

丛书总主编/ 刘 鸣



Handbook of Clinical
Evidence-based Treatment

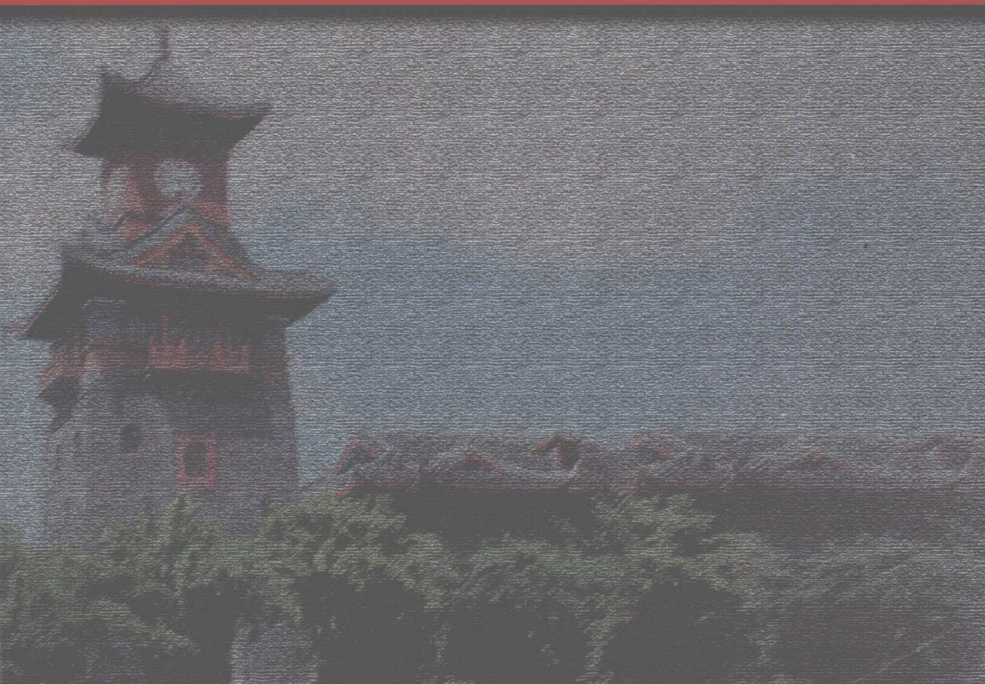
临床循证治疗手册

内分泌代谢疾病

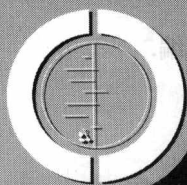
主编 / 田 浩 明



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



丛书总主编/ 刘 鸣



Handbook of Clinical
Evidence-based Treatment

临床循证治疗手册

内分泌代谢疾病

主 编/ 田浩明

副主编/ 童南伟 余叶蓉

主 审/ 梁萼忠 李秀钧



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目(CIP)数据

临床循证治疗手册 内分泌代谢疾病/田浩明主编.
—北京:人民卫生出版社,2008.1
ISBN 978-7-117-09326-2

I. 临… II. 田… III. ①治疗学-手册②内分泌病-
治疗-手册 IV. R45-62 R58-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 155666 号

临床循证治疗手册 内分泌代谢疾病

主 编: 田浩明
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)
地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
邮 编: 100078
网 址: <http://www.pmph.com>
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 潮河印业有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 850×1168 1/32 印张: 14.125
字 数: 353 千字
版 次: 2008 年 1 月第 1 版 2008 年 1 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-09326-2/R·9327
定 价: 29.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编者 (以姓氏笔画为序)

