

「儿科疾病诊疗规范」丛书

儿科内分泌与代谢性疾病

诊疗规范

中华医学会儿科学分会 编著

GUIDELINE



人民卫生出版社

「儿科疾病诊疗规范」丛书

儿科内分泌与代谢性疾病

诊疗规范

中华医学会儿科学分会 编著

GUIDELINE



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

儿科内分泌与代谢性疾病诊疗规范/中华医学会儿科学分会
编著. —北京:人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22280-8

I. ①儿… II. ①中… III. ①小儿疾病-内分泌病-诊疗
②小儿疾病-代谢病-诊疗 IV. ①R725.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 115580 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育 资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

ISBN 978-7-117-22280-8



儿科内分泌与代谢性疾病诊疗规范

编 著: 中华医学会儿科学分会

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 13.5

字 数: 373 千字

版 次: 2016 年 6 月第 1 版 2016 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22280-8/R · 22281

定 价: 59.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编写委员会

总 主 编 桂永浩

副总主编 申昆玲 毛 萌 赵正言 秦 炯

主 编 罗小平

副 主 编 巩纯秀 梁 黎 杨艳玲

编 者 (按姓氏笔画排序)

于宝生(南京医科大学第二附属医院)

马华梅(中山大学附属第一医院)

王 伟(上海交通大学医学院)

叶 军(上海交通大学医学院)

巩纯秀(首都医科大学北京儿童医院)

刘 丽(广州市妇女儿童医疗中心)

刘戈力(天津医科大学总医院)

杜敏联(中山大学附属第一医院)

李 辉(首都儿科研究所)

李 嫔(上海交通大学附属儿童医院)

杨艳玲(北京大学第一医院)

邱正庆(北京协和医院)

辛 颖(中国医科大学附属盛京医院)

张知新(北京中日友好医院)

罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

罗飞宏(复旦大学儿科医院)

顾学范(上海交通大学医学院附属新华医院)

梁 雁(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

编写委员会

梁 黎(浙江大学医学院附属第一医院)

傅君芬(浙江大学医学院附属儿童医院)

熊 丰(重庆医科大学附属儿童医院)

秘 书 梁 雁

序

随着我国医疗卫生事业的快速发展,进一步降低新生儿和五岁以下儿童死亡率,不断提高儿童健康状况和生存质量是我国儿科学界面临的新任务和新挑战。

《卫生部贯彻 2011—2020 年中国妇女儿童发展纲要实施方案》要求将妇幼卫生知识与技能培训纳入基层卫生人员培训规划,开展以儿童健康管理、儿童常见病防治以及出生缺陷三级防治措施等为主要内容的专项培训。当前,我国儿科医疗资源特别是高水平儿科医护人员数量不足,且有限资源分布不均,农村和基层地区短缺尤为明显,儿科诊治水平方面也存在显著的城乡、地区和人群差异。

由人民卫生出版社和中华医学会儿科学分会共同策划和组织编写的“儿科疾病诊疗规范”丛书在此背景下出版了。此书的目的是为广大儿科临床工作者提供一套“可信、可读、可行、可证”的行业诊疗规范,起到规范诊疗行为,改变临床医师的医疗行为,减少不同医疗机构和不同临床医师间由于素质不同而造成的医疗水平差异,提高临床服务质量和降低诊疗费用的目的;同时,诊疗规范也可作为卫生主管部门组织的培训课程的教材,成为岗位胜任能力培训的重要内容。

本书以丛书形式出版,涉及儿科临床 14 个领域。每本书均有 20 名左右该领域权威的专家参与和编写,编写历时一年余。在编写过程中,专家们对疾病诊断和治疗规范的确定不仅仅依靠临床医生的经验所决定,而是具有经过系统评价的科学证据

的支持,以循证医学为基础,将规范化医疗与个体化医疗相结合,希望对提高儿科临床的行为规范有积极的推动作用。编写过程中难免存在不足和错误,恳请读者提出宝贵的意见。

丛书总主编 桂永浩

2014年夏于上海

前言

随着分子生物学、医学遗传学和生物工程技术的迅速发展及其日益广泛的临床应用,儿科内分泌遗传代谢病领域的发展日新月异。越来越多的疑难疾病得到了及时而明确的诊断。新型药物及其他治疗措施不断开发,为内分泌遗传代谢病患儿的治療带来了福音。新生儿筛查的疾病种类和覆盖范围也逐渐扩大,早期诊断和早期干预使许多内分泌遗传代谢病患儿的生存机会及生活质量得到了大幅度的提高,特别是部分遗传代谢病的死亡率和伤残率显著降低。

