

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

内科学

内分泌科分册

Endocrinology

主编 | 童南伟 邢小平



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

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

内科学 内分泌科分册

- | | | |
|--------------------|----------------|--------------------|
| 1. 内科学 心血管内科分册 | 17. 外科学 神经外科分册 | 33. 医学遗传学 |
| 2. 内科学 呼吸与危重症医学科分册 | 18. 外科学 胸心外科分册 | 34. 预防医学 |
| 3. 内科学 消化内科分册 | 19. 外科学 泌尿外科分册 | 35. 口腔医学 口腔全科分册 |
| 4. 内科学 血液内科分册 | 20. 外科学 整形外科分册 | 36. 口腔医学 口腔内科分册 |
| 5. 内科学 肾脏内科分册 | 21. 骨科学 | 37. 口腔医学 口腔颌面外科分册 |
| 6. 内科学 内分泌科分册 | 22. 小儿外科学 | 38. 口腔医学 口腔修复科分册 |
| 7. 内科学 风湿免疫科分册 | 23. 妇产科学 | 39. 口腔医学 口腔正畸科分册 |
| 8. 内科学 感染科分册 | 24. 眼科学 | 40. 口腔医学 口腔病理科分册 |
| 9. 儿科学 | 25. 耳鼻咽喉头颈外科学 | 41. 口腔医学 口腔颌面影像科分册 |
| 10. 急诊医学 | 26. 麻醉学 | 42. 重症医学 |
| 11. 皮肤性病学 | 27. 临床病理学 | 43. 循证医学 |
| 12. 精神病学 | 28. 临床检验医学 | 44. 医学科研方法 |
| 13. 神经病学 | 29. 放射影像学 | 45. 医学伦理学实践 |
| 14. 全科医学 | 30. 超声医学 | 46. 医患沟通技能训练 |
| 15. 康复医学 | 31. 核医学 | 47. 住院医师英语手册 |
| 16. 外科学 普通外科分册 | 32. 肿瘤放射治疗学 | |

策划编辑 海 珊
责任编辑 海 珊

封面设计 李 蹊
版式设计 单 斯



ISBN 978-7-117-21281-6



9 787117 212816 >

定 价：42.00 元

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

内科学

内分泌科分册

Endocrinology

主 编 童南伟 邢小平

副主编 郭晓蕙 肖海鹏 余学锋 陈 兵

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

内科学. 内分泌科分册 / 童南伟, 邢小平主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

ISBN 978-7-117-21281-6

I. ①内… II. ①童… ②邢… III. ①内科学 - 医师 - 职业培训 - 教材②内分泌病 - 诊疗 - 医师 - 职业培训 - 教材
IV. ①R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 209688 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

内 科 学 内分泌科分册

主 编: 童南伟·邢小平

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: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/16 印张: 15 插页: 1

字 数: 413 千字

版 次: 2015 年 10 月第 1 版 2015 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21281-6/R · 21282

定 价: 42.00 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 (按姓氏笔画排序)

- 王桂侠 吉林大学白求恩第一医院
包玉倩 上海市第六人民医院
邝建 广东省人民医院
邢小平 北京协和医院
朱梅 天津医科大学总医院
刘石平 中南大学湘雅二医院
刘礼斌 福建医科大学附属协和医院
杜建玲 大连医科大学附属第一医院
李强 哈尔滨医科大学附属第二医院
杨涛 江苏省人民医院
杨静 山西医科大学第一医院
杨丽娟 中国人民解放军总医院
肖海鹏 中山大学附属第一医院
余学锋 华中科技大学同济医学院附属同济医院
张力辉 河北医科大学第二医院
陈丽 山东大学齐鲁医院
陈兵 重庆西南医院
单忠艳 中国医科大学附属第一医院
姚斌 中山大学附属第三医院
夏维波 北京协和医院
郭晓蕙 北京大学第一医院
章秋 安徽医科大学第一附属医院
童南伟 四川大学华西医院

秘书 任艳 四川大学华西医院

出版说明

为深入贯彻国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》文件精神,满足全国各地住院医师规范化培训的要求,在国家卫生和计划生育委员会科教司领导和支持下,全国高等医药教材建设研究会、全国住院医师规范化培养教材评审委员会组织编写了《住院医师规范化培训规划教材》,人民卫生出版社正式出版。

本套教材的编写原则是:①坚持“三个对接”:与5年制的院校教育对接,与执业医师考试对接,与专科医师的准入和培训对接;②强调“三个转化”:在院校教育强调“三基”的基础上,本阶段强调把基本理论转化为临床实践、基本知识转化为临床思维、基本技能转化为临床能力;③强化“三个临床”:早临床、多临床、反复临床;④提高“四种能力”:职业道德、专业能力、人际沟通与团队合作能力、教学与科研的能力;⑤培养“三种素质”:职业素质、人文素质、综合素质;⑥实现“三医目标”:医病、医身、医心。不仅要诊治单个疾病,而且要关注患者整体,更要关爱患者心理。

本套教材强调“规范化”和“普适性”,实现培训过程与内容的统一标准和规范化。其中临床流程、思维与诊治均按照各学科临床诊疗指南、临床路径、专家共识及编写专家组一致认可的诊疗规范进行编写。在编写过程中不断地征集带教老师和学员意见并不断完善,实现“从临床中来,到临床中去”。本套教材的编写模式不同于本科院校教材的传统模式,注重体现PBL和CBL的教学方法,符合毕业后教育特点,并为下一阶段专科医师培训打下坚实的基础。

本套教材共47种。根据新近印发的《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》的文件要求,分为临床学科(42种)、医学人文(5种)两类。本套教材充分考虑各学科内亚专科的培训特点,能够满足不同地区、不同层次的培训要求。

本套教材是在全面实施以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系,深化医学教育改革,建设和一支适应人民群众健康保障需要的临床医师队伍的背景下组织编写的,希望全国广大住院医师培训基地在使用过程中提供宝贵意见。



国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

教材目录

序号	教材名称	主编	副主编
1	内科学 心血管内科分册	张 澍 霍 勇	陈 红 高海青 何 奔 周玉杰
2	内科学 呼吸与危重症医学科分册	王 辰 高占成	康 健 王 虹 李海潮 代华平
3	内科学 消化内科分册	唐承薇 张澍田	陈旻湖 房静远 陈卫昌 王蔚虹
4	内科学 血液内科分册	黄晓军 吴德沛	王健民 邵宗鸿 侯 明 卢振霞
5	内科学 肾脏内科分册	梅长林 余学清	陈江华 陈 楠 付 平 倪兆慧
6	内科学 内分泌科分册	童南伟 邢小平	郭晓蕙 肖海鹏 余学锋 陈 兵
7	内科学 风湿免疫科分册	张奉春 栗占国	鲍春德 刘 毅 毕黎琦 杨念生
8	内科学 感染科分册	魏 来 李太生	范学工 张文宏 党双锁 赵龙凤
9	儿科学	申昆玲 黄国英	母得志 薛辛东 罗小平 黄松明
10	急诊医学	于学忠 黄子通	陆一鸣 陈玉国 陈旭岩 张连阳
11	皮肤性病学	张学军 涂 平	徐金华 高兴华 陆前进 晋红中
12	精神病学	唐宏宇 方贻儒	李占江 刘铁桥 胡 建 贾福军
13	神经病学	贾建平 陈生弟	黄一宁 洪 震 周 东 唐北沙
14	全科医学	于晓松 季国忠	霍洪军 赵 钢 李双庆 王 敏
15	康复医学	励建安 黄晓琳	燕铁斌 何成奇 岳寿伟 吴 毅
16	外科学 普通外科分册	刘玉村 朱正纲	王 杉 胡三元 刘青光 程南生
17	外科学 神经外科分册	李新钢 王任直	赵世光 游 潮 刘建民 康德智
18	外科学 胸心外科分册	胡盛寿 王 俊	孙立忠 高长青 庄 建 肖颖彬
19	外科学 泌尿外科分册	叶章群 周利群	黄翼然 张小东 吴 斌 黄 翔





序号	教材名称	主编	副主编
20	外科学 整形外科分册	祁佐良 李青峰	郭树忠 王晓军 郭 澍 江 华
21	骨科学	裴福兴 陈安民	翁习生 阎作勤 林建华 贺西京
22	小儿外科学	孙 宁 郑 珊	冯杰雄 刘文英 高 亚 董 蓓
23	妇产科学	杨慧霞 狄 文	王建六 赵 霞 薛凤霞 漆洪波
24	眼科学	黎晓新 王宁利	许 迅 刘奕志 刘 平 沈 晔
25	耳鼻咽喉头颈外科学	韩东一 肖水芳	许 庚 唐安洲 张 榕 潘新良
26	麻醉学	刘 进 于布为	王国林 李文志 赵国庆 任家顺
27	临床病理学	陈 杰 步 宏	王连唐 李 挺 吴 强 戚基萍
28	临床检验医学	王 前 王建中	府伟灵 李 莉 续 薇 欧启水
29	放射影像学	郭启勇 王振常	胡道予 龚启勇 滕皋军 刘士远
30	超声医学	姜玉新 张 运	王金锐 田家玮 唐 杰 李建初
31	核医学	黄 钢 李亚明	李 方 王全师 石洪成 王 铁
32	肿瘤放射治疗学	王绿化 朱广迎	郎锦义 郭小毛 马 骏 刘晓冬
33	医学遗传学	邬玲仟 张 学	赵彦艳 张咸宁 余细勇 刘睿智
34	预防医学	朱启星 傅 华	张正东 王 彤 宿 庄
35	口腔医学 口腔全科分册	周学东 白玉兴	宋宇锋 刘洪臣 章锦才 徐 欣
36	口腔医学 口腔内科分册	凌均桢 陈 智	孙 正 牛玉梅 俞立英 潘亚萍
37	口腔医学 口腔颌面外科分册	俞光岩 王慧明	王佐林 周 诺 胡勤刚 董福生
38	口腔医学 口腔修复科分册	周延民 陈吉华	高 平 陈 江 余占海 麻健丰
39	口腔医学 口腔正畸科分册	王 林 沈 刚	周 洪 邓 锋 毛 靖 王建国
40	口腔医学 口腔病理科分册	钟 鸣 王 洁	李铁军 陈 宇 周 峻 肖 晶
41	口腔医学 口腔颌面影像科分册	王铁梅 余 强	郑广宁 傅开元 程 勇 曾东林
42	重症医学	于凯江 杜 斌	管向东 王祥瑞 马晓春 康 焰
43	循证医学	王吉耀 何 耀	徐佩茹 祁艳波 王聪霞 王小钦
44	医学科研方法	陈世耀 刘晓清	张宏家 吕 明 肖志波
45	医学伦理学实践	邹和建 陈晓阳	纪宗正 张 欣 杨 薇 王兆良
46	医患沟通技能训练	李惠君 郭 媛	王 颖 刘惠军 韩新生 曹素艳
47	住院医师英语手册	唐熠达 冉志华	蔡世荣 潘 慧 金泽宁 李 刚

全国住院医师规范化培养教材

评审委员会名单

总 顾 问 赵玉沛 沈晓明 王德炳 刘德培 吴孟超
刘允怡 陈灏珠 钟南山 杨宝峰

顾 问 (按姓氏笔画排序)

冯友梅 武汉大学
吕兆丰 首都医科大学
闫剑群 西安交通大学
步 宏 四川大学
张英泽 河北医科大学
张学军 安徽医科大学
汪建平 中山大学
郑树森 浙江大学医学院

赵 群 中国医科大学
柯 杨 北京大学
桂永浩 复旦大学
陶立坚 中南大学
黄 钢 上海交通大学医学院
雷 寒 重庆医科大学
腾皋军 东南大学医学院
瞿 佳 温州医科大学

主任委员 王 辰 陈贤义

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

于晓松 中国医科大学第一附属医院
万学红 四川大学华西临床医学院 / 华西医院
王 虹 南京医科大学第一附属医院
刘继红 华中科技大学同济医学院附属同济医院
李 青 国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心
杜 贤 人民卫生出版社
邵 洁 上海交通大学医学院附属瑞金医院

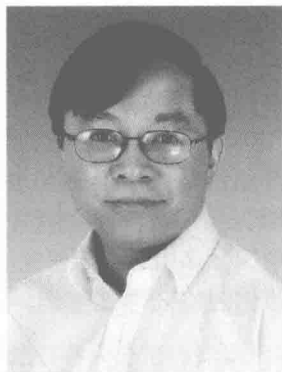
陈 红 北京大学人民医院
陈旻湖 中山大学附属第一医院
林建华 福建医科大学附属第一医院
唐安洲 广西医科大学附属一院
郭启勇 中国医科大学附属盛京医院
高海青 山东大学齐鲁医院
阎作勤 复旦大学附属中山医院



委 员 (按姓氏笔画排序)

于凯江	哈尔滨医科大学附属第二医院	陈 椿	福建医科大学附属协和医院
毛 颖	复旦大学附属华山医院	陈卫昌	苏州大学附属第一医院
王 前	南方医科大学南方医院	陈昕煜	国家卫生和计划生育委员会科技教育司
王以朋	北京协和医院	周玉杰	首都医科大学附属北京安贞医院
王共先	南昌大学第一附属医院	罗天友	重庆医科大学附属第一医院
占伊扬	江苏省人民医院	胡娅莉	南京大学医学院附属鼓楼医院
申昆玲	首都医科大学附属北京儿童医院	费广鹤	安徽医科大学第一附属医院
伍伟锋	广西医科大学第一附属医院	赵龙凤	山西医科大学第一临床医院
刘 彬	吉林大学第一医院	赵增仁	河北医科大学第一医院
刘建国	天津医科大学总医院	唐北沙	中南大学湘雅医院
刘青光	西安交通大学医学院第一附属医院	徐剑铖	第三军医大学第二附属医院 (新桥医院)
朱晒红	中南大学湘雅三医院	贾建国	首都医科大学宣武医院
汤宝鹏	新疆医科大学第一附属医院	贾明艳	北京医学教育协会
许 迅	上海市第一人民医院	高 亚	西安交通大学医学院第二附属医院 (西北医院)
吴一龙	广东省人民医院	高 炜	北京大学第三医院
张东华	哈尔滨医科大学附属第一医院	高长青	中国人民解放军总医院
张成普	中国医科大学附属盛京医院	诸葛启钊	温州医科大学附属第一医院
张学文	吉林大学中日联谊医院	龚启勇	四川大学华西临床医学院 / 华西医院
李占江	首都医科大学附属北京安定医院	董 蓓	青岛大学医学院附属医院
李海潮	北京大学第一医院	谢苗荣	首都医科大学附属北京友谊医院
沈 晔	浙江大学医学院附属第一医院		
狄 文	上海交通大学医学院附属仁济医院		
邱海波	东南大学附属中大医院		

主 编 简 介



童南伟

四川大学华西医院内分泌代谢科主任,博士,教授,博士生导师。现任中华医学会内分泌学分会副主任委员,中华医学会内分泌学分会糖尿病学组组长、肥胖学组副组长。曾负责四川大学华西医院大内科住院医师规范化培训工作多年,在该领域有一定的经验。主编内科住院医师规范化培训教材《内科学》,副主编及参编多本教材。获四川省科技进步奖2项。近3年间发表SCI论文15篇。作为负责人承担国家科技支撑计划、国家重大疾病新药创制计划、国家自然科学基金等多项课题。《中华内分泌代谢杂志》副主编。国家卫生计生委合理用药专家委员会内分泌专业组专家,国家卫生计生委医师定期考核委员会内分泌代谢医师专业专家。



邢小平

北京协和医院内分泌科主任,教授,博士生导师。现任中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长,中华医学会内分泌学分会骨代谢学组组长,中华医学会北京分会骨质疏松和骨矿盐疾病分会主任委员,北京医师协会内分泌专科医师分会主任委员。作为主要参加人及分课题负责人参加了美国中华医学基金(CMB)、国家“九五”“十五”“十一五”科技攻关项目及多项国家自然科学基金等课题的研究。获得过卫生部科技进步一等奖,国家科技进步二等奖等。

副主编简介



郭晓蕙

北京大学第一医院内分泌科主任,内科副主任,教授,博士生导师。现任北京市医学会内分泌学专业委员会主任委员,中华医学会内分泌学会第八届常委,中华医学会糖尿病学会第七届常委和教育管理学组组长,中国医师协会内分泌代谢专科分会第二届会长(现名誉会长)。《中国糖尿病杂志》副主编,《中华内分泌代谢杂志》《中华内科杂志》编委。参加多项国际多中心临床研究。获2003年北京市科学技术三等奖,妊娠糖尿病管理研究获中华医学二等奖。



肖海鹏

中山大学附属第一医院院长兼党委书记、中山大学名医、医学教务处处长,内分泌科首席专家,医学博士,二级教授,博士生导师。现任美国内分泌学会继续教育委员会委员,美国甲状腺学会委员,中国医师协会内分泌代谢科分会副会长、甲状腺疾病学组主任委员、全国医师定期考核内分泌专业编委会副主任委员,广东省医学会内分泌学会副主任委员,美国心血管内分泌杂志、《中华内分泌代谢杂志》《中华医学杂志》《中国糖尿病学杂志》编委。任教育部医学教育临床教学研究中心副秘书长,教育部高等教育临床医学教育指导委员会委员,卫计委职称考试命题基地副主任。全国高等医学院校临床专业本科教材《临床技能》主编、全国高等学校医学规划教材《临床医学导论》主编。获国家级教学成果奖二等奖,教育部“宝钢优秀教师”,广东省教学名师等荣誉。



余学锋

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科主任、教授、主任医师、博士生导师。现任中华医学会糖尿病学分会委员、中华医学会骨质疏松及矿物质疾病分会委员、中国医师协会内分泌代谢分会委员、湖北省医学会内分泌学会副主任委员、武汉市医学会内分泌代谢学分会主任委员。国家卫生和计划生育委员会临床合理用药专家委员会内分泌代谢专业组专家。《中国糖尿病杂志》《中华糖尿病杂志》《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》《临床内科杂志》《内科急重症杂志》《药品评价》等杂志的编委。主要从事糖尿病及骨代谢方面的研究,在 *JCEM*、*Diabetologia*、*J Bone Miner Res*、*JBC*、*Int J Obes* 等杂志上发表了多篇论文。



陈兵

重庆西南医院内分泌科主任,教授,博士生导师。现任中华医学会内分泌分会常委,中国医师协会内科培训委员会副主委,中国医师协会内分泌代谢科委员,解放军医学科学委员会内分泌分会副主委,重庆市医学会内分泌专业委员会副主委,中华医学会内分泌分会甲状腺、糖尿病、垂体肾上腺、脂代谢学组成员。中华医学会糖尿病分会糖尿病足与周围血管病、再生医学学组成员。获国家自然科学基金和中国博士后基金等课题多项,在 *DIABETES* 等本专业著名杂志发表SCI论著20余篇。

前 言

《内科学 内分泌科分册》是依据国家卫生和计划生育委员会制定的《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》细则,其中内科培训阶段对内分泌科学习的要求;参照执业医师考试大纲;结合目前我国内分泌疾病的现状及突出的公共卫生问题,为内科培训阶段的住院医师编写。

按照规范化培训计划,2~3个月内应该对内分泌科的主要疾病都有所了解或熟悉,也就是内科医生应该具备内分泌科知识及处理的基本能力。在内容的设计上我们增加了一些重要内容,如低钠血症、腺垂体(垂体前叶)功能减退症及肥胖症等;对“细则”中个别题目做了调整,如将痛风改为高尿酸血症与痛风,因为在人群中高尿酸血症的患病率远远高于痛风;对“细则”中操作部分将测量臀围作为基本技能删掉,因为这一指标目前已基本淘汰。本书重在实用,同时基于非专科医生对内分泌科疾病需要掌握最重要的可能不是治疗(因为治疗问题专业性太强,难掌握),最重要的是对内分泌科疾病不能“视而不见”(即误诊),对此必须引起高度重视。

本分册编写风格与其他内科学分册基本相似,力争培训读者的临床思维,与临床实际工作接轨,故特别为读者提供了临床容易发生的误判以及医患沟通的注意事项。

本书的编委都是国内临床经验较丰富的内分泌专家,他们将自己在工作中的经验无私地奉献出来,为编写工作付出了艰辛的劳动。特别是学术秘书任艳副教授在编写的组织工作以及后期统稿工作中付出了大量的时间和劳动,在此对他们表示衷心的感谢!

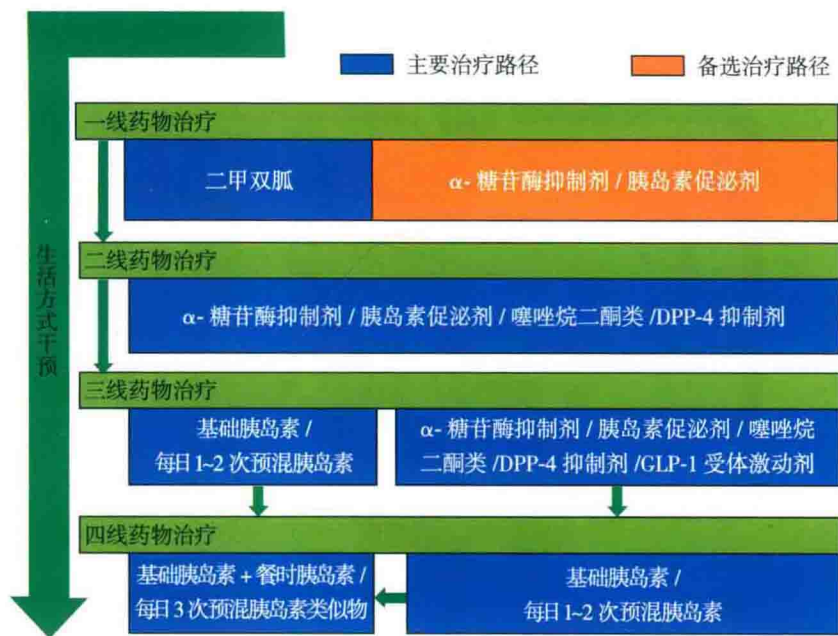
由于这是以全新风格编写的第一本一阶段规范化培训内科住院医师内分泌科学习用书,没有可以借鉴的样本,难免有不尽如人意之处甚至错误,望读者在使用中发现问题及时反馈,以便及时勘误或再版时更正。

童南伟 邢小平

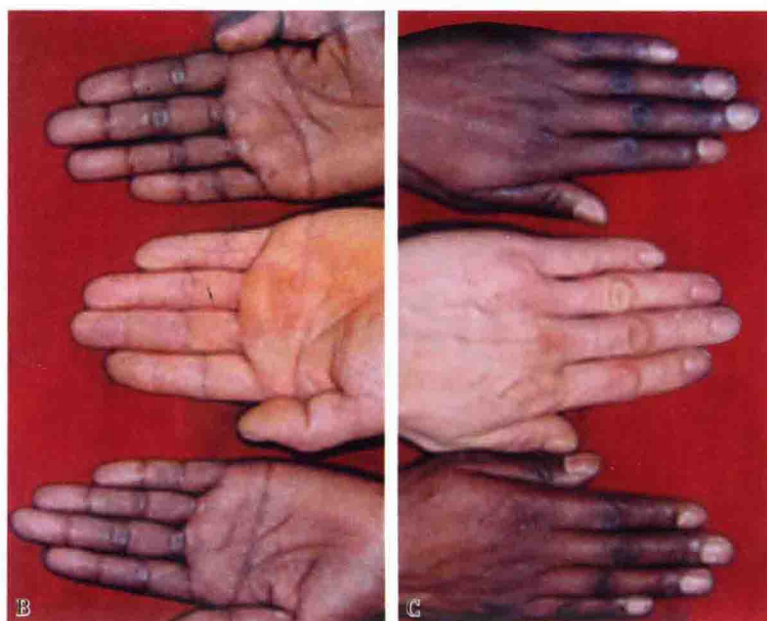
2015年10月



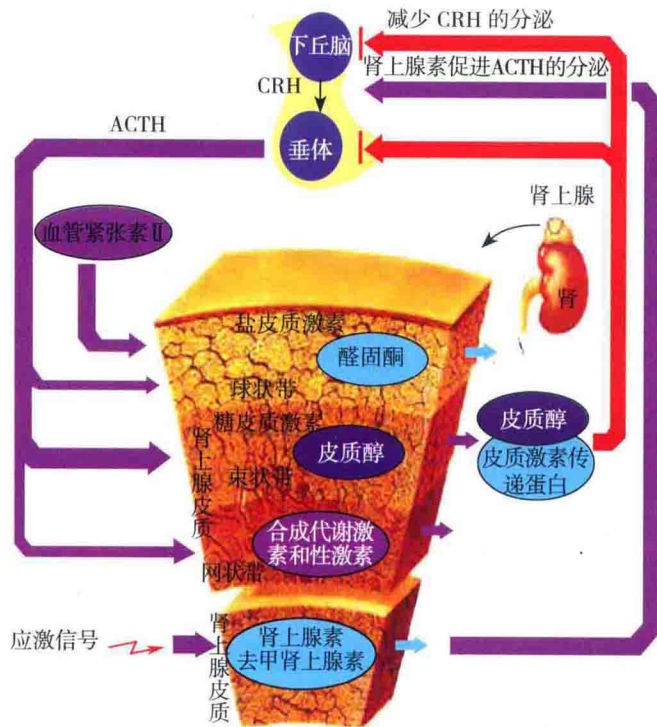
如血糖控制不达标 ($A1C \geq 7.0\%$) 则进入下一步治疗



彩图 16-1



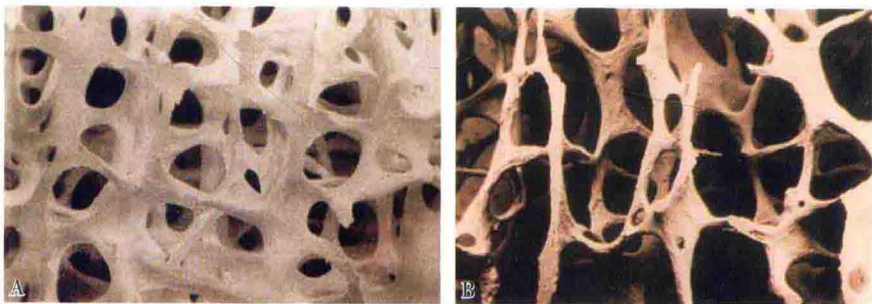
彩图 17-1 皮肤黏膜色素沉着



彩图 17-6 原发性肾上腺皮质减退症的病理生理学机制



彩图 22-1 关节肿胀变形



彩图 24-1 骨的微观结构
A. 正常骨; B. 骨质疏松症

目 录

第一篇 总 论

第一章 激素的分泌与调节	2
第二章 内分泌代谢病的诊断	6
第三章 内分泌代谢病的治疗原则	8
第四章 内分泌代谢病的预防与管理	11

第二篇 内分泌代谢疾病

第五章 低钠血症与抗利尿激素分泌失调综合征	14
第六章 尿崩症	24
第七章 垂体瘤	30
第一节 催乳素瘤	31
第二节 生长激素瘤	39
第八章 腺垂体功能减退症	47
第九章 甲状腺功能亢进症与 Graves 病	55
第十章 甲状腺功能减退症	66
第十一章 甲状腺炎	72
第十二章 甲状腺结节	79
第十三章 原发性甲状旁腺功能亢进症	90
第十四章 甲状旁腺功能减退症	97
第十五章 低血糖症	105
第十六章 糖尿病	112
第十七章 原发性肾上腺皮质功能减退症	127
第十八章 Cushing 综合征	135
第十九章 原发性醛固酮增多症	146
第二十章 嗜铬细胞瘤	156
第二十一章 肥胖症	163



第二十二章	高尿酸血症与痛风	170
第二十三章	血脂紊乱	178
第二十四章	骨质疏松症	190

第三篇 临床常用激素测定

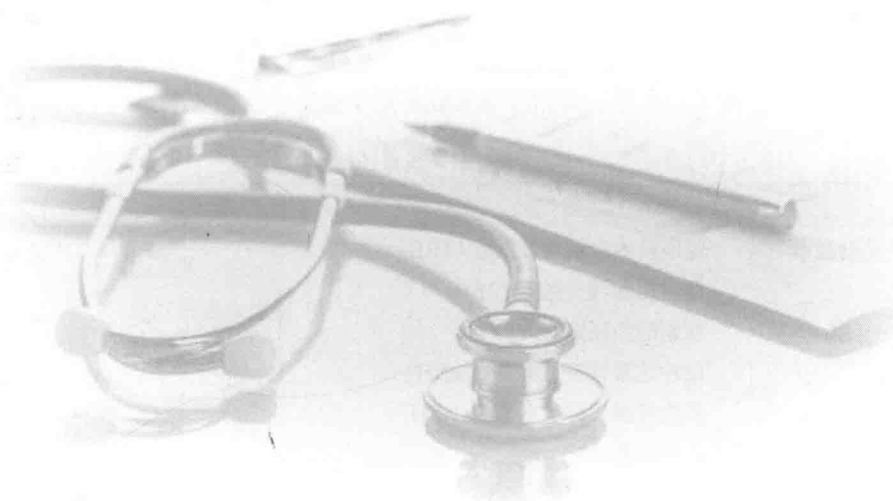
第二十五章	激素测定技术	200
第二十六章	下丘脑和垂体疾病	201
第二十七章	甲状腺激素的测定	203
第二十八章	甲状旁腺激素的测定	205
第二十九章	肾上腺疾病	206
第三十章	低血糖症	213

第四篇 功能试验

第三十一章	口服葡萄糖耐量及胰岛素、C 肽释放试验	216
第一节	口服葡萄糖耐量试验	216
第二节	胰岛素及 C 肽释放试验	217
第三十二章	禁水加压素试验	219
第三十三章	地塞米松抑制试验	221
第三十四章	GnRH 兴奋试验	223
中英文名词对照索引		224

第一篇

总 论



第一章 激素的分泌与调节

激素作为化学信使,在细胞间传递信息,协调机体的生长及分化、生殖并维持内环境的平衡。激素在血浆中与肝脏产生的球蛋白结合在一起进行转运,到达靶细胞后与膜受体或核受体结合,发挥生理作用。负反馈机制使激素的效应得到精确的调节。

一、激素的生理功能

“激素”(hormone)一词源于希腊语,其意为“使之兴奋”。激素是细胞与细胞之间传递信息的化学信号物质,经血液或组织液传递,作用于远距细胞(内分泌)、邻近细胞(旁分泌)或自身细胞(自分泌),负责协调机体不同部位的活动。

异常水平的激素将对生理功能产生不利的影响:例如正常水平的甲状腺激素对心肌收缩、外周血管阻力具有十分重要的意义,但甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症均会对心血管系统产生不利的影响。某一种激素可以具有多种功能:例如甲状腺激素不仅可以促进胚胎神经元的发育、幼年期骨化中心的发育成熟(与生长激素协同作用),还能够使全身多数组织耗氧量增大,并调节葡萄糖、脂质和蛋白质三大物质代谢。糖皮质激素不仅可以调节生长发育和物质代谢,还具有抗炎、抗休克和免疫抑制作用。每一种生理功能又受到多种激素的调节:例如血糖稳态的维持,就受到胰岛素、胰高血糖素、生长激素、肾上腺素等多种激素的调控。

根据化学特性可将激素分为四类:①肽类激素:主要有下丘脑调节肽、神经垂体激素、腺垂体激素、胰岛素、甲状旁腺素、降钙素以及消化道激素等。肽类激素较易溶于水;②氨基酸类激素:主要有甲状腺素;③胺类激素:包括肾上腺素、去甲肾上腺、褪黑素;④类固醇(甾体)激素:由肾上腺皮质和性腺等合成的激素,主要有糖皮质激素(皮质醇)、盐皮质激素(醛固酮)、雌激素、孕激素、雄激素、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 等。类固醇激素较易溶于脂肪中。主要激素按结构分类见表 1-1。

表 1-1 主要激素按结构分类

激素	肽类 / 蛋白	类固醇类	氨基酸类
下丘脑激素	促甲状腺激素释放激素 (TRH)		
	促皮质素释放激素 (CRH)		
	精氨酸加压素 (AVP)		
	促性腺激素释放激素 (GnRH)		
	促生长激素释放激素 (GHRH)		
	生长抑素		
	催乳素释放激素 (PRF)		
	多巴胺		
	促甲状腺素 (TSH)		
	促肾上腺皮质激素 (ACTH)		
垂体前叶激素	黄体生成素 (LH)		
	卵泡刺激素 (FSH)		
	生长激素 (GH)		
	催乳素 (PRL)		
	黑色素细胞刺激素 (MSH)		



续表

激素	肽类 / 蛋白	类固醇类	氨基酸类
垂体后叶激素	催产素 精氨酸加压素 (AVP)		
甲状腺激素			四碘甲状腺原氨酸 (T ₄) 三碘甲状腺原氨酸 (T ₃)
胰腺激素	胰岛素 胰高血糖素 生长抑素 胰多肽		
钙调节激素	甲状旁腺素 (PTH) 降钙素 (CT) 甲状旁腺激素相关肽 (PTHrp)	1,25- 二羟维生素 D	
肾上腺皮质激素		皮质醇 醛固酮 脱氢表雄酮	
肾上腺髓质激素			肾上腺素 去甲肾上腺素
男性生殖激素	抑制素	睾酮 二氢睾酮	
女性生殖激素	抑制素 催产素 人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 人绒毛膜生长激素	雌二醇 黄体酮	
血浆容量及盐调节激素	心房利钠肽 (ANP)		
心血管激素	血管加压素 肾素 / 血管紧张素 心房利钠肽 (ANP) 内皮素 促红细胞生成素 缓激肽	醛固酮	一氧化氮
松果体激素			褪黑素 5- 羟色胺
生长因子或细胞因子	胰岛素样生长因子 (IGFs) 表皮生长因子 (EGF) 白介素 (ILs) 肿瘤坏死因子 (TNF- α)		
花生酸类			前列腺素 血栓素 前列腺环素 白三烯 脂氧素

学
习
笔
记



随着科技的发展,越来越多具有生理功能的激素被发现。比如胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 主要由小肠黏膜 L 细胞合成分泌。葡萄糖或混合饮食可以刺激 GLP-1 分泌, GLP-1 具有葡萄糖依赖性的促进胰岛素分泌作用。GLP-1 与胰岛 β 细胞膜上的 GLP-1 受体结合后, 通过 G 蛋白偶联受体 (463 氨基酸残基、7 个跨膜结构域) -cAMP-IP₃-Ca²⁺ 转导通路, 促进胰岛素分泌。

二、激素细胞信号传导方式

激素要发挥作用, 首先要与其特异性的受体结合。肽类激素是水溶性的, 不能跨过脂质的细胞膜, 因此它们的受体部分位于细胞外。大多数经典的肽类激素的受体是 G-蛋白偶联受体 (GPCR), 它们既可以具有相对短的细胞外氨基末端结构域 (例如肾上腺素、促性腺激素释放激素), 也可以具有较长的细胞外结构域 (例如 TSH、LH、PTH)。细胞外激素-受体相互作用引起细胞内相关的 G 蛋白三聚体解离, 导致细胞膜离子通道打开或者激活细胞膜结合酶, 刺激 (或抑制) 第二信使如 cAMP (环磷酸腺苷) 或二酰甘油、磷脂酰肌醇的产生。这些第二信使紧接着活化丝氨酸 / 苏氨酸激酶或磷酸酯酶。蛋白激酶活化的三个作用是: ①改变特定细胞内酶的活性; ②激活核转录因子; ③磷酸化一系列蛋白激酶的丝氨酸 / 苏氨酸残基, 最终调节转录。

第二种最常见的细胞表面受体是胰岛素、生长激素、催乳素、大多数生长因子和细胞因子的信号传导受体。这是一种跨膜受体, 其胞内结构域 (例如胰岛素和胰岛素样生长因子受体) 或相关的细胞内分子 (例如生长激素受体、催乳素和细胞因子受体) 具有蛋白酪氨酸激酶活性。生长因子等激素结合到胞外结构域, 导致与相邻的受体二聚化, 发生自身磷酸化或磷酸化相关的酶。随后, 这些蛋白激酶的活化的作用与上文所述类似。

生长因子具有促进发育的作用, 比如胰岛素样生长因子既可以促进正常细胞也可以促进肿瘤细胞的增殖, 但到目前为止它们在肿瘤发生中的作用仍不清楚。肿瘤组织表达的生长因子受体有可能成为治疗肿瘤的靶点。性激素可以导致或促进乳腺癌、子宫内膜癌和前列腺癌的发生。TSH、LH、FSH 与甲状腺癌、睾丸癌和卵巢癌也有密切的关系。肿瘤细胞可以产生类激素样物质, 比如恶性肿瘤可以产生甲状旁腺激素相关多肽 (PTHrP) 引起高钙血症和低磷血症、异位 ACTH 增多引起库欣综合征。此外肿瘤治疗也可能引起内分泌系统的紊乱。

三、激素的反馈调节

发育、生殖和内环境稳定是在多种激素的协同作用下取得的。当激素产生适度效应后, 信号就终止。当外周激素水平下降时, 垂体前叶在下丘脑释放或抑制激素的调节下分泌相应的促激素, 刺激靶腺合成和分泌激素, 当外周激素水平恢复正常时, 通过负反馈机制减少下丘脑-垂体系统促激素的产生 (图 1-1)。正反馈调节相对较少, 常见于婴儿吮吸乳头, 下丘脑发出信号使垂体后叶释放催产素和受雌激素调节的月经周期中黄体生成素激增。除下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴外, 所有激素都具有某种形式的反馈关系。其他的反馈关系还见于离子与激素 (钙离子与甲状旁腺激素及降钙素, 钾离子与醛固酮, 钠离子与心房利钠肽)、代谢产物与激素 (血糖与胰岛素及胰高血糖素)、渗透压或细胞外液容量与激素 (醛固酮、肾素及加压素) 等。

生理效应是许多不同类型细胞和器官协同作用的结果。例如 2 型糖尿病的核心特征为胰

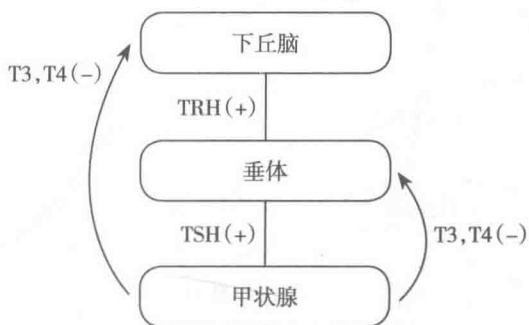


图 1-1



岛 β 细胞与胰岛素敏感组织(肝脏、肌肉、脂肪等)之间的反馈回路失调,当存在胰岛素抵抗时, β 细胞通过增加胰岛素的输出保持正常的血糖稳态。又例如当血钙浓度下降,甲状旁腺素(PTH)分泌增加,促进骨的吸收,同时促进肾脏活性维生素 D 的合成。活性维生素 D 又可以促进肠道对钙的吸收。

反馈调节使激素水平维持在一定的范围内。反馈调节原理是大多数内分泌功能研究的基础。正常反馈关系的丧失提示该内分泌系统的病变。例如皮质醇增多症时,皮质醇的分泌不能被地塞米松所抑制,提示垂体-肾上腺轴呈病理状态。当然,内分泌系统反馈调节作用也有例外,比如异源激素的产生,无论是来自肿瘤还是来自非肿瘤组织,几乎都不受反馈机制的调节。

(肖海鹏)

第二章 内分泌代谢病的诊断

内分泌医师的主要工作是对患者的症状、体征进行诊断评估,对疾病和正常变异作出区分,对于激素不足或过多导致的疾病进行处理。实验室激素浓度的测定是诊断的重要依据。临床常见的内分泌代谢疾病有:糖尿病、甲状腺功能亢进或减退症、甲状腺结节、垂体疾病、肾上腺疾病、性腺疾病、肥胖症、高脂血症、骨质疏松症、痛风和水电解质紊乱。

一、内分泌代谢疾病的病理机制

内分泌系统功能低下的原因有:①腺体损毁:常见的原因因为自身免疫性疾病,比如1型糖尿病、甲状腺功能减退症、肾上腺皮质功能不全和性腺功能不全。其他原因包括肿瘤、感染和出血;②内分泌腺体以外的疾病:比如严重全身性疾病导致的低 T_3 综合征,肾脏疾病导致的低促红细胞生成素性贫血;③激素生物合成的缺陷:激素的遗传基因缺陷可能导致物质代谢的异常,比如位于6号染色体的21羟化酶基因突变导致糖皮质和(或)盐皮质类固醇减少,患者可出现失盐的症状。

内分泌系统功能亢进的原因有:①肿瘤:例如垂体瘤导致垂体激素的分泌增多(如PRL、TSH、ACTH、GH、LH、FSH);甲状旁腺肿瘤产生过量的PTH;胰岛素瘤产生过量的胰岛素;甲状腺髓样癌产生过多的降钙素;肾上腺肿瘤产生过多的皮质醇或醛固酮等;需要注意的少见情况是,肿瘤对正常内分泌腺组织的压迫可以引起某些相关激素的分泌减少;②增生:低钙可以刺激甲状旁腺的增生,PTH分泌增多;肾上腺的增生可以导致皮质醇、醛固酮的增多;卵巢的增生可以引起多囊卵巢综合征;③自身免疫性疾病:常见于甲状腺功能亢进症,此时TSH受体被刺激性抗体(TSAb)所激活;④外源性激素过量:例如在治疗系统性红斑狼疮、肾病综合征、哮喘等疾病时,长期使用糖皮质激素可以导致库欣综合征。

少见的情况是,激素水平升高或正常,但临床仍表现为激素缺乏,用激素替代治疗不能够纠正。这种激素抵抗的原因有:①获得性:由于已存在的疾病损伤了靶组织对激素的反应,比如在应激情况下的胰岛素抵抗;②遗传性:由于受体基因缺陷导致激素抵抗,例如肾性尿崩症(ADH受体基因突变,致肾小管对ADH的作用不敏感)。

二、诊断方法

内分泌疾病的诊断应包括功能诊断、定位诊断和病因诊断。

首先通过激素的生理功能和产生部位发现疾病的线索,比如高代谢症状可以由甲状腺激素过多引起,向心性肥胖、皮肤紫纹可以由皮质醇增多引起,多尿、口干可以由血糖升高引起,低血钾可以由醛固酮水平升高引起。其他内分泌系统的典型症状有:肥胖、消瘦、月经紊乱、身材矮小/身高过长、头痛、性欲减退等。典型的体征有:皮肤色素沉着、皮肤紫纹和痤疮、多毛与毛发脱落、男性乳腺发育、突眼、溢乳和闭经、骨痛和骨折等。

在详细的病史和体格检查之后,通过激素测定和内分泌试验确定是激素过多、激素缺乏还是激素抵抗。利用血或尿的标本进行免疫学分析是检测激素水平的主要方法。可以在随机状态下、基础状态下和刺激状态下检测激素水平。随机状态的检测包括:随机血糖、尿白蛋白/肌酐的比值、高血压急性发作期间尿VMA/肌酐的比值等。刺激状态的试验有:肾素-血管紧张素激发试验、醛固酮卧立位试验、冷加压-胰高血糖素激发试验、葡萄糖耐量试验、禁水加压试验、饥饿试验、TRH兴奋试验、ACTH兴奋试验等。抑制状态的试验有:地塞米松抑制试验、生理盐



水输注抑制醛固酮试验、螺内酯试验、酚妥拉明阻滞试验等。掌握各种内分泌试验的原理、步骤、解释对于疾病的诊断具有至关重要的意义。但是在对实验结果进行分析时要注意以下影响因素:年龄、性别、运动、体位、肝肾功能、精神状态、伴随疾病及药物。比如饮水量过多($>5\text{L/d}$),可能使24小时尿游离皮质醇水平呈现假阳性结果。某些药物(噻嗪类利尿剂、环孢素等)、肾脏疾病、高嘌呤饮食都可以升高血尿酸水平。另外不同实验室可能采用不同的检测方法,有不同的参考值范围,例如生长激素可以通过酶联免疫、化学发光免疫和放射免疫等方法测定。对异常的检查结果宜动态观察,并与患者的临床表现结合在一起分析。同时评估某一反馈系统中的各级变量有助于判断激素过多、过少以及病变部位,如血清TSH水平增高时,测定同一血标本中的甲状腺激素水平有助于判断病变在甲状腺还是在垂体。

免疫学、影像学、基因检查有助于确定病因为自身免疫、肿瘤、炎症还是遗传性疾病。超声、CT、磁共振等在定位诊断方面发挥一定的作用,但也有不同的适应证及局限性,比如甲状腺结节的良恶性鉴别首选超声,观察垂体及其周围组织首选磁共振,观察肾上腺有无腺瘤及增生首选CT等等。目前,随着影像学的普及,体检发现了许多“意外瘤”,患者并无相应的症状或体征。如果既往无恶性肿瘤的病史、影像学无恶性的征象、肿物无活跃的激素分泌,可以定期观察。

三、诊断标准

内分泌功能是由精密测定血中激素浓度或生化指标进行评估。例如糖尿病、低血糖症、甲状腺毒症、库欣综合征、高尿酸血症等。以糖尿病为例,糖尿病诊断切点的确定主要基于以下两点:①血浆葡萄糖水平与糖尿病特异性的微血管并发症(特别是视网膜病变)有关;②人群血浆葡萄糖水平的分布。但实际上在连续变量中划定一个特异性的切点以确定高血糖的诊断是有一定困难的。而且,年龄、性别和种族等其他因素也和定义的正常值有关。所以对于血糖在未达到“诊断标准”的临界范围内的患者应该密切随访。另外以低血糖症为例,一般而言以静脉血浆葡萄糖浓度低于 3.0mmol/L (54mg/dl)作为低血糖症的诊断标准,但事实上,血糖低于 3.9mmol/L 时胰高血糖素、肾上腺素已开始释放,为了给糖尿病患者自我处理的时间,预防临床低血糖的发作,对于糖尿病患者个体而言,低血糖定义为血浆、指尖或动态血糖监测血糖水平 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ (70mg/dl)。

四、鉴别诊断

常见的鉴别诊断包括继发性高血压的鉴别诊断、高血压伴低血钾的鉴别诊断、1型糖尿病和2型糖尿病的鉴别诊断、多尿的鉴别诊断、甲状腺肿大及结节的鉴别诊断、库欣综合征的鉴别诊断、低血糖的鉴别诊断、肥胖症的鉴别诊断。比如高血压伴低血钾可见于:高血压患者服用利尿剂、原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄、库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生($17-\alpha$ 羟化酶缺乏、 $11-\beta$ 羟化酶缺乏)、Liddle综合征等。

一元论的诊断思维同样适用于内分泌疾病,比如腹痛、呕吐、发热、多尿、消瘦,应注意糖尿病酮症酸中毒。发热、房颤、消瘦要注意甲亢危象。先后出现肾上腺皮质功能低下、甲状腺功能低下、甲状旁腺功能低下和卵巢功能低下等要考虑自身免疫性多内分泌腺功能减退症。头痛、高泌乳素血症、ACTH水平低下及尿崩症合并存在要考虑淋巴细胞性垂体炎。

事实上,很多时候并不能在第一时间作出鉴别诊断。其中的原因除了医生自己的认知水平之外,还包括疾病的异质性,比如有些人既有1型糖尿病又有2型糖尿病的遗传基因,而且发病年龄越来越轻,有时难以鉴别是1型或2型或成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)。此外还包括社会或人为因素的干扰。比如对糖尿病抱有不正确认识的人往往会否认其多饮、多尿、多食的症状。没有良好的医患互信,消瘦的病人往往不会透露其抑郁的情绪。对一时难以明确诊断的患者,只有靠经验性治疗或观察随访。

(肖海鹏)

第三章 内分泌代谢病的治疗原则

功能亢进者以手术切除、放射治疗或化学治疗等疗法为主。比如经蝶窦的垂体瘤切除术、经腹腔镜肾上腺瘤切除术。另外由于目前不能直接治疗甲状腺自身免疫紊乱,只能通过药物阻断或放射线破坏甲状腺组织从而减少甲状腺素的合成和释放。功能减退者以激素替代治疗及病因治疗为主。例如用甲状腺素治疗甲状腺功能减退、用氢化可的松治疗肾上腺皮质功能减退、胰岛素治疗1型糖尿病。

一、药物治疗

(一) 疗效

掌握各种降糖药物的降糖效果、各种降压药物的降压效果、抗骨质疏松药物减少骨折的风险大小。一些药物由于能够针对疾病的发病机制,因此成为某些情况下的首选用药。比如肥胖的2型糖尿病患者首选二甲双胍类降糖药物。2型糖尿病伴高血压患者首选血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)类降压药物。糖皮质激素诱发的骨质疏松症首选二磷酸盐类抗骨质疏松药物。也有人提出初始治疗采用作用机制不同的药物联合应用有助于增加疗效,减少副作用。

(二) 剂量

掌握内分泌治疗药物的常用剂量及最大剂量。当常用剂量效果不佳后如何换用备选药物或者联用其他药物。比如他汀类降脂药物增1倍的剂量仅能增加6%的降脂效果,必要时可联用胆固醇吸收抑制剂或烟酸类降脂药物。治疗高泌乳素血症大约有25%的患者对溴隐亭(bromocriptine)抵抗,可改用卡麦角林(cabergoline)。

(三) 副作用

当各种药物的疗效相近时,应该按照避免药物副作用的原则选择药物。告知患者服药后可能出现的不良反应能够提高依从性,减少医源性不良事件的发生。比如服用降糖药物时应注意低血糖的发生。服用抗甲亢药物要注意粒细胞缺乏、肝功能异常等。口服酚苄明应注意体位性低血压的发生。抗雄激素药物如螺内酯要注意性欲减退、男性乳房发育等。抗雌激素药物如氯米芬要注意发热、潮红等副作用。

(四) 特殊情况下的用药原则

例如肝功能异常时,谨慎使用他汀类药物。急性肝衰竭或失代偿肝硬化是他汀类药物的禁忌证。肾功能异常时,经肾脏排泄的药物应减量或停用。例如二甲双胍直接以原形经肾脏排泄,当肾功能损害时易发生二甲双胍和乳酸在体内蓄积,从而增加乳酸性酸中毒风险,因而其用于慢性肾脏疾病(CKD)3a期[$eGFR\ 45\sim 59\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]时应减量,CKD 3b~5期患者禁用[$eGFR<45\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$];大部分磺脲类仅用于CKD 1~2期的患者,在3期应减量或禁用,4~5期禁用;噻唑烷二酮类虽经肝脏代谢,但因有导致水钠潴留、心力衰竭、骨折的风险,在CKD患者中也应谨慎应用; α -糖苷酶抑制剂可用于CKD 1~3期患者,而4~5期禁用。老年患者应选用作用时间短、副作用少、不影响功能状态、使用方便的药物,例如长效磺脲类促分泌剂格列本脲容易引起严重的低血糖,老年患者应尽量避免使用。



二、手术治疗

手术治疗一般用于切除增生的腺体组织或肿瘤、减轻压迫症状,可用于服药无效或停药后复发的患者,比如甲状腺、垂体瘤和肾上腺肿瘤的切除术。围术期应采取充分的措施保证手术的顺利进行和预防术后并发症的发生。比如甲亢患者行甲状腺次全切除术前口服抗甲亢药物控制症状,口服碘剂使甲状腺缩小变硬,以利于手术。肾上腺手术前控制高血压,纠正低血钾和碱中毒后方可手术。术后要注意可能发生的内分泌危象、腺体功能减退等。

三、放疗及化疗

放疗及化疗更多的作为手术或内科治疗的辅助手段,例如放疗用于垂体瘤术后残余肿瘤的治疗、甲状腺癌术后放射性¹³¹I清除残留的甲状腺癌组织。针对内分泌肿瘤的化疗见于米托坦治疗肾上腺皮质癌,阿霉素治疗转移性甲状腺癌。在常规治疗无效且处于进展状态的晚期分化型甲状腺癌患者中,可以考虑使用新型靶向药物(如酪氨酸激酶抑制剂)治疗。放疗或化疗的并发症是逐渐出现的腺体功能减退和病灶周围神经、血管的损伤。

四、循证治疗原则

学科进展越来越快,海量的研究文献常常使人无所适从,因此各种疾病的指南应运而生。临床指南由相关领域的专家、方法学家和信息专家共同制定,以最佳的临床研究证据为基础(对证据进行等级区分),对于规范医生临床实践、提高医疗水平、保证医患权益具有非常重要的意义。主要的内分泌代谢疾病如糖尿病、甲状腺疾病、肥胖症、高甘油三酯血症、骨质疏松症、原发性醛固酮增多症、库欣综合征、高泌乳素血症、肢端肥大症、高尿酸血症、多囊卵巢综合征均有相关的指南。甚至在某种疾病的多个方面具有多个指南,比如糖尿病患者的医学营养治疗指南、低血糖管理指南、老年糖尿病指南、高血糖急性并发症指南等。

指南定期进行更新。既往认为糖尿病患者的血压控制目标为 $<130/80\text{mmHg}$,但鉴于证据显示进一步将收缩压降至 140mmHg 以下不能带来额外获益反而增加风险,故美国糖尿病学会(ADA)糖尿病指南和2013美国成人高血压指南(JNC8)都将糖尿病患者的降压治疗的收缩压目标值由小于 130mmHg 放宽至小于 140mmHg 。

在研读指南时应该注意证据的级别,是来自于专家共识、回顾性研究,还是前瞻性观察性研究、随机对照的临床试验(RCT)和荟萃分析。尽管指南以RCT和荟萃分析作为主要证据来源,但很多情况下在RCT证据不足时,专家观点发挥了主导作用。此外,RCT通常是在严格的纳入和排除标准下入选研究对象,排除了肝肾功能障碍、衰弱、妊娠、失能、痴呆、高龄等特殊人群及病情严重、合并症较多的复杂病例。指南提供的是原则,考虑的是群体共性,临床患者千变万化,治疗方案的最后确立,应在遵循普遍原则的基础上,根据患者的具体病情和本单位的可操作性,由医务人员和患者共同决定。

以循证医学为指引,临床上仍有许多未解之谜。比如抗甲亢药物维持期治疗容易复发,是选择同位素¹³¹I治疗或手术治疗,还是长期低剂量维持?应激性高血糖能否使用口服药物而非胰岛素治疗?亚临床甲亢的治疗应维持多长时间等。

五、整体观念

内分泌激素影响多个器官,例如库欣综合征患者可能同时存在肥胖、糖耐量受损、高血压、骨质疏松、肾结石等。糖尿病患者可能同时存在高血压、高血脂、高尿酸、消化吸收紊乱、凝血功能异常等等。但是内分泌疾病也可能以某一种症状为主要表现,比如腹泻除考虑胃肠道疾病以外,应想到全身性疾病比如糖尿病、甲亢等。其他系统疾病也可以和内分泌疾病合并存在,如肺



结核、高血压、胰腺癌、骨折等可以合并糖尿病或应激性高血糖,危重疾病可以合并低 T_3 综合征,肺癌合并抗利尿激素分泌失调综合征。因此,内分泌疾病的治疗应着眼整体的疗效及副作用,例如糖皮质激素可能影响血糖和骨质疏松,甲状腺素替代治疗可能增加心房颤动和骨质疏松的风险。

(肖海鹏)

第四章 内分泌代谢病的预防与管理

很多内分泌疾病比如糖尿病、肥胖症与生活方式及环境因素有关,发现并对高危人群进行危险因素的干预可以预防疾病的发生。与患者建立长期、和谐的随访关系是管理好内分泌疾病的基础。

一、内分泌代谢病的预防

在一级预防方面,使用碘盐是解决碘缺乏地区人群发生地方性甲状腺肿、呆小症的好办法,减重、运动等生活方式干预可以降低新发糖尿病的风险。在二级预防方面,良好的血糖控制可以减少糖尿病微血管并发症的发生。

(一) 高危人群筛查

以目前患病率最高的糖尿病为例,尽管可能有高达 1/3 的糖尿病患者未被诊断,但目前并没有证据表明基于普通人群的 2 型糖尿病筛查有临床益处,因此主要针对肥胖、高血压、高脂血症、糖调节受损、糖尿病家族史等人群进行筛查。《2013 年版中国糖尿病防治指南》首次提出中国糖尿病风险评分表,总分 ≥ 25 分者应进行口服葡萄糖耐量试验。对于易感人群筛查 2 型糖尿病,有利于早期诊断和干预,可以降低发病率和死亡率。

此外,甲状腺结节患儿如有甲状腺髓样癌(MTC)或多发性内分泌腺瘤(MEN)2 型的家族史,建议进行 RET 基因突变检测,突变阳性者,MTC 发病率显著增高。此类患者应行预防性全甲状腺切除,切除的年龄视 MTC 发病风险的高低(根据 RET 基因突变位点评估)而定。

(二) 生活方式

医生应指导患者如何调整饮食的结构、如何运动。《生活方式管理降低心血管风险指南》由美国国家心、肺和血液研究所(NHLBI)和美国心脏学会/美国心脏病学会(AHA/ACC)联合制定。针对 80 岁以下的成年人,饮食方面强调摄入蔬菜、水果和全谷类;包括低脂乳制品、家禽、鱼、豆类、非热带菜籽油和坚果;限制甜食、含糖饮料和红肉的摄入。每周进行 150 分钟中等强度或 75 分钟高强度有氧运动,或相同程度中强度和高强度结合的有氧运动,每次运动至少应持续 10 分钟以上,最好均匀分布在一周内,以获得并维持健康体重。此外,戒烟对于甲亢、甲亢眼病、糖尿病并发症、高血压都有一定的益处。在为患者制订个体化的饮食和运动方案时要考虑其特定的生活习惯以及心、肺、脑、骨骼肌肉的功能状态。

(三) 避免环境内分泌干扰物质

内分泌干扰物质(endocrine disrupting chemicals,EDC)为外源性化学物质,可干扰对生殖发育起重要作用的激素的合成、分泌、转运、代谢、结合和消除。EDC 对人体的干扰作用受暴露剂量、暴露时年龄等因素影响,可能通过表观遗传学改变而遗传。精子水平降低和其他睾丸相关疾病发生率增高可能与 EDC(杀虫剂、多氯联苯和二氧化苈等)相关。双酚 A(BPA)有类似雌激素的作用从而会影响性分化。目前国际上已禁止在婴儿用品中添加 BPA。

(四) 药物

尽管有研究显示服用二甲双胍可以降低糖尿病前期人群发生糖尿病的危险、维生素 D 可以减少跌倒与骨折的风险,但对于药物的最佳剂量、长期的疗效和卫生经济学效益尚不清楚,因此尚未推荐药物作为内分泌疾病预防的手段。



二、内分泌代谢病的管理——长期随访

多数内分泌疾病都是终身性疾病,随访意义在于确定疾病是否已经治愈,是否残存症状,是否需要调整药物或再次手术等。例如¹³¹I治疗后6个月建议患者复查甲状腺功能,以评价治疗疗效并决定是否进行第二次¹³¹I治疗。如果存在激素缺乏,常常需要替代治疗。在替代过程中可能发生激素过量的情况,常见的如医源性库欣综合征。随诊的时间可以是1个月到1年或2~3年不等,例如药物引起骨密度(BMD)的变化往往需要数年的时间,因此使用BMD监测治疗的效果不应该短于2年。随访中要做好对患者及家属宣教工作,使其了解用药的必要性及重要性,并告知如何处理某些紧急状况。

(肖海鹏)

参考文献

1. SS Nussey, SA Whitehead. Endocrinology: An Integrated Approach. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 2001.
2. S Melmed, P Conn. Endocrinology-Basic and Clinical Principles. 2nd ed. Clifton: Humana, 2005.
3. Jameson J Larry. Harrison's Endocrinology. 2nd ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2010.
4. Francis S Greenspan, David G Gardner. Basic & Clinical Endocrinology. 9th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2011.
5. Shlomo M, Kenneth SP, Reed PL, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
6. John AH Wass, Paul M Stewart, Stephanie A Amiel, et al. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.
7. Norman Lavin. Manual of Endocrinology and Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
8. Maxine Papadakis, Stephen J McPhee, Michael W Rabow. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment. 53th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2014.

第二篇

内分泌代谢疾病



第五章 低钠血症与抗利尿激素分泌失调综合征

抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)指由于内源性抗利尿激素(ADH,精氨酸加压素 AVP)未按血浆渗透压调节而分泌异常增多或其活性作用超常所导致的以水潴留、尿钠排泄增加以及稀释性低钠血症、体液低渗为主要生化异常的一组常见临床综合征。SIADH 病因复杂,可见于癌症、肺部疾病、中枢神经系统疾病、急性间歇性卟啉病和一些药物的使用。其起病和发展常隐匿,缺乏特征性临床表现,误诊率和漏诊率高,处理棘手,常常因恶性原发病和诊疗上的延误而预后不良。稀释性低钠血症及其相关症状是 SIADH 的主要临床表现,占低钠血症的 35% 左右。

知识点

低钠血症的临床表现及危害

低钠血症对机体产生的损害以中枢神经系统(CNS)最为突出。其损伤的严重性主要取决于血浆渗透压下降的速度及程度,而与实际测得的血浆钠离子浓度无关。血浆渗透压下降得越快,或者纠正慢性低钠血症的速度越快,其 CNS 损伤越重,临床的症状及体征也越明显。也就是说,低钠血症对 CNS 损伤的程度与细胞外液渗透压变化的速率密切相关,变化速率愈大,CNS 的损伤也就愈重,其临床症状与体征愈多样化。

1. 与血钠下降速度和程度,以及与原发病相关。
2. 血钠在 130mmol/L 以上时,极少引起症状。
3. 血钠在 125~130mmol/L 时,常只有胃肠道症状。
4. 主要症状为软弱乏力、恶心呕吐、头痛思睡、肌肉痛性痉挛、神经精神症状和可逆性共济失调等。
5. 当血钠低于 110mmol/L,可发生抽搐或昏迷。血钠在 48 小时迅速下降至 108~110mmol/L,可致神经系统永久性损伤或死亡。

临床病例

患者女性,58 岁,农民,因“恶心、呕吐伴乏力 10 余天”入院。

患者 12 天前感觉胃部不适,食欲减退,3 天后出现恶心、呕吐,呕吐物先为胃内容物,后为清水样,呕吐与进食无明显关系,无呕血、黑便及腹痛。住当地医院查胃镜示“慢性浅表性胃炎”,住院期间检测血钠波动在 119~125mmol/L,予生理盐水静脉补钠治疗(具体不详),血钠始终未纠正,对症处理后症状改善不明显入住我科。近几日有食欲减退、乏力,无腹泻,体重轻微下降。病程中无咳嗽、咳痰、发热,无头晕、头痛,无视力、视野改变,无多尿、多饮,无怕冷、嗜睡及记忆力减退。

患者既往体健,否认家族性遗传病史。否认外伤史。无吸烟史。

23 岁结婚,婚后育子女 2 人,无产后大出血病史,产后哺乳各 1 年。既往月经规则 15 岁初潮,48 岁绝经,平素月经周期 27~31 天,经期 4~6 天。



【问题1】通过上述问诊及查体,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的病史、临床表现及实验室检查,诊断:低钠血症原因待查。

知识点

低钠血症的定义及临床体征

低钠血症是指血清钠 $<135\text{mmol/L}$ 的一种病理生理状态。与体内总钠量无关(可正常、增高或降低),根据血钠降低的程度可分为轻度: $130\sim135\text{mmol/L}$; 中度: $125\sim130\text{mmol/L}$; 重度: $<125\text{mmol/L}$ 。高血糖症、严重高脂血症及高蛋白血症可导致假性低钠血症,需排除。

低容量低钠血症	等容量低钠血症	高容量低钠血症
黏膜干燥	取决于原发病	外周水肿
脱水		腹水
心悸		静脉压升高
低血压(体位性)		肺水肿
BUN 升高		原发病表现

思路:

1. 初诊印象 患者系中年女性,既往体健,病程较短,近 10 余天来出现恶心、呕吐、食欲减退等消化道症状,多次查血钠偏低 $<125\text{mmol/L}$,诊断为重度低钠血症。排除高血糖及严重高脂血症导致的假性低钠血症,按常见病优先考虑的原则,首先应明确有无消化系统疾病可能,其次需考虑到肾上腺皮质功能减退、甲减等内分泌疾病导致的低钠血症,以及 SIADH 可能。

2. 问诊要点 先围绕消化系统疾病发病时主要症状及特点、伴随症状及治疗效果等问题展开。对于内分泌疾病及 SIADH 导致的低钠血症在问诊中加以关注。

问诊主要内容:

- (1) 发病前有无诱因,消化道症状出现的时间及其与进食的关系,有无腹痛、腹泻、发热等伴随症状,呕吐物的性质如何。
- (2) 有无大量出汗,体重及尿量的变化。
- (3) 有无怕冷、乏力、体重增加、皮肤干燥、嗜睡等甲减的症状。
- (4) 有无发热、头痛、头晕,有无视力、视野改变,有无垂体占位病变或垂体功能异常等表现。
- (5) 既往史重点询问是否有消化系统疾病、脑外伤、脑卒中、脑炎、脑部手术或放疗史,是否有糖尿病、高脂血症,是否使用过利尿剂或甘露醇。
- (6) 生育月经史,哺乳史及绝经年龄。

3. 体格检查要点

- (1) 注意意识、血压及体重有无改变。
- (2) 有无脱水的体征。
- (3) 有无黏液性水肿、声音低哑及皮肤干燥粗糙等甲减的表现。
- (4) 有无皮肤色素沉着或体毛脱落等肾上腺皮质功能减退的表现。
- (5) 有无下肢凹陷性水肿、有无颈静脉怒张。
- (6) 认真做肺部体检。

知识点

询问女性低钠血症患者有无产后大出血病史,产后是否哺乳,何时绝经,有无眉毛及腋毛、阴毛稀疏,乳晕颜色是否减退,对于鉴别垂体前叶功能减退非常关键。



【问题 2】确诊低钠血症后如何进行病情评估及分类？

思路：一旦确诊低钠血症需进行病情评估，判断低钠血症发生的时间及严重程度，了解是否已造成中枢神经系统（CNS）损伤，进一步检查确定其低钠血症的分类：

1. 确定低钠血症发生的时间 48 小时内为急性起病，超过 48 小时为慢性。
2. 判断有无脑水肿 动态观察意识、血压、血钠、体重、补液量及尿量的变化。
3. 测定血浆及尿渗透压，估计细胞外液容量状况 注意血压的变化，有无皮肤干燥、弹性差，以及实验室检查所见 BUN 上升，肌酐轻度上升等确定血容量不足的表现；有无下肢凹陷性水肿、多浆膜腔积液等血容量过多的表现，有条件者监测中心静脉压。

知识点

低钠血症的分类

根据血渗透压与低钠血症的关系，将低钠血症分为三种。

1. 高渗性低钠血症 多见于高血糖或使用了某些脱水药物（如甘露醇等）。
2. 等渗性假性低钠血症 见于严重高脂血症或高蛋白血症患者。
3. 低渗性低钠血症 最多见。

在低渗性低钠血症中，根据临床对容量状态的评价将低钠血症分为三种。

1. 低容量性 全身水总量不足，全身总钠量严重不足，临床表现为脱水。
2. 等容量性 水量轻度增多，不伴水肿形成，临床无水肿或脱水表现。
3. 高容量性 全身总钠量增多，总水量严重增多，临床上出现水肿。

【问题 3】低钠血症的病因有哪些？

思路：临床上遇见的低钠血症常常是多因素的（表 5-1）。

表 5-1 低钠血症的原因

低容量性	等容量性	高容量性
肾外性钠丢失	药物	肾外原因
呕吐、腹泻	SIADH	心力衰竭
腹膜炎、肠梗阻、烧伤	内分泌疾病	肝硬化
肾性钠丢失	糖皮质激素缺乏	肾脏疾病
利尿剂	甲状腺功能减退	肾病综合征
渗透性利尿	其他原因	不同原因的肾衰竭
盐皮质激素缺乏	多饮、应激、疼痛、手术	
肾脏疾病（间质性肾炎、囊性肾病、终末期肾衰）		

【问题 4】如何确定该患者低钠血症的原因？

思路：

1. 体格检查 在对患者进行系统、全面地检查同时，应重点注意可用于鉴别低钠血症的病因的临床表现，注意生命体征（体温、心率、血压、脉搏），尿量，体重，有无脱水貌、贫血貌，有无黏液性水肿表现，注意甲状腺大小，心脏、肺部及腹部体征，皮肤色素及体毛改变。

该患者体格检查结果：T 36.1℃，P 74 次/分，R 16 次/分，BP 125/75mmHg，身高 159cm，体重 54kg，BMI 21.4kg/m²，神清，精神萎靡，发育正常，自动体位，查体合作，无贫血貌，皮肤弹性欠佳，皮肤黏膜未见黄染、出血点、色素沉着。浅表淋巴结未及肿大。双眼睑无水肿。颈软，气管居中，甲状腺未及肿大，心肺阴性，上腹部轻压痛，肠鸣音活跃，双下肢不肿，双膝腱反射减弱，余未见



明显异常。

2. 实验室检查

检查的内容及目的:

- (1) 血电解质、血浆渗透压,尿渗透压及 24 小时尿电解质定量:了解低钠血症类型。
- (2) 血肾上腺皮质功能、甲状腺功能、性腺功能:排除内分泌疾病。
- (3) 垂体+头颅 MRI:明确垂体及头颅影像有无异常改变。
- (4) 胸部 X 线及 CT:明确有无肺部占位病变。

该患者的检查结果:

抗核抗体、结核抗体阴性,血沉、肿瘤十二项、甲状腺功能、性激素六项、皮质醇、ACTH、血糖、血脂、肝肾功能正常,血钠 118mmol/L,余电解质正常,尿钠 48mmol/L。血浆渗透压 246mOsm/L,尿渗透压 622mOsm/L。胸部 B 超:双侧少量胸腔积液。心脏彩超、胸部 X 线片、垂体+头颅 MRI 平扫未见异常。胸部 CT:左肺门可见一类圆形 2.5cm×2.0cm 肿块,可见分叶,纵隔内可见肿大淋巴结。PET-CT:左肺门软组织密度肿块影,FDG 代谢异常增高,考虑左肺癌可能,余全身未见 FDG 代谢异常增高影。

3. 诊断

(1) 低钠血症:血浆渗透压减低,无水肿,为等容量性低钠血症。血钠 <125mmol/L,诊断为重度低钠血症。

(2) 肺癌:胸部影像学提示左肺门占位疑为肺癌。

(3) 抗利尿激素不当分泌综合征:低钠血症伴高尿钠排出,尿渗透压 > 血浆渗透压。血糖、血脂正常,排除假性低钠血症。肾上腺皮质激素、性腺激素水平及甲状腺激素均正常,垂体及头颅 MRI 未见异常,排除因常见内分泌功能减退及脑病导致的低钠血症。

【问题 5】低钠血症的鉴别诊断?

思路:低钠血症与低渗透压血症的病因多种多样,低钠血症又可分为“真性”低钠血症和“假性”低钠血症,所谓“假性”低钠血症,是指高脂血症与高血浆蛋白血症时,血浆中含水部分减少,而血钠实际上仅存在于血浆中含水部分,因而所测得血钠浓度下降,形成“假性”低钠血症,可见于高脂血症、多发性骨髓瘤、干燥综合征、巨球蛋白血症或部分糖尿病患者存在高血糖、高甘油三酯血症或口服降糖治疗时。

“真性”低钠血症的病因除了 SIADH 外,还存在下列原因:

1. 胃肠道消化液的丧失 这是临床上最常见的低钠血症原因。各种消化液中钠离子浓度,除胃液略低外,均与血浆钠离子浓度相近,腹泻、呕吐及胃肠、胆道、胰腺造瘘或胃肠减压吸引都可失去大量消化液而致低钠血症。

2. 大量出汗 汗液中氯化钠含量约 0.25%,含钠量与出汗的“量”有关。在显性出汗时,汗液中含钠量可增高到接近血浆中钠浓度。高热病人或在高温区劳动作业大量出汗时,如仅补充水分而不补充电解质,都可发生以缺钠为主的失水。

3. 肾性失钠 肾衰竭时尿钠排泄可以增多,加以此时肾脏对低钠时的主动潴钠反应消失,当尿毒症引起呕吐、腹泻而致机体缺钠时,由于肾小管对醛固酮不起反应,尿中继续排钠,而致低钠血症。失盐性肾病、醛固酮减少症、Fanconi 综合征、远端肾小管性酸中毒、甲状旁腺功能亢进症、Bartter 综合征等均可导致肾小管重吸收钠减少,尿排钠增多而致低钠血症。此时,多有相应肾脏病史可资鉴别。

4. 甲状腺功能减退 甲减时由于 ADH 释放过多或肾脏不能排出稀释尿而引起低钠血症。但本病常有低代谢症状如怕冷、嗜睡、腹胀、便秘、脉缓、体重增加,有典型的黏液性水肿,血清 T_3 、 T_4 降低, TSH 升高,可资鉴别。

5. 肾上腺皮质功能减退、肾小管病变 常伴有效循环血容量减少、低渗透压血症、低血压、



低渗性脱水以及氮质血症,易于鉴别。

6. 慢性充血性心力衰竭、肝硬化腹水、肾病综合征 多有明显水肿、腹水、尿钠降低,此时水潴留多于钠潴留,出现稀释性低钠血症,呈钠正平衡,血浆肾素活性增高,醛固酮亦增高。

7. 糖尿病酮症酸中毒 血糖高、血浆渗透压高时可出现低钠血症,高血糖时血钠低可能是由于细胞外液高渗,使细胞内水移向细胞外以致血钠被稀释,且此时肾小管滤液中含糖多,渗透压高,肾小管对钠的重吸收受抑,尿中排钠增多。此时糖尿病史及血、尿酮阳性、血糖升高等特点可以鉴别。

8. 腹水及大面积烧伤 腹水所含钠离子浓度与血浆相近,故大量放腹水特别是反复多次放腹水或一次放腹水过多,可致低钠血症,大面积烧伤使血浆外渗致失钠失水,但缺钠比缺水更明显,易于鉴别。

9. 长期慢性病 见于久病虚弱者,如肺结核、肺癌、肝硬化晚期、营养不良及年老体弱者,长期营养不良、恶病质使细胞内有机物质丧失,细胞外钠离子进入细胞内;或者患者渗透压阈值重调,导致低钠血症。

10. 精神性烦渴 患者由于饮水过多可引起低钠血症,血浆渗透压可降低,但尿渗透压明显降低,易与 SIADH 鉴别。

此外,SIADH 的症状有时与其原发疾病的症状相近或相同,易于混淆,如中枢神经系统疾病病情加重时也可有 SIADH 所伴的神经精神症状,抑郁症时的抑郁症状易与抗抑郁剂如氟西汀等所致的 SIADH 病情混淆。此时需要通过定期的血钠、血浆渗透压、尿钠排泄量等实验室检查来鉴别。

临床上一旦发现血钠过低按图 5-1 步骤进行诊断。

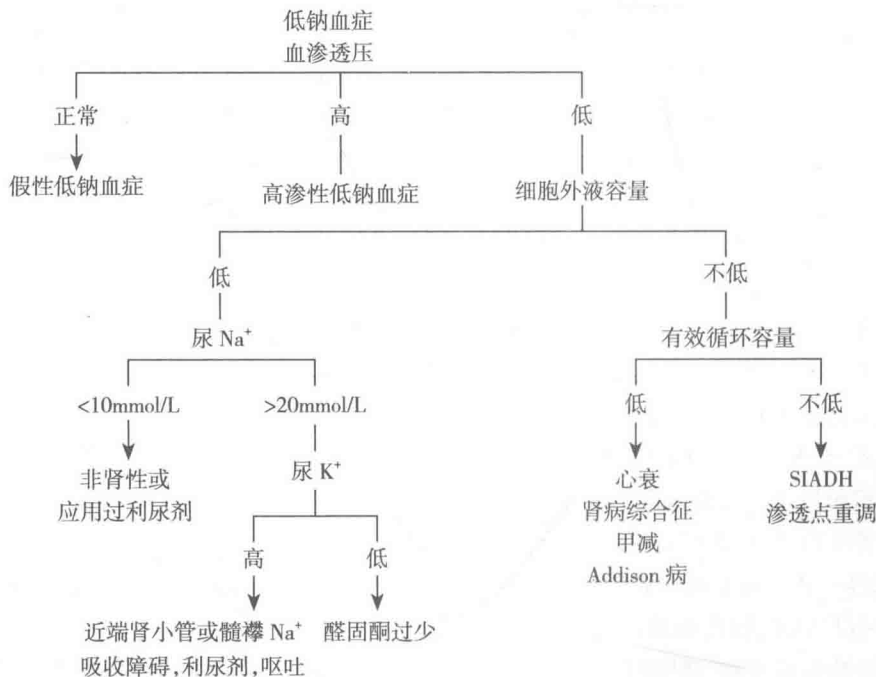


图 5-1 低钠血症临床诊断流程图

1. 确定是否真正有低钠血症 低钠血症患者需测定血渗透压,若渗透压正常,则可能为严重高脂血症或少见的异常高蛋白血症所致的假性低钠血症。渗透压增高则为高渗性低钠血症。高血糖症、高脂血症及高蛋白血症为假性低钠血症最常见的原因。

2. 估计细胞外液容量状况 低容量性低钠血症主要由体液绝对或相对不足所致,血压偏低



或下降、皮肤弹性差以及实验室检查示血尿素氮上升、肌酐轻度上升等均支持该诊断。病史中如有胃肠道液体丢失、大量出汗、尿钠 $<10\text{mmol/L}$ 者,提示经肾外丢失;尿钠 $>20\text{mmol/L}$,有应用利尿剂病史或检查有糖尿病或肾上腺皮质功能减退者有近端小管或髓袢的 Na^+ 重吸收障碍,或者由呕吐、利尿剂等引起;低者提示有醛固酮过低的情况。

细胞外液不少且同时有水肿或第三间隙液体聚集者,低钠血症大多因心、肝、肾等导致水肿形成而致。如无水肿,血压正常,同时无任何体液过少的迹象,低钠血症主要是由 ADH 分泌过多引起。此时如果严重少尿,血尿素氮、肌酐明显升高,尿钠排泄仍 $>20\text{mmol/L}$,为肾衰竭引起;如果尿渗透压明显降低 [$<80\text{mOsm}/(\text{kg}\cdot\text{H}_2\text{O})$],且伴有明显多饮,则本病可能由多饮引起,常见原因为精神病或者服用某些导致严重口渴的药物(如三环类抗抑郁药)。

【问题6】抗利尿激素不适当分泌综合征的定义及诊断。

思路:抗利尿激素不适当分泌综合征(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)分泌异常增多或其活性作用超常,从而导致水潴留、尿排钠增多以及等容量性低钠血症等临床表现的一组综合征。最常见的原因是恶性肿瘤,其中又以小细胞肺癌最常见。

知识点

引起 SIADH 的常见原因

1. 药物 ①ADH 类似物(DDAVP、催产素);②可刺激垂体分泌 ADH 的药物(氯磺丙脲、卡马西平、氯贝丁酯、三环类抗抑郁药);③可强化 ADH 肾脏作用的药物(氯磺丙脲、环磷酰胺)。
2. 中枢神经系统疾病 ①肿瘤;②感染(脑炎、脑膜炎、脑脓肿);③颅脑外伤;④硬膜下及蛛网膜下腔出血;⑤急性精神病;⑥中风;⑦吉兰-巴雷综合征。
3. 肺部疾病 肺炎炎性疾病(肺炎、肺脓肿、结核、阻塞性肺病)。
4. 肿瘤 ①小细胞肺癌,最常见;②胰腺癌;③淋巴瘤及其他。
5. 手术后。
6. 应激。

知识点

SIADH 的主要诊断依据(《内科学》第7版)

1. 低钠血症(血钠 $<130\text{mmol/L}$)。
2. 低血浆渗透压 ($<270\text{mOsm/L}$)。
3. 尿钠 $>30\text{mmol/L}$ 。
4. 尿渗透压大于血渗透压。
5. 有关原发病或用药史。
6. 甲状腺、肝肾、心脏和肾上腺皮质功能均正常。
7. 血、尿 ADH 增高。

知识点

低钠血症治疗前评估的关键点

1. 检测血浆渗透压证实患者处于低渗状态 ($<270\text{mOsm/L}$)。



2. 评估提示脑水肿的症状体征。
3. 确定低血钠发展的时间(是否超过 48 小时)。
4. 评估患者细胞外液状态(通过体格检查和实验室检查)。
5. 检测尿渗透压,看尿渗是否为恰当浓度($<100\text{mOsm/L}$),或是不恰当浓度($\geq 100\text{mOsm/L}$)。
6. 评估引起低血钠的潜在原因(如噻嗪类利尿剂等)。
7. 评估患者的治疗(如静脉使用抗生素和输液),营养摄入(全胃肠外营养和鼻饲营养),可能是水过多的原因。
8. 寻找患者使用的药物是否存在抗利尿激素作用。

【问题 7】低钠血症的治疗原则及注意事项。

思路:低钠血症的治疗流程见图 5-2~ 图 5-4。

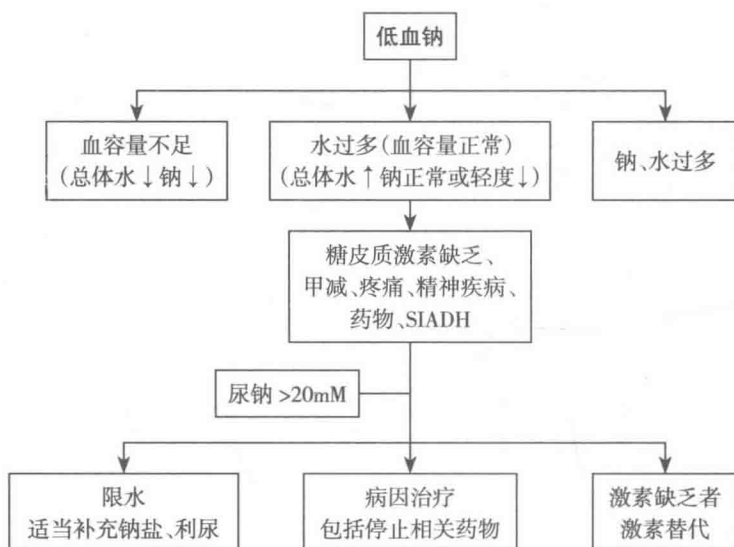


图 5-2 低钠血症临床治疗流程图

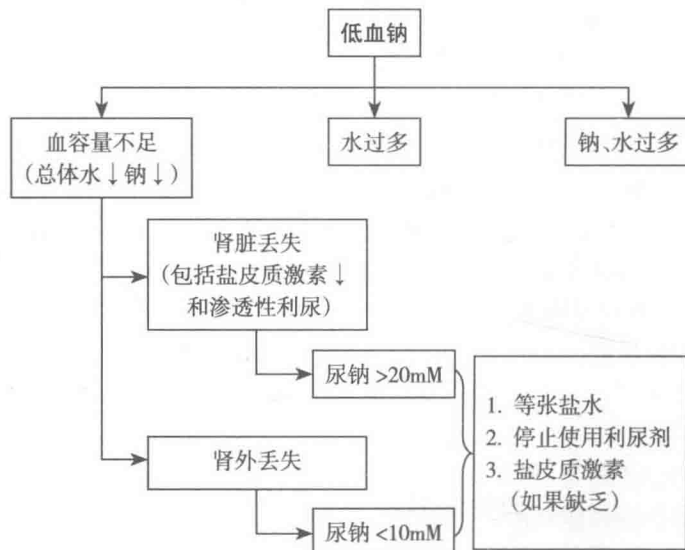


图 5-3 低钠血症临床治疗流程图

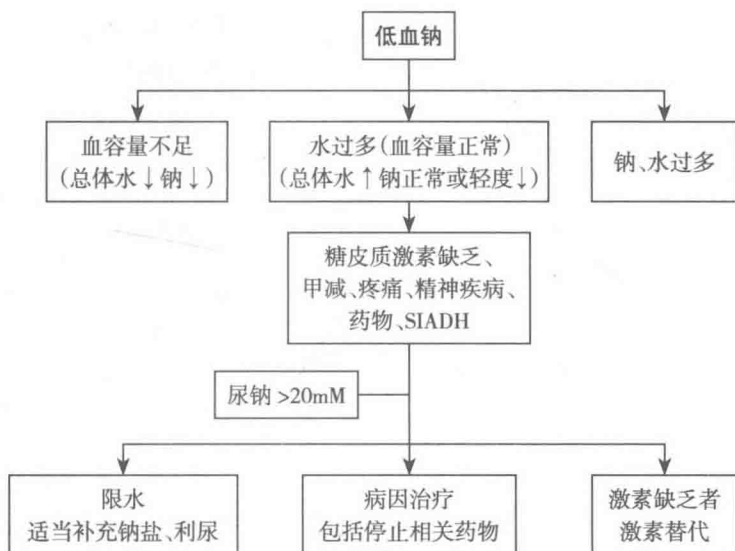


图 5-4 低钠血症临床治疗流程图

血钠浓度降低的速度和程度,是决定低钠血症处理方式的关键。低钠血症的临床症状固然与低钠的严重程度有密切的关系,但更与病情发展的快慢有关。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、有症状的低钠血症,特别是出现严重神经系统症状时必须立即处理;而慢性无症状或轻度的低钠血症则不必紧急治疗和过快纠正。因此选择个体化治疗方案非常重要,治疗低钠血症时应注意以下几个方面问题:

1. 血钠离子降低的速度和程度。
2. 造成低钠血症的病因。
3. 血容量与低钠血症的关系。
4. 补钠溶液的选择、运用及血钠离子回升速度的掌握。

血钠提高的速率则应根据病情发展的速度,症状严重度等因素综合加以考虑。过快纠正低钠血症可能导致中央脑桥髓鞘破坏出现截瘫、四肢瘫痪、失语等等严重并发症,应予注意。一般主张按每小时提高 $0.5\sim 1\text{mmol/L}$ 并先将血钠浓度提高到 $120\sim 125\text{mmol/L}$ 为宜。临床上对由容量过低而同时伴低钠血症者如尚无特殊症状,可先鼓励口服钠盐或静脉输注生理盐水:按 $50\sim 100\text{ml/h}$ 速率给予。大多病例注射开始阶段血钠上升并不快,主要因为由容量不足所致的 ADH 分泌过多机制尚未解除,一待容量得到纠正后,则 ADH 分泌被抑制,血钠常可较快上升。高渗盐水仅适应于较严重低钠血症,同时又伴有与低钠血症直接有关系的症状者,大多采用 3% 盐水注射,注射时注意:①纠正血钠浓度不可过高,一般先纠正到 120mmol/L 为止;或虽未达到该水平,但低钠血症症状已改善;②注射速度不宜过快;③按计算所得应注射钠盐量先给 $1/3$ 而非全数给予。

伴水肿型低钠血症通常采用限制入水方法,通常采用限制入水方法,通过水的负平衡而使血 Na^+ 浓度上升。严重情况可使用袢利尿剂如呋塞米,再合并高渗盐水注射,治疗过程测定尿量及尿 Na^+ 量,再将排出尿钠量予以补充但不补充水。严重心衰引起者可同时使用血管紧张素 II 转化酶抑制剂,后者可通过解除周围血管阻力,使组织灌注改善;促进前列腺素合成,对抗 ADH 作用等等,使血 Na^+ 得以上升。

SIADH 造成明显低钠血症时,除处理可能的基本病因外(例如去除肿瘤,停用可能促使 ADH 分泌或作用过强的药物等),应严格限制入水。由于从皮肤,呼吸道持续损失低渗性水分,因此可以使血钠得到一定程度提高。使用袢利尿剂如呋塞米,可以促使尿中水分排泄增加,但在排水同时必然会伴随电解质丢失,一般情况下此时每升尿中已含 $40\sim 100\text{mmol NaCl}$ 以及 $5\sim 30\text{mmol}$



KCl,所以必须同时将该量放置于尽量少的盐水中注射进,从而有望提高血渗浓度。在纠正严重低钠血症过程中,一般相应症状应逐次好转,如果低钠血症已经得到改善,但中枢神经系统症状反而加剧,应除外中枢性脱髓鞘形成情况存在。

知识点

急性、有症状的低钠血症,特别是出现严重的神经系统症状者必须立即处理;而慢性无症状或轻度低钠血症则不必紧急治疗和过快纠正。纠钠的剂量及速度切忌过大、过快。任何一种治疗措施不当,都有发生渗透性脱髓鞘病变的危险。选择个体化治疗方案尤其重要。

【问题8】SIADH致低钠血症的治疗。

思路:

1. 原发疾病的治疗 恶性肿瘤所致者应及早手术、放疗或化疗。药物引起者,应立即停用此药。脑部疾病所致者,应尽可能去除病因,有些脑疾患如脑部急性感染、硬膜下或蛛网膜下腔出血等所致本症者,有时为一过性,随着原发疾病的好转而消失。

2. 限制摄入量 本症轻者,经限制饮水量、停用妨碍水排泄的药物即可纠正低钠血症。一般限制饮水量在 0.8~1.0L/24h,症状即可好转,体重下降,血钠、血渗透压随之增加,尿钠减少。

3. 药物治疗

(1) 地美环素(demeclocycline,去甲金霉素):可拮抗 ADH 对肾小管上皮细胞受体中腺苷酸环化酶的作用,抑制 ADH 对肾小管回吸收水的作用,亦可抑制异位 ADH 分泌,常用剂量为 600~1200mg/d 分 3 次口服,引起等渗性或低渗性利尿,可于 1~2 周缓解低钠血症。此药可有肾毒性,可诱发氮质血症与二重感染,故肝、肾衰竭者禁用。

(2) 呋塞米(furosemide,速尿)40~80mg/d,口服,同时给予 NaCl 3g/d,补充钠的丢失。

(3) 苯妥英钠:可抑制下丘脑分泌 ADH,对某些患者有效,但作用短暂。

4. 严重低钠血症的处理 严重低钠血症伴神志错乱、惊厥或昏迷者,应紧急处理。可用呋塞米 1mg/kg 静注,必要时重复使用,但必须注意,可能会引起低血钾、低血镁等水电解质紊乱。根据尿钠排泄情况,以 3%NaCl 液 1~2ml/(kg·h)补充钠的丢失。一旦血钠上升至安全水平(125mmol/L)后,应减慢补钠速度,控制在 3% NaCl 液 0.5~1.0ml/(kg·h)范围内。在第 1 个 24 小时内,血钠升高幅度不应超过 12mmol/L,以免发生脑桥脱髓鞘病变。该病变系由纠正低钠速度过快所引起的严重神经并发症,其临床表现为低钠血症纠正后,出现神经症状恶化、神志改变、惊厥、肺换气不足、低血压,最终出现假性延髓麻痹、四肢瘫痪、吞咽困难等。

【问题9】SIADH的预后及预防。

思路:预防 SIADH,除必须注意防止电解质紊乱和充血性心衰外,还必须注意避免过分纠正低钠血症引起中枢(特别是脑桥)髓磷脂分解,若血钠上升速度 <2mmol/L,则可避免。通过正确治疗症状缓解,预后良好。

预防:

1. 限制水分摄入,以防 SIADH 复发。

2. 儿童不宜用地美环素(去甲金霉素),因其影响骨骼发育;可诱发氮质血症。

知识点

SIADH 的治疗以限水、利尿即可,严重者亦可输注高渗盐水。在使用襻利尿剂时,必须注意补充钠盐和钾盐,防止利尿剂带来的电解质丢失。可以应用抗利尿激素受体拮抗剂。对大多数轻到中度的 SIADH 患者,限制液体的摄入是危害性最少、且比较常用的治疗。



【问题10】低钠血症治疗过程中常见的错误。

思路:治疗低钠血症的关键在于“有的放矢”,根据钠代谢紊乱的病因及主要病理生理特点,采取有针对性的治疗措施。虽然限水可以减轻所有类型的低钠血症,但不说明限水是适用于所有患者的最佳治疗。如低容量性低钠血症患者,应补钠、扩容。另一方面,等渗盐水不宜用于SIADH所致低钠血症的患者,虽然它可以使血钠离子浓度一时小幅度的升高,但输入的钠盐很快经肾脏排泄,而水分仍可以潴留在体内并加重低钠血症。还必须注意的一点是,一些甲减及肾上腺皮质功能不全的患者,其临床表现常常容易与SIADH相混淆,尤其是合并有高血钾时,盲目治疗也会引起严重不良后果。

【问题11】与患者及家属沟通的要点是什么?

思路:告知患者及家属低钠血症的危害,低钠血症是临床上最常见的电解质紊乱,看似简单,其实复杂,尤其是老年伴有多种基础疾病的低钠血症患者病情迅速变化、病死率极高,请患者家属理解。SIADH是最常见的等容量性低钠血症,常见于癌症、慢性肺病、脑部病变的老年重症患者,部分患者甚至以低钠血症为首发症状而就诊,常常容易引起漏诊或误诊。因此对于严重低钠血症原因不清者,需努力寻找原因,不要轻易放弃。

(章 秋)

参考文献

1. 陆再英,钟南山. 内科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008.
2. 余叶蓉. 内分泌与代谢疾病. 北京:人民卫生出版社,2012.
3. Walter Siegenthaler. 内科鉴别诊断学. 北京:中国医药科技出版社,2002.
4. 徐明智,施秉银. 以顽固性低钠血症为首发症状的肺小细胞癌1例. 中华结核和呼吸杂志,2005,28(7):428.
5. 陈灏珠,林果为. 实用内科学. 第13版. 北京:人民卫生出版社,2009.
6. Lin SH,Chau T,Wu CC,et al. Osmotic demyelination syndrome after correction of chronic hyponatremia with norm Saline. Am J Med Sci,2002,323:2259-2304.
7. Upanhyay A,Jaber BL,Mad iaas NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med,2006,119(suppl 1):S30-S35.
8. Robert W. Schrier,Shweta Bansal. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. Curr Opin Crit Care,2008,14(6):627-634.

第六章 尿崩症

尿崩症(diabetes insipidus)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)严重缺乏或部分缺乏(中枢性尿崩症, central diabetes insipidus, CDI),或肾脏病变引起肾远曲小管、集合管上皮细胞 AVP 受体和(或)水孔蛋白(aquaporin, AQP)及受体后信息传递系统缺陷,对 AVP 不敏感(肾性尿崩症, nephrogenic diabetes insipidus, NDI)致肾小管重吸收水障碍,引起多尿(每日尿量 $>30\text{ml/kg}$, 或 $>3\text{L}$)、烦渴、多饮、低比重尿和低渗尿(尿渗透压 $<300\text{mmol/L}$, 尿比重 <1.010)为特征的一组临床综合征。

首次门诊病历摘要

男,38岁,主因“多尿、口渴、多饮24天”来门诊就诊。患者24天前无明显诱因突然出现多尿,每次尿量约500ml,每天白天尿量10余次,夜尿4~5次,尿色清亮,无泡沫。同时感口渴难忍,饮水量增加,由原来每日1000ml逐渐增加到每日7000~8000ml,喜饮凉水,无多食。起病以来,体重变化不明显。不伴头痛、乏力,视力和视野无改变。查空腹血糖 5.3mmol/L 。既往有血脂异常症6年,未予以正规调脂治疗。无“糖尿病”、“高血压病”、“精神疾病”及手术外伤史。吸烟12年,20支/日。无毒物和长期药物接触史。其父健在,其母5年前因“系统性红斑狼疮”去世。有一妹妹体健。

【问题1】通过上述问诊,该患者可疑的诊断是什么?

