

内分泌科疾病 专家点评

◎ 郑宪玲 张瑞清 李新胜 主编 ◎



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

内分泌科疾病专家点评

主 编 郑宪玲 张瑞清 李新胜

副 主 编 王颖霞 李会柏 朱明明

贾子会 王军芳 徐晓艳

编 委 (按姓氏笔画排序)

王军芳 王颖霞 朱明明

刘 晶 李会柏 李新胜

杨立群 张瑞清 郑宪玲

贾子会 徐晓艳



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

图书在版编目(CIP)数据

内分泌科疾病专家点评/郑宪玲, 张瑞清, 李新胜主编.

-北京: 科学技术文献出版社, 2013. 3

ISBN 978 - 7 - 5023 - 7705 - 2

I. ①内… II. ①郑… ②张… ③李… III. ①内分泌病

-诊疗 IV. ①R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 015640 号

内分泌科疾病专家点评

策划编辑:李蕊

责任编辑:李蕊

责任校对:张叫咪

责任出版:张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官 方 网 址 [www. stdp. com. cn](http://www.stdp.com.cn)

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京厚诚则铭数码有限公司

版 次 2013 年 3 月第 1 版 2014 年 4 月第 2 次印刷

开 本 787 × 1092 16 开

字 数 338 千

印 张 14

书 号 ISBN 978 - 7 - 5023 - 7705 - 2

定 价 49.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

内容简介

本

书是由长期工作在临床一线的专家和教授,结合其多年的临床经验及教学经验编写而成。全书共 14 章,介绍了内分泌科百余种常见病、多发病,每个疾病分别从病因、临床表现、辅助检查、诊断、鉴别诊断、治疗及健康指导等 7 个方面加以叙述。最后,专家对疾病的诊断和治疗进行了经验点评。

本书内容条理清晰,简明扼要,实用性强,以便读者获得对疾病清晰的诊断思路,正确应用治疗方案,准确掌握治疗方法。本书可作为临床住院医师、主治医师、进修医师和在校大学生、研究生的辅助参考资料,具有很强的临床实用性和指导意义。

目 录

第一章 下丘脑与垂体疾病	(1)
第一节 下丘脑疾病	(1)
第二节 垂体瘤	(3)
第三节 腺垂体功能减退症	(9)
第四节 生长激素缺乏性侏儒症	(13)
第五节 巨人症与肢端肥大症	(17)
第六节 尿崩症	(20)
第七节 抗利尿激素分泌失调综合征	(24)
第二章 甲状腺疾病	(28)
第一节 单纯性甲状腺肿	(28)
第二节 甲状腺功能亢进症	(31)
第三节 甲状腺功能减退症	(40)
第四节 甲状腺炎	(44)
第五节 甲状腺危象	(51)
第六节 妊娠期甲状腺功能亢进症	(54)
第七节 黏液性水肿昏迷	(57)
第三章 甲状旁腺疾病	(59)
第一节 甲状旁腺功能亢进症	(59)
第二节 甲状旁腺功能减退症	(62)
第四章 肾上腺疾病	(67)
第一节 库欣综合征	(67)
第二节 肾上腺皮质功能减退症	(70)
第三节 原发性醛固酮增多症	(73)
第四节 嗜铬细胞瘤	(77)
第五节 先天性肾上腺皮质增生症	(81)
第五章 性腺内分泌疾病	(85)
第一节 性别分化异常	(85)
第二节 性早熟	(87)
第三节 男性乳房发育	(91)
第四节 男性性功能减退	(93)
第五节 Turner 综合征	(97)
第六节 Klinefelter 综合征	(100)

第七节	多囊卵巢综合征	(104)
第八节	多毛症	(108)
第九节	围绝经期综合征	(110)
第六章	糖尿病及其并发症	(115)
第一节	糖尿病	(115)
第二节	糖尿病急性并发症	(122)
第三节	糖尿病足	(133)
第四节	糖尿病肾病	(139)
第五节	糖尿病大血管病变	(144)
第六节	糖尿病神经病变	(146)
第七节	糖尿病视网膜病变	(151)
第七章	多发性内分泌腺疾病	(155)
第一节	多发性内分泌腺瘤	(155)
第二节	多发性腺体内分泌功能减退	(159)
第八章	低血糖症	(163)
第九章	高脂血症	(168)
第十章	肥胖症	(172)
第十一章	胃肠道内分泌激素相关疾病	(176)
第一节	胰岛细胞增生和胰岛素瘤	(176)
第二节	类癌综合征	(180)
第十二章	代谢性骨病	(185)
第一节	佝偻病	(185)
第二节	软骨发育不全综合征	(188)
第三节	畸形性骨炎	(189)
第四节	肾性骨病	(193)
第五节	骨质疏松症	(198)
第十三章	高尿酸血症和痛风	(204)
第十四章	代谢综合征及其相关疾病	(208)
第一节	代谢综合征	(208)
第二节	代谢综合征与心血管疾病	(211)
第三节	代谢综合征与糖尿病	(214)

下丘脑与垂体疾病

第一节 下丘脑疾病

下丘脑疾病是由于多种原因所致下丘脑功能受损的一组疾病,主要特点是内分泌功能紊乱与自主神经功能失调。下丘脑既是高级自主神经中枢,也是功能复杂的高级内分泌中枢。垂体功能、性腺活动、体温调节、食欲控制及水盐代谢与下丘脑均有密切的关系。下丘脑分泌的刺激腺垂体的激素有促甲状腺激素释放激素(TRH)、促黄体激素释放激素(LHRH)、促卵泡激素释放激素(FSHRH)、生长激素释放激素(GHRH)、促皮质激素释放激素(CRH)、催乳素释放因子(PRF);其抑制腺垂体的激素则有催乳素抑制因子(PIF)、生长激素抑制激素(SST);其分泌储存于神经垂体的激素有血管加压素(VP)、抗利尿激素(ADH)。