与此同时,国内儿科内分泌遗传代谢病的专业队伍不断壮大。近年来中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组致力于加强学科建设及专科医生培训,以学术年会、专题研讨会、继续教育学习班暨高峰论坛等多种形式开展国际、国内学术交流,并先后制定了“儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南”、“儿童及青少年糖尿病胰岛素治疗指南”、“基因重组人生长激素儿科临床应用的建议”、“儿童青少年代谢综合征的诊断标准和治疗建议”、“糖原贮积病Ⅱ型诊断及治疗专家共识”、“高苯丙氨酸血症的诊治共识”、“中枢性性早熟诊断与治疗共识”、“中国 Prader Willi 综合征诊治专家共识”等,期望推进本专业疾病诊断治疗的规范化。上述举措的实施,大幅度地提高了我国儿科内分泌遗传代谢专业的整体水平,但因我国幅员辽阔,各地人员对儿童内分泌遗传代谢病的诊疗水平参差不齐,尚存在诊疗过程欠规范、部分疾病诊断不严谨以及治疗过度或疏漏等现象。

为进一步推进儿科内分泌遗传代谢病的规范化诊疗,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组积极响应中华医学会儿科学分会的号召,组织学组专家编撰“儿科疾病诊疗规范”丛书中《儿科内分泌与代谢性疾病诊疗规范》一书。本书的编者均

为具有丰富临床经验的儿科内分泌遗传代谢病专家,结合本学科领域最新进展、国际临床指南和共识以及国内临床实践现状,精心编写了第一本国内儿科内分泌遗传代谢病诊疗规范的书籍。希望该书能为本专业医师的临床工作提供实用性参考指南,对普及与规范儿科内分泌遗传代谢病的专业诊治和推进学科发展发挥积极作用。

本书出版之际,恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教,欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com,或扫描封底二维码,关注“人卫儿科”,对我们的工作予以批评指正,以期再版修订时进一步完善,更好地为大家服务。

罗小平

2016年6月

目 录

第一章 总论	1
第一节 儿童内分泌疾病概论	1
第二节 生长发育评价	4
第二章 生长障碍相关疾病	21
第一节 生长激素缺乏症	21
第二节 小于胎龄儿	26
第三节 特发性矮身材	32
第三章 神经垂体疾病	36
第一节 中枢性尿崩症	36
第二节 肾性尿崩症	44
第四章 甲状腺疾病	49
第一节 先天性甲状腺功能减退症	49
第二节 自身免疫性甲状腺疾病	54
第三节 单纯性甲状腺肿	65
第四节 急性甲状腺炎	70
第五章 性腺疾病	77
第一节 中枢性性早熟	77
第二节 青春期发育变异	85
第三节 性腺功能减退	91
第四节 小儿性发育障碍	101
第五节 青春期多囊卵巢综合征	109
第六节 儿童青春期男性乳腺发育	116
第六章 肾上腺疾病	128
第一节 先天性肾上腺皮质增生症	128
第二节 库欣综合征	138
第三节 肾上腺皮质功能减退	145

第四节 肾上腺危象	153
第七章 甲状旁腺疾病及钙磷代谢障碍	162
第一节 甲状旁腺功能减退症	162
第二节 甲状旁腺功能亢进症	169
第三节 低磷性抗维生素 D 佝偻病	176
第八章 糖代谢异常	183
第一节 儿童 1 型糖尿病	183
第二节 儿童青少年 2 型糖尿病	190
第三节 糖尿病酮症酸中毒	196
第四节 新生儿糖尿病	203
第五节 儿童低血糖症	209
第六节 儿童青少年代谢综合征	218
第七节 儿童肥胖症	225
第九章 遗传代谢病	232
第一节 遗传代谢病总论	232
第二节 氨基酸代谢病	266
第三节 尿素循环障碍	300
第四节 有机酸代谢障碍	307
第五节 脂肪酸氧化缺陷	321
第六节 糖原贮积病	333
第七节 溶酶体病	342
第八节 脑白质营养不良	352
第九节 脂质代谢缺陷	363
第十节 线粒体病	377
第十一节 铜代谢异常	389
第十章 染色体病	410
第一节 21-三体综合征	410
第二节 先天性睾丸发育不全综合征	413
第三节 Turner 综合征	415