- | | | |
|-----|--------------|-------|
| 弓晓媛 | 四川大学华西医院内分泌科 | 硕 士 |
| 王 覃 | 四川大学华西医院内分泌科 | 硕 士 |
| 王 椿 | 四川大学华西医院内分泌科 | 主治医师 |
| 勾忠平 | 四川大学华西医院内分泌科 | 博 士 |
| 卢春燕 | 四川大学华西医院内分泌科 | 硕 士 |
| 田浩明 | 四川大学华西医院内分泌科 | 教 授 |
| 冉兴无 | 四川大学华西医院内分泌科 | 副主任医师 |
| 冯 婷 | 四川大学华西医院内分泌科 | 硕 士 |
| 任 艳 | 四川大学华西医院内分泌科 | 副教授 |
| 安振梅 | 四川大学华西医院内分泌科 | 副主任医师 |
| 刘 颖 | 四川大学华西医院内分泌科 | 硕 士 |
| 刘玉平 | 四川大学华西医院内分泌科 | 副主任医师 |
| 李 亚 | 延安医学院内分泌科 | 副主任医师 |
| 李 洁 | 四川大学华西医院内分泌科 | 主治医师 |
| 李 峻 | 四川大学华西医院老年科 | 主治医师 |
| 李秀钧 | 四川大学华西医院内分泌科 | 教 授 |
| 李治鹏 | 四川大学华西医院内分泌科 | 硕 士 |
| 李建薇 | 四川大学华西医院内分泌科 | 博士后 |
| 余 毅 | 四川大学华西医院内分泌科 | 硕 士 |
| 余叶蓉 | 四川大学华西医院内分泌科 | 教 授 |

- 陈 涛 四川大学华西医院内分泌科 博 士
 陈大伟 四川大学华西医院内分泌科 医 师
 陈德才 四川大学华西医院内分泌科 副主任医师
 周 虹 四川大学华西医院内分泌科 硕 士
 孟 菁 四川大学华西医院内分泌科 硕 士
 赵建林 四川大学华西医院内分泌科 硕 士
 赵铁耘 四川大学华西医院内分泌科 副主任医师
 胡耀敏 上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科 副教授
 姚 渝 四川大学华西医院内分泌科 硕 士
 高 娜 四川大学华西医院内分泌科 硕 士
 唐光敏 四川大学华西医院内分泌科 硕 士
 黄 婧 四川大学华西医院内分泌科 硕 士
 黄 慧 四川大学华西医院内分泌科 副主任医师
 曹 旭 四川省人民医院内分泌科 医 师
 童南伟 四川大学华西医院内分泌科 教 授
 魏 东 成都市第二医院内分泌科 主治医师

秘 书 卫茂玲

前言

循证医学(evidence based medicine)是遵循科学依据的医学。其核心思想是临床医师在临床实践中,对患者的诊断和治疗决策应建立在最佳研究证据、临床经验以及患者的选择三方面恰当结合的基础之上,认真、慎重地将已存在的最新、最好的客观科学依据用于指导解决临床问题。目前,临床医学模式正进行着从经验医学向循证医学的转化。最佳研究证据是循证医学的核心问题。新的研究证据往往纠正陈旧的结论,并代之以更准确和真实的结论,而且随着临床医学的不断发展,不断用更新的、更可靠的证据代替以往的证据。而国内外各种医学组织的临床指南,如国际糖尿病联盟指定的糖尿病防治指南,都是建立在足够的循证医学证据的基础之上,并且不断依靠新的证据,完善、修正和增加指南的内容。高质量的系统评价与高质量的大样本多中心临床试验一样列入最高证据级别(A级)。循证医学的证据质量(以治疗研究为主)如下。A级:是确定疗效的利/害可靠的证据,包括纳入全面的设计合理、周密的大样本随机对照试验(RCT)的系统评价(SR)和单个样本量足够的多中心随机对照试验(如跨国多中心临床试验)。B级:纳入多个质量不高,有对照组,但分组不随机的研究(队列研究)的系统评价;单个高质量的队列研究;病

