。HHS 的发生率低于 DKA,且多见于老年 2 型糖尿病患者,好发年龄 50~70 岁,男女发病率大致相同,约 2/3 的患者于发病前无糖尿病病史或仅有轻度高血糖既往史。

【发病机制和病理生理】

(一) 发病机制

HHS 的病因和发病机制复杂,未完全阐明。主要与下列因素有关:

1. 病因和诱因 HHS 的常见诱因是急性感染(如肺炎、胃肠炎、胰腺炎等)、脑血管意外、严重肾脏疾患、血液或腹膜透析、水摄入不足、大量摄入含糖饮料等;许多药物(如糖皮质激素、β-阻滞剂、利尿剂、苯妥英钠、免疫抑制剂、氯丙嗪等)也可成为 HHS 的诱因,大量输注葡萄糖、长期静脉内营养可诱发或促进 HHS 的发生。

HHS 的基本病因是胰岛素相对不足,各种诱因加重糖代谢紊乱。HHS 多见于老年人,其 AVP 释放的渗透压调节阈上调,口渴中枢不敏感,加上主动饮水欲望降低和肾功能不全,失水常相当严重,而钠的丢失少于失水,致血钠明显增高。

2. 升糖激素和胰岛素抵抗 在感染、外伤、脑血管意外、手术等应激状态下,儿茶酚胺和糖皮质激素分泌增加,进一步抑制胰岛素的分泌,加重胰岛素抵抗,使血糖显著升高。失水和低血钾既刺激皮质醇、儿茶酚胺和胰高糖素分泌,又进一步抑制胰岛素分泌。

3. 失水与脑细胞脱水 严重高血糖致渗透性利尿,失水多于失盐,低血容量又引起继发性醛固酮增多,使尿钠排出进一步减少。以上病理生理改变导致高血糖、高血钠、高血浆渗透压,以及低血容量和细胞内脱水。脑细胞脱水和脑供血不足使 HHS 的神经精神症状远比 DKA 明显。

(二) 病理生理

HHS 与 DKA 发病基础都是胰岛素不足,但病理生理和临床表现却差别显著的解释是:①HHS时胰岛素不足相对较轻,足以抑制脂肪分解和酮体生成,但不能阻止诱因作用下的血糖升高;②升糖激素(胰高糖素、儿茶酚胺、生长激素和糖皮质激素等)升高血糖的程度明显,而促

进脂肪分解及生酮作用较弱，加上严重失水，不利于酮体生成；部分 HHS 患者的血浆非酯化脂肪酸水平很高而无酮症，提示肝脏还存在酮体生成缺陷；另一方面，高血糖加重失水，不利于糖从肾脏排出又进一步升高血糖；③严重高血糖与酮体生成之间可能存在拮抗作用。

HHS 与 DKA 可合并存在。不少 HHS 患者同时有酮症或 DKA，也有不少 DKA 患者的血浆渗透压明显升高。

【临床表现和实验室检查】

（一）临床表现

HHS 起病隐匿，一般从开始发病到出现意识障碍需 1～2 周，偶尔急性起病。常先出现口渴、多尿和乏力等糖尿病症状，或原有的症状进一步加重，多食不明显，有的甚至厌食。反应迟钝，表情淡漠。病情日益加重，逐渐出现典型的 HHS 表现，主要有严重失水和神经系统两组症状体征：①全部患者有明显失水表现，唇舌干裂；大部分患者血压下降，心率加速；少数呈休克状态；更严重者伴少尿或无尿；②中枢神经系统的损害明显，且逐日加重，最终出现不同程度的意识障碍；当血浆渗透压>350mmol/L 时，可有定向障碍、幻觉、上肢拍击样粗震颤、癫痫样抽搐、失语、偏盲、肢体瘫痪、昏迷及锥体束征阳性等表现；病情严重者可并发脑血管意外或遗留永久性脑功能障碍。

（二）实验室检查

1. 尿液检查　多数患者的尿比重较高，尿比重不升或固定于 1.010 左右时，提示肾损害严重。尿糖呈强阳性，肾损害使肾糖阈升高，但尿糖阴性者罕见。尿酮阴性或弱阳性，常伴有蛋白尿和管型尿。

2. 血液检查　血糖明显增高，多为 33.3～66.6mmol/L（600～1200mg/dl），文献报道的最高血糖达 267mmol/L（4800mg/dl）。血钠多升高，可达 155mmol/L 以上，但由于 HHS 同时存在使血钠及血钾升高和降低的多种病理生理改变，未经治疗 HHS 的血钠和血钾高低不一。血浆渗透压显著增高是 HHS 的重要特征和诊断依据，总渗透压一般在 350mmol/L 以上。血浆总渗透压是指血浆有效渗透压（包括葡萄糖）与能自由通过细胞膜的尿素氮形成的渗透压之和。血浆总渗透压可直接测定，也可用公式计算，即血浆总渗透压（mmol/L）= 2（Na^+ + K^+）（mmol/L）+血糖（mmol/L）+血尿素氮（mmol/L），因血尿素氮能自由通过细胞膜，不构成细胞外液的有效渗透压，略去之值即为有效血浆渗透压。血尿素氮、肌酐和酮体常增高，多为肾前性（失水所致），也可能是肾脏病变所致；如尿素氮和血肌酐不随 HHS 治疗好转而下降或进一步升高，提示预后不良。血酮正常或略高，一般不超过 4.8mmol/L（50mg/dl）。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

HHS 的诊断并不困难，关键是要提高对本症的警惕与认识。中老年患者有以下情况时，无论有无糖尿病病史，均要考虑 HHS 的可能：①明显脱水伴进行性意识障碍；②在合并感染、心肌梗死、手术等应激情况下出现多尿，或在大量摄入糖、静脉输注糖溶液或应用糖皮质激素、苯妥英钠、普萘洛尔等可致血糖升高的药物时，出现多尿和意识障碍；③无其他原因可解释的中枢神经受损症状与体征，如反应迟钝、表情淡漠、癫痫样抽搐和病理反射征等；④利尿、脱水及透析治疗者已有失水，但水的摄入明显不足。对上述可疑者，应立即作相应的实验室检查（血糖、血电解质、血尿素氮和肌酐、血气分析、尿糖、尿酮体、心电图等）。

HHS 的实验室诊断参考标准是：①血糖≥33.3mmol/L；②有效血浆渗透压≥320mmol/L，为诊断的核心指标或硬指标；③血清碳酸氢根≥8mmol/L，或动脉血 pH≥7.30；④尿糖呈强阳性，而血酮正常或轻度升高，尿酮阴性或为弱阳性。约 1/3 患者 DKA 与 HHS 实验室结果重叠交叉。

（二）鉴别诊断

Notes

HHS 首先应与脑血管意外鉴别，然后与糖尿病并发昏迷的其他情况鉴别。由于 HHS 可与

DKA 和(或)乳酸酸中毒并存,当上述诊断标准中的①、③、④缺乏或不完全符合时,不能否定HHS 的诊断。

【治疗和预后】 HHS 的病情危重,病死率高达 40% 以上,故需特别强调有效预防、早期诊断和积极治疗。

(一)治疗

1. 补液治疗 患者均有严重失水,可达体重的 12%,脑细胞失水是威胁生命的主要矛盾,故积极补液至关重要,对预后起了决定性作用。

(1)等渗溶液:一般先补等渗溶液,因为对 HHS 而言,等渗仍为低渗性的。如治疗前已有休克,可先补充生理盐水和适量胶体溶液,以尽快纠正休克。如无休克,经输注生理盐水 1000 ~ 2000ml 后,有效血浆渗透压仍>350mmol/L、血钠>155mmol/L,可给一定量的低渗溶液(0.45% ~ 0.6% 盐水),并在中心静脉压及血浆渗透压监测下调整补液量和补液速度;当渗透压降至 330mmol/L 时,再改为等渗溶液。

(2)5% 葡萄糖液和 5% 葡萄糖盐液:5% 葡萄糖液的渗透压为 278mmol/L,虽为等渗,但糖浓度约为正常血糖的 50 倍,5% 葡萄糖盐液的渗透压为 586mmol/L。因此,在治疗早期二者均不适用。生理盐水的渗透压为 308mmol/L,当属首选。当血糖降至 13.9mmol/L(250mg/dl)时,可开始输入 5% 葡萄糖液并加入胰岛素(每 2 ~ 4g 葡萄糖加短效胰岛素 1U)。

输液总量一般按发病前体重的 10% ~ 12% 估算,开始 2 小时输入 1000 ~ 2000ml,第一个 12 小时给予输液总量的 1/2,再加上当日尿量的液体量,其余在 24 小时内输入。输液中监测尿量和心功能,必要时进行中心静脉压监护。

2. 胰岛素治疗 其原则与 DKA 相同,但所需剂量稍小。当血糖降至 13.9mmol/L、血浆渗透压<330mmol/L 时,即转为第二阶段治疗(参看本章第二节糖尿病酮症酸中毒);若此时的血钠仍低于正常,宜用 5% 葡萄糖盐液。

3. 补钾 HHS 患者的体内钾丢失一般为 5 ~ 10mmol/kg(总量 400 ~ 1000mmol),但因失水和高渗状态,血钾可正常甚或升高,而在输注生理盐水过程中常出现严重低钾血症,故应及时补充,其方法与用量见 DKA 的治疗。

4. 其他治疗 如合并 DKA,应按 DKA 治疗原则纠正酸中毒;有时可伴发乳酸酸中毒,应注意识别,随着失水的纠正和胰岛素的应用,乳酸酸中毒多可自行恢复。积极去除诱因,注意纠正电解质紊乱。治疗并发症和护理的要点与 DKA 相同。

(二)预后

HHS 的预后不良,死亡率为 DKA 的 10 倍以上,抢救失败的主要原因是高龄、严重感染、重度心力衰竭、肾衰竭、急性心肌梗死和脑梗死等。

(童南伟)

推荐阅读文献

1. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet, 2009, 373 (9677):1765-1772
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008, 359:1577-1589
3. DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med, 2005, 353:2643-2653
4. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: An algorithm for the management of patients with type 2 diabetes. Endocrine Practice, 2009, 15:541-559
5. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Or-

Notes

ganization, 1999
6. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—Diabetes Care, 2014, 7(Suppl): s14-80
7. International Diabetes Federation Global Guideline for managing older people with type 2 diabetes. 2013 IDF
8. 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南. 北京:北京大学出版社, 2011
9. International Diabetes Federation Clinical Guide Taskforce. Global guideline for type 2 diabetes. 2012, International Diabetes Federation.
10. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabet Med, 2011, 28, 508-515

Notes

第二十五章 低血糖症

要点：

1. 血糖降低并伴有相应症状称为低血糖症，但单凭血糖值（除非<2.5mmol/L）不能诊断低血糖症。低血糖症的诊断依据是 Whipple 三联征，胰岛素促分泌剂和胰岛素瘤是内源性高胰岛素血症性低血糖症的常见病因。糖尿病史、使用降糖药物史、72 小时禁食和运动试验，及空腹血糖、胰岛素、C 肽测定是鉴别病因的重要依据。

2. 严重低血糖发作时应尽快纠正，包括静脉推注 50% 葡萄糖、5% ~10% 葡萄糖静脉滴注维持、肌肉注射胰高糖素等。如血糖恢复正常而意识仍未恢复，必须按急性脑病进行重症监护和综合急救。

3. 糖尿病患者血糖≤4.0mmol/L，伴相应症状时可诊断为低血糖症；反复发作可导致无感知低血糖症，是胰岛素降糖治疗的预防重点。

正常成人的空腹静脉血浆葡萄糖（简称血糖）浓度为 4 ~ 6mmol/L（72 ~ 108mg/dl），平均 5.0mmol/L（90mg/dl）。当血糖≤3.0mmol/L 时为低血糖（hypoglycemia）；血糖降低并出现相应症状及体征时称为低血糖症（hypoglycemosis），但目前对两者已没有严格区分；伴明显脑功能紊乱时称为低血糖昏迷（hypoglycemic coma）。动态血糖监测有利于发现低血糖。

低血糖症的病因复杂，经典的为根据其与进餐的关系分为空腹（fasting）低血糖症和餐后（postprandial）低血糖症两类（表 7-25-1）。前者的主要病因是不适当高胰岛素血症，反复发作提示器质性疾病；后者多见于功能性疾患，但有些器质性疾病（如胰岛素瘤）也可表现为餐后低血糖发作。虽然近年来对此分类存在明显质疑，且很少有只发生空腹或只发生餐后低血糖的疾病，即两者有交叉，但常常以某一种为主，为了方便描述和记忆本章仍采用空腹和餐后两种状态这种分类。另一种分类方法为按病因进行分类，如药源性、肝源性、升糖激素缺乏、胰源性低血糖、摄入不足等。

表 7-25-1　低血糖症的分类

空腹（吸收后）低血糖症	营养不良症
药物	升血糖激素缺乏或不足
胰岛素、磺脲类药、格列奈类及饮酒	皮质醇缺乏
含胰岛素促分泌剂的其他药物	GH 缺乏
喷他脒、奎宁	胰高糖素缺乏
水杨酸盐	肾上腺素缺乏
其他药物	多种激素缺乏
重症疾病	非胰岛 β 细胞肿瘤
肝衰竭	内源性不适当高胰岛素血症

续表

心衰竭	胰岛β细胞疾病
肾衰竭	肿瘤(胰岛素瘤、胰岛素细胞癌)
脓毒血症	胰岛β细胞增生
PHHI	儿童酮症性低血糖症
NIPHS	餐后(反应性)低血糖症
其他疾病	先天性糖代谢酶缺陷症
自身免疫性低血糖症	遗传性果糖不耐受
胰岛素抗体	半乳糖血症
胰岛素受体抗体	特发性餐后低血糖症
β细胞抗体	早期T2DM
异位胰岛素分泌	滋养性低血糖症(包括倾倒综合征)
婴儿和儿童低血糖症	肠外营养支持

注:GH:生长激素;PHHI(persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy):婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症;NIPHS(noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome):胰源性非胰岛素瘤低血糖综合征

第一节 空腹低血糖症

空腹低血糖症发生于空腹状态(胃肠吸收间期),又称吸收后低血糖症(postabsorptive hypoglycemia)。

【病因】 引起空腹低血糖症的主要原因有外源性高胰岛素血症(降糖药物如胰岛素、磺脲类药、格列奈类及其他胰岛素促分泌剂、饮酒等)、内源性高胰岛素血症(胰岛素瘤、胰岛素细胞癌、胰岛β细胞增生、PHHI、NIPHS、胰岛素抗体、胰岛素受体抗体等)、升血糖激素缺乏或不足(如皮质醇、GH、肾上腺素、胰高糖素缺乏等)或某些重症疾病(肝衰竭、肾衰竭、脓毒血症、营养不良症等)。临床上以饮酒和药物(尤其是胰岛素和磺脲类药物)所致者多见。

【病理生理和临床表现】

(一)病理生理

脑细胞所需的能量几乎完全来自葡萄糖,约占体内葡萄糖消耗总量的60%。虽然在缺乏糖供应时脑组织也能利用酮体,但不是抵御急性低血糖的有效机制。低血糖时,中枢神经每小时仍需要葡萄糖6g左右,如持续得不到补充,即出现急性脑病样损害的病理生理过程。脑损伤的顺序与脑的发育进化过程有关,细胞越进化对低糖越敏感,受累一般从大脑皮质开始,顺次波及皮层下(包括基底节)、下丘脑及自主神经中枢和延脑;低血糖纠正后,按上述顺序逆向恢复。反复发作或持续较长的低血糖症使中枢神经变性、坏死、水肿,伴弥散性出血和节段性脱髓鞘,可导致永久性脑损伤或死亡。

空腹低血糖发作时,下丘脑的"糖感受器"将信息迅速传递到相关神经元,引起下丘脑CRH、GHRH等细胞兴奋,促进兴奋性氨基酸神经递质、ACTH、GH等的释放,从而兴奋垂体-肾上腺轴,糖皮质激素和儿茶酚胺分泌增多,出现交感神经兴奋症状。同时,下丘脑侧区细胞表达的食欲素增多,产生饥饿感,并诱发摄食等心理行为反应。

(二)临床表现

1. 影响空腹低血糖症状发作的因素 正常人发生低血糖时,通过血糖对抗调节机制,使胰岛素分泌减少或完全停止,同时升血糖激素的分泌增加。诱发低血糖症状时的血糖称低血糖反应糖阈值(glycemic threshold for response of hypoglycemia,GTRH),正常人约在血糖3.0mmol/L时

Notes

出现交感神经兴奋症状，当血糖降至2.5mmol/L时出现神经精神症状。GTRH的个体差异大，即使同一个体在不同时期也是变化的。

一般来说，血糖越低症状越明显，但低血糖症状的严重程度还取决于：①血糖降低的速度：血糖下降越快，症状越重；如糖尿病患者的血糖下降速度过快（如在2小时内从20mmol/L降至6.7mmol/L）也出现类似症状；②年龄：年龄越大，反应性越差，症状越不明显；③既往的低血糖发作经历：反复低血糖发作后，先是交感神经兴奋症状消失，继而昏迷前的神经精神症状消失；反复低血糖发作的糖尿病、老年人或慢性空腹低血糖患者，血糖虽已降至2.5mmol/L或更低，可仍无自觉不适，直至昏迷；此种情况称为无感觉低血糖症（hypoglycemia unawareness，HU）。

2. 典型临床表现　可分为交感神经兴奋症状和缺糖性脑功能紊乱症状两类。血糖下降较快时，一般先出现交感神经兴奋症候群，然后出现脑功能障碍。前者表现为发作性和进行性的极度饥饿、大汗、焦虑、躁动、易怒、心悸、手足颤抖、面色苍白、情绪激动等；后者以软弱、倦怠、乏力、皮肤感觉异常、视物不清、步态不稳、幻觉、幼稚动作、怪异行为、肌肉颤动、肢体震颤、运动障碍、瘫痪或病理反射为特征。某些患者可发展为远端对称性周围神经病变（运动神经元较感觉神经元更易受累）。体格检查可见面色苍白、皮肤湿润、心动过速，收缩压升高。如血糖下降严重且历时较长，可因脑组织缺糖而引起神志改变、认知障碍、抽搐或昏迷，持续6小时以上的严重低血糖症常导致永久性脑损伤。老年人的低血糖发作易诱发心绞痛、心肌梗死、一过性脑缺血发作和脑梗死。糖尿病可能出现视网膜病变加重。跌倒常是被忽略的表现之一。

3. 非典型临床表现　低血糖症状无特异性，随病情发展而变化，不同患者或同一患者各次发作的表现亦不尽相同。如血糖下降缓慢，可没有明显的交感神经兴奋症候群。儿童、老年人和患有其他系统性疾病的患者发生空腹低血糖症时，尤其是长期发作者的表现可极不典型。例如，婴儿可表现为多睡、多汗，甚至急性呼吸衰竭；老年人常以性格变态、失眠、多梦、噩梦或窦性心动过缓为主诉。有时，慢性空腹低血糖症的唯一表现是性格改变或“癫痫样发作”。

【诊断和鉴别诊断】

（一）空腹低血糖症的确立与鉴别

单凭血糖（除非<2.5mmol/L）不能诊断低血糖症。低血糖症的诊断依据是Whipple三联征（Whipple's triad）：①低血糖症状；②症状发作时的血糖低于正常（如<3.0mmol/L）；③供糖后与低血糖相关的症状迅速缓解。但是，神经质、肌萎缩、重症营养不良、肝病、降糖药物不良反应等亦可出现交感神经兴奋症状，甚至伴脑功能紊乱表现。如高度怀疑空腹低血糖症而血糖正常或处于临界值，可用禁食和运动试验明确诊断，如72小时禁食和运动试验不能诱发，可基本排除之。

首先要防止慢性低血糖症的漏诊和误诊，以交感神经兴奋为突出表现者应注意与甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤、自主神经功能紊乱、糖尿病自主神经病变以及更年期综合征和交感神经亢奋综合征、交感神经型颈椎病等相鉴别；以精神-神经-行为异常为突出表现者应注意与精神病或中枢神经疾病鉴别。空腹低血糖症的病因鉴别见图7-25-1，糖尿病史、降糖药物史、72小时禁食和运动试验以及空腹血糖、胰岛素、C肽测定是鉴别病因的关键。

（二）空腹高胰岛素血症性低血糖症的确立与鉴别

当正常人空腹血糖低于2.2mmol/L时，胰岛素应低于5μU/ml；低于1.67mmol/L时胰岛素应停止分泌。随着血糖下降，胰岛素（μU/ml）与血糖（mg/dl）比值（胰岛素释放指数，I∶G）也降低。如I∶G值>0.3，应考虑为高胰岛素血症性低血糖症（hyperinsulinemic hypoglycemia）。同时测定胰岛素、胰岛素原和C肽有助于鉴别内源性和外源性高胰岛素血症的病因（表7-25-2），根据Mayo医院的报道，如空腹血糖<2.5mmol/L，免疫发光法测得的（真）胰岛素>18pmol/L（3μU/ml），C肽>200pmol/L（0.6ng/ml），胰岛素原>5pmol/L，一般即可确立为内源性高胰岛素血症（endogenous hyperinsulinemia），其常见原因为胰岛素瘤（或胰岛β细胞增生），但必须首先排除磺

Notes

脲类和格列奈类药物引起的低血糖症。相反，如胰岛素升高，而胰岛素原和 C 肽正常或降低，则提示为外源性胰岛素(或胰岛素类似物)所致，而自身免疫性低血糖症的确诊有赖于胰岛素抗体(胰岛素自身抗体综合征)和胰岛素受体抗体检测。

(三) 非空腹高胰岛素血症性低血糖症的确立与鉴别

非空腹高胰岛素血症性低血糖症主要见于糖异生障碍性疾病(如肝肾衰竭、营养不良症)、升血糖激素缺乏性疾病(如慢性肾上腺皮质功能减退、GH 缺乏)或非胰岛 β 细胞肿瘤。一般根据病史、临床表现和必要的辅助检查易于鉴别。非胰岛 β 细胞肿瘤以发源于上皮细胞和间质细胞肿瘤为常见，包括肝癌、肺癌、纤维瘤及纤维肉瘤等，其原因可能与肿瘤分泌 IGF-2(尤其是巨 IGF-2，大 IGF-2)有关。根据原发肿瘤的临床表现，胰岛素、胰岛素原和 C 肽降低，而 IGF-2 升高可资鉴别。

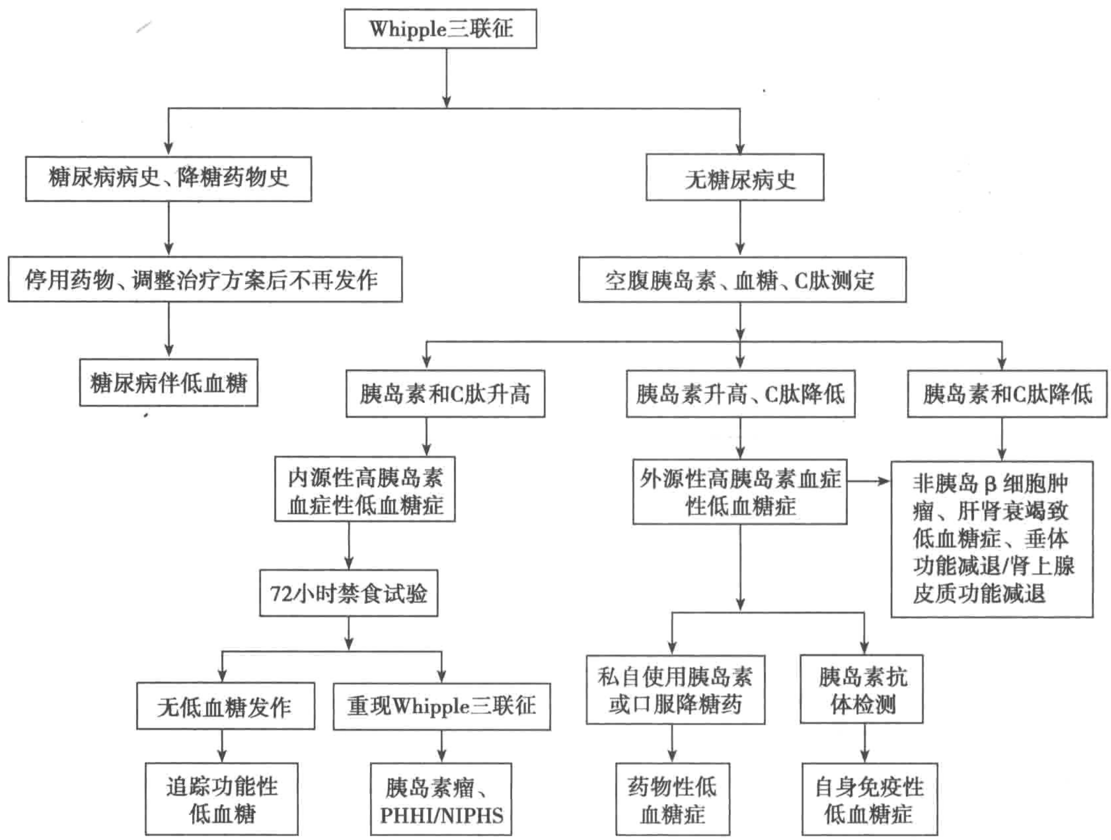


图 7-25-1 空腹低血糖症的病因鉴别

【治疗】

(一) 低血糖发作的急救

尽快纠正低血糖症，并预防再次发生。如患者病情较轻或神志清楚，可立即进食糖果、糖水或含糖饮料；如症状较重或神志不清者，应立即静脉注射 50% 葡萄糖液 60ml，(特别提示：高渗糖水可致局部静脉炎；漏出静脉外可致局部组织坏死)；血糖上升不明显或数分钟内仍未清醒者，应重复注射，然后用 10% 葡萄糖液静脉滴注，维持 24～48 小时或更长，直至患者能进食淀粉类食物。必要时皮下或肌肉注射胰高糖素 1mg，该药可使血糖升高，并维持 1～2 小时；因其升血糖作用依赖肝糖原储存，故不宜用于肝源性低血糖症及酒精性低血糖症。

如血糖恢复正常而意识仍未恢复，必须按急性脑病进行重症监护和综合急救，除头部降温、护脑等措施外，静脉输注 20% 甘露醇，并给予地塞米松静脉注射，积极防治各种并发症和合并症。糖皮质激素适应于顽固性低血糖症和自身免疫性低血糖症的治疗，血糖稳定后逐渐减量并

停药，慢性肾上腺功能减退者逐渐减至维持剂量。

（二）慢性低血糖症的治疗

胰岛素瘤、糖尿病低血糖症的治疗分别见本章的第二、三节。药源性低血糖症在终止服药后可迅速缓解，但在药物作用未完全消除前需注意维持正常血糖水平，待低血糖症恢复及药物作用清除后改用其他类型的降糖药。非β细胞肿瘤所致低血糖症的治疗包括内科治疗、手术治疗或放疗。营养不良、肝肾疾病、心衰或脓毒血症所致低血糖症的治疗除对症处理外，要积极治疗原发病（表7-25-2）。

表7-25-2 高胰岛素血症性低血糖症的鉴别

	胰岛素	胰岛素原	C-肽	促泌剂检测	胰岛素抗体
外源性胰岛素	↑	↓	↓	–	–
胰岛素促分泌剂	↑	↑	↑	+	–
胰岛素瘤/PHHI	↑	↑	↑	–	–
自身免疫性低血糖症					
胰岛素抗体所致	↑	↑※	↑※	–	+
胰岛素受体抗体所致	↑	↓	↓	–	–§

注：※游离C肽和游离胰岛素原降低；§胰岛素抗体阴性而胰岛素受体抗体阳性

第二节 胰岛素瘤

胰岛素瘤（insulinoma）是高胰岛素血症性低血糖症的常见病因，其中胰岛β细胞腺瘤约占84%（约90%为单个，10%为多个），其次为β细胞癌，再其次为弥漫性胰岛β细胞增生。

【病理】 肿瘤多位于胰腺内，胰头、胰体、胰尾分布几率基本相等；异位者好发于胃壁、十二指肠或空肠上段，偶见于胆管、肝、脾等处。腺瘤直径1～2cm，少数可达15cm，血管丰富，有完整包膜。腺癌有局部浸润或肝及门脉淋巴结转移表现。少数胰岛素瘤（约4%）可与甲状旁腺、垂体、肾上腺等组合成多发性内分泌腺瘤病（MEN1型）。部分患者无胰岛肿瘤，仅见弥漫性胰岛β细胞增生或肥大。

【临床表现】 详见本章第一节。本病多见于40～50岁成人，男女大致相等。主要表现为反复发作的低血糖症候群，多发生于清晨餐前，也可见于午餐或晚餐前，饥饿、劳累、精神刺激、月经来潮、发热等可诱发。病情由轻渐重，由1年数次发作逐渐发展到1日数次发作；发作时间长短不一，最短3～5分钟，长者可持续数日。长期反复发作的低血糖可致中枢神经的器质性损害，遗留性格异常、记忆力下降、精神失常、痴呆等，常误诊为精神病或其他功能性疾病。

【诊断和鉴别诊断】

（一）空腹低血糖症

根据Whipple三联征确定，但少数患者的空腹血糖降低不明显，须连续测定5天以上的空腹血糖。

（二）胰岛素释放指数和胰岛素释放校正指数

血糖很低而胰岛素无明显升高时，可计算胰岛素释放校正指数，其计算公式为：胰岛素释放校正指数=血浆胰岛素×100/（血糖-30），正常人多低于50，胰岛素瘤大于85以上，但血糖正常时此比值升高无临床意义。

（三）禁食和运动试验

必要时采用。患者于晚餐后禁食，次晨8时取血测定血糖和胰岛素，如无明显空腹低血糖，

Notes

在严密观察下继续禁食(可饮水),每4~6小时或出现低血糖症状时取血测血糖、胰岛素、胰岛素原和C肽,一旦出现低血糖发作,即终止试验,并让患者进食或静脉注射葡萄糖液。本试验不应超过72小时。如一直不出现低血糖,则于禁食后12、24、36、48、60、72小时加做两小时运动,以促进发作。胰岛素瘤患者几乎全部在24~36小时出现低血糖发作,并伴胰岛素不适当分泌,空腹血浆胰岛素升高达100~220μU/ml(717~1434pmol/L)。正常人胰岛素原占总免疫活性胰岛素的15%以下,胰岛素瘤有较多的胰岛素原释放入血,其比值升高,可达50%以上。C肽亦明显增高。

(四)肿瘤定位

内镜下超声显像、CT(或MRI)扫描、生长抑素受体闪烁扫描和选择性动脉造影等有助于肿瘤定位,腹腔动脉、肠系膜上动脉、脾动脉造影分别对定位胰头、胰体及胰尾的细小肿瘤有一定价值。选择性胰腺动脉钙剂注射,肝静脉胰岛素水平测定被认为对定位诊断有很大帮助,尤其β细胞增生。但多数肿瘤体积细小或β细胞增生,阴性结果不能除外本病,必要时应考虑胰腺探查手术时做术中B超,阳性率高。

【治疗】

(一)低血糖症发作的治疗

详见本章第一节。晚期或严重病例的低血糖症发作不易纠正时,需用10%葡萄糖液静脉滴注维持数日,直至患者能自主进食淀粉类食物。

(二)手术治疗

根治方法是手术切除肿瘤。肿瘤定位困难者可行胰腺探查,如未发现肿瘤,可用术中胰腺超声显像定位,如仍未发现肿瘤,可从胰尾开始向胰头逐步分段切除,每切除一小段胰腺后立即查血糖,如血糖上升表示不能触摸到的细小肿瘤已被切除,当切除85%胰腺而仍无血糖上升时,须停止手术,以避免发生吸收不良症,同时用病理、分子生物学和分子内分泌学方法鉴定是否为1型磺脲受体(SUR1)或ATP敏感性K通道(Kir6.2)突变所致的婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症(persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy,PHHI)或肠促胰素-胰高糖素样肽-1(incretin glucagon-like peptide-1,GLP-1)所致的胰源性非胰岛素瘤低血糖综合征(noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome,NIPHS)。

(三)非手术治疗

适用于术前准备、不能手术、或手术未成功者。措施包括:①少量多餐,减少低血糖发作。②术前应用二氮嗪(diazoxide),每次100~200mg,1日2~3次口服,以抑制胰岛素分泌,同时服用氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)以消除钠潴留;手术日亦应口服此药,降低低血糖发作的风险。③链脲佐菌素(streptozotocin)能破坏胰岛β细胞,用于不能手术切除的胰岛素癌或术后辅助治疗,剂量20~30mg/kg,每周2次静脉滴注,总量8~12g。氯脲菌素(chlorozotocin)的肾毒性较低。④生长抑制素类似物奥曲肽(octreotide)或兰乐肽(lanreotide)亦可用于不能手术的胰岛癌治疗。

第三节 糖尿病性低血糖症

低血糖症几乎是糖尿病患者的必有经历。有时,一次严重的低血糖症或由此诱发的心血管事件可抵消长期降糖治疗所带来的益处,故必须加强其防治。国际糖尿病联盟(IDF)认为糖尿病血糖≤4.0mmol/L为低血糖。

【危险因素和分类】

(一)危险因素

1. 外源性因素 外源性因素引起的低血糖发作与绝对或相对胰岛素过量有关,见于:①外

Notes

源性胰岛素过量、使用时间错误或制剂不当；②注射胰岛素后进食减少或未按时进餐或活动量增加；③胰岛素促分泌剂过量或使用不当；④肝肾功能不全；⑤饮酒；⑥严重腹泻和呕吐。

2. **内源性因素** 主要由低血糖对抗调节机制受损引起，其原因是：①低血糖时，胰高糖素和儿茶酚胺的分泌反应与胰岛素分泌的抑制作用缺乏，导致 HU；②低血糖反复发作致低血糖相关性自主神经功能衰竭(hypoglycemia-associated autonomic failure，HAAF)，使 GTRH 进一步下降，更低的血糖水平仍不能激活交感-肾上腺系统释放儿茶酚胺，患者缺乏低血糖报警症状。以上的 HU 与 HAAF 互为因果，形成恶性循环。

(二) 糖尿病低血糖的分类

由于糖尿病低血糖症的特殊性，ADA 及美国内分泌学会提出如下分类方法：①严重低血糖(severe hypoglycemia)：发生低血糖症后，患者不能自救，需要他人协助才能恢复神志；②症状性低血糖(documented symptomatic hypoglycemia)：低血糖症状典型而明显，血糖≤3.9mmol/L；③HU，也称无症状性低血糖(asymptomatic hypoglycemia)：无典型低血糖症状，但血糖≤3.9mmol/L；④可疑症状性低血糖(probable symptomatic hypoglycemia)：有低血糖症状，但未检测血糖；⑤假性低血糖(pseudo-hypoglycemia)，过去也称相对性低血糖(relative hypoglycemia)：有低血糖症状，但血糖≥3.9mmol/L，常为血糖下降过快所致。

【预防和治疗】

(一) 低血糖的预防

1. **糖尿病教育与血糖自我监测** 是观察血糖变化和预防严重低血糖症的重要手段，预防的重点在严重低血糖发作和夜间 HU。患者及其家属应通过糖尿病教育掌握早期识别和处理低血糖，观察最低血糖值，并评估低血糖发作时的知觉程度。一旦发生低血糖症状应立即进食，若发现患者神志改变或昏迷应立即处理后送医院急救。动态血糖监测有利于发现 HU。

2. **加餐** 是防治 T1DM 患者低血糖的有效手段之一，但频繁进食可引起体重增加。

3. **制订适宜的个体化血糖控制目标** 实行富有弹性的个体化血糖控制方案，及时调整药物剂量，既严格控制血糖，又减少低血糖症(特别是夜间 HU)的发生率。夜间低血糖是最危险的糖尿病低血糖，可致夜间猝死。

4. **合理应用胰岛素和胰岛素类似物** 超短效或速效胰岛素类似物应用于糖尿病患者的强化治疗可使血糖更为平稳，甘精(或地特)胰岛素和胰岛素泵治疗可降低低血糖症的发生率。HU 患者应及时放宽血糖控制的目标值，一般在避免 HU 发作数周后可使低血糖的报警症状恢复。

5. **驾驶** 若驾驶过程中发生低血糖，应立即路边停车且立即纠正低血糖，SMBG 血糖正常后 1 小时以上才能驾驶。

(二) 低血糖的治疗

大多数低血糖反应仅通过进食葡萄糖或含糖食物，如果汁、软饮料、糖果或进餐等即可缓解，但血糖上升后还需进食足量淀粉类主食。α-糖苷酶抑制剂不刺激内源性胰岛素分泌，可避免或减少低血糖的发生，但因其延缓碳水化合物的吸收，因此它与胰岛素等合用时发生低血糖应用葡萄糖纠正。若处理后 15 分钟血糖未正常应重复且加大处理力度至纠正低血糖。

严重低血糖的急救见本章第一节，包括静脉推注 50% 葡萄糖、5% ~10% 葡萄糖静脉滴注维持、肌内注射胰高糖素等。但胰高糖素维持的时间短(胰高糖素鼻内给药效果和注射用药类似)，对 T2DM 伴低血糖症的效果较差(因可刺激胰岛素分泌)。精氨酸(刺激胰高糖素分泌)和 β2-肾上腺素能激动剂(如特布他林有拟肾上腺素作用)也能使血糖升高，维持的时间比胰高糖素和葡萄糖持久。用于预防夜间低血糖症时，精氨酸或特布他林比睡前加餐的效果好。

第四节 特发性餐后低血糖症

单纯的餐后低血糖症主要见于特发性餐后低血糖症(idiopathic postprandial hypoglycemia, IPH)、早期T2DM、滋养性低血糖症(包括倾倒综合征)和肠外营养支持,偶见于先天性糖代谢酶缺陷症(如遗传性果糖不耐受、半乳糖血症)。特发性餐后低血糖症又称功能性餐后低血糖症(functional postprandial hypoglycemia),是餐后低血糖症中的最常见类型(约占70%)。

【病因与临床表现】

(一)病因

由于患者在低血糖症发作时的儿茶酚胺呈代偿性升高,人们质疑是否真的存在IPH。但是,IPH很可能存在病因与发病机制的不均一性。有些可能与神经-内分泌调节功能障碍、胰岛素敏感性增加和胰高糖素受体降调节及受体敏感性降低有关;另一部分患者可能是迷走神经紧张性增高使胃排空加速及胰岛素分泌稍多所致;而症状较重伴餐后血糖降低者,应深入探讨其发病是否与NIPHS有某种联系。

(二)临床表现

主要见于情绪不稳定和神经质女性,多被精神刺激或焦虑诱发,常伴胃肠道运动及分泌功能亢进的表现,低血糖症多在早餐后1.5~3小时发作,晨间空腹时不发作,午餐及晚餐后较少发作。每次发作15~20分钟,可自行缓解,病情有明显的自限性。

临床表现以交感神经兴奋症候群为主,包括心悸、出汗、面色苍白、饥饿、软弱无力、手足震颤、血压偏高等;一般无昏迷或抽搐,偶有昏厥。空腹血糖正常,发作时的血糖低于正常,偶尔低于2.5mmol/L,但血浆胰岛素和胰岛素释放指数均正常。患者能耐受72小时禁食,无糖尿病家族史。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现和实验室检查依据,并排除T2DM、滋养性低血糖及其他器质性疾病后,可作出诊断。但单凭OGTT服糖后3~4小时的血糖值(<3.0或<2.5mmol/L,无低血糖症状)不能诊断为IPH。

【治疗】

(一)心理治疗

给予安慰解释,说明疾病的本质,鼓励体育锻炼。必要时可试用小剂量抗焦虑药(如地西泮,diazepam)稳定情绪。

(二)改变进食习惯

调节饮食结构,糖类宜低,避免单糖类食物,适当提高蛋白质和脂肪含量;少量多餐,进食较干食物,避免饥饿。减慢进餐速度或高纤维饮食有一定预防效果。

(三)药物治疗

抗胆碱能药(如丙胺太林,propantheline)可延缓食物吸收,减少胰岛素分泌。钙通道拮抗剂(如地尔硫䓬90mg/d,或硝苯地平30mg/d)可抑制胰岛素分泌,减轻低血糖症状。α-糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖,25~50mg餐中嚼服)可延缓淀粉类食物的消化和吸收,降低餐后血糖和胰岛素分泌高峰,对本病有一定防治作用。

(童南伟)

推荐阅读文献

1. Allemann S, Houriet C, Diem P, et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin, 2009, 25(12): 2903-2913
2. Tack J, Arts J, Caenepeel P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(10): 583-590

3. Dailey G, Strange P, Riddle M. Reconsideration of severe hypoglycemic events in the treat-to-target trial. Diabetes Technol Ther,2009,11(8):477-479
4. Garza H. Minimizing the risk of hypoglycemia in older adults:a focus on long-term care. Consult Pharm,2009,24 Suppl B:18-24
5. Guettier JM,Kam A,Chang R,et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation:the NIH experience. J Clin Endocrinol Metab,2009,94(4):1074-1080
6. Kapoor RR,James C,Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. Nat Clin Pract Endocrinol Metab,2009,5(2):101-112
7. Briggs CD, Mann CD, Irving GR, et al. Systematic review of minimally invasive pancreatic resection. J Gastrointest Surg,2009,13(6):1129-1137
8. Seaquist ER,Anderson J,Childs B,et al. Hypoglycemia and diabetes:a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care,2013,36:1384-1395

Notes

第二十六章　肥胖与代谢综合征

要点：

1. 肥胖症是一种多因素导致的慢性代谢性疾病，表现为体内脂肪堆积过多和(或)分布异常，通常伴有体重增加。根据病因，肥胖可分为单纯性肥胖与继发性肥胖。随着生活方式的改变，肥胖已经成为全球范围的流行性疾病。

2. 作为一种异质性疾病，肥胖是遗传和环境因素在内的多种因素相互作用的结果。脂肪积聚是能量摄入超过能量消耗的后果，个体肥胖的发生与遗传、中枢神经系异常、营养、生活方式、内分泌功能紊乱等因素密切相关。

3. 肥胖的临床表现　包括肥胖本身及其导致的相关疾病的表现。肥胖的并发症主要表现为心血管代谢并发症(如2型糖尿病、血脂异常、冠心病、高尿酸血症等)和生物力学并发症(如睡眠呼吸暂停综合征、骨关节病等)。

4. 肥胖的诊断　目前主要依赖于BMI水平，同时对相关并发症进行评估。临床上根据肥胖的程度以及并发症情况确定减重治疗方案。

5. 有效的减重治疗有助于并发症的防治。其主要手段包括医学营养治疗、认知行为治疗、运动治疗、药物治疗和手术治疗。其中饮食干预、体力活动和行为辅导是肥胖的基础治疗。

6. 当综合生活方式干预无法达到或维持减重目标时，对BMI≥30kg/m^{2}或BMI≥27kg/m^{2}伴有合并症的患者可尝试使用一种减肥药物治疗。

7. 严重肥胖患者尤其是伴有合并症时减重手术可以有效减重并明显改善并发症，目前较多推荐BMI≥40kg/m^{2}作为减重手术的适应证，BMI≥35kg/m^{2}合并肥胖相关伴发疾病者也可推荐手术治疗。

肥胖症主要是指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常，通常伴有体重增加。作为一种由多因素引起的慢性代谢性疾病，早在1948年世界卫生组织(WHO)就已将肥胖列入疾病分类名单，并认为是2型糖尿病、心血管疾病、高血压、中风和多种癌症的危险因素。根据病因，肥胖可分为单纯性肥胖(simple obesity)与继发性肥胖(secondary obesity)两种。本章重点介绍单纯性肥胖，即并非由某种已知的器质性疾病所导致的均匀性肥胖(肥胖所致的并发症例外)。临床上，体内贮积脂肪量≥理想体重的20%(而非实际体重≥理想体重的20%)称为肥胖。

代谢综合征(metabolic syndrome，MS；X综合征，X syndrome；胰岛素抵抗综合征，insulin resistance syndrome)是指多种代谢异常簇集发生在同一个体的临床状态。这些代谢异常包括糖耐量减低、糖尿病、中心性肥胖(腹型肥胖)、脂代谢紊乱、高血压和心脑血管病等。MS已编入“国际疾病分类-9”(ICD-9)的临床修正版中，可以法定地用于临床诊断。

【肥胖症】

（一）流行病学和分类

1. 流行病学　近十几年来，超重和肥胖的患病率以惊人的速度增长。在2005年WHO工作

报告中估计全球大约有16亿成人(15岁以上)超重,肥胖的成人至少4亿。同时WHO预计到2015年,全球成年人口中将有23亿人超重,7亿人口达到肥胖水平。截至2010年,近4300万5岁以下儿童超重。经济合作与发展组织公布的《2010年欧洲健康报告》显示:在经济合作与发展组织的33个主要富裕国家中,有六分之一的成年人为肥胖。肥胖不仅发生在高收入国家,在低到中等收入国家(尤其是在城市)超重和肥胖人口的增加更加引人注目。中国家庭营养健康调查(CHNS)数据显示,1993年至2009年间,男性肥胖比例从2.9%增至11.4%,女性从5.0%增加至10.1%。不同地区肥胖发生情况不尽相同,我国东北地区人群调查显示,该地区成人肥胖率已达到37.71%,且随年龄增加发病率明显增加,60岁以上肥胖患病率可达42.12%。

2. 分类 临床上一般按肥胖程度分为轻、中、重三级;按脂肪分布分为全身性肥胖、向心性肥胖、上身肥胖、下身肥胖、腹型肥胖和臀型肥胖;其中腹型肥胖可能是糖尿病和动脉粥样硬化的重要危险因素尤其受到重视。从病理生理角度观察,还有增殖性肥胖、肥大性肥胖、健康性肥胖之分。肥大性肥胖只有脂肪细胞贮积脂肪量增多而脂肪细胞数目增加不明显,脂肪堆积在身体躯干部位,又称中心性肥胖;增殖性肥胖是指脂肪细胞数目增加,其特点是肥胖从儿童期开始,青春发育期进一步加重,脂肪主要堆积在身体外周,成年可同时伴有肥大性肥胖,又称周围性肥胖;"健康性肥胖(healthy obese)"指个体有超重或肥胖表型,但不具备肥胖相关病理改变。

(二)病因与发病机制

肥胖症是一组异质性疾病,病因未明,被认为是包括遗传和环境因素在内的多种因素相互作用的结果。脂肪积聚是能量摄入超过能量消耗的后果,但这一能量平衡紊乱的原因目前尚未阐明。环境因素包括社会、经济、文化、心理因素等方面。个体肥胖的发生与遗传、中枢神经系统异常、营养、生活方式、内分泌功能紊乱等因素密切相关。

1. 遗传因素 肥胖症有家族聚集倾向,肥胖父母所生子女中,单纯性肥胖者比父母双方体重正常者所生子女高5~8倍,但至今未能够确定其遗传方式和分子机制,不能完全排除共同饮食、活动习惯的影响。少数遗传性疾病可以导致肥胖,如Laurence-Moon-Biedl综合征和Prader-Willi综合征等。近来又发现了数种单基因突变引起的人类肥胖症,但上述类型肥胖症极为罕见,对绝大多数人类肥胖症来说,至今未发现其致病原因,推测原发性肥胖症可能属多基因遗传性复杂病,其遗传机制尚待深入研究。目前认为肥胖症是多基因与环境因素综合作用的结果。在遗传因素中,可能存在着主基因的作用。个体对过度进食刺激的反应存在着较大的个体差异,在能量摄入多于消耗时,某类个体更易发生脂肪堆积,脂肪堆积的量以及肥胖的程度也取决于个体的基因型。

2. 环境因素 人类能量摄入和能量消耗的平衡受到个体的主观感受和行为控制影响很大。个体摄食行为受食物、环境、心理因素的刺激,文化因素则通过饮食习惯和生活方式而影响肥胖症的发生。饮食习惯不良,如进食多、喜甜食或油腻食物使摄入能量增多。坐位生活方式、体育运动少、体力活动不足使能量消耗减少。此外,胎儿期母体营养不良、蛋白质缺乏,或出生时低体重婴儿,在成年期饮食结构发生变化时,也容易发生肥胖症。

抗惊厥药、抗抑郁药、糖皮质激素、胰岛素、促胰岛素分泌剂等可导致药物性肥胖。

3. 节俭基因和节俭表型假说 遗传和环境因素如何引起脂肪积聚尚未明确。节俭基因(thrifty gene)假说认为人类的祖先为适应贫穷和饥饿的环境,逐渐形成储存剩余能量的能力,在长期进化过程中,遗传选择能量储存关联基因使人类在食物短缺的情况下生存下来。当能量储存基因型暴露于食物供给丰富的现代生活方式时,即转化为对机体损害的作用,引起(腹型)肥胖和胰岛素抵抗。近年来基于个体的适应性变化提出了另一种解释:在胎儿期的营养缺乏如宫内营养不良环境下,个体产生调节或适应性反应,引起机体的组织结构、生理功能和代谢的持续变化,即"程序化"(programming)过程,这样的个体对生活方式的改变更加敏感,这一理论被称为节俭表型(thrifty phenotype)。

Notes

4. 中枢神经系统功能失衡 中枢神经系统作为机体功能活动的重要调节者通过调节摄食行为和能量代谢过程影响体重变化。对正常和肥胖人群体重和能量代谢变化的研究提示中枢神经系统存在调节机体能量平衡的调定点(set point)。调定点并非一个独立的解剖结构,而是脑内与摄食和能量代谢调节有关的主要功能区之间所构成的一个调节网络。多数学者认为其中枢位于下丘脑,下丘脑可以接收神经、激素和营养信号,其不同核团之间构成复杂的调控网络,通过分泌神经肽以及神经元间的投射通路在机体摄食活动和能量平衡调节活动中发挥调节作用。中枢和外周组织所构成的能量平衡调节网络则通过自主神经系统调节摄食和能量平衡。上述调节网络中某些环节的错误导致肥胖的产生。

(三)临床表现与辅助检查

1. 临床表现 肥胖的临床表现包括肥胖的表现以及肥胖导致的相关疾病的表现。一般轻中度肥胖无自觉症状,重度肥胖可有不耐热、活动能力减低、活动性气促、打鼾等表现。体格检查的发现包括,头向后仰时,枕部皮褶明显增厚。胸圆,乳腺外形因皮下脂肪厚而增大。站立时腹部前凸出于胸部平面,脐孔深凹。短时间明显肥胖者在下腹部两侧、双大腿、上臂内侧上部和臀部外侧可见紫纹。儿童肥胖者的外生殖器埋于会阴皮下脂肪中。手指和足趾粗短,手背因脂肪增厚而使掌指关节骨突不明显。严重肥胖者的臀部、腋部和大腿内侧皮肤粗厚而多皱褶,形如黑棘皮病。

与肥胖相关的代谢紊乱和相关疾病主要有代谢综合征(包括糖耐量异常/2 型糖尿病、高胰岛素血症、高血压、动脉粥样硬化、血脂谱异常、冠心病、脑血管病、高尿酸血症与痛风等,详见后述)、睡眠呼吸暂停综合征、特发性高颅压、白内障、脂肪肝、胆石症、胰腺炎、骨关节病、性腺功能减退症、阴茎勃起障碍、脂肪异位蓄积与非酒精性脂肪肝等。

继发性肥胖一般有特殊临床表现,并能提示病因。引起继发性肥胖的疾病很多,如 Cushing 综合征、多囊卵巢综合征、下丘脑疾病、原发性甲减、GH 缺乏症、GH 抵抗综合征、糖原贮积症、假性甲旁减等。

2. 辅助检查 体脂测量和肥胖评估的方法很多,临床以体质指数和腰臀比值或腰围最常用。

(1)体重指数(body mass index,BMI):人类不同种群体脂含量差异很大,各种群的体脂含量对健康的影响也有差别。因此,不同种群的超重/肥胖诊断标准有一定差异。通常以 BMI 估测全身肥胖,而以腰围或腰臀比值(WHR)估测腹部或中心性肥胖。WHO 对 BMI 的划分主要是根据西方人群 BMI 值分布与一些慢性疾病发病率和死亡率的关系制订,其成人 BMI 的正常范围为 18.5~24.9kg/m^2,18.5kg/m^2 以下为消瘦,25.0~29.9kg/m^2 为超重,30.0~34.9kg/m^2 为一级肥胖,35.0~39.9kg/m^2 为二级肥胖,40.0kg/m^2 以上为三级肥胖。但是,世界不同地区人群 BMI 存在一定差异,亚洲人群很多个体 BMI 在未到达上述诊断水平时已经开始出现肥胖相关的代谢紊乱。因此,2002 年 WHO 肥胖专家顾问组针对亚太地区人群的体质及其与肥胖相关疾病的特点提出亚洲成人超重的 BMI 界点为 23kg/m^2,一级肥胖为 25.0~29.9kg/m^2,二级肥胖为 30.0kg/m^2 以上,并建议各国收集本国居民肥胖的流行病学及疾病危险数据,以确定本国人群 BMI 的分类标准。2011 年中华医学会内分泌学分会肥胖学组的共识中中国成人超重和肥胖诊断切点是:BMI(kg/m^2)<18.5 为体重过低;18.5~23.9 为正常;24.0~27.9 为超重;≥28 为肥胖。

(2)腰臀比值(WHR)和腰围:为以脐为标志的腰腹围长度与以髂前上棘为标志的臀部围长(以 cm 为单位)之比所得比值。正常男性 WHR≥0.85;女性≥0.80 为腹型肥胖。但目前倾向于直接以腹围判断是否存在腹型肥胖。WHO 建议将男性腰围>94cm、女性>80cm 作为肥胖的标准,但这一标准适宜于欧洲人群。美国 2007 年发布的《临床成人超重和肥胖定义、评估和治疗指南》中认为男性腰围>102cm、女性>88cm 者死亡风险更高。对于亚太地区,WHO 建议以男性>90cm、女性>80cm 作为肥胖的标准,但国内有研究显示,对于中国女性腰围>85cm 可能是更为

Notes

合适的标准。

（3）标准体重百分率：

计算公式为：标准体重百分率=被检者实际体重/标准体重×100。

标准体重百分率≥120%为轻度肥胖，≥125%为中度肥胖，≥150%为重度肥胖。但该标准不适应于某些特殊个体（如健美和举重运动员）。

（4）身高推算法：男性理想体重（kg）=身高（cm）-105；女性理想体重（kg）=身高（cm）-100。如实际体重超过理想体重的20%，可定义为肥胖。目前基本不采用该指标诊断肥胖，但是常用于估测理想体重以计算热量摄入，指导制订营养治疗方案。

（5）体脂测量：双能X线吸收法和磁共振显像测定体脂的准确度高，但需要特殊设备且价格昂贵，通常仅用于研究工作。

（四）诊断和鉴别诊断

1. 诊断　BMI因其简便性仍是目前临床上最常用的初步判断肥胖与否的主要指标，诊断标准见前述。但是，基于BMI的肥胖诊断标准存在一定的缺陷，近年来逐渐受到质疑。2013年美国国家心脏、肺与血液研究所（NHLBI）联合美国心脏病学会（ACC）、美国心脏协会（AHA）和肥胖学会（TOS）发布的“成人超重和肥胖管理指南”（以下简称AHA/ACC/TOS指南）仍建议继续应用BMI作为快速简易的筛查指标来识别，其超重标准为BMI 25～29.9kg/m²，肥胖标准为BMI >30kg/m²，同时建议将腰围作为2型糖尿病、心血管疾病及全因死亡率的风险指标。但是，2014年3月，美国临床内分泌医师学会（AACE）和美国内分泌学会（ACE）联合发布肥胖诊断和管理的新“框架”，提出肥胖诊断定义应从“以体重指数（BMI）为中心”转变为“以肥胖相关并发症为中心”。新框架推荐采用下述四个步骤诊断肥胖：①采用BMI进行初始筛查；②对肥胖相关并发症进行临床评估；③对肥胖相关并发症的严重程度进行分级；④根据不同肥胖并发症选择预防和/或干预策略。该框架建议的诊断定义及切点为：①正常体重（BMI<25kg/m²）；②超重（BMI 25～29.9kg/m²，无肥胖相关并发症）；③肥胖0级（BMI≥30kg/m²，无肥胖相关并发症）；④肥胖1级（BMI≥25kg/m²*，至少存在1种轻度至中度肥胖相关并发症）；⑤肥胖2级（BMI≥25kg/m²*，至少存在1种重度肥胖相关并发症）。其中，“*”表示某些种族人群（如亚裔）中BMI为23～25kg/m²，但腰围增加。该框架定义的肥胖相关并发症包括：代谢综合征、糖尿病前期、2型糖尿病、血脂异常、高血压、非酒精性脂肪性肝病、多囊卵巢综合征、睡眠呼吸暂停、骨关节炎、胃食管反流病、残疾/不能运动。

2. 鉴别诊断　必须注意在排除继发性肥胖后，单纯性肥胖的诊断才能成立。继发性肥胖有原发疾病的临床特征，按发病年龄，继发性肥胖可进一步分为成人继发性肥胖和儿童继发性肥胖两类，两者的病因和鉴别诊断重点有较大差别。成人单纯性肥胖应主要与非典型性Cushing综合征、多囊卵巢综合征、下丘脑性肥胖、甲减、性腺功能减退症、催乳素瘤等鉴别。儿童继发性肥胖应更多地考虑肥胖-生殖无能综合征、假性肥胖-生殖无能综合征或遗传性肥胖（GH缺乏综合征、Bardet-Biedl综合征、Prader-Willi综合征、Alstrom综合征、Albright遗传性骨营养不良、假性甲旁减/假假性甲旁减等）。

（五）治疗与预防

减重的获益主要有：①减轻胰岛素抵抗，改善糖代谢；②改善异常的脂代谢；③降低血压；④降低肥胖相关性疾病（尤其是心血管不良事件）的发病风险；对于有心血管危险因素（高血压、血脂紊乱、高血糖）的超重和肥胖者，即使只减重3%～5%，也能产生有临床意义的健康获益。AHA/ACC/TOS指南建议在减重的最初6个月内的目标为减轻实际体重5%～10%。减重治疗的主要手段包括医学营养治疗、认知行为治疗、运动治疗、药物治疗和手术治疗。减重治疗应从改变生活方式开始，其中最有效且必备的方法包括饮食干预、体力活动和行为辅导，对具备适应证的患者推荐采用合理的药物治疗或进行减重手术。AACE/ACE框架推荐的治疗选择：肥胖0

Notes

级:改变生活方式;肥胖1级:强化生活方式和行为干预治疗,使用或不使用药物;肥胖2级:强化生活方式和行为干预治疗,药物治疗,可考虑减重手术。

1. 健康教育与认知行为治疗 减重健康教育包括营养教育、增加体力活动和社会支持等。认知行为治疗包括自我训练、情绪治疗和纠正不良饮食行为。

2. 医学营养治疗 目前有数十种减重饮食计划,但尚无证据证实某种减重饮食计划具有显著优势,因此建议根据患者的喜好及其健康状态选择合理的饮食干预计划。力求摄入和消耗能量平衡并维持正常体重;限制脂肪摄入并用不饱和脂肪代替饱和脂肪;增加蔬菜、水果、豆类以及谷物和坚果的摄入,同时减少简单糖类的摄入。常量营养素的摄入原则是低脂-低热量,其比例是:脂肪20%~30%;其中饱和脂肪酸8%~10%,单不饱和脂肪酸15%,多不饱和脂肪酸10%,胆固醇<300mg/d;蛋白质15%~20%;糖类55%~65%。减重饮食主要包括极低脂-低热量饮食和低脂-低热量饮食两种。

(1) 极低脂-低热量饮食:每日供应热量800kcal。此种饮食可完全用流汁饮料,但含有供人体需要的最低能量。虽然体重减轻快而明显,但有其缺点:①顺应性差,一般只能短期应用;②不适于伴有严重器质性疾病者;③需要监护;④停止治疗后多数患者的体重反弹;而采用极低脂-低热量饮食与低脂-低热量饮食交替较易被接受和坚持。

(2) 低脂-低热量饮食:每日供给热量1200kcal,治疗12周可使体重减轻5kg,如果配合运动和教育可使体重减轻更多。此方法易被接受且易使抗肥胖的效果得到保持,但不适合于儿童和老年患者。

3. 运动治疗 饮食治疗与运动治疗相结合可使体重减轻更明显;在采取健康饮食的同时增加体力运动,每天保持至少30min规律的、中等强度的运动;必要时为了控制体重需要增加运动强度。肥胖者以平均每周消耗1000kcal,每周体重减轻0.5~1kg为宜。每减轻1kg体重约需消耗热量7000kcal。

4. 减重药物治疗 AHA/ACC/TOS指南指出当综合生活方式干预无法达到或维持减重目标时,可使用减肥药物进行治疗。对BMI≥30kg/m^{2}或BMI≥27kg/m^{2}伴有合并症的患者可尝试使用一种减肥药物治疗。建议在药物治疗12周后对患者进行评估,如果使用药物最大剂量治疗12周后患者体重降低小于治疗前体重的5%说明药物治疗无效,应停止继续使用减肥药物。国内建议中国人采取药物治疗肥胖的适应证为:BMI≥28kg/m^{2}或BMI≥24kg/m^{2}伴有合并症,经过3~6个月的综合生活方式干预仍不能减重5%,甚至体重仍有上升趋势者,可考虑药物辅助治疗。目前奥利司他及利拉鲁肽是被美国食品与药物管理局(FDA)批准在国内可获得的减重药物。奥利司他为胰脂肪酶抑制剂,可抑制胰酶和胃脂酶,使肠脂肪水解与吸收减少约30%,其疗效与安全性较为肯定。常用剂量120mg,每日3次,餐中服用。长期服用要注意脂溶性维生素的补充。与低脂饮食配合体重减轻更多。不良反应主要有脂肪吸收不良性腹泻和脂溶性维生素吸收障碍。利拉鲁肽为肠促胰素类药物,可抑制食欲并减少能量摄入。常用剂量为3.0mg,每日一次,早餐前皮下注射。

部分降糖药物如二甲双胍、阿卡波糖有一定减轻体重作用,但目前只在肥胖伴2型糖尿病的患者中推荐,并没有作为治疗单纯性肥胖的推荐药物。

5. 减重手术治疗 近年来,严重肥胖患者尤其是伴有合并症时减重手术已经成为有力的治疗手段。腹腔镜可调控性胃束带术、腹腔镜袖状胃切除术、Roux-en-Y胃旁路术、胆胰分流(BPD)、胆胰分流加十二指肠转流术(BPD-DS)作为主要的减重和代谢手术方式已经广泛应用。AHA/ACC/TOS指南及2011年IDF《减重手术治疗肥胖伴2型糖尿病立场声明》、2012年美国临床内分泌医师协会(AACE)均推荐BMI≥40kg/m^{2}作为减重手术的绝对适应证,BMI≥35kg/m^{2}合并肥胖相关伴发疾病者也推荐手术治疗。但该BMI切点可能不符合中国人。IDF推荐亚洲人减重手术指征为上述BMI切点分别降低2.5kg/m^2。对于特定减重外科手术,应考虑年龄、肥胖

Notes

严重度、肥胖相关合并症情况、其他手术危险因素、术后短期/长期并发症、行为/心理社会因素、患者对手术的耐受度以及手术方式因素。减重手术的总体安全性较好，术后较常出现的代谢异常主要是维生素及微量元素的缺乏，需予以定期随访评估。

【代谢综合征】

【要点】 代谢综合征是一组与动脉粥样硬化性心血管疾病和 2 型糖尿病发病和死亡风险升高密切相关的代谢危险因素的聚集状态。其主要组分包括糖耐量减低或糖尿病、腹型肥胖、血脂异常、高血压等。发病机制认为与胰岛素抵抗、肥胖和脂肪组织功能异常以及各组分的独立危险因素的共聚遗传和环境因素。其诊断标准依据患者是否具备中央性肥胖、高血压、血脂异常、高血糖的相关组分而确定。对代谢综合征每一组分的治疗借用单病治疗模式。主要防治目标是改变其自然病程，阻止或延缓其向临床动脉粥样硬化性疾病进展以及减少临床前 2 型糖尿病患者转变为临床型的危险。

代谢综合征(metabolic syndrome，MS)指的是一组与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和 2 型糖尿病(T2DM)的发病和死亡风险升高密切相关的代谢危险因素的聚集状态。其主要组分包括糖耐量受损或糖尿病、中心性肥胖(腹型肥胖)、血脂异常、高血压、低水平炎症、凝血及纤溶功能异常等。目前较为公认的 MS 病因包括肥胖和胰岛素抵抗(IR)，更详细的发病机制仍不清楚。人们相信 MS 的发病率正以惊人的速度上升，但是由于缺乏全球公认的诊断标准，报道的不同人群 MS 患病率有较大差异。

(一) 发病机制和代谢综合征组分

MS 的病因与发病机制尚不完全清楚，一般认为主要有三种可能：①胰岛素抵抗；②肥胖和脂肪组织功能异常；③导致 MS 的独立危险因素共聚遗传和环境因素。

1. 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是较为公认的代谢综合征的病理生理基础，其基本定义是指胰岛素靶组织(肝脏、脂肪和肌肉)对胰岛素的敏感性降低，导致组织对葡萄糖的摄取和利用降低，临床上可通过高胰岛素正葡萄糖钳夹试验检测全身和主要的胰岛素靶组织对胰岛素的敏感性。胰岛素抵抗状态下，脂肪组织脂肪分解代谢增强，循环游离脂肪酸增多，产生的游离脂肪酸(FFA)由脂肪细胞释放入血循环，进入其他组织导致脂质异位沉积。进入肝脏的 FFA 增多可以使 TG 和极低密度脂蛋白(VLDL)增加，加重血脂异常，同时导致肝脏脂肪变性。肌肉组织的脂质异位沉积则可以进一步加重胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗发展的相当长时间内 β 细胞代偿性分泌胰岛素增多可以导致高胰岛素血症，后者可能进一步加重组织的胰岛素抵抗程度。胰岛素抵抗状态下免疫系统激活导致低水平炎症，同时机体抗氧化能力下降，造成血管内皮细胞功能异常。内皮功能异常是动脉粥样硬化的重要始动因素之一，同时也是糖尿病血管病变的主要机制之一。最近的研究表明内皮细胞、脑组织、胰岛组织、肠道分泌胰高糖素样肽 1(GLP-1)的 L 细胞等组织或细胞均可以发生对胰岛素敏感性下降从而参与多种代谢异常的发生，但是其具体机制尚待深入了解。胰岛素抵抗还会导致血管收缩、增加肾脏对钠的重吸收，引起血压升高。

2. 肥胖 美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告(NCEP-ATPⅢ)认为不良生活方式如高脂高热量饮食和日常体力活动少所致的肥胖尤其是腹型肥胖(或称中心性肥胖)是 MS 的根本致病因素。2005 年国际糖尿病联盟(IDF)在 MS 诊断定义中指出 MS 的根本发病机制是体力活动过少和肥胖，并首次提出不同种族人群应采用不同的肥胖诊断标准。腹型肥胖是脂肪组织功能异常的重要表现。脂肪组织不仅是能量储藏器官，更是重要的内分泌器官，可以分泌多种脂肪因子。这些因子中，代谢综合征病人常出现瘦素和抵抗素升高，脂联素水平降低，白细胞介素-6 和纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)升高。脂联素是由脂肪细胞分泌的细胞因子，可以加速脂肪酸氧化、葡萄糖摄取、促进胰岛素敏感性。研究发现脂联素水平降低与 MS 相关。

肥胖能激活炎症基因网络，所产生的慢性炎症状态可能是代谢综合征的重要病理生理基础。脂肪细胞凋亡增加导致巨噬细胞进入脂肪组织，而来源于脂肪组织的脂类代谢产物进入循

环，导致非脂肪组织脂质代谢物堆积，也会引起巨噬细胞的浸润和激活。肝脏脂质异位沉积可以导致肝内宿主巨噬细胞即库普弗细胞的活化。巨噬细胞和其他炎症细胞活化分泌炎症因子通过激活 c-Jun 氨基末端激酶（JNK）和核转录因子（NF-κB）介导的促炎症通路，进一步诱导炎症介质的表达，导致机体处于持续的慢性炎症状态。这种高炎症状态会增加心血管病和其并发症的风险。

3. 遗传和环境因素交互作用 MS 往往具有明显的家族聚集性，目前一般认为 MS 是以多基因为基础、与环境因素共同作用的结果。但也有人认为这些危险因素或疾病以超出偶发的概率（机会概率）聚集在同一个体上，提示可能存在一个共同的遗传作用机制，但是迄今并未发现具体的遗传缺陷。文献报道的 MS 候选基因涵盖了影响肥胖、脂肪代谢、糖代谢、血压等近千个单基因突变和多态性。

生活方式的改变被认为是导致 MS 高发的最重要环境因素。高脂肪高热量食物的摄入和久坐少动是不良生活方式的最主要表现。在过去几十年间许多国家和地区的传统饮食结构逐渐被高热量高脂肪食品所取代，这种营养变迁与胰岛素抵抗和 MS 的发生有着密切关系。对营养状况快速提升与胰岛素抵抗关系的研究最早可以追溯到“节俭基因假说”，认为具有节俭基因的个体在营养状况恶劣的情况下能更好地适应自然选择而具有生存优势，但在营养状况大大改善甚至相对过剩的现代社会，“节俭基因”成为肥胖和 2 型糖尿病的易患基因。营养不良之宫内发育迟缓（IUGR）是研究营养水平改变与胰岛素抵抗的常见模型。母体宫内不良环境影响胎儿生长和发育，进而导致内分泌代谢系统的永久性改变，从而引起其成年后胰岛素抵抗相关疾病的发生。20 世纪中期人们发现从二战集中营中释放的成年人营养恢复后短期内即相继出现多种胰岛素抵抗相关的代谢性疾病。随后多项流行病学资料证实，成年期体重波动（包括慢性疾病、不适当的减肥等）均可导致高胰岛素血症、肥胖、2 型糖尿病及心血管疾病风险增加。营养状况的快速提升可以导致追赶生长，主要表现为一过性生长抑制后出现的快速生长。与节俭基因假说和 IUGR 分别经过数代和数十年的时间而出现胰岛素抵抗相比，成年期追赶生长（CUGA）由于个体生长发育已完成，其营养状况快速提升后主要出现脂肪组织的追赶生长，尤其是腹部脂肪的堆积，其胰岛素抵抗发展相对要迅速得多。

此外，近年的研究发现由于社会环境因素导致的精神压力和 β 肾上腺素受体多态性相作用可以引起交感神经系统兴奋性增加可能是代谢综合征的起因之一。环境因素导致的线粒体 DNA 异常，使线粒体功能失调，体内环境中的持久性有机污染物（POPs）等毒素增多，也可以导致胰岛素抵抗和代谢综合征。

4. 糖代谢异常 主要表现为 β 细胞功能缺陷、胰岛素作用不足及血糖水平升高以及与 2 型糖尿病相关的微量白蛋白尿、高尿酸血症、肾病、神经病变、视网膜病变和大血管病变。

5. 血脂谱异常 主要表现为 TG 升高、HDL-C 降低、LDL-C 升高、小而密 LDL 升高、LDL/HDL 比值升高、非酯化脂肪酸（FFA）升高。apoA Ⅰ是 HDL 中的主要载脂蛋白；apoB100 是 LDL 中唯一的载脂蛋白，也是 VLDL 重要的载脂蛋白。在 MS 中，可出现 apoB100 明显增加，apoA Ⅰ降低，因此，apoA Ⅰ/apoB100 比值降低。apoA Ⅱ也是 HDL 中的主要成分，其浓度下降。

6. 高血压和血栓形成前状态 高血压是代谢综合征的重要组分。目前普遍认为，代谢综合征中高血压的发病机制涉及以下几个方面：交感神经系统活性增高；肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活；血管内皮功能异常。近年来，脂肪组织在代谢综合征相关的高血压发生中的作用越来越受到关注。内脏脂肪和血管周脂肪组织都可以分泌一系列的具有血压调节作用的脂肪因子，从而影响高血压的发生。总体而言，代谢综合征相关的高血压的发病机制与原发性高血压相仿，但是也具有自身的特点。

代谢综合征还出现血凝增加、纤维蛋白溶解功能减退、内皮抗血栓形成能力下降以及血小板反应性增强等表现。血栓形成主要取决于机体内促凝血因子和抗血栓形成因子之间的

Notes

平衡、纤维蛋白溶酶原激活因子和抑制因子之间的平衡。在 MS 中，这两个系统都有向血栓形成前期状态的位移，血清中纤溶酶原激活物抑制因子-1（PAI-1）及血浆纤维蛋白原明显升高。

（二）诊断标准与工作定义

代谢综合征诊断标准缺乏公认的诊断标准。世界卫生组织（WHO，1999 年）和美国"国家胆固醇教育计划成人治疗组（National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel）"第三次报告（NCEP-ATP Ⅲ，2001 年）分别提出过 MS 的工作定义和诊断标准。2005 年，国际糖尿病联盟（IDF）公布了 MS 的国际通用定义。进而 IDF 和美国心脏协会/美国国立卫生研究院美国心肺血研究所（AHA/NIH/NHLBI）于 2009 年联合发布了新的代谢综合征诊断标准，这一标准目前得到较为广泛的国际认同。该标准界定以下 5 项危险因素中 3 项及以上者定义为代谢综合征：

1. 中央型肥胖　表现为腹围增大：不同地区和种族人群具有不同标准，如高加索人种的男性腹围≥102cm，女性腹围≥88cm；中国人群男性≥85cm，女性≥80cm；日本人群男性≥85cm，女性≥90cm。

2. 甘油三酯（TG）升高　TG≥150mg/dl（1.7mmol/L），或已确诊并治疗者。

3. 高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）降低　HDL-C<40mg/dl（1.03mmol/L）（男），HDL-C<50mg/dl（1.3mmol/L）（女），或已确诊并治疗者。

4. 血压升高　收缩压≥130mmHg（1mmmHg=0.133kPa）和（或）舒张压≥85mmHg，或已确诊高血压病并治疗者。

5. 空腹血糖（FPG）升高　FPG≥100mg/dl，或已确诊糖尿病并治疗者。上述定义与 2013 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》中关于代谢综合征的诊断标准基本相同，主要区别是腹部肥胖的标准国内定义为男性为≥90cm，女性为≥85cm，此外对高血糖定义的切点为 FBG≥6.1mmol/L。

目前的研究表明，MS 显著增加人群和个体 CVD 风险，对人群和个体代谢异常的综合评估有助于积极预防和强调对于多重危险因素的综合干预。但是 MS 在人群评估标准方面还存在不少争议，个体评估的异质性则更加影响到相关临床研究的质量和实用价值。因此 2010 年 WHO 专家组报告指出，MS 作为一种概念具有一定公共卫生意义，但对于诊断疾病或疾病管理或许意义有限，今后不必重新修改 MS 定义，因为实质上 MS 更倾向于被视作是一种疾病前状态，还不能称得上是一种临床诊断，诊断 MS 应当排除已患 T2DM 和 CVD 者。

（三）综合干预

由于缺乏针对 MS 处理的指南，目前对 MS 的每一组分干预仍借用单病治疗模式。MS 防治的主要目标是改变 MS 的自然病程，阻止或延缓其向临床动脉粥样硬化性疾病进展。与此关系密切的目标是减少临床前 2 型糖尿病患者转变为临床型的危险。目前国内外尚缺乏对 MS 患者的个体化治疗或综合干预其靶器官损害及心血管事件的前瞻性、横断面或回顾性的多中心临床试验。MS 的处理应以生活方式干预为前提和基础，以降低心脑血管病危险因素为手段，强调个体化和联合治疗。

1. 肥胖的干预治疗　应采取措施使体重尽可能控制在理想体重±5%。控制饮食总热量摄入，调整饮食结构，减少脂肪摄入，并控制饮食总热量摄入。提倡坚持持续时间较长的有氧运动。在饮食和运动治疗抗肥胖不理想时，可考虑加用药物治疗。对于合并糖代谢异常或糖尿病个体可以使用 GLP-1 治疗。符合代谢手术指征者可考虑手术治疗（详见本章肥胖部分）。

2. 调脂治疗　常用贝特类和他汀类药物，详见本篇第二十七章。

3. 降低血压　按照原发性高血压的治疗原则选择治疗方案。

4. 降糖治疗　应遵循糖尿病与糖尿病前期的治疗原则。在各种降糖药物中，二甲双胍和噻唑烷二酮类具有改善胰岛素敏感性的作用；二甲双胍及噻唑烷二酮类以及 α-葡萄糖苷酶抑制剂

Notes

均可用于延缓糖尿病前期进展为2型糖尿病。GLP-1对于MS患者可能具有较好的治疗前景，但需要进一步循证医学的证据。

（陈璐璐）

推荐阅读文献

1. AACE and ACE 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. available at https://www.aace.com/article/278
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation 2014, 129(25 Suppl 2): S102-138
3. 中华内分泌代谢杂志. 2011; 27(9): 711-717
4. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 2013, 347: f5934
5. Bruce KD, Hanson MA. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. J Nutr, 2010, 140(3): 648-652
6. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. Diabetologia, 2010, 53(4): 600-605

Notes

第二十七章　血脂谱异常症

要点：

1. 血脂谱异常症是指血浆中的脂蛋白谱异常，通常表现为甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 apoB100 升高，高密度脂蛋白胆固醇、apoA Ⅰ、apoA Ⅰ/apoB100 比值和 apoA Ⅱ 下降。

2. 通常根据引起血脂谱异常症的原因分为原发性和继发性两类。

3. 根据病史、体征和血脂测定可确立诊断。

4. 及早识别血脂异常并给予早期干预，可防治动脉粥样硬化、减少心脑血管事件、降低糖尿病等代谢综合征的风险，从而降低死亡率。

5. 在治疗性生活方式改变的基础上，根据患者血脂异常的分型、药物调脂机制、药物作用特点等情况选择用药，一般而言，高 TC 血症首选他汀类；高 TG 血症首选贝特类；混合性高脂血症如果以 TC 和 LDL-C 增高为主首选他汀类，以 TG 增高为主首选贝特类。单药效果不佳时，可考虑联合用药。

血脂谱异常症（dyslipidemia）是指血浆中的脂蛋白谱异常，通常表现为甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和载脂蛋白 apoB100 升高，高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、apoA Ⅰ、apoA Ⅰ/apoB100 比值和 apoA Ⅱ 下降。

血脂是血浆中的 TC、TG 和类脂如磷脂（PL）等的总称，其中 TG 和磷脂为复合脂质；血浆中的胆固醇又分游离胆固醇（FC）和胆固醇酯（CE）两种，两者统称为血浆总 TC。循环血液中的 TC 和 TG 必须与特殊的蛋白质即载脂蛋白（apo）结合形成脂蛋白，才能被运输至组织进行代谢。超速离心技术可将血浆脂蛋白分为：乳糜微粒（CM）由小肠合成，富含 TG（占 90%）；极低密度脂蛋白（VLDL）由肝脏合成，其 TG 含量约占 55%，与 CM 一起统称为富含 TG 的脂蛋白（TRL）；低密度脂蛋白（LDL）由 VLDL 转化而来，为富含胆固醇的脂蛋白，向肝外组织（包括脉壁内）输送胆固醇；高密度脂蛋白（HDL）由肝脏和小肠合成，能将胆固醇从周围组织（包括动脉粥样硬化斑块）中转运到肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄，此过程称为 TC 逆转运；脂蛋白（a）[Lp（a）]类似于 LDL，但多含载脂蛋白（a）。

血脂谱异常症作为脂质代谢障碍的表现，属于代谢性疾病。其对健康的损害主要集中在脂毒性和对心血管系统的损害：脂毒性可导致糖尿病或糖耐量受损，对心血管系统的损害可导致冠心病及其他动脉粥样硬化性疾病。临床所见的血脂谱异常症多数同时合并有肥胖、糖尿病、高血压、冠心病等（代谢综合征）。

【病因与发病机制】 通常根据引起血脂谱异常症的原因分为原发性和继发性两类。

（一）原发性血脂谱异常症

其发病机制尚未明确，通常认为与脂代谢相关基因缺陷和获得性因素有关。

1. 脂代谢相关基因缺陷　与脂代谢有关的基因发生突变可导致脂蛋白降解酶活性降低，脂蛋白结构或受体缺陷使脂蛋白的清除减少，分解减慢，或脂蛋白的合成增加等。基因缺陷所致

的血脂谱异常症多具有家族聚集性，有明显的遗传倾向，称为家族性血脂谱异常症（familial hypercholesterolemia），其中最为多见的是家族性混合型血脂谱异常症（familial combined hyperlipidemia）。各型原发性血脂谱异常症的基因突变情况见表7-27-1。

表7-27-1 原发性血脂谱异常症的遗传特点

	突变基因	遗传方式	患病率	脂蛋白类型
家族性脂蛋白脂酶缺陷症	脂蛋白脂酶	常染色体隐性	$1/10^6$	Ⅰ、Ⅴ
家族性载脂蛋白CⅡ缺陷症	apo-CⅡ	常染色体隐性	$1/10^6$	Ⅰ、Ⅴ
家族性高胆固醇血症 （杂合子）（少数为Iib） 1/106（纯合子）	LDL受体	常染色体显性	1/500	Iia
家族性载脂蛋白B100缺陷症	apo-B	常染色体显性	1/1000	Ⅱa
家族性异常β脂蛋白血症 （又称Ⅲ型高脂蛋白血症）	apo-E	常染色体隐性 （少数为显性）	1/105	Ⅲ
家族性混合型血脂谱异常症	待定	常染色体显性	1/100	Ⅱa、Ⅱb、Ⅳ （少数为Ⅴ）
家族性高三酰甘油血症	待定	常染色体显性	不详	Ⅳ（少数为Ⅴ）

2. 获得性因素 主要包括高脂肪饮食与高热量饮食、肥胖、增龄和不良生活习惯等。

（二）继发性血脂谱异常症

无论是脂蛋白的产生或由组织排泌入血浆过多，还是清除或从血浆中移去减少，均可导致一种或多种脂蛋白在血浆中过度堆积。

1. 系统性疾病 如糖尿病、甲状腺功能减退症、胆道疾病、肾脏疾病、慢性酒精中毒、糖原贮积症、系统性红斑狼疮、骨髓瘤、急性卟啉病等。

2. 某些药物 如糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、β受体阻滞剂等。

3. 雌激素缺乏等。

【病理】

1. 黄色瘤 血脂谱异常症患者可因过多的脂质沉积在局部组织而形成黄色瘤。通常表现为局限性皮肤隆凸，颜色可为黄色、橘黄色或棕红色，多呈结节、斑块或丘疹等形状，质地柔软。根据瘤的形态与发生部位不同，可分为扁平黄色瘤、掌皱纹黄色瘤、结节性黄色瘤、疹性黄色瘤、结节疹性黄色瘤及肌腱黄色瘤等。各种黄色瘤的病理改变基本相似。真皮内有大量吞噬脂质的巨噬细胞（泡沫细胞），又称为黄色瘤细胞。早期常伴有炎症细胞，晚期可发生成纤维细胞增生。有时可见核呈环状排列的多核巨细胞。冷冻切片用猩红或苏丹红进行染色，可显示泡沫细胞内含有胆固醇和胆固醇酯。