【病因】

下丘脑疾病的病因较多,其发生由本身的病变(肿瘤、炎症、退行性病变等)和其他因素(如物理因素、血管疾病、周围脑组织病变或全身疾病等)导致激素的合成和分泌异常所致。

【临床表现】

临床上不仅表现为下丘脑功能亢进或功能减退症状,同时还出现神经症状。

1. 肥胖 患者由于腹正中核的饱食中枢失去功能,以致食欲增加而肥胖。肥胖是下丘脑疾病突出的或唯一的表现,过度肥胖的患者其体重常可以持续增加,引起这种现象的原因尚不清楚。

2. 畏食与消瘦 当腹外侧核饮食中枢受损后,轻者导致畏食和消瘦,严重者呈恶病质状态,肌肉无力、毛发脱落,重症患者还可伴发腺垂体功能减退。

3. 睡眠异常

(1) 发作性睡病:最为常见,每次发作持续数分钟至数小时不等。

(2) 深睡眠症:睡眠可持续数日至数周,可叫醒进食、排尿,而后又入睡。

(3) 发作性嗜睡贪食症:可持续睡眠数小时至数日,醒后贪食,多肥胖。

(4) 夜间顽固性失眠。

4. 体温调节障碍 低体温较高温多见。下丘脑性低体温程度多取决于环境和湿度。患者对寒冷缺乏正常的代偿机制。高温对退热药无效。

5. 水平衡的调节障碍 下丘脑的视上核受损可致尿崩症。如果下丘脑的口渴中枢受累,可引起液体摄入减少,导致脱水和血清钠、氯的升高,可为血管加压素和补足液体所纠正。

【辅助检查】

头颅 X 线平片、脑血管造影、头颅 CT 磁共振、脑脊液生化测定、细胞学检查及脑电图等均可作为本病明确诊断和查明原因的辅助检查。

【诊断】

下丘脑疾病病因繁多,表现也多种多样,诊断比较困难。必须在详细询问病史的基础上,结合各种检查,认真排除有关疾病后,才可考虑本病,并力求查明病因。

病史中有下列表现者应怀疑本病:中枢性尿崩症,生长缓慢、身材明显矮小的侏儒症,外生殖器发育不良,进入青春期第二性征不发育或性早熟,肥胖,明显的嗜睡贪食或畏食,不明原因的发热、体温调节障碍、多汗或无汗,有精神症状、记忆力减退,出现颅内压增高症状,头痛、呕吐、视力障碍、视野缩小甚至失明者;除上述表现外伴有明显的某一下丘脑-垂体-靶腺轴功能障碍者,也应怀疑本病。

【鉴别诊断】

下丘脑疾病内分泌异常的表现多样,除肿瘤外,一般为良性过程,并伴有细微的脑器质性症状,需与单纯的内分泌疾病鉴别。下丘脑促甲状腺释放激素、黄体生成素释放激素等试验有助于和垂体疾病鉴别;嗜铬细胞瘤患者血尿中儿茶酚胺及其代谢产物的测定有助于与植物血管性危象相鉴别。此外,本病还应与神经症、颞叶癫痫、低血糖状态鉴别。

【治疗】

1. 病因治疗 根据病因进行治疗,对肿瘤采取手术切除,放疗敏感的肿瘤采用放射治疗,炎症所致者采用抗生素抗感染治疗,精神创伤者采用心理治疗,药物所致者停用相关药物。

2. 内分泌激素治疗 下丘脑病变引起垂体-靶腺功能减退而致内分泌功能减退者可用激素替代治疗,如甲状腺功能减退(甲减)者用甲状腺素,侏儒症用生长激素,性发育迟缓者可用绒毛膜促性腺激素、睾酮、雌激素等治疗。

3. 对症治疗 水、电解质紊乱者注意纠正水、电解质紊乱,畏食、消瘦者给予支持营养,肥胖者适当控制饮食。

【健康指导】

由先天性原因,如生长激素缺乏(伴有或不伴有其他激素缺乏)、促黄体激素(LH)和促卵泡激素(FSH)缺乏及色素性视网膜炎、性发育不全综合征,引起的下丘脑疾病采取替代治疗等措施积极治疗原发病。

对于肿瘤及血管病变,如颅咽管瘤、松果体瘤、脑膜瘤、视交叉神经胶质瘤、鞍上肿瘤、产后腺垂体功能低下、颈动脉或颅内动脉瘤、蛛网膜下隙出血、垂体卒中、脑动脉硬化、脑出血、各种原因的脑积水等,所致地下丘脑疾病,早发现、早诊治是关键。

部分下丘脑疾病并无器质性损害,而是由精神因素引起的功能性异常,因此需改善环境、消除抑郁或紧张的因素等。努力防止感染及颅脑外伤,避免脑炎、结核病的发生。

【专家点评】

下丘脑疾病是由于多种原因所致下丘脑功能受损的一组疾病。其原因有先天性激素

分泌缺乏、肿瘤、肉芽肿、血管病变、机械压迫、医源性(放疗、手术)、功能性等。其临床主要表现为内分泌功能紊乱与自主神经功能失调,如肥胖、畏食、消瘦、睡眠异常、体温调节障碍、水平衡调节障碍、头痛、视野缺损、行为异常等。该病病因繁多,表现多样,必须详细询问病史的基础上,结合内分泌各种检查确定下丘脑-垂体-内分泌腺功能异常的病变水平,明确诊断和查明原因。注意与各种单纯性的肥胖、畏食与消瘦、睡眠异常、体温调节障碍等疾病相鉴别。选择合适的治疗方案,针对病因治疗和(或)内分泌治疗,注意心理疏导。另外,注意避免并发症的发生。