第一章 总 论

第一节 儿童内分泌疾病概论

从胚胎形成至青春发育期,机体处于不断生长、发育和成熟的阶段,内分泌系统本身也在不断地发育和成熟。在此过程中,内分泌激素的产生、分泌、结构和功能异常均可导致儿童内分泌疾病。

下丘脑、垂体是内分泌系统的中枢。下丘脑可以分泌促甲状腺激素释放激素(TRH)、促肾上腺激素释放激素(CRH)、促性腺激素释放激素(GnRH)、促生长激素释放激素(GHRH)、生长抑素(SS)。腺垂体可以分泌促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促性腺激素(LH、FSH)、生长激素(GH),神经垂体可分泌垂体后叶素(AVP),分别调控甲状腺、肾上腺、性腺等内分泌器官的活动。如先天性下丘脑-垂体发育不良,则会造成上述激素的分泌失常,从而引起相应的临床症状。另外,在下丘脑-垂体-靶腺轴的任一环节出现问题均可导致内分泌功能异常,引起儿童内分泌疾病。

儿童内分泌系统具有自身发育的特点,在评估下丘脑-垂体-靶腺轴功能时,应紧密结合上述发育特点进行分析。

1. 下丘脑-垂体-甲状腺轴 胎儿甲状腺的发育开始于孕3周,起源于咽底部。孕10周,甲状腺下降至正常位置,开始具有摄碘和合成激素的功能。孕12~30周,TSH合成增加,并与下丘脑-垂体轴的成熟有关,而且 T_4 也增加,直至出生。生后1~6小时, T_3 、 T_4 、TSH的水平增加,TSH甚至可以达到100mU/L。经过一段由于新生儿高促甲状腺激素血症导致的外周血甲状腺激素水平升高后, T_3 、 T_4 水平随年龄增长而下降,游离甲状腺激素的水平也下降。在生后5~7天,早产儿 FT_4 、 T_3 浓度达到最低

点,并与胎龄相关,年龄越小,水平越低。新生儿期甲状腺激素的水平位于成人甲亢的范围,随年龄增加, T_3 、 T_4 水平下降,游离甲状腺激素的水平也下降。在婴儿期和儿童期, T_3 、 T_4 、游离甲状腺激素的水平进行性下降,但 TSH 浓度在生后短暂上升后则相对较稳定。甲状腺激素的水平与性别无关,但与青春期发育有一定相关性。青春发育晚期(Tanner 分期 >3 期), TT_3 、 TT_4 轻微上升,青春期后又有所下降,可能与青春晚期 TBG 水平升高有关。

甲状腺激素可影响胎儿神经系统的发育和成熟,促进儿童的生长发育和调节新陈代谢。若下丘脑-垂体-甲状腺轴功能异常导致甲状腺激素分泌不足,则可引起智能落后、身材矮小等症状。在评价新生儿下丘脑-垂体-甲状腺轴功能时,应注意结合抽血时间点进行分析。

2. 下丘脑-垂体-性腺轴 在胎儿及婴儿期,下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)处于较为活跃的状态,即所谓的“微小青春期”,外周血性激素处于青春发育早期的水平。随后,下丘脑-垂体-性腺轴进入相对静止或休眠状态。直至青春期出现下丘脑-垂体-性腺轴的再激活。当青春期发育启动后,促性腺激素释放激素的脉冲分泌频率和峰值逐渐增加,LH 和 FSH 的脉冲分泌峰也随之增高,因而出现性征和性器官发育。下丘脑-垂体-性腺轴功能异常的儿童可出现性发育异常,如:性腺功能减退、性腺发育障碍、性早熟等。另外,因外源性雌激素摄入引起乳腺发育的病例临床亦并不少见,患儿多有明确的误服含雌激素的药物、食物或接触含雌激素的化妆品等病史,随之出现乳腺发育并伴有乳头、乳晕色素沉着。儿童性发育迟缓的评价过程中,尤应注意排除体质性青春期延迟。

