

内分泌与代谢性疾病 合理用药指南

卫生部合理用药专家委员会 组织编写



人民卫生出版社

内分泌与代谢性疾病 合理用药指南

卫生部合理用药专家委员会 组织编写

名誉主编 张淑芳
主 编 宁 光
副 主 编 王卫庆 陈 丽 童南伟
主编秘书 王卫庆
编 委 (以姓氏笔画为序)

王 坚	王卫庆	宁 光	母义明	邢小燕
刘晓明	许樟荣	纪立农	苏 青	李 红
李 强	李益明	杨刚毅	肖新华	余学峰
邹大进	邹俊杰	张南雁	陆菊明	陈 丽
陈 兵	金小岚	单忠艳	赵志刚	赵家军
施秉银	洪天配	莫朝晖	夏维波	顾卫琼
高 鑫	郭晓慧	姬秋和	章振林	彭永德
童南伟				

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

内分泌与代谢性疾病合理用药指南 / 卫生部合理用药专家委员会组织编写. —北京: 人民卫生出版社, 2014
ISBN 978-7-117-19287-3

I. ①内… II. ①卫… III. ①内分泌病-用药法-指南
②代谢病-用药法-指南 IV. ①R580.5-62 ②R589.05-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 129629 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!

内分泌与代谢性疾病合理用药指南

组织编写: 卫生部合理用药专家委员会

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: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 7

字 数: 218 千字

版 次: 2014 年 7 月第 1 版 2014 年 11 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19287-3/R · 19288

定 价: 32.00 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)

序

内分泌与代谢病学,是一门古老而又年轻的学科。在长期与疾病斗争的过程中,广大医药工作者刻苦钻研,积极探索,不断提高内分泌与代谢病的诊断技术和治疗水平,并与心血管、胃肠道、生殖疾病和肿瘤等医学学科相互交融,成为临床医学的一个重要分支。与此同时,随着我国人口老龄化、人民生活方式以及生态环境等客观因素的影响,我国内分泌与代谢性疾病谱发生了显著变化,给内分泌与代谢性疾病的治疗带来了严峻挑战。突出标志是严重危害人民健康的一系列内分泌与代谢性疾病如高血压、糖尿病、肥胖症、骨质疏松等的发病率和发现率明显上升。过去,原发性醛固酮增多症在我国比较少见,在高血压人群中的占比还不到1%,而现在采用醛固酮/肾素比值方法(ARR)筛查,发现原发性醛固酮增多症占高血压人群比重竟达到5%~10%,其中占难治性高血压患者的比重达到7.1%。有一些患者临床症状表现轻微,而生化指标测定异常,容易导致延误诊治,造成不良后果,更应当引起我们的高度注意。

内分泌与代谢病属于慢性病,也是一类可治、可控的疾病。对于此类疾病的患者来说,既需要摒弃不良的生活习惯与嗜好,养成科学、健康的生活方式,也需要坚持早就医、早诊断、科学治疗、合理用药。为了加强内分泌与代谢性疾病的临床用药管理,健全临床用药安全及药物不良反应应急监管机制,维护医疗质量和患者健康,根据《中华人民共和国药品管理法》(主席令第四5号)和《处方管理办法》(卫生部令第五3号)的有关规定和要求,卫生部合理用药专家委员会及内分泌与代谢药物专业组,参照国外有关治疗指南、专家文献、循证医学证据,结合国内疾病谱分布、专家治疗经验,以及群众用药习惯,组织编写了《内分泌与代谢性疾病合理用药指南》一书。

此书内容丰富,翔实严谨,荟集了编委会诸多专家、学者和名医们的心血,权威性强。此书通俗易懂、言简意赅,既有学术价值,又有指导性、应用性和可操作性;既适合广大医药工作者学习应用,又适合广大民众普及掌握。

《内分泌与代谢性疾病合理用药指南》书中提供的合理用

药方案,有助于规范临床处方和用药行为,维护人民身体健康;有助于节约国家医药资源,减少浪费和群众负担;有助于医患沟通与医患和谐,对于完善内分泌与代谢性疾病合理用药体系,提高治疗水平,都有着积极的意义。在此,我向本书的出版表示热烈的祝贺,向参与本书编写并付出艰辛努力的各位专家表示由衷的感谢。

