

最新内分泌

诊疗技术规范

实用全书

復旦大學出版社

最新内分泌诊疗技术操作 规范实用全书

主 编 何明清

(第二卷)

復旦大學出版社

(三) 性激素的补充

对类脂性肾上腺增生, 3β -羟类固醇脱氢酶及 17 -羟化酶缺陷者, 不论男性或女性, 性激素合成均不足。对这类病人, 不论其真正性别如何, 如出生时外生殖器为女性型, 则以后到青春发育期时, 还是以继续保持其原来表现型为妥, 补充性激素时亦以应用女性激素较为适当。

(四) 两性畸形的外科治疗

对于生殖器官有异常的病人, 可以通过外科手术达到治疗目的。手术前对本病的诊断与鉴别诊断, 一般通过染色体检查, 血浆类固醇测定、X线、B超及内镜检查等。要求病人为正常女性或男性染色体, 血浆类固醇水平异常。内生殖器情况可以通过B超了解或借助于腹腔镜完成, 手术前后, 整个围手术期需保证病人处于稳定的生物化学状态, 额外肠道补充氢化可的松是必要的。

关于性别的选择及手术指征掌握原则如下:

(1) 抚养性别的选择: 出生后确定性别为首要问题, 这关系到成人后的心理定位。外生殖器形状是重要的决定因素, 同时也要根据手术后男性或女性性功能可能恢复的程度来作决定。有时男性假两性畸形作为男性抚养的机会只有 $1/3$, 大多数选择为女性, 只是在阴茎大小能保持男性功能时选择男性。对女性假两性畸形的矫治, 阴唇融合者做成正常阴道开口并不难, 而无阴道者也能重建人工阴道。

(2) 去除内生殖器: 内生殖器应尽快明确, 从而确定儿童性别。如性别已定, 与性别相矛盾的结构如输卵管、子宫或输精管可在手术中切除。这类手术施行的时间最好在2岁或3岁以内。

(3) 切除性腺和激素替代治疗: 关于切除性腺并无严格规则, 首先考虑的为第二性征形式。真两性畸形中, 一侧为睾丸, 一侧为卵巢, 切除有矛盾的性腺是合理的。但对卵睾结构, 试图从睾丸中分离出卵巢是不可能的。在青春期时女性化表现较男性化更为常见, 所以对作为女孩抚养的患儿, 其卵睾组织应保留, 而作为男孩抚养者其卵睾应切除。作为女孩抚养的男性假两性畸形, 如外生殖器为女性, 睾丸可保留, 女性化会在青春期时出现。外生殖器是混合型或男性类型, 最好在婴儿期切除睾丸。如与青春期第二性征相矛盾, 应将性腺切除。

性激素替代治疗通常根据确认时病人年龄, 年轻的病人推荐使用替代治疗, 许多年长些的病人常因心理学变化而拒绝替代治疗。男性假两性畸形需要用手术矫正外生殖器, 并补充雄性激素。 ≥ 12 岁女性则补充雌激素。

(4) 外生殖器的成形重建手术: 手术目的是使外生殖器外观尽可能正常, 并保证病人能有正常婚姻生活。一般女性器官重建较男性更容易, 所以只有在阴茎发育很好的情况下决定做男性化手术。

①作为女孩抚养儿童: 手术应该尽早施行, 最好在有永久性记忆之前。18个月至2岁已能手术, 至少也应在青春期前完成手术。

②作为男孩抚养的儿童: 通常需要几种手术来矫正, 不像女孩要尽早手术。这类患

儿原则上应在学龄前完成手术，这些手术包括：阴茎伸直术、尿道成形术、重建阴囊术、睾丸复位固定术或切除异位发育不良之隐睾。

第三节 库欣综合征

肾上腺皮质增生 (adrenocortical hyperplasia) 又称库欣病，报道早已有之，但直到 1912 年库欣完整描述该病的症状后，才引起人们的重视。1942 年 Fuller Albright 阐明了库欣综合征是由肾上腺分泌的糖皮质激素过多所致。类固醇激素缓慢的堆集在体内引起糖、蛋白质代谢障碍而形成库欣综合征的一系列临床表现。是由于垂体分泌过多的 ACTH 刺激双侧肾上腺增生可产生向心性肥胖、高血压、乏力、骨质疏松、多血质、多毛等一组综合征。文献报道库欣综合征中有 70% 的病人是由肾上腺皮质增生所引起，肾上腺腺瘤或肾上腺癌引起者占 15%，异位 ACTH 所致占 15%。在我科收治的库欣综合征病例中，肾上腺皮质增生占 82%，腺瘤占 15%，异位 ACTH 综合征较少。

一、病因与发病机制

库欣综合征主要分为四类：①库欣病，由于垂体分泌过多的 ACTH 使双侧肾上腺皮质增生。②肾上腺皮质肿瘤，包括肾上腺皮质肿瘤和皮质癌，自主性分泌皮质激素（在有关章节中详述）。③异位促皮质激素肿瘤 (ACTH 肿瘤)，非垂体肿瘤分泌过多的 ACTH 刺激肾上腺皮质分泌大量的皮质激素。④医源性皮质醇症由于应用过多的糖皮质激素或 ACTH，而表现为库欣综合征。

1. 病因

(1) 由于垂体前叶的病变分泌大量的促皮素 (ACTH)，不断刺激肾上腺皮质引起双侧肾上腺皮质增生。分泌大量的皮质类固醇，因而产生一系列典型症状。库欣首先认为垂体前叶的嗜碱性细胞增多或形成腺瘤，使促皮质激素增加而刺激肾上腺皮质增生，以后 Crook 发现病人垂体前叶嗜碱性细胞有透明变性，这种细胞被称为 Crook 细胞。有些肾上腺皮质腺瘤病人的垂体前叶并不存在透明变性细胞，因而进一步支持了库欣的垂体学说。部分病人尿中促皮质激素的含量有所增加，经过垂体放射治疗后，症状有所缓解，这些都充实了垂体学说的理论。但后来的一些学者又提出了另一种解释，设想垂体前叶有一种促皮质因子，它和促皮质激素不是同一物质，但它可强化促皮素的作用，使肾上腺皮质的敏感性增加，产生过多的皮质类固醇。目前尚不能直接证实这种因子的存在。

分泌 ACTH 垂体瘤的病因目前尚不清楚。大量材料证明分泌 ACTH 的肿瘤组对各种药理学因子与正常垂体不同，据此可应用氟氢可的松和地塞米松试验测定垂体-肾上腺轴的功能。这些药物可使库欣病病人的 ACTH 分泌受到不同程度的抑制。体外实验指出肾上腺皮质激素类不能抑制 ACTH 的合成，但可抑制其释放，认为皮质激素可能作用于垂体细胞的细胞膜。

