第七篇

内分泌和代谢性疾病

第一章 总 论

第一节 内分泌疾病

【基础知识】

（一）激素的作用

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

（二）内分泌系统的组成

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

（三）激素的分类

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

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

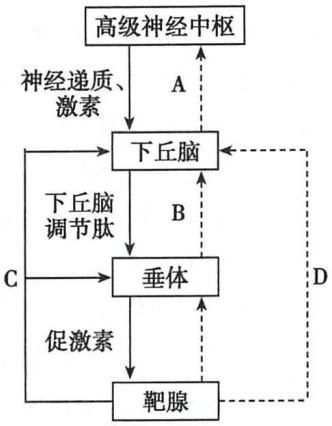
3. 胺类激素 如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺可由酪氨酸转化而来，需要多个酶的参与。5-羟色胺（血清素）则来自色氨酸，经过脱羧和羟化而成。褪黑素（melatonin）也来自色氨酸。

4. 类固醇激素 核心为环戊烷多氢菲，肾上腺和性腺可将胆固醇经过多个酶（如碳链裂解酶、羟化酶、脱氢酶、异构酶等）的参与和作用，转变成为糖皮质激素（皮质醇）、盐皮质激素（醛固酮）、雄性激素（脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮）。维生素 D_3 由皮肤7-脱氢胆固醇在紫外线和一定温度条件下合成，然后经肝脏25位羟化，再经肾脏1α羟化，形成活性维生素 D[1,25-$(OH)_2D_3$]。

（四）激素合成

生化信号调节激素合成。这些生化信号都是激素特异作用下产生的。例如钙离子调节PTH合成；血糖调节胰岛素合成。性腺、肾上腺、甲状腺激素合成依赖它们各自的下丘脑-垂体-靶腺轴（图7-1-1）。下丘脑和垂体监测循环内激素的浓度，通过分泌促激素来控制内分泌腺激素的产生。这

些促激素包括黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)等。它们的靶腺分别是性腺、甲状腺和肾上腺皮质。这些促激素增加靶腺激素的合成率,诱导靶腺细胞分化,导致靶腺的肿大。例如,原发性甲状腺功能减退症甲状腺激素缺乏,反馈刺激下丘脑垂体,引起 TSH 合成分泌增加,后者导致甲状腺增生肿大。先天性肾上腺皮质增生症的皮质醇合成代谢酶先天缺乏,低皮质醇血症引起垂体 ACTH 合成分泌增加和肾上腺增生。



下丘脑-垂体-靶腺间的反馈调节

图 7-1-1 下丘脑-垂体-靶腺轴模式图

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

激素是基于机体需要时刻都在产生,储备量很少。但是也有例外。例如甲状腺激素的储备量可以满足 2 个月的需要,这样就保证在碘供应波动的情况下保持甲状腺激素的持续足量供应。激素分泌具有昼夜节律性,这种节律是对环境信号的适应。光是主要的环境影响因素,可以调节机体的生物钟。下丘脑视交叉上神经核存在脉冲分泌发生器。这些信号成为清醒-睡眠环的定时机制,也决定了激素分泌的模式。打破这个节律会导致激素作用异常。约 70% 的 GH 分泌发生在慢波睡眠时间。年龄增长使得慢波睡眠减少;ACTH 的昼夜节律分泌与疾病显著相关。它生理分泌高峰在早晨 9 时。Cushing 综合征的皮质醇分泌昼夜节律消失,分泌高峰出现在午夜 12 时;维持垂体促性腺激素分泌需要间歇性的下丘脑 GnRH 脉冲分泌。GnRH 每 1 ~2 小时诱导 LH 的脉冲分泌,如果持续性的 GnRH 分泌则抑制促性腺激素的分泌。

(五) 激素血液运输

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

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

(六) 激素受体

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

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

(七) 激素分泌的调节

内分泌腺是由高度分化的细胞构成的。循环激素的生理浓度是依赖内分泌激素分泌量与清除量

NOTE

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

许多层次控制内分泌腺激素分泌。首先是来自中枢神经系统的控制，包括应激、输入性刺激、神经多肽和下丘脑垂体合成的激素。四种下丘脑释放激素（GHRH、GnRH、TRH、CRH）通过下丘脑门脉系统进入垂体，结合在各类促激素细胞受体，导致 GH、ACTH、TSH 和促性腺激素合成分泌。相反，下丘脑的生长抑素和多巴胺抑制 GH、PRL、TSH 分泌。垂体促激素刺激甲状腺、性腺、肾上腺的激素分泌，后者作为强力的负反馈调节物，抑制下丘脑释放激素和垂体促激素的分泌。垂体激素以短的负反馈环调节下丘脑释放激素的分泌（见图 7-1-1）。除了中枢神经内分泌层面调节之外，中枢神经系统也直接控制数种激素的分泌过程。例如垂体后叶直接受到下丘脑神经元的支配；节后的交感神经调节肾素、胰岛素和胰高血糖素的快速分泌；交感神经刺激肾上腺髓质细胞释放儿茶酚胺类激素。

【内分泌疾病概况】

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

（一）激素产生过多

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

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

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

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

5. 基因异常 例如糖皮质激素可治性醛固酮增多症（glucocorticoid remediable aldosteronism）为常染色体显性遗传疾病。正常情况下醛固酮合成酶在肾上腺皮质球状带表达，由于异常的染色体交换形成的融合基因导致醛固酮合成酶在束状带表达，所以可被糖皮质激素所抑制。

6. 外源性激素过量摄入 例如过量糖皮质激素摄入所致的医源性 Cushing 综合征；过量甲状腺

笔记

素摄入所致的甲状腺毒症等。

（二）激素产生减少

1. 内分泌腺破坏

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

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

（3）感染：例如病毒感染所致的亚急性甲状腺炎。

（4）放射损伤：例如^{131}I治疗甲亢引起的甲减。

（5）手术切除：甲状腺切除所致的甲减。

（6）缺血坏死：Sheehan综合征是由于产后大出血引起的垂体前叶缺血坏死所致。

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

3. 内分泌腺以外的疾病　如肾脏破坏性病变，25-羟维生素D_3不能在肾脏实现1α羟化，减少活性维生素D的产生，进而导致肾性骨病。

（三）激素在靶组织抵抗

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

【内分泌疾病诊断】

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

（一）临床表现

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

（二）功能诊断

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

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

少数激素呈脉冲性分泌，需要限定特殊的采血时间。例如检查血浆皮质醇昼夜节律需要采取早晨8时和下午4时的标本。24小时尿液的激素测定也可以作为判断内分泌腺功能的指标。例如尿游离皮质醇定量诊断Cushing综合征。

3. 激素代谢产物测定　尿液中的激素代谢产物也可以反映激素的水平，例如尿香草基杏仁酸（VMA）反映儿茶酚胺的水平。通常收集24小时尿标本。

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

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

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

NOTE

（三）定位诊断

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

1. **影像学检查** 蝶鞍X线平片、CT、磁共振显像（MRI）、B超等可以诊断垂体、甲状腺、甲状旁腺、性腺、肾上腺、胰岛肿瘤等。正电子发射断层扫描（^{18}F-FDG-PET）可以发现原位肿瘤，也可以发现肿瘤转移全身的情况。

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

3. **细针穿刺细胞学检查或者活检** 获得肿瘤/结节的组织标本，评价其良恶性。例如甲状腺细针穿刺细胞学检查（FNAC），鉴别甲状腺结节的良恶性性质。

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

（四）病因诊断

1. **自身抗体检测** 例如，检测促甲状腺激素受体抗体（TRAb）诊断甲状腺毒症的病因；胰岛细胞抗体（ICA）、胰岛素抗体（IAA）、谷氨酸脱羧酶抗体（GADAb）诊断1型糖尿病的病因。

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

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

【内分泌疾病的治疗】

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

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

第二节 代谢性疾病

【营养物质的供应和摄取】

人类通过摄取食物以维持生存和健康，保证生长发育和各种活动。这些来自外界、以食物形式摄入的物质就是营养素。中国营养学会《中国居民膳食营养素参考摄入量——Chinese DRIs》对营养素分类如下：①宏量营养素：包括糖类、蛋白质和脂肪，它们在消化时分别产生葡萄糖及其他单糖、肽和氨基酸、脂肪酸和甘油。宏量营养素是可以互相转换的能源，脂肪产热37.7kJ/g（9kcal/g），碳水化合物和蛋白质产热16.7kJ/g（4kcal/g）。②微量营养素：指矿物质，包括常量元素和微量元素，是维持人体健康所必需，消耗甚微，许多微量元素有催化作用。③维生素：分为脂溶性和水溶性。④其他膳食成分：膳食纤维、水等。人体所需要的营养物质见表7-1-1。其中一些必须由外界供给，主要来自食

笔记

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

表7-1-1 人体所需要的营养物质

糖类（碳水化合物）：可在体内合成，但实际上大部分由体外供给
蛋白质
必需氨基酸：异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸
半必需氨基酸：组氨酸（为婴幼儿所必需）、精氨酸
非必需氨基酸：可在体内合成
脂类
必需脂肪酸：亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸
非必需脂肪酸：可在体内合成
矿物质
常量元素：钠、钾、钙、镁、磷、氯、硫、碳、氢、氧、氮
微量元素：铁、锌、铜、锰、钴、碘、铬、镍、钒、锡、钼、硒、氟、矽、砷
维生素
水溶性：维生素 B_1、B_2、B_6、B_{12}，烟酸，叶酸，泛酸，生物素，维生素C
脂溶性：维生素A、维生素D、维生素E、维生素K
膳食纤维、水

【病因和发病机制】

（一）营养疾病

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

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

2. 继发性营养失调 器质性或功能性疾病所致。

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

（2）消化、吸收障碍：消化道疾病或某些药物如新霉素、考来烯胺等所致。

（3）物质合成障碍：如肝硬化失代偿期白蛋白合成障碍引起的低白蛋白血症。

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

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

（二）代谢疾病

指中间代谢某个环节障碍所引起的疾病。

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

2. 获得性代谢病 可由环境因素引起，或遗传因素和环境因素相互作用所致。不合适的食物、

NOTE

药物、理化因素、创伤、感染、器官疾病、精神疾病等是造成代谢障碍的常见原因，如常见的水、电解质和酸碱平衡紊乱，大手术后的氮代谢负平衡，慢性肾衰竭时的钙磷代谢障碍等。血脂异常常见于甲状腺功能减退症、肾病综合征、胆道梗阻等。

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

【营养病和代谢病的分类】

（一）营养疾病

一般按某一营养物质的不足或过多分类。

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

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

3. 脂类营养障碍 脂类摄取过多易引起肥胖症或血脂异常。

4. 维生素营养障碍 各种维生素缺乏症或过多症。

5. 水、盐营养障碍 水、盐不足或过多。

6. 无机元素营养障碍 微量元素不足或过多。

7. 复合营养障碍 多种营养物质障碍的不同组合。

（二）代谢疾病

一般按中间代谢的主要途径分类。

1. 蛋白质代谢障碍

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

（2）先天性代谢缺陷：如白化病、血红蛋白病、先天性氨基酸代谢异常等。

2. 糖代谢障碍

（1）各种原因所致糖尿病、葡萄糖耐量减低以及低血糖症等。

（2）先天性代谢缺陷：如果糖不耐受症、半乳糖血症、糖原贮积症等。

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

4. 水、电解质代谢障碍 多为获得性，亦可见于先天性肾上腺皮质增生症等。

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

6. 其他代谢障碍 如嘌呤代谢障碍所致痛风，卟啉代谢障碍所致血卟啉病等。

【诊断原则】

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

（一）病史

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

（二）体格检查

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

（三）实验室检查

1. 血、尿、粪和各项生化检查以及激素、物质代谢的正常或异常产物等。

笔记

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

3. **代谢试验** 如口服葡萄糖耐量试验，氮平衡试验，水、钠、钾、钙、磷平衡试验等。

4. **影像学检查** 骨密度测定、CT 和 MRI 等。

5. 组织病理和细胞学检查以及细胞染色体、酶系检查等。

6. **血氨基酸分析诊断** 氨基酸异常所引起的先天性代谢病。

7. **基因诊断** 诊断遗传性代谢病。

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

【防治原则】

（一）病因和诱因的防治

对营养病和以环境因素为主引起的代谢病，多数能进行病因防治。中国营养学会《中国居民膳食指南（2016）》指导推广平衡饮食、合理摄取营养和促进健康。以先天性代谢缺陷为主的代谢病，一般只能针对诱因和发病机制进行治疗，但目前基因治疗已显示出一定前景。此外，有报道用肝、脾、骨髓等移植以治疗肝豆状核变性、免疫球蛋白缺乏症和其他免疫缺陷等。

（二）早期防治

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

（三）针对发病机制的治疗

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

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

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

（四）遗传咨询和生育指导

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

（滕卫平）

第二章　下丘脑疾病

下丘脑(hypothalamus)是人体的神经-内分泌高级调节中枢和转换站,在维持人体内环境稳定和神经-内分泌功能方面起着十分重要的作用,并与水电解质平衡、摄食、生殖、免疫、行为、心理和衰老等生命活动的关系十分密切。

下丘脑的神经细胞有分泌激素功能,这种分泌方式称为神经分泌(neurocrine),分泌的激素称为神经激素(neurohormone),分泌激素的细胞称为神经分泌细胞。

【下丘脑的解剖结构与功能】

(一) 下丘脑解剖结构

1. 下丘脑解剖结构　下丘脑是位于间脑下部的一个呈楔形的微小组织,主要由灰质组成。间脑内有第三脑室,在大脑的矢状切面上,可见第三脑室侧壁的后方有一突出部位,此为丘脑,其下即为下丘脑。下丘脑向下伸展与垂体柄相连。从脑的腹侧面看,下丘脑为一明显的隆起,在其后是成对的乳头体,中间是漏斗的隆起。成年人的下丘脑重约4g(占全部脑重量的1%以下)。丘脑内存在许多神经核并借助于传入和传出神经纤维与脑及脑干联系。

下丘脑由前至后分为3个区:①前区(或视上区),位于视交叉之上,其前为居于前联合及视交叉之间的视前区;②中区(或结节区,灰结节)为下丘脑最宽处,与垂体相距最近,灰结节的中央部分称为正中隆起(median eminence);垂体柄由此伸出,结节区外侧为下丘脑外侧区,内有大量神经纤维;③后区(或乳头区)包括乳头体及其所含的神经细胞。下丘脑视上区内的视上核及室旁核的界限比较清晰,其细胞甚大,神经核的轴突组成视上(室旁)-垂体束,又称下丘脑-神经垂体系统。

2. 与垂体的联系　下丘脑的正中隆起下端与垂体柄相连,和垂体的距离最近,关系最为密切,是下丘脑对垂体功能进行调节的最重要部位,也是各种促垂体激素必经的共同通道。

下丘脑与神经垂体有神经联系。下丘脑的视上核及室旁核,其轴突形成视上(室旁)-垂体束,视上(室旁)-垂体束的神经纤维终止于神经垂体,神经激素沿轴突下行至后叶的神经末梢和血管相接处贮存;下丘脑与腺垂体为神经-血管联系,下丘脑的神经轴突在正中隆起、垂体柄处与垂体门脉系统的第一微血管丛相接,促垂体激素在此处释放入血,然后沿门脉血管到达腺垂体,兴奋(或抑制)腺垂体激素的分泌。

(二) 下丘脑功能

1. 下丘脑神经核团的功能分区　下丘脑不同部位和不同核团的功能及形态并不相同,一般可分为以下几个功能区:①下丘脑前区:与促性腺激素的分泌有关,在雌激素的兴奋作用下(正反馈作用),引起月经中期促性腺激素主要是黄体生成素(LH)释放,促进排卵。②下丘脑中后区:也影响促性腺激素的分泌,其作用是兴奋性的,受雌激素的抑制(负反馈作用),此区域可能与促性腺激素的经常性分泌有关。③下丘脑前区和前腹室周核区:下丘脑前区与促甲状腺激素(TSH)的分泌有关;而前腹室周核区位于室周部之腹侧,此处亦含有许多促甲状腺激素释放激素(TRH)细胞,可调节TSH的分泌。④近正中隆起区:与生长激素(GH)的分泌有关。⑤控制促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌的区域:控制ACTH分泌的区域较为广泛,因此下丘脑损害不容易使正中隆起的促肾上腺皮质素释放激素(CRH)浓度下降。⑥正中视前核区:位于第三脑室前沿,是下丘脑渗透压敏感区之一。⑦交叉上核:位于视交叉上方,是昼夜节律的产生部位。⑧室旁核区:位于下丘脑的室周部,此处分泌催产素或精氨酸加压素(AVP)的神经元相对集中。⑨视上核区:主要位于视交叉及视束外侧,分泌血管加压素。⑩前腹部的室旁核和弓状核区:此区神经元表达*kiss-1*基因,其转录产物为kisspeptin。kisspeptin在青春期发育的启动与下丘脑-垂体-性腺轴的功能调节中起重要作用。

2. **下丘脑神经分泌细胞的功能**　下丘脑的神经分泌细胞兼有神经细胞和内分泌腺细胞的特性，因此这些神经分泌细胞又称“神经内分泌换能细胞”，即可将传入的神经信号转变为化学信号；另一方面，下丘脑细胞合成和分泌的激素可释放入血，在其他部位发挥生理效应，或以旁分泌/自分泌方式调控附近神经细胞的功能，而不像其他多数神经细胞在突触处发挥作用。

下丘脑的神经分泌细胞具有以下几种主要功能：①神经递质功能（transmitters）；②神经调质功能（modulators）；③信号整合功能：可接受多种信号后整合为一种信号，并以某种神经激素为介导，作用于其他神经细胞或靶细胞；④靶细胞功能：许多神经分泌细胞膜或细胞内含有多种激素受体，可接受循环血液或旁分泌而来的激素作用，并作出相应的激素分泌反应。

3. **下丘脑神经内分泌系统的功能**　下丘脑的神经-内分泌联系十分广泛。①边缘系统与下丘脑嗅觉有密切联系，并调节内脏功能、产生清晰感觉、摄取食物及影响内分泌腺（性腺、肾上腺）功能等作用；②网状结构对下丘脑-垂体的功能也起调节作用；③外周的神经冲动和中枢神经活动通过下丘脑调节内分泌腺的功能；④下丘脑的神经激素通过垂体-门脉血管系统到达腺垂体，调节腺垂体激素的合成和分泌；而神经垂体激素实际上是由下丘脑的神经分泌细胞合成的，经下丘脑-神经垂体束的轴浆流输送至神经垂体储存，所以神经垂体实际上是下丘脑的延续部分；⑤另一方面，垂体激素又可通过循环血液、脑脊液或垂体-门脉系统的逆向血流与扩散，反馈作用于下丘脑甚至更高级的神经中枢。

（三）下丘脑激素分泌的调节

1. **下丘脑分泌的激素**　下丘脑除可合成和分泌促性腺激素释放激素（GnRH）、生长激素释放激素（GHRH）、生长抑素（somatostatin，SS）、促甲状腺激素释放激素（TRH）、促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、促黑素细胞激素释放因子（MRF）、催乳素释放抑制因子（PIF）、抗利尿激素（ADH）和催产素等调节性多肽外（表 7-2-1），还可分泌许多神经递质和神经调质、细胞因子、生长因子、兴奋性氨基酸和 NO 等。另一方面，下丘脑神经分泌细胞又含有各种激素受体，接受旁分泌/自分泌激素、垂体激素、循环血的激素与代谢物的反馈调节。

表 7-2-1　下丘脑分泌的促/抑垂体激素

下丘脑分泌激素	生理作用
生长激素释放激素（GHRH）	刺激垂体释放 GH
生长抑素（SS）	抑制 GH、胰岛素、胰高血糖素分泌
催乳素释放抑制因子（PIF）	抑制 PRL 分泌
促甲状腺激素释放激素（TRH）	刺激垂体分泌 TSH 和 PRL
促肾上腺皮质素释放激素（CRH）	刺激垂体分泌 ACTH
促性腺激素释放激素（GnRH）	刺激垂体分泌 LH 及 FSH
阿片促黑素皮质素原（POMC）	ACTH、MSH 等多种激素前体
促黑素细胞激素释放因子（MRF）	兴奋 MSH 的释放和合成
促黑素细胞激素抑制因子（MRIF）	抑制 MSH 的释放和合成
食欲素（orexin）	促进食欲
垂体腺苷环化酶活化肽（PACAP）	扩血管，抑制胃肠运动，刺激胰岛素分泌和胰高血糖素释放
抗利尿激素（ADH）	调节水代谢，调节肝细胞分泌凝血因子Ⅳ
催产素（OXT）	促进子宫平滑肌收缩，乳腺泌乳，加速精子发育成熟
生长激素释放肽（ghrelin）	促进生长激素分泌，增强食欲，减少脂肪利用，增加胃酸分泌，促进胃肠动力，增加体重
黑色素浓集素（MCH）	调节下丘脑-垂体-肾上腺轴；刺激神经垂体分泌催产素；调节感觉、进食行为和能量代谢
垂体腺苷酸环化酶激活肽	增加垂体细胞多种激素释放；刺激胃酸分泌、促进胃肠蠕动；刺激胰岛素分泌；舒张血管
神经激肽（neurokinin B，NKB）	调节下丘脑-垂体-性腺轴
kisspeptin	促进生长激素合成；调节促性腺激素和性腺类固醇激素分泌

注：GH：生长激素；TSH：促甲状腺激素；PRL：催乳素；ACTH：促肾上腺皮质素；MSH：黑素细胞刺激素；LH：黄体生成素；FSH：促卵泡激素

下丘脑激素与垂体激素之间的关系基本上属于促激素与靶激素的调节关系，但也有特殊性：①TRH具有双重作用，可兴奋 TSH 和 PRL 的分泌；②GnRH 兴奋 LH 和 FSH 的分泌；③生长抑素（SS）抑制 GH 和其他激素释放；④下丘脑激素调节腺垂体激素的分泌，其本身又受神经和体液因素的调控。

2. 靶腺激素反馈调节 下丘脑激素合成与分泌受到内分泌腺所分泌的靶腺激素的负反馈调节作用（长环负反馈调节），但作用的部位有所区别。例如，肾上腺皮质激素和性激素的作用部位以下丘脑为主，而甲状腺激素的反馈作用部位主要在垂体。靶腺激素的作用性质往往为负反馈调节。性激素的作用较复杂，下丘脑中部（尤其是弓状核）与垂体促性腺激素的经常性（张力性）分泌有关，雌二醇及孕酮对此部位的 GnRH 有抑制作用（负反馈）。在月经周期的中期，与排卵有关的促性腺激素急剧分泌受下丘脑前部、视交叉上区神经细胞的调节，而性激素对此部位的 GnRH 分泌有兴奋作用（正反馈调节）。

垂体激素对下丘脑的相应释放激素也有负反馈调节作用（短环负反馈调节），其途径有两种：一是通过全身血液循环到达下丘脑，另一种可能是沿门脉血管周围间隙或门脉系统的血液反流传递至下丘脑。

神经系统对下丘脑-垂体-靶腺起重要调节作用。光、声、气味对哺乳动物的性腺活动影响已为人所熟知。手术、创伤等应激通过外周传入神经兴奋垂体-肾上腺皮质激素分泌。这些感觉刺激通过中脑网状结构和大脑边缘系统（边缘系统-中脑环路）影响下丘脑内分泌功能。高级神经活动对内分泌功能也起调节作用，例如，精神紧张、焦虑可引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质活动增强（应激反应）。

3. 神经递质和细胞因子调节 下丘脑促垂体区肽能神经元分泌的肽类激素，主要作用是调节腺垂体的活动，因此称为下丘脑调节肽。近年来的研究表明，肽类神经递质如阿片肽对下丘脑调节肽的释放有明显的影响。例如，给人注射脑啡肽或 β-内啡肽可抑制下丘脑 CRH 和 GnRH 的释放，刺激下丘脑释放 TRH 和 GHRH。单胺能神经递质可直接与释放下丘脑调节肽的肽能神经元发生突触联系，调节肽能神经元的活动。

细胞因子自分泌、旁分泌和内分泌调节作用也很明显。例如，细胞因子白介素（IL-1）抑制下丘脑 GnRH 和 TRH 分泌，刺激下丘脑多巴胺释放。肿瘤坏死因子 α（TNF-α）可能兴奋 GnRH 的分泌。

【下丘脑相关疾病】

（一）下丘脑疾病的病因与分类

各种原因累及下丘脑，使其结构及功能受损，均可引起下丘脑疾病。多数情况下，由于其主要临床表现是下丘脑功能异常及轻微的神经精神症状，故称为下丘脑综合征；但当病因明确时，下丘脑疾病应根据病因进行分类。也可以根据下丘脑的功能状况分类，如下丘脑性肥胖综合征、下丘脑性高热、下丘脑性甲减等。

1. 按病因分类 一般分为炎症性下丘脑疾病、颅脑外伤性下丘脑疾病、肿瘤性下丘脑疾病、血管损伤性下丘脑疾病、垂体切除/垂体柄离断后下丘脑疾病和放疗引起的下丘脑疾病。

2. 按功能分类 一般可分为以下 8 类：①神经-内分泌代谢型下丘脑疾病，如下丘脑性肥胖综合征、下丘脑性无排卵等；②自主神经-血管型和自主神经-内脏型下丘脑疾病；③体温调节障碍型下丘脑疾病；④睡眠障碍型下丘脑疾病；⑤假神经症/精神病样下丘脑疾病；⑥癫痫（间脑癫痫）型下丘脑疾病；⑦神经营养障碍型下丘脑疾病；⑧神经肌肉型下丘脑疾病。

（二）下丘脑疾病的临床表现

下丘脑的体积很小，其内的神经核和神经纤维有密切联系。因此，不同病损造成的神经和下丘脑功能异常可导致同样的症状和体征。而病损的性质可为损伤性或兴奋性，涉及同样的下丘脑神经核或神经纤维的临床综合征可以是不同的，例如视前区的慢性、损伤性的病损可导致低体温和失眠症，而该部位急性、兴奋性的病损则导致高体温和嗜睡。此外，下丘脑疾病的临床表现也与年龄有关。青

春期前的促性腺激素不足导致性幼稚，然而青春期后的促性腺激素不足则造成性征的退化，但第二性征不会消失。

1. 内分泌功能障碍表现　临床表现多样化，病人可有一种或多种内分泌功能异常的表现：①多种下丘脑释放激素缺乏引起全垂体功能减退，造成生长发育障碍，性腺、甲状腺和肾上腺皮质功能减退等；②下丘脑 GHRH 分泌亢进者引起肢端肥大症或巨人症，GHRH 缺乏则导致身材矮小；③下丘脑 TRH 分泌过多或过少引起下丘脑性甲亢或甲减；④CRH 分泌过多可引起 Cushing 病；⑤GnRH 分泌过多引起性早熟，GnRH 缺乏者引起性腺发育迟缓、闭经、性欲减退、生殖无能、嗅觉功能障碍等；⑥下丘脑 AVP 分泌过多引起 AVP 分泌不适当综合征，缺乏者表现为中枢性尿崩症；⑦PRL 释放因子分泌过多或 PRL 抑制因子分泌减少发生闭经-乳溢综合征及性腺功能减退。

2. 神经系统表现　下丘脑疾病常伴有下列非内分泌功能受损的一种或多种表现。

（1）嗜睡和失眠：下丘脑后部病变时，多数病人表现为嗜睡，少数表现为失眠。嗜睡的类型有：①发作性睡眠：病人可随时发作睡眠，持续数分钟至数小时。②深睡眠症：发作时可持续性睡眠数天至数周，睡眠期间常可喊醒吃饭、排便等，然后再度入睡。③发作性嗜睡-贪食综合征：病人于深睡眠醒后暴饮暴食，多伴有肥胖。

（2）多食肥胖或顽固性厌食消瘦：病变累及下丘脑腹内侧核或结节部附近时，病人因多食而肥胖，常伴生殖器发育不良（肥胖-生殖无能症）。病变累及下丘脑的腹外侧核时，可有厌食、体重下降、皮肤萎缩、毛发脱落、肌肉软弱、不耐寒、心动过缓和基础代谢率降低等表现。

（3）发热或体温过低：可表现为低热、体温过低或过高热。高热者热型弛张或不规则，肢体冰冷，躯干温暖，心率与呼吸可正常。一般退热药无效。

（4）精神障碍：为腹外侧核及视前区有病变的突出表现，主要有过度兴奋、哭笑无常、定向力障碍、幻觉及激怒等。

（5）其他：以疼痛较为多见，可伴多汗（或汗闭）、手足发绀、括约肌功能障碍及下丘脑癫痫。视交叉受损时可伴视力减退、视野缺损或偏盲。血压时高时低，瞳孔散大、缩小或不对等。下丘脑前方及下行至延髓中的自主神经纤维受损时，可引起胃及十二指肠消化性溃疡等表现。

3. 下丘脑疾病的临床转归　多数病情较轻，发展缓慢，但常伴有精神和心理障碍；少数（如血管性和肿瘤性下丘脑疾病）病情进展较快，严重影响生活质量。下丘脑功能紊乱往往是肥胖和代谢综合征的发病条件之一，在肥胖和代谢综合征的诊治中，值得特别注意。

（三）下丘脑疾病的诊断与鉴别诊断

1. 早期诊断线索　当临床上遇到下列情况时需考虑下丘脑疾病可能：①临床特征不能用单一的靶腺或单纯的垂体损害解释；②内分泌功能紊乱症状同时伴肥胖、多食、消瘦、厌食、嗜睡、精神失常及体温异常等，而不能用其他疾病解释；③颅内压增高伴视力或视野下降，或合并尿崩症、性腺功能低下、溢乳者；④伴有生长发育不良、嗅觉障碍、畸形者；⑤虚弱者，尤其是伴有血皮质醇降低或自身免疫性疾病的病人；⑥低 T_3/T_4 综合征。

2. 定位诊断和病因诊断

（1）定位诊断：下丘脑的病变部位与临床表现之间的关系大致为：①视前区受损时，有自主神经功能障碍；②下丘脑前部视前区受损时，伴有高热；③下丘脑前部受损时，有摄食障碍表现；④下丘脑前部、视上核和室旁核受损时，可伴有中枢性特发性高钠血症、尿崩症或 AVP 分泌不适当综合征；⑤下丘脑腹内侧正中隆起受损时，有性功能减退，ACTH、GH 和 PRL 分泌异常以及尿崩症等表现；⑥下丘脑中部外侧区受损时，多伴有厌食和体重下降；⑦下丘脑腹内侧区受损时，伴有贪食、肥胖和性格改变；⑧下丘脑后部损伤时，常有意识改变、嗜睡、运动功能减退和低体温；⑨乳头体与第三脑室壁受损时，可有精神错乱和严重记忆障碍存在。

（2）病因诊断：病因诊断要结合病史、症状、体征、实验室检查及其他辅助检查综合判断。因血液中的下丘脑激素水平很低，一般不能测得，所以下丘脑疾病的诊断更多地依赖于垂体激素水平的检测

NOTE

及激素分泌的动态试验。例如，低促性腺激素性性腺功能减退和继发性甲减可分别用 GnRH 和 TRH 兴奋试验确定病变是在下丘脑或垂体。必要时，进一步结合影像学检查、脑脊液分析等，进一步明确疾病性质（功能性或器质性）、病变的程度和范围等。

3. 鉴别诊断 注意与原发性靶腺（甲状腺、肾上腺、性腺、垂体）功能异常、神经衰弱和精神分裂症等相鉴别。

（四）下丘脑疾病的治疗

下丘脑疾病的治疗应尽量去除病因。例如，感染者应抗感染治疗；药物引起者则立即停用有关药物；精神因素引起者需进行精神治疗。尿崩症的治疗见本篇第七章。肿瘤引起的下丘脑疾病可采取手术切除或放射治疗。不能根治病因者（如下丘脑遗传性疾病）应采用对症（激素替代等）治疗。

（杨 涛）

第三章　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。临床上有明显症状的垂体瘤占中枢神经系统肿瘤的10%～20%,尸检发现的无症状性垂体瘤或微腺瘤更多。因此垂体瘤是颅内常见肿瘤,其中来自腺垂体瘤占大多数。

【病因和发病机制】

1. **病因**　垂体瘤的病因可能与下列因素有关:①遗传性因素:如多发性内分泌腺瘤病(MEN-1)基因突变、垂体瘤转录因子(prop-1)过度激活等;②下丘脑因素:如生长激素释放激素(GHRH)过量、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)过多、某些下丘脑激素受体的活化性突变等;③垂体因素:如某些信号转导分子(gsp、CREB)突变,或成纤维生长因子(FGF-2)、表皮生长因子(EGF)等生长因子过多,癌基因的激活及抑癌基因的失活等;④环境因素:如放疗;⑤靶腺(甲状腺、性腺、肾上腺)功能衰竭。

2. **发病机制**　有关垂体瘤的发病机制曾提出过两种学说,即垂体细胞自身缺陷学说和下丘脑调控失常学说。现基本统一起来,认为垂体瘤的发展可分为起始阶段和促进阶段。在起始阶段,垂体细胞自身缺陷是起病的主要原因;在促进阶段,下丘脑调控失常等因素发挥了主要作用。即某一垂体细胞发生突变,导致癌基因激活和(或)抑癌基因的失活,然后在内、外因素的促进下单克隆的突变细胞不断增殖,逐渐发展为垂体瘤。

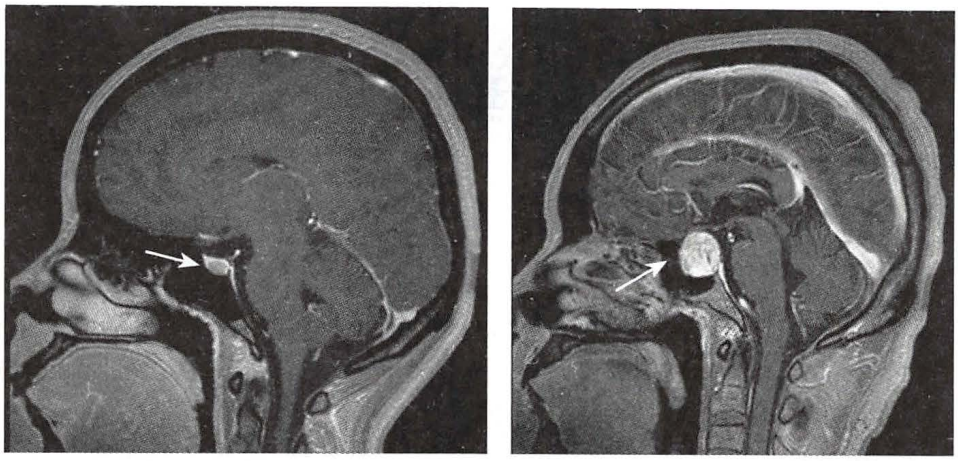
【分类】

1. **功能分类**　根据肿瘤细胞有无合成和分泌激素的功能,将垂体肿瘤分为功能性垂体瘤和无功能性垂体瘤。前者可按其分泌的激素命名,如催乳素(PRL)瘤、生长激素(GH)瘤、促肾上腺皮质激素(ACTH)瘤、促甲状腺激素(TSH)瘤、黄体生成素/促卵泡激素(LH/FSH)瘤及混合瘤等。在一般人群中,以PRL瘤最常见,其次为GH瘤和ACTH瘤,TSH瘤与LH/FSH瘤少见;在老年人群中,以无功能腺瘤最常见,其次为GH瘤和PRL大腺瘤。分泌激素的垂体瘤除肿瘤本身引起的局部浸润和压迫症状外,还可有相应激素分泌过多的各种临床综合征。

有些无功能腺瘤实际上可分泌无生物活性的糖蛋白激素α亚基或具有很弱生物活性的糖蛋白激素β亚基,另有些无功能腺瘤术后经免疫细胞化学检查证实为ACTH瘤,其血液循环ACTH正常是因为激素产生过程中翻译后修饰过程存在缺陷(静止型ACTH瘤)。无功能腺瘤一般不出现激素分泌过多的临床症状,但在肿瘤体积生长到一定大小时,因压迫垂体或脑组织而出现相应症状,如视觉损害及腺垂体功能减退等。

2. **形态学分类**　按照垂体瘤的生长解剖和放射影像学特点进行分类可分为微腺瘤和大腺瘤,瘤体直径≥10mm为大腺瘤,<10mm为微腺瘤(图7-3-1)。根据肿瘤的生长类型可分为扩张型和浸润型两种,后者极为少见。此种分类对决定垂体瘤的治疗方案和估计预后相当重要。

3. **病理组织学分类**　组织学分类的依据是瘤细胞的光镜和免疫组化表现。常规染色可将垂体瘤分为嗜碱、嗜酸、嫌色细胞瘤(最常见,约占80%)或混合型腺瘤4种,以往认为嗜酸细胞瘤多为生长激素瘤或PRL瘤,嗜碱细胞瘤多为ACTH瘤、TSH瘤或促性腺激素(GnH)瘤,嫌色细胞瘤往往没有功能。但目前认为,嗜色细胞瘤亦有无功能者,嫌色细胞瘤也有功能者。因此这种分类方法目前已经不用或少用,取而代之的是免疫组化分类,免疫组化能够区分瘤体细胞含有何种激素。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,催乳素瘤约占1/3,GnH瘤和TSH瘤仅占不到5%。但有时免疫组化为阴性,而血中激素水平升高,因而最好是将病理分类与内分泌功能分类结合(表7-3-1),指导临床诊疗。



A B

图 7-3-1 垂体瘤（垂体 MRI）

A. 垂体微腺瘤；B. 垂体大腺瘤

表 7-3-1 垂体瘤临床与病理分类

肿瘤名称	比例(%)		年发病率（每百万人新发病例数）	患病率（每百万人患病例数）	免疫组化	临床表现
	病理(%)	临床(%)				
PRL 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	
GH 瘤		15	4～6	40～60		肢端肥大症或巨人症
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	
ACTH 瘤			2～3	20～30		
Cushing 病	10	10			ACTH	Cushing 病
沉默型	3	6			ACTH	无
Nelson 综合征	2				ACTH	局部症状
TSH 瘤	1	0.9			TSH	甲状腺功能亢进
多激素瘤	10	4			GH/PRL/糖蛋白	临床表现多样化
无功能瘤/裸细胞/促性腺激素瘤		27	7～9	70～90		
非嗜酸细胞瘤	14				糖蛋白	沉默或垂体功能减退
嗜酸细胞瘤	6				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

【临床表现】

垂体瘤的临床表现主要包括：①肿瘤占位效应对周围组织的压迫引起的症状；②功能性垂体瘤引起激素分泌增多症状；③垂体其他细胞继发于垂体瘤的直接压迫和（或）垂体柄受压引起的激素分泌功能异常；④下丘脑受压相关的下丘脑综合征；⑤垂体卒中。

（一）肿瘤占位效应和局部压迫症状

1. 头痛 见于1/3～2/3的病人。头痛主要起自肿瘤对硬脑膜的挤压和牵张作用，导水管受压后，还将出现头痛、恶心、呕吐等颅内压升高症状。由于头痛是因包裹垂体的硬脑膜囊压力增高所致，当垂体肿瘤生长突破鞍膈后，头痛反而减轻。如果肿瘤生长累及痛觉敏感组织如大血管壁等，头痛则呈顽固性。如发生垂体瘤内出血，称为垂体卒中，引起严重头痛、视力急剧减退、眼外肌麻痹、昏睡、昏迷、脑膜刺激征和颅内压增高。

2. 视神经通路压迫症状 垂体瘤向鞍上生长压迫视神经系统，包括视交叉、视神经和视束，由于解剖关系，以视交叉前端受压最常见。视交叉前端纤维支配双鼻侧视网膜神经纤维，导致双颞侧偏盲。垂体瘤向后上方生长产生的压迫症状少见，且多伴有脑干受压迫。当视交叉位置靠后，肿瘤向上生长可以压迫一侧或双侧视神经，引起视神经萎缩、视力减退。在阻塞性脑水肿病人，眼底检查可见到视盘水肿，此为视网膜静脉回流受阻所致。

3. 其他症状 当肿瘤向蝶鞍两侧扩展压迫海绵窦时，可引起海绵窦综合征（第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ及Ⅵ对脑神经损害），损害位于其内的眼球运动神经时出现复视。一般单侧眼球运动神经麻痹较少见，如发生则提示有浸润性肿瘤侵犯海绵窦。第Ⅵ对脑神经因受颈内动脉的保护，受损的机会较第Ⅲ对及第Ⅳ对脑神经少。三叉神经眼支和上颌支支配区域皮肤感觉丧失也是由于海绵窦受侵犯所致。部分病人尚可因嗅神经受损出现嗅觉丧失。垂体的巨大腺瘤若侵入下丘脑内，则可出现尿崩症、嗜睡、体温调节紊乱、自主神经功能异常等症状。肿瘤可偶尔扩展至额叶或颞叶，引起癫痫样抽搐、偏瘫、锥体束征及精神症状。肿瘤侵蚀鞍底及蝶窦时，可造成脑脊液鼻漏。

（二）激素分泌异常综合征

可为激素分泌过多引起相应综合征，也可因肿瘤增大压迫正常垂体组织或垂体柄而使垂体相应激素分泌减少，后者可表现为继发性性腺、肾上腺皮质、甲状腺功能减退症和生长激素缺乏等。垂体瘤病人的垂体激素分泌减少的表现一般较轻，进展较慢，直到腺体有3/4被毁坏后，临床上才出现明显的腺垂体功能减退症状。即使肿瘤体积较大，激素缺乏的症状也很少能达到垂体切除术后的严重程度。有时垂体激素分泌减少也可成为本病的突出表现（儿童期尤为明显），表现为身材矮小和性发育不全。有时肿瘤还可影响下丘脑及神经垂体，引起尿崩症。

由于不同的垂体瘤分泌的垂体激素不同或因垂体瘤压迫引起不同的垂体激素分泌缺乏，其临床表现各异，详见各有关章节。

【诊断与鉴别诊断】

垂体瘤的诊断一般并不困难，部分病人甚至单纯依据临床表现就可作出正确的判断。另一方面，有时垂体瘤的诊断又十分困难，垂体瘤诊断困难的主要原因是：①有的微腺瘤所分泌的激素增多不显著或只呈间歇性分泌；②某激素分泌增多的临床表现明显，但反复检查不能发现垂体瘤；③双垂体瘤、多垂体瘤或混合性垂体瘤（以PRL合并GH分泌增多最常见）使临床表现变得复杂化或模棱两可；④肿瘤压迫正常垂体组织时伴有垂体功能减退表现；⑤以垂体瘤为首发表现的多发性内分泌肿瘤综合征（MEN）。

（一）早期诊断线索

在临床上，下列表现可为垂体瘤的早期诊断提供线索：①慢性头痛，或头痛伴视力/视野异常，或头痛伴偏盲；②海绵窦综合征；③脑神经损害；④脑积水和颅内压增高；⑤下丘脑功能紊乱、腺垂体功能减退或垂体前叶某激素分泌亢进的临床表现；⑥闭经-溢乳或性腺功能减退；⑦蝶鞍扩大或蝶鞍形态异常。

（二）诊断依据

详细病史询问和仔细体格检查，包括神经系统、眼底、视力、视野检查，对于垂体瘤诊断可提供重要依据。除垂体大肿瘤破坏蝶鞍骨结构，一般头颅X线检查缺乏特异性和灵敏度，诊断主要采用CT、MRI，无创伤且费用低。MRI不仅可发现直径3mm的微腺瘤，而且可显示下丘脑结构，对于临床判断

NOTE

某些病变有肯定价值。各种垂体激素及其动态功能试验对诊断与鉴别诊断可提供一定的参考和疗效判断。最终诊断取决于病理检查。

（三）鉴别诊断

垂体瘤需与其他一些引起颅内压迫、损害视交叉的疾病相鉴别。垂体瘤鉴别诊断的疾病众多。

1. 颅咽管瘤和 Rathke 囊肿　颅咽管瘤可发生于各种年龄，以儿童及青少年多见。视交叉受压可引起双颞侧偏盲或单侧视野缺损。颅内压增高可出现头痛、呕吐及视盘水肿。下丘脑损害者伴有多种下丘脑功能紊乱的表现，如尿崩症、多食或厌食、发热、肥胖等。压迫垂体门脉系统的女性常出现月经失调或闭经、不孕；男性毛发脱落，性欲减退，少数也可出现性早熟、肢端肥大症、溢乳症等。X 线表现为鞍上型者有蝶鞍压扁和床突损害；鞍内型使蝶鞍前后径扩大如蝶形，常有钙化斑块或囊壁钙化，呈弧线状或蛋壳状。儿童病人颅内压增高的表现为颅缝分离，脑回压迹增多等。鞍内型易与垂体瘤混淆，确诊依赖于 MRI 及内分泌功能检查。

Rathke 囊肿的大小不一，囊肿较大时，可压迫蝶鞍和鞍上结构，引起垂体功能减退。鉴别 Rathke 囊肿和垂体瘤的最敏感方法是 MRI。

2. 淋巴细胞性垂体炎　多见于妊娠或产后的女性，病因未明。临床表现可有垂体功能减退症以及垂体肿块。最常见为 ACTH 缺乏，其次为 TSH、LH、FSH 及 AVP 缺乏（尿崩症），可单独或合并出现；PRL 水平在半数病人出现上升。垂体肿块可导致头痛及视野缺损。无功能腺瘤及 PRL 瘤须与本病鉴别，其垂体功能减退症表现不及本病出现得早和显著。确诊有赖于病理组织检查。

3. 视神经胶质瘤　为视神经或视交叉胶质细胞的原发性肿瘤，是儿童期最重要的眼眶肿瘤，女孩多见。视力改变常先发生于一侧，视力丧失发展较快。病人可表现为无痛性进展性的视力丧失和眼球突出，但无内分泌功能障碍。蝶鞍正常，视神经孔扩大。

4. 异位松果体瘤　多见于儿童及青少年。视力减退，双颞侧偏盲。常有渴感丧失、慢性高钠血症等表现。也可有尿崩症或腺垂体功能减退症。蝶鞍无异常，MRI 可显示肿瘤。

5. 颈内动脉瘤　常引起单侧鼻侧偏盲，可有眼球瘫痪及腺垂体功能减退表现，蝶鞍可扩大。对该类病人如误诊为垂体瘤而行经蝶窦垂体切除术将危及生命，因此垂体瘤病人需仔细排除颈内动脉瘤的可能，确诊依赖于 MRI 和血管造影。

6. 球后视神经炎　起病急，视力障碍多为一侧性，大多在数周内有所恢复。常伴眼球疼痛、瞳孔调节反射障碍。病人无内分泌功能紊乱表现，影像学检查显示蝶鞍正常。

7. 脑膜瘤　部分脑膜瘤的影像学表现类似于蝶鞍区肿瘤，内分泌功能检查仅有垂体柄受压引起的轻度高 PRL 血症，临床上易误诊为无功能垂体瘤。

8. 蝶鞍扩大　垂体瘤还需与另一些伴蝶鞍扩大的疾病相鉴别，如空泡蝶鞍综合征、鞍上生殖细胞瘤、垂体转移癌等。

【治疗】

垂体瘤的治疗应根据病人的年龄、一般情况、肿瘤的性质和大小、既往治疗史、对生育和发育的影响、治疗者的个人经验而统筹安排。目前，垂体瘤的治疗方法主要有 3 种：手术治疗、药物治疗和放射治疗。

（一）治疗目标和治疗方法选择

垂体瘤的治疗目标：①尽可能去除肿瘤组织或抑制肿瘤生长，缓解肿瘤引起的占位效应；②纠正激素自主性高分泌状态，缓解临床表现；③尽可能恢复和保存垂体的固有功能，恢复受到影响的激素分泌紊乱，恢复受到影响的垂体-靶腺的正常调节；④防治肿瘤复发，或者临床和生化水平的复发；⑤尽可能减少治疗带来的局部和全身并发症。

（二）治疗方法和疗效

1. 手术治疗　除 PRL 瘤外，其他垂体瘤的首选治疗仍为手术摘除，治疗目的在于彻底切除肿瘤，尽力保留正常的腺垂体组织，避免术后出现腺垂体功能减退症。如垂体瘤出现垂体激素分泌增多的

笔记

临床症状和(或)脑神经及蝶鞍周围组织结构受压迫时需考虑手术治疗,出现垂体卒中必须立即或尽快手术治疗。

手术治疗垂体瘤的疗效一般取决于以下4方面:①医师的经验及水平;②肿块的大小;③肿瘤是否侵犯骨骼或硬膜;④既往治疗情况。术前应尽量停用溴隐亭,如术前有明显的垂体功能低下,则至少应在手术前24小时提供适当的氢化可的松替代,在手术后的3~4天,类固醇激素的剂量应逐渐减少,术后检查垂体功能,以决定是否需要激素替代治疗或调整以前的治疗方案。手术并发症可有脑脊液鼻漏、视力丧失、脑卒中或脑血管损伤、眼球麻痹及腺垂体功能减退症等。

2. **药物治疗** 垂体治疗中最常运用的药物是多巴胺受体激动剂(如溴隐亭)和生长抑素类似物,前者可在PRL瘤、GH瘤、ACTH瘤、GnH瘤使用,但在PRL瘤和GH瘤的运用较多,特别是对PRL瘤有特效;后者可在GH瘤、TSH瘤、GnH瘤使用,以GH瘤使用较多且有特效。药物可以作为PRL瘤的主要治疗方法,而其他垂体瘤药物仅作为辅助治疗,具体的用法详见各垂体瘤的章节。

3. **放射治疗** 放射治疗主要作为手术的辅助治疗,指征包括:①手术后肿瘤残余量比较大,且药物不能有效控制;②肿瘤于术后复发;③鞍上病变,病人拒绝经额手术;④影像学检查局部阴性,但生化改变和临床症状明显者也可进行放疗。决定疗效的因素除照射剂量外,放疗的操作经验对疗效也有重要影响。

[附] 催乳素瘤

催乳素(PRL)瘤和高PRL血症是常见的下丘脑-垂体疾病。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%,是临床上病理性高PRL最常见的原因。PRL腺瘤多为良性肿瘤,根据瘤体大小可分为微腺瘤(≤10mm)和大腺瘤(>10mm)。女性病人中微腺瘤占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。

【PRL瘤和高PRL血症临床表现】

(一) 高PRL血症临床表现

1. 女性

(1) 月经改变和不孕:高PRL血症可引起女性月经失调和生殖功能障碍。当PRL轻度升高时可引起黄体功能不足而致反复自然流产;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:高PRL血症时在非妊娠期及非哺乳期出现溢乳的病人为30%~80%。这些病人血清PRL水平一般都显著升高。

(3) 其他:高PRL血症时通常伴有体重增加。长期高PRL血症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。少数病人可出现多毛、脂溢及痤疮,这些病人可能伴有多囊卵巢综合征等其他异常。

2. 男性

(1) 勃起功能障碍:高PRL血症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高PRL血症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。但不少病人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,说明高PRL血症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高PRL血症常见的性功能障碍的表现。

(2) 性欲减退:高PRL血症时下丘脑分泌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。

NOTE

（3）生精减退、男性不育：高 PRL 血症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：长期明显的高 PRL 血症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，尚有不少病人出现男性乳腺发育。

（二）PRL 瘤压迫症状

PRL 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、脑脊液鼻漏等。15% ~20% 病人存在垂体腺瘤内自发出血，少数病人发生急性垂体卒中，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 腺瘤病人，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。

【诊断】

PRL 瘤和高 PRL 血症的诊断包括定性及定位诊断两方面（图 7-3-2）：①定性诊断：是否具有高 PRL 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。

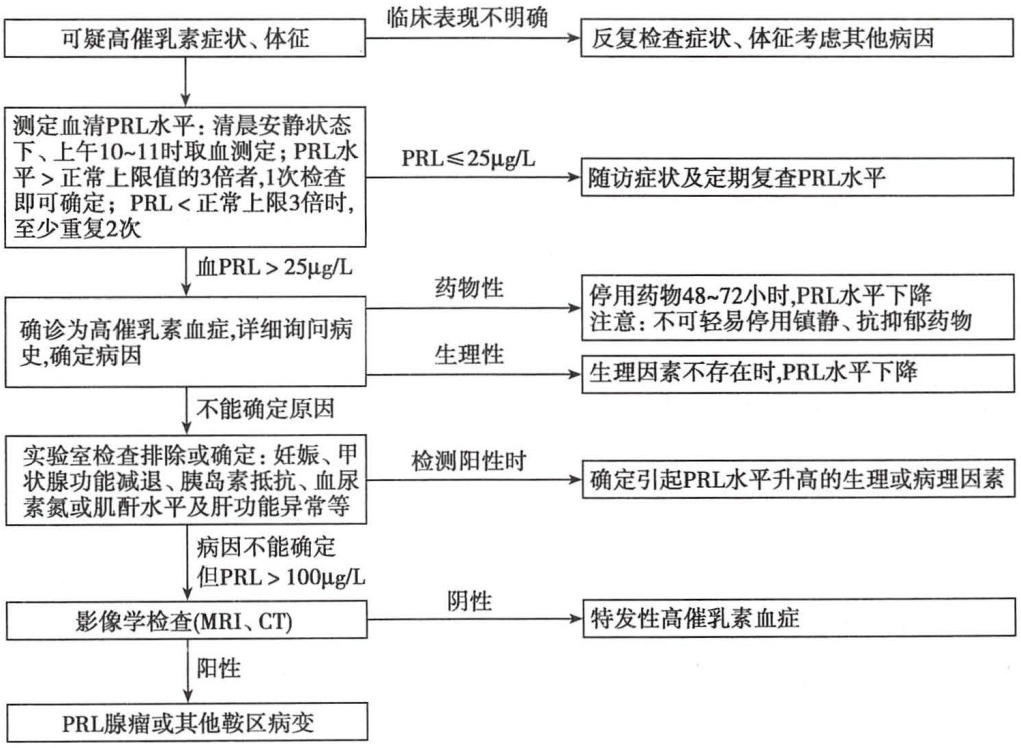


图 7-3-2 高催乳素血症的诊断流程

引自：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

1. 定性诊断 正常人 PRL 基础浓度一般<20μg/L，如果基础值>200μg/L，PRL 瘤的可能性极大，若>300μg/L 则可肯定，100 ~200μg/L 时，应当怀疑 PRL 瘤，并检查有无药物（吩噻嗪、三环类抗抑郁药、甲氧氯普胺、α 甲基多巴、雌激素等）的作用、原发性甲状腺功能减退症、慢性肾衰竭和下丘脑病变等。生理因素刺激的 PRL 升高一般不超过 100μg/L。

2. 定位诊断 应用 CT、MRI 扫描下丘脑垂体区有助于发现微小病变。特发性高 PRL 血症应每 6 个月查 PRL 和 CT/MRI，有长期随访而自然缓解者。

【治疗】

（一）药物治疗

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高 PRL 血症病人，包括垂体 PRL 腺瘤。常用的药物有溴隐亭、卡麦角林和喹高利特。

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。溴隐亭治疗可以使 70% ~90% 的病人获得较好疗效。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，但停止治疗后垂体 PRL 腺瘤会恢复生长、导致高 PRL 血症再现。因此需要长期治疗，只有少数病人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 D_2 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 腺瘤病人，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高 PRL 血症、垂体 PRL 腺瘤时，无论从降低 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。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 大腺瘤病人，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。治疗前已有视野缺损的病人，治疗初期即应复查视野，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病人，应在药物治疗后 1 ~3 周复查 MRI 观察肿瘤变化以决定是否需要手术治疗。

（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病人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病人，需要进一步采用药物或放射治疗。

（三）放射治疗

1. 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病人；有手术禁忌或拒绝手术的病人以及部分不愿长期服药的病人。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% 的病人 PRL 恢复正常，其余病人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% 的病人出现垂体功能低下，此外，1% ~2% 的病人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。

（杨 涛）

第四章　肢端肥大症和巨人症

肢端肥大症(acromegaly)和巨人症(gigantism)一般是指由于生长激素(GH)持久过度分泌所引起的内分泌代谢性疾病,其主要原因为垂体 GH 瘤或垂体 GH 细胞增生。发生于青春期前、骨骺未融合者表现为巨人症,较少见;发生在青春期后、骨骺已融合者表现为肢端肥大症,其发展慢,以骨骼、软组织、内脏增生肥大为主要特征,较多见;青春期前骨骺未融合时发病,但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者称为肢端肥大性巨人症,临床罕见。

肢端肥大症的患病率国外报道大致为(0.3~0.8)/万,年发病率约为 0.03/万,我国尚无准确的流行病学调查资料。肢端肥大症可以发生在任何年龄,好发年龄在 30~50 岁,无明显性别差异。

【病因和发病机制】

GH 分泌过多的原因主要有垂体性和垂体外性。

1. 垂体性　占 95%~98%,以腺瘤为主(占垂体瘤的 25%~30%),GH 瘤 70%~80% 为大腺瘤。

2. 垂体外性　异位 GH 分泌瘤(如胰岛细胞癌)、GHRH 分泌瘤(下丘脑错构瘤、胰岛细胞瘤、支气管类癌等)。

3. 其他疾病　偶为垂体 GH 细胞增生或 GH 瘤可见于多发性内分泌腺肿瘤综合征、Carney 综合征或 McCune-Albright 综合征。因为遗传综合征均有各自的特殊临床表现,诊断一般无困难。

垂体 GH 腺瘤发生机制不明,约 40% 的散发性 GH 腺瘤与 G 蛋白调节亚单位(Gαs)发生点突变有关,GNAS1 为编码 Gαs 的基因,一旦此基因发生突变,Gαs 则被长期激活,导致 GH 腺瘤的发生。其他如垂体瘤转化基因(PTTG)激活、下游激素如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)负反馈抑制 GH 不足等,也可能导致 GH 瘤的形成。

【临床表现】

(一) GH 过度分泌的表现

1. 巨人症　由于 GH 的过度分泌,促进骨骼生长发育。GH 瘤如发生于骨骼融合前,身高均明显长于同龄儿童,持续长高直至青春期发育完全、骨骺闭合,达到 1.8m(女性)及 2.0m(男性)或以上。软组织可表现为面部粗糙、手脚增厚增大。若垂体瘤持续发展可导致腺垂体功能减退,精神不振、全身无力、毛发脱落、性欲减退等。过多 GH 可导致糖耐量异常或糖尿病,并可继发多种心血管并发症。

2. 肢端肥大症　GH 瘤若发生于青春发育期之后、骨骺已融合者,则表现为肢端肥大症。

(1) 骨骼和关节:病人的外貌变化明显,眉弓和颧骨高突,额骨增生、肥大,下颌增大前突,齿间隙增宽伴咬合困难或错位。枕骨粗隆凸出,胸骨突出、肋骨延长且前端增宽呈念珠状、胸廓前后径增大呈桶状。椎体延长、加宽、增厚,其前部增生较两侧为甚,呈明显后弯和(或)侧弯畸形。椎间孔四周骨质增生压迫神经根而致腰背痛。手脚掌骨宽厚如铲状,手指、足趾增宽,平底足,此在 X 线片上具诊断特征性。四肢大关节软骨增厚,手指关节骨增生,可伴少量非炎症性渗出液。骨关节症状常见,按其发生顺序为腕管综合征、背痛及周围关节痛。

(2) 皮肤及软组织:开始表现为面部、手足等部位的软组织增厚,随后全身皮肤及软组织增生肥大,皮肤变厚变粗,真皮结缔组织及皮下组织增多。皮肤改变以头面部最明显,与骨骼改变共同形成肢端肥大症的特殊面容(图 7-4-1)。颜面皮肤及软组织增厚,额部有深皱褶,皮肤线纹减少。鼻肥大,

唇厚舌大、声带厚长，扁桃体、悬雍垂及软腭增厚。声音低沉，女性声音变粗，睡眠时出现鼾声。外耳肥厚、鼓膜增厚，可使咽鼓管阻塞，偶伴耳鸣、耳聋。皮脂腺增生肥大，皮肤多油脂，可有皮肤色素沉着、黑棘皮病和多毛。汗腺肥大，出汗多（为病情活动的重要指征）。毛囊扩大，女性多毛。部分病人伴皮赘及多发性神经纤维瘤。

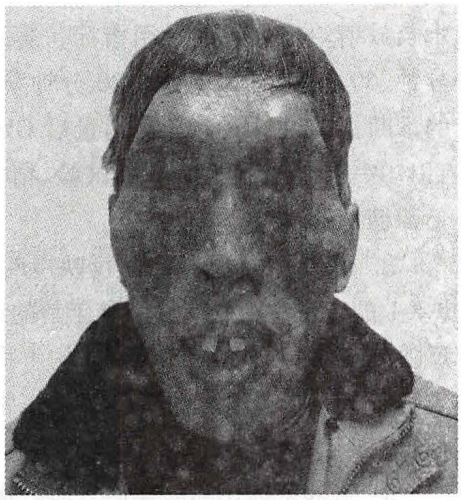


图 7-4-1　垂体生长激素瘤肢端肥大症病人

病人鼻唇肥厚、眉弓及颧骨高突、齿间隙增宽伴咬合困难、皮肤色素沉着

（3）糖代谢异常：GH 刺激脂肪细胞甘油三酯的分解，释放游离脂肪酸，刺激胰岛素释放，诱导胰岛素抵抗。大约有 60% 的病人出现糖耐量异常，约 30% 的病人出现糖尿病。

（4）钙磷代谢：GH 通过两个途径影响钙磷代谢：①刺激肾脏 1α-羟化酶活性，使得 1,25-二羟维生素 D_3 合成增多，刺激胃肠道钙磷吸收；②GH 和 IGF-1 还直接刺激肾小管上皮磷的重吸收。血磷明显增加，血钙处于正常水平或正常高限。生长激素和活性维生素 D_3 对骨转换都有影响，成骨细胞活性增强，骨转换指标水平升高。部分病人有骨密度增加，骨质疏松多半由继发性雌激素缺乏引起。

（5）心血管系统：心血管病变主要包括心脏改变和高血压。在 GH 和 IGF-1 的长期作用下，约有 30% 的病人出现心肌病变，心脏明显增大，心室腔呈向心性肥厚，没有流出道梗阻现象。心肌病变的严重程度主要与病程有关。10% 的病人诊断时已经存在心力衰竭。不少病人出现血压增高，可能与 GH 和 IGF-1 具有抗利钠作用、血容量扩张、睡眠呼吸暂停引起缺氧等因素有关。

（6）呼吸系统：肢端肥大症病人死于呼吸系统疾病者比普通人群高 3 倍。GH 增高可能通过神经内分泌机制抑制呼吸中枢的兴奋性。周围性因素主要是呼吸道出现梗阻或狭窄，有将近 2/3 的病人出现打鼾、睡眠呼吸暂停。纯粹由舌根肥大、咽喉部黏膜肥厚引起的周围性睡眠呼吸暂停可出现在约 50% 的病人。经过治疗 GH 水平下降，症状可以明显改善。

（7）生殖系统：在疾病早期，外生殖器肥大，男性性欲可增强，但在以后多逐渐减退，发展成阳痿；女性性欲减退、不孕、月经紊乱、闭经。性腺功能减退主要是垂体肿瘤压迫致促性腺激素的分泌减少。部分 GH 瘤病人合并 PRL 增高，可加重性腺功能障碍。

（8）致肿瘤作用：GH 瘤病人结肠息肉、结肠癌、甲状腺癌、肺癌等疾病发生率可能增加。GH 和 IGF-1 升高是否会促进肿瘤尤其是恶性肿瘤的发生目前还有争议。

（二）GH 瘤压迫表现

大的 GH 瘤可压迫正常垂体组织，引起头痛、视物模糊、视力障碍、垂体功能减退、下丘脑功能障碍甚至是垂体卒中等。

【诊断与鉴别诊断】

肢端肥大症起病相对隐匿，多发于 30 ~ 50 岁的中青年人，不少病人在经过 7 ~ 10 年的评估、随访后才被最终确诊，而其中只有 40% 是由内科医生发现并诊断的，大部分病人常因视觉障碍、牙齿不能咬合、月经紊乱、骨性关节炎等就诊于其他相关科室。肢端肥大症病人常合并不同程度的高血压、糖尿病、心肌病及睡眠呼吸暂停综合征等，其死亡率明显高于正常人。因此，早期发现、早期诊断及治疗对病人预后极为重要。

（一）定性诊断（确定 GH 过度分泌）

1. 血清 GH　生理状态下，人 GH 呈脉冲式分泌，具昼夜节律性。正常人在运动、应激、急性低血糖时，GH 可明显升高。肢端肥大症病人的 GH 分泌丧失昼夜节律性，且 24 小时 GH 分泌水平与脉冲次数均增加。此外，在糖尿病控制不佳、肾衰竭、营养不良，以及应激或睡眠状态下，基础 GH 水平也可增高。因此，单次随机 GH 水平不能作为肢端肥大症诊断的可靠依据。

NOTE

2. GH 抑制试验 为临床确诊肢端肥大症和巨人症的“金标准”，亦为目前判断各种药物、手术及放射治疗疗效的常用指标。病人口服 75g 葡萄糖，分别于服葡萄糖前 30 分钟，服葡萄糖后 30 分钟、60 分钟、90 分钟和 120 分钟采血测 GH 浓度，多数肢端肥大症病人 GH 水平不被抑制。目前的诊断标准是口服葡萄糖耐量后 GH 不能被抑制至<1μg/L。其他动态试验，如 GHRH 兴奋试验、TRH 兴奋试验、多巴胺抑制试验、精氨酸抑制试验等对诊断肢端肥大症有一定价值，但均不如口服葡萄糖抑制试验。

3. IGF-1 血 IGF-1 是反映慢性 GH 过度分泌的最优指标，血 IGF-1 浓度在 24 小时变化很小，IGF-1 的正常范围受到性别和年龄的影响，而不受取血时间、进餐与否、睾酮和地塞米松等的影响，能反映测定前 24 小时分泌的 GH 的生物作用；故 IGF-1 可作为筛选、疾病活动及评价预后的指标。若病人临床上有肢端肥大，但血 IGF-1 正常，应怀疑有 GH 分泌瘤栓塞、病情处于非活动期或为类肢端肥大症等。

4. 其他垂体功能的评估 应行血催乳素（PRL）、卵泡刺激素（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，确定有无其他垂体激素过度分泌或腺垂体功能减退。如病人有显著的多尿、烦渴及多饮等症状时应评估垂体后叶功能。

（二）定位诊断（确定 GH 来源）

1. 颅骨 X 线 多数肢端肥大症病人蝶鞍显著扩大，鞍底呈双重轮廓，肿瘤巨大时可破坏鞍背和鞍底。

2. 垂体 MRI MRI 不仅能发现垂体腺瘤，更能显示与周围组织的关系，如视交叉、海绵窦等是否受压，肿瘤是否侵犯邻近组织。垂体 MRI 组织分辨率高，能显示肿瘤内出血、坏死和囊性变，因此，常作为首选的影像学检查手段。

3. 垂体 CT 垂体 CT 对评价蝶鞍骨质破坏情况、发现病变内或周边的钙化灶较敏感，但在显示微腺瘤方面敏感性较差。

4. 胸部和腹部 CT 主要用于诊断或排除垂体外肿瘤。

5. 其他影像学检查 必要时可用核素标记的奥曲肽显像，或正电子断层扫描（PET）等协助诊断和观察疗效。

（三）并发症诊断

肢端肥大症病人定性、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、呼吸睡眠功能等的检测；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。

（四）鉴别诊断

非典型病例应与下列疾病鉴别：

1. 非垂体 GH 瘤所致的肢端肥大症/巨人症 临床常见于以下两种情况：①分泌 GHRH 的肿瘤，主要为类癌、胰腺癌、小细胞型肺癌、子宫内膜癌、肾上腺癌和嗜铬细胞瘤等。GHRH 过度分泌则促进垂体 GH 的过度分泌，但是由于其病程短，一般缺乏肢端肥大症/巨人症的典型表现，升高的 GH 和 IGF-1 不被葡萄糖抑制，但血 GHRH 增高，而垂体 GH 瘤者血 GHRH 正常或降低。②非 GH 分泌的垂体瘤如 PRL 瘤、ACTH 瘤、TSH 瘤等偶可同时合成和分泌小量的 GH，其临床特点是肢端肥大症/巨人症的表现很轻。

2. 体质性巨人和身材过长 引起生长过度和身材过高的非 GH 因素很多，其中较常见的原因有 3 方面：①胎儿生长过度：主要见于糖尿病母亲分娩的巨大胎儿、脑性巨人症（Sotos 综合征）、Weaver 综合征等；②产后生长过度：主要见于家族性高身材、肥胖、McCune-Albright 综合征伴 GH 过度分泌、性早熟、马方（Marfan）综合征、Klinefelter 综合征、脆性 X 综合征、同型半胱氨酸血症等。

3. 单纯性凸颌症 常被怀疑为早期肢端肥大症，血 GH 和 IGF-1 正常。

4. 皮肤骨膜肥厚症 有家族聚集特点，多发生于青年男性，其外表与肢端肥大症相似，手、脚增

大，皮肤粗糙，毛孔增大、多汗等。X 线可显示典型的增生性骨关节病。垂体显示无肿瘤，血 GH 正常。

5. 妊娠面容　有些妊娠期妇女面容变得粗陋，也可有垂体体积增大、视野改变、糖尿病等，但这些现象于分娩数周后消失。

【治疗】

肢端肥大症和巨人症的治疗目标是：①严格控制生化指标；②消除或者缩小肿瘤并防止其复发；③消除或减轻并发症表现，特别是心脑血管、呼吸和代谢方面的紊乱；④垂体功能的保留以及重建内分泌平衡。主要治疗方案包括手术、药物、放射治疗和联合治疗。选择何种方案，主要取决于病情和客观条件。

（一）手术治疗

目前推荐手术作为一线治疗。蝶鞍内微腺瘤（<10mm）最适宜手术切除，而大腺瘤尤其向鞍上发展或伸向海绵窦者手术治愈率降低。手术的功效在于切除肿瘤，明显和迅速缩小肿块体积。微腺瘤切除后痊愈率可达 90%，大腺瘤则少于 50%。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。无绝对手术禁忌证，相对禁忌证为：病人高龄、意志脆弱，有躯体疾病，出现肢端肥大症的合并症等。

（二）药物治疗

药物治疗适应证：①手术后不能持续改善症状的病人；②在某些有不可接受的麻醉危险、有心血管或肺部并发症，以及没有视交叉压迫的大腺瘤病人；③病人有明显中至重度生长激素过量分泌的症状和体征，但没有发现固定的肿块者；④手术或放疗效果不佳或复发者；⑤不能或不愿接受手术或放疗病人的辅助治疗。

肢端肥大症的药物治疗主要包括生长抑素类似物、多巴胺受体激动剂、GH 受体拮抗剂：

1. 生长抑素类似物　生长抑素类似物主要用于手术治疗不能达标者，控制激素分泌水平。侵袭性肿瘤或大腺瘤手术切除不完全者，可以考虑使用该类药物。若肿瘤切除较完全，复发性较小，而激素控制不满意者，可直接使用生长抑素类似物治疗。术前使用该类药物缩小肿瘤，能否改善手术效果还不肯定；但如果并发症比较严重，则主张术前先用生长抑素类似物控制症状，增加病人对手术的耐受性。

生长抑素类似物不良反应多为食欲缺乏、恶心、呕吐、腹痛、腹泻，一般持续 1 ~ 3 周，坚持治疗后这些不良反应多可消失。胆石症是生长抑素治疗常见的不良反应，有报道奥曲肽导致胆石症的发生率约为 50%。

2. 多巴胺受体激动剂　多巴胺受体激动剂可与垂体的 D_2 受体结合，大剂量使用情况下对 GH 瘤有效。目前主要有两种多巴胺激受体动剂，即溴隐亭和卡麦角林，国内一般应用溴隐亭较多，每日剂量为 20mg 左右，但其治疗效果较卡麦角林差。卡麦角林单药治疗时仅对不到 10% 的病人有效。但对于伴 PRL 分泌的 GH 瘤可考虑使用，对生长抑素类似物疗效欠佳者可以合用。副作用主要为胃肠道症状、鼻塞、睡眠障碍等，偶有心律失常。

3. GH 受体拮抗剂　是治疗肢端肥大症的新方法，培维索孟（pegvisomant）是一种 GH 受体拮抗剂，其作用部位在外周的 GH 受体，阻断 GH 作用，因此这类药物并不降低循环 GH 水平，治疗初期 GH 甚至反而增高。因此治疗过程中，GH 水平不是有意义的反映疾病活动性的生化指标。GH 受体拮抗剂的生化治疗目标是控制 IGF-1 至正常水平。少数病人对生长抑素类似物存在抵抗，GH 受体拮抗剂可作为生长抑素类似物的补充治疗，能有效地降低 IGF-1 水平，不主张单独使用。

（三）放射治疗

如果考虑用放射治疗，应由有经验的垂体放疗专家在专业中心进行。通常应将放射治疗保留为三线治疗方案，偶可作为二线，但极少用作一线治疗。适应证：①手术无法完全切除肿瘤的病人或肿瘤部分切除的病人；②药物治疗不能控制肿瘤生长的病人；③药物或手术治疗不能使激素水平恢复正

NOTE

常的病人。常规放射治疗能使超过60%病人的GH水平降低及IGF-1水平恢复正常，但最大疗效往往要到放疗后10～15年才出现，在此期间通常需用生长抑素类似物治疗。

（四）GH瘤的综合治疗及术后监测与长期随访

由于肢端肥大症是一种相对少见的慢性疾病，涉及多个学科，容易延误诊断及治疗，进而造成病人的并发症和病死率相应增加。因此肢端肥大症的治疗方案最好由多学科包括内分泌科、神经外科、放射科等共同制定，根据每例病人的具体情况，权衡利弊，制定个体化治疗方案，以达到最理想的治疗效果。一般而言，GH瘤无论是大腺瘤还是小腺瘤，是否有侵袭，经蝶手术治疗为首选，而药物及放疗多作为二线辅助治疗。

GH瘤术后1天及出院时，测定血GH。术后第6～12周进行垂体激素检测，以评估垂体功能和激素替代治疗的需要，对于有并发症的病人随访相应的检查项目。术后3个月复查OGTT GH水平、IGF-1水平，并复查垂体增强MRI。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。对于控制良好的病人，术后每年复查1次OGTT GH水平及IGF-1水平，术后每年根据病人病情控制的程度复查鞍区MRI；对于有并发症的病人应每年进行1次并发症的评估。

（杨　涛）

笔记

第五章　腺垂体功能减退症

腺垂体功能减退症是指各种病因损伤下丘脑、下丘脑-垂体通路、垂体而导致一种或多种腺垂体激素分泌不足所致的临床综合征。围生期女性因腺垂体缺血坏死所致的腺垂体功能减退症称为希恩综合征(Sheehan 综合征)。西方国家患病率为(29～45.5)/10 万,无性别差异,其中约 50% 的病人有 3 种或以上腺垂体激素缺乏。我国的患病率不详。