纸上得来终觉浅,须知此事要躬行。学习的目的全在于应用。希望各级医疗机构和内分泌与代谢性疾病学科的医药工作者,认真学习书中专家们提出的合理用药指南,理解、把握其标准要领,更重要的是,坚持在实践中合理应用,并不断积累经验,探索创新,不断提高我国的合理用药水平。



2014年6月

前言

内分泌代谢疾病种类繁多,涉及面广,因此,治疗药物和使用方法亦是纷繁复杂。与内分泌代谢系统相关药物的另一方面是许多药物不仅是内分泌代谢科医师使用,而其他相关科室的医师亦会使用。更重要的是内分泌代谢系统药物尤其是激素类药物又经常会随意使用甚或滥用。糖皮质激素就是一个很好的例证:1948年,Philip Showalter Hench 医生首次将糖皮质激素用于类风湿关节炎,以此开创了风湿病治疗领域的“后 AC 时代”。在这之后,越来越多的证据证实糖皮质激素具有强大的抗炎、抗免疫、抗毒和抗休克作用,使得糖皮质激素成为临床应用最广泛的药物之一,适应证涉及多个临床专科,更在多种疾病中作为一线用药。如此广泛的使用需要临床医生正确合理的掌握适应证并制定合理的治疗方案,以提高疗效、减少不良反应。然而,由于糖皮质激素药物本身的复杂性和副作用,再加上医生对适应证和治疗方案把握不当,使得目前临床不合理应用非常突出,给患者的健康乃至生命造成重大影响。

因此,严格掌握内分泌代谢药物的使用指征、合理并规范用药尤为必要。正鉴于此,卫生部合理用药专家委员会内分泌与代谢药物专业组组织国内内分泌代谢病领域的专家编写了《内分泌与代谢性疾病合理用药指南》。

在指南编写过程中,国家卫生计生委医政医管局高度重视,多次参与编委会讨论;编委会专家们本着高度的责任心与专业精神,认真查阅文献,参考国际最新研究动向、国外各类指南、共识、循证医学证据,结合我国实际用药状况和实践经验,分章节编写初稿,历经多次函件审稿-会议审稿-交叉审稿-主编统稿-章节负责人交叉审稿-定稿等过程,最终编撰和出版了这本指南。

为便于临床使用,本指南共分八章,第1章为垂体疾病合理用药指导原则,第2章为甲状腺疾病合理用药指导原则,第3章为肾上腺疾病合理用药指导原则,第4章为性腺疾病合理用药指导原则,第5章为营养代谢性疾病合理用药指导原则,第6章为钙磷代谢性疾病合理用药指导原则,第7章为水电解质平衡

合理用药指导原则,第8章为其他(包括胰岛素瘤和消化道内分泌肿瘤)。本书覆盖面广,兼顾了内分泌与代谢性疾病的常见病和重大疾病。在相关章节,还穿插了以糖皮质激素、生长激素、甲状腺激素、雄激素与促性腺激素、雌孕激素为代表的激素类药物的合理用药内容,独立成节,全面阐述了该类药物治疗应用的基本原则、应用管理、适用范围和用药注意事项,因此有很强的实用性、参考性和可操作性,值得临床一线医疗人员阅读和学习,并为卫生行政部门和医疗机构实施临床管理提供规范和技术支撑。

我国医疗机构众多,疾病表征多样,编写能满足全国医务人员需求的临床用药指南非常具有难度。但所有编写专家抱着提高诊疗水平,规范医疗行为,构建和谐医患关系的坚定信念,坚持科学严谨的治学态度,以一丝不苟、刻苦踏实的工作作风,试图交出一份力求完美的书卷。但是,由于编写本身存在的难度和时间紧迫,本指南一定存在欠缺和不足之处。我们殷切希望读者与各级医务人员能够提出宝贵意见,给予批评指正,使指南能够不断完善与更新!

