第十章 淋 巴 瘤 **585**

(ⅢS) 或两者均有(ⅢE+S)。

IV期：弥漫性(多灶性)单个或多个结外器官受侵犯，伴或不伴相关淋巴结肿大，或孤立性结外器 官受侵犯伴远处(非区域性)淋巴结肿大。如肝或骨髓受累，即使局限也属IV期。

全身症状分组：分为A、B两组。凡无以下症状者为A 组，有以下症状之一者为B 组

1.不明原因发热大于38℃;

2. 盗汗；

3.半年内体重下降10%以上。

累及的部位可采用下列记录符号：E,结外；X, 直径10cm 以上的巨块；M, 骨髓；S,脾；H,肝；0,骨

骼；D,皮肤；P,胸膜；L,肺。

**【实验室检查】**

1 **1.** **血液和骨髓检查** HL 常有轻或中度贫血，部分病人嗜酸性粒细胞升高。骨髓被广泛浸润 或发生脾功能亢进时，血细胞减少。骨髓涂片找到R-S 细胞是HL 骨髓浸润的依据，活检可提高阳 性率。

**2.** **影像学及病理学检查** 参照本章第二节。

**【诊断与鉴别诊断】**

参照本章第二节。

**【治疗】**

HL 是一种相对少见但治愈率较高的恶性肿瘤， 一般从原发部位向邻近淋巴结依次转移，是第一 种用化疗能治愈的恶性肿瘤。治疗上主要采用化疗加放疗的综合治疗。较早时期 MOPP 方案化疗完 全缓解率为80%,5年生存率75%,长期无病生存率50%。但有相当比例的病人出现第二肿瘤和不 孕。ABVD 方案(表6-10-1)的缓解率和5年无病生存率均优于MOPP 方案，目前ABVD 已成为HL 的 首选化疗方案。

**表6-10-1** **霍奇金淋巴瘤的主要化疗方案**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **方案** | **药物** | **用法** | **备注** |
| MOPP | (M)氮芥  (O)长春新碱 (P)丙卡巴肼 | 4mg/(m² · d)静注，第1天及第8天 1～2mg静注，第1天及第8天  70mg/(m² · d)口服，第1～14天 | 如氮芥改为环磷酰胺600mg/m²静注， 即为COPP方案 |
|  | (P)泼尼松 | 40mg/d口服，第1～14天 | 疗程间休息2周 |
| ABVD | (A)多柔比星 (B)博来霉素 (V)长春地辛  (D)达卡巴嗪 | 25mg/m²  10mg/m²  6mg/m²  375mg/m² | 4种药均在第1天及第15天静脉注射 1次，疗程间休息2周 |

1. 结节性淋巴细胞为主型 此型淋巴瘤多为 IA 期，预后多良好。 IA 期可单纯淋巴结切除等 待观察或累及野照射20~30Gy,Ⅱ期以上同早期HL 治疗。

**2.** **早期** **(I、Ⅱ** **期** **)** **HL** **的治疗** 给予适量全身化疗，而放疗趋向于降低放疗的总剂量，缩小照 射野的范围。化疗采用ABVD 方案。预后良好组2～4疗程ABVD+ 受累野放疗30~40Gy;预后差组 4~6疗程ABVD+ 受累野放疗30~40Gy。

3. 晚期(Ⅲ、 IV期 )HL 的治疗6~8个周期化疗，化疗前有大肿块或化疗后肿瘤残存做放疗。 ABVD 仍是首选治疗方案。化疗中进展或早期复发，应考虑挽救性高剂量化疗及HSCT。

**4.** **复发难治性HL** **的治疗** 首程放疗后复发可采取常规化疗；化疗抵抗或不能耐受化疗，再分期 为临床I、Ⅱ期行放射治疗；常规化疗缓解后复发可行二线化疗或高剂量化疗及自体造血干细胞移植 (auto-HSCT)。 免疫疗法PD-1(programmed death1)可用于治疗复发性或难治性(R/R) 经典型HL。

586 第六篇 血液系统疾病

**第二节** **非霍奇金淋巴瘤**

NHL 是一组具有不同组织学特点和起病部位的淋巴瘤，易发生早期远处扩散。 WHO 新分类将每 一种淋巴瘤类型确定为独立疾病，2008年提出了淋巴组织肿瘤分型新方案，该方案既考虑了形态学 特点，也反映了应用单克隆抗体、细胞遗传学和分子生物学等新技术对淋巴瘤的新认识和确定的新病 种，该方案包含了各种淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病，2016年版分类中增加了一些新类型、对某些种 类更名、细胞起源分类等(表6-10-2)。比如，增加了“高级别 B 细胞淋巴瘤”,该种淋巴瘤包括两类： ①高级别B 细胞淋巴瘤，非特指型：该型取代了2008年版的“介于DLBCL 和 Burkitt 淋巴瘤之间不能 分类的B 细胞淋巴瘤(BCLU)” 的概念，特点是MYC、BCL2 和(或)BCL6 重排阴性；②指伴有MYC、

BCL2 和(或)BCL6 重排的高级别B 细胞淋巴瘤：即通常所说的“双重打击淋巴瘤”,如BCLU 伴以上基 因重排也归至该类。

**表6-10-2淋巴组织肿瘤WHO(2016)分型**

|  |
| --- |
| **前驱淋巴性肿瘤** **成熟B细胞来源淋巴瘤** **成熟T和NK细胞淋巴瘤** |

母细胞性浆细胞样树突状 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋 T幼淋巴细胞白血病

细胞肿瘤 巴瘤

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 谱系未定的急性白血病 | 单克隆性B淋巴细胞增多症 | T大颗粒淋巴细胞白血病 |
| 急性未分化白血病 | B细胞幼淋巴细胞白血病 | 慢性NK细胞淋巴增殖性疾病 |
| 混合表型急性白血病，有/ 无重现性遗传学异常 | 脾边缘带淋巴瘤 | 侵袭性NK细胞白血病 |
| 前驱淋巴性肿瘤 | 毛细胞白血病 | 儿童系统性EBV\*T细胞淋巴瘤\* |
| B淋巴母细胞白血病/淋巴 瘤，非特殊类型 | 脾B细胞淋巴瘤/白血病，不能分类 | 种痘样水疱病样淋巴组织增生性疾病 |
| B淋巴母细胞白血病/淋巴 瘤伴重现性细胞遗传学  异常 | 脾脏弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤 | 成人T细胞淋巴瘤/白血病 |
| T淋巴母细胞白血病/淋 巴瘤 | 毛细胞白血病变异型 | 结外NK-/T细胞淋巴瘤，鼻型 |
|  | 淋巴浆细胞淋巴瘤 | 肠病相关T细胞淋巴瘤 |
|  | Waldenstrom巨球蛋白血症 | 单形性向表皮肠道T细胞淋巴瘤 |
|  | 单克隆免疫球蛋白沉积病 | 胃肠道惰性T细胞淋巴组织增生性疾 病 |
|  | 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴 瘤(MALT淋巴瘤) | 肝脾T细胞淋巴瘤 |
|  | 淋巴结边缘区淋巴瘤 | 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤 |
|  | 小儿淋巴结边缘区淋巴瘤 | 蕈样肉芽肿 |
|  | 滤泡淋巴瘤 | Sezary综合征 |
|  | 原位滤泡瘤 | 原发性皮肤CD30\*T细胞淋巴组织增生 性疾病 |
|  | 十二指肠球部滤泡淋巴瘤 | 淋巴瘤样丘疹病 |
|  | 小儿滤泡淋巴瘤 | 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 |
|  | 伴IRF4重排大B细胞淋巴瘤\* | 原发性皮肤yδT细胞淋巴瘤 |
|  | 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤 | 原发性皮肤侵袭性亲表皮CD8\*细胞毒  性T细胞淋巴瘤 |

**第十章** **淋** **巴** **瘤** **587**

续表

|  |
| --- |
| **前驱淋巴性肿瘤** **成熟B细胞来源淋巴瘤** **成熟T和NK细胞淋巴瘤** |
| 套细胞淋巴瘤 原发性皮肤肢端CD8\*T细胞淋巴瘤 |
| 原位套细胞瘤 原发性皮肤CD4\*小/中型T细胞淋巴组  织增生性疾病 |
| 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL), 外周T细胞淋巴瘤，NOS  NOS |
| 生发中心B细胞型 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤 |
| 活化B细胞型 滤泡T细胞淋巴瘤 |
| 富于T细胞/组织细胞的大B细胞淋 结内外周T细胞淋巴瘤，呈TFH表型  巴瘤 |
| 原发性中枢神经系统(CNS)DLBCL 间变性大细胞淋巴瘤，ALK+ |
| 原发性皮肤DLBCL,腿型 间变性大细胞淋巴瘤，ALK- |
| EBV\*DLBCL,NOS 乳房植入物相关的间变性大细胞淋  巴瘤\* |
| EBV \*黏膜皮肤溃疡\* |
| DLBCL相关慢性炎症 |
| 淋巴瘤样肉芽肿病 |
| 原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤 |
| 血管内大B细胞淋巴瘤 |
| ALK\*大B细胞淋巴瘤 |
| 浆母细胞性淋巴瘤 |
| 原发性渗出性淋巴瘤 |
| HHV8\* DLBCL,NOS\* |
| Burkitt淋巴瘤 |
| 伴11q异常的Burkitt样淋巴瘤 |
| 伴MYC、BCL2和(或)BCL6重排的高  级别B细胞淋巴瘤 |
| 高级别B细胞淋巴瘤，NOS |

介于DLBCL和经典霍奇金淋巴瘤之

间的不能分类的B细胞淋巴瘤

“表示与2008 WHO 分类的不同之处；NOS 指“非特指型”

以下是WHO(2016) 分型方案中较常见的淋巴瘤亚型：

1. 弥漫性大B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma,DLBCL) 是 NHL 中最常见的 一种类型，占35%～40%。多数为原发 DLBCL, 也可以由惰性淋巴瘤进展或转化而来。2016年版 WHO 分型根据细胞起源，把DLBCL 进一步分为生发中心型与活化细胞型。

经过以蒽环类药物为基础的化疗，有超过70%的DLBCL 获得缓解，但最终只有50%～60%的病 人获得长期无病生存。近年来，应用新的药物，如抗CD20 单克隆抗体，或对预后不良的病人给予强 化疗，明显改善了这类病人的预后。

**2.** **边缘区淋巴瘤** **(marginal** **zone** **lymphoma,MZL)** 边缘区指淋巴滤泡及滤泡外套之间的 结构，从此部位发生的淋巴瘤系B 细胞来源，属于“惰性淋巴瘤”的范畴。按累及部位不同，可分为3 种亚型：①结外黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤(MALT): 是发生在结外淋巴组织边缘区的淋巴瘤， 可有t(11;18),进一步可分为胃MALT 和非胃MALT 淋巴瘤；②脾B 细胞边缘区淋巴瘤：临床表现为 贫血和脾大，淋巴细胞增多，伴或不伴绒毛状淋巴细胞；③淋巴结边缘区淋巴瘤：是发生在淋巴结边缘 区的淋巴瘤，由于其细胞形态类似单核细胞，亦称为“单核细胞样B 细胞淋巴瘤”。

**588**



**第六篇** **血液系统疾病**

**3.** **滤泡性淋巴瘤** **(follicular** **lymphoma,FL)** 系生发中心淋巴瘤，为B细胞来源，CD10^,bcl- 6\*,bcl-2\*,伴 t(14;18)。 多见老年发病，常有脾和骨髓累及，属于“惰性淋巴瘤”,化疗反应好，但不能 治愈，病程长，反复复发或转成侵袭性。

**4.** **套细胞淋巴瘤** **(mantle** **cell** **lymphoma,MCL)** 来源于滤泡外套CD5\*的 B细胞，其特征 性标志是细胞遗传学t(11;14)(q13;q32)异常导致Cyclin D1核内高表达。临床上老年男性多见，占 NHL 的6%～8%。本型发展迅速，中位存活期2~3年，属侵袭性淋巴瘤，化疗完全缓解率较低。

**5.Burkitt** **淋巴瘤/白血病** **(Burkitt** **lymphoma/eukemia,BL)** 由形态一致的小无裂细胞组 成。细胞大小介于大淋巴细胞和小淋巴细胞，胞浆有空泡，核仁圆，侵犯血液和骨髓时即为ALL L₃ 型。 CD20^,CD22\*,CD5。t(8;14) 与 MYC 基因重排有诊断意义，增生极快，是严重的侵袭性NHL。 在流行区儿童多见，颌骨累及是其特点；在非流行区，病变主要累及回肠末端和腹部脏器。2016年版 WHO Burkitt淋巴瘤新增加“伴11q 异常的Burkit样淋巴瘤”这一变型。Burkitt淋巴瘤几乎所有的病 例均有MYC 基因重排。而这一变型无MYC 重排并且有11q 异常，过表达PAFAH1B2。 该变型主要发 生于儿童及年轻成年人，主要表现为结内病变，形态学及免疫表型与经典Burkitt淋巴瘤类似。

6. 血管免疫母细胞性T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T cell lymphoma,AlTL) 是一 种侵袭性T 细胞淋巴瘤，占NHL 的2%。好发于老年人，临床表现为发热，淋巴结肿大，Coombs试验 阳性，伴多株高免疫球蛋白血症。预后较差，传统化疗和大剂量化疗加HSCT 等治疗方法对于AITL 预后改善的价值有限，

**7.** **间变性大细胞淋巴瘤** **(anaplastic** **large** **cell** **lymphoma,ALCL)** 属于侵袭性NHL, 占 NHL 的2%～7%。好发于儿童。瘤细胞形态大小不一，可类似R-S 细胞，有时可与HL 混淆。细胞呈 CD30\*,常有t(2;5)染色体异常，ALK 基因阳性。免疫表型可为T 细胞型，临床发展迅速。

8. 外周T 细胞淋巴瘤(非特指型)(peripheral T-cell lymphoma,PTCL) 是指起源于成熟 的(胸腺后)T 细胞和NK 细胞的一组异质性较大的恶性肿瘤。在中国，PTCL 发病例数占NHL 的 25%～30%,显著高于欧美国家的10%～15%。呈侵袭性，预后不良。

9. 蕈样肉芽肿/Sézary 综合征 (mycosis fungoides/Sézary syndrome,MF/SS) 常见为蕈 样肉芽肿，侵及末梢血液者称为Sézary综合征。临床属惰性淋巴瘤类型。增生的细胞为成熟的辅助 性T 细胞，呈CD3\*、CD4\*、CD8~。

**【临床表现】**

无痛性进行性的淋巴结肿大或局部肿块是淋巴瘤共同的临床表现，NHL 具有以下特点：①全身 性。淋巴结和淋巴组织遍布全身且与单核-巨噬细胞系统、血液系统相互沟通，故淋巴瘤可发生在身 体的任何部位。其中淋巴结、扁桃体、脾及骨髓是最易受到累及的部位。常伴全身症状。②多样性。 组织器官不同，受压迫或浸润的范围和程度不同，引起的症状也不同。③随年龄增长而发病增多，男 较女为多；除惰性淋巴瘤外， 一般发展迅速。④NHL 对各器官的压迫和浸润较 HL 多见，常以高热或 各器官、系统症状为主要临床表现：咽淋巴环病变可有吞咽困难、鼻塞、鼻出血及颌下淋巴结肿大。胸 部以肺门及纵隔受累最多，半数有肺部浸润或胸腔积液，可致咳嗽、胸闷、气促、肺不张及上腔静脉压 迫综合征等。累及胃肠道的部位以回肠为多，其次为胃，临床表现有腹痛、腹泻和腹部包块，常因肠梗 阻或大量出血施行手术而确诊。肝大、黄疸仅见于较晚期病例，原发于脾的NHL 较少见。腹膜后淋 巴结肿大可压迫输尿管，引起肾盂积水。肾损害主要为肾肿大、高血压、肾功能不全及肾病综合征。 中枢神经系统病变累及脑膜、脊髓为主。硬膜外肿块可导致脊髓压迫症。骨骼损害以胸椎、腰椎最常 见。表现为骨痛，腰椎或胸椎破坏，脊髓压迫症等。约20%的NHL 病人在晚期累及骨髓，发展成淋巴 瘤白血病。皮肤受累表现为肿块、皮下结节、浸润性斑块、溃疡等。

**【实验室检查和特殊检查】**

**(一)血液和骨髓检查**

NHL 白细胞数多正常，伴有淋巴细胞绝对或相对增多。部分病人的骨髓涂片中可找到淋巴瘤细

第十章 淋 巴 瘤 **589**

胞。晚期发生淋巴瘤细胞白血病时，可呈现白血病样血象和骨髓象。

**(二)化验检查**

疾病活动期有血沉增速，血清LDH 升高提示预后不良。如血清碱性磷酸酶活力或血钙增加，提 示累及骨骼。 B 细胞NHL 可并发抗人球蛋白试验阳性或阴性的溶血性贫血，少数可出现单株IgG 或 IgM,中枢神经系统累及时脑脊液中蛋白升高。

**(三)影像学检查**

诊断淋巴瘤不可缺少的影像学检查包括B 超、CT、MRI及 PET/CT。

**1.** **浅表淋巴结的检查** B 超检查和放射性核素显像，可以发现体检时触诊的遗漏。

**2.** **纵隔与肺的检查** 胸部摄片可了解纵隔增宽、肺门增大、胸腔积液及肺部病灶等情况，胸部 CT 可确定纵隔与肺门淋巴结肿大。

**3.** **腹腔、盆腔淋巴结的检查** CT 是腹部检查的首选方法，CT 阴性而临床上怀疑淋巴结肿大时， 可考虑做下肢淋巴造影。 B 超检查的准确性不及CT,重复性差，受肠气干扰较严重，但在无CT 设备 时仍不失为一种较好的检查方法。

**4.** **肝、脾的检查** CT、B 超、放射性核素显像及MRI只能查出单发或多发结节，对弥漫性浸润或粟 粒样小病灶难以发现。 一般认为有两种以上影像学诊断同时显示实质性占位病变时，才能确定肝、脾受累。

**5.** **正电子发射计算机体层显像CT(PET/CT)** 可以显示淋巴瘤病灶及部位。是一种根据生

化影像来进行肿瘤定性定位的诊断方法。目前已把PET/CT 作为评价淋巴瘤疗效的重要指标。

**(四)病理学检查**

选取较大的淋巴结，完整地取出，避免挤压，切开后在玻片上作淋巴结印片，然后置固定液中。淋 巴结印片Wright染色后做细胞病理形态学检查，固定的淋巴结经切片和 HE 染色后做组织病理学检 查。深部淋巴结可依靠B 超或CT 引导下穿刺活检，做细胞病理形态学检查。对切片进行免疫组化染 色及FISH 检测进一步确定淋巴瘤亚型。

免疫酶标和流式细胞仪测定淋巴瘤细胞的分化抗原，对NHL 的细胞表型分析，可为淋巴瘤进一 步分型诊断提供依据。细胞分裂中期的染色体显带检查对NHL 某些类型的亚型诊断有帮助。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(一)诊断**

进行性、无痛性淋巴结肿大者，应做淋巴结印片及病理切片或淋巴结穿刺物涂片检查。疑皮肤淋 巴瘤时可做皮肤活检及印片。伴有血细胞数量异常、血清碱性磷酸酶增高或有骨骼病变时，可做骨髓 活检和涂片寻找R-S 细胞或NHL 细胞，了解骨髓受累的情况。根据组织病理学检查结果，作出淋巴 瘤的诊断和分类分型诊断。应采用单克隆抗体、细胞遗传学和分子生物学技术，按WHO(2016) 的淋 巴组织肿瘤分型标准(表6-10-2)分型。

**(二)分期诊断**

根据组织病理学作出淋巴瘤的诊断和分类分型诊断后，还需根据淋巴瘤的分布范围，按照Ann Arbor(1971年)提出的HL 临床分期方案进行分期。

**(三)鉴别诊断**

**1.** **与其他淋巴结肿大疾病相区别** 局部淋巴结肿大需排除淋巴结炎和恶性肿瘤转移。结核性 淋巴结炎多局限于颈的两侧，可彼此融合，与周围组织粘连，晚期由于软化、溃破而形成窦道。

**2.** **以发热为主要表现的淋巴瘤** 与结核病、败血症、结缔组织病、坏死性淋巴结炎和嗜血细胞性 淋巴组织细胞增多症等鉴别。

**3.** **结外淋巴瘤** 与相应器官的其他恶性肿瘤相鉴别。

**4.R-S** **细** **胞** 对 HL 的病理组织学诊断有重要价值，但近年报道 R-S 细胞可见于传染性单核细 胞增多症、结缔组织病及其他恶性肿瘤。因此在缺乏HL 的其他组织学改变时，单独见到R-S 细胞不 能确诊HLe

**590** 第六篇 血液系统疾病

**【治疗】**

NHL 多中心发生的倾向使其临床分期的价值和扩大照射的治疗作用不如HL, 决定了其治疗策略 应以化疗为主。

**(一)以化疗为主的化、放疗结合的综合治疗**

1. 惰性淋巴瘤 B 细胞惰性淋巴瘤包括小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 和滤泡性淋巴瘤等。 T 细胞惰性淋巴瘤指蕈样肉芽肿/Sézary综合征。惰性淋巴瘤发展较慢，化、放疗 有效，但不易缓解。 I 期和Ⅱ期放疗或化疗后存活可达10年，部分病人有自发性肿瘤消退，故主张观 察和等待的姑息治疗原则。如病情有所进展，可用苯丁酸氮芥或环磷酰胺口服单药治疗。

Ⅲ 期 和IV期病人化疗后虽会多次复发，但中位生存时间也可达10年，联合化疗可用COP 方案或 CHOP 方案(表6-10-3)。进展不能控制者可试用FC (氟达拉滨、环磷酰胺)方案。

**表6-10-3非霍奇金淋巴瘤的常用联合化疗方案**

**方案及药物**

CHOP

2~3周一疗程

R-CHOP

2周或3周一疗程

EPOCH

2~3周一疗程

ESHAP

3周一疗程

用于复发淋巴瘤

环磷酰胺

多柔比星

长春新碱

泼尼松

利妥昔单抗

环磷酰胺

多柔比星

长春新碱

泼尼松

依托泊苷

多柔比星

长春新碱

泼尼松

环磷酰胺

依托泊苷

甲泼尼龙

顺铂

阿糖胞苷

**剂量和用法**

750mg/m²,静脉滴注，第1天

50mg/m²,静脉滴注，第1天

1.4mg/m²,静注，第1天(最大剂量每次2mg) 100mg/d,口服，第1～5天

375mg/m²,静脉滴注，第1天

750mg/m²,静脉滴注，第2天

50mg/m²,静脉滴注，第2天

1.4mg/m²,静注，第2天(最大剂量每次2mg)

100mg/d,口服，第2~6天

50mg/(m² ·d),持续静脉滴注，第1～4天

10mg/(m² ·d),持续静脉滴注，第1～4天

0.4mg(m² ·d),持续静脉滴注，第1～4天

60mg/m²,bid口服，第1～5天

750mg/(m² ·d),静脉滴注，第5天

40mg/(m² ·d),静脉滴注2小时，第1～4天

500mg/(m² ·d),静脉滴注，第1~4天

25mg(m² ·d),静脉滴注，第1～4天

2g/m²,静脉滴注3小时，第5天

注：药物剂量仅供参考，需按具体情况酌情增减

2. 侵袭性淋巴瘤 B 细胞侵袭性淋巴瘤包括原始B 淋巴细胞淋巴瘤、原始免疫细胞淋巴瘤、套 细胞淋巴瘤、弥漫性大B 细胞淋巴瘤和Burkit淋巴瘤等。 T 细胞侵袭性淋巴瘤包括原始T 淋巴细胞 淋巴瘤、血管免疫母细胞性T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和周围性T 细胞淋巴瘤等。

侵袭性淋巴瘤不论分期均应以化疗为主，对化疗残留肿块、局部巨大肿块或中枢神经系统累及 者，可行局部放疗扩大照射(25Cy) 作为化疗的补充。

CHOP 方案(表6-10-3)为侵袭性NHL 的标准治疗方案。 CHOP 方案每2～3周为1疗程，4个疗 程不能缓解，应改变化疗方案。完全缓解后巩固2个疗程，但化疗不应少于6个疗程。长期维持治疗 并无益处。本方案的5年无病生存率(PFS) 达41%～80%。

R-CHOP 方案，即化疗前加用利妥昔单抗(375mg/m²), 可获得更好的疗效，是DLBCL 治疗的经典 方案。近10年随访结果表明，8×R-CHOP 使 DLBCL 病人的总生存时间延长达4.9年。

血管免疫母细胞性T 细胞淋巴瘤及Burkit淋巴瘤进展较快，如不积极治疗，几周或几个月内即 会死亡，应采用强烈的化疗方案予以治疗。大剂量环磷酰胺组成的化疗方案对Burkit淋巴瘤有治愈

第十章 淋 巴 瘤 **591**

作用，应考虑使用。新药组蛋白去乙酰化酶(HDAC) 抑制剂，是一全新作用机制的综合靶向抗肿瘤药 物，其首个适应证为复发及难治性外周T 细胞淋巴瘤，病人临床获益率50%以上，生存期明显延长。 HDAC 抑制剂已成为肿瘤靶向治疗的研究新热点，已证实对肿瘤细胞迁移、侵袭、转移具有抑制作用 和抗肿瘤血管生成作用。

3. 新药免疫调节剂来那度胺联合化疗；西达本胺(chidamide)为 HDAC 抑制剂，治疗T 细胞淋

巴瘤；伊布替尼(ibrutinib)是 BTK 抑制剂，治疗MCL 及 CLL。

全身广泛播散的淋巴瘤有白血病倾向或已转化成白血病的病人，可试用治疗淋巴细胞白血病的

化疗方案，如VDLP 方案(见本篇第九章)。

难治复发者的挽救方案：可选择ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP (地塞米松、卡铂、高剂量 阿糖胞苷)、MINE (异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷)、HyperCVAD/MTX-Ara-C 等方案进行挽救治疗。

(二)生物治疗

1. 单克隆抗体 NHL 大部分为B 细胞性，90%表达CD20。HL 的淋巴细胞为主型也高密度表达 CD20。 凡 CD20 阳性的B 细胞淋巴瘤，均可用CD20 单抗(利妥昔单抗)治疗。每一周期化疗前应用 可明显提高惰性或侵袭性B 细胞淋巴瘤的完全缓解率及无病生存时间。 B 细胞淋巴瘤在HSCT 前用 利妥昔单抗做体内净化，可以提高移植治疗的疗效。

2. 干扰素 对蕈样肉芽肿等有部分缓解作用。

3. 抗 Hp 的药物 胃 MALT 淋巴瘤经抗Hp 治疗后部分病人症状改善，淋巴瘤消失。

4. CAR-T(chimeric antigen receptor T-Cell)细胞免疫治疗即嵌合抗原受体T 细胞免疫 疗法治疗复发性难治B 细胞淋巴瘤取得疗效。

(三) HSCT

55岁以下、重要脏器功能正常、缓解期短、难治易复发的侵袭性淋巴瘤、4个CHOP 方案能使淋巴 结缩小超过3/4者，可行大剂量联合化疗后进行自体或allo-HSCT,以期最大限度地杀灭肿瘤细胞，取 得较长期缓解和无病存活。