由垂体本身病变引起的腺垂体功能减退症称为原发性腺垂体功能减退症,由下丘脑或其他中枢神经系统病变或垂体门脉系统障碍引起者称继发性腺垂体功能减退症。腺垂体功能减退症依据其腺垂体激素分泌缺陷的种类,可分为全腺垂体功能减退症(全部腺垂体激素缺乏)、部分腺垂体功能减退症(多种腺垂体激素缺乏)和单一(孤立)腺垂体激素缺乏症。腺垂体功能减退症临床表现复杂多变,容易误诊,但补充所缺乏的激素后症状可迅速缓解。本章主要论述成人腺垂体功能减退症。

【病因和发病机制】

腺垂体功能减退症的病因有先天性垂体结构和功能异常及获得性垂体或下丘脑垂体柄病变,包括垂体瘤和鞍旁肿瘤、垂体缺血性坏死、浸润性病变、感染、颅脑损伤、鞍区手术和放射治疗、垂体卒中、垂体自身免疫性损害及各种原因引起的下丘脑病变等(表 7-5-1)。

表 7-5-1　腺垂体功能减退症病因

一、原发性
1. 先天遗传性　如 Kallman 综合征、Prader-Willi 综合征等
2. 垂体瘤　包括原发性(鞍内与鞍旁肿瘤)和转移性肿瘤
3. 垂体缺血性坏死　如产后、糖尿病、颞动脉炎和动脉粥样硬化
4. 蝶鞍区手术、放疗和创伤
5. 垂体感染和炎症　如脑炎、脑膜炎、流行性出血热、梅毒或疟疾等
6. 垂体卒中
7. 垂体浸润
8. 其他　如自身免疫性垂体炎、空泡蝶鞍、海绵窦处颈动脉瘤等
二、继发性
1. 垂体柄破坏　手术、创伤、肿瘤、炎症等
2. 下丘脑病变及中枢神经系统疾患　肿瘤、炎症、浸润性疾病(如淋巴瘤、白血病)、肉芽肿、糖皮质激素长期治疗和营养不良等

1. 先天性腺垂体发育不全　垂体的发育受多种基因的调控,这些基因的突变可导致垂体发育不全而引起腺垂体功能低下,并可伴有垂体形态异常和特殊的临床表现。如 *HESX1* 基因突变除了有多种垂体激素分泌缺陷外,尚有鞍膈和视神经束发育不全,*Pit-1* 和 *Prop-1* 基因突变可使 GH、PRL 和 TSH 分泌细胞发育障碍,导致相应激素分泌障碍。

2. 垂体肿瘤和垂体、下丘脑附近肿瘤　垂体肿瘤是获得性腺垂体功能减退症最常见的原因。垂体瘤引起腺垂体功能减退有几种方式:垂体肿瘤直接破坏正常垂体组织或压迫垂体组织;肿瘤压迫垂体柄导致垂体血供障碍或影响下丘脑释放激素传输至腺垂体;垂体瘤出血导致垂体卒中等。大部分垂体大腺瘤的病人都有一种或多种垂体激素缺乏,其中最常见的是 GH、FSH 和 LH 缺乏。一些鞍区附近的肿瘤如颅咽管瘤、脑膜瘤、胶质瘤、错构瘤等也可压迫垂体,导致腺垂体功能减退。垂体也可成为其他恶性肿瘤的转移部位。

3. **垂体缺血性坏死** 妊娠期腺垂体增生肥大，血供丰富，易遭受缺血性损害。若围生期由于前置胎盘、胎盘早剥、胎盘滞留、子宫收缩无力等引起大出血、休克、血栓形成，可使垂体大部分缺血坏死和纤维化而致腺垂体功能减退（Sheehan 综合征）。糖尿病血管病变也可使垂体血供障碍，导致垂体缺血性坏死而发生腺垂体功能减退症。也有报道在手术过程中，因肝素化和体外循环等血流动力学改变使垂体出血性或缺血性坏死而导致腺垂体功能减退症。

4. **感染、浸润性病变** 结核、梅毒、真菌等可引起垂体炎而破坏腺垂体功能。结节病、组织细胞增生症 X、血色病等也可因继发性垂体炎而导致腺垂体功能减退，结节病和组织细胞增生症 X 常伴有尿崩症。

5. **放射损伤** 鞍区放射治疗或全身放射性治疗均可导致腺垂体功能减退症。放射治疗导致腺垂体功能减退症的机制尚未明确，可能与放射治疗损伤下丘脑功能有关，但大剂量的放射治疗（如质子治疗）也可以直接损伤垂体。值得注意的是，放射损伤导致的腺垂体功能减退症可以发生在治疗后数年。因此，鞍区放射治疗后的病人需要每年评估腺垂体功能。放射损伤大多不累及神经垂体。

6. **颅脑创伤或垂体手术** 垂体瘤摘除术可导致腺垂体功能减退；严重颅脑创伤可引起下丘脑、垂体的出血、坏死和纤维化；垂体柄损伤可阻断下丘脑与门脉系统的联系或损伤垂体门脉系统致腺垂体缺血梗死，导致部分性或完全性腺垂体功能减退，常伴有神经垂体功能减退。

7. **空泡蝶鞍综合征** 原发性空泡蝶鞍是由于先天性鞍膈薄弱导致蛛网膜疝入蝶鞍中，高达 50% 的原发性空泡蝶鞍者存在良性的颅内压力增高。继发性空泡蝶鞍常常继发于垂体腺瘤梗死、手术或放射治疗对鞍膈的损伤等。空泡蝶鞍使垂体组织受压、垂体柄移位，如 90% 以上的垂体组织被压缩或萎缩，则导致垂体功能减退。

8. **自身免疫性** 为由免疫介导的垂体前叶弥漫性的淋巴细胞、浆细胞浸润，主要发生于女性，通常在妊娠或分娩后首次发病。可有家族史或合并其他自身免疫性疾病。自身免疫性垂体炎可表现为单一腺垂体激素缺乏或部分或全部腺垂体激素缺乏，常伴有类似垂体瘤对垂体周围组织的压迫症状，易误诊为垂体瘤。

9. **垂体卒中** 通常是由于垂体瘤内突然出血、瘤体突然增大，压迫正常垂体组织和邻近神经组织，表现为突发性鞍旁压迫综合征和（或）脑膜刺激征及腺垂体功能减退症。

【临床表现】

腺垂体功能减退症起病隐匿，症状呈现多变现象，主要表现为靶腺（性腺、甲状腺、肾上腺）功能减退，可以呈亚临床型（无临床症状，仅能通过测定激素水平或功能试验而诊断），也可以急性起病且病情危重。腺垂体功能减退症的临床表现取决于垂体激素缺乏的程度、种类和速度及相应靶腺的萎缩程度。由垂体腺瘤或放疗导致的垂体功能减退，激素分泌减退的出现一般呈特征性顺序，一般 GH 和 FSH、LH 分泌不足最早出现，其次为 TSH、ACTH 分泌不足。单纯 PRL 缺乏极其罕见，提示垂体完全破坏或为遗传综合征。

1. **LH 和 FSH 缺乏** LH 和 FSH 缺乏可致性腺功能减退，为腺垂体功能减退症最常见的表现，女性病人可表现为闭经、乳房萎缩、性欲减退或消失、阴道分泌物减少、性交疼痛、不孕、阴毛和腋毛脱落、子宫和阴道萎缩等。成年男性病人表现性欲减退、阳痿、胡须、阴毛和腋毛稀少、睾丸萎缩、肌肉减少、脂肪增加。男女均易发生骨质疏松。

2. **GH 不足综合征** GH 分泌减少在腺垂体功能减退症中最易出现，儿童期表现为生长停滞，成人期表现为肌肉质量减少和力量减弱、耐力下降、中心性肥胖、注意力和记忆力受损、血脂异常、早发动脉粥样硬化和骨质疏松。因症状无特异性而常常被忽视。

3. **TSH 缺乏** TSH 缺乏导致的中枢性甲状腺功能减退其表现与原发性甲状腺功能减退症相似（见本篇第十一章），但通常无甲状腺肿。

4. **ACTH 缺乏** ACTH 缺乏可继发肾上腺皮质功能减退，其表现与原发性慢性肾上腺皮质功能减退症相似（见本篇第十六章），所不同的是本病由于缺乏 ACTH，故有皮肤色素减退、面色苍白、乳晕

色素浅淡，而原发性慢性肾上腺功能减退症则皮肤色素加深。

5. **垂体瘤引起者**　可有头痛、视力障碍，有时可出现颅内压增高的症状、体征。病变累及下丘脑者可出现神经性厌食、体温调节障碍等下丘脑综合征相关临床表现。

值得引起注意的是垂体功能减退性危象（简称垂体危象）。在全垂体功能减退症基础上，各种应激如感染、败血症、腹泻、呕吐、失水、饥饿、寒冷、急性心肌梗死、脑血管意外、手术、外伤、麻醉及使用镇静药、安眠药、降糖药等均可诱发垂体危象。临床呈现：①高热型（>40℃）；②低温型（<30℃）；③低血糖型；④低血压、循环虚脱型；⑤水中毒型；⑥混合型。各种类型可伴有相应的症状，突出表现为消化系统、循环系统和神经精神方面的症状，诸如高热、循环衰竭、休克、恶心、呕吐、头痛、神志不清、谵妄、抽搐、昏迷等严重垂危状态。

【诊断】

腺垂体功能减退症常起病缓慢，亚临床状态常常被病人和医生所忽视，因此凡有引起腺垂体功能减退症原发疾病者，如下丘脑/垂体肿瘤、颅面部发育异常、颅脑炎症性病变、脑部肉芽肿病、颅脑创伤和手术、空泡蝶鞍综合征和既往有妊娠相关的出血或血压改变等病人，都应进行腺垂体功能减退症的筛查。

腺垂体功能减退症的诊断主要依据病史、临床表现、血中激素水平测定和腺垂体功能试验。如靶腺激素水平降低而垂体促激素水平正常或降低可以确诊为腺垂体功能减退症，对轻症病人可行腺垂体功能试验协助诊断。临床有生化检查结果异常或视野缺损的病人需进行影像学检查，磁共振影像学检查为首选。读片时要注意垂体外周的情况，如尿崩症病例中，正常的高密度神经垂体信号可能消失，颅咽管瘤有特征性的 CT 和 MRI 的影像学表现。

【治疗】

腺垂体功能减退症的治疗包括病因治疗和激素替代治疗。激素替代治疗要求尽量符合生理要求，既要改善症状，又需避免过量。

（一）病因治疗

腺垂体功能减退症可由多种病因引起，应针对病因治疗。肿瘤病人可选择手术、放疗和化疗；对于鞍区占位性病变，首先必须解除压迫及破坏作用，减轻和缓解颅内高压症状。对于出血、休克而引起缺血性垂体坏死，关键在于预防，加强产妇围生期监护，及时纠正产妇病理状态。病人宜进高热量、高蛋白、高维生素膳食，注意维持水、电解质平衡，尽量避免感染、过度劳累和应激刺激。

（二）激素替代治疗

1. **生长激素缺乏的治疗**　补充生长激素可以改善病人肌肉无力、血脂异常、抵抗力减弱、低血糖等，提高病人的生活质量。生长激素缺乏被认为与腺垂体功能减退症病人心血管死亡的风险增加有关。但因生长激素长期替代治疗可能增加肿瘤发生和肿瘤复发的疑虑尚未完全消除，且价格昂贵，因此其在成人腺垂体功能减退症病人中的应用价值有待进一步评价。

2. **促性腺激素缺乏的治疗**　对于无生育需求者，性激素替代是合适的治疗方法。女性激素替代治疗可以使病人恢复性欲，保持正常体力、改善骨质疏松，提高生活质量，但建议在绝经后停止性激素补充。男性病人可用睾酮替代治疗。补充睾酮可以减少男性腹部和内脏脂肪，增加肌肉重量和力量，改善骨质疏松和生活质量。因此即便是替代后不能恢复正常性功能，仍建议继续性激素替代治疗。促性腺激素缺乏的病人如有生育需求，可采用促性腺激素替代治疗或促性腺激素释放激素脉冲治疗。

3. **TSH 缺乏的治疗**　继发性的甲状腺功能减退与原发性者一样，采用甲状腺激素替代治疗。需注意，对于促甲状腺激素缺乏的甲状腺功能减退病人，血清 TSH 测定无助于甲状腺激素替代治疗的监测。怀疑同时有 ACTH 缺乏的病人，应首先明确诊断；对同时有 ACTH 和 TSH 缺乏的病人，应首先治疗 ACTH 缺乏，因为甲状腺激素替代治疗会加剧 ACTH 缺乏的临床表现。

4. **ACTH 缺乏的治疗**　病人确诊存在继发性肾上腺皮质功能减退症后，必须尽快补充肾上腺皮质激素。肾上腺糖皮质激素的替代剂量需要依据临床情况而定，一般为氢化可的松最大剂量不超过

30mg/d(上午20mg、中午5mg、晚上5mg)或泼尼松不超过7.5mg/d(清晨5mg及午后2.5mg)。在皮质激素替代治疗过程中,要定期随访评估激素分泌功能,调整激素替代的剂量;并且要定期观测病人的体重指数、血压、血糖、血脂等。

(三) 垂体危象处理

一旦怀疑有垂体危象,需立即进行治疗,并在治疗前留血待测相关激素。危象时的处理:①纠正低血糖:立即以50%葡萄糖溶液40~80ml静脉注射,继以5%葡萄糖氯化钠溶液持续静脉滴注,纠正低血糖同时纠正失水。②大剂量肾上腺皮质激素应用:补液中加入氢化可的松,200~300mg/d,分次应用,或地塞米松5~10mg/d,分次应用。③纠正水和电解质紊乱:给予5%葡萄糖氯化钠溶液静脉输注,血钠严重降低的病人,需要给予高浓度的氯化钠溶液;记录病人出入量,避免输液过量。④纠正休克:腺垂体功能减退症危象时低血压、休克很常见,血容量不足、低血糖等是重要原因。经过以上治疗,多数病人血压逐渐回升,休克纠正而不需要用升压药。在一些严重病人,经上述治疗后血压恢复不满意者,仍需要使用升压药和综合抗休克治疗。⑤其他:去除诱因,感染是最常见、最重要的诱因,需要根据病人的情况选择抗生素抗感染治疗;低体温者需要用热水袋、电热毯等将病人体温回升至35℃以上,并在使用肾上腺皮质激素后开始用小剂量甲状腺素治疗;高热者需要物理和化学降温;慎用镇静药。

腺垂体功能减退症激素替代治疗病人需要定期随访监测,以了解替代剂量是否合适。在最初逐渐调整剂量至合适剂量后,应每6~12个月复诊。肿瘤所致的腺垂体功能减退症病人,应定期进行眼科检查和MRI随访。创伤引起的垂体功能减退症病人应在创伤后3~6个月复查。此外,由于创伤所致的垂体功能减退在3~6个月可能恢复,或可以出现新的腺垂体激素的缺乏,因此应在创伤1年后重新评估腺垂体功能。

(杨 涛)

笔记

第六章　生长激素缺乏性矮小症

生长激素缺乏性矮小症，指因垂体生长激素（GH）缺乏或生长激素生物效应不足所致的躯体生长障碍，又称儿童生长激素缺乏症（growth hormone deficiency，GHD）。按病因可分为特发性、获得性和遗传性；按病变部位可分为下丘脑性和垂体性；可为单一性 GH 缺乏，也可伴有腺垂体其他激素缺乏。

【病因和发病机制】

1. **特发性**　病因不明。可能由于下丘脑-垂体功能或结构的异常，导致生长激素（GH）分泌不足。部分病人在接受生长激素释放激素（GHRH）治疗后，GH 水平升高，生长加速，从而明确了有些病人的病因在下丘脑。部分患儿有围生期异常，如臀位产、横位产、生后窒息等，可能系 GHD 导致胎儿宫内转位障碍。

2. **获得性（继发性）**　本病可继发于下丘脑-垂体肿瘤，如颅咽管瘤、Rathke 囊肿、生殖细胞肿瘤、垂体瘤；颅内感染（脑炎、脑膜炎）及肉芽肿病变；创伤、放射损伤等均可影响下丘脑-腺垂体的结构和功能，引起继发性生长激素缺乏症。

3. **遗传性**　分子生物学研究已明确这些病人存在决定下丘脑-垂体发育的转录因子的基因突变，或 GHRH 受体基因的突变，或 GH 基因缺失/突变。转录因子突变多表现为复合性垂体激素缺乏，如 GH、PRL、TSH、促性腺激素。

生长激素不敏感综合征：本综合征是由于靶细胞对 GH 不敏感而引起的一种矮小症。本病多呈常染色体隐性遗传。其病因复杂多样，多数为 GH 受体基因突变（Laron 综合征），少数因 GH 受体后信号转导障碍、胰岛素样生长因子（IGF-1）基因突变或 IGF-1 受体异常等因素引起。

【临床表现】

1. **生长迟缓**　本病病人出生时身长、体重往往正常，数个月后躯体生长迟缓，但常不被发觉。多在 2～3 岁后与同龄儿童的身高差别愈见显著，但生长并不完全停止，只是生长速度缓慢，生长速度低于正常速度 1SD（一般指 2～4 岁低于每年 5.5cm、4 岁至青春期每年不超过 4～5cm）。体态一般尚匀称，成年后多仍保持童年体形和外貌，营养状态一般良好。成年身高一般不超过 130cm（图 7-6-1），但最终身高与生长激素缺乏的程度、时间都有关系。

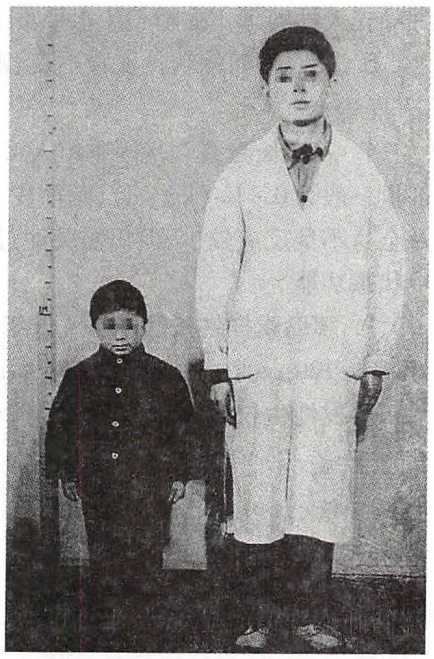


图 7-6-1　生长激素缺乏性矮小症

2. **性腺发育障碍**　病人至青春期，性器官常不发育，第二性征缺如。男性生殖器小，与幼儿相似，睾丸细小，可伴隐睾症，无阴毛和腋毛；女性可表现为原发性闭经，乳房发育差，子宫和附件均小。单一性 GH 缺乏者可出现性器官发育与第二性征，但往往明显延迟。

3. **智力与年龄相称**　智力发育一般正常，但在精神方面可因身材矮小而有自卑感、心情忧郁。

4. **骨发育延迟和骨代谢异常**　临床上通常选用左手腕部进行 X 线摄片来观察骨骺骨化中心的成熟程度，即骨龄。未治疗过的 GHD 患儿的骨龄较正常同龄儿童显著落后 2 年或 2 年

以上。除骨骼成熟缓慢外，骨转换水平也较低，骨量减少甚至出现骨质疏松。X 线摄片可见长骨短小，骨龄幼稚，骨化中心发育迟缓，骨骺久不融合。

5. Laron 综合征 呈常染色体隐性遗传，病人有严重 GH 缺乏的临床表现，如身材矮小，蓝巩膜，肘关节活动受限，头相对较大，鞍鼻，前额凸出，外生殖器和睾丸细小，性发育延迟等。但血浆 GH 水平正常或升高，IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白 3（IGFBP3）和生长激素结合蛋白（GHBP）降低。本病病人对外源性 GH 治疗无反应，目前唯一有效的治疗措施是使用重组人 IGF-1 替代治疗。

【诊断与鉴别诊断】

（一）主要诊断依据

①身材矮小（身高为同年龄、同性别正常人均值-2SD 以下），生长速度缓慢，可伴性发育障碍等临床特征。②骨龄检查较实际年龄落后 2 年以上。③GH 激发试验：测定随机血标本 GH 浓度对诊断价值不大，临床上将 GH 激发试验中 GH 峰值变化作为诊断 GHD 的一种重要依据，包括胰岛素低血糖、左旋多巴、精氨酸、可乐定等激发手段。本病病人经两种试验兴奋后 GH 峰值常低于 5μg/L 为完全性 GH 缺乏，5～10μg/L 为部分性 GHD。④血 IGF-1 和 IGFBP3 水平测定：GH 刺激肝脏分泌 IGF-1，GH 的促进生长作用大部分是由循环中的 IGF-1 介导，因此测定 IGF-1 水平可反映 GH 的分泌状态。已发现 6 种 IGFBP，分别称为 IGFBP1～IGFBP6，其中 IGFBP3 占 92%，可反映 GH 的分泌状态。⑤排除其他疾病，如呆小病、染色体畸变、慢性肝肾疾病。

生长激素缺乏性身材矮小症确诊后，尚需进一步寻找致病原因。应作视野检查、蝶鞍 CT 或 MRI 等除外肿瘤，必要时进行染色体和基因检测。特发性者临床上无明显原因。

（二）鉴别诊断

1. 全身性疾病所致的身材矮小症 儿童期心脏、肝、肾、胃肠等脏器的慢性疾病和各种慢性感染如结核、血吸虫病、钩虫病等，均可导致生长发育障碍。可根据其原发病的临床表现加以鉴别。

2. 体质性生长发育延迟 生长发育较同龄儿童延迟，16～17 岁尚未开始发育，因而身材矮小，但智力正常，无内分泌系统或全身性慢性疾病的证据，血浆中 GH、IGF-1 正常。一旦开始发育，骨骼生长迅速，性成熟良好，最终身高可达正常人标准。

3. 呆小病 甲状腺功能减退症发生于胎儿或新生儿，可引起明显生长发育障碍，称为呆小病。病人除身材矮小外，常伴有甲状腺功能减退症的其他表现，智力常迟钝低下。

4. 先天性卵巢发育不全综合征（Turner 综合征） 此综合征是女性病人由于一条 X 染色体部分或全部的缺乏导致的性染色体疾病，身材矮小，性器官发育不全，常有原发性闭经，伴有颈蹼、肘外翻等先天性畸形。血清 GH 水平不低。典型病例染色体核型为 45，XO。

5. 其他 如骨软骨发育不良、宫内发育迟缓、Prader-willi 综合征等。

【治疗】

1. 人生长激素 基因重组人 GH（rhGH）临床治疗生长激素缺乏性矮小症效果显著。治疗初始剂量一般为 0.1U/（kg·d），睡前皮下注射，根据生长速度、IGF-1 水平等调整剂量。注射 rhGH 的局部及全身不良反应较少，但仍需关注过敏、血糖、血压等相关不良反应的检测。在使用过程中应当监测甲状腺功能。

2. 胰岛素样生长因子-1 近年来已用于治疗 GH 不敏感综合征。早期诊断、早期治疗者效果较好，80～120μg/kg，每日餐前或餐后 20 分钟内皮下注射 2 次。不良反应有低血糖等。

继发性生长激素缺乏性矮小症应针对原发病进行治疗。

（李启富）

笔记

第七章 尿崩症

尿崩症(diabetes insipidus,DI)是指精氨酸加压素(arginine vasopressin,AVP)[又称抗利尿激素(antidiuretic hormone,ADH)]严重缺乏或部分缺乏(称中枢性尿崩症),或肾脏对AVP不敏感(肾性尿崩症),致肾小管重吸收水的功能障碍,从而引起以多尿、烦渴、多饮与低比重尿和低渗尿为特征的一组综合征。尿崩症可发生于任何年龄,但以青少年为多见。男性多于女性,男女比例为2:1。本章着重介绍中枢性尿崩症。

【病因和发病机制】

中枢性尿崩症是由于多种原因影响了AVP的合成、转运、储存及释放所致,可分为获得性、遗传性和特发性。

1. 获得性(继发性) 约50%病人为下丘脑神经垂体及附近部位的肿瘤,如颅咽管瘤、松果体瘤、第三脑室肿瘤、转移性肿瘤、白斑病等引起。10%由头部创伤(严重脑外伤、垂体下丘脑部位的手术)所致。此外,少数中枢性尿崩症由脑部感染性疾病(脑膜炎、结核、梅毒)、Langerhans组织细胞增生症或其他肉芽肿病变、血管病变等引起。

2. 遗传性 少数中枢性尿崩症有家族史,呈常染色体显性遗传,由AVP-神经垂体素运载蛋白(AVP-NPⅡ)基因突变所致。此外,还有常染色体隐性遗传性、X连锁隐性遗传性尿崩症。Wolfram综合征(diabetes insipidus,diabetes mellitus,optic atrophy and neural deafness,DIDMOAD)由*WFS 1*基因突变引起,可表现为尿崩症、糖尿病、视神经萎缩、耳聋,为常染色体隐性遗传,但极为罕见。

3. 特发性 约占30%,临床找不到任何病因,部分病人尸检时发现下丘脑视上核与室旁核神经细胞明显减少或几乎消失,这种退行性病变的原因未明。有研究显示病人血中存在下丘脑室旁核神经核团抗体,即针对AVP合成细胞的自身抗体,并常伴有甲状腺、性腺、胃壁细胞的自身抗体。

【临床表现】

根据AVP缺乏的程度,可分为完全性尿崩症和部分性尿崩症。尿崩症的主要临床表现为多尿、烦渴与多饮,起病常较急,一般起病日期明确。24小时尿量可多达4~10L,一般不超过18L。尿比重常在1.005以下,尿渗透压常为50~200mOsm/(kg·H_2O),尿色淡如清水。部分病人症状较轻,24小时尿量仅为2.5~5L,如限制饮水,尿比重可超过1.010,尿渗透压可超过血浆渗透压,可达290~600mOsm/(kg·H_2O),称为部分性尿崩症。

由于低渗性多尿,血浆渗透压常轻度升高,从而兴奋下丘脑口渴中枢(渗透压感受器),病人因烦渴而大量饮水,喜冷饮。如有足够的水分供应,病人一般情况可不受影响。但当病变累及口渴中枢时,口渴感丧失,或由于手术、麻醉、颅脑外伤等原因,病人处于意识不清状态,如不及时补充大量水分,可出现严重失水,血浆渗透压与血清钠浓度明显升高,出现高钠血症,表现为极度软弱、发热、精神症状、谵妄甚至死亡。糖皮质激素缺乏时肾脏排水能力减弱,因此当尿崩症合并腺垂体功能不全时,尿崩症症状反而会减轻,糖皮质激素替代治疗后症状再现或加重。

获得性尿崩症除上述表现外,尚有原发病的症状与体征。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断依据

对任何一个持续多尿、烦渴、多饮、低比重尿病人均应考虑尿崩症的可能性,利用血浆、尿渗透压

测定可以诊断尿崩症。其依据是:①尿量多,一般4~10L/d;②低渗尿,尿渗透压<血浆渗透压,一般低于200mOsm/(kg·H_2O),尿比重多在1.005以下;③禁水试验不能使尿渗透压明显增加,而注射加压素后尿量减少、尿渗透压较注射前增加9%以上;④去氨加压素(DDAVP)或加压素(AVP)治疗有明显效果。

(二) 诊断方法

1. 禁水-加压素试验 比较禁水前后及使用血管加压素前后的尿渗透压变化。禁水一定时间,当尿浓缩至最大渗透压而不能再上升时,注射加压素。正常人注射外源性AVP后,尿渗透压不再升高,而中枢性尿崩症病人体内AVP缺乏,注射外源性AVP后,尿渗透压明显升高。

方法:禁水时间视病人多尿程度而定,一般从夜间开始(重症病人也可白天进行),禁水6~16小时,记录禁水期间每1~2小时血压、体重、尿量、尿渗透压等,当尿渗透压达到高峰平顶[连续两次尿渗透压差<30mOsm/(kg·H_2O)]时,抽血测血浆渗透压,然后立即皮下注射加压素5U,注射后1小时和2小时测尿渗透压。

结果判断:正常成人禁水后尿量明显减少,尿渗透压超过800mOsm/(kg·H_2O)。尿崩症病人禁水后尿量仍多,尿渗透压常不超过血浆渗透压。注射加压素后,正常成人尿渗透压一般不升高,仅少数人稍升高,但不超过5%。中枢性尿崩症病人注射加压素后,尿渗透压进一步升高,较注射前至少增加9%以上。AVP缺乏程度越重,增加的百分比越多。完全性中枢性尿崩症者,注射加压素后尿渗透压增加50%以上;部分性中枢性尿崩症者,尿渗透压常可超过血浆渗透压,注射加压素后尿渗透压增加在9%~50%。肾性尿崩症在禁水后尿液不能浓缩,注射加压素后仍无反应。本法简单、可靠,但也须在严密观察下进行,以免在禁水过程中出现严重脱水。如病人禁水过程中发生严重脱水(体重下降超过3%或低血压),应停止禁水试验,让病人饮水。

2. 血浆精氨酸加压素测定 正常人血浆AVP(随意饮水)为2.3~7.4pmol/L,禁水后可明显升高。中枢性尿崩症病人血浆AVP则不能达正常水平,禁水后也不增加或增加不多。

3. 中枢性尿崩症的病因诊断 尿崩症诊断确定之后,必须尽可能明确病因。应进行视野检查、蝶鞍CT或MRI等检查以明确有无垂体或附近的病变。

垂体柄断离(如头部外伤、手术)可引起三相性尿崩症(triphasic DI),即急性期(4~5天)尿量明显增加,尿渗透压下降;第二阶段(4~5天)尿量迅速减少,尿渗透压上升及血钠降低(与垂体后叶轴索溶解释放过多ADH有关);第三阶段为永久性尿崩症。

(三) 鉴别诊断

1. 原发性烦渴 常与精神因素有关,部分与药物、下丘脑病变有关。主要由于精神因素引起烦渴、多饮,因而导致多尿与低比重尿,同时AVP分泌受抑制,与尿崩症极相似。这些症状可随情绪而波动,并伴有其他神经症的症状。上述诊断性试验均在正常范围内。

2. 肾性尿崩症 是一种家族性X连锁隐性遗传性疾病,90%的病人为X染色体AVP_2受体基因(V_2R)突变,致使肾小管对AVP不敏感。临床表现与尿崩症极相似。往往出生后即出现症状,多为男孩,女性常表现为轻症,并有生长发育迟缓。注射加压素后尿量不减少,尿比重不增加,血浆AVP浓度正常或升高,易与中枢性尿崩症鉴别。

3. 妊娠性尿崩症 胎盘产生的N-末端氨基肽酶(AVP酶)可使AVP降解加速,导致AVP缺乏,其症状在妊娠期出现,常于分娩后数周缓解。

4. 其他疾病 糖尿病病人可有多尿、烦渴、多饮症状,监测血糖、尿糖,容易鉴别。慢性肾脏疾病,尤其是肾小管疾病、低钾血症、高钙血症等,均可影响肾浓缩功能而引起多尿、口渴等症状,但有相应原发疾病的临床特征,且多尿的程度也较轻。

【治疗】

(一) 激素替代疗法

1. 去氨加压素(1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素,desmopressin,DDAVP) 为人工合成的加

压素类似物。其抗利尿作用强，而无加压作用，不良反应少，为目前治疗中枢性尿崩症的首选药物。去氨加压素制剂的用法：①口服醋酸去氨加压素片剂，每次0.1～0.4mg，每日2～3次，部分病人可睡前服药一次，以控制夜间排尿和饮水次数，得到足够的睡眠和休息；②鼻腔喷雾吸入，每日2次，每次10～20μg（儿童病人每次5μg，每日一次）；③肌内注射制剂，每日1～2次，每次1～4μg（儿童病人每次0.2～1μg）。由于剂量的个体差异大，用药必须个体化，严防水中毒的发生。妊娠性尿崩症可以采用DDAVP，因其不易被AVP酶破坏。

2. **鞣酸加压素注射液** 60U/ml，首次0.1～0.2ml肌内注射，以后观察逐日尿量，以了解药物奏效程度及作用持续时间，从而调整剂量及间隔时间，一般注射0.2～0.5ml，效果可维持3～4天，具体剂量因人而异，用时应摇匀。慎防用量过大引起水中毒。

3. **垂体后叶素水剂** 作用仅能维持3～6小时，每日须多次注射，长期应用不便。主要用于脑损伤或手术时出现的尿崩症，每次5～10U，皮下注射。

（二）其他抗利尿药物

1. **氢氯噻嗪** 每次25mg，每日2～3次，可使尿量减少一半。其作用机制可能是由于尿中排钠增加，体内缺钠，肾近曲小管重吸收增加，到达远曲小管原尿减少，因而尿量减少，对肾性尿崩症也有效。长期服用氢氯噻嗪可能引起低钾、高尿酸血症等，应适当补充钾盐。

2. **氯磺丙脲** 刺激AVP释放并增强AVP对肾小管的作用，可用于肾性尿崩症。服药后可使尿量减少，尿渗透压增高，每日剂量不超过0.2g，早晨一次口服。本药可引起严重低血糖，也可引起水中毒，应加以注意。

（三）病因治疗

获得性尿崩症尽量治疗其原发病。

【预后】

预后取决于基本病因，轻度脑损伤或感染引起的尿崩症可完全恢复，颅内肿瘤或全身性疾病所致者预后不良。特发性尿崩症常属永久性，在充分的饮水供应和适当的抗利尿治疗下，通常可以基本维持正常的生活，对寿命影响不大。

（李启富）

第八章　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)是指内源性抗利尿激素(ADH,即精氨酸加压素 AVP)分泌异常增多或作用增强,导致水潴留、尿排钠增多以及稀释性低钠血症等临床表现的一组综合征。

【病因和病理生理】

SIADH 常见病因为恶性肿瘤、呼吸系统及神经系统疾病、炎症、药物、外科手术。部分病因不明者称之为特发性 SIADH,多见于老年病人。

1. **恶性肿瘤**　某些肿瘤组织合成并自主性释放 AVP。最多见者为肺小细胞癌(或燕麦细胞癌),约 80% 的 SIADH 病人由此引起。半数以上燕麦细胞癌病人的血浆 AVP 增高,水排泄有障碍,但不一定都有低钠血症,是否出现 SIADH 取决于水负荷的程度。其他肿瘤如胰腺癌、淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤、十二指肠癌、霍奇金淋巴瘤、胸腺瘤等也可引起 SIADH。

2. **肺部疾病**　如肺结核、肺炎、阻塞性肺部疾病等有时也可引起 SIADH,可能由于肺组织合成与释放 AVP 所致。

3. **中枢神经病变**　包括脑外伤、炎症(如结核性脑膜炎)、出血、肿瘤、多发性神经根炎、蛛网膜下腔出血等,可影响下丘脑-神经垂体功能,促使 AVP 释放而不受渗透压等正常调节机制的控制。

4. **药物**　如氯磺丙脲、长春新碱、环磷酰胺、卡马西平、氯贝丁酯、三环类抗抑郁药、秋水仙碱等可刺激 AVP 释放或加强 AVP 对肾小管的作用,从而产生 SIADH。

【临床表现和实验室检查】

表现为正常容量性低钠血症,一般无水肿。临床症状的轻重与 ADH 分泌量有关,同时取决于水负荷的程度。多数病人在限制水分时,可不表现典型症状。但若予以水负荷,则可出现水潴留及低钠血症表现。当血清钠浓度低于 120mmol/L 时,可出现食欲减退、恶心、呕吐、软弱无力、嗜睡,甚至精神错乱;当血清钠低于 110mmol/L 时,出现肌力减退,腱反射减弱或消失、惊厥、昏迷,如不及时处理可导致死亡。本病血浆渗透压常低于 275mOsm/(kg · H_2O),而尿渗透压可高于血浆渗透压。由于血容量充分,肾小球滤过率增加,血清尿素氮、肌酐、尿酸等浓度常降低。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断依据

①血钠降低(常低于 130mmol/L);②尿钠增高(常超过 30mmol/L);③血浆渗透压降低[常低于 275mOsm/(kg · H_2O)];④尿渗透压>100mOsm/(kg · H_2O),可高于血浆渗透压;⑤正常血容量(无血容量减少的临床表现如心率增快、黏膜干燥,血 BUN、Cr、尿酸下降);⑥除外肾上腺皮质功能减低、甲状腺功能减退、利尿药使用等原因。

(二) 病因诊断

首先考虑恶性肿瘤的可能性,特别是肺燕麦细胞癌,有时可先出现 SIADH,以后再出现肺癌的影像学发现。其次应除外中枢神经系统疾病、肺部感染、药物等因素。

(三) 鉴别诊断

低钠血症与低渗血症的病因多种多样,主要鉴别如下。

1. **肾失钠所致低钠血症**　原发性肾上腺皮质功能减退症、失盐性肾病、醛固酮减少症、Fanconi 综合征、利尿药治疗等均可导致肾小管重吸收钠减少,尿钠排泄增多而致低钠血症。常有原发疾病及

失水表现，血 BUN、Cr 常升高。

2. 胃肠消化液丧失　如腹泻、呕吐，及胃肠、胆道、胰腺造瘘或胃肠减压等都可失去大量消化液而致低容量性低钠血症，常有原发疾病史及失水表现。

3. 甲状腺功能减退症　有时也可出现低钠血症，可能由于 AVP 释放过多或由于肾不能排出稀释尿所致。

4. 顽固性心力衰竭、晚期肝硬化伴腹水或肾病综合征等　可出现稀释性（高容量性）低钠血症，但这些病人各有相应原发病的特征，且常伴血容量增高，明显水肿、腹水。

5. 脑性盐耗综合征（cerebral salt wasting syndrome，CSWS）　在颅内疾病的过程中，肾不能保存钠而导致钠自尿中进行性大量流失，并带走过多的水分，从而导致低钠血症和细胞外液容量的下降。CSWS 的主要临床表现为低钠血症、尿钠增高和低血容量；而 SIADH 是正常血容量，这是与 CSWS 的主要区别。

【治疗】

1. 病因治疗　纠正基础疾病。药物引起者需立即停药。

2. 对症治疗　限制水摄入对控制症状十分重要，轻至中度 SIADH 病人每天摄入量限制在不显性丢失和尿液排出量的总和之下（0.8～1.0L），症状即可好转，体重下降，血清钠与渗透压随之增加，尿钠排出随之减少。严重病人伴有神志错乱、惊厥或昏迷时，可静脉输注 3% 氯化钠溶液，滴速为每小时 1～2ml/kg，使血清钠逐步上升，症状改善。频繁监测血钠（每 2～4 小时 1 次），控制血钠 24 小时内升高不超过10～12mmol/L。当恢复至 120mmol/L 左右，病人病情改善，即停止高渗盐水滴注，继续采用其他治疗措施。如血钠升高过速，可引起中枢性脑桥脱髓鞘病变。有水中毒者，可同时注射呋塞米 20～40mg，排出水分，以免心脏负荷过重，但必须注意纠正因呋塞米引起的低钾或其他电解质的丧失。

3. 抗利尿激素受体拮抗剂　托伐普坦片（tolvaptan）可选择性拮抗位于肾脏集合管细胞的基底侧膜Ⅱ型 AVP 受体（V_2R），调节集合管对水的通透性，提高对水的清除，促使血钠浓度提高。每日 1 次，起始剂量 15mg，服药 24 小时后可酌情增加剂量。服药期间不必限制病人饮水，同时应注意监测血电解质变化，避免血钠过快上升。

（李启富）

第九章　非毒性甲状腺肿

非毒性甲状腺肿(nontoxic goiter)是指由非炎症和非肿瘤原因导致的甲状腺弥漫性或结节性肿大,且无临床甲状腺功能异常表现。又分为弥漫性非毒性甲状腺肿和非毒性多结节性甲状腺肿。

第一节　弥漫性非毒性甲状腺肿

弥漫性非毒性甲状腺肿(diffuse nontoxic goiter)又称单纯性甲状腺肿(simple goiter),是指甲状腺弥漫性肿大,不伴结节及甲状腺功能异常。女性发病率是男性的3~5倍。单纯性甲状腺肿包括地方性甲状腺肿(endemic goiter)和散发性甲状腺肿(sporadic goiter)。一个地区的儿童中单纯性甲状腺肿患病率超过5%则称为地方性甲状腺肿。

【病因和发病机制】

1. **碘缺乏**　碘缺乏是引起地方性甲状腺肿的主要因素。碘缺乏时甲状腺激素合成不足,反馈性引起垂体分泌过量的TSH,刺激甲状腺增生肥大。但临床上单纯性甲状腺肿病人TSH往往正常或只轻度升高,而且地方性甲状腺肿可见于非缺碘地区甚至高碘地区,严重碘缺乏地区也可不发生甲状腺肿,提示甲状腺对TSH敏感性增加或其他因素也参与了甲状腺肿的发生。

2. **遗传和环境因素**　散发性甲状腺肿病因复杂,遗传缺陷或基因突变可引起甲状腺激素合成障碍,导致甲状腺肿的发生。发生突变的常见基因包括钠-碘同向转运蛋白(sodium-iodide symporter, NIS)、甲状腺球蛋白(Tg)、过氧化物酶(TPO)、双重氧化酶2(dual oxidase 2)、TSH受体(TSH-R)和*PENDRIN*等。环境因素包括食物和水中的碘化物、致甲状腺肿物质(如卷心菜、白菜、花椰菜、甘蓝等)和某些药物(如硫脲类、硫氰酸盐、高氯酸盐、锂盐等),可通过抑制甲状腺激素合成或直接引起甲状腺肿大。嗜烟酒、胰岛素抵抗等也可能与甲状腺肿发生相关。

【病理】

甲状腺呈弥漫性肿大。病变初期表现为腺体弥漫性滤泡增生,间质血管充血;随着病变进展,部分滤泡退化,部分滤泡增大且富含胶质,滤泡之间被纤维组织间隔,逐步形成大小不等、质地不一的结节。后期部分腺体可发生出血、坏死、囊性变、纤维化或钙化。

【临床表现】

大多数病人无明显症状,重度肿大的甲状腺可压迫气管或食管而引起呼吸不畅或吞咽困难。甲状腺常呈轻、中度弥漫性肿大,质地较软,表面光滑;胸骨后甲状腺肿可致胸廓入口部分梗阻,引致头部和上肢静脉回流受阻,让病人双手上举在头顶合拢(Pemberton动作),可见面部充血和颈静脉怒张。

【诊断与鉴别诊断】

血清T_4、T_3、TSH基本正常。碘缺乏病人TT_4可轻度下降,T_3/T_4比值增高。血清Tg水平正常或增高,增高的程度与甲状腺肿的体积呈正相关。TPO抗体滴度测定有助于排除自身免疫性甲状腺炎。

检测尿碘可了解碘营养水平。尿碘中位数(MUI)100~200μg/L是最适当的碘营养状态,MUI<100μg/L为碘缺乏,MUI 200~299μg/L为碘超足量,MUI >300μg/L为碘过量。

首选超声检查明确甲状腺肿特征和程度:甲状腺肿呈弥漫性或结节性,是否压迫颈部其他结构,是否存在颈部淋巴结肿大等。^{99m}Tc-高锝酸盐($^{99m}TcO_4$)、^{123}I或^{131}I核素扫描有助于了解甲状腺功能状态、甲状腺肿病因,^{123}I或^{131}I核素扫描还可明确上纵隔肿块是否为甲状腺组织。吞钡X线造影和带流

速-容量环的肺功能检查可帮助确定食管或气管是否存在压迫。CT 或 MRI 主要用于明确甲状腺与邻近组织的关系及向胸骨后延伸的情况。

【防治】

甲状腺肿本身一般不需要治疗，有压迫症状者可考虑手术治疗。碘缺乏者需改善碘营养状态，食盐碘化（universal salt iodization，USI，10～15mg/kg 盐）是目前国际上公认的预防碘缺乏病的有效措施。由于妊娠和哺乳期妇女尿碘排泄增加和胎儿甲状腺对碘需求增加，可导致母体甲状腺激素相对不足。WHO 建议妊娠和哺乳期妇女碘摄入量的标准为每日 250μg，MUI 150～250μg/L。

第二节　非毒性多结节性甲状腺肿

非毒性多结节性甲状腺肿（nontoxic multinodular goiter，nontoxic MNG）是指甲状腺结节性肿大，不伴甲状腺功能异常。成人患病率高达 12%，女性、老年人、缺碘地区更为常见。

【病因和发病机制】

病因和发病机制可能与遗传、自身免疫和环境等多因素相关。MNG 内的结节多数为多克隆起源，提示甲状腺结节的形成是对局部产生的生长因子和细胞因子的过度增生反应所致。TSH 在 MNG 的发生发展中也起一定作用。另外，基因突变可使甲状腺祖细胞出现异常生长而形成单克隆起源的结节性甲状腺肿。

【病理】

甲状腺结节大小不等，组织形态多样。部分结节呈囊性改变、囊内充满胶质，部分结节滤泡上皮细胞增生明显，纤维化范围广泛，亦可见出血、坏死、钙化或淋巴细胞浸润。

【临床表现】

大部分病人无自觉症状。常因无意发现或体检、影像学检查发现颈部肿大。若甲状腺显著肿大或纤维化明显，可导致食管、气管受压或胸廓入口阻塞，出现吞咽、呼吸困难或面部充血、颈静脉怒张（Pemberton 征）等。颈前区突发疼痛常因结节内出血所致，声嘶提示喉返神经受累，上述情况均需警惕恶性病变。

【诊断与鉴别诊断】

甲状腺肿大、变形，体检可扪及多个大小不一的结节。如果结节位置较深或位于胸骨后则难以触及。甲状腺功能正常，血清 TSH 水平有助于排除亚临床甲状腺功能亢进或减退。

带流速-容量环的肺功能测定有助于明确气管是否受压，通常气管腔受压狭窄超过 70% 才产生压迫症状。吞钡检查可明确食管受压程度。CT 或 MRI 可有效评估甲状腺的解剖、向胸骨后的延伸情况及气管的狭窄程度。超声检查是评估结节恶性风险的首选方法，必要时需行细针穿刺细胞学检查（FNAC）明确。MNG 的恶性病变风险与单个结节相似。

【治疗】

大多数非毒性 MNG 病人仅需定期随访，并行超声检查动态评估甲状腺结节的大小及性质。不建议使用甲状腺激素治疗，因为抑制 TSH 水平只对少数病人有效，且长期甲状腺激素治疗增加了甲状腺毒症、心房颤动和骨量丢失的发生风险。如要使用，应从小剂量（50μg/d）开始，并监测 TSH 水平以避免过度抑制。

当 MNG 引起局部压迫或影响外观时，可行手术治疗或放射性碘治疗。甲状腺肿大引起压迫症状，尤其是胸骨后甲状腺肿或有急性梗阻症状时，首选手术治疗。当病人不能耐受手术时可行放射性碘治疗，治疗后 12～24 个月内甲状腺体积缩小约 50%，病人出现放射性甲状腺肿胀和器官受压加重等并发症临床少见，治疗后发生甲状腺功能减退的风险也低于 Graves 病病人。

（肖海鹏）

第十章　甲状腺功能亢进症

甲状腺毒症(thyrotoxicosis)是指血液循环中甲状腺激素过多,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临床综合征。根据甲状腺的功能状态,甲状腺毒症可分为甲状腺功能亢进类型和非甲状腺功能亢进类型(表7-10-1)。甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism,简称甲亢)是指甲状腺腺体本身产生甲状腺激素过多而引起的甲状腺毒症,其病因包括弥漫性毒性甲状腺肿(Graves disease)、结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤(Plummer disease)等。本章主要讨论Graves病。非甲状腺功能亢进类型包括破坏性甲状腺毒症和服用外源性甲状腺激素。由于甲状腺滤泡被炎症(例如亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎、产后甲状腺炎等)破坏,滤泡内储存的甲状腺激素过量进入循环引起的甲状腺毒症称为破坏性甲状腺毒症。该组疾病甲状腺的功能并不亢进。根据甲状腺功能亢进的程度,还可以分为临床甲亢(clinical hyperthyroidism)和亚临床甲亢(subclinical hyperthyroidism)。我国临床甲亢的患病率为0.8%,其中80%以上是由Graves病引起的。

表7-10-1　甲状腺毒症的常见原因

一、甲状腺功能亢进症	二、非甲状腺功能亢进类型
1. 弥漫性毒性甲状腺肿(Graves病)	1. 亚急性甲状腺炎
2. 多结节性毒性甲状腺肿	2. 无痛性甲状腺炎
3. 甲状腺自主高功能腺瘤(Plummer disease)	3. 桥本甲状腺炎
4. 碘致甲状腺功能亢进症(碘甲亢,IIH)	4. 产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis,PPT)
5. 桥本甲状腺毒症(Hashitoxicosis)	5. 外源甲状腺激素
6. 新生儿甲状腺功能亢进症	6. 异位甲状腺激素产生(卵巢甲状腺肿等)
7. 垂体TSH腺瘤	

【病因和发病机制】

1825年,英格兰医生Parry首次报告;1835年,爱尔兰内科医生Graves再次报告本病;1840年德国医生Basedow再次报告本病。国际上多称本病为Graves病,欧洲大陆称此病为Basedow病。

Graves病(简称GD)是器官特异性自身免疫病之一。它与自身免疫性甲状腺炎、Graves眼病同属于自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid diseases,AITD)。AITD的共同自身免疫特征包括:①血清存在针对甲状腺的自身抗体,包括过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb),甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TgAb)和TSH受体抗体(thyrotropin receptor antibody,TRAb);②甲状腺内不同程度的淋巴细胞浸润;③循环和甲状腺存在针对甲状腺抗原的T细胞;④伴发1型糖尿病、Addison病、系统性红斑狼疮等自身免疫病。

Graves病的特征性自身抗体是TRAb。其中包括甲状腺刺激性抗体(thyroid stimulating antibody,TSAb)、甲状腺刺激阻断性抗体(thyroid stimulating blocking antibody,TSBAb)。TSAb是Graves病甲亢的致病抗体,存在于90%以上的病人。TSAb与TSH竞争性地结合于TSH受体(TSHR)α亚单位,激活腺苷酸环化酶信号系统,导致甲状腺滤泡上皮细胞增生,产生过量的甲状腺激素。TSH对TSHR的刺激受到下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈调节,保持甲状腺激素产生的平衡。但是TSAb对TSHR的刺激没有这种调节机制,所以出现甲状腺功能亢进症。TSBAb的作用与TSAb相反,它阻断TSH与TSHR的结合,引起甲状腺功能减退症。Graves病两个抗体的滴度可以相互变化,占优势的抗体决定其甲状腺功能。甲状腺自身抗体的临床意义见表7-10-2。

表 7-10-2　甲状腺自身抗体的临床意义

名称	缩写	临床意义
甲状腺过氧化物酶抗体	TPOAb	90% 桥本甲状腺炎阳性。提示自身免疫
甲状腺球蛋白抗体	TgAb	60% 桥本甲状腺炎阳性。提示自身免疫
TSH 受体抗体	TRAb	90% 初发 Graves 病阳性。针对 TSH 受体
甲状腺刺激性抗体	TSAb	TRAb 亚型。刺激甲状腺激素产生
甲状腺刺激阻断性抗体	TSBAb	TRAb 亚型。阻断甲状腺激素产生

TSH 受体(TSHR)是 G-蛋白偶联受体家族的一种,由 744 个氨基酸组成,分子量为 84kDa。基因位于 14q31 区。TSHR 是一个跨膜糖蛋白,分为 α 亚单位(细胞膜外段)、β 亚单位(细胞内段)和连接肽(跨细胞膜段)。TSHR 分子裂解,α 亚单位 A 进入循环形成 GD 的抗原多肽。在机体免疫耐受机制破坏后,TSHRα 亚单位刺激 B 细胞产生 TRAb。

Graves 病有显著的遗传倾向。发病一致率单卵孪生子是 30% ~35%,双卵孪生子是 2% ~5%,说明本病受到遗传、环境和表观遗传等多种因素的影响。外部因素包括感染、碘摄入量和环境毒素;内部因素包括 HLA、CTLA4、PTPN22、CD40、IL-2R、FCRL3、Tg 和 TSHR 等基因多态性以及应激、妊娠、性别、染色体失活偏移等。

GD 病人的甲状腺呈不同程度的弥漫性肿大。甲状腺滤泡上皮细胞增生,呈高柱状或立方状,滤泡腔内的胶质减少或消失,滤泡间可见不同程度的与淋巴组织生发中心相关的淋巴细胞浸润。这些淋巴细胞以 T 细胞为主,伴少数的 B 细胞和浆细胞。

【临床表现】

1. 临床表现　临床表现主要由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。症状主要有: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。Graves 病有 1% 伴发重症肌无力。

2. 体征　GD 大多数病人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,特别是老年病人;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。心血管系统表现有心率增快、心脏扩大、心力衰竭、心律失常、心房颤动、脉压增大等。少数病例下肢胫骨前皮肤可见黏液性水肿。

3. 眼部表现　眼部表现分为两类: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即 Graves 眼病。单纯性突眼包括下述表现:眼球轻度突出。眼裂增宽,瞬目减少。浸润性突眼眼球明显突出,超过眼球突度参考值上限的 3mm 以上(中国人群突眼度女性 16mm;男性 18.6mm)。

【特殊的临床表现和类型】

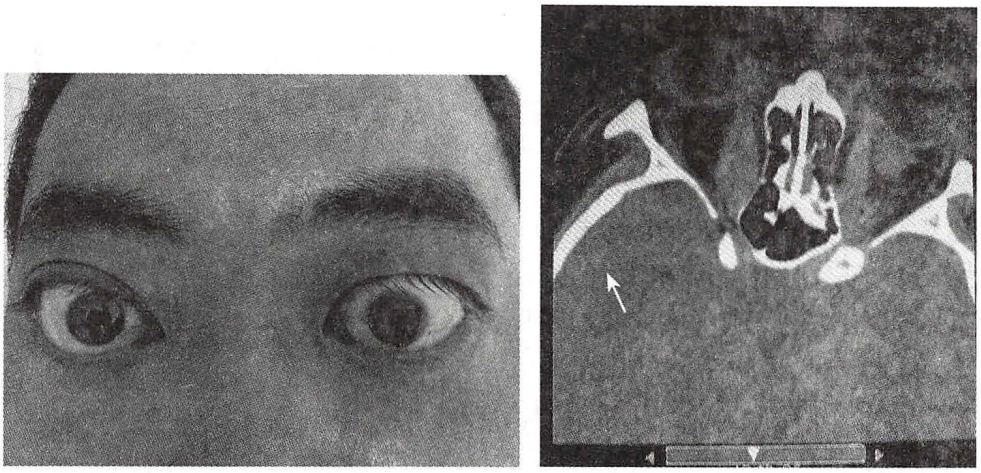
1. Graves 眼病(Graves ophthalmopathy, GO)　GO 又称甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy,TAO)或浸润性突眼,25% ~50% 的 GD 病人伴有不同程度的 GO。与 GD 不同,GO 多见于男性。单眼受累的病例占 GO 的 10% ~20%。甲亢与突眼发生顺序的关系是:43% 两者同时发生,44% 甲亢先于突眼发生。5% 的 GO 病人以眼病为主,称为甲状腺功能正常型 GO(euthyroid Graves ophthalmopathy,EGO)。EGO 病人可能存在亚临床甲亢和 TRAb 等甲状腺自身抗体阳性。

GO 的病理基础是眶后淋巴细胞浸润,眶后成纤维细胞分泌大量黏多糖和糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG)在组织沉积,透明质酸增多,导致眼外肌和脂肪肿胀损伤,引起突眼。IGF-1、IFN-γ、IL-1 等细胞因子参与这个炎症发生。眼外肌组织可见淋巴细胞浸润,主要是 T 细胞。目前较为被接受的是"共同抗原"学说,即 TSH 受体是 GD 和 GO 的共同抗原。有证据表明,眶后的成纤维细胞和脂肪细

NOTE

胞表面存在 TSH 受体。大多数 GO 病人存在高滴度的 TRAb。到目前为止，尚无法证实存在针对眶后组织的特异性自身抗体。

病人自诉有眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降，查体见眼睑肿胀，结膜充血水肿，眼球活动受限，严重者眼球固定（图 7-10-1）。眼睑闭合不全、角膜外露而形成角膜溃疡、全眼炎，甚至失明。GO 的临床病情评估标准见表 7-10-3。GO 临床活动程度（clinical assessment score，CAS）评估标准见表 7-10-4。CAS≥3 分即判断 GO 活动。



A B

图 7-10-1 Graves 眼病

A. Graves 眼病病人，双侧眼球突出，结膜轻度充血水肿，左眼向内斜视；B. Graves 眼病病人，眼眶 CT 显示眼肌增粗

表 7-10-3 Graves 眼病病情评估

分级	眼睑挛缩	软组织受累	突眼*	复视	角膜暴露	视神经
轻度	<2mm	轻度	<3mm	无或一过性	无	正常
中度	≥2mm	中度	≥3mm	非持续性	轻度	正常
重度	≥2mm	重度	≥3mm	持续性	轻度	正常
威胁视力	≥2mm	重度	≥3mm	持续性	严重	压迫

注：* 指超过参考值的突度。中国人群眼球突出度参考值：女性 16mm；男性 18.6mm

引自：美国甲状腺学会（ATA）/美国内分泌医师学会（AACE）. 甲亢和其他原因甲状腺毒症处理指南 . Thyroid，2011，21：593

表 7-10-4 Graves 眼病临床活动状态评估（CAS）

序号	项目	本次就诊	与上次就诊比较	评分
1	球后疼痛>4 周	√		1
2	眼运动时疼痛>4 周	√		1
3	眼睑充血	√		1
4	结膜充血	√		1
5	眼睑肿胀	√		1
6	复视（球结膜水肿）	√		1
7	泪阜肿胀	√		1
8	突眼度增加>2mm		√	1
9	任一方向眼球运动减少 5°		√	1
10	视力表视力下降≥1 行		√	1

注：CAS≥3 分即为 GO 活动

资料来源：美国甲状腺学会（ATA）/美国内分泌医师学会（AACE）. 甲亢和其他原因甲状腺毒症处理指南 . Thyroid，2011，21：593

笔记

2. 胫前黏液性水肿（pretibial myxedema）　胫前黏液性水肿也称为 Graves 皮肤病变。见于少数 GD 病人，白种人中多见。多发生在胫骨前下 1/3 部位，也见于足背、踝关节、肩部、手背或手术瘢痕处，偶见于面部，皮损大多为对称性。早期皮肤增厚、变粗，有广泛大小不等的棕红色或红褐色或暗紫色突起不平的斑块或结节，边界清楚，直径5～30mm，连片时更大，皮损周围的表皮稍发亮，薄而紧张，病变表面及周围可有毳毛增生、变粗、毛囊角化，后期皮肤粗厚，如橘皮或树皮样（图 7-10-2）。病理可见肌肉组织肿胀，原因是细胞外基质的黏多糖堆积。后者是由成纤维细胞在细胞因子刺激下分泌的。肌肉纤维破坏，淋巴细胞片状浸润，主要是 T 细胞。TRAb 可能参与这个炎症过程。

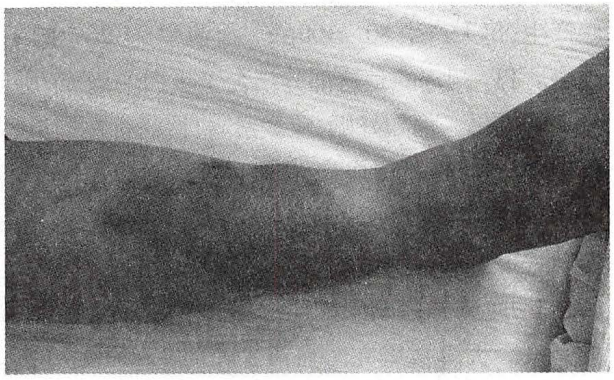


图 7-10-2　胫前黏液性水肿
下肢胫前局部皮肤增厚、变粗，呈斑块状隆起

3. 甲状腺危象（thyroid crisis）　过去也称为甲亢危象，是甲状腺毒症急性加重的一个综合征，发生原因与甲状腺激素大量进入循环有关。多发生于较重甲亢未予治疗或治疗不充分的病人。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），烦躁，焦虑不安，谵妄，恶心，呕吐，腹泻，严重病人可有心衰、休克及昏迷等。本症的诊断主要依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。本症的死亡率在 20% 以上。

4. 甲状腺毒症心脏病（thyrotoxic heart disease）　甲状腺毒症对心脏有 3 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继发于甲状腺激素导致的外周血管扩张，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病人；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“高排出量型心力衰竭”；甲亢控制，心力衰竭可以恢复。另一类是诱发和加重已有或潜在的缺血性心脏病发生的心力衰竭，多发生在老年病人。此类心力衰竭是心脏泵衰竭。本病的心律失常多是室上性的。心房颤动发生在 2% ～20% 甲亢病人。不能解释的心房颤动有 15% 是由本病引起的，也是影响心脏功能的因素之一。本病病人发生心力衰竭时，30% ～50% 与心房颤动并存。甲状腺毒症纠正后，心房颤动可以消失。

5. 淡漠型甲亢（apathetic hyperthyroidism）　多见于老年病人。起病隐袭，高代谢症状不典型，眼征和甲状腺肿均不明显。主要表现为明显消瘦、心悸、乏力、头晕、晕厥、神经质或神志淡漠、腹泻、厌食。可伴有心房颤动、肌肉震颤和肌病等体征，70% 病人无甲状腺肿大。临床上病人常因明显消瘦而被误诊为恶性肿瘤，因心房颤动被误诊为冠心病，所以老年人不明原因的突然消瘦、新发生心房颤动时应考虑本病。

6. T_3 型甲状腺毒症　T_3 型甲状腺毒症（T_3 thyrotoxicosis）是由于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 所致。发生的机制尚不清楚。Graves 病、毒性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。实验室检查 TT_4、FT_4 正常，TT_3、FT_3 升高，TSH 减低，^{131}I 摄取率增加。

7. 妊娠期一过性甲状腺毒症　妊娠一过性甲状腺毒症（gestational transient thyrotoxicosis，GTT）是由于高浓度绒毛膜促性腺激素（HCG）刺激甲状腺 TSH 受体所致。在妊娠 7 ～11 周发病，14 ～18 周缓解。临床常伴有妊娠剧吐。无甲状腺肿，无眼征，血清 HCG 浓度升高，病程自限。

【实验室和其他检查】

1. 促甲状腺激素（TSH）　血清 TSH 浓度的变化是反映甲状腺功能最敏感的指标。血清 TSH

NOTE

测定技术经历了放射免疫法(RIA)、免疫放射法(IRMA)后,目前已经进入第三代和第四代测定方法,即敏感TSH(sTSH,检测限达到0.005mU/L)。sTSH成为筛查甲亢的第一线指标,甲亢时的TSH通常<0.1mU/L。sTSH使得诊断亚临床甲亢成为可能,因为后者甲状腺激素水平正常,仅有TSH水平的改变。传统的^{131}I摄取率和TRH刺激试验诊断不典型甲亢的方法已经被sTSH测定所取代。

2. **血清总甲状腺素(TT$_4$)** 该指标稳定、重复性好,是诊断甲亢的主要指标之一。T$_4$全部由甲状腺产生,每天产生80~100μg。血清中99.96%的T$_4$以与蛋白结合的形式存在,其中80%~90%与TBG结合。TT$_4$测定的是这部分结合于蛋白的激素,所以血清TBG量和蛋白与激素结合力的变化都会影响测定的结果。例如妊娠、雌激素、急性病毒性肝炎、先天因素等可引起TBG升高,导致TT$_4$增高;雄激素、糖皮质激素、低蛋白血症、先天因素等可以引起TBG降低,导致TT$_4$减低。伴有其他严重疾病时,外周T$_4$向T$_3$转换被抑制,所以仅表现为T$_4$增高,临床称为T$_4$型甲状腺毒症(T$_4$thyrotoxicosis)。服用胺碘酮引起碘致甲亢和大剂量普萘洛尔也可以出现这种情况。

3. **血清总三碘甲腺原氨酸(TT$_3$)** 血清中20%的T$_3$由甲状腺产生,80%在外周组织由T$_4$转换而来。大多数甲亢时血清TT$_3$与TT$_4$同时升高。TT$_3$增高可以先于TT$_4$出现。T$_3$型甲状腺毒症时仅有TT$_3$增高,常见于老年病人。

4. **血清游离甲状腺激素** 包括游离甲状腺素(FT$_4$)、游离三碘甲腺原氨酸(FT$_3$)。游离甲状腺激素是实现该激素生物效应的主要部分。尽管FT$_4$仅占TT$_4$的0.025%,FT$_3$仅占TT$_3$的0.35%,但它们与甲状腺激素的生物效应密切相关,所以是诊断临床甲亢的主要指标。但因血中FT$_4$、FT$_3$含量甚微,测定的稳定性不如TT$_4$、TT$_3$。

5. **^{131}I摄取率** 诊断甲亢的传统方法,目前已经被sTSH测定所代替。^{131}I摄取率正常值(盖革计数管测定)为3小时5%~25%,24小时20%~45%,高峰在24小时出现。甲亢时^{131}I摄取率表现为总摄取量增加,摄取高峰前移,在3~6小时出现。本方法现在主要用于甲状腺毒症病因的鉴别:甲状腺功能亢进类型的甲状腺毒症血清甲状腺激素水平增高,同时^{131}I摄取率也增高。但是甲状腺炎症所致甲状腺毒症(例如亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎)虽然血清甲状腺激素水平增高(炎症破坏甲状腺滤泡所致),但是^{131}I摄取率减低,因为甲状腺细胞被炎症损伤,减少摄碘的能力。

6. **TSH受体抗体(TRAb)** 又称为TSH结合抑制免疫球蛋白(TSH-binding inhibition immunoglobulin,TBII)。TRAb的测定原理是病人血清的TRAb与反应体系中标记的竞争物TSH竞争抑制。第三代测试方法的竞争物已经由标记的针对TSHR的单克隆抗体替代,特异性和敏感性都显著提高。因此TRAb已经成为诊断GD的第一线指标,未治疗的GD病人的阳性率达到98%。需要指出的是,TRAb中包括刺激性抗体(thyroid-stimulation antibody,TSAb)和抑制性抗体(thyroid-stimulation blocking antibody,TSBAb)。TRAb阳性仅能反映有针对TSH受体抗体存在,不能反映这种抗体的功能。TSAb阳性反映TRAb是刺激性的,TSBAb则反映TRAb是阻断性的。但是这两种功能性抗体测定条件复杂,难以在临床常规使用。

7. **甲状腺刺激抗体(thyroid stimulating antibody,TSAb)** 与TRAb相比,TSAb反映了这种抗体不仅与TSH受体结合,而且产生了对甲状腺细胞的刺激功能。测定原理:目前反应体系中的靶细胞是转染了人类TSH受体的中国仓鼠卵巢细胞(CHO细胞),测定指标是细胞培养液中的cAMP水平。TSAb与CHO细胞表面的TSH受体结合,通过腺苷酸环化酶-cAMP途径产生生物学效应,即cAMP水平增加。85%~100%的GD新诊断病人TSAb阳性,TSAb的活性平均在200%~300%。

8. **彩色多普勒(color flow doppler,CFD)** 甲状腺血流的半定量测定。甲亢引起的甲状腺毒症血流信号增强呈片状分布,可以区别于甲状腺炎症破坏引起甲状腺毒症的影像,代替了甲状腺同位素扫描的作用。

9. **电子计算机X线体层显像(CT)和磁共振显像(MRI)** 眼部CT和MRI可以排除其他原因所致的突眼(见图7-10-1),评估眼外肌受累的情况。

10. **甲状腺放射性核素扫描** 主要用于甲亢的鉴别诊断。例如甲状腺自主高功能腺瘤,肿瘤区

浓聚大量核素，肿瘤区外的甲状腺组织和对侧甲状腺无核素吸收。

【诊断】

诊断的程序包括：①甲状腺毒症的诊断：测定血清 TSH、TT_4、FT_4、TT_3、FT_3 的水平；②确定甲状腺毒症是否来源于甲状腺的功能亢进；③确定甲亢的原因，如 GD、结节性毒性甲状腺肿、甲状腺自主高功能腺瘤等。

1. 甲亢的诊断　①高代谢症状和体征；②甲状腺肿大；③血清甲状腺激素水平增高、TSH 减低。具备以上 3 项时诊断即可成立。应当注意的是，淡漠型甲亢的高代谢症状不明显，仅表现为明显消瘦或心房颤动，尤其在老年病人；少数病人无甲状腺肿大；T_3 型甲亢仅有血清 TT_3 增高。T_4 型甲亢仅有血清 TT_4 增高。

2. GD 的诊断　①甲亢诊断确立；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眼球突出和其他浸润性眼征；④胫前黏液性水肿；⑤TRAb、TPOAb 阳性。以上标准中，①②项为诊断必备条件，③④⑤项为诊断辅助条件。

【鉴别诊断】

1. 甲状腺毒症原因的鉴别　主要是甲亢所致的甲状腺毒症与破坏性甲状腺毒症（例如亚急性甲状腺炎）的鉴别。两者均有高代谢表现、甲状腺肿和血清甲状腺激素水平升高。而病史、甲状腺体征、彩色多普勒超声和^{131}I 摄取率是主要的鉴别手段（详见本篇第十二章）。

2. 甲亢的原因鉴别　GD、结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤分别约占病因的 80%、10% 和 5%。伴浸润性突眼、TRAb 阳性、胫前黏液性水肿等均支持 GD 的诊断。结节性毒性甲状腺肿、甲状腺自主高功能腺瘤的诊断主要依靠放射性核素扫描和甲状腺 B 超：GD 的放射性核素扫描可见核素均质性地分布增强；结节性毒性甲状腺肿者可见核素分布不均，增强和减弱区呈灶状分布；甲状腺自主高功能腺瘤则仅在肿瘤区有核素浓聚，其他区域的核素分布稀疏。甲状腺 B 超可以发现结节和肿瘤。

【治疗】

目前尚不能针对 GD 进行病因治疗。3 种疗法被普遍采用，即抗甲状腺药物（antithyroid drugs，ATD）、放射碘和手术治疗。ATD 的作用是抑制甲状腺合成激素，放射碘和手术则是通过破坏甲状腺组织，减少甲状腺激素的产生。美国治疗 GD 首选^{131}I 治疗，占 59.7%。欧洲、日本和我国则首选 ATD 药物。

（一）抗甲状腺药物（ATD）

ATD 是硫代酰胺类化合物（thioamides），包括硫脲类和咪唑类两类，硫脲类包括丙硫氧嘧啶（propylthiouracil，PTU）和甲硫氧嘧啶等；咪唑类包括甲巯咪唑（methimazole，MMI，他巴唑）和卡比马唑（carbimazole，甲亢平）等。它们的作用机制是抑制碘的有机化和甲状腺酪氨酸偶联，减少甲状腺激素的合成。但是对甲状腺内已经合成的激素没有抑制作用。ATD 治疗是甲亢的基础治疗，但是单纯 ATD 治疗的治愈率仅有 40% 左右，复发率高达 50% ~60%。ATD 也用于手术和^{131}I 治疗前的准备阶段。我国普遍使用 MMI 和 PTU。MMI 血浆半衰期 6 小时，可以每天单次使用；PTU 血浆半衰期为 1.5 小时，它具有在外周组织抑制 T_4 转换为 T_3 的独特作用，所以发挥作用较 MMI 迅速，控制甲亢症状快，但是必须保证 6 ~8 小时给药一次。两药比较，倾向于优先选择 MMI，因为 PTU 的肝毒性明显，被美国 FDA 推荐为第二线药物。有两种情况优先选择 PTU，妊娠 T_1 期（1 ~3 个月）甲亢和甲状腺危象。因为 PTU 致畸的危险小于 MMI。ATD 都可以穿过胎盘进入胎儿，抑制胎儿甲状腺激素的产生。

1. 适应证　①轻、中度病情；②甲状腺轻、中度肿大；③孕妇、高龄或由于其他严重疾病不适宜手术者；④手术前和^{131}I 治疗前的准备；⑤手术后复发且不适宜^{131}I 治疗者；⑥中至重度活动的 GO 病人。

2. 剂量与疗程　①治疗期：MMI 10 ~30mg/d，每天 1 次口服；或者 PTU 每次 50 ~150mg，每天 2 ~3 次口服。病情严重者可以加大剂量。甲状腺内储存的甲状腺激素需要 4 ~6 周排空，循环内 T_4 的半衰期也在 7 天以上，所以甲亢症状控制需要 4 ~8 周时间。治疗期每 4 周监测甲状腺功能 1 次。②维

NOTE

持期：当血清甲状腺激素达到正常后减量。MMI 维持剂量 5～10mg/d，每天 1 次口服或者 PTU 每次 50～100mg，每天 2～3 次口服。维持 12～18 个月。维持期每 2 个月监测甲状腺功能 1 次。ATD 治疗期间不主张联用左甲状腺素（L-T_4）。

3. 治疗效果 ATD 治疗甲亢缓解的定义是：停药 1 年，血清 TSH 和甲状腺激素正常。ATD 的最佳停药指标是甲状腺功能正常和 TRAb 阴性。甲亢复发的因素包括男性、吸烟、甲状腺显著肿大、TRAb 持续高滴度、甲状腺血流丰富等。ATD 治疗的复发率约为 50%，75% 在停药后的 3 个月内复发。复发可以选择^{131}I 或者手术治疗。

4. 药物副作用 ①粒细胞缺乏症：发生率约为 0.7%。除了定期检查外周血白细胞计数，监测病人的发热、咽痛临床症状尤为重要，因为粒细胞缺乏症可以在数天内发生。中性粒细胞$<1.5\times10^9$/L 时应当停药。也不应当换用另外一种 ATD，因为它们之间存在交叉反应。由于甲亢也可以引起白细胞减少，所以要区分是甲亢所致还是 ATD 所致，区别的办法是定期观察白细胞计数的变化。②皮疹：发生率约为 5%。轻度皮疹可以给予抗组胺药，或者换用另外一种 ATD。发生严重皮疹反应者需要停药，不能换用其他 ATD，选择^{131}I 或者手术治疗。③中毒性肝病：甲亢本身可以引起轻度的肝功能异常，需要与 ATD 的肝毒性副作用鉴别。PTU 和 MMI 引起的药物性肝炎患病率分别为 2.7% 和 0.4%。有 30% 服用 PTU 的病人转氨酶升高，其中 4% 病人的转氨酶可以高达正常上限的 3 倍。2010 年美国 FDA 提出了 PTU 引起的致命性暴发性肝坏死的警告。PTU 和 MMI 所致肝衰竭的发生率分别为 0.048% 和 0.026%。PTU 的肝毒性通常是损伤肝细胞，MMI 的肝毒性作用则是胆汁淤积，肝细胞损伤较少见，主要发生在大剂量和老年病人。所以，ATD 治疗前后需要监测肝功能，但肝损伤仍难以预测。④血管炎：PTU 可以诱发抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阳性的小血管炎，其特点是随着用药时间延长，发生率增加，特别是亚洲病人多见。⑤MMI 和 PTU 致胎儿皮肤发育不良（aplasia cutis）等畸形发生率为 2%～4%。最近的大样本报告显示妊娠 6 周之内不服用 ATD 可以防止这类畸形的发生。

