

临床并发症丛书

Linchuang Bingfazheng Congshu

内分泌病 并发症

鉴别诊断与治疗

主编 肖万泽

 科学技术文献出版社

Neifennibing Bingfazheng

第五版

Endocrine System

内分泌病 并发症

鉴别诊断与治疗

主编 肖建明



中国医药出版社

临床并发症丛书 □□

内分泌病并发症 鉴别诊断与治疗

主 编	肖万泽					
副 主 编	付 伟	张 萌	张 杰	马 计		
	董小萍	陈 敏				
编 委	肖万泽	付 伟	张 萌	张 杰		
	马 计	毕会民	华 川	周笑漪		
	洪华彰	冉晓丹	张珂珂	陈 俊		
	薛 青	陕 光	唐 甜	陶海莉		
秘 书	周笑漪					

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

内分泌病并发症鉴别诊断与治疗/肖万泽主编.-北京:科学技术文献出版社,2009.11

(临床并发症丛书)

ISBN 978-7-5023-6487-8

I. 内… II. 肖… III. 内分泌病-并发症-诊疗 IV. R580.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 191793 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话 (010)58882938,58882087(传真)

图书发行部电话 (010)58882866(传真)

邮 购 部 电 话 (010)58882873

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail:stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 李 洁

责 任 编 辑 崔 岩

责 任 校 对 唐 炜

责 任 出 版 王杰馨

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 北京高迪印刷有限公司

版 (印) 次 2009 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 787×1092 16 开

字 数 417 千

印 张 18.25

印 数 1~4000 册

定 价 38.00 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。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书主要介绍内分泌科疾病并发症的鉴别诊断与治疗,包括垂体疾病、甲状腺疾病、肾上腺疾病、糖尿病、甲状旁腺疾病、原发性骨质疏松症、高尿酸血症与痛风等疾病。在简要介绍其本病的同时,全面重点地阐述了临床上由上述疾病所可能引起的各种急性、慢性并发症的诊断、鉴别诊断及其治疗。本书由长期从事内分泌专业临床教学科研工作的专家教授亲笔撰写,内容全面,语言简练,并充分参考了该领域国内外目前的一些最新研究进展,实用性强,是作者们多年临床经验的总结。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。

丛 书 编委会

总 主 编 黄从新

副总主编 唐其柱 杨德才 肖万泽

编 委

皮先明	吴 斌	徐阳平	石君华
黄书岚	董卫国	郝亚荣	江应安
龚 超	万 军	王燕霞	舒胜强
罗和生	江 洪	陈国忠	文重远
丁国华	高清平	陈谦学	黄 杰
王志维	彭 昊	陈家禄	丁佑铭
孙圣荣	童世伦	刘修恒	余墨生
邢怡桥	洛若愚	黄星原	宋启斌
戈 伟	张兆辉	卢祖能	王晓萍
龚作炯	朱刚艳	朱珊珊	华清泉

学术秘书 舒胜强 刘聃郁

目 录

第一章 垂体疾病	(1)
第一节 生长激素内分泌瘤	(1)
第二节 催乳素分泌瘤	(21)
第三节 尿崩症	(36)
第四节 腺垂体功能减退	(46)
第五节 腺垂体无功能腺瘤	(57)
第二章 甲状腺疾病	(70)
第一节 甲状腺功能亢进症	(70)
第二节 甲状腺功能减退症	(88)
第三节 亚急性甲状腺炎	(97)
第四节 桥本氏甲状腺炎	(103)
第五节 甲状腺结节	(111)
第三章 肾上腺疾病	(123)
第一节 库欣综合征	(123)
第二节 肾上腺皮质功能减退症	(132)
第三节 醛固酮增多症	(141)
第四节 醛固酮减少症	(149)
第五节 嗜铬细胞瘤	(157)
第四章 糖尿病	(166)
第一节 急性并发症	(170)
第二节 慢性并发症	(184)
第五章 甲状旁腺疾病	(239)
第一节 原发性甲状旁腺功能亢进症	(239)
第二节 甲状旁腺功能减退症	(251)

第六章 原发性骨质疏松症	(261)
第七章 高尿酸血症与痛风	(269)
参考文献	(281)

第一章

垂体疾病

第一节 生长激素内分泌瘤

【概述】

生长激素内分泌瘤(GH 瘤),即体内生长激素持久性过多分泌引起的软组织、骨骼及内脏增生肥大以及内分泌代谢紊乱。发生于青春期前、骺部未融合者为巨人症(gigantism);发生于青春期后、骺部已融合者为肢端肥大症(acromegaly)。此病并不罕见,男女之比约 1.5 : 1。发病年龄以 31~40 岁组最多,21~30 岁、41~50 岁组次之。巨人症极少有家族遗传倾向,其父母和兄弟姐妹一般都是正常身材。