3. 下丘脑-GH-IGF1 轴 下丘脑-GH-IGF1 轴在儿童生长发育的过程中起着非常重要的作用。垂体分泌的 GH 可以直接作用于细胞发挥生物效应,但其大部分功能必须通过 IGF1 介导发挥生理作用。下丘脑-垂体功能障碍或靶细胞对 GH、IGF1 无应答反应等均会造成生长落后如:GHRH 分泌不足、垂体生长激素缺乏、GHR 缺陷、IGF1 缺乏、IGFR 缺陷等均可引起儿童身

材矮小。

4. 下丘脑-垂体-肾上腺轴 皮质醇的分泌具有昼夜节律,早晨4~6时,皮质醇的分泌达高峰,夜间其水平通常 $\leq$ 凌晨的50%。检测基础皮质醇的浓度通常可在早晨8~9时和晚8~12时。出生时,孕酮、17-OHP、皮质酮、11-去氧皮质酮水平升高;生后第一周及婴儿期晚期,孕酮、17-OHP、降低2~3个数量级(two or three orders of magnitude),而皮质醇、皮质酮仍处于高水平。

下丘脑-垂体-肾上腺轴除应注重肾上腺皮质功能的检测,如功能减退(原发性、继发性)、功能亢进(Cushing综合征、肾上腺肿瘤)等,还应注意分析酶的缺陷(各种类型的肾上腺皮质增生、多巴胺 β -羟化酶缺陷)以及各种动态试验、影像学检查,以明确病因及定位诊断。

儿童内分泌疾病的种类与成人不同,部分内分泌疾病的临床特征、发病机制、治疗手段也与成人有较大区别,而且儿童内分泌疾病在不同的年龄阶段各有特点。儿童常见的内分泌疾病主要有生长迟缓、性分化异常、性早熟、甲状腺疾病、糖尿病、肾上腺疾病、尿崩症等。若患儿在出生后即存在生化代谢紊乱和激素功能障碍,则可能严重影响其体格和智能发育。如果未能早期诊治,易造成残疾甚至夭折。如先天性甲状腺功能减退症、先天性肾上腺皮质增生症(失盐型)等。许多环境因素也可引起内分泌疾病,如生态环境中碘缺乏导致地方性甲状腺肿及甲状腺功能减退症,经济发达地区高热量饮食导致肥胖症等。此外还有一些是遗传因素和环境因素共同作用下引起的内分泌疾病,如糖尿病等。由环境因素所致的内分泌疾病也常有遗传学背景,但非单基因缺陷,而是多基因(包括多态性)异常所致。

儿童内分泌疾病一旦确诊,常常需要长期甚至终生治疗,治疗剂量需个体化,并根据病情以及生长发育情况及时调整。在治疗过程中需要密切随访,以保证患儿的正常生长发育。

(罗小平)

第二节 生长发育评价

生长是一个复杂的动态过程,受遗传、营养、内分泌、慢性疾病及生活环境等多种因素的影响。因此,生长水平不仅能反映儿童的营养与健康状况,也是早期发现潜在疾病、评估治疗效果的重要依据。许多内分泌、遗传代谢疾病严重影响儿童的正常生长发育,因此,对儿童生长发育状况进行准确判断是儿科内分泌学的临床实践基础。

一、评价指标和测量方法

正确的生长评价首先取决于准确的测量。错误的测量值可能会造成错误的判断和解释,尤其对两次测量时间间隔中增长值的计算会造成较大的误差甚至得出错误的结论。测量值的误差主要来源于测量工具、测量方法及测量者,因此,采用精确的测量工具、规范化的测量技术以及训练有素的测量者可以最大限度地减少测量误差。

内分泌临床工作中常用的生长发育指标有:身高、体重、坐高、BMI、骨龄和第二性征等。

1. **体重测量** 根据儿童的年龄,体重测量可选用不同精确度的婴儿秤、杠杆秤、电子秤等。使用前需要调至零点,每周校正。体重测量时尽量少穿衣服(最好只穿内衣裤),脱去外衣和鞋子,婴儿除去尿布。婴儿称重应精确至0.01kg,儿童应精确至0.1kg。

2. **身长/身高测量** 常规3岁以下用婴儿标准量床测量卧位身长,3岁以上用身高计测量立位身高。2~3岁之间如测量身高,在与生长标准图表比对时,需要将身高加0.7cm进行调整后再与身长值比较。3岁后仍不能很好地独自站立,也可测量身长,将测量值减去0.7cm与身高值进行比较。