（二）放射碘

^{131}I 治疗甲亢的目的是破坏甲状腺组织，减少甲状腺激素产生。治疗机制是^{131}I 被甲状腺摄取后释放出 β 射线，破坏甲状腺组织细胞。β 射线在组织内的射程仅有 2mm，不会累及毗邻组织。^{131}I 治疗甲亢已有 60 年的历史，该方法简单、经济，治愈率高，致畸和致癌副作用尚无定论。

1. 适应证 ①甲状腺肿大Ⅱ度以上；②对 ATD 过敏；③ATD 治疗或者手术治疗后复发；④甲亢合并心脏病；⑤甲亢伴白细胞减少、血小板减少或全血细胞减少；⑥甲亢合并肝、肾等脏器功能损害；⑦拒绝手术治疗或者有手术禁忌证；⑧浸润性突眼。对轻度和稳定期的中、重度 GO 可单用^{131}I 治疗甲亢，对活动期病人，可以加用糖皮质激素。妊娠和哺乳期禁止放射碘治疗。

2. 剂量 确定^{131}I 剂量的方法有两种。①计算剂量法：口服剂量（MBq）= 甲状腺质量（g）×每克甲状腺需要的治疗剂量×甲状腺 24 小时摄碘率。通常每克甲状腺组织需要的治疗剂量范围是 2.59～4.44MBq。②估计剂量法：较小的甲状腺质量（<30g）185MBq，中等质量甲状腺（30～50g）370MBq（10mCi），较大质量甲状腺（>50g）555MBq（15mCi）。国内单次给予的总剂量多选择<185MBq（5mCi），而美国单次给予的总剂量达到 370～555MBq（10～15mCi），其理由是儿童和青年病人接受小剂量的^{131}I 辐射反而导致甲状腺癌发生率增加。目前不倾向计算剂量法。治疗前 ATD 的治疗要停药 1 周，特别对于选择小剂量^{131}I 治疗的病人，因为 ATD 可能减少^{131}I 对甲状腺的治疗作用。

3. 治疗效果 ^{131}I 治疗甲亢的治愈率达到 85% 以上。甲状腺功能减退症是^{131}I 治疗难以避免的结果。甲减的发生率每年 5% 左右，10 年达到 40%～70%。治疗后 2～4 周症状减轻，甲状腺缩小；6～12周甲状腺功能恢复至正常。未治愈者 6 个月后进行第二次治疗。第二次治疗采取首次 1.5 倍的剂量。^{131}I 治疗后要定期监测甲状腺功能，每 4 周一次，尽早发现甲减，及时给予甲状腺素替代治疗，这种替代是终身性服药。

4. 并发症 ①放射性甲状腺炎：发生在放射碘治疗后的 7～10 天。严重者可给予阿司匹林或糖皮质激素治疗。②诱发甲状腺危象，主要发生在未控制的甲亢重症病人。③加重活动性 GO。对于活

笔记

动性 GO 在治疗前 1 个月给予泼尼松 0.4～0.5mg/kg 治疗，^{131}I 治疗后 3～4 个月逐渐减量。

（三）手术治疗

1. 适应证　①甲状腺肿大显著（>80g），有压迫症状；②中、重度甲亢，长期服药无效，或停药复发，或不能坚持服药者；③胸骨后甲状腺肿；④细针穿刺细胞学（FNAC）证实甲状腺癌或者怀疑恶变；⑤ATD 治疗无效或者过敏的妊娠病人，手术需要在妊娠 T2 期（4～6 个月）施行。

2. 禁忌证　①合并较重心脏、肝、肾疾病，不能耐受手术；②妊娠 T1 期（1～3 个月）和 T3 期（7～9 个月）。T1 和 T3 期手术可以出现流产和麻醉剂致畸副作用。

3. 手术术式　通常采取甲状腺次全切除术，两侧各留下 2～3g 甲状腺组织。复发率为 8%。甲状腺全切复发率为 0%。主要并发症是手术损伤导致永久性甲状旁腺功能减退症和喉返神经损伤。有经验的医生操作时发生率为<2%，缺乏经验的医生操作时发生率可达 10%～15%。

（四）其他治疗

1. 碘剂　减少碘摄入量是甲亢的基础治疗之一。过量碘的摄入会加重和延长病程，增加复发的可能性，所以甲亢病人应当食用无碘食盐，忌用含碘药物和含碘造影剂。复方碘化钠溶液仅在手术前和甲状腺危象时使用。

2. β 受体阻断剂　作用机制是：①阻断甲状腺激素对心脏的兴奋作用；②阻断外周组织 T_4 向 T_3 的转化，主要在 ATD 治疗初期使用，可较快控制甲亢的临床症状。通常应用普萘洛尔每次 10～40mg，每 6～8 小时 1 次。2～6 周内停用。

（五）甲状腺危象的治疗

①针对诱因治疗。②抗甲状腺药物 PTU 500～1000mg 首次口服或者经胃管注入，以后每次 250mg、每 4 小时口服 1 次。其作用机制是抑制甲状腺激素合成和抑制外周组织 T_4 向 T_3 转换。③碘剂：复方碘溶液（SSPI）每次 5 滴（0.25ml 或者 250mg）、每 6 小时一次。服用 PTU 1 小时后开始服用。一般使用 3～7 天。其作用机制是抑制甲状腺激素释放。④β 受体阻断剂：普萘洛尔 60～80mg/d、每 4 小时一次；其作用机制是阻断甲状腺激素对心脏的刺激作用和抑制外周组织 T_4 向 T_3 转换。⑤糖皮质激素：氢化可的松 300mg 首次静滴，以后每次 100mg，每 8 小时一次。其作用机制是防止和纠正肾上腺皮质功能减退。⑥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。⑦降温：高热者予物理降温，避免用乙酰水杨酸类药物。⑧其他支持治疗。

（六）Graves 眼病（GO）的治疗

①一般治疗：高枕卧位，限制钠盐及使用利尿剂，可减轻眼部水肿。注意眼睛保护，可戴有色眼镜。夜间使用 1% 甲基纤维素眼药水，白天使用人工泪液。睡眠时眼睑不能闭合者可使用盐水纱布或眼罩保护角膜。②活动性 GO 给予泼尼松 40～80mg/d，每天 2 次口服，持续 2～4 周。然后每 2～4 周减量至 2.5～10mg/d。糖皮质激素治疗需要持续 3～12 个月。目前针对中重度、活动性 GO 推荐的糖皮质激素静脉给药方案：甲泼尼龙共 12 周，累积剂量为 4.5g；每周一次 0.5g 缓慢注射，连用 6 周；随后进入第二阶段，每周 0.25g，连续 6 周。对于更严重的活动性中重度 GO，大剂量方案是前 6 周每次 0.75g，后 6 周每次 0.5g（累积剂量 7.5g）。但需要注意该药的肝毒性，已有甲泼尼龙引起严重中毒性肝损害的报道。③球后外照射：球后外照射与糖皮质激素联合使用可以增加疗效。严重病例或不能耐受大剂量糖皮质激素时采用本疗法。一般不单独使用。④治疗 GO 时甲亢的处理：加重 GO 的危险因素包括吸烟、T_3>5nmol/L（325ng/dl）、活动期持续超过 3 个月、TSAb>50%、甲亢治疗后发生甲减。轻度活动性 GO 时，治疗甲亢可以选择 ATD、^{131}I 和手术任何一种方法。但是当伴有上述的危险因素之一者或者选择 ^{131}I 治疗时，需要同时使用糖皮质激素，预防 GO 加重。泼尼松 0.4～0.5mg/（kg·d），持续 1 个月，后两个月逐渐减量；中重度活动性 GO 治疗甲亢时可以选择 MMI 或者手术治疗，同时给予糖皮质激素治疗；非活动性 GO 治疗甲亢时可以选择 ATD、^{131}I 和手术任何一种方法，不需要加用糖皮质激素。采取 ATD 治疗甲亢时需要定期监测甲状腺功能，及时调整药物剂量，尽量避免发生药物

NOTE

性甲减。⑤眶减压手术：如果糖皮质激素和球后外照射无效，角膜感染或溃疡、压迫导致的视网膜和视神经改变可能导致失明时，需要行眶减压手术。⑥吸烟可以加重本病，应当戒烟。

（七）妊娠期甲亢的治疗

1. 怀孕时机 甲亢对妊娠的负面影响主要是流产、早产、妊娠相关高血压、低体重儿、宫内生长限制、死胎、甲状腺危象、心力衰竭等。如果病人甲亢未控制，建议不要怀孕。如果病人正在接受 ATD 治疗，血清 TT_3、TT_4 达到正常范围，停用 ATD 后 3 个月可以怀孕。

2. 胎儿畸形 ATD 可致胎儿皮肤发育不良、鼻后孔闭锁、食管闭锁、脐突出等。如果可能，怀孕和妊娠 T1 期不要服用 ATD。如果妊娠 T1 期确实需要 ATD 治疗，优先选择 PTU。妊娠 T2 和 T3 期选择 MMI。

3. 胎儿甲减 ATD 可以通过胎盘抑制胎儿的甲状腺功能，所以应当尽可能减低 ATD 的剂量。母体血清 FT_4 是主要的监测指标和调整药物剂量的依据，每个月测定一次，使血清 FT_4 维持在稍高于非妊娠成人参考值上限。TSH 一般不作为监测指标。

4. 新生儿甲亢 母体 TRAb 可以穿过胎盘进入胎儿循环，引起胎儿或者新生儿甲亢。妊娠期诊断为 GD 或者怀孕前诊断为 GD 者，需要监测妊娠 18～22 周和 30～34 周的 TRAb。TRAb>5U/L，或者超过参考值的 3 倍与新生儿甲亢发生相关。

5. 哺乳期的 ATD 治疗 产后 Graves 病复发使用 ATD 治疗，需要考虑婴儿的哺乳问题，因为 MMI 和 PTU 均可经乳汁分泌。推荐 MMI 20mg/d，这个剂量不会影响后代的甲状腺功能。ATD 应在哺乳后服用，服药后 3 小时再行哺乳。

（滕卫平）

笔记

第十一章　甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症(hypothyroidism)简称甲减,是由各种原因导致的低甲状腺激素血症或甲状腺激素抵抗而引起的全身性低代谢综合征,其病理特征是黏多糖在组织和皮肤堆积,表现为黏液性水肿。国外报告的临床甲减患病率为0.8%~1.0%,发病率为3.5/1000;我国学者报告的临床甲减患病率是1.0%,发病率为2.9/1000。

【分类】

(一) 根据病变发生的部位分类

1. 原发性甲减(primary hypothyroidism)　由于甲状腺腺体本身病变引起的甲减,占全部甲减的95%以上,且原发性甲减主要是由自身免疫、甲状腺手术和甲亢^{131}I治疗所致。

2. 中枢性甲减(central hypothyroidism)　由下丘脑和垂体病变引起的促甲状腺激素释放激素(TRH)或者促甲状腺激素(TSH)产生和分泌减少所致的甲减,垂体外照射、垂体大腺瘤、颅咽管瘤及产后大出血是其较常见的原因;其中由于下丘脑病变引起的甲减称为三发性甲减(tertiary hypothyroidism)。

3. 甲状腺激素抵抗综合征　由于甲状腺激素在外周组织实现生物效应障碍引起的综合征。

(二) 根据病变的原因分类

药物性甲减、手术后甲减、^{131}I治疗后甲减、特发性甲减、垂体或下丘脑肿瘤手术后甲减等。

(三) 根据甲状腺功能减低的程度分类

临床甲减(overt hypothyroidism)和亚临床甲减(subclinical hypothyroidism)。

【病因】

成人甲减的主要病因是:①自身免疫损伤:最常见的原因是自身免疫性甲状腺炎,包括桥本甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎、产后甲状腺炎等(见本篇第十二章)。②甲状腺破坏:包括手术、^{131}I治疗。甲状腺次全切除、^{131}I治疗Graves病时10年的甲减累积发生率分别为40%、40%~70%。③碘过量:碘过量可引起具有潜在性甲状腺疾病者发生甲减,也可诱发和加重自身免疫性甲状腺炎。含碘药物胺碘酮(amiodarone)诱发甲减的发生率是5%~22%。④抗甲状腺药物:如锂盐、硫脲类、咪唑类等。

【临床表现】

1. 详细询问病史有助于本病的诊断　如甲状腺手术、甲亢^{131}I治疗;Graves病、桥本甲状腺炎病史和家族史等。

2. 临床表现　本病发病隐匿,病程较长,不少病人缺乏特异症状和体征。症状主要表现以代谢率减低和交感神经兴奋性下降为主,病情轻的早期病人可以没有特异症状。典型病人畏寒、乏力、手足肿胀感、嗜睡、记忆力减退、少汗、关节疼痛、体重增加、便秘、女性月经紊乱,或者月经过多、不孕。

3. 体格检查　典型病人可有表情呆滞、反应迟钝、声音嘶哑、听力障碍,面色苍白、颜面和(或)眼睑水肿(图7-11-1)、唇厚舌大、常有齿痕,皮肤干燥、粗糙、脱皮屑、皮肤温度低、水肿、手(脚)掌皮肤可呈姜黄色,毛发稀疏干燥,跟腱反射时间延长,脉率缓慢。少数病例出现胫前黏液性水肿。本病累及心脏可以出现心

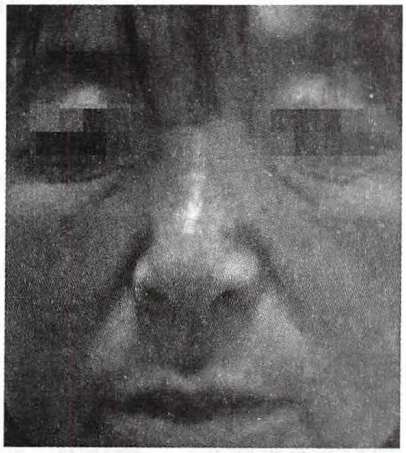


图7-11-1　原发性甲减面容

包积液和心力衰竭。重症病人可以发生黏液性水肿昏迷。

【实验室诊断】

1. 血清 TSH、TT_4 和 FT_4 原发性甲减血清 TSH 增高，TT_4 和 FT_4 均降低。TSH 增高，TT_4 和 FT_4 降低的水平与病情程度相关。血清 TT_3、FT_3 早期正常，晚期减低。因为 T_3 主要来源于外周组织 T_4 的转换，所以不作为诊断原发性甲减的必备指标。亚临床甲减仅有 TSH 增高，TT_4 和 FT_4 正常。

2. 甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）、甲状腺球蛋白抗体（TgAb） 甲状腺抗体是确定原发性甲减病因和诊断自身免疫性甲状腺炎（包括桥本甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎）的主要指标。一般认为 TPOAb 的意义较为肯定。日本学者经甲状腺细针穿刺细胞学检查证实，TPOAb 阳性者的甲状腺均有淋巴细胞浸润。如果 TPOAb 阳性伴血清 TSH 水平增高，说明甲状腺细胞已经发生损伤。我国学者经过对甲状腺抗体阳性，甲状腺功能正常的个体随访 5 年发现：当初访时 TPOAb>50U/ml 和 TgAb>40U/ml，临床甲减和亚临床甲减的发生率显著增加。

3. 其他检查 轻、中度贫血，血清总胆固醇、心肌酶谱可以升高，少数病例血清催乳素水平升高、蝶鞍增大。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 甲减的症状和体征。

2. 实验室检查血清 TSH 增高，FT_4 减低，原发性甲减即可以成立。进一步寻找甲减的病因。如果 TPOAb 阳性，可考虑甲减的病因为自身免疫性甲状腺炎。

3. 实验室检查血清 TSH 减低或者正常，TT_4、FT_4 减低，考虑中枢性甲减。做 TRH 刺激试验证实。进一步寻找垂体和下丘脑的病变。

（二）鉴别诊断

1. 贫血 应与其他原因的贫血鉴别。

2. 蝶鞍增大 应与垂体瘤鉴别。原发性甲减时 TRH 分泌增加可以导致高 PRL 血症、溢乳及蝶鞍增大，酷似垂体催乳素瘤。可行 MRI 鉴别。

3. 心包积液 需与其他原因的心包积液鉴别。

4. 水肿 主要与特发性水肿鉴别。

5. 低 T_3 综合征 也称为甲状腺功能正常的病态综合征（euthyroid sick syndrome，ESS），指非甲状腺疾病原因引起的低 T_3 的综合征。严重的全身性疾病、创伤和心理疾病等都可导致甲状腺激素水平的改变，它反映了机体内分泌系统对疾病的适应性反应。主要表现在血清 TT_3、FT_3 水平减低，血清 rT_3 增高，血清 T_4、TSH 水平正常。疾病的严重程度一般与 T_3 降低的程度相关，疾病危重时也可出现 T_4 水平降低。ESS 的发生是由于：①5′-脱碘酶的活性被抑制，在外周组织中 T_4 向 T_3 转换减少，所以 T_3 水平降低；②T_4 的内环脱碘酶被激活，T_4 转换为 rT_3 增加，故血清 rT_3 增高。

【治疗】

1. 左甲状腺素（L-T_4）治疗 治疗的目标是将血清 TSH 和甲状腺激素水平恢复到正常范围内，需要终身服药。治疗的剂量取决于病人的病情、年龄、体重和个体差异。成年病人 L-T_4 替代剂量为 50～200μg/d，平均 125μg/d。按照体重计算的剂量是 1.6～1.8μg/(kg·d)；儿童需要较高的剂量，大约 2.0μg/(kg·d)；老年病人则需要较低的剂量，大约 1.0μg/(kg·d)；妊娠时的替代剂量需要增加 30%～50%；甲状腺癌术后的病人需要剂量较大，约 2.2μg/(kg·d)。T_4 的半衰期是 7 天，所以可以每天早晨服药一次。甲状腺片是动物甲状腺的干制剂，因其甲状腺激素含量不稳定和 T_3 含量过高，已很少使用。服药方法：起始的剂量和达到完全替代剂量的需要时间应根据年龄、体重和心脏状态确定。小于 50 岁，既往无心脏病史病人可以尽快达到完全替代剂量。50 岁以上病人服用 L-T_4 前要常规检查心脏状态。一般从 25～50μg/d 开始，每 1～2 周增加 25μg，直到达到治疗目标。患缺血性心脏病者起始剂量宜小，调整剂量宜慢，防止诱发和加重心脏病。补充甲状腺激素，重新建立下丘脑-垂

体-甲状腺轴的平衡一般需要4～6周，所以治疗初期，每4～6周测定激素指标。然后根据检查结果调整 L-T_4 剂量，直到达到治疗的目标。治疗达标后，需要每6～12个月复查一次激素指标。

2. 亚临床甲减的处理　近年来受到关注，因为亚临床甲减引起的血脂异常可以促进动脉粥样硬化的发生、发展。部分亚临床甲减可以发展为临床甲减。目前认为在下述情况需要给予 L-T_4 治疗：高脂血症、血清 TSH>10mU/L。

3. 黏液性水肿昏迷的治疗　①补充甲状腺激素。L-T_4 首次静脉注射300～500μg，以后每日50～100μg，至病人清醒后改为口服。如无注射剂可给予片剂鼻饲。②如果病人在24小时无改善，可以给予 T_3(liothyronine)10μg，每4小时一次，或者25μg，每8小时一次。③保温、供氧、保持呼吸道通畅，必要时行气管切开、机械通气等。④氢化可的松200～300mg/d 持续静滴，病人清醒后逐渐减量。⑤根据需要补液，但是入水量不宜过多。⑥控制感染，治疗原发疾病。

（滕卫平）

第十二章　甲状腺炎

第一节　亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis)又称为肉芽肿性甲状腺炎(gramalomatous thyroiditis)、巨细胞性甲状腺炎(giant cell thyroiditis)和 de Quervain 甲状腺炎。它最常见的痛性甲状腺疾病。是一种与病毒感染有关的自限性甲状腺炎,绝大多数可以治愈,一般不遗留甲状腺功能减退症。

【病因】

本病约占甲状腺疾病的5%,男女发生比例1:(3~6),以40~50岁女性最为多见。一年均可发病,以春秋季更为多见。本病病因与病毒感染有关,如流感病毒、柯萨奇病毒、腺病毒和腮腺炎病毒等,可以在病人甲状腺组织发现这些病毒,或在病人血清发现这些病毒抗体。10%~20%的病例在疾病的亚急性期发现甲状腺自身抗体,疾病缓解后这些抗体消失,推测它们可能继发于甲状腺组织破坏。

【病理】

组织学上,病灶呈灶性分布。初始阶段,甲状腺滤泡破坏,胶质外溢或消失,多量的中性粒细胞浸润为主。随后出现大量的淋巴细胞或组织细胞侵袭滤泡上皮细胞。淋巴细胞、组织细胞和多核巨细胞围在胶质块周围,出现巨细胞(giant cell),所以称为巨细胞甲状腺炎。巨细胞内也可吞噬有胶质,形成类似结核结节样的肉芽肿,伴多量中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润,形成微脓肿,间质炎症反应和水肿。滤泡间出现不同程度的纤维化和和滤泡细胞再生的区域。疾病消退后,甲状腺组织学恢复正常形态。

【临床表现】

起病前1~3周常有病毒性咽炎、腮腺炎、麻疹或其他病毒感染的症状。甲状腺区发生明显疼痛,可放射至耳部,吞咽时疼痛加重。可有全身不适、食欲减退、肌肉疼痛、发热、心动过速、多汗等。体格检查发现甲状腺轻至中度肿大,有时单侧肿大明显,甲状腺质地较硬,显著触痛,少数病人有颈部淋巴结肿大。

甲状腺毒症表现多数不明显。体格检查甲状腺轻至中度肿大,呈结节样。质地中等或偏硬,触痛明显。甲状腺肿痛持续4~6周,部分病人肿痛反复或持续。炎症消失后可出现一过性甲减,多数持续6~8周。极少数形成永久性甲减。总病程2~4个月,有些病程持续1年甚至更长。有些病人亚急性甲状腺炎可反复发生。

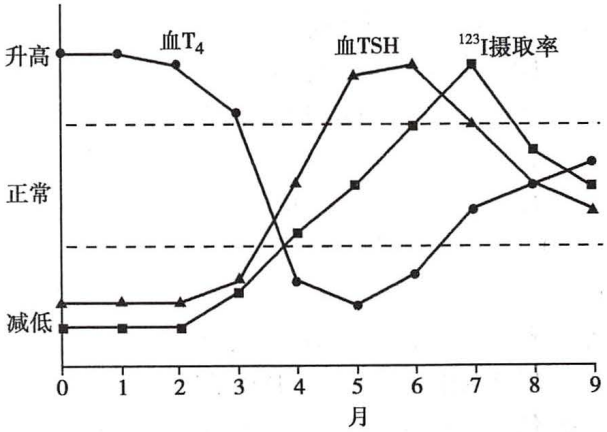


图7-12-1
亚急性甲状腺炎病人的临床病程演变

【实验室检查】

根据实验室结果本病可以分为3期,即甲状腺毒症期、甲减期和恢复期(图7-12-1)。①甲状腺毒症期:血清T_3、T_4升高,TSH降低,^{131}I摄取率减低(24小时<2%)。这就是本病特征性的血清甲状腺激素水平和甲状腺摄碘能力的"分离现

象”。出现的原因是甲状腺滤泡被炎症破坏，其内储存的甲状腺激素释放进入循环，形成“破坏性甲状腺毒症”；而炎症损伤引起甲状腺细胞摄碘功能减低。此期血沉加快，可>100mm/h。②甲减期：血清 T_3、T_4 逐渐下降至正常水平以下，TSH 回升至高于正常值，^{131}I 摄取率逐渐恢复。这是因为储存的甲状腺激素释放殆尽，甲状腺细胞处于恢复之中。③恢复期：血清 T_3、T_4、TSH 和 ^{131}I 摄取率恢复至正常。

【诊断】

诊断依据：①急性炎症的全身症状；②甲状腺轻、中度肿大，中等硬度，触痛显著；③典型病人实验室检查呈现上述 3 期表现。但是根据病人的就诊时间和病程的差异，实验室检查结果各异。

【治疗】

本病为自限性病程，预后良好。轻型病人仅需应用非甾体抗炎药，如阿司匹林、布洛芬、吲哚美辛等；中、重型病人可给予泼尼松 20～40mg/d，可分 3 次口服，能明显缓解甲状腺疼痛，8～10 天后逐渐减量，维持 4 周。少数病人有复发，复发后泼尼松治疗仍然有效。针对甲状腺毒症表现可给予普萘洛尔；针对一过性甲减者，可适当给予左甲状腺素替代。

第二节 自身免疫性甲状腺炎

自身免疫性甲状腺炎（autoimmune thyroiditis，AIT）和 GD 都属于自身免疫性甲状腺病。它们的共同特征是血清存在针对甲状腺的自身抗体，甲状腺存在浸润的淋巴细胞。但是甲状腺炎症的程度和破坏的程度不同，GD 的甲状腺炎症较轻，以 TSAb 引起的甲亢表现为主；AIT 则是以甲状腺的炎症破坏为主，严重者发生甲减。AIT 和 GD 具有共同的遗传背景，两者的甲状腺功能可以相互转化，桥本甲状腺毒症即是一种转化的形式，GD 的甲亢和桥本甲状腺炎的甲减交替出现。

AIT 包括：①桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis，HT）：是 AIT 的经典类型，1912 年由日本学者 Hakaru Hashimoto 首次报告；甲状腺显著肿大，50% 伴临床甲减。②萎缩性甲状腺炎（atrophic thyroiditis，AT）：过去也称为特发性甲状腺功能减退症、原发性黏液性水肿。甲状腺萎缩，大多数伴临床甲减。TSH 受体刺激阻断性抗体（TSBAb）与 AT 引起的甲减有关。③甲状腺功能正常的甲状腺炎（euthyroid thyroiditis，ET）：此型甲状腺炎仅表现为甲状腺淋巴细胞局灶浸润，甲状腺自身抗体［TPOAb 或（和）TgAb］阳性，但是甲状腺功能正常或者存在亚临床甲减。④无痛性甲状腺炎（painless thyroiditis）：也称安静性甲状腺炎（silent thyroiditis），这个名称是相对于亚急性甲状腺炎的疼痛特征命名的。此类甲状腺炎有不同程度的淋巴细胞甲状腺浸润，部分病人发展为永久性甲减。⑤产后甲状腺炎（postpartum thyroiditis，PPT）：发生在妇女产后。约有 20% 的 PPT 发展为永久性甲减。⑥药物性甲状腺炎：也属于无痛性甲状腺炎，胺碘酮、IFN-α 和 IL-2 等药物都屡有报告。⑦桥本甲状腺毒症（Hashitoxicosis）：临床表现为桥本甲状腺炎，但是病程中甲亢和甲减交替出现。甲状腺刺激抗体（TSAb）占优势时发生甲亢；甲状腺刺激阻断性抗体（TSBAb）占优势时发生甲减。

本节重点介绍桥本甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎。

【病因】

HT 甲状腺滤泡破坏的直接原因是甲状腺细胞凋亡。浸润的淋巴细胞有 T 细胞和 B 细胞，表达 Fas-L。T 细胞在甲状腺自身抗原的刺激下释放细胞因子（IFN-γ、IL-2、TNF-α 等），后者刺激甲状腺细胞表面 Fas 的表达。Fas 与 Fas-L 结合导致甲状腺细胞凋亡。由于参与的细胞因子都来源于 Th1 细胞，所以 HT 被认为是 Th1 细胞导致的免疫损伤。TPOAb 和 TgAb 都具有固定补体和细胞毒作用，也参与甲状腺细胞的损伤。TSH 受体刺激阻断性抗体（TSBAb）占据 TSH 受体，促进了甲状腺的萎缩和功能低下。碘摄入量是影响本病发生发展的重要环境因素，随碘摄入量增加，本病的发病率显著增加，特别是碘摄入量增加可以促进隐性的病人发展为临床甲减。流行病学前瞻研究和自发性自身免疫性甲状腺炎的动物模型（SAT 小鼠）都证实了这一观点。

NOTE

【病理】

HT 甲状腺坚硬，肿大。正常的滤泡结构广泛地被浸润的淋巴细胞、浆细胞及其淋巴生发中心代替。甲状腺滤泡孤立，呈小片状，滤泡变小，萎缩，其内胶质稀疏。残余的滤泡上皮细胞增大，胞浆嗜酸性染色，称为 Askanazy 细胞。这些细胞代表损伤性上皮细胞的一种特征。纤维化程度不等，间质内可见淋巴细胞浸润。发生甲减时，90% 的甲状腺滤泡被破坏。

【临床表现】

本病是最常见的自身免疫性甲状腺病。国外报告患病率为 1% ~2%。发病率男性 0.8/1000，女性 3.5/1000，女性发病率是男性的 3 ~4 倍，高发年龄在 30 ~50 岁。我国学者报告患病率为 1.6%，发病率为 6.9/1000。如果将隐性病例包括在内，女性人群的患病率高达 1/30 ~1/10。国内外报告女性人群的 TPOAb 的阳性率为 10% 左右。本病早期仅表现为 TPOAb 阳性，没有临床症状。病程晚期出现甲状腺功能减退的表现。即甲状腺功能正常的 AIT。HT 多数病例以甲状腺肿或甲减症状首次就诊。HT 表现为甲状腺中度肿大，质地坚硬，而萎缩性甲状腺炎（AT）则是甲状腺萎缩。

【实验室检查】

甲状腺功能正常时，TPOAb 和 TgAb 滴度显著增高，是最有意义的诊断指标。发生甲状腺功能损伤时，可出现亚临床甲减（血清 TSH 增高，TT_4、FT_4 正常）和临床甲减（血清 TSH 增高，血清 FT_4、TT_4 减低）。^{131}I 摄取率减低。甲状腺扫描核素分布不均，可见“冷结节”。甲状腺细针穿刺细胞学检查（fine-needle aspiration cytology，FNAC）可见浸润的淋巴细胞。

【诊断】

凡是弥漫性甲状腺肿大，特别是伴峡部锥体叶肿大，不论甲状腺功能有否改变，都应怀疑 HT。如血清 TPOAb 和 TgAb 显著增高，诊断即可成立。AT 病人甲状腺无肿大，但是抗体显著增高，并且伴甲减的表现。部分病例甲状腺肿质地坚硬，需要与甲状腺癌鉴别。

【治疗】

本病尚无针对病因的治疗措施。限制碘摄入量可能有助于阻止甲状腺自身免疫破坏进展。仅有甲状腺肿、无甲减者一般不需要治疗。左甲状腺素（L-T_4）治疗可以减轻甲状腺肿，但是尚无证据表明有阻止病情进展的作用。临床治疗主要针对甲减和甲状腺肿的压迫症状。针对临床甲减或亚临床甲减主要给予 L-T_4 替代治疗，具体方法参见甲减章节（见本篇第十一章）。甲状腺迅速肿大、伴局部疼痛或压迫症状时，可给予糖皮质激素治疗（泼尼松 30mg/d，分 3 次口服，症状缓解后减量）。压迫症状明显、药物治疗后不缓解者可考虑手术治疗，但是手术治疗发生术后甲减的概率甚高。

第三节 无痛性甲状腺炎

无痛性甲状腺炎（painless thyroiditis）甲状腺的淋巴细胞浸润较 HT 轻，仅有局灶性浸润，表现为短暂、可逆性的甲状腺滤泡破坏。任何年龄都可以发病，女性高于男性，50% 病人存在甲状腺自身抗体。半数病人甲状腺轻度肿大，弥漫性、质地较硬，无局部触痛。甲状腺功能变化类似亚急性甲状腺炎，表现为甲状腺毒症期、甲减期和恢复期。本病的甲状腺毒症是由于甲状腺滤泡被炎症破坏，甲状腺激素漏入循环所致。甲减的严重程度与 TPOAb 的滴度相关，20% 病人遗留永久性甲减，10% 的病人复发。

产后甲状腺炎（postpartum thyroiditis，PPT）是无痛性甲状腺炎的变异型，发生在产后。发病机制是分娩后免疫抑制解除，潜在的 AIT 转变为临床显性。产后 1 年内发病。碘充足地区的患病率是 7%，我国学者报告为 7.2%。TPOAb 阳性妇女发生 PPT 的危险性是 TPOAb 阴性妇女的 20 倍。典型临床表现分为 3 期，即甲亢期、甲减期和恢复期，占 43%；仅有甲亢期者占 46%，仅有甲减期者占 11%。20% 病人可以遗留永久性甲减。

（滕卫平）

第十三章　甲状腺结节与甲状腺癌

第一节　甲状腺结节

甲状腺结节(thyroid nodule)临床极为常见。在女性和男性可分别触及6%和2%的病变,人群中高分辨率超声对甲状腺结节检出率高达50%。大部分结节为良性腺瘤样结节或囊肿,但有5%~10%的甲状腺结节为恶性肿瘤。少数甲状腺结节可以导致甲状腺功能亢进,或引起局部压迫症状及影响外观。

【病因】

病因和发病机制仍不明。良性甲状腺结节包括多结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎、囊肿、滤泡性腺瘤、Hürthle细胞腺瘤。恶性结节绝大多数为甲状腺癌,少数为原发性甲状腺淋巴瘤或转移性甲状腺癌(乳腺癌、肾癌等)。

【临床表现】

大多数甲状腺结节无任何临床症状,常由病人或医生查体时发现,或经颈部超声、颈椎CT、MRI或PET-CT检查时无意发现。当出现压迫症状或周围组织侵犯时提示恶性结节可能。气管受压时会出现咳嗽、气促,气管被侵犯时会有咯血;喉返神经受累时会出现构音障碍;食管受压时会有吞咽困难或疼痛。巨大的胸骨后甲状腺肿会引起上腔静脉综合征(Pemberton征)。结节如伴有甲状腺功能减退(桥本甲状腺炎)或甲状腺功能亢进(毒性甲状腺肿)可出现相应的症状,如甲状腺癌发生转移,可出现胸痛、呼吸困难、骨痛和神经系统等相关症状。

提示结节为甲状腺癌的危险因素包括:①儿童;②成人年龄<30岁或>60岁;③男性;④儿童时期头颈部放射线照射史或放射性尘埃暴露史;⑤全身放射治疗史;⑥有甲状腺癌或多发性内分泌腺瘤病(MEN)2型家族史;⑦结节迅速增大;⑧伴持续性声嘶、发音困难、吞咽困难或呼吸困难;⑨结节形状不规则、坚硬、固定;⑩颈部淋巴结肿大。

【实验室检查】

首先检测血清TSH水平,以判断甲状腺功能状态。如TSH减低,提示结节可能自主分泌过多甲状腺激素,应进一步行甲状腺核素扫描($^{99m}TcO_4$、^{123}I或^{131}I)以明确结节是否存有自主分泌功能("热结节")。"热结节"恶性可能性极小,一般不需再行细针穿刺细胞学检查(FNAC)。如血清TSH正常或增高,超声检查显示有恶性征象(见影像学检查部分),则推荐做FNAC。TPO抗体滴度可有助于判断病人是否有自身免疫性甲状腺炎。对于有甲状腺髓样癌或MEN2家族史的病人,应检测降钙素水平。Tg检测对术前判断甲状腺结节良恶性意义不大。

【影像学检查】

超声检查对结节良恶性鉴别价值优于CT或MRI。颈部超声检查可明确肿物是否在甲状腺内,并能准确判断结节形态、大小、数目、囊实性、结节内或外周血流、结节与周边组织结构关系及颈淋巴结肿大情况。超声还可以通过一些征象对结节的良恶性进行危险分层,并指导是否进行FNAC或下一步处理。提示结节恶性的征象包括:实质性、低回声结节伴以下1个或多个征象如微小钙化、结节纵横比>1、边缘不规则、甲状腺外浸润、颈部淋巴结肿大等。中、高危结节(实质性低回声结节不伴或伴上述恶性征象)直径≥1cm时需行FNAC;低危结节(实质性等回声或高回声结节或含偏心实性区域的部分囊性结节不伴上述恶性征象)则建议结节直径≥1.5cm时行FNAC;而极低危结节(海绵状或

部分囊性结节不伴上述恶性征象)则结节直径≥2cm 时才建议做 FNAC。

CT 或 MRI 对判断甲状腺结节与周围组织关系及向胸骨后的延伸的情况有较大帮助。核素扫描($^{99m}TcO_4$、^{123}I 或 ^{131}I)对甲状腺结节良恶性的鉴别意义不大,“冷结节”恶性风险增加但仍以良性居多;“热结节”绝大多数为良性。^{18}FDG-PET 偶然发现的甲状腺结节恶性风险为30% ~40%。

【细针抽吸细胞学检查】

超声引导下 FNAC 是目前术前鉴别甲状腺良恶性的“金标准”,其诊断的敏感性和特异性均达90%以上。根据甲状腺细胞学 Bethesda 报告系统,FNAC 结果可分 5 类:①取材无法诊断或不满意;②良性;③不确定(包括意义不明的不典型增生以及滤泡样病变或滤泡样肿瘤);④可疑恶性;⑤恶性。细胞学结果为不确定或可疑恶性的结节,其最终性质的确定非常关键,关系到病人是否需要手术治疗以及手术切除的范围。分子诊断有助于减少细胞学结果为不确定的病人的不必要手术,因为约75%的细胞学不确定结节术后病理组织学为良性。目前分子诊断主要有两种检测方法:检测穿刺样本中甲状腺癌相关的致癌突变(7 基因突变组合)以及利用基因芯片技术的 RNA 基因表达分类器(gene expression classifier,GEC)。前者特异性和阳性预测值高,可作为确诊(rule in)检查;后者敏感性和阴性预测值高,可作为排除诊断(rule out)检查。基因突变为阳性者,应行甲状腺近全切除;GEC 为阴性结果,则可定期随访观察。

【诊断】

甲状腺结节的诊断需结合病史、临床表现、实验室检查和甲状腺超声检查综合判断,超声引导下 FNAC 可对结节的良恶性进行有效、准确的评估。对于 FNAC 为不确定的结节,癌基因突变组合或 GEC 检测有助于进一步明确诊断。

【治疗】

对临床高度疑似恶性或 FNAC 确定为可疑恶性或恶性的结节,需进行手术治疗。结节出现压迫症状,尤其是胸骨后或纵隔内甲状腺肿引起压迫症状时也应手术治疗。具有自主功能的“热结节”可采用放射性碘治疗。即使临床判断为良性的结节也应长期随访并定期行甲状腺超声检查,如果临床或超声出现可疑恶性征象或结节体积增大超过 50%,应重复超声引导下 FNAC。

第二节 甲状腺癌

甲状腺癌(thyroid carcinoma)是内分泌系统最常见的恶性肿瘤。甲状腺滤泡上皮源性的恶性肿瘤根据组织学特征分为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma,DTC)和未分化型甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma,ATC)。DTC 包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma,FTC),DTC 占全部甲状腺癌的 90% 以上。DTC 早期病人预后好;ATC 侵袭性强,治疗反应及预后极差。源于甲状腺 C 细胞的恶性肿瘤为甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma,MTC)。本节重点介绍 DTC。

【病理】

(一) 甲状腺乳头状癌(PTC)

PTC 是甲状腺癌中最常见的病理类型,占总数的 70% ~90%。25%尸检可发现镜下 PTC,但大多数仅数毫米。直径≤1cm 的 PTC 称为甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma,PTMC)。PTC 特征性组织病理表现包括癌组织形成乳头状结构,间质砂砾体(同心圆的钙盐沉积,psammoma body)和典型的癌细胞核特征(毛玻璃状核、可见核沟和核内假包涵体形成)。PTC 常呈多灶性,且易侵犯腺体内外组织,通常经淋巴系统转移,也可通过血行转移,常见部位为骨和肺。

(二) 甲状腺滤泡状癌(FTC)

FTC 约占甲状腺癌的 5%,碘缺乏地区更为常见。FTC 镜下可见分化程度不同但结构尚完整的滤泡,分化差的 FTC 呈实性生长,滤泡结构很不完整,或呈筛状,瘤细胞异型性明显。少数癌组织由胞浆

丰富且充满线粒体的嗜酸性细胞(Hürthle cell)构成,称为嗜酸性细胞癌或 Hürthle 细胞癌,其表现与 FTC 相似但无聚碘能力。FTC 与滤泡状腺瘤镜下表现相似,单靠 FNAC 难以区别,需根据瘤细胞是否侵犯包膜、血管及邻近组织等进行鉴别。FTC 主要通过血行播散转移至骨、肺和中枢神经系统。有以下特征提示预后不良:远处转移、年龄>50 岁、肿瘤直径>4cm、Hürthle 细胞和血管浸润。

【发病机制】

既往研究发现无论是儿童时期接受过外照射治疗还是核泄漏造成的放射性碘暴露,都会造成甲状腺癌的显著增加。因此甲状腺癌的发病可能与外照射引起染色体断裂并进一步导致基因突变或重排和抑癌基因功能丧失有关。

甲状腺癌为单克隆性,目前认为是基因突变引起单一细胞无限增殖所致。*BRAF* 突变是 PTC 最常见的基因突变,另外有 20% ~40% 的 PTC 出现 *RET/PTC* 基因重排,20% ~30% 的 DTC(包括 PTC 和 FTC)中存在 *RAS* 突变,部分 FTC 存在 *PAX8/PPARγ* 重排。上述突变并不同时存在于同一肿瘤中,但均可异常激活 MAPK 信号通路,提示 MAPK 级联反应激活是肿瘤发生的关键,而激活级联反应的原因并不重要。目前没有明确证据显示甲状腺癌由良性向恶性发展的过程中一定会发生体细胞突变,但是某些基因突变对甲状腺肿瘤具有相对特异性,而且部分突变与组织类型相关。

【临床表现】

DTC 在临床上最常表现为甲状腺结节。多数病人无明显临床症状,仅在体检或颈部超声、CT、MRI 或 PET-CT 检查中无意发现。少数情况下,DTC 以颈部淋巴结病理性肿大或远处转移癌为首发表现。气管受压时会出现咳嗽、气促,喉返神经受累时会出现构音障碍,食管受压时会有吞咽困难或疼痛。有远处转移者可出现相应器官受累表现。

【诊断】

DTC 术前诊断最准确的手段是超声引导下 FNAC,有条件时可将穿刺获取的细胞作分子生物学(癌基因突变或 GEC)分析以协助明确诊断。颈部超声检查尚有助于评估颈淋巴结转移情况。CT、MRI 和 PET-CT 检查对于诊断的意义不大,但对体积大、生长迅速或具侵袭性的肿瘤可以评估甲状腺外组织器官受累情况。Tg 测定对于术前 DTC 诊断意义不大,但可用于甲状腺全切除术后监测肿瘤复发或转移。

【治疗】

DTC 的治疗主要包括:手术治疗、术后放射性碘(radioactive iodine,RAI)治疗和甲状腺激素抑制 TSH 治疗。

1. **手术治疗**　手术治疗是 DTC 的首选治疗方法。除了清除原发病灶,手术后标本还可以进行准确的病理诊断和分期,评估淋巴结扩散范围并清扫受累的淋巴结。甲状腺全切除或甲状腺次全切除术及选择性中央区淋巴结清扫术通常是首选的术式,其理论基础是 PTC 常为双侧病变,故甲状腺全切除后其复发率明显降低,而且可通过术后 Tg 水平或全身^{131}I 扫描检查来监测有无残留病灶或复发。

最常见的手术并发症包括甲状旁腺功能减退和喉返神经损伤,老年病人发生心肺疾病及感染并发症的风险也明显升高。

2. **放射性碘治疗(^{131}I 治疗)**　即使是甲状腺全切除仍可能会残留部分甲状腺组织,尤其是甲状腺床和甲状旁腺周围,因此,^{131}I 治疗是清除剩余甲状腺组织和残留肿瘤细胞的必要手段。^{131}I 的摄取主要由 NIS 表达水平决定并受 TSH 的刺激,残留甲状腺组织及 DTC 组织表达 NIS 并对 TSH 刺激有反应,是进行有效^{131}I 治疗的基础。清除术后所有残留的甲状腺组织,既有利于进一步清除残余病灶和转移灶,也有利于在随访中通过血清 Tg 和^{131}I 全身显像(whole body scan,WBS)了解有无残留病灶、复发或转移。总体而言,除 TNM 分期 Ⅰ 期 PTC,病灶≤1cm,且非高细胞、柱状细胞等侵袭性组织类型的 PTC 外,均应考虑术后行^{131}I 治疗。

^{131}I 治疗一般于手术后 6 ~12 周进行。为了提高 DTC 摄碘能力从而增加疗效,^{131}I 治疗前需低碘饮食,平均尿碘中位数(MUI)<50μg/d,并将血清 TSH 升高到 25 ~30mU/L 以上。升高 TSH 的方法有

两种：一是暂停服用左甲状腺素（L-T_4）4～6周，期间可用Liothyronine（T_3）25μg每日1次或每日2次替代3～4周，停用T_3两周后行^{131}I治疗。二是肌注人重组TSH（rhTSH）0.9mg每日1次，连续2天，第2天注射后过24小时行^{131}I治疗，病人可继续服用L-T_4并维持甲状腺功能正常。

低剂量[1110～1850MBq（30～50mCi）]的^{131}I治疗即可达到清除术后残余正常甲状腺组织的目的。而清除潜在微小残留病灶则需治疗剂量达到1850～5500MBq（50～150mCi）。^{131}I治疗后3～7天可行^{131}I-WBS检查，以证实残余正常甲状腺组织确实可摄取放射性碘，并了解有无远处转移灶。如果存在无法手术切除的局部或远处转移病灶，则需使用大剂量3700～7400MBq（100～200mCi）治疗。

体外放疗可用于治疗特定的转移病灶，如椎体转移灶引起的骨痛或神经损伤。

3. TSH抑制治疗 DTC术后应用L-T_4长期进行TSH抑制治疗能带来明显临床获益，目的是：①满足机体对甲状腺激素的生理需求；②DTC细胞表面表达TSH受体，对TSH刺激有反应，使用超生理剂量L-T_4抑制血清TSH水平可以减少肿瘤复发风险。TSH抑制治疗最佳的TSH抑制水平需个体化，宜结合病人的DTC复发风险和甲状腺激素治疗的风险综合考虑制订个体化的TSH抑制目标。较合理的目标是在病人不出现诸如心房颤动、骨量减少、焦虑等甲状腺毒症表现情况下，尽可能抑制TSH水平。一般来说，对DTC复发风险为高危者，血清TSH宜尽量维持<0.1mU/L，复发风险为中低危者，血清TSH水平宜控制在0.1～0.5mU/L。L-T_4的初始剂量为1.6～2.0μg/kg，逐步调整到目标剂量。

4. 新型靶向药物 临床研究已显示，针对DTC发病信号通路（如RAS、BRAF、EGFR、VEGFR和血管形成通路）的靶向药物，如多靶点酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼（sorafenib）和凡德他尼（vandetanib），对有远处转移的晚期DTC病人有良好的应用前景。但这些靶向药物具有一定副作用，且需要维持性用药。

【随访】

大多数DTC病人的复发和转移发生于术后5～10年内，出现复发或远处转移者预后较差，主张对DTC病人进行终身随访。长期监测包括对病人进行阶段性的临床评估、颈部超声、血清Tg水平监测、^{131}I-WBS以及CT、MRI和PET-CT等检查。

所有病人至少每年进行一次颈部超声和Tg水平测定（TSH抑制状态下）。复发高危者至少每年两次。初次随访常在术后2～4个月，包括rhTSH刺激后的血清Tg测定，^{131}I-WBS和颈部超声；术后9～10个月可行第二次评估。考虑存在肿瘤复发和转移的Tg切点值是基础Tg 1μg/ml，rhTSH刺激后的Tg 2μg/ml。Tg检测时应同时测定TgAb，因25%的DTC病人存在TgAb而可使Tg水平假性降低。当随访中发现Tg逐步升高或可疑复发、局部或远处转移时，可考虑行^{131}I-WBS、CT、MRI等检查。当Tg>10μg/ml且常规影像学无异常的病人，PET-CT可检测出50%以上的残留病灶。

局部的颈淋巴结复发是行颈部淋巴结扩大清扫的指征，而远处转移或转移灶无法切除且病灶有聚碘功能，可重复多次给予^{131}I治疗；对^{131}I-WBS扫描阴性，Tg>5～10μg/ml的病人，也主张行大剂量的^{131}I治疗。

（肖海鹏）

第十四章　库欣综合征

库欣综合征(Cushing syndrome)为各种病因造成肾上腺分泌过多糖皮质激素(主要是皮质醇)所致病症的总称,其中最多见者为垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌亢进所引起的临床类型,称为库欣病(Cushing disease)。

库欣综合征的病因分类如下。

1. 依赖 ACTH 的库欣综合征　包括:①库欣病:指垂体 ACTH 分泌过多,伴肾上腺皮质增生,垂体多有微腺瘤,少数为大腺瘤,也有未能发现肿瘤者;②异位 ACTH 综合征:系垂体以外肿瘤分泌大量 ACTH,伴肾上腺皮质增生;③异位促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)综合征:肿瘤异位分泌 CRH 刺激垂体 ACTH 细胞增生,ACTH 分泌增加。

2. 不依赖 ACTH 的库欣综合征　包括:①肾上腺皮质腺瘤;②肾上腺皮质癌;③不依赖 ACTH 的双侧肾上腺小结节性增生,可伴或不伴 Carney 综合征;④不依赖 ACTH 的双侧肾上腺大结节性增生。

【临床表现】

库欣综合征有数种类型:①典型病例:表现为向心性肥胖、满月脸、多血质、紫纹等,多为库欣病、肾上腺腺瘤、异位 ACTH 综合征中的缓进型。②重型:主要特征为体重减轻、高血压、水肿、低血钾性碱中毒,由于癌肿所致重症,病情严重,进展迅速,摄食减少。③早期病例:以高血压为主,可表现为均匀肥胖,向心性尚不典型。全身情况较好,尿游离皮质醇明显增高。④以并发症为主就诊者,如心力衰竭、脑卒中、病理性骨折、精神症状或肺部感染等,年龄较大,库欣综合征易被忽略。⑤周期性或间歇性:症状可反复发作,能自行缓解。机制不清,病因不明,一部分病例可能为垂体性或异位 ACTH 性。

典型病例的表现如下。

1. 向心性肥胖、满月脸、多血质外貌　脸圆而呈暗红色,锁骨上窝、颈背部和腹部脂肪堆积增多,呈典型的满月脸、鲤鱼嘴、水牛背、锁骨上窝脂肪垫和悬垂腹特征,四肢相对瘦小。多血质外貌与皮肤菲薄、微血管易透见及红细胞计数、血红蛋白增多有关。

2. 全身肌肉及神经系统　肌无力,下蹲后起立困难。常有不同程度的精神、情绪变化,如情绪不稳定、烦躁、失眠,严重者精神变态,个别可发生类偏狂。

3. 皮肤表现　皮肤薄,微血管脆性增加,轻微损伤即可引起瘀斑。常于下腹部、大腿内外侧等处出现紫纹(紫红色条纹,由于肥胖、皮肤薄、蛋白分解亢进、皮肤弹性纤维断裂所致),手、脚、指(趾)甲、肛周常出现真菌感染。异位 ACTH 综合征者及库欣病较重病人皮肤色素沉着、颜色加深。

4. 心血管表现　高血压常见,与糖皮质激素潴钠排钾,激活肾素-血管紧张素系统,增强心血管系统对血管活性物质的加压反应,抑制血管舒张系统及激活盐皮质激素受体等因素有关。同时,常伴有动脉硬化和肾小球动脉硬化。长期高血压可并发左心室肥大、心力衰竭和脑血管意外。由于凝血功能异常、脂代谢紊乱,易发生动静脉血栓,使心血管并发症的发生率增加。

5. 对感染抵抗力减弱　长期皮质醇分泌增多使免疫功能减弱,肺部感染多见;化脓性细菌感染不容易局限化,可发展成蜂窝织炎、菌血症,出现感染中毒症状。病人在感染后,炎症反应往往不显著,发热不明显,易于漏诊而造成严重后果。

6. 性功能障碍　女性病人由于肾上腺雄激素产生过多以及皮质醇对垂体促性腺激素的抑制作用,大多出现月经减少、不规则或停经;痤疮常见;明显男性化(乳房萎缩、多毛、喉结增大、阴蒂肥大)者少见,如出现,要警惕肾上腺皮质癌。男性病人性欲降低,阴茎缩小,睾丸变软。

7. 代谢障碍　大量皮质醇促进肝糖异生,并有拮抗胰岛素的作用,减少外周组织对葡萄糖的利用,

肝糖输出增加，引起糖耐量减低，部分病人出现类固醇性糖尿病。明显的低血钾性碱中毒主要见于肾上腺皮质癌和异位 ACTH 综合征。低血钾使病人乏力加重，引起肾小管浓缩功能障碍。部分病人因钠潴留而有水肿。病程较久者出现骨质疏松，脊椎可发生压缩畸形，身材变矮。儿童病人生长发育受抑制。

【各种类型的病因及临床特点】

1. 库欣病　最常见，约占库欣综合征的 70%，多见于成人，女性多于男性，儿童、青少年亦可患病。垂体病变最多见者为 ACTH 微腺瘤（直径<10mm），约见于 80% 的库欣病病人。大部分病例在切除微腺瘤后可治愈；ACTH 微腺瘤并非完全自主性，仍可被大剂量外源性糖皮质激素抑制，也可受 CRH 兴奋。约 10% 病人为 ACTH 大腺瘤，伴肿瘤占位表现，可向鞍外伸展。少数为恶性肿瘤，伴远处转移。少数病人垂体无腺瘤，而呈 ACTH 细胞增生，可能原因为下丘脑功能紊乱。双侧肾上腺皮质弥漫性增生，主要是产生糖皮质激素的束状带细胞增生肥大，有时分泌雄激素的网状带细胞亦增生；一部分病人呈结节性增生。

2. 异位 ACTH 综合征　临床上可分为两型：①缓慢发展型：肿瘤恶性度较低，如类癌，病史可数年，临床表现及实验室检查类似库欣病；②迅速进展型：肿瘤恶性度高，发展快，临床不出现典型库欣综合征表现，血 ACTH，血、尿皮质醇升高特别明显。

3. 肾上腺皮质腺瘤　占库欣综合征的 15% ~20%，多见于成人，男性相对较多见。腺瘤呈圆形或椭圆形，直径 3 ~4cm，包膜完整。起病较缓慢，病情中等度，多毛及雄激素增多表现少见。

4. 肾上腺皮质癌　占库欣综合征的 5% 以下，病情重，进展快。瘤体积大，直径 5 ~6cm 或更大，肿瘤浸润可穿过包膜，晚期可转移至淋巴结、肝、肺、骨等部位。呈现重度库欣综合征表现，伴显著高血压，可见低血钾性碱中毒。可产生过量雄激素，女性呈多毛、痤疮、阴蒂肥大。可有腹痛、背痛、侧腹痛，体检可触及肿块。

5. 原发性色素沉着结节性肾上腺病　表现为不依赖 ACTH 的双侧肾上腺小结节性增生。病人多为儿童或青年，一部分病人的临床表现同一般库欣综合征；另一部分为家族性，呈显性遗传，往往伴面、颈、躯干皮肤及口唇、结膜、巩膜着色斑及蓝痣，还可伴皮肤、乳房、心房黏液瘤，睾丸肿瘤，垂体生长激素瘤等，称为 Carney 综合征。病人血中 ACTH 低或测不到，大剂量地塞米松不能抑制。肾上腺体积正常或轻度增大，含许多结节，小者仅显微镜下可见，大者直径可达 5mm，多为棕色或黑色，也可为黄棕色、蓝黑色。发病机制目前已知与蛋白激酶 A 的调节亚基 1α（PRKAR1A）发生突变有关。在多种肽类激素及神经递质通过与 G 蛋白偶联的膜受体信号转导通路中，PRKAR1A 对蛋白激酶 A 的活性起抑制性调控作用，当其发生突变时，信号转导通路被激活，于是体内多种组织出现功能增强，细胞增殖。

6. 不依赖 ACTH 的肾上腺大结节性增生　双侧肾上腺增大，含有多个直径在 5mm 以上的良性结节，一般无色素沉着。垂体 CT、MRI 检查均无异常发现。病情进展较腺瘤病人为缓。其病因现已知与 ACTH 以外的激素、神经递质的受体在肾上腺皮质细胞上异位表达有关，包括抑胃肽（GIP）、黄体生成素/人绒毛膜促性腺激素（LH/HCG）、精氨酸加压素等的受体，这些受体在被相应配体激活后使肾上腺皮质产生过量的皮质醇。受体异位表达所致的库欣综合征有一些特点，如 GIP 引起者餐后皮质醇分泌增多，而在清晨空腹时血皮质醇浓度并不高，甚至偏低；LH/HCG 所致库欣综合征者的症状在妊娠期及绝经后出现。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 临床表现　有典型症状体征者，从外观即可作出诊断，但早期的以及不典型病例，特征性症状不明显或未被重视，而以某一系统症状就医者易于漏诊。

2. 各型库欣综合征共有的糖皮质激素分泌异常　皮质醇分泌增多，失去昼夜分泌节律，且不能被小剂量地塞米松抑制。①血浆皮质醇昼夜节律：正常成人早晨 8 时均值为（276±66）nmol/L（范围 165 ~441nmol/L）；下午 4 时均值为（129.6±52.4）nmol/L（范围 55 ~248nmol/L）；夜 12 时均值为（96.5±33.1）nmol/L（范围 55 ~138nmol/L）。库欣综合征病人血皮质醇浓度早晨高于正常，晚上不明显低于清晨（表示正常的昼夜节律消失）。②尿游离皮质醇多在 304nmol/24h 以上［正常成人尿游离皮质醇排泄量为 130 ~304nmol/24h，均值为（207±44）nmol/24h）］，因其能反映血中游离皮质醇水平，且少受其他色素干扰，诊断价值高。③小剂量地塞米松抑制试验：每 6 小时口服地塞米松 0.5mg，或

笔记

每 8 小时服 0.75mg，连服 2 天，第 2 天尿 17-羟皮质类固醇不能被抑制到对照值的 50% 以下，或尿游离皮质醇不能抑制到 55nmol/24h 以下；也可采用一次口服地塞米松法：测第 1 日血浆皮质醇作为对照值，当天午夜口服地塞米松 1mg，次日晨血浆皮质醇不能抑制到对照值的 50% 以下。

（二）病因诊断

甚为重要，不同病因病人的治疗不同，需熟悉掌握上述各型的临床特点，配合影像学检查，血、尿皮质醇增高程度，血 ACTH 水平（增高或仍处于正常范围提示为 ACTH 依赖型，如明显降低则为非 ACTH 依赖型）及地塞米松抑制试验结果，往往可作出正确的病因诊断及处理。最困难者为库欣病和异位 ACTH 综合征中缓慢发展型的鉴别；需时时警惕异位 ACTH 综合征的可能性，病人血 ACTH，血、尿皮质醇增高较为明显，大剂量地塞米松抑制试验抑制作用较差。胸部病变占异位 ACTH 综合征的 60% 左右，常规摄 X 线胸片，必要时做胸部 CT 薄层（5mm）检查，如仍未发现病变应做腹部影像学检查。

不同病因引起的库欣综合征的鉴别见表 7-14-1。

表 7-14-1　不同病因库欣综合征的实验室及影像学检查鉴别诊断

	垂体性库欣病	肾上腺皮质腺瘤	肾上腺皮质癌	异位 ACTH 综合征
尿 17-羟皮质类固醇	一般中度增多，为 55 ~ 83μmol/24h	同库欣病	明显增高，为 110 ~ 138μmol/24h	较肾上腺癌更高
尿 17-酮皮质类固醇	中度增多，约 69μmol/24h	可为正常或增高	明显增高，可达 173 μmol/24h 以上	明显增高，173μmol/24h 以上
血、尿皮质醇	轻中度升高	轻中度升高	重度升高	较肾上腺癌更高
大剂量地塞米松抑制试验①	多数能被抑制，少数不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制，少数可被抑制
血浆 ACTH 测定	清晨略高于正常，晚上不像正常那样下降	降低	降低	明显增高，低度恶性者可轻度增高
ACTH 兴奋试验②	有反应，高于正常	约半数无反应，半数有反应	绝大多数无反应	有反应，少数异位 ACTH 分泌量特别大者无反应
低血钾性碱中毒	严重者可有	无	常有	常有
蝶鞍 X 线片	小部分病人蝶鞍扩大	不扩大	不扩大	不扩大
蝶鞍区断层摄片，CT 扫描，MRI	大多显示微腺瘤，少数为大腺瘤	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现
放射性碘化胆固醇肾上腺扫描	两侧肾上腺显像，增大	瘤侧显像，增大	癌侧显像，或不显影	两侧显像，增大
肾上腺超声检查，CT 扫描，MRI	两侧肾上腺增大	显示肿瘤	显示肿瘤	两侧肾上腺增大

注：①每次 2mg，每 6 小时口服 1 次，连续 2 天，第 2 天尿 17-羟或尿游离皮质醇降至对照值的 50% 以下者，表示被抑制。②ACTH 25U，溶于 5% 葡萄糖液 500ml 中，静脉滴注 8 小时，共 2 天，正常人滴注日的尿 17-羟或尿游离皮质醇较基础值增加 2 倍以上

（三）鉴别诊断

①肥胖症病人可有高血压、糖耐量减低、月经稀少或闭经，腹部可有条纹（大多数为白色，有时可为淡红色，但较细）。尿游离皮质醇不高，血皮质醇昼夜节律保持正常。②酗酒兼有肝损伤者可出现假性库欣综合征，包括临床症状，血、尿皮质醇分泌增高，不被小剂量地塞米松抑制，在戒酒 1 周后生化异常即消失。③抑郁症病人尿游离皮质醇、17-羟皮质类固醇、17-酮类固醇可增高，也可不被地塞米松正常地抑制，但无库欣综合征的临床表现。

【治疗】

应根据不同的病因作相应的治疗。

1. 库欣病

（1）经蝶窦切除垂体微腺瘤为治疗本病的首选疗法。大部分病人可找到微腺瘤，摘除瘤后可治愈，少数病人手术后可复发。手术创伤小，并发症较少，术后可发生暂时性垂体-肾上腺皮质功能不足，需补充糖皮质激素，直至垂体-肾上腺功能恢复正常。

NOTE

（2）如经蝶窦手术未能发现并摘除垂体微腺瘤或某种原因不能做垂体手术，对病情严重者，宜作一侧肾上腺全切，另一侧肾上腺大部分或全切除术，术后作激素替代治疗。术后应做垂体放疗，最好用直线加速器治疗。如不作垂体放疗，术后发生 Nelson 综合征的可能性较大，表现为皮肤黏膜色素沉着加深，血浆 ACTH 明显升高，并可出现垂体瘤或原有垂体瘤增大。

对病情较轻者以及儿童病例，可作垂体放疗，在放疗奏效之前用药物治疗，控制肾上腺皮质激素分泌过度。

（3）对垂体大腺瘤病人，需作开颅手术治疗，尽可能切除肿瘤，但往往不能完全切除，为避免复发，可在术后辅以放射治疗。

（4）影响神经递质的药物可作辅助治疗，对于催乳素升高者，可试用溴隐亭治疗。此外，还可用血清素拮抗药赛庚啶、γ-氨基丁酸促效剂丙戊酸钠治疗本病以及 Nelson 综合征，可取得一些效果。

（5）经上述治疗仍未满意奏效者可用阻滞肾上腺皮质激素合成的药物，必要时行双侧肾上腺切除术，术后激素替代治疗。

2. 肾上腺腺瘤 手术切除可获根治，与开腹手术比较，经腹腔镜切除一侧肿瘤术后恢复较快。腺瘤大多为单侧性，术后需较长期使用氢化可的松（20～30mg/d）或可的松（25.0～37.5mg/d）作替代治疗，因为长时期高皮质醇血症抑制垂体及健侧肾上腺的功能。在肾上腺功能逐渐恢复时，可的松的剂量也随之递减，大多数病人于 6 个月至 1 年或更久可逐渐停用替代治疗。

3. 肾上腺腺癌 应尽可能早期手术治疗。未能根治或已有转移者用肾上腺皮质激素合成阻滞药治疗，减少肾上腺皮质激素的产生量。

4. 不依赖 ACTH 的小结节性或大结节性双侧肾上腺增生 作双侧肾上腺切除术，术后进行激素替代治疗。

5. 异位 ACTH 综合征 应治疗原发性恶性肿瘤，视具体病情选择手术、放疗和化疗。如能根治，库欣综合征可以缓解；如不能根治，则需要用肾上腺皮质激素合成阻滞药。

6. 阻滞肾上腺皮质激素合成的药物 ①米托坦（双氯苯二氯乙烷，o，p'-DDD）：可使肾上腺皮质束状带及网状带萎缩、出血、细胞坏死，主要用于肾上腺癌。开始每天 2～6g，分 3～4 次口服，必要时可增至每日 8～10g，直到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。用药期间为避免肾上腺皮质功能不足，需适当补充糖皮质激素。不良反应有食欲减退、恶心、嗜睡、眩晕、头痛、乏力等。②美替拉酮（SU 4885，metyrapone）：能抑制肾上腺皮质 11β-羟化酶，从而抑制皮质醇的生物合成，每天 2～6g，分 3～4 次口服。不良反应可有食欲减退、恶心、呕吐等。③氨鲁米特（aminoglutethimide）：此药能抑制胆固醇转变为孕烯醇酮，故皮质激素的合成受阻，对肾上腺癌不能根治的病例有一定疗效，每日用量为 0.75～1.0g，分次口服。④酮康唑（ketoconazole）：可使皮质类固醇产生量减少，开始时每日 1000～1200mg，维持量每日 600～800mg。治疗过程中需观察肝功能，少数病人可出现严重肝功能损害。

7. 库欣综合征病人进行垂体或肾上腺手术前后的处理 一旦切除垂体或肾上腺病变，皮质醇分泌量锐减，有发生急性肾上腺皮质功能不全的危险，故手术前后需要妥善处理。于麻醉前静脉注射氢化可的松 100mg，以后每 6 小时 1 次 100mg，次日起剂量渐减，5～7 天可视病情改为口服生理维持剂量。剂量和疗程应根据疾病的病因、手术后临床状况及肾上腺皮质功能检查而定。

【预后】

经有效治疗后，病情可望在数个月后逐渐好转，向心性肥胖等症状减轻，尿糖消失，月经恢复，甚至可受孕。精神状态也有好转，血压下降。如病程已久，肾血管已有不可逆的损害者，则血压不易下降到正常。癌症的疗效取决于是否早期发现及能否完全切除。腺瘤如早期切除，预后良好。库欣病病人治疗后的疗效不一，应定期观察有无复发，或有无肾上腺皮质功能不足。如病人皮肤色素沉着逐渐增深，提示有 Nelson 综合征的可能性。

（宁 光）

第十五章　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,是由肾上腺皮质病变引起醛固酮分泌增多,导致潴钠排钾、体液容量扩增、肾素-血管紧张素系统受抑制,表现为高血压和低血钾的临床综合征。以往认为其患病率占高血压病人的0.4%~2.0%,近年发现在高血压病人中原发性醛固酮增多症患病率为10%左右。

【病因分类】

1. **醛固酮瘤**　又称Conn综合征,多见,大多为一侧腺瘤,直径1~2cm。病人血浆醛固酮浓度与血浆ACTH的昼夜节律平行,而对血浆肾素的变化无明显反应。少数腺瘤病人取站立位后引起的肾素升高可导致醛固酮增多,称为肾素反应性腺瘤。

2. **特发性醛固酮增多症(简称特醛症)**　亦多见。双侧肾上腺球状带增生,有时伴结节。病因可能与对血管紧张素Ⅱ的敏感性增强有关,血管紧张素转换酶抑制剂可使病人醛固酮分泌减少,高血压、低血钾改善。少数病人双侧肾上腺结节样增生,对肾素-血管紧张素系统的兴奋性试验(如直立体位,限钠摄入,注射利尿药等)及抑制性试验(如高钠负荷等)均无反应,称为原发性肾上腺增生所致原醛症。

3. **糖皮质激素可治性醛固酮增多症(GRA)**　多于青少年期起病,可为家族性,以常染色体显性方式遗传,也可为散发性,肾上腺呈大、小结节性增生,其血浆醛固酮浓度与ACTH的昼夜节律平行,用生理替代性的糖皮质激素数周后可使醛固酮分泌量、血压、血钾恢复正常。发病机制为:正常时醛固酮合成酶基因在肾上腺球状带表达,受血管紧张素Ⅱ调控,11β-羟化酶在束状带表达,受ACTH调控。在GRA中,11β-羟化酶基因5′端调控序列和醛固酮合成酶基因的编码序列融合形成一嵌合基因,此基因产物具有醛固酮合成酶活性,在束状带表达,受ACTH而不受血管紧张素Ⅱ调控。

4. **醛固酮癌**　少见,为分泌大量醛固酮的肾上腺皮质癌,往往还分泌糖皮质激素、雄激素。组织学上与腺瘤鉴别较为困难,肿瘤体积大,直径多在5cm以上,切面常显示出血、坏死,CT或超声常见钙化。

5. **异位醛固酮分泌性腺瘤或腺癌**　极罕见,可发生于肾内的肾上腺残余组织或卵巢内。

【病理生理】

过量醛固酮引起潴钠、排钾,细胞外液扩张,血容量增多,血管壁内及血液循环钠离子浓度增加,血管对去甲肾上腺素的反应加强等原因引起高血压。细胞外液扩张,引起体内排钠系统的反应,肾近曲小管重吸收钠减少,心钠肽分泌增多,从而使钠代谢达到近于平衡的状态,此种情况称为对盐皮质激素的"脱逸"现象。大量失钾引起一系列神经、肌肉、心脏及肾的功能障碍。细胞内钾离子丢失后,钠、氢离子增加,细胞内pH下降,细胞外液氢离子减少,pH上升呈碱血症。碱中毒时细胞外液游离钙减少,加上醛固酮促进尿镁排出,故可出现肢端麻木和手足搐搦。醛固酮还可直接作用于心血管系统,对心脏结构和功能有不良影响。

【临床表现】

原醛症的发展可分为以下阶段:①早期:仅有高血压,无低血钾症状,醛固酮分泌增多及肾素-血管紧张素系统受抑制,导致血浆醛固酮/肾素比值上升;②高血压,轻度钾缺乏期:血钾轻度下降或呈间歇性低血钾或在某种诱因下(如用利尿药)出现低血钾;③高血压,严重钾缺乏期。主要临床表现如下。

1. **高血压**　为最常出现的症状,随着病情进展,血压逐渐升高,对常用降血压药效果不及一般原

发性高血压，部分病人可呈难治性高血压，出现心血管病变、脑卒中。

2. 神经肌肉功能障碍 ①肌无力及周期性瘫痪：血钾愈低，肌肉受累愈重。常见诱因为劳累，或服用氢氯噻嗪、呋塞米等促进排钾的利尿药。麻痹多累及下肢，严重时累及四肢，甚至出现呼吸、吞咽困难。②肢端麻木，手足搐搦：在低钾严重时，由于神经肌肉应激性降低，手足搐搦可较轻或不出现，而在补钾后，手足搐搦变得明显。

3. 肾脏表现 ①慢性失钾致肾小管上皮细胞呈空泡样变性，浓缩功能减退，伴多尿，尤其夜尿多，继发口渴、多饮；②常易并发尿路感染；③尿蛋白增多，少数发生肾功能减退。

4. 心脏表现 ①心电图呈低血钾图形：Q-T 间期延长，T 波增宽、降低或倒置，U 波明显，T、U 波相连成驼峰状。②心律失常：较常见者为阵发性室上性心动过速，最严重时可发生心室颤动。

5. 其他表现 儿童病人有生长发育障碍，与长期缺钾等代谢紊乱有关。缺钾时胰岛素的释放减少，作用减弱，可出现糖耐量减低。

【实验室检查】

1. 血、尿生化检查 ①低血钾：一般在 2～3mmol/L，严重者更低。低血钾往往呈持续性，也可为间歇性。早期病人血钾正常。②高血钠：血钠一般在正常高限或略高于正常。③碱血症：血 pH 和 CO_2 结合力为正常高限或略高于正常。④尿钾高：在低血钾条件下（<3.5mmol/L），尿钾仍在 25mmol/24h 以上。

2. 尿液检查 ①尿 pH 为中性或偏碱性；②尿比重通常在 1.010～1.018，少数病人呈低渗尿；③部分病人有蛋白尿，少数发生肾功能减退。

3. 醛固酮测定 血浆醛固酮浓度及尿醛固酮排出量受体位及钠摄入量的影响，立位及低钠时升高。原醛症中血浆、尿醛固酮均增高。正常成人参考值：血浆醛固酮卧位时 50～250pmol/L，立位时 80～970pmol/L（血浆醛固酮 pmol/L 换算成 ng/dl 时除以 27.7）；尿醛固酮于钠摄入量正常时为 6.4～86nmol/24h，低钠摄入时为 47～122nmol/24h，高钠摄入时为 0～13.9nmol/24h。原醛症伴严重低血钾者，醛固酮分泌受抑制，血、尿醛固酮增高可不太显著，而在补钾后醛固酮增多更为明显。

4. 肾素、血管紧张素Ⅱ测定 病人血浆肾素、血管紧张素Ⅱ基础值降低，有时在可测范围之下。正常参考值前者为（0.55±0.09）ng/（ml·h），后者为（26.0±1.9）pg/ml。经肌内注射呋塞米（0.7mg/kg）并在取立位 2 小时后，正常人血浆肾素、血管紧张素Ⅱ较基础值增加数倍，兴奋参考值分别为（3.48±0.52）ng/（ml·h）及（45.0±6.2）pg/ml。原醛症病人兴奋值较基础值只有轻微增加或无反应。醛固酮瘤病人肾素、血管紧张素受抑制程度较特发性原醛症更显著。血醛固酮水平增高而肾素、血管紧张素Ⅱ水平降低为原醛症的特征，血浆醛固酮（ng/dl）/血浆肾素活性［ng/（ml·h）］比值>30 提示原醛症可能性，>50 具有诊断意义，此为原醛症的最佳检出试验。

【诊断与病因诊断】

高血压及低血钾的病人，血浆及尿醛固酮增高，而血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ降低，螺内酯能纠正电解质代谢紊乱并降低高血压，则诊断可成立。经检出试验和证实试验诊断为原醛症的病人需进行分型检查进一步明确病因，主要鉴别醛固酮瘤及特发性原醛症，也需考虑少见的病因。醛固酮瘤病人的血压一般较特醛症者高，低血钾、碱中毒更为明显，血、尿醛固酮更高。