【发病机制】

肢端肥大症和巨人症几乎均继发于垂体腺瘤,但其发病机制并不完全清楚。GH 瘤是原发于垂体本身的改变,还是继发于下丘

脑功能调节失常,即由 GHRH 分泌增多所致,未完全定论。但多数证据支持大多数肢端肥大症和巨人症是原发于脑垂体病变,理由是:腺瘤外的垂体组织无病理性增生;GH 瘤患者血中 GHRH 是减低的;无睡眠时的 GH 分泌峰和 GH 水平不被葡萄糖负荷所抑制;对应激刺激也无 GH 分泌反应;垂体 GH 瘤呈不同程度的功能自主性,最近在 40% 的 GH 瘤中发现鸟嘌呤核苷调节蛋白有遗传性点突变,这将导致 GH 的自主性分泌和细胞生长,成功地切除 GH 瘤后,GH 动力学恢复正常。怀疑下丘脑性异常引起 GH 瘤的依据是:在正常情况下,多巴胺和其增效剂(如溴隐亭、阿扑吗啡)是刺激 GH 分泌,但在 70%~80% 的 GH 瘤患者,这些药物却抑制 GH 分泌,提示有中枢性缺陷,但尚不能确定是原发于中枢性缺陷,还是由于 GH 自主分

泌的结果。GHRH 分泌增多导致的肢端肥大症或巨人症是罕见的,异源性 GH 分泌过多有少数报道,可见于支气管或胸腺类癌、胰岛细胞瘤、肺燕麦细胞癌、甲状腺髓样癌、下丘脑神经节细胞瘤等,它们最可能分泌的是 GHRH,有的也可能同时分泌 GH。

垂体生长激素腺瘤个体差异较大。在不同的患者,肿瘤的体积、细胞的病理学特点都可能明显的差别。有些腺瘤除分泌生长激素外,还可能同时分泌其他腺垂体激素。一般情况下,垂体腺瘤在起源上多为单克隆源性,但在极少数患者,可能会存在起源上相互独立的生长激素腺瘤。

肢端肥大症患者的病程一般较长,大多数垂体腺瘤在得到诊断时,其直径已大于 10mm,约有 1/3 的肿瘤患者可有向上和(或)向四周的蝶鞍外扩张,约 1/3 为微腺瘤。30%~40%的垂体肿瘤向周围组织局部弥漫性地浸润生长,特别是向硬脑膜和骨骼浸润。在生长激素细胞腺瘤中,约有 60%为嗜酸性腺瘤,其他为嫌色细胞瘤。电镜显示腺瘤细胞可有不同数量的分泌颗粒,其数量反映细胞内激素合成与释放之间的动态平衡。这些腺瘤的分泌颗粒可以致密或稀疏,但从临床表现上难以区分这两类肿瘤。在异位生长激素释放激素肿瘤所造成的肢端肥大症病例中,常可发现垂体的生长激素细胞增生,另外也有腺瘤形成的报道。

肢端肥大症患者的垂体腺瘤以分泌生长激素为主,但也可能同时分泌其他腺垂体激素,造成两种或更多种腺垂体激素高分泌的表现。在肢端肥大症患者中,将近 2/3 的患者的垂体腺瘤只分泌生长激素,这些腺瘤细胞胞浆中的生长激素分泌颗粒可表现为致密或稀疏。

研究发现,分泌颗粒致密的肿瘤生长缓慢,临床症状常不明显,而分泌颗粒稀疏的肿

瘤发展迅速,常呈浸润性。相当数量的肢端肥大症患者的腺瘤由生长激素分泌细胞和催乳素分泌细胞混合而成,可同时合成和分泌生长激素和催乳素,运用免疫组化方法,可在生长激素腺瘤细胞之间发现含有分泌催乳素的细胞。也有些腺瘤的瘤细胞形态单一,由同一种细胞组成,但它能同时分泌生长激素和催乳素。另有一些腺瘤来源于嗜酸性干细胞,即由分泌生长激素的细胞和分泌催乳素的细胞的共同的前体细胞发展而成,这类腺瘤的细胞分化程度较低,肿瘤生长迅速,多为浸润性,但肢端肥大症的临床表现常不明显。

在正常状态下,生长激素在成人由腺垂体分泌,其激素释放呈脉冲式,并受多种神经内分泌因素调节,年龄、性别、睡眠、营养等也可影响其分泌。空腹生长激素释放要高于摄入食物后,睡眠时生长激素的释放也增加。生长激素分泌受双重调节,下丘脑生长激素释放激素可刺激生长激素分泌,而下丘脑生长抑素则抑制生长激素的分泌。在营养状况良好时,正常人合成的 IGF- I 主要依赖于生长激素的分泌,而生长激素与 IGF- I 又通过对下丘脑和垂体水平的负反馈来抑制生长激素的分泌。