自体外周血干细胞移植用于淋巴瘤治疗时，移植物受淋巴瘤细胞污染的机会小，造血功能恢复

快，并适用于骨髓受累或经过盆腔照射的病人。

**(四)手术治疗**

合并脾功能亢进者如有切脾指征，可行脾切除术以提高血象，为以后化疗创造有利条件。

**【预后】**

淋巴瘤的治疗已取得了很大进步，HL 已成为化疗可治愈的肿瘤之一。

HLI 期与Ⅱ期5年生存率在90%以上，IV期为31.9%;有全身症状者较无全身症状者差；儿童及 老年人的预后一般比中青年差；女性治疗的预后较男性好。

1993年ShiPP等提出了NHL 的国际预后指数(international prognostic index,IPI),将预后分为低 危、低中危、高中危、高危4类(表6-10-4)。年龄大于60岁、分期为Ⅲ期或IV期、结外病变1处以上、 需要卧床或生活需要别人照顾、血清LDH 升高是5个预后不良的IPI,可根据病例具有的 IPI数来判 断 NHL 的预后。

**表6-10-4** **非霍奇金淋巴瘤的预后**

**预** **后**

低危

低中危

高中危

高危

**IPI数**

0～1

2

3

4～5

**C** **R** **率**

87%

67%

55%

44%

**2年生存率**

84%

66%

54%

34%

**5年生存率**

73%

50%

43%

26%

(周 晋 )







**第十一章多发性骨髓瘤**



浆细胞病(plasma cell dyscrasia)系指克隆性浆细胞或产生免疫球蛋白的B 淋巴细胞过度增殖所 引起的一组疾病，血清或尿中出现过量的单克隆免疫球蛋白或其轻链或重链片段为其特征。

本组疾病包括：多发性骨髓瘤、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、浆细胞瘤(包括孤立性浆细胞 瘤和髓外浆细胞瘤)、浆细胞白血病、华氏巨球蛋白血症、重链病、轻链沉积病、原发性系统性轻链型淀 粉样变性、POEMS 综合征。

本章主要介绍多发性骨髓瘤。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是浆细胞恶性增殖性疾病。其特征为骨髓中克隆性浆细胞 异常增生，绝大部分病例存在单克隆免疫球蛋白或其片段(M 蛋白)的分泌，导致相关器官或组织损 伤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能损害、血钙增高和感染等。随着我国老龄人口的逐年增加，其 发病率也逐年升高，现已达到2/10万左右，低于西方国家(约5/10万)。此病多发于中、老年人，男性 多于女性，目前仍无法治愈。

**【病因和发病机制】**

病因不明。遗传、电离辐射、化学物质、病毒感染、抗原刺激等可能与骨髓瘤的发病有关。尽管发 病机制尚不清楚，但对MM 分子机制的研究显示MM 是一种由复杂的基因组改变和表观遗传学异常 所驱动的恶性肿瘤。遗传学的不稳定性是其主要特征，表现为明显多变的染色体异常核型，同时骨髓 瘤细胞与骨髓微环境的相互作用进一步促进了骨髓瘤细胞增殖和耐药的发生。

【临床表现】

1. 骨骼损害 骨痛为主要症状，以腰骶部最多见，其次为胸部和下肢。活动或扭伤后剧痛者有 病理性骨折的可能。 MM 骨病的发生主要是由于破骨细胞和成骨细胞活性失衡所致。

2. 贫血 贫血为本病的另一常见表现。因贫血发生缓慢，贫血症状多不明显，多为轻、中度贫 血。贫血的发生主要为红细胞生成减少所致，与骨髓瘤细胞浸润抑制造血、肾功能不全等有关。

3. 肾功能损害 蛋白尿、血尿、管型尿和急、慢性肾衰竭。急性肾衰竭多因脱水、感染、静脉肾盂 造影等引起。慢性肾衰竭的原因是多方面的：①游离轻链(本周蛋白)被近曲小管吸收后沉积在上皮 细胞胞质内，使肾小管细胞变性，功能受损，如蛋白管型阻塞，则导致肾小管扩张；②高血钙引起肾小 管和集合管损害；③尿酸过多，沉积在肾小管，导致尿酸性肾病；④肾脏淀粉样变性，高黏滞综合征和 骨髓瘤细胞浸润等。

4. 高钙血症 食欲缺乏、呕吐、乏力、意识模糊、多尿或便秘等，主要由广泛的溶骨性改变和肾功 能不全所致。

5. 感染 正常多克隆免疫球蛋白及中性粒细胞减少，免疫力下降，容易发生各种感染，如细菌性 肺炎和尿路感染，甚至败血症。病毒感染以带状疱疹多见。

6. 高黏滞综合征头晕、眩晕、眼花、耳鸣、手指麻木、视力障碍、充血性心力衰竭、意识障碍甚至 昏迷。血清中M 蛋白增多，可使血液黏滞性过高，引起血流缓慢、组织淤血和缺氧。部分病人的M 蛋 白成分为冷球蛋白，可引起微循环障碍，出现雷诺现象。

7. 出血倾向 鼻出血、牙龈出血和皮肤紫癜多见。出血的机制：①血小板减少，且M 蛋白包裹 在血小板表面，影响血小板的功能；②凝血障碍：M 蛋白与纤维蛋白单体结合，影响纤维蛋白多聚 化，M 蛋白尚可直接影响凝血因子的活性；③血管壁因素：高免疫球蛋白血症和淀粉样变性损伤血

第十一章 多发性骨髓瘤 **593**

管壁。

8. 淀粉样变性 少数病人可发生淀粉样变性，常见舌体、腮腺肿大，心肌肥厚、心脏扩大，腹泻或 便秘，皮肤苔藓样变，外周神经病变及肝、肾功能损害等。心肌淀粉样变性严重时可猝死。

9. 神经系统损害 肌肉无力、肢体麻木和痛觉迟钝等。脊髓压迫是较为严重的神经受损表现。 MM 的神经损害的病因包括骨髓瘤细胞浸润、肿块压迫、高钙血症、高黏滞综合征、淀粉样变性、单克 隆轻链和(或)其片段的沉积等。

10. 髓外浸润 以肝、脾、淋巴结和肾脏多见，因骨髓瘤细胞的局部浸润和淀粉样变性所致。肝 脾大一般为轻度。淋巴结肿大者较为少见。其他组织，如甲状腺、肾上腺、卵巢、睾丸、肺、皮肤、胸膜、 心包、消化道和中枢神经系统也可受累。瘤细胞也可以侵犯口腔及呼吸道等软组织。 MM 病人可以 在诊断时即合并髓外浆细胞瘤，也可以在MM 的治疗过程中，随着疾病的进展而出现。

**【实验室和其他检查】**

( 一 )血象

多为正常细胞正色素性贫血。血片中红细胞呈缗钱状排列。白细胞总数正常或减少。晚期可见 大量浆细胞。血小板计数多数正常，有时可减少。

(二)骨髓

骨髓中浆细胞异常增生，并伴有质的改变。骨髓瘤细胞大小形态不一，成堆出现，核内可见核仁 1～4个，并可见双核或多核浆细胞。

**(** **三** **)** **血M** **蛋白鉴定**

血清中出现M 蛋白是本病的突出特点。血清蛋白电泳可见一染色浓而密集、单峰突起的M 蛋 白，正常免疫球蛋白减少。进行M 蛋白免疫分型时常常做以下检测：①血清蛋白电泳；②免疫球蛋白 定量；③血清总蛋白、白蛋白定量检测；④轻链定量，轻链x/λ比值；⑤血清免疫固定电泳；⑥血清游离 轻链定量及受累与非受累游离轻链的比值。

(四)尿液检查

尿常规可出现蛋白尿、血尿和管型尿。24小时尿轻链、尿免疫固定电泳的检测。约半数病人尿 中出现本周蛋白(Bence Jones protein)。本周蛋白即从病人的肾脏排出的轻链，或为k 链，或为λ链， 分子量小，可在尿中大量排出。

(五)血液学检查

1. 血钙、磷、碱性磷酸酶测定 因骨质破坏，出现高钙血症。晚期肾功能不全时血磷可升高。 本病主要为溶骨性改变，血清碱性磷酸酶正常或轻度增高。

2. 血清β₂-微球蛋白β₂-微球蛋白与全身骨髓瘤细胞总数有显著相关性。在肾功能不全时会 使病人β2-微球蛋白增高得更加显著。

3. 血清总蛋白、白蛋白 约95%病人血清总蛋白超过正常，球蛋白增多，白蛋白减少与预后密 切相关。

**4.C** **反应蛋白(CRP)** **和血清乳酸脱氢酶** **(LDH)** CRP 可反映疾病的严重程度。 LDH与肿 瘤细胞活动有关，反映肿瘤负荷。

**5.** **肌酐** **(Cr)** **和尿素氮** **(BUN)** 伴肾功能减退时可以升高。

**(六)细胞遗传学**

荧光原位杂交(FISH) 可发现90%以上MM 病人存在细胞遗传学异常。目前已明确一些与预后 有关的染色体改变如del(13)、亚二倍体、t(4;14)、del(17p)、t(14;16)、t(14;20)等提示预后差。

**(七)影像学检查**

骨病变X 线表现：①典型为圆形、边缘清楚如凿孔样的多个大小不等的溶骨性损害，常见于颅骨、 盆骨、脊柱、股骨、肱骨等处；②病理性骨折；③骨质疏松，多在脊柱、肋骨和盆骨。为避免急性肾衰竭， 应禁止静脉肾盂造影。有骨痛但X 线上未见异常的病人，可做CT、MRI或 PET/CT 检查。

**594** 第六篇 血液系统疾病

**【诊断标准、分型、分期与鉴别诊断】**

**(** **一** **)诊断标准**

**1.** **有症状骨髓瘤(活动性骨髓瘤)诊断标准(表6-** **11-** **1)** 需满足第1条及第2条，加上第3

条中任何1项。

**表6-11-1** **活动性(有症状)多发性骨髓瘤诊断标准**



1. 骨髓单克隆浆细胞比例≥10%和(或)组织活检证明有浆细胞瘤

2.血清和(或)尿出现单克隆M 蛋白



3. 骨髓瘤引起的相关表现

(1)靶器官损害表现(CRAB)

1)[C] 校正血清钙>2.75mmol/L°

2)[R] 肾功能损害(肌酐清除率<40ml/min或肌酐>177μmol/L)

3)[A] 贫血(血红蛋白低于正常下限20g/L或<100g/L)

4)[B] 溶骨性破坏，通过影像学检查(X 线片、CT或PET/CT)显示1处或多处溶骨性病变 (2)无靶器官损害表现，但出现以下1项或多项指标异常(SLiM)

1)[S] 骨髓单克隆浆细胞比例≥60%

2)[Li]受累/非受累血清游离轻链比≥100

3)[M]MRI 检查出现>1处5mm 以上局灶性骨质破坏

注：“校正血清钙(mmol/L)= 血清总钙(mmol/L)-0.025×血清白蛋白浓度(g/L)+1.0(mmol/L)

**2.** **无症状性骨髓瘤诊断标准(表6-11-2)** 需满足第3条，加上第1条和(或)第2条。

**表6-11-2** **无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)诊断标准**

1.血清单克隆M 蛋白≥30g/L或24h尿轻链≥0.5g

2.骨髓单克隆浆细胞比例10%～60%

3.无相关器官及组织的损害(无SLiM、CRAB等终末器官损害表现，及淀粉样变性)

**(二)分型**

根据异常增殖的免疫球蛋白类型分为IgG、IgA、IgD、IgM、IgE 型、轻链型、双克隆型及不分泌型。 每一种又根据轻链类型分为 k 型和λ型。

**(三)分期**

按照传统的Durie-Salmon(DS)分期体系(表6-11-3)和国际分期体系及修订的国际分期体系(R- ISS)(表6-11-4)进行分期。

**表6-11-3** **Durie-Salmon分期体系**

**分** **期** **分** **期** **标** **准**

I 期 满足以下所有条件：

1.血红蛋白>100g/L;

2.血清钙≤2.65mmol/L(11.5mg/dl);

3.骨骼X线片：骨骼结构正常或骨型孤立性浆细胞瘤；

4.血清或尿骨髓瘤蛋白产生率低：1)IgG<50g/L;2)IgA<30g/L;3)本周蛋白<4g/24h;

**Ⅱ期** 不符合I和Ⅲ期的所有病人；

Ⅲ期 满足以下1个或多个条件：

1.血红蛋白<85g/L;

2.血清钙>2.65mmol/L(11.5mg/dl);

3.骨骼检查中溶骨病变大于3处；

4.血清或尿骨髓瘤蛋白产生率高：1)IgG>70g/L;2)IgA>50g/L;3)本周蛋白>12g/24h

**亚** **型**

A 亚 型 肾功能正常，肌酐清除率>40ml/min或血清肌酐水平<177μmol/L(2.0mg/dl)

B 亚 型 肾功能不全，肌酐清除率≤40ml/min或血清肌酐水平≥177μmol/L(2.0mg/dl)

第十一章 多发性骨髓瘤 **595**

**表6-11-4国际分期体系(ISS)及修订的国际分期体系(R-ISS)**

**分** **期** **ISS的标准** **R-ISS的标准**

I 血清β₂-微球蛋白<3.5mg/L,白蛋白≥35g/L ISSI期和非细胞遗传学高危同时LDH水平正常

Ⅱ 介于I期和Ⅲ期之间 介于R-ISSI期和Ⅲ期之间

Ⅲ 血清β₂-微球蛋白≥5.5mg/L ISSⅢ期同时细胞遗传学高危”或者LDH水平高于

正常

注：“细胞遗传学高危指间期荧光原位杂交检出del(17p),t(4;14),t(14;16)

**(四)鉴别诊断**

MM 须与下列疾病鉴别。

**1.** **反应性浆细胞增多症** 可由慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移癌等引起。浆细 胞一般不超过15%且无形态异常，免疫表型为CD38\*、CD56-且不伴有M 蛋白，IgH 基因重排阴性。

**2.** **意义未明的单克隆免疫球蛋白病** **(monoclonal** **gammopathy** **of** **undetermined** **signifi-**

cance,MGUS) 血清和(或)尿液中出现M 蛋白，骨髓中单克隆浆细胞增多但未达到MM 诊断标

准，且无组织、器官损伤的证据。

3. 华氏巨球蛋白血症 (WM) 血清和(或)尿液中出现单克隆IgM,骨髓或其他组织中有淋巴

样浆细胞浸润。 FISH 常无t(11;14)等 IgH 易位，分子生物学检测常常有MYD88 L265P突变。

4.AL 型淀粉样变性 又称原发性系统性轻链型淀粉样变性，是单克隆轻链变性、沉积造成的组 织和器官的损伤。活检组织刚果红染色阳性。

5. 引起骨痛和骨质破坏的疾病 如骨转移癌、老年性骨质疏松症、肾小管酸中毒及甲状旁腺功 能亢进症等，因成骨过程活跃，常伴血清碱性磷酸酶升高。如查到原发病变或骨髓涂片找到成堆的癌 细胞将有助于鉴别。

**【治疗】**

**(** **一** **)治疗原则**

1. 对有症状的MM 应采用系统治疗，包括诱导、巩固治疗(含干细胞移植)及维持治疗。无症状 骨髓瘤暂不推荐治疗。

2. 对适合自体移植的病人，诱导治疗中避免使用干细胞毒性药物，避免使用烷化剂以及亚硝脲 类药物。

**(** **二** **)** **治** **疗**

有症状骨髓瘤的治疗：

1. 诱导治疗病人的年龄(原则上≤65岁)、体能及共存疾病状况决定其HSCT 条件的适合性。 移植候选病人诱导治疗不宜长于4～6个疗程，以免损伤造血干细胞并影响其动员采集。初始治疗可 选下述方案：

● 硼替佐米/地塞米松(VD)

● 来那度胺/地塞米松(RD)

· 来那度胺/硼替佐米/地塞米松(VRD)

· 硼替佐米/多柔比星/地塞米松(PAD)

· 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松(VCD)

· 硼替佐米/沙利度胺/地塞米松(VTD)

· 沙利度胺/多柔比星/地塞米松(TAD)

● 沙利度胺/地塞米松(TD)

● 沙利度胺/环磷酰胺/地塞米松(TCD)

● 长春新碱/多柔比星/地塞米松(VAD)

不适合移植病人的初始诱导方案，除以上方案外尚可选用以下方案：

**596** 第六篇 血液系统疾病

● 美法仑/泼尼松/硼替佐米(VMP)

● 美法仑/泼尼松/沙利度胺(MPT)

● 美法仑/泼尼松/来那度胺(MPR)

● 来那度胺/低剂量地塞米松(Rd)

● 美法仑/泼尼松(MP)

2. 自体造血干细胞移植 (auto-HSCT) 肾功能不全及老年并非移植禁忌证。相比于晚期移

植，早期移植者无事件生存期更长。

3. 巩固治疗 为进一步提高疗效及反应深度，以强化疾病控制，对于诱导治疗或auto-HSCT后获 最大疗效的病人，可采用原诱导方案短期巩固治疗2～4个疗程。

4. 维持治疗 可选用硼替佐米、来那度胺、沙利度胺单药或联合糖皮质激素。

5. 异基因造血干细胞移植 年轻、高危、复发难治病人可考虑allo-HSCT。

6. 支持治疗

(1)骨病的治疗：口服或静脉使用二膦酸盐，包括氯屈膦酸、帕米膦酸二钠和唑来膦酸。二膦酸

盐适用于所有有症状的MM 病人。有长骨病理性骨折、脊柱骨折压迫脊髓或脊柱不稳者可行外科手 术治疗。低剂量放疗(10~30Gy)可以作为姑息治疗，用于不能控制的疼痛、即将发生的病理性骨折 或即将发生的脊髓压迫。

(2)高钙血症：水化、碱化、利尿，如病人尿量正常，则日补液2000～3000ml,保持尿量>1500ml/d。 使用二膦酸盐、糖皮质激素和(或)降钙素。

(3)肾功能不全：水化、利尿，以避免肾功能不全；减少尿酸形成和促进尿酸排泄；有肾衰竭者，应 积极透析；避免使用非甾体抗炎药和静脉造影剂；长期使用二膦酸盐需监测肾功能。

(4)贫血：可考虑使用EPO 治疗。

(5)感染：如反复发生感染或出现威胁生命的感染，可考虑静脉使用免疫球蛋白；若使用大剂量 地塞米松方案，应预防卡氏肺孢子虫病和真菌感染。

(6)凝血/血栓：对接受以沙利度胺或来那度胺为基础的方案的病人，建议预防性抗凝治疗。

(7)高黏滞血症：有症状者可行血浆置换。

**【预后】**

MM 自然病程具有高度异质性，生存期差别较大，中位生存期3～4年，有些病人可存活10年以 上。影响预后的因素有：年龄、CRP 水平、血清 LDH 水平、骨髓浆细胞浸润程度、肾功能、ISS及 R-ISS 分期及细胞遗传学异常等。

(周 晋)







**第十二章骨髓增殖性肿瘤**

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms,MPNs)指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞克 隆性增殖所致的一组髓系肿瘤性疾病。临床有一种或多种血细胞增生，伴肝、脾或淋巴结肿大。典型 MPNs 可分为慢性髓系白血病(CML)、 真性红细胞增多症(polycythemia vera,PV)、原发性血小板增多 症(essential thrombocythemia,ET)、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis,PMF),随病程进展部分可 转化为其他疾病或各亚型之间相互转化。

本章着重介绍真性红细胞增多症(PV)、 原发性血小板增多症(ET)、 原发性骨髓纤维化(PMF), 它们又称为Ph 染色体阴性的慢性骨髓增殖性肿瘤(MPNs)。

**第一节** **真性红细胞增多症**

真性红细胞增多症(PV) 简称真红，是一种以获得性克隆性红细胞异常增多为主的慢性MPNs。 其外周血血细胞比容增加，血液黏稠度增高，常伴有白细胞和血小板增高、脾大，病程中可出现血栓和 出血等并发症。

【发病机制】

为获得性克隆性造血干细胞疾病，90%~95%病人都可发现JAK2 V617F基因突变。

【临床表现】

中老年人发病居多，男性稍多于女性。起病缓慢，病变若干年后才出现症状，或偶然查血时发现。 血液黏滞度增高可致血流缓慢和组织缺氧，可出现以下临床症状：

1. 神经系统表现 表现为头痛、眩晕、多汗、疲乏、健忘、耳鸣、眼花、视力障碍、肢端麻木与刺痛 等症状，多因血液黏滞度增高所致。

2. 多血质表现 皮肤和黏膜红紫，尤以面颊、唇、舌、耳、鼻尖、颈部和四肢末端(指、趾及大小鱼 际)为甚，眼结膜显著充血。

3. 血栓形成、栓塞和出血 伴血小板增多时，可有血栓形成和梗死，常见于脑、周围血管、冠状 动脉、门静脉、肠系膜等。出血仅见于少数病人，与血管内膜损伤、血小板功能异常等因素有关。

4. 消化系统嗜碱性粒细胞增多，释放组胺刺激胃腺壁细胞，可致消化性溃疡及相关症状。

5. 肝脾大40%～50%病人有肝大、70%～90%有脾大，是本病的重要体征，脾大多为中、重度 肿大，表面平坦，质硬，引起腹胀、食欲缺乏、便秘。若发生脾梗死，则引起脾区疼痛。

6. 其他 骨髓细胞过度增殖可导致高尿酸血症，少数病人出现继发性痛风、肾结石及肾功能损 害；嗜碱性粒细胞增多可刺激皮肤有明显瘙痒症；因血容量增加，约半数病人合并高血压。

【实验室检查】

1. 血液检查红细胞计数增高至(6～10)×10¹²/L,Hb 增高至(170～240)g/L,呈小细胞低色素 性(由于缺铁),血细胞比容增高至0.6~0.8,用⁵Cr标记法测红细胞容量(red cell mass,RCM)大于正 常值，男>36ml/kg,女>32ml/kg。 网织红细胞计数正常，当脾大伴髓外造血时，外周血可有少数幼红细 胞。白细胞增多至(10~30)×10°/L,常有核左移，中性粒细胞碱性磷酸酶积分增高。可有血小板增 多，可达(300～1000)×10°/L。血液黏滞性为正常的5～8倍。

2. 骨髓检查各系造血细胞都显著增生，脂肪组织减少，粒红比例常下降，巨核细胞增生常较明

**598** 第六篇 血液系统疾病

显。铁染色显示贮存铁减少。

3. 血液生化检查多数病人血尿酸增加。可有高组胺血症和高组胺尿症。血清维生素B₂ 浓度 及维生素B₂ 结合力增加，血清铁降低，EPO 减少。

4. 基因检测 多数PV 病人造血细胞存在JAK2 V617F基因突变。

5. 骨髓细胞体外培养利用骨髓细胞体外培养确认是否有内源性红细胞集落(endogenous ery- throid colonies,EEC)形成。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断(2016年WHO 标准)

1. 主要诊断指标①Hb,男性>165g/L,女性>160g/L,或者血细胞比容男性>0.49,女性>0.48, 或者RCM 超过平均正常预测值的25%。②骨髓活检提示相对于年龄而言的全髓细胞高增生，包括显 著的红系、粒系增生和多形性、大小不等的成熟巨核细胞增殖。③存在JAK2 V617F突变或者JAK2 外 显子12的突变。

2. 次要诊断指标 血清EPO 低于正常值。

主要标准②在以下情况不要求：如果主要标准③和次要标准同时满足，且血红蛋白男性>185g/L, 女性>165g/L,或血细胞比容男性>0.55,女性>0.49。

符合3项主要标准，或前2项主要标准和次要标准则可诊断PV。

(二)鉴别诊断

1. 继发性红细胞增多症 ①慢性缺氧状态，如高原居住、肺气肿、发绀性先天性心脏病、肺源性 心脏病、慢性风湿性心脏瓣膜病等；②大量吸烟使碳氧血红蛋白增高和异常血红蛋白病引起组织缺 氧；③分泌EPO 增多的情况，如肾囊肿、肾盂积水、肾动脉狭窄等或患肝癌、肺癌、小脑血管母细胞瘤、 子宫平滑肌瘤等肿瘤时。

2. 相对性红细胞增多症 见于脱水、烧伤和慢性肾上腺皮质功能减退而致的血液浓缩。

**【治疗】**

治疗目标是避免血栓形成，控制疾病相关症状，延缓疾病进展。

1. 静脉放血 每隔2~3天放血200～400ml,直至血细胞比容<0.45。应注意：①放血后红细胞 及血小板可能会反跳性增高，需用药物；②反复放血可加重缺铁；③老年及有心血管病者，放血后有诱 发血栓形成的可能。

2. 血栓形成的预防 若无禁忌证存在，口服小剂量阿司匹林50～100mg/d 长期预防治疗。

3. 降细胞治疗对年龄>40岁者可考虑使用羟基脲10～20mg/(kg ·d),维持白细胞(3.5～5)× 10°/L;而对于年龄<40岁或妊娠期应使用干扰素300万U/m²,每周3次，皮下注射。

4.JAK2 抑制剂 2014年12月，美国FDA 批准芦可替尼用于对羟基脲无应答或不耐受的病人。

**【预后】**

可生存10～15年或以上。出血、血栓形成和栓塞是主要死因，个别可演变为急性白血病。

**第二节** **原发性血小板增多症**

原发性血小板增多症(ET) 为造血干细胞克隆性疾病，外周血血小板计数明显增高而功能异常， 骨髓中巨核细胞增殖旺盛，50%～70%病人有JAK2 V617F基因突变。也称为出血性血小板增多症。

**【临床表现】**

起病缓慢，病人早期可能无任何临床症状，仅在做血细胞计数时偶然发现。出血或血栓形成为主 要临床表现，可有疲劳、乏力，脾大。

**【实验室检查】**

**1.** **血液检查** 血小板(1000~3000)×10°/L, 涂片中血小板聚集成堆，大小不一，偶见巨核细胞碎

0%记

第十二章 骨髓增殖性肿瘤 **599**

片。聚集试验中血小板对胶原、ADP 及花生四烯酸诱导的聚集反应下降，对肾上腺素的反应消失是本 病的特征之一。白细胞增多，为(10～30)×10°/L,中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。如半固体细胞 培养有自发性巨核细胞集落形成单位(CFU-Meg) 形成，则有利于本病的诊断。

2. 骨髓检查 各系明显增生，以巨核细胞和血小板增生为主，巨核细胞体积较大，多为成熟型。 骨髓活检有时伴轻至中度纤维组织增多。

3. 基因检查 半数以上的ET 病人存在JAK2 V617F突变。

**4.** **细胞遗传学检查** 有助于排除其他的慢性髓系疾病，如Ph 染色体阳性有助于诊断CML 等。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(** **一** **)诊断**

**1.** **主要标准** ①血小板计数持续≥450×10⁹/L;②骨髓活检示巨核细胞高度增生，胞体大、核过 分叶的成熟巨核细胞数量增多，粒系、红系无显著增生或左移，且网状纤维轻度(1级)增多；③不能满 足MDS、BCR-ABL\*CML、PV、原发性骨髓纤维化(PMF) 及其他髓系肿瘤的诊断标准；④有JAK2、CALR 或MPL 基因突变。