（一）动态试验（主要用于鉴别醛固酮瘤与特醛症）

上午直立位前后血浆醛固酮浓度变化：正常人在隔夜卧床，上午 8 时测血浆醛固酮，继而保持卧位到中午 12 时，血浆醛固酮浓度下降，和血浆 ACTH、皮质醇浓度的下降相一致；如取立位时，则血浆醛固酮上升，这是由于站立后肾素-血管紧张素升高的作用超过 ACTH 的影响。特醛症病人在上午 8 时至 12 时取立位时血浆醛固酮上升明显，并超过正常人，主要是由于病人站立后血浆肾素有轻度升高，加上此型对血管紧张素的敏感性增强所致；醛固酮瘤病人在此条件下，血浆醛固酮不上升反而下降，这是因为病人肾素-血管紧张素系统受抑制更重，立位后也不能升高，而血浆 ACTH 浓度下降的影响更为明显。

（二）影像学检查

可协助鉴别肾上腺腺瘤与增生，并可确定腺瘤的部位。肿瘤体积大，直径达5cm或更大者，提示肾上腺癌。

1. 肾上腺B型超声检查　对直径>1.3cm的醛固酮瘤可显示出来，小腺瘤则难以和特发性增生相鉴别。

2. 肾上腺CT和MRI　高分辨率的CT可检出直径小至5mm的肿瘤，但较小的肿瘤如果完全被正常组织所包围时则检出较为困难。特醛症在CT扫描时表现为正常或双侧弥漫性增大。MRI也可用于醛固酮瘤的定位诊断，MRI对醛固酮瘤检出的敏感性较CT高，但特异性较CT低。

（三）肾上腺静脉血激素测定

如上述方法均不能确定病因，可作肾上腺静脉导管术，采双侧肾上腺静脉血测定醛固酮/皮质醇比值，此法有助于确定单侧或双侧肾上腺醛固酮分泌过多，对原醛症的分型诊断、治疗方式选择和疾病转归及预后非常重要。

【鉴别诊断】

对于有高血压、低血钾的病人，鉴别诊断至为重要，误诊将导致错误的治疗。需加以鉴别的疾病有以下数类。

（一）非醛固酮所致盐皮质激素过多综合征

病人呈高血压、低血钾性碱中毒，肾素-血管紧张素系统受抑制，但血、尿醛固酮不高，反而降低。按病因可再分为2组：

1. 真性盐皮质激素过多综合征　病人因合成肾上腺皮质激素酶系缺陷，导致产生大量具盐皮质激素活性的类固醇（去氧皮质酮）。应采用糖皮质激素补充治疗。

（1）17-羟化酶缺陷：出现以下生化及临床异常：①雄激素及雌激素合成受阻，于女性引起性幼稚症，男性呈假两性畸形。②糖皮质激素合成受阻，血、尿皮质醇低，血17-羟孕酮低，血ACTH升高。③盐皮质激素合成途径亢进，伴孕酮、去氧皮质酮、皮质酮升高，引起潴钠、排钾、高血压、高血容量，抑制肾素-血管紧张素活性，导致醛固酮合成减少。

（2）11β-羟化酶缺陷：引起以下生化及临床症状：①血、尿皮质醇低，ACTH高。②雄激素合成增加，男性呈不完全性性早熟，女性出现不同程度男性化，呈假两性畸形。③去氧皮质酮产生增多，造成盐皮质激素过多综合征。

上述两种酶系缺陷均伴有双侧肾上腺增大，可被误诊为增生型醛固酮增多症，甚至有误行肾上腺切除术者。

2. 表象性盐皮质激素过多综合征（apparent mineralocorticoid excess，AME）　其病因为先天性11β-羟类固醇脱氢酶（11β-HSD）缺陷，不能将皮质醇转变为无活性的皮质素，皮质醇作用于盐皮质激素受体，引起盐皮质激素过多的综合征。表现为严重高血压，低血钾性碱中毒，血浆皮质醇正常，尿17-羟及游离皮质醇降低，多见于儿童和青年人。此病用螺内酯治疗有效，但此药的抗雄激素及抗孕激素作用限制了其长期应用。用地塞米松部分病人可奏效。

（二）Liddle综合征

此为一常染色体显性遗传疾病，病因为肾小管上皮细胞钠通道基因突变使其处于激活状态，导致钠重吸收过多及体液容量扩张。病人呈高血压、肾素受抑制，但醛固酮低，并常伴低血钾，用螺内酯无效，表明病因非盐皮质激素过多。阻止肾小管上皮细胞重吸收钠并排泄钾的药物，如阿米洛利、氨苯蝶啶可纠正低血钾，降低血压。

（三）伴高血压、低血钾的继发性醛固酮增多症

肾素活性过高所致继发性醛固酮增多症可伴高血压、低血钾，需与原醛症鉴别。肾素过多症又可分为原发性或继发性。原发性者由分泌肾素肿瘤所引起，继发性者因肾缺血所致。

1. 分泌肾素的肿瘤　多见于青年人，高血压、低血钾均甚为严重，血浆肾素活性特高。肿瘤可分

NOTE

为两类：①肾小球旁细胞肿瘤；②Wilms 瘤及卵巢肿瘤。

2. 继发性肾素增高所致继发性醛固酮增多 包括：①高血压的恶性型，肾缺血引起肾素水平增高，部分病人可呈低血钾，进展快，常有氮质血症或尿毒症。一般无碱中毒，由于肾功能减退，可有酸中毒。②肾动脉狭窄所致高血压，进展快，在上腹中部或肋脊角区可闻及血管杂音。由全身性、多发性大动脉炎所致者可在颈部、腋部听到血管杂音或一侧桡动脉搏动减弱或不能触及。放射性核素肾图显示病人肾功能异常，肾动脉造影可确诊。③一侧肾萎缩，也可引起严重高血压及低血钾。

【治疗】

醛固酮瘤的根治方法为手术切除。特发性增生者手术效果差，应采用药物治疗。有时难以确定为腺瘤或特发性增生，可先用药物治疗随访其发展，定期作影像学检查，有时原来未能发现的小腺瘤，在随访过程中可显现出来。

1. 手术治疗 切除醛固酮腺瘤。术前宜用低盐饮食、螺内酯作准备，以纠正低血钾，并降低高血压。每日螺内酯 120 ~ 240mg，分次口服，待血钾正常，血压下降后，减至维持量时即进行手术。术中静脉滴注氢化可的松 100 ~ 300mg，术后逐步递减，约 1 周后停药。腺瘤手术效果较好，术后电解质紊乱得以纠正，多尿、多饮症状消失，大部分病人血压降至正常或接近正常。

2. 药物治疗 对于不能手术的肿瘤病人以及特发性增生型病人，用螺内酯治疗，用法同手术前准备。长期应用螺内酯可出现男性乳腺发育、阳痿，女性月经不调等不良反应，可改为氨苯蝶啶或阿米洛利，以助排钠潴钾。必要时加用降血压药物。

钙拮抗剂可使一部分原醛症病人醛固酮产生量减少，血钾和血压恢复正常，因为醛固酮的合成需要钙的参与。对特醛症病人，血管紧张素转换酶抑制剂也可奏效。

GRA 可用糖皮质激素治疗，通常成人用地塞米松每日 0.5 ~ 1mg，用药后 3 ~ 4 周症状缓解，一般血钾上升较快而高血压较难纠正，可加用其他降血压药治疗，如钙拮抗剂等。于儿童，地塞米松的剂量为 0.05 ~ 0.1mg/(kg · d)，也可用氢化可的松 12 ~ 15mg/m^2，分 3 次服用，后者对儿童生长发育的影响较小。

醛固酮癌预后不良，发现时往往已失去手术根治机会，化疗药物如米托坦、氨鲁米特、酮康唑等可暂时减轻醛固酮分泌过多所致的临床症状，但对病程演变无明显改善。

（宁 光）

第十六章　原发性慢性肾上腺皮质功能减退症

原发性慢性肾上腺皮质功能减退症(chronic adrenocortical hypofunction),又称 Addison 病,由于双侧肾上腺的绝大部分被毁所致。继发性者由下丘脑-垂体病变引起。

【病因】

1. **感染**　肾上腺结核为常见病因,常先有或同时有肺、肾、肠等其他部位结核病灶。肾上腺被上皮样肉芽肿及干酪样坏死病变所替代,继而出现纤维化病变,肾上腺钙化常见。肾上腺真菌感染的病理过程与结核性者相近。艾滋病后期可伴有肾上腺皮质功能减退,多为隐匿性,一部分可有明显临床表现。坏死性肾上腺炎常由巨细胞病毒感染引起。严重脑膜炎球菌感染可引起急性肾上腺皮质功能减退症。严重败血症,尤其于儿童可引起肾上腺内出血伴功能减退。

2. **自身免疫性肾上腺炎**　两侧肾上腺皮质被毁,呈纤维化,伴淋巴细胞、浆细胞、单核细胞浸润,髓质一般不受毁坏。大多数病人血中可检出抗肾上腺的自身抗体。近半数病人伴其他器官特异性自身免疫病,称为自身免疫性多内分泌腺体综合征(autoimmune polyendocrine syndrome,APS),多见于女性;而不伴其他内分泌腺病变的单一性自身免疫性肾上腺炎多见于男性。APS Ⅰ型见于儿童,主要表现为肾上腺功能减退,甲状旁腺功能减退及黏膜皮肤白念珠菌病,性腺(主要是卵巢)功能低下,偶见慢性活动性肝炎、恶性贫血。此综合征呈常染色体隐性遗传。APS Ⅱ型见于成人,主要表现为肾上腺功能减退、自身免疫性甲状腺病(慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能减退症、Graves 病)、1 型糖尿病,呈显性遗传。

3. **其他较少见病因**　恶性肿瘤转移、淋巴瘤、白血病浸润、淀粉样变性、双侧肾上腺切除、放射治疗破坏、肾上腺酶系抑制药如美替拉酮、氨鲁米特、酮康唑或细胞毒性药物如米托坦(o,p'-DDD)的长期应用、血管栓塞等。

肾上腺脑白质营养不良症(adrenoleucodystrophy)为先天性长链脂肪酸代谢异常疾病,脂肪酸 β-氧化受阻,累及神经组织与分泌类固醇激素的细胞,致肾上腺皮质及性腺功能低下,同时出现神经损害。

【临床表现】

最具特征性者为全身皮肤色素加深,暴露处、摩擦处、乳晕、瘢痕等处尤为明显,黏膜色素沉着见于牙龈、舌部、颊黏膜等处,系垂体 ACTH、黑素细胞刺激素分泌增多所致。

其他症状包括:①神经、精神系统:乏力,淡漠,易疲劳,重者嗜睡、意识模糊,可出现精神失常。②胃肠道:食欲减退,嗜咸食,胃酸过少,消化不良;有恶心、呕吐、腹泻者,提示病情加重。③心血管系统:血压降低,心脏缩小,心音低钝;可有头晕、眼花、直立性晕厥。④代谢障碍:糖异生作用减弱,肝糖原耗损,可发生低血糖症状。⑤肾:排泄水负荷的能力减弱,在大量饮水后可出现稀释性低钠血症;糖皮质激素缺乏及血容量不足时,抗利尿激素释放增多,也是造成低血钠的原因。⑥生殖系统:女性阴毛、腋毛减少或脱落、稀疏,月经失调或闭经,但病情轻者仍可生育;男性常有性功能减退。⑦对感染、外伤等各种应激的抵抗力减弱,在发生这些情况时可出现肾上腺危象。⑧如病因为结核且病灶活跃或伴有其他脏器活动性结核者,常有低热、盗汗等症状,体质虚弱,消瘦更严重。本病与其他自身免疫病并存时,则伴有相应疾病的临床表现。

肾上腺危象:危象为本病急骤加重的表现。常发生于感染、创伤、手术、分娩、过劳、大量出汗、呕吐、腹泻、失水或突然中断糖皮质激素治疗等应激情况下。表现为恶心、呕吐、腹痛或腹泻、严重脱水、血压降低、心率快、脉细弱、精神失常、常有高热、低血糖症、低钠血症,血钾可低可高。如不及时抢救,可发展至休克、昏迷、死亡。

【实验室检查】

1. **血液生化检查** 可有低血钠、高血钾。脱水严重时低血钠可不明显,高血钾一般不重,如甚明显需考虑肾功能不全或其他原因。少数病人可有轻度或中度高血钙(糖皮质激素有促进肾、肠排钙作用),如有低血钙和高血磷则提示同时合并有甲状旁腺功能减退症。脱水明显时有氮质血症,可有空腹低血糖,糖耐量试验示低平曲线。

2. **血常规检查** 常有正细胞正色素性贫血,少数病人合并有恶性贫血。白细胞分类示中性粒细胞减少,淋巴细胞相对增多,嗜酸性粒细胞明显增多。

3. **激素检查**

(1) 基础血、尿皮质醇,尿17-羟皮质类固醇测定常降低,但也可接近正常。

(2) 血浆基础ACTH测定明显增高,超过55pmol/L,常介于88~440pmol/L(正常人低于18pmol/L),而继发性肾上腺皮质功能减退者ACTH浓度降低。

(3) ACTH兴奋试验静脉滴注ACTH 25 U,维持8小时,观察尿17-羟皮质类固醇和(或)游离皮质醇变化,正常人在兴奋第一天较对照日增加1~2倍,第二天增加1.5~2.5倍。快速法适用于病情较危急,需立即确诊,补充糖皮质激素的病人。在静注人工合成ACTH(1-24)0.25mg前及后30分钟测血浆皮质醇,正常人血浆皮质醇增加276~552nmol/L。对于病情较严重,疑有肾上腺皮质功能不全者,同时用静注(或静滴)地塞米松及ACTH,在注入ACTH前、后测血浆皮质醇,如此既可进行诊断检查,又可同时开始治疗。

4. **影像学检查** 结核病病人X线摄片、CT或MRI检查可示肾上腺增大及钙化阴影。其他感染、出血、转移性病变在CT扫描时也显示肾上腺增大,而自身免疫病所致者肾上腺不增大。

【诊断与鉴别诊断】

本病需与一些慢性消耗性疾病相鉴别。最具诊断价值者为ACTH兴奋试验,本病病人储备功能低下,而非本病病人经ACTH兴奋后,血、尿皮质类固醇明显上升(有时需连续兴奋2~3日)。

对于急症病人有下列情况应考虑肾上腺危象:所患疾病不太重而出现严重循环虚脱,脱水、休克、衰竭,不明原因的低血糖,难以解释的呕吐,体检时发现色素沉着、白斑病、体毛稀少、生殖器发育差。

【治疗】

1. **基础治疗** 使病人明了疾病的性质,应终身使用肾上腺皮质激素。

(1) 糖皮质激素替代治疗:根据身高、体重、性别、年龄、体力劳动强度等,确定一合适的基础量。宜模仿生理性激素分泌昼夜节律,在清晨睡醒时服全日量的2/3,下午4时前服余下1/3。于一般成人,每日剂量开始时氢化可的松20~30mg或可的松25~37.5mg,以后可逐渐减量,氢化可的松15~20mg或相应量可的松。在有发热等并发症时适当加量。

(2) 食盐及盐皮质激素:食盐的摄入量应充分,每日至少8~10g,如有大量出汗、腹泻时应酌情增加食盐摄入量,大部分病人在服用氢化可的松和充分摄盐下即可获满意效果。有的病人仍感头晕、乏力、血压偏低,则需加用盐皮质激素,可每日口服9α-氟氢可的松,上午8时一次口服0.05~0.1mg。如有水肿、高血压、低血钾则减量。

2. **病因治疗** 如有活动性结核者,应积极给予抗结核治疗。补充替代剂量的肾上腺皮质激素并不影响对结核病的控制。如病因为自身免疫病者,则应检查是否有其他腺体功能减退,如存在,则需作相应治疗。

3. **肾上腺危象治疗** 为内科急症,应积极抢救。①补充液体:典型的危象病人液体损失量约达细胞外液的1/5,故于初治的第1、2日内应迅速补充生理盐水每日2000~3000ml。对于以糖皮质激素

缺乏为主、脱水不甚严重者补盐水量适当减少。补充葡萄糖液以避免低血糖。②糖皮质激素：立即静注氢化可的松 100mg，使血皮质醇浓度达到正常人在发生严重应激时的水平。以后每 6 小时加入补液中静滴 100mg，第 2、3 天可减至每日 300mg，分次静滴。如病情好转，继续减至每日 200mg，继而 100mg。呕吐停止，可进食者，可改为口服。③积极治疗感染及其他诱因。

4. **外科手术或其他应激时治疗**　在发生严重应激时，应每天给予氢化可的松总量约 300mg 或更多。大多数外科手术应激为时短暂，故可在数日内逐步减量，直到维持量。较轻的短暂应激，每日给予氢化可的松 100mg 即可，以后酌情递减。

（宁　光）

第十七章　嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)起源于肾上腺髓质、交感神经节或其他部位的嗜铬组织,这种瘤持续或间断地释放大量儿茶酚胺,引起持续性或阵发性高血压和多个器官功能及代谢紊乱。约10%为恶性肿瘤。本病以20~50岁最多见,男女发病率无明显差异。

【肿瘤部位及生化特征】

嗜铬细胞瘤位于肾上腺者占80%~90%,大多为一侧性,少数为双侧性或一侧肾上腺瘤与另一侧肾上腺外瘤并存,多发性者较多见于儿童和家族性病人。肾上腺外嗜铬细胞瘤称为副神经节瘤,主要位于腹部,多在腹主动脉旁(占10%~15%),其他少见部位为肾门、肾上极、肝门区、肝及下腔静脉之间、近胰头部位、髂窝或近髂窝血管处如卵巢内、膀胱内、直肠后等。腹外者甚少见,可位于胸内(后纵隔、脊柱旁或心脏内)、颈部、颅内。肾上腺外肿瘤可为多中心的,局部复发的比例较高。

肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤可产生去甲肾上腺素和肾上腺素,以前者为主,极少数只分泌肾上腺素,家族性者以肾上腺素为主,尤其在早期、肿瘤较小时;肾上腺外的嗜铬细胞瘤,除主动脉旁嗜铬体所致者外,只产生去甲肾上腺素,不能合成肾上腺素,因为将去甲肾上腺素转变为肾上腺素的苯乙醇胺N-甲基转移酶需要高浓度的皮质醇才能激活,只有肾上腺髓质及主动脉旁嗜铬体才具备此条件。

嗜铬细胞瘤可产生多种肽类激素,其中一部分可能引起嗜铬细胞瘤中一些不典型的症状,如面部潮红(舒血管肠肽、P物质),便秘(阿片肽、生长抑素),腹泻(血管活性肠肽、血清素、胃动素),面色苍白、血管收缩(神经肽Y)及低血压或休克(舒血管肠肽、肾上腺髓质素)等。此肿瘤还可释放嗜铬粒蛋白至血中,该蛋白血中浓度增高可协助诊断。

【临床表现】

以心血管症状为主,兼有其他系统的表现。

(一) 心血管系统表现

1. 高血压　为最主要症状,有阵发性和持续性两型,持续性者亦可有阵发性加剧。

(1) 阵发性高血压型:为特征性表现。发作时血压骤升,收缩压可达200~300mmHg,舒张压亦明显升高,可达130~180mmHg,伴剧烈头痛,面色苍白,大汗淋漓,心动过速,心前区及上腹部紧迫感,可有心前区疼痛、心律失常、焦虑、恐惧感、恶心、呕吐、视物模糊、复视。特别严重者可并发急性左心衰竭或脑血管意外。发作终止后,可出现面颊部及皮肤潮红、全身发热、流涎、瞳孔缩小等迷走神经兴奋症状,并可有尿量增多。诱发因素可为情绪激动、体位改变、吸烟、创伤、小便、大便、灌肠、扪压肿瘤、麻醉诱导和药物(如组胺、胍乙啶、胰高血糖素、甲氧氯普胺)等。发作时间一般数分钟,长者可达1~2小时或更久。发作频繁者一日数次,少者数个月一次。随着病程演进,发作渐频,时间渐长,一部分病人可发展为持续性高血压伴阵发性加剧。其中高血压发作时所伴随的头痛、心悸、多汗三联症对于嗜铬细胞瘤的诊断有重要意义。

(2) 持续性高血压型:对高血压病人有以下情况者,要考虑嗜铬细胞瘤的可能性:对常用降压药效果不佳,但对α受体拮抗药、钙通道阻滞剂有效;伴交感神经过度兴奋(多汗、心动过速),高代谢(低热、体重降低),头痛,焦虑,烦躁,伴直立性低血压或血压波动大。如上述情况见于儿童或青年人,则更要考虑到本病的可能性。发生直立性低血压的原因,可能为循环血容量不足,以及维持站立位血压的反射性血管张力下降。一部分病人(往往是儿童或少年)病情发展迅速,呈急进型(恶性)高血压过程,表现为:舒张压高于130mmHg,眼底损害严重,短期内可出现视神经萎缩,以致失明,可发

生氮质血症、心力衰竭、高血压脑病。需迅速用抗肾上腺素药控制病情，并及时手术治疗。

2. **低血压、休克**　本病可发生低血压，甚至休克；或出现高血压和低血压相交替的表现。这种病人还可发生急性腹痛、心前区痛、高热等，而被误诊为急腹症、急性心肌梗死或感染性休克。低血压和休克的发生可有下述原因：①肿瘤骤然发生出血、坏死，以致停止释放儿茶酚胺；②大量儿茶酚胺引起严重心律失常或心力衰竭，致心排血量锐减；③由于肿瘤主要分泌肾上腺素，兴奋肾上腺素能 β 受体，促使周围血管扩张；④大量儿茶酚胺使血管强烈收缩、组织缺氧、微血管通透性增加，血浆外溢，血容量减少；⑤肿瘤分泌多种扩血管物质，如舒血管肠肽、肾上腺髓质素等。

3. **心脏表现**　大量儿茶酚胺可引起儿茶酚胺性心肌病，伴心律失常。部分病人可发生心肌退行性变、坏死、炎症性改变。病人可因心肌损害发生心力衰竭，或因持久性血压过高而发生心肌肥厚、心脏扩大、心力衰竭、非心源性肺水肿。心电图可出现穿壁性心肌梗死图形。

（二）代谢紊乱

1. **基础代谢增高**　肾上腺素可作用于中枢神经及交感神经系统控制下的代谢过程，使病人耗氧量增加。代谢亢进可引起发热、消瘦。

2. **糖代谢紊乱**　肝糖原分解加速及胰岛素分泌受抑制而肝糖异生增强，可引起血糖过度增高。

3. **脂代谢紊乱**　脂肪分解加速，血游离脂肪酸增高。

4. **电解质代谢紊乱**　少数病人可出现低钾血症，可能与儿茶酚胺促使 K^+ 进入细胞内及促进肾素、醛固酮分泌有关。也可出现高钙血症，可能为肿瘤分泌甲状旁腺激素相关蛋白所致。

（三）其他临床表现

1. **消化系统**　肠蠕动及张力减弱，可引起便秘，甚至肠扩张。儿茶酚胺可使胃肠壁内血管发生增殖性及闭塞性动脉内膜炎，可造成肠坏死、出血、穿孔。胆石症发生率较高，与儿茶酚胺使胆囊收缩减弱、Oddi 括约肌张力增强，引起胆汁潴留有关。

2. **腹部肿块**　少数病人在左或右侧中上腹部可触及肿块，个别肿块可很大，扪及时应注意有可能诱发高血压。恶性嗜铬细胞瘤可转移到肝，引起肝大。

3. **泌尿系统**　病程长、病情重者可发生肾功能减退。膀胱内嗜铬细胞瘤病人排尿时常引起高血压发作，可出现膀胱扩张，无痛性肉眼血尿，膀胱镜检查可作出诊断。

4. **血液系统**　在大量肾上腺素作用下，血容量减少，血细胞重新分布，周围血中白细胞增多，有时红细胞也可增多。

5. **伴发其他疾病**　嗜铬细胞瘤可伴发于一些因基因突变而致的遗传性疾病，如 2 型多发性内分泌腺瘤病（原癌基因 *RET* 突变）、1 型多发性神经纤维瘤（抑癌基因 *NF-1* 突变）、斑痣性错构瘤病（抑瘤基因 *VHL* 突变）。遗传性嗜铬细胞瘤常为多发性，手术治疗后易复发。

【诊断与鉴别诊断】

本病的早期诊断甚为重要，肿瘤多为良性，为可治愈的继发性高血压，切除肿瘤后大多数病人可恢复正常，而未被诊断者有巨大的潜在危险，可在药物、麻醉、分娩、手术等情况下诱发高血压危象或休克。对临床提示本病者，应做以下检查。

1. **血、尿儿茶酚胺及其代谢物测定**　持续性高血压型病人尿儿茶酚胺及其代谢物香草基杏仁酸（vanillyl mandelic acid，VMA）及甲氧基肾上腺素（metanephrine，MN）和甲氧基去甲肾上腺素（normetanephrine，NMN）均升高，常在正常高限的两倍以上，其中 MN、NMN 的敏感性和特异性最高。阵发性者平时儿茶酚胺可不明显升高，而在发作后才高于正常，故需测定发作后血或尿儿茶酚胺。摄入咖啡、可乐类饮料及左旋多巴、拉贝洛尔、普萘洛尔、四环素等药物可导致假阳性结果；休克、低血糖、高颅内压可使内源性儿茶酚胺增高。

2. **药理试验**　对于持续性高血压病人，尿儿茶酚胺及代谢物明显增高，不必作药理试验。对于阵发性者，如果一直等不到发作，可考虑作胰高血糖素激发试验。给病人静注胰高血糖素 1mg 后 1～3 分钟内，如为本病病人，血浆儿茶酚胺增加 3 倍以上，或去甲肾上腺素升至 2000pg/ml，血压上升。

NOTE

3. **影像学检查** 应在用α受体拮抗药控制高血压后进行。可用以下方法：①B型超声作肾上腺及肾上腺外（如心脏等处）肿瘤定位检查：对直径1cm以上的肾上腺肿瘤，阳性率较高。②CT扫描：90%以上的肿瘤可准确定位，由于瘤体出血、坏死，CT显示常呈不均质性。如未事先用α受体拮抗药控制高血压，静注造影剂有可能引起高血压发作。③MRI：可显示肿瘤与周围组织的关系及某些组织学特征，有助于鉴别嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质肿瘤。④放射性核素标记的间碘苄胍（MIBG）可被肾上腺素能囊泡浓集，故用此物作闪烁扫描可显示儿茶酚胺的肿瘤，特别适用于转移性、复发性或肾上腺外肿瘤，并可显示其他的神经内分泌瘤。⑤嗜铬细胞瘤及另一些神经内分泌瘤细胞可利用放射性核素标记的生长抑素类似物奥曲肽作闪烁显像，有助于定位诊断。⑥如上述方法均未能确定肿瘤位置，可作静脉导管术，在不同部位采血测儿茶酚胺的浓度，根据其浓度差别，可大致确定肿瘤的部位。

本病需与中枢性交感神经兴奋性增高引起的高血压相鉴别，后者血、尿儿茶酚胺升高，也可出现心悸、多汗、焦虑等症状，需做可乐定抑制试验以鉴别儿茶酚胺是来自交感神经还是嗜铬细胞瘤。

【治疗】

嗜铬细胞瘤手术切除前采用α受体拮抗药使血压下降，减轻心脏的负担，并使原来缩减的血管容量扩大。常用的α受体拮抗药为作用较长（半衰期36小时）的酚苄明，开始时每日口服2次，每次10mg，按需逐渐加量至血压得到控制。不良反应为直立性低血压，鼻黏膜充血。选择性的α受体拮抗药哌唑嗪、多沙唑嗪也可获满意效果，并可避免全部α受体拮抗的不良后果，如明显的低血压和心动过速。半衰期较短，可较灵活调节用量。起始用小剂量以避免严重的直立性低血压。哌唑嗪起始口服0.5mg或1mg，了解病人对此药的敏感性，以后按需增加，剂量每次2～4mg，日服2～3次。多沙唑嗪每日用量2～8mg，控释剂每片4mg，每日1次，1～2片，必要时可加量。

当病人骤发高血压危象时，应积极抢救：立即静脉缓慢推注酚妥拉明（phentolamine，regitine）1～5mg，同时密切观察血压，当血压下降至160/100mmHg左右即停止推注，继之以10～15mg溶于5%葡萄糖生理盐水500ml中缓慢静脉滴注。也可舌下含服钙通道阻滞药硝苯地平10mg，以降低血压。

在手术治疗前，α受体拮抗药的应用一般不得少于2周，并进正常或含盐较多的饮食（心衰者除外），以使原来缩减的血容量恢复正常。虽然酚苄明作用时间较长，仍宜用到手术前一日为止，以免手术时出现血压骤升。术前β受体拮抗药不必常规应用，如病人有心动过速或心律失常则需采用。在用β受体拮抗药之前，必须先用α受体拮抗药使血压下降，如单独用β受体拮抗药，则由于阻断β受体介导的舒血管效应而使血压升高，甚而发生肺水肿，尤其是分泌肾上腺素为主的病人。

切除嗜铬细胞瘤有一定危险性，必须在富有经验的外科医师和麻醉师主持下施行。在麻醉诱导期，手术过程中，尤其在接触肿瘤时，可出现血压急骤升高和（或）心律失常。对血压骤增者，可采用速效的α受体拮抗药酚妥拉明静脉推注，继之以静滴或用硝普钠静滴。对心律失常者，可用β_2受体拮抗药或其他抗心律失常药，如利多卡因等。肿瘤被切除后，血压一般降至90/60mmHg。如血压低，周围循环不良，表示血容量不足，应补充适量全血或血浆，必要时也可静脉滴注适量去甲肾上腺素，但不可用缩血管药来代替补充血容量。

嗜铬细胞瘤切除后，血压多能恢复正常，但在手术后第1周，血压仍可偏高，同时血、尿儿茶酚胺也可偏高。因此，在手术后1个月左右，应根据血压状态和血、尿儿茶酚胺，方能更准确地判断治疗效果。小部分病人手术后仍有高血压，可能因合并原发性高血压，或儿茶酚胺长期增多损伤血管所致。由于嗜铬细胞瘤有可能为多发性或复发性，故术后应随访观察。

恶性嗜铬细胞瘤的治疗较困难，一般对放疗和化疗不敏感，可用抗肾上腺素药对症治疗。链佐星治疗的效果不一，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治疗可获一定效果。已发生转移的恶性嗜铬细胞瘤预后不一，重者在数个月内死亡，少数可活10年以上，5年生存率约为45%。转移最常见的部位为骨骼、肝、淋巴结、肺，其次为脑、胸膜、肾等。

（宁 光）

笔记

第十八章　原发性甲状旁腺功能亢进症

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism)简称甲旁亢,可分为原发性、继发性和三发性3种。原发性甲状旁腺功能亢进症是由于甲状旁腺本身病变(肿瘤或增生)引起的甲状旁腺激素(PTH)合成与分泌过多,导致血钙增高和血磷降低。主要临床表现为反复发作的肾结石、消化性溃疡、精神改变与广泛的骨吸收。继发性甲旁亢是由于各种原因所致的低钙血症,刺激甲状旁腺代偿性分泌过多PTH,常见于肾功能不全、骨软化症和小肠吸收不良等。三发性甲旁亢是在继发性甲旁亢的基础上,由于腺体受到持久和强烈的刺激,部分增生组织转变为腺瘤,自主地分泌过多PTH,主要见于肾衰竭病人。本章着重介绍原发性甲旁亢。

【流行病学】

资料显示,原发性甲状旁腺功能亢进症的发病率为1/1000~1/500,发病高峰在60岁左右,女性与男性比例约为3:1。此症多为散发性。但在某些病人,它是家族性疾病的一部分,许多遗传性甲旁亢是多发性内分泌腺瘤病(MEN)的主要特征。

【病因和病理】

甲旁亢的甲状旁腺组织病理有甲状旁腺腺瘤、增生或腺癌3种。大多数病因不明。

1. **腺瘤**　占总数的80%~85%,绝大多数为单个腺瘤,较少有2个或以上腺瘤。这些腺瘤是甲状旁腺主细胞的同源细胞,可能为细胞突变。腺瘤体积一般较小,重0.5~5.0g,但也可大至10~20g。有完整的包膜,有时在组织学上腺瘤与增生不易区分。

2. **增生**　约占总数的15%,常累及所有腺体,但可以某个腺体增大为主。腺体增生常见的原因为慢性肾衰竭所致的低钙血症、高磷血症和血清1,25-$(OH)_2D_3$水平降低,刺激甲状旁腺细胞增生。外形不规则,无包膜。但有时增生组织周围可形成假包膜,易误认为多发性甲状旁腺腺瘤。

3. **腺癌**　约0.5%的病例为甲状旁腺癌。这些病人的典型表现为严重的高钙血症以及治疗后易复发。单纯的病理学较难区分甲状旁腺腺瘤和腺癌。

【病理生理】

该病主要特点是相对血钙水平有不适当的PTH分泌。PTH对骨骼和肾脏发挥直接作用,对肠道上皮细胞发挥间接作用,总的效应表现为血钙升高。

在骨骼,PTH分泌增多使骨钙溶解释放入血,引起高钙血症,开始可为间歇性,大多数病人仅有轻度高血钙(2.7~2.8mmol/L),随后可有较明显的高钙血症。由于肿瘤的自主性,高血钙不能抑制PTH的分泌,故血钙持续增高。持续增多的PTH,引起广泛骨吸收脱钙等改变,严重时可形成纤维囊性骨炎(棕色瘤)。血钙过高还可导致迁徙性钙化,如肺、胸膜、胃肠黏膜下血管内、皮肤等,如发生在肌腱与软骨,可引起关节部位疼痛。PTH还抑制肾小管重吸收碳酸氢盐,使尿液呈碱性,进一步促使肾结石的形成,同时引起高氯血症性酸中毒,后者使游离钙增加,加重高钙血症症状。

在肾脏,PTH可促进25-$(OH)D_3$转化为活性更高的1,25-$(OH)_2D_3$,后者可促进肠道钙的吸收,进一步加重高钙血症。从肾小球滤过的钙增多,尿钙排出增加;同时,肾小管对无机磷再吸收减少,尿磷排出增多,血磷降低。PTH促进骨基质分解,黏蛋白、羟脯氨酸等代谢产物自尿排泄增多,形成尿路结石(多为草酸钙结石)或肾钙盐沉着症(nephrocalcinosis),加重肾脏负荷,影响肾功能,严重时甚至发展为肾功能不全。

此外,高浓度钙离子可刺激胃泌素的分泌,胃壁细胞分泌胃酸增加,形成高胃酸性多发性胃、十二

指肠溃疡;还可激活胰腺导管内胰蛋白酶原,导致急性胰腺炎。

【临床表现】

本病的主要临床表现可归纳为以下几方面。

1. 高钙血症 许多血钙轻度升高的原发性甲状旁腺功能亢进者常无明显临床表现。高钙血症的表现涉及多个系统,症状的出现与血钙升高的程度、升高速度、持续时间及病人的忍耐性有关。①中枢神经系统可出现记忆力减退,情绪不稳定,淡漠,性格改变,有时由于症状无特异性,病人可被误诊为神经症。②神经肌肉系统可出现倦怠,肌无力,以近端肌肉为甚,长期可出现肌萎缩,常伴有肌电图异常。当血清钙超过3mmol/L时,容易出现明显精神症状如幻觉、狂躁,甚至昏迷。③消化系统可表现为食欲减退、腹胀、消化不良、便秘、恶心、呕吐。约5%的病人伴有急性或慢性胰腺炎发作。临床上慢性胰腺炎为甲旁亢的一个重要诊断线索,一般胰腺炎时血钙降低,如病人血钙正常或增高,应考虑甲旁亢存在的可能性。也可引起顽固性多发性消化性溃疡。④软组织钙化影响肌腱、软骨等处,可引起非特异性关节痛。⑤皮肤钙盐沉积可引起皮肤瘙痒。

2. 骨骼系统 病人早期可出现骨痛,主要发生于腰背部、髋部、肋骨与四肢,局部有压痛。后期主要表现为典型的纤维囊性骨炎,常发生于远端指(趾)骨和颅骨骨膜下骨吸收、骨囊肿、长骨棕色瘤、骨质疏松和骨折,可出现骨骼畸形、行走困难,甚至卧床不起。

3. 泌尿系统 除高钙血症外,甲旁亢最常见的并发症为肾结石,约见于20%的病人。长期高血钙可影响肾小管的浓缩功能,出现多尿、夜尿、口渴等症状,可出现肾实质钙化及反复发作的肾绞痛与血尿。结石可诱发尿路感染或引起尿路梗阻,或进一步发展成慢性肾盂肾炎,影响肾功能。肾钙质沉着症可导致肾功能逐渐减退,最后可引起肾功能不全。

4. 其他 甲旁亢病人可有家族史,常为MEN的一部分,为常染色体显性遗传。可与垂体瘤及胰岛细胞瘤同时存在,即MEN1型。也可与嗜铬细胞瘤及甲状腺髓样癌同时存在,即MEN2A型,该型中通常甲旁亢较轻,发生率也较低。另外约1/3病人属无症状型甲旁亢,或仅有一些非本病特有的症状,经检查血钙而发现。

5. 高钙危象 严重病例可出现重度高钙血症,伴明显脱水,威胁生命,应紧急处理。

【实验室和辅助检查】

1. 血 血清钙约50%为离子钙,其余与血清蛋白和阴离子结合。如多次总钙超过2.75mmol/L或血清游离钙超过1.28mmol/L应视为疑似病例。如同时伴有维生素D缺乏,肾功能不全或低白蛋白血症,血清总钙可不高,但血清游离钙水平总是增高。血清磷一般降低,但在肾功能不全时血清磷可不低。血清碱性磷酸酶常增高,在骨骼病变比较显著的病人尤为明显。血氯常升高,可出现代谢性酸中毒。

2. 尿 血钙升高时,尿钙常增加。但由于PTH可增加肾小管钙的重吸收,当血清钙升高不明显时,尿钙增加可不明显。尿磷常增高,由于受饮食等因素的影响,诊断意义不如尿钙增多。

3. 血清PTH测定 测定血清PTH可直接了解甲状旁腺功能。全分子PTH(1-84)测定是原发性甲状旁腺功能亢进症的主要诊断依据。如果血清蛋白存在异常,则需要测定离子钙以明确甲状旁腺功能亢进症。血PTH水平增高结合血清钙水平一起分析有利于鉴别原发性和继发性甲旁亢。

4. X线检查 X线表现与病变的严重程度和病程相关。典型表现为普遍性骨质疏松,弥漫性脱钙;头颅相显示毛玻璃样或颗粒状,少见局限性透亮区;由于骨皮质对PTH更加敏感,指(趾)有骨膜下吸收,皮质外缘呈花边样改变;牙周膜下牙槽骨硬板消失;纤维性囊性骨炎在骨的局部形成大小不等的透亮区,长骨骨干多见。腹部平片示肾或输尿管结石、肾钙化。

5. 骨密度测定和骨超声速率检查 显示骨量丢失和骨强度减低。

【诊断与鉴别诊断】

1. 甲旁亢的定性诊断 病人如有反复发作尿路结石、骨痛,骨骼X线摄片有骨膜下皮质吸收、囊肿样变化、多发性骨折或畸形等症状;实验室检查有高血钙、低血磷、血清碱性磷酸酶增高、尿钙增高,诊断基本上可以确定。明确诊断需做血清PTH测定,并结合血清钙测定。特别在早期、无症状病人,血清PTH增高的同时伴有高钙血症是原发性甲旁亢的重要诊断依据。其他原因所致血钙增高时,

PTH 分泌被抑制，血清 PTH 常降低。

2. 甲旁亢的定位诊断　定性诊断之后，尚需颈部超声检查、放射性核素检查如^{99m}Tc 甲氧基异丁基异腈（MIBI）扫描、颈部和纵隔 CT 扫描等定位诊断，这对手术治疗十分重要。

3. 鉴别诊断　甲旁亢应与其他引起高钙血症的疾病作鉴别。

恶性肿瘤性高钙血症常见于：①肺、肝、乳腺和卵巢等肿瘤的溶骨性转移。②如肺癌、肾癌等分泌一种蛋白质，可与 PTH 受体结合，产生与 PTH 相似的作用，称为 PTH 相关蛋白（PTHrP），从而引起高钙血症与低磷血症。此类病人其血清 PTH 常降低，且常有原发恶性肿瘤的临床表现。但有时肿瘤部位较隐匿，尚未出现症状时即可出现高钙血症。因此，原因不明的高血钙必须除外肿瘤的可能性。

其他引起高钙血症的疾病如结节病、维生素 D 过量等其血 PTH 正常或降低，皮质醇抑制试验可鉴别。继发性甲旁亢病人血清 PTH 可明显增高，但血清钙常降低，多见于慢性肾功能不全及维生素 D 缺乏症。长期制动、锂剂和噻嗪类利尿药也可引起轻度高钙血症，但停药后可恢复正常。在年轻无症状病人或血 PTH 仅轻度增高者，高钙血症很可能是家族性低尿钙性高钙血症，而不是甲旁亢。

此外，还应与代谢性骨病如骨质疏松症、骨质软化症、肾性骨营养不良等鉴别。

【治疗】

有症状或有并发症的原发性甲旁亢病人，外科手术效果确切。若高钙血症极轻微，或年老、体弱不能手术，可试用药物治疗。

1. 手术探查和治疗　手术切除腺瘤是该病最佳治疗方法。如 4 个腺体均增大，提示为增生，则应切除 3 个腺体，第 4 个切除 50%。如手术成功，血清 PTH 及血液和尿液中钙、磷水平异常可获得纠正。术后低钙血症者只需给予高钙饮食或口服钙剂。但在纤维囊性骨炎病人，由于“骨饥饿”可继发严重的低钙血症；或剩留的甲状旁腺血液供应发生障碍，手术后出现严重低钙血症。如果血清钙持续降低，可有手足搐搦，给予钙剂和维生素 D 制剂。甲状旁腺手术的并发症包括喉返神经损伤和永久性甲状旁腺功能减退症。

2. 无症状性甲旁亢者治疗　如血清钙<3mmol/L，肾功能正常，可定期随访，如有下列情况则需手术治疗：①有骨吸收病变的 X 线表现或骨密度降低；②活动性尿路结石或肾功能减退；③血清钙水平≥3mmol/L；④PTH 较正常增高 2 倍以上；⑤严重的精神病、溃疡病、胰腺炎等。

3. 药物治疗　对不选择手术治疗、手术失败或不能耐受手术的病人必须保持足够的水化，避免使用利尿剂及长期制动。二膦酸盐对甲状旁腺功能亢进症的低骨量可起到预防或程度有限的逆转作用。西那卡塞是一种钙变构激活剂，可直接抑制 PTH 分泌，降低血钙，但这种药物国内尚未被批准用于原发性甲旁亢，是否适合长期应用尚不确定。西咪替丁可阻滞 PTH 的合成和（或）分泌，目前应用较少。

4. 处理高钙危象　甲旁亢病人血清钙>3.75mmol/L 时，可严重威胁生命，称高钙危象，应予以紧急处理。①补水是高钙危象治疗的第一步，可大量滴注生理盐水，根据失水情况每天给 4～6L。大量生理盐水一方面可纠正失水，同时因多量钠从尿中排出而促使钙从尿中排出。补水同时应严密监测电解质和心功能情况。②二膦酸盐，如帕米膦酸钠 60mg，静脉输注 1 次。应用时以 10ml 注射用水稀释，加入 1000ml 液体（生理盐水或 5% 葡萄糖液）中。也可用唑来膦酸钠 4mg 静脉输注 15～30 分钟，用 1 次，约 90% 的病人 3～5 天血钙达到正常，可持续 32 天。③呋塞米 40～60mg 静脉注射，促使尿钙排出，但同时可导致镁与钾的丧失，应适当补充，避免使用噻嗪类利尿剂。④降钙素（calcitonin）可抑制骨质吸收，2～8U/（kg·d）皮下或肌内注射，但在 24～48 小时后降钙素会出现快速耐受。⑤血液透析或腹膜透析降低血钙，疗效显著。当血清钙降至 3.25mmol/L 以下时，则相对安全。⑥糖皮质激素（氢化可的松或地塞米松）静脉滴注或静脉注射。

【预后】

血清钙水平是判断手术成功的指标。手术成功者，高钙血症和高 PTH 血症被纠正，不再形成新的泌尿系统结石，术后 1～2 周骨痛开始减轻，6～12 个月症状明显改善，骨结构修复需 1～2 年或更久。

（秦贵军）

第十九章　甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism)简称甲旁减,是指甲状旁腺素(PTH)分泌过少和(或)效应不足而引起的一组临床综合征。其临床特点是手足搐搦、癫痫样发作、低钙血症和高磷血症。临床常见类型有特发性甲旁减、继发性甲旁减、低血镁性甲旁减和新生儿甲旁减,少见类型包括假性甲旁减等。

【病因和发病机制】

PTH 生成减少、分泌受抑制或 PTH 作用障碍三者中任何一个环节均可引起甲旁减。

1. PTH 生成减少　有继发性和特发性两种原因。前者的常见原因是由于外科手术或颈部放射治疗毁损甲状旁腺所致。特发性甲旁减病因未明,可能与 PTH 生物合成异常或钙离子受体激活突变有关,甲状旁腺缺如极为罕见。自身免疫性甲旁减多在 10 岁以前发病,从症状发生到确诊常历经数年,于确诊时甲状旁腺功能已基本丧失。病人血中可检出甲状旁腺抗体,也可检出肾上腺皮质、甲状腺或胃壁细胞抗体。还可伴有其他自身免疫病如原发性甲状腺功能减退症、恶性贫血和 Addison 病等。新生儿甲旁减多为暂时性,与甲状旁腺发育不成熟有关。

2. PTH 分泌受抑制　严重低镁血症可暂时性抑制 PTH 分泌,引起可逆性的甲旁减,因为镁离子为 PTH 释放所必需。低镁血症还可影响 PTH 对周围组织的作用。

3. PTH 作用障碍　由于 PTH 受体或受体后缺陷,使 PTH 对其靶器官(骨、肾)组织细胞的作用受阻,从而导致 PTH 抵抗,致甲状旁腺增生和 PTH 分泌增多,称为假性甲旁减。本病为一种遗传性疾病。

【病理生理】

低血钙和高血磷是甲旁减的临床生化特征。由于 PTH 缺乏,可导致:①破骨作用减弱,骨吸收降低。②肾脏合成 1,25-$(OH)_2D_3$ 减少,从而肠道钙吸收减少。③肾小管钙重吸收降低而尿钙排出增加。但当血清钙降至约 1.75mmol/L 以下时,由于血钙浓度过低,尿钙可显著降低。④肾排磷减少,血清磷增高,磷携带钙离子向骨及软组织沉积,部分病人骨密度增加,因不是成骨细胞活性增加而致的骨生成,且骨转换减慢,所以血清 ALP 正常。血清钙浓度降低(主要是游离钙离子)达到一定严重程度时,神经肌肉兴奋性增加,可出现手足搐搦,甚至惊厥。长期低钙血症可引起基底神经节钙化,皮肤、毛发、指甲等外胚层病变,在儿童可影响智力发育。

【临床表现】

甲状旁腺功能减退的症状取决于血钙降低的程度、下降的速度和持续时间。

1. 低钙血症增高神经肌肉应激性　可出现指端或口周麻木和刺痛,手足与面部肌肉痉挛,严重时出现手足搐搦(血清钙一般<2mmol/L),典型表现为双侧拇指强烈内收,掌指关节屈曲,指骨间关节伸展,腕、肘关节屈曲,形成鹰爪状。有时双足也呈强直性伸展,膝关节与髋关节屈曲。发作时可有疼痛,但由于形状可怕,病人常异常惊恐,因此加重手足搐搦。有些轻症或久病病人不一定出现手足搐搦,其神经肌肉兴奋性增高,主要表现为面神经叩击征(Chvostek 征)阳性、束臂加压试验(Trousseau 征)阳性。

2. 神经、精神表现　有些病人在严重的低钙血症或血钙水平急性下降时,可出现惊厥或癫痫样全身抽搐,常误诊为癫痫大发作,也可伴有喉痉挛与喘鸣。常由于感染、过劳和情绪等因素诱发,女性在月经期前后更易发作。除了上述表现外,长期慢性低钙血症还可引起锥体外神经症状,包括典型的

帕金森病表现，纠正低血钙可使症状改善。少数病人可出现颅内压增高与视盘水肿。也可伴有自主神经功能紊乱，如出汗、声门痉挛、气管呼吸肌痉挛及胆、肠和膀胱平滑肌痉挛等。慢性甲旁减病人可出现精神症状，包括烦躁、易激动、抑郁或精神病。

3. 外胚层组织营养变性　低血钙引起白内障颇为常见，约占甲旁减病人的50%，严重影响视力。纠正低血钙可使白内障不再发展。牙齿发育障碍，牙齿钙化不全，齿釉发育障碍，呈黄点、横纹、小孔等病变。由于长期甲旁减病人微血管痉挛，供血不足，易出现皮肤干燥、脱屑，指甲出现纵嵴，毛发粗而干，易脱落，易患念珠菌感染。血钙纠正后，上述症状能逐渐好转。

4. 其他　转移性钙化多见于脑基底节（苍白球、壳核和尾状核），常对称性分布，出现较早，并可能成为癫痫的重要原因，也是本病特征性表现，其具体机制不详。其他软组织、肌腱、脊柱旁韧带等均可发现钙化。心电图检查可发现QT间期延长，主要为ST段延长，伴异常T波。脑电图可出现癫痫样波。血清钙纠正后，心、脑电图改变也随之消失。慢性低血钙病人常感无力、头痛，全身发紧，举步困难，张口困难、口吃或吐字不清。智力可减退。

【实验室检查】

多次测定血清钙<2.2mmol/L者，证实存在低血钙。有症状者，血清总钙一般≤1.88mmol/L，血清游离钙≤0.95mmol/L。多数病人血清磷增高，部分正常。尿钙、尿磷排出量减少。血碱性磷酸酶正常。血PTH多数低于正常，也可在正常范围，因低钙血症对甲状旁腺是一强烈刺激，血清总钙≤1.88mmol/L时，血PTH值应增加5～10倍，所以低钙血症时如血PTH水平在正常范围，仍属甲状旁腺功能减退。因此，检测血PTH时应同时测定血钙，两者一并分析。

【诊断与鉴别诊断】

本病常有手足搐搦反复发作史。Chvostek征与Trousseau征阳性。实验室检查如有血钙降低（常低于2mmol/L）、血磷增高（常高于2mmol/L），且能排除肾功能不全者，诊断基本上可以确定。如血清PTH测定结果降低，或滴注外源性PTH后尿磷与尿cAMP显著增加，诊断可以肯定。在特发性甲旁减的病人，临床上常无明显病因，可有家族史。手术后甲旁减常于甲状腺或甲状旁腺手术后发生。

特发性甲旁减尚需与下列疾病鉴别：

1. 假性甲状旁腺功能减退症（pseudohypoparathyroidism，PHP）　本病是一种具有以低钙血症和高磷血症为特征的显性或隐性遗传性疾病，可分为Ⅰ型与Ⅱ型。典型病人可伴有发育异常、智力发育迟缓、体态矮胖、脸圆，可见掌骨（跖骨）缩短，特别是对称性第4与第5掌骨缩短。由于PTH受体或受体后缺陷，周围器官对PTH无反应（PTH抵抗），PTH分泌增加。静脉滴注PTH后检测尿cAMP与尿磷水平可与特发性甲旁减鉴别。本病的治疗基本上与特发性甲状旁腺功能减退症相同。

2. 严重低镁血症（血清镁低于0.4mmol/L）　病人也可出现低血钙与手足搐搦，血清PTH可降低。但低镁纠正后，低钙血症迅即恢复，血清PTH也立即增加至正常。

3. 其他　如代谢性或呼吸性碱中毒，维生素D缺乏，肾功能不全，慢性腹泻、钙吸收不良等，应加以鉴别。

【治疗】

甲旁减和假性甲旁减是终身性疾病，治疗目的是：①控制症状，包括终止手足搐搦发作，使血清钙正常或接近正常；②减少甲旁减并发症的发生；③避免维生素D中毒。

（一）急性低钙血症的治疗

当发生手足搐搦、喉痉挛、哮喘、惊厥或癫痫样大发作时，即刻静脉注射10%葡萄糖酸钙10～20ml，注射时间以10～15分钟为宜，必要时4～6小时后重复注射，每日酌情1～3次。可采用持续静脉滴注10%葡萄糖酸钙100ml（含元素钙900mg，稀释于生理盐水或葡萄糖液500～1000ml内，速度以每小时不超过元素钙4mg/kg为宜），定期监测血清钙水平，避免发生高钙血症，以免出现致死性心律失常。若发作严重可短期内辅以地西泮或苯妥英钠肌内注射，以迅速控制搐搦与痉挛。

NOTE

（二）间歇期处理

提倡维生素 D 和钙剂治疗联合应用。

1. 钙剂 应长期补充，每日服含钙元素 1～1.5g 的药物钙，以碳酸钙为主（供给 1g 元素钙需乳酸钙 7.7g，葡萄糖酸钙 11g，氯化钙 3.7g，或碳酸钙 2.5g）。维持血钙接近正常水平为宜。孕妇、哺乳期妇女和小儿酌加。血钙升高后，磷肾阈相应降低，尿磷排出增加，血磷随之下降，常不需降低血磷的药物。饮食中注意摄入高钙、低磷食物。

2. 维生素 D 及其衍生物 轻症甲旁减病人，经补充钙与限制磷的治疗后，血清钙可基本保持正常，症状得到控制。症状较重病人则须加用维生素 D 制剂。常用的有：①1,25-$(OH)_2D_3$（骨化三醇），每粒胶囊含量为 0.25μg，剂量为 0.25～2.0μg/d，根据血钙升高情况可渐加量到 1.5μg/d，该药对肝功能受损者也有效；②1α-$(OH)D_3$ 主要用于肝功能正常者，摄入后经肝脏 25-羟化酶作用转变成 1,25-$(OH)_2D_3$ 发挥作用；③维生素 D_3（胆骨化醇）（3 万～10 万）U/d，甲旁减时肾 1α 羟化作用减弱，外源性维生素 D 转变为活性维生素 D 的过程受到障碍，故需要较大剂量且起效慢，在体内的清除慢，停药后作用消失需 2 周至 4 个月。羟化的活性维生素 D 疗效迅速且较稳定，口服较方便，半衰期为 12～14 小时，停药后 3～6 天作用即消失。

用药期间应定期复查血、尿钙水平，并及时调整剂量，避免维生素 D 过量中毒、高钙血症发生。

维生素 D 与钙剂的剂量可相互调节。增加维生素 D 剂量可加速肠道钙吸收，钙剂可相应减少；增加钙剂也可增加肠道钙吸收，可相应减少维生素 D 的补充。甲旁减时，肾小管重吸收钙减少，肾小球滤出钙的排泄量增加，易出现明显的高尿钙，因而应用钙剂和维生素 D 治疗的目标为减轻、控制临床症状，而不是将血钙提到正常范围，宜将血清钙保持在 2.0～2.25mmol/L。如此可防止手足搐搦发作，同时使尿钙不至过高（24 小时尿钙应低于 400mg），以避免尿路结石、肾钙质沉积和肾功能减退，并防止维生素 D 中毒。若血钙接近正常，而尿钙排出增加，为降低尿路结石的风险，可给予噻嗪类利尿剂口服。

3. 补镁 对伴有低镁血症者，应立即补充镁，如 25% 的硫酸镁 10～20ml 加入 5% 葡萄糖盐水 500ml 中静脉滴注，剂量视血镁过低程度而定。低镁血症纠正后，低钙血症也可能随之好转。

4. 甲状旁腺移植 对药物治疗无效或已发生各种并发症的甲旁减病人可考虑同种异体甲状旁腺移植治疗，但寻找供体困难。

【预防】

在甲状腺及甲状旁腺手术时，避免甲状旁腺损伤或切除过多，以预防继发性甲旁减的发生。

（秦贵军）

笔记

第二十章　多发性内分泌腺瘤病

多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine neoplasia,MEN)为一组遗传性多种内分泌器官发生肿瘤综合征的总称,有2个或2个以上的内分泌腺体累及。肿瘤可为良性或恶性,可具功能性(分泌活性激素并造成特征性临床表现)或无功能性,可同时出现或先后发生,间隔期可长可短,病情可重可轻,病程可缓可急。MEN可分为两种类型:MEN 1及MEN 2,后者又分为2种亚型:MEN 2A,MEN 2B。此外,还有不能归属于MEN 1或MEN 2的混合型MEN。

第一节　多发性内分泌腺瘤病1型

MEN 1为一常染色体显性遗传疾病,又称Wermer综合征,在普通人群中患病率为(2~20)/10万。MEN 1病人中约10%其基因突变属新出现的,称为散发性。MEN 1可有多种临床表现,其发生率于不同家系及同一家系的患病者中变化不一。

【发病机制】

*MEN 1*基因位于第11号染色体,11q13带,编码一含610个氨基酸的蛋白质,称为"多发性内分泌腺瘤蛋白"(menin)。*MEN 1*基因为一抑瘤基因,基因缺陷的性质多样化,并覆盖整个基因,常产生一截短并失去功能的menin。除此通过遗传见于全身细胞的基因缺陷外,在MEN 1肿瘤组织中发现*MEN 1*另一等位基因也发生缺失,从而在肿瘤组织中*MEN 1*两个等位基因都发生突变,一个是遗传的,全身细胞都存在,另一个是在一些出现肿瘤的特定组织中发生的获得性突变,于是在这些组织中,*MEN 1*两个等位基因功能均丧失,导致细胞增殖,发生肿瘤,这一现象符合两次打击致肿瘤抑制基因功能丧失致瘤的学说。约20%散发性甲状旁腺腺瘤及一部分散发性胰腺内分泌癌、肺类癌亦可出现*MEN 1*基因突变,但此种突变只发生于肿瘤组织而不见于病人的正常细胞,故不形成疾病家族性集聚现象。

【临床表现】

1. **甲状旁腺功能亢进症**　为MEN 1中最常见并最早出现的病变,与腺瘤所致散发性甲旁亢病例相比较,起病较早(20余岁),男女发病率相仿,在病理上为多个甲状旁腺增生,大小可不一致,诊断依据与一般散发性病例相同。甲旁亢所致高钙血症可加重同时并存的胃泌素瘤病人症状,血胃泌素水平更高。

2. **肠胰内分泌瘤**　可为功能性或无功能性,包括以下肿瘤:胃泌素瘤,常伴Zollinger-Ellison综合征,占MEN 1中肠胰瘤的50%~60%。此种胃泌素瘤的特点为体积小、多中心性,且可为异位性,不位于胰腺内,而处于十二指肠黏膜下,同于散发性者,常为恶性,但其侵犯性不如散发性者严重。诊断依据为同时存在高胃泌素血症及高胃酸分泌,据此可与常见的胃酸缺乏症伴高胃泌素血症相鉴别。必要时可作胰泌素(secretin)兴奋试验,胃泌素瘤病人血浆胃泌素升高。由于MEN中胃泌素瘤体积小,其定位诊断较困难,CT及MRI可检出肝转移性病灶,但对胃泌素瘤往往难以确诊,进一步的定位方法包括内镜超声、选择性动脉注射胰泌素后肝静脉采血测胃泌素以及放射性核素标记奥曲肽扫描。MEN 1中胰岛素瘤发生率约占起源于胰岛肿瘤的20%,其余的为胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤及无功能瘤。MEN 1中胰岛素瘤亦常为多中心性,定位亦较困难,内镜超声检查、选择性滴注钙剂后肝静脉采血测胰岛素等有助于定位。

3. **垂体瘤** 发生率约为25%，大多为催乳素瘤，可伴或不伴生长激素分泌增多，其次为生长激素瘤、无功能瘤及ACTH瘤伴库欣综合征。MEN 1中垂体瘤甚少为恶性，其诊断、治疗同于散发性病例。

4. **肾上腺腺瘤及其他病变** 分泌皮质醇的腺瘤可见于MEN 1。MEN 1中出现的库欣综合征有3种可能性：①肾上腺腺瘤；②垂体ACTH瘤；③类癌伴异位ACTH综合征，以垂体瘤较多见。在MEN 1中甲状腺腺瘤及其他甲状腺疾病亦较为多见。在MEN 1的家族成员中，出现皮下脂肪瘤、皮肤胶原瘤及多发性面部血管纤维瘤者占30%～90%，此类表现有助于对这些个体进行筛查，以明确携带MEN 1缺陷基因者的诊断。

【治疗】

MEN 1中甲状旁腺功能亢进症的治疗为切除3个甲状旁腺，另一个切除一半，留下半个甲状旁腺，也有主张作4个甲状旁腺全切除，将外表上最接近正常的一个腺体的一半移植于一侧习惯上非主要使用的前臂肌肉中。手术治疗后甲旁亢持续存在或复发的频率均明显高于散发性甲旁亢病人。术后甲旁亢持续存在，即血钙与血甲状旁腺激素均未恢复正常者占36%；复发者，指血钙恢复正常3个月以上甲旁亢又复发占16%；而散发性病例术后疾病持续存在及复发者分别占4%及16%。MEN 1中手术后甲旁亢持续存在发生率高的一个原因是由于甲状旁腺不止4个，或有异位的甲状旁腺组织；复发率高是由于剩余的甲状旁腺组织继续受到促进生长的刺激。

【筛查】

对MEN 1病人的家族成员应作全面的病史采集及体检。重要的实验室检查为血离子钙浓度测定，或作血总钙测定加血浆蛋白测定作校正，从15岁起开始定期检查。此外，催乳素、胃泌素及空腹血糖测定也有助于诊断。*MEN 1*基因突变检测由于过于复杂、昂贵，只有具备条件的研究室方可施行。

第二节 多发性内分泌腺瘤病2型

MEN 2为一常染色体显性遗传疾病，其患病率占普通人群的(1～10)/10万，携带有*MEN 2*缺陷基因者，其疾病外显率高于80%。MEN 2可分为两种独立的综合征：MEN 2A(又称Sipple综合征)以及MEN 2B。MEN 2A的临床表现包括甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤及甲状旁腺功能亢进症；MEN 2B则包括甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤及一些身体异常表现，但甲状旁腺功能亢进症少见。

【发病机制】

MEN 2的发病机制系*ret*原癌基因(*RET*)发生突变所致。*RET*为一单链跨膜含酪氨酸激酶的蛋白，在许多起源于神经嵴的细胞(如甲状腺、肾上腺、肠内部神经系统等)中表达，在机体的发育方面起重要作用。RET结构上的特征是在其胞外区域近细胞膜处聚集有多个半胱氨酸，在其胞内部分则含有一酪氨酸激酶的结构域。MEN 2A病人*RET*基因有突变存在，主要位于胞外近膜处半胱氨酸，可为错义突变，或小的DNA片段的缺失或插入，均累及前述的半胱氨酸。家族性甲状腺髓样癌者往往可检出MEN 2A中半胱氨酸突变，此外还有其他一些氨基酸突变。MEN 2B病人的*RET*基因突变不涉及MEN 2A中的半胱氨酸及家族性甲状腺髓样癌中的氨基酸，其突变的95%以上为第918位密码子甲硫氨酸(Met)变为苏氨酸(Thr)。

【临床表现】

1. **甲状腺髓样癌(MTC)** 为MEN 2中最常见并最早出现的病变，而且是决定病程进展的最重要因素。MCT的病理演变开始时为产生降钙素(calcitonin)的甲状腺滤泡旁细胞增生，以后发展为癌，常为多中心性，并集中于甲状腺的上1/3处，此与正常甲状腺内滤泡旁细胞的分布状况相符。全部甲状腺髓样癌中约1/4为遗传性的，后者的分布约45%为MEN 2A，50%为单一性家族性MCT，5%为MEN 2B，MEN 2B中的MCT在家族性病例中病情最重、发生最早(常在5岁前即出现)、进展最快。MCT的扩散最初在甲状腺内，继而累及区域性淋巴结，至后期可转移至肝、肺、骨骼。MEN 2中MCT

的生化诊断依据为五肽胃泌素或静脉滴注钙促使血浆降钙素明显升高。病理诊断于分化不良的甲状腺肿瘤可用免疫组化染色显示降钙素阳性结果。细胞外淀粉样沉积物可与抗降钙素的抗血清起反应，也有助于诊断。

2. 嗜铬细胞瘤　约见于50%的MEN 2病人，多位于肾上腺，常为双侧性，恶性者少见。病理变化亦经过肾上腺髓质增生阶段，以后发展为肿瘤。诊断方法同一般嗜铬细胞瘤病例。

3. 甲状旁腺功能亢进症　MEN 2中的甲旁亢与MEN 1者一样系由甲状旁腺增生所致，约见于25%的MEN 2A病人，而于MEN 2B中较少见。MEN 2中的甲旁亢经外科手术后疗效较好，不似MEN 1中者难治。

MEN 2B病人呈现一些不见于MEN 2A的临床表现，包括一些部位黏膜神经瘤：舌、唇、眼睑及胃肠道，类Marfan综合征体态（胸廓凹陷、肢体细长等）。

【治疗】

MEN 2中的甲状腺髓样癌，由于其病变为多中心性，应作全部甲状腺切除术及中心性淋巴结切除，部分甲状腺切除术将出现疾病复发。如同时存在嗜铬细胞瘤，应先切除嗜铬细胞瘤，以免在行甲状腺髓样癌手术时诱发高血压危象或心力衰竭等危险。MRI以及选择性静脉采血测降钙素有助于发现癌肿转移灶。已有转移者手术治疗为姑息性而不能根治。化疗及放疗的效果有限，仅适用于晚期的病人。

MEN 2中嗜铬细胞瘤的治疗同于散发性者。须注意MEN 2中的嗜铬细胞瘤可为双侧性的，需加强检查。如为一侧性，则在切除后应密切随访，以及早发现另一侧肿瘤并及时治疗。

【筛查】

由于*RET*基因突变的部位有限，对患MEN 2的家族成员应争取作基因检测，远较以往测定降钙素的筛查方法可靠。

（宁　光）

第二十一章　伴瘤内分泌综合征

恶性肿瘤可通过产生激素而导致相应临床表现的出现，称为伴瘤内分泌综合征（paraneoplastic syndrome），又称异位激素综合征（ectopichormonal syndrome），包括起源于非内分泌组织的肿瘤产生了某种激素，或是起源于内分泌腺的肿瘤（如甲状腺髓样癌）除产生自身激素（如降钙素）外，还释放其他非自身激素（如 ACTH）。有时一个肿瘤除了产生某一种引起临床内分泌综合征的激素外，还可产生另一些激素，如降钙素、神经降压素（neurotensin）、血管活性肠肽（VIP）、生长抑素等，但后一些激素一般并不引起明显临床症状。

【异位分泌激素的性质和种类】

异位激素主要为多肽激素，大多数多肽激素可由起源于非内分泌腺的恶性肿瘤产生。与正常多肽激素相比，异位激素常有以下特点：①由于肿瘤细胞内基因转录、剪接，蛋白质加工的功能不完善，往往合成激素的前体物、片段或亚基，生物活性低，有时缺乏氨基端的信号肽而不能分泌出细胞；②瘤细胞缺乏激素分泌的调控机制，因而其分泌多不受调控，不能被抑制，但也有例外，如类癌分泌异位 ACTH 有时可受大剂量地塞米松的抑制；③垂体糖蛋白激素（FSH、LH、TSH）极少由垂体外肿瘤产生，由于此类激素的合成过程要求两个亚基基因的表达、糖化、形成二聚体等。不过人绒毛膜促性腺激素（HCG）可由非滋养层细胞肿瘤产生。胰岛素也未发现由胰腺外肿瘤产生。

【发病机制】

伴异位激素分泌的肿瘤大多起源于分布在体内多处的一个弥散性神经内分泌细胞系统，这些细胞大多由神经嵴外胚层衍化而来，具共同的组织化学及结构上的特征。此类细胞广泛分布于肺、胃肠道、甲状腺、胰腺、肾上腺髓质、乳腺、前列腺等处，在发生肿瘤时可产生的异位激素包括 ACTH、降钙素、舒血管肠肽、生长激素释放激素（GHRH）、CRH 等。另一类肿瘤多起源于鳞状上皮，产生的活性肽主要有甲状旁腺激素相关蛋白（PTHrP）、血管加压素。

伴瘤激素与肿瘤之间的关系：①某种癌基因可直接激活某一激素基因的转录。②伴瘤激素可以自分泌或旁分泌的方式刺激肿瘤细胞的生长。③激素分泌可为肿瘤细胞增殖的后果。这些激素原来即存在于有关的细胞，在肿瘤发生、细胞增殖过程中，激素的产生显著增加。④肿瘤组织可异常高表达某种转录因子，促进异位激素的产生。

【诊断】

诊断依据为：①肿瘤和内分泌综合征同时存在，而肿瘤又非发生于正常时分泌该激素的内分泌腺；②肿瘤伴血或尿中激素水平异常升高；③激素分泌呈自主性，不能被正常的反馈机制所抑制；④排除其他可引起有关综合征的原因；⑤肿瘤经特异性治疗（如手术、化疗、放疗等）后，激素水平下降，内分泌综合征症状缓解。

下列检查有助于伴瘤内分泌综合征的诊断：①血中嗜铬粒蛋白 A 测定：此蛋白可由整个产生肽类激素细胞系统产生，如结果为阳性提示有此系统肿瘤存在；②放射性核素标记的奥曲肽闪烁显像术：可产生肽类激素的神经内分泌细胞上大多有生长抑素受体，利用核素标记的生长抑素八肽类似物闪烁扫描有助于肿瘤的定位。

【伴瘤高钙血症】

恶性肿瘤可通过 3 种机制引起高钙血症：①肿瘤异位产生 PTHrP，该蛋白正常时参与软骨细胞及皮肤细胞的分化，其氨基端的前 16 个氨基酸中有 8 个与 PTH 同源，两者均可与成骨细胞的 PTH 受体

结合而发挥生物学效应，加强破骨细胞分化，促进骨吸收及高钙血症的发生。此型伴瘤高钙血症最多见。②骨化三醇[1,25-$(OH)_2D_3$]的产生增多：淋巴瘤组织可高表达1α-羟化酶，此酶可将血液循环中已存在的活性维生素D_3前体物25-$(OH)D_3$转化为骨化三醇而引起高钙血症，其他肉芽肿性病变，如结节病、铍尘肺、结核或真菌感染也可通过这一机制引起高钙血症。③骨转移：为恶性肿瘤引起高钙血症的重要原因，以往归因于局部溶骨作用，现知其亦与体液因子有关，如乳腺癌细胞在转移部位可产生PTHrP，促进破骨细胞骨吸收，并释放转化生长因子-β(TGF-β)，后者可进而刺激PTHrP的产生，加速溶骨进程。此外转移至骨的癌细胞(如肾癌)以及骨内的骨髓瘤细胞可产生一些刺激骨吸收的细胞因子(如肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6)而引起高钙血症。

无骨转移而伴高钙血症的肿瘤最多见者为鳞状细胞肺癌、肾腺癌，其次为乳腺癌、子宫颈鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺肿瘤，较少见者为阴道癌、食管癌、结肠鳞状细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、肝癌。高钙血症程度较轻者，无明显症状，常为肿瘤病人作系统性检查时偶然发现。重者出现厌食、恶心、呕吐、便秘、腹胀、口渴、多尿、疲乏无力、心律失常、嗜睡、抑郁、精神错乱、昏迷，可被误诊为恶性肿瘤脑转移。

治疗主要争取及早切除原发肿瘤，或用放疗、化疗。治疗高钙血症应增加进水量，静脉滴注生理盐水。

血清钙高于3.25mmol/L(13mg/dl)，有意识障碍或肾功能受损者应采用二膦酸盐(如静滴帕米膦酸钠)、糖皮质激素、降钙素，分别或联合用药。PTHrP介导的高钙血症用二膦酸盐效果较佳，维生素D介导者糖皮质激素效果较好。

【异位ACTH综合征】

恶性肿瘤中ACTH前体物阿片-黑素-促皮质素原(POMC)的表达相对较为常见，但由于缺乏将ACTH从其前体POMC中裂解出来的酶系，故异位ACTH综合征者POMC/ACTH比值高。主要见于燕麦细胞支气管肺癌(约占半数)和不同部位的类癌，另外胰岛细胞癌、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、黑色素瘤、肺腺癌、鳞状细胞癌和肝癌等也可引起。

本综合征有两种类型。第一型主要为燕麦细胞肺癌，多见于男性，病情重，进展快。第二型主要是肺、胰、肠类癌，还有嗜铬细胞瘤，病程较长，病情较轻。

【异位抗利尿激素综合征】

常见于肺癌，主要是燕麦细胞癌和未分化小细胞癌，鳞状细胞癌、腺棘皮癌也可引起，较少见于胸腺癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌等。出现稀释性低钠血症，轻度低钠血症时无明显症状，当血钠明显下降时(<120mmol/L)，即出现肌力减退，腱反射消失，呈木僵状态，或有抽搐发作，甚至昏迷，需和恶性肿瘤的脑部转移鉴别。治疗包括原发肿瘤的治疗和低钠血症的纠正。

【伴瘤低血糖症】

许多胰外肿瘤可伴发低血糖症。最常见的有两类，第一类为低度恶性或良性的结缔组织肿瘤，包括纤维肉瘤、间皮瘤、神经纤维瘤；第二类为原发性肝癌。其他较少见的有肾上腺癌、支气管癌、胆管癌、假黏液瘤等。胰外肿瘤发生低血糖的机制与分泌IGF-2有关，后者与胰岛素受体结合并将其激活，使外周组织摄取葡萄糖增加，肝输出葡萄糖减少，导致低血糖。临床表现与胰岛素瘤所致低血糖症相似，病情常严重，多见于饥饿时或呈自主性，且不易通过多次进食防止其发生。发作时血糖甚低，但血胰岛素含量也低，因此与胰岛素瘤有别。

【异位人绒毛膜促性腺激素综合征】

人绒毛膜促性腺激素(HCG)正常时由胎盘滋养层细胞产生，一些正常组织如肝、结肠也可产生HCG。绒毛膜癌和畸胎瘤可产生HCG，但由于含滋养层细胞，不能视为异位HCG瘤。产生异位HCG的肿瘤有肺部肿瘤(表皮样癌、分化不良小细胞癌、小支气管肺泡癌)、肝母细胞癌、肾癌、肾上腺皮质癌。具活性的HCG在男孩引起性早熟，在成年男性引起男子乳腺发育，在成年女性一般不引起症状，有时可致不规则子宫出血。HCG可与TSH受体呈低亲和力结合，高浓度HCG可激活TSH受体而引

NOTE

起甲状腺功能亢进症。可用抗甲状腺药物加以控制,并治疗原发性肿瘤。

【非垂体肿瘤所致肢端肥大症】

垂体以外的肿瘤可分泌 GHRH,极少数分泌生长激素而引起肢端肥大症。分泌 GHRH 的肿瘤主要为类癌,其次为胰岛细胞瘤,较少见者为嗜铬细胞瘤、副神经节瘤。病人血中 GHRH 升高,生长激素及 IGF-1 亦升高,生长激素的昼夜节律消失。临床表现与垂体性肢端肥大症无明显区别。约 90% 产生 GHRH 的类癌位于胸腔内。只有极个别报道胰岛细胞瘤产生生长激素引起肢端肥大症。