(1)身长测量方法:主测者站在一侧,一手压住婴儿的双腿,另一手移动足板。辅助者站在头板侧扶住婴儿的头部使头顶接触固定的头板。头放置的位置是从耳道到眼眶下缘呈直线,并与水平的底板垂直。主测者将儿童的位置放好,使其肩和臀部与身

体的长轴成直角。轻压膝盖使腿伸直。测量时,足板要顶住双脚。足底平对足板脚尖向上。测量读数精确到 0.1cm。

(2)身高测量方法:儿童双脚略微分开站在身高计上。头的后部、肩胛、臀部和足跟要紧贴垂直板(立柱)。放正头的位置使与耳道和眼眶下缘的连线呈水平位,并与底板平行。用拇、示指扶住下颌使头直立。用右手放下头板紧贴头顶压住头发。主测者必须低于儿童的面部水平读数。如果影响测量,头饰应拿去并解开发辫。读数精确至 0.1cm。测量误差多因站立姿势不符合标准,或因未脱鞋,或由于是上、下午测量时间不同造成,一般上午要比下午高约 1cm。

二、评价标准和评价方法

1. 评价标准 由于生长具有明显的种族差异性及时代变迁性,临床上对个体儿童的生长与营养评价,应选择能代表本国家或本地区的近期体格发育参照值作为评价的标准。目前,我国有根据 2005 年九省市儿童体格发育调查数据制订的“中国 0~18 岁儿童生长参照标准”可供使用(表 1-1~表 1-4)。

2. 评价方法 生长标准或参照值通常采用百分位数和标准差记分(Z-score)两种表达方法,以数值表格和曲线图的形式按照评价等级给出。在临床工作中对个体儿童的生长评价较多采用百分位法,因其更加简单、易于理解和解释。而标准差记分法能更准确地评价在极端百分位之外的变化情况,基于其具有更好的区分度而多用于治疗效果的评估及研究目的。除 BMI 外,通常百分位数法将 $P_3 \sim P_{97}$ 视为正常范围,标准差法以“中位数 ± 2 个标准差(SD)”为正常范围。百分位与标准差的对应关系见表 1-5。

表 1-1 0~18 岁男童身高百分位参照值(2005)

年龄 (岁)	百分位数(cm)						
	3	10	25	50	75	90	97
0.0	47.1	48.1	49.2	50.4	51.6	52.7	53.8
0.5	64.0	65.4	66.8	68.4	70.0	71.5	73.0

续表

年龄 (岁)	百分位数(cm)						
	3	10	25	50	75	90	97
1.0	71.5	73.1	74.7	76.5	78.4	80.1	81.8
1.5	76.9	78.7	80.6	82.7	84.8	86.7	88.7
2.0	82.1	84.1	86.2	88.5	90.9	93.1	95.3
2.5	86.4	88.6	90.8	93.3	95.9	98.2	100.5
3.0	89.7	91.9	94.2	96.8	99.4	101.8	104.1
3.5	93.4	95.7	98.0	100.6	103.2	105.7	108.1
4.0	96.7	99.1	101.4	104.1	106.9	109.3	111.8
4.5	100.0	102.4	104.9	107.7	110.5	113.1	115.7
5.0	103.3	105.8	108.4	111.3	114.2	116.9	119.6
5.5	106.4	109.0	111.7	114.7	117.7	120.5	123.3
6.0	109.1	111.8	114.6	117.7	120.9	123.7	126.6
6.5	111.7	114.5	117.4	120.7	123.9	126.9	129.9
7.0	114.6	117.6	120.6	124.0	127.4	130.5	133.7
7.5	117.4	120.5	123.6	127.1	130.7	133.9	137.2
8.0	119.9	123.1	126.3	130.0	133.7	137.1	140.4
8.5	122.3	125.6	129.0	132.7	136.6	140.1	143.6
9.0	124.6	128.0	131.4	135.4	139.3	142.9	146.5
9.5	126.7	130.3	133.9	137.9	142.0	145.7	149.4
10.0	128.7	132.3	136.0	140.2	144.4	148.2	152.0
10.5	130.7	134.5	138.3	142.6	147.0	150.9	154.9
11.0	132.9	136.8	140.8	145.3	149.9	154.0	158.1
11.5	135.3	139.5	143.7	148.4	153.1	157.4	161.7
12.0	138.1	142.5	147.0	151.9	157.0	161.5	166.0