第二节 垂 体 瘤

垂体瘤是一组来自腺垂体和神经垂体及胚胎期颅咽管囊残余鳞状上皮细胞发生的肿瘤,其中以来自腺垂体的垂体腺瘤占绝大多数,所以本节主要讨论垂体腺瘤,简称垂体瘤。垂体腺瘤可发生在任何年龄,以 40~50 岁居多,大多为微腺瘤。本病可于起病后不同时期内被发现,有轻重不等的临床表现,大多数为无症状性。

【病因】

1. 垂体细胞自身内在缺陷

(1) 垂体瘤的染色体变异:在垂体瘤染色体数目的畸变上,以 X 染色体的获得性增加最为常见。

(2) 癌基因的激活:活性 Cs 蛋白 A 亚单位杂合性点突变是最早在垂体瘤中发现的起主要作用的活性突变。

(3) 抑制癌基因的失活:有研究表明等位基因缺失可造成抑制癌基因的功能丧失。

2. 旁分泌和自分泌功能紊乱 下丘脑的促垂体激素和垂体的旁分泌或自分泌激素可能在垂体瘤的促进阶段起一定作用。

3. 下丘脑调节功能紊乱 下丘脑抑制因子的作用减弱对肿瘤的发生也可能有促进作用。

【临床表现】

1. 腺垂体周围组织压迫综合征

(1) 头痛:早期很少出现,见于 1/3~2/3 的患者,初期不甚剧烈,以胀痛为主,可有间歇性加重。头痛部位多在两颞部、额部、眼球后或鼻根部。引起头痛的主要原因是鞍膈与周围硬脑膜因肿瘤向上生长而受到牵拉所致。

(2) 视力减退、视野缺损和眼底改变:肿瘤向鞍上扩展,压迫视神经、视交叉,有 70%~80% 患者产生不同类型的视力减退、视野缺损(偏盲)和眼底改变。这是由于肿瘤生长方向不同和(或)视交叉与垂体解剖关系变异所致。垂体肿瘤可引起以下五种类型视野缺损及视力减退。

1) 双颞侧偏盲:为最常见的视野缺损类型,约占 80%。因肿瘤压迫视交叉的前缘,损害来自视网膜鼻侧下方、上方的神经纤维所致。在早期先出现红色视觉丧失,患者视力一般不受影响。视野缺损开始为外上象限的一个楔形区域,继而扩大到整个外上象限,以后再扩展到外下象限,形成双颞侧偏盲。

2) 双颞侧中心视野暗点(暗点型视野缺损):占 10%~15%,由于肿瘤压迫视交叉后

部,损害了黄斑神经纤维。遇到这种情况时应同时检查周边和中心视野,以免漏诊。此类型视野缺损不影响视力。

3) 同向性偏盲:较少见(约5%)。因肿瘤压迫视交叉的前缘,损害视网膜鼻侧下方、上方的神经纤维所致。患者视力正常。

4) 单眼失明:见于垂体肿瘤向前上方扩展,或患者为后置型视交叉变异(约占5%),扩展的肿瘤压迫一侧视神经引起该侧中央视力下降甚至失明,对侧视野、视力均正常。

5) 一侧视力下降、对侧上部视野缺损:很少见,其原因是向上扩展的肿瘤压迫一侧视神经近端与视交叉结合的部位。因神经受压,引起血液循环障碍,使神经逐渐萎缩,导致视力减退。视力减退和视野缺损的出现时间及严重程度不一定平行。

(3) 其他症状:

1) 下丘脑综合征:肿瘤向上生长可影响下丘脑功能和结构,发生下丘脑综合征,如尿崩症、嗜睡、体温调节紊乱等一系列症状。

2) 海绵窦综合征:眼球运动障碍和突眼是肿瘤向侧方发展压迫和侵入海绵窦的后果。可使第Ⅲ、Ⅳ和Ⅵ对脑神经受损,产生相应症状。肿瘤向蝶鞍外侧生长累及麦氏囊,使第Ⅴ脑神经受损,引起继发性三叉神经痛或面部麻木等功能障碍。

3) 脑脊液鼻漏:少数患者肿瘤向下生长破坏鞍底及蝶窦,引起脑脊液鼻漏,还可并发脑膜炎,后果严重。

4) 肿瘤压迫症状:部分患者还可因嗅神经受损导致嗅觉丧失,如肿瘤压迫第三脑室,阻塞室间孔,则引起脑积水和颅内压升高,头痛加剧。肿瘤可偶尔扩展至额叶、颞叶引起癫痫样抽搐、偏瘫、锥体束征及精神症状。

2. 垂体受压综合征 由于垂体腺瘤体积增大,瘤以外的垂体组织受压而萎缩,造成其他垂体促激素的减少和相应周围靶腺体的萎缩。临床表现大多是复合性,其中性腺功能减退约见于3/4的患者;有时也以继发性甲状腺功能减退为主;在应激时可出现急性肾上腺皮质功能减退症(肾上腺危象)。出现腺垂体功能减退症的垂体瘤患者面色苍白,可能与黑素细胞刺激素的分泌减少有关。