例-对照研究。C级:无对照组的大样本病例报道;质量较差的队列研究,病例-对照研究。D级:缺乏明确标准,或根据基础研究结果、病案报道、专家推论(经验)。临床医生如何看待这些不同级别的证据是很重要的。我们可以发现,同一种药物,同样是大样本多中心随机对照试验,但是不同样本量,不同人种,不同年龄段的人群,设计不同,剂量不同,观察期限不同,所得到的结果可能不同,甚至得到相反的结果。因为任何临床研究都有其局限性。因此,收集全面、高质量随机对照试验的系统评价就能弥补这些单个随机对照试验的不足,以最大限度消除误差,得到全面可靠的证据。同样,虽然是系统评价,但系统评价收集的文献不全面,收集的研究质量不高,有设计缺陷、发表偏倚,不是真正的随机对照试验,也影响系统评价对结果的判断,仍然不能确定疗效的可靠性,仍然期待高质量的随机对照试验的结果,这些系统评价只能作为B级证据。对常见疾病,如糖尿病、甲状腺疾病、骨质疏松症的治疗效果评价,常容易完成随机对照试验或系统评价,得到A级循证医学证据。但是一些少见疾病,或者需要手术等特殊治疗的疾病,如甲状旁腺疾病、醛固酮瘤、库欣综合征等,完成随机对照试验是非常困难的,我们不能苛求必须要有随机对照试验或系统评价,对这些疾病可能只能有一些有或无对照组的队列研究,虽然从证据分级上可能是B级或C级,但仍然是很重要的证据,对临床医生仍然有很大的参考价值。而对于非常少见的疾病或一些不良反应报告、个案报告、专家经验等,D级证据也是很有价值的。

本书依托我院循证医学中心(中国循证医学中心)、Cochran图书馆、国际Cochran中心的资料以及能检索到的文献,主要根据目前最新的国内外具有随机对照的大型临床试验和多中心临床试验、流行病学调查、系统评价以及一些国际或国

家医学会等组织的指南等可靠的综合证据,对常见的内分泌代谢性疾病的预防、治疗及预后等方面进行了介绍,作为一本从事内分泌代谢专业、普通内科、相关专业的外科以及全科医学的临床医生参考用书。由于水平有限,时间仓促,在文献查阅、收集以及书写方面难免出现错误和不足,欢迎广大读者批评和指正。

田浩明

2007年8月于四川大学华西医院

37	 炎腺升甲封腺巴格封封, 一
38	 炎腺升甲封腺巴, 二

15	 目 录 合总 gmdan 章三第
18	 炎腺升甲封腺巴, 一
20	 炎腺升甲封腺巴, 二

72	 炎腺升甲封腺巴, 章四第
----	--------------------

82	 炎腺升甲封腺巴, 章二第
----	--------------------

第一章 垂体腺瘤	1
----------	---

一、催乳素瘤	1
--------	---

二、生长激素瘤	6
---------	---

第二章 甲状腺疾病	13
-----------	----

第一节 Graves 病	13
--------------	----

一、抗甲状腺药物治疗	13
------------	----

二、放射性碘治疗	18
----------	----

三、手术治疗	20
--------	----

四、妊娠合并 Graves 的处理	20
-------------------	----

五、哺乳期 Graves 的处理	21
------------------	----

六、亚临床甲状腺功能亢进症的处理	22
------------------	----

第二节 甲状腺功能减退症	27
--------------	----

一、临床甲状腺功能减退症甲状腺激素替代治疗	28
-----------------------	----

二、黏液性水肿昏迷的治疗	30
--------------	----

三、亚临床甲状腺功能减退症的治疗	31
------------------	----

四、甲状腺功能减退症合并妊娠的治疗	32
-------------------	----

五、甲状腺功能减退症的预防	33
---------------	----

第三节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎与亚急性甲状腺炎	37
-------------------------	----