溴隐亭对正常垂体组织的 ACTH 分泌虽无影响，但库欣病病人口服溴隐亭后，13 例

中有 6 例血浆 ACTH 和皮质醇明显受到抑制。对溴隐亭没有反应的病人其垂体瘤一般较大, ACTH 水平较高。通常的认为溴隐亭作用于下丘脑而使 ACTH 水平下降, 但对支气管类癌所致的 ACTH 增高也有抑制作用。在大鼠试验中发现溴隐亭也能抑制 ACTH 肿瘤分泌 ACTH。因此认为, 溴隐亭除了作用于下丘脑影响 CRH 外, 可能对肿瘤组织分泌 ACTH 有直接的抑制作用。所以溴隐亭对 ACTH 的分泌抑制作用不能用来判断下丘脑是肿瘤产生的原因。

某些库欣病病人用赛庚啶治疗后血浆 ACTH 和皮质醇减少, 赛庚啶是 5-HT 抑制剂。说明 ACTH 垂体瘤发生是中枢神经因子刺激所致。库欣病病人行垂体瘤切除后, 赛庚啶可增强皮质激素对 ACTH 抑制的敏感性, 这一点也证实中枢神经系统与 ACTH 垂体瘤形成有关。在体外实验中, 赛庚啶对分泌 ACTH 的异位肿瘤亦有抑制作用, 这就证明这些药物除作用于下丘脑外, 尚对 ACTH 分泌有直接抑制作用。有些事实表明 CRH 增加可能在分泌 ACTH 垂体瘤过程中起作用。

(2) 增生是肾上腺皮质本身的病理障碍与垂体前叶并无关系。其理论依据: ①很多垂体嗜碱细胞瘤并无肾上腺皮质功能亢进症, 相反, 很多肾上腺皮质增生病人也并无垂体嗜碱细胞瘤存在。②嗜碱细胞的变化是一种变性或退化现象, 是皮质功能亢进的结果, 是继发的。实验证明注射促皮素、皮质素、雄性酮、雌性酮后嗜碱细胞都可以发生同样的变化。同样, 如将皮质腺瘤摘除, 嗜碱细胞的病理变化则自行消失。③肾上腺经全切或次全切除后, 可使症状缓解或完全消失。

以往认为, 皮质增生病例的血内促皮素含量并不增加, 并作为反对垂体学说的一种理论。近年来由于检测技术的进步, 证明增生病人血内的促皮素值确实是普遍增加的, 并以此为鉴别肿瘤与增生的依据。肾上腺切除后使症状缓解并不能否定垂体病原学说。况且对增生行次全切除后, 复发率很高。目前国外甚至放弃次全切除术而施行全切术, 这也是以垂体病原学说为依据的。对垂体行放射治疗以缓解症状, 在某些病例仍有一定疗效, 亦支持垂体病原学。

(3) 异位 ACTH 综合征, 是由非垂体的肿瘤产生过多的 ACTH 所致的皮质醇增多症。有的病例与肾上腺腺瘤、库欣病的临床表现相似。偶尔也可表现为典型的皮质醇症。但是大部分病例缺乏皮质醇症的肥胖、多血质、骨质疏松等典型临床表现。而表现为消瘦、乏力及肿瘤的特征性表现。临床上引起异位 ACTH 综合征的肿瘤较多, 如肿瘤合并贫血, 实验室检查血浆皮质醇、尿中 17-OHCS 明显增高者应考虑本病。异位 ACTH 综合征大部分是由胸腔肿瘤引起, 最常见的是小细胞肺癌, 还有其他的肿瘤均能分泌 ACTH 类物质, 继发性引起皮质醇分泌增多而导致。Robert 统计了 100 例引起异位 ACTH 综合征的各种肿瘤如表 7-5 所示。

表 7-5 100 例异位 ACTH 病因

肿瘤	例数
肺癌	52
胰腺癌 (包括类癌)	11
胸腺瘤	11

续表

肿瘤	例数
良性支气管腺瘤	5
嗜铬细胞瘤	3
甲状腺癌	2
肝癌	2
前列腺癌	2
卵巢癌	2
纵隔未分化癌	2
乳癌	1
腮腺腺癌	1
食管癌	1
副神经节瘤	1
神经节瘤	1
原因不明	3

(4) 先天性肾上腺增生症, 在肾上腺皮质激素生物合成过程中, 某一种必需的酶先天缺陷, 致肾上腺糖皮质激素和(或)盐皮质激素合成不足, 而雄激素分泌过多。临床上出现不同程度的肾上腺皮质功能减退, 女孩男性化, 而男孩性早熟。正常肾上腺以胆固醇为原料合成糖皮质激素、盐皮质激素、雄激素等三类主要激素, 尚产生少量雌激素。

本症患者由于合成以上激素的过程中不同部位酶的缺陷, 致正常的皮质激素合成不足, 而缺陷部位以前的中间产物都在体内堆积起来, 使肾上腺产生的雄激素明显增多。由于血皮质醇水平降低, 负反馈地致使垂体前叶分泌 ACTH 增加, 肾上腺皮质受 ACTH 刺激而增生, 从而皮质醇的合成量得以达到维持生命的低水平, 随之增生的网状带也产生大量的雄激素。缺陷的酶不同, 临床表现也各异。如 21-羟化酶、17-羟化酶、3 β -羟类固醇脱氢酶及 20, 22-碳链酶缺陷者可伴低血压, 11 β -羟化酶缺乏可伴高血压等症状。体内堆积的中间代谢产物, 可通过血、尿甚至唾液检查发现其增高。本症酶缺陷的根本原因是由于控制这些酶合成的基因缺陷。系通过常染色体隐性基因传递。纯合子发病, 杂合子不发病。一个家族一般只出现同一类型的缺陷。

二、病理

皮质增生都是双侧性的, 增生的程度不一, 一般都能保持正常形态, 但重量可增加 2~3 倍。1973 年一组国外总结的 95 例增生, 最重者为 30g, 平均约为 11.1g。在中度或轻度增生者, 有时很难与正常腺体相区别, 但在功能上都有明显亢进。增生的皮质表面显示为起伏不平, 或呈结节改变, 顶部增厚膨隆较明显。正常的皮质外层为黄色, 较

厚,内层为棕色,较薄。增生主要为外层增厚,而内层亦可增宽。在切面上,皮质的内1/3~1/2为棕色,外带为金黄色。在组织切片上,束状带受累最重。而最外层球状带一般是正常的。有时各带之间的界限不清,细胞增大,类脂质含量及核丝分裂象也增多,髓质无变化。先天性肾上腺增生症多表现为双侧肾上腺明显增大,有的病例增生的肾上腺比肾脏还大,表面呈分叶状,甚至折叠成脑状。

