

第五章 内分泌及代谢性疾病

第一节 性腺疾病

一、性早熟

性发育开始的年龄受地理、种族、遗传等因素的影响,一般认为女孩在 8 岁以前,男孩在 9 岁以前有性成熟的表现,即女孩出现乳腺发育 Tanner B₂ 期、男孩出现睾丸发育,睾丸体积>4ml 或睾丸直径>2.5cm,并伴有骨龄提前和生长加速,可诊断为性早熟(precocious puberty)。由于下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)提前释放,导致垂体促性腺激素(LH、FSH)过早分泌,性腺(睾丸和卵巢)体积增大、体内性激素增高引起第二性征提前出现者称为真性性早熟或 GnRH 依赖性性早熟或中枢性性早熟;由其他 GnRH 非依赖性原因引起体内性激素水平增高,而性腺轴本身未发育导致第二性征过早出现者,称为假性性早熟或 GnRH 非依赖性性早熟或外周性性早熟。根据患者性早熟的表现与其性别是否一致,性早熟还有同性性早熟和异性性早熟之分。同性性早熟是指女性患者出现女性性早熟的表现或男性患者出现男性性早熟的表现。异性性早熟是指女性患者出现男性化表现或男性患者出现女性化,异性性早熟以前者多见。另外根据第二性征是否完全充分发育分为完全性性早熟和部分性性早熟,后者仅表现为单独乳腺早发育、单独阴毛早现或单独阴道出血,部分性性早熟多可自行恢复。

性早熟多见于女孩,男女之比约为 1:4。其中,中枢性性早熟男女之比约为 1:23。女孩中枢性性早熟的最常见病因为特发性性早熟,占女孩中枢性性早熟的 80%~90%,包括散发性和家族性,以前者居多。

(一)病因

1. 真性性早熟的病因(GnRH 依赖性性早熟)

(1)特发性。

(2)中枢神经系统病变

肿瘤:错构瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、室管膜瘤、松果体瘤或生殖细胞瘤。

先天异常:鞍上蛛网膜囊肿、脑积水、中隔—视神经发育不良、脊髓脊膜膨出及异位神经垂体。

损伤:颅内照射、脑外伤、感染及围生期损伤等。

2. 假性性早熟的病因(GnRH 非依赖性性早熟)

(1)肿瘤:睾丸间质细胞瘤、卵巢颗粒细胞瘤、卵巢分泌雄性激素细胞瘤(女性异性性早熟)、分泌 HCG 的细胞瘤(可位于性腺、下丘脑、纵隔和肝脏等部位,仅引起男性性早熟),以及肾上腺肿瘤(在女性表现为异性性早熟)。

(2)先天性自主性性腺激活:McCune—Albright 综合征(GNAS 基因体细胞激活性突变,主要导致女性性早熟、皮肤咖啡牛奶样色素斑和多发性骨发育不良)、家族性男性性早熟(为 LH 受体生殖细胞激活性突变,仅男性表现出性早熟,也叫家族性睾丸毒症)。

(3)先天性肾上腺增生:某些类型的类固醇合成酶先天性缺陷(如 21- α 羟化酶缺陷和 11- β 羟化酶缺陷)导致皮质醇合成减少,而皮质醇合成前体物质 17-羟孕酮大量堆积,进而肾上腺雄性激素[硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)和雄烯二酮(A2)]合成大量增加,造成女性男性化(异性性早熟)和男性同性性早熟。

(4)外源性性激素的作用:接触或使用外源性性激素。

(5)原发性甲状腺功能减退:长病程原发性甲减患儿高浓度的 TSH 与 FSH 受体交叉作用,刺激卵泡增生,雌激素浓度增高,而雄性激素浓度不高,多导致女孩月经来潮和乳腺发育,一般无阴毛和腋毛生长。此外患儿身材矮小、骨龄落后,有别于其他原因的性早熟。

(二)临床表现

1. 病史 有无性早熟家族史。要区分同性性早熟和异性性早熟。有无神经系统症状,如头痛、视力障碍及行为改变等。有无皮肤接触或使用含有性激素和绒毛膜促性腺激素的药物、误服避孕药史。男性有遗精史,女性有周期性阴道出血者多提示完全性真性性早熟。

2. 体格检查,测量身高、体重、指间距、上部量、下部量及其比例、血压。身高和体重对性早熟的诊断有重要价值,完全性性早熟儿童因其生长高峰提前,身高、体重常常超出同龄儿童 2 个标准差以上。而部分性性早熟儿童的身高、体重基本与实际年龄相符。女性患者测基础体温帮助了解有无排卵。注意检查男女第二性征及性腺。男性第二性征主要包括:喉结突出与外形、肌肉发达程度、阴毛的生长分布,阴囊、阴茎的大小和色素沉着等情况,有无勃起。检查睾丸的大小、硬度等。女性第二性征主要包括皮肤及乳晕的色泽、乳房发育有无乳核、骨盆的发育外形、外阴部色素沉着及阴毛的生长分布等。生殖器检查包括阴蒂和大小阴唇的发育等。男女两性阴毛发育、男性外生殖器以及女性乳腺的描述可参照 Tanner 分级(表 5-1)。

表 5-1 性发育过程的 Tanner 分期

分期	乳房(B)	睾丸、阴茎(G)	阴毛(P)	其他
1	青春期前,仅有乳头突出	青春期前,睾丸直径<2.5cm, 体积 1~3ml	青春期前,无阴毛	
2	乳腺萌芽,乳晕增大	双侧睾丸和阴囊增大;睾丸直径 >2.5cm, 体积 4~8ml;阴囊皮肤变红、薄,起皱纹	少许稀疏直毛,色浅; 女孩限于大阴唇处;男孩限于阴茎根部	生长增速
3	乳房和乳晕进一步增大, 侧面呈半圆状,轮廓连续	阴囊、双侧睾丸进一步增大,睾丸长径 2.5~3.2cm, 体积 8~10ml; 阴茎长度增加	毛色变深、变粗,见于耻骨联合上	生长速率渐达高峰;女孩出现腋毛;男孩渐见胡须、痤疮、声调变低
4	乳晕和乳头突出于乳房半圆上,形成“山上有山”外观	阴囊皮肤色泽变深;阴茎增长、增粗,龟头发育;睾丸长径 4.1~4.5cm, 体积 10~20ml	如同成人,但分布面积较小,未扩散到大腿内侧	生长速率开始下降;女孩见月经初潮,男孩遗精
5	成人型,乳晕和乳房轮廓再度连续,仅乳头突出于其上	成人型,睾丸长径>4.5cm, 体积 20~25ml	成人型,扩散到大腿内侧	

(三)实验室检查

1. 血清性腺激素和促性腺激素基础值测定(E₂、T、FSH、LH),必要时测定血皮质醇和 ACTH、肾上腺雄性激素(A2,DHEAS)、17 羟孕酮(17OHP)以及 β -HCG 浓度。GnRH 依

赖性早熟患儿 T 和 E_2 处于青春期水平 ($T > 10 \mu\text{g/dl}$, $E_2 > 10 \text{ng/ml}$, 但 E_2 变异较大), LH 处于青春期水平 (LH 浓度 $> 0.3 \text{U/L}$, 化学发光法)。GnRH 非依赖性早熟患儿 T 和 E_2 明显升高而 LH 处于青春期前水平 (LH 浓度 $< 0.1 \text{U/L}$, 化学发光法)。先天性肾上腺增生患儿皮质醇低下、ACTH 升高、17OHP 升高、DHEAS 和 A2 升高。肾上腺肿瘤患儿 DHEAS 和 A2 升高。生殖细胞肿瘤(颅内和颅外)患儿血 $\beta\text{-HCG}$ 升高, 颅内生殖细胞肿瘤则脑脊液 $\beta\text{-HCG}$ 也升高。有甲减临床表现者应测定甲状腺激素和 TSH。