【非垂体肿瘤产生催乳素】

少见,肺癌、肾癌可产生催乳素,于女性引起溢乳及闭经,于男性导致性功能低下及乳房发育。

【肿瘤产生肾素引起高血压】

肾肿瘤(Wilms 瘤,即胚性癌、肉瘤、肾癌、血管外皮细胞瘤)、小细胞肺癌、肺腺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌可产生肾素。临床上表现为高血压、低血钾、醛固酮分泌增多。可用螺内酯或血管紧张素转换酶抑制剂治疗。

【肿瘤所致骨软化症】

间充质肿瘤(成骨细胞瘤、巨细胞性骨肉瘤、血管细胞瘤),偶见前列腺癌、肺癌可引起骨软化症伴严重低血磷及肌无力。应口服或静脉补充磷酸盐,补充维生素 D,并手术切除肿瘤。

(宁 光)

第二十二章 糖 尿 病

第一节 糖 尿 病

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一组由多病因引起以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,是由于胰岛素分泌和(或)利用缺陷所引起。长期碳水化合物以及脂肪、蛋白质代谢紊乱可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官慢性进行性病变、功能减退及衰竭;病情严重或应激时可发生急性严重代谢紊乱,如糖尿病酮症酸中毒(DKA)、高渗高血糖综合征。

我国传统医学中糖尿病属"消渴"症范畴,早在公元前2世纪,《黄帝内经》已有论述。

糖尿病是由遗传和环境因素的复合病因引起的临床综合征,但目前其病因和发病机制仍未完全阐明。

糖尿病是常见病、多发病,是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。目前在世界范围内,糖尿病患病率、发病率急剧上升,据国际糖尿病联盟(IDF)统计:2015年全球糖尿病患病人数已达4.15亿,较2014年的3.87亿增加近7.2%;预计到2040年全球糖尿病患病总人数将达到6.42亿;2015年全球因糖尿病死亡人数达500万。近30多年来,随着我国经济的高速发展、生活方式西方化和人口老龄化,肥胖率上升,我国糖尿病患病率也呈快速增长趋势:1980年我国成人糖尿病患病率为0.67%,2007年达9.7%,2013年更高达10.9%。糖尿病前期的比例更高。更为严重的是我国约有60%的糖尿病病人未被诊断,而已接受治疗者,糖尿病控制状况也很不理想。另外,儿童和青少年2型糖尿病的患病率显著增加,目前已成为超重和肥胖儿童的关键健康问题。2015年我国成人糖尿病病人数量为1.096亿,居世界第一位,2015年我国糖尿病相关医疗支出达510亿美元。

【糖尿病分型】

糖尿病的分型是依据对糖尿病的病理生理、病因和临床表现的认识而建立的综合分型,随着对糖尿病本质认识的进步和深化而逐渐丰富,但目前的认识尚不完善,故现行的分型分类方法是暂时的,今后还会不断修改。

目前国际上通用WHO糖尿病专家委员会提出的分型标准(1999):

(一) 1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)

胰岛β细胞破坏,常导致胰岛素绝对缺乏。

1. 免疫介导性 (1A)急性型及缓发型。

2. 特发性 (1B)无自身免疫证据。

(二) 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)

从以胰岛素抵抗为主伴胰岛素进行性分泌不足,到以胰岛素进行性分泌不足为主伴胰岛素抵抗。

(三) 其他特殊类型糖尿病

是在不同水平上(从环境因素到遗传因素或两者间的相互作用)病因学相对明确的一类高血糖状态。

1. 胰岛β细胞功能的基因缺陷 ①青年人中的成年发病型糖尿病(maturity-onset diabetes mellitus of the young,MODY);②线粒体基因突变糖尿病;③其他。

2. 胰岛素作用的基因缺陷 A型胰岛素抵抗、妖精貌综合征、Rabson-Mendenhall综合征、脂肪萎缩型糖尿病等。

3. **胰腺外分泌疾病** 胰腺炎、创伤/胰腺切除术、胰腺肿瘤、胰腺囊性纤维化病、血色病、纤维钙化性胰腺病等。

4. **内分泌疾病** 肢端肥大症、库欣综合征、胰高血糖素瘤、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)、喷他脒、烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、二氮嗪、β 肾上腺素能激动剂、噻嗪类利尿剂、苯妥英钠、α-干扰素及其他。

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、抗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。

(四) 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)

指妊娠期间发生的不同程度的糖代谢异常。

不包括孕前已诊断或已患糖尿病的病人,后者称为糖尿病合并妊娠。

糖尿病病人中 T2DM 最多见,占 90% ~95%。T1DM 在亚洲较少见,但在某些国家和地区发病率较高;估计我国 T1DM 占糖尿病的比例小于 5%。

【病因、发病机制和自然史】

糖尿病的病因和发病机制极为复杂,至今未完全阐明。不同类型其病因不尽相同,即使在同一类型中也存在异质性。总的来说,遗传因素及环境因素共同参与其发病。胰岛素由胰岛 β 细胞合成和分泌,经血液循环到达体内各组织器官的靶细胞,与特异受体结合并引发细胞内物质代谢效应,在这过程中任何一个环节发生异常均可导致糖尿病。

在糖尿病的自然进程中,无论其病因如何,都会经历几个阶段:病人已存在糖尿病相关的病理生理改变(如自身免疫抗体阳性、胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能缺陷)相当长时间,但糖耐量仍正常;随病情进展首先出现糖调节受损(impaired glucose regulation,IGR),包括空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG)和(或)糖耐量减退(impaired glucose tolerance,IGT),IGR 代表了正常葡萄糖稳态和糖尿病高血糖之间的中间代谢状态;最后进展至糖尿病。

(一) T1DM

绝大多数是自身免疫性疾病,遗传因素和环境因素共同参与其发病。某些外界因素(如病毒感染、化学毒物和饮食等)作用于有遗传易感性的个体,激活 T 淋巴细胞介导的一系列自身免疫反应,引起选择性胰岛 β 细胞破坏和功能衰竭,体内胰岛素分泌不足进行性加重,最终导致糖尿病。近年来证实,随着儿童青少年超重和肥胖发病率的升高,部分 T1DM 也存在胰岛素抵抗,后者在 T1DM 的发病和(或)加速病情恶化中也起一定作用。T1DM 的发病环节和临床表现具有高度异质性。

1. **遗传因素** 在同卵双生子中 T1DM 同病率达 30% ~40%,提示遗传因素在 T1DM 发病中起重要作用。T1DM 遗传易感性涉及 50 多个基因,包括 HLA 基因和非 HLA 基因,现尚未被完全识别。已知位于 6 号染色体短臂的 HLA 基因为主效基因,贡献了遗传易感性的 50%,其他为次效基因。HLA-Ⅰ、Ⅱ类分子参与了 $CD4^+$ T 淋巴细胞及 $CD8^+$ 杀伤 T 淋巴细胞的免疫耐受和免疫损伤,从而参与了 T1DM 的发病。特定的 HLA 基因和单倍体与 T1DM 发病有关:DR3-DQ2/DR 4-DQ8 为易感基因,易感基因有促发个体产生自身抗体和胰岛炎的倾向,但尚不足以引起显性糖尿病。其他基因可能也参与了 T1DM 的易感性:如 INS 5′VNTR(胰岛素基因的非编码启动区,染色体 11 p)可能影响胰岛素基因的表达,继而影响胸腺对胰岛素反应 T 淋巴细胞的选择;CTLA4(细胞毒性淋巴细胞抗原 A 基因,染色体 2q)在 T 淋巴细胞作用和调控中起作用;PTPN22(非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 N22 基因,染色体 1p)也是 T 淋巴细胞作用的调控因子等。近年还发现许多调节 β 细胞凋亡和胰岛素分泌的基因也参与从胰岛炎进展为糖尿病的过程。同时,表观遗传学调控影响基因表达和功能也可能在 T1DM 的发

病中起重要作用。

T1DM 存在着遗传异质性，遗传背景不同的亚型其病因、发病机制及临床表现不尽相同。

2. **环境因素** 过去 30 年中，全世界的 T1DM 的发病率上升了数倍，提示环境因素在 T1DM 发病中起重要作用。

（1）病毒感染：已知与 T1DM 发病有关的病毒包括风疹病毒、腮腺炎病毒、柯萨奇病毒、脑心肌炎病毒和巨细胞病毒等，近年肠道病毒也备受关注。病毒感染可直接损伤 β 细胞，迅速、大量破坏 β 细胞或使细胞发生微细变化，数量逐渐减少。病毒感染还可损伤 β 细胞而暴露其抗原成分、打破自身免疫耐受，进而启动自身免疫反应，现认为这是病毒感染导致 β 细胞损伤的主要机制。同时，基于 T1DM 动物模型的研究发现胃肠道中微生物失衡也可能与该病的发生有关。

（2）化学毒物和饮食因素：链脲佐菌素和四氧嘧啶糖尿病动物模型以及灭鼠剂吡甲硝苯脲所造成的人类糖尿病属于非免疫介导性 β 细胞破坏（急性损伤）或免疫介导性 β 细胞破坏（小剂量、慢性损伤）。但目前尚未识别出明确的致病因素。

3. **自身免疫** 许多证据支持 T1DM 为自身免疫性疾病：①遗传易感性与 HLA 区域密切相关，而 HLA 区域与免疫调节以及自身免疫性疾病的发生有密切关系；②常伴发其他自身免疫性疾病，如桥本甲状腺炎、Addison 病等；③早期病理改变为胰岛炎，表现为淋巴细胞浸润；④已发现近 90% 新诊断的 T1DM 病人血清中存在针对 β 细胞的单株抗体；⑤动物研究表明，免疫抑制治疗可预防小剂量链脲佐菌素所致的动物糖尿病；⑥同卵双生子中有糖尿病的一方从无糖尿病一方接受胰腺移植后迅速发生胰岛炎和 β 细胞破坏。

（1）体液免疫：已发现 90% 新诊断的 T1DM 病人血清中存在针对 β 细胞的单株抗体，比较重要的有多株胰岛细胞抗体（ICA）、胰岛素抗体（IAA）、谷氨酸脱羧酶抗体（GADA）、蛋白质酪氨酸磷酸酶样蛋白抗体（IA-2A 及 IA-2BA）、锌转运体 8 抗体（ZnT8A）等。出现两种自身抗体阳性，今后发生 T1DM 的可能性达到 70%，因此胰岛细胞自身抗体检测可预测 T1DM 的发病及确定高危人群，并可协助糖尿病分型及指导治疗。

（2）细胞免疫：细胞免疫异常在 T1DM 发病中起更重要作用。细胞免疫失调表现为致病性和保护性 T 淋巴细胞比例失衡及其所分泌细胞因子或其他介质相互作用紊乱，其间关系错综复杂，一般认为发病经历 3 个阶段：①免疫系统被激活；②免疫细胞释放各种细胞因子；③胰岛 β 细胞受到激活的 T 淋巴细胞影响，或在各种细胞因子或其他介质单独或协同作用下，受到直接或间接的高度特异性的自身免疫性攻击，导致胰岛炎。T1DMβ 细胞破坏可由于坏死或凋亡，其中凋亡更为重要。

4. **T1DM 的自然史** T1DM 的发生发展经历以下阶段：①个体具有遗传易感性，临床无任何异常；②某些触发事件如病毒感染引起少量 β 细胞破坏并启动长期、慢性的自身免疫过程；此过程持续性或间歇性，期间伴随 β 细胞的再生；③出现免疫异常，可检测出各种胰岛细胞抗体；④β 细胞数目开始减少，仍能维持糖耐量正常；⑤β 细胞持续损伤达到一定程度时（儿童青少年起病者通常只残存 10% ~20% β 细胞，成年起病者，起病时残存的 β 细胞可达 40%），胰岛素分泌不足，出现糖耐量降低或临床糖尿病，需用外源胰岛素治疗；⑥β 细胞几乎完全消失，需依赖外源胰岛素维持生命。但 T1DM 的自然病程在不同个体发展不同，儿童青少年起病者往往进展较快，而成年起病者进展较慢，有时与 MODY 或 T2DM 在临床上难以鉴别。

（二）T2DM

也是由遗传因素及环境因素共同作用而引起的多基因遗传性复杂病，是一组异质性疾病，目前对 T2DM 的病因和发病机制仍然认识不足。

1. **遗传因素与环境因素** 同卵双生子中 T2DM 的同病率接近 100%，但起病和病情进程则受环境因素的影响而变异甚大。其遗传特点为：①参与发病的基因很多，分别影响糖代谢有关过程中的某个中间环节，而对血糖值无直接影响；②每个基因参与发病的程度不等，大多数为次效基因，可能有个别为主效基因；③每个基因只是赋予个体某种程度的易感性，并不足以致病，也不一定是致病所必需；

NOTE

④多基因异常的总效应形成遗传易感性。环境因素包括年龄增长、现代生活方式、营养过剩、体力活动不足、子宫内环境以及应激、化学毒物等。在遗传因素和上述环境因素共同作用下所引起的肥胖，特别是中心性肥胖，与胰岛素抵抗和 T2DM 的发生密切相关。

2. 胰岛素抵抗和 β 细胞功能缺陷 β 细胞功能缺陷导致不同程度的胰岛素缺乏和组织（特别是骨骼肌和肝脏）的胰岛素抵抗是 T2DM 发病的两个主要环节。不同病人其胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷在发病中的重要性不同，同一病人在疾病进程中两者的相对重要性也可能发生变化。在存在胰岛素抵抗的情况下，如果 β 细胞能代偿性增加胰岛素分泌，则可维持血糖正常；当 β 细胞功能无法代偿胰岛素抵抗时，就会发生 T2DM。

（1）胰岛素抵抗：胰岛素降低血糖的主要机制包括抑制肝脏葡萄糖产生、刺激内脏组织（如肝脏）对葡萄糖的摄取以及促进外周组织（骨骼肌、脂肪）对葡萄糖的利用。胰岛素抵抗指胰岛素作用的靶器官（主要是肝脏、肌肉和脂肪组织）对胰岛素作用的敏感性降低。

胰岛素抵抗是 T2DM 的特性，现认为可能是多数 T2DM 发病的始发因素，且产生胰岛素抵抗的遗传背景也会影响 β 细胞对胰岛素抵抗的代偿能力。但胰岛素抵抗的发生机制至今尚未阐明。目前主要有脂质超载和炎症两种论点：脂肪细胞增大致血液循环中游离脂肪酸（FFA）及其代谢产物水平增高以及在非脂肪细胞（主要是肌细胞、肝细胞、胰岛 β 细胞）内沉积，从而抑制胰岛素信号转导；增大的脂肪细胞吸引巨噬细胞，分泌炎症性信号分子（如 TNF-α、抵抗素、IL-6 等），通过 Jun 氨基端激酶（JNK）阻断骨骼肌内的胰岛素信号转导；两者相互交叉，互有补充。

（2）β 细胞功能缺陷：在 T2DM 的发病中起关键作用，β 细胞对胰岛素抵抗的失代偿是导致 T2DM 发病的最后共同机制。从糖耐量正常到 IGT 到 T2DM 的进程中，β 细胞功能呈进行性减退。

β 细胞功能缺陷主要表现为：①胰岛素分泌量的缺陷：T2DM 早期空腹胰岛素水平正常或升高，葡萄糖刺激后胰岛素分泌代偿性增多；随着疾病进展，胰岛素最大分泌水平降低。②胰岛素分泌模式异常：静脉注射葡萄糖后（IVGTT 或高糖钳夹试验）第一时相胰岛素分泌减弱或消失；口服葡萄糖耐量试验中早时相胰岛素分泌延迟、减弱或消失；疾病早期第二时相（或晚时相）胰岛素分泌呈代偿性升高及峰值后移。病情进一步发展则对葡萄糖和非葡萄糖刺激反应均减退。胰岛素脉冲式分泌缺陷：胰岛素快速分泌减弱及昼夜节律紊乱。③胰岛素分泌质的缺陷：胰岛素原/胰岛素的比例增加。

目前造成胰岛 β 细胞缺陷的病因和易感因素、导致 β 细胞损害的启动因素和加重机制仍不明确。可能涉及多因素，且可能主要是由基因决定的。在糖尿病发病过程中，线粒体功能异常、三羧酸循环碳的提供和消耗异常、AMPK/丙二酰辅酶 A、TG/FFA 循环、β 细胞合成和分泌胰岛素的生物学过程的障碍、子宫内或生命早期的内分泌激素改变和营养不良等引起的 β 细胞数量减少等都可能是 β 细胞缺陷的先天因素；糖脂毒性、氧化应激、内质网应激等则可能是 β 细胞缺陷的始动因素；而糖脂毒性、氧化应激和内质网应激、胰岛炎症、糖基化终末产物在胰岛堆积、胰岛脂肪和（或）淀粉样物质沉积等，导致 β 细胞对葡萄糖的敏感性下降、β 细胞低分化（或转分化）和（或）过度凋亡等使 β 细胞的结构和功能进一步恶化。

3. 胰岛 α 细胞功能异常和肠促胰素分泌缺陷 胰岛中 α 细胞分泌胰高血糖素在保持血糖稳态中起重要作用。正常情况下，进餐后血糖升高刺激早时相胰岛素分泌和胰高血糖素样多肽-1（GLP-1）分泌，抑制 α 细胞分泌胰高血糖素，从而使肝糖输出减少，防止出现餐后高血糖。T2DM 病人由于胰岛 β 细胞数量明显减少，α/β 细胞比例显著增加；同时 α 细胞对葡萄糖的敏感性下降，从而导致胰高血糖素分泌增多，肝糖输出增加。

肠促胰素 GLP-1 由肠道 L 细胞分泌，主要生物作用包括刺激 β 细胞葡萄糖介导的胰岛素合成和分泌、抑制胰高血糖素分泌。其他生物学效应包括延缓胃内容物排空、抑制食欲及摄食、促进 β 细胞增殖和减少凋亡、改善血管内皮功能和保护心脏功能等。GLP-1 在体内迅速被 DPP-Ⅳ降解而失去生物活性，其血浆半衰期不足 2 分钟。已证实，T2DM 病人负荷后 GLP-1 的释放曲线低于正常个体；提高 T2DM 病人 GLP-1 水平后，可观察到葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌，并可恢复

α 细胞对葡萄糖的敏感性。

胰岛 α 细胞功能异常和 GLP-1 分泌缺陷在 T2DM 发病中也起重要作用。

4. **肠道** 近年研究表明，T2DM 病人肠道菌群结构及功能与健康人不同，肠道菌群可能通过干预宿主营养及能量的吸收利用、影响体质量和胆汁酸代谢、促进脂肪的合成及储存、影响慢性低度炎症反应等机制参与 T2DM 的发生发展。

5. **T2DM 的自然史** T2DM 早期存在胰岛素抵抗而 β 细胞可代偿性增加胰岛素分泌时，血糖可维持正常；当 β 细胞无法分泌足够的胰岛素以代偿胰岛素抵抗时，则会进展为 IGR 和糖尿病。IGR 和糖尿病早期不需胰岛素治疗的阶段较长，部分病人可仅通过生活方式干预即可使血糖得到控制，多数病人则需在此基础上使用口服降糖药使血糖达理想控制；随 β 细胞分泌胰岛素功能进行性下降，病人需应用胰岛素控制高血糖，但不依赖外源胰岛素维持生命；但随着病情进展，相当一部分病人需用胰岛素控制血糖及维持生命。

【临床表现】

（一）基本临床表现

1. **代谢紊乱症状群** 血糖升高后因渗透性利尿引起多尿，继而口渴多饮；外周组织对葡萄糖利用障碍，脂肪分解增多，蛋白质代谢负平衡，渐见乏力、消瘦，儿童生长发育受阻；病人常有易饥、多食。故糖尿病的临床表现常被描述为“三多一少”，即多尿、多饮、多食和体重减轻。可有皮肤瘙痒，尤其外阴瘙痒。血糖升高较快时可使眼房水、晶状体渗透压改变而引起屈光改变致视物模糊。许多病人无任何症状，仅于健康检查或因各种疾病就诊化验时发现高血糖。

2. **并发症和（或）伴发病** 见下文。

（二）常见类型糖尿病的临床特点

1. **T1DM**

（1）免疫介导性 T1DM（1A 型）：诊断时临床表现变化很大，可以是轻度非特异性症状、典型三多一少症状或昏迷。多数青少年病人起病较急，症状较明显；如未及时诊断治疗，当胰岛素严重缺乏时，可出现糖尿病酮症酸中毒（详见下文“DKA”）。多数 T1DM 病人起病初期都需要胰岛素治疗，使代谢恢复正常，但此后可能有持续数周至数个月不等的时间需要的胰岛素剂量很小，即所谓“蜜月期”，这是由于 β 细胞功能得到部分恢复。某些成年病人起病缓慢，早期临床表现不明显，经历一段或长或短的不需胰岛素治疗的阶段，称为“成人隐匿性自身免疫性糖尿病（latent autoimmune diabetes in adults，LADA）”。多数 1A 型病人血浆基础胰岛素水平低于正常，葡萄糖刺激后胰岛素分泌曲线低平。胰岛 β 细胞自身抗体检查可以阳性。

（2）特发性 T1DM（1B 型）：通常急性起病，β 细胞功能明显减退甚至衰竭，临床上表现为糖尿病酮症甚至酸中毒，但病程中 β 细胞功能可以好转以至于一段时期无需继续胰岛素治疗。β 细胞自身抗体检查阴性。病因未明，其临床表型的差异反映出病因和发病机制的异质性。诊断时需排除单基因突变糖尿病。

2. **T2DM** 为一组异质性疾病。可发生在任何年龄，但多见于成人，常在 40 岁以后起病；多数起病隐匿，症状相对较轻，半数以上无任何症状；不少病人因慢性并发症、伴发病或仅于健康检查时发现。常有家族史。很少自发性发生 DKA，但在应激、严重感染、中断治疗等诱因下也可发生。临床上与肥胖症、血脂异常、高血压等疾病常同时或先后发生。由于诊断时病人所处的疾病病程不同，其 β 细胞功能表现差异较大，有些早期病人进食后胰岛素分泌高峰延迟，餐后 3～5 小时血浆胰岛素水平不适当地升高，引起反应性低血糖，可成为这些病人的首发临床表现。

3. **某些特殊类型糖尿病**

（1）青年人中的成年发病型糖尿病（MODY）：是一组高度异质性的单基因遗传病。目前已确定至少有 13 个亚型。主要临床特征：①有三代或以上家族发病史，且符合常染色体显性遗传规律；②发病年龄小于 25 岁；③无酮症倾向，至少 5 年内不需用胰岛素治疗。

NOTE

（2）线粒体基因突变糖尿病：临床特征为：①母系遗传；②发病早，β 细胞功能逐渐减退，自身抗体阴性；③身材多消瘦；④常伴神经性耳聋或其他神经肌肉表现。

（3）糖皮质激素所致糖尿病：部分病人应用糖皮质激素后可诱发或加重糖尿病，常常与剂量和使用时间相关。多数病人停用后糖代谢可恢复正常。无论以往有否糖尿病，使用糖皮质激素时均应监测血糖，及时调整降糖方案，首选胰岛素控制高血糖。

4. 妊娠糖尿病 GDM 通常是在妊娠中、末期出现，一般只有轻度无症状性血糖增高。GDM 妇女分娩后血糖一般可恢复正常，但未来发生 T2DM 的风险显著增加，故 GDM 病人应在产后 4 ~ 12 周筛查糖尿病，并长期追踪观察。

【并发症】

（一）急性严重代谢紊乱

指 DKA 和高渗高血糖综合征，见下文。

（二）感染性疾病

糖尿病容易并发各种感染，血糖控制差者更易发生也更严重。肾盂肾炎和膀胱炎多见于女性病人，容易反复发作，严重者可发生肾及肾周脓肿、肾乳头坏死。疖、痈等皮肤化脓性感染可反复发生，有时可引起脓毒血症。皮肤真菌感染如足癣、体癣也常见。真菌性阴道炎和巴氏腺炎是女性病人常见并发症，多为白念珠菌感染所致。糖尿病合并肺结核的发生率显著增高，病灶多呈渗出干酪性，易扩展播散，且影像学表现多不典型，易致漏诊或误诊。

（三）慢性并发症

可累及全身各重要器官，可单独出现或以不同组合同时或先后出现。并发症可在诊断糖尿病前已存在，有些病人因并发症作为线索而发现糖尿病。在我国，糖尿病是导致成人失明、非创伤性截肢、终末期肾脏病的主要原因。糖尿病使心脏、脑和周围血管疾病风险增加 2 ~ 7 倍；与非糖尿病人群相比，糖尿病人群全因死亡、心血管病死亡、失明和下肢截肢风险均明显增高。其中心血管疾病是糖尿病病人致残致死的主要原因。

慢性并发症发病机制极其复杂，尚未完全阐明，认为与遗传易感性、胰岛素抵抗、高血糖、慢性低度炎症状态、血管内皮细胞功能紊乱、血凝异常等多种因素有关。高血糖导致血管损伤与多元醇途径激活、晚期糖基化终末产物形成增加、蛋白激酶 C 途径激活及己糖胺通路激活等有关；高血糖时线粒体电子传递链过氧化物产生过量引起氧化应激，是以上各条途径的共同机制。

1. 微血管病变 微血管是指微小动脉和微小静脉之间、管腔直径在 100μm 以下的毛细血管及微血管网。微血管病变是糖尿病的特异性并发症，其典型改变是微血管基底膜增厚和微循环障碍。主要危险因素包括长糖尿病病程、血糖控制不良、高血压、血脂异常、吸烟、胰岛素抵抗等；遗传背景在发病中也起重要作用。微血管病变可累及全身各组织器官，主要表现在视网膜、肾、神经和心肌组织，其中以糖尿病肾病和视网膜病变尤为重要。

（1）糖尿病肾病：慢性肾脏病变（chronic kidney disease，CKD）的一种重要类型，是终末期肾衰竭的主要原因，是 T1DM 的主要死因。在 T2DM，其严重性仅次于心、脑血管疾病。常见于病史超过 10 年的病人。糖尿病微血管病变主要引起肾小球病变，病理改变有 3 种类型：①结节性肾小球硬化型：有高度特异性；②弥漫性肾小球硬化型：最常见，对肾功能影响最大，但特异性较低，类似病变也可见于系膜毛细血管性肾小球肾炎和系统性红斑狼疮等疾病；③渗出性病变：特异性不高，也可见于慢性肾小球肾炎。近年发现，肾小管间质病变（如肾间质纤维化、肾小管萎缩等）的发生可以早于肾小球病变，且在肾功能损害进展中起重要作用。肾活检所见组织学改变与临床表现和肾功能损害程度之间缺乏恒定的相关性。

T1DM 所致肾损害的发生、发展可分五期，T2DM 导致的肾损害也参考该分期。① Ⅰ 期：为糖尿病初期，肾小球超滤过是此期最突出特征，肾体积增大，肾小球入球小动脉扩张，肾血浆流量增加，肾小球内压增加，肾小球滤过率（GFR）明显升高；② Ⅱ 期：肾小球毛细血管基底膜（GBM）增厚及系膜基质

轻度增宽;尿白蛋白排泄率(UAER)多数正常,可间歇性增高(如运动后、应激状态),GFR 轻度增高;③Ⅲ期:早期糖尿病肾病期,GBM 增厚及系膜基质增宽明显,小动脉壁出现玻璃样变;出现持续微量白蛋白尿,UAER 持续在 20 ~ 200μg/min(正常<10μg/min),GFR 仍高于正常或正常;④Ⅳ期:临床糖尿病肾病期,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;尿蛋白逐渐增多,UAER>200μg/min,相当于尿蛋白总量>0.5g/24h;GFR 下降;可伴有水肿和高血压,肾功能逐渐减退;部分病人可表现为肾病综合征;⑤Ⅴ期:尿毒症,多数肾单位闭锁;UAER 降低,血肌酐升高,血压升高。美国糖尿病协会(ADA)推荐筛查和诊断微量白蛋白尿采用测定即时尿标本的白蛋白/肌酐比率,<30μg/mg、30 ~ 299μg/mg 和≥300μg/mg 分别定义为正常、微量白蛋白尿和大量白蛋白尿。

糖尿病病人除可发生肾脏微血管病变外,也常合并高血压、血脂异常、动脉粥样硬化症及其他慢性肾脏疾病,这些因素共同引起及促进了糖尿病 CKD 的发生和发展,且多数糖尿病 CKD 的发病涉及多个因素,临床很难截然区别。病理检查在慢性肾损害病因鉴别中具有重要价值,临床鉴别困难时可行肾穿刺病理检查以协助诊断。CKD 的分期及评估指标见慢性肾衰竭章节。

(2) 糖尿病视网膜病变:病程超过 10 年的糖尿病病人常合并程度不等的视网膜病变,是失明的主要原因之一。2002 年国际临床分级标准依据散瞳后检眼镜检查,将糖尿病视网膜改变分为两大类、六期。Ⅰ期:微血管瘤、小出血点;Ⅱ期:出现硬性渗出;Ⅲ期:出现棉絮状软性渗出;Ⅳ期:新生血管形成、玻璃体积血;Ⅴ期:纤维血管增殖、玻璃体机化;Ⅵ期:牵拉性视网膜脱离、失明。以上Ⅰ ~ Ⅲ期为非增殖期视网膜病变(NPDR),Ⅳ ~ Ⅵ期为增殖期视网膜病变(PDR)。当出现 PDR 时,常伴有糖尿病肾病及神经病变。

(3) 其他:心脏微血管病变和心肌代谢紊乱可引起心肌广泛灶性坏死,称为糖尿病心肌病,可诱发心力衰竭、心律失常、心源性休克和猝死。可与其他心脏病共存,预后更差。

2. 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD) 动脉粥样硬化的易患因素如肥胖、高血压、血脂异常等在糖尿病(主要是 T2DM)人群中的发生率均明显增高,致糖尿病人群动脉粥样硬化的患病率较高,发病更早,病情进展较快。动脉粥样硬化主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体动脉等,引起冠心病、缺血性或出血性脑血管病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等。

3. 神经系统并发症 可累及神经系统任何一部分。病因复杂,可能涉及动脉粥样硬化血管疾病和微血管病变、代谢因素、自身免疫机制以及生长因子不足等。

(1) 中枢神经系统并发症:①伴随严重 DKA、高渗高血糖综合征或低血糖症出现的神志改变;②缺血性脑卒中;③脑老化加速及老年性痴呆等。

(2) 周围神经病变:常见的类型有:①远端对称性多发性神经病变:是最常见的类型;以手足远端感觉运动神经受累最多见。通常为对称性,典型者呈手套或袜套式分布;下肢较上肢严重,先出现肢端感觉异常,可伴痛觉过敏、疼痛;后期感觉丧失,可伴运动神经受累,手足小肌群萎缩,出现感觉性共济失调及神经性关节病(Charcot 关节)。腱反射早期亢进、后期减弱或消失,音叉震动感减弱或消失。电生理检查可早期发现感觉和运动神经传导速度减慢。②局灶性单神经病变:可累及任何脑神经或脊神经,但以动眼神经、正中神经及腘神经最常见,一般起病急,表现为病变神经分布区域疼痛,常是自限性。③非对称性的多发局灶性神经病变:指同时累及多个单神经的神经病变。④多发神经根病变(糖尿病性肌萎缩):最常见为腰段多发神经根病变,典型表现为初起股、髋和臀部疼痛,后骨盆近端肌群软弱、萎缩。

诊断糖尿病周围神经病变时需排除其他病因引起的神经病变。

(3) 自主神经病变:一般认为有症状者预后不良。多影响胃肠、心血管、泌尿生殖系统等。临床表现为胃排空延迟(胃轻瘫)、腹泻(饭后或午夜)、便秘等;休息时心动过速、直立性低血压、寂静性心肌缺血、QT 间期延长等,严重者可发生心脏性猝死;残尿量增加、尿失禁、尿潴留等;其他还有阳痿、瞳孔改变(缩小且不规则、光反射消失、调节反射存在)、排汗异常(无汗、少汗或多汗)等。

4. 糖尿病足 指与下肢远端神经异常和不同程度周围血管病变相关的足部溃疡、感染和(或)深

NOTE

层组织破坏，是糖尿病最严重和治疗费用最多的慢性并发症之一，是糖尿病非外伤性截肢的最主要原因。轻者表现为足部畸形、皮肤干燥和发凉、胼胝（高危足）；重者可出现足部溃疡、坏疽。

5. 其他 糖尿病还可引起视网膜黄斑病、白内障、青光眼、屈光改变、虹膜睫状体病变等。口腔疾病也是常见的糖尿病并发症，而年龄≥30 岁的口腔疾病病人不少存在糖代谢异常。皮肤病变也很常见，某些为糖尿病特异性，大多数为非特异性。糖尿病病人某些癌症如肝癌、胰腺癌、膀胱癌等的患病率升高。此外，抑郁、焦虑和认知功能损害等也较常见。

【实验室检查】

（一）糖代谢异常严重程度或控制程度的检查

1. 尿糖测定 尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索。但尿糖阳性只是提示血糖值超过肾糖阈（约 10mmol/L），因而尿糖阴性不能排除糖尿病可能。并发肾脏病变时，肾糖阈升高，虽然血糖升高，但尿糖阴性。肾糖阈降低时，虽然血糖正常，尿糖可阳性。

2. 血糖测定和口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT） 血糖升高是诊断糖尿病的主要依据，也是判断糖尿病病情和控制情况的主要指标。血糖值反映的是瞬间血糖状态，常用葡萄糖氧化酶法测定。抽静脉血或取毛细血管血，可用血浆、血清或全血。如血细胞比容正常，血浆、血清血糖数值比全血血糖可升高 15%。诊断糖尿病时必须用静脉血浆测定血糖，治疗过程中随访血糖控制情况可用便携式血糖计测定末梢血糖。

当血糖高于正常范围而又未达到糖尿病诊断标准时，须进行 OGTT。OGTT 应在无摄入任何热量 8 小时后，清晨空腹进行，成人口服 75g 无水葡萄糖，溶于 250～300ml 水中，5～10 分钟内饮完，测定空腹及开始饮葡萄糖水后 2 小时静脉血浆葡萄糖。儿童服糖量按 1.75g/kg 计算，总量不超过 75g。

如下因素可影响 OGTT 结果的准确性：试验前连续 3 日膳食中糖类摄入受限、长期卧床或极少活动、应激情况、应用药物（如噻嗪类利尿剂、β 受体阻断剂、糖皮质激素等）、吸烟等。因此急性疾病或应激情况时不宜行 OGTT；试验过程中，受试者不喝茶及咖啡、不吸烟、不做剧烈运动；试验前 3 天内摄入足量碳水化合物；试验前 3～7 天停用可能影响结果的药物。

3. 糖化血红蛋白（GHbA1）和糖化血浆白蛋白测定 GHbA1 是葡萄糖或其他糖与血红蛋白的氨基发生非酶催化反应（一种不可逆的蛋白糖化反应）的产物，其量与血糖浓度呈正相关。GHbA1 有 a、b、c 三种，以 GHbA1c（HbA1c）最为主要。正常人 HbA1c 占血红蛋白总量的 3%～6%，不同实验室之间其参考值有一定差异。血糖控制不良者 HbA1c 升高，并与血糖升高的程度和持续时间相关。由于红细胞在血液循环中的寿命约为 120 天，因此 HbA1c 反映病人近 8～12 周平均血糖水平。需要注意 HbA1c 受检测方法、有否贫血和血红蛋白异常疾病、红细胞转换速度、年龄等诸多因素的影响。另外，HbA1c 不能反映瞬时血糖水平及血糖波动情况，也不能确定是否发生过低血糖。

血浆蛋白（主要为白蛋白）同样也可与葡萄糖发生非酶催化的糖化反应而形成果糖胺（fructosamine，FA），其形成的量也与血糖浓度和持续时间相关，正常值为 1.7～2.8mmol/L。由于白蛋白在血中半衰期为 19 天，故 FA 反映病人近 2～3 周内平均血糖水平，为糖尿病病人近期病情监测的指标。

（二）胰岛 β 细胞功能检查

1. 胰岛素释放试验 正常人空腹基础血浆胰岛素为 35～145pmol/L（5～20mU/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，峰值为基础值的 5～10 倍，3～4 小时恢复到基础水平。本试验反映基础和葡萄糖介导的胰岛素释放功能。胰岛素测定受血清中胰岛素抗体和外源性胰岛素干扰。

2. C 肽释放试验 方法同上。正常人空腹基础值不小于 400pmol/L，高峰时间同上，峰值为基础值的 5～6 倍。也反映基础和葡萄糖介导的胰岛素释放功能。C 肽测定不受血清中的胰岛素抗体和外源性胰岛素影响。

3. 其他检测 β 细胞功能的方法 如静脉注射葡萄糖-胰岛素释放试验和高糖钳夹试验可了解胰岛素释放第一时相；胰高血糖素-C 肽刺激试验和精氨酸刺激试验可了解非糖介导的胰岛素分泌功能

等。可根据病人的具体情况和检查目的而选用。

（三）并发症检查

急性严重代谢紊乱时的酮体、电解质、酸碱平衡检查，心、肝、肾、脑、眼科、口腔以及神经系统的各项辅助检查等。

（四）有关病因和发病机制的检查

GADA、ICA、IAA、IA-2A 及 ZnT8A 的联合检测；胰岛素敏感性检查；基因分析等。

【诊断与鉴别诊断】

在临床工作中要善于发现糖尿病，尽可能早期诊断和治疗。糖尿病诊断以血糖异常升高作为依据，血糖的正常值和糖代谢异常的诊断切点是依据血糖值与糖尿病和糖尿病特异性并发症（如视网膜病变）发生风险的关系来确定。应注意如单纯检查空腹血糖，糖尿病漏诊率高，应加验餐后血糖，必要时进行 OGTT。诊断时应注意是否符合糖尿病诊断标准、分型、有无并发症（及严重程度）和伴发病或加重糖尿病的因素存在。

1. 诊断线索 ①三多一少症状。②以糖尿病各种急慢性并发症或伴发病首诊的病人。③高危人群：有 IGR 史；年龄≥45 岁；超重或肥胖；T2DM 的一级亲属；GDM 史；多囊卵巢综合征；长期接受抗抑郁症药物治疗等。

此外，45 岁以上健康体检或因各种疾病、手术住院时应常规排除糖尿病。

2. 诊断标准 我国目前采用国际上通用 WHO 糖尿病专家委员会（1999）提出的诊断和分类标准（表 7-22-1 和表 7-22-2），要点如下：

表 7-22-1 糖尿病诊断标准

（WHO 糖尿病专家委员会报告，1999 年）

诊断标准	静脉血浆葡萄糖水平（mmol/L）
（1）糖尿病症状加随机血糖	≥11.1
或	
（2）空腹血糖（FPG）	≥7.0
或	
（3）OGTT 2 小时血糖（2hPG）	≥11.1

注：若无典型“三多一少”的症状，需再测一次予证实，诊断才能成立。随机血糖不能用来诊断 IFG 或 IGT

表 7-22-2 糖代谢状态分类

（WHO 糖尿病专家委员会报告，1999 年）

糖代谢分类	静脉血浆葡萄糖（mmol/L）	
	空腹血糖（FPG）	糖负荷后 2 小时血糖（2hPPG）
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

注：2003 年 11 月 WHO 糖尿病专家委员会建议将 IFG 的界限值修订为 5.6～6.9mmol/L

（1）糖尿病诊断是基于空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）、随机血糖（任意时间点）或 OGTT 中 2 小时血糖值（2 hours plasma glucose，2hPG）。空腹指至少 8 小时内无任何热量摄入；任意时间指一日内任何时间，无论上一次进餐时间及食物摄入量。糖尿病症状指多尿、烦渴多饮和难以解释的体重减轻。FPG 3.9～6.0mmol/L 为正常；6.1～6.9mmol/L 为 IFG；≥7.0mmol/L应考虑糖尿病。OGTT 2hPG<7.7mmol/L 为正常糖耐量；7.8～11.0mmol/L 为 IGT；≥11.1mmol/L 应考虑糖尿病。

（2）糖尿病的临床诊断推荐采用葡萄糖氧化酶法测定静脉血浆葡萄糖。

（3）对于无糖尿病症状、仅一次血糖值达到糖尿病诊断标准者，须在另一天复查核实而确定诊

NOTE

断;如复查结果未达到糖尿病诊断标准,应定期复查。IFG 或 IGT 的诊断应根据 3 个月内的两次 OGTT 结果,用其平均值来判断。严重疾病或应激情况下,可发生应激性高血糖,但常为暂时性和自限性,因此不能据此时血糖诊断糖尿病,须在应激消除后复查才能明确其糖代谢状况。

(4) 儿童糖尿病诊断标准与成人相同。

(5) 妊娠糖尿病强调对具有高危因素的孕妇(GDM 个人史、肥胖、尿糖阳性、或有糖尿病家族史者),孕期首次产前检查时,使用普通糖尿病诊断标准筛查孕前未诊断的 T2DM,如达到糖尿病诊断标准即可判断孕前就患有糖尿病。如初次检查结果正常,则在孕 24 ~ 28 周行 75g OGTT,筛查有无 GDM:达到或超过下列至少一项指标:FPG≥5.1mmol/L,1hPG≥10.0mmol/L 和(或)2hPG≥8.5mmol/L 可诊断 GDM。

(6) 关于应用 HbA1c 诊断糖尿病 HbA1c 能稳定和可靠地反映病人的预后。ADA 已经将 HbA1c ≥6.5% 作为糖尿病的诊断标准,WHO 也建议在条件成熟的地方采用 HbA1c 作为糖尿病的诊断指标。由于我国有关 HbA1c 诊断糖尿病切点的相关资料尚不足,且缺乏 HbA1c 检测方法的标准化,故目前在我国尚不推荐采用 HbA1c 诊断糖尿病。但对于采用标准化检测方法并且有严格质量控制的单位,HbA1c≥6.5% 可作为诊断糖尿病的参考。如果测得的 HbA1c 和血糖水平之间存在明显的不一致,应该考虑由于血红蛋白变异(如血红蛋白病)对 HbA1c 检测干扰的可能性,并考虑用无干扰的方法或血浆血糖的标准诊断糖尿病。

3. 鉴别诊断 注意鉴别其他原因所致尿糖阳性。

甲亢、胃空肠吻合术后,因碳水化合物在肠道吸收快,可引起进食后 1/2 ~ 1 小时血糖过高,出现糖尿,但 FPG 和 2hPG 正常。严重肝病时肝糖原合成受阻,肝糖原贮存减少,进食后 1/2 ~ 1 小时血糖过高,出现糖尿,但 FPG 偏低,餐后 2 ~ 3 小时血糖正常或低于正常。

4. 分型 最重要的是鉴别 T1DM 和 T2DM,由于二者缺乏明确的生化或遗传学标志,分型主要根据临床特点和发展过程,从发病年龄、起病急缓、症状轻重、体重、有否酮症酸中毒倾向、是否依赖外源胰岛素维持生命等方面,结合胰岛 β 细胞自身抗体和 β 细胞功能检查结果而进行临床综合分析判断。从上述各方面来说,二者的区别都是相对的,有些病人诊断初期可能同时具有 T1DM 和 T2DM 的特点,暂时很难明确归为 T1DM 或 T2DM,这时可先做一个临时性分型,用于指导治疗。然后依据对治疗的初始反应和 β 细胞功能的动态变化再重新评估和分型。此外,目前临床上诊断的 T2DM 可能是一组异质性疾病,随着对糖尿病发病机制研究的深入,将来很可能会有相当一部分归入特殊类型糖尿病。

MODY 和线粒体基因突变糖尿病有一定临床特点,但确诊有赖于基因检测。

5. 并发症和伴发病的诊断 对糖尿病的各种并发症及经常伴随出现的肥胖、高血压、血脂异常、脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停、癌症、认知功能障碍、焦虑症、抑郁症等也须进行相应检查和诊断,以便及时治疗。

T1DM 应根据症状和体征进行自身免疫性甲状腺疾病、系统性红斑狼疮等筛查。

【治疗】

由于糖尿病的病因和发病机制尚未完全阐明,目前仍缺乏病因治疗。

糖尿病治疗的近期目标是控制高血糖和相关代谢紊乱以消除糖尿病症状和防止急性严重代谢紊乱;远期目标是预防和(或)延缓糖尿病慢性并发症的发生和发展,维持良好健康和学习、劳动能力,保障儿童生长发育,提高病人的生活质量、降低病死率和延长寿命。

糖尿病管理强调以病人为中心的协同管理模式,管理团队应包括临床医师、护士、营养师、运动学专家、药剂师、口腔医师、足病师及精神科医师等,病人从中得到专业治疗,并积极参与整个治疗过程。在糖尿病诊疗过程中要充分考虑病人的临床特征(如年龄、BMI、性别、种族、遗传差异、合并症、低血糖风险等)及病人的偏好、需求、价值取向。所有临床决策均需病人与临床医师共同制订。

重视对糖尿病病人的综合医学评估和合并症评估。在病人首次就诊时即应进行完整的医学评

估，后续随访也应定期评估，包括并发症和合并症情况和管理、社会心理状态、病人自我管理情况、营养状态、社会支持等。

使新诊断的糖尿病病人达到良好血糖控制可延缓糖尿病微血管病变的发生、发展；早期良好控制血糖可能对动脉粥样硬化性心血管疾病有长期的保护作用（代谢记忆效应），尚可保护 β 细胞功能以及改善胰岛素敏感性；全面控制 T2DM 的危险因素可明显降低动脉粥样硬化性心血管疾病和微血管病变的发生风险和死亡风险。故糖尿病管理须遵循早期和长期、积极而理性、综合治疗和全面达标、治疗措施个体化等原则（表 7-22-3）。IDF 提出糖尿病综合管理五个要点（有“五驾马车”之称）：糖尿病教育、医学营养治疗、运动治疗、血糖监测和药物治疗。

表 7-22-3 糖尿病综合控制目标

（2017 年中国 2 型糖尿病防治指南）

检测指标	目标值
血糖（mmol/L）	
空腹	4.4～7.0
非空腹	≤10.0
HbA1c（%）	<7.0
血压（mmHg）	<130/80
HDL-C（mmol/L）	
男性	>1.0
女性	>1.3
TG（mmol/L）	<1.7
LDL-C（mmol/L）未合并 ASCVD	<2.6
合并 ASCVD	<1.8
体重指数（kg/m^2）	<24
尿白蛋白/肌酐比值（mg/mmol）	
男性	<2.5（22mg/g）
女性	<3.5（31mg/g）
或：尿白蛋白排泄率	<20μg/min（30mg/24h）
主动有氧活动（分钟/周）	≥150

应对血糖控制的风险与获益、可行性和社会因素等进行综合评估，为病人制定合理的个体化 HbA1c 控制目标。对大多数非妊娠成人，HbA1c 的合理控制目标为<7%；而对病程短、预期寿命长、无明显 CVD 等病人，可考虑更严格的 HbA1c 目标；对于有严重低血糖病史、预期寿命有限、已有显著微血管或大血管并发症、糖尿病病程长的病人，应采用较为宽松的 HbA1c 目标。

（一）糖尿病健康教育

是重要的基础管理措施，是决定糖尿病管理成败的关键。健康教育包括糖尿病防治专业人员的培训，医务人员的继续医学教育，病人及其家属和公众的卫生保健教育。每位糖尿病病人均应接受全面糖尿病教育，充分认识糖尿病并掌握自我管理技能。

（二）医学营养治疗

医学营养治疗（medical nutrition therapy，MNT）是糖尿病基础管理措施，是综合管理的重要组成部分。推荐所有糖尿病病人接受由营养师制订的个体化的医学营养治疗。对医学营养治疗的依从性是决定病人能否达到理想代谢控制的关键影响因素。其主要目标是：帮助病人制订营养计划和形成良好的饮食习惯、纠正代谢紊乱、达到良好的代谢控制、减少 ASCVD 的危险因素、提供最佳营养以改善病人健康状况、增加胰岛素敏感性和减缓 β 细胞功能障碍的进展。总的原则是确定合理的总能量摄入，合理、均衡地分配各种营养物质，恢复并维持理想体重。

NOTE

1. 合理控制总热量 控制总能量摄入，体重低于理想体重者、儿童、孕妇、哺乳期妇女、伴有消耗性疾病者，能量摄入可适当增加10%～20%；肥胖者酌减，使体重逐渐恢复至理想体重的±5%左右。病人每天总能量根据年龄、身高、体重、劳动强度而定。理想体重的估算公式为：理想体重(kg)=身高(cm)-105。成人正常体重者完全卧床时每日每千克理想体重给予能量15～20kcal，休息状态下25～30kcal，轻体力劳动30～35kcal，中度体力劳动35～40kcal，重体力劳动40kcal以上。

2. 营养物质分配 保证碳水化合物的摄入，膳食中碳水化合物供给量应占总热量的50%～60%，成年病人每日主食摄入量为250～400g，肥胖者酌情可控制在200～250g。不同种类碳水化合物引起血糖增高的速度和程度有很大不同，可用食物血糖生成指数(glycemic index，GI)来衡量。GI指进食恒量的食物(含50g碳水化合物)后2～3小时内的血糖曲线下面积相比空腹时的增幅除以进食50g葡萄糖后的相应增幅，是反映食物引起血糖应答特性的生理学指标。GI≤55%为低GI食物，55%～70%为中GI食物，GI≥70%为高GI食物。糖尿病病人应选择低GI食物，有利于血糖控制和控制体重。应限制单、双糖的摄入，可适量摄入糖醇和非营养性甜味剂。

蛋白质摄入量应占总热量的15%～20%，成年病人每日每千克理想体重0.8～1.2g；孕妇、哺乳期妇女、营养不良或伴消耗性疾病者增至1.5～2.0g；伴有糖尿病肾病而肾功能正常者应限制至0.8g；肾小球滤过率降低者，需降至0.6～0.7g。蛋白质应至少有1/2来自动物蛋白质，以保证必需氨基酸的供给。

每日脂肪摄入量占总热量的25%～30%，其中饱和脂肪酸摄入量小于总能量的10%，胆固醇摄入量<300mg/d。

富含膳食纤维的食品可延缓食物吸收，降低餐后血糖高峰，有利于改善糖、脂代谢紊乱，并增加饱腹感。建议我国成人膳食纤维的摄入量为25～30g/d。每日摄入食盐应限制在6g以下。戒烟限酒。

3. 合理餐次分配 确定每日饮食总热量和糖类、蛋白质、脂肪的组成比例后，按每克糖类、蛋白质产热4kcal，每克脂肪产热9kcal，将热量换算为食品后制订食谱，并根据个体生活习惯、病情和配合药物治疗需要进行安排。可按每日三餐分配为1/5、2/5、2/5或1/3、1/3、1/3等模式。规律饮食、定时定量，注意进餐顺序。

4. 随访 以上仅是原则估算，在治疗过程中随访调整十分重要。养成良好的饮食习惯。

(三) 运动治疗

在糖尿病的管理中占重要地位，尤其对肥胖的T2DM病人，运动可增加胰岛素敏感性，有助于控制血糖和体重。根据年龄、性别、体力、病情、有无并发症以及既往运动情况等，在医师指导下开展有规律的合适运动，循序渐进，并长期坚持。久坐时应每隔30分钟进行一次短暂的身体活动，建议每周150分钟中等强度运动。运动前、后要监测血糖。运动量大或激烈运动时应建议病人调整食物及药物，以免发生低血糖。T1DM病人为避免血糖波动过大，体育锻炼宜在餐后进行。血糖>14～16mmol/L、近期频繁发作低血糖或者血糖波动较大、有糖尿病急性并发症和严重心、脑、眼、肾等慢性并发症者暂不适宜运动。

(四) 病情监测

包括血糖监测、其他CVD危险因素和并发症的监测。

血糖监测基本指标包括空腹血糖、餐后血糖和HbA1c。建议病人应用便携式血糖仪进行自我血糖监测(SMBG)，指导调整治疗方案。持续血糖监测(CGM)可作为无症状低血糖和(或)频发低血糖病人SMBG的补充。HbA1c用于评价长期血糖控制情况，也是临床指导调整治疗方案的重要依据之一，病人初诊时都应常规检查，开始治疗时每3个月检测1次，血糖达标后每年也应至少监测2次。也可用糖化血清白蛋白来评价近2～3周的血糖控制情况。

对于糖尿病前期和糖尿病的人群，评估并治疗其他心血管疾病危险因素。病人每次就诊时均应测量血压；每年至少1次全面了解血脂以及心、肾、神经、眼底等情况，尽早给予相应处理。

笔记

（五）高血糖的药物治疗

包括口服药物和注射制剂两大类。在饮食和运动不能使血糖控制达标时应及时应用降糖药物治疗。

口服降糖药物主要有促胰岛素分泌剂（磺脲类和格列奈类）、双胍类、噻唑烷二酮类、α-糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-Ⅳ抑制剂（DPP-Ⅳ抑制剂）和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（SGLT-2 抑制剂）。

注射制剂有胰岛素及胰岛素类似物、胰高血糖素样多肽-1 受体激动剂（GLP-1 受体激动剂）。

1. 口服降糖药物 T2DM 是进展性的疾病，为使血糖控制达标，临床上多数病人需药物治疗，且常常需要多种口服降糖药物的联合治疗。

（1）促胰岛素分泌剂

1）磺脲类（sulfonylureas，SUs）：SUs 的主要作用为刺激 β 细胞分泌胰岛素，其作用于 β 细胞膜上的 ATP 敏感的钾离子通道（K_{ATP}），促进钙离子内流及细胞内钙离子浓度增高，刺激含有胰岛素的颗粒外移和胰岛素释放，使血糖下降。其促胰岛素分泌作用不依赖于血糖浓度。SUs 降血糖作用的前提是机体尚保存一定数量有功能的 β 细胞。磺脲类药物可以使 HbA1c 降低 1% ~2%。常用磺脲类药物主要特点见表 7-22-4。

表 7-22-4 目前常用的磺脲类药物主要特点及应用

名称	片剂量（mg）	剂量范围（mg/d）	服药次数（每天）	作用时间（h）	肾脏排泄（%）
格列本脲（glibenclamide）	2.5	2.5 ~ 15.0	1 ~ 2	16 ~ 24	50
格列吡嗪（glipizide）	5	2.5 ~ 30.0	1 ~ 2	8 ~ 12	89
格列吡嗪控释片	5	5 ~ 20	1	6 ~ 12	
格列齐特（gliclazide）	80	80 ~ 320	1 ~ 2	10 ~ 20	80
格列齐特缓释片	30	30 ~ 120	1	12 ~ 20	
格列喹酮（gliquidone）	30	30 ~ 180	1 ~ 2	8	5
格列美脲（glimepiride）	1，2	1 ~ 8	1	24	60

适应证：SUs 作为单药治疗主要选择应用于新诊断的 T2DM 非肥胖病人、用饮食和运动治疗血糖控制不理想时。随着疾病进展，SUs 需与其他作用机制不同的口服降糖药或胰岛素联合应用。当 T2DM 晚期 β 细胞功能衰竭时，SUs 不再有效，而须采用外源性胰岛素替代治疗。

禁忌证或不适应证：T1DM，有严重并发症或 β 细胞功能很差的 T2DM，儿童糖尿病，孕妇、哺乳期妇女，大手术围术期，全胰腺切除术后，对 SUs 过敏或有严重不良反应者等。

不良反应：①低血糖反应：最常见而重要，常发生于老年病人（60 岁以上）、肝肾功能不全或营养不良者，药物剂量过大、体力活动过度、进食不规则或减少、饮含酒精饮料等为常见诱因。②体重增加。③皮肤过敏反应：皮疹、皮肤瘙痒等。④消化系统：上腹不适、食欲减退等，偶见肝功能损害、胆汁淤滞性黄疸。⑤心血管系统：某些 SUs 可减弱心肌缺血的预处理能力，可能会对心血管系统带来不利影响，但目前尚无资料证实会增加 T2DM 病人心血管疾病的发病率和病死率。

临床应用：各种 SUs 虽存在作用强度的差别，但相同片数的各种 SUs 临床效能大致相似，各种 SUs 最大剂量时降糖作用也大致一样。建议从小剂量开始，早餐前半小时一次服用，根据血糖逐渐增加剂量，剂量较大时改为早、晚餐前两次服药，直到血糖达到良好控制。格列吡嗪控释药片和格列齐特的缓释药片，每天服药一次。一般来说，格列本脲作用强、价廉，但容易引起低血糖，老年人及肝、肾、心、脑功能不好者慎用；格列吡嗪、格列齐特和格列喹酮作用较温和，较适用于老年人；轻度肾功能减退时几种药物均仍可使用，中度肾功能减退时宜使用格列喹酮，重度肾功能减退时格列喹酮也不宜使用。应强调不宜同时使用 2 种 SUs，也不宜与其他促胰岛素分泌剂（如格列奈类）合用。

2）格列奈类：非磺脲类促胰岛素分泌剂。此类药物也作用在胰岛 β 细胞膜上的 K_{ATP}，但结合位

NOTE

点与 SUs 不同，是一类快速作用的促胰岛素分泌剂，主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖，具有吸收快、起效快和作用时间短的特点，主要用于控制餐后高血糖，也有一定降低空腹血糖作用。于餐前或进餐时口服。可降低 HbA1c 0.3% ~1.5%。

适应证：同 SUs，较适合于 T2DM 早期餐后高血糖阶段或以餐后高血糖为主的老年病人。

禁忌证或不适应证：与 SUs 相同。

不良反应：常见是低血糖和体重增加，但低血糖的风险和程度较 SUs 轻。

临床应用：①瑞格列奈（repaglinide）：为苯甲酸衍生物，常用剂量为每次 0.5 ~4mg，每天 3 次。②那格列奈（nateglinide）：为 D-苯丙氨酸衍生物，常用剂量为每次 60 ~120mg，每天 3 次。③米格列奈（mitiglinidecalcium），常用剂量为每次 10 ~20mg，每天 3 次。

（2）双胍类（biguanides）：目前广泛应用的是二甲双胍。二甲双胍是 T2DM 病人控制高血糖的一线用药和联合用药中的基础用药。

二甲双胍通过激活单磷酸腺苷活化的蛋白激酶（AMPK）信号系统而发挥多方面的代谢调节作用。主要药理作用是通过抑制肝葡萄糖输出，改善外周组织对胰岛素的敏感性、增加对葡萄糖的摄取和利用而降低血糖；并可改善血脂谱、增加纤溶系统活性、降低血小板聚集性、使动脉壁平滑肌细胞和成纤维细胞生长受抑制等，可能有助于延缓或改善糖尿病血管并发症。二甲双胍可以使 HbA1c 下降 1% ~2%，但不增加体重。

适应证：①作为 T2DM 治疗一线用药，可单用或联合其他药物。②T1DM：与胰岛素联合应用可能减少胰岛素用量和血糖波动。

禁忌证或不适应证：①肾功能不全（肾小球滤过率<45ml/min）、肝功能不全、缺氧及高热病人禁忌，慢性胃肠病、慢性营养不良不宜使用；②T1DM 不宜单独使用本药；③T2DM 合并急性严重代谢紊乱、严重感染、缺氧、外伤、大手术、孕妇和哺乳期妇女等；④对药物过敏或有严重不良反应者；⑤酗酒者。

不良反应：①消化道反应：主要副作用，通过进餐时服药，从小剂量开始、逐渐增加剂量，可减少消化道不良反应；②皮肤过敏反应；③乳酸性酸中毒：为最严重的副作用，但罕见，但也须注意严格按照推荐用药；④单独用药极少引起低血糖，但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危险；⑤长期使用可能导致维生素 B_{12} 缺乏，应定期监测维生素 B_{12} 水平，必要时补充。

临床应用：高龄不是使用二甲双胍的禁忌。GFR 在 45 ~60ml/min 应减量；<45ml/min 禁忌使用。行静脉注射碘造影剂检查术，GFR>60ml/min 者检查时停用二甲双胍即可；GFR 在 45 ~60ml/min 的病人，在注射碘化造影剂 48 小时前必须停服二甲双胍；所有病人在检查完成 48 小时后复查肾功能无恶化时可恢复服用。二甲双胍 500 ~1500mg/d，分 2 ~3 次口服，最大剂量一般不超过 2g/d。

（3）噻唑烷二酮类（thiazolidinediones，TZDs，格列酮类）：主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（PPARγ）起作用，增加靶组织对胰岛素作用的敏感性而降低血糖。TZDs 促进脂肪重新分布，使脂肪组织从内脏组织转移至皮下组织，可能与其提高胰岛素敏感性的作用有关。TZDs 可以使 HbA1c 下降 1.0% ~1.5%。

适应证：可单独或与其他降糖药物合用治疗 T2DM，尤其是肥胖、胰岛素抵抗明显者。

禁忌证或不适应证：不宜用于 T1DM、孕妇、哺乳期妇女和儿童。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病人应禁用。现有或既往有膀胱癌病史的病人或存在不明原因肉眼血尿的病人禁用吡格列酮。

不良反应：单独使用时不导致低血糖，但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，在与胰岛素合用时更加明显。TZDs 还与骨折和心力衰竭风险增加相关。

临床应用：①罗格列酮（rosiglitazone）：4 ~8mg/d，每日 1 次或分 2 次口服；②吡格列酮（pioglitazone）：15 ~30mg/d，每日 1 次口服。

笔记

(4) α-葡萄糖苷酶抑制剂(AGI):食物中淀粉、糊精和双糖(如蔗糖)的吸收需要小肠黏膜刷状缘的α-葡萄糖苷酶,AGI 抑制这一类酶从而延迟碳水化合物吸收,降低餐后高血糖。AGI 可使 HbA1c 降低 0.5% ~0.8%,不增加体重。

适应证:适用于以碳水化合物为主要食物成分,或空腹血糖正常(或不太高)而餐后血糖明显升高者。可单独用药或与其他降糖药物合用。T1DM 病人在胰岛素治疗基础上加用 AGI 有助于降低餐后高血糖。

禁忌证或不适应证:肠道吸收甚微,通常无全身毒性反应,但肝、肾功能不全者仍应慎用。不宜用于有胃肠功能紊乱者、孕妇、哺乳期妇女和儿童。T1DM 病人不宜单独使用。

不良反应:常见为胃肠道反应,如腹胀、排气增多或腹泻。从小剂量开始,逐渐加量是减少不良反应的有效方法。单用本药不引起低血糖,但如与 SUs 或胰岛素合用,仍可发生低血糖,且一旦发生应直接给予葡萄糖口服或静脉注射,进食双糖或淀粉类食物无效。

临床应用:①阿卡波糖(acarbose):主要抑制 α-淀粉酶,每次 50 ~100mg,每日 3 次;②伏格列波糖(voglibose):主要抑制麦芽糖酶和蔗糖酶,每次 0.2mg,每日 3 次;③米格列醇(miglitol):每次 50 ~100mg,每日 3 次。AGI 应在进食第一口食物后立即服用。

(5) DPP-Ⅳ抑制剂:现已开发出两类基于肠促胰素的降糖药物应用于临床。包括 DPP-Ⅳ抑制剂和 GLP-1 受体激动剂(见本章节【治疗】(五)高血糖的药物治疗中的 2. 注射制剂部分)。

该类药物通过抑制 DPP-Ⅳ活性而减少 GLP-1 的失活,提高内源性 GLP-1 水平。可降低 HbA1c 0.5% ~1.0%。单独使用不增加低血糖发生的风险,也不增加体重。

适应证:单药使用,或与其他口服降糖药物或胰岛素联合应用治疗 T2DM。

禁忌证或不适应证:孕妇、儿童和对 DPP-Ⅳ抑制剂有超敏反应的病人,T1DM 或 DKA 病人的治疗。

不良反应:总体不良反应发生率低。可能出现头痛、超敏反应、肝酶升高、上呼吸道感染、胰腺炎、关节痛等不良反应,多可耐受。DPP-Ⅳ抑制剂整体心血管安全性良好,阿格列汀和沙格列汀不增加心血管事件风险,但可能增加心力衰竭住院风险,尤其是已经存在心脏或肾脏疾病的病人。

临床应用:目前在国内上市的有 5 种 DPP-Ⅳ抑制剂,包括沙格列汀(saxagliptin)5mg,每日 1 次;西格列汀(sitagliptin)100mg,每日 1 次;维格列汀(vildagliptin)50mg,每日 1 ~2 次;利格列汀(linagliptin)5mg,每日 1 次;阿格列汀(alogliptin)25mg,每日 1 次。肾功能不全的病人在使用时,除了利格列汀,应注意根据 eGFR 调整药物剂量。

(6) 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂:通过抑制近段肾小管管腔侧细胞膜上的钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)的作用而抑制葡萄糖重吸收,降低肾糖阈、促进尿葡萄糖排泄,从而达到降低血糖的作用。

SGLT-2 抑制剂降低 HbA1c 0.5% ~1.0%,还具有减轻体重和降低血压作用。另外,SGLT-2 抑制剂可降低尿酸水平,减少尿蛋白排泄,降低 TG,同时升高 HDL-C 和 LDL-C。临床研究发现,SGLT-2 抑制剂恩格列净可降低合并心血管疾病的 T2DM 病人的全因死亡率和心血管死亡率;坎格列净降低心血管复合终点、心衰住院风险和肾脏复合结局风险。SGLT-2 抑制剂单用不增加低血糖风险,联合胰岛素或磺脲类药物时,可增加低血糖发生风险。

适应证:单独使用,或与其他口服降糖药物及胰岛素联合使用治疗 T2DM。

禁忌证或不适应证:T1DM。T2DM GFR<45ml/min 者。

不良反应:总体不良反应发生率低。可能出现生殖泌尿道感染,多数轻到中度,抗感染治疗有效。部分可能增加截肢风险和骨折风险。SGLT-2 抑制剂可能会引起酮症酸中毒,在使用期间应密切监测;明确诊断为 DKA 者应立即停用,并按 DKA 治疗原则处理。

临床应用:主要有达格列净(dapagliflozin)5 ~10mg,每日 1 次;坎格列净(canagliflozin)100 ~300mg,每日 1 次;恩格列净(empagliflozin)10 ~25mg,每日 1 次。从小剂量开始,根据血糖控制需求和是否耐受可调整至最大剂量。达格列净和恩格列净餐前或餐后服用均可,坎格列净需要在第一次正餐前口服。

NOTE

2. 注射制剂

(1) 胰岛素:胰岛素是控制高血糖的重要和有效手段。

1) 适应证:①T1DM;②各种严重的糖尿病急性或慢性并发症;③手术、妊娠和分娩;④新发病且与T1DM鉴别困难的消瘦糖尿病病人;⑤新诊断的T2DM伴有明显高血糖;或在糖尿病病程中无明显诱因出现体重显著下降者;⑥T2DM β细胞功能明显减退者;⑦某些特殊类型糖尿病。

2) 胰岛素和胰岛素类似物的分类:根据来源和化学结构的不同,可分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物。按作用起效快慢和维持时间,胰岛素(包括人和动物)又可分为短效、中效、长效和预混胰岛素;胰岛素类似物分为速效、长效和预混胰岛素类似物。

短效胰岛素皮下注射后发生作用快,但持续时间短,可经静脉注射用于抢救DKA;短效胰岛素和速效胰岛素类似物皮下注射主要控制一餐饭后高血糖。中效胰岛素主要有低精蛋白胰岛素(neutral protamine Hagedorn,NPH,中性精蛋白胰岛素),主要用于提供基础胰岛素,可控制两餐饭后高血糖。长效制剂有精蛋白锌胰岛素注射液(protamine zinc insulin,PZI,鱼精蛋白锌胰岛素)和长效胰岛素类似物,长效胰岛素无明显作用高峰,主要提供基础胰岛素(表7-22-5)。

表7-22-5 已在国内上市的胰岛素和胰岛素类似物制剂的特点(皮下注射)

胰岛素制剂	起效时间	峰值时间	作用持续时间
胰岛素			
短效(RI)	15~60min	2~4h	5~8h
中效胰岛素(NPH)	2.5~3h	5~7h	13~16h
长效胰岛素(PZI)	3~4h	8~10h	长达20h
预混胰岛素(HI 30R,HI 70/30)	0.5h	2~12h	14~24h
预混胰岛素(50R)	0.5h	2~3h	10~24h
胰岛素类似物			
速效胰岛素类似物(门冬胰岛素)	10~15min	1~2h	4~6h
速效胰岛素类似物(赖脯胰岛素)	10~15min	1.0~1.5h	4~5h
速效胰岛素类似物(谷赖胰岛素)	10~15min	1.0~1.5h	3~5h
长效胰岛素类似物(甘精胰岛素)	2~3h	无峰	长达30h
长效胰岛素类似物(地特胰岛素)	3~4h	3~14h	长达24h
长效胰岛素类似物(德谷胰岛素)	1h	无峰	长达42h
预混胰岛素类似物(预混门冬胰岛素30)	10~20min	1~4h	14~24h
预混胰岛素类似物(预混门冬胰岛素50)	10~20min	1~4h	14~24h
预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素25)	15min	30~70min	16~24h
预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素50)	15min	30~70min	16~24h

注:因受胰岛素剂量、吸收、降解等多种因素影响,且个体差异大,作用时间仅供参考

胰岛素类似物是通过应用DNA重组技术合成并对其氨基酸序列进行修饰,其也能与胰岛素受体结合,功能及作用与人胰岛素相似,目前已有多种不同氨基酸序列及作用特性的胰岛素类似物,可提供符合临床需要的速效、长效和预混制剂。胰岛素类似物控制血糖的能力与人胰岛素相似,但在模拟生理性胰岛素分泌和减少低血糖发生风险方面优于人胰岛素。

速效胰岛素类似物:①赖脯胰岛素(insulin lispro):将胰岛素B链28位的脯氨酸(Pro)与29位的赖氨酸(Lys)次序互换;②门冬胰岛素(insulin aspart):胰岛素B链28位的脯氨酸被门冬氨酸(Asp)取代;③谷赖胰岛素(insulin glulisine):胰岛素B链3位的天冬酰胺被赖氨酸(Lys)替代,29位赖氨酸被谷氨酸(Glu)替代。上述改变使胰岛素分子自我聚合能力减弱,能保持单聚体或二聚体状态,皮下注射后吸收加快,通常15分钟起效,30~60分钟达峰,持续2~5小时,更符合进餐时的生理需求。速效胰岛素类似物可于进餐前注射。

笔记

长效胰岛素类似物：①甘精胰岛素（insulin glargine）：胰岛素 A 链 21 位的门冬氨酸换成甘氨酸，并在 B 链 C 末端加两分子精氨酸，使等电点偏向酸性，在生理 pH 体液中溶解度降低，皮下注射后局部形成沉淀，缓慢分解吸收。②地特胰岛素（insulin detemir）：在胰岛素 B 链 29 位赖氨酸上接一个游离脂肪酸侧链，切去第 30 位苏氨酸，经修饰后可与血浆白蛋白结合而延长其作用。③德谷胰岛素（insulin degludec）：去掉其 B 链第 30 位氨基酸，再通过 1 个谷氨酸连接子，将 1 个 16 碳脂肪二酸的侧链连接到 B 链第 29 位上，德谷胰岛素的制剂中添加了苯酚、锌，使各个六聚体相互作用结合，形成稳定的多六聚体，从而达到缓慢释放进入血液循环的目的。长效胰岛素类似物提供的基础胰岛素水平较稳定，血糖控制较好，低血糖发生减少。

胰岛素使用注意事项：制剂类型、注射技术、注射部位、病人反应性差异、胰岛素抗体形成等均可影响胰岛素起效时间、作用强度和持续时间。胰岛素不能冷冻保存，应避免温度过高、过低及剧烈晃动。我国常用制剂有每毫升含 40U 和 100U 两种规格，使用时应注意注射器与胰岛素浓度匹配。现有各种比例的预混制剂，常用的是含 30%（或 50%）短效或速效和 70%（或 50%）中效的制剂，使用方便；但由于其比例固定，仅适用于血糖波动性小且容易控制的病人。胰岛素“笔”型注射器使用预装胰岛素（或胰岛素类似物）的笔芯，使用方便且便于携带。接受胰岛素治疗前病人应接受教育，掌握正确胰岛素注射技术；开始治疗后还需对病人进行跟踪，鼓励和指导病人进行自我血糖监测。

3）胰岛素使用原则和方法：使用原则：①胰岛素治疗应在综合治疗基础上进行；②胰岛素治疗方案应力求模拟生理性胰岛素分泌模式；③从小剂量开始，根据血糖水平逐渐调整至合适剂量。

T1DM：一经诊断就应开始胰岛素治疗并需终身替代治疗。由于病人残余 β 细胞数量和功能有差异，胰岛素治疗方案要注意个体化。①某些 LADA 病人早期或部分 T1DM 病人在“蜜月期”，可短期使用预混胰岛素每日 2 次注射。但预混胰岛素不宜用于 T1DM 的长期治疗。②多数病人需采用多次皮下注射胰岛素或持续皮下胰岛素输注（continuous subcutaneous insulin infusion，CSII，俗称胰岛素泵）方案，尤其 β 细胞功能已衰竭或妊娠时。初始剂量为 0.5～1.0U/（kg·d）；其中全天剂量的 40%～50% 用于提供基础胰岛素，剩余部分分别用于每餐前。例如每餐前 20～30 分钟皮下注射短效胰岛素（或餐前即时注射速效胰岛素类似物），睡前注射中效或长效胰岛素（或胰岛素类似物）以提供基础胰岛素；胰岛 β 功能特别差、血糖波动大者可另于早餐前给予一次小剂量中效或长效胰岛素以维持日间的基础水平。CSII 可提供更接近生理性胰岛素分泌模式的胰岛素治疗方法，低血糖发生风险较少。

T2DM：在如下情况下应考虑起始胰岛素治疗：①经生活方式干预和较大剂量多种口服降糖药联合治疗，血糖仍未达控制目标（HbA1c≥7.0%）；②在糖尿病病程中，出现无明显诱因的体重显著下降时；③对症状显著，血糖明显升高的新诊断 T2DM，诊断时即可考虑胰岛素治疗，可以联用或不联用其他药物。可根据病人的具体情况，选择基础胰岛素（通常白天继续服用口服降糖药，睡前注射中效胰岛素或长效胰岛素类似物）或预混胰岛素，根据病人的血糖水平，选择每日 1～2 次的注射方案；当使用每日 2 次注射方案时，应停用促胰岛素分泌剂。胰岛素替代治疗的适应证主要包括：T2DMβ 细胞功能明显减退、口服降糖药治疗反应差伴体重减轻或持续性高血糖、难以分型的消瘦糖尿病等。治疗方案可为每天注射 2 次预混胰岛素或预混胰岛素类似物；也可以采用餐时+基础的多次皮下注射胰岛素、每日 3 次预混胰岛素类似物或 CSII 等胰岛素替代治疗方案。