根据患者的主诉、症状、既往史和个人史,应高度怀疑尿崩症。

思路1:中年男性,主要临床症状是多尿、烦渴和多饮,夜尿也增多。

知识点

尿崩症的临床表现

尿崩症可发生于任何年龄,以青少年多见,男女之比为2:1。尿崩症的主要临床表现为多尿($2.5\sim 20\text{L}/24\text{h}$)、烦渴及多饮(饮水量 $5\sim 20\text{L}/24\text{h}$)。部分患者有失水征,高钠血症。患者通常主诉夜尿增多,夜尿症往往是成人尿崩症患者就诊的原因;儿童患者常常表现为夜间遗尿,生长发育迟缓。尿崩症患者白天及夜间的尿量均增加,但昼夜变化仍然存在,夜尿量约为白天尿量的50%,因为昼夜尿量变化与溶质的排泄量有关。

妊娠时由于胎盘产生 AVP 酶,循环中的 AVP 降解增加,妊娠期肾小管对 AVP 的敏感性降低,以及肾脏产生前列腺素增加,拮抗 AVP 的作用,从而使妊娠前已有的较轻的中枢性尿崩症加重,甚至引起急性尿崩症。

脑部创伤、手术损伤垂体和下丘脑可引起颅脑外伤及颅脑手术后尿崩症。表现为:

(1) 暂时性尿崩症:术后第一天发生,数天内恢复。

(2) 持续性尿崩症:持续数周可形成永久性尿崩症。

(3) 三相性尿崩症(垂体损伤,表现为多尿-抗利尿-多尿三相变化):①急性期:尿量增加,尿渗透压下降,持续4~5天。原因为神经源性休克(AVP不释放);②中间期:尿量减少,



尿渗透压上升,持续 5~7 天。此时,AVP 溢出损伤神经元;持续期(永久性尿崩症):神经元损伤。

要注意:一旦尿崩症合并腺垂体功能减退时尿崩症可减轻,由于皮质醇缺乏使水负荷清除障碍,从而掩盖中枢性尿崩症的临床症状,糖皮质激素替代治疗后症状再现或加重,因而要加大抗利尿药物剂量。

思路 2:问诊时,应注意患者起病急缓、发病年龄、每日尿量变化的大小,以初步判断尿崩症可能的类型。

知识点

不同类型的尿崩症临床症状有所不同

根据体内 AVP 是否分泌不足,尿崩症可分为 3 种类型:①中枢性尿崩症,下丘脑和(或)垂体病变引起 AVP 分泌不足;②肾性尿崩症,多种原因致肾脏集合管对 AVP 不敏感或无反应而致病;③妊娠期尿崩症,妊娠期尿崩症妊娠中期开始,分娩后停止。尿崩症需要与精神性烦渴鉴别。中枢性尿崩症多急性起病,一般起病日期明确。遗传性尿崩症自幼发病,尤其是遗传性肾性尿崩症者出生时就发病。中枢性尿崩症和肾性尿崩症患者的每日尿量基本稳定,逐日尿量变化不大,而精神性烦渴症发病前临床上往往有精神疾病病史和临床表现,每日的饮水量、排尿量变化较大。

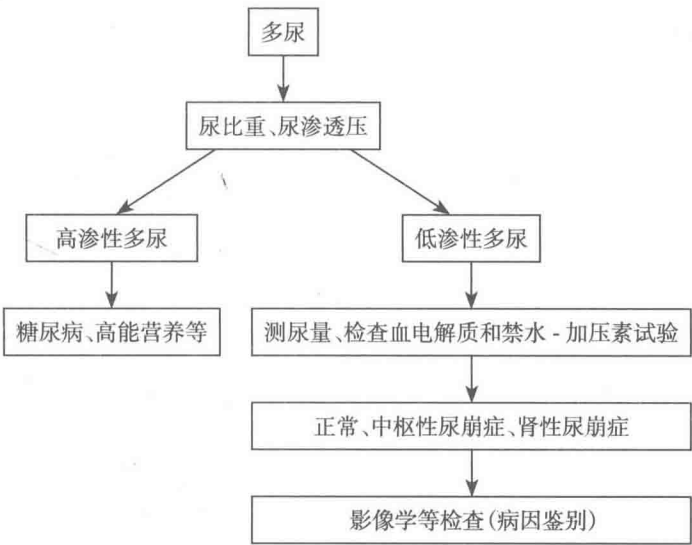
思路 3:问诊时,应注意鉴别可引起多尿、烦渴、多饮的其他疾病。

知识点

可引起多尿、烦渴和多饮的疾病

可引起多尿、烦渴和多饮的疾病有:①高渗性多尿:糖尿病、慢性肾上腺皮质功能减退症、尿素增高(高蛋白、高能营养时);②低渗性多尿:精神性烦渴、肾功能不全、失钾性肾病、妊娠尿崩症和肾性尿崩症等,在问诊时,应注意询问相关原发病的临床表现。

【多尿的诊断流程】





【问题2】为进一步明确诊断,需要进行何种检查?

思路1:应重视体格检查。

重点检查有无视交叉受压、垂体前叶功能减退和机体脱水的体征。本例起病日期明确,突发多尿、烦渴、多饮,提示有可能是中枢性尿崩症,而下丘脑-垂体病变等在导致中枢性尿崩症的同时,有可能压迫视交叉和损伤垂体前叶,引起视力、视野改变和垂体前叶功能减退。此外,如尿崩症患者伴意识障碍或渴感减退可导致高渗性脱水。

知识点

尿崩症的病因

中枢性尿崩症	肾性尿崩症	妊娠期尿崩症	精神性烦渴
获得性 创伤(头部外伤、下丘脑-垂体手术等) 肿瘤(颅咽管瘤、大垂体瘤等) 炎症状态(结节病、结核、淋巴细胞性垂体炎、Wegener肉芽肿、Langerhans细胞增生症) 感染(脑炎、脑膜炎) 血管性(Sheehan综合征、休克、镰状细胞病、动脉瘤) 先天性垂体发育不良 化学性中毒(河豚毒素、蛇毒) 遗传性 常染色体显性(AVP-加压素原前体基因,AVP-NP II) DIDMOAD综合征(尿崩症、糖尿病、视神经萎缩、听力障碍,又称作wolfram综合征) 特发性	获得性 药物(锂制剂、地美环素、地美环素) 电解质紊乱(高血钙、低血钾)、慢性肾盂肾炎、肾小管功能损害 遗传性 X连锁隐性遗传:编码肾AVP受体基因突变(90%)、常染色体隐性遗传:编码水孔蛋白2基因突变(Aquaporin II基因)(10%)	只存在于妊娠期,妊娠中期开始,分娩后消失	常见于患有精神性或神经性疾病的患者。其多饮、多尿的症状是由于患有身心疾病所致

思路2:患者目前最需要的检查是什么?尿比重、尿渗透压、血电解质、血渗透压?

知识点

实验室检查的特点

尿崩症患者实验室检查的特点是低比重尿和低渗尿。凡有多尿、烦渴、多饮、低比重尿和低渗尿者,均应考虑尿崩症的可能,进一步选择诊断性试验明确病因。

第二次门诊记录

尿比重 1.002;尿渗透压 198mmol/L;血电解质+二氧化碳结合力:血钾、钠、氯、钙、磷、镁和二氧化碳结合力均正常;血渗透压 310.6mmol/L;餐后2小时血糖 7.2mmol/L;HbA1c 5.3%。

【问题3】患者是中枢性尿崩症,还是肾性尿崩症?

思路:需进一步完善禁水-加压素试验、血清AVP等诊断性试验。收入内分泌病房,完善检查。中枢性尿崩症患者血清AVP降低或缺乏;肾性尿崩症患者血清AVP水平不低,甚至增高。禁水-加压素试验的原理:评价对AVP的反应。①正常人:禁水后血容量减少,下丘脑AVP分

泌增加,致使尿量减少,尿比重和尿渗透压增加,血渗透压无改变;②中枢性尿崩症:禁水后血容量减少,下丘脑 AVP 分泌不足或缺乏,使尿量无明显减少,尿渗透压不升高,而血渗透压可升高,对加压素有反应;③肾性尿崩症:禁水后血容量减少,机体对 AVP 反应不足,尿量减少不明显,尿比重和尿渗透压不升高,血渗透压可升高,对加压素无反应。

知识点

中枢性尿崩症、肾性尿崩症和精神性烦渴的鉴别要点

	中枢性尿崩症	肾性尿崩症	精神性烦渴
随机尿比重	降低	降低	降低
尿渗透压	降低	降低	降低
血渗透压	可升高	可升高	降低
血 AVP 测定	降低	正常或升高	降低
禁水后			
尿渗透压	不变	不变	升高
尿比重	<1.010	<1.010	<1.016
加压素后			
尿比重	升高	变化不大	升高
尿渗透压	升高(>9%) 部分性(<50%) 完全性(>50%)	不变(<5%)	升高

入院后进一步检查情况

入院后测量 3 天尿量分别为:8050ml、8100ml、8085ml。确定禁水时间从凌晨 0 点开始。禁水 - 加压素试验:①禁水前体重 63kg、血压 130/75mmHg、尿比重 1.001、尿渗透压 202mmol/L、血渗透压 310.9mmol/L;②每 2 小时检测体重、血压、尿比重、尿渗透压 1 次;③禁水 10 小时后尿渗透压达“平台期”(与禁水 8 小时比较尿渗透压相差 <30mmol/L),体重 62.5kg、血压 130/80mmHg、尿比重 1.003、尿渗透压 217mmol/L、血渗透压 339.7mmol/L、每 2 小时尿量 300~350ml,无明显逐渐减少趋势;④加压素 5U 皮下注射 2 小时后尿量明显减少到 80ml,尿比重升高到 1.012、尿渗透压升高到 509mmol/L;⑤加压素 5U 皮下注射 4 小时后尿量明显减少到 20ml/2h,尿比重升高到 1.020、尿渗透压升高到 820mmol/L。提示为完全性中枢性尿崩症。

血皮质醇和促肾上腺皮质激素水平正常、节律存在。甲状腺功能检查:甲状腺激素和促甲状腺激素水平正常。性激素和生长激素水平检查:正常。视力、视野:无异常。抗核抗体全套、血管炎抗体三项、盐水可提取的核抗原全套、免疫球蛋白和补体等都无异常。

垂体 MRI:垂体大小形态正常,垂体后叶 T₁WI 信号减低,垂体柄未见明显偏移,鞍底未见明显下陷,视交叉未见明显受压上抬,双侧海绵窦未见明显包绕。增强扫描示漏斗上部、松果体区有小结节样异常强化灶。所示其余颅内结构未见明显异常征象。MRI 诊断意见:垂体后叶信号异常,符合中枢性尿崩症;漏斗上部、松果体区多发小结节样病变,多源性生殖细胞瘤、肉芽肿类疾病或其他组织成分肿瘤均可能,建议加做头部 MRI(平扫 + 增强扫描)(图 6-2)协助诊断,或结合临床资料综合考虑。

学
习
笔
记

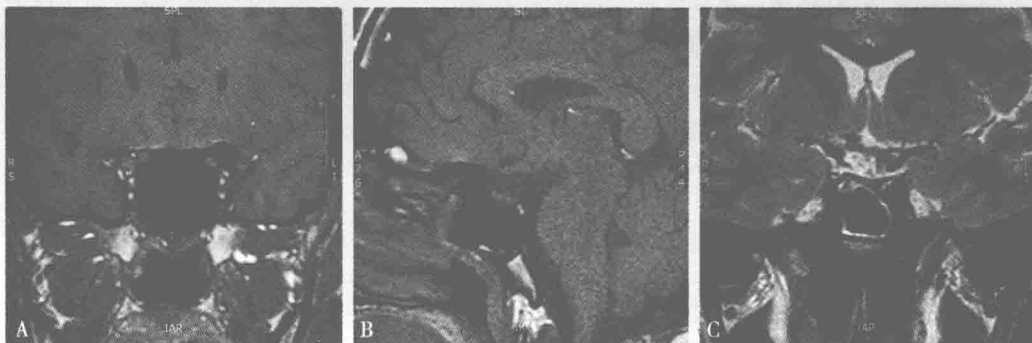


图 6-2 垂体 MRI

【问题 4】入院后的检查应关注哪些项目？

思路：尿崩症患者入院后需确定尿崩症的分类和病因。该患者通过禁水-加压素试验确诊为完全性中枢性尿崩症后，需进行垂体前叶功能、自身免疫疾病（抗核抗体、血管炎抗体、盐水可提取的核抗原、免疫球蛋白和补体等）（母亲因系统性红斑狼疮死亡）、 β -绒毛膜促性腺激素和垂体 MRI 检查明确有无垂体前叶功能受累和尿崩症病因。

【问题 5】如何做禁水-加压素试验？

思路：禁水前：测量体重、血压、尿比重、血和尿的渗透压。试验期间：禁止饮水，每 1~2 小时测定尿渗透压、精神症状时测血、尿渗透压，及血压和测体重。连续 2 次尿渗透压差别 $<30\text{mmol/L}$ 或体重减轻 3%~5% 或血压下降 $>20\text{mmHg}$ ，皮下注射水剂加压素 5U，1 小时后测尿渗透压（1~2 次）。

【问题 6】进行禁水-加压素试验应注意什么？

思路：①与患者充分沟通，取得患者配合；②试验过程中密切观察患者；③不禁食；④血压明显下降、或体重下降 $>3\%$ 、或有明显精神症状或至“平台期”（一般需 10~12 小时或者更长）应终止禁水，检测血电解质及血、尿渗透压后注射加压素；⑤检测尿比重时，注意进行室温校正；⑥明显高血压或有心脏病慎用加压素；⑦怀孕或未排除嗜铬细胞瘤者禁用加压素。

【问题 7】如何进行禁水-加压素试验的结果分析？

思路：①正常人：禁水后尿量减少，尿渗透压渐渐增高（ $>800\text{mmol/L}$ ），血渗透压不变，可耐受 18 小时，注射加压素后尿渗透压不变（升高 $<5\%$ ）。长期精神性烦渴患者可呈现不正常反应；②完全性中枢性尿崩症：血渗透压 $>300\text{mmol/L}$ ，尿渗透压 $<$ 血渗透压，禁水后尿渗透压升高，但 $<300\text{mmol/L}$ ，注射加压素后尿渗透压升高，超过基线 50%， $>800\text{mmol/L}$ ；③部分性中枢性尿崩症：血渗透压 $<300\text{mmol/L}$ ，尿渗透压 / 血渗透压 >1 、 <1.5 ，禁水后尿渗透压升高，在 $300\sim 800\text{mmol/L}$ ，注射加压素后尿渗透压较基线升高 9%~50%， $<800\text{mmol/L}$ ；④肾性尿崩症：禁水后尿液不能浓缩，注射加压素后尿渗透压升高 $<9\%$ ，尿渗透压 $<300\text{mmol/L}$ 。

【问题 8】垂体磁共振在中枢性尿崩症诊断中的价值。

思路：高分辨垂体磁共振平扫加增强可发现与中枢性尿崩症有关的以下病变：垂体容积小；垂体柄增粗；垂体柄中断；垂体饱满上缘轻凸；神经垂体高信号消失。其中，神经垂体高信号消失与神经垂体功能低下、后叶 AVP 分泌颗粒减少有关，是中枢性尿崩症的磁共振特征。

【问题 9】该患者应选择何种治疗？

思路：AVP 替代治疗用于完全性中枢性尿崩症，部分性中枢性尿崩症在使用口服药物（如氯磺丙脲、氢氯噻嗪和卡马西平）疗效不佳者也宜用 AVP 制剂替代治疗。

本例患者为完全性中枢性尿崩症，其治疗采用 AVP 制剂。

DDAVP（1-去氨，8-右旋精氨酸加压素）是人工合成的 AVP 类似物，主要作用在肾脏的 V_2



受体,对血管的 V_1 受体也有轻微作用。除了比天然激素半衰期更长外,能降低升压作用,提高抗利尿效应。DDAVP 增强了抗利尿作用,其抗利尿作用为 AVP 的 3 倍,缩血管作用只有 AVP 的 1/400,加压作用仅为 AVP 的 1/750,抗利尿与升压作用之比为 400:1。作用时间 12~24 小时,是目前最理想的抗利尿药。皮下注射 1~2 μ g 或鼻内给药 10~20 μ g,大多数患者能保持 12~24 小时的抗利尿作用。口服制剂(每片含 DDAVP 100 μ g),一般给予 100~200 μ g,一日 2~3 次口服,1 小时起效,持续 6~24 小时。鞣酸加压素油剂作用可持续 36~72 小时,开始以 0.1ml 肌内注射,一周 1~2 次,以后逐步调整剂量。使用加压素制剂应严格控制剂量,剂量要个体化,患者个体间差异变化大,以防水中毒(稀释性低钠血症)。

除使用 AVP 制剂缓解尿崩症外,还要进行病因治疗。

【问题 10】肾性尿崩症和妊娠期尿崩症如何治疗?

思路:肾性尿崩症:①去除原因:停药,纠正电解质紊乱;②药物:噻嗪类、消炎痛(减少肾血流量和近端肾小管对水和电解质的重吸收。抑制前列腺素合成酶,25~50mg 每日 3 次)、阿米洛利(肾浓缩功能增强,减少尿量,10~20mg/d)、吡嗪帕胺(类似噻嗪类,2.5~5mg,每日 1~2 次,监测血钾)。

妊娠期尿崩症:DDAVP,分娩后及时停药。

【问题 11】使用 AVP 制剂应注意什么?

思路:①从小剂量开始滴定,剂量要个体化,避免水中毒;②由于可能出现低钠血症或低渗透压,必须监测血钠和渗透压;③使用时,可以先在睡前服药,减少或消除夜尿,改善患者睡眠;④监测出入水量,每天有约 2 小时稀释尿。

【问题 12】患者的预后如何?

思路:轻度脑损伤或感染引起的一过性尿崩症可完全恢复。特发性尿崩症属永久性,但在足够水分供应及抗利尿治疗下,通常可以基本维持正常生活。颅脑肿瘤或全身性疾病所致的继发性尿崩症则预后不良。本例患者还需手术治疗和或放射治疗,其预后取决于颅内病变的性质。

(刘石平)

参考文献

1. Wallia A, Bizhanova A, Huang W, et al. Acute diabetes insipidus mediated by vasopressinase after placental abruption. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (3): 881-986.
2. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, et al. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (10): 3958-3967.
3. 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.
4. 廖二元. 内分泌代谢病学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
5. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.

第七章 垂体瘤

垂体瘤(pituitary tumors)是一组起源于腺垂体、神经垂体及胚胎期颅咽管囊残余鳞状上皮的肿瘤,约占颅内肿瘤的15%。临床上有明显症状的垂体瘤约占中枢神经系统肿瘤的30%,尸解发现的无症状性垂体瘤或微腺瘤更多。因而,垂体瘤是颅内常见肿瘤。其中,以来自腺垂体瘤占大多数。

【病理和分类】

垂体腺瘤的形态分类方法很多,在光学显微镜下,根据细胞来源分为嫌色性细胞腺瘤(最常见,约占80%)、嗜酸性细胞腺瘤、嗜碱性细胞腺瘤或混合型腺瘤四种。但此种分类已不能揭示肿瘤的细胞学本质,因为每一种腺细胞中都有两种以上的不同的激素细胞,都不是单一性的,因此这种分类已无实用价值。目前垂体腺瘤的功能性分类已逐渐取代传统的组织学分类。功能分类主要是依据激素分泌颗粒的测定和激素功能的临床表现,将垂体腺瘤分为有分泌功能性腺瘤和无分泌功能性腺瘤两类。在手术切除的垂体瘤中以分泌催乳素、生长激素和阿片-黑素-促皮质素原(POMC)腺瘤占绝大多数,催乳素瘤占1/3以上,促性腺激素瘤和促甲状腺激素瘤仅占不到5%。所谓无功能垂体瘤不分泌具有生物学活性的激素,但仍可合成和分泌糖蛋白激素的 α 亚单位,血中有过多 α 亚单位可作为肿瘤的标志物。

垂体瘤分类根据:①激素分泌细胞,可分为单一激素性或多激素性(表7-1);②肿瘤大小,可分为微腺瘤(直径<10mm)、大腺瘤(直径>10mm)(图7-1);③有无侵袭周围组织;④免疫组化和电镜特征。垂体瘤手术切除标本用免疫细胞化学染色法检测发现,发生率依次为PRL瘤、无功能瘤、GH瘤、GH-PRL瘤、ACTH瘤、Gn瘤、多激素腺瘤、TSH瘤,绝大多数为微腺瘤。无功能垂体瘤、促性腺激素瘤和GH瘤均为大腺瘤。转移瘤来自乳腺癌、肺癌和胃肠道恶性肿瘤。

表 7-1 垂体瘤临床与病理分类

肿瘤名称	比例(%)		发病率 例·年	患病率例	免疫组化	临床表现
	病理 (%)	临床 (%)				
催乳素瘤		29	6~10	60~100		性腺功能减退症溢乳
稀少颗粒型	28				PRL	
致密颗粒型	1				PRL	
生长激素瘤		15	4~6	40~60		肢端肥大症巨人症
稀少颗粒型	5				GH	
致密颗粒型	5				GH	
GH/PRL瘤		8				性腺功能减退症肢端肥大症溢乳
GH瘤/PRL瘤混合	5				GH,PRL	
GH/PRL细胞腺瘤	1				GH,PRL	
嗜酸性干细胞腺瘤	3				GH,PRL	
促皮质激素瘤			2~3	20~30		
Cushing病	10	10			POMC/ACTH	Cushing病



续表

肿瘤名称	比例(%)		发病率 例·年	患病率例	免疫组化	临床表现
	病理 (%)	临床 (%)				
沉默型	3	6			POMC/ACTH	无
Nelson 综合征	2				POMC/ACTH	局部症状
促甲状腺激素瘤	1	0.9			TSH	甲状腺功能亢进
多种激素瘤	10	4			GR,PRL/ 糖蛋白	多种表现
无功能瘤 / 裸细胞 / 促性腺激素瘤		27	7~9	70~90		
无嗜酸细胞瘤	14				FSH,LHα/ 糖蛋白	沉默或垂体功能减退
嗜酸细胞瘤	6				FSH,LHα/ 糖蛋白	沉默或垂体功能减退
促性腺激素瘤	7~15				FSH,LH	沉默或垂体功能减退

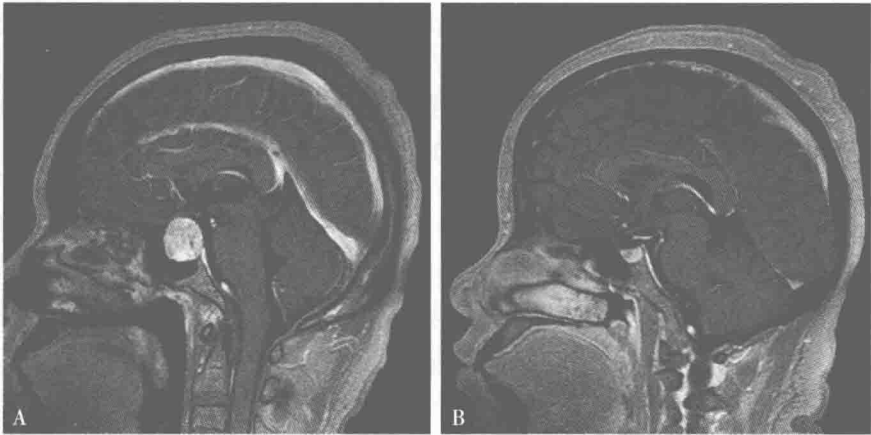


图 7-1 垂体瘤(垂体 MRI)

学
习
笔
记

第一节 催 乳 素 瘤

临床病例

患者女性,42 岁,公司职员,因“闭经 1 年余”入院。

患者约 1 年余前,无明显诱因下出现停经。外院予黄体酮治疗后出现月经,停用黄体酮后月经稀少或停经,复予黄体酮治疗后,可再次维持月经。病程中间歇性予 3 次黄体酮治疗,最后一次黄体酮治疗约半年期。1 周前,入院查性激素 6 项:PRL 231.20μg/L,余未见明显异常。病程中,患者智力、嗅觉正常,无妊娠、哺乳,无听力下降,无视野缺失,无明显头痛、呕吐,无明显乏力、嗜睡、怕冷,饮食睡眠可,大小便未见异常。无家族性遗传病史,无特殊药物使用史,无糖尿病、高血压病、肥胖等家族病史,无手术外伤史。已婚,月经初潮 12 岁,既往月经一直规律,周期 28~30 天,经期 5~7 天,无痛经,经量正常。育有 1 女,体健。查体:体温 36.3℃,脉搏 80 次 / 分,呼吸频率 20 次 / 分,血压 96/62mmHg,身高 159cm,体重 57kg,体重指数 22.54kg/m²。全身皮肤黏膜无黄染、无色素沉着、无紫纹及黑棘皮,面部无痤疮



疮,体毛分布正常。无肝掌、蜘蛛痣。视力、视野正常,眼睑无水肿。甲状腺不肿大。双侧乳房发育正常,稍按压有溢乳,呈乳白色。无劲蹼、肘外翻。腹部平坦,肝脾肋下未触及。双下肢无水肿,外生殖器未见明显异常。子宫、附件触诊未见异常。

【问题1】该患者最可能的诊断是什么?

根据该患者的临床表现、既往史、个人史及查体,诊断首先考虑为催乳素(prolactin,PRL)瘤和高PRL血症(hyperprolactinemia,HPRL)。

思路:

1. 明确闭经为原发性、继发性还是生理性 患者既往月经规律,育有一女。此次停经1年余,使用黄体酮治疗后,可恢复月经,提示该患者为“继发性闭经”。

知识点

闭经的定义及常见病因分类

1. 闭经定义及分类:①原发性闭经:年龄 >14 岁,第二性征未发育;或者年龄 >16 岁,第二性征已发育,月经还未来潮;②继发性闭经:正常月经周期建立后,月经停止6个月以上,或按自身原有月经周期停止3个周期以上;③生理性闭经:青春期前、妊娠、哺乳、绝经后。

2. 继发性闭经常见病因及分类:按生殖轴病变和功能失调的部位分为下丘脑性闭经(约55%)、垂体性闭经(20%)、卵巢性闭经(20%)、子宫性闭经以及下生殖道发育异常性闭经(5%)。

2. 发病年龄 HPRL是中年女性继发性闭经的常见原因。患者为42岁,应引起重视。

3. 现病史 患者具有闭经伴溢乳,实验室检查PRL升高,符合持续性HPRL的典型临床表现。因此,该患者继发性闭经首先考虑是垂体性闭经。垂体PRL瘤是持续性HPRL最常见病因。

知识点

HPRL及PRL瘤流行病学

HPRL是年轻女性常见的下丘脑-垂体轴内分泌紊乱。不同检测人群HPRL的发生率不尽相同。在未经选择的正常人群中,约0.4%有HPRL;在计划生育门诊人群中,PRL血症的发生率为5%。在单纯性闭经患者中,约15%存在HPRL。而在闭经伴有溢乳的患者中,高PRL达70%。15%的无排卵妇女同时有HPRL,43%无排卵伴有溢乳者存在HPRL。3%~10%无排卵的多囊卵巢综合征患者有HPRL,约8%阳痿和5%不育男性有HPRL。有关HPRL在不孕不育症患者中发生率的报道很少。

垂体腺瘤占有颅内肿瘤的10%~15%。PRL腺瘤是最常见的垂体功能性腺瘤,约占全部垂体腺瘤的45%,是临床上病理性HPRL最常见的原因。PRL腺瘤多为良性肿瘤,依照肿瘤大小可分为微腺瘤($\leq 10\text{mm}$)和大腺瘤($>10\text{mm}$)。女性患者中微腺瘤占2/3,大腺瘤占1/3,绝经后女性多为大腺瘤,男性几乎都是大腺瘤。女性发病率显著高于男性,微腺瘤男女比例1:20,大腺瘤男女比例1:1。总体来说,PRL腺瘤的年发病率为6~10/百万,患病率为60~100/百万。最近的研究表明,PRL腺瘤的患病率可能远不止此,要在此基础上增加3~5倍。



知识点

HPRL 的临床表现

1. 女性 ①月经改变和不孕不育:HPRL可引起女性月经失调和生殖功能障碍。当PRL轻度升高时($<200\sim300\mu\text{g/L}$)可因引起黄体功能不足发生反复自然流产;而随着血清PRL水平的进一步升高,可出现排卵障碍,临床表现为功能失调性子宫出血、月经稀发或闭经及不孕症。②溢乳:HPRL时在非妊娠期及非哺乳期出现溢乳的患者为27.9%,同时出现闭经及溢乳者占75.4%。这些患者血清PRL水平一般都显著升高。③其他:HPRL时通常伴有体重增加。长期HPRL可因雌激素水平过低导致进行性的骨痛、骨密度减低、骨质疏松。少数患者可出现多毛、脂溢及痤疮,这些患者可能伴有多囊卵巢综合征等其他异常。

2. 男性 ①男性勃起功能障碍:HPRL是导致男性勃起功能障碍的常见原因之一。反之,勃起功能障碍常常是HPRL的最早临床表现之一。导致男性勃起功能障碍的机制尚未完全阐明,目前认为血睾酮水平降低为其原因之一。但不少患者血睾酮水平完全正常,却仍然表现出明显的勃起功能障碍。此外,若未能将血PRL水平降到正常,单纯补充睾酮治疗效果并不明显,说明HPRL对阴茎勃起功能可能有直接的作用。不能射精和性高潮障碍等也是HPRL常见的性功能障碍的表现。②性欲减退:HPRL时下丘脑分泌GnRH的频率和幅度均明显减低,使垂体分泌LH与FSH的频率和幅度也减退、睾丸合成雄激素的量明显下降,而引起性欲减退,表现为对性行为兴趣下降甚至消失。③生精减退、男性不育:HPRL可导致生精作用减退。当垂体分泌LH与FSH的频率和幅度减退时,精子生成的功能就明显下降。④第二性征减退:长期明显的HPRL可导致男性第二性征的减退。可表现为胡须生长速度变慢,发际前移,阴毛稀疏、睾丸变软、肌肉松弛等。此外,尚有不少患者出现男性乳腺发育。⑤其他:长期HPRL血症导致雄激素水平减低可能会造成骨质疏松。

3. 垂体腺瘤的压迫症状 PRL腺瘤是病理性HPR最常见原因。肿瘤压迫的临床表现包括:头痛、视力下降、视野缺损和其他脑神经压迫症状、癫痫发作、脑积液鼻漏等。15%~20%的患者存在垂体腺瘤内自发出血,少数患者发生急性垂体卒中,表现为突发剧烈头痛、呕吐、视力下降、动眼神经麻痹等神经系统症状,甚至蛛网膜下腔出血、昏迷等危象。男性垂体PRL腺瘤患者,常因血PRL水平升高引起的症状轻、未能及时就诊,导致病程延长。而直到肿瘤体积较大,压迫视交叉引起视力视野障碍或垂体瘤卒中出现剧烈头痛时才就诊而获得诊断。

4. 问诊 应注意既往史、个人史、家族史的收集。包括用药史,是否有感染、肿瘤、头颅损伤、慢性肾衰、肝硬化、甲减、多囊卵巢等情况,便于与其他病因所致继发性闭经进行鉴别。

知识点

引起PRL升高常见原因及分类

PRL瘤及HPRL发病机制尚不明确,除PRF(催乳素释放因子)与PIF(催乳素抑制因子)调节紊乱外,催乳素分泌细胞本身有何缺陷及其影响因素尚待阐明。临床上将HPRL分为三类:

1. 生理性升高 正常人血PRL基础浓度一般 $<20\mu\text{g/L}$,生理增幅可至正常高值的3倍。常见的生理原因包括应激、睡眠、运动、哺乳、妊娠、性生活等。

2. 病理性升高 下丘脑垂体柄损伤(炎症、肿瘤、创伤等)、垂体损伤(PRL瘤、炎症、占位性压迫、手术、外伤等)、系统性疾病(慢性肾衰、肝硬化、甲减、多囊卵巢综合征等)。

3. 药理性升高 抗抑郁药(如阿米替林)、抗组胺药(如西咪替丁)、抗高血压药(如维拉



帕米)、口服避孕药、多巴胺通路药物(甲氧氯普胺、甲基多巴)、阿片类药物等。

4. 特发性升高 特发性 HPRL 是指在没有可见的垂体微腺瘤或神经系统疾病及其他疾病引起 PRL 分泌的情况下,出现血 PRL 升高。血清 PRL 升高可能与抑制因子(多巴胺)的降低或 PRF 升高有关。特发性 HPRL 的垂体 PRL 细胞对多巴胺常有抵抗,可能是 PRL 细胞上多巴胺受体数目减少或亲和力降低所致。

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:HPRL/PRL 瘤的诊断包括定性及定位诊断两方面:①定性诊断:是否具有 HPRL 的临床表现,是否存在血中 PRL 浓度升高;②定位诊断:明确 PRL 升高的来源。因此,检查应按照上述思路开展。

(一) 该患者能否诊断为 HPRL? (定性诊断)

该患者具有典型的闭经伴溢乳临床表现,反复测定 PRL 水平明显 $>200\mu\text{g/L}$,提示 PRL 水平非“生理性升高”(生理性升高一般不超过正常上限值的 3 倍)可诊断为 HPRL,且为病理性升高。

(二) HPRL 原因(定位诊断)

1. 患者入院后头颅 MRI 结果示:垂体内偏右侧异常,考虑垂体微腺瘤。因此,患者高 PRL 原因首先考虑 PRL 瘤。

知识点

PRL 瘤的影像学检查

- 1. MRI 在诊断下丘脑垂体疾病尤其是垂体瘤时优于 CT。
- 2. 有数据显示,PRL 瘤的 MRI 阳性率约 80%,PRL 细胞增生或 $<2.0\text{mm}$ 的 PRL 微腺瘤多不能查出。因此,MRI 阴性并不能排除 PRL 瘤可能。

2. 患者未服用避孕药、精神病药物等特殊用药,无哺乳、妊娠,故排除药物性 HPRL 及生理性 HPRL。

3. 患者无颅脑外伤、无肿瘤、感染等病史。

4. 甲状腺功能检查正常,排除甲减所致 HPRL。

5. 查子宫附件 B 超未见异常,血清雌二醇、黄体酮、睾酮、LH、FSH 水平均正常,患者无明显多毛、痤疮,无男性化表现,不考虑多囊卵巢综合征。

6. 查空腹血糖及 GH 正常,口服葡萄糖耐量试验示 75g 葡萄糖负荷后 2 小时血糖及 GH 水平正常,糖化血红蛋白正常。骨密度检查正常。故不考虑糖尿病、GH 瘤。

7. 肝胆胰脾 B 超、血脂及血压检查正常。

8. 患者无头痛、视觉功能异常、癫痫发作、脑脊液鼻漏等异常。查该患血、尿皮质醇正常,ACTH、TSH 水平正常。排除 PRL 瘤压迫症状及 PRL 瘤占位效应所致的垂体-甲状腺轴、垂体肾上腺轴功能异常。

9. 骨密度检查正常。

10. 双侧乳房稍挤压后可有少量溢乳,呈乳白色,乳腺 B 超未见明显异常,故排除乳腺局部病变如炎症、肿瘤所致溢乳。

知识点

1. 有研究显示,长期 HPRL 可致胰岛素抵抗进而增加糖尿病发病风险。因此,HPRL 患者需进行糖耐量的检查。



2. GH 细胞和 PRL 细胞有共同的祖细胞, PRL 和 GH 的氨基酸序列有 16% 的同源性, 是分泌 PRL 多激素腺瘤中最常见类型。而 50% 的 GH 瘤可伴有 HPRL。因此, 检测 PRL 时, 需常规检测 GH 水平。

该患者是继发性闭经, 具有典型的闭经伴溢乳, 实验室检查 PRL 水平明显升高, 垂体 MRI 提示垂体腺瘤。综上所述, 该患者的最后诊断为 HPRL/PRL 瘤。

【临床诊断流程】(图 7-2)

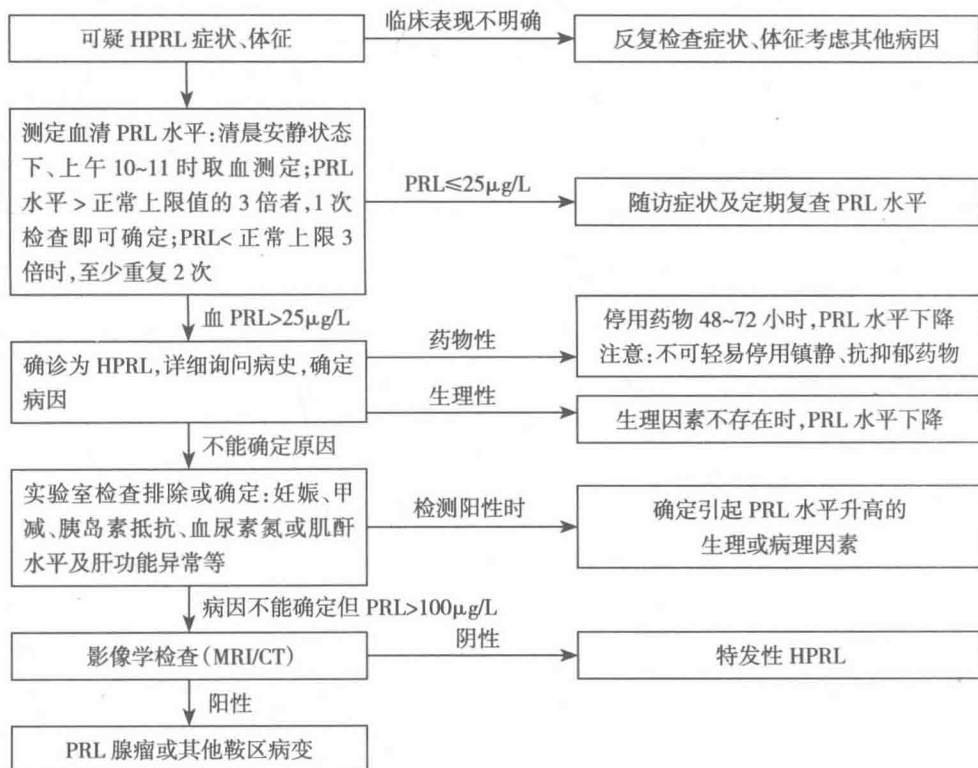


图 7-2 HPRL 诊断流程

知识扩展:

PRL 测定的时间和要求?

1. 睡眠周期影响 PRL 的分泌, 一般情况下, 晚上入睡后 10~60 分钟血 PRL 开始升高, 直至睡眠结束。早晨 5~7 时血 PRL 达到高峰, 醒后 1 小时血 PRL 水平急剧下降, 一般 9~11 点达低谷。

2. 血 PRL 水平随月经周期变化不明显, 因此临床一般不强调卵泡早期测定。

3. 为避免睡眠周期的影响, 一般采取早晨醒后 1~2 小时开始多点采血(无需禁食)。为避免脉冲影响, 采血前半小时可先静脉置管, 取 2~6 次血样检测, 每次间隔 20 分钟, 取平均值。需同时测定 GH、ACTH、LH、FSH 和 TSH, 必要时还需要加测相应的靶腺激素, 排除 PRL/GH 混合瘤、原发性甲减、Cushing 综合征或多囊卵巢综合征可能。

4. PRL 的实验室测定规范 由于 HPRL 的诊断是以血清 PRL 测定值为基础的, 因而首先需要准确可靠的实验室技术。由于不同实验室使用的方法及试剂盒的差异可能会有检测值上较大的不同, 每个实验室均应具有严格的质控以最大限度地提高血清 PRL 测定的可靠性, 并应建立由本实验室的正常值范围及参考试剂盒提供的参数提出的本实验室界



定血清高 PRL 的标准。

基础 PRL 水平诊断 PRL 瘤的注意事项?

1. 血 PRL 在 $20\mu\text{g/L}$ 以下可排除 HPRL, $>200\mu\text{g/L}$ 时, 结合临床及垂体影像学检测可诊断为 PRL 瘤。血清 PRL $<100\mu\text{g/L}$ 的多数患者可能是其他原因引起的 HPRL, 如原发性甲减或垂体非 PRL 瘤压迫垂体柄和垂体门脉血供而使 PRL 增高。

2. 血 PRL $300\sim 500\mu\text{g/L}$, 在排除生理妊娠及药物性因素后, 即使影像学检查无异常, 也可诊断为 PRL 瘤。

3. 血 PRL 在 $200\mu\text{g/L}$ 以下, 可以考虑采用各种兴奋或抑制试验协助诊断是否为 PRL 瘤, 但这些试验临床特异性及稳定性差, 因此临床上更多地依赖高分辨率的 MRI。

4. 少数 HPRL 患者尽管基础 PRL 增高, 但无明显临床症状, 或 PRL 瘤患者经药物治疗后症状好转, 而 PRL 下降不显著, 要注意循环血液中 PRL 组分的不均一性可能。少数 PRL 瘤可产生较多的二聚体及多聚体 PRL (巨 PRL 血症), 巨 PRL 分子量大, 但分子生物学活性低。

5. PRL 大腺瘤患者往往血液中 PRL 水平很高, 可达每升数万微克, 但在血液中能检测到的 PRL 可以不到 $200\mu\text{g/L}$, 此即为“假象效应”。这种假象在抗原远大于抗体时发生, 多发生于特大 PRL 腺瘤。在检查时, 如果怀疑低度升高的 PRL 水平为假象, 只需将血浆稀释十到数十倍后再检查即可。

【问题3】该患者该如何治疗?

思路:

1. 治疗指征 无临床表现的微腺瘤无需治疗, 但应定期随访临床表现、PRL 水平及瘤体大小。需要治疗的临床指征包括大腺瘤、逐渐增大的微腺瘤、不育、溢乳、男性乳房发育、睾酮不足、月经稀少或闭经以及痤疮和多毛。

2. 治疗目的 把 PRL 水平降低至正常范围, 缓解临床症状特别是性功能障碍。其次是对 PRL 瘤患者特别是大腺瘤患者, 要求缩小或去除肿瘤, 解除局部压迫症状, 缓解头痛、视野缺损等。再次是最大限度保持垂体功能, 在治疗过程中尽可能避免对垂体进一步损伤; 对于有其他激素分泌异常的多激素腺瘤, 也应当使他们的水平下降至正常范围; 由于肿瘤压迫使患者已经有其他内分泌功能低下者, 要求给予适当的替代治疗; 最后, 还应当维持治疗, 避免肿瘤或 HPRL 复发。

3. 治疗方法 药物、手术和放射治疗。

知识点

PRL 瘤的治疗要点

(一) 药物治疗

多巴胺受体激动剂药物治疗指征。多巴胺受体激动剂治疗适用于有月经紊乱、不孕不育、泌乳、骨质疏松以及头痛、视交叉或其他脑神经压迫症状的所有 HPRL 患者, 包括垂体 PRL 腺瘤。常用的药物有溴隐亭(bromocriptine)、卡麦角林(cabergoline)和喹高莱(quinagolide)。

1. 溴隐亭 溴隐亭治疗从小剂量开始渐次增加, 即从睡前 1.25mg 开始, 递增到需要的治疗剂量。如果反应不大, 可在几天内增加到治疗量。剂量的调整依据是血 PRL 水平。达到疗效并维持一段时间后可分次减量到维持量, 通常每天 $1.25\sim 2.50\text{mg}$ 。溴隐亭治疗可以使 $70\%\sim 90\%$ 的患者获得较好疗效。应该注意的是溴隐亭只是使垂体 PRL 腺瘤可逆性缩小、抑制肿瘤细胞生长, 长期治疗后肿瘤出现纤维化。但停止治疗后垂体 PRL 腺瘤会恢



复生长,导致 HPRL 再现,因此需要长期治疗。只有少数患者在长期治疗后达到临床治愈。

2. 其他药物 卡麦角林和喹高利特是具有高度选择性的多巴胺 D2 受体激动剂,是溴隐亭的换代药物,抑制 PRL 的作用更强大而不良反应相对减少,作用时间更长。对溴隐亭抵抗(每天 15mg 溴隐亭效果不满意)或不耐受溴隐亭治疗的 PRL 腺瘤患者改用这些新型多巴胺激动剂仍有 50% 以上有效。

3. 药物治疗后的随诊 应用多巴胺激动剂治疗 HPRL、垂体 PRL 腺瘤时,不论从降低 PRL 水平还是肿瘤体积缩小方面的作用都是可逆性的,因此需要长期服药维持治疗。在逐渐增加药量使血 PRL 水平降至正常、月经恢复后,应按此剂量继续治疗 3~6 个月。此后,微腺瘤患者可以开始减量;而大腺瘤患者需根据 MRI 复查结果,确认 PRL 肿瘤已明显缩小(通常肿瘤越大,缩小越明显)后,也可开始减量。减量应缓慢分次(2 个月左右 1 次)进行,通常每次 1.25mg。最好用能够保持血 PRL 水平正常的最小剂量为维持量。每年随诊至少查 2 次血 PRL 值以保证 PRL 水平正常。在维持治疗期间,一旦再次出现月经紊乱或 PRL 升高,应查找原因,如药物的影响、怀孕等,必要时复查垂体 MRI,根据其结果决定是否需要调整用药剂量。对于那些应用小剂量溴隐亭即能维持 PRL 水平保持正常,而且 MRI 检查肿瘤基本消失的病例,药物继续治疗 2 年后可试行停药。若停药后血 PRL 水平再次升高者,仍需长期服用药物治疗。对于 PRL 大腺瘤患者,在多巴胺激动剂治疗后血 PRL 水平虽然正常,但肿瘤体积未缩小,应重新审视诊断为 PRL 腺瘤是否正确,是否为非 PRL 腺瘤或混合性垂体腺瘤,是否需要手术治疗。治疗前已经有视野缺损的患者,治疗初期即应复查视野。视野缺损严重者每周查 2 次视野以观察视野改善状况(已有视神经萎缩的相应区域的视野会永久性缺损)。药物治疗满意时,通常在 2 周内可以观察到视力视野改善。对于药物治疗后视野缺损无改善或只有部分改善的患者,应在溴隐亭治疗后 1~3 周内复查 MRI 观察肿瘤变化以决定是否需要手术治疗,解除肿瘤对视神经视交叉的压迫。

(二) 外科治疗

1. 手术适应证 ①药物治疗无效或效果欠佳者;②药物治疗反应较大不能耐受者;③巨大垂体腺瘤伴有明显视力视野障碍,药物治疗一段时间后无明显改善者;④侵袭性垂体腺瘤伴有脑脊液鼻漏者;⑤拒绝长期服用药物治疗者。手术也可以治疗复发的垂体腺瘤。

2. 手术治疗后的随访和处理 手术后均需要进行全面的垂体功能评估。存在垂体功能低下的患者需要给予相应的内分泌激素替代治疗。手术后 3 个月应行影像学检查,结合内分泌学变化,了解肿瘤切除程度。每半年或 1 年再复查 1 次。手术后仍有肿瘤残余的患者,需要进一步采用药物或放射治疗。

(三) 放射治疗

1. 放射治疗适应证 放射治疗主要适用于大的侵袭性肿瘤、术后残留或复发的肿瘤;药物治疗无效或不能耐受药物治疗副作用的患者;有手术禁忌或拒绝手术的患者以及部分不愿长期服药的患者。多巴胺激动剂可能具有放射保护作用。因此,建议在放射治疗 PRL 肿瘤的同时最好停用多巴胺激动剂。

2. 疗效评价 应包括肿瘤局部控制以及异常增高的 PRL 下降的情况。通常肿瘤局部控制率较高,而 PRL 恢复至正常则较为缓慢。文献报道,即使采用立体定向放射外科治疗后,2 年内也仅有 25%~29% 的患者 PRL 恢复正常,其余患者可能需要更长时间随访或需加用药物治疗。

3. 并发症 传统放射治疗后 2~10 年,有 12%~100% 的患者出现垂体功能低下,此外,1%~2% 的患者可能出现视力障碍或放射性颞叶坏死。放射外科治疗后也有可能出现视力障碍和垂体功能低下。放射治疗还需特别注意可能出现对生育的影响。

该患者 PRL 微腺瘤诊断明确。治疗上首选多巴胺受体激动剂治疗。医嘱予溴隐亭 1.25mg 每晚 1 次开始,嘱 1 个月后门诊复查 PRL,调整溴隐亭剂量,维持 PRL 至正常低限水平。

【临床治疗路径】(图 7-3)

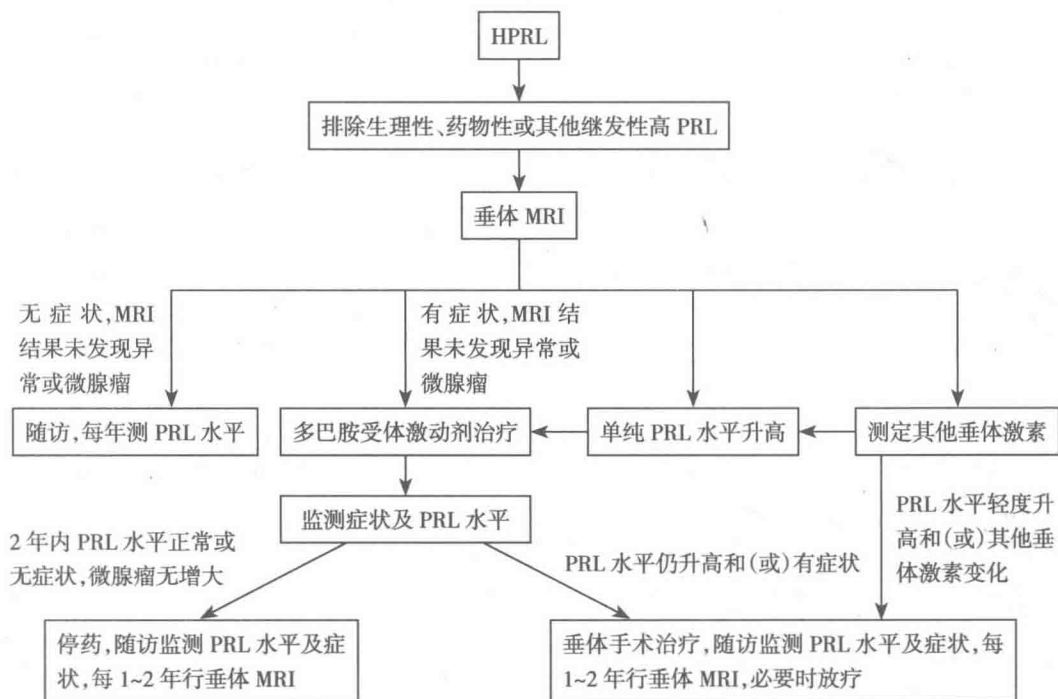


图 7-3 HPRL 的治疗路径

知识扩展:

HPRL 或垂体 PRL 瘤患者妊娠后如何处理?

1. 处理原则 基本的原则是将胎儿对药物的暴露限制在尽可能少的时间内。
2. 未治疗者, PRL 微腺瘤患者怀孕后约 5% 的患者会发生视交叉压迫, 而大腺瘤患者妊娠后出现这种危险的可能性达 25% 以上。
3. PRL 微腺瘤的患者在明确妊娠后应停用溴隐亭治疗, 因为肿瘤增大的风险较小。停药后应定期测定血 PRL 水平和视野检查。正常人妊娠后 PRL 水平可以升高 10 倍左右, 患者血 PRL 水平显著超过治疗前的 PRL 水平时要密切监测血 PRL 及增加视野检查频度。一旦发现视野缺损或海绵窦综合征, 立即加用溴隐亭, 有望在 1 周内改善缓解。若不见好转, 应考虑手术治疗。
4. 对于有生育要求的 PRL 大腺瘤妇女, 需在溴隐亭治疗腺瘤缩小后方可允许妊娠; 所有患垂体 PRL 腺瘤的妊娠患者, 在妊娠期需要每 2 个月评估 1 次。妊娠期间肿瘤再次增大者给予溴隐亭仍能抑制肿瘤生长, 但整个孕期须持续用药直至分娩。药物对母亲和胎儿的影响可能比手术小。药物治疗需要严密的监测。对溴隐亭没有反应及视力视野进行性恶化时应该经蝶鞍手术治疗并尽早终止妊娠(妊娠接近足月时)。HPRL、垂体 PRL 腺瘤妇女应用溴隐亭治疗, 妊娠后自发流产、胎死宫内、胎儿畸形等发生率在 14% 左右, 与正常妇女妊娠的产科异常相近。没有证据支持哺乳会刺激肿瘤生长。对于有哺乳意愿的妇女, 除非妊娠诱导的肿瘤生长需要治疗, 一般要到患者想结束哺乳时再使用多巴胺受体激动剂。尽管妊娠前的放疗(随后用溴隐亭)将肿瘤增大的危险降到只有 4.5%, 但放疗很少能够治愈。放疗还可以导致长期的垂体功能低下, 所以这种治疗方法的可接受性较小, 不建议使用。



【问题4】有哪些医患沟通要点及随访注意事项?

思路:

1. 沟通要点 ①告知患者 PRL 瘤的诊断及其临床危害;② PRL 瘤各种治疗方法的利弊,患者选择药物治疗的依据及可能存在的药物不良反应;③考虑到停药后 PRL 瘤及 HPRL 复发,告诉患者药物治疗依从性及随访的重要性,不能随意自行停药、减药。

2. 随访注意事项 ①告知患者出院后 1 个月至门诊复查 PRL 水平,根据 PRL 水平调整多巴胺受体激动剂剂量;②在逐渐增加药量使 PRL 水平降至正常、月经恢复后,应按照此剂量继续治疗 3~6 个月后,对于微腺瘤患者可考虑逐渐减少多巴胺受体激动剂剂量,而大腺瘤患者需根据 MRI 复查结果,确认 PRL 肿瘤已明显缩小(通常肿瘤越大,缩小越明显)后,也可开始逐渐缓慢减量;③保持 PRL 水平正常的最小剂量为多巴胺受体激动剂维持量;④每年至少复查 2 次 PRL 以保证 PRL 水平正常;⑤对于小剂量溴隐亭即能维持 PRL 水平正常,而且 MRI 检查肿瘤消失的患者,药物治疗 2 年后可考虑停药;⑥对于 PRL 大腺瘤患者,在多巴胺激动剂治疗后血 PRL 水平虽然正常,但肿瘤体积未缩小,应重新审视诊断为 PRL 腺瘤是否正确,是否为非 PRL 腺瘤或混合性垂体腺瘤,是否需要手术治疗。

参考文献

1. 廖二元. 内分泌代谢病学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,2011.
2. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海:上海科学技术出版社,2011.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: 273-88.
4. Serri O, Chik CL, Ur E, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. CMAJ, 2003, 169: 575-581.
5. 中华医学会神经外科学分会, 中华医学会妇产科学分会, 中华医学会内分泌学分会. 高催乳素血症诊疗共识. 中华医学杂志, 2011, 91(3): 147-154.
6. 朱铨达, 陈名道. 高催乳素血症的诊治——介绍美国内分泌学会临床应用指南. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(11): 875-879.

第二节 生长激素瘤

临床病例

患者男性, 42 岁, 务农, 因“手足肥大、面容改变 2 年余”入院。患者 2 年来, 自觉手足逐渐增大, 双指(趾)粗大, 手掌、足背增厚增宽, 眉弓突出、下颏前突, 伴多汗。无明显头痛, 偶有头晕, 无明显多饮、多尿, 无明显淡漠、乏力、嗜睡。3 天前门诊查生长激素 $6.97\mu\text{g/L}$, 促肾上腺皮质激素、皮质醇、甲状腺功能等实验室检查无明显异常。病程中, 患者无视物模糊, 无心悸、手抖, 无胸闷、胸痛, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹胀, 无便秘、腹泻, 无肢体麻木, 无肢体活动障碍, 饮食睡眠可, 睡眠时伴打鼾, 大小便正常, 近期体重无明显变化。既往否认“高血压病、糖尿病、冠心病”等慢性病病史, 否认“肝炎、结核、伤寒”等传染病病史, 否认有化学物品、毒物接触史, 否认家族性遗传性及传染性疾病史。查体: 体温 37.3°C , 脉搏 90 次/分, 呼吸频率 18 次/分, 血压 128/74mmHg, 身高 183cm, 体重 79kg, 体重指数 23.6kg/m^2 。全身皮肤黏膜无黄染、无紫纹及黑棘皮, 鼻大唇厚、手足增大、皮肤增厚、眉弓突出、前额斜长、下颏前突、有齿疏和反咬合、舌头肥大、枕骨粗隆增大后突。口唇无发绀、咽部不充血、扁桃体无肿大、面部无痤疮, 体毛分布正常。无肝掌、蜘蛛痣。视力、视野正常, 眼睑无水肿。甲状腺不肿大。两肺呼吸音清。肝脾肋下未触及。手指粗大, 手掌、足背增厚增宽。腹部平坦, 肝脾肋下未触及。双下肢无水肿, 四肢肌力、肌张力正常。生理反射存在、病理反射未引出。



【问题1】该患者最可能的诊断是什么？

思路：根据该患者的临床表现、既往史、个人史及查体，诊断考虑肢端肥大症（acromegaly）和生长激素（growth factor, GH）瘤。

诊断思路：

- 1. 现病史 男性，有手足进行性增大，双指（趾）粗大，手掌、足背增厚增宽，伴面容改变、多汗。注意询问患者头痛、视野改变、视力障碍、骨关节疼痛、体重变化、饮食习惯、体力活动等情况。
- 2. 发病年龄 肢端肥大症可发生于任何年龄，好发年龄30~50岁，平均年龄41~50岁。该患者42岁为本病的好发年龄。

知识点

肢端肥大症的流行病学

肢端肥大症和巨人症一般是因GH过度分泌所引起的内分泌代谢性疾病。发生于青春期前、骨骺未融合者表现为巨人症，在垂体GH瘤中约占5%；发生在青春期后、骨骺融合者表现为肢端肥大症。青春期前骨骺未融合时发病，病情一直进展至成年后，既有巨人症又有肢端肥大症的表现，称之为肢端肥大性巨人症。GH分泌过多的原因主要为垂体GH瘤或垂体GH细胞增生，发病年龄以中青年多见，无明显性别差异。有95%~98%的肢端肥大症来自垂体GH瘤，其他与肢端肥大症相关的病因包括：下丘脑原位、垂体部位、异位GHRH释放肿瘤、异位GH瘤、无症状垂体GH瘤及GH细胞癌等（表7-2）。

表 7-2 肢端肥大症和巨人症的病因

原发性垂体功能异常	继发性垂体功能异常 (下丘脑或异源性 GHRH 分泌)	体质性巨人症
GH 瘤	下丘脑神经元错构瘤	青春期发育提前或性早熟
GH/PRL 混合瘤	神经节细胞瘤	性腺功能减退症
泌乳生长细胞腺瘤	类癌	先天性肾上腺皮质增生
嗜酸性干细胞腺瘤	小细胞肺癌	Sotos 综合征
多激素分泌腺瘤	肾上腺腺瘤	Weaver 综合征
GH 细胞增生	嗜铬细胞癌	Beckwith-Wiedemann 综合征
GH 细胞癌	卵巢癌	PRL 瘤
淋巴细胞性垂体炎		McCune-Albright 综合征
		Simpson-Golabi-Behmel 综合征
		Carney 复合症
		肌肉腺苷脱氨酸缺陷 - 心肌肥厚 - 巨人症
		Wilms 瘤

国外报道的肢端肥大症患病率 0.3/ 万 ~0.8/ 万不等，年发病率约为 0.03/ 万。我国的一组人群调查发现，本病患病率可高达 2.25/ 万。由于肢端肥大症的起病隐匿，发病过程缓慢，不少患者不能获得早期诊断，所以实际患病率可能比登记的患病率要高出许多。



体格检查:注意观察患者是否有肢端肥大症特征性外貌,如面容丑陋、鼻大唇厚、手足增大、皮肤增厚、多汗和皮脂腺分泌过多,随着病程延长更有头形变长、眉弓突出、前额斜长、下颏前突、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。

询问是否存在共患疾病,如糖尿病、睡眠呼吸暂停、高血压病、心脑血管疾病等。

知识点

肢端肥大症的临床表现

肢端肥大症临床表现包括两方面:GH 过度分泌的临床表现、肿瘤占位效应。

1. 起病及病史 肢端肥大症往往起病隐匿,病程迁延,半数病程在 5 年以上,最长者可达 30 年以上,因为外貌改变、功能异常或者肿瘤压迫症状后才寻求诊疗。

2. GH 过度分泌临床表现 ①骨骼和皮肤:唇肥厚、鼻唇沟隆起、鼻宽舌大,眉弓和颧骨高突,下颌增大前突,齿间隙增宽咬合困难。声带粗厚发音低沉,手脚粗大肥厚,皮肤粗厚,皮脂腺和汗腺分泌亢进(油质感和多汗),可有皮肤色素沉着、黑棘皮病和多毛。骨关节病和关节痛,关节活动障碍和僵硬。足跟垫可增厚,肌软弱无力甚至肌痛。②糖代谢:胰岛素抵抗和高胰岛素血症,糖耐量减低(29%~45%)乃至糖尿病(10%~20%),可伴高甘油三酯血症。③骨代谢:肠钙吸收增加致高尿钙和尿结石增加,骨转换增加促进骨质疏松发生。④心血管系统:心肌肥厚、间质纤维化、心脏扩大、左心室功能减退、心力衰竭、冠心病和动脉粥样硬化。⑤生殖系统:如伴有 PRL 分泌过多,女性表现月经紊乱、溢乳、不育,男性则有性欲减退和阳痿。⑥呼吸系统:可有呼吸道感染、睡眠呼吸暂停综合征、喘鸣和呼吸困难。⑦神经肌肉系统:易怒多汗、精神紧张、神经肌肉疼痛及腕管综合征等。⑧致肿瘤作用:结肠息肉、结肠癌、甲状腺癌、肺癌等疾病发生率可能增加。

3. 肿瘤占位效应 垂体来源的 GH 瘤如果达到一定程度,特别是大腺瘤或巨大腺瘤(直径>30mm),都可以产生占位效应。GH 瘤 75%~95% 为大腺瘤,对周围组织产生压迫引起相应症状包括头痛、视觉功能障碍、颅内压增高、腺垂体功能进行性减退等,甚至随着 GH 瘤的迅速生长可引起垂体卒中。

【问题 2】为明确诊断应进一步实施哪些检查?

思路:肢端肥大症/巨人症的诊断主要是依据临床线索、定性和定位诊断及并发症诊断三方面。因此相关检查也是围绕这三方面开展。

(一) 根据临床线索筛查肢端肥大症/巨人症

该患者存在典型肢端肥大症临床特征包括手足逐渐增大,双指(趾)粗大,手掌、足背增厚增宽,眉弓突出、下颏前突,睡眠时伴有打鼾,有多汗。符合肢端肥大症临床特征。

知识点

肢端肥大症诊断

详细询问病史和体格检查是诊断本病的基本依据。当患者没有典型的前述肢端肥大症特征性表现时,而出现 2 个或 2 个以上的下述症状时,需考虑肢端肥大症的可能并进行筛查。包括新发糖尿病、多发关节疼痛、新发或难以控制的高血压、心室肥大或收缩舒张功能障碍等心脏疾病、乏力、头疼、腕管综合征、睡眠呼吸暂停综合征、多汗、视力下降、结肠息肉和进展性下颌突。

偶尔,垂体 GH 细胞增生或 GH 瘤可见于多发性内分泌腺肿瘤综合征、Carney 复合症或 McCune-Albright 综合征。因为这些遗传综合征均有各自的特殊临床表现,故诊断一般无困难。



(二) 定性及定位诊断

1. 定性诊断(确定 GH 高分泌、确定 GH 分泌为单纯性还是多激素性)

(1) 血清 GH 测定:病情活动期的肢端肥大症患者血清 GH 持续升高且不被高血糖所抑制。因此肢端肥大症患者的诊断,不仅要看空腹或随机的 GH 水平,主要是通过用葡萄糖负荷后观察血清 GH 是否被抑制到正常来判断。空腹或随机血清 GH $<2.5\mu\text{g/L}$ 时可判断为 GH 正常;若 $\geq 2.5\mu\text{g/L}$ 时需要进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)确定诊断。通常使用口服 75g 葡萄糖进行 OGTT,分别在 0、30、60、90 及 120 分钟分别取血测定血糖及 GH,如果 OGTT 试验中 GH 谷值 $<1\mu\text{g/L}$,判断为被正常抑制。已确诊糖尿病的患者可用 75g 馒头餐替代 OGTT。建议选用灵敏度 $\leq 0.05\mu\text{g/L}$ 的 GH 检测方法。

(2) 血清 IGF-1 的测定: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。活动期肢端肥大症患者血清 IGF-1 水平升高。由于 IGF-1 水平的正常范围与年龄和性别显著相关,因此测定结果应与年龄和性别相匹配的正常值范围(正常均值 ± 2 个标准差)对照。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) 其他垂体功能的评估:应行血催乳素(PRL)、促卵泡素(FSH)、黄体生成激素(LH)、促甲状腺激素(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。

2. 定位诊断(确定 GH 来源)

垂体 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。对大腺瘤采用这些技术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)。垂体 GH 微腺瘤影像学诊断较为困难,其结果不能作为诊断或排除诊断的依据;如果血 GH 明显升高,即使 MRI 或 CT 阴性,在排除了非垂体组织来源的异位 GHRH(促生长激素释放激素)/GH 分泌肿瘤后,肢端肥大症诊断亦基本成立。需要注意的是,对于 MRI 未发现垂体腺瘤或术后垂体病理检查为垂体 GH 细胞增生时,应检查是否存在下丘脑、胸部、腹部或盆腔的分泌生长激素释放激素(GHRH)的肿瘤,有条件时可检测血清 GHRH 水平。采用核素标记的奥曲肽显像有助于诊断分泌 GHRH 的肿瘤。

(三) 并发症诊断

肢端肥大症患者定性、定位诊断后应进行相关并发症包括血压、血脂、血糖、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。进行视力视野检查,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。

该患者入院后完善上述相关检查结果如下:

1. 血清 GH $16.97\mu\text{g/L}$, IGF-1 810ng/ml , OGTT 结果:血糖(0、30、60、120、180 分钟)为 5.24mmol/L 、 8.33mmol/L 、 8.70mmol/L 、 5.53mmol/L 、 4.21mmol/L , GH(0、30、60、120、180 分钟)为 $10.42\mu\text{g/L}$ 、 $9.34\mu\text{g/L}$ 、 $9.87\mu\text{g/L}$ 、 $10.32\mu\text{g/L}$ 、 $13.10\mu\text{g/L}$ 。患者血 GH 基础水平 $>2.5\mu\text{g/L}$, OGTT 谷值水平高于 $1\mu\text{g/L}$, IGF-1 水平明显高于同年龄同性别人群水平。故上述定性及功能试验结果符合肢端肥大症/巨人症的生化改变。

2. 促肾上腺皮质激素与皮质醇水平及节律均正常。患者无高血压、满月脸、紫纹、痤疮等临床表现,排除皮质醇增多症的诊断。

3. 甲状腺功能测定结果正常,患者无怕冷少汗、无反应迟钝、无腹胀便秘、无颜面及四肢水肿,不考虑甲状腺功能减退症。

4. 睾酮、孕酮、雌二醇、LH、FSH、PRL 未见异常,无明显乳房发育、溢乳,不考虑 HPRL。

5. 血压、血脂、血糖、心电图、心脏彩超、视力与视野检查、双手正位 X 线片、眼压等未见明



显异常;呼吸睡眠功能检测结果提示睡眠呼吸暂停。

6. 垂体 MRI 右侧垂体窝下陷,垂体右侧见一 T_1WI 低信号异常影,约 $12mm \times 15mm$ 。诊断考虑垂体腺瘤。故 GH 分泌来源定位于垂体 GH 瘤。

该患者是 42 岁发病,临床表现(手足增大、容貌改变等)、定性(GH/IGF-1)及定位(垂体 MRI)结果均符合肢端肥大症。故该患者的最后诊断为:肢端肥大症(垂体 GH 瘤)。

不同患者病情不一,应该根据临床线索决定合并症与并发症的相应检查,如其他心脑血管病、骨关节病甚至胃肠道肿瘤检查等。

【临床诊断路径】(图 7-4)

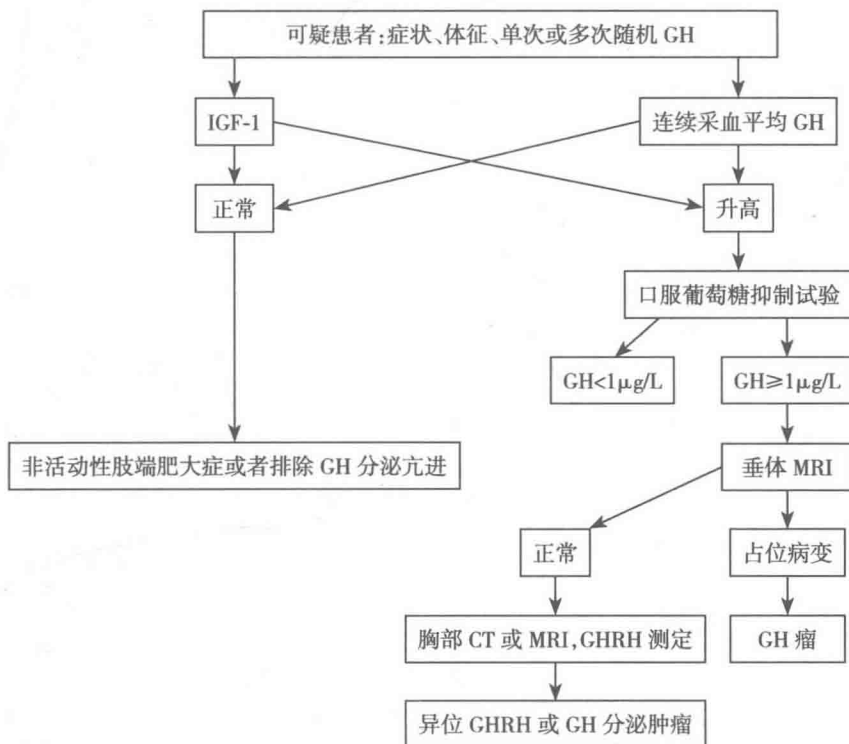


图 7-4 GH 分泌功能异常的诊断流程

【问题 3】该患者该如何治疗?

思路:

1. 肢端肥大症 /GH 瘤的治疗目标 ①血清 GH 水平控制在随机 GH $< 2.5 \mu g/L$, 口服葡萄糖负荷后血清 GH 水平 $< 1 \mu g/L$; ②血清 IGF-1 水平下降至与年龄和性别相匹配的正常范围内; ③消除或者缩小垂体肿瘤并防止其复发; ④消除或减轻临床症状及并发症, 特别是心脑血管、呼吸系统和代谢方面的紊乱; ⑤尽可能地保留垂体内分泌功能, 已有腺垂体功能减低的患者应做相应靶腺激素的替代治疗。

2. 治疗方法 手术、药物和放射治疗。

知识点

肢端肥大症 GH 瘤的治疗要点

(一) 手术治疗

应作为首选,经蝶鞍显微外科操作下将肿瘤完全切除。蝶鞍内微腺瘤($< 10mm$)最适宜手术切除,微腺瘤切除后痊愈率可达 90%。而大腺瘤($> 10mm$)尤其向鞍上发展或伸向



海绵窦者手术治愈率降低于 50%。内镜下手术是我国近年来出现的方法,适合切除中小垂体瘤,也可用于大腺瘤,部分患者可在术前使用生长抑素类似物治疗,提高手术切除疗效。手术并发症有尿崩症、脑脊液鼻漏、脑膜炎、腺垂体功能减退等。

(二) 药物治疗

药物治疗一般仅作为 GH 瘤的辅助方法,主要适用于:①不能手术或不愿手术者;②不能放疗或不愿放疗者;③手术或放疗效果不佳者或复发者;④辅助治疗。目前用于 GH 瘤的药物均存在药物靶位多,特异性低和不良反应大等缺点。特别是 GH/PRL 瘤和恶性 GH 瘤对药物的反应性差。药物治疗包括生长抑素受体配基(SRL)即生长抑素类似物(SSA)、多巴胺激动剂、GH 受体拮抗剂。生长抑素类似物目前是药物治疗中的首选。

1. 生长抑素类似物 长效奥曲肽每 4 周肌内注射 20~30mg,1 周后 GH 迅速下降,可明显改善多汗、头痛、乏力、感觉异常等临床症状。也可合用多巴胺受体激动剂溴隐亭或培高利特或卡麦角林。术前使用 SSA 3~6 个月可以降低 GH、IGF-1 水平、缩小肿瘤体积、减轻心肺合并症及麻醉风险,提高术后缓解率。适合术前 SSA 治疗的人群有:尚未出现严重视路压迫症状的垂体大腺瘤、术前存在因肿瘤引起的全身合并症而无法即刻接受手术、术前 GH 和 IGF-1 明显升高。术后 OGTT GH 谷值 $>1.0\mu\text{g/L}$,或 IGF-1 升高,或者仍有明显肢端肥大症症状,应接受 SSA 辅助治疗至少 3~6 个月,然后根据 GH、IGF-1 的变化决定是否长期治疗。SSA 治疗的副作用为恶心、腹部不适、腹泻、脂泻和胆石症等。

2. GH 受体拮抗剂 GH 受体拮抗剂,如已上市的培维索孟(pegvisomant)是相对较新的一类药物,可与天然 GH 竞争性结合 GH 受体,直接阻断 GH 的作用,导致 IGF-1 的合成减少。此药在阻断 GH 的作用和降低血清 IGF-1 水平的作用上有效率高、起效快,缺点是 GH 不降低并有升高,部分患者肿瘤增大及肝酶增高,其临床长期使用的安全性尚未得到全面证实。

3. 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而抑制 GH 的释放。常用的多巴胺受体激动剂包括麦角衍生物溴隐亭、卡麦角林等和非麦角衍生物如喹高利特等。这类药物在 GH 水平轻、中度升高的患者中,有 10%~20% 的患者 GH 和 IGF-1 水平降至满意水平,其剂量是治疗 PRL 瘤的 2~4 倍。目前国内仅有第一代多巴胺受体激动剂溴隐亭,国内使用经验表明,该药降低 GH 至满意水平的很少。

(三) 放疗

考虑到血清 GH 水平下降缓慢及垂体功能低下等并发症,放疗通常不作为垂体 GH 腺瘤的首选治疗方案,而最常用于术后病情缓解不全和中小直径肿瘤残留、复发肿瘤以及不能耐受或拒绝手术的患者。放疗最常见的并发症为垂体前叶功能受损,发生率 30% 左右,通常需要激素替代治疗。

3. 由于肢端肥大症是一种比较少见的慢性疾病,涉及多个学科、领域。因此肢端肥大症的治疗方案最好由一个专家小组制定,根据每例患者的具体情况,权衡利弊,制定个体化治疗方案,以达到最理想的治疗效果。这个治疗小组应包括内分泌学、神经外科学、放射治疗学、放射诊断学和病理学等方面的专家。结合我国的实际情况,尽可能规范和提高肢端肥大症的诊治水平,提高治愈率,降低并发症和病死率是一项非常重要的工作,需要多学科的专家协作完成。

4. 所有治疗方案应以力争将 GH 分泌控制在正常水平为最终目的。在争取获得生化指标的控制和缓解肿瘤压迫效应的同时,治疗小组应该为每一位患者权衡风险和利益、治疗禁忌证和不良反应。须考虑的因素包括疾病的严重程度、肿瘤对周围结构的压迫效应、潜在的远期垂体损害,特别是对于年轻的生育期患者,应充分考虑垂体功能的保全。流程图(图 7-5)中多数



患者将手术作为一线治疗,如果手术未能治愈,则可接受药物治疗。如果最大剂量的 SSA 或 DA 仍不能充分地控制病情,则应根据疾病的临床活动性和生化指标,考虑进行放疗,或者再次手术。在选择手术的部分患者中,如果需要缩小肿瘤体积以降低手术难度,提高手术全切除机会,或者改善肢端肥大症并发症,尤其是心脏和呼吸系统的严重合并症可以提前使用 SSA 治疗 12~24 周,创造手术条件。也有部分患者可首先使用 SSA 药物治疗,如果血清 GH 和 IGF-1 生化指标仍异常,联合使用 DA 治疗治疗。

5. 垂体 GH 腺瘤的并发症可由肿瘤局部压迫、血清 GH 和 IGF-1 水平过高以及其他垂体激素分泌减少引起。为了降低心血管疾病、呼吸系统疾病和恶性肿瘤导致的病死率,应积极控制危险因素和早期筛查,使肢端肥大症并发症的管理规范化。GH 瘤治疗流程见图 7-5。

该患者 GH 瘤诊断明确,无手术禁忌,首选经蝶鞍手术治疗。针对患者并发症如睡眠呼吸暂停,呼吸科协助进一步诊治。

【临床治疗流程】(图 7-5)

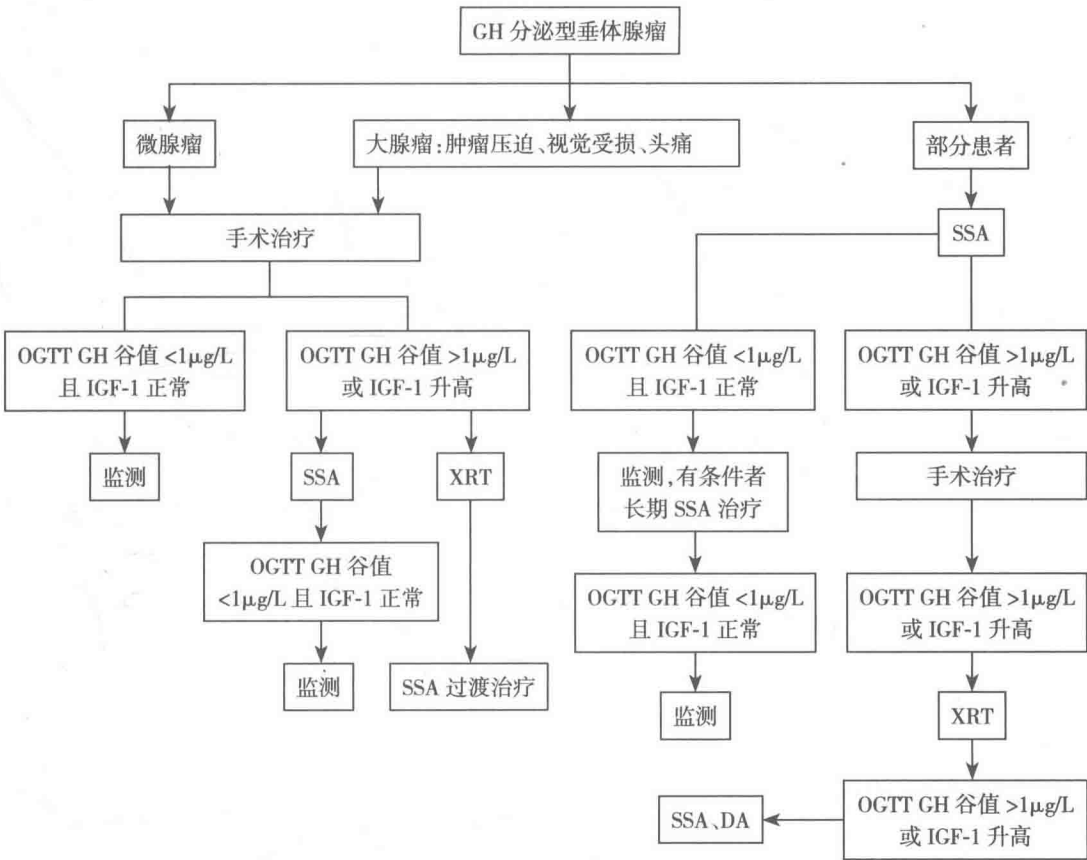


图 7-5 垂体 GH 瘤推荐治疗流程

DA:多巴胺受体激动剂;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;SSA:生长抑素类似物;XRT:放疗。部分患者:预期手术无法完全切除的大腺瘤且无肿瘤压迫症状的患者,不适合接受手术的患者或不愿意做手术的患者

【问题 4】如何做好患者的沟通及随访工作?

- 思路:
1. 沟通要点 ①告知患者肢端肥大症/GH 瘤的危害;②GH 瘤各种治疗方法的利弊与风险。
 2. 术后监测与长期随访 ①术后 1 天及出院时,测定血 GH;②患者出院时,强调健康宣教,嘱长期随访对其病情控制及提高生存质量的重要性,并给予随访卡,告知随访流程,患者每年将接受随访问卷调查,若有地址电话变动时及时告知随访医师;③术后第 6~12 周进行垂体激素检

学
习
笔
记



测,以评估垂体功能和激素替代治疗的需要,对于有并发症的患者随访相应的检查项目;④术后3个月复查 OGTT GH 试验、IGF-1,并复查垂体增强 MRI;⑤根据术后3个月随访结果,在术后6个月选择性复查 OGTT GH、IGF-1 和垂体 MRI 等;⑥对于控制良好的患者,术后每年复查1次 OGTT GH 试验及 IGF-1,术后每年根据患者病情控制的程度复查鞍区 MRI;对于有并发症的患者应每年进行1次并发症的评估(表 7-3)。

表 7-3 肢端肥大症术后不同时间随访项目

	临床评估	血清 GH	血 IGF-1	垂体 MRI	并发症评估
3~6 个月	✓	✓	✓	✓	✓
1 年	✓	✓	✓	✓	✓
2 年	✓	✓	✓	✓	✓
3 年	✓	✓	✓	✓	✓
4 年	✓	✓	✓	✓	✓
5 年	✓	✓	✓	✓	✓
终身随诊	✓	✓	✓	✓	✓

(杨 涛)

参考文献

1. 廖二元. 内分泌代谢病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2011.
2. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海:上海科学技术出版社,2011.
3. 中华医学会内分泌学分会,中华医学会神经外科学分会,中国垂体腺瘤协助组. 中国肢端肥大症诊治指南. 中国实用内科杂志,2013,33(7):519-524.
4. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. Endocr Pract, 2011, 17(Suppl 4):1-44.
5. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95:3141-3148.
6. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94:1509-1517.

第八章 腺垂体功能减退症

垂体因各种原因被全部或绝大部分毁坏后,可产生一系列的内分泌腺功能减退的表现,主要累及的腺体为性腺、甲状腺及肾上腺皮质,临床上称为腺垂体功能减退症(hypopituitarism)。最常见的病因为产后垂体缺血性坏死亦称席汉综合征(Sheehan 综合征)及垂体肿瘤。其临床表现多种多样,视垂体损伤程度、不同病因、发展速度而定,大多是多种垂体激素缺乏所致的复合征群,也可是单个激素缺乏的表现。腺垂体功能减退的严重度与垂体被毁的程度有关。腺垂体多种激素分泌不足的现象大多逐渐出现,一般先出现泌乳素、促性腺激素、生长激素不足的症状,继而促甲状腺激素,最后为促肾上腺皮质激素分泌不足症状。任何原因导致的垂体前叶功能不全在感染、创伤、腹泻、脱水、饥饿、寒冷、应用镇静安眠药物和垂体卒中中等诱因作用下均可导致垂体危象,临床工作中垂体危象的一些症状、体征易与其他严重疾病状态相互重叠,造成识别困难而至严重后果,因此及时识别垂体功能不全,避免诱因至关重要。

临床病例

患者男性,42岁,因“乏力、消瘦7个月,头晕、恶心2个月,加重1个月”就诊。患者7个月前无明显诱因出现乏力、周身不适,食欲下降、消瘦、不能耐受饥冷,无明显腹痛、大便习惯改变、吞咽困难、刺激性干咳等。2个月余前,就诊外院查血、尿、便常规未见异常,电解质、肝肾功能未见异常,甲状腺功能 TSH 1.91mIU/L(0.34~5.6mIU/L),FT₃ 3.32pmol/L↓(3.8~6.0pmol/L),FT₄ 8.08pmol/L(7.9~14.4pmol/L)。行冠脉造影提示右冠状动脉狭窄80%,遂植入药物涂层支架1枚,术后规律冠心病二级预防治疗。术后患者仍感周身不适,自觉乏力较前加重,出现头晕、恶心、立位时加重,卧位休息可缓解,自测卧位血压无明显降低,检测血糖水平尚可。逐渐出现表情淡漠,易疲劳、记忆力减退,反应迟钝,胸腹部毛发较前减少,无明显怕冷、水肿、头痛、视力下降表现。1个月余前,乏力、头晕、恶心加重,间断头痛,呕吐胃内容物2次,为喷射性,呕吐物中无血块及咖啡渣样物。4日前夜间服用艾司唑仑1片,次晨出现嗜睡,表情淡漠加重,口唇发绀,言语不清,遂就诊查电解质:Na 107mmol/L,K 4.9mmol/L,行头颅MRI示(图8-1):垂体占位,垂体瘤伴出血。

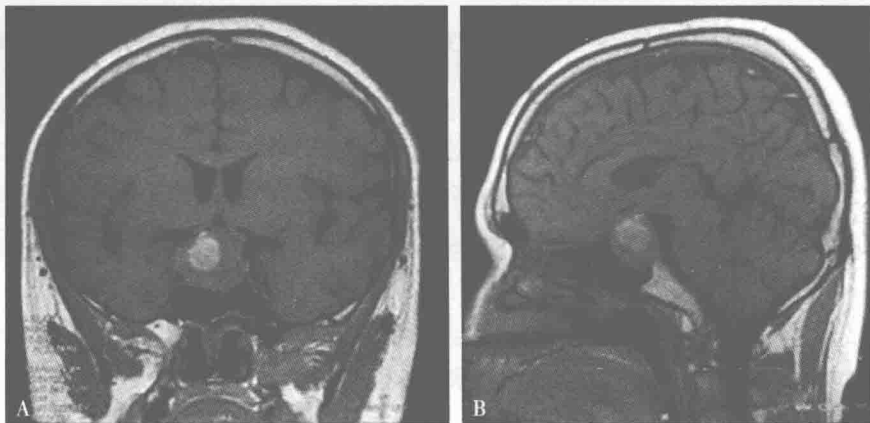


图 8-1 头颅 MRI

考虑存在垂体危象,遂予甲泼尼龙 500mg 静脉滴注、补钠治疗后症状略好转,神志恢复,其后出现咳嗽、咳黄痰,就诊急诊,查 Na 117mmol/L,ABG 示:pH 7.39,PO₂ 53mmHg,PCO₂ 25mmHg,胸片示:肺部感染,查甲状腺功能 FT₃ 1.99pmol/L↓、FT₄ 11pmol/L↓、TSH 0.21μIU/L↓、生长激素 <0.05ng/ml↓、LH 0.5mIU/L↓(0.8~7.6),T<0.01ng/ml↓(均降低),予吸氧、抗感染、补钠后为进一步诊治入院。既往发现糖尿病 3 年,口服药物控制尚可,近 1 个月停止用药,血糖无明显升高。发现左眼视野缩小 2 年余,曾于外院查眼底未见异常,未行其他检查。无外伤、手术、输血史,偶吸烟、饮酒,性欲减退、勃起功能障碍 2 年余,家族史无特殊。查体:T 36.4℃,心率 85 次/分,血压 130/80mmHg。体质指数(BMI)22.4kg/m²,平车入病房,发育、营养尚可,表情淡漠,面色潮红,无黏液性水肿面容,头发、眉毛密度尚可,腋毛、阴毛稀少,全身皮肤干燥,双眼粗测视野正常。甲状腺未触及肿大。颈无抵抗,Brudzinski 征(-),双肺呼吸音粗,双下肺可闻及湿啰音。心律齐,腹软无压痛,四肢肌力正常,双下肢无水肿,巴宾斯基征(-)。男性外生殖器发育尚可。

【问题 1】通过上述问诊及查体,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现、既往史和个人史及查体,考虑垂体腺瘤伴出血、腺垂体功能低下,垂体危象。

思路:

1. 现病史 中年男性,以乏力、消瘦、头晕、消化道症状、可疑体位性低血压为表现,在微创手术、服用安眠药物、感染后症状加重,出现神志异常、发现低钠、高钾等电解质紊乱,检查多种垂体前叶激素及靶腺激素水平降低,需警惕腺垂体功能不全可能,问诊需关注头颅外伤、手术史、感染疾病史,若为女性则生产史、产后哺乳、月经情况需详询,还需询问有关垂体占位的占位效应相关症状如头痛、视野、视力改变等。

知识点

腺垂体功能低下的分类

腺垂体功能不全根据病因可分为原发性和继发性垂体功能不全两大类。

(1) 原发性垂体功能低下:由于垂体自身问题导致垂体前叶分泌激素水平下降所致,可有先天性、垂体肿瘤、垂体感染、浸润性疾病、垂体手术、外伤、放射损伤、其他疾病如空鞍综合征、颈内动脉瘤、海绵窦血栓等疾病累及垂体等。

(2) 继发性垂体功能低下:下丘脑或其他部位病变引起下丘脑促垂体释放激素分泌不足或不能有效作用于垂体亦可产生腺垂体功能不足。

2. 发病年龄 可见于任何年龄和性别,发病年龄、性别不同可影响本病的临床表现。

知识点

腺垂体功能不全常见的临床表现

腺垂体功能不全,常有明确的原发病因:如产后大出血、垂体肿瘤、垂体手术或放射治疗、颅脑外伤、感染或炎症(结核、梅毒、脑膜脑炎)、全身性疾病(白血病、淋巴瘤、脑动脉硬化、营养不良)以及免疫性垂体炎等。

腺垂体功能减退的严重度与垂体被毁的程度有关。腺垂体多种激素分泌不足的现象大多逐渐出现,一般先出现泌乳素、促性腺激素、生长激素不足的症状,继而促甲状腺激素,最后为促肾上腺皮质激素分泌不足症状,若累及垂体后叶还会出现抗利尿激素不足的表现。

(1) 泌乳素分泌不足:在分娩后表现为乳房不胀,无乳汁分泌。



(2) 生长激素分泌不足:在成人主要表现为容易发生低血糖。

(3) 促性腺激素分泌不足:女性病人,表现为闭经、性欲减退或消失、乳腺及生殖器明显萎缩,丧失生育能力。男性病人表现为第2性征退化,如阴毛稀少、声音柔和、皮下脂肪增多,以及睾丸萎缩,外生殖器、前列腺缩小,性欲减退等。

(4) 促甲状腺激素分泌不足:面色苍白,眉发稀疏,腋毛、阴毛脱落,皮肤干燥、细薄而萎缩;表情淡漠,反应迟钝,音调低沉,智力减退,蜷缩畏寒,懒言少动。

(5) 促肾上腺皮质激素分泌不足:虚弱、乏力,食欲减退,恶心呕吐,上腹痛,体重降低,心音微弱,心率缓慢,血压降低,不耐饥饿,易出现低血糖表现,机体抵抗力差,易于发生感染,感染后容易发生休克、昏迷。

(6) 黑素细胞刺激激素分泌不足:肤色较淡,即使暴露于阳光之下亦不会使皮肤色素明显加深。正常色素较深部位,如乳晕、腹中线的颜色变淡更为显著。

除上述激素水平相关症状外,腺垂体功能不全因病因不同还可有全身症状、颅内局部占位病变表现。

垂体瘤的临床表现:肿瘤占位效应对周围组织的压迫引起的症状;功能性垂体瘤引起激素分泌增多症状;垂体其他细胞继发于直接受压迫和(或)垂体柄受压引起的激素分泌功能异常;下丘脑受压相关的下丘脑综合征。

3. 判断是否存在垂体危象,并寻找诱因。

知识点

垂体危象

腺垂体功能不全患者如未获得及时诊断和治疗,发展至后期,往往可因各种诱因如感染、创伤、腹泻、脱水、饥饿、寒冷、应用镇静安眠药物和垂体卒中等诱因而发生危象,出现神志昏迷,为本病最严重的并发症。垂体危象的临床类型有多种,他们的临床表现如下:

(1) 低血糖性昏迷:其原因可能是自发性的,即由于进食过少或不进食,特别是在有感染时易于发生。此种类型的昏迷最为常见。发生低血糖时病人软弱、头晕、出汗、心慌、面色苍白,可有头痛、呕吐、恶心。血压一般较低,严重者陷入昏迷。

(2) 感染诱发昏迷:本病病人因缺乏促肾上腺皮质激素和皮质醇,故机体抵抗力低下,易于发生感染。在并发感染、高热后,易于发生意识不清以致昏迷、血压过低及休克。

(3) 镇静、麻醉剂所致昏迷:本病患者对镇静、麻醉剂甚为敏感,一般常用的剂量即可使患者陷入长时期的昏睡以至昏迷。戊巴比妥钠或硫喷妥钠、吗啡、苯巴比妥及哌替啶等均可产生昏迷。

(4) 失钠性昏迷:胃肠紊乱、手术、感染等所致的钠丧失,可促发如同原发性肾上腺皮质功能减退症中的危象。此型危象昏迷的周围循环衰竭特别显著。

(5) 低温性昏迷:部分病人在冬季即感到神志模糊,当暴露于寒冷时,可诱发昏迷,或使已发生的昏迷更加延长。此类危象常发生于冬季,起病缓慢,逐渐进入昏迷,体温很低,用普通体温计测体温不升,须用实验室所用温度计测量肛温,才知其低温程度,可低至近30℃。

(6) 垂体卒中:起病急骤,头痛、眩晕、呕吐,继而可进入昏迷,系由于垂体肿瘤内发生急性出血,下丘脑及其他生命中枢被压迫所致。

4. 问诊时应注意既往史、个人史、生产史、放射线接触史、外伤、手术、家族史的收集,以及系统性疾病的线索询问。



知识点

腺垂体功能低下的病因

1. 原发性

先天性(孤立性、联合性垂体激素缺乏)。

垂体肿瘤:垂体腺瘤、其他垂体肿瘤(颅咽管瘤、Rathke 囊肿、皮样囊肿等)。

垂体卒中:垂体肿瘤、产后、动脉硬化、其他(放射、创伤等)。

感染:细菌、病毒、真菌、螺旋体。

浸润性病变:血色病、淋巴细胞性腺垂体炎、结节病、肉芽肿性疾病。

垂体外伤、手术、放射损伤。

其他:空鞍、颈内动脉瘤、海绵状血管瘤、海绵窦血栓等。

特发性

2. 继发性

垂体柄受损:创伤、手术、肿瘤。

下丘脑及其邻近部位疾病:肿瘤、感染、浸润性病变、放射损伤、外伤、手术、先天性。

3. 功能性

营养不良、运动过度、神经性厌食、精神应激、危重病、长期应用糖皮质激素。

5. 检测指标

腺垂体功能减退的检测指标包括临床指标以及检验指标(普通试验及内分泌功能检查)。

临床指标:患者的生命体征、精神状态、血压、体温等。

普通试验检查:血常规、电解质水平、血糖等常规指标。

内分泌功能检查:垂体甲状腺轴:甲状腺功能。

垂体性腺轴:促性腺激素及性激素。

垂体肾上腺轴:皮质醇+ACTH 节律、24 小时尿游离皮质醇。

生长激素及泌乳素。

影像学:垂体 MRI 等协助评价病因。

腺垂体功能低下临床表现常非特异,易与多种疾病的一般表现相混淆,临床中及时识别至关重要。

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 是否能诊断为腺垂体功能低下

该患者以乏力、消化道症状起病并呈逐渐进展伴精神神经症状、毛发脱落、可疑体位性低血压、血糖降低以及头痛、视野缩小症状出现,结合临床检验发现低钠、高钾的电解质紊乱伴多项垂体激素水平异常降低,进一步行影像学检查提示垂体占位,故该患者可诊断腺垂体功能低下。

(二) 该患者腺垂体功能低下有哪些内分泌功能受累

1. 患者存在乏力、怕冷、食欲减退、毛发减少,神志淡漠,查甲状腺功能提示 FT_3 降低, TSH 不升高,考虑存在继发性甲状腺功能减退症,存在下丘脑-垂体-甲状腺轴受累。

2. 患者出现乏力、食欲减退、恶心、呕吐、毛发脱落、神志异常、血压、血糖下降及低钠、高钾的电解质紊乱,冠脉造影手术应激事件后症状加重,查 ACTH 及皮质醇水平降低,故存在继发性肾上腺皮质功能减退,存在下丘脑-垂体-肾上腺轴受累。

3. 患者近 2 年来出现性欲减退、勃起功能障碍,查 FSH、LH、雄激素均降低,存在下丘脑-垂体-性腺轴受累。



4. 患者生长过程顺利,身高尚可,但查生长激素水平明显降低,存在生长激素分泌减少。
5. 患者虽然存在低钠血症,但无多饮、多尿表现,暂不支持尿崩症。

(三) 尚需与何种疾病鉴别

1. 慢性消耗性疾病 如肿瘤与结核均可表现为乏力、消化道症状伴消瘦,但慢性消耗性疾病多有原发病的表现,该患者无结核病史,且无低热、盗汗等结核中毒症状,且低血压、电解质紊乱难由结核解释,不支持。患者中年男性,乏力、消化道症状、消瘦需警惕消化系统肿瘤,头痛、恶心、喷射性呕吐、视野异常需警惕颅内肿瘤,但后续辅助检查不支持消化道肿瘤,仅见垂体腺瘤。需注意严重的消耗性疾病所致的营养不良也可导致腺垂体功能减退,但程度多不重,且随营养状态改善后可纠正。

2. 神经性厌食 该患者出现食欲下降、恶心、呕吐、消瘦需警惕神经性厌食,但该病多见于青年女性,多有精神刺激史,消瘦明显,此患者无类似病史,不支持。

3. 原发性内分泌靶腺受累 原发性靶腺(甲状腺、肾上腺、性腺)临床表现最易与腺垂体功能减退混淆。原发性靶腺功能减退多为单一腺体功能不足,而腺垂体功能不全常为多个靶腺受累。二者在临床表现上亦存在不同。原发性甲减者黏液性水肿外貌常较腺垂体功能减退显著;原发性肾上腺皮质功能减退者皮肤、黏膜颜色加深,而腺垂体功能减退者皮肤、黏膜颜色变浅。垂体激素的测定最具鉴别意义,原发性靶腺功能减退相应的垂体激素水平显著升高,而腺垂体功能减退症垂体激素水平均有不同程度的降低。

(四) 该患者腺垂体功能低下的原因

该患者腺垂体功能减退症诊断明确,患者无头颅外伤、手术、颅内感染、放射线接触等病史,结合其影像学提示垂体腺瘤伴出血,垂体卒中可能为腺垂体功能低下的原因。

(五) 患者是否存在垂体危象

腺垂体功能低下未经有效治疗,在应激因素如:感染、手术、创伤、劳累、寒冷、精神应激、镇静药物等作用下会发生垂体危象,重者可出现昏迷乃至死亡,常表现为低血糖型、循环衰竭型、水中毒型、低温型和混合型。该患者出现腺垂体功能低下症状后在冠脉手术、服用镇静安眠药物多种诱因下出现体位性低血压、嗜睡、严重电解质紊乱,考虑存在混合型垂体危象。

【问题3】该患者如何治疗?