2. GnRH 兴奋试验 方法是静脉注射戈那瑞林 $2.5 \mu\text{g/kg}$ 体重(最小 $25 \mu\text{g}$, 最大 $100 \mu\text{g}$), 于注射前(0 分钟)和注射后 30 分钟、45 分钟、60 分钟和 90 分钟分别采血测定 LH 和 FSH 浓度, 两者峰值分别出现在 30~45 分钟, 60 分钟开始下降。GnRH 依赖性早熟 LH 峰值 $> 5.0 \sim 8.0 \text{U/L}$ (化学发光法), 同时 LH/FSH 比值 > 0.6 。

(四)特殊检查

左腕部 X 线片测骨龄, 颅脑 CT、MRI 用于高度怀疑颅脑肿瘤者。盆腔 B 超可确定子宫的大小、卵巢的发育情况, 单侧卵巢容积 $\geq 1 \text{ml}$, 并可见多个直径 $\geq 4 \text{mm}$ 的卵泡, 可认为卵巢已进入青春发育状态; 子宫长度 $> 3.4 \text{cm}$ 可认为已进入青春发育状态, 可见子宫内膜影提示雌激素呈有意义的升高。疑有肾上腺或卵巢肿瘤者, 可行相应部位的 B 超、CT 或 MRI 检查。

(五)治疗

1. 去除病因 对颅脑、卵巢、睾丸、肾上腺等部位肿瘤患者应及早手术。甲减伴性早熟者给予甲状腺激素后, 促性腺激素之调节异常可以恢复。

2. 药物治疗 目的是抑制性腺分泌过多的性激素, 使第二性征发育终止, 延缓骨骺愈合, 增加患儿终身高。主要药物有两类:

(1) LHRH 长效类似物(GnRH-a): 通过对垂体的降调节作用抑制垂体 LH 和 FSH 分泌, 进而抑制性激素水平, 主要用于 GnRH 依赖性早熟, 如亮丙瑞林或曲普瑞林, 3.75mg , 每 4 周皮下或肌内注射 1 次。一般认为至患儿 11 岁应终止治疗。

(2) 芳香化酶抑制剂: 主要用于女孩 GnRH 非依赖性早熟, 如 McCune-Albright 综合征。药物有睾内酯、来曲唑和阿那曲唑。

(3) 雄性激素合成抑制剂: 主要用于男性家族性早熟, 药物有酮康唑, 应注意其肝脏毒性。

二、男性性腺功能低下

男性性腺功能低下(male hypogonadism)是指男性患者雄激素不足引起青春期不发育(第二性征不出现)的类阉人征和已发育的男性患者第二性征不同程度退化。

(一)病因

1. 高促性腺激素性性腺功能低下(hypergonadotropic hypogonadism) 下丘脑和垂体轴正常, 病变原发于雄性激素合成减少或作用下降, 病因为睾丸组织发生不良、睾丸各种损伤、雄性激素合成酶缺陷、双氢睾酮生成减少和雄性激素受体缺陷等, 血液循环中雄性激素浓度低下, LH 和 FSH 反馈性升高, 生精功能低下。

(1) 睾丸下降不全或隐睾(cryptorchidism): 多由于去势、外伤、放射性损伤、细胞毒性药物、抑制雄性激素合成或作用的药物和腮腺炎引起。

(2) 先天性无睾丸症(vanishing testes syndrome, congenital anorchism): 病因不明, 可能

系胎儿期男性泌尿生殖道发育完全后两侧睾丸扭转损伤所致。阴囊内无睾丸, HCG 刺激试验无反应(隐睾症有反应), 宜早期开始用睾酮治疗。

(3)强直性肌营养不良(myotonia dystrophia): 为 DMPK 基因非翻译区 CTG 重复序列异常增多导致的主要累及神经肌肉的常染色体显性遗传性疾病, 可发生于任何年龄, 但睾丸萎缩一般发生在 40 岁以后, 肌肉强直、肌肉舒张延缓、肌肉萎缩、晶体混浊、早发额秃、睾丸萎缩。可有精神障碍, 心脏传导阻滞。

(4)克兰费尔特综合征(Klinefelter's syndrome): 即先天性曲细精管发育不全。患者有 2 条及以上的 X 染色体, 最常见的核型为 47XXY, 也有嵌合型。发病率约为 1/400, 典型表现为小而硬的睾丸, 乳腺增生, 无精或少精(嵌合型), 40% 患者因 SHBG 增高而血总睾酮不低, 同时高浓度 LH 和 FSH 刺激芳香化酶活性, 因此患者血 E_2 可升高。

(5)雄性激素受体缺陷(androgen receptor defects): 包括 Reifenstein 综合征, 即部分性雄激素受体缺陷和睾丸女性化(testicular feminization), 即完全性雄激素受体缺陷。前者为男性表型伴不同程度两性畸形(如尿道下裂), 常见隐睾和男性乳腺增生, 需手术治疗, 对大剂量雄激素治疗有反应。后者为女性表型, 但盲端阴道, 青春期后应切除隐睾以防癌变, 对大剂量雄激素治疗无反应。

(6)生殖细胞不发育(sertoli cell only syndrome): 病因不详。特点是血睾酮水平正常和 FSH 水平高, 无精子, 小睾丸。睾丸活检是唯一的诊断方法, 可见间质细胞增生, 曲细精管仅见支持细胞而无生殖细胞。

(7)性腺发育不良(dysgenetic testes): 胎儿期即出现睾丸发育障碍, 条索状性腺或两性畸形, 容易发生性腺母细胞瘤。染色体核型可为 XY 或 XO/XY。

(8)5 α -还原酶缺陷(5 α -reductase deficiency): 为常染色体隐性遗传性疾病。患者为 XY 核型, 但青春期前患者外生殖器为女性表型(双氢睾酮依赖性特征缺乏, 如前列腺、阴囊、尿道海绵体部和阴茎, 青春期出现某些男性化特征(睾酮依赖性特征, 如睾丸增大、肌肉发达, 音调低沉, 胡须和阴毛生长方式)。诊断依据临床表现和 T/DHT 比例升高。

2. 低促性腺激素性性腺功能低下(hypogonadotropic hypogonadism) 病变部位在下丘脑或垂体, 血睾酮水平低下, 同时 LH 和 FSH 低于正常或在正常低限。

(1)特发性低促性腺激素性性腺功能低下(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH): 是一种遗传性下丘脑功能障碍, 特发性 GnRH 分泌缺乏, 一般不伴发其他下丘脑和垂体激素异常。典型表现为类阉人体型, 睾丸大小同青春期前。IHH 合并嗅觉迟钝或消失者为卡尔曼综合征(Kallmann's syndrome), 为 X 连锁隐性遗传, 可伴发先天性耳聋、唇裂、腭裂、隐睾、肾脏发育不全等。轻症或部分性 IHH 在 18 岁前很难与体质性生长和青春期延迟鉴别。其他伴发躯体异常的 IHH:

1) Prader-Willi 综合征: 特征是矮身材、精神发育迟滞、肌肉张力低下和肥胖。

2) Laurence-Moon-Bardet-Biedl 综合征: 常染色体隐性遗传病、精神发育迟滞、色素性视网膜炎、多趾畸形。

(2)选择性 LH 缺乏(可致孕的类阉人征, fertile eunuch syndrome): 为部分性 IHH 的一种变异型, 血 LH 及睾酮水平低下, 而 FSH 正常。睾丸活检能见到精子产生, 精液中有精子。因有内源性 FSH, 用 HCG 治疗容易诱导睾丸成熟, HCG 及睾酮需终生替代治疗。

(3)腺垂体功能减退: 病因为垂体先天或后天性病变, 如垂体柄阻断综合征、垂体瘤(包括

无功能大腺瘤和有功能瘤如泌乳素瘤等)、垂体浸润性病变、肉芽肿性病变、转移癌、血色病和垂体放疗等。常常合并多种腺垂体激素缺乏,包括 GH、ACTH 和 TSH。儿童期发病者常合并 GH 缺乏致垂体性侏儒症。