3. 腺垂体功能亢进综合征有以下五种。

(1) 巨人症与肢端肥大症:由垂体腺瘤分泌过多的生长激素所致。

(2) 库欣综合征:由垂体腺瘤分泌过多的促肾上腺皮质激素引起。

(3) 垂体性甲状腺功能亢进症:极少数垂体腺瘤分泌过多的促甲状腺激素而引起甲状腺功能亢进症,其特点为促甲状腺激素增高不受促甲状腺激素释放激素兴奋。

(4) 闭经-泌乳综合征:由垂体腺瘤分泌过多的催乳素所致。

(5) Nelson 综合征:由于双侧肾上腺被全切除后,垂体失去了肾上腺皮质激素的反馈抑制,原已存在的垂体瘤进行性增大,分泌大量促肾上腺皮质激素和(或)黑素细胞刺激素。临床表现除原有的库欣综合征可部分残留外,还可产生垂体的压迫综合征。血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)及黑素细胞刺激素(MSH)测定明显升高。

【辅助检查】

1. 头颅X线平片及分层摄片 典型垂体瘤的X线表现为蝶鞍扩大、鞍壁变薄、鞍底变阔、前后床突变细,甚至缺损、彼此分开,使鞍口扩大,鞍底腐蚀下陷,有时肿瘤稍偏于一侧,可使一侧鞍底明显下陷(呈现双鞍底)。前床突被侵蚀是由于颈内动脉被肿瘤压向骨组织,

颈内动脉的搏动减少所致。后床突变薄,甚至缺如。

2. 磁共振成像及高分辨率 CT 检查 普通 X 线检查不能诊断定位出垂体瘤。垂体微腺瘤需要进行高分辨率 CT、磁共振成像(MRI)及其增强显像或三维构象的影像学检查才能作出正确的定位诊断。本病首选 MRI。高分辨率 CT、MRI 可显示直径 $>3\text{ mm}$ 的微腺瘤。在 MRI 检查中,正常的垂体组织消失,代之以软组织肿块,约 $2\text{ cm} \times 3\text{ cm}$ 大小,鞍膈隆起,视神经受压,鞍底下陷,一侧海绵窦受侵犯。在 CT 扫描中,密度略高于脑质的垂体肿块,周围脑池和脑室含低密度的脑脊液,均可发现。静脉滴注含碘造影剂可增强肿瘤密度,提高肿瘤的检出率。

3. 垂体激素基础值测定和动态试验 可根据患者的临床表现选择相应的垂体激素基础值测定。一般应广泛检查六种腺垂体激素水平,包括促肾上腺激素、促甲状腺激素、促黄体生成素、促卵泡刺激素、生长激素及催乳素。当某一激素水平有变化时应检测其靶腺或靶器官、组织激素的水平。当诊断仍有疑问时,可进行动态试验协助诊断。肿瘤细胞的激素分泌呈自主性,除血循环激素水平升高外,在早期就开始有昼夜分泌节律紊乱的特点。由于腺垂体激素分泌的影响因素多,呈脉冲式释放,一般单凭 1~2 次激素测定的结果难以明确诊断,需多次测定,有时需结合动态试验综合评价垂体内分泌功能状态。

4. 其他检查 视力、视野检查可以了解肿瘤向鞍上扩展的程度。有研究认为,测定脑脊液中的垂体生长激素(GH)增加的水平,可作为判断 GH 瘤向鞍上扩展程度的一种辅助诊断方法。

【诊断】

详细询问病史和仔细的体格检查,包括神经系统、眼底、视力、视野检查,各种垂体激素(GH、PRL、TSH 等)及其动态试验可对诊断、鉴别诊断和疗效的判断提供一定的参考,但最终诊断决定于病理检查。

【鉴别诊断】

1. 颅咽管瘤 可发生于任何年龄,以儿童及青少年多见,视野缺损常不对称,常先出现颞侧下象限缺损。因颅内压的增高患者常有头痛的表现,疼痛多位于眼眶后,并向颈背部放射。下丘脑损害者伴多种下丘脑功能紊乱的表现,如尿崩症、多食或畏食、发热、肥胖等。压迫垂体门脉系统者常出现性发育不全和侏儒症,少数也可出现性早熟、肢端肥大症、高泌乳素血症等腺垂体功能亢进表现。X 线表现为鞍上型者蝶鞍压扁、床突损害;鞍内型使蝶鞍扩大,常有特征性钙化影。鞍内型易与垂体瘤混淆,确诊需依赖 MRI 及内分泌功能检查。

2. 脑膜瘤 鞍结节脑膜瘤多见于女性成年人,蝶鞍扩大、鞍结节或蝶骨平面部可有骨质增生,内分泌症状不明显,仅有垂体柄受压引起的轻度高泌乳素血症,临床上易误诊为无功能垂体腺瘤。临床表现主要为头痛及视神经受压症状,如视力减退及视野改变。嗅沟脑膜瘤如向后发展可压迫视神经交叉,产生视力及视野改变,但同时可有嗅觉障碍,有时可伴有颅内压增高症状。脑血管造影可显示大脑前动脉受压抬高、移位及肿瘤染色等典型改变。

3. 颈内动脉瘤 可压迫一侧视神经导致视神经萎缩、视力减退及单侧鼻侧偏盲。同时可有动眼神经及三叉神经第一支受压的症状。一般无内分泌症状和蝶鞍改变,偶有蝶鞍扩大。对该类患者如果误诊为垂体瘤而行经蝶窦垂体切除术将会危及生命。因此,垂体瘤患者需仔细排除颈内动脉瘤的可能,确诊依赖于 MRI 及脑血管造影。