2. 动脉粥样硬化 早期动脉粥样硬化可见泡沫细胞堆积于动脉管壁内。随着病程进展，动脉管壁则形成纤维化斑块，并使管腔缩窄。动脉粥样硬化斑块破裂和斑块破裂后的血栓形成是导致心血管事件的病理基础。

3. 内脏器官脂质沉积 异常增多的脂质沉积在肝脏和脾脏，导致其体积增大，镜下可见大量的泡沫细胞。此外，骨髓中亦可见类泡沫细胞。

【临床表现】 多数患者并无明显症状和异常体征，进行血液生化检验时才被确诊的。典型病例可因脂质在真皮内沉积引起的黄色瘤。脂质在血管内皮沉积可引起的动脉粥样硬化，产生冠心病、脑血管病和周围血管病等；脂毒性可导致糖尿病或糖耐量受损；多数患者同时合并有肥胖、糖尿病、高血压、冠心病等，亦即代谢综合征。少数患者可因乳糜微粒栓子阻塞胰腺的毛细血管导致胰腺炎。

【实验室检查】

1. 血脂检查　诊断主要依靠实验室检查，其中最主要的是测定血浆(清)总 TC 和 TG 的浓度。血浆外观检查可判断血浆中有无乳糜微粒存在。将血浆放置于 4℃ 冰箱中过夜，然后观察血浆的外观；如果见到“奶油样”顶层，表明血浆中乳糜微粒含量较高。依照电泳结果，可将脂蛋白分为乳糜微粒及 α、β、前 β 带等四类脂蛋白，电泳时乳糜微粒滞留在原位，而 α、β、前 β 带分别相当于 HDL、LDL 和 VLDL。

2. 特殊检查　可进行基因 DNA 突变检测，或分析脂蛋白-受体相互作用及脂蛋白脂酶、肝脂酶、胆固醇酯化酶等的活性。原发性血脂谱异常要进行病因诊断，需进行相关基因与 LDL 受体分析、酶活性或其他特殊检查才能确诊。例如，家族性载脂蛋白 B100 缺陷症和Ⅲ型高脂蛋白血症可分别通过 apo-B、apo-E 基因突变分析确诊，家族性脂蛋白脂酶缺陷症需进行肝素注射后的脂蛋白脂酶活性测定才能确诊。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断标准

根据病史、体征和血脂测定可确立诊断。目前我国应用《中国成人血脂异常防治指南》血脂水平分层标准(表 7-27-2)。

表 7-27-2　中国血脂水平分层标准[mmol/L(mg/dl)]

	TC	LDL-C	HDL-C	TG
合适范围	<5.18(200)	<3.37(130)	≥1.04(40)	<1.76(150)
边缘升高	5.18～6.18 (200～239)	3.37～4.13 (130～159)		1.76～2.26 (150～199)
升高	≥6.19(240)	≥4.14(160)	≥1.55(60)	≥2.27(200)
降低			<1.04(40)	

(二) 表型分型

目前仍沿用世界卫生组织(WHO)的分类法，根据各种脂蛋白升高的程度分为 5 型，其中Ⅱ型又分为 2 个亚型，共 6 型，以Ⅱa、Ⅱb 和Ⅳ型最为常见(表 7-27-3)。

表 7-27-3　表型分类

表型	血浆 4℃过夜外观	TC	TG	CM	VLDL	LDL	备　注
Ⅰ	奶油上层，下层浑浊	↑→	↑↑	↑↑	↑↑	↑→	易发胰腺炎
Ⅱa	透明	↑↑	→	→	→	↑↑	易发冠心病
Ⅱb	透明	↑↑	↑↑	→	↑	↑	易发冠心病
Ⅲ	奶油上层，下层浑浊	↑↑	↑↑	↑	↑	↓	易发冠心病
Ⅳ	浑浊	↑→	↑↑	→	↑↑	→	易发冠心病
Ⅴ	奶油上层，下层浑浊	↑	↑↑	↑↑	↑	↓→	易发胰腺炎

临床亦可简单分为高 TC 血症、高 TG 血症、混合性高脂血症、低 HDL-C 血症。

(三) 鉴别诊断

引起 TC 升高的原发因素主要是家族性高 TC 血症和家族性 apoB100 缺陷症，而继发性因素主要有甲减与肾病综合征；引起 TG 升高的原发因素主要是家族性高 TG 血症、脂蛋白脂酶缺陷症、家族性 apoCⅡ缺陷症和特发性高 TG 血症，而继发性因素主要是糖尿病、酒精性高脂血症和雌激素治疗等。常见的继发性血脂谱异常症见于糖尿病、甲减、垂体性矮小症、肢端肥大症、神

经性厌食、脂肪营养不良、肾病综合征、尿毒症、胆道阻塞、系统性红斑狼疮和免疫球蛋白病等。由于这些疾病的临床表现差异明显，故其鉴别并无困难。

【治疗】

（一）治疗原则

由于血脂谱异常症通常没有明显症状，往往通过体检或发生相应的心脑血管疾病、糖尿病或糖耐量受损、胰腺炎等才得以发现，因而及早识别血脂异常并给予早期干预，可防治动脉粥样硬化、减少心脑血管事件、降低糖尿病等代谢综合征的风险，从而降低死亡率。

（二）控制目标

首要目标是降低 LDL-C。根据《中国成人血脂异常防治指南》的标准和血脂谱异常的危险分层（表 7-27-4），确定治疗的个体化目标（表 7-27-5）。一般危险性越大，调脂治疗的要求越严格。

表 7-27-4 血脂异常危险分层[mmol/L(mg/dl)]

危险分层 (200～239)	TC 5.18～6.19 (240) 或 LDL-C 3.37～4.14 (130～159)	TC≥6.19 或 LDL-C≥4.14 (160)
无高血压且其他危险因素数<3	低危	低危
高血压或其他危险因素数≥3	低危	中危
高血压且其他危险因素数≥1	中危	高危
冠心病及其等危症	高危	高危
急性冠脉综合征	极高危	极高危
缺血性心血管病合并糖尿病	极高危	极高危

表 7-27-5 调脂治疗的目标值[mmol/L(mg/dl)]

危险等级	药物治疗开始	治疗目标值
低危	TC≥6.99(270)	TC<6.21(240)
	LDL-C≥4.92(190)	LDL-C<4.14(160)
中危	TC≥6.21(240)	TC<5.2(200)
	LDL-C≥4.14(160)	LDL-C<3.41(130)
高危	TC≥4.14(160)	TC<4.14(160)
	LDL-C≥2.6(100)	LDL-C<2.6(100)
极高危	TC≥4.14(160)	TC<3.1(120)
	LDL-C≥2.07(80)	LDL-C<2.07(80)

其他危险因素包括：年龄（男≥45 岁、女≥55 岁）、吸烟、低 HDL-C、肥胖、早发缺血性心血管病家族史。

低危患者是指 10 年内发生缺血性心血管病危险性<5%；中危患者是指 10 年内发生缺血性心血管病危险性为 5%～10%；高危患者为冠心病或冠心病等危症，10 年内发生缺血性心血管病危险性为 10%～15%；极高危患者是指急性冠脉综合征、或缺血性心血管病合并糖尿病。

（三）治疗性生活方式改变

血脂干预应以治疗性生活方式改变为基础，并应该贯穿治疗全过程。

Notes

1. 治疗性生活方式改变包括饮食调节(减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入)、减轻体重、增加运动、纠正不良生活方式(如戒烟、限酒、限盐)等。

2. 饮食治疗控制饮食可使血浆胆固醇降低 5% ~ 10%,同时有助于减肥,达到或接近标准体重,并使调脂药物发挥出最佳效果。

(四) 药物治疗

根据患者血脂异常的分型、药物调脂机制、药物作用特点等情况选择用药,一般而言,高 TC 血症首选他汀类;高 TG 血症首选贝特类;混合性高脂血症如果以 TC 和 LDL-C 增高为主首选他汀类,以 TG 增高为主首选贝特类。单药效果不佳时,可考虑联合用药。

1. 羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类)　作用机制是通过竞争性抑制内源性 TC 合成限速酶 HMG-CoA 还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,使细胞内 TC 合成减少,从而反馈性刺激细胞膜表面(主要为肝细胞)LDL 受体数量和活性增加、使血清 TC 清除增加、水平降低。还可抑制肝脏合成 apoB-100,从而减少富含 TG AV、脂蛋白的合成和分泌。他汀类药物主要降低血清 TC 和 LDL-C,是降低高 LDL-C 血症的首选药物。此外,还具有抗炎、免疫调节和保护血管内皮细胞功能作用。

常用的他汀类药物包括匹伐他汀(pitavastatin)1 ~ 2mg/d,阿托伐他汀(atorvastatin)10 ~ 80mg/d,普伐他汀(pravastatin)10 ~ 40mg/d,洛伐他汀(lovastatin)10 ~ 80mg/d,辛伐他汀(simvastatin)10 ~ 40mg/d,瑞舒伐他汀(rosuvastatin)5 ~ 20mg/d,氟伐他汀(fluvastatin)20mg ~ 40mg/d。

他汀类药物耐受性好,一般不良反应有口干、腹痛、便秘、流感症状、消化不良、转氨酶升高、肌肉疼痛、血糖轻度升高等。少数患者可出现肌病(包括肌炎和横纹肌溶解)、肾功能减退等,严重者出现肾衰竭。

2. 苯氧芳酸类(贝特类,fibrates)　作用机制是激活过氧化物酶体增殖物激活受体增强脂蛋白脂酶的作用,使血中富含 TG 的乳糜微粒及 LDL 加速降解,降低血中 TG 水平,进而减少血液中小而密的 LDL,并能调控脂蛋白脂酶及载脂蛋白等目标基因的表达而降低 TG 及 LDL-C,升高 HDL-C,同时增加过氧化物酶体增殖物激活受体介导的脂肪酸自外周组织向肝脏转运。是治疗高 TG 血症的首选药物。

常用药物主要有非诺贝特(fenofibrate)普通剂型 100mg tid,微粒化制剂 200mg qd,高生物利用度片剂 160mg qd,缓释剂型 250mg qd;苯扎贝特(bezafibrate)普通剂型 200mg bid 或 tid,缓释剂型 400mg qd;环丙贝特(ciprofibrate)100mg qd;吉非贝齐(gemfibrozil)普通剂型 300 ~ 600mg bid,缓释剂型 900mg qd;氯贝丁酯(clofibrate)250 ~ 500mg tid;益多酯(theofibrate)缓释剂型 500mg qd;依托贝特(etofibrate)普通剂型 300 ~ 600mg tid,缓释剂型 500mg qd 等。

不良反应有食欲减退、恶心和上腹部不适等胃肠道症状,亦可见皮肤瘙痒、荨麻疹、皮疹、脱发、头痛、头晕、失眠、性欲减退等。

3. 胆固醇吸收抑制剂　作用机制是与小肠壁上特异的转运蛋白 NPC1L1 结合,选择性地强效抑制小肠胆固醇和植物甾醇的吸收,与他汀类联合应用可有效降低 LDL-C 水平。适用于不能耐受一线调脂药物的患者。常用药物依折麦布(ezetimibe)10mg/d。

耐受性良好,副作用包括肝功能升高、腹痛、腹泻、食欲缺乏、乏力、头痛等。

4. 胆酸螯合剂　作用机制是阻止肠道对胆酸及 TC 的吸收。同时,它还有促进胆酸和 TC 随粪便排出、促进 TC 降解的作用。只适用于对他汀类药物治疗无效的高 TC 血症的病人。

常用药物包括考来烯胺(cholestyramine)4 ~ 16g/d,tid;考来替泊(colestipol)5 ~ 20g/d,tid;考来维仑(colesevelam)1875mg bid 或 3750mg qd。不良反应包括恶心、腹胀、便秘、脂肪痢、高氯酸血症、脂溶性维生素吸收不良等。

5. 烟酸类　作用机制是使脂肪组织的脂解作用减慢,同时在辅酶 A 的作用下与甘氨酸合成烟尿酸,从而干扰 TC 的合成。因此,烟酸类及其衍生物适用于治疗高 TG 血症及以 TG 升高为

Notes

主的混合性高脂血症。

烟酸类及其衍生物包括烟酸(nicotinic acid)缓释剂375～500mg qn,4周后可增量至1g,最大剂量2g;盐酸戊四醇酯(niceritrol)250mg tid;阿昔莫司(acipimox)250mg bid～tid,尼可莫尔(nicomol)200～400mg tid。不良反应包括血管扩张、腹泻、头晕、乏力、恶心、呕吐、血糖升高、心律失常、肝毒性反应等。

6. ω-3脂肪酸海洋鱼油制剂 ω-3脂肪酸海洋鱼油制剂主要为二十碳戊烯酸(EPA:C20:5 ω-3)和二十二碳己烯酸(DHA,C22:6 ω-3),均为深海鱼油的主要成分。ω-3脂肪酸海洋鱼油制剂中的EPA+DHA含量应大于85%,否则无临床调脂作用,用量为2～4g/d。

7. 其他类药物 普罗布考(probucol)通过掺入到脂蛋白颗粒中,影响脂蛋白代谢,从而产生调脂作用。主要应用于高TC血症患者。500mg bid。不良反应包括胃肠道反应、头晕、肝功或肾功异常、尿酸升高等。

苯氟雷司(benfluorex)起始剂量150mg qd,每周增加150mg,直至150mg tid。不良反应包括胃肠道反应、乏力、倦怠等。

抗肥胖药物奥利司他(orlistat)、利莫那班(rimonabant)可降低小而密LDL-C(sLDL-C)水平。

为了确保药物调脂治疗的有效性和安全性,应每隔1～3个月复查血脂,并根据血脂水平适当调整调脂药物的种类和剂量;定期复查肝肾功能、肌酸磷酸激酶、血糖、血尿酸及心电图等。

(五)其他治疗

对于难治性高TC血症者或对调脂药物过敏者,可以进行血液净化治疗。对血脂谱异常症并有重度肥胖者,可进行回肠末端部分切除术、门-腔静脉分流吻合术、胃搭桥术(Roux-en-Y gastric bypass)或胃成形术(gastroplasty)。

(李 强)

推荐阅读文献

1. Vásquez-Kunze S, Málaga G. New guidelines for high blood pressure and dyslipidemia: beyond the controversy, are they reliable guides? Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014,31(1):143-150
2. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. JAMA. 2014,311(14):1406-1415
3. Canalizo-Miranda E, Favela-Pérez EA, Salas-Anaya JA, et al. Clinical practice guideline Diagnosis and treatment of dyslipidemia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013,51(6):700-709
4. Masana L, Ibarretxe D, Heras M, et al. Substituting non-HDL cholesterol with LDL as a guide for lipid-lowering therapy increases the number of patients with indication for therapy. Atherosclerosis. 2013,226(2):471-475
5. Klop B, Wouter Jukema J, Rabelink TJ, et al. A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: the etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy. Panminerva Med. 2012,54(2):91-103
6. 中华医学会内分泌学分会(执笔人李强). 中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(9):700-703

Notes

第二十八章　骨质疏松症

要点：

1. 骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种以骨量减少和骨微结构破坏为特征，导致骨强度下降，脆性增加和易于骨折的代谢性骨病综合征；可分为原发性和继发性两类。

2. 骨质疏松症的诊断，应根据双能X线吸收测定法(DXA)测定的骨密度(BMD)结果确定是骨量低下、骨质疏松或严重骨质疏松，如发生脆性骨折临床上即可直接诊断骨质疏松症。然后再进行原发性或继发性骨质疏松症的鉴别诊断。

3. 抗骨质疏松症药物治疗时机为：对于明确诊断骨质疏松症(脆性骨折或DXA测骨密度T值≤-2.5)、或骨量减少并存在一项以上骨质疏松危险因素者需要考虑药物治疗；对于无骨密度测量条件者，可结合骨质疏松及其骨折风险评估工具(如FRAX)所评估的5~10年骨折风险等因素综合判断是否药物干预。

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种以骨量减少和骨微结构破坏为特征，导致骨强度下降，脆性增加和易于骨折的代谢性骨病综合征；可分为原发性和继发性两类，原发性骨质疏松症(primary osteoporosis)又可分为绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis，Ⅰ型)、老年性骨质疏松症(senile OP，Ⅱ型)和特发性骨质疏松症(包括青少年型)三型。绝经后骨质疏松症一般发生在妇女绝经后5~10年内；老年性骨质疏松症一般指老人70岁后发生的骨质疏松；特发性骨质疏松主要发生在青少年，病因尚不明。继发性骨质疏松症指由任何影响骨代谢的疾病或药物所致的骨质疏松症。随着人口老龄化和人均寿命的延长，骨质疏松的发病率逐年升高。

【病因与危险因素】 骨强度(bone strength)包括骨质量(bone quality)和骨矿密度(bone mineral density，BMD)两个方面。一般来说，BMD下降伴随着骨微结构的紊乱和破坏，当骨丢失(bone loss)达到一定程度时，骨质量显著下降，骨小梁变细、弯曲，错位甚至断裂。有的被全部吸收形成空洞和孔隙，骨小梁数目减少；骨皮质变薄，脆性增加，直至发生脆性骨折。骨质疏松时，骨质中的有机质与矿物质均丢失，两者比例仍基本正常。

骨质疏松的发病机制未明，多方面因素导致了骨质疏松的发生，包括：①不能获得合适的峰值骨量(peak bone mass，PBM)及骨强度，主要由遗传因素决定，环境因素包括营养、生活方式等也有影响；②骨吸收增加导致的骨丢失加速，主要由雌激素缺乏、钙和维生素D缺乏、继发性甲状旁腺功能亢进症及某些细胞因子等引起；③骨重建过程中骨形成不足，由于细胞更新缺陷、生长因子降低、某些细胞因子等引起任何原因所致的峰值骨量下降、骨吸收增加和(或)骨形成不足都可引起骨量降低和骨脆性增加。

(一) 峰值骨量不足

青春发育期是人体骨量增加最快的时期，故青春发育延迟或此期的骨骼发育和成熟障碍可致PBM降低，成年后发生骨质疏松的危险性增加，发病年龄提前。大约85%的个体PBM变异是由遗传因素决定的，但具体的主效基因不明。影响PBM的后天因素有营养、骨代谢调节激素(雌激素、维生素D)、生活方式和全身性疾病等。

（二）骨吸收增加

骨吸收主要由破骨细胞介导，但个体的骨代谢转换率亦主要由遗传因素决定。导致骨吸收增强的主要因素是雌激素缺乏和甲状旁腺素（PTH）分泌增多。骨形成所需要的时间远远长于骨吸收，所以骨吸收增加的直接后果是骨量下降、骨脆性增加和骨强度降低。

1. 雌激素缺乏　为绝经后骨质疏松的主要病因。女性绝经后因雌激素缺乏，数年内可丢失骨总量的20%～25%。绝经时间越早，骨丢失越多。雌激素缺乏亦是男性骨质疏松的致病因素之一。

2. PTH相对增多　随着增龄，肠钙吸收减少，肾脏1,25-(OH)$_2$D$_3$生成下降，PTH相对增多促进骨吸收。

3. 其他因素很多　可能包括护骨素（osteoprotegerin，OPG）、受体结合核因子-核因子/κB受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor κB/receptor activator of nuclear factor κB ligand，RANK/RANKL）和许多细胞因子等，但引起骨吸收增加的机制未明。其中OPG/RANK/RANKL系统在破骨细胞的分化及活化中发挥关键作用。

（三）骨形成减少

1. 营养因素　钙是骨矿物质中最主要的矿物质，钙不足必然影响骨矿化。在骨的生长发育期和钙需要量增加时（妊娠、哺乳等），摄入不足或老年人钙的肠吸收功能下降都可诱发骨质疏松。

2. 生活方式和生活环境　足够的体力活动有助于提高PBM，减少骨丢失。成骨细胞和骨细胞具有接受应力、负重等力学机械刺激的接受体，故成年后的体力活动是刺激骨形成的基本方式，而活动过少易于发生骨丢失。此外，吸烟、酗酒、高盐饮食、大量饮用咖啡、维生素D摄入不足和光照减少等均为骨质疏松的危险因素。长期卧床和失重（如太空宇航员）也常导致骨丢失。

【临床表现】　许多患者早期常无明显症状，而在发生脆性骨折后进行X线或骨密度检查才发现骨质疏松。典型临床表现包括骨痛、骨畸形和发生脆性骨折。

（一）骨痛

较重患者常诉腰背疼痛或全身骨痛。骨痛通常为弥漫性，无固定部位，检查不能发现压痛区（点）。常于劳累或活动后加重，负重能力下降或不能负重，严重时出现活动受限。四肢骨折或髋部骨折时肢体活动明显受限，局部疼痛加重，有畸形或骨折阳性体征。

（二）骨畸形

骨质疏松患者可出现身材变矮、驼背等脊柱畸形和伸展受限，胸椎压缩性骨折可导致胸廓畸形，可出现胸闷、气短、呼吸困难等表现，心排出量、肺活量、肺最大换气量下降，易并发上呼吸道和肺部感染。腰椎压缩性骨折可能改变腹部解剖结构，导致便秘、腹痛、腹胀、食欲减低和过早饱胀感等。

（三）骨折

常因轻微活动（弯腰、负重、挤压或摔倒后）诱发或为自发性，称为脆性骨折，又称低能量性或非暴力性骨折。多发部位为胸腰椎、髋部和前臂（桡、尺骨远端和肱骨近端），其他部位亦可发生，如肋骨、肱骨甚至锁骨和胸骨等。骨折发生后出现局部剧痛，卧床而取被动体位。髋部骨折以老年性骨质疏松患者多见，骨折部位多在股骨颈部（股骨颈骨折），预后不良，如患者长期卧床，又加重骨丢失，并常因并发感染或慢性衰竭而死亡。幸存者伴活动受限，生活自理能力明显下降或丧失。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

详细的病史和查体是临床诊断的基本依据。临床上，凡存在骨质疏松家族史、脆性骨折史、消瘦、闭经、早绝经、慢性疾病、长期营养不良、长期卧床或长期服用影响骨代谢药物者均要想到

Notes

本症可能。一般根据双能 X 线吸收测定法(dual-energy X-ray absorptiometry,DXA)测定的 BMD 结果确定是骨量低下(低于同性别 PBM 的 1SD 以上但小于 2.5SD,-1<T 值<-2.5)、骨质疏松(低于 PBM 的 2.5SD 以上,T≤-2.5)或严重骨质疏松(骨质疏松伴一处或多处脆性骨折;如发生脆性骨折临床上即可诊断骨质疏松症。然后再进行原发性或继发性骨质疏松症的鉴别诊断。

对可疑为骨质疏松者应作 BMD 测量。BMD 的测量方法很多,其中以 DXA 最常用。

(二) 骨代谢转换率评价

在多数情况下,绝经后骨质疏松早期为高转换型,而老年性骨质疏松多为正常转换型或低转换型。常用的骨形成指标有血清总碱性磷酸酶(total alkaline phosphatase,TALP)、骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BLP)和Ⅰ型前胶原 N-末端前肽(procollagen type Ⅰ N propeptide,PINP);骨吸收指标有尿钙、尿吡啶啉(pyridinoline,Pyr)、脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline,D-Pyr)、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase,TRAP)、Ⅰ型胶原交联 N-末端肽(collagen type Ⅰ cross-linked N-telopeptide,NTX)和Ⅰ型胶原交联 C-末端肽(collagen type Ⅰ cross-linked C-telopeptide,CTX)等。目前国际骨质疏松基金会推荐 PINP 和血清 CTX 作为敏感性相对较好的两个骨转换生化标志物。骨吸收指标和骨形成指标明显升高提示骨代谢转换率增高。

(三) 骨折风险评价

WHO 骨折风险评估工具(fracture risk assessment tool,FRAX)是根据股骨颈 BMD 和骨折风险因子,通过大样本循证医学原始数据建立的骨折风险评价软件。该软件需要录入患者的性别、年龄、身高、体重和 WHO 提出的 7 个骨折风险因子(既往脆性骨折史、父母髋部骨折史、吸烟、长期服用糖皮质激素类药物、风湿性关节炎史、其他继发性骨质疏松因素和饮酒)。无论是否有 BMD 结果,FRAX 均可预测 10 年的骨折风险。

(四) 鉴别诊断

在诊断原发性骨质疏松症之前必须排除各种继发性骨质疏松。需要鉴别的疾病包括:

1. **内分泌疾病**　皮质醇增多症,性腺功能减退,甲状旁腺功能亢进症,甲状腺功能亢进症,1 型糖尿病等,一般有相应的临床症状和体征,并可通过相应的激素检查、功能试验等明确。如甲旁亢患者的典型骨骼改变主要为纤维囊性骨炎,但早期可仅表现为低骨量或骨质疏松,测定血 PTH、钙、磷和 ALP 可予鉴别。

2. **风湿性疾病**　类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,强直性脊柱炎,血清阴性脊柱关节病等,可通过检测相关的免疫学指标和自身抗体明确。

3. **恶性肿瘤和血液系统疾病**　多发性骨髓瘤,白血病,肿瘤骨转移等,部分患者以多发椎体骨折为首发症状。可通过血尿免疫固定电泳、血液学检查、骨扫描等影像检查鉴别。

4. **药物**　长期超生理剂量糖皮质激素,甲状腺激素过量,抗癫痫药物,锂、铝中毒,细胞毒或免疫抑制剂(环孢素 A、他克莫司),肝素,引起性腺功能低下的药物(芳香化酶抑制剂、促性腺激素释放激素类似物)等。

5. **胃肠疾病**　慢性肝病(尤其是原发性胆汁性肝硬化),炎性肠病(尤其是克罗恩病),胃大部切除术等。

6. **肾脏疾病**　各种病因导致肾功能不全或衰竭。

7. **遗传性疾病**　成骨不全,马方综合征,血色病,高胱氨酸尿症,卟啉病等。

8. **其他**　任何原因维生素 D 不足,酗酒,神经性厌食、营养不良,长期卧床,妊娠及哺乳,慢性阻塞性肺疾病,脑血管意外,器官移植,淀粉样变,多发性硬化,获得性免疫缺陷综合征等。

有时原发性与继发性骨质疏松也可同时或先后发生。

【预防与治疗】

(一) 基础措施

加强卫生宣教和实施有效预防方案。高危人群的预防应在达到 PBM 前开始,以争取获得较

Notes

理想的峰值骨量。其中运动、保证充足的钙剂摄入较为有效。成年后的预防主要针对延缓骨丢失速率和骨折进行，避免骨折的危险因素可明显降低骨折发生率。

1. 运动 可增加和保持骨量，并可使老年人的应变能力增强，降低骨折风险。运动的类型、方式和量应根据患者的具体情况而定。

2. 钙剂 应补充适量钙剂，我国营养学会制定成人每日元素钙摄入推荐量为800mg，绝经后妇女和老年人每日元素钙推荐量为1000mg。除有目的地增加饮食钙含量外，尚可补充碳酸钙、葡萄糖酸钙、枸橼酸钙等制剂。

3. 维生素D 成年人如缺乏阳光照射，每天摄入维生素D 5μg(200IU)即可满足基本生理需要，但预防骨质疏松则宜增加用量，老年人因缺乏日照以及摄入和吸收障碍常有维生素D缺乏，推荐剂量为每天10～20μg(400～800IU)，冬季缺光照时，应至少日补充1000IU。一般在补充适量钙剂同时补充维生素D。

4. 其他 主要包括预防跌倒、戒除烟酒、停用致骨丢失药物及进食富含钙镁与异黄酮类(如豆制品)食物等。

(二) 对症治疗

有疼痛者可给予适量非甾体类镇痛剂。骨畸形者应局部固定或采用其他矫形措施防止畸形加剧。骨折者应给予牵引、固定、复位或手术治疗，同时尽早辅以物理疗法和康复治疗，努力恢复运动功能。骨折患者要尽量避免长期卧床、多活动，必要时由医护人员给予被动运动，以减少制动或废用所致的骨丢失。

(三) 抗骨质疏松药物治疗

绝大多数指南建议对于明确诊断骨质疏松症(脆性骨折或DXA测骨密度T值≤-2.5)、或骨量减少并存在一项以上骨质疏松危险因素者需要考虑药物治疗；对于无骨密度测量条件者，可结合骨质疏松及其骨折风险评估工具(如FRAX)所评估的5～10年骨折风险、花费-效益比等因素综合判断是否药物干预。抗骨质疏松药物种类较多，主要作用机制有以抑制骨吸收为主(如双膦酸盐、雌激素、选择性雌激素受体调节剂、降钙素等)，也有促进骨形成为主(如PTH)，也有一些药物具有多重机制(如维生素K_2、锶盐、活性维生素D)。

1. 双膦酸盐类(bisphosphonates) 双膦酸盐与焦磷酸盐结构类似，与骨基质中羟磷灰石有高亲和力的结合，特异性结合到骨转换活跃的骨表面上，选择性地抑制破骨细胞的功能，通过促进破骨细胞凋亡等途径减少破骨细胞数量，从而抑制骨吸收，降低骨折发生率。可用于治疗原发性和继发性骨质疏松。该类药物目前常用的制剂和用量是：

1) 阿仑膦酸钠(alendronate，fosamax)：常用量为10mg/d，或70mg/周，还有阿仑膦酸钠70mg+维生素D_3 2800IU的复合片剂，每周一次。空腹服药，用200～300ml白开水送服，服药后30分钟内不要平卧，应保持直立体位(站立或坐立)，服药30分钟后才可进食。

2) 唑来膦酸(zoledronic acid)：为静脉注射剂，5mg，1次/年，静脉滴注15分钟以上，肾脏肌酐清除率<35ml/分钟者不用。

3) 利塞膦酸盐(risedronate)：为口服片剂，5mg，1次/日，或35mg，1/周，用法同阿仑膦酸钠。

4) 伊班膦酸钠(ibandronate)：为静脉注射剂，2mg，每3月一次，静脉滴注2小时以上，肾脏肌酐清除率<35ml/分钟者不用。

应用双膦酸盐类药物的注意事项：①口服双膦酸盐消化道吸收率极低，少数患者可能发生轻度胃肠道反应，包括上腹疼痛、反酸等食管炎和胃溃疡症状。故除严格按服药说明服用外，有活动性胃及十二指肠溃疡、反流性食道炎者慎用，消化道反应较重时可改用静脉制剂；②下颌骨坏死：双膦酸盐相关的下颌骨坏死发生率极低，为罕见不良事件，绝大多数发生于恶性肿瘤患者应用大剂量双膦酸盐静脉制剂以后，以及存在严重口腔健康问题的患者，如严重牙周病或多次牙科手术等。因此在双膦酸盐治疗过程中不建议进行介入性口腔治疗，也不建议给有严重口腔

疾病或需要接受牙科手术的患者应用双膦酸盐。

2. **降钙素(calcitonin)**　降钙素能直接作用于破骨细胞表面的降钙素受体,抑制其生物活性和减少破骨细胞的数量,从而阻止骨量丢失并增加骨量。降钙素类药物的另一突出特点是能明显缓解骨痛,对骨质疏松性骨折或骨骼变形所致的慢性疼痛以及骨肿瘤等疾病引起的骨痛均有效,因而更适合有疼痛症状的骨质疏松症患者。目前应用于临床的降钙素类制剂有2种:鲑鱼降钙素和鳗鱼降钙素类似物。①鲑鱼降钙素有鼻喷剂和注射剂二种。鲑鱼降钙素鼻喷剂应用剂量为200IU/日;鲑鱼降钙素注射剂一般应用剂量为50IU/次,皮下或肌肉注射,根据病情每周2~7次。随机双盲对照临床试验显示每日200U鲑鱼降钙素鼻喷剂降低发生椎体及非椎体骨折的风险。②鳗鱼降钙素为注射制剂,用量20U/周,肌肉注射。

2012年7月欧洲人用药品委员会(CHMP)调查表明,由于鲑鱼降钙素鼻喷剂长期治疗骨质疏松症患者获益未显著高于风险,因此CHMP宣布鼻喷剂撤出欧洲市场,保留了鲑鱼降钙素注射或输注剂型以下适应证:

(1) 预防急性制动引起的急性骨丢失,如近期骨质疏松骨折的患者,建议治疗时间为2周,最长疗程4周。

(2) 治疗Paget's骨病,降钙素应限于对替代疗法无效或不适合其他治疗的二线使用,除特殊情况可延长至6个月外,正常情况下治疗时长不应超过3个月。

(3) 肿瘤引起的高钙血症。

目前尚无鳗鱼降钙素与肿瘤风险相关的报道,仍可用于骨质疏松症患者的长期治疗。

此类药物不良反应包括少数患者有面部潮红、恶心等不良反应,偶有过敏现象,可按照药品说明书的要求确定是否做过敏试验。

3. **雌激素类(estrogen)**　单核细胞谱系及成骨细胞均有雌激素受体的表达,雌激素可直接抑制破骨细胞活性,也可作用于成骨细胞通过旁分泌方式间接抑制骨吸收。

临床研究已证明激素疗法(HT),包括雌激素补充疗法(ET)和雌、孕激素补充疗法(EPT)能阻止骨丢失,降低骨质疏松性椎体、非椎体骨折的发生风险,是防治绝经后骨质疏松的有效措施。在各国指南中均被明确列入预防和治疗绝经妇女骨质疏松药物。适应证:60岁以前的围绝经和绝经后妇女,特别是有绝经期症状及有泌尿生殖道萎缩症状的妇女。有口服、经皮和阴道用药多种制剂。药物有结合雌激素、雌二醇、替勃龙等。一般用17β-雌二醇,或戊酸雌二醇1~2mg/d,炔雌醇10~20μg/d;利维爱(livial)1.25~2.5mg/d;雌二醇皮贴剂0.05~0.1mg/d;雌二醇凝胶2.5g/d(含E2 60mg/100g,1.5g/2.5g)。近年推出的鼻喷雌激素制剂(aerodiol)具有药物用量低、疗效确切等优点。

激素治疗的方案、剂量、制剂选择及治疗期限等应根据患者情况个体化选择。禁忌证:雌激素依赖性肿瘤(乳腺癌、子宫内膜癌)、血栓性疾病、不明原因阴道出血及活动性肝病和结缔组织病为绝对禁忌证。子宫肌瘤、子宫内膜异位症、有乳腺癌家族史、胆囊疾病和垂体催乳素瘤者慎用。应严格掌握实施激素治疗的适应证和禁忌证,绝经早期开始用(60岁以前),使用最低有效剂量,规范进行定期(每年)安全性检测,重点是乳腺和子宫。

4. **PTH**　PTH间歇性小剂量应用可促进骨形成,增加骨量。外源性PTH直接作用于成骨细胞,用药早期的生化及组织学改变均提示新骨形成,随后骨转换增加,但骨形成仍然超过骨吸收。PTH刺激IGF-1和胶原合成,通过促进复制增加成骨细胞数量,促进成骨细胞的募集和抑制其凋亡。PTH可在增加骨量的同时恢复骨的微结构。PTH对老年性骨质疏松、雌激素缺乏的年轻妇女、男性骨质疏松和糖皮质激素所致的骨质疏松均有效。目前临床上使用人重组PTH 1-34(rhPTH 1-34),用法为20μg/d,皮下注射。用药期间应监测血尿钙水平,防止高钙血症及高尿钙症的发生。治疗时间不宜超过2年。有动物研究报告,rhPTH(1-34)可能增加成骨肉瘤的风险,因此对于合并Paget's骨病、骨骼疾病放射治疗史、肿瘤骨转移及合并高钙血症的患者,应避免

Notes

使用。

5. 选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERM) 选择性地作用于雌激素的靶器官,与不同形式的雌激素受体结合后,发生不同的生物效应,在骨骼上与雌激素受体结合,表现出类雌激素的活性,抑制骨吸收,而在乳腺和子宫上则表现为抗雌激素的活性,因而不刺激乳腺和子宫。临床试验表明雷洛昔芬(Raloxifene)可降低骨转换至女性绝经前水平,阻止骨丢失,增加骨密度,降低发生椎体骨折的风险。降低雌激素受体阳性浸润性乳腺癌的发生率。雷洛昔芬用法为60mg,每日一片,口服。少数患者服药期间会出现潮热和下肢痉挛症状,潮热症状严重的围绝经期妇女暂时不宜用。国外研究报告该药轻度增加静脉栓塞的危险性,国内尚未发现类似报道。故有静脉栓塞病史及有血栓倾向者如长期卧床和久坐期间禁用。

6. 锶盐(strontium) 具有抑制骨吸收、促进骨形成的双重作用。但是,最近研究发现锶盐可能会带来心血管事件增加的风险,故禁忌证增加为:缺血性心脏病、外周动脉疾病、脑血管疾病、高血压控制不佳者。应基于个体化的全面风险评估决定是否给予患者雷奈酸锶治疗。具有高静脉血栓(VTE)风险的患者,包括既往有 VTE 病史的患者,应慎用雷奈酸锶。

7. 狄诺塞麦(denosumab) 是新型的骨吸收抑制剂,为人类 RANKL 的单克隆抗体,RANKL 在破骨细胞成熟分化、发挥活性、存活中具有重要作用。狄诺塞麦通过与 RANKL 结合,可抑制破骨细胞分化并减少其存活。用法为 60mg,皮下注射,每 6 月 1 次。狄诺塞麦与双膦酸盐相比有自己独特的特点:①可逆性,狄诺塞麦特异作用于 RANKL;②每年只需皮下注射 2 次,无明显胃肠道反应,提高了患者的依从性;③因为不经肾脏代谢,所以可以潜在地应用于有肾功能损害的患者。其严重不良反应包括低钙血症、感染和皮肤反应(如皮炎、皮疹和湿疹)。

8. 其他药物 维生素 K_2 及活性维生素 D 制剂如骨化三醇或阿尔法骨化醇也是国内指南推荐的抗骨质疏松药物。噻嗪类利尿剂可抑制骨吸收,主要适合于尿钙排泄增多患者;睾酮类药物可增加骨量和肌量,主要适用于男性骨质疏松的辅助治疗。GH 和 IGF-1、促合成类固醇类药物、他汀类药物的治疗意义有待进一步观察。另外,还有一些新的抗骨质疏松药物,如组织蛋白酶 K(cathepsin K)抑制剂(骨吸收抑制剂)、骨硬化蛋白抗体(新的骨形成促进剂)、新型的选择性雌激素受体调节剂等正在进行临床研究。

(四)骨质疏松性骨折的治疗

复位、固定、功能锻炼和抗骨质疏松治疗是治疗骨质疏松性骨折的基本原则。脊柱是骨质疏松性骨折中最为常见的部位,有手术和非手术两种治疗方法,应根据病情合理选择;髋部骨折包括股骨颈骨折和股骨转子间骨折等,除治疗骨折本身外,还应针对并发症和伴随疾病进行处理;桡、尺骨远端骨折治疗方法一般采用手法复位,可用夹板或石膏固定,或外固定器固定。对于少数不稳定骨折可考虑手术处理。骨质疏松患者骨科围手术期应进行积极的抗骨质疏松治疗和支持治疗,以提高手术成功率,改善预后。

(邢小平)

推荐阅读文献

1. Papandreou D, Malindretos P, Karabouta Z, et al. Possible Health Implications and Low Vitamin D Status during Childhood and Adolescence: An Updated Mini Review. Int J Endocrinol, 2010
2. 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年),中华骨质疏松和骨矿盐杂志,2011,14(1):2-16
3. Finkels JS. 骨质疏松/Lee Goldman, Dennis Ausiello. 西塞尔内科学. 第 22 版. 王贤才,译. 西安:世界图书出版西安公司,2009:2357-2365
4. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill. ,2012, Chapter 354
5. Miller PD, Papapoulos SE. Osteoporosis. In: Rosen CJ. eds. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 8th edition. A John Wiley & Sons, Inc. , Publication, 2013:343-534

第二十九章　高尿酸血症

要点：

1. 高尿酸血症是嘌呤代谢障碍所致的慢性代谢性疾病。临床上可分为原发性和继发性两类。

2. 在正常嘌呤饮食状态下非同日两次空腹血尿酸水平，男性>420μmol/L（7mg/dl），女性>357μmol/L（6mg/dl）即可诊断HUA。

3. Cua/Ccr比值>10%为尿酸生成过多型，<5%为尿酸排泄不良型，5%～10%之间为混合型。

4. 防治目的：①控制HUA，预防尿酸盐沉积；②防治HUA相关的代谢性和心血管危险因素；③防治尿酸结石形成和肾功能损害。治疗措施包括治疗性生活方式改变、增加尿酸排泄、抑制尿酸合成、促进尿酸分解，同时避免应用使血尿酸升高的药物，并积极治疗与血尿酸升高相关的代谢性危险因素。

高尿酸血症（hyperuricemia，HUA）是嘌呤代谢障碍所致的慢性代谢性疾病。临床上可分为原发性和继发性两类，原发性多由先天性嘌呤代谢异常所致，常伴有肥胖、2型糖尿病、脂质异常血症、高血压、动脉硬化和冠心病等，临床上称为代谢综合征；继发性多由某些系统性疾病或药物所致。HUA是代谢综合征、2型糖尿病、心血管疾病发生发展的独立危险因素；约有5%～12%的HUA患者最终才会发展成为痛风（gout），出现反复发作的痛风性急性关节炎、间质性肾炎和痛风石形成，严重者伴关节畸形或尿酸性尿路结石。

HUA的流行总体呈现逐年升高的趋势，男性高于女性，且有一定的地区差异，南方和沿海经济发达地区较同期国内其他地区患病率高，可能与该地区人们摄入较多含嘌呤高的海产品、动物内脏、肉类食品以及大量饮用啤酒等因素有关。

【病因与发病机制】 尿酸是人体嘌呤代谢的产物。人体嘌呤来源有两种，内源性为自身合成或核酸降解（大约600mg/d），约占体内总尿酸量的80%；外源性为摄入嘌呤饮食（大约100mg/d），约占体内总尿酸量的20%。正常状态下，体内尿酸池为1200mg，每天产生尿酸约750mg，排出约800～1000mg，30%从肠道和胆道排泄，70%经肾脏排泄。肾脏是尿酸排泄的重要器官，如果肾肌酐清除率减少5%～25%，就可导致HUA。正常情况下，人体每天尿酸的产生和排泄基本上保持动态平衡，凡是影响血尿酸生成和（或）排泄的因素均可以导致血尿酸水平增加。

（一）原发性HUA

1. 尿酸排泄减少　80%～90%的HUA具有尿酸排泄障碍，包括：①肾小管分泌减少，最为重要；②肾小球滤过减少；③肾小管重吸收增多；④尿酸盐结晶沉淀。

2. 尿酸生成增多　由先天性嘌呤代谢障碍引起，①尿酸酶基因失活，是人类罹患HUA的主要原因；②尿酸合成过程中关键酶的基因缺陷，如次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HGPRT）、磷酸核糖焦磷酸合酶（PRS）、G6PC、SLC37A4、AGL、PYGM、PFKM、CPT2、AMPD1、ACADS、ALDOB

等;③尿酸转运关键离子通道的基因缺陷:如 UMOD、SLC22A6、SLC22A8、SLC17A1、ABCC4、ABCG2、SLC12A9、SLC22A11、SLC22A12、GLUT9、SLC22A13 等。

(二) 继发性 HUA

主要病因有:①某些遗传性疾病,如Ⅰ型糖原累积病、Lesch-Nyhan 综合征;②某些血液病,如白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤及恶性肿瘤化疗或放疗后,因尿酸生成过多致 HUA;③慢性肾病,因肾小管分泌尿酸减少而使尿酸增高;④某些药物如呋塞米、依他尼酸、吡嗪酰胺、阿司匹林等均能抑制尿酸排泄而导致 HUA。

【临床表现】 多见于中、老年人,男性占 95%,女性多于绝经期后发病,常有家族遗传史。高尿酸血症患者仅有血尿酸波动性或持续性增高。从血尿酸增高至关节炎症状出现可长达数年至数十年。仅有血尿酸增高而不出现症状者,称为无症状性 HUA。较多患者伴有肥胖、2 型糖尿病、脂质异常血症、高血压、动脉硬化和冠心病等。约有 5% ~12% 的 HUA 患者最终才会发展成为痛风(gout),出现反复发作的痛风性急性关节炎、间质性肾炎和痛风石形成,严重者伴关节畸形或尿酸性尿路结石。

【诊断与分型诊断】

(一) 诊断依据

HUA 的诊断标准定义为正常嘌呤饮食状态下非同日两次空腹血尿酸水平,男性>420μmol/L(7mg/dl),女性>357μmol/L(6mg/dl)。

(二) 分型诊断

有助于发现 HUA 的病因。通常让 HUA 患者低嘌呤饮食 5d 后,留取 24h 尿检测尿尿酸水平,计算尿酸排泄、尿酸清除率(Cua,尿尿酸每分钟尿量/血尿酸)。①尿酸排泄不良型:尿酸排泄少于 0.48mg/(kg·h),尿酸清除率<6.2ml/min。②尿酸生成过多型:尿酸排泄大于 0.51mg/(kg·h),尿酸清除率≥6.2ml/min。③混合型:尿酸排泄超过 0.51mg/(kg·h),尿酸清除率<6.2ml/min。考虑到肾功能对尿酸排泄的影响,可以用肌酐清除率(Ccr)校正,根据 Cua/Ccr 比值对 HUA 进行分型:>10% 为尿酸生成过多型,<5% 为尿酸排泄不良型,5% ~10% 之间为混合型。HUA 中因尿酸生成增多所致者仅占 10% 左右,绝大多数均由尿酸排泄减少引起。

【治疗】 防治目的:①控制 HUA,预防尿酸盐沉积;②防治 HUA 相关的代谢性和心血管危险因素;③防治尿酸结石形成和肾功能损害。

(一) 治疗性生活方式改变

生活方式改变是治疗 HUA 的核心,包括健康饮食、戒烟、戒酒、坚持运动和控制体重。已有 HUA、痛风、有代谢性心血管疾病危险因素及中老年人群,饮食应以低嘌呤食物为主(如各种谷类制品、水果、蔬菜、牛奶、奶制品、鸡蛋),严格控制嘌呤含量高的食物(主要包括动物内脏、沙丁鱼、凤尾鱼、浓肉汤、啤酒,其次为海味、肉类、豆类等)。蛋白质摄入量限制在每日每千克标准体重 1g 左右,避免诱发因素。鼓励多饮水,使每日尿量在 2000ml 以上。

尿酸在酸性血液中不容易溶解,当 pH 值为 5.0 时,每升尿液只能溶解尿酸 80 ~120mg;而 pH 值为 6.0 时,约溶解尿酸 220mg;pH 值为 6.2 ~6.8 时,其溶解度最高达 100%,可防止尿酸盐在体内的沉积形成结石。当尿 pH 值小于 6.0 时,需碱化尿液,可服用碳酸氢钠,一般每次 0.5 ~1.0g(1 ~2 片),一日 3 次服用。在服用过程中要复查尿液 pH 值,将尿 pH 值维持在6.2 ~6.8 最为合适,有利于尿酸盐结晶溶解和从尿液排出,尿 pH 值超过 7.0 易形成草酸钙及其他类结石的形成。不可剂量过大及长期应用,以防代谢性碱中毒的发生。高血压患者服用碳酸氢钠可使血压升高,应谨慎使用。某些中草药如金钱草、青皮、陈皮等泡水代饮也有碱化尿液的作用。

(二) 无症状 HUA 的治疗

尽管只有 5% ~12% 的高尿酸血症患者最终才发展成为痛风,但是 HUA 与许多传统的心血管危险因素包括老年、男性、高血压、糖尿病、高甘油三酯血症、肥胖、胰岛素抵抗等相关联,许多

流行病学研究已经证实血尿酸是心血管事件的独立危险因素和冠心病死亡的独立危险因素，高尿酸血症还可增加新发肾脏疾病风险并损害肾功能，因此应重视 HUA 的检出与诊断，并积极予以治疗。

无症状 HUA 合并心血管危险因素或心血管疾病时（包括高血压、糖耐量异常或糖尿病、高脂血症、冠心病、脑卒中、心力衰竭或肾功能异常），血尿酸值>8mg/dl 给予药物治疗；无心血管危险因素或心血管疾病的 HUA，血尿酸值>9mg/dl 给予药物治疗。鉴于 HUA 中因尿酸生成增多所致者仅占 10% 左右，绝大多数均由尿酸排泄减少引起，因此临床上应根据 HUA 的分型选择相应的药物进行治疗。

HUA 治疗目标值：降尿酸治疗的目标是促进晶体溶解和防止晶体形成，需要使血尿酸水平低于尿酸单钠的饱和点，因此，血尿酸应<357μmol/L（6mg/dl）。

1. **增加尿酸排泄的药物**　此类药物的作用机制是抑制肾近曲小管细胞顶侧刷状缘尿酸转运蛋白（U1），即抑制肾小管对尿酸的重吸收，增加尿尿酸排泄，从而降低血尿酸浓度。适用于肾功能正常，每日尿尿酸排泄不多的患者。常用药物有苯溴马隆（benzbromarone）、丙磺舒（probenecid）、磺吡酮（sulfinpyrazone）、RDEA594（lesinurad）等。

苯溴马隆是强效的促尿酸排泄药，成人起始剂量 25～50mg/d，早餐后服用，1～3 周后根据血尿酸水平调整剂量至 50～100mg/d。肾功能不全时（Ccr<60ml/min）剂量调整为 50mg/d。丙磺舒每次口服 0.25g，bid，一周后可增至每次 0.5～1g，bid。磺吡酮每次口服 50mg，bid，剂量可递增至每日 400～800mg，时间可用至 1 周，维持量为每次 100～400mg，bid。丙磺舒、磺吡酮只能用于肾功能正常的 HUA 患者。RDEA594（lesinurad）200～400mg/d。

应用时需碱化尿液，尤其已有肾功能不全者，应注意定期监测清晨第一次尿 pH 值，将尿 pH 维持在 6.2～6.9。同时保证每日饮水量 2000ml 以上。注意监测肝、肾功能。该类药物由于促进尿酸排泄，可能引起尿酸盐晶体在尿路沉积，对于 24 小时尿尿酸排泄>3.57mmol（600mg）或已有尿酸性结石形成者，有可能造成尿路阻塞或促进尿酸性结石的形成，属于相对禁忌证。

2. **抑制尿酸合成的药物**　此类药物的作用机制是竞争性地抑制黄嘌呤氧化酶，使次黄嘌呤、黄嘌呤合成尿酸受阻，能有效减少尿酸生成，从而降低血尿酸的浓度；与促进尿酸排泄药物合用可使血尿酸迅速下降，并动员沉积在组织中的尿酸盐，使痛风石溶解。常用药物有别嘌呤醇（allopurinol）、非布司他（februxostat）、奥昔嘌醇（Oxipurinol）、托洛司他（Topiroxostat）、BCX4208 等。

别嘌呤醇成人初始剂量一次 50mg，qd 或 bid，每周可递增 50～100mg，至 200～300mg/d，bid～tid。每 2 周测血尿酸水平，如已达正常水平，则不再增量；如仍高可再递增剂量，但最大量不得大于 600mg/d；至血尿酸恢复到 357μmol/L（6mg/dl）以下后逐渐减量，用最小有效量维持较长时间。如 Ccr<60ml/min，别嘌呤醇推荐剂量为 50～100mg/d，当 Ccr<15ml/min 时禁用。非布司他的常用剂量为 10～100mg/d，qd，最大剂量可达 240mg/d。非布司他的降血尿酸作用优于别嘌呤醇，其 40mg/d 疗效与别嘌呤醇 300mg/d 相当。奥昔嘌醇初始量 100mg/d，必要时每 2 周可逐渐增量 100mg/d，最大剂量 800mg/d。托洛司他初始剂量 20mg，bid，常用剂量 60mg bid，最大剂量 80mg bid。BCX4208 常用剂量 40～120mg/d。

同样需要多饮水，碱化尿液。别嘌呤醇常见的不良反应为过敏，轻度过敏者（如皮疹）可以采用脱敏治疗，重度过敏者（迟发性血管炎，剥脱性皮炎）常致死，禁用。肾功能不全增加重度过敏的发生危险，应用时应注意监测。其他不良反应为肝损害、血细胞进行性下降、腹泻、头痛、恶心和呕吐等。

3. **促进尿酸分解的药物**　该类药物的作用机制是催化尿酸氧化为水溶性更高的尿囊素从肾脏排泄，从而降低血尿酸水平。常用药物有拉布立酶（Resburicae）、聚乙二醇尿酸酶（培格洛酶，Pegloticase）等。

Notes

拉布立酶0.2mg/kg/d,加入生理盐水50ml中,30min左右输完,疗程5~7天。培格洛酶8mg加入生理盐水250ml中静脉滴注,滴注时间不少于2h,每2~4周给药一次,至少连用6个月。用于肿瘤溶解综合征的HUA,尤其是化疗所致HUA。不良反应有过敏反应、溶血、高铁血红蛋白血症。

4. **辅助降低尿酸的药物** 氯沙坦用于高血压伴有HUA患者,非诺贝特用于高甘油三酯血症伴有HUA患者。某些中药,如山慈菇、土茯苓、大黄、车前子、薏米仁、苍术、金钱草、葛根等,也具有一定的降低血尿酸作用。

5. **避免应用使血尿酸升高的药物** 利尿剂(尤其噻嗪类)、糖皮质激素、胰岛素、环孢素、他克莫司、尼古丁、吡嗪酰胺、烟酸等可以引起尿酸升高,尽量避免。

6. **积极治疗与血尿酸升高相关的代谢性危险因素** 积极控制与HUA相关的心血管疾病危险因素如脂质异常血症、高血压、高血糖、肥胖等。

【预后】 HUA是代谢综合征、2型糖尿病、心血管疾病发生发展的独立危险因素;总体预后是良好的,约有5%~12%的HUA患者最终才会发展成为痛风(gout),出现反复发作的痛风性急性关节炎、间质性肾炎和痛风石形成,严重者伴关节畸形或尿酸性尿路结石。

(李 强)

推荐阅读文献

1. Dalbeth N, Palmano K. Effects of dairy intake on hyperuricemia and gout. Curr Rheumatol Rep. 2011, 13(2): 132-137
2. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. Curr Opin Rheumatol. 2014, 26(2): 186-191
3. Kiedrowski M, Gajewska D, Włodarek D. The principles of nutrition therapy of gout and hyperuricemia. Pol Merkur Lekarski. 2014, 37(218): 115-118
4. Miyake T, Kumagi T, Furukawa S, et al. Hyperuricemia is a risk factor for the onset of impaired fasting glucose in men with a high plasma glucose level: a community-based study. PLoS One. 2014, 9(9): e107882
5. 李强,于萍. 无症状性高尿酸血症的诊断与治疗. 国际内分泌代谢杂志,2011,31(4):217-223
6. 中华医学会内分泌学会. 高尿酸血症和痛风治疗的专家共识. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-919

第三十章 蛋白质-热能营养不良症

要点：

1. 蛋白质-热能营养不良症是一种以机体组织消耗、生长发育停滞、免疫功能低下、器官萎缩为特征的营养缺乏症。

2. 根据病因可分为原发性和继发性两类。

3. 临床上表现为体重明显减轻、皮下脂肪减少、皮下水肿，常伴有多种器官功能紊乱。

4. 治疗目的在于补充足够的热量、蛋白质和微量营养素，使机体功能恢复正常。治疗措施包括纠正水和电解质平衡紊乱，营养治疗（口服、经胃管、静脉营养治疗），必要时小量输血、血浆白蛋白、蛋白质同化剂、IGF-1 和 rhGH，同时积极治疗并发症和原发病。

蛋白质-热能营养不良症（protein-energy malnutrition，PEM）是一种以机体组织消耗、生长发育停滞、免疫功能低下、器官萎缩为特征的营养缺乏症，临床上表现为体重明显减轻、皮下脂肪减少、皮下水肿，常伴有多种器官功能紊乱。

根据病因可分为原发性和继发性两类。重度营养不良可分为三型：①消瘦型（marasmus）：其特点是能量不足为主，表现为皮下脂肪和骨骼肌显著消耗和内脏器官萎缩；②水肿型（kwashiorkor）：其特点是蛋白质缺乏而能量正常；③混合型（kwashiorkor-marasmus）：其特点是能量与蛋白质均缺乏。本症常同时伴有维生素和其他营养素的缺乏。

【病因】

（一）原发性 PEM

1. 食物摄入不足　战争和灾荒致食物短缺和营养素的质量低劣，尤其是在经济落后的国家和地区。婴幼儿喂养不当、母乳不足或过早断乳、不良饮食习惯（如挑食、偏食等）亦可造成 PEM。

2. 蛋白质-热能需要量增加　妊娠、哺乳、儿童生长发育期的饮食中营养补充不足，则易造成 PEM。

（二）继发性 PEM

因各种疾病致营养素消耗增多，能量和蛋白质摄入减少，或营养物质需要量增加引起。

1. 食欲下降　发热、疼痛、器官功能及物质代谢紊乱、药物的不良反应等。

2. 分解代谢亢进　常见于甲状腺功能亢进症、糖尿病、脓毒血症、结核病、恶性肿瘤、白血病、艾滋病等。

3. 消化吸收障碍　见于各种胃肠道疾病，如溃疡性结肠炎（ulcerative colitis）、小肠吸收不良综合征、胃肠手术后、慢性胰腺炎等。

4. 蛋白质丢失过多　肾病综合征、大出血、大面积烧伤、手术创伤、蛋白质损耗性疾病（如黏膜肥厚性胃炎等）、长期血液或腹膜透析、胃肠道减压、反复多次大量放腹水或胸水等。

5. 蛋白质合成障碍　主要见于重症弥漫性肝病（如肝硬化）。

6. 进食障碍或不足　口腔或食管疾病、神经性厌食或精神障碍等。

【临床表现】

1. 原发性 PEM

（1）消瘦型：能量严重不足，以消瘦为特征。儿童患者伴生长迟缓，皮下脂肪减少，皮肤干燥，失去弹性和光泽，头发稀少和干枯，体弱无力，烦躁不安或抑郁无表情，手足发凉。心率、体温及血压均有不同程度的下降。

（2）水肿型：患者呈全身水肿，以下肢更为明显，肝大，可伴有胸水、腹水。贫血，皮肤干燥，头发脆，易折断。可同时伴有维生素缺乏表现。

（3）混合型：患者肌肉萎缩伴水肿。

2. 继发性 PEM　较常见，临床表现不一。轻症可仅表现为生长发育障碍（儿童）或体重减轻（成人）。较重者表现为面部或四肢皮下脂肪减少，骨骼肌显著消耗，尤其以指间肌和颞部肌肉消瘦引人注目。皮肤干燥，松弛，毛发纤细、易折，可伴有水肿及原发病的表现。

【辅助检查】

（一）皮褶厚度

一般选择左手肩胛骨峰与尺骨鹰嘴连线的中点处，测量时用左手拇指和其余四指将皮肤连同皮下组织捏起呈皱褶，使用皮褶计测量距离拇指 1cm 处的皮褶根部的宽度。实测皮褶厚度达到正常值 80% ~90% 为轻度体脂消耗，60% ~80% 为中度体脂消耗，<60% 为重度体脂消耗。

（二）体重指数

体重指数（BMI）= 体重（kg）/身高^2（m^2），<18.5kg/m^2 为慢性 PEM。

（三）生化检验

1. 血清必需氨基酸和非必需氨基酸浓度均降低，以色氨酸、胱氨酸等降低为著。

2. 血浆总蛋白和白蛋白、血清转铁蛋白、血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3（IGFBP-3）及前白蛋白亦降低。前白蛋白在体内半衰期较短，仅 2 天，故能较敏感地反映蛋白质的营养代谢状况，是评价 PEM 较好的指标。

3. 肌酐/身高比值降低是衡量不发热患者蛋白质缺乏的较敏感指标，肌酐是由肌肉组织中肌酸转变而来，肾功能正常时肌酐排出量与体内肌肉组织容量相关，成人男、女性 24 小时尿肌酐/身高比值的正常值分别为 10.5mg/cm 和 5.8mg/cm，PEM 时尿肌酐排出量降低。肝功能多正常，血及尿尿素氮降低。

4. 维生素 A、结合蛋白降低，血清淀粉酶和碱性磷酸酶水平降低。

5. 血糖偏低，易发生自发性低血糖昏迷。

6. PEM 患者常有脂代谢异常，其主要变化为必需脂肪酸缺乏，消瘦型患者血浆甘油三酯、胆固醇含量可增高或正常，水肿型患者血浆甘油三酯、胆固醇、磷脂水平降低。

7. 常伴有低钾血症、低磷酸盐血症、高氯血症或代谢性酸中毒等。

（四）血、尿常规检查

血细胞比容减少，轻至中度贫血（多为正常细胞正常色素型），白细胞减少，淋巴细胞绝对值常低于 1.2×10^9/L。尿比重偏低，浓缩能力降低，有饥饿性酮症时尿酮阳性。

（五）其他检查

心电图示窦性心动过缓，超声心动图示心脏缩小和低心排出量。脑电图示低电压和慢波活动等改变。X 线检查可见心脏缩小，低骨量或骨质疏松等改变。CT 或 MRI 测定体脂、瘦体重、骨骼等各种组织成分。

【诊断和鉴别诊断】　PEM 的诊断主要根据摄食史和临床表现确定，如皮下脂肪消耗、体重减轻、水肿、血浆总蛋白、白蛋白、前白蛋白和 IGFBP-3 降低，可使用身体成分评价法（body composition analysis，BCA）进行判断（表 7-30-1）。当肾功能正常时，24 小时尿肌酐/身高比值降低的程度和动态观察，可对本病的诊断和严重程度提供客观依据。

Notes

表 7-30-1　身体成分营养评价(BCA)

	正常营养	中度营养不良	重度营养不良
人体测量			
体重下降(%)	无变化	<5%	>5%
肱三头肌皮褶厚度(mm)	>8	<8	<6.5
上臂肌围(cm)	>26	<26	<22.5
生化指标			
尿肌酐(mg/kg 标准体重)	>20	<20	<15
血清白蛋白(g/L)	>40	<40	<30
血清前清蛋白(g/L)	>0.25	<0.25	<0.2
淋巴细胞总数(个/ml)	>2600	<2600	<1800

水肿型 PEM 患者可出现明显水肿伴腹水甚至胸水,须与心、肝、肾疾病所致的水肿或浆膜腔积液鉴别。PEM 患者伴贫血时,需与其他原因所致的贫血鉴别。严重 PEM 患者可出现血清 T_3、T_4 水平降低(低 T_3/T_4 综合征),应与原发性甲状腺功能减退症鉴别,水肿型患者的皮肤改变需与糙皮病鉴别。

【治疗】 PEM 的治疗目的在于补充足够的热量、蛋白质和微量营养素,使机体功能恢复正常,同时治疗并发症和原发病。

（一）纠正水、电解质平衡紊乱

失水是 PEM 患者常见的危重表现之一。液体的补充应保证患者有足够的尿量,儿童至少每日 200ml,成人 500ml。轻至中度代谢性酸中毒可经能量和水、电解质补充后得以纠正。世界卫生组织(WHO)推荐口服补盐溶液,每升含氯化钠 3.5g,枸橼酸钠 2.9g(或碳酸氢钠 2.5g)、氯化钾 1.5g,葡萄糖 20g(或蔗糖 40g)。中度失水的儿童 12 小时内可按每千克体重 70～100ml 给予补充。电解质的补充着重注意钾、钙、镁平衡紊乱的纠正。当尿量正常时,每日每千克体重可补钾 6～8mmol。钠的补充量应适中,以每日每千克体重 3～5mmol 为宜。补钠过量可使血容量骤增,易引起心衰。补钙一般采用每次静注葡萄糖酸钙 0.5～1.0g。若有手足搐搦、震颤、神经感觉异常等,必须注意镁的补充,可给予 50% 硫酸镁注射液肌内注射。频繁呕吐或腹胀者应静脉输液,密切监护患者,根据病情、化验结果调整液体组分、输液量和速度。

（二）营养治疗

饮食的摄入应从小量开始,总热量按实际体重计算,开始时 30kcal/kg·d,其中蛋白质 0.8g/kg·d;病情稳定后逐步增至 40～50kcal/kg·d;蛋白质可增至 1.5～2.0g/kg·d,其中至少 1/3 为动物蛋白;应同时给予各种脂溶性和水溶性维生素,并适当均衡补充电解质和微量元素(如铁、锌等)。随体力恢复,逐渐增加活动量。营养素可经胃肠道或非胃肠道途径补充。

1. 口服营养治疗　适用于多数患者。应给予易于消化吸收的食物,重症患者可先进流质或半流质饮食。开始的进食量和钠盐不宜过多,少食多餐,如无不良反应可逐渐增加进食量,直至普通饮食。

2. 经胃管营养治疗　适用于食欲极度减退、进食困难或神志不清的患者。选用直径 2～3mm 硅胶管可减少黏膜刺激及合并吸入性肺炎的危险性。可选用适当的流质饮食配方,经胃管定时注入或持续滴注。如有小肠吸收不良和腹泻,应改为持续滴注,开始时每小时滴注 20～30ml,4 小时后测定胃残留量,如超过 50ml,宜暂停或减慢滴注速度;如胃残留量少于 50ml,可逐渐加快滴注速度至每小时 100～125ml。

3. 静脉营养治疗　适用于食欲极差、小肠吸收不良严重、肠梗阻或不适宜长期留置胃管情

Notes

况的患者。静脉营养治疗可作为营养疗法的补充或唯一方式,称为全静脉营养疗法(total parenteral nutrition,TPN)。由于TPN容易产生感染、置管障碍等并发症,因此在肠道内给养能够进行并能有效吸收时不应首选。静脉营养液为2%~6%氨基酸液、葡萄糖液和乳化脂肪混悬液(甘油三酯、磷脂、甘油混合液)。对于无重症感染和其他重要并发症的患者,每天总热量为40~45kcal/kg,每天液体量按热量4kcal/ml配置,氨基酸需要量为0.5~1.0g/kg·d,其余热量由葡萄糖和脂肪供应。但葡萄糖与脂肪供给热量的比例不宜少于1。因外周静脉输注可导致静脉血栓形成和栓塞并发症,并且静脉输注部位须经常更换,因此不宜滴注高渗溶液。如经上腔静脉输注,可采用25%葡萄糖液,静脉导管可放置较长时间,但须严格遵守无菌技术,防止感染。治疗开始时可先用1/2~2/3量,如无不良反应,数日后逐渐增加热量和液体量,并密切观察病情变化。

4. 其他营养治疗　重度贫血者(血红蛋白<40g/L)可多次小量输血,重度低白蛋白血症者可小量输注入血浆白蛋白。蛋白质同化剂(如苯丙酸诺龙,nandrolone),每周肌注1~2次,每次25mg,有助于促进蛋白质的合成代谢,但有轻度钠潴留作用,不宜过早使用,以避免心衰的发生。

（三）其他治疗措施

IGF-1和rhGH可用于治疗蛋白质-热能营养不良症尤其是继发性蛋白质-热能营养不良症,但需在保证营养供给充分的条件下才能发挥作用。

（四）并发症和原发病的治疗

长期营养不良者常合并感染、低血糖或低体温等,应及早发现和治疗。重症PEM患者在输液期间、输液后或高蛋白、高能量喂食后可诱发心衰,应及时给予相应处理。对继发性PEM应寻找原发病,并尽快给予有效的治疗。

【预防】 加强卫生营养的普及教育,尤其注意孕妇、乳母、婴儿、儿童、老年人的合理营养,改变不良生活方式和饮食习惯。

（李　强）

推荐阅读文献

1. Collins J,Porter J. The effect of interventions to prevent and treat malnutrition in patients admited for rehabilitation:a systematic review with meta-analysis. J Hum Nutr Diet. 2014,9
2. Drevet S,Bioteau C,Mazière S,et al. Prevalence of protein-energy malnutrition in hospital patients over 75years of age admitted for hip fracture. Orthop Traumatol Surg Res. 2014,100(6):669-674
3. Tjiong HL,Swart R,van den Berg JW,et al. Amino Acid-based peritoneal dialysis solutions for malnutrition:new perspectives. Perit Dial Int,2009,29(4):384-393
4. Ardestani SK, Hashemipour M, Khalili N, et al. Protein-energy Malnutrition in Goitrous Schoolchildren of Isfahan,Iran. Int J Prev Med. 2014,5(5):539-544
5. Bell JJ,Bauer JD,Capra S,et al. Concurrent and predictive evaluation of malnutrition diagnostic measures in hip fracture inpatients:a diagnostic accuracy study. Eur J Clin Nutr. 2014,68(3):358-362
6. 廖二元,莫朝晖. 内分泌学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2007:11

Notes

第八篇　风湿性疾病

第一章　总　论

要点：

1. 风湿性疾病是一类由多种病因累及关节及其周围组织所致的疾病。

2. 风湿性疾病的诊断常以关节的表现和演变为切入点，兼顾多系统表现，寻找炎症和免疫反应的证据，并结合特征性血清学检查和影像学检查，才能最终正确诊断。

3. 治疗学的进步，尤其是新型生物靶向药物的出现，极大改善了风湿性疾病的预后，提高了患者的生活质量。

风湿性疾病(rheumatic diseases)是指一大类由多种病因所致的累及关节及其周围组织的疾病。在日常医疗实践中，以风湿性疾病就诊的患者约占总门诊量的10%；随着社会老龄化的进程，骨关节炎的患病率已达到了人群的10%，与高血压病相当；慢性关节病已成为医学和社会所面对的亟待解决的问题；而弥漫性结缔组织病则容易出现多系统复杂病变，严重影响患者预后，是自身免疫性疾病研究的热点。

第一节　风湿性疾病基础和疾病分类

一、风湿性疾病的简要分类

在国际疾病分类法(ICD)-10中，风湿性疾病涵盖100余种疾病，但在临床实践中最常见者可归纳为以下四大类，即弥漫性结缔组织病(connective tissue disease，CTD)、脊柱关节炎(spondyloarthritis，SpA)、骨关节炎(osteoarthritis)和晶体性关节炎。

1. 弥漫性结缔组织病

(1) 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis，RA)

(2) 幼年型特发性关节炎：包括：①系统性起病；②多关节起病；③少关节起病。

(3) 红斑狼疮：包括：①盘状红斑狼疮；②系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus，SLE)；③药物性。

(4) 硬皮病(scleroderma)：①局灶性：包括线状和斑状；②系统性：进一步分为弥漫型和局限型(CREST综合征)及化学物(或药物)所致。

(5) 弥漫性筋膜炎伴或不伴嗜酸性粒细胞增多症。

(6) 特发性炎性肌病：包括：①多发性肌炎(polymyositis，PM)；②皮肌炎(dermatomyositis，DM)；③恶性肿瘤相关多发性肌炎或皮肌炎；④儿童多发性肌炎或皮肌炎。

(7) 坏死性血管炎和其他类型的血管病变：包括：①结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa，PAH)；②嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangitis，EGPA，即原Churg-Strauss综合征)；③超敏性血管炎：血清病、过敏性紫癜、混合性冷球蛋白血症、与恶性肿瘤相关及低补体荨麻疹性血管炎；④肉芽肿性动脉炎：肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangitis，GPA，即原韦格纳肉芽肿)、巨细胞(颞)动脉炎(giant cell arteritis，GCA)伴或不伴风湿

性多肌痛(polymyalgia rheumatica,PMR)、大动脉炎(Takayasu's arteritis);⑤川崎病(Kawasaki disease);⑥白塞病(Behçet disease,BD)。

(8) 干燥综合征(Sjögren syndrome):包括:①原发性;②继发性:明确存在另一自身免疫性结缔组织病。

(9) 重叠综合征:包括:①混合性结缔组织病;②其他。

(10) 其他:包括:①风湿性多肌痛;②复发性脂膜炎;③复发性多软骨炎;④结节红斑。

2. 并发脊柱炎的关节炎(脊柱关节炎)

(1) 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS)

(2) 瑞特综合征(Reiter's syndrome)

(3) 银屑病关节炎(psoriatic arthritis,PsA)

(4) 肠病性关节炎

3. 骨关节炎(osteoarthritis,OA)

(1) 原发性:①周围性;②脊柱性。

(2) 继发性:①先天性;②代谢性;③外伤性;④其他。

4. 晶体性关节炎 ①尿酸钠(痛风,gout);②焦磷酸钙(假性痛风,CPPD);③羟基磷灰石。

除以上四大类外,其他还有感染性、肿瘤性、代谢性、神经血管性疾病、先天性结缔组织病(Marfan 综合征、Ehlers-Danlos 综合征、成骨发育不全、弹性纤维假黄瘤),包括骨质疏松、缺血性骨坏死在内的骨与软骨病变,非关节性软组织风湿症等。

二、关节及其周围组织的结构、功能和相关疾病

关节按运动类型分为不动关节、微动关节和活动关节。后者的关节腔内有滑膜,又称滑膜关节。除滑膜外,构成滑膜关节的还有关节软骨、软骨下骨(骨终板)及半月板、滑囊等。关节周围组织包括韧带、肌腱和关节囊。关节外组织则包括了肌肉、筋膜、骨、神经、皮肤和皮下组织等。关节及其周围组织的解剖定位和对应疾病见表 8-1-1。

表 8-1-1 关节及其周围组织的解剖定位和对应疾病

解剖定位	病变性质	代表性疾病	辅助检查方法
滑膜	滑膜炎	类风湿关节炎,其他弥漫性结缔组织病	类风湿因子,血沉,C 反应蛋白,抗核抗体谱
肌腱附着点	附着点炎	强直性脊柱炎及其他脊柱关节炎	骶髂关节 X 线、MRI,HLA-B27
软骨	软骨退变	骨关节炎	X 线,磁共振成像
关节腔	晶体性关节炎	痛风 假性痛风	滑液分析和偏振光显微镜检查
	关节/骨感染	化脓性关节炎	滑液分析和培养
		骨髓炎,骨结核	影像学,病理/病原学检查
骨	缺血性骨病变	骨坏死	磁共振成像,X 线
肌肉	炎性肌病	多发性肌炎/皮肌炎 包涵体肌炎	肌酶,肌电图,肌活检,MRI,肌肉组织电镜检查
其他	局部/弥漫的软组织风湿症	肌腱炎 纤维肌痛症	无

Notes

第二节 风湿性疾病的诊查

一、临床技能

(一) 病史采集

对风湿性疾病而言,仔细的病史采集对于正确诊断和治疗至关重要!诊断和鉴别诊断所需信息的80%可以由全面的病史采集获得;同时,详细认真的病史采集过程也是展示医生工作态度、建立医患信任关系的契机,甚至可以产生强有力的治疗效应。因此,病史采集是风湿科医师必需熟练掌握的临床技能。一份完整的风湿病病史包括了患者的一般情况(年龄、性别、职业等)、主要症状、按时间顺序组织的病情经过、治疗经过及用药情况、既往史、婚育史、家族史以及系统回顾。

在发病年龄、性别方面,如强直性脊柱炎多见于青年男性,类风湿关节炎多见于中老年妇女,痛风多见于中年男性,骨关节炎则多见于老年人。病情经过往往体现了病理过程:退行性病变呈现缓慢、隐袭的发病经过;创伤则与相关事件有明确的联系;痛风等晶体性关节炎,多起病急骤(24小时内达到高峰),但有自限性,多于1周左右缓解;反应性关节炎常在感染后数周内相继出现皮肤黏膜损害和关节炎;结缔组织病则多呈缓解、活动交替,自发缓解、反复加重的慢性经过。治疗情况,如对抗生素、非甾体类抗炎药、糖皮质激素等药物的反应,则可能为诊断和治疗方案的确定提供重要依据。既往史中病毒性肝炎和结核病史,可能进一步提示鉴别诊断线索,在制订激素和免疫抑制剂方案时也需重点兼顾;饮酒史可以是痛风发作的重要因素,有冶游史需除外淋菌性关节炎、反应性关节炎;反复的自然流产史提示抗磷脂综合征可能;强直性脊柱炎常有阳性家族史等。

(二) 症状

1. 疼痛　关节、软组织疼痛是风湿性疾病最常见的症状之一。疼痛发作的时间、性质、部位、伴随症状和缓解方式常能提供诊断线索:炎性疼痛往往在晚间和晨起时加重,而机械性损伤的疼痛往往与特殊动作相关;夜间发作的第一跖趾关节剧烈的锥刺样、烧灼感疼痛是痛风的特点;神经被卡压的疼痛带有放射感,而血管性疼痛则可呈搏动性。疼痛可以分为局限性或全身性。全身性疼痛可见于风湿性多肌痛、纤维肌痛综合征等。疼痛的定位常需仔细体格检查并结合解剖学知识来进一步判定。

2. 僵硬和肿胀　僵硬是指经过一段静止或休息后(如清晨),患者试图再活动某一关节时,感到不适,而且想要达到平时的关节活动范围和程度非常困难,常与关节的疼痛、肿胀相伴。骨关节炎表现为起始运动时出现的、为时短暂的僵硬,而类风湿关节炎则是更为持续性的僵硬(晨僵时间常超过1个小时);风湿性多肌痛也可表现为明显的晨僵。关节肿胀往往意味着关节或关节周围组织的炎症,患者的自觉症状常在体征出现之前发生。关节疼痛常不具有诊断特异性,而肿胀和僵硬则高度提示炎症的存在。

3. 疲倦、乏力和运动困难　疲倦是风湿性疾病最常见、也是最容易被忽视的症状。疲倦虽然大多是功能性的,见于非炎性风湿症,如纤维肌痛综合征;但在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和系统性血管炎等疾病中,疲倦常是全身炎症活动的早期症状,可以成为敏感的病情活动指标。患者常将疲倦主诉为“乏力”,真正的乏力-肌无力-常常提示肌炎(肌病)或神经病变,其局部或全身、对称与否、近端或远端的分布有助于鉴别诊断。乏力、运动困难可伴随于疼痛、僵硬等症状出现。

4. 系统症状　风湿性疾病常有多系统受累,常见发热、体重下降、食欲减退等全身非特异性炎症表现,也可出现各系统的相关症状,需要全面系统的搜集和归纳。

(三) 体格检查

Notes

1. 关节检查　检查要点在于受累关节有无红、肿、压痛,有无关节畸形和功能障碍。关节肿

胀的程度常以骨性标志为参照，以判定其轻重。滑膜关节(如指间关节)的滑膜炎呈梭形肿胀，常见于类风湿关节炎；而关节周围组织的弥漫性肿胀，伴有发红、发亮，称之为腊肠指/趾，见于脊柱关节炎或硬皮病。

关节丧失其正常的外形，活动范围受到限制，如手的掌指关节向尺侧偏斜，关节半脱位，"天鹅颈"、"纽扣花"样畸形等，与软骨、骨质破坏和肌腱受累有关，在类风湿关节炎常见。硬皮病可因面部、口周皮肤绷紧而张口受限。脊柱强直的检查有立位的枕墙距、指地距，第4肋水平的胸廓活动度，脊柱前屈的 Schober 试验等。骶髂关节区压痛，挤压两侧髂前上棘引发疼痛，"4"字试验阳性等体征，对诊断骶髂关节炎有一定意义；"4"字腿试验在髋关节病变时也为阳性。浮髌试验阳性说明膝关节积液，骨摩擦音的引出提示骨关节炎的可能。

2. **关节外其他系统检查** 体格检查是对病史提供信息的确证、补充和逻辑延伸，应做到全面而重点突出(表8-1-1)。风湿性疾病常出现一些特征性体征，例如颊部蝶形红斑之于系统性红斑狼疮，眶周水肿性紫红斑("向阳性皮疹")和 Gottron's 征之于皮肌炎，手指肿胀、颜面皮肤的绷紧变硬之于硬皮病，银屑病皮疹与银屑病关节炎，类风湿关节炎的类风湿结节，耳郭痛风石之于痛风，"猖獗龋"之于干燥综合征等，对诊断的建立均极有帮助。发育、营养状况，有无库欣综合征、贫血貌，步态等实际上常常在问诊前即反映了患者的一般状态和既往激素治疗情况。对于弥漫性结缔组织病，仔细的体格检查是评估各系统受累情况、脏器功能以及是否存在严重合并症的基础，直接关系到治疗方案的制订和预后的判断。

3. **实验室和辅助检查** 风湿病实验室检查包括常规检查(如血、尿、便常规)、炎性指标(如红细胞沉降率、C反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白和补体)和特殊检查。特殊检查包括：

(1) 自身抗体：在风湿性疾病的范围内应用于临床的自身抗体分以下四类，即抗核抗体谱、类风湿因子和抗环瓜氨酸多肽(anticyclic citrullinated peptides，anti-CCP)抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗磷脂抗体，对弥漫性结缔组织病的诊断有重要的意义。

抗核抗体谱：抗核抗体是一总称，它代表了对细胞核内三大类抗原物质，即 DNA、组蛋白及非组蛋白起反应的各种自身抗体(表8-1-2)。因此，免疫荧光抗核抗体测定只是一种筛选试验，它不能具体反映针对哪一种核抗原的抗体存在，只有同时做针对各种核抗原的抗体检测，才能对临床诊断作出更有价值的判断。

表8-1-2 抗核抗体与自身免疫性风湿病的相关性

自身抗体	临床意义
抗 dsDNA 抗体	SLE(50%，是 SLE 的特异性抗体)
抗组蛋白抗体	药物诱发狼疮(95%～100%)，SLE(70%)，RA(30%)，传染性单核细胞增多症(5%～10%)，正常人(1%～2%)
抗 Smith 抗体	SLE(20%～30%，标记性抗体)
抗 U_1RNP 抗体	MCTD(100%)，SLE(30%)，SSc
抗 SS-A/Ro 抗体	SS(70%)，SLE(30%)
抗 SS-B/La 抗体	SS(50%～60%，但特异性高于抗 SSA 抗体)，SLE(15%)
抗着丝点抗体	局限型 SSc(CREST 综合征的标记性抗体)
抗核糖体 P 蛋白抗体	SLE(10%，尤其与精神神经狼疮相关)
抗 Jo-1 抗体	PM/DM(20%，抗合成酶综合征的标记性抗体)
抗 Scl-70 抗体	SSc(15%～20%，标记性抗体)