**2.** **次要标准** 有克隆性标志或无反应性血小板增多的证据。 符合4项主要标准或前3项主要标准和次要标准即可诊断ET。

**(二)鉴别诊断**

**1.** **继发性血小板增多症** 见于慢性炎症性疾病、急性感染恢复期、肿瘤、大量出血后、缺铁性贫

血、脾切除术后或使用肾上腺素后。

**2.** **其他MPNs(PV、CML、MF** **鉴别见各章节)**

**【治疗】**

年龄<60岁，无心血管疾病史的低危无症状病人无需治疗；而年龄>60岁，和(或)有心血管疾病 史的高危病人则需积极治疗。

**1.** **抗血小板，防治血栓并发症** 小剂量阿司匹林50～100mg/d;ADP 受体拮抗剂(噻氯匹啶与 氯吡格雷);阿那格雷。

**2.** **降低血小板计数** 血小板>1000×10°/L,骨髓抑制药首选羟基脲每日15mg/kg, 可长期间歇用 药。干扰素300万U/m², 每周3次，皮下注射，可用于孕妇。血小板单采术(plateletpheresis)可迅速减 少血小板量，常用于妊娠、手术前准备以及骨髓抑制药不能奏效时。

**【预后】**

进展缓慢，多年保持良性过程。有反复出血或血栓形成者，预后较差。少数病人可转化为其他类 型的MPNs。

**第三节** **原发性骨髓纤维化**

原发性骨髓纤维化(PMF) 是一种造血干细胞克隆性增殖所致的MPNs,表现为不同程度的血细胞减 少和(或)增多，外周血出现幼红、幼粒细胞、泪滴形红细胞，骨髓纤维化和髓外造血，常导致肝脾大。

**【发病机制】**

骨髓纤维化是骨髓造血干细胞异常克隆而引起的成纤维细胞反应性增生。增生的血细胞异常释 放血小板衍化生长因子(PDCF) 及转化生长因子(TGF- β)等，刺激骨髓内成纤维细胞分裂和增殖及胶 原合成增多，并在骨髓基质中过度积聚，形成骨髓纤维化。肝、脾、淋巴结内的髓样化生是异常造血细 胞累及髓外脏器的表现，不是骨髓纤维化的代偿作用。约50%的纤维化期PMF 病人存在JAK2 V617F 点突变。

**【临床表现**

中位发病年龄为60岁，起病隐匿，偶然发现脾大而就诊。常见症状包括贫血和脾大压迫引起的

600 第六篇 血液系统疾病

各种症状：乏力、食欲减退、左上腹疼痛。代谢增高所致的低热、盗汗、体重下降等。少数有骨骼疼痛 和出血。严重贫血和出血为本病的晚期表现。少数病例可因高尿酸血症并发痛风及肾结石。

90%的病人存在不同程度的脾大，巨脾是本病的特征性表现，质硬、表面光滑、无触痛。肝大占 50%～80%,因肝及门静脉血栓形成，可致门静脉高压症。

**【实验室和其他检查】**

**1.** **血液检查** 正常细胞性贫血，外周血有少量幼红细胞。成熟红细胞形态大小不一，常发现泪 滴形红细胞，有辅助诊断价值。白细胞数增多或正常，可见中幼及晚幼粒细胞，甚至出现少数原粒及 早幼粒细胞，中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。晚期白细胞和血小板减少。血尿酸增高。

**2.** **骨髓检查** 穿刺常呈干抽。疾病早期骨髓有核细胞增生，特别是粒系和巨核细胞，但后期显 示增生低下。骨髓活检可见大量网状纤维组织，根据活检结果可将PMF 分为4级(表6-12-1)。

**表6-12-1** **骨髓纤维化分级**

|  |  |
| --- | --- |
| **分级** | **所见特征** |
| MF-0 | 无交叉分散的线型网硬蛋白，与正常骨髓一致 |
| MF-1 | 许多交叉松散的网硬蛋白网，尤其在血管周围区域 |
| MF-2 | 广泛交叉的弥漫而密集的网硬蛋白增多，偶见常由胶原构成的灶性厚纤维束和(或)局灶性骨硬化 |
| MF-3 | 广泛交叉的弥漫而密集的网硬蛋白增多，以及由胶原构成粗糙的厚纤维束，通常伴有骨硬化 |

**3.** **细胞遗传学及分子生物学检查** 无Ph 染色体。半数以上PMF有 JAK2 V617F突变。

4. 脾穿刺检查 表现类似骨髓穿刺涂片，提示髓外造血，巨核细胞增多最为明显且纤维组织 增生。

**5.** **肝穿刺检查** 有髓外造血，肝窦中有巨核细胞及幼稚细胞增生。

6.X 线检查 部分病人X 线检查平片早期可见骨小梁模糊或磨玻璃样改变，中期呈现骨硬化现 象，晚期在骨密度增高的基础上出现颗粒状透亮区。磁共振成像对PMF 的早期诊断敏感度很高，有 多个斑点、斑片状低信号灶。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(一)诊断(2016** **WHO** **诊断标准)**

WHO 2016分型将PMF 分为纤维化前期(pre-PMF) 和纤维化期(overt-PMF),对应诊断标准如下。

pre-PMF确诊需要满足以下3项主要标准及至少1项次要标准。

**1.** **主要标准** ①骨髓活检有巨核细胞增生和异型巨核细胞，常常伴有网状纤维或胶原纤维化， 或无显著的网状纤维增多(≤MF-1), 巨核细胞改变必须伴有以粒细胞增生且常有红系造血减低为 特征的骨髓增生程度增高；②不能满足PV、CML(BCR-ABL 融合基因阳性)、MDS 或其他髓系肿瘤 的诊断标准；③有JAK2 V617F、CALR、MPL基因突变，若无上述突变，则存在其他克隆性增殖标志 ( 如ASXL1,EZH2,TET2,IDHI/IDH2,SRSF,SF3B1), 或不满足反应性骨髓网状纤维增生的最低 标准。

**2.** **次要标准(以下检查需要连续检测两次)** ①贫血非其他疾病并发；②白细胞计数>11×10°% L;③ 可触及的脾大；④血清LDH 水平增高。

Overt PMF确诊需要满足以下3项主要标准及至少1项次要标准。

**1.** **主要标准** ①有巨核细胞增生和异型巨核细胞，伴有网状纤维和(或)胶原纤维化(MF-2 或-3);②和③同pre-PMF。

**2.** **次要标准(以下检查需要连续检测两次)** ①~④同pre-PMF;⑤ 骨髓病性贫血。

**(二)鉴别诊断**

本病必须与各种原因引起的脾大相鉴别。此外，血液系统肿瘤如CML、 淋巴瘤、骨髓瘤等以及恶 性肿瘤骨髓转移，均有可能引起继发性骨髓纤维组织局部增生，也应与本病鉴别。

02记

第十二章 骨髓增殖性肿瘤 **601**

**【治疗】**

对于无临床症状、病情稳定、可持续数年的病人不需要特殊治疗。

**1.** **支持治疗** 贫血和低血小板需要输红细胞和血小板，长期红细胞输注应注意铁过载，配合铁 螯合剂治疗。 EPO 水平低者可用重组人EPO。 雄激素可加速幼红细胞的成熟与释放，但改善贫血效 果不肯定。

**2.** **缩小脾脏和抑制髓外造血** 白细胞和血小板明显增多、有显著脾大而骨髓造血障碍不很明显 时可用沙利度胺、来那度胺、阿那格雷、羟基脲、美法仑等。部分病人可以改善症状，但不能改变自然 病程。

干扰素α和γ对有血小板增多的骨髓纤维化疗效较好。

活性维生素D₃ 抑制巨核细胞增殖，并有诱导髓细胞向单核及巨噬细胞转化的作用。

**3.** **脾切除** 指征：①脾大引起压迫和(或)脾梗死疼痛难以忍受；②无法控制的溶血、脾相关性血 小板减少；③门静脉高压并发食管静脉曲张破裂出血。但是，脾切除后可使肝迅速增大，应慎重考虑。

**4.JAK2** **抑制剂** 芦可替尼是JAK2 抑制剂，用于治疗中度或高风险的骨髓纤维化，包括PMF、 PV 或 ET 继发的骨髓纤维化，已在国内上市。

**5.HSCT** 是目前唯一有可能根治本病的方法，但年龄过高和相关并发症失败率高，近年采用 减低剂量预处理(RIC) 方案提高了成功率。

**【预后】**

确定诊断后中位生存期为5年。近20%的病人最后演变为急性白血病。死因多为严重贫血、心 力衰竭、出血或反复感染。

( 周 晋 )





**第十三章脾功能亢进**

脾功能亢进(hypersplenism)简称脾亢，是一种临床综合征，其共同表现为脾大， 一系或多系血细 胞减少而骨髓造血细胞相应增生；脾切除后血象可基本恢复，症状缓解。根据病因明确与否，脾亢分 为原发性和继发性。

**【病因】**

原发性脾亢病因未明，较为少见。继发性脾亢常见病因有如下几类：

**1.** **感染性疾病** 传染性单核细胞增多症、亚急性感染性心内膜炎、病毒性肝炎、粟粒型肺结核、 布鲁氏菌病、血吸虫病、黑热病及疟疾等。

**2.** **免疫性疾病** Felty 综合征、系统性红斑狼疮等。

**3.** **充血性疾病** 充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、Budd-Chiari 综合征、肝硬化、门静脉或脾静脉 血栓形成等。

**4.** **血液系统疾病** ①溶血性贫血：遗传性球形红细胞增多症、自身免疫性溶血性贫血、珠蛋白生 成障碍性贫血及镰状细胞贫血等。②恶性血液病：各类急慢性白血病、淋巴瘤、淀粉样变性等。③骨 髓增殖性肿瘤：真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化。

**5.** **脾脏疾病** 脾囊肿、脾血管瘤等。

6. 脂质贮积病 戈谢病、尼曼-匹克病和糖原沉积症。

7. 其他 恶性肿瘤转移、药物因素、髓外造血等。

**【发病机制】**

脾功能亢进引起血细胞减少的机制尚未明确，可能与以下因素有关：

1. 过分吞噬 脾有滤血功能。脾是单核-巨噬细胞系统的组成部分，血液缓慢流经红髓中巨噬 细胞构成的网状过滤床，然后再通过静脉窦内皮间的小裂孔(2～5μm) 回到循环中，在此过程中，血液 中的细菌、异物或表面覆盖了抗体及补体的细胞，被巨噬细胞识别并吞噬。另一方面，血流中衰老、受 损、变形能力差的细胞因不能通过裂孔被阻留下来，亦被巨噬细胞识别吞噬。各种原因引起脾大时， 经过红髓的血流比例增加，流动更为缓慢，脾的滤血功能亢进，正常或异常的血细胞在脾中阻留或破 坏增加，使循环血细胞减少，并可引起骨髓造血代偿性加强。

2. 过分阻留 正常人脾内无储存红细胞的功能，仅有约1/3的血小板及少量白细胞(主要为淋 巴细胞)被阻留于脾。当脾显著增大时，阻留作用明显加强，50%～90%的血小板、30%的红细胞以及 更多的淋巴细胞被阻留于脾，致外周血细胞减少。

3. 血流动力学异常 脾大常伴随血浆容量增加，脾血流量增加，使脾静脉超负荷，从而引起门静 脉压增高。后者又可使脾进一步肿大，脾血流量增加，形成恶性循环。

4. 免疫异常 正常时脾参与抗原加工与抗体形成，脾大时单核-巨噬细胞会过度合成各种自身 抗体，例如抗红细胞抗体、抗血小板抗体等。

临床上脾大和全血细胞减少可能是上述发病机制各环节共同作用的结果。

**【临床表现】**

**1.** **脾大** 几乎所有病人查体时都发现不同程度脾大，但也确有少数病人脾未能扪及，需进一步 经各种影像学检查方法才能确定。轻至中度的脾大常无症状，明显增大时可产生腹部症状，如饱胀 感、牵拉感及因胃肠受压而出现的消化系统症状。如有左季肋部与呼吸相关的疼痛及摩擦感，常提示

**第十三章** **脾功能亢进**

603

脾梗死。

**2.** **血细胞减少** 红系、粒系、巨核三系均可累及，相应出现贫血、感染、出血等临床表现。临床症 状严重程度与血细胞减少程度有关。

**3.** **原发病的表现**

**【实验室和影像学检查】**

**1.** **血象** 血细胞可一系、两系乃至三系同时减少，但细胞形态正常。早期以白细胞和(或)血小 板减少为主，晚期常发生全血细胞减少。

**2.** **骨髓象** 增生活跃或明显活跃，外周血中减少的血细胞系列在骨髓常呈显著的增生。部分病 人可出现血细胞成熟障碍，这与外周血细胞大量破坏，相应系列细胞过度释放有关。

**3.** **影像学检查** 超声、CT、MRI 及 PET-CT 均可明确脾脏大小，同时还可提供脾脏结构的信息，有 助于脾囊肿、肿瘤和梗死的鉴别。此外，可根据门静脉宽度作出门静脉高压的诊断。

**【诊断】**

1991年国内制定诊断标准：①脾大：绝大多数病人根据体检即可确定，少数体检未扪及或仅于肋 下刚扪及脾大者，还需经过超声和CT 等确定。②外周血细胞减少：可一系减少或多系同时减少。 ③ 骨髓造血细胞增生：呈增生活跃或明显活跃，部分病人出现轻度成熟障碍。④脾切除后外周血象接 近或恢复正常。⑤'Cr标记的红细胞或血小板注入人体内后行体表放射性测定，脾区体表放射性为 肝区的2～3倍。诊断以前4条依据最重要。

**【治疗】**

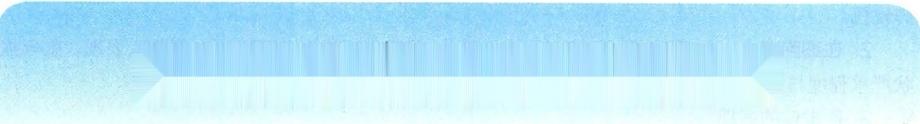
原发性脾亢者可采用脾区放射治疗、脾部分栓塞术或脾切除。对于继发性脾亢者，应首先治疗原 发病，若无效且原发病允许，可以考虑脾切除或脾部分栓塞术，以前者最常用。脾切除指征：①脾大造 成明显压迫症状；②严重溶血性贫血；③显著血小板减少引起出血；④粒细胞极度减少并有反复感 染史。

脾切除后常见并发症是血栓形成和栓塞、感染，因此需严格掌握手术适应证。

(高素君)







**第十四章出血性疾病概述**

人体血管受到损伤时，血液可自血管外流或渗出。此时，机体将通过一系列生理性反应使出血停 止，此即止血。止血过程有多种因素参与，并包含一系列复杂的生理、生化反应。因先天性或遗传性 及获得性因素导致血管、血小板、凝血、抗凝及纤维蛋白溶解等止血机制的缺陷或异常而引起的以自 发性或轻度损伤后过度出血为特征的疾病，称为出血性疾病。

**【正常止血机制】**

1. 血管因素 血管收缩是人体对出血最早的生理性反应。当血管受损时，局部血管发生收缩，

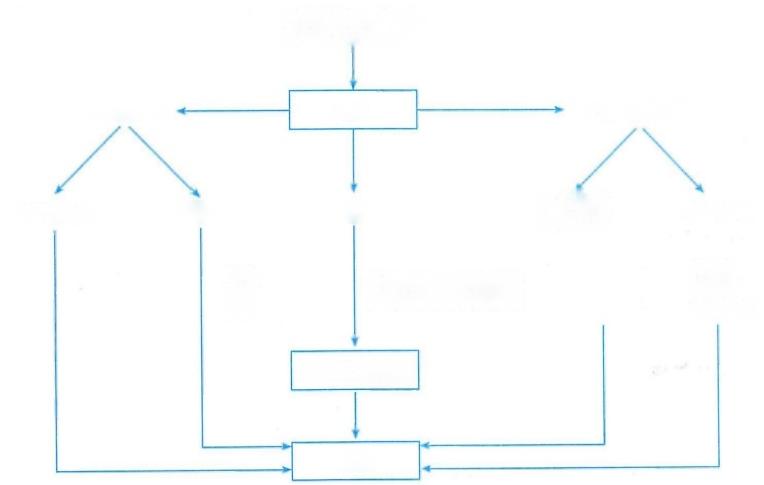
导致管腔变窄、破损伤口缩小或闭合。血管收缩通过神经反射及多种介质调控完成。

血管内皮细胞受损后在止血过程中有下列作用：①表达并释放血管性血友病因子(vWF), 导致血 小板在损伤部位黏附和聚集；②表达并释放组织因子(TF), 启动外源性凝血途径；③基底胶原暴露， 激活因子XⅡ(FXI),启动内源性凝血途径；④表达并释放血栓调节蛋白(TM), 调节抗凝系统。

**2.** **血小板因素** 血管受损时，血小板通过黏附、聚集及释放反应参与止血过程：①血小板膜糖蛋 白 Ib(GPIb) 作为受体，通过vWF 的桥梁作用，使血小板黏附于受损内皮下的胶原纤维，形成血小 板血栓，机械性修复受损血管；②血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 复合物(GPⅡb/Ⅲa), 通过纤维蛋白原互相 连接而致血小板聚集；③聚集后的血小板活化，分泌或释放一系列活性物质，如血栓烷A₂ (TXA₂)、5- 羟色胺(5-HT) 等。

3. 凝血因素 上述血管内皮损伤，启动外源及内源性凝血途径，在磷脂等的参与下，经过一系列 酶解反应形成纤维蛋白血栓。血栓填塞于血管损伤部位，使出血得以停止。同时，凝血过程中形成的 凝血酶等还具有多种促进血液凝固及止血的重要作用。

止血机制及各相关因素的作用见图6-14-1。



血管损伤血液外流，

或血液自发性渗出

出血

凝血反应

外源性凝血系统激活 内源性凝血系统激活

5-HT

纤维蛋白形成

止血

血管收缩

神经相

体液相

血小板相

内皮细胞 损伤效应

血管应激反应

**血小板活化**

黏附、聚集

**释放反应**

TF

vWF

ET

TXA₂ 磷脂

图6-14-1 止血机制及主要相关因素的作用

TXA₂ : 血栓素A₂ ;5-HT:5-羟色胺；TF:组织因子；vWF: 血管性血友病因子；ET:内皮素

第十四章 出血性疾病概述 **605**

**【凝血机制】**

血液凝固是无活性的凝血因子(酶原)被有序地、逐级放大地激活，转变为有蛋白降解活性的凝 血因子的过程，即所谓的“瀑布学说”的一系列酶促反应。凝血的最终产物是血浆中的纤维蛋白原转 变为纤维蛋白。

**(一)凝血因子**

目前已知直接参与人体凝血过程的凝血因子有14个，其命名、生成部位、主要生物学特征及正常 血浆浓度等见表6-14-1。

**表6-14-1** **血浆凝血因子的名称及特性**

**同义名**

**凝血** **因子**

Ⅱ

Ⅲ

纤维蛋白原

凝血酶原

组织因子，组织凝 血活酶

钙离子

IV

易变因子(前加速 素 )

V

稳定因子(前转变

VⅡ

Ⅲ

素 )

抗血友病球蛋白 (AHG)

血浆凝血活酶成分

IX

(PTC),christmas

因子

Stuart-Prowe因子

X

XI

XⅡ

Ⅲ

PK

血浆凝血活酶前

质(PTA)

接触因子，Hageman 因子

纤维蛋白稳定因子 激肽释放酶原(前 激肽释放酶)

HMWK高分子量激肽原

**合成部位**

肝、巨核细胞

肝

组织、内皮细 胞、单核细胞

肝

肝

肝、脾、巨核 细胞

肝

肝

肝

肝

肝、巨核细胞

肝

肝

**与维生素** **K的关系**

+

+

**血浆中浓** **度(mg/L)**

2000～4000

100～150

0

90～110

5～10

0.5

0.1～0.2

4～5

8～10

5

30

10～22

50

70

**被硫酸** **钡吸附**

+

+

+

十

+

**血清**

**中**

无

无

无

有

无

有

有

有

有

无

有

有

**储存**

**稳定性**

稳定

稳定

稳定

不稳定

不稳定

不稳定(冷

冻稳定)

稳定

尚稳定

稳定

稳定

稳定

稳定

稳定

**半衰期**

(h)

72～120

60～70

稳定

12

3～6

8～12

18～24

30～40

52

60

240

35

150

**(二)凝血过程**

经典凝血学说认为，凝血过程依其启动环节不同分为外源性(以血液与TF 接触为起点，也称TF 途径)和内源性(以FXI 激活为起点)两种途径，在活化的因子X(FXa) 之后直至纤维蛋白形成是共 同通路。

**1.** **凝血活酶生成**

(1)外源性凝血途径：血管损伤时，内皮细胞表达TF 并释入血流。 TF 与因子Ⅲ(FVI) 或活化的 因子WI(FVIa)在钙离子(Ca²) 存在的条件下，形成TF/FVI 或TF/FVIa 复合物，这两种复合物均可激 活因子X(FX), 后者的激活作用远远大于前者，并还有激活因子IX(FIX)的作用。

(2)内源性凝血途径：血管损伤时，内皮完整性破坏，内皮下胶原暴露，FXI与带负电荷的胶原接 触而激活，转变为活化的因子XI(FXIa)。FXIa激活因子XI(FXI)。 在 Ca² 存在的条件下，活化的因子

606



第六篇 血液系统疾病

XI(FXTa) 激活FIX。 活化的因子IX(FIXa)、 因 子VⅢ:C(FVⅢ:C)及磷脂在Ca²\*的参与下形成复合物， 激活 FX。

上述两种途径激活FX 后，凝血过程即进入共同途径。在Ca²\*存在的条件下，FXa、 因子V(FV) 与磷脂形成复合物，此即凝血活酶。

2. 凝血酶生成 血浆中无活性的凝血酶原在凝血活酶的作用下，转变为蛋白分解活性极强的凝 血酶。凝血酶形成是凝血连锁反应中的关键，它除参与凝血反应外，还有如下多种作用：①反馈性加 速凝血酶原向凝血酶的转变，此种作用远远强于凝血活酶；②诱导血小板的不可逆性聚集，加速其活 化及释放反应；③激活 FXⅡ;④激活因子XⅢ(FXⅢ),加速稳定性纤维蛋白形成；⑤激活纤溶酶原，增强纤 维蛋白溶解(简称纤溶)活性。

3. 纤维蛋白生成 在凝血酶作用下，纤维蛋白原依次裂解，释出肽A、肽 B, 形成纤维蛋白单体， 单体自动聚合，形成不稳定性纤维蛋白，再经活化的因子XⅢ(FXⅢa)的作用，形成稳定性交联纤维蛋 白。血液凝固过程见图6-14-2。

现代凝血学说认为，凝血过程分为两个阶段，首先是启动阶段，这是通过外源性凝血途径 (TF 途 径)实现的，由此生成少量凝血酶。然后是放大阶段，即少量凝血酶发挥正反馈：激活血小板，磷酯酰 丝氨酸由膜内移向膜外发挥磷脂作用；激活 FV; 激活FVⅢ;在磷脂与凝血酶原存在条件下激活 FXI (FXI 作为 TF 途径与内在途径连接点)。从而生成足量凝血酶，以完成正常的凝血过程。

**【抗凝与纤维蛋白溶解机制】**

除凝血系统外，人体还存在完善的抗凝及纤溶系统。体内凝血与抗凝、纤维蛋白形成与纤溶维持

着动态平衡，以保持血流的通畅。

**(一)抗凝系统的组成及作用**

**1.** **抗凝血酶** **(AT)** AT 是人体内最重要的抗凝物质，约占血浆生理性抗凝活性的75%。 AT 生

成于肝及血管内皮细胞，主要功能是灭活FXa 及凝血酶，对其他丝氨酸蛋白酶如FIXa、FXIa、FXIa等 亦有一定灭活作用，其抗凝活性与肝素密切相关。

**2.** **蛋白C** **系统** 蛋 白C 系统由蛋白C(PC)、蛋白S(PS) 、血栓调节蛋白(TM) 等组成。 PC、PS为 维生素K 依赖性因子，在肝内合成。 TM 则主要存在于血管内皮细胞表面，是内皮细胞表面的凝血酶 受体。凝血酶与TM 以1:1形成复合物，裂解PC, 形成活化的PC(APC),APC 以 PS 为辅助因子，通过 灭活FV 及 FⅢ 而发挥抗凝作用。

**3.** **组织因子途径抑制物** **(TFPI)** 为一种对热稳定的糖蛋白。内皮细胞可能是其主要生成

部位。 TFPI 的抗凝机制为：①直接对抗 FXa;② 在 Ca²\*存在的条件下，有抗TF/FVIa 复合物的 作用。

**4.** **肝素** 为硫酸黏多糖类物质，主要由肺或肠黏膜肥大细胞合成，抗凝作用主要表现为抗FXa 及凝血酶。作用与AT 密切相关：肝素与AT 结合，致AT 构型变化，活性中心暴露，变构的AT 与因子 Xa 或凝血酶以1:1结合成复合物，致上述两种丝氨酸蛋白酶灭活。近年研究发现，低分子量肝素的 抗 FXa 作用明显强于肝素钠。此外，肝素还有促进内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、增 强纤溶活性等作用。

**(二)纤维蛋白溶解系统的组成与激活**

**1.** **组** **成** 纤溶系统主要由纤溶酶原及其激活剂、纤溶酶激活剂抑制物等组成。

(1)纤溶酶原(PLG): 一种单链糖蛋白，主要在脾、嗜酸性粒细胞及肾等部位生成，血管内皮细胞 也有纤溶酶原表达。

(2)组织型纤溶酶原激活物(t-PA):人体内主要的纤溶酶原激活剂，主要在内皮细胞合成。

(3)尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA): 最先由尿中分离而得名，亦称尿激酶(UK)。 主要存在形 式为前尿激酶(pro-UK) 和双链尿激酶型纤溶酶原激活物。

(4)纤溶酶相关抑制物：主要包括α₂-纤溶酶抑制剂(α₂-PI)、α₁-抗胰蛋白酶(αx-AP) 及α₂-抗纤

第十四章 出血性疾病概述 607

XⅢa

XⅢI-

A

XI

Xia

TF+VⅡa.

IX-

→IXa

VⅢ

VⅢa

激活血小板

X — →Xa

Ca²\*、 V、

PF₃

凝血酶原- 凝血酶-

X- Xa

V

>Va

Ca²\*、 PF₃

激活血小板

凝血酶原-

凝血酶

纤维蛋白原- 纤维蛋白

XⅢI- Xla

B

图6- 14-2 血液凝固过程模式图

A. 传统的瀑布式凝血反应模式图；B. 现代的瀑布式凝血反应模式图

溶酶(α₂-AP) 等数种。有抑制t-PA、纤溶酶等作用。

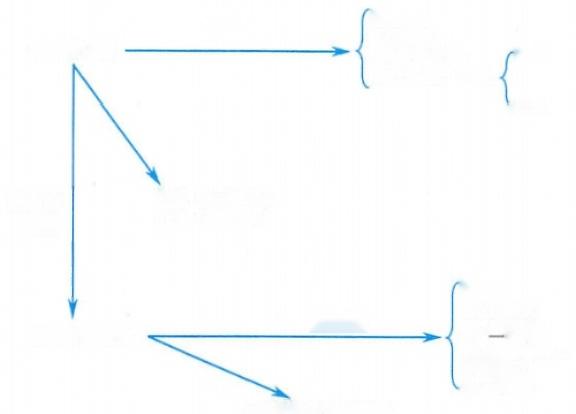
**2.** **纤** **溶** **系** **统** **激** **活**

(1)内源性途径：这一激活途径与内源性凝血过程密切相关。当FXⅡ被激活时，前激肽释放酶经 FXIa 作用转化为激肽释放酶，后者使纤溶酶原转变为纤溶酶，致纤溶过程启动。

(2)外源性途径：血管内皮及组织受损伤时，t-PA 或 u-PA 释入血流，裂解纤溶酶原，使之转变为 纤溶酶，导致纤溶系统激活。

**608** 第六篇 血液系统疾病

作为一种丝氨酸蛋白酶，纤溶酶作用于纤维蛋白(原),使之降解为小分子多肽A、B、C及一系列 碎片，称之为纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。 纤溶过程见图6-14-3。

纤维蛋白原

**纤溶酶**

(FDP)

X.Y.D.E

Aa极性片段

Bβ15-42 、1-42

A.B.