总而言之，可先为病人制订试用方案，逐渐调整至达到良好血糖控制。

采用替代胰岛素治疗方案后，有时早晨空腹血糖仍然较高，可能的原因为：①夜间胰岛素应用不足；②“黎明现象（dawn phenomenon）”：即夜间血糖控制良好，也无低血糖发生，仅于黎明短时间内出现高血糖，可能由于清晨皮质醇、生长激素等分泌增多所致；③Somogyi 效应：即在夜间曾有低血糖，在睡眠中未被察觉，但导致体内胰岛素拮抗激素分泌增加，继而发生低血糖后的反跳性高血糖。夜间多次（于 0、2、4、6、8 时）测定血糖，有助于鉴别早晨高血糖的原因。

采用强化胰岛素治疗时，低血糖症发生率增加，应注意避免、及早识别和处理。2 岁以下幼儿、老年病人、已有严重并发症者均不宜采用强化胰岛素治疗。

NOTE

糖尿病病人在急性应激时，容易促使代谢紊乱迅速恶化。此时不论哪一种类型糖尿病，也不论原用哪一类药物，均应使用胰岛素治疗以渡过急性期，待应激消除后再调整糖尿病治疗方案。急性期血糖控制良好与预后有密切关系，但应注意避免发生低血糖，对老年、合并急性心肌梗死或脑卒中的病人尤其要小心，目前建议危重病人的血糖维持在7.8～10.0mmol/L较合适。糖尿病病人如需施行择期大手术，应至少在手术前3天即开始使用或改用胰岛素治疗，宜选用短效胰岛素或联合应用短效和中效制剂，术后恢复期再调整糖尿病治疗方案。上述情况下，如需静脉滴注葡萄糖液，可每2～4g葡萄糖加入1U短效胰岛素。

4）胰岛素的抗药性和不良反应：各种胰岛素制剂因本身来源、结构、成分特点及含有一定量的杂质，故有抗原性和致敏性。胰岛素类似物的抗原性与人胰岛素类似。胰岛素抗药性指在无DKA也无拮抗胰岛素因素存在时，每日胰岛素需要量超过100U或200U，机制不明，极少发生。可试用静脉注射20U并观察1/2～1小时，如仍无效，应给予静脉滴注，有时每日剂量可达1000U以上，必要时联合应用糖皮质激素及口服降糖药治疗。由于胰岛素可从已形成的复合物中分离而使循环中游离胰岛素骤增，引起严重低血糖，故应严密监护、及早发现和处理。胰岛素抗药性经适当治疗后可消失。

胰岛素的主要不良反应是低血糖，与剂量过大和（或）饮食失调有关。胰岛素治疗初期可因钠潴留而发生轻度水肿，可自行缓解；部分病人出现视物模糊，为晶状体屈光改变，常于数周内自然恢复。

胰岛素过敏反应通常表现为注射部位瘙痒或荨麻疹样皮疹，罕见严重过敏反应。处理措施包括更换胰岛素制剂，使用抗组胺药和糖皮质激素以及脱敏疗法等。严重者需停止或暂时中断胰岛素治疗。脂肪营养不良为注射部位皮下脂肪萎缩或增生，停止在该部位注射后可缓慢自然恢复，应经常更换注射部位以防止其发生。

（2）GLP-1受体激动剂：与胰腺β细胞的GLP-1受体结合后，可葡萄糖依赖性地刺激胰岛素合成和分泌；减少胰高血糖素释放；还可作用于中枢神经系统GLP-1受体，进而减少食物摄入；并通过促进棕色脂肪组织的生热作用和白色脂肪组织分解增加能量消耗；延迟胃排空。

GLP-1受体激动剂均需皮下注射，可使HbA1c降低1.0%～1.5%，且有显著的降低体重作用。目前已上市或即将上市的GLP-1受体激动剂有短效制剂：艾塞那肽、利司那肽和利西拉来；长效制剂：利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉鲁肽、艾塞那肽缓释混悬液、他司鲁肽等。艾塞那肽、贝那鲁肽和利拉鲁肽等3种GLP-1受体激动剂已在我国上市。

适应证：可单独或与其他降糖药物合用治疗T2DM，尤其是肥胖、胰岛素抵抗明显者。

禁忌证或不适应证：有胰腺炎病史者禁用。不用于T1DM或DKA的治疗。艾塞那肽禁用于GFR <30ml/min病人；利拉鲁肽不用于既往有甲状腺髓样癌史或家族史病人以及2型多发性内分泌肿瘤综合征病人。

不良反应：恶心、呕吐、腹泻、消化不良、上呼吸道感染和注射部位结节是常见的不良反应，低血糖的发生率很低；罕见的不良反应包括胰腺炎、皮炎等。大多数治疗开始时出现恶心的病人，症状的发生频度和严重程度会随着继续治疗时间的延长而减轻。

临床应用：①艾塞那肽起始剂量为5μg，每日2次，于早餐和晚餐前60分钟内给药。治疗1个月后，可根据临床反应将剂量增加至10μg，每日2次。长效艾塞那肽缓释剂型，1周只需注射1次。②利拉鲁肽的起始剂量为每天0.6mg。至少1周后，剂量应增加至每天1.2mg，部分病人可能需要增加至每天1.8mg。每日注射1次，可在任意时间注射，推荐每天同一时间使用，无需根据进餐时间给药。③贝那鲁肽起始剂量为每次0.1mg(5μl)，每日3次，餐前5分钟皮下注射。

（六）T2DM高血糖的管理策略和治疗流程

糖尿病是一组异质性疾病，病因和发病机制极为复杂，遗传及环境因素在个体发病中所起的作用差异很大。目前真正实行个体化靶向治疗仅限于单基因糖尿病，治疗范例有限。采用遗传学、生理学/病理生理学、组学的数据对糖尿病病人进行精准防治是未来发展之路。

笔记

应依据病人病情特点并结合其经济、文化、对治疗的依从性、医疗条件等多种因素，制订个体化的

治疗方案，且强调跟踪随访，根据病情变化调整治疗方案，力求达到安全平稳降糖、长期达标。

生活方式干预是 T2DM 的基础治疗措施，应该贯穿于糖尿病治疗的始终。如果单纯生活方式干预血糖不能达标，应开始药物治疗。首选二甲双胍，如果没有禁忌证，应一直保留在治疗方案中；不适合二甲双胍治疗者可选择其他种类药物。如单独使用二甲双胍治疗血糖未达标，可加用其他种类的降糖药物。基线 HbA1c 较高的病人，也可直接开始两种口服降糖药联合治疗。两种口服药联合治疗而血糖仍不达标者，可采用3 种口服药联合治疗，或加用胰岛素治疗（每日 1 次基础胰岛素或每日 1～2 次预混胰岛素）或 GLP-1 受体激动剂。如血糖仍不达标，则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗或 CSII。基线 HbA1c 很高的新诊断病人（如≥9.0%或 FPG≥11.1%），可直接开始短期胰岛素强化降糖治疗。对于长期血糖控制不良且已有动脉粥样硬化性心血管疾病的 T2DM 病人，应该考虑联合 SGLT-2 或 GLP-1 受体激动剂治疗，因已证实这些药物加入标准治疗中可减少心血管和全因死亡率。

（七）代谢手术治疗糖尿病

体重管理是糖尿病综合管理的重要内容，超重或肥胖病人减重有助于血糖控制和减少对降糖药物的需求。首选生活方式干预，必要时可加用减重药物。选择降糖药物时，应考虑药物对体重的影响。如果生活方式干预联合或不联合药物治疗未能有效地减轻体重且血糖控制不佳者，可以考虑代谢手术。近年研究证实，代谢手术可明显改善肥胖 T2DM 病人的体重、高血糖、血脂异常。代谢手术应该在具有多学科团队的有治疗糖尿病和胃肠外科疾病经验的大医院进行。术前要对病人进行全面评估，包括对治疗的依从性、心理健康、是否有酒精或药物滥用史、相关精神疾病病史等；手术后的病人应该根据国内外专业学会的代谢手术术后管理指南接受长期生活方式支持，并定期监测微量营养素和营养状态，终身随访。但目前代谢手术治疗的适应证、禁忌证及具体术式尚未完全统一，且现有临床证据多来自非亚裔人群。在国内开展相关治疗应严格规范手术的适应证，权衡利弊，保证治疗效果的同时降低手术长、短期并发症发生的风险。

（八）胰腺移植和胰岛细胞移植

单独胰腺移植或胰肾联合移植可解除对胰岛素的依赖，改善生活质量。治疗对象主要为 T1DM 病人，目前尚局限于伴终末期肾病的 T1DM；或经胰岛素强化治疗仍难以达到控制目标，且反复发生严重代谢紊乱者。然而，由于移植后发生免疫排斥反应，往往会导致移植失败，故必须长期应用免疫抑制剂。同种异体胰岛移植可使部分 T1DM 病人血糖水平维持正常达数年，但供体来源短缺和需要长期应用免疫抑制剂限制了该方案在临床广泛推广。且移植后病人体内功能性胰岛细胞的存活无法长期维持，移植后随访 5 年的病人中不依赖胰岛素治疗比率低于 10%。近年还发现采用造血干细胞或间充质干细胞治疗糖尿病具有潜在的应用价值，但此治疗方法目前尚处于临床前研究阶段。

（九）糖尿病慢性并发症的防治原则

糖尿病慢性并发症是病人致残、致死的主要原因，强调早期防治。T1DM 病程≥5 年者及所有 T2DM 病人确诊后应每年进行慢性并发症筛查。现有证据显示：仅严格控制血糖对预防和延缓 T2DM 病人，特别是那些长病程、已发生 ASCVD 或伴有多个心血管危险因子病人慢性并发症的发生发展的作用有限，所以应早期和积极、全面地控制 ASCVD 危险因素。

1. 所有患糖尿病的高血压病人应该在家监测血压；血压一般应控制在 130/80mmHg 以下。可选择血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素Ⅱ受体阻断剂（ARB）、钙离子拮抗剂（CCB）、小剂量利尿剂、选择性 β 受体阻断剂等药物，首选 ACEI 或 ARB；常需要多种降压药物联合应用。

2. 处理血脂异常前应进行 ASCVD 总体危险全面评估。调脂治疗的首要目标是 LDL-C。LDL-C 一般控制目标<2.6mmol/L，极高危病人<1.8mmol/L 或较基线降低 50%。首选他汀类药物并长期坚持使用；起始宜应用中等强度他汀，根据个体调脂疗效和耐受情况，适当调整剂量；如 TG>5.7mmol/L，应先用贝特类药物，以减少发生急性胰腺炎的风险；如他汀类不能耐受或 LDL-C 未能降至目标值，或严重混合性血脂异常，可考虑他汀类与其他调脂药联合应用，以进一步降低心血管事件风险。

3. 小剂量阿司匹林（75～150mg/d）作为有 ASCVD 病史的糖尿病病人的二级预防，对不适用阿司

匹林者，可用氯吡格雷(75mg/d)替代；对于伴有 ASCVD 危险因素、年龄≥50 岁的 T1DM 或 T2DM 病人，可考虑将小剂量阿司匹林作为一级预防策略。

4. 严格的血糖控制可预防或延缓 T1DM 和 T2DM 蛋白尿的发生和进展。已有微量白蛋白尿而血压正常的早期肾脏病病人应用 ACEI 或 ARB 也可延缓肾病的进展；一旦进展至临床肾病期，治疗的重点是矫正高血压和减慢 GFR 下降速度。ACEI 或 ARB 除可降低血压外，还可减轻蛋白尿和延缓 GFR 下降。临床肾病期病人以优质动物蛋白为主；GFR 进一步下降后加用复方 α-酮酸。尽早使用促红细胞生成素(EPO)纠正贫血，治疗维生素 D-钙磷失衡可明显改善进展期病人的生活质量和预后。应比非糖尿病肾脏病病人更早启动肾脏替代治疗。

5. 综合眼科检查包括散瞳后眼底检查、彩色眼底照相，必要时行荧光造影检查。重度非增殖性糖尿病视网膜病变应尽早接受视网膜光凝治疗；增殖性糖尿病视网膜病变病人存在威胁视力的情况时(如玻璃体积血不吸收、视网膜前出现纤维增殖、黄斑水肿或视网膜脱离等)应尽早行玻璃体切割手术；有威胁视力的糖尿病性黄斑水肿也可应用抗血管内皮生长因子玻璃体腔内注射，争取尽可能保存视力。妊娠期间更需严密随访。

6. 早期严格控制血糖并保持血糖稳定是糖尿病神经病变最重要和有效的防治方法；其他如甲钴胺、前列腺素类似物、醛糖还原酶抑制剂、α-硫辛酸等有一定的作用；对痛性糖尿病神经病变可选用抗惊厥药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂或三环类抗抑郁药等。

7. 所有病人都应定期行足部检查(包括足部体查、保护性感觉的测试、下肢动脉病变检查等)，并进行足部自我护理的教育；对高危足应防止外伤、感染，积极治疗血管和神经病变。对于足溃疡及高危足病人推荐多学科管理，给予规范化处理，以降低截肢率和医疗费用。

(十) 妊娠合并高血糖状态的管理

糖尿病合并妊娠以及 GDM 均与先兆子痫、大于胎龄儿、剖宫产及肩难产等母婴并发症有关，故整个妊娠期糖尿病控制对确保母婴安全至关重要。由于胎儿发生先天性畸形危险性最大的时期是停经 9 周前及受孕 7 周内，因而糖尿病妇女应在接受胰岛素治疗使血糖控制达标后才受孕。受孕前应进行全面检查，由糖尿病医师和妇产科医师共同评估是否适合妊娠。尽早对 GDM 进行诊断，确诊后即按诊疗常规进行管理。医学营养治疗原则与非妊娠病人相同，务必使孕妇体重正常增长。应选用胰岛素控制血糖。虽然国外有文献报道二甲双胍和格列本脲应用于妊娠期病人有效、安全，但我国目前尚未批准任何口服降糖药用于妊娠期高血糖的管理。密切监测血糖，孕期血糖控制餐前 3.3 ~ 5.3mmol/L，餐后 1hPG≤7.8mmol/L，2hPG≤6.7mmol/L，避免低血糖。密切监测胎儿情况和孕妇的血压、肾功能、眼底等。根据胎儿和母亲的具体情况，选择分娩时间和方式。产后注意对新生儿低血糖症的预防和处理。GDM 病人应在产后 4 ~ 12 周筛查是否有永久性糖尿病，如果血糖正常，应至少每 3 年进行一次糖尿病筛查。

(十一) 围术期管理

择期手术前应尽量将空腹血糖控制在<7.8mmol/L 及餐后血糖<10mmol/L；接受大、中型手术者术前改为胰岛素治疗；并对可能影响手术预后的糖尿病并发症进行全面评估。需急诊手术而又存在酸碱、水电解质平衡紊乱者应及时纠正。术中、术后密切监测血糖，围术期病人血糖控制在 8.0 ~ 10.0mmol/L 较安全。

(十二) 免疫接种

根据年龄为儿童和成人糖尿病病人提供常规接种疫苗。病程≥6 个月的所有糖尿病病人均应每年接种流感疫苗。病人应常规接种乙肝疫苗。

【预防】

各级政府、卫生部门、社会各界共同参与糖尿病的预防、治疗、教育、保健计划。以自身保健管理和社区支持为主要内容；提倡合理膳食，经常运动，防止肥胖。给予 T2DM 病高危人群适当生活方式干预可有效延缓或预防 T2DM 的发生。

笔记

第二节 糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis,DKA)为最常见的糖尿病急症。以高血糖、酮症和酸中毒为主要表现,是胰岛素不足和拮抗胰岛素激素过多共同作用所致的严重代谢紊乱综合征。酮体包括β-羟丁酸、乙酰乙酸和丙酮。糖尿病加重时,胰岛素缺乏致三大代谢紊乱,不仅血糖明显升高,而且脂肪分解增加,脂肪酸在肝脏经β氧化产生大量乙酰辅酶A,由于糖代谢紊乱,草酰乙酸不足,乙酰辅酶A不能进入三羧酸循环氧化供能而缩合成酮体;同时由于蛋白合成减少,分解增加,血中成糖、成酮氨基酸均增加,使血糖、血酮进一步升高。DKA分为几个阶段:①早期血酮升高称酮血症,尿酮排出增多称酮尿症,统称为酮症;②酮体中β-羟丁酸和乙酰乙酸为酸性代谢产物,消耗体内储备碱,初期血pH正常,属代偿性酮症酸中毒,晚期血pH下降,为失代偿性酮症酸中毒;③病情进一步发展,出现神志障碍,称糖尿病酮症酸中毒昏迷。目前本症因延误诊断和缺乏合理处理而造成死亡的情况仍较常见。

【诱因】

T1DM病人有自发DKA倾向,T2DM病人在一定诱因作用下也可发生DKA。DKA最常见的诱因是感染。其他诱因包括胰岛素治疗中断或不适当减量、各种应激、酗酒以及某些药物(如糖皮质激素、拟交感药物等)。另有2%~10%原因不明。

【病理生理】

1. **酸中毒** β-羟丁酸、乙酰乙酸以及蛋白质分解产生的有机酸增加,循环衰竭、肾脏排出酸性代谢产物减少导致酸中毒。酸中毒可使胰岛素敏感性降低;组织分解增加,K^+从细胞内逸出;抑制组织氧利用和能量代谢。严重酸中毒使微循环功能恶化,降低心肌收缩力,导致低体温和低血压。当血pH降至7.2以下时,刺激呼吸中枢引起呼吸加深加快;低至7.0~7.1时,可抑制呼吸中枢和中枢神经功能、诱发心律失常。

2. **严重失水** 高血糖、高血酮和酸性代谢产物引起渗透性利尿,酮体从肺排出带走大量水分,厌食、呕吐使水分入量减少,从而引起细胞外失水;血浆渗透压增加,水从细胞内向细胞外转移引起细胞内失水。

3. **电解质平衡紊乱** 渗透性利尿同时使钠、钾、氯、磷酸根等大量丢失,厌食、恶心、呕吐使电解质摄入减少,引起电解质代谢紊乱。DKA时体内总钠缺失,但因失水血液浓缩,就诊时血钠水平可能表现为正常、低于或高于正常。胰岛素作用不足,K^+从细胞内逸出导致细胞内失钾,体内严重缺钾;由于血液浓缩、肾功能减退时K^+滞留以及酸中毒致K^+从细胞内转移到细胞外,因此血钾浓度可正常甚或增高。随着治疗过程中补充血容量(稀释作用),尿K^+排出增加,以及纠正酸中毒及应用胰岛素使K^+转入细胞内,可出现严重低血钾,诱发心律失常,甚至心脏骤停。

4. **携带氧系统失常** DKA时红细胞糖化血红蛋白(GHb)增加以及2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)减少,使血红蛋白与氧亲和力增高,血氧解离曲线左移。酸中毒时,血氧解离曲线右移,释放氧增加(Bohr效应),起代偿作用。若纠正酸中毒过快,失去这一代偿作用,可使组织缺氧加重,引起脏器功能紊乱,尤以脑缺氧加重、导致脑水肿最为重要。

5. **周围循环衰竭和肾功能障碍** 严重失水,血容量减少和微循环障碍可导致低血容量性休克。肾灌注量减少引起少尿或无尿,严重者发生急性肾衰竭。

6. **中枢神经功能障碍** 严重酸中毒、失水、缺氧、体循环及微循环障碍可导致脑细胞失水或水肿、中枢神经系统功能障碍。此外,治疗不当如过快、过多补充碳酸氢钠会导致反常性脑脊液酸中毒加重,血糖下降过快或输液过多过快、渗透压不平衡可引起继发性脑水肿并加重中枢神经系统功能障碍。

【临床表现】

早期三多一少症状加重;酸中毒失代偿后,疲乏、食欲减退、恶心呕吐,多尿、口干、头痛、嗜睡,呼

NOTE

吸深快，呼气中有烂苹果味（丙酮）；后期严重失水，尿量减少、眼眶下陷、皮肤黏膜干燥，血压下降、心率加快，四肢厥冷；晚期不同程度意识障碍，昏迷。少数病人表现为腹痛，酷似急腹症，易误诊。虽然病人常有感染，但其临床表现可被 DKA 的表现所掩盖，且往往因外周血管扩张而体温不高，甚至偏低，是预后不良的表现。

【实验室检查】

1. 尿 尿糖强阳性、尿酮阳性，可有蛋白尿和管型尿。

2. 血 血糖增高，一般为 16.7 ~ 33.3mmol/L，有时可达 55.5mmol/L 以上。血酮体升高，>1.0mmol/L 为高血酮，>3.0mmol/L 提示可有酸中毒。血 β-羟丁酸升高。血实际 HCO_3^- 和标准 HCO_3^- 降低，CO_2 结合力降低，酸中毒失代偿后血 pH 下降；剩余碱负值增大，阴离子间隙增大，与 HCO_3^- 降低大致相等。血钾在治疗前可正常、偏低或偏高，治疗后若补钾不足可严重降低。血钠、血氯降低，血尿素氮和肌酐常偏高。血浆渗透压轻度上升。部分病人即使无胰腺炎存在，也可出现血清淀粉酶和脂肪酶升高，治疗后数天内降至正常。即使无合并感染，也可出现白细胞数及中性粒细胞比例升高。

【诊断与鉴别诊断】

早期诊断是决定治疗成败的关键，临床上对于原因不明的恶心呕吐、酸中毒、失水、休克、昏迷的病人，尤其是呼吸有酮味（烂苹果味）、血压低而尿量多者，不论有无糖尿病病史，均应考虑到本病的可能性。立即查末梢血糖、血酮、尿糖、尿酮，同时抽血查血糖、血酮、β-羟丁酸、尿素氮、肌酐、电解质、血气分析等以肯定或排除本病。

如血糖>11mmol/L 伴酮尿和酮血症，血 pH<7.3 及（或）血碳酸氢根<15mmol/L 可诊断为 DKA。

DKA 诊断明确后，尚需判断酸中毒严重程度：pH<7.3 或碳酸氢根<15mmol/L 为轻度；pH<7.2 或碳酸氢根<10mmol/L 为中度；pH<7.1 或碳酸氢根<5mmol/L 则为严重酸中毒。

临床上凡出现高血糖、酮症和酸中毒表现之一者都应排除 DKA。鉴别诊断主要包括：①其他类型糖尿病昏迷：低血糖昏迷、高渗高血糖综合征、乳酸性酸中毒。②其他疾病所致昏迷：尿毒症、脑血管意外等。部分病人以 DKA 作为糖尿病的首发表现，某些病例因其他疾病或诱发因素为主诉，有些病人 DKA 与尿毒症或脑卒中共存等使病情更为复杂，应注意辨别。

【防治】

强调预防为主。良好控制糖尿病，及时防治感染和其他诱因，是主要的预防措施。

对早期酮症病人，仅需给予足量胰岛素及补充液体，严密观察病情，定期查血糖、血酮，调整胰岛素剂量；对酸中毒甚至昏迷病人一旦诊断应立即积极抢救。

治疗原则：尽快补液以恢复血容量、纠正失水状态，降低血糖，纠正电解质及酸碱平衡失调，同时积极寻找和消除诱因，防治并发症，降低病死率。

（一）补液

是治疗的关键环节。只有在有效组织灌注改善、恢复后，胰岛素的生物效应才能充分发挥。基本原则为“先快后慢，先盐后糖”。轻度脱水不伴酸中毒者可以口服补液，中度以上的 DKA 病人须进行静脉补液。通常先使用生理盐水。输液量和速度的掌握非常重要，DKA 失水量可达体重 10% 以上。开始时输液速度较快，在 1 ~ 2 小时内输入 0.9% 氯化钠 1000 ~ 2000ml，前 4 小时输入所计算失水量 1/3 的液体，以便尽快补充血容量，改善周围循环和肾功能。如治疗前已有低血压或休克，经快速输液仍不能有效升高血压，应输入胶体溶液并采用其他抗休克措施。以后根据血压、心率、每小时尿量、末梢循环情况及有无发热、吐泻等决定输液量和速度，老年病人及有心、肾疾病病人必要时根据中心静脉压指导治疗。24 小时输液量应包括已失水量和部分继续失水量。当血糖下降至 13.9mmol/L 时，根据血钠情况以决定改为 5% 葡萄糖液或葡萄糖生理盐水，并按每 2 ~ 4g 葡萄糖加入 1U 短效胰岛素。鼓励病人喝水，减少静脉补液量；也可使用胃管灌注温 0.9% 氯化钠或温开水，但要分次少量缓慢灌注，避免呕吐而造成误吸，不宜用于有呕吐、胃肠胀气或上消化道出血者。对于心、肾功能不全的病人，应避免补液过度，在严密监测血浆渗透压、心、肺、肾功能和神志状态下调整补液量和速度。

（二）胰岛素治疗

一般采用小剂量（短效）胰岛素治疗方案，即每小时给予0.1U/kg胰岛素，使血清胰岛素浓度恒定达到100～200μU/ml，这已有抑制脂肪分解和酮体生成的最大效应以及相当强的降低血糖效应，而促进钾离子运转的作用较弱。通常将短效胰岛素加入生理盐水中持续静脉滴注（应另建输液途径），亦可间歇静脉注射。以上2种方案均可加用首次负荷量，静脉注射短效胰岛素10～20U。血糖下降速度一般以每小时降低3.9～6.1mmol/L为宜，每1～2小时复查血糖；若在补足液量的情况下，开始治疗2小时后血糖下降不理想或反而升高，胰岛素剂量应加倍。当血糖降至13.9mmol/L时开始输入5%葡萄糖溶液（或葡萄糖生理盐水），并按比例加入胰岛素，此时仍需每4～6小时复查血糖，调节输液中胰岛素的比例及每4～6小时皮下注射一次短效胰岛素4～6U，使血糖水平稳定在较安全的范围内。病情稳定后过渡到胰岛素常规皮下注射。

（三）纠正电解质及酸碱平衡失调

本症酸中毒主要由酮体中酸性代谢产物引起，经输液和胰岛素治疗后，酮体水平下降，酸中毒可自行纠正，一般不必补碱。但严重酸中毒影响心血管、呼吸和神经系统功能，应给予相应治疗，但补碱不宜过多、过快。补碱指征为血pH<7.1，HCO_3^-<5mmol/L。应采用等渗碳酸氢钠（1.25%～1.4%）溶液，或将5%碳酸氢钠84ml加注射用水至300ml配成1.4%等渗溶液，一般仅给1～2次。补碱过多过快可产生不利影响，包括脑脊液反常性酸中毒加重、组织缺氧加重、血钾下降和反跳性碱中毒等。

DKA病人有不同程度失钾。如上所述，治疗前的血钾水平不能真实反映体内缺钾程度，补钾应根据血钾和尿量：治疗前血钾低于正常，在开始胰岛素和补液治疗同时立即开始补钾；血钾正常、尿量>40ml/h，也立即开始补钾；血钾正常、尿量<30ml/h，暂缓补钾，待尿量增加后再开始补钾；血钾高于正常，暂缓补钾。氯化钾部分稀释后静脉输入、部分口服。治疗过程中定期监测血钾和尿量，调整补钾量和速度。病情恢复后仍应继续口服钾盐数天。

（四）处理诱发病和防治并发症

在抢救过程中要注意治疗措施之间的协调及从一开始就重视防治重要并发症，特别是脑水肿和肾衰竭，维持重要脏器功能。

1. **休克** 如休克严重且经快速输液后仍不能纠正，应详细检查并分析原因，例如确定有无合并感染或急性心肌梗死，给予相应措施。

2. **严重感染** 是本症常见诱因，亦可继发于本症。因DKA可引起低体温和血白细胞数升高，故不能以有无发热或血象改变来判断，应积极处理。

3. **心力衰竭、心律失常** 年老或合并冠心病者补液过多可导致心力衰竭和肺水肿，应注意预防。可根据血压、心率、中心静脉压、尿量等调整输液量和速度，酌情应用利尿药和正性肌力药。血钾过低、过高均可引起严重心律失常，宜用心电图监护，及时治疗。

4. **肾衰竭** 是本症主要死亡原因之一，与原来有无肾病变、失水和休克程度及持续时间、有无延误治疗等密切相关。强调注意预防，治疗过程中密切观察尿量变化，及时处理。

5. **脑水肿** 病死率甚高，应着重预防、早期发现和治疗。脑水肿常与脑缺氧、补碱或补液不当、血糖下降过快等有关。如经治疗后血糖有所下降，酸中毒改善，但昏迷反而加重，或虽然一度清醒又再次昏迷，或出现烦躁、心率慢而血压偏高、肌张力增高，应警惕脑水肿的可能。可给予地塞米松、呋塞米，或给予白蛋白。慎用甘露醇。

6. **急性胃扩张** 可用1.25%碳酸氢钠溶液洗胃，清除残留食物，预防吸入性肺炎。

（五）护理

良好的护理是抢救DKA的重要环节。应按时清洁口腔、皮肤，预防压疮和继发性感染。细致观察病情变化，准确记录神志状态、瞳孔大小和反应、生命体征、出入水量等。

抢救重症DKA是一门艺术，在掌握治疗原则的基础上，密切观察病情变化使治疗措施个体化是抢救成功的关键。

NOTE

第三节 高渗高血糖综合征

高渗高血糖综合征(hyperosmolar hyperglycemic syndrome,HHS)是糖尿病急性代谢紊乱的另一临床类型,以严重高血糖、高血浆渗透压、脱水为特点,无明显酮症,病人可有不同程度的意识障碍或昏迷(<10%)。部分病人可伴有酮症。主要见于老年 T2DM 病人,超过 2/3 病人原来无糖尿病病史。

诱因为引起血糖增高和脱水的因素:急性感染、外伤、手术、脑血管意外等应激状态,使用糖皮质激素、利尿剂、甘露醇等药物,水摄入不足或失水,透析治疗,静脉高营养疗法等。有时在病程早期因误诊而输入大量葡萄糖液或因口渴而摄入大量含糖饮料可诱发本病或使病情恶化。

起病缓慢,最初表现为多尿、多饮,食欲减退。渐出现严重脱水和神经精神症状,病人反应迟钝、烦躁或淡漠、嗜睡,逐渐陷入昏迷,晚期尿少甚至尿闭。就诊时呈严重脱水,可有神经系统损害的定位体征,易误诊为脑卒中。与 DKA 相比,失水更为严重、神经精神症状更为突出。

实验室检查:血糖达到或超过 33.3mmol/L(一般为 33.3 ~ 66.8mmol/L),有效血浆渗透压达到或超过 320mOsm/L(一般为 320 ~ 430mOsm/L)可诊断本病。血钠正常或增高。尿酮体阴性或弱阳性,一般无明显酸中毒,借此与 DKA 鉴别,但有时二者可同时存在[有效血浆渗透压(mOsm/L) = 2×(Na^+ +K^+)+血糖(均以 mmol/L 计算)]。

本症病情危重、并发症多,病死率高于 DKA,强调早期诊断和治疗。临床上凡遇原因不明的脱水、休克、意识障碍及昏迷均应考虑到本病的可能性,尤其是血压低而尿量多者,无论有无糖尿病病史,均应进行有关检查以肯定或排除本病。

治疗原则同 DKA。本症失水比 DKA 更为严重,可达体重的 10% ~ 15%,输液要更为积极小心,24 小时补液量可达 6000 ~ 10 000ml。目前多主张治疗开始时用等渗溶液如 0.9% 氯化钠溶液,因大量输入等渗液不会引起溶血,有利于恢复血容量,纠正休克,改善肾血流量,恢复肾脏调节功能。休克病人应另予血浆或全血。如无休克或休克已纠正,在输入生理盐水后血浆渗透压高于 350mOsm/L,血钠高于 155mmol/L,可考虑输入适量低渗溶液如 0.45% 氯化钠。视病情可考虑同时给予胃肠道补液。当血糖下降至 16.7mmol/L 时应开始输入 5% 葡萄糖液并按每 2 ~ 4g 葡萄糖加入 1U 胰岛素。

高血糖是维护病人血容量的重要因素,如血糖迅速降低而补液不足,将导致血容量和血压进一步下降。胰岛素治疗方法与 DKA 相似,一般来说本症病人对胰岛素较敏感,因而胰岛素用量较小。补钾要更及时,一般不补碱。注意从脑细胞脱水转为脑水肿的可能,病人可一直处于昏迷状态,或稍有好转后又陷入昏迷,应及早发现和处理。

(严 励)

笔记

第二十三章　低血糖症

低血糖症(hypoglycemia)是一组由多种病因引起的血浆(或血清)葡萄糖水平降低,并足以引起相应症状和体征的临床综合征,而当血浆葡萄糖浓度升高后,症状和体征也随之消退。病人常以交感神经兴奋和(或)神经精神及行为异常为主要特点,血糖浓度更低时可以出现癫痫样发作、昏迷和死亡。一般引起低血糖症状的血浆葡萄糖阈值为2.8~3.9mmol/L,然而,对于反复发作的低血糖病人,这一阈值则会向更低的血糖浓度偏移。

低血糖症可以发生在非糖尿病病人,也可以发生在糖尿病病人。对于糖尿病病人发生的低血糖症往往是伴随降低血糖的治疗而发生,其首要任务是调整治疗方案以尽量减少或消除低血糖的发生。对于非糖尿病发生的低血糖,首要任务是作出精确的病因诊断,在病因明确的基础上作出正确的治疗方案。本章节重点介绍非糖尿病病人的低血糖症。根据低血糖的发病机制,低血糖症可分为胰岛素介导性和非胰岛素介导性两大类。

【病因】

1. 非糖尿病病人的低血糖症

(1) 引起低血糖症的药物:药物是最常见的低血糖病因。在糖尿病病人中主要是治疗糖尿病的降糖药物引起的低血糖,包括胰岛素和促胰岛素分泌剂。在非糖尿病个体中则很少发生低血糖。在这些人中低血糖可能由多种其他药物(包括酒精)所致,另外还包括喹诺酮类、喷他脒(pentamidine)、奎宁、β受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂和IGF-1。

(2) 引起低血糖症的相关疾病:引起低血糖症的相关疾病可以根据发病机制将其分为胰岛素介导的低血糖和非胰岛素介导的低血糖两大类。

非胰岛素介导的低血糖症常见于重症疾病所致,如肝衰竭、肾衰竭、心力衰竭、脓毒症或营养不足。一部分是非胰岛细胞肿瘤引起,通常是间叶细胞型或上皮细胞型巨大肿瘤。这些病人发生低血糖通常是由于肿瘤生成加工不完整的IGF-2所致,内源性胰岛素的合成相应地受抑。还有一部分因肾上腺皮质功能减退症、或垂体-肾上腺功能低下,对抗胰岛素的激素分泌不足所致。非胰岛素介导的低血糖症病人血浆胰岛素水平在正常范围。此外,少数低血糖可以是人为的、意外的,甚至是故意的。

胰岛素介导的低血糖症又称内源性高胰岛素血症。当血浆葡萄糖浓度降至低血糖水平,而胰岛素的分泌速率不能相应降低时,就会发生高胰岛素血症性低血糖。对于非糖尿病成年人,内源性高胰岛素血症导致的低血糖可由以下原因引起:①β细胞肿瘤。②β细胞功能性疾病,通常被称为胰岛细胞增生症,可作为非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征(non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, NIPHS)或胃旁路术后低血糖的一种特征。③胰岛素自身免疫性低血糖,发生于体内存在针对内源性胰岛素的抗体或存在胰岛素受体抗体的病人。低血糖症状可以出现在餐后、空腹时,或两种状态下均出现。对于存在胰岛素抗体介导低血糖的病人,推测针对进餐分泌的胰岛素会与抗体结合,然后以一种不受调节的方式解离,引起高胰岛素血症和低血糖。对于存在胰岛素受体抗体的病人(通常先前就存在糖尿病,且已接受胰岛素治疗),低血糖为刺激性抗体激活受体所致。④在非糖尿病病人中也可以发生由服用β细胞促泌剂而引起的内源性胰岛素增高所致的低血糖。对于偶发的、隐匿的或低血糖原因不明时,应该考虑由医疗、药物或病人的错误服用促泌剂的可能性。例如误服家庭中糖尿病病人的药物,或是部分病人悄悄自用降糖药物或胰岛素。极少数可能是恶意给他人使用促泌剂或胰岛素的情况。

婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖(persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, PHHI)或先天性高胰岛素血症是婴儿持续性低血糖的最常见病因。PHHI是一种既有家族型也有散发型病例

的遗传病，以胰岛素分泌失调为特征。

2. **糖尿病病人的低血糖** 外源性胰岛素和刺激内源性胰岛素分泌的药物（如促胰岛素分泌剂：格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列美脲、瑞格列奈、那格列奈）会刺激葡萄糖的利用增加，如果使用不当可引起低血糖，甚至是严重或致死性低血糖的发生。在用于2型糖尿病的药物中，胰岛素增敏剂（二甲双胍、噻唑烷二酮类）、葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂和二肽基肽酶-Ⅳ抑制剂引起低血糖的风险很小。这些药物主要依赖残余的内源性胰岛素分泌或增加尿液中葡萄糖的排泄发挥疗效。随着血浆葡萄糖浓度降至正常范围，胰岛素的分泌会适当地减少。GLP-1受体激动剂可刺激胰岛素分泌，但在很大程度上仅以葡萄糖依赖性方式进行。同时，以葡萄糖依赖性方式抑制胰高血糖素的分泌。因此，当葡萄糖水平降到阈浓度以下，胰岛素也随之下降而胰高血糖素的分泌增加，因此可以降低低血糖的风险。值得注意的是，当与促胰岛素分泌剂或胰岛素联合应用时，以上所有药物均可增加低血糖的风险。

【病理生理】

大脑几乎完全依靠葡萄糖提供能量。由于大脑不能合成和储存葡萄糖，因此，需要持续地从循环中摄取充足的葡萄糖以维持正常的脑功能和生存需要。当动脉血糖浓度降低到生理范围以下，血-脑葡萄糖转运下降不能满足大脑能力需求时，机体通过精细调节机制，使血糖维持在正常范围。生理情况下空腹血浆葡萄糖维持在70～110mg/dl（3.9～6.1mmol/L）较为狭窄的范围内。维持血糖平衡依靠神经信号、激素、代谢底物的网络调控，其中胰岛素起着主要作用。当血浆葡萄糖降低，胰岛素分泌也随之降低，并能通过增加糖原分解和糖异生维持血糖在生理范围，因此，生理状况下，降低胰岛素分泌是防止低血糖的第一道防线。当血糖下降低于生理范围时，胰岛素的反向调节激素（升糖激素）分泌增加，α细胞分泌的高血糖素的增高是防止低血糖的第二道防线。当高血糖素分泌不足以纠正低血糖时，肾上腺素分泌增加，作为第三道防线。当低血糖时间超过4小时，皮质醇、生长激素分泌增加以促进葡萄糖的产生并限制葡萄糖的利用，因此糖皮质激素和生长激素对急性低血糖的防御作用甚微。当这些防御因素仍然不能有效地恢复血糖水平时，血糖进一步降低，则出现低血糖的症状和体征。临床上出现低血糖症状和体征的血糖阈值并非一个固定的数值，而是根据不同病因、低血糖发生的频率和持续时间的不同而存在差异。譬如，血糖控制不佳的糖尿病病人的低血糖阈值往往较高，这些病人出现低血糖症状时血糖可以在正常范围（又称假性低血糖）；另外，一些情况下低血糖阈值可以偏低，譬如，反复发作低血糖的病人（强化降糖治疗的糖尿病病人、胰岛素瘤病人），出现低血糖症状时的血糖往往更低。

【临床表现】

1. **症状** 典型的低血糖症具有Whipple三联征特点，包括：①与低血糖相一致的症状；②症状存在时通过精确方法（而不是家庭血糖监测仪）测得血糖浓度偏低；③血糖水平升高后上述症状缓解。血糖水平与症状的相关性凸显了低血糖浓度的生物学意义，但是健康人在长时间空腹后可能出现无症状的低血糖。此外，交感肾上腺症状和大脑神经元低血糖症状可能高度提示低血糖的存在，但并不能肯定其由低血糖引起，除非同时存在血糖浓度低的证据。在进行各种检测明确低血糖病因之前，确定低血糖疾病的证据非常重要。确定存在Whipple三联征有助于证实存在低血糖及相关疾病。

引起低血糖的症状主要来自两方面：自主神经（autonomic symptoms）低血糖症状和大脑神经元低血糖症状（neuroglycopenic symptoms）。

（1）自主神经低血糖症状：包括震颤、心悸和焦虑（儿茶酚胺介导的肾上腺素能症状），以及出汗、饥饿和感觉异常（乙酰胆碱介导的胆碱能症状）。这些症状在很大程度是由交感神经激活造成的，而非肾上腺髓质激活所致。

（2）大脑神经元低血糖症状：包括认知损害、行为改变、精神运动异常，以及血糖浓度更低时出现的癫痫发作和昏迷。尽管严重的长期低血糖可导致未被注意到的糖尿病病人发生脑死亡，但绝大多数低血糖发作在葡萄糖水平升至正常后能够逆转，而罕见的致死性发作通常认为是低血糖引起室性心律失常的结果。

对于非糖尿病病人，低血糖症状的特征每次发作时通常是一致的。可能在空腹或在餐后状态时发生，病人自身可能识别不出这些症状，很多病人因为遗忘而不能描述发作时的任何细节，所以应当

笔记

尽可能地从亲近的家人或朋友处采集信息。由于无知觉性低血糖的存在，低血糖发作也可能没有症状。无知觉性低血糖认为是交感-肾上腺系统对低血糖的反应降低所致。对于非糖尿病的低血糖病人，也可能观察到一定程度的无知觉性低血糖。仅有交感肾上腺症状（焦虑、乏力、震颤、出汗或心悸），但同时血糖浓度正常且调整膳食后症状消除的病人，存在低血糖疾病的可能性很低。

2. 体征　面色苍白和出汗是低血糖的常见体征。心率和收缩压上升，但上升幅度不会很大。常可观察到自主神经低血糖症的表现，偶尔会发生短暂性神经功能缺陷。永久性神经功能损害可见于长期、反复严重低血糖病人和一次严重低血糖未能及时纠正的病人。

【实验室检查】

初始实验室评估的目的是证实 Whipple 三联征。如果之前已证实 Whipple 三联征，则检测目的是评价胰岛素在该低血糖发生中的作用。对于糖尿病病人发生的可疑低血糖症状，需要及时测定血糖，并结合是否存在糖尿病病史，目前治疗方案、用药的种类、剂量、与进餐的关系以及运动量情况进行综合考虑，能快速判断是否为糖尿病相关低血糖。对于非糖尿病病人发生的疑似低血糖症状，则首先需要明确是否存在低血糖，然后进一步获得血糖、胰岛素及相关激素和代谢物的信息，以提供诊断和鉴别诊断的可靠线索。对非糖尿病疑似低血糖的病人应做下列实验室检查：

1. 血糖　正常空腹血糖值的低限一般为 70mg/dl（3.9mmol/L）。对于无糖尿病者，当血糖水平在生理范围内下降时，胰岛素的分泌也随之下降，当血糖浓度降至 65～70mg/dl（3.6～3.9mmol/L）时，反向调节激素（胰高血糖素和肾上腺素）的释放增加。在低血糖症状出现前这些激素反应已经开始，因此血糖进一步降低至 0～55mg/dl（2.8～3.0mmol/L）时才会出现症状。值得注意的是，低血糖的阈值是可变的，在临床上要结合病人实际情况进行判别（见表 7-23-2）。

2. 测定血浆相关激素　为了进一步探寻低血糖病因，需要同时测定自发性低血糖症状发作时的血糖、胰岛素、C 肽，胰岛素原和 β-羟丁酸水平以及胰岛素自身抗体，并且观察注射 1.0mg 胰高血糖素后的血糖反应。通过这些步骤可以鉴别内源性或外源性胰岛素介导的低血糖和可能的病因。

测定血浆（或血清）胰岛素，当血糖浓度低于 55mg/dl（3.0mmol/L）时，免疫化学发光分析（ICMA）测得的血浆胰岛素浓度 3μU/ml（20.8pmol/L）即提示胰岛素过量，符合内源性高胰岛素血症（如胰岛素瘤）。但是，一些正常人血糖浓度会低于 50mg/dl（2.8mmol/L），而少数胰岛素瘤病人血糖浓度会保持在 50mg/dl（2.8mmol/L）以上，在判断时需要注意。

测定血浆 C 肽水平和胰岛素原可以进一步确认内源性或外源性高胰岛素血症。对于血糖浓度降至低于 55mg/dl（3.0mmol/L）的病人，若血浆 C 肽浓度为 0.6ng/ml（0.2nmol/L），胰岛素原至少 5.0pmol/L，即可以确定为内源性高胰岛素血症。由于胰岛素具有抑制生酮的效应，因此胰岛素瘤病人血浆 β-羟丁酸浓度要低于正常人。在禁食试验的终点，所有胰岛素瘤病人血浆 β-羟丁酸值均为 2.7mmol/L 或更低，而正常人的值升高。禁食 18 小时后 β-羟丁酸浓度逐渐升高提示禁食试验阴性。血浆 β-羟丁酸水平和血糖对胰高血糖素的反应可用于对胰岛素和 C 肽水平处于临界范围的病人进行确诊。

【诊断与鉴别诊断】

1. 低血糖症的确立（定性诊断）　对于糖尿病病人发生的低血糖，通过仔细询问糖尿病病史和降糖药应用情况，一般能作出糖尿病相关低血糖的诊断。对于非糖尿病病人临床发生的低血糖，需要进一步确认和鉴别。因为此类病人的低血糖与糖尿病相关低血糖的结局和临床处理有很大不同。对于非糖尿病病人的低血糖，首先要确立低血糖症的诊断。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 2.8mmol/L；③供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病人，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。

2. 病因诊断　测定血浆或血清胰岛素、C 肽、β-羟丁酸、胰岛素原，并结合功能试验，判断低血糖可能病因。

3. 功能试验

（1）禁食评估：一些病人仅短时间禁食就会出现症状。对于这类病人，在禁食尤其整夜禁食时，

可能导致症状性低血糖的发作。在观察期间,应重复测定血糖。如果出现症状且证实存在低血糖的证据[血糖<55mg/dl(3mmol/L)],应进行相应激素检测和定位诊断。如果此方法没有导致症状和低血糖,而临床上又高度怀疑的病人,应进行72小时禁食试验。

(2) 72小时禁食试验:72小时禁食试验目的是在缺乏食物的状态下激发出低血糖的发生。由于激素介导葡萄糖生成增加,正常人在长时间禁食后不会发生症状性低血糖。在过夜禁食后,糖异生作用产生的葡萄糖在葡萄糖生成中约占50%;在禁食72小时或更长时间后,几乎所有葡萄糖生成都来源于糖异生。仅在维持正常血糖的能力存在缺陷时(如由于胰岛素过多),长时间禁食才会导致低血糖。如果进行适当试验,这种缺陷应能识别出来。72小时禁食试验是诊断胰岛素瘤的标准试验。

1) 方案:72小时禁食试验通常是在晚餐后开始,整个过程中应仔细、准确记录出现的症状和体征,并进行相应的实验室检测。以下流程与上述记录同样重要:仔细标记血液样本和实验室化验单(特别是标记确切的时间),并在一个流程表中记录标签信息。只有做到这些细节,随后的结果解读才能进行。①准确记录禁食开始时间;②停用所有非必需的药物;③允许病人饮水;④每6小时采集1次血液样本用于测定血糖。直至血糖浓度低于60mg/dl(3.3mmol/L),采集样本的频率应增加至每1~2小时1次。由于血糖检测结果的获得可能会延迟,频繁采集样本时可能会采用便携式血糖仪测定血糖,但是务必根据静脉血糖值作出终止禁食试验的决定。尽管重复收集血液样本,但仅对血糖浓度≤60mg/dl(3.3mmol/L)的样本测定胰岛素、C肽和胰岛素原。

2) 试验终点和持续时间:当血糖浓度≤45mg/dl(2.5mmol/L)、病人出现低血糖的症状或体征时、禁食已72小时,或者血糖浓度低于55mg/dl(3mmol/L)且之前证实存在Whipple三联征时,可以终止禁食试验。禁食试验结束时进行以下3个步骤:①采集样本用于测定血糖、胰岛素、C肽、胰岛素原、β-羟丁酸和可能的口服降糖药;②静脉给予1mg胰高血糖素,并在10分钟、20分钟、30分钟后检测血糖;③嘱病人进食。

如果72小时禁食期间没有出现低血糖的症状和体征且没有测得低血糖浓度,则表明72小时禁食试验结果正常,但不能排除存在仅导致餐后症状的低血糖疾病。目前认为胰岛素/葡萄糖比值或葡萄糖/胰岛素比值无助于确诊高胰岛素血症,胰岛素绝对值更有价值。

(3) 血糖对胰高血糖素的反应:胰岛素抑制糖原分解,在高胰岛素血症状态下大量糖原储存于肝脏。因此,对于胰岛素介导的低血糖病人,静脉给予1mg胰高血糖素(一种强效的糖原分解剂)可通过释放葡萄糖而发挥作用。正常人在72小时禁食试验结束时从肝脏释放了几乎所有的葡萄糖,因而对静脉给予胰高血糖素的反应不像胰岛素瘤病人那样强烈。在禁食试验结束时,静脉给予胰高血糖素后,胰岛素瘤病人的血糖在20~30分钟内增加25mg/dl(1.4mmol/L)或更多,而正常人血糖增幅较小。对于内源性高胰岛素血症病人,应当检测胰岛素抗体以区分胰岛素自身免疫性低血糖与高胰岛素血症的其他原因。

4. 定位检查(定位诊断) 在证实为内源性胰岛素介导的低血糖之前不应进行定位检查。对于内源性胰岛素介导的低血糖病人,鉴别诊断包括胰岛素瘤、胰岛细胞增生症/胰岛细胞肥大、口服降糖药诱发的低血糖,以及胰岛素自身免疫性低血糖。除了胰岛素抗体或循环中口服降糖药呈阳性结果的病人外,其余所有胰岛素介导的低血糖病人都需要进行定位检查。

CT、MRI及经腹超声检查能检测出大部分胰岛素瘤。检查方法的选择取决于检查的可及性和当地的影像学技术。经腹超声检查作为优先的初步检查。影像学检查阴性不能排除胰岛素瘤。如果初始影像学未查及胰岛素瘤,则需要进行其他检查,如超声内镜(有时还可以对影像检出的肿瘤进行细针抽吸活检)或选择性动脉钙刺激试验(selective arterial calcium stimulation,SACS)。同位素标记的生长抑素受体显像对定位诊断有一定帮助。

选择性动脉钙刺激试验:钙离子能刺激功能亢进的β细胞(胰岛素瘤或胰岛细胞增生症)释放胰岛素,但不能刺激正常β细胞释放胰岛素。应用这一原理,将葡萄糖酸钙选择性注射入胃十二指肠动脉、脾动脉和肠系膜上动脉,并随后抽取肝静脉血检测胰岛素水平。如果钙刺激某一动脉情况下测得肝静脉胰岛素水平升高,这个动脉则为β细胞瘤直接供血的动脉,即肿瘤位于该动脉供血的胰腺区域内,有助于手术定位。此试验仅用于存在内源性高胰岛素血症性低血糖但放射学定位检查阴性的复杂病例。

笔记

【预防和治疗】

1. 低血糖的预防　临床医生必须熟悉掌握低血糖的诊断线索，包括糖尿病病史、降糖药物治疗情况（尤其是促胰岛素分泌剂、胰岛素的剂量、饮食和运动情况、低血糖与进餐关系等）、非降糖药物使用情况、酗酒史，全身相关疾病史（肿瘤、消耗性疾病、营养不良、胃肠道手术）。对于不明原因的脑功能障碍症状应及时监测血糖。反复严重低血糖发作且持续时间长者，可引起不可逆转的脑损害，故应及早识别并及时防治。对疑似胰岛素瘤者应进行进一步定位诊断；对明确诊断胰岛素细胞瘤病人应进行肿瘤切除。

2. 低血糖的治疗　治疗包括两方面：一是解除神经供糖不足的症状，二是纠正导致低血糖症的各种潜在原因。对轻度到中等度的低血糖，口服糖水、含糖饮料，或进食糖果、饼干、面包、馒头等即可缓解。对于药物相关性低血糖，应及时停用相关药物。重者和疑似低血糖昏迷的病人，应及时测定血糖，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，必要时可加用氢化可的松100mg和（或）胰高血糖素0.5～1mg肌内或静脉注射。神志不清者，切忌喂食以避免呼吸道窒息。使用胰岛素或促胰岛素分泌剂联合α-葡萄糖苷酶抑制剂的病人，应使用纯葡萄糖来治疗有症状的低血糖。因为α-葡萄糖苷酶抑制剂减慢了其他碳水化合物的消化，碳水化合物的其他形式如淀粉食物、蔗糖不能及时纠正含有α-葡萄糖苷酶抑制剂联合治疗引起的低血糖。

[附] 胰岛素瘤

胰岛素瘤（insulinoma）是最常见的胰腺分泌胰岛素的功能性神经内分泌瘤。其患病情况在普通人群中为（1～4）/100万。胰岛素瘤可以发生在任何年龄，约90%为良性肿瘤，90%为孤立性，90%发生在胰腺内，约90%的肿瘤直径<2cm。

【临床特征】

胰岛素瘤的常见临床表现是空腹低血糖，可以表现为自主神经症状包括心悸、出汗以及发抖和神经元低血糖症状如认知障碍、遗忘、精神症状、癫痫样发作，部分病人可以出现体重增加。在某些病人中，餐后低血糖可能是低血糖的一个特征，甚至是唯一表现。

【诊断与鉴别诊断】

证实在自发性或诱发性低血糖发作时（例如对空腹低血糖病人禁食72小时）血清胰岛素浓度异常的高，结合定位检查即可确立胰岛素瘤的诊断。具体方法见上文。

伴有高胰岛素血症的低血糖症且定位不明确时需要与以下疾病相鉴别：

婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症（PHHI），也称家族性高胰岛素血症、先天性高胰岛素血症和原发性胰岛细胞增生（胰岛细胞增生症）。

非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征（NIPHS）见于成人，并且也伴有胰岛增大和胰岛细胞增生症。胰岛细胞增生症在胃旁路术后的低血糖病人中已有报道。

胰岛素自身免疫性低血糖症发生于存在抗内源性胰岛素或抗胰岛素受体抗体的病人。症状在餐后、空腹或两种状态下均可发生。对于存在胰岛素自身抗体的病人，据推测是在进餐作用下分泌的胰岛素与抗体结合，并随后以失去调控的方式解离，从而导致高胰岛素血症和低血糖症。对于存在胰岛素受体抗体的病人，受体的抗体激活导致了低血糖的发生。胰岛素抗体或胰岛素受体抗体的存在可鉴别胰岛素自身免疫性低血糖症与胰岛素瘤。

【治疗】

手术切除胰岛素瘤是首选治疗。对不适合或拒绝进行手术的病人、或有手术无法切除的转移性病变的病人，应该考虑进行内科治疗。预防症状性低血糖的治疗选择包括：二氮嗪可抑制胰岛素分泌，用于控制低血糖。生长抑素类似物如奥曲肽、兰瑞肽，通过抑制胰岛素的分泌控制低血糖，但是也抑制生长激素、促甲状腺素和胰高血糖素的分泌。对于二氮嗪难治性的持续性低血糖病人，奥曲肽是一种合理的选择。

（高　鑫）

NOTE

第二十四章　血脂异常和脂蛋白异常血症

血脂异常(dyslipidemia)通常指血清中胆固醇(CH)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低。由于在血浆中脂质以脂蛋白的形式存在,血脂异常表现为脂蛋白异常血症(dyslipoproteinemia)。目前中国成人血脂异常总体患病率高达40.4%。血脂异常可导致冠心病等动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD),同时增加肿瘤的风险。血脂异常的防治对降低心血管病患病率、提高生活质量具有重要意义。

【血脂、载脂蛋白和脂蛋白】

血脂是血浆中的中性脂肪(CH和TG)和类脂(磷脂、糖脂、固醇、类固醇等)的总称。在人体内CH主要以游离CH和胆固醇酯的形式存在,TG由甘油分子中的3个羟基被脂肪酸酯化形成。血脂不溶于水,与载脂蛋白(apolipoprotein,Apo)结合形成脂蛋白被运输和利用。载脂蛋白是脂质转运的载体,参与脂代谢相关酶活性的调节及细胞膜受体的识别和结合。已发现有20多种载脂蛋白,按组成分为ApoA、ApoB、ApoC、ApoD、ApoE。根据氨基酸序列的差异,每一型又分若干亚型,ApoA分为A1、A2、A4、A5;ApoB分为B_{48}、B_{100};ApoC分为C1、C2、C3、C4;ApoE分为E2、E3、E4等。载脂蛋白还包括一种长度多变、可与LDL结合的Apo(a)。

血浆脂蛋白是由载脂蛋白和CH、TG、磷脂(PL)等组成的球形大分子复合物。血浆脂蛋白分为6类:乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)、中间密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)及脂蛋白(a)[Lp(a)]。各类脂蛋白的组成、理化特性、来源、代谢途径和生理功能各异(表7-24-1)。

脂蛋白的代谢途径:外源性代谢途径,即饮食摄入的CH和TG在小肠中合成CM及其代谢过程;内源性代谢途径,即由肝脏合成的VLDL转变为IDL和LDL,及LDL被肝脏或其他器官代谢的过程。此外,还存在CH逆转运途径,即HDL将CH从周围组织转运到肝脏进行代谢再循环。

表7-24-1　脂蛋白的主要特性和功能

分类	水合密度(g/ml)	颗粒直径(nm)	主要脂质成分	主要载脂蛋白	来源	功能
CM	<0.950	80~500	TG	B_{48}、A1、A2	小肠合成	转运外源性TG到外周组织
VLDL	0.950~1.006	30~80	TG	B_{100}、E、C	肝脏合成	转运内源性TG到外周组织
IDL	1.006~1.019	27~30	TG、CH	B_{100}、E	VLDL分解代谢	LDL前体,部分经肝脏代谢
LDL	1.019~1.063	20~27	CH	B_{100}	VLDL和IDL分解代谢	转运CH到外周组织,经LDL受体介导其摄取和利用,与ASCVD直接相关
HDL	1.063~1.210	8~10	CH、PL	A1、A2、C	肝脏和小肠合成	逆向转运CH,HDL-C与ASCVD负相关
Lp(a)	1.055~1.085	26	CH	B_{100}、(a)	Apo(a)和LDL形成的复合物	可能与ASCVD相关

1. 乳糜微粒（CM）　颗粒最大，密度最小，其 TG 含量约占 90%。CM 的主要功能是把外源性 TG 运送到肝外组织。正常人空腹 12 小时后血清中无 CM。餐后或某些病理状态下血液中含有大量 CM 时，血液外观白色浑浊。CM 不能进入动脉壁内，一般不引起动脉粥样硬化，但易诱发急性胰腺炎；CM 残粒可被巨噬细胞表面受体所识别而摄取，与动脉粥样硬化有关。

2. 极低密度脂蛋白（VLDL）　由肝脏合成，TG 含量约占 55%，与 CM 一起统称为富含 TG 的脂蛋白。VLDL 的主要功能是把内源性 TG 运送到肝外组织，同时向外周组织间接或直接运送 CH。在没有 CM 存在的血清中，TG 浓度能反映 VLDL 的水平。VLDL 水平升高是冠心病的危险因素。

3. 低密度脂蛋白（LDL）　由 VLDL 和 IDL 中的 TG 水解形成。LDL 颗粒中 CH 约占 50%，是胆固醇含量最多的脂蛋白，故称为富含 CH 的脂蛋白，其载脂蛋白 95% 以上为 $ApoB_{100}$。LDL 的主要功能是将 CH 转运到肝外组织，与 LDL 受体结合，介导 CH 的摄取和利用。单纯性高 CH 血症时，胆固醇浓度的升高与血清 LDL-C 水平呈平行关系。LDL 是导致动脉粥样硬化的主要危险因素。LDL 分为 LDL_2 和 LDL_3；其中 LDL_3 为小而致密的 LDL（sLDL），容易进入动脉壁内。sLDL 和氧化修饰的 LDL 具有很强的致动脉粥样硬化作用。

4. 高密度脂蛋白（HDL）　主要由肝脏和小肠合成，其蛋白质和脂质含量约各占一半，载脂蛋白以 ApoA1 和 ApoA2 为主。HDL 的主要功能是将 CH 从周围组织转运到肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄，此过程称为 CH 逆转运。HDL 是一类异质性脂蛋白，包含多种亚组分，其抗动脉粥样硬化特性存在差异。低 HDL-C 是 ASCVD 的独立危险因素。

5. Lp（a）　Lp（a）脂质成分类似 LDL，其载脂蛋白除含有 $ApoB_{100}$ 外，还含有 Apo（a）。血清 Lp（a）水平主要由遗传因素决定，与 Apo（a）的大小呈负相关。Lp（a）是 ASCVD 的独立危险因素，Lp（a）>300mg/L 时，冠心病的风险显著升高。

【血脂异常分类】

血脂异常的常用分类方法有表型分类、病因分类和临床分类，其中临床分类较为实用。

（一）表型分类

世界卫生组织（WHO）根据脂蛋白的种类和严重程度将血脂异常分为 5 型（表 7-24-2），其中第Ⅱ型又分为 2 个亚型。Ⅱa、Ⅱb 和Ⅳ型较常见。

表 7-24-2　脂蛋白异常血症表型分类

类型	TC	TG	CM	VLDL	LDL	风险
Ⅰ	↑→	↑↑	↑↑	↑↑	↑→	易发胰腺炎
Ⅱa	↑↑	→	→	→	↑↑	易发冠心病
Ⅱb	↑↑	↑↑		↑	↑	易发冠心病
Ⅲ	↑↑	↑↑	↑	↑	↓	易发冠心病
Ⅳ	↑→	↑↑	→	↑↑	→	易发冠心病
Ⅴ	↑	↑↑	↑↑	↑	↑→	易发胰腺炎

注：↑示浓度升高；→示浓度正常；↓示浓度降低

（二）病因分类

1. 原发性血脂异常　原发性血脂异常占血脂异常的绝大多数，由遗传基因缺陷与环境因素相互作用引起。由基因缺陷所致的血脂异常多具有家族聚集性，通常称为家族性高脂血症。原因不明的称为散发性或多基因性脂蛋白异常血症。

2. 继发性血脂异常　由其他疾病如甲状腺功能减退症、库欣综合征、肾病综合征等，或某些药物如利尿药、糖皮质激素等所引起的血脂异常。

（三）临床分类

临床上将血脂异常分为高 CH 血症、高 TG 血症、混合型高脂血症和低 HDL-C 血症（表 7-24-3）。

NOTE

表 7-24-3 血脂异常的临床分类

类型	TC	TG	HDL-C	对应 WHO 分类
高 CH 血症	↑↑	→	→	Ⅱa
高 TG 血症	→	↑↑	→	Ⅳ、Ⅰ
混合型高脂血症	↑↑	↑↑	→	Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ
低 HDL-C 血症	→	→	↓	

注：↑示浓度升高；→示浓度正常；↓示浓度降低

【病因和发病机制】

脂质来源、脂蛋白合成、代谢过程关键酶异常或降解过程受体通路障碍等，均可导致血脂异常。

1. 原发性血脂异常 原发性血脂异常原因不明，是遗传与环境因素相互作用的结果。大部分原发性血脂异常存在单一或多个基因突变，环境因素包括不良饮食习惯、运动不足、肥胖、年龄、吸烟及酗酒等。血脂异常多与肥胖症、高血压、冠心病、糖耐量异常或糖尿病等相伴发生，与胰岛素抵抗有关，是代谢综合征的重要组分。血脂异常参与上述疾病的发病，与上述疾病有共同的遗传或环境发病基础。

家族性脂蛋白异常血症由基因缺陷所致。家族性脂蛋白脂酶（LPL）缺乏症和家族性 ApoC2 缺乏症可造成 CM、VLDL 降解障碍，引起Ⅰ型、Ⅴ型脂蛋白异常血症。引起家族性高 CH 血症的基因突变包括编码 LDL 受体基因的功能缺失型突变、编码与 LDL 受体结合的 ApoB 基因突变、分解 LDL 受体的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）基因的功能获得型突变、转运 LDL 受体到细胞膜表面的 LDL 受体调整蛋白基因突变等，主要表现为Ⅱ型脂蛋白异常血症。80% 以上家族性高 CH 血症是单一基因突变所致。LDL 受体基因的功能缺失型突变是家族性高 CH 血症的最常见病因。纯合子型家族性高 CH 血症（HoFH）发病率为 1/30 万～1/16 万，杂合子型家族性高 CH 血症（HeFH）发病率为 1/500～1/200。

家族性高 TG 血症由单一基因突变所致，通常是参与 TG 代谢的 LPL、ApoC2 或 ApoA5 基因突变导致，表现为重度高 TG 血症（TG>10mmol/L），发病率为 1/100 万。

2. 继发性血脂异常

（1）甲状腺功能减退症、库欣综合征、肝肾疾病、系统性红斑狼疮、骨髓瘤、多囊卵巢综合征、过量饮酒等可引起继发性血脂异常，上述疾病通过不同机制影响脂质或脂蛋白的合成、转运或代谢等环节。

（2）某些药物长期应用可引起继发性血脂异常，如噻嗪类利尿剂可引起血清总胆固醇（TC）、TG、VLDL 及 LDL 升高，HDL 降低；非选择性 β 受体阻断剂可引起血清 TG、LDL-C 升高，HDL-C 降低。长期大量使用糖皮质激素可促进脂肪分解，引起血浆 TC 和 TG 水平升高。

【临床表现】

血脂异常可见于不同年龄、性别的人群，明显血脂异常病人常有家族史。血脂水平随年龄增长而升高，至 50～60 岁达到高峰，其后趋于稳定或有所下降。中青年女性血脂水平低于男性，但绝经期后显著升高，常高于同龄男性。

1. 黄色瘤、早发性角膜环和眼底改变 黄色瘤是一种异常的局限性皮肤隆起，由脂质局部沉积引起，颜色可为黄色、橘黄色或棕红色，多呈结节、斑块或丘疹形状，质地柔软，最常见于眼睑周围。血脂异常病人可出现角膜环，位于角膜外缘呈灰白色或白色，由角膜脂质沉积所致，常发生于 40 岁以下。严重的高 TG 血症可出现脂血症眼底改变。

2. 动脉粥样硬化 脂质在血管内皮下沉积引起动脉粥样硬化，导致心脑血管和周围血管病变。某些家族性血脂异常可于青春期前发生冠心病，甚至心肌梗死。严重的高 CH 血症可出现游走性多关节炎。严重的高 TG 血症（>10mmol/L）可引起急性胰腺炎。

笔记

【实验室检查】

血脂异常通过实验室检查进行诊断及分型。基本检测项目为血浆或血清 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C，ApoA、ApoB 对预测冠心病有一定意义。检查前应空腹（禁食 12～14 小时），最后一餐忌食高脂食物和禁酒。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

详细询问病史，包括饮食和生活习惯、引起继发性血脂异常的相关病史、引起血脂异常的用药史以及家族史。体格检查需注意有无黄色瘤、角膜环和脂血症眼底改变等。

血脂异常的诊断采用《中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）》关于我国血脂合适水平及异常分层标准（表 7-24-4）。

表 7-24-4　血脂异常诊断及分层标准（mmol/L）

分层	TC	LDL-C	HDL-C	非-HDL-C	TG
理想水平		<2.6		<3.4	
合适水平	<5.2	<3.4		<4.1	<1.7
边缘升高	5.2～6.19	3.4～4.09		4.1～4.89	1.7～2.29
升高	≥6.2	≥4.1		≥4.9	≥2.3
降低			<1.0		

（二）筛查

早期检出血脂异常并对其血脂进行动态监测，是防治 ASCVD 的必要措施。建议 20～40 岁成人至少每 5 年 1 次，40 岁以上男性和绝经期后女性至少每年 1 次检测血脂；ASCVD 及其高危人群，应每 3～6 个月检测 1 次。首次发现血脂异常时应在 2～4 周内复查，若仍异常，即可确立诊断。

血脂筛查的重点人群：①有血脂异常、冠心病或动脉粥样硬化家族史，尤其是直系亲属中有早发冠心病或其他动脉粥样硬化病史；②有 ASCVD 病史；③有多项 ASCVD 危险因素（高血压、糖尿病、肥胖、过量饮酒以及吸烟史）；④有皮肤或肌腱黄色瘤。

（三）鉴别诊断

根据 WHO 系统进行表型分类，并鉴别原发性血脂异常和继发性血脂异常。继发性血脂异常多存在原发病的临床表现和病理特征。对家族性脂蛋白异常血症可进行基因诊断。尤其要对下列疾病引起的继发性血脂异常进行鉴别：

1. 甲状腺功能减退症（甲减）　甲减病人常伴发血脂异常，多表现为Ⅱa 型（单纯高胆固醇血症）或Ⅱb 型（混合型高脂血症）。甲减对 TC 及 LDL-C 影响最大，对 TG、 HDL-C 及 VLDL 影响较小。甲减引起血脂异常的主要机制是，甲状腺激素分泌减少导致 LDL-C 摄取减少、CH 合成增加和转化减少。TSH 可以直接调控脂质代谢，促进 CH 和 TG 合成、抑制 CH 转化。甲减的诊断主要通过实验室检查，血清 TSH 水平升高、甲状腺激素（T_3、T_4）水平降低。

2. 库欣综合征　本病引起的血脂异常多表现为Ⅱb 型（混合型高脂血症）。肾上腺糖皮质激素可以动员脂肪、促进 TG 分解；同时刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，促进脂肪合成。库欣综合征脂肪动员和合成均增加，但促进合成作用更强，导致脂肪总量增加。本病诊断主要根据典型症状和体征，如向心性肥胖、紫纹、毛发增多、性功能障碍等。实验室诊断包括血皮质类固醇升高并失去昼夜变化节律、尿 17-羟皮质类固醇排出量显著增高、小剂量地塞米松抑制试验不能被抑制。

3. 肾病综合征　高脂血症是肾病综合征临床特征之一，其特点是几乎所有血脂和脂蛋白成分均增加，TC、LDL-C、sLDL、ApoB、ApoC2、ApoE、Lp（a）等均有不同程度升高，TG 和 VLDL 可能升高，HDL 正常或稍下降。肾病综合征引起血脂异常的主要机制是低白蛋白血症导致脂蛋白合成增加、分解减少。本病诊断主要根据大量蛋白尿（>3.5g/d）和低白蛋白血症（<30g/L）。

NOTE

4. 系统性红斑狼疮（SLE） SLE 引起的血脂异常与免疫炎症反应有关，自身抗体与肝素结合，抑制脂蛋白酶活性，减慢 VLDL 清除。SLE 诊断主要根据：①临床表现：如皮损，心、肝、肾等脏器损害。②自身抗体检查：包括抗核抗体（ANA）、抗双链脱氧核糖核酸（dsDNA）抗体、抗可溶性抗原（ENA）抗体等。③皮肤和肾脏组织病理学检查：皮肤狼疮带试验阳性和“满堂亮”肾小球。

【治疗】

（一）治疗原则

1. 根据 ASCVD 危险程度决定干预策略 依据 ASCVD 发病风险采取不同强度的干预措施是防治血脂异常的核心策略。ASCVD 总体风险是多种危险因素复杂交互作用的结果。全面评价 ASCVD 总体风险是制定血脂异常个体化干预策略的基础。

进行危险评估时，已诊断 ASCVD 者为极高危人群；符合以下条件之一者为高危人群：①LDL-C≥4.9mmol/L，②1.8mmol/L≤LDL-C<4.9mmol/L 且年龄≥40 岁的糖尿病病人。不具有上述情况的个体，在决定是否需要调脂治疗前，应根据 LDL-C 或 TC 水平、有无高血压及其他 ASCVD 危险因素进行未来 10 年间 ASCVD 总体发病危险评估，并按照 ASCVD 10 年发病平均危险进行危险分层，将<5%，5%～9%及≥10%分别定义为低危、中危及高危。

此外，对 ASCVD 10 年发病危险为中危且年龄<55 岁的人群，建议进行 ASCVD 余生危险评估，以便对高危个体早期干预。上述人群中，如存在以下危险因素≥2 项，其 ASCVD 余生危险为高危：①收缩压≥160mmHg 或舒张压≥100mmHg；②非-HDL-C≥5.2mmol/L；③HDL-C<1.0mmol/L；④体重指数（BMI）≥28kg/m^2；⑤吸烟。

2. 将降低 LDL-C 作为首要干预靶点 LDL-C 升高是导致 ASCVD 发病的关键因素。降低 LDL-C 水平，是改善动脉粥样硬化，减少 ASCVD 发病率、致残率及致死率的有效措施。因此，降低 LDL-C 水平是防控 ASCVD 的首要干预靶点。由于高 TG 血症时残粒脂蛋白水平升高，增高动脉粥样硬化风险，非-HDL-C 可作为次要干预靶点。

根据 ASCVD 总体危险分层，设定调脂治疗干预靶点的达标值（表 7-24-5）。针对 LDL-C 基线值较高不能达标者，LDL-C 至少应降低 50%。极高危人群即使 LDL-C 基线水平在达标值以内，仍应将 LDL-C 进一步降低 30%。

表 7-24-5 不同 ASCVD 危险人群降 LDL-C/非-HDL-C 治疗达标值

危险等级	LDL-C（mmol/L）	非-HDL-C（mmol/L）
低危、中危	<3.4	<4.1
高危	<2.6	<3.4
极高危	<1.8	<2.6

3. 调脂首选他汀类药物 他汀类药物能显著降低心血管事件风险，首选他汀类药物用于调脂达标。有研究显示，高强度他汀治疗会大幅升高肌病风险，而未能增加 LDL-C 达标率。因此，建议根据病人血脂基线水平使用中等强度他汀作为起始剂量，根据个体疗效和耐受情况调整剂量；若 TC 水平不能达标，考虑与其他药物（如依折麦布）联合使用，可获得安全、有效的调脂效果。

除积极干预 CH 外，对其他血脂异常也应采取适当的干预措施。经他汀治疗后，如非-HDL-C 仍不达标，可考虑与贝特类药物或高纯度鱼油制剂联合使用。当血清 TG≥1.7mmol/L 时，首先应用非药物干预措施，包括治疗性饮食、减轻体重、减少饮酒、戒烈性酒等。对于严重高 TG 血症（空腹 TG≥5.7mmol/L）病人，应首先考虑使用降 TG 和 VLDL-C 的药物（如贝特类、高纯度鱼油或烟酸）。对于 HDL-C<1.0mmol/L 的病人，主张控制饮食和改善生活方式。

（二）治疗性生活方式干预

血脂异常明显受饮食和生活方式影响，控制饮食和改善生活方式是治疗血脂异常的基础措施。无论是否选择药物治疗，都必须坚持生活方式干预。

笔记

1. 饮食控制　改善饮食结构，根据病人血脂异常的程度、分型以及性别、年龄和劳动强度等制订食谱。减少总能量摄入（每日减少300～500kcal）。在满足每日必需营养和总能量的基础上，限制CH摄入量（<300mg/d），补充植物固醇（2～3g/d）。限制饱和脂肪酸摄入量（占总能量比例一般人群<10%，高CH血症病人<7%），脂肪摄入优先选择富含n-3（ω-3）多不饱和脂肪酸的食物。摄入碳水化合物占总能量的50%～60%，补充可溶性膳食纤维（10～25g/d）。