垂体生长激素腺瘤在分泌生长激素的节律上也有变化,表现为昼夜节律丧失,1 天中任何时间都能测到血中生长激素的水平。多数患者生长激素的峰值在清晨 4 时,谷值在下午 16 时,有些患者甚至 1 天内出现多次分泌高峰。经治疗后,生长激素的分泌节律可以得到恢复。据报道,胰岛素样生长因子 II (IGF- II) 与多种肿瘤的细胞增殖有关,Koyoyama 等运用原位杂交方法,发现在垂体腺瘤中存在大量 IGF- II 的 mRNA,说明 IGF- II 在垂体腺瘤中有高表达,提示其与腺瘤的生成可能有关。

【临床表现】

(一) 肢端肥大症(成年人)

1. 外貌改变

肢端肥大症患者具有典型的面容。全身皮肤粗厚,颜面部尤明显,头皮可形成皱褶,皮脂腺肥大、分泌增加,使患者皮肤变得油腻,汗腺也肥大、出汗增多。颅骨变形,头颅变长,下颌骨突出,下门齿常位于上门齿之前,咬骀错位,牙齿间隙增大,前额和乳突突出,额前皮肤及眼睑增厚,头皮松垂,大鼻子,嘴唇肥厚。另外,舌体肥大,声带也增厚增长,发音粗沉。伴咽喉部组织增生,可能使患者呼吸不通畅,引起打鼾、睡眠时呼吸暂停、睡眠质量下降,造成白天容易瞌睡,这些症状随病变时间延长而逐渐加重。患者手脚变大,有些患者就是因感到原穿的鞋子嫌小,才就诊发现为本病。部分患者可因软组织增生,压迫正中神经,导致腕管综合征,表现为正中神经在腕管内受压时,出现正中神经分布区域感觉障碍,手指水肿,皮肤紧张、发亮及鱼际收缩等症状。有些女性患者可出现多毛,腋下及颈部可出现黑棘皮症。

2. 关节系统

骨骼过度增生是肢端肥大症的主要特征:患者颅骨增大,表面高低不平,额骨增生肥厚,额窦增大,眉弓突出,颧骨外突,枕骨结节明显,下颌也增大,向前下方突出。手指、脚趾末端呈蕈状改变,后者在X线片上具有特征性。椎体增宽、增厚,颈、腰椎间盘也增厚,胸椎间盘前端变薄,造成患者驼背样体型,椎间韧带常肥大、松弛,增大的椎间盘可压迫神经致腰背痛。随着肢端肥大症病情的加重,骨骼异常增生会不断加重,软骨和骨赘

样增生,导致骨关节病和骨关节炎。

关节病变是肢端肥大症突出表现之一,大多数肢端肥大症患者的关节病变属退行性病变,关节面变厚,关节腔变宽,最终关节变形。膝关节最易受累,其次为髋关节、肩关节。骨关节的变形有时甚至需要手术或关节置换。肋骨的改变可造成胸廓运动受限,易诱发肺部疾患。

3. 心血管系统

心血管疾病是肢端肥大症致死的主要原因之一。肢端肥大症患者,心脏明显肥大,在比例上可超过其他内脏增大的程度。长期的肢端肥大症可导致心肌肥厚和心脏扩大,80%的患者可有左室肌的肥厚,同时伴有心脏功能下降,舒张期功能下降较收缩期功能下降更多见。右室功能改变也有报道。

肢端肥大症患者心电图常示电轴左偏,束支传导阻滞,心律失常。病理研究发现,心肌间质的纤维化与淋巴单核细胞浸润也很常见,因此,有研究者提出可能存在一种由生长激素直接作用于心脏引起的病变,称为“肢端肥大症性心肌病”。这些改变在生长激素水平下降后至少可以得到部分恢复。肢端肥大症患者的血压也可有轻度的上升,这可能因为生长激素具有抗利钠作用,并可激活肾素血管紧张素系统,导致了循环总容量的增加。据Nabarro 1987年统计,高血压的发病率在肢端肥大症患者中占30%~40%。

4. 呼吸系统

呼吸系统疾病也是导致肢端肥大症患者死亡的重要原因之一。死于呼吸系统疾病者可比常人高2~3倍,大约与上呼吸道结构改变导致功能异常有关,如黏膜增厚增粗、口咽部及声带间孔狭窄、气道不畅以致容易引起上呼吸道阻塞。另外,与脊柱的后侧突以及