注：SLE：系统性红斑狼疮；RA：类风湿关节炎；MCTD：混合性结缔组织病；SSc：系统性硬化症；SS：干燥综合征；PM：多发性肌炎；DM：皮肌炎

Notes

类风湿因子（rheumatoid factor，RF）和抗 CCP 抗体：类风湿因子是一种针对自身变性 IgG 的抗体，其靶抗原是变性 IgG Fc 段上抗原决定簇，因此也是一种自身抗体。RF 无特异性，但在类风湿关节炎患者中阳性率可达 70%，RF 还可见于干燥综合征、系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、系统性硬化症等结缔组织病和冷球蛋白血症，此外慢性感染，如病毒性肝炎、感染性心内膜炎患者中也可发现阳性，甚至 RF 在正常人的阳性率也可达到 3% ~5%。因此，不能仅凭 RF 阳性即诊断类风湿关节炎。抗 CCP 抗体是类风湿关节炎新的标记性自身抗体，其特异性可达 90% 以上，有助于提高类风湿关节炎的诊断准确性。

抗中性粒细胞胞浆抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody，ANCA）：以正常人中性粒细胞为底物检测到的自身抗体，按所见荧光的图形，分为 c-ANCA（胞浆型）和 p-ANCA（核周型）。该抗体对血管炎的诊断极有帮助，尤其是 c-ANCA 对于肉芽肿性多血管炎具有较高的特异性（98%）；p-ANCA 对疾病诊断的特异性相对较差，除常见于显微镜下多血管炎和嗜酸性肉芽肿性多血管炎外，亦见于其他结缔组织病、炎性肠病、原发性硬化性胆管炎等。

抗磷脂抗体（antiphospholipid antibodies，aPLs）：临床上常用的有抗心磷脂抗体（anticardiolipin antibody，aCL）、抗 β2 糖蛋白 1（β2GP1）抗体和狼疮抗凝物（lupus anticoagulant，LA）三种测定方法。对于持续存在高滴度 aPLs，并伴有习惯性流产、动静脉血栓栓塞或血小板减少者应考虑抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）。本综合征可分为原发性和继发性，后者最多见于系统性红斑狼疮中。

（2）人类白细胞抗原 I 类分子 B27（HLA-B27）：与脊柱关节炎存在密切关联，尤其在强直性脊柱炎患者中，HLA-B27 阳性率高达 90%。HLA-B27 亦见于反应性关节炎、虹膜睫状体炎等其他疾病。值得注意的是，正常人群中的阳性率也有约 10%。因此，对于腰痛伴 HLA-B27 阳性的患者不能草率诊断为强直性脊柱炎，仍应仔细核对腰痛的炎性特征，并结合关节外表现和影像学检查方可确诊。

（3）滑液检查：可反映关节的滑膜炎症，并有助于寻找致病性病原体和晶体。滑液的白细胞计数有助于区分炎性、非炎性关节病变和化脓性关节炎。当白细胞超过 $3.0\times10^9/L$，且中性粒细胞占 50% 以上时，提示炎性关节炎；在此标准以下非炎性病变可能性大；白细胞升高至 $50\times10^9/L \sim 100\times10^9/L$ 以上时，高度提示化脓性关节炎。上述标准必须结合临床，如白细胞计数大于 $100\times10^9/L$ 亦可见于 Reiter 综合征、痛风、RA（假性化脓性关节炎）。利用偏振光显微镜在滑液中找到尿酸盐结晶是确诊痛风的“金标准”，染色或细菌培养阳性有助于鉴别痛风与化脓性关节炎。滑液应及时送检，以免晶体溶解和细胞自溶。关节穿刺的禁忌证为穿刺部位局部皮肤感染及出血性疾病。

（4）关节影像学检查：X 线检查是最常用的影像学诊断方法，有助于关节病变的诊断和鉴别诊断，亦能随访了解关节病变的演变。关节炎早期可仅有软组织肿胀，近关节腔两端骨质疏松；典型的病变可见：软骨与软组织钙化、关节间隙狭窄、关节侵蚀、新骨形成（硬化、骨赘）、软骨下囊性变、纤维性或骨性关节强直等。其他的影像学检查尚有关节 CT，在骶髂关节炎的诊断和分级中应用广泛；MRI 对软组织损伤（半月板损伤、旋袖撕裂）、缺血性骨坏死、骨髓炎、脊柱病变是灵敏可靠的方法，尤其是关节面下骨髓水肿信号，可先于骨侵蚀发生，对于类风湿关节炎和脊柱关节炎的早期诊断有着重要意义。组织多普勒超声对早期滑膜炎、附着点炎也有重要的诊断参考价值。放射性核素骨扫描通常可提供炎性关节炎、骨肿瘤的信息，但特异性较差。

（5）病理：活组织检查所见的病理改变对于诊断往往具有决定性意义。例如，肾活检是狼疮性肾炎病理分型、活动性和预后评估的基础；肌活检是多发性肌炎/皮肌炎诊断标准之一，也是与肌营养不良等肌病相鉴别的关键点；唇腺灶性淋巴细胞浸润是原发性干燥综合征确诊的必要条件之一；关节滑膜活检对不同病因所致的关节炎都有着重要的意义。对于阴性的病理结

Notes

果，也不能轻易否认原先判断，必须结合临床，甚至重复病理活检才能作出判断。如临床考虑巨细胞动脉炎的颞动脉病变多呈节段性分布，活检病理可呈阴性，需要取材足够、连续切片，必要时重复活检才能提高阳性率。再如肾活检呈节段性坏死性肾小球肾炎伴细胞新月体形成，可见于肉芽肿性多血管炎（原韦格纳肉芽肿）、显微镜下多血管炎、狼疮肾炎、Goodpasture 综合征、特发性急进性肾小球肾炎、亚急性细菌性心内膜炎等。需要结合临床、有关特异性自身抗体（ANCA，抗基底膜抗体，抗核抗体谱）免疫荧光检测结果等资料进行鉴别。

二、关节病的诊断思路

风湿性疾病的临床表现纷繁复杂，但多有关节病变，可作为诊断和鉴别的切入点。在诊断过程中遵循关节表现和关节外表现两条主线。关节病变的鉴别主要回答 4 个问题：①有无关节的炎症表现？②病程是急性还是慢性？③关节受累的数目和分布特征？④有无特殊关节受累？炎性关节病变的特点包括：关节红、热、肿胀，晨僵持续 30 分钟以上，血常规、血沉、CRP 和关节滑液分析等辅助检查有助于进一步确认。按关节受累的数目可分为单关节、寡关节（2～4 个关节）、多关节（≥5 个关节），在此基础上再可分为急性/慢性、对称性/非对称性、中轴/外周关节受累等不同类型及其组合，最终甄别可能的病因。例如，急性单关节炎应考虑感染性关节炎、晶体性关节炎、创伤、反应性关节炎；慢性单关节炎可见于结核、真菌感染、晶体介导的慢性关节炎、单关节类风湿关节炎、脊柱关节炎，以及包括骨关节炎在内的非炎性关节病。慢性多关节炎/寡关节炎，如为对称性，则多为类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、成人 Still 病等炎性关节病；如为非对称性，多为脊柱关节炎或晶体性关节炎（图 8-1-1）。不同疾病可选择性地累及不同关节。例如：银屑病性关节炎和骨关节炎多累及远端指间关节，而类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等结缔组织病易累及掌指关节和近端之间关节。

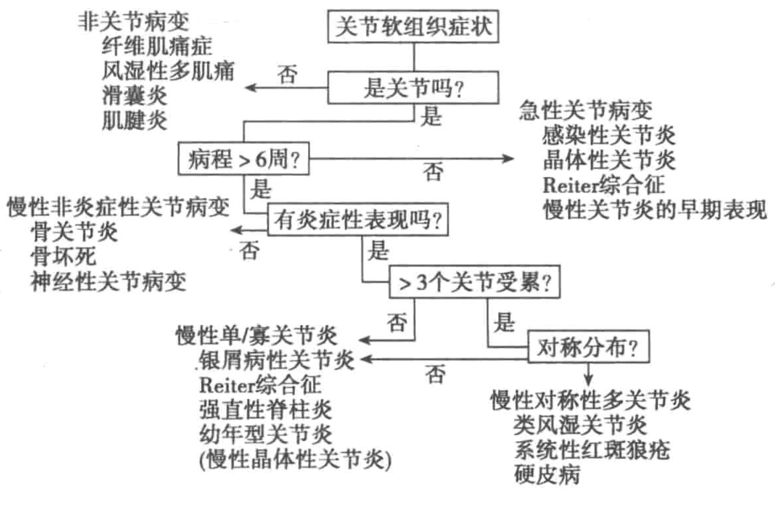


图 8-1-1 风湿性疾病的诊查思路

总之，应充分认识到风湿性疾病的复杂多变，如临床上并不少见的未分化结缔组织病、未分化脊柱关节炎、重叠综合征等情况即反映了这个问题的普遍性。只有深入理解疾病的本质，提高临床思辨能力，才能提高诊断水平和防治效果。概括风湿性疾病的临床思维中的几个“通则”，一名优秀的医生应当在临床中将其发挥和拓展：

1）完整的病史和系统的查体是正确诊断的关键。

2）对于存在多系统损害、不能用其他原因解释的患者，应考虑系统性风湿病的可能；对于已经确诊并接受治疗的系统性风湿病患者，如出现发热、多系统损害的表现，则首先应排除感染。

3）急性单关节炎应力争进行滑液分析，以排除感染、晶体性关节炎；慢性单关节炎（>8 周）原因仍未明确者，则应考虑滑膜活检。

Notes

并不是所有类风湿因子阳性者都是类风湿关节炎；并不是所有 ANA 阳性者都是系统性红斑狼疮。

第三节 风湿系统疾病的防治

风湿性疾病多为慢性病，治疗目的是改善疾病预后，保护关节、脏器的功能，缓解有关症状，提高生活质量。

1. 药物治疗　治疗的原则是早期诊断和尽早合理用药。常用的抗风湿病药物如下：

（1）非甾体抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs）：此类药物因可抑制环氧化酶，从而抑制花生四烯酸转化为前列腺素，能较迅速地产生抗炎止痛作用，对解除疼痛有较好效果，但不能改变疾病的进程。临床上常用的有布洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛等。该类药物对胃肠道和肾脏有不良反应。选择性作用于环氧化酶-2（COX-2）的 NSAIDs，如塞来昔布、依托考昔，对胃肠道不良反应明显减少，而疗效与传统的 NSAIDs 相当，但在心血管事件高危的患者中应慎用。

（2）改善病情的抗风湿药（disease modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs）：此类药物多用于类风湿关节炎及脊柱关节炎。对病情有一定控制作用，能够改善并维持关节功能、减轻滑膜炎症，防止或降低关节结构破坏和病情进展。该类药物起效较慢，故又称“慢作用药物”。常用的有甲氨蝶呤、羟氯喹、柳氮磺吡啶、来氟米特、青霉胺、金制剂等。其中金制剂和青霉胺由于不良反应较多，临床应用已日趋减少。

（3）细胞毒药物：此类药物通过不同途径对淋巴细胞增殖产生抑制作用，主要用于系统性红斑狼疮、血管炎等弥漫性结缔组织病的治疗，对改善这些疾病的预后有至关重要的作用。常用的有环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、环孢素、他克莫司等。临床应用该类药物时应重点关注此类药物的不良反应，如骨髓抑制、性腺损害、胎儿致畸和肝肾毒性等。

（4）糖皮质激素：具有广泛而强力的抗炎作用，是迅速诱导系统性红斑狼疮、系统性血管炎等结缔组织病病情缓解不可缺少的药物，明显地改善了此类疾病的预后。但其众多的不良反应随剂量加大及疗程延长而增加，主要为继发感染、向心性肥胖、糖尿病、动脉硬化、消化道出血、缺血性骨坏死等，需要在应用时充分权衡其疗效和发生不良反应的风险，并强调用药个体化。

（5）生物制剂：此类药物是针对参与免疫应答或炎症过程的特定致病性靶分子的拮抗物，以期靶向性阻断疾病的发生发展进程。不同于传统的小分子化合物药物，生物制剂是通过生物工程方法制造的生物大分子。具有代表性的生物制剂如肿瘤坏死因子（TNF-α）拮抗剂，适应证主要为以类风湿关节炎为代表的炎症性关节病，由于能阻断或延缓病情进展，故又被称为生物 DMARDs。可以期待生物靶向药物在未来的风湿病治疗中可能将发挥更大的作用。

2. 外科治疗　包括不同的矫形手术、滑膜切除、人工关节置换等。手术不能从根本上控制疾病的发展，但有助于改善晚期关节炎患者的关节功能和提高生活质量。

3. 其他治疗　包括物理、康复、职业训练、心理等治疗，是本类疾病综合治疗的不可缺少的部分。

第四节 进展与展望

风湿病学（rheumatology）是内科各专业中最年轻的学科之一，但也是发展迅速的一门学科。目前风湿性疾病的研究热点和方向主要集中在探索新的发病机制、拓展早期诊断的方法和策略、研发更加有效的治疗药物（尤其是生物制剂）并制订合理的治疗策略。

Notes

近年来基因组学、转录组学、蛋白质组学和系统生物学等多个领域研究的进展使得人们对

于自身免疫性风湿病的病因及发病机制的理解有了更全面而深入的理解，如针对系统性红斑狼疮和关节炎的大样本、跨人种、病例-对照全基因组扫描研究，为发现易感/致病基因及其致病通路提供了重要线索；免疫学方面对于固有免疫系统的深入研究及以 Th17/调节性 T 细胞为代表的免疫调节异常，对免疫耐受和免疫稳态的影响均取得重要进展。

在风湿病的诊断方面，一方面对疾病的临床表现认识不断拓展，使得风湿病的病情评估更加全面和细化，例如，系统性红斑狼疮的失蛋白肠病、肺动脉高压已被纳入狼疮病情活动性和损伤评价量表（如 BILAG，SLICC 损伤指数）；另一方面，新的生物标记物不断涌现，新的影像学技术也不断应用于风湿病的诊疗实践，极大推进了风湿病的早期诊断，近几年多个风湿病的国际分类标准均进行了更新，如系统性红斑狼疮、干燥综合征、系统性硬化症、类风湿关节炎、脊柱关节炎（中轴型、外周型）、系统性血管炎等。

风湿病学最为重要的进展来自治疗方面。一方面随着对风湿病发病机制的深入研究，新的生物制剂不断涌现，在以类风湿关节炎和脊柱关节炎为代表的风湿病的应用中取得了重大突破，具有里程碑的意义。目前常用生物制剂的分类、作用机制、剂量见表 8-1-3。（注意：表中部分适用疾病虽已纳入国外一些治疗指南或有循证医学证据，但在国内尚为超适应证（off-label）应用，应当遵照医学伦理，充分沟通，谨慎应用。）

表 8-1-3 常用生物制剂的分类与用法

分类	靶点	代表药物	结构	剂量	应用范围
细胞因子拮抗剂	TNF-α	依那西普（etanecept）	可溶性受体融合蛋白	25mg，每周 2 次，或 50mg，每周 1 次，皮下注射	RA、AS、银屑病及 PsA、JIA、AIS（如 TRAPS）
		英夫利昔单抗（infliximab）	人鼠嵌合单抗	3~5mg/kg，第 0、2、6 周，之后每 8 周 1 次维持，静脉输注	RA、AS、银屑病及 PsA、JIA、克罗恩病
		阿达木单抗（adalimumab）	全人源单抗	40mg，每 2 周 1 次，静脉输注	RA、AS
	IL-1	阿那白滞素（anakinra）	IL-1 受体拮抗剂	100mg/d，皮下注射	RA、AOSD、JIA 全身型
	IL-6	托珠单抗（tocilizumab）	人源化抗 IL-6 受体单抗	4~8mg/kg，每月 1 次，静脉输注	RA
免疫细胞清除剂	B 细胞表面 CD20 分子	利妥昔单抗（rituximab）	人鼠嵌合单抗	500~1000mg，静脉输注，每 1~2 周 1 次，两次为 1 个疗程；或 375mg/m^{2}体表面积，每周 1 次，静脉输注，4 周为 1 个疗程	RA、AAV、SLE（LN）
共刺激分子拮抗剂	细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4（CTLA-4）	阿巴西普（abatacept）	CTLA-4 融合蛋白	10mg/kg，静脉输注，第 0、2、4 周，之后每 4 周 1 次	RA
	B 淋巴细胞刺激因子（BLys）	贝利单抗（belimumab）	全人源单抗	10mg/kg，静脉滴注，每 2 周 1 次，共 3 次，之后每 4 周 1 次	SLE

RA，类风湿关节炎；AS，强直性脊柱炎；PsA，银屑病性关节炎；JIA，幼年型特发性关节炎；AOSD，成人斯蒂尔病；AIS，自身炎症综合征；TRAPS，TNF 受体 1 相关的周期热综合征；AAV，ANCA 相关血管炎；SLE，系统性红斑狼疮；LN，狼疮肾炎。

需要注意的是生物制剂的安全性问题，鉴于生物制剂靶向性地阻断疾病发病的特异性靶点，因而理论上对正常组织影响较小，在提高疗效的同时不良反应的风险也减低。但是，安全性问题仍然值得特别关注和警惕。例如，抗 TNF 制剂诱发感染的问题（特别是结核分枝杆菌感染）受到普遍关注，合理的筛选、严格的用药指征，有助于最大限度规避可能的风险。此外，生物靶向治疗的瓶颈问题是生物制剂在 RA 等炎症性关节病中的成功，并不能掩盖其在 SLE 等其他系统性风湿病中面临的困境。由于风湿病的复杂性和异质性，临床试验可能要在研发药物本身、目标人群和方案设计、评估工具和研究终点多方面下工夫，才有可能突破该瓶颈。

相信随着基础和临床研究的推进，慢性免疫性风湿病可能获得长期的缓解和更好的预后。

（曾小峰）

推荐阅读文献

1. Firestein G, Budd R, Gariel S. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
2. Klippel JH. Primer on the Rheumatic Disease. Springer: Arthritis Foundation, 2006
3. 蒋明，DavidYu，林孝义. 中华风湿病学. 北京：科技出版社，2004

Notes

第二章　类风湿关节炎

要点：

1. 类风湿关节炎是一种以慢性、侵蚀性多关节炎为主要表现的自身免疫病，伴有全身表现。

2. 类风湿关节炎相关的自身抗体如类风湿因子及抗环瓜氨酸多肽抗体在本病诊断中有重要意义。

3. 类风湿关节炎治疗目标是达到临床缓解或低度疾病活动，并长期维持。

4. 应强调早期诊断、早期治疗、联合用药和个体化方案的原则，类风湿关节炎一经确诊，应尽早使用 DMARDs 治疗。

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以慢性、侵蚀性多关节炎为主要表现的自身免疫病。主要表现为手、腕、膝、踝和足等小关节受累为主的对称性、持续性、进展性多关节炎，逐渐出现关节软骨和骨破坏，导致关节畸形和功能丧失；还可出现发热、贫血、皮下结节及肺部损害等全身表现。病理表现为滑膜炎、血管翳形成和血管炎。血清中可出现类风湿因子（rheumatoid factor，RF）及抗环瓜氨酸肽（抗 CCP）抗体等多种自身抗体。是造成人类丧失劳动力和致残的重要原因之一。

【流行病学】 RA 可发生于任何年龄，发病高峰在 30～60 岁，女性多于男性，男女比例为 1∶3。RA 呈全球性分布，患病率为 0.18%～1.07%，在不同种族 RA 患病率有很大差异，我国 RA 患病率为 0.36%，而北美印地安人 RA 患病率为 5%。

【病因和发病机制】 尽管 RA 病因和发病机制还不十分清楚，但研究提示与遗传、自身免疫、环境、性激素等多种因素相关。其中遗传背景和免疫学异常是发病的主要原因，感染、吸烟等环境因素可能是促使 RA 发病的始动因素，性激素则增加了易感性，上述因素综合作用参与了 RA 的发病过程。

（一）遗传因素

支持遗传因素参与 RA 发病的最有说服力的证据是单卵双生子同患 RA 的概率为 12%～30%，双卵双生同胞患 RA 的概率为 2%～5%，明显高于一般人群的患病率。

大量研究表明 HLA-DR 可能是对 RA 发病影响最大的遗传危险因子，尤其是编码 HLA-DR4 超可变区 5 个氨基酸序列的基因在 RA 发病中发挥了关键作用。RA 骨质破坏、类风湿结节及血管炎与 HLA-DR4 及 DR1 密切相关。蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22（PTPN22）多态性、肽酰精氨酸脱亚氨基酶（PADI）和一些细胞因子也与 RA 遗传因素相关。另外，在基因组 STAT4 和 TRAF1-C5 区域也发现与 RA 遗传相关。

（二）自身免疫因素

部分 RA 患者关节炎症状出现的前几年血清中就可检测到 RF 和 CCP 抗体等多种自身抗体，使人们认识到 RA 患者具有自身免疫的特性。而且，RF 和 CCP 抗体与 RA 关系密切。RF 是针对 IgG 分子 Fc 段的自身抗体，直接证实自身免疫因素参与了 RA 的发病过程。瓜氨酸化可增加 T 细胞对关节炎抗原的反应性，还可导致抗体的形成。自身抗体可识别关节抗原，并通过多

种机制导致滑膜炎症。

（三）环境因素

除个体具有 RA 的易感性外，环境因素也是 RA 发病的重要因素。许多病原体与 RA 发病有关，可能的病原体包括支原体、病毒、细菌及其组分。但是目前没有令人信服的证据支持病原体及其组分直接导致了 RA，可能是感染微生物促使宿主与表达于关节内的抗原决定簇产生交叉反应，即“分子模拟”，自身耐受被破坏。研究发现吸烟能激活天然免疫反应并导致瓜氨酸肽产生，吸烟是最明确的 RF 阳性 RA 的危险因素。

（四）性激素因素

RA 患者男女比例为 1∶3，更年期女性 RA 发病率明显高于同龄男性及老年女性，80 岁以后男、女发病率基本相同，说明性激素参与了 RA 发病及发展过程。动物试验表明雌激素促进 RA 发生，孕激素减缓 RA 发生。

可见，RA 是在遗传、自身免疫、环境、性激素等多种因素综合作用下，T 细胞、B 细胞、各种炎症介质、细胞因子、趋化因子、HLA 抗原等共同参与的过程。自身免疫反应导致的免疫损伤和修复是 RA 发生和发展的基础。

【病理】 RA 的基本病理改变是滑膜炎、血管炎和类风湿肉芽肿。滑膜炎是关节表现的病理基础，血管炎和类风湿肉芽肿是关节外表现的病理基础，其中血管炎是 RA 预后不良的因素之一。

滑膜炎是 RA 的基本病理改变，表现为滑膜细胞充血、水肿、增生和肥大，慢性炎细胞浸润伴淋巴滤泡形成，炎细胞浸润和血管增生形成血管翳侵入软骨和软骨下的骨质，导致软骨乃至软骨下骨组织破坏，纤维素性渗出、机化和纤维化，最终引起关节纤维性强直及骨性强直。

血管炎可发生在 RA 的任何组织，表现为血管内皮细胞增生，管腔狭窄或阻塞，血管壁纤维素样变性或坏死，炎症细胞浸润，随后出现血管壁纤维化。

类风湿肉芽肿（rheumatoid granuloma），中心为纤维素样坏死灶，周围为呈放射状或栅栏状排列的上皮样细胞，再外围为增生的毛细血管及成纤维细胞，并有大量的淋巴细胞和浆细胞，进一步发展为纤维化。

【临床表现】 RA 起病方式不同，大多数呈慢性隐匿性起病，症状在数周至数月逐渐明显，表现为对称性双腕、手、踝、足等多关节疼痛、肿胀及僵硬，可伴有乏力、低热、肌肉酸痛等关节外症状。8% ~15% RA 患者为急性起病，在几天内出现关节炎症状。另外 15% ~20% 为亚急性起病，数天至数周出现关节炎症状，全身症状较隐匿。

（一）一般关节表现

1. 关节疼痛（pain）及压痛（tenderness） 关节疼痛及压痛是本病最早的症状，最常见部位是近端指间关节（proximal interphalangeal joint，PIP）、掌指关节（metacarpophalangeal joint，MCP）、腕关节，也可累及踝、肘、膝、足、肩及颞颌关节等，多呈对称性、持续性。挤压炎症关节会引起疼痛。

2. 关节肿胀（swelling） 在炎症早期以滑膜关节周围组织的水肿及炎细胞渗出为主，在病变中后期则主要表现为滑膜的增生和肥厚，表现为病变关节周围囊性感或“面团样”感觉。以双手近端指间关节、掌指关节、腕关节、膝关节最常受累，也可发生于其他关节。

3. 晨僵（morning stiffness） 是指病变关节在长期静止不动后出现关节部位发紧、僵硬、活动不便或受限，尤以晨起时明显，活动后减轻。95% 以上的 RA 病人有晨僵。晨僵可见于多种关节炎，但以 RA 最突出，持续时间往往超过 1 小时。其持续时间长短可作为衡量本病活动程度的指标之一，只是主观性较强。

4. 关节畸形（joint deformity） 病变晚期由于滑膜炎、骨质破坏、关节周围支持性肌肉萎缩及韧带牵拉的综合作用出现关节半脱位或脱位、关节破坏和畸形。手足小关节易发，最常见关

Notes

节畸形有腕和肘关节强直、掌指关节半脱位、手指向尺侧偏斜、“天鹅颈(swan neck)”样畸形及“纽扣花”样(boutonniere)表现。

5. 关节功能障碍　关节肿痛和畸形可造成关节活动障碍。美国风湿病学会(ACR)将因本病而影响生活能力的程度进行分级，即关节功能分级。

Ⅰ级　能进行日常生活和各项工作。

Ⅱ级　可进行一般日常生活和某些职业工作，但其他项目活动受限。

Ⅲ级　可进行一般日常生活，但某些职业工作或其他项目活动受限。

Ⅳ级　日常生活自理和工作能力均受限。

6. 骨质疏松(osteoporosis)　在本病相当常见，随病程迁延其发病率上升。发生机制可能与成骨细胞功能减低、溶骨作用增加及钙吸收减少有关。

（二）各部位关节表现

RA 基本病理基础为滑膜炎，含有滑膜结构的动关节均可受累，因不同的解剖部位和关节功能有不同的临床表现。

1. 手和腕　手关节是 RA 最常累及的部位，其中以掌指关节、近端指间关节及腕病变最为常见，也是 RA 最早出现症状的关节。临床表现为关节疼痛、肿胀、压痛、握拳不紧及晨僵。近端指关节受累之初可表现为轻度肿胀，之后加重呈梭形肿胀。在病程较长者，可表现为近端指间关节过屈和远端指间关节过度伸展的纽扣花畸形(Boutonniere deformity)(图 8-2-1)、近端指间关节过伸和远端指间关节过屈的天鹅颈畸形(Swan-neck deformity)(图 8-2-2)。前者是因为侧韧带从近端指间关节两侧滑脱及挛缩而致。后者则是由于远端指间关节伸肌腱下移至关节两侧所致。由于尺侧伸腕肌的萎缩及伸指肌腱尺侧移位，致使近端腕骨尺侧偏移及远端诸腕骨桡侧移位，手指向尺侧偏向，形成尺侧偏屈。上述畸形多伴有掌指关节的代偿性屈曲畸形。其他还有“望远镜手”。远端指间关节较少累及。

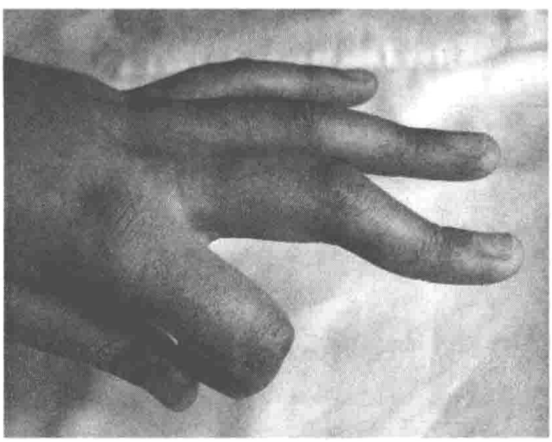


图 8-2-1　类风湿关节炎纽扣花畸形

图 8-2-2　类风湿关节炎天鹅颈畸形

几乎所有 RA 患者均有腕关节受累，其特征性表现为伸肌腱鞘炎及周围组织炎性反应所致腕关节伸侧弥漫软组织肿及压痛以及腕关节伸侧可触及类腱鞘囊肿的囊性结构。此外，腕关节屈肌腱滑膜炎可能导致受压性神经病变。腕管综合征为正中神经通过腕管时受压，出现拇指、食指、中指掌侧面和无名指桡侧面感觉减退，最后导致鱼际萎缩。患者感到手疼痛、麻木感和刺痛。腕关节畸形可有尺桡关节破坏而导致尺腕背侧半脱位、腕骨桡侧移位伴月骨尺侧移位。病变最终导致腕骨关节间隙变窄或消失、骨破坏及关节强直。

2. 足和踝　大多数 RA 患者有跖趾关节炎，常是疾病最早期表现之一。典型改变是第一趾𧿹外翻畸形，其他趾骨在跖趾关节发生明显的背侧半脱位。由于屈肌腱长度固定，足趾出现代

偿性的屈曲,形成“锤状趾”畸形。趾骨背侧半脱位时,跖骨头表面的软组织垫移位,使跖骨头突出并成为直接的承重面,形成胼胝和疼痛。胫骨后肌腱受累或断裂可造成距下半脱位,出现距骨侧向移位和外翻。足中段病变可出现扁平足。

踝受累表现为踝关节疼痛、内、外侧肿胀及囊性结构形成。晚期出现踝关节旋前及外翻畸形。部分可有跟腱疼痛、周围软组织肿胀及皮下结节。

3. 膝 膝关节可出现明显滑膜增生和大量关节积液。表现为关节疼痛、肿胀和活动受限,浮髌征阳性。持续关节积液通过脊髓反射抑制股四头肌功能造成继发性股四头肌萎缩;并可出现腘窝囊肿,如囊肿破裂,积液进入腓肠肌,可引起局部疼痛、肿胀或软组织包块。韧带弱化和软骨破坏逐渐加重导致膝关节不稳定,形成膝外翻或膝内翻和屈曲畸形。

4. 髋 髋关节受累可表现为活动受限或内旋、外旋时腹股沟中部疼痛。关节活动时痛及“4”字试验阳性有助于诊断。髋外侧疼痛多提示大转子滑囊炎,而非髋关节滑膜炎表现。

5. 颞颌 半数以上 RA 患者在病程中出现颞颌关节病变,主要表现为局部疼痛、肿胀及张口受限,以致患者不能咬合。CT 或 MRI 可发现颞颌关节侵蚀性改变。

6. 颈椎 颈椎可动小关节及周围腱鞘受累出现颈痛、活动受限及颈椎半脱位,特别是寰枢关节脱位,可出现颈髓受压情况。体格检查颈椎前突消失,颈部被动运动幅度减少,有时咽后壁可触及突出的寰椎前弓。X 线片(颈部屈曲位的侧位片)显示椎弓与齿突分离大于 3mm。

7. 听骨 许多 RA 患者在病程中出现听力下降,除与阿司匹林相关外,部分患者听力下降属传导障碍,与听骨小关节滑膜炎、滑膜及软骨组织侵蚀致听骨变短有关。由 RA 听骨病变引起的听力下降,可随 RA 的控制而好转。

8. 骶髂关节 约 10% RA 患者伴有骶髂关节受累,可为单侧或双侧病变。这些患者大多数无明显腰骶部疼痛,容易被忽视。此外,有 RA 合并强直性脊柱炎的报道。

(三)关节外表现

1. 类风湿结节 类风湿结节见于 5% ~15% RA 患者,是本病较特异的表现。多位于关节伸面、关节隆突及受压部位的皮下,如前臂伸面、肘鹰嘴突附近、枕部、跟腱等处,一般为直径数毫米至数厘米的皮下结节,可单发或多发,质地较硬,不易活动,多无疼痛或触痛。类风湿结节多见于 RF 阳性、疾病活动、伴有全身表现的 RA 患者。

2. 血管炎 可累及大、中、小血管,病理表现为坏死性病变,导致多种临床表现。皮肤是小血管炎最常累及的部位,临床上可出现指(趾)坏疽、梗死、皮肤溃疡、紫癜、网状青斑。其他表现为巩膜炎、角膜炎、视网膜血管炎,肝脾肿大、淋巴结肿大等。多见于类风湿因子阳性及重症 RA 者。

3. 呼吸系统 大多数 RA 尸检结果存在不同程度的间质性肺疾病,与组织学病变相比,临床症状不明显。主要临床表现是活动后气短、咳嗽,听诊双下肺可闻及爆裂音。X 线为双肺弥漫网状影或网状结节影,双下肺受累明显,高分辨 CT 有助于发现早期病变。肺功能检查为限制性通气障碍和弥散功能下降。部分可出现支气管炎、肺泡炎、肺血管炎及肺动脉高压。

肺类风湿结节诊断主要依据于影像学,X 线片于肺实质内可见单个或多个结节。RA 并发尘肺和类风湿结节称为 Caplan 综合征。

4. 消化系统 可有上腹不适、胃痛、恶心、食欲缺乏、甚至黑粪,但多与服用抗风湿药物,尤其是非甾体抗炎药有关,很少由 RA 本身引起。

5. 循环系统 可出现心包炎、心内膜炎及心肌炎。RA 是早发动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素。

6. 肾脏 RA 很少有肾小球受累,RA 患者肾脏损害见于两方面原因:原发性肾损害和与药物等有关的继发性肾损害。前者较少发生,后者相当常见。长期炎症未控制时,可出现肾脏继发性淀粉样变。

Notes

7. 神经系统 部分患者可伴发周围神经及脊髓病变。

8. 血液系统 本病可出现小细胞低色素性贫血和慢性病贫血。贫血因病变本身所致或服用非甾体抗炎药造成胃肠道长期少量出血所致。血小板增多常见,程度与疾病活动有关。淋巴结肿大常见于活动性 RA。Felty 综合征是指 RA 伴有脾大、中性粒细胞减少。

9. 干燥综合征 部分 RA 患者有口干、眼干症状,约 30% ~40% RA 患者可继发干燥综合征,需经口腔及眼科检查,结合自身抗体明确诊断。

【实验室和影像学检查】 实验室和影像学检查有助于 RA 诊断、评价疾病活动性及预后。

(一) 一般检查

1. 血常规 有轻中度贫血。白细胞及分类多正常。活动期血小板增高。

2. 红细胞沉降率(ESR) 是最常用的监测炎症或病情活动指标。本身无特异性,受多种因素影响,在临床上应综合分析。

3. C-反应蛋白(CRP) 是炎症过程中在细胞因子刺激下由肝脏产生的急性期蛋白。增高提示疾病活动,是评价 RA 活动最有效的指标之一。

可有免疫球蛋白升高,C3 和 C4 大多正常,甚至稍高。

(二) 与 RA 相关的自身抗体

1. RF 是 RA 血清中针对 IgG Fc 片段抗原表位的一类自身抗体,可以分为 IgM、IgA、IgG 及 IgE 四型。类风湿因子阳性患者多伴有关节外表现,如皮下结节及血管炎等。RA 患者 IgM-RF 阳性率为 60% ~78%。

2. 抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA) 是一类含有瓜氨酸化表位的自身抗体的统称。包括抗核周因子抗体(APF)、抗角蛋白抗体(AKA)、抗丝聚蛋白抗体(AFA)、抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体、抗突变型瓜氨酸化波形蛋白抗体(MCV)、抗瓜氨酸化纤维蛋白原抗体(ACF)等,抗 CCP 抗体对 RA 诊断的敏感性和特异性较好,与 RA 关节影像学改变密切相关,见表 8-2-1。

表 8-2-1 类风湿关节炎相关的自身抗体

名称	阳性率(%)	特异性(%)
类风湿因子(RF)	60 ~78	86
抗核周因子抗体(APF)	48 ~66	92
抗聚丝蛋白抗体(AFA)	47 ~69	93
抗角蛋白抗体(AKA)	44 ~73	90
抗环状胍氨酸多肽抗体(抗 CCP)	47 ~82	96
抗突变型瓜氨酸化波形蛋白抗体(MCV)	70 ~82	95
抗瓜氨酸化纤维蛋白原抗体(ACF)	56 ~67	93
抗瓜氨酸化Ⅱ型胶原抗体(cit-CII)	50 ~88	94

(三) 滑液

正常膝关节滑液不超过 3.5ml。关节炎症时滑液增多,外观淡黄色、透明,黏度低,白细胞计数明显增多,为 2000 ~75 000/μl,中性粒细胞占优势。

(四) 影像学改变

1. X 线 典型表现为早期关节周围软组织肿胀、骨质稀疏,因积液而表现为关节间隙增宽,以后可出现关节间隙狭窄,关节边缘不规则破坏,关节面下不规则透亮影,晚期为关节明显狭窄、普遍性骨质疏松,并可发生关节脱位和强直。

2. MRI 具有良好的软组织分辨率,多平面成像可显示不同阶段的病变。主要表现为滑膜

增厚及血管翳强化、骨髓水肿、骨皮质下强化和囊变、骨侵蚀。一般而言，骨髓水肿及骨皮质下强化可先于骨皮质囊变及骨侵蚀，并可完全逆转，骨髓改变对 RA 早期诊断极有意义。

3. CT 密度分辨力较高，横断面可显示骨质疏松、软组织肿胀、关节囊肥厚、关节积液和软骨下囊状破坏，有助于发现早期的骨质侵蚀，尤其三维重建可以清晰显示关节全貌，并能显示关节最外侧和内侧的骨质破坏程度。RA 累及颈椎时，CT 能够清晰显示椎体边缘骨侵蚀及其与相邻组织的关系，三维重建可明确寰枢关节受累所致半脱位的情况。CT 评价骨质破坏比 MRI 更可靠，可作为骨侵蚀的金标准。

4. 超声 高分辨率组织多普勒超声可很好的全面显示关节病变，表现为滑膜增厚、关节积液、骨侵蚀及血管翳。超声的优势在于非侵蚀性、便携性、费用低和无电离辐射，可评估 RA 活动。

【诊断及鉴别诊断】

（一）诊断

RA 诊断主要依据病史、临床表现、血清学及影像学检查。目前，国际上通用 1987 年美国风湿病学会（ACR）制订的 RA 分类标准，见表 8-2-2。其敏感性为 94%，特异性为 89%。但对早期及不典型 RA 患者容易漏诊。

表 8-2-2 1987 年 ACR 关于 RA 分类标准

定 义	注 释
晨僵	关节及其周围僵硬感至少持续 1h（病程≥6 周）
3 个或 3 个区域以上关节部位的关节炎	医生观察到软组织肿胀或积液（不是单纯骨隆起）累及下列 14 个区域（左侧或右侧的近端指间关节、掌指关节、腕关节、跖趾关节、踝关节、膝关节）中 3 个或以上（病程≥6 周）
手关节炎	腕、掌指或近端指间关节炎中，至少有一个关节肿胀（病程≥6 周）
对称性关节炎	两侧关节同时受累（双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时，不一定绝对对称）（病程≥6 周）
类风湿结节	医生观察到在骨突部位，伸肌表面或关节周围有皮下结节
类风湿因子阳性	任何检测方法证明血清类风湿因子含量异常，而该方法在正常人群中的阳性率<5%
放射学改变	在手和腕的后前位相上有典型的类风湿关节炎放射学改变：必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙

注：以上 7 条满足 4 条或 4 条以上并除外其他关节炎可诊断类风湿关节炎

2010 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟（EULAR）提出了新的 RA 分类标准和评分系统，见表 8-2-3，其基本条件是至少有 1 个关节肿痛，并有滑膜炎的证据；同时尽可能排除其他疾病引起的滑膜炎。如果符合上述条件，可根据以下评分系统对患者关节受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间和急性时相反应物 4 个部分进行评分，总分 6 分及以上可诊断 RA。

（二）鉴别诊断

RA 需与以下疾病鉴别。

1. 骨关节炎（OA） 中老年人多发，起病缓慢。手远端指间关节、膝、髋等负重关节多见、脊柱关节也易受累，但掌指、腕和其他关节较少受累。活动后疼痛加重，休息后减轻。晨僵多小于半小时。查体可见 Heberden 和 Bouchard 结节，膝关节有摩擦感。无皮下结节、血管炎等关节外表现。RF、抗 CCP、AKA 及 APF 阴性。

Notes

表 8-2-3　2010 年 ACR/EULAR 关于 RA 分类标准和评分系统

目标人群： 1）至少有 1 个关节存在临床滑膜炎(肿胀)； 2）滑膜炎不能用其他疾病解释。 患者如满足以上 2 个条件即可进入以下评分系统：		
受累关节情况	受累关节数	得分(0～5 分)
中大关节	1	0
	2～10	1
小关节	1～3	2
	4～10	3
至少一个为小关节	>10	5
血清学		得分(0～3 分)
RF 或抗 CCP 抗体均为阴性		0
RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项低滴度阳性		2
RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项高滴度(>正常上限 3 倍)阳性		3
滑膜炎持续时间		得分(0～1 分)
<6 周		0
>6 周		1
急性时相反应物		得分(0～1 分)
CRP 或 ESR 均正常		0
CRP 或 ESR 增高		1

注：1）远端指间关节、第一腕掌关节和第一跖趾关节不在受累关节之列。
2）小关节定义：近端指间关节、掌指关节、第二到第五跖趾关节、拇指的指间关节和腕关节。

2. 强直性脊柱炎(AS)　青年男性多发，起病缓慢。以骶髂及脊柱关节受累为主，可伴有下肢大关节非对称性疼痛肿胀，常出现肌腱端病。X 线可见骶髂关节骨质侵蚀、破坏或融合。90% 以上 AS 患者 HLA-B_{27} 阳性，类风湿因子阴性。

3. 银屑病关节炎(PsA)　根据临床特点可分为 5 型，其中多关节炎型和 RA 很相似。但本病有特征性银屑疹和指甲病变，可有 HLA-B_{27} 阳性，血清类风湿因子阴性。

4. 系统性红斑狼疮(SLE)　少数以关节症状首发的 SLE 与 RA 相似，也可 RF 阳性。常以双手关节炎为首发症状，并可表现为近端指间关节肿胀和晨僵等。但往往伴有发热、面部红斑、光过敏、反复口腔溃疡、脱发等症状，检查发现血细胞减少、蛋白尿，抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗心磷脂抗体等阳性。

【治疗】　RA 治疗目的是控制症状、防止关节破坏，保持功能正常，改善预后。治疗目标是达到并长期维持临床缓解或疾病低度活动。应强调早期治疗、联合用药和个体化方案的原则。治疗方法包括一般治疗、药物治疗、外科手术和其他治疗等。

（一）一般治疗

强调患者教育及整体和规范治疗的理念。适当休息、理疗、体疗、外用药、正确的关节活动和肌肉锻炼等对于缓解症状、改善关节功能具有重要的作用。

（二）药物治疗

治疗 RA 的常用药物包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、改善病情的抗风湿药(DMARDs)、糖皮质激素和植物药。

1. NSAIDs　这类药物主要通过抑制环氧化酶(COX)活性，减少前列腺素合成而具有抗炎、止痛、退热作用，是临床常用的 RA 治疗药物。其主要不良反应包括胃肠道、肝和肾功能损害，以及可能增加心血管不良事件。NSAIDs 使用中应注意以下几点：①注意 NSAIDs 种类、剂量

Notes

和剂型的个体化；②一般先选用一种 NSAID，如无效换用另一种制剂，避免同时服用 2 种或以上 NSAIDs；③对有消化性溃疡病史者，宜用选择性 COX-2 抑制剂或其他 NSAIDs 加质子泵抑制剂；④心血管高危人群应谨慎选用 COX-2 抑制剂类 NSAID，如需使用 NSAIDs，可选择萘普生等；⑤定期监测血常规和肝肾功能。

NSAIDs 外用制剂（如双氯芬酸二乙胺乳胶剂、酮洛芬凝胶、吡罗昔康贴剂等）对缓解关节肿痛有一定作用，不良反应较少，应提倡在临床上使用。

治疗 RA 常用 NSAIDs 见表 8-2-4。

表 8-2-4 常用 NSAIDs 剂量和半衰期

药物	半衰期(h)	每次剂量(mg)	每日次数
布洛芬	2	400～600	3～4
洛索洛芬	1.2	60	2～3
双氯芬酸	2	25～50	3
吲哚美辛	3～11	25～50	3
萘普生	13	250～500	2
美洛昔康	20	7.5～15	1
塞来昔布	11	100～200	1～2

2. DMARDs　RA 一经确诊应尽早使用 DMARDs，该类药物不具备明显的止痛和抗炎作用，但可延缓或控制病情的进展。DMARDs 选择应根据疾病活动性、严重性和病情进展风险而定。甲氨蝶呤（MTX）应作为 RA 的首选用药，并将它作为联合治疗的基本药物。如 MTX 无效或不能耐受，可选其他 DMARDs 药物。各个 DMARDs 有不同的作用机制及不良反应，在应用时需谨慎监测。

EULAR 将 DMARDs 分为合成 DMARDs（synthetic DMARDs，sDMARDs）和生物 DMARDs（biological DMARDs，bDMARDs）两大类。其中 sDMARDs 包括传统合成 DMARDs（conventional synthetic DMARDs，csDMARDs）和靶向合成 DMARDs（targeted synthetic DMARDs，tsDMARDs），如 JAKs 酶抑制剂托法替尼。而 bDMARDs 包括生物原研 DMARDs（biological originator DMARDs，boDMARDs）和生物仿制 DMARDs（biosimilar DMARDs，bsDMARDs）。

（1）合成 DMARDs：该类药物较 NSAIDs 发挥作用慢，大约在用药 4～12 周后起效，故又称慢作用抗风湿药（SAARDs），是治疗 RA 的基础药物。

1）甲氨蝶呤（methotrexate）：通过抑制二氢叶酸还原酶，抑制细胞增殖和复制。常用剂量为 7.5～20mg，每周一次，口服或肌注。常见不良反应有恶心、口炎、腹泻、脱发、肝功能异常，少数出现骨髓抑制，偶见间质性肺疾病。服药期间应适当补充叶酸，定期查血常规和肝功能。

2）来氟米特（leflunomide）：通过抑制嘧啶通路干扰 DNA 合成，使细胞分裂在 G1 期受阻。用量为 10～20mg/d。主要不良反应为有腹泻、肝酶增高、皮疹、脱发、高血压和白细胞下降等。有致畸作用，孕妇禁用。服药期间监测血常规和肝功能。

3）抗疟药（antimalarials）：包括羟氯喹和氯喹。羟氯喹（hydroxychloroquine）常用剂量为 0.2～0.4g/d。不良反应有头痛、肌无力、皮疹及白细胞减少，偶有黄斑或视网膜病变，用药前和治疗期间应行眼底检查。氯喹目前较少应用。

4）柳氮磺吡啶（sulfasalazine）：本品一般从小剂量开始，逐渐递增至 2～3g/d。主要不良反应有恶心、腹泻、皮疹、白细胞减低、肝酶升高等，一般减量或停药后可恢复正常。磺胺过敏者禁用。

其他合成 DMARDs 还有硫唑嘌呤（azathioprine，AZA）、环磷酰胺（cyclophosphamide 或 cytox-

Notes

an)、环孢素 A(cyclosporin A)等。青霉胺(D-penicillamine)目前已少用。

(2)生物 DMARDs:是目前积极有效控制炎症的重要药物,可减少骨破坏,减少激素用量和骨质疏松。治疗 RA 的生物制剂包括肿瘤坏死因子(TNF)-α 拮抗剂、白细胞介素(IL)-1 拮抗剂、IL-6 拮抗剂、抗 CD20 单抗及 T 细胞共刺激信号抑制剂等。

1) TNF-α 拮抗剂:主要通过竞争结合 TNF-α(sTNF)或受体,抑制 TNF 活性而起到治疗作用。包括依那西普(etanercept)、英夫利西单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)和戈利木单抗(golimumab)。与传统 DMARDs 相比,TNF-α 拮抗剂的主要特点是起效快、抑制骨破坏作用明显、患者总体耐受性好。依那西普推荐剂量是 25mg/次,皮下注射,每周 2 次;或 50mg/次,每周 1 次。英夫利西单抗推荐剂量为 3~5mg/kg,静脉输注,第 0、2、6 周各 1 次,之后每 8 周 1 次。阿达木单抗推荐剂量是 40mg/次,皮下注射,每 2 周 1 次。戈利木单抗推荐剂量是 50mg/次,皮下注射,每月 1 次。这类制剂可有注射部位反应或输液反应,有增加感染和肿瘤的风险,偶有药物诱导的自身免疫样综合征以及脱髓鞘病变等。用药前应筛查结核,除外活动性感染和肿瘤。

2) IL-6 拮抗剂(tocilizumab):主要用于中重度 RA,对 TNF-α 拮抗剂反应欠佳的患者可能有效。推荐用法是 8mg/kg,静脉输注,每 4 周 1 次。常见不良反应是感染、胃肠道症状、皮疹和头痛等。

3) IL-1 拮抗剂:阿那白滞素(anakinra)是目前唯一被批准用于治疗 RA 的 IL-1 拮抗剂。推荐剂量为 100mg/d,皮下注射。主要不良反应是与剂量相关的注射部位反应及可能增加感染几率等。

4) 抗 CD20 单抗:利妥昔单抗(rituxiamab)为 B 细胞抑制剂,推荐剂量和用法是静脉输注 500~1000mg,2 周后重复 1 次。根据病情可在 6~12 个月后接受第 2 个疗程。注射前应给予适量甲泼尼龙。利妥昔单抗可用于血清学阳性的活动性 RA 或 TNF-α 拮抗剂疗效欠佳的 RA。常见不良反应是输液反应,其他包括高血压、皮疹、瘙痒、发热、恶心、关节痛、可能增加感染几率。

5) CTLA4-Ig:阿巴西普(abatacept)与抗原递呈细胞的 CD80 和 CD86 结合,阻断了 T 细胞 CD28 与抗原递呈细胞衔接,继而阻断 T 细胞活性。用于治疗病情较重或 TNF-α 拮抗剂反应欠佳的 RA 患者。主要不良反应是头痛、恶心,可能增加感染和肿瘤发生率。

3. 糖皮质激素　糖皮质激素(corticosteroid,简称激素)能迅速改善关节肿痛和全身症状。在重症 RA 伴有心、肺或神经系统等受累患者,可给予激素,其剂量依病情严重程度而定。激素可用于以下几种情况:①伴有血管炎等关节外表现的重症 RA;②不能耐受 NSAIDs 患者作为"桥梁"治疗;③其他治疗效果不佳的患者;④伴局部激素治疗指征(如关节腔内注射)。激素治疗 RA 原则是小剂量、短疗程。使用激素应同时应用 DMARDs。在激素治疗过程中,应补充钙剂和维生素 D,以预防骨质疏松。

近年研究认为,小剂量泼尼松可缓解 RA 患者关节症状,并可减缓关节骨质侵蚀性改变。一般剂量为 5~10mg/d,并尽量在 6 月内将激素减停。

4. 植物药　目前有多种用于治疗 RA 的植物药制剂,如雷公藤、青风藤、白芍总苷等。部分药物对缓解关节肿痛、晨僵有较好作用,但长期控制病情的作用尚待进一步研究。

5. 外科治疗　RA 患者经过积极内科正规治疗,病情仍不能控制,为纠正畸形、改善生活质量,可考虑手术治疗。常用手术有滑膜切除术、人工关节置换术、关节融合术以及软组织修复术。

6. 其他治疗　除前述治疗方法外,其他治疗尚有免疫净化,如血浆置换或免疫吸附,自体干细胞移植及间充质干细胞治疗等。

【预后】 RA 预后与病程长短、病情严重程度及治疗有关。如果不经正规治疗,病情会逐渐进展,最终导致关节畸形,功能丧失,具有很高的致残性。平均病程 5 年的 RA 患者中约 40% 停止或减少工作,平均病程 15 年的 RA 患者中约 67% 丧失工作能力。其预期寿命较正常人缩短

Notes

3～10年。对于有多关节受累、关节外表现重、血清中有高滴度自身抗体和HLA-DR1/DR4阳性、早期出现骨破坏等预后不良因素的患者应给予积极的DMARDs治疗。大多数RA患者经规范内科治疗可以达到临床缓解。

（郑　毅）

推荐阅读文献

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1988, 31: 315-324
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis, 2010, 69: 1580-1588
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis, 2010, 69: 964-975
4. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res, 2012, 64: 625-639

Notes

第三章　系统性红斑狼疮

要点：

1. 系统性红斑狼疮（SLE）是一种常见的弥漫性结缔组织病，其特点是大量产生以抗核抗体为代表的多种自身抗体，引起多系统受累的复杂临床表现。

2. SLE 的诊断需结合临床表现和自身抗体两方面个体化判断，其病情评估包括疾病活动度、脏器不可逆损伤和合并症。

3. SLE 的治疗一般需要联合应用糖皮质激素和免疫抑制剂，以尽快控制病情活动，减少器官损伤，并维持病情长期缓解。

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种病因尚未阐明的可累及全身多个系统的慢性弥漫性结缔组织病（connective tissue disease，CTD），患者血清中存在以抗核抗体（antinuclear antibody，ANA）为代表的多种自身抗体。SLE 的患病率因人种而异，全球平均患病率为（12～39）/10 万，黑人患病率最高，约为 100/10 万。我国汉族患病率居全球第二位，为（30.13～70.41）/10 万。SLE 的男女比例约为 1∶9，尤以 20～40 岁的育龄女性高发。

【病因】

（一）遗传

1. 流行病学及家系调查　SLE 患者的一级亲属中再患 SLE 者 8 倍于普通家庭，单卵双胞胎 SLE 的发病率是异卵双胞胎的 5～10 倍。SLE 患者的家族中也常有其他 CTD 的患者，提示 SLE 的发病与易感基因有关。

2. 易感基因　SLE 的发病与多个基因相关，仅少数病例与编码 C1q 和 C4 的单基因缺陷有关。基因研究已经显示 SLE 患者存在 HLA-Ⅲ类 C2 或 C4 基因缺损，HLA-Ⅱ类 DR2、DR3 频率异常。目前推测多个基因与某些环境因素相互作用，改变了正常的免疫耐受性而致 SLE 发病。然而，现已发现的 SLE 相关基因也只能解释大约 15% 的遗传可能性。

（二）环境因素

1. 阳光　SLE 患者常于日光曝晒后发病，推测是因某些波长的紫外线使皮肤上皮细胞出现凋亡，新抗原暴露而成为自身抗原。

2. 药物、化学试剂　可使得 DNA 甲基化程度降低，或作为半抗原与体内蛋白结合，刺激淋巴细胞活化，从而诱发药物相关性狼疮。

3. 感染　微生物病原体等也是 SLE 发病的重要因素。

（三）雌激素

女性 SLE 患者比例明显高于男性，在更年期前阶段为 9∶1，而在儿童及老人则降至 3∶1。妊娠常使得 SLE 病情加重。长期口服含雌激素的避孕药或者接受激素替代治疗均可以增加发生 SLE 的风险。推测是由于雌激素与淋巴细胞受体结合，增进淋巴细胞的活化及生存，因此延长了免疫反应的持续时间。

【发病机制】　SLE 的发病机制广泛涉及固有免疫和获得性免疫，体液免疫异常激活是其突

出特点，同时亦存在细胞免疫异常。一般认为，外来抗原（如病原微生物、药物等）引起人体 B 细胞活化。易感者因免疫耐受性减弱，B 细胞通过交叉反应与模拟外来抗原的自身抗原相结合，并将抗原呈递给 T 细胞，使之活化，在 T 细胞活化刺激下，B 细胞产生大量不同类型的自身抗体，造成组织损伤。

（一）致病性自身抗体

这类自身抗体以 IgG 型为主，与自身抗原有很高的亲和力，代表性自身抗体包括：①抗双链 DNA（dsDNA）抗体，可与肾组织直接结合导致损伤，引起肾小球肾炎；②抗血小板抗体及抗红细胞抗体，可导致血小板和红细胞破坏，引起免疫性血小板减少和溶血性贫血；③抗 SSA 抗体，可经胎盘进入胎儿心脏引起新生儿心脏传导阻滞和新生儿狼疮（neonatal lupus erythematosus，NLE）；④抗磷脂抗体，可以与细胞膜中的磷脂成分结合，引起血栓形成、血小板减少和习惯性流产，称为抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）。

（二）致病性免疫复合物（immune complex，IC）

SLE 是一种免疫复合物病。IC 由自身抗体和相应的自身抗原相结合而成，IC 能够沉积在组织并激活补体系统，造成组织损伤。

（三）T 细胞和 NK 细胞功能失调

SLE 患者的 $CD8^+T$ 细胞和 NK 细胞功能失调，不能抑制 $CD4^+T$ 细胞作用，因此在 $CD4^+T$ 细胞的刺激下，B 细胞持续活化而产生自身抗体。T 细胞的功能异常导致新抗体不断出现，使自身免疫持续存在。

【病理】 SLE 的主要病理改变为血管炎，任何器官均可出现。中小血管因 IC 沉积或抗体直接侵袭而出现血管壁炎症和坏死，并继发血栓形成，从而导致局部组织缺血和功能障碍。受损器官的特征性改变是：①苏木紫小体（细胞核受抗体作用变性为嗜酸性团块）；②“洋葱皮样病变”，即小动脉周围有显著的向心性纤维增生，明显表现于脾中央动脉；③Libman-Sacks 赘生物，即心瓣膜的结缔组织反复发生纤维蛋白样变性，而形成无菌性疣状赘生物。此外，心包、心肌、肺、神经系统等亦可出现上述基本病理变化。SLE 肾脏受累的病理表现详见“狼疮性肾炎”。

【临床表现】 SLE 的病程多为慢性，早期症状往往不典型，累及 1～2 个系统，病情多呈缓解与复发交替特征，之后逐渐累及全身各器官或系统。亦有急骤起病的患者，迅速发生多器官和系统功能障碍并危及生命。SLE 病情长期完全缓解（停用所有药物且没有任何症状）的情况非常少见。

（一）全身表现

活动期患者大多数有全身非特异炎性症状。约 90% 的 SLE 患者在病程中出现各种热型的发热，尤以低、中度热为常见，伴有疲倦、乏力、食欲缺乏、体重下降等。

（二）皮肤与黏膜表现

高达 80% 的 SLE 患者在病程的某一阶段会出现皮疹，其形态多种多样（表 8-3-1），其中 SLE 的特异性皮疹对诊断具有重要意义，以鼻梁和双颧部蝶形红斑最具特征性，多无明显瘙痒。口腔和鼻黏膜的无痛性溃疡较常见，常提示疾病活动。部分患者可出现非瘢痕性脱发和永久性斑秃，前者一般出现于病情活动期。指掌腹部红色痛性结节、甲周红斑、碎裂样出血、皮肤溃疡和指端缺血坏死等均提示血管炎，说明疾病高度活动，需尽快积极治疗。

（三）肌肉关节表现

关节痛是 SLE 常见症状之一，多为对称性外周多关节肿痛、晨僵，以指、腕、膝关节最多见，但明显红肿者少见。10% 的患者因关节周围肌腱受损而出现 Jaccoud 关节病（Jaccoud arthropathy），其特点为可复位的关节半脱位，可以维持正常关节功能，关节 X 线片多无关节骨破坏，不同于类风湿关节炎。部分 SLE 患者出现肌痛和肌无力，5%～10% 出现肌炎（myositis）。有小部分患者在病程中出现股骨头坏死和骨梗死，可能是由于本病血管炎性病变和长期大剂量应用糖

Notes

皮质激素共同作用的结果。

表 8-3-1 系统性红斑狼疮常见皮疹

狼疮特异性皮疹	急性皮疹：如颧部红斑（蝶形红斑） 亚急性皮疹：如丘疹鳞屑性红斑，环形红斑 慢性皮疹：如盘状红斑狼疮（discoid lupus erythematosus，DLE），狼疮性脂膜炎，黏膜狼疮，肿胀性狼疮，冻疮样狼疮等
非特异性皮疹	光敏感（photosensitivity）、复发性荨麻疹、甲周红斑、网状青斑、雷诺现象（Raynaud's phenomenon）等

（四）浆膜炎

半数以上患者在病情急性活动期出现多浆膜炎（serositis），包括胸腔积液、心包积液和腹水。临床偶见大量胸腔积液影响通气或大量心包积液引起心包填塞者，病情活动度高者甚至可出现血性积液。

（五）肾脏表现

28%～70%的SLE患者会出现肾脏受累，包括肾小球肾炎、肾间质-小管病变、肾血管病变及梗阻性肾病，最终均可导致终末期肾病，其中狼疮肾炎（lupus nephritis，LN）是SLE最主要的系统性损害之一。LN主要表现为蛋白尿、血尿、管型尿、水肿、高血压，乃至肾衰竭。有平滑肌受累者可出现膀胱炎、输尿管扩张和肾盂积水。

LN是SLE最主要的系统性损害之一。由于大多数LN在起病之初并无临床症状，因此应对所有怀疑SLE的患者进行尿常规和沉渣检查。LN主要根据组织病理学进行分型，不同病理分型的临床表现和病程不尽相同（表8-3-2）。其对于评价狼疮病情活动性、估计预后和指导治疗有着极为重要的意义。因此，对于初治的活动性LN患者，如无禁忌应尽可能行肾脏穿刺活检以明确病理类型。LN肾脏病理检查的另一重要内容是免疫荧光检查，LN可特征表现为：各种免疫球蛋白及补体均为阳性，尤其是早期补体成分C1q、C4阳性率很高，可达90%以上，其亮度亦较强，称为“满堂亮”现象。

（六）神经系统表现

神经精神狼疮（neuropsychiatric SLE，NPSLE），又称“狼疮脑病”，既可累及中枢神经系统，也可累及周围神经系统，轻重差异很大（表8-3-3）。NPSLE的发病机制复杂，表现为急性弥漫性皮层功能障碍者多与针对神经元及其相关成分的自身抗体有关；表现为精神异常、情感障碍等高级智能活动异常者多与抗核糖体P蛋白（ribosomal P）抗体相关；表现为局灶性神经定位体征者多与抗磷脂抗体所致血管栓塞或脑局部血管炎相关。由于NPSLE表现的多样性和不特异性，其诊断必须首先除外感染、药物和代谢等继发因素，并结合病史、影像学、脑脊液和脑电图等检查进行综合判断。

（七）血液系统表现

活动性SLE中贫血、白细胞和（或）血小板减少常见。贫血的原因多种多样：约10%属于Coombs试验阳性的自身免疫性溶血性贫血（autoimmune hemolytic anemia，AIHA），可作为SLE的诊断提示；更常见的是慢性病贫血，但不具诊断特异性，少数病情活动者，可出现血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenia purpura，TTP），表现为微血管病性溶血性贫血（microangiopathic hemolytic anemia，MAHA），并迅速出现多个脏器的功能障碍，病情凶险，死亡率高。此外，LN肾功能不全者还可继发肾性贫血。白细胞减少以淋巴细胞减少常见，需要与细胞毒药物所致骨髓抑制鉴别，前者多与SLE病情活动相关，对激素治疗较敏感；后者出现于应用细胞毒药物之后，停药后逐渐恢复。血小板减少与血清中存在抗血小板抗体、抗磷脂抗体以及骨髓巨核细胞成熟障碍有关。部分患者在起病初可有轻或中度淋巴结肿大，病理表现为组织细胞性坏死

Notes

性淋巴结炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis,又称 Kikuchi disease)。

表 8-3-2　狼疮肾炎(LN)的病理分型(国际肾脏病学会和肾脏病理学会 2003 年标准)及相应临床表现

病理类型		病理表现	临床表现		
			尿异型红细胞	蛋白尿	肾功能
Ⅰ型	轻微系膜性狼疮肾炎	光镜下正常,免疫荧光可见系膜区免疫复合物沉积	-~+	-	正常
Ⅱ型	系膜增殖性狼疮肾炎	系膜细胞增生或伴系膜区免疫复合物沉积	+~++	-~+	正常
Ⅲ型	局灶性狼疮肾炎	受累肾小球<50%	+~++	+~++	正常
	Ⅲ(A)型	局灶增生性			
	Ⅲ(A/C)型	局灶增生硬化性			
	Ⅲ(C)型	局灶硬化性			
Ⅳ型	弥漫性狼疮肾炎	受累肾小球≥50%	++~+++	++~+++	正常~轻度受损,可出现 RPGN
	ⅣS(A)	弥漫节段增生性			
	ⅣG(A)	弥漫球性增生性			
	ⅣS(A/C)	弥漫节段增生硬化性			
	ⅣG(A/C)	弥漫球性增生硬化性			
	ⅣS(C)	弥漫节段硬化性			
	ⅣG(C)	弥漫球性硬化性			
Ⅴ型	膜性狼疮肾炎	可与Ⅲ型或Ⅳ型同时出现	-~+	+++	正常~轻度受损
Ⅵ型	严重硬化型狼疮肾炎	>90%肾小球呈球性硬化,不伴残余活动性病变	-~+	-	异常

注:RPGN:快速进展型肾小球肾炎

表 8-3-3　美国风湿病学会(ACR)所列神经精神狼疮常见表现

中枢神经系统表现
无菌性脑膜炎、癫痫、脑血管病、脱髓鞘综合征、头痛、运动障碍、脊髓病变、急性意识错乱、焦虑状态、认知障碍、情感障碍及精神病
周围神经系统表现
吉兰-巴雷综合征、重症肌无力、颅神经病变、神经丛病、单神经病、多发神经病变及自主神经病

(八) 心血管表现

患者常出现心包炎,可为纤维蛋白性心包炎或渗出性心包炎,偶见心包填塞。可出现 Libman-Sack 心内膜炎,病理表现为瓣叶边缘的疣状赘生物,多见于二尖瓣后叶的心室侧,为无菌性瓣膜炎,往往提示 SLE 病情活动。瓣膜赘生物及继发血栓可脱落引起栓塞,或并发感染性心内膜炎。约 10% 患者有心肌损害,可有气促、心前区不适、心律失常,严重者可发生心力衰竭导致死亡。SLE 还可以出现冠状动脉受累,表现为心绞痛和心电图缺血性改变,甚至出现急性心肌梗死。除冠状动脉炎可能参与了发病外,长期使用糖皮质激素加速动脉粥样硬化以及抗磷脂抗体介导的动脉血栓形成均参与其发病。

(九) 肺部表现

约 35% 的患者有浆膜炎所致的胸腔积液,多为中小量、双侧、渗出性积液,尚有部分是因低

Notes

蛋白血症引起的漏出性积液。SLE所引起的间质性肺疾病(ILD)主要是急性或亚急性期的磨玻璃样改变和慢性期的纤维化,其病理特征多种多样,临床均表现为活动后气促、干咳、低氧血症,肺功能检查常显示弥散功能下降和限制性通气障碍。约2%患者合并弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage,DAH),病情凶险,病死率高达50%,患者肺泡灌洗液呈血性,或其内发现大量充满含铁血黄素的巨噬细胞对于DAH的诊断具有重要意义。肺动脉高压在SLE患者中并不少见,是SLE预后不良的因素之一。其发病隐匿,主要表现为进行性加重的活动后气短、胸痛和反复晕厥,超声心动图是重要筛查手段,确诊主要依赖右心导管。其他较少见的肺部表现还包括:肺栓塞、肺萎缩综合征(shrinking-lung syndrome)、机化性肺炎(organizing pneumonia)。

此外,SLE患者接受大剂量激素和免疫抑制剂治疗后易患各种肺部机会性感染,如巨细胞病毒、结核、曲霉菌和肺孢子菌,表现为急性发热、低氧血症和肺部阴影。同时还需要警惕免疫抑制剂所致的肺损害。

(十)消化系统表现

SLE可表现为食欲缺乏、恶心、呕吐、腹痛或腹水等,甚至以之为首发表现。不少患者出现腹泻,可伴有蛋白丢失性肠病(protein-losing enteropathy),引起顽固的低蛋白血症。少数活动期患者可并发急腹症,如胰腺炎、肠出血、坏死和麻痹性肠梗阻,可能与肠壁和肠系膜的血管炎有关,腹部CT往往表现为肠壁增厚伴水肿、肠袢扩张伴肠系膜血管强化等征象。SLE合并肝酶增高较常见,仅少数出现严重肝功损害和黄疸。肝硬化较为少见,伴门脉高压和食道胃底静脉曲张,与结节性再生性增生(nodular regenerative hyperplasia,NRH)病变有关。

(十一)抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibody syndrome,APS)

SLE可继发APS,临床表现为反复动脉和(或)静脉血栓形成、习惯性流产、血小板减少、皮肤网状青斑和心瓣膜赘生物等,患者血清中多次检出高滴度抗磷脂抗体。有些APS患者在短短数天或数周内迅速在多个重要器官出现血栓栓塞,导致脏器功能衰竭,十分凶险,称为"灾难性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid antibody syndrome,CAPS)"。(详见本篇第十一章)

(十二)干燥综合征(Sjögren's syndrome,SS)

有约30%的SLE并存SS,甚至有患者以唾液腺和泪腺功能不全所致的口眼干症状为突出和首发表现,但血清学具有典型SLE特异性抗体,多年后方出现其他SLE系统损害。(详见本篇第七章)。

(十三)眼部表现

约有15%的SLE患者可出现眼底病变,如出血、视乳头水肿、视网膜渗出和出血等,其原因是视网膜血管炎,多伴SLE全身病情重度活动。其他眼部受累还包括结膜炎、葡萄膜炎和视神经病变。继发APS的患者可发生视网膜中央动脉或静脉闭塞,两者均影响视力,重者可数日内致盲。此外,长时间大剂量应用糖皮质激素可引起青光眼和白内障。

【实验室和其他辅助检查】

(一)一般检查

SLE患者活动期常出现一系或多系血细胞减少;尿蛋白、尿异形红细胞和管型尿提示LN。NPSLE者常有脑脊液压力及蛋白含量的升高,细胞数可轻度增多,氯化物和葡萄糖水平多正常。SLE患者的血沉和C反应蛋白一般增高不明显,血沉还受贫血、低蛋白血症和高脂血症影响,特异性较差;而以关节炎、血管炎为突出者或合并严重感染者,C反应蛋白增高更为显著。补体(CH50、C3和C4)降低常提示SLE病情活动的可能,可作为评价疗效和监测病情复发的指标之一。部分SLE患者的γ球蛋白水平有不同程度的增高。

(二)自身抗体

血清中存在多种自身抗体是SLE的重要特征,也是诊断SLE的主要依据,还可指示疾病活动性及可能累及的脏器。常见的自身抗体为抗核抗体谱、抗磷脂抗体和抗组织细胞抗体。

Notes

1. 抗核抗体谱 出现在 SLE 的有抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA(double-stranded DNA,dsDNA)抗体、抗可提取核抗原(extractable nuclear antigen,ENA)抗体。

(1) ANA:见于约 98% 的 SLE 患者,但它特异性较低(65%),还见于其他结缔组织病、慢性感染、部分淋巴增殖性疾病和部分正常人。

(2) 抗 dsDNA 抗体:是 SLE 的特异性抗体,特异性达 95%,其滴度与疾病活动性密切相关,滴度增高者 SLE 病情活动的风险高。

(3) 抗 ENA 抗体:是一组临床意义不相同的抗体:

1) 抗 Smith(Sm)抗体:是 SLE 的标记性抗体。其特异性 99%,但敏感性仅 25%,且与病情活动性无关。

2) 抗 U_1 核糖核蛋白(U_1RNP)抗体:阳性率 40%,对 SLE 诊断特异性不高,往往与 SLE 的雷诺现象、肌炎、肺间质病变和肺动脉高压相关。

3) 抗 SSA(Ro)抗体:与 SLE 中出现光过敏、血管炎、皮损、白细胞减低、平滑肌受累、新生儿狼疮等相关。

4) 抗 SSB(La)抗体:与抗 SSA 抗体相关联,与继发干燥综合征有关,但阳性率低于抗 SSA(Ro)抗体。

5) 抗核糖体 RNP(rRNP)抗体:也是 SLE 特异性较高的抗体,提示发生精神神经狼疮的风险高,且多表现为精神异常和情感障碍。抗 rRNP 抗体阳性者也易出现其他重要内脏的损害。

2. 抗磷脂抗体 包括抗心磷脂抗体、抗 β2-糖蛋白 1(β2 glycoprotein 1,β2 GP1)抗体等对自身不同磷脂成分的自身抗体,患者常出现梅毒血清试验假阳性和狼疮抗凝物(lupus anticoagulant,LA)阳性。有助于 SLE 继发性 APS 的诊断。

3. 抗组织细胞抗体 抗红细胞膜抗体,现以 Coombs 试验测得。抗血小板相关抗体导致血小板减少,抗神经元抗体多见于 NPSLE。

4. 其他 有少数的患者血清可出现类风湿因子(RF)和抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)。抗组蛋白(histone)抗体亦是抗核抗体谱之一种,部分亚型与药物性狼疮(drug induced lupus,DIL)相关。

(三) 影像学检查

磁共振成像(MRI)和 CT 可发现患者脑血管和脑实质早期病变;胸部高分辨 CT 有助于肺间质性病变的发现和随访。超声心动图对心包积液、心肌、心瓣膜病变、肺动脉高压等有较高敏感性。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断标准

目前临床仍普遍采用美国风湿病学会(ACR)1997 年推荐的 SLE 分类标准(表 8-3-4)指导 SLE 的诊断。该分类标准的 11 项中,符合 4 项或 4 项以上者,在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后,可诊断 SLE。其敏感性和特异性分别为 95% 和 85%。

SLE 的分类标准仍在不断更新完善之中,2009 年和 2012 年 SLE 国际临床协作组(SLICC)分别对 ACR 的分类标准进行了修订,提高了诊断的敏感性,但尚需在临床应用中不断验证。

(二) 鉴别诊断

SLE 存在多系统累及,每种临床表现均须与相应的各系统疾病相鉴别,如多关节炎需与类风湿关节炎相鉴别,NPSLE 需与中枢神经系统感染鉴别。SLE 可出现多种自身抗体及不典型临床表现,尚须与其他结缔组织病和系统性血管炎等鉴别。有些药物如异烟肼等,如长期服用,可引起类似 SLE 表现(药物性狼疮),但极少有神经系统表现和肾炎,一般抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体阴性,血清补体常正常,可资鉴别。

Notes

表 8-3-4 美国风湿病学会(ACR)1997 年推荐的 SLE 分类标准

1. 颊部红斑	固定红斑,扁平或高起,在两颧突出部位
2. 盘状红斑	片状高起于皮肤的红斑,粘附有角质脱屑和毛囊栓;陈旧病变可发生萎缩性瘢痕
3. 光过敏	对日光有明显的反应,引起皮疹,从病史中得知或医生观察到
4. 口腔溃疡	经医生观察到的口腔或鼻咽部溃疡,一般为无痛性
5. 关节炎	非侵蚀性关节炎,累及 2 个或更多的外周关节,有压痛,肿胀或积液
6. 浆膜炎	胸膜炎或心包炎
7. 肾脏病变	尿蛋白>0.5g/24h 或+++,或管型(红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型)
8. 神经病变	癫痫发作或精神病,除外药物或已知的代谢紊乱
9. 血液学疾病	溶血性贫血,或白细胞减少,或淋巴细胞减少,或血小板减少
10. 免疫学异常	抗 dsDNA 抗体阳性,或抗 Sm 抗体阳性,或抗磷脂抗体阳性(包括抗心磷脂抗体、或狼疮抗凝物、或至少持续 6 个月的梅毒血清试验假阳性三者中具备一项阳性)
11. 抗核抗体	在任何时候和未用药物诱发"药物性狼疮"的情况下,抗核抗体滴度异常

(三) SLE 病情的判断

SLE 病情的严重程度应从两个方面来评估:一方面是 SLE 的疾病活动性,反映了脏器的急性可逆性损伤,活动度越高则提示需要更及时而积极的免疫抑制治疗;另一方面是 SLE 或治疗药物所致的慢性不可逆性脏器损伤功能障碍,提示 SLE 的远期预后相关。前者反复发作,可不断向后者转化累积。

1. SLE 疾病活动性评估方法 SLE 疾病活动度指数(SLE disease activity index,SLEDAI)是较为简明实用的评估工具(表 8-3-5),根据患者评估前 10 天内是否出现相关症状而评分,总分≤4 分认为病情稳定,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动,≥15 分为重度活动。此外,如新近出现 SLEDAI 未纳入的其他 SLE 相关症状,亦提示病情活动。

表 8-3-5 系统性红斑狼疮疾病活动度指数(SLEDAI)评分

评分	表现	定义
8	癫痫发作	近期出现,除外代谢、感染、药物所导致者
8	精神病	严重现实感知障碍导致幻觉,思维不连贯、思维奔逸,思维内容贫乏、不合逻辑,行为异常、行动紊乱、紧张性精神症行为。除外尿毒症或药物所致者
8	器质性脑病综合征	认知力改变,如定向力,记忆力差和其他智能减退。起病突然并有波动性,包括意识模糊,注意力下降或对环境持续关注,加上至少下述两项:知觉力异常,语言不连贯,失眠或白天困倦,抑郁或躁狂,除外由于代谢、药物或感染引起
8	视觉障碍	狼疮视网膜病变:包括细胞状小体,视网膜出血,脉络膜出血或渗出性病变,视神经炎。除外由于高血压、药物或感染引起
8	颅神经病变	近期出现的运动性或感觉性颅神经病变
8	狼疮性头痛	剧烈、持续的疼痛,可以是偏头痛,镇静止痛剂无效
8	脑血管意外	近期出现,除外动脉粥样硬化
8	血管炎	皮肤破溃、坏死,手指痛性结节,甲周微梗死,碎片样出血,或为活检或血管造影所证实的血管炎
4	关节炎	至少两个关节痛并有炎性体征,如压痛、肿胀或积液
4	肌炎	肢体近端肌痛、无力并有肌酸磷酸激酶升高,肌电图改变或活检证实有肌炎

续表

评分	表 现	定 义
4	管型尿	血红素颗粒管型或红细胞管型
4	血尿	红细胞>5/高倍视野，除外其他原因
4	蛋白尿	>0.5g/24 小时，近期出现或近期增加 0.5g/24h 以上
2	脓尿	白细胞>5/HPF，除外感染
2	皮疹	新出现或反复出现的炎性皮疹
2	脱发	新出现或反复出现的异常，斑片状或弥漫性脱发
2	黏膜溃疡	新出现或反复出现的口腔、鼻腔溃疡
2	胸膜炎	胸膜炎所致胸膜性胸痛，并有摩擦音，或胸腔积液，或胸膜肥厚
2	心包炎	心包炎导致心前区痛及心包摩擦音，或积液（心电图或超声检查证实）
2	低补体	CH_{50}，C_3，C_4 下降，低于正常范围下限
2	抗 dsDNA 抗体升高	Farr 放免法检测应>25%，或高于正常
1	发热	>38℃，除外感染
1	血小板减少	$<100\times10^9/L$
1	白细胞下降	$<3.0\times10^9/L$，除外药物所致

急性狼疮危象（acute lupus crisis）指 SLE 导致的危及生命的急性或亚急性脏器功能障碍，如 LN 伴急（进）性肾功能不全、NPSLE 伴持续癫痫或意识障碍、重度溶血性贫血、有潜在致命性出血风险的血小板减少、粒细胞缺乏症、弥漫性心肌病变、弥漫性肺泡出血、重症狼疮性肝炎和严重的血管炎。

2. SLE 的慢性不可逆损伤　指非 SLE 活动所致的，持续 6 个月以上的表现，如瘢痕性脱发、股骨头坏死、白内障、横贯性脊髓炎、24 小时尿蛋白持续>3.5g 等。国际上常用 SLICC/ACR 损伤指数进行评估。

（四）SLE 的诊断思路

SLE 的诊断过程中有 3 个重要环节需要把握：①明确 SLE 诊断。制订前述 SLE 分类标准的主要目的是为满足开展 SLE 研究的需要，临床上借用此标准虽有助于确诊典型患者，但有大量 SLE 患者并不满足该标准。所以 SLE 诊断必须兼顾多系统受累和有自身免疫证据这两条主线。SLE 早期阶段多系统受累表现常不典型，可仅突出表现为某一个系统的病变，在此情况下免疫学异常和高滴度抗核抗体对有诊断意义重大。②病情活动性评估。感染和脏器合并症常常与 SLE 活动表现极为相似，是临床非常棘手的问题，需从病史、病理生理学和病原学多方面进行仔细甄别。③病情轻重程度。重要脏器功能损害程度和可逆程度的评估，对治疗方案的拟订和预后判断均十分关键。

【治疗】 目前 SLE 尚不能根治，但经合理治疗后可以达到长期缓解。治疗应强调早期诊断、早期治疗，遵循个体化原则。糖皮质激素（以下简称"激素"）联合免疫抑制剂依然是主要治疗策略。SLE 的治疗原则是急性期及早用药，积极诱导病情缓解；病情缓解后采用维持巩固治疗使其长期维持于稳定状态，保护重要脏器功能并减少药物副作用。应重视 SLE 的并发症（包括感染、动脉粥样硬化、高血压、血脂异常、糖尿病、骨质疏松等）的预防及治疗。针对患者及其家庭的教育对于加强治疗依从性，保证患者规律随访、及时就诊甚为重要。

（一）一般治疗

Notes

非药物性治疗殊为重要，包括：①进行患者教育，使之对疾病树立正确认识和乐观情绪；

②急性活动期要加强休息，病情稳定的慢性患者可适当工作，但注意勿过劳；③及早发现和治疗感染；④避免长期使用可能诱发狼疮的药物，如避孕药等；⑤避免强阳光曝晒和紫外线照射；⑥缓解期才可作防疫注射，但尽量避免采用活疫苗。

SLE 的一般性药物治疗主要针对 SLE 不同器官和系统损害，给予相应的支持对症治疗，如 NPSLE 者可予降颅压、抗癫痫、抗精神病药物治疗；LN 大量尿蛋白者予限蛋白饮食、输注白蛋白及 ACEI 治疗；合并高血压、高血脂、糖尿病者应予降压、调脂、降糖等治疗。

（二）轻症狼疮的治疗

轻型 SLE 是指虽有狼疮活动，但症状轻微，仅表现光过敏、皮疹、关节炎或轻度浆膜炎，而无明显内脏损害者。药物治疗包括：

1. 非甾体抗炎药（NSAIDs）　可用于短期控制关节炎。应注意长期应用使得胃肠道和肾脏等方面的不良反应风险增加。

2. 抗疟药　目前常用羟氯喹 0.2～0.6g 每日分次口服。可控制皮疹和减轻光过敏，更有助于维持 SLE 病情稳定并减少激素剂量，是 SLE 的基础用药之一。用药超过 6 个月者，应每年检查眼底，心动过缓或有传导阻滞者禁用抗疟药。