2. 增加运动　每天30分钟中等强度代谢运动，每周5～7天，保持合适的体重指数（BMI20.0～23.9kg/m^2）。对于ASCVD病人应通过运动负荷试验充分评估其安全性。

3. 其他　戒烟、限盐、限制饮酒、禁烈性酒。

（三）药物治疗

1. 他汀类　他汀类药物竞争性地抑制体内CH合成限速酶（HMG-CoA还原酶）活性，减少CH合成，同时上调细胞表面LDL受体，加速LDL分解代谢，还可抑制VLDL合成。可显著降低血清TC、LDL-C和ApoB，也在一定程度上降低TG，并轻度升高HDL-C。他汀类降低冠心病死亡率和病人总死亡率。他汀类治疗后，LDL-C每降低1mmol/L，心血管事件相对危险降低20%。他汀类治疗也能使基线CH不高的高危人群受益。

他汀类药物适用于高CH血症、混合型高脂血症和ASCVD。目前国内临床常用的他汀和每天剂量范围：洛伐他汀（lovastatin，10～80mg），辛伐他汀（simvastatin，5～40mg），普伐他汀（pravastatin，10～40mg），氟伐他汀（fluvastatin，10～40mg），阿托伐他汀（atorvastatin，10～80mg），瑞舒伐他汀（rosuvastatin，10～20mg）。不同种类与剂量的他汀降CH幅度存在较大差别。他汀建议每日服用1次，可在任何时间段，但晚上服用时LDL-C降幅稍有增加。取得预期疗效后应坚持长期服用。如应用他汀后出现不良反应，可更换他汀种类、减少剂量、隔日服用或更换非他汀类药物。

大多数病人对他汀类耐受性良好。少数接受大剂量治疗的病人可出现转氨酶升高、肌痛、肌炎、血清肌酸激酶升高，极少数可发生横纹肌溶解而致急性肾衰竭。长期应用他汀类药物有增加新发糖尿病的风险。他汀不宜与环孢素、雷公藤、环磷酰胺、大环内酯类抗生素以及吡咯类抗真菌药（如酮康唑）等合用。儿童、孕妇、哺乳期妇女和准备生育的妇女不宜服用。

2. 肠道CH吸收抑制剂　依折麦布（ezetimibe）口服后被迅速吸收，结合成依折麦布葡萄糖醛酸苷，作用于小肠细胞刷状缘，抑制胆固醇和植物固醇吸收。适用于高CH血症和以TC升高为主的混合型高脂血症，单药或与他汀类联合使用。研究显示依折麦布与他汀联合使用可进一步降低急性冠状动脉综合征（ACS）病人的心血管事件风险。推荐剂量为10mg，每天1次。该药耐受性良好，常见不良反应为一过性头痛和消化道症状。妊娠期和哺乳期妇女禁用。

3. 普罗布考　普罗布考（probucol）渗入到LDL颗粒核心中影响脂蛋白代谢，促进LDL通过非受体途径清除，降低TC和LDL-C。普罗布考明显降低HDL-C，但被认为可改变后者的结构和代谢，提高其逆向转运CH的能力。适用于高CH血症，尤其是HoFH和黄色素瘤病人。常用剂量为0.5g，每天2次口服。常见不良反应为恶心，偶见QT间期延长。室性心律失常、QT间期延长、低血钾者禁用。

4. 胆酸螯合剂　属碱性阴离子交换树脂，在肠道内与胆汁酸不可逆结合，阻断胆酸的肠肝循环，促使胆汁酸随粪便排出，减少CH的重吸收。适用于高CH血症和以TC升高为主的混合型高脂血症。主要制剂及每天剂量范围：考来烯胺（cholestyramine，4～16g），考来替泊（colestipol，5～20g），考来维仑（colesevelam，1.875～4.375g）。与他汀类联用可明显提高调脂效果。常见不良反应为恶心、呕吐、腹胀、腹痛、便秘。可干扰其他药物的吸收，如叶酸、地高辛、贝特类、他汀类、抗生素、甲状腺素、脂溶性维生素等。异常β脂蛋白血症和血清TG>4.5mmol/L为绝对禁忌证。

5. 贝特类　激活过氧化物酶体增殖物激活受体α（PPARα）和LPL，降低血清TG、升高HDL-C水平，促进VLDL和TG分解以及CH的逆向转运。适用于高TG血症和以TG升高为主的混合型高脂血症。临床常用主要制剂：非诺贝特（fenofibrate，0.1g，每天3次或微粒型0.2g，每天1次）；苯扎贝特（bezafibrate，0.2g，每天3次或缓释型0.4g，每晚1次）。吉非贝特（gemfibrozil）和氯贝丁酯（clofibrate）

NOTE

因副作用较大，临床上已很少应用。常见不良反应与他汀类药物类似。贝特类能增强抗凝药物作用，联合使用时需调整抗凝药物剂量。禁用于肝肾功能不良者以及儿童、孕妇和哺乳期妇女。

6. **烟酸类** 烟酸(nicotinic acid)也称维生素 B_3，其调脂作用可能与抑制脂肪组织中酯酶活性、减少游离脂肪酸进入肝脏、减少 VLDL 分泌有关。大剂量使用时可降低 TC、LDL-C 和 TG，升高 HDL-C。适用于高 TG 血症和以 TG 升高为主的混合型高脂血症。烟酸有普通和缓释 2 种剂型，以缓释型较常用。推荐剂量为 1～2g，每天睡前 1 次，建议从小剂量(0.375～0.5g/d)开始，4 周后增至推荐剂量。烟酸类衍生物阿昔莫司(acipimox)0.25g，每天 1～3 次，餐后口服。烟酸常见不良反应包括面部潮红、瘙痒和胃肠道症状，偶见肝功能损害、高尿酸血症等。慢性活动性肝病、活动性消化道溃疡和痛风者禁用，糖尿病病人一般不宜使用。阿昔莫司副作用较少。

7. **高纯度鱼油制剂** 鱼油主要成分为 n-3 长链多不饱和脂肪酸，包括二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)等，其调脂机制尚不清楚，降低 TG 和轻度升高 HDL-C，对 TC 和 LDL-C 无影响。适用于高 TG 血症和以 TG 升高为主的混合型高脂血症。常用剂量为 0.5～1g，每天 3 次口服。不良反应少见。有出血倾向者禁用。

8. **新型调脂药物**

(1) $ApoB_{100}$合成抑制剂：米泊美生(mipomersen)是针对 ApoB mRNA 的反义寡核苷酸，通过抑制 ApoB 转录减少 VLDL 合成和分泌，可使 LDL 降低 25%。2013 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准其单独或与其他调脂药物联合用于治疗 HoFH。常见不良反应为注射局部肿痛、瘙痒。

(2) 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂：通过抑制 PCSK9 阻止 LDL 受体降解，从而促进 LDL-C 的清除。临床研究显示，PCSK9 单抗单独或与他汀联合使用均明显降低血清 LDL-C(40%～70%)，同时改善 HDL-C、Lp(a)等指标。FDA 和欧盟医管局(EMA)已批准 evolocumab 和 alirocumab 注射型 PCSK9 单抗上市，国内尚处于临床试验阶段。

(3) 微粒体 TG 转移蛋白抑制剂：洛美他派(lomitapide)于 2012 年经 FDA 批准上市，主要用于治疗 HoFH，可使 LDL-C 降低达 40%。不良反应发生率较高，主要包括转氨酶升高和脂肪肝。

9. **中药** 中医认为高脂血症的主要病机是脾、肾、肝等脏腑功能紊乱，导致气机淤滞、痰浊化生、瘀阻脉络。治疗基本原则是化痰、活血、理气。具有调脂作用的中药有山楂、苦丁、绞股蓝、石菖蒲等，可选用具有降脂作用的中成药有血脂康、脂必妥、蒲参胶囊等。中药可与其他调脂药物联用。

10. **调脂药物的联合应用** 联合应用的优势在于提高血脂达标率和降低不良反应发生率。联合方案须依据病人血脂异常的分型、药物调脂作用机制以及药物的其他作用特点等制定，多由他汀类与另一种作用机制不同的调脂药物组成。

(1) 他汀类与依折麦布：高 CH 血症病人如对中等强度他汀治疗血脂不达标或不耐受，可考虑联合应用依折麦布，在他汀治疗基础上可使 LDL-C 进一步下降 18%，且不增加他汀的不良反应。ASCVD 极高危病人采用本方案可降低心血管事件风险。

(2) 他汀类与贝特类：他汀类与贝特类联用能更有效地降低 LDL-C 和 TG 水平，同时升高 HDL-C，尤其适用于高危心血管病病人他汀治疗后仍存在 TG 或 HDL-C 控制不佳者。他汀与非诺贝特联用可使高 TG 伴低 HDL-C 血症病人心血管获益。由于他汀类和贝特类药物代谢途径相似，联用时发生不良反应概率增加。应从小剂量开始，采用晨服贝特类药物，晚服他汀类药物的方式，并严密监测肌酶和肝酶。

(3) 他汀与 n-3 脂肪酸：可用于治疗混合型高脂血症，不增加各自的不良反应。由于大剂量 n-3 不饱和脂肪酸可增加出血风险，不宜长期应用。

(四) 其他治疗措施

1. **脂蛋白血浆置换** 是 FH(尤其是 HoFH)的重要辅助治疗措施，可使 LDL-C 降低 55%～70%。最佳治疗频率为每周 1 次。也用于极个别对他汀类药物过敏或不能耐受的严重难治性高胆固醇血症者。该治疗价格昂贵，有创且存在感染风险。

笔记

2. **手术治疗**　对极严重的高胆固醇血症，如 HoFH 或对药物无法耐受的严重高胆固醇血症病人，可考虑手术治疗，包括部分回肠末段切除术、门腔静脉分流术和肝脏移植术等。

（五）治疗过程的监测

调脂治疗一般是长期的，甚至是终身的。不同个体对同一治疗措施或药物的疗效和副作用差异很大，应严密监测血脂水平及其他相关指标。非药物治疗者，开始 3～6 个月应复查血脂，如达标则继续非药物治疗，但仍需每 6～12 个月复查 1 次。首次服用调脂药物者，应于用药 6 周内复查血脂、转氨酶和肌酸激酶；如血脂达标且无不良反应，逐步减为每 6～12 个月复查 1 次；如血脂未达标且无不良反应，每 3 个月复查 1 次。如治疗 3～6 个月血脂仍未达标，应调整药物剂量或种类，或联合应用不同作用机制的调脂药物。每次调整药物种类或剂量均需在 6 周内复查血脂、转氨酶和肌酸激酶。

（六）特殊人群血脂异常的管理

1. **糖尿病**　糖尿病合并血脂异常主要表现为 TG 升高、HDL-C 降低、LDL-C 升高或正常。调脂治疗可以显著降低糖尿病病人发生心血管事件的危险。糖尿病病人血脂异常应按照 ASCVD 危险评估流程进行危险分层干预管理，并根据心血管疾病危险程度确定 LDL-C 达标值。40 岁及以上糖尿病病人血清 LDL-C 水平应控制在 2.6mmol/L 以下、HDL-C 在 1.0mmol/L 以上。用药首选他汀类药物，如合并高 TG 伴或不伴低 HDL-C 者，可采用他汀类与贝特类药物联合应用。

2. **高血压**　调脂治疗能够使多数高血压病人获益，特别是在减少冠心病事件方面。对于收缩压 >143.5mmHg 的亚组人群，他汀与降压药联合应用，使心血管危险下降更为显著。中等危险的高血压病人均应启动他汀治疗，根据不同危险程度确定调脂达标值。

3. **代谢综合征**　代谢综合征是一组以肥胖、高血糖、高血压以及血脂异常［高 TG 血症和（或）低 HDL-C 血症］集结发病的临床综合征。代谢综合征病人是发生心血管疾病的高危人群。代谢综合征的主要防治目标是预防 ASCVD 以及 2 型糖尿病，对已有 ASCVD 者要预防心血管事件再发。原则上应先启动生活方式治疗，如果不能达标，则应针对各组分采取相应药物治疗。代谢综合征血脂代谢紊乱的治疗目标是 LDL-C<2.6mmol/L、TG<1.7mmol/L、HDL-C≥1.0mmol/L。

4. **慢性肾脏疾病（CKD）**　CKD 常伴随血脂代谢异常并促进 ASCVD 的发生。在可耐受的前提下，推荐 CKD 病人接受他汀类治疗。治疗目标：轻、中度 CKD 者 LDL-C<2.6mmol/L，非-HDL-C<3.4mmol/L；重度 CKD、CKD 合并高血压或糖尿病者 LDL-C<1.8mmol/L，非-HDL-C<2.6mmol/L。推荐中等强度他汀类治疗，必要时联合胆固醇吸收抑制剂。

CKD 病人是他汀类引起肌病的高危人群，发病风险与他汀剂量密切相关，故应避免大剂量应用。中等强度他汀治疗 LDL-C 不能达标时，推荐联合应用依折麦布。贝特类可升高肌酐水平，在中重度 CKD 病人中与他汀类联用时，可能增加肌病风险。

【预防和预后】

血脂异常的预防措施主要包括普及健康教育，提倡均衡饮食，增加体力活动及体育运动，预防肥胖，避免不良生活习惯，并与肥胖症、糖尿病、心血管疾病等慢性病防治工作的宣教相结合。经积极的综合治疗，本病预后良好。

（赵家军）

第二十五章 肥 胖 症

肥胖症(obesity)是一种以体内脂肪过度蓄积和体重超常为特征的慢性代谢性疾病,由遗传因素、环境因素等多种因素相互作用所引起。肥胖是引起高血压、糖尿病、心脑血管病、肿瘤等慢性非传染性疾病的危险因素和病理基础。截至2015年,全球有6亿成年人为肥胖。中国是全世界肥胖升高速度最快的国家之一。WHO明确认定,肥胖症已是全球最大的慢性疾病。

【流行病学】

全球疾病负担研究显示,截至2015年,全球范围内共有约6.037亿成人(≥20岁)为肥胖,总体患病率为12.0%。我国流行病学调查显示,截至2014年,针对20~69岁人群,我国超重率和肥胖率分别为34.26%、10.98%,而在体重正常者中,中心型肥胖检出率为22.46%~33.53%。近30年间我国居民超重和肥胖均有明显上升趋势,呈现出城市高于农村,东、中、西部地区依次降低的特征。

【病因和发病机制】

肥胖发生的机制是能量摄入超过能量消耗。肥胖是遗传因素、环境因素、内分泌调节异常、炎症、肠道菌群等多种原因相互作用的结果。

1. 能量平衡和体重调节 能量平衡和体重调节受神经系统和内分泌系统双重调节。下丘脑弓状核分泌的神经肽Y(NPY)和刺鼠相关蛋白(AgRP)可增加食欲,阿黑皮素原(POMC)和可卡因-苯丙胺调节转录肽(CART)抑制食欲。影响下丘脑食欲中枢的信号包括传入神经信号(以迷走神经为主,传入来自内脏的信息)、激素信号(如瘦素、胰岛素、各种肠肽等)以及代谢产物(如葡萄糖)等。上述信号经过整合后通过神经-体液途径传出信号到靶器官,调控胃酸分泌量、胃肠排空速率、产热等。

体内调节能量摄入的因子包括:①减少摄食的因子:β肾上腺素能受体、多巴胺、血清素、胰高血糖素样多肽-1(GLP-1)和瘦素等。②增加摄食的因子:α-去甲肾上腺素能受体、神经肽Y、胃生长激素释放素(ghrelin)、增食因子(orexin)、甘丙肽(galanin)、内源性大麻素(endocannabinoid,CB)等。③代谢产物如血糖、脂肪酸等。

人体脂肪组织分为两种,白色脂肪组织的主要功能是贮存热量,而棕色脂肪组织的主要功能是能量消耗。交感神经兴奋作用于棕色脂肪组织,通过β肾上腺素能受体引起脂肪分解产生热量。

2. 遗传因素 肥胖症有家族聚集倾向,遗传因素的影响占40%~70%。大部分原发性肥胖症为多基因遗传,是多种微效基因作用叠加的结果。目前在欧裔人群中已定位了50余个与肥胖有关的遗传位点,部分位点在亚裔人群中得到验证,如体脂量和肥胖症相关基因(*FTO*)、黑皮质素-4-受体基因(*MC4R*)等。

目前认为"节俭基因学说"是肥胖发生的重要机制。节俭基因在食物短缺的情况下能有效利用能源生存下来,在食物丰富时可引起(腹型)肥胖和胰岛素抵抗。节俭基因(腹型肥胖易感基因)包括β_3肾上腺素能受体、激素敏感性脂酶、PPARγ、PC-1、胰岛素受体底物-1(IRS-1)、糖原合成酶等基因。

部分肥胖症由单基因突变引起,如Laurence-Moon-Biedl综合征和Prader-Willi综合征等经典的遗传综合征。新近发现了数种单基因突变引起肥胖,如瘦素(*OB*)、瘦素受体(*LEPR*)、阿片-促黑素细胞皮质素原(*POMC*)、激素原转换酶-1(*PC1*)、黑皮素受体4(*MC4R*)及过氧化物酶体增殖物激活受体γ(*PPARG*)等基因。

3. 环境因素 环境因素是肥胖患病率增加的主要原因,主要是热量摄入增多和体力活动减少。除热量摄入增加以外,饮食结构也有一定影响,脂肪比糖类更易引起脂肪积聚。胎儿期母体营养不良

或低出生体重儿在成年期容易发生肥胖症。此外，多种环境内分泌干扰物对肥胖有促进作用，包括双酚 A（BPA）、邻苯二甲酸、二噁英类似物及多氯联苯等，其机制与类雌激素样作用有关。

4. **内分泌调节异常** 下丘脑是机体能量平衡调节的关键部位，下丘脑弓状核（ARC）有各种食欲调节神经元。外周循环中参与能量代谢调节的重要激素包括：瘦素、脂联素、胰岛素、胃生长素、胰高血糖素、生长激素、甲状腺素、肾上腺素等。神经-内分泌调节中任何环节的异常，均可导致肥胖。

5. **炎症** 肥胖是一种低度炎症反应。肥胖症血清炎症因子升高，如 C 反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和白细胞介素-6（IL-6）等；脂肪组织中炎症因子也升高，尤其是单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）、肿瘤坏死因子（TNF）等，促进炎症细胞在脂肪中的浸润，引起胰岛素抵抗。

6. **肠道菌群** 人体肠道细菌大致分为 3 类：有益菌、有害菌和中性菌。有益菌（也称为益生菌）主要是各种双歧杆菌、乳酸杆菌等，抑制致病菌群的生长，分解有害、有毒物质。有害菌数量一旦失控，会引发多种疾病。中性菌具有双重作用，如大肠埃希菌、肠球菌等，在正常情况下对健康有益，一旦增殖失控或从肠道转移到身体其他部位，就可能引发多种疾病。

肠道菌群对肠-脑轴（gut-brain axis，GBA）有调节作用。肥胖症病人常发生肠道菌群改变（有益菌和有害菌比例失调）。肠道菌群的改变引起肠道通透性增加，细菌的脂多糖（LPS）吸收入血可引起内毒素血症，促进炎症反应。肠道菌群在肥胖发病机制中的作用有待深入研究。

【病理生理】

1. **脂肪细胞和脂肪组织** 脂肪细胞是一种高度分化的细胞，可以贮存和释放能量，而且能分泌数十种脂肪细胞因子、激素或其他调节物，包括瘦素、抵抗素（resistin）、脂联素（adiponectin）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、血浆纤溶酶原激活物抑制因子-1（PAI-1）、血管紧张素原和游离脂肪酸（FFA）等。肥胖病人脂肪细胞数量增多（增生型）、体积增大（肥大型）或数量增多体积增大（增生肥大型），伴脂肪组织炎症反应如吞噬细胞和其他免疫细胞浸润，脂肪因子分泌增多，出现胰岛素抵抗和低度的系统炎症（C 反应蛋白、白介素-6、TNF-α 等因子轻度升高）。

2. **脂肪的分布** 肥胖病人脂肪分布有性别差异。男性型脂肪主要分布在内脏和上腹部皮下，称为“腹型”或“中心性”肥胖。女性型脂肪主要分布于下腹部、臀部和股部皮下，称为“外周性”肥胖，更年期后则脂肪分布与男性相似。中心性肥胖病人发生代谢综合征的危险性较大，而外周性肥胖病人减肥更为困难。

3. **“调定点”上调** 长期高热量、高脂肪饮食，体重增加后，即使恢复正常饮食，也不能恢复到原体重。持续超重可引起体重调定点不可逆升高，即调定点上调。可逆性体重增加是脂肪细胞增大的结果，当引起体重增加的原因去除后，脂肪细胞缩小，体重恢复。不可逆性体重增加是脂肪细胞数目增加与体积增大的结果，体重恢复困难。

【临床表现】

肥胖症可见于任何年龄、性别。多有进食过多和（或）运动不足病史。常有肥胖家族史。轻度肥胖症多无症状，中至重度肥胖症可引起气急、关节痛、肌肉酸痛、体力活动减少以及焦虑、抑郁等。肥胖是多种疾病的基础疾病，常与血脂异常、脂肪肝、高血压、冠心病、糖耐量异常或糖尿病等疾病同时发生，引起代谢综合征。肥胖症还可伴随或并发阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、胆囊疾病、高尿酸血症和痛风、骨关节病、静脉血栓、生育功能受损（女性出现多囊卵巢综合征），以及某些肿瘤（女性乳腺癌、子宫内膜癌，男性前列腺癌、结肠和直肠癌等）发病率增高等，且麻醉或手术并发症增多。严重肥胖症病人可出现自卑、抑郁等精神问题，社会适应不良。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

详细询问病史，包括个人饮食、生活习惯、体力活动、病程、家族史、引起肥胖的用药史、有无心理障碍等，引起继发性肥胖疾病史如皮质醇增多症、甲状腺功能减退症等。并发症和伴发病须进行相应检查，如糖尿病或糖耐量异常、血脂异常、高血压、冠心病、痛风、胆石症、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

NOTE

及代谢综合征等。

肥胖程度评估最常采用人体测量学指标(体重指数、腰围等)。目前尚无关于肥胖症的统一诊断标准,有以下指标可供参考:

1. **体重指数(body mass index, BMI)** 测量身体肥胖程度,BMI(kg/m^2)=体重(kg)/[身高(m)]^2。BMI 18.5~23.9 为正常,24.0~27.9 为超重,≥28.0 为肥胖。BMI 不能准确地描述体内脂肪的分布情况,不能区分脂肪和肌肉的含量,肌肉发达的人往往容易被误判。

2. **理想体重** 理想体重(kg)=身高(cm)-105 或 IBW(kg)=[身高(cm)-100]×0.9(男性)或×0.85(女性)。理想体重±10%为正常,超过理想体重 10.0%~19.9%为超重,超过理想体重 20.0%以上为肥胖。

3. **腰围** 受试者站立位,双足分开 25~30cm,使体重均匀分配;腰围测量髂前上棘和第 12 肋下缘连线的中点水平。男性腰围≥85cm、女性腰围≥80cm 作为中心性肥胖的切点。腰围是衡量脂肪在腹部蓄积(即中心性肥胖)程度的简单、常用指标,是 WHO 推荐的用于评价中心型肥胖的首选指标,与 CT 测量的内脏脂肪含量有显著相关性。

4. **腰/臀比(waist/hip ratio, WHR)** 臀围测量环绕臀部的骨盆最突出点的周径。WHO 建议 WHR 男性>0.9,女性>0.85 诊断为中心性肥胖。但腰/臀比相近的个体体重可以相差很大,该指标和腹部内脏脂肪堆积的相关性低于腰围。

5. **CT 或 MRI** 计算皮下脂肪厚度或内脏脂肪量,是评估体内脂肪分布最准确的方法,但不作为常规检查。

6. **其他方法** 身体密度测量法、生物电阻抗测定法、双能 X 线(DEXA)吸收法测定体脂总量等。

(二)鉴别诊断

根据原发病的临床表现和实验室检查特点进行鉴别诊断。药物引起继发性肥胖有服用抗精神病药、糖皮质激素等用药史。

1. **库欣综合征** 向心性肥胖,常有满月脸、水牛背,内脏脂肪明显增加而四肢相对较瘦,血皮质醇增高。

2. **下丘脑性肥胖** 脂肪分布以面、颈部及躯干部显著,皮肤细嫩,手指尖细,常伴有智力减退、性腺发育不良、尿崩症、甲状腺及肾上腺皮质功能不全等,头颅 CT 或 MRI 及内分泌功能测定有助于明确诊断。

3. **原发性甲状腺功能减退** 常伴基础代谢率明显降低,体重增加多为中度,多有黏液性水肿。甲状腺功能测定可鉴别。

4. **多囊卵巢综合征** 除肥胖外,常有多毛,毛发呈男性化分布,月经稀少或闭经。B 超可见多囊卵巢,实验室检查有 LH/FSH>3。

5. **Laurence-Moon-Biedl 综合征** 常染色体隐性遗传病,婴儿期出现症状体征,肥胖、智力低下、视网膜色素变性、多指(趾)或并指(趾)畸形、生殖器发育不良。

6. **Prader-Willi 综合征** 染色体 15q11.2-q12 缺失所致。生长发育迟缓,身材矮小,手足小,智力低下。婴儿期喂养困难,语言发育差。儿童期因食欲旺盛和嗜睡导致肥胖。双额径窄,杏仁样眼睛,外眼角上斜,斜视。上唇薄,齿裂异常,小下颌,耳畸形。性腺发育不良,性功能减退,男性隐睾。

【治疗】

治疗的主要环节是减少热量摄取及增加热量消耗。制定个体化减肥目标极为重要,强调以饮食、运动等行为治疗为主的综合治疗,必要时辅以药物或手术治疗。继发性肥胖症针对病因进行治疗,各种并发症及伴发病给予相应处理。

(一)治疗性生活方式改变

1. **医学营养治疗** 营养治疗是肥胖的最基本治疗方法。对于轻度和中度肥胖可以取得一定疗效。营养治疗主要是限制病人摄入的热量,使摄入热量小于消耗。关键是限制糖和脂肪的摄入量,同

时供给充足的营养素，如必需氨基酸、维生素、矿物质等。尤其应注意足量蛋白质供给，以减少减重造成的蛋白质丢失。

首先要确定合适的热量摄入，每日所需总热量＝理想体重（kg）×每千克体重所需热量（kcal/kg）（表7-25-1）。

表7-25-1 成人每日热量供给量表（kcal/kg）

体型	卧床	轻体力劳动	中体力劳动	重体力劳动
消瘦	20～25	35	40	40～45
正常	15～20	30	35	40
超重或肥胖	15	20～25	30	35

其次，需确定适当的营养素分配比例，分配原则是蛋白质占总热量的15%～20%，脂肪占<30%，碳水化合物占50%～55%。蛋白质应以优质蛋白为主（≥50%），如蛋、奶、肉、鱼及大豆蛋白质；摄入足够新鲜蔬菜（400～500g/d）和水果（100～200g/d）；避免油煎食品、方便食品、快餐、巧克力和零食等；适当增加膳食纤维、非吸收食物及无热量液体以满足饱腹感。

常用的减重膳食主要包括限制热量平衡膳食（calorie restrict diet，CRD）、低热量膳食（low calorie diet，LCD）、极低热量膳食（very-low calorie diet，VLCD）、高蛋白质膳食（high protein diet，HPD）及轻断食膳食（intermittent fasting）等。

限制热量平衡膳食在限制能量摄入的同时保证基本营养需求，结构应具有合理的营养素分配比例。CRD有3种方法：①在目标摄入量基础上按一定比例递减（减少30%～50%）；②在目标摄入量基础上每日减少500kcal；③每日热量供给1000～1500kcal。该方法适用于所有需要体重控制者。

低热量膳食也称作限制热量饮食，在满足蛋白质、维生素、矿物质、膳食纤维和水的基础上，适量减少脂肪和碳水化合物的摄取，成人每日摄入热量不低于1000kcal。极低热量膳食指每日摄入400～800kcal热量，主要来自蛋白质，脂肪和碳水化合物摄入受到严格限制。该方法不适合妊娠期和哺乳期妇女及生长发育期的青少年。

高蛋白质膳食，每日蛋白质摄入量占总热量的20%～30%或1.5～2.0g/kg。该方法有助于改善单纯性肥胖伴血脂异常，适用于单纯性肥胖病人。

轻断食膳食指1周内5天正常饮食、其他2天（非连续）摄取平日热量的1/4（女性500kcal/d，男性600kcal/d）的饮食模式，也称间歇式断食5∶2模式。该方法适用于伴有糖尿病、高脂血症、高血压的肥胖病人，不适用于存在低血糖风险、低血压和体质弱的病人，长期使用可能导致营养不良或酮症。

2. 体力活动和体育运动 与医学营养治疗相结合并长期坚持，可以预防肥胖或使肥胖病人体重减轻。必须进行教育并给予指导，运动方式和运动量应适合病人具体情况，注意循序渐进，有心血管并发症和肺功能不好的病人必须更为慎重，根据实际情况制订个体化运动处方。

（二）药物治疗

药物治疗的适应证为：①食欲旺盛，餐前饥饿难忍，每餐进食量较多；②合并高血糖、高血压、血脂异常和脂肪肝；③合并负重关节疼痛；④肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征；⑤BMI≥24有上述合并症情况，或BMI≥28不论是否有合并症，经过3～6个月单纯控制饮食和增加活动量处理仍不能减重5%，甚至体重仍有上升趋势者，可考虑用药物辅助治疗。下列情况不宜应用减重药物：①儿童；②孕妇、哺乳期妇女；③对该类药物有不良反应者；④正在服用其他选择性血清素再摄取抑制剂。

1. 肠道脂肪酶抑制剂 奥利司他（orlistat）是胃肠道胰脂肪酶、胃脂肪酶抑制剂，减少脂肪的吸收。治疗早期有轻度消化系统副作用如肠胃胀气、大便次数增多和脂肪便等，可影响脂溶性维生素吸收，已有引起严重肝损害的报道，应引起警惕。推荐剂量为120mg，每天3次，餐前服。

2. 兼有减重作用的降糖药物 二甲双胍促进组织摄取葡萄糖和增加胰岛素的敏感性，有一定的

NOTE

减重作用，但尚未获批用于肥胖症的治疗，对伴有糖尿病和多囊卵巢综合征的病人有效。可给予0.5g，每日3次，其不良反应主要是胃肠道反应，乳酸性酸中毒较少见。GLP-1受体激动剂[如利拉鲁肽(liraglutide)]可通过抑制食欲、减少胃排空、促进白色脂肪棕色化发挥减重作用。利拉鲁肽推荐3.0mg皮下注射，每日1次。

（三）外科治疗

外科治疗的方法有吸脂术、切脂术和各种减少食物吸收的手术。后者包括胃转流术、空肠回肠分流术、垂直袖状胃切除术、胃束带术与胃囊术等，仅用于重度肥胖、减重失败而又有严重并发症病人。外科治疗显著降低严重肥胖病人的心血管死亡和全因死亡率。外科治疗可引起营养不良、贫血、消化道狭窄等，需严格把握适应证。

手术适应证：①出现与单纯脂肪过剩相关的疾病，如2型糖尿病、心血管疾病、脂肪肝、脂代谢紊乱、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等。②腰围男性≥90cm，女性≥80cm。③连续5年以上体重稳定增加，BMI≥32。④年龄16～65岁。⑤经非手术治疗疗效不佳或不能耐受者。⑥无酒精或药物依赖性，无严重的精神障碍、智力障碍。⑦充分知情同意，能积极配合术后随访。有上述①～③之一者，同时具备④～⑦情况的，可考虑行外科手术治疗。

【预防】

肥胖症的发生与遗传及环境有关，环境因素的可变性为预防肥胖提供了可能性。应做好宣传教育工作，鼓励人们采取健康的生活方式，尽可能使体重维持在正常范围内。应早期发现有肥胖趋势的个体，并对个别高危个体进行个体化指导。预防肥胖应从儿童时期开始，尤其是加强对青少年的健康教育。

[附] 代谢综合征

代谢综合征(metabolic syndrome，MS)是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态，是一组复杂的代谢紊乱症候群。MS的中心环节是肥胖和胰岛素抵抗。MS是糖尿病(DM)、心脑血管疾病(CVD)的危险因素，心血管事件的发生率及死亡风险是正常人群的2～3倍，无糖尿病的MS病人发生T2DM的风险是正常人群的5倍。我国MS发病率逐年升高。对2010年中国慢病监测数据分析发现，我国MS总体患病率已达33.9%。加强该病的预防、早期诊断和干预是改善国民健康的迫切需要。

【病因和发病机制】

MS是遗传与环境因素相互作用的结果。胰岛素抵抗是MS的中心环节，胰岛素抵抗的发生与肥胖及MS的病理变化密切相关，互为因果，关系错综复杂。胰岛素抵抗指胰岛素作用的靶器官(肝脏、肌肉、脂肪组织、血管内皮细胞等)对胰岛素敏感性降低。在病程早期，机体为了克服胰岛素抵抗，代偿性分泌过多胰岛素，引起高胰岛素血症。胰岛素抵抗和高胰岛素血症是MS的重要致病机制。

肥胖引起胰岛素抵抗的机制与脂肪细胞来源的激素/细胞因子水平异常有关，如游离脂肪酸(FFA)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、瘦素、抵抗素、纤溶酶原激活物抑制因子1(PAI-1)等的增多以及脂联素的不足。胰岛素抵抗通过多种直接或间接机制参与MS相关疾病的发生：①2型糖尿病(T2DM)：胰岛素抵抗状态下，胰岛β细胞通过代偿性分泌胰岛素维持血糖正常，对胰岛素抵抗失代偿时，则发生T2DM。②高血压：高胰岛素血症刺激交感神经，增加心输出量，引起血管收缩和平滑肌增殖，肾脏对钠的重吸收增加。③血脂异常：TG增加、sLDL增加和HDL-2降低是MS血脂异常的特征。④血管内皮细胞功能异常：胰岛素抵抗状态下，血管内皮细胞释放NO减少、血管舒张功能降低。⑤血液凝溶异常：胰岛素抵抗状态下，纤维蛋白原、血管性血友病因子(vWF)和PAI-1增加，引起高凝状态。⑥慢性低度炎症状态：炎症细胞因子增多、急性期反应产物增加和炎症信号通路激活，发生慢性、低度炎症反应。

胰岛素抵抗并非MS发生的唯一机制。MS人群并不一定都有胰岛素抵抗，而有胰岛素抵抗的人群也不一定都发生MS，提示这种心血管病多种代谢危险因素集结在个体的现象可能具有更为复杂或

多元的病理基础。

【临床表现】

MS 的临床表现即它所包含各个疾病及其并发症、伴发病的临床表现，这些疾病可同时或先后出现。各疾病的临床表现，如肥胖症、血脂异常、糖尿病、高血压、冠心病和脑卒中等，分别见于相应章节。

【诊断】

诊断标准为具备以下 3 项或更多项：①中心型肥胖和（或）腹型肥胖：腰围男性≥90cm，女性≥85cm；②高血糖：空腹血糖≥6.1mmol/L（110mg/dl）或糖负荷后 2 小时血糖≥7.8mmol/L（140mg/dl）和（或）已确诊为糖尿病并治疗者；③高血压：血压≥130/85mmHg 和（或）已确诊为高血压并治疗者；④空腹 TG≥1.7mmol/L（150mg/dl）；⑤空腹 HDL-C<1.04mmol/L（40mg/dl）。

【防治】

防治 MS 的主要目标是预防心血管病和 T2DM，对已有心血管病者需预防心血管事件再发。原则上先采用生活方式干预，然后对各种危险因素进行药物治疗。

1. **生活方式干预** 合理饮食、适当体力活动和体育运动、减轻体重及戒烟是防治 MS 的基础措施。

2. **针对各种危险因素** 如糖尿病、高血压、血脂紊乱和肥胖等，选用相应药物治疗，控制达标。根据不同年龄、性别、家族史等制订群体及个体化防治方案。

3. **治疗目标** ①体重在 1 年内减轻 7% ~10%，争取 BMI 和腰围正常化。②血压：糖尿病病人<130/80mmHg，非糖尿病病人<140/90mmHg。③ LDL-C<2.6mmol/L、TG<1.7mmol/L、HDL-C>1.04mmol/L（男）或 1.3mmol/L（女）。④空腹血糖<6.1mmol/L、糖负荷后 2 小时血糖<7.8mmol/L 及 HbA1c<7%。

（赵家军）

第二十六章　水、电解质代谢和酸碱平衡失常

生物细胞的活动和代谢都必须在液态环境中进行。正常情况下，机体体液及其组分的波动范围很小，以保持体液容量、电解质、渗透压和酸碱度等的相对恒定；炎热、高温作业、剧烈运动、某些疾病、创伤、感染等因素可引起机体内外环境发生变化，如机体代偿则内环境保持相对稳定，若失代偿则引起体液的代谢紊乱，造成水、电解质和酸碱平衡失调，重者可危及生命。

正常人的总体液量占体重的百分比随年龄增长而下降（新生儿占体重的75%～80%，成人为50%～60%），男性比女性约高5%（表7-26-1）。总体液量分为细胞外液和细胞内液两种。细胞内液对维持细胞生理功能具有重要作用，但细胞内液的量及其中所含物质的交换均需细胞外液才能进行。细胞外液包括血管内液和组织间液，二者维持动态平衡，其中血管内液是血容量的主要成分。

表7-26-1　水在体内的分布（%体重）

	总水量	细胞内液	血浆	组织间液
婴儿	75	45	4	26
成年男性	60	40	5	15
成年女性	50	35	4	11

成人每日需水量1500～2500ml，机体摄入的水分绝大部分来源于饮水及食物中产生的内生水，少量来源于体内代谢过程产生的内生水（300ml/d）。水摄入主要依赖于神经调节。当有效循环血容量减少、体液高渗或口腔黏膜干燥时，刺激下丘脑的渴感中枢，引起口渴而增加水的摄入，当摄入量达到一定程度后，渴感消失。水的排泄主要依赖于抗利尿激素、醛固酮和肾的调节，汗液及呼吸也起部分调节作用：肾的日排水量为800～1000ml，皮肤排出量约500ml，肠道排出量100～150ml，呼吸道排出量约350ml。在上述调节机制作用下，机体每日摄入量与排出量达到平衡。

体液中的溶质分为电解质和非电解质两类。细胞外液的主要电解质有Na^+、Cl^-、HCO_3^-；细胞内液的主要电解质有K^+和HPO_4^{2-}。临床上，以mOsm/L或mOsm/（kg·H_2O）表示体液的渗透压。血浆渗透压可用冰点渗透压计测定，或用下列公式计算：血浆渗透压（mOsm/L）=2（[Na^+]+[K^+]）+葡萄糖+尿素氮（单位均为mmol/L）。血浆渗透压正常范围为280～310mOsm/L，低于280mOsm/L为低渗，高于310mOsm/L为高渗。由于尿素氮能自由通过细胞膜，不能构成细胞外液的有效渗透压，因此在计算时亦可省略尿素氮，计算公式为：血浆有效渗透压（mOsm/L）=2×（[Na^+]+[K^+]）+葡萄糖（单位均为mmol/L）。Na^+为血浆中的主要阳离子，占血浆阳离子总量的92%左右，其含量占总渗透压比例的50%，是维持血浆渗透压平衡的主要因素。

第一节　水、钠代谢失常

水和钠的正常代谢及平衡是维持人体内环境稳定的一个重要方面，水与钠相互依赖，彼此影响。水、钠代谢失常相伴发生，单纯性水（或钠）增多或减少较少见。临床上多分为失水（water loss）、水过

多(water excess)、低钠血症(hyponatremia)和高钠血症(hypernatremia)等。

一、失水

失水是指体液丢失所造成的体液容量不足。根据水和电解质(主要是 Na^+)丢失的比例和性质，临床上将失水分为高渗性失水、等渗性失水和低渗性失水。

【病因】

(一) 高渗性失水

1. **摄水不足**　①昏迷、创伤、拒食、吞咽困难，沙漠迷路、海难、地震等致淡水供应断绝；②脑外伤、脑卒中等致渴感中枢迟钝或渗透压感受器不敏感。

2. **失水过多**

(1) 经肾丢失：①中枢性尿崩症、肾性尿崩症；②糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷、高钙血症等；③长期鼻饲高蛋白流质等所致的溶质性利尿(鼻饲综合征)；④使用高渗葡萄糖溶液、甘露醇、山梨醇、尿素等脱水药物或非溶质性利尿药。

(2) 肾外丢失：①环境高温、剧烈运动、高热等大量出汗；②烧伤开放性治疗丢失大量低渗液；③哮喘持续状态、过度换气、气管切开等使肺呼出的水分增多2~3倍。

(3) 水向细胞内转移：剧烈运动或惊厥等使细胞内小分子物质增多，渗透压增高，水转入细胞内。

(二) 等渗性失水

1. **消化道丢失**　呕吐、腹泻、胃肠引流(减压、造瘘)或肠梗阻等致消化液丢失。

2. **皮肤丢失**　大面积烧伤、剥脱性皮炎等渗出性皮肤病变。

3. **组织间液贮积**　胸、腹腔炎性渗出液的引流，反复大量放胸腔积液、腹腔积液等。

(三) 低渗性失水

1. **补充水分过多**　高渗性或等渗性失水时补充水分过多。

2. **肾丢失**　①过量使用噻嗪类、呋塞米等排钠性利尿药；②肾小管中存在大量不被吸收的溶质(如尿素)，抑制钠和水的重吸收；③失盐性肾炎、急性肾衰竭多尿期、肾小管酸中毒、糖尿病酮症酸中毒；④肾上腺皮质功能减退症。

【临床表现】

(一) 高渗性失水

1. **轻度失水**　失水多于失钠，细胞外液量减少，渗透压升高。当失水量达体重的2%~3%时，渴感中枢兴奋，刺激抗利尿激素释放，水重吸收增加，尿量减少，尿比重增高。如伴有多饮，一般不造成细胞外液容量不足和渗透压异常；如伴渴感减退，可发生高渗性失水。

2. **中度失水**　当失水量达体重的4%~6%时，醛固酮分泌增加和血浆渗透压升高，此时口渴严重，咽下困难，声音嘶哑；有效循环容量不足，心率加快；皮肤干燥、弹性下降；进而因细胞内失水出现乏力、头晕、烦躁。

3. **重度失水**　当失水量达7%~14%时，脑细胞失水严重，出现神经系统症状如躁狂、谵妄、定向力失常、幻觉、晕厥和脱水热。当失水量超过15%时，可出现高渗性昏迷、低血容量性休克、尿闭及急性肾衰竭。

(二) 等渗性失水及低渗性失水

等渗性失水时，有效循环血容量和肾血流量减少，出现少尿、口渴，重者血压下降，但渗透压基本正常。低渗性脱水早期即发生有效循环血容量不足和尿量减少，但无口渴；重者导致细胞内低渗和细胞水肿。临床上，依据缺钠的程度大致分轻、中、重三度。

1. **轻度失水**　当每千克体重缺钠8.5mmol(血浆钠130mmol/L左右)时，血压可在100mmHg以上，病人有疲乏、无力、尿少、口渴、头晕等。尿钠极低或测不出。

2. **中度失水**　当每千克体重丢失钠在8.5~12.0mmol(血浆钠120mmol/L左右)时，血压降至100mmHg以下，表现为恶心、呕吐、肌肉挛痛、手足麻木、静脉下陷及直立性低血压。尿钠测不出。

NOTE

3. **重度失水** 当每千克体重丢失钠在 12.0～21.0mmol（血浆钠 110mmol/L 左右）时，血压降至 80mmHg 以下，出现四肢发凉、体温低、脉搏细数等休克表现，并伴木僵等神经症状，严重者昏迷。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史（钠摄入不足、呕吐、腹泻、多尿、大量出汗等）可推测失水的类型和程度。如高热、尿崩症应多考虑高渗性失水；呕吐、腹泻应多考虑低渗性或等渗性失水；昏迷、血压下降等提示为重度失水，但应进行必要的实验室检查。

1. **高渗性失水** 中、重度失水时，尿量减少；除尿崩症外，尿比重、血红蛋白、平均血细胞比容、血钠（>145mmol/L）和血浆渗透压均升高（>310mOsm/L）；可出现酮症、代谢性酸中毒和氮质血症。依据体重的变化和其他临床表现，可判断失水的程度。

2. **等渗性失水** 血钠、血浆渗透压正常；尿量少，尿钠少或正常。

3. **低渗性失水** 血钠（<130mmol/L）和血浆渗透压（<280mOsm/L）降低，至病情晚期尿少，尿比重低，尿钠减少；血细胞比容（每增高 3% 约相当于钠丢失 150mmol）、红细胞、血红蛋白、尿素氮均增高，血尿素氮/肌酐（单位均为 mg/dl）比值>20∶1（正常 10∶1）。

三种失水的比较见表 7-26-2。

表 7-26-2 三种失水的比较

临床表现	高渗性失水	等渗性失水	低渗性失水
脱水外貌	不明显	较明显	很明显
口渴	明显	有	无
肌肉挛痛	无	有	有
精神状态	烦躁、谵妄	烦躁或淡漠	淡漠、嗜睡
体温	升高	正常或稍低	正常或稍低
血压	正常，严重者下降	降低	降低，严重者休克
尿量	很少	减少	正常，严重者减少
尿钠	正常	减少	明显减少
血钠	>145mmol/L	130～145mmol/L	<130mmol/L
血液浓缩	+	+～++	++～+++
血浆渗透压	>310mOsm/L	正常	<280mOsm/L
失水、失钠与血浆浓度	失水>失钠	平衡	失水<失钠

通常指中度以上失水

【防治】

严密注意每日出入液量，监测血电解质等指标的变化，积极治疗原发病，避免不适当的脱水、利尿、鼻饲高蛋白饮食等。已发生失水时，应依据失水的类型、程度和机体情况，决定补液方案。

（一）补液总量

应包括已丢失液体量及继续丢失的液体量两部分。

1. **已丢失量** 有 4 种计算方法：

（1）依据失水程度估算：轻度失水相当于体重的 2%～3%；中度失水相当于体重的 4%～6%，即 2400～3600ml；重度失水相当于体重的 7%～14%，更重者可达 15% 以上。

（2）依据原体重估算：30～40ml/kg。

（3）依据血钠浓度计算：有 3 种计算方法，适用于高渗性失水。

1）丢失量＝正常体液总量－现有体液总量。正常体液总量＝原体重×0.6，现有体液总量＝正常血清钠÷实测血清钠×正常体液总量。

2）丢失量＝（实测血清钠－正常血清钠）×现体重×0.6/正常血清钠。

3）丢失量＝现体重×K×（实测血清钠－正常血清钠）。公式中的系数 K 在男性为 4，在女性为 3。

（4）依据血细胞比容：适用于估计低渗性失水的失水量。可按下列公式计算：

补液量（ml）=［（实测血细胞比容-正常血细胞比容）/正常血细胞比容］×体重（kg）×200

正常血细胞比容：男性=0.48，女性=0.42

2. 继续丢失量　指就诊后发生的继续丢失量，包括生理需要量（约1500ml/d）及继续发生的病理丢失量（如大量出汗、肺呼出、呕吐等）。

以上的公式计算只能大概反映机体的失水量。临床实践中，应根据病人的实际情况适当增减。

（二）补液种类

高渗、等渗和低渗性失水均有失钠和失水，仅程度不一，均需要补钠和补水。一般来说，高渗性失水补液中含钠液体约占1/3，等渗性失水补液中含钠液体约占1/2，低渗性失水补液中含钠液体约占2/3。

1. 高渗性失水　补水为主，补钠为辅。经口、鼻饲者可直接补充水分，经静脉者可补充5%葡萄糖液、5%葡萄糖氯化钠液或0.9%氯化钠液。适当补钾及碱性液。

2. 等渗性失水　补充等渗溶液为主，首选0.9%氯化钠液，但长期使用可引起高氯性酸中毒。因为正常细胞外液的钠、氯比值是7∶5，0.9%氯化钠液1000ml+5%葡萄糖液500ml+5%碳酸氢钠液100ml的配方更符合生理需要。

3. 低渗性失水　补充高渗液为主。宜将上述配方中的5%葡萄糖液500ml换成10%葡萄糖液250ml，必要时可再补充适量的3%～5%氯化钠液。补液量可按氯化钠1g含Na^+17mmol折算，但补充高渗液不能过快，一般以血钠每小时升高0.5mmol/L为宜。补钠量可参照下述公式计算：①补钠量=（125mmol/L-实测血清钠）×0.6×体重（kg）；②补钠量=（142mmol/L-实测血清钠）×0.2×体重（kg）。0.6×体重（kg）表示机体的体液总量，0.2×体重（kg）表示细胞外液量。一般先补给补钠量的1/3～1/2，复查生化指标后再确定后续治疗方案。

（三）补液方法

1. 补液途径　尽量口服或鼻饲，不足部分或中、重度失水者需经静脉补充。

2. 补液速度　宜先快后慢。重症者开始4～8小时内补充液体总量的1/3～1/2，其余在24～48小时补完。具体的补液速度要根据病人的年龄，心、肺、肾功能和病情而定。

3. 注意事项　①记录24小时出入液体量；②密切监测体重、血压、脉搏、血清电解质和酸碱度；③急需大量快速补液时，宜采用鼻饲法补液；经静脉补充时宜监测中心静脉压（<120mmH_2O为宜）；④宜在尿量>30ml/h后补钾，一般浓度为3g/L，当尿量>500ml/d时，日补钾量可达10～12g；⑤纠正酸碱平衡紊乱。

二、水过多和水中毒

水过多（water excess）是指机体摄入或输入水过多，以致水在体内潴留，引起血液渗透压下降和循环血量增多的一种病理状态。若过多的水进入细胞内，导致细胞内水过多则称为水中毒（water intoxication）。水过多和水中毒是稀释性低钠血症的病理表现。

【病因和发病机制】

多因水调节机制障碍，而又未限制饮水或不恰当补液引起。

1. 抗利尿激素代偿性分泌增多　其特征是毛细血管静水压升高和（或）胶体渗透压下降，总容量过多，有效循环容量减少，体液积聚在组织间隙。常见于右心衰竭、缩窄性心包炎、下腔静脉阻塞、门静脉阻塞、肾病综合征、低蛋白血症、肝硬化等。

2. 抗利尿激素分泌失调综合征（SIADH）　详见本篇第八章。其特征是体液总量明显增多，有效循环血容量和细胞内液增加，血钠低。一般不出现水肿。

3. 肾排泄水障碍　多见于急性肾衰竭少尿期、急性肾小球肾炎等致肾血流量及肾小球滤过率降低，而摄入水分未加限制时。水、钠滤过率低而肾近曲小管重吸收增加，水、钠进入肾远曲小管减少，

水的排泄障碍(如补水过多更易发生),但有效循环血容量大致正常。

4. **肾上腺皮质功能减退症** 盐皮质激素和糖皮质激素分泌不足使肾小球滤过率降低,在入水量过多时导致水潴留。

5. **渗透阈重建** 肾排泄水功能正常,但能兴奋 ADH 分泌的渗透阈降低(如孕妇),可能与绒毛膜促性腺激素分泌增多有关。

6. **抗利尿激素用量过多** 见于本篇第七章中枢性尿崩症治疗不当时。

【临床表现】

1. **急性水过多和水中毒** 起病急,精神神经表现突出,如头痛、精神失常、定向力障碍、共济失调、癫痫样发作、嗜睡与躁动交替出现以至昏迷。也可呈头痛、呕吐、血压增高、呼吸抑制、心率缓慢等颅内高压表现。

2. **慢性水过多和水中毒** 轻度水过多仅有体重增加;当血浆渗透压低于 260mOsm/L(血钠 125mmol/L)时,有疲倦、表情淡漠、恶心、食欲减退和皮下组织肿胀等表现;当血浆渗透压降至 240 ~ 250mOsm/L(血钠 115 ~ 120mmol/L)时,出现头痛、嗜睡、神志错乱、谵妄等神经精神症状;当血浆渗透压降至 230mOsm/L(血钠 110mmol/L)时,可发生抽搐或昏迷。血钠在 48 小时内迅速降至 108mmol/L 以下可致神经系统永久性损伤或死亡。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史,结合临床表现及必要的实验室检查,一般可作出诊断,并应判断:①水过多的病因和程度(体重变化、出入水量、血钠浓度等);②有效循环血容量和心、肺、肾功能状态;③血浆渗透压。

应注意与缺钠性低钠血症鉴别。水过多和水中毒时尿钠一般大于 20mmol/L,而缺钠性低钠血症的尿钠常明显减少或消失。

【防治】

积极治疗原发病,记录 24 小时出入水量,控制水的摄入量和避免补液过多可预防水过多的发生或其病情的加重。

(一) 轻症水过多和水中毒

限制进水量,使入水量少于尿量。适当服用依他尼酸或呋塞米等袢利尿剂。

(二) 急重症水过多和水中毒

保护心、脑功能,纠正低渗状态。

1. **高容量综合征** 以脱水为主,减轻心脏负荷。首选呋塞米或依他尼酸等袢利尿剂,如呋塞米 20 ~ 60mg,每天口服 3 ~ 4 次,急重者可用 20 ~ 80mg,每 6 小时静脉注射 1 次;依他尼酸 25 ~ 50mg,用 25% 葡萄糖液 40 ~ 50ml 稀释后缓慢静脉注射,必要时 2 ~ 4 小时后重复注射。有效循环血容量不足者要补充有效血容量,危急病例可采取血液超滤治疗,可用硝普钠、硝酸甘油等减轻心脏负荷。明确为抗利尿激素分泌过多者,除病因治疗外,可选用利尿剂、地美环素或碳酸锂治疗。

2. **低渗血症(特别是已出现精神神经症状者)** 应迅速纠正细胞内低渗状态,除限水、利尿外,应使用 3% ~ 5% 氯化钠液,一般剂量为 5 ~ 10ml/kg,严密观察心、肺功能变化,调节剂量及滴速,一般以分次补给为宜。治疗中注意纠正钾代谢失常及酸中毒。

三、低钠血症

低钠血症是指血清钠<135mmol/L 的一种病理生理状态,与体内总钠量无关。

1. **缺钠性低钠血症** 即低渗性失水。体内的总钠量和细胞内钠减少,血清钠浓度降低。

2. **稀释性低钠血症** 即水过多,血钠被稀释。总钠量可正常或增加,细胞内液和血清钠浓度降低。

3. **转移性低钠血症** 少见。机体缺钠时,钠从细胞外移入细胞内。总体钠正常,细胞内液钠增多,血清钠减少。

4. **特发性低钠血症** 多见于恶性肿瘤、肝硬化晚期、营养不良、年老体衰及其他慢性疾病晚期,

笔记

亦称消耗性低钠血症。可能是细胞内蛋白质分解消耗，细胞内渗透压降低，水由细胞内移向细胞外所致。

5. **脑性盐耗损综合征（cerebral salt wasting syndrome，CSW）**　由于下视丘脑或脑干损伤导致下视丘脑与肾脏神经联系中断，导致远曲小管出现渗透性利尿，血钠、氯、钾降低，尿中含量增高。

任何存在神经系统受损的病人，在发生低钠血症时均应鉴别 CSW 和 SIADH。前者血容量降低，伴有失水症状，血浆渗透压降低，尿钠和氯显著升高；后者血容量增多，血浆渗透压和中心静脉压降低，因此容量消耗是诊断 CSW 的鉴别要点，血 AVP 升高可用于评价血容量减少的程度。

【诊断与治疗】

参阅低渗性失水、水过多和水中毒部分。转移性低钠血症少见，临床上主要表现为低钾血症，治疗以去除原发病和纠正低钾血症为主。特发性低钠血症主要是治疗原发病。

严重高脂血症、高蛋白血症等可引起“假性低钠血症”，主要应针对原发病因治疗。

对于颅内疾病引起的 CSW，可补充晶体电解质和水，必要时应用 AVP 拮抗剂，如托伐普坦、考尼伐坦、莫扎伐普坦等。此外可用皮质醇（fludrocortisone）每次 0.05 ~ 0.1mg，每日 2 次，但不宜长期应用。

四、高钠血症

高钠血症是指血清钠>145mmol/L，机体总钠量可增高、正常或减少。

1. **浓缩性高钠血症**　即高渗性失水，最常见。体内总钠减少，而细胞内和血清钠浓度增高。见于单纯性失水或失水>失钠时。

2. **潴钠性高钠血症**　较少见。主要因肾排泄钠减少和（或）钠的入量过多所致，如右心衰竭、肾病综合征、肝硬化腹水、库欣综合征、原发性醛固酮增多症、颅脑外伤，以及急、慢性肾衰竭和补碱过多等。

3. **特发性高钠血症**　较少见。本症分泌 AVP 的能力并未丧失，但是 AVP 释放的渗透压阈值提高，只有体液达到明显高渗状态时才能释放 AVP，因此体液一直处于高渗状态。

【临床表现和诊断】

浓缩性高钠血症的临床表现及诊断参阅本章第一节高渗性失水部分。

潴钠性高钠血症以神经精神症状为主要表现，病情轻重与血钠升高的速度和程度有关。初期症状不明显，随着病情发展或在急性高钠血症时，主要呈脑细胞失水表现，如神志恍惚、烦躁不安、抽搐、惊厥、癫痫样发作、昏迷乃至死亡。

特发性高钠血症的症状一般较轻，常伴血浆渗透压升高。特发性高钠血症无明显脱水体征，持续高钠血症，机体仍有 AVP 分泌能力，肾小管对 AVP 仍有反应性。

【防治】

积极治疗原发病，限制钠的摄入量，防止钠输入过多。

早期补充足量的水分以纠正高渗状态，然后再酌情补充电解质。纠正高钠血症不能操之过急，补液过速、降低高渗状态过快，可能引发脑水肿、惊厥、神经损害，从而导致死亡。浓缩性高钠血症的治疗参照高渗性失水部分。

潴钠性高钠血症除限制钠的摄入外，可用 5% 葡萄糖液稀释疗法或鼓励多饮水，但必须同时使用排钠性利尿药。因这类病人多有细胞外容量增高，需严密监护心肺功能，防止输液过快过多，以免导致肺水肿。上述方法未见效且病情加重者，可考虑应用 8% 葡萄糖溶液做透析疗法。

氢氯噻嗪和氯磺丙脲可缓解特发性高钠血症的症状。

第二节　钾代谢失常

钾的主要生理作用是维持细胞的新陈代谢、调节渗透压与酸碱平衡、保持神经肌肉的应激性和心

肌的正常功能。正常成年男性体内钾总量为50～55mmol/kg，女性为40～50mmol/kg。体内98%的钾分布在细胞内，2%在细胞外，血钾仅占总量的0.3%。正常血钾浓度为3.5～5.5mmol/L，细胞间液为3.0～5.0mmol/L。

成人每日需钾约0.4mmol/kg，即3～4g钾，主要来源于饮食，肉类、水果、蔬菜等均富含钾，普通膳食每日可供钾50～1000mmol。肾脏是排钾的主要器官，尿钾占85%，粪和汗液分别排钾10%和5%。肾有较好的排钠功能，但保钾能力差，即使不摄入钾，每日仍排钾30～50mmol，尿钾排出量受钾的摄入量、远端肾小管钠浓度、血浆醛固酮和皮质醇的调节。细胞内液的钾为细胞外液的30～50倍，这主要依赖于细胞膜上的Na^+/K^+-ATP酶，它以3∶2的比例将Na^+转运出细胞并使K^+进入细胞内，因此Na^+/K^+-ATP酶是维持细胞钾代谢平衡的重要因素。

一、钾缺乏和低钾血症

低钾血症（hypokalemia）是指血清钾<3.5mmol/L的一种病理生理状态。造成低钾血症的主要原因是体内总钾量丢失，称为钾缺乏症（potassium depletion）。临床上，体内总钾量不缺乏，也可因稀释或转移到细胞内而导致血清钾降低；反之，虽然钾缺乏，但如血液浓缩，或钾从细胞内转移至细胞外，血钾浓度又可正常甚至增高。

【病因、分类和发病机制】

（一）缺钾性低钾血症

表现为体内总钾量、细胞内钾和血清钾浓度降低。

1. 摄入钾不足 长期禁食、偏食、厌食，每日钾的摄入量<3g，并持续2周以上。

2. 排出钾过多 主要经胃肠或肾丢失过多的钾。

（1）胃肠失钾：因消化液丢失而失钾，见于长期大量的呕吐（如幽门梗阻）、腹泻（如血管活性肠肽瘤、滥用泻药、霍乱等）、胃肠胆道引流或造瘘等。

（2）肾脏失钾：①肾脏疾病：急性肾衰竭多尿期、肾小管酸中毒、失钾性肾病、尿路梗阻解除后利尿、Liddle综合征；②内分泌疾病：原发性或继发性醛固酮增多症、Cushing综合征、异源性ACTH综合征等；③利尿药：如呋塞米、依他尼酸、布美他尼、氢氯噻嗪、美托拉宗、乙酰唑胺等排钾性利尿药，或甘露醇、山梨醇、高渗糖液等渗透性利尿药；④补钠过多致肾小管钠-钾交换加强，钾排出增多；⑤碱中毒或酸中毒恢复期；⑥某些抗生素，如青霉素、庆大霉素、羧苄西林、多黏菌素B等。

（3）其他原因所致的失钾：如大面积烧伤、放腹腔积液、腹腔引流、透析、长期高温作业等。

（二）转移性低钾血症

因细胞外钾转移至细胞内引起，表现为体内总钾量正常，细胞内钾增多，血清钾浓度降低。见于：①代谢性或呼吸性碱中毒或酸中毒的恢复期，一般血pH每升高0.1，血钾约下降0.7mmol/L；②使用大量葡萄糖液（特别是同时应用胰岛素时）；③周期性瘫痪，如家族性低血钾性周期性瘫痪、Graves病；④急性应激状态，可致肾上腺素分泌增多，促进钾进入细胞内；⑤棉籽油或氯化钡中毒；⑥使用叶酸、维生素B_{12}治疗贫血；⑦反复输入冷存洗涤过的红细胞，因冷存过程中可丢失钾50%左右，进入人体后细胞外钾迅速进入细胞内；⑧低温疗法使钾进入细胞内。

（三）稀释性低钾血症

细胞外液水潴留时，血钾浓度相对降低，机体总钾量和细胞内钾正常，见于水过多和水中毒，或过多过快补液而未及时补钾时。

【临床表现】

取决于低钾血症发生的速度、程度和细胞内外钾浓度异常的轻重。慢性轻型者的症状轻或无症状，急性而迅速发生的重型者症状往往很重，甚至致命。

（一）缺钾性低钾血症

1. 骨骼肌表现 一般血清钾<3.0mmol/L时，病人感疲乏、软弱、乏力；<2.5mmol/L时，全身性肌无力，肢体软瘫，腱反射减弱或消失，甚而膈肌、呼吸肌麻痹，呼吸、吞咽困难，重者可窒息。可伴麻木、

疼痛等感觉障碍。病程较长者常伴肌纤维溶解、坏死、萎缩和神经退变等病变。

2. **消化系统表现**　恶心、呕吐、厌食、腹胀、便秘、肠蠕动减弱或消失、肠麻痹等，重者肠黏膜下组织水肿。

3. **中枢神经系统表现**　萎靡不振、反应迟钝、定向力障碍、嗜睡或昏迷。

4. **循环系统表现**　早期心肌应激性增强，心动过速，可有房性、室性期前收缩；重者呈低钾性心肌病，心肌坏死、纤维化。心电图：血钾降至3.5mmol/L时，T波宽而低，QT间期延长，出现U波；重者T波倒置，ST段下移，出现多源性期前收缩或室性心动过速；更严重者可因心室扑动、心室颤动、心脏骤停或休克而猝死。

5. **泌尿系统表现**　长期或严重失钾可致肾小管上皮细胞变性坏死，尿浓缩功能下降出现口渴多饮和夜尿多；进而发生失钾性肾病，出现蛋白尿和管型尿等。

6. **酸碱平衡紊乱表现**　钾缺乏时细胞内缺钾，细胞外Na^+和H^+进入细胞内，肾远端小管K^+与Na^+交换减少而H^+与Na^+交换增多，故导致代谢性碱中毒、细胞内酸中毒及反常性酸性尿。

（二）转移性低钾血症

亦称为周期性瘫痪。常在半夜或凌晨突然起病，主要表现为发作性软瘫或肢体软弱乏力，多数以双下肢为主，少数累及上肢；重者累及颈部以上部位和膈肌；1～2小时达高峰，一般持续数小时，个别可长达数日。

（三）稀释性低钾血症

主要见于水过多或水中毒时。

【诊断】

一般根据病史，结合血清钾测定可作出诊断。反复发作的周期性瘫痪是转移性低钾血症的重要特点，但其他类型的低钾血症均缺乏特异的症状和体征。特异的心电图表现（如低T波、QT间期延长和U波）有助于诊断。病因鉴别时，要首先区分肾性（一般尿钾多>20mmol/L）或肾外性失钾；并对可能病因作相应的检查，必要时测定血浆肾素活性和醛固酮水平。一般情况下，血清钾水平可大致反映缺钾性低钾血症的缺钾程度（血清钾<3.5mmol/L表示钾丢失达总量的10%以上）。

【防治】

积极治疗原发病，给予富含钾的食物。对缺钾性低钾血症者，除积极治疗原发病外，应及时补钾。

在血容量减少、周围循环衰竭、休克致肾功能障碍时，除非有严重心律失常或呼吸麻痹等紧急情况，应待补充血容量、排尿达到30～40ml/h后，继续观察6小时，给予补钾。通常在尿量达500ml/d以上可予以补钾。

1. **补钾量**　参照血清钾水平，大致估计补钾量：①轻度缺钾：血清钾3.0～3.5mmol/L，可补充钾100mmol（相当于氯化钾8g）；②中度缺钾：血清钾2.5～3.0mmol/L，可补充钾300mmol（相当于氯化钾24g）；③重度缺钾：血清钾2.0～2.5mmol/L水平，可补充钾500mmol（相当于氯化钾40g）。但一般每日补钾以不超过200mmol（相当于氯化钾15g）为宜。

2. **补钾种类**

（1）饮食补钾：肉、青菜、水果、豆类含钾量高，100g肉、青菜、水果、豆类含钾0.2～0.4g，而100g的米、面含钾0.09～0.14g，100g的蛋含钾0.06～0.09g。

（2）药物补钾：①氯化钾：含钾13～14mmol/g，最常用；②枸橼酸钾：含钾约9mmol/g；③醋酸钾：含钾约10mmol/g，枸橼酸钾和醋酸钾适用于伴高氯血症者（如肾小管酸中毒）的治疗；④谷氨酸钾：含钾约4.5mmol/g，适用于肝衰竭伴低钾血症者；⑤L-门冬氨酸钾镁溶液：含钾3.0mmol/10ml，镁3.5mmol/10ml，门冬氨酸和镁有助于钾进入细胞内。

3. **补钾方法**

（1）途径：轻者给予富含钾的食物。口服补钾以氯化钾为首选；为减少胃肠道反应，宜将10%氯化钾溶液稀释于果汁或牛奶中餐后服，或改用氯化钾控释片，或换用10%枸橼酸钾，或鼻饲补钾。严

NOTE

重病例需静脉滴注补钾。

（2）速度：一般静脉补钾的速度以 20～40mmol/h 为宜，不能超过 50～60mmol/h。

（3）浓度：常规静脉滴注法补钾，静注液体以含钾 20～40mmol/L 或氯化钾 1.5～3.0g/L 为宜。需要限制补液量和（或）不能口服补钾的严重低钾病人，可行深静脉穿刺或插管采用精确的静脉微量输注泵匀速输注较高浓度的含钾液体。

4. 注意事项 ①补钾时须检查肾功能和尿量，尿量>500ml/d 或>30ml/h 则补钾安全，否则应慎重补钾以免引发高血钾；②低钾血症时将氯化钾加入生理盐水中静滴，如血钾已正常，则将氯化钾加入葡萄糖液中静滴，可预防高钾血症和纠正钾缺乏症，如停止静脉补钾 24 小时后血钾仍正常，可改为口服补钾（血钾 3.5mmol/L，仍缺钾约 10%）；③对输注较高浓度钾溶液的病人，应持续心脏监护和每小时测定血钾，避免严重高钾血症和（或）心脏停搏；④钾进入细胞内较为缓慢，细胞内外的钾平衡时间约需 15 小时或更久，故应特别注意输注中和输注后的严密观察，防止发生一过性高钾血症；⑤难治性低钾血症需注意纠正碱中毒和低镁血症；⑥补钾后可加重原有的低钙血症出现手足搐搦，应及时补给钙剂；⑦不宜长期使用氯化钾肠溶片，以免小肠处于高钾状态引发小肠狭窄、出血、梗阻等并发症。

二、高钾血症

高钾血症（hyperkalemia）是指血清钾浓度>5.5mmol/L 的一种病理生理状态，此时的体内钾总量可增多（钾过多）、正常或缺乏。

【病因和发病机制】

1. 钾过多性高钾血症 其特征是机体钾总量增多致血清钾过高，主要见于肾排钾减少。一般只要肾功能正常，尿量>500ml/d，很少引起高钾血症。

（1）肾排钾减少：主要见于肾小球滤过率下降和肾小管排钾减少。前者包括少尿型急性、慢性肾衰竭，后者包括肾上腺皮质功能减退症、低肾素性低醛固酮症、肾小管酸中毒、氮质血症、长期使用潴钾性利尿药（螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利）、β 受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂、非甾体类抗炎药。

（2）摄入钾过多：在少尿基础上，常因饮食钾过多、服用含钾丰富的药物、静脉补钾过多过快或输入较大量库存血或放射照射血等引起。

2. 转移性高钾血症 常由细胞内钾释放或转移到细胞外所致，少尿或无尿诱发或加重病情，但机体总钾量可增多、正常或减少。

（1）组织破坏：细胞内钾进入细胞外液，如重度溶血性贫血，大面积烧伤、创伤，肿瘤接受大剂量化疗，血液透析，横纹肌溶解症等。

（2）细胞膜转运功能障碍：①代谢性酸中毒时钾转移到细胞外，H^+进入细胞内，血 pH 降低，血清钾升高；②严重失水、休克致组织缺氧；③剧烈运动、癫痫持续状态、破伤风等；④高钾性周期性瘫痪；⑤使用琥珀胆碱、精氨酸等药物。

3. 浓缩性高钾血症 重度失水、失血、休克等致有效循环血容量减少，血液浓缩而钾浓度相对升高，多同时伴有肾前性少尿及排钾减少；休克、酸中毒、缺氧等使钾从细胞内进入细胞外液。

4. 假性高钾血症 如试管内溶血、静脉穿刺技术不良、血小板增多、白细胞增多等导致细胞内钾外移引起。

【临床表现】

常被原发病掩盖。主要表现为心肌收缩功能降低、心音低钝，可使心脏停搏于舒张期；出现心率减慢、室性期前收缩、房室传导阻滞、心室颤动及心跳停搏。心电图是诊断高钾血症程度的重要参考指标：血清钾>6mmol/L 时，出现基底窄而高尖的 T 波；7～9mmol/L 时，PR 间期延长，P 波消失，QRS 波群变宽，R 波渐低，S 波渐深，ST 段与 T 波融合；>9～10mmol/L 时，出现正弦波，QRS 波群延长，T 波高尖；进而心室颤动、蠕动。血压早期升高，晚期降低，出现血管收缩等类缺血症：皮肤苍白、湿冷、麻木、酸痛等。因影响神经肌肉复极过程，病人疲乏无力，四肢松弛性瘫痪，腱反射消失，也可出现动作

笔记

迟钝、嗜睡等中枢神经症状。

【诊断与鉴别诊断】

有导致血钾增高和(或)肾排钾减少的基础疾病,血清钾>5.5mmol/L 即可确诊。临床表现仅供诊断的参考,心电图可作为诊断、病情判定和疗效观察的重要指标。血钾水平和体内总钾含量不一定呈平行关系。钾过多时,可因细胞外液水过多或碱中毒而使血钾不高;反之,钾缺乏时也可因血液浓缩和酸中毒而使血钾增高。确定高钾血症诊断后,还需寻找和确定导致高钾血症的原发疾病。

【防治】

早期识别和积极治疗原发病,控制钾摄入,停用升高血钾的药物。高钾血症对机体的重要威胁是心脏抑制,治疗原则是迅速降低血钾水平,保护心脏。

(一) 对抗钾的心脏抑制作用

1. **乳酸钠或碳酸氢钠液**　可碱化血液,促使钾进入细胞内;钠拮抗钾的心脏抑制作用;增加远端小管中钠含量和 Na^+-K^+交换,增加尿钾排出量;Na^+增加血浆渗透压,从而扩容稀释性降低血钾;Na^+有抗迷走神经作用,提高心率。在急重症时,立即用 11.2% 乳酸钠液 60 ~ 100ml(或 4% ~5% 碳酸氢钠 100 ~ 200ml)静脉滴注,一般数分钟起作用。注意事项:①注射中应注意防止诱发肺水肿;②乳酸钠或醋酸钠需在肝脏内代谢成碳酸氢钠,因此肝病病人应慎用;③碳酸氢钠不能与葡萄糖酸钙混合使用,以免出现碳酸钙沉积。

2. **钙剂**　可对抗钾的心肌毒性。常用 10% 葡萄糖酸钙或 5% 氯化钙 10 ~ 20ml 加等量 25% 葡萄糖液,缓慢静脉注射,一般数分钟起作用,但需多次应用。有心力衰竭者不宜同时使用洋地黄。钙离子并不能影响细胞内外液 K^+的分布,但可使静息膜电位与阈电位之间的差距增加,从而稳定心脏兴奋性,因此还需使用其他方法来降低血钾。

3. **高渗盐水**　其作用机制与乳酸钠相似,但高氯可引发高氯性酸中毒,对高钾血症不利,应慎用。常用 3% ~5% 氯化钠液 100 ~ 200ml 静脉滴注,效果迅速,但可增加循环血容量,对少尿无尿者可引发肺水肿,故应注意监护心肺功能。若尿量正常,也可应用等渗盐水。

4. **葡萄糖和胰岛素**　使血清钾转移至细胞内。一般用 25% ~50% 葡萄糖液,按每 3 ~4g 葡萄糖给予 1 U 普通胰岛素持续静脉滴注。

5. **选择性 β_2 受体激动剂**　可促进钾转入细胞内,如沙丁胺醇等。

(二) 促进排钾

1. **经肾排钾**　肾是排钾主要器官。可给予高钠饮食或静脉输入高钠溶液;应用呋塞米、依他尼酸、氢氯噻嗪等排钾性利尿药,但肾衰竭时效果不佳。

2. **经肠排钾**　在肠道,阳离子交换树脂与钾交换,可清除体内钾。常用聚磺苯乙烯交换树脂 10 ~ 20g,一日口服 2 ~ 3 次;或 40g 加入 25% 山梨醇液 100 ~ 200ml 中保留灌肠。可单独或并用 25% 山梨醇液口服,一次 20ml,一日 2 ~ 3 次。