三、临床表现

肾上腺皮质增生的主要临床表现是由糖皮质类固醇过多所致,常以疲倦及全身乏力为主诉而就诊,可发生于任何年龄,男女均可发病,女性较多见,吴德诚报道占68%,男女之比为1:2.6,好发年龄20~60岁,病程3~5年。现将症状与体征分述如下。

1. 肥胖:为本病的特征,多为向心性肥胖,也可为弥漫性,体重增加明显。我科收治一库欣病病人,身高150cm,体重104kg。脂肪堆积于面颊部、肩、背、腹部,形成满月脸,水牛背的特殊体形,四肢相对消瘦。少数病例的眼球后脂肪堆集,可使眼球外突。

2. 皮肤变化:皮肤萎缩变薄,由于皮下脂肪积聚而皮肤紧张,有光泽、温暖、潮湿、油腻、皮下纤维组织异常缺乏,毛细血管弹性纤维变性而使血管扩张、血液瘀积、表皮颜色潮红,以分布在下腹部、股上部、臀、肩、腋窝等部。由于血量增多常有多血质外貌、颜面潮红。由于男性激素的作用,表皮常布有痤疮。可有明显的多毛现象,毛发可在四肢丛生,胡须也甚明显。头发脱落者也不少见。有约30%的病人合并有皮肤感染。血中 γ -球蛋白浓度可有轻度的下降,这种病人合并感染后易发生全身扩散。

3. 高血压:发生率仅次于肥胖,高血压轻重不等。通常为持续性、收缩压及舒张压同时升高,常伴有头痛、头昏症状,病程长者,可并发心、肾方面的损害,眼底可有高血压改变。关于高血压的机制,有人曾在1975年通过对8例本症的研究认为,血内肾素活性测定高低不一,但血浆内的肾素基质则明显增加,这样就使血管紧张素的合成增加而产生高血压。经手术治疗后,肾素基质减少,血压亦随之降至正常,肾素基质增加的原因,可能是由于糖皮质激素水平较高,以往报道亦有类似的结论。但一般都认为,高血压的发生可能与水钠潴留血容量增加有关,故肾素活性测定可正常或降低。

4. 骨质疏松:病变多发生在脊椎,因此病人常有腰痛,重症病人可发生病理性骨折。骨质疏松的原因是形成骨间质的含氮物质缺乏,是糖皮质类固醇使蛋白质分解代谢增加所致,与钠及磷的代谢无关。尿钙的排出量增加,呈负钙平衡,常发生泌尿系结石,其发生率近20%。

5. 糖代谢障碍:糖皮质类固醇有对抗胰岛素的作用,病人的葡萄糖耐量试验呈糖尿病样曲线,90%的病人糖耐量减低。但空腹血糖大多不升高,也不一定有糖尿,如血糖升高时可出现尿糖,很少出现酮症酸中毒,对外源性胰岛素治疗不敏感。

6. 性征异常:女性病人大多数有月经少,闭经、性欲减退、不孕、80%病例有男性化症状,主要表现为痤疮、须发丛生、声音低沉、性欲减退、阴蒂增大,呈假两性畸形。男性病人则表现为性早熟,阴茎巨大。男性女性化者极少见,多有勃起功能障碍,偶尔有睾丸或前列腺萎缩。糖皮质类固醇的代谢及网状带所分泌的性激素皆可引起性征

异常变化。

7. 精神症状：在一部分病例表现很突出。多数症状较轻，如失眠、注意力不集中、记忆力减退，中度的有欣快、忧郁、哭泣或躁狂。

8. 其他：先天性肾上腺增生症病人除有上述表现外，还有羟化酶，20，22-碳链酶缺陷。21-羟化酶缺陷型表现为女性患儿出生时便可有阴蒂肥大，类似男性的尿道下裂，大阴唇似男孩阴囊，但无睾丸。过量的雄激素阻止了女性副中肾管的正常发育，使阴唇、阴囊皱襞产生程度不同的融合。尿道和阴道可分别向外开口，或尿道与阴道共同开口于生殖窦中，少数病例尿道甚至可完全通过增大的阴蒂，与正常的男性外生殖器结构相似。尽管女性外生殖器有不同程度的两性畸形，内生殖器的发育仍为女性型，有卵巢、输卵管、子宫以及阴道。2~3岁时可出现阴毛，继之腋毛。增大的阴蒂可勃起，患儿生长速度比正常儿童快，骨龄发育成熟早，骨骺融合也提前。皮肤粗厚、肌肉发达，最后体态多矮小而强壮。到青春期，女性性征缺乏，不见乳房发育和月经来潮，音调低沉。

男性患儿一般1~2岁后外生殖器方明显增大，呈“早熟性生殖器巨大畸形”。主要表现为阴茎迅速增大，易勃起。阴囊及前列腺也大，但睾丸大小却与实际年龄相称，且无精子形成。患儿很早即出现阴毛、腋毛、胡须及皮肤痤疮。有喉结、声音低沉。肌肉发达，体格发育过快，身长超过同龄儿，骨龄也远远超出年龄。因骨骺融合早，到10岁时发育已完成，故最终身高反不如正常人，呈一矮小肩宽、肌肉发达的体态，称为“小大力士身型”。因ACTH和促黑色素细胞激素(MSH)增多，患儿常表现皮肤黏膜色素增多。

11 β -羟化酶缺陷型，当11 β -羟化酶缺陷时，雄激素和11-脱氧皮质酮均增多。临床表现与21-羟化酶缺陷型的单纯男性化相似，但男性化程度相对较轻。多数患儿有中等程度的血压升高，少数患儿血压可很高，也有极少数患儿血压正常。本型高血压的特点是给予皮质激素后可下降，而停药后又回升。

四、实验室检查

1. 血常规：血红蛋白、红细胞计数在部分病例增加，白细胞减少。

2. 电解质：血氯化物减少，CO₂结合力增加。少数病人血钾低，血钠高、血胆固醇脂增高、尿呈碱性、尿钙增加。明显的低钾性碱中毒只在皮质增生及腺瘤中可见到，但在肾上腺癌或异位ACTH症候群中更多见。

3. 血浆皮质醇测定：血浆皮质醇测定对肾上腺功能亢进是最简单和最廉价的方法。但对结果的判断要慎重，因为这些激素的水平在昼夜可能发生变化，偶尔也继发于血浆皮质醇结合球蛋白(CBG)水平的改变所发生的皮质醇升高。这种球蛋白主要在妊娠和接受雌激素治疗的病人中增加。为减少误差可采血3次(每小时采血1次)检测取其平均值。正常人血浆皮质醇的含量50~410nmol/L，晨晚有波动。