(4) 体质性生长和青春期延迟(constitutional delay of growth and puberty, CDGP): 男孩 14 岁后仍无青春期启动(即睾丸体积 $< 4\text{ml}$ 或直径 $< 2.5\text{cm}$) 可能为体质性青春期延迟, 原因不明, 往往有家族史, 一般最晚 18 岁会有青春期启动。应注意与下丘脑垂体病变和全身性慢性疾病所导致的青春期延迟(如神经性厌食、哮喘、炎性肠病、1 型糖尿病等) 鉴别。

(二) 诊断

1. 临床表现 不同病因所致的男性性腺功能减退有共同的临床表现, 如胎儿期发病可有假两性畸形, 青春期前发病表现为小阴茎、睾丸和阴囊均似幼儿, 胡须、腋毛、阴毛不出现, 声音尖细, 肌肉不发达, 细长体型, 指距大于身高, 下半身比上半身长, 即所谓的类阉人体型。成年期发病者出现第二性征退化、少精、无精和不育。

2. 实验室检查 可查血 T、FSH、LH、GnRH 兴奋试验和 HCG 兴奋试验, 精液检查、睾丸活检、高促性腺激素性性腺功能低下应做性染色体检查等。

HCG 刺激试验: 一次性注射 HCG 5000U, 于注射前和注射后 24、48 和 72 小时分别采血(或 1500~2000U, 每日或隔日注射一次, 共注射 3 次, 于最后一次注射后 24 小时采血) 测定血睾酮(T)、雄烯二酮(A2)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS) 和双氢睾酮(DHT)。正常青春期前男孩注射 HCG 后睾酮峰值升高 2~9 倍, 可高达 300ng/dl ($8\sim 10\text{mmol/L}$); 青春期男孩和正常成人睾酮峰值达 $700\sim 1200\text{ng/dl}$ 。如果 T 不升高, 仅 A2 和 DHEAS 升高表示雄激素合成酶缺陷; 如 T 升高而 DHT 不升高表示 5α 还原酶缺陷; 如所有雄激素都不升高则符合先天性无睾症(以此和隐睾鉴别)。

3. 特殊检查 如病因疑为下丘脑或垂体病变, 需行该部位 MRI 或 CT 检查。

(三) 治疗

根据病因不同给予相应治疗。如病变部位在睾丸者, 多需用睾酮治疗, 以维持男性第二性征。病变部位在下丘脑、垂体者, 可用 HCG 和 HMG 诱导睾丸成熟和生精, 病变部位在下丘脑者可使用 GnRH 脉冲泵治疗。无生育要求者亦可用睾酮替代治疗。

三、闭经

原发性闭经是指有第二性征的女性 16 周岁或无第二性征者 14 周岁仍未行初潮, 继发性闭经指原有正常行经但后来持续 3 个月以上未行经。继发性闭经需首先排除妊娠。闭经的主要原因为下丘脑—垂体—卵巢轴的病变(器质性或功能性), 少数为子宫或阴道的解剖学异常。

(一) 病因和临床表现

1. 低促性腺激素性闭经 为下丘脑—垂体的功能性或器质性病变导致 GnRH 和促性腺激素(LH 和 FSH) 释放减少所致, 即 LH、FSH 和 E_2 均降低。

(1) 下丘脑性闭经

1) 紧张、抑郁、恐惧、运动过度、严重营养不良和全身慢性疾病等因素使下丘脑功能紊乱导致闭经。

2) 神经性厌食或神经性贪食症。

3)特发性低促性腺激素性性腺功能低下:即女性 IHH,包括 Kallman 综合征。此类患者表现为原发性闭经。应注意与体质性青春期延迟鉴别(见下)。

4)体质性青春期延迟:往往有家族史,女孩 13 岁无青春期启动(即乳腺无发育,一般乳腺开始发育距月经初潮平均时间为 2 年),伴体重和身高增长缓慢,骨龄落后,排除器质性病变者即可拟诊断青春期延迟,此类患者一般 16~18 岁时会有青春期启动和月经来潮。

5)中枢神经系统和下丘脑器质性病变:肿瘤、炎症、放疗等。

(2)垂体性闭经:为垂体部位器质性病变导致,往往伴有垂体其他激素如 ACTH、TSH、GH 和泌乳素缺乏。

1)成人腺垂体功能减退症(Simmonds—Sheehan 综合征):即垂体激素缺乏症所致的综合征,腺垂体出血、栓塞、肿瘤、炎症所致垂体功能减退称为西蒙兹(Simmonds)病;分娩时大出血、休克、血管痉挛、血栓形成、产后败血症所致垂体坏死称库恩(Sheehan)综合征,均引起性腺功能减退导致闭经,且产后无乳汁分泌。

2)垂体肿瘤:垂体大腺瘤压迫周围腺垂体细胞,或有功能垂体瘤分泌过多垂体激素(泌乳素瘤,ACTH 细胞瘤,GH 细胞瘤)抑制垂体促性腺激素分泌都可引起月经减少或闭经症状。

2. 高促性腺激素性闭经 表现为即 LH、FSH 升高而 E_2 降低。

(1)卵巢早衰(premature ovarian failure,POF):40 岁以前闭经,病因有遗传性、特发性、17 α 羟化酶缺陷、自身免疫、化疗、盆腔照射等。促性腺激素水平升高和雌激素水平降低,并伴有不同程度的一系列低雌激素症状如潮热多汗、面部潮红、性欲低下等。

(2)Turner 综合征等其他先天性卵巢发育不良,见相关章节。

3. 正常促性腺激素性闭经

(1)先天性

1)Muller 管发育不良:胚胎期副中肾管(Muller 管)未发育,导致患者输卵管、子宫和上段阴道缺如,但卵巢发育正常,排卵主常。

2)睾丸女性化:即完全性雄性激素不敏感,染色体为 46XY。

(2)高雄性激素性不排卵:伴有不同程度女性男性化表现。

1)卵巢或肾上腺分泌雄性激素的肿瘤;

2)库欣综合征;

3)外源性雄性激素;

4)非典型 21 α 羟化酶缺陷(先天性肾上腺增生);

5)多囊卵巢综合征。

(3)流出道梗阻:Asherman 综合征(人工流产后宫颈或宫腔黏连),宫颈狭窄,处女膜闭锁,阴道横膈:第二性征发育正常,有周期性腹痛,但无月经。

4. 高泌乳素血症 过高的泌乳素抑制下丘脑—垂体—性腺轴功能。常见病因包括泌乳素瘤和其他类型垂体大腺瘤,肝肾功能衰竭,肿瘤异位分泌,胸壁和乳头刺激,甲状腺功能减退以及药物,如抗精神病药、抗组胺药,避孕药和某些降压药(如甲基多巴、维拉帕米等)。

(二)诊断

1. 病史和临床表现 见上。注意询问家族史,个人史,用药史,区分原发性和继发性闭经,第二性征是否发育。

2. 实验室检查 测定血清 E_2 、P、T、FSH、LH、PRL、ACTH、TSH 等。疑垂体性闭经者,

检查其靶腺激素。如 T_3 、 T_4 、血皮质醇等。区分高、低和正常促性腺激素性闭经。怀疑肾上腺疾病时检查 17 羟孕酮和肾上腺雄性激素。

3. 特殊检查 有第二性征者行子宫 B 超检查, 确定有无子宫。疑鞍内或鞍旁肿瘤者, 可行下丘脑、垂体 CT 或 MRI 检查。疑卵巢肿瘤或多囊卵巢可行 B 超、CT 或 MRI, 必要时可行腹腔镜检查或剖腹探查确诊。疑肾上腺肿瘤或增生可肾上腺 CT 或 MRI 检查。