\C.H.

**FPA(Aα1-16)**

**凝血酶**

**FXIIa**

**FPB(Bβ1-14)**

(FDP)

X'.Y'.D.E'

**纤溶酶**

**交联纤维蛋白**

D- 二聚体

DD/e DY/YD

YY/DXD

γ-二聚体

**αP极性片段多聚体**

**图6-14-3** **纤溶过程示意图**

**【出血性疾病分类】**

按病因及发病机制，可分为以下几种主要类型。

**(** **一)血管壁异常**

**1.** **先天性或遗传性** ①遗传性出血性毛细血管扩张症；②家族性单纯性紫癜；③先天性结缔组 织病(血管及其支持组织异常)。

2. 获得性 ①感染：如败血症；②过敏：如过敏性紫癜；③化学物质及药物：如药物性紫癜；④营 养不良：如维生素C 及维生素PP 缺乏症；⑤代谢及内分泌障碍：如糖尿病、Cushing病；⑥其他：如结缔 组织病、动脉硬化、机械性紫癜、体位性紫癜等。

**(二)血小板异常**

**1.** **血小板数量异常**

(1)血小板减少：①血小板生成减少：如再生障碍性贫血、白血病、放疗及化疗后的骨髓抑制；

②血小板破坏过多：发病多与免疫反应等有关，如免疫性血小板减少症(ITP);③ 血小板消耗过度：如 弥散性血管内凝血(DIC);④ 血小板分布异常：如脾功能亢进等。

(2)血小板增多(伴血小板功能异常):原发性血小板增多症。

**2.** **血小板质量异常**

(1)先天性或遗传性：血小板无力症，巨大血小板综合征，血小板颗粒性疾病。

(2)获得性：由抗血小板药物、感染、尿毒症、异常球蛋白血症等引起。获得性血小板质量异常较 多见，但未引起临床上重视。

**(三)凝血异常**

**1.** **先天性或遗传性**

(1)血友病A、B及遗传性FXI缺乏症。

(2)遗传性凝血酶原、FV、FVⅡ、FX缺乏症、遗传性纤维蛋白原缺乏及减少症、遗传性 FXⅢ缺乏及 减少症。

**2.** **获得性** ①肝病性凝血障碍；②维生素K 缺乏症；③抗因子VⅢ、IX抗体形成；④尿毒症性凝血 异常等。

**(四)抗凝及纤维蛋白溶解异常**

主要为获得性疾病：①肝素使用过量；②香豆素类药物过量及敌鼠钠中毒；③免疫相关性抗凝物

第十四章 出血性疾病概述 609

增多；④蛇咬伤、水蛭咬伤；⑤溶栓药物过量。

**(五)复合性止血机制异常**

1. 先天性或遗传性 血管性血友病(vWD)。

2. 获得性 弥散性血管内凝血(DIC)。

【出血性疾病诊断】

病人的病史和临床表现常可提示出血的原因和诊断。

( 一 ) 病 史

1. 出血特征 包括出血发生的年龄、部位、持续时间、出血量、有否出生时脐带出血及迟发性出 血、有否同一部位反复出血等。 一般认为，皮肤、黏膜出血点、紫癜等多为血管、血小板异常所致，而深 部血肿、关节出血等则提示可能与凝血障碍等有关。

2. 出血诱因 是否为自发性，与手术、创伤及接触或使用药物的关系等。

3. 基础疾病 如肝病、肾病、消化系统疾病、糖尿病、免疫性疾病及某些特殊感染等。

4. 家族史 父系、母系及近亲家族有否类似疾病或出血病史。

5. 其他 饮食、营养状况、职业及环境等。

(二)体格检查

1. 出血体征 出血范围、部位，有无血肿等深部出血、伤口渗血，分布是否对称等。

2. 相关疾病体征 贫血，肝、脾、淋巴结肿大，黄疸，蜘蛛痣，腹水，水肿等。关节畸形、皮肤异常

扩张的毛细血管团等。

**3.** **一般体征** 如心率、呼吸、血压、末梢循环状况等。

病史及体检对出血性疾病的诊断意义见表6-14-2。

**表6-14-2常见出血性疾病的临床鉴别**

**项** **目** **血管性疾病** **血小板疾病** **凝血障碍性疾病**

性 别 女性多见 女性多见 80%～90%发生于男性

阳性家族史 较少见 罕 见 多 见

出生后脐带出血 罕见 罕见 常见

皮肤紫癜 常见 多 见 罕见

皮肤大块瘀斑 罕见 多 见 可见

血肿 罕见 可见 常见

关节腔出血 罕见 罕 见 多 见

内脏出血 偶见 常见 常见

眼底出血 罕见 常见 少 见

月经过多 少见 多见 少见

手术或外伤后渗血不止 少见 可见 多见

(三)实验室检查

出血性疾病的临床特点仅有相对的意义，大多数出血性疾病都需要经过实验室检查才能确定诊 断。实验室检查应根据筛选、确诊及特殊试验的顺序进行。

1. 筛选试验 出血过筛试验简单易行，可大体估计止血障碍的部位和机制。

(1)血管或血小板异常：出血时间(BT), 血小板计数等。

(2)凝血异常：活化部分凝血活酶时间(APTT), 凝血酶原时间(PT), 凝血酶时间(TT), 纤维蛋白 原浓度(FBG) 等。

2. 确诊试验出血过筛试验的敏感性与特异性较差，此外，某些出血性疾病的过筛试验结果正 常，如因子XII缺乏、纤溶抑制物缺乏和某些血管性出血疾病等。出血过筛试验异常还可能由于基础疾 病或因素所致，在严重的肝功能损伤、尿毒症、口服抗凝药时，也可发生血管、血小板及凝血异常。在

第六篇 血液系统疾病

**610**

出血过筛试验异常且临床上怀疑有出血性疾病时，应进一步选择特殊的或更精确的实验检查以确定 诊断。

(1)血管异常：血vWF、 内皮素-1(ET-1) 及 TM 测定等。

(2)血小板异常：血小板数量、形态，血小板黏附、聚集功能，血小板表面P-选择素(CD62)、 直接 血小板抗原(GPⅡb/Ⅲa 和 Ib/IX) 单克隆抗体固相检测等。

(3)凝血异常

1)凝血第一阶段：测定FXI、XI、X、IX、Ⅲ、VⅡ、V及TF 等抗原及活性。

2)凝血第二阶段：凝血酶原抗原及活性等。

3)凝血第三阶段：纤维蛋白原、异常纤维蛋白原、纤维蛋白单体、FXⅢ抗原及活性测定等。

4)抗凝异常：①AT 抗原及活性或凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT) 测定；②PC、PS及 TM 测定； ③ FVⅢ:C抗体测定；④狼疮抗凝物或心磷脂类抗体测定。

5)纤溶异常：①鱼精蛋白副凝(3P) 试验、FDP、D-二聚体测定；②纤溶酶原测定；③t-PA、纤溶酶 原激活物抑制物(PAI) 及纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC) 测定等。

一些常用的出、凝血试验在出血性疾病诊断中的意义见表6-14-3。

**表6-14-3常用的出、凝血试验在出血性疾病诊断中的意义**

**项** **目**

BT

血小板计数

PT

APTT

TT

纤维蛋白原

FDP

**血管性疾病**

正常或异常

正常

正 常

正 常

正 常

正 常

正 常

**血小板疾病**

正常或异常

正常或异常

正常

正 常

正 常

正 常

正 常

**凝固异常**

正常或异常

正 常

正常或异常

正常或异常

正常或异常

正常或异常

正 常

**凝血异常性疾病**

**纤溶亢进**

正 常

正 常

正常或异常

正常或异常

异 常

异 常

异常

**抗凝物增多**

正 常

正 常

正常或异常

正常或异常

异 常

正 常

正 常

**(四)诊断步骤**

按照先常见病、后少见病及罕见病、先易后难、先普通后特殊的原则，逐层深入进行程序性诊断。 ① 确定是否属出血性疾病范畴；②大致区分是血管、血小板异常，抑或为凝血障碍或其他疾病；③判断 是数量异常或质量缺陷；④通过病史、家系调查及某些特殊检查，初步确定为先天性、遗传性或获得 性；⑤如为先天或遗传性疾病，应进行基因及其他分子生物学检测，以确定其病因的准确性质及发病 机制。

**【出血性疾病的防治】**

**(** **一** **)病因防治**

主要适用于获得性出血性疾病。

**1.** **防治基础疾病** 如控制感染，积极治疗肝、胆疾病、肾病，抑制异常免疫反应等。

**2.** **避免接触、使用可加重出血的物质及药物** 如血管性血友病、血小板功能缺陷症等，应避免

使用阿司匹林、吲哚美辛(消炎痛)、噻氯匹定等抗血小板药物。凝血障碍所致如血友病等，应慎用抗 凝药，如华法林、肝素等。

**(二)止血治疗**

**1.** **补充血小板和(或)相关凝血因子** 在紧急情况下，输入新鲜血浆或新鲜冷冻血浆是一种可

靠的补充或替代疗法，因其含有除TF、Ca²以外的全部凝血因子。此外，如血小板悬液、纤维蛋白原、 凝血酶原复合物、冷沉淀物、因子VⅢ等，亦可根据病情予以补充。

**2.** **止血药物** 目前广泛应用于临床者有以下几类：

第十四章 出血性疾病概述 **611**

(1)收缩血管、增加毛细血管致密度、改善其通透性的药物：如卡巴克络、曲克芦丁、垂体后叶素、 维生素C 及糖皮质激素等。

(2)合成凝血相关成分所需的药物：如维生素K 等。

(3)抗纤溶药物：如氨基己酸(EACA)、 氨甲苯酸(PAMBA) 等 。

(4)促进止血因子释放的药物：如去氨加压素(1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素，DDAVP) 促进血管

内皮细胞释放vWF, 从而改善血小板黏附、聚集功能，并有稳定血浆FVⅢ:C 和提高FⅢ:C 水平的 作用。

(5)重组活化因子VⅡ(rFVⅡa):rFVⅡa是一种新的凝血制剂。 rFVⅡa直接或者与组织因子组成复 合物，促使FX 的活化与凝血酶的形成。

(6)局部止血药物：如凝血酶、巴曲酶及吸收性明胶海绵等。

**3.** **促血小板生成的药物** 多种细胞因子调节各阶段巨核细胞的增殖、分化和血小板的生成，目 前已用于临床的此类药物包括TPO、白介素-11(IL-11)等。

4. 局部处理 局部加压包扎、固定及手术结扎局部血管等。

**(三)其他治疗**

1. 免疫治疗对某些免疫因素相关的出血性疾病，如ITP、有高滴度抗体的重型血友病A 和血友

病 B 等，可应用糖皮质激素、抗CD20 单抗等免疫治疗。

**2.** **血浆置换** TTP 等，通过血浆置换去除抗体或相关致病因素。

3. 手术治疗 包括脾切除、血肿清除、关节成形及置换等。

4. 中医中药传统医学称出血性疾病为“血证”,中药中有止血作用的药物在临床上也时有

应用。

5. 基因治疗基因治疗有望为遗传性出血性疾病病人带来新的希望。

(胡 豫)







**第十五章** **紫癜性疾病**

紫癜(purpura)性疾病约占出血性疾病总数的1/3,包括血管性紫癜( vascular purpura)和血小板性 紫癜(thrombocytic purpura)。前者由血管壁结构或功能异常所致，如遗传性出血性毛细血管扩张症、 过敏性紫癜、单纯性紫癜、老年性紫癜、感染性紫癜、坏血病等。血小板性紫癜由血小板疾病所致，如 血小板减少，包括再生障碍性贫血、白血病、脾功能亢进、免疫性血小板减少症和血栓性血小板减少性 紫癜等；血小板功能异常，包括血小板病、血小板无力症、原发性血小板增多症以及尿毒症、异常球蛋 白血症、阿司匹林和双嘧达莫等引起的继发性血小板功能异常。临床上以皮肤、黏膜出血为主要 表现。

**第一节** **过敏性紫瘢**

过敏性紫癜(allergic purpura)又称 Schonlein-Henoch综合征，是一种常见的血管变态反应性疾病， 因机体对某些致敏物质产生变态发应，导致毛细血管脆性及通透性增加，血液外渗，产生紫癜、黏膜及 某些器官出血。可同时伴发血管神经性水肿、荨麻疹等其他过敏表现。

本病多见于青少年，男性发病率多于女性，春、秋季节发病较多。

**【病因】**

致病因素甚多，与本病发生密切相关的主要因素如下。

**(** **一** **)感染**

**1.** **细菌** 主要为β-溶血性链球菌，以呼吸道感染最为常见。

**2.** **病毒** 多见于发疹性病毒感染，如麻疹、水痘、风疹等。

**3.** **其他** 寄生虫感染，以蛔虫感染多见。

**(二)食物**

主要是动物异体蛋白引起机体过敏所致，如鱼、虾、蟹、蛋、鸡肉、牛奶等。

**(三)药物**

**1.** **抗生素类** 如青霉素及头孢菌素类抗生素等。

**2.** **解热镇痛药** 如水杨酸类、保泰松、吲哚美辛及奎宁类等。

**3.** **其他药物** 如磺胺类、阿托品、异烟肼及噻嗪类利尿药等。

4. 其他 如花粉、尘埃、疫苗接种、虫咬及寒冷刺激等。

**【发病机制】**

发病机制不明，与免疫异常有关，各种刺激因子如感染源、过敏原等激活具有遗传易感性病人的 T 细胞，使其功能紊乱，致B 细胞多克隆活化，分泌大量IgA、IgE 和 TNF- α、IL-6等炎症因子，形成IgA 免疫复合物，引发异常免疫应答，导致系统性血管炎，造成组织和脏器损伤。

病理改变主要为全身性小血管炎。皮肤小血管周围中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润，间质水肿， 血管壁纤维素样坏死；肠道黏膜可因微血管血栓出血坏死；肾小球毛细血管内皮增生，局部纤维化和 血栓形成，免疫荧光检查可见IgA 为主的免疫复合物沉积。

**【临床表现】**

多数病人发病前1~3周有全身不适、低热、乏力及上呼吸道感染等前驱症状，随之出现典型临床

第十五章 紫癜性疾病 **613**

表现。

**1.** **单纯型过敏性紫癜(紫癜型)** 最常见，主要表现为皮肤紫癜，局限于四肢，以下肢及臀部多 见，躯干极少累及。紫癜常成批反复出现、对称分布，可同时伴发皮肤水肿、荨麻疹。紫癜大小不等， 初呈深红色，按之不褪色，可融合成片，数日内渐变成紫色、黄褐色、浅黄色，经7～14天逐渐消退。

**2.** **腹型过敏性紫癜** **(Henoch** **purpura)** 除皮肤紫癜外，因消化道黏膜及腹膜脏层毛细血管 受累，病人出现腹痛、呕吐、腹泻及便血等症状。其中腹痛最为常见，常为阵发性绞痛，多位于脐周、下 腹或全腹，可并发肠套叠、肠梗阻、肠穿孔及出血性小肠炎。腹部症状与紫癜多同时发生，偶可发生于 紫癜之前。

3. 关节型过敏性紫癜 (Schonlein purpura) 除皮肤紫癜外，因关节部位血管受累而出现关 节肿胀、疼痛、压痛及功能障碍等表现。多发生于膝、踝、肘、腕等大关节，呈游走性、反复性发作，经数 日而愈，不遗留关节畸形，多发生在紫癜之后。

4. 肾型过敏性紫癜 在皮肤紫癜的基础上，因肾小球毛细血管袢炎症反应而出现血尿、蛋白尿 及管型尿，偶见水肿、高血压及肾衰竭等表现。肾损害多发生于紫癜出现后2～4周，亦可延迟出现。 多数病人能完全恢复，少数病例因反复发作而演变为慢性肾炎和肾功能不全。

**5.** **混合型过敏性紫癜** 皮肤紫癜合并上述两种以上临床表现。

6. 其他 少数病人还可因病变累及眼部、脑及脑膜血管而出现视神经萎缩、虹膜炎、视网膜出血 及水肿，以及中枢神经系统相关症状、体征。

**【实验室检查】**

**(一)血、尿、大便常规检查**

1. 血常规检查 白细胞正常或增多，中性粒细胞和嗜酸性粒细胞可增高；血小板计数正常。

**2.** **尿、大便常规检查** 肾型和混合型可有血尿、蛋白尿、管型尿；合并腹型者大便潜血可阳性。

**(二)血小板功能及凝血相关检查**

除出血时间(BT) 可能延长外，其他均正常。

**(三)血清学检查**

肾型及合并肾型表现的混合型病人，可有程度不等的肾功能受损，如血尿素氮升高、内生肌酐清 除率下降等。血清IgA、IgE多增高。

**【诊断与鉴别诊断】**

1. 诊断要点 ①发病前1~3周常有低热、咽痛、全身乏力或上呼吸道感染史；②典型四肢皮肤 紫癜，可伴腹痛、关节肿痛及血尿；③血小板计数、功能及凝血相关检查正常；④排除其他原因所致的 血管炎及紫癜。

2. 鉴别诊断本病需与下列疾病鉴别：①遗传性毛细血管扩张症；②单纯性紫癜；③原发免疫性 血小板减少症；④风湿性关节炎；⑤肾小球肾炎；⑥系统性红斑狼疮；⑦外科急腹症等。

**【防治】**

(一)消除致病因素

防治感染，清除局部病灶(如扁桃体炎等),驱除肠道寄生虫，避免可能致敏的食物及药物等。

(二) 一 般治疗

1. 一般处理 急性期卧床休息，消化道出血时禁食。

2. 抗组胺药如盐酸异丙嗪、氯苯那敏(扑尔敏)、阿司咪唑(息斯敏)、氯雷他定(开瑞坦)、西咪

替丁及静脉注射钙剂等。

3. 改善血管通透性的药物 如维生素C、曲克芦丁、卡巴克络等。

(三)糖皮质激素

主要用于关节肿痛、严重腹痛合并消化道出血及有急进性肾炎或肾病综合征等严重肾脏病变者。 常用泼尼松1~2mg/(kg ·d), 顿服或分次口服。重症者可用甲泼尼龙5～10mg/(kg ·d), 或地塞米

**614** 第六篇 血液系统疾病

松10～15mg/d,静脉滴注，症状减轻后改口服，疗程一般不超过30天，肾型者可酌情延长。

**(四)对症治疗**

腹痛较重者可予阿托品或山莨菪碱(654-2)口服或皮下注射；关节痛可酌情用止痛药；呕吐严重 者可用止吐药；伴发呕血、血便者可用质子泵抑制剂如奥美拉唑等治疗。

**(五)其他**

如上述治疗效果不佳或近期内反复发作者，可酌情使用：①免疫抑制剂：如硫唑嘌呤、环孢素、环 磷酰胺等；②抗凝疗法：适用于肾型病人，初以肝素钠100～200U/(kg ·d) 静脉滴注或低分子量肝素 皮下注射，4周后改为华法林4～15mg/d,2 周后改为维持量2～5mg/d, 疗程2~3个月；③中医中药： 以凉血、解毒、活血化瘀为主，适用于慢性反复发作和肾型病人。

**【病程及预后】**

本病病程一般在2周左右，多数预后良好，少数肾型病人预后较差，可转为慢性肾炎或肾病综 合征。

**第二节** **原发免疫性血小板减少症**

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenic,ITP)既往也称为特发性血小板减少 性紫癜，是一种复杂的多种机制共同参与的获得性自身免疫性疾病。该病的发生是由于病人对自身 血小板抗原免疫失耐受，产生体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏与血小板生成受抑，导致血 小板减少，伴或不伴皮肤黏膜出血。本节主要讲述成人ITP。

ITP 的发病率为(5～10)/10万人口，男女发病率相近，育龄期女性发病率高于男性，60岁以上人 群的发病率为60岁以下人群的2倍，且出血风险随年龄增长而增加。

**【病因和发病机制】**

病因迄今未明，发病机制如下：

**1.** **体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏** 50%～70%的ITP 病人血浆和血小板表面可检 测到一种或多种抗血小板膜糖蛋白自身抗体。自身抗体致敏的血小板被单核-巨噬细胞系统吞噬破 坏。另外，ITP 病人的细胞毒T 细胞可直接破坏血小板。

2. 体液免疫和细胞免疫介导的巨核细胞数量和质量异常，血小板生成不足 自身抗体还可损 伤巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板，造成ITP 病人血小板生成不足；另外，CD8\* 细胞毒T 细胞可 通过抑制巨核细胞凋亡，使血小板生成障碍。血小板生成不足是ITP 发病的另一个重要机制。

**【临床表现】**

**1.** **症状** 成 人ITP 一般起病隐袭，常表现为反复的皮肤黏膜出血如瘀点、紫癜、瘀斑及外伤后止 血不易等，鼻出血、牙龈出血、月经过多亦很常见。严重内脏出血较少见。病人病情可因感染等而骤 然加重，出现广泛、严重的皮肤黏膜及内脏出血。部分病人仅有血小板减少而没有出血症状。乏力是 ITP 的另一常见临床症状，部分病人有明显的乏力症状。出血过多或长期月经过多可出现失血性 贫血。

**2.** **体征** 查体可发现皮肤紫癜或瘀斑，以四肢远侧端多见，黏膜出血以鼻出血、牙龈出血或口腔 黏膜血疱多见。本病一般无肝、脾、淋巴结肿大，不到3%的病人因反复发作，脾脏可轻度肿大。

**【实验室检查】**

**1.** **血常规检查** 血小板计数减少，血小板平均体积偏大。可有程度不等的正常细胞或小细胞低 色素性贫血。

**2.** **出凝血及血小板功能检查** 凝血功能正常，出血时间延长，血块收缩不良，束臂试验阳性。血 小板功能一般正常。

**3.** **骨髓象检查** 骨髓巨核细胞数正常或增加，巨核细胞发育成熟障碍，表现为体积变小，胞质内

笔记

第十五章 紫癜性疾病

颗粒减少，幼稚巨核细胞增加，产板型巨核细胞显著减少(<30%);红系、粒系及单核系正常。

4. 血清学检查血浆血小板生成素(thrombopoietin,TPO)水平正常或轻度升高。约70%的病人 抗血小板自身抗体阳性，部分病人可检测到抗心磷脂抗体、抗核抗体。伴自身免疫性溶血性贫血病人 (Evans综合征)Coombs试验可呈阳性，血清胆红素水平升高。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断要点

①至少2次检查血小板计数减少，血细胞形态无异常；②体检脾脏一般不增大；③骨髓检查巨核 细胞数正常或增多，有成熟障碍；④排除其他继发性血小板减少症。

(二)鉴别诊断

需排除假性血小板减少症及继发性血小板减少症，如再生障碍性贫血、脾功能亢进、MDS、 白血 病、系统性红斑狼疮、药物性免疫性血小板减少症等。

(三)分型与分期

1. 新诊断的ITP 指确诊后3个月以内的ITP 病人。

2. 持续性ITP 指确诊后3~12个月血小板持续减少的ITP 病人。

3. 慢性ITP 指血小板减少持续超过12个月的ITP 病人。

4. 重症ITP 指血小板<10×10⁹/L,且就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生新的

出血症状，需要采用其他升高血小板药物治疗或增加现有治疗的药物剂量。

5. 难治性 ITP 指满足以下3个条件的病人：①脾切除后无效或者复发；②仍需要治疗以降低出 血的危险；③除外其他原因引起的血小板减少症，确诊为ITP。

**【治疗】**

ITP为自身免疫性疾病，目前尚无根治的方法，治疗的目的是使病人血小板计数提高到安全水 平，降低病死率。

**(一)一般治疗**

出血严重者应注意休息，血小板<20×10⁹/L 者，应严格卧床，避免外伤。止血药的应用及局部止 血见本篇第十四章。

**(二)观察**

如病人无明显的出血倾向，血小板计数高于30×10°/L,无手术、创伤，且不从事增加病人出血危 险的工作或活动，发生出血的风险较小， 一般无需治疗，可观察和随访。

**(三)新诊断病人的一线治疗**

1. 糖皮质激素 一般为首选治疗，近期有效率约80%。

(1)泼尼松：1.0mg/(kg ·d),分次或顿服，血小板升至正常或接近正常后，1个月内尽快减至最

小维持量(≤15mg/d),在减量过程中血小板计数不能维持者应考虑二线治疗。治疗4周仍无反应 者，应迅速减量至停用。

(2)大剂量地塞米松(HD-DXM):40mg/d×4 天，口服用药，不需要进行减量和维持，无效者可在 半个月后重复一次。治疗过程中要注意监测血压、血糖变化，预防感染，保护胃黏膜。

**2.** **静脉输注丙种球蛋白(IVlg)** 常规剂量0.4g/(kg ·d)×5 天或1.0g/(kg ·d)×2 天。主要

用于：①ITP的紧急治疗；②不能耐受糖皮质激素治疗的病人；③脾切除术前准备；④妊娠或分娩前。 其作用机制与封闭单核-巨噬细胞系统的Fc 受体、抗体中和及免疫调节有关。 IgA 缺乏、糖尿病和肾 功能不全者慎用。

**(** **四** **)** **ITP** **的二线治疗**

对于一线治疗无效或需要较大剂量糖皮质激素(>15mg/d)才能维持的病人，可选择二线治疗。

**1.** **药物治疗**

(1)促血小板生成药物：主要用于糖皮质激素治疗无效或难治性ITP病人。常用药物包括：重组

**615**



**616** 第六篇 血液系统疾病

人血小板生成素(rhTPO)、 非肽类TPO 类似物——艾曲泊帕(eltrombopag)及 TPO 拟肽 罗米司亭 (romiplostim)。 起效较快，耐受性良好，副作用轻微，但停药后疗效一般不能维持，需要个体化维持治 疗。另外要注意骨髓纤维化及血栓形成的风险。

( 2 ) 抗CD20 单克隆抗体(rituximab,利妥昔单抗):为一种人鼠嵌合型抗体，可清除体内B 淋巴细 胞，减少抗血小板抗体的产生。常用剂量为375mg/m², 每周1次，共4次，平均起效时间4~6周。

(3)其他二线药物：因缺乏足够的循证医学证据，需个体化选择用药，包括：

1)免疫抑制药物：①长春碱类：长春新碱1.4mg/m² (最大剂量2mg)或长春地辛4mg,每周1次， 共4次，缓慢静脉滴注；②环孢素：主要用于难治性ITP,常用剂量5mg/(kg ·d), 分次口服，维持量 50～100mg/d, 用药期间应监测肝、肾功能；③其他：如硫唑嘌呤、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等。