4. 血浆ACTH测定：血浆ACTH测定对于皮质醇症的病因鉴别诊断具有重要价值。正常为4~22pmol/L，肾上腺皮质腺瘤或腺癌病人血ACTH均可被抑制到正常值以下。库欣病病人ACTH水平升高。应激状态ACTH也增加，异位ACTH肿瘤一般ACTH水平

升高显著。

5. 促皮质激素激发试验：①试验前 1d，测定尿 17-羟皮质类固醇值，作为基础值。②试验当日清晨，做嗜酸性白细胞计数一次。③静脉点滴 ACTH 50mg/8h 内滴完。④滴药开始即收集当天 24h 尿中皮质类固醇。⑤滴药结束后做嗜酸性白细胞计数一次。皮质增生，刺激后 24h 尿中皮质类固醇显著增加，而腺瘤的反应弱，异位促皮素瘤多有增加。

6. 地塞米松抑制试验：①过夜地塞米松抑制试验：是库欣综合征病人筛选诊断的最好方法。在 23 点顿服地塞米松 1.0mg，第 2d 上午 8 时采集标本测定血浆皮质醇。若血浆皮质醇小于 144.3nmol/L 表示被抑制，肾上腺皮质增生病人不被抑制。假阴性率 1%~2%，假阳性率 10%~15%。尿游离皮质醇的测定。正常值 80~100 μ g/24h，如增高可诊断库欣综合征。②小剂量地塞米松试验，试验前 1d 收集 24h 尿，测定 17 羟皮质类固醇及 17 酮皮质类固醇值及游离皮质醇。服用地塞米松 0.5mg/次，次/6h，连服 2 日。收集第二天 24h 尿测定 17-OHCS，17-KS，游离皮质醇，服药第 2d 17-OHCS 低于 4mg/24h，尿游离皮质醇低于 20 μ g/24h 为正常。如不能抑制至基础值的 50% 以上，则可能为皮质功能亢进，小剂量地塞米松抑制试验是皮质醇症确定诊断的最有价值的指标。③大剂量地塞米松抑制试验，方法与小剂量相同，每次剂量增加至 2mg，服药第 2d 的 17-OHCS，游离皮质醇下降到基础值的 50% 以下为可被抑制的标准，本试验用于皮质醇症病因的鉴别，垂体性的皮质醇症 80%~90% 病人可被抑制；肾上腺皮质肿瘤或异位 ACTH 综合征病人约 80% 不被抑制。

7. 双氯苯三氯乙烷 (metyrapone, 甲吡酮) 试验：双氯苯三氯乙烷是皮质醇生物合成最后一步 11 β -羟化酶的抑制剂，正常人应用此药后，皮质醇的合成减少，皮质醇前身 11-脱氧皮质醇生成增加，可对各种肾上腺-垂体轴紊乱具有一定的诊断价值。午夜服 40mg/kg 双氯苯三氯乙烷，早 8 时测定血浆皮质醇，11-脱氧皮质醇和 ACTH 是鉴别垂体瘤和肾上腺肿瘤的一个准确试验。库欣病病人血浆 ACTH 和 11-脱氧皮质醇增加，肾上腺肿瘤病人 ACTH 不增加。

8. 尿中内分泌素测定：测定尿中游离皮质醇，正常值 30~300 μ mol/d，本症可升高至 1546~13020 μ mol/d。测定尿中 17-OHCS，17-OCS，升高至 180 μ mol/d 以上者，则有癌瘤或异位促皮素瘤的可能。

9. CRH 兴奋试验：一般用人工合成的 CRH，剂量为 100 μ g 或 1 μ g/kg 体重，静脉注射，测定注射前后 (-30、0、30、60、90、120min) 血 ACTH 及皮质醇水平。注射后 ACTH 的值比基础值增加 50% 以上，血皮质醇峰值比基础增加 25% 以上为有反应的指标。86% 的垂体性皮质醇症有反应，90.5% 的异位 ACTH 综合征及 100% 的肾上腺肿瘤无反应，因此本试验对库欣病的诊断有重要价值。在发达国家应用已较普遍，国内少数医院也已开始应用。

五、影像学检查

1. 放射线诊断：X 线平片肾上腺区无明显异常，骨有脱钙现象。腹膜后充气造影、静脉肾盂造影在肾上腺区有大的肿块时可表现为软组织影，肾脏受压下移。肾动脉、肾

静脉造影对肾上腺肿瘤诊断有帮助,而对肾上腺增生无大的帮助。垂体的 X 线检查,蝶鞍侧位和正侧位体层摄片,由于 80% 以上的垂体 ACTH 瘤为微腺瘤,蝶鞍片的异常发现很少,只有在大腺瘤才有显著的异常发现如蝶鞍底双边及鞍背直立等。

2. 同位素肾上腺扫描:胆固醇是肾上腺合成皮质类固醇的主要前驱物,人体内胆固醇的 2%~6% 在肾上腺内。因此将放射性元素标记在胆固醇上,并注入人体后,当放射性元素标记的胆固醇在肾上腺内浓集时进行肾上腺扫描,根据肾上腺形态,同位素疏密程度等作为诊断依据。注药后第 2d,同位素标记的胆固醇即在肾上腺内浓集,与此同时,肾上腺外的含量则迅速下降,肾上腺内外差值可高达 500:1~1400:1。第 2d 开始每日扫描 1 次,第 5d 即可显示肾上腺。肾上腺增生表现为两侧肾上腺等大,密度均匀一致。此种诊断方法较血管造影及内分泌素测定灵敏、准确,但由于药源缺乏,难以普及使用。

3. B 超:肾上腺皮质增生,超声一般不易显示,仅小部分病例获得有增厚的肾上腺低回声区。肾上腺皮质结节样增生出现类似的小肿瘤的低回声区。

4. CT 检查:临床表现为肾上腺皮质功能亢进症或经其他方法检查怀疑肾上腺肿物者均应行 CT 扫描。肾上腺皮质癌体积大而向周围组织浸润,不易与周围器官的肿瘤相区别。腺瘤的边界及瘤体可清楚显示,为圆形或卵圆形,使整个腺体消失,瘤体突出腺体,边界可残留部分腺体,对侧腺体萎缩。由于瘤体含胆固醇高,密度较肝、脾、肾及大血管为淡。CT 值 12Hu,用 5mm 层厚 CT 扫描可发现 1cm 大小的肿瘤。肿瘤 CT 扫描无假阳性及假阴性结果。但对皮质增生及微型结节则应认真结合临床进行诊断。普通的头颅轴位 CT 扫描对垂体瘤诊断无大的帮助,对蝶鞍部的冠状位 2mm 薄层扫描,造影剂增强,加矢状重建可发现 50% 的微腺瘤。