3. 激素　可短期局部应用激素治疗皮疹，但面部应尽量避免外用强效激素类药物，一旦使用，不应超过一周。对于抗疟药和 NSAIDs 治疗效果不佳的轻型狼疮，也可加用中小剂量激素，必要时联合使用硫唑嘌呤（azathioprine）、氨甲蝶呤（methotrexate）等免疫抑制剂有助于激素减量。

应注意轻型 SLE 可因过敏、感染、妊娠生育、环境变化等因素而加重，甚至进入狼疮危象。

（三）SLE 累及重要脏器时的治疗

1. 激素　在诱导缓解期，根据病情活动性采用泼尼松 0.5～1mg/kg 每日口服，病情改善后 2 周至 6 周内缓慢减量。如果病情允许，以小于 10mg/d 的剂量长期维持。当存在狼疮危象时可用甲泼尼龙冲击治疗，即 500～1000mg，静脉滴注每天 1 次，连用 3～5 天为 1 疗程。如病情需要，1～2 周后可重复使用。激素冲击疗法对狼疮危象常具有立竿见影的效果，能迅速诱导缓解，但是冲击疗法只能解决 SLE 病情的急性活动，随后的治疗必须联合使用大剂量激素与免疫抑制剂（如环磷酰胺或霉酚酸酯），否则随着激素逐渐减量，病情极易反复。需强调的是，在大剂量激素冲击治疗前或治疗中应密切观察有无感染征象，并及时给予相应的抗感染治疗。

2. 免疫抑制剂　大多数 SLE 患者在应用激素的同时需加用免疫抑制剂联合治疗，以利于更好地控制 SLE 活动，保护重要脏器功能，减少复发，以及减少长期激素的需要量和副作用。在中枢神经系统、肾脏和心肺等重要脏器受累时，建议在诱导缓解期首选环磷酰胺或霉酚酸酯治疗，并至少应用 6 个月以上。在维持治疗中，可根据病情选择 1～2 种免疫抑制剂长期维持。目前认为羟氯喹作为 SLE 的维持治疗，可在诱导缓解和维持治疗中长期应用。常用免疫抑制剂的剂量和不良反应见下表（表 8-3-6）。

3. 其他药物治疗　病情危重或一线治疗困难的病例，可选择使用静脉注射大剂量免疫球蛋白（IVIG）、血浆置换治疗。近年来生物制剂也逐渐应用于 SLE 的治疗，如抗 B 淋巴刺激因子的全人源化抗体，贝利木单抗（Belimumab）和利妥昔单抗（rituximab）。

（四）SLE 与妊娠生育

目前大多数 SLE 患者在疾病控制后，可以安全地妊娠生育，但围产期需在风湿科、妇产科和儿科密切协作下严格管理。当患者无重要脏器损害、病情稳定至少 1 年，停用细胞毒免疫抑制剂（如环磷酰胺、甲氨蝶呤等）至少半年，激素仅需小剂量时，多数能安全地妊娠和生育。目前认为羟氯喹和硫唑嘌呤对妊娠影响相对较小，尤其是羟氯喹可全程使用。非缓解期的 SLE 患者妊娠期间发生流产、早产、死胎和诱发母体 SLE 病情恶化的危险明显增高（约 30%），故应避孕。新生儿狼疮和心脏传导阻滞易见于抗 SSA 和 SSB 抗体阳性母亲的新生儿。

Notes

表 8-3-6 常见免疫抑制剂用法及副作用

免疫抑制剂	主要作用机制	用 法	不 良 反 应
环磷酰胺	主要作用于静止期的细胞周期特异性烷化剂，通过影响 DNA 合成发挥细胞毒作用	0.5～1.0g/m² 体表面积，每月 1 次；或 0.5g 每 2 周 1 次；口服剂量为每日 1～2mg/kg；肌酐清除率<25ml/min 时应减量	骨髓抑制、诱发感染、胃肠道反应、脱发、肝损害、性腺抑制、致畸、出血性膀胱炎、远期致癌性
霉酚酸酯	次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂，可抑制嘌呤从头合成途径，从而抑制淋巴细胞活化	诱导缓解：每日 1.5～2g，分 2 次，口服 维持巩固：每日 0.5～1.0g，分 2 次，口服	感染、骨髓抑制、胃肠道反应、致畸
环孢素	特异性抑制 T 淋巴细胞 IL-2 的产生，发挥选择性的细胞免疫抑制作用，是一种细胞毒免疫抑制剂	每日 3～5mg/kg，分 2 次口服，有条件者可根据血药浓度调整剂量	胃肠道反应、肾功异常、高血压、高血糖、多毛、齿龈增生、高尿酸血症、肝功异常、震颤
甲氨蝶呤	二氢叶酸还原酶拮抗剂，通过抑制核酸的合成发挥细胞毒作用	10～20mg，每周 1 次；如肌酐清除率<60ml/min 应减量	胃肠道反应、口腔黏膜糜烂、肝功能损害、骨髓抑制，偶见肺间质病变
他克莫司	与环孢素相似，但作用更强	每日 2～6mg，分 2 次口服，有条件者可根据血药浓度调整剂量	高血压、胃肠道反应、高尿酸血症、肝肾功损伤、高血钾、震颤
硫唑嘌呤	为嘌呤类似物，通过抑制 DNA 合成发挥细胞毒作用	每日 1～2.5mg/kg，或 50～150mg	骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害、脱发
羟氯喹	机制复杂，尚未完全阐明	0.1～0.3g，每日两次	视网膜和角膜病变、皮肤色素变化、胃肠道反应，头晕、肌病、心脏传导阻滞

SLE 患者妊娠后，需要产科和风湿科双方共同随访。对于有习惯性流产病史和抗磷脂抗体阳性的孕妇，主张口服低剂量阿司匹林（50～100mg/d），和（或）低分子肝素抗凝防止流产或死胎的发生。小剂量激素通过胎盘时被灭活（但是地塞米松和倍他米松是例外），孕晚期应用对胎儿影响小，妊娠时及产后可按病情需要给予激素治疗。产后如恢复免疫抑制剂应避免哺乳。

【预后】 随着 SLE 早期诊断的手段增多和治疗水平的提高，SLE 预后已明显改善。目前，SLE 患者的生存期已从 50 年代 50% 的 4 年生存率提高至 80% 的 15 年生存率，10 年存活率也已达 90% 以上。急性期患者的死亡原因主要是 SLE 的多脏器严重损害和感染，尤其是伴有严重神经精神性狼疮和急进性狼疮性肾炎者；慢性肾功能不全、肺动脉高压和药物（尤其是长期使用大剂量激素）的不良反应，包括感染和早发性动脉粥样硬化等，是 SLE 远期死亡的主要原因。

（曾小峰）

推荐阅读文献

Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins Dubois, 2006

第四章　脊柱关节炎

第一节　总　　论

要点:

1. 脊柱关节炎是一组以中轴和(或)外周关节受累为主的多系统慢性炎症性疾病。2009年至今国际脊柱关节炎评估学会(ASAS)将之分为中轴型和外周型两类。

2. 脊柱关节炎包括的主要疾病有:强直性脊柱炎、银屑病关节炎、反应性关节炎、炎性肠病关节炎、幼年脊柱关节炎和未分化脊柱关节炎等。

3. 脊柱关节炎这类疾病具有共同的特征,主要包括:不同程度的骶髂关节炎,肌腱端炎,患者的血清类风湿因子阴性,与人类白细胞抗原B27(HLA-B27)相关和有家族聚集患病倾向等。

4. 脊柱关节炎和强直性脊柱炎的治疗需采用综合措施,主要包括康复,药物(一线建议用药有非甾体抗炎药和抗TNF拮抗剂)和多学科的配合。

脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA)过去也称血清阴性脊柱关节病(seronegative spondyloarthropathies)或脊柱关节病(spondyloarthropathy),是一类以累及脊柱和外周关节,或者关节、韧带和肌腱为主要表现的慢性炎症性风湿病的总称,包括强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)、反应性关节炎(reactive arthritis, ReA)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)、炎性肠病关节炎(inflammatory bowel disease arthritis)、幼年脊柱关节炎(juvenile-onset spondyloarthritis, JSpA)以及未分化脊柱关节炎(undifferentiated spondyloarthritis, USpA)等。

国内外流行病学调查显示,脊柱关节炎患病率在1%左右,它的临床及免疫遗传学特征方面的共同特征主要包括:①常累及中轴关节,影像学检查可显示不同程度的骶髂关节炎(sacroiliitis)改变;②炎症性外周关节炎常累及下肢关节,并且多表现为下肢非对称性关节炎;③类风湿因子(rheumatoid factor, RF)阴性;④与HLA-B27存在不同程度的关联;⑤有家族聚集患病倾向;⑥病理变化常出现在肌腱端周围及韧带附着点的部位,而不在滑膜,如足跟痛、足底痛都是常见的附着点炎(肌腱端炎)表现;⑦各种脊柱关节炎之间临床表现常相互重叠。

脊柱关节炎包括的疾病有过多个专家组建议的分类诊断标准。多年的临床应用显示,这些诊断标准对疾病的早期诊断有不足之处,临床至今常用的有1991年欧洲脊柱关节病研究组(ESSG)提出的脊柱关节病的分类标准(ESSG标准),它的主要要点是:炎性脊柱痛或下肢的非对称性滑膜炎,加下列1项或多项:阳性家族史,银屑病,炎症性肠病,关节炎前1月内有尿道炎、宫颈炎或急性腹泻史,交替臀区痛,附着点炎,(X线证实的)骶髂关节炎即可诊断。

国际脊柱关节炎评价学会(ASAS)在2009年及2011年先后提出了中轴型SpA(表8-4-1)和外周型SpA分类标准(表8-4-2)。

表 8-4-1 ASAS 推荐的中轴型脊柱关节炎(ax-SpA)分类标准

起病年龄<45 岁,腰背痛≥3 个月的患者:		
影像学提示骶髂关节炎*	+	≥1 个 SpA 临床特征**
或者		
HLA-B27 阳性	+	≥2 个 SpA 临床特征**

*影像学提示骶髂关节炎(MRI 或 X 线):

(1) MRI 提示骶髂关节活动性(急性)炎症,即明确的骨髓水肿及骨炎,高度提示与 SpA 相关的骶髂关节炎

或

(2) X 线提示双侧 2~3 级或单侧 3~4 级骶髂关节炎(根据 1984 年修订的纽约标准)

** SpA 临床特征包括:

(1) 炎性腰背痛(inflammatory back pain, IBP):至少存在下列 5 项中的 4 项:①腰背痛 40 岁前发病;②隐匿发病;③运动后改善;④休息后无缓解;⑤夜间痛,起床后可缓解

(2) 关节炎:曾经或目前存在由医生确诊的急性滑膜炎

(3) 肌腱附着点炎(跟腱):曾经或目前存在跟腱附着部位或足底筋膜的自发疼痛或压痛

(4) 前葡萄膜炎:由眼科医生确诊的前葡萄膜炎

(5) 指(趾)炎:曾经或目前由医生确诊的指(趾)炎

(6) 银屑病:曾经或目前由医生确诊的银屑病

(7) 炎症性肠病:曾经或目前由医生确诊的克罗恩病或溃疡性结肠炎

(8) 对 NSAIDs 反应良好

(9) SpA 家族史阳性:直系或 2 级亲属中患有强直性脊柱炎、银屑病、葡萄膜炎、反应性关节炎或炎症性肠病等

(10) HLA-B27 阳性:经过标准的实验室技术检测阳性

(11) CRP 升高

表 8-4-2 ASAS 推荐的外周型脊柱关节炎(SpA)分类标准

患者无炎性腰背痛,有:

(1) 外周关节炎(通常为非对称性,下肢关节)

或

(2) 肌腱附着点炎(肌腱端炎)

或

(3) 指(趾)炎

加上以下任一 SpA 临床特征:

(1) 葡萄膜炎

(2) 银屑病

(3) 炎症性肠病

(4) 前驱感染

(5) HLA-B27 阳性

(6) 影像学提示骶髂关节炎(MRI 或 X 线)

或

加上以下至少 2 项 SpA 临床特征:

(1) 关节炎

(2) 肌腱附着点炎(肌腱端炎)

(3) 指(趾)炎

(4) 炎性腰背痛既往史

(5) SpA 家族史阳性

Notes

第二节　强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS)是SpA中常见的一种疾病(亚型),是一类原因未明,以中轴脊柱受累为主,可伴发关节外表现,严重者可发生脊柱畸形和关节强直的一种慢性炎症性疾病。临床上除了表现为中轴和外周关节病变,可伴眼、肺、心血管、胃肠道和泌尿生殖系统、神经系统等关节外组织和器官受累。

【流行病学】 强直性脊柱炎发病年龄通常为10岁到40岁,50岁以后较少发病。新的研究提示男女比例约为2∶1。

强直性脊柱炎患病率依种族的不同有些差异,我国患病率在0.25%~0.5%左右,患者的HLA-B27阳性率约为90%,而亚洲普通健康人群HLA-B27阳性率仅为5%~10%左右。25%左右的患者有明显家族性聚集患病现象。

【病因和发病机理】 强直性脊柱炎的发病机制至今未完全明了,目前认为发病与遗传、感染、环境以及免疫等多个因素有关。

(一) 遗传因素

过去研究提示,遗传因素在强直性脊柱炎的发病中占80%~90%的作用。以往认为本病为一个"多基因"遗传病,后来有学者基于家族患病想象等研究,提出"寡基因"模型,2009年我国报道部分家系符合常染色体显性遗传模型。现今认为最重要的遗传易感基因是HLA-B27,其中HLA-B2704和2705亚型与疾病风险相关研究有较多循证医学依据。

家系分析研究提示:HLA-B27阳性的强直性脊柱炎患者一级亲属中,HLA-B27阳性者占31.3%,其患病风险性高出正常家庭对照组的10.8倍。HLA-B27阳性的同卵双生子患病一致率是63%~75%,而HLA-B27阳性的异卵双生子患病一致率为12.5%~23%。

强直性脊柱炎的群体发病率与人群中HLA-B27的阳性率有关。如日本人群HLA-B27阳性率为0.5%,发病率仅为0.006%;加拿大海达族人HLA-B27高达50%,发病率也增至4.3%。此外,不同地区和种族的强直性脊柱炎患者HLA-B27阳性率也存在差异,如我国患者的HLA-B27阳性率达90%,欧美白种人患者HLA-B27阳性率为79%~100%,美国黑种人患者HLA-B27阳性率为57%。

但是研究提示HLA-B27只能解释20%~40%的AS遗传致病性,此外非MHC区的AS易感基因如ERAP1、IL-23R和AN06等与强直性脊柱炎的发病的相关机制值得进一步研究。

(二) 感染因素

目前认为强直性脊柱炎的发病相关环境因素可能与感染有关,研究显示泌尿生殖道的沙眼衣原体、志贺菌、沙门菌和肠道的结肠耶尔森菌为常见的病原体。推测这些病原体通过分子模拟机制引起炎症,而HLA-B27抗原则作为抗原呈递分子,与感染相关的致病机制有关。

(三) 免疫炎症因子

迄今发现有100多种细胞因子和趋化因子参与了强直性脊柱炎的炎症级联反应,引起炎症和新骨形成为主要表现的慢性进行性关节炎症。其中包括肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1、白介素-23、白介素-6和白介素-17等,其中INF-α拮抗剂已在临床中用于强直性脊柱炎的治疗显示有较好的缓解炎症作用。

(四) 骨代谢变化

强直性脊柱炎在疾病演变过程中,骨代谢变化主要是以新骨形成,脊柱"骨桥"的出现及脊柱、骶髂和髋关节的强直为标志性特征,新骨形成的部位常发生在肌腱端,即韧带附着骨质的部位,出现的骨赘可造成关节的融合、强直,有关机制还不明确。此外,强直性脊柱炎也常出现骨质疏松和骨折,可能与炎症、药物、遗传、物理因素和疾病晚期的活动受限等有关。

Notes

【病理】 强直性脊柱炎的基本病理变化是肌腱附着点炎，即关节囊、肌腱和韧带的骨附着点炎症细胞浸润，反复发生附着点非特异性炎症、纤维化以及骨组织修复。在跟腱部位可导致跟腱炎、韧带骨赘形成。在脊柱的病理改变也是主要集中于韧带骨附着点，形成韧带骨赘，相邻椎体形成骨桥，最终成为"竹节样脊柱"；此外椎间盘边缘椎体侵蚀、增生和纤维化，也可导致椎骨终板破坏、韧带骨赘形成和椎体方形变。

此外，强直性脊柱炎患者的骶髂关节可表现为滑膜炎，组织活检可见有淋巴细胞、浆细胞浸润，继而出现软骨变性、破坏变薄，软骨下骨质破坏、肉芽组织增生和纤维化，最后关节间隙消失，出现关节融合和骨性强直。

强直性脊柱炎外周关节病理变化以非特异性滑膜炎为主，关节外表现则包括前葡萄膜炎、虹膜睫状体炎、主动脉根炎、肺纤维化等。

【临床表现】 本病是一种累及脊柱和外周关节的慢性炎症，常表现为颈、胸、腰椎和骶髂关节的慢性炎症和骨化，伴或不伴髋关节受累。起病隐匿，发展缓慢，发病年龄多在10～40岁，以20～30岁为高峰，16岁以前发病者称幼年型AS，45～50岁以后发病者称晚发型AS，两种特殊类型的临床表现常不典型。

（一）症状

强直性脊柱炎的全身表现多数较轻微，少数重症患者可有发热、贫血、乏力、消瘦、厌食或其他器官受累症状。

1. 关节表现 早期主要症状为下腰骶部疼痛不适、晨僵，也可表现为单侧、双侧或交替性臀部、腹股沟酸痛，症状可向下肢放射。少数患者以颈、胸痛为首发表现。症状在静止、休息时加重，活动后可以减轻。早期症状可缓解和加重交替出现，常持续大于3个月，对非甾体类抗炎药反应良好（用药24至48小时内显著改善）。晚期出现腰椎各方向活动受限和胸廓活动度减少，最终多数患者整个脊柱自下而上逐渐发生强直。

（1）炎性下腰背痛：是强直性脊柱炎腰背痛特征，表现特征包括：①隐匿发病，夜间腰背痛及休息痛，活动后可以缓解；②交替性左右臀区痛，臀部深层隐痛；③晨僵，可发生在腰骶部、脊柱及其他关节（参考上述ASAS定义的IBP）。腰背痛累及骶髂关节、腰椎、胸椎和颈椎，5%的患者腰痛从胸腰段开始并向上下扩展，3%从颈椎开始向下扩展，90%从骶髂关节开始向上扩展。随着病情进展，多数整个脊柱自下而上发生强直，并可出现腰椎前凸消失、驼背畸形、颈椎活动受限和扩胸受限。

（2）外周关节炎：外周关节炎也是本病常见临床表现之一，主要是下肢大关节非对称性炎症，多累及膝关节、髋关节、踝关节和肩关节，较少累及肘和腕关节，表现为关节痛和关节肿胀和晨僵。30%左右髋关节受累者表现为臀部、腹股沟或大腿内侧疼痛，继之多数患者该关节会出现活动受限并骨性强直，预后差。

（3）肌腱端炎：肌腱末端炎性肿痛是强直性脊柱炎特征性病理改变之一，好发于足跟、足掌部，也可见于膝关节、胸肋连接、脊椎骨突、髂嵴、大转子和坐骨结节等部位，表现为受累部位肿痛。手指或足趾的肌腱端炎常称为腊样指（趾）。

2. 关节外表现 本病除累及脊柱和外周关节外，还可累及关节外其他器官：

（1）眼部病变：30%左右的患者可在病程中出现眼部症状，如前葡萄膜炎、结膜炎，表现为眼痛、红、畏光、流泪、视物模糊，通常累及双侧，双眼先后发病并且交替复发。病情常为自限性，与强直性脊柱炎疾病活动无明显相关。

（2）心血管病变：2%～10%的患者有心血管系统表现，主要累及主动脉根部、传导系统，表现为升主动脉炎、主动脉瓣关闭不全、心脏扩大及传导障碍，偶有心包炎及心肌炎。可出现胸闷、心悸等症状。

（3）肺部病变：强直性脊柱炎肺部受累多见于疾病后期，主要有间质性肺炎，胸廓硬变和肺

Notes

上部囊性纤维化，可表现为胸痛、胸闷、气短，偶伴咳嗽、咳痰。

（4）肾脏病变：强直性脊柱炎肾脏受累约为 10% ~35%，病理类型主要为继发肾淀粉样变和 IgA 肾病，可引起蛋白尿、血尿和肾功能不全等。

（5）神经系统病变：主要是慢性蛛网膜炎，形成蛛网膜憩室压迫马尾神经和脊髓圆锥，表现为马尾综合征和腰骶神经受损症状。

（6）皮肤黏膜病变：强直性脊柱炎皮肤黏膜受累相对于其他脊柱关节炎亚型少见，可有结节性红斑、溢脓性皮肤角化病、结膜炎和口腔溃疡等症状。

（7）胃肠道病变：患者的胃肠道症状与疾病本身的胃肠道炎症、黏膜免疫有关，也可能与非甾体类抗炎药的不良反应有关，主要有食欲缺乏、恶心、呕吐、腹泻、便血和腹痛等。

（二）体征

强直性脊柱炎的常见体征为骶髂关节和脊柱和胸廓活动度减低，肌腱端的压痛等。主要的骶髂关节和脊柱检查方法包括：

（1）Schober 试验：患者直立，在双侧髂后上棘连线中点及向上 10cm 作出标记点，嘱患者双膝直伸，弯腰至脊柱最大前屈度，测量上下二点间的距离，增加少于 5cm 为阳性。

（2）指地距：患者双膝直伸，弯腰至脊柱最大前屈度，测量指尖到地面的距离，正常值为 0cm。

（3）脊柱侧弯：患者直立位，充分侧屈脊柱，测量直立位与充分侧屈后中指尖垂直于地面下降的距离。

（4）胸廓活动度：患者直立，测量在第 4 前肋间水平的深呼气和深吸气之胸围差，小于 2.5cm 为异常。

（5）枕墙距：患者背靠墙直立，收颏，眼平视，测量其枕骨结节和墙壁之间的距离。正常时该距离为 0cm，而在颈活动受限和（或）胸椎段后凸畸形者该间隙增大。同一姿势可测定耳郭与墙的水平距离，为耳壁距。

（6）Patrick（4 字）试验：患者仰卧，一侧膝屈曲将足跟置于对侧伸直的膝关节上，检查者一手压直腿侧髂嵴，另一手下压屈曲的膝关节。如屈膝侧髋关节出现疼痛，提示屈腿侧髋关节病变。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室检查

1. HLA-B27　90% 以上的患者 HLA-B27 阳性。注意 HLA-B27 阳性只能增加诊断的可能性。HLA-B27 阴性患者也不能排除 AS 可能。

类风湿因子（RF）和抗核抗体（ANA）阴性。

2. 红细胞沉降率（ESR）和 C 反应蛋白（CRP）　ESR 和 CRP 在多数强直性脊柱炎患者疾病活动期增高，对判断患者病情活动和评估治疗效果有重要意义。

3. 其他　检测患者的血尿常规、肝肾功能、细胞因子、骨代谢指标等，对评估患者的病情和用药有一定意义。

（二）影像学检查

1. X 线检查　具有诊断意义。

（1）骶髂关节：本病最常累及骶髂关节，典型的骶髂关节炎可表现为关节面模糊、骨质侵蚀、硬化、关节间隙变窄甚至融合。

1966 年制定的强直性脊柱炎纽约标准中，对骶髂关节病变 X 线病变进行了明确分级。X 线骶髂关节炎分级标准（0 ~ Ⅳ）：0 级为正常；Ⅰ级可疑；Ⅱ级为轻度异常，可见局限性侵蚀、硬化，但关节间隙正常；Ⅲ级为明显异常，存在侵蚀、硬化、关节间隙增宽或狭窄、部分强直等 1 项或 1 项以上改变；Ⅳ级为严重异常，表现为完全性关节强直。

Notes

(2) 脊柱:强直性脊柱炎通常是由骶髂关节自下而上发展而来,最终累及全脊柱,主要有:椎体方形变、椎体周围韧带钙化、椎体侵蚀、脊柱"竹节样"变和脊柱生理曲度改变等,脊椎骨突关节常有侵蚀。

(3) 外周关节:30% ~50% 的患者可累及髋关节,出现骨质破坏、髋关节间隙变窄、强直、关节脱位等。此外,盂肱关节、肩锁关节、胸锁关节、膝关节、踝关节等均可受累。

2. 磁共振检查 骶髂关节和脊柱的磁共振成像(MRI)检查用增强的压脂(T2)能显示骨髓水肿、脂肪沉积等急慢性炎症改变,T1 不压脂可见关节和骨髓的脂肪沉积以及周围韧带骨质破坏等结构改变,对强直性脊柱炎的早期诊断尤为重要。

3. CT 检查 CT 检查较 X 线检查分辨率高,对骶髂关节炎的诊断较敏感;但 CT 检查射线量大,目前较少用于强直性脊柱炎的诊断。

4. 其他 超声可用于患者肌腱端、滑囊及外周关节病变的检查;骨密度检查可反映骨质疏松程度、预测骨折风险,指导骨质疏松的治疗;此外,还可进行关节腔穿刺、滑膜活检等。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

目前临床诊断还采用 1984 年修订的强直性脊柱炎纽约分类标准,内容包括:

(1) 临床标准:①腰背痛、晨僵 3 个月以上,疼痛随活动改善,休息后无缓解;②腰椎额状面和矢状面活动受限;③胸廓活动度低于同年龄、同性别健康人群的正常参考值。

(2) 放射学标准:双侧≥Ⅱ级或单侧Ⅲ ~ Ⅳ级骶髂关节炎(骶髂关节炎分级同 1966 年纽约标准)。

(3) 诊断:①肯定 AS:符合放射学标准和至少 1 项临床标准者;②可能 AS:符合 3 项临床标准,或符合放射学标准而不伴任何临床标准者。

2009 年来,ASAS 推荐的 SpA 中轴型和外周型的分类诊断标准也广泛应用于临床,其中,中轴型 SpA 包含了符合上述 1984 年修订的强直性脊柱炎分类标准的病人,除此之外,中轴型 SpA 也涵盖 X 线没有达到 1984 年标准,但 MRI 骶髂关节炎症阳性或阴性(但 HLA-B27 阳性),且伴有 1 ~2 项 SpA 临床特征的病人(参考上述 SpA 描述)。

(二) 鉴别诊断

1. 脊柱关节炎其他亚型 本病与脊柱关节炎其他亚型在临床症状、体征及实验室检查上均各有其特点,应根据患者的发病年龄、关节炎特点、伴随表现等综合分析进行鉴别(表 8-4-3)。

2. 类风湿关节炎 本病女性多见,发病高峰为 30 ~50 岁,主要侵犯外周关节,以多发性、对称性的手指近端和掌指小关节受累为主。可伴有类风湿结节、血管炎等多系统受累的表现。患者多有类风湿因子和抗 CCP 等自身抗体阳性,较少出现骶髂关节病变。

3. 弥漫性特发性骨肥厚(DISH)综合征 一种特殊类型的骨关节炎,该病 50 岁以上肥胖男性多发,患者表现为脊柱疼痛、僵硬,逐渐加重并出现脊柱活动受限。临床症状和 X 线表现与 AS 相似。但是,该病晨起僵硬感不加重;X 线可见前纵韧带肥厚钙化;经常可见连接至少四个椎体的骨赘形成,而骶髂关节和脊椎骨突关节无侵蚀;CRP、ESR 正常,HLA-B27 阴性。

4. 致密性骨炎 本病青年女性多发,表现为慢性腰骶部疼痛和僵硬。临床检查除腰部肌肉紧张外无其他异常。诊断主要依靠 X 线平片,其典型表现为在髂骨沿骶髂关节之中下 2/3 部位有明显的骨硬化区,呈三角形者尖端向上,密度均匀,一般不侵犯骶髂关节面,无关节狭窄或破坏,与 AS 不同可进行鉴别。

5. 其他 慢性腰背痛和僵硬是临床常见症状,多种原因均可引起,如外伤、退行性变、脊柱侧凸、骨折、感染、骨质疏松和肿瘤等,需注意鉴别,可行 HLA-B27、ESR、CRP 及影像学等检查。

Notes

表 8-4-3 AS 与脊柱关节炎其他亚型的临床特征比较

	强直性脊柱炎	银屑病关节炎	炎性肠病关节炎	幼年脊柱关节炎	反应性关节炎
性别	男>女	女≥男	女=男	男≥女	男=女
发病年龄	青壮年	任何年龄	任何年龄	<16 岁	任何年龄
发病方式	缓	不定	不定	不定	急
葡萄膜炎	+	+	+	++	++
尿道炎	+	−	−	−	+
外周关节炎	下肢常见	上肢>下肢	下肢>上肢	上肢或下肢	下肢>上肢
骶髂关节炎	100%	20%	<20%	<50%	50%
HLA-B27	90%	20%	5%	20%	90%
肌腱端炎	++	+	±	+	±
结膜炎	+	+	+	+	+
皮肤病变	−	+++	−	−	−
黏膜病变	−	−	+	−	−
脊柱受累	+++	+	+	+	+

【治疗】 2010 年国际脊柱关节炎专家评估协会(ASAS)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)对强直性脊柱炎的最新治疗和管理建议如下，总的原则是：①AS 是一种临床表现多种多样的有潜在严重性的疾病，通常需要风湿科医生协调多学科综合治疗；②AS 治疗的主要目的是：通过控制症状和炎症，防止关节结构的进行性破坏，保存或使患者功能和参与社会能力正常化，从而最大程度地提高生活质量；③AS 的治疗应该着眼于对患者最好的照顾，而且必须基于患者和风湿科医生之间充分交换意见的基础上；④AS 的治疗需要药物治疗和非药物治疗方法的结合。

有关主要细节描述如下：

（一）非药物治疗

AS 患者非药物治疗的里程碑是患者教育、规律锻炼和物理治疗。AS 的健康教育包括用药指导、饮食指导、心理指导、自我护理和运动锻炼等，如睡硬板床，多取低枕仰卧位，保持良好姿势，严格戒烟。针对脊柱、胸廓、髋关节的锻炼较为有效，但需避免过度负重和剧烈运动。此外，超声波、磁疗、热疗、电疗等可缓解关节肿痛，可选择性使用。

（二）药物治疗

1. 非甾体类抗炎药(NSAIDs) 2010 年 ASAS/EULAR 推荐 NSAIDs 作为有疼痛和晨僵症状的患者的一线用药；对于有持续活动性症状的患者倾向于 NSAIDs 维持治疗。NSAIDs 使用的基本原则是：品种个体化，剂量个体化，不联用，高危人群慎用。使用 NSAIDs 应考虑胃肠道、心血管和肾脏等的风险，在有高胃肠道风险的患者中，可选用非选择性 COX-2 抑制剂类 NSAIDs 加胃黏膜保护剂，或选用选择性 COX-2 抑制剂类 NSAIDs。对于 NSAIDs 治疗效果不好、有禁忌证和(或)不能耐受的患者，可以考虑应用对乙酰氨基酚和阿片类镇痛药。

2. 缓解病情抗风湿药(DMARDs) 对于单纯的中轴关节病变，没有证据证实 DMARDs 如柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤有效，对外周关节炎患者可考虑应用柳氮磺吡啶。

3. 肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂 包括依那西普(etanercept)，英夫利西单抗(infliximab)，阿达木单抗(adalimumab)。

根据 2010 年 ASAS/EULAR 的推荐，对于持续高疾病活动性的患者，无论是否应用传统治疗，都应该给予抗 TNF 治疗；没有证据支持在中轴疾病的患者应用抗 TNF 治疗之前或治疗期间

Notes

需要同时使用 DMARDs；没有证据表明各种 TNF 拮抗剂在治疗中轴、外周关节和肌腱端疾病表现的疗效方面有差异，但是在炎症性肠病中的疗效差异应该考虑；对于一种抗 TNF 治疗无效的患者，换用第二种 TNF 拮抗剂可能会有效；至今无证据显示靶向 TNF 的拮抗剂之外的生物制剂对 AS 有效。

临床上还期待潜在的新的靶向有效的治疗 AS 和 SpA 的生物制剂结果。

4. 糖皮质激素 对于肌肉骨骼的炎症可考虑予以局部直接注射激素；循证医学证据不支持全身应用激素治疗中轴关节病变。对于关节外受累的病人如患有眼炎时，可考虑短期全身用药。

5. 其他 我国的临床医生治疗经验中，在上述药物治疗不能改善病情和满意控制症状时，也有使用如雷公藤类等植物药以及试用一些其他的药物，但还需更多的临床试验依据来确定它们的疗效和不良反应。

近年来，对 AS 伴随的骨质疏松的预防和治疗，以及心血管等关节外受累病人的规范监测和治疗也强调要包含在综合的治疗措施中，相应的药物也要规范使用。

（三）外科手术治疗

对于髋关节病变导致难治性疼痛或关节残疾及有放射学证据的结构破坏，无论年龄多大都应该考虑全髋关节置换术。对于有严重残疾畸形的脊柱受累患者可以考虑脊柱矫形术。在急性脊柱骨折的 AS 患者中应该进行脊柱手术。

【预后】 强直性脊柱炎一般不会影响寿命，临床表现的轻重程度差异较大，轻症患者可保持工作和生活能力，但不规范治疗患者常会发展成严重的脊柱和关节畸形，影响生活和工作，甚至致残。病情进展快，预后不良的相关因素主要是髋关节受累、HLA-B27 阳性、ESR 和 CRP 持续增高以及幼年起病。此外吸烟、诊断延迟、治疗不及时和不合理者预后差，应强调在专科医师指导下长期随诊和规范治疗。

（古洁若）

推荐阅读文献

1. Firestein G, Budd R, Gariel S. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. 2012
2. 古洁若. 脊柱关节炎与强直性脊柱炎. 北京：科学出版社，2013

第五章　系统性血管炎

要点：

1. 血管炎是以血管的炎症与破坏为主要病理改变的一组异质性疾病。

2. 系统性血管炎临床上因受累血管的类型、大小、部位及病理特点不同而表现各异。

3. 目前主要根据受累血管的大小、病因、组织病理、发病机制和有无继发因素等对系统性血管炎进行命名和定义。

血管炎(vasculitis)是以血管的炎症与破坏为主要病理改变的一组异质性疾病，其临床表现因受累血管的类型、大小、部位及病理特点不同而表现各异(图 8-5-1)。鉴于血管炎的复杂性和多样性，可称之为血管炎综合征(vasculitic syndromes)。由于常见的血管炎多引起系统损害，故又称为系统性血管炎(systemic vasculitis)。此外，系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、肿瘤、感染，药物等也常出现血管炎，为继发性血管炎。

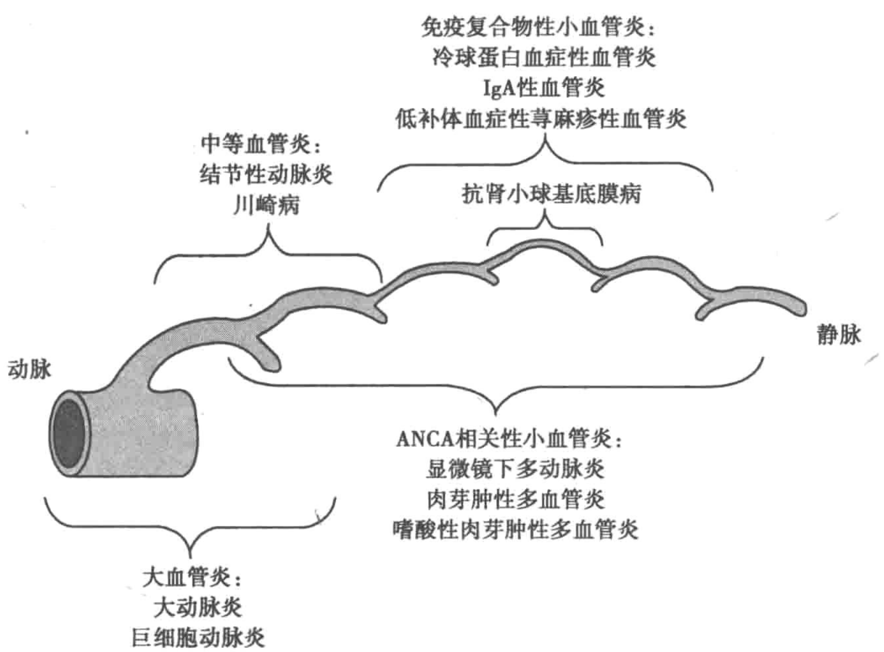


图 8-5-1　系统性血管炎的分类

目前对血管炎分类仍不统一。2012 年 Chapel Hill 会议再次对血管炎的命名和定义进行了修改(表 8-5-1)，新增了变异性血管炎、单器官性血管炎和继发性血管炎的定义(其中继发性血管炎包括与系统性疾病相关的血管炎和与可能病因相关的血管炎)。

表 8-5-1 2012 Chapel Hill 会议关于系统性血管炎的命名及其定义

一、大血管的血管炎(LVV)

主要累及大动脉(主动脉及其主要分支)的血管炎,可累及所有血管

1. 大动脉炎 常为肉芽肿性动脉炎,主要累及主动脉及其主要分支,好发于年龄<50 岁的患者

2. 巨细胞动脉炎 常为肉芽肿性动脉炎,主要累及主动脉及其主要分支,尤其是颈动脉系统和椎-基底动脉系统,常累及颞动脉,好发于年龄>50 岁的患者,常与风湿性多肌痛伴发

二、中等血管的血管炎(MVV)

主要累及中等动脉(器官动脉主干及其分支),任意大小动脉均可累及,常并发炎性动脉瘤及动脉狭窄

1. 结节性多动脉炎 累及中、小动脉的坏死性动脉炎,但没有肾小球肾炎以及微动脉、毛细血管和小静脉的血管炎,与 ANCA 不相关

2. 川崎病 与皮肤黏膜淋巴结综合征密切相关的动脉炎,主要累及中小动脉,尤其是冠状动脉,主动脉和大动脉也可累及,几乎只发生于婴幼儿

三、小血管的血管炎(SVV)

主要累及小血管(小动脉、微动脉、毛细血管、小静脉)的血管炎,中等动脉、静脉也可累及

(一) ANCA 相关性血管炎(AAV)

主要累及小血管,无/寡免疫复合物沉积的坏死性血管炎,与 MPO-ANCA 及 PR3-ANCA 密切相关

1. 显微镜下多血管炎 多累及小血管的坏死性血管炎,伴无/寡免疫复合物形成,也可累及小-中等动脉,坏死性肾小球肾炎及出血性肺泡炎常见,不出现肉芽肿性炎

2. 肉芽肿性多血管炎(GPA,原称韦格纳肉芽肿) 主要累及上、下呼吸道的坏死性肉芽肿性血管炎,累及中、小血管,坏死性肾小球肾炎常见

3. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA,原称 Churg-Strauss 综合征) 主要累及呼吸道的伴嗜酸性粒细胞浸润的坏死性肉芽肿性血管炎,累及中、小血管,伴有哮喘和嗜酸性粒细胞增多。有肾小球肾炎时 ANCA 更易出现阳性

(二) 免疫复合物性小血管炎

以免疫球蛋白或补体沉积于血管壁为特征的小血管炎,肾小球肾炎受累常见

1. 抗肾小球基底膜病 主要累及肺、肾毛细血管,并有抗肾小球基底膜抗体在肾小球基底膜上沉积的血管炎。肺受累可引起出血性肺泡炎,肾受累可引起新月体性肾炎和血管袢坏死

2. 冷球蛋白血症性血管炎(CV) 以冷球蛋白在小血管中沉积及血清中出现冷球蛋白为特征的血管炎。主要累及皮肤、肾脏和周围神经

3. IgA 性血管炎(即过敏性紫癜,IgAV) 以 IgA 为主的免疫复合物沉积为特征的小血管炎。主要累及皮肤、消化道、关节,肾脏病变,与 IgA 肾病难以鉴别

4. 低补体血症性荨麻疹性血管炎(HUV,即抗 C1q 性血管炎)以荨麻疹及低补体血症为主要特征的小血管炎,血清中出现抗 Clq 抗体。常出现肾脏受累、关节炎、阻塞性肺疾病、眼炎

四、变异性血管炎(VVV)

可累及任意大小(大、中、小)和任意种类血管(动脉、静脉、毛细血管)的血管炎

1. 白塞病 动脉和静脉均可累及。以复发性口腔及生殖器溃疡,伴有皮肤、眼、关节、消化道、中枢神经系统受累的系统性炎症性疾病,可出现小血管炎、血栓性脉管炎、血栓栓塞症、动脉炎、动脉瘤等

2. 科根综合征(CS) 以眼、内耳受累为主要特征的血管炎,包括间质性角膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、感音神经性耳聋、前庭功能障碍,可出现动脉炎、主动脉炎、动脉瘤、心脏瓣膜受累

五、单器官性血管炎(SOV)[a]

局限在单一器官或系统的血管炎(包括任何大小的动脉和静脉),且没有证据表明是系统性血管炎累及该器官的表现,器官中病灶可以为单发或多发性。命名中应包括受累器官和血管的种类,某些患者病程初期可表现为 SOV,而后逐渐发展成系统性血管炎

六、与系统性疾病相关的血管炎[b]

与某一系统性疾病相关或继发于某一系统性疾病的血管炎。命名中应包含该系统性疾病

七、与可能的病因相关的血管炎[c]

与某一可能的特殊病因相关的血管炎。命名中应明确指出可能的病因

注:a 包括皮肤白细胞破碎性血管炎、皮肤动脉炎、原发性中枢神经系统性血管炎、孤立性主动脉炎;b 包括狼疮性血管炎、类风湿性血管炎、结节病性血管炎;c 包括丙型肝炎病毒相关性冷球蛋白血症性血管炎、乙型肝炎病毒相关性血管炎、梅毒相关性主动脉炎、血清病相关性免疫复合物性血管炎、药物相关性免疫复合物性血管炎、药物相关性 ANCA 相关性血管炎、肿瘤相关性血管炎

第一节　大动脉炎

要点：

1. 大动脉炎在我国较为常见，多见于青壮年女性。

2. 大动脉炎是主要累及主动脉及其分支的全层动脉炎，主要表现为全身非特异性炎症和不同部位的血管狭窄或闭塞导致的组织或器官缺血。

3. 血管彩色多普勒、磁共振显像和血管造影对评价受累血管部位和狭窄程度有重要意义。

4. 糖皮质激素和免疫抑制剂是治疗大动脉炎的常用药物，对于难治性患者也可采用肿瘤坏死因子拮抗剂、白介素6拮抗剂治疗。必要时在病情稳定期可以行介入或手术治疗。

大动脉炎（Takayasu's arteritis，TA）又称高安病、无脉症、主动脉弓综合征等，是指主动脉及其分支的慢性进行性非特异性炎症引起血管不同部位的狭窄或闭塞。大动脉炎主要累及主动脉弓及其分支，其次为降主动脉、腹主动脉和肾动脉，为全层动脉炎。临床表现主要包括非特异性炎性症状和血管狭窄或闭塞后导致的组织或器官缺血两组症状。本病多见于青壮年女性，发病的高峰年龄在15～30岁，起病年龄多在40岁以下，一般不超过50岁，据国外报道患病率约1.2～2.6/100万。

【病理】　大动脉炎呈全层动脉炎，病变由外膜逐渐发展至内膜。病理可见内膜因结缔组织增生和纤维化而增厚，使管腔狭窄。内膜有糜烂和坏死，病程长者呈纤维化和钙化。中膜的弹力纤维和平滑肌组织变性、坏死、断裂或消失，造成管壁囊性扩张或由纤维肉芽组织代替。外膜亦呈纤维性增厚。在动脉壁全层均可见有淋巴细胞、单核细胞和浆细胞的浸润。

【临床表现与临床分型】　起病隐匿，部分患者因血压升高、血沉升高或颈痛等来就诊，更多患者诊断时常常有严重脏器缺血表现，如头晕、晕厥、桡动脉脉搏消失、胸闷、气急等。

临床上主要是非特异性炎性表现和局部动脉闭塞所致的缺血表现。

（一）非特异性炎性表现

绝大多数患者在出现缺血症状前并无明显的全身症状。部分患者在出现组织或器官缺血症状前数周至数月有较为明显的炎性症状，如乏力、发热、食欲缺乏、体重下降、盗汗等。一旦出现明显的系统炎性表现则提示病情的急剧加重。

（二）局部动脉闭塞所致的缺血表现

最常见的体征为因肱动脉、桡动脉、颈动脉及足背动脉狭窄或闭塞引起的单侧或双侧脉搏减弱或消失，单侧受累或一侧病变更严重时常伴有双侧血压不对称，其他常见的临床表现有上肢或下肢运动障碍、动脉血管杂音和头晕，甚至出现视力减退和脑卒中。

大动脉炎的具体表现因受累部位不同而差异较大，临床按病变部位不同而分5种类型：头臂动脉型（主动脉弓综合征），胸-腹主动脉型，主-肾动脉型，混合型和肺动脉型。

1. 头臂动脉型（主动脉弓综合征）　主要累及主动脉及其头臂动脉分支。

（1）颈动脉或椎动脉狭窄和闭塞：引起脑和头面部不同程度缺血的症状。轻者仅表现头晕、头痛、眩晕、失眠、记忆力下降、视力下降等，重者可出现失明、失语、晕厥、偏瘫、抽搐、昏迷，甚至死亡。也可出现鼻中隔穿孔、上颚和外耳溃疡、牙齿脱落和面肌萎缩等。

（2）上肢缺血：可表现麻木、无力、酸痛、肌肉萎缩、脉搏减弱或出现无脉症，双臂血压（指收

缩压）相差大于1.33kPa（10mmHg），单侧或双侧上肢血压下降，甚至测不到血压，而下肢血压则正常或增加。

（3）少数患者出现锁骨下动脉窃血综合征（subclavian steal syndrome），主要表现为患侧上肢活动时发生一过性头晕或晕厥；少数病人可在颈动脉或锁骨下动脉听到血管杂音。

2. 胸-腹主动脉型　病变位于胸、腹主动脉及其分支，尤其是腹主动脉和两侧髂总动脉。

（1）下肢缺血：出现下肢无力、疼痛、温度降低、间歇性跛行、下肢脉搏减弱或消失、下肢血压下降等。

（2）肠系膜血管狭窄：可出现腹痛、腹泻、便血、肠功能紊乱、甚至肠梗阻。严重者出现节段性肠坏死；查体可在腹部或背部闻及收缩期血管杂音。

3. 主-肾动脉型　主要累及降主动脉及肾动脉。肾动脉狭窄可引起肾血管性高血压、肾衰竭。伴有高血压者可有头痛、头晕、心悸。由于下肢缺血也可出现下肢无力、间歇性跛行、下肢脉搏减弱或消失等。

4. 混合型（广泛型）　具有上述三种类型中两种以上的临床表现，多数患者病情较严重。此型病变广泛，病情较重，预后较差。

5. 肺动脉型　约10%～40%的患者有肺动脉病变，本型常与主动脉炎合并受累。临床可有心悸、气短、咯血。晚期可出现肺动脉高压。肺动脉瓣区可闻及收缩期杂音和肺动脉第二音亢进。

6. 其他　少数患者病变累及冠状动脉可发生心绞痛或心肌梗死。高血压为本病重要临床表现，尤其是舒张压升高明显。高血压可引起左室肥厚或扩张，导致心力衰竭。血管杂音为另一常见体征，约1/4患者于背部脊柱两侧或胸骨旁可闻及收缩期血管杂音，约80%患者于上腹部可闻及2级以上高调的收缩期血管杂音。合并主动脉瓣关闭不全者，可于主动脉瓣区闻及舒张期杂音。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室检查

主要提示非特异性炎症反应，如血沉和C反应蛋白升高、正细胞正色素性贫血、轻度血小板升高、血清a2或γ球蛋白增高等。少数患者抗核抗体或类风湿因子阳性。C反应蛋白升高是本病活动的一项重要指标。

（二）血管造影

是目前诊断大动脉炎最有效的检查，它能确定受累血管部位和血管狭窄的程度，是诊断本病的“金标准”。但是血管造影是一种创伤性检查，也不能发现血管壁病变。

（三）血管彩色多普勒超声

超声波对颈动脉、腹腔动脉、股动脉等血管狭窄的诊断具有较高的特异性和敏感性，可达到血管造影的效果，同时能区别血管壁的增厚、水肿或管腔内血栓。

（四）计算机断层扫描血管造影（CTA）和磁共振显像（MRI）

CTA能清晰地显示血管壁增厚、管腔狭窄和管壁钙化，与动脉硬化进行鉴别。MRI可显示血管的病变部位和范围，显示管壁增厚、水肿和管腔狭窄情况，评价管壁的炎症，可用于患者病情的随访和评估。

（五）正电子发射型计算机断层显像/计算机断层扫描（PET/CT）

在炎症活动期患者中标准摄取值（standard uptake value，SUV）明显升高，可以早期发现血管壁的炎症活动、评估TA患者血管炎症范围。

（六）大动脉活检

病理为肉芽肿性改变，阳性率约1/3，活检阴性不能否定诊断。

Notes

【诊断】　可依据美国风湿病学会（ACR）诊断（分类）标准：符合下表中三项或三项以上者

可诊断为大动脉炎(表8-5-2)。

表 8-5-2　美国风湿病学会大动脉炎诊断(分类)标准

条　目	定　义
发病年龄≤40岁	40岁前出现与大动脉炎有关的症状或体征
肢体缺血	活动时一个或多个肢体尤其是上肢出现逐渐加重的无力和肌肉不适
肱动脉脉搏减弱	一侧或双侧肱动脉脉搏减弱
血压差>10mmHg	上肢间收缩压相差>10mmHg
锁骨下动脉或主动脉区杂音	一侧或双侧锁骨下动脉或腹主动脉区可听及的血管杂音
血管造影异常	主动脉及其分支、上下肢大血管的局部或节段性狭窄或闭塞,除外动脉硬化、动脉纤维肌肉发育不良等病因

6条标准中出现3条或3条以上诊断大动脉炎的敏感度和特异度分别是91%或98%

【鉴别诊断】 需与可累及大血管的血管炎包括巨细胞动脉炎、白塞病、Cogan's综合征,以及IgG4相关性疾病、强直性脊柱炎、先天性主动脉缩窄、动脉肌纤维发育不良、先天性主动脉发育不良、梅毒性主动脉炎、动脉粥样硬化病变等鉴别。

【治疗】 大动脉炎的血管病变,从肉芽肿性炎症发展到纤维性内膜增生,甚至到闭塞之前,缺乏特异性的症状,仅有发热等非特异性表现,导致病人错过治疗机会,待出现血管闭塞症状时,药物治疗已难以逆转。所以临床治疗时需选用抗炎作用强,耐受性好的药物,并长期使用。血管闭塞者可考虑血管成形术等。急性期或活动期(症状进展及血沉增快)可用:

1. 糖皮质激素　激素是治疗大动脉炎的基础药,但应掌握好剂量。糖皮质激素的起始用量一般为泼尼松0.5~1mg/kg,每日1次,维持3~4周后逐渐减量,剂量减至每日5~10mg时,应维持1~2年以上。

2. 免疫抑制剂　只有半数的病人对单纯激素治疗有效。因此对于有疾病进展者或减药期间病情反复者,加用免疫抑制剂治疗,常用环磷酰胺(CTX)、甲氨蝶呤(MTX),硫唑嘌呤(AZA)、霉酚酸酯(MMF)环孢素A等。急性炎症期的CTX用法一般首选连续或隔日用药。方法为每日口服CTX 100mg、隔日静脉用CTX 200mg,或每4周0.5~1.0g/m^{2}体表面积。维持期的治疗也可选MTX 10~15mg/周或AZA50~100mg/天。

3. 阿司匹林　主要用于抑制血栓素,预防血管出现更多的血栓形成。

4. 生物制剂　近年来有较多病例报道显示,在难治性患者中联合使用抗肿瘤坏死因子拮抗剂或白介素6单抗能促进疾病的缓解。

5. 对症治疗　包括扩血管、降血压等。

6. 外科手术治疗　对缓解期、慢性期患者可以考虑外科手术治疗,包括经皮血管腔内成形术(percutaneous transluminal angioplasty,PTA)、血管内支架置入术和血管旁路手术。对于有严重颈动脉狭窄、冠脉狭窄、肾动脉狭窄及胸、腹主动脉狭窄者可行血管支架置入术和血管重建术。

【预后】 本病表现为血管壁炎症和慢性纤维化改变同步存在,部分病人需要长期的糖皮质激素治疗。TA的5年和10年生存率分别为92.9%和87.2%。其预后主要取决于高血压的程度及脑供血情况。死亡原因主要为脑出血、肾衰竭和心力衰竭。

第二节 巨细胞动脉炎

要点：

1. 巨细胞动脉炎在欧美是发病率最高的一种血管炎，而在我国较为少见，主要见于老年人。

2. 巨细胞动脉炎亦是累及全层的肉芽肿性动脉炎，以侵犯颅动脉为主，典型临床表现为颞部头痛、间歇性下颌运动障碍和失明三联征。约半数合并有风湿性多肌痛。

3. 血沉和C反应蛋白主要反映病情活动度，颞动脉活检病理是明确诊断的关键。

4. 糖皮质激素是巨细胞动脉炎的主要治疗药物，多需要联合免疫抑制剂。

巨细胞动脉炎(giant cell arteritis，GCA)是一种以侵犯颅动脉为主的系统性坏死性血管炎。因早年发现的巨细胞动脉炎病例几乎都是颞动脉受累，伴有颞部疼痛、头皮及颞动脉触痛，因此又称为颞动脉炎。现在知道GCA主要累及从主动脉弓发出的动脉分支，但也可累及其他中等大小的动脉。血管炎症部位可形成肉芽肿，含有数量不等的巨细胞，故现在多称为巨细胞动脉炎或肉芽肿性动脉炎。典型的临床表现为颞部头痛、间歇性下颌运动障碍和失明三联征。GCA是在欧美发病率最高的一种血管炎，以美国的斯堪的纳维亚人中发病率最高，而在我国较为少见。

【病因与发病机制】 GCA的具体病因尚不清楚，可能与遗传、感染、免疫反应有关。此外，细胞黏附分子、巨噬细胞、多核巨细胞等可能参与了GCA的发病。

【临床表现】 主要见于50岁以上老人，平均年龄为70岁，女性占多数，男女比例为1:2~4。

（一）全身症状

病人常诉不适、乏力、发热、食欲缺乏、体重下降。发热通常为低热，偶可达40℃，部分患者可有盗汗。

（二）头痛以及头皮触痛

GCA最常见的症状，约半数以上患者以此为首发症状。GCA的头痛具有特征性，位于一侧或双侧颞部，被患者描述为颅外的、钝痛、针刺样痛或烧灼痛，多为持续性，也可为间歇性。枕部动脉受累的患者可有枕部疼痛，并且梳头困难以及睡觉时枕部与枕头接触易感疼痛。颞动脉受累时呈突出的、串珠样改变，伴触痛，可触及搏动，但亦可血管搏动消失。

（三）间歇性下颌运动障碍

常表现为下颌运动障碍(jaw claudication)，即咀嚼时咀嚼肌疼痛，该症状对GCA具有很高的特异性，约发生于50%的GCA患者。上颌动脉以及舌动脉受累时可以在咀嚼和说话时出现下颌关节以及舌部疼痛，少数患者可有舌坏疽。

（四）视力受损

是继发于眼动脉血管炎的最常见的症状，多数患者陈述为突发视力受损，也是较为严重的结果。GCA眼部受累的患者可占眼科因视力受损就诊患者的20%，而其中又有60%的患者可发展为失明。失明可为首发症状或在其他症状出现数周或数月后突然发生，可为双侧或单侧，如未经治疗，对侧眼可在1~2周内受累。约10%的GCA患者可以出现一过性黑矇，未经治疗的患者约80%可以发展为永久失明。

（五）大动脉受累

约10%~15%的患者可以出现主动脉弓、胸主动脉等大动脉的受累，可在颈部、锁骨下、腋下等血管狭窄部位闻及血管杂音并可有血管触痛。大动脉受累的主要症状为上肢和下肢的间

Notes

歇性运动障碍，偶尔可因锁骨下动脉窃血综合征（subclavian steal syndrome）和主动脉弓处血管狭窄出现间断的或持续性的脑缺血，极少数亦可因大脑内动脉病变引起脑缺血。腹主动脉亦可受累，GCA可以出现腹主动脉瘤的表现以及肠坏死，但肾脏很少受累。

（六）神经系统

约30%的患者可以出现神经系统病变，病变可能多种多样，但最常见的是神经病变、一过性脑缺血以及卒中，前者包括单神经病、外周多神经病并可影响上、下肢。

（七）呼吸道受累

虽然GCA很少侵犯肺血管，但仍有10%的患者出现显著的呼吸道受累。呼吸道症状包括咳嗽、可有痰或无痰，伴咽痛或声嘶。

（八）骨关节

GCA本身并无滑膜炎病变，但在膝关节，偶尔肩关节、腕关节可以出现中等量的关节积液。风湿性多肌痛（polymyalgia rheumatica，PMR）合并GCA时关节炎的发生率为56%，而单纯GCA关节炎的发生率为11%。

（九）风湿性多肌痛

约40%~60%的患者具有PMR，20%~40%的患者以PMR为首发症状。PMR是一种以四肢及躯干近端疼痛为特点的临床综合征，表现为颈、肩胛带及骨盆带肌中2个或2个以上部位的疼痛及僵硬，持续30分钟或更长时间，病程多大于一个月时间，同时伴有血沉（ESR）增快，对小剂量激素治疗反应敏感。PMR多见于50岁以上患者，诊断需除外类风湿关节炎、慢性感染、肌炎以及恶性肿瘤等疾病。GCA和PMR在同一年龄组发病，且常见于同一患者，提示两者关系密切，但二者之间的确切关系尚不十分清楚。

【实验室和辅助检查】

（一）动脉病理活检

选择有压痛或搏动减弱的血管行病理活检，临床上多选颞动脉。颞动脉活检阳性即可诊断，对GCA的特异性为100%。病理常显示：①受累的动脉病变呈局灶性、节段性、跳跃式分布；②病变性质为肉芽肿增生性炎症；③炎症累及全层动脉，而以弹性基膜为中心；④炎症部位可见淋巴细胞、巨噬细胞、组织细胞、多形核巨细胞等浸润，而以多形核巨细胞具有特征性；⑤病变血管的内膜增生、管壁增厚、管腔变窄或闭塞，也可有局部血栓形成。

（二）实验室检查

血沉增高；C-反应蛋白增高；轻度贫血；肌酸激酶多正常；血清$\alpha 2$或γ球蛋白增高，补体也常增高，而抗核抗体多阴性。实验室检查对巨细胞动脉炎的诊断无特异性。

（三）影像学检查

彩色多普勒超声可用于诊断GCA，22%~30%的患者颞动脉可出现低回声晕轮征（halo sign），即血管壁的水肿，彩色超声在诊断GCA中敏感性达73%~86%，特异性78%~100%。GCA患者经激素治疗后，低回声晕轮征可消失。胸主动脉和腹主动脉的CTA检查可帮助诊断，判断有无动脉瘤形成。

【诊断】 GCA的临床表现多样，极易误诊或漏诊。老年人原因不明的发热及血沉增快或PMR症状，应考虑到GCA。因血管病变为跳跃性，组织病理学阴性尚不能排除诊断。通常采用美国风湿病学会1990年的巨细胞动脉炎分类标准（表8-5-3）。

血管炎患者诊断巨细胞动脉炎需具备上述5项标准中的至少3条。符合5条中3条或3条以上者可诊断为GCA，此诊断的敏感性和特异性分别为93.5%和91.2%。

【治疗】 巨细胞动脉炎是一种异质性疾病，一些病人以PMR为突出表现，动脉炎相对较轻，无视力受损者预后较好，往往只需要小到中等剂量的激素；另一些患者血管炎症明显、有视力受损或栓塞现象者，预后较差，需要大剂量激素，或加用免疫抑制剂才能控制病情。

Notes

表 8-5-3 1990 年美国风湿病学会巨细胞动脉炎分类标准

判定标准	定 义
发病年龄≥50 岁	发生症状或体征时年龄为 50 岁或 50 岁以上
新发生的头痛	新发生的或新类型的局限性头痛
颞动脉异常	颞动脉触痛或脉搏减弱,与颈动脉硬化无关
ESR 升高	ESR≥50mm/h(魏氏法)
动脉活检异常	动脉活检显示以单核细胞为主的浸润或肉芽肿性炎症为特征的血管炎,常伴有多核巨细胞

(一) 糖皮质激素

是治疗 GCA 的首选药物,剂量一般为 40～60mg/d。极少数危重患者,如近日内视力明显下降,可短期使用甲泼尼龙 500～1000mg/d 冲击治疗。病情控制后需逐渐减量,减至泼尼松每日剂量≤10mg 的小剂量维持。

(二) 免疫抑制剂

部分患者单用激素不能控制病情,或在激素减量过程中病情复发,需要使用免疫抑制剂如 MTX、CTX 或 AZA。

1. 甲氨蝶呤 7.5～25mg/周,口服、肌注或静脉注射皆可。

2. 环磷酰胺 50～100mg/d 口服或 0.5～0.8g/m^2 每月静脉点滴一次。

3. 硫唑嘌呤 治疗巨细胞动脉炎也有较好疗效,治疗剂量每日 100～150mg,维持剂量每日 50～100mg。

(三) 小剂量阿司匹林

如无禁忌证可用 75～150mg/d 预防缺血症状的发生。

(四) 其他药物

研究发现抗肿瘤坏死因子拮抗剂虽不能减少 GCA 的复发率,但用于难治性 GCA 可减少激素的使用剂量。病例报道显示 IL-6 拮抗剂妥珠单抗(tocilizumab)的治疗可能有效。

(五) 外科手术治疗

严重血管狭窄的患者可考虑球囊血管成形术。

【预后】 GCA 的视力受损通常是不可逆的,平均需治疗 2 年以上,部分患者需治疗 5 年或更多。GCA 病程大于 5 年者易合并胸主动脉瘤或动脉夹层。早期报道 GCA 合并 PMR 的老年患者病死率为 1%～12%,近年来由于早期诊断和治疗的改善,其病死率和同年龄组常人无差异。

第三节 结节性多动脉炎

要点:

1. 结节性多动脉炎可见于各个种族的各个年龄段,经典的结节性多动脉炎在我国较为少见。

2. 结节性多动脉炎是系统性坏死性血管炎的原型,为中小肌性动脉节段性受累,主要累及四肢、胃肠道、肝、肾等中等动脉以及神经滋养血管,肺以及肾小球多不受累。

3. 病理上表现为坏死性血管炎,包括纤维素样坏死、中性粒细胞浸润、动脉狭窄和动脉瘤形成。

4. 动脉造影显示动脉狭窄和(微)动脉瘤。

5. 糖皮质激素联合免疫抑制剂(环磷酰胺)是结节性多动脉炎的主要治疗方案。

Notes

结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa,PAN)是一种罕见病,可发病于各个种族的各个年龄段,最常见于50～60岁。PAN是以中小动脉的节段性炎症与坏死为特征的非肉芽肿性血管炎,好发于血管的分叉处,导致微动脉瘤形成、血栓形成、动脉瘤破裂出血以及器官的梗死。

【病因】 PAN是一种系统性的坏死性血管炎,其病因可能是多方面的,但确切病因尚不清楚。部分病毒感染和PAN的发病可能有关,尤其是表面抗原阳性的HBV感染,还包括人类免疫缺陷病毒(HIV)、巨细胞病毒(CMV)、细小病毒B19、人类T细胞嗜淋巴病毒Ⅰ型以及丙型肝炎病毒(HCV)。除病毒外,PAN还可能和细菌感染、疫苗接种、浆液性中耳炎以及药物(安非他明)相关。细胞因子白介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)参与了血管内皮细胞损伤过程,使血管痉挛收缩,发生缺血、血栓形成。

【病理】 PAN是一种分布不均一的病变,在未受影响的血管之间散在明显的坏死和炎症区域。病变血管常见动脉瘤形成,尤其是肠系膜血管。在血管壁及其周围组织间可见纤维素样坏死,其数量和中性粒细胞的数量之间存在显著相关性。主要病理表现为中、小肌层动脉中性粒细胞浸润,伴内膜增生、纤维素样坏死、血管闭塞及动脉瘤形成等,以致受累组织缺血和梗死。

【临床表现】 PAN发病高峰为40～60岁。男性发病略多于女性,PAN经常急性起病,表现为多系统受累,常伴有前驱症状,如发热、腹痛、体重下降以及关节痛等,从数周至数月不等;也有少数患者呈暴发性起病,严重者病变迅速发展,甚至死亡。在疾病初期,病情容易反复,但症状控制后,复发相对少见。PAN可累及全身小到中等血管,但最常累及四肢、胃肠道、肝、肾的中等动脉以及神经滋养血管,肺以及肾小球多不受累。

(一) 全身症状

起病时,大多数患者具有急性全身症状,包括发热、乏力、食欲缺乏、体重下降、关节肿痛等。

(二) 神经系统

PAN患者多有神经系统受累,包括周围神经系统和中枢神经系统。50%～70%的患者有外周神经病变,以多发性单神经炎最常见。小于10%的患者有中枢神经系统受累。另有8%的患者可以出现精神异常,主要为严重的抑郁。

(三) 骨骼肌肉系统

该系统表现较常见,其中肌痛约占30%～73%,关节痛约占50%,非对称性、非破坏性的下肢大关节炎约占20%。

(四) 皮肤

25%～60%患者可见皮肤受累,皮肤痛性溃疡、网状青斑、缺血、坏疽和可触性紫癜,是PAN最常见的皮肤表现。

(五) 胃肠道表现

胃肠道受累是PAN最严重的表现之一,约见于34%的患者,以腹痛最常见,为持续性钝痛,进食后加重。胃肠道受累常因肠系膜动脉串珠样改变,而导致血栓形成和缺血,出现顽固性的腹痛、影响进食并导致体重下降。严重者还可有肠穿孔和出血、胰腺炎、阑尾炎、胆囊炎以及肝梗死和脾梗死。

(六) 泌尿生殖系统

约30%～60%的患者有肾脏受累,常表现为肾性高血压以及轻到中度的氮质血症。PAN的急性肾动脉坏死性血管炎可导致血栓形成和肾梗死。肾血管周围的组织受损可致动脉瘤形成,可形成多发性微动脉瘤和狭窄。动脉瘤的破裂可以引起腹膜后和腹腔内大出血。继发于肾脏瘢痕挛缩的慢性肾衰竭可以在PAN治愈后的数月或数年发生。此外,睾丸受累多见,约占

25%，多表现为睾丸疼痛，少数有前列腺炎。

（七）心血管系统

约10%～30%的患者可有心脏受累，最常见可引起高血压，亦可引起冠状动脉炎、与体温不匹配的窦性心动过速、充血性心力衰竭、心脏扩大、心包炎和心律失常。

（八）眼部症状

PAN的眼部表现包括视网膜血管炎、视网膜脱离以及絮状斑点。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室常规检查

PAN缺乏特异的实验室检查，部分检查对PAN的诊断具有提示意义。如：ESR升高（常大于60mm/h），CRP水平升高，免疫球蛋白水平升高，白细胞及中性粒细胞升高，正细胞正色素性贫血，部分患者血小板升高。肾脏损害时，尿常规可有轻度蛋白尿、血尿、管型尿，血肌酐可增高。

（二）免疫学检查

7%～36%的患者HBsAg阳性。自身抗体方面，ANCA阴性，部分患者可出现低滴度的ANA和RF阳性。

（三）影像学检查

怀疑PAN而临床查体缺乏足够证据时，可行血管造影检查。血管造影的阳性发现包括动脉瘤形成、串珠样动脉瘤、动脉狭窄或动脉逐渐变细。动脉瘤最常见于肾、肝以及肠系膜动脉。

（四）病理检查

对于有症状的组织可先行组织活检。临床常进行活检的组织包括皮肤、腓肠神经、睾丸以及骨骼肌等。组织学显示灶性、坏死性血管炎，血管壁内的不同区域可见炎症细胞浸润、纤维素样坏死、微动脉瘤形成。

【诊断】 PAN作为一种少见病，具有复杂多变的临床表现，缺乏特异性实验室及辅助检查方法，因此疾病诊断不易。对于新发高血压的患者，同时伴有系统性症状，如发热、体重下降以及关节痛，则提示PAN诊断可能，必要根据病变情况行活检以及血管造影等诊断。表8-5-4列出了1990年美国风湿病学会（ACR）的分类标准。

表8-5-4 美国风湿病学会1990年PAN的分类标准

1. 体重下降≥4kg	自发病起，体重下降≥4kg，除外饮食及其他因素
2. 网状青斑	四肢或躯干的网状青斑
3. 睾丸疼痛或触痛	睾丸疼痛或触痛，除外感染、创伤或其他原因
4. 肌痛、无力或下肢压痛	弥漫性肌痛（除外肩带肌和盆带肌），肌无力，或下肢肌肉压痛
5. 单神经病或多神经病	出现单神经病、多发性单神经病或多神经病
6. 舒张压>90mmHg	出现高血压，舒张压>90mmHg
7. BUN或Cr水平升高	BUN>40mg/dl或Cr>1.5mg/dl，除外脱水或（和）尿路梗阻等肾外因素
8. 乙型病毒性肝炎	血清HBsAg或HBsAb阳性
9. 动脉造影异常	动脉造影显示内脏动脉动脉瘤形成或血管阻塞，除外动脉粥样硬化或纤维肌性发育不良或其他非炎性因素
10. 小到中等动脉活检见多形核细胞	血管壁组织学检查见粒细胞或粒细胞和单核细胞

符合3条或3条以上可诊断为PAN，敏感性和特异性为82.2%和86.6%。

Notes

【鉴别诊断】 显微镜下多血管炎(MPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA),既往曾归属于PAN,后者曾被称为伴有肺部受累的PAN,因此MPA、EGPA应注意与PAN鉴别。

1. **显微镜下多血管炎(MPA)** MPA为非肉芽肿性坏死性小血管炎,以小动脉、小静脉、毛细血管等受累为主,可累及肺部、肾脏等,出现急进性肾小球肾炎、肺出血等,p-ANCA常常阳性。而PAN不累及肺和肾小球,是与MPA最大的不同。

2. **嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)** EGPA是肉芽肿性小血管性血管炎,肺部血管受累伴外周血和组织中嗜酸性粒细胞增多、哮喘等,肾脏受累以坏死性肾小球肾炎为特点,p-ANCA常常阳性。

【治疗与预后】 药物治疗的目的是控制病情,防止并发症的发生。治疗原则是早期诊断,早期治疗。经糖皮质激素和免疫抑制剂的联合治疗,PAN的病情在12个月内多能控制良好,因此用药时间以12个月为宜。

(一)糖皮质激素

PAN的初始药物治疗包括大剂量的糖皮质激素,通常采用甲强龙15mg/kg/d或1g/d,连续静脉使用不超过3天,随后改为泼尼松1mg/kg/d口服。治疗6~8周或疾病活动控制后,开始缓慢减药至9~12个月停用。

(二)免疫抑制剂

免疫抑制剂和糖皮质激素联合使用,可减少激素用量以及激素副作用。首选环磷酰胺(CTX),15mg/kg,每2~4周静脉使用1次,或2.5~3mg/kg·d口服。CTX冲击治疗的剂量应个体化,根据患者的血液学检查以及肾功能决定。

其他可选用的免疫抑制剂,包括硫唑嘌呤(AZA,2~4mg/kg·d),甲氨蝶呤(MTX,15~25mg/wk),苯丁酸氮芥(0.1mg/kg/d),但仍以CTX的治疗效果最好。

(三)血浆置换

PAN患者使用血浆置换并不能增加CTX或激素治疗的疗效。但对于难治性的PAN、透析替代治疗的患者以及HBV相关的PAN患者,可考虑使用血浆置换。

(四)手术治疗

部分患者因血管炎导致器官缺血、脏器梗死时需手术治疗,如肢端坏疽、肠梗死以及动脉瘤破裂和脏器内出血以及胆囊炎和阑尾炎。

(五)其他治疗

其他使用的药物还有大剂量免疫球蛋白静脉注射(IVIG),已证实对细小病毒B19引起的PAN有效。出现血管闭塞性病变时,可加用阿司匹林(100mg/d)、双嘧达莫(25~50mg tid)、低分子肝素等治疗。

结节性多动脉炎有5个预后不良因素:①肾功能不全,血清肌酐水平≥140μmol/L(1.58mg/dl);②蛋白尿,24小时尿蛋白定量≥1g;③胃肠道受累;④心肌病;⑤中枢神经系统受累。当上述5个指标均不满足时,5年预期死亡率为12%;有其中一个指标阳性时,5年预期死亡率为26%;当同时有2个或2个以上指标时,5年预期死亡率为46%。无危险因素的PAN,单用激素即可控制病情,在病情持续、复发、激素减量困难时可加用CTX。如初治时已有1个或1个以上的危险因素,则在开始使用激素时即可联合使用CTX。完全恢复的PAN复发性很小,10年生存率为80%。

Notes

第四节 ANCA相关性血管炎

要点：

1. ANCA相关性血管炎常累及小至中等血管，多有ANCA阳性，组织病理特征为少/无免疫复合物沉积。这组疾病主要包括显微镜下多血管炎（MPA），肉芽肿性多血管炎（GPA）和嗜酸性肉芽肿性多血管炎（EGPA）。

2. 抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）分为p-ANCA和c-ANCA，对应的主要靶抗原分别为MPO和PR3，是诊断ANCA相关性血管炎重要的血清学标志物，但是部分患者ANCA为阴性。

3. 临床上GPA以上、下呼吸道坏死性肉芽肿和系统性坏死性血管炎为特点。MPA常表现为坏死性肾小球肾炎和肺毛细血管炎。EGPA的三大特征是哮喘、嗜酸性粒细胞增多和系统性血管炎（多累及肺、心、皮肤、肾和外周神经）。

4. 治疗包括诱导缓解、维持缓解以及控制复发，糖皮质激素和环磷酰胺（CTX）为基本治疗方案，推荐依据疾病活动度和器官受累的严重程度选择治疗方案。对难治性患者可以选用利妥昔单抗（RTX）治疗。

一、肉芽肿性多血管炎

肉芽肿性多血管炎（granulomatosis with polyangitis，GPA），既往称为韦格纳肉芽肿（Wegener's granulomatosis，WG），是以毛细血管、微小动静脉受累为主的全身性坏死性肉芽肿性血管炎。典型的GPA三联征包括：上呼吸道、下呼吸道（肺）及肾脏病变。无肾脏受累者称为局限性肉芽肿性多血管炎。

【流行病学】 欧洲数据显示，GPA的患病率为24～157/100万，年发病率为3～10/100万，并有逐渐上升的趋势，男性略多于女性，可在任何年龄段发生（9～78岁，平均年龄为41岁），北欧的高加索人发病率较高。

【病因】 GPA的病因至今未明，可能的病因有以下几种：

1. **遗传** GPA可能和HLA-B50、B55、HLA-DR1以及HLA-DQw7有关。

2. **感染** 有研究认为GPA可能和病毒以及细菌感染有关，如EB病毒、巨细胞病毒（CMV）以及金黄色葡萄球菌。

3. **抗中性粒细胞细胞浆抗体（ANCA）** 在GPA患者中可以检测到抗蛋白酶3（Proteinase3，PR3）抗体阳性。中性粒细胞与肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等炎性细胞因子接触后，PR3表达于细胞表面，与ANCA作用后中性粒细胞脱粒破裂。中性粒细胞吸附于内皮细胞时，导致内皮细胞受损诱发血管炎。提示GPA的发生与体液免疫有关。

4. **抗内皮细胞抗体（AECA）** 在GPA的发病中起一定的作用。

5. **免疫介导** 除体液免疫外，T细胞也参与GPA的发病，研究发现GPA患者的T细胞处于活化状态，表达CD28的T细胞数量显著增加。

【病理】 典型的GPA病理改变包括坏死、肉芽肿形成以及血管炎。镜下可见小动脉、小静脉血管炎，动脉壁、动脉周围、或血管（动脉或微动脉）外区有中性粒细胞浸润，在炎性血管的周围伴有细胞浸润形成的肉芽肿。肾脏病变的特点是局灶性坏死，不伴免疫球蛋白以及补体沉积的新月体形成。

【临床表现】 GPA临床表现多样，可累及多系统，可缓慢起病，也可急性发病。

1. 一般症状　GPA 可以起病缓慢，也可表现为急进性发病。起初的症状包括发热、疲劳、食欲缺乏、体重下降、关节痛、盗汗等。

2. 上呼吸道症状　上呼吸道受累占 95%。大部分患者首先出现上呼吸道的症状，包括流脓血涕、鼻窦炎、鼻黏膜溃疡、鼻出血、咳嗽和咯血。严重者鼻中隔穿孔，鼻骨破坏，出现鞍鼻。咽鼓管的阻塞能引发中耳炎，导致听力丧失。部分患者可因声门下狭窄出现声嘶、喘鸣。

3. 下呼吸道症状　肺部受累是 GPA 基本特征之一，约 50% 的患者在起病时即有肺部表现，总计 80% 以上的患者将在整个病程中出现肺部病变。咳嗽、咯血以及胸痛（胸膜炎的表现）是最常见的症状，也可出现胸闷、气短，重者出现呼吸衰竭。如有反复咯血、血色素下降，需警惕弥漫性肺泡出血的可能。由于免疫缺陷常常可伴有严重肺部感染，是死亡的主要原因。

4. 肾脏损害　20% 的患者在起病时具有肾脏病变，在整个病程中则有约 80% 的患者肾脏受累。肾脏病变一旦出现常进展迅速。患者可出现血尿、蛋白尿及管型尿，病情严重时伴有高血压和肾病综合征，最终可导致终末期肾衰竭。

5. 眼受累　眼受累的比例最高可至 50% 以上，其中约 16% 的患者为首发症状之一。可表现为眼球突出、视力下降甚至视力丧失。出现结膜炎、角膜炎、巩膜外层炎、虹膜炎、视网膜血管炎、视神经炎及眼肌损伤等。

6. 皮肤黏膜　多数患者有皮肤黏膜损伤，表现为下肢可触及的紫癜、多形红斑、斑（丘）疹、皮下结节、小水泡、溃疡及糜烂等。其中皮肤紫癜最为常见。

7. 神经系统　有 23% 的患者在病程中出现神经系统病变。以外周神经病变常见，多发性单神经炎是主要的病变类型。部分患者还可出现颅神经受累。约 10% 的患者因脑血管炎和肥厚性硬脑脊膜炎出现中枢神经系统表现。

8. 关节和肌肉病变　关节病变在 GPA 中较为常见，发病时超过 30% 的患者有关节病变，总计约 70% 的患者出现关节受累。多数患者表现为关节和肌肉疼痛，但一般无关节破坏和畸形。

9. 其他　GPA 也可累及心脏而出现心包炎、心肌炎。胃肠道受累时可出现腹痛、腹泻及消化道出血。

【实验室和辅助检查】

1. 实验室检查　对 GPA 的诊断并不特异。可有 ESR 和 CRP 水平增高，中性粒细胞计数以及血小板计数增多、正细胞正色素贫血等。可出现异常形态为主的镜下血尿（RBC>5/高倍视野）、红细胞管型和蛋白尿。

2. ANCA　按其荧光类型可分为胞浆型 ANCA（cytoplasmic ANCA，c-ANCA）和核周型 ANCA（perinuclear ANCA，p-ANCA）。p-ANCA 的主要靶抗原为髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）。c-ANCA 的靶抗原为 PR3，90% 以上病情活动的 GPA 患者血清中出现 c-ANCA。病情静止时约 60%～70% 的患者 c-ANCA 阳性，极少数患者为 p-ANCA 阳性，20% 的患者 ANCA 为阴性。c-ANCA 对活动性 GPA 的诊断有较高敏感性及特异性，其滴度与疾病的活动并不一定相关。

3. X 线和 CT 检查　胸部影像学对 GPA 的诊断非常重要，显示双肺多发性病变，以双下肺多见。病灶呈多形易变特点，可为结节样（图 8-5-2）、粟粒样，局灶性浸润，可有空洞形成，具有迁移性，也可自行消失。如出现弥漫的毛玻璃样改变，肺透亮度下降，提示肺泡出血可能。鼻窦 CT 可显示副鼻窦黏膜增厚，甚至鼻或副鼻窦骨质破坏。

4. 病理活检　上呼吸道、肺及肾脏活检是诊断 GPA 的重要依据，肺活检具有最高的诊断效率。典型病变为肺小血管的纤维素样变性，血管壁内有中性粒细胞浸润，局灶性坏死性血管炎，上、下呼吸道有坏死性肉芽肿形成。但多数患者只能见到血管炎、坏死和肉芽肿三种特点中的 1～2 个。肾病理为局灶节段性肾炎，可见纤维素样坏死和增生性病变。不可逆肾损害患者中，新月体性和硬化性病变常见。免疫荧光检测无或很少免疫复合物以及补体沉积。

Notes

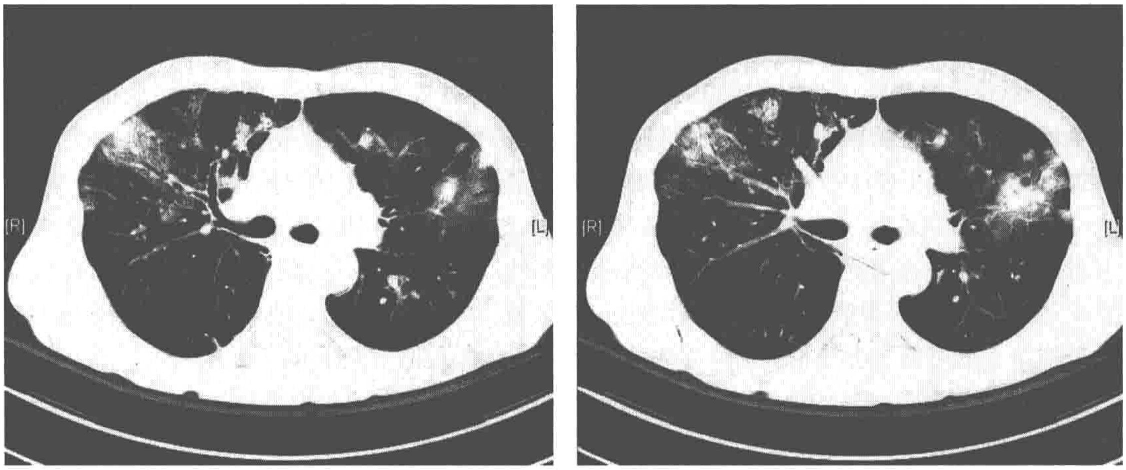


图 8-5-2 GPA 患者胸部 CT(表现为斑片、片状渗出影,呈磨玻璃实变样改变,伴结节状病灶)