(三) 治疗

根据各种病因给予相应治疗。下丘脑、垂体肿瘤需要手术或放疗, 卵巢肿瘤争取手术切除。低促性腺激素性闭经用 HMG 和 HCG 替代治疗, IHH 患者可用 GnRH 泵治疗, 无生育要求或病因不能去除者可直接用雌、孕靶腺激素替代治疗及人工周期, 维持女性第二性征, 并且预防性激素低下导致的并发症。

四、女性更年期综合征

更年期是女性卵巢功能逐渐减退, 直至衰竭的一段时期。月经的终止是最为明显的标志, 更年期的严格定义是一年以上未行经。个体差异性很大, 一般绝经年龄在 45~55 岁, 平均 50 岁。更年期综合征是指女性在自然绝经前后, 由于卵巢功能减退而引起的一组综合征, 也可因卵巢手术摘除、放射破坏而引起。

(一) 病因及发病机制

更年期卵巢功能衰退, 卵泡分泌雌激素和孕激素减少, 对下丘脑、垂体的负反馈作用减弱, 下丘脑促性腺素释放激素 (LHRH) 和卵泡刺激素释放激素 (FSHRH) 增多, 垂体促黄体素 (LH) 和促卵泡激素 (FSH) 分泌亦增多。更年期综合征症状发生的原因主要是由于雌激素减少而产生的一系列临床症状。

(二) 诊断

1. 临床表现

(1) 月经紊乱和闭经: 个体情况不一, 可表现为月经量减少、经期缩短、周期延长直至绝经; 有的周期缩短、经量增多、不规则阴道出血, 最后停经; 也有少数突然绝经。

(2) 血管舒缩症状: 85% 的更年期患者会出现血管舒缩症状, 大多数在 5 年内缓解, 少数持续 5 年以上。包括潮热、自汗和心悸。阵发性潮热是最早出现且最具特征的症状。每次潮热常突然发生、自面部起, 向颈胸部扩展, 甚至波及全身, 发作时局部皮肤发红, 温度升高, 随之出汗而热感消退。发作频率从每周数次至每小时数次不等。每次持续时间从瞬间到数分钟甚至更长。

(3) 精神神经症状: 女性进入更年期后, 可出现心情不愉快、易激动、失眠、焦虑、多疑、抑郁、易疲劳、注意力不集中等症状, 有时甚至喜怒无常, 状似精神异常。

(4) 与雌激素相关器官变化: 如皮肤干燥与弹性消失, 乳房萎缩, 外阴及阴道黏膜变薄、酸性降低, 易合并感染, 发生老年性阴道炎, 外阴瘙痒及性交痛。

(5) 绝经后骨质疏松症: 表现为骨痛、身材变矮、背部微驼, 易发生骨折且恢复较慢。

2. 实验室检查

(1) 激素测定: 血雌二醇 (E_2) 和黄体酮 (P) 水平降低, FSH 和 LH 水平升高等。

(2) 血脂测定: 三酰甘油升高、总胆固醇和 LDL 胆固醇升高、HDL 降低。

(3) 骨密度测定: 采用双能 X 线吸收仪 (DXA) 测定腰椎、髋部或腕部骨密度, 可见骨密度

减少或骨质疏松。

(4)宫颈刮片:预防宫颈癌的重要方法。

3. 特殊检查 B超检测子宫、卵巢,早期发现子宫、卵巢肿瘤及了解子宫及附件萎缩程度。

(三)鉴别诊断

除发作性潮热外,更年期综合征的症状均无特异性,应注意排除器质性疾病。如月经紊乱应与生殖道异常出血鉴别,尤其是子宫内膜癌、宫颈癌等。严重的精神症状需与精神病鉴别,心悸应与甲状腺功能亢进以及心血管疾病等鉴别。

(四)治疗

1. 一般治疗 解除患者的顾虑和精神负担,无特殊禁忌证者可使用小剂量抗抑郁药(如选择性5羟色胺再摄取抑制剂)、可乐定或加巴喷丁等。补充钙和维生素D预防骨质疏松。

2. 更年期激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT) MHT是减轻更年期症状和外阴阴道萎缩最有效地措施。权衡利益—风险比后主要在围绝经期使用。经阴道给药可减少全身吸收,经皮肤给药因避开肝脏首过效应可降低血栓塞性疾病发生的风险。对有完整子宫者雌激素联合应用孕激素每月10~14天可减少子宫内膜癌的发生。但长期孕激素联合治疗有增加乳腺癌发生的风险,原则上应与患者充分讨论,选择最低有效剂量。有血栓栓塞倾向者应避免使用雌激素。雌激素使用者应戒烟。

(1)雌激素:能消除绝大部分更年期症状,预防骨质疏松症。对无禁忌证者(血栓病、肝功能异常、糖尿病等)应为首选药物。①结合雌激素用量0.625~1.25mg/d。②炔雌醇用量10~20 μ g/d,二者可给药3周,停药1周。③尼尔雌醇用量1~2mg/2周。④己烯雌酚霜剂或粉剂,阴道局部应用。

(2)孕激素:有子宫者,雌激素治疗的后10日加用甲羟孕酮或炔诺酮2.5~5mg/d。

五、男性乳腺增生症

男性乳腺增生症是指男性乳腺腺体增大,往往两侧不对称或单侧增生并伴触痛。临床上以生理性乳腺增生为多见,尤其多见于11~14岁青少年男性,有学者统计在青春期的发病率高达67%,只不过大多数无特殊不适,且经1~2年自愈。50岁以上男性患者发病率亦有37%,乳腺平均直径为2~2.5cm,少数可大于4cm,27.1%于1年内消退,7.7%于2年内消退,少数可持续存在。

(一)病因和发病机制

1. 生理性乳腺增生

生理性乳腺增生症可发生于新生儿期、青春期及中老年,但多见于青春期,发生于13~14岁,平均18个月后自行消退,17岁后罕见。病因不清,可能是乳腺对雌激素敏感性增高或青春期早期雌激素与雄激素比例失调所致。

2. 病理性乳腺增生

(1)各种原因导致的男性性腺功能低下(见相关章节):主要见于高促性腺激素性性腺功能低下,主要由于雄性激素分泌减少或作用下降,此外LH增高可使芳香化酶活性增加,雌激素与雄激素的比例更高。

(2)各种原因导致的雌激素水平增加:分泌雌激素的肿瘤(睾丸支持细胞瘤或间质细胞

癌),女性化的肾上腺肿瘤,卵辜体性分化异常,源于睾丸或肺等部的生殖细胞肿瘤(hCG 刺激辜丸间质细胞芳香化酶活性)。

(3)系统性疾病:甲状腺功能亢进时,雄激素转化为雌激素增多,且性激素结合球蛋白多,而致乳腺增生。肝硬化及慢性肝炎患者,肝功能不良,雌激素因灭活减少而含量增高,引起男性乳腺增生。慢性营养不良恢复期,慢性营养不良患者促性腺激素分泌减低,当补充营养后,垂体发生一过性促性腺激素分泌亢进。

(4)药物:促卵泡成熟素、异烟肼、氯丙嗪、西咪替丁、螺内酯及洋地黄等药物均可引起男性乳腺增生。

(二)临床表现

男性乳腺增生症是一种较常见病,可以生于任何年龄,往往两侧不对称或单侧增生,可在乳晕下构成盘状硬结,体积小、活动性好、界限清楚,与邻近组织无粘连,可有肿痛或触痛,极少数患者乳头可有白色分泌物。

(三)诊断及鉴别诊断

依据乳房出现肿块,伴有胀痛或压痛,诊断多无困难,但应与以下疾病相鉴别。

1. 男性乳腺癌 多为单侧性,乳腺呈孤立性结节,硬结不规则,边界不清楚,可与皮肤粘连,活动度受限,扪查时坚硬无压痛,可伴有同侧腋窝淋巴结肿大。可行乳房彩超、乳房 X 线钼靶摄片和乳腺包块穿刺等明确诊断,必要时应行手术病理学检查以鉴别。