本指南的编写是在国家卫生计生委医政医管局的直接领导下,由卫生部合理用药专家委员会内分泌与代谢药物专业组组织实施,各位编写专家和工作人员为此付出了艰辛的劳动和大量的心血,在此一并感谢。由于编写匆忙,且学识疏浅,错误难免,也望阅读本指南的各位同仁批评指正,可在再版时予以纠正。

宁 光

2014年6月

目 录

第一章 垂体疾病合理用药指导原则·····	1
第一节 生长激素瘤·····	1
第二节 高催乳素血症和催乳素瘤·····	4
第三节 腺垂体功能减退·····	6
第四节 垂体性侏儒·····	7
第五节 成人生长激素缺乏症·····	9
第六节 尿崩症·····	11
第七节 生长激素类药物临床应用·····	17
一、生长激素临床应用的基本原则·····	17
二、生长激素临床应用管理·····	20
三、生长激素的适用范围和用药注意事项·····	20
第二章 甲状腺疾病合理用药指导原则·····	24
第一节 甲状腺功能亢进症·····	24
第二节 甲状腺相关性眼病·····	26
第三节 妊娠合并甲亢·····	28
第四节 妊娠合并甲减·····	31
第五节 甲状腺功能减退症·····	32
第六节 桥本甲状腺炎·····	34
第七节 亚急性甲状腺炎·····	35
第八节 甲状腺肿瘤·····	36
第九节 甲状腺激素类药物临床应用·····	40
一、甲状腺激素临床应用的基本原则·····	40
二、甲状腺激素临床应用管理·····	43
三、甲状腺激素的适用范围和用药注意事项·····	43
第三章 肾上腺疾病合理用药指导原则·····	45
第一节 库欣综合征·····	45
第二节 原发性醛固酮增多症·····	48
第三节 嗜铬组织来源肿瘤·····	51
第四节 肾上腺皮质功能减退症·····	54

第五节 先天性肾上腺皮质增生症·····	58
第六节 糖皮质激素类药物临床应用·····	61
一、糖皮质激素临床应用的基本原则 ·····	61
二、糖皮质激素临床应用管理 ·····	64
三、糖皮质激素的适用范围和用药注意事项 ·····	64
第四章 性腺疾病合理用药指导原则·····	71
第一节 性早熟·····	71
第二节 多囊卵巢综合征·····	73
第三节 性分化异常·····	77
第四节 雄激素和促性腺激素类药物临床应用·····	80
一、雄激素和促性腺激素临床应用的基本原则 ·····	80
二、雄激素和促性腺激素临床应用管理 ·····	82
三、雄激素和促性腺激素的适用范围和用药注意事项 ·····	82
第五节 雌孕激素类药物临床应用·····	87
一、雌激素和孕激素临床应用的基本原则 ·····	87
二、雌激素和孕激素临床应用管理 ·····	89
三、雌激素和孕激素的适用范围和用药注意事项 ·····	90
第五章 营养代谢性疾病合理用药指导原则·····	94
第一节 糖尿病·····	94
一、1 型糖尿病 ·····	95
二、2 型糖尿病 ·····	96
三、妊娠糖尿病 ·····	100
四、糖尿病慢性并发症 ·····	101
第二节 降糖类药物治疗临床应用·····	115
一、磺脲类促胰岛素分泌剂 ·····	115
二、非磺脲类促胰岛素分泌剂 ·····	119
三、双胍类药物 ·····	122
四、 α - 葡萄糖苷酶抑制剂 ·····	126
五、胰岛素增敏剂 ·····	128
六、DPP-4 抑制剂·····	130
七、GLP-1 受体激动剂·····	134
八、胰岛素类药物 ·····	139

第三节	肥胖症·····	152
第四节	神经性厌食·····	154
第五节	血脂异常症·····	156
第六节	痛风·····	162
第七节	非酒精性脂肪性肝病·····	165
第六章	钙磷代谢性疾病合理用药指导原则·····	169
第一节	原发性骨质疏松症·····	169
第二节	甲状旁腺功能亢进症·····	174
第三节	甲状旁腺功能减退症·····	178
第四节	高钙血症·····	180
第五节	低钙血症·····	185
第六节	维生素 D 类药物临床应用 ·····	189
	一、普通维生素 D 的适用范围和用药注意事项 ·····	189
	二、活性维生素 D 及其类似物的适用范围和用药 注意事项 ·····	192
第七章	水电解质平衡合理用药指导原则·····	195
第一节	抗利尿激素不适当分泌综合征·····	195
第二节	低钾血症·····	198
第三节	低钠血症·····	201
第四节	高钠血症·····	203
第八章	其他·····	206
第一节	胰岛素瘤·····	206
第二节	消化道内分泌肿瘤·····	209