一、慢性淋巴细胞性甲状腺炎	37
---------------	----

二、亚急性甲状腺炎	37
-----------	----

一、慢性淋巴细胞性甲状腺炎	37
二、亚急性甲状腺炎	39
第三章 Cushing 综合征	42
一、Cushing 病	43
二、肾上腺腺瘤	50
第四章 原发性醛固酮增多症	57
第一节 手术治疗	58
一、传统开腹手术治疗——是否还选择	58
二、腹腔镜手术治疗——首选的治疗	60
三、介入治疗——新的选择	62
第二节 药物治疗	63
一、盐皮质激素受体拮抗剂仍然常用	63
二、钠转运抑制剂尚需进一步肯定	65
三、钙离子拮抗剂也有效	65
四、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂可以作为辅助治疗	66
五、糖皮质激素治疗家族性 1 型醛固酮增多症的疗效肯定吗	67
第五章 糖尿病	71
第一节 糖尿病治疗的综合目标	73
一、血糖控制目标是多少	73
二、糖尿病合并高血压患者的血压应控制到什么水平	76
三、糖尿病患者血脂应控制在什么水平	78
第二节 生活方式干预及糖尿病预防	83
一、糖尿病的饮食治疗干预	83

二、糖尿病的运动治疗	110
三、2 型糖尿病患者体重控制目标	115
四、饮酒与糖尿病的关系	122
五、咖啡和吸烟与 2 型糖尿病的关系	127
六、2 型糖尿病的一级预防	135
第三节 口服降糖药物	142
一、二甲双胍	142
二、胰岛素增敏剂(噻唑烷二酮类)	146
三、磺脲类药物	150
四、 α -糖苷酶抑制剂	160
五、格列奈类药物(非磺脲类胰岛素促泌剂)	164
六、口服降糖药物的联合治疗	168
第四节 胰岛素治疗	183
一、胰岛素的发现和临床使用的历史	183
二、胰岛素强化治疗对血糖控制及防治并发症的循证证据	185
三、不同胰岛素治疗方案及不同胰岛素剂型的比较	188
四、基础胰岛素与口服降糖药物联合应用	197
第五节 胰岛素泵	204
一、胰岛素泵治疗 1 型糖尿病的效果肯定吗	205
二、胰岛素泵能否用于 2 型糖尿病的治疗	208
三、胰岛素泵能否用于妊娠糖尿病及糖尿病合并妊娠的治疗	210
第六节 胰岛移植	214
一、胰岛移植的发展历史	215
二、胰岛移植的现况	216
三、胰岛移植所面临的挑战	217
第七节 糖尿病慢性并发症	221
一、血糖控制与慢性并发症	221

011	二、血脂控制与血管病变	234
211	三、糖尿病患者高血压的治疗	252
321	四、糖尿病周围神经病变的治疗	262
431	五、糖尿病肾病	280
531	六、糖尿病视网膜病变的治疗	288
61	第八节 糖尿病足	305
71	一、糖尿病周围动脉病变的治疗	305
81	二、糖尿病下肢静脉功能不全的治疗	349
90	三、糖尿病足溃疡的治疗	359
001		
	第六章 妊娠糖尿病	375
101	一、饮食治疗	376
21	二、运动治疗	377
31	三、药物治疗	377
	第七章 骨质疏松症	385
181	一、钙剂	386
21	二、维生素 D	386
301	三、二膦酸盐	387
401	四、降钙素	389
501	五、甲状旁腺素	390
61	六、激素替代疗法	391
71	七、选择性雌激素受体调节剂	392
81	八、椎体成形术	393
91		
	第八章 肥胖症	398
11	一、有益的治疗——生活方式干预	399
21	二、利弊参半的治疗	399
31		

第九章 脂质异常血症	406
一、运动锻炼能达到何种程度改善	407
二、饮食治疗是基础	409
三、降脂药物治疗	410
四、血浆净化疗法——药物治疗无效时的补充	416
五、外科治疗——非常规的疗法	417
第十章 代谢综合征的药物干预	423
一、调血脂药治疗代谢综合征	424
二、二甲双胍治疗代谢综合征	428
三、噻唑烷二酮类药物治疗代谢综合征	430