3. **透析疗法**　适用于肾衰竭伴急重症高钾血症者,以血液透析为最佳,也可使用腹膜透析。

(三) 减少钾的来源

①停止高钾饮食或含钾药物;②供给高糖高脂饮食或采用静脉营养,以确保足够热量,减少分解代谢所释放的钾;③清除体内积血或坏死组织;④避免应用库存血;⑤控制感染,减少细胞分解。

第三节　酸碱平衡失常

人体主要通过体液缓冲系统调节、肺调节、肾调节和离子交换调节等 4 组缓冲对来维持及调节酸碱平衡。其中体液缓冲系统最敏感,它包括碳酸氢盐系统、磷酸盐系统、血红蛋白及血浆蛋白系统,尤以碳酸氢盐系统最重要,正常时,碳酸氢盐[HCO_3^-]/碳酸[H_2CO_3]为 20∶1。肺调节一般在 10 ~ 30 分钟发挥作用,主要以 CO_2 形式排出挥发性酸。离子交换调节一般在 2 ~ 4 小时之后发挥作用。肾调节最慢,多在数小时之后发生,但其作用强而持久,且是非挥发性酸和碱性物质排出的唯一途径。体液

缓冲系统和离子交换是暂时的，过多的酸或碱性物质需最终依赖肺和肾的清除。如果体内酸和（或）碱过多或不足，引起血液氢离子浓度改变，可导致酸碱平衡失常。

【酸碱平衡指标】

临床上主要测定 pH、呼吸性和代谢性因素三方面的指标。

1. pH 为 H^+浓度的负对数值。正常动脉血 pH 为 7.35～7.45，平均 7.40，比静脉血约高 0.03，受呼吸和代谢双重因素的影响。pH>7.45 表示碱中毒；<7.35 表示酸中毒；7.35～7.45 有 3 种可能：①酸碱平衡正常；②处于代偿期的酸碱平衡失常；③混合型酸碱平衡失常。单凭 pH 不能区别代谢性或呼吸性、单纯性或复合性酸碱平衡紊乱。人体的 pH 可耐受范围为 6.8～7.8。pH_{NR}（非呼吸性 pH）是血标本用 40mmHg 的 CO_2 平衡后测定的 pH，由于不受呼吸因素的影响，故可反映代谢性酸碱平衡情况。正常动脉血 pH_{NR}为 7.40。

2. H^+浓度 正常动脉血的 H^+浓度为（40±5）mmol/L，H^+浓度与 pH 呈反对数关系。

3. 二氧化碳分压（$PaCO_2$） 为溶解于动脉血中的 CO_2 所产生的压力。正常动脉血为 35～45mmHg，平均 40mmHg，反映肺泡中的 CO_2 浓度，为呼吸性酸碱平衡的重要指标：增高表示通气不足，为呼吸性酸中毒；降低表示换气过度，属呼吸性碱中毒。代谢性因素可使 $PaCO_2$ 呈代偿性改变，代谢性酸中毒时 $PaCO_2$ 降低，代谢性碱中毒时升高。

4. 标准碳酸氢盐（standard bicarbonate，SB） 指在标准条件下所测得的 HCO_3^-含量。标准条件是指在 37℃条件下，全血标本与 $PaCO_2$ 为 40mmHg 的气体平衡后，使血红蛋白完全氧合所测得的 HCO_3^-含量。正常值为 22～26（平均 24）mmol/L。SB 不受呼吸因素的影响，反映 HCO_3^-的储备量，是代谢性酸碱平衡的重要指标。SB 增加提示代谢性碱中毒，减低提示代谢性酸中毒。

5. 实际碳酸氢盐（actual bicarbonate，AB） 指在实际条件下所测得的 HCO_3^-含量。AB 反映机体实际的 HCO_3^-含量，故受呼吸因素的影响。

正常人 SB=AB=22～26mmol/L。SB 增高可能提示代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性碱中毒。AB 与 SB 的差数反映呼吸因素对 HCO_3^-影响的强度：AB>SB 表示 CO_2 潴留，提示呼吸性酸中毒；AB<SB 表示 CO_2 排出增多，提示呼吸性碱中毒；AB 与 SB 均低，而 AB=SB，提示失代偿的代谢性酸中毒；而 AB<SB 则可能为代偿后的代谢性酸中毒或代偿后的呼吸性碱中毒，也可能为代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒并存；若 AB 与 SB 均高，AB=SB，提示失代偿的代谢性碱中毒；而 AB>SB 则可能为代偿后的代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒，也可能为代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒。

6. 缓冲碱（buffer base，BB） 是指血中能作为缓冲的总碱量，包括开放性缓冲阴离子（碳酸氢盐）、非开放性缓冲阴离子（血红蛋白、血浆蛋白、磷酸盐等）的总和。BB 只受血红蛋白浓度的影响，是反映代谢性酸碱平衡的又一指标，BB 减少表示酸中毒，增加表示碱中毒。

7. 碱剩余（base excess，BE）或碱缺乏（base deficit，BD） 指在温度为 37～38℃、CO_2 分压为 40mmHg 的标准条件下滴定血液标本，使 pH 等于 7.40 所消耗的酸量（BE）或碱量（BD），正常值为 0±2.3。BE 说明 BB 增加，用正值表示；BD 说明 BB 减少，用负值表示。BE 表示代谢性碱中毒，BD 表示代谢性酸中毒；BE 和 BD 不受呼吸因素的影响。临床上常用的 BE 有全血 BE（BEb）和细胞外 BE（BEect，BEHb5）两种，正常值为（-3～+3）mmol/L，平均值为 0。因血液血红蛋白（Hb）的变化可影响 BEb，故测定 BEb 时必须用实际的血液 Hb 浓度进行校正。

8. 二氧化碳结合力（CO_2CP） 是指血液中 HCO_3^-和 H_2CO_3 中 CO_2 含量的总和，正常值 22～29（平均 25）mmol/L。CO_2CP 受代谢和呼吸双重因素的影响，减少可能为代谢性酸中毒或代偿后的呼吸性碱中毒，增多可能为代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒。

9. 阴离子隙（anion gap，AG） 临床上常用可测定的阳离子减去可测定的阴离子之差表示，阴离子隙（mmol/L）=（Na^++K^+）-（HCO_3^-+Cl^-），或=Na^+-（HCO_3^-+Cl^-）。AG 正常值 8～16（平均 12）mmol/L，>16mmol/L 常表示有机酸增多的代谢性酸中毒，<8mmol/L 可能是低蛋白血症所致。

【酸碱平衡失常】

体内产生或摄入的酸性或碱性物质超越了其缓冲、中和与排除的速度和能力，在体内蓄积，即发

生酸碱平衡失常。早期由于 HCO_3^-/H_2CO_3 等的缓冲，尚能使其比值保持在 20∶1，pH 和 H^+浓度维持在正常范围，称为代偿性酸中毒或碱中毒。当病情严重，代偿失效，HCO_3^-/H_2CO_3 比值不能保持在 20∶1，pH 和 H^+浓度超过正常范围时，则发生失代偿性酸中毒或碱中毒。

一、代谢性酸中毒

简称“代酸”，见第五篇第十章慢性肾衰竭。

二、代谢性碱中毒

简称“代碱”。

【病因和发病机制】

大多数是由于各种原因致肾小管 HCO_3^-重吸收过多（如血容量不足、Cl^-或钾丧失）引起。

（一）近端肾小管碳酸氢盐最大吸收阈增大

1. 容量不足性碱中毒　呕吐、幽门梗阻、胃引流等致大量 HCl 丢失，而肠液中的 HCO_3^-因未被胃酸中和而吸收过多，造成碱血症；血容量不足，肾重吸收钠和 HCO_3^-增加，出现反常性酸性尿，血 HCO_3^-和 pH 升高，导致容量不足性碱中毒。

2. 缺钾性碱中毒　缺钾时，H^+转入细胞内，肾小管排 H^+增加，Na^+、HCO_3^-重吸收增多，产生缺钾性代碱，多同时伴有 Cl^-缺乏。

3. 低氯性碱中毒　①胃液丢失造成一过性碱血症，由于肾小管细胞的 Cl^-减少，Na^+、K^+、HCO_3^-再吸收增加；②排钾性利尿药使排 Cl^-多于排 Na^+；③原发性醛固酮增多症致低氯性碱中毒。上述情况经补氯后可纠正碱中毒，故称为“对氯有反应性碱中毒”。

4. 高碳酸血症性碱中毒　慢性呼吸性酸中毒（如通气不足纠正过快，$PaCO_2$ 急剧下降）因肾重吸收 HCO_3^-增加而致碱中毒。

（二）肾碳酸氢盐产生增加

进入终末肾单位的 Na^+增加，一方面促进肾泌酸，另一方面引起肾 HCO_3^-产生增加（净酸排泌增加），造成代碱（肾性代碱）。

1. 使用排钾保钠类利尿药　使远端肾小管中钠盐增加。另外，利尿药还可造成血容量减少，低钾血症和低氯血症。

2. 盐皮质激素增加　盐皮质激素过多促进肾小管 Na^+的重吸收，泌 H^+、泌 K^+增加可导致代碱。

3. Liddle 综合征　造成潴钠、排钾，导致肾性代碱。

（三）有机酸的代谢转化缓慢

是一过性代碱的重要原因。常见于糖尿病酮症酸中毒胰岛素治疗后，血液透析造成醋酸大量摄入等。

【代偿机制】

体内碱性物质增多，缓冲系统即刻将强碱转化为弱碱，使 HCO_3^-消耗，而 H_2CO_3 增多，抑制呼吸中枢，肺通气减弱，CO_2 潴留，HCO_3^-代偿性增加。肾碳酸酐酶活力减弱而 H^+形成和排泌减少，$NaHCO_3$ 重吸收也减少，使 HCO_3^-/H_2CO_3 代偿性恢复到 20∶1，pH 正常。

【临床表现】

轻者被原发病掩盖。重者呼吸浅慢，由于蛋白结合钙增加、游离钙减少，碱中毒致乙酰胆碱释放增多，神经肌肉兴奋性增高，常有面部及四肢肌肉抽动、手足搐搦，口周及手足麻木。血红蛋白对氧的亲和力增加，致组织缺氧，出现头晕、躁动、谵妄乃至昏迷。伴低钾血症时，可表现为软瘫。

【诊断与鉴别诊断】

积极寻找和区别导致 H^+丢失或碱潴留的原发病因，确诊依赖于实验室检查。HCO_3^-、AB、SB、BB、BE 增加；如能除外呼吸因素的影响，CO_2CP 升高有助于诊断。尿电解质、pH、血管紧张素、醛固

酮、促肾上腺皮质激素、皮质醇测定等有助于明确病因。失代偿期 pH>7.45，H^+浓度<35mmol/L；缺钾性碱中毒者的血清钾降低，尿呈酸性；低氯性者的血清氯降低，尿 Cl^->10mmol/L。

【防治】

避免碱摄入过多，应用排钾性利尿药或罹患盐皮质激素增多性疾病时注意补钾，积极处理原发病。

轻、中度者以治疗原发病为主，循环血容量不足时用生理盐水扩容，低钾血症者补钾，低氯血症者给予生理盐水等。严重者亦应首选生理盐水。

其他药物有：①氯化铵：可提供 Cl^-，且铵经肝转化后可提供 H^+。每次 1～2g，一日 3 次口服；必要时静脉滴注，补充量按每提高细胞外液 Cl^- 1mmol，补给氯化铵 0.2mmol，或每降低 CO_2CP 0.45mmol/L，每千克体重补给 2% 氯化铵 1ml 计算，用 5% 葡萄糖溶液稀释成 0.9% 等渗溶液，分 2～3 次静脉滴注，但不能用于肝功能障碍、心力衰竭和伴呼吸性酸中毒的病人。②稀盐酸：直接提供 Cl^- 和 H^+，一般 10% 盐酸 20ml 相当于氯化铵 3g，可稀释 40 倍，一日 4～6 次口服。③盐酸精氨酸：将 20g 精氨酸加入 500～1000ml 配液中缓慢静滴（持续 4 小时以上）。1g 精氨酸可补充 Cl^- 和 H^+ 各 4.8ml，适用于肝功能不全所致的代碱。④乙酰唑胺：对体液容量增加或水负荷增加的病人，碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺可使肾排出 HCO_3^- 增加。主要适用于心力衰竭、肝硬化等容量负荷增加性疾病及噻嗪类利尿剂所致代碱的治疗，亦适合呼吸性酸中毒合并代碱者。但代酸伴低钾血症、肾上腺皮质功能减退、肝性昏迷、肾功能不全、肾结石病人不宜使用。

三、呼吸性酸中毒

简称“呼酸”。见第二篇第十五章呼吸衰竭章节。

四、呼吸性碱中毒

简称“呼碱”。

【病因和发病机制】

原发因素为过度换气。CO_2 的排出速度超过生成速度，导致 CO_2 减少，$PaCO_2$ 下降。

1. 中枢性换气过度

（1）非低氧因素所致：①癔症等换气过度综合征；②脑部外伤或疾病：外伤、感染、肿瘤、脑血管意外；③药物中毒：水杨酸盐、副醛等；④体温过高、环境高温；⑤内源性毒性代谢产物：如肝性脑病、酸中毒等。

（2）低氧因素所致：①高空、高原、潜水、剧烈运动等缺氧；②阻塞性肺疾病：肺炎、肺间质疾病、支气管阻塞、胸膜及胸廓疾病、肺气肿；③供血不足：心力衰竭、休克、严重贫血等。因缺氧刺激呼吸中枢而导致换气过度。

2. 外周性换气过度　①呼吸机管理不当；②胸廓或腹部手术后，因疼痛而不敢深呼气；③胸外伤、肋骨骨折；④呼吸道阻塞突然解除；⑤妊娠或使用黄体酮等药物也可致换气过度。

【代偿机制】

CO_2 减少，呼吸浅而慢，使 CO_2 潴留，H_2CO_3 升高而代偿；当持续较久时，肾排 H^+ 减少，HCO_3^- 排出增多，HCO_3^-/H_2CO_3 在低水平达到平衡（代偿性呼碱）。

【临床表现】

主要表现为换气过度和呼吸加快。碱中毒可刺激神经肌肉兴奋性增高，急性轻者可有口唇、四肢发麻、刺痛，肌肉颤动；重者有眩晕、晕厥、视物模糊、抽搐；可伴胸闷、胸痛、口干、腹胀等；在碱性环境中，氧合血红蛋白解离降低，组织缺氧，表现为脑电图和肝功能异常。

【诊断与鉴别诊断】

各种原因所致的呼碱的共同特点是换气过度。癔症所致的换气过度综合征常易引起注意，但高温、高热、高空、手术后等所致者易被忽视。确诊依赖于实验室检查：①$PaCO_2$ 降低，除外代谢因素影

笔记

响的 CO_2 结合力降低，AB<SB；②失代偿期 pH 升高。

【防治】

主要是病因治疗，如心理疏导解除癔症病人的顾虑，合理给氧，加强呼吸机的管理，积极治疗原发病等。用纸袋罩于口鼻外使病人吸回呼出的 CO_2 有一定作用；采取短暂强迫闭气法，含 5% CO_2 的氧气吸入法；乙酰唑胺 500mg/d 口服有利于排出 HCO_3^-。对持续时间较长病人，可试用 β 肾上腺素能受体阻断剂减慢呼吸。急危重病人在有严格监视、抢救条件的情况下，可用镇静药物阻断自主呼吸，然后气管插管进行辅助呼吸，以减慢呼吸速率和减少潮气量，但需对血 pH 和 $PaCO_2$ 进行密切监测。

五、混合型酸碱平衡障碍

在临床实践中，酸碱平衡失常几乎均为混合型，且随病情变化和治疗干预而不断改变。因此，必须正确识别和判断病人酸碱平衡失常的实际状况（表 7-26-3）。

表 7-26-3　酸碱失衡类型

第一步	第二步	第三步	第四步
1. 高 HCO_3^- 高 $PaCO_2$ （或一高一正常）	（1）$PaCO_2 \times 0.6 > HCO_3^-$ 或 pH<7.4	代碱合并呼酸 呼酸	①呼酸合并代碱（$HCO_3^- >^{\Delta\Delta}$） ②代偿性呼酸（$HCO_3^- = N$） ③失代偿性呼酸（$HCO_3^- <^{\Delta}$） ④呼酸合并代酸（$HCO_3^- <^{\Delta}$）
	（2）$PaCO_2 \times 0.6 = HCO_3^-$ 或 pH=7.4	呼酸 代碱	①～④ ⑤～⑧
	（3）$PaCO_2 \times 0.6 < HCO_3^-$ 或 pH>7.4	呼酸合并代碱 代碱	⑤代碱合并呼酸（$PaCO_2 >^{\Delta\Delta}$） ⑥代偿性代碱（$PaCO_2 = N$） ⑦失代偿性代碱（$PaCO_2 <^{\Delta}$） ⑧代碱合并呼碱（$PaCO_2 <^{\Delta}$）
2. 高 HCO_3^- 低 $PaCO_2$		呼碱合并代酸 代碱合并呼碱	
3. 低 HCO_3^- 低 $PaCO_2$ （或一低一正常）	（1）$PaCO_2 \times 0.6 > HCO_3^-$ 或 pH<7.4	呼碱合并代酸 代酸	①代酸合并呼酸（$PaCO_2 >^{\Delta\Delta}$） ②代偿性代酸（$PaCO_2 = N$） ③失代偿性代酸（$PaCO_2 >^{\Delta\Delta}$） ④代酸合并呼碱（$PaCO_2 <^{\Delta}$）
	（2）$PaCO_2 \times 0.6 = HCO_3^-$ 或 pH=7.4	代酸 呼碱	①～④ ⑤～⑧
	（3）$PaCO_2 \times 0.6 < HCO_3^-$ 或 pH>7.4	代酸合并呼碱 呼碱	⑤呼碱合并代碱（$HCO_3^- >^{\Delta\Delta}$） ⑥代偿性呼碱（$HCO_3^- = N$） ⑦失代偿性呼碱（$HCO_3^- >^{\Delta\Delta}$） ⑧呼碱合并代酸（$HCO_3^- <^{\Delta}$）
4. 低 HCO_3^- 高 $PaCO_2$		呼酸合并代酸 代酸合并呼碱	

注：$^{\Delta\Delta}$：预计代偿值的高值；$^{\Delta}$：预计代偿值的低值；N：预计代偿值范围

NOTE

（一）单因素混合型酸碱平衡失常

致病因素为代谢性的或呼吸性的，有下列几种常见的组合方式：

1. **代偿性混合型酸碱平衡失常** 是指在代偿过程中出现的继发性酸碱平衡失常：①代酸伴代偿性呼碱：原发 HCO_3^- 减低，代偿导致继发性 H_2CO_3 减低，血 pH 下降（H^+ 浓度升高）；②代碱伴代偿性呼酸：原发 HCO_3^- 增高，代偿导致继发性 H_2CO_3 增高，血 pH 升高；③呼酸伴代偿性代碱：原发 $PaCO_2$ 高，代偿导致继发性 HCO_3^- 增高，血 pH 下降；④呼碱伴代偿性代酸：原发 $PaCO_2$ 减低，代偿导致继发性 HCO_3^- 减低，血 pH 升高。

2. **加重性混合型酸碱平衡失常** ①混合型代酸，如糖尿病酮症酸中毒伴乳酸性酸中毒；②混合型代碱，如低钾性碱中毒合并低氯性碱中毒；③混合型呼酸，如慢性阻塞性肺气肿伴有脊柱弯曲畸形；④混合型呼碱，如胸外伤伴癔症换气过度综合征。

3. **抵消性混合型酸碱平衡失常** ①代酸并代碱，如糖尿病酮症酸中毒伴低钾性碱中毒；②呼酸并呼碱，如重症肺炎伴通气不足和高热所致的换气过度。

（二）双因素混合型酸碱平衡失常

指同时存在代谢性和呼吸性的致病因素。

1. **加重性混合型酸碱平衡失常** ①代酸并呼酸，如糖尿病酮症酸中毒伴严重肺部感染时，血 pH 明显下降，HCO_3^- 减少、$PaCO_2$ 升高；②代碱并呼碱时，血 pH 明显升高，HCO_3^- 增多，$PaCO_2$ 降低。

2. **抵消性混合型酸碱平衡失常** ①代酸并呼碱时，两种酸碱平衡紊乱互相抵消，血 pH 可正常、升高或降低，但 HCO_3^- 减少，$PaCO_2$ 降低；②代碱并呼酸时，两种酸碱度互相抵消，血 pH 可正常、升高或降低，但 HCO_3^- 增多，$PaCO_2$ 升高。

（三）三重酸碱平衡失常

如果 AG>16mmol/L，结合病史、临床表现等资料提示为代谢性酸中毒，诊断的前三步判断为呼吸性酸中毒+代谢性碱中毒或呼吸性碱中毒+代谢性碱中毒，则最终诊断是呼吸性酸中毒型三重酸碱失衡（代谢性酸中毒+呼吸性酸中毒+代谢性碱中毒）或呼吸性碱中毒型三重酸碱失衡（代谢性酸中毒+呼吸性碱中毒+代谢性碱中毒）。

第四节 水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断与防治注意事项

水、电解质和酸碱平衡失常是临床工作中十分常见的一组病理生理状态，可存在于多种疾病的发展过程中，这些代谢紊乱使原有病情更加复杂。在诊疗过程中，应特别注意下述几点。

1. 应详细分析病史、体征和实验室检查结果等，做到正确诊断，早期防治。

2. 水、电解质代谢和酸碱平衡失常的性质与类型往往变化迅速，应严密观察病情变化，仔细分辨、识别、区分某表现属原发性还是继发性；紊乱是单一性的还是复合性的，是显性的还是潜在性的。分清缓急、主次、轻重，给予恰当而及时的处理，随时调整方案。

3. 严密监视心、肺、肾、循环功能和体重的变化，详细记录出入水量。定期检查 K^+、Na^+、Cl^-、CO_2CP、BUN、肌酐、pH 和动脉血气分析。

4. 检测指标的分析应充分结合临床，必要时立即复查或追踪观察。

（李 强）

笔记

第二十七章　高尿酸血症

尿酸(uric acid)为嘌呤代谢的终产物,主要由细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物以及食物中的嘌呤经酶的作用分解而产生。体内37℃时尿酸的饱和浓度约为420μmol/L(7mg/dl),超过此浓度,尿酸盐形成结晶沉积在多种组织,包括肾脏、关节滑膜,引起组织损伤。目前将血尿酸>420μmol/L(7mg/dl)定义为高尿酸血症。

高尿酸血症(hyperuricemia,HUA)是一种常见的生化异常,由尿酸盐生成过量和(或)肾脏尿酸排泄减少,或两者共同存在而引起。由于受地域、民族、饮食习惯的影响,高尿酸血症发病率差异较大。近10年的流行病学研究显示,我国不同地区高尿酸血症患病率存在较大的差别,为5.46%~19.30%,其中男性为9.2%~26.2%,女性为0.7%~10.5%。临床上分为原发性和继发性两大类,前者多由先天性嘌呤代谢异常所致,常与肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压、动脉硬化和冠心病等聚集发生有关,后者则由其他疾病、药物、膳食产品或毒素引起的尿酸盐生成过量或肾脏清除减少所致。少数病人可以发展为痛风,表现为急性关节炎、痛风肾和痛风石等临床症状与阳性体征。

【病因和发病机制】

根据尿酸形成的病理生理机制,将高尿酸血症分为尿酸生成增多和尿酸排泄减少两大类,有时二者并存。

1. **尿酸生成增多**　食物引起的尿酸生成与食物中的嘌呤含量成比例。富含嘌呤的食物主要包括动物肝脏、肾脏、凤尾鱼等。机体内源性嘌呤的产生同样引起尿酸的升高。体内可以通过多个生化步骤从头合成腺嘌呤单磷酸核苷(IMP)。酰胺磷酸核糖转移酶(amidoPRT)与磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRPP)以及谷氨酰胺是决定嘌呤生成和尿酸产生速率的主要途径。调节嘌呤生成的次要途径通过次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT),与磷酸核糖焦磷酸合成酶共同催化腺嘌呤和鸟嘌呤分别形成腺嘌呤单磷酸核苷(IMP)和鸟嘌呤单磷酸核苷(GMP)。血尿酸水平与人体重新合成嘌呤的速率密切相关,磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRPP)起着重要作用。磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRPP)活性增强和次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)活性降低是两个伴性遗传的嘌呤代谢缺陷,引起嘌呤产生过多、高尿酸血症、高尿酸尿症。嘌呤核苷的分解加速也可以引起高尿酸血症。当细胞转换减速、增殖性疾病、细胞死亡状态下嘌呤代谢增强,包括:白血病、恶性肿瘤细胞毒性药物化疗后、溶血、横纹肌溶解。高尿酸血症还可以来自骨骼肌ATP大量分解,见于剧烈运动后、严重的癫痫持续状态发作后,Ⅲ型、Ⅴ型和Ⅶ型糖原贮积症。另外,心肌梗死、急性呼吸衰竭均可引起ATP分解加速产生大量嘌呤,引起高尿酸血症。

2. **尿酸排泄减少**　尿酸约2/3通过肾脏排泄,其余1/3通过肠道、胆道等肾外途径排泄。约90%持续高尿酸血症的病人存在肾脏处理尿酸的缺陷而表现为尿酸排泄减少。与非痛风病人相比,痛风病人尿酸排泄降低40%,而且痛风病人尿酸排泄的血尿酸阈值高于非痛风病人。肾小球滤过率降低是慢性肾功能不全时引起高尿酸血症的原因,但不是大多数高尿酸血症的原因。某些药物或物质可以引起尿酸经肾小管重吸收增加。尿酸通过肾小管近端上皮细胞刷状缘的钠偶联单羧酸转运体1和2[SMCT1、SMCT2(SLC5A8,SLC5A12)]重吸收。一些羧化物通过这些转运体促进尿酸的再吸收增加,如机体存在吡嗪-2-羧酸甲酯(吡嗪酰胺代谢产物)、烟酸、乳酸、β-羟丁酸、乙酰乙酸情况下,血尿酸水平升高。尿酸转运体1(UT1)和有机阴离子转运体4(OAT4)负责远曲小管尿酸的重吸收,当机体阴离子增高时引起远曲肾小管尿酸盐吸收增加。水杨酸(阿司匹林)即通过这一机制引起血尿酸增高。肾小管细胞葡萄糖转运体9(GLUT9)介导葡萄糖/果糖与尿酸的共转运,可以解释摄入富含果糖和葡萄糖饮料增加高尿酸血症诱发痛风的机制。酒精既可以增加尿酸的产生,又降低尿酸的排泄。

过量饮酒可以通过增加肝脏 ATP 分解，促进尿酸形成并阻断尿酸从肾小管的分泌，因此，大量饮酒可以引起高尿酸血症。某些酒精饮料中嘌呤含量增高（例如啤酒）也是引起高尿酸的因素之一。进食肉类食品、果糖均可增加痛风的风险。嘌呤合成和代谢与尿酸形成途径见图 7-27-1。

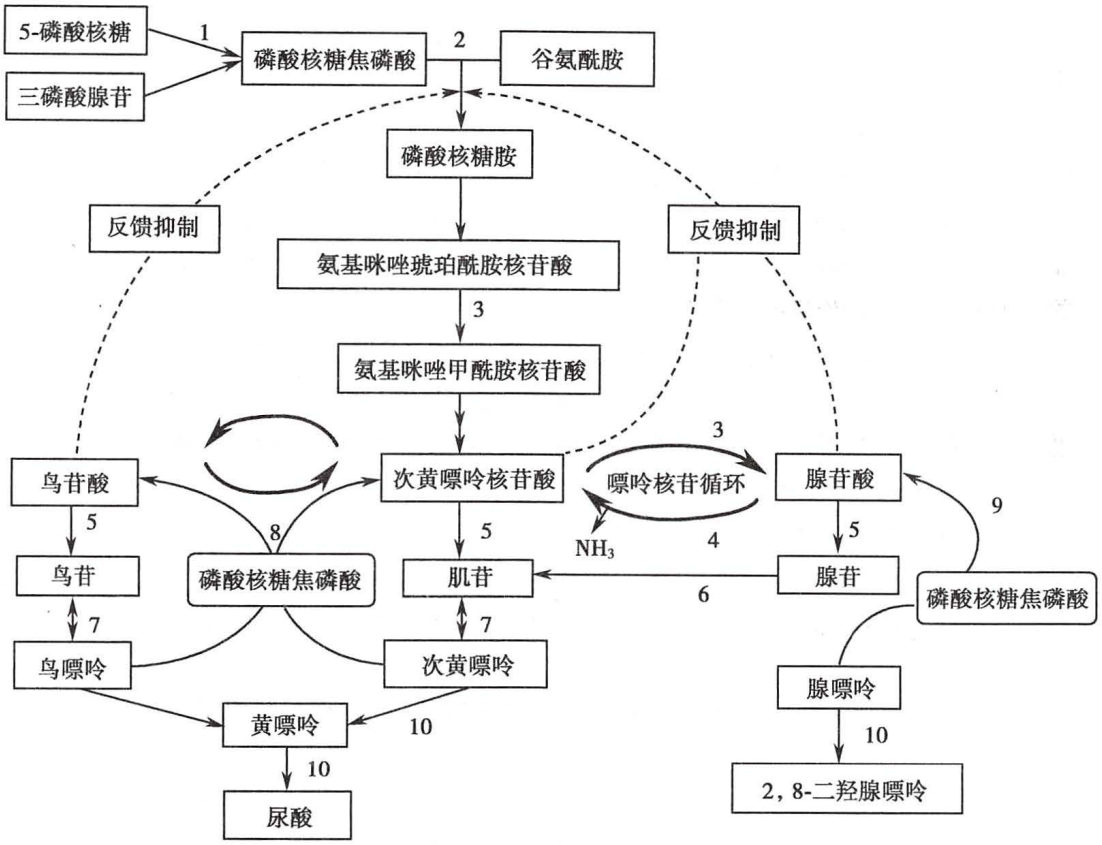


图 7-27-1 嘌呤合成和代谢与尿酸形成途径

注：1. 磷酸核糖焦磷酸（PRPP）合成酶；2. 磷酸核糖酰胺转移酶；3. 腺苷琥珀酸裂解酶；4. 腺苷酸脱氨酶；5. 5'-核苷酸酶；6. 腺苷脱氨酶；7. 嘌呤核苷酸化酶；8. 次黄嘌呤磷酸核糖转移酶（HPRT）；9. 腺嘌呤磷酸核糖转移酶（APRT）；10. 黄嘌呤氧化酶

引自：《高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识》专家组．中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识．中华内科杂志，2017，56（3）：235-248

【病理生理】

当血尿酸超过饱和浓度，尿酸盐晶体析出可直接沉积于关节及周围软组织、肾小管和血管等部位，趋化中性粒细胞、巨噬细胞与晶体相互作用后释放致炎症因子（IL-1β、IL-6 等）以及金属蛋白酶 9、水解酶等，引起关节、软骨、骨质、肾脏以及血管内膜等急慢性炎症损伤。有 3 种主要的结晶沉积相关疾病与高尿酸血症有关：痛风、尿石病和尿酸性肾病。传统观点认为无症状性高尿酸血症痛风进展中的初始状态，出现于急性痛风性关节炎、痛风发作间歇期和慢性痛风石性痛风之前，但流行病学研究已证实，即使是在长期高尿酸血症的病人中，急性痛风性关节炎、尿酸性尿石病、痛风石形成和慢性尿酸性肾病都相对不常出现。

【临床表现】

大多数原发性高尿酸血症病人没有临床症状，常有代谢综合征的临床表现。

1. **无症状期** 仅有波动性或持续性高尿酸血症，从血尿酸增高至症状出现的时间可长达数年至数十年，有些可终身不出现症状，但随着年龄增长痛风的患病率增加，并与高尿酸血症的水平和持续时间有关。

2. **痛风性关节炎** 中青年男性多见。常常首发于第一跖趾关节，或踝、膝等关节。起病急骤，24 小时内发展至高峰。初次发病常累及单个关节，持续数天至数周可完全自然缓解，反复发作则受累关节逐渐增多，症状持续时间延长，关节炎发作间歇期缩短。见第八篇第十四章痛风。

3. **痛风石** 首发症状出现未经治疗的病人，多年后约 70% 可出现痛风石，常出现于第一跖趾关

节、耳廓、前臂伸面、指关节、肘关节等部位。痛风石可小如芝麻，大如鸡蛋或更大，受挤压后可破溃或形成瘘管，有白色豆腐渣样排出物。

4. **肾脏病变**　主要表现在两方面：

（1）痛风性肾病：起病隐匿，早期仅有间歇性蛋白尿，随着病情的发展而呈持续性，伴有肾浓缩功能受损时夜尿增多，晚期可发生肾功能不全，表现为水肿、高血压、血尿素氮和肌酐升高。少数病人表现为急性肾衰竭，出现少尿或无尿，最初24小时尿酸排出增加。

（2）尿酸性肾石病：10%～25%的痛风病人肾有尿酸结石，呈泥沙样，常无症状，结石较大者可发生肾绞痛、血尿。当结石引起梗阻时导致肾积水、肾盂肾炎、肾积脓或肾周围炎，严重者可致急性肾衰竭。感染可加速结石的增长和肾实质的损害。

5. **眼部病变**　肥胖痛风病人常反复发生睑缘炎，在眼睑皮下组织中发生痛风石。有的逐渐长大、破溃形成溃疡而使白色尿酸盐向外排出。部分病人可出现反复发作性结膜炎、角膜炎与巩膜炎。在急性关节炎发作时，常伴发虹膜睫状体炎。眼底视盘往往轻度充血，视网膜可发生渗出、水肿或渗出性视网膜脱离。

【实验室和其他检查】

1. **血尿酸测定**　血尿酸采用尿酸氧化酶法测定。血尿酸浓度超过约420μmol/L（7mg/dl）定义为高尿酸血症。

2. **尿尿酸测定**　为了区别尿酸生成增多还是尿酸排泄减少，可以测定尿酸排泄。每日尿液收集应在病人正接受标准膳食（不包括酒精和已知将会影响尿酸代谢的药物）期间进行。正常限制嘌呤饮食5天后，每日尿酸排出量超过3.57mmol（600mg），可认为尿酸生成增多。也可测定尿酸的排泄分数（fractional excretion of uric acid，FEua），FEua>12%为尿酸生成过多，<7%为排泄减少，7%～12%为混合型。

尿酸清除分数＝尿酸排泄分数＝（尿尿酸浓度×血肌酐浓度/尿肌酐浓度×血尿酸浓度）×100%

3. **滑囊液或痛风石内容物检查**　偏振光显微镜下可见针形尿酸盐结晶。

4. **X线检查**　见第八篇第十四章痛风。

5. **电子计算机X线体层显像（CT）与磁共振显像（MRI）检查**　见第八篇第十四章痛风。

【诊断与鉴别诊断】

（一）高尿酸血症的诊断

日常饮食下，非同日两次空腹血尿酸水平>420μmol/L即可诊断为高尿酸血症。如出现特征性关节炎表现、尿路结石或肾绞痛发作，伴有高尿酸血症应考虑痛风。关节液穿刺或痛风石活检证实为尿酸盐结晶可作出诊断。X线检查、CT或MRI扫描对明确诊断具有一定的价值。急性关节炎期诊断有困难者，秋水仙碱试验性治疗有诊断意义。

（二）鉴别诊断

1. **继发性高尿酸血症**　如仅发现有高尿酸血症，必须首先排除继发性高尿酸血症，应详细询问病史以排除各种药物导致的血尿酸增高。继发性高尿酸血症或痛风具有以下特点：①儿童、青少年、女性和老年人更多见；②高尿酸血症程度较重；③40%的病人24小时尿尿酸排出增多；④肾脏受累多见，痛风肾、尿酸结石发生率较高，甚至发生急性肾衰竭；⑤痛风性关节炎症状往往较轻或不典型；⑥有明确的相关用药史。

2. **关节炎**　①类风湿关节炎：青、中年女性多见，四肢近端小关节常呈对称性梭形肿胀畸形，晨僵明显。血尿酸不高，类风湿因子阳性，X线片出现凿孔样缺损少见。②化脓性关节炎与创伤性关节炎：前者关节囊液可培养出细菌；后者有外伤史。两者血尿酸水平不高，关节囊液无尿酸盐结晶。③假性痛风：系关节软骨钙化所致，多见于老年人，膝关节最常受累。血尿酸正常，关节滑囊液检查可发现有焦磷酸钙结晶或磷灰石，X线可见软骨呈线状钙化或关节旁钙化。

3. **肾石病**　高尿酸血症或不典型痛风可以肾结石为最先表现，继发性高尿酸血症者尿路结石的发生率更高。纯尿酸结石能被X线透过而不显影，所以对尿路平片阴性而B超阳性的肾结石病人应常规检查血尿酸并分析结石的性质。

NOTE

【预防和治疗】

原发性高尿酸血症与痛风的防治目的：①控制高尿酸血症，预防尿酸盐沉积；②迅速终止急性关节炎的发作；③防止尿酸结石形成和肾功能损害。

（一）一般治疗

控制饮食总热量；限制饮酒和高嘌呤食物（如心、肝、肾等）的大量摄入；每天饮水 2000ml 以上以增加尿酸的排泄；慎用抑制尿酸排泄的药物如噻嗪类利尿药等；避免诱发因素和积极治疗相关疾病等。特别在放疗或化疗时要严密监测血尿酸水平。

（二）高尿酸血症的治疗

目的是使血尿酸维持正常水平。

1. 排尿酸药　抑制近端肾小管对尿酸盐的重吸收，从而增加尿酸的排泄，降低尿酸水平，适合肾功能良好者；当内生肌酐清除率<30ml/min 时无效；已有尿酸盐结石形成，或每日尿排出尿酸盐>3.57mmol（600mg）时不宜使用；用药期间应多饮水，并服碳酸氢钠 3～6g/d；剂量应从小剂量开始逐步递增。常用药物：苯溴马隆（benzbromarone）：成人起始剂量 25～50mg/d，2～5 周后根据血尿酸水平调整剂量至 75mg/d 或 100mg/d，eGFR 20～60ml/（min·1.73m^2）的病人推荐 50mg/d，eGFR<20ml/（min·1.73 m^2）或尿酸性肾石症病人禁用。服用时须碱化尿液，将尿液 pH 调整至 6.2～6.9，心、肾功能正常者维持尿量 2000ml 以上。不良反应可有胃肠不适、腹泻、皮疹。

2. 抑制尿酸生成药物　别嘌醇通过抑制黄嘌呤氧化酶，使尿酸的生成减少，适用于尿酸生成过多或不适合使用排尿酸药物者。成人初始剂量 50～100mg/d，未达标病人每次可递增 50～100mg，最大剂量 600mg/d。待血尿酸降至 360μmol/L 以下，可减量至最小剂量。肾功能不全病人适当减量，肾功能不全 G5 期病人禁用。别嘌醇可引起皮肤过敏反应及肝、肾功能损伤，严重者可发生致死性剥脱性皮炎。*HLA-B***5801* 基因阳性、应用噻嗪类利尿剂和肾功能不全是别嘌醇发生不良反应的危险因素，在服用别嘌醇治疗前进行该基因筛查，阳性者禁用。

非布司他为新型选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂，初始剂量 20～40mg/d，2～5 周后血尿酸不达标者，逐渐加量，最大剂量 80mg/d。因其主要通过肝脏清除，在肾功能不全和肾移植病人中具有较高的安全性，轻至中度肾功能不全（G1～G3 期）病人无需调整剂量，重度肾功能不全（G4～G5 期）病人慎用。不良反应包括肝功能损害、恶心、皮疹等。

3. 碱性药物　碳酸氢钠可碱化尿液，使尿酸不易在尿中积聚形成结晶，成人口服 3～6g/d，长期大量服用可致代谢性碱中毒，并且因钠负荷过高引起水肿。

4. 新型降尿酸药物　尿酸氧化酶将尿酸分解为可溶性产物排出，包括拉布立酶（rasburicase）和普瑞凯希（pegloticase）。选择性尿酸重吸收抑制剂 RDEA594（lesinurad）通过抑制新型尿酸转运蛋白 1（URAT1）和有机酸转运子 4（OAT4）发挥疗效。

（三）急性痛风性关节炎期的治疗

见第八篇第十四章痛风。

（四）痛风发作间歇期和慢性期的处理

见第八篇第十四章痛风。

（五）其他

继发性高尿酸血症的治疗原则是：①积极治疗原发病；②尽量避免或减少使用可能引发和（或）加重高尿酸血症的药物和方法；③尽快控制急性痛风性关节炎的发作。

高尿酸血症和痛风常与代谢综合征伴发，应积极行降压、降脂、减重及改善胰岛素抵抗等综合治疗。

【预后】

高尿酸血症与痛风是一种终身性疾病，无肾功能损害及关节畸形者，经有效治疗可维持正常的生活和工作。急性关节炎和关节畸形会严重影响病人生活质量，若有肾功能损害则预后不良。

（高　鑫）

第二十八章　骨质疏松症

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种以骨量(bone mass)降低和骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。按病因可分为原发性和继发性两类。继发性 OP 的原发病因明确,常由内分泌代谢疾病(如性腺功能减退症、甲亢、甲旁亢、库欣综合征、1 型糖尿病等)或全身性疾病引起。Ⅰ型原发性 OP 即绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis,PMOP),发生于绝经后女性。Ⅱ型原发性 OP 即老年性 OP,见于老年人。本章主要介绍原发性 OP 中的 PMOP。

【病因和危险因素】

正常性成熟后骨的代谢主要以骨重建(bone remodeling)形式进行。更年期后,男性的骨密度(BMD)下降速率一般慢于女性,因为后者除增龄外,还有雌激素缺乏因素的参与。凡使骨吸收增加和(或)骨形成减少的因素都会导致骨丢失和骨质量下降,脆性增加,直至发生骨折。

(一) 骨吸收因素

1. 性激素缺乏　雌激素缺乏使破骨细胞功能增强,骨丢失加速,这是 PMOP 的主要病因;而雄激素缺乏在老年性 OP 的发病中起了重要作用。

2. 活性维生素 D 缺乏和甲状旁腺素(PTH)增高　由于高龄和肾功能减退等原因致肠钙吸收和 $1,25(OH)_2D_3$ 生成减少,PTH 呈代偿性分泌增多,导致骨转换率加速和骨丢失。

3. 细胞因子表达紊乱　骨组织的白细胞介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)增高,而护骨素(osteoprotegerin)减少,导致破骨细胞活性增强和骨吸收增加。

(二) 骨形成因素

1. 峰值骨量降低　青春发育期是人体骨量增加最快的时期,约在 30 岁达到峰值骨量(PBM)。PBM 主要由遗传因素决定,并与种族、骨折家族史、瘦高身材等临床表象,以及发育、营养和生活方式等相关联。性成熟障碍致 PBM 降低,成年后发生 OP 的可能性增加,发病年龄提前。PBM 后,OP 的发生主要取决于骨丢失的量和速度。

2. 骨重建功能衰退　可能是老年性 OP 的重要发病原因。成骨细胞的功能与活性缺陷导致骨形成不足和骨丢失。

(三) 骨质量下降

骨质量主要与遗传因素有关,包括骨的几何形态、矿化程度、微损伤累积、骨矿物质与骨基质的理化和生物学特性等。骨质量下降导致骨脆性和骨折风险增高。

(四) 不良的生活方式和生活环境

OP 和 OP 性骨折的危险因素很多,如高龄、吸烟、制动、体力活动过少、酗酒、跌倒、长期卧床、长期服用糖皮质激素、光照减少、钙和维生素 D 摄入不足等。蛋白质摄入不足、营养不良和肌肉功能减退是老年性 OP 的重要原因。危险因素越多,发生 OP 和 OP 性骨折的概率越大。

【临床表现】

1. 骨痛和肌无力　轻者无症状,仅在 X 线摄片或 BMD 测量时被发现。较重病人常诉腰背疼痛、乏力或全身骨痛。骨痛通常为弥漫性,无固定部位,检查不能发现压痛区(点)。乏力常于劳累或活动后加重,负重能力下降或不能负重。四肢骨折或髋部骨折时肢体活动明显受限,局部疼痛加重,有畸形或骨折阳性体征。

2. 骨折　常因轻微活动、创伤、弯腰、负重、挤压或摔倒后发生骨折。多发部位为脊柱、髋部和前

臂，其他部位亦可发生，如肋骨、盆骨、肱骨，甚至锁骨和胸骨等。脊柱压缩性骨折多见于PMOP病人，可单发或多发，有或无诱因，其突出表现为身材缩短；有时出现突发性腰痛，卧床而取被动体位。髋部骨折多在股骨颈部（股骨颈骨折），以老年性OP病人多见，通常于摔倒或挤压后发生。第一次骨折后，病人发生再次或反复骨折的概率明显增加。

3. **并发症** 驼背和胸廓畸形者常伴胸闷、气短、呼吸困难，甚至发绀等表现。肺活量、肺最大换气量和心排血量下降，极易并发上呼吸道和肺部感染。髋部骨折者常因感染、心血管病或慢性衰竭而死亡；幸存者生活自理能力下降或丧失，长期卧床加重骨丢失，使骨折极难愈合。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. **诊断线索** ①绝经后或双侧卵巢切除后女性；②不明原因的慢性腰背疼痛；③身材变矮或脊椎畸形；④脆性骨折史或脆性骨折家族史；⑤存在多种OP危险因素，如高龄、吸烟、制动、低体重、长期卧床、服用糖皮质激素等。

2. **诊断标准** 详细的病史和体检是临床诊断的基本依据，但确诊有赖于X线检查或BMD测定，并确定是低骨量[低于同性别PBM的1个标准差（SD）以上但小于2.5个SD]、OP（低于PBM的2.5个SD以上）或严重OP（OP伴一处或多处骨折）。OP性骨折的诊断主要根据年龄、外伤骨折史、临床表现以及影像学检查确立。正、侧位X线片（必要时可加特殊位置片）确定骨折的部位、类型、移位方向和程度；CT和MRI对椎体骨折和微细骨折有较大诊断价值；CT三维成像能清晰显示关节内或关节周围骨折；MRI对鉴别新鲜和陈旧性椎体骨折有较大意义。

3. **病因诊断** 查找其病因（表7-28-1），并对骨折概率作出预测。

表7-28-1 骨质疏松症的分类

1. 原发性OP	
（1）Ⅰ型（绝经后骨质疏松症）	
（2）Ⅱ型（老年性骨质疏松症）	
特发性青少年低骨量和骨质疏松症	
2. 继发性OP	
（1）内分泌性	（8）药物
甲旁亢	糖皮质激素
库欣综合征	肝素
性腺功能减退症	抗惊厥药
甲亢	甲氨蝶呤、环孢素
催乳素瘤和高催乳素血症	LHRH激动剂和GnRH拮抗剂
1型糖尿病	含铝抗酸药
生长激素缺乏症	（9）制动
（2）血液病	（10）肾脏疾病
浆细胞病（多发性骨髓瘤或巨球蛋白血症）	慢性肾衰竭
系统性肥大细胞增多症	肾小管酸中毒
白血病和淋巴瘤	（11）营养性疾病和胃肠疾病
镰状细胞贫血和轻型珠蛋白生成障碍性贫血	吸收不良综合征
戈谢（Gaucher）病	静脉营养支持（肠外营养）
骨髓增生异常综合征	胃切除术后
（3）结缔组织病	肝胆疾病
（4）成骨不全	慢性低磷血症
（5）骨肿瘤（原发性和转移性）	（12）其他
（6）Marfan综合征	家族性自主神经功能障碍
（7）坏血病（维生素C缺乏症）	反射性交感性营养不良症（reflex sympathetic dystrophy）

4. **骨代谢转换率评价** 一般根据骨代谢生化指标测定结果来判断骨转换状况。骨代谢生化指标分为骨形成指标和骨吸收指标两类，前者主要有血清骨源性碱性磷酸酶、骨钙素和Ⅰ型胶原羧基前

肽等；后者包括尿钙/尿肌酐比值、吡啶啉、脱氧吡啶啉和血抗酒石酸酸性磷酸酶（TRAP）等。

（二）鉴别诊断

1. **老年性 OP 与 PMOP 的鉴别**　在排除继发性 OP 后，老年女性病人要考虑 PMOP、老年性 OP 或两者合并存在等可能，可根据既往病史、BMD 和骨代谢生化指标测定结果予以鉴别。

2. **内分泌性 OP**　根据需要选择必要的生化或特殊检查逐一排除。甲旁亢者的骨骼改变主要为纤维囊性骨炎，早期可仅表现为低骨量或 OP。测定血 PTH、血钙和血磷一般可予鉴别，如仍有困难可行特殊影像学检查或动态试验。其他内分泌疾病均因本身的原发病表现较明显，鉴别不难。

3. **血液系统疾病**　血液系统肿瘤的骨损害有时可酷似原发性 OP 或甲旁亢，此时有赖于血 PTH、PTH 相关蛋白（PTHrP）和肿瘤特异性标志物测定等进行鉴别。

4. **原发性或转移性骨肿瘤**　转移性骨肿瘤（如肺癌、前列腺癌、胃肠癌等）或原发性骨肿瘤（如多发性骨髓瘤、骨肉瘤和软骨肉瘤等）的早期表现可酷似 OP。当临床高度怀疑为骨肿瘤时，可借助骨扫描或 MRI 明确诊断。

5. **结缔组织疾病**　成骨不全的骨损害特征是骨脆性增加，多数是由于 Ⅰ 型胶原基因突变所致。临床表现依缺陷的类型和程度而异，轻者可仅表现为 OP 而无明显骨折，必要时可借助特殊影像学检查或 Ⅰ 型胶原基因突变分析予以鉴别。

6. **其他继发性 OP**　见表 7-28-2。有时原发性与继发性 OP 也可同时或先后存在，应予注意。

表 7-28-2　原发性与数种继发性骨质疏松症的鉴别

	原发性 OP	原发性甲旁亢	原发性甲旁减	肾性骨病	类固醇性骨质疏松症	佝偻病或骨软化
病因	未明	PTH 瘤或主细胞增生	PTH 缺乏	肾衰竭，肾小管酸中毒	骨吸收↑，肠钙吸收↓	维生素 D 缺乏
主要骨损害	BMD↓	纤维囊性骨炎，BMD↓	BMD↓	BMD↓	BMD↓，无菌性骨坏死	骨质软化，骨畸形，BMD↓
血 PTH	→(↑)	↑↑	↓↓	↑↑	↓	↑↑
血钙	→	↑	↓	↓(→)	→	↓(→)
血磷	→	↓	↑	↑↑	→	↓(→)
血骨钙素	↑(→)	↑	→	↑	→(↑)	→
血 1,25-$(OH)_2D_3$	→(↓)	↑	↓	↓	↓	↓↓
尿吡啶啉/Cr	↑	↑	↓	↑	↑	→(↑)
尿钙/Cr	↑(→)	↑	↓	↑(→)	↑	↓
尿磷/Cr	→	↑↑	↓	↓	→	→(↑)
尿羟脯氨酸/Cr	↑(→)	↑(→)	↓	↑	↑	→
肠钙吸收	↓	↑↑	↓	→(↑)	↓	↓

注：↑表示升高；→表示无变化；↓表示下降；Cr 表示肌酐

【治疗】

按我国的 OP 诊疗指南确定治疗病例。强调综合治疗、早期治疗和个体化治疗；治疗方案和疗程应根据疗效、费用和不良反应等因素确定。合适的治疗可减轻症状，改善预后，降低骨折发生率。

（一）一般治疗

1. **改善营养状况**　补充足够的蛋白质有助于 OP 和 OP 性骨折的治疗，但伴有肾衰竭者要选用优质蛋白质饮食，并适当限制其摄入量。多进富含异黄酮（isoflavone）类食物对保存骨量也有一定作用。

2. **补充钙剂和维生素 D**　无论何种 OP 均应补充适量钙剂，使每日元素钙的总摄入量达 800～1200mg。除增加饮食钙含量外，尚可补充碳酸钙、葡萄糖酸钙、枸橼酸钙等制剂。同时补充维生素 D 400～600U/d。非活性维生素 D 主要用于 OP 的预防，而活性维生素 D 可促进肠钙吸收，增加肾小管

NOTE

对钙的重吸收，抑制 PTH 分泌，故可用于各种 OP 的治疗。骨化三醇[1,25-$(OH)_2D_3$，钙三醇]或阿法骨化醇的常用量 0.25μg/d，应用期间要定期监测血钙、磷变化，防止发生高钙血症和高磷血症。

3. 加强运动 多从事户外活动，加强负重锻炼，增强应变能力，减少骨折意外的发生。运动的类型、方式和量应根据病人的具体情况而定。需氧运动和负重锻炼的重点应放在提高耐受力和平衡能力上，降低摔倒和骨折风险。避免肢体制动，增强抵抗力，加强个人护理。

4. 纠正不良生活习惯和行为偏差 提倡低钠、高钾、高钙和高非饱和脂肪酸饮食，戒烟忌酒。

5. 避免使用致 OP 药物 如抗癫痫药、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、丙戊酸、拉莫三嗪、氯硝西泮、加巴喷丁和乙琥胺等。

6. 对症治疗 有疼痛者可给予适量非甾体抗炎药，如阿司匹林，每次 0.3～0.6g，每日不超过 3 次；或吲哚美辛（消炎痛），每次 25mg，每日 3 次；或桂美辛（吲哚拉新）每次 150mg，每日 3 次；或塞来昔布（celecoxib），每次 100～200mg，每日 1 次。发生骨折或遇顽固性疼痛时，可应用降钙素制剂。骨畸形者应局部固定或采用其他矫形措施防止畸形加剧。骨折者应给予牵引、固定、复位或手术治疗，同时应辅以物理康复治疗，尽早恢复运动功能。必要时由医护人员给予被动运动，避免因制动或失用而加重病情。

（二）特殊治疗

1. 性激素补充治疗

（1）雌激素补充治疗

1）治疗原则：雌激素补充治疗主要用于 PMOP 的预防，有时也可作为治疗方案之一。雌激素补充治疗的原则是：①确认病人有雌激素缺乏的证据；②优先选用天然雌激素制剂（尤其是长期用药时）；③青春期及育龄期妇女的雌激素用量应使血雌二醇的目标浓度达到中、晚卵泡期水平（150～300pg/ml 或 410～820pmol/L），绝经后 5 年内的生理性补充治疗目标浓度为早卵泡期水平（40～60pg/ml）；④65 岁以上的绝经后妇女使用时应选择更低的剂量。

2）禁忌证：①子宫内膜癌和乳腺癌；②子宫肌瘤或子宫内膜异位；③不明原因阴道出血；④活动性肝炎或其他肝病伴肝功能明显异常；⑤系统性红斑狼疮；⑥活动性血栓栓塞性病变。⑦其他情况，如黑色素瘤、阴道流血、血栓栓塞史、冠心病、耳硬化症、血卟啉症和镰状细胞贫血等。伴有严重高血压、糖尿病、胆囊疾病、偏头痛、癫痫、哮喘、催乳素瘤、母系乳腺癌家族史和乳腺增生者慎用雌激素制剂。

3）常用制剂和用量：①微粒化 17β-雌二醇，或戊酸雌二醇 1～2mg/d；②炔雌醇 10～20μg/d；③替勃龙（tibolone）1.25～2.5mg/d；④尼尔雌醇 1～2mg/w；⑤雌二醇皮贴剂 0.05～0.10mg/d。雌、孕激素合剂（dienogest）或雌、孕、雄激素合剂的用量小；皮肤贴剂可避免药物首经肝及胃肠道；鼻喷雌激素制剂（aerodiol）具有药物用量低、疗效确切等优点。

4）注意事项：①雌激素补充治疗的疗程一般不超过 5 年，治疗期间要定期进行妇科和乳腺检查；如子宫内膜厚度>5mm，必须加用适当剂量和疗程的孕激素；反复阴道出血者宜减少用量或停药。②一般口服给药，伴有胃肠、肝胆、胰腺疾病者，以及轻度高血压、糖尿病、血甘油三酯升高者应选用经皮给药；以泌尿生殖道萎缩症状为主者宜选用经阴道给药。③青春期和育龄期妇女的雌、孕激素的配伍可选用周期序贯方案，绝经后妇女可选用周期或连续序贯方案、周期或连续联合方案。

（2）雄激素补充治疗：用于男性 OP 的治疗。天然的雄激素主要有睾酮、雄烯二酮及二氢睾酮，但一般宜选用雄酮类似物苯丙酸诺龙（19-去甲-17-苯丙酸睾酮，nandrolonephenylpropion）或司坦唑醇（吡唑甲睾酮，stanozolol）。雄激素对肝有损害，并常导致水钠潴留和前列腺增生，因此长期治疗宜选用经皮制剂。

2. 选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulators，SERM）和选择性雄激素受体调节剂（SARM） SERM 主要适应于 PMOP 的治疗，可增加 BMD，降低骨折发生率，但偶可导致血栓栓塞性病变。SARM 具有较强的促合成代谢作用，有望成为治疗老年男性 OP 的较理想

药物。

3. **二膦酸盐**　二膦酸盐抑制破骨细胞生成和骨吸收，主要用于骨吸收明显增强的代谢性骨病（如变形性骨炎、多发性骨髓瘤、甲旁亢等），亦可用于高转换型原发性和继发性 OP、高钙血症危象和骨肿瘤的治疗，对类固醇性 OP 也有良效；但老年性 OP 不宜长期使用该类药物，必要时应与 PTH 等促进骨形成类药物合用。

常用的二膦酸盐类药物有 3 种：①依替膦酸二钠（etidronate，1-羟基乙膦酸钠）：400mg/d，于清晨空腹时口服，服药 1 小时后方可进餐或饮用含钙饮料，一般连服 2～3 周。通常需隔月 1 个疗程。②帕米膦酸钠（pamidronate，3-氨基-1 羟基乙膦酸钠）：用注射用水稀释成 3mg/ml 浓度后加入生理盐水中，缓慢静脉滴注（不短于 6 小时），每次 15～60mg，每个月注射 1 次，可连用 3 次，此后每 3 个月注射 1 次或改为口服制剂。本药的用量要根据血钙和病情而定，两次给药的间隔时间不得少于 1 周。③阿仑膦酸钠（alendronate，4-氨基-1-羟丁基乙膦酸钠）的常用量为 10mg/d，服药期间无需间歇；或每周口服 1 次，每次 70mg。其他新型二膦酸盐制剂：唑来膦酸二钠（zoledronate disodium）、氯屈膦酸二钠（clodronate disodium）、英卡膦酸二钠（incadronate disodium）等，可酌情选用。

用药期间需补充钙剂，偶可发生浅表性消化性溃疡；静脉注射可导致二膦酸盐钙螯合物沉积，有血栓栓塞性疾病、肾功能不全者禁用。治疗期间追踪疗效，并监测血钙、磷和骨吸收生化标志物。

4. **降钙素**　降钙素为骨吸收的抑制剂，主要适用于：①高转换型 OP；②OP 伴或不伴骨折；③变形性骨炎；④急性高钙血症或高钙血症危象。主要制剂：①鲑鱼降钙素（miacalcic）：为人工合成鲑鱼降钙素，50～100U/d，皮下或肌内注射；有效后减为每周 2～3 次，每次 50～100U。②鳗鱼降钙素（elcatonin）：为半人工合成的鳗鱼降钙素，每周肌注 2 次，每次 20U，或根据病情酌情增减。③降钙素鼻喷剂，100U/d，其疗效与注射剂相同。

孕妇和过敏反应者禁用。应用降钙素制剂前需补充数日钙剂和维生素 D。

5. **PTH**　小剂量 PTH 可促进骨形成，增加骨量。对老年性 OP、PMOP、雌激素缺乏的年轻妇女和糖皮质激素所致的 OP 均有治疗作用。PTH 可单用（400～800U/d），疗程 6～24 个月，或与雌激素、降钙素、二膦酸盐或活性维生素 D 联合应用。

6. **其他药物**　包括小剂量氟化钠、GH 和 IGF-1 等。

（三）OP 性骨折的治疗

治疗原则包括复位、固定、功能锻炼和抗 OP 治疗。

【预防】

加强卫生宣教，早期发现 OP 易感人群，以提高 PBM 值，降低 OP 风险。提倡运动和充足的钙摄入。成年后的预防主要包括降低骨丢失速率与预防骨折的发生。妇女围绝经期和绝经后 5 年内是治疗 PMOP 的关键时段。

（宁　光）

NOTE

第二十九章　性发育异常疾病

性发育异常疾病(disorder of sex development,DSD)主要有染色体性别分化异常疾病、性腺性别分化异常疾病及表型性别分化异常疾病(女性假两性畸形和男性假两性畸形)。真两性畸形是指体内存在睾丸和卵巢两种性腺组织的个体;性反转是46,XY个体具有女性表型或46,XX个体具有男性表型;女性假两性畸形是指性腺为卵巢而外生殖器有不同程度男性化特征的个体;男性假两性畸形是病人的性腺为睾丸,而生殖导管衍化器官和外生殖器为女性型或不完全男性型。

第一节　染色体性别异常疾病

一、Klinefelter综合征

Klinefelter综合征简称克氏综合征,又称精曲小管发育不全症。该疾病是原发性睾丸功能减退症中最常见的疾病,也是引起男性不育最常见的遗传性疾病。由于克氏征临床表现轻重不一以及临床医师对疾病的认识不足,目前仍有较高比例的病例未能确诊。早期诊断及早期开始替代治疗能够在很大程度上改善克氏征病人的生活质量,并能预防雄激素缺乏可能产生的严重不良后果。克氏综合征在男性新生儿中的发病率为1/1000~1/800,不存在种族或地域的差异。

【病因和发病机制】

克氏征的病因是性染色体异常,即病人具有两条或两条以上X染色体,包括标准核型、变异型等。染色体数目异常主要是由于生殖细胞发育时,减数分裂性染色体不分离或合子有丝分裂性染色体不分离导致,减数分裂不分离为47,XXY形成的主要原因。导致染色体异常的主要致病原因与父母生育时高龄、遗传因素等有关。

【临床表现】

临床特点为小而质韧的睾丸和雄激素缺乏的表现。

1. 睾丸小　青春期前,病人可能表现为睾丸容积较正常略小;青春期中后期,表现为小而质韧的睾丸,B超监测双侧睾丸的平均容积为4ml,约1/3的病人存在睾丸下降不良。

2. 第二性征男性化不全　青春期启动的时间正常或延迟,大部分病人可在青春期出现无痛性双侧乳房发育、阴茎小,胡须、腋毛及阴毛稀疏。成年后约70%病人出现性欲和性能力的进行性下降。血清睾酮(T)水平低,雌二醇(E_2)水平正常或升高,T/E_2比重降低。血清促性腺激素(尤其FSH)水平升高。

3. 其他表现　出生时体重低,头围小,可有身体畸形,如指(趾)弯曲。青春期,开始特征性的骨骼发育,一般能达到人群平均身高或更高,四肢与躯干比例失调,下部量大于上部量,指距的1/2大于上部量。病人存在认知方面的异常,但并非智力水平的整体下降,而是特殊领域的缺陷,尤其是语言和执行能力。

4. 伴发异常　雄激素缺乏可导致骨质疏松、肌力下降。近1/3病人常伴有静脉曲张、静脉回流障碍导致的溃疡、血栓栓塞疾病的表现。病人还可有肥胖、糖耐量减退、糖尿病的表现,且糖尿病导致的死亡风险明显增高。克氏征的病人易发生生殖腺外的恶性生殖细胞肿瘤(如纵隔恶性非精原细胞瘤和中枢神经系统生殖细胞瘤),另外白血病、淋巴瘤等血液系统恶性疾病的发病率也增高。

【实验室检查及其他检查】

1. 激素测定　青春期前的黄体生成素(LH)、卵泡生成素(FSH)、睾酮(T)的基础水平与同龄儿童相比无差异。青春期后,病人游离T水平下降,LH和FSH水平升高,GnRH兴奋试验可见促性腺激素反应增强。

2. 染色体核型分析　血淋巴细胞的染色体核型分析可明确诊断。

3. 睾丸B超　睾丸容积可通过触诊并与睾丸测量计比较获得,准确的容积可通过睾丸B超确定。

4. 睾丸活检　显示典型的生精小管玻璃样变性、精原细胞丧失、睾丸间质Leydig细胞假瘤样增生。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断　典型病例根据病人睾丸小而硬、男性乳房发育、呈类无睾体型、智力发育障碍、第二性征发育不全等临床表现以及上述实验室检查,可对本病作出诊断。

本病应与其他男性性腺功能减退者相鉴别。下丘脑-垂体病变引起的男性性腺功能减退,促性腺激素降低,在青春期前发病者睾丸小,质地如橡皮,在青春发育后发病者睾丸萎缩;成人获得性精曲小管损害者睾丸都是软的。血清FSH及LH升高提示病变在睾丸。进行染色体核型分析有特异性诊断意义,有助于对典型与不典型Klinefelter综合征作出鉴别诊断。

2. 鉴别诊断　本病应与低促性腺激素性腺功能减退症鉴别,后者也具有睾丸小、血清T明显减低的特点,但低LH、FSH及染色体核型分析可相鉴别。

【治疗】

当病人血清睾酮水平低于正常时,即可开始雄激素替代治疗,治疗目标为血睾酮达到正常中等水平,并持续终身治疗,以避免出现雄激素缺乏的症状和后遗症。国内制剂包括肌内注射和口服制剂。可用庚酸睾酮、十一酸睾酮肌内注射,或十一酸睾酮口服制剂,口服后经淋巴系统吸收,适用于长期服用。起始剂量120~160mg/d,连续使用2~3周后,改为维持剂量40~120mg/d,可分为早、晚2次。

雄激素替代治疗对病人生育能力无改变,但辅助生殖技术可帮助病人生育。

二、Turner综合征

Turner综合征(特纳综合征)又称先天性卵巢发育不全症,是由于X染色体部分或完全缺失以及结构异常所致的一种疾病。在存活的女婴中,其发生率为1/5000~1/2500。典型Turner综合征的染色体核型为45,XO,临床表现为身材矮小,原发性闭经,第二性征发育不全以及多发身体畸形。

【病因和发病机制】

卵子或精子减数分裂过程中丢失1条X染色体或染色体不分离,形成45,X和47,XXX,或47,XXY两种细胞系,如果只有45,X细胞系存活下来,胎儿就成为45,X单体型。X-连锁性状家系分析和DNA分析显示,77%的45,X病人是父本的X染色体丢失,23%是母本X染色体丢失。与47,XXY的形成机制不同,45,X型的形成与高龄妊娠无关。另外,还有其他变异型,如45,X/46,XX,等。

【临床表现】

Turner综合征病人的临床表现差异大,典型者表现为身材矮小、性腺发育不全、淋巴水肿和躯体、内脏畸形,轻型者仅表现为最终身高略矮、卵巢早衰等。典型的面容表现为多发黑痣、上睑下垂、鱼形嘴、斜视。躯体畸形表现为身材矮小(一般<140cm)、颈粗短、颈蹼、盾行胸、肘外翻等,后发际低至颈部。第二性征发育不全,无乳房发育,无阴毛及腋毛生长,外生殖器为女性幼稚型。可伴发自身免疫病,如自身免疫性甲状腺炎、Graves病及1型糖尿病等。

【实验室检查】

(一)细胞遗传学分析

染色体核型分析是确诊该疾病的直接依据。

（二）激素测定

1. **性腺激素** 雌二醇、孕酮水平低下，而促性腺激素如 FSH、LH 水平明显升高。

2. **生长激素** 病人存在不同程度的生长激素缺乏，可采用胰岛素低血糖试验、精氨酸兴奋试验评价生长激素的分泌能力。

（三）影像学检查

确诊 Turner 综合征后，需要进行心脏超声及其他内脏超声检查来明确是否存在器官畸形，也可进一步采用 CT 或磁共振检查明确。

【诊断与鉴别诊断】

凡是女孩在儿童期生长缓慢、青春期无月经来潮且存在多发先天性躯体畸形和内脏畸形者，应考虑到该疾病的可能，尽早进行性激素的测定和染色体核型分析以明确诊断。超声检查发现颈部，如颈后囊性淋巴瘤以及全身水肿、浆膜腔积液、主动脉缩窄及左心发育畸形等，均提示 Turner 综合征的可能。

应与垂体性侏儒症、呆小症及体质性青春期延迟等相鉴别。

【治疗】

1. **生长激素的治疗** 生长激素的治疗能够使大多数病人的终身高提高 5 ~ 10cm。开始治疗年龄：如果患儿身高明显落后于正常生长曲线的第 5 百分位数时，学龄前（4 ~ 5 岁）就应当开始治疗。生长激素常用方法，每晚睡前皮下注射，剂量为 0.15U/（kg · d），每 4 ~ 6 个月测定一次身高增长速度，以评价治疗的依从性和治疗反应，从而适当调整剂量。

2. **性激素替代治疗** Turner 综合征的病人中，几乎均需要采用雌激素治疗诱导青春期启动。青春期结束后，还需要继续应用雌、孕激素模拟人工周期治疗。采用雌激素治疗诱导青春期启动的时间，一般是在 15 岁开始。最常用的方案是口服炔雌醇，起始剂量为正常成人剂量的 1/6 ~ 1/4，3 ~ 6 个月后根据治疗反应逐渐加量。

3. **其他治疗** 躯体及内脏畸形应进行相应的治疗。

三、XX 男性综合征

XX 男性综合征是一种较为少见的染色体异常疾病，在男性中发病率约为 1/20 000，临床表现和睾丸组织学所见类似克氏综合征，但智商、身高及四肢和躯干比例一般正常。染色体核型 46，XX。大多数病人在青春期第二性征发育不全，需要睾酮替代治疗，治疗原则参照克氏综合征。

四、真两性畸形

真两性畸形是体内同时并存卵巢和睾丸两种性腺组织的一种性发育异常疾病。本病的发病率约占全部两性畸形病人的 10%。

【病因和发病机制】

真两性畸形的病因有以下几种可能性：①单合子性染色体镶嵌，是染色体在减数分裂或有丝分离时发生错误所致；②非单合子染色体镶嵌，是两个受精卵融合或两次受精的结果；③Y-向-X 或 Y-向-常染色体异位；④X-连锁或常染色体基因突变而具有 Y 染色体功能。约 60% 的病人染色体核型为 46，XY，其余为 46，XX/46，XY 核型。

【临床表现】

1. **性腺类型** 约 50% 病人异常为卵睾，对侧为卵巢或睾丸，卵巢多在左侧，睾丸或卵睾多在右侧，可位于睾丸下降途径的任何位置。约 30% 的病人为双侧卵睾。约 20% 的病人一侧为卵巢，双侧为睾丸。卵巢和卵睾的卵巢部分通常有功能，睾丸或卵睾的睾丸部分往往无功能。

2. **生殖器官** 几乎所有病人外生殖器为两性畸形，常见为小阴茎或阴蒂肥大伴尿道下裂。生殖导管的分化依性腺的功能而定，卵巢或无功能睾丸一侧生殖导管衍化器官为子宫和输卵管，有功能睾

笔记

丸一侧为附睾和输精管，也可能存在两套生殖导管衍化器官。约半数病人在青春期有乳房发育和月经来潮，46，XX 核型病人有排卵和受孕的可能。

3. 血清性激素水平　血清睾酮水平低，E_2 水平升高，LH 和 FSH 升高。

【诊断】

所有外生殖器两性畸形的病人都应考虑存在真两性畸形的可能性，如果染色体核型为 46，XX/46，XY，则这种可能性非常大，如果是 46，XX 或 46，XY 核型不能排除诊断。诊断的确定有赖于证明体内存在睾丸和卵巢组织。

【治疗】

治疗措施取决于诊断时病人的年龄和内外生殖器官的功能状态。在婴儿期诊断的病人，可根据内外生殖器官的功能决定性别取向，年龄较大的病人应以社会性别作为抚养性别。46，XY 核型病人一般应作为女性抚养，卵巢保留，卵睾切除，外生殖器整形，青春期年龄给予雌激素替代治疗。

第二节　性腺性别分化异常疾病

（一）单纯性性腺发育不全

本病的两种类型：46，XX 型单纯性性腺发育不全，46，XY 型单纯性性腺发育不全。基本特点是染色体核型为 46，XX，或 46，XY，性腺为条索状结缔组织，表型为女性，身材正常或偏高，躯体畸形少见。

（二）先天性无睾症

先天性无睾症又称胚胎睾丸退化综合征，胎儿睾丸在胚胎 8～14 周时退化，功能丧失，病因未明。病人具有正常男性染色体核型，无睾丸组织，临床表现因睾丸功能丧失发生的时间有所不同。

第三节　表型性别分化异常疾病

（一）女性假两性畸形

女性假两性畸形的定义是染色体核型为正常女性型，性腺为卵巢，生殖导管衍化器官为子宫和输卵管，而外生殖器发生了男性化改变，轻度异常者只有阴蒂肥大，重度病人阴唇有不同程度融合，甚至阴茎型尿道。发病机制是胚胎时期出现高雄激素的环境，病因包括 21-羟化酶缺乏、11β-羟化酶缺乏症、3β-羟化酶缺乏症、胎盘芳香化酶缺乏症、糖皮质激素受体基因突变及母体卵巢或肾上腺分泌雄激素肿瘤等。

（二）男性假两性畸形

男性假两性畸形的定义是染色体性别和性腺性别分化均为正常男性的个体，生殖导管和外生殖器发生了完全性或不完全性女性化。常见的病因包括性腺发育不全性男性假两性畸形、睾丸间质细胞无反应综合征、睾酮生物合成异常、雄激素作用异常等。

（高　鑫）

推荐阅读

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016.
2. Kasper DL, Fauci AS, Lango DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
3. 林果为，王吉耀，葛均波. 实用内科学. 15 版. 北京：人民卫生出版社，2017.
4. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Co., 2016.
5. Jameson JL, DeGroot LJ. Endocrinology. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2015.
6. 陈家伦. 临床内分泌学. 上海：上海科学技术出版社，2011.
7. 廖二元. 内分泌代谢病学. 3 版. 北京：人民卫生出版社，2012.
8. 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.
9. 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.
10. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 3933-3951.
11. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 894-904.
12. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endorcrinol, 2018, 178(1): G1-G24.
13. 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(2): 273-288.
14. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 3888-3921.
15. Braverman LE, Cooper DS. Werner and Ingbar's The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott William and Wikins, 2012.
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133.
17. 《中国成人血脂异常防治指南》修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版). 中国循环杂志，2016，31(10)：937-953.
18. 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识. 中华内分泌代谢杂志，2011，27(9)：711-717.
19. 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版). 中华糖尿病杂志，2018，(1)：4-67.
20. Catapano AL, Graham I, DeBacker G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and European atherosclerosis society (EAS) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACP). Atherosclerosis, 2016, 253: 281-344.
21. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract, 2016, 22(Suppl3): 1-203.
22. 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识. 中华内科杂志，2017，56(3)：235-248.