2. 脂肪组织增生 患者肥胖,皮下脂肪组织饱满,双侧乳腺组织显示丰满,B 超检查无腺体组织增生,称为假性乳腺肥大。

3. 乳腺纤维腺瘤 多为单侧性,边界清楚,活动度良好,与周围组织无粘连,可行乳腺包块穿刺细胞学检查明确诊断。

(四)治疗

1. 生理性乳腺增生者一般不需特殊治疗,1~2 年可自行消退;观察 1 年以上无好转者特别是伴疼痛和触痛者可考虑给予选择性雌激素受体调节剂如他莫昔芬(tamoxifen)20mg/d 或雷诺昔芬(raloxifene)60mg/d。对经不久不退、药物治疗无效或疑癌变者应行手术治疗。

2. 对病理性男性乳腺增生者以治疗原发病为主。

六、女性多毛症

毛发受遗传、内分泌影响,各种族和个体之间差异很大。毛发分为两种,毳毛(vellus hair)和粗毛(terminal hair)。毳毛柔软、细短,不着色。一般长<2cm;粗毛粗、硬、长、着色。正常情况下,青春期前,粗毛仅局限为眉毛和睫毛。青春期开始后,外阴、腋窝及胡须生长区等雄激素依赖部位的毳毛在雄激素作用下,转变为粗毛。

女性多毛症(hirsutism)是指由于体内雄激素过多或毛囊对雄激素敏感性增强,导致女性毛发(粗毛)增多且呈成年男性型分布。

女性多毛驻有别于普通类型的毛发增多(hypertrichosis),后者为全身均匀性分布,与雄性激素无关,男女都可发生,与遗传或后天因素有关,极端表现为“狼人征(werewolf syndrome)”。

(一)病因

女性多毛的根本原因是雄性激素分泌过多(源自卵巢或肾上腺)或皮肤对雄性激素的敏

感性增加。

1. 多囊卵巢综合征 为最常见的原因,占女性多毛症的 80%左右。临床以稀发排卵或无排卵(月经不规则)、高雄性激素的临床表现或实验室检查结果为特征。B 超检查可见卵巢呈多个囊性增大;血 LH 升高、LH/FSH 比值 >2.0 ;血游离睾酮指数升高,血睾酮正常或轻度升高;胰岛素浓度升高,胰岛素抵抗指数升高。

2. 特发性女性多毛症 为第二常见原因,占 7%左右。患者一般轻度多毛,Ferriman—Gallwey 评分 8~15 分,月经无异常,雄性激素水平不增高,无其他引起多毛的基础疾病。

3. 先天性肾上腺增生(CAH) 21-羟化酶、11 β -羟化酶和 3 β -羟类固醇脱氢酶缺陷造成的先天性肾上腺增生,因为脱氢表雄酮(DHEA)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA—S)和雄烯二酮(A2)增多,可出现多毛及其他男性化表现。21-羟化酶缺陷和 11 β -羟化酶缺陷者 17 α -羟孕酮、ACTH 明显升高,24 小时尿游离皮质醇(UFC)正常或减低。11 β -羟化酶缺陷者除有 21-羟化酶缺陷的表现外,还伴有高血压、低血钾、血 11-脱氧皮质酮(DOC)增高。

4. 分泌雄性激素的卵巢或肾上腺肿瘤 少见类型,仅占 0.2%。多毛进展快,伴有男性化表现,如阴蒂肥大、乳房萎缩、音调变低、肌肉发达、痤疮等。卵巢肿瘤患者血睾酮显著升高(一般大于 200 μ /dl),肾上腺肿瘤患者血 DHEA、DHEA—S、A2 和皮质醇(cortisol)升高。盆腔和肾上腺 B 超和 CT 检查可明确诊断。

5. 其他

(1)库欣综合征:除多毛外还有向心性肥胖、满月脸、锁骨上脂肪垫、水牛背及紫纹等。血皮质醇、24 小时尿游离皮质醇(UFC)升高,皮质醇节律消失,小剂量地塞米松抑制试验不被抑制。

(2)高泌乳素血症:泌乳素与多毛之间关系尚不清楚,但在 20%~30%高泌乳素血症的患者中伴有多毛现象。

(3)肢端肥大症:部分女性肢端肥大症患者,除肢端(手和脚)及口鼻增大外,可出现多毛症。

(4)医源性原因,服用含有雄性激素活性的避孕药或长期服用苯妥英钠可引起多毛。

(二)诊断

对于 30 岁以后出现的重度多毛(Ferriman—Gallwey 评分 15 分以上)、短期内发生、快速进展、闭经、全身男性化明显或雄性激素水平显著升高者重点排除分泌雄性激素的肿瘤。此外注意其他内分泌疾病的病史和检查,如库欣综合征、高泌乳素血症、肢端肥大症和甲状腺功能减退。同时询问有关药物使用史。最常见的原因还是 PCOS 和特发性多毛症。

(三)治疗

1. 病因治疗 肾上腺皮质增生或腺瘤应采取手术治疗;其他内分泌疾病行针对性治疗。

2. 药物治疗 多囊卵巢综合征可用氯米芬以促排卵。如无生育要求,可口服避孕药以抑制卵巢类固醇激素的异常生成或与抗雄性激素药物合用,改善雄激素过多所致的临床表现。也可试用胰岛素增敏剂二甲双胍或噻唑烷二酮治疗以改善胰岛素抵抗。先天性肾上腺增生的患者给予小剂量地塞米松治疗。特发性多毛如患者本人无过多焦虑则无需治疗。因为粗毛代谢缓慢,一般药物治疗疗程为 6 个月才能显现临床效果。

3. 脱毛治疗 出于美容考虑可做脱毛治疗,如激光/光子拔毛。

七、多囊卵巢综合征

(一)概述

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)在临床发现之初被描述为有闭经、多毛、卵巢增大及肥胖。常常伴有高胰岛素血症、糖耐量异常和血脂异常。多囊卵巢综合征临床表现多样,会造成不孕、增加相关的并发症和死亡率,目前其病因尚不清楚。是育龄妇女最常见的疾病,患病率高达4%~12%,在2型糖尿病的女性患者中可高达27%。

(二)病理生理

病因未明,主要的特点是存在不同程度的生殖障碍(雄激素过多症和无排卵)和代谢异常(胰岛素抵抗和肥胖)。在该病的患者中可能存在下丘脑 GnRH 脉冲频率的增加,造成了 LH 脉冲分泌的频率和幅度均增加,这使得颗粒细胞的分化提前,卵泡发育障碍以及卵巢膜细胞雄激素的产生增加,从而出现雄激素过多、雌二醇水平可以正常或降低、雌酮水平的升高。高雄激素和由于无排卵周期造成低孕酮水平对下丘脑的反馈刺激,使 GnRH 的脉冲分泌进一步增加,从而造成恶性循环。肾上腺合成的雄激素也可能增加。高胰岛素血症会进一步促进 LH 所促进的卵巢膜细胞雄激素的产生。胰岛素还能减少肝脏性激素结合球蛋白(SHBG)合成,由于 SHBG 水平的下降会是游离睾酮水平升高从而增加了雄激素的生物利用度。