腰肋部的关节病变有一定的关系。肢端肥大症患者支气管黏膜增生增厚,肺泡增大,气道变狭,肺弹性下降,肺活量降低,进一步造成肺的顺应性下降,肋骨变长变粗,胸部前倾使胸廓活动受限,肺静脉压增高,肺功能不全,也可能是一个重要因素。舌体增大和咽喉部淋巴组织增生,使得上呼吸道气流不畅,特别容易造成夜间的缺氧。另外,过量生长激素和 IGF- I 对骨骼系统的影响,常可发生关节病变,肋骨受累可能导致胸廓运动受限,呼吸功能减退,容易诱发并加重呼吸系统疾病。

5. 对能量代谢的影响

生长激素对能量代谢影响广泛,既影响生长,又能影响糖、蛋白质、脂肪的代谢。生长激素对糖代谢影响的早期,有类胰岛素样作用发生,使血糖下降,而在生长激素长期作用下,可诱发不同程度的胰岛素抵抗,周围组织对糖的利用减少,最终发生糖耐量降低,甚至发生糖尿病,这就是肢端肥大症患者容易发生糖耐量减退的原因。一般说来,生长激素瘤并发的糖尿病的病情大多不十分严重,糖尿病慢性并发症一般也较少见。

另外,在生长激素的作用下,机体对钠、钾、钙、磷、硫等重要元素的摄取增强,生长激素的滞磷是直接通过增加肾小管对磷的重吸收达到的,而不是通过甲状旁腺激素的作用。钾与磷在组织中的分布相似,间质组织中钾或磷与氮的比例高于肌肉组织,钾的滞留表示新的组织的生长。生长激素也使氯和钠滞留,这样也相应地使水分得到了滞留,从而使组织外液容量增加,这为高血压的形成提供了条件。

6. 胃肠道系统

肢端肥大症可使得内脏普遍性肥大,机制不明。肢端肥大症患者胃肠道息肉和癌症

发生率增加,可能与生长激素及 IGF- I 使细胞增殖有关。对有皮赘的患者要高度警惕结肠息肉产生的可能,有多个皮赘的患者更应被重视。因此,年龄超过 50 岁的男性患者,如病程在 10 年以上,同时有多个皮赘者,更要警惕结肠息肉或腺癌发生的可能。

在对肢端肥大症患者采用奥曲肽治疗期间,有研究者观察到胆石症、胃炎发病率上升,另外,对维生素 B₁₂ 吸收不良的患者也有增加。

7. 泌尿生殖系统

生长激素分泌过量,可引起肾脏肥大,肾小球和肾小管的体积均增大,随后是肾脏高滤过,并伴有肾小球入球血管的舒张。随着生长激素刺激肾小管对磷酸重吸收的增加,约半数患者可能会有轻度高磷酸盐血症出现。

女性性腺功能减退者容易导致骨质疏松。男女两性的外生殖器官都增大,男性睾酮分泌增加,以致在疾病早期性欲可增强,随着病程的延长,性欲逐渐减退,生精减少,生殖能力下降;女性性欲也减退,月经紊乱,闭经,不孕,溢乳。男女两性性功能减退发生率分别为 46% 和 70%。总之,肢端肥大症患者性功能减退的原因一方面可能与部分患者伴有高催乳素血症有关,另一方面也可能是由于垂体肿瘤压迫了正常腺垂体的促性腺激素分泌细胞。

8. 皮肤

肢端肥大症患者软组织增殖肥大,透明质酸使组织内的水分增加,导致皮肤增厚粗糙。由于在皮肤毛囊、汗腺等组织中均存在生长激素受体,肢端肥大症患者可有毛囊增多、毛发变粗、出汗增加,皮肤油腻、痤疮,并可经常发生小的纤维瘤,面部和颅骨上出现

皱纹。有研究者认为,一个肢端肥大症患者如果有多个皮肤赘生物出现,则提示结肠息肉和结肠癌的危险性也会相应增加。

肢端肥大症患者的头皮松垂(*Cutis verticis gyrata*, CVG),患者的头皮明显增厚、卷曲,呈脑回样或齿轮样改变。CVG 与患者的年龄、性别、病程、激素水平均无关。

9. 外周神经和神经肌肉组织

生长激素缺乏的患者,如果给予外源性生物合成的生长激素替代治疗的话,其肌肉组织和肌力均可增加。但生长激素水平过高,并不能使正常的肌力进一步增加,反而表现出明显的肌无力和感觉异常。其原因可能是肢端肥大症造成的肌病所引起,或是外周神经功能紊乱所致。

