

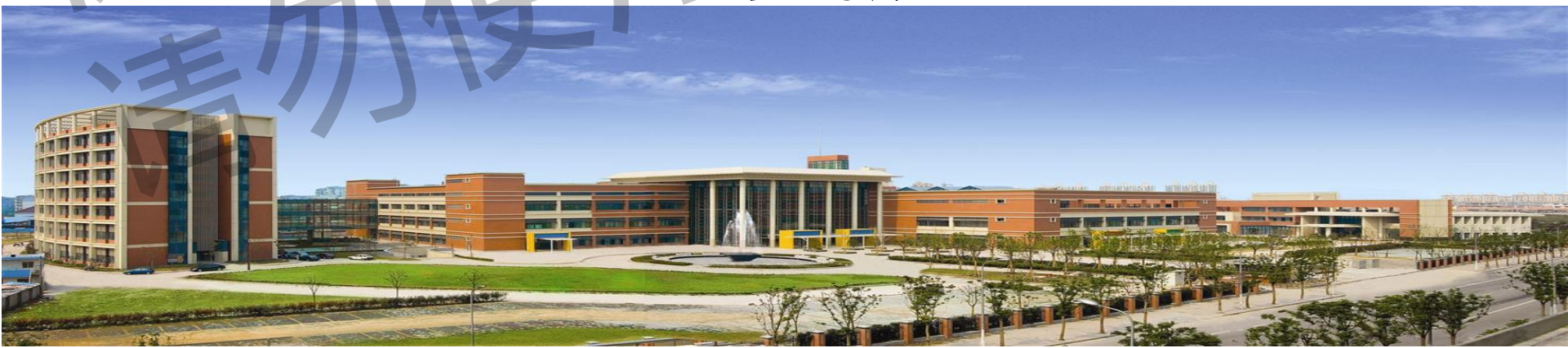
- 版权声明 本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经 本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用 本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究 其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请 联系010-68479567。



肾上腺皮质功能减退症 诊治进展

国家儿童医学中心
复旦大学附属儿科医院
内分泌遗传代谢科

罗飞宏



肾上腺皮质功能减退症

- 定义和分类
- 病因和发病机制
- 临床表现
- 诊断流程
- 治疗