【诊断及鉴别诊断】

（一）诊断

GPA 早期诊断至关重要。为了能早期诊断,对有以下情况者应进行活组织检查:不明原因的发热伴有呼吸道症状;慢性鼻炎及副鼻窦炎,经检查有黏膜糜烂或肉芽组织增生;眼、口腔黏膜有溃疡、坏死或肉芽肿;肺内有可变性结节状阴影或空洞;皮肤有紫癜、结节、坏死和溃疡等。无症状患者可通过血清学检查 ANCA 以及鼻窦和肺 CT 扫描得到诊断。

可采用美国风湿病学会 1990 年制定的 GPA 诊断标准(表 8-5-5)。

表 8-5-5 1990 年美国风湿病学会 GPA 分类标准

1. 鼻或口腔炎症	痛性或无痛性口腔溃疡,脓性或血性鼻腔分泌物
2. 胸片异常	胸片示结节、固定浸润病灶或空洞
3. 尿沉渣异常	镜下血尿(RBC>5/高倍视野)或出现红细胞管型
4. 组织活检有肉芽肿炎性改变	组织学改变显示在动脉壁内、血管周围或血管外有肉芽肿炎性改变

符合 2 条或 2 条以上时可诊断为 GPA,诊断的敏感性和特异性分别为 88.2% 和 92.0%。

（二）鉴别诊断

GPA 主要与以下几种疾病鉴别:

1. 显微镜下多血管炎(MPA) 常累及肺、肾脏和皮肤,肾功能常常在短期内恶化,活动期常伴有 pANCA 阳性,肾穿刺病理表现为坏死性肾小球肾炎,伴寡/无免疫复合物形成,常见新月体形成,无肉芽肿病变。

2. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA) 有重度哮喘,肺和肺外脏器有中小动脉、静脉炎及坏死性肉芽肿,周围血嗜酸性粒细胞增高。GPA 与 EGPA 均可累及上呼吸道,但前者常有上呼吸道溃疡,胸片示肺内有破坏性病变如结节、空洞形成,而在 EGPA 则不多见。GPA 的肾脏病变较重,对 CTX 的治疗反应好于糖皮质激素,病灶中很少有嗜酸性粒细胞浸润,周围血嗜酸性粒细胞增高不明显,也无哮喘发作。

3. 淋巴瘤样肉芽肿病 是多形细胞浸润性血管炎和血管中心性坏死性肉芽肿病,浸润细胞为小淋巴细胞、浆细胞、组织细胞及非典型淋巴细胞,病变主要累及肺、皮肤、神经系统及肾间质,但不侵犯上呼吸道。

4. 肺出血-肾炎综合征(Goodpasture syndrome) 是以肺出血和急进性肾小球肾炎为特征的综合征,以发热、咳嗽、咯血及肾炎为突出表现,但一般无其他血管炎征象,血清、肾及肺活检可发现抗肾小球基底膜(antiglomerular basement membrane,GBM)抗体,多缺乏上呼吸道病变。

【治疗】 GPA 的治疗原则为早期诊断、早期治疗，其治疗又可分为 3 期，即诱导缓解、维持缓解以及控制复发。未经治疗的 GPA 患者的预后很差。90% 以上的患者在 2 年内死亡，死因通常是呼吸衰竭或/和肾衰竭。然而，大多数的患者通过使用细胞毒药物可获得长期缓解，尤其是环磷酰胺联合糖皮质激素。目前推荐依据疾病活动度和器官受累的严重程度选择治疗方案，欧盟血管炎研究组（EUVAS）定义的 GPA 和 MPA 疾病状态的临床亚型见表 8-5-6。

表 8-5-6 EUVAS 临床研究中对 GPA 和 MPA 患者疾病状态亚型的定义

临床亚组	耳鼻喉、肺之外的器官受累	危及重要器官功能	其他定义	血肌酐水平（μmol/L）
局限型（Localized）	无	无	无全身症状，ANCA 多阴性	<120
早期系统型（Early systemic）	有	无	有全身症状，ANCA(+)/(-)	<120
全身型（Generalized）	有	有	有全身症状，ANCA(+)	<500
重型（Severe）	有	器官衰竭	有全身症状，ANCA(+)	>500
难治型（Refractory）	有	有	皮质激素联合 CTX 治疗无效	任何

（一）糖皮质激素（GC）

活动期用泼尼松 1.0～1.5mg/(kg·d)，疗程 4～6 周。对严重病例如中枢神经系统血管炎、呼吸道病变伴低氧血症如肺泡出血、进行性肾衰竭，可采用冲击疗法，甲泼尼龙 1.0g/d×3d。病情缓解后减量并以小剂量维持。

（二）免疫抑制剂

1. 环磷酰胺（CTX） 通常每天口服环磷酰胺 1.5～2mg/kg，也可用 CTX 200mg，隔日一次，静脉注射。对重症病例给 CTX 0.8～1.0g 冲击治疗，每 3～4 周一次。严重病例在诱导缓解期通常使用糖皮质激素联合 CTX 治疗。在诱导缓解治疗 3～6 月后进入维持治疗期，CTX 可改为 AZA 或 MTX 治疗。

2. 硫唑嘌呤（AZA） 为嘌呤类似药，有时可替代 CTX 治疗或 CTX 治疗缓解后的维持期治疗，一般用量为 1～2mg/(kg·d)。

3. 甲氨蝶呤（MTX） 一般用量为 10～15mg. 一周一次，口服、肌注或静注疗效相同。用于维持期治疗，对于病情较轻或不能耐受 CTX 的患者也可使用 MTX 作为诱导缓解的替代药物。

4. 其他免疫抑制剂 如环孢素、来氟米特、霉酚酸酯等。环孢素常用剂量为 3～5mg/(kg·d)，霉酚酸酯为 2g/d。

5. 静脉注射丙种球蛋白（IVIG） 一般与激素及其他免疫抑制剂合用，剂量为 300～400mg/(kg·d)，连用 5～7 天，可用于难治性或重症患者或合并感染患者。

（三）其他治疗

1. 复方磺胺甲噁唑（trimethoprim/sulfamethoxazole，SMZ Co） 每片 SMZ 含磺胺甲基异唑 0.4g 及甲氧苄啶 0.08g，对于病变局限于上呼吸道的患者，SMZ 剂量为 2～6 片/日，有良好的疗效和安全性，能预防复发，延长生存时间。

2. 生物制剂 利妥昔单抗（Rituximab，RTX）是一种能特异性降低 B 细胞数量的单克隆抗体，能够有效的诱导 ANCA 相关性血管炎患者疾病缓解并预防复发，疗效和 CTX 相当，对复发和

难治患者疗效甚至优于CTX。RTX用法为每周375mg/m^2,持续使用4周。副作用主要是输液反应和感染。

3. 血浆置换 对活动期或危重病例,如急性肾损伤患者、严重的肺出血患者可在激素及其他免疫抑制剂治疗的基础上联合血浆置换治疗。

4. 透析治疗 急性期患者如出现肾衰竭则需要透析,55%~90%的患者通过透析可度过急性期,肾功能部分恢复,40%~70%的患者能脱离透析3年或以上。

5. 其他 对于出现声门下狭窄、支气管狭窄等患者可考虑内镜治疗或外科治疗。

【预后】 GPA通过用药尤其是糖皮质激素加环磷酰胺(CTX)联合治疗和严密的随诊,能诱导和维持长期的缓解,5年生存率达到80%以上。早期诊断能预期获得有效的治疗。影响AAV预后的5因素评分(Five-Factor Score)和患者的5年病死率密切相关,分别为:年龄(>65岁)、心脏症状、胃肠道受累、肾功能不全(稳定峰值肌酐水平≥150umol/L)和没有耳鼻咽喉症状(针对GPA和EGPA的附加条件)。

二、显微镜下多血管炎

显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis,MPA)是一种主要累及小血管的系统性坏死性血管炎,可侵犯肾脏、皮肤和肺等脏器的小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉。

既往显微镜下多血管炎大多归属于结节性多动脉炎(PAN),极少数归属于韦格纳肉芽肿。1993年Chapel Hill会议将显微镜下多血管炎独立列出。PAN和MPA的区别在于,前者为缺乏小血管炎的血管炎,包括小动脉、毛细血管和小静脉,ANCA为阴性,常无坏死性肾小球肾炎以及肺毛细血管炎。

欧洲数据显示,MPA的年发病率为6~8/100万,并有逐渐上升的趋势。在科威特人中,MPA的年发病率更高达24/100万。

【病因】 MPA的病因仍然不清楚。有资料表明与遗传、环境、患者体内的免疫异常有关,细胞因子介导的黏附分子的表达和功能异常,以及白细胞和血管内皮细胞的异常激活在MPA的发病中可能都起一定作用,但具体的启动因素尚不清楚。ANCA、抗内皮细胞抗体、B细胞和T细胞可能在MPA的发病中起一定作用。

【病理】 MPA为小血管的节段性纤维素样坏死,无坏死性肉芽肿性炎,在小动脉、微动脉、毛细血管和静脉壁上,有多核白细胞和单核细胞的浸润,可有血栓形成。在毛细血管后微静脉可见白细胞破碎性血管炎。病变累及肾脏、皮肤、肺和胃肠道,肾脏病理为坏死性肾小球肾炎,伴寡/无免疫复合物形成,常见新月体形成。

【临床表现】 任何年龄均可患病,50岁以上更常见,男性发病率略高于女性,发病急缓不一。MPA可呈急性起病,表现为急进性肾小球肾炎和肺出血、咯血,有些也可隐匿起病数年,以间断紫癜、轻度肾脏损害、间歇性咯血等为表现。典型病例多具有皮肤、肺、肾的临床表现。

1. 全身症状 可有发热、乏力、厌食、关节痛和体重减轻。

2. 皮肤表现 可出现各种皮疹,以紫癜及可触及的充血性斑丘疹多见。还可有网状青斑,皮肤溃疡、皮肤坏死、坏疽以及肢端缺血、坏死性结节等。

3. 肾脏损害 是本病最常见的临床表现,累及90%的患者。多数可出现蛋白尿、血尿、各种管型、水肿和肾性高血压等,部分患者出现肾功能不全,可进行性恶化致肾衰竭。但是极少数患者可无肾脏病变。

4. 肺部损害 有一半的患者有肺部损害,出现咳嗽、咳痰、咯血等表现。影像学提示片状或弥漫性浸润。患者可发生肺泡壁毛细血管炎,12%~29%的患者有弥漫性肺泡出血,为MPA严重的并发症。部分患者可出现肺间质纤维化。

5. 神经系统 部分患者出现多发性单神经病或多神经病,中枢神经系统受累时常表现为癫

Notes

痫发作。

6. **消化系统** 表现为消化道出血、胰腺炎以及由肠道缺血引起的腹痛，严重者可出现穿孔等，系胃肠道的小血管炎和血栓形成造成缺血所致。部分患者因进行性肾功能恶化可出现恶心、呕吐、食欲缺乏等尿毒症表现。

7. **心血管系统** 部分患者有胸痛和心衰症状，临床可见高血压、心肌梗死以及心包炎。

8. **其他** 可有关节炎、关节痛、视网膜出血、巩膜炎以及葡萄膜炎等。

【实验室检查】

1. **常规检查** 反映急性期炎症的指标如ESR、CRP升高，部分患者有贫血、白细胞和血小板增多。累及肾脏时出现蛋白尿、镜下血尿和红细胞管型，血清肌酐和尿素氮水平升高。

2. **抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)** 约70%~75%的MPA患者ANCA阳性，是MPA的重要诊断依据，其中大部分为MPO-ANCA(p-ANCA)阳性。约40%的患者可查到抗心磷脂抗体(ACL)，少部分人ANA、RF阳性。

3. **影像学改变** 胸部X线和CT检查(图8-5-3)在早期可发现无特征性肺部浸润影或小泡状浸润影，双侧不规则的结节片状阴影，可伴有胸腔积液，肺空洞少见，可见继发于肺毛细血管炎和肺出血的弥漫性肺浸润影。中晚期可出现肺间质纤维化。

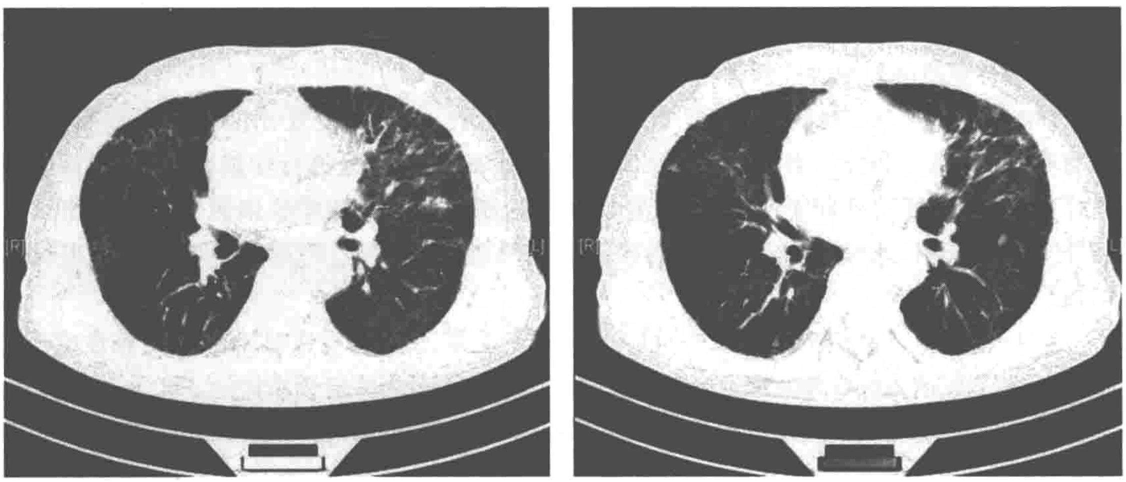


图8-5-3 MPA患者胸部CT(表现为小叶间隔增厚，网格样改变，伴斑片磨玻璃样改变，呈间质性肺炎改变)

【诊断】 MPA尚无统一诊断标准，以下情况有助于MPA的诊断：①中老年，以男性多见；②发热、乏力、厌食、关节痛和体重减轻；③肾脏损害表现：蛋白尿、血尿或(和)急进性肾炎，短时间出现肾功能不全等；④伴有咯血、气急等肺部临床表现；⑤伴有关节、眼、耳、心脏、胃肠道等全身各器官受累表现；⑥pANCA阳性；⑦肾、肺活检有助于诊断。需除外感染性心内膜炎。确定诊断之前，需与PAN和GPA相鉴别。

【治疗】 MPA的临床表现各异，有的仅表现为轻微的系统性血管炎和轻微的肾衰竭；有的则急性起病，病情凶险，快速进展为肾衰竭，并可因肺动脉毛细血管肺泡炎导致呼吸衰竭。因此本病的治疗主要依据疾病的病变范围、进展情况以及炎症的程度来决定。对于肾衰竭和肺出血者强调大剂量激素和环磷酰胺治疗，具体治疗药物与GPA相似。

【预后】 经治疗90%的MPA患者能得到改善，75%的患者能完全缓解，约35%的患者会有病情复发。在糖皮质激素和积极的免疫抑制治疗后，本病的1年和5年生存率大约为82%和76%。本病的主要死亡原因是不能控制的病情活动，肾衰竭、继发感染以及呼吸衰竭。

三、嗜酸性肉芽肿性多血管炎

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)，又称

Churg-Strauss 综合征或变应性肉芽肿性血管炎。EGPA 是一种主要累及中、小动脉和静脉的系统性坏死性血管炎，病理特征为受累组织有大量嗜酸性粒细胞浸润和血管外肉芽肿形成及坏死性血管炎。最早 Churg 和 Strauss 于 1951 年首先报道了 13 例具有哮喘、嗜酸性粒细胞增高、肉芽肿性炎、坏死性系统性血管炎和坏死性肾小球肾炎，故曾称为 Churg-Strauss 综合征。

【病因与病理】 目前病因尚不清楚，可能是患者对环境与药物过敏有关。病理特点是主要累及小动脉和小静脉，冠状动脉等中等血管也可受侵犯，大血管受累者少见。病变多分布于肺、皮肤、外周神经、胃肠道、心脏以及肾脏。典型的病理改变为：①组织及血管壁大量的嗜酸性粒细胞浸润；②血管周围的肉芽肿形成；③节段性纤维素样坏死性血管炎。其中嗜酸性粒细胞浸润以及坏死性血管炎缺乏特异性，亦可见于其他疾病，如 GPA，典型的血管外的肉芽肿相对特异。

【临床表现】 该病的年发病率大约为 1～3/100 万。平均发病年龄为 48 岁。本病三大特征是哮喘、嗜酸性粒细胞增多和血管炎表现。EGPA 疾病可分为 3 个阶段：第 1 期过敏性鼻炎和哮喘；第 2 期嗜酸性粒细胞浸润性疾病，如嗜酸性粒细胞性肺炎和嗜酸性粒细胞性胃肠炎；第 3 期为累及小到中等血管的系统性血管炎，伴有肉芽肿性炎，此时哮喘往往自发缓解。从哮喘的发作到系统性血管炎期一般需 3～7 年时间，也有少数可经历数十年。但并非所有的患者都将经历上述 3 个阶段。EGPA 最突出的症状和体征是肺、心、皮肤、肾受累，外周神经系统中单神经或多发单神经病常见。

1. 呼吸系统 变应性鼻炎常是 EGPA 的初始症状，伴有反复发作的鼻窦炎和鼻息肉，可有鼻塞、流脓涕和鼻出血。哮喘是 EGPA 的主要表现之一，呈进行性加剧，无诱因而频繁发作，听诊可及哮鸣音和干啰音，支气管扩张剂控制不佳。嗜酸性粒细胞性肺炎可出现在初始或血管炎期，此外，27% 也可出现胸腔积液和胸膜摩擦音，严重者还可有肺泡出血和咯血。

2. 神经系统 大多数患者(62%)可见外周神经受累，多为多发性单神经病、对称性或不对称性多神经病、缺血性视神经炎。少数可累及颅神经，中枢神经系统受累较少。

3. 皮肤 约 50% EGPA 患者有明显的紫癜，常出现三种皮疹，为红斑丘疹性皮疹、出血性皮疹、皮肤或皮下结节。

4. 心脏 是 EGPA 的主要靶器官之一，是由嗜酸性粒细胞浸润心肌及冠状动脉血管炎引起，14% 的患者可出现心脏表现。主要病变为急性缩窄性心包炎、心力衰竭和心肌梗死，如不及时治疗，常是主要死亡原因。心外膜上肉芽肿小结节可导致心室功能障碍，严重者可致充血性心力衰竭。

5. 消化系统 表现为嗜酸性粒细胞性胃肠炎，以腹痛、腹泻及消化道出血常见，穿孔是由缺血致严重的胃肠道黏膜受损引起，当严重的肉芽肿形成时，出现结节性肿块，压迫胃肠道引起胃肠梗阻。嗜酸性粒细胞还可侵犯浆膜引起腹膜炎，部分患者还可出现阑尾炎以及胰腺炎。

6. 肾脏 EGPA 肾脏受累没有 GPA 及 MPA 常见，主要表现为镜下血尿、蛋白尿，可自行缓解。部分患者可以出现肾性高血压，极少进展为肾衰竭。EGPA 另一特点是较常影响下尿路及前列腺，可出现下尿路的梗阻。

7. 眼 可有眼睛受累包括结膜炎、巩膜外层炎、全眼色素层炎，角膜边缘溃疡形成。

8. 关节和肌肉 表现为游走性关节痛，可有关节肿胀，早期常出现小腿肌肉痉挛，尤其是腓肠肌痉挛性疼痛最具特征性。

【实验室和辅助检查】

1. 血常规 外周血嗜酸性粒细胞增多，一般在 1.5×10^9/L 以上，此为特征性指标之一。部

分患者可有贫血。

2. 尿常规　尿沉渣检查异常，有蛋白尿、镜下血尿以及红细胞管型。

3. 血清学检查　血清中 IgE 水平升高是 EGPA 另一特点，随病情缓解而下降，血管炎反复发作者 IgE 可持续增高。在病情活动时，ESR、CRP 升高。

4. ANCA　48%～50% 的 CSS 患者可有 ANCA 阳性，主要是 MPO-ANCA（p-ANCA）。

5. X 线检查　胸片无特征性，多变性肺部阴影是其特点。多数患者呈现肺内浸润性病变，可呈结节状或斑片状阴影，边缘不整齐，弥漫性分布，很少形成空洞，阴影可迅速消失。部分患者可出现胸腔积液，胸腔积液常规检查可有嗜酸性粒细胞升高。偶有肺门淋巴结增大。肺出血者胸片显示大片或斑片状阴影。

6. 肺部 CT 检查　外周可见类似于慢性嗜酸性粒细胞肺炎的毛玻璃样肺实变影。可见支气管扩张以及支气管壁增厚。偶有实质性结节，部分可见空洞及支气管影征。HRCT 可见肺的外周动脉扩张，呈星状或不规则状的血管炎模型。

7. 支气管肺泡灌洗液（BALF）　33% 的病例 BALF 中嗜酸性粒细胞升高。

8. 病理检查　有局部脏器受累时可行组织活检，有助于诊断，如皮疹、肺、肾、神经以及肌肉的活检。其中肺活检最有意义。肺活检可见特征性的病理改变，包括小的坏死性肉芽肿以及包括小静脉和小动脉的坏死性血管炎。肉芽肿中间为嗜酸性粒细胞组成的核心，巨噬细胞以及上皮样巨细胞放射状地包绕在周围。

【诊断】　结合临床特点以及体检发现多能作出诊断。对于成人出现变应性鼻炎和哮喘并有嗜酸性粒细胞增多及脏器受累者应考虑 EGPA 的诊断。目前诊断标准多采用 1990 年 ACR 标准（表 8-5-7）。

表 8-5-7　1990 年美国风湿病学会 EGPA 的诊断标准

1. 支气管哮喘
2. 白细胞分类中血嗜酸性粒细胞>10%
3. 单发性或多发性单神经病变或多神经病变
4. 游走性或一过性肺浸润
5. 鼻窦病变
6. 病理示血管外嗜酸性粒细胞浸润

凡具备上述 4 条或 4 条以上者可考虑本病的诊断

【鉴别诊断】　主要应与其他系统性、坏死性血管炎伴有外周血嗜酸性粒细胞增多的某些疾病如高嗜酸性粒细胞综合征及支气管哮喘或喘息型支气管炎相鉴别。

【治疗】　糖皮质激素加用免疫抑制剂治疗是首选治疗，出现危及生命的脏器受累时还可选用大剂量激素静脉冲击治疗。其他的治疗还包括静脉用丙种球蛋白（IVIG），利妥昔单抗以及血浆置换。具体用药可参考 GPA 的治疗。

【预后】　经早期而有效的治疗预后较好，经治疗的 EGPA 1 年存活率为 90%，5 年存活率为 62%。未接受治疗的 5 年生存率为 25%。最常见的死因是继发于冠状动脉血管炎的心肌炎和心肌梗死。影响 EGPA 的不良因素有：①氮质血症（肌酐>1.5mg/dl）；②蛋白尿（>1g/d）；③胃肠道受累；④心肌病；⑤中枢神经系统受累。

Notes

第五节 白 塞 病

要点：

1. 白塞病多见于东亚、中东及地中海，有“丝绸之路病”之称。在我国较常见，多累及青壮年。

2. 白塞病的基本病理改变是血管炎，属于多血管受累的血管炎，可累及全身的大、中、小血管，动脉、静脉及毛细血管均可累及。

3. 临床表现以反复发作性口腔溃疡、外阴溃疡、眼炎及皮肤损害等为特征，消化系统、神经系统、心血管等受累亦常见。

4. 针刺反应阳性有助于诊断。

5. 白塞病的治疗主要依据受累的器官/系统及其严重程度而不同，眼炎和内脏血管炎主要应用糖皮质激素联合免疫抑制剂(硫唑嘌呤、环孢素和环磷酰胺等)治疗。

白塞病(Behcet's disease，BD)，又称贝赫切特病，是一种病因未明、以口腔溃疡、外阴溃疡、眼炎及皮肤损害为临床特征的自身免疫性疾病，可累及黏膜、皮肤、关节、眼、心血管、肺、神经、肌肉等多个系统，以往亦曾冠以“眼、口、生殖器综合征”。其基本病理改变是多血管受累的血管炎，可累及全身大、中、小血管，动脉、静脉、毛细血管均可累及，其中以小静脉最常受累。根据其内脏系统损害的不同而分为血管型、神经型、胃肠型等。血管型，指有大中动脉、静脉受累者；神经型，指有中枢或周围神经受累者；胃肠型，指有胃肠道溃疡、出血、穿孔者。本病多见于东亚、中东及地中海盆地，所以有“丝绸之路病”之称。在我国较常见，多累及青壮年。

【病理】 在皮肤黏膜、视网膜、脑、肺等受累部位可以见到非特异性血管炎改变。血管周围可见大量炎症细胞浸润，严重者有血管壁纤维素样坏死，以及免疫复合物沉积。血管炎症可累及血管壁全层，出现管腔狭窄和动脉瘤样改变。

【临床表现】

(一) 基本症状

1. 复发性口腔溃疡 指每年发作至少3次的阿弗他溃疡或疱疹性口炎，常见于颊黏膜、牙龈、舌缘、口唇、软腭等处，可先出现痛性的红色小结，继以痛性溃疡形成，直径一般为2～3mm，溃疡较深。常常3～10个成批出现，约7～14天后自行消退，不留瘢痕。亦有少数持续数周不愈最后遗有瘢痕者。本症状见于98%的患者，且常常是本病的首发症状，因此被认为是诊断白塞病的必备条件。

2. 复发性外阴溃疡 约80%患者有此症状，与口腔溃疡性状基本相似，只是出现的次数较少，数目亦少，易形成瘢痕。常见的是女性患者的大、小阴唇、阴道，男性为阴囊和阴茎处，也可以出现在会阴或肛门周围。

3. 皮肤病变 包括结节红斑、假性毛囊炎、脓疱疹、浅表栓塞性静脉炎、针刺反应等不同表现，也可有多形红斑、环形红斑、坏死性结核疹样皮肤损害。其中，以双侧下肢小腿伸侧面的结节红斑最为常见，且具有特异性，可见于70%的患者。假性毛囊炎，带脓头或不带脓头，多见于面、颈部，出现于约30%的患者。

4. 眼炎 约67%～95%的患者可出现眼部症状，最为常见的是葡萄膜炎，也有因血管炎造成的视网膜炎。还可有前房积脓、结膜炎、角膜溃疡、视神经炎等。上述情况的反复发作，可以导致严重的视力障碍，甚至失明。

Notes

（二）系统表现

除上述基本症状外，有部分患者因局部血管炎引起内脏病变。

1. 神经系统　仅见于10%的患者，是白塞病的重症表现，主要是脑膜脑炎，可出现发热，脑膜刺激征和大脑皮层、脑干、小脑损害的相应症状；也包括良性颅内高压、脊髓损害和周围神经病变等。

2. 消化系统　约占患者的15%，可出现全消化道溃疡，以回盲部最多见，表现为消化不良、食欲下降、腹胀、腹痛、恶心、呕吐、便秘和腹泻等，严重者有肠出血、肠麻痹、肠穿孔、瘘管形成等。

3. 心血管系统　约10%的患者可出现，累及心脏、动脉、静脉和毛细血管。较大的静脉炎，可形成血栓；较大的动脉炎，由于管壁变性、坏死可形成动脉瘤。少数出现心瓣膜损害（以主动脉瓣常见）或心包炎。

4. 关节炎　多为非对称性大关节炎，可表现为红肿热痛，但较少出现侵蚀性关节破坏，多累及膝关节和踝关节，约占40%～50%患者。

5. 泌尿生殖系统　少数出现蛋白尿、血尿，个别出现附睾炎。

6. 肺脏损害　肺血管受累可出现肺动脉瘤、肺小动脉栓塞，表现为咯血、气短、胸闷、胸痛等症状。少数出现肺部浸润。

7. 其他　有部分患者在疾病活动或有新脏器受损时出现发热，以低热多见，时有高热，可有乏力、肌痛、头晕、食欲缺乏等全身症状。

【实验室和辅助检查】　白塞病无特异性的血清学检查指标，可有血沉轻中度增快、C反应蛋白升高、球蛋白轻度升高或正常水平。抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体等自身抗体常为阴性。抗内皮细胞抗体偶见阳性。

（一）针刺试验阳性

用无菌20号或更小针头斜刺入前臂内侧皮内，24～48小时于针刺局部出现脓疱、毛囊炎、水疱，周边红晕，称之为针刺阳性反应。此类患者如行结核菌素皮试可呈假阳性，需于对侧行生理盐水对照试验。

（二）病理

血管周围见大量中性粒细胞浸润，慢性炎症病变部位可见淋巴、单核细胞浸润，渗出性病变表现为管腔充血、管壁水肿、内皮细胞肿胀、纤维蛋白沉积；增生性病变为内皮细胞和外膜细胞增生、管壁增厚，严重者可见坏死性肉芽肿。免疫荧光镜下可见免疫球蛋白和补体沉积。

【诊断】　采用国际白塞病委员会2013年的白塞病国际诊断标准修订版（表8-5-8）。

表8-5-8　2013年白塞病国际诊断标准

体征或症状	得分	体征或症状	得分
口腔溃疡	2	神经系统表现	1
生殖器溃疡	2	血管表现	1
眼部病变	2	针刺试验阳性*	1
皮肤病变	1		

总得分≥4分，可诊断白塞病，敏感度为93.9%，特异度为92.1%。

*针刺试验为备选项，可不纳入评分系统，但针刺试验阳性，评分增加1分。

【鉴别诊断】　应当首先除外感染性疾病（结核、梅毒、艾滋病等）、实体肿瘤以及血液肿瘤等可以表现为多脏器受累的其他疾病。

（1）白塞病以反复口腔、生殖器溃疡为临床特点，因此需要与单纯疱疹病毒感染、维生素缺乏、干燥综合征、赖特综合征、口腔局部疾病或生殖器局部疾病等可导致皮肤、黏膜多发溃疡的

Notes

疾病相鉴别。

(2) 当白塞病累及消化系统时,需鉴别炎性肠病、肠道结核感染、肠道淋巴瘤等,可通过胃肠镜检查以及活检组织送病理、结核杆菌病原学检查等方法进行鉴别。

(3) 白塞病的多种皮肤表现,需要与皮肤结核、糖皮质激素使用后皮肤痤疮、脂膜炎、皮肤型淋巴瘤等进行鉴别,询问用药史、其他系统受累情况,以及病变皮肤活检病理可帮助鉴别。

(4) 白塞病常见眼部受累,临床上需要与导致眼炎的其他疾病相鉴别,如眼部结核感染、结节病、眼科局部疾病以及 HLA-B27 阳性虹膜睫状体炎等。

(5) 白塞病属于多血管受累的血管炎,需要与其他系统性血管炎相鉴别,血管影像学(MRA、DSA、CTA 等)、自身抗体、组织病理等检查对鉴别诊断均有帮助。

(6) 白塞病的关节受累,不同于类风湿关节炎、血清阴性脊柱关节病,为非侵蚀性、非中轴性、自限性,可相互鉴别。

(7) 白塞病的神经系统受累,需要排除中枢感染、原发性神经系统疾病(脑出血、脑梗死、蛛网膜下腔出血、脑栓塞脑肿瘤等)等常见病,脑脊液检查、头颅磁共振显像或脑电图检查可帮助鉴别。

【治疗】 白塞病的治疗原则:控制现有症状,防治重要脏器损害,减缓疾病进展。具体治疗,可分为对症治疗、眼炎治疗、内脏血管炎治疗几个方面,然而任何一种治疗都不能取得根治的效果。

(一) 对症治疗

根据患者的不同临床症状而应用不同的药物。

1. 非甾体抗炎药　主要对关节炎有效。

2. 秋水仙碱　对有关节病变和结节红斑者有效,对口腔溃疡、外阴溃疡、眼炎者也有一定疗效。剂量为 0.5mg,每日 3 次,口服。

3. 沙利度胺　对于严重皮肤黏膜病变者有效,剂量为 50 ~ 150mg/天,口服。

4. 糖皮质激素的局部应用　口腔溃疡者可涂抹油膏,可使早期溃疡停止进展或减轻溃疡炎症;眼药水或眼药膏对轻型的前葡萄膜炎有一定的疗效。

(二) 眼炎治疗

主要应用糖皮质激素(泼尼松 5 ~ 20mg/d 口服)联合硫唑嘌呤(50 ~ 200mg/d),严重者可静脉用大剂量激素,甚至冲击治疗。

(三) 内脏血管炎治疗

内脏系统的血管炎主要是应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,常用环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢素等。可根据病损部位和进展来选择药物的种类、剂量和途径。

1. 消化系统受累　泼尼松(1 ~ 1.5mg/kg · d)口服或者静脉点滴,柳氮磺胺吡啶 2 ~ 3g/d 口服。

2. 神经系统　属于重症,甲泼尼龙 1000mg/d 冲击 3 天,或者环磷酰胺冲击(每次用量 0.5 ~ 1.0g/m^2体表面积,每 3 ~ 4 周 1 次;或者 0.5g/次,每 2 周 1 次),可地塞米松联合甲氨蝶呤鞘内注射。

上述药物都有不良反应,尤其是长期用药者更需注意。用药期间必须根据临床表现而不断调整剂量,同时严密监测血象、肝肾功能、血糖、血压等。出现异常者应及时减量、停药或改用其他药物。

(四) 介入或手术治疗

有动脉瘤者可结合临床考虑切除,有动脉狭窄者可置入支架,有血栓者则考虑置入滤网,联合抗血小板、抗凝治疗应谨慎,兼顾动脉瘤出血风险。

Notes

【预后】 大部分患者预后良好。然而有眼炎者可有严重的视力下降,甚至失明。胃肠道受

累可引起溃疡、出血、穿孔、肠瘘、吸收不良、感染等严重并发症，死亡率可达10%。有中枢神经系统病变者死亡率为12%～47%，存活者亦多有严重后遗症。大、中动脉受累后因动脉瘤破裂、心肌梗死等而发生突然死亡者亦非罕见。

（姜林娣）

推荐阅读文献

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11
2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Loscalzo J, Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012
3. Goldman L, Schafer AI, Goldman's Cecil medicine (24th edition). United States of America: Elsevier, Inc. 2012:1722-1723
4. Gary S. Firestein, 凯利风湿病学. 第8版. 栗占国，唐福林主译. 北京：北京大学医学出版社，2011
5. Weyand CM, Gcrenzy JJ. Medium-and Large-Vessel Vasculitis. New Engl J Med. 2003, 349. 160-169
6. Hedayatfar A. Behcet's disease: Autoimmune or autoinflammatory? J Ophthalmic Vis Res. 2013, 8(3): 291-293

Notes

第六章 多发性肌炎和皮肌炎

要点：

1. 多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)是一种异质性肌肉病变,以对称性近端肌肉无力为特征,常累及多个器官。

2. PM/DM 常伴有血清肌酶谱升高和肌电图异常。

3. DM 有特征性皮疹,是与 PM 鉴别要点。

4. PM/DM 病理改变为肌肉组织不同程度的炎细胞浸润。

5. 部分 PM/DM 病人存在自身抗体,这些抗体与特定的临床表现相关。

6. PM/DM(尤其是 DM),经常合并恶性肿瘤,应注意筛查。

7. 糖皮质激素和免疫抑制剂是常用的 PM/DM 的治疗药物。

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myositis,IIM)是一组病因未明的,以四肢近端肌无力为主要表现的骨骼肌非化脓性炎症性疾病。2004 年欧洲神经肌肉疾病中心和美国肌肉研究协作组(ENMC)提出 IIM 包括多发性肌炎(polymyositis,PM)、皮肌炎(dermatomyositis,DM)、包涵体肌炎(inclusion body myositis,IBM)、非特异性肌炎(nonspecific myositis,NSM)和免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy,IMNM),并且首次明确提出 NSM 和 IMNM 的定义。PM 和 DM 是最为常见的 IIM,国外报道发病率在 0.5~8.4/10 万人,其发病年龄有两个高峰,即 10~15 岁和 45~60 岁。我国尚无确切流行病学资料。

【病因】 本病病因未明,目前多认为是某些遗传易感个体,由感染与非感染环境因素诱发,免疫介导的一组疾病。

(一) 遗传因素

研究发现 PM 和 DM 的遗传基因易感性与人种相关,不同种族和人种易感的遗传基因不同。如 HLA-DRB1*0301 和 HLA-DQA1*0501 与白种人的肌炎发病最相关,而美国黑人则与 HLA-DRB1*08 高度相关。虽然 HLA-DRB1*0301 在白种人中为肌炎的危险因素,而在日本人中却为保护因素。另外,HLA-DRB1*0301、HLA-DQA1*0501 和 HLA-DQB1*0201 与 PM 中的自身抗体相关。

(二) 环境因素

与炎性肌病发病相关的环境因素包括感染因素和非感染因素。感染因素包括病毒、细菌和寄生虫的感染。动物模型发现病毒在 IIM 中的致病作用。给新生瑞士鼠注射柯萨奇病毒 B1 或给成熟 BALB/C 鼠注射心肌炎病毒 221A,可产生剂量依赖性 PM 模型。患者在感染了细小核糖核酸病毒后,可发生慢性肌炎。此外,还有肠道病毒、人类免疫缺陷病毒、乙肝和丙肝病毒等与炎性肌病发病有关。与炎性肌病相关的细菌包括葡萄球菌、梭状芽孢杆菌、分枝杆菌等。非感染因素包括 D-青霉胺、他汀类、氯喹等药物,破伤风疫苗以及紫外线等也与 PM 和 DM 的发生和发展相关。

(三) 免疫因素

部分 IIM 患者体内可检测到高水平的自身抗体,如肌炎特异性抗体(myositis specific antibody, MSA)，以抗 Jo-1 抗体最常见；PM/DM 常伴发其他自身免疫病，如桥本甲状腺炎、突眼性甲状腺肿、重症肌无力、1 型糖尿病、原发性胆汁性肝硬化、系统性红斑狼疮、系统性硬化病等。

【病理】 IIM 病理特点为骨骼肌纤维肿胀、横纹消失，肌浆透明化，肌纤维膜细胞核增多，肌组织内炎症细胞浸润，以淋巴细胞为主，巨噬细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞也可出现。PM 和 DM 免疫病理特征均可见 MHC-1 高表达，但亦有不同，在 PM 的发病中，细胞免疫起主要作用，典型的浸润细胞为 $CD8^+T$ 细胞，常聚集于肌纤维周围的肌内膜区；在 DM 发病中，体液免疫起主要作用，表现为 B 细胞和 $CD4^+T$ 细胞浸润肌束膜、肌外膜和血管周围，肌束周围的萎缩更常见于 DM。皮肤病理改变无显著特异性，主要表现为表皮轻度棘层增厚或萎缩，基底细胞液化变性。

【临床表现】 DM 和 PM 的主要临床表现是对称性四肢近端肌无力。常隐袭起病，病情于数周、数月甚至数年发展至高峰。全身症状可有发热、关节痛、食欲缺乏和体重减轻。

（一）骨骼肌受累

对称性近端肢体肌无力为主要临床表现，可伴有自发性肌痛与肌肉压痛，骨盆带肌受累时出现髋周及大腿无力，难以蹲下或起立，肩胛带肌群受累时双臂难以上举，半数发生颈部肌肉无力，部分病人可出现吞咽困难和饮水呛咳，四肢远端肌群受累者少见，眼肌及面部肌肉几乎不受影响。肌力的判定有助于对肌肉受损的程度、范围进行估算，从肌力的变化程度可以部分反映肌炎的活动程度和所用药物的疗效。临床上常将肌力分为六级：0 级：完全瘫痪；1 级：肌肉能轻微收缩，不能产生动作；2 级：肢体能做平面移动，不能克服重力而抬起；3 级：肢体能抬离床面（抗地心引力），不能抵抗阻力；4 级：能抵抗部分阻力；5 级：肌力正常。

（二）皮肤受累

皮疹可出现在肌炎之前、同时或之后，皮疹与肌肉受累程度常不平行。典型的皮疹包括以上眼睑为中心的眶周水肿性紫红色斑；四肢肘、膝关节伸侧面和内踝附近、掌指关节、指间关节伸面紫红色丘疹，逐渐融合成斑片，有毛细血管扩张、色素减退，上覆细小鳞屑，称 Gottron 征；颈前及上胸部"V"字形红色皮疹；肩颈后皮疹（披肩征）；部分患者双手外侧掌面皮肤出现角化、裂纹，皮肤粗糙脱屑，如同技术工人的手，称"技工手"。此外，甲根皱襞可见不规则增厚，毛细血管扩张性红斑，其上常见淤点。本病皮疹通常无瘙痒及疼痛，缓解期皮疹可完全消失或遗留皮肤萎缩、色素沉着或脱失、毛细血管扩张或皮下钙化，皮疹多为暂时性，可反复发作。

（三）其他

可出现肺脏受累如间质性肺炎、肺纤维化、吸入性肺炎等，表现为胸闷气短、咳嗽、咳痰和呼吸困难等。肺部受累是 PM/DM 预后差的重要因素之一。累及心脏可出现无症状性心电图改变，心律失常，甚至继发于心肌炎的心力衰竭。少数可累及肾脏，出现蛋白尿、血尿甚至肾衰竭等。约 8% PM/DM 伴发恶性肿瘤，PM/DM 可先于恶性肿瘤 1～2 年出现，也可同时或晚于肿瘤发生。发病年龄越高，伴发肿瘤机会越大，尤其是 DM，常见肿瘤是肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胃肠道癌和淋巴瘤。

【辅助检查】

（一）一般检查

血常规可见白细胞增高，可有血沉增快，血肌酸增高，肌酐下降，血清肌红蛋白增高，尿肌酸排泄增多。

（二）血清肌酶谱

肌酸激酶（creatine kinase, CK）、醛缩酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶增高，尤以 CK 升高最敏感。CK 可以用来判断病情和治疗效果，但是与肌无力并不完全平行。这些酶也广泛存在于肝脏、心脏、肾脏等脏器中。慢性病程伴肌萎缩或治疗后的肌炎患者可 CK 正常。

Notes

(三) 自身抗体

部分患者抗核抗体阳性。近年发现了一类 MSA:①抗氨酰 tRNA 合成酶抗体(抗 Jo-1、EJ、PL-12 和 PL-7 抗体等),其中抗 Jo-1 抗体检出率较高。此类抗体阳性者常表现为发热、肺间质病变、关节炎、“技工手”和雷诺现象,称之为“抗合成酶综合征”。②抗 SRP 抗体:此抗体阳性患者常表现为急性发作的严重肌炎,且常伴有心脏受累,无皮肤症状,肺间质病变少见,关节炎与雷诺现象极少见,对激素反应不佳。③抗 Mi-2 抗体:DM 特异的抗体,此抗体阳性者 95% 可见皮疹,但少见肺间质病变,预后较好。④抗黑色素瘤分化相关基因(MDA5)抗体:该抗体与临床无肌病性皮肌炎(CADM)伴急进性肺间质病变(RP-ILD)和血管炎皮疹病变相关。

(四) 肌电图

约 90% 病例出现肌电图异常,典型肌电图呈肌源性损害,表现为低波幅,短程多相波;插入(电极)性激惹增强,表现为正锐波,自发性纤颤波;异常高频放电。

(五) 肌活检

肌活检病理在 IIM 诊断和鉴别诊断中占重要地位。详见表 8-6-1、表 8-6-2。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

目前诊断 PM/DM 大多采用 1975 年 Bohan/Peter 的分类标准(表 8-6-1),然而由于 Bohan/Peter 的分类标准不能将 PM 与 IBM 等其他炎性肌病相鉴别,会导致对 PM 的过度诊断,所以 2004 年欧洲神经肌肉疾病中心(ENMC)和美国肌病研究协作组提出了另一种包括 PM/DM 在内的新的 IIM 分类诊断标准(表 8-6-2)。

表 8-6-1 1975 年 Bohan/Peter 的 PM/DM 分类标准

1. 对称性近端肌无力表现 肩胛带肌和颈前屈肌对称性无力,持续数周至数月,伴或不伴食道或呼吸道肌肉受累
2. 肌肉活检异常 肌纤维变性、坏死、细胞吞噬、再生、嗜碱变性,核膜变大,核仁明显,筋膜周围结构萎缩,纤维大小不一,伴炎性渗出
3. 血清肌酶谱升高 如 CK、醛缩酶、ALT、AST 和 LDH
4. 肌电图示肌源性损害 即时限短、小型的多相运动电位;纤颤电位;正弦波;插入性激惹和异常的高频放电
5. 典型的皮肤损害 ①眶周皮疹:眼睑呈淡紫色,眶周水肿;②Gottron 征:掌指及近端指间关节背面的红斑性鳞屑疹;③膝、肘、踝关节、面部、颈部和上半身出现的红斑性皮疹

具备上述第 5 条加前 4 条中 3 条为确诊 DM。仅具备前 4 条为确诊 PM。前 4 条具备 2 条加第 5 条为“很可能 DM”。具备前 4 条中 3 条为“很可能 PM”。前 4 条中 1 条加第 5 条为“可能 DM”。仅具备前 4 条中 2 条者为“可能 PM”。

表 8-6-2 2004 年国际肌病协作组建议的 IIM 分类诊断标准

诊断要求	诊断标准
1. 临床标准	多发性肌炎(PM)
包含标准:	确诊 PM:
A. 常大于 18 岁发作,非特异性肌炎及 DM 可在儿童期发作	1. 符合所有临床标准,除外皮疹
B. 亚急性或隐匿性发作	2. 血清 CK 升高
C. 肌无力:对称性近端>远端,颈屈肌>颈伸肌	3. 肌活检包括 A,除外 C、D、H、I
D. DM 典型的皮疹:眶周水肿性紫色皮疹、Gottron 征、颈部 V 型征、披肩征	拟诊 PM(probable PM):
	1. 符合所有临床标准,除外皮疹

Notes

续表

诊断要求	诊断标准
排除标准： A. IBM 的临床表现：非对称性肌无力，腕/手屈肌与三角肌同样无力或更差，伸膝和（或）踝背屈与屈髋同样无力或更差 B. 眼肌无力，特发性发音困难，颈伸肌>颈屈肌无力 C. 药物中毒性肌病，内分泌疾病（甲状腺功能亢进症，甲状旁腺功能亢进症，甲状腺功能低下），淀粉样变，家族性肌营养不良病或近端运动神经病 2. 血清 CK 水平升高 3. 其他实验室标准 A. 肌电图检查 包含标准：①纤颤电位的插入性和自发性活动增加，正相波或复合的重复放电；②形态测定分析显示存在短时限、小幅多相性运动单位动作电位（MUAPs） 排除标准：①肌强直性放电提示近端肌强直性营养不良或其他传导通道性病变；②形态分析显示为长时限，大幅多相性 MUAPs；③用力收缩所募集的 MUAP 类型减少 B. 磁共振成像（MRI） STIR 显示肌组织内弥漫或片状信号增强（水肿） C. 肌炎特异性抗体 4. 肌活检标准 A. 炎性细胞（T 细胞）包绕和浸润至非坏死肌内膜 B. $CD8^+T$ 细胞包绕非坏死肌内膜但浸润至非坏死肌内膜不确定，或明显的 MHC-I 分子表达 C. 束周萎缩 D. 小血管膜攻击复合物（MAC）沉积、或毛细血管密度降低、或光镜见内皮细胞中有管状包涵体、或束周纤维 MHC-I 表达 E. 血管周围、肌束膜有炎性细胞浸润 F. 肌内膜散在的 CD8+T 细胞浸润，但是否包绕或浸润至肌纤维不肯定 G. 大量的肌纤维坏死为突出表现，炎性细胞不明显或只有少量散布在血管周，肌束膜浸润不明显 H. MAC 沉积于小血管或 EM 见烟斗柄状毛细管，但内皮细胞中是否有管状包涵体不确定 I. 可能是 IBM 表现：镶边空泡，碎片性红纤维，细胞色素过氧化物酶染色阴性 J. MAC 沉积于非坏死肌纤维内膜及其他提示免疫病理有关的肌营养不良	2. 血清 CK 升高 3. 其他实验室标准中的 1/3 条 4. 肌活检标准包括 B，除外 C、D、H、I 皮肌炎（DM） 确诊 DM： 1. 符合所有临床标准 2. 肌活检包括 C 拟诊 DM： 1. 符合所有临床标准 2. 肌活检标准包括 D 或 E，或 CK 升高，或其他实验室指标的 1/3 条 无肌病性皮肌炎： 1. DM 典型的皮疹：眶周皮疹或水肿、Gottron 征、V 型征、披肩征 2. 皮肤活检证明毛细血管密度降低，沿真皮-表皮交界处 MAC 沉积，MAC 周围大量角化细胞 3. 没有客观的肌无力 4. CK 正常 5. EMG 正常 6. 如果做肌活检，无典型的 DM 出现 可疑无皮炎性皮肌炎（possible DM sine dermatitis）： 1. 符合所有临床标准，除外皮疹 2. 血清 CK 升高 3. 其他实验室指标的 1/3 条 4. 肌活检标准中符合 C 或 D 非特异性肌炎： 1. 符合所有临床标准，除外皮疹 2. 血清 CK 升高 3. 其他实验室指标的 1/3 条 4. 肌活检包括 E 或 F，并除外所有其他表现 免疫介导的坏死性肌病： 1. 符合所有临床标准，除外皮疹 2. 血清 CK 升高 3. 其他实验室指标的 1/3 条 4. 肌活检标准包括 G，除外所有其他表现

在诊断前须排除肌营养不良、感染、横纹肌溶解、代谢性肌病、内分泌疾病、重症肌无力、药物和毒物诱导的肌病症状等。

如临床及活组织检查证实只有皮肤改变，但临床及实验室检查无肌炎证据，即无肌无力的客观体征，并且相关检查包括肌酶谱、肌电图和肌活检均无异常或只有轻微异常，称为无肌病性皮肌炎（amyophathic dermatomyositis，ADM）。它可能是疾病早期，或“只有皮肤改变阶段”，或是一种亚临床类型皮肌炎。

Notes

（二）鉴别诊断

临床上 DM/PM 应与进行性肌营养不良、肌萎缩侧索硬化、重症肌无力、感染相关性肌病、IBM、线粒体肌病、甲状腺相关性肌病、药物性肌病、肉芽肿性肌炎以及肿瘤相关性肌病等相鉴别。

IBM 多见于中老年人，起病隐袭，进展缓慢，四肢远、近端肌肉均可累及，多为无痛性，可表现为局限性、远端、非对称性肌无力，通常腱反射减弱或消失，可有心血管受累，以高血压病最为常见。20% 患者出现吞咽困难，随着肌无力的加重，常伴有肌萎缩，肌电图呈神经或神经肌肉混合改变。特征性病理改变是肌细胞浆和（或）核内嗜碱性包涵体和镶边空泡纤维，电镜下显示肌纤维内有管状细丝或淀粉样细丝包涵体。

【治疗】 治疗应遵循个体化原则，治疗开始前应对患者进行全面评估。重症患者应卧床休息，但应早期进行被动运动和功能训练。随着肌炎好转，应逐渐增加运动量，以促进肌力恢复。用药首选糖皮质激素，一般可口服泼尼松（龙）1～2mg/(kg·d)，缓慢减量，常需一年以上，约 90% 病例病情明显改善，部分患者可完全缓解，但易复发。对重症者可用甲泼尼龙静滴，对糖皮质激素反应不佳者可加用甲氨蝶呤每周 5～25mg，口服、肌注或静注，或硫唑嘌呤 2～3mg/(kg·d)。环磷酰胺对肺间质病变可能有一定作用，但远期疗效不肯定。近年来亦有病例报道霉酚酸酯、他克莫司等对 PM/DM 有效。重症患者也可以联合应用免疫抑制剂。对危重症可用大剂量丙种球蛋白静脉治疗。近年来，生物制剂如利妥昔单抗等应用于少数病例并取得较好疗效，但还需要进一步临床验证。

有心脏、肺脏受累者预后较差，应给予早期积极治疗。

（张志毅）

推荐阅读文献

1. Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, October 5, 2012
2. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine, 24th Ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012

Notes

第七章 干燥综合征

要点：

1. 干燥综合征是一种以侵犯外分泌腺体为主要特征的多系统受累的弥漫性结缔组织病。90%的患者为女性。

2. 干燥综合征的发病率和患病率呈上升趋势。干燥综合征患者淋巴瘤的发生率约为正常人群的20～44倍。

3. 干燥综合征的诊断须以血中抗SSA和(或)抗SSB抗体以及典型的外分泌腺的灶性淋巴细胞浸润为依据。

4. 干燥综合征的治疗主要是替代和对症治疗，但出现内脏损伤应积极免疫抑制治疗。

干燥综合征(Sjögren's syndrome,SS)是一种以主要累及外分泌腺体、高度淋巴细胞浸润为特征的慢性炎症性自身免疫病。临床除有唾液腺和泪腺功能受损而出现口眼干燥外，尚有其他外分泌腺及腺体外器官的受累。血中有多种自身抗体和高免疫球蛋白血症。本病分为原发性和继发性两类，前者指不具另一诊断明确的结缔组织病(CTD)的SS，后者是指发生于另一诊断明确的CTD如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等的SS。本章主要叙述原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome,pSS)。pSS属全球性疾病，在我国人群的患病率为0.3%～0.7%，在老年人群中患病率为3%～4%。本病女性多见，男女比为1:(9～20)。发病年龄多在40～50岁，也见于儿童。随着临床医生对本病认识的提高以及我国人口的老龄化，其发病率和患病率均呈上升趋势。

【病因与发病机制】

(一) 病因

本病病因不清，一般认为是感染因素、遗传背景、内分泌因素等多种因素相互作用的结果。某些病毒如EB病毒、反转录病毒、柯萨奇病毒、丙型肝炎病毒和HIV等可能与本病的发生和延续有关。感染过程中病毒通过分子交叉模拟，使易感人群或其组织隐蔽抗原暴露而成为自身抗原，诱发自身免疫反应。流行病学调查显示本病具有明显的家族聚集倾向，但在基因检测调查中尚未发现公认的HLA易感基因。

(二) 发病机制

还不十分清楚。免疫功能紊乱可能为其发病及病变延续的主要基础。唾液腺组织的导管上皮细胞作为抗原提呈细胞，通过细胞因子促使T、B淋巴细胞增殖，使后者分化为浆细胞，产生大量免疫球蛋白及自身抗体，同时NK细胞功能下降，导致机体细胞免疫和体液免疫的异常反应，进一步通过各种细胞因子和炎症介质造成组织损伤。

【病理】 本病主要累及由柱状上皮细胞构成的外分泌腺体。以唾液腺和泪腺的病变为代表，表现为腺体间质有大量淋巴细胞浸润、腺体导管管腔扩张和狭窄等，小唾液腺的上皮细胞则有破坏和萎缩，功能受到严重损害。其他外分泌腺体有类似病变，如皮肤、呼吸道黏膜、胃肠道黏膜、阴道黏膜以及内脏器官具外分泌腺体结构的组织，包括肾小管、胆小管、胰腺管等。血管

受损也是本病的一个基本病变,包括小血管壁或血管周炎症细胞浸润,有时管腔出现栓塞、局部组织供血不足。上述两种病变尤其是外分泌腺体炎症是造成本病特殊临床表现的基础。pSS 患者唇腺生发中心样结构的出现高度预示淋巴瘤形成。

【临床表现】 本病大多起病隐匿,临床表现多样,主要与外分泌腺体功能受损有关。

(一) 局部表现

1. 口干燥症 因唾液腺病变,引起下述常见症状:①有 70% ~80% 患者诉有口干,但不一定都是首发症状,严重者因口腔黏膜、牙齿和舌发黏以致在讲话时需频频饮水,进固体食物时必须伴水或流食送下,有时夜间需起床饮水。②"猖獗性"龋齿(rampant caries)是本病的特征之一。约 50% 的患者出现多个难以控制的龋齿,表现为牙齿逐渐变黑,继而小片脱落,最终只留残根。③成人腮腺炎,50% 患者表现有间歇性交替性腮腺肿痛,累及单侧或双侧。大部分在 10 天左右可以自行消退。少数有颌下腺肿大,舌下腺肿大较少。有的伴有发热。对部分有腮腺持续性肿大者应警惕淋巴瘤的可能。④舌部表现为舌痛、舌面干裂、舌乳头萎缩而光滑。⑤口腔黏膜出现溃疡或继发感染。

2. 干燥性角结膜炎 因泪腺分泌的黏蛋白减少而出现眼干涩、异物感、泪少等症状,严重者哭时无泪。部分患者有眼睑缘反复化脓性感染、结膜炎和角膜炎等。

3. 其他浅表部位如鼻、硬腭、气管及其分支、消化道黏膜、阴道黏膜的外分泌腺体均可受累,使其分泌较少而出现相应症状。

(二) 系统表现

患者可出现全身症状如乏力、低热等。约有 2/3 的患者出现外分泌腺外的系统损害。

1. 皮肤 可出现:①紫癜样皮疹:多见于下肢,为米粒大小边界清楚的红丘疹,压之不褪色,分批出现。每批持续时间约为 10 天,可自行消退而遗有褐色色素沉着。②结节红斑较为少见。③雷诺现象多不严重,不引起指端溃疡或相应组织萎缩。

2. 骨骼肌肉 关节痛较为常见。仅小部分表现有关节肿胀但多不严重,且呈一过性。一般不出现关节结构的破坏。肌炎见于约 5% 的患者。

3. 肾脏 国内报道约有 30% ~50% 患者有肾损害,主要累及远端肾小管,表现为因Ⅰ型肾小管酸中毒而引起的低血钾性肌肉麻痹,严重者出现肾钙化、肾结石及软骨病。表现为多饮、多尿的肾性尿崩亦常出现于肾小管酸中毒患者。通过氯化铵负荷试验可以看到约 50% 患者有亚临床型肾小管酸中毒。近端肾小管损害较少见。小部分患者出现较明显的肾小球损害,临床表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症甚至肾功能不全。

4. 肺脏 大部分患者无呼吸道症状。轻度受累者出现干咳,重者出现气短。肺部的主要病变为间质性病变,部分出现弥漫性肺间质纤维化,少数人可因此导致呼吸功能衰竭而死亡。早期肺间质病变在肺 X 线片上并不明显,只有高分辨肺 CT 和肺功能检查方能发现。另有小部分患者出现肺动脉高压。有肺纤维化及重度肺动脉高压者预后不佳。

5. 消化系统 胃肠道可因其黏膜层的外分泌腺体病变而出现萎缩性胃炎、胃酸减少、消化不良等非特异性症状。约 20% 患者有肝脏损害,出现氨基转移酶升高,可以无临床症状或出现黄疸。肝脏病理呈多样,以肝内小胆管壁及其周围淋巴细胞浸润,界板破坏等为主要改变。慢性胰腺炎亦非罕见。

6. 神经系统 累及神经系统的发生率约为 5%。周围神经损害多见,不论是中枢或周围神经损害均与血管炎有关。

7. 血液系统 可出现轻度贫血、白细胞减少和(或)血小板减少,严重者可出现出血现象。本病淋巴瘤的发生率约为正常人群的 20 ~44 倍。

【辅助检查】

(一) 血液学检查

Notes

1. 一般检查 20% 患者出现贫血,多为正细胞正色素性,16% 出现白细胞减少,13% 出现血

小板减少。60% ~70%患者血沉增快。

2. 自身抗体　本病可出现多种自身抗体。45.7%的患者抗核抗体滴度升高,抗SSA、抗SSB抗体的阳性率分别为70%和40%,还可以出现类风湿因子、抗U1RNP抗体、抗着丝点抗体、抗心磷脂抗体、抗a胞衬蛋白抗体、抗毒蕈碱受体3抗体等。抗SSA及抗SSB抗体对本病诊断有重要意义,前者对本病的诊断敏感性较高,后者则诊断特异性较强,尤其在有系统性损害的患者,两者阳性率更高。

3. 免疫球蛋白　90%以上的患者有高免疫球蛋白血症,其特点是多克隆性,可导致皮肤紫癜、血沉快。少数患者出现巨球蛋白血症或单克隆性高免疫球蛋白血症,出现这些情况需警惕淋巴瘤的可能。

(二) 口腔科检查

1. 唾液流量测定　作为评价口干燥症的敏感指标之一,是指在一定时间内受检者舌下口底非刺激唾液积聚的总量(unstimulatory whole saliva,UWS)。SS的阳性标准为UWS≤1ml/10min。

2. 腮腺造影或核素显像　自腮腺导管注入40%碘油2~3ml,再进行X线片摄影。如出现主导管扩张,边缘不整,碘油淤积于腺体末端似葡萄状或棉团样,提示腮腺功能异常。腮腺核素显像是静脉注射放射性核素锝(^{99m}Tc)后,观察腮腺、颌下腺显影。SS患者常出现摄取和排泌功能异常。

3. 唇腺活检　唾液腺病理用于诊断SS具有较高的敏感性和特异性,其灶性淋巴细胞浸润是目前诊断SS的必备条件之一。唇腺活检操作简易,损伤性小,临床上通常以此反映主要唾液腺的病理情况。SS患者可见成簇的淋巴细胞、浆细胞浸润,腺泡组织内淋巴细胞聚集数在50个以上记为一个病灶,若在4mm^{2}唇黏膜组织内能见到1个以上的病灶即为阳性。

(三) 眼科检查

1. 泪液流率(Schirmer试验)　通常以此反映泪腺分泌泪液的能力。用长35mm,宽5mm的普通滤纸条,在一端5mm处折叠成直角,将折叠端挂置在患者下眼睑中外1/3交界处的结膜囊内,令患者轻轻闭合双眼,5min后测定滤纸折线以远被泪液浸湿的长度,小于5mm/5min提示干燥性角结膜炎。

2. 泪膜破碎时间(tear break-up time,BUT)　指不眨眼情况下泪膜发生破裂的时间,临床上通常以此来反映泪膜的不稳定性。SS患者泪膜容易破裂,泪膜破碎时间明显缩短,阳性标准为BUT≤10秒。

3. 角结膜染色　即眼表染色,是指由于泪液质或量发生异常,角膜和结膜会发生损伤,而通过某些染色剂能够进行检测。目前观察角膜损伤用荧光素钠,观察结膜损伤用孟加拉红或丽丝胺绿。眼表染色达到一定严重程度时可提示SS的诊断。

(四) 其他检查

目前对于唾液腺形态和功能的评价还有超声、计算机断层扫描(CT)、磁共振等影像学检查。大多数pSS患者通过超声检测可发现唾液腺存在异常。对腺体外的内脏器官损害选用相应的检查方法。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断标准

SS的诊断需要风湿免疫科、眼科和口腔科的多科协作,诊断有赖于口干燥症及干燥性角结膜炎的检测、抗SSA和(或)抗SSB抗体、唇腺的灶性淋巴细胞浸润,后两项检查特异性较强。多应用2002年的pSS国际分类(诊断)标准(表8-7-1)。其敏感性为88.3% ~89.5%,特异性为95.2% ~97.8%。2012年ACR又提出新的分类标准(表8-7-2),用客观检查更加严格的限定了本病的分类。

Notes

表 8-7-1 2002 年原发性干燥综合征国际分类(诊断)标准

Ⅰ. 口腔症状:3 项中有 1 项或 1 项以上	1. 每日感到口干持续 3 个月以上 2. 成年后腮腺反复或持续肿大 3. 吞咽干性食物时需用水帮助
Ⅱ. 眼部症状:3 项中有 1 项或 1 项以上	1. 每日感到不能忍受的眼干,持续 3 个月以上 2. 有反复的沙子进眼或沙磨感觉 3. 每日需用人工泪液 3 次或 3 次以上
Ⅲ. 眼部体征:下述检查任 1 项或 1 项以上阳性	1. Schirmer 试验(+)(≤5mm/5min) 2. 角膜染色(+)(≥4van Bijsterveld 计分法)
Ⅳ. 组织学检查	下唇腺病理示淋巴细胞灶≥1
Ⅴ. 唾液腺受损:下述检查任 1 项或 1 项以上阳性	1. 唾液流率(+)(≤1.5ml/15min) 2. 腮腺造影(+) 3. 唾液腺放射性核素检查(+)
Ⅵ. 自身抗体:	抗 SSA 或抗 SSB(双扩散法)(+)

诊断条件:

1. 原发性干燥综合征　无任何潜在疾病的情况下,有下述两条之一则可诊断:

a. 符合表中 4 条或 4 条以上,但必须含有条目Ⅳ(组织学检查)和(或)条目Ⅵ(自身抗体)

b. 条目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ4 条中任 3 条阳性

2. 继发性干燥综合征　患者有潜在的疾病(如任一结缔组织病),而符合表的Ⅰ和Ⅱ中任 1 条,同时符合条目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ中任 2 条。

3. 必须除外　头颈部放射治疗史,丙型肝炎病毒感染,AIDS,淋巴瘤,结节病,移植物抗宿主病,抗胆碱药的应用等。

表 8-7-2 原发性干燥综合征 2012 年 ACR 分类标准

具有 SS 相关症状/体征的患者,以下 3 项客观检查满足 2 项或 2 项以上,可诊断为 SS
1. 抗 SSA/和(或)抗 SSB 抗体阳性,或 RF 阳性和 ANA≥1∶320
2. 唇腺活检显示局灶性淋巴细胞性唾液腺炎,其灶性指数≥1 个淋巴细胞灶/$4mm^2$
3. 干燥性角膜炎伴眼染色评分≥3 分(患者当前未因青光眼而日常使用滴眼液,且五年内无角膜手术及眼睑整形手术史)
必须除外:头部和颈部放射治疗史,丙型肝炎病毒感染,AIDS,结节病,淀粉样变性,移植物抗宿主病,IgG_4相关性疾病

(二)鉴别诊断

由于本病多起病缓慢,表现多样,容易误诊。需要与 RA、SLE、肺纤维化、肾小管酸中毒、过敏性紫癜、IgG4 相关性疾病如米库利兹病、内分泌疾病如糖尿病、甲状腺功能低下、尿崩症,特殊感染如丙型肝炎、AIDS 等多种疾病相鉴别。

【治疗】 目前本病尚无根治方法,主要是替代和对症治疗。治疗目的是预防因长期口、眼干燥造成局部损伤,密切随诊观察病情变化,防治本病系统损害。

(一)一般治疗

1. 人工唾液和人工泪液　减轻口干极为困难,应戒烟戒酒,避免服用引起口干的药物如阿托品等,保持口腔清洁,勤漱口,减少龋齿和口腔继发感染的可能。各种人工替代品如人工泪液、唾液等,可减轻局部症状。

Notes

2. 刺激唾液和泪腺的功能　近年来的新方法是口服乙酰胆碱类似物:①毛果芸香碱(pilocarpine)：每日剂量为 10～20mg，分 4 次，根据病情可酌情加量，其最常见的副作用是出汗增加和胃肠不耐受，可以通过减少剂量来控制。②西维美林（Cevimeline）可特异性的刺激 M3 受体，促泪腺和唾液腺分泌增加，有效地解决口干和眼干，因此选择性刺激 M3 受体成为治疗 SS 的新选择。但是 SS 造成外分泌腺损伤严重者对此类治疗效果不佳。

3. 其他 对症处理还包括非甾体抗炎药减轻肌肉、关节症状。对于低血钾性周期性麻痹者则应静脉补钾，有的患者需终身口服补钾，以防低血钾再次发生。

（二）激素及免疫抑制剂

对于出现腺体外表现，如关节炎、间质性肺炎、肝功能损伤、肾小管酸中毒、肾小球肾炎、血细胞低下（尤其是血小板减少者）、肌炎等及神经系统损伤的患者，应予糖皮质激素、免疫抑制剂等药物积极治疗。具体用法和用量则应该根据不同情况而定。免疫抑制剂可以选用羟氯喹、氨甲蝶呤、硫唑嘌呤及环磷酰胺等。

（三）生物制剂

近年在类风湿关节炎中普遍使用的生物制剂肿瘤坏死因子 α 拮抗剂对 pSS 似乎无疗效。抗 CD20 单克隆抗体可以抑制 B 细胞生成，一些临床研究证实有效，有一定的治疗前景。

出现有淋巴瘤者宜积极、及时地进行联合化疗。

对于神经病变、长期疲劳、淋巴组织增生及心血管并发症的疗效还不甚满意。

【预后】 病变仅局限于唾液腺、泪腺、皮肤黏膜等外分泌腺体者预后良好。有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情。如治疗不及时，病情可恶化甚至危及生命。内脏损害中出现进行性肺纤维化、中枢神经病变、肾功能不全、淋巴瘤者预后较差。

（张志毅）

推荐阅读文献

1. Firestein G, Budd R, Gariel S. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
2. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine, 24th Ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012

Notes

第八章　系统性硬化病

要点：

1. 系统性硬化病是结缔组织异常增生的自身免疫性疾病。

2. 雷诺现象几乎出现在所有系统性硬化病患者中，甚至如果没有雷诺现象，就要怀疑本病的诊断。

3. 系统性硬化病可累及全身各个系统，除皮肤外，肺脏、肾脏、消化系统受累也较常见。

4. 应依据系统性硬化病患者受累脏器的情况进行个体化治疗，尤其强调早期筛查、诊断和治疗。

系统性硬化病（systemic sclerosis，SSc）是一种原因不明，临床上以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征，也可累及血管、肺脏、消化道、肾脏、心脏等内脏器官的弥漫性结缔组织病。女性与男性之比为（3～4）∶1，儿童相对少见。发病高峰年龄为30～50岁。

根据皮肤受累情况，SSc分为5种亚型：①弥漫型硬皮病（diffuse scleroderma）：除面部、肢体远端和近端外，皮肤增厚还累及躯干。②局限型硬皮病（limited scleroderma）：皮肤增厚限于面部、颈部和肘（膝）的远端。该型进展慢，CREST综合征（钙质沉着calcinosis，C；雷诺现象Raynaud's phenomenon，R；食管功能障碍Esophageal dysmotility，E；指端硬化Sclerodactyly，S；毛细血管扩张Telangiectasis，T）是其中的一种亚型。③无皮肤硬化的硬皮病（sine scleroderma）：临床无皮肤增厚的表现，但有特征性的内脏表现和血管、血清学异常。④重叠综合征（overlap syndrome）：上述三种情况中任一种与诊断明确的RA、SLE或PM/DM同时出现。⑤未分化结缔组织病（undifferential connective tissue disease）：雷诺现象伴系统性硬化病的某些临床和（或）血清学特点，但无系统性硬化病的皮肤增厚。

【病因与发病机制】

（一）病因

病因尚不明确，可能与多种因素有关，包括遗传易感性和环境因素的共同作用。

1. 遗传基础　一些研究报道了SSc的家族聚集现象，提示遗传因素导致疾病的易感性。家族性SSc发生率约为1.6%～7%。有研究显示SSc可能与HLA-Ⅱ类基因如HLA-DR1、DR3、DR5等相关。

2. 环境因素　目前已经明确，一些化学物质如长期接触聚氯乙烯、有机溶剂、环氧树脂、L色氨酸、博来霉素等可诱发硬皮样皮肤改变与内脏纤维化。该病在煤矿、金矿和与硅石尘埃相接触的人群中发病率较高，这些都提示SSc的病因中环境因素占有重要地位。

3. 性别　本病育龄妇女发病率明显高于男性，故雌激素可能与本病发病有关。

（二）发病机制

尚不清楚。目前认为是由于免疫系统功能失调，激活、产生多种自身抗体、细胞因子等引起血管内皮细胞损伤和活化，进而刺激成纤维细胞合成胶原的功能异常，导致血管壁和组织的纤维化。

1. **血管的异常** 血管损伤是SSc最早且是很关键的病变。SSc血管的中心病变是内皮细胞出现肿胀、增生，继以血栓形成造成管腔狭窄，组织缺血。大血管及微血管均可受累。Lekakis等发现，SSc患者颈总动脉的内膜与中膜增厚，内皮依赖性及非内皮依赖性血管舒张功能严重受损。病理学发现SSc患者早期即有微血管内皮细胞的破坏，内膜增厚，造成管腔狭窄及闭塞，最后导致纤维化。SSc患者血浆血管内皮细胞生长因子水平增高，且与皮肤硬化的程度及甲襞毛细血管的密度密切相关。

2. **胶原的异常** 本病的特异性改变是胶原产生过多及细胞外基质成分的沉积，提示本病可能与成纤维细胞的异常相关。细胞外基质成分蛋白在调节与免疫反应激活相关的细胞游走和各种基因的表达中起重要作用。SSc外周血单个核细胞可以在活体内被细胞外基质成分激活，导致促炎细胞因子的生成，增强纤维化。

3. **免疫学异常** 近年来在SSc患者的血清中发现大量特异性自身抗体，免疫学检测提示血清ANA阳性率在90%以上。大部分自身抗体属于ANA范畴，包括抗拓扑异构酶Ⅰ(Scl-70)抗体、抗着丝点抗体、抗核仁抗体(包括针对不同核仁成分：RNA多聚酶Ⅲ抗体、U3RNA蛋白复合体等的抗体)、抗多发性肌炎-硬皮病(PM-Scl)抗体、抗组蛋白抗体等。Scl-70抗体是SSc的血清标志性抗体，与弥漫性皮肤受累有关。抗着丝点抗体在SSc患者中的阳性率约为30%，是CREST综合征的特异性抗体。

【病理】 胶原增殖、组织纤维化是SSc受损组织中共同而突出的病理改变。皮肤病理表现为表皮层变薄，真皮层增厚，胶原明显增加，皮肤附件萎缩，小动脉玻璃样硬化。血管尤其是微血管的变化明显，微动脉和小动脉有内皮细胞增生，管腔变窄。SSc肾损害主要表现为肾入球小动脉和叶间动脉内皮细胞增生及血管壁的纤维性坏死，以致肾皮质缺血坏死。血管内膜有成纤维细胞增殖、黏液样变、酸性黏多糖沉积及水肿。血管平滑肌细胞发生透明变性。血管外膜及周围间质均有纤维化。肾小球基膜不规则增厚及劈裂。

【临床表现】

(一)雷诺现象

本病大多起病隐匿，70%~80%的患者以雷诺现象为首发症状，可先于本病的其他表现。几乎所有的患者在病程中出现雷诺现象。临床特点为手指(足趾)端遇冷、情绪激动后出现麻木感和颜色的顺序变化，首先是颜色变白，继以变紫，再变红。起初可仅有一个或少数指(趾)受累，以后可逐渐累及更多的指(趾)。早期常为局部小动脉痉挛，继之血管内皮细胞肿胀导致组织缺血而出现指(趾)端溃疡及瘢痕，指(趾)末节坏死或软组织及指骨缺血而被吸收变短。

(二)皮肤改变

皮肤改变一般呈对称性，为本病的标志性特点。典型皮肤病变包括三个时期：肿胀期、硬化期及萎缩期。肿胀期手指呈腊肠样，手背可有非凹性肿胀。数周或数月后进入硬化期，皮肤呈蜡样光泽，厚而硬，紧贴于皮下，不易捏起。5~10年后进入萎缩期，浅表真皮变薄变脆，表皮松弛。皮下软组织钙化是SSc晚期并发症，好发于手指端、肘、膝等易受外伤的部位。几乎所有患者皮肤改变首先出现在手指，逐渐向近端扩展，皮肤发亮、紧绷，皱褶消失，汗毛稀疏，病变皮肤与正常皮肤界限不清。患者胸上部和肩部有紧绷感，颈前出现横向厚条纹，仰头时感颈部皮肤紧绷。面部皮肤受累可表现为“面具脸”，口周出现放射性沟纹，口唇变薄，鼻端变尖。受累皮肤可有色素沉着或色素脱失，毛囊处没有色素，形成黑白相间改变，称“椒盐征”。手指、面部、口唇、舌和颊黏膜可于数年后出现小的毛细血管扩张，常见于局限型硬皮病，也可见于病程长的弥漫型硬皮病患者。局限型硬皮病和弥漫型硬皮病的比较见表8-8-1。

(三)关节肌肉

多关节痛和肌肉疼痛常为早期症状，也可出现明显的关节炎。约29%的患者可有侵蚀性关节炎。由于皮肤增厚且与其下关节紧贴，致使关节挛缩和功能受限。由于腱鞘纤维化，当受累

Notes

关节主动或被动运动时,特别在腕、踝、膝处,可觉察到皮革样摩擦感。长期慢性指(趾)缺血,可发生指端骨溶解。X线表现关节间隙狭窄和关节面骨硬化。由于废用、肠道吸收不良及血流灌注减少,常有骨质疏松。

表 8-8-1 局限型系统性硬皮病和弥漫型硬皮病的比较

临床特征	局限性硬皮病	弥漫性硬皮病
皮肤硬化	局限于手指、上肢远端、面部,缓慢进展	弥漫性,包含手指、四肢末端、面部、躯干、快速进展,伴肌腱损伤
雷诺现象	先于皮肤损伤出现,与严重缺血相关	常与皮肤表现同时或晚于皮肤损伤出现
肺纤维化	偶尔出现,一般较轻	常见于早期和严重患者
肺动脉高压	常见于晚期、可单独出现	可以出现,常常与肺纤维化相关
肾危象	非常少见	15%出现,常早期出现
皮肤钙质沉积	常见,为重要表现	不常见
特征性自身抗体	抗着丝点抗体	抗 Scl-70 抗体,抗 RNA 聚合酶Ⅲ抗体

(四) 消化系统

消化道受累为SSc的常见表现,仅次于皮肤受累和雷诺现象。消化道的任何部位均可受累,其中食道受累最为常见(90%),肛门、直肠次之(50%~70%),小肠和结肠较少(40%和10%~50%)。口腔主要表现为张口受限,舌系带变短,牙周间隙增宽,齿龈萎缩,牙齿脱落,牙槽突骨萎缩。食管下部括约肌功能受损可导致胸骨后灼热感,反酸。长期可引起糜烂性食管炎、出血、下食道狭窄等并发症。下2/3食管蠕动减弱可引起吞咽困难、吞咽痛。1/3硬皮病患者食管可发生Barrett化生,这些病人发生狭窄和腺癌等并发症的危险性增高。胃部和肠道可出现毛细血管扩张,引起消化道出血。胃部扩张的黏膜下毛细血管在内镜下呈宽条带,称为"西瓜胃"。小肠受累常可引起轻度腹痛、腹泻、体重下降和营养不良。偶可出现假性肠梗阻,表现为腹痛、腹胀和呕吐。肠壁黏膜肌层变性,空气进入肠壁黏膜下面之后,可发生肠壁囊样积气征。由于肠壁肌肉萎缩,在横结肠、降结肠可有较大开口的特征性肠炎(憩室)。如肛门括约肌受累,可出现直肠脱垂和大便失禁。

(五) 肺脏

70%的患者出现肺脏受累。病初最常见的症状为活动时气短,活动耐量减低,后期出现干咳。肺间质纤维化和肺动脉血管病变常同时存在,但往往是其中一个病理过程占主导地位。在弥漫型硬皮病伴抗Scl-70抗体阳性的患者中,肺间质纤维化常常较重;体检可闻及细小爆裂音,特别是在肺底部。大约有5%~15%的系统性硬化病患者会发生肺动脉高压(PAH),而一旦发生PAH,如未经积极治疗30%的患者会在3年内死亡。PAH常症状隐匿,除非到后期严重的右心衰竭表现出现,一般临床不易察觉。无创性的超声心动检查可发现早期肺动脉高压。

(六) 心脏

主要表现为心包炎,伴或不伴有心包积液、心力衰竭和心律失常。病理检查80%患者有片状心肌纤维化。临床表现为气短、胸闷、心悸、水肿。临床检查可有室性奔马律,窦性心动过速,充血性心力衰竭,偶可闻及心包摩擦音。超声心动图显示约半数病例有心包肥厚或积液,但临床心肌炎和心包填塞不多见。

(七) 肾脏

硬皮病肾病变临床表现不一,部分病人有多年皮肤及其他内脏受累而无肾损害;有些在病程中出现肾危象,即突然发生严重高血压、急进性肾衰竭,如不及时处理,常于数周内死于心力

Notes

衰竭及尿毒症。虽然肾危象初期可无症状,但大部分病人感疲乏加重,出现气促、严重头痛、视力模糊、抽搐和神志不清等症状。实验室检查发现肌酐正常或增高、蛋白尿和(或)镜下血尿,可有微血管溶血性贫血和血小板减少。肾危象的预测因素有:①系统性硬化病;②病程小于4年;③疾病进展快;④抗RNA多聚酶Ⅲ抗体阳性;⑤服用大量激素或小剂量环孢素;⑥血清肾素水平突然升高。

（八）其他

SSc患者常伴有口眼干症状。部分患者可出现甲状腺功能减低,可见甲状腺纤维化,可有三叉神经痛,男性患者可出现勃起功能障碍。

【实验室及辅助检查】

（一）一般检查

血沉可正常或轻度增快。贫血多为与慢性炎症有关的低增生性贫血,也可由消化道溃疡、吸收不良、肾脏受累所致。可有轻度血白蛋白降低,球蛋白增高,主要是IgG。

（二）免疫学检查

血清ANA阳性率达90%以上,核型为斑点型和核仁型。抗Scl-70抗体是SSc的特异性标记抗体。约20%~40%系统性硬化病患者,血清抗Scl-70抗体阳性。该抗体阳性的患者多合并有指端凹陷性瘢痕、肺间质纤维化和周围血管病变,皮肤硬化程度更重、范围更广,但与心肾受累无关。约30%病例RF阳性,约50%病例有低滴度的冷球蛋白血症。抗着丝点抗体(ACA)主要与局限型SSc相关,与CREST综合征有强相关。

（三）病理检查

硬化皮肤活检见网状真皮致密胶原纤维增多,表皮变薄,表皮突消失,皮肤附属器萎缩。真皮和皮下组织内(也可在广泛纤维化部位)可见T淋巴细胞大量聚集。

（四）甲襞微循环检查

甲襞毛细血管显微镜(nailfold videocapillaroscopy,NVC)检查作为一种非创伤性的微血管检查方法已越来越广泛的应用于SSc患者的微血管病变评估、病情监测和疗效评估,并纳入新SSc分类标准。SSc甲襞微循环改变的特点包括:管袢模糊,输入枝、输出枝和袢顶口径明显扩张,管长变短,呈巨袢、花簇状、环状扩张,排列严重紊乱,另外可见管袢脱落;流速以粒缓流、摆流及全停为主,红细胞聚集由轻到重均可见;袢周有明显渗出、出血,乳头为浅波纹或平坦,可见新生毛细血管等。NVC无创、直观、量化、便于随访,在SSc早期诊断中发挥重要作用,可预测SSc血管病变、指端溃疡和脏器受累。