(三)临床表现

主要的临床特点在青春期就开始出现,可以从开始的多毛发展到无排卵,最终出现不孕。不孕常常是患者就诊的主诉。大多数患者有超重。

1. 病史

(1)详细地询问月经史,包括初潮的年龄、月经的间隔和规律、停经的时间和不规则的出血。

(2)月经的不规则常常合并有长期的稀发排卵和无排卵,造成子宫内膜的增生、表现为功能失调性子宫出血。

(3)有少数患者可以出现继发性闭经,而且这些患者对治疗的反应性差。

(4)某些患者需要更长时间的治疗才能怀孕,某些患者会一直存在有无排卵和不孕。

(5)要记录雄激素过多的临床表现,包括多毛、痤疮、脂溢性皮炎及斑秃。

(6)在40%~50%患者可有中心性内脏肥胖(也称为男性肥胖),BMI增加。

(7)存在有高胰岛素血症和胰岛素抵抗,可以伴有黑色棘皮。这在肥胖的患者中尤为明显。

(8)可以存在有睡眠呼吸暂停。

2. 体检 有多毛(表现在上唇、下巴、乳晕和下腹部)、痤疮、男性型斑秃和黑色棘皮。同时要检测血压、腰臀围及心血管的危险因素。若腰围>100cm、腰臀比>0.85,则因心血管疾病导致的死亡率增加。

3. 实验室检查 为了排除其他的疾病,要测定睾酮和脱氢表雄酮(DHEA-S);在导致女性男性化的肾上腺和卵巢肿瘤中二者的水平明显升高,可以分别>200ng/dl 和>600μg/dl。LH 通常正常和轻度升高。随机测定的17-羟孕酮<200ng/dl 可以排除不典型的新特性肾上腺增生。小剂量地塞米松抑制试验可以排除 Cushing 综合征。测定 PRL 和 TSH 可以排除高泌乳素血症和甲减。

在 PCOS 患者中可以出现以下激素水平的异常:①总睾酮和游离睾酮的水平可以正常或达到正常上线 2 倍,因为 SHBG 下降会使总睾酮正常而游离睾酮升高。②DHEA-S 会轻度升高。③LH 和 FSH 水平升高,LH/FSH 比值会升高;LH 水平可以作为诊断 PCOS 指标,尤其在偏瘦的闭经患者中。④血清的雌酮水平可以升高,而雌二醇的水平正常或下降。⑤PRL 可以轻度升高。⑥部分患者有糖耐量异常和血胰岛素水平的升高。⑦可有 vLDL 和 LDL 升高,HDL 下降。

4. 影像学检查 多囊卵巢的定义要包括三个方面的特点:卵巢的大小和体积、卵巢基质的体积、卵泡的大小和数目。Rotterdam 的标准提出:①存在 ≥ 12 个直径在 2~9mm 的卵泡;②至少有一侧卵巢的体积 $>10\text{ml}$ 并伴有基质的增加;因为卵巢的正常体积 $<7.5\text{cm}^3$,故大于此体积也可被认为是卵巢体积增加。只要一侧的卵巢满足上述条件即可诊断为多囊卵巢。上述标准在服用口服避孕药的患者中不适用,因为此类药物可以影响卵巢的形态。如果存在优势卵泡($>10\text{mm}$)应在下一个月经周期再次检查。

(四)诊断

目前我国主要采用 2003 年欧洲人类生殖与胚胎学会的标准(Rotterdam 标准):①稀发排卵或无排卵;②雄激素水平升高的临床表现和(或)高雄激素血症;③卵巢多囊性改变;④上述 3 条中符合 2 条,并排除其他致雄激素水平升高的病因,包括先天性肾上腺皮质增生、Cushing 综合征、分泌雄激素的肿瘤等,以及其他引起排卵障碍的疾病,如高催乳素血症、卵巢早衰和垂体或下丘脑性闭经以及甲状腺功能异常。

标准的判断:

1. 稀发排卵或无排卵 ①初潮 2~3 年不能建立规律月经;闭经(停经时间超过 3 个以上月经周期或 ≥ 6 个月);月经稀发,即周期 ≥ 35 天及每年 ≥ 3 个月不排卵者(WHO II 类无排卵)。②月经规律并不能作为判断有排卵的证据。③基础体温(BBT)、B 超监测排卵、月经后半期黄体酮测定等方法有助于判断是否有排卵。

2. 雄激素水平升高的临床表现 痤疮(复发性痤疮,常位于额、双颊、鼻及下颌等部位)、多毛(上唇、下颌、乳晕周围、下腹正中线等部位出现粗硬毛发)。

3. 雄激素水平升高的生化指标 总睾酮、游离睾酮指数或游离睾酮水平高于实验室参考值。

4. 多囊卵巢(PCO)诊断标准 一侧或双侧卵巢中直径 2~9mm($<9\text{mm}$)的卵泡 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 $\geq 10\text{ml}$ 。

(五)鉴别诊断

- 1. 非经典型 21 羟化酶缺陷症所致的肾上腺增生。
- 2. 分泌雄激素的肿瘤 肾上腺和卵巢肿瘤。
- 3. Cushing 综合征。
- 4. 服用雄激素类/合成代谢类的药物。
- 5. 高雄激素—胰岛素抵抗—黑色棘皮综合征。
- 6. 甲状腺功能异常。
- 7. 高泌乳素血症。

(六)治疗

PCOS 的大多数临床表现可以通过改善胰岛素抵抗(主要是减重或药物治疗)得以逆转。

患者通常对治疗的反应较慢、临床表现的改善要晚于生化改善几个月。在开始避孕药和抗雄激素药物治疗前要确保患者没有怀孕。

1. 药物治疗

(1)口服避孕药:是不准备怀孕患者的标准治疗方案,能打断高雄激素和月经稀少的循环,恢复正常的月经周期从而减少雌激素对子宫内膜的长期刺激。能降低雄激素的水平并减轻多毛和痤疮,但有可能加重胰岛素抵抗。使用时要考虑其禁忌证,包括年龄、吸烟和以前存在的血栓性疾病。一般是联合应用炔雌醇和雄激素样作用较小的孕激素(炔诺酮或去氧孕烯)。

1)屈螺酮(drospirenone)具有抗盐皮质激素和雄激素作用,可显著改善皮肤的痤疮和多毛。例如,优思明(yasmin,屈螺酮炔雌醇片)每片含0.03mg炔雌醇和3mg屈螺酮,每天服用1片,连续服用21天后,停7天,然后继续下个周期的服用。

2)环丙孕酮(cyproterone)可有效对抗雄激素,抑制内源性雄激素与受体结合及 5α 还原酶的活性,抑制毛囊雄激素受体表达而减少毛发生长。目前临床上有达英-35(Diane-35,含炔雌醇0.035mg及醋酸环丙孕酮2mg),用法为每日1片,连服21天。停药7天后开始下一盒药,其间通常发生撤退性出血,一般是在该周期最后一片药服完后2~3天开始出血,而在开始下一盒药时出血可能尚未结束。

3)对于不愿意(或不能)使用口服避孕药的患者可以间断使用孕激素,即每1~3个月使用甲羟孕酮(安宫黄体酮)7~10天,6mg/d。这种治疗方法仅能防止子宫内膜过度增生,但不能减轻高雄激素所致的多毛和痤疮。

(2)胰岛素增敏剂:此类药物可以通过改善胰岛素,还有的药能改善体重,从而起到降低雄激素水平和促排卵的作用。

1)二甲双胍:每天1500~2000mg,分2~3次口服。

2)噻唑烷二酮类药物:吡格列酮15~30mg/天,1次/天。

(3)抗雄激素药物:与避孕药联用能增强对多毛的治疗效果。

1)螺内酯:能通过抑制 5α 还原酶的活性而减少肾上腺和卵巢的雄激素合成,并阻断雄激素受体。单独应用降低雄激素的作用弱,但与口服避孕药合用对降低雄激素水平和减少其作用有协同抑制效应。