5. MRI 检查:肾上腺增生的图像主要表现为弥漫对称的双侧肾上腺增大,边缘光滑锐利,但形态无改变。增大的标准,以与同侧同水平的膈肌脚的宽度相比,超过膈脚宽度可认为增生。增生的肾上腺磁共振信号与正常腺体一样,为中等信号,比肾皮质和肝实质略低。垂体腺瘤磁共振用矢状面和冠状面检查即可作出诊断。 T_1 加权像上肿瘤信号强度可低于、等于或高于脑组织。 T_2 加权像上有高强度信号边界清楚的肿块压迫垂体柄、漏斗部及视神经,可见到坏死液化。

六、诊断

对可疑库欣综合征的病人分两步对其进行诊断:第一步,确定有无皮质醇症,也就是确定诊断(功能性诊断),如图 7-2。第二步:明确库欣症的病因,部位和性质,即病因与病理性诊断,如图 7-3。

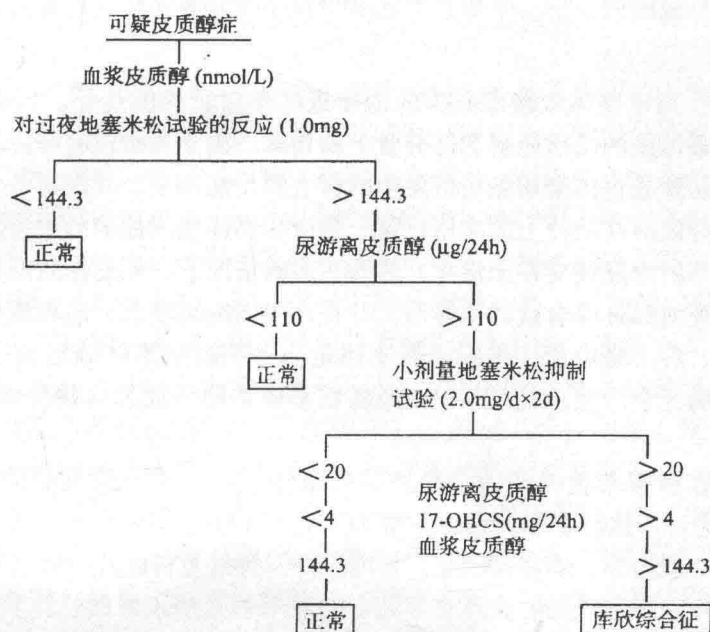


图 7-2 可疑皮质醇症的筛选诊断程序

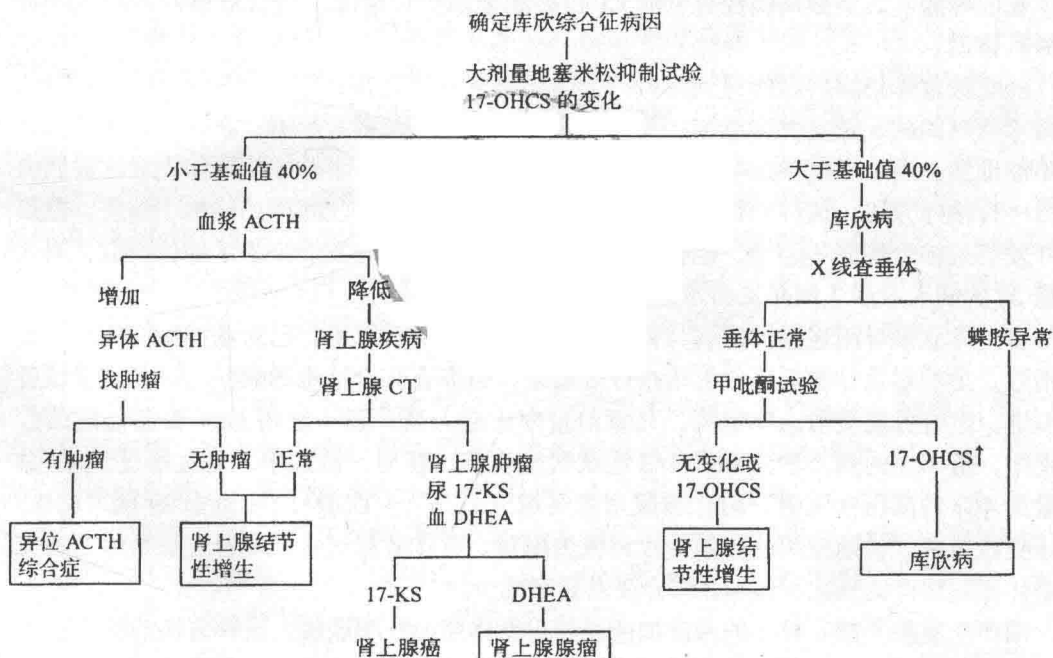


图 7-3 库欣综合征病因诊断程序

七、治疗

1. 外科治疗：对于垂体依赖库欣病的治疗近些年有较大的变化。1950 年以前，治疗的标准方式是垂体腺的低压照射和部分肾上腺切除。由于当时没有糖皮质类固醇可用于治疗肾上腺全切除或垂体全切除后所发生的肾上腺功能不全，故没有一个完善根治的方法。随着皮质类固醇在治疗上的应用，肾上腺全切迅速成为标准的治疗方法。这一方法的缺点在于垂体的原发病变并未治疗，然而在多数情况下，能使库欣病完全治愈。在肾上腺切除后出现 Nelson 综合征的垂体瘤，并在几年内继续增大，随即成为直接对垂体治疗的一个理由。应用高电压，重粒子和立体定向 γ 照射的垂体放射治疗有较好的效果，但不能使疾病完全治愈。最近几年，经蝶鞍垂体切除已成为这些肿瘤的标准途径，但仍伴有复发。

对大多数库欣病病人选择的治疗是经蝶鞍垂体切除。在一组大宗的病例报道中，80%~90% 病人进行了这种手术，切除分泌 ACTH 的微腺瘤，有对库欣病立即治愈的效果。这种手术相对损伤小，术后易恢复。目前条件下神经外科医师均能做到准确定位完成手术。这种治疗方法优点是能获得立竿见影的效果和长期正常的垂体和肾上腺功能。垂体腺瘤连续大量分泌 ACTH 抑制了正常垂体的分泌，腺瘤切除后，正常组织 ACTH 的分泌逐渐缓慢地恢复正常，肾上腺功能不全的症状经适当治疗后即消失，它持续时间短暂，治疗也无困难。经蝶鞍垂体切除的主要缺点是对大的肿瘤切除不完全，特别是向鞍上生长的肿瘤。大多数病例经充分的 CT 扫描能显示生长情况，血管造影对肿瘤大小的诊断有帮助。