第一章 垂体疾病合理用药 指导原则

第一节 生长激素瘤

生长激素瘤(GH adenoma)是由于腺垂体生长激素释放细胞异常增殖形成实体瘤的一种病变,伴有生长激素(growth hormone, GH)分泌增多,是临床上引起生长激素分泌过多的主要因素。在青春期前发病引起巨人症,在成年人发病则导致全身多系统的组织增生、结构改变、功能和代谢异常,寿命缩短,即所谓的肢端肥大症(acromegaly)。

【治疗原则】

GH瘤的治疗目标包括:①抑制GH高分泌,将随机血清GH降至2.5ng/ml以下,口服葡萄糖负荷后血清GH水平控制到1ng/ml以下;②使血清IGF-1水平下降至年龄和性别相匹配的正常范围;③消除或缩小垂体肿瘤并防止其复发;④消除或减轻临床症状和并发症;⑤尽可能地保留垂体的内分泌功能。

目前治疗的方法包括手术治疗、放射治疗和药物治疗,其中手术治疗为一线治疗。对于治疗方法的选择要综合考虑病情本身的特点,以及治疗的经验和水平,治疗前要进行充分的利益和风险评估。

【药物的应用】

目前治疗肢端肥大症的药物有三种,包括生长抑素受体配基(somatostatin receptor ligand, SRL)即生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)、多巴胺激动剂(dopamine agonist, DA)、GH受体拮抗剂(growth hormone receptor antagonist, GHRA),主要用于术后疾病未缓解患者的辅助治疗。对于预期手术无法完全切除的大腺瘤且无肿瘤压迫症状的患者、不适合接受手术治疗的患者,或不愿意手术的患者,也可以首选药物治疗。

1. 生长抑素类似物(SSA) SSA是治疗肢端肥大症的首选药物,主要与2型和5型生长抑素受体结合后直接抑制垂体瘤分泌GH,并减少胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的分泌。合成的SSA有奥曲肽(商品名:善宁)、奥曲肽长效缓释剂LAR(商品名:善龙)和兰瑞肽(商品名:索马杜林)。SSA在肢端肥大症治疗中

的 5 个阶段发挥作用:①一线治疗,适用于预期手术无法完全切除的大腺瘤且无肿瘤压迫症状的患者、不适合接受手术治疗的患者(包括全身情况差,难以承受手术风险的患者,因气道问题麻醉风险较高的患者,有严重的肢端肥大症全身表现,如心脏病、重度高血压和未能控制的糖尿病等),或不愿意手术的患者。②手术前治疗,适用于有严重并发症、一般情况较差的患者,如明显呼吸功能障碍、心功能不全及代谢紊乱严重的患者。术前用药可降低血清 GH、IGF-1 水平,结合相关内科治疗可改善心肺功能并降低麻醉和手术风险,同时可缩小肿瘤体积,有可能改善手术效果。③肿瘤切除后残余肿瘤的辅助治疗,推荐用于术后口服糖耐量试验(OGTT)的 GH 谷值 $> 1.0\text{ng/ml}$,或 IGF-1 升高,或仍有明显的肢端肥大症症状如头痛等,应接受 3~6 个月的 SSA 治疗,并根据 GH、IGF-1 的变化决定是否长期治疗或联合放疗。④放疗后的过渡治疗,由于放疗后 GH、IGF-1 水平下降缓慢,所以在放疗充分发挥作用之前的等待期,可用 SSA 进行过渡期的治疗。⑤并发症治疗,SSA 治疗可改善高血压、心功能不全、呼吸功能障碍等肢端肥大症的相关并发症。

(1) 奥曲肽(octreotide):初始量为 $50 \sim 100\mu\text{g}$,每 8 小时皮下注射 1 次,根据血清生长激素水平、临床反应及耐受性的评估而调整剂量。多数患者的最适剂量为 $200 \sim 300\mu\text{g/d}$,最大用量不超过 1.5mg/d 。目前主要用于长效剂型治疗前的疗效评估。