2)达那唑：0.4～0.8g/d,分次口服，起效慢，需持续使用3~6个月，与肾上腺糖皮质激素联合可 减少后者用量。

2. 脾切除 在脾切除前，必须对ITP 的诊断进行重新评价。只有确诊为ITP,但常规糖皮质激素 治疗4~6周无效，病程迁延6个月以上或糖皮质激素虽有效，但维持量>30mg/d 或有糖皮质激素使 用禁忌证者，可行脾切除治疗。近期有效率为70%左右。无效者对糖皮质激素的需要量亦可减少。

术前2周应给病人接种多价肺炎双球菌疫苗、流感嗜血杆菌和脑膜炎双球菌二联疫苗。术后每5 年重复接种肺炎双球菌疫苗，每年接种流感疫苗。

(五)急症处理

适用于伴消化系统、泌尿生殖系统、中枢神经系统或其他部位的活动性出血或需要急诊手术的重 症ITP 病人(PLT<10×10⁹/L)。

1. 血小板输注 成人按每次10～20U 给予，根据病情可重复使用(200ml循环血中单采所得血 小板为1U 血小板)。

2. 静脉输注丙种球蛋白(IVlg) 剂量及用法同上。

3. 大剂量甲泼尼龙 1.0g/d,静脉滴注，3～5天为一疗程。

4. 促血小板生成药物 如 rhTPO、艾曲泊帕及罗米司亭等。

5. 重组人活化因子VⅡ(rhFVⅡa) 应用于出血较重、以上治疗无效者。 病情危急者可联合应用以上治疗措施。

**第三节** **血栓性血小板减少性紫瘢**

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura,TTP)是一种较少见的以微血管病 性溶血，血小板减少性紫癜，神经系统异常，伴有不同程度的肾脏损害及发热典型五联征为主要临床 表现的严重的弥散性微血管血栓-出血综合征。

**【发病机制】**

TTP 的发生至少要有两个必需条件：①广泛的微血管内皮细胞损伤；②血管性血友病因子裂解酶 (ADAMTS13) 缺乏或活性降低。血管内皮损伤可在短期内释放大量 vWF 大分子多聚体(UL-vWF)。

ADAMTS13 活性降低或缺乏，可使这种超大分子量的vWF 不被降解。聚集的UL-vWF 促进血小板黏 附与聚集，在微血管内形成血小板血栓，血小板消耗性减少，继发出血，微血管管腔狭窄，红细胞破坏， 受累组织器官损伤或功能障碍，从而导致TTP 的发生。

**【病因与分类】**

根据病因可分为遗传性TTP 和获得性TTP。

**1.** **遗传性TTP** 是由ADAMTS13基因突变或缺失，导致酶活性降低或缺乏所致，常在感染、应激 或妊娠等诱发因素作用下发病。

第十五章 紫癜性疾病 **617**

**2.** **获得性TTP** 根据诱发因素是否明确，又分为原发性(特发性)TTP 和继发性 TTP。原发性 TTP 病人存在抗ADAMTS13 自身抗体，或存在抗CD36 自身抗体，刺激内皮细胞释放过多UL-vWF。 继发性TTP 可继发于感染、药物、自身免疫性疾病、肿瘤、骨髓移植和妊娠等多种疾病。

**【临床表现】**

任何年龄都可发病，多为15～50岁，女性多见。出血和神经精神症状为该病最常见的表现。以 皮肤黏膜和视网膜出血为主，严重者可发生内脏及颅内出血。神经精神症状可表现为头痛、意识紊 乱、淡漠、失语、惊厥、视力障碍、谵妄和偏瘫等，变化多端；微血管病性溶血表现为皮肤、巩膜黄染，尿 色加深；肾脏表现有蛋白尿、血尿和不同程度的肾功能损害；发热见于半数病人。并非所有病人均具 有五联征表现。

**【实验室检查】**

**1.** **血象检查** 可见不同程度贫血，网织红细胞升高，破碎红细胞>2%;半数以上病人血小板计数 在20×10°/L 以下。

**2.** **血生化检查** 血清间接胆红素升高，血清结合珠蛋白下降，乳酸脱氢酶升高，血尿素氮及肌酐 不同程度升高。

**3.** **出凝血检查** 出血时间延长，APTT、PT 及纤维蛋白原检测多正常。 vWF 多聚体分析可见

UL-vWF。

**4.** **血管性血友病因子裂解酶活性分析** 遗传性 TTP 病 人ADAMTS13 活性低于5%,部分获得性 TTP 病人的ADAMTS13 活性显著降低且抑制物阳性。

**【诊断与鉴别诊断】**

**1.** **诊断要点** 临床主要根据特征性的五联征表现作为诊断依据。血小板减少伴神经精神症状 时应高度怀疑本病。血涂片镜检发现破碎红细胞、vWF 多聚体分析发现UL-vWF、ADAMTS13 活性降 低均有助于诊断。

**2.** **鉴别诊断** 需与溶血尿毒症综合征(HUS) 、弥散性血管内凝血(DIC) 、HELLP综合征、Evans 综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、PNH 及子痫等疾病鉴别。

**【治疗】**

本病病情凶险，病死率高。对高度疑似和确诊病例，应尽快开始积极治疗。

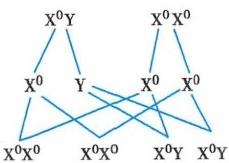
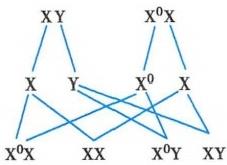
**1.** **血浆置换和输注新鲜冷冻血浆** 血浆置换为首选治疗，置换液应选用新鲜血浆或新鲜冷冻血 浆(FFP)。

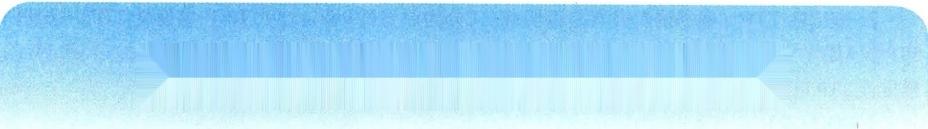
由 于TTP 病情凶险，诊断明确或高度怀疑本病时，应即刻开始治疗。遗传性TTP 病人可输 注 FFP。

**2.** **其他疗法** 糖皮质激素、大剂量静脉免疫球蛋白、长春新碱、环孢素、环磷酰胺、抗CD20 单抗 等对获得性TTP 可能有效。对高度疑似和确诊病例，输注血小板应十分谨慎，仅在出现危及生命的严 重出血时才考虑使用。

( 侯 明 )







**第十六章** **凝血障碍性疾病**

凝血障碍性疾病是凝血因子缺乏或功能异常所致的出血性疾病。凝血障碍性疾病大致可分为先 天性或遗传性和获得性两类。前者与生俱来，多为单一性凝血因子缺乏，如血友病等；后者发病于出 生后，常存在明显的基础疾病，多为复合性凝血因子减少，如维生素 K 依赖凝血因子缺乏症等。

**第一节** **血** **友** **病**

血友病(hemophilia)是一组因遗传性凝血活酶生成障碍引起的出血性疾病，包括血友病A 和血友 病B, 其中以血友病A 较为常见。血友病以阳性家族史、幼年发病、自发或轻度外伤后出血不止、血肿 形成及关节出血为特征。血友病的社会人群发病率为(5～10)/10万。我国血友病登记信息管理系 统数据显示，国内血友病A 病人占80%～85%,血友病B 病人占15%～20%。

**【病因与遗传规律】**

**1.** **病** **因** 血友病A 又 称FVⅢ 缺乏症，是临床上最常见的遗传性出血性疾病。 FⅢ 在循环中与 vWF 以复合物形式存在。前者被激活后参与 FX 的内源性激活；后者作为一种黏附分子参与血小板 与受损血管内皮的黏附，并有稳定及保护FVⅢ的作用。

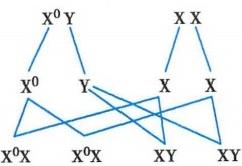
FVⅢ基因位于X 染色体长臂末端(Xq28), 当其因遗传或突变而出现缺陷时，人体不能合成足量的

FVⅢ,导致内源性途径凝血障碍及出血倾向的发生。

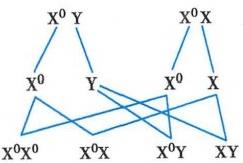
血友病B 又称遗传性FX 缺乏症。 FIX 为一种单链糖蛋白，被FXIa 等激活后参与内源性FX 的激 活 。FIX 基因位于X 染色体长臂末端(Xq26-q27)。 遗传或突变使之缺陷时，不能合成足够量的FIX,

造成内源性途径凝血障碍及出血倾向。

**2.** **遗传规律** 血友病A、B均 属X 连锁隐性遗传性疾病。其遗传规律见图6-16-1。



血友病A/B患者与正常女性结婚 正常男子与血友病A/B携带者结婚



血友病A/B患者与女性携带者结婚血友病A/B男性患者与女性患者结婚

图6-16-1 血友病A、B 遗传规律

注：XY 正常男性；XX 正常女性；X°Y血友病A/B 男性病人；x°x血 友病A/B 女性携带者；X°x °血友病A/B 女性病人

第十六章凝血障碍性疾病 **619**

**【临床表现】**

1. 出血 出血的轻重与血友病类型及相关因子缺乏程度有关。血友病A 出血较重，血友病 B 则 较轻。按血浆FVⅢ:C的活性，可将血友病A 分为3型：①重型：FVⅢ:C活性低于1%;②中型：FVⅢ:C活 性1%～5%;③轻型：FⅢ:C 活性6%～30%。

血友病的出血多为自发性或轻度外伤、小手术后(如拔牙、扁桃体切除)出血不止，且具备下列特 征：①与生俱来，伴随终身；②常表现为软组织或深部肌肉内血肿；③负重关节如膝、踝关节等反复出血 甚为突出，最终可致关节肿胀、僵硬、畸形，可伴骨质疏松、关节骨化及相应肌肉萎缩(血友病关节)。

2. 血肿压迫症状及体征 血肿压迫周围神经可致局部疼痛、麻木及肌肉萎缩；压迫血管可致相 应供血部位缺血性坏死或淤血、水肿；口腔底部、咽后壁、喉及颈部出血可致呼吸困难甚至窒息；压迫 输尿管致排尿障碍；腹膜后出血可引起麻痹性肠梗阻。

**【实验室检查】**

1. 筛选试验 出血时间、凝血酶原时间、血小板计数及血小板聚集功能正常，APTT 延长，但 APTT 不能鉴别血友病的类型。

2. 临床确诊试验 FVⅢ活性测定辅以FVⅢ:Ag测定和FIX活性测定辅以FIX:Ag 测定可以确诊血 友病A 和血友病B,同时根据结果对血友病进行临床分型；同时应行vWF:Ag 测定(血友病病人正 常),可与血管性血友病鉴别。

3. 基因诊断试验建议对病人进行基因检测，以便确定致病基因，为同一家族中的携带者检测 和产前诊断提供依据。

【诊断与鉴别诊断

(一)诊断参考标准

1. 血友病A

(1)临床表现：①男性病人，有或无家族史，有家族史者符合X 连锁隐性遗传规律；②关节、肌肉、

深部组织出血，可呈自发性，或发生于轻度损伤、小型手术后，易引起血肿及关节畸形。

(2)实验室检查：①出血时间、血小板计数及PT 正常；②APTT 延长；③FVⅢ:C水平明显低下；

④ vWF:Ag 正常。

2. 血友病 B

(1)临床表现：基本同血友病A,但程度较轻。

(2)实验室检查：①出血时间、血小板计数及PT 正常；②APTT 重型延长，轻型可正常；③FIX抗原

及活性减低或缺乏。

(二)鉴别诊断

主要应与血管性血友病鉴别，见本章第二节。

【治疗与预防】

治疗原则是以替代治疗为主的综合治疗：①加强自我保护，预防损伤出血极为重要；②尽早有效 地处理病人出血，避免并发症的发生和发展；③禁用阿司匹林、非甾体类抗炎药及其他可能干扰血小 板聚集的药物；④家庭治疗及综合性血友病诊治中心的定期随访；⑤出血严重病人提倡预防治疗。

(一)一般治疗

止血处理见本篇第十四章。

(二)替代疗法

目前血友病的治疗仍以替代疗法为主，即补充缺失的凝血因子，它是防治血友病出血最重要的措 施。主要制剂有基因重组的纯化FWI、FVⅢ浓缩制剂、新鲜冷冻血浆、冷沉淀物(FVⅢ浓度较血浆高5~ 10倍)以及凝血酶原复合物等。

FⅢ及FIX的半衰期分别为8～12小时及18～24小时，故补充FVⅢ需连续静脉滴注或每日2次； FIX每日1次即可

**620**

2记

第六篇 血液系统疾病

FVⅢ及 FIX剂量：每千克体重输注1UFVⅢ能使体内FⅢ:C 水平提高2%;每千克体重输注1U FIX 能使体内FIX:C 水平提高1%。最低止血要求FVⅢ:C或 FIX 水平达20%以上，出血严重或欲行中型 以上手术者，应使FVⅢ或 FIX活性水平达40%以上。

凝血因子的补充一般可采取下列公式计算：

FVⅢ剂量(U)= 体重(kg)×所需提高的活性水平(%)÷2。

FIX剂量(U)= 体重(kg)×所需提高的活性水平(%)。

血友病病人反复输注血液制品后会产生 FVⅢ或 FIX抑制物，其发生率约为10%。通过检测病人 血浆FVⅢ或 FIX抑制物滴度可确定，主要通过免疫抑制治疗(包括糖皮质激素、静脉注射人免疫球蛋白 等)及旁路治疗来改善出血，后者包括使用凝血酶原复合物及重组人活化因子VⅡ(rhFVⅡa)。rF Va具 有很好的安全性，常用剂量是90μg/kg,每2～3小时静脉注射，直至出血停止。

**(三)其他药物治疗**

**1.** **去氨加压素** **(desmopressin,DDAVP)** 是一种半合成的抗利尿激素，可促进内皮细胞释

放储存的vWF 和 FVⅢ。常用剂量为0.3μg/kg,置于30～50ml 生理盐水内快速滴入，每12小时1次。 由于水潴留等，此药在幼儿慎用，2岁以下儿童禁用。

2. 抗纤溶药物 通过保护已形成的纤维蛋白凝块不被溶解而发挥止血作用。常用的有氨基己 酸和氨甲环酸等。泌尿系统出血时禁用。避免与凝血酶原复合物同时使用。

**(四)家庭治疗**

血友病病人的家庭治疗在国外已广泛应用。除有抗FVⅢ:C抗体、病情不稳定、小于3岁的患儿 外，均可安排家庭治疗。血友病病人及其家属应接受有关疾病的病理、生理、诊断及治疗知识的教育， 家庭治疗最初应在专业医师的指导下进行。除传授注射技术外，还包括血液病学、矫形外科、精神、心 理学、物理治疗以及艾滋病和病毒性肝炎的预防知识等。

**(五)外科治疗**

有关节出血者应在替代治疗的同时，进行固定及理疗等处理。对反复关节出血而致关节强直及 畸形的病人，可在补充足量FⅢ 或 FX 的前提下，行关节成形或人工关节置换术。

**(六)基因疗法**

目前已有临床试验成功地将FVⅢ及 FIX合成的正常基因，通过载体转导入人体，以纠正血友病的 基因缺陷，生成具有生物活性的FVⅢ或 FIX。

**(七)预防**

由于本病目前尚无根治方法，因此预防更为重要。血友病的出血多数与损伤有关，预防损伤是防 止出血的重要措施之一，医务人员应向病人家属、学校、工作单位及本人介绍有关血友病出血的预防 知识。对活动性出血的病人，应限制其活动范围和活动强度。 一般血友病病人，应避免剧烈或易致损 伤的活动、运动及工作，减少出血危险；建立遗传咨询，严格婚前检查、产前诊断是减少血友病发生的 重要方法。

**第二节** **血管性血友病**

血管性血友病(von Willebrand disease,vWD),亦称为von Willebrand病，是临床上常见的一种常染 色体遗传性出血性疾病，多为显性遗传。以自幼发生的出血倾向、出血时间延长、血小板黏附性降低、 瑞斯托霉素诱导的血小板聚集缺陷，及血浆vWF 抗原缺乏或结构异常为特点。其发病率为(1～10)/ 1000人。获得性血管性血友病可在多种疾病的基础上发生，少数病人可无基础疾病。

**【病因和发病机制】**

vWF 主要存在于内皮细胞、巨核细胞及血小板，其主要生理功能是：①与FVⅢ:C 以非共价键结合 成vWF-FⅢ:C 复合物，vWF 增加FVⅢ:C稳定性、防止其降解，并促进其生成及释放；②vWF 在血小板

第十六章凝血障碍性疾病

与血管壁的结合中起着重要的桥梁作用。血小板活化时，VWF 的一端与血小板膜糖蛋白 Ib 结合，另 一端则与受损伤血管壁的纤维结合蛋白及胶原结合，使血小板能牢固地黏附于血管内皮。根据vWD 发病机制，VWD 可分为3种类型：1型和3型vWD 为vWF 量的缺陷，2型vWD 为vWF 质的缺陷。2型 vWD 又可分为2A、2B、2M 和 2N 四种亚型。

yWF 基因位于12号染色体短臂末端，当其缺陷时，vWF 生成减少或功能异常，伴随FVⅢ:C 中度

减低，血小板黏附、聚集功能障碍。

获得性血管性血友病涉及多种发病机制。最常见的是产生具有抗vWF 活性的抑制物，主要为

IgG;其次为肿瘤细胞吸附vWF, 使血浆vWF 减少；另外，抑制物可与vWF 的非活性部位结合形成复合 物，加速其在单核-巨噬细胞系统的破坏。

**【临床表现】**

出血倾向是本病的突出表现。与血友病比较，其出血在临床上有以下特征：①出血以皮肤黏膜为

主，如鼻出血、牙龈出血、瘀斑等，外伤或小手术(如拔牙)后的出血也较常见；②男女均可发病，女性

青春期病人可有月经过多及分娩后大出血；③出血可随年龄增长而减轻，此可能与随着年龄增长而 vWF 活性增高有关；④自发性关节、肌肉出血相对少见，由此致残者亦少。

**【实验室检查】**

1. 出血筛选检查包括全血细胞计数、APTT/PT、 血浆纤维蛋白原测定。筛选检查结果多正常 或仅有APTT 延长且可被正常血浆纠正。

**2.** **诊断试验** 血浆vWF 抗原测定(vWF:Ag), 血浆vWF瑞斯托霉素辅因子活性(vWF:RCo) 以

及血浆FⅢ凝血活性(FⅢ:C) 测定。有一项或一项以上诊断试验结果异常者，需进行以下分型诊断 试验。

3.WWD 分型诊断试验 包括：①血浆 vWF. 多聚体分析；②瑞斯托霉素诱导的血小板聚集

(RIPA);③ 血浆vWF 胶原结合试验(vWF:CB);④ 血浆vWF 因子VⅢ结合活性(vWF:FVⅢB)。

对有明确出血史或出血性疾病家族史病人，建议分步进行上述实验室检查，以明确vWD 诊断并

排除其他出血相关疾病。

【诊断与分型】

(一)诊断要点

1. 有或无家族史，有家族史者多数符合常染色体显性或隐性遗传规律。

2. 有自发性出血或外伤、手术后出血增多史，并符合vWD 临床表现特征。

3. 血浆vWF:Ag<30% 和(或)vWF:RCo<30%;FVⅢ:C<30% 见于2N 型和3型vWD。

4. 排除血友病、获得性vWD、 血小板型vWD、 遗传性血小板病等。

(二)鉴别诊断

本病根据vWF:Ag 测定可与血友病A、B鉴别，根据血小板形态可与巨血小板综合征鉴别。

**(三)分型**

vWD 分型诊断参见表6-16-1。

**表6-16-1** **血管性血友病的常见分型**

**类型** **特** **点**

1 型 vWF量的部分缺乏

2 型 vWF质的异常

2 A 型 缺乏高-中分子量vWF多聚体，导致血小板依赖性的功能减弱

2 B 型 对血小板膜GPIb亲和性增加，使高分子量vWF多聚体缺乏

2 M 型 vWF依赖性血小板黏附能力降低，vWF多聚体分析正常

2 N 型 vWF对因子VⅢ亲和力明显降低

3 型 vWF量的完全缺失

**621**



622 第六篇 血液系统疾病

**【治疗】**

在出血发作时或围术期，通过提升血浆vWF 水平发挥止血效果，并辅以其他止血药物。应根据 vWD 类型和出血发作特征选择治疗方法。反复严重关节、内脏出血者，可以采用预防治疗。

1. 去氨加压素 (DDAVP) 通过刺激血管内皮细胞释放储备的vWF, 提升血浆vWF 水平。适

用于1型vWD; 对 2A、2M、2N 型 vWD 部分有效；对3型vWD 无效；对2B 型 vWD 慎用。推荐剂量： 0.3μg/kg,稀释于30～50ml 生理盐水中，缓慢静脉注射(至少30分钟)。间隔12～24小时可重复使 用，但多次使用后疗效下降。 DDAVP 副作用有面部潮红、头痛、心率加快等，反复使用可发生水潴留 和低钠血症，需限制液体摄入；对有心、脑血管疾病的老年病人慎用。

2. 替代治疗 适用于出血发作或围术期的各型vWD 病人，以及DDAVP 治疗无效病人。选用血 源性含vWF 浓缩制剂或重组vWF 制剂，如条件限制可使用冷沉淀物或新鲜血浆，存在输血相关疾病传 播风险。使用剂量以vWD 类型和出血发作特征而定。剂量标定以制剂的vWF:RCo 单位数或FVⅢ:C 单位数为准。

3. 其他治疗 抗纤溶药物：6-氨基己酸首剂4～5g,静脉滴注；后每小时1g 至出血控制；24小时 总量不超过24g。氨甲环酸10mg/kg 静脉滴注，每8小时一次。抗纤溶药物偶有血栓形成危险，血尿 禁用，牙龈出血时可局部使用。此外，局部使用凝血酶或纤维蛋白凝胶对皮肤、黏膜出血治疗有辅助 作用。

( 胡 豫 )







**第十七章弥散性血管内凝血**

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)是在许多疾病基础上，致病因素损 伤微血管体系，导致凝血活化，全身微血管血栓形成，凝血因子大量消耗并继发纤溶亢进，引起以出血 及微循环衰竭为特征的临床综合征。

**【病因】**

**(一)严重感染**

是诱发DIC 的主要病因之一。

1. 细菌感染革兰阴性菌感染如脑膜炎球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌感染等，革兰阳性菌如 金黄色葡萄球菌感染等。

**2.** **病毒感染** 流行性出血热、重症肝炎等。

3. 立克次体感染 斑疹伤寒等。

4. 其他感染 脑型疟疾、钩端螺旋体病、组织胞浆菌病等。

**(二)恶性肿瘤**

是诱发DIC 的另一主要病因之一，近年来有上升趋势。常见者如急性早幼粒细胞白血病、淋巴

瘤、前列腺癌、胰腺癌及其他实体瘤。

**(三)病理产科**

见于羊水栓塞、感染性流产、死胎滞留、重度妊娠高血压综合征、子宫破裂、胎盘早剥、前置胎 盘等。

**(四)手术及创伤**

富含组织因子的器官如脑、前列腺、胰腺、子宫及胎盘等，可因手术及创伤等释放组织因子(TF), 诱发DIC。 大面积烧伤、严重挤压伤、骨折也易致DIC。

**(五)严重中毒或免疫反应**

毒蛇咬伤、输血反应、移植排斥等也易致DIC。

**(六)其他**

如恶性高血压、巨大血管瘤、急性胰腺炎、重症肝炎、溶血性贫血、急进性肾炎、糖尿病酮症酸中 毒、系统性红斑狼疮、中暑等。

**【发病机制】**

1. 组织损伤 感染、肿瘤溶解、严重或广泛创伤、大型手术等因素导致TF 或组织因子类物质 释放入血，激活外源性凝血系统。蛇毒等外源性物质亦可激活此途径，或直接激活 FX 及凝血 酶原。

**2.** **血管内皮损伤** 感染、炎症及变态反应、缺氧等引起血管内皮损伤，导致TF 释放进而启动凝 血系统。

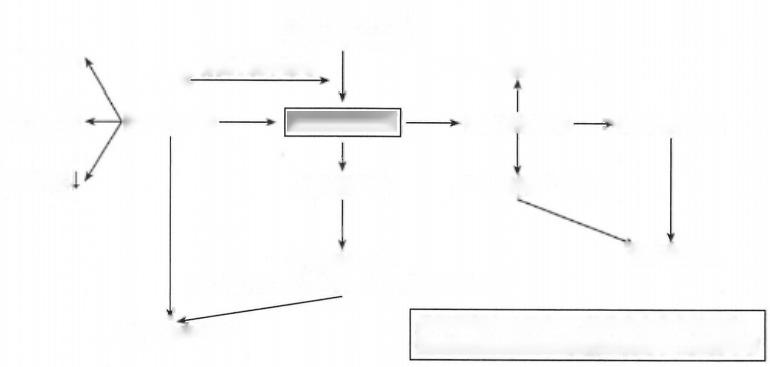
**3.** **血小板活化** 各种炎症反应、药物、缺氧等可诱发血小板聚集及释放反应，通过多种途径激活 凝血。

**4.** **纤溶系统激活** 上述致病因素亦可同时通过直接或间接方式激活纤溶系统，致凝血-纤溶平 衡进一步失调。

由炎症等导致的单核细胞、血管内皮TF 过度表达及释放，某些病态细胞(如恶性肿瘤细胞)及受

**624** 第六篇 血液系统疾病

损伤组织TF 的异常表达及释放，是DIC 最重要的始动机制。凝血酶与纤溶酶的形成是DIC 发生过程 中导致血管内微血栓、凝血因子减少及纤溶亢进的两个关键机制(图6-17-1)。



感染、肿瘤、病理

产科、手术创伤等

休克、酸中毒等 高凝期(DIC早期改变)

微循环障碍 凝血功能激活 凝血功能异常→→消耗性低凝期

微血栓形成 继发性纤溶亢进期

纤维蛋白血栓

(肺、肾、脑、肝、心、肾上腺、皮肤、黏膜)

外源性凝血途径在DIC的发病中占主导地位 凝血酶的生成是DIC发病机制的中心关键环节

血容量↓

血管舒缩 功能失调

心功能』

多器官功能衰竭

多部位出血

诱因-

图6-17-1 DIC 的发病机制和病理生理

**【病理及病理生理】**

**1.** **微血栓形成** 微血栓形成是DIC 的基本和特异性病理变化。其发生部位广泛，多见于肺、肾、 脑、肝、心、肾上腺、胃肠道及皮肤、黏膜等部位。主要为纤维蛋白血栓及纤维蛋白-血小板血栓。

**2.** **凝血功能异常** ①高凝状态：为 DIC 的早期改变。②消耗性低凝状态：出血倾向，PT 显著延 长，血小板及多种凝血因子水平低下。此期持续时间较长，常构成DIC 的主要临床特点及实验检测异 常。③继发性纤溶亢进状态：多出现在DIC 后期，但亦可在凝血激活的同时，甚至成为某些DIC 的 主 要病理过程。

