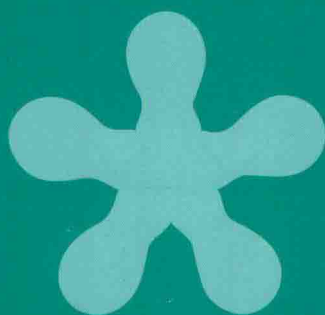
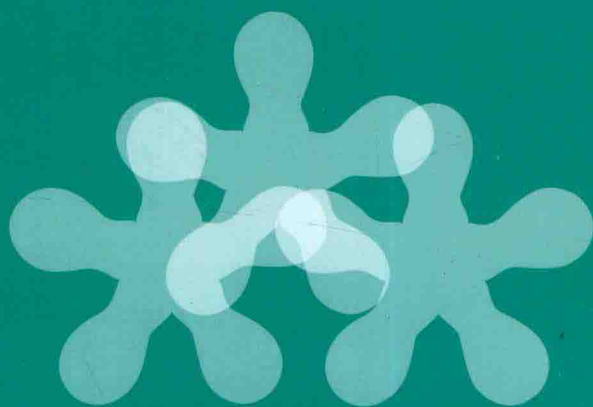


内分泌科急症 与常见病治疗学

(下)

黄文龙等◎主编



内分泌科 急症与常见病治疗学

(下)

黄文龙等◎主编

第十四章 继发性醛固酮增多症

继发性醛固酮增多症（继醛症）是由于肾上腺外的原因引起肾素 - 血管紧张素系统兴奋，肾素分泌增加，导致醛固酮继发性的分泌增多，并引起相应的临床症状，如高血压、低血钾和水肿等。

（一）病因

1. 有效循环血量下降所致肾素活性增多的继醛症

- （1）各种失盐性肾病：如多种肾小球肾炎、肾小管性酸中毒等。
- （2）肾病综合征。
- （3）肾动脉狭窄性高血压和恶性高血压。
- （4）肝硬化合并腹水以及其他肝脏疾病。
- （5）充血性心力衰竭。
- （6）特发性水肿。

2. 肾素原发性分泌增多所致继醛症

- （1）肾小球旁细胞增生（Bartter 综合征）Gitelman 综合征。
- （2）肾素瘤（球旁细胞瘤）。
- （3）血管周围细胞瘤。
- （4）肾母细胞瘤。

（二）病理生理特点

（1）肾病综合征、失盐性肾脏疾病，由于缺钠和低蛋白血症，有效循环血量减少，球旁细胞压力下降，使肾素 - 血管紧张素系统激活，导致肾上腺皮质球状带分泌醛固酮增加。

（2）肾动脉狭窄时，入球小动脉压力下降，刺激球旁细胞分泌肾素。

（3）醛固酮 85% 在肝脏代谢分解，当患有肝硬化时，对醛固酮的清除能力下降，血浆醛固酮半衰期延长，有 30min 延长至 60 ~ 90min。同时由于腹水的存在，刺激球旁细胞肾素分泌增多，两者均可导致患者醛固酮水平明显增高。

（4）特发性水肿是由于不明原因的水盐代谢紊乱所致，水肿所产生的有效循环血量下降刺激肾素分泌增多，导致醛固酮水平增高。

（5）心衰可以使醛固酮的清除能力下降，且有效循环血量不足，均可兴奋肾素 - 血管紧张素系统，使醛固酮的分泌增加。

（6）Batter 综合征（BS）：系常染色体显性遗传疾病，是 Batter 于 1969 年首次报道的一组综合征，主要表现为高血浆肾素活性，高血浆醛固酮水平，低血钾，低血压或正常血压，水肿，碱中毒等。病理显示患者的肾小球旁细胞明显增多，主要是肾近曲小管或髓襻升支对氯离子的吸收发生障碍，并伴有镁、钙的吸收障碍，使钠、钾离子重吸收被抑制，引起体液和钾离子丢失，导致肾素分泌增加和继发性醛固酮增多；前列腺素产生过盛；血管壁对血管

紧张素Ⅱ反应缺陷；肾源性失钠、失钾；血管活性激素失调。

目前临床上将 BS 分为 3 型。①经典型：幼年或儿童期发病，有多尿、烦渴、乏力、遗尿（夜尿增多），有呕吐、脱水，肌无力，肌肉痉挛，手足搐搦，生长发育障碍。不治疗者可出现身材矮小。尿钙正常或增高，肾脏无钙质沉着。②新生儿型：多发病于新生儿，也可在出生前被诊断。胎儿羊水过多，胎儿生长受限，大多婴儿为早产。出生后几周可有发热、脱水，严重时可危及生命。部分患儿伴有面部畸形，生长发育障碍，肌无力，癫痫，低血压、多饮、多尿。儿童早期被诊断前通常有严重的电解质紊乱和相应的症状。常因高尿钙，早期即有肾脏钙质沉着。③变异型：即 Gitelman 综合征（GS）。发病年龄较晚，多在青春期后或成年起病，症状轻。有肌无力，肌肉麻木，心悸，手足搐搦。生长发育不受影响。部分患者无症状，可有多饮、多尿症状，但不明显。部分患者有软骨钙质沉积，表现为受累关节肿胀疼痛。是 BS 的一个亚型，但目前也有人认为 GS 是一个独立的疾病。

（7）Gitelman 综合征（GS）：1966 年 Gitelman 等报道了 3 例不同于 BS 的生化特点的一种疾病，除了有低血钾性代谢性碱中毒等外，还伴有低血镁、低尿钙、高尿镁。血总钙和游离钙正常。尿钙肌酐比（尿钙/尿肌酐） ≤ 0.12 ，而 BS 患者尿钙肌酐比 > 0.12 。GS 患者 100% 有低血镁，尿镁增多，绝大多数 PGE_2/GE_2 为正常。

（8）肾素瘤：肿瘤起源于肾小球旁细胞，也称血管周细胞瘤。肿瘤分泌大量肾素，可引起高血压和低血钾。本病的特点：①患者年龄轻，但高血压严重。②有醛固酮增多症的表现，有低血钾。③肾素活性明显增加，尤其是肿瘤一侧肾静脉血中。④血管造影可显示肿瘤。

（9）药源性醛固酮增多症：甘草内含有甘草次酸，具有潴钠排钾作用。服用大量甘草者，可并发高血压，低血钾，血浆肾素低，醛固酮的分泌受抑制。

（三）临床表现

继发性醛固酮症由多种疾病引起，各有其本身疾病的临床表现，下述为本症相关的表现：

1. 水肿 原有疾病无水肿，出现继醛症时一般不引起水肿，因为有钠代谢“脱逸”现象。原有疾病有水肿（如肝硬化），发生继醛症可使浮肿和钠潴留加重，因为这些患者钠代谢不出现“脱逸”现象。

2. 高血压 因各种原因引起肾缺血，导致肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮增加，高血压发生。分泌肾素的肿瘤患者，血压高为主要的临床表现。而肾小球旁细胞增生的患者，血压不高为其特征。其他继醛症患者血压变化不恒定。

3. 低血钾 继醛症的患者往往都有低血钾。

（四）实验室检查与特殊检查

（1）血清钾为 $1.0 \sim 3.0 \text{ mmol/L}$ ，血浆肾素活性多数明显增高，在 $27.4 \sim 45.0 \text{ ng/ (dl} \cdot \text{h)}$ [正常值 $1.02 \sim 1.75 \text{ ng/ (dl} \cdot \text{h)}$]；血浆醛固酮明显增高。