(2) 奥曲肽长效缓释剂 LAR(sandostatin):是奥曲肽的长效剂型,仅能通过臀部肌肉深部注射给药,而绝不能静脉注射,推荐的初始量为 20mg ,每隔 4 周给药 1 次,共 3 个月,然后根据血清 GH 和 IGF-1 的水平以及临床症状和体征进行剂量调整。

(3) 兰瑞肽(lanreotide):为常用的中长效 SSA 注射剂,目前推荐每次 40mg ,每 10~14 天肌肉注射一次。

注意事项:SSA 安全性良好,接受 SSA 治疗后超过 97% 患者的肿瘤生长得到控制,使大约 55% 的患者 GH 和 IGF-1 水平正常,并通过有效控制 GH、IGF-1 和缩小肿瘤体积,全面控制肢端肥大症的症状和并发症,如可明显改善肢端肥大症的常见症状:头痛、疲劳、多汗、关节痛和感觉异常,同时带来心血管的获益,改善呼吸功能障碍,甚至在接受 SSA 治疗后左心室肥厚、睡眠呼吸暂停综合征会消失。常见的不良反应为局部反应和胃肠道症状。局部反应包括疼痛或注射部位针刺、麻刺或烧灼感、伴红肿,通常很轻微且短暂。胃肠道反应包括食欲减退、恶心、呕

吐、腹部痉挛、腹胀、胀气、稀便、腹泻和脂肪泻,多在治疗后数月内可缓解。同时长期应用此类药物有增加胆囊结石的风险,建议治疗前后进行胆囊B超检查。

2. 多巴胺受体激动剂(DA) DA可以通过下丘脑的多巴胺受体而抑制GH的释放。常用的DA包括麦角衍生物溴隐亭、卡麦角林和非麦角衍生物,如喹高利特等。目前国内仅有溴隐亭,其剂量是治疗PRL瘤的2~4倍(每日20~30mg)。尽管DA服用方便,价格便宜,但该类药物仅能使小部分患者GH和IGF-1恢复至正常,因此不作为GH瘤治疗的一线用药。

注意事项:以溴隐亭为代表的多巴胺受体激动剂,用于治疗肢端肥大症的剂量较大,常见的不良反应为消化道反应,如恶心、呕吐、腹痛等,体位性低血压和鼻黏膜出血,多见于治疗初期,坚持用药并缓慢加量后,上述症状可以消失。卡麦角林和喹高利特的副作用较轻,更容易被患者接受。

3. GH受体拮抗剂(GHRA) GHRA如国外已上市的培维索孟(pegvisomant)是相对较新的一类药物,可与天然GH竞争性结合GH受体,直接阻断GH的作用,使IGF-1的合成减少。但目前国内尚无该药。

参 考 文 献

1. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 1509-1517.
2. Giustina A, Chanson P, Bronstein M. D., et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 3141-3148.
3. Ketznelson L, Atkinson J. L. D, Cook D. M., et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly -2011 update. Endocr Pract, 2011, 17 (suppl 4): 1-44.
4. Van der Hoek J, de Herder WW, Feelders RA, et al. A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89: 638-645.
5. Trainer PJ, Drake WM, Ketznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J

Med,2000,342:1171-1177.

6. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, et al. Serum lipoprotein changes following IGF-1 normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. ClinEndocrinol (Oxf), 2002, 56:303-311.
7. Muller AF, van Der Lely AJ, et al. Pharmacological therapy for acromegaly: a critical review. Drugs, 2004, 64: 1817-1838.
8. 中国肢端肥大症诊治指南(2013 年版). 中华医学杂志, 2013, 93(27):2106-2111.

第二节 高催乳素血症和催乳素瘤

高催乳素血症(hyperprolactinemia)是指由各种原因引起的血循环中催乳素水平持续升高,引起的一系列病理生理变化;女性表现闭经、溢乳和不育,男性则以性欲下降、阳痿和乳房女性化为主要特征。引起高催乳素血症的原因包括病理性、生理性和药物性。病理性原因主要包括垂体疾病或损伤,下丘脑疾病。其中以垂体分泌的催乳素瘤(prolactinoma)最为常见。还包括因胸壁损伤或脊髓损伤引起的神经源性损伤和其他病理情况,如原发性甲状腺功能减退症、肾上腺功能不全、尿毒症、肝硬化和类癌等。