**3.** **微循环障碍** 毛细血管微血栓形成、血容量减少、血管舒缩功能失调、心功能受损等因素造成 微循环障碍。

**【临床表现】**

DIC 的临床表现可因原发病、DIC 类型、分期不同而有较大差异。

**1.** **出血倾向** 特点为自发性、多发性出血，部位可遍及全身，多见于皮肤、黏膜、伤口及穿刺部 位；其次为某些内脏出血，严重者可发生颅内出血。

2. 休克或微循环衰竭 为一过性或持续性血压下降，早期即出现肾、肺、大脑等器官功能不全， 表现为肢体湿冷、少尿、呼吸困难、发绀及神志改变等。休克程度与出血量常不成比例。顽固性休克 是 DIC 病情严重、预后不良的征兆。

3. 微血管栓塞 可发生在浅层的皮肤、消化道黏膜的微血管，但临床上较少出现局部坏死和溃 疡。而由于深部器官微血管栓塞导致的器官衰竭在临床上却更为常见，可表现为顽固性的休克、呼吸 衰竭、意识障碍、颅内高压和肾衰竭等。

**4.** **微血管病性溶血** 表现为进行性贫血，贫血程度与出血量不成比例，偶见皮肤、巩膜黄染。

**5.** **原发病临床表现**

**【诊断】**

**(一)国内诊断标准(2012版)**

**1.** **临床表现**

(1)存在易引起DIC 的基础疾病。

(2)有下列一项以上临床表现：①多发性出血倾向；②不易用原发病解释的微循环衰竭或休克；

③ 多发性微血管栓塞的症状、体征，如皮肤、皮下、黏膜栓塞性坏死及早期出现的肺、肾、脑等脏器 衰竭。

第十七章 弥散性血管内凝血 **625**

2. 实验检查指标 同时有下列3项以上异常：①血小板<100×10⁹/L 或进行性下降，肝病、白血病 病人血小板<50×10°/L。② 血浆纤维蛋白原含量<1.5g/L 或进行性下降，或>4g/L, 白血病及其他恶 性肿瘤<1.8g/L,肝病<1.0g/L。③3P 试验阳性或血浆 FDP>20mg/L, 肝病、白血病FDP>60mg/L, 或 D-二聚体水平升高或阳性。④PT 缩短或延长3秒以上，肝病、白血病延长5秒以上，或 APTT 缩短或 延长10秒以上。

**(二)中国DIC** **诊断积分系统** **(CDSS)**

为进一步推进中国DIC 诊断的科学化、规范化，统一诊断标准，中华医学会血液学分会血栓与止

血学组于2014年起通过多中心、大样本的回顾性与前瞻性研究，建立了中国DIC 诊断积分系统(Chi- nese DIC scoring system,CDSS)(表6-17-1)。该系统突出了基础疾病和临床表现的重要性，强化动态 监测原则，简单易行，易于推广，使得有关DIC 诊断标准更加符合我国国情。

**表6-17-1** **中国** **DIC** **诊断积分系统(CDSS)**

|  |  |
| --- | --- |
| **积分项** | **分数** |

存在导致DIC的原发病 [2](#_bookmark1)

临床表现

不能用原发病解释的严重或多发性出血倾向 [1](#_bookmark2)

不能用原发病解释的微循环障碍或休克 [1](#_bookmark3)

广泛性皮肤、黏膜栓塞，灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成，或不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭 1

实验室指标

血小板计数

非恶性血液病

≥100×10⁹/L [0](#_bookmark4)

(80～100)×10⁹/L [1](#_bookmark5)

<80×10⁹/L [2](#_bookmark6)

24小时内下降≥50% [1](#_bookmark7)

恶性血液病

<50×10°/L [1](#_bookmark8)

24小时内下降≥50%

D-二聚体

<5mg/L

5～9mg/L 2

≥9mg/L

PT及APTT延长

PT延长<3s且APTT延长<10s

PT延长≥3s且APTT延长≥10s

PT延长≥6s

2

纤维蛋白原

≥1.0g/L

<1.0g/L

注：非恶性血液病：每日计分1次，≥7分时可诊断DIC;

恶性血液病：临床表现第一项不参与评分，每日计分1次，≥6分时可诊断DIC

PT:凝血酶原时间；APTT:部分激活的凝血活酶时间

**【鉴别诊断】**

**1.** **重** **症** **肝** **炎**

鉴别要点见表6-17-2



626 第六篇 血液系统疾病

**表6-17-2** **DIC与重症肝炎的鉴别要点**

**重症肝炎**

**DIC**

早、多见

微循环衰竭 黄疸

肾功能损伤 红细胞破坏 FVⅢ:C

D-二聚体

晚、少见

重、极常见

晚、少见

罕见

正常

正常或轻度增加

轻、少见

早、多见

多见(50%～90%)

降低

增加

2. 血栓性血小板减少性紫癜 (TTP) 鉴别要点见表6-17-3。

**表6-17-3** **DIC与血栓性血小板减少性紫癜的鉴别要点**

起病及病程

微循环衰竭

黄 疸

FVⅢ:C

vWF裂解酶

血栓性质

**3.** **原发性纤维蛋白溶解亢进症**

**DIC**

多数急骤、病程短

多见

轻、少见

降低

多为正常

纤维蛋白血栓为主

鉴别要点见表6-17-4。

TTP

可急可缓、病程长

少见

较重，极常见

正常

多为显著降低

血小板血栓为主

**表6-17-4** **DIC** **与原发性纤溶亢进症的鉴别要点**

DIC

**原发性纤溶亢进症**

多为手术、产科意外

少 见

罕见

罕见

正常

正常

正常或阴性

正常

种类繁多

病因或基础疾病 微循环衰竭

微血管栓塞

微血管病性溶血 血小板计数

血小板活化产物 D-二聚体

红细胞形态

多见

多见

多见

降低

增高

增高或阳性

破碎或畸形

**【治疗】**

**(一)治疗基础疾病及消除诱因**

如控制感染，治疗肿瘤，病理产科及外伤；纠正缺氧、缺血及酸中毒等，是终止DIC 病理过程的最

为关键和根本的治疗措施。

**(二)抗凝治疗**

抗凝治疗是终止DIC 病理过程、减轻器官损伤、重建凝血-抗凝平衡的重要措施。 一般认为，DIC

的抗凝治疗应在处理基础疾病的前提下，与凝血因子补充同步进行。临床上常用的抗凝药物为肝素， 主要包括普通肝素和低分子量肝素。

**1.** **使用方法**

(1)普通肝素：急性DIC10000~30000U/d, 一般12500U/d 左右，每6小时用量不超过5000U, 静脉滴注，根据病情可连续使用3～5天。

(2)低分子量肝素：与肝素钠相比，其抑制FXa 作用较强，较少依赖AT, 较少引起血小板减少，

出血并发症较少，半衰期较长。生物利用度较高。常用剂量为75～150IUAXa (抗活化因子X 国际单

第十七章 弥散性血管内凝血 627

位)/(kg ·d), 一次或分两次皮下注射，连用3～5天。

**2.** **适应证与禁忌证**

(1)适应证：①DIC早期(高凝期);②血小板及凝血因子呈进行性下降，微血管栓塞表现(如器官 功能衰竭)明显的病人；③消耗性低凝期但病因短期内不能去除者，在补充凝血因子情况下使用。

(2)禁忌证：①手术后或损伤创面未经良好止血者；②近期有大咯血或有大量出血的活动性消化 性溃疡；③蛇毒所致 DIC;④DIC 晚期，病人有多种凝血因子缺乏及明显纤溶亢进。

**3.** **监测** 普通肝素常用APTT 作为其血液学监测指标，肝素治疗使其延长为正常值的1.5～2.0 倍时即为合适剂量。普通肝素过量可用鱼精蛋白中和，鱼精蛋白1mg 可中和肝素100U。 低分子量肝 素常规剂量下无需严格血液学监测。

**(三)替代治疗**

适用于有明显血小板或凝血因子减少证据，已进行病因及抗凝治疗，DIC 未能得到良好控制，有 明显出血表现者。

**1.** **新鲜冷冻血浆等血液制品** 每次10～15ml/kg。

**2.** **血小板悬液** 未出血的病人血小板计数低于20×10°/L, 或者存在活动性出血且血小板计数低 于50×10°/L 的 DIC 病人，需紧急输入血小板悬液。

**3.** **纤维蛋白原** 首次剂量2.0～4.0g, 静脉滴注。24小时内给予8.0～12.0g, 可使血浆纤维蛋白 原升至1.0g/L。 由于纤维蛋白原半衰期较长， 一般每3天用药一次。

**4.FⅢ** **及凝血酶原复合物** 偶在严重肝病合并DIC 时考虑应用。

**(四)纤溶抑制药物**

临床上一般不使用，仅适用于DIC 的基础病因及诱发因素已经去除或控制，并有明显纤溶亢进的 临床及实验证据，继发性纤溶亢进已成为迟发性出血主要或唯一原因的病人。常用药物见本篇第十 四章。

**(五)溶栓疗法**

由 于DIC 主要形成微血管血栓，并多伴有纤溶亢进，因此原则上不使用溶栓剂。

**(六)其他治疗**

糖皮质激素不作常规应用，但下列情况可予以考虑：①基础疾病需糖皮质激素治疗者；②感染-中 毒休克并且DIC 已经有效抗感染治疗者；③并发肾上腺皮质功能不全者。

( 胡 豫)







**第十八章** **血栓性疾病**

血栓形成(thrombosis)是指在一定条件下，血液有形成分在血管内(多数为小血管)形成栓子，造 成血管部分或完全堵塞、相应部位血供或血液回流障碍的病理过程。根据血栓组成成分可分为血小 板血栓、红细胞血栓、纤维蛋白血栓、混合血栓等。按发生血栓形成的血管类型可分为动脉血栓、静脉 血栓及微血管血栓。

血栓栓塞(thromboembolism)是血栓由形成部位脱落，在随血流移动的过程中部分或全部堵塞某 些血管，引起相应组织和(或)器官缺血、缺氧、坏死(动脉血栓)及淤血、水肿(静脉血栓)的病理过程。

以上两种病理过程所引起的疾病，临床上称为血栓性疾病。

**【病因和发病机制】**

本类疾病的病因可分为遗传性因素和获得性因素，后者又包括多种生理性状态、疾病以及药物因 素(如肝素、避孕药、抗纤溶药物、门冬酰胺酶等)。血栓形成的发病机制十分复杂，迄今尚未完全阐明， 但有关血栓形成的基本条件及机制，Virchow提出的血栓形成“三要素”即血管壁异常、血液成分改变、血 流异常的理论至今仍适用。下列是近年来围绕“三要素”对血栓形成发病机制研究的一些认识。

**(** **一)血管壁损伤**

血管内皮细胞能生成和释放一些生物活性物质，分别具有抗血栓形成和促血栓形成作用。当血 管内皮细胞因机械(如动脉粥样硬化)、化学(如药物)、生物(如内毒素)、免疫及血管自身病变等因素 受损伤时，其抗栓和促栓机制失衡，如血小板活化因子释放增多促进血小板的黏附、聚集和活化；内皮 素-1增多，前列环素 I₂ 减少导致血管壁痉挛；TF 表达增高使促凝活性增强；抗凝活性下降；纤溶机制 异常。上述因素均促进血栓的形成。

**(二)血液成分的改变**

**1.** **血小板数量增加，活性增强** 凡是血管内皮损伤、血流切变应力改变、某些药物和各种疾病 (如肺源性心脏病)都可导致血小板功能亢进，活性增强，从而形成血栓；临床上，血小板数量增多，特 别是超过800×10°/L 时可有血栓形成倾向，如骨髓增殖性肿瘤。

**2.** **凝血因子异常** 包括疾病引起的纤维蛋白原增加，不良生活习惯等原因引起的因子VⅡ活性增 高，手术、创伤使凝血因子VⅢ、IX、X升高等均促使血栓形成。

**3.** **抗凝系统减弱** 包括遗传性或获得性的抗凝蛋白含量及活性异常：①抗凝血酶(AT) 减少或缺 乏；②蛋白C(PC) 及蛋白S(PS) 缺乏症；③由FV 等结构异常引起的活化蛋白C 抵抗(APC-R) 现象。

**4.** **纤溶活力降低** 临床常见有：①纤溶酶原结构或功能异常，如异常纤溶酶原血症等；②纤溶酶 原激活剂(PA) 释放障碍；③纤溶酶活化剂抑制物过多。这些因素导致人体对纤维蛋白的清除能力下 降，有利于血栓形成及增大。

**(三)血液流变学异常**

各种原因引起的血液黏滞度增高、红细胞变形能力下降等，均可导致全身或局部血流淤滞、缓慢， 为血栓形成创造条件。如高纤维蛋白原血症、高脂血症、脱水、红细胞增多症等。

**【临床表现】**

**(** **一** **)易栓症** **(thrombophilia)**

是指存在易发生血栓的遗传性或获得性缺陷。遗传性易栓症的特点是有血栓家族史，无明显诱 因的多发性、反复的血栓形成，年轻时(<45岁)发病，对常规抗血栓治疗效果不佳，较常见的是遗传性

第十八章 血栓性疾病

蛋 白C 缺陷症。获得性易栓症可见于恶性肿瘤、肾病综合征及抗磷脂综合征。

**(二)不同类型血栓形成的临床特点**

**1.** **静脉血栓** 最为多见。常见于深静脉如胭静脉、股静脉等。主要表现有：①血栓形成的局部 肿胀、疼痛；②血栓远端血液回流障碍：如远端水肿、胀痛、皮肤颜色改变等；③血栓脱落后栓塞血管引 起相关脏器功能障碍，如肺栓塞等。

**2.** **动脉血栓** 多见于冠状动脉、脑动脉、肠系膜动脉及肢体动脉等。临床表现有：①发病多较突 然，可有局部剧烈疼痛，如心绞痛、腹痛、肢体剧烈疼痛等；②相关供血部位组织缺血、缺氧所致的器 官、组织结构及功能异常，如心肌梗死、心力衰竭、心源性休克、心律失常、意识障碍及偏瘫等；③血栓 脱落引起脑栓塞、肾栓塞、脾栓塞等相关症状及体征；④供血组织缺血性坏死引发的临床表现，如发 热等。

**3.** **微血管血栓** 多见于DIC、TTP 等。临床表现往往缺乏特异性，主要为皮肤黏膜栓塞性坏死、 微循环衰竭及器官功能障碍。

**【诊断】**

本病的诊断要点如下：

**1.** **存在血栓形成的高危因素** 如动脉粥样硬化、糖尿病、肾病、恶性肿瘤、妊娠、肥胖、易栓症、近 期手术及创伤、长期使用避孕药等。

**2.** **各种血栓形成及栓塞的症状、体征**

**3.** **影像学检查** 临床上以彩色多普勒血流成像最为常用，是安全、无创、可重复的血栓筛查手 段；血管造影术以往一直是诊断血栓形成的“金标准”;近年来，CT 血管成像(CTA) 及 MR 血管成像 (MRA) 也能直接显示全身大部分血管的栓子， 一定程度上可取代血管造影术，尤其对于病情严重、老 年病人和有动、静脉插管禁忌证者更为合适；此外，放射性核素显像也是检测血栓的方法之一。

**4.** **血液学检查** 可根据上述血栓形成机制的三大要素，结合病人病情择项进行检查。对于反复 及多发血栓形成的病人，还应进行家系调查，考虑做易栓症筛查和分子诊断。

**【治疗】**

**(一)去除血栓形成诱因，治疗基础疾病**

如防治动脉粥样硬化，控制糖尿病、感染，治疗肿瘤等。

**(二)抗血栓治疗**

临床上，根据血栓形成发生的部位和时程，采取不同的治疗措施：

1. 溶栓治疗和介入溶栓 主要用于新近的血栓形成或血栓栓塞。应选择性应用于有肢体坏疽 风险的深静脉血栓形成(DVT) 病人、血流动力学不稳定的肺栓塞等。动脉血栓最好在发病3小时之 内进行，最晚不超过6小时；静脉血栓应在发病的急性或亚急性期实施，最晚不超过2周。通过静脉 注射溶栓药物或应用导管将溶栓药物注入局部，以溶解血栓，恢复正常血供。常用溶栓药物有尿激酶 (UK)、 链激酶(SK)、 组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)等。

溶栓治疗的监测指标有：①血纤维蛋白原(Fbg), 维持在1.2～1.5g/L水平；②血FDP 检测，其在 400~600mg/L 为宜；③APTT 和TT 为正常对照的1.5~2.5倍。

2. 静脉血栓治疗原则 抗凝以普通肝素(unfractionated heparin,UH)和低分子量肝素治疗为首 选，对肝素过敏或肝素诱导血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia,HIT)病人，则选用其他抗 凝药物如阿加曲班等，总疗程一般不宜超过10日；长期抗凝以华法林治疗为主，也可考虑戊聚糖类， 以及凝血酶或FXa 的直接抑制剂等新型抗凝药物(如达比加群、利伐沙班、依度沙班、阿哌沙班)。抗 凝治疗使用剂量应谨慎、个体化， 一般以APTT 值监测肝素治疗值，以NR 监测华法林的治疗剂量。 静脉血栓形成抗凝治疗的疗程可参考经典的ACCP 方案。

3. 动脉血栓治疗原则需持续抗血小板治疗。临床上，阿司匹林、氯吡格雷和血小板膜糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)拮抗剂是当前抗血小板药物的主体。

**629**



630 第六篇 血液系统疾病

4. 对陈旧性血栓经内科治疗效果不佳而侧支循环形成不良者，可考虑手术治疗，即手术取出血 栓或切除栓塞血管段并重新吻合或行血管搭桥术。

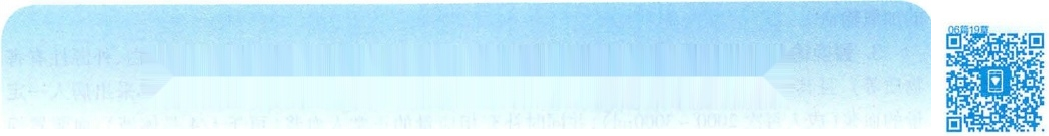
**5.** **易栓症治疗原则** 急性期治疗与一般血栓形成相似；根据不同病因，急性期后应长期(6～12 个月)或终身抗凝预防复发，同时注意长期用药的不良反应如出血；易栓症病人在暴露于其他血栓形 成危险因素时应考虑预防性抗凝治疗。

**(三)对症和一般治疗**

包括止痛、纠正器官衰竭、扩张血管、改善循环等。可应用降黏药物、钙通道阻滞剂、血管扩张剂 及中草药制剂等辅助药物。

(胡 豫 )





**第十九章** **输血和输血反应**

输血是一种治疗方法，广泛用于临床各科，对改善病情、提高疗效、减少死亡意义重大。

**【输血种类】**

(一)按血源分类

分自体、异体输血两种。

1. 自体输血 当病人需要时，输入自己预先贮存或失血回收的血液，称为自体输血。

自体输血有3种形式：①稀释式自体输血：为减少手术中的血细胞丢失，在手术前采出病人一定 量的血液，同时补充晶体液和胶体液，使血液处于稀释状态，采出的血液于手术后期回输给病人；②保 存式自体输血：把自己的血液预先贮存起来，待将来自己需要时回输；③回收式自体输血：采用自体血 回收装置，回收自己在外伤、手术中或手术后的失血，并将之安全回输。

自体输血适应证：①拟择期手术而预期术中需输血者(术前无贫血);②避免分娩时异体输血的 孕妇；③有严重异体输血反应病史者；④稀有血型或曾配血发生困难者；⑤边远地区供血困难而可能 需要输血者；⑥预存自体血以备急需时用的健康人。

自体输血禁忌证：①可能患败血症或正在使用抗生素者；②肝、肾功能异常者；③有严重心、肺疾 病者；④贫血、出血和血压偏低者；⑤曾在献血中或献血后12小时内发生虚脱或意识丧失者；⑥采血 可能诱发自身疾病发作或加重者。

自体输血有下列优点：①可避免血液传播疾病；②避免同种异体输血引起的同种免疫反应及可能 的差错；③可节约血源，缓解血液供需矛盾。

2. 异体输血 当病人需要时，输入与病人血型相同的他人(多数为献血员)提供的血液或血液成 分，称为异体输血，即通常泛指的“输血”。本章以后讨论的内容主要基于此类输血。

异体输血适用于多种临床需血状态。

(二)按血液成分分类

可分为输全血及成分血两大类。

1. 输全血 安全输入定量源于异体或自体的全部血液成分，即输全血。全血制品包括新鲜血和 库存血。此种输血主要为病人补充红细胞和血浆，特别是库存全血几乎不含或微含血小板、粒细胞 (库存时间愈长，含量愈微),某些凝血因子也会因库存而降解。因要顾及起效速度和节约血源，输全 血不是被提倡的输血形式。

2. 成分输血 分离或单采合适供体的某种(或某些)血液成分并将其安全地输给病人，称为成分 血输注。成分血制品包括：红细胞(浓缩红细胞、洗涤红细胞、冷冻保存的红细胞、红细胞悬液)、血小 板、浓缩粒细胞悬液、血浆、血浆冷沉淀物及各类血浆成分(白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原、因子Ⅲ、凝血 酶原复合物)等。成分输血的有效成分含量高、治疗针对性强、效率高、节约血源，是今后发展的方向。

(三)按输血方式分类

出于治疗的需要，输血可采用非常规方式，如加压输血、加氧输血和置换输血等。

1. 加压输血 当病人发生急性大出血时，可采用加压输血，即通过物理方法(适度挤压输血袋、 抬高输血袋距病人的垂直距离、注射器加压等)加压，快速输血。

2. 加氧输血贫血病人合并急性呼吸窘迫综合征时，为改善体内缺氧状态，可采用加氧输血。 必须保证体外氧合红细胞的加氧过程不污染、不损伤红细胞。氧合红细胞通过静脉输给病人，即所谓

632



第六篇 血液系统疾病

的加氧输血。

3. 置换输血 当病人血浆内出现某些异常物质(如抗凝物、溶血素、胆红素、M 蛋白、外源性有害 物质等),且其量远超过病人的自体净化能力时，应予血浆置换。即用血浆单采设备单采出病人一定 量的血浆(成人每次2000~3000ml),并同时补充相应量的正常人血浆(可予1/4晶体液);血浆置换 往往需要每日一次，连续数日。该方法在TTP/溶血尿毒症综合征(HUS) 时列为首选。

某些新生儿溶血可行换血治疗。

4. 常规输血相对于上述非常规输血方式，不加压、不加氧、不置换式输血或血液成分，即常规 输血。

**【输血程序】**

完成一次输血治疗，程序上至少包含申请输血、供血、核血、输血、输血后评价。

**1.** **申请输血** 申请输血主要由医护人员完成。主管医师应严格掌握输血适应证，并向病人或家 属说明输血可能发生的不良反应及经血传播疾病的可能性，病人或家属同意后在《输血治疗同意书》 上签字；无家属签字的无自主意识病人的紧急输血，应报医院职能部门或主管领导同意备案并记入病 历；主管医师逐项填写《临床输血申请单》,主治医师核准签字。护理人员持《临床输血申请单》和贴 好标签的试管，当面核对病人姓名、年龄、病案号、病室、床号、血型和诊断后采集血样。再由医护人员 或专门人员将受血者血样与《临床输血申请单》送交输血科(血库),双方逐项核对后完成科室输血 申请。

2. 供血 地方血站(血液中心)根据当地医疗需血情况，依据国家相关法规，制定有关血源、采 血、贮血、检血、供血计划并完成之。对所供血必须严格质检，保证各项指标符合国家有关规定。

3. 核血 医院输血科(血库)接受当地血站或血液中心供血后，应及时核对所供血的质、量、包 装、血袋封闭、标签填写、贮存时间、运送方式等是否符合国家有关规定；并进一步核检供血是否符合 《临床输血申请单》的要求，如成分(全血或何种成分血)、量、血型、处理方式(如洗涤、冻存、浓缩)等。 供、受者血型鉴定是医院输血科的一项重要任务。常见的血型系统包括ABO 血型、Rh 血型和其他血 型系统(如Lewis、Kell、Duffy、Kidd、I/i、MNSsU等),需要进行正定、反定技术鉴别。为防止供、受者罕 见血型失配，还应做“交叉配血”:直接交叉相容配血实验(供者红细胞+受者血清)、间接交叉相容配 血实验(受者红细胞+供者血清),观察是否发生凝集反应，并填写交叉配血实验报告单。当确信供血 各项指标均符合要求且全部核血记录完整无误时，方可向科室发血。

4. 输血 科室医护人员到输血科领血时，应与输血科人员共同查对《临床输血申请单》、交叉配 血实验报告单、血袋标签和血液外观等，双方确信无误并办好签字手续后方能发血、领血。血到科室 后，由2名医护人员再次逐项核对供血是否符合相应的《临床输血申请单》要求，确定各项指标符合要 求且记录完整；治疗班护士到受血者床头再次核实受血者姓名、年龄、性别、血型、疾病诊断、科室床 号、住院号等项目后，采用标准输血器和严格无菌技术执行输血医嘱。输血过程中，医护人员均应密 切观察受血者反应(包括神志、体温、呼吸、脉搏、血压等)和病情变化，若有异常，严重者应立即停止 输血，迅速查明原因并作相应处理，同时妥善保管原袋余血、记录异常反应情况并报输血科和医务科。

5. 输血后评价输血结束后，护士应认真检查受血者静脉穿刺部位有无血肿或渗血，并做相应 处理，应将输血有关化验单存入病历。主管医师要对输血疗效作出评价，还要防止可能出现的迟发性

溶血性输血反应等。

**【输血适应证】**

基于不同的治疗目的，输血可作为不同的治疗手段，也就有不同的适应证。

1. 替代治疗这是输血在临床上最早、最主要的用途。其适应证为原发性、继发性血液成分(包 括各种血细胞成分和血浆成分)减少性或缺乏性疾病，如各类贫血、血小板减少、血浆凝血因子缺乏 (包括各类血友病等)、低白蛋白血症、低转铁蛋白血症、低丙种球蛋白血症等。当这些血液成分减少 到一定的程度时，机体将无法代偿，进而影响脏器的功能乃至生命，故不得不“缺什么补什么”,即“替

第十九章 输血和输血反应

代”性输血(血液成分)治疗。

2. 免疫治疗 自20世纪80年代以来，人们发现自身抗体介导的组织损伤性疾病(如ITP、AIHA、

免疫相关性全血细胞减少等)用静脉输注人丙种球蛋白治疗有效。

近年来，白血病病人经同种 allo-HSCT后，定期输注一定量的供者外周血淋巴细胞(DLI), 可发挥

供者淋巴细胞抗宿主残留白血病的作用。

3. 置换治疗凡血液中某些成分(如M 蛋白、胆红素、尿素氮等)过多或出现异常成分(如溶血 素、毒物等),使内环境紊乱，进而危及病人生命时，均可采用“边去除、边输注”的置换输血治疗。这 仅是一种“救急疗法”,意在治“标”,应结合针对病因的治疗措施方能取得较好疗效。

4. 移植治疗广义地讲，HSCT 受者在完成预处理(放/化疗)后所接受的造血干细胞(源于异体 或自体骨髓、外周血等)移植，即在特定条件下的“成分输血”。

**【输血不良反应】**

输血不良反应是指在输血过程中或之后，受血者发生了与输血相关的新的异常表现或疾病，包括

溶血性和非溶血性两大类。

(一)溶血性不良反应

输血中或输血后，输入的红细胞或受血者本身的红细胞被过量破坏，即发生输血相关性溶血。溶 血反应仅占输血反应的0.1%,然而一旦发生，病死率较高。输血相关性溶血分急、慢性两类。输血 前进行不规则抗体检验，可显著降低溶血发生率(不规则抗体， 一般是将抗-A、抗-B、抗-AB 排除在外 的其他抗体，较为多见的Rh 和 P 系统就属于此类)。