（五）影像学检查及肺功能检查

食管受累者钡餐透视可见食管蠕动减弱、消失,以致整个食管扩张或僵硬。双手正位片可见双手指端骨质吸收,软组织内可有钙沉积。胸片示肺间质纹理增粗,严重时呈网状结节样改变,在基底部最为显著。在肺泡炎期,高分辨CT可显示肺部呈磨玻璃样改变。肺功能检查示限制性通气障碍,肺活量减低,肺顺应性降低,气体弥散量减低。

（六）超声心动图和右心漂浮导管检查

超声心动图作为无创检查方法,是早期发现肺动脉高压的首选检查,但其敏感性和特异性较差。右心漂浮导管仍是诊断肺动脉高压的金标准,可以测定肺血管阻力、心排出量,同时进行急性血管扩张试验和选择性肺动脉造影。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

目前多应用1980年ACR提出的SSc分类标准(表8-8-2)。2013年ACR/EULAR联合提出了SSc的新的分类标准(表8-8-3),此标准是1980年ACR发布SSc分类标准以来的首次修订。在新的分类标准中,增加了甲襞微血管异常、自身抗体、雷诺现象等新内容;双手指皮肤增厚并

渐近至掌指关节已足以诊断硬皮病,若无上述表现,根据次要条目的权重进行计分,总得分为各项最高评分的总和。总得分>9 分即可归类为 SSc。此分类标准的敏感性和特异性均优于 1980 年 ACR 标准,且适于发现早期硬皮病患者。

表 8-8-2 1980 年 ACR 系统性硬化症分类标准

A. 主要条件

近端硬皮病:手指及掌指(跖趾)关节近端皮肤增厚、紧绷、肿胀。这种改变可累及整个肢体、面部、颈部和躯干

B. 次要条件

1. 指硬化 上述皮肤改变仅限手指
2. 指尖凹陷性疤痕或指垫消失 由于缺血导致指尖凹陷性疤痕,或指垫消失
3. 双肺基底部纤维化 在立位胸片上,可见条状或结节状致密影,以双肺底为著,也可呈弥漫斑点或蜂窝状肺。要除外原发性肺病所引起的这种改变

具有主要条件或两个以上次要条件者,可诊为硬皮病。

此外雷诺现象、多发性关节炎或关节痛、食管蠕动异常、皮肤活检示胶原纤维肿胀和纤维化、血清有 ANA、抗 Scl-70 抗体和着丝点抗体均有助于诊断。

表 8-8-3 2013 年 ACR/EULAR 系统性硬化症分类标准

条 目	亚 条 目	权重/得分
双手手指皮肤增厚并延伸至掌指关节	—	9
手指皮肤硬化(仅计最高分)	手指肿胀	2
	指硬皮病(远指关节延伸至掌指关节,接近指关节)	4
指端损伤	指尖溃疡	2
	指尖凹陷性疤痕	3
毛细血管扩张	—	2
甲襞微血管异常	—	2
肺动脉高压和(或)间质性肺病	肺动脉高压	2
	间质性肺病	2
雷诺现象	—	3
SSc 相关自身抗体	抗着丝点抗体	3
	抗拓扑异构酶 I 抗体(抗 Scl-70 抗体)	3
	抗 RNA 聚合酶Ⅲ抗体	3

(二)鉴别诊断

本病应与硬肿病(scleredema)、嗜酸性筋膜炎(eosinophilic fasciitis)及硬化性黏液水肿(scleromyedema)及肾源性系统性纤维化相鉴别。

【治疗】 本病尚无特效药物,目前还没有药物有改变疾病进程的作用。早期治疗的目的在于阻止新的皮肤和脏器受累,而晚期的治疗目的在于改善症状。

(一)一般治疗

戒烟,加强营养,手足保暖,避免精神刺激。

(二)糖皮质激素和免疫抑制剂

Notes

糖皮质激素对水肿期皮肤损害、关节痛、肌痛有效。对炎性肌病、间质性肺病的炎症期有

一定疗效，剂量为泼尼松30～40mg/d，连用数周，渐减至维持量10～15mg/d。对晚期特别是有氮质血症患者，糖皮质激素能促进肾血管闭塞性改变，故禁用。免疫抑制剂疗效不肯定。常用的有环孢素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等，有报道对皮肤关节和肾脏病变有一定疗效。

（三）血管病变的治疗

1. SSc相关的指端血管病变（雷诺现象和指端溃疡）钙离子拮抗剂硝苯地平为治疗雷诺现象的一线用药，也可应用地尔硫䓬。静脉给予前列腺素E1可缓解雷诺现象，治疗指端溃疡。潘生丁和小剂量阿司匹林均有抑制血小板聚集作用。手指坏疽部位可外用硝酸甘油贴膜。

2. SSc相关的肺动脉高压　一般治疗包括氧疗、利尿、强心及抗凝治疗。

目前临床上应用的血管扩张剂有钙离子拮抗剂和靶向治疗药物，包括前列环素类似物、内皮素-1受体拮抗剂（endothelin-1 antagonists）和5型磷酸二酯酶（phosphodiesterase 5，PDE-5）抑制剂。

只有急性血管扩张试验结果阳性的患者才能应用钙离子拮抗剂治疗。多选用地尔硫䓬，从小剂量开始，逐渐递增，争取数周内达到最大耐受剂量，然后维持应用。应用每3～6个月还应评价患者是否持续敏感，只有长期敏感者才能继续应用。前列环素类似物包括静脉依前列醇，吸入性伊洛前列素和可吸入、静脉或皮下给药的曲前列环素、贝前列素等。对于严重的肺动脉高压患者可使用依前列醇静脉注射。前列环素类似物的副作用包括面部潮红、头痛、皮疹、血小板减少、感染和胃肠道反应。内皮素受体拮抗剂包括波生坦、西他生坦和安贝生坦，均为口服药，可改善患者的运动能力、功能分级和某些血流动力学指标，副作用包括肝功能异常、头痛、鼻塞和水肿。PDE-5抑制剂包括西地那非和他达拉非，两者也均为口服药，其副作用类似于内皮素-1受体拮抗剂，另外还有肌痛、腹泻、消化不良和鼻出血。

侵入性治疗包括房间隔造口术，心肺联合移植和肺移植，肺血栓动脉内膜切除术，右心室辅助装置等。

（四）SSc相关的间质性肺病

环磷酰胺可用于间质性肺病的治疗，抗胸腺细胞抗体和霉酚酸酯对间质性肺病可能有效。N乙酰半胱氨酸可能对SSc的肺部病变有效。

（五）SSc相关的肾脏受累

对弥漫型SSc的患者，在疾病早期，应积极监测血压。血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）是治疗急性肾危象的一线用药。即使患者已经开始透析治疗，仍应继续使用ACEI。激素与硬皮病肾危象风险增加相关，故对使用激素者，应严密监测患者的血压和肾脏功能。

（六）SSc的胃肠道受累

可应用质子泵抑制剂预防胃肠道反流、食管溃疡和狭窄。促动力药如胃复安和多潘立酮可用于胃肠道的运动障碍如吞咽困难、胃食道反流性疾病、早期饱胀、胃胀气等，皮下注射奥曲肽可用于假性肠梗阻。因细菌生长旺盛导致的肠吸收不良，抗生素交替使用可能对患者有益。

（七）SSc相关的皮肤受累和关节受累

部分患者可出现自发性皮肤软化，甲氨蝶呤可改善早期的皮肤硬化。其他药物如D-青霉胺、环孢素、他克莫司、秋水仙碱、二甲亚砜可能有效。皮下钙沉积无特效药物。

【预后】 SSc的自然病程和预后差别较大，与内脏受累的程度密切相关。弥漫型硬皮病较局限型硬皮病的预后差。CREST综合征患者，可长期局限而不发展，预后良好。肾衰竭、心功能衰竭、肺部感染是最常见的致死原因。

（张志毅）

推荐阅读文献

1. Firestein G, Budd R, Gariel S. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
2. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine, 24th Ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012

Notes

第九章 痛　　风

要点：

1. 痛风是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所致的一组异质性疾病，高尿酸血症是痛风最重要的生化基础。

2. 诊断依据包括血尿酸增高、典型临床表现、关节液或痛风石中发现尿酸盐结晶。

3. 痛风最佳治疗方案由非药物治疗和(或)药物治疗组成。

4. 急性痛风性关节炎发作一线治疗药物是秋水仙碱、非甾类抗炎药及糖皮质激素。

5. 降尿酸治疗依据个体化原则，选择抑制尿酸合成药物和(或)促进尿酸排泄药物并坚持长期治疗。

痛风(gout)是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所致的一组异质性疾病，其临床特征为血清尿酸(uric acid)升高、反复发作性急性关节炎、痛风石及关节畸形、尿酸性肾结石、肾小球、肾小管、肾间质及血管性肾脏病变等。

痛风分为原发性、继发性和特发性3类，原发性痛风占绝大多数。本病见于世界各地，由于受地域、民族、饮食习惯的影响，痛风患病率差异较大，痛风患病率为1.0%～15.3%，并随年龄及血清尿酸浓度升高和持续时间而增加。

【病因和发病机制】 痛风的病因和发病机制不十分清楚，但高尿酸血症是痛风最重要的生化基础。高尿酸血症的理化含义指血清尿酸浓度超过了饱和浓度(37℃时为400μmol/L，即6.8mg/dl)。关于高尿酸血症详见本书相关章节。

绝大部分原发性痛风和高尿酸血症与尿酸排泄障碍有关，如肾小管分泌减少、重吸收增多、肾小球滤过减少；仅约10%患者为尿酸生成增多，遗传因素有重要的影响。其他还有嘌呤代谢相关酶缺陷的影响，如磷酸核糖焦磷酸合成酶活性增加、次黄嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏等，属于X伴性连锁遗传。

继发性痛风和高尿酸血症的主要病因有：①某些遗传性疾病，如Lesch-Nyhan综合征、Ⅰ型糖原累积病等；②血液病及恶性肿瘤化疗或放疗后，因尿酸生成过多致高尿酸血症；③慢性肾病，因肾小管分泌尿酸减少而使尿酸增高；④药物如呋塞米、吡嗪酰胺、阿司匹林等抑制尿酸排泄而导致高尿酸血症。

特发性痛风原因不明。

不是所有的高尿酸血症患者最终均出现痛风，血尿酸升高的水平与痛风表现没有绝对的关系，只是少数高尿酸血症患者可出现痛风表现。

当尿酸盐结晶沉积于关节和肾脏等组织可引起炎症反应，其中肥大细胞、单核细胞、组胺、细胞因子、NALP3炎症体、酶等促炎物质以及天然免疫途径在急性痛风早期炎症中发挥关键作用。长期尿酸盐结晶沉积招致单核细胞、上皮细胞和多核巨细胞浸润，可形成痛风石。尿酸盐结晶沉积于肾髓质和乳头间质，周围有白细胞和巨噬细胞浸润，形成痛风性肾病。尿酸盐结晶沉积于肾小管和肾间质，可导致肾结石以致急性梗阻性肾病。

【病理】 痛风特征性病理改变为痛风石，是巨噬细胞、上皮细胞围绕尿酸盐针状结晶沉积形成的多核肉芽肿。偏振光显微镜检查关节液中可见具有双折光性的针状尿酸盐结晶。

【临床表现】 原发性痛风多见于中、老年人，男性占95%，女性多于绝经期后发病，近年发病有明显年轻化趋势，常有家族遗传史。表现为高尿酸血症、反复发作急性关节炎、痛风石及慢性关节炎、尿酸性肾结石、痛风性肾病、急性肾衰竭。常伴有肥胖、高脂血症、高血压、糖耐量异常或2型糖尿病、动脉硬化和冠心病等。痛风自然病程分为3个阶段：①无症状性高尿酸血症；②急性痛风性关节炎反复发作及间歇期；③痛风石及慢性痛风性关节炎。

（一）无症状性高尿酸血症

仅有波动性或持续性高尿酸血症，但尚未发生痛风（表现为关节炎、痛风石及尿酸性肾结石）。从血尿酸增高至出现症状可达数年至数十年，有些可终身不出现症状。

（二）急性痛风性关节炎及间歇期

急性痛风性关节炎是原发性痛风最常见的首发症状。85%～90%的首次发作累及单一关节，以第1跖趾关节最常见，多于夜间突然起病，关节剧痛难忍，症状在数小时内达到高峰，受累关节红、肿、热、痛和功能障碍。其他常见受累部位为足背、踝、足跟、膝、腕、指、趾和肘关节。可伴有发热等。常见诱因有受寒、劳累、饮酒、进食高蛋白高嘌呤食物、外伤、手术、感染等。发作常呈自限性，多于数天或2周内自行缓解，红肿消退后受累关节处皮肤脱屑。症状消失后进入痛风间歇期，间歇期是指两次痛风发作之间的无症状时期。大多数患者在6个月到2年内出现第2次发作。

（三）痛风石及慢性痛风性关节炎

痛风石（tophi）（图8-9-1/文末彩图8-9-1）是痛风的特征性临床表现，常见于耳郭、跖趾、指间、掌指、肘等关节、跟腱、髌骨滑囊等处。外观为隆起的大小不一不规则的黄白色赘生物，表面菲薄，破溃后排出白色粉状或糊状尿酸盐结晶物，经久不愈，但较少继发感染。

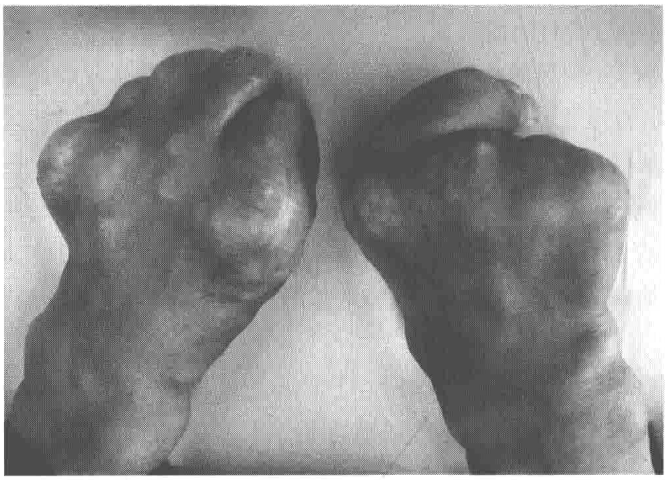


图8-9-1 痛风石

慢性关节炎多见于未规范治疗的患者，其病理基础是痛风石在关节周围组织引起慢性炎症性病变。受累关节非对称性不规则肿胀、疼痛、随着病程延长，关节炎发作频率增加、发作时间延长、发作程度加重、间歇期缩短，最终，关节广泛破坏及巨大的痛风石可导致患者出现多种畸形，尤其在手和足，并可造成进行性残疾。

（四）肾脏病变

病程较长的痛风患者可有肾脏损害，主要表现以下3方面：

1. **痛风性肾病** 起病隐匿，早期可仅有间歇性蛋白尿和镜下血尿；随着病程进展，蛋白尿逐渐转为持续性，肾脏浓缩功能受损，出现夜尿增多、等渗尿等；晚期发展为慢性肾功能不全。少

Notes

部分痛风患者以痛风性肾病起病，而关节症状不明显，需与肾小球肾炎和原发性高血压性肾损害相鉴别。

2. **尿酸性肾石病** 约 10% ~25% 痛风患者有尿酸性肾结石。较小者呈沙砾状随尿排出，可无明显症状；较大者引起肾绞痛、血尿、排尿困难、肾积水、肾盂肾炎或肾周围炎等。纯尿酸结石能被 X 线透过而不显影，所以对 X 线阴性而彩超阳性的肾结石患者应常规检查血尿酸并分析结石性质。

3. **急性肾衰竭** 由于大量尿酸盐结晶堵塞肾小管、肾盂甚至输尿管，患者突然出现少尿甚至无尿，如不及时处理可迅速发展为急性肾衰竭。

继发性痛风临床表现常较原发性者严重，肾石病多见，但关节症状多不典型，病程不长，常被其原发病症状所掩盖而不易发觉。

【实验室及影像学检查】

（一）血尿酸测定

成年男性血尿酸值约为 208 ~416μmol/L(3.5 ~7.0mg/dl)，女性约为 149 ~358μmol/L(2.5 ~6.0mg/dl)，绝经后接近男性。血尿酸存在较大波动，应反复监测。

（二）尿尿酸测定

限制嘌呤饮食 5 天后，每日尿酸排出量超过 3.57mmol(600mg)，可认为尿酸生成增多。

（三）关节液或痛风石内容物检查

偏振光显微镜下可见双折光的针形尿酸盐结晶，是确诊本病的依据。

（四）X 线检查

急性关节炎期可见非特征性软组织肿胀；慢性期或反复发作后可见软骨缘破坏，关节面不规则，特征性改变为穿凿样、虫蚀样圆形或弧形骨质透亮缺损。

（五）电子计算机 X 线体层显像(CT)与磁共振显像(MRI)检查

CT 检查于受累部位可见关节面破坏硬化，边缘增生，关节周围见不均匀的斑点状结节影及点状钙化；MRI 检查 T_1 和 T_2 加权像呈斑点状低信号。

（六）超声检查

关节超声检查可见双轨征或不均匀低回声与高回声混杂团块影，是痛风比较特异的表现。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

男性和绝经后女性血尿酸>420μmol/L(7.0mg/dl)、绝经前女性>358μmol/L(6.0mg/dl)可诊断为高尿酸血症。如出现特征性关节炎表现、尿路结石或肾绞痛发作，伴有高尿酸血症应考虑痛风，关节液穿刺或痛风石活检发现尿酸盐结晶可确诊痛风。

急性痛风关节炎诊断多采用 1977 年美国风湿病学会(ACR)的分类标准，见表 8-9-1。

表 8-9-1 1977 年 ACR 急性痛风关节炎分类标准

1. 关节液中有特异性尿酸盐结晶，或
2. 用化学方法或偏振光显微镜证实痛风石中含尿酸盐结晶，或
3. 具备以下 12 项(临床、实验室、X 线表现)中 6 项
(1) 急性关节炎发作>1 次
(2) 炎症反应在 1 天内达高峰
(3) 单关节炎发作
(4) 可见关节发红
(5) 第一跖趾关节疼痛或肿胀
(6) 单侧第一跖趾关节受累
(7) 单侧跗骨关节受累
(8) 可疑痛风石
(9) 高尿酸血症
(10) 不对称关节内肿胀(X 线证实)
(11) 无骨侵蚀的骨皮质下囊肿(X 线证实)
(12) 关节炎发作时关节液微生物培养阴性

Notes

(二) 鉴别诊断

急性痛风性关节炎需与风湿热关节炎表现、类风湿关节炎、化脓关节炎、创伤关节炎等鉴别。慢性痛风性关节炎需与类风湿关节炎及假性痛风等鉴别。

【治疗】 痛风治疗目标是控制急性关节炎发作及复发、预防尿酸盐沉积、促进痛风石吸收、防止慢性关节炎进展、防止尿酸性肾结石、痛风性肾病及肾功能损害。

(一) 非药物治疗

患者教育、适当的生活方式和饮食习惯是痛风长期治疗的基础。要适当运动,避免高嘌呤、高糖饮食,控制海鲜及肉类摄入,保持理想体重,避免诱发因素。每日饮水应在2000ml以上,如尿pH在6.0以下,可碱化尿液,如口服碳酸氢钠,使尿pH维持在6.2~6.5。慎用抑制尿酸排泄的药物。

(二) 急性痛风性关节炎治疗

秋水仙碱、非甾体抗炎药(NSAIDs)和糖皮质激素是急性痛风性关节炎治疗的一线药物。急性发作期不进行降尿酸治疗,但已服用降尿酸药物者不需停用,以免引起血尿酸波动,导致发作时间延长或再次发作。

1. 秋水仙碱(colchicine) 是治疗急性痛风性关节炎的传统药物,应用小剂量秋水仙碱有效,且不良反应少。首次剂量1mg,1小时后再给0.5mg,24小时不超过1.5mg,小剂量持续应用至关节红肿消退。不推荐使用大剂量秋水仙碱。秋水仙碱不良反应较多,主要是严重的胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,也可引起骨髓抑制、肝细胞损害、过敏、神经毒性等,肾功能不全者减量使用。

2. 非甾体抗炎药(NSAIDs) 可有效缓解急性痛风关节炎症状。常用药物有吲哚美辛(indomethacin),每次50mg,每天3~4次;双氯芬酸,每次50mg,每天2~3次;依托考昔(etoricoxib)120mg,每天1次。常见不良反应包括胃肠道溃疡及出血,心血管系统毒性反应。活动性消化性溃疡禁用,伴肾功能不全者慎用。

3. 糖皮质激素 对急性痛风关节炎有明显疗效,可口服中剂量糖皮质激素或关节腔注射。但停药后易复发。仅用于NSAIDs、秋水仙碱治疗无效或禁忌、肾功能不全者。

(三) 间歇期和慢性痛风性关节炎治疗

采用降尿酸药物治疗,目标是血尿酸浓度低于6mg/dl,以减少或清除体内沉积的尿酸盐结晶。使用降尿酸药物指征是:急性痛风复发、多关节受累、出现痛风石、慢性痛风性关节炎、受累关节出现影像学改变以及并发尿酸性肾石病等。降尿酸药物应在急性发作缓解后从小剂量开始,逐渐加量,并根据血尿酸调整至最小有效剂量长期甚至终身维持。

1. 抑制尿酸合成药物 通过抑制黄嘌呤氧化酶,阻断次黄嘌呤、黄嘌呤转化为尿酸,从而降低血尿酸水平。广泛用于原发性及继发性高尿酸血症,尤其是尿酸产生过多型,以及不宜使用促尿酸排泄药者。

别嘌醇(allopurinol)通过抑制黄嘌呤氧化酶使尿酸生成减少。从50mg~100mg/d开始,最大剂量600mg/d。不良反应包括胃肠道症状、皮疹、药物热、肝酶升高、骨髓抑制等。已知别嘌醇相关的严重超敏反应与HLA-B*5801密切相关,亚裔人阳性率比白人高,因此,亚裔人群用药前推荐进行HLA-B*5801检测。

非布司他(febuxostat)是一种分子结构与别嘌醇完全不同的选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,疗效优于别嘌醇。此外,非布司他不完全依赖肾脏排泄,可用于轻中度肾功能不全者。从20mg~40mg/d开始,最大剂量80mg/d。不良反应主要有肝功异常、腹泻、头痛、肌肉骨骼系统症状。

2. 促进尿酸排泄的药物 主要通过抑制肾小管重吸收,增加尿酸排泄,从而降低血尿酸。主要用于尿酸排泄减少型,以及对别嘌醇过敏或疗效不佳者;已有尿酸性结石者不宜使用。用药期间应碱化尿液并保持尿量。

(1) 丙磺舒(probenecid):初始剂量0.5g/d,逐渐增加,最大剂量2g/d。主要不良反应有胃肠道症状、皮疹、药物热、一过性肝酶升高及粒细胞减少。对磺胺过敏者禁用。

(2) 苯溴马隆(benzbromarone):初始剂量25mg/d,逐渐增加,最大剂量100mg/d。不良反应包括胃肠道症状、皮疹、肾绞痛、粒细胞减少等,罕见严重的肝毒性。

3. 尿酸酶(uricase) 尿酸酶可催化尿酸氧化为更易溶解的尿囊素,具有快速、强力降低血尿酸的疗效。主要有重组黄曲霉菌尿酸氧化酶(Rasburicase)和聚乙二醇化重组尿酸氧化酶(PEG,uricase)。主要用于肿瘤溶解综合征和难治性痛风患者。

在开始降尿酸治疗时,推荐同时服用秋水仙碱0.5~1mg/d或小剂量NSAIDs 1~12个月,以预防急性痛风发作。

(四) 痛风肾脏病变治疗

痛风相关的肾脏病变是降尿酸药物治疗的指征,应选用抑制尿酸合成药物,同时碱化尿液,保持尿量。其他处理同慢性肾炎,如果出现肾功能不全,可行透析治疗,必要时可做肾移植。对于急性尿酸性肾石病这一急危重症,除别嘌醇外,使用尿酸氧化酶是正确选择。其他处理同急性肾衰竭。

(五) 伴发疾病的治疗

痛风常伴发代谢综合征,如高血压、高脂血症、肥胖症、2型糖尿病等,应积极治疗上述伴发疾病。在治疗这些疾病的药物中有些兼具弱降血尿酸作用,值得选用,如降脂药中非诺贝特、阿托伐他汀等,降压药中氯沙坦及氨氯地平等,但不主张单独用于痛风的治疗。

(六) 无症状高尿酸血症处理原则

尽管高尿酸血症与痛风急慢性关节炎、肾脏病变密切相关,与代谢综合征也可能存在某些关联,但尚无直接证据表明血液中溶解的尿酸对人体有害,除非特别严重的或急性血尿酸升高。因此无症状高尿酸血症应以非药物治疗为主,一般不推荐使用降尿酸药物。如经过饮食控制血尿酸仍高于9mg/dl或血尿酸高于8mg/dl并有家族史或伴发相关疾病的患者,可考虑降尿酸治疗。

(七) 手术治疗

必要时可选择剔除痛风石、对残毁关节进行矫形等手术治疗。

【预后】 痛风是一种终身性疾病,如果及早诊断进行规范治疗,大多数痛风患者可正常工作生活。慢性期病变可致关节残毁,但具有一定的可逆性。伴发高血压、糖尿病或其他肾病者,肾功能不全者的风险增加,并可危及生命。

(郑 毅)

推荐阅读文献

1. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum, 1977, 20: 895-900
2. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res, 2012, 64: 1431-1446
3. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res, 2012, 64: 1447-1461

Notes

第十章 骨关节炎

要点：

1. 骨关节炎是一种最常见的关节炎，多见于中老年人。是中年以上人群丧失劳动能力、生活不能自理的主要原因。

2. 骨关节炎以关节软骨损害为主，并累及整个关节，包括软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉。

3. 治疗目的在于缓解疼痛、阻止和延缓疾病的进展、保护关节功能、改善生活质量。

骨关节炎(osteoarthritis，OA)是一种最常见的关节炎，多见于中老年人。病变以关节软骨损害、骨边缘增生为主、并可累及滑膜及关节各组织，导致关节及关节腔内一系列生化和形态学改变。表现为关节疼痛、僵硬、肥大及活动受限。

【分类】 依据病因，可分为特发性和继发性 OA；依据分布，可分为全身性 OA、手 OA、膝 OA、髋 OA 等；依据症状，可分为症状性和无症状性(放射学)OA。本章主要讨论特发性症状性 OA。

【流行病学】 患病率和年龄、性别、民族以及地理因素有关。我国“十五”攻关计划课题研究表明：中国40岁以上人群原发性 OA 患病率为46.3%，男性为41.6%，女性为50.4%，60岁人群 OA 患病率高于40岁人群一倍，髋 OA 患病率低于西方人。手 OA 女性多见，黑人 OA 较白人多见。

【病因和发病机制】

(一) 病因

可能与易感因素以及机械因素有关。易感因素包括高龄、遗传、肥胖、性激素、骨密度、过度运动、吸烟以及存在其他疾病等。机械因素如创伤、关节形态异常、长期从事反复使用某些关节的职业或剧烈的文体活动等导致特殊关节或部位生物力学异常。

(二) 发病机制

OA 发病是外界多种因素对易感个体作用的结果，生物机械学、生物化学、炎症基因突变及免疫学因素参与了 OA 的发病过程，促炎因子 IL-1β 和 TNF-α 在 OA 的发生发展中有重要作用。上述因素引发级联退行性反应，最终导致关节软骨的特征性改变，并影响到所有关节结构。可以说 OA 是一组由不同病因和多种因素重叠引发的疾病。

【病理】 以关节软骨损害为主，并累及整个关节，包括软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉，最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面的损害。

(一) 关节软骨

软骨变性是 OA 最基本的病理改变。初起表现局灶性软化，失去正常弹性，继而出现微小裂隙、粗糙、糜烂、溃疡，软骨大片脱落及软骨下骨板裸露。镜检可见关节软骨渐进性结构紊乱和变性，软骨细胞减少，基质黏液样变，软骨撕裂或微纤维化，溃疡面可被结缔组织或纤维软骨覆盖及新生血管侵入，最终全层软骨消失。

（二）骨质改变

软骨下骨的增厚和硬化；关节边缘骨赘（osteophyte）形成；关节附近骨囊肿。

（三）滑膜改变

滑膜炎一般为继发性，滑膜充血，血管增生，炎细胞浸润和广泛的纤维化，滑膜绒毛增厚，其内可有破碎的软骨和骨质，并可引起异物巨细胞反应。

【临床表现】 一般起病隐匿，进展缓慢。主要表现为关节及其周围疼痛、僵硬、关节骨性肥大和功能障碍。

（一）症状

1. **疼痛**　关节及其周围组织疼痛、酸胀不适是本病的主要症状，负重时及活动后加重，休息可缓解，后期疼痛呈持续性。关节活动受限，致使持物、行走和下蹲困难。

2. **晨僵和关节胶化**　OA 晨僵时间较短，一般不超过 30 分钟。于晨起或久坐后起身站立时感觉关节不稳，需站立片刻并缓慢活动后才能迈步称为关节胶化（articular gelling）。

3. **其他症状**　可出现行走时失平衡，下蹲、下楼无力，不能持重，打软，活动受限、关节挛曲等。

（二）体征

1. **关节肿胀及畸形**　因局部骨性肥大或滑膜炎引起，可伴局部温度增高、积液和滑膜肥厚，严重见关节畸形、半脱位等。

2. **压痛和被动痛**　受累关节局部压痛，或被动运动时疼痛。

3. **关节摩擦感**　关节活动时触及粗糙的摩擦感，以膝关节多见。

4. **活动受限**　由于骨赘、软骨丧失、关节周围肌肉痉挛以及关节破坏所致。还可出现关节活动时"绞锁现象"。

（三）好发部位

1. **手**　手 OA 多见于中、老年女性，以疼痛、压痛、骨性隆起或肥大，关节肿胀、晨僵、功能障碍或畸形为特点。远端指间关节最常累及，也可见于近端指间关节和第一腕掌关节。特征性表现为指间关节伸面内、外侧骨样肿大结节，位于远端指间关节者称 Heberden 结节（图 8-10-1/文末彩图 8-10-1），位于近端指间关节者称 Bouchard 结节。具遗传倾向。近端及远端指间关节水平样弯曲形成蛇样畸形。部分患者可出现屈曲或侧偏畸形。第一腕掌关节因骨质增生可出现"方形手"。

图 8-10-1　Heberden 结节

2. **膝**　膝 OA 早期以疼痛和僵硬为主，单侧或双侧交替，多发生于上下楼时。体格检查可见关节肿胀、压痛、骨摩擦感及膝内翻畸形等。少数患者关节周围肌肉萎缩，多为失用性。

3. **髋**　髋 OA 多见于年长及男性患者。主要症状为隐匿发生的疼痛，可放射至臀外侧、腹

Notes

股沟、大腿内侧。体格检查可见不同程度的活动受限和跛行。

4. 足 足 OA 以第一跖趾关节最常见。症状可因穿过紧的鞋子而加重。跗骨关节也可累及。部分可出现关节红、肿、热、痛,类似痛风表现,但疼痛程度较痛风为轻。体征可见骨性肥大和外翻。

5. 脊柱 脊柱 OA 以颈、腰段多见。表现为局部疼痛、僵硬,脊神经根受压可出现上臂放射痛,脊髓受压可引起肢体无力和麻痹,椎动脉受压可致眩晕、耳鸣以至复视、构音和吞咽障碍。腰椎受累疼痛、僵硬,久坐或久站后加重,疼痛可向臀部或下肢放射。压迫脊髓可引起截瘫。

6. 其他部位 肩锁关节、颞下颌关节、肘关节也可累及。

(四) OA 的特殊类型

1. 全身性 OA 多见于中老年女性,有明显家族聚集倾向。典型表现累及多个指间关节,有 Heberden 结节和 Bouchard 结节,还同时存在上述至少三个部位如膝、髋、脊柱的累及,关节功能预后良好。此型 OA 与 HLA-A1、B8 等遗传基因相关。

2. 侵蚀性炎症性 OA 主要累及指间关节,疼痛和压痛,可发生冻胶样囊肿,有明显的炎症表现。放射学检查可见明显的骨侵蚀。

3. 弥漫性特发性骨肥厚(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH) 以脊椎边缘骨桥形成及外周关节骨赘形成为特征,多见于老年人。与 HLA-B27 无相关。

4. 急进性 OA 多见于髋关节,疼痛剧烈。学者认为 6 个月内关节间隙减少 2mm 或以上者即可诊断。

【实验室与影像学检查】 无特异性实验室指标。

血沉、C 反应蛋白大多正常或轻度升高,类风湿因子和自身抗体阴性。关节液黄色,黏度正常,凝固试验阳性,白细胞数低于 2×10^6/L。

放射学检查对本病诊断十分重要,典型 X 线表现为受累关节软骨下骨质硬化、囊变,关节边缘骨赘形成,受累关节间隙狭窄。磁共振显像能显示早期软骨病变,半月板、韧带等关节结构的异常,有利于早期诊断。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

OA 一般依据临床表现和 X 线检查,并排除其他炎症性关节疾病而诊断。美国风湿病学会(ACR)关于手 OA(表 8-10-1)、膝 OA(表 8-10-2)和髋 OA(表 8-10-3)的分类标准如下。

表 8-10-1 ACR 关于手 OA 的分类标准(1990 年)

临床标准:具有手疼痛、酸痛和晨僵并具备以下 4 项中至少 3 项可诊断手 OA
10 个指定关节中硬性组织肥大≥2 个
远端指间关节硬性组织肥大≥2 个
掌指关节肿胀少于 3 个
以上 10 个指定的指关节中关节畸形≥1 个
(10 个指定关节是指双侧第 2、3 指远端和近端指间关节及第 1 腕掌关节)

表 8-10-2 ACR 关于膝 OA 的分类标准(1986 年)

(1) 临床标准:具有膝痛并具备以下 6 项中至少 3 项可诊断膝 OA
年龄≥50 岁
晨僵<30 分钟
骨摩擦感
骨压痛
骨性肥大
膝触之不热
(2)临床加放射学标准:具有膝痛和骨赘并具备以下 3 项中至少 1 项可诊断膝 OA
年龄≥40 岁
晨僵<30 分钟
骨摩擦感

Notes

表 8-10-3 ACR 关于髋 OA 的分类标准(1991 年)

临床加放射学标准:具有髋痛并具备以下 3 项中至少 2 项可诊断髋 OA
血沉≤20mm/h
X 线示股骨头和/或髋臼骨赘
X 线示髋关节间隙狭窄[上部、轴向和(或)内侧]

(二) 鉴别诊断

手和膝 OA 应与类风湿关节炎、银屑病关节炎、假性痛风等鉴别;髋 OA 应与髋关节结核、股骨头无菌性坏死鉴别。脊柱 OA 应与脊柱关节病鉴别。

【治疗】 OA 治疗目的在于缓解疼痛、阻止和延缓疾病的进展、保护关节功能、改善生活质量。治疗方案应个体化。

(一) 非药物治疗

非药物治疗包括患者教育和自我调理,如正确的生活方式和饮食习惯,适当的医疗锻炼、减肥、理疗、应用矫形支具、针灸等。

(二) 药物治疗

药物治疗包括缓解 OA 症状的药物,如外用药物、全身用药物(非阿片类药物、NSAIDs、阿片类药物)、关节内注射药物(糖皮质激素、透明质酸衍生物)、营养药物(氨基葡萄糖、硫酸软骨素等)。

考虑到对长期口服 NSAIDs 安全性的顾虑,全球广泛应用外用 NSAIDs 制剂缓解 OA 症状。包括局部外用 NSAIDs 制剂和(或)辣椒碱乳剂,可减轻关节疼痛,不良反应小。

NSAIDs 是最常用的治疗 OA 药物,包括布洛芬、双氯芬酸、美洛昔康、塞来昔布等。小剂量镇痛,较大剂量具有抗炎镇痛作用。其主要不良反应有胃肠道、肝肾损害及可增加心血管不良事件的风险。由于副作用与剂量有关,应使用最低有效剂量,短疗程。具体药物应用参见本篇第二章(RA)。对乙酰氨基酚可缓解疼痛,但作用有限,在改善晨僵及功能方面作用不明显。如上述疗效不佳、不耐受或有禁忌时,可考虑用弱阿片类药物,如曲马朵等。

对于剧烈疼痛特别是伴关节积液的 OA 患者,可局部关节内注射糖皮质激素,能迅速缓解症状。但在同一关节不应反复注射,注射间隔时间不应短于 3 个月。关于透明质酸(hyaluronic acid)衍生物关节内注射,疗效有限,近期国际上不建议用于症状性膝 OA 的治疗。

体外研究发现硫酸氨基葡萄糖(glucosamine sulfate)能刺激软骨氨基葡萄糖和蛋白多糖的合成,抑制 IL-1β 和 TNF-α 诱导的一氧化氮的产生。已尝试补充氨基葡萄糖治疗 OA。关于氨基葡萄糖治疗 OA 有效的临床数据均来自于硫酸氨基葡萄糖。硫酸软骨素 A(chondroitin sulfate A)也有一定疗效。但也有研究认为氨基葡萄糖与硫酸软骨素的疗效与安慰剂相似,故在本病治疗中的地位尚需进一步认识。

其他可能有希望改善结构或延缓病程的治疗包括金属蛋白酶或胶原酶抑制剂、双醋瑞因、IL-1 受体拮抗剂、鳄梨大豆未皂化物、雷奈酸锶、双磷酸盐、降钙素以及维生素等,但需进一步临床研究证实。双醋瑞因是白细胞介素-1 抑制剂,能改善 OA 症状,改善关节功能。

(三) 手术治疗

手术治疗主要用于功能严重障碍者。

【预后】 该病致残率高达 53%。在美国,OA 是导致 50 岁以上男性工作能力丧失的第二位原因(仅次于缺血性心脏病),也是中年以上人群丧失劳动能力、生活不能自理的主要原因。我国尚无大规模的流行病学调查数据。

(郑 毅)

Notes

推荐阅读文献

1. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum, 1990, 33:1601-1610
2. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum, 1986, 29:1039-1049
3. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum, 1991, 34:505-514
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64:465-474
5. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis, 2013, 72:1125-1135

Notes

第十一章 抗磷脂综合征

要点：

1. 血管性血栓形成是 APS 的主要临床表现，动脉、静脉均可受累，最常见部位是下肢深静脉血栓。

2. 本病的诊断需要同时依靠临床表现和实验室检查两方面。

3. 本病治疗目的是预防血栓和避免妊娠失败，治疗应做到个体化，充分抗凝是治疗的关键。

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome，APS)是一种以反复血管性血栓事件、自发性流产、血小板减少等为主要临床表现，伴有抗磷脂抗体中度或高度阳性的等非炎症性自身免疫性疾病。分为原发性 APS 和继发性 APS，后者多继发于系统性红斑狼疮、干燥综合征等结缔组织病。APS 临床表现复杂多样，全身各个系统均可以受累，最突出表现为血管性血栓形成。本病病因未明，病理特点为非炎性、节段性、阻塞性血管病变。

抗磷脂综合征以女性多见，女：男为9：1；好发于中青年；原发性 APS 相对年轻，动脉栓塞更常见；继发于结缔组织病的 APS 发病年龄略大，静脉血栓、血液学改变、皮肤病变更多见。

【发病机制】 抗磷脂综合征的确切发病机制尚未完全明确，抗磷脂抗体(aPL)是 APS 发生的决定因素，其结合的主要靶抗原为 β2 糖蛋白 1(β2GP1)。aPL 通过多个途径导致血栓形成：aPL 与血管内皮细胞细胞膜上的磷脂结合，使得内皮细胞功能受损，导致前列环素 PGI2 合成和释放减少；aPL 与血小板磷脂结合，释放血栓素 A2，使得血小板聚集，促进血小板黏附功能激活；APL 与抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C、蛋白 S、凝血酶调节蛋白等直接结合，从而启动内源性、外源性凝血机制并使蛋白 C 系统抑制引起血栓形成。

【临床表现】

（一）血栓形成

APS 血管性血栓形成的临床表现，取决于受累血管的种类、部位和大小，可以表现为单一血管或者多血管受累(表 8-11-1)。静脉栓塞在 APS 中更常见。最常见部位为下肢深静脉血栓，亦可累及肾、肝、锁骨下、视网膜、上、下腔静脉，以及颅内静脉窦等。动脉栓塞最常见的部位为颅内血管，亦可累及冠脉、肾动脉、肠系膜动脉等。

APS 的血栓性病变常呈间歇性发作难以预测。少数患者可在一周内出现进行性多个(3 个或者 3 个以上)器官的血栓形成，累及脑、肾、肝或心脏等重要脏器造成功能衰竭和死亡，并有病理证实小血管内血栓形成，称为灾难性抗磷脂综合征(catastrophic APS，CAPS)。

（二）病态妊娠

APS 患者妊娠丢失往往发生在孕 10 周以后，称为胎儿死亡，亦可发生在更早期，表现为多次胚胎丢失，但此时需要与染色体异常或者基因缺陷所致相鉴别。APS 在妊娠中期多表现为胎儿发育迟缓、羊水过少或者胎死宫内，亦可发展为严重的子痫或者先兆子痫导致新生儿早产，或者 HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)。

表 8-11-1 APS 血栓形成的临床表现

	累及静脉	累及动脉
肺脏	肺栓塞、肺毛细血管炎、肺出血、肺动脉高压	
肾脏	肾静脉血栓	肾动脉血栓、肾梗死、肾血栓性微血管病变
中枢神经系统	静脉窦血栓	卒中、短暂性脑缺血发作、急性缺血性脑病、多发性脑梗死性痴呆，Sneddon 综合征、癫痫
心脏		急性心肌梗死、静脉搭桥术后再梗死、心肌肥厚、缺血性心肌病、心律失常、心腔内血栓形成、瓣膜结节或赘生物
皮肤	网状青斑、葡萄状青斑、痛性皮下结节	指端坏疽、慢性下肢溃疡、类血管炎样斑
肢体	深静脉血栓形成、血栓性静脉炎	缺血、坏疽
肝脏	Budd-Chiari 综合征 肝小静脉闭塞症	肝梗死
胃肠道	肠系膜静脉血栓、肠坏死、肠穿孔	肠系膜动脉血栓
肾上腺	中央静脉血栓、出血、梗死	
大血管	上腔/下腔静脉综合征	主动脉弓综合征、间歇性跛行
眼	视网膜静脉血栓	视网膜动脉和小动脉血栓

(三) 血液系统表现

血液系统主要表现包括血小板减少、微血管性溶血，极少部分患者表现为出血。其中，血小板减少是最常见的临床表现，通常血小板计数在 50×10^9/L 至 100×10^9/L 之间。部分 APS 患者(10%)仅表现为溶血。APS 患者临床上出现血栓性微血管病变时需要警惕血栓性血小板减少性紫癜、灾难性抗磷脂综合征、弥散性血管内凝血以及 HELLP 综合征等。

【实验室和辅助检查】

1. 抗磷脂抗体(APL)检测 抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体(aCL)、抗 β2GP1 抗体和狼疮抗凝物。约有 10% 的正常人群出现低滴度，通常为一过性抗心磷脂抗体阳性，而中至高效价的抗心磷脂抗体或者狼疮抗凝物阳性比率小于 1%。约 10% ~40% 的系统性红斑狼疮患者，约 20% 的类风湿关节炎患者抗磷脂抗体阳性。年龄小于 45 岁的不明原因卒中患者中 25% 出现 APL 阳性。三次或者三次以上妊娠丢失的女性患者中 20% APL 阳性。反复静脉血栓事件患者中 14% 出现 APL 阳性。

狼疮抗凝物的测定是一种改良 Russell 蝰蛇毒稀释试验。包括 Lupo 试验Ⅱ和 Lucor 试验，两者正常比值为 1.0 ~1.2，当比值升高提示存在狼疮抗凝物质。与抗心磷脂抗体、抗 β2GP1 抗体相比较，狼疮抗凝物与血栓形成、病态妊娠之间存在更强的相关性。

2. 检测遗传性或者获得性易栓症 对于血栓形成患者寻找诱因时需考虑筛查遗传性或者获得性易栓症，包括抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S、V Leiden 因子检测和活化蛋白 C 抵抗试验，以及外周血同型半胱氨酸水平。

3. 影像学检查 血管彩色多普勒超声能够准确发现动、静脉血栓以及胎盘内血肿。核素肺通气/灌注扫描，CT 肺血管造影能够诊断肺血栓栓塞症。MRI 可以及早发现颅内微小梗死灶。

【诊断及鉴别诊断】

(一) 诊断

抗磷脂综合征的诊断需要同时依靠临床表现和实验室检查两方面。根据 2006 年修订的 Sapporo 国际 APS 分类标准，至少满足一条临床标准和一条实验室标准方可诊断 APS(表 8-11-2)。

表 8-11-2 2006 年修订的 Sapporo 国际抗磷脂综合征分类标准

临床标准：
1. 血栓形成
任何器官/组织发生的 1 次或 1 次以上动、静脉或者小血管血栓形成(浅表静脉血栓不做诊断指标)，必须有客观证据(如影像学、组织病理学等)，组织病理学如有血栓形成，必须是血栓部位的血管壁无血管炎表现
2. 病态妊娠
1) 1 次或多次无法解释的形态学正常的胎龄≥10 周胎儿死亡，必须经超声检查或对胎儿直接体检表明胎儿形态学正常
2) 在妊娠 34 周以前因重度子痫或者重度先兆子痫或者严重的胎盘功能不全所致一次或多次形态正常的新生儿早产
3) 连续 3 次或 3 次以上无法解释的胎龄<10 周的自然流产，需除外母亲生殖系统解剖异常、或激素水平异常，或因母亲或父亲染色体异常等因素所致
实验室标准：
1. 血浆中 LA 阳性：需按照国际 LAS/磷脂依赖性抗体研究组制定的血栓和止血指南进行检测
2. 采用标准化的 ELISA 法检测血清或者血浆中抗心磷脂抗体(aCL)：IgG/IgM 型中高效价阳性抗体(>40IgG 磷脂单位或 IgM 磷脂单位，或>99 百分位数)
3. 采用标准化的 ELISA 法检测血清或者血浆抗 β2GP1 抗体：IgG/IgM 型阳性(效价大于正常人效价分布的第 99 百分位数)

注：上述检测均要求间隔 12 周以上，至少 2 次或者 2 次以上阳性，如果 aPL 结果阳性与临床表现之间间隔<12 周，或者间隔超过 5 年，则不能诊断

(二) 鉴别诊断

APS 的鉴别诊断主要依据不同的临床表现加以鉴别。多种获得性或者遗传因素亦可导致妊娠丢失，和(或)血栓栓塞性疾病。静脉栓塞需要与遗传性或者获得性凝血功能异常(如蛋白 C、蛋白 S、V Leiden 因子缺乏)、抗凝血酶缺陷症、恶性肿瘤和骨髓增殖性疾病、肾病综合征等鉴别。动脉栓塞需要与动脉粥样硬化、栓塞事件、心房纤颤、心房黏液瘤、感染性心内膜炎、脂肪栓塞、血栓性血小板减少性紫癜以及系统性血管炎等鉴别。同时或者先后出现动脉和静脉栓塞时需要与肝素诱导性血小板减少症、低纤维蛋白原血症或者纤维蛋白原活化因子缺乏症、同型半胱氨酸血症、骨髓增殖性疾病、真性红细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿、华氏巨球蛋白血症、镰状细胞病、系统性血管炎以及反常栓塞等疾病鉴别。

【治疗和预防】

(一) 治疗目的和原则

抗磷脂综合征的治疗目的主要包括预防血栓和避免妊娠失败。治疗应做到个体化，根据不同患者的不同临床表现、病情严重程度和对治疗药物的反应等制定恰当的治疗方案。

抗磷脂综合征的治疗方法包括：抗凝治疗、糖皮质激素、免疫抑制剂治疗及对症支持治疗。充分抗凝是治疗 APS 的关键。一般情况下激素和免疫抑制剂在 APS 患者无需使用，但当合并严重血小板减少、溶血性贫血或发生灾难性抗磷脂综合征或有严重神经系统损害时可以应用。

(二) 血栓预防

主要应用抗凝和抗血小板药物来预防 APS 患者血栓形成。肝素通过增强抗凝血酶Ⅲ与凝血酶的亲和力，加速凝血酶失活，增强蛋白 C 的活性，刺激血管内皮细胞释放抗凝物质和纤溶物质，抑制血小板黏附聚集等途径来发挥抗凝作用。华法林是长期抗凝治疗时应用最广泛的药物，是治疗 aPL 导致血栓形成的基石药物，主要通过抑制维生素 K 和减少依赖维生素 K 的凝血因子生成来发挥抗凝作用。阿司匹林可抑制血小板聚集，阻止血栓形成，但小剂量阿司匹林不能有效预防血栓再发。抗凝和抗血小板药物并不是针对导致 APS 临床病变的 aPL，而主要是通

Notes

过减少血栓形成来发挥其药理作用。

对于血清中存在持续阳性的aPL,但未发生血栓事件的APS患者避免导致高凝的因素,如口服避孕药等,可考虑口服小剂量阿司匹林。对于无症状的aPL阳性的SLE患者,除小剂量阿司匹林外,可加用羟氯喹预防血栓形成。

对于已经发生血栓的患者应给予正规抗凝治疗,并预防再次血栓形成。由于APS血栓复发率高,部分患者需要终身抗凝。标准抗凝的强度是国际标准化比值(INR)在2.0~3.0之间,复发性顽固性血栓者可能需要高强度抗凝,即INR>3.0。对于合并血小板减少患者,血栓风险并不减少,而抗凝出血风险增大,建议血小板$>50\times10^9/L$方开始抗凝,INR达2.0即可。

(三) 妊娠处理

根据临床情况的轻重和既往有无血栓和病态妊娠史,选用小剂量阿司匹林、普通肝素或者低分子肝素,或者阿司匹林联合肝素治疗,上述方案仍失败者,再次妊娠时可加用静脉输注丙种免疫球蛋白。所有患者在产后6周内均需继续使用阿司匹林和低分子肝素,有血栓病史者产后需重新恢复华法林抗凝治疗。通过合理的治疗,超过70%的APS妊娠妇女可以顺利分娩。

(四) 灾难性抗磷脂综合征

灾难性抗磷脂综合征是APS的急性严重类型,以广泛小血管及微血管血栓形成为特点,短期内发生多脏器功能衰竭,病情危重。治疗方面以肝素抗凝为主,同时可使用大剂量糖皮质激素及血浆置换,或者静脉应用丙种球蛋白治疗。病情趋于稳定时使用环磷酰胺,但需警惕骨髓抑制和感染风险。亦有应用利妥昔单抗清除B细胞治疗方案报道,但缺乏大型对照研究,疗效有待证实。

(曾小峰)

推荐阅读文献

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome(APS). J Thromb Haemost, 2006, 4(2):295-306

2. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. Autoimmun Rev, 2014, 13(6):685-696

第九篇　理化因素引起的疾病

第一章　化学因素引起的疾病

第一节　中 毒 概 论

【概述】 中毒(poisoning)是指化学物质进入体内,在效应部位蓄积到一定量,引起损害的全身疾病。能引起中毒的化学物质称毒物。根据毒物来源和用途分为:工业毒物、药物、农药和有毒动植物。通常,根据所接触毒物的毒性、量和时间,将中毒分为:①急性中毒(acute poisoning):短时间内大量毒物进入体内引起,发病急、病情重、变化快,处理不及时危及生命;②慢性中毒(chronic poisoning):小量毒物持续缓慢或多次进入体内蓄积引起,起病慢、病程长,临床表现缺乏特异性,易误诊和漏诊。

世界上约有1300万种以上天然和合成的化学物质,引起中毒的化学物质不足3000种。学习中毒疾病知识,正确识别和了解毒物,达到预防、早期诊断和治疗目的。

【病因和发病机制】

(一) 病因

在美国,99%急性中毒毒物为药物。我国急性中毒的毒物依次为镇静催眠药、抗精神病药、一氧化碳、腐败变质食物、酒精等。城市人口急性中毒毒物常为镇静催眠药,农村多为有机磷杀虫药(organophosphorous insecticides,OPI),百草枯中毒亦不少见。

1. 职业性中毒(occupational poisoning)　常为慢性中毒。主要在农药、化肥、药物、化学试剂或工业原料等生产过程中接触有毒原料、中间产物或成品所致。在对有毒物品保管、运输、发放和使用过程中违反安全防护制度,极易发生中毒。

2. 非职业性中毒(non occupational poisoning)或生活中毒　多为急性中毒。常见原因有:①意外中毒(accidental poisoning):过量或误服;②蓄意中毒(deliberate self-poisoning)或自杀(suicide);③非蓄意中毒(non-deliberate self-poisoning):滥用(abuse)或成瘾(addiction);④谋害(homicidal poisoning)。

(二) 毒物吸收、代谢和排出

中毒途径为口服、吸入、皮肤或黏膜吸收(absorption)、肌注或静注,或经直肠、尿道、阴道、膀胱、腹膜、耳道或眼入体,动物毒液也可经叮咬入体。

毒物吸收后随血液循环分布(distribution)全身,经肝脏氧化、还原、水解或结合等作用进行代谢(metabolism)。多数毒物代谢后毒性降低,此为解毒过程(detoxicate process);有的代谢后毒性增强,如对硫磷氧化为对氧磷。

气体或易挥发毒物经呼吸道吸入,由肺泡吸收入血中毒,部分以原形由呼吸道排出(excretion),其余由肾脏排出;重金属(如铅、汞、锰等)毒物及生物碱由消化道或乳汁排出;毒物经皮肤排出可引起皮炎。排出缓慢的毒物蓄积体内引起慢性中毒。

(三) 中毒机制

毒物不同,毒性作用(toxic effect)和中毒机制也不同。

1. 局部作用　强酸、强碱引起接触处皮肤红肿、水疱、糜烂或变性坏死。

2. 缺氧　一氧化碳、硫化氢和氢氰酸中毒后,妨碍氧吸收、运输或利用,引起组织缺氧(anoxia)。氢氰酸中毒引起闪电式昏迷和死亡。

3. 麻醉作用　麻醉药亲脂性强，易通过血脑屏障(blood brain barrier)，对大脑有麻醉作用。

4. 抑制酶活力　OPI 抑制胆碱酯酶，氰化物抑制细胞色素氧化酶，重金属抑制含巯基酶活力等。

5. 干扰细胞功能　百草枯(paraquat)在细胞内形成大量活性氧自由基引起细胞膜脂质过氧化导致多器官系统损害。酚类(如二硝基酚、五氯酚和棉酚等)使线粒体内氧化磷酸化作用解耦联(uncoupling)，阻碍三磷酸腺苷形成和贮存。

6. 竞争受体　过量阿托品竞争阻断毒蕈碱受体(muscarine receptor)产生毒性。

(四) 影响毒物作用因素

1. 理化性质　毒物毒性与其理化特性密切相关，如气体毒物微粒越小、越易吸入，毒性越大；强酸或强碱腐蚀作用更大。

2. 个体易感性　患者对毒物敏感性与性别、年龄、营养及健康状态等有关。

3. 入体途径和量　经血入体毒物作用快，入体量越大毒性越强。

【诊断】　中毒症状和体征多无特异性。疑为中毒时，综合病史、查体、毒物分析及解毒药疗效进行判断，并与症状相似疾病鉴别诊断。

(一) 病史

询问毒物暴露量、时间、途径和中毒环境，推测与症状或体征的关系。蓄意中毒者常隐瞒病史。老年或昏迷、慢性中毒、自杀等患者不易了解病史，应询问其亲属、同事或目击者，了解病前精神状态、用药、嗜好、经济情况和社会关系等有助判断。仔细检查发病现场，如卧室有无剩余毒物、容器和文字记录等。怀疑食物中毒(food poisoning)时，应调查同餐者有无类似发病者。

(二) 症状和体征

急性中毒者常于进食或服毒数分钟至 1 小时左右出现症状，病情逐渐加重。有毒物接触史者，要分析症状特点、出现时间顺序是否符合相关毒物中毒发病规律。检查意识状态、呼吸、脉搏、血压、瞳孔、皮肤和黏膜情况。不同毒物中毒可有相似表现。常见急性中毒综合征(toxidromes)表现见表 9-1-1。

临床上将中毒程度分为四级(表 9-1-2)。

表 9-1-1　急性中毒综合征

毒物	中毒综合征	症状和体征
阿托品、东莨菪碱、抗组胺药、抗帕金森药、金刚烷胺、抗精神病药、抗抑郁药、抗痉挛药、扩瞳药、骨骼肌松弛药或有毒植物	抗胆碱能综合征	高热、谵妄、言语不清、皮肤干燥及发红、瞳孔扩大、血压升高、心率增快、肠鸣音减少和尿潴留
可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺及其衍生物、苯丙醇胺或麻黄素	拟交感综合征	高热、出汗、偏执、妄想、瞳孔扩大、血压升高、心率增快和腱反射亢进
镇痛药、巴比妥类、苯二氮䓬类、乙氯维诺、格鲁米特、甲乙哌酮、甲喹酮、眠尔酮或乙醇	阿片、镇静药或乙醇中毒综合征	体温和血压降低、昏迷、瞳孔缩小、心率减慢、呼吸抑制、肺水肿、肠鸣音减少和腱反射减低
有机磷或氨基甲酸酯杀虫药、毒扁豆碱、滕喜龙或毒蕈碱	胆碱能综合征	出汗、流泪、流涎、痰多、惊厥、意识状态改变、瞳孔缩小、腹痛、呕吐、二便失禁、心律失常、肺水肿、肌无力或震颤
阿司匹林、冬青油	水杨酸中毒综合征	意识状态改变、呼碱和代酸、耳鸣、呼吸深快、心率快、恶心、呕吐和出汗
磺脲类、胰岛素	低血糖综合征	意识改变、出汗、心率快、血压升高
哌替啶	血清素综合征	高热、意识改变、肌张力增高和腱反射增强
抗凝血类杀鼠药	凝血障碍综合征	血尿、鼻出血、牙龈出血、皮下出血、咯血等广泛性出血

Notes

表 9-1-2 中毒程度分级

中毒程度	症状和体征	
	兴奋药中毒	抑制药中毒
1 级	焦虑、激动、瞳孔扩大、震颤和腱反射亢进	意识模糊、昏睡、共济失调、能执行口头指令
2 级	体温和血压升高、精神错乱、躁动、心率快和呼吸急促	浅昏迷(有疼痛反应)、脑干和深部腱反射存在
3 级	高热、谵妄、幻觉和快速心律失常	中度昏迷(无疼痛反应、呼吸抑制)和部分反射消失
4 级	惊厥、昏迷和循环衰竭	深昏迷,呼吸、循环衰竭和反射消失

(三)实验室和辅助检查

1. 尿液　摄入利福平或苯茚二酮(phenindione)尿呈红色;血尿提示引起止凝血功能障碍的毒物中毒;亚甲蓝(methylene blue)中毒尿呈蓝绿色;酚(phenol)或甲酚(cresol)中毒尿呈灰色;肾毒物呈现血尿或蛋白尿;扑痫酮(primidone)或磺胺(sulphonamides)易出现结晶尿(crystalluria)。

2. 血液　氨苯砜(dapsone)所致高铁血红蛋白血患者静脉血呈褐色;粉红色血浆提示致溶血毒物中毒。

1) 血液生化:低钾血见于 α 受体兴奋药、β_2受体阻断药或氟化物中毒;低糖血提示降糖药、乙醇或水杨酸类中毒;高血糖见于丙酮、β 受体兴奋药、钙通道阻滞药和茶碱类中毒;

血转氨酶、胆红素升高见于对乙酰氨基酚、乙醇和毒蕈碱等中毒;血肌酐和尿素氮升高见于乙二醇、砷化物、萘和甲苯等中毒。

2) 动脉血气分析:窒息性毒物中毒出现低氧血;水杨酸类中毒出现呼吸性碱中毒;乙醇、乙二醇和阿司匹林中毒可出现代谢性酸中毒。

3. 心电图　Ⅰ或Ⅲ类抗心律失常药、金刚烷胺、氟化物、钾镁盐、去甲哌替啶、抗精神病药和抗疟药中毒易引起折返性心动过速;β 受体阻断药、钙通道阻滞药、地高辛、OPI 和 α 受体兴奋药过量或中毒出现缓慢性心律失常。

4. X 线检查　摄入钙或其他含砷、铁、铅、汞、铊元素的盐和碘化物时,腹部 X 线检查有助诊断。吸入含氨气、氯气、硫化氢、一氧化氮、光气、二氧化硫有毒气体或含浓酸、醛、烃、异氰酸盐、汞蒸汽时,胸片示弥散或斑片状影。

5. 特殊检查　对血、尿、胃液和剩余毒物标本进行毒物分析特异性强,敏感性低,有诊断价值。血液标本能检测的毒物有对乙酰氨基酚、水杨酸类、甲醇、乙二醇、锂或铁元素、百草枯、地高辛、茶碱类、氰化物、亚硝酸盐、一氧化碳和 OPI;巴比妥类、苯二氮䓬类、镇静催眠药、三环类抗抑郁药、抗组胺药和酚噻嗪中毒时血浓度低,可行尿液毒物测定。毒物分析不能完全代替医生临床思维和判断。

【治疗】

(一)治疗原则

治疗原则包括终止毒物接触、胃肠道去污染(gastrointestinal decontamination)、促进吸收毒物排出、解毒药(antidotes)、复苏和重症监护支持治疗。

(二)治疗措施

1. 终止毒物接触　撤离污染环境;脱去污染衣服,用清水反复冲洗污染皮肤;清洁口腔;用生理盐水反复冲洗污染的眼部 15~20 分钟。

Notes

2. 胃肠道去污染　患者生命体征稳定后，给予催吐（emetic）、洗胃（gastric lavage）、活性炭（activated charcol）吸附、导泻（catharsis）或全肠道灌洗（whole bowel irrigation），以清除胃肠道内未吸收的毒物。

（1）催吐：合作者采用催吐法，昏迷、惊厥、无呕吐反射、休克状态或摄入腐蚀性毒物患者禁用。催吐易引起误吸和延迟活性炭使用，目前不常规应用。

1）反射刺激催吐：用手指、筷子或压舌板刺激咽后壁或舌根处诱发呕吐。毒物不易呕出时，饮温水200～300ml催吐，如此反复，直至呕出清亮胃液为止。

2）药物催吐：吐根糖浆（syrup of ipecac）30ml加水240ml。口服20分钟后无呕吐时，重复上述剂量。

（2）洗胃

1）适应证：①口服致命量毒物1小时内；②吸收缓慢、胃肠蠕动功能减弱者，服毒4～6小时后仍可洗胃；③无解毒药的毒物；④摄入毒物不被活性炭吸附者；⑤神志丧失患者胃排空延迟，在有效气道安全保护措施（如气管内插管）情况下仍可洗胃。

2）禁忌证：①摄入腐蚀性较强毒物；②有消化道出血或穿孔危险；③严重食管静脉曲张；④休克状态；⑤昏迷患者不能进行气道有效安全保护措施者。

3）方法：患者取左侧头低脚高卧位。选用粗大胃管，胃管涂液状石蜡润滑，经口或鼻腔插进约50cm进入胃内，抽净胃液，取部分胃液行毒物分析。然后每次注入37～38℃生理盐水或水200ml，反复灌洗，至胃液清亮无味时为止，洗胃用液量可达2～10L。洗胃结束后，将胃管尾部夹住，然后拔除胃管。

4）选择洗胃液或注入物：①胃黏膜保护剂：如牛奶、蛋清或米汤等用于吞服腐蚀性毒物者；②溶剂：脂溶性毒物（如汽油或煤油等），向胃内注入液体石蜡150～200ml，然后洗胃；③解毒药：解毒药与胃内毒物起中和、氧化或沉淀发挥解毒作用。1:5000高锰酸钾液能使生物碱、毒蕈碱类毒物氧化解毒；④中和剂：吞服强酸时用弱碱（如镁乳、氢氧化铝凝胶等）中和，勿用碳酸氢钠，因遇酸易生成过多二氧化碳；吞服强碱时用弱酸（如稀醋、果汁等）；⑤沉淀剂：如乳酸钙与氟化物作用生成氟化钙沉淀，2%～5%硫酸钠与钡盐生成硫酸钡；生理盐水与硝酸银生成氯化银。1%～5%鞣酸能沉淀阿扑吗啡、辛可芬、铅和银盐等。

（3）活性炭吸附：活性炭是有效口服肠道强力吸附剂，能吸附多种毒物，增强洗胃效果。活性炭疗效有时间依赖性，摄毒60分钟内给予疗效较好。用于治疗胃肠道不易吸收或已吸收需经胆肠循环或内脏循环（splanchnic circulation）排出的毒物中毒患者。对摄入量小、毒性强的毒物最有效。服毒1小时内给予能获得最大疗效。由于活性炭吸附毒物是一种饱和过程，要达到充分吸附毒物的作用，需要应用超过毒物量的足量活性炭。在催吐或洗胃后，首次活性炭1～2g/kg加水200ml制成活性炭混悬液经胃管注入。严重中毒者，2～4小时重复应用0.5～1g/kg，直到症状改善。多次活性炭疗法：20～30g/次，每2～4小时经口或胃管给予，有助于毒物吸附排出，有人称之为活性炭“肠透析（gut dialysis）”。该法适用于茶碱、苯妥英钠、水杨酸类、卡马西平或苯巴比妥中毒患者。活性炭不能吸附酒精、甲醇、硼酸、氰化物、锂、铁、铅、马拉硫磷、烃类和腐蚀性物质（如强酸和强碱）。

（4）导泻：导泻能减少肠道毒物停留和吸收，消除活性炭便秘作用，但未能降低病死率。导泻药有枸橼酸镁、硫酸镁、硫酸钠或山梨醇。10%枸橼酸镁或硫酸镁150～250ml，口服或经胃管注入。昏迷或肾衰竭者不宜用含镁泻药。山梨醇（1g/kg）较盐类导泻药效果好，与活性炭同用能改变活性炭口感。OPI中毒患者大剂量阿托品能对抗导泻药作用。

（5）全肠道灌洗：是快速有效肠道毒物去污染法，能在4～6小时内清空肠道。用高分子聚乙二醇（polyethylene glycol）等渗电解质溶液（PEG-ELS）灌洗，灌注速度每小时2L能加速肠道毒物排出。此法用于严重、中毒6小时以上、吸收缓慢、活性炭不易吸附或含金属（锂、钾等）毒物

Notes

中毒者。

3. 促进吸收毒物排出

（1）强化利尿(forced diuresis)：用于以原形从肾脏排出的毒物中毒。方法为：①快速大量静脉补液和利尿：根据血电解质和渗透压情况补充液体。无心力衰竭和肺水肿、脑水肿时，每小时静脉补液500～1000ml，呋塞米20～80mg；②碱化尿液：弱酸性化合物(如水杨酸、苯巴比妥等)中毒时静脉输注碳酸氢钠，尿液pH 8.0能加速排毒；③酸化尿液：弱碱性毒物(苯丙胺、士的宁、苯环己哌啶)中毒时，静脉输注维生素C或氯化铵使尿液pH <5.0。急性肾衰竭者禁用。

（2）血液净化(blood purification)：是治疗急性中毒有效疗法。包括血液透析(hemodialysis，HD)、腹膜透析(peritoneal dialysis，PD)、血液滤过(hemofiltration，HF)、血液灌流(hemoperfusion，HP)或血浆置换疗法(plasma exchange therapy，PE)等。

1）血液透析和腹膜透析：用于分子量小(<500道尔顿)、水溶性强、血浆蛋白结合率低、半衰期长、中毒严重或伴急性肾衰竭时、昏迷时间长、常规治疗无效者。HD用于氯酸盐、重铬酸盐等中毒致急性肾衰竭时；PD用于苯巴比妥、水杨酸类、甲醇、乙二醇、茶碱和锂等中毒患者。中毒12小时内透析效果较好。脂溶性强的毒物(如短效巴比妥类、格鲁米特和OPI)疗效不好。

2）血液灌流：其指征与透析法相同，尚可用于脂溶性或血浆蛋白结合率高的毒物中毒。如镇静催眠药、解热镇痛药、OPI中毒者用活性炭罐进行HP；洋地黄、镇静药(如格鲁米特、甲喹酮)、水杨酸类解热镇痛药和对乙酰氨基酚中毒者用大孔树脂罐进行HP。HP可引起血小板、白细胞、凝血因子、二价阳离子等减少和低血糖，应予监测和补充。HP不能纠正电解质和酸碱平衡失常。

3）血液透析/血液灌流：用于不明毒物或药物中毒者治疗。HD/HP联合应用明显提高毒物或药物清除率，尚能消除HP的寒战症状。

4）血浆置换：用于小、中、大分子或与蛋白结合的毒物中毒。缺点是只能清除血管内的毒物，而且废弃的血浆量大。

4. 解毒药 相关毒物解毒药见表9-1-3。未明确诊断或中毒超过限定时间者，不宜应用。

表9-1-3 解毒药

毒 物	解毒药
有机磷杀虫药	解磷定、阿托品
苯二氮䓬类	氟马西尼
β受体阻断药	高血糖素
钙通道阻滞药	钙
抗胆碱药	毒扁豆碱
镇痛药	纳洛酮
对乙酰氨基酚	乙酰半胱氨酸
异烟肼	维生素B_6
甲醇、乙二醇	乙醇、叶酸或4-甲基吡唑
硫化氢	亚硝酸钠
氰化物	亚硝酸钠、亚硝酸异戊酯或硫代硫酸钠
重金属	螯合剂
亚硝酸盐	亚甲蓝

Notes

5. 复苏

(1) 呼吸支持：呼吸衰竭者，保证气道通畅，经鼻导管或面罩给氧(5～10L/min)，据情行气管内插管和呼吸机治疗。毒物排出前不宜应用呼吸兴奋药(如尼可刹米或多沙普仑)，易诱发惊厥或心律失常。

(2) 循环支持：循环衰竭者，静脉输注晶体液、血浆或其代用品。无效时，加用多巴胺或多巴酚丁胺。

(3) 昏迷和惊厥治疗

1) 昏迷：低血糖昏迷者静注葡萄糖；地西泮中毒昏迷者静注氟马西尼(flumazenil)；急性乙醇中毒昏迷者静注纳洛酮(naloxone)；昏迷伴颅内压增高者静脉输注地塞米松和甘露醇。

2) 惊厥：静注地西泮 5～10mg(或 0.1～0.2mg/kg)。无效时，苯妥英钠 15～18mg/kg (50mg/min)静脉输注，或苯巴比妥 100～200mg 肌注或静注。

6. 重症监护支持治疗　大多数毒物中毒无特效解毒药，多采用重症监护支持对症治疗。注意患者保暖，保证热量供应，维持循环容量，纠正电解质和酸碱平衡失常，严密监测生命体征。有感染或心力衰竭、肾衰竭时采取相应措施。

第二节　有机磷杀虫药中毒

要点：

1. OPI 主要抑制 ChE 活性，使体内 ACh 蓄积产生中毒症状。

2. OPI 中毒后 M 样症状主要由副交感神经末梢兴奋引起平滑肌痉挛、外分泌腺分泌增强所致；N 样症状是因横纹肌-肌肉接头处 ACh 蓄积所致；中枢神经系统症状为中枢神经 ACh 蓄积所致。

3. 轻度 OPI 中毒者表现 M 样症状，中度表现 M 和 N 样症状，重度同时出现 M、N 样和中枢神经系统症状。

4. 血液 ChE 活性测定是诊断 OPI 中毒的特异性指标，能提示中毒程度、观察疗效和判断预后。

5. OPI 中毒恢复后，应注意防治中间综合征和迟发性多神经病两种并发症。

6. OPI 中毒治疗原则为紧急复苏、清除毒物、应用解毒药和支持对症治疗。

7. 解毒药应用原则是在清除毒物过程中同时给予解毒药，早期、足量、联合和重复应用。

8. OPI 中毒解毒药包括 ChE 复能药、胆碱受体阻断药。

农业杀虫药(farm insecticides)主要用于杀灭害虫，对人畜也有毒性和致死作用。20 世纪 60 年代世界各地普遍生产使用 OPI。70 年代后生产出氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和杀虫脒等杀虫药。由于杀虫药缺乏严格保管制度，用杀虫药自杀者约占全球所有自杀者的三分之一。发展中国家每年杀虫药急性中毒患者约有 290 万，死亡约 22 万。约 60% 农村自杀者是杀虫药中毒。有机磷杀虫药中毒(organophosphorus insecticides poisoning)是指 OPI 进入体内后抑制胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)活性，出现毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统中毒症状和体征，严重者常因呼吸衰竭而死亡。每年亚太地区死于 OPI 中毒者约有 20 万，病死率 10%～20%。我国每年约有 10 万以上杀虫药中毒患者，OPI 中毒占 80% 以上。

OPI 大都为油状或结晶状，呈淡黄或棕色，稍有挥发性，有蒜味。除美曲膦酯外，一般难溶于水和多种有机溶剂，在碱性溶液中分解失效。常用剂型有乳剂、油剂和粉剂等。OPI 毒性与其结

Notes

构有关。按大鼠急性经口半数致死量(half lethal dose,LD_{50})将 OPI 分为以下四类:

(一)剧毒类

LD_{50}<10mg/kg,如甲拌磷(thimet,3911)、内吸磷(demeton,1059)和对硫磷(parathion,1605)、速灭磷(mevinphos)和特普(tetraethylpyrophosphate,TEPP)等。

(二)高毒类

LD_{50}10~100mg/kg,如甲基对硫磷(methylparathion)、甲胺磷(methamidophos)、氧乐果(omethoate)、敌敌畏(dichlorvos;2,2-二氯乙烯基二甲基磷酸酯,2,2-Dichlorovinyl dimethyl phosphate,DDVP)、磷胺(phosphamidon)、久效磷(monocrotophos)、水胺硫磷(isocarbophos),杀扑磷(methidathion)和亚砜磷(methyloxydemeton)等。

(三)中毒类

LD_{50}100~1000mg/kg,如乐果(dimethoate,rogor)、倍硫磷(fenthion)、除线磷(dichlofenthion)、碘依可酯(1240)、美曲膦酯(metrifonate)、乙酰甲胺磷(acephate)、敌匹硫磷(dimpylate)、二嗪农(diazinon)和亚胺硫磷(phosmet)等。

(四)低毒类

LD_{50}1000~5000mg/kg,如马拉硫磷(malathion,4049)、肟硫磷(锌硫磷,phoxim)、甲基乙酯磷(methylacetophos)、碘硫磷(iodofenphos)、溴硫磷(bromophos)等。

【病因和发病机制】

(一)病因

OPI 经口服、吸入和皮肤进入体内中毒。职业中毒见于生产、包装、保管、运输或使用过程中防护不当引起;生活中毒常因水源、食物和蔬菜污染,灭蚤灭虱时皮肤接触或误服、自杀引起。

(二)发病机制

1. 毒物代谢 OPI 吸收后迅速分布于全身器官,肝脏组织含量最高,肾、肺和脾脏组织次之,肌肉和脑组织含量最少,也可通过母体胎盘屏障进入胎体。OPI 经肝细胞微粒体氧化酶系统进行氧化和水解,也可经脱胺、脱烷基、还原和侧链结构等变化代谢。有的 OPI 氧化代谢产物毒性增强,例如对硫磷氧化成对氧磷后抑制 ChE 作用较前者强 300 倍;内吸磷氧化成亚砜后抑制 ChE 作用增强 5 倍。OPI 水解后毒性降低,代谢物经尿液排出,小量经肺脏代谢,体内无蓄积。

2. 中毒机制 体内 ChE 分真性 ChE(true cholinesterase,又称乙酰 ChE)和假性 ChE(pesudocholinesterase,又称血清或丁酰 ChE)。前者主要存在于脑灰质、红细胞、交感神经节和运动终板中,对乙酰胆碱(acetylcholine,ACh)水解作用强,特异性高;后者存在于神经胶质细胞、血浆、肝、肾、肠黏膜下层和一些腺体中,能水解丁酰胆碱等,对 ACh 特异性低。OPI 入血后与 ChE 酯解部位丝氨酸羟基结合,形成难以水解的磷酰化 ChE(organophosphate-cholinesterase),丧失分解 Ach 的功能,体内 ACh 大量蓄积产生中毒症状。磷酰化 ChE 转归有三种:自活化、老化和重活化。OPI 和 ChE 结合 24~48 小时后呈不可逆状态,称"ChE 老化",ChE 复能药无效。OPI 抑制 ChE 后,神经末梢 ChE 功能 48 小时后部分恢复。红细胞 ChE 抑制后不能恢复,新生红细胞 ChE 才有活力。假性 ChE 抑制后恢复较快。OPI 可直接作用 ACh 受体出现症状。

【临床表现】

(一)急性中毒

临床表现与 OPI 种类、毒物量及中毒途径和胃肠功能状态有关。口服中毒者 10 分钟至 2 小时内发病;吸入者 30 分钟发病;经皮肤吸收者 2~6 小时发病。倍硫磷、除线磷和对硫磷等脂溶性杀虫药症状出现较晚。对硫磷经肝脏代谢成毒性更强的对氧磷,中毒后起病较慢,中毒症状持续时间延长。

1. 毒蕈碱(muscarine,M)样症状 副交感神经末梢兴奋引起平滑肌痉挛、外分泌腺分泌增强。中毒后症状出现最早,表现多汗、流涎、口吐白沫;恶心、呕吐、腹痛、腹泻、二便失禁;流泪、

Notes

流涕、视物模糊、瞳孔缩小；心率减慢；咳嗽、气急、呼吸道分泌物增多，两肺干、湿性啰音或肺水肿。有时 Oddi 括约肌痉挛促发急性胰腺炎。

2. 烟碱(nicotine,N)样症状　面、眼、舌、四肢或全身肌纤维颤动或强直性痉挛，呼吸肌瘫痪致呼吸衰竭。心率增快、血压升高或降低。

3. 中枢神经系统　头晕、头痛、烦躁不安、谵妄、共济失调、惊厥或昏迷。

4. 心肌损害　急性有机磷中毒患者可出现心律失常、ST-T 改变。

急性中毒分为轻、中和重度(表 9-1-4)。

表 9-1-4　急性中毒分类

	轻　度	中　度	重　度
症状	头晕、头痛、疲乏、无力、视物模糊、胸闷、恶心、呕吐、多汗、瞳孔可缩小	神清或模糊、肌束纤颤、瞳孔缩小、流涎、腹痛、腹泻、呼吸困难	惊厥、昏迷、肺水肿、呼吸衰竭
ChE 活性	50% ~70%	30% ~50%	<30%

(二) 中间综合征(intermediate syndrome)

首先由印度和斯里兰卡报道。多发生在重度甲胺磷、敌敌畏、乐果、久效磷中毒及复能药用量不足患者。5% ~10% 患者在恢复后 24 ~96 小时发病，突然出现屈颈肌、四肢近端肌无力和第Ⅲ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ对脑神经支配的肌肉无力，眼睑下垂、眼外展障碍、面瘫、呼吸肌麻痹和呼吸衰竭。尽早给予足量解毒药和支持治疗可防止发生。

(三) 迟发性多神经病(delayed polyneuropathy)

重度和中度急性 OPI 中毒患者症状消失 2 ~3 周发病，发生率近 5%。主因 OPI 抑制神经靶酯酶(neuropathy target esterase 或 neurotoxic target esterase)、破坏能量代谢过程和损害轴索结构引起脱髓鞘，而非 ChE 受抑制。此病变为沃勒变性(Wallerian degeneration)，也称继发变性或继发性长神经脱髓鞘(demyelination)。表现运动功能障碍(motor dysfunction)和/或感觉功能障碍(sensory dysfunction)，下肢肌肉弛缓性瘫痪(flaccid paralysis)和四肢肌肉萎缩，也可出现迟发双侧再发性喉神经瘫痪(delayed bilatered recurrent laryngeal nerve paralysis)。血 ChE 活性正常；神经-肌电图检查提示神经源性损害。典型者分为三期：

1. 进展期　双下肢及足部烧灼、紧束、疼痛或麻木感，腓肠肌萎缩和足下垂。约 1 周后，双上肢呈手套样感觉障碍和本体感觉丧失，下肢深部腱反射消失，重者发生弛缓性瘫痪。

2. 稳定期　感觉障碍 3 ~12 个月逐渐恢复，常遗留有轻瘫。

3. 缓解期　中毒后 6 ~18 个月运动功能部分或完全恢复，上肢运动功能恢复先于下肢。此期可出现惊厥和运动功能障碍。

【实验室和其他辅助检查】

1. 血胆碱酯酶活性测定　是诊断 OPI 中毒的特异性指标，能帮助判断中毒程度、疗效及预后。

2. 有机磷化合物鉴定　从血液、呕吐物、洗胃液、呼出气中检测出有机磷成分可确定诊断。

3. 尿中有机磷杀虫药代谢物测定　对硫磷和甲基对硫磷在体内氧化分解为对硝基酚，美曲膦酯代谢为三氯乙醇。尿液检出对硝基酚或三氯乙醇有助于诊断。

4. 其他检查　胸部 X 线可显示肺水肿影像。心电图可见室性心律失常、尖端扭转型室性心动过速、心脏阻滞和 QT 间期延长。血心肌酶和肌钙蛋白(cTnI)可升高。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

根据毒物暴露史、呼出气味和瞳孔改变不难诊断。血 ChE 活力降低、体液中检测出有机磷

成分及其代谢产物、阿托品治疗 M 样症状缓解能证实诊断。

（二）鉴别诊断

应与中暑、脑炎或毒蕈碱、河豚毒素（tetrodotoxin）、拟除虫菊酯类及甲脒类中毒等鉴别。

（三）诊断分级

1. **轻度中毒** 仅以 M 样症状为主。

2. **中度中毒** M 样症状加重，出现 N 样症状。

3. **重度中毒** 同时出现 M、N 样和中枢神经系统症状。

【治疗】

（一）紧急复苏

呼吸抑制者气管内插管、清除气道内分泌物、保持气道通畅和机械辅助通气；肺水肿者，静注阿托品，不能应用氨茶碱和吗啡；心搏、呼吸停止时，行 CPR。

（二）清除毒物

脱离现场，脱去污染衣服。用肥皂水（美曲膦酯中毒禁用）清洗污染皮肤和头发，终止毒物吸收。口服 1 小时内者用清水、2% 碳酸氢钠（禁用于美曲膦酯中毒）或 1∶5000 高锰酸钾溶液（对硫磷中毒禁用）反复洗胃，直至胃液清亮为止。