经蝶鞍垂体切除后可能遇到的另一个问题是复发率较高，在一组病人中高达 25%，随着术后时间的延长复发率增加。复发的主要原因是存在多发腺瘤，在手术时不能识别或不能证实。因手术时很难辨认腺瘤的边界，所以有人提出半垂体切除作为对这类病人的另一种治疗方法。这种治疗对无腺瘤或垂体腺双侧存在多发腺瘤的病例疗效差。重要的并发症是脑脊液漏和感染，但在临床上常见的术后主要并发症是手术部位出血，有人报道 24 例病人术后 3 例并发出血造成 1 例死亡。

自从库欣最早阐述垂体疾病与肾上腺功能亢进的关系以来，已对垂体腺瘤进行了放射治疗，虽然对垂体的低压放射治疗疗效较差，但亦有完全治愈的病例。随着高能设备的引进，已有可能使治愈率提高。儿童治愈率比成人高。在一组用 6MV 加速器的治疗报道中，近 1/3 的病人治愈和另 1/3 症状明显改善。在另一研究中，通过每日 2Gy，总剂量为 4Gy 的高压钴照射，治疗前服用密妥坦 (o, p' - DDD)，36 例中 29 例 (80%) 临床症状缓解，长期应用密妥坦治疗将极为困难。有作者报道在双侧肾上腺切除之前先用垂体照射治疗的病人，Nelson 综合征发病率减少。

用产生重粒子或 α 粒子的回旋加速器照射垂体瘤治疗库欣病。这种方法的优点在于仅对垂体提供较高的剂量，而不损害周围结构。但应用这类治疗时必须十分小心，因为照射时若没有对准垂体可引起邻近的中枢组织破坏，如视交叉和下丘脑。这种方法对鞍上扩展的病人治疗尚不满意，但可用于那些向蝶骨生长的肿瘤，有一组报道用这种方法治疗 59 例病人，9 例仍需其他治疗。对垂体的任何照射治疗必须考虑到发生垂体功能

减退的可能性,造成生长激素分泌不足致儿童身材矮小,也有因剂量过大而引起周围神经组织的坏死。

肾上腺切除手术仍然是目前治疗肾上腺皮质增生所普遍采用的方法,各家报道的疗效也令人鼓舞。因为无论增殖的病因在垂体或肾上腺本身,皆由分泌过多的皮质醇而产生症状,肾上腺切除后,病因即消除,症状自会消失。国内早年收集的病例中,因增殖行手术切除者大部分皆被治愈。国外病例的疗效也大体相似,由于各种维持生命所必需的皮质激素已化学合成,且已用于各种疾病的治疗中,手术前后可以补充,因此肾上腺手术已是一项比较安全的手术,并发症少,病死率低。肾上腺切除的范围有两种意见,一种主张行次全切除术,可以避免手术后终生激素补充治疗,但所保留的肾上腺组织容易增殖,症状复发。另一种意见是主张行肾上腺全切除术,手术后需要终生的激素补充治疗。但疗效肯定。我科 69 例肾上腺皮质增生的病例,行右侧肾上腺全切,左侧次全切,疗效满意,避免术后需终生补充激素,但个别病例有术后复发。

2. 药物治疗:作用于垂体和肾上腺的药物有:①影响肾上腺分泌的有密妥坦、氨基导眠能和双氯乙烷。②影响 ACTH 分泌的赛庚啶和溴隐停。无论是作用于垂体或肾上腺,均需长期服药,且有一定的不良反应。同时不能达到完全治愈的效果。

(1) 密妥坦:直接作用于肾上腺抑制肾上腺功能,每日 3~6g,2~4 月才能有效。不良反应有恶心、呕吐、眩晕、药疹及精神抑郁。可能产生肾上腺坏死导致急性肾上腺功能不全。由于它有很多不良反应,一般限于不能手术的肿瘤病人,虽然已有对库欣病治疗中获得成功的报道,但未得到公认。

(2) 双氯苯三氯乙烷:可抑制肾上腺的分泌。中等剂量具有抑制 18、11-羟化酶的作用,较大剂量能完全抑制皮质醇的产生。若 0.25~1.0g,每日 4 次给药,则能明显抑制 ACTH 肿瘤以及肾上腺原发肿瘤病人的肾上腺分泌。不良反应在女病人可见多毛和粉刺增加。主要缺点是对肾上腺的抑制仍不够完全。

(3) 氨基导眠能:不仅能阻断肾上腺激素的合成,同时也阻断甲状腺素的合成,主要作用是阻断胆固醇转变为孕烯醇酮。在一些术前病人可用作肾上腺分泌的短期抑制剂,在治疗上常与垂体照射和密妥坦相结合,治疗过的病人可产生甲状腺功能减退以及倦睡、恶心、头晕、皮疹等。本药主要用于大的肾上腺肿瘤,对垂体及异位的 ACTH 肿瘤无效。

(4) 赛庚啶:可抑制 5-HT 的分泌,在治疗垂体依赖的库欣病中,能作用于下丘脑中枢以抑制 ACTH 分泌所必须的物质,也可使食欲增加,体重增加,口、鼻、咽干燥。在体外已证实该药对肿瘤或分泌 ACTH 的异位性肿瘤有直接效应。

(5) 溴隐亭:溴隐亭主要抑制库欣病病人血浆 ACTH 和皮质醇分泌。在一项研究中,口服 2.5mg 溴隐亭之后,13 例病人中有 6 例血浆 ACTH 和皮质醇明显下降。1 例异位性 ACTH 分泌的支气管类癌病人,ACTH 亦被抑制。

第四节 原发性醛固酮增多症诊疗技术规范

原发性醛固酮增多症（primary aldosteronism）简称原醛，是肾上腺皮质分泌过多醛固酮导致水、钠潴留，血容量增多，临床表现为高血压和低血钾为特征的一组综合征。1953年由 Conn 首次描述，亦称 Conn 综合征。

一、病因及病理

常见的原醛有两种主要类型：①肾上腺皮质腺瘤，是肾上腺皮质内球状带产生和分泌醛固酮的良性肿瘤，亦称醛固酮瘤。②肾上腺皮质增生，包括特发性肾上腺皮质增生和原发性肾上腺皮质增生两类。此外尚有其他少见类型，如肾上腺皮质腺癌及异位肿瘤分泌醛固酮；与特发性肾上腺皮质增生不同，故可用糖皮质激素来治疗，抑制醛固酮增多，使症状消失。我院从 1972～1995 年收治原醛病人 56 例，其中醛固酮瘤 30 例，占 51.8%；双侧肾上腺球状带增生 26 例，占 48.2%。