思路:腺垂体功能减退症的治疗包括一般治疗、病因治疗、内分泌治疗和危象治疗。及时明确诊断、予以内分泌激素补充,针对诱因的预防措施,避免危象出现。其中内分泌激素补充的计量及顺序很有讲究。一旦出现垂体危象,及时、准确的治疗是挽救患者生命的关键。

知识点

腺垂体功能减退症的治疗要点

1. 一般治疗 一般治疗包括加强营养、注意保暖,尽量避免感染、应激、创伤、劳累、寒冷、镇静药物口服等诱因。该患者起病之初因未能诊断明确,而后期出现手术及服用镇静药物后导致垂体危象出现。因此及时诊断并避免诱因至关重要。出现腺垂体功能减退症时,评价激素水平后应及时行内分泌激素补充治疗。

2. 病因治疗 如果是肿瘤引起的腺垂体功能减退症,可通过手术、放疗或药物等措施,对肿瘤进行处理。但很多情况下,腺垂体功能减退一经形成就无从做病因治疗(如产时或产后大出血以及垂体手术引起的腺垂体功能减退)。

3. 激素替代治疗 主要是补充靶腺激素。

(1) ACTH 不足的治疗:腺垂体功能减退首先应纠正肾上腺皮质功能减退。因 ACTH 不能口服,补给不易,故目前一般通过肾上腺皮质激素的替代来纠正 ACTH 不足引起的症



状。以往首选氢化可的松 25~50mg/d,清晨和午后 2 次服用,清晨剂量宜稍大于午后。也可选用泼尼松,5~10mg/d。近年认为传统给药频次不足够,剂量超过生理需要,认为宜予氢化可的松起始剂量:上午 10mg,中午 5mg,晚上 5mg。对于糖皮质激素替代治疗如遇到应激(发热、感染、创伤等),应酌情加大剂量。若服用氢化可的松、泼尼松可采用血皮质醇、尿游离皮质醇水平及血糖、血压、电解质等临床指标评价替代程度,若服用地塞米松则需依赖前述临床指标协助评价。

(2) TSH 不足的治疗:采用甲状腺激素替代的方法来纠正 TSH 不足引起的症状。甲状腺激素替代治疗应从小剂量开始,逐渐增加剂量。常用左甲状腺素钠,从 50 μ g/d 开始,在数周内渐增至每日 100~200 μ g。一般需要量不超过一日 200~300 μ g。药量可根据季节调整,冬季气候寒冷,剂量宜稍大,夏季可略小。如单用甲状腺激素可加重肾上腺皮质功能不足,故在用甲状腺激素之前或至少同时,应合用肾上腺皮质激素。应采用甲状腺激素水平以评价替代程度而非 TSH 水平。

(3) LH/FSH 不足的治疗:LH/FSH 不足的治疗比较复杂,其治疗方案应根据年龄(少年还是成人)、性别、有无生育要求而确定。青春期前起病者,无论男女其治疗的目标都是让病人获得正常的性发育并保持有效的性能力和生育能力。

青春期前发病者,应补充促性腺激素,在病人完成性发育及生育后可改用以性激素治疗。青春期后起病且有生育要求者,也应补充促性腺激素。青春期后起病无生育要求者可予以性激素,男性给予雄激素制剂,年轻女性给予雌激素和孕激素以获得人工月经周期,绝经后女性可仅给予雌激素或雌、孕激素持续性联合应用。

1) 促性腺激素治疗:目前常用的为绒毛膜促性腺激素(HCG)和尿促性素(HMG)。促性腺激素治疗的对象主要为那些希望生育的病人。

2) 性激素治疗:对于没有生育要求的病人,可直接补给性激素以改善症状。

男性病人的性激素治疗:目前,使用较多的为十一酸睾酮,可口服,剂量为 80~160mg/d,该药半衰期短,故每天药量应分 2~3 次口服。目前已有微粒化制剂,每天给药 1 次即可。

女性病人的性激素治疗:病人的年龄对选择治疗模式很重要:对育龄妇女应予周期序贯治疗;对绝经后女性则可仅给予雌激素或雌、孕激素持续性联合应用。

周期序贯疗法:每月用雌激素 25 天,在用药的后 10 天加用孕激素,停药后出现子宫内膜出血,即所谓人工月经。

4. 垂体危象的处理 对垂体危象昏迷病人,应立即进行抢救。同时根据病史和体检,判断昏迷的病因和类型,以加强治疗的针对性。

(1) 补充葡萄糖:静脉滴注 50% 葡萄糖 40~60ml。

(2) 补充氢化可的松:100mg 氢化可的松加入 500ml 葡萄糖液中静滴,第一个 24 小时用量 200~300mg,有严重感染者,必要时还可增加。

(3) 有失钠病史及血容量不足表现者,应静滴 5% 葡萄糖生理盐水,需用量视体液损失量及血容量不足严重程度而定。

(4) 有发热、合并感染者,应积极应用有效抗生素及其他对症支持治疗。

该患者的治疗首先要针对垂体危象积极治疗,对其进行保暖、补充足量氢化可的松,抗感染治疗,其后序贯为氢化可的松或泼尼松生理剂量口服,待肾上腺皮质激素补充完全后方可考虑由小剂量起始补充甲状腺素(12.5 μ g 起始逐渐加量)。待患者一般情况好转后可考虑手术切除垂体腺瘤。



【问题 4】如何做好患者的随访工作？

思路：腺垂体功能减退症患者的随访工作（6 个月至 1 年）需评价患者各内分泌靶腺激素补充是否足量，有无过量，并及时调整，并根据患者的特殊情况如发生感染、创伤、手术、应激等诱因时予特殊指导，避免其出现垂体危象。在治疗过程中若出现乏力、食欲下降、恶心、呕吐等不适需提高警惕，及时就诊。

【问题 5】医患沟通要点是什么？

思路：告知患者腺垂体功能低下对其生活的影响，按时、按量服药的重要性，注意避免多种应激因素，如出现感染、劳累、手术等需在医师指导下更改服药剂量，因各种疾患就诊时应告知医师所患疾患。即使目前仅有一种内分泌靶腺受损，仍需定期监测其他内分泌靶腺的激素水平，以及时干预。

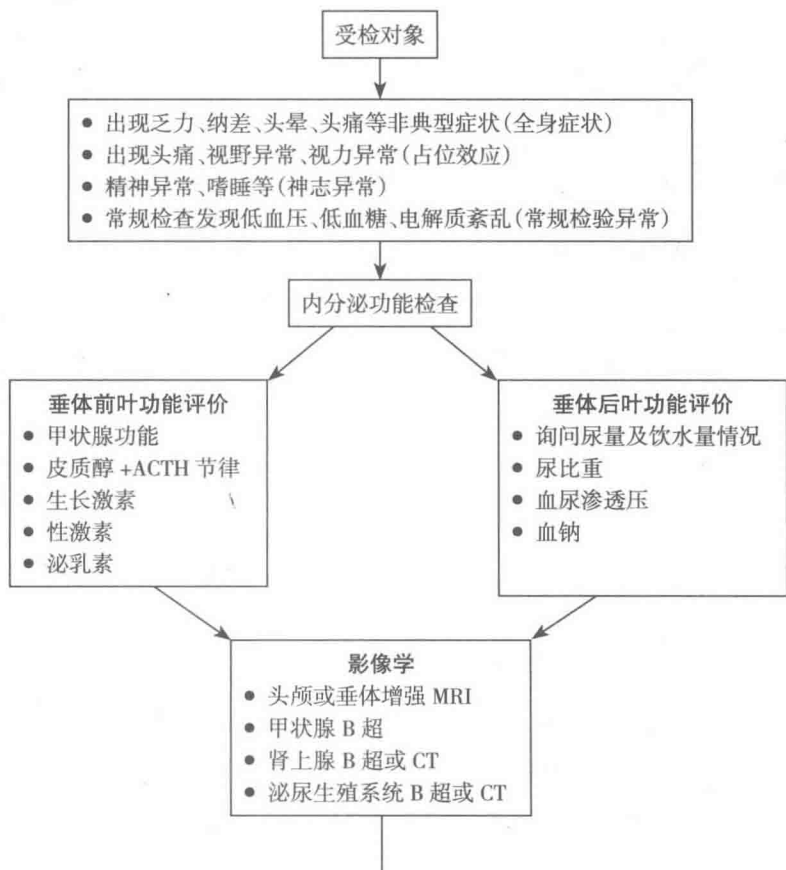
【问题 6】容易发生的错误是什么？

思路：首诊时因多项不典型表现如头晕、疲劳、乏力、消化系统症状易误诊为常见疾病如神经系统疾患、肿瘤、感染等消耗性疾病而造成诊治不及时；因片面读取化验单评价内分泌靶腺受累不全面造成激素补充种类错误导致病情加重；在明确诊断的腺垂体功能减退症患者出现感染、拟行手术治疗等情况下未及时调整补充激素剂量；判断靶腺激素补充程度不良而导致医源性皮质醇增多或甲亢。

【问题 7】住院患者出院医嘱中应注意的事项有哪些？

思路：坚持内分泌靶腺药物治疗，切勿自行停药，避免感染、应激、创伤、劳累、寒冷、镇静药物口服等诱因，若出现前述情况及时就诊调整用药剂量，就诊时应主动告知医师所患疾患，定期检测内分泌靶腺激素水平及时干预。

【临床诊治路径】（图 8-2）



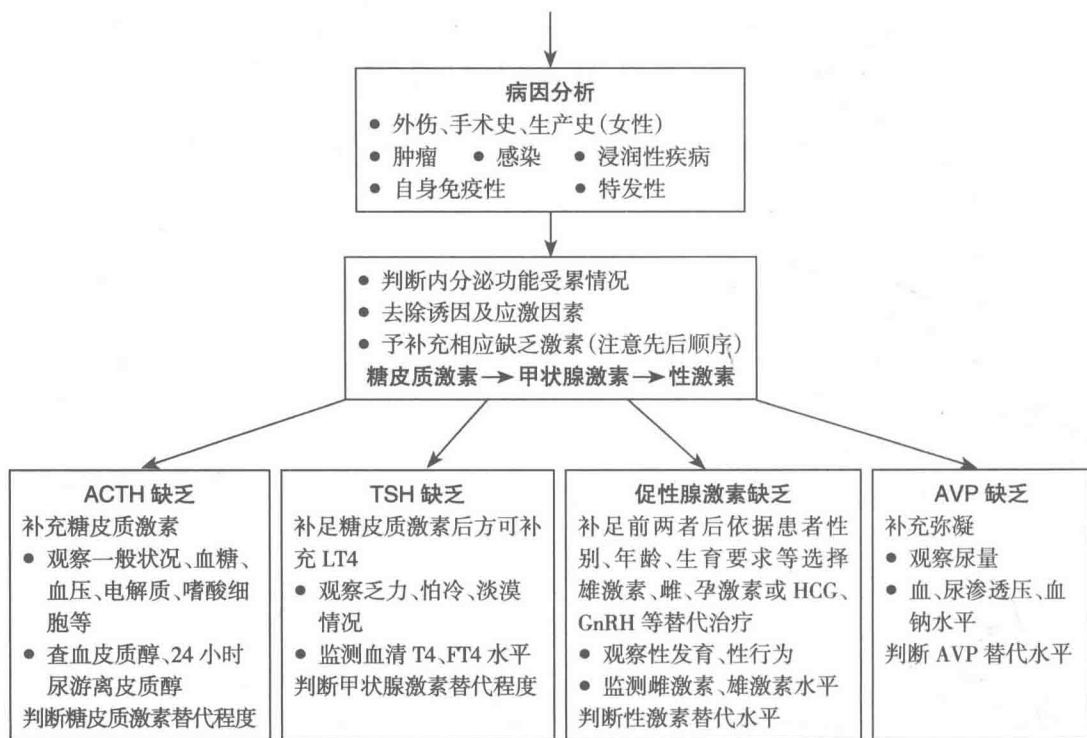


图 8-2 腺垂体功能低下诊治流程

(郭晓蕊)

参考文献

1. 陈家伦,宁光,潘长玉,等. 临床内分泌学. 上海:上海科学技术出版社,2011.
2. 陆再英,钟南山. 内科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008.
3. 顾峰. 垂体危象及垂体卒中. 国际内分泌代谢杂志,2005,25(6):433-435.
4. Larsen PR KH,Melmed S,Polonsky KS,et al. Williams Textbook of Endocrinology// Shlomo Melmed ,David Kleinberg. Hypothalamus & Pituitar.Philadelphia:Elsevier Saunders,2008:159-262.

第九章 甲状腺功能亢进症与 Graves 病

甲状腺功能亢进症简称“甲亢”，是由于甲状腺合成及释放过多的甲状腺激素，造成神经、循环、消化等系统兴奋性增高和机体代谢亢进，引起心悸、出汗、进食、排便次数增多和体重减少为主要表现的一组临床综合征。笼统将血中甲状腺激素过多伴高代谢表现称为甲状腺毒症，因此甲亢是其中一大类（伴合成增加）疾病的统称。甲亢病因包括弥漫性毒性甲状腺肿（也称 Graves 病）、炎性甲亢（亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎、产后甲状腺炎和桥本甲亢）、药物致甲亢（左甲状腺素钠和碘甲亢）、hCG 相关性甲亢（妊娠呕吐性暂时性甲亢）和垂体 TSH 瘤甲亢。临床上 80% 以上甲亢是 Graves 病引起的，患者常合并突眼、眼睑水肿、视力减退，罕见胫前黏液水肿等症状。Graves 病的病因目前尚不清楚，公认本病的发生与自身免疫有关，可检出促甲状腺素受体抗体（TRAb），并可合并其他自身免疫病，如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性血管炎、恶性贫血、重症肌无力、白癜风、斑秃、1 型糖尿病等。

临床病例

患者女性，20 岁，学生。因“怕热、多汗、心悸、消瘦 2 月余”而收入院。患者 2 个月前无明显诱因开始出现怕热、多汗、多食、消瘦，2 个月来体重减轻约 10kg，易怒、失眠、思想不集中，记忆力减退，伴心悸、胸闷、气短、活动后明显，为进一步诊治入院，门诊以“心悸、消瘦原因待查”收入院。患者自发病以来，精神、体力差，多食、消瘦、睡眠差，大便次数增多，3 次/天，不成形糊状便，小便正常，停经半年余。既往史：否认有肝炎、结核病史。查体：T 38.3℃，P 130 次/分，R 20 次/分，BP 140/50mmHg，精神差，皮肤、巩膜轻度黄染，浅表淋巴结不大，头颅无畸形，双眼球轻度突出，Stellwag 征（-），Von Graefe 征（-），Joffroy 征（-），Mobius 征（-），双侧甲状腺Ⅱ度肿大，质软，触及震颤，可闻及血管杂音，双肺呼吸音清，未闻及明显啰音，心率 130 次/分，律齐，心音有力，未闻及明显杂音，心界无扩大，腹软，肝肋下 2.0cm，质软，轻压痛，脾肋下未及，双下肢无水肿，双手震颤（+）。辅助检查：血常规：WBC $5.2 \times 10^9/L$ ，N 62%，L 38%，Hb 125g/L，PLT $120 \times 10^9/L$ ；尿常规：正常；大便常规：大便稀、软，潜血阴性；肝功能：ALT 68U/L，T-BIL $65.2 \mu\text{mol/L}$ ，D-BIL $35.8 \mu\text{mol/L}$ ；心电图：窦性心动过速；胸片：心肺正常。

【问题 1】请给出诊断及鉴别诊断。

根据患者的临床表现、查体和辅助检查，考虑弥漫性毒性甲状腺肿（Graves 病）。

鉴别诊断：

- (1) 心脏疾病：如心脏病、心脏瓣膜病、风湿性心脏病、先天性心脏病等。
- (2) 感染、消耗疾病：如结核、肿瘤等。
- (3) 血液性疾病：如再障、白血病等。
- (4) 肝脏疾病：如肝炎等。
- (5) 腹泻应与慢性结肠炎鉴别。
- (6) 神经症鉴别。

思路：

1. 现病史 青年女性，出现全身多系统临床综合征。如怕热、多汗高代谢症状；消化系统：



多食、消瘦、大便次数增多;神经系统:易怒、失眠、思想不集中,记忆力减退;循环系统:心悸、胸闷、气短;生殖系统:停经半年余。甲状腺:双侧甲状腺Ⅱ度肿大,质软,可闻及血管杂音;眼征:双眼球轻度突出。注意询问患者有无应激因素、体重变化、饮食排便,以及代谢、精神神经系统改变,查体需要仔细观察甲状腺、眼征、胫前皮肤改变。

知识点

Graves 病是甲状腺功能亢进症的最常见原因,占全部甲亢的 80%~85%。在美国,甲状腺功能亢进症的患病率约为 1.2%(0.5% 显性和 0.7% 亚临床型),国内报道大致相似。近年来由于生活节奏加快、工作压力增大等因素,我国甲状腺疾病人群逐渐增加。

2. 发病年龄、性别 常见于 20~50 岁,女性显著高发。

知识点

Graves 病的常见、特殊临床表现及类型

Graves 病临床表现主要由血循环中甲状腺激素过多引起,其症状和体征的严重程度与病史长短、激素升高的程度和病人年龄等因素相关。

常见临床表现:易激动、烦躁失眠、心悸、乏力、怕热、多汗、消瘦、食欲亢进、大便次数增多或腹泻、女性月经稀少。可伴发周期性瘫痪(亚洲、青壮年男性多见)和近端肌肉进行性无力、萎缩,后者称为甲亢性肌病,以肩胛带和骨盆带肌群受累为主。

特殊临床表现和类型:

(1) 甲状腺危象(thyroid storm):甲状腺危象也称为“甲亢危象”,表现为所有甲亢症状的急剧加重和恶化,多发生于较重甲亢未予治疗或治疗不充分的患者。常见诱因有感染、手术、创伤、精神刺激等。临床表现有:高热或过高热,大汗,心动过速(140 次/分以上),烦躁,焦虑不安,谵妄,恶心,呕吐,腹泻,严重患者可有心力衰竭,休克及昏迷。甲亢危象的诊断主要靠临床表现综合判断。临床高度疑似本症及有危象前兆者应按甲亢危象处理。甲亢危象的死亡率为 20% 以上。

(2) 甲状腺毒性心脏病(thyrotoxic heart disease):甲状腺毒症对心脏有三个作用。①增强心脏 β 受体对儿茶酚胺的敏感性;②直接作用于心肌收缩蛋白,增强心肌的正性肌力作用;③继发于甲状腺激素的外周血管扩张,阻力下降,心脏输出量代偿性增加。上述作用导致心动过速、心脏排出量增加、心房颤动和心力衰竭。心力衰竭分为两种类型。一类是心动过速和心脏排出量增加导致的心力衰竭。主要发生在年轻甲亢患者。此类心力衰竭非心脏泵衰竭所致,而是由于心脏高排出量后失代偿引起,称为“高心脏排出量型心力衰竭”。常随甲亢控制,心力衰竭恢复;另一类是诱发和加重已有的或潜在的缺血性心脏病发生的心力衰竭,多发生在老年患者。此类心力衰竭是心脏泵衰竭。心房颤动也是影响心脏功能的因素之一。甲亢患者中 10%~15% 发生心房颤动。甲亢患者发生心力衰竭时,30%~50% 与心房颤动并存。

(3) 淡漠型甲亢(apathetic hyperthyroidism):少数老年患者高代谢的症状不典型,相反表现为乏力、心悸、厌食、抑郁、嗜睡、体重明显减少。

(4) T_3 型甲亢、 T_4 型甲亢:原因是甲状腺功能亢进时,产生 T_3 和 T_4 的比例失调, T_3 产生量显著多于 T_4 ,形成 T_3 型甲亢。发生的机制尚不清楚。Graves 病、毒性多结节性甲状腺肿和自主高功能性腺瘤都可以发生 T_3 型甲亢。碘缺乏地区甲亢的 12% 为 T_3 型甲亢。老年人多见。 T_4 型甲亢:此型甲亢见于两种情况。一种情况是发生在碘甲亢,约有 1/3 碘甲亢患者的 T_3 是正常的;另一种情况发生在甲亢伴其他严重性疾病。此时由于外周组织 $5'$



脱碘酶活性减低或者缺乏, T_4 转换为 T_3 减少, 所以仅表现为 T_4 升高。

(5) 亚临床甲状腺功能亢进症 (subclinical hyperthyroidism): 简称亚临床甲亢, 是指血清 TSH 水平低于正常值下限, 而 TT_3 、 TT_4 在正常范围, 不伴或伴有轻微的甲亢症状。

(6) 妊娠与甲亢: 妊娠一过性甲状腺毒症 (gestational transient thyrotoxicosis, GTT)。GTT 在妊娠妇女的发生率是 2%~3%。本病发生与人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 的浓度增高有关。hCG 与促甲状腺素 (TSH) 有相同的 α 亚单位、相似的 β 亚单位和受体亚单位, 所以 hCG 对甲状腺细胞 TSH 受体有轻度的刺激作用。本症血清 TSH 水平减低、 FT_4 或 FT_3 增高。临床表现为甲亢症状, 病情的程度与血清 hCG 水平增高程度相关, 但是无突眼, 甲状腺自身抗体阴性。严重病例出现剧烈恶心、呕吐, 体重下降 5% 以上、严重时出现脱水和酮症。所以也称为妊娠剧吐一过性甲状腺功能亢进症 (transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum, THHG)。多数病例仅需对症治疗, 严重病例需要短时抗甲状腺药物治疗。

妊娠 Graves 病的诊断: 妊娠期表现出高代谢症候群和生理性甲状腺肿均与 Graves 病十分相似, 由于 TBG 升高, 血 TT_3 、 TT_4 亦相应升高, 这些均给甲亢的诊断带来困难。如果体重不随着妊娠月数而相应增加、四肢近端肌肉消瘦、休息时心率在 100 次/分以上应考虑甲亢。如血清 TSH 降低, FT_3 或 FT_4 升高可诊断为甲亢。如果同时伴有浸润性突眼、弥漫性甲状腺肿、甲状腺区震颤或血管杂音、血清 TRAb 或 TSAb 阳性, 可诊断为 Graves 病。

(7) Graves 眼病 (GO): 也称为浸润性突眼、甲状腺相关性眼病 (TAO)。患者自诉眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降; 检查见突眼 (眼球凸出度超过正常值上限 4mm), 眼睑肿胀, 结膜充血水肿, 眼球活动受限, 严重者眼球固定, 眼睑闭合不全、角膜外露而形成角膜溃疡、全眼炎, 甚至失明。眼眶 CT 发现眼外肌肿胀增粗。2006 年 GO 欧洲研究组 (EUGOGO) 提出 GO 病情严重度评估标准 (表 9-1), 他们仅使用突眼度、复视和视神经损伤三个指标。国际四个甲状腺学会还联合提出了判断 GO 活动的评分方法 (clinical activity score, CAS)。即以下 7 项表现各为 1 分: ①自发性球后疼痛; ②眼球运动时疼痛; ③眼睑红斑; ④结膜充血; ⑤结膜水肿; ⑥肉阜肿胀; ⑦眼睑水肿。CAS 积分达到 3 分判断为疾病活动。积分越多, 活动度越高。

表 9-1 GO 病情严重度评估标准 (EUGOGO, 2006)

级别	突眼度 (mm)	复视	视神经受累
轻度	19~20	间歇性发生	视神经诱发电位或其他检测异常, 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: 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

3. 仔细查体, 详细检查患者合并体征。

知识点

Graves 病常合并多种体征

甲状腺: Graves 病大多数患者有程度不等的甲状腺肿大。甲状腺肿为弥漫性, 质地中等 (病史较久或食用含碘食物较多者可坚韧), 无压痛。甲状腺上下极可以触及震颤, 闻及血管杂音。也有少数的病例甲状腺不肿大; 结节性甲状腺肿伴甲亢可触及结节性肿大的甲状腺; 甲状腺自主性高功能腺瘤可扪及孤立结节。

眼征: 一类为单纯性突眼, 病因与甲状腺毒症所致的交感神经兴奋性增高有关; 另一类



为浸润性突眼,也称为 Graves 眼病。病因与眶周组织的自身免疫炎症反应有关。单纯性突眼包括下述表现:①轻度突眼:突眼度不超过 18mm;② Stellwag 征:瞬目减少,炯炯发亮;③上睑挛缩,睑裂增宽;④ von Graefe 征:双眼向下看时,由于上眼睑不能随眼球下落,出现白色巩膜;⑤ Joffroy 征:眼球向上看时,前额皮肤不能皱起;⑥ Mobius 征:双眼看近物时,眼球辐辏不良。这些体征与甲状腺毒症导致的交感神经兴奋性增高有关。

心血管系统:心率增快、心脏扩大、心律失常、心房颤动、脉压增大等。

皮肤:少数病例下肢胫骨前皮肤可见黏液性水肿。

4. 问诊时应注意既往史、个人史、家族史的收集。包括既往用药情况,是否合并共患疾病,如垂体疾病、重症肌无力、白癜风、脱发、糖尿病等。Graves 病发病机制尚不明确,认为遗传、自身免疫和环境因素共同致病。

知识点

Graves 病的病因

Graves 病常合并多种自身免疫性疾病,病史采集时需要详尽追问。

(1) 遗传免疫因素:与 HLA 异常表达有关,如 HLA-DR3。Graves 病患者或其家属常同时或先后发生其他甲状腺自身免疫性疾病,如桥本甲状腺炎、黏液性水肿、浸润性突眼等。患者或其家属发生其他自身免疫性疾病者也较多见,如重症肌无力、1 型糖尿病、恶性贫血、萎缩性胃炎等。

(2) 免疫系统异常:在遗传及外界环境共同作用下,自身免疫监视系统发生紊乱。免疫耐受、调节及识别功能减退,抑制性 T 淋巴细胞(Ts 细胞)功能缺陷,辅助性 T 淋巴细胞(Th)由于缺乏抑制作用而功能相对增强,刺激 B 淋巴细胞合成针对自身甲状腺抗原的抗体,最重要的是 TSH 受体抗体(TRA b)。TRA b 分为刺激性及抑制性两大类:①刺激性:甲状腺刺激性抗体(TSAb)或称甲状腺刺激免疫球蛋白(TSI),直接作用于甲状腺细胞膜上的 TSH 受体,通过腺苷酸环化酶信号系统和(或)磷脂酰肌醇- Ca^{2+} 级联反应通路刺激甲状腺细胞增生,分泌亢进,是 Graves 病的主要病因;②抑制性:甲状腺阻断抗体(TBA b):抑制 TSH 与其受体结合,并阻断 TSH 的作用。TSAb 与 TBA b 以其存在水平的差异、消长及其相互作用共同影响 Graves 病及其他甲状腺自身免疫病临床及预后。

(3) 环境因素:可能参与了 Graves 病的发生,细菌、病毒感染,精神创伤、应激等与本病的发展密切相关。

5. 实验室检查

(1) 血清 TSH 和甲状腺激素:敏感 TSH(sensitive TSH, sTSH)是国际上公认的诊断甲亢的首选指标,可作为单一指标进行甲亢筛查。一般甲亢患者 $\text{TSH} < 0.1 \text{ mIU/L}$ 。但垂体性甲亢 TSH 不降低或升高。血清游离 T_4 (FT_4)和游离 T_3 (FT_3)水平不受甲状腺激素结合蛋白的影响,较总 T_4 (TT_4)、总 T_3 (TT_3)测定能更准确地反映甲状腺的功能状态。但是在不存在甲状腺结合蛋白影响因素情况下,仍然推荐测定 TT_3 、 TT_4 。因为 TT_3 、 TT_4 指标稳定,可重复性好。目前测定 FT_3 、 FT_4 的方法都不是直接测定游离激素的水平。临床有影响甲状腺激素结合蛋白的因素存在时应测定 FT_3 、 FT_4 。如妊娠、服用雌激素、肝病、肾病、低蛋白血症、使用糖皮质激素等。

(2) 甲状腺自身抗体:甲状腺刺激抗体(TSAb)是 Graves 病的致病性抗体,该抗体阳性说明甲亢病因是 Graves 病。但是因为 TSAb 测定条件复杂,未能在临床广泛使用。一般都把 TRA b 阳性视为 TSAb 阳性。TSAb 也被作为判断 Graves 病预后和抗甲状腺药物停药的指标。TSAb 可以通过胎盘导致新生儿甲亢,所以对新生儿甲亢有预测作用。甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)



和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)的阳性率在 Graves 病患者显著升高,是自身免疫病因的佐证。

(3) 甲状腺摄 ^{131}I 功能试验:甲状腺 ^{131}I 摄取率已经被 sTSH 测定技术所取代,已不作为甲亢诊断的常规指标。甲状腺 ^{131}I 摄取率对甲状腺毒症的原因仍有鉴别意义。甲状腺功能本身亢进时, ^{131}I 摄取率增高,摄取高峰前移(如 Graves 病,多结节性甲状腺肿伴甲亢等);破坏性甲状腺毒症时(如亚急性甲状腺炎、安静型甲状腺炎、产后甲状腺炎等) ^{131}I 摄取率降低。采取 ^{131}I 治疗甲亢时,计算 ^{131}I 放射剂量需要做本试验。

(4) 甲状腺放射性核素扫描(ECT):主要用于对可触及的甲状腺结节性质的判定,对多结节性甲状腺肿伴甲亢和自主高功能腺瘤的诊断意义较大。

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:该患者出现甲状腺功能亢进的临床表现和体征,进一步检查包括:血 FT_3 、 FT_4 、sTSH、TRAb 等。结果提示血 FT_3 、 FT_4 升高,sTSH 降低,TRAb 升高,可诊断为 Graves 病。

知识点

甲状腺毒症诊断和鉴别诊断

甲状腺毒症的诊断:①临床高代谢的症状和体征;②甲状腺体征:甲状腺肿和(或)甲状腺结节。少数病例无甲状腺体征;③血清激素: TT_4 、 FT_4 、 TT_3 、 FT_3 增高,TSH 降低,一般小于 0.1mIU/L 。 T_3 型甲亢时仅有 TT_3 、 FT_3 升高。

Graves 病的诊断标准:①甲状腺毒症的表现;②甲状腺弥漫性肿大(触诊和 B 超证实),少数病例可以无甲状腺肿大;③血清 TSH 浓度降低,甲状腺激素浓度升高;④眼球突出和其他浸润性眼征;⑤胫前黏液性水肿;⑥甲状腺 TSH 受体抗体(TRAb 或 TSAb)阳性。以上标准中,①②③项为诊断必备条件,④⑤⑥项为诊断辅助条件。临床也存在 Graves 病引起的亚临床甲亢。

鉴别诊断:有甲状腺毒症表现而 ^{131}I 摄取率降低者是破坏性甲状腺毒症(例如亚急性甲状腺炎),以及碘甲亢和伪甲亢(外源性甲状腺激素摄入过多所致甲亢)的特征。典型亚急性甲状腺炎患者常有发热,颈部疼痛,为自限性,早期血中 TT_3 、 TT_4 水平升高, ^{131}I 摄取率明显降低,即血清甲状腺激素升高与 ^{131}I 摄取率减低的分离现象。在甲状腺毒症期过后可有一过性甲减,然后甲状腺功能恢复正常。安静型甲状腺炎是自身免疫性甲状腺炎的一个亚型,大部分患者要经历一个由甲状腺毒症至甲减的过程,然后甲状腺功能恢复正常,甲状腺肿大不伴疼痛。如果怀疑服用过多甲状腺激素引起的甲状腺毒症时,常可找到过多使用甲状腺激素的病史,并可通过测定血中甲状腺球蛋白(Tg)进一步鉴别,外源甲状腺激素引起的甲状腺毒症 Tg 水平很低或测不出,而甲状腺炎时 Tg 水平明显升高。

少数 Graves 甲亢可以和桥本甲状腺炎并存,可称为桥本甲亢,有典型甲亢的临床表现和实验室检查结果,血清 TgAb 和 TPOAb 高滴度。甲状腺穿刺活检可见两种病变同时存在。当甲状腺刺激抗体(TSAb)占优势时表现为 Graves 病;当 TPOAb 占优势时表现为桥本甲状腺炎或(和)甲减。也有少数桥本甲状腺炎患者在早期因炎症破坏滤泡、甲状腺激素漏出而引起一过性甲状腺毒症,可称为桥本假性甲亢或桥本一过性甲状腺毒症。此类患者虽临床有甲状腺毒症症状, TT_4 、 TT_3 升高,但 ^{131}I 摄取率降低,甲状腺毒症症状通常在短期内消失,甲状腺穿刺活检呈典型桥本甲状腺炎改变。

【问题 3】该患者如何治疗?

思路:

注:根据美国甲状腺协会(ATA)与美国临床内分泌医师协会(AACE)联合基于循证医学的临床指南。建议的强度以数字 1 或 2 表示。1 级表示强烈建议(支持或反对),表示绝大部分患



者通常情况下获益明显超过风险或负担(反之亦然)。2级表示强度较弱的推荐或建议,不一定适用于所有患者,应结合前后情况和患者观念及偏爱。在一个强度较弱的建议的情况下,风险、获益或负担的关系较为平衡或不确定,陈述时通常使用的句式为“我们提议”或“需考虑”。证据的质量通过研究间的一致性、研究设计、局限性、证据的直接性来评价,以加号来表述,如“+”表示低质量证据,“++”表示中质量证据,“+++”表示高质量证据。

显性 Graves 甲状腺功能亢进症患者是否需以下模式的治疗: ^{131}I 治疗,抗甲状腺药物或甲状腺切除术。

一旦确诊甲状腺功能亢进症和 GD 为其病因时,病人和医生面临着以下 3 种相对安全的初始治疗选择: ^{131}I 治疗(放射碘),抗甲状腺药物(ATDs)或甲状腺切除术。在美国,医生最常选择放射碘治疗,而在我国、日本和英国等,更多医生倾向于 ATDs 和(或)外科手术。GD 患者随机使用上述三种方法治疗的长期获益是等同的。诊断一旦确立,医生和患者间需对治疗选择进行讨论,包括:护理、获益、恢复的速度、缺点、潜在副作用和费用。医生要做的是基于良好临床判断为患者提供建议,而最后决定则需结合患者的个人价值观和偏好。

知识点

Graves 甲状腺功能亢进症各种治疗方法适应证的特点

(1) ATDs:患者缓解可能性较大(尤其是病情较轻的女性,甲状腺体积较小和 TRAb 阴性或低滴度);老年患者有合并症时手术风险增加或期望寿命有限;既往颈部手术或外照射治疗;无法行甲状腺大部分切除术患者;中到重度活动性 GO。

(2) ^{131}I :计划怀孕的女性患者(预计 ^{131}I 治疗 4~6 个月可治愈者);老年患者;外科手术风险较高患者;既往曾手术治疗或颈部外照射治疗;无法行甲状腺大部分切除术患者或有 ATDs 使用禁忌的患者。

(3) 外科手术:有压迫症状或甲状腺肿大明显($\geq 80\text{g}$);放射碘相对低摄取;证实或怀疑有为甲状腺恶性肿瘤(如细胞学检查怀疑或不能定性);大的无功能或低功能结节;合并甲状旁腺功能亢进需要手术治疗的;女性患者 4~6 个月内计划怀孕的(如在选择放射碘治疗后 4~6 个月内甲状腺激素无法恢复正常);中到重度活动性 GO。

知识点

Graves 甲状腺功能亢进症各种治疗方法禁忌证的特点

(1) ATDs:存在长期 ATDs 治疗禁忌如已知既往对 ATDs 有严重不良反应的。

(2) ^{131}I 治疗:明确的禁忌证包括:妊娠、哺乳期、合并或怀疑甲状腺癌、不能遵循放射安全指引的患者,计划在 4~6 个月内怀孕的女性患者。

(3) 外科手术:那些能减低手术可能的实质性共存病如心肺疾病、晚期肿瘤或严重虚弱的患者,妊娠作为相对禁忌证,在需要快速控制甲状腺功能亢进症和抗甲状腺药物不能使用的情况下可行手术治疗。在早孕和晚孕期应避免甲状腺切除术,因为在早孕期麻醉药物可致胎儿畸形,晚孕期能增加早产风险,相对地,甲状腺切除术在中孕期后段相对安全,但也不是零风险的(4.5%~5.5%的早产可能)。

影响患者治疗选择的因素:

(1) ATDs:GD 患者选择 ATD 治疗因为缓解可能性较高或为避免终身使用甲状腺激素替代治疗、避免手术和放射线暴露,而在对 ATD 副作用及持续监测甲状腺功能、疾病复发可能方面要求较低。

(2) ^{131}I 治疗:GD 患者会选择 ^{131}I 治疗可能是对甲状腺功能亢进的控制要求较高且为



避免手术和抗甲状腺药物的副作用,而对终身使用甲状腺激素替代治疗、快速控制甲状腺功能亢进和 GO 恶化或进展的可能方面要求相对较低。

(3) 外科手术:GD 患者选择手术治疗在快速和完全控制甲状腺功能亢进症、避免放射线暴露和 ATDs 副作用方面要求较高,而在手术风险或终身使用甲状腺激素替代治疗方面要求较低。

Graves 病基础治疗包括注意休息,减少碘摄入量,补充足够热量和营养,包括糖、蛋白质和 B 族维生素。失眠可给镇静药。心悸明显者可给 β 受体阻滞剂,如普萘洛尔 10~20mg,每日 3 次或美托洛尔 25~50mg,每日 2 次。各种并发症及伴随病应给予相应处理。

1. 保守治疗 ①抗甲状腺药物;②锂制剂;③碘剂;④糖皮质激素;⑤ β 受体阻滞剂。

(1) 抗甲状腺药物:主要药物有甲巯咪唑(MMI)、丙硫氧嘧啶(PTU)。ATDs 治疗 Graves 病的缓解率 30%~70% 不等,平均 50%。一般情况下治疗方法为:MMI 30~45mg/d 或 PTU 300~450mg/d,分 3 次口服,MMI 半衰期长,可以每天单次服用。当症状消失,血中甲状腺激素水平接近正常后逐渐减量。由于 T_4 的血浆半衰期 7 天,加之甲状腺内储存的甲状腺激素释放约需要两周时间,所以 ATD 开始发挥作用多在 4 周以后。减量时每 2~4 周减药一次,每次 MMI 减量 5~10mg/d(PTU 50~100mg/d),减至最低有效剂量时维持治疗,MMI 为 5~10mg/d,PTU 为 50~100mg/d,总疗程一般为 1~1.5 年。起始剂量、减量速度、维持剂量和总疗程均有个体差异,需要根据临床实际掌握。近年来提倡 MMI 小量服用法,即 MMI 15~30mg/d。治疗效果与 40mg/d 相同。治疗中应当监测甲状腺激素的水平。但是不能用 TSH 作为治疗目标。因为 TSH 的变化滞后于甲状腺激素水平 4~6 周。阻断-替代服药法(block-and-replace regimens)是指启动治疗时即采用足量 ATD 和左甲状腺素并用。其优点是左甲状腺素维持循环甲状腺激素的足够浓度,同时使得足量 ATD 发挥其免疫抑制作用。该疗法是否可以提高 ATD 治疗的缓解率还有争议,该服药法未被推荐使用。

停药时甲状腺明显缩小及 TSAb 阴性者,停药后复发率低;停药时甲状腺仍肿大或 TSAb 阳性者停药后复发率高。复发多发生在停药后 3~6 个月内。在治疗过程中出现甲状腺功能低下或甲状腺明显增大时可酌情加用左甲状腺素或甲状腺片。

抗甲状腺药物的副作用是皮疹、皮肤瘙痒、白细胞减少症、粒细胞减少症、中毒性肝病和血管炎等。MMI 的副作用是剂量依赖性的;PTU 的副作用则是非剂量依赖性的。两药的交叉反应发生率为 50%。发生白细胞减少($<4.0 \times 10^9/L$),通常不需要停药,减少抗甲状腺药物剂量,加用一般升白细胞药物,如维生素 B_{12} 、鲨肝醇等。注意甲亢在病情还未被控制时也可以引起白细胞减少,所以应当在用药前常规检查白细胞数目作为对照。皮疹和瘙痒的发生率为 10%,用抗组织胺药物多可纠正。如皮疹严重应停药,以免发生剥脱性皮炎。粒细胞缺乏症(外周血中性粒细胞绝对计数小于 $0.5 \times 10^9/L$)是 ATD 的严重并发症。服用 MMI 和 PTU 发生的几率相等,在 0.3% 左右。老年患者发生本症的危险性增加。多数病例发生在 ATD 最初治疗的 2~3 个月或再次用药的 1~2 个月内,但也可发生在服药的任何时间。患者的主要临床表现是发热、咽痛、全身不适等,严重者出现败血症,死亡率较高。治疗中出现发热、咽痛均要立即检查白细胞,以及时发现粒细胞缺乏的发生。建议在治疗中应定期检查白细胞,若中性粒细胞少于 $1.5 \times 10^9/L$ 应当立即停药。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)可以促进骨髓恢复,但是对骨髓造血功能损伤严重的病例效果不佳。在一些情况下,糖皮质激素在粒细胞缺乏症时也可以使用。PTU 和 MMI 都可以引起本症,二者有交叉反应。所以其中一种药物引起本症,不要换用另外一种药物继续治疗。

中毒性肝病的发生率为 0.1%~0.2%。多在用药后 3 周发生。表现为变态反应性肝炎。转氨酶显著上升,肝脏穿刺可见片状肝细胞坏死。死亡率高达 25%~30%。PTU 引起的中毒性肝病与 PTU 引起的转氨酶升高很难鉴别。PTU 可以引起 20%~30% 的患者转氨酶升高,升高幅度为正常值的 1.1~1.6 倍。另外甲亢本身也有转氨酶增高,在用药前检查基础的肝功能,以区别是



否是药物的副作用。还有一种罕见的 MMI 导致的胆汁淤积性肝病。肝脏活体检查肝细胞结构存在,小胆管内可见胆汁淤积,外周有轻度炎症。停药后本症可以完全恢复。

血管炎的副作用罕见。由 PTU 引起的多于 MMI。血清学检查符合药物性狼疮。抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 阳性的血管炎主要发生在亚洲患者,与服用 PTU 有关。多数病人无血管炎的临床表现。故有条件者在使用 PTU 治疗前应检查 ANCA,对长期使用 PTU 治疗者定期监测尿常规和 ANCA。

(2) 锂制剂:碳酸锂 (lithium carbonate) 可以抑制甲状腺激素分泌。与碘剂不同的是它不干扰甲状腺对放射碘的摄取。主要用于对于 ATD 和碘剂都过敏的患者,临时控制他们的甲状腺毒症。碳酸锂的这种抑制作用随时间延长而逐渐消失。剂量是 300~500mg,每 8 小时 1 次。锂制剂的毒副作用较大,仅适用于短期治疗。

(3) 碘剂:碘剂的主要作用是抑制甲状腺激素从甲状腺释放。适应证:①甲状腺次全切除的准备;②甲状腺危象;③严重的甲状腺毒症心脏病;④甲亢患者接受急诊外科手术。碘剂通常与 ATD 同时给予。《Williams 内分泌学》(第 10 版)推荐的最大剂量是饱和碘化钾溶液 (SSKI) 3 滴,每日 3 次。

(4) 糖皮质激素:可以抑制甲状腺激素分泌和外周组织 T_4 转换为 T_3 。PTU、SSKI 和糖皮质激素三者同时给予严重的甲状腺毒症患者,可以使其血清 T_4 的水平在 24~48 小时内恢复正常。本药主要用于甲状腺危象的抢救。

(5) β 受体阻滞剂:甲状腺激素可以增加肾上腺能受体的敏感性。本药的作用:①从受体部位阻断儿茶酚胺的作用,减轻甲状腺毒症的症状。在 ATD 作用完全发挥以前控制甲状腺毒症的症状;②具有抑制外周组织 T_4 转换为 T_3 的作用;③ β 受体阻滞剂还可以通过独立的机制(非肾上腺能受体途径)阻断甲状腺激素对心肌的直接作用。④对严重心动过速导致的心功能不全有效。目前使用最广泛的 β 受体阻滞剂是普萘洛尔,20~80mg/d,6~8 小时 / 次。哮喘和慢性阻塞性肺病禁用;甲亢妊娠女性患者慎用;心脏传导阻滞和充血性心力衰竭禁用。但是严重心动过速导致的心力衰竭可以使用。

2. 损毁性治疗 ① ^{131}I 治疗;②甲状腺外科手术。

(1) ^{131}I 治疗: ^{131}I 治疗甲亢已有 60 多年的历史,现已是美国等治疗成人甲亢的首选疗法。 ^{131}I 治疗甲亢后的主要并发症是甲减。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%。核医学和内分泌学专家都一致认为,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。发生甲减后,可以用 L-T_4 替代治疗,可使病人的甲状腺功能维持正常,病人可以正常生活、工作和学习,育龄期妇女可以妊娠和分娩。由于甲减并发症的发生率较高,在用 ^{131}I 治疗前需要病人知情并签字同意。医生应同时告知病人 ^{131}I 治疗后有关辐射防护的注意事项。

(2) 甲状腺外科手术:手术治疗的治愈率 95% 左右。复发率为 0.6%~9.8%。手术的并发症:①永久性甲减;②甲状旁腺功能减退症;③喉返神经损伤。手术治疗一定要在患者的甲亢病情被控制的情况下进行。

3. 特殊伴发病或并发症治疗 ①甲状腺危象;② GO;③妊娠期 Graves 病;④甲状腺毒症性心脏病。

(1) 甲状腺危象治疗: β 受体阻滞剂、抗甲状腺药物、无机碘、激素、使用对乙酰氨基酚和冷却毯积极降温、容量复苏、呼吸支持和重症监护治疗病房的监护。

具体治疗:去除诱因。注意保证足够热量及液体补充,每日补充液体 3000~6000ml。高热者积极降温,必要时进行人工冬眠。有心力衰竭者使用洋地黄及利尿剂。优先使用 PTU,因为该药可以阻断外周组织中 T_4 向具有生物活性的 T_3 转换。首剂 600mg 口服或经胃管注入,继之 200mg,每 8 小时 1 次;或甲巯咪唑首剂 60mg 口服,继之 20mg,每 8 小时 1 次。使用抗甲状腺药



物 1 小时后使用碘剂,复方碘溶液(Lugol 液)5 滴,每 6 小时 1 次,或碘化钠 1.0g,溶于 500ml 液体中静点,第一个 24 小时可用 1~3g。糖皮质激素如地塞米松,2mg,每 6~8 小时静脉滴注 1 次,或氢化可的松 50~100mg,每 6~8 小时静脉滴注 1 次。无心力衰竭者或者心脏泵衰竭被控制后可使用普萘洛尔 20~40mg,每 6 小时 1 次,有心脏泵衰竭者禁用。经上述治疗有效者病情在 1~2 天内明显改善,1 周内恢复,此后碘剂和糖皮质激素逐渐减量,直至停药。在上述常规治疗效果不满意时,可选用腹膜透析、血液透析或血浆置换等措施迅速降低血浆甲状腺激素浓度。

(2) GO 的治疗:首先要区分病情程度:轻度 GO 病程一般呈自限性,不需要强化治疗。治疗以局部和控制甲亢为主。①畏光:戴有色眼镜;②角膜异物感:人工泪液;③保护角膜:夜间结膜遮盖;④眶周水肿:抬高床头;⑤轻度复视:棱镜矫正;⑥强制性戒烟;⑦控制甲亢是基础性治疗,因为甲亢或甲减可以促进 GO 进展;⑧应当告知患者轻度 GO 是稳定的,一般不发展为中度和重度 GO。

中度和重度 GO 在上述治疗基础上强化治疗。治疗的效果要取决于疾病的活动程度。对于处于活动期的病例,治疗可以奏效。例如疾病的急性期或新近发生的炎症、眼外肌障碍等。相反对于长期病例、慢性突眼、稳定的复视治疗效果不佳。往往需要做眼科康复手术的矫正。视神经受累是本病最严重的表现,可以导致失明,需要静脉滴注糖皮质激素和眶减压手术的急诊治疗。①糖皮质激素:泼尼松 40~80mg/d,分次口服,持续 2~4 周。然后每 2~4 周减量 2.5~10mg/d。如果减量后症状加重,要减慢减量速度。糖皮质激素治疗需要持续 3~12 个月。静脉途径给药的治疗效果优于口服给药(前者有效率 80%~90%;后者有效率 60%~65%),但是局部给药途径不优于全身给药。静脉给药方法有多种,常用的方法是甲泼尼龙 500~1000mg 加入生理盐水静滴冲击治疗,隔日 1 次,连用 3 次。但需注意已有甲泼尼龙引起严重中毒性肝损害和死亡的报道,发生率为 0.8%,可能与药物的累积剂量有关,所以激素的总剂量不超过 4.5~6.0g。早期治疗效果明显提示疾病预后良好;②眶放射治疗:适应证与糖皮质激素治疗基本相同。有效率在 60%,对近期的软组织炎症和近期发生的眼肌功能障碍效果较好。糖尿病和高血压视网膜病变者是眶照射的禁忌证。本疗法可以单独应用或者与糖皮质激素联合使用。联合应用可以增加疗效;③眶减压手术:目的是切除眶壁和(或)球后纤维脂肪组织,增加眶容积。适应证包括视神经病变可能引起视力丧失;复发性眼球半脱位导致牵拉视神经可能引起视力丧失;严重眼球突出引起角膜损伤。并发症是手术可能引起复视或者加重复视,尤其在手术切除范围扩大者;④控制甲亢;⑤吸烟可以加重本病,应当戒烟。

(3) 妊娠期 Graves 病治疗:Graves 病患者在妊娠期间需使用抗甲状腺药物治疗。如在早孕期开始使用 ATDs,应选择 PTU,早孕期以后的药物选择应使用 MMI。ATD 治疗妊娠期甲亢的目标是使用最小有效剂量的 ATD,在尽可能短的时间内达到和维持血清 FT_4 在正常值的上限,避免 ATD 通过胎盘影响胎儿的脑发育。起始剂量甲巯咪唑(MMI)10~20mg,每日 1 次或丙硫氧嘧啶(PTU)50~100mg,每日 3 次口服,监测甲状腺功能,及时减少药物剂量。治疗初期每 2~4 周检查甲状腺功能,以后延长至 4~6 周。血清 FT_4 达到正常后数周 TSH 水平仍可处于抑制状态,因此 TSH 水平不能作为治疗时的监测指标。由于合并左甲状腺素($L-T_4$)后,控制甲亢 ATD 的剂量需要增加,所以妊娠期间不主张合并使用 $L-T_4$ 。如果 ATD 治疗效果不佳,对 ATD 过敏,或者甲状腺肿大明显,需要大剂量 ATD 才能控制甲亢时可以考虑手术治疗。手术时机一般选择在妊娠 4~6 个月。妊娠早期和晚期手术容易引起流产。MMI 和 PTU 均通过乳汁低浓度排泄,而对那些使用 ATDs 药物的母亲母乳喂养的研究提示婴儿甲状腺功能维持正常,在后续智力发育也是正常的。考虑到 PTU 能引起母亲或婴儿的肝坏死风险,在哺乳期倾向于使用 MMI。

(4) 甲状腺毒症性心脏病治疗:① ATD 治疗:立即给予足量抗甲状腺药物,控制甲状腺功能至正常;② ^{131}I 治疗:经 ATD 控制甲状腺毒症症状后,尽早给予大剂量的 ^{131}I 破坏甲状腺组织;③ β 受体阻滞剂:普萘洛尔可以控制心动过速,也可以用于由于心动过速导致的心力衰竭;为了



克服普萘洛尔引起的抑制心肌收缩的副作用,需要同时使用洋地黄制剂;④处理甲亢合并的充血性心力衰竭的措施与未合并甲亢者相同。但是纠正的难度加大;洋地黄的用量也要增加;⑤心房颤动可以被普萘洛尔和(或)洋地黄制剂控制。控制甲亢后心房纤颤仍持续存在,可施行电转律。

本例患者的治疗首先进行健康教育,嘱其规律饮食,避免暴饮暴食、减少辛辣食物,忌高碘饮食,规律就医用药,定期随访调整治疗方案。甲巯咪唑(MMI)10mg,3次/日;盐酸普萘洛尔10mg,3次/日。开始3个月每月坚持随访复查甲状腺功能、血常规,后根据甲状腺功能稳定程度由诊治医师决定随访间隔时间。若出现发热、过敏等不适症状应立即就诊。

【问题4】如何做好患者的随访工作和并发症处置?

思路:告知患者甲亢及其并发症的危害性,治疗药物的副作用,必须坚持定期随访,调整用药。

ATDs 治疗随访监测:

(1) ATDs 治疗期间如有发热和咽炎,应进行白细胞分类计数。

(2) 由于两类药物存在交叉反应,ATDs 治疗期间若发生严重副作用,禁止进行药物间互换治疗。

(3) 服用 PTU 的患者若出现皮疹、黄疸、浅色便或深色尿、关节疼痛、腹痛或腹胀、厌食、恶心、疲乏等症状需检测肝功能和肝细胞完整性。

(4) 常规监测肝功能有助于防止严重肝脏毒性。转氨酶超过正常值上限 2~3 倍且 1 周内复查没有改善者应停用 PTU,其后每周监测肝功能,无明显好转者尽快转消化科或肝病科诊治。

过敏反应的处理:轻微的皮肤反应可以加用抗组胺药物处理,而不必停用 ATDs。若该皮肤反应持续存在,应停止 ATDs 治疗,改用 ^{131}I 、手术或另一种 ATDs 治疗。严重过敏反应者,不建议 ATDs 转换治疗。

^{131}I 治疗随访监测:

(1) ^{131}I 治疗后 1~2 个月的随访应包括 FT_4 和 FT_3 的测定。若患者甲状腺毒症持续,应每隔 4~6 周进行生化监测。

(2) 应根据甲状腺功能决定甲状腺素替代的时机和剂量,以避免显性甲减(尤其是活动性 GO 患者)。甲状腺功能达到正常后,建议终生检测甲状腺功能(每年 1 次)。

(3) 谨慎解释 TSH,建议和 FT_4 和 TT_3 联合测定。

再次选择 ^{131}I 治疗:

(1) 在 ^{131}I 治疗 6 个月后甲亢持续存在或治疗 3 个月后治疗反应微弱,建议再次进行 ^{131}I 治疗。

(2) 治疗反应可以通过临床症状和体征、甲状腺大小和功能等进行评估。

(3) 少数经多次 ^{131}I 治疗无效的患者可以考虑手术治疗。

【问题5】医患沟通要点是什么?

思路:告知患者甲亢及其并发症的危害;强调生活方式改变对治疗的重要性;详细交代不同治疗措施的利弊,根据患者意愿及自身情况选择治疗方案;叮嘱定期随访和治疗方案的重要性。

【问题6】住院患者出院医嘱中应注意的事项?

思路:

(1) 忌碘饮食,避免剧烈运动及暴饮暴食。

(2) 坚持规律用药,定期随访。

(3) 定期监测血常规、甲状腺功能、TRAb 等指标。

(陈 兵)



参考文献

1. 陆再英,钟南山. 内科学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008.
2. 钱桂生. 野战内科学. 北京:人民卫生出版社,2008.
3. 刘志民,冯晓云,邹俊杰. 甲状腺功能亢进症. 北京:中国医药科技出版社,2013.
4. 向光大. 临床甲状腺病学. 北京:人民卫生出版社,2013.
5. 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.Thyroid, 2011,21 (6):593-646.
6. 宁光. 内分泌学高级教程. 北京:人民军医出版社,2011.
7. Burch HB,Burman KD,Cooper DS.A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease.J Clin Endocrinol Metab,2012,97:4549-4558.
8. 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 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.

第十章 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症(hypothyroidism),简称甲减,是指由于不同原因引起的甲状腺激素缺乏或生物效应不足,以机体的代谢和多系统功能减退为特征的一组代谢紊乱综合征。按起病年龄可分3型。功能减退始于胎儿或新生儿者称克汀病或呆小症;起病于青春期发育前儿童病者称幼年型甲状腺功能减退症;起病于成人者为成年型甲状腺功能减退症。病情严重者可引起黏液性水肿,进一步发展可引起黏液性水肿昏迷(myxedema coma)。甲状腺功能减退症按发病部位可分为原发性(甲状腺性)甲状腺功能减退症;继发性(垂体性)甲状腺功能减退症;第三性(下丘脑性)甲状腺功能减退症及外周组织对甲状腺激素作用抵抗。随着促甲状腺激素(TSH)检测方法的不断改进(第三代TSH测定),亚临床甲状腺功能减退症的检出率得到很大程度的提高,其特点是血中的TSH水平升高而甲状腺激素水平正常。

临床病例

女性,56岁,因“渐进性畏寒、乏力、颜面水肿6年,加重伴嗜睡3个月”就诊。

患者于6年前无明显诱因出现畏寒、乏力、颜面水肿,症状逐渐加重,伴有表情淡漠、反应迟缓,未曾诊治。近3个月来,患者自觉症状较前加重,并出现言语含混,皮肤少汗、粗糙、脱屑,记忆力明显下降,间断心悸、气短、不思饮食。

既往体健,孕3产3,产后有乳汁分泌及月经来潮,45岁绝经。家族中无遗传性疾病史。

查体:T 36.1℃,P 60次/分,R 18次/分,BP 110/70mmHg,颜面水肿,面色苍白,表情淡漠,言语缓慢,声音嘶哑,皮肤粗糙、无汗、弹性较差,有脱屑,睑结膜苍白,甲状腺Ⅱ度肿大,未闻见血管杂音,双肺未闻及干湿啰音,心率60次/分,节律规整,心音低钝,腹部检查无阳性体征,双下肢非指凹性水肿。

辅助检查:血常规:红细胞计数 $3.52 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 98g/L。甲状腺功能检查:FT₃ 2.20pmol/L(正常值 3.20~7.20pmol/L),FT₄ 4.52pmol/L(正常值 8.75~22.00pmol/L),TSH 75mIU/L(正常值 0.35~4.31mIU/L)。血脂检查:总胆固醇 6.20mmol/L,LDL 4.62mmol/L,TG 8.62mmol/L。

【问题1】通过上述病史、体格检查及实验室检查,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现、查体及辅助检查 FT₃、FT₄ 下降,TSH 升高,血脂增高,考虑原发性甲状腺功能减退症。

思路:

1. 现病史 中老年女性,起病较隐匿,病程较长,初期缺少特异性症状,逐渐进展出现低代谢综合征:畏寒、疲倦、乏力、行动迟缓、嗜睡、健忘等,随着疾病进展,可出现黏液性水肿面容,同时可出现各脏器改变:①皮肤苍白、粗糙、少光泽、多鳞屑和角化,指甲生长迟缓、厚脆、表面常有裂纹、毛发稀少、干枯、无光泽、眉毛稀疏,男性胡须生长缓慢,腋毛和阴毛脱落;②肌肉松弛无力或暂时性强直、痉挛、疼痛,关节疼痛;③血管系统:心动过缓,心音低钝,血压偏低,脉压减少;④消化系统:食欲减退,腹胀,便秘;⑤生殖系统:性欲减退,男性勃起功能障碍,育龄期女性月经紊乱,不孕。



知识点

原发性甲状腺功能减退症的流行病学

甲状腺功能减退症的发生率因地域与种族的不同报道差异较大,在1%~3%,女性发病率高,4倍于男性患者。随着第三代TSH检测手段的应用,亚临床甲状腺功能减退症检出率显著增加,占2%~8%。女性在7.5%左右,60岁以上妇女发病率可达16%。

2. 发病年龄 各年龄层段均可罹患本病,起病于胎儿及新生儿者称为克汀病或呆小症;起病于儿童病者称为幼年型甲状腺功能减退症;起病于成人者为成年型甲状腺功能减退症,也称为黏液性水肿。

知识点

甲状腺功能减退症的临床表现

除前面所述低代谢综合征的临床表现外,还可影响到皮肤及其附件、眼部、口咽部、甲状腺、呼吸系统、血液系统、泌尿系统、神经系统、心血管系统、消化系统、生殖系统、骨骼肌系统及物质代谢异常,如低血糖、高脂血症。

3. 通过询问病史,查体及辅助检查,明确是否存在甲状腺功能减退症的特殊临床表现,如甲状腺功能减退症性心脏病,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,浆膜腔积液,腺垂体增生肥大,黏液性水肿昏迷等。

知识点

甲状腺功能减退症的特殊临床表现

(1) 甲状腺功能减退性心脏病:甲状腺功能减退症患者可伴有心脏病变或心包积液。患者心脏增大,射血分数下降,临床表现为心率缓慢,心音低钝,心界扩大。合并大量心包积液者心脏听诊有明显的心音遥远,心电图可见肢导低电压,窦性心动过缓,ST-T改变,期前收缩,房室传导阻滞及左束支传导阻滞等。

(2) 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征:多发生于较严重的甲状腺功能减退症患者,是由于黏液性水肿使得上呼吸道阻塞、气道狭窄而发生,经替代治疗纠正甲状腺功能减退症后,多数睡眠呼吸暂停患者可显著改善或消失。

(3) 浆膜腔积液:甲状腺功能减退症患者可出现浆膜腔积液,以腹腔积液(腹水)最多见。还可见于心包腔、胸腔及关节腔。可单发,也可表现为多浆膜腔积液。因甲状腺功能减退症患者浆膜腔积液中会有较高的蛋白质、胆固醇等成分,故常规利尿治疗效果差,吸收缓慢。在有效的甲状腺激素治疗使患者甲状腺功能恢复正常后,浆膜腔积液可逐渐吸收。

(4) 垂体增大:甲状腺功能低下时,外周血中 T_3 、 T_4 水平降低,可反馈性的兴奋腺垂体合成和分泌TSH的细胞,使其代偿性增生肥大,另外,由于甲状腺功能减退时,刺激下丘脑分泌TRH增多,TRH使垂体细胞增生,从而出现垂体增大,增生明显时可压迫视神经造成视野缺损。经有效甲状腺激素替代治疗后,增大的垂体可以明显缩小或恢复正常。

(5) 黏液性水肿昏迷:又称甲状腺功能减退危象(hypothyroid crisis),是甲状腺功能减退患者严重的并发症,病死率可达20%以上,常见的诱因有各种感染、应激状态、使用麻醉、镇静剂及低温、寒冷环境等。在原有甲状腺功能减退症状的基础上,出现低体温、低血压、低血糖、直至昏迷,可伴有低血钠及水中毒,呼吸抑制。一旦明确诊断,应立即给予紧急抢救措施。在常规治疗的基础上,尽快使用甲状腺片及糖皮质激素治疗。



4. 注意询问病史、查体及相关检查,作出相应的鉴别诊断,包括低甲状腺激素综合征,甲状腺功能减退症病因的鉴别等。

知识点

甲状腺功能减退症的鉴别诊断

1. 低 T_3 综合征 在严重的全身性疾病时常有血清 T_3 浓度下降,称为低 T_3 综合征,同时可伴有TSH的轻度变化。

2. 原发性肾上腺皮质功能减退症 可有乏力、淡漠等临床表现,低钠症状,血清皮质醇水平降低,ACTH增多。

3. 甲状腺功能减退症的病因鉴别

(1) 原发性甲状腺功能减退症:主要原因包括桥本甲状腺炎、抗甲状腺药物治疗、亚急性甲状腺炎、纤维性甲状腺炎(Riedle病)、产后甲状腺炎、碘缺乏或碘过多、甲状腺切除术后、甲状腺放射性碘治疗后、甲状腺部位外照射治疗后等。

(2) 继发性甲状腺功能减退症:又称垂体性甲状腺功能减退症,多见于腺垂体功能减退症,如席汉及西蒙综合征,垂体的炎症性疾病及垂体肿瘤。

(3) 三发性甲状腺功能减退症(下丘脑病变):多由肿瘤及感染所致。

(4) TSH或甲状腺激素抵抗。

4. 甲状腺功能减退症常见症状的鉴别 主要包括水肿、贫血、高血压及浆膜腔积液等。

5. 检测指标 原发性甲状腺功能减退症除详细询问病史及查体外,甲状腺功能的测定不可或缺。

(1) 甲状腺激素的测定:血清总 T_3 (TT $_3$)、总 T_4 (TT $_4$)、游离 T_3 (FT $_3$)、游离 T_4 (FT $_4$)及反 T_3 (rT $_3$)水平降低,其中以FT $_4$ 变化最敏感,其次是TT $_4$ 变化。

(2) TSH测定:原发性甲状腺功能减退症患者TSH升高为最早的变化,随着检验方法的改进(第三代TSH检测技术),TSH测定已成为原发性甲状腺功能减退症特别是亚临床甲状腺功能减退症最灵敏、最特异的手段。

【问题2】该患者是否能明确诊断?还需要进行哪些相关检查?是否能明确诊断为甲状腺功能减退症?

思路:该患者有较为典型的临床症状及体征,甲状腺功能检查FT $_3$ 、FT $_4$ 水平下降,TSH明显升高,可明确为原发性甲状腺功能减退症的诊断。

患者还需进行如下相关检查:

1. 血常规 甲状腺功能减退症患者血红蛋白和红细胞多有不同程度的降低,由于甲状腺激素不足,影响促红细胞生成素合成,骨髓造血功能减低,可致轻、中度正常细胞正常色素性贫血。

2. 生化检查 血糖正常或偏低,心肌酶AST、LDH、CPK、CK-MB等均可升高。血脂成分中,TG、TC、LDL-C及载脂蛋白均可升高。

3. 甲状腺自身抗体测定 甲状腺球蛋白抗体(TgAb)及甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的测定有助于明确是否因桥本甲状腺炎所致甲状腺功能减退症的可能。

4. 甲状腺摄碘功能测定 一般均有不同程度的降低。

5. 心电图及超声心动图 心电图表现为低电压、窦性心动过缓、P-R间期延长、T波低平,可有房室传导阻滞及束支传导阻滞。超声心动图示室间隔不对称性肥厚,心脏收缩时间间期,尤其射血前间期明显延长,并且可以显示心包积液及其程度。

6. 影像学检查 ①甲状腺B超:如发现甲状腺结节,可以辨别囊实性结节,一般无病因诊断意义;②甲状腺核素扫描:可较好的观察甲状腺核素分布情况,对异位甲状腺有确诊价值;③CT



或 MRI:原发甲状腺功能减退症不需常规检查,对继发甲状腺功能减退症,及第三性甲状腺功能减退症有明确病因诊断的价值。

7. 甲状腺穿刺病理学 通过组织学和细胞学检查,对甲状腺功能减退症的诊断有一定的参考价值,尤其是诊断桥本甲状腺炎和亚急性甲状腺炎有较大价值。

【问题3】该患者应如何治疗?

思路:

原发性甲状腺功能减退症的治疗包括:

1. 一般治疗及对症治疗 甲状腺功能减退症患者应注意休息,避免过度紧张、劳累,给予高蛋白、高热量饮食,有贫血的患者应该抗贫血治疗,给予补充铁剂、叶酸及维生素 B₁₂ 等。

2. 病因治疗 大多数甲状腺功能减退症缺乏有效的针对病因治疗方法。对于缺碘引发的甲状腺功能减退症需要及时补充碘制剂,药物所致者宜停用相关药品,对甲亢治疗过程中抗甲状腺药物所致甲状腺功能减退症,应及时减量,甚至暂时停用抗甲状腺药物,必要时加用甲状腺素。

3. 甲状腺激素的替代治疗 甲状腺激素的替代治疗是原发性甲状腺功能减退症的治疗关键,临床上常用的药物有甲状腺片及左甲状腺素(L-T₄)。甲状腺片起始剂量为每日 10~20mg,每 1~2 周增加 10~20mg,以后根据甲状腺功能测定结果每 4 周增加 20mg 直至临床症状缓解及甲状腺功能恢复正常。后应维持该剂量长期治疗,维持量一般为每日 40~120mg。L-T₄ 起始剂量为每日 25~50μg,1~2 周后增加 25~50μg,其后每 4 周增加 20~50μg,临床症状缓解及甲状腺功能恢复后长期维持该剂量治疗,一般维持剂量为每日 75~200μg。二者量效关系为每 30mg 甲状腺片相当于 50μg L-T₄。

知识点

原发甲状腺功能减退症甲状腺激素治疗要点

(1) 甲状腺激素替代治疗开始及随后增加剂量均有可能诱发心脏病,故应从小剂量开始,有甲状腺功能减退性心脏病高龄患者更应慎重,以免发生心律失常、心绞痛,甚至心肌梗死。

(2) 替代治疗的目标是用最小剂量的甲状腺激素纠正甲状腺功能减退症而不产生副作用。疗效观察应以 TSH 水平达到正常范围为准。一般要求成人在 3~4 周内调整至最佳替代剂量,少儿应在 3~6 周内达标,调整剂量过程中应每 4~6 周测定 T₃、T₄、TSH。

(3) 甲状腺激素替代用量受甲状腺功能减退症患者的病情轻重及其合并症,患者的年龄、性别、生活环境及劳动强度等多种因素的影响,因此必须强调替代药物用量个体化。

(4) 育龄女性甲状腺功能减退症患者在规范化甲状腺激素替代治疗达标后(TSH 在 0.2~2.5mIU/L)妊娠,可分娩健康婴儿,此外在妊娠后,特别是妊娠中晚期,甲状腺激素替代量应增加 25%~50%,分娩后恢复至妊娠前剂量。

(5) 替代治疗通常需终身服药,以 L-T₄ 为推荐剂型,每年测定 1~2 次甲状腺功能以适当微调药物剂量。

该患者明确诊断后,嘱其休息静养,避免重体力活动,预防各种感染与应激状态,进食高蛋白、高热量饮食。替代药物选用左甲状腺素钠片,一次 25μg,一日 1 次,睡前服用,4 周时复诊,根据临床症状缓解情况及 FT₃、FT₄、TSH 水平决定药物剂量调整。

【问题4】如何做好患者的随访工作?

思路:该患者应于开始 L-T₄ 替代治疗后,每 4 周门诊复诊,根据临床症状缓解情况及 FT₃、FT₄、TSH 水平,适时、适量调整 L-T₄ 用量。直至临床症状缓解及甲状腺功能恢复正常后以该剂量长期维持替代治疗,每年复诊 1~2 次,根据 TSH 水平微调 L-T₄ 用量。

【问题5】医患沟通要点是什么?



思路:向患者详细介绍甲状腺功能减退症的特点及生活方式, L-T₄替代治疗的必要性及注意事项。同时避免患者出现悲观情绪, 甲状腺功能减退症虽有可能是终生疾病, 需长期药物治疗, 但如按时就诊、规律服药, 几乎不影响患者的预期寿命和生活质量, 医患良好的配合, 将使疾病得到良好的控制。

【问题6】容易发生的错误是什么?

思路:如患者出现低体温、意识淡漠、电解质紊乱、甲减性心脏病或黏液性水肿昏迷时需要住院治疗。经综合治疗病情平稳出院后, 嘱其注意休息、避免过度劳累, 进食高蛋白、高热量饮食, 预防各种感染, 定时服用甲状腺激素长期替代治疗。每年坚持复诊1~2次。

甲状腺功能减退症诊治流程见图10-1。

学习
笔记

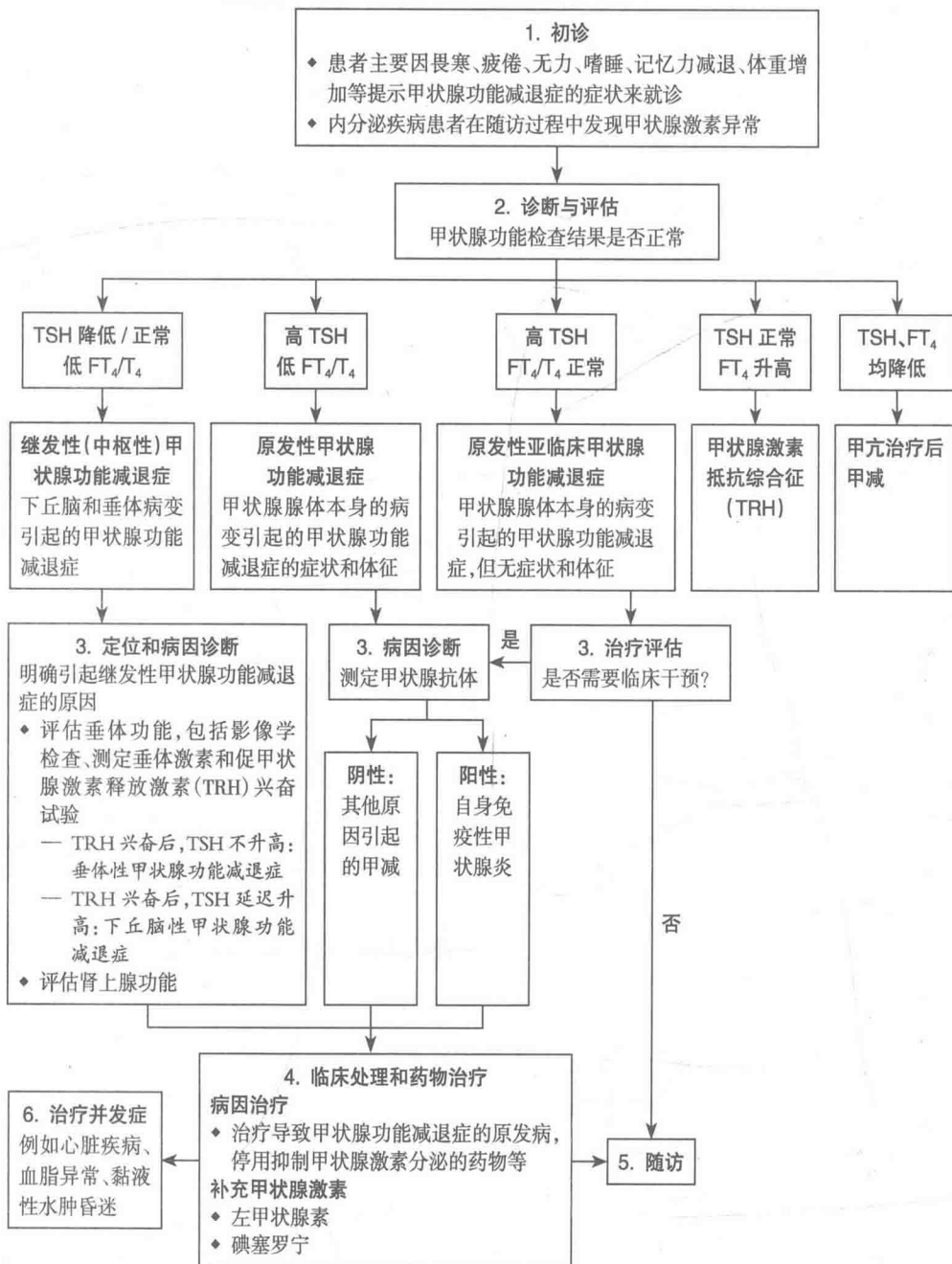


图10-1 甲状腺功能减退症诊治流程

(张力辉)



参考文献

1. 陆再英,钟南山.内科学.第7版.北京:人民卫生出版社,2008.
2. 向红丁.威廉姆斯内分泌学.第11版.北京:人民军医出版社,2011.
3. 陈家伦.临床内分泌学.上海:上海科学技术出版社,2011.
4. 潘长玉.Joslin 糖尿病学.第14版.北京:人民卫生出版社,2007.
5. 陈灏珠.实用内科学.第13版.北京:人民卫生出版社,2009.
6. 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组.甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能减退症.中华内科杂志,2007,46(11):967-971.
7. 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组.中国先天性甲状腺功能减低症诊疗共识.中华儿科杂志,2011,49(6):421-424.
8. 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. Endocr Pract,2012,18(6):988-1028.
9. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract,2002,8(6):457-469.
10. Surks MI,Ortiz E,Daniels GH,et al. Subclinical thyroid disease scientific review and guidelines for diagnosis and management. J Am Med Assoc,2004,291:228-238.

第十一章 甲状腺炎

甲状腺炎 (thyroiditis) 是由于不同的病因和病理改变而导致甲状腺组织发生的急性、亚急性及慢性炎症。急性甲状腺炎多因化脓性细菌经血行或邻近感染蔓延至甲状腺或因放射性治疗后造成的物理损伤所致;亚急性甲状腺炎是一种与病毒感染有关的自限性甲状腺炎;自身免疫性甲状腺炎是与甲状腺自身免疫有关的疾病总称,但目前病因尚未完全明了的一组甲状腺炎症疾病。

临床病例

患者女性,33岁。因“间断颈部疼痛、肿胀2月余”就诊。

患者2个月前“感冒”后出现颈部疼痛、肿胀,疼痛可向耳部、下颌部放射,吞咽时疼痛加剧,伴心悸、多汗,就诊于当地医院,行甲状腺功能检查提示 FT_3 7.76pg/ml (1.8~4.2pg/ml), FT_4 2.72ng/dl (0.89~1.76ng/dl), TSH 0.019 μ IU/ml (0.4~4 μ IU/ml), TPO-Ab 92.33IU/ml (0~60IU/ml), 血沉 81mm/h (0~20mm/h), 血细胞分析提示白细胞 $8.4 \times 10^9/L$ ($4 \sim 10 \times 10^9/L$), 中性粒细胞百分比 56.4% (50%~70%), 甲状腺超声提示双侧甲状腺增大,其可见多个片状低回声区,考虑诊断为“亚急性甲状腺炎”,给予口服“泼尼松 10mg/次,3次/日”,用药3天后自觉颈部不适症状明显减轻。2周后复查甲状腺功能: FT_3 3pg/ml (1.8~4.2pg/ml), FT_4 1.86ng/dl (0.89~1.76ng/dl), TSH 0.010 μ IU/ml (0.4~4 μ IU/ml), TPOAb 87.59IU/ml (0~60IU/ml), 血沉 8mm/h (0~20mm/h), 期间患者未遵医嘱规律服药,并于服药2周后自行停药。半月前再次出现颈部疼痛、肿胀,为求进一步诊治入院门诊。自发病以来,精神、食欲、睡眠欠佳,大小便正常,体重未见明显变化。既往3年前孕10周时自然流产。个人史、家族史无异常。查体:T 36.8℃,P 90次/分,R 21次/分,BP 118/76mmHg。左侧甲状腺Ⅱ度肿大,有压痛,质中。右侧甲状腺Ⅰ度肿大,无压痛,质中。双侧甲状腺未及震颤及血管杂音。

【问题1】根据上述问诊及查体,该患者最可能的诊断是什么?

根据该患者现病史、既往史、查体及辅助检查,初步诊断是亚急性甲状腺炎(疼痛性)。

思路:

1. 现病史 育龄女性,颈部疼痛,甲状腺毒症,血沉明显增快,糖皮质激素治疗显效。
2. 病因及诱因 亚急性甲状腺炎(本处指疼痛性)目前认为是由病毒感染所引发。该患者在患病前有上呼吸道感染症状。

知识点

亚急性甲状腺炎的病因

1. 病毒感染 为亚急性甲状腺炎最主要的病因,在发病前1~3周常有病毒感染史,患病期间血清中某些病毒(包括柯萨奇病毒、腮腺炎病毒、流感病毒、腺病毒等)抗体的滴度升高。
2. 遗传因素 遗传因素可能参与发病,多项报道显示 HLA-B35 阳性者易感性高。
3. 免疫因素 各种抗甲状腺自身抗体在疾病活动期可以增高,疾病缓解后这些抗体消失,可能继发于甲状腺滤泡破坏后的抗原释放。



3. 临床表现 了解起病情况与患病时间,全身症状及局部症状的特点,有无伴随症状。

知识点

亚急性甲状腺炎的临床表现

典型者整个病期可分为早期伴甲状腺功能亢进症,中期伴甲状腺功能减退症以及恢复期三期。

1. 早期 起病多急骤,有发热,伴怕冷、寒战、疲乏无力和食欲减退。最为特征性的表现为甲状腺部位的疼痛和压痛,常向颌下、耳后或颈部等处放射,咀嚼和吞咽时疼痛加重。甲状腺病变范围不一,可先从一叶开始,逐渐扩大或转移到另一叶,或始终限于一叶。病变腺体肿大,压痛显著。病变广泛时,甲状腺滤泡内甲状腺激素一过性大量释放入血,因而可伴有甲状腺功能亢进的常见表现。

2. 中期 当甲状腺滤泡内甲状腺激素由于感染破坏而发生耗竭,甲状腺实质细胞尚未修复前,血清甲状腺激素浓度可降至甲状腺功能减退水平,临床上也可转变为甲状腺功能减退表现。

3. 恢复期 症状渐好转,甲状腺肿和(或)结节渐消失,也有不少病例,遗留小结节以后缓慢吸收。如果治疗及时,患者大多可完全恢复,变成永久性甲状腺功能减退症的患者占极少数。

在轻症或不典型病例中,甲状腺仅略增大,疼痛和压痛轻微,不发热,全身症状轻微,临床上也未必有甲亢或甲减表现。本病病程长短不一,可自数星期至半年以上,一般为2~3个月,故称亚急性甲状腺炎。病情缓解后,尚可能复发。

4. 该疾病早期可出现甲状腺毒症表现,因此,需与 Graves 病鉴别。另外,还需要与其他甲状腺炎症疾病相鉴别,如急性化脓性甲状腺炎、桥本甲状腺炎、亚急性无痛性甲状腺炎。颈部疼痛与肿胀,还可见于甲状腺囊肿或腺瘤样结节急性出血,也需注意鉴别。

学习
笔记

知识点

亚急性甲状腺炎的鉴别诊断要点

1. Graves 病 本病以高代谢综合征、甲状腺肿大、甲状腺相关性眼病(TAO)等为特点,肿大的甲状腺质地较软,可闻及震颤及血管杂音。甲状腺功能检查除可出现 T_3 、 T_4 升高, TSH 降低外,尚可出现 TSH 受体抗体(TRAb)、甲状腺刺激性抗体(TSAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性,甲状腺摄 ^{131}I 率升高,多普勒彩色血流超声可见甲状腺腺体血流弥漫性分布,血流量明显增多。

2. 急性化脓性甲状腺炎 全身症状重,甲状腺局部或邻近组织红、肿、热、痛,化验可见白细胞及中性粒细胞百分比明显增高,甲状腺超声可见包块多为混合性回声,有时可见液平,提示局部化脓性改变,甲状腺穿刺病检结果有大量中性粒细胞浸润,血培养检查有时可找到致病菌,甲状腺功能及摄碘率正常,甲状腺自身抗体阴性。

3. 桥本甲状腺炎 多数患者无甲状腺疼痛症状,无全身症状,本病为慢性病程,期间可出现短暂的甲状腺毒症及摄 ^{131}I 率降低。甲状腺呈弥漫性对称性肿大,质硬。化验可见 TgAb、TPOAb 滴度明显升高,且持续较长时间,ESR 不升高。

4. 亚急性淋巴细胞性(无痛性)甲状腺炎 本病与自身免疫有关。甲状腺功能变化及摄 ^{131}I 率与亚急性甲状腺炎类似,但本病甲状腺不痛,亦无触痛,呈轻度肿大,无全身症状,ESR 正常或轻度升高,TPOAb 升高。必要时可通过甲状腺穿刺细胞学检查来鉴别。



5. 甲状腺囊肿或腺瘤样结节急性出血 甲状腺囊肿或腺瘤样结节急性出血,可出现甲状腺疼痛,触诊可及波动感。无全身症状,ESR升高不明显。甲状腺超声可见甲状腺肿大区域有与囊肿或腺瘤内容量不等的液性暗区。

知识点

自身免疫性甲状腺炎

自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroiditis)是最常见的甲状腺疾病之一。不同的类型起病过程和临床表现不同。按照甲状腺组织病理表现的不同,分为淋巴细胞性及甲状腺萎缩型。按照临床病程分为亚急性及慢性。其中,亚急性淋巴细胞性甲状腺炎(subacute lymphocytic thyroiditis)又称为无痛性甲状腺炎(painless thyroiditis),如发生在产后,为产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis)。

1. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎(又称桥本甲状腺炎,hashimoto thyroiditis)

(1) 本病由遗传因素、自身免疫因素及环境因素相互作用而发病。为器官特异性自身免疫病,特征是存在TPOAb及TgAb。TPOAb可通过抗体介导的细胞毒(ADCC)作用和补体介导的细胞毒作用破坏甲状腺组织,在本病的发生发展中起重要作用。虽然目前没有证据能证明TgAb可直接破坏甲状腺组织,但是高滴度的TgAb对本病的诊断有重要意义。

(2) 临床表现:90%以上发生于女性,且以生育期女性多见。病程较长,常有甲状腺无痛性弥漫性肿大,质硬。多数患者甲状腺功能正常,有甲亢表现者不到5%。少数可有甲亢、突眼等表现,或与1型糖尿病、慢性肾上腺皮质功能减退者、特发性性腺功能减退症等并存。本病为慢性进行性,最终因甲状腺组织被破坏而出现甲减。

(3) 实验室检查:TPOAb及TgAb滴度显著升高是最有意义的诊断指标。早期甲状腺功能常正常,随着疾病进展,TSH升高,FT₃及FT₄仍在正常范围内,表明已发生了甲状腺功能失代偿,出现了亚临床甲状腺功能减退,最后,FT₃及FT₄均下降,TSH增高,进入临床甲状腺功能减退期。在本病的早期部分患者可由于甲状腺破坏而出现一过性FT₃及FT₄升高,TSH降低。甲状腺摄碘率:早期摄碘率常正常或升高,随着病情发展,FT₄降低的同时,摄碘率降低。

(4) 影像学检查:甲状腺超声可显示甲状腺增大,弥漫性低回声区可出现短线状强回声并形成分隔状或网格状改变,对本病的诊断具有较高的特异性。甲状腺核素显像可见甲状腺体积增大、弥漫性核素吸收功能减低。此外,CT和MRI除可显示甲状腺本身的情况外,还可明确其与周围组织的关系。

(5) 甲状腺细针穿刺细胞学检查:对疑难病例或怀疑可能为肿瘤者,可行细针穿刺细胞学检查。镜下可见中度或大量淋巴细胞浸润,可形成滤泡和生发中心。

(6) 诊断:①甲状腺肿而质地硬或伴结节;②血TPOAb及TgAb滴度长期升高;据此可确诊为慢性淋巴细胞性甲状腺炎。

(7) 鉴别诊断:本病除要与Graves病、亚急性甲状腺炎鉴别外,还需与非毒性结节性甲状腺肿、甲状腺癌相鉴别。

(8) 治疗:本病尚无针对病因的治疗,因其发展缓慢,许多患者通常不需治疗。治疗指征主要是根据甲状腺功能状态及甲状腺肿的程度进行确定。

1) 限碘:限制碘摄入量在安全范围(尿碘100~200μg/L)可有助于阻止甲状腺自身免疫的破坏进展。

2) 随诊:对于无明显临床症状、血TSH水平正常,通常不需药物治疗,随诊观察即可。



3) L-T₄:若合并亚临床甲减或已出现临床甲减者,应给予L-T₄替代治疗,从小剂量(25~50μg/d)开始,逐渐增加至维持剂量。若甲状腺肿大明显并产生压迫症状,无论有无甲减,均应给予L-T₄治疗,以抑制甲状腺进一步肿大。

4) 合并甲亢者:可给予β受体阻滞剂控制症状,若个别患者甲亢症状不能控制,可给予小剂量抗甲状腺药物,时间不宜太长,并密切监测甲状腺功能变化,及时调整剂量或停药,避免导致严重甲减。

5) 糖皮质激素:甲状腺迅速肿大并产生压迫症状、伴有疼痛者,可短期使用糖皮质激素缓解症状,症状好转后逐渐减量。

6) 手术治疗:该病通常不采取手术治疗,但若经过L-T₄治疗,甲状腺肿大仍较明显,产生压迫症状或影响美观或疑有甲状腺癌者,可考虑手术治疗。手术治疗后,需继续服用L-T₄。

2. 无痛性甲状腺炎及产后甲状腺炎 无明显甲状腺疼痛,临床病程和甲状腺功能变化类似于亚急性甲状腺炎。一般不需特殊治疗,甲减期补充甲状腺激素,但遗留永久性甲减的发生率明显高于亚急性甲状腺炎。

【问题2】本病例如何进一步检查和治疗?

思路:亚急性甲状腺炎经治疗后症状可较快缓解,但易复发,该患者复发后就诊于内分泌科门诊。

各项检查结果回报:甲状腺功能:FT₃ 10.99pmol/L(3.1~6.8),FT₄ 43.20pmol/L(10~23),TSH<0.005μIU/ml(0.27~4.20),TgAb 83.74ng/ml(1.7~78),TPOAb 68.77IU/ml(0~34),TRAb 1.96IU/L,血沉 58mm/h(0~20),白细胞 11×10⁹/L(3.5~9.5),中性粒细胞百分比 72.4%(40%~75%)。摄¹³¹I率:2小时 2.8%(4%~25%),6小时 2.7%(8%~36%),24小时 2.9%(18%~54%)。同时,甲状腺超声提示双侧甲状腺增大,内可见多个片状低回声区,亚急性甲状腺炎诊断成立。

知识点

亚急性甲状腺炎的辅助检查

亚急性甲状腺炎的患者,在发病早期由于甲状腺滤泡被破坏,大量的甲状腺激素释放入血,导致血T₃、T₄升高,TSH降低,而此时被破坏的甲状腺滤泡不能正常摄碘,使甲状腺摄¹³¹I率降低(分离现象),常小于3%,具有特异性诊断价值。TPOAb及TgAb在此期可以增高,疾病缓解后这些抗体消失,可能继发于甲状腺滤泡破坏后的抗原释放。血沉增快,常大于50mm/h。血细胞分析在此期可出现白细胞轻度升高。甲状腺超声可见甲状腺对称性普遍性中度肿大或单叶弥漫性或局限性肿大,呈片状或带状低回声区,如单侧局限性肿大,常可形成小结节,CDFI显示甲状腺正常部位的血流信号无明显变化,异常区周围血流信号丰富。甲状腺核素扫描可见甲状腺肿大,但图像显影不均匀或残缺,亦有完全不显影的。甲状腺穿刺早期典型的细胞学涂片可见多核巨细胞、片状上皮样细胞、不同程度的炎性细胞,晚期往往见不到典型表现。

在病程中期,由于甲状腺滤泡细胞尚未修复,血T₃、T₄降低,TSH升高。血沉及血细胞分析逐渐恢复正常。甲状腺超声可见病灶区域减小,CDFI显示病灶周围血流信号仍较丰富。

恢复期各项化验指标恢复正常,仅有少部分患者变为永久性甲减。此期因巨噬细胞消失,滤泡上皮细胞再生,间质纤维化,瘢痕形成,临床超声显示甲状腺内不均匀的回声增强,可见少量散在稍强回声点,CDFI显示无异常血流信号。



亚急性甲状腺炎的治疗目的是缓解疼痛,减轻炎症反应。症状轻者无需特殊处理,可适当休息,并给以非甾体消炎镇痛剂。全身症状重、甲状腺肿大、压痛明显者,可用糖皮质激素治疗。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。病程较长伴甲减者,应行甲状腺激素补充治疗。

知识点

亚急性甲状腺炎的治疗要点

1. 一般治疗 由于高血清 T_3 、 T_4 水平,有时可伴有高代谢症状,促进三大营养物质代谢,加速氧化,容易发生低血糖反应,所以应进食高热量、高蛋白、富于糖类、含 B 族维生素食物,禁服含碘高的食物。让患者保证充足的睡眠,避免过劳,才能有效调整神经内分泌系统,促使甲状腺激素正常分泌。休息的环境要安静,室温稍低。

2. 药物治疗

(1) 非甾体消炎镇痛剂:用于轻症患者,疗程 2 周,常用药物有吲哚美辛、阿司匹林或 COX-2 抑制剂塞来昔布等。阿司匹林 0.5~1.0g 或吲哚美辛(消炎痛)25mg,每日 3~4 次;塞来昔布 200mg,每日 2 次。

(2) 糖皮质激素:对于疼痛剧烈、体温持续显著升高、水杨酸或其他非甾体类消炎药治疗无效者,可用糖皮质激素。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 6~8 周以上。过快减量、过早停药可使病情反复,应注意避免。应用糖皮质激素后,若患者放射性 ^{131}I 摄取率持续降低,提示炎症反应继续,应延长使用糖皮质激素。停药或减量过程中出现病情反复者,再次用药仍有效。亦可合用非甾体消炎镇痛药。长期使用时可酌情采取以下措施:低钠、高钾、高蛋白饮食;补充钙剂和维生素 D;加服预防消化性溃疡及出血等不良反应的药物;如有感染应同时应用抗菌药以防感染扩散及加重。

(3) 抗甲状腺药物治疗:因亚急性甲状腺炎时血甲状腺激素水平升高并非由于甲状腺激素合成增多,而是由于甲状腺滤泡破坏造成的甲状腺激素渗漏入血,所以不应用抗甲状腺药物。对于甲状腺毒症明显者,可给予 β 受体阻滞剂对症治疗。

(4) 甲状腺激素替代治疗:对于病程较长伴甲减者,应加服甲状腺粉片 40~60mg/d 或 L- T_4 100~150 $\mu\text{g}/\text{d}$,直到甲状腺功能恢复正常(一般为 3~6 个月)。

3. 手术治疗 由于本病是一种自限性疾病,多数病人又可自行缓解或可痊愈,预后良好,故以内科非手术治疗为主,很少采用手术治疗。只有当伴有甲状腺肿瘤或结节性甲状腺肿、桥本病、Riedel 病鉴别困难者及个别病例疼痛不能缓解者,才需手术切除病变或行活组织检查以进一步确诊。

就诊于内分泌科门诊后,在等待各项化验检查结果回报时,患者自觉发热,测体温 39℃。患者此次就诊,颈部疼痛症状较轻,伴有发热,制订治疗方案为:高热量、高维生素饮食。口服“依托考昔 120mg/次,1 次/天”。用药 10 天后,患者诉无不适症状。复查 B 超提示:双侧甲状腺大小、形态正常,左侧叶可及多发高回声及低回声实性结节,较大者为高回声结节,大小约 0.3cm×0.4cm。余实质回声不均匀。CDFI 提示甲状腺血流正常。

【问题 3】导致本病复发的因素及如何预防复发?