心电图和肌肉活检都能说明有肌病和肌萎缩的存在,但肌酸激酶浓度可正常。生长激素分泌过量可引起神经组织内部或外部的变厚,并导致神经节的损伤,包括脱髓鞘或肥大,影响了雪旺细胞系统的功能,最终导致肌肉萎缩或其他外周神经病变等后遗症。另外,约 30% 的患者由于生长激素分泌过量还可能使软组织肿胀,压迫正中神经,引起腕管综合征。

10. 中枢神经系统

已经发现,肢端肥大症患者白天睡眠增加,快动眼相睡眠(Rapid-eye-movement sleep, REM)和慢波睡眠时间缩短。这些表现与睡眠时呼吸暂停的发生无关,而且在患者得到良好治疗时症状可以消失,提示这些改变很可能来源于中枢神经系统的变化。

肢端肥大症对中枢神经系统的另一个重要的影响是引起精神行为和情绪的改变,表现为忧郁、淡漠、主动性降低等,但几乎所有情绪紊乱症状的出现,均晚于躯体形态改变

和由患病引起的社会心理的异常。

11. 内分泌器官

通常表现为内分泌腺体增大,只有少数患者表现出激素分泌增加和功能亢进表现,如游离甲状腺素升高,吸碘增高。但单纯性甲状腺肿比较常见,而这些患者的 TSH 水平或甲状腺功能通常都正常。甲状腺增大或有腺瘤形成可能是由肢端肥大症患者 IGF-I 水平升高所致。

肢端肥大症患者的基础代谢率可有轻度的上升,这可能与生长激素的直接作用有关。甲状旁腺也常常是增大的,但 PTH 水平一般在正常范围内。胰腺的胰岛也可增大,患者可出现高胰岛素血症,但这一般不是 β 细胞增生的结果,而是外周组织胰岛素抵抗的一种代偿性反应。大的垂体肿瘤可使腺垂体功能受到损害,导致外周靶器官继发性的功能不足。另外,患者还可出现月经紊乱,性欲减退和阳痿。

肢端肥大症患者肾上腺皮质常有增大,而髓质一般正常,增大的皮质内有时可含有腺瘤,但出现典型皮质醇增多者则罕见。继发性甲状腺功能减退则更罕见。患者还可有溢乳症状,其原因可能是伴随出现的催乳素分泌过多和(或)高浓度生长激素的生乳作用。

12. 免疫系统

生长激素和 IGF-I 均可以刺激原红细胞增殖和红细胞生成。相反,免疫系统也可以作用于大脑和(或)腺垂体,影响生长激素的分泌。因此,生长激素和 IGF-I 可能分别通过全身性、内分泌性或局部的、旁分泌方式来对免疫系统进行调节。对生长激素缺乏的动物和人的研究均支持这些发现。但在肢端肥大症患者,这种神经内分泌-免疫系统的联

系的生理意义及其发生紊乱的可能机制尚未被阐明。

13. 占位表现

肢端肥大症起病比较隐蔽,病程长,确诊时垂体生长激素腺瘤的体积一般较大,有些患者除肢端肥大症的典型表现外,如肿瘤压迫正常垂体组织就可能出现其他腺垂体功能减退的症状。特别是性腺最易受累。在青少年患者,可有青春期不发育,成人患者女性可有闭经,男性可出现阳痿、性功能减退等状况,甲状腺和肾上腺皮质功能减退较少见。

在肿瘤早期头痛症状可较早出现。头痛为常见症状之一,但其严重程度并不一定与肿瘤的大小成比例,如鞍内肿瘤向上生长时,由于鞍膈的膨隆,可引起头痛,肿瘤侵犯至鞍旁甚至鞍外时,脑膜和血管膜受压时也可出现头痛。以后随着肿瘤体积的进一步增大,如向前上方发展时,压迫到视交叉,患者可表现为视力减退甚至失明、视野缺损,较多见的是颞侧偏盲,可累及单侧或双侧。如肿瘤向鞍旁发展,可产生海绵窦综合征。如肿瘤影响到海绵窦外侧则可使第Ⅲ、第Ⅳ、第Ⅵ对脑神经受损,临床上可有复视、斜视、睑下垂等症状,少数患者肿瘤向下生长,可出现脑脊液鼻漏,甚至发生脑膜炎。肿瘤向上压迫下丘脑时可出现一系列下丘脑症群,如肥胖、嗜睡、厌食或贪食,以及原因不明的低热等。也可有性早熟、智力减退、尿崩症等。

(二)巨人症

青春期开始前发病的垂体生长激素腺瘤患者,由于此时长骨骨骺尚未闭合,在生长激素过度分泌的作用下,骨骺生长板闭合延迟,身高迅速增长,使患者变得高大魁梧,肌肉发达,臂力过人,导致巨人症。因此,在儿童,如果生长速度突然加快,性器官发育提前,性欲