（2）24h 尿醛固酮增高。

（3）肾上腺动脉造影，目的是了解有否肿瘤压迫情况。

（4）B 型超声波探查对肾上腺增生或肿瘤有价值。

（5）肾上腺 CT 扫描，磁共振检查是目前较先进的方法，以了解肿瘤的部位及大小。

(6) 肾穿刺, 了解细胞形态, 能确定诊断。

(五) 治疗

1. 手术治疗 手术切除肾素分泌瘤后, 可使血浆高肾素活性、高醛固酮症、高血压和低血钾性碱中毒导致的临床症状恢复正常。

2. 药物治疗

(1) 维持电解质的稳定: 低钾的患者补充钾盐是简单易行的方法, 口服或静脉输注或肛内注入。手足搐搦或肌肉痉挛者可给予补钙、补镁。

(2) 抗醛固酮药物: 螺内酯剂量根据病情调整, 一般每天用量 60 ~ 200mg。螺内酯可以拮抗醛固酮作用, 在远曲小管和集合管竞争抑制醛固酮受体, 增加水和 Na^+ 、 Cl^- 的排泄, 从而减少 K^+ 、 H^+ 的排出。

(3) 血管紧张素转换酶抑制药: ACEI 应用较广, 它可有效抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统, 阻断 ATⅠ 向 ATⅡ 转化, 有效抑制血管收缩, 减少醛固酮分泌, 帮助预防 K^+ 丢失。同时还可降低蛋白尿, 降高血压等作用。

(4) 非甾体类抗炎药: 吲哚美辛应用较广, 它可抑制 PG 的排泄, 并有效抑制 PG 刺激的肾素增高, 保持血压对血管紧张素的反应性。另外, 还有改善患儿生长发育的作用。GS 患者因 PGE_2/GE_2 为正常, 故吲哚美辛 GS 无效。

(六) 预后

BS 和 GS 两者均不可治愈, 多数患者预后较好, 可正常生活, 但需长期服药。

(查 敏)

第十五章 先天性肾上腺皮质增生症

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH), 是由基因缺陷所致的肾上腺皮质多种类固醇类激素合成酶先天性活性缺乏引起的一组常染色体隐性遗传性疾病。由于肾上腺皮质激素合成有关酶缺陷, 皮质醇合成部分或完全受阻, 使下丘脑-垂体的 CRH- ACTH 代偿分泌增加, 导致肾上腺皮质增生。本病新生儿发病率在欧美地区为 1 : 16 000 ~ 1 : 15 000, 我国缺乏全国性的筛查, 上海无锡等地的筛查结果显示分别为 1 : 15 321 和 1 : 16 866。

先天性肾上腺皮质增生最常见的酶缺陷是 21-羟化酶缺陷 (21-OHD), 约占 90% 以上, 其余依次为 11- β 羟化酶缺陷症 (11 β -OHD), 3 β 类固醇脱氢酶 (3 β -HSD) 缺陷症, 17 α -羟化酶缺陷症 (17 α -OHD) 及 StAR 缺陷症。不同类型酶缺陷产生不同生化改变和临床表现。早期诊断、治疗甚为重要, 特别是 21-羟化酶和 11- β 羟化酶缺乏, 如诊治始于胚胎早期, 可阻止雄性化出现, 获得正常发育婴儿, 如出生时未能识别, 常导致后来发育异常, 严重病例则夭折于婴儿期。

本节先简要介绍各种类型 CAH 发病机制和临床特点, 然后着重介绍 CAH 最常见类型 21-OHD 及近期诊治进展。

一、病因和发病机制

本病是常染色体隐性遗传病, 双亲是杂合子, 患者则为纯合子, 部分患者具有生育能力, 子代出现纯合子患者的概率更高, 近亲婚配也增加子女出现纯合子患者的概率。

肾上腺中从胆固醇合成肾上腺皮质激素的过程需要多种酶的参与, 各种酶在肾上腺皮质束状带、球状带、网状带中的定位, 决定了皮质激素合成的方向和空间分布。束状带主要合成皮质醇, 参与合成的酶依次是胆固醇 20、22 裂链酶、17 α -羟化酶、3 β -HSD、21 α -羟化酶、11 β -羟化酶。这些酶缺陷造成临床上不同类型的 CAH。21 α -羟化酶和 11 β -羟化酶缺陷可以阻断皮质醇和 ALD 的合成、增加雄激素, 故可在临床上引起男性假性性早熟或女性男性化; 严重的 21-OHD 可以出现盐皮质激素的缺乏而导致“失盐”和低血压; 而严重的 11 β -OHD 由于具有盐皮质激素作用的脱氧皮质酮 (DOC) 和 11-脱氧皮质醇蓄积, 产生高血压和低血钾。3 β -HSD 缺陷可导致肾上腺皮质 3 种激素及其作用的缺乏。17 α -羟化酶阻断皮质醇和性激素途径, 增加球状带盐皮质激素途径的流量, 但实际醛固酮水平并不高, 同样具有盐皮质激素作用的 DOC 升高引起高血压、低血钾, 性激素途径被阻断致男性完全假两性畸形和女性不发育。不论是何种酶缺陷均可导致垂体 ACTH 代偿性分泌增加, 使双侧肾上腺皮质增生, 肤色、皮肤皱褶和掌纹色深。

二、各型 CAH 的临床特点、临床诊断和鉴别

胆固醇代谢的中间产物和终产物的增减都会对临床表现产生影响, 除 ACTH 刺激下的肾

上腺增生外,各型 CAH 的表现还具有自身的特点,主要表现的症状有失盐症候群、雄激素过多症候群(女性男性化和男性性早熟)、高血压伴有低血钾、男性女性化等。

1. 21-OHD 患者由于 21-羟化酶缺乏或活性降低,孕酮和 17-羟孕酮不能转化为脱氧皮质酮(DOC)和 11-脱氢皮质醇,皮质醇合成减少,ACTH 反馈性增加,刺激肾上腺束状带增生,孕酮和 17-羟孕酮等中间代谢产物增加,部分进入雄激素合成途径导致雄激素增加,严重者可有盐皮质激素不足,引起失盐症候群。本症根据表现可分为单纯男性化型、失盐型和非经典型。主要表现为不同程度的肾上腺皮质功能减退症状、性分化发育异常。由于疾病谱很广,出现症状的年龄和程度很不相同。严重者(经典型)在出生时即可发现女性男性化/失盐症候群,如女性外生殖器的男性化(女性假两性畸形)及厌食、恶心、呕吐、低血糖、低血钠、高血钾、代谢性酸中毒。新生儿出现假两性畸形、失盐症候群及低血压,应主要考虑 21-OHD 缺陷症。较轻的患者仅表现不同程度雄激素增高症候群,即女性男性化,男性性早熟。随着年龄的增长,雄激素过多症状和体征逐渐明显而较易被诊断。生长发育期女性患者可有阴、腋毛早现、痤疮、生长轻度加速、阴蒂轻度肥大;男性患儿可出现生长加速,假性性早熟(肌肉发达,骨龄提前,阴茎增大,但睾丸很小);青春期或成年期女性患者可有多毛症、痤疮、月经紊乱和不育等。少数患者无任何高雄激素血症表现,仅因家系调查或体检偶然发现(隐匿性非经典型)。此外,ACTH 增高,有不同程度色素沉着,类似艾迪生病表现,全身皮肤黑,皮肤皱褶处,如手指关节伸面、腋窝、腹股沟、乳晕周围尤为明显。实验室检查血浆 17-OHP 增高;尿 17-KS 或 17-OHP 增高也有助于诊断。非经典 21-OHD 患者可仅表现睾酮轻度升高,ACTH 的升高和皮质醇降低均不明显,血清 17-OHP 也多在正常范围。清晨测定 17-OHP 常有所升高,可以用于筛查;快速 ACTH 兴奋实验在临床上诊断非经典型 21-OHD 有重要意义。