思路:该患者在短期内反复出现颈部疼痛、肿胀,考虑与其依从性差,未遵医嘱规律服用糖皮质激素,且自行停药有关。据 2008 年《中国甲状腺疾病诊治指南》,该病的复发率为 2%~4%。糖皮质激素的过快减量、过早停药是导致其复发的主要原因。在甲状腺超声的指导下减量及停药,可降低复发率。



【问题4】诊断亚急性甲状腺炎容易发生的错误是什么？

思路：首诊时根据临床表现、甲状腺功能检查，就诊断亚急性甲状腺炎有一定的风险，特别是甲状腺疼痛症状不明显时，应进行摄¹³¹I率测定。但女性育龄患者检查前应除外妊娠。

当摄¹³¹I率测定轻度降低，不能轻易诊断亚甲炎及无痛性甲状腺炎。因影响摄¹³¹I率测定因素很多，甲亢时，摄¹³¹I率可以由于近期食入较多含碘食物不升高甚至轻度降低。

【问题5】医患沟通要点是什么？

思路：

1. 首先向患者介绍该病的病因、分期及临床表现，告知该病的自限性，但有可能反复。部分病人颈部不适症状持续时间可达3个月以上。甲亢期不需服抗甲状腺药物，但要充分休息，高热量高维生素饮食。若使用糖皮质激素，则要与病人详细沟通，要详细告知患者服药剂量，副作用，并且定期复查，在医生的指导下缓慢减量。

2. 嘱患者1个月后复查甲状腺功能。复查结果：甲状腺功能：FT₃ 3.99pmol/L (3.1~6.8)，FT₄ 14.10pmol/L (10~23)，TSH 0.5μIU/ml (0.27~4.20)，TgAb 93.7ng/ml (1.7~78)，TPOAb 87.27IU/ml (0~34)，血沉 8mm/h (0~20)，白细胞 7.1×10⁹/L (3.5~9.5)，中性粒细胞百分比 66.4% (40%~75%)。

【问题6】针对该患者TPOAb阳性及既往流产史的处理。

思路：该患者此次发病时TPOAb阳性，且病情恢复后TPOAb仍然升高，3年前有流产史，推测可能与TPOAb有关。2012年《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》中提出，甲状腺自身抗体阳性显著增加不良妊娠结局风险，包括：流产、早产、胎膜早破等。甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性妇女妊娠期间需要定期监测血清TSH。因此，需告知该患者在下次妊娠前，筛查血清TSH、FT₄、TPOAb，若甲状腺功能正常而TPOAb阳性，需要定期监测血清TSH，在妊娠前半期，血清TSH应该每4~6周检测1次，在妊娠26~32周至少检测1次。如果发现TSH升高超过了妊娠特异的参考值范围，应及时到医院就诊，接受L-T₄的治疗，降低妊娠不良结局的风险。

知识点

妊娠三期 TSH 参考值 (2012 年妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南)

试剂公司	孕早期	孕中期	孕晚期
DPC	0.13~3.93	0.26~3.50	0.42~3.85
Abbott	0.03~3.60	0.27~3.80	0.28~5.07
Roche	0.05~5.17	0.39~5.22	0.60~6.84
Bayer	0.03~4.51	0.05~4.50	0.47~4.54

(杨 静)

参考文献

1. 葛均波,徐永健.内科学.第8版.北京:人民卫生出版社,2013.
2. 王吉耀,廖二元,黄从新,等.内科学.第2版.北京:人民卫生出版社,2010.
3. 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组.中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺炎.中华内科杂志,2008,47(9):784-788.
4. 李玉林.病理学.第6版.北京:人民卫生出版社,2005.
5. 梁新,李泉水,郭国强,等.超声显像对亚急性甲状腺炎诊断及误诊分析.中国超声医学杂志,2008,24(8):213-215.
6. 陈家伦.临床内分泌学.上海:上海科学技术出版社,2011.
7. 向光大.临床甲状腺病学.北京:人民卫生出版社,2013.



8. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南编撰委员会. 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.
9. Shlomo M, Kenneth SP, P. Reed L, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
10. Hybenova M, Hrdá P, Procházková J, et al. The role of environmental factors in autoimmune thyroiditis. Neuro Endocrinol Lett, 2010, 31: 283-289.

第十二章 甲状腺结节

甲状腺结节 (thyroid nodule) 是指甲状腺细胞在局部异常生长所引起的散在病变, 是内分泌系统的多发病和常见病。有 5%~15% 的甲状腺结节为恶性, 即甲状腺癌。近年来我国甲状腺癌的患病率呈现增高的趋势, 非必要的甲状腺结节的手术率也显著升高。甲状腺结节评估的要点是良恶性鉴别。对于良性甲状腺结节, 定期随访观察是最主要的临床处理手段。对分化型甲状腺癌 (占有甲状腺癌的 90% 以上), 手术、放射性碘即 ^{131}I 和 TSH 抑制治疗是重要的治疗措施。甲状腺结节需长期随访。

临床病例

患者女性, 56 岁, 退休工人, 因“发现右颈局部肿物 1 个月”就诊。

患者于 1 个月前照镜子时无意中发现右颈部有一肿物, 拇指盖大小, 吞咽时上下移动, 无疼痛, 无颈部压迫感。到当地医院就诊, 医生触诊后疑诊“甲状腺结节”。未进一步诊治。自发病以来, 患者无多食善饥、怕热多汗、手颤心悸, 无怕冷少汗、行动迟缓、反应迟钝, 无口干、多尿多饮, 无呼吸困难, 无吞咽异物感。大小便正常。无特殊药物服用史。母亲 20 余年前曾患“甲状腺乳头状癌”, 术后存活至今, 现 78 岁。无手术外伤史。已婚, 月经初潮 14 岁, 周期规律, 49 岁绝经。查体: 体温 36.4°C , 心率 77 次/分, 血压 132/75mmHg, 呼吸 16 次/分。身高 158cm, 体重 65kg, 体质指数 (BMI) 26.03kg/m^2 。口唇无发绀。面部无水肿, 眼球无突出, 声音无嘶哑。无舌颤, 无双手细震颤。颈软, 甲状腺 II 度大, 右侧甲状腺可触及直径约 1.5cm 肿物, 质地韧, 随吞咽上下移动, 无压痛。甲状腺区未闻及血管鸣音。双肺呼吸音清。心律齐, 心脏各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹部查体未见异常。双下肢无水肿。

【问题 1】通过上述问诊及查体, 该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的病史和查体, 考虑最可能的诊断是甲状腺结节。

知识点

甲状腺结节的流行病学

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%。女性比男性高发。

临床提示近年来甲状腺结节患病率明显增加, 高清晰超声的普遍应用和对微小甲状腺结节 (<1cm) 检出率显著提高, 是其中一个重要原因。

思路:

1. 现病史 女性, 无意中发现颈部肿物。注意询问是否存在甲状腺功能异常相应的临床表现, 有无周围组织压迫症状 (如声音嘶哑、胸闷、呼吸或吞咽困难等)。注意询问已进行的诊疗过程。



知识点

甲状腺结节的临床症状

大多数甲状腺结节患者没有临床症状。

合并甲状腺功能异常时,可出现相应的临床症状。如合并甲亢时,可有怕热、多汗、多食、易饥饿、心慌、手颤等症状;合并甲减时,可有皮肤粗糙、怕冷、便秘、记忆力下降、周身水肿等症状。

如果结节压迫周围组织,可能出现声音嘶哑、胸闷、呼吸或吞咽困难等压迫症状。

部分患者可能出现颈部淋巴结肿大。

提示结节为恶性的可能性大的临床症状:结节生长迅速;伴持续性声音嘶哑、发音困难,并应排除声带病变(炎症、息肉等);伴吞咽困难或呼吸困难。

2. 易患因素

(1) 发病年龄:可见于任何年龄,随着年龄增加有患病率增加的趋势。

(2) 诱因:目前还不清楚甲状腺结节的确切病因。碘缺乏和辐射(尤其是儿童期受到辐射)是为数不多的、已知的与甲状腺结节发生有关的重要因素。

知识点

甲状腺结节的病因

1. 碘缺乏 碘是合成甲状腺激素的重要元素,碘缺乏是促进结节和甲状腺肿形成的原因之一。食物中缺碘时,循环中促甲状腺激素(TSH)增加,刺激甲状腺合成甲状腺激素和形成结节。

2. 辐射 辐射是导致甲状腺结节形成或是发展为甲状腺癌的原因之一。这种辐射既可以是内部辐射,如放射性物质经皮肤吸收到体内,或随呼吸被吸入到肺部所致(后者往往发生于偶发的核泄漏事故后);也可以是来自外部的辐射,如患者颈部其他区域的癌症接受放射治疗时所受的辐射。儿童甲状腺受到辐射后发生异常的风险最高,而辐射对成人甲状腺的破坏相对较轻。儿童的头颈部受到辐射后,15%~30% 将会出现甲状腺结节,其中的1/3会发展为甲状腺癌。典型的辐射诱导甲状腺肿瘤的例子来自白俄罗斯区域。1986年切尔诺贝利较大范围核泄漏事故后,受辐射儿童中甲状腺癌的发生率明显增加,仅在核泄漏发生后的5~8年间,发病率就增高了100多倍。

(3) 既往史和家族史

知识点

既往史和家族史与甲状腺结节

1. 有甲状腺癌既往史的甲状腺结节患者,其甲状腺结节的恶性几率明显升高。

2. 有肾上腺嗜铬细胞瘤病史的患者,要注意其甲状腺结节有甲状腺髓样癌的可能。甲状腺髓样癌是某些多发性内分泌腺瘤病的一个组分。

3. 童年期有头颈部放射线照射史或放射性尘埃接触史,或是全身放射治疗史的患者,甲状腺结节的恶性几率增加。

4. 有甲状腺癌、多发性内分泌腺瘤病2型(MEN 2型)、家族性多发性息肉病或某些甲状腺癌综合征(如Cowden综合征、Carney综合征、Werner综合征和Gardner综合征等)家族史的患者,甲状腺结节的恶性几率明显升高。



3. 查体 颈部肿物可随吞咽上下移动,支持为甲状腺来源。注意结节大小、质地、活动度、是否压痛,同时注意颈部淋巴结。

知识点

甲状腺结节的体征

1. 并非所有的甲状腺结节均能触诊到,触诊到的“甲状腺结节”也需要通过甲状腺超声进行证实。
2. 提示结节为恶性的可能性大的颈部体征:结节形状不规则、与周围组织粘连固定;伴颈部淋巴结病理性肿大。

【问题2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 是否能诊断为甲状腺结节

颈部(包括甲状腺和颈部淋巴结)超声是确诊甲状腺结节的重要手段。

该患者行颈部超声示:甲状腺右叶大小:横径 25.4mm,前后径约 15.6mm,上下径 <55mm;甲状腺左叶大小:横径 14.6mm,前后径约 11.9mm,上下径 <55mm;峡部 1.7mm。甲状腺右叶中部可见一个 1.4cm × 1.3cm 囊实混合性回声结节,形态规则,边界整,内部和周边未测及明显钙化和彩色血流。左叶可见多个结节,最大 0.4cm × 0.3cm,实性等回声,未见微钙化和彩色血流。双颈部淋巴结肿大,左侧最大者 2.2cm × 0.7cm,右侧最大者 2.1cm × 0.5cm。

根据颈部超声描述,确诊该患者为甲状腺结节(双侧多发结节)。

(二) 甲状腺结节的临床评估

尽管甲状腺结节非常常见,但绝大部分为良性病变,仅 5%~15% 的甲状腺结节为恶性,即甲状腺癌。良恶性甲状腺结节的临床处理不同,对患者生存质量的影响和涉及的医疗花费也有显著差异。因此,甲状腺结节评估的要点是良恶性鉴别。此外,甲状腺结节的临床评估还应当包括对甲状腺功能的评估。

1. 病史和临床表现 该患者无提示恶性结节可能的临床表现和体征,但有甲状腺癌家族史。
2. 实验室检查 必查:甲状腺功能;可查:降钙素(Ct)、甲状腺自身抗体;无须查:甲状腺球蛋白(Tg)。

知识点

甲状腺结节评估的实验室检查

1. 甲状腺功能 用于评估甲状腺结节是否伴随甲状腺功能的异常。研究显示,甲状腺结节患者如伴有 TSH 水平低于正常,其结节为恶性的比例低于伴有 TSH 水平正常或升高者。

2. Ct 由甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)分泌。血清 Ct > 100ng/ml 提示甲状腺髓样癌(MTC)。但是,MTC 的发病率低,血清 Ct 升高但不足 100ng/ml 时,诊断 MTC 的特异性较低,因此不建议也不反对应用血清 Ct 指标筛查 MTC。

3. 甲状腺自身抗体 包括甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和促甲状腺激素受体抗体(TRAb)。甲状腺结节伴有甲状腺功能异常时,自身抗体测定有助于评估甲状腺功能异常的病因。

4. 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。多种甲状腺疾病均可引起血清 Tg 水平升高,包括分化型甲状腺癌(DTC)、甲状腺肿、甲状腺组织炎症或损伤、甲亢等,因此血清 Tg 不能鉴别甲状腺结节的良恶性。



该患者甲状腺功能检测 TSH 2.3mmol/L, FT₃ 和 FT₄ 正常; Ct 正常。

3. 物理检查 必查: 颈部(甲状腺和颈部淋巴结)超声; 部分患者应查: 核素显像; 非常规检查: 颈部 CT、MRI 等。

知识点

甲状腺结节评估的物理检查

1. 颈部(甲状腺和颈部淋巴结)超声 高分辨率超声检查是评估甲状腺结节的首选方法。颈部超声可: ①证实“甲状腺结节”是否真正存在; ②确定甲状腺结节的大小、数量、位置、质地(实性或囊性)、形状、边界、包膜、钙化、血供和与周围组织的关系等情况; ③评估颈部区域有无淋巴结和淋巴结的大小、形态和结构特点。

2. 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 ¹³¹I 或 ^{99m}Tc 核素显像可判断某个(或某些)结节是否有自主摄取功能(“热结节”)。“热结节”绝大部分为良性, 一般不需细针穿刺抽吸活检。

3. 颈部 CT 和 MRI 在评估甲状腺结节良恶性方面, CT 和 MRI 检查不优于超声。在欲了解结节与周围解剖结构的关系、寻找可疑淋巴结、协助制定手术方案时, 可考虑进行。

4. ¹⁸F-FDG PET 显像 并非所有的甲状腺恶性结节都能在 ¹⁸F-FDG PET 中表现为阳性, 而某些良性结节也会摄取 ¹⁸F-FDG, 因此单纯依靠 ¹⁸F-FDG PET 显像不能准确鉴别甲状腺结节的良恶性。

知识点

有助于甲状腺结节良恶性鉴别的超声征象

1. 提示良性 ①纯囊性结节; ②由多个小囊泡占据 50% 以上结节体积、呈海绵状改变的结节。

2. 提示有恶性可能 ①实性低回声结节; ②结节内血供丰富紊乱(TSH 正常情况下); ③结节形态和边缘不规则、晕圈缺如; ④微小钙化、针尖样弥散分布或簇状分布的钙化; ⑤同时伴有颈部淋巴结超声影像异常, 如淋巴结呈圆形、边界不规则或模糊、内部回声不均、内部出现钙化、皮髓质分界不清、淋巴门消失或囊性变等。

根据该患者甲状腺超声提示, 虽无明显提示恶性可能的超声征象, 但结合其有甲状腺癌家族史, 且结节大小超过 1cm, 故需要对这个患者的甲状腺结节积极完善进一步的评估。

因该患者甲状腺功能正常, 未对其进行甲状腺核素显像检查。

4. 细针穿刺抽吸活检(FNAB) 术前评估甲状腺结节良恶性时, FNAB 是敏感度和特异度最高的方法。术前 FNAB 检查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。超声引导下 FNAB 可以提高取材成功率和诊断准确率。FNAB 不能区分甲状腺滤泡状癌和滤泡细胞腺瘤。

知识点

FNAB 的适应症

1. 直径 >1cm 的甲状腺结节, 均可考虑 FNAB 检查。但在下述情况下, FNAB 不作为常规: ①经甲状腺核素显像证实为有自主摄取功能的“热结节”; ②超声提示为纯囊性的结节; ③根据超声影像已高度怀疑为恶性的结节。



2. 直径<1cm的甲状腺结节,不常规推荐行FNAB。但在下述情况下,可考虑超声引导下FNAB:①超声提示结节有恶性征象;②伴颈部淋巴结超声影像异常;③童年期有颈部放射线照射史或辐射污染接触史;④有甲状腺癌或甲状腺癌综合征的病史或家族史;⑤¹⁸F-FDG PET显像阳性;⑥伴血清Ct水平异常升高。

知识点

我国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》中FNAB结果判定

在2012年版中国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》中,将FNAB的结果划分为以下几类见表12-1。

表12-1 细针穿刺抽吸活检(FNAB)结果判定

细针穿刺抽吸活检结果	结节为恶性的可能性	可能的病变类型
取材无法诊断或不满意	1%~4%	细胞成分太少或仅为炎性成分
良性	0~3%	胶质结节、桥本甲状腺炎、亚急性甲状腺炎或囊性病变等
不确定	5%~30%	细胞增生较活跃或滤泡性病变
可疑恶性	60%~75%	可疑乳头状癌、髓样癌、转移癌或淋巴瘤
恶性	97%~99%	乳头状癌、髓样癌、转移癌或淋巴瘤

该患者有甲状腺癌家族史,右叶甲状腺结节>1cm,故对此结节行FNAB检查,结果提示“良性”;左叶结节<1cm,且无恶性结节的超声征象,故未进行FNAB检查。

综上,该患者目前诊断为:甲状腺结节(双侧多发结节,良性可能性大)。

【问题3】该患者如何治疗?

思路:该患者无明显临床症状,且FNAB结果提示“良性”,仅需定期随访(详见问题4),无需特殊治疗。

知识点

良性甲状腺结节的治疗方法

1. 多数良性甲状腺结节仅需定期随访,无需特殊治疗。少数情况下,可选择手术治疗、TSH抑制治疗、放射性碘(radioiodine,RAI)即¹³¹I治疗,或者其他治疗手段。

2. 手术 下述情况下可考虑手术:①出现与结节明显相关的局部压迫症状;②合并甲状腺功能亢进,内科治疗无效者;③肿物位于胸骨后或纵隔内;④结节进行性生长,临床考虑有恶变倾向或合并甲状腺癌高危因素。因外观或思想顾虑过重影响正常生活而强烈要求手术者,可作为手术的相对适应证。

3. TSH抑制治疗 其原理是应用左甲状腺素(LT₄)将血清TSH水平抑制到正常低限甚至低限以下,以求通过抑制TSH对甲状腺细胞的促生长作用,达到缩小甲状腺结节的目的。在碘缺乏地区,TSH抑制治疗可能有助于缩小结节、预防新结节出现、缩小结节性甲状腺肿的体积,但在非缺碘地区,TSH抑制治疗虽也可能缩小结节,但其长期疗效不确切,停药后可能出现结节再生长。副作用方面,长期抑制TSH可能导致亚临床甲亢(TSH降低,FT₃和FT₄正常),引发不适症状和一些不良反应(如心率增快、心房颤动、左心室增大、心肌收缩性增加、舒张功能受损等),造成绝经后妇女的骨密度(BMD)降低。因此,不建议常规



使用 TSH 抑制疗法治疗良性甲状腺结节;可在小结节性甲状腺肿的年轻患者中考虑使用,且 TSH 达到部分抑制(正常下限)即可。

¹³¹I:主要用于治疗有自主摄取功能并伴有甲亢的良性甲状腺结节(核素显像表现为“热结节”)。出现压迫症状或位于胸骨后的甲状腺结节,不推荐 ¹³¹I 治疗。

其他非手术治疗方法:超声引导下经皮无水酒精注射(对甲状腺良性囊肿和含有大量液体的甲状腺结节有效,不适用于单发实质性结节或多结节性甲状腺肿)、经皮激光消融术和射频消融(radiofrequency ablation,RFA)等。不常规推荐。采用这些方法治疗前,必须先排除恶性结节的可能性。

知识点

分化型甲状腺癌的治疗方法

超过 90% 的甲状腺癌为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer,DTC)。DTC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要包括乳头状甲状腺癌(papillary thyroid cancer,PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma,FTC),少数为 Hürthle 细胞或嗜酸性细胞肿瘤。

DTC 的治疗方法主要包括:手术治疗、术后 ¹³¹I 治疗和 TSH 抑制治疗。DTC 对外照射治疗和化学治疗不敏感。

1. 手术 手术治疗对 DTC 最为重要,直接影响疾病的后续治疗和随访,并与预后密切相关。

2. 术后 ¹³¹I 治疗 ¹³¹I 是 DTC 术后治疗的重要手段之一。¹³¹I 治疗包含两个层次:一是采用 ¹³¹I 清除 DTC 术后残留的甲状腺组织(¹³¹I ablation for thyroid remnant),简称 ¹³¹I 清甲;二是采用 ¹³¹I 清除手术不能切除的 DTC 转移灶,简称 ¹³¹I 清灶。DTC 术后 ¹³¹I 清甲的意义包括:①利于通过血清 Tg 和 ¹³¹I 全身显像(whole body scan,WBS)监测疾病进展;②是 ¹³¹I 清灶治疗的基础;③清甲后的 WBS、单光子发射计算机断层成像(SPECT)/CT 融合显像等有助于对 DTC 进行再分期;④可能治疗潜在的 DTC 病灶。清甲治疗的适应证可根据 TNM 分期进行推荐(表 12-2)。

表 12-2 根据 TNM 分期对 DTC 患者是否 ¹³¹I 清甲治疗的推荐

TNM 分期	对于清甲治疗的推荐
T1 ≤1cm,癌灶局限于甲状腺内	不建议 ¹³¹ I 清甲治疗
1~2cm,癌灶局限于甲状腺内	不建议也不反对 ¹³¹ I 清甲治疗
T2 >2~4cm,癌灶局限于甲状腺内	可行 ¹³¹ I 清甲治疗
T3 >4cm	
<45 岁	应行 ¹³¹ I 清甲治疗
≥45 岁	应行 ¹³¹ I 清甲治疗
癌灶有显微镜下的甲状腺外浸润(不考虑癌灶大小和年龄)	不建议也不反对 ¹³¹ I 清甲治疗
T4 癌灶有肉眼可见的甲状腺外浸润(不考虑癌灶大小和年龄)	应行 ¹³¹ I 清甲治疗
Nx,N0 无淋巴结转移	不建议也不反对 ¹³¹ I 清甲治疗
N1 有淋巴结转移	
<45 岁	可行 ¹³¹ I 清甲治疗
≥45 岁	可行 ¹³¹ I 清甲治疗
M1 有远处转移	应行 ¹³¹ I 清甲治疗



3. TSH 抑制治疗 DTC 术后 TSH 抑制治疗是指手术后应用甲状腺激素将 TSH 抑制在正常低限或低限以下、甚至检测不到的程度,一方面补充 DTC 患者所缺乏的甲状腺激素,另一方面抑制 DTC 细胞生长。TSH 抑制治疗用药首选 L-T₄ 口服制剂。甲状腺粉片中甲状腺激素的剂量和 T₃/T₄ 的比例不稳定,可能带来 TSH 波动,因此不建议在长期抑制治疗中作为首选。

TSH 抑制水平与 DTC 的复发、转移和癌症相关死亡的关系密切,特别对高危 DTC 者,这种关联性更加明确。TSH>2mU/L 时癌症相关死亡和复发增加。高危 DTC 患者术后 TSH 抑制至 <0.1mU/L 时,肿瘤复发、转移显著降低。低危 DTC 患者术后 TSH 抑制于 0.1~0.5mU/L 即可使总体预后显著改善,而将 TSH 进一步抑制到 <0.1mU/L 时,并无额外收益。

长期使用超生理剂量甲状腺激素,会造成亚临床甲亢。特别是 TSH 需长期维持在很低水平(<0.1mU/L)时,可能影响 DTC 患者的生存质量,加重心脏负荷和心肌缺血(老年者尤甚),引发或加重心律失常(特别是心房颤动),引起静息心动过速、心肌重量增加、平均动脉压增大、舒张和(或)收缩功能失调等,甚至导致患者心血管病相关事件住院和死亡风险增高。减少甲状腺激素剂量后则上述诸多受损情况可逆转。TSH 长期抑制带来的另一副作用是增加绝经后妇女骨质疏松症(OP)的发生率,并可能导致其骨折风险增加。

TSH 抑制治疗最佳目标值应满足:既能降低 DTC 的复发、转移率和相关死亡率,又能减少外源性亚临床甲亢导致的副作用、提高生活质量。迄今为止,对这一最佳目标值尚不一致意见。我国指南推荐基于 DTC 患者的肿瘤复发危险度(表 12-3)和 TSH 抑制治疗的副作用风险(表 12-4),设立 DTC 患者术后 TSH 抑制治疗的个体化目标(表 12-5)。

表 12-3 分化型甲状腺癌(DTC)的复发危险度分层

复发危险度组别	符合条件
低危组	符合以下全部条件者 — 无局部或远处转移 — 所有肉眼可见的肿瘤均被彻底清除 — 肿瘤没有侵犯周围组织 — 肿瘤不是侵袭型的组织学亚型,并且没有血管侵犯 — 如果该患者清甲后行全身碘显像,甲状腺床以外没有发现碘摄取
中危组	符合以下任一条件者 — 初次手术后病理检查可在镜下发现肿瘤有甲状腺周围软组织侵犯 — 有颈淋巴结转移或清甲后行全身 ¹³¹ I 显像发现有异常放射性摄取 — 肿瘤为侵袭型的组织学类型,或有血管侵犯
高危组	符合以下任一条件者 — 肉眼下可见肿瘤侵犯周围组织或器官 — 肿瘤未能完整切除,术中有残留 — 伴有远处转移 — 全甲状腺切除后,血清 Tg 水平仍较高 — 有甲状腺癌家族史

表 12-4 TSH 抑制治疗的副作用风险分层

TSH 抑制治疗的副作用风险分层	适应人群
低危	符合下述所有情况: ①中青年;②无症状;③无心血管疾病;④无心律失常;⑤无肾上腺素能受体激动的症状或体征;⑥无心血管疾病危险因素;⑦无合并疾病;⑧绝经前妇女; ⑨骨密度正常;⑩无 OP 的危险因素



学习
笔记

续表

TSH 抑制治疗的 副作用风险分层		适应人群
中危	符合下述任一情况： ①中年；②高血压；③有肾上腺素能受体激动的症状或体征；④吸烟；⑤存在心血管疾病危险因素或糖尿病；⑥围绝经期妇女；⑦骨量减少；⑧存在 OP 的危险因素	
高危	符合下述任一情况： ①临床心脏病；②老年；③绝经后妇女；④伴发其他严重疾病	

表 12-5 基于双风险评估的 DTC 患者术后 TSH 抑制治疗目标 (mU/L)

		DTC 的复发危险度			
		初治期(术后 1 年)		随访期	
		高中危	低危	高中危	低危
TSH 抑制	高中危 *	<0.1	0.5 [#] ~1.0	0.1~0.5 [#]	1.0~2.0
治疗的副					(5~10 年) ^{***}
作用风险	低危 **	<0.1	0.1~0.5 [#]	<0.1	0.5~2.0
					(5~10 年) ^{***}

*:TSH 抑制治疗的副作用风险为高中危层次者,应个体化抑制 TSH 至接近达标的最大可耐受程度,予以动态评估,同时预防和治疗心血管和骨骼系统相应病变
**:对 DTC 的复发危险度为高危层次、同时 TSH 抑制治疗副作用危险度为低危层次的 DTC 患者,应定期评价心血管和骨骼系统情况
***:5~10 年后如无病生存,可仅进行甲状腺激素替代治疗
#:表格中的 0.5mU/L 因各实验室的 TSH 正常参考范围下限不同而异

【问题 4】如何做好患者的随访工作？

思路:甲状腺结节需要长期随访。良性甲状腺结节的随访重点是监测结节的形态、功能变化和是否有恶变倾向,而甲状腺癌的随访重点是监测治疗效果、副作用和肿瘤是否复发、进展。因此,良性和恶性甲状腺结节的随访间隔、随访内容不尽相同。根据患者的实际情况,随访方案也可酌情调整。

知识点

良性甲状腺结节的随访

1. 随访频率 对多数甲状腺良性结节,可每隔 6~12 个月进行随访。对暂未接受治疗的可疑恶性或恶性结节,随访间隔可缩短。
2. 随访内容 每次随访必须进行病史采集和体格检查,并复查颈部超声。部分患者(初次评估中发现甲状腺功能异常者、接受手术、TSH 抑制治疗或 ¹³¹I 治疗者)还需随访甲状腺功能。
3. 随访中发现结节明显生长的处理 “明显生长”指结节体积增大 50% 以上,或至少有 2 条径线增加超过 20%(并且超过 2mm)。要特别注意是否伴有提示结节恶变的症状、体征(如声音嘶哑、呼吸/吞咽困难、结节固定、颈部淋巴结肿大等)和超声征象。结节明显生长是 FNAB 的适应证;对囊实性结节来说,根据实性部分的生长情况决定是否进行 FNAB。



该患者虽然经 FNAB 检查诊断为“良性甲状腺结节的可能性大”,但鉴于其有甲状腺癌的家庭史,故随访间隔可适当缩短,建议其每 3~6 个月复查。复查的主要内容包括:询问是否出现不适症状;颈部体格检查,特别注意甲状腺结节的质地、活动性和颈部淋巴结情况等;进行颈部超声检查,特别要注意结节是否生长、超声可疑征象,必要时可复查 FNAB。患者初诊时甲状腺功能正常,且针对结节尚未接受手术、 ^{131}I 等破坏性治疗,故甲状腺功能的随访可不必过于频繁。

知识点

分化型甲状腺癌的随访

1. 随访目的 对 DTC 而言,尽管大多数 DTC 患者预后良好、死亡率较低,但是约 30% 的 DTC 患者会出现复发或转移,其中 2/3 发生于手术后的 10 年内,有术后复发并有远处转移者预后较差。对 DTC 患者进行长期随访的目的在于:①对临床治愈者进行监控,以便早期发现复发肿瘤和转移;②对 DTC 复发或带瘤生存者,动态观察病情的进展和治疗效果,调整治疗方案;③监控 TSH 抑制治疗的效果;④对 DTC 患者的某些伴发疾病(如心脏疾病、其他恶性肿瘤等)病情进行动态观察。

2. 随访内容和随访频率

(1) 甲状腺球蛋白(Tg):对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,随访血清 Tg 变化是判别患者是否存在肿瘤残留或复发的重要手段。对血清 Tg 的长期随访宜从手术和 ^{131}I 清甲治疗后 6 个月起始,此时应检测基础 Tg(TSH 抑制状态下)或 TSH 刺激后(TSH>30mU/L)的 Tg。 ^{131}I 治疗后 12 个月,宜测定 TSH 刺激后的 Tg。随后,每 6~12 个月复查基础 Tg。如无肿瘤残留或复发迹象,低危 DTC 患者在随访过程中复查 TSH 刺激后的 Tg 的时机和必要性不确定,而复发危险度中、高危者可在清甲治疗后 3 年内复查 TSH 刺激后的 Tg。随访血清 Tg 应采用同种检测试剂,每次测定血清 Tg 时均应同时检测 TgAb。对已清除全部甲状腺的 DTC 患者,基础 Tg>1ng/ml 和(或)TSH 刺激后的 Tg>2ng/ml,需注意肿瘤复发或转移。

(2) 颈部超声:评估甲状腺床和颈部中央区、侧颈部的淋巴结状态。超声对早期发现 DTC 患者的颈部转移具有高度的敏感性。建议 DTC 随访期间,颈部超声检查的频率为:手术或 ^{131}I 治疗后第 1 年内每 3~6 个月 1 次;此后,无病生存者每 6~12 个月 1 次;如发现可疑病灶,检查间隔应酌情缩短。

(3) 诊断性全身 ^{131}I 显像(Dx-WBS):适用于已经清除全部甲状腺的 DTC 患者。可根据复发危险度,在随访中选择性应用 Dx-WBS,最佳的检查间隔不确定。

(4) CT、MRI 和 ^{18}F -FDG PET:不常规用于 DTC 的随访,当怀疑肿瘤复发或转移时,可考虑应用。

(5) 其他:DTC 的长期随访内容中,应纳入 ^{131}I 治疗的长期安全性、TSH 抑制治疗效果和某些伴发疾病(如心脏疾病、其他恶性肿瘤等)的病情变化。随访间隔应根据患者具体情况而定。

3. 发现 DTC 复发或转移后的处理 随访期间发现的复发或转移,可能是原先治疗后仍然残留的 DTC 病灶,也可能是曾治愈的 DTC 再次出现了病情的进展。局部复发或转移可发生于甲状腺残留组织、颈部软组织和淋巴结,远处转移可发生于肺、骨、脑和骨髓等。针对复发或转移病灶,可选择的治疗方案依次为:手术切除(可能通过手术治愈者)、 ^{131}I 治疗(病灶可以摄碘者)、外放射治疗、TSH 抑制治疗情况下观察(肿瘤无进展或进展较慢,并且无症状、无重要区域如中枢神经系统等受累者)、化学治疗和新型靶向药物治疗(疾病迅速进展的难治性 DTC 患者)。特殊情况下,新型靶向药物治疗可在外放射治疗之前。最终采取的治疗方案必须考虑患者的一般状态、合并疾病和既往对治疗的反应。



【问题 5】医患沟通要点是什么？

思路：告知患者甲状腺结节的常见性；甲状腺癌仅占甲状腺结节的一小部分，虽然是恶性肿瘤，但多数进展缓慢、预后良好，无需过度恐慌；目前术前能够鉴别甲状腺结节良恶性的最好方法是 FNAB，但也并非 100% 准确；甲状腺结节可能随时间进展而发生恶变，尽管这种几率并不高；大多数良性甲状腺结节无需治疗（包括手术、药物），仅需随访观察；尚无药物能够彻底消除甲状腺结节；必须坚持定期随访。

【问题 6】容易发生的错误是什么？

- 思路：**
1. 仅凭触诊就作出有无甲状腺结节的诊断。注意：触诊到的“结节”如果在超声中未获证实，不能诊断甲状腺结节，如亚急性甲状腺炎时，触诊往往可触及甲状腺质地坚硬的包块，但超声发现其实际上并不符合甲状腺结节。反过来，有些超声中发现的甲状腺结节，由于结节很小、位于甲状腺后方等原因，并不能通过触诊发现。
 2. 不经过评估，轻易对甲状腺结节作出手术治疗的推荐。
 3. 对甲状腺结节的评估指标及其意义认识不足，对甲状腺结节患者的长期随访重视不够。

【问题 7】住院患者出院医嘱中应注意的事项有哪些？

思路：怀疑或诊断为甲状腺癌的甲状腺结节患者往往需要住院手术治疗。出院医嘱中，除外科的相关意见外，要交代是否需要甲状腺激素替代或 TSH 抑制治疗、治疗用药和治疗的目标；强调随访的重要性，交代随访的内容和随访频率（详见问题 5）；甲状腺术后至甲状腺功能稳定期间，建议避免妊娠；甲状腺 ^{131}I 治疗后 6~12 个月内，建议避免妊娠；甲状腺术后或 ^{131}I 治疗后的甲状腺结节患者，如计划妊娠或已发现妊娠，应检测甲状腺功能。

【临床诊治路径】（图 12-1、图 12-2）

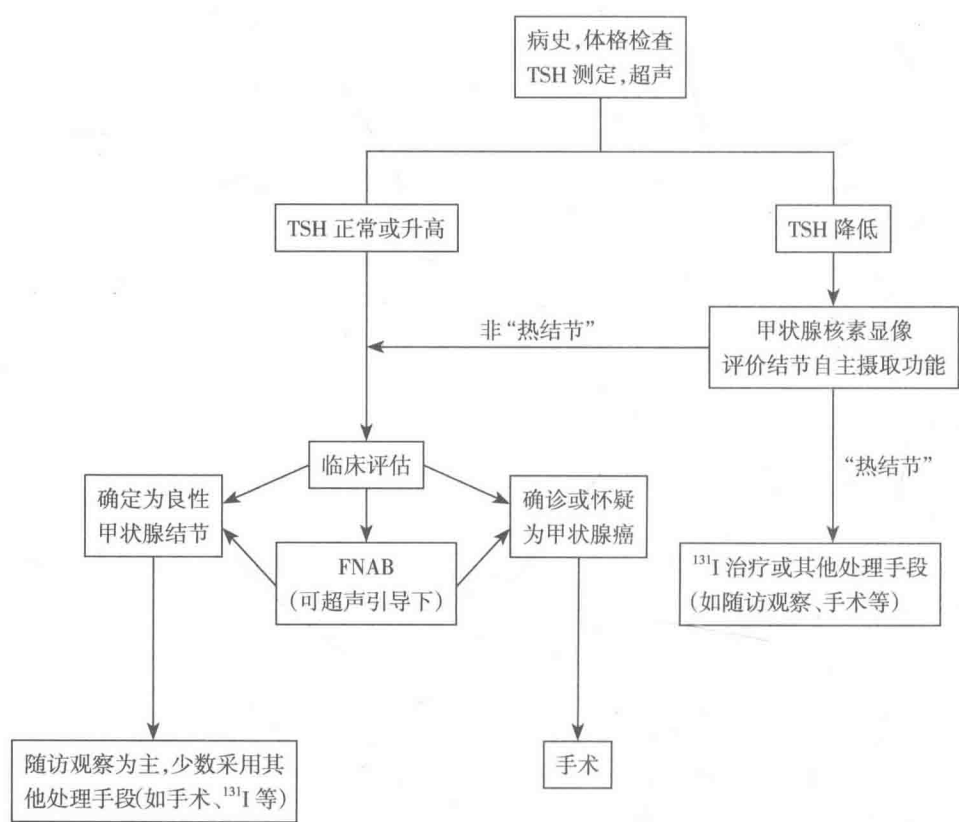


图 12-1 成人甲状腺结节的临床评估和处理流程
(FNAB: 细针穿刺抽吸活检)

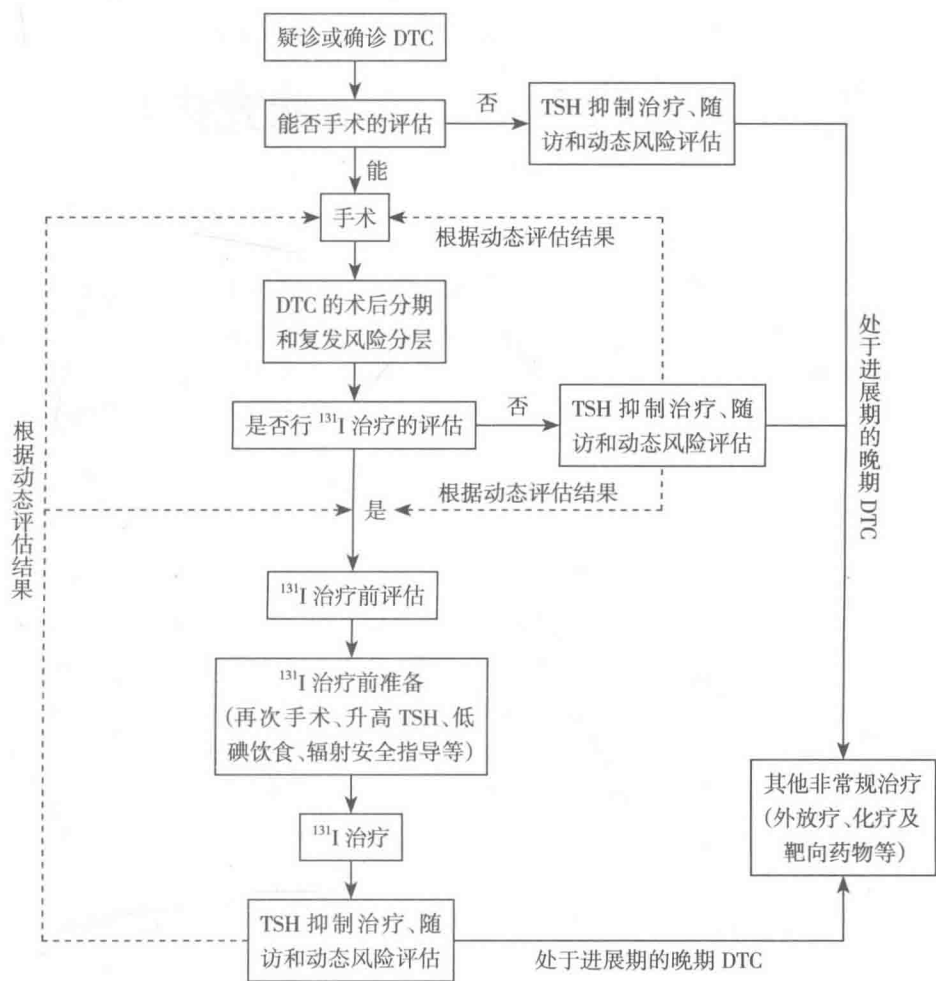


图 12-2 DTC 的临床处理流程
(DTC:分化型甲状腺癌)

(单忠艳)

参考文献

1. 陆再英,钟南山. 内科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008.
2. 余叶蓉. 内分泌与代谢疾病. 北京:人民卫生出版社,2012.
3. Leonard Wartofsky,Douglas Van Nostrand. Thyroid Cancer:A Comprehensive Guide to Clinical Management. 2nd ed.Totowa: Humana Press, 2006.
4. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med,2004,351:1764-1771.
5. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer,Cooper DS,Doherty GM,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.
6. Gharib H,Papini E,Paschke R,et al. American Association of Clinical Endocrinologists,Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules.Endocr Pract,2010,16(Suppl 1):1-43.
7. Pacini F,Castagna MG,Brilli L,et al. Thyroid cancer;ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol,2010,21(Suppl 5):214-219.
8. Biondi B,Copper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid,2010,20:135-146.

学
习
笔
记

第十三章 原发性甲状旁腺功能亢进症

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism)可分为原发性、继发性、三发性和异位甲状旁腺激素分泌。原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT),简称原发甲旁亢,系由甲状旁腺组织原发病变致甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)合成、分泌过多,引起以高钙血症、高尿钙症和尿磷排泄增加、低磷血症、肾结石或肾钙质沉着症以及骨量丢失等为特征的一组临床综合征。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或高磷血症,刺激甲状旁腺分泌过量的PTH以提高血钙或降低血磷的一种慢性代偿性临床综合征,可见于肾功能不全、维生素D缺乏、小肠吸收不良综合征等。三发性甲状旁腺功能亢进症(tertiary hyperparathyroidism),简称三发性甲旁亢,是在长期继发性甲状旁腺功能亢进症的基础上,腺体由功能不自主转变为功能自主的增生或腺瘤而自主地分泌过多PTH,血钙水平超出正常,通常需手术治疗。异位甲状旁腺功能亢进症(ectopic hyperparathyroidism)或称异位PTH综合征(ectopic secretion of PTH),由非甲状旁腺来源的肿瘤分泌过多PTH所致。既往由于检测手段的限制,混淆了由于甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)分泌增多导致的甲状旁腺功能亢进症,目前PTHrP导致的高钙血症归类于恶性肿瘤体液性高钙血症(humoral hypercalcemia of malignancy, HHM)。真正的异位PTH综合征是十分罕见的,可见于肺小细胞癌、胸腺瘤、神经外胚层肿瘤、肺鳞状细胞癌、甲状腺乳头状癌等。

PHPT是一种相对常见的内分泌疾病,我国区域性中老年人群的流行病学调查显示本病在我国实际并不少见。近年研究显示原发性甲旁亢是心血管疾病发病率和死亡率增高的危险因素,因此临床医师应提高对本病认识,缩短确诊时间,减少误诊、漏诊的发生。

临床病例

患者女性,52岁,主因“骨痛、多尿16年,呕吐、食欲缺乏、嗜睡1个月”就诊。患者于16年前无诱因出现双足跟痛、双侧股骨、腰背部及肋骨疼痛,伴口干、多饮、多尿,身高缩短12cm,逐渐出现活动受限,生活尚可自理。7年前行泌尿系超声提示双肾结石,并予体外碎石术。2年前开始出现便秘。1年前发现血压升高,最高达150/100mmHg,未规律用药。1个月前出现恶心、呕吐、食欲缺乏、乏力、嗜睡,监测BP 142/92mmHg,HR 67次/分,急查血 Ca^{2+} 3.60mmol/L, P 1.03mmol/L, ALP 225U/L, Alb 41g/L, Cr 191 $\mu\text{mol/L}$, FCa^{2+} 1.55mmol/L, PTH 1769.0pg/ml。自发病以来,无头晕头痛、视力模糊,无面容改变、手足增大,无脸变圆红及向心性肥胖,无怕冷怕热、多食易饥,无发作性头痛、心悸、大汗,无皮肤游走性红斑及腹泻便秘交替。既往否认慢性病史,无手术外伤史,无特殊用药史,无类似家族病史。查体:体型偏瘦,神志模糊,皮肤干燥;粗测视力视野正常;甲状腺不大;胸廓变形,胸肋骨无压痛;脊柱侧弯,无压痛;心肺腹查体(-);四肢肌力IV级,跟腱反射正常。摄胸腰椎侧位片示:多个椎体压缩性骨折。

【问题1】通过上述问诊及查体,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现、既往史、个人史和查体,考虑原发性甲状旁腺功能亢进症可能性大。

思路:

1. 发病年龄 可发生于任何年龄,发病率随年龄增加而增加,成年患者中以女性居多,



45岁之前男女发病比例相似,此后多数患者为女性,发病多在绝经后头十年,男女之比约为1:3。儿童期发病少见。

知识点

原发性甲旁亢的流行病学

PHPT在欧美多见,20世纪70年代以来随着血清钙水平筛查的广泛进行,PHPT的发病率明显增加,目前在内分泌疾病中仅次于糖尿病和甲状腺功能亢进症。Robert A Wermers等报告1993~2001年间美国Minnesota地区PHPT发病率为21.6/100 000。我国自然发病率无确切数据,国内闫双通等2005年对进行健康体检的中老年人群进行流行病学调查,显示北京地区中老年(50岁以上)高干人群中PHPT的患病率为0.204%,考虑到该调查中男性比例(82.9%)显著高于一般人群,而PHPT以女性受累居多,整体人群及女性患病率实际更高,提示本病实际并不少见。

2. 现病史 女性,全身骨痛伴口干、多饮、多尿,胸廓变形、身高缩短,有双肾结石,近期加重伴恶心、头痛、神志模糊。注意询问骨痛的部位及程度、是否有活动受限及身高变化、胃肠道症状、是否出现发作性肾绞痛或肉眼血尿及尿中排石、病情加重时的诱因及表现。

知识点

原发性甲旁亢的临床表现

1. 高血钙相关 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)乏力等。消化系统方面,高血钙使神经肌肉兴奋性降低,胃肠道平滑肌张力减低,胃肠蠕动减慢,表现为食欲减退、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,引起急性胰腺炎。

根据血钙水平可将高钙血症分为轻、中和重度,轻度高钙血症为总钙值低于3.0mmol/L;中度为3.0~3.5mmol/L;重度时大于3.5mmol/L,同时可导致一系列严重的临床征象,即称高钙危象,可表现为不同程度的厌食、恶心、呕吐、便秘,多饮多尿,头晕、记忆力减退、焦虑、精神萎靡、表情淡漠、嗜睡、昏迷,心律失常及心电图异常改变,可有Q-T间期缩短,或伴心律失常,严重时可致心脏停搏。

2. 骨骼系统 临床上主要表现为全身性弥漫性的骨关节疼痛,多从下肢和腰部等承重部位开始,逐渐发展至全身,活动能力下降。病程较长者可有身高变矮和骨骼畸形,如驼背、胸廓变形及骨盆“三叶草”样畸形等。骨密度降低,轻微外力引发病理性骨折,或出现自发骨折。严重者可出现颌骨、肋骨、锁骨或四肢长骨的纤维囊性骨炎。

3. 泌尿系统 长期高血钙可影响肾小管的浓缩功能,尿钙和尿磷排出增多,患者常可出现口干、多尿、多饮;发生反复的泌尿系统结石或肾脏钙化,表现为肾绞痛、血尿、尿砂石等,易合并泌尿系统感染,病程较长或病情严重者可发生肾功能不全。

4. 其他 神经精神系统:可有倦怠、嗜睡、抑郁等,甚至出现社会交往能力下降、认知障碍等;血液系统:部分患者,尤其是病程较长者可出现贫血,可能因为骨髓组织为纤维组织充填;心血管系统:高血钙可以促进血管平滑肌收缩,血管钙化,引起血压升高,少数患者可以出现心动过缓或过速、心室肥厚及心室舒张功能异常,严重时出现明显心律失常;其他表现:乏力、体重减轻、糖代谢异常等。



3. 注意询问是否存在其他内分泌腺体受累表现(MEN),包括垂体前叶功能异常、胃肠胰腺神经内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺髓样癌等相关表现。

知识点

原发性甲旁亢的一些特殊情况

1. 正常血钙性原发性甲旁亢(normocalcemic primary hyperparathyroidism, NPHPT) 该类患者总血钙或离子钙水平始终正常,没有引起继发性甲旁亢的病因,包括维生素D不足、肾功能不全、药物或钙吸收不良等。大多数 NPHPT 患者无症状,但有 10%~30% 的人在发现时已经存在低骨量、脆性骨折或肾结石,随访研究报道 40% 的患者在病程中进展为高血钙,甚至需手术治疗,因此可将 NPHPT 视为原发性甲旁亢的早期阶段,需长期密切监测。
2. 无症状性原发性甲旁亢(asymptomatic primary hyperparathyroidism) 患者血清 PTH 水平升高,血钙水平往往仅轻度升高,不超过正常上限的 1mg/dl (0.25mmol/L),多数无甲旁亢的相关症状体征。西方国家 75%~80% 的患者都是无症状性甲旁亢,目前我国无症状 PHPT 的比例在 PHPT 中的构成比逐渐增加,部分地区甚至达到一半左右。患者仍可有靶器官损害,如骨密度下降等。
3. 多发性内分泌腺瘤病(MEN) MEN-1 型病变包括甲旁亢、胃肠胰腺神经内分泌肿瘤和垂体腺瘤。MEN-2A 型病变包括甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和甲旁亢。MEN 为常染色体显性遗传,其甲旁亢与散发性甲旁亢相比,骨病变较轻,胃肠道症状较少,血钙、碱性磷酸酶和 PTH 水平的升高不如散发性 PHPT 明显,常累及多个甲状腺,增生为多见。对其家族成员,不论有无临床表现,均应定期进行筛查,以利早期诊断和治疗。手术方式可采取次全切除或全切+自体移植。术后甲旁亢不缓解的发生率为 10%~15%,半数的病例可在术后 8~12 年复发。
4. 家族性原发性甲旁亢 包括家族性低尿钙性高钙血症(familial hypocalciurichypercalcemia, FHH)、新生儿重症原发性甲状旁腺功能亢进症(neonatal severe primary hyperparathyroidism, NSPHT)、甲状旁腺功能亢进症-颌骨肿瘤综合征(hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)、家族性孤立性甲旁亢(familial isolated hyperparathyroidism, FIHP),确诊需进一步基因检测。
5. 合并佝偻病/骨软化症的原发性甲旁亢 部分原发性甲旁亢患者可合并存在维生素D缺乏,严重者可出现佝偻病/骨软化症的症状及体征,临床需监测 25(OH)D 水平,必要时可予适当补充,同时需监测血钙及尿钙水平,避免高血钙、高尿钙加重。

4. 问诊时注意收集既往史、个人史及家族史,包括特殊药物使用史。注意鉴别是否存在其他可能导致血钙升高的疾病,如恶性肿瘤、肾上腺皮质功能减退症、肢端肥大症、结节病、维生素A或D中毒、噻嗪类利尿剂及锂剂服用史、长期制动等。

知识点

原发性甲旁亢的鉴别诊断

分类	病因
PTH 依赖性高钙血症	三发性甲旁亢
	异位 PTH 综合征
	家族性低尿钙性高钙血症(FHH)
	锂中毒

学习
笔记



续表

分类	病因
PTH 非依赖性高钙血症	局部溶骨性高钙血症 (LOH)
	恶性肿瘤体液性高钙血症 (HHM)
	结节病
	甲亢
	肾上腺皮质功能减退症
	维生素 D 中毒
	维生素 A 中毒
	噻嗪类利尿剂
	乳碱综合征
	制动

5. 检测指标 包括血钙、磷、碱性磷酸酶,24 小时尿钙、磷,血游离钙,PTH,骨转换指标,X 线片,骨密度,泌尿系超声,甲状旁腺超声及放射性核素 ^{99m}Tc-MIBI 检查(^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈甲状旁腺扫描),必要时行颈部及纵隔 CT 扫描等。

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 定性诊断

1. 是否能诊断为甲状旁腺功能亢进症?

(1) 该患者为中年女性,慢性病程,临床表现包括:①高钙血症相关症状:口干、多饮、多尿,恶心、呕吐、食欲缺乏、便秘,乏力、嗜睡;②骨质破坏表现:全身多发骨痛、骨骼变形、身高变矮,胸腰椎侧位片示:多个椎体压缩性骨折;③泌尿系统:双肾结石。

(2) 实验室检查:血钙、游离钙及 24 小时尿钙升高,正常血磷,ALP 升高,PTH 明显升高,血肌酐升高。

2. 是否能诊断原发性甲状旁腺功能亢进症?

(1) 该患者血钙升高同时 PTH 亦升高,临床提示无慢性肾脏疾病病史,目前血 Cr 仅为 191μmol/L,考虑肾功能不全为高钙血症、双肾结石所继发;骨痛病程长但未见典型骨软化 X 线片改变(如骨盆相常见耻骨上下支假骨折线),故考虑原发性甲状旁腺功能亢进症。

(2) 该患者垂体前叶功能正常,无胃肠胰激素水平升高临床表现及证据,降钙素、24 小时尿儿茶酚胺正常,基本可除外 MEN 相关 PHPT。

(二) 定位诊断

甲状旁腺超声提示右侧甲状腺下极后下方见 3.9cm×2.1cm×2.1cm 低回声,其内血流丰富;甲状旁腺 MIBI 显像提示相当于右甲状腺下极水平见放射性增高灶,考虑为功能亢进之甲状旁腺组织。

(三) 并发症评估

1. 泌尿系超声 双肾多发结石,最大者约 1.0cm×0.8cm。

2. 骨密度 T 值:股骨颈 -2.9,右髌全部 -3.4,腰₂-腰₄-4.5,考虑为骨质疏松。

3. 胸腰椎正侧位片 胸腰椎椎体变扁,部分呈双凹变形,骨皮质变薄,骨小梁稀疏;骨盆正位片:骨密度减低;头颅正侧位片:颅骨内外板骨密度减低,可见囊性透亮区;双手相:骨密度减低。

4. 全身骨扫描 全身骨骼形态失常,脊柱明显侧弯,胸廓塌陷,反射性摄取普遍增高,以颅

学习
笔记

骨及四肢长骨骨皮质为著。

综上所述,该患者诊断为原发性甲状旁腺功能亢进症,高钙危象,慢性肾功能不全,严重骨质疏松症,双肾结石。

【问题3】该患者如何治疗?

思路:原发性甲状旁腺功能亢进症以手术治疗为主,对于无症状而仅有轻度高钙血症或正常血钙性的原发性甲旁亢病例需规律随诊观察。内科支持治疗包括避免高钙饮食、足量饮水,必要时可适当饮用淡盐水,忌用噻嗪类利尿剂。如出现高钙危象,需采用扩容、促进尿钙排泄,联合应用降钙素及双膦酸盐类药物等治疗,对于上述治疗无效或不能应用的高钙危象患者,还可使用低钙或无钙透析液进行腹透或血透,避免高钙危象造成的死亡,争取时间明确定位和完善术前准备。

知识点

原发性甲旁亢的治疗

(一) 手术治疗

为原发性甲旁亢首选治疗方法。

手术指征包括:

1. 有症状的原发性甲旁亢者。
2. 无症状的 PHPT 的患者合并以下任一情况:①高钙血症,血钙高于正常上限 0.25mmol/L (1mg/dl);②肾脏损害,肌酐清除率低于 60ml/min ;③任何部位骨密度值低于峰值骨量 2.5 个标准差 (T 值 <-2.5) 和(或)出现脆性骨折;④年龄小于 50 岁;⑤患者不能接受常规随访。

病变甲状旁腺病理大部分为腺瘤,多数为单个,少数为 2 个或 2 个以上,少数患者为增生,可累及 4 个甲状旁腺。因此在手术中应探查所有的甲状旁腺,对于腺瘤可仅切除腺瘤,如为增生则考虑切除 $3\frac{1}{2}$ 个腺体,保留最可能正常的腺体,也有学者采用切除所有 4 个腺体+甲状旁腺自体移植。90% 的原发性甲旁亢患者可通过手术切除病变的甲状旁腺而有效地缓解症状,降低血钙及 PTH 水平。由于手术遗漏、病变甲状旁腺异位、甲状旁腺增生切除不足或甲状旁腺瘤而复发或不缓解者约 10%,需要再次手术。由于甲状旁腺切除后约 10 分钟 PTH 水平即可明显下降,术中监测 PTH 水平可使手术成功率大大提高。有文献报道术中监测 PTH 水平下降超过 50%,手术切除的成功率可达 97%;若同时联合超声、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像检查,手术成功率可上升至 99%。

术后可出现低钙血症,表现为口周和肢体麻木、手足搐搦等,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。低钙血症的症状可开始于术后 24 小时内,血钙最低值出现在术后 4~20 天。对于低钙血症的治疗,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甚至静脉滴注葡萄糖酸钙。

(二) 药物治疗

对于不能手术或拒绝手术患者的药物治疗及长期随访

1. 双膦酸盐 为骨吸收抑制剂,能够降低骨转换,虽然不直接影响 PTH 的分泌,但可以降低血钙和尿钙的水平。静脉应用双膦酸盐已被成功用于原发性甲旁亢所致高钙血症



的急诊处理。两项关于阿仑膦酸钠为期1年的研究均证实其可以显著增加腰椎和髌部的骨密度,但血清和尿钙水平以及血PTH水平无显著变化。Khan AA等通过为期2年的国际多中心、交叉对照试验研究证实,阿仑膦酸钠还可有效降低骨转换指标水平。常用药物有阿仑膦酸钠,70mg,每周1次。亦可考虑双膦酸盐静脉制剂。

2. 雌激素 小样本研究显示PHPT绝经后妇女应用雌激素可将血钙水平降低0.5~1mg/dl,并可增加腰椎和股骨颈部位的骨密度、明显降低骨转换指标,但缺乏长期应用的资料,副作用包括增加乳腺癌、血栓栓塞性疾病的危险,应用过程中需考虑风险/益处比值。

3. 选择性雌激素受体调节剂(SERMs) 雷洛昔芬对骨骼的作用与雌激素类似,对于乳腺和子宫有拮抗雌激素的作用。国外报告16例绝经后PHPT妇女应用雷诺昔芬治疗8周,血钙水平、骨转换指标均显著下降,PTH水平无变化。其致乳腺癌的风险显著少于雌激素,血栓栓塞的危险性与之类似。但由于目前研究资料有限,仍需要更进一步研究证实其对BMD的作用效果。

4. 拟钙剂 西那卡塞(cinacalcet)是目前应用的一种拟钙化合物,能够激活甲状旁腺上的钙敏感受体,从而抑制PTH分泌,降低血钙。尤其适用于不能接受手术、而高钙血症的症状明显或血钙明显升高者。应用后1周内即可检测到血钙变化,需在治疗中监测血钙水平,但对骨密度无影响。剂量为30mg,2次/日。由于该类物质具有副作用少且降低血钙作用显著等特点,已在多个国家被批准用于原发性或继发性甲旁亢的药物治疗。

【问题4】如何做好患者的随访工作?

思路: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,甚至出现低钙血症。术后定期复查的时间为3~6个月,病情稳定者可逐渐延长至每年1次。随访观察的内容包括症状、体征、血钙、血磷、ALP、PTH、肌酐、尿钙和骨密度等。

【问题5】医患沟通要点是什么?

思路:充分告知患者原发性甲状旁腺功能亢进症的临床表现及相关并发症,即使血钙水平升高不显著,也应积极寻找原发病灶,尽可能手术切除,同时明确病变性质,指导随访策略。部分合并家族史的甲状旁腺功能亢进症患者必要时可进行基因检测,同时提高警惕,及早发现家族中其他患者。

【问题6】容易发生的错误是什么?

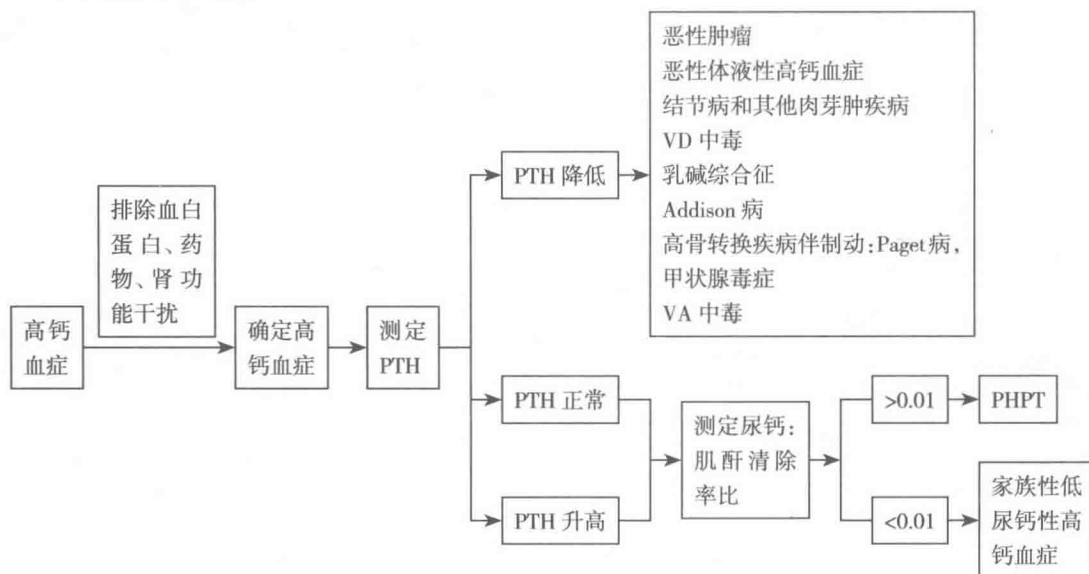
思路:原发性甲状旁腺功能亢进症多发于中老年人,部分患者以其中某一系统或某些系统病变为主,可能出现“一叶障目”的错误,特别是对于反复肾结石、急性胰腺炎或与年龄不匹配的骨痛、骨骼变形等症状出现时,更应提高警惕,避免误诊及漏诊。此外,诊断原发性甲状旁腺功能亢进症需除外其他继发因素,特别是单纯PTH水平升高时,需结合血清25(OH)D水平、必要时纠正维生素D缺乏后进一步明确诊断。

【问题7】住院患者出院医嘱中应注意的事项有哪些?

思路:对于明确病灶位置并行手术切除的患者术后可能出现低钙血症,外源性补充钙剂及维生素D可以缓解症状,大部分患者多于1~2个月后恢复;对于未能明确病灶位置的患者或血钙、PTH水平仅轻度升高的患者,需定期监测随访。



【临床诊治路径】



(邢小平)

参考文献

1. Wermers RA. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*, 2006, 21 (1): 171-177.
2. 闫双通, 田慧, 李春霖, 等. 中老年人群原发性甲状旁腺功能亢进症患病率初步调查. *中华内科杂志*, 2007, 46 (8): 651-653.
3. Andrew A, Trisha MS, Sanjay MM, et al. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: N30-N36.
4. Maria Inês Alvelos. MEN1 intragenic deletions may represent the most prevalent somatic event in sporadic primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 2013, 168: 119-128.
5. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumors. *J Med Genet*, 2003, 40 (9): 657-663.
6. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1722-1729.
7. Bilezikian JP, Potts JT. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions—bridging the past with the future. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: N57-N67.
8. 宁志伟, 王鸥, 徐竞英, 等. 原发性甲状旁腺功能亢进症患者术前病变甲状旁腺定位方法的评估. *中国医学科学院学报*, 2003, 25 (3): 280-284.
9. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician*, 2011, 57 (2): 184-189.
10. Rubin MR, Lee K, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and bone markers in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: S1, S156.
11. Rodan GA. Bisphosphonates and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: N150-N153.
12. JP Devogelaer. Treatment of bone disease with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12: 331-335.
13. Hassani S, Braunstein GD, Seibel MJ, et al. Alendronate therapy of primary hyperparathyroidism. *Endocrinologist*, 2001, 11: 459-464.
14. Arnold A. Molecular basis of primary hyperparathyroidism//Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA. *The Parathyroids*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2001: 331-347.

第十四章 甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism)是由于多种原因导致甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌减少或者作用障碍所致的临床综合征,表现为神经肌肉兴奋性增高、神经精神症状、锥体外系症状、异位钙化和白内障等。PTH分泌减少的甲状旁腺功能减退症可分为继发性、特发性、遗传性;PTH抵抗性甲状旁腺功能减退症则为假性甲状旁腺功能减退症。治疗目的是消除低钙血症所造成的临床症状,并防治软组织钙化和器官功能障碍。监测、随访和优化治疗方案是治疗甲状旁腺功能减退症的关键,可以提高甲状旁腺功能减退症患者的生存质量。

临床病例

患者男性,28岁,职员,因“发作性四肢抽搐12年,加重2个月”就诊。患者于12年前上学跑步时突发手足肌肉强直性收缩,拇指内收,其他手指指间关节伸直,掌指关节及腕关节屈曲。无意识障碍、大小便失禁、腹痛及呼吸困难。经休息及按摩后症状消失,此后多次发作,以劳累及受凉后为著。于当地医院检查示血钙 1.22mmol/L ($2.15\sim 2.55\text{mmol/L}$),血磷 2.13mmol/L ($0.80\sim 1.45\text{mmol/L}$),血镁 0.87mmol/L ($0.65\sim 1.00\text{mmol/L}$),血钾 3.5mmol/L ($3.5\sim 5.5\text{mmol/L}$),碱性磷酸酶 77U/L ($30\sim 100\text{U/L}$),PTH $<0.7\text{pmol/L}$ ($0.7\sim 5.6\text{pmol/L}$),肾功能和血气分析结果在正常范围。经“钙尔奇D 600mg/d , α -骨化醇 $0.25\mu\text{g/tid}$ ”口服治疗后,患者症状缓解。后患者未规律治疗,偶有口周及四肢麻木,上述症状间断发作。在入院前2个月,患者症状频繁发作4次,伴面肌抽动。自觉记忆力、交流能力、注意力下降,无定向力异常、视物模糊、毛发粗糙和指甲发育异常,无恶心、呕吐、皮肤色素沉着、骨关节疼痛、行走困难及胸前区不适,为进一步诊治前来求治。自发病以来,患者精神、睡眠可,饮食规律,二便正常,身高、体重无显著变化。既往体健,无手术、外伤史,无特殊药物应用史,未婚育。家族成员无类似疾病。体格检查:体温 36.5°C ,脉搏92次/分,呼吸18次/分,血压 $130/80\text{mmHg}$ 。身高180cm,体重71.5kg,体重指数(BMI) 22.1kg/m^2 。神清语利,查体合作。全身皮肤粘膜无黄染、皮疹及色素沉着。浅表淋巴结未及肿大。头颅五官无畸形,粗测视力、视野无异常,未见龋齿,无牙齿发育异常。颈软,甲状腺不大。肋骨无压痛,双肺呼吸音清,未及干湿性啰音。心音有力,心率92次/分,律齐。双下肢肌力V级,双下肢无水肿,四肢无畸形。面神经叩击征和束臂加压试验阳性。生理反射存在,病理反射未引出。

【问题1】通过上述问诊,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现、既往史和个人史及体格检查,考虑“特发性甲状旁腺功能减退症”(idiopathic hypoparathyroidism)。

思路:

1. 现病史 注意询问患者抽搐发作时的临床表现(典型发作可表现为助产士手或握拳手),是否伴随意识障碍和二便失禁,诱发和缓解因素,结合血电解质、肾功能、血气分析、PTH检测结果进行抽搐原因的判定。



知识点

手足搐搦的鉴别诊断

手足搐搦依据血钙水平可分为低钙血症性和正常血钙性。

低钙血症性手足搐搦见于以下几种情况：

1. 甲状旁腺功能减退症 甲状旁腺功能减退症是指PTH分泌减少或功能障碍的一种临床综合征。除了典型手足搐搦，严重者可出现喉痉挛、惊厥。

2. 维生素D缺乏或代谢障碍性骨软化病 多有骨痛、行动困难、骨畸形等症状，血磷多降低或正常水平，骨X线检查有骨软化症的特征表现。

3. 肾性骨病 多伴有贫血、氮质血症和酸中毒，患者多出现食欲下降、乏力、恶心、呕吐、尿量改变、水肿等症状。且多由于酸血症的存在，维持离子钙浓度接近正常范围，较少发生自发性手足搐搦。

4. 应用特殊药物 如双膦酸盐、降钙素等，特殊时期如骨折恢复期等钙质需要量增多。

正常血钙性手足搐搦多见于呼吸性碱中毒、代谢性碱中毒、神经精神性疾病等。癫痫发作时双眼一侧凝视，瞳孔缩小，意识不清，二便失禁，需要与低钙抽搐进行鉴别。应注意甲状旁腺功能减退症合并异位钙化时，低钙抽搐可与癫痫样发作共存。

2. 发病年龄 一般低龄起病，少见于成人，慢性病程。应注意有无其他腺体功能异常和其他系统受累的临床表现。

知识点

甲状旁腺功能减退症的临床表现

1. 神经肌肉兴奋性增高 情绪激动、寒冷、劳累等刺激可诱发发作。非典型发作仅有手足端麻木、乏力、感觉异常，有时可有口角抽动。典型发作则手足肌肉呈强直性痉挛呈助产士手或握拳手型。严重者可肘关节屈曲，上臂内收，紧贴胸前；下肢伸直，足内翻，面部肌肉僵直，不能张口。成人一般神志清楚，小儿可有神志改变。也可出现平滑肌痉挛，出现支气管痉挛、腹痛、腹泻、尿急等症状。严重者可出现惊厥、喉痉挛，可危及生命。

2. 神经精神症状 性格改变如易怒、激惹、抑郁，注意力不集中、反应下降、空间辨别力下降、记忆力减退、对各种事物缺乏兴趣、感觉减退或过敏。

3. 锥体外系症状 走路不稳、不自主运动、手足徐动、舞蹈症、共济失调、震颤麻痹。

4. 异位钙化和白内障 异位钙质可沉积在肌腱、四肢及关节周围软组织、皮下血管壁形成骨赘，引起关节僵直疼痛。颅内钙化是本症较特异性表现，多见于基底节区，可累及豆状核、尾状核，蔓延至丘脑、小脑和脑的其他部位。钙化的存在和进展与病程和钙磷比值有关，颅内钙化能够阻止或使神经通路失调，与情感、锥体外系及大脑功能失调有关。慢性低钙血症可造成白内障，应用裂隙灯检查可发现早期白内障，眼底检查可有视乳头水肿甚至假脑瘤表现。

5. 心血管系统表现 长期低钙血症可以出现QT间期延长、左室复极延缓和非特异性T波改变，严重者可出现心律失常和心力衰竭，部分患者可以晕厥为主要表现。

6. 皮肤毛发改变 可能由于低钙血症和血管痉挛造成外胚层器官营养性损害，可表现为皮肤粗糙、干燥、脱屑、色素沉着、湿疹，毛发脱落、斑秃或全秃，指甲薄脆易裂且有横沟。

7. 牙齿改变 起病年龄越早，症状与体征越显著。幼儿起病则出牙晚，牙釉质发育异常，可有横沟。齿根形成障碍，齿冠周围及冠面可有带纹或洞穴等。成人可出现龋齿，提早脱牙。



8. 多腺体及多系统受累 特发性甲状旁腺功能减退症的病因可能与自身免疫有关, 应注意有无多腺体功能异常的表现如性腺功能减退症、甲状腺功能减退症、Addison 病、1 型糖尿病等。但各腺体功能异常出现的时间不尽相同, 即使诊断时未出现在今后随访过程中仍需要监测其他腺体的特异性抗体和功能。此外需注意除外其他自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、重症肌无力、慢性活动性肝炎、白癜风等。

3. 患者既往体健, 无手术外伤史和特殊药物应用史, 无类似家族病史。

知识点

甲状旁腺功能减退症的病因

甲状旁腺功能减退症的病因可以分为 PTH 生成减少、分泌受抑制和作用障碍。

PTH 分泌减少的甲状旁腺功能减退症, 以低钙血症时伴随低及不适当正常的 PTH 分泌为特征。

1. 特发性甲状旁腺功能减退症 可能与甲状旁腺先天发育异常和自身免疫破坏有关, 多呈散发性, 起病年龄小, 自症状发生至确诊往往需要数年, 此时甲状旁腺功能已基本丧失。其中钙识别受体 (calcium-sensing receptor, CaSR) 是造成甲状旁腺自身免疫反应的较强抗原, CaSR 的自身抗体阳性与 HLA-DR 的关联性证实了自身免疫的疾病本质。

2. 继发性甲状旁腺功能减退症 多由于手术损伤、切除、血液供给不足、神经损伤等造成, 术后甲状旁腺功能减退症多为暂时性甲状旁腺功能减退症, 功能通常在几周内恢复, 较少患者出现永久性甲状旁腺功能减退症, 其发生率取决于手术的范围和术者的经验; 颈部放射线照射或甲状旁腺浸润性病变如淀粉样变、结节病、血色病、Wilson 病、结核病等破坏甲状旁腺也可造成其功能下降; 低镁血症可造成 PTH 的合成和释放障碍, 可引起暂时性 PTH 分泌障碍。

3. 遗传性甲状旁腺功能减退症 可为常染色体显性、常染色体隐性或 X 连锁遗传, 因为甲状旁腺发育与胸腺的发育和功能相关, 所以遗传性甲状旁腺功能减退症常与细胞免疫功能连锁, 婴幼儿起病。可出现 Di George 综合征胸腺和甲状旁腺缺如, 自身免疫性念珠菌感染 - 多内分泌腺病 - 外胚层营养不良症 (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED) 可先后出现念珠菌病、甲状旁腺功能减退症、Addison 病, 部分患者可出现恶性贫血、性腺功能减退症及自身免疫性甲状腺病。

PTH 抵抗性甲状旁腺功能减退症则为假性甲状旁腺功能减退症, 靶组织对 PTH 不敏感综合征。除了具有甲状旁腺功能减退症的症状和体征, 典型患者具有骨骼缺陷和发育异常如身材矮小、肥胖、圆脸、短颈、掌骨 (跖骨) 缩短 (常见于第 4 和第 5), 称为 Albright 遗传性骨营养不良症 (Albright hereditary osteodystrophy, AHO)。依据其对 PTH 的不同反应可进一步分为不同亚型。

4. 问诊和查体时应注意发育情况、交流能力、肌力及活动能力。手足搐搦诱发试验可以增加神经肌肉兴奋性, 有助于隐性手足搐搦的诊断。

知识点

手足搐搦诱发试验

1. Chvostek 征 以叩诊锤或手指叩击面神经, 在耳前 2~3cm 处, 相当于面神经分支处, 或鼻唇沟与耳垂连线的中点 (颧弓下方), 引起口轮匝肌、眼轮匝肌及鼻翼抽动为阳性反应。



仅有口轮匝肌的抽动意义不大,可见于正常人。

2. Trousseau 征 将充气袖带充气加压至收缩压以上(35mmHg)处,持续 2~3 分钟,若出现手足搐搦则为阳性反应。其机制为压迫处缺血,局部神经的缺钙而兴奋神经。

应仔细观察手足搐搦诱发试验刺激后的反应强度,结合病史及血钙对诊断有重要意义。

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 是否能诊断为甲状旁腺功能减退症?

该患者慢性手足抽搐史,发作时呈典型助产士手,症状严重时伴惊厥。Chvostek 征和 Trousseau 征阳性。实验室检查表现为低钙血症、高磷血症,血镁、碱性磷酸酶、肾功能以及血气分析正常范围,PTH 在极低水平,无其他腺体功能异常。经 α -骨化醇和钙剂治疗后症状可以改善,可以诊断为甲状旁腺功能减退症。

(二) 实验室和影像学检查

1. 血钙测定的校准 该患者血钙 1.27mmol/L,离子钙 0.58mmol/L,血浆白蛋白 42g/L。血清钙总量受血清蛋白,尤其是白蛋白含量的影响。分析血钙的变化时,应注意校正。通常以血清白蛋白 40g/L 为基数,每升高或降低 10g/L 则在血钙实际测定值基础上降低或增加 0.2mmol/L。离子钙更能反映钙、磷代谢状况。血 pH 可能影响离子钙水平,碱中毒时离子钙下降,而酸中毒时离子钙则升高。高磷血症的存在可进一步加重低钙血症,神经肌肉兴奋性与钙离子浓度成反比。有症状者的血钙值一般 $\leq 1.88\text{mmol/L}$ (7.5mg/dl),血离子钙 $\leq 0.95\text{mmol/L}$ (3.8mg/dl)。健康人群表现出血钙和 PTH 的昼夜变化,对于疑诊甲状旁腺功能减退症的患者,除了常规清晨取血测定外,还需要监测夜间血钙和 PTH 的水平。

2. 复测 PTH $<0.7\text{pmol/L}$,血磷 2.08mmol/L。正常情况下,低血钙可刺激 PTH 的分泌,通常血钙 $\leq 1.88\text{mmol/L}$ (7.5mg/dl) 时,PTH 数值应该增加 5~10 倍。而该患者 PTH 仍为极低值,未能出现相应的 PTH 分泌增加,提示甲状旁腺功能减退症。PTH 具有促进磷排出的作用,故甲状旁腺功能减退症患者可出现高磷血症。

3. 24 小时尿钙 19mg (150~250mg),尿磷 355mg (750~1500mg),肾小管磷重吸收率 95% (正常饮食 84%~96%)。PTH 可促进肾小管对钙的回吸收,缺少时可出现血钙浓度降低,进而尿钙排出量减少。同时 PTH 可促进磷的排出,该患者因 PTH 分泌减少表现为高磷血症、肾小管磷回吸收率升高和尿磷排出减少。

4. 头颅 X 线检查示顶骨区小片状钙化影,骨盆、胸腰椎、四肢未见异常。

5. 骨密度检查 L2~L4 骨密度 1.567g/cm^2 ,Z 值 2.8;股骨颈骨密度 1.243g/cm^2 ,Z 值 2.0;全身骨密度 1.306g/cm^2 ,Z 值 1.3。特发性甲状旁腺功能减退症往往有骨密度的升高,尤以腰椎为著。骨密度的升高与骨转换受抑制和骨的矿化增加有关。

知识点

PTH 的生理作用

PTH 通过三个靶器官,即肾脏、骨和肠来调节血清钙水平。在肾脏方面,PTH 对肾小管钙、磷酸盐和碳酸氢盐的重吸收有直接作用,主要增加钙在远曲小管的重吸收,并抑制近曲小管磷酸盐的重吸收。在骨组织,PTH 既促进骨吸收,又促进骨形成,具有维持血钙平衡的作用。在肠道方面,PTH 对钙吸收的影响是间接的,通过增加肾脏产生 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 来增加肠道钙的吸收。



PTH 不足引起低钙血症的原因:破骨细胞和骨细胞溶解吸收骨矿物质的能力减弱,不能从骨库中补充血液循环中的钙量; $25(\text{OH})\text{D}_3$ 向 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 转化减少,造成肠钙吸收减少;肾小管对钙的重吸收减少。

(三) 其他检查

1. 患者无贫血貌,血常规正常范围。患者无其他腺体功能异常的临床表现,游离甲状腺功能、肾上腺皮质功能、性腺功能、风湿抗体和免疫全项、甲状腺相关抗体、胰岛细胞抗体均在正常范围。若条件许可,可检测特异性抗体,如甲状旁腺抗体、肾上腺抗体、抗胃壁细胞抗体、抗内因子抗体等。

2. 心电图示 Q-T 间期延长, T 波低平。腹部和甲状旁腺超声未见异常。

3. 眼科检查眼底未见异常。

4. 头 CT 示双侧尾状核头部、豆状核及左侧小脑钙化灶。显著低钙血症时脑电图检查可出现脑电图异常,如阵发慢波、单一或多发棘波,也可出现暴发性慢波以及尖波、癫痫性放电改变。

该患者青年起病,发作性四肢抽搐。家族中无类似疾病史,无手术、外伤史。实验室检查表现为低钙血症、高磷血症,血镁、碱性磷酸酶、肾功能以及血气分析正常范围。在低钙血症时 PTH 分泌仍在极低水平,24 小时尿钙和尿磷排出减少,磷重吸收率偏高。骨 X 线无骨软化表现,甲状旁腺 B 超无浸润性病变表现。无其他腺体功能和免疫标志物的异常。既往应用钙剂配合 α -骨化醇治疗使症状缓解。该患者的最后诊断为:特发性甲状旁腺功能减退症。

【问题 3】该患者如何治疗?

思路:特发性甲状旁腺功能减退症的治疗目的是消除低钙血症所造成的临床症状,并防止软组织钙化和器官功能障碍。甲状旁腺功能减退症是少数几种不常规替代缺失激素的内分泌疾病之一,目前的标准治疗为口服钙剂和维生素 D 类似物,而不是补充 PTH 来纠正低钙血症。

知识点

甲状旁腺功能减退症的治疗要点

1. 静脉补钙。当手足搐搦、喉痉挛、喘鸣、惊厥或癫痫样发作时,应静脉缓慢推注稀释后的 10% 葡萄糖酸钙注射液,严重者可予静脉稀释后的葡萄糖酸钙溶液维持滴注(每小时滴注速度不超过元素钙 4mg/kg),每 4 小时监测血钙 1 次,避免高钙血症的发生。对于 3 周内应用过洋地黄制剂的患者静脉注射钙溶液应该小心,因为高钙血症使心脏更为敏感,易发生心律失常甚至猝死,故应将血钙保持在正常低值水平。钙溶液对于静脉有刺激,当血钙浓度稳定及症状改善时可逐渐停止静脉补钙。

2. 口服补钙,推荐长期口服钙剂。不主张超大剂量补充钙剂($>3.0\text{g/d}$),以免增加肾结石、异位钙化、血管钙化及心血管病的风险。

3. 适当补充维生素 D,可以提高钙的吸收率和利用率,减少钙的用量。维生素 D_3 经口服后可贮存在肝脏和脂肪组织,缓慢释放而发生作用,通常需要较大剂量。维生素 D_3 在体内仍需要转化为 $25(\text{OH})\text{D}_3$,进一步在 1α -羟化酶的作用下生成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。当 PTH 完全缺乏时, 1α -羟化酶的作用下降,使得 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 向 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 转化障碍,故单纯的维生素 D 治疗效果差,需要配合活性维生素 D 的治疗,可选用 α -骨化醇或骨化三醇治疗。依据临床症状、血和尿电解质调整治疗剂量。

4. 补充 PTH 治疗。大剂量的活性维生素 D 和钙剂的应用,能够模拟缺失的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对肠道的作用,增加肠钙的吸收,其综合作用为促使钙通过肠上皮吸收入血,克服肾脏清除钙的作用,促使血钙上升。力图精确调节使肠钙吸收增加,但不可避免的伴随尿钙排出



增多。此种治疗方式用量不足将导致无力、肌肉抽搐发作。更为棘手的为过度治疗,将导致高尿钙、高钙血症、肾结石、肾钙化和肾衰竭。显而易见,治疗方案应以纠正低钙血症和其症状,不造成高尿钙和其肾脏并发症为优先。外源性 PTH 能够完成此项目标,PTH 治疗的优势即为抗尿钙作用,可以纠正血钙异常而不造成高尿钙、肾钙化和肾结石,尤为适合常染色体显性遗传的甲状旁腺功能减退症。但由于 PTH 价格昂贵和皮下注射的给药方式,未在临床中广泛应用,仅推荐用于急性低血钙危象。目前临床应用的 PTH 药物多为 PTH₁₋₃₄,最早应用于诊断假性甲状旁腺功能减退症,PTH 应用后尿 CAMP 排出减少,也可治疗骨质疏松。更多的安全性和有效性的数据源自 PTH₁₋₃₄ 治疗骨质疏松。PTH₁₋₃₄ 半衰期较短,每日 2 次注射为大多数甲状旁腺功能减退症患者的治疗方式,但并不能够模拟体内 PTH 频繁的低幅脉冲重叠的生物节律。目前部分学者尝试 PTH 的泵治疗,可以增强患者对 PTH 的反应和减少 PTH 的治疗用量,减少血钙的波动,更为有效的维持尿钙和骨转换指标正常。PTH 的治疗剂量(25~75μg/d)要高于治疗骨质疏松,反映出内源性的 PTH 的绝对缺乏。动物毒性研究提示 PTH 对骨的影响呈剂量依赖性,长期超生理剂量 PTH₁₋₃₄ 应用于甲状旁腺功能正常的大鼠,可导致部分实验动物骨肉瘤的发生,引起临床应用中的关注。

5. 甲状旁腺的移植治疗 对于顽固性的特发性甲状旁腺功能减退症患者可以考虑甲状旁腺的异体移植,但因排斥反应的存在而难以长期存活。应用免疫抑制剂或微囊包裹等技术可提高移植存活率。而对于继发于手术的甲状旁腺功能减退症的患者,甲状旁腺自体移植是预防和治疗甲状旁腺功能减退症的重要方法,应该冷冻甲状旁腺组织为日后移植做好准备。

学
习
笔
记

对该患者的治疗:①静脉补钙。因患者入院前有四肢抽搐频繁发作,入院时有四肢麻木,间断抽搐小发作。显著的低钙血症血钙 1.27mmol/L,需要静脉补充钙剂。可将 10% 葡萄糖酸钙 40ml 稀释于 500ml 生理盐水或葡萄糖液中静脉滴注,患者症状反复可重复给药。②口服补钙,钙尔奇 D(元素钙 600mg,维生素 D₃ 125IU)600mg Bid 口服。患者仍有麻木等症状。③活性维生素 D 的治疗。应用骨化三醇 0.25μg 每日 3 次治疗后症状部分改善,血钙维持在 1.8mmol/L。进一步将骨化三醇调整为 0.5μg 每日 3 次治疗,症状显著改善,血钙维持在 2.1~2.2mmol/L,24 小时尿钙 215mg。

【问题 4】如何做好患者的随访工作?

思路:随访和优化治疗方案是治疗甲状旁腺功能减退症的关键。在控制症状,减少并发症的同时,尤其应避免肾功能受损。因此补充钙剂和活性维生素 D 使血钙维持在正常低限,同时应控制 24 小时尿钙在 350mg 以内。待症状缓解后可 2~4 周监测一次血、尿电解质变化,并逐渐延长随访时间,还需要定期监测肌酐清除率、肾功能和肾脏超声,适时调整治疗方案。长程随访过程中应该注意评估免疫功能和其他腺体的功能,以早期发现自身免疫性多腺体综合征。

【问题 5】医患沟通要点是什么?

思路:此类患者需要终身治疗,应与患者充分沟通建立信任的医患关系。嘱患者正确面对疾病、避免诱因、按时服药、定期随访。

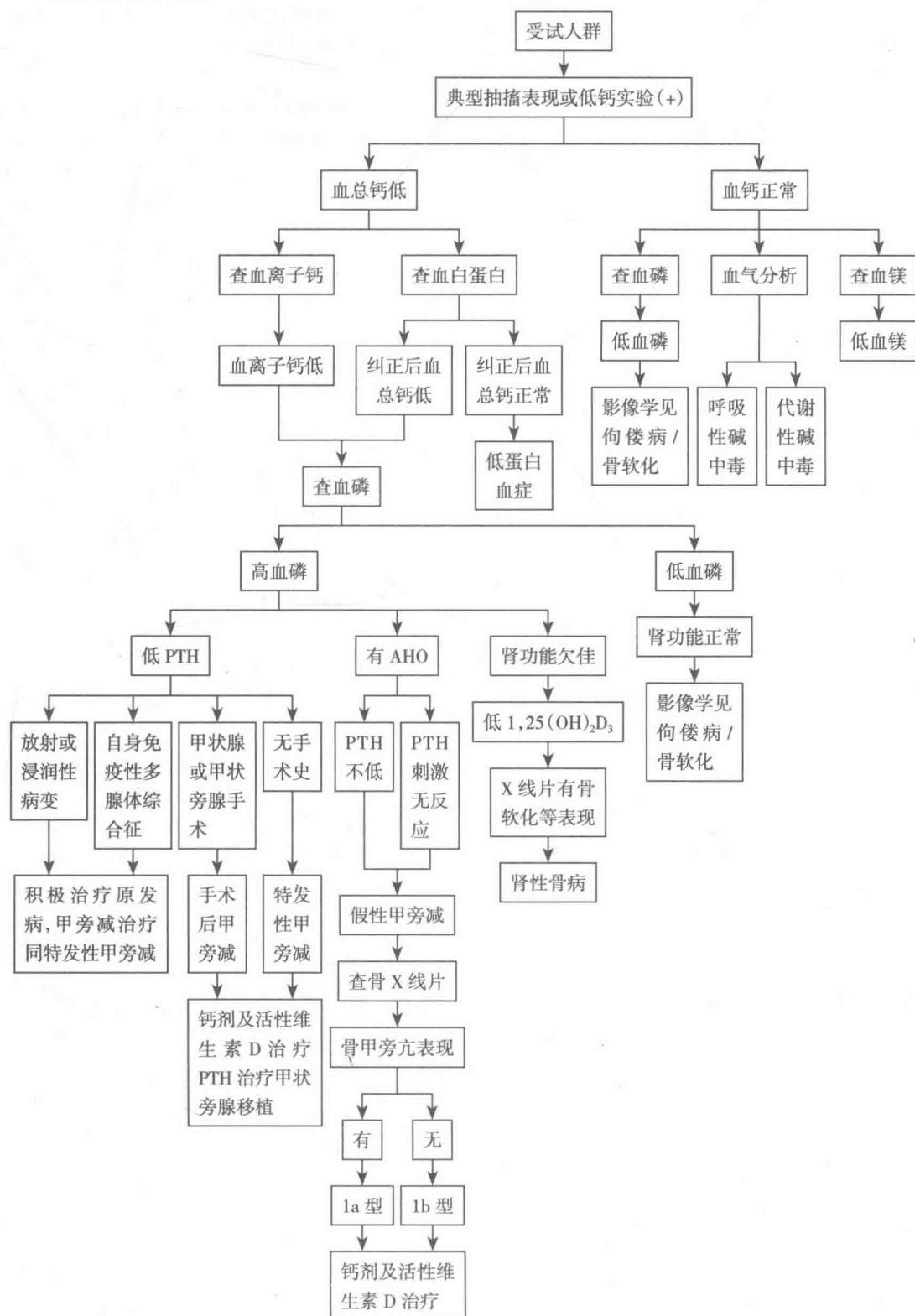
【问题 6】容易发生的错误是什么?

思路:甲状旁腺功能减退症的治疗误区为此类患者需要维持血钙正常区间 2.25~2.63mmol/L (9.0~10.5mg/dl),以此为治疗目标则需要应用大剂量的钙剂和活性维生素 D,容易出现高尿钙,长此以往会导致肾结石、肾钙化和肾功能不全。因此治疗的目标不是维持正常血钙,而是在应用最小量的钙剂和活性维生素 D 的前提下使得症状缓解并不导致高尿钙,因此应当监测 24 小时尿钙。尽可能做到血钙维持在 2.00~2.25mmol/L (8.0~9.0mg/dl) 同时 24 小时尿钙排泄量不超过 350mg 为宜。常染色体显性遗传甲状旁腺功能减退症患者更易于发生高尿钙,而传统治疗方案



不可避免加重此种趋势,因此更适宜接受 PTH 的治疗。目前甲状旁腺功能减退症患者的生存质量和临床相关的情绪变化日益受到关注,最为常见的症状为焦虑,因此 PTH 对中枢系统的生理作用仍需进一步研究。

【临床诊治路径】



(朱 梅)



参考文献

1. Neeraj Tomar, Nandita Gupta, Ravinder Goswami. Calcium-Sensing Receptor Autoantibodies and Idiopathic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 3884-3891.
2. Stewart AF. Translational implications of the parathyroid calcium receptor. *N Engl J Med*, 2004, 351: 324-326.
3. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone (1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 4214-4220.
4. Paul S Albert, Gordon B Cutler Jr. Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy: A Randomized Crossover Trial Comparing Pump Versus Injections in the Treatment of Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 391-399.
5. Fredriech KW Chan, Sau Cheung Tiu, Kin Lam Choi, et al. Increased Bone Mineral Density in Patients with Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 3155-3159.