4. 视神经胶质瘤 多见于儿童,尤以女孩多见。视力改变常常先发生于一侧,视力丧

失发展较快。患者可以有突眼,但无内分泌功能障碍、蝶鞍正常、视神经孔扩大。

5. 淋巴细胞性垂体炎 本病多见于妊娠或产后的女性,病因未明,可能为病毒引起的自身免疫性疾病。临床表现可有垂体功能减退症以及垂体肿块。垂体功能减退症最常见于 ACTH 缺乏,其次为促甲状腺激素(TSH)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及抗利尿激素(ADH)缺乏,可单独或合并出现。催乳素(PRL)水平在半数患者中出现上升(由于肿块压迫垂体门脉系统所致)。大多数情况下本病患者需长期给予所缺的激素行替代治疗。无功能垂体腺瘤及 PRL 瘤需与本病鉴别,其垂体功能减退出现较晚,可资鉴别。确诊需依赖病理组织检查。

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。本病患者无内分泌功能紊乱表现,影像学检查显示蝶鞍正常。

7. 空泡蝶鞍 可有视神经交叉压迫症和轻度垂体功能低下,蝶鞍常扩大呈球形,不易和球形扩大的垂体束肿鉴别。

【治疗】

垂体瘤的治疗应根据患者的年龄、一般情况、肿瘤的性质和大小、扩展和压迫情况及以往的治疗等制订治疗计划。一般而言,PRL 瘤首选药物治疗,大多数 ACTH 瘤、GH 瘤、TSH 瘤以及无功能大腺瘤则首选手术治疗。

1. 手术治疗

(1) 手术目的:通过切除肿瘤以解除垂体腺瘤对视神经交叉及鞍区周围组织的压迫及破坏,减少或制止有功能性腺瘤分泌垂体促激素过多所产生的症状,并解除无功能垂体腺瘤压迫垂体所造成的垂体促激素不足,及周围腺体功能低下或萎缩所引起的临床症状。

(2) 手术方法:目前主要采用经蝶窦术式(经蝶窦手术显微手术),目前采用方法多为经黏膜下口鼻中隔入路进入蝶窦法。

(3) 手术指征:①垂体腺瘤向下生长至蝶窦内者;②肿瘤向上轻度生长未影响下丘脑及第三脑室者;③垂体腺瘤伴有脑脊液鼻漏者;④有或无功能性小垂体腺瘤可以用此入路做选择性肿瘤切除;⑤垂体卒中;⑥视交叉前固定,肿瘤向视交叉后生长,临床常有旁中央暗点;⑦患者全身状况较差,不能耐受开颅手术者。

(4) 手术疗效:手术疗效一般取决于以下四个方面:①外科医师的经验及水平;②肿块的大小;③肿瘤是否侵犯骨骼或硬脑膜;④既往治疗情况。如果以前做过其他治疗,此次手术的效果就会受到影响。

(5) 手术并发症:在广泛开展经蝶窦术式后手术并发症已明显减少,手术病死率不超过 2.5%。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、脑膜炎或脓肿、眼球麻痹及垂体功能减退症。

(6) 术后处理:GH 瘤术后 GH、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平持续升高的 GH 瘤患者应给予奥曲肽或多巴胺受体激动药辅助治疗;对药物治疗效果不佳者可考虑辅以放射治疗;ACTH 瘤、TSH 瘤及无功能大腺瘤手术效果欠佳者也可辅以放射治疗。ACTH 瘤尚有一种药物辅助治疗方法,即给予酮康唑或其他肾上腺皮质类固醇合成酶抑制剂通过抑制皮质醇的过度生成而达到缓解临床症状的目的。

2. 药物治疗 在众多治疗垂体肿瘤的药物治疗中治疗疗效得到明确肯定的 PRL 瘤药物有以下三种。

(1) 溴隐亭:是一种人工合成的麦角生物碱的衍生物,为多巴胺受体激动药,可加强多巴胺兴奋催乳素释放抑制因子(PIF)作用,能有效抑制 PRL 的分泌。

溴隐亭不但可以降低 PRL 水平,而且可以缩小肿瘤,使患者头痛减轻,视野缺损改善。溴隐亭虽能刺激正常垂体释放生长激素,但能抑制肢端肥大症中生长激素细胞分泌生长激素,可用以治疗肢端肥大症,但剂量较大为 7.5~60 mg/d 以上。

女性患者服药 2 周后泌乳可减少,服药约 2 个月后可恢复正常月经,并且可以排卵和受孕。男性患者服药 3 个月后血睾酮浓度增加,1 年内恢复正常,精子数目增多。溴隐亭的缺点为停药后肿瘤易复发。其不良反应较轻,有恶心、呕吐、乏力、体位性低血压等。只要患者对其不过敏,并能耐受,任何 PRL 瘤患者均适合使用,其他原因引起的高泌乳素血症同样可以使用。

(2) 赛庚啶:此药为血清素受体抑制剂,对库欣综合征及 Nelson 病有效。一般用量为 24~32 mg,有嗜睡、多食等不良反应。

(3) 生长抑素类似物:奥曲肽皮下注射后血浆半衰期为 120 分钟,每日 3 次,皮下注射,使血清 GH 浓度明显下降,可治疗 GH 瘤,可使约 2/3 以上的肢端肥大症患者的 GH 水平恢复正常,20%~50% 的患者肿瘤缩小,同时对 TSH 腺瘤和 LH/FSH 瘤也有治疗作用。该药不良反应较小,可出现注射部位疼痛、腹部痉挛性疼痛、胆石症和暂时性腹泻。新型的长效生长抑素类似物可每月注射 1 次。

3. 放射治疗 可分为外照射和内照射。外照射是国内常用的方法。近年来高能射线发展,已经取代了常规 X 线放射治疗。内照射有放射性核素⁹⁰Y、¹⁹⁸Au。

(1) 放射治疗指征:①诊断肯定而尚无手术指征者;②手术后辅助治疗;③手术后复发,肿瘤不大、暂不宜再行手术者;④单纯放射治疗后复发病例,相隔至少 1 年后再行放疗。

(2) 外照射:

1) 高能射线治疗:国内外一般采用⁶⁰Co 或加速器 6 MV-X 外照射方法治疗垂体瘤。对小的垂体肿瘤采用三野照射即两颞侧野加一前额野,大的垂体肿瘤偶尔可用二颞侧对穿照射。照射野大小应略微大于肿瘤,保护邻近正常组织和眼球。一般照射野为 5 cm×5 cm,较大肿瘤可适当放大。每周 5 次,每次 200 cGy,总剂量为 45~55 Gy,4.5~5.5 周完成。儿童照射总剂量为 40~45 Gy,4~5 周完成。

2) 重粒子放射治疗:目前国外应用回旋加速器开展的粒子治疗有 α 粒子束、质子束、负 π 介子、快中子等。优点为发射出的照射剂量在射程过程中近于相同,而在达到末端时照射剂量明显增高。因此,垂体可接受较多的照射剂量,而射程经过之处的脑组织所受照射量较小,垂体后的组织则不受影响,疗效较高,可达 90% 左右。重离子放射治疗常用的有 α 粒子束和质子束。α 粒子束照射:总剂量为 35~80 Gy,分 4 次照射,5 日内完成;质子束照射:总剂量为 35~100 Gy,分 12 次照射,2 周左右完成。

3) 立体定向放射神经外科治疗(γ 刀):手术时先安装定位架行 CT 或 MRI 扫描,计算出靶点坐标,通过调整活动手术床为止,使靶点与射线聚焦点吻合,继而实现照射治疗。通常照射剂量为 20~50 Gy,照射时间为 10~20 分钟,疗效可达 80%~90%。

(3) 内照射:通过开颅手术(额路)或经鼻腔穿过蝶窦途径将放射性物质植入蝶鞍中进行放射。这可使垂体所接受的照射剂量大为增加,而对垂体周围组织结构的破坏减少,但剂量不易掌握。

1) ^{198}Au :半衰期为 2.7 日,可同时发放 β 射线(占 95%)及 γ 射线(占 5%),由于 γ 射线的射程较长,故对周围组织影响也大。因此剂量应限制在 150 ~ 200 Gy。

2) ^{90}Y :半衰期为 62 小时,发放单一的高能量 β 射线,其射程短、照射的部位局限,故对垂体周围的组织神经等组织无损害,符合临床需要。治疗剂量为 50 ~ 100 Gy。

(4) 放疗的并发症:除垂体功能减退症外,其余并发症,如视交叉和(或)视神经及其他脑神经损害的表现(失明或眼肌麻痹)、大脑缺血、癫痫发作,以及垂体或脑部恶变不多见。

【并发症及处理】

因多次放疗可引起脑部并发症,故累积剂量最好不超过 100 Gy。放疗引起垂体功能减退症最多见,术后辅以放疗者出现垂体功能减退症的可能性更大,垂体功能减退症在放疗以后很长一段时期内仍可发生,因此应定期检测放疗后患者的垂体内分泌功能状态,以便及时给予相应激素替代治疗。

【健康指导】

1. 垂体瘤术后并发症 垂体瘤手术影响神经垂体,容易引起手术后抗利尿激素分泌不足,而抗利尿激素的功能之一是控制尿量,所以就可导致尿量增多甚至尿崩症。尿崩症患者要注意多饮水,服用抗利尿激素、弥柠之类的药物,绝大多数可以治愈。至于其他并发症,如下丘脑反应、视神经受损、脑脊液鼻漏等,手术之前医师应向患者家属解释。

2. 垂体瘤是否复发 垂体瘤是良性肿瘤,但也有一定的复发率,大约百分之十几,主要还是和肿瘤本身特性有关。一般的垂体瘤,只要手术切除干净,复发率很小;但是一些侵袭性垂体瘤,非常容易复发,磁共振和病理报告可以帮助医师鉴别侵袭性垂体瘤。所以,一般患者于手术后三日、一个月、三个月、半年、一年定期进行复查,观察手术区域的动态变化,评价手术疗效。

3. 垂体瘤术后放疗 一般垂体瘤,只要手术切除干净,不需要放疗。只有一些侵袭性垂体瘤,若术后有残留或复发,需要放疗或者 γ 刀治疗。

【专家点评】

所有垂体瘤的患者,均应终身随诊。术前、术后定期(每 3 ~ 6 个月)复查腺垂体功能,必要时复查鞍区 MRI,以监控肿瘤的复发及生长情况。随着年龄的增长,腺垂体激素分泌的水平各不相同,所以术后一年,应该根据患者的具体情况做垂体激素的测定,根据情况替代已经低减的垂体激素。肾上腺皮质功能减退症的患者,在应激的情况下(发热、劳累、疾病等)应该将泼尼松的剂量(通常替代治疗剂量为 2.5 ~ 7.5 mg/d)增加至替代治疗剂量的 3 ~ 5 倍,以防发生垂体危象。其他激素的替代剂量一般是甲状腺激素(LT_4) 50 ~ 150 $\mu\text{g}/\text{d}$,并且在肾上腺皮质功能正常的情况下开始替代治疗较为安全。催乳素瘤的患者,由于肿瘤为性激素依赖性,在药物控制催乳素水平的同时,并不主张性激素的替代治疗。其他原因导致的垂体功能减退症的患者,补充雄性激素时,应该监测血液中前列腺抗原(PSA)的水平,使之维持在较低的水平较为安全。垂体肿瘤手术或放疗后导致的生长激素缺乏,儿童可以表现为生长迟缓,成人 GH 缺乏也会引起相应的临床症状;患儿在确认肿瘤没有复发的情况下,可以用 GH 促生长治疗,GH 缺乏的成人患者,若是经济条件允许,没有已经存在的肿瘤或明确的其他肿瘤的家族史,也可以用 GH 替代治疗。