2. 11 β -羟化酶缺陷 患者 DOC 和 11-去氧皮质醇进一步合成 ALD 和皮质醇的途径被阻断,皮质醇醛固酮合成减少,ACTH 增加,阻断部位的前体物质 DOC、11-去氧皮质醇等增加,部分进入性激素合成途径。患者雄激素合成增强引起不同程度的男性化表现;具有盐皮质激素作用的 DOC 堆积导致高血压和(或)低血钾,同时肾素活性(PRA)受到抑制。11 β -OHD 典型表现为高血压(少数伴有低血钾)和女性男性化,可分为重型和迟发型。因酶缺陷的严重程度不同,患者可以有正常血压到严重高血压、低血钾的不同表现。女性男性化与 21-OHD 类似,女性患者出生时也可出现外生殖器辨识不清,但程度往往不如后者明显。迟发型患者往往在青春期发病,表现为多毛、痤疮、月经紊乱、不育,可有阴蒂肥大(无大阴唇融合),高血压可有可无,男性患儿往往难以诊断,唯一诊断线索是快速生长和阴毛早现。实验室检查可发现皮质醇合成不足,血浆 DOC 基础值和 ACTH 兴奋后增高,ALD 水平很低,PRA 通常被抑制。血浆肾上腺雄激素(雄烯二酮、DHEAS)基础值水平增高,肾上腺雄激素代谢产物如 17-KS 增高。经典型患者血浆与尿四氢-11-去氧皮质醇增高。测定羊水四氢-11-去氧皮质醇可于产前做出 CYP11 β 缺陷症诊断。

3. 3 β -HSD 缺陷症 患者肾上腺和性腺中 3 β -HSD 酶活性均下降, Δ^5 -孕烯醇酮不能转化为孕酮,17 α -羟孕烯醇酮不能转化为 Δ^5 -雄烯二酮及孕酮,以至皮质醇、ALD 及雄激素合成均受阻,而去氧异雄酮(DHEA)可增加,尿中 17-KS 排出量增多。临床表现主要有:①ALD 分泌不足引起的失盐表现;②雄激素合成受阻,但肾上腺雄激素(DHEA)增加,对于男性和女性而言均不能发挥正常作用,常导致男性患者男性化不足,女性患者假

两性畸形和不同程度的男性化。经典型症状较为显著,可有假两性畸形(不论男女),出生时外生殖器辨识不清。男性在青春期多有男性乳房发育,女性可有多毛、痤疮和月经稀发。该缺陷者可能是多囊卵巢综合征主要的原因之一。实验室检查血浆孕烯醇酮、 17α -羟孕烯醇酮和 DHEA 升高,血浆或尿中 Δ^5/Δ^4 -类固醇比值升高。ACTH 兴奋试验对于轻型病例有诊断价值。ACTH 兴奋后,17-羟孕烯醇酮、DHEA 明显增加,17-羟孕烯醇酮/17-羟孕酮,17-羟孕烯醇酮/皮质醇比值高于正常,可确诊。据此也可与 21-羟化酶缺乏进行鉴别。

4. 17α -羟化酶缺陷症 因酶缺陷,阻断了皮质醇和性激素合成通路,ACTH 分泌增多,盐皮质激素途径活性增强,皮质酮和 DOC 合成显著增加(可为正常的 30~60 倍),ALD 通常降低。主要表现:①性发育障碍。患者常因原发性闭经或青春期延迟而就诊。女性至青春期乳房不发育,无腋毛、阴毛,无月经,外阴幼女式、体型瘦高、肤色黝黑。男性由于胚胎期无睾酮,外生殖器似女性或部分男性化,往往作为女性培养。但无子宫、输卵管,睾丸可位于腹股沟或腹腔内。②低肾素性高血压、低血钾:患者往往有不同程度高血压。有的 7~8 岁即出现高血压,个别有严重高血压,一般抗高血压药难以奏效。低血钾多见,患者常伴有无力、疲劳、夜尿,甚至麻痹、骨骺融合延迟。③通常不表现肾上腺皮质功能减退。皮质酮具有部分糖皮质激素活性,极高水平的皮质酮可以代偿皮质醇作用。实验室检查可有低血钾、低 ALD,低肾素活性(受 DOC 等抑制),血孕酮、皮质酮、DOC 增高,尿 17-KS、17-OHCS 排泄减低。

5. StAR 缺陷症 极罕见,对有皮质功能不足症候群的新生儿、假两性畸形的男性(46,XY),出生后不久出现肾上腺功能减低危象,均应考虑 StAR 缺陷症。若实验室检查发现所有的肾上腺或性腺激素均减低或不可检出,即可确诊。

三、CAH 的治疗

1. 糖皮质激素替代治疗 GC 为各种类型 CAH 的主要治疗手段,主要作用是抑制 ACTH,减少 21-OHD、 11β -OHD 和 3β -HSD 缺陷症的雄激素水平,降低 11β -OHD 和 17α -OHD 的脱氧皮质醇(DOC)水平,进而改善这些患者的骨龄、终身高或高血压,增强患者应激能力。对所有类型的 CAH,临床上选用氢化可的松口服最为理想,它属于生理性糖皮质激素,本身具有一定的潴钠作用,更加适合于儿童患者应用。剂量原则上先大后小,维持量一般为氢化可的松 20~40mg/d,分 2 次口服。泼尼松或地塞米松这些制剂作用更强、作用时间持续更久,但对生长的抑制作用大,故在处于生长发育期的儿童中不用。应激如外伤、手术、发热时,需要酌情增加 GC 量。严重应激可静脉应用氢化可的松,稍后迅速减量。

2. 盐皮质激素替代治疗 盐皮质激素主要用于治疗失盐型 21-OHD、 3β -HSD 缺陷症和 StAR 缺陷症患者,但大多数盐皮质激素缺乏的患儿(失盐型尤其是 21-OHD)“失盐”表现可以随年龄增长而缓解,盐皮质激素治疗也可随之停止。常用的盐皮质激素为 9α -氟氢可的松,剂量通常 0.05~0.2mg/d,治疗期间应对血压,电解质,卧、立位肾素活性进行检测以评估治疗反应。对于严重失盐型患者,有严重脱水或休克时,需要静脉补液及静脉应用皮质醇,经上述治疗使血压升高,尿钠排泄增多后,给予醋酸去氧皮质酮 1~5mg/d。急性危象纠正后,可改用氢化可的松和氟氢可的松口服。单纯男性化型 CAH 也可给予盐皮质