【治疗原则】

合理治疗取决于病因。治疗目标是使催乳素水平降至正常范围,缓解临床症状,特别是性腺功能障碍,恢复生育功能;对于催乳素瘤患者,防止肿瘤增大,甚至使肿瘤缩小,防治其引起的头痛、视野缺损、视物模糊或眼球运动障碍等占位效应。

1. 生理性高催乳素血症发生于妊娠期、产褥期、新生儿期,或因体力活动和应激因素造成,不需任何治疗。

2. 停用可引起药物性高催乳素血症的药物,如多巴胺受体阻断剂(舒必利、氯丙嗪、氟哌啶醇、利培酮、甲氧氯普胺和多潘立酮),血清素再摄取抑制剂,西咪替丁,三环类抗抑郁药,维拉帕米,甲基多巴,蛋白酶抑制剂等。但有些药物如治疗精神疾病的药物无法即刻停药,可能需要使用多巴胺受体激动剂来抑制催乳素分泌。

3. 其他病因引起的高催乳素血症应首先治疗原发病。如甲状腺功能减退症引起的高催乳素血症需首先纠正甲状腺功能。胸壁损伤无法恢复时可能需使用多巴胺受体激动剂。如原发病

病情严重,患者又无生育要求时则仅以治疗原发病为主,无须治疗高催乳素血症。

4. 对于垂体催乳素瘤和特发性高催乳素血症,治疗方法包括药物、手术和放射治疗。药物能有效地降低催乳素水平,缩小肿瘤,缓解高催乳素引起的症状,是目前各指南推荐的首选治疗。

5. 无须治疗干预者应半年复查一次催乳素水平,一年检查一次视野,两年检查一次垂体 MRI;如无明显变化可在 3~5 年后复查。使用药物治疗者,初期应每月检查一次催乳素水平,以调整药物剂量,对药物不良反应不能耐受者可延长随访时间至每 6~12 个月以对不良反应形成耐受。治疗后 3~6 个月复查视野,6 个月复查垂体 MRI,以后每 1~2 年复查一次。

【药物的应用】

多巴胺受体激动剂能够有效治疗高催乳素血症和催乳素瘤,且耐受性良好,分为麦角碱和非麦角碱两类。麦角碱类最常用的为甲磺酸溴隐亭(bromocriptine),其次为培高利特(pergolide)、卡麦角林(cabergoline);非麦角碱类主要是诺果宁(quinagolide)。溴隐亭是我国唯一一种多巴胺受体激动剂,下面主要介绍该药的使用。

1. 甲磺酸溴隐亭 从 2.5mg/d 开始,餐中服用,逐渐增加剂量达 2.5~10mg/d,分 2~3 次服用。因不同个体对溴隐亭治疗的反应有所不同,故剂量需个体化。有研究显示,疗效的差异可能与催乳素瘤细胞膜上多巴胺受体数目多少及与多巴胺激动剂的亲和力相关;有效剂量与肿瘤细胞数量相关。溴隐亭剂量加至血浆催乳素降至正常并肿瘤缩小时可开始减量,从每日 3 次减至 2 次。催乳素水平正常,肿瘤显著缩小可以减到维持剂量:每日 2.5mg 或 1.25mg。但有些病例的维持量可高达 20~30mg/d。催乳素微腺瘤治疗后催乳素水平正常,瘤体消失,月经恢复,在维持治疗后 1 年以上可尝试停药,但必须密切观察。而大腺瘤往往瘤体不能完全消失,停药后复发可能性大,因此常需终身用药。

注意事项:①溴隐亭不良反应与剂量相关。常见不良反应为胃肠道反应。部分患者出现鼻塞和体位性低血压。多数不良反应可随时间延长而消失,严重者减量或停药。其他少见副作用包括感觉异常、嗜睡、精神萎靡、幻觉,偶有神志不清。②从小剂量开始应用,逐渐加至能耐受的最大剂量。治疗过程中不应轻易停药,或过快地减量,可能引起催乳素水平出现反跳,不规律用药往往是造成溴隐亭耐药的原因。③与唑类抗真菌药、