（三）解毒药

1. **用药原则** 清除毒物过程中应同时给予解毒药。早期、足量、联合和重复应用才能取得较好疗效和减少并发症。

2. **胆碱酯酶复能药（cholinesterase reactivator）** 肟类化合物能使被抑制的 ChE 恢复功能。ChE 复能药能对抗外周 N 胆碱受体活性，解除烟碱样毒性作用，对 M 样症状和中枢性呼吸抑制无明显作用。ChE 复能药对甲拌磷、内吸磷、对硫磷、甲胺磷、碘依可酯和锌硫磷等中毒疗效好，对敌敌畏、美曲膦酯中毒疗效差，对乐果和马拉硫磷中毒疗效不明显。因乐果乳剂含有苯，乐果中毒应同时注意苯中毒。中毒 24～48 小时者，有机磷-ChE 复合物老化，ChE 复能药无效。对 ChE 复能药疗效不佳者，加用胆碱受体阻断药（cholinoceptor blocking drugs）（表 9-1-5）。

表 9-1-5 解毒药用量

药　名	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
ChE 复能药			
氯解磷定(g)	0.5～0.75	0.75～1.5	1.5～2.0
碘解磷定(g)	0.4	0.8～1.2	1.0～1.6
双复磷(g)	0.125～0.25	0.5	0.5～0.75
胆碱受体阻断药			
阿托品(mg)	2～4	5～10	10～20

（1）氯解磷定（pyraloxime methylchloride，PAM-Cl）：为首选药。其作用强，水溶性大，毒性小，可静脉或肌肉注射。

轻度患者无需重复给药；中度患者首次量给药要足，重复 1～2 次；重度患者首次给药 30～60 分钟后据情重复给药。乐果严重中毒、昏迷时间长、ChE 复能药疗效差及血 ChE 活性低者，维持剂量要大，时间 5～7 天。肌颤消失、血液 ChE 活性恢复 50%～60% 以上停药。

（2）碘解磷定（pralidoxime methoiodide，PAM-I，解磷定）：复能作用较差，水溶性小，毒性小，能静脉注射，为次选药。该药对内吸磷、马拉硫磷和对硫磷中毒疗效较好，对美曲膦酯和敌敌畏中毒疗效差，对乐果中毒无效。

Notes

（3）双复磷（obidoxime，DMO_4）：重活化作用强，水溶性大，毒性较大，肌肉或静脉注射。双

复磷对敌敌畏及美曲膦酯中毒疗效较碘解磷定好。

注意 ChE 复能药不良反应，用量过大能引起癫痫样发作和抑制 ChE 活性。碘解磷定剂量较大或速度过快时可致暂时性呼吸抑制。

3. **胆碱受体阻断药** OPI 中毒时，积聚的 ACh 首先兴奋中枢 N 受体，使 N 受体迅速发生脱敏反应，脱敏的 N 受体还能改变 M 受体构型，使 M 受体对 ACh 更加敏感，对 M 受体阻断药（如阿托品）疗效降低。外周性与中枢性抗胆碱能药合用有协同作用。

（1）M 胆碱受体阻断药：又称外周性抗胆碱能药。代表药阿托品和山莨菪碱主要作用于外周 M 受体，对 N 受体无明显作用。根据病情，阿托品每 10～30 分钟或 1～2 小时给药一次，直到患者 M 样症状消失或“阿托品化（atropinization）”，出现口干、皮肤干燥、心率增快（90～100 次/分）和肺湿啰音消失。此时，减少阿托品剂量或停用。出现瞳孔明显扩大、神志模糊、烦躁不安、抽搐、昏迷和尿潴留为阿托品中毒（atropine poisoning）。

（2）N 胆碱受体阻断药：又称中枢性抗胆碱能药。代表药有东莨菪碱、苯那辛、苯扎托品（苄托品）或丙环定等。对中枢 M 受体和 N 受体作用强，对外周 M 受体作用弱。盐酸戊乙奎醚（penehyclidine，长托宁）对外周 M 受体和中枢 M、N 受体均有作用，但选择性作用于 M_1、M_3受体亚型，对 M_2受体作用极弱，对心率无明显影响。较阿托品作用强，有效剂量小，作用时间（半衰期约 6～8 小时）长，不良反应少。首次用药需与氯解磷定合用。

轻度中毒单用 ChE 复能药。中或重度中毒者，联合用 ChE 复能药与胆碱受体阻断药时应减少胆碱受体阻断药用量。重度中毒者经治疗恢复后，至少观察 3～7 天。

4. **地西泮** 地西泮（diazepam）是治疗 OPI 中毒的有效抗惊厥药，能预防惊厥引起的中枢神经迟发损害。出现惊厥时，静注地西泮，与阿托品合用能明显降低病死率。

（四）对症治疗

重度 OPI 中毒患者常伴有多种并发症，如酸中毒、低钾血症、严重心律失常、脑水肿、中间型综合征和迟发性多神经病等。特别是合并严重呼吸和循环衰竭者，处理不及时，解毒药尚未发挥作用患者即已死亡。

【预防】 严格执行 OPI 管理制度，加强安全生产、运输和保管，进行安全常识教育和采取劳动保护措施，普及 OPI 急性中毒防治知识。对于慢性接触者，定期体检和测定全血 ChE 活力。

第三节 急性百草枯中毒

要点：

1. 百草枯为吡啶杂环化合物，是常用的农业除草剂，对人畜毒性很强，中毒病死率高达 90%～100%。

2. 百草枯中毒后在细胞内形成大量活性氧自由基及过氧化氢，引起组织细胞膜脂质过氧化可能是产生中毒作用的基础。

3. 百草枯中毒无特效解毒药，尽早采取综合治疗措施。

百草枯（paraquat）又名克芜踪（gramoxone），属联吡啶杂环化合物，有二氯化物和二硫酸甲酯盐两种，白色结晶，易溶于水，稍溶于乙醇和丙酮，在酸或中性溶液中稳定，碱性溶液中易水解。百草枯于 1882 年合成，最初用作氧化还原指示剂，1962 年用作农业除草剂，对人畜毒性很强。急性百草枯中毒（acute poison of paraquat）是指百草枯入体后出现以急性肺损伤、进行性弥散性肺纤维化和呼吸衰竭为突出表现的多器官损害，患者最终多死于呼吸衰竭。其病死率

Notes

高达90%～100%。

【病因和发病机制】 常为口服自杀或误服中毒，成年人口服致死量20%的溶液5～15ml(20～40mg/kg)，经皮肤、呼吸道或静脉注射都可造成急性中毒，但较罕见。

百草枯口服吸收后迅速分布到全身组织器官，0.5～4小时血浆毒物浓度达高峰，肺组织含量为血液的十倍或数十倍。进入体内的毒物很少降解，24小时经肾脏排出50%～70%，约30%随粪排出，少量经乳汁排出。动物实验发现，静注百草枯6小时肾排出80%～90%，24小时近乎完全排出。目前中毒机制尚未完全清楚。通常认为百草枯是电子受体，进入体内后，可能作用于细胞内氧化还原反应，在细胞内形成大量活性氧自由基及过氧化物离子，引起组织细胞膜脂质过氧化，导致多器官(如肺、肝、肾、心肌、胃肠道和脑等)系统损害。由于肺泡细胞对百草枯的主动摄取和蓄积特性，使生成的过氧化物离子损伤Ⅰ型和Ⅱ型肺泡上皮细胞，引起肺泡细胞肿胀、变性和坏死，抑制肺表面活性物质产生。因此，肺损害最严重，有人称为百草枯肺(paraquet lung)。百草枯对皮肤黏膜也有刺激和腐蚀作用。

【病理】 肺的基本病变为增殖性细支气管炎和肺泡炎。患者存活期长短与组织病理学变化有关。1周内死亡者，肺脏重量增加，肺水肿、透明膜形成、充血、出血；生存1周以上者，肺间质细胞增生和间质增厚、肺纤维化。此外，尚见肾小管、肝中央小叶细胞坏死、心肌炎性变及肾上腺皮质坏死等。

【临床表现】 临床表现取决于毒物摄入量、途径、速度和发病前身体健康状况。

（一）局部损害

皮肤污染者迟发出现红斑、水疱、溃疡和坏死等。口服者出现口腔和食管黏膜灼伤、溃烂。眼污染者常发生结膜或角膜灼伤。吸入者可出现鼻出血。

（二）系统损害

1. 呼吸系统 肺是主要受损器官，呼吸系统症状呈进行性恶化，表现咳嗽、咳痰、咯血、急性呼吸窘迫和肺水肿。出现肺部损害者，预后不良，多于2～3周死于弥散性肺纤维化所致的呼吸衰竭。

2. 消化系统 口服中毒后出现胸骨后烧灼感，恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胃肠道出血和肠麻痹。1～3天出现肝损伤和急性肝坏死。

3. 其他 可有心悸、胸闷、气短；血尿、蛋白尿或急性肾衰竭；头晕、头痛、抽搐、昏迷；发生MODS时于数天内死亡。

【实验室及其他辅助检查】

1. 毒物测定 对可疑百草枯中毒者，应进行胃液或血液百草枯浓度定量测定；服毒6小时后，可行尿液百草枯测定。血百草枯浓度≥30mg/L，预后不良。

2. 其他实验室检查 外周血白细胞计数增多、肝肾功能损害。血气分析见低氧血，呼吸性碱中毒、呼吸性酸中毒。

3. 影像学检查 肺部X线或CT检查可协助诊断。早期呈下肺野散在细斑点状阴影，可迅速发展呈肺水肿样改变。

4. 心电图 心肌缺血性损伤、坏死。

【诊断】 根据暴露史和以肺损害为突出表现的多器官系统功能障碍可考虑诊断，结合毒物测定确定诊断。

【治疗】 百草枯中毒无特效解毒药。

（一）减少毒物吸收

1. 催吐和洗胃 口服者立即刺激咽喉部催吐，洗胃液首选清水，也可用碱性液体(如肥皂水或1%～2%碳酸氢钠)充分洗胃。百草枯有腐蚀性，洗胃时要慎重；服毒1小时内用白陶土或活性炭吸附。通常，洗胃后立即经胃管注入15%的白陶土溶液(成人1000ml，儿童15ml/kg)或

活性炭 50～100g(儿童 2g/kg)。

2. 清除毒物污染　脱去毒物污染衣物,肥皂水清洗污染皮肤;服毒者用复方硼砂漱口液或氯已定(洗必泰)漱口;眼污染用 2%～4% 碳酸氢钠溶液冲洗 15 分钟,后用生理盐水冲洗。

3. 导泻　番泻叶(10～15g 加 200ml 开水浸泡后凉服)或硫酸镁、甘露醇、大黄等导泻。

（二）促进毒物排出

积极静脉补液,维持循环容量,应用呋塞米利尿促使毒物排泄。血液灌流对百草枯清除率是血液透析的 5～7 倍,尽早进行血液灌流能有效降低病死率。

（三）对症支持治疗

1. 器官功能支持　监测重要器官功能。上消化道出血应用质子泵抑制药;肾衰竭时行血液透析;呼吸衰竭时呼吸机通气支持。肺纤维化致呼吸衰竭者行肺移植。

2. 吸氧问题　吸入高浓度氧会加速氧自由基形成,增强百草枯毒性。对急性百草枯中毒者避免常规给氧,当 PaO_2<40mmHg 或 ARDS 时,可吸入 21% 以上浓度氧气,维持 PaO_2≥70mmHg。

3. 药物　①抗自由基药:如过氧化物岐化酶(superoxidedismutase,SOD)、百草枯单克隆抗体、大剂量维生素 C 和 E 等;②免疫抑制药:早期大剂量应用糖皮质激素、环磷酰胺或硫唑嘌呤减轻症状,但不能改善病理损害;③普萘洛尔:30mg/d,能促使与肺组织结合毒物释放;④左旋多巴:小剂量左旋多巴竞争性抑制百草枯通过血脑屏障。⑤蛋白酶抑制剂乌司他丁:抑制过度炎症反应、保护细胞膜。

（四）中药治疗

中药治疗百草枯中毒有一定价值,值得研究。当归、川芎提取物能增加 NO 合成,降低肺动脉压,减轻肺组织损伤。贯叶连翘提取物减轻脂质过氧化作用减轻组织损伤。中药注射液血必净通过抗氧化、调理炎症反应,减轻器官损伤。

【预防】　百草枯中毒无特效治疗,积极预防甚为重要。严格执行百草枯使用管理规定,严禁个人私存百草枯,百草枯应集中管理使用;使用百草枯前应进行安全防护教育,不宜逆风向喷洒和暴露皮肤,需穿长衣长裤,戴防护眼镜;在盛装百草枯药液器皿上应有警告标志,以防误服。

第四节　镇静催眠药中毒

要点:

1. 镇静催眠药包括苯二氮䓬类(BZD)、巴比妥类和非巴比妥非苯二氮䓬类(NBNB)。
2. 长期应用镇静催眠药突然停药或减量可引起戒断综合征。
3. 一次大量吞服镇静催眠药可引起急性中毒,血或尿液毒物定性测定有助诊断,但是尿或分泌物中药物浓度与病情严重程度和预后无关。
4. 镇静催眠药中毒患者常死于呼吸或循环衰竭。
5. BZD 中毒症状较轻,出现深昏迷、严重低血压和呼吸抑制时应除外酒精、阿片类或三环抗抑郁药等中毒。
6. 氟马西尼为 BZD 受体相对特异的竞争性拮抗药,数分钟内即能逆转 BZD 中毒昏迷,可作为 BZD 中毒昏迷治疗和鉴别用药。

镇静催眠药(sedatives-hypnotics)为中枢神经系统抑制药,具有镇静、消除躁动情绪和促进生理睡眠作用,剂量过大可麻醉全身,包括延髓。镇静催眠药包括苯二氮䓬类(benzodiazepines, BZD)、巴比妥类(barbiturates)和非巴比妥非苯二氮䓬(nonbenzodiazepines and nonbarbiturates,

Notes

NBNB)。一次大量吞服可引起急性镇静催眠药中毒(acute sedatives-hypnotics poisoning)。长期滥用可产生耐药性和依赖性,致慢性镇静催眠药中毒(chronic sedatives-hypnotics poisoning)。长期用药者突然停用或减量可引起戒断综合征(withdrawal syndrome)。我国镇静催眠药中毒以BZD常见。国外药物中毒BZD类居首位,高达63%,但病死率较低。巴比妥类中毒相对少见,但病死率较高。

（一）病因

镇静催眠药中毒见于药物过量或自杀。

1. 巴比妥类 20世纪初期为主要镇静催眠药,渐被BZD替代。

(1) 超短效类:常用于麻醉诱导,静脉注射约10秒起效,包括甲己炔巴比妥、硫戊巴比妥和硫喷妥钠;

(2) 短效类:口服10～15分钟起效,作用3～4小时。有司可巴比妥、戊巴比妥和他布比妥;

(3) 中效类:口服45～60分钟起效,持续6～8小时。有异戊巴比妥、布他比妥、阿普比妥和仲丁比妥;

(4) 长效类:口服1小时起效,持续10～12小时。如巴比妥、苯巴比妥、甲苯巴比妥和扑痫酮。巴比妥类随剂量增加,渐出现镇静催眠、抗惊厥和麻醉作用。

2. 苯二氮䓬类 1960年始用于临床,治疗焦虑、抑郁、失眠、惊厥、酒精戒断或用作麻醉辅助药。呼吸抑制作用小,长期应用耐受性和成瘾性轻。

(1) 短效类:$t_{1/2}$<6小时,如咪达唑仑(midazolam)、三唑仑(triazolum)和溴替唑仑(brotizolam);

(2) 中效类:$t_{1/2}$6～30小时,包括阿普唑仑(alprazolam,anax)、劳拉西泮、奥沙西泮(oxazepam)、替马西泮(temazepam)、溴西泮、氟硝西泮(氟硝基安定)和艾司唑仑;

(3) 长效类:$t_{1/2}$>30h,包括氯氮䓬(chlordiazepoxide)、氯硝西泮、地西泮(diazepam)、氟西泮(flurazepam)、夸西泮、氯巴占、哈拉西泮和普拉西泮。

3. 非巴比妥非苯二氮䓬类 是20世纪50～60年代常用镇静催眠药,随后发现毒性反应大,后渐被BZD取代。包括水合氯醛(chloral hydrate)、格鲁米特(glutethimide)、甲丙氨酯(meprobamate,眠尔通)、甲喹酮(methaqualone)、乙氯维诺(ethchlorvynol)和甲乙哌酮(methyprylon)等。

（二）发病机制

1. 药物代谢 镇静催眠药为脂溶性,易在消化道吸收。脂溶性强者易通过血脑屏障,起效快,药效短。多数镇静催眠药及其代谢物能通过胎盘屏障,也可经乳汁排泄。

(1) 巴比妥类:分布容积大,脑、肝、肾和脂肪组织中浓度较高,作用时间与药物吸收、体内分布和再分布有关,口服清除半衰期在24小时以上。短效和中效类脂溶性强,易通过血脑屏障,起效快,作用时间短。脂溶性高者主要在肝脏微粒体酶代谢失活,与葡萄糖醛酸结合后经肾脏排出;脂溶性低者主要经肾脏排出,经肾小管再吸收后排泄慢,作用时间长。中短效类血药浓度>30mg/L和长效类血药浓度80～100mg/L时出现毒性作用。甲苯巴比妥和美沙比妥进入体内后分别代谢为活性苯巴比妥和巴比妥。扑痫酮结构类似苯巴比妥,25%代谢成苯巴比妥,75%代谢成苯乙基丙二酰胺。

(2) 苯二氮䓬类:口服吸收快,约1小时达血药峰浓度,平均3小时达作用高峰。三唑仑吸收最快,奥沙西泮和氯氮䓬吸收较慢。此类药血浆蛋白结合率(85%～99%)高,分布容积变化大(如氯氮䓬分布容积为0.26～0.58L/kg,地西泮0.95～2L/kg)。脂溶性高者迅速分布于血液和中枢神经系统,蓄积于脂肪组织,作用时间短,抑制中枢神经系统作用低。在肝脏微粒体氧化系统经羟化、去甲基和葡萄糖醛酸结合失活,肾脏排泄。BZD连续应用可引起药物依赖,与其他

镇静催眠药合用有协同作用。

(3) 非巴比妥非苯二氮䓬类：大多经肝细胞微粒体氧化酶系统代谢。水合氯醛经肝脏乙醇脱氢酶降解成三氯乙醇，再氧化成三氯醋酸；乙氯维诺脂溶性高，主要分布于脂肪和脑组织，90%在肝脏代谢，其余由肾脏排出；格鲁米特脂溶性高，能迅速进入脑组织；甲丙氨酯口服吸收完全，约10%～15%以原形由尿排出，50%～60%在体内转变为羟基甲基衍生物随尿液排泄，15%～20%与血浆蛋白结合，能透过胎盘，乳汁浓度为血浆的2～4倍，在肝脏转化成无活性代谢物；甲喹酮脂溶性低，呈碱性，分布容积大，70%～90%与血浆蛋白结合，代谢物由尿排出，小部分由胆道和粪排出。

2. 中毒机制　镇静催眠药主要通过刺激γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid，GABA)产生中枢抑制作用。

(1) 巴比妥类：对脑皮质、延髓呼吸和血管运动中枢有明显抑制作用。血巴比妥类浓度升高直接开放氯离子通道，出现拟GABA作用。大剂量巴比妥类尚可抑制自主神经节冲动传递和神经效应器及骨骼肌神经肌肉连接处对乙酰胆碱的反应。巴比妥类中毒程度与剂量相关。短效类中毒致死量(lethal dose)3g或血清浓度超过3.5mg/dL；长效类中毒致死量为5～10g或血清浓度超过8mg/dL。摄入常用量10倍以上可抑制呼吸致死。

(2) 苯二氮䓬类：中枢神经系统BZD受体有三个亚型：ω_1主要分布于感觉运动区(有镇静催眠作用)，ω_2边缘系统(有抗焦虑和抗惊厥作用)，ω_3作用尚不清楚。BZD与其特异性受体结合发挥作用，易化GABA与其相应受体结合，导致氯离子通道开放，促进氯离子内流和细胞膜超极化，增强中枢神经抑制性递质GABA作用。阿普唑仑较其他BZD毒性大。

(3) 非巴比妥非苯二氮䓬类：对中枢神经系统作用与巴比妥类相似。水合氯醛中毒易引起心律失常、肝肾损害，致死量约10g；格鲁米特血清浓度超过3mg/dL出现周期性意识障碍及瞳孔散大；成年人顿服甲丙氨酯20～40g致严重中毒，血清浓度6～20mg/dL出现低血压、昏迷，超过20mg/dL可致死；甲喹酮中毒(methaqualone poisoning)时血清浓度超过8mg/L出现肌张力增强、腱反射亢进、抽搐和呼吸抑制致死；乙氯维诺摄入超过100mg/kg或血清浓度超过10mg/dL需行炭血灌流(charcoal hemoperfusion)；甲乙哌酮血清浓度超过3mg/dL致严重中毒，6mg/dL以上致死。

【临床表现】

(一) 急性中毒

1. 巴比妥类中毒

(1) 轻或中度中毒：注意力、记忆力和判断力减退，欣快感、情绪不稳、言语不清、辨距障碍、眼球震颤、共济失调和嗜睡。

(2) 重度中毒：昏迷、瞳孔缩小或正常，脑干、角膜、眼心及眼前庭反射(oculovestibular reflex)对称性减低或消失，去皮层强直(decorticate rigidity)，继而肌肉弛缓和腱反射消失、肠梗阻，常死于呼吸或循环衰竭。

2. 苯二氮䓬类中毒　常见嗜睡、头晕、言语含糊不清、意识模糊、共济失调，罕见深昏迷和呼吸抑制，否则应考虑其他镇静催眠药中毒。

3. 非巴比妥非苯二氮䓬类中毒

(1) 水合氯醛：顿服10g以上可引起严重中毒。轻、中度出现嗜睡和共济失调；重度出现昏迷和呼吸、循环、肝、肾衰竭。

(2) 格鲁米特：轻、中度中毒表现动作失调和嗜睡；重度者昏迷持续36～100小时，呼吸抑制、低血压、休克和抗胆碱能综合征。

(3) 甲丙氨酯：轻度中毒不易与其他镇静催眠药中毒鉴别。重度者出现昏迷、癫痫发作、低血压、心律不齐和呼吸抑制等。甲丙氨酯耐受者，血药浓度不能完全反映临床状态。

Notes

（4）甲喹酮：中毒时出现锥体系征，如肌张力增强、腱反射亢进、肌阵挛和抽搐等。甲喹酮中毒时对呼吸和心血管抑制作用较轻。

（二）慢性中毒

除有轻度中毒症状外，常伴有精神症状。

1. 意识障碍和轻躁狂状态　出现一过性躁动不安或意识蒙眬状态。言语兴奋、欣快、易疲乏，伴有震颤、咬字不清、步态不稳等。

2. 智能障碍　记忆力、计算力、理解力明显下降，工作学习能力减退。

3. 人格变化　患者丧失进取心，失去对家庭和社会责任感。

（三）戒断综合征

患者出现自主神经兴奋性增高和神经精神症状。滥用巴比妥类药者停药后发病较多、较早，且症状较重，出现癫痫发作及轻躁狂状态者较多。滥用 BZD 者停药后发病较晚，症状轻，以焦虑、失眠为主，可能与中间代谢产物排出缓慢有关。

1. 轻症　停药后 1 天或数天内出现焦虑、易激动、失眠、头痛、厌食、无力、震颤。2～3 天后达到高峰，恶心、呕吐、肌肉痉挛。

2. 重症　用量多为治疗量 5 倍以上，时间超过 1 个月。突然停药后 1～2 天或 7～8 天后癫痫样发作，幻觉、妄想、定向力丧失、高热、谵妄。

【实验室和其他检查】

（一）药物浓度测定

血、尿液药物定性测定有助于诊断。尿或分泌物中药物浓度与病情严重程度和预后无关。

（二）其他检查

严重中毒者应行动脉血气、血糖、电解质和肝、肾功能等测定。摄入水合氯醛后，立位腹部平片呈现高密度影。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

根据服药史、症状、体征和血、尿液毒（药）物分析诊断。

（二）鉴别诊断

BZD 中毒症状轻，出现深昏迷、严重低血压和呼吸抑制时应除外酒精、阿片类或三环抗抑郁药等中毒。

【处理】

（一）紧急处理

昏迷患者，首先静注葡萄糖溶液和纳洛酮进行治疗性诊断。呼吸衰竭者，气管内插管保持气道通畅，吸氧，机械通气。低血压或休克者静脉输注生理盐水 1～2L 无效时，加用多巴胺 10～20μg/(kg·min) 或去甲肾上腺素（2μg/min），维持收缩压在 90mmHg 以上。

（二）促进毒物排出

1. 洗胃　巴比妥类中毒 1 小时内者，应积极洗胃。胃排空延迟者，中毒数小时后仍可洗胃。

2. 活性炭　用于巴比妥类，格鲁米特及甲丙氨酯等中毒。首次 1～2g/kg，2～4 小时重复给予 0.5～1g/kg，至症状改善；或 20～50g，每 4 小时一次。

3. 强化利尿　碱化尿液可促使长效巴比妥类离子化，减少肾小管重吸收，促使排泄。对短、中效巴比妥类中毒无效。强化利尿应在容量恢复后进行。碳酸氢钠 1～2mmol/kg 静脉输注，继而 5% 葡萄糖溶液 1000ml 加入 5% 碳酸氢钠 100～150ml，以 200～300ml/h 速度输注，在短时间内维持尿量 1～2ml/(kg·min)、尿液 pH7～8 或血液 pH7.5～7.55。

4. 血液净化　长效巴比妥类中毒者 HD 效果好。非水溶性、血浆蛋白结合率高的巴比妥类或其他镇静药中毒 HP 疗效好。HD 和 HP 能明显缩短昏迷时间和改善心血管功能，血流动力学

Notes

不稳定和常规疗效不佳者行 HD 或 HP。HD 对 BZD 中毒无效。

（三）解毒药

巴比妥类中毒无特效解毒药。

1. 氟马西尼（flumazenil）　为 BZD 受体相对特异的竞争性拮抗药（antagonist），作用于脑内 BZD 受体，但不出现 BZD 药的作用，半衰期约 57 分钟，数分钟内即能逆转 BZD 中毒昏迷，可作为 BZD 中毒昏迷治疗和鉴别用药。①单纯 BZD 中毒：0.2mg 静注 30 秒以上，每分钟重复应用 0.3～0.5mg，有效治疗量为 0.6～2.5mg，缓解后又出现困倦或嗜睡时，以 0.1～0.2mg/h 速度持续静滴；②鉴别用药：疑为中毒昏迷者，氟马西尼总量达 5mg 无效时可排除 BZD 中毒，应考虑混合药物中毒和/或器质性脑病（organic brain disorders）。三环抗抑郁药过量、应用 BZD 控制癫痫、颅内压增高及 BZD 过敏者禁用氟马西尼。

2. 纳洛酮　有对抗镇静催眠药中毒的呼吸和循环抑制作用。轻度中毒患者 0.4～0.8mg/h，中度 0.8～1.2mg/h，重度 1.2～1.4mg/h，静脉滴注。

（四）并发症处理

1. 肺炎　昏迷合并肺炎时，翻身拍背，吸痰；合理使用抗生素。

2. 心律失常　心电监测，抗心律失常治疗。

3. 急性肾衰竭　纠正水、电解质和酸碱平衡失常，需要时行 HD。

【预后】　美国毒物控制中心报道，镇静催眠药中毒患者中严重中毒占 3.2%，病死率 0.1%。巴比妥类中毒病死率高，BZD 中毒罕见死亡者。吞服大量或复合毒物自杀者预后不良。

【预防】

1. 严格镇静催眠药处方管理，掌握应用指征，防止药物依赖性。

2. 对情绪不稳定和精神不正常患者由专人负责监督使用。

3. 长期大量服用者，不能突然停药，可逐渐减量停药，预防戒断综合征。

第五节　急性乙醇中毒

要点：

1. 急性乙醇中毒常因短时间内摄入大量饮乙醇或含乙醇饮料出现神经精神（先兴奋后抑制）症状。

2. 识别急性乙醇中毒临床分期有助于判断病情和指导治疗。

3. 急性乙醇中毒应与镇静催眠药、一氧化碳中毒和低血糖、肝性脑病、脑血管意外等鉴别。

4. 纳洛酮为阿片受体拮抗药，能降低急性乙醇中毒患者血乙醇浓度、促醒和减少病死率。

乙醇（ethanol）又称酒精（alcohol），是一种烃类羟基衍生物，无色、易挥发和易燃液体，能与大多数有机溶剂混溶，易溶于水，具有醇香味。分子量 46.07，沸点 78.5℃。短时间摄入大量乙醇或含乙醇饮料后出现神经精神（兴奋或抑制）症状称急性乙醇中毒（acute ethanol intoxication）。以行为异常和意识障碍为主要表现，严重者，损害器官功能，导致呼吸循环衰竭，救治不及时可危及生命。酒作为饮料历史悠久。西方国家成年人 70% 有饮酒史。美国成年人 14% 有乙醇依赖（alcohol dependence）。在我国，乙醇中毒位居急性中毒病因之首。

【病因】　酒是发酵微生物对制作原料中糖类发酵而成。根据制作方法分为蒸馏酒（如白

Notes

酒、烧酒、大曲酒、白兰地和威士忌)、发酵酒(包括果酒、啤酒和黄酒)和配制酒(竹叶青酒、青梅酒、玫瑰酒等)。蒸馏酒含乙醇40% ~60%,发酵酒不足20%(如啤酒含乙醇3% ~5%),配制酒更低。非嗜酒成年人,一次摄入纯乙醇最低致死量约为250~500g 或 LD_{50} 为5~8g/kg。

急性乙醇中毒常发生于节假日、庆典时,多集中在晚上9点至凌晨2点,以20~40岁男性多见,可与食物中毒同时发生。乙醇广泛用于工业、医药、日常化学制品,许多产品乙醇含量达50% ~99%,误服误用也可引起中毒。

【发病机制】

(一)乙醇代谢

饮入乙醇0.5~3小时,25%由胃、75%由小肠完全吸收入血。乙醇吸收速度受含乙醇饮料类型、乙醇浓度、饮用速度和胃排空状态影响,进食延迟乙醇吸收。含20%乙醇酒类吸收最快。胃内乙醇浓度过高能引起幽门痉挛,乙醇排空减慢,延缓肠吸收。空腹饮酒5分钟后血中即出现乙醇,30~60分钟吸收达高峰。长期饮酒者,吸收更快。摄入乙醇1g/kg 时,2小时后血浓度可达1000mg/L。摄入同样量乙醇,女性较男性血乙醇水平高,可能与女性乙醇分布容积(0.6L/kg)较男性(0.7L/kg)小、肝脏首过代谢效应(first-pass metabolism)和胃黏膜乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase)活性低有关。

摄入的乙醇90% ~98%经门静脉进入肝脏,由乙醇脱氢酶氧化为乙醛(acetaldehyde)。乙醛再由胞浆或线粒体乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase,ALDH)氧化成乙酸(acetic acid)。乙酸转化为乙酰辅酶A进入三羧酸循环(Krebs cycle)生成水和二氧化碳。约10%乙醇由微粒体乙醇氧化系统(microsomal ethanol oxidizing system)氧化,小部分由过氧化氢酶氧化。长期大量饮酒者微粒体乙醇氧化系统活性增强,乙醇代谢加速。约3%由尿液排出,8小时后尿液中即无乙醇,余由肺和皮肤排出。

乙醇代谢速率分成两种:低浓度时为零级速率(zero-order kinetics);高浓度时为一级速率(first-order kinetics)。性别、年龄、体重、嗜酒性、营养、饮食、胃肠及肝脏功能状态影响乙醇代谢。不同个体乙醇代谢速度也有差异,非嗜酒者为100~200mg/(L·h),嗜酒者为360mg/(L·h)。通常,非嗜酒者一次摄入乙醇70~80g 出现中毒症状,250~500g 致死,致死血乙醇浓度5000mg/L;嗜酒者,血乙醇浓度3000~4000mg/L 也无明显镇静作用。

(二)发病机制

1. 中枢神经系统抑制作用 乙醇具有脂溶性,吸收入血后,迅速作用神经细胞膜,抑制大脑皮质功能。轻度中毒的兴奋作用可能与乙醇抑制 GABA 有关。同时,乙醇代谢物乙醛能升高中枢神经内腺苷水平,增强 GABA 介导的氯离子内流,产生与苯二氮䓬类和巴比妥类相似作用。随着血乙醇浓度增高,其毒性程度增加。血乙醇浓度达2000mg/L 以上时影响网状结构,出现昏睡或昏迷;超过3000mg/L 时抑制延髓中枢,发生呼吸/循环衰竭。乙醇代谢物乙醛与多巴胺形成内源性阿片肽,加重中枢神经系统抑制作用。

2. 心脏作用 急性乙醇中毒引起心排血量增加、心肌耗氧量增加。心肌损害严重时,左室收缩功能下降。嗜酒者,急性乙醇中毒时心肌抑制作用更明显;冠心病患者,血乙醇浓度500mg/L 即可引起心排血量和血压下降;心力衰竭者,常见心房颤动或室性心律失常。

3. 代谢异常 血乙醇浓度过高时,NADH:NAD 比值增加,影响 NAD 依赖的代谢反应,抑制糖原异生,肝糖原明显减少,发生低血糖;血乳酸浓度增高和酮体蓄积,引起代谢性酸中毒。

4. 消化道损害 大量高浓度乙醇损伤胃肠黏膜,重症患者应激性溃疡引起上消化道出血。酒精中毒还可造成肝损伤。

【临床表现】 临床表现与患者饮酒量、耐受性和血乙醇浓度有关(表9-1-6)。根据中毒程度不同,临床上分为三期:

Notes

1. 兴奋期 呼出气酒味较浓,头痛、欣快感、健谈、情绪不稳定、易激怒,心率加快、收缩压升

高和脉压加大。易发生车祸和创伤。

2. 共济失调期 言语不清、语无伦次,视物模糊、动作不协调、步态不稳和共济失调。

3. 昏迷期 昏迷、瞳孔散大、体温降低、因呼吸和循环衰竭死亡。

表 9-1-6 血乙醇浓度与临床表现

血乙醇浓度(mg/L)	临床表现	
	非嗜酒者	嗜酒者
200~500	精细运动失调	
500~1000	欣快感、共济失调、情绪不定	无或轻度症状
1000~2000	言语不清、共济失调、嗜睡、恶心	清醒、欣快感、共济失调
2000~3000	昏睡、恍惚、语无伦次	情绪不稳和运动障碍
3000~4000	昏迷	嗜睡
≥5000	呼吸、循环衰竭死亡	昏睡或昏迷

【实验室和其他辅助检查】

1. 血乙醇浓度测定 血乙醇浓度能判断病情和预后,但是嗜酒和非嗜酒者血乙醇浓度与中毒表现差异较大。

2. 血清 β-内啡肽水平 血清 β-内啡肽水平常明显增高。

3. 生化检查 昏迷者常见低血糖和肝功能异常。

4. 动脉血气 通常急性乙醇中毒可出现轻度代谢性酸中毒,但不引起阴离子间隙(anion gap)增大。出现阴离子间隙增大或严重代谢性酸中毒时应注意甲醇(methyl alcohol)或乙二醇(ethylene,或称甘醇,glycol)中毒。

5. 心电图 重症者可出现心律失常和心肌损害心电图改变。

6. 头颅 CT 乙醇中毒者常易发生创伤。昏迷者应进行头颅 CT 检查,以除外颅脑创伤或病变。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

根据饮酒史、呼出气味、神志障碍程度和血乙醇浓度测定可诊断。

(二) 鉴别诊断

急性乙醇中毒昏迷者应与镇静催眠药中毒、一氧化碳中毒、低血糖、肝性脑病或脑血管意外等鉴别。

【处理】

(一) 一般处理

轻度中毒者,迅速催吐,饮用浓茶或咖啡有助恢复;共济失调者,严格限制活动,专人陪护,以免发生外伤;昏迷者保持气道通畅,侧卧位,以防误吸呕吐物;重症患者注意保暖和给予足够热量,预防肝脏损害;乙醇摄入后吸收很快,洗胃和导泻无效。

(二) 对症支持治疗

1. 呕吐 甲氧氯普胺(胃复安)10mg,肌注或静注。

2. 烦躁不安 地西泮(安定)5~10mg 肌注,或水合氯醛 6~8ml 灌肠。

3. 上消化道出血 鼻饲硫糖铝 1g,3 次/天;西咪替丁 800mg,1 次/天,或 400mg 加入 100ml 生理盐水静脉输注,4~6 小时一次。出血严重者,应用质子泵抑制药,如奥美拉唑、泮托拉唑等。

4. 呼吸和循环衰竭 呼吸衰竭者,气管内插管和呼吸机辅助通气。循环衰竭时积极复苏和监测。

(三) 加速乙醇代谢

1. 维生素 给予重症患者维生素 B_1、维生素 B_6及烟酸能加速体内乙醇氧化。

2. 美他多辛(Metadoxine,欣立得) 是由吡哆辛和吡咯烷酮组成的离子化合物,口服易吸收。为乙醛脱氢酶激活剂。并能拮抗乙醇对色氨酸吡咯酶抑制作用,加速体内乙醇和及其代谢产物乙醛的代谢及排出,增加中枢神经系统释放 GABA 和 ACh,改善酒精引起的抑制和兴奋症状。还能增加肝脏 ATP 浓度及细胞内氨基酸转运,对抗乙醇中毒所致 ATP 及细胞谷胱甘肽水平下降。美他多辛 500mg,2 次/天。

3. 血液灌流 血乙醇浓度超过 4000~5000mg/l 或昏迷时间较长时,可考虑血液灌流或血液透析,能有效降低血乙醇浓度。

(四) 解毒药

纳洛酮为阿片受体拮抗药,有特异性拮抗内源性吗啡样物质 β-内啡肽作用,能降低中毒患者血乙醇浓度、促醒和减少病死率。兴奋期,静注 0.4mg;共济失调期,0.4~0.8mg;昏迷期,0.8~1.2mg。将纳洛酮加入 10% 葡萄糖液 250~500ml 静滴,每 30 分钟静脉注射 0.4~0.8mg,多数患者 45 分钟内苏醒。

第六节 毒 品 中 毒

要点:

1. 毒品是指国家规定管制的能使人产生药物依赖的麻醉镇痛药品和精神药品的统称,具有危害性和非法性。
2. 毒品是一个相对概念,用作治疗目的即为药品,滥用即为毒品。
3. 绝大多数毒品中毒为滥用,多为青少年。
4. 阿片类中毒的典型“三联征”即针样瞳孔、呼吸抑制和昏迷。
5. MDMA 中毒无特效拮抗药,主要是对症支持治疗。
6. 纳洛酮治疗剂量应个体化,治疗有效者有助于阿片类中毒诊断。

毒品(narcotics)是指国家规定管制的能使人产生药物依赖(drug dependence,原称成瘾,addiction)的麻醉镇痛药品(narcotic analgesics)和精神药品(psychotropic drugs)统称,具有危害性和非法性。毒品是一个相对概念,用作治疗目的即为药品,滥用即为毒品。短时间内摄入过量或滥用过多超过个体耐受(tolerance)量产生相应临床表现时称为急性毒品中毒(acute narcotics intoxication)。国际上通称的药物滥用(drug abuse)也即我国俗称的吸毒。目前,我国所指的毒品不包括烟草、酒类和镇静催眠药。

20 世纪 80 年代随着国际毒品滥用,全球 200 多个国家和地区有毒品滥用。根据《2014 年世界毒品报告》,2012 年全球范围内 15~64 岁人口中 3.5%~7.7%(1.62 亿~3.24 亿)一年内至少有一次使用毒品,常规吸毒、吸毒致病或成瘾者在 1600 万~3900 万,毒品相关死亡约 183 000 人。阿片剂(鸦片、吗啡和海洛因等)和类阿片是引起疾病负担最重、致死最多的毒品。可卡因滥用主要集中在美洲、大洋洲和欧洲,美国是大麻使用的最大市场。近年来,新型合成毒品如苯丙胺类兴奋剂等使用有迅速蔓延之势。

吸毒人群日渐年轻化,女性吸毒者急剧增加。我国吸毒者主要吸食二乙酰吗啡或二醋吗啡(海洛因,俗称“白粉”)和苯丙胺类毒品。近年来,吸食新型毒品人数以每年约 30% 的速度增长,86% 为青少年。2013 年底,我国累计登记吸毒人员 247.5 万名,其中滥用海洛因 132.6 万人,

滥用冰毒人员84.7万名。在许多国家，毒品中毒已成为继心脑血管疾病和恶性肿瘤后第三位致死原因。毒品犯罪已成为世界性问题。为号召全球人民共同抵御毒品危害，1987年6月联合国将每年6月26日定为"国际禁毒日（International Day Against Drug Abuse and Illicit Trafficking）"。

【毒品分类】 毒品从来源上分为天然药（毒）品、半合成药（毒）品和合成药（毒）品三大类（表9-1-7）。

表9-1-7　毒品分类

天然毒品	半合成毒品	合成毒品
吗啡（morphine）	海洛因（heroin）	美沙酮（methadone）
可待因（codeine）	羟考酮（oxycodone）	哌替啶（pethidine）
蒂巴因（thebaine）	氢可酮（hydrocodone）	芬太尼（fentanyl）
	二氢可待因（dihydrocodine）	阿芬太尼（alfentanil）
	氢吗啡酮（hydromorphone）	舒芬太尼（sufentanil）
	羟吗啡酮（oxymorphone）	雷米芬太尼（remifentanil）
	丁丙诺啡（buprenorphine）	卡芬太尼（carfentanil）
	埃托啡（etorphine）	喷他佐辛（pentazocine）
	烟酰吗啡（nicomorphine）	非那左辛（phenazocine）
		曲马朵（tramadol）
		洛哌丁胺（loperamide）
		罗通定（rotundine）
		布桂嗪（bucinnazine）
		二氢埃托啡（dihydroetorphine）
		阿法罗定（alphaprodine）
		丙氧芬（propoxyphene）

我国将毒品分为麻醉镇痛药（毒）品和精神药（毒）品两种。

（一）麻醉镇痛药（narcotic analgesics）

1. 阿片（opium，鸦片）类　分为天然阿片（natural opiates）、半合成及人工合成的阿片制剂。

2. 可卡因类　包括可卡因（甲苯酰甲基芽子碱，benzoylmethylecgonine）、古柯叶和古柯膏等。

3. 大麻类（cannabis）　包括大麻叶、大麻树脂和大麻油等。滥用最多的是印度大麻，主要含有精神活性物质，依次是Δ^9-四氢大麻酚（delta-9-tetrahydrocannabinol，Δ^9-THC）、大麻二酚、大麻酚及其相应的酸。

（二）精神药

1. 中枢抑制药　镇静催眠药和抗焦虑药（antianxiety drugs）。

2. 中枢兴奋药（central stimulants）　常滥用的有苯丙胺（amphetamine，AA）及其衍生物，如甲基苯丙胺（methamphetamine，MA，俗称冰毒）、3，4-亚甲二氧基苯丙胺（3，4-methylene-dioxy-amphetamine，MDA）和3，4-亚甲二氧基甲基苯丙胺（3，4-methylene-dioxy methamphetamine，MDMA，俗称摇头丸）等。

3. 致幻药（hallucinogens）　包括麦角二乙胺（lysergide）、苯环己哌啶（phencyclidine，PCP）、西洛西宾和麦司卡林等。氯胺酮（ketamine，俗称K粉）是PCP衍生物。

【中毒原因】 用药过量或频繁用药；成瘾者静注；误食、误用或自杀。绝大多数中毒为滥用

Notes

所致。滥用方式有口服、吸入(鼻吸、烟吸或烫吸)、注射(皮下、肌肉、静脉或动脉)或黏膜摩擦(如口腔、鼻腔或直肠)。下述情况时易发生中毒:①严重肝、肾疾病及贫血;②严重肺气肿、支气管哮喘;③胃排空延迟;④严重甲状腺或肾上腺皮质功能减低;⑤阿片与酒精或镇静催眠药同服;⑥年老体弱。

【中毒机制】

(一) 麻醉镇痛药

1. 阿片类药

(1) 代谢:毒品作用时间取决于:①入体途径:静注 10 分钟,鼻黏膜吸入 10 ~ 15 分钟,肌注 30 分钟,皮下注射 90 分钟,口服 1 ~ 2 小时;②肝脏代谢速度:吗啡在肝内与葡萄糖醛酸结合,或脱甲基形成去甲基吗啡由尿排出,少量以原形由尿液或胆汁排出。海洛因较吗啡脂溶性强,易通过血脑屏障,在脑内分解为吗啡。哌替啶活性代谢物去甲哌替啶为神经毒,易致抽搐。脂溶性阿片类药(如海洛因、丙氧芬、芬太尼和丁丙诺啡)入血后很快分布于脂肪(包括胎盘)组织。非脂溶性阿片类药不能存贮于体内。

(2) 中毒机制:中枢神经内阿片受体有 $\mu(\mu_1、\mu_2)$、κ 和 δ,介导阿片类药药理效应。阿片类药分阿片受体激动药(agonists,如吗啡、哌替啶、美沙酮、芬太尼、可待因、左啡诺、氢吗啡酮和羟考酮等)和部分激动药(如喷他佐辛、丁丙诺啡、布托啡诺、丁哌卡因和纳布啡等)。前者主要激动 μ 受体,产生麻醉、镇痛、镇静、催眠、止咳、止泻、致幻或欣快(euphoria)等作用;后者主要激动 κ 受体,对 μ 受体有拮抗作用。阿片类药长期应用易出现药物依赖。药物依赖和戒断综合征(withdrawal symptoms)可能是阿片类药与阿片受体结合抑制内源性阿片样物质(内啡肽)生成的结果,停药后,内啡肽不能很快生成补充,出现药物依赖或戒断综合征。

肌注吗啡 30 ~ 60mg 即可中毒,致死量 200 ~ 500mg,药物依赖者 24 小时静注硫酸吗啡 5g 也不出现中毒。可待因毒性为吗啡的 1/4,中毒量 200mg,致死量 800mg;海洛因毒性为吗啡的 5 ~ 10 倍,中毒量 50 ~ 100mg,致死量 750 ~ 1200mg;哌替啶致死量为 1.0g。

2. 可卡因 易通过血脑屏障,有明显中枢兴奋作用。药物依赖较吗啡和海洛因小,断药后出现戒断症状。急性中毒量和致死量个体差异较大,分别为 20mg 和 1200mg。致死原因为呼吸抑制和心搏停止。

3. 大麻 中毒机制尚不清。长期应用产生精神依赖,而非身体依赖。急性中毒时出现神经、精神、呼吸和循环系统损害。

(二) 精神药

1. 苯丙胺类 苯丙胺类药包括苯丙胺、麻黄碱(ephedrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、甲基苯丙胺(去氧麻黄碱,甲基安非他明)、亚甲二氧甲基苯丙胺、芬氟拉明(enfluramine)和安非拉酮(amfepramone)。苯丙胺类分子量小,易通过血脑屏障,促进脑内儿茶酚胺递质(多巴胺和去甲肾上腺素)释放,减少抑制性递质 5-羟色胺含量,出现兴奋和欣快感。成年人中毒量差异很大:①苯丙胺口服中毒量 30mg 以上,致死量 20 ~ 25mg/kg;②甲基苯丙胺毒性为苯丙胺的 2 倍。静注 2 ~ 10mg 出现急性中毒,1.5mg/kg 致死。吸毒者静注 30 ~ 50mg 及耐药者 1000mg 以上致中毒。

2. 氯胺酮 为中枢兴奋性递质甲基-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体阻断药,对 μ、κ 受体有拮抗作用,对脑干及边缘系统有兴奋作用,能产生麻醉、镇痛和意识与感觉分离。大剂量抑制呼吸。在肝内代谢为去甲氯胺酮和脱氢去甲氯胺酮等,其代谢物和小量原形经肾脏排泄。

【临床表现】

(一) 急性中毒

1. 麻醉药

(1) 阿片类药中毒:以吗啡中毒为代表。典型表现"三联征",即瞳孔缩小(miosis)、呼吸抑

制和昏迷,常死于呼吸衰竭。哌替啶中毒表现血压降低或升高、谵妄、抽搐、瞳孔散大,呼吸抑制和昏迷等,常发生肾功能障碍,严重者死亡。海洛因中毒还可出现肺水肿。

(2) 可卡因中毒:体温和血压升高、心律失常或心肌梗死,剧烈胸痛和呼吸困难,脑血管意外和癫痫等。

(3) 大麻中毒:严重意识障碍、躁动,惊恐、不安和抑郁、绝望及自杀心理。

2. 精神药

(1) 苯丙胺类中毒:轻者出汗、瞳孔散大、血压升高和心率增快等;严重者常因严重心律失常和 DIC 致死。MA 中毒主要表现失眠、多语、惊恐或焦虑,高热、心率增快、肌肉痉挛或抽搐等。不同程度 MDMA 中毒情绪改变(兴奋或郁闷)、焦虑、激动,眼球震颤、高血压危象、高热惊厥和肾衰竭,甚至死亡。

(2) 氯胺酮中毒:表现与吸食量有密切关系。常见为头昏、血压升高、心率加快,恶心、呕吐,精神错乱、言语不清、动作失调,严重者发生窒息、呼吸抑制和死亡。血、尿液检测出原形或其代谢物有助诊断。

(二) 戒断综合征

兴奋性增强、瞳孔扩大(mydriasis)、血压升高、发热、出汗、厌食、恶心、呕吐、腹泻、肌痛、震颤和抽搐等。海洛因依赖者停用 4 ~ 6 小时后出现症状,36 ~ 72 小时达高峰,呼吸加快(>16 次/分)、哈欠频频、流泪和流涕。美沙酮滥用者戒断症状较轻。苯丙胺类戒断导致严重精神抑郁、疲乏、嗜睡及强烈求药行为。

【诊断和鉴别诊断】 根据滥用史、相关表现、血或尿液毒物或代谢物分析、解毒药疗效可诊断。阿片类药中毒应与镇静催眠药、酚噻嗪、一氧化碳、可乐定(clonidine)中毒或脑桥出血鉴别。

【治疗】

(一) 中毒治疗

1. 洗胃和催吐　阿片类摄入致命量时 1 小时内洗胃,但不应常规。用阿扑吗啡催吐加重呼吸抑制,吐根糖浆催吐易发生误吸。

2. 活性炭吸附　口服 50g,继而用泻药(cathartic),如山梨醇 0.5 ~ 1.0g。地芬诺酯(diphenoxylate)和丙氧芬中毒时,由于肠肝循环(entrohepatic circulation),多次给予活性炭疗效好。

3. 对症支持治疗　毒品中毒无特效解毒药时予对症支持治疗。呼吸衰竭者行气管内插管和呼吸机支持;肺水肿者,给予吸氧、血管扩张药和袢利尿药治疗,禁用氨茶碱;低血压者取头低脚高位,静脉补液,用升压药。

4. 解毒药

(1) 纳洛酮(naloxone):为阿片受体完全拮抗药。可静脉、气管内、肌肉或皮下给药,剂量应个体化。阿片类中毒伴呼吸衰竭者,立即静注 2mg;药物依赖中毒者 3 ~ 10 分钟重复;非药物依赖中毒者 2 ~ 3 分钟重复,总剂量达 20mg。无效时,应考虑:①非阿片类药中毒或其他药中毒;②头部外伤;③颅内病变;④脑缺氧损害严重。长效阿片类药(如可卡因、美沙酮或地芬诺酯等)中毒时宜增加静脉用量。纳洛酮对于海洛因、美沙酮中毒肺水肿和哌替啶中毒癫痫发作无效。

(2) 纳美芬(nalmefene):对吗啡中毒的疗效优于纳洛酮,给药途径多,作用时间长,不良反应少。0.1 ~ 0.5mg,静注,2 ~ 3 分钟渐增剂量,最大剂量 1.6mg/次。

(二) 戒断综合征治疗

主要是心理治疗,症状严重者选用:①可乐定 0.2 ~ 0.4mg/次,2 ~ 3 次/天;②美沙酮 10 ~ 20mg,口服或肌注。用药时,第一天予足量替代品,以后每天递减首次量的 10% ~20%,至停用。

【预防】 2008 年 6 月 1 日《中华人民共和国禁毒法》实施和惩治毒品违法犯罪行为是预防毒品中毒的有力武器。

Notes

1. 麻醉性镇痛药管理应做到专人管理，专橱加锁，麻醉药编号，专用处方和专册登记等。

2. 严格掌握适应证、控制用量和使用时间，一般患者不应超过2天，防止成瘾。晚期癌症患者用药必须按处方登记，记录地址，防止药品转用。

3. 本类药品不宜用于初起痢疾或咳嗽者，据情可用于顽固性咳嗽或腹泻患者。

第七节 毒蛇咬伤中毒

要点：

1. 我国毒蛇近50种，主要隶属于蝰科、响尾蛇科、眼镜蛇科和海蛇科。蝰科分布在广东、广西、福建和台湾；响尾蛇科在长江流域和东南沿海地区，蝮蛇除青藏高原外遍布全国各地；眼镜蛇科主要在长江以南；海蛇科在沿海地区。

2. 蛇毒分为神经毒、血液毒、心脏毒和肌毒。

3. 毒蛇咬伤处常有两个齿痕，伴有局部和全身表现；无毒蛇咬伤处有多个小齿痕，局部伤口症状轻，无全身中毒表现。特异蛇毒免疫测定有诊断价值。

4. 毒蛇咬伤治疗旨在中和蛇毒、全身支持和修复损伤组织。

蛇(snakes)出现于白垩纪晚期(late Cretaceous period)，约5000万年后第三纪中新世时代(Miocene epoch)出现毒蛇(venomous snakes)。除南北极圈、冰岛、爱尔兰、新西兰、马达加斯加和少数小岛外，蛇遍布于世界各地。世界上的蛇近3500种，毒蛇不足10%。蛇共分14科，毒蛇归属于5个科(表9-1-8)。我国有毒蛇近50种，主要隶属于蝰科、响尾蛇科、眼镜蛇科和海蛇科。蝰科分布在广东、广西、福建和台湾；响尾蛇科在长江流域和东南沿海地区，其中蝮蛇除青藏高原外遍布于全国各地；眼镜蛇科主要分布在长江以南地区；海蛇科分布在沿海地区。

表9-1-8 世界上毒蛇分科

分科	代表类型	地理分布
蝰科(viperidae)	真蝰蛇(鲁塞尔蝰蛇)、鼓腹巨蝰	除美洲外世界各地
响尾蛇科*(crotalidae 或 pit vipers)	响尾蛇属、侏响尾蛇属(五步蛇▲、竹叶青	美洲和亚洲
眼镜蛇科(elapidae)	眼镜蛇、眼镜王蛇、金或银环蛇、珊瑚蛇	除欧洲外世界各地
海蛇科(hydrophidae)	海蛇	印度洋和太平洋
游蛇科(colubridae)	南非树蛇、鸟蛇	非洲大陆

*有分类学者将响尾蛇科(也称蝮蛇科)归属于蝰科的蝮蛇亚科。▲五步蛇又称尖吻蝮。

全世界每年蛇咬伤约50万人，毒蛇咬伤(venomous snake bites)致死者约30 000～40 000人。发达国家蛇咬伤病死率较低，不发达国家和地区较高。我国广东、广西是毒蛇分布密集的地方，每年约有20万人被毒蛇咬伤，致死者近万人。蛇咬伤者75%～90%为男性，年轻人、农民、渔民、野外工作者及毒蛇饲养或研究人员多见。蛇是变温动物，蛇咬伤常发生在夏、秋两季。咬伤部位90%以上为四肢，上肢占60%。

【病因和发病机制】 毒蛇口内有两个毒腺，分别位于头两侧、眼后及上颌骨上方。毒腺有肌肉和神经分布，便于控制蛇毒(snake venom)排出量。约20%毒蛇(如响尾蛇、眼镜蛇及海蛇)咬伤后不排蛇毒，称干咬(dry bites)；约80%毒蛇咬伤后蛇毒经毒牙导管或纵沟注入伤者体内。蛇毒入体后可分布体内各组织，肾组织最多，脑组织最少。体内蛇毒作用持续数天，在肝内分解

代谢，由肾脏排泄，72 小时后体内蛇毒含量已很少。

不同科、同一科不同种类或同一条毒蛇每次咬伤时射出蛇毒成分也不尽相同。蛇毒呈淡黄色、琥珀色、白色或无色，主要由酶、多肽、糖蛋白和金属离子等组成，是成分最复杂的毒素，也是毒蛇咬伤的致病因素，其中蛇毒蛋白质起主要作用，致命成分可能是小分子多肽类。蛇毒不易受温度变化、干燥和药物影响。根据蛇毒作用，分为神经毒、血液毒、心脏毒和肌毒。

（一）局部作用

蝰蛇科、响尾蛇科（除 Mojave 响尾蛇毒液外）和游蛇科蛇毒主要为局部作用，由蛇毒中蛋白水解酶和小分子多肽引起。表现咬伤部位血管壁损伤、坏死、水肿和出血。蝰蛇蛇毒 70% 蛋白质为磷脂酶 A_2。响尾蛇科、眼镜蛇科和海蛇科蛇毒均含有磷脂酶 A_2。磷脂酶 A_2 能水解卵磷脂（lecithin）的酯键，释放溶血卵磷脂（lysolecithin），损伤组织释放组胺、5-羟色胺和缓激肽，引起伤口局部组织水肿、炎症反应和疼痛。透明质酸酶（hyaluronidase）能裂断酸性黏多糖，使结缔组织密度降低，易于蛇毒播散，便于炎症扩展。蛇毒含有金属蛋白酶（metalloproteinases）能破坏小血管、毛细血管内皮细胞外基质和基底膜，咬伤部位发生组织损伤。

（二）全身作用

1. 神经毒素作用　眼镜蛇科和海蛇科蛇毒含有神经毒素和数种酶，为碱性蛋白和多肽，能阻断突触前和（或）突触后神经肌肉传导，引起肌肉弛缓性瘫痪，导致呼吸衰竭。α-银环蛇毒（α-bungarotoxin）和眼镜蛇毒（cobrotoxin）是突触后 α 神经毒，可与运动终板乙酰胆碱受体结合，使乙酰胆碱作用消失。β-银环蛇毒（β-bungarotoxin）或响尾蛇毒等是突触前 β 神经毒，能抑制乙酰胆碱释放。α-银环蛇毒突触后作用较 β-银环蛇毒的突触前作用症状出现早，抗蛇毒血清（antivenin）治疗更为有效。有时突触前神经毒较突触后神经毒毒性更强。南美洲响尾蛇蛇毒含有箭毒样酸性蛋白，阻断神经肌肉传导。巴勒斯坦蝰蛇蛇毒可阻断周围神经传导。磷脂酶 A_2 抑制细胞色素 C 水平电子传递，引起线粒体结合酶溶解，水解神经轴突的磷脂，破坏神经肌肉接头处乙酰胆碱囊泡。

2. 血液毒作用　蛇毒中含有凝血毒素、出血毒素、抗凝血毒素和纤维蛋白溶解毒素，能引起止凝血功能障碍。蝰蛇毒液含有的出血毒素和凝血毒素引起血管内皮损伤、血小板聚集和激活血浆 X 因子，触发或加重 DIC。响尾蛇科蛇毒中具有凝血酶（thrombin）或纤维蛋白酶样作用，使血液纤维蛋白原转变为纤维蛋白，促使凝血。蛋白水解酶也能影响凝血过程。蝰蛇和眼镜蛇蛇毒中磷脂酶 A_2 能破坏红细胞，引起溶血。神经毒素也可影响凝血作用。

3. 心脏毒素作用　眼镜蛇心脏毒素是一种碱性多肽，有激肽释放酶活性，能激活激肽系统，引起内源性组织胺及血清素释放，毛细血管通透性增加，体液或血液丢失，发生低血容量性休克。此外，还能引起心肌变性、坏死，使心肌细胞膜去极化，导致心律失常或心搏骤停。

4. 肌毒作用　海蛇蛇毒中的肌毒远较神经毒损害严重。海蛇咬伤后出现肌痛。发生大量肌坏死（myonecrosis），释放肌球蛋白堵塞肾小管易发生急性肾衰竭，血钾升高易引起心律失常。

5. 过敏反应　大多数蝰蛇和蝮蛇蛇毒的舒缓激肽原（bradykininogen）释放缓激肽（bradykinin）。许多蛇毒的酶刺激人体细胞释放缓激肽、组胺和 5-羟色胺，引起致命性过敏反应。

胶原酶（collagenase）、核酸酶（nuclease）和精氨酸水解酶（arginine hydrolase）在毒蛇咬伤发病中的作用还未很好了解。

【临床表现】　毒蛇常在受到惊吓和威胁时咬人。咬伤后症状严重性取决于：①毒蛇类型、年龄、大小和状态：不同类型毒蛇注入体内的蛇毒量与症状密切相关。较大响尾蛇能射出 6 倍于成人致死量（1000mg 以上）的毒液。受伤的暴怒毒蛇射出蛇毒量更大；②咬伤部位：咬伤四肢或脂肪组织时症状较轻，咬伤躯干和头面部危险性较四肢大 3 倍，蛇毒经血管入血迅速致伤者死亡；③受伤者情况：身体衰竭者中毒症状严重。受伤肢体活动能促使毒素吸收，出现症状快且严重；④有无合并细菌感染；⑤是否及时应用抗蛇毒血清治疗。

（一）局部表现

毒蛇咬伤后，局部可见牙痕和出血，并感剧痛、麻木、肿胀。响尾蛇科毒蛇咬伤有两个牙痕，数分钟至数小时内出现上述症状和体征，随着水肿加重，伤口渗出血清样液体，12 小时，皮肤肿胀明显、黑变和组织坏死；眼镜蛇咬伤后，局部反应较轻，仅有轻度麻木、疼痛伴出血；珊瑚蛇咬伤后，呈抓痕状，10～15 分钟后伤口处麻木、轻度水肿，但无明显疼痛；海蛇咬伤后即刻症状不明显。

（二）全身表现

不同毒蛇咬伤，全身中毒表现不同。眼镜蛇和海蛇科蛇毒分子小，咬伤后毒素迅速入血引起全身症状。

1. 神经肌肉表现　眼镜蛇咬伤后 1～7 小时出现神经和肌毒症状，表现为无力、共济失调、上眼睑下垂、瞳孔扩大、咽腭部肌肉瘫痪、口齿不清、流涎、昏迷、惊厥和呼吸肌瘫痪致死。海蛇咬伤 15 分钟～8 小时，肌痛和肌坏死，进行性无力或瘫痪，出现急性肾衰竭和高钾血。

2. 血液系统表现　亚洲蝰蛇、五步蛇和竹叶青咬伤后约 0.5～3 小时出现广泛性出血和严重溶血，皮肤黏膜黄疸、淤点或淤斑、便血和血尿。尚可发生严重贫血。

3. 心脏毒表现　多数蛇毒中含有心脏毒素，引起心肌细胞变性坏死、心排血量下降和血压降低、心律失常和循环衰竭。

【实验室检查】

1. 蛇毒抗原测定　应用酶联免疫吸附试验（ELISA）能迅速检测患者尿、血或组织中特异蛇毒抗原。

2. 血液检查　严重病例血红蛋白降低，中性粒细胞增多达（20～30）$\times10^9$/L，血小板计数减少。凝血酶原时间（PT）和部分凝血活酶时间（APTT）延长、血纤维蛋白及纤维蛋白原减少、血纤维蛋白降解产物（FDP）增多。

【诊断】　首先确定是否为毒蛇咬伤，判断有无中毒发生。已捕获咬人蛇时不难鉴别，未捕获时应根据患者描述的咬人蛇特征鉴别。毒蛇咬伤处常有两个齿痕，并伴有局部和（或）全身表现。无毒蛇咬伤处呈现多个小齿痕，伤口局部症状轻，无全身中毒表现。特异蛇毒免疫测定有诊断价值，毒蛇咬伤 24 小时后常呈阴性。

【治疗】　治疗原则：①识别毒蛇种类；②估计从咬伤到治疗时间，确定相应急救措施；③阻止蛇毒扩散；④不能确定是否为毒蛇咬伤时，应按毒蛇咬伤处理；⑤重症患者收住 ICU。治疗目的：①中和蛇毒；②全身支持；③修复损伤组织。

（一）一般处理

1. 迅速将伤者移离现场，受伤激怒的毒蛇可反复咬人。杀死咬人蛇时，不能损害其头部标志，留作鉴别用。

2. 保持患者安静卧位，限制伤肢活动，伤口低于心脏平面，延缓蛇毒吸收。

3. 禁止伤者进食水和饮酒，以防蛇毒扩散。

4. 重症患者及时转到有条件医院，转运途中严密监护，做好复苏准备。

（二）伤口处理

1. 排毒和清创　蛇咬伤 15 分钟内，用吸引器从伤口处持续吸引 1 小时，能吸出 30%～50% 毒液。避免口吸污染伤口。用无菌水或肥皂水清洁伤口，覆盖无菌敷料。伤口切开会加重出血、损伤神经或肌腱，引起感染和延迟伤口愈合。

2. 绷扎　在伤口近心端 5～10cm 应用宽 2.5cm 绷带压迫，以防蛇毒吸收。蛇咬伤后绷带压迫 2 小时内可不出现症状，松开后很快发生中毒。伤口经手术处理或应用抗蛇毒血清后可将绷带松开。

3. 其他方法　根据伤口局部反应情况，可用胰蛋白酶 2000～5000u 加 0.25%～0.5% 普鲁

Notes

卡因或蒸馏水进行环形封闭。伤口局部应用冰袋有助于缓解疼痛，但不能延缓蛇毒扩散，尚可加重组织损伤或坏死。目前不主张伤口局部放置冰袋或应用化学降温袋。

（三）抗蛇毒血清

早期静脉足量抗蛇毒血清能明显降低病死率。

1. 应用抗蛇毒血清(antivenin)指征　毒蛇咬伤后2小时内出现低血压、心律失常、肢体严重水肿或白细胞计数≥20×10^9/L；伤口局部或全身反应严重者于发病4小时内给予抗蛇毒血清。

2. 应用方法　已知毒蛇种类时，应用单价血清。不能确定毒蛇种类时，用多价血清。单价抗蛇毒血清较多价血清疗效好。根据毒蛇种类、咬伤程度、患者年龄和体重决定应用抗蛇毒血清剂量。

治疗前必须应用抗蛇毒血清进行皮肤过敏试验。皮肤过敏试验阴性者，将抗蛇毒血清溶于葡萄糖盐水中缓慢静注或滴注。皮肤过敏试验阳性者，给药前应权衡利弊。

蛇毒半衰期为26～95小时，抗蛇毒血清需应用3～4天。

抗蛇毒血清治疗后约25%患者发生即刻过敏反应，10%以上患者出现延迟性血清反应(delayed serum reactions)。对过敏反应者停用抗蛇毒血清，立即给予1:1000肾上腺素1mg，静脉弹丸注射0.1mg，余用生理盐水10ml稀释后静注10分钟以上。同时应用氢化可的松琥珀酸钠200～300mg或地塞米松10～20mg加入5%葡萄糖或生理盐水500ml中静滴。

（四）中药治疗

治疗毒蛇咬伤可口服或局部外敷中药。应用中草药制成的蛇药有上海蛇药和南通蛇药(季德胜蛇药)等。

（五）对症支持治疗

1. 抗生素　毒蛇口腔内或机体被咬伤部位皮肤常存在梭状芽孢杆菌和其他厌氧菌，引起伤口坏死组织感染。对中或重度蛇咬伤、伤口感染或疑有污染者，经验应用或根据培养结果选用抗生素。

2. 破伤风抗毒素(tetannus antitoxin)　毒蛇口腔内常污染破伤风杆菌，咬伤后应预防注射破伤风抗毒素。无毒蛇咬伤也应给予破伤风抗毒素。

3. 液体治疗　蛇咬伤1小时后发生低血压或休克时，应迅速输注复方氯化钠或葡萄糖生理盐水溶液，补充量至少为丢失量的6倍。胶体溶液能有效恢复血容量，必要时可输注白蛋白或血浆制品。治疗期间监测中心静脉压和尿量，维持尿量在1.5ml/(kg·h)。

4. 血液制品　严重溶血性贫血患者可输注盐水洗涤的红细胞；止凝血功能障碍常为自限性，很少需要输入纤维蛋白原、新鲜冰冻血浆或血小板。

5. 高压氧治疗　伤口组织严重坏死时，可进行高压氧治疗。

（六）外科处理

高压氧治疗3～5天后，应清除表浅坏死组织。怀疑发生腔隙综合征(compartment syndrome)时，应监测腔内压力，腔内压力超过30mmHg时抬高患肢，重复注射抗蛇毒血清是降低腔隙内压力最有效疗法，压力持续增高行手术减压。如无禁忌证应静脉输注甘露醇1～2g/kg，30分钟输入。

【预后】　毒蛇咬伤致死者，约38%发生于咬伤后12小时内，90%在48小时内。响尾蛇咬伤后如不及时治疗几乎全部死亡，约4%患者1小时内死亡，17%发生在6小时内，64%发生在6～48小时。抗蛇毒血清治疗明显降低患者病死率。颊窝蝰蛇咬伤预后不良主要原因有：症状出现延迟、液体复苏及升压药应用不当、抗蛇毒血清应用较晚或剂量不足。

【预防】　掌握毒蛇出没及活动规律进行捕杀；远离毒蛇穴居处；不要在蛇经常出没的水域中游泳；不要黄昏后独自通过毒蛇活动区，必须通过时应穿高筒靴袜和防护衣裤；断头1小时内

Notes

的毒蛇仍可发生蛇咬中毒。

第八节 急性一氧化碳中毒

要点：

1. 急性CO中毒主要机制是吸入CO与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白，引起机体严重缺氧。

2. 急性CO中毒的临床表现与血液碳氧血红蛋白浓度明显相关。

3. 氧疗是治疗CO中毒最佳方法，对于中、重度CO中毒患者首选高压氧治疗，及时应用能降低迟发脑病发病率。

一氧化碳（carbon monoxide，CO）由含碳物质（煤炭、汽油、煤油和天然气等）不完全燃烧产生，分子量28.01，比重0.967，不溶于水，是一种无色、无味和无刺激性气体。空气中CO最高容许浓度为0.05%或$30mg/m^3$。人体吸入过量CO后使血液碳氧血红蛋白（carboxyhemoglobin，HbCO）浓度升高出现组织不同程度缺氧表现称为急性一氧化碳中毒（acute carbon monoxide poisoning）。是我国北方有毒气体中毒致死的主要原因。

【病因】 急性CO中毒原因包括生活、职业或意外情况中毒。工业生产或生活燃料燃烧不完全、废气泄漏、环境通风不良或防护不当，空气CO浓度超过安全范围可发生吸入中毒。

（一）生活中毒

我国北方冬季室内燃煤取暖、使用煤气燃气热水器释放大量CO，烟道堵塞或通风不良时引起中毒。近十几年来CO中毒病例已由以前的城市多发转向城乡结合部和农村。

（二）职业中毒

工业上，高炉煤气和发生炉CO含量30%～35%；水煤气CO含量30%～40%。炼钢、炼焦、烧窑煤炭或石油燃料燃烧不完全及化学工业合成氨、甲醇、丙酮等过程中都有大量CO产生，防护不当易中毒。

（三）意外中毒

天然瓦斯爆炸或煤气泄漏、失火时，吸入大量含CO烟雾引起人员中毒；汽车发动机废气CO含量4%～7%，在汽车内开空调睡觉等均可导致中毒。

【中毒机制】 1865年，Bernard首先阐述CO中毒机制。CO与血红蛋白亲和力约为氧的230～260倍，HbCO解离速度是氧合血红蛋白（oxyhemoglobin，HbO_2）的1/3600。吸入CO取代氧与血红蛋白结合形成HbCO，较低浓度CO即可产生大量HbCO，HbCO不能携氧。CO中毒后，血液携氧能力降低，妨碍HbO_2氧释放，氧解离曲线左移，引起和加重组织细胞缺氧。此外，CO还可与肌球蛋白和线粒体还原型细胞色素氧化酶二价铁结合，抑制细胞呼吸，影响氧利用，直接引起细胞缺氧。

正常人血液HbCO浓度为1%～2%。吸烟者血HbCO浓度达10%～15%也可无症状；不吸烟者血HbCO浓度达10%即出现头晕或头痛；HbCO浓度达15%～40%有不同程度中枢神经系统功能障碍；浓度达40%～60%时，反应迟钝或昏迷；浓度超过60%～70%时，心搏、呼吸停止，脑电活动消失。

慢性阻塞性肺疾病和冠心病患者对血HbCO浓度升高敏感性增强，更易发生中毒。脑和心肌组织对缺氧敏感，首先出现缺氧损害。急性CO中毒后迟发脑病（delayed encephalopathy）除与缺氧有关外，再灌注损伤、脂质过氧化反应和有害神经递质释放也起重要作用。近来研究认为，

其发病也与免疫因素有关。

【临床表现】 急性 CO 中毒的临床表现主要是组织缺氧和直接细胞毒引起。1919 年，Haldane 首先描述 CO 中毒症状。

（一）急性中毒

病情严重程度与吸入 CO 浓度和暴露时间密切相关。及时获取血 HbCO 浓度有助于了解病情。急性 CO 中毒分轻、中、重度三种类型：

1. 轻度中毒　血 HbCO 浓度 10%～20%。头痛、头昏、心悸和恶心、呕吐。

2. 中度中毒　血 HbCO 浓度 20%～30%。出现运动失调、幻觉、视力减退、判断力减低、意识障碍或浅昏迷。皮肤、黏膜罕见“樱桃红色（cherry-red color）”。

3. 重度中毒　血 HbCO 浓度 30%～50%。抽搐、昏迷、呼吸衰竭，呕吐物误吸发生吸入性肺炎。低血压、心律失常或心搏停止。脑缺氧严重者可发生去皮质综合征（decortical syndrome）或植物状态（vegetative state）。

（二）迟发脑病

约 3%～10% 重度患者经过 2～60 天“假愈期”发生迟发脑病（delayed encephalopathy），出现精神症状（如人格改变等）、锥体系（如单侧或双侧瘫痪等）或锥体外系（如 Parkinson 综合征）神经损害和癫痫发作等。40 岁以上、脑力劳动、原发性高血压史、暴露 CO 时间较长或脑 CT 异常者更易发病。

【实验室和其他检查】

1. 血碳氧血红蛋白测定　血 HbCO 浓度是诊断 CO 中毒的特异性指标，能反映 CO 暴露时间长短和中毒严重程度。早期获取血标本测定 HbCO 才能提供与临床之间的准确关系，中毒 8 小时后取血测定意义不大。妊娠妇女急性 CO 中毒后，胎儿血 HbCO 浓度上升速度较孕妇慢，但持续时间长。

2. 动脉血气分析　急性 CO 中毒患者 PaO_2、动脉血氧饱和度（oxygen saturation，SaO_2）降低，$PaCO_2$ 正常或轻度降低。重度中毒或中毒时间较长者常出现代谢性酸中毒，血 pH 和剩余碱降低。脉搏血氧计（pulse oximeter）监测不能区别 HbO_2 与 HbCO，用于早期 CO 中毒患者 SaO_2 的监测价值不大。

3. 脑电图　脑电图常出现弥散低波幅慢波，其出现晚于临床症状，与病情严重程度不一定呈平行关系。

4. 头部 CT　头部 CT 或磁共振检查能除外合并脑梗死、脑出血或脑水肿等。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

根据 CO 暴露史、临床表现和血 HbCO 浓度测定诊断。

（二）鉴别诊断

CO 中毒昏迷患者应与其他气体（如氰化物）中毒、镇静催眠药过量或中毒、脑血管意外和糖尿病酮症酸中毒鉴别。

【治疗】 治疗目的是迅速降低血 HbCO 浓度和改善脑缺氧状态，预防迟发脑病。

（一）撤离中毒环境

发现中毒患者立即撤离中毒现场，转移到空气清新环境。

（二）氧疗

氧疗是治疗 CO 中毒最佳方法，能加速血 HbCO 解离和 CO 排出。吸入气氧分压与血 HbCO 半衰期成反比。吸入室内空气时，血 HbCO 半衰期为 4～5 小时；吸入 40% 氧为 2 小时；吸入 100% 氧为 40～60 分钟；在 2.5～3 个大气压（atmospheres absolute）下高压氧治疗（hyperbaric oxygen therapy）半衰期为 20～30 分钟。

Notes

1. 面罩吸氧　神志清醒患者，应用密闭重复呼吸面罩持续吸入纯氧（氧流量 10L/min）。症状消失及血 HbCO 浓度低于 10% 时停止纯氧治疗，血 HbCO 浓度低于 5% 时可停止吸氧。

2. 高压氧治疗　用于中、重度 CO 中毒，或出现神经精神、心血管症状和血 HbCO 浓度≥25% 者，老年人或妊娠妇女患者首选高压氧治疗。通常 3 个大气压下氧分压超过 1600mmHg，可使血浆携氧量达 50ml/L。高压氧较正常吸氧治疗使血 HbCO 半衰期缩短快 4～5 倍，能增加血物理溶解氧，提高总体氧含量，缩短昏迷时间和病程，预防迟发脑病。

目前对高压氧治疗时的压力、每次治疗时间、日治疗次数和治疗天数尚不统一。通常每次 1～2 小时，每日一次，至脑电图恢复正常为止。

（三）机械通气

对呼吸衰竭或呼吸停止者进行气管内插管和机械通气支持治疗。

（四）脑水肿治疗

重度中毒患者，24～48 小时脑水肿达高峰。应积极降低颅内压和恢复脑功能。昏迷患者，应松开患者衣领，保持呼吸道通畅；注意保暖；监测意识状态、呼吸、血压和心（率）律。

1. 脱水　①50% 葡萄糖溶液 50ml 静脉输注；②20% 甘露醇 1～2g/kg 静脉滴注（10ml/min），6～8 小时一次，症状缓解后减量；③呋塞米 20～40mg 静脉注射，8～12 小时一次。

2. 糖皮质激素　地塞米松 10～30mg/d，疗程 3～5 天。

3. 控制抽搐　地西泮 10～20mg，静脉注射。抽搐停止后，给予苯妥英钠 0.5～1.0g 静滴，据情 4～6 小时重复应用。

4. 改善脑代谢药　静脉给予三磷酸腺苷、辅酶 A、细胞色素 C、维生素 C 和 γ-氨酪酸（或 GABA）等。

【预后】　血 HbCO 浓度超过 25% 和碱缺失 2mmol/L 预后差。严重动脉硬化者血 HbCO 浓度为 20% 也可猝死。轻度患者撤离中毒环境后数分钟至数小时症状缓解，血 HbCO 浓度<10% 无症状可以出院；中度患者积极治疗后不留后遗症；严重患者常有神经精神后遗症。及时应用高压氧治疗能减少迟发脑病发生。

【预防】　加强预防 CO 中毒宣教工作。冬季煤炉取暖时，保证烟囱畅通，防止煤气管道泄漏。工业生产中规范操作规程，工作环境应通风良好，室内空气 CO 浓度保持在安全范围，安装 CO 浓度监测和报警装置。进入 CO 浓度较高环境作业时，需携带安全防护面具及急救设备。

（柴艳芬）

推荐阅读文献

1. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ*, 2007, 334:629-634
2. Malinaa T, Krecsakb L, Korsosc Z, et al. Snakebites in Hungary—Epidemiological and clinical aspectsover the past 36 years. Toxicon, 2008, 51:943-951
3. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. Rosen's Emergency Medicine. 8th ed. Philadelphia. Elsevier. 2014
4. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine 24th ed. Philadelphia. Elsevier 2012
5. Fauci AS, Braunwald, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. New York. McGraw-Hill. 2012

第二章　物理因素引起的疾病

第一节　中　　暑

要点：

1. 中暑是在暑热季节、高温和(或)高湿环境下，发生以体温调节中枢功能障碍、汗腺功能衰竭和水电解质丢失过多为特征的疾病。
2. 中暑发生机制包括身体产热增加、获取热量增多和散热障碍。
3. 人体散热需要具有正常皮肤结构、汗腺功能和自主神经系统调节。
4. 夏季、高温和(或)高湿环境出现高热、昏迷、抽搐等临床表现是诊断中暑的关键，非劳力性热射病患者皮肤多干热无汗。
5. 在1小时内使直肠温度降至37.8～38.9℃有助于改善患者预后。

中暑(heat illness)是在暑热季节、高温和(或)高湿环境下，发生以体温调节中枢功能障碍、汗腺功能衰竭和水电解质丢失过多为特征的疾病。根据发病机制和临床表现将中暑分为：①热痉挛(heat cramp)；②热衰竭(heat exhaustion)；③热(日)射病(heat stroke或sun stroke)三种类型。几种类型中暑可先后或同时发生于同一患者。未治疗或治疗无效的热衰竭可发展为热射病。热射病是最严重的中暑类型。

【病因和发病机制】

(一) 正常体温调节

正常情况下，体温具有昼夜节律，清晨6时最低，下午4～6时最高，直肠温度波动于36.9～37.9℃或腋窝温度36～37.4℃。下丘脑体温调节中枢控制产热(heat production)和散热(heat dissipation)，维持体温相对恒定。

1. 产热　人体产热主要来自体内代谢产热和运动。气温28℃左右时，静息状态下基础代谢产热50～60kcal/(h·m^2)，其中躯干及内脏产热量占56%。机体散热机制丧失，基础代谢产生的热量能使体温升高1.1℃/h。步行时产热350kcal/(h·m^2)，剧烈运动时产热量增加约10倍，即600～900kcal/(h·m^2)。运动时肌肉产热量占人体总产热量的90%。

2. 散热　人体皮肤通过以下方式散热：①辐射(radiation)：在常温(15～25℃)下是人体静息状态的主要散热方式，约占散热量的60%。散热速度及散热量取决于身体表面与环境间温度差；②蒸发(evaporation)：约占散热量的25%。高温时，皮肤血流量约增加20倍，主要通过大量出汗散热。环境湿度直接影响皮肤蒸发散热量。湿度大于75%时，汗液蒸发减少。湿度达90%～95%时，汗液蒸发停止；③对流(convection)：占散热的12%。散热速度主要取决于空气流速；④传导(conduction)：约占散热的3%。水较空气传导散热强20～30倍，如果人体皮肤直接与水接触，传导散热速度明显加快。在33℃水中时，人体获取产热与散热平衡。