激素治疗，能减少氢化可的松用量，改善患者线性生长，抑制 PRA。另外需要注意的是，在进行盐皮质激素治疗的同时应适当增加每日食盐摄入量。

3. 性分化和发育异常的治疗 对于性分化异常的 CAH 患者，应确定患者的染色体性别、性腺性别，评价外生殖器分化发育情况，尽早诊断、及时治疗可以部分消除后续的影响。21-OHD、11 β -OHD 和 3 β -HSD 缺陷症可以出现女性假两性畸形。无论其外生殖器男性化的严重程度如何，她们在新生儿期都应尽量按女性进行抚养。外生殖器严重畸形者需行外科矫形手术，宜在 3 岁前进行，使性别及早得到确认，患儿能在正常的方式下成长。手术首选保留血管神经的阴蒂成形术和外阴成形术，对于误作男孩抚养的女性假两性畸形儿，不愿改变性别者，宜在补充皮质激素治疗后，切除卵巢及子宫，同时补充睾酮或其他类似的雄性激素。对于仅表现阴蒂增大的女性患儿，早期药物治疗改善体内性激素的水平，可以使阴蒂有所回缩，有些可避免手术。正确而早期开始的治疗可使这种患者获得正常的青春发育和生育能力。

4. 治疗过程中的监测 CAH 的治疗为终身，如果治疗及时且适当，效果较好，可获得正常的生长、发育和生育能力。治疗过程中的监测非常重要，一般建议：①每 3 个月监测血 17 α -OHP、DHEA、睾酮、PRA，24h 尿中 17-KS、17-OHS、孕三醇，可以用于所有类型 CAH 的治疗调整；②生长期患儿应定期检测身高增长速度，每 2 年测 1 次骨龄；③睾酮值应抑制在相应性别、年龄的正常范围内。一些文献认为 17-OHP 易受疼痛、昼夜节律等因素影响，24h 内波动可相差达 10 倍，故推荐 17-OHP 代谢产物——尿孕三醇为监测指标。

四、21-羟化酶缺陷症的诊治

(一) 流行病学

21-OHD 是 CAH 的最常见类型，约占全部 CAH 的 90%。新生儿发病率有明显的种族差异，一般为 1 : 15 000 ~ 1 : 5 000，在一些相对封闭的族群如阿拉斯加的因纽特人则高达 1 : 300。非典型型 21-OHD 的发病率远较典型型 21-OHD 高，非犹太白种人群中为 1 : 2 000 ~ 1 : 1 000。因非典型型诊断率不高，根据对北美典型患儿和携带者的筛查进行计算和估计，其发病率有可能高达 1 : 100，使之有可能成为最常见的常染色体隐性遗传疾病。

(二) 21-OHD 的分子遗传学

21-OHD 是常染色体隐性遗传疾病，由 CYP21 基因缺陷引起。典型家系中父母均为杂合子，无临床表现，但其子代中出现纯合子（大多为复合杂合子）CYP21 基因缺陷，表现为 CAH。

21-OHD 的基因缺陷发生在 CYP21 基因，但人类同时存在一个无活性的假基因 CYP21P。两者高度同源，外显子序列同源性高达 98%，内含子为 96%，共同定位于第 6 号染色体短臂（6p21.3），与组织相容性抗原 HLA-B、DR 紧密连锁，并与补体 C4A 和 C4B 相邻，这种定位有双重意义，一方面，该区域多数基因表达参与免疫调节，因此有着很高的重组频率，这是 CYP21 高突变率的基础；另一方面，可以利用与 HLA-B、DR 的紧密连锁，可用 HLA 分型对 CYP21 缺陷症患者进行基因分型。由于 CYP21 基因结构和位置的特殊性，常因与 CYP21P 之间发生的基因重组或转换，使 CYP21 基因比较容易发生突变，而突

变大多来源于 CYP21P。另外, CYP21P 和 CYP21 可以在减数分裂中进行非对称交换, 导致子代染色体中出现 3 个 CYP21 基因和 1 个无功能 (重组) 的 CYP21 基因, 无功能 CYP21 基因进入子代可导致 21-OHD。

CYP21 基因突变和临床表型间存在着良好的相关性。基因突变的位点和性质很大程度上决定了临床表现的严重程度, 相同的突变常具有相似的临床表型。失盐型 (SW) 患者大多 (56%) 存在第 3 外显子 5' 端上游第 13 个碱基 (位于第 2 内含子内) 有点突变 (a→g), 这种点突变可以导致 RNA 剪接异常, 临床表型介于失盐型和单纯男性化型之间; 32% 有等位基因大片段缺失或基因易位, 这种突变如 G110 Δ 8nt、F306 + Int、Q318X, 由于酶活性几乎全部丧失, 因此临床表现更为严重。单纯男性化型以 1172N 突变最为常见, 其次是第 2 内含子的点突变。第 7 外显子 V281L 突变患者表现为非经典 21-OHD, 该突变也第一个被报道的非经典型突变位点, 也是白种人非经典型 21-OHD 最常见 (60%) 的突变位点。目前的报道亚洲人中以 P30L 突变最为常见; 这些突变仅导致轻度的酶活性下降, 其临床表现差异很大, 出生时外生殖器畸形较少见。女性以多毛、痤疮、月经紊乱、不孕等一系列雄激素增多症状为主要表现。男性症状不典型, 部分患者可完全无临床表现, 临床上易漏诊或误诊。

(三) 生化机制和临床表现

21-羟化酶的作用是在肾上腺皮质网状带及束状带, 分别催化孕酮转化为脱氧皮质酮 (DOC), 以及 17-羟孕酮 (17-OHP) 转化为 11-脱氧皮质醇, 这两种物质分别是肾上腺合成醛固酮及皮质醇必需的前体物质。21-羟化酶缺乏或失活, 皮质醇合成减少, 解除了对 ACTH 的抑制, ACTH 代偿性分泌增多, 促进双侧肾上腺皮质增生, 21-羟化酶酶促反应的前体物质孕酮及 17-OHP 堆积, 并且向雄激素合成途径转化, 皮质醇和 ALD 减少, 雄烯二酮、睾酮等增多, 导致肾上腺皮质功能减退、性分化发育异常 (男性性早熟和女性男性化) 的临床表现。在非经典型 21-OHD 中, 上述病理过程常不明显, 而皮质醇合成的前体物质 17-OHP 仍可一定程度的堆积, 肾上腺源性的雄激素产生过量, 并进一步生成高生物学活性的雄激素睾酮和二氢睾酮, 临床出现一系列高雄激素血症的症状和体征。

21-OHD 主要表现为肾上腺皮质功能减退症状、性分化发育异常。其他非特异的改变包括性格改变、好动、注意力不集中、学习成绩差, 可能与雄激素过高有关。根据其临床表现分为经典型及非经典型。其中经典型又包括单纯男性化型和失盐型。

单纯男性化型 21-OHD: 妊娠期胎儿起病, 出生后女性新生儿患者外生殖器男性化。无失盐表现, 但可出现轻度 PRA 增高。女性外生殖器因胎儿期不同的雄性化程度而表现不同程度的畸形。性腺和内生殖器发育正常, 无睾丸, 较轻的患儿予以适当的 GC 替代治疗和生殖器修复术仍可生育。女性男性化严重者在出生后经常被误认为是男婴。男性患儿在出生时外生殖器一般无异常, 少数可仅在会阴部有轻度色素沉着及阴茎稍大, 其内生殖器发育正常。男性患者和非失盐型患者的女性男性化不易引起注意, 其后进一步出现阴茎过大、阴蒂肥大、生长过快和性毛早现才被诊断。出生后, 女性患者外生殖器的男性化程度进一步加重, 而男性患者则可出现男性假性性早熟, 表现为阴毛提早出现, 阴茎、前列腺增大, 可有勃起, 显示发育过度, 但睾丸很小; 儿童早期生长加速, 肌肉发达, 肩距宽, 皮肤粗糙, 比同龄人高大, 又由于雄激素的作用使骨骺提前融合 (11~12 岁已完全融合), 最终身高又低于同龄人, 体形粗矮丑陋, 最终长成矮小宽肩的小“大力士”体型; 未经治疗成年男性,