1. 急性输血相关性溶血 指在输血中或输血后数分钟至数小时内发生的溶血。常出现高热、寒 战、心悸、气短、腰背痛、血红蛋白尿甚至无尿、急性肾衰竭和DIC 表现等，严重者可导致死亡。实验室 检查提示血管内溶血。该类溶血的原因有：①供、受血者血型不合(ABO 血型或其亚型不合、Rh 血 型 不合);②血液保存、运输或处理不当；③受血者患溶血性疾病等。处理该类溶血应及时、周全，如：立 即终止输血，应用大剂量糖皮质激素，碱化尿液、利尿，保证血容量和水、电解质平衡，纠正低血压，防 治肾衰竭和DIC,必要时行透析、血浆置换或换血疗法等。

2. 慢性输血相关性溶血 又称迟发性输血相关性溶血，常表现为输血数日后出现黄疸、网织红 细胞计数升高等。多见于稀有血型不合、首次输血后致敏产生同种抗体、再次输该供者红细胞后发生 同种免疫性溶血。处理基本同急性输血相关性溶血。

(二)非溶血性不良反应

1. 发热 非溶血性发热是最常见的输血反应，发生率可达40%以上。其主要表现是输血过程中 发热、寒战。暂时终止输血，用解热镇痛药或糖皮质激素处理有效。造成该不良反应的原因有：①输 入的血液制品中含有致热原，包括药物及其他各种有机或无机的杂质，细菌性或病毒性致热原，以及 病人机体免疫反应中白细胞破裂释放的内源性致热原等；②受血者多次受血后产生同种白细胞和 (或)血小板抗体。预防该不良反应的常用方法是：输血前过滤去除血液中所含致热原、白细胞及其 碎片。使用白细胞过滤器有助于减少非溶血性发热反应的发生率。

2. 过敏反应 输血过程中或之后，受血者出现荨麻疹、血管神经性水肿，重者为全身皮疹、喉头 水肿、支气管痉挛、过敏性休克等。过敏反应是由IgA 同种免疫、异型变异原、不同个体间IgG 重链抗 原性存在差异等引起的，也有部分过敏反应见于先天性IgA 缺乏的个体。处理该不良反应时， 一要减 慢甚至停止输血，二要抗过敏治疗，发生支气管痉挛时需解痉治疗、喉头水肿伴有严重呼吸困难者需 做气管切开、有循环衰竭时应用抗休克处理。

3. 传播疾病 经输血传播的感染性疾病主要有各型病毒性肝炎、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)、 巨细胞病毒感染、梅毒感染、疟原虫感染，及污染血导致的各种可能的病原微生物感染。该 类不良反应的预防主要是：控制献血员资质及血液采集、贮存、运送、质检、输注等环节的无菌化。

4. 输血相关性急性肺损伤 (TRALI) 是献血者血浆中存在的组织相容性抗原抗体(抗-HLA)

**633**



634 第六篇 血液系统疾病

或中性粒细胞特异性抗体引起中性粒细胞在输血者的肺血管内聚集、激活补体，导致肺毛细血管内皮 损伤和肺间质水肿等一组临床病症，是输血所致的严重不良反应之一，死亡率很高。应立即给予对症 支持治疗，积极抢救，严密观察病人生命体征，尽早给予肾上腺皮质激素治疗。

**5.** **血小板输注无效** **(PTR)** 血小板输注还会发生因各种因素导致的血小板输注无效(PTR),

PTR 的发生不仅增加了输注成本，更影响了病人的血小板输注效果，直接危害病人的健康。引起PTR 的原因有很多，其中输血次数、输注量、器官移植、妊娠等因素可刺激机体产生血小板抗体，导致 PTR, 尤其是反复输血为主要原因。血小板抗体阳性病人更容易引起PTR 的发生，因此对反复输血的病人 进行血小板抗体的检测对后续配型输注具有重要的指导意义。

6. 其他 一次过量输血可引起急性心功能不全、左心衰竭、肺淤血等。多次输血或红细胞，可致 受血者铁负荷过量。反复异体输血，可使受血者产生同种血细胞(如血小板、白细胞等)抗体，继之发 生无效输注、发热、过敏甚至溶血反应。异体输新鲜全血(富含白细胞),可发生输血相关性移植物抗 宿主病。大量输入枸橼酸钠(ACD) 抗凝血或血浆，会螯合受血者的血浆游离钙，若不及时补钙，则可 加重出血。大量输注库存血时尚可出现酸碱失衡、枸橼酸中毒、高血钾等，需引起注意。

**【输血规范】**

应严格执行《中华人民共和国献血法》和原卫生部颁布的《医疗机构临床用血管理办法》《临床输 血技术规范》。

(邵宗鸿)





**第二十章造血干细胞移植**



造血干细胞移植( hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)是指对病人进行全身照射、化疗和 免疫抑制预处理后，将正常供体或自体的造血细胞(hematopoietic cell,HC)注入病人体内，使之重建正 常的造血和免疫功能。 HC 包括造血干细胞(hematopoietic stem cell,HSC)和祖细胞(progenitor)。HSC 具有增殖、分化为各系成熟血细胞的功能和自我更新能力，维持终身持续造血。 HC 表达CD34 抗原。

经过60余年的不断发展，HSCT 已成为临床重要的有效治疗方法，全世界每年移植病例数都在增 加，移植病人无病生存最长的已超过30年。1990年，美国E.D.Thomas 医生因在骨髓移植方面的卓 越贡献而获得诺贝尔生理学或医学奖。

**【造血干细胞移植的分类】**

按 HC 取自健康供体还是病人本身，HSCT 被分为异体HSCT 和自体HSCT(auto-HSCT)。 异体 HSCT 又分为异基因移植(allo-HSCT)和同基因移植。后者指遗传基因完全相同的同卵孪生者间的移 植，供受者间不存在移植物被排斥和移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)等免疫学问题， 此种移植概率不足1%。按HSC 取自骨髓、外周血或脐带血，又可区分为骨髓移植( bone marrow trans- plantation,BMT)、外周血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation,PBSCT)和脐血移植 (cord blood transplantation,CBT)。 按供受者有无血缘关系而分为血缘移植(related transplantation)和 无血缘移植(unrelated donor transplantation,UDT)。 按人白细胞抗原( human leukocyte antigen,HLA)配 型相合的程度，分为HLA 相合、部分相合和单倍型相合(haploidentical)移植。

**【人白细胞抗原(HLA)** **配型】**

HLA 基因复合体，又称主要组织相容性复合体，定位于人6号染色体短臂(6p21),在基因数量和 结构上具有高度多样性。与HSCT 密切相关的是 HLA-I 类抗原HLA-A、B、C和 HLA- Ⅱ 类抗原DR、 DQ、DP。 如 HLA 不合，GVHD 和宿主抗移植物反应(host versus graft reaction,HVGR)风险显著增加。 遗传过程中，HLA 单倍型作为一个遗传单位直接传给子代，因此，同胞间HLA 相合概率为25%。过去 HLA 分型用血清学方法，现多采用DNA 基因学分型。无血缘关系间的配型，必须用高分辨分子生物 学方法。 HLA 基因高分辨至少以4位数字来表达，如A\*0101 与A\*0102。 前两位表示血清学方法检出 的 A1 抗原(HLA 的免疫特异性),称低分辨；后两位表示等位基因，DNA 序列不一样，称高分辨。过去无 血缘供者先做低分辨存档，需要时再做高分辨，现在中华骨髓库入库高分辨资料比例明显增加。

**【供体选择】**

Auto-HSCT的供体是病人自己，应能承受大剂量化放疗，能动员采集到未被肿瘤细胞污染的足量 造血干细胞。通常情况下，allo-HSCT的供体首选HLA 相合同胞(identical siblings),次选HLA 相合无 血缘供体(matched unrelated donor,MUD)、单倍型相合亲缘供体或脐带血干细胞。若有多个HLA 相 合者，则选择年轻、健康、男性、巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)阴性和红细胞血型相合者。

过去我国实行独生子女政策，同胞供者日益减少，单倍型相合亲缘供体、MUD 等替代供体逐步成 为移植的主要干细胞来源，具体供体的选择应充分考虑病人的病情和移植风险，权衡利弊。中国造血 干细胞捐献者资料库建立于1992年，截至2016年底，库容量已突破230万人份，累计捐献6000余例。 随着HLA 配型等移植相关技术的提高，无血缘PBSCT 的疗效已接近HLA 相合同胞供体，但目前能找 到相合供体的病人比例仍不足50%,且一般需耗时2～3个月。脐带血中的HC 和免疫细胞均相对不 成熟，故CBT 对 HLA 配型要求较低，术后GVHD 发生概率和严重程度也较低，但因细胞总数有限，造

636

02记

第六篇 血液系统疾病

血重建速度较慢，不植活者相对多，对大体重儿童和成人进行CBT 尚有问题。单倍型相合亲缘供体 移植为几乎每一位需要allo-HSCT 的病人均提供了干细胞来源，十多年来获得了重大进展，在一定程 度上解决了HLA 屏障对供体的限制，我国造血干细胞移植工作者在这一技术体系的发展中作出了令 人瞩目的成绩。

**【造血细胞的采集】**

Allo-HSCT的供体应是健康人，需检查除外感染性、慢性系统性疾病等不适于捐献情况并签署知 情同意书。造血干细胞捐献过程是安全的，不会降低供者的抵抗力，不影响供体健康，采集管道等医 疗材料不重复使用，不会传播疾病。

1. 骨髓 骨髓采集已是常规成熟的技术。多采用连续硬膜外麻醉或全身麻醉，以双侧骼后上棘 区域为抽吸点。按病人体重，(4～6)×10°/kg有核细胞数为一般采集的目标值。为维持供髓者血流 动力学稳定、确保其安全， 一般在抽髓日前14天预先保存供者自身血，在手术中回输。供受者红细胞 血型不一致时，为防范急性溶血反应，需先去除骨髓血中的红细胞和(或)血浆。对自体BMT, 采集的 骨髓血需加入冷冻保护剂，液氮保存或-80℃深低温冰箱保存，待移植时复温后迅速回输。

2. 外周血 在通常情况下，外周血液中的HC 很少。采集前需用G-CSF 动员(mobilization),使血 中 CD34\*HC 升高。常用剂量为G-CSF(5～10)μg/(kg ·d),分1~2次，皮下注射4天，第5天开始用 血细胞分离机采集。采集 CD34\* 细胞至少2×10⁶/kg(受者体重)以保证快速而稳定的造血重建。 Auto-PBSCT病人采集前可予化疗[环磷酰胺(CTX), 依托泊苷(VP-16) 等]进一步清除病灶并促使干 细胞增殖，当白细胞开始恢复时，按前述健康供体的方法动员采集造血干细胞。自体外周造血干细胞 的保存方法同骨髓。

**3.** **脐带血** 脐带血干细胞由特定的脐血库负责采集和保存。采集前需确定新生儿无遗传性疾 病。应留取标本进行血型、HLA 配型、有核细胞和CD34\* 细胞计数，及各类病原体检测等检查，以确保 质量。

**【预处理方案】**

预处理的目的为：①最大限度地清除基础疾病；②抑制受体免疫功能以免排斥移植物。预处理主 要采用全身照射(total-body irradiation,TBI)、细胞毒药物和免疫抑制剂。根据预处理的强度，移植又 分为传统的清髓性 HSCT 和非清髓性HSCT(nonmyeloablative HSCT,NST)。 介于两者之间的为降低预 处理强度(RIC) 的 HSCT。 在 NST 中，预处理对肿瘤细胞的直接杀伤作用减弱，主要依靠免疫抑制诱 导受者对供者的免疫耐受，使供者细胞能顺利植入，形成稳定嵌合体(chimerism),继而通过移植物中 输入的或由HSC 增殖分化而来的免疫活性细胞，以及以后供体淋巴细胞输注(donor lymphocytes infu- sion,DLI)发挥移植物抗白血病(graft-versus-leukemia,GVL)作用，从而达到治愈肿瘤的目的。 NST 主 要适用于疾病进展缓慢、肿瘤负荷相对小，且对GVL 较敏感、不适合常规移植、年龄较大(>50岁)的 病人。 NST 预处理方案常含有氟达拉滨(fludarabine)。 对大多数病人，尤其是年轻的恶性肿瘤病人仍 以传统清髓性预处理为主。常用的预处理方案有：①TBI分次照射，总剂量为12Gy,并用CTX 60mg/ (kg ·d) 连续2天；②静脉用白消安0.8mg/(kg ·6h) 连用4天，联合 CTX 60mg/(kg ·d)连用2天； ③ BEAM 方案(BCNU+VP- 16+Ara-C+Mel), 用于淋巴瘤；④HD-Mel 方 案(Mel 200mg/m²),用 于MM。 自体移植和同基因移植治疗恶性病因无GVL 作用，预处理剂量应尽量大些，且选择药理作用协同而 不良反应不重叠的药物。

**【植活证据和成分输血】**

从 BMT 日起，中性粒细胞多在4周内回升至>0.5×10°/L,而血小板回升至≥50×10°/L 的时间多 长于4周。应用G-CSF5μg/(kg ·d), 可缩短粒细胞缺乏时间5~8天。 PBSCT 造血重建快，中性粒细 胞和血小板恢复的时间分别为移植后8~10天和10～12天。 CBT 造血恢复慢，中性粒细胞恢复时间 多大于一个月，血小板重建需时更长，约有10%的CBT 不能植活。而HLA 相合的BMT 或 PBSCT, 植 活率高达97%～99%。 GVHD 的出现是临床植活证据；另可根据供、受者间性别，红细胞血型和HLA

第二十章 造血干细胞移植

的不同，分别通过细胞学和分子遗传学(FISH 技术)方法、红细胞及白细胞抗原转化的实验方法取得 植活的实验室证据。对于上述三者均相合者，则可采用短串联重复序列(STR)、 单核苷酸序列多态性 (SNP) 结合PCR 技术分析取证。

HSCT 在造血重建前需输成分血支持。血细胞比容≤0.30或Hb≤70g/L 时需输红细胞；有出血 且血小板小于正常或无出血但血小板≤20×10°/L(也有相当多单位定为≤10×10°/L)时需输血小板。 为预防输血相关性GVHD, 所有含细胞成分的血制品均须照射25～30Gy,以灭活淋巴细胞。使用白细 胞滤器可预防发热反应、血小板无效输注、GVHD 和 HVGR、 输血相关急性肺损伤，并可减少CMV 和 EBV 及 HTLV-I 的血源传播。

**【并发症】**

HSCT 的并发症及其防治，是关系移植成败的重要部分。并发症的发生与大剂量放化疗的毒副作 用及移植后病人免疫功能抑制、紊乱有关。虽然多数并发症病因明确，但在某些并发症，多种因素均 参与疾病发病过程。此外，病人可同时存在多种并发症表现。 Allo-HSCT的并发症发生概率和严重程 度显著高于auto-HSCT。

**(** **一)预处理毒性**

不同的预处理产生不同的毒副作用。早期毒副作用通常有恶心、呕吐、黏膜炎等消化道反应，急 性肝肾功能受损、心血管系统毒性作用也不少见。糖皮质激素可减轻放射性胃肠道损伤。口腔黏膜 炎常出现在移植后5~7天，严重者需阿片类药物镇痛，继发疱疹感染者应用阿昔洛韦和静脉营养支 持， 一般7~12天“自愈”。移植后5~6天开始脱发。氯硝西泮或苯妥英钠能有效预防白消安所致的 药物性惊厥。美司钠(mesna)、 充分水化、碱化尿液、膀胱冲洗和输血支持可以防治高剂量 CTX 导致 的出血性膀胱炎。

移植后长期存活的病人也可因预处理发生晚期并发症，主要包括：①白内障：主要与TBI 有关，糖 皮质激素可促进其发生；②白质脑病：主要见于合并CNSL 而又接受反复鞘内化疗和全身高剂量放、 化疗者；③内分泌紊乱：甲状腺和性腺功能降低、闭经、无精子生成、不育、儿童生长延迟；④继发肿瘤： 少数病人几年后继发淋巴瘤或其他实体瘤，也可继发白血病或MDS。

**(** **二** **)** **感** **染**

移植后由于全血细胞减少、粒细胞缺乏、留置导管、黏膜屏障受损、免疫功能低下等原因，感染相 当常见。常采取以下措施预防感染：①保护性隔离，住层流净化室；②无菌饮食；③胃肠道除菌；④免 疫球蛋白输注支持；⑤病人、家属及医护人员注意勤洗手、戴口罩等个人卫生。移植后感染一般分为 3期，早期为移植后1个月内，中期为移植后1个月到100天，晚期为移植100天后，各期感染的特点 和致病菌有所差别。后期病人的感染风险取决于免疫功能的恢复水平。

1. 细菌感染移植早期病人易感因素最多，发热可能是感染的唯一表现，通常没有典型的炎症 症状和体征。治疗应依照高危粒细胞缺乏病人感染治疗指南，尽早进行广谱、足量的静脉抗生素治 疗，并及时实施血培养或疑似感染部位的病原学检查，根据感染部位或类型、病原学检查结果和所在 医疗单位细菌定植和耐药情况进行调整。移植中后期病人骨髓造血功能虽基本恢复但免疫功能仍有 缺陷，尤其是存在CVHD、 低免疫球蛋白血症的病人仍有较高的感染风险。

2. 病毒感染移植后疱疹类病毒感染最为常见。单纯疱疹病毒感染应用阿昔洛韦5mg/kg,每8 小时1次静脉滴注治疗有效。预防时减量口服。为预防晚期带状疱疹病毒激活(激活率为40%~ 60%),阿昔洛韦可延长使用至术后1年。 EBV 和 HHV-6 感染也不少见，并分别与移植后淋巴细胞增 殖性疾病和脑炎密切相关。

CMV 感染是最严重的移植后病毒性感染并发症，多发生于移植后中晚期。 CMV 感染的原因是病 人体内病毒的激活或是输入了CMV 阳性的血液制品。对供受体CMV 均阴性的病人，必须只输CMV 阴性的血液。 CMV 病可表现为间质性肺炎(interstitial pneumonia,IP)、CMV肠炎、CMV 肝炎和CMV 视网膜炎。对其治疗除支持治疗外，还需抗CMV 病毒治疗，可选药物有更昔洛韦、膦甲酸钠。

**637**



第六篇 血液系统疾病

638

3. 真菌感染氟康唑400mg/d 口服预防用药大大降低了白念珠菌的感染。但近年来其他类型 真菌感染的发生率明显增多，侵袭性真菌感染，尤其是曲霉菌、毛霉菌感染的治疗仍相当有挑战性。 根据诊断结果可选择伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素B 等药物。

4. 卡氏肺孢子虫病移植前一周起即预防性服用复方磺胺甲噁唑(SMZco), 每天4片，每周用2 天至免疫抑制剂停用，可显著预防肺孢子虫病。

(三)肝窦阻塞综合征 (sinusoidal obstruction syndrome,SOS)

因血管内皮细胞损伤，移植可导致SOS、 植入综合征、毛细血管渗漏综合征、弥漫性肺泡出血和血 栓性微血管病等各类临床综合征。 SOS, 原称肝静脉闭塞病，其临床特征为不明原因的体重增加、黄 疸、右上腹痛、肝大和腹水。发病率约10%,确诊需肝活检。主要因肝血管和窦状隙内皮的细胞毒损 伤并在局部呈现高凝状态所致。高峰发病时间为移植后2周， 一般都在1个月内发病。高强度预处 理、移植时肝功能异常，接受了HBV 或 HCV 阳性供体的干细胞是SOS 的危险因素。低剂量肝素 [100U/(kg ·d)] 持续静滴30天和前列腺素E₂、熊去氧胆酸预防SOS 有效。 SOS 的治疗以支持为主， 包括限制钠盐摄入，改善微循环和利尿治疗，轻、中型SOS 可自行缓解且无后遗症，重型病人预后恶 劣，多因进行性急性肝衰竭、肝肾综合征和多器官衰竭而死亡。

**(四)移植物抗宿主病** **(GVHD)**

GVHD 是 allo-HSCT后特有的并发症，是移植治疗相关死亡主要原因之一，由供体T 细胞攻击受 者同种异型抗原所致。产生 GVHD 需3个要素：①移植物中含免疫活性细胞；②受体表达供体没有的 组织抗原；③受体处于免疫抑制状态，不能将移植物排斥掉。即使供、受者间HLA 完全相合，还存在 次要组织相容性抗原不相合的情况，仍有30%的机会发生严重GVHD。 产生GVHD 的危险因素包括： 供、受体间HLA 相合程度，有无血缘关系，性别差异，年龄，基础疾病及其所处状态，预处理方式， GVHD 预防方案，移植物特性，感染，组织损伤等。

GVHD 可分为急性GVHD(acute GVHD,aGVHD)和慢性GVHD(chronic GVHD,cGVHD)两类，经

典aGVHD 发生于移植后100天内，cGVHD 发生于100天后。但目前认为 GVHD 的判定除依据发生 时间外，更应强调临床表现(表6-20-1)。aGVHD 主要累及皮肤、消化道和肝脏这3个器官，表现为皮 肤红斑和斑丘疹、持续性厌食和(或)腹泻、肝功能异常(胆红素、ALT、AST、ALP和 GGT 升高)等。组 织活检虽有助于确诊，但临床诊断更为重要，不能因等待辅助检查而延迟治疗。

**表6-20-1**

**分** **类**

aGVHD

典型aGVHD

持续性、复发性或迟发性aGVHD cGVHD

典型cGVHD

重叠综合征

**移植物抗宿主病的分类**

**HSCT或DLI后**

**症状出现时间**

≤100天

>100天

无时间限制

无时间限制

**aGVHD**

**特征**

有

有

无

有

**cGVHD**

**特征**

无

无

有

有

aGVHD 的临床严重程度分I～IV 度(表6-20-2,表6-20-3)。 I 度不需全身治疗，Ⅱ~IV度影响生 存及预后，需迅速积极干预。 aGVHD 治疗效果不理想，因此，其预防就显得更为重要，主要方法有两 种：免疫抑制剂和T 细胞去除。常用的药物预防方案为环孢素(CsA) 联合甲氨蝶呤(MTX)。CsA 通 过对钙调磷酸酶的作用而阻断IL-2的转录，从而阻断 IL-2依赖性的T 细胞增殖和分化。 CsA 先用 2~4mg/(kg ·d) 静脉滴注，待消化道反应过去后改为口服，维持血药浓度在150～250ng/ml。 血清肌 酐>177μmol/L(2mg/dl)时需停药；移植40天后每周减少CsA 剂量5%,一般至少应用6个月。 MTX 15mg/m² 于移植后1天，10mg/m² 于3天、6天和11天，共静脉滴注4次。此外，他克莫司(tacrolimus,

0℃记

第二十章 造血干细胞移植 **639**

FK-506)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)、ATG等也可作为预防用药。从移植物中直接去 除T 细胞也是有效预防GVHD 的方法，但可增加植入失败、移植后复发和感染风险。

**表6-20-2** **急性移植物抗宿主病时组织器官的受累程度**

**受累程度**

十

十 十

+ 十 十

++++

**皮肤(体表面积**

**计算按烧伤面积表计算)**

斑丘疹<25%体表面积

斑丘疹占25%～50%体表面积

全身红皮病

水疱和皮肤剥脱

**肝**

**血总胆红素μmol/L(mg/dl)**

34～51(2~3)

51～103(3~6)

103～257(6～15)

>257(>15)

**消化道**

**成人每天腹泻量(ml)**

500～1000

1000～1500

>1500

严重腹痛和(或)肠梗阻

**临床分级(度)**

I (轻)

Ⅱ (中)

Ⅲ ( 重 )

IV (极重)

**表6-20-3**

**皮肤**

+～++

+～+++

++～+++

++～++++

**急性移植物抗宿主病的临床分级**

**肝** **消化道** **E** **C** **O** **G** **体** **能**

0 0 0

+ + +

十 十 ～ 十 十 十 ++～+++ ++～+++

++～++++ ++～++++ ++～++++

重度aGVHD 治疗较困难。首选药物为甲泼尼龙1～2mg/(kg ·d)。 其他二线药物有ATG、 抗 T 细胞或IL-2受体的单克隆抗体、抗肿瘤坏死因子抗体、MMF、FK-506、西罗莫司等。

移植后生存期超过6个月的病人，20%～50%合并 cGVHD。cGVHD 好发于年龄大、HLA 不全相 合、无血缘移植、PBSCT 和有aGVHD 者 。cGVHD 可累及全身所有器官和组织，临床表现类似自身免 疫病。治疗以免疫抑制为主，但需预防感染。

**【移植后复发】**

部分病人移植后复发，复发概率与疾病危险度分层、移植时本病状态和移植类型等因素有关。多 数复发发生于移植后3年内，复发者治疗较困难，预后也较差。移植后监测病人微小残留病灶水平， 对持续较高水平或有增高的高危病人及时调整免疫治疗强度、联合DLI、输注CAR-T 等治疗有可能降 低复发率。二次移植对少数复发病例适合。

**【主要适应证】**

HSCT 的适应证随HSCT 技术的日益成熟和相关疾病治疗的发展进步在不断调整中。目前，病人 年龄上限逐渐放宽，NST 几乎不受年龄限制。病人具体移植时机和类型的选择需参照治疗指南和实 际病情权衡。

1. 非 恶 性 病 ①SAA: 对年龄<50岁的重或极重型再障有 HLA 相合同胞者，宜首选 HSCT。 ② PNH, 尤其是合并AA 特征的病人。③其他疾病：HSCT能够治疗先天性造血系统疾病和酶缺乏所 致的代谢性疾病，如Fanconi贫血、镰形细胞贫血、重型珠蛋白生成障碍性贫血、重型联合免疫缺陷病 等；对难治性获得性自身免疫病的治疗也在探索中。

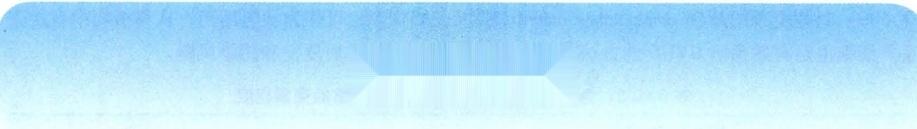
2. 恶性病①造血系统恶性疾病：HSCT, 尤其是allo-HSCT,是血液系统恶性肿瘤的有效治疗手 段，具体详见各病有关章节。 一般而言，AML、ALL、MDS 多采用异体移植；淋巴瘤、骨髓瘤多采用自体 移植，但也可进行异体移植。②对放、化疗敏感实体肿瘤也可考虑做auto-HSCT。

**【生存质量及展望)**

HSCT 的成功开展使很多病人长期存活。大多数存活者身体、心理状况良好，多能恢复正常工作、 学习和生活。10%～15%的存活者存在社会心理问题，cCVHD 是影响生存质量的主要因素。由于我 国独生子女家庭众多，因此研究开展无血缘关系供体移植、单倍型相合亲缘供体移植及脐带血干细胞

移植意义重大。随着移植技术的不断改进及相关学科的不断发展，HSCT 必将能治愈更多的病人。

(吴德沛)



**推荐阅读**

1. 张之南，沈悌.血液病诊断及疗效标准.3版.北京：科学出版社，2007.

2. 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.