正常散热机制需要具有完整皮肤结构、正常的汗腺功能和自主神经系统调节。上述组织、器官或系统功能障碍都会影响散热，使体温升高，甚至发生中暑。此外，运动产热增加同时，通

过对流和传导，较静息状态下散热增加35%～50%。正常排粪和排尿也可有一定散热作用，但不影响体温调节。

3. 热环境适应(acclimatization to hot environments) 热环境适应是人体妥善处理热应激的过程。未进行热环境适应者，每小时出汗量1L，散热580kcal。健康人热环境适应需要7～14天。热环境适应后，对高热环境代偿表现：心排血量和出汗量(2～3L/h)增加；出汗散热量(1160～1740kcal/h)为正常的2～3倍；醛固酮分泌增加；汗液钠含量减少(20～50mmol/L)；有氧代谢增加；产热减少。热环境未适应者无上述代偿能力，在炎热环境中长时间进行剧烈活动常会发生热射病。

(二)病因及发病机制

中暑病因及发病机制归纳起来有以下几种情况：

1. 产热增加 见于强体力劳动、运动和军训的人群，身体产热明显增加。发热、寒战(shivering)、震颤(tremors)、脓毒症(sepsis)、惊厥(convulsions)、甲状腺功能亢进症、拟交感药(如苯丙胺、麦角酰二乙胺)和饮酒也能产热，升高体温，易促发中暑。

2. 获取热量多 环境温度升高时，在室温高、通风不良环境中的年老体弱多病(精神分裂症、帕金森病、偏瘫、截瘫或意识障碍、慢性酒精中毒)患者，因体温调节功能障碍及随意调节能力减退，不能灵活躲避高温环境和据情改变生活方式导致身体获取热量增多。

3. 散热障碍 影响散热的因素包括：①出汗减少：大面积皮肤烧伤疤痕形成、硬皮病和先天性汗腺缺乏症及囊性纤维化患者，出汗散热功能障碍或丧失，如果不注意躲避高热环境，极易中暑；②中枢神经系统反应性降低：见于脑或下丘脑功能障碍者、服用镇静催眠药者、老年人、婴幼儿和饮酒者；③心血管储备功能降低：见于老年人、心功能障碍、血容量不足、脱水者和应用β受体阻滞药、钙离子阻滞药或利尿药者；④应用影响出汗药物：如抗胆碱能药和抗组胺药等；⑤过度肥胖和衣服透气不良；⑥外源性因素：高温及高湿环境。

(三)高热环境对人体各系统影响

机体对环境温度升高(>32℃)、湿度较大(>60%)未适应时，体内产热超过散热量是发生中暑的主要机制，脱水(dehydration)加速中暑发生。中暑高热(体温>42℃)能引起蛋白质变性，直接损伤细胞，细胞膜稳定性丧失、线粒体功能障碍和有氧代谢途径中断，导致MODS。

1. 中枢神经系统 高热能使大脑和脊髓细胞死亡，发生脑水肿、局部出血、颅内压升高和昏迷。小脑Purkinje细胞对高热毒性作用极为敏感，中暑后常出现构音障碍、共济失调和辨距不良。脑脊液黄变、蛋白含量增加和淋巴细胞增多。

2. 心血管系统 中暑早期，由于脱水、血管扩张和外周血管阻力降低，出现低血压。直肠温度每升高1℃，每分钟心排血量增加3L。高热引起心肌缺血、坏死，促发心律失常、心功能减退或衰竭，则又影响散热。

3. 呼吸系统 中暑患者呼吸增快，常出现呼吸性碱中毒(respiratory alkalosis)。热射病损伤肺血管内皮发生ARDS。

4. 水和电解质代谢 大量出汗导致水、钠丢失。中暑高热肌细胞严重损伤或溶解，血钾、血磷升高(或降低)，血钙降低，代谢性酸中毒。

5. 肾脏 患者由于脱水、低灌注、横纹肌溶解(rhabdomyolysis)等易发生急性肾小管坏死。

6. 消化系统 中暑对肠道直接热毒性作用和血液灌注相对减少引起肠缺血性溃疡，肠出血。热射病患者，发病后2～3天会出现肝细胞坏死和胆汁淤积。

7. 血液系统 中暑时，血儿茶酚胺浓度增高，白细胞计数升高；脱水引起血液浓缩和黏稠度增加，易发生血栓。高热可直接灭活血小板、使凝血因子合成减少、血管内皮损伤和坏死细胞激活凝血连锁反应发生DIC。DIC又可加重中枢神经、心、肺、肾脏和胃肠道并发症。

Notes

8. 内分泌系统 劳力性热射病肝衰竭患者可出现低血糖；应激期，血皮质醇和血糖水平升

高;重症患者血生长激素和醛固酮水平急剧升高。

9. 肌肉　年轻患者由于肌肉局部温度增加、缺氧和代谢性酸中毒,常见严重肌肉组织损伤、溶解,血清肌酸激酶(creatine kinase,CK)明显升高。

【病理】　尸检发现:小脑和大脑皮质神经细胞坏死,purkinje 细胞病变较为突出;心脏局灶性心肌细胞溶解、出血、坏死,心外膜、心内膜和瓣膜组织出血;肌肉组织变性和坏死;肝脏细胞坏死和胆汁淤积;肾上腺皮质可见出血。

【临床表现】　发生中暑前 3 ~5 天,前驱症状有头痛、眩晕和疲劳,出汗量不一定减少。

(一) 热痉挛

高温环境下剧烈运动后出现腓肠肌或腹部肌群痛性痉挛,休息后缓解,可能与体钠过多丢失和过度通气有关。

(二) 热衰竭

是热痉挛继续和发展。因脱水血容量不足所致。常见于老年人、儿童和慢性疾病患者。出现疲乏、无力、眩晕、恶心、呕吐、头痛、多汗、心动过速、呼吸增快、体温升高、低血压、虚脱或热晕厥(heat syncope)和肌痉挛等。血细胞比容增高、高钠血、氮质血或肝功能异常。

(三) 热射病

是一种致命性急症。常有高热(直肠温度≥41℃)、行为异常、神志障碍或昏迷、多器官功能障碍等。热射病分为劳力热射病(exertional heatstroke)和非劳力热射病(nonexertional heatstroke)或称典型(classic heatstroke)热射病两种类型:

1. 劳力性热射病　多见于健康年轻人,常在重体力劳动、体育运动或军训时发病。高热、抽搐、昏迷、多汗或无汗、心率快(160 ~180 次/分)、脉压增大。此种患者常死于 MODS 或 MOF。

2. 非劳力性热射病　多见于年老体弱和慢性病患者。居住环境差,城市居民多见。始出现谵妄、癫痫发作和各种行为异常,继而高热、昏迷,皮肤干热无汗,瞳孔对称缩小,低血压、心律失常、心力衰竭,呼吸急促(呼吸频率 60 次/分)和肺水肿。多在发病后 24 小时左右死亡。热浪期(heat waves)中暑病死率是暑热天气的 2 倍以上。

【实验室和其他检查】　中暑患者血生化检查及动脉血气分析结果见表 9-2-1。重症患者常有明显肝、肾、胰腺和横纹肌损害的实验室参数改变,血清门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)水平升高。低血糖提示暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure)。高磷血症(hyperphosphatemia)提示横纹肌溶解,低钙血症(hypocalcemia)见于肌损伤的患者;止凝血功能参数异常;血尿酸、肌酐和尿素氮水平升高提示肾功能障碍或衰竭。怀疑颅内出血或感染时,行脑 CT 和脑脊液检查。

表 9-2-1　两种类型热射病的实验室检查比较

生化参数	非劳力性	劳力性
动脉血气	呼吸性碱中毒	严重代谢性(乳酸)酸中毒
血电解质	20% ~80% 低磷血	高钾血、低钙血、高磷血或低磷血
血糖	90% 患者高血糖	低血糖
CK	中度增高	明显增高
DIC	轻度或中度 DIC	重度 DIC

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

在夏季热浪期,暴露于阳光的年轻人出现昏迷、抽搐和高热,或在通风不良、湿度较大环境发病的老弱病残者或产妇首先应考虑中暑。发病季节、高温和(或)高湿环境及临床表现(高热、

昏迷、抽搐)是中暑诊断的关键,非劳力或典型热射病患者常无汗。

(二) 鉴别诊断

应与化脓性脑脊髓膜炎或流行性乙型脑炎、脑血管意外(脑出血或梗死)、震颤性谵妄(delirium tremens)、中毒性细菌性痢疾、甲状腺危象、高渗高血糖非酮症综合征合并感染、破伤风、恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome)、可卡因中毒、水杨酸中毒相鉴别。以腹痛为首发症状的热痉挛患者,应注意除外急腹症。

【治疗】 虽然中暑类型和病因不同,但治疗基本相同。

(一) 降温治疗

降温速度决定患者预后。初步治疗目标是迅速降低中心体温至39℃。体温下降速率至少为0.2℃/分。当降至39℃时,放缓降温速度,避免低体温或反弹,1小时内使直肠温度降至37.8~38.9℃为宜。

1. **体外降温** 脱去患者衣服,转移到通风良好的阴凉地方,进行皮肤肌肉按摩,促进散热。无循环障碍者,冰水擦浴或将躯体浸入27~30℃水中降温。对循环障碍者,采用蒸发散热降温,用凉水(cool water)反复擦拭皮肤,同时应用电风扇或空调器。有条件者,将患者放置在蒸发降温房间。

2. **体内降温** 体外降温无效者,行胃或直肠冰盐水灌洗(iced saline lavage),也可用无菌凉生理盐水(cool saline)进行腹膜腔灌洗,或行血液透析或血液滤过降温。

3. **药物降温** 通常药物降温无效。寒战患者,应用苯二氮䓬类(如咪达唑仑2~5mg,静注)或氯丙嗪25~50mg加入500ml溶液,静脉输注1~2小时。用药过程中严密监测血压。

(二) 并发症治疗

1. **昏迷** 应进行气管内插管,保持呼吸道通畅,防止胃液误吸。脑水肿和颅内压增高者,甘露醇1~2g/kg,30~60分钟静脉输入。抽搐者,静脉注射地西泮或巴比妥盐。

2. **心力衰竭和代谢性酸中毒** 心力衰竭合并肾衰竭伴有高钾血时,慎用洋地黄。代谢性酸中毒合并高钾血和低钠血者,静脉输注碳酸氢钠。

3. **低血压** 深静脉输注生理盐水或乳酸钠林格液恢复血容量和血压。小分子右旋糖酐有抗凝作用,不应作为扩容药。容量复苏后低血压不恢复时,静脉滴注异丙肾上腺素升高血压。应用血管收缩药影响皮肤散热。

4. **肝肾衰竭者** 为保护肾脏灌注,静脉输注甘露醇。急性肾衰竭时,行血液透析治疗。肝衰竭者行肝脏移植。

5. **DIC** 处理见相关章节。

(三) 监测

1. **体温监测** 降温期间应10~15分钟监测体温变化。

2. **尿量监测** 放置Foley导尿管,监测尿量,应保持尿量>30ml/h。

3. **凝血功能监测** 包括凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、血小板和纤维蛋白原。

【预后】 影响预后因素与体温升高程度及持续时间、重要器官损伤程度、血乳酸水平、年龄和有无慢性疾病有关。延迟治疗,病死率可达80%,早期诊断及时降温治疗病死率可降至10%。老年中暑患者病死率最高。患者中心体温(core temperature)高于41℃预后不良。最初1小时内降温速度决定预后。有人统计,在1小时内体温降至38.5℃者,病死率为5%;1小时后降至38.5℃者,病死率为18%。乳酸酸中毒(lactic acidosis)是非劳力性热射病患者预后不良指标。文献报道,体温超过46.5℃尚有存活者。

【预防】

1. 暑热季节要加强防暑卫生宣传教育,普及防暑知识。

Notes

2. 在炎热季节,改善劳动及工作环境条件;合理安排作息时间;充分供应含钾、镁、钙盐防暑降温饮料;备用防暑降温药品(如清凉油、风油精、人丹或藿香正气水)。

3. 炎热和湿度较大的天气尽量避免在烈日下工作和外出。暑热季节新兵和运动员训练前要有热适应过程,充分供应补充防暑饮料,防止脱水。发现中暑先兆及时治疗。

4. 年老体弱、慢性疾病患者和孕妇、产褥期妇女改善居住环境,炎热天气应穿宽松透气浅色服装,注意合理营养膳食和休息,减少外出。

第二节　淹　　溺

要点:

1. 淹溺是人浸没于水或其他液体介质后出现窒息、缺氧、原发性呼吸损害和呼吸和(或)心搏停止(临床死亡)过程。

2. 淡水淹溺灭活肺泡表面活性物质,引起肺损伤,呼吸膜破坏,肺顺应性下降、肺泡萎缩、肺容积急剧减少。

3. 现场急救的关键是保持气道通畅,尽快进行CPR。

淹溺(drowning)是人浸没(immersion)于水或其他液体介质后出现窒息、缺氧、原发性呼吸损害、呼吸和(或)心搏停止(临床死亡)过程。由水中救出有大动脉搏动,经处理至少存活24小时者或浸没后经紧急心肺复苏存活者称近乎淹溺(near drowning)。冰水淹溺(ice water drowning)猝死者称为淹没综合征(immersion syndrome)。淹溺后数分钟到数日死于淹溺并发症ARDS者为继发性淹溺(secondary drowning)。2002年在阿姆斯特丹世界淹溺会议上提出,为减少淹溺概念上的混乱,取消以前有关淹溺的定义和术语,如湿性淹溺(wet drowning)、干性淹溺(dry drowning)、主动或被动淹溺、近乎淹溺、继发淹溺和静息淹溺。鉴于发病机制和治疗上的考虑,本书仍沿用有关概念。

【流行病学】　淹溺是世界上意外死亡(accidental death)的常见原因之一,全球每年淹溺存活者约200万人,溺死者约15万人,20岁以下约占溺死者的50%,其中35%是游泳意外。在美国,每年溺死者8000余人,其中儿童1500人。溺死是美国意外死亡的第三位原因。淹溺多见于5岁以下儿童和15~29岁年轻人,男女比例约3~4∶1。亚洲儿童淹溺致死率比美国高30倍,在中国,溺水是1~14岁儿童意外死亡的首位原因,农村高于城市。淹溺夏季多发,约90%发生于淡水。

【病因】　淹溺常见于初学游泳或长时间游泳疲劳者;游泳或盆浴时出现心脑血管事件(如心肌梗死、晕厥等)、低血糖或肌痉挛发作;水上运动、跳水或潜水意外(颈椎、头部损伤或叮咬伤);水上运动前饮酒或滥用影响脑功能药;客车或客船故障或划船、钓鱼意外落水;水灾或投水自杀等。有资料统计,癫痫患者较正常人淹溺危险增加15~19倍。

【发病机制】

(一) 淹溺始发过程

淹溺损伤的主要靶器官是肺,吸入1~3mL/kg液体时明显损害气体交换,超过11mL/kg可引起明显血容量和血液成分异常。溺水后数秒钟是自发性屏气期,可引起潜水反射(diving reflex),表现呼吸暂停、心动过缓和外周血管剧烈收缩,保证心脏和大脑血液供应,继而出现高碳酸血和低氧血,刺激呼吸中枢进入非自发性吸气期。此期分两种情况:①湿性淹溺:约占80%~90%。因喉部肌肉松弛,液体误吸(<4mL/kg)充塞气道和肺泡导致窒息;②干性淹溺:约占

Notes

10% ~20%。喉痉挛导致窒息,气道和肺泡内很少或无液体吸入。

潜水或溺水前过度通气可引起低碳酸血,抑制呼吸中枢,增加溺死危险。溺水挣扎会增加耗氧量,加重缺氧性脑损害。

（二）不同介质淹溺

1. 淡水淹溺(freshwater drowning) 淡水较血浆或其他体液渗透压低,吸入肺内的淡水灭活肺泡表面活性物质,引起肺损伤,呼吸膜破坏,肺顺应性下降、肺泡萎缩、肺容积急剧减少,通气/血流比例失调,75%血流通过低通气区。肺损伤严重时,出现肺水肿,引起气体交换障碍,发生低氧血。此外,淡水淹溺后血液稀释,出现溶血、高钾血及血游离血红蛋白升高,高钾血可致心搏停止。过量游离血红蛋白在肾小管内易形成栓子,引起肾小管坏死,发生肾衰竭。

2. 海水淹溺(saltwater drowning) 海水(钠509mmol/L,钾11.3mmol/L,氯56mmol/L)含钠量是血浆的3倍以上。因此,海水淹溺后肺泡内液体停留时间长,冲洗和稀释肺泡表面活性物质,但对其生成及灭活作用影响较小,无明显肺泡塌陷。但是,由于肺泡内海水高渗和对肺泡上皮及肺毛细血管内皮细胞的化学损伤作用,促使血浆液进入肺泡腔,引起肺水肿、肺内分流,影响气体交换,发生低氧血。

淹溺后可出现横纹肌溶解和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis)、tako-tsubo应激性心肌病(stress-induced cardiomyopathy)及副鼻窦、肺和中枢神经系统感染等。溺水吸入污物或泥沙等更能加重肺损伤、缺氧和代谢性酸中毒,促使脑和其他器官系统损害。淹溺常见死亡原因有喉痉挛、肺损伤、缺氧和酸中毒等,多数猝死原因是严重心律失常。

3. 冰水淹溺 通常,冰水(0~4℃)淹溺者即会发生猝死,原因常为窒息和心搏停止。冷水(水温介于4~20℃)淹溺时,分钟通气量增加,屏气(breath holding)最大时间缩短,潜水反射作用减低,易发生淹溺。浸于33℃水中时,热生成与热丢失平衡;浸于25℃以下水中易发生低体温(<30℃);水温<20℃时,身体代谢需要约为正常的1/2;浸于冰水约30分钟发生低体温,约60分钟致命。冷水淹溺减慢身体代谢,对重要器官有保护作用,因此冷水淹溺心脏停搏后60分钟内不宜轻易放弃复苏。哺乳纲动物持续潜于冷水中尚能生存是因潜水反射机制,面部接触冷水后,感受器受刺激抑制呼吸中枢出现窒息、心动过缓和非重要组织器官部位毛细血管床收缩,保护心脑血供。

【病理】 尸检发现,溺死者气道和肺泡吸水量多、肺重量增加,并伴有不同程度出血、水肿、肺泡壁破裂。约70%溺死者肺内误吸呕吐物、泥沙和水生植物。继发性淹溺死亡者有肺泡上皮细胞脱落、出血、透明膜形成和急性炎性渗出,急性肾小管坏死表现。

【临床表现】

1. 症状 近乎淹溺者可有头痛、视觉障碍、剧烈咳嗽、胸痛、呼吸困难和咯粉红色泡沫样痰。海水淹溺者口渴感明显,最初数小时可有寒战和发热。

2. 体征 低体温、头或颈部损伤;烦躁不安、抽搐、昏迷;颜面肿胀、球结膜充血、口鼻充满泡沫或泥污;心律失常,心音微弱或消失;呼吸急促或呼吸困难,肺部干湿啰音,有的呼吸停止;腹部膨隆。下垂部位发绀(dependent lividity)和尸僵(rigor mortis)为死亡征象。

近乎淹溺者临床表现个体差异较大,与溺水时间长短、吸入液体量及性质、重要器官损害程度和范围有关。淹溺后即刻出现神志丧失、呼吸停止和(或)大动脉搏动消失为临床死亡状态。

了解淹溺者年龄、溺水处水温、水流及污染情况,溺水时间及溺水前有无服药等对判断病情、预后和处理有重要参考价值。

【实验室和其他辅助检查】

1. 血和尿液检查 迅速测定血糖、电解质、全血细胞计数、凝血参数和尿液分析。淡水淹溺时,血和尿可见游离血红蛋白,血钾和肌酐升高;海水淹溺时,血红蛋白和血细胞比容升高、高钠血或高氯血,重症者DIC参数异常。

2. **心电图检查**　出现窦性心动过速、窦性心动过缓、室性心律失常和ST-T改变等。

3. **动脉血气分析**　几乎所有患者存在不同程度低氧血(hypoxemia),约75%患者有严重混合性酸中毒。

4. **影像学检查**　约20%患者胸片无异常发现。异常者可显示肺部斑片状浸润或典型肺水肿征象,12~24小时后吸收好转或恶化。疑有颈椎损伤者,行颈椎影像学检查;神志障碍者,行头颅CT检查。

【治疗】

(一)院前救护

1. **现场急救**　尽快将患者移出水面,迅速清除口鼻腔中异物,保持气道通畅。将患者置于俯卧头低位,拍打背部,促使肺水排出(此项操作不能超过1分钟,以免延误复苏),进行CPR,同时注意呕吐误吸。

2. **转运中复苏**　搬运中注意有无头颈部创伤。呼吸停止者行口对口呼吸,有条件时行气管内插管和供氧。转运过程中不应停止心肺复苏。

(二)院内处理

有症状者应收住ICU进行24~48小时监护,进行生命支持,预防ARDS。

1. **氧疗**　呼吸困难伴氧饱和度降低者,行面罩CPAP给氧,不能维持PaO_2>60mmHg时,行气管内插管和PEEP机械通气。颅内压升高者慎用PEEP。上述措施无效时,行体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)有益。连续无创脉搏氧流计(noninvasive pulse oximetry)监测。

2. **复温(rewarming)**　体温低于30℃者,采用体外(extracorporeal rewarming)或体内复温(intracorporeal rewarming)。如果体温≥30℃不宜复温,以维持中心体温在30~35℃为宜。近来认为,治疗性低温(therapeutic hypothermia)能改善脑缺血区氧供,降低脑代谢率及升高的颅内压,对缺血性脑损伤患者有益。

1)体外复温:鼻导管吸入或经呼吸机吸入加温的氧气。

2)体内复温:用40℃生理盐水持续膀胱灌洗或静脉输注。严重低体温者需应用40℃生理盐水行腹膜腔灌洗。淹溺者体温未恢复到30℃,不能放弃复苏。低温心脏对药物和电复律无效。

3. **脑复苏**　对颅内压升高者,应用呼吸机增加通气,维持$PaCO_2$ 25~30mmHg。甘露醇静脉输注降低颅内压,缓解脑水肿。

4. **并发症处理**　治疗惊厥、心律失常、低血压、肺水肿、ARDS、应激性溃疡合并出血、电解质平衡失常和代谢性酸中毒。

【预后】　80%~90%近乎淹溺者经院内治疗后存活而无后遗症。由水中救出后,自主呼吸恢复时间越短,预后越好。最初1小时治疗神志恢复者预后好。约20%淹溺者遗留不同程度脑功能障碍、中枢性四肢瘫痪、锥体外系综合征、外周神经或肌肉损伤。儿童淹溺者,35%致命,33%有神经系统损害,11%有严重神经损害后遗症。培训院前急救人员能明显提高淹溺存活率。

【预防】

1. 对从事水中活动者,严格进行健康检查。
2. 经常进行水上自救、互救知识技能训练,提高对淹溺者的急救水平。
3. 水上运动前不要饮酒和服用损害判断能力及自我保护能力的药物。
4. 避免在浅水区潜泳、跳水。水上游览、运动或作业时,备用救生器材。
5. 有慢性或潜在疾病者,不宜从事水中活动或工作。

Notes

第三节 电 击

要点：

1. 电流通过人体引起组织损伤、器官功能障碍或猝死称为电击。

2. 电击对人体损伤严重程度与电流(直流和交流电)类型、电压高低、电流强度及频率、组织电阻、电流途径及方向、通电时间和电击环境条件有密切关系，其中电压因素最重要。

3. 电击时热能和电化学作用损伤组织导致器官功能障碍。

4. 电击时急性肾衰竭原因包括直接肾脏损伤、肌组织坏死产生肌球蛋白尿、溶血后血红蛋白尿损伤肾小管和低血容量休克。

5. 电击时急性肾衰竭治疗包括恢复有效循环容量、应用甘露醇、静脉输注碳酸氢钠碱化尿液和血液透析。

电流(electrical current)通过人体引起组织损伤、器官功能障碍或猝死称为电击(electrical injury)，俗称触电。电击有低压(≤380V)、高压(>1000V)和超高压(或雷击，10 000 万 V，30 万 A)电击三种类型。大约 300 多年前，即有人工电击报道。1879 年，法国里昂首先记录电击致死者。1881 年，美国首次报道触电致死。

【病因】 常见原因有身体意外接触电源，如缺乏电学知识或违反用电操作规程，风暴、地震或火灾时电线断裂意外触电和雷击(雷雨天气树下避雨或手举铁制品时)都可引起电损伤。此外，也见于家用电器漏电、手拉触电患者和电刑。约 60% 触电致死者发生在工作场所，30% 在家中。遭受电击者常为电工、升降机驾驶员、建筑工、家电安装维修工及 ICU 人员等。

【发病机制】 人体组织具有导电性，接触电流时即成为电路的一部分。电击伤的确切机制尚不很清楚。通常认为，与热损伤(thermal injury)、电化学作用和机械损伤(mechanical injury)有关。热损伤是电击组织损害的主要机制。电能可转化为热量，高压电可使局部组织温度高达 2000～4000℃。闪电电压为 300 万～20 000 万 V，电流在 2000～3000A，瞬间温度极高，可迅速使组织“炭化”。电流经过人体可使器官生物电节律周期发生改变，15～150Hz 低频交流电尤其是 50～60Hz，易落在心肌易损期，引起心室颤动。电流对肌细胞膜除极作用，引起肌肉强烈持续性收缩。中枢神经系统接触电流小于 100mA，即可阻断神经传导，如累及脑干，呼吸、心跳迅速停止。电击入口(entry wounds)和出口(exit wounds)处损伤不能反映电击伤的真正范围，组织损伤也可远离入口处。严重程度与电流(直流和交流电)类型、电压(electric voltages)高低、电流强度及频率、组织电阻(electric resistance)、电流途径及方向、触电时间和电击环境密切相关，其中电压因素最为重要。

(一) 电流类型

交流电(alternating current)对机体危害较直流电(direct current)大。人体对交流电敏感性为直流电的 3～4 倍。电压相同，暴露交流电的危害性是直流电的 3 倍。暴露交流电后，出现刺痛、肌肉震颤和收缩。交流电放开(let go)电流为 7～15mA，即手接触此电流后，手能主动放开电源。超过此强度，手部肌肉持续痉挛性收缩，不能放开电源。直流电放开电流约为 75mA。同时，交流电引起心室颤动的电流明显低于直流电。雷击为直流电，常引起心跳和呼吸停止，很少导致皮肤和肌肉损伤。

（二）电压

电压高低不同，对人体损伤不同。40V 能引起组织损伤，220V 能引起心室纤维颤动，1000V 引起呼吸停止。低压电击罕见引起皮肤烧伤，但能引起心室颤动。高压及超高压电产生的电弧温度达 2000～4000℃，可引起灼伤，使组织迅速炭化（carbonization）。直接肾脏损伤、肌组织坏死产生肌球蛋白尿、溶血后血红蛋白尿损伤肾小管及严重烧伤引起低血容量休克促发急性肾衰竭。

（三）电流强度

电流可转变为热能，尚能使肌细胞膜去极化。电流强度越大，产热和化学效应就越大。1～2A 以上电流能引起皮肤、深部组织和器官烧伤，血管和神经组织更易受损。2～4mA 以上电流即可引起肌肉收缩，收缩强度随电流增加而增强。20mA 时出现窒息，30～40mA 引起心室颤动或猝死。

（四）电流频率

因低频（50～60Hz）交流电易诱发心室颤动，因此较高频交流电危害大。

（五）组织电阻

身体组织水分、电解质含量和状态不同，电阻也不同。损伤的皮肤和黏膜电阻为 200～300Ω/cm^2；湿润皮肤为 500Ω/cm^2；干燥角化皮肤电阻约 20 万～30 万 Ω/cm^2；胼胝手掌或足底皮肤高达 2 百万～3 百万 Ω/cm^2。电阻依次增高的组织为神经、血液、黏膜、肌肉、皮肤、肌腱、脂肪和骨骼。组织电阻越低，通过电流容量越大损害越严重。因此，肌肉、肌腱和脂肪组织较骨骼易致电灼伤。营养血管损伤后，血栓形成，水肿，压迫血管，使远端组织发生缺血、坏死。

（六）电流途径及方向

触电时，电流通过途径及方向和预后明显相关。电击时，电流常见入口途径为手和头部，出口是足部。双手触电时猝死发生率约为电流经手到脚触电时的 3 倍。电流经心导管或起搏电极到心脏，不足 1mA 电流即可引起心室颤动。电流通过心脏或中枢神经系统时，可立即死亡。

（七）触电时间

触电时间不足 25 毫秒，不引起电击伤。触电时间越长，组织损伤越严重。低压电击时，触电时间不足 4 分钟，呼吸停止后易复苏，超过 4 分钟不易复苏。

【病理】 尸检发现：触电处肌肉组织水肿、凝固坏死、炭化成洞，病变的组织解剖结构清楚，血管损伤、血栓形成。即刻死亡者，有局灶性烧伤和全身淤斑样出血。存活数日后死亡者，脑和脊髓充血、水肿、出血和局灶性坏死。

【临床表现】 多见于中青年人。表现取决于上述多种因素的共同作用。轻者仅有瞬间感觉异常、痛性肌肉收缩、惊恐、面色苍白、头晕和心悸；重者昏迷、抽搐或猝死。

（一）心搏和呼吸停止

高压电击或雷击常引起心搏和呼吸骤停，短暂精神障碍，意识丧失或昏迷，存活者，通常在数小时或数天恢复。

（二）烧伤

高压电击时，皮肤烧伤严重，电流输出点伤口较输入点大，衣服点燃出现大面积皮肤烧伤，烧伤坏死组织常继发感染。高压电击常发生前臂腔隙综合征。因肌肉组织损伤、水肿和坏死，肌肉筋膜下组织压力增加，神经血管受压，脉搏减弱、感觉和痛觉消失。雷击很少引起入口与出口部位烧伤。

（三）急性肾衰竭

出现肾衰竭时表现少尿、无尿或棕红色尿和高钾血。

（四）神经系统

电击复苏后存活者数日或数周可出现上升或横断性脊髓炎（transverse myelitis）、多神经炎

综合征(polyneuritis syndrome)。电击后即刻发生脊髓病变症状多是暂时的,易恢复。延迟性脊髓损伤多为持久性。运动神经损伤常见。幸存者有的遗留定向力障碍和癫痫。

(五) 骨折

触电后,大肌群强直性收缩致脊椎压缩性骨折或肩关节脱位。高处坠地者常发生长骨骨折,应注意有无颈椎骨折。

(六) 内部器官

电击后体壁下重要器官常受到损伤。电击后 24～48 小时出现上消化道出血和 DIC 时,预后不良。

(七) 其他

雷击时,皮肤呈网状图案。大约半数电击者有单侧或双侧鼓膜破裂;视力障碍,单侧或双侧白内障;孕妇电击后常发生流产或死胎。

【处理】

(一) 切断电源

发现触电后,立即切断电源,应用绝缘物迅速使患者与电源断离,避免直接用手搬动患者。

(二) 心肺复苏

心搏呼吸停止者,立即进行心肺复苏,气管内插管,高流量供氧。雷击猝死者,不应轻易放弃复苏机会,尽一切可能挽救生命。胸外心脏按压和电除颤无效者,开胸行胸内心脏按压。药物除颤效果差。复苏后昏迷者,应做 CT 或磁共振扫描,排除颅内出血。常规进行心电、动脉血气、肾功能和电解质监测。

(三) 液体治疗

组织损伤丢失体液较多和低血压者,静脉补充乳酸钠林格液恢复血容量。

(四) 急性肾衰竭治疗

恢复有效循环容量,维持尿量在 50～75ml/h。如尿量无增加,加用甘露醇。肌球蛋白尿患者,维持尿量在 100～150ml/h。同时,静脉输注碳酸氢钠碱化尿液,保持尿液 pH 维持在 7.45 以上。必要时血液透析。

(五) 外周神经损伤治疗

轻度电击出现的神经损伤多在数天后恢复。不缓解者,应用环氧酶抑制剂(cyclooxygenase inhibitors)或联合抗氧化剂(antioxidants)治疗。

(六) 外科问题处理

局限于皮肤或皮下组织的电击损伤,可外涂磺胺类抗菌药膏。对坏死组织应进行清创术,预防注射破伤风抗毒素。筋膜室腔隙压力超过 30～40mmHg 的腔隙综合征患者行筋膜松解术减压,改善远端血液循环。可用多彩色普勒超声对肢体深部组织损伤情况不明者,应用超声多普勒、动脉血管造影或核素 ^{133}氙洗脱术(^{133}Xenon washout studies)或 ^{99m}锝焦磷酸盐肌扫描(^{99m}Tc pyrophosphate muscle scanning)检查指导治疗。严格掌握截肢手术指征。

【预防】

1. 普及用电知识,重视安全用电教育。

2. 电器和线路应正确设计、安装和维护。有的电器,应接地线,并应安装断路保护装置线路。

3. 雷雨天气尽量不要外出。有雷电时,不要站在空旷的高地上,更不能手举有导电性能的铁制品。避雨时,不要在大树下或有金属顶棚下站立停留。在汽车内避雨安全。

Notes

第四节 高 原 病

要点：

1. 海拔在3000m以上地区为高原或高山。高原空气稀薄，大气压和氧分压低、昼夜温差大、气候干燥、寒冷，紫外线辐射强。

2. 由平原移居或短期逗留高原的人不适应低氧环境均易发生高原病。

3. 人体适应高原环境需1～3个月。高原适应后，通气量增加，有轻度呼吸性碱中毒及肾脏碳酸氢盐排出增多。

4. 不适应高原环境引起以缺氧为突出表现的一组疾病称高原病，分为急性、亚急性和慢性高原病三种临床类型。

5. 急性高原病包括急性高原反应、高原肺水肿、高原视网膜出血和高原脑水肿。

6. 预防急性高原病应了解高原环境特点及高原病防治知识、进行高原适应锻炼、坚持阶梯攀登和攀登时避免剧烈运动。

通常将海拔3000m以上的地区称为高原或高山。高原约占我国总面积的1/6。因不适应高原环境引起以缺氧为突出表现的疾病称高原病(diseases of high altitude)或高山病(mountain sickness)。高原低氧环境引起机体缺氧是其病因。有时，急速登上海拔2000m以上的地区也可发生高原病。在亚洲、非洲、北美洲和南美洲，近约3000万人居住在高原上，是高原病易患人群。随着旅游业发展，高原病发病率与日俱增，它是高原旅行者常见死亡原因。急性高原病(acute mountain sickness)很常见，其发病率随攀登高度增加而增加。慢性高原病(chronic mountain sickness)发病率为5%～18%。

【病因】 高原空气稀薄，大气压和氧分压低、昼夜温差大、气候干燥、寒冷，紫外线辐射强。患者由于吸入气、肺泡氧分压及SaO_2降低发生缺氧。海平面(sea level)大气压为760mmHg，吸入气氧分压为160mmHg，肺泡氧分压约100mmHg。随着海拔升高，吸入气氧分压降低。海拔3000m时，大气压降至526mmHg，大气氧分压约为110mmHg，肺泡氧分压约62mmHg。海拔8000m时大气压268mmHg，约为海平面的1/3，吸入气氧分压为56mmHg，氧供严重障碍。高原病发病快慢、严重程度和发病率与高原攀登速度、海拔高度、停留时间和个体易感性有关。1天内登上2700m高度时，发病率约20%；登上4500m时发病率75%。急速攀登3000m以上高原会引起急性高原病和死亡。高原肺水肿(high-altitude pulmonary edema)危险因素与登山速度、上升高度有关。此外，尚与剧烈运动、疲劳、寒冷、饥饿、摄盐过多、服安眠药和既往病史有关。肺动脉高压、急性呼吸道感染、肥胖等为发病诱因。

移居西藏高原的汉族男性慢性高原病发病率为13%，女性1.6%；世居的藏族男性仅为1%。喜马拉雅山藏族人和尼泊尔土著人慢性高原病罕见，南美洲安第斯山人则极为常见，可能与藏族人高原居住时间(>250 000年)较南美洲人(<30 000年)长、高原适应能力强有关。

遗传因素也可能参与发病。

【发病机制】 不同海拔高度对人体生理学影响也不同。海拔1500～3500m时，运动耐力降低，通气量增加；3500～4000m时，SaO_2降低到90%以下，注意力减退、精细协调能力下降；5000m时，SaO_2降低到75%，判断力下降，肌肉运动功能障碍；5500m以上时，需数周或数月才能适应或完全不能适应，出现严重低氧血和低碳酸血；7000m时，SaO_2降低到60%，出现意识丧失；到达8000m处，可引起死亡。低压性低氧血是急性高原病的主要原因。通常，人体对高原低氧环境

生理适应需要1～3个月。适应后表现通气量增加、轻度呼吸性碱中毒和肾脏碳酸氢盐排出增多。大部分旅行者和高原居住者能适应低氧应激，不能适应者可发生急、亚急或慢性高原病。海拔2400～2700m时，SaO_2轻度降低，出现高原反应尚有其他机制。

（一）神经系统

早期缺氧脑血流增加，严重缺氧和过度通气使脑血流减少。血管源性脑水肿是因缺氧使脑血管扩张，脑血流量增加，毛细血管压升高引起血-脑屏障机械性损伤致血管壁通透性增加，血管内液体进入脑间质，发生脑间质性水肿。严重缺氧使脑细胞无氧代谢加强，ATP生成减少，使脑细胞膜钠泵功能障碍，细胞水钠潴留，出现脑细胞毒性水肿（cytotoxic edema）。脑水肿颅内压升高时出现恶心、呕吐、头痛及夜间周期性呼吸等。此外，缺氧时抗利尿激素分泌增多和缓激肽、一氧化氮合酶、血管内皮生长因子等介质释放，加重脑水肿。进入高原最初数日在慢速动眼睡眠期发生严重失眠，入睡后易醒。睡眠中，50%时间出现周期性潮式（Cheyne-Stokes）呼吸，加重脑缺氧。快速动眼睡眠期，呼吸恢复正常。磁共振影像（MRI）检查发现，进入高原的人都有不同程度脑水肿。

（二）呼吸系统

高原缺氧刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器使呼吸加深、加快、通气量增加、$PaCO_2$降低和血pH升高，发生呼吸性碱中毒。出现周期性呼吸引起低氧血和低碳酸血。适应后，周期性呼吸消失。

急性缺氧引起交感神经活性增强，肺小动脉收缩，肺血管阻力增加，肺动脉压升高。缺氧性肺血管收缩的不均一性，使肺局部血管床灌注压不同，肺毛细血管内皮损伤和通透性增加，血浆渗入肺间质和肺泡，发生急性肺水肿。血内皮素水平升高与肺动脉高压有关。缺氧时，血内皮素水平升高。氧供改善后，血内皮素水平和肺动脉压下降。登山运动员血内皮素水平较正常人高两倍。慢性高原病患者，呼吸中枢和外周化学感受器对缺氧敏感性降低，出现肺泡通气减低和肺弥散功能障碍。长期缺氧引起肺小动脉平滑肌肥厚及内膜纤维化导致肺动脉高压，发生慢性高原病。对高原适应的世居者，肺容积增大、肺活量增加，而肺动脉压正常。

（三）心血管系统

进入高原后，心率增快、心排血量增加，心搏量无明显变化。缺氧引起冠状动脉和脑血管扩张，代偿性过度通气引起低碳酸血致脑血管收缩。数日后，静息心率降低，心排血量与每分通气量比例恢复正常。多数人脱水，原因包括：①运动、寒冷和低氧引起多尿。多尿是高原有效适应的一种标志；②过度通气不显性丢失增加；③血管内液外移。

缺氧刺激使血液儿茶酚胺、垂体加压素和糖皮质激素水平升高和RAAS活性增强，血压升高。长时间缺氧使心肌损伤、肾上腺皮质功能减退、低血容量，出现收缩压降低和脉压变小。慢性缺氧引起继发性红细胞增多症、血液黏滞度增高，心脏负荷增加。

（四）肾脏

海拔低于3500m时，适应4～7天后，肾脏碳酸氢盐排出增多，血pH恢复正常。此后2～3周，缺氧刺激红细胞生成素（erythropoietin）分泌增多，骨髓红细胞生成增加，血红蛋白水平升高，改善组织缺氧。返回低海拔区后，红细胞生成素生成逐渐恢复正常。

（五）血液系统

进入高原后，血液系统改变包括：①氧与血红蛋白结合减少；②缺氧性红细胞增多及脱水致血液浓缩，使血红蛋白水平暂时升高；③血红蛋白分子构型改变，影响氧与血红蛋白亲和力；④缺氧、低温和呼吸性碱中毒影响氧解离曲线偏移和氧运输；⑤低氧增加红细胞2,3-二磷酸甘油酯（2,3-DPG）生成，氧与血红蛋白亲和力降低，组织氧利用增加。返回海平面3周后，血红蛋白水平恢复正常。

Notes

【病理】 高原病基本病理学特征是细胞肿胀，脑、肺及外周血管常发生血小板、纤维蛋白栓

子和静脉血栓。

（一）高原肺水肿（high-altitude pulmonary edema）

两肺重量明显增加、充血和水肿，水肿液近似血浆。小气道和肺泡内有纤维蛋白渗出和透明膜形成，肺泡壁与毛细血管壁细胞膜变性、血管明显扩张和充血，通透性增加。肺毛细血管及肺中、小动脉内散在血栓形成。

（二）高原脑水肿（high-altitude cerebral edema）

大脑皮质和软脑膜血管扩张、充血及水肿。镜下可见脑组织点状出血、脑细胞及其间质水肿、局部毛细血管损伤、红细胞淤滞和血小板聚集、部分脑细胞变性坏死，有脑疝形成。

（三）慢性高原病

右心室增大、室壁增厚、室腔扩张、心肌细胞水肿和心肌坏死灶形成、纤维断裂及间质增生。右肺下动脉干扩张，弹力纤维消失；肺小动脉中层肌肉肥厚、结缔组织增生；肺细小动脉硬化。

【临床表现】 高原病分急性、亚急性和慢性高原病三种类型：

（一）急性高原病

急性高原病是指初入高原时出现的急性缺氧反应。通常见于反复进入高原未适应的年轻人，可从轻度头痛、疲劳、胸闷到严重肺、脑水肿或昏迷。

1. 急性高原反应（acute high-altitude reaction）　见于25%～40%快速攀登的健康人。进入高原数小时出现症状，轻者表现头痛、夜间或早晨起床时疼痛加重，心悸、胸闷、气短、厌食、恶心、呕吐、乏力，手、足和颜面水肿。如无严重失水，通常呈自限性过程，1～5天后缓解或消失。少数患者可发展为高原肺水肿或高原脑水肿。再次进入相同高原环境，约20%患者再次发病。

2. 高原肺水肿　又称肺性高山病（pulmonary puna），可致命。25岁以下男性易发病，发病率为0.5%～15%。快速进入高原后1～4天发病，多数于次日夜间出现症状。65%患者在3500～4000m高度发病，35%在4500m以上高度发病。临床分两型：①Ⅰ型：从低海拔区到高海拔区；②Ⅱ型：久居高原者到低海拔区居住2～7天后重返原地。进入高原2～4天出现心悸、气短、呼吸困难、干咳，发绀、端坐呼吸、咯白色或粉红色泡沫样痰，双肺湿性啰音，或有发热（<38℃）和昏迷。在较低海拔地区发生或易反复发生高原肺水肿者应注意先天性肺动脉畸形。

3. 高原视网膜出血（high-altitude retinal hemorrhages）　海拔4200m以上发病率约4%；5100m以上发病率高于50%；6400m时近乎100%发病。出现短暂失明、视力模糊和视野缺损。检眼镜可见视网膜动静脉扩张，点片、火焰状或弥散出血，也可见玻璃体出血、视乳头水肿。返回低海拔区后，多数患者视网膜出血于10～14天恢复，不遗留视力障碍。高原视网膜出血是高原脑水肿的先兆。

4. 高原脑水肿　又称神经性高山病（nervous puna），罕见，预后严重。进入海拔3600m以上1～3天后多数人发病。高原旅行者发病率不足1%。表现剧烈头痛伴呕吐、精神错乱、步态不稳、共济失调、幻听、幻视、言语及定向力障碍、惊厥、木僵或昏迷。昏迷前有神经病学局限体征。出现症状12小时内昏迷者，病死率60%以上。

（二）亚急性高原病

常发生于边防战士，在海拔6500m地区驻扎数周或海拔5800m三个月以上即可发病。许多症状与急性高原病相似，表现胸痛、咳嗽、气短、呼吸困难、水肿和红细胞增多症。无慢性高原病发绀和肺泡通气减低。如不尽快转移到海拔较低地区或供氧，常可致死。

（三）慢性高原病

又称Monge（蒙赫）病，是指进入高原后半年以上发病或急性高原病症状迁延不愈者，主要发生在久居或世居海拔4000m以上高原的人。

1. 慢性高原反应（chronic high altitude reaction）　急性高原反应持续三个月以上不恢复者

Notes

称为慢性高原反应。表现头痛、头晕、失眠、记忆力减退、注意力不集中、疲乏、心悸、气短、食欲缺乏、消化不良、手足麻木、颜面水肿,有时出现心律失常或昏厥。

2. 高原红细胞增多症　是对高原缺氧的代偿性生理适应反应。表现头晕、头痛、失眠、记忆力减退、发绀和杵状指。血液黏滞性过高者有脑微血栓形成,可出现短暂脑缺血发作(transient ischemic attacks)。

3. 高原血压改变　久居或世居高原者通常血压偏低。血压低于90/60mmHg时,常伴有头痛、头晕、疲倦和失眠。血压升高者可诊断高原高血压。临床表现与原发性高血压相似,很少引起心和肾脏损害。高原高血压可合并高原心脏病或高原红细胞增多症。少数高原高血压患者也可转变为高原低血压。

4. 高原心脏病　多见于高原出生的婴幼儿。成年人移居高原6~12个月后发病。患者有心悸、气短、胸闷和咳嗽。右心衰竭者有发绀、水肿、颈静脉怒张、心律失常、肝大和腹水。有的患者间断出现上气道阻塞、睡眠呼吸暂停和打鼾。应与Pickwickian综合征鉴别。

【实验室和其他辅助检查】

(一) 血液学检查

急性患者白细胞轻度增多和血液浓缩;慢性者红细胞计数常超过$7.0\times10^{12}/L$,血红蛋白浓度高于180~250g/L,血细胞比容60%~80%。高原肺水肿患者动脉血气显示低氧血、低碳酸血和呼吸性碱中毒;高原心脏病者显示低氧血和$PaCO_2$增高。

(二) 心电图检查

慢性高原病患者心电图显示电轴右偏、肺型P波、右室肥厚劳损、T波倒置或右束支阻滞。

(三) 胸部X线检查

高原肺水肿时胸部X线显示心脏大小正常,双肺弥散斑片或云絮状影,肺门区明显,右较左侧重。高原心脏病者肺动脉突出、右肺下动脉干横径≥15mm和右心室增大。

(四) 胸部超声

高原肺水肿患者肺部超声可见"彗星尾征(comet-tail sign)"。该征用于高原肺水肿的诊断和随访。慢性高原病者心脏超声检查可见右心增大、右室流出道扩张、肺动脉高压。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

高原病诊断依据:①快速进入高原地区后发病;②症状与攀登的海拔高度、速度及有无适应明显相关;③易地治疗或氧疗明显有效。诊断关键是对治疗的反应。

(二) 鉴别诊断

1. 急性高原病　急性高原反应应与病毒综合征、急性胃肠炎和原有疾病加重鉴别;高原肺水肿应与肺炎、高原支气管炎、肺栓塞、气胸或心源性肺水肿鉴别;高原脑水肿应与脑血管意外、颅内感染、颅脑创伤或脑瘤鉴别。

2. 慢性高原病　应与真性红细胞增多症、原发性高血压和高血压性心脏病鉴别。

【治疗】

(一) 一般治疗

1. 休息　急性高原反应症状未改善前,终止攀登、休息和补充液体。

2. 氧疗　鼻管或通气面罩吸氧能缓解症状。

3. 药物治疗　头痛者应用阿司匹林、对乙酰氨基酚或布洛芬;恶心和呕吐者,肌注丙氯拉嗪(甲哌氯丙嗪);严重者,口服地塞米松(4mg,6小时一次)或乙酰唑胺(500mg,午后顿服);或联用乙酰唑胺(500mg,午后顿服)与地塞米松(4mg,12小时一次)。

4. 异地治疗　必要时返回原地可恢复。

(二) 急性高原病

Notes

1. 急性高原反应　经休息、吸氧和镇静药后多数患者可自行恢复。症状不缓解或恶化者,

迅速转往低海拔区治疗。

2. **高原肺水肿**　绝对卧床、保暖，吸氧，有条件者可高压氧治疗。舌下含化或口服硝苯地平(10mg,4～6小时一次)降低肺动脉压，减轻症状；快速心房颤动时，应用洋地黄和血小板抑制药(如阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定或西洛他唑)；烦躁不安者予镇静药；静注氨茶碱(0.25mg加50%葡萄糖20ml缓慢静注)缓解支气管痉挛和降低肺动脉压；口服地塞米松(4mg,2次/日)或泼尼松龙(20mg/d)，吸入沙美特罗(salmetero)增加肺泡液清除作用。无效时，立即易地治疗，1～2天多能恢复。

3. **高原脑水肿**　治疗与高原肺水肿基本相同。早期识别是治疗成功关键。

(1) 保持气道通畅和供氧：昏迷者行气管内插管，用通气面罩吸入40%～50%氧气，维持血氧饱和度在90%以上。

(2) 易地治疗：共济失调者立即转运到低海拔区。不能转运者行便携式高压(Gamow)气囊治疗。

(3) 药物：静脉注射地塞米松(8mg,继之，每6小时静注4mg)、呋塞米(40～80mg)或甘露醇。

(三) 慢性高原病

1. **氧疗**　夜间低流量(1～2L/min)吸氧能缓解症状。

2. **药物**　应用乙酰唑胺(125mg,2次/日)或醋酸甲羟孕酮(20mg,3次/日)能提高氧饱和度。

3. **放血疗法**　用于严重红细胞增多症患者。一次静脉放血300～500ml,放血后输入等量液体(如生理盐水或右旋糖酐等)，能临时缓解症状。

4. **易地**　转入平原是最有效的治疗方法。

【预防】

1. 进入高原者应具有良好的身体素质和营养状态。高危人群(如儿童及有高原病史者)和有器质性疾病、严重神经衰弱及呼吸道感染者不宜进入高原地区。

2. 了解高原环境特点及高原病防治知识、进行高原适应锻炼、坚持阶梯攀登(staged and graded ascent)和攀登时避免剧烈运动。阶梯攀登时，第一天不超过3000m,此后每天攀登300～600m,攀登2～3天休息一天。

3. 进入高原后避免饮酒及服用镇静安眠药，忌烟；防冻保暖；摄入低脂肪、高碳水化合物和富含维生素食物，少食多餐；大量饮水，防止脱水。

4. 预防用药　如需急速攀登时，攀登前24小时预防用药。

(1) 碳酸酐酶抑制药：乙酰唑胺(acetazolamidex)250mg,每8小时1次。

(2) 糖皮质激素：地塞米松稳定毛细血管内皮，能预防急性高原肺水肿。

(3) 选择性5型磷酸二酯酶抑制药：如他达拉菲(tadalafil)或西地那非(sildenafil)扩张肺血管，降低缺氧性肺动脉高压，也能预防急性高原肺水肿，增强攀登能力，但较糖皮质激素疗效差。

(4) 有高原肺水肿史者应用硝苯地平或吸入选择性长效β_2受体激动药沙美特罗有预防复发作用。

(5) 5-脂氧合酶抑制药：齐留通(zileuton)125mg,夜间服能改善睡眠。

【预后】　急性高原病及时诊断治疗预后良好，延误治疗常可致死。高原肺水肿恢复者，再次进入相同高原环境时容易发病。慢性高原病，除高原心脏病外，回到平原后1～2个月内多能恢复。

(柴艳芬)

推荐阅读文献

1. Bouchama A,Dehbi M,Carballo EC. Cooling and hemodynamic management in heatstroke:practical recommen-

Notes

dations. Critical Care,2007,11:R54
2. David S. Warner MD,Mark A,et al. Drowning Update 2009. Anesthesiology,2009,110:1390-1401
3. Marx JA,Hockberger RS,Walls RM. Rosen's Emergency Medicine. 8th ed. Philadelphia. Elsevier,2014
4. Goldman L,Schafer AI. Goldman's Cecil medicine 24th ed. Philadelphia. Elsevier,2012
5. Fauci AS,Braunwald,Kasper DL,et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. New York. McGraw-Hill,2012

Notes

中英文名词对照索引

S

T

W

X

Z

致 谢

继承与创新是一本教材不断完善与发展的主旋律。在该版教材付梓之际，我们再次由衷地感谢那些曾经为该书前期的版本作出贡献的作者们，正是他们辛勤的汗水和智慧的结晶为该书的日臻完善奠定了坚实的基础。以下是该书前期的版本及其主要作者：

7年制规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等医药院校教材·供7年制临床医学等专业用

《内科学》（人民卫生出版社，2001）

主　编　王吉耀
副主编　胡品津　廖二元
主　审　陈灏珠
主　编　王吉耀
副主编　廖二元　胡品津
分篇负责人

呼吸系统疾病	康　健	内分泌和代谢疾病	廖二元
心血管系统疾病	黄德嘉	风湿性疾病	顾越英
消化系统疾病	王吉耀	危重症医学	牛小麟
泌尿系统疾病	钱家麒	理化因素引起的疾病	崔书章
血液和造血系统疾病	邹　萍		

学术秘书　姜林娣　高虹

普通高等教育“十五”国家级规划教材
全国高等医药教材建设研究会·卫生部规划教材
全国高等学校教材·供8年制及7年制临床医学等专业用

《内科学》（人民卫生出版社，2005）

主　审　陈灏珠
主　编　王吉耀
副主编　廖二元　胡品津
分篇负责人

呼吸系统疾病	康健	内分泌和代谢疾病	廖二元
心血管系统疾病	黄德嘉	风湿性疾病	顾越英
消化系统疾病	王吉耀	危重症医学	牛小麟
泌尿系统疾病	钱家麒	理化因素引起的疾病	崔书章
血液和造血系统疾病	邹萍		

学术秘书 姜林娣 高虹

普通高等教育"十一五"国家级规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材·卫生部规划教材
全国高等学校教材·供8年制及7年制临床医学等专业用

《内科学》(第2版,人民卫生出版社,2010)
第2版

主 审 樊代明
主 编 王吉耀
副主编 廖二元 黄从新 华 琦
分篇负责人

呼吸系统疾病	康 健	内分泌和代谢疾病	廖二元
心血管系统疾病	黄从新	风湿性疾病	顾越英
消化系统疾病	王吉耀	危重症医学	牛小麟
泌尿系统疾病	丁小强	理化因素引起的疾病	崔书章
血液和造血系统疾病	邹 萍		

学术秘书 姜林娣 高虹

编 者(以姓氏笔画为序)

丁小强 复旦大学附属中山医院
王吉耀 复旦大学附属中山医院
王江滨 吉林大学中日联谊医院/第三医院
牛小麟 西安交通大学医学院第二附属医院
邓华聪 重庆医科大学附属第一医院
厉有名 浙江大学医学院附属第一医院
宁 光 上海交通大学医学院附属瑞金医院
华 琦 首都医科大学宣武医院
刘文忠 上海交通大学医学院附属仁济医院
刘伏友 中南大学湘雅二医院
李为民 哈尔滨医科大学附属第一医院
杨杰孚 卫生部北京医院
吴德沛 苏州大学附属第一医院
邱明才 天津医科大学总医院
何礼贤 复旦大学附属中山医院
余学清 中山大学附属第一医院
邹 萍 华中科技大学同济医学院附属协和医院
沈志祥 上海交通大学医学院附属瑞金医院
张广森 中南大学湘雅二医院
陆菊明 中国人民解放军总医院
陈香美 中国人民解放军总医院
侯晓华 华中科技大学同济医学院附属协和医院
袁 洪 中南大学湘雅三医院
栗占国 北京大学人民医院
顾越英 上海交通大学医学院附属仁济医院
钱桂生 第三军医大学新桥医院
钱家鸣 中国协和医科大学北京协和医院
徐从高 山东大学齐鲁医院
徐永健 华中科技大学同济医学院附属同济医院
殷凯生 南京医科大学第一附属医院
黄 峻 南京医科大学第一附属医院
黄从新 武汉大学人民医院
黄德嘉 四川大学华西医院
崔书章 天津医科大学总医院
康 健 中国医科大学附属第一医院
葛均波 复旦大学附属中山医院
曾小峰 中国协和医科大学北京协和医院
廖二元 中南大学湘雅二医院
廖玉华 华中科技大学同济医学院附属协和医院

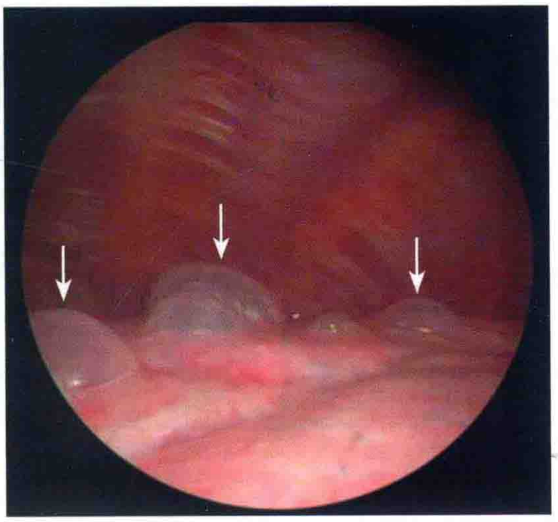


图 2-13-8　胸腔镜见肺表面胸膜下肺大疱

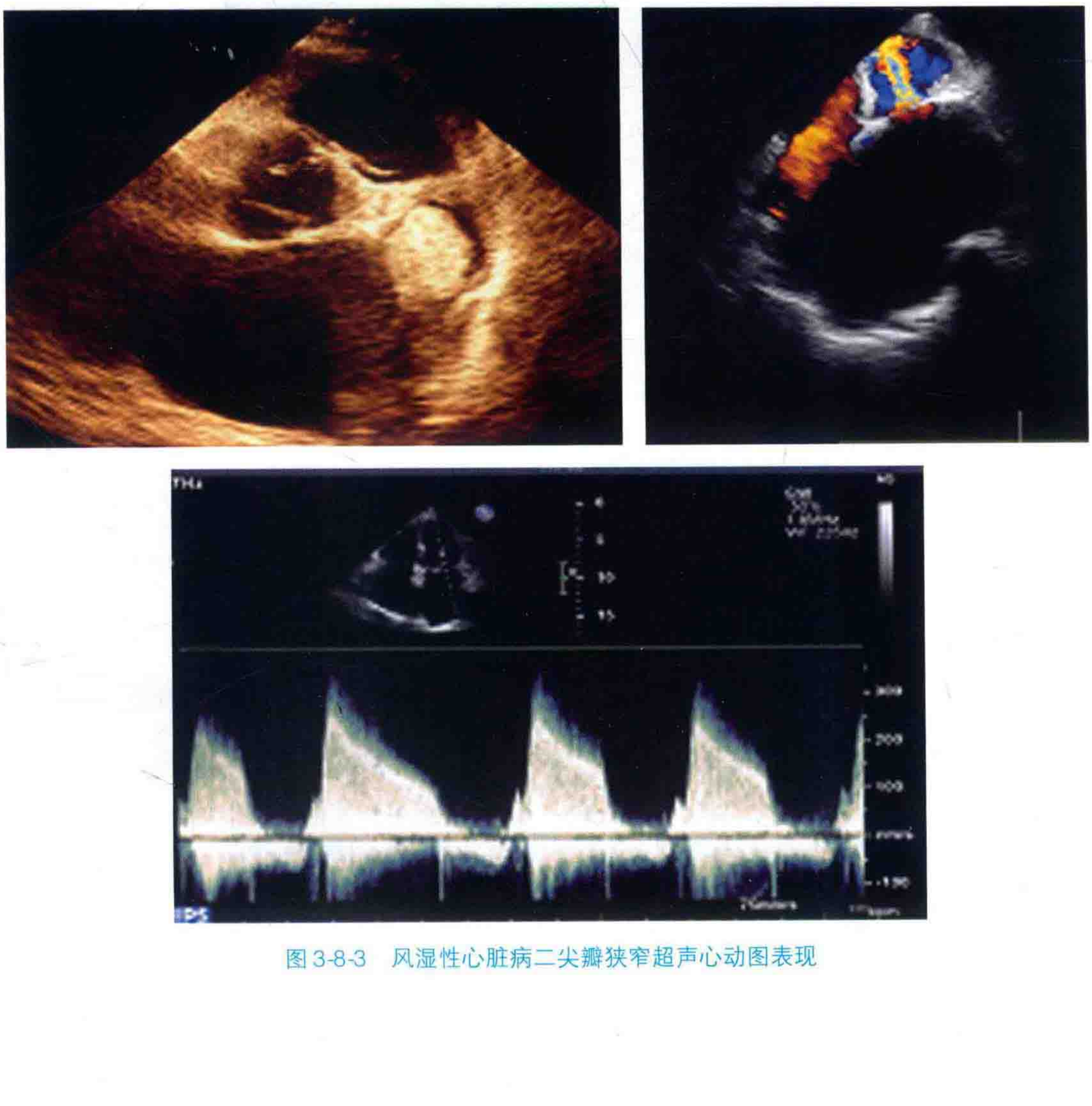


图 3-8-3　风湿性心脏病二尖瓣狭窄超声心动图表现

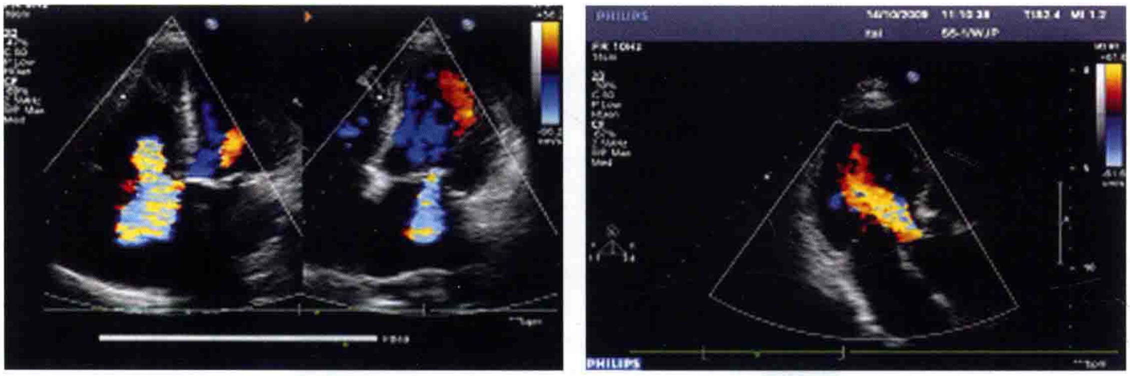


图 3-8-5　二尖瓣关闭不全反流频谱反流

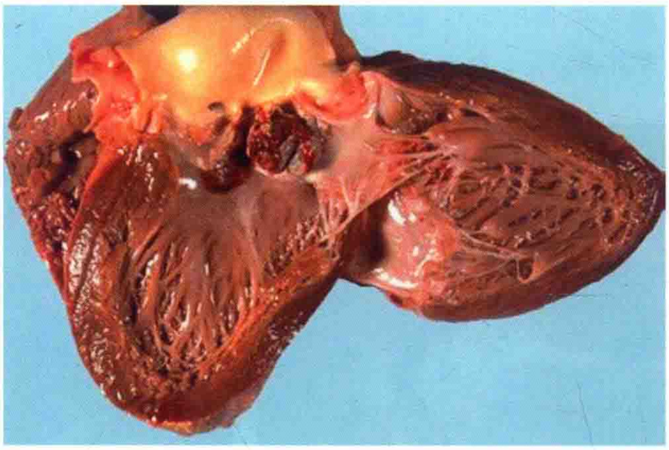


图 3-9-1　二尖瓣赘生物

图 3-9-2　皮肤瘀点

感染性心内膜炎患者的手指皮肤瘀点

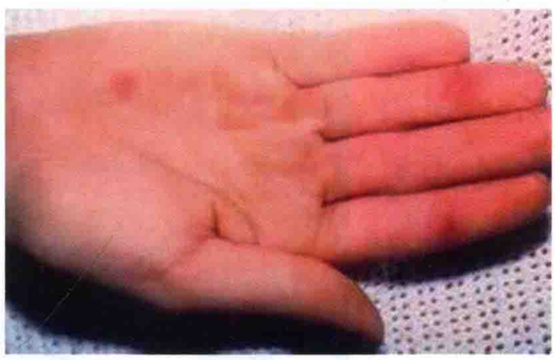


图 3-9-3　Osler 小结

手掌小鱼际肌侧、示指均可见 Osler 小结，红紫色、微隆起、有压痛

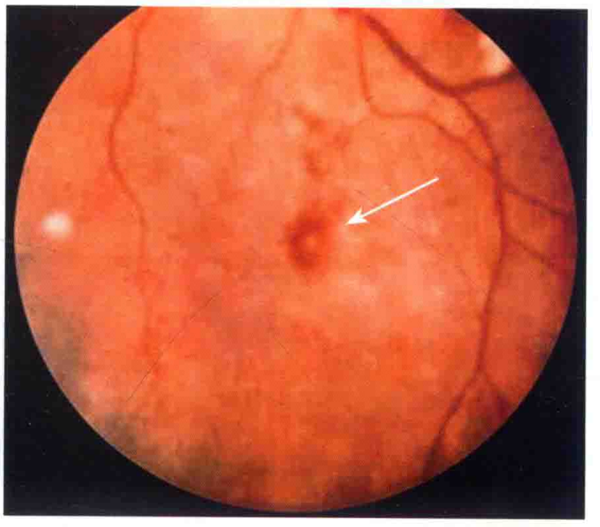


图 3-9-4　Roth 氏斑

Roth 氏斑又称中心白点网膜出血，常见于感染性心内膜炎的免疫复合物堵塞造成的

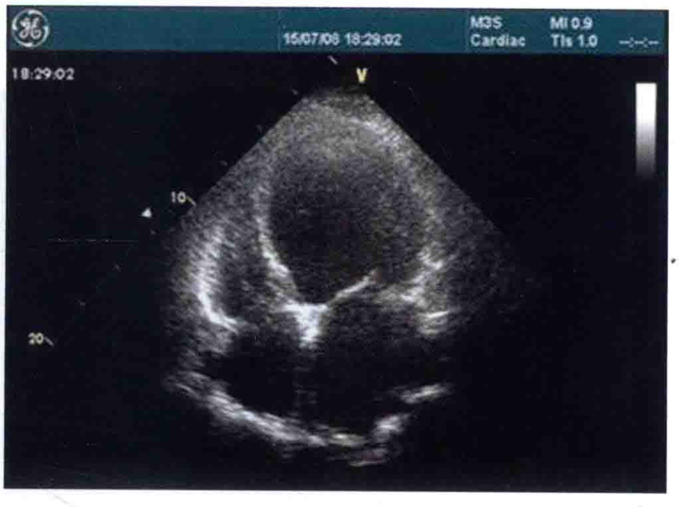


图 3-10-2　扩张型心肌病超声心动图表现

左心室明显扩大，左心房也有所增大

图 3-10-3　扩张型心肌病彩色血流多普勒表现（较大蓝色反流束为血液反流入左心房）

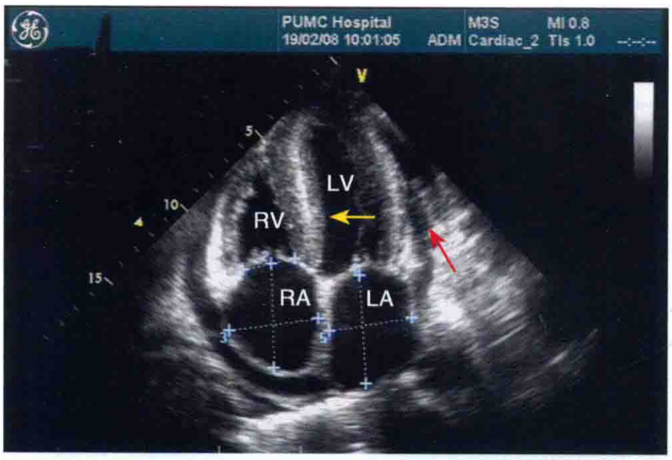
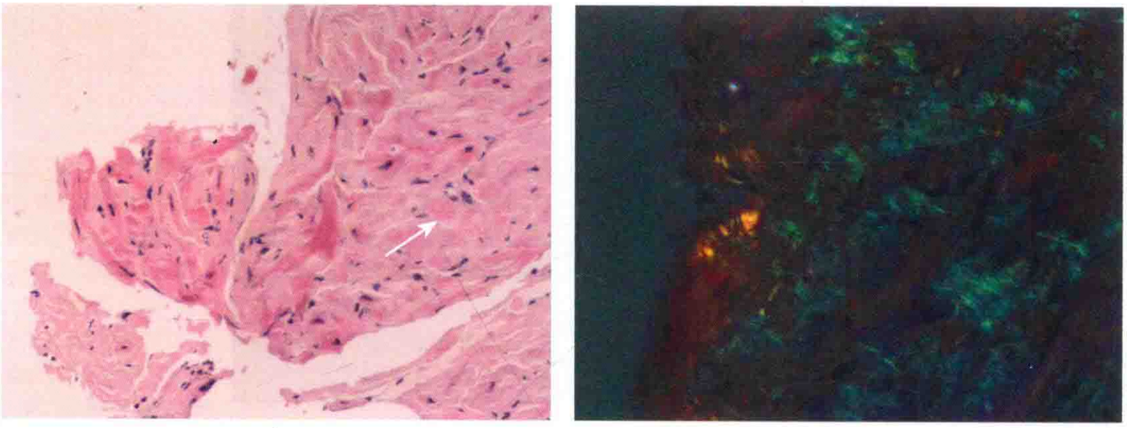


图 3-10-7　心肌淀粉样变的超声心动图表现

心尖四腔心切面，可以看到左室肥厚，特别是室间隔（黄色箭头），呈毛玻璃样；通常会伴有心包积液（红色箭头指示 LV 旁的液性暗区）；由于导致心肌限制性舒张功能障碍，会有左房或者双房的增大。LV：左心室；RV：右心室；LA：左心房；RA：右心房



A　　　　B

图 3-10-8　心肌淀粉样变时心内膜心肌活检病理表现

A：刚果红染色光镜下可以看到在心肌细胞的间质内有较多的无定型、均匀、淡染为红色的物质（箭头），即淀粉样物质；B：这些淀粉样物质在偏光显微镜下呈典型的苹果绿色

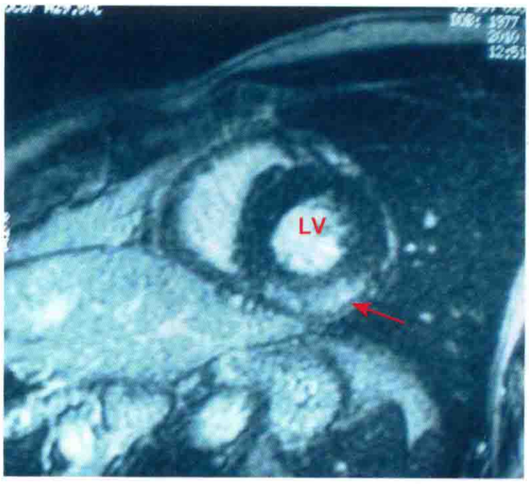


图 3-10-9　心肌炎的核磁表现

左室短轴切面，钆延迟显像（LGE）时可在侧后壁处心肌内、心外膜下有片状增强（箭头）。LV：左心室

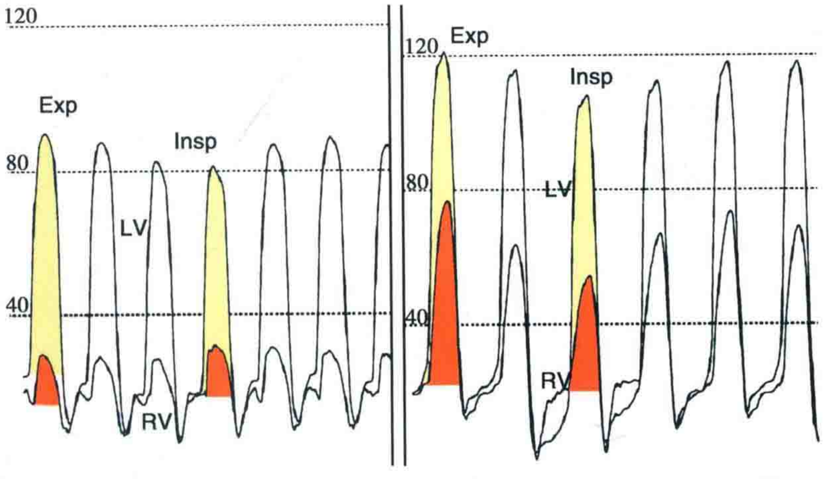


图 3-11-4　心室压力曲线图

左图为缩窄性心包炎心室压力记录。与呼气时(Exp)相比,吸气时(Insp)左室(LV)压力曲线面积下降(灰色部分),而右室(RV)压力曲线面积(橙色部分)增加(矛盾性)。右图为限制型心肌病心室压力记录。吸气时 RV 压力曲线面积下降,而 LV 曲线面积未变(一致性)

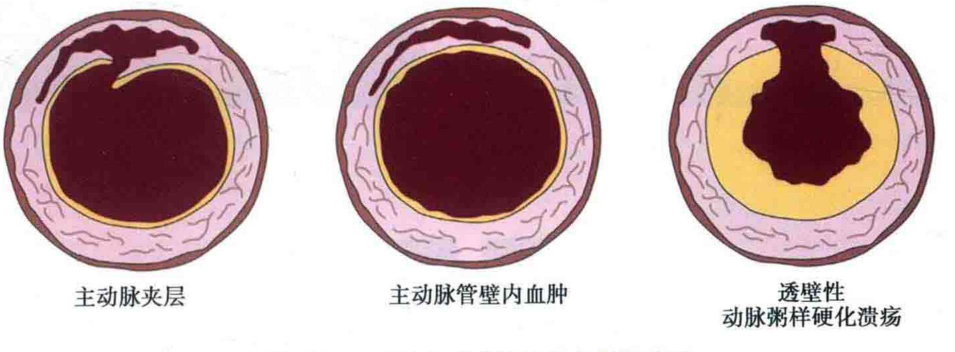


图 3-13-1　急性主动脉综合征分型示意图

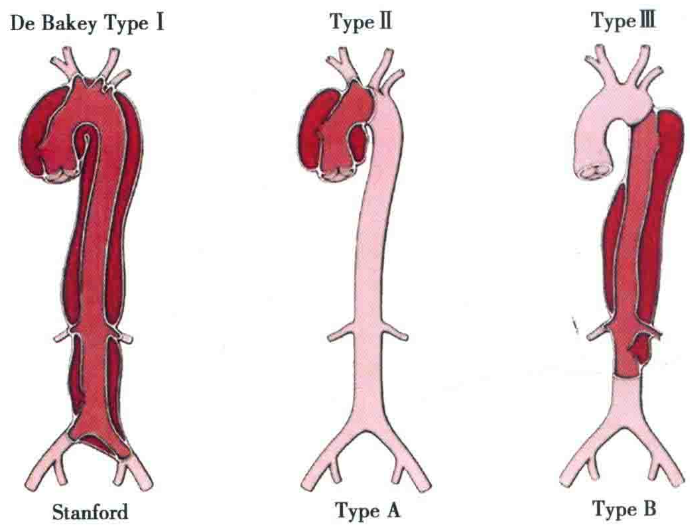


图 3-13-2 主动脉夹层的 DeBakey 分型和 Stanford 分型

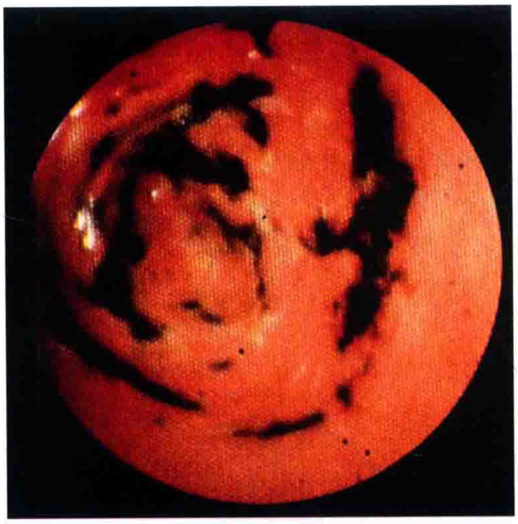


图 4-3-1 急性糜烂出血性胃炎

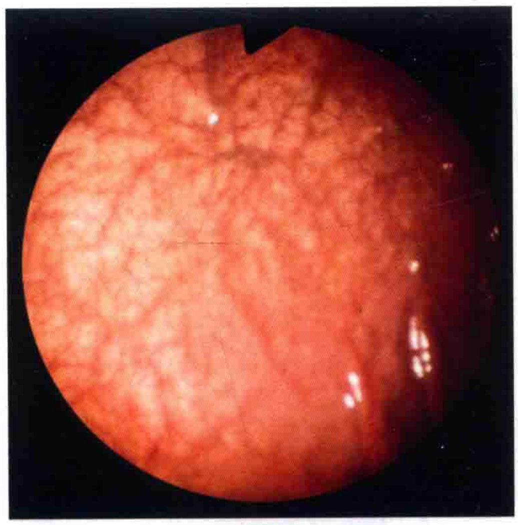


图 4-3-2 慢性萎缩性胃炎

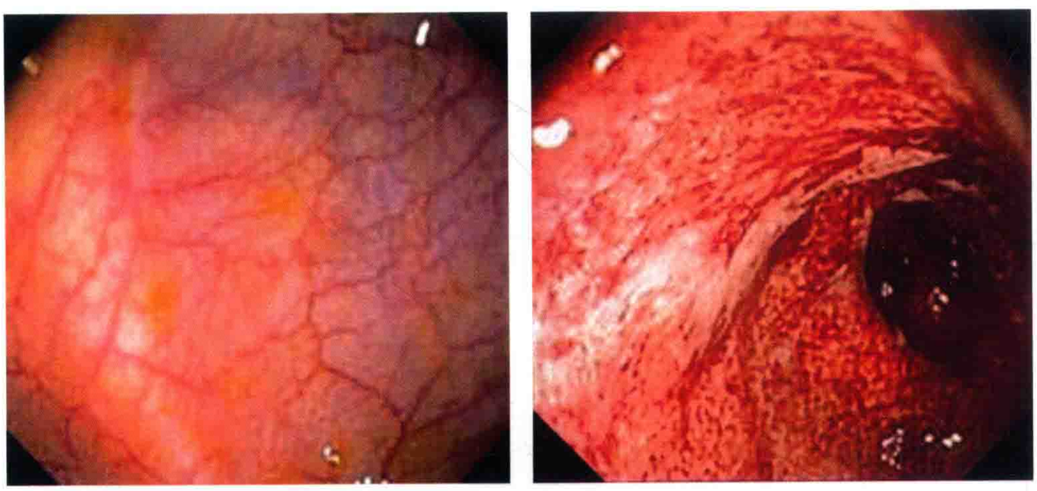


图 4-7-1 炎症性肠病

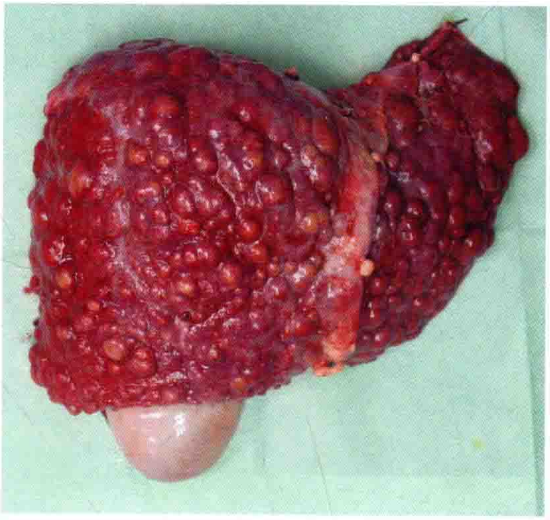


图 4-16-1　大结节性肝硬化(Wilson 病)

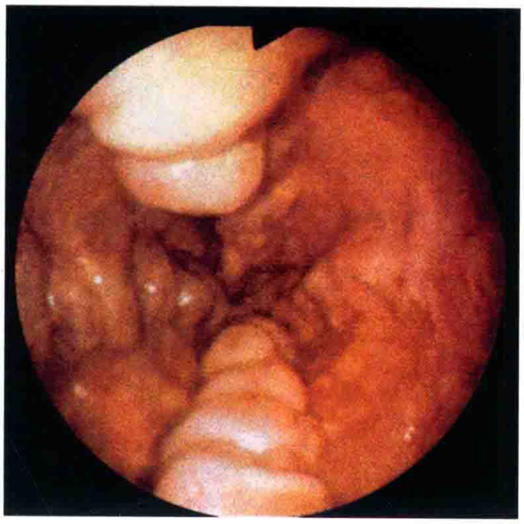


图 4-16-5　食管静脉曲张

图 8-2-1　类风湿关节炎纽扣花畸形

图 8-2-2　类风湿关节炎天鹅颈畸形

图 8-9-1　痛风石

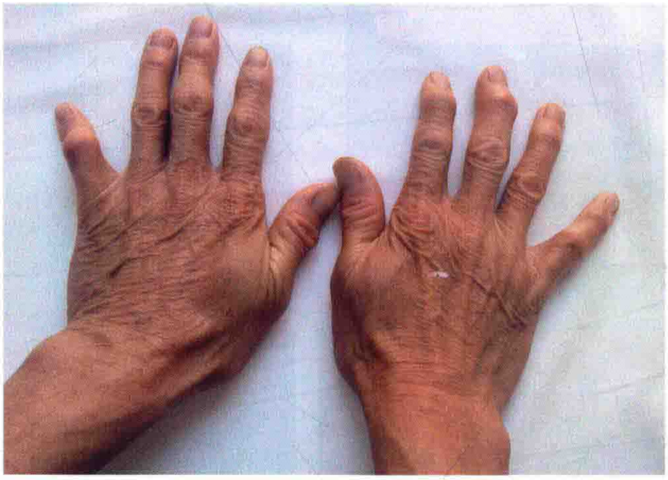


图 8-10-1　Heberden 结节