第十五章 低血糖症

低血糖症(hypoglycemia)是一组多种病因引起的以血浆葡萄糖(简称血糖)浓度过低、交感神经兴奋和脑细胞缺糖为主要特点的临床综合征。一般以血浆葡萄糖浓度低于 3.0mmol/L (54mg/dl)作为低血糖的标准,而接受药物治疗的糖尿病患者只要血糖水平 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ (70mg/dl)就属低血糖范畴。

由于脑组织的能量代谢全部依靠血液中的葡萄糖供能,而脑组织储存的葡萄糖非常有限,仅够维持5~10分钟脑细胞功能,所以当发生低血糖时,脑组织非常容易受伤害,如果低血糖昏迷持续6小时以上,脑细胞将受到不可逆损害,可导致痴呆,甚至死亡。另外,低血糖还易诱发心律失常、心绞痛及急性心肌梗死等。因此,低血糖症属内分泌与代谢病科急重症之一,需要及时救治,尽早纠正低血糖,并避免再发。

临床病例

患者女性,49岁,农民,因阵发性乏力、昏睡、出汗5年,再发2天入院。5年前起出现阵发性全身乏力,继而昏睡,难以唤醒,多于晨起时或下午2~3点钟发生,每次持续半小时至9小时不等,随后自行苏醒,醒后周身大汗。曾于发作时被家人送到当地医院查血糖 1.9mmol/L (34mg/dl),静推50%葡萄糖40ml后立即苏醒,以后为预防发作自行增加食量及进餐频率,体重增加约14kg。2天前无诱因症状再发,为明确诊治收入院。既往身体健康,无类似疾病家族史。查体:BP 120/80mmHg,身高1.62m,体重79kg,体质指数 30.1kg/m^2 ,腰围98cm,神志清楚,反应略迟钝,体型呈均匀性肥胖,心、肺及腹部查体无异常,双下肢无水肿,四肢肌力、肌张力正常,Babinski征、Chaddock征均阴性。

【问题1】通过上述问诊及查体,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现、既往史、个人史及查体,诊断考虑低血糖症。

思路:

1. 中年女性,发作性乏力、出汗伴意识障碍,要想到低血糖症可能。

知识点

低血糖症的临床表现

1. 自主(交感)神经过度兴奋表现 低血糖发作时交感神经和肾上腺髓质释放肾上腺素、去甲肾上腺素和一些肽类物质,表现为出汗、颤抖、心悸、紧张、焦虑、饥饿、流涎、软弱无力、面色苍白、心率加快、四肢冰凉、收缩压轻度升高等。

2. 脑功能障碍的表现

(1) 初期:精神不集中,思维和语言迟钝,头晕、嗜睡、视物不清、步态不稳,可有幻觉、躁动、易怒、行为怪异等精神症状。

(2) 进而皮质下功能受抑制:出现骚动不安,甚而强直性惊厥、锥体束征阳性。

(3) 进一步发展波及延髓:进入昏迷状态,各种反射消失。

(4) 低血糖若持续得不到纠正,症状持续不逆转甚至死亡。



2. 症状发作时血糖显著降低,静脉补充葡萄糖后症状可迅速缓解,低血糖症可以确诊。

知识点

低血糖症的诊断标准

根据低血糖典型表现(Whipple 三联征)可确定:①低血糖症状;②发作时血糖低于 3.0mmol/L ;③补糖后低血糖症状迅速缓解。少数空腹血糖降低不明显或处于非发作期的患者,应多次检测有无空腹或吸收后低血糖,必要时采用 48~72 小时禁食试验。

3. 该患者主要表现为反复意识障碍,应属于重度低血糖。

知识点

低血糖的分级

(1) 轻度:仅有饥饿感,可伴一过性出汗、心悸,可自行缓解。

(2) 中度:心悸、出汗、饥饿明显,有时可发生手抖、头晕,需补充含糖食物方可纠正。

(3) 重度:在中度低血糖症状的基础上出现中枢神经系统供能不足的表现,如嗜睡、意识(认人、认方向)障碍、胡言乱语,甚至昏迷、死亡。

低血糖时临床表现的严重程度取决于:①低血糖的程度;②低血糖发生的速度及持续时间;③机体对低血糖的反应性;④年龄等。

长期慢性低血糖者多有一定适应能力,交感神经兴奋表现可不显著,以中枢神经系统功能障碍表现为主。

糖尿病患者由于血糖快速下降,即使血糖高于 3.0mmol/L ,也可出现明显的交感神经兴奋症状,称为低血糖反应(reactive hypoglycemia)。另外,糖尿病患者常伴有自主神经功能障碍,影响机体对低血糖的反馈调节能力,增加了严重低血糖发生的风险。

4. 患者发作时主要表现为意识障碍,诊断低血糖需注意与神经系统疾病等,如癫痫、脑血管病及颅内占位、中毒等相鉴别。

知识点

低血糖症与其他疾病鉴别

(1) 问诊要点:年龄、诱因及相关因素、发生速度、发作前后表现、持续时间、缓解方式、伴随症状、相关病史及平素所有用药情况等。

(2) 鉴别要点:血糖测定、定位体征、CT 等影像检查、毒物分析等。

(3) 关键点:想到低血糖症的可能时急查血糖;遇到意识障碍等神经精神系统表现异常的病人,应常规检测血糖。

【问题 2】该患者为什么会发生低血糖呢?

思路:

1. 造成低血糖的原因多种多样,该患者症状多于空腹状态下出现,且以意识障碍为主要表现,程度重,属于空腹器质性低血糖。



知识点

低血糖症的临床分类

1. 空腹低血糖

- (1) 胰岛素分泌过多:如胰岛素瘤(insulinoma),胰岛 β 细胞增生。
- (2) 拮抗胰岛素的激素分泌减少:垂体前叶功能减退、Addison病、儿茶酚胺或胰高糖素分泌减少、生长激素及甲状腺激素不足等。
- (3) 肝糖输出减少:各种重度肝脏疾病。
- (4) 胰外恶性肿瘤。
- (5) 胰岛素或胰岛素受体自身抗体的免疫性疾病。
- (6) 降糖药物:胰岛素或促胰岛素分泌剂。
- (7) 其他药物:奎宁、普萘洛尔、水杨酸类等。
- (8) 其他:严重营养不良、严重感染等。

2. 餐后低血糖(反应性低血糖)

- (1) 功能性低血糖。
- (2) 滋养性低血糖:胃切除术、胃空肠吻合术后。
- (3) 早期糖尿病性反应性低血糖。
- (4) 肠外营养(静脉高营养)治疗或含葡萄糖透析液透析治疗。
- (5) 酒精性低血糖。
- (6) 遗传性果糖不耐受症。
- (7) 特发性低血糖症。

2. 胰岛素瘤是器质性低血糖最常见的原因,详细询问病史,患者否认服用降糖药物及可能引起低血糖的其他药物,体型肥胖,营养状态佳,入院后查肝功能、肾功能、甲状腺功能、肾上腺皮质功能及血清生长激素水平均正常,故高度怀疑胰岛素瘤。

知识点

胰岛素瘤的临床特点

1. 胰岛素瘤(insulinoma)是器质性低血糖症中最常见原因。
2. 其中胰岛 β 细胞腺瘤约占84%(90%为单腺瘤,10%为多腺瘤),其次为腺癌,弥漫性胰岛 β 细胞增生少见;肿瘤多位于胰腺内,胰头、胰体、胰尾分布几率基本相等,异位者极少见。
3. 胰岛素瘤可为家族性,可与甲状旁腺瘤和垂体瘤并存(多发性内分泌腺瘤病I型)。
4. 个别胰岛素瘤还同时分泌胃泌素、胰高糖素、ACTH、生长抑素等。
5. 实验室检查会发现胰岛素不适当分泌过多的证据,即当血糖浓度降至低血糖水平时,胰岛素的分泌不能相应降低至很低的水平,胰岛素释放指数升高。

3. 进一步明确病因,应行血糖及同步胰岛素测定,并计算胰岛素释放指数协助诊断。

知识点

评价低血糖症的实验室检查

1. 血浆胰岛素测定 低血糖发作时,应同时测定血浆葡萄糖、胰岛素水平,以证实有无胰岛素不适当分泌过多。血糖 $<3.0\text{mmol/L}$ 时相应的胰岛素浓度 $\geq 36\text{pmol/L}$ (6mU/L)(放



射免疫法,灵敏度为 5mU/L)或胰岛素浓度 $\geq 18\text{pmol/L}$ (3mU/L)(ICMA 法,灵敏度 $\leq 1\text{mU/L}$)提示低血糖为胰岛素分泌过多所致。

2. 胰岛素释放指数为血浆胰岛素(mU/L)与同一血标本测定的血糖值(mg/dl)之比。正常人该比值 <0.3 ,多数胰岛素瘤患者 >0.4 ,甚至 1.0 以上;血糖不低时此值 >0.3 无临床意义。

3. 血浆胰岛素原和 C 肽测定参考 Marks 和 Teale 诊断标准:血糖 $<3.0\text{mmol/L}$,C 肽 $>300\text{pmol/L}$ (0.9ng/ml),胰岛素原大于 20pmol/L ,应考虑胰岛素瘤。胰岛素瘤患者血浆胰岛素原比总胰岛素值应大于 20%,可达 30%~90%,说明胰岛素瘤可分泌较多胰岛素原。

4. 48~72 小时饥饿试验 少数未觉察的低血糖或处于非发作期以及高度怀疑胰岛素瘤的患者应在严密观察下进行。开始前取血标本测血糖、胰岛素、C 肽,之后每 6 小时一次,若血糖 $\leq 3.3\text{mmol/L}$ 时,应改为每 1~2 小时一次;血糖 $<2.8\text{mmol/L}$ 且患者出现低血糖症状时结束试验;如已证实存在 Whipple 三联征,血糖 $<3.0\text{mmol/L}$ 即可取血标本测定血糖、胰岛素原、胰岛素、C 肽和 β -羟丁酸浓度,结束试验,采取措施纠正低血糖。必要时可以静推胰高糖素 1mg,每 10 分钟测血糖,共 3 次。C 肽 $>200\text{pmol/L}$ (ICMA)或胰岛素原 $>5\text{pmol/L}$ (ICMA)可认为胰岛素分泌过多。如胰岛素水平高而 C 肽水平低,可能为外源性胰岛素的因素。若 β -羟丁酸浓度水平 $<2.7\text{mmol/L}$ 或注射胰高糖素后血糖升高幅度 $<1.4\text{mmol/L}$ 为胰岛素介导的低血糖症。

5. 延长(5 小时)口服葡萄糖耐量试验主要用于鉴别 2 型糖尿病早期出现的餐后晚发性低血糖症。方法:口服 75g 葡萄糖,测定服糖前、服糖后 30 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时和 5 小时的血糖、胰岛素和 C 肽。2 型糖尿病早期,特别是伴有肥胖者, β 细胞反应延迟,胰岛素和 C 肽分泌峰落后于血糖高峰,可发生餐后晚期(4~5 小时)低血糖。

4. 该患者入院后查空腹血糖为 1.39mmol/L (25.02mg/dl),显著降低,同步空腹胰岛素为 48.31mIU/ml ,计算胰岛素释放指数高达 1.93,查抗胰岛素抗体阴性,胰岛素瘤定性诊断成立,下一步应行相关影像学检查定位诊断胰岛素瘤。

知识点

胰岛素瘤定位诊断的影像学检查手段

1. B 型超声、CT 或 MRI。
2. 选择性胰血管造影(DSA)。
3. 超声内镜或术中超声。
4. 经皮经肝门静脉置管分段采血测定胰岛素(PTPC)。
5. 选择性动脉钙刺激静脉采血测定胰岛素(ASVS)。

【问题 3】患者发生低血糖,除胰岛素瘤之外,还应考虑哪些疾病?如何加以鉴别?

思路:

1. 药源性低血糖、反应性低血糖等其他常见低血糖症及其特点。

知识点

几种常见低血糖症及其特点

1. 药源性低血糖症 随着糖尿病患病率的增加,胰岛素制剂和磺脲类及非磺脲类促胰岛素分泌剂的应用增多,严格控制高血糖不可避免地出现低血糖。上述药物引起低血糖



主要见于药物应用剂量过大、用法不当、摄食不足和不适当的运动等。老年和合并肾功能不全的糖尿病患者,应用氯磺丙脲、格列本脲及中、长效胰岛素极易发生严重、顽固和持续的低血糖;合并自主神经病变的糖尿病患者,可发生未察觉的低血糖症。

2. 反应性低血糖症(非空腹低血糖症) 为餐后早期(2~3 小时)和后期(3~5 小时)低血糖症,也称为食饵性低血糖症。包括以下 4 种情况:

(1) 胃切除后食饵性低血糖症:因迷走神经功能亢进,促使胃肠激素刺激胰岛 β 细胞分泌过多的胰岛素,从而导致急性低血糖症。

(2) 功能性食饵性低血糖症:患者并无手术史,常有疲乏、焦虑、紧张、易激动、软弱、易饥饿、颤抖,与多动强迫行为有关。

(3) 胰岛增生伴低血糖症:患者并无胰岛素使用史,也无 Kir6.2 和 SUR1 突变,无遗传家族史,胰腺部分切除可能有效。

(4) 进餐后期低血糖症:多见于 2 型糖尿病早期合并肥胖者,因胰岛 β 细胞早期胰岛素释放减少,而到后期则有过多胰岛素分泌,从而引起晚发性低血糖症。

3. 胰岛素自身免疫综合征(IAS) 患者血中有胰岛素自身抗体和反常性低血糖症,且从未用过胰岛素,与 HLA II 类等位基因 DRB1*0406、DRB1*0301 和 DRB1*0302 有关。低血糖发生在餐后 3~4 小时,其发生与胰岛素抗体免疫复合体解离、释放游离胰岛素过多有关。可见于应用含巯基药物如治疗 Graves 病的甲巯咪唑以及卡托普利、青霉胺等。本症还可合并其他自身免疫病,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎等。

2. 低血糖原因有很多,比较复杂,可按照一定流程进行鉴别诊断(图 15-1)。

【问题 4】针对这个患者应如何治疗?

思路:

1. 低血糖持续时间长将使神经系统发生不可逆的损害,应立即予以纠正。先纠正严重低血糖,再查找病因根治。

知识点

低血糖发作的处理

1. 轻者口服糖水、含糖饮料,或进食糖果、饼干、面包、馒头等即可缓解。
2. 重者和疑似低血糖昏迷的患者,应及时测定毛细血管血糖,甚至无需血糖结果,及时给予 50% 葡萄糖液 60~100ml 静脉注射,继以 5%~10% 葡萄糖液静脉滴注,密切监测血糖,直至血糖稳定 24 小时以上。
3. 必要时可加用氢化可的松 100mg 静脉滴注和(或)胰高糖素 0.5~1mg 肌肉或静脉注射。
4. 神志不清者,切忌喂食以避免呼吸道窒息。

2. 应积极处理低血糖的病因,以预防严重低血糖反复发作威胁患者生命。

知识点

病因治疗

1. 确诊为低血糖症尤其空腹低血糖发作者,大多为器质性疾病所致,应积极寻找致病原因进行对因治疗。
2. 糖尿病患者应用胰岛素和促胰岛素分泌剂治疗时宜从小剂量开始,密切监测血糖变化,同时应注意合并其他用药时的相互作用,许多药物如水杨酸类、对乙酰氨基酚、磺胺



甲噻唑、三环类抗抑郁药、ACEI 等可增强降糖作用,可能诱发低血糖。若因药物诱发者应停药或调整用药。

3. 防治胃切除后食饵性低血糖症常采取减少富含糖类食物、增加富含脂肪和蛋白质的食物,甚至服用抗胆碱药。

4. 对于 2 型糖尿病早期合并肥胖者,改变生活方式,减轻体重,应用药物(如 α -葡萄糖苷酶抑制剂)可缓解晚发性低血糖的发生。

5. 疑胰岛素瘤者,则应术前明确定位并进行肿瘤切除术,预后大多良好。手术切除肿瘤是本病的根治手段。不能手术或手术未成功者可考虑用二氮嗪 300~400mg/d,分次服用。无法手术切除的胰岛 β 细胞癌或癌术后的辅助治疗,可应用链脲佐菌素或其类似物吡葡亚硝脲。

6. 针对胰岛素自身免疫综合征,应用糖皮质激素有效。对于原发性或继发性肾上腺皮质功能减退者,适当的糖皮质激素补充或替代治疗会使患者不再出现低血糖发作。

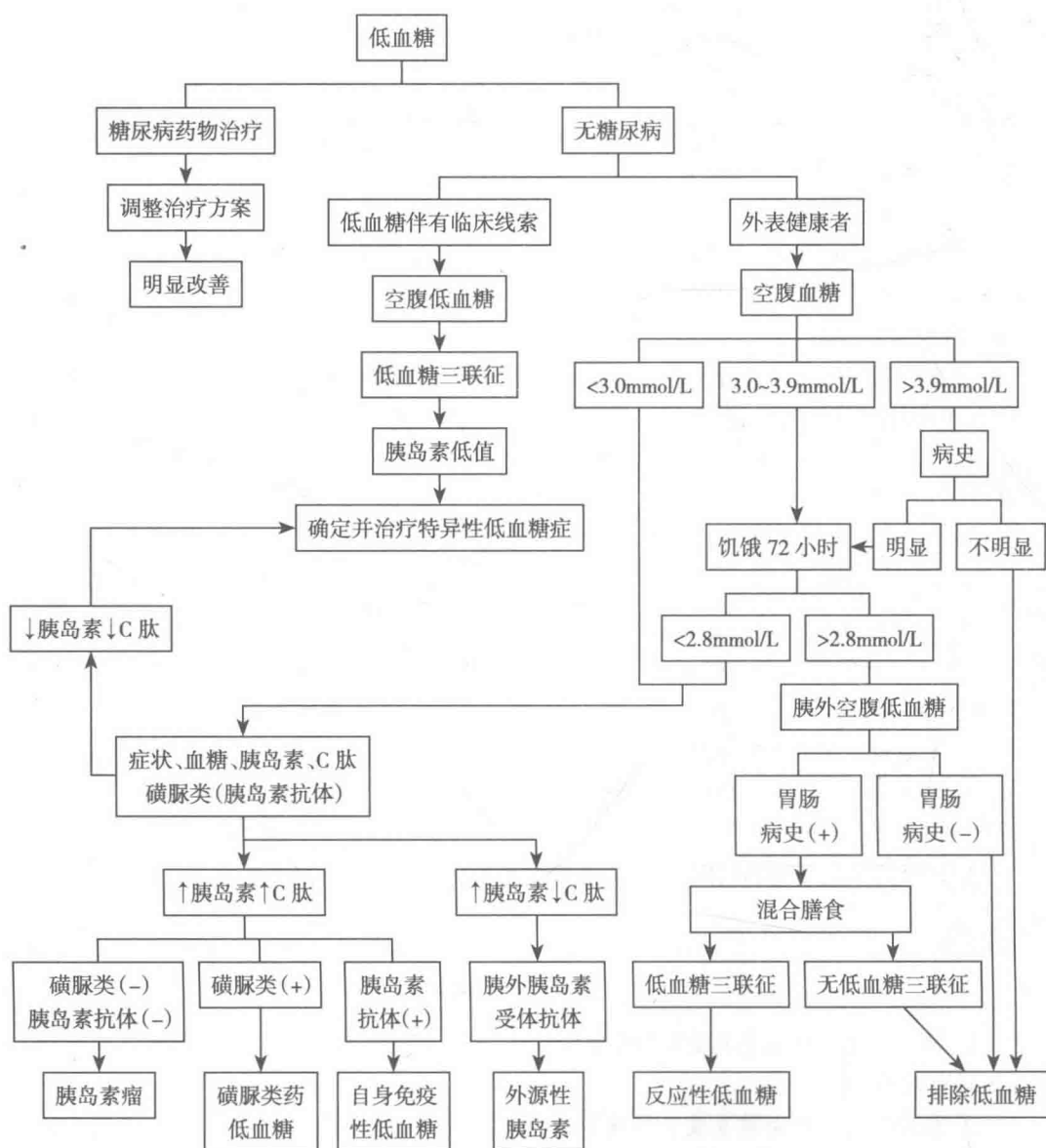


图 15-1



该患者胰腺 B 超、CT 及 MRI 均未见确切占位,经 ASVS 检查定位于胰头上部,行 DSA 进一步明确定位与 ASVS 结果一致,遂行手术切除肿瘤,术后未再出现低血糖症状发作。1 年后随访,患者完全康复,体重恢复至 68kg。

(杜建玲)

参考文献

1. 陆再英,钟南山. 内科学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008.
2. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. World J Gastroenterol, 2013, 19(6): 829-837.
3. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海:上海科学技术出版社,2011.
4. Galati SJ, Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial Hypoglycemia. Endocr Pract, 2013, 18: 1-28.
5. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(3): 709-728.

第十六章 糖 尿 病

糖尿病(diabetes)是由遗传和环境因素共同作用引起的临床综合征,其基本的病理生理机制是胰岛素分泌和(或)胰岛素作用缺陷引起糖、蛋白、脂肪、水和电解质等代谢紊乱,临床以高血糖为主要特征。急性高血糖易引起酮症酸中毒或高渗综合征,又称急性代谢紊乱,长期慢性高血糖可导致全身各组织器官损害、功能障碍——即慢性并发症,包括动脉粥样硬化性心、脑、周围血管病变以及糖尿病肾病、视网膜病变和神经病变等。这些并发症可因心肌梗死、脑卒中、截肢、肾衰竭、失明等严重临床情况而致残乃至危及生命。

根据国际糖尿病联盟报告,2013年全球糖尿病患者人数达3.82亿。近30年来我国糖尿病患者率增长迅速。2008年我国成人糖尿病患者率为9.7%,2010年达到11.6%,约1.139亿人,现居全球首位。

据统计2002年我国糖尿病的“早死指数”为14.4,即平均每个糖尿病患者死亡,将会导致我国人“早死”14.4年。2007年我国糖尿病患者人均直接医疗成本是非糖尿病患者的2.47倍。2010年我国因糖尿病造成的每千人伤残-调整寿命年(DALY)损失为19.12人年,男性略低于女性,其中45~60岁人群最高。城乡分布为城市高于农村,并以东、中、西部地区依次递减。2011年我国年糖尿病相关死亡人数近113.2万例,约占全球糖尿病死亡人数的1/4。

临床病例

患者女性,38岁,职员。因“体重减轻、夜尿频半年,头昏、恶心2天”就诊。

患者近半年来口干、多饮、夜尿频,体重减轻约8kg,未重视。一周前体检空腹血糖:20.7mmol/L,开始控制饮食,症状无缓解,未监测血糖。入院前2天起出现头昏、食欲缺乏、恶心,伴烦躁、心悸,来院急诊。自发病以来无发热、尿急、尿痛、呕吐、腹泻。

体格检查:平车推入诊室,神志清,精神萎靡,对答少。呼吸30次/分。呼气有烂苹果味。血压106/60mmHg。皮肤弹性差,脱水貌。口唇干裂脱皮。颈软,气管居中,颈静脉无怒张。甲状腺无肿大。双肺呼吸音清,未闻及啰音,心率130次/分,心律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹部平坦,无压痛、肌卫、反跳痛,肝、脾肋下未及,肝区叩痛(-)、双肾区叩痛(+),移动性浊音阴性。双下肢无水肿。

【问题1】根据上述病史,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现,应该考虑糖尿病,并高度怀疑是否合并糖尿病急性并发症——酮症酸中毒。

思路:

1. 糖尿病的诊断 该患者有口干、多饮、多尿、体重减轻等糖尿病症状,空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$,糖尿病诊断可以成立(表16-1、表16-2)。

2. 急性并发症的诊断 患者血糖高,食欲缺乏、恶心,伴烦躁、心悸,呼气有烂苹果味,有脱水体征,应该立刻进行哪些实验室检查?

对该病例要想到糖尿病急性并发症的可能。应进一步检查静脉血糖、酮体、血气分析、电解质、肝肾功能、血常规及尿常规等。



表 16-1 糖代谢分类(WHO 1999)

糖代谢分类	静脉血浆葡萄糖 (mmol/L)	
	空腹血糖 (FBG)	糖负荷后 2 小时血糖 (2hPBG)
正常血糖 (NGR)	<6.1	<7.8
空腹血糖受损 (IFG)	6.1~7.0	<7.8
糖耐量减低 (IGT)	<7.0	≥7.8, <11.1
糖尿病 (DM)	≥7.0	≥11.1

IFG 或 IGT 统称为糖调节受损 (IGR, 即糖尿病前期), 随机血糖不能用来诊断 IFG 或 IGT。建议只要是已达到糖调节受损的人群, 均应行口服葡萄糖糖耐受试验 (OGTT), 以降低糖尿病的漏诊率

表 16-2 糖尿病诊断标准 (WHO 1999)

诊断标准	静脉血浆葡萄糖 (mmol/L)
(1) 典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体重下降)加上随机血糖检测 或	≥11.1
(2) 空腹血糖 (FPG) 或	≥7.0
(3) 葡萄糖负荷后 2 小时血糖	≥11.1
无糖尿病症状者, 需改日重复检查	

知识点

糖尿病急性并发症

1. 糖尿病酮症酸中毒(DKA)诊断 主要表现有多尿、烦渴多饮和乏力症状加重。病情进一步发展可出现恶心呕吐,常伴头痛、烦躁、嗜睡等症状。有严重失水体征,呼吸深快,呼气中有烂苹果味(丙酮气味)。尿糖和酮体阳性;血糖增高,一般在 16.7~33.3mmol/L;血 pH 和(或)二氧化碳结合力降低。无论有无糖尿病病史,都可诊断为 DKA。
2. 高血糖高渗综合征(HHS)诊断 HHS 的临床特征是严重高血糖伴显著升高的血浆渗透压。患者常出现脱水甚至意识障碍,但无明显酮症酸中毒。实验室诊断参考标准有血糖≥33.3mmol/L;有效血浆渗透压≥320mOsm/L;血清碳酸氢根≥18mmol/L 或动脉血 pH≥7.35;尿酮阴性或为弱阳性。
3. 糖尿病乳酸性酸中毒诊断 患者表现为疲乏无力、恶心、厌食或呕吐,呼吸深大,嗜睡等,可能有服用双胍类药物史。实验室检查显示明显酸中毒,但血、尿酮体水平不升高,血乳酸水平升高。

(1) 该患者随机静脉血糖 22.4mmol/L, 尿糖(++++), 尿酮(++++), 尿常规白细胞 572 个/μl。血气分析 pH 7.18, 二氧化碳分压 26.6mmHg, 氧分压 75.5mmHg, 全血碱剩余 -30.8mmol/L。

(2) 血常规白细胞 19.2×10⁹/L, 中性粒细胞百分比 91.6%。

(3) 血电解质: 钾 4.6mmol/L, 钠 138mmol/L, 氯 98mmol/L。肝功能: 白蛋白 45g/L, 谷丙转氨酶 8U/L, 谷草转氨酶 11U/L, γ-GT 27U/L, 总胆红素 5.4μmol/L。肾功能: 尿素 3.9mmol/L, 肌酐 38μmol/L, 尿酸 166μmol/L。

(4) 心电图示窦性心动过速, 床边胸片未见明显异常。

患者随机静脉血糖升高且尿酮阳性, 血气分析示代谢性酸中毒。血象增高, 尿中白细胞增多, 结合尿频、肾区叩痛等症状体征, 考虑尿路感染。

3. 问诊时应注意询问近期有无感染及应激事件的发生, 寻找导致本次酮症酸中毒的诱因。该患者体检发现血糖较高但未重视, 没有及时治疗, 此次尿路感染是发生酮症酸中毒的诱因。

学
习
笔
记



目前诊断为糖尿病并酮症酸中毒,尿路感染。

知识点

糖尿病酮症酸中毒(DKA)诱因

1型糖尿病有发生DKA的倾向;2型糖尿病一般不会发生DKA,但在以下情况亦可发生,如急性感染、胰岛素不适当减量或突然中断治疗、饮食不当、胃肠疾病、脑卒中、心肌梗死、创伤、手术、妊娠、分娩、精神刺激等,偶尔可没有明确诱因。

4. 如何确定患者的治疗地点? 选择治疗的地点与疾病的严重程度有关。患者一般情况较差时应在急诊观察室边治疗,边观察体温、呼吸、心率、血压、尿量和意识情况,一旦病情恶化可及时抢救。待患者病情稳定,应收入病房进一步治疗。

5. 从急诊到病房的转运前、转运途中的注意事项 转运之前患者的生命体征已稳定。在转运途中给予患者吸氧,用生理盐水开放静脉通路,派专人护送。

【问题2】本病例应该如何治疗?

思路:首先积极处理糖尿病急性并发症。酮症酸中毒的治疗原则为足量补液恢复血容量,降低血糖,纠正电解质及酸碱平衡失调,同时积极消除诱因,对症处理。

知识点

糖尿病酮症酸中毒的治疗要点

1. 补液

(1) 补液的量:根据患者体重和脱水程度估计补液量,一般为4000~6000ml/d,严重脱水者可达6000~8000ml/d。

(2) 补液种类:开始治疗时给予0.9%氯化钠溶液,当血糖降至13.9mmol/L时以5%葡萄糖液并按一定比例加入胰岛素替换继续治疗。

(3) 补液速度:24小时内需纠正脱水。补液速度先快后慢,无心脏疾病患者最初2小时以15~20ml/(kg·h)补液,并根据血压和周围循环状况决定后续补液量。有心脏疾病患者补液时要密切关注心率、每小时尿量及精神状态,及时调整补液速度。

(4) 补液途径:除输液外,如病人意识清晰,无呕吐,鼓励多饮水。

2. 小剂量胰岛素静脉滴注 酌情给予患者0.15U/kg(成人通常为10U)的胰岛素静脉推注,以0.1U/(kg·h)的速度持续静脉滴注。每1~2小时测定血糖,如血糖下降小于3.9~6.1mmol/(L·h)且脱水已基本纠正,需增加胰岛素用量。当血糖降至13.9mmol/L,如酮体转阴性,患者可以进食,改为皮下注射胰岛素。

3. 纠正酸中毒 血pH 7.0以下时,应考虑适当补碱。2小时后复查血pH,如仍低于7.0可按上述原则再次补充,直到上升至7.0以上。

4. 纠正电解质紊乱 在开始胰岛素及补液治疗后,病人的尿量正常,血钾低于5.2mmol/L即可静脉补钾。每升液体需加入20~30mmol钾。治疗前已有低钾血症,病人的尿量 $\geq$ 40ml/h,在胰岛素治疗时必须补钾。严重低钾血症应立即补钾,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。

5. 去除诱因和治疗并发症 如感染、休克、心力衰竭和肾衰竭等。

对该患者应首先处理酮症酸中毒并对尿路感染这一诱因进行积极干预。给予该患者吸氧、补液、小剂量胰岛素滴注、抗感染治疗,留取中段尿培养并进行药物敏感试验。由于患者意识清晰且无呕吐,在静脉补液的同时嘱其多饮水。该患者血pH>7.0,无需补碱。血钾4.6mmol/L,



按原则静脉补钾。急诊第一个 24 小时患者共补液 6100ml,共滴注胰岛素 72U。复查随机血糖 12.4mmol/L,pH 7.32,全血碱剩余 -12.60mmol/L,血酮 1.9mmol/L,患者病情有所缓解,收入病房继续治疗。

【问题 3】本病例酮症酸中毒纠正、病情稳定后应该如何进一步检查和治疗?

思路:

1. 明确糖尿病分型诊断 详见表 16-3。

表 16-3 糖尿病病因学分类 (WHO,1999)

1. 1 型糖尿病
(1) 免疫介导性
(2) 特发性
2. 2 型糖尿病
3. 其他特殊类型糖尿病
(1) 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
(2) 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
(3) 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。
(4) 内分泌疾病:肢端肥大症、库欣综合征、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。
(5) 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)、喷他咪、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。
(6) 感染:先天性风疹、巨细胞病毒感染及其他。
(7) 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。
(8) 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

注:MODY:maturity-onset diabetes mellitus of the young,成人起病的青少年糖尿病

绝大多数 1 型糖尿病是免疫介导性疾病,因此检测抗体是糖尿病分型诊断的重要检查。但单凭抗体阴性不能排除 1 型糖尿病,需注意 1 型糖尿病中的特发性糖尿病的自身抗体检测可以阴性。因此,糖尿病分型诊断应综合患者临床表现和实验室检查。2 型糖尿病的病因不明,多数 2 型糖尿病患者起病隐匿,体型肥胖,大多有糖尿病家族史。问诊时注意患者既往血压、血脂、吸烟史及糖尿病家族史的采集。体检中应该包括身高、体重、体重指数和腰围。



该患者否认既往高血压史、血脂异常史、冠心病及脑血管疾病史,有糖尿病家族史,外婆、舅舅及母亲均为2型糖尿病。体检身高157cm,体重63kg,腰围78cm,计算体质指数BMI为 25.56kg/m^2 。检测谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体和人胰岛细胞抗原2抗体(IA-2A)均为阴性。因此分型诊断为2型糖尿病。

2. 胰岛素分泌功能检查 1型糖尿病 β 细胞受到破坏,常导致胰岛素绝对缺乏。而2型糖尿病发病初期以胰岛素抵抗为主伴胰岛素分泌不足,因此DKA纠正,高血糖控制后进行胰岛素分泌功能检查及糖尿病病理生理功能评估。

知识点

胰岛 β 细胞功能检查

1. 胰岛素和C肽释放试验 正常人空腹基础血浆胰岛素为 $5\sim 20\text{mU/L}$,C肽基础值小于 400pmol/L 。口服75g无水葡萄糖(或100g标准面粉制作的馒头)后,血浆胰岛素在30~60分钟上升至高峰,峰值为基础值5~10倍。C肽高峰时间同上,峰值为基础值5~6倍。该实验能反映基础和葡萄糖介导的胰岛素释放功能。同时,C肽测定不受血清中的胰岛素抗体和外源性胰岛素影响。

2. 精氨酸刺激试验 静脉快速推注精氨酸可诱发胰岛细胞在短时间内将储存的胰岛素释放入血液循环,即胰岛素第一时相分泌,可反映 β 细胞储存的胰岛素对急性刺激产生反应的能力。通常以2~6分钟胰岛素(C肽)均值与空腹胰岛素(C肽)的差值或6分钟内胰岛素(C肽)曲线下面积来评估胰岛 β 细胞分泌功能。

该患者静脉血糖值过高,不宜再服葡萄糖,且治疗期间已输注外源性胰岛素。为保证检查的安全性和准确性,对该患者进行C肽释放试验,75g无水葡萄糖改为馒头餐(100g标准面粉制作的馒头)。C肽释放试验检测结果0分钟 0.24ng/ml ,30分钟 1.46ng/ml ,120分钟 2.65ng/ml 。精氨酸试验检测结果C肽0分钟 0.74ng/ml ,2分钟 1.11ng/ml ,4分钟 1.22ng/ml ,6分钟 1.22ng/ml 。精氨酸试验C肽指数0.44。患者胰岛素分泌高峰延迟,第一时相胰岛素分泌减少,故患者胰岛 β 细胞分泌功能已受到损害。

3. 糖尿病慢性并发症检查

(1) 糖尿病心脑血管并发症筛查:糖尿病是心、脑血管疾患的独立危险因素。糖尿病确诊后,至少应每年评估心血管病变的风险因素,评估的内容包括心血管病现病史及既往史、年龄、有无心血管危险因素(吸烟、血脂紊乱、高血压和家族史,肥胖特别是腹型肥胖);肾脏损害(尿白蛋白排泄率增高等);房颤(可导致卒中)。初诊时应了解患者既往相关病史,进行血压、血脂谱(总胆固醇TC、甘油三酯TG、低密度脂蛋白胆固醇LDL-C和高密度脂蛋白胆固醇HDL-C)和心电图检查。

该患者血压 $106/60\text{mmHg}$,TC 5.05mmol/L ,TG 0.99mmol/L ,HDL-C 1.59mmol/L ,LDL-C 2.61mmol/L 。入院后复查心电图正常。

(2) 糖尿病肾病的诊断:1型糖尿病患者在诊断糖尿病后3~5年时进行肾病筛查。2型糖尿病患者初诊应检查尿常规、尿白蛋白、尿肌酐、血肌酐并计算肾小球滤过率(GFR)。在确诊糖尿病后每年都应做肾脏病变的筛检。最基本的检查是尿常规,条件允许可做尿白蛋白与肌酐比值(ACR)检查。不管尿白蛋白排泄程度如何,至少每年检测血肌酐及GFR。表16-4过去用于1型糖尿病肾病诊断,现已不用。

大多数患者在肾病发生之前已有较长的糖尿病病程且已出现视网膜病变,病变缓慢进展。因此当存在以下情况:糖尿病病程较短;不伴视网膜病变;短期内肾功能迅速恶化;显著肾小管功能减退者时应考虑非糖尿病肾病。鉴别困难时可以通过肾穿刺病理检查进行鉴别。

该患者3日24小时尿微量白蛋白分别是 23.67mg/L 、 18.30mg/L 、 20.14mg/L ,均正常。核素

GFR 示:左肾 58.7ml/min,右肾 53.2ml/min,左右肾脏肾小球滤过功能正常。

表 16-4 糖尿病肾病诊断分期(2013 年版糖尿病防治指南)

糖尿病分期	临床症状及实验室检查
I期	肾小球高滤过,肾脏体积增大
II期	可出现间断微量白蛋白尿,患者休息时晨尿或随机尿白蛋白与肌酐比值(ACR)正常(男<2.5mg/mmol,女<3.5mg/mmol),病理检查可发现肾小球基底膜(GBM)轻度增厚及系膜基质轻度增宽
III期	即早期糖尿病肾病期,出现持续性微量白蛋白尿,ACR 为 2.5~30mg/mmol(男),3.5~30mg/mmol(女),病理检查发现 GBM 增厚及系膜基质增宽明显,小动脉壁出现玻璃样变
IV期	即临床糖尿病肾病期,显性白蛋白尿,ACR>30mg/mmol,部分可表现为肾病综合征,病理检查肾小球病变更重,部分肾小球硬化,灶状肾小管萎缩及间质纤维化
V期	肾衰竭期

(3) 糖尿病视网膜病变诊断:糖尿病视网膜病变是糖尿病高度特异性的血管并发症。无糖尿病视网膜病变患者需 2 年行 1 次检查;轻度病变患者建议每年 1 次,重度病变患者 3~6 个月 1 次。临床随访的主要观察指标包括全身指标和眼部指标,全身指标有糖尿病病程、血糖、HbA1c、血脂、血压、体重、尿蛋白及用药史等;眼部指标有视力、眼压、房角、眼底(表 16-5)。

表 16-5 糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准(2002 年)

病变严重程度	散瞳眼底检查所见
无明显视网膜病变	无异常
非增殖期(NPDR)	
轻度	仅有微动脉瘤
中度	微动脉瘤,存在轻于重度 NPDR 的表现
重度	出现下列任何一个改变,但无 PDR 表现
	(1) 任一象限中有多于 20 处视网膜内出血
	(2) 在两个以上象限有静脉串珠样改变
	(3) 在一个以上象限有显著的视网膜内微血管异常
增殖期(PDR)	出现以下一种或多种改变:
	新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血

注:NPDR:非增殖期糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy);PDR:增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy)

该患者眼底摄片双眼底无明显异常。

(4) 糖尿病周围神经病变的诊断:糖尿病病程在 10 年以上,常有明显的临床糖尿病神经病变,病变可累及中枢神经和周围神经,以后者多见。初诊时询问患者有无四肢疼痛、麻木、感觉异常等临床神经刺激症状,并进行足部音叉振动觉、痛觉、温度觉和单尼龙丝触觉检查。无症状的糖尿病神经病变,依靠体征筛查,或神经电生理检查方可诊断。

知识点

糖尿病远端对称性多发性神经病变的诊断(2013 年版糖尿病防治指南)

1. 诊断标准 ①明确的糖尿病病史;②诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;③临床症状和体征与糖尿病周围神经病变的表现相符;④有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者,以下 5 项检查(踝反射、针刺痛觉、振动觉、压力觉、温度觉)中任 1 项异常;无临床症状者,5 项检查中任 2 项异常,临床诊断为糖尿病周围神经病变。

学
习
笔
记



2. 排除诊断 需排除其他病因引起的神经病变,如颈腰椎病变、脑梗死、吉兰-巴雷综合征,排除严重动静脉血管性病变等,尚需鉴别药物引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。如根据以上检查仍不能确诊可做神经肌电图检查鉴别。

3. 糖尿病远端对称性多发性神经病变的临床诊断 主要根据临床症状,如疼痛、麻木、感觉异常等。临床诊断有疑问时可做神经传导功能检查。

该患者无肢体疼痛、麻木、感觉异常等临床神经刺激症状,体检音叉振动觉、痛温觉和触觉均正常,行肌电图检查无异常。

(5) 糖尿病足病的筛查:所有的糖尿病患者足部应进行定期检查。结合上述下肢神经病变和动脉病变检查,初诊时注意询问有无间歇性跛行,对足部进行详细望诊(有否畸形、胼胝、溃疡,下肢皮肤颜色、足趾间皮肤有无糜烂),触诊皮肤温度、足背动脉和胫后动脉搏动,听诊颈动脉、股动脉等大血管有无杂音。还需注意检查膝反射、足跟反射等。

该患者无间歇性跛行,视诊无胫前斑,未见足部溃疡,皮肤颜色正常。触诊皮温正常,双侧足背动脉搏动正常。B超提示两下肢动脉未见明显异常。

综合上述问诊、体检和实验室检查结果,该患者发生酮症酸中毒起病,但考虑到中年发病,有2型糖尿病家族史,BMI提示体重超重,自身免疫性抗体(GAD和IA-2A)阴性,诊断为2型糖尿病。目前患者胰岛β细胞分泌功能已受损,但尚无慢性并发症的证据。该患者的最终诊断为2型糖尿病并酮症酸中毒。

【问题4】如何确定下一步治疗方案?

思路:对2型糖尿病基于循证医学证据的科学、合理的治疗策略应该是综合性的,包括降糖、降压、调脂、抗凝、控制体重和改善生活方式等治疗措施(表16-6)。

表 16-6 中国2型糖尿病综合控制目标(2013年版糖尿病防治指南)

		目标值
血糖 (mmol/L)*	空腹	4.4~7.0
	非空腹	<10.0
HbA1c (%)		<7.0
血压 (mmHg)		<140/80
TC (mmol/L)		<4.5
HDL-C (mmol/L)	男性	>1.0
	女性	>1.3
TG (mmol/L)		>1.5
LDL-C (mmol/L)	未合并冠心病	<2.6
	合并冠心病	<1.8
体重指数 (BMI, kg/m ²)		<24.0
尿白蛋白 / 肌酐比值 (mg/mmol)	男性	<2.5 (22.0mg/g)
	女性	<3.5 (31.0mg/g)
尿白蛋白排泄率		<20.0μg/min (30.0mg/d)
主动有氧活动 (分钟 / 周)		≥150.0

* 毛细血管血糖

降糖治疗包括糖尿病自我管理教育、饮食控制、合理运动、应用降糖药物、血糖监测和手术等综合性治疗措施。2型糖尿病治疗路径见文末彩图16-1。



1. 糖尿病教育管理 一旦诊断糖尿病即应进行糖尿病教育,目标是使患者充分认识糖尿病,并掌握糖尿病的自我管理方法。教育内容包括糖尿病的危害以及如何防治急慢性并发症,饮食、运动、血糖监测、药物治疗及规范的胰岛素注射技术等。劝诫每一位吸烟的糖尿病患者停止吸烟。小组或个体化形式的糖尿病教育通常针对性更强。

该患者系新诊断糖尿病,要对其进行糖尿病健康教育,告知糖尿病的危害及治疗原则,血糖监测的重要性和防治相应并发症的措施,使其积极配合治疗,提高依从性。

2. 营养治疗 营养治疗的目标包括维持合理体重、提供均衡营养的膳食、达到并维持理想的血糖水平、减轻胰岛素抵抗和减少心血管疾病的危险因素。根据理想体重计算每日所需总能量,由脂肪、碳水化合物和蛋白质提供的能量应分别占饮食总能量的30%,50%~60%和10%~15%。有显性蛋白尿的患者蛋白摄入量宜限制0.8g/(kg·d),一旦肾小球滤过率下降应实施低蛋白饮食,推荐蛋白质摄入量0.6g/(kg·d)。此外,不推荐糖尿病患者饮酒,食盐摄入量限制在每天6g以内。

该患者理想体重[理想体重(kg)=身高(cm)-105]为52kg。平时从事轻体力劳动,原则上给予每日每公斤理想体重30~35kcal总能量。考虑到患者体重超重,适当减少每日总能量,给予每日每公斤理想体重25~30kcal。患者目前无肾功能损害,总能量按脂肪30%、碳水化合物55%和蛋白质15%的比例分配,并按三餐分为1/5、2/5、2/5。

3. 运动治疗 规律运动可增加胰岛素敏感性,有助于控制血糖,减轻体重,减少心血管危险因素。病情控制稳定的成年糖尿病患者每周至少150分钟(如每周运动5天,每次30分钟)中等强度(50%~70%最大心率,运动时有点用力,心跳和呼吸加快但不急促)有氧运动,包括快走、打太极拳、骑车、乒乓球、羽毛球等。运动项目要根据患者的年龄、病情及身体承受能力进行定期评估,适时调整运动计划。

该患者目前处于糖尿病急性并发症期,不宜运动。待病情稳定,血糖控制良好后开始运动治疗。

4. 药物治疗 在饮食和运动治疗不能使血糖控制达标时应及时采用降糖药物治疗。糖尿病药物分为胰岛素、口服降糖药和非口服降糖药。

知识点

胰岛素治疗

1. 胰岛素的治疗指征

(1) 1型糖尿病患者。

(2) 酮症酸中毒、高血糖高渗综合征和乳酸性酸中毒伴高血糖的患者。血糖较高的初发2型糖尿病患者也可应用。由于口服药物很难使血糖得到满意的控制,而高血糖毒性的迅速缓解可以部分减轻胰岛素抵抗和逆转 β 细胞功能。

(3) 2型糖尿病 β 细胞功能明显减退者。

(4) 各种严重的糖尿病慢性并发症。

(5) 围术期、感染和妊娠的患者。

(6) 某些特殊类型糖尿病。

2. 胰岛素的使用方案

(1) 基础胰岛素治疗:起始剂量为0.1~0.2U/(kg·d),若血糖较高可增大剂量达0.4U/(kg·d)。当仅使用基础胰岛素治疗时,2型糖尿病患者可保留原有口服降糖药物,不必停用胰岛素促分泌剂。如3个月后经过充分的剂量调整,空腹血糖控制理想但餐后血糖难以控制或HbA_{1c}不达标,应考虑采取胰岛素强化治疗,启用餐时胰岛素。



(2) 预混胰岛素治疗:根据患者的血糖水平,可选择每日 1~2 次的注射方案。当使用每日 2 次注射方案时,应停用胰岛素促泌剂。每日 1 次预混胰岛素的起始剂量一般为 $0.1\sim 0.2\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,晚餐前注射。每日 2 次预混胰岛素的起始剂量一般为 $0.2\sim 0.4\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,按 2:1~1:1 的比例分配到早餐前和晚餐前。在上述胰岛素起始治疗的基础上,如患者的血糖水平仍未达标或出现反复的低血糖,需进一步采用一日多次皮下注射胰岛素治疗。

(3) 胰岛素强化治疗:强化治疗的形式有多次皮下注射胰岛素和持续皮下胰岛素输注。①多次皮下注射胰岛素:可采用餐时+基础的方案。一旦基础胰岛素达到 $1\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或是两餐之间和夜间血糖下降幅度太大应该转为本方案。按每天注射总量的 35%、20%、25% 和 20% 分配到三餐前和睡前,并根据相应血糖水平分别调整,每 3~5 天调整 1 次,每次调整的剂量为 1~4U,直到血糖达标。也可采取每日 3 次预混胰岛素的注射方案强化治疗。调整方法同上。②持续皮下胰岛素输注(CSII):需要使用胰岛素泵来实施治疗。与多次皮下注射胰岛素的强化胰岛素治疗方法相比,CSII 治疗更接近生理性胰岛素分泌模式,低血糖发生的风险减少。在胰岛素泵中只能使用短效胰岛素或速效胰岛素类似物。CSII 的主要适用人群有:1 型糖尿病患者;计划受孕和已受孕的糖尿病妇女或需要胰岛素治疗的妊娠糖尿病患者;需要胰岛素强化治疗的 2 型糖尿病患者。

患者血糖水平较高且发生急性并发症,为获得快速满意的控制效果,入院期间先使用胰岛素治疗。酮症酸中毒纠正后,患者可以进食应改为皮下注射胰岛素,但需注意皮下注射短效胰岛素后不能立即停用静脉胰岛素,仍需维持 1~2 小时滴注。因入院后静脉小剂量滴注胰岛素用量达 $60\text{U}/\text{d}$,故按早 35%、中 20%、晚 25%、睡前 20% 分配为 21U、12U、15U、12U 皮下注射。检测患者血糖水平,调整剂量,直到血糖达标。

对于病程较短的初诊 2 型糖尿病患者,在入院期间使用胰岛素治疗后,若血糖控制理想,可逐渐减少胰岛素用量直至停用,以口服降糖药或 GLP-1 受体激动剂替代治疗。

知识点

口服降糖药物

新诊断 2 型糖尿病患者除非 HbA_{1c} 接近目标值($<7.5\%$)可先进行 3~6 个月的生活方式干预,其余患者均开始药物治疗,通常起始治疗的首选药物为二甲双胍。若单药治疗 3 个月后 HbA_{1c} 不能达标,应考虑增加第二种口服降糖药或 GLP-1 受体激动剂或基础胰岛素。若二种口服降糖药联合治疗的效果仍不满意,可再替换一种机制不同的口服降糖药。三种或以上口服降糖药联合治疗的效果并不显著,相反药物的副作用增加,一般推荐启用胰岛素治疗。具体口服降糖药介绍如下:

1. 双胍类药物 主要通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖。与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加低血糖发生的风险。双胍类的主要副作用为胃肠道反应和乳酸性酸中毒。肝肾功能不全、心肺功能不全、妊娠或哺乳期、2 型糖尿病伴各种严重的急性并发症或感染、创伤或手术等应激状态的患者不宜使用。在造影检查使用碘化造影剂时,前后 24 小时应暂时停用二甲双胍。

2. 磺脲类药物 属于促胰岛素分泌剂,主要作用机制是通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,增加体内的胰岛素水平而降低血糖。目前我国上市的磺脲类药物主要为格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮和格列美脲。磺脲类药物应在餐前半小时服用。如果使用不当可以导致低血糖。其他常见副作用是体重增加、胃肠道反应等。该药物的禁忌证为磺胺类药物过敏、已明确诊断的 1 型糖尿病、肝肾功能不全、妊娠或哺乳期、白细胞减少、



2型糖尿病伴各种严重的急慢性并发症或感染、创伤或手术等应激状态的患者。

3. 格列奈类药物 为非磺脲类胰岛素促泌剂,主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖。我国上市的有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。此类药物需在餐前一刻钟以内服用,可单独使用或与其他降糖药联合应用(磺脲类除外)。格列奈类药物可致低血糖,低血糖的风险和程度较磺脲类药物轻。副作用为体重增加,可在轻度肝功能不全的患者中使用。严重肝肾功能不全、妊娠或哺乳期、1型糖尿病、2型糖尿病伴各种严重的急慢性并发症或感染、创伤或手术等应激状态的患者不宜使用。

4. 噻唑烷二酮类药物(TZDs) 主要通过增加靶细胞对胰岛素作用的敏感性而降低血糖。目前我国上市的TZDs主要有罗格列酮和吡格列酮。TZDs与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加低血糖发生的风险。体重增加和水肿是TZDs的常见副作用。有心力衰竭(纽约心脏学会(NYHA)心功能分级Ⅱ级以上)、活动性肝病或转氨酶升高超过正常上限2.5倍以及严重骨质疏松和骨折病史的患者应禁用本类药物。因罗格列酮的安全性问题尚存争议,对于未使用过罗格列酮及其复方制剂的糖尿病患者,只能在无法使用其他降糖药或使用其他降糖药无法达到血糖控制目标的情况下,才可考虑使用罗格列酮及其复方制剂。

5. α -糖苷酶抑制剂 α -糖苷酶抑制剂通过抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而降低餐后血糖。国内上市的 α -糖苷酶抑制剂有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。适用于以碳水化合物为主要食物成分和餐后血糖升高的患者。应与第一口饭嚼碎同服。单独服用本类药物通常不会发生低血糖,并可减少餐前反应性低血糖的风险同时伴随体重下降。合用 α -糖苷酶抑制剂的患者如果出现低血糖,治疗时需使用葡萄糖替代食用蔗糖或淀粉类食物纠正。常见副作用为胃肠胀气,偶有腹泻。妊娠或哺乳期患者、2型糖尿病伴各种严重的急慢性并发症患者严禁使用。溃疡病、肠梗阻等服药后肠胀气可能恶化的患者、严重肝肾功能不全的患者谨慎用药。

6. 二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4抑制剂) DPP-4抑制剂通过抑制二肽基肽酶-4而减少GLP-1在体内的失活,使内源性GLP-1的水平升高。GLP-1以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌。目前国内上市的DPP-4抑制剂为西格列汀、沙格列汀、利格列汀和维格列汀。单独使用DPP-4抑制剂不增加低血糖发生的风险。副作用较以上口服降糖药轻,在有肝肾功能不全的患者中使用时应注意按照药物说明书来减少药物的剂量。

知识点

GLP-1受体激动剂

GLP-1受体激动剂以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,并能延缓胃排空,通过中枢性的食欲抑制来减少进食量。目前国内上市的GLP-1受体激动剂为艾塞那肽和利拉鲁肽,均需皮下注射。GLP-1受体激动剂单独使用不明显增加低血糖发生的风险。GLP-1受体激动剂的常见胃肠道不良反应(如恶心、呕吐等)多为轻到中度。副作用可随治疗时间延长逐渐减轻。1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒及有胰腺炎病史尤其合并一个风险因素如高甘油三酯、胆石症、饮酒史等的患者禁用此类药物。在利拉鲁肽临床试验中也报告了甲状腺不良事件的发生,有甲状腺髓样癌既往史或家族史的患者禁用。



该患者经胰岛素强化治疗后血糖控制良好,改为预混胰岛素每日2次注射治疗。若出院后随访血糖控制理想且复查胰岛素分泌功能有所改善,可考虑逐渐减少胰岛素用量。如每日胰岛素用量 $<30\text{U}$,适时停用胰岛素以口服降糖药治疗。

5. 血糖监测 包括糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化血清白蛋白(GA)、连续监测3天血糖的动态血糖监测(CGM)和患者利用血糖仪进行的自我血糖监测(SMBG)。

知识点

血糖监测

1. HbA1c 反映2~3个月的血糖平均水平,是评价长期血糖控制的金标准。建议每3个月检测1次,一旦达到治疗目标可每6个月检查一次。对于患有贫血和血红蛋白异常疾病的患者,HbA1c的检测结果不可靠,不能用于评价患者血糖的控制状况。

2. GA 反映2~3周的血糖平均水平,是评价短期糖代谢控制的指标。低蛋白血症对GA的测定有影响,不能用于评价该病患者的血糖控制状况。

3. CGM 能发现不易探测到的血糖波动情况,尤其是餐后高血糖和夜间的无症状性低血糖,作为传统血糖监测方法的有效补充。中国成年人动态血糖检测的正常参考值,24小时平均血糖值 $<6.6\text{mmol/L}$,24小时血糖 $\geq 7.8\text{mmol/L}$ 及 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ 的时间百分率分别 $<17\%$ (4小时)、 12% (3小时);平均血糖波动幅度(MAGE)及血糖标准差(SDBG)分别 $<3.9\text{mmol/L}$ 、 1.4mmol/L 。

4. SMBG 能反映实时血糖水平,评估用餐、运动及情绪应激等生活事件和降糖药物对血糖的影响,是最基本的检测手段。SMBG共包括7个时间点,分别为早餐前后、午餐前后、晚餐前后和睡前。具体检测方案如下:

(1) 因血糖控制非常差或病情危重而住院治疗者应每天监测4~7次血糖或根据治疗需要监测血糖,直到血糖得到控制。

(2) 采用生活方式干预控制糖尿病的患者,可根据需要有目的地通过血糖监测了解饮食控制和运动对血糖的影响来调整饮食和运动。

(3) 使用口服降糖药者可每周监测2~4次空腹或餐后血糖,或在就诊前一周内连续监测3天,每天监测7点血糖。

(4) 使用胰岛素治疗者可根据胰岛素治疗方案进行相应的血糖监测:①使用基础胰岛素的患者应监测空腹血糖,根据空腹血糖调整睡前胰岛素的剂量;②使用预混胰岛素者应监测空腹和晚餐前血糖,根据空腹血糖调整晚餐前胰岛素剂量,根据晚餐前血糖调整早餐前胰岛素剂量;③使用餐时胰岛素者应监测餐后血糖或餐前血糖,并根据餐后血糖和下一餐前血糖调整上一餐前的胰岛素剂量。

糖尿病患者血糖水平 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ 就属低血糖范畴。胰岛素、磺脲类和非磺脲类胰岛素促泌剂均可引起低血糖,其他种类的降糖药物单独使用时一般不会导致低血糖。低血糖诊治流程见图16-2。

入院期间告知患者血糖检测的重要性,帮助患者掌握自我血糖监测的方法。

6. 减重手术治疗 临床证据显示,代谢手术治疗可明显改善肥胖伴2型糖尿病患者的血糖控制水平,甚至可以使一些患者的糖尿病得以“缓解”。2011年,中华医学会糖尿病学分会和中华医学会外科学分会也就减重手术治疗2型糖尿病达成共识,认可代谢手术是治疗伴有肥胖的2型糖尿病的手段之一。

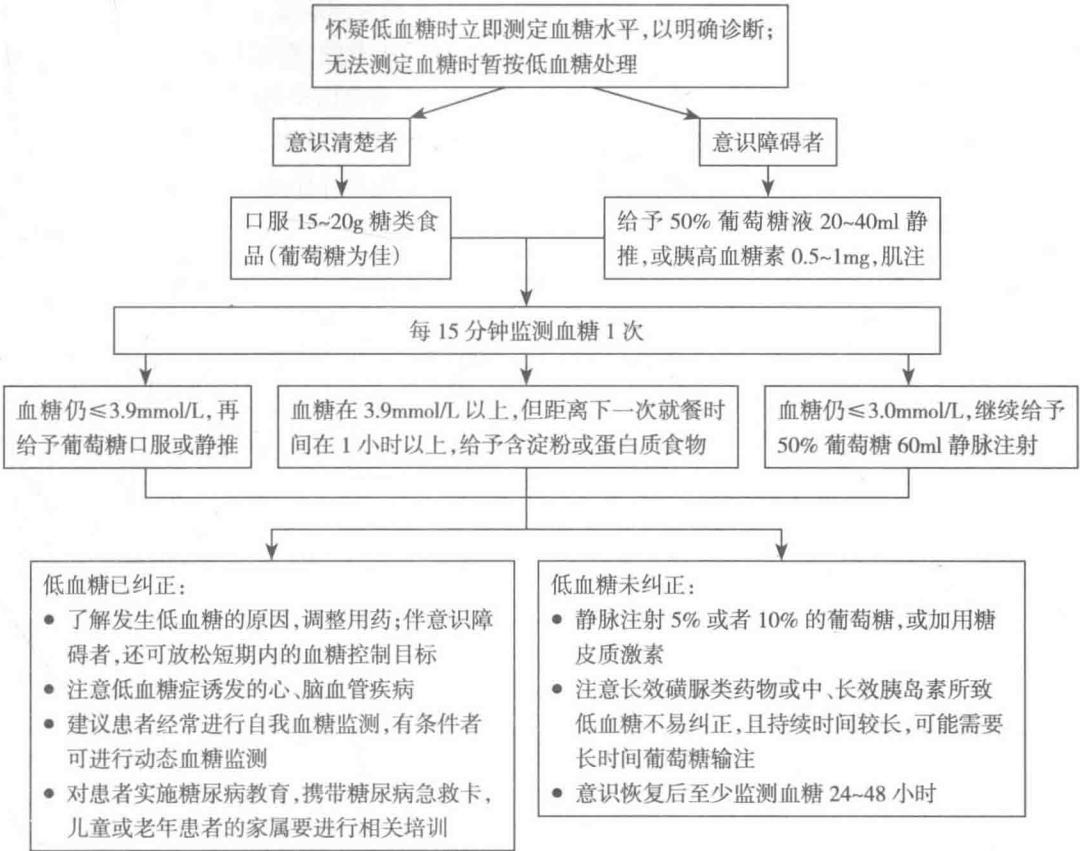


图 16-2

学
习
笔
记

知识点

2 型糖尿病的代谢手术治疗 (2011 手术治疗糖尿病专家共识)

1. 手术适应证 主要是肥胖症伴 2 型糖尿病并符合下述条件者:

(1) BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ 有或无合并症的 2 型糖尿病亚裔人群。

(2) BMI $30\sim 35\text{kg/m}^2$, 且有 2 型糖尿病的亚裔人群中,生活方式和药物治疗难以控制血糖或合并症时,尤其具有心血管风险因素。

(3) BMI $28\sim 29.9\text{kg/m}^2$ 的亚裔人群中,如果合并 2 型糖尿病,并有向心性肥胖(女性腰围 $>85\text{cm}$,男性 $>90\text{cm}$)且至少额外符合两条代谢综合征标准:高甘油三酯,低高密度脂蛋白胆固醇水平,高血压。

(4) 对于 BMI $\geq 40\text{kg/m}^2$ 或 BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ 伴有严重合并症,且年龄 ≥ 15 岁、骨骼发育成熟,按 Tanner 发育分级处于 4 或 5 级的青少年,在患者知情同意情况下,可考虑可调节胃束带术或胃肠 Roux-en-Y 分流术。

(5) BMI 在 $25\sim 27.9\text{kg/m}^2$ 的 2 型糖尿病患者进行手术时应在患者知情且同意情况下,严格按研究方案进行。

(6) 年龄 <60 岁或身体一般状况较好,手术风险较低的 2 型糖尿病患者。

2. 手术方式和术后并发症 手术方式主要有腹腔镜可调节胃束带术和腹腔镜胃旁路术。术后并发症包括出血、吻合口瘘、肠梗阻等。深静脉血栓形成和肺栓塞是手术引起死亡的重要原因。远期并发症还包括营养不良、胆石症、胃轻瘫等。

该患者为新诊断糖尿病,目前没有代谢手术适应证,不考虑手术治疗。



7. 常见并发症或伴发病干预 临床证据显示严格的血糖控制对减少2型糖尿病患者发生心、脑血管疾病以及因心、脑血管事件所导致死亡风险的作用有限,特别是那些糖尿病病程较长、年龄大和既往已经发生过心血管疾病或伴有多个心血管风险因子的患者。但是,越来越多的证据表明对多重心血管危险因素的综合干预可以显著降低糖尿病患者心血管病变和死亡的风险。因此,全面评估和控制心血管危险因素(高血糖、高血压和血脂紊乱)并进行适当的抗血小板治疗非常重要。

知识点

心血管病变危险因素控制(2013年版糖尿病防治指南)

1. 高血压 糖尿病患者的血压水平如果超过120/80mmHg即应该开始生活方式干预。当收缩压 $\geq 140/80$ mmHg可考虑开始药物治疗。糖尿病患者收缩压 ≥ 160 mmHg时必须启动药物治疗。供选择的药物主要有血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、钙离子通道拮抗剂(CCB)、利尿剂、 β 受体阻滞剂。其中ACEI或ARB为首选药物。有时需要多种降压药物联合应用以达到降压目标。推荐以ACEI或ARB为基础降压药物,联合使用CCB、吡嗪酰胺类药物、小剂量噻嗪类利尿剂或小剂量选择性 β 受体阻滞剂中的1~2种。

2. 血脂异常 2型糖尿病患者常见的血脂紊乱是TG升高及HDL-C降低。糖尿病患者每年应至少检查一次血脂(包括TC、TG、HDL-C及LDL-C)。所有下列糖尿病患者,无论基线血脂水平如何,应该在生活方式干预的基础上使用他汀类药物,将降低LDL-C作为首要的治疗目标:

(1) 有明确的心脑血管疾病,LDL-C的控制目标值是 <1.8 mmol/L。

(2) 没有心脑血管疾病,但是年龄超过40岁并有一个或多个心脑血管疾病危险因素(早发性心血管疾病家族史、高血压、吸烟、血脂紊乱或蛋白尿)。LDL-C的控制目标值是 <2.6 mmol/L。

(3) 对低风险患者(如无明确心脑血管疾病且年龄40岁以下),如果患者LDL-C >2.6 mmol/L或者具有多个心脑血管疾病危险因素,在生活方式干预的基础上,应该考虑使用他汀类药物治疗。LDL-C的控制目标值是 <2.6 mmol/L。

如果TG浓度超过5.65mmol/L,应先使用降低TG的药物治疗以防急性胰腺炎。2型糖尿病患者TG和HDL-c的控制目标分别为: TG <1.7 mmol/L,男性HDL-C >1.0 mmol/L,女性HDL-C >1.3 mmol/L。

3. 2型糖尿病抗血小板治疗

(1) 有心血管疾病病史的糖尿病患者应常规使用阿司匹林作为二级预防措施。

(2) 具有高危心血管风险者,包括大部分 >50 岁的男性或 >60 岁的女性合并1项危险因素(即心血管疾病家族史、高血压、吸烟、血脂紊乱或蛋白尿)。上述人群中无明显出血风险(既往有消化道出血病史,或消化性溃疡,或近期服用增加出血风险的药物,如非甾体消炎药或华法林)者可服用小剂量(75~150mg/d)阿司匹林进行作为一级预防。

对于已有心血管疾病且对阿司匹林过敏的糖尿病患者,可考虑使用氯吡格雷(75mg/d)作为替代治疗。有出血倾向、接受抗凝治疗、近期胃肠道出血以及不能应用阿司匹林的活性肝病患者也可考虑其他抗血小板药物作为替代治疗。

该患者经检查目前无心血管危险因素,未发现慢性并发症。

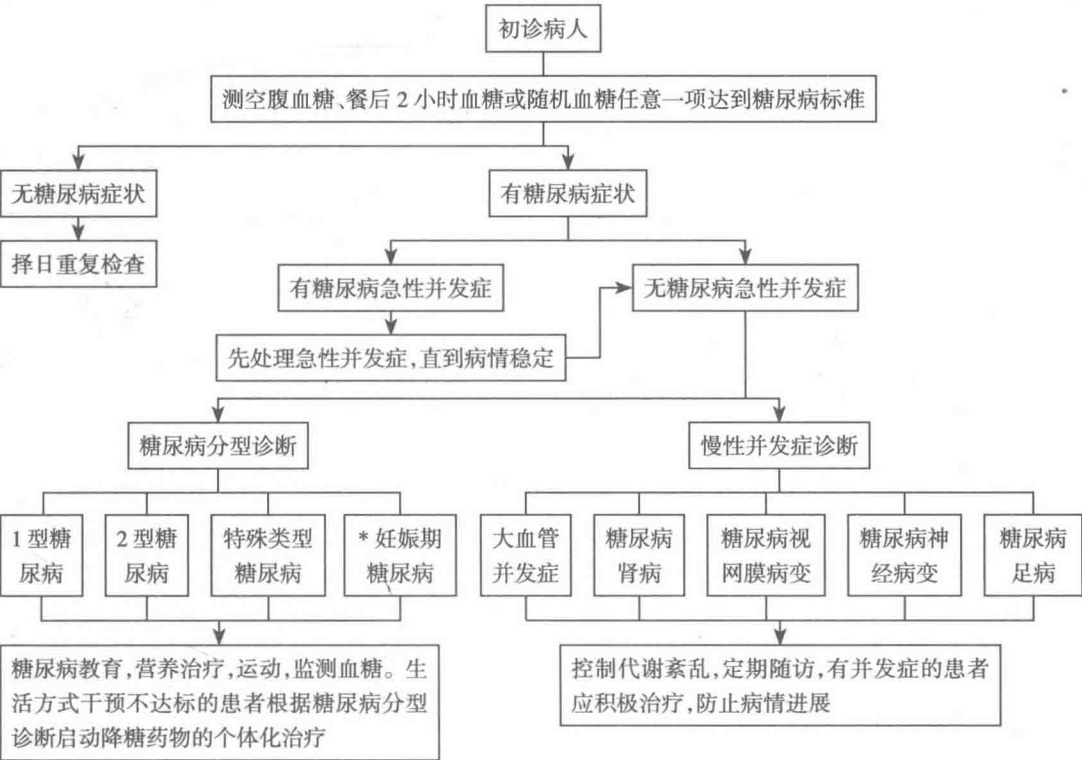
综合上述,针对该患者的治疗首先要处理糖尿病急性并发症,直到病情缓解后制定合适的药物降糖方案,同时进行糖尿病健康教育。嘱患者按时检测血糖,饮食方面摄入均衡营养的膳食并加强体育锻炼,出院后需定期监测血糖、血压、血脂,进行慢性并发症的筛查。

附：临床监测方案(2013 年版糖尿病防治指南)

监测项目	初访	随访	每季度随访	年随访
体重 / 身高	✓	✓	✓	✓
腰围	✓	✓	✓	✓
血压	✓	✓	✓	✓
空腹 / 餐后血糖	✓	✓	✓	✓
HbA1c	✓		✓	✓
尿常规	✓	✓	✓	✓
总胆固醇 / 高 / 低密度脂蛋白	✓			✓
胆固醇、甘油三酯				
尿白蛋白 / 尿肌酐*	✓			✓
肌酐 / BUN	✓			✓
肝功能	✓			✓
TSH	✓			✓
心电图	✓			✓
眼：视力及眼底	✓			✓
足：足背动脉搏动，神经病变的	✓		✓	✓
相关检查	✓		✓	✓

注：BMI：体重指数；* 在条件允许的情况下进行

【临床路径图】



* 妊娠期糖尿病(GDM):应注意和糖尿病合并妊娠进行鉴别。妊娠期糖尿病为妊娠期首次发生的糖尿病,所有怀孕女性在怀孕早期或妊娠 24~28 周期间行 75g OGTT 筛查,符合下列标准:①空腹血糖 $\geq 5.1\text{mmol/L}$;②1 小时血糖 $\geq 10\text{mmol/L}$;③2 小时血糖 $\geq 8.5\text{mmol/L}$ 任意一项便可诊断。(2010 国际糖尿病与妊娠研究组诊断标准) 糖尿病合并妊娠为妊娠前已有糖尿病,孕期有糖尿病症状伴随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$,妊娠 20 周之前空腹血糖 $\geq 7\text{mmol/L}$ 等表现均高度怀疑,待产后确诊

(包玉倩)

学
习
笔
记



参考文献

1. C Ronald Kahn, Gordon C Weir, George L King, et al. Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
2. Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
3. Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. Diabetes Care, 2014, 37 (Suppl 1): S14-80.
5. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1335-1343.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2012, 35(6): 1364-1379.
7. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care, 2010, 33(3): 676-682.
8. 王建生, 张庆军, 金水高, 等. 我国高血压和糖尿病的疾病负担分析. 公共卫生与预防医学, 2007, 18(3): 27-30.
9. 张震巍, 陈洁, 唐智柳, 等. 中国糖尿病直接卫生费用研究. 中国卫生资源, 2007, 10(3): 162-168.
10. 李镒冲, 刘晓婷, 胡楠, 等. 中国 2010 年糖尿病疾病负担. 中华流行病学杂志, 2013, 34(1): 33-36.
11. 中华医学会糖尿病学分会. 2013 年版中国 2 型糖尿病防治指南. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
12. 中华医学会糖尿病学分会. 2011 年版中国血糖监测临床应用指南. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(1): 13-21.
13. 中华医学会糖尿病学分会. 2012 年版中国动态血糖监测临床应用指南. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(10): 582-590.
14. 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(3): 205-208.
15. 中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识. 中华心血管病杂志, 2011, 39(9): 793-796.
16. 中华医学会妇产科学会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南, 2010.

第十七章 原发性肾上腺皮质功能减退症

肾上腺皮质功能减退症(adrenocortical hypofunction)按病因可分为原发性(primary)和继发性(secondary)。原发性者又称 Addison 病,由于自身免疫、结核、感染、肿瘤、白血病等破坏双侧绝大部分的肾上腺所致;继发性者指垂体、下丘脑等病变引起 ACTH 不足所致;其中继发于下丘脑 CRH 和其他促 ACTH 释放因子不足者亦称为三发性(tertiary)肾上腺皮质功能减退症。Addison 病多见于成年人,儿童及老年人较少见。结核者男多于女,自身免疫所致者女多于男。

临床关键点

1. 原发性肾上腺皮质功能减退症的病因主要为自身免疫病变和结核。
2. 以乏力、虚弱、食欲减退、消瘦、血压、血糖降低、皮肤黏膜色素加深为特征。
3. 血浆皮质醇和 ACTH 是诊断与鉴别诊断的主要指标。
4. 肾上腺和蝶鞍的影像学检查可进一步确定病因和定位。
5. 有条件时应测定针对肾上腺、甲状腺、胰腺和性腺的自身抗体。
6. 一般需终生补充糖皮质激素。
7. 急性应激时应适当增加糖皮质激素替代量并于必要时补充盐皮质激素。

首次门诊病例

患者男性,50 岁。3 年前无明显诱因出现食欲下降,体重减轻约 4kg,伴乏力,皮肤色素沉着。一周前因感冒发烧,逐渐出现头晕、恶心、呕吐。无头痛,无视物旋转及视力改变。但有嗜睡、乏力加重,以双下肢为著。既往:15 年前结核病史。

【问题 1】初步诊断思路。

思路 1:患者中年男性,慢性病程,以乏力、体重减轻为主症,伴非特异性上消化道症状,要警惕胃肠道、肝脏疾病的可能性;患者乏力、体重减轻及发热也要与血液系统疾病相鉴别。

思路 2:患者皮肤色素沉着,从内分泌角度首先考虑肾上腺皮质功能减退,常有软弱无力、食欲减退、体重下降等表现。此次感冒发烧可能是病情加重的主要原因。

初步病史采集及以上考虑,追问病史,患者否认胃病、肝病史,否认牙龈出血、骨痛史,否认腹泻及黑便史。平素血压偏低。

知识点

慢性肾上腺皮质功能减退症的临床表现

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数表现相同,其常见的临床表现包括虚弱和疲乏、厌食、恶心、腹泻、肌肉、关节痛和腹痛和体位性眩晕等。不同点是原发性肾上腺皮质功能减退症存在皮肤黏膜色素沉着,而继发于下丘脑、垂体前叶功能减退者无色素沉着,反而表现为肤色苍白,并且可有甲状腺和性腺功能低下的临床表现。



【问题2】病史采集结束后,下一步查体应重点做哪些方面?

思路:考虑患者肾上腺病变的可能性最大,因此在对患者进行系统地、全面检查的同时,应重点注意肾上腺病变的全身表现。应包括:①生命体征;②有无色素沉着以及色素沉着的分布;③有无贫血;④肺、腹部情况,有利于排除其他因素所关联的鉴别诊断。

门诊查体记录

T 38℃,R 26次/分,P 90次/分,BP 90/60mmHg。发育正常,极度虚弱无力、反应淡漠,问话能答。皮肤黏膜色素沉着,以面部、牙龈、乳晕、掌纹及系腰带处明显(文末彩图17-1)。毛发稀疏,咽部充血,扁桃体Ⅱ度肿大,甲状腺不大,双肺呼吸音清,心率90次/分,节律齐,未闻及杂音。腹平软,无压痛及反跳痛。肌力4级,病理反射未引出。

体格检查结果与问诊后初步考虑肾上腺病变的思路相吻合,患者存在肾上腺皮质功能减退的表现。

【问题3】上述皮肤黏膜色素沉着体征是否有利于判定病情严重程度?

思路1:皮肤黏膜色素沉着体征主要有利于初步确定患者病变部位,而对病情严重程度的判断价值有限。

知识点

原发性肾上腺皮质功能减退症者的特征性表现是皮肤黏膜色素沉着,是因为肾上腺皮质功能受损,糖皮质激素分泌减少,减弱了对ACTH及其前体物POMC(含有ACTH;黑素细胞刺激素,MSH;及促质素,LPH)负反馈抑制作用而分泌过多所致。色素为棕褐色,有光泽,不高出皮面,色素分布是全身性的,但以暴露及易摩擦部位更明显,如脸、手、掌纹、乳晕、甲床、足背、瘢痕和束腰带等部位;在色素沉着部位间的皮肤反而会出现白斑点。但继发性者非但无色素沉着,反而表现为肤色苍白。

思路2:如果患者的临床情况较差,需要特别关注病人的体温、呼吸频率、脉搏和血压等生命体征,同时要注意观察患者的意识状态、关注血糖、电解质水平。

【问题4】患者病史及体格检查结果初步考虑肾上腺皮质功能减退,为明确诊断,门诊患者目前最需要的检查是什么?

思路:血常规、尿、便常规、肝功能、肾功能、血糖、电解质;皮质醇,ACTH;心电图及胸片。

检查结果:尿、便常规、肝功能、肾功能正常。血常规:WBC $10.5 \times 10^9/L$,SG 62%,RBC $4.05 \times 10^{12}/L$,HGB 11g/L,PLT $218 \times 10^9/L$;电解质: K^+ 4.4mmol/L, Na^+ 120mmol/L, Cl^- 96mmol/L, HCO_3^- 23.3mmol/L;血糖 3.6mmol/L;皮质醇(F)8AM 为 36.55nmol/L(27.6~1076.4nmol/L);促肾上腺皮质激素(ACTH)于8AM 为 304.36pg/ml(0~90pg/ml)。

心电图未见异常,胸片示:双肺纹理增强,可见散在钙化影。

【问题5】结合患者病史、体格检查及实验室检查结果,患者原发性肾上腺皮质功能减退诊断明确。如何确定该患者治疗的地点?是选择门诊还是住院治疗?

思路1:患者治疗的地点主要取决于慢性肾上腺皮质功能减退病情。若慢性肾上腺皮质功能减退急性加重,甚至危象发生;或者由于急性肾上腺皮质破坏导致肾上腺皮质功能的急性衰竭,需要住院治疗。

思路2:其次,患者存在急性应激情况,如感染、创伤、过度疲劳等;病情进展相对较快,进行病因学检查及治疗,需要住院。

该患者在长期乏力、食欲减退及体重下降基础上,出现发热、萎靡、恶心及呕吐,血压偏低,血糖及电解质变化,说明患者在慢性肾上腺皮质功能减退基础上病情加重,应该警惕肾上腺危



象早期发生,需要住院治疗及病因学检查。

知识点

肾上腺危象的临床表现

原发性肾上腺皮质功能减退症出现危象时病情危重,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。伴肾上腺皮质出血者还可出现腹部和胸背部疼痛,低血糖昏迷。

住院后诊治过程

【问题 6】该患者应如何治疗?

思路 1:按肾上腺危象处理,立即静脉给予糖皮质激素,补液纠正低血容量和电解质紊乱并应用抗生素去除诱因。

知识点

急性肾上腺皮质功能减退症或肾上腺危象的治疗(图 17-2)

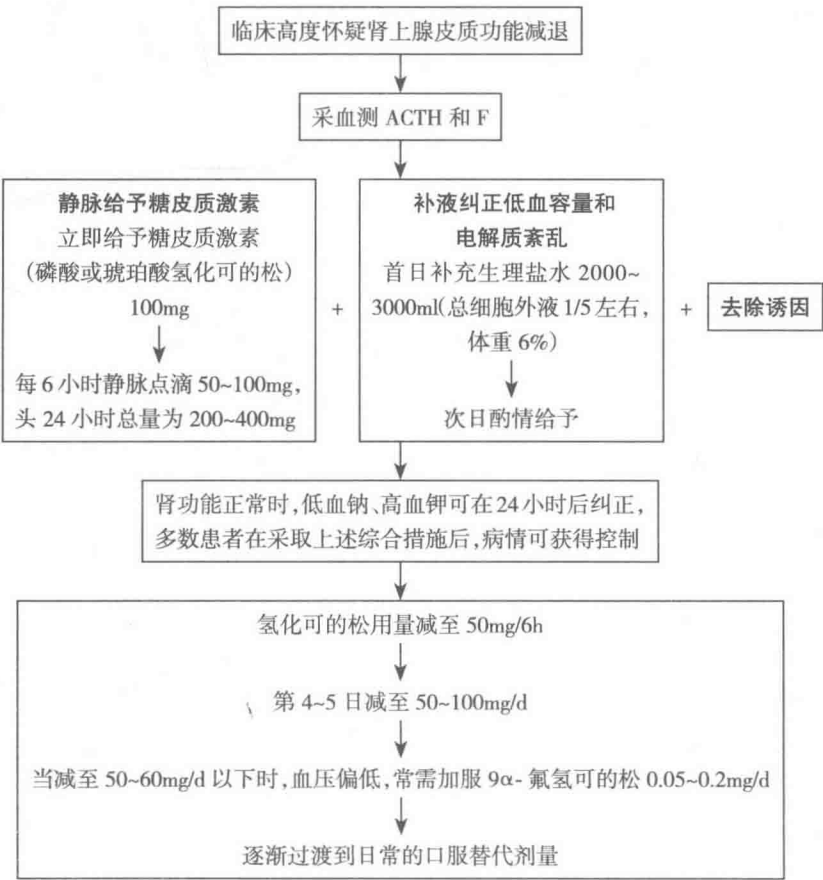


图 17-2 治疗流程图

思路 2:经过上述治疗,患者病情稳定。病情好转的评价指标包括发热程度、症状、体征及电解质、血糖恢复。

思路 3:进一步实验室及影像学检查以明确诊断及病因诊断:甲状腺功能、性激素全项以了

学习
笔记



解下丘脑 - 垂体 - 靶腺功能;免疫学指标、血沉、肾上腺抗体检测、结核菌素试验;肾上腺 CT、垂体 MRI。治疗过程中需要监测血常规、血糖及电解质等。

实验室及影像学检查结果

甲状腺功能正常,性激素全项未见异常;入院后复查血皮质醇、24 小时尿皮质醇低,ACTH 升高。风湿免疫全项未见异常,血沉正常,结核菌素试验阳性。垂体 MRI 未见异常。肾上腺 CT 示双侧肾上腺增大及钙化阴影(图 17-3)。



图 17-3 肾上腺 CT

基于以上结果,该患者原发性肾上腺皮质功能减退是由于肾上腺结核所致。目前患者无结核中毒症状,血常规、血沉正常,肾上腺 CT 示双侧肾上腺增大及钙化阴影,考虑为陈旧性肾上腺结核。

【问题 7】原发性肾上腺皮质功能减退常见的实验室检查、影像学改变及其意义?

思路 1:血浆皮质醇、ACTH 及 24 小时尿游离皮质醇检测是诊断肾上腺皮质功能减退症的重要指标。

思路 2:ACTH 检测、ACTH 兴奋试验,肾上腺和蝶鞍的影像学检查如 CT、MRI 等有助于定位诊断。

• 思路 3:结核菌素试验、斑点试验;肾上腺自身抗体及免疫学指标等进行病因检测。

知识点

常规检查

本症常有正色素正细胞性贫血,白细胞分类示中性粒细胞减少,嗜酸性粒细胞以及淋巴细胞增多;电解质异常可见低钠、高钾血症,轻微的代谢性酸中毒和不同程度的氮质血症;空腹低血糖,OGTT 示低平曲线。

知识点

血浆肾上腺皮质激素基础值测定

血浆皮质醇(F)水平在本症一般是低下的,以上午 8 时更佳,若血 F $\leq 850\text{nmol/L}$ ($30\mu\text{g/L}$)可确诊为本症,但在正常范围内也不能排除本症。基础 ACTH 测定对本症的诊断及鉴别诊断具有重要意义,原发性者的血浆 ACTH 值明显增高,常 $\geq 55\text{pmol/L}$ (100pg/ml),但继发性者 ACTH 水平常偏低或正常低限,早晨 8 时 $<4.5\text{pmol/L}$ (20pg/ml)。

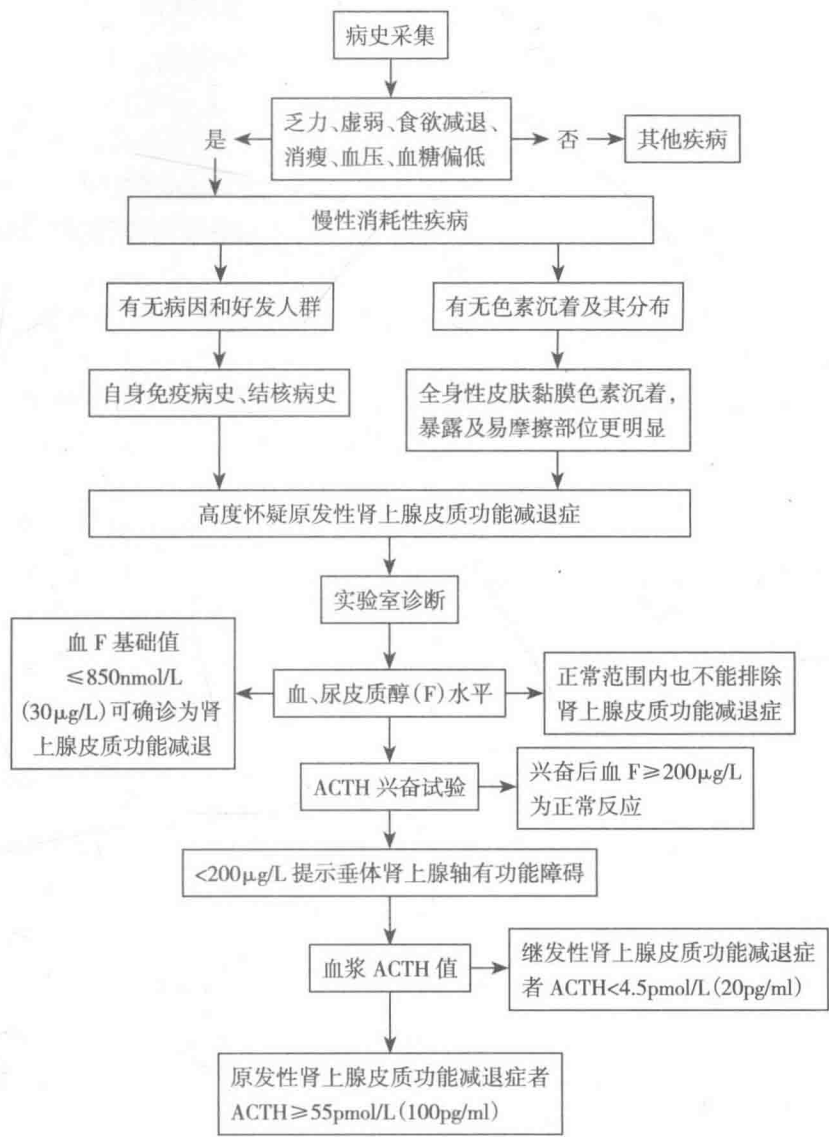
知识点

ACTH 兴奋试验

对诊断本症非常有效,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) $250\mu\text{g}$,静脉注射 45 分钟后,取血样,测血 F,若 $\geq 200\mu\text{g/L}$ 为正常,若 $<200\mu\text{g/L}$ 提示垂体 - 肾上腺轴有功能障碍,本法不受饮食和药物的干扰,结果可靠,可应用于任何年龄患者,无明显的副作用。



【原发性肾上腺皮质功能减退症诊断流程】



学
习
笔
记

【问题 8】慢性原发性肾上腺皮质功能减退症的原因和病情加重的诱因。

思路 1:原发性肾上腺皮质功能减退症的病因主要为自身免疫性疾病和结核,如果在询问病史中能够及时发现这些病因,对明确诊断非常重要。该患者既往有结核病史。

另外在询问病史的过程中,还应注意询问患者是否长期应用糖皮质激素,有无放化疗史、真菌感染及艾滋病病史等。

思路 2:病情急剧变化的原因:感染可能是该患者病情变化的诱因。

知识点

原发性肾上腺皮质功能减退症的病因

原发性肾上腺皮质功能减退症的病因现主要有特发性占 65%,包括自身免疫性和多内分泌腺功能减退综合征,其中自身免疫性损伤是其主因;其次为结核,约占 20%,其他病因占 15%。慢性肾上腺皮质功能减退症多见于中年,老年和幼年者较少见。结核病因者男多于女,自身免疫所致者女多于男。



知识点

肾上腺皮质功能减退症病情加重以至危象的诱因

诱发因素常有感染、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。

【问题9】该患者入院后治疗有效,无发热,血压 100/70mmHg,下一步应如何处理?

思路1:对于治疗有效的患者,按慢性肾上腺皮质功能减退症治疗,需终生补充糖皮质激素。

思路2:糖皮质激素替代治疗的疗效判断:体重、体力、皮肤色素、血压、血糖、血钠及血钾等;ACTH 水平作为参考;血皮质醇测定无明确判断价值。

思路3:糖皮质激素类药物按其生物效应期分为短效、中效和长效激素,使用时三类药物剂量可以相互换算如:氢化可的松 20mg=泼尼松 5mg=甲强龙 4mg=地塞米松 0.75mg。

【问题10】如何进行患者教育?

思路1:教育患者随身携带疾病卡片,注明联系人及地址,以方便及时救治。

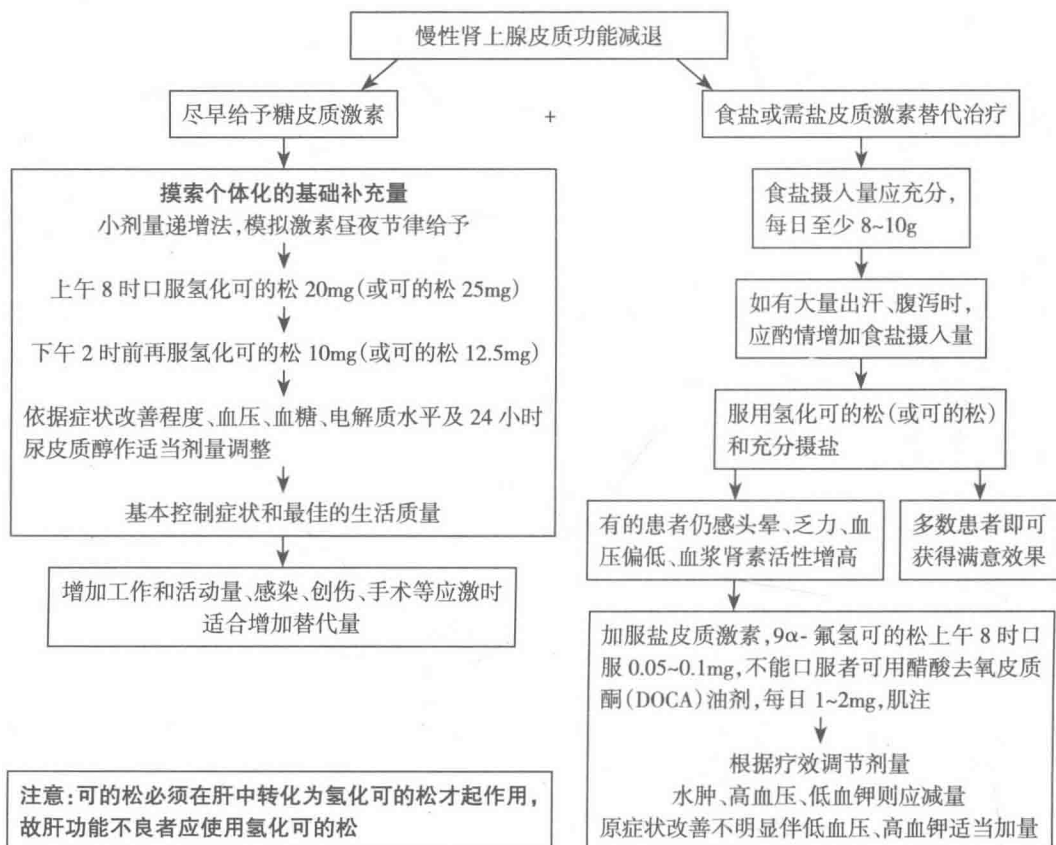
思路2:教育患者了解本病的性质,坚持终身激素生理需要量替代治疗的必要性;如发生并发症或实施手术等应激状态时为防止危象,必须增量 3~5 倍或更高的剂量。

【问题11】原发性慢性肾上腺皮质功能减退症的预后?

思路1:在临床使用糖皮质激素及盐皮质激素以前,原发性肾上腺皮质功能减退患者多在患病后 2 年内死亡。

思路2:经过激素合理治疗,患者精神及体力良好,可以正常生活,寿命长短不受影响。

【慢性肾上腺皮质功能减退症的治疗流程图】





知识扩展或问题延伸

【问题1】若该患者需要手术,术前、术中、术后有哪些注意事项?