HIV 蛋白酶抑制剂、大环内酯类抗生素合用时需谨慎。与其他多巴胺受体拮抗剂合用时,如抗精神病药物、甲氧氯普胺、多潘立酮会降低其疗效。乙醇可降低溴隐亭耐受性,服药期间应尽量避免饮酒。④关于妊娠:使用药物治疗后催乳素水平降至正常,绝大多数患者可恢复排卵,一般催乳素水平在明显下降达到或接近正常,月经周期恢复正常 2~3 个周期即可以受孕。妊娠分级为 B 级。溴隐亭治疗不会增加异常妊娠,但一旦发现妊娠试验阳性还应尽量停止服药。垂体微腺瘤患者治疗后妊娠不会使肿瘤增大,可按正常程序进行妊娠分娩。但妊娠可使垂体大腺瘤患者肿瘤增大的风险明显增加,故妊娠应慎重。

2. 其他药物 培高利特,每次 0.05~0.2mg,每日 1~2 次;卡麦角林,每次 0.5~2.5mg,每周 1~2 次;诺果宁,每次 0.75~0.5mg,每日 1 次。

注意事项:诺果宁是非麦角碱类,对不能耐受麦角碱类的患者可换用诺果宁治疗。

参 考 文 献

1. Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab., 2011, 2, 96(2): 273-288.
2. 史轶繁. 协和内分泌和代谢病学. 北京:科学出版社,1999.
3. 潘长玉. 现代临床医学内科进展(内分泌分册). 北京:科学技术文献出版社,2006.

第三节 腺垂体功能减退

腺垂体功能减退(anterior hypopituitarism)是指各种原因所致的垂体结构受损导致一种或多种垂体激素缺乏,从而产生相应功能减退的表现。腺垂体功能减退的主要表现是腺垂体的靶腺——即性腺、甲状腺和肾上腺皮质功能减退,催乳素和生长激素缺乏的症状在成年人中不明显。性腺激素缺乏引起的性腺功能减退往往是最先出现的症状。

【治疗原则】

合理治疗取决于其病因,治疗目标为合理补充外源性垂体或靶腺激素,以缓解相关激素缺乏引起的临床症状。

1. 治疗前应详细进行垂体和靶腺激素评估及垂体功能实验。并非垂体功能减退症患者的所有垂体激素分泌均受损;同时,某些垂体激素水平不足但尚未引起临床症状,如轻度促肾上腺皮质激素不足并无明显临床表现,但若首先开始补充甲状腺激素则可能诱发肾上腺危象。

2. 同时存在肾上腺、甲状腺和性腺功能缺乏时,首先应补充肾上腺皮质激素,待剂量基本合适时可开始甲状腺激素、性腺激素及生长激素的补充。

【药物的应用】

1. 促肾上腺皮质激素缺乏治疗 促肾上腺皮质激素主要影响肾上腺皮质束状带皮质醇的合成和分泌,故使用糖皮质激素即可(详见“肾上腺皮质功能减退症”)。

2. 促甲状腺激素缺乏治疗 需进行甲状腺激素替代或补充治疗(详见“甲状腺功能减退症”)。

注意事项:监测促甲状腺素水平不能反映激素替代剂量是否合适,此时只能根据甲状腺激素水平进行剂量调整;当同时进行雌激素补充时,由于甲状腺结合球蛋白水平升高只能依据游离甲状腺激素水平评估甲状腺素剂量是否合适。同时还应关注患者有无心肌缺血、骨质疏松等情况,避免过量的甲状腺激素导致心衰或骨折的发生。

3. 促性腺激素缺乏治疗 即性腺激素替代治疗(详见“雄激素和促性腺类激素、雌孕激素类药物临床应用”)。

4. 生长激素缺乏治疗 目前争论较多(详见“成人生长激素缺乏症”)。

注意事项:首先需进行一系列试验判断是否存在生长激素缺乏,仅凭生长激素测定是不够的,应至少经过两个生长激素分泌刺激试验来判断是否缺乏。

参 考 文 献

1. 史轶繁. 协和内分泌和代谢病学. 北京:科学出版社,1999.
2. 潘长玉. 现代临床医学内科进展(内分泌分册). 北京:科学技术文献出版社,2006.

第四节 垂体性侏儒

垂体性侏儒(pituitary dwarfism)是指人体在青春期前因垂