第一章

垂体腺瘤

一、催乳素瘤

催乳素瘤(prolactinoma)是成年人最常见的垂体肿瘤,约占全部垂体肿瘤的40%~50%。催乳素瘤是高催乳素血症的最重要原因,在高催乳素血症患者中,女性35.7%、男性58.4%为垂体催乳素瘤。催乳素瘤绝大多数为良性,女性明显多于男性,发病率的男女比例约为1:20,好发年龄为18~40岁,儿童发病者罕见。据统计,催乳素瘤中约有2/3是微腺瘤,几乎只见于女性,而较大的催乳素瘤在男女两性的发生率相当。恶性催乳素瘤极罕见。催乳素瘤在生育期妇女主要表现为月经紊乱、闭经、不孕和非生理性溢乳,重者可有乏力、嗜睡、头痛、性功能减退等;在男性主要表现为性欲减退和性功能障碍,重者生殖器萎缩和不育。经绝期妇女及男性常因头痛及视力障碍就诊。

催乳素瘤的预后因肿瘤大小以及治疗方式不同而异。采用药物(溴隐亭)治疗者,60%~90%患者血催乳素(PRL)水平可恢复正常,肿瘤体积不同程度缩小。采用手术治疗者,术后症状缓解率为40%~90%,激素恢复正常率为56%~71%。 γ 刀治疗者,肿瘤生长控制率为76%~100%,70%~89%的患者血催

乳素(prolactin, PRL)水平不同程度下降。

【治疗】 催乳素瘤治疗目的是使增高的催乳素水平降至正常,缩小肿瘤体积,缓解颅神经受压的症状以及使受损的腺垂体其他激素分泌恢复正常。目前推荐的治疗方法是多巴胺受体激动剂以及手术,垂体放射治疗通常作为辅助手段。

1. 多巴胺受体激动剂

多巴胺是最重要的催乳素抑制因子(prolactin inhibitory factor, PIF)。多巴胺受体激动剂作用于催乳素分泌细胞膜上的多巴胺受体,特别是 D_2 受体,从而发挥对催乳素分泌的抑制作用。目前临床上使用的多巴胺受体激动剂包括溴隐亭(bromocriptine)、卡麦角林(cabergoline)、培高利特(pergolide)、喹高利特(quinagolide)以及麦角乙脞(lisuride)等。此类药物的不良反应主要为胃肠道不适,重者可有恶心、呕吐、食欲减退;因而常选择餐间服药,以减少此类不良反应。卡麦角林、喹高利特等耐受性均好于溴隐亭。

Vance 等^[1]总结了 13 篇报道共 286 例女性催乳素瘤患者采用溴隐亭治疗的临床疗效。溴隐亭治疗使 64%~100% 患者血催乳素水平降至正常,57%~100% 患者的泌乳症状改善,57%~100% 的患者恢复月经及排卵。溴隐亭对大腺瘤及微腺瘤具有相同的疗效。一项小样本临床对照试验(controlled clinical trials, CCT)^[2]显示,溴隐亭治疗大腺瘤多数具有显著和快速的疗效,作者主张在视神经受压不严重时将口服溴隐亭作为首选治疗。但在单独使用溴隐亭有效的病例中,长期治疗的疗程没有明确规定。溴隐亭的常用剂量为 2.5mg/次,每天 3 次,待患者血催乳素水平恢复正常后,溴隐亭可减量至每天 2 次长期维持。

一项多中心双盲前瞻性随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)^[3]发现,使用卡麦角林(剂量范围:0.125~1.0mg,每周 2 次)治疗高催乳素血症时,血催乳素水平恢复正

常的比例与剂量存在正性线性关系,最高比例可达95%;同时在该剂量范围内药物的耐受性可以被接受。另一项研究卡麦角林治疗大催乳素瘤的前瞻性 CCT^[4]中,将患者分作4组;即初治组、不耐受组(既往对溴隐亭不耐受者)、反应组(曾经使用溴隐亭或唑高利特1~5年,有一定疗效,但是因依从性差或药物无法获取而停止治疗)以及耐药组(对溴隐亭/唑高利特或两者耐药或反应低);采用卡麦角林标准剂量(每周0.25~3.5mg)治疗1~3年。在初治患者组中肿瘤缩小的患者比例最高为92.3%;其次是不耐受组,比例为42.1%;再次为反应组,比例为38.4%;最后为耐药组,比例为30.3%。该研究结果显示,在治疗期间,初治组血催乳素水平的最低值显著低于其他三组,而肿瘤缩小的比例又显著高于其他三组。肿瘤缩小和既往治疗明显相关。多重相关性分析的结论提示,血催乳素水平的最低值是肿瘤缩小的最强预测因素。