2)非那雄胺(5mg/次,1次/天)和氟他胺(250mg/次,2次/天)可用于治疗多毛症,后者有肝毒性。

(4)其他药物:奥利司他除了能减重外也能降低睾酮的水平。辛伐他汀与口服避孕药联用能改善睾酮的水平、多毛及血脂谱。

2. 减重 减重是PCOS治疗的核心环节,可以通过运动和限制热量的摄入来达到减重的目的。

3. 针对不孕症的治疗

(1)要对夫妻双方进行治疗,包括对精子的分析,以排除其他原因引起的不孕。

(2)减重和使用胰岛素增敏剂,如二甲双胍有可能诱导排卵和受孕。

有研究表明在采用二甲双胍治疗3个月后再采用常规的治疗不孕症方法能改善受孕率和活产率,而且肥胖的PCOS患者获益尤为明显。枸橼酸氯米芬能在下丘脑的水平起到抗雄激素的作用而恢复促性腺激素的分泌。在改善受孕方面的效果要优于二甲双胍,但有造成多

胎的可能。枸橼酸氯米芬和二甲双胍联合应用能提高受孕率。若单独使用枸橼酸氯米芬或联合二甲双胍 6~9 个月还不能受孕,则应看不孕症专科,选择使用促性腺激素[人绝经期促性腺激素(hMG)、高纯度 FSH(HP-FSH)和基因重组 FSH(γ -FSH)等]或体外受孕、胚胎移植。

(3)PCOS 患者自发性流产的发生率增加,采用二甲双胍治疗可能会减少流产。

(4)PCOS 患者怀孕后发生妊娠高血压、先兆性子痫、妊娠糖尿病、流产和早产的风险会增加。

4. 随访 PCOS 患者糖耐量受损、糖尿病及高血压的风险增加,需要长期追踪随访。

(刘靖芳)

第二节 甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism)简称甲亢,是指甲状腺功能增高,甲状腺激素分泌增多所致的一组内分泌疾病。临床特征有甲状腺肿大、高代谢症群,神经、心血管系统功能失常等。甲状腺毒症(thyrotoxicosis)是指任何原因引起的循环中甲状腺激素增多,可由于甲亢、摄入外源性的甲状腺激素及部分甲状腺炎等所引起。甲状腺炎的某一阶段由于甲状腺滤泡破坏、甲状腺激素释放入血而出现甲状腺毒症,多为一过性。见于亚急性甲状腺炎、安静性甲状腺炎及桥本甲状腺炎。

一、甲状腺功能亢进症的分类

根据病因不同甲状腺功能亢进症可分为以下几类。

1. 甲状腺性甲状腺功能亢进症

(1)毒性弥漫性甲状腺肿:又称突眼性甲状腺肿或 Grave's 病,主要由自身免疫机制失常所致,临床上呈典型或不典型甲状腺功能亢进症症候群,典型病例伴有甲状腺弥漫性肿大与突眼症。

(2)自主性高功能甲状腺腺瘤:本病原因不明,结节可呈一个或多个,起病缓,无突眼,甲状腺扫描呈热结节,且不受 TSH 调节,而结节以外的组织摄碘相对减少。

(3)多结节性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症:又称毒性多结节性甲状腺肿,病因不明,甲状腺摄碘功能增高但分布不均匀,TSH 和甲状腺激素并不改变摄碘功能。

(4)碘甲状腺功能亢进症:与长期大量摄碘或使用含碘药物(如乙胺碘呋酮)有关。

(5)甲状腺滤泡癌:因癌肿或转移灶分泌较多的甲状腺激素所致。

2. 垂体性甲状腺功能亢进症 由于垂体分泌过多的 TSH 所致,临床上罕见。

3. 异位 TSH 综合征 非常罕见,绒毛癌、葡萄胎、支气管癌和直肠癌等均可能分泌 TSH 样物质而引起甲亢。

Grave's 病是临床上甲状腺功能亢进症最常见的一种类型,约占所有甲状腺功能亢进症患者的 85%以上。本节重点阐述 Grave's 病。

二、Grave's 病

Grave's 病是一种自身免疫性甲状腺疾病,其确切机制尚不明确。患者血清中存在多种

自身抗体,包括甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、过氧化酶抗体(TPOAb)及针对促甲状腺素(TSH)受体的TSH受体抗体(thyrotropin receptor antibodies, TRAb),Grave病患者体内的TRAb多为刺激性抗体,又称甲状腺刺激抗体(thyroid-stimulating antibodies)。TRAb与TSH受体结合,可激活G蛋白(Gsa和Gq)信号通路,引起甲状腺组织增生,甲状腺激素合成和分泌增加,进而导致甲亢。用敏感方法测定,90%~100%未治疗的Grave's病患者可检测到TRAb。Grave's病的临床及病理特征包括甲状腺弥漫性肿大,滤泡细胞增生,并有淋巴细胞浸润,部分患者可伴有球后结缔组织增生和眼外肌水肿,引起突眼。根据美国第三次国家营养调查(NHANESⅢ)及英国的流行病学调查数据,在女性Grave's病的患病率在1%~2%,发病率约为每年千分之一。男性较少,约为女性的1/10。

(一)临床表现

本病多见于女性,以20~40岁者最多见,男女比例约1:7~1:10。典型的临床表现主要包括高代谢症群、甲状腺肿大和眼病三方面。但少数老年患者高代谢的表现不明显,反而表现为乏力、心悸、厌食、抑郁、嗜睡等,称为“淡漠型甲亢”。随着诊断技术的提高,近年来轻症和不典型病例逐渐增多。典型的病例常有如下表现。

1. 高代谢症群 常有怕热、多汗、皮肤潮湿。患者常有低热,严重病例如发生甲亢危象时出现高热。

2. 心血管系统 心慌、气短,活动后明显,常表现为窦性心动过速,部分患者可有心律失常如期前收缩、房颤等。病程长、病情严重者可可能出现心力衰竭、心脏扩大等。在一项Framingham队列研究中,对超过2000例的60岁以上老年甲亢患者的调查中,28%存在由于甲状腺高功能导致的房颤。

3. 消化系统 胃肠蠕动增加,食欲亢进,大便次数增加,但由于分解代谢增加,体重反而下降。甲状腺激素对肝脏有直接毒性作用,部分患者可有肝大和转氨酶升高等。

4. 血液系统 外周血白细胞总数偏低,淋巴细胞、单核细胞比例和绝对值增加,偶有贫血。

5. 皮肤改变 小部分患者可有典型的对称性黏液性水肿,多见于小腿胫前下段,也可见于足背、膝部或上肢等。局部皮肤多增厚、粗糙、色素沉着等。

6. 运动系统 主要表现为肌肉无力,少数患者可发生甲状腺功能亢进症性肌病。以肩胛带和骨盆带肌群受累为主。Grave's病有1%伴发重症肌无力,也有少数Grave's患者合并低钾性周期性麻痹,多见于亚洲及拉丁美洲的男性患者。

7. 生殖系统 女性患者常有月经稀少,周期延长,部分患者仍可妊娠、生育。男性主要表现为阳痿,偶有乳房发育。

8. 神经系统 常有易激动、精神紧张、失眠,部分患者可有焦虑、多疑甚至幻觉等。手颤,腱反射活跃,反射时间缩短。

9. 甲状腺肿 多数患者甲状腺呈弥漫性肿大,多质软,由于甲状腺的血流增多,在上下叶的外侧可闻及血管杂音和扪及震颤。

10. 眼征 包括以下几种:①眼裂增宽(Darymple征),少瞬和凝视(Steelwag征);②眼球内聚不良(Mobius征);③下视露白(Von Graefe征);④眼向上看时,前额皮肤不能皱起(Joffroy征)。

(1)非浸润性突眼:又称良性突眼,多为对称性,主要改变为眼睑及眼外部的改变,球后组

织改变不大,突眼度 $<18\text{mm}$ 。

(2)浸润性突眼:又称内分泌性突眼或恶性突眼,较少见,病情多较严重,多伴随甲状腺功能亢进症发生,也可见于甲状腺功能亢进症不明显或无高代谢症群的患者,主要由于眼外肌和球后组织淋巴细胞浸润和水肿所致。