（一）醛固酮瘤

最为多见，占原醛症 65%～90%，以单一腺瘤最为常见。肾上腺单侧单个肿瘤占 95%，双侧或多发肿瘤占 15.5%，左侧略多于右侧，男女发病率无明显差异。一侧腺瘤可伴同侧或双侧增生，是醛固酮瘤的病理特征之一。醛固酮瘤体积较小，直径一般小于 3cm，重量大多在 3～5g 之间，肿瘤呈圆形或卵圆形，边界清楚，有完整的包膜，切面呈金黄色，腺瘤于光镜下呈球状带细胞、网状带细胞或致密细胞。瘤细胞呈巢状，索状或腺样排列。与库欣综合征肾上腺皮质腺瘤比较，其肿瘤以外的同侧或双侧肾上腺皮质萎缩。而醛固酮瘤同侧或对侧球状带则可以正常，增生或伴微结节及大结节。醛固酮瘤病人其生化异常及临床症状较其他类型的原醛明显。

（二）特发性醛固酮增多症

特发性醛固酮增多症在成人原醛中占第二位，而在儿童原醛中最常见。其病理变化为双侧肾上腺球状带增生，可呈弥漫性亦可呈结节性增生。增生的皮质可见微结节或大结节，这些结节在光镜下可见充满脂质的细胞，类似于正常束状带细胞，组织学表现肾上腺受到刺激。因此认为，特发性醛固酮增多症可能是由于一种异常的促分泌因子所致或是肾上腺对血管紧张素 II 过度敏感所致。

近年的研究提示，本病可能与库欣病相似，即下丘脑-垂体功能紊乱导致肾上腺皮质球状带增生，其理由为：①病人血清中某些垂体因子的水平增高，如 β -内啡肽（ β -LPH）和 α -黑色素刺激素（ α -MSH）等，这些多肽因子可刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮。②病人血清中醛固酮刺激因子（ASF）浓度增加，这种垂体前叶分泌的蛋白质可增加基础血管紧张素 II 和 ACTH 刺激醛固酮的分泌。病人血清基础 ASF 增加，立位时 ASF 增高并与醛固酮增高相平行，且血清 ASF 的浓度不受地塞米松抑制。③研究发

现血清素拮抗剂赛庚啶可使本症病人血中醛固酮水平明显下降,提示血清素活性增强可能与本症的发病有关。综上所述,特发性醛固酮增多症的发生机制为中枢神经系统某些血清素能使神经元的活性异常增高,刺激皮质球状带增生,分泌大量醛固酮。亦有人认为其发病与病人球状带对血管紧张素Ⅱ敏感性增加有关。特发性醛固酮增多症生化异常及临床症状均不如醛固酮瘤病人明显,其血中醛固酮浓度与 ACTH 昼夜节律不相平行。

(三) 糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症 (GRA)

为醛固酮增多症中的一种类型,用糖皮质激素治疗可纠正其肾素和醛固酮的分泌,高血压及低血钾也可得到控制。自从 1966 年 Sutherland 报道该型以来,国内报道较少。病人发病年龄轻,有明显的家族发病倾向,为常染色体显性遗传性疾病。同醛固酮瘤一样,病人血醛固酮浓度与 ACTH 昼夜节律相平行。本症的特点是,外源性 ACTH 可刺激醛固酮分泌,而小剂量地塞米松可抑制醛固酮的过量分泌,并使病人的血压、血钾、肾素活性恢复正常。鉴于以上特征,以往有学者认为本症的发病机制是病人肾上腺球状带分泌醛固酮的细胞存在异常的 ACTH 受体,对 ACTH 敏感性增强,使醛固酮过量分泌而致病。故将临床症状可被小剂量地塞米松抑制及被 ACTH 持续兴奋这些现象作为 GRA 的诊断条件。近年对 GRA 的研究有新的发现:①病人血醛固酮浓度仅轻度增高,其水平与临床盐皮质激素增多表现的严重程度不相符合。②病人肾上腺皮质的病理变化表现为束状带的明显增生而非球状带,提示发病原因与束状带异常增生相关。③病人体内存在一种质量异常的皮质类固醇,即皮质醇的 C-18 氧化产物,认为该物质在 GRA 中发挥理盐作用,在正常的肾上腺皮质球状带中存在 C-18 氧化途径,皮质酮经 18-羟化酶和 18-氧化酶的作用,被合成为 18-羟皮质酮和醛固酮。而束状带中不存在 C-18 氧化途径,其最后的产物是皮质醇。正常肾上腺皮质中,皮质醇和醛固酮被严格地限制于不同的带中,各自相应的生物合成过程互不相关。GRA 束状带中的皮质醇经 C-18 氧化途径进一步形成 C-18 羟及 18-氧衍生物。体外实验同样观察到当皮质醇与细胞色素 PC 接触时,可形成 C-18 氧化皮质醇,提示束状带获得了球状带的特征,即获得了合成醛固酮和 C-18 氧化皮质醇所需的细胞色素 PC,进一步证实本病的缺陷存在于束状带中。大量的研究证实,束状带 11 β -羟化酶和球状带皮质酮甲基氧化酶中的细胞色素均为 PC,当束状带中的细胞色素 PC 产生变异,即可获得皮质醇甲基氧化酶的活性,出现 ACTH 依赖的醛固酮分泌和 C-18 氧化皮质醇的形成,产生 GRA 的临床表现。GRA 中特有的生化异常为 18-羟皮质醇和 18-氧化皮质醇产生明显增多,这一现象在醛固酮瘤中亦能见到。其区别在于醛固酮瘤病人 C-18 氧化皮质醇的含量极少超过醛固酮含量,而 GRA 中 18-氧皮质醇的含量 3~4 倍于醛固酮。C-18 氧化途径的测定对 GRA 的诊断具有重要的意义,该测定可用以发现那些不伴低血钾而血压正常的患病家族成员,对表现部分临床症状者根据此测定即可作出诊断。18-羟及 18 氧皮质醇的过多产生是诊断 GRA 的必要依据。

(四) 产生醛固酮的肾上腺癌

此型少见,约占原醛的 1%。其特点为:①肿瘤体积大,直径大于 3cm。②除分泌

醛固酮外，往往同时分泌糖皮质激素、性激素。③生化改变为明显的高醛固酮血症，严重低血钾、碱中毒。④肿瘤切除后易复发。如有上述特征，应高度怀疑癌肿，病理细胞学检查往往难以作出肯定诊断，诊断最可靠的依据是肿瘤有无远处转移。

（五）异位产生醛固酮的肿瘤

为肾上腺外自主性分泌醛固酮的肿瘤，极为罕见，仅见于卵巢癌及肾癌的散在报道，系由于胚胎发育过程中残留在器官的肾上腺皮质组织发生的恶性肿瘤，具有分泌醛固酮的功能，但对 ACTH 和血管紧张素不起反应。其分泌醛固酮可引起高血压、神经肌肉功能障碍、低血钾等症状。