总之,垂体瘤可以通过手术、药物和放疗等多种方法治疗,是可以有效控制的一组神经

内分泌的良性肿瘤性疾病。鉴于其生长部位的特殊性,在对患者进行诊断和治疗的同时,应该针对患者垂体瘤性质的不同特点,在多科室(内分泌科、神经外科、放疗科、眼科、放射影像科等)密切配合下,根据患者的不同需求,制订出个性化的治疗方案,最终使患者的肿瘤得以切除。在终身随诊中,避免肿瘤的复发,尽量保全患者的垂体功能,使升高的分泌激素降至正常范围,使降低的垂体激素替代升至与同年龄组的正常范围,提高患者的生存质量,延长患者的寿命。

第三节 腺垂体功能减退症

垂体和下丘脑的多种病均可累及垂体的内分泌功能,当垂体的全部或绝大部分被毁坏后,可产生一系列的内分泌腺功能减退的表现,主要累及的腺体为性腺、甲状腺及肾上腺皮质,临床上称为腺垂体功能减退症,又称希恩综合征。本病多见于女性,与产后出血所致地垂体缺血性坏死有关。它多发生于成年人(如儿童期发病即为垂体性矮小症),发病年龄以20~40岁最多见。

【病因】

1. 肿瘤压迫 儿童期最常见的颅咽管瘤(多在鞍上,成年后可在鞍上和鞍内),可压迫邻近神经血管组织,导致生长迟缓、视力减退、视野缺损、尿崩症等。成年期以垂体瘤最常见,腺瘤可分为功能性(PRL瘤、ACTH瘤、GH瘤)和无功能性(无生物学活性,但可有激素前体产生)。直径>1 cm的肿瘤称为大腺瘤,<1 cm的肿瘤称为微腺瘤,瘤细胞有分泌功能的引起相应内分泌功能亢进症,大腺瘤压迫周围组织除出现定位症状外,也导致垂体功能减退症。此外,有脑膜瘤、脊索瘤、视神经胶质瘤、表皮样肿瘤、乳腺癌颅内转移等。

2. 下丘脑病变 如肿瘤、炎症、浸润性病变(如淋巴瘤、白血病)、肉芽肿(如结节病)等,可直接破坏下丘脑神经分泌细胞,使释放激素分泌减少,从而减少腺垂体分泌各种促靶腺激素、生长激素和催乳素等。

3. 垂体缺血性坏死 最常见于产后大出血。妊娠期腺垂体明显增生肥大,加上垂体门脉血管无交叉重叠,缺血时不易建立侧支循环。围生期由于前置胎盘、胎盘早剥、子宫收缩乏力等原因引起大出血、休克,使腺垂体血运障碍,导致血栓形成、腺垂体组织缺血坏死和纤维化。临床称为希恩综合征(Sheehan's syndrome)。少数由于产褥感染或羊水栓塞引起垂体动脉栓塞或弥散性血管内凝血(DIC)而导致腺垂体坏死。另外,糖尿病血管病变使垂体供血障碍也可导致垂体缺血性坏死。颞动脉炎、海绵窦血栓也可引起垂体缺血。

4. 感染和炎症 各种病毒性、结核性、化脓性脑膜炎,脑膜脑炎,流行性出血热,梅毒、真菌、疟疾等均可引起下丘脑-垂体损伤而导致腺垂体功能减退症。

5. 手术、创伤或放射性损伤 垂体瘤切除、术后放疗或鼻咽癌等颅底及颈部放疗等均可损伤垂体,严重的头部损伤可引起颅底骨折、损毁垂体柄和垂体门脉血液供应,从而引起垂体功能减退症。

6. 糖皮质激素长期治疗 可抑制下丘脑-垂体,突然停用糖皮质激素后可出现医源性腺垂体功能减退症,表现为肾上腺皮质功能减退的症状。

7. 垂体卒中 可见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,呈现急症危象。

【临床表现】

1. 与病因有关的临床表现

(1) 产后垂体坏死的病例:有分娩时因难产大出血而晕厥、休克病史,或在分娩时并发感染。患者在产后极度虚弱,乳房不肿胀,无乳汁分泌,可有低血糖症状,脉细速,尿少,血中尿素氮升高,可并发肺炎等感染。产后全身情况一直不能恢复,月经不再来潮,逐渐出现性功能减退及甲状腺、肾上腺皮质功能减退的症状。

(2) 垂体肿瘤引起者:可有头痛、视力障碍,有时可出现颅内压增高综合征。病变累及下丘脑时可出现下列症状:①神经性厌食或多食,或两者交替出现;②饮水增多(由于尿崩症或神经性饮水),也可因口渴感减退而无口渴感(口渴中枢在下丘脑前部靠近视上核处);③白天嗜睡,夜间失眠;④原因不明的发热和低温;⑤性欲减退或亢进;⑥括约肌功能障碍(便秘);⑦精神异常;⑧间脑性癫痫、抽搐;⑨多汗或无汗;⑩手足发绀(因血管舒缩神经障碍);⑪心动过速、心律不齐或冠状动脉供血不足(血管舒缩神经障碍);⑫活动能力低下,甚至不活动。

2. 腺垂体功能减退的表现 腺垂体功能减退的严重度与垂体毁损的程度有关。腺垂体对多种激素分泌不足的现象大多逐渐出现,一般先出现催乳素、促性腺激素、生长激素不足的症状,继而促甲状腺激素分泌不足的症状出现,最后出现促肾上腺皮质激素不足的症状,有时肾上腺皮质功能减退症状的出现可早于甲状腺功能减退。