(二)实验室检查

1. 甲状腺激素测定 甲状腺功能亢进症患者总 T_3 、 T_4 水平增高,但总甲状腺激素受甲状腺结合球蛋白的影响,在考虑到可能有 TBG 异常的情况下,应测定游离 T_3 (FT_3)、 FT_4 。 FT_3 和 FT_4 测定结果不受 TBG 的影响,与总 T_3 、 T_4 相比能更好地反映甲状腺功能,但 FT_3 和 FT_4 在血液中含量很低,对测定质控的要求较高。

2. 促甲状腺素(TSH)测定 TSH 刺激甲状腺激素的合成,同时又受甲状腺激素的反馈调节。甲状腺功能亢进症时,TSH 受抑制,用敏感方法测定 TSH 值低于正常,是诊断甲状腺功能亢进症敏感的指标。

3. 甲状腺摄 ^{131}I 率测定 甲状腺功能亢进症时摄碘率增高, $3\text{h}>25\%$, $24\text{h}>45\%$,高峰前移,目前已不作为甲状腺功能亢进症诊断的常规指标,但对鉴别甲状腺毒症的原因如与部分甲状腺炎所致的一过性甲亢鉴别时仍有一定意义。

4. TSH 受体抗体(TRAb 或 TSAb) TRAb 与 Grave's 病患者发生甲状腺功能亢进症有关,未治的 Grave's 病患者 TRAb 阳性率大于 90% 。测定 TRAb 对甲状腺功能亢进症的诊断、治疗效果及预后判断均有意义。

5. 甲状腺核素静态显像 主要用于对甲状腺结节性质的判定,对结节性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症和自主高功能腺瘤的诊断意义较大。

(三)诊断和鉴别诊断

典型的 Grave's 病患者,根据高代谢表现、甲状腺弥漫性肿大及血清中甲状腺激素水平增高,诊断并不难。但轻症患者或老年及儿童患者,表现常不典型,需借助全面的实验室检查综合分析判断。

鉴别诊断:①神经官能症;②自主性高功能甲状腺腺瘤等,只要考虑到 Grave's 病的可能,鉴别诊断并不难;③与桥本甲状腺炎、无痛性甲状腺炎及亚急性甲状腺炎甲状腺功能亢进症期鉴别,各种甲状腺炎早期阶段均可能由于甲状腺滤泡的破坏而出现血清甲状腺激素水平升高,并可出现相应的高代谢表现,易与 Grave's 病混淆,但甲状腺炎所致的甲状腺毒症表现常常是一过性的,数周后甲状腺激素水平多可恢复正常甚至偏低,如行甲状腺摄碘率测定,甲状腺炎患者常显示摄碘率很低,与 Grave's 病的摄碘率增高明显不同,此外,亚急性甲状腺炎患者还有甲状腺区域疼痛、发热及红细胞沉降率增快等表现,也易与 Grave's 病鉴别。老年患者甲状腺功能亢进症常不典型,常有消瘦、畏食、表现淡漠、心律失常等,易误诊为恶性肿瘤、心脏病等。

(四)治疗

1. 一般治疗 治疗初期应注意休息,保证营养,进食高蛋白,富含维生素的食物。

2. 甲状腺功能亢进症的治疗 目前甲状腺高功能的治疗主要有 3 种方法,即药物治疗、手术治疗和放射性碘治疗。

(1)药物治疗:迄今为止,药物治疗仍是多数 Grave's 病患者的首选治疗方法,目前临床上常用药物主要有甲巯咪唑(他巴唑)和丙硫氧嘧啶(PTU)和卡比马唑等。A 卡比马唑在体

内逐渐水解游离出甲巯咪唑而发挥作用,故其疗效与不良反应与甲巯咪唑相似,上述药物均可抑制甲状腺激素的合成,丙硫氧嘧啶同时还有抑制 T_4 向 T_3 转化的作用。甲巯咪唑的半衰期约 6h,PTU 大约 1.5h,两者均可在甲状腺内聚集,单剂量的甲巯咪唑抗甲状腺作用可持续 24h 以上,因此对于轻中度甲状腺功能亢进症患者可每日 1 次服用。药物治疗的起始剂量分别为甲巯咪唑 10mg,每日 3 次或 PTU 100mg,每日 3 次,治疗 4~6 周,待甲状腺功能恢复正常后,逐渐减少药物剂量直至维持量,总疗程在 1~1.5 年。如病情不易控制,可适当增加药物剂量和延长疗程。

由于 PTU 具有少见但严重的导致肝衰竭的不良反应,有时需要进行肝移植治疗。美国 FDA 于 2009 年 6 月提出警告,建议 PTU 不作为一线的抗甲状腺药物,但仍可用于妊娠早期(开始 3 个月)、威胁生命的严重甲状腺毒症、甲状腺危象及对甲巯咪唑不耐受的甲状腺功能亢进症患者的治疗。

治疗初期,在抗甲状腺药物治疗同时,如无哮喘、慢性阻塞性肺病等禁忌证,可加用 β 受体阻滞药如普萘洛尔或阿替洛尔等,以控制心动过速等交感神经兴奋表现。既往在抗甲状腺药物治疗的同时常加用甲状腺素制剂,曾有研究表明加用甲状腺素治疗对甲状腺功能亢进症患者有免疫调节作用,可降低甲状腺自身抗体水平,减少甲状腺功能亢进症复发。但后续多数研究不支持这一观点。在治疗过程中出现甲状腺功能低下或甲状腺明显增大时可加用左甲状腺素,主要目的是预防或纠正甲状腺功能低下。

1) 抗甲状腺药物治疗的适应证:症状较轻、甲状腺轻至中度肿大的患者;青少年、儿童或老年患者;妊娠妇女;甲状腺手术后复发,又不适合放射性碘治疗者;手术前准备。

2) 禁忌证:对抗甲状腺药物过敏或外周血白细胞持续低于 $3 \times 10^9/L$ 者。

3) 抗甲状腺药物治疗的不良反应

① 白细胞减少:多在抗甲状腺药物治疗 1~3 个月发生,严重者发生粒细胞缺乏症(发生率 $<1\%$),此时常伴有发热和咽痛,是抗甲状腺药物治疗最严重的并发症,死亡率较高。因此在抗甲状腺药物治疗初期应每周检查 1 次白细胞数,如低于正常,应严密观察,白细胞持续下降、中性粒细胞绝对计数 $<1.5 \times 10^9/L$ 时,可停用抗甲状腺药物。如发生粒细胞缺乏症,应立即停用抗甲状腺药物,积极给予广谱抗生素及集落刺激因子等抢救治疗。

② 药疹:部分患者应用抗甲状腺药物过敏,出现药疹,一般多为轻型,极少出现严重的剥脱性皮炎。一般药疹可给予抗组胺药物,或改用其他抗甲状腺药物。出现剥脱性皮炎趋势时,应立即停药并应用肾上腺皮质激素。

③ 肝功能受损:部分患者于服用抗甲状腺药物后,可出现血清转氨酶增高,一般可减少剂量并加用保肝药物,并在严密观察下继续治疗。严重者可考虑换用其他抗甲状腺药物或停用。PTU 的少见不良反应包括抗中性粒细胞胞质抗体阳性的血管炎,也有少数导致肝坏死的报道。目前除用于妊娠甲状腺功能亢进症早期治疗或对甲巯咪唑过敏者外,一般不作为首选抗甲状腺治疗药物。

(2) 放射性碘治疗

1) 适应证:年龄 20 岁以上;对抗甲状腺药物治疗无效或因过敏及其他原因不能坚持服药者;抗甲状腺药物治疗后复发者;甲状腺手术后复发者;甲状腺功能亢进症伴突眼者,对重度活动性浸润性突眼, ^{131}I 治疗有可能使突眼加重,可在治疗前后加用皮质激素预防,严重活动性突眼患者目前不建议行 ^{131}I 治疗。有心、肝、肾疾病及糖尿病等不宜手术者。既往临床实践