二、病理生理

醛固酮分泌量在体内的增加是本症的病理生理学基础。醛固酮是各种皮质激素中在后期被分离出来的一种管理电解质的激素。1950 年发现一种类似脱氧皮质酮，作用于肾脏对水及钠的排泄有调节作用的激素。1952 年发现脊椎动物的肾上腺皮质分泌不受脑垂体的管制。Deming 及 Luetscher 经过化学测定技术的改进，在人类的尿中也分离出含量甚微的管理电解质的皮质激素，化学结构式被肯定称为醛固酮。机体在长期的大量醛固酮的作用下，尿中长期大量失钾、氯化物及镁，而钠的排泄量则明显减少，主要表现为高血钠、低血钾、肾素 - 血管紧张素系统被抑制以及碱中毒。

醛固酮为潴钠排钾激素，主要生理作用是促进肾脏远曲小管钠离子的重吸收及钾离子的排泄。原醛病人分泌大量醛固酮，使肾远曲小管钠重吸收增加，尿钠排出减少，体内钠潴留，血容量增加，病人钠摄入量明显大于排出量，钠代谢呈现“正平衡”。然而当体内钠潴留至一定程度时，往往可见病人尿钠排泄量增加，钠代谢近于平衡状态。肾小管这种摆脱醛固酮影响，不再继续潴钠的现象称为脱逸现象。发生“脱逸”现象的机制，目前认为与心钠素代偿性分泌增加有关。心钠素是心房肌细胞产生和分泌的一种排钠、利尿、降血压的循环激素，它的分泌受血钠浓度和血容量的影响，血钠浓度增高或血容量增加均能刺激心房肌细胞释放心钠素。当原醛病人钠潴留及血容量增加到一定程度时，即刺激心房的压力感受器，使心钠素分泌增多，心钠素继而抑制肾近曲小管钠的重吸收，使远曲小管钠的浓度增加，超过醛固酮作用下远曲小管重吸收钠的能力，尿钠排泄量增加，即产生“脱逸”现象。“脱逸”现象在原醛的病理生理中起重要作用，它可能是原醛病人的高血压多呈良性过程，且病人不出现水肿的重要因素。此外，心钠素亦可抑制肾小球旁细胞肾素的分泌及肾上腺皮质醛固酮的分泌，并能对抗血管紧张素的缩血管作用，是肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的拮抗激素。

醛固酮的排钾作用与钠重吸收作用密切相关。尿钾排出是一个被动过程，当远曲小管腔内钠被吸收后，肾小管管腔内的电离子呈负性状态，此时小管细胞内的阳离子钾和氢即随着电化学梯度被分泌至小管腔内液中而随尿排出。原醛病人由于大量醛固酮促进肾远曲小管钠重吸收增加，故钾的排出亦增加，尿中大量失钾，造成体内缺钾。醛固酮促进肾远曲小管排钾的作用受到肾远曲小管钠浓度的影响，远曲小管内钠含量越高，尿钾排泄越多。反之，肾远曲小管内钠含量减少，钾排泄减少，尿钾排出亦减少。所以当

钠摄入减少或近曲小管钠重吸收增加,使到达远曲小管的钠减少时,醛固酮的排钾作用明显减弱。

皮质腺瘤及增生使醛固酮分泌增加,引起钠潴留,细胞外液及血容量增加,肾灌注量增加,入球小动脉压上升而使近球细胞因动脉牵张而受到抑制,肾素分泌量减少,血管紧张素的生成减少。但腺瘤和增殖的醛固酮分泌是自主性的,并不能因肾素分泌减少而降低醛固酮分泌量。持续性醛固酮分泌增加,将引起各种病理改变,主要为长期失钾所引起的肾脏组织变化,近曲小管上皮细胞空泡变性、水肿变性、颗粒样变性及上皮脱落,远曲小管及集合管亦受累,有时也能看到小管坏死及钙化。并有炎症细胞浸润、积聚、在形态学上颇难与肾盂肾炎相鉴别。

原醛病人在大量醛固酮作用下,尿中长期大量失钾,细胞外液中钾浓度降低,细胞内钾相继逸出,于是细胞内钾含量降低,与此同时细胞外液的钠和氢进入细胞内,且从细胞内排出的能力降低。细胞内钠和氢增加,引起细胞内酸中毒和细胞外碱中毒,血DH值上升,CO₂CP增高。此外正常人,当由于肠道等因素所致体内低钾时,肾小管上皮细胞内钾含量减少,于是远曲小管内钠-钾交换减少,钠-氢交换增加,尿呈酸性。而在原醛症中,尽管严重失钾,但由于大量醛固酮的潴钠排钾作用,远曲小管中钠-钾交换仍被促进,钠-氢交换则被抑制,肾小管细胞泌氢减少,故尿不呈酸性,可呈碱性或弱碱性,因此细胞内酸中毒,细胞外碱中毒及碱性尿为原醛的特征。

三、临床表现

本症的症状与体征主要分为三组症候群:

1. 高血压症候群:全部病例均有不同程度的高血压,一般为良性进展,高血压的幅度为20~32/12~18kPa(150~240/90~140mmHg),有些病例组的平均值为26/17kPa(200/130mmHg),病人常因高血压而初次就诊。少数病例则呈恶性急进型高血压,可发生脑出血等。引起高血压的机制尚未完全明了,可能与以下因素有关:①钠潴留导致血容量增加。②细胞外液钠浓度增高后,钠向细胞内转移,血管壁细胞内浓度增高,使管壁对血中去甲肾上腺素等加压物质反应增强。③动脉血管壁平滑肌细胞内钠浓度增加,致使细胞内水潴留,血管壁肿胀,管腔狭窄,外周阻力增强,测定病人血内的加压物质含量多在正常范围内。至于晚期病例,可因广泛性坏死性动脉炎而呈恶性急进型高血压,虽摘除醛固酮瘤,血压也难恢复正常,这是肾病引起的后果。

随高血压尚伴有头痛、头晕、耳鸣、视力减退、高血压眼底及视乳头水肿等病变。服各种降压药都无效。恶性急进型高血压病人,易发生肾功能衰竭、心功能衰竭、心脏扩大和心肌梗死等并发症。

2. 神经肌肉功能障碍:早期病例可无神经肌肉的功能障碍,当病程发展到一定时期,则有典型的阵发性肌肉软弱及麻痹,形成本症的特征周期性麻痹。常因劳累、久坐、吐泻、利尿而诱发。可突然发作,下肢首先被累及,随后可累及上肢及全身,重者呼吸肌麻痹而窒息。运动肌受累的同时,感觉也有异常,肢体有蚁行感、麻木或隐痛。各种反射迟钝或消失,一般为双侧对称性。发作的频数及持续时间久暂不一,轻者一般神志清醒,重者可昏迷。轻者可自行恢复,重者则需补充钾剂才能好转。心肌受累者可