3.Kaushansky K,Lichtman M,Prchal J,et al. Williams Hematology.9th ed. New York:McGraw-Hill company,2015.

4. 王振义，李家增，阮长耿，等.血栓与止血基础理论与临床.3版.上海：上海科学技术出版社，2004.

5.Swerdlow SH,Campo E,Harris NL,et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.Ly- on(France):IARC Press,2017.





**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(T₄) 和小部分三碘甲腺原氨酸(T₃) 在甲状腺球蛋白分子中经酪氨 酸碘化和偶联而成，T₄、T₃ 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D₃ 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)₂D₃]。

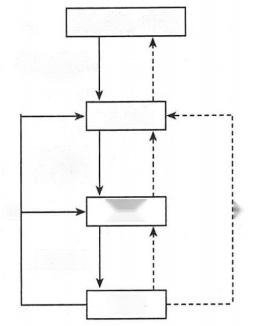
**(四)激素合成**

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

第一章 总 论 643

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。

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



高级神经中枢

神经递质、 A

激素

下丘脑

下丘脑

调节肽

c

促激素

靶腺

B

垂体

D

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

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CH 和胰岛素。有的激素则需要活化的过程，如T₄ 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T₃ 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，T₄ 需要转化为T₃ 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

644

气记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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CH、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

第一章 总 论 **645**

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³I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：Shechan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D₃ 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。

646



第七篇 内分泌和代谢性疾病

(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(¹F-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(³I、”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3I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(mife- pristone,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

第一章 总 论 **647**

膳 食 纤 维 、 水

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**



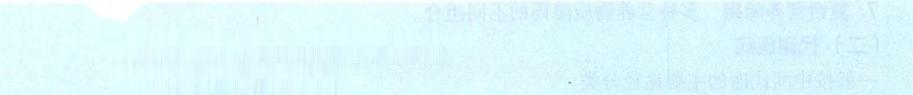
糖类(碳水化合物):可在体内合成，但实际上大部分由体外供给

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B₁、B₂、B₆、B₂,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



**【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、

**648**

0℃记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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。

第一章 总 论 **649**

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B₆ 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(CH) 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hiss- 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。

第二章 下丘脑疾病 **651**

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CH |
| 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

652



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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： ① TRH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

第二章 下丘脑疾病

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，CHRH 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T₃/T₄ 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

**653**



654 第七篇 内分泌和代谢性疾病

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】

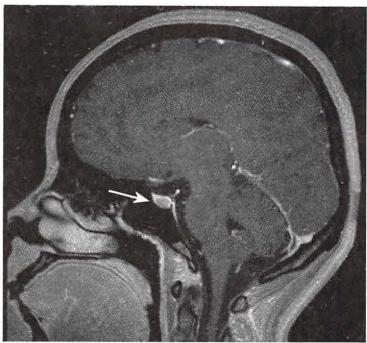
1. 功能分类 根据肿瘤细胞有无合成和分泌激素的功能，将垂体肿瘤分为功能性垂体瘤和无功 能性垂体瘤。前者可按其分泌的激素命名，如催乳素(PRL) 瘤、生长激素(GH) 瘤、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 瘤、促甲状腺激素(TSH) 瘤、黄体生成素/促卵泡激素(LH/FSH) 瘤及混合瘤等。在一般人群 中，以PRL 瘤最常见，其次为GH 瘤和ACTH 瘤，TSH 瘤与LH/FSH 瘤少见；在老年人群中，以无功能 腺瘤最常见，其次为GH 瘤和PRL 大腺瘤。分泌激素的垂体瘤除肿瘤本身引起的局部浸润和压迫症 状外，还可有相应激素分泌过多的各种临床综合征。

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。

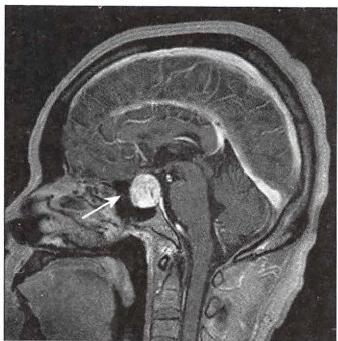
2. 形态学分类按照垂体瘤的生长解剖和放射影像学特点进行分类可分为微腺瘤和大腺瘤，瘤 体直径≥10mm 为大腺瘤，<10mm 为微腺瘤(图7-3-1)。根据肿瘤的生长类型可分为扩张型和浸润型 两种，后者极为少见。此种分类对决定垂体瘤的治疗方案和估计预后相当重要。

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。

656 第七篇 内分泌和代谢性疾病



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**

**比例(%)** **年发病率** **患病率**

**肿瘤名称**

PRL瘤

稀少颗粒型

致密颗粒型

G H 瘤

稀少颗粒型

致密颗粒型

GH/PRL瘤

GH瘤/PRL瘤混合 GH/PRL细胞腺瘤 嗜酸性干细胞腺瘤

ACTH瘤

Cushing病

沉默型

Nelson综合征

TSH瘤

多激素瘤

无功能瘤/裸细胞/促性 腺激素瘤

非嗜酸细胞瘤 嗜酸细胞瘤

促性腺激素瘤

**病理(%)临床(%)**

29

28

1

15

5

5

8

5

1

3

10

10

3

6

2

0.9

1

10

4

27

14

6

7~15

|  |  |
| --- | --- |
| **(每百万人新** **发病例数)**  6~10 | **(每百万人** **患病例数)**  60～100 |

|  |  |
| --- | --- |
| 4~6  2~3  7~9 | 40~60  20~30  70～90 |

**免疫组化** **临床表现**

性腺功能减退症、溢乳

PRL

PRL

肢端肥大症或巨人症

GH

GH

性腺功能减退症、肢

GH,PRL 端肥大症、溢乳

GH,PRL

GH,PRL

ACTH Cushing病

ACTH 无

ACTH 局部症状

TSH 甲状腺功能亢进 GH/PRL/糖蛋白临床表现多样化

|  |  |
| --- | --- |
| 糖蛋白  糖蛋白  FSH,LH | 沉默或垂体功能减退 沉默或垂体功能减退 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。

第三章 垂 体 瘤 **657**

(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V 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

658

吃记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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

第三章 垂 体 瘤

**659**

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

660 第七篇 内分泌和代谢性疾病

(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。

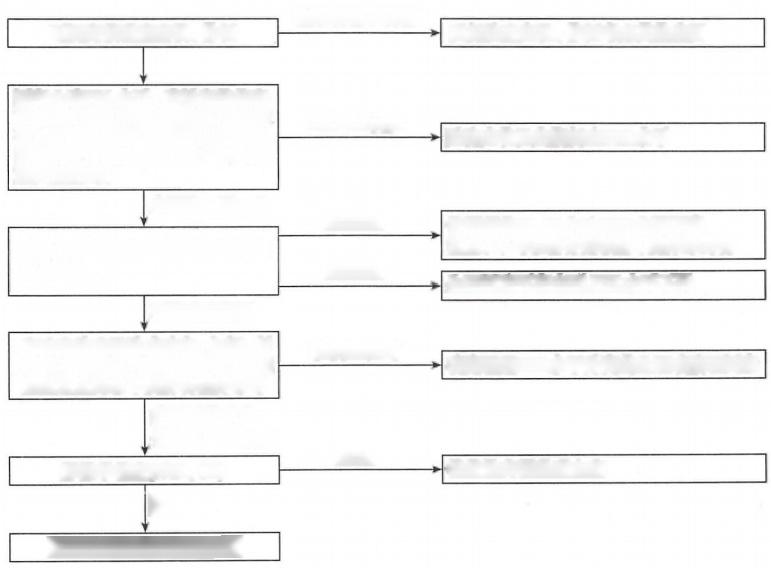
(4)第二性征减退：长期明显的高PRL 血症可导致男性第二性征的减退。可表现为胡须生长速 度变慢，发际前移，阴毛稀疏、睾丸变软、肌肉松弛等。此外，尚有不少病人出现男性乳腺发育。

**(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。

可疑高催乳素症状、体征

临床表现不明确

反复检查症状、体征考虑其他病因

测定血清PRL水平：清晨安静状态 下、上午10~11时取血测定；PRL水 平>正常上限值的3倍者，1次检查 即可确定；PRL <正常上限3倍时， 至少重复2次

血PRL>25μg/L

确诊为高催乳素血症，详细询问病 史，确定病因

不能确定原因

实验室检查排除或确定：妊娠、甲 状腺功能减退、胰岛素抵抗、血尿 素氮或肌酐水平及肝功能异常等

病因不能确定

但PRL>100μg/L

影像学检查(MRI、CT) 阳性

PRL≤25μg/L

药物性

生理性

检测阳性时

阴性

随访症状及定期复查PRL水平

停用药物48~72小时，PRL水平下降

注意：不可轻易停用镇静、抗抑郁药物

生理因素不存在时，PRL水平下降

确定引起PRL水平升高的生理或病理因素

特发性高催乳素血症

PRL腺瘤或其他鞍区病变

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

02记

第三章 垂 体 瘤 661

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D₂ 受体激动剂，是溴隐亭的换 代药物，抑制PRL 的作用更强大而不良反应相对减少，作用时间更长。对溴隐亭抵抗(每天15mg 溴 隐亭效果不满意)或不耐受溴隐亭治疗的PRL 腺瘤病人，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】**

CH 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CH 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。

(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D₃ 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D₃ 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。

第四章 肢端肥大症和巨人症 663



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

(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CH 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CH 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，CH 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CH 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。

664

笔记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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CH 不能被抑制至<1μg/L。 其他动态试验，如CHRH 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CH 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CH, 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CH 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

第四章 肢端肥大症和巨人症 **665**

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D₂ 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CH 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，CH 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ICF-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

**666** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

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 )







**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。

668



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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CH 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

第五章腺垂体功能减退症 **669**

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

670 第七篇 内分泌和代谢性疾病

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。

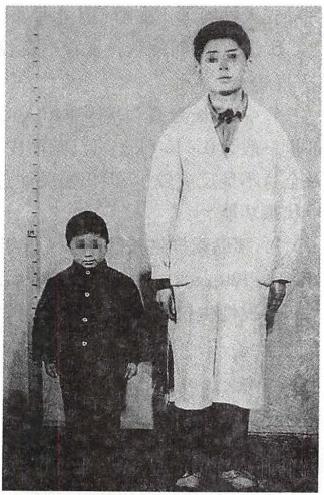
**(三)垂体危象处理**

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)







**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(CH) 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CHD 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CH、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CH 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。

**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 CHD 患儿的骨龄较正常同龄儿童显著落后2年或2年 图7-6-1 生长激素缺乏性矮小症

**672** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

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CH 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CH(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CH 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)





**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 ·H₂O), 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 ·H₂O), 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

674

笔记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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 ·H₂O), 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<30m0sm/(kg ·H₂O)] 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800m0sm/(kg ·H₂O)。 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AVP₂ 受体基因 (V₂R) 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

第七章 尿 崩 症 **675**

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1～4 μg (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 8 0 % 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 ·H₂O), 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 ·H₂O)];④ 尿渗透压>100mOsm/(kg ·H₂O), 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

**第八章** **抗利尿激素分泌失调综合征** **677**

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(V₂R), 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T₄、T₃ 、TSH基本正常。碘缺乏病人TT₄ 可轻度下降，T₃/T₄ 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，MUI200～299μg/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。”“Tc-高锝酸盐(”"TcO₄)、2I 或 ³I核素扫描有助于了解甲状腺功能状 态、甲状腺肿病因，2I或 ³I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

第九章 非毒性甲状腺肿

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)

**679**





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

**【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CD) 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、Ad- dison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。

第十章 甲状腺功能亢进症 **681**

**表7-10-2** **甲状腺自身抗体的临床意义**

**名称**

甲状腺过氧化物酶抗体

甲状腺球蛋白抗体

TSH受体抗体

甲状腺刺激性抗体

甲状腺刺激阻断性抗体

缩写

TgAb

TRAb

TSAb

TSBAb

**临床意义**

90%桥本甲状腺炎阳性。提示自身免疫

60%桥本甲状腺炎阳性。提示自身免疫

90%初发Graves病阳性。针对TSH受体

TRAb亚型。刺激甲状腺激素产生

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 1 6mm; 男性18.6mm)。

【特殊的临床表现和类型】

1. Graves眼病(Graves ophthalmopathy,GO) CO 又称甲状腺相关性眼病(thyroid-asso-

ciated 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， CO 多见于男性。单眼受累的病例占CO 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CO 病人以眼病为主，称为甲状腺功能正常型GO(euthyroid Graves ophthalmopathy,EGO)。ECO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(glycosamin- oglycan,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-y、ⅡL-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CD 和 CO 的共同抗原。有证据表明，眶后的成纤维细胞和脂肪细

**682** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

胞表面存在TSH 受体。大多数CO 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。CO 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CO 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

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

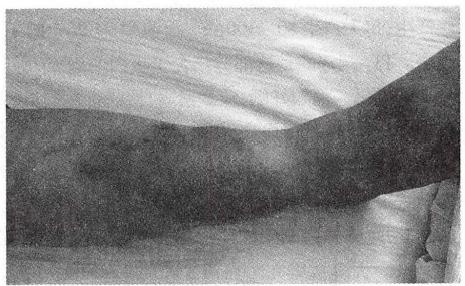
8 突眼度增加>2mm 1

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

第十章 甲状腺功能亢进症

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。

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

图7-10-2 胫前黏液性水肿

有关。多发生于较重甲亢未予治疗或治疗不充 下肢胫前局部皮肤增厚、变粗，呈斑块状隆起

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.T₃ 型甲状腺毒症 T₃ 型甲状腺毒症(T₃thyrotoxicosis)是由于甲状腺功能亢进时产生T₃ 和 T₄ 的比例失调，T₃ 产生量显著多于T₄ 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T₃ 型甲亢。碘缺乏地区甲亢的12%为T₃ 型甲亢。老年人多见。实验 室检查TT₄ 、FT₄ 正常，TT₃ 、FT₃ 升高，TSH 减低，3¹I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HCC 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

**683**



**684**



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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 (TT₄) 该指标稳定、重复性好，是诊断甲亢的主要指标之一。T.全部由甲状

腺产生，每天产生80～100 μg。血清中99.96%的T₄ 以与蛋白结合的形式存在，其中80%～90%与TBG 结合。TT₄ 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TT₄ 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TT₄ 减低。伴有其他严重疾病时，外周T₄ 向 T₃ 转换被抑制，所以仅表现为T₄ 增高，临床称为T₄ 型甲状腺毒症(T 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 (TT₃) 血清中20%的T₃ 由甲状腺产生，80%在外周组织由T₄ 转

换而来。大多数甲亢时血清TT₃ 与TT. 同时升高。 TT₃ 增高可以先于TT₄ 出现。T, 型甲状腺毒症时 仅有TT₃ 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(FT₄)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)。 游离甲状腺激 素是实现该激素生物效应的主要部分。尽管FT₄ 仅占TT₄ 的0.025%,FT₃ 仅占TT₃ 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FT₄、FT₃ 含量甚微， 测定的稳定性不如TT₄ 、TT₃。

5.1311摄取率诊断甲亢的传统方法，目前已经被sTSH 测定所代替。 ³II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3I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³I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³I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 immuno-

globulin,TBⅡI)。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CD 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

第十章 甲状腺功能亢进症

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、TT₄、FT₄、TT₃、FT₃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CD、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；T₃ 型甲亢仅有血清 TT₃ 增高。 T. 型甲亢仅有 血清TT₄ 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， ① ②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³I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3I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(prop- ylthiouracil,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(car- bimazole,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³I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.转换为T₃ 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 T₁ 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I 治疗前的准备；⑤手术后复发且不适宜³II治疗者；⑥中至重度活动的GO 病人。

2. 剂量与疗程①治疗期：MMI10~30mg/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。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

**685**



686



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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-T₄)。

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II 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<1.5×10⁹/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**

13II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³'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。 ³I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 ³I 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 ³I 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)x 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¹³I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 I 治疗的病人，因为ATD 可能减少I 对甲状腺的治疗作用。

3. 治疗效果 I 治疗甲亢的治愈率达到85%以上。甲状腺功能减退症是³I 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。 ³II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

第十章 甲状腺功能亢进症 **687**

动性GO 在治疗前1个月给予泼尼松0.4~0.5mg/kg治疗，³I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T₄ 向T₃ 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. 向T₃ 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PTU1 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T₄ 向 T³ 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、T₃>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CO 时，治疗甲亢可以选择ATD、³I 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CO 治疗甲亢时可以选择ATD、3I 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

**688** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

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TT₃ 、TT₄ 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FT₄ 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FT₄ 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)





**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³I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 hypothy- roidism)。

**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、 ³I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、3I治疗。甲 状腺次全切除、3I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

**690**



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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** **、TT₄** **和** **FT₄** 原发性甲减血清TSH 增高，TT₄ 和 FT₄ 均降低。 TSH 增高，TT。和 FT₄ 降低的水平与病情程度相关。血清TT₃ 、FT₃ 早期正常，晚期减低。因为T₃ 主要来源于外周组织 T. 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。和 FT₄ 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.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，TT₄、FT₄ 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T₃ 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T₃ 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TT₃ 、FT₃ 水平减低，血清 rT₃ 增高，血清T₄ 、TSH水平正常。疾病的严重程度一般与T, 降低的程度相关，疾病危重时也可出现 T₄ 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T₄ 向 T, 转换减少，所以 T₃ 水平降低；②T₄ 的内环脱碘酶被激活，T₄ 转换为rT₃ 增加，故血清rT₃ 增高。

**【治疗】**

**1.** **左甲状腺素** **(L-T₄)** **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-T₄ 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2.0 μg/(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)。T₄ 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, 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-T₄ 前要常 规检查心脏状态。 一般从25～50μg/d 开始，每1~2周增加25 μg,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

第十一章 甲状腺功能减退症 **691**

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-T₄ 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-T₄ 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-T₄ 首次静脉注射300～500 μg, 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T₃ (liothyronine)10μg,每4小时一次，或者25 μg,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】**

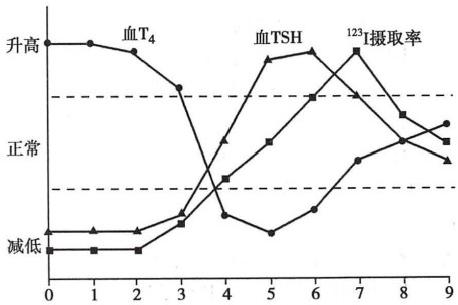
起病前1～3周常有病毒性咽炎、腮腺炎、麻疹或其他病毒感染的症状。甲状腺区发生明显疼痛， 可放射至耳部，吞咽时疼痛加重。可有全身不适、食欲减退、肌肉疼痛、发热、心动过速、多汗等。体格 检查发现甲状腺轻至中度肿大，有时单侧肿大明显，甲状腺质地较硬，显著触痛，少数病人有颈部淋巴

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。

**【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T₃ 、T₄ 升高，TSH 降低，³II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



月

图7-12-1

亚急性甲状腺炎病人的临床病程演变

第十二章 甲 状 腺 炎 **693**

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T₃、T₄ 逐渐下降至正常水平以下，TSH 回升至高于正常值， ³II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T₃、T₄ 、TSH 和³¹I 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 thyroidi- tis):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(Hashi- toxicosis):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Thl 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。

**694** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

**【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，TT₄ 、FT₄ 正常)和临床甲减(血清TSH 增高，血清FT₄、TT₄ 减低)。 ¹II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-T₄)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-T₄ 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(”"TcO₄ 、2I或³¹I)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

**696** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

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 (TcO₄ 、2I 或 ³I)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。 ⁸FDG-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(an- aplastic 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

2 记

第十三章 甲状腺结节与甲状腺癌 **697**

丰富且充满线粒体的嗜酸性细胞(Hurthle cell)构成，称为嗜酸性细胞癌或Hurthle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/PPARy 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 CEC) 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 ³I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(1311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， ³I治疗是清除剩余甲状腺组织和残留肿瘤细胞的必要手段。 ³II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 ²I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³I治疗。

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，³II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

**698** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

两种： 一是暂停服用左甲状腺素(L-T₄)4～6 周，期间可用Liothyronine(T₃)25μg每日1次或每日2次 替代3～4周，停用T₃ 两 周 后 行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 I治疗，病人可继续服用L-T₄ 并维持甲状腺功能正常。

低剂量[1110～1850MBq(30～50mCi)] 的 ³I 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)。³¹I 治疗后3～7天 可 行 ³I-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-T₄ 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-T₄ 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-T₄ 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、31I-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hTSH 刺激后的血清Tg 测定， ³I-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Tg1μg/ml,rhTSH 刺激后 的 Tg 2μg/ml。Tg检测时应同时测定TgAb, 因 2 5 % 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³'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I 治疗；对³'I-WBS 扫描阴性，Tg>5～10μg/ml 的病人，也主张行大剂量 的 ³I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，

700



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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CIP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

第十四章 库欣综合征 **701**

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～ 同库欣病 明显增高，为110～ 较肾上腺癌更高

83μmol/24h 138μmol/24h

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 明显增高，173μmol/24h

μmol/24h以上 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 多数能被抑制，少数不能 不能被抑制 不能被抑制 不能被抑制，少数可被

制试验① 被抑制 抑制

血浆ACTH测定 清晨略高于正常，晚上不降低 降 低 明显增高，低度恶性者可

像正常那样下降 轻度增高

ACTH兴奋试验② 有反应，高于正常 约半数无反应，半数绝大多数无反应 有反应，少数异位ACTH

有反应 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大多显示微腺瘤，少数为 无垂体瘤表现 无垂体瘤表现 无垂体瘤表现

扫描，MRI 大腺瘤

放射性碘化胆固醇两侧肾上腺显像，增大 瘤侧显像，增大 癌侧显像，或不显影 两侧显像，增大

肾上腺扫描

肾上腺超声检查，CT两侧肾上腺增大 显示肿瘤 显示肿瘤 两侧肾上腺增大

扫描，MRI

注：④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。②ACTE 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。

702

62记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

(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

704

℃记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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 CO₂ 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。

第十五章 原发性醛固酮增多症 **705**

**(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

706 第七篇 内分泌和代谢性疾病

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/m², 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。 APSI 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。 APSⅡ 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。

708



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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ACTH25 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

第十六章 原发性慢性肾上腺皮质功能减退症

**709**

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

第十七章 嗜铬细胞瘤 711

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、0ddi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。

712

0 2 记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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。

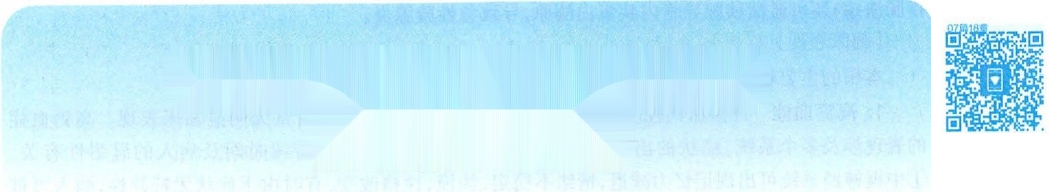
在手术治疗前，α受体拮抗药的应用一般不得少于2周，并进正常或含盐较多的饮食(心衰者除 外),以使原来缩减的血容量恢复正常。虽然酚苄明作用时间较长，仍宜用到手术前一日为止，以免手 术时出现血压骤升。术前β受体拮抗药不必常规应用，如病人有心动过速或心律失常则需采用。在 用β受体拮抗药之前，必须先用α受体拮抗药使血压下降，如单独用β受体拮抗药，则由于阻断β受 体介导的舒血管效应而使血压升高，甚而发生肺水肿，尤其是分泌肾上腺素为主的病人。

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β2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， ”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)



**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)₂D₃ 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)D₃ 转化为活性更高的1,25-(OH)₂D₃, 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

714



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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，

第十八章 原发性甲状旁腺功能亢进症 **715**

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 ”mTc 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)₂D₃ 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

第十九章 甲状旁腺功能减退症

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。

**717**



718 第七篇 内分泌和代谢性疾病

(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)₂D₃ (骨化三醇), 每粒胶囊含量为0.25 μg, 剂量为0.25～2.0 μg/d,根据血钙升高情况可渐加量到1.5 μg/d,该药对肝 功能受损者也有效；②1α-(OH)D₃ 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)₂D₃ 发挥作用；③维生素D₃ (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)







**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：MEN1 及 MEN 2,后者又分为2种亚型：MEN 2A,MEN2B。 此

外，还有不能归属于MEN1 或 MEN 2的混合型MEN。

**第一节** **多发性内分泌腺瘤病1型**

MEN1 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。 MEN1 病人中约10%其基因突变属新出现的，称为散发性。 MEN1 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】**

MENI 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)。MENI 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 MEN1 另一等位基因也发生缺失，从而在肿瘤组织中MEN1 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， MENI 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 MENI 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 MEN1 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MEN1 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。 MEN¹ 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。 MEN¹ 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。

720

6℃记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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。 MEN1 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MEN1。MEN1 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MEN1 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】**

MEN¹ 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MEN1 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。 MEN1 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**

MEN2 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MEN2 缺陷 基因者，其疾病外显率高于80%。 MEN2 可分为两种独立的综合征：MEN 2A(又称Sipple综合征)以

及 MEN2B。MEN2A 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MEN2A 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MEN2A 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

第二十章 多发性内分泌腺瘤病

**721**

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MEN2 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** MEN2 中的甲旁亢与MEN1 者一样系由甲状旁腺增生所致，约见于 25%的MEN2A 病人，而于MEN2B 中较少见。 MEN2 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MEN2A 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。

MEN2 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

第二十一章 伴瘤内分泌综合征 **723**

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)₂D₃] 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D₃ 前体物25-(OH)D, 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

**724** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

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 CHRH 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** (1 A) 急性型及缓发型。

2. 特发性 (1 B) 无自身免疫证据。

**(二)2型糖尿病** **(type** **2** **diabetes** **melitus,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。

726



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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. 感杂 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、Tumer 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%。 TIDM 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TlDM 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TIDM 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

第二十二章 糖 尿 病 **727**

病中起重要作用。

TIDM 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TIDM 的发病率上升了数倍，提示环境因素在TIDM 发病

中起重要作用。

(1)病毒感染：已知与TIDM 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TIDM 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TlDM 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TIDM 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；

728

0℃记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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

第二十二章 糖 尿 病 **729**

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。

730

℃记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

(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。

TIDM 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；②Ⅱ期：肾小球毛细血管基底膜(GBM) 增厚及系膜基质

第二十二章 糖 尿 病 **731**

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； ③ Ⅲ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),CFR 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、正中神经及胭神经最常见， 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

732



第七篇 内分泌和代谢性疾病

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GHbAlc(HbAlc) 最为主要。正常人HbAlc 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 HbAlc 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 HbAlc 反映病人近8～12周平均血糖水平。需要注 意 HbAic 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 ，HbAlc 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(fruc- tosamine,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 7 5g 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

**第二十二章** **糖** **尿** **病** **733**

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)

**静脉血浆葡萄糖(mmol/L)**

**糖代谢分类**

**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

734

8 北

第七篇 内分泌和代谢性疾病

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(CDM 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HbAlc 诊断糖尿病HbAlc 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 HbAlc 作为糖尿病的诊断指 标。由于我国有关HbAlc 诊断糖尿病切点的相关资料尚不足，且缺乏 HbAlc 检测方法的标准化，故 目前在我国尚不推荐采用HbAlc 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HbAlc 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HbAlc 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