思路:术前必须纠正水、电解质紊乱和脱水,进手术室前肌肉注射 100mg 的氢化可的松,术中给予静脉点滴氢化可的松 50mg/6h,术后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,则应酌情增加氢化可的松量至 200~400mg/d。

【问题2】原发性肾上腺皮质功能减退症的病因扩展。

思路1:原发性肾上腺皮质功能减退症的病因现主要有特发性(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%,其他病因占 15%。

1. 特发性肾上腺皮质萎缩 自身免疫性损伤是其主因。半数以上的特发性肾上腺皮质萎缩患者中可检测到针对肾上腺皮质的抗体,而细胞毒性的 T 淋巴细胞亦是其病因。其中 50% 左右同时可伴有其他自身免疫性内分泌疾病,被称为自身免疫性多发内分泌腺病综合征(polyglandular autoimmune syndrome, PAS)。

2. 感染性疾病

(1) 肾上腺结核:过去肾上腺结核曾是 Addison 病的首要原因,目前在结核病发生率仍高的国家和地区依然如此。

(2) HIV 感染:由于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)在全球蔓延,HIV 感染患者引起肾上腺皮质功能减退的发生率亦提高。

(3) 深部真菌感染。

3. 遗传性疾病

(1) 先天性肾上腺发育不全症。

(2) 肾上腺脑白质营养不良症。

(3) ACTH 不敏感综合征。

(4) 胆固醇代谢缺陷症。

(5) 皮质醇抵抗。

4. 其他病因

思路2:如因肾上腺结核所致并存在结核活动者,应联合抗结核治疗尤在较大剂量糖皮质激素替代治疗时。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。

思路3:自身免疫性多发内分泌腺病综合征(PAS)主要有哪些类型? I型和II型。I型罕见,II型较常见。I型常见于儿童,平均发病年龄约为 12 岁,属常染色体隐性遗传;II型常发生于多代患病的家系中,即具有“显性”遗传特征。平均发病年龄约为 24 岁。I型与 HLA 无关联,而II型与 B8、DR3/DR4 相关联,并发现其与第 6 对染色体的基因突变有关。两者均为自身免疫性损伤,如在大多数患者血循环中,存在一种或数种针对内分泌腺的自身抗体。I型常伴有皮肤、黏膜的念珠菌感染(75%)、肾上腺皮质功能减退(60%)、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,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%),同时也可有卵巢早衰、恶性贫血、白癜风、脱发等。

【问题3】常用糖皮质激素制剂的作用比较。



	每片剂量相当药效 (mg)	临床效果比值	正常人半衰期 (h)	作用时间	给药次数 (次/天)	糖调节活性	滞纳作用活性	抑制 ACTH 时间 (h)
氢化可的松	20	1.0	1.5	短效	2~4	1.0	++	24~36
可的松	25	0.8	0.5	短效	2~4	0.8	++	24~36
泼尼松	5	4.0	1.0	中效	3~4	4.0	+	24~36
泼尼松龙	5	4.0	3~4	中效	3~4	4.0	+	24~36
甲泼尼龙	4	5.0	3~3.5	中效	4	5.0	0	24~36
倍他米松	0.6	30	5.0	长效	3~4	25	0	>48
地塞米松	0.75	30~50	5.0	长效	2~4	30	0	>48

【问题4】原发性肾上腺皮质功能减退的病理生理。

思路1:原发性肾上腺皮质减退症包括两方面病理生理因素(文末彩图 17-6):①肾上腺皮质激素分泌不足;②促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及其相关肽如促黑素的分泌增多。典型的 Addison 病肾上腺破坏一般都在 90% 以上,而且不仅影响束状带和网状带,也影响球状带,肾上腺结核还影响髓质。因此,糖皮质激素、肾上腺性激素和盐皮质激素同时缺乏。

思路2:糖皮质激素即皮质醇缺乏可引起乏力、倦怠、食欲减退、恶心和体重下降;可引起糖原异生能力减弱,肝糖原耗竭及对胰岛素敏感性增加,不耐饥饿易出现低血糖;应激能力下降易患感冒和其他感染。

思路3:盐皮质激素缺乏可引起机体失钠增多,体液丢失,血容量下降、体位性低血压、低血钠、高血钾和轻度代谢性酸中毒;加之糖皮质激素对儿茶酚胺“允许”作用减弱,心搏量和外周阻力下降,进一步加重体位性低血压;肾脏对自由水的消除能力减弱,易发生水中毒。

思路4:肾上腺性激素主要是弱雄激素,它的缺乏在女性表现比较明显,为阴毛和腋毛的脱落和性欲下降。

思路5:ACTH 和促黑素的分泌增多可引起皮肤黏膜色素沉着。

(王桂侠)

参考文献

1. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, et al. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci*, 2010, 339 (6): 525-531.
2. Husebye E, Løvå K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23 (2): 147-157.
3. 陈家伦, 宁光, 潘长玉, 等. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
4. 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
5. 母义明, 陆菊明, 潘长玉. 临床内分泌代谢病学. 北京: 人民军医出版社, 2014.
6. J. Larry Jameson. *HARRISON'S Endocrinology*. 2nd ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2010.
7. Shlomo M, Kenneth SP, P. Reed L, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

第十八章 Cushing 综合征

Cushing 综合征,即库欣综合征,又称皮质醇增多症,由 Harvey Cushing 于 1912 年首先报道。本征是由多种病因引起的以高皮质醇血症为特征的临床综合征,主要表现为满月脸、水牛背、多血质外貌、向心性肥胖、痤疮、紫纹、高血压、继发性糖尿病和骨质疏松等。本症多见于成年人和女性,男性与女性之比为 1:(2~8),发病年龄以 20~40 岁居多。

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,尽管临床上以垂体 ACTH 瘤致库欣综合征常见,但寻找库欣综合征的病因仍十分重要,否则会造成误诊误治。对怀疑库欣综合征的患者作出临床决策涉及三个步骤:第一步是明确患者是否为库欣综合征,第二步是明确库欣综合征的病因,第三步是确定库欣综合征的治疗方案。特别需要强调的是,在评估之前应该首先询问详细的病史并进行全身体检,了解有无酒精和外源性糖皮质激素药物应用史。在全面评估的基础上制定治疗与管理方案,尽量使相关指标达到或接近正常,安全地维持健康。

临床病例

患者女性,36 岁,售货员,因“体重增加 2 年、血压升高 1 年”就诊。患者于 2 年前无明显诱因出现体重增加,尤以腹部、面部、背部为著,嗜甜腻食物,且不爱活动,体重进行性增加约 35kg。近 1 年出现血压升高,140~160/80~100mmHg,服用中药治疗,效果不佳。自发病以来,患者无头痛、视力减退,无怕冷少汗、行动迟缓、反应迟钝,无发作性心悸、出汗、饥饿感,无口干、多尿多饮,无打鼾、乏力、睡眠呼吸暂停,无关节疼痛。大小便正常。无特殊药物服用史。无肥胖家族史,无糖尿病、心血管病家族史。无手术外伤史。已婚,月经初潮 12 岁,周期 25~30 天,经期 3~5 天,量中等,无痛经。查体:体型呈向心性肥胖,心率 84 次/分,血压 136/90mmHg。身高 160cm,体重 90kg,体质指数 (BMI)35.2kg/m²,腰围 100cm。视力正常,视野检查未见异常。满月脸,颈背部可见脂肪垫,皮肤稍粗糙伴有色素沉着。甲状腺不大。腹部有紫色条纹。肝右肋下可扪及,质软,无压痛,肝区无叩痛。双下肢无明显水肿。第二性征发育未见异常,子宫附件检查未见异常。化验 24 小时尿游离皮质醇测定 180μg/24h,午夜 ACTH 12pg/ml,午夜血清皮质醇 8.9mg/dl。

【问题 1】通过上述问诊及查体,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现、既往史和个人史及查体,考虑 Cushing 综合征。

思路:

1. 现病史 患者体重增加 2 年,尤以腹部、面部、背部为著,不良饮食习惯、体力活动减少;血压升高 1 年,140~160/80~100mmHg。注意询问体重变化、饮食习惯、应激因素、体力活动以及用药史。了解女性患者的月经情况,询问是否处于妊娠和哺乳期。

知识点

Cushing 综合征常见的临床表现

典型的库欣综合征的临床表现主要是由于皮质醇长期分泌过多引起蛋白质、脂肪、糖、电解质代谢的严重紊乱并干扰了多种其他激素的分泌。此外,ACTH 分泌过多及其他



肾上腺皮质激素的过量分泌也会引起相应的临床表现。

(1) 向心性肥胖:库欣综合征患者多数为轻至中度肥胖,极少有重度肥胖。典型的向心性肥胖指脸部及躯干部胖,但四肢及臀部正常。满月脸、水牛背、悬垂腹和锁骨上窝脂肪垫是库欣综合征的特征性临床表现。

向心性肥胖的原因尚不清楚。一般认为,高皮质醇血症、胰岛素的分泌增加、肾上腺素分泌异常均参与了脂肪分布的异常。

(2) 负氮平衡引起的临床表现:库欣综合征患者蛋白质分解加速,合成减少,因而机体长期处于负氮平衡状态,可引起肌肉萎缩无力,以肢带肌更为明显;因胶原蛋白减少而出现皮肤菲薄、宽大紫纹、皮肤毛细血管脆性增加而易有瘀斑;骨基质减少,骨钙丢失而出现严重骨质疏松,表现为腰背痛,易有病理性骨折,骨折的好发部位是肋骨和胸腰椎;伤口不易愈合。

(3) 高血压:库欣综合征时高水平的血皮质醇是高血压低血钾的主要原因,加上脱氧皮质醇及皮质酮等弱盐皮质激素的分泌增加,使机体总钠量显著增加,血容量扩大,血压上升并有轻度下肢水肿。

(4) 糖尿病和糖耐量减低:库欣综合征约有半数患者有糖耐量减低、约 20% 有显性糖尿病。高皮质醇血症使糖原异生作用加强,还可对抗胰岛素的作用,使细胞对葡萄糖的利用减少。因此血糖升高,糖耐量减低,以致糖尿病。

(5) 生长发育障碍:由于过量皮质醇会抑制生长激素的分泌及其作用,抑制性腺发育,因而对生长发育会有严重影响。少年儿童时期发病的库欣综合征患者,生长停滞,青春期延迟。如再有脊椎压缩性骨折,身材变得更矮。

(6) 性腺功能紊乱:女性表现为月经紊乱,继发闭经,极少有正常排卵。男性表现为性功能低下,阳痿。除肾上腺皮质腺瘤外,其他原因的库欣综合征均有不同程度的肾上腺雄激素的分泌增加,如去氢表雄酮及雄烯二酮升高,患者常有痤疮、脱发、甚至女子男性化的表现。

(7) 精神症状:多数病人有精神症状,但一般较轻,表现为欣快感、失眠、注意力不集中、情绪不稳定。

(8) 感染:库欣综合征患者免疫功能受到抑制,易患各种感染,如皮肤毛囊炎、牙周炎、泌尿系感染、甲癣及体癣等。

2. 发病年龄 患者为中年女性。

知识点

Cushing 综合征的易感人群

可见于任何年龄,以 20~40 岁的中青年女性居多,但也不乏儿童和青少年患者。

3. 询问蛋白质、脂肪、糖、电解质代谢紊乱情况 患者体型呈向心性肥胖,满月脸,颈背部可见脂肪垫,腹部有紫色条纹。血压升高,140~160/80~100mmHg。

知识点

Cushing 综合征的临床表现类型

库欣综合征主要是由于皮质醇长期分泌的过多引起蛋白质、脂肪、糖、电解质代谢紊乱,并干扰了多种其他激素的分泌。库欣综合征的临床表现有多种类型。

- (1) 典型病例:表现为向心性肥胖、满月脸、水牛背、多血质、痤疮、紫纹、血压升高、月经失调、性功能障碍等。多为垂体性库欣病、肾上腺腺瘤、异位 ACTH 综合征中的缓进型。
- (2) 重型:表现为体重减轻、摄食减少、血压升高、重度低血钾性碱中毒、水肿、肌无力,多见于迅速进展的异位 ACTH 综合征、肾上腺癌。
- (3) 早期病例:表现为肥胖,但向心性不够明显,血压稍高,一般状态较好,尿游离皮质醇稍增高,小剂量地塞米松试验可有一定程度的抑制。
- (4) 年龄较大以并发症为主就诊者:表现为心衰、脑卒中、病理性骨折、精神异常、肺部感染,其库欣综合征本身的症状易被忽视。
- (5) 特殊类型:成年男性女性化,或女性男性化应怀疑肾上腺癌。

4. 注意询问可导致体重增加的疾病,例如下丘脑 - 垂体疾病、多囊卵巢综合征、胰岛素瘤、甲状腺功能减退症、性腺功能减退症及单纯性肥胖等。

知识

常见致体重增加的疾病与临床表现特点

疾病	临床特点
下丘脑性肥胖	常伴有摄食、睡眠、体温异常及自主神功能紊乱、尿崩症、女性月经紊乱或闭经、男性性功能减退
多囊卵巢综合征	月经稀少或闭经、不孕、多毛、肥胖、痤疮、男性化
胰岛素瘤	发作性空腹低血糖,发作时感软弱无力、出汗、饥饿感、震颤、心悸,或表现为精神症状等,因进食过多而有肥胖
甲状腺功能减退症	体重增加伴水肿,发病女多于男。有怕冷、睡眠增多、反应迟钝、表情淡漠、皮肤粗糙、声音嘶哑、月经过多等表现
药物源性肥胖	有使用特殊药物史,如抗精神分裂症药、糖皮质激素、胰岛素、雌激素等。肥胖由于药物刺激食欲,食量增加所致,多数患者停药后即自然缓解
单纯性肥胖	高血压、糖耐量减低、月经少或闭经,腹部白色条纹

5. 问诊时应注意既往史、个人史、家族史的收集。包括用药史,是否有肥胖、心脑血管疾病、高血压病、糖尿病等家族史。

6. 检测指标 美国内分泌学会指南推荐进行至少一种试验作为初筛检查:24 小时尿游离皮质醇测定(至少 2 次)、午夜唾液皮质醇测定(2 次)、1mg 过夜地塞米松抑制试验(DST)、低剂量地塞米松抑制试验(2mg/d,48 小时)。初筛结果正常可基本除外库欣综合征,但目前尚无高度特异试验,因此对高度怀疑库欣综合征者应同时进行两项检查试验。

(1) 24 小时尿游离皮质醇测定:检测的是不与皮质醇结合球蛋白(CBG)结合的游离皮质醇,可反映 24 小时皮质醇的整体分泌水平。为提高测定结果的可信度,推荐至少 2 次尿液检测。正常值为 20~100μg/24h。

(2) 唾液和血清皮质醇测定:唾液不含 CBG,因此唾液皮质醇能反映血液中具有生物活性的游离皮质醇水平,采集方便,易保存,重复性好,是一种敏感的无创性检查方法。多项研究显示午夜唾液皮质醇大于 2ng/ml 时诊断库欣综合征的敏感性为 100%,特异性 96%。在收集唾液前应避免食用甘草、吸烟、刷牙、使用牙线。

如果尚未建立唾液皮质醇测定方法,可检测血清皮质醇替代。午夜血清皮质醇 >7.5μg/dl 时诊断库欣综合征的敏感性和特异性均 >96%。

学
习
笔
记



知识点

皮质醇分泌的生理节律

正常人的皮质醇分泌为脉冲式并且具有明显的昼夜节律,夜间入睡以后 1 小时至午夜最低,清晨 4:00 左右开始上升,醒后 1 小时达高峰,后逐渐减低,入睡后又降至最低水平。

库欣综合征患者的皮质醇浓度偏高,其昼夜节律消失,午夜皮质醇低谷消失。

(3) 1mg 过夜地塞米松抑制试验(DST):午夜给予 1mg 地塞米松,正常人次日清晨 8:00 血浆皮质醇水平被抑制到 $5\mu\text{g/dl}$ 以下。

(4) 低剂量地塞米松抑制试验(2mg/d , 48 小时):库欣综合征患者多不能被正常抑制,即不能下降到正常对照值的 50% 以下。

知识点

小剂量地塞米松抑制试验

在下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能正常时,小剂量地塞米松抑制试验(包括午夜 1mg 法、2 天法)已足够抑制垂体 ACTH 的分泌,导致肾上腺皮质醇分泌减少,因此血和尿皮质醇、尿皮质醇代谢产物含量均降低。

库欣综合征患者由于其皮质醇分泌呈自主性,因此不能被小剂量地塞米松所抑制,即不能下降到正常对照值的 50% 以下。

* 需要提出的是,抑郁症和酗酒者有时小剂量地塞米松抑制试验也不能被正常抑制,称为假性库欣综合征,需要进行鉴别。

学
习
笔
记

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 库欣综合征的定性诊断

患者中年女性,体重增加 2 年,尤以腹部、面部、背部为著。血压升高 1 年, $140\sim 160/80\sim 100\text{mmHg}$ 。查体:体型呈向心性肥胖,满月脸,颈背部可见脂肪垫,腹部有紫色条纹。化验 24 小时尿游离皮质醇 $180\mu\text{g}/24$ 小时,午夜血清皮质醇 8.9mg/dl 。根据症状、体征、实验室检查可诊断为库欣综合征。

患者近 1 年来未服用避孕药、糖皮质激素、精神病药物等特殊用药,故排除药源性肥胖症。

(二) 库欣综合征的病因诊断

1. 血浆促肾上腺皮质激素(ACTH) ACTH 水平对库欣综合征的病因诊断具有价值,可用于区分 ACTH 依赖性和非 ACTH 依赖性库欣综合征。正常情况下垂体 ACTH 的分泌昼夜变化极大,晨 6:00 最高,午夜 24:00 最低。一日之中最具鉴别意义的时间点在 23:00~ 凌晨 1:00,此时 ACTH 和皮质醇均最低,如果午夜 $\text{ACTH} > 22\text{pg/ml}$ 可考虑 ACTH 依赖性库欣综合征。该患者午夜 ACTH 12pg/ml 可除外 ACTH 依赖性库欣综合征,考虑为非 ACTH 依赖性库欣综合征。

知识点

库欣综合征的病因分类

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)CRH,引起双侧肾上腺皮质增生并分泌过量的皮质醇。

(1) 库欣病:垂体分泌过量 ACTH 引起,占库欣综合征的 65%~75%。



(2) 异位 ACTH 综合征: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,使之分泌过量皮质醇、盐皮质激素、性激素,约占库欣综合征的 15%。

(3) 异位 CRH 综合征: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皮质醇,使下丘脑 CRH 和垂体 ACTH 细胞处于抑制状态,血中 ACTH 水平较正常减低。

(1) 肾上腺皮质腺瘤或肾上腺皮质癌:分别占库欣综合征的 10% 和 6%,多为单侧,腺瘤以外同侧肾上腺及对侧肾上腺皮质萎缩。

(2) 肾上腺皮质结节样增生:少见,仅占 1% 以下,包括原发性色素性结节性肾上腺病或增生不良症、大结节性肾上腺皮质增生、抑胃肽依赖性库欣综合征。

3. 其他特殊类型库欣综合征

(1) 药源性库欣综合征:由于长期服用较大剂量外源性糖皮质激素所致,停药以后症状可缓解。

(2) 周期性库欣综合征:少见,皮质醇分泌过多呈周期性,周期长短不一,能自行缓解,但症状可反复发作。疾病发作期血尿皮质醇明显升高,不受地塞米松抑制,大剂量地塞米松抑制试验甚至可呈反常性升高;疾病间歇期血尿皮质醇在正常范围内。

(3) 儿童库欣综合征。

(4) 应激性库欣综合征。

(5) 糖皮质激素受体病。

(6) 糖皮质激素过度敏感综合征。

2. 大剂量地塞米松抑制试验(8mg/d,48 小时):库欣病患者糖皮质激素对 ACTH 的负反馈依然存在,但敏感性降低,重新设定于较高水平,因此不能被低剂量地塞米松抑制试验抑制,而能被大剂量地塞米松抑制试验抑制。与基础皮质醇相比,服用地塞米松后 48 小时的血和尿皮质醇抑制率 $>50\%$ 提示为库欣病患者, $<50\%$ 提示为肾上腺肿瘤、皮质癌或异位 ACTH 综合征。该患者应做此项检查以明确病变部位。

知识点

大剂量地塞米松抑制试验

库欣病患者体内负反馈机制尚未完全消失,因此大剂量地塞米松能完全抑制多数患者的 ACTH 分泌。

异位 ACTH 分泌综合征和肾上腺肿瘤患者体内皮质醇分泌呈自主性,伴下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍,因此大剂量地塞米松不能抑制 ACTH 分泌。

3. CRH 兴奋试验 在 CRH 刺激下,正常人 ACTH 和皮质醇可升高 15%~20%;库欣病明显升高,ACTH $>50\%$,皮质醇 $>20\%$;异位 ACTH 综合征患者大多对 CRH 无反应。该患应根据大剂量地塞米松抑制试验结果决定是否做 CRH 兴奋试验。

4. 岩下静脉窦采血 库欣病患者垂体附近的 ACTH 浓度较周围静脉高,岩下窦与外周静脉 ACTH 的浓度比值有明显的梯度,其比值在库欣病患者通常 >2.0 ,在异位 ACTH 综合征患者通常 <1.4 。当大剂量地塞米松抑制试验不能被抑制、CRH 试验无反应或垂体 MRI 无法定位时建议进行岩下静脉窦采血测定。



5. CT 或磁共振(MRI)检查 高分辨薄层 CT 或 MRI 增强扫描可发现库欣综合征患者的病变,应根据激素检测结果和抑制试验结果决定进行垂体还是肾上腺部位的检查。该患者可进行肾上腺 CT 或 MRI 检查。

6. B 超 对肾上腺增生与腺瘤具有优势,属无创伤检查,方便、价廉。常用于术前确定肾上腺皮质肿瘤和同侧肾脏、肝脏之间关系的评价,用于手术术式及切除范围的选择。

知识点

CT 检查与地塞米松试验

注意:增强 CT 检查,要注射造影剂,为了防止过敏及毒副反应,一般都给予地塞米松 10mg 静脉推注;CT 检查要安排在大剂量的地塞米松抑制试验以后,否则要间隔 7 天以上再做大剂量的地塞米松抑制试验。

该患中年女性,体重增加 2 年,尤以腹部、面部、背部为著。血压升高 1 年,140~160/80~100mmHg。查体:体型呈向心性肥胖,满月脸,颈背部可见脂肪垫,腹部有紫色条纹。化验 24 小时尿游离皮质醇测定 $180\mu\text{g}/24\text{h}$,午夜 ACTH 12pg/ml ,午夜血清皮质醇 8.9mg/dl 。根据症状、体征、实验室检查可诊断为非 ACTH 依赖性库欣综合征。

不同患者病情不一,应该根据临床线索决定合并症与并发症的相应检查,并根据病因决定相应的治疗策略。

【问题 3】该患者如何治疗?

思路:库欣综合征的治疗策略取决于病因,ACTH 依赖的皮质醇增多症(库欣病)首选经蝶窦垂体腺瘤切除术,不能手术或手术失败者进行垂体放疗、双侧肾上腺切除术或药物治疗;原发性肾上腺增生、腺瘤或癌肿患者首选肾上腺病变切除术,无法切除者进行药物治疗。

1. 手术疗法

(1) 垂体肿瘤切除:适用于由垂体肿瘤所致的双侧肾上腺皮质增生,尤其伴有视神经受压症状的患者。但手术常不能彻底切除肿瘤,并可影响垂体其他的内分泌功能。如出现垂体功能不足者应补充必要的激素。由垂体微腺瘤引起的双侧肾上腺皮质增生可通过鼻腔经蝶骨借助于显微外科技术作选择性垂体微腺瘤切除。

(2) 肾上腺皮质肿瘤切除:适用于肾上腺皮质腺瘤及肾上腺皮质腺癌患者。由于肿瘤以外的正常肾上腺呈萎缩状态,故术前、术后均应补充皮质激素。术后尚可肌肉注射 ACTH 20U/d ,共 2 周,以促进萎缩的皮质功能恢复。术后激素的维持需达 3 个月以上,然后再逐步减量至停药。

(3) 双侧肾上腺切除:适用于双侧肾上腺皮质增生患者。其术式包括:①双侧肾上腺全切除:优点是控制病情迅速,并可避免复发;缺点是术后要终身补充皮质激素,术后易发生 Nelson 症(垂体肿瘤+色素沉着);②一侧肾上腺全切除,另一侧肾上腺次全切除:由于右侧肾上腺紧贴下腔静脉,若残留肾上腺增生复发,则再次手术十分困难,故一般做右侧肾上腺全切除。左侧残留肾上腺应占全部肾上腺重量的 5% 左右。

知识点

Cushing 综合征的围术期激素补充要点

方案一:术前 6~12 小时开始静脉滴注氢化可的松 $50\sim100\text{mg}$ 。手术时给予氢化可的松 $100\sim200\text{mg}$,加入 5% 葡萄糖盐水 $500\sim1000\text{ml}$ 中缓慢静脉滴注,手术切除肿瘤或结节以后加速静点。术后第 1 天静脉滴注氢化可的松 $200\sim300\text{mg}$,有休克者可增加至 $300\sim500\text{mg}$ 。术后第 2 天和第 3 天静脉滴注氢化可的松 $100\sim200\text{mg}$,术后第 4 天和第 5 天静脉滴注氢化



可的松 50~100mg, 手术后第 6 天以后改为口服泼尼松 5mg, 每日 2~3 次。最好按照生理性激素分泌昼夜节律给药, 清晨睡醒时服用全天量的 2/3, 下午 4 时前服用余下的 1/3。以后根据病情逐渐减量。

方案二: 术中静脉滴注氢化可的松 100mg, 继之 50mg, 每 6 小时 1 次, 直至 48 小时。术后第 1 天每晨口服泼尼松 5mg, 连续 5~6 天, 以后改为每晨口服地塞米松 0.5mg, 连续 3~4 天, 至第 10~12 天晨, 距末次服用地塞米松 48 小时, 采血测定皮质醇进行评估。

方案三: 手术前 12 小时、2 小时肌内注射醋酸可的松 50mg, 术中肌内注射醋酸可的松 50~100mg, 术后第 1 天肌内注射醋酸可的松 50mg, 每 6 小时 1 次; 术后第 2 天和第 3 天肌内注射醋酸可的松 50mg, 每 8 小时 1 次; 术后第 4 天和第 5 天肌内注射醋酸可的松 50mg, 每 12 小时 1 次。手术后第 6 天以后改为口服激素。

方案四: 无明显应激者可不补充激素, 在手术时及手术后 48 小时内进行严密的连续观察, 及时应对患者的状态, 避免肾上腺危象的发生。

距末次服用糖皮质激素 48 小时, 采血测定皮质醇, 如果血皮质醇低于 138nmol/L (5μg/dl) 即可视为手术成功、病情缓解、预后较好、复发机会较少。根据病情可将口服激素的剂量递减, 如患者自我感觉良好、早晨血清皮质醇浓度恢复正常即可停药。

2. 垂体放射治疗 如手术切除垂体肿瘤不彻底或不能切除者, 可作垂体放射治疗, 但前提是治疗前必须确定肾上腺无肿瘤。大多数病例疗效差且易复发, 一般不作首选。

3. 药物治疗 治疗药物包括两大类。一类是针对肾上腺皮质, 通过阻断皮质醇生物合成的若干酶来减少皮质醇的合成, 主要适用于术前准备、无法切除的肾上腺病变者, 或联合治疗; 另一类是作用于下丘脑-垂体的神经递质, 可抑制垂体分泌 ACTH, 适用于库欣病的治疗。

(1) 皮质醇合成抑制剂

1) 美替拉酮(甲吡酮, metyrapone): 为吡啶衍生物, 对皮质醇合成的多种酶有抑制作用, 主要阻滞 11β-羟化酶, 可抑制 11-去氧皮质醇转化为皮质醇、11-去氧皮质酮转化为皮质酮, 从而使皮质醇合成减少, 减轻症状。适用于术前准备、危重患者无法手术者。每日 1~4g, 分 3~4 次口服。对异位 ACTH 综合征, 可增至 6g。起效迅速, 在服用后 2 小时即可奏效, 肾上腺病变所致库欣综合征的临床表现及高皮质醇分泌皆可好转。副作用为轻度头痛、头昏, 部分患者有消化道症状、皮疹等。

2) 酮康唑(ketoconazole): 为咪唑衍生物, 抑制线粒体细胞色素 P450 依赖酶包括胆固醇碳链酶、11β-羟化酶, 从而阻断了皮质醇及醛固酮合成。剂量 0.2~1.8g/d, 从小剂量开始, 分次口服, 维持量为 0.2~0.8g/d。副作用有消化道症状, 恶心、发热、肝功能受损等, 在治疗中需定期检查肝功能。避免服用 H₂ 拮抗剂, 以免胃酸分解代谢其活性复合物。

3) 米托坦(双氯苯二氯乙烷, O,P'DDD, dichlorodiphenyldichloroethane): 是一种毒性较小的 DDD 异构体, 其活性比 DDD 大 20 倍。该药除抑制皮质醇合成的多种酶以外, 还直接作用于肾上腺, 可使肾上腺皮质网状带和束状带细胞坏死, 醛固酮、雄激素等排泄量减少, 适用于已转移和无法根治的功能性或无功能性的皮质癌以及术后辅助治疗。开始每日 2~6g, 分 3~4 次服用, 必要时可增至每日 8~10g, 直至临床缓解或达到最大耐受量, 以后再减少至无明显不良反应的维持量。副作用包括严重的胃肠道和神经系统损害。

4) 氨鲁米特(氨基导眠能, aminoglutethimide): 为 3β-羟脱氢酶及 11β-羟化酶阻滞剂, 可抑制胆固醇合成孕烯醇酮。每日 0.5~1.0g, 分次口服。副作用有食欲减退、发热、皮疹、嗜睡。氨鲁米特为 3β-羟脱氢酶及 11β-羟化酶阻滞剂, 可阻滞碘代谢, 故不能长期使用。

5) 米非司酮(mifepristone, RU486): 为糖皮质激素受体拮抗剂, 可拮抗糖皮质激素, 还可抑制



21-羟化酶活性。适用于无法手术患者,可以缓解 Cushing 综合征的一些症状(如精神分裂症、抑郁症),对垂体、肾上腺病变无作用或作用很小。每天 5~25mg/kg。由于米非司酮具有拮抗雄激素的作用,男性患者还可以出现勃起功能障碍、乳腺发育,减少服药量或补充雄激素可以消除。

6) 曲洛司坦(trilostane):为雄烷-碳甾衍生物,选择性抑制 3β -类固醇脱氢酶,并加强 2 型 11β -类固醇脱氢酶活性,从而升高皮质素/皮质醇比值。效果一般,每日 980mg 也很难使病情缓解。不良反应包括腹部不适、腹泻、感觉异常等。

7) 依托咪酯(etomidate):为咪唑衍生物,显著抑制 11β -羟化酶,并轻度抑制 17α -羟化酶、 $17,20$ -裂合酶及侧链裂解酶,显著抑制肾上腺皮质细胞的增殖。适用于口服药物难以快速奏效的重症库欣综合征患者,以及并发感染,需做外科手术治疗的患者。仅静脉给药有效,首剂缓慢静推 0.03mg/kg,继之静脉输注 0.1mg/(kg·h),疗程可达数日甚至数周。不良反应为镇静、催眠作用。

(2) 影响神经递质和神经调质作用的药物

1) 赛庚啶(cyproheptadine)是血清素(serotonin)的竞争剂,而血清素可兴奋下丘脑-垂体轴而释放 ACTH,故赛庚啶可抑制垂体分泌 ACTH。每日 6~12mg,副作用为嗜睡、头晕、食欲增加、口干、排尿困难等。

2) 甲麦角林:多巴胺受体激动剂、血清素拮抗剂,作用于中枢,每日 8~12mg,副作用为嗜睡、头晕、食欲增加、口干、排尿困难等。

3) 丙戊酸钠: γ -氨基丁酸氨基转移酶抑制剂,作用于中枢,每日 0.4~1.2g,副作用为脱发、凝血障碍、肝脏或胰腺损害等。

4) 利血平:去甲肾上腺素再摄取阻滞剂,作用于中枢,每日 0.5~2mg,副作用为低血压、抑郁等。

5) 溴隐亭:多巴胺受体激动剂,作用于垂体前叶,每日 5~30mg,副作用为恶心、呕吐、头痛、低血压等。

6) 奥曲肽:生长抑素类似物,作用于垂体前叶,每日皮下注射 300 μ g,副作用为恶心、腹泻、血糖升高等。

知识点

Cushing 综合征的药物治疗要点

1. 药物治疗适用于术前准备、放疗起效前的治疗、无法手术患者或联合治疗。通常美替拉酮作为一线用药,但少年儿童宜选酮康唑,因其不增加肾上腺代谢产物。

2. 用药剂量应根据皮质醇测定曲线逐渐增加,以达到皮质醇平均水平 150~300nmol/L 的目标,接近生理产生率。

3. 对于病情严重、代谢障碍明显者,为降低围术期风险,可使用类固醇合成抑制剂治疗 4~6 周,使高皮质醇状态得到控制,纠正代谢异常以后再行手术治疗。对于一般可经蝶手术的 ACTH 微腺瘤和稍大的肿瘤,不必常规使用类固醇合成抑制剂。

4. 类固醇合成抑制剂起效以后,常出现肾上腺皮质功能低下,应密切观察病情变化并监测皮质醇分泌状态,根据病情变化和化验结果适时补充小剂量的糖皮质激素和盐皮质激素。此时宜测定尿游离皮质醇或尿 17 -羟皮质类固醇排量,因米托坦可使 CBG 升高从而导致血清总皮质醇升高。

5. ACTH 依赖性库欣综合征患者行双侧肾上腺切除后,如未进行垂体放射治疗易发生 Nelson 综合征。可用卡麦角林(cabergoline,长效 D_2 受体协同剂)治疗,每周 1 次口服 1mg,



共用 6 个月;如血清 ACTH 仍升高,则应改为 2mg,每周 1 次,再使用 6 个月,并复查 ACTH、垂体 MRI 等。

6. 5-羟色胺拮抗剂等影响神经递质和神经调质作用的药物对轻症库欣综合征有效,尤其在双侧肾上腺全切除或次全切除术后皮质功能不足的情况下,一方面补充皮质激素,一方面服用赛庚啶能减少垂体瘤的发生机会;但对重症库欣综合征效果欠佳。

根据症状、体征、实验室检查可诊断该患为非 ACTH 依赖的库欣综合征,肾上腺磁共振(MRI)检查发现左肾上腺侧枝相连处孤立性肿块,呈卵圆形,直径 2cm,密度均匀,边界清楚, T_1WI 和 T_2WI 上呈等信号,考虑为左肾上腺腺瘤。肾上腺 B 超显示左肾上腺卵圆形团块,直径 2cm,边界清楚,有完整包膜,具有球体感,呈均匀低回声。诊断为非 ACTH 依赖的库欣综合征、左肾上腺腺瘤,转入泌尿外科手术。术前 6 小时静脉滴注氢化可的松 100mg,术中及术后第 1 天静脉滴注氢化可的松 200mg,术后第 2 天静脉滴注氢化可的松 100mg,术后第 3 天静脉滴注氢化可的松 50mg,手术后第 4 天以后改为口服泼尼松,早晨 10mg,下午 5mg,拆线后出院。嘱其定期复诊,以后根据病情逐渐减量。

【问题 4】如何做好患者的随访工作?

思路:距患者末次服用糖皮质激素 48 小时,采血测定皮质醇,如果血皮质醇低于 138nmol/L($5\mu g/dl$)即可视为手术成功,病情可获缓解、预后较好、复发机会较少。

许多不适症状可在术后 1 个月逐渐改善,应尽早将超生理替代剂量递减至生理剂量。大多数患者在术后第 1 年下丘脑-垂体-肾上腺轴功能可恢复,因此可将氢化可的松的剂量递减,如患者自我感觉良好、早晨血清皮质醇浓度恢复正常即可停药。

库欣综合征的预后主要与其病因及并发症有关,定期(6 个月至 1 年)进行相关疾病的筛查,在治疗过程中要检查蛋白质、脂肪、糖、电解质代谢的紊乱情况及多种激素的分泌情况(3~6 个月),如果使用药物,要监测药物的不良反应。

随访中还应继续观察其有无继发性肥胖的可能性。

【问题 5】医患沟通要点是什么?

思路:告知患者其所患疾病的危害;强调治疗干预的重要性及存在的困难,指出目前医学发展的先进性与局限性,取得患者和家属的理解;不论采取何种治疗措施均应进行相应的沟通;必须坚持定期随访。

【问题 6】容易发生的错误是什么?

思路:首诊时仅依据病史和查体就诊断为库欣综合征的误诊风险很大,对所有患者必须经系统全面的检查与评估之后才能作出诊断与定位,避免肾上腺皮质功能筛查评估不足;治疗时避免仅仅根据影像学检查结果就决定治疗方案,应从定性与病因诊断两个方面决定治疗策略。

【问题 7】住院患者出院医嘱中应注意的事项有哪些?

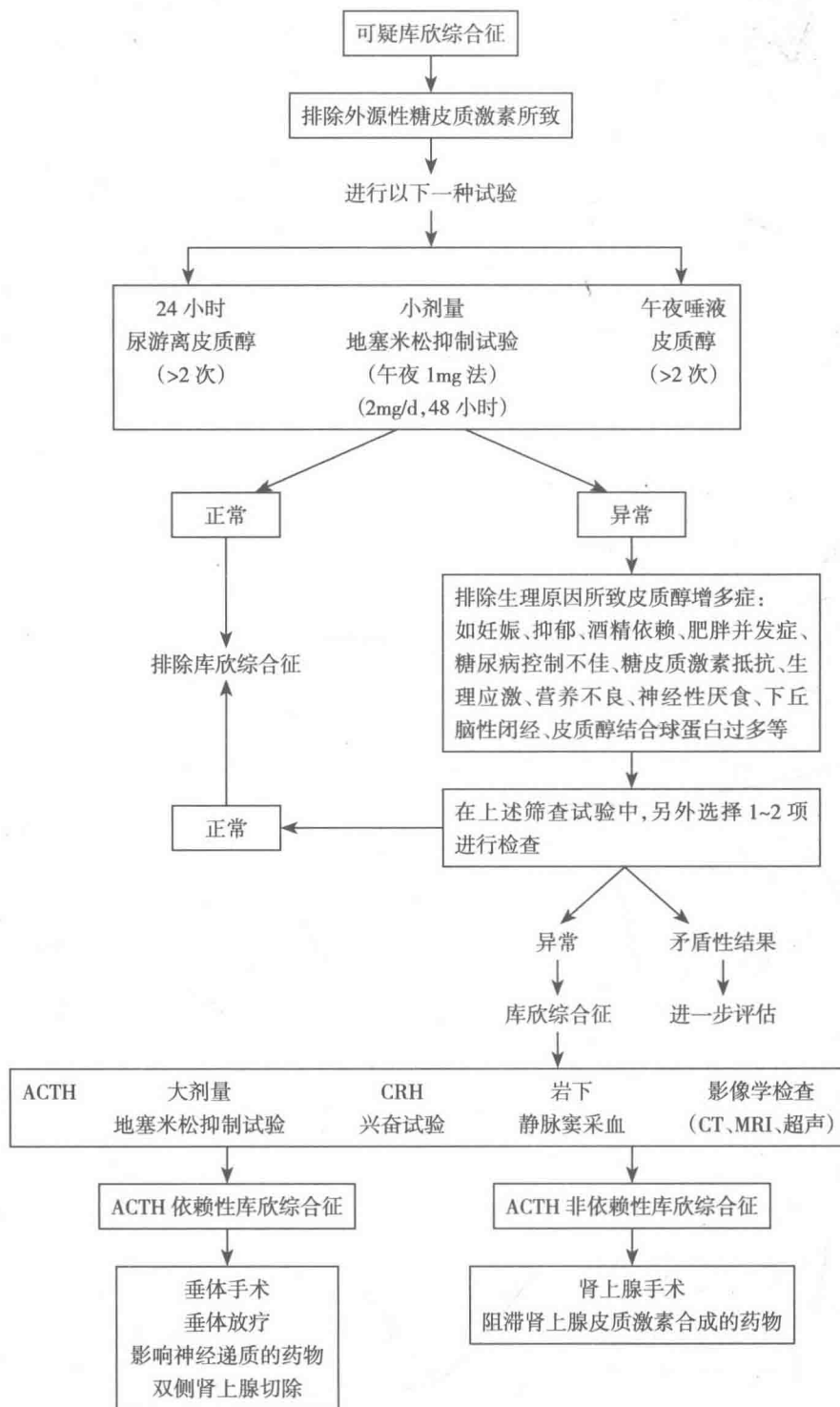
思路:经过有效治疗,患者病情在数月以后逐渐好转,向心性肥胖等症状减轻,尿糖消失,女性患者月经恢复甚至受孕。精神状态明显好转,血压下降,但病程长久、肾血管受到不可逆损害者则血压不易下降。腺瘤如获早期切除则预后良好;癌的疗效取决于发现的时机与手术切除程度。

库欣病患者如经蝶窦手术未能发现并切除垂体微腺瘤或者因某种原因不能做垂体手术,宜行一侧肾上腺全切除对侧肾上腺次全切除,术后应进行垂体放疗,如未做垂体放疗其皮肤色素沉着逐渐加深,提示发生 Nelson 综合征的可能。

库欣综合征患者治疗后的疗效不一,应定期监测复发情况、肾上腺皮质功能情况,如果出现肾上腺皮质功能不足应及时就医。



【临床诊治路径】



(李 强)

参考文献

1. Lynette Nieman. Pitfalls in the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology, 2014, 80:333-334.
2. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. Eur J Endocrinol, 2010, 163 (1):9-13.



3. Amaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 5593-5602.
4. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 1526-1540.
5. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, et al. Accuracy of Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 1553-1562.
6. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 2454-2462.
7. 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011年). 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(02): 96-102.
8. 宁光, 周薇薇, 陈家伦. 库欣综合征. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 533-642.
9. Helen E Turner, John A Wass. Oxford handbook of endocrinology and diabetes. Oxford: Oxford University Press, 2002.

第十九章 原发性醛固酮增多症

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA),简称原醛症。1955年由Conn首次报道,是一种因盐皮质激素-醛固酮分泌增多导致潴钠排钾,肾素-血管紧张素活性受抑制,表现为血压升高和低血钾的继发性高血压综合征。近年来,随着检验技术及影像技术的发展,原醛症的诊出率不断上升,已成为内分泌高血压最常见的原因。

临床病例

患者男性,47岁,农民,因“反复头晕3年,乏力10天”就诊。

患者于3年前无明显诱因出现头晕,以劳累、情绪激动时为甚,就诊于当地医院,多次测血压增高,最高“160/100mmHg”,不规则服用“非洛地平5mg 每日1次”治疗,血压控制于120~140/70~90mmHg。10天前出现四肢乏力,行走困难,就诊当地医院,查“血钾1.77mmol/L”,予补液、补钾等处理后,复查“血钾3.41mmol/L”,乏力症状缓解。自发病以来,患者无头痛,无多汗、多食易饥、烦躁易怒,无恶心、呕吐,无胸闷、胸痛、心悸,无口干、多尿多饮。无特殊药物服用史。家族史无特殊。无手术外伤史。已婚已育。查体:心率84次/分,血压140/92mmHg。体型正常,视力正常,视野检查未见异常。皮肤无紫纹及色素沉着。甲状腺不大。心、肺、腹部查体未见异常。双下肢无明显水肿。四肢肌力肌张力正常。第二性征发育未见异常。

【问题1】通过上述问诊,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现、既往史和个人史、查体及化验结果,考虑原发性醛固酮增多症(PA)可能性大。

思路:

1. 现病史 中年男性,慢性病程,以高血压和低血钾为主要表现。

知识点

原发性醛固酮增多症在高血压中的患病率约为10%,而在难治性高血压中接近17%~23%,是继发性高血压的常见病因之一。在中国,难治性高血压中原发性醛固酮增多症患病率不确切,有资料认为约占7%。原发性醛固酮增多症是由于肾上腺自主分泌过多醛固酮,而导致水钠潴留、高血压、低血钾(或正常血钾)和血浆肾素活性受抑制的临床综合征。常见原因包括醛固酮分泌型的肾上腺腺瘤、单侧或双侧肾上腺增生,少见原因为醛固酮分泌型的肾上腺皮质瘤和家族性高醛固酮血症。

2. 发病年龄 发病年龄高峰为30~50岁,女性多于男性,男女之比为1:(1.2~1.5)。病史采集时应注意询问饮食习惯、对降压药物的反应、有无肢端麻木、手足搐搦,家族中有无类似疾病患者。

知识点

原发性醛固酮增多症的临床表现

原发性醛固酮增多症的临床表现部分由肾脏对醛固酮的反应决定。高血压和低血钾是主要的两个临床症状。但对血压较高或疗效差者及利尿剂致低钾血症患者应排除本



病。低钾血症不是诊断的必备条件。

高血压:血压升高程度受液体容量及饮食中钠盐摄入量的影响。大多数患者的高血压进展缓慢;少数可表现为急进性的恶性高血压,收缩压可高达 200mmHg 以上,且对降压药物反应差。少数患者的血压可正常,但在解除醛固酮负荷后发生低血压,提示原先仍存在相对的高血压。

低血钾、高尿钾:过多的醛固酮导致肾小管排钾增多,并且不能被扩张的液体容量所抑制。研究显示,仅有 40% 的患者临床上出现低血钾。部分患者血钾正常但高钠饮食或服用含利尿剂的降压药物后可诱发低血钾。临床上可表现出肌无力、软瘫、周期性麻痹等。长期低血钾可导致肾小管空泡变性,尿浓缩功能异常,出现多尿伴口渴。

患者虽有钠潴留,血容量增多,但由于“钠脱逸”作用,水肿少见。

3. 询问是否存在共患疾病,如心肌肥厚、慢性肾病、心律失常、心衰、肌无力或肢端麻木、糖耐量异常等。

知识点

原发性醛固酮增多症伴随或合并其他疾病

- 1. 心肌肥厚 盐皮质激素对血管重建有明显影响,因此 PA 患者较原发性高血压患者更易出现左心室肥厚,心室肥厚程度与高血压程度不呈比例,往往先于其他靶器官损害发生。
- 2. 心衰、心律失常 研究提示醛固酮可促使心肌纤维化,导致心脏扩大、顽固性心力衰竭。低钾可引起不同程度的心律失常,以期前收缩、阵发性室上速较常见,严重者可诱发心室颤动;心电图可见 Q-T 间期延长、T 波增宽或倒置、U 波明显等。
- 3. 慢性肾病 长期大量失钾导致肾小管上皮细胞发生空泡变性、肾浓缩功能减退及多发性肾囊肿,引起多尿、夜尿增多,进而引起烦渴、多饮、尿比重低。过多的醛固酮使尿钙及尿酸排泄增多,易并发肾结石及尿路感染。长期高血压还可能导致肾动脉硬化、蛋白尿及肾衰竭。
- 4. 肢端麻木、手足搐搦 低钾易引起代谢性碱中毒,碱血症使血游离钙降低,且醛固酮促进钙、镁排泄,可造成低钙及低镁血症,发生肢端麻木及手足搐搦。
- 5. 糖代谢异常 低钾可引起胰岛素抵抗,但一般不导致继发性糖尿病。

4. 注意询问排除其他可能导致高血压、低血钾的疾病,例如低肾素性原发性高血压、先天性肾上腺皮质增生、Liddle 综合征、慢性肾病、肾素分泌瘤、Batter 和 Gitelman 综合征等。醛固酮增多症按病因及发病机制可分为原发性和继发性。对于女性患者,还需注意了解患者的月经情况,询问是否处于妊娠和哺乳期。

知识点

原发性醛固酮增多症常见的鉴别要点

疾病	特点
低肾素性原发性高血压	通常无血、尿醛固酮升高,普通降压药物治疗有效。停用排钾性利尿剂后血钾可恢复正常
先天性肾上腺皮质增生	肾上腺类固醇合成过程中,由于某种酶缺陷,而出现盐皮质激素增多所出现的高血压、低血钾等症状,但并无醛固酮过量的实验室证据,同时可能存在性腺发育异常:如原发性闭经、假两性畸形等



续表

疾病	特点
Liddle 综合征	即假性醛固酮增多症,少见的常染色体显性遗传病,钠通道活性增高,钠重吸收增强,肾素-血管紧张素-醛固酮系统受抑制,肾素受抑制、血浆醛固酮浓度降低,导致高血压、低血钾和碱血症,螺内酯治疗无效,而氨苯蝶啶治疗效果良好
慢性肾病	①肾动脉狭窄:肾区可闻及血管杂音,静脉肾盂造影或肾脏 ECT、肾动脉造影可鉴别;②肾小管性酸中毒:远端肾小管泌 H^+ 障碍或近端小管重吸收 HCO_3^- 障碍,实验室检查示高氯性酸中毒、血钙、磷偏低而碱性磷酸酶升高,氯化铵负荷试验阳性;③Fanconi 综合征:近曲小管转运功能障碍,临床表现为尿钾排泄增多、尿酸化功能受损及低钾血症,还可伴有生长迟缓、先天畸形、矮小、骨骼畸形、尿糖及其他电解质排泄增多等表现
肾素分泌瘤	肾脏肿瘤大量分泌肾素致高肾素、高醛固酮,多见于青少年。测定 PRA 或肾脏影像学检查可鉴别
Batter 和 Gitelman 综合征	一组常染色体隐性遗传病,其中 Batter 综合征以钠盐过度消耗、血容量不足、肾小球旁细胞肥大、高肾素血症和继发性醛固酮增多为特点;Gitelman 综合征是一种病情较轻的亚型,有低镁血症及低尿钙,发育迟缓且可能并软骨钙化
其他	包括妊娠高血压和雌激素所致高血压,假性醛固酮增多症(如:长期服用含甘草酸苷的草药、盐皮质激素、糖皮质激素、口服避孕药、雌激素等),充血性心衰、肝硬化失代偿期、肾病综合征等引起周围性水肿、有效血容量不足的疾病

5. 问诊时还应注意既往史、个人史、家族史的收集。包括用药史。原发醛固酮增多症的具体病因尚不明确,目前认为主要分为以下几种类型,见表 19-1。

表 19-1 原发性醛固酮增多症的常见亚型

疾病	特点
醛固酮分泌腺瘤(ALD-producing adenoma, APA)	肾上腺的单侧腺瘤、双侧腺瘤,异位的腺瘤罕见
原发性肾上腺增生症(primary adrenal hyperplasia, PAH)	病理形态表现为肾上腺增生,生化改变与腺瘤相似,单侧或部分肾上腺切除后预后较好
特发性醛固酮增多症(idiopathic hyperaldosteronism, IHA)	为肾上腺皮质球状带增生,占 PA 的 60%~70%
醛固酮分泌癌(ALD-producing carcinoma, APC)	少见类型,易广泛转移,肿瘤除分泌醛固酮外,还可分泌其他皮质类固醇
家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism, FH)	
糖皮质激素可调节性醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA)	即家族性醛固酮增多症 I 型(FH-I),为常染色体显性遗传,有家族发病倾向,肾上腺增生以束状带及网状带明显,特点为糖皮质激素可抑制醛固酮过量分泌,且长期治疗能维持抑制效应
家族性醛固酮增多症 II 型(familial hyperaldosteronism type II, FH-II)	FH-II 型为常染色体显性遗传,家族发病倾向,在同一家族中可分别表现为 APA、IHA 或二者皆有,醛固酮水平不被糖皮质激素抑制
家族性醛固酮增多症 III 型(familial hyperaldosteronism type III, FH-III)	FH-III 型为常染色体显性遗传,是编码钾离子通道 KCNJ5 基因突变引起醛固酮分泌增多,罕见



6. 筛查指标 原醛症患者在体征上并无明显特征,主要依靠实验室检查进行初步筛查,包括:血、尿电解质测定,血、尿酸碱度测定,血浆醛固酮(plasma aldosterone concentration,PAC)、血浆肾素活性测定(plasma renin activity,PRA),血浆 PAC 与 PRA 的比值(plasma aldosterone-renin ratio,ARR)及 24 小时尿游离皮质醇测定。

知识点

原发性醛固酮增多症的实验室检查指标

项目名称	说明
血、尿电解质	血 Na ⁺ :浓度正常或略高于正常 血 Cl ⁻ :浓度正常或偏低 血 K ⁺ :正常或低于正常 尿 K ⁺ :正常或高于正常 * 血、尿电解质浓度测定前至少停服利尿药 2~4 周
血、尿酸碱度测定	血气分析:pH 可呈碱性,CO ₂ 结合力处于正常值或高于正常 尿 pH:中性或碱性
血浆醛固酮 PAC (ng/dl)	浓度升高,且不被高钠负荷抑制 血浆醛固酮(卧位)>10ng/dl 和(或)(立位)>15ng/dl PAC:1ng/dl=27.7pmol/L
血浆肾素活性 PRA[ng/(ml·h)]	PRA 水平降低,且不因低 Na、脱水或立位刺激而升高 PRA:1ng/(ml·h)=12.8pmol/(L·min)
ARR (ng/dl)/PRA[ng/(ml·h)]	不同中心所定的 ARR 切点值差异较大,目前国内常取的 ARR 切点为 24~40,国外最常用的为 30 当 ARR>50 时,特异性明显提高
24 小时尿游离皮质醇	原醛症患者 24 小时尿游离皮质醇浓度正常

2008 年由欧洲内分泌学会、欧洲高血压学会、国际内分泌学会、国际高血压学会和日本高血压学会共同组织制订的《原发性醛固酮增多症临床诊疗指南》建议 ARR 作为 PA 的筛选指标。但 ARR 易受到各种因素的影响,包括降压药、血钾浓度、饮食中钠盐水平、年龄、肾功能等,因此,当 ARR 阳性时,还需要确诊试验及影像学检查进一步诊断。

知识点

ARR 测定

测定前准备:

1. 尽量纠正低钾血症。
2. 鼓励患者正常钠盐负荷饮食。
3. 停用可能影响 ARR 的药物至少 4 周。

包括:螺内酯、依普利酮、阿米洛利、氨苯蝶啶、排钾利尿剂、锂剂制品及嚼烟叶。

4. 在血压可接受的范围内,尽可能停用其他可能影响 ARR 结果的药物:包括:β- 肾上腺素能受体阻滞剂、中央型 α₂ 受体激动剂、非甾体抗炎药物、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、肾素抑制剂、二氢吡啶类钙通道拮抗剂。

5. 尽量用对 PAC 影响较小的其他药物控制血压。
6. 避免口服避孕药或雌激素替代治疗的状态。

学
习
笔
记



血样采集:

- (1) 清晨起床后保持非卧位状态(可以坐位、站立或者行走)至少 2 小时,静坐 5~15 分钟后采血,采血时间 8:00~10:00。
- (2) 避免血样凝固或溶血。
- (3) 运输温度按检测要求。

知识点

对 PAC 影响较小的控制血压药物

药物名称	分类	常用剂量	注意事项
维拉帕米缓释片	非二氢吡啶类 CCB	90~120mg bid	可以单用或与此表中其他药物联合使用
胍屈嗪	血管扩张剂	10~12.5mg bid, 根据需要逐渐加量	小剂量开始减少头痛、面红、心悸等副作用
哌唑嗪	α 受体阻滞剂	0.5~1mg bid 或 tid, 根据需要逐渐加量	注意体位性低血压
多沙唑嗪	α 受体阻滞剂	1~2mg qd, 根据需要逐渐加量	注意体位性低血压
特拉唑嗪	α 受体阻滞剂	1~2mg qd, 根据需要逐渐加量	注意体位性低血压

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 是否能诊断为原发性醛固酮增多症

患者曾在当地医院查:血醛固酮 21.699ng/dl, ARR=65.75, 血皮质醇正常。

入院后查血钾 3.12mmol/L, 血钠 142.8mmol/L, 24 小时尿钠 121.8mmol/L, 尿钾 44.0mmol/L, 24 小时尿量 1550ml。

查血醛固酮(卧位) 23.648ng/dl, 肾素活性(卧位) 0.092ng/(ml·h), ARR(卧位)=257; 血醛固酮(立位) 27.413ng/dl, 肾素活性(立位) 0.486ng/(ml·h), ARR(立位)=56.4。

择期行生理盐水试验, 血钾(试验前) 3.49mmol/L, 血钾(试验后) 3.46mmol/L, 血醛固酮(试验前) 45.229ng/dl, 血醛固酮(试验后) 20.665ng/dl。

卧、立位 ARR 均大于 30, 盐水试验后血醛固酮未被抑制, 仍 >10ng/dl, 故诊断成立。

知识点

常见原发性醛固酮增多症确诊试验

试验	操作	参考	注意事项
口服盐负荷试验	受试者增加每天的钠盐摄入量 >6g/d, 持续 3 天, 可口服适量的氯化钾以维持血钾水平。收集 d3~d4 的 24 小时尿, 测量尿醛固酮	肾功能正常情况下, 若尿醛固酮 <10 μ g/24h, 则 PA 可能性小, 若尿醛固酮 >12~14 μ g/24h, PA 可能性大	禁忌证: 未控制的高血压、肾功能不全、心功能不全、心律失常、严重低钾血症 试验操作烦琐, 准备时间较长, 目前国内开展的较少



续表

试验	操作	参考	注意事项
生理盐水抑制试验	试验开始前须卧床休息 1 小时,试验在上午 8 点至 9 点之间开始,4 小时输注 2L 生理盐水,输注前和输注后分别采血测定醛固酮和血钾;整个试验过程监测患者血压、心率变化	试验后 PAC<5ng/dl,则 PA 可能性小,若 PAC>10ng/dl,PA 可能性大。PAC 介于 5~10ng/dl,可疑	禁忌证: 心功能不全、血压难以控制、严重低钾血症
氟氢可的松抑制试验	受试者口服氟氢可的松 0.1mg,q6h,共 4 天,同时随三餐口服氯化钠(30mmol,tid),监测受试者每日的血钾及血压。第 4 天上午 10 点立位收集血样,测 PAC 及 PRA,同时测同日上午 7 点及 10 点的血皮质醇	若受试者第 4 天 PRA 降低,PAC 不被抑制到 6ng/dl,且 10 点血皮质醇低于 7 点的值,则提示 PA	试验中可能出现 QT 间期延长和左室功能不全,国内较少使用
卡托普利激发试验	受试者站立位或坐位 1 小时后口服卡托普利 25~50mg。在 0、1 小时、2 小时点取血样测 PRA、PAC 及皮质醇,试验期间保持坐位	正常人或原发性高血压患者 PAC 可被抑制 >30%,而 PA 患者,PAC 不被抑制,PRA 则被抑制	操作简单、安全性较高,部分对生理盐水抑制试验有禁忌的患者,可改用此试验。但此试验存在一定的假阴性,部分特醛症患者醛固酮水平可被抑制

学
习
笔
记

目前没有证据表明四种确诊试验哪一种更值得推荐,可以根据医疗机构实际情况选择。

(二) 有无合并其他可能引起醛固酮增多的疾病

1. 查该患者血皮质醇节律正常,24 小时尿游离皮质醇正常,ACTH 正常。患者无高血压、满月脸、水牛背、紫纹、痤疮等临床表现。
 2. 甲状腺功能测定结果 正常,患者无多食易饥,无烦躁易怒,无怕热多汗,无心悸气短,无甲状腺肿大,不考虑甲状腺功能亢进症。
 3. 患者近 1 年来无服用避孕药、糖皮质激素、锂剂及咀嚼烟叶等特殊用药史。
 4. 腹部 B 超 未见异常,双侧肾血管无狭窄,双肾无缩小,血清泌乳素、睾酮、LH、FSH 水平均正常,患者无明显多毛、无痤疮,外生殖器无异常。
 5. 心电图 未见异常。
 6. 胸片 双肺条索影,考虑陈旧性病灶。
- 综上考虑,该病人可以诊断为原发性醛固酮增多症。

当 PA 的诊断明确后,需要进一步鉴别其亚型,主要为 APA、IHA 及 GRA,因为其治疗方法不同。

知识

原发性醛固酮增多症主要亚型的鉴别要点

1. 立卧位 PAC 变化 立位时 PAC 醛固酮瘤降低,特醛升高,70% 双侧肾上腺增生者醛固酮浓度升高 50% 以上,但影响因素较多。



2. 赛庚啶试验 IHA 患者服 8mg 药后下降明显,醛固酮瘤无明显变化,实际测定时受患者基础状态影响且很多例外。

3. 地塞米松抑制试验 临床证实糖皮质激素可抑制性原醛(GRA)的方法:口服地塞米松 2mg×(3~4)周,PAC 可降至正常,低 PRA,高血压及低血钾等症状可被改善并恢复至正常或接近正常。APA 及 IHA 患者,其 PAC 水平仅被地塞米松一过性抑制,抑制时间一般不超过 2 周。

(三) 原发性醛固酮增多症的定位诊断

患者行肾上腺 CT:①左侧肾上腺内侧支腺瘤;②双肾多发小囊肿。

知识点

PA 的影像学检查

CT 为美国内分泌学会指南上首选的无创性定位检查方法,其敏感性为 78%,特异性为 75%,APA 在 CT 上通常表现为直径 <2cm 的低密度结节,IHA 的肾上腺呈正常外观或小结节样改变而醛固酮分泌型肾上腺瘤通常直径 >4cm。

肾上腺 CT 的主要缺点是:易漏诊直径 <1cm 肿瘤;易将无功能的肾上腺瘤诊断为醛固酮瘤。

磁共振显像(MRI)对较小腺瘤的分辨率低于 CT,且费用较昂贵,故不推荐为首选。

* 建议患者进一步行双侧肾上腺静脉插管取血(adrenal venous sampling, AVS),测定血醛固酮、血皮质醇以明确左肾上腺腺瘤情况。

知识点

肾上腺静脉取血留取标本(AVS)

原醛症确诊后若选择手术治疗,则需要鉴别是单侧还是双侧肾上腺病变,故需要有经验的放射科医生进行选择性的肾上腺静脉插管取血留标本(AVS),分别测定两侧肾上腺静脉 PAC 及皮质醇水平;其敏感性为 95%,特异性为 100%。

双侧(PAC/同侧皮质醇浓度)相比较,若比值 >4,则考虑(PAC/同侧皮质醇浓度)值高的一侧为优势分泌;若比值 <3,则考虑为均衡分泌。

肾上腺静脉皮质醇浓度较外周比值应 >2。

但 AVS 为侵入性检查,技术难度较大,价格昂贵,且有出血、血栓等风险,国内较少开展。而指南则建议选择性的对需要手术的患者行 AVS。

患者行 AVS, $[PAC/皮质醇(左侧)]/[PAC/皮质醇(右侧)] > 4$, 双侧肾上腺静脉皮质醇/下腔静脉皮质醇均 >2, 考虑左侧肾上腺优势分泌。

该患者是以高血压、低钾血症为主要表现,PAC 增高,ARR>30,生理盐水负荷试验阳性,肾上腺 CT 提示左侧肾上腺内侧支腺瘤,综上所述,该患者的最后诊断为:原发性醛固酮增多症,左侧肾上腺内侧支醛固酮分泌腺瘤,双肾多发囊肿,双肺陈旧性病变,电解质紊乱。

原发性醛固酮增多症的诊断分为三步:筛查试验、确诊试验及分型试验,其中分型试验包括定位及 PA 的亚型鉴别。

【问题 3】该患者如何治疗?

思路:根据《临床诊疗指南-内分泌及代谢性疾病分册》(2005 年、2008 年),原发性醛固酮



增多症的治疗方案的取决于原发性醛固酮增多症的病因和患者对药物的反应。原则为:对于单侧醛固酮分泌瘤(APA)或单侧肾上腺增生(UAH),应采用腹腔镜行单侧肾上腺切除术,如无法手术或者患者无手术意愿,则推荐用盐皮质激素受体拮抗剂(mineralcorticoid receptor antagonist, MRA)治疗。若为双侧肾上腺增生或IHA,则推荐用盐皮质激素受体拮抗剂治疗,并建议螺内酯(安体舒通)作为一线用药。对于GRA患者,推荐使用能维持其血压、血钾水平正常的最小剂量糖皮质激素。

知识点

原发性醛固酮增多症的治疗要点

(1) 手术治疗:对于APA或UAH的患者,指南推荐首选腹腔镜下单侧肾上腺切除术。因AVS仅能通过PAC判断单侧肾上腺醛固酮高分泌,而不能定位是肾上腺的哪一部分,故肾上腺部分切除有残留病灶的风险;而使用腹腔镜技术较开腹手术可以减少术后并发症,缩短住院日。

术前应尽量纠正患者血压及血钾异常,并适当降低血压,对于血压特别高,低血钾严重者宜低盐饮食,钠摄入量控制在80mmol/d,分次口服氯化钾4~6g/d,或口服螺内酯200~400mg/d,分3~4次口服,血压血钾恢复后,适当减量。术前1~2天,宜停用螺内酯,单补钾,避免腺瘤切除后醛固酮减少症。

术后宜尽早测定PAC及PRA,腺瘤切除当日,即应停用螺内酯及外源性补钾,除非血钾<3.0mmol/L,一般在补液中不加氯化钾。降压药物可酌情减量或停用。由于肿瘤对侧肾上腺的醛固酮分泌可能被优势侧抑制,因此术后可出现一过性的低醛固酮血症,应予一定的生理盐水补充。

35%~60%的患者术后血压可降至140/90mmHg以下,血钾可恢复正常,而不需要药物辅助治疗。

(2) 药物治疗

1) 盐皮质激素受体拮抗剂(MRA):①螺内酯:根据2008年的指南,建议螺内酯的起始剂量为12.5~25mg每日1次,可以依据需要缓慢、小量增加至100mg/d,治疗目标为:在不需要口服补充氯化钾的情况下,血钾能维持在正常高值,即按血钾滴定,以最低剂量长期服用。螺内酯长期使用的副作用包括:男性乳房发育,女性乳房胀痛、月经失调,性功能障碍等。②依普利酮:为选择性的MRA,可减少抗雄激素及孕激素样的不良反应,但其费用较高,且拮抗盐皮质激素受体的作用仅为螺内酯的60%,因此推荐为螺内酯不能耐受时的药物选择,初始剂量为25mg每日1次或2次。

由于MRA可引起高钾血症,因此,对于肾功能评价为CKD 3期(GFR<60ml/min)的患者慎用,对于CKD 4期(GFR<30ml/min)及以上的患者禁用。

2) 糖皮质激素:糖皮质激素为GRA患者的一线用药,推荐使用作用时间较长的地塞米松或泼尼松,并使用最低有效剂量长期维持治疗。指南推荐地塞米松的起始剂量为0.125~0.25mg每日1次或泼尼松2.5~5mg每日1次,睡前服用。当单用糖皮质激素血压控制不佳时,可考虑加用MRA。

3) 其他药物:MRA或糖皮质激素单药使用效果不理想或不能耐受时,可考虑加用阿米洛利、氨苯蝶啶,钙离子通道阻断剂(calcium channel blockers, CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)或血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)等药物。同时应注意定期监测血钾及肾功能。

该患者经口服螺内酯、补钾、CCB类药物降压后,纠正血钾、稳定血压后转泌尿外科行腹腔



镜下左侧肾上腺切除术,术后病理证实为 APA。术后测 PAC 及 PRA 即正常。患者出院时血压波动于 120~160/70~90mmHg,加用 CCB 类药物控制血压,嘱其监测血压,并定期监测血钾,必要时补充钾剂。术后 1 个月、3 个月时随访,血钾正常,血压波动于 110~140/70~90mmHg,术后半年随访,血钾、血压(停用降压药物)均正常。

【问题 4】如何做好患者的随访工作?

思路:原发性醛固酮的预后主要与高血压的靶器官损害(心血管、脑血管及肾脏)相关,监测血压,定期(6 个月至 1 年)进行相关疾病的筛查,在药物治疗过程中要监测血钾及肾功能,要注意药物的不良反应。

【问题 5】医患沟通要点是什么?

思路:告知行单侧肾上腺切除手术的患者,肾上腺手术后需要 1~6 个月高血压状态会出现改善,有的则可能长达 1 年;对于部分患者,术后血压状态可能不会恢复正常,需要长期服用降压药物协助控制血压。对于使用螺内酯或糖皮质激素治疗的患者,需详细告知其药物的副作用,不可擅自停药。手术后及药物治疗期间需定期监测血压、血钾及肾功能。对于目前暂时不够 PA 诊断标准的而不考虑有其他原因引起的高血压及低血钾的患者,告知患者某些疾病早期很难诊断,需要监测血压、血钾,定期影像学随访。请患者一定理解。

【问题 6】容易发生的错误是什么?

思路:对于某些血钾正常的 PA 患者,容易漏诊,根据 2008 年指南的推荐,对于以下人群,应该进行 PA 筛查。

知识点

PA 的筛查对象

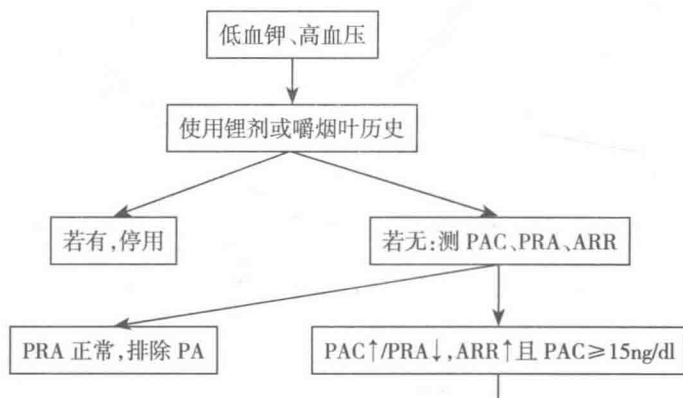
①JNC(Joint National Commission)7 定义的 2 期($\geq 160/100\sim 170/109\text{mmHg}$)、3 期($\geq 180/110\text{mmHg}$)高血压;②药物抵抗性高血压;③高血压伴有持续性或利尿药引起的低钾血症;④高血压伴有肾上腺意外瘤;⑤有早发高血压或 40 岁以前发生脑血管意外家族史的高血压病患者;⑥PA 患者所有有高血压的一级亲属。

对于原发性醛固酮增多症发病年龄早于 20 岁、有原发性醛固酮增多症家族史、早发的高血压脑卒中家族史(早于 40 岁)的患者同时行 GRA 基因学检查。

【问题 7】住院患者出院医嘱中应注意的事项有哪些?

思路:对于需要长期服药治疗以纠正高血压及低血钾的患者,需要定期监测血压及血钾变化,不可擅自停药,并注意药物的不良反应,及时就医,调整药物用量。

【临床诊治路径】(图 19-1)



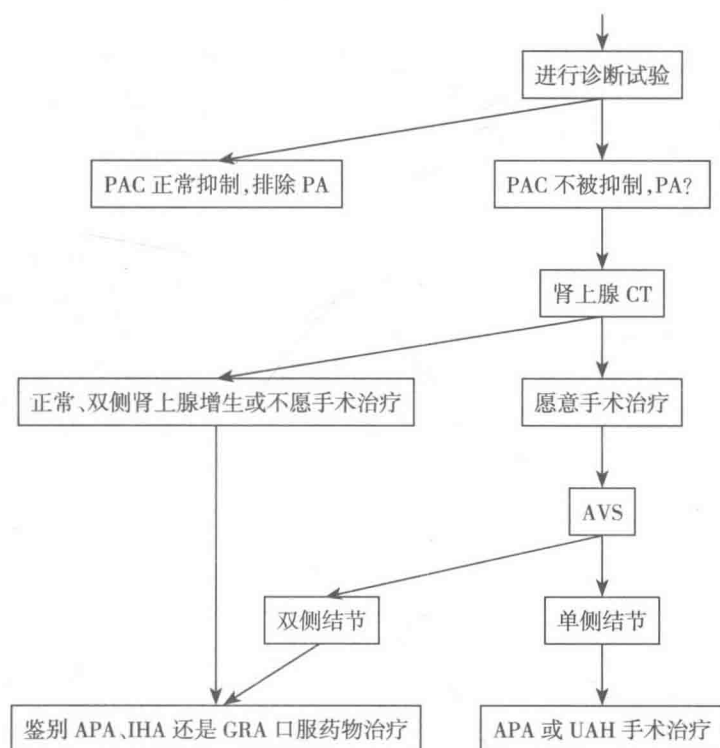


图 19-1 原发性醛固酮增多症诊断流程

(刘礼斌)

参考文献

1. 陆再英,钟南山. 内科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008.
2. Sang X, Jiang Y, Wang W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. J Hypertens, 2013, 31 (7): 1465-1471.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2008, (93): 3266.
4. 廖二元. 内分泌代谢病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2012.
5. J. Larry Jameson. HARRISON'S Endocrinology. 2nd ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2010.
6. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, (66): 607.
7. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, et al. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord, 2011, (12): 43.
8. 宁光. 内分泌学高级教程. 北京:人民军医出版社,2011.
9. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海:上海科学技术出版社,2011.
10. Shlomo Melmed, Kenneth S polonsky, P Reed Larsen, et al. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Amsterdam: Elsevier Saunders, 2011.

第二十章 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤是来源于肾上腺髓质和肾上腺外的嗜铬细胞的肿瘤,后者称副神经节瘤。其大量分泌儿茶酚胺引起高血压,是内分泌性高血压的重要原因。可发生于任何年龄。临床表现错综复杂,多数为难治性高血压,并可导致心血管系统的严重并发症,造成巨大的社会经济负担。良恶性嗜铬细胞瘤的鉴别相对困难,良性可手术治愈,恶性则疗效欠佳。因此及时正确诊断并早期治疗具有重要意义。

临床病例

患者女性,31岁,公司职员,因“阵发性高血压伴头晕、心悸1个月”就诊。

患者于1个月前无明显诱因出现阵发性高血压,伴头痛、心悸、多汗等症状,测血压最高可达210/160mmHg,20分钟后自行缓解,血压降至120/80mmHg,发作间期血压正常,无双下肢乏力、抽搐等症状。患者自发病以来无夜尿增多,大小便正常。既往体健,无肾脏疾病病史,无高血压家族史。已婚,月经初潮12岁,周期25~28天,经期3~5天,量中等,无痛经。查体:T 36.3℃,P 69次/分,R 18次/分,BP 118/82mmHg,体重60kg,身高158cm,BMI 24.03kg/m²。青年女性,神志清,精神可,发育正常,营养不良,自主体位,查体合作。全身皮肤黏膜无皮疹、出血点,无紫纹,浅表淋巴结未触及肿大。甲状腺无肿大,质软,无压痛。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心前区无隆起,未触及震颤及心包摩擦感,心率约69次/分,心律齐,心音正常,各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹平软,无压痛、反跳痛。腹部未闻及血管杂音。双下肢无水肿。

【问题1】通过上述问诊,该患者的初步诊断是什么?

根据患者的临床表现、既往史、个人史及查体,首先考虑嗜铬细胞瘤。患者青年女性,阵发性血压升高1个月余,首先应除外继发性高血压,积极寻找高血压的原因。常见继发性高血压的原因有肾性高血压、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、库欣综合征等。因此问诊的目的应围绕上述疾病的临床表现、高血压发作特点、伴随症状、降压效果等问题展开,积极寻找高血压原因。

思路:

1. 现病史 该患者高血压发作的特点为阵发性,不需要降压药物,血压常自行恢复正常,发作时伴随头痛、心悸、多汗三联征,且无双下肢乏力、抽搐等症状,发作间期血压正常,因此应高度怀疑嗜铬细胞瘤。应注意询问高血压发作的特点、伴随症状、是否合并低血钾、降压药物的使用及降压效果等。

2. 既往史和家族史 应注意询问有无肾脏疾病等病史。高血压常有遗传的原因,原发性高血压常有高血压家族史,而继发性高血压常无高血压家族史。

知识点

嗜铬细胞瘤常见的临床表现

嗜铬细胞瘤的临床表现常多种多样。高血压是最常见的临床症状。高血压可表现为阵发性或持续性,常伴有头痛、心悸、多汗三联征。多数持续性高血压的嗜铬细胞瘤患者可



出现体位性低血压。嗜铬细胞瘤分泌大量儿茶酚胺可引起糖、脂代谢紊乱、多汗、体重下降、基础代谢率增高等，少量患者可出现低血钾。其他系统的症状包括心血管系统(心悸、胸闷、心律失常、心绞痛、低血压休克、儿茶酚胺心肌病等)、消化系统(恶心、呕吐、便秘、肠梗阻等)、泌尿系统(出现血尿、蛋白尿、肾衰竭等)、神经系统症状(头痛、失眠、烦躁、焦虑、脑血管意外、意识障碍等)等。约 1/3 的嗜铬细胞瘤或副神经节瘤无高血压。

3. 询问是否存在共患疾病,如心血管疾病、糖耐量异常、甲状旁腺功能亢进症、甲状腺髓样癌等。

知识点

嗜铬细胞瘤伴随或合并其他疾病

- 1. 心血管疾病 嗜铬细胞瘤患者长期的高儿茶酚胺血症可直接损伤心肌细胞,导致儿茶酚胺性心脏病,导致心肌收缩力下降,直至出现充血性心力衰竭。
- 2. 糖耐量异常 肿瘤分泌大量的儿茶酚胺可引起糖代谢障碍。儿茶酚胺在体内可使肝糖原、肌糖原加速分解,并可促使糖异生,同时也可抑制胰岛素释放及对抗胰岛素的降血糖作用,使血糖升高。
- 3. 多发性内分泌腺瘤病(MEN) 为一组遗传性多种内分泌组织发生肿瘤综合征的总称,分为 MEN 1 型和 MEN 2 型。其中 MEN 2 型可分为 MEN 2A 以及 MEN 2B。MEN2A 包括甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤及甲状旁腺功能亢进症等;MEN 2B 包括甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤及多发性黏膜神经瘤等。

4. 注意询问可导致继发性高血压的疾病,例如原发性醛固酮增多症、库欣综合征、肾性高血压、甲状腺功能亢进等。

知识点

常见继发性高血压临床表现特点

疾病	临床特点
原发性醛固酮增多症	主要表现为高血压、低钾性碱中毒,醛固酮升高及肾素-血管紧张素受抑制等,患者可出现肌无力及周期性瘫痪,肢端麻木手足搐搦,多尿,及心律失常等
库欣综合征	向心性肥胖、满月脸、水牛背、皮肤紫纹、痤疮、多毛、多血质外貌,可出现高血压、水肿,易发生皮肤、呼吸道、尿路感染,女性月经减少、闭经,男性阳痿等
肾性高血压	通常有肾脏疾病史,往往伴随着贫血和不同程度的肾功能损害;肾血管性高血压常出现在 30 岁以下,突发性恶性高血压,或有高血压病史突然转化为恶性高血压,腹部听诊常可闻及血管杂音,血肾素水平常增高而导致继发性醛固酮增多;肾实质性高血压通常有急性肾炎,慢性肾炎,肾病综合征及慢性肾盂肾炎等,与水钠潴留和血容量扩张有关
甲状腺功能亢进	系指由多种病因导致体内甲状腺激素分泌过多,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组疾病的总称,其中以 Graves 病最为常见,表现为:①甲状腺毒症表现,常见有疲乏、怕热多汗、多食易饥,皮肤潮湿、消瘦;多言好动、焦躁易怒,记忆力减退,手和眼睑震颤;心率增快,收缩压升高,舒张压正常或者偏低,脉压增大;大便次数增多,腹泻;可出现周期性瘫痪;女性月经减少或闭经,男性阳痿等;②甲状腺肿大;③眼征,包括单纯性突眼和浸润性突眼

学习
笔记



5. 问诊时应注意既往史、个人史、家族史、包括用药史的收集,是否有高血压、心血管疾病等家族史。嗜铬细胞瘤的具体病因目前尚不明确。

知识点

嗜铬细胞瘤的病因

遗传因素:与大多数肿瘤一样,散发型嗜铬细胞瘤的病因仍不明确,家族型嗜铬细胞瘤则与遗传有关。根据对 MEN-2 多个家族进行连锁分析,以确定 MEN-2 综合征的突变基因位于 10 号常染色体的长臂上。此外,嗜铬细胞瘤和副神经节瘤具有共同的染色体缺陷。

6. 检测指标 目前对嗜铬细胞瘤最有效的生化检测指标是血、尿儿茶酚胺(CA)、间羟肾上腺素类似物(MNs),主要包括血浆甲氧基肾上腺素(MN)、血浆甲氧基去甲肾上腺素(NMN)和尿 MN、尿 NMN。在进行血浆 MNs 检测的采血过程中,患者必须保持仰卧位至少 20 分钟,去除干扰因素,以增加检测的敏感性。据文献报道,血浆 MN、NMN 诊断嗜铬细胞瘤的敏感性为 97%~99%,特异性为 82%~96%;尿 MN、NMN 敏感性为 96%~97%,特异性为 45%~82%。

(1) 血、尿儿茶酚胺(CA)测定是诊断嗜铬细胞瘤敏感而特异的指标。血 CA 可反映瞬间的血浆浓度,正常值为 100~500pg/ml (0.6~3.0mmol/L),500~1500pg/ml 为可疑,>2000pg/ml (12mmol/L) 有高度诊断意义。正常人安静状态下血浆去甲肾上腺素(NE)<500~600pg/ml,肾上腺素(E)<100pg/ml;大多数嗜铬细胞瘤患者血浆 NE>1500pg/ml, E>300pg/ml,非发作期的血浆 CA 测定常无价值。

尿儿茶酚胺排泄量呈昼夜周期变化,并在活动时排量增多。正常 24 小时尿 CA (NE+E) 591~890nmol/d (100~150μg/d),其中 80% 为 NE,20% 为 E。阵发性高血压病人在发作日,尿排泄量高于正常;发作时间较短者仅轻度高于正常;持续性高血压病人可明显高于正常人。

(2) 尿 3-甲氧-4-羟基-扁桃酸(VMA)或高香草酸(HVA)排量测定

24 小时尿 VMA:正常 <35μmol/d (7.0mg/d)。

HVA:正常 <45μmol/d (7.0mg/d)。

血 CA 与尿 VMA 同时测,有判断肿瘤大小的意义。血 CA 多,代谢物少,说明肿瘤中 CA 运转迅速,提示肿瘤尚小,50g 以下。血 CA 不如尿中 CA 的代谢物增高明显提示肿瘤大,50g 以上,说明肿瘤本身可代谢 CA,分泌的主要是活性低的代谢物。

尿 MN (3-甲氧基肾上腺素)及 NMN (3-甲氧基去甲肾上腺素)是 E 或 NE 的中间产物,正常人尿中 MN+NMN<1.3mg/d (7.2μmol/d)。大多数嗜铬细胞瘤患者的尿中排出量高于正常值 2~3 倍,此排量的多少可反映嗜铬细胞瘤分泌 CA 的功能活性。

在上述各种测定中,没有一种单一的测定手段可 100% 地确诊嗜铬细胞瘤。但测定 24 小时尿 CA 或 MN+NMN 水平却有相对高的灵敏度和特异性,因此如能同时或多次测定基础状态下及高血压发作时的血或尿 CA 及代谢产物浓度,则可大大提高嗜铬细胞瘤诊断符合率。

激发试验

(1) 冷加压试验:试验前停用降压药 1 周,停用镇静剂 48 小时。试验日病人先安静卧床 30 分钟,然后每隔 5 分钟测血压 1 次,待血压平稳后将病人左手,腕关节以下浸入 4℃冷水中,1 分钟后取出;自左手浸入冷水开始计时,分别于 30、60、90、120 秒及 3、5、10 和 20 分钟各测右臂血压 1 次。正常人浸冷水后,血压平均较对照值升高 12/11mmHg,正常较强反应者可升高 30/25mmHg。

(2) 胰高糖素试验:实验前空腹 10 小时以上,停用所有药物。先做冷加压试验,在冷加压试验后患者血压下降到冷加压试验前的基础值时,于一侧上臂测血压,另一侧静脉滴注生理盐水以保持静脉通路,待血压稳定后,快速静脉推注胰高血糖素 1mg,注射前及注射后 3 分钟分别取血,并在注射后 10 分钟内每分钟测 1 次血压和心率,若较基础值升高 60/30mmHg 以上为阳性;因胰高糖素仅刺激嗜铬细胞瘤分泌 CA,对正常肾上腺无此作用,如注射 3 分钟后,血浆 CA 增高



3 倍,则为阳性反应。

(3) 甲氧氯普胺(胃复安)试验:甲氧氯普胺是很强的促 CA 释放的药物,试验时可先静脉推注 1mg,如无反应,再试用 10mg。观察注射前后的血压、脉搏及血浆 CA 变化,嗜铬细胞瘤患者注射后,血压升高、脉搏加快,血浆 CA 升高。

激发试验有一定的危险性,故对持续性高血压或年龄较大者,不宜做此试验,以免发生心脑血管意外。

当临床表现及生化检测均高度提示嗜铬细胞瘤时,应进一步行定位诊断。但如果患者存在相关遗传性疾病病史,如家族性嗜铬细胞瘤,多发内分泌肿瘤,神经纤维瘤病和 Von Hippel-Lindau (VHL) 病等,即使生化指标不十分支持,仍应进行影像学检查。

影像学检查

- (1) CT 扫描。
- (2) B 超检查。
- (3) MRI 扫描。
- (4) ^{131}I -间碘苄胍闪烁扫描。
- (5) 生长抑素受体显像。
- (6) PET 显像。

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 对可疑病例的筛查指征

该患者阵发性高血压,不需要降压药物,血压常自行恢复正常,发作时伴随头痛、心悸、多汗三联征,且无双下肢乏力、抽搐等症状,一般降压药物效果差,彩超示肾上腺占位性病变,疑似诊断为嗜铬细胞瘤。

(二) 进一步明确诊断

1. 该患者甲状腺功能正常,无心悸、心动过速,失眠,对周围事物敏感等临床表现,排除甲状腺功能亢进的诊断。且甲亢时血压仅轻度增高,以收缩压升高为主。

2. 更年期妇女在绝经前后常有发热、多汗、精神紧张、血压波动等类似嗜铬细胞瘤症状。该患者为青年女性,月经周期正常,不考虑更年期症状。

3. 患者近 1 年来未服用避孕药、单胺氧化酶抑制剂、拟交感胺类药物等特殊用药,故排除药物作用引起。

4. 腹部彩超 双肾大小形态正常,实质厚度及内部结构未见异常,集合系统未见分离。左侧肾上腺区探及大小约 $4.4\text{cm} \times 4.3\text{cm} \times 4.2\text{cm}$ 低回声,形态不规则,内回声不均匀。CDFI 示内见条状血流信号。

5. 心电图未见异常。

6. 24 小时尿 肾上腺素 $>90\mu\text{g}$,去甲肾上腺素 $264.95\mu\text{g}$ 。血浆:肾上腺素 128.47pg/ml ,去甲肾上腺素 120.49pg/ml 。

7. 心脏彩超未见异常。

8. 血脂 提示为血清 TG、LDL-C 高于正常,HDL-C 低于正常。

9. 上腹部强化 CT 扫描 左侧肾上腺区见大小约 $4.3\text{cm} \times 4.0\text{cm}$ 肿块,边缘清晰,见分叶,密度不均,明显强化,相邻血管内未见栓塞征象。腹膜后未见明显增大淋巴结影。

该患者是青年女性,因“阵发性高血压伴头晕、心悸 1 个月”就诊。发作时血压最高可达 $210/160\text{mmHg}$,血尿 CA 水平增高,影像学可见肾上腺肿块,综上所述,该患者的最后诊断为嗜铬细胞瘤,继发性高血压。

【问题 3】该患者如何治疗?



思路:手术切除是嗜铬细胞瘤最终的治疗方法,一经确诊并定位,应争取尽早手术,以免因高血压危象反复发作而危及生命。手术前必须采用 α 受体阻滞剂使血压下降,减轻心脏负荷,恢复有效血容量,提高病人的手术耐受力。

知识点

嗜铬细胞瘤的治疗要点

(1) 药物治疗:嗜铬细胞瘤的诊断一旦成立,患者应立即接受 α 受体阻滞剂治疗,以防出现高血压危象。酚苄明是长效的非选择性 α 受体阻滞剂,是长期治疗和术前准备的首选。起始剂量为10mg 每12小时1次,然后每数天增加10mg,大部分患者需40~80mg/d才能控制血压,少数患者需要200mg/d或更大剂量。术前应用酚苄明一般应在2周以上,且宜用至手术前1天为止。

哌唑嗪、特拉唑嗪和多沙唑嗪都是选择性 α 受体阻滞剂,可用于嗜铬细胞瘤的术前准备。乌拉地尔也是一种 α 受体阻滞剂,且对心率无明显影响,也可用于术前准备。

酚妥拉明是短效的非选择性 α 受体阻滞剂,用于高血压危象发作及术中控制血压,不适用于术前准备。当患者突然出现高血压危象时,应立即静脉推注酚妥拉明2~5mg,继之缓慢静脉滴注酚妥拉明以控制血压,必要时可加用硝普钠静滴。高血压危象一经控制,即应改为口服 α 受体阻滞剂直到手术前。

患者应用 α 受体阻滞剂后如心率加快,可酌情给予 β 受体阻滞剂;同时应注意补充血容量,以使原来缩减的血容量恢复正常。

(2) 手术治疗:嗜铬细胞瘤的手术方式有经腹肿瘤切除术和腹腔镜下肿瘤切除术两种。一般认为镜下手术的效果优于经腹手术,主要优点是疼痛轻、创伤小、失血少、住院时间短、恢复良好。手术后1周内,患者血压仍可偏高,其原因可能是手术后应激状态,或是患者体内仍有大量的儿茶酚胺储存。应在手术后1个月左右测定血浆和尿儿茶酚胺及代谢产物水平,以判断治疗效果。少部分患者术后仍有高血压,可能因合并原发性高血压或血管损伤所致。嗜铬细胞瘤有可能为多发性或复发性,因此术后应定期随访观察。

(3) 其他治疗:恶性嗜铬细胞瘤较为少见,早期手术切除恶性病灶是治疗的有效方法。对于嗜铬细胞瘤早期、局部无浸润或转移表现,虽然有恶性可能,但腹腔镜手术仍是可选的治疗方式,但术中一旦发现有邻近组织浸润或转移表现,应立即转为开放式手术,以尽可能清除病灶。恶性嗜铬细胞瘤一般对放疗和化疗不敏感,可用抗肾上腺素药作对症治疗。也可用酪氨酸羟化酶抑制剂 α 甲基间酪氨酸阻碍儿茶酚胺的生物合成。 ^{131}I -MIBG可用于手术后消除残余肿瘤组织和预防转移,治疗后血压可下降,儿茶酚胺的排出量减少,但其治疗效果往往是暂时的。

该患者手术指征一旦成立,应积极给予术前准备,尽快在排除禁忌后进行手术治疗。患者应立即接受 α 受体阻滞剂治疗,作为长效的非选择性 α 受体阻滞剂,酚苄明可作为术前准备的首选,一般需应用2周以上直至手术。术前应密切关注患者血压及其他生命体征变化,一旦出现高血压危象,则应立即静脉推注酚妥拉明2~5mg,继之缓慢静脉滴注酚妥拉明以控制血压,必要时可加用硝普钠静滴。高血压危象一经控制,再改为口服 α 受体阻滞剂直到术前1天为止。因应用 α 受体阻滞剂可出现交感反馈性心率加快,可酌情给予 β 受体阻滞剂;同时注意补充血容量,以使原来缩减的血容量恢复正常。手术可选择经腹或腹腔镜下肿瘤切除术两种,一般认为镜下手术效果优于经腹手术,但术中若发现有临近浸润或转移表现,则须立即转为开放式手术清除病灶。若术后1周内患者血压仍偏高,可能是应激状态或是残存儿茶酚胺的作用,可酌情采用药物控制血压。术后1个月左右若仍有高血压,则需考虑是否有肿瘤残余,也可能是因合并原发性高



血压或血管损伤所致。应在术后第 6 周测定患者血、尿儿茶酚胺及代谢产物水平,以判断疗效。恶性嗜铬细胞瘤一般对放疗和化疗不敏感,可用抗肾上腺素药等作对症治疗。¹³¹I-MIBG 可用于术后消除残余肿瘤组织和预防转移,可有效降压,但其治疗效果往往是暂时的,可选择性作为辅助治疗手段。嗜铬细胞瘤有可能为多发性或复发性,因此术后应对其定期随访观察。

【问题 4】如何做好患者的随访工作?

思路:部分嗜铬细胞瘤的良恶性难以用病理鉴别,主要依据临床是否出现转移,因此随访十分重要。

1. 推荐术后 10~14 天复查血尿生化指标(如血浆游离甲氧基肾上腺素类物质、血浆和尿的游离儿茶酚胺),判断肿瘤是否残留,有无转移。
2. 散发病例单侧肾上腺切除者每年随访一次,至少连续 10 年。
3. 高危人群(如肿瘤体积巨大)和遗传性患者每 6~12 个月复查 1 次临床(如血压)和生化指标,终身随访。

【问题 5】医患沟通要点是什么?

思路:

1. 告知患者嗜铬细胞瘤的预后与年龄、良恶性、有无家族史及治疗早晚等有关。
2. 即使良性患者治疗后,约 50% 的患者仍持续高血压,请患者理解。
3. 恶性不可治愈,有转移者预后更差,请患者一定理解,及早发现及早治疗。
4. 部分嗜铬细胞瘤的良恶性难于用病理鉴别,主要依据临床是否出现转移,因此随访十分重要,必须坚持定期随访。

【问题 6】容易发生的错误是什么?

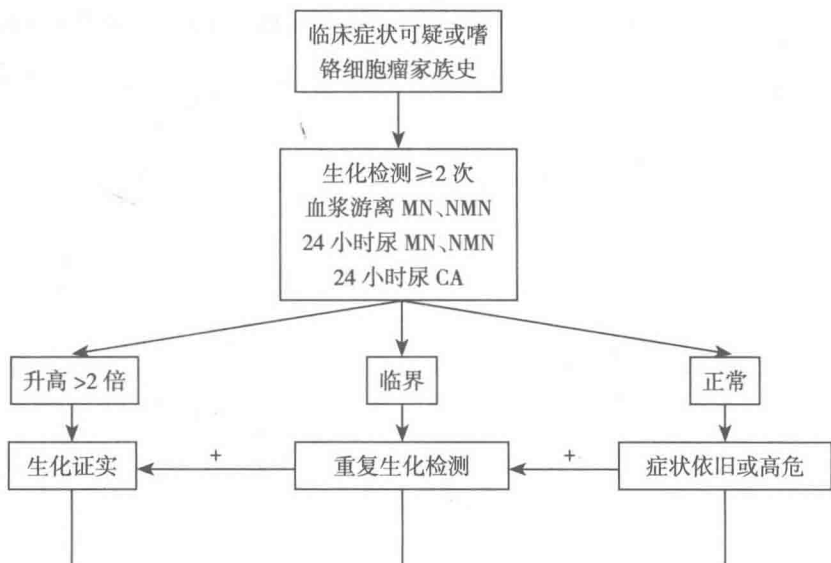
思路:若该病被误诊常会致命,特别是不典型患者,是继发性高血压病最重要的原因,因此对每位高血压病患者都必须高度警惕。治疗方式的选择与患者做充分的沟通,同时请泌尿外科协助会诊,给予外科治疗意见。家族史的追访很重要,利于患者早期发现早期治疗,有更好的预后。高度怀疑嗜铬细胞瘤时应避免单独应用 β 受体阻滞剂;术前术中补液不充分,容易造成血流动力学紊乱。

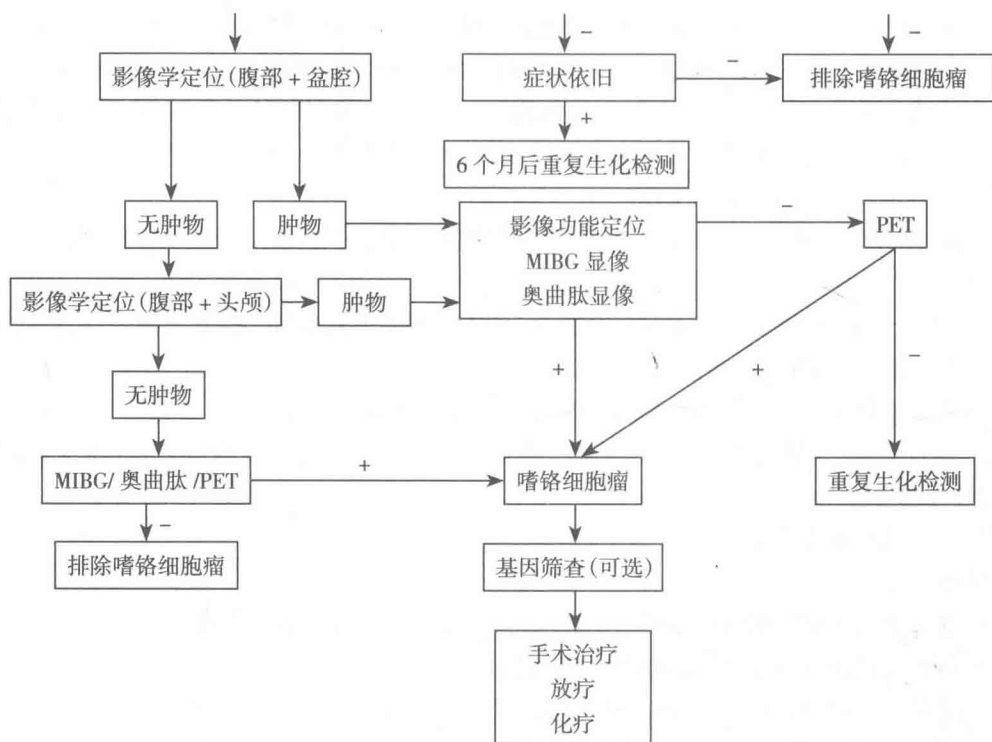
【问题 7】住院患者出院医嘱中应注意的事项有哪些?