Colao等^[5]分析并比较了卡麦角林与溴隐亭治疗催乳素瘤的疗效,提出卡麦角林可用于绝大部分患者,其生化效应和临床疗效较溴隐亭更优,同时耐受性更好。大多数大腺瘤患者在使用卡麦角林期间,肿瘤体积明显缩小甚至消失,而且在对溴隐亭耐药和反应较差的患者中,卡麦角林仍然有效。一项研究男性催乳素瘤患者的小样本 RCT^[6]显示,在药物耐受性好和患者依从性高的前提下,卡麦角林较溴隐亭更早期地使血催乳素水平恢复正常,提高性功能以及生育力。另一项前瞻性 CCT^[7]发现,卡麦角林用于男性催乳素瘤患者同女性患者一样有效和安全。目前多数意见认为卡麦角林是大部分高催乳素血症患者的首选药物。

一项多中心回顾性 CCT^[8]发现,107名既往使用溴隐亭效果欠佳的男女患者每日服用唑高利特75~750 μ g后,在30.8%的患者中观察到肿瘤体积缩小,其中每日服用300 μ g的患者有80%在不到2年的时间内表现出上述效应。有44%的患者血

浆催乳素浓度恢复正常,其中每日服用 $300\mu\text{g}$ 的患者中有 80% 是在不到1年的时间内恢复正常的。该研究结论认为,在对溴隐亭耐药的催乳素瘤治疗中,喹高利特是有效的,而且应该作为一线方案。另一项小样本交叉 RCT^[9]显示,使用卡麦角林 0.5mg ,每周2次;或喹高利特 $75\mu\text{g}$,每天1次,治疗36周左右,卡麦角林能使更多比例患者的催乳素水平恢复正常,而且能够长效控制催乳素水平。两种药物在改善临床症状和不良反应方面没有显著差异。一项小样本 CCT^[10]显示,两种药物在治疗微腺瘤和大腺瘤时,血催乳素水平的最低值没有差异。在微腺瘤组,卡麦角林较喹高利特使更多患者的肿瘤体积缩小,而对大腺瘤的效果两种药物的效果无差异。该研究结论认为,两种药物均能使大多数催乳素瘤患者的血清催乳素水平恢复正常。使用喹高利特治疗后, $22\%\sim 25\%$ 患者的肿瘤体积有缩小,而在使用卡麦角林后这一比例可增至 $30\%\sim 31\%$ 。

一项研究大腺瘤的小样本前瞻性 CCT^[11]中,男性患者和女性非妊娠患者每日服用培高利特1~2次,每日剂量 $0.05\sim 0.5\text{mg}$,随访平均12个月后, 88% 患者血催乳素水平得到抑制。此外, 86% 患者肿瘤体积缩小 25% 以上, 77% 患者肿瘤体积缩小 50% 以上, 45% 患者肿瘤体积缩小 75% 以上。该研究结论认为,培高利特用于治疗男性和非妊娠女性的大催乳素瘤有效、安全、价格适宜、耐受性好,在这些人群中,培高利特可以成为一线治疗方案。此外,尚有一些小样本的 CCT^[12,13]比较了培高利特与溴隐亭的临床疗效,两者在降低血催乳素水平、缩小肿瘤体积以及耐受性方面大同小异。

2. 鼻内镜下经蝶窦手术

一项小样本 RCT^[14]在以下方面对鼻内镜手术和传统经蝶窦手术治疗催乳素瘤进行了比较:术后血催乳素水平,临床症状的改善,住院周期,手术操作时间以及术后并发症等。结论认为,鼻内镜手术可能与传统经蝶窦手术具有相同的效果,然而,