强于正常人,而又无法用青春期开始来解释的,应该怀疑到本病。

这些患儿在得到确诊前常可发现其身高显著超过同龄的其他儿童。躯干和内脏生长过速是巨人症的主要特征。曾有1例巨人症报道,1个7岁男孩的身高已达到168cm。一般巨人症患者最终身高可达到2~2.5m。部分患者身体各部分生长可保持正常比例,但大多数患者由于生长主要从长骨骨骺开始,所以肢体特别长,下半身较上半身为长。巨人症到晚期常常伴有继发性的性腺功能减退,其原因可能是巨大的垂体瘤压迫垂体促性腺细胞而造成的促性腺激素分泌不足。因此,这些青少年患者可在正常的青春期年龄之后,仍继续长高直到30岁左右,手指细长,类似无睾丸者。如果不尽早摘除其生长激素腺瘤,将逐步在巨人症基础上进一步出现肢端肥大症的临床表现。在少数患者,可能出现性早熟和体重增加。

【诊断】

1. 临床特征

(1)特殊面容和体态:如眶上嵴、颧骨及下颌骨增大突出,牙缝增宽,咬骀错位。胸骨突出,胸腔前后径增大,骨盆增宽,四肢长骨变粗,手脚掌骨变宽、厚大。皮肤变厚变粗,额部皱褶变深,眼睑肥厚,鼻大而宽厚,唇厚舌肥,声音低沉等。

(2)内分泌代谢紊乱:女性月经失调、闭经,男性乳房发育、溢乳、性功能减退。可伴有糖尿病或糖耐量异常。少数患者可合并甲状腺功能亢进和1型糖尿病。

(3)脏器肥大:常伴有高血压、心脏肥大、左心室功能不全、冠状动脉硬化等,晚期可出现心力衰竭。

(4)肿瘤压迫症状。

2. 检查

(1)GH 测定:正常人一般低于 5ng/ml ,若大于 5ng/ml ,葡萄糖抑制试验中最低值大于 5ng/ml 有诊断价值,但仅测 1 次血 GH 值不能诊断或排除本病,应连续测定(GH 谱)或结合抑制和兴奋测验,才能准确判断 GH 的分泌功能状态。

(2)TRH 兴奋试验:可见 GH 明显升高;峰值与基础值之差大于 $10\mu\text{g/ml}$ 。

(3)类胰岛素样生长因子-1 测定:明显高于正常。

(4)腺垂体及靶腺其他激素测定:早期促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)、PRL 基本正常或升高,卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)降低。

(5)钙、磷代谢:血钙大多正常,血磷往往增高,并可作为本病活动的一个指标。

(6)糖尿病的有关检查。

(7)头颅 CT 或磁共振检查:可发现肿瘤。X 线检查常可有骨板增厚、骨质增生等表现。

3. 动态试验

(1)口服葡萄糖抑制试验:临床确诊肢端肥大症和巨人症最常用的试验,亦为目前判断各种药物、手术及放射治疗疗效的金标准。患者口服 75g 葡萄糖,分别于口服葡萄糖前 30min,服葡萄糖后 30、60、90 和 120min 采血测 GH 浓度。正常人于服糖 120min 后, GH 降至 $2\mu\text{g/L}$ 或更低,男性($<0.05\mu\text{g/L}$)比女性($<0.5\mu\text{g/L}$)降低显著。多数肢端肥大症患者 GH 水平不降低,呈矛盾性升高, GH 水平对葡萄糖无反应或部分被抑制。应用此试验的困难是血 GH 水平在 $1\sim3\mu\text{g/L}$ 的活动性肢端肥大症患者,不能用降至 $2\mu\text{g/L}$ 以下作为诊断标准。近来用免疫发光技术测

得口服葡萄糖后正常年轻女性和男性的血 GH 水平分别抑制到 $0.2\mu\text{g/L}$ 及 $0.1\mu\text{g/L}$ 以下。但尚需在各种人群,尤其是在血 GH 较低的肢端肥大症患者中取得更多的资料来验证其应用价值。

(2)GHRH 兴奋试验:GHRH 促进 GH 的合成和释放,而 SS 抑制 GH 的分泌。静脉注射 GHRH $100\mu\text{g}$,分别于注射前 15min 和注射后 0、15、30、45、60、75、90、105 及 120min 测血 GH 浓度。一般将 GH 水平高于其基础值 2 倍作为阳性依据。