其间质细胞功能、精子生成大多正常，少数患者没有正常青春期，睾丸体积小，无精子、不育。女性患者还可表现月经稀发、不规则或闭经，多数患者不育，肌肉亦较发达，嗓音变粗，出现痤疮、喉结、多毛甚至胡须，阴、腋毛提早出现。

失盐型（salt-wasting, SW）21-羟化酶缺陷症：约占本病诊断患者的1/3，由皮质醇、ALD缺乏和雄激素分泌过多所致。除上述男性化表现外，患儿出生后表现拒食、不安、昏睡，常有反复呕吐、腹泻和体重迅速下降，肾小管潴钠和排钾功能丧失可出现低钠血症、高钾血症、代谢性酸中毒，一些患儿由于皮质醇缺乏可出现低血糖症，甚至肾上腺皮质功能减退危象。如不及时治疗，可以因循环衰竭而死亡。由于ACTH增高，有不同程度色素沉着，类似艾迪生病表现，全身皮肤黑，皮肤皱褶处，如手指关节伸面、腋窝、腹股沟、乳晕周围尤为明显。

大部分失盐型患者从1~4周可逐渐发展为肾上腺危象。ALD缺乏也可随年龄的增长而逐渐好转，肾脏保钠能力增强，血钠逐渐升高，但仍低于正常。未经治疗的失盐型CYP21缺陷症，血清ALD低于正常（ $<50 \sim 250\text{ng/dl}$ ），伴血浆肾素活性增高。

非经典型21-OHD：21-羟化酶质或量的部分丧失，临床表现较轻，一般出生后无失盐症候群，女性无外生殖器异常。青春期前少数患者可有性毛早现、痤疮、阴蒂轻度肥大及儿童期的生长速度加快；在发热或其他应激状态下，也可不出现肾上腺皮质功能不全的表现。女性青春期或成年期可有多毛症、囊性痤疮、月经紊乱和不育等。少数患者无雄激素过多症状（隐性非经典型）。男性患者可无症状或症状较轻，可出现青春发育提前、性毛早现、痤疮、生长轻度加速，但成年后身材较矮。雄激素过多分泌可引起垂体促性腺激素释放抑制而致生精障碍和生育能力下降。

（四）21-OHD的实验室检查和诊断

除高危人群进行产前诊断和新生儿筛查外，新生儿出现外生殖器辨识不清、失盐、低血压和低血糖均应考虑到本病。失盐型患者可有低血钠、高血钾和血浆肾素活性增高。随着年龄增长，一些患者可以表现为性早熟或PCOS及肾上腺雄激素（DHEAS和雄烯二酮）的增高。ACTH兴奋试验可以用于这类患者的鉴别诊断。

1. 产前诊断 产前诊断的目的：①对胎儿进行产前治疗阻止外生殖器男性化，避免手术治疗；②鉴定性别，防止女性男性化患者性别认同错误；③中止男性胎儿与非CAH女性胎儿的不必要产前治疗，并对产后提供适当的治疗，准确的CAH产前预测要求正确的基因分型（包括父母）和正确的临床表型估计。方法：①羊水激素检测。1975年Fraiser等首次报道羊水 17α -羟孕酮监测用于失盐型患儿产前诊断。羊水 17α -羟孕酮、 Δ^4 雄烯二酮增高均有诊断意义。但该方法仅能在妊娠中期以后对有明显异常的失盐型患儿进行诊断，并且对于长期服用地塞米松的孕母需停药5~7d，因此具有一定的局限性。②胎儿HLA分型。CAH与人类白细胞抗原连锁是该病诊断的重要进展之一，21-羟化酶基因CYP21位于HLA基因内部，如果羊膜穿刺培养胎儿细胞的HLA血清学分型与家族CAH先证者一致，则高度怀疑CAH。③基因诊断。绒毛活检术（chorionic villi sampling, CVS）结合基因诊断技术可用于胎儿早期（妊娠10~12周）诊断：通过CVS或羊膜穿刺获得的胎儿DNA，采用PCR扩增和直接测序技术可以检测绝大多数CAH基因突变患儿。④胎儿性别也作为产前诊断的重要内容，有研究通过孕妇外周血提取胎儿DNA标记SRY基因可将预测胎儿性别的时间提前至妊娠第6周，可以有效地指导临床宫内治疗。⑤超声检查可以在妊娠中晚期发现

CAH 胎儿肾上腺增大 (>第95百分位), 肾上腺可呈脑回状表现。

2. 新生儿筛查 21-OHD 新生儿筛查的主要目标是辨认有发生危及生命的肾上腺危象的婴儿及避免外生殖器不明确的女性婴儿被误认为男性。对于初始表现即为肾上腺危象的男孩尤为重要。另外, 早期辨认可以对受累婴儿及儿童进行监测及治疗, 以避免产后暴露于大量雄激素及伴随的临床表现, 美国内分泌协会建议用双重筛查方法, 先用免疫法进行 17-OHP 检测, 并根据出生孕周数 (选择孕周数要优于出生体重) 确定诊断切点。免疫法具有较高的假阳性率, 因而作为第一步筛查。而液相色谱法/串联质谱法 (MS/MS) 可增加 CAH 筛查的阳性预测值, 使假阳性率减至最低。新生儿 21-OHD 筛查的参考途径: 先进行新生儿毛细血管血 17-OHP 的筛查, 如结果超过第 95~98 百分位数值 (出生体重或孕周数校正后), 应进行第二重检测 (MS/MS 法) 或直接进行 DNA 检测。如第二重检测仍 > 第 95~98 百分位数值或 DNA 检测到突变位点, 则进一步行 ACTH 兴奋试验。ACTH 兴奋试验方法: 静脉推注 ACTH (1~24 肽) 0.25mg, 注射前 (基础值 0min) 注射后 60min 取血测 17-OHP。若兴奋后 17-OHP < 1 500ng/dl, 可能为 21 羟化酶杂合突变, 无需进一步治疗, 但应随访; 17-OHP > 10 000ng/dl 多为经典型 CAH, 需要糖、盐皮质激素治疗, 并根据治疗反应调整药物; 17-OHP 在 1 500~10 000ng/dl 多为非经典型 CAH, 如有症状, 应进行氢化可的松治疗; 无症状者需密切随访。