(1) 性腺功能减退综合征:产后无乳汁分泌、乳房萎缩、闭经等,性欲减退或消失,检查时见乳晕色淡、毛发稀少。男性胡须减少,腋毛、阴毛脱落,生殖器萎缩,男性睾丸小如黄豆。女性子宫宫体缩小,阴道黏膜萎缩,可伴有阴道炎。此外,有体力虚弱、易于疲乏、精神不振等虚弱征象。

(2) 甲状腺功能减退综合征:临床表现常较原发性甲状腺功能减退症症状轻,患者畏寒、趋向肥胖,皮肤干燥而粗糙、苍白、无光泽、少汗等,出现典型的黏液性水肿者较少,可有食欲减退、便秘、精神抑郁、表情淡漠、记忆力减退、行动迟缓等,有时精神失常而有幻觉、妄想、木僵,甚至躁狂或发生精神分裂症等。心电图示心率缓慢,低电压,心肌损害,T波平坦、倒置等图形。

(3) 肾上腺皮质功能减退综合征:早期或轻症患者的症状往往不明显。较常见者为极度疲乏,体力虚弱,有时畏食、恶心、呕吐,以致体重明显下降。机体免疫力、防御和监护功能较差,易发生感染等。严重病例,有时呈发作性低血糖综合征,对胰岛素非常敏感。皮肤因促肾上腺皮质激素分泌的减少而颜色变浅、面色苍白及乳晕等处色素变淡,与原发性肾上腺皮质功能减退症中的黑色素沉着不同。

(4) 生长激素不足:在腺垂体功能减退症中最易出现,儿童期表现为生长停滞,成年人仅表现为肌肉无力、肌萎缩,易疲劳、食欲减退、头晕,可有体位性低血压、动脉粥样硬化、骨质疏松症等非特异性的临床表现,常容易被忽视。

3. 垂体危象 患者如果未获得及时诊断和治疗,发展至后期,在垂体功能减退的基础上,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、手术、外伤、麻醉及镇静药、催眠药等,均可诱发垂体危象。可有高热、循环衰竭、休克、恶心、呕吐、头痛、意识障碍、谵妄、抽搐、昏迷等症状。

【辅助检查】

辅助检查重点测定下丘脑-垂体-靶器官功能来区别原发性靶腺功能减退症。

1. 性腺 低 FSH、LH 为本病的主要特征,生育年龄男性、女性根据其第二性征、月经、性功能等不难明确诊断。

2. 甲状腺 低总甲状腺素(TT_4)、游离甲状腺素(FT_4),伴正常或略低的 TSH 对诊断本病引起的继发性甲状腺功能减退症有价值,而对低总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)无价值。

3. 肾上腺皮质 清晨 8:00,血浆皮质醇 $< 82.8 \text{ nmol/L}$ 说明皮质功能不良, $> 500 \text{ nmol/L}$ 肾上腺皮质功能不良可除外,最好同时测定 24 小时尿 17-羟类固醇或游离皮质醇,大多本病患者测定结果低。如果 ACTH 正常,必要时可行兴奋试验;本病患者 ACTH 分泌反应低下或缺如,行血浆皮质醇及 24 小时尿 17-羟类固醇或游离皮质醇检查时,应注意尽量留取 2~3 次标本进行重复检测。

4. 生长激素 如伴有其他腺垂体激素不足,不需做 GH 激发试验,单一生长激素缺乏的 GH 基础值难以诊断,故应做胰岛素、精氨酸等激发试验。

5. 血常规 本病患者常呈正常细胞正色素性贫血,少数患者为巨幼细胞贫血,一般在 $(3.0 \sim 4.0) \times 10^{12}/L$,血细胞总数正常偏低,分类计数中淋巴细胞及嗜酸性粒细胞常可偏高。也可有再生障碍性贫血。

6. 血脂 无明显的高胆固醇血症。

7. 血电解质 无低钠血症、高钾血症。

【诊断】

本病诊断可根据病史、症状、体检,结合实验室资料和影像学发现进行全面的分析,排除其他影响因素和疾病后才能明确。

【鉴别诊断】

1. 神经性厌食 神经性厌食患者有消瘦、闭经的症状,由于神经紊乱及营养不良可影响垂体功能,出现某些类似垂体功能减退的症状。但本病多为 20 岁左右的女性,有精神刺激史,其消瘦程度较腺垂体功能减退症为重,而腋毛、阴毛往往并不脱落,尿 17-酮类固醇及尿 17-羟类固醇正常或稍减低。

2. 原发性甲状腺功能减退症 除甲状腺功能不足外,其他内分泌腺功能也可能减低,因而误认为腺垂体功能减退症。原发性甲状腺功能减退症的黏液性水肿表现较为明显,血胆固醇浓度增高更明显,心脏常扩大。TSH 兴奋试验:原发性甲状腺功能减退症 TSH 过度反应,腺垂体功能减退症可无 TSH 升高反应,下丘脑者则呈延迟反应。最具鉴别价值的是血浆中 TSH 测定,在原发性甲状腺功能减退症中升高,而在腺垂体功能减退症中测不到。

3. 慢性肾上腺皮质功能减退症 有典型的皮肤、黏膜色素沉着,而性器官萎缩及甲状腺功能减退症的表现不明显,对 ACTH 不起反应,失钠现象比较严重。

4. 自身免疫性多发性内分泌腺病综合征 患者有多种内分泌腺功能减退的表现,但其病因不是垂体功能减退,而是多个内分泌腺原发的功能减退。自身免疫性多发性内分泌腺病综合征的 ACTH 及 TSH 兴奋试验皆无反应。

5. 慢性消耗性疾病 可伴有消瘦、乏力、性功能减退、尿 17-酮类固醇偏低等,严重营养