GHRH 兴奋无反应与疾病的活动有关,大多数异源 GHRH 过度分泌的患者对小剂量 GHRH 无反应,仅个别垂体性肢端肥大症患者对下丘脑激素无反应。这些患者的靶腺可能存在活化性 $\text{Gs}\alpha$ 突变。GHRH 兴奋试验结合岩下窦采血测定可用于确诊隐匿型 GH 瘤。

在肢端肥大症患者,GHRP 刺激 GH 分泌,其方式不同于 TRH 和 GHRH 诱导的 GH 分泌方式。但是,静脉注射 $100\mu\text{g}$ GH-RP-6 后, GH 分泌的反应性和平均高峰时间与 TRH 兴奋试验结果相似。

(3)TRH 兴奋试验:正常人对静脉注射 TRH $200\sim500\mu\text{g}$ 无 GH 分泌反应,但肢端肥大症患者多有反应。垂体 GH 瘤对 TRH 刺激有 GH 分泌反应的机制可能为:

①垂体 GH 瘤细胞不成熟,其 GHRH 受体缺乏特异性。

②垂体瘤细胞识别 TRH 不受下丘脑的抑制性控制。静脉注射 TRH $200\sim500\mu\text{g}$,分别于注射前 15min,注射后 0、15、30、45、60、75、90、105 及 120min 检测血 GH 水平(以 TSH 或泌乳素作为内对照), GH 浓度至少上升 50%或者 GH 浓度高峰值达到 $5\mu\text{g/L}$ 为阳性反应。据报道,至少有 75%的未经治疗的肢端肥大症患者呈阳性反应。肢端肥大

症患者的 GH 分泌能被 TRH 兴奋,表明有残留肿瘤组织,故可用来预测手术后复发的可能性。但 TRH 在一些非肢端肥大症病人中可刺激 GH 分泌,如未控制的糖尿病、饥饿、肝肾功能衰竭、抑郁症、精神病及一些健康年轻妇女。因此,本试验对轻型肢端肥大症的诊断价值有限。且 TRH 兴奋试验有时发生严重的副作用,偶可诱发垂体 GH 瘤出血,亦不能鉴别 GH 瘤和异源性 GHRH 瘤。在有些罕见的疑难晚期病例,可行此试验协助诊断。

(4)促性腺激素释放激素(GnRH)兴奋试验:有些肢端肥大症患者出现 GnRH 诱导的 GH 浓度升高。静脉注射 $100\mu\text{g}$ GnRH 分别在注射前 15min,注射后 0、15、30、60、75、90、105 及 120min 测血 GH 浓度。部分肢端肥大症患者在注射后 15min 或 30min 出现 GH 分泌反应。

(5)多巴胺抑制试验:正常情况下,多巴胺(通过下丘脑)间接促进 GH 分泌。GH 瘤患者在应用多巴胺后,GH 分泌受抑制,大概是多巴胺直接作用于瘤细胞,抑制 GH 分泌所致。静脉注射用量为每分钟 $5\mu\text{g}/\text{kg}$,于注射后 0、15、30、60、90、120min 采血测 GH, GH 瘤患者的平均抑制率可达 70%。

(6)精氨酸抑制试验:氨酸可能通过抑制生长抑素(SS)使 GH 分泌增加,但肢端肥大症活动期可表现为抑制反应。试验前 1 天晚餐后禁食,次日早晨在空腹休息时静脉滴注 L-精氨酸 $0.5\text{g}/\text{kg}$ (溶于 250ml 生理盐水中),持续滴注 30min,于滴注 0、30、60、90 及 120min 采血测 GH。

(7)左旋多巴(L-dopa)试验:原理同多巴胺试验,试验前 1 天晚餐后禁食,次晨上午口服左旋多巴(L-dopa)500mg,于 0、30、60、90 及 120min 采血测 GH, L-dopa 抑制功能比多巴胺弱,但如出现抑制作用,常提示为肢端

肥大症。肢端肥大症患者,垂体肿瘤分泌生长激素虽为自主性,但并不绝对。

测定 IGF-I 浓度还可以鉴别活动的、未经治疗的肢端肥大症和正常个体,血清 IGF-I 水平还与疾病的严重程度具有相关性。IGF-I 具有较长的半衰期,因此,可以避免血常规测定生长激素那样需重复取样。