3. 单纯男性化型 CAH 的诊断 女性在诊断过程需与以下疾病进行鉴别: ①男性假两性畸形 (XY) 和 XO/XY 嵌合型, 虽然外生殖器有类似表现, 但本病单纯男性化型患者核型是 XX 而予鉴别。②真两性畸形, 外生殖器类似, 核型可以是 XX, 但血雄激素, 尿 17-酮正常。③分泌雄激素的肿瘤: 本病男性患儿需与儿童期雄性化肿瘤和阴毛早现相鉴别。胎儿期发病者鉴别诊断不难, 若血睾酮水平低于 6mmol/L (170mg/dl) 可除外分泌雄激素的肿瘤。对于晚发型患者中剂量地塞米松抑制试验对鉴别有帮助。中剂量 DXM 抑制试验常用两种方法: 五日法和一日法。五日法: 口服地塞米松 0.75mg, 每 6h 1 次 × 5d, 于服药前和服药后第 2 天, 第 6 天测定血浆 17-OHP 及睾酮。一日法: 服地塞米松 0.75mg, 每 6h 1 次 × 1d, 同样测定对照日和服药后第 2 天血浆 17-OHP 和睾酮。该实验主要目的帮助鉴别 CAH 与肾上腺雄性化肿瘤。服用地塞米松后, CAH 患者的 ACTH 分泌受到抑制, 其 17-OHD 和睾酮分泌减少至正常或近于正常; 如果不被抑制为肾上腺肿瘤。据北京协和医院的资料总结, 一日法与五日法具有相同的诊断价值, 但更简便、时间短。肾上腺肿瘤患者对地塞米松抑制试验无反应。④非肾上腺源雄激素过多所致女性假两性畸形, 此外还有一些原因不明女性假两性畸形, 往往伴有尿道生殖道畸形, 如双输尿管、膀胱-肠道瘘, 先天性肛门闭锁和其他畸形。

单纯男性患儿应与真性性成熟相鉴别: 后者有睾丸发育, 17-KS 或睾酮排出量高到青春期水平, 但尿孕三醇或 17-OHP 不增加。单纯型男性化肾上腺皮质增生患儿, 睾丸都不发育, 除了 17-酮类固醇明显增加之外, 17 羟孕酮及其代谢产物尿孕三醇也增多。

4. 非经典型 21-OHD 的诊断 阴毛早现可作为重要的提示症状, 阴毛早现儿童 8%~30% 诊断为非经典型 21-OHD。非经典 21-OHD 是青春期或成年女性高雄激素血症的一个重要原因, 可有多毛、痤疮、脂溢性皮炎、秃顶等, 常常难于与其他引起高雄激素血症的原因如多囊卵巢综合征 (PCOS) 进行鉴别。而 40% 的非经典型 21-OHD 患者 B 超可有多囊卵巢改变。部分患者主诉月经紊乱或不孕症。同多囊卵巢综合征类似, 非经典型 21-OHD

也因慢性的高雄激素血症合并有代谢异常。而且与高胰岛素血症互相加重,形成恶性循环。患者胰岛素敏感性有显著下降,并具有显著增高的空腹胰岛素和稳态模式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),动脉中膜厚度较健康对照组也有显著增厚。部分患者无任何高雄激素血症表现,仅因家系调查或体检偶然发现,称之为“隐匿性”21-OHD。

实验室检查中,非经典型21-OHD患者睾酮和雄烯二酮、脱氢表雄酮可以有所升高,但低于经典型。轻度升高的睾酮常成为唯一线索,但不能作为诊断依据。与经典型不同,血ACTH的升高及皮质醇的降低均不明显。其特异性诊断指标血清17-OHP浓度随机测定时也多数在正常范围,仅清晨测定有所升高。单次血清17-OHP浓度主要用于临床筛查,筛查的异常人群应行ACTH兴奋试验进一步诊断。如以基础17-OHP浓度 6.0nmol/L ($2.0\mu\text{g/L}$)为筛查切点,有10%~15%的患者高于此切点最终被诊断为21-OHD,而低于此切点的所有患者均被除外该症。患者ACTH兴奋实验后60min的17-OHP浓度大多在 $30.3\sim 60.6\text{nmol/L}$ ($10\sim 20\mu\text{g/L}$),一般认为达到 45.5nmol/L ($15\mu\text{g/L}$)以上即可诊断。对于ACTH兴奋实验后60min的17-OHP浓度在 $30.3\sim 45.5\text{nmol/L}$ 的患者,可行基因型检测以进一步明确。部分患者影像学检查可以发现肾上腺增生,有研究报道其发生率可达45%。

(五) 21-OHD 的治疗

21-OHD药物治疗主要是根据需要提供补充外源性糖皮质激素和盐皮质激素,具体应用原则和治疗监测见前述CAH的治疗。在疾病的各个时期,治疗目的和治疗手段均有所差异。

1. 胚胎期的治疗 胚胎期的治疗:肾上腺是在胚胎发育第4周由中胚层上皮分化而来,胚胎6~7周开始分泌类固醇,此时CAH胎儿的高雄激素使女性胎儿外生殖器向男性化发育,而由于米勒管存在并不影响女胎内生殖器的发育。因此,患者内生殖器仍表现女性型。胚胎早期即补充皮质激素可有效遏制女胎男性化发育,提高患儿的生活质量。这是胎儿宫内治疗的基础。宫内治疗选择标准:①先证者为同胞或一级亲属,且经DNA分析证实存在可导致经典型CAH的突变;②孕母了解CAH及宫内治疗风险,愿意继续妊娠并接受治疗。治疗应在妊娠3~6周开始。地塞米松容易通过胎盘,并且不会被胎盘 $11\beta\text{HSD2}$ 酶解失活,剂量每日 $20\mu\text{g/kg}$,分2~3次口服,最大剂量不宜超过 1.5mg/d ($1\sim 1.5\text{mg/d}$),直至妊娠末期。治疗的主要目的是有效抑制肾上腺雄激素的过量分泌,阻止女性胎儿雄性化,降低女性生殖器男性化的发生,避免手术和男性化所造成的心理障碍(推测可能与宫内大脑发育过多暴露于雄激素有关)。21-OHD是第一种应用产前治疗的疾病,通常方法:DXM $1\sim 2\text{mg/d}$,母亲每天分1~4次服用。妊娠早期即开始DXM治疗的患者大部分在出生后不需手术治疗。如果产前治疗在妊娠中期中断或妊娠期10周后开始,新生儿将有严重的男性化外生殖器。母亲在妊娠期第1周服用DXM 0.5mg ,每个月3次,疗效最佳,但应注意其不良反应的发生与防治。胎儿性别确定是本病产前诊断的重要部分,当确定胎儿为女性CAH患儿后治疗需持续至妊娠足月,如为男性胎儿或非患病胎儿即可中止治疗。尽管目前利用母血DNA技术早在妊娠6周即可预测胎儿性别,仍有 $3/8$ 的胎儿被过度治疗。然而绝大多数研究者仍认为宫内治疗利远大于弊。另外需要注意的是,胚胎期治疗不能阻断患者出生后的疾病进程,仍需终身激素替代治疗以及监测。到目前为止最大的一项研究,收集了532 CAH胎儿病例,其中281例在胎儿期就开始治疗。105例经典型CAH(61例女性,44例男性),至今尚未发现对胎儿有不良影响,也无畸形和其他危险。

2. 出生后的治疗 对筛查出的 CAH 患儿不管是否有肾上腺危象症状和体征, 都应立即开始治疗, 并监测 17-OHP、雄激素和皮质素变化。若失盐表现重与性分化异常, 应立即静脉滴注 5% 葡萄糖盐水, 内加氢化可的松或醋酸可的松 (初始剂量为 25mg), 其后几天为 25~30mg/d。21-羟化酶缺陷症诊断必须根据严格的实验室检查证实。即血清 17-OHP 明显增高达 20~60ng/ml (正常值为 1~3ng/ml)。对患者家属进行遗传学教育。