思路:

1. 出院后定期内分泌科、泌尿外科复诊。
2. 临床症状(如高血压)的监测,若仍有高血压,注意降压药的选择。

【临床诊治路径】





注:间羟肾上腺素 -MN,间羟去甲肾上腺素 -NMN,儿茶酚胺 -CA

(陈 丽)

参考文献

1. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海:上海科学技术出版社, 2011.
2. 李黎明. 肾上腺疾病的外科治疗. 上海:上海科学技术文献出版社, 2011.
3. 王吉耀. 内科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2010.
4. 廖二元. 内分泌学. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2007.
5. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management, and treatment. Curr Probl Cancer, 2014, 38 (1): 7-41.
6. Hodin R, Lubitz C, Phitayakorn R, et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma. Curr Probl Surg, 2014, 51 (4): 151-187.
7. Gruber M, Därr R, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: update on diagnosis and therapy. Dtsch Med Wochenschr, 2014, 139 (10): 486-490.

第二十一章 肥胖症

肥胖症 (obesity) 指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常、体重增加,是包括遗传和环境因素在内的多种因素相互作用所引起的慢性代谢性疾病。随着经济发展和生活方式的变化,我国肥胖人群逐渐增加。超重和肥胖尤其是腹型肥胖具有多种代谢异常,是心脑血管病、糖尿病、某些癌症和其他一些慢性疾病的重要危险因素。肥胖症可损害人的身心健康,使生活质量下降,预期寿命缩短,已经成为世界性的健康问题。国际肥胖特别工作组 (TOTF) 指出,肥胖将成为新世纪威胁人类健康和生活满意度的最大杀手。肥胖可分为原发性和继发性,多数患者为原发性,但寻找继发性的病因十分重要,否则会造成误诊。对肥胖的合并症或并发症等作全面评估,据此制定管理方案以减少合并症或并发症的发生。其管理除适当减重外还应该对各种合并症或并发症实施有效管理,尽量使相关指标达到或接近正常,安全地维持健康。

临床病例

患者女性,33岁,教师,因“体重进行性增加1年”就诊。

患者于1年前因工作压力大,自觉生活乏味,开始暴饮暴食,嗜甜腻食物,且不爱活动,体重进行性增加约30kg。自发病以来,患者无头痛、视力减退,无怕冷少汗、行动迟缓、反应迟钝,无发作性心悸、出汗、饥饿感,无口干、多尿多饮,无打鼾、乏力、睡眠呼吸暂停,无关节疼痛。大小便正常。无特殊药物服用史。无肥胖家族史,无糖尿病、心血管病家族史。无手术外伤史。已婚,月经初潮12岁,周期25~30天,经期3~5天,量中等,无痛经。查体:体型呈均匀性肥胖,心率84次/分,血压126/78mmHg。身高160cm,体重90kg,体质指数(BMI) $35.2\text{kg}/\text{m}^2$,腰围100cm。视力正常,视野检查未见异常。颈背部可见脂肪垫,皮肤有色素沉着伴稍粗糙。甲状腺不大。大腿内侧、臀部、腹部有白色细小条纹。肝右肋下可触及,质软,无压痛,肝区无叩痛。双下肢无明显水肿。第二性征发育未见异常,子宫附件检查未见异常。

【问题1】通过上述问诊及查体,该患者最可能的诊断是什么?

根据患者的临床表现、既往史和个人史及查体,考虑肥胖症。

思路:

1. 现病史 女性,不良饮食习惯、体力活动减少、体重明显增加。注意询问体重变化、饮食习惯、应激因素、体力活动,以及其他妨碍体力活动的疾病。了解女性患者的月经情况,询问是否处于妊娠和哺乳期。

知识点

肥胖症的流行病学

肥胖症及其相关疾病在全世界呈日益流行的趋势,2005年世界卫生组织(WHO)发布报告,全球约有16亿成人超重,至少4亿成人肥胖。我国肥胖人群也逐渐增加。

2. 发病年龄 可见于任何年龄,以中青年居多,60~70岁以上亦不少见。



知识点

肥胖症常见的临床表现

根据病因,一般将肥胖症分为原发性和继发性两大类。病因不同,其临床表现也不同,继发性肥胖症除肥胖外还有原发病的特殊临床表现。男性脂肪分布以内脏和上腹部皮下为主,称腹型、苹果型或向心性肥胖;女性则以下腹部、臀部、股部皮下为主,称梨型或外周性肥胖,向心性肥胖者发生代谢综合征的危险性较大。

轻度肥胖症多无症状,中、重度肥胖者上楼时感觉气喘,行动困难,怕热多汗,下肢轻重不等的水肿,有的患者日常生活如弯腰、穿袜、提鞋均感困难。主要临床体征:身材胖、浑圆,脸部上窄下宽、双下颏圆,颈粗短,肋间隙变窄,乳房增大,站立时腹部向前凸出而高于胸部平面。手指、足趾粗短,手背掌指关节骨突处皮肤凹陷,骨突不明显。明显肥胖者在下腹部两侧、大腿内外侧、臀部外侧可见细紫纹或白纹。

3. 询问是否存在共患疾病,如 2 型糖尿病、高血压、血脂异常、脑心血管病、睡眠呼吸暂停等。

知识点

肥胖症的合并症或并发症

1. 糖尿病 肥胖与 2 型糖尿病关系密切,有数据显示,与体重正常者相比,严重肥胖症发生 2 型糖尿病的风险在男性增加 42 倍,女性高达 93 倍。

2. 肺泡低换气综合征 肥胖患者的胸壁、肺的顺应性较正常人下降,呼吸做功增加, CO_2 生成增加,肺活量及功能残气量减少,体内大量脂肪堆积,增加了对胸壁和胸廓的压力,腹壁增厚,横膈抬高,导致肺泡通气不足,换气功能下降, CO_2 潴留,严重者可形成继发性红细胞增多症、肺动脉高压及肺心病。肥胖还可引起阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

3. 心脑血管疾病 肥胖是心力衰竭、高血压、冠心病及脑卒中等心脑血管疾病的独立危险因素。肥胖者心输出量、外周血管阻力增加,心脏负担加重,血总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG)升高而高密度脂蛋白胆固醇降低(HDL-C),故易于发生冠心病、脑血管病及左心衰竭等。

4. 其他 肥胖是多种癌症的重要危险因素,男性肥胖与食管癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌,女性肥胖与胆囊癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌的死亡率增加有关。肥胖者胆石症的患病率增加。肥胖也增加麻醉和手术的风险性。肥胖者因长期负重引起关节结构异常,易患骨关节病。伴发高尿酸较多。

4. 注意询问可导致体重增加的疾病,例如下丘脑 - 垂体疾病,皮质醇增多症,甲状腺功能减退症,性腺功能减退症及胰岛素瘤等。

知识点

常见致继发性肥胖症的疾病与临床表现特点

疾病	临床特点
皮质醇增多症	向心性肥胖、满月脸、水牛背、皮肤紫纹、痤疮、多毛、多血质外貌,可出现高血压、水肿,易发生皮肤、呼吸道、尿路感染,女性月经减少、闭经,男性阳痿等
多囊卵巢综合征	月经稀少或闭经、不孕、多毛、肥胖、痤疮、男性化
胰岛素瘤	发作性空腹低血糖,发作时感软弱无力、出汗、饥饿感、震颤、心悸或表现为精神症状等,因进食过多而有肥胖



续表

疾病	临床特点
甲状腺功能减低症	体重增加伴水肿,发病女多于男。有怕冷、睡眠增多、反应迟钝、表情淡漠、皮肤粗糙、声音嘶哑、月经过多等表现
药物源性肥胖	有使用特殊药物史,如抗精神分裂症药、糖皮质激素、胰岛素、雌激素等。肥胖由于药物刺激食欲,食量增加所致,多数患者停药后即自然缓解
下丘脑性肥胖	常伴有摄食、睡眠、体温异常及自主神经功能紊乱、尿崩症、女性月经紊乱或闭经、男性性功能减退

5. 问诊时应注意既往史、个人史、家族史的收集。包括用药史,是否有肥胖、心脑血管疾病、高血压、糖尿病等家族史。原发性肥胖症的具体病因尚不明确,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。

知识点

原发性肥胖症的病因

1. 遗传因素 肥胖的发生存在遗传异质性,近年来又发现了数种单基因突变所致肥胖症,如瘦素基因、瘦素受体基因、阿片-促黑素细胞可的松原基因突变。

2. 环境因素 ①饮食因素:能量和脂肪摄入过多;②体力活动减少;③其他因素:文化程度低的人易发生超重和肥胖。另外,胎儿期母体营养不良,或出生时低体重婴儿,在成年后饮食结构发生变化时,也容易发生肥胖症。

6. 检测指标 肥胖症的评估包括身体肥胖程度、体脂总量和脂肪分布。肥胖症临床表现没有特异性,诊断标准虽然不理想但简单实用的指标是根据体质指数和腰围界限值与相关疾病的危险程度及大规模流行病学调查人群统计数据而制定。

(1) 体质指数(body mass index, BMI):测量身体肥胖程度, $BMI(kg/m^2) = \text{体重}(kg) / \text{身高}^2(m^2)$ 。主要反映全身性肥胖水平。该患者为 $35.2kg/m^2$ 。

知识点

以 $BMI(kg/m^2)$ 为基础的成年人肥胖诊断及分级标准

分级	WHO (1997 年)	亚洲人群 (2000 年)	中国人群 (2003 年)
体重过低	<18.5	<18.5	<18.5
正常	$18.5 \sim 24.9$	$18.5 \sim 22.9$	$18.5 \sim 23.9$
超重 / 肥胖前期	$25.0 \sim 29.9$	$23.0 \sim 24.9$	$24.0 \sim 27.9$
I 度肥胖	$30.0 \sim 34.9$	$25.0 \sim 29.9$	≥ 28.0
II 度肥胖	$35.0 \sim 39.9$	≥ 30.0	
III 度肥胖	≥ 40.0		

新近,国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)公布了以 BMI 为标准的肥胖判定分类,认为亚洲人可将 BMI 23、27.5、32.5 及 $37.5kg/m^2$ 分别作为肥胖前期、I 级、II 级和 III 级肥胖的切点值

(2) 腰围:简单较可靠但重复性稍差,是间接反映腹内脂肪的简易且常用的重要临床指标。该患者腰围为 100cm。



知识点

以腰围为基础判断成年人向心性肥胖的标准 (cm)

性别	WHO (1997 年)	亚太地区 (2005 年)	中国人群 (2003 年)
男性	>94	≥90	≥85
女性	>80	≥80	≥80

国内一般将男性腰围≥90cm 和女性腰围≥80cm 定为向心性肥胖的界限

知识点

腰围的测量方法

临床及科研常用方法:立位,全身放松,于平静呼气末经两侧腋中线肋缘与髂嵴上缘中点的连线水平用软尺测量。

【问题 2】本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 是否能诊断为肥胖症

该患者体质指数 $BMI \geq 27.5 \text{ kg/m}^2$, 腰围 $\geq 80 \text{ cm}$, 可诊断为肥胖症。

(二) 原发性或还是继发性肥胖症

1. 查该患者午夜 (12pm) 唾液皮质醇正常, 患者无高血压、满月脸、水牛背、紫纹、痤疮等临床表现, 排除皮质醇增多症的诊断。若无条件检测午夜唾液皮质醇, 可行两次 24 小时尿游离皮质醇测定。

2. 甲状腺功能测定结果正常, 患者无怕冷少汗、无反应迟钝、无腹胀便秘、无颜面及四肢水肿, 不考虑甲状腺功能减退症。

3. 患者近 1 年来未服用避孕药、糖皮质激素、精神病药物等特殊用药, 故排除药源性肥胖症。

4. 查子宫附件 B 超未见异常, 血清雌二醇、黄体酮、睾酮、LH、FSH 水平均正常, 患者无明显多毛、无痤疮, 无男性化表现, 不考虑多囊卵巢综合征。

5. 测空腹血糖正常, 虽然有自发性进食增多但患者无发作性心悸、出汗、手抖、头晕等低血糖症现象, 临床不支持胰岛素瘤的诊断。

6. 血压监测, 患者多次测定血压均正常, 排除高血压。

7. 查空腹血糖正常, 口服葡萄糖耐量试验示 75g 葡萄糖负荷后 2 小时血糖为 10.8 mmol/L , 糖化血红蛋白 6.0%, 考虑患者合并有糖耐量减低 (IGT)。

8. 查血脂提示为血清 TG、LDL-C 高于正常, HDL-C 低于正常。

9. 腹部 B 超示脂肪肝, 胆囊结石, 慢性胆囊炎, 血清 ALT、AST 水平正常。

10. 心电图未见异常。

11. 血尿酸未见异常。

该患者是成年后肥胖, 无肥胖家族史, 主要为生活方式改变所致, 综上所述, 该患者的最后诊断为: 肥胖症 (原发性), 糖耐量减低, 血脂紊乱, 脂肪肝, 胆囊结石, 慢性胆囊炎。

不同患者病情不一, 应该根据临床线索决定合并症与并发症的相应检查, 如夜间呼吸功能监测了解有无阻塞性呼吸睡眠暂停、其他心脑血管病、骨关节病甚至肿瘤等。

【问题 3】该患者如何治疗?

思路: 原发性肥胖症的治疗原则是首选以行为、饮食及运动等生活方式干预为主的非药物治疗, 强调个体化, 必要时辅以药物或手术治疗, 各种合并症及并发症应给予相应处理, 从而减少糖尿病、心脑血管病及各种合并症的发生。



知识

肥胖症的治疗要点

1. 非药物治疗 改善生活方式(行为疗法,饮食治疗,运动治疗)。

饮食治疗常见的误区之一是极低热卡饮食(VLCD),长期 VLCD 使脂肪过度提供热卡,对以葡萄糖供能为主的大脑和心肌代谢会带来不利影响,甚至发生心肌损伤致心源性猝死;同时肝肾代谢负荷过重,因肥胖常伴脂肪性肝病,也常伴高血压甚至肥胖性肾病,因此长时间可能加重肝肾损害。误区之二是不进食或极少进食碳水化合物,后果与 VLCD 相似。误区之三是不进食动物脂肪,因为相当部分必需脂肪酸需要动物脂肪提供,因而没有动物脂肪摄入会造成脂肪酸代谢失衡。由此可见,合理的热卡与合理的饮食措施才是科学的治疗,不能采用极端的方法。误区之四是仅饮食治疗,不与运动配合。肥胖伴胰岛素抵抗,要改善胰岛素抵抗除了减少热卡外,必须配合运动,否则减轻胰岛素抵抗的作用会不明显。

2. 药物治疗 2013 年 11 月,美国心脏学会、美国心脏病医师协会、(美国)肥胖学会(AHA/ACC/TOS)联合美国国家心脏、肺和血液研究所(NHLBI)发表了《成人超重与肥胖管理指南》。该指南指出目前无确切证据支持药物治疗,但给出专家意见,若患者 $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 或者 $\geq 27\text{kg/m}^2$,同时伴有肥胖相关疾病,应在综合的生活方式干预的基础上加用药物治疗。迄今为止,全球著名的美国和欧洲药监部门批准且在我国上市销售的减肥药几乎没有。TOS 将降糖药中的二甲双胍、阿卡波糖和胰高血糖素样肽-1 受体激动剂列为减肥药。根据一些大型临床研究发现二甲双胍有确切的减重作用。二甲双胍的减重机制尚不清楚,可能与减少肠道糖类吸收,促进脂肪分解和抑制食欲有关。若将二甲双胍作为减重药物,其疗效呈剂量依赖关系,在安全的前提下用量每天应在 2000~2500mg。另一种对部分患者可能有减重作用的药物是 α -葡萄糖苷酶抑制剂——阿卡波糖。减重机制不明,可能与减少肠道糖类吸收、血糖高血糖素样肽-1 水平升高及肠道细菌变化等有关。我国新诊断 2 型糖尿病初始治疗方案探讨研究(MARCH)发现阿卡波糖 300mg/d 减重效果优于二甲双胍 1500mg/d。已有报道二甲双胍联合阿卡波糖减重效果比单用更明显。虽然将两者单用或合用作为一线减肥药尚属超说明书使用,但这两种药物均有大样本长时间的研究,远期安全性好。因此,在需要药物辅助控制体重的患者在知情同意的情况下可选用这两种药物。近年新研发已上市的降糖药胰高血糖素样肽-1 受体激动剂艾塞那肽和利拉鲁肽(也称类似物)已被证明有确切的减重疗效,但尚未获准用于治疗不伴糖尿病的肥胖症。该类药物有望成为减重药,在知情同意的情况下也可考虑试用。具体应用及注意事项见糖尿病药物治疗相关内容。

3. 手术治疗 国外多数学术机构推荐手术治疗不伴糖尿病的肥胖症的 $BMI \geq 40\text{kg/m}^2$, IDF 推荐伴 2 型糖尿病的肥胖患者 $BMI \geq 35\text{kg/m}^2$ (亚洲人为 $\geq 32.5\text{kg/m}^2$),经药物及改变生活方式等措施治疗后糖尿病及其他合并症难以控制者考虑减重手术治疗。目前共有五种治疗肥胖症的手术方法得到临床验证,即可调节胃绑带术、垂直绑带式胃减容术和袖状胃切除术(限制摄入)、胃短路术(限制摄入和减少吸收)、胆胰旷置术与十二指肠转位术(减少吸收)。手术减重效果取决于手术方法及患者最初的体重。必须严格按手术指针选择病人,必须是有资质的医生和医院才能开展减肥手术。

该患者的治疗首先要对其进行心理疏导,减轻心理负担,改变暴饮暴食,吃甜腻食物的不良行为,摄入低热量、低脂肪、适量蛋白质和碳水化合物、富含维生素和微量元素的膳食。加强体育锻炼和体力活动,制定中等强度的有氧运动,每周锻炼不低于 150 分钟。鼓励患者长期坚持。如患者经过 3~6 个月控制饮食和增加活动量仍不能减重 5%,甚至体重仍有上升趋势,可考虑用



药物辅助治疗。如患者经上述治疗后体重仍未明显下降或患者不能坚持长期用药,可在有条件的医院进行减重手术治疗。若体重下降后血糖血脂未恢复到正常,适当选用二甲双胍、阿卡波糖等抗高血糖药物及他汀类调脂药(LDL-C 高)或贝特类药物(TG 高)。患者无发热、恶心、呕吐、右上腹痛等症状,胆囊结石暂不需要处理,定期复查腹部 B 超,血脂,监测血糖。

【问题 4】如何做好患者的随访工作?

思路:肥胖症的预后主要与其合并症及并发症有关,定期(6 个月至 1 年)进行相关疾病的筛查,在治疗过程中要检查体重下降情况(3~6 个月),如果使用药物,要监测药物的不良反应。减重手术后至少要随访 2 年,评估患者围术期(≤ 30 天)和远期(>30 天)并发症。

随访中还应继续观察其有无继发性肥胖病因的可能性。

【问题 5】医患沟通要点是什么?

思路:告知患者肥胖的危害;强调生活方式干预的重要性及困难;必须坚持定期随访;目前没有发现导致肥胖的疾病不表示真的没有其他引起肥胖的病因,因为某些疾病早期很难诊断,请患者一定理解。如生活方式干预效果不好,需要药物或手术治疗应做相应的沟通。

【问题 6】容易发生的错误是什么?

思路:首诊时仅依据病史和查体就诊断为原发性肥胖症的风险很大,必须记住:原发性肥胖症是排除性诊断;对睡眠呼吸暂停综合征等并发症重视不够,故相应的筛查评估不足;生活方式干预容易犯的错误见非药物治疗部分。

【问题 7】住院患者出院医嘱中应注意的事项有哪些?

思路:出现冠心病、脑血管意外、睡眠呼吸暂停综合征、乳腺癌、子宫内膜癌,前列腺癌等伴随或并发症及具备手术适应证的肥胖症患者需要住院治疗。出院后要长期坚持饮食管理和体育锻炼,这些是肥胖症治疗的基础,定期监测肥胖伴发疾病的相应指标及调整治疗方案。手术治疗后需要终生随访,术后要坚持新的饮食习惯,以保证手术治疗效果、避免术后远期并发症。接受减重手术的育龄期妇女,术后 1 年内避免妊娠,如果妊娠,应监测各项营养指标,预防术后营养不良。

【临床诊治路径】(图 21-1)

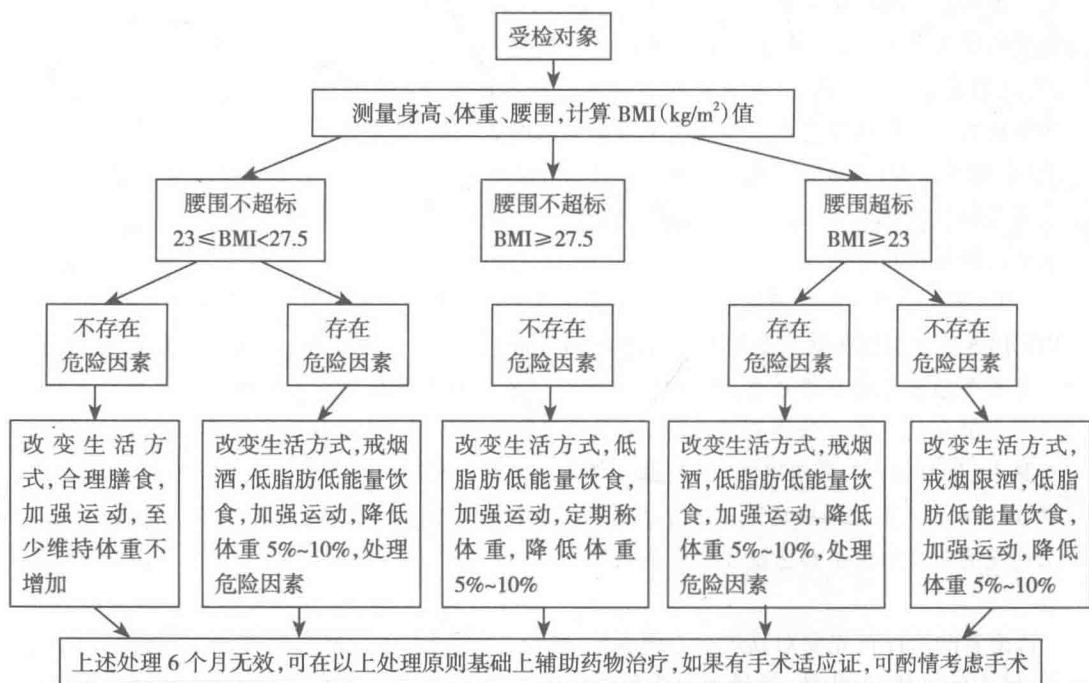


图 21-1 肥胖诊治流程

(童南伟)



参考文献

1. 陆再英,钟南山. 内科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008.
2. 余叶蓉. 内分泌与代谢疾病. 北京:人民卫生出版社,2012.
3. 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究. 中华流行病学杂志,2002,23(1):5-10.
4. 中华人民共和国卫生部. 中国居民营养与健康现状,2004.
5. International Diabetes Federation. Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. WWW.idf.org.
6. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med, 2004, 351:2683-2693.
7. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, et al. Surgery for obesity. Cochrane Database Syst Rev, 2009, CD003641.
8. 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖预防控制指南(试用),2003.
9. 中华医学会外科学分会内分泌外科学组, 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 等. 中国肥胖病外科治疗指南. 中国实用外科杂志, 2007, 27(10):759-762.
10. 冯玉麟,刘春涛,童南伟. 内科学. 北京:人民卫生出版社,2010.
11. 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. <http://content.onlinejacc.org/> on 11/13/2013.
12. Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2014, 2(1):46-55.
13. Wang JS, Huang CN, Hung YJ, et al. Acarbose plus metformin fixed-dose combination outperforms acarbose monotherapy for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 102(1):16-24.
14. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the The Obesity Society and the American Society of Hypertension. Obesity, 2013, 21(1):8-24.

第二十二章 高尿酸血症与痛风

高尿酸血症,国际上通行的定义是指正常嘌呤饮食状态下,非同日2次空腹血尿酸水平:男性 $>420\mu\text{mol/L}$,女性 $>360\mu\text{mol/L}$ 。高尿酸血症的成因为嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍。痛风则特指急性痛风性关节炎和慢性痛风石疾病,可并发肾脏病变,重者可出现关节破坏、肾功能受损。高尿酸血症是痛风重要的生化基础和病因,两者是密切相关的。另外,高尿酸血症和痛风与代谢综合征、2型糖尿病、高血压、心血管疾病、慢性肾病等密切相关,是这些疾病发生发展的独立危险因素。

临床病例

患者男性,56岁,商人。因“反复发作四肢关节红肿、疼痛10年,再发3日”就诊。

患者10年前开始反复发作关节红肿、疼痛,最初仅累及右侧第一跖趾关节疼痛,多由饮酒、进食大量海鲜、天气转冷诱发,多在夜间开始发作,发作时疼痛难忍,伴关节活动受限,1日后能自行缓解,发作间期无关节肿胀、活动受限、皮肤色素沉着。开始为1年发作1~2次,后发作频率逐渐增加至每2~3个月发作1次,发作持续时间延长至2~7日。逐渐波及左侧跖趾关节、双侧踝关节、双侧膝关节、双侧腕关节。并逐渐开始出现左侧膝关节、踝关节肿胀变形。8年前开始发作时应用“别嘌醇、秋水仙碱、美洛昔康”治疗,服药后症状能改善。3日前无明显诱因下再次出现右侧腕关节及右侧第一跖趾关节疼痛入院。自发病以来,无遭受关节外伤,无关节晨僵,无反复发热,无皮疹,无皮肤脱屑,无泡沫尿。大小便正常。“2型糖尿病、高脂血症”病史5年,目前应用“格列齐特、阿卡波糖、二甲双胍、阿托伐他汀”治疗。否认“恶性肿瘤、结核病”既往史。否认“糖尿病、高血压、痛风、心血管疾病、肾结石”家族史。否认重大手术外伤史。有30余年吸烟史,10支香烟/日。有饮酒史20余年,曾每日饮白酒2两,已戒酒5年。查体:面容正常,体型均匀性肥胖,体温 37.2°C ,脉搏72次/分,血压126/78mmHg。身高172cm,体重75kg,体质指数(BMI) 25.4kg/m^2 ,腰围96cm,臀围91cm,腰臀比1.05。左侧膝关节肿胀变形,无压痛,无明显活动障碍,无皮温升高,无皮肤破溃。右侧第一跖趾关节红肿变形,触痛明显,皮温升高伴活动障碍。右侧腕关节红肿,无明显关节变形,但明显触痛、皮温升高及活动障碍。右侧第一掌指关节以及示指、中指、尾指第一指间关节肿胀变形,无压痛,无明显活动障碍。其余关节无明显肿胀、变形、压痛,无明显活动障碍。其余皮肤未见色素沉着、皮疹、瘀斑、脱屑。(文末彩图22-1)

【问题1】通过上述病史,该患者的主要诊断是什么?

思路:根据患者的临床表现、既往史、个人史及查体,考虑痛风急性期。

1. 现病史 男性,有吸烟饮酒史。反复发作四肢关节红肿、疼痛多年。注意询问每次关节疼痛红肿发作累及关节、诱因、发作时间、持续时间、发作频率、发作间期情况。



知识点

痛风的临床表现

痛风患者的自然病程以及临床表现可大致分为下列四期:

1. 无症状高尿酸血症 符合前文提及诊断标准者即为高尿酸血症,但不少高尿酸血症可持续终生不发生症状,此时成为“无症状高尿酸血症”,只有在发生关节炎时才称为痛风。血清尿酸盐越高,发生痛风的机会越大。

2. 急性痛风性关节炎 原发性痛风的最常见首发症状,好发于下肢关节。典型的发作起病急骤,多数患者发病前无先兆,或伴有疲乏、全身不适、关节刺痛等。常于夜间突然发病,并可因疼痛惊醒。症状一般在数小时发展至高峰,受累关节及周围组织呈暗红色,明显肿胀,局部发热,疼痛剧烈,常伴有关节活动受限。可伴有体温升高、头痛等症状。初次发病时大多数仅累及单个关节,其中以跖趾关节及第一跖趾关节最常见,偶可累及多个关节。依据症状发作的频率,其他易受累关节依次为足、踝、跟、膝、腕及肘关节。症状反复发作可累及多个关节。发作时间多在春季,常见诱因包括:关节损伤、着鞋过紧、长途步行及外科手术、饥饿、饱餐、饮酒、食物过敏、进食高嘌呤食物、过度疲劳、寒冷、受凉、感染等。

3. 痛风发作间歇期 急性关节炎的发作多具有自限性。轻微发作一般经数小时及数日即可缓解,症状严重者可持续1~2周或更久。通常,急性痛风性关节炎发作缓解后,患者症状全部消失,关节活动完全恢复,此阶段称为间歇期,可持续数月至数年。多数患者于1年内症状复发,多在天气转冷时发作,每年发作数次或数年发作一次。个别患者发病后可无明显间歇期,少数患者可终生仅有一次单关节发作。关节炎症状长期存在,直至迁延为慢性关节炎。

4. 痛风石及慢性关节炎 未经治疗或者不规则治疗的患者,其急性关节炎反复发作逐渐进展为慢性关节炎期,此期关节炎发作越来越频繁,间歇期缩短,疼痛逐渐加剧,甚至在发作之后不能完全缓解,受累关节逐渐增多。晚期可出现关节畸形、活动受限。持续高尿酸血症导致尿酸盐结晶析出并沉积在软骨、关节滑膜、肌腱及多种软组织处,形成痛风石,为本期特征性表现。痛风石一般位于皮下结缔组织,为无痛性的黄白色赘生物,以耳廓及跖趾、指间、掌指、肘等关节常见,亦可见于鼻软骨、会厌、声带、主动脉、心瓣膜、心肌等组织。浅表的痛风石表面皮肤发生破溃而排出白色粉末状尿酸盐结晶,溃疡常常难以愈合。

2. 发病年龄 患者发病年龄为46岁。

知识点

血清尿酸盐浓度随年龄增加而升高,有性别差异。在儿童期男女无差异,但性成熟后男性较女性高,而在女性绝经后两者又趋于接近。痛风的发病年龄在40岁左右达到高峰。国内新近的流行病学调查发现高尿酸血症患病率逐年上升,患病人群呈年轻化趋势。

3. 询问是否存在共患疾病 本例患者合并2型糖尿病以及高脂血症。

知识点

高尿酸血症与痛风之间密不可分,并且是代谢性疾病(2型糖尿病、代谢综合征、高脂血症等)、慢性肾病、心血管疾病、脑卒中的独立危险因素。血尿酸水平与胰岛素抵抗显著相关,与体重指数、腰围、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关。高尿酸血症同时是2型糖尿病发生发展、高血压发病的独立危险因素。血尿酸可预测心血管及全因死亡,是预测心血管事件发生的独立危险因素。降低血尿



酸可显著改善冠脉血流及扩张型心肌病的左室功能,减少高血压肾病患者心血管及全因死亡的风险。血尿酸水平升高可导致急性尿酸性肾病、慢性尿酸性肾病和肾结石,增加肾衰竭的风险。肾功能不全又是痛风的重要危险因素。降低尿酸对控制肾脏疾病有益,可延缓慢性肾脏病(CKD)进展,预防 CKD 患者心血管事件发生。

4. 注意询问其他可能导致关节红肿、疼痛相关情况,如有无关节手术外伤因素、有无晨僵、有无伴发皮疹、脱屑等。

5. 问诊时应注意既往史、个人史、家族史的收集,特别是有无痛风、肾结石等家族史,以及有无血液病及肿瘤病史和相关药物应用情况。

知识点

高尿酸血症的病因分类

尿酸代谢紊乱		遗传特性
原发性		
原因未明		
尿酸排出正常	产生过多和(或)肾清除减少	多基因
尿酸排出减少	产生过多和(或)肾清除减少	多基因
酶缺陷		
PRPP 合酶活性增加	产生过多	X 连锁
PRPPAT 增多或活性增加	产生过多	X 连锁
HPRT 部分缺乏	产生过多	X 连锁
黄嘌呤氧化酶活性增高	产生过多	多基因
继发性		
伴有嘌呤生成增多		
HPRT 完全缺乏	产生过多,如 Lesch-Nyhan 综合征	X 连锁
葡萄糖 6- 磷酸酶缺乏	产生过多和肾清除减少,糖原贮积症 I 型(von Gierke 病)	常染色体隐性
伴核酸转换增加	产生过多,如慢性溶血性贫血、红细胞增多症、骨髓增生性疾病及化疗或放疗时	—
伴肾脏排泄尿酸减少	肾清除减少,如肾功能减退,由于药物、中毒或内源性代谢产物抑制尿酸排泄和(或)再吸收增加	—

PRPP:磷酸核糖焦磷酸;PRPPAT:磷酸核糖焦磷酸酰基转移酶;HGPRT:次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶

知识点

痛风性关节炎的鉴别诊断

痛风性关节炎需要注意与下列疾病相鉴别:类风湿关节炎、化脓性关节炎与创伤性关节炎、蜂窝织炎、假性痛风、银屑病性关节炎,及其他关节炎。急性期需与红斑狼疮、赖特综合征鉴别,慢性期则需与肥大性关节炎、化脓性关节炎与创伤性关节炎的后遗症鉴别。血尿酸检查有助于诊断。

【问题 2】本例如何进行进一步检查及确诊?

思路:高尿酸血症和痛风常用的实验室检查及辅助检查包括血尿酸测定、尿尿酸测定、关节



滑囊液检查、X线检查以及痛风石检查。本例患者还应该注意对其共患疾病及其并发症的评估和检查。

(一) 患者能否诊断为痛风?

1. 血尿酸水平为 $672\mu\text{mol/L}$ 。
2. 24 小时尿尿酸为 450mg 。
3. 右足 X 线摄片第一跖趾关节可见穿凿样改变。

患者血尿酸水平 $>420\mu\text{mol/L}$, 符合高尿酸血症; 24 小时尿尿酸 $<600\text{mg}$, 伴有尿酸排泄减少; 右足 X 线摄片可见第一跖趾关节改变符合痛风性关节炎表现。依据患者临床表现、既往史、个人史、家族史以及查体可诊断为痛风。必要时可完善关节滑囊液检查及痛风石活检。

知识点

高尿酸血症的分型诊断

明确高尿酸血症患者低嘌呤饮食 5 天后留取 24 小时尿检测尿尿酸水平, 根据血尿酸水平和尿酸排泄情况分为以下三型:

- (1) 尿酸排泄不良型: 尿酸排泄 $<0.48\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 尿酸清除率 $<6.2\text{ml}/\text{min}$ 。
- (2) 尿酸生成过多型: 尿酸排泄 $>0.51\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 尿酸清除率 $\geq 6.2\text{ml}/\text{min}$ 。
- (3) 混合型: 尿酸排泄 $>0.51\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 尿酸清除率 $<6.2\text{ml}/\text{min}$ 。

[注: 尿酸清除率 (CUA) = 尿尿酸 $\times$ 每分钟尿量 / 血尿酸]

考虑到肾功能对尿酸排泄的影响, 以肌酐清除率 (CCr) 校正, 根据 CUA/CCr 比值对高尿酸血症分型如下: $>10\%$ 为尿酸生成过多型, $<5\%$ 为尿酸排泄不良型, $5\% \sim 10\%$ 为混合型。

临床研究结果显示, 90% 的原发性高尿酸血症属于尿酸排泄不良型。

(二) 患者高尿酸血症是原发性还是继发性? 患者有无其他关节炎因素?

1. 血常规、尿常规未见明显异常。
2. BUN 2.5mmol/L , Scr $79\mu\text{mol/L}$ 。
3. 尿白蛋白排泄率未见升高。
4. 肝功能未见明显异常。
5. RF、ANCA、狼疮相关抗体以及 ENA 系列抗体检查均为阴性。

患者否认恶性肿瘤以及血液病病史, 无服用相关药物病史, 家族中无类似病患者, 查体皮肤未见红斑、皮疹、脱屑等情况, 现考虑为高尿酸血症为原发性, 酶缺陷所致可能性小, 未见明确合并其他关节炎证据。必要时可完善相关酶的活性检查。

(三) 患者共患疾病情况如何?

1. 糖化血红蛋白 7.6% 。
2. 空腹 C 肽 0.55ng/ml , 餐后 2 小时 C 肽 1.51ng/ml 。
3. 血脂检查 提示: 总胆固醇 3.78mmol/L , 甘油三酯 1.79mmol/L , 低密度脂蛋白胆固醇 2.15mmol/L , 高密度脂蛋白胆固醇 0.89mmol/L 。
4. 肝胆胰脾、双肾输尿管膀胱 B 超检查 双肾大小正常, 集合系统回声稍增多, 输尿管未见扩张, 余未见明显异常。
5. 双下肢动脉血管彩超 双下肢动脉血管硬化性变, 可见硬斑形成, 未见管腔狭窄。
6. 颈动脉血管彩超 双侧颈动脉硬化性变, 可见软、硬斑形成, 未见管腔狭窄。
7. 眼底照相 大致正常眼底。
8. 心电图 未见异常。

患者合并 2 型糖尿病及高脂血症, 目前血糖控制尚未达标 (糖化血红蛋白 $>7.0\%$), 血脂水



平甘油三酯($<2.60\text{mmol/L}$)、低密度脂蛋白水平基本达标($<1.7\text{mmol/L}$)，高密度脂蛋白水平偏低($<1.1\text{mmol/L}$)。伴大动脉斑块形成，未见明确糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、肾结石证据。

综上所述，患者可诊断为：①痛风(急性期)；②2型糖尿病；③血脂代谢紊乱。

【问题3】本例患者应如何治疗痛风？

思路：本病的治疗临床要求达到以下4个目的：①尽快终止急性关节炎发作；②防治关节炎复发；③纠正高尿酸血症，防治尿酸盐沉积在肾脏、关节处引起并发症；④预防尿酸肾结石形成。治疗痛风可按图22-2所示临床路径治疗。

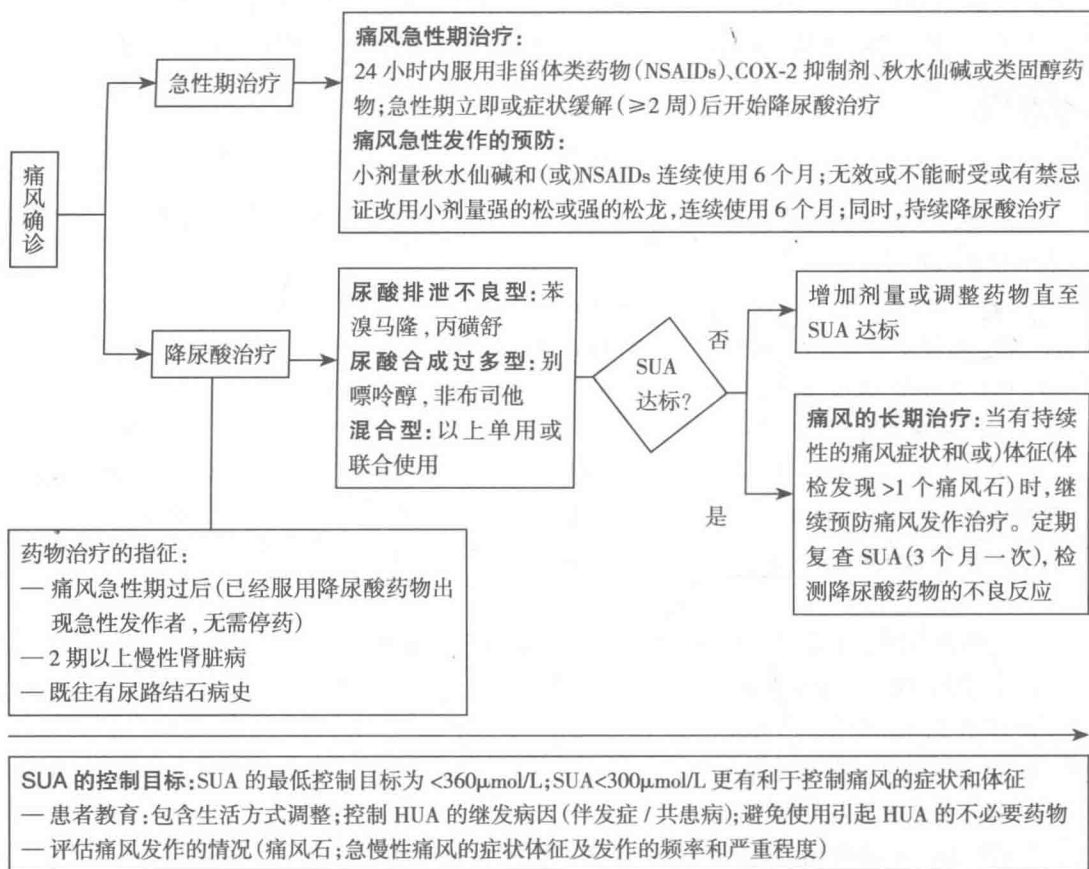


图22-2 痛风的治疗路径

注：SUA：血尿酸；HUA：高尿酸血症

本例患者治疗方面应该注意的问题是，目前患者处于痛风急性期，禁止饮酒；并配合低嘌呤饮食、多饮水、生活方式改善等非药物治疗，应该尽早应用非甾体药物(NSAIDs)、COX-2抑制剂、秋水仙碱或类固醇药物治疗。根据关节疼痛的程度和受累关节的数量决定急性痛风性关节炎治疗药物的选择。轻或中度疼痛，累及1个或少数几个小关节，1或2个大关节，建议单用NSAIDs、COX-2抑制剂、全身糖皮质激素、口服秋水仙碱；严重疼痛， ≥ 4 个关节累及，1~2个大关节受累，建议联合治疗。针对4类药物，指南没有优先推荐，建议医师根据患者的偏好、以前治疗的反应、合并症综合考虑。如果患者使用秋水仙碱预防性治疗，且14天内使用过负荷量秋水仙碱，本次发作不再选用秋水仙碱，而选择NSAIDs、COX-2抑制剂或糖皮质激素。

确诊痛风后血尿酸的控制目标要低于诊断标准，即均要长期控制到 $<360\mu\text{mol/L}$ ，以维持在尿酸单钠的饱和点之下，而且有证据显示血尿酸 $<300\mu\text{mol/L}$ 将防止痛风反复发作。因此建议，只要痛风诊断确立，待急性症状缓解(≥ 2 周)后开始降尿酸治疗；也可在急性期抗炎治疗的基础上立即开始降尿酸治疗，维持血尿酸在目标范围内。



知识点

降尿酸药物及其应用

1. 抑制尿酸合成药物 - 黄嘌呤氧化酶抑制剂 (XOI)

(1) 别嘌醇: 别嘌醇及其代谢产物氧别嘌醇通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性使尿酸生成减少。应用时小剂量起始, 初始剂量每次 50mg, 每日 2~3 次, 2~3 周后可增至每日 200~400mg, 分 2~3 次服用, 严重痛风者可用至 600mg/d, 维持量为成人 100~200mg, 每日 2~3 次。肾功能不全时应减量应用。不良反应包括胃肠道症状、皮疹、肝功能损害、骨髓抑制等, 偶有发生严重的“别嘌醇超敏反应综合征”。应用时应该密切监测, 特别是别嘌醇的超敏反应, 主要发生在最初使用几个月内, 常见的是剥脱性皮炎。已知别嘌醇相关的严重超敏反应与白细胞抗原 (HLA)-B*5801 相关, 建议有条件时可在用药前进行基因检测。

(2) 非布司他 (febuxostat): 2013 年中国国家食品药品监督管理总局批准其在中国上市, 为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂。口服推荐剂量为 40mg 或 80mg, 每日 1 次。轻、中度肾功能不全 (肌酐清除率 30~89ml/min) 者无需调整剂量, 不良反应主要有肝功能异常、恶心、关节痛、皮疹等。禁用于正在接受巯唑嘌呤、硫唑嘌呤治疗的患者。

使用 XOI 治疗初期, 因为血尿酸浓度降低, 导致组织中沉积的尿酸盐动员, 经常出现尿酸转移性痛风发作, 建议在治疗初期同时服用 NSAIDs 或者秋水仙碱。在别嘌醇及非布司他治疗期间如痛风发作, 无需终止治疗, 应该根据患者的具体情况, 对痛风进行相应的治疗。

2. 增加尿酸排泄药物 抑制尿酸盐在肾小管的主动再吸收, 增加尿酸盐的排泄, 从而降低血中尿酸盐的浓度, 可缓解或防止尿酸盐结晶的生成, 减少关节的损伤, 亦可促进已形成的尿酸盐结晶的溶解。由于 90% 以上的高尿酸血症为肾脏尿酸排泄减少所致, 促尿酸排泄药适用人群更为广泛。代表药物为苯溴马隆和丙磺舒。在使用这类药物时要注意多饮水和使用碱化尿液的药物。建议患者在治疗初期饮水量不得少于 1500~2000ml/d, 以促进尿酸排出体外, 以免排泄尿酸过多而在泌尿系统形成结石。此外, 在使用此类药物之前要测定尿尿酸的排出量, 如果患者的 24 小时尿尿酸的排出量已经增加 ($>3.54\text{mmol}$ 或者 600mg) 或有泌尿系结石则禁用此类药物, 在溃疡病或肾功能不全者慎用。如上述两种药物治疗效果较差, 还可以尝试应用尿酸酶 (uricase), 它可催化尿酸氧化为更易溶解的尿囊素从而降低尿酸水平, 包括重组黄曲霉菌尿酸氧化酶 (拉布立酶)、聚乙二醇化重组尿酸氧化酶 (PEG-uricase)、培戈洛酶 (pegloticase) 等。但上述药物在中国目前尚未上市。

值得注意的是, 在治疗痛风的过程中, 需要同时积极治疗与血尿酸增高相关的代谢性及心血管因素。本例患者合并有血脂代谢紊乱, 大血管斑块形成, 可加用他汀类药物调节脂代谢、固定斑块。如患者合并其他与血尿酸增高相关的代谢性及心血管因素, 如肥胖、代谢综合征、高血压、卒中、慢性肾病等, 也应积极进行相应的治疗。有报道指出, 二甲双胍、阿托伐他汀、非诺贝特、氯沙坦、氨氯地平在降糖 / 调脂 / 降压的同时, 均有不同程度的降尿酸作用, 可依据患者的具体情况适当选用。

本例患者已经出现永久性关节肿胀、变形情况, 在急性期症状改善后可予以理疗、锻炼, 避免关节活动困难。

【问题 4】针对痛风, 本例患者应该如何随访?

思路: 定期检查血尿酸水平 (3 个月一次)。观察痛风及相关伴发疾病的发生。评估痛风的治疗方案, 并且密切监测痛风及降尿酸治疗药物的不良反应。

【问题 5】医患沟通的要点是什么?

思路: 告知患者高尿酸血症以及痛风的病程发展、危害, 对患者进行高尿酸血症非药物控制



的宣教,包括饮食、运动、生活方式改善、相关药物的应用等。告知患者痛风及降尿酸治疗药物的疗程以及相关的不良反应及其监测,告知患者坚持治疗的重要性。了解患者伴发疾病的治疗药物,权衡利弊后去除非必要的可升高尿酸的药物。告知患者积极治疗与血尿酸升高相关的代谢及心血管危险因素的必要性。告知患者需定期随访,并完善共患疾病的筛查、评估及随访。

知识点

高尿酸血症的生活方式指导

生活方式改变包括:健康饮食、限制烟酒、多饮水、坚持运动、控制体重以及适当碱化尿液等。改变生活方式同时也有利于对伴发症(例如冠心病、肥胖、代谢综合征、糖尿病、高脂血症及高血压)的管理。积极开展医学教育,提高患者防病治病的意识,提高治疗依从性。有荟萃分析显示饮食治疗可以降低 10%~18% 的血尿酸或使血尿酸降低 70~90 $\mu\text{mol/L}$ 。

高尿酸血症的饮食建议

避免	限制	鼓励
内脏等高嘌呤食物(肝、肾)	牛、羊、猪肉、富含嘌呤的海鲜	低脂及无脂食品
高果糖谷物糖浆饮料(如汽水、果汁)或食物	天然水果汁、糖、甜点、盐(包括酱油及调味汁)	蔬菜
酒精滥用(发作期或进展期者严格禁酒)	酒精(尤其是啤酒,也包括白酒)	

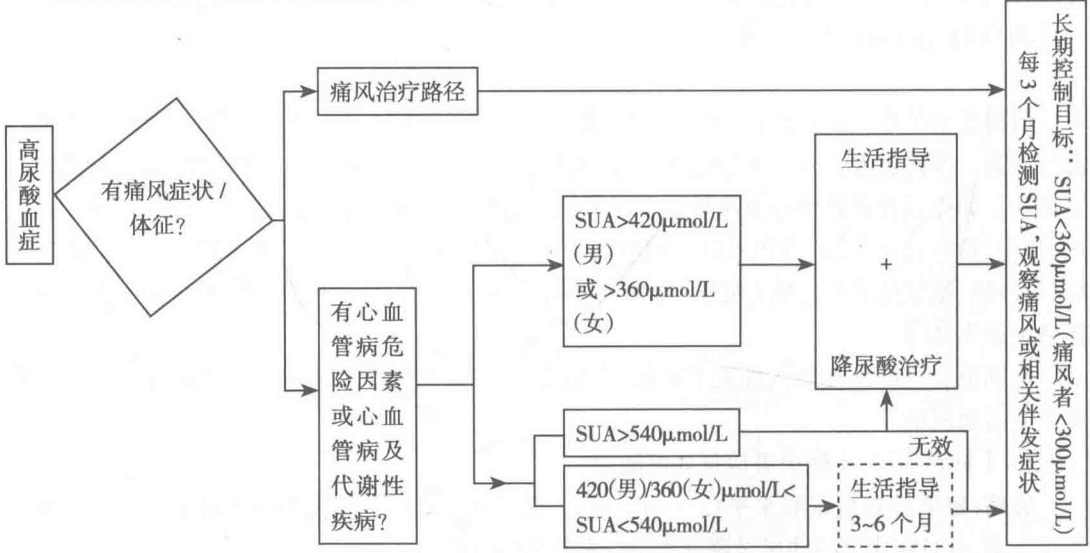
可能造成尿酸升高的治疗伴发病药物

噻嗪类及袢利尿剂、烟酸、小剂量阿司匹林(<325mg/d),吡嗪酰胺、烟酰胺、环孢素、左旋多巴、乙胺丁醇等。

【问题 6】容易发生的错误是什么?

思路:应该了解随着血尿酸水平的升高,痛风的患病率升高。但大多数高尿酸血症并不发展为痛风,只有尿酸盐结晶沉积在机体组织中,造成损害才出现痛风。少部分急性期的患者,血尿酸水平也可在正常范围。因此高尿酸血症不能等同于痛风。仅依据血尿酸水平既不能明确诊断,也不能排除诊断痛风。

【高尿酸血症的临床诊治路径】



注:SUA:血尿酸

(姚 斌)



参考文献

1. 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-919.
2. 廖二元. 内分泌学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
3. 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
4. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
5. 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 & Research, 2012, 64(10): 1431-1446.

第二十三章 血脂紊乱

血脂紊乱(dyslipidemia),亦称血脂异常,是指血液中任何或所有脂质和(或)脂蛋白水平的异常改变。高脂血症(hyperlipidemia)和高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)是最常见的血脂紊乱。通常由遗传性因素和其他导致脂质合成增加和(或)清除受损的因素所共同引起。

高脂血症根据升高的脂质类型可分为高胆固醇血症(hypercholesterolemia),高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)或两者同时存在的混合性高脂血症(combined/mixed hyperlipidemia)。脂蛋白a(LPa)水平升高也可归为高脂血症。

2002年我国18岁及以上成人血脂异常患病率为18.6%。其中,高胆固醇血症为2.9%,胆固醇边缘性升高为3.9%,高甘油三酯血症为11.9%,低高密度脂蛋白血症为7.4%。2010年我国60岁以上城市居民高甘油三酯血症患病率12.4%,高胆固醇血症为6.4%,高低密度脂蛋白血症为5.2%;糖尿病人群血脂异常患病率23.2%,高于非糖尿病人群的12.6%;全国20家中心城市三甲医院内分泌专科门诊中78.5%的2型糖尿病患者伴有血脂异常。

多种内分泌代谢疾病如糖尿病、甲状腺、肾上腺疾病等,均可影响血脂代谢,导致血脂紊乱。而血脂代谢紊乱又显著增加各种内分泌疾病的心脑血管疾病风险。大量的临床循证医学证据已证实血脂升高是心脑血管疾病最重要的、可干预调节的危险因素之一,在良好控制基础疾病的同时,合理和强化调脂治疗可以显著降低心脑血管疾病的一级和二级风险。

临床病例

患者女性,21岁,学生,因“多饮、多尿1个月余,加重伴头晕3天”入院。

患者近1个月出现烦渴、多饮、夜尿3~5次/夜,3天前无明显诱因症状加重,伴头晕,全身乏力。当地医院查“空腹血糖(FPG)25.76mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)14.8%,总胆固醇(TC)16.36mmol/L,甘油三酯(TG)10.18mmol/L”,予补液处理后症状无明显好转而收住院。起病1个月余,体重降低10kg;无明显易饥、多食;无发热、咳嗽、咳痰;无心悸、胸闷、气促;无腹痛、恶心、呕吐;无头痛、视矇。既往10年一直肥胖,曾间断饮食控制和运动锻炼尝试减肥;湿疹病史3年余,无口服激素类及减肥类药物史;其父亲患糖尿病,无肥胖家族史,无外伤手术史。未婚,月经初潮11岁,周期欠规整,24~40天,经期3~10天,量中等,伴痛经,无妊娠史。入院查体:T 36.5℃,P 97次/分,R 20次/分,BP 120/72mmHg, Wt 79kg, H 158cm;腰围92cm, BMI 31.65kg/m²;精神疲乏,体型肥胖;皮肤黏膜稍干燥,无黄染、紫纹、色素沉着,双上肢外侧散在脂肪粒;甲状腺未及肿大和结节。双肺呼吸音清,未闻及干、湿性啰音;心律齐,各瓣区未及明显病理性杂音;腹饱满厚实,肝脾肋下未及,全腹无压痛、反跳痛;外阴未见异常;双下肢无水肿,足背动脉搏动良好,皮温正常。

【问题1】通过上述病史及查体,该患者初步的诊断是什么?

思路:根据患者的临床表现、既往史、个人史、体查以及已有检验结果,初步诊断为:糖尿病、高脂血症、肥胖症。

1. 现病史 年轻女性,长期肥胖,近期无明显诱因烦渴、多饮、夜尿、体重下降明显;病情急性加重伴头晕、全身乏力,体查见皮肤稍干燥,无明显脱水,双上肢外侧散在脂肪粒;



BMI>28kg/m²、腰围>85cm、FPG>7mmol/L、HbA1c>7%、TC>6.22mmol/L、TG>2.26mmol/L,均显著升高。

首先需考虑是否存在诱发因素或疾病,以及急性并发症。询问起病前是否有饮酒和(或)高脂饮食史;是否有感染和(或)腹痛、腹泻等病史和症状,及特殊用药史;体检时关注是否存在发热、脱水征、异常呼吸气味及神志变化,以初步了解是否存在感染、胰腺炎、糖尿病酮症酸中毒、心脑血管并发症等。

知识点

高脂血症的临床表现

血脂异常本身通常没有任何症状,但可导致症状性血管疾病包括冠心病、中风和外周动脉疾病,血浆TG显著升高(>11.3mmol/L)可引起胰腺炎。

血浆TG显著升高患者可在躯干、背部、肘部、臀部、膝部和手、足部出现分布广泛的发疹样黄色瘤。TG>22.6mmol/L可出现脂血性视网膜(视网膜动脉和静脉呈现奶油白色外观),静脉血浆也呈乳液色,甚至可出现感觉异常、呼吸困难和精神错乱等症状。高水平LDL-C可导致角膜老年环和掌指关节、肘、膝及足跟部肌腱黄色瘤。纯合子型的家族性高胆固醇血症患者可出现浅黄色的扁平斑块或位于关节伸肌皮肤表面无痛质硬的结节状黄色瘤。罕见的异常β脂蛋白血症除结节性黄色瘤外,在掌部可出现掌黄瘤。

2. 分型和危险因素 高脂血症根据病因可分为原发性(家族性)和继发性(获得性)。多数为包括遗传和环境因素在内的多种因素相互作用的结果。除遗传因素外,各种影响血脂代谢的疾病或药物均可导致血脂紊乱。高脂血症通常以中老年人群为主,随着肥胖人群和糖尿病发病率的不断增加,年轻患者日益多见,需要关注是否存在高脂血症家族史,以及各种可能导致血脂异常的疾病和药物因素。

知识点

高脂血症的病因分型和危险因素

根据病因可分为原发性(家族性)和继发性(获得性)。原发性通常由遗传因素所导致(如受体蛋白的突变),包括家族性混合性高脂血症、家族性高甘油三酯血症、家族性异常β脂蛋白血症、家族性低α脂蛋白血症、家族性乳糜微粒血症及相关疾病。继发性则由多种潜在病因所引起,如过量饮酒;药物(如噻嗪类、β受体阻滞剂、雌激素、异维A酸、糖皮质激素、胆酸吸附树脂、抗反转录病毒蛋白酶抑制剂、免疫抑制剂、抗精神病药物等);未经治疗的糖尿病;内分泌疾病(肢端肥大症;甲状腺功能减退症;库欣综合征等);肾脏疾病(肾病综合征、肾衰竭);肝脏疾病(急性肝炎;非酒精性脂肪肝、肝硬化);多囊卵巢综合征;妊娠;自身免疫病(幼年型皮肌炎、多发性骨髓瘤、系统性红斑狼疮);罕见遗传性疾病(遗传性和先天性脂质营养不良、家族性部分性脂肪营养不良、儿童糖原贮积病)等。病因仍未明了的称特发性高脂血症。

3. 共患疾病 高血脂、高血糖、高血压、肥胖等疾病之间关系密切,互为危险因素,并有相似的病因和危险因素。需要了解日常饮食、运动、工作及睡眠等生活习惯和特点、女性的月经情况;检查是否存在四肢皮肤黄色瘤、毛发分布、性征发育异常等。针对此患者,需要了解是否存在高血压、睡眠呼吸暂停综合征、多囊卵巢综合征等。



知识点

2 型糖尿病患者血脂异常的特点

2 型糖尿病患者的脂代谢异常与胰岛素抵抗和腹型肥胖等代谢综合因素有关。导致患者血脂异常的主要原因是胰岛素不足、胰岛素抵抗等所致的极低密度脂蛋白(VLDL)、甘油三酯(TG)的产生过多和清除缺陷。2 型糖尿病患者的血脂谱以混合型血脂异常多见,其特征性血脂谱包括:空腹和餐后 TG 水平升高,即使在空腹血糖和 TG 水平控制正常后往往还存在餐后高 TG 血症,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低;TC 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)正常或轻度升高,且 LDL-C 发生质变,小而致密的 LDL-C 水平升高。富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein)的载脂蛋白(apo) B-100 和 apo-B-48 水平升高,apo-C III 水平升高,apo-CII/apo-C III 以及 apo-C III/apo-E 的比值升高。

4. 注意既往史、个人史、家族史的收集,了解可能的诱因和疾病。例如饮酒史、药物治疗史、既往病史如未经治疗的糖尿病、其他内分泌疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、妊娠史、自身免疫病、罕见遗传性疾病等。本例患者长期肥胖史和 3 年的“湿疹”病史,需要了解是否曾采用减肥药物和糖皮质激素类药物治疗。

5. 检测指标 高脂血症主要根据血脂谱多个成分指标进行评估。血脂的基本检测项目包括 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C。apo-B 或 Lp(a)检测可能有一定临床意义,但其他载脂蛋白目前认为具有研究意义,尚缺乏临床价值。和血糖相类似,血脂水平也受饮食影响,目前的诊断标准均以空腹静脉血的测定结果为基础,并根据心脑血管等相关疾病的危险程度以及大规模流行病学调查人群统计数据而制定。

知识点

高脂血症的临床分型

2007 年中国高脂蛋白血症简易临床分型

临床分型	TC	TG	HDL-C	相当于 WHO 表型
高 TC 血症	升高			IIa
高 TG 血症		升高		VI、I
混合型高脂血症	升高	升高		IIb、III、IV、V
低 HDL 血症			降低	

WHO 高脂蛋白分型(Fredrickson 分型)

分型	升高的脂蛋白	升高的脂质
I	乳糜微粒	TG
IIa	LDL	TC
IIb	LDL、VLDL	TG、TC
III	VLDL、乳糜微粒	TG、TC
IV	VLDL	TG
V	乳糜微粒、VLDL	TG、TC

知识点

中国成人血脂水平分层标准

2007 年中国成人血脂水平分层标准[mmol/L (mg/dl)]

分层	TC	LDL-C	HDL-C	TG
合适范围	<5.18 (200)	<3.37 (130)	≥1.04 (40)	<1.70 (150)
边缘升高	5.18~6.19 (200~239)	3.37~4.12 (130~159)		1.70~2.25 (150~199)
升高	≥6.22 (240)	≥4.14 (160)	≥1.55 (60)	≥2.26 (200)
降低			<1.04 (40)	

TC、HDL-C、LDL-C 换算系数为 mg/dl × 0.0259=mmol/L;TG 换算系数为 mg/dl × 0.0113=mmol/L

【问题 2】就血脂异常而言,本病例如何进一步检查和明确诊断?

思路:

(一) 是否能诊断为高脂血症?

患者入院前 TC 16.36mmol/L,TG 10.18mmol/L,可诊断为高脂血症(高甘油三酯血症、高胆固醇血症)。

(二) 属于哪种类型的高脂血症?

1. 临床分型 入院后复查血脂谱:TC 12.09mmol/L,TG 9.18mmol/L,LDL-C 6.99mmol/L,HDL-C 0.56mmol/L,Lp(a)14.88mg/L,apo-AI 0.42g/L,apo-B1 0.85g/L。为显著高 TG、TC、LDL-C 血症;HDL-C、apo-AI 水平降低;apo-B1 和 Lp(a) 正常。提示混合性高脂血症,高 LDL-C 血症及低 HDL-C 血症。

2. 病因分型

(1) 空腹血糖:14.43mmol/L,餐后 2 小时血糖 18.45mmol/L,HbA1c 13.7%;空腹 C-肽 0.58nmol/L,空腹胰岛素 34.49pmol/L;血生化:钾 3.42mmol/L,钠 128.5mmol/L,氯 95.3mmol/L,钙 2.46mmol/L;血乳酸 0.7mmol/L,β-羟丁酸 2.39mmol/L;血尿酸淀粉酶正常;尿葡萄糖 3+(56mmol/L),酮体 3+(8mmol/L);血气分析:pH 7.366,HCO₃⁻ 23.3mmol/L,剩余碱 -1.3mmol/L;血常规白细胞和中性粒细胞计数正常;糖尿病自身抗体:GAD(-),IAA(-),ICA(-);尿微量白蛋白肌酐比值 95.39mg/gCr。提示 2 型糖尿病、糖尿病酮症;低钠血症;尿微量白蛋白水平升高。无腹痛、腹泻等症状体征,血尿酸淀粉酶正常,排除胰腺炎。

(2) 肝功能:包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST),胆红素、白蛋白、总蛋白水平正常;腹部 B 超提示“脂肪肝”;既往无肝病史,排除肝硬化。

(3) 肾功能:包括肌酐、尿素氮、尿酸正常;尿蛋白(-);泌尿系 B 超正常,既往无肾病史;无高血压、无大量蛋白尿,排除肾病综合征和肾衰竭。

(4) 甲状腺功能:正常;无甲状腺疾病史、无怕冷少汗、脱发声嘶、反应迟钝、腹胀便秘、颜面水肿及月经过多等,排除甲状腺功能减退症。

(5) 两次 24 小时尿游离皮质醇测定正常;无高血压、满月脸、水牛背、紫纹、痤疮等临床表现,排除皮质醇增多症。

(6) 性激素六项:包括尿促卵泡素、睾酮、垂体泌乳素、黄体生成素、雌二醇和黄体酮均正常;子宫附件 B 超未见异常;无明显多毛,无痤疮,无男性化表现,不考虑多囊卵巢综合征。

(7) 晨 8:00 生长激素水平正常。面型、体型及四肢骨骼正常;无皮肤增厚、牙缝增宽、语音低沉等,排除生长激素过多的巨人症或肢端肥大症。

(8) 心电图、胸片、心脏、颈部血管及四肢血管超声均未见异常。

结合患者长期肥胖、不嗜烟酒、有 2 型糖尿病家族史,既往无特殊药物治疗史等。患者最后诊断为:2 型糖尿病、糖尿病酮症;混合型高脂血症(继发性)。



学习
笔记

病情稳定后可行夜间呼吸功能监测了解有无阻塞性呼吸睡眠暂停。患者年轻起病,如有其他相关症状或体征,可检测自身免疫性指标,排除自身免疫性疾病;另可建议患者一级亲属做血脂分析,进一步排除原发性(家族性)血脂异常。

【问题3】就血脂异常而言,该患者如何治疗?

思路:血脂异常治疗主要目的是降低或避免心脑血管疾病、外周血管疾病、胰腺炎等并发症。需要一个长期的控制达标治疗。因此必须个体化地制订患者接受、安全、有效的长期治疗方案。应按以下步骤进行:①心脑血管等并发症危险评估;②确定治疗目标;③治疗药物选择;④治疗前副作用风险评估和指标检测;⑤治疗后疗效和副作用监测;⑥治疗方案调整。

(一) 心脑血管等并发症危险度评估

长期高脂血症的主要不良后果是显著增加患者的心脑血管及外周血管疾病危险,严重的高甘油三酯血症同时增加胰腺炎风险。本例患者年龄 <40 岁、无心血管疾病、LDL-C 显著 >2.6mmol/L、不嗜烟酒、但肥胖、尿微量白蛋白水平升高。并存在显著高血糖合并糖尿病酮症。心血管危险度评估可归为高危人群。同时 TG 水平严重升高,胰腺炎危险性高,因此必须重视血脂监测和考虑开始调脂治疗。

知识点

2 型糖尿病患者心血管危险度的评估

2 型糖尿病患者是否需要开始使用调脂药或干预的强度取决于其血脂的水平、所具有的危险因素严重程度、同时具有的危险因素数目,因此全面评估心血管综合危险度是防治 2 型糖尿病患者血脂异常的前提。

高危人群:①无心血管疾病(CVD),但年龄≥40 岁并有 1 个以上 CVD 危险因素[高血压、吸烟、肥胖、微量白蛋白尿、早发缺血性心血管病家族史、年龄(男性 >45 岁,女性 >55 岁)、女性绝经后等]。②无 CVD,年龄 <40 岁,但 LDL-C≥2.6mmol/L(100mg/dl)或合并多个危险因素。

极高危人群:糖尿病合并心脑血管疾病、糖尿病合并颈动脉斑块或狭窄、糖尿病合并周围动脉病变患者,无论其基线 LDL-C 水平如何均属于极高危人群。

知识点

2007 中国成人血脂异常危险分层

危险分层	TC 或 LDC-C 边缘升高	TC 或 LDL-C 升高
无高血压且其他危险因素 <3	低危	低危
高血压或其他危险因素 ≥3	低危	中危
高血压且其他危险因素 ≥1	中危	高危
冠心病及其等危症	高危	高危

注:TC 边缘升高 5.18~6.19mmol/L;LDL-C 边缘升高 3.37~4.12mmol/L;TC 升高≥6.22mmol/L;LDL-C 升高≥4.14mmol/L。其他危险因素包括:年龄((男≥45 岁,女≥55 岁)、吸烟、低 HDL-C、肥胖和早发缺血性心血管病家族史(引自 2007 中国成人血脂异常防治指南)

(二) 治疗目标

2 型糖尿病患者调脂治疗的首要目标是降低 LDL-C 水平:高危患者 <2.6mmol/L,极高危患者 <1.8mmol/L;如最大耐受剂量他汀类治疗后仍未达到上述目标,可调整目标为 LDL-C 比基线降低 30%~40%,也可带来明显的心血管保护作用。



高 TG 血症,重度升高存在胰腺炎风险,轻中度升高仍可能是心血管疾病的危险因素。如果 TG 超过 11.0mmol/L,应在生活方式干预的基础上使用降低甘油三酯的药物(贝特类、烟酸或鱼油),以减少发生急性胰腺炎的风险。TG 治疗目标 <1.7mmol/L。

低 HDL-C 血症,如伴有高 LDL-C,首要目标仍是降低 LDL-C,HDL-C 治疗目标男性 >1.0mmol/L,女性 >1.3mmol/L。

知识点

血脂异常控制目标 (mmol/L)

2007 中国成人血脂异常防治指南	TC	LDL-C	2013 中国 2 型糖尿病防治指南	LDL-C	TG	HDL-C
低危	<6.22	<4.14				
中危	<5.18	<3.37				
高危	<4.14	<2.59	无明确心血管疾病且年龄 <40 岁,具多个心血管危险因素;或年龄 ≥40 岁,1 个或以上心血管危险因素	<2.6		
极高危	<3.11	<2.07	有明确心血管疾病	<1.8	<1.7	男性 >1.0 女性 >1.3

注:低危:10 年危险性 <5%;中危:10 年危险性 5%~10%;高危:CHD 或 CHD 等危症,或 10 年危险性 10%~15%;极高危:急性冠脉综合征或缺血性心血管病合并糖尿病(引自 2007 中国成人血脂异常防治指南)

心血管危险因素包括:早发性心血管疾病家族史、吸烟、高血压、血脂紊乱或蛋白尿(引自 2013 中国 2 型糖尿病防治指南)

(三) 基础治疗

1. 生活方式干预 和血糖控制一致,生活方式干预是血脂良好控制的基础,应该贯穿调脂治疗全过程。包括饮食结构调节,如减少饱和脂肪酸及胆固醇的摄入、控制碳水化合物的摄入量、适当增加可溶性纤维摄入等;降低体重;增加安全和规律的体力活动或锻炼;改善睡眠质量;戒烟、限酒、限盐等;注重心理健康、保持乐观豁达的生活态度等。上述措施的综合累积效果可以降低 20%~30% 的 LDL-C。

2. 病因治疗 高脂血症多以继发性为主。及时和良好控制基础疾病,如血糖良好控制,恢复正常甲状腺功能等;去除各种危险因素,如戒酒、降低体重、调整和停用相关药物,均可以改善血脂水平。

(四) 调脂药物治疗

1. 目前的调脂药物 主要包括他汀类(辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀等);贝特类(非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝齐);烟酸类(缓释剂型);胆酸螯合剂(碱性阴离子交换树脂,如考来烯胺);胆固醇吸收抑制剂(如依折麦布)以及其他调脂药(普罗布考、n-3 脂肪酸及中药血脂康等。中药血脂康胶囊含有多种天然他汀成分,其中主要是洛伐他汀)。

他汀类是目前防治高胆固醇血症和动脉粥样硬化性疾病最主要的药物。多项循证医学研究证明他汀类药物通过降低 TC 和 LDL-C 水平显著降低糖尿病的大血管病变和死亡的风险。作用机制是竞争性抑制肝细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶(HMG-CoA 还原酶)活性。严重副作用主要是肌病(包括肌痛、肌炎和横纹肌溶解)等。

贝特类和烟酸类主要适用于高 TG 血症或以 TG 升高为主的混合型高脂血症和低 HDL-C 血



症。贝特类通过刺激肝脏脂蛋白脂酶活性发挥作用,常见不良反应为消化不良、胆石症等,也可引起肝酶升高,严重副作用是肌病,尤其与他汀类联用时,绝对禁忌证为严重肾病和肝病。

烟酸降脂作用机制尚不十分明确,可能与抑制脂肪组织中的脂解和减少肝脏中 VLDL 合成和分泌有关。常见不良反应有脸面潮红、高血糖、高尿酸(或痛风发作)、上消化道不适等,绝对禁忌证为慢性肝病和严重痛风,相对禁忌证为溃疡病、肝毒性和高尿酸血症;由于可导致糖代谢异常或糖耐量恶化,一般不推荐在糖尿病患者中使用。若必须使用,应该定期监测血糖水平。

胆酸螯合剂为碱性阴离子交换树脂,机制是与胆酸呈不可逆结合,阻碍胆酸的肠肝循环,阻断胆固醇的重吸收。绝对禁忌证为异常 β 脂蛋白血症和 $TG > 4.52 \text{ mmol/L}$;相对禁忌证为 $TG > 2.26 \text{ mmol/L}$ 。

2. 调脂药物的选择和应用 由于他汀类药物作用肯定,不良反应较少,可降低总死亡率以及存在降脂外的多效性作用,目前国内外均推荐他汀类作为调脂治疗的基础用药。

对于是否应通过增加调脂药物剂量以进一步降低 LDL-C 有不同看法。通常认为,标准剂量的他汀类已可降低 LDL-C 的幅度达 30%~40%。他汀类剂量加倍,LDL-C 降幅仅增加 6%,但不良反应增加。另外,体内胆固醇水平长期过低的安全性也未定论。因此,对于没有明确心脑血管疾病的患者,可能不宜为片面追求更低的 LDL-C 目标值而过度增大药物剂量,必要时他汀类可与其他调脂药合用。

联合调脂药物治疗方案主要是在他汀类药物基础联合另外一种作用机制的调脂药物。以达到降低不良反应的同时,提高血脂的良好控制。

2 型糖尿病患者常见混合性高脂血症,单一调脂药大剂量时不良反应增加,为了提高调脂治疗的达标率,往往需不同类别调脂药联合应用。但有循证证据提示,心血管疾病高风险的 2 型糖尿病人群,在他汀类药物治疗基础上使用降低甘油三酯和升高 HDL-C 的调脂药,不能进一步降低糖尿病患者发生心脑血管病变和死亡的风险。

他汀类和贝特类联用:混合性高脂血症经单用他汀类或贝特类未达标者,可考虑两药联合治疗。尽管目前有证据表明两药合理联用是安全的,但除非特别严重的混合性血脂异常,一般应单药治疗,以避免药物性肌病等副作用;必要时谨慎联合,但剂量应小,两药分开时间服用;当他汀类和贝特类联用时,首选非诺贝特。有以下特殊情况者慎用(老年、严重肝肾疾病、甲状腺功能减退等),并严密监测和随访,一旦出现异常,及时停药。

他汀类和依折麦布联用:单用他汀类调脂药治疗后 LDL-C 仍未达标者,可考虑他汀类和依折麦布联用。现有证据表明依折麦布和小剂量他汀类联合应用比单独增加他汀类剂量能更好地改善血脂紊乱,且安全性好。

3. 副作用监测 开始药物治疗前,须根据计划选择药物的禁忌证和可能带来的副作用进行评估和监测。应了解合并用药情况、既往病史如胆石症、消化性溃疡等;监测肝、肾功能和肌酶水平。开始治疗后、增加剂量和(或)联合另一种药物后 2~4 周,再次评估临床症状和监测肝、肾功能和肌酶水平,以及时发现不良反应。

建议在治疗前和开始治疗后 2 周监测肾功能、肝脏转氨酶 ALT 和 AST 以及肌酸激酶(CK)。如用药前 ALT>3 倍正常上限暂不用药。开始治疗后,如发生肝功能异常,建议减少药物剂量,并在调整治疗方案后半个月再次监测肝功能;如果 AST 和 ALT 仍超过正常上限 3 倍,建议暂停给药,停药后仍需每周复查肝功能,直至恢复正常;如果肝功能正常,建议每 3 个月监测 1 次。如出现肌肉症状,且 CK> 正常上限 5 倍,应立即停用药物;如 CK> 正常上限 3~5 倍,每周监测症状和 CK 水平,如 CK 逐渐升高,应减药或停药。CK 降至正常后谨慎考虑是否重新用药,且重新用药起始剂量要小,原联合用药者先使用一种药物。若用药期间伴有可能引起肌溶解的其他情况,如败血症、创伤、大手术、低血压、肾上腺功能减退、甲状腺功能减退、糖尿病酮症酸中毒、高渗状



态等,建议暂停给药或严密监测。

烟酸可导致糖代谢异常或糖耐量恶化,一般不推荐在糖尿病患者中使用,若必须使用,应该定期监测血糖水平。有研究提示多数他汀类药物长期使用可能会引起血糖的升高,故用药过程中需检测血糖的变化。

知识点

目前主要调脂药物的作用机制、对血脂的影响和主要副作用

种类	TC	TG	LDL-C	HDL-C	机制	主要副作用
他汀类	↓ 22%~37%	↓ 10%~35%	↓ 27%~55%	↑ 4%~8%	竞争性抑制肝细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶(HMG-CoA 还原酶)活性	肌病、肝酶升高、药物相互作用;可能血糖升高风险
贝特类	↓ 6%~15%	↓ 20%~50%	↓ 5%~20%	↑ 10%~20%	刺激肝脂蛋白脂酶活性	肌病、肝酶升高、消化不良胆石症,纤维蛋白原和肌酐升高
烟酸类	↓ 5%~20%	↓ 20%~50%	↓ 5%~25%	↑ 15%~35%	未明确,可能与抑制脂肪组织中的脂解和减少肝脏中 VLDL 合成和分泌有关;增加 LDL-C 颗粒体积、减少颗粒数目而降低 LDL-C 致动脉粥样作用	颜面潮红、瘙痒、血糖和尿酸升高、上消化道不适、肝损害、消化性溃疡等
胆酸螯合剂	↓ 15%~20%	→或↑	↓ 15%~30%	↑ 3%~5%	在肠道内能与胆酸呈不可逆结合,因而阻碍胆酸的肠肝循环,促进胆酸随大便排出体外,阻断胆固醇的重吸收。反馈刺激肝细胞膜表面的 LDL 受体,加速 LDL 消除	胃肠不适、便秘,影响叶酸和脂溶性维生素吸收
胆固醇吸收抑制剂	?	?	↓ 10%~18%	?	抑制肠道胆固醇吸收,减少胆固醇向肝脏释放	肌病、胆石症、肝酶升高、头痛和恶心等消化道反应
普罗布考	↓ 20%~25%	?	↓ 5%~15%	↓ 25%	掺入到脂蛋白颗粒中影响脂蛋白代谢,而产生调脂作用	恶心、腹泻、消化不良等;嗜酸细胞增多,升高尿酸;QT 间期延长
n-3 脂肪酸	→	↓ 25%~30%	→	→或↑		恶心、消化不良、腹胀、便秘;少数肝酶、肌酶升高

整理自:中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007,35(5):390-409;AACE.Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocrine practice,2012,18(Suppl 1):1-78

(五) 本病例治疗过程

患者入院后,给予免糖、低脂饮食;静脉和口服补充液体;皮下胰岛素泵注射胰岛素控制血糖。2 天后给予阿托伐他汀钙片 40mg,1 天 1 次。

1 周后复查空腹血糖 7.1mmol/L;TC 6.88mmol/L,TG 6.26mmol/L,LDL-C 4.43mmol/L,HDL-C

学习
笔记



1.15mmol/L, ALT 42.3U/L, AST 30.98U/L, CK 33U/L, 肌酸激酶同工酶 MB (CKMB) 4U/L。血糖、血脂显著改善。ALT 较前升高但小于正常上限 1 倍、血尿酸正常。予两段预混胰岛素联合二甲双胍 500mg/d, 阿托伐他汀钙片 40mg/d, 多烯磷脂酰胆碱等出院。

出院后约 1 个月门诊复诊, 诉无剧烈运动情况下, 左大腿酸痛、无力, 急查血 CK 1173U/L, CKMB 10.3U/L; TC 4.99mmol/L, TG 4.19mmol/L, LDL-C 2.7mmol/L, HDL-C 1.45mmol/L。空腹血糖 7.8mmol/L; 血肝、肾功能、电解质、淀粉酶及尿常规未见异常。肌酸肌酶显著升高, 但低于正常上限 10 倍。考虑他汀类引起的肌炎。

立即停用阿托伐他汀钙片, 并建议暂时避免体力运动、充分补充液体和休息, 2 天后诉肌肉症状改善。2 周后, 症状基本消失, 复查 CK 91U/L; CKMB 6.1U/L; 血脂: TC 5.95mmol/L; TG 1.58mmol/L; LDL-C 3.80mmol/L; HDL-C 1.41mmol/L; 空腹血糖 5.5mmol/L, 肝、肾功能正常。停用他汀类药物后, 症状消失和肌酸肌酶恢复正常, 基本确定他汀类肌病。虽然 LDL-C 未控制达标, 建议继续生活方式干预和控制血糖, 继续停用调脂药物, 1 个月后再复查血脂, 必要时尝试他汀类小剂量起始治疗, 或改用贝特类等其他调脂药物。

(六) 本病例治疗分析

就本例患者的血脂治疗而言, 患者年轻, 肥胖明显, 高血糖伴酮症、尿微量白蛋白水平升高, 无心脑血管疾病。血脂异常表现为严重混合性高 TG、TC 及 LDL-C 血症, HDL-C 水平降低。属于心血管疾病高危人群。同时 TG 水平重度升高, 胰腺炎风险高。因此在选择治疗方案时, 应在充分补液、胰岛素控制血糖、维持电解质平衡和低糖低脂饮食基础上, 同时予以调脂药物。

在本病例中, 可能考虑到患者显著的 TC 和 LDL-C 升高, 而 TG<11.3mmol/L, 因而在综合治疗基础上, 给予了足剂量的他汀类药物和严密监测。治疗一周后, 监测肌酶正常、肝酶轻微升高, 血脂谱改善但 TG 仍 4.5mmol/L。持续足剂量他汀药物和护肝治疗 1 个月以后, 可以看到血 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 均得到了显著改善, 但同时出现了肌炎。因及时发现和监测, 迅速采取综合措施和停药, 未带来严重不良后果, 提示密切观察病情变化和监测肝酶、脂酶的重要性。同时应针对患者实际情况和人群差异, 适当确定和及时调整他汀类剂量。

最近有国外资料将 TG>11.3mmol/L 作为胰腺炎高风险指标。2013 年中国 2 型糖尿病防治指南也建议如果 TG 超过 11.0mmol/L, 可先在生活方式干预的基础上使用降低 TG 的药物如贝特类等, 以减少发生急性胰腺炎的风险。国内之前有指南建议 TG>4.5mmol/L, 应首先考虑先使用贝特类迅速降低 TG 水平, 以预防发生急性胰腺炎。当 TG 水平 <4.5mmol/L 后, 再尝试改用他汀类治疗, 以降低 LDL-C 水平。因此, 对本病例而言, 综合治疗基础上, 起始使用贝特类治疗可能更合适。但尽管发生率相对较低, 贝特类单药治疗也存在肌病副作用风险, 同样需要监测肝酶和肌酶。另外, 在开始调脂药物治疗前, 就应检测肌酶。

知识点

横纹肌溶解临床表现和危险因素

他汀类药物可引起肌病, 包括肌痛、肌炎和横纹肌溶解。肌痛表现为肌肉疼痛或无力, 不伴肌酸激酶 (CK) 升高; 肌炎有肌肉症状, 并伴 CK 升高; 横纹肌溶解是指有肌肉症状, 伴 CK 显著升高超过正常上限的 10 倍和肌酐升高, 常有褐色尿和肌红蛋白尿, 是他汀类药物最危险的不良反应, 严重者可以引起急性肾衰竭, 甚至死亡。

导致横纹肌溶解的危险因素很多, 导致组织严重缺氧的各种疾病; 导致组织细胞大量破坏的疾病如肿瘤、严重外伤、烧伤、过量运动、癫痫、体温过高或过低; 化学因素如酒精、毒品、药物、电解质紊乱 (低钾、低磷、低钙及高钠或低钠血症); 内分泌科疾病如肾上腺功能减退、甲状腺功能减退、醛固酮增多症、糖尿病酮症酸中毒、高渗状态等。



知识点

2 型糖尿病患者调脂治疗目标和策略

1. 首要目标是降低 LDL-C,在生活干预基础上①高危患者:首选他汀类调脂药,LDL-C 目标 $<2.6\text{mmol/L}$;②极高危患者:不论基线 LDL-C 水平如何,立即选用他汀类调脂药, LDL-C 目标 $<1.8\text{mmol/L}$ 。如最大耐受剂量的他汀类调脂药治疗后仍未达到上述目标,目标可设为 LDL-C 比基线降低 30%~40%,或合用胆固醇吸收抑制剂等其他调脂药。

2. 其他治疗目标 ①高 TG 血症:治疗目标是 $\text{TG}<1.7\text{mmol/L}$,强调首先严格控制血糖。TG 在 $1.70\sim2.25\text{mmol/L}$,首先开始治疗性生活方式干预;如 TG 在 $2.26\sim4.5\text{mmol/L}$,应在强化生活方式干预同时开始使用贝特类;如 $\text{TG}>4.5\text{mmol/L}$,首先考虑先使用贝特类迅速降低 TG 水平,以预防发生急性胰腺炎。②低 HDL-C 血症:如伴高 LDL-C,首要目标仍是降低 LDL-C;HDL-C 治疗目标:男性 $>1.0\text{mmol/L}$,女性 $>1.3\text{mmol/L}$ 。可通过强化生活方式干预,或选用贝特类药物。③混合性高脂血症(高 LDL-C+高 TG):强调首先严格控制血糖,强化生活方式干预。首要目标仍是降低 LDL-C,可首选他汀类调脂药;如 LDL-C 已达标,TG 仍 $\geq 2.3\text{mmol/L}$ 改为贝特类或与他汀类合用;如 $\text{TG}>4.5\text{mmol/L}$ 时首选贝特类降低 TG,如果 $\text{TG}<4.5\text{mmol/L}$,应降低 LDL-C 水平。

(整理自 2013 年中国 2 型糖尿病防治指南和 2011 年中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识)

【问题 4】如何做好患者的随访工作?

思路:要达到减少和预防高脂血症危害的目的,需要长期的血脂控制达标。制订个体化的安全、有效、可持续的治疗方案是最基本的要求和关键。

对于血脂谱异常的 2 型糖尿病患者,若仅给予生活方式干预,建议 6~8 周后监测血脂水平,以决定是否需调整治疗方案;若给予调脂药物治疗,初始干预 4 周后应监测血脂水平,若仍未达标,则调整治疗方案,再经 4 周后复查;对于血脂水平控制达标的糖尿病患者,建议每半年监测一次血脂谱。

血脂控制达标后,可尝试逐步减少药物剂量,并每月监测,争取以最低药物剂量和最少药物种类维持血脂的长期达标。

在起始调脂药物治疗前、增加药物剂量和联合用药前、治疗后的 8~12 周内,建议每 2~4 周评估常见副作用的症状和体征,监测肝酶和肌酶水平。如出现相关症状或体征,及时检测相关指标。

【问题 5】医患沟通要点是什么?

思路:医患间良好的沟通,是任何治疗方案安全与成功的关键。需要告知患者:①高脂血症对患者自身的危害,治疗的主要目的和目标;②坚持长期治疗、控制达标的重要性;③生化方式干预的重要性及其方法和效果;④不同治疗方案的选择和利弊;⑤所采用治疗药物的简单机制、可能发生的副作用、副作用的症状和体征、避免或减少副作用的方法、出现副作用后需要采取的措施;⑥定期随访、复查计划;⑦需要让患者了解,即使坚持长期用药,血脂控制达标,在现有医学认识水平上,只是可以显著降低或减少高脂血症并发症的危险,并不意味着可以完全避免并发症。

【问题 6】容易发生的错误是什么?

思路:

1. 针对血脂谱异常仅给予调脂药物治疗,忽略生活方式干预和基础疾病治疗。绝大部分的高脂血症由遗传性因素和其他导致脂质合成增加和(或)清除受损的因素所共同引起。必须充分了解和评估各种导致血脂异常的主要危险因素和基础疾病,并加以良好控制和治疗。

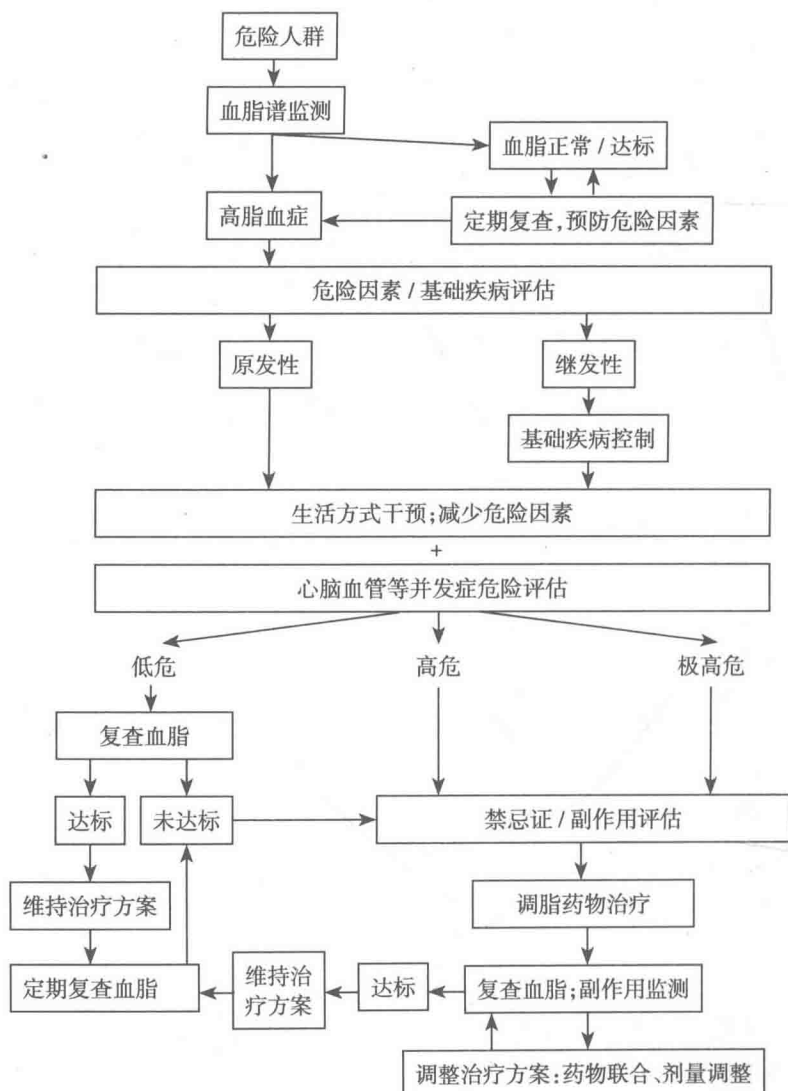


2. 忽略对药物副作用的及时评估和监测。
3. 盲目采用大剂量药物治疗 目前绝大多数的临床循证医学证据以欧美人群为研究对象,治疗方案、药物剂量及其研究结论,对于国内人群而言有重要参考和指导价值,但不应盲目照搬。临床中的治疗方案和药物剂量应根据控制目标、副作用等具体情况个体化调整。
4. 忽略血脂控制达标和长期维持的重要性 应避免只给予调脂方案而不管是否达到血脂控制目标,也应避免血脂控制达标后,即停止调脂治疗。避免或减少高脂血症的危害,有赖于长期血脂控制达标。糖尿病血脂异常患者的调脂治疗在血脂达标后仍需长期维持治疗。有证据表明,长期调脂治疗可给患者带来更大的获益。由于炎症和不稳定状态会持续一段时间,如糖尿病患者发生了急性冠脉综合征(ACS)事件后,他汀类强化治疗应至少坚持2年,此后用有效剂量长期治疗。
5. 目前国内外有大量的血脂治疗指南或共识,并随临床循证医学证据的日益累积而不断更新。在国内的临床实际工作中,应考虑以国内的指南或共识为指导,国外的为参考。

【问题7】住院患者出院医嘱中应注意的事项有哪些?

思路: 出院医嘱应包括:患者的血脂控制目标;生活方式干预的建议;治疗药物的正确使用方法和;识别、避免或减少以及处理药物副作用的方法和建议;定期监测血脂的建议。

【血脂紊乱的诊疗流程】



说明:

(1) 血脂谱在目标范围且无其他心血管风险的2型糖尿病患者,糖尿病治疗过程中每年至少要一次血脂谱检测

(2) 血脂谱在目标范围但有多重心血管风险因素(男性 ≥ 45 岁或女性 ≥ 55 岁、吸烟、肥胖和早发缺血性心血管病家族史等),在诊断糖尿病后每3~6个月监测血脂谱

(3) 血脂谱不达标的2型糖尿病患者,若仅给予生活方式干预,建议6~8周后监测血脂水平,以决定是否需调整治疗方案;若给予调脂药物治疗,每2~4周监测副作用和血脂谱,调整治疗方案直至血脂控制达标。血脂水平控制达标后每半年监测一次血脂谱

(序 建)



参考文献

1. 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2011 年). 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28 (9): 700-703.
2. 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (5): 390-409.
3. 赵文华, 张坚, 由悦, 等. 中国 18 岁及以上人群血脂异常流行特点研究. 中华预防医学杂志, 2005, 39 (5): 306-310.
4. 王志会, 王临虹, 李镒冲, 等. 2010 年中国 60 岁以上居民高血压和糖尿病及血脂异常状况调查. 中华预防医学杂志, 2012, 46 (10): 922-926.
5. AACE. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocrine practice, 2012, 18 (Suppl 1): 1-78.
6. Janice LZ, Michael CS. Rhabdomyolysis. CHEST, 2013, 144 (3): 1058-1065.
7. The International Atherosclerosis Society (IAS). An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia, 2013.
8. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation, 2002, (106): 3143-3421.
9. Lars Berglund, John D Brunzell. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 2969-2989.
10. 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). 中华糖尿病杂志, 2014, 6 (7): 447-498.

第二十四章 骨质疏松症

骨质疏松症(osteoporosis)是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征、骨骼脆性增加和易发生骨折的一种全身性代谢性骨病。根据 WHO 的估计,50 岁以上的妇女中约有 30% 罹患此病。我国约有 7000 万骨质疏松症患者,且数量随社会人口的老龄化递增。骨质疏松症是一种“无声无息”的疾病,乃至发生骨质疏松性骨折方得诊治。骨质疏松性骨折患者的致残率和致死率增加、生活质量下降、经济负担沉重。尽早预防和规范治疗可以避免骨质疏松及骨折,或降低再骨折发生率。

临床病例

患者女性,74 岁,主诉“反复腰背痛 8 年,加重 1 周”。患者于 8 年前提重物后突发腰背疼痛,曾被诊断为第二腰椎压缩性骨折,但未能重视。之后有反复腰背疼痛。1 周前再次出现腰背痛加重,以胸背段为著。54 岁时骑车摔倒致右前臂骨折。年轻时身高 164cm,近 6 年驼背明显。退休 14 年,退休前从事财务工作,活动少,日照极少,平素喜肉食,因喝牛奶后腹胀,基本不喝牛奶。吸烟 30 年,10 支/天,不饮酒。月经婚育史:15 岁初潮,7~8 天/25 天,45 岁绝经。适龄婚育。G5P3,均母乳喂养半年左右。

查体:身高 158cm,体重 45kg,BMI 18.02kg/m²,体形瘦,驼背,痛苦病容。甲状腺未及肿大和结节,胸廓未见畸形,无胸部挤压痛,双肺呼吸音清,心率 76 次/分,未闻及心脏杂音,腹软,肝脾未及肿大。胸廓后突驼背畸形,脊柱无侧弯,胸椎 8~10 的范围内棘突有压痛和叩痛。肋下缘距髂嵴 3cm。双下肢无水肿。

【问题 1】通过上述病史,该患者可能的诊断是什么?