肢端肥大症活动期,血钙可比正常高出 $0.125\sim 0.25\text{mmol}/\text{L}$,但如果升高非常显著,要考虑 MEN-1 可能,同时测定血清 PTH 有助于诊断。肢端肥大症患者的尿钙排泄增多,有研究表明,这是由于肠道吸收钙增多及血钙升高之故。血磷升高也是病情活动的重要指标之一,但必须排除肾功能不全后才具有意义。如果患者同时伴有甲状旁腺功能亢进,则血磷可能升高、正常或下降。活动期患者血清碱性磷酸酶升高,常伴糖耐量减退或糖尿病。发现低血糖时,应高度怀疑为 MEN-1,除内分泌功能检查与影像学检查外,还可利用分子生物学方法明确诊断。血 PRL 升高提示肿瘤分泌 PRL 或压迫了垂体柄。多次检测发现血 GHRH 水平升高,应考虑垂体外肿瘤异位分泌可能。此外,血 FT4、睾酮测定有助于缓解肿瘤压迫垂体的程度。

4. 其他辅助检查

(1)颅骨 X 线照片:多数肢端肥大症患者蝶鞍显著扩大(正常成人蝶鞍长约 $7\sim 16\text{mm}$,平均 7mm ;深 $7\sim 14\text{mm}$,平均 9.5mm),鞍底呈双重轮廓,肿瘤巨大时可破坏鞍背和鞍底。

(2)蝶鞍区 CT 及 MRI:这是目前诊断垂体肿瘤的两种最佳方法,但是 MRI 在垂体瘤诊断上具有以下优越性:

①MRI 能显示垂体瘤的周围关系,如视交叉受压、移位和海绵窦受压情况;

②组织分辨率高,能显示肿瘤内出血,坏

死和囊性变;

③在显示微腺瘤方面较 CT 更敏感。

(3)胸部和腹部 CT 主要用于诊断或排除垂体外肿瘤。

(4)其他影像学检查必要时可用¹¹¹In 或¹²³I 标记的奥曲肽扫描,或正电子断层扫描(PET)等协助诊断和观察疗效。

【鉴别诊断】

巨人症与肢端肥大症表现特殊,不难鉴别,但一些早期或不典型病例须与下述一些疾病相鉴别。

1. 脑性巨人症

GH 瘤所致巨人症要与脑性巨人症鉴别。后者较少见,出生后到 4 岁以前生长迅速,有早熟现象,常有脑积水,智力发育差。X 线蝶鞍正常,血 GH 正常。

2. Marfan 综合征

本病可与巨人症混淆,它是先天性中胚层发育不良性疾病,30%有遗传性。表现为生长迅速,身高比正常人要高出许多,而躯体和手指、足趾细长,呈蜘蛛样,并常伴一些其他表现,如头部呈长形,有扁平足,皮脂缺乏,肌肉萎缩,半数以上有晶体脱位、视网膜剥离和先天性心脏病(主要是室间隔缺损和动脉导管未闭)。无 GH 升高和内分泌代谢的异常。

3. 无睾巨人症

因性腺萎缩,性功能低下,致骨骼闭合晚,骨龄延迟,身材较高大、细长,类似巨人症,但 X 线蝶鞍不大,骨骼结构较巨人症和肢端肥大症小,指间距超过身高, GH 水平正常,无内分泌改变。

4. 皮肤骨膜增厚症

多为青年男性,外形类似肢端肥大症,手足增大,皮肤增厚,但无头颅增大,也无蝶鞍增大和压迫症状,无内分泌和生化代谢紊乱,血 GH 正常。

【治疗】

巨人症和肢端肥大症的治疗方法有 3 种:药物、手术和放疗。治疗的目的是使 GH 浓度尽快恢复正常,缩小或稳定 GH 瘤体积,维持下丘脑、垂体的功能正常。

1. 手术切除

尽管上述 3 种方法各有优缺点,有时须联合应用,但目前手术切除垂体 GH 瘤仍是其首选方法。手术治疗迅速,效果明显,较彻底,有可能痊愈。当然实际治疗效果与患者体内内分泌代谢紊乱、肿瘤大小、部位、侵袭程度、术者的技术、术后的治疗恢复都有密切的关系。目前多用经蝶显微外科的方法切除垂体肿瘤。

术前准备也是至关重要的,否则易导致术中和术后并发症,而影响其疗效。术前准备应注意几点:

(1)术前患者有临床糖尿病者,应给予积极治疗,一般应给予胰岛素,并注意监测血糖。发生垂体卒中者,可导致垂体功能低下,引发 Hosussaiy 综合征,胰岛素用量须减少,甚至停用,否则可发生严重的顽固性低血糖,应使术前空腹血糖控制在 $<7.22\text{mmol/L}$, 24h 尿糖微量或至少 $<5\text{g/d}$;

(2)应常规检查甲状腺功能,如有甲亢者,应给予抗甲状腺药物治疗,使 T_3 、 T_4 基本恢复正常再行手术,避免甲亢危象的发生;

(3)应常规检查腺垂体功能,特别是注意有无垂体-肾上腺轴功能不足,如有不足,应