胎儿期诊断的 21-OHD 在出生后应继续治疗, 而出生后新诊断患儿也应立刻开始治疗, 治疗目的是纠正新生儿急性肾上腺皮质功能不足, 抑制过高 ACTH, 使中间代谢产物减少, 如 17-羟孕酮、21-去氧皮质醇, 继而使雄激素减少, 阻止雄性化, 使生长速率减慢, 骨骺融合接近正常年龄, 尽可能达到正常身高。对女性患者恢复正常排卵和生育能力; 对男性患者治疗的目的是阻止假性性早熟和恢复生育能力。由于儿童生长期长达 10 多年, 在治疗过程中要根据患儿身高增长速度, 血睾酮、17-羟孕酮和 ACTH 浓度等, 定期调整皮质醇激素治疗剂量。处于生长发育期的患者, 需要平稳良好地控制雄激素分泌及尽量获得正常身高。21-OHD 患者的最终身高往往低于正常水平。一项荟萃分析对 18 项研究结果进行了总结, 发现 21-OHD 患者的平均终身高标准差与目标终身高标准差计分之差平均为 -1.03 (-4.21~2.32)。主要原因可能有: ①高水平雄激素对骨骼的直接作用, 导致骨骺提前融合; ②高水平雄激素导致骨龄提前, 当骨龄达到 11~12 岁或以上时, 可能引发下丘脑-垂体-性腺轴激活, 导致中枢性性早熟, 即在假性性早熟基础上发生中枢性性早熟, 会进一步加快骨骺闭合; ③接受外源性肾上腺皮质激素治疗, 尤其是在超生理量的皮质激素治疗下, 干扰内源性 hGH 分泌、减弱类胰岛素生长因子 (IGF) 的生物活性、影响骨和胶原蛋白的形成等。初治年龄、治疗方案都会对最终身高产生影响。尽早诊断、尽早治疗可以有效改善身高预后。早期有效的皮质醇激素替代治疗能抑制骨龄过快增长; 对于已发生中枢性性早熟的患儿, 可在肾上腺皮质激素替代治疗基础上给予 hGH, GnRHa 等药物治疗以获得正常身高。

3. 妊娠期间的治疗 妊娠期间的治疗: 部分及时正规治疗的经典型 21-OHD 患者可以成功妊娠。妊娠期间应适当增加糖皮质激素剂量, 并平均 1~2 周测血清 17 α -OHP, 女性胎儿则更要密切随诊。待胎儿安全分娩后再逐渐减量, Lo 报道 3 例失盐型、1 例经典型 21-羟化酶缺乏症孕妇, 经密切激素水平检测, 调整泼尼松用量, 均成功分娩了外生殖器正常的女性新生儿。

4. 非经典 21-OHP 的治疗 非经典型 21-OHP 的治疗: 治疗原则同经典型 21-OHD 类似, 以糖皮质激素替代为主, 抑制 ACTH 分泌及垂体-肾上腺轴的不良反馈, 进一步达到纠正肾上腺源性雄激素合成紊乱的目的。对于儿童或青少年患者, 仍建议使用对生长发育影响较小的短效糖皮质激素, 如氢化可的松等。

(赵 璐)

第十六章 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤是来源于肾上腺髓质和肾上腺外嗜铬组织的肿瘤，是内分泌性高血压的重要原因。嗜铬细胞瘤在高血压人群中的患病率约为1.9%。由于嗜铬细胞瘤患者的临床表现错综复杂，多数患者表现为难治性高血压，并可以导致心、脑、肾血管系统的严重并发症，而造成巨大的社会经济负担。因此，早期发现及正确诊断、治疗嗜铬细胞瘤患者具有重要的意义。

一、病因、病理和发病机制

嗜铬细胞瘤作为一种神经内分泌肿瘤，其发病机制还知之甚少。它和家族性副神经节瘤都起源于胚胎神经嵴，为自主神经系统肿瘤，目前已经发现嗜铬细胞瘤患者存在多种遗传基因的异常。

85%~95%的嗜铬细胞瘤定位于肾上腺髓质。异位的嗜铬细胞瘤主要分布在腹膜后腹主动脉前、左右腰椎旁间隙、肠系膜下动脉开口处主动脉旁的嗜铬体。肿瘤的大小不一，直径由1~2cm至20~25cm，肿瘤的重量变异较大，可从2g至3kg，一般多为20~100g。形状多为圆形或者椭圆形。肿瘤较大时瘤体内常有局灶性或者大片状出血、坏死、囊性变和（或）钙化。电子显微镜下可见肿瘤细胞内富含肾上腺素和去甲肾上腺素的分泌颗粒。恶性者细胞排列不规则，有细胞分裂象，包膜，肾上腺静脉中有瘤细胞浸润，有时有瘤栓，附近脏器组织也可有瘤细胞浸润。

这种起源于肾上腺髓质、交感神经节、旁交感神经节或其他部位的嗜铬组织的肿瘤。由于瘤组织可以阵发性或持续性地分泌多量去甲肾上腺素和肾上腺素，以及微量多巴胺，儿茶酚胺通过肾上腺素能受体对心血管系、平滑肌、神经内分泌系起广泛的生理作用，从而引起高儿茶酚胺血症的症候群。

二、临床表现

1. 高血压症候群 肾上腺素作用于心肌，心排血量增加，收缩压升高；去甲肾上腺素作用于周围血管引起其收缩，促使收缩压和舒张压均升高，此为本病的主要症候群。临床上根据血压发作方式，可分为阵发性和持续性两型。阵发性高血压的诱因包括精神刺激、弯腰、排尿、排便、触摸和肿瘤手术检查等血压骤然升高，收缩压最高可达到300mmHg，舒张压可相应升高达180mmHg。持续时间一般为数分钟，大多少于15min，但是长者可达16~24h。患者如果不及时诊治，随着病情的发展，发作会越来越频繁，晚期动脉发生器质性病变，血压呈现持续性升高，但是仍可阵发性加剧。

嗜铬细胞瘤又有其特殊的临床症状，如高血压及同时有头痛、心悸、多汗三联症，此时嗜铬细胞瘤的诊断敏感性为89%~91%，但特异性却为67%~94%。头痛剧烈，呈炸裂样，心悸常伴胸闷、憋气、胸部压榨感，发作时常常大汗淋漓、面色苍白、四肢发凉等。

2. 代谢紊乱 儿茶酚胺升高可以使机体的代谢率升高, 发作时体温升高、多汗、体重减轻主要是由于脂肪分解增加所导致。血糖升高, 糖原分解增加, 胰岛素作用拮抗等, 患者表现为糖尿病病或者糖耐量低减。

3. 其他特殊临床表现

(1) 低血压及休克: 少数患者表现为发作性低血压甚至休克。原因包括: ①肿瘤组织坏死出血, 导致儿茶酚胺释放减少。②大量儿茶酚胺引起心肌炎症, 心肌坏死, 诱发心律失常, 心力衰竭或心肌梗死, 诱发心源性休克。③肿瘤分泌大量肾上腺素, 引起周围血管扩张。④部分肿瘤分泌多量多巴胺, 抵消了去甲肾上腺素的升压作用。⑤大量儿茶酚胺引起血管强烈收缩, 微血管壁缺血缺氧, 通透性增高, 血浆渗出, 有效血容量减少。