老年女性,临床表现为反复腰背痛、驼背、身高降低,曾有脆性骨折史。应高度怀疑骨质疏松症。

思路 1:绝经后老年女性,为骨质疏松症高危人群。我国 50 岁以上人群骨质疏松症总患病率女性为 20.7%,男性为 14.4%,据估算 2006 年约有 6944 万人患骨质疏松症,约 2 亿 1 千万人存在低骨量。70 岁以上女性,骨质疏松患病率高于 50%。本患者为 74 岁绝经后妇女,属骨质疏松易患个体。(文末彩图 24-1)

知识点

骨质疏松症定义

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨组织的微结构异常为特征,骨骼的脆性增加和易发生骨折的一种全身性代谢性骨病。绝经后妇女和老年人是骨质疏松症的高危人群。

思路 2:反复腰背痛、身高降低、驼背均是骨质疏松症的典型临床表现。典型临床表现:疼痛、脊柱变形和发生脆性骨折。

注意:尽管骨质疏松症是一种“无声无息”疾病。患者早期常无症状,骨折后经 X 线或骨密度检查时才发现骨质疏松症。但骨质疏松症常见的临床表现为:

1. 疼痛 腰背疼痛或周身骨骼疼痛,负荷增加时疼痛加重或活动受限。疼痛可能与微骨折



牵拉骨膜及周围组织的感觉神经有关。

2. 脊柱变形 因椎骨压缩而出现身高缩短和驼背。胸椎压缩性骨折会致胸廓畸形,影响心肺功能。腰椎骨折可能会改变腹部解剖结构,引起便秘、腹痛、腹胀、食欲减低和过早饱胀感等。

3. 脆性骨折。

本例患者表现为骨痛、身高降低、驼背和脆性骨折均系骨质疏松症的典型表现,因此支持骨质疏松症的诊断。

知识点

脆性骨折

脆性骨折是指受到轻微创伤或因日常活动而发生的骨折。常见部位为胸椎、腰椎、髋部、桡尺骨远端和肱骨近端,也可发生在其他部位。发生过一次脆性骨折后,再次发生骨折的风险明显增加。发生了脆性骨折临床上即可诊断骨质疏松症。

思路 3:本例患者的主要危险因素有:老年绝经后女性、初潮晚、绝经早、活动少、低体重、BMI<18.5kg/m²、日照少、低钙摄入和吸烟。

知识点

骨质疏松症的危险因素

1. 固有因素 人种(白种人和黄种人患骨质疏松症的危险高于黑人)、老龄、女性绝经、母系家族史。

2. 非固有因素 低体重、性激素低下、吸烟、过度饮酒、饮过多咖啡、体力活动缺乏、饮食中营养失衡、蛋白质过多或不足、高钠饮食、钙和(或)维生素 D 缺乏(光照少或摄入少)、患影响骨代谢的疾病和使用影响骨代谢药物。

【问题 2】对于骨质疏松症患者,在充分了解病史的基础上,查体方面应重点做哪些?

思路:应重视骨骼方面的体检。

重点检查是否有驼背、脊柱侧弯,胸廓、骨盆是否存在挤压痛,椎体棘突点是否有压痛,肋下缘距髂嵴的距离,是否有胸椎骨折导致的胸廓畸形,是否影响心肺功能。本例患者存在驼背、胸椎压痛及肋下缘距髂嵴距离缩短,均为椎体压缩引起的改变。

【问题 3】患者还需要做什么辅助检查?

思路 1:常规检查包括:血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血沉和血清蛋白电泳;骨密度检查;X 线检查;骨代谢指标:血钙(Ca)、血磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺素(PTH)和 25 羟维生素 D [25(OH)D] 等。

疑有骨质疏松症的患者需进行以上常规检查,其目的是根据骨密度和脆性骨折的情况作出诊断和鉴别诊断,并获取观察病情、疗效分析和预后判断的基线数据。其中 PTH 和 25(OH)D 可酌情进行,X 线照相通常建议根据身高和脊柱变形情况拍摄胸腰椎侧位片和正位片,及根据骨痛和疑有骨折的部位选择性拍片检查。(文末彩图 24-2)

知识点

骨密度测定是骨质疏松症的诊断工具

骨密度是指单位体积(体积密度)或单位面积(面积密度)的骨量,临床上应用的有双能 X 线吸收测定法(DXA)、外周双能 X 线吸收测定法(pDXA)以及定量计算机断层照相术(QCT)。其中 DXA 测量值是目前国际学术界推荐诊断骨质疏松症的金标准。

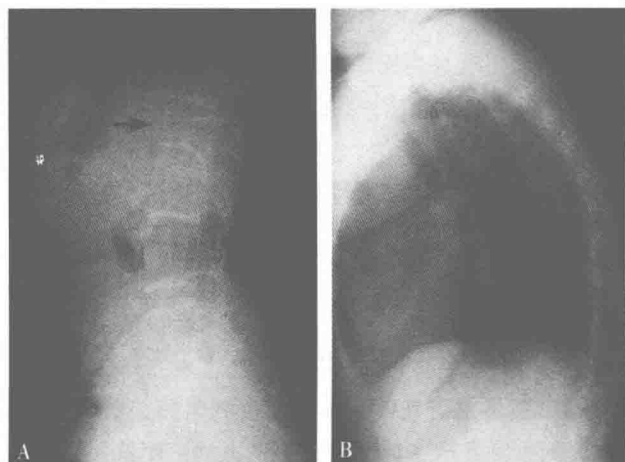


图 24-2 患者 X 线片
A. 腰椎片; B. 胸椎片

思路 2:骨密度测定的必要性。

根据中国原发性骨质疏松症诊断指南建议,符合以下任何一点需行骨密度测定:

- 女性 65 岁以上和男性 70 岁以上,无论是否有其他骨质疏松危险因素。
- 女性 65 岁以下和男性 70 岁以下,有一个或多个骨质疏松危险因素。
- 有脆性骨折史或(和)脆性骨折家族史的男、女成年人。
- 各种原因引起的性激素水平低下的男、女成年人。
- X 线摄片已有骨质疏松改变者。
- 接受骨质疏松治疗、进行疗效监测者。
- 有影响骨代谢疾病或使用影响骨代谢药物史。
- IOF 一分钟测试题回答结果阳性者。
- OSTA 结果 ≤ -1 。

本例患者进行骨密度测定的意义在于辅助骨质疏松症的诊断,了解骨质疏松症的严重程度及判断预后,作为未来疗效鉴别的基线数据。

辅助检查结果

血、尿和便三大常规、血沉和肝肾功能、血气均正常。血 Ca 2.25mmol/L, P 1.11mmol/L, ALP 98U/L, PTH 72pg/ml, 25(OH)D 12ng/ml; 双能 X 线骨密度仪 (DXA) 测量的骨密度: 腰椎 2~4 0.682g/cm², T 评分 -3.0; 股骨颈 0.503g/cm², T 评分 -3.2; 全髋 0.633g/cm², T 评分 -3.0。

【问题 4】该病人的诊断是什么?

思路:依据 WHO 推荐的骨质疏松症诊断标准,该病人符合严重骨质疏松症。其诊断要点如下:①DXA 骨密度:提示髋部股骨颈和全髋部的 T 值分别为 -3.2 和 -3.0;②胸腰椎片:发现多发椎体骨折(白色箭头处);③既往曾有右前臂骨折史。

知识点

WHO 和多数学术组织推荐的骨质疏松症诊断标准

骨质疏松症通用标准是:发生了脆性骨折及(或)骨密度低下。

骨密度低下(DXA 测定):

诊断:

T 值骨量正常 ≥ -1



骨量低下 $-2.5 < T \text{ 值} < -1$

骨质疏松 ≤ -2.5

严重骨质疏松 骨质疏松诊断标准 + 一处或多处骨折

T 值用于表示绝经后妇女和大于 50 岁男性的骨密度水平

$T \text{ 值} = (\text{受检者的骨密度测定值} - \text{正常成人峰值骨密度的均值}) / \text{正常成人峰值骨密度的标准差}$

$Z \text{ 值} = (\text{测定值} - \text{同龄人骨密度均值}) / \text{同龄人骨密度标准差}$ 。如果 Z 值小于 -2.0, 提示有继发性骨质疏松的可能。

【问题 5】骨质疏松症需要和哪些疾病进行鉴别诊断?

由于骨质疏松症的临床表现不具特异性, 在诊断骨质疏松症前, 一定要排除其他影响骨代谢的疾病和因素, 以免发生漏诊和误诊。

首先需除外骨软化症、成骨不全、Paget 骨病等其他代谢性或遗传性骨病。之后进行原发性和继发性骨质疏松症的鉴别。

继发性骨质疏松症的病因有: 骨代谢的内分泌疾病(性腺、肾上腺、甲状旁腺及甲状腺疾病等), 类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等免疫性疾病, 影响钙和维生素 D 的吸收和调节的肠道、肝脏和肾脏疾病, 多发性骨髓瘤和白血病等恶性疾病, 长期服用糖皮质激素或其他影响骨代谢的药物, 以及其他原因所致的骨代谢异常疾病。

思路 1: 详细了解和记录病史、细致全面的体格检查, 可提供骨质疏松症鉴别诊断的重要线索。了解既往的患病史、用药史和家族史, 全面体格检查、有针对性地重点检查是否存在各种继发性骨质疏松症之原发病的临床表现和主要体征, 会成为鉴别诊断的关键, 比如关节肿胀畸形、蓝巩膜、向心性肥胖、第二性征等。

学
习
笔
记

知识点

继发性骨质疏松症的病因

内分泌疾病	库欣综合征、性腺功能减低、甲状腺功能亢进症、原发性甲状旁腺功能亢进症、1 型糖尿病
风湿疾病	类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎
恶性疾病	多发性骨髓瘤、白血病
药物治疗	糖皮质激素过量、甲状腺激素过量替代、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
胃肠道疾病	慢性肝炎(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
肾脏疾病	肾功能不全或衰竭
遗传性疾病	成骨不全、马凡综合征、血色病、高胱氨酸尿症、卟啉病
其他原因	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

思路 2: 为进一步完成继发性骨质疏松的鉴别还需进行哪些检查?

基本检查项目: ①骨骼 X 线片: 有助于了解骨骼的病理变化, 有助鉴别诊断; ②实验室检查: 血、尿常规; 肝、肾功能; 血钙、血磷、碱性磷酸酶、血清蛋白电泳等。原发性的骨质疏松患者通常血钙、血磷、碱性磷酸酶值在正常范围, 当有骨折时, 血碱性磷酸酶值水平有轻度升高。如有异常, 需要进一步检查或转至相关专科做进一步鉴别诊断。



酌情检查项目:为进一步鉴别诊断的需要,可选择性地进行以下检查,如:血沉、性腺激素、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、甲状旁腺激素、尿钙和磷、甲状腺功能、皮质醇、血气分析、血尿轻链、肿瘤标记物,甚至放射性核素骨扫描、骨髓穿刺或骨活检等检查。

骨转换生化标记物分为骨形成标志物和骨吸收标志物。前者代表成骨细胞活动和骨形成时的骨代谢产物,后者代表破骨细胞活动和骨吸收时的代谢产物,特别是骨基质降解产物。这些指标的测定有助于判断骨转换的类型、骨丢失速率、骨折风险的评估、了解病情进展、干预措施的选择以及疗效监测等。

知识点

骨转换生化标志物

骨吸收标志物	骨形成标志物
空腹 2 小时的尿钙 / 肌酐比值	血清碱性磷酸酶 (ALP)
血清抗酒石酸性磷酸酶 (TRACP)	骨源性碱性磷酸酶 (BALP)
血清 I 型胶原交联 C- 末端肽 (S-CTX)	骨钙素 (OC)
尿吡啶啉 (Pyr)	I 型原胶原 N- 端前肽 (PINP)
尿脱氧吡啶啉 (D-Pyr)	I 型原胶原 C- 端前肽 (PICP)
尿 I 型胶原交联 N- 末端肽 (U-NTX)	
尿 I 型胶原交联 C- 末端肽 (U-CTX)	

IOF 推荐使用 PINP 和 U-CTX

。本例患者的病史和体格检查中未发现其他影响骨代谢的疾病,未服用影响骨代谢的特殊药物。三大常规、血沉和肝肾功能、血气均正常。ALP 稍高,患者近期骨痛加重、胸椎棘突压痛,考虑新发椎体骨折,可伴有 ALP 升高。PTH 轻度升高,可能与患者高龄、维生素 D 缺乏有关。

【问题 6】该患者应该怎样进行治疗?

思路 1:该患者的治疗目标是什么?

骨质疏松症的防治目的是预防初发或再发骨折。通过各种手段保持骨骼代谢正平衡,增加骨量,改善骨骼微结构,提高骨强度,进而减少和避免骨折。主要措施有:非药物及基础干预、药物治疗和康复。

思路 2:针对该患者需进行哪些生活方式干预和调整?

(1) 富含钙、低盐和适量蛋白质的均衡饮食。

(2) 适当户外活动和日照,进行有助于骨健康的体育锻炼和康复治疗。

(3) 戒烟。

(4) 采取防止跌倒的各种措施,注意是否有增加跌倒风险的疾病和药物。改善居室环境、穿防滑鞋、在浴室和卫生间安装扶手等。

(5) 加强自身和环境的保护措施(各种关节保护器)等。新发椎体骨折可请骨科会诊决定是否需要佩戴围腰或进行椎体成型手术。必要时可考虑使用髌部保护器。

思路 3:骨质疏松患者是否需要运动锻炼,如果需要,怎样的运动强度合适?

运动是保证骨骼健康的措施之一,儿童期增加骨量,成人期获得骨量并保存骨量,老年期保存骨量减少骨丢失。运动治疗应个体化,产生骨效应的原则:负重、抗阻、负荷和累积的运动可产生骨骼效应。运动频率建议负重运动每周 4~5 次,抗阻运动每周 2~3 次。强度以每次运动后肌肉微有酸胀、疲乏感,休息后这种感觉消失为宜。本例患者可在确定椎体病变稳定后,在指导下进行运动。但在运动(特别是阻力运动)的过程中要注意运动的强度,以免造成新的骨折发生。

思路 4:该患者需要基础的骨骼健康补充剂。所有诊断为骨质疏松症或低骨量的患者和高危人群都需要补充钙剂和维生素 D。钙摄入可减缓骨的丢失,改善骨矿化;维生素 D 能促进钙



的吸收、对骨骼健康、维持肌力、改善身体稳定性、降低骨折风险有益。本例患者建议每日摄入元素钙 1000mg,如食物中含钙为 400mg,可另行通过奶制品或钙剂补充 600mg。可予以维生素 D 平均每日 800~1200IU 补充,以期 25(OH)维生素 D 水平达到 20ng/ml 或 30ng/ml 以上。

知识点

防治骨质疏松症钙和维生素 D 的补充

- (1) 钙剂:绝经后妇女和老年人每日元素钙摄入推荐量为 1000mg。从饮食中获得钙 400mg,故每日应补充钙剂 500~600mg。钙剂需与其他药物联合应用。单纯补钙不能替代其他抗骨质疏松的药物治疗。
- (2) 维生素 D:治疗骨质疏松的剂量 800~1200IU/d,可与其他药物联合使用。老年人血清 25(OH)维生素 D 水平等于或高于 30ng/ml(75nmol/L)可降低跌倒和骨折的风险。

思路 5:本例患者具有严重的骨质疏松,发生再次骨折的风险很高,具有很强的药物干预指征,需要有效药物治疗。

知识点

骨质疏松症药物干预指征

可进行骨密度测定时:

- (1) 确诊骨质疏松者(骨密度:T 值 ≤ -2.5 者),无论是否有过骨折。
- (2) 骨量低下患者(骨密度: $-2.5 < T$ 值 ≤ -1.0)并存在一项以上骨质疏松危险因素,无论是否有过骨折。

无骨密度测定条件时,具备以下情况之一者,也需考虑药物治疗:

- 已发生过脆性骨折。
- OSTA 筛查为高风险。
- FRAX 工具计算出髋部骨折概率 $\geq 3\%$,或任何重要部位的骨质疏松性骨折发生概率 $\geq 20\%$ 。

【问题 7】如何为本患者选择抗骨质疏松症的药物?

思路 1:骨质疏松症防治药物的作用机制是什么?

骨重建失衡是引起骨质疏松症的最主要的病理生理机制。防治骨质疏松症的药物正是通过调节骨重建,为抑制骨吸收和(或)促进骨形成,进而维持骨重建的正平衡,达到药物疗效。骨质疏松症的防治药物可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂和其他类药物(兼具二者作用)。

知识点

防治骨质疏松药物

骨吸收抑制剂	骨形成促进剂	其他药物
双膦酸盐		钙、维生素 D
降钙素	PTH	维生素 K
SERMS		锶盐
		中药等

思路 2:本例患者应选用何种药物及疗程如何?

目前临床上有多种防治骨质疏松的药物可供选择。对这些药物的选择是以充分的循证医



学证据为考量的。选用的药物至少被证明可增加骨密度、减少椎体骨折和(或)减少非椎体骨折,并且具有长期安全性。骨质疏松症需要长期治疗,不同药物的疗程需根据病人的病情、药物长期疗效和安全性综合判断。

本例患者可考虑在近期短期使用(<3个月)降钙素,之后选用双膦酸盐、SERMS、锶盐或PTH类似物。患者年龄较大(>65岁),亦可选用活性维生素D。

知识点

不同类型抗骨质疏松药物的疗效、安全性和用法

	BMD	椎体骨折	非椎体骨折	益处	风险	用法
雌激素	+	+	NS	绝经症状	乳腺癌, 血栓, 出血	对绝经早期妇女可采用雌孕激素联合(具有完整子宫者)或单纯雌激素替代
降钙素	+	+	NS	止痛		鲑鱼降钙素鼻喷剂 200IU/d; 鳗鱼降钙素 20U/w, 肌肉注射
雷洛昔芬	+	+	+	乳腺癌 心血管病	血栓, 潮热	雷洛昔芬 60mg, qd
双膦酸盐	+	+	+		上消化道 刺激	阿仑膦酸盐 70mg, qw, 空腹, 站立 30 分钟; 唑来膦酸盐, 5mg, 静滴(至少 15 分钟), 每年 1 次
PTH	+	+	+	升高骨密度		特立帕肽, 20μg, 皮下注射, qd
锶盐	+	+	+		静脉血栓	欧锶美 2g, qn

思路 3: 这些药物是否可以联合使用?

抗骨质疏松药物的联合使用较为复杂,尚需要大规模、大样本的临床研究来证实。

联合用药有两种方式:①同时联合方案:钙剂与维生素D可以作为骨质疏松治疗的基础药物,可以与骨吸收抑制剂或骨形成促进剂联合使用;不建议同时使用相同作用机制的药物治疗骨质疏松症;同时应用双膦酸盐类和甲状旁腺激素类似物制剂,不能取得加倍的疗效;②序贯联合用药:可个体化,有研究指出序贯应用骨形成促进剂和骨吸收抑制剂,能较好的维持疗效,如PTH和双膦酸盐、地舒单抗等的联合使用,可能成为未来的治疗选择。

思路 4: 怎样评判药物的疗效?

治疗过程中,注意观察患者的依从性,1~2年系统观察中轴骨骨密度的变化,用于评价药物疗效。判断疗效时,应充分考虑骨密度测量的最小有意义的变化值(least significant change, LSC);骨转换生化标记物可在药物治疗1~6个月 after 发生明显变化。通过观察其变化,可了解骨吸收抑制剂以及骨形成促进剂的作用效果。

思路 5: 骨质疏松骨折,尤其是椎体骨折的处理和原则?

非椎体骨质疏松性骨折后,据情况进行骨折的整复和固定。同时予以骨骼健康的基本补充剂,并适时予以防治骨质疏松症的药物。

骨质疏松性椎体骨折的处理包括:①疼痛控制;②尽快恢复活动能力。口服镇痛药是椎骨压缩性骨折导致急性疼痛的一线治疗选择。可选用对乙酰氨基酚、布洛芬、萘普生等药物,或者使用阿片类药物与对乙酰氨基酚联用。口服镇痛药不缓解的可加用降钙素2~4周。双膦酸盐、雷诺昔芬和PTH也可用于治疗,目的在于增加骨量,减少新发骨折。椎体成形术及椎体后凸成形术可快速缓解椎体压缩性骨折引起的骨痛,恢复患者的活动能力,提高生活质量,近十年来国



内已广泛开展,但因疗效尚存争议,可能带来副作用。因此,需在充分评估的基础上谨慎使用。

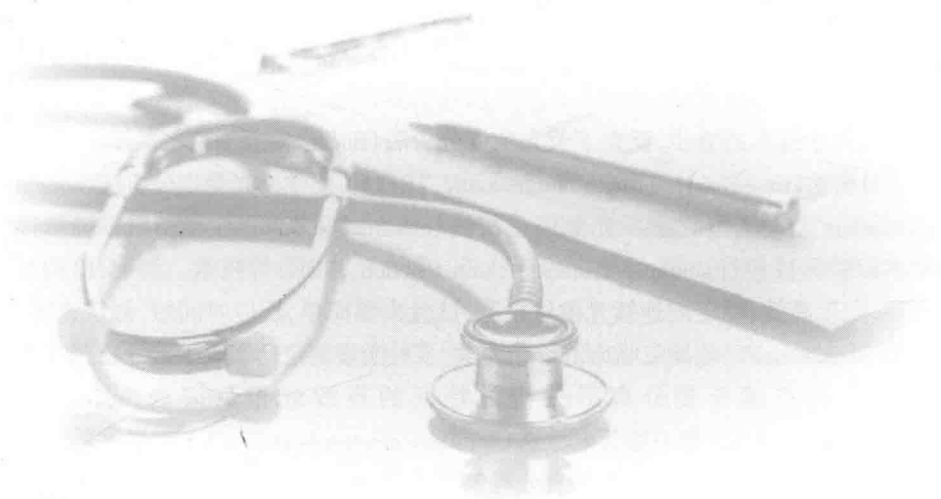
(夏维波)

参考文献

1. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2005, 353 (6): 595-603.
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. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4 (1): 2-17.
3. Solomon DH, Finkelstein JS, Katz JN, et al. Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with fractures. Am J Med, 2003, 115 (5): 398-400.
4. Venmans A, Klazen CA, Lohle PN, et al. Natural history of pain in patients with conservatively treated osteoporotic vertebral compression fractures: results from VERTOS II. Am J Neuroradiol, 2012, 33: 519-521.
5. Joy N Tsai, Alexander V Uihlein, Hang Lee, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet, 2013, 382 (9886): 50-56.

第三篇

临床常用激素测定



第二十五章 激素测定技术

体内的激素水平是反映内分泌代谢功能状态的直接指标,也是诊断内分泌代谢疾病的重要依据。体液中绝大多数激素的含量很低,用一般的化学方法检测非常困难。1959年,Yalow首次用放射免疫分析法(radioimmunoassay,RIA)测定血浆胰岛素,从此开创了激素测定技术的新纪元。RIA在内分泌代谢疾病的诊断中迅速推广应用,极大地推动了内分泌学的发展进步。但是,RIA在发展过程中也暴露出许多缺点:放射性核素对人体有害、放射性废弃物污染环境、标记物容易衰变和测量仪器昂贵等,还需要发展完善,改进技术。在此背景下,1968年,Males建立了用放射性核素标记抗体的免疫放射分析法(immunoradiometric assay,IRMA),该方法的检测灵敏度比RIA高10~100倍,特异性更强,方法更加简便易行,但依旧需要应用放射性核素,未能完全弥补RIA的缺陷。

1971年, Van Weeman 和 Engvall 建立了酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA),早期应用ELISA时,由于多种因素的影响,其检测灵敏度和准确性还不够理想,常限于对物质的定性和半定量分析,在含量甚微的激素定量测定中根本不能与RIA或IRMA相媲美。到了20世纪80年代后期,酶免疫分析技术取得了突破性进展,相继建立了酶联免疫荧光分析法(enzyme-linked immunofluorometric assay,ELIFA)、增强发光酶免疫分析法(enhanced luminescence enzyme immunoassay,ELEIA)和克隆的酶供体免疫分析法(cloned enzyme donor immunoassay,CEDIA)等多种新型的酶免疫分析技术,现今已发展为形式各异、各具优点和用途的定量、半定量和超微量分析技术。与RIA和IRMA相比,其酶标记物的有效期长、稳定性好,不同批次试剂盒之间变异小;联用放大系统时,检测灵敏度高达 $10\sim 19\text{mol/L}$ 水平,且没有放射性。鉴于以上优点,酶免疫分析法等非核素标记免疫分析技术已取代了80%以上放射性核素标记免疫分析法的测定项目。

随着科学技术的进步,建立了荧光免疫分析法(fluorescence immunoassay,FIA)、时间分辨荧光免疫分析法(time-resolved fluoroimmunoassay,TRFIA)、化学发光免疫分析法(chemiluminescence immunoassay,CLIA)、电化学发光免疫分析法(electrochemiluminescence immunoassay,ECLIA)和免疫多聚酶链反应(immuno-polymerase chain reaction,IPCR)等技术。其中,ECLIA利用电促发光原理,产生高效、稳定的连续光源供检测,试验步骤简单,反应时间短,测定速度快,检测灵敏度可达 $10\sim 12\mu\text{mol/L}$,能满足临床的诊断要求,多种激素测定已实现了ECLIA商品化。

此外,还有基于先分离后分析为特征的高效液相色谱法(high performance liquid chromatography,HPLC)和毛细管电泳法(capillary electrophoresis,CE),在激素的测定领域也得到了广泛应用。因为HPLC和CE具有分离效能高、分析速度快、样品用量少、分析精密度和灵敏度高、应用范围广等优点,也成为医学研究和临床诊断最常用的分析技术之一,现可测定的激素种类达几十种。

回顾激素测定技术的发展历程,不难发现,激素检测技术的进步,促使了许多新激素的发现,极大地推动了临床内分泌学的发展。当今激素测定的新技术和新方法如雨后春笋,不断涌现,朝着灵敏度更高、特异性更强、更精密准确、分析仪器自动化和快速测定的方向大步迈进。

(余学锋)

第二十六章 下丘脑和垂体疾病

一、尿崩症

血浆 ADH 测定

1. 原理 抗利尿激素 (ADH) 又称血管加压素 (AVP), 是含有一个二硫键的 9 肽, 由下丘脑的神经元合成, 经视上核 - 垂体束流向神经垂体, 并在该处贮存。在适当的刺激下, 从神经垂体或正中隆起的神经末梢释放入血。人的血浆 ADH 的日分泌量 25~70ng, 其血浆水平因容量负荷的增减而改变。ADH 是极强的缩血管物质, 是体内维持水和渗透压平衡的重要激素, 通过测定血浆 ADH 水平可反映下丘脑 - 垂体的功能状态。

2. 方法 RIA 法。

标本采集: 正常饮水状态下采集静脉血

报告解读: 正常人血浆 ADH (随意饮水) 为 1.0~1.5ng/L, 禁水后可明显升高。中枢性尿崩症患者血浆 ADH 值低于正常水平, 禁水后血浆 ADH 值也不增加或增加不多。临床上通常同时测定血渗透压和尿渗透压, 以协助诊断。

二、低钠血症与 SIADH

血浆 ADH 测定: 检测结果显示 ADH 不适当高分泌倾向, 具体方法见尿崩症章。

三、垂 体 瘤

(一) 血清 PRL 测定

原理: 垂体泌乳素瘤分泌 PRL 增高, 故可测定血清 PRL 值以辅助诊断。女性患者测定前要进行妊娠试验排除妊娠相关的高泌乳素血症。

方法: 化学发光法。

标本采集: 理想的情况是醒后或饭后 1 小时采静脉血, 并应避免过度静脉穿刺。因为 PRL 为脉冲式分泌, 为避免峰值对结果的影响, 可在同一天连续采 3 次血, 每次间隔 20 分钟, 取其平均值。

报告解读: 女性正常参考值 21.2~530mU/L, 男性正常参考值 21.2~424mU/L。如首次的 PRL 值不具有诊断价值, 应改天再测。

(二) 血清 GH 测定

原理: 生长激素分泌于脑垂体前叶, 是一种包含两个分子链内二硫键的多肽, 单独存在或与一些 GH 结合蛋白结合。正常人血清 GH 值很低, 且呈脉冲式分泌, 故随意取血测 GH 对诊断意义有限, 必须辅以 GH 刺激试验或抑制试验, 以判断垂体分泌 GH 的功能。监测血清 GH 水平被广泛用于儿童发育治疗监测、烧伤治疗观察、侏儒症、垂体肿瘤引起的巨人症、肢端肥大症的诊断。

方法: 化学发光免疫分析法 (CLIA 法)。

标本采集: 清晨 8 时空腹取静脉血。

报告解读: 正常人血清基础值很低, 为 0~10μg/L (0~10ng/ml)。GH 测定未标准化, 因此, 需要进行多次测定。



(三) 血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)测定

原理:胰岛素样生长因子是一组结构上相关的多肽类生长因子,对所有组织均有胰岛素样活性,它可分为胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和 IGF-2。IGF-1 和 IGF-2 与胰岛素来源一样,均是单链多肽,它们的分子序列大部分相似。IGF-1 的水平主要受 GH 的调节,IGF-1 的浓度在很大范围内与 GH 浓度一致。

方法:ELISA 法。

标本采集:清晨 8:00 空腹取静脉血。

结果解读:正常年轻成人 IGF-1 水平为 0.5~2.0U/ml,垂体功能低下时,常 <0.2U/ml,正常婴儿 <0.2U/ml,随年龄增长而上升,在 10~12 岁时约为 1.04U/ml,所以 IGF-1 浓度与年龄密切相关;IGF-1 水平还受甲状腺激素、泌乳素、糖皮质激素和营养状态的影响。IGF-1 也是筛查、诊断肢端肥大症并对其进行疗效监测的重要指标。

(四) 口服葡萄糖 GH 抑制试验

原理:通过口服葡萄糖诱导高血糖,抑制 GH 分泌。

方法:口服葡萄糖 75g。

标本采集:口服葡萄糖前和口服后 30、60、90、120 分钟采集静脉血。

报告解读:GH 的最低值 <0.4 μ g/L 为正常反应。

GH 的最低值 >0.4 μ g/L,说明 GH 分泌不受抑制,多见于垂体 GH 瘤患者;如果 IGF-1 和血清 GH 均升高,同时患者有临床症状和体征,则不必行此试验。

四、腺垂体功能减退症

获得性腺垂体功能减退以 GH、LH/FSH、TSH、ACTH、PRL 的顺序依次出现相关功能减退,激素分泌减少,故进行腺垂体激素测定时,血浆 FSH、LH、TSH、ACTH、PRL 和 GH 水平低于正常低限。

(余学锋)

第二十七章 甲状腺激素的测定

目前临床上甲状腺激素的测定主要包括游离 T_3 (FT_3)、游离 T_4 (FT_4) 和 TSH, 而总 T_3 (TT_3)、总 T_4 (TT_4) 和反 T_3 (rT_3) 也是反映甲状腺功能状态的重要指标。故要合理的组合甲状腺激素测定指标, 要整体的、动态的、平衡的、结合病人的临床表现来阅读甲状腺激素的测定结果。

1. TSH 测定

原理: 甲状腺功能异常时, TSH 的变化较 FT_3 、 FT_4 迅速而显著, 故 TSH 测定较 FT_3 和 FT_4 更为敏感, 是反映下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴功能的首选指标。对甲亢和甲减的诊断均具有重要的意义。可应用于甲亢的筛查, 而且是诊断亚临床型甲亢的最重要的指标。在甲减时有血清 TSH 水平的升高, 是反映甲状腺功能改变最早、最敏感的指标。

方法: IRMA 法。

标本采集: 清晨 8:00 采集静脉血, 注意不宜使用有明显溶血和脂血的标本。

报告解读: 正常参考值 $0.4 \sim 3.0 \text{ mU/L}$ 或 $0.4 \sim 2.5 \text{ mU/L}$ 。一般甲亢时 $\text{TSH} < 0.1 \text{ mU/L}$, 甲状腺性甲减时, 多数 $> 10 \text{ mU/L}$ 。

2. 血清 TT_3 和 TT_4 测定

原理: 甲状腺素 (T_4) 和三碘甲腺原氨酸 (T_3) 是甲状腺分泌的两种主要激素, T_4 分子量 777D, T_3 分子量 651D。全部由甲状腺产生, 80% 的 T_3 为游离 T_4 在外周组织脱去一个碘原子而成, 直接来自甲状腺的 T_3 只占 20%。它们的合成和分泌主要受下丘脑及垂体的控制, 血清 TT_4 是判定甲状腺功能的基本筛选指标, 血循环中的 TT_3 浓度的变化常与 TT_4 的改变平行, TT_3 为诊断早期甲亢、观察治疗中疗效及评估停药后复发的较敏感指标, 是诊断 T_3 型甲亢的特异性指标。检测甲状腺激素时, 必须同时检测 TSH。

方法: ICMA 法。

标本采集: 清晨 8:00 采集静脉血, 注意不宜使用严重溶血、脂血或黄疸的标本。

报告解读: 成人 TT_4 正常参考值: $58.1 \sim 154.8 \text{ nmol/L}$ ($4.5 \sim 11.9 \mu\text{g/dl}$)

成人 TT_3 正常参考值: $0.7 \sim 2.1 \text{ nmol/L}$ ($44.5 \sim 136.1 \text{ ng/dl}$)

甲亢时多有增高, 且 TT_3 增高常较 TT_4 增高出现更早, 甲减时则降低, TT_4 降低早于 TT_3 。但血清中 99.95% 以上的 T_4 和 99.7% 以上的 T_3 与蛋白结合, 其中 80%~90% 与甲状腺素结合球蛋白 (TBG) 结合, 故 TT_3 、 TT_4 水平受 TBG 等结合蛋白量和结合力变化的影响。在妊娠、使用雌激素和患有病毒性肝炎时, TBG 水平会升高, 从而造成 TT_3 、 TT_4 测定值相应增高; 而使用雄激素、泼尼松以及患有低蛋白血症 (严重肝病、肾病综合征) 时, TBG 水平会下降, TT_3 、 TT_4 测定值也会相应降低。

3. 血清 FT_3 和 FT_4 测定

原理: 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 。

方法: ICMA 法。

标本采集: 清晨 8:00 采集静脉血, 注意不宜使用严重溶血、脂血或黄疸标本。

报告解读: 成人 FT_3 正常参考值 $2.1 \sim 5.4 \text{ pmol/L}$ ($0.14 \sim 0.35 \text{ ng/dl}$)

成人 FT_4 正常参考值 $9.0 \sim 23.9 \text{ pmol/L}$ ($0.7 \sim 1.8 \text{ ng/dl}$)

两者升高见于甲亢, 降低可见于甲状腺功能减退、垂体功能减退及严重全身性疾病。

4. 血清 rT_3 测定

原理: rT_3 是甲状腺激素之一, 无明显生物活性。95% 由 T_4 在外周组织降解经 5'-脱碘酶转



变而来,在血液中含有量甚微,其血液浓度变化与 T_3 、 T_4 维持一定比例,尤其与 T_4 变化一致,能较好地反映血中甲状腺激素的变化。一般来讲, T_4 转变成 T_3 ,代表生物活性升级,而 T_4 转变成 rT_3 则失去活性,可以降低机体氧和能量的消耗,是机体的一种自我保护性机制,故血清 rT_3 测定可以反映甲状腺激素在体内代谢情况。

方法:临床采用 RIA 法和化学发光免疫法。

标本采集:清晨 8:00 采集静脉血,注意不宜使用严重溶血、脂血或黄疸的标本。

报告解读:成人 rT_3 正常参考范围 0.15~0.45nmol/L。 rT_3 水平发生变化有重要的临床意义。

①甲亢时血清 rT_3 升高,与血清 T_4 、 T_3 的变化基本一致,而且部分甲亢初期或复发早期仅有 rT_3 的升高,可作为较敏感的指标;②甲减时血清 rT_3 降低, rT_3 是鉴别甲减与非甲状腺疾病功能异常的重要指标之一;③非甲状腺疾病,如心肌梗死、肝硬化、糖尿病、尿毒症、脑血管意外和一些癌症,患者血清中 rT_3 升高, T_3/rT_3 比值降低,这一指标对上述疾病程度的判断、疗效观察及预后评估均有重要意义;④羊水中 rT_3 浓度可作为评价胎儿成熟度的指标,如羊水中 rT_3 低下,有助于宫内先天性甲减的诊断。

5. TRH 兴奋试验 TRH 兴奋试验(TRH stimulating test)利用的是促甲状腺激素释放激素(TRH)具有兴奋腺垂体(垂体前叶)合成分泌 TSH 的作用。当给受试者外源性 TRH 后,连续取血观察血清中 TSH 浓度的变化,可以反映垂体对 TRH 的反应能力,用于评价下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节功能,仅用于诊断困难时。

试验方法:

(1) 经典静脉给药法:受试者空腹,休息 30 分钟,取 TRH 制剂 300 μ g 用 2ml 生理盐水稀释后缓慢静脉注射,并于注射前及注射后 15、30、60 及 120 分钟分别取静脉血 1ml,测定血清 TSH 浓度,以时间为横坐标,TSH 浓度为纵坐标,绘制 TSH 的反应曲线。

(2) 静脉给药两次采血法:其方法与经典法相同,只是减少采血次数,于注射 TRH 前和注射后 15 或 30 分钟两次采血,测定其 TSH 浓度。

(3) 喷鼻给药两次采血法:受试者取端坐位,头后仰,用 1ml 生理盐水将 TRH 1.2mg 稀释后,用喷雾器轮流喷入双侧鼻内,2 分钟内喷完,并避免其流入食管内或鼻腔外。于喷鼻前和喷鼻后 30 分钟分别采血测 TSH 浓度。

注意事项:对于甲状腺功能减退的患者,如果怀疑为继发性,则应采用多次取血法,因两次取血法不能反映峰值的延迟表现。

报告解读:根据注射前的基础 TSH(BTSH)和兴奋后 TSH(ATSH)计算出 TSH 增加值(Δ TSH),然后再根据 Δ TSH 值将垂体对 TRH 的反应分为以下五型:①正常反应型: Δ TSH 5~25mIU/L,高峰时间在 30 分钟。②过度反应型: Δ TSH>25mIU/L。③低弱反应型: Δ TSH<5mIU/L。④无反应型: Δ TSH 0mIU/L。⑤延迟反应型:高峰出现在 30 分钟以后。

TRH 兴奋试验是诊断原发性甲减最灵敏的指标,呈过度反应或延迟反应。垂体性甲减呈低弱反应或无反应。下丘脑性甲减呈过度反应或延迟反应,其 BTSH 低于正常,病程长者最初对 TRH 兴奋试验可能呈低弱反应,加大 TRH 剂量后仍可呈延迟反应。甲状腺性甲亢时,呈无反应型。

(余学锋)

第二十八章 甲状旁腺激素的测定

1. 血清 PTH 测定

原理:甲状旁腺激素(PTH)是由甲状旁腺分泌的分子量为 9500D 的多肽,共 84 个氨基酸。PTH 在血循环中主要有四种存在形式:①完整的 PTH_{1-84} ,占 5%~20%,具有生物活性;②N 端 PTH_{1-34} (即 PTH-N),量很少;③C 端 PTH_{56-84} (即 PTH-C,其中又可分为若干种不同长度的片段);④中段 PTH(即 PTH-M)。前二者具有生物活性,但半衰期短(不超过 10 分钟);后二者占 PTH 的 75%~95%,半衰期长,但无生物活性。正常情况下,循环中生物活性 PTH 浓度较低($<50\text{pg/ml}$),大部分为无生物活性的 PTH-M 和 PTH-C;这些片段经肾脏清除,肾脏受损可使其蓄积、浓度升高。因此,对用 PTH-M 和 PTH-C 有特异性的抗血清测定无生物活性的激素片段,有助于区别正常人与甲旁亢患者。新开展的高灵敏度“双位点”免疫放射分析法使用两种抗体(一个针对氨基端区,一个针对羧基端区),可测出完整的、具有生物活性的 PTH,减少肾脏对测定结果的影响。PTH 在人体钙调节、磷代谢过程中起重要的作用。测定血清 PTH 水平是诊断甲状旁腺疾病和研究钙磷代谢的重要指标。

方法:免疫化学发光法(CLIA)。

标本采集:清晨 8:00,空腹采集静脉血。

报告解读:由于血循环中 PTH 分子的不均一性,以及所用抗血清来源及抗原的不同,各实验室报告的血清 PTH 正常值有很大差异,而且所用的单位也不统一。正常人血 PTH_{1-84} 为 $10\sim 65\text{pg/ml}$;PTH-M 为 $50\sim 330\text{pg/ml}$;PTH-N 为 $8\sim 24\text{pg/ml}$;PTH-C 为 $(286 \pm 93)\text{pg/ml}$ 。其升高多见于甲旁亢,降低多见于激素缺乏性甲旁减,而 PTH 抵抗性甲旁减,血 PTH 正常或升高。此外,一些生理因素及药物对 PTH 水平有影响,肾上腺素、胰泌素、酒精、前列腺素 E_2 、维生素 A、降钙素及皮质醇均能增加 PTH 分泌;普萘洛尔、低镁血症、 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 则降低血 PTH。

2. PTH 兴奋试验(Ellsworth-Howard 试验)

原理:通过补充外源性 PTH,抑制进球小管对磷的重吸收,使尿磷增加。

试验方法:受试者于试验日早晨 6 时排空膀胱,早晨 7、8、9 时分别收集每小时尿测尿磷、尿肌酐和尿 cAMP。9 时静脉滴注 PTH 200~400U,持续 1 小时。10 时开始收集每小时尿共 5 次。注意事项:如使用牛 PTH,试验前需作皮肤过敏试验,过敏者或既往有类似过敏史者禁用或慎用。肾脏对 PTH 有部分抵抗时结果可与正常值重叠。

报告解读:正常人于静脉输注 PTH 后,尿磷/尿肌酐比值和尿 cAMP 较静脉输注前增加 1~2 倍。甲旁减者在滴注 PTH 后,尿磷/尿肌酐比值和尿 cAMP 增加 5 倍以上(由于基础值低)。假性甲旁减患者无增加或增值小于 1 倍。

(余学锋)

第二十九章 肾上腺疾病

一、库欣综合征

Cushing 综合征的基本致病机制是肾上腺皮质激素尤其糖皮质激素分泌过多,因此,测定血浆皮质激素及其代谢物的浓度是确诊重要依据。对于临床表现不够典型的轻、中度或早期患者,还常需结合各种动态功能试验,综合分析下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能状态,才能作出正确的功能、病因及定位诊断,以指导治疗。

1. 血浆总皮质醇测定

原理:血浆皮质醇系肾上腺皮质束状带分泌的糖皮质激素,正常人血浆皮质醇的分泌受 ACTH 调节,具有一定的昼夜节律。一般于午夜分泌最少,血浆含量最低,凌晨 4 时分泌开始增加,至早 6~8 时分泌最多。8 时以后分泌逐渐减少,下午 4 时左右分泌量较清晨最高值比下降 50% 或以上。分泌入血循环中的皮质醇以游离型和蛋白结合型存在,称为血浆总皮质醇。蛋白结合型皮质醇占血浆总皮质的 90% 以上,无生物活性,不能进入细胞,通过肝脏时不被分解代谢,不被肾小球滤过;游离型皮质醇有生物活性,可进入细胞内,在肝脏代谢而失去活性,并可经肾小球滤过进入尿中。尿中游离皮质醇含量与血浆游离皮质醇的含量成正比。当血浆总皮质醇水平升高,超过与皮质类固醇结合球蛋白的结合限度时,血浆中游离皮质醇的水平升高,继之尿游离皮质醇的排泄也急骤升高。

方法:放射免疫分析法(RIA)

标本采集:上午 8 时、下午 4 时和夜间 0 时三个时点采静脉血,尽量做到取血一次成功,且使患者处于情绪稳定、平和状态。

报告解读:血皮质醇正常参考范围为清晨醒后可达 275~550nmol/L(10~20 μ g/dl),下午 4 时为 85~275nmol/L(3~10 μ g/dl),午夜达最低值,即 <14nmol/L(50 μ g/L)。在大多数库欣综合征患者中,清晨(8AM)皮质醇可在正常范围或轻度升高,但午夜时则总是升高的,常与早晨水平相仿,失去正常的昼夜节律。但许多因素可影响其测定值,如各种应激、某些药物(糖皮质激素类、雄激素类及口服避孕药等)和严重肝、肾功能不良等都会使皮质醇大幅度升高,干扰临床判断,要注意鉴别。

2. 24 小时尿游离皮质醇(unary free cortisol, UFC)测定

原理:血循环中皮质醇约 90% 是以与皮质醇结合球蛋白(CBG)相结合的形式存在的,仅 5%~10% 以游离皮质醇形式自尿中排出。测定尿中 24 小时游离皮质醇总量,可反映肾上腺皮质激素总的日分泌量,当皮质醇增多症时,其值升高。血浆中 CBG 结合皮质醇的最大结合容量约为 690nmol/L(250 μ g/L),当血浆皮质醇浓度大于此值时,尿中游离皮质醇浓度迅速增加,较少受到其他因素干扰。因此它不仅是肾上腺皮质功能的可靠判断指标,也是地塞米松抑制试验的良好观察指标,诊断价值优于 17- 羟皮质类固醇。

方法:化学免疫发光法(CLIA)。

标本采集:留 24 小时尿。

报告解读:其参考正常范围为 55~275nmol/24h。推荐至少 2 次尿液检查,以提高测定结果的可信度。

3. 唾液皮质醇测定

原理:皮质醇在血清中主要与皮质类固醇结合球蛋白(CBG)和白蛋白结合,仅 3%~5% 以游



离形式存在并具有生物活性。与血清不同的是唾液皮质醇主要以游离形式存在,反映约 70% 的血清游离皮质醇水平。由于游离皮质醇在血液和唾液中能迅速平衡,且不受血清中 CBG 变化的影响,唾液皮质醇能反映同一时间血中具有生物活性的游离皮质醇水平,可作为检测血清游离皮质醇的一种方法,而且是一种无创的检测。

方法:放射免疫分析法(RIA)。

标本采集:上午 8 时、下午 4 时和夜间 0 时三个时点收集唾液。唾液样本的采集标准化是决定唾液皮质醇测定稳定和准确的重要因素,现多使用 Salivette 试管来收集唾液,使得唾液样本的收集更为简便和规范化,即使在常温下也能稳定保存 1 周,为远距离随访提供可能。

报告解读:唾液皮质醇正常值,上午 8 时为 $(0.56 \pm 0.19) \mu\text{g/dl}$ ($0.17 \sim 0.87 \mu\text{g/dl}$),下午 4 时为 $(0.28 \pm 0.16) \mu\text{g/dl}$,夜间 0 时为 $(0.11 \pm 0.04) \mu\text{g/dl}$ 。无论何种病因引起的库欣综合征,其唾液皮质醇的高峰值及低谷值都是明显升高的,且昼夜节律消失。

4. 血浆 ACTH 测定

原理:正常情况下呈昼夜节律和脉冲式分泌,午夜时最低,清晨 6~8 时最高,可相差 1 倍,血 ACTH 水平对 Cushing 综合征的病因诊断有重要价值。

方法:可用放射免疫分析法(IRA)测定,但近年常用免疫放射法(IRMA)。

标本采集:血浆 ACTH 极不稳定,在室温下很快降解,玻璃表面可强烈吸附 ACTH,因此,ACTH 标本的采集、存放和测定前的准备对测定结果的影响很大。正确的标本采集方法是首先将 EDTA 化的塑料管或硅胶管置于冰内,保持 4°C ,采血后旋即再置于冰内,并在 1 小时内,使用冷冻离心机离心样本。离心后需要及时检测,室温下只可稳定 2 小时,或者 -20°C 冷冻保存待检测,可保存 4 周。

报告解读:上午 8 时正常参考值 $2.2 \sim 17.6 \text{ pmol/L}$ 。

垂体大腺瘤或异位 ACTH 综合征者 ACTH 水平多 $>40 \text{ pmol/L}$ (200 pg/ml),甚或可 $>110 \text{ pmol/L}$ (500 pg/ml);垂体微腺瘤时 ACTH 可轻度升高也可正常,多在 $6 \sim 30 \text{ pmol/L}$ ($30 \sim 150 \text{ pg/ml}$);而 ACTH 非依赖性 Cushing 综合征,ACTH 降低甚或测不出。

5. 24 小时尿 17-羟皮质类固醇(17-hydroxycorticosteroids, 17-OHCS)测定

原理:游离型皮质醇经肝脏降解灭活后,大部分以葡糖醛酸酯或硫酸酯的形式存在,总称 17-OHCS,由尿排出,每日从尿中排出的总量为皮质醇分泌的 30%~40%。尿 17-OHCS 在所有类型的 Cushing 综合征中均增高。

方法:放射免疫分析法(RIA)。

标本采集:留 24 小时尿。

报告解读:成人正常参考范围男性为 $13.8 \sim 41.4 \mu\text{mol/24h}$ ($5 \sim 15 \text{ mg/24h}$),女性为 $11 \sim 27.6 \mu\text{mol/24h}$ ($4 \sim 10 \text{ mg/24h}$)。尤其是 $\geq 70 \mu\text{mol/24h}$,诊断意义更大。

二、Addison 病

Addison 病是肾上腺皮质结构或功能缺陷,导致肾上腺皮质激素分泌不足,多伴血浆 ACTH 水平增高。

(一) 肾上腺皮质激素基础值测定

1. 血浆皮质醇测定 血浆皮质醇水平在本症一般是低下的,以上午 8 时更佳,若血浆皮质醇 $<850 \text{ nmol/L}$ ($30 \mu\text{g/L}$) 可确诊为本症,但在正常范围内也不能排除本症。

2. 24 小时尿 17-OHCS 测定 在本症中也大多降低,但诊断意义不大。

3. 24 小时尿游离皮质醇 在本症中也大多降低,诊断意义不大。

4. 血浆 ACTH 测定 对本症的诊断及鉴别诊断具有重要意义,原发性者的血浆 ACTH 值明显增高,常 $\geq 55 \text{ pmol/L}$,但继发性者 ACTH 水平常偏低,早晨 8 时 $<4.5 \text{ pmol/L}$ 。



(二) ACTH 兴奋试验

原理:ACTH 可刺激肾上腺皮质分泌肾上腺皮质激素,包括糖类皮质激素、盐类皮质激素、性激素类皮质激素。本试验是引入外源性 ACTH,然后测定血浆皮质醇,通过试验前后的对照来判断肾上腺皮质功能状态,可反映肾上腺皮质的储备功能,这对鉴别肾上腺皮质功能异常是原发性还是继发性,非常有效,已成为目前筛查本症的标准方法。

方法与标本采集:早晨 8 时空腹抽血测血皮质醇基础值,给予 Cortrosyn(一种人工合成的 ACTH 类似物)250 μ g,静脉注射后 30 分钟或 60 分钟取血样,测定血浆皮质醇。

结果解读:若 $\geq 200\mu\text{g/L}$ 为正常,若 $< 200\mu\text{g/L}$ 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、原发性醛固酮增多症

在原发性增多症中尿醛固酮排出量高于正常。在普食条件下(Na^+ 160mmol, K^+ 60mmol/d)平衡 7 天后,本症患者血浆醛固酮明显升高。醛固酮分泌量与低血钾的程度有关,血钾甚低时醛固酮增高不明显,系由于低血钾对醛固酮的分泌有抑制作用。本症患者血肾素、血管紧张素 II 基础值降低,甚至在可测范围之下。目前多测定血醛固酮/肾素比值作为筛查,若大于 25 或 30,则需要进行一种确诊试验——醛固酮抑制试验。

1. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)活性测定

原理:肾素由肾脏分泌,肾素催化血管紧张素原水解产生血管紧张素 I。血管紧张素 I 基本没有生物学活性,而是经血管紧张素转化酶(ACE)剪切 C-末端两个氨基酸残基而形成血管紧张素 II。血管紧张素 II 具有高效的收缩血管作用,从而使血压升高;血管紧张素 II 也能刺激肾上腺皮质分泌醛固酮。醛固酮能促进肾脏对水和钠离子的重吸收,继而增加体液容量,升高血压。原发性醛固酮增多症的患者,血液中醛固酮量会增高,尿液中醛固酮的排出量也会相应增高,血尿醛固酮测定值增高是原醛的特征性表现和诊断的关键指标。另外,血浆醛固酮水平增高而致肾素活性明显受抑而降低,即使在低钠饮食、利尿剂及站立等刺激因素下,也不能明显增高;而继醛症时则相反,肾素活性明显增高。RAAS 是一个紧密联系的系统,所以现在临床上三种激素多同时测定。

方法:ELEIA 法测醛固酮和血管紧张素 II,RIA 法测肾素。

标本采集:在普食(含钠 160mmol,钾 60mmol)7 天后,上午 8:00 空腹卧位取血,采集静脉血 8~10ml,分别置特殊抗凝管及肝素管,立即分离血浆并及时检测。另留 24 小时尿测尿醛固酮。

注意事项:多种因素会影响血浆醛固酮的测定值。①血钾水平影响醛固酮的分泌,血钾甚低时,醛固酮增高常不明显,常需补钾后重复测定。②血浆醛固酮分泌不仅呈昼夜节律,即清晨醒后最高,刚睡后最低;而且受身体姿势影响更大,即直立位时明显升高。③限钠或其他因素亦影响其分泌[a.如螺内酯、阿米洛利、氨苯蝶啶、氢氯噻嗪、呋喃帕胺等利尿剂,建议试验前至少停用 4 周;b. β 受体阻滞剂、中枢 α_2 受体阻滞剂(可乐定)、非甾体抗炎药、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、ARB、二氢吡啶类 CCB 须停用 2 周;c.但血压明显升高且停药有潜在危险者则可选择对肾素 - 血管紧张素系统干扰轻微的降压药控制血压如非二氢吡啶类 CCB(缓释维拉帕米)和(或) α 受体阻滞剂(哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪等)等,在诊断原醛的过程中,推荐短期应用控制血压]。这其中钠盐摄入、直立位、血浆醛固酮水平、某些药物尤以血管紧张素转换酶抑制剂、螺内酯等也影响血浆肾素活性。标本采集过程要尽量避免这些影响因素。

报告解读:

血浆醛固酮正常参考值:280.2 $\pm$ 25pmol/L (10.1 $\pm$ 0.9ng/dl)

尿醛固酮正常参考值:14~53nmol/24h (5~19 μ g/24h)

血浆肾素正常参考值:卧位为 0.55 $\pm$ 0.09pg/(ml $\times$ h)



血管紧张素Ⅱ正常参考值:卧位为 $26.0 \pm 1.9 \text{ pg/ml}$

原醛症者可检测到 RASS 系统活性增强,目前肾素、血管紧张素、醛固酮测定未经标准化,所以会导致同一份标本若使用不同检测方法或在不同实验室检测会得到不同的结果,结果具体解读还需参见医院检验报告单(不同实验室有自己的参考范围)。立位试验由于其操作不方便,现已取消。

2. 原醛症的临床诊断路径 原醛症的临床诊断路径大致可分为三步:一是筛查试验(screening tests),二是确诊试验(confirmatory tests),三是分型诊断(subtype tests)。有以下情况需怀疑原醛症并行筛选试验:①美国国家联合委员会(Joint National Commission, JNC)标准中的Ⅰ期高血压($160 \sim 179/100 \sim 109 \text{ mmHg}$)和Ⅱ期高血压(大于 $180/110 \text{ mmHg}$)或药物抵抗性高血压(即3种降压药联合仍不能控制血压者,又称难治性高血压);②高血压并自发性或利尿剂诱导的低血钾者;③高血压并肾上腺瘤者;④有早发高血压家族史者;⑤年轻(小于40岁)时即发生脑血管意外的高血压患者;⑥原醛症高血压患者的一级亲属。

(1) 筛查试验

原理:原醛症患者血浆醛固酮水平增高,血肾素活性降低,所以把醛固酮/肾素比值(ARR)增高作为原醛症最常用的筛查指标。

方法与标本采集:应清晨时行筛查试验,需离床2小时,可坐位、站立位或行走,但不宜剧烈运动,采血前则应坐位5~15分钟,采集静脉血8~10ml,血标本室温下(约 25°C)保存,并尽快送实验室处理标本。并测定血浆醛固酮水平(单位以 ng/dl 为计)和血肾素活性[单位以 $\text{ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$ 为计]。注意试验前不应限制饮食中的钠含量并将血钾纠正至 3.0 mmol/L 以上。报告解读:由于各家实验方法等的不同,所采用的正常值亦不同,但通常,若 $\text{ARR} > 20 \sim 40$,可判定结果阳性,即生化诊断原醛症。

注意事项:年龄 >65 岁,血浆肾素活性下降,故致ARR值升高;采血时间及体位、药物、血钾水平、肾功能减退可致ARR值升高。

(2) 确诊试验:常用试验包括口服钠负荷试验、静脉生理盐水试验、氟氢可的松抑制试验和卡托普利激发试验。四项实验各有优缺点,可根据情况选择,现氟氢可的松抑制试验已少用,未叙述。

1) 钠负荷醛固酮抑制试验

原理:钠负荷醛固酮抑制试验是通过增加体内盐负荷,反馈抑制醛固酮分泌的原理来进行诊断。包括口服钠负荷醛固酮抑制试验和静脉生理盐水输注负荷醛固酮抑制试验。

A. 口服钠负荷醛固酮抑制试验

方法与标本采集:在高血压和低血钾控制的基础上,每天口服钠5000mg,相当于218mmol的钠(或12.8g的氯化钠,必要时可口服氯化钠片)共3天,在高钠试验的第3天测定尿钠、尿醛固酮和Cr水平。

报告解读:正常尿钠应大于 200 mmol/24h 。若24小时尿醛固酮 $< 27.7 \text{ nmol/24h}$ ($10 \mu\text{g/24h}$)排除原醛症的诊断;若 $> 33.3 \text{ nmol/24h}$ ($12 \mu\text{g/24h}$),则提示体内自主分泌醛固酮增加,原醛症可能性很大。

注意事项:若患者在试验前已高盐(12 g/d)饮食,则没必要进行该试验;此试验不可用于严重心衰、严重且未控制的高血压、肾衰竭、低血钾患者。

B. 静脉生理盐水输注负荷醛固酮抑制试验

方法与标本采集:在空腹过夜后,上午8~9时试验开始,静卧位,休息1小时,4小时内静脉点滴2000ml生理盐水,并于输液开始和结束时分别留血测定血浆醛固酮水平。试验过程中应监测血压和心率。

报告解读:若结束时血浆醛固酮水平抑制到 5 ng/dl 以下,则排除原醛症的诊断;若在 10 ng/dl



以上,诊断确立;若在 5~10ng/dl 之间,高度怀疑,但不能确诊,应行其他试验进一步证实。

注意事项:此试验不可用于心衰、严重高血压和严重水肿患者。

2) 卡托普利试验

原理:卡托普利是血管紧张素转换酶抑制剂,在肾素很高的情况下,仍可以抑制醛固酮分泌,但对于自主分泌醛固酮的原醛症患者,则无明显的抑制作用,从而用于原醛症的诊断。方法与标本采集:在坐位或站立位至少 1 小时后,口服卡托普利 25~50mg,并于服药前和服药后 1 小时、2 小时采血测定血浆醛固酮和肾素活性。

报告解读:若血浆醛固酮水平抑制在 30% 以上,或 <15ng/dl(416pmol/L)或 ARR 小于正常值,则排除原醛症诊断;反之,诊断为原醛症。

注意事项:因服用卡托普利有造成低血压的潜在危险,因此在试验过程中需密切监测血压变化。由于不需要大量钠盐的摄入,更适用于那些存在盐负荷禁忌证(如心衰)的患者。

(3) 分型诊断:原醛症确诊后还需要分型诊断,要结合患者的生化指标、影像学表现及双侧肾上腺静脉采血(AVS)结果进行综合分析。

肾上腺静脉插管采血(adrenal venous sampling, AVS)

原理:已被公认为原醛症分型诊断“金标准”,用于鉴别过多的醛固酮分泌是来源于单侧还是双侧,对选择治疗方式以及判断疾病的转归和预后非常重要。

方法:ELEIA 法测血浆醛固酮,放射免疫分析法测血浆皮质醇。

标本采集:过夜空腹并静卧 8 小时后于上午 8~9 时卧位,在数字减影(DSA)引导下插管,由右侧股静脉插至下腔静脉、左右肾上腺静脉内,采血以检测血醛固酮及皮质醇。亦可同时静脉输注人工合成 ACTH 50μg/h,从插管前 30 分钟开始,至采血后止。

为判断肾上腺静脉插管是否成功,可采用同时测定血皮质醇浓度作为校正,若肾上腺静脉与外周静脉皮质醇比值 ≥ 1.5 ,同时左右肾上腺静脉比 < 1.5 ,则说明插管成功。

报告解读:比较左右两侧醛固酮/皮质醇比值可确定病变部位。①在无 ACTH 刺激时,若左右两侧相比 > 2 ,则升高侧为优势侧,在 CT 等影像学手段证实后可选手术治疗;若 < 1.5 则为均等分泌,可选药物治疗;若在 1.5 与 2 之间则为不均等分泌,建议随访观察。②在 ACTH 刺激时,若左右两侧相比 > 4 ,则升高侧为优势侧;若 < 3 则提示无优势侧,即均等分泌;若在 3 与 4 之间,则为不均等分泌。

四、嗜铬细胞瘤

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,因此本病的早期诊断十分重要。而未获及时诊断和处理将存有很高风险,可在应激、术前麻醉、分娩或使用某些药物时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。

(一) 血儿茶酚胺及其代谢物的测定

1. 血浆儿茶酚胺

原理:血浆儿茶酚胺反映其瞬间的血浆浓度,在嗜铬细胞瘤持续性高血压期间或阵发性发作期间明显高于正常,有很高的诊断价值,但一般不作为嗜铬细胞瘤的常规诊断指标。

方法:高效液相色谱法(HPLC)。

标本采集:应在空腹、仰卧位下抽取血样,并在针头插入静脉后,不短于 20 分钟后抽血。立即置于冰浴中,送实验室离心,分离血浆并在 1 小时内冻存,待测。

报告解读:去甲基肾上腺素(NE)的正常值为 $< 500\text{pg/ml}$,肾上腺素(E)的正常值 $< 100\text{pg/ml}$ 。若 $\text{NE} > 1500\text{pg/ml}$ 和 $\text{E} > 300\text{pg/ml}$,具有诊断价值。

注意许多药物亦可干扰测定,如可使儿茶酚胺测值增高的有: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。而可使儿茶酚胺测定值降低的有：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。要加以鉴别。

2. 血甲氧肾上腺素(MN)和甲氧去甲肾上腺素(NMN)

原理：MN 和 NMN 为儿茶酚胺的代谢产物，较儿茶酚胺更加稳定，与儿茶酚胺的刺激性分泌无关。

方法：HPLC。

标本采集：可以在任何时段采血，但以空腹、坐位、放松时最好，立即离心并在 4℃ 下存放待测。注意吸烟干扰检查结果，至少要停止吸烟 4 小时。

报告解读：血 MN 的正常值为 $(40 \pm 3) \mu\text{g/ml}$ ，NMN 为 $(61 \pm 4) \mu\text{g/ml}$ ，本病患者多有升高。

可使 MN 及 NMN 测定值增加的药物有：儿茶酚胺类、对乙酰氨基酚、氯丙嗪、氨苯蝶啶、四环素、单胺氧化酶抑制剂。此外，还必须注意，运动、过度刺激、精神紧张、低血压、低血容量、低血糖可致儿茶酚胺分泌增加；充血性心力衰竭、肾性高血压、高去甲肾上腺素性高血压、脑卒中、颅内压增高、脓毒血症、倾倒综合征、睡眠呼吸暂停综合征、神经性厌食、肝功能不全等也可致血尿儿茶酚胺及其代谢产物出现假阳性结果。临床上要仔细鉴别。

(二) 尿儿茶酚胺及其代谢物的测定

1. 尿儿茶酚胺

原理：尿儿茶酚胺会随血浆儿茶酚胺释放量的增加而排泄增加。

方法：用荧光计或 HPLC 测定。

标本采集：留 24 小时尿。注意香蕉、巧克力、香草类食品可影响尿儿茶酚胺的测定。

结果解读：用荧光计测定并以去甲肾上腺素计，其正常值 $<885 \text{ nmol/24h}$ ($150 \mu\text{g/24h}$)，以肾上腺素计其正常值 $<273 \text{ nmol/24h}$ ($50 \mu\text{g/24h}$)。若用 HPLC 测定并以去甲肾上腺素计，其正常值为 $84 \sim 448 \text{ nmol/24h}$ ($15 \sim 80 \mu\text{g/24h}$)，以肾上腺素计其正常值 $0 \sim 112 \text{ nmol/24h}$ ($0 \sim 20 \mu\text{g/24h}$)。非嗜铬细胞瘤的高血压患者大多正常或仅轻度增高，嗜铬细胞瘤持续性高血压型及阵发性高血压发作期常成倍增高，超过正常值 2 倍以上有诊断意义。

尿儿茶酚胺反映整个留尿期的儿茶酚胺释放量，因此，阵发性高血压型非发作期可以正常。阵发性者，发作时尿去甲肾上腺素和肾上腺素更高，故在发作后及时收集血压升高期间 (3~5 小时，依据高血压发作持续时间) 尿液，可极大提高确诊率，但应同时测尿肌酐量，并以每 mg 肌酐量计算其排泄量。

2. 尿香草扁桃酸(VMA)

原理：VMA 为儿茶酚胺代谢物，会随血浆儿茶酚胺释放量的增加而排泄增加。

方法：分光光度法。

标本采集：24 小时尿。

报告解读：正常参考值 $15 \sim 35 \mu\text{mol/24h}$ ($3 \sim 7 \text{ mg/24h}$)。

嗜铬细胞瘤患者 VMA 升高的特异性可达 90% 以上，但敏感性低，不及 50%。注意可增加尿 VMA 测定值的药物有：CA 类，异丙肾上腺素、茶啖酸、硝酸甘油、利舍平、四环素、含香草醛的食物和药物。可减少尿 VMA 测定值的有：氯贝丁酯、阿司匹林、单胺氧化酶抑制剂等。故留尿检测时要停用上述相关药物，以避免干扰。

3. 尿甲氧肾上腺素(MN)和甲氧去甲肾上腺素(NMN)

原理：MN 和 NMN 为儿茶酚胺的代谢产物，较儿茶酚胺更加稳定，与儿茶酚胺的刺激性分泌无关。因此尿液 MN 和 NMN 的诊断敏感性和特异性优于儿茶酚胺的测定，而且 MN 和 NMN 不仅能反映肿瘤细胞产生的游离代谢产物而且不受肾功能的影响，目前已替代儿茶酚胺测定而成



为嗜铬细胞瘤生化诊断的首选。

方法:HPLC。

标本采集:留 24 小时尿。

报告解读:尿 MN 正常参考值为 $2.6\sim 23\mu\text{g}/24\text{h}$,尿 NMN 正常参考值为 $44\sim 540\mu\text{g}/24\text{h}$ 。嗜铬细胞瘤患者这两个指标多有不同程度的增高。此外,使尿 MN 及 NMN 测定值增加的药物有:儿茶酚胺类、对乙酰氨基酚、氯丙嗪、氨苯蝶啶、四环素、单胺氧化酶抑制剂;可减少尿 MN 及 NMN 测定值的有普萘洛尔、放射造影剂等。留尿检测时应停用相关药物。

(三) 药理试验

分为激发试验和抑制试验两大类,目前已不推荐胰高血糖素刺激试验,以免引起高血压危险,所以下面只叙述抑制试验。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鉴别。一般当日血压 $\geq 22.7/14.7\text{kPa}$ ($170/110\text{mmHg}$) 或血浆儿茶酚胺水平在 $5.9\sim 11.8\text{nmol/L}$ ($1000\sim 2000\text{pg/ml}$) 时可应用下列试验以进一步明确诊断。

1. 可乐定试验 (clonidine test) 是目前最常使用于本病诊断的抑制试验。

原理:可乐定是中枢性 α_2 肾上腺素能激动剂,可减少神经元的儿茶酚胺释放。而并不抑制嗜铬细胞瘤的儿茶酚胺释放,故可资鉴别。此试验非常安全但仅适用于试验前原血浆 CA 异常升高者。

试验方法:受试者安静平卧,静脉穿刺并固定针头以备抽血样,于 30 分钟采血做儿茶酚胺测定(对照),然后口服 0.3mg 可乐定,然后,在服药后的 1、2、3 小时分别取血样测儿茶酚胺。

报告解读:在大多数非本病的高血压病者,血压可下降 50% 甚至正常。而大多数嗜铬细胞瘤患者血浆儿茶酚胺水平不受抑制,即用药前后血浆儿茶酚胺水平相同或反而升高,但也存在少数的假阴性或假阳性病例,必要时可结合胰高血糖素激发试验或重复进行。

2. 酚妥拉明试验 (regitine test)

原理:酚妥拉明为短效的 α 受体阻断剂,可阻断儿茶酚胺的作用,因此可用以判断高血压是否是因高水平儿茶酚胺所致。

试验方法:患者先安静平卧 20~30 分钟,每 2~5 分钟,测 1 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 $\geq 22.7/14.7\text{kPa}$ ($170/110\text{mmHg}$) 时,快速静注酚妥拉明 5mg ,然后每 30 秒测血压和心率 1 次,至 3 分钟,以后每 1 分钟测 1 次至 10 分钟,于 15、20 分钟时各测 1 次血压及心率。

报告解读:如注射酚妥拉明后 2~3 分钟内血压较用药前降低 $4.7/3.3\text{kPa}$ ($35/25\text{mmHg}$) 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、后各抽血观察儿茶酚胺水平改变,如与血压改变一致,更有利于诊断的确立。

注意事项:为尽可能防止出现假阴性、假阳性结果,应自试验前 3~7 天,停用降压、镇静、安眠药物。

(余学锋)

第三十章 低血糖症

禁食和运动试验

原理:利用禁食和运动诱发低血糖。

试验方法: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,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2小时运动,以促进发作。

报告解读: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 $100\sim 220\mu\text{U/ml}$ ($717\sim 1434\text{pmol/L}$)。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。

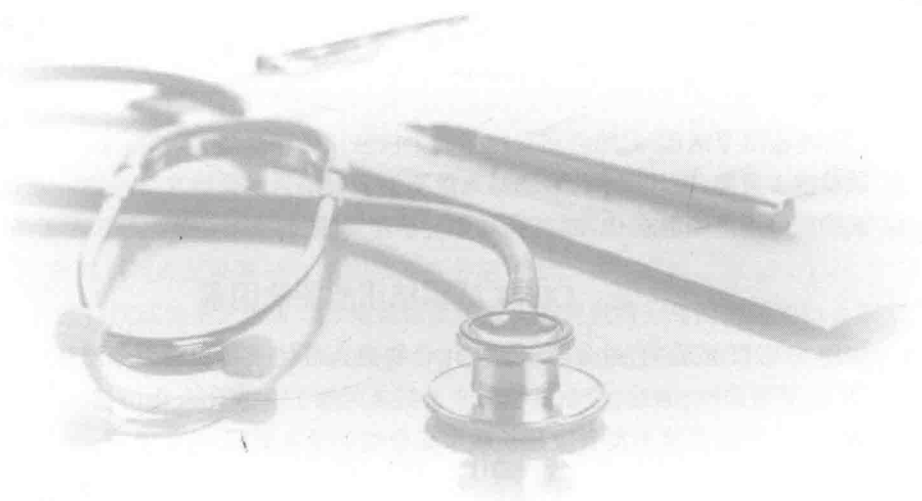
(余学锋)

参考文献

1. 余学锋. 内分泌代谢疾病诊疗指南. 第3版. 北京:科学出版社,2013.
2. 廖二元. 内分泌代谢病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2012.
3. 庞华,邓红,李建国. Graves病患者血清rT3水平测定的临床意义. 重庆医学,2008,38(8):954.
4. 王明,陆召麟,黎明,等. 三种检测24小时尿游离皮质醇方法的比较. 标记免疫分析与临床,2003,10(3):164.
5. 吴端宗,林国诚. ELISA测定血清LH、FSH的方法学评价. 现代检验医学杂志,2002,17(2):15.
6. 王宏锐,赵敏. 人血清生长激素化学发光免疫分析方法的建立. 标记免疫分析与临床,2010,18(5):341.

第四篇

功能试验



第一节 口服葡萄糖耐量试验

一、原 理

口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)是检测机体对葡萄糖负荷能力的经典试验,是目前评价糖代谢的金标准。反映了机体内碳水化合物在激素调节下糖代谢的平衡。正常人的血糖水平是相对恒定的,即使在进食大量葡萄糖后,血中葡萄糖仍能在一定范围内保持稳定,仅在小范围内波动。

对于血糖高于正常范围而又未达到诊断糖尿病标准者,需进行口服葡萄糖耐量试验。

二、方 法

1. 早晨空腹进行,一般于 7~9 时开始,受试者空腹 8 小时以上,但不超过 16 小时,口服溶于 300ml 水内的无水葡萄糖粉 75g,如用 1 分子水葡萄糖则为 82.5g。儿童则予每千克体重 1.75g,总量不超过 75g。糖水在 5 分钟之内服完。(嘱患者缓慢喝下,如喝的过快,可能会出现恶心等不适。在试验过程中,病人若有恶心、呕吐、面色苍白、晕厥等不适,应停止试验)。

2. 从服糖第一口开始计时,于服糖前和服糖后 120 分钟分别在前臂采血测血糖。有特殊需要时可增加采血时间点(如 30 分钟、60 分钟、90 分钟等),也可视具体情况延长试验时间。

3. 试验过程中,受试者不喝茶及咖啡,不吸烟,不做剧烈运动,保持坐位,但也无须绝对卧床。

4. 血标本应尽早送检。

5. 试验前 3 天内,每日碳水化合物摄入量不少于 150g。

6. 试验前停用可能影响 OGTT 的药物如避孕药、利尿剂或苯妥英钠等 3~7 天。

三、OGTT 试验结果的影响因素

1. 饮食 OGTT 试验前,过分限制碳水化合物摄入可使胰岛 β 细胞分泌胰岛素过低,出现 OGTT 减低而呈假阳性,因此,应在试验前 3 天摄入足够的碳水化合物,一般应 250g/d,最不少于 150g/d。对严重营养不良者应延长碳水化合物的准备时间,为 1~2 周。实验前禁食,可以饮水。

2. 体力活动 长期卧床不活动病人可使糖耐量受损。而试验前剧烈活动虽可加速葡萄糖的利用,但由于交感神经兴奋,也可使血糖明显升高,故试验前病人应静坐或静卧至少半小时。

3. 精神因素 情绪激动可使血糖升高,故在试验期间应避免精神刺激。

4. 应激 各种应激,如心脑血管意外、创伤、发热、感染、手术等可使血糖暂时升高,糖耐量减低,称应激性高血糖,故需待患者恢复正常时再行此试验。

5. 疾病 肝脏、肾脏、胰腺疾病以及内分泌疾病(如:库欣综合征、肾上腺皮质功能减退、原发性醛固酮增多症、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、嗜铬细胞瘤等)等均会导致血糖的变化。

6. 药物及食物可以使血糖升高,为排除药物对 OGTT 的影响,若患者病情允许,检查前应停



用以下药物 3 天以上:噻嗪类利尿剂、呋塞米、糖皮质激素、生长激素、肾上腺素、去甲肾上腺素、依他尼酸、避孕药、吡哆美辛、氯丙嗪、咖啡、尼古丁。

四、临床意义

1. 糖耐量正常 静脉空腹血糖 $<6.1\text{mmol/L}$, OGTT 2 小时血糖 $<7.8\text{mmol/L}$, 说明人体对进食葡萄糖后的血糖调节能力正常, 称之为糖耐量正常。

2. 空腹血糖受损 (IFG) 静脉空腹血糖介于 $6.1\sim7.0\text{mmol/L}$ 之间, 且 OGTT 2 小时血糖 $\leq 7.8\text{mmol/L}$, 说明人体对进食葡萄糖后的血糖调节能力尚好, 但对空腹血糖调节能力减退, 可以诊断空腹血糖受损。

3. 糖耐量减低 (IGT) 静脉空腹血糖 $<7.0\text{mmol/L}$, 并且 OGTT 2 小时血糖介于 $7.8\sim11.1\text{mmol/L}$, 说明人体对葡萄糖的调节能力轻度下降, 可以诊断糖耐量减低。

4. 糖调节受损 (IGR) 同时存在空腹血糖受损和糖耐量减低时, 称作糖调节受损。

5. 糖尿病 静脉空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 或 OGTT 2 小时血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$, 说明人体处理进食后葡萄糖的能力明显降低, 可以确诊糖尿病。

第二节 胰岛素及 C 肽释放试验

一、原理

血胰岛素和 C 肽水平测定是评价胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能的重要方法。胰岛素是由胰岛 β 细胞合成其前体, 经加工分泌的蛋白质激素。它由 51 个氨基酸组成 α 、 β 两条肽链, 通过两个二硫键连接在一起, 分子量为 5734D。C 肽是胰岛 β 细胞的分泌产物, 它与胰岛素有一个共同的前体——胰岛素原。一个分子的胰岛素原在特殊的作用下, 裂解成一个分子的胰岛素和一个分子的 C 肽, 因此在理论上 C 肽和胰岛素是等同分泌的。血中游离的 C 肽生理功能尚不很清楚, 但 C 肽不被肝脏摄取, 半衰期较胰岛素明显为长, 故测定 C 肽水平更能反映 β 细胞合成与释放胰岛素功能。对已经用胰岛素治疗的病人, 体内产生的胰岛素抗体可干扰胰岛素测定; 同时现在采用的放免法测定胰岛素, 也分辨不出是内生的还是外源性胰岛素, 给了解 β 细胞的功能带来困难, 而 C 肽与胰岛素之间有相当稳定的比例关系 (周围血中 C 肽 / 胰岛素比例 ≥ 5), 且不受胰岛素抗体的干扰, 因注射的外源性胰岛素又不含 C 肽, 所以测定血中 C 肽水平, 可以反映内生胰岛素的水平, 故能更准确反映胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能。

胰岛素、C 肽释放试验是让患者口服葡萄糖或用馒头餐使血糖升高而刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 通过测定空腹及餐后 30 分钟、60 分钟、90 分钟、120 分钟的血浆胰岛素和 C 肽水平, 了解胰岛 β 细胞的储备功能, 从而有助于糖尿病的早期诊断、分型和指导治疗。

二、方法

该试验常与口服糖耐量试验同时进行, 应禁食一夜后次日清晨空腹和口服葡萄糖后 (或进食后) 30 分钟、60 分钟、90 分钟、120 分钟静脉采血, 也可视情况适当延长采血间隔时间。影响口服糖耐量的因素同样也会影响胰岛素和 C 肽释放试验。

成年人空腹基础胰岛素正常参考值: $5\sim20\text{mU/L}$ 。空腹 C 肽的正常值因试验室不同而异, 解放军总医院的正常值为 $1.1\sim4.4\text{ng/ml}$ (仅供参考)。

正常人餐后血清胰岛素值为空腹时的 $5\sim10$ 倍, 正常人餐后血清 C 肽值为空腹时的 $1.5\sim3$ 倍。峰值一般出现在餐后 30~60 分钟 (与进食种类有关, 饮用葡萄糖峰值出现早, 食用馒头则峰值出现晚), 3~4 小时后接近空腹数值。



三、临床意义

1. 正常的胰岛素、C 肽释放试验曲线 空腹基础胰岛素位于 5~20mU/L,空腹 C 肽值位于 1.1~4.4ng/ml。峰值出现在餐后 30~60 分钟,胰岛素值为空腹时的 5~10 倍,C 肽值为空腹时的 1.5~3 倍。3~4 小时后逐渐降至正常。

2. 糖尿病患者的胰岛素及 C 肽释放试验曲线可分 3 种类型。

(1) 胰岛素分泌不足型:常呈无高峰的低平曲线,有些病人甚至不能测得。试验曲线呈低水平状态,空腹血浆胰岛素及 C 肽水平明显低于正常,其基值一般在 5mU/L 以下,服糖刺激后其胰岛素释放也不能随血糖升高而上升。提示胰岛功能衰竭或遭到严重破坏、胰岛素分泌绝对不足。1 型糖尿病属于此种类型。

(2) 胰岛素分泌增多型:患者空腹胰岛素水平正常或高于正常,刺激后曲线上升迟缓,呈分泌延迟、高峰后移。高峰出现于餐后 2 小时或 3 小时,多数为餐后 2 小时,其峰值明显高于正常值,提示胰岛素分泌相对不足,多见于肥胖的 2 型糖尿病患者。

(3) 胰岛素释放障碍型:空腹胰岛素水平略低于正常,刺激后曲线上升迟缓,峰值低于正常。多见于成年起病、体型消瘦的糖尿病患者。

3. C 肽释放试验的临床意义

(1) 对于接受胰岛素治疗的糖尿病患者,一般只测 C 肽,以判断患者的胰岛 β 细胞功能。因为其反映内源性胰岛素水平,而且不受胰岛素抗体干扰。

(2) C 肽释放试验还可用于鉴别低血糖的原因。若 C 肽超过正常,可认为是胰岛素分泌过多所致,如 C 肽低于正常,则为其他原因所致。

(3) C 肽测定有助于胰岛细胞瘤的诊断及手术效果评价。胰岛素瘤患者血中 C 肽水平偏高,若手术后血中 C 肽水平仍高,说明有残留的瘤组织,若随访中 C 肽水平不断上升,提示肿瘤有复发或转移的可能。

(杨丽娟)

第三十二章 禁水加压素试验

一、原 理

正常人禁水后血渗透压升高,循环血量减少,二者均刺激抗利尿激素(ADH)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。此时注射外源性 ADH,正常人对 ADH 不能作出进一步的反应,尿渗透压不再升高,而精神性多饮和部分性尿崩症有不同的反应,完全性尿崩症有良好的反应,肾性尿崩症对禁饮及注射 ADH 均无反应。通过分析禁饮前后及注射加压素后血、尿渗透压的相互关系,可将上述几种病理情况分开。

二、方 法

轻度多尿者,于试验前晚 6 时后禁饮,多尿严重者可于试验日清晨起禁饮。禁饮前测体重、血压,并抽血测血钠、血浆渗透压、测尿比重、尿渗透压,有条件时测血 ADH 作为对照。

以后每小时收集尿 1 次,测尿量、尿比重和尿渗透压,每次留取尿标本后测量体重,待尿渗透压逐步升高达平衡状态(连续两次尿比重相同或尿渗透压相差不超过 $30\text{mOsm}/(\text{kg}\cdot\text{H}_2\text{O})$),且继续禁饮但尿渗透压不再增加,此时尿渗透压值称为尿渗透压平顶值),抽血测定血钠、血浆渗透压(有条件或必要时测血 ADH),并皮下注射水剂加压素(或垂体后叶素)5U。

注射加压素后 1 小时,收集尿测尿量、尿比重和尿渗透压,抽血测血渗透压(有条件或必要时测血 ADH)。

三、临 床 意 义

1. 正常人及精神性多饮者禁饮后体重、血压、血渗透压变化不大,血渗透压 $<295\text{mOsm}/(\text{kg}\cdot\text{H}_2\text{O})$,尿渗透压可 $>800\text{mOsm}/(\text{kg}\cdot\text{H}_2\text{O})$,注射加压素后尿渗透压不能进一步升高,往往还稍微降低,仅少数人有升高,升高程度不超过 9%。

2. 部分性尿崩症患者,在禁饮后血渗透压正常或偏高,平均值不超过 $300\text{mOsm}/(\text{kg}\cdot\text{H}_2\text{O})$,尿渗透压升高,可超过血渗透压。在注射加压素后尿渗透压可进一步增高,增高幅度超过 9%。

3. 完全性尿崩症患者,在禁饮后血渗透压偏高,平均值 $>300\text{mOsm}/(\text{kg}\cdot\text{H}_2\text{O})$,尿渗透压不能显著增高,仍明显低于血渗透压。在注射加压素后,尿渗透压明显升高,超过 50%,甚至成倍升高,且超过血渗透压。

4. 肾性尿崩症在禁饮后尿渗透压不能显著增高。在注射加压素后,尿渗透压仍无反应。

四、注 意 点

1. 试验必须在密切观察下进行,以免脱水发生危险。试验过程中如果体重下降超过试验前体重的 5%,或血钠高于正常范围,应立即终止试验,对于儿童应特别注意。

2. 应确认受试者的肾上腺皮质功能是正常的。未控制的糖尿病、高血钙、低血钾、肾功能异常、原发性醛固酮增多症及使用利尿剂时,都会影响试验结果。为减少可能存在的试验误差,测血浆渗透压时可同时测血钠。

3. 一些部分性尿崩症患者可显示一种特殊的现象,即尿渗透压水平明显波动的现象。禁饮



后,尿渗透压逐步上升,甚至可超过血浆渗透压,继续禁饮后,尿渗透压反而逐步降低,下降到血浆渗透压以下,于注射加压素后,明显上升,有个例报道其上升幅度可超过 50%。这种现象说明患者 ADH 储备能力有限,在禁饮刺激的初始阶段,还能释放一些 ADH,但在继续禁饮时,分泌 ADH 的能力即耗竭,由部分性尿崩症转为完全性尿崩症。

(杨丽娟)

第三十三章 地塞米松抑制试验

一、原 理

正常情况下,糖皮质激素对垂体前叶分泌 ACTH 有负反馈作用,其水平升高时可抑制 ACTH 分泌,从而使肾上腺皮质激素分泌减少,血、尿中的皮质醇降低。地塞米松是一种合成的类固醇,其效应相当于皮质醇的 30~40 倍,对垂体 ACTH 分泌的抑制作用很强,而本身剂量很小,对血、尿皮质醇测定影响不大。所以血、尿皮质醇以及血浆 ACTH 在地塞米松用药前、后的变化,可以反映下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质功能是否正常。

地塞米松抑制试验包括午夜 1mg 法、标准小剂量法和大剂量法。

二、方 法

(一) 午夜 1mg 法

1. 方法

(1) 第一天:8:00 采血,测血浆皮质醇留为对照。于当日午夜 0:00 口服地塞米松 1mg。

(2) 第二天:8:00 采血测血浆皮质醇。

2. 正常参考值 服药后 8:00 的血浆皮质醇水平正常切点值定为 50nmol/L,其敏感性 >95%,特异性约 80%。

3. 临床意义

(1) 午夜 1mg 法简单易行,广泛用于库欣综合征门诊患者的初步筛查,但需保证患者按时服药。

(2) 如果服药后,皮质醇能被抑制到 50nmol/L 以下,则可以排除库欣综合征。

(3) 如抑制后皮质醇仍 >50nmol/L,则应进一步行经典小剂量地塞米松抑制试验,或尿游离皮质醇、午夜唾液皮质醇检测,以明确是否存在库欣综合征,除外假阴性。

(二) 小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)

1. 方法

(1) 第一天,8:00 采血,测血浆 ACTH 和血浆皮质醇留为对照。留 24 小时尿测 UFC。

(2) 第二天,口服地塞米松 0.5mg,每 6 小时 1 次,连服 2 日。

(3) 第三天,再次留 24 小时尿测 UFC。

(4) 第四天,8:00 采血测抑制后血浆 ACTH 和皮质醇。

2. 正常参考值 服药后 8:00 的血清皮质醇水平正常切点值定为 50nmol/L,其敏感性 >95%,特异性约 80%。24 小时 UFC 的正常切点值定为 <27nmol/24h。

3. 临床意义

(1) 该试验是确诊库欣综合征的最经典定性试验。正常人口服小剂量地塞米松后可以抑制下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴,血、尿皮质醇水平随之下降。而库欣综合征患者由于长期高皮质醇水平已经抑制了下丘脑 - 垂体功能,所以不能体现出外源性塞米松的负反馈抑制作用。

(2) 正常人服药后血清皮质醇水平抑制到 50nmol/L 以下。24 小时 UFC 抑制到 27nmol/24h 以下。

(3) 对于一些单纯性肥胖者,午夜 1mg 法不能将血清皮质醇水平抑制到正常人水平,本试验



可将其降至 50nmol/L 以下。

(4) 库欣综合征患者服药后 24 小时 UFC、血浆 ACTH 及血清皮质醇均无明显下降。

(三) 大剂量地塞米松抑制试验(LDDST)

1. 方法

(1) 第一天,8:00 采血,测血浆 ACTH 和血浆皮质醇留为对照。留 24 小时尿测 UFC。

(2) 第二天,口服地塞米松 2mg,每 6 小时 1 次,连服 2 日。

(3) 第三天,再次留 24 小时尿测 UFC。

(4) 第四天,8:00 采血测抑制后血浆 ACTH 和皮质醇。

2. 正常参考值 抑制后 24 小时 UFC、血清皮质醇及血浆 ACTH 值比正常对照值下降 50%。

3. 临床意义

(1) 大剂量地塞米松抑制试验是 ACTH 依赖性库欣综合征重要的定位试验。库欣病患者的 ACTH 肿瘤细胞对大剂量地塞米松负反馈抑制作用有一定反应,而异位 ACTH 综合征患者对此无明显反应。所以,该试验主要用于鉴别库欣病和异位 ACTH 综合征。

(2) 库欣病患者抑制后 24 小时 UFC、血清皮质醇及血浆 ACTH 值比对照值下降 50% 以上,少数患者(20%~30%)抑制值下降 <50%。

(3) 异位 ACTH 综合征患者抑制后 24 小时 UFC、血清皮质醇及血浆 ACTH 值比对照值下降 <50%。

(4) 肾上腺皮质腺瘤或皮质腺癌抑制后 24 小时 UFC、血清皮质醇值比对照值下降 <50%。

(四) 大、小剂量地塞米松联合抑制试验

可以节省时间,缩短病人住院日。

1. 方法 第一天留对照,8:00 采血,测血浆 ACTH 和血浆皮质醇作为对照,留 24 小时尿测 UFC。接着两天小剂量地塞米松抑制试验,然后两天大剂量地塞米松抑制试验,每个试验的第三天留 24 小时尿测定 UFC 作为服药后的抑制值。每个试验的第四天晨 8:00 抽血测定 ACTH 和皮质醇。

2. 注意点 假阳性结果(即部分库欣综合征不能被地塞米松抑制),其可能原因为:①依从性差(患者未服药或漏服药);②地塞米松吸收不完全;③地塞米松清除加速。例如肝酶诱导剂可加快地塞米松清除,应用苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等药物可诱导肝脏酶活性,加快地塞米松清除,可降低地塞米松的血药浓度而导致假阳性结果。另外,雌激素可增加循环皮质醇结合蛋白浓度,而测定的是总皮质醇的量,故当口服避孕药时,可出现假阳性,导致误诊为库欣综合征。建议在条件允许时,尤其是病情较轻者,停用含雌激素的药物 6 周待血皮质醇结合蛋白降至基础水平后,再行地塞米松抑制试验。

(杨丽娟)

第三十四章 GnRH 兴奋试验

原理:GnRH 促进垂体促性腺激素的合成和释放,给受试者注射外源性 GnRH 后,在不同的时间点取血测定 LH 和 FSH 浓度,以评价成人垂体促性腺激素的储备功能。

方法:

1. 受试者禁食过夜,试验期间卧床,不吸烟。
2. 将 GnRH(10 肽)100 μ g 溶于 5ml 生理盐水中,在 30 秒内静推完毕。
3. 分别于注射前 15 分钟、0 分钟、30 分钟、60 分钟、90 分钟和 120 分钟在前臂采血 3ml,测定 LH、FSH。

临床意义:

1. 正常人 基础对照值在正常范围(以各实验室正常值为准),LH 反应峰值比对照高 2 倍以上,峰值在 15~45 分钟出现。FSH 反应峰值比对照高 1.5~2 倍,峰值稍迟于 LH 出现。
2. 继发性性腺功能减退症者(低促性腺激素型性腺功能减退) 基础值及峰值均显著低于正常人。
3. 青春期前儿童 基础值及峰值类似于继发性性腺功能减退症者,本试验不能用于评价青春期前儿童垂体促性腺激素的储备功能。
4. 性早熟者反应可同正常人。

注意点:

1. 本试验常常难以区分青春期延迟者和继发性性腺功能减退症者。
2. 本试验对原发性性腺功能减退症者(高促性腺激素型性腺功能减退)的诊断无帮助,因为原发性性腺功能减退症者的 LH 基础值显著高于正常人。
3. 本试验不能鉴别下丘脑性和垂体性性腺功能减退。也有人认为连续静点 GnRH 7 天后,再重复本试验会有所帮助。如果 LH 呈正常或接近正常反应提示下丘脑病变,理由是由于下丘脑病变导致垂体长期缺乏内源性 GnRH 刺激而处于惰性状态,连续静点 GnRH 后,其惰性状态被唤醒。如果仍反应减低或无反应提示病变部位可能位于垂体。
4. 这些患者的反应程度与下丘脑或垂体遭受破坏的程度有关,但有较大的个体差异,在作出临床评价时要考虑到这一点。
5. LH 水平受月经周期影响,通常黄体期对 GnRH 影响最大,而卵泡期影响最小。而 FSH 一般不受月经周期影响。

(杨丽娟)

参考文献

1. Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
2. 宁光. 内分泌学高级教程. 北京:人民军医出版社, 2011.
3. 中华医学会内分泌学会. 库欣综合征专家共识(2011 年). 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 96-102.
4. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 1526-1540.

中英文名词对照索引

D

淡漠型甲亢 (apathetic hyperthyroidism) 56
低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 180
低血糖症 (hypoglycemia) 105

F

肥胖症 (obesity) 163

G

高胆固醇血症 (hypercholesterolemia) 178
高甘油三酯血症 (hypertriglyceridemia) 178
高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 180
高脂蛋白血症 (hyperlipoproteinemia) 178
高脂血症 (hyperlipidemia) 178
骨质疏松症 (osteoporosis) 190

H

混合性高脂血症 (combined/mixed hyperlipidemia) 178

J

甲状旁腺功能亢进症 (hyperparathyroidism) 90
甲状腺毒症性心脏病 (thyrotoxic heart disease) 56
甲状腺功能减退危象 (hypothyroid crisis) 67
甲状腺功能减退症 (hypothyroidism) 66
甲状腺结节 (thyroid nodule) 79
甲状腺危象 (thyroid storm) 56
甲状腺炎 (thyroiditis) 72
精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 24

K

抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH) 24
抗利尿激素不适当分泌综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 19
抗利尿激素分泌失调综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 14
口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 216

N

内分泌干扰物质 (endocrine disrupting chemicals, EDC) 11
黏液性水肿昏迷 (myxedema coma) 66
尿崩症 (diabetes insipidus) 24

R

妊娠一过性甲状腺毒症 (gestational transient thyrotoxicosis, GTT) 57

S

三发性甲状旁腺功能亢进症 (tertiary hyperparathyroidism) 90
肾上腺皮质功能减退症 (adrenocortical hypofunction) 127
肾性尿崩症 (nephrogenic diabetes insipidus, NDI) 24
水孔蛋白 (aquaporin, AQP) 24

T

糖尿病 (diabetes) 112

X

席汉综合征 (Sheehan 综合征) 47
腺垂体功能减退症 (hypopituitarism) 47
血脂紊乱 (dyslipidemia) 178

Y

亚临床甲状腺功能亢进症 (subclinical hyperthyroidism) 57
胰岛素瘤 (insulinoma) 107
异位甲状旁腺功能亢进症 (ectopic hyperparathyroidism) 90
原发性醛固酮增多症 (primary aldosteronism, PA) 146

Z

中枢性尿崩症, central diabetes insipidus, CDI) 24
自身免疫性多发内分泌腺病综合征 (polyglandular autoimmune syndrome, PAS) 133

[General Information]

书名=内科学 内分泌科分册

作者=童南伟, 邢小平主编

页数=224

SS号=13924274

DX号=

出版日期=2015.10

出版社=北京人民卫生出版社