(2) 腹部肿块: 绝大多数情况下, 肿瘤很难通过腹部触诊扪及。但是嗜铬细胞瘤体积很大时, 可以在腹部触诊时扪及, 但是有可能会诱发高血压发作。

(3) 消化道症状: 儿茶酚胺可以引起肠蠕动及张力减弱, 可以引起便秘、腹胀、腹痛等。

(4) 泌尿系症状: 膀胱内肿瘤是异位嗜铬细胞瘤中发生率较高的一种。患者在憋尿、排尿或者排尿后刺激瘤体释放儿茶酚胺可以引起高血压发作。

4. 特殊类型嗜铬细胞瘤 特殊类型嗜铬细胞瘤症状不典型, 表现复杂, 涉及普外、儿科、妇科等相关科室, 容易延误诊治, 致残率和致死率较高。

(1) 静止性嗜铬细胞瘤: 静止型嗜铬细胞瘤是指平时未表现出高血压等征象, 但在严重外伤、感染、手术等应激条件下血压可急骤上升的嗜铬细胞瘤。静止型嗜铬细胞瘤不产生临床症状, 可能是: ①瘤体不具有分泌功能或分泌功能低下。②大部分去甲肾上腺素分泌后储存在肿瘤内部, 很少进入血液循环中。③肿瘤分泌较多的多巴及多巴胺抢占了受体, 由于多巴具有降压作用, 对抗了肾上腺素和去甲肾上腺素的作用而不发生高血压。④大的肿瘤虽然含有大量的儿茶酚胺类物质, 但大多在肿瘤的内部代谢对于怀疑静止型嗜铬细胞瘤的患者, 胰高血糖素刺激试验可以发现一些隐匿功能的嗜铬细胞瘤。

(2) 复发性嗜铬细胞瘤: 嗜铬细胞瘤的复发率为 4.6% ~ 10%。肾上腺外、儿童、多发嗜铬细胞瘤复发率较高。复发性嗜铬细胞瘤容易恶变。复发性嗜铬细胞瘤根据病史、内分泌和影像学检查不难做出诊断。

(3) 多发性嗜铬细胞瘤: 多发性嗜铬细胞瘤占嗜铬细胞瘤的 10% 左右。多发有两种形式: ①肾上腺多发嗜铬细胞瘤, 可以表现为双侧肾上腺肿瘤和一侧肾上腺多个肿瘤。②肾上腺外多发嗜铬细胞瘤, 肿瘤都位于肾上腺外的嗜铬体中。儿童和肾上腺外嗜铬细胞瘤多发常见。术中切除肿瘤之后, 血压下降不明显的情况下, 应考虑到多发性嗜铬细胞瘤的可能, 应该进行探查。

三、实验室和其他检查

1. 基础生化检查 包括 24h 尿儿茶酚胺及其代谢产物。从诊断的敏感性和特异性角度来讲, 最为可靠的是测定血和尿中的儿茶酚胺。

(1) 24h 尿儿茶酚胺测定: 血浆中的儿茶酚胺 2% ~ 5% 经尿排出, 其中 80% 为去甲肾上腺素, 20% 为肾上腺素。有时症状发作时间短, 尿 CA 排出量短暂性升高, 如果仍留 24h 尿则会被稀释, 可以留取发作后 4h 的尿测定 CA, 并与其他不发作的时候的同时时间段的尿

CA 进行比较。如果明显升高可做出确诊。

(2) 24h 尿 3-甲氧基-4-羟基苦杏仁酸 (VMA): VMA 为去甲肾上腺素和肾上腺素的最终代谢产物, 能够反映体内儿茶酚胺的生成情况。发作后 4h 和 24h 的尿标本测定阳性率更高。

(3) 血浆 CA 的测定: 血浆儿茶酚胺包括肾上腺素、去甲肾上腺素和儿茶酚胺的总称。必须在清晨空腹状态安静状态下测定。在测定儿茶酚胺时候, 尽量停用降压药物, 避免饮茶、咖啡、可乐、水果等含有色素的物质, 以免干扰化验结果。

2. 激发试验 激发试验常用于血压正常或者较低而高度怀疑嗜铬细胞瘤的患者。如果血压超过 170/110mmHg 则不宜采用。实验前先做冷水加压试验作对照。目前主要采用胰高血糖素试验: 胰高血糖素可以刺激瘤体分泌儿茶酚胺。一次注射剂量为 0.5~1mg, 采血测定刺激 0min 和 3min 的儿茶酚胺。注射后血浆儿茶酚胺浓度为注射前的 3 倍以上, 或者注射后浓度高于 2 000pg/ml 可确诊。试验前应当准备酚妥拉明, 血压升高过高的时候, 需要静脉输注以控制血压。

3. 抑制试验 适用于血压持续升高, 阵发性高血压的发作期。血压高于 170/110mmHg 的时候可以应用。目前主要采用酚妥拉明试验: 酚妥拉明是一种短效的 α 肾上腺素能受体阻滞药, 可以阻断 CA 在组织中的作用, 因此可以鉴别高血压是否会因儿茶酚胺分泌过多所致。方法是酚妥拉明 5mg 缓慢静脉注射, 然后观察血压的变化, 如果注射 2min 后血压迅速下降、幅度超过 35/25mmHg 并且持续 3~5min, 可判断为阳性。如果血压下降幅度过大, 出现低血压休克时, 应当迅速输液, 尽快增加血容量, 必要时应用去甲肾上腺素或者肾上腺素静脉滴注治疗。

激发试验和抑制试验都具有一定的风险, 尤其是对于病史较长且已经出现动脉硬化等表现者, 应当慎重进行。

四、诊断和鉴别诊断

1. 诊断 嗜铬细胞瘤常规诊断程序是以临床表现及体征为主导, 先进行生化检查定性, 然后进行影像学检查进行定位诊断。

(1) 定性诊断: 嗜铬细胞瘤有良性与恶性, 其数有单发与多发, 其部位有单侧与双侧、肾上腺内与肾上腺外, 其血压类型有阵发性、持续性; 其病史有家族性、非家族性; 有合并内分泌腺瘤病 (MEN) 或非 MEN 等。因此, 在临床上诊断嗜铬细胞瘤较困难。但嗜铬细胞瘤又有特殊的临床症状, 如高血压及同时有头痛、心悸、多汗三联症。如果患者有高血压、同时有直立性低血压和头痛、心悸、多汗三联症, 特异性则可高达 95%。在发生上述症状的同时测定血、尿儿茶酚胺及尿 VMA 等, 如有明显升高可以确诊。对于高血压发作时可以进行酚妥拉明试验等抑制试验, 对于血压不高者, 可以进行激发试验来明确诊断。一般来讲, 通过上述检查, 可以做出定性诊断。

(2) 定位诊断

1) 常规定位检查方法: 传统的定位方法主要有超声、CT、MRI 等。超声简易无创, 对肾上腺内嗜铬细胞瘤的筛查有很大实用价值, 但准确性不高。CT 和 MRI 虽然提供了良好的形态学影像, 且在嗜铬细胞瘤的定位诊断中具有较高的敏感性, 但两者的特异性均不佳。

2) 核素扫描: 核素成像方法的优点是能执行全身影像扫描, 具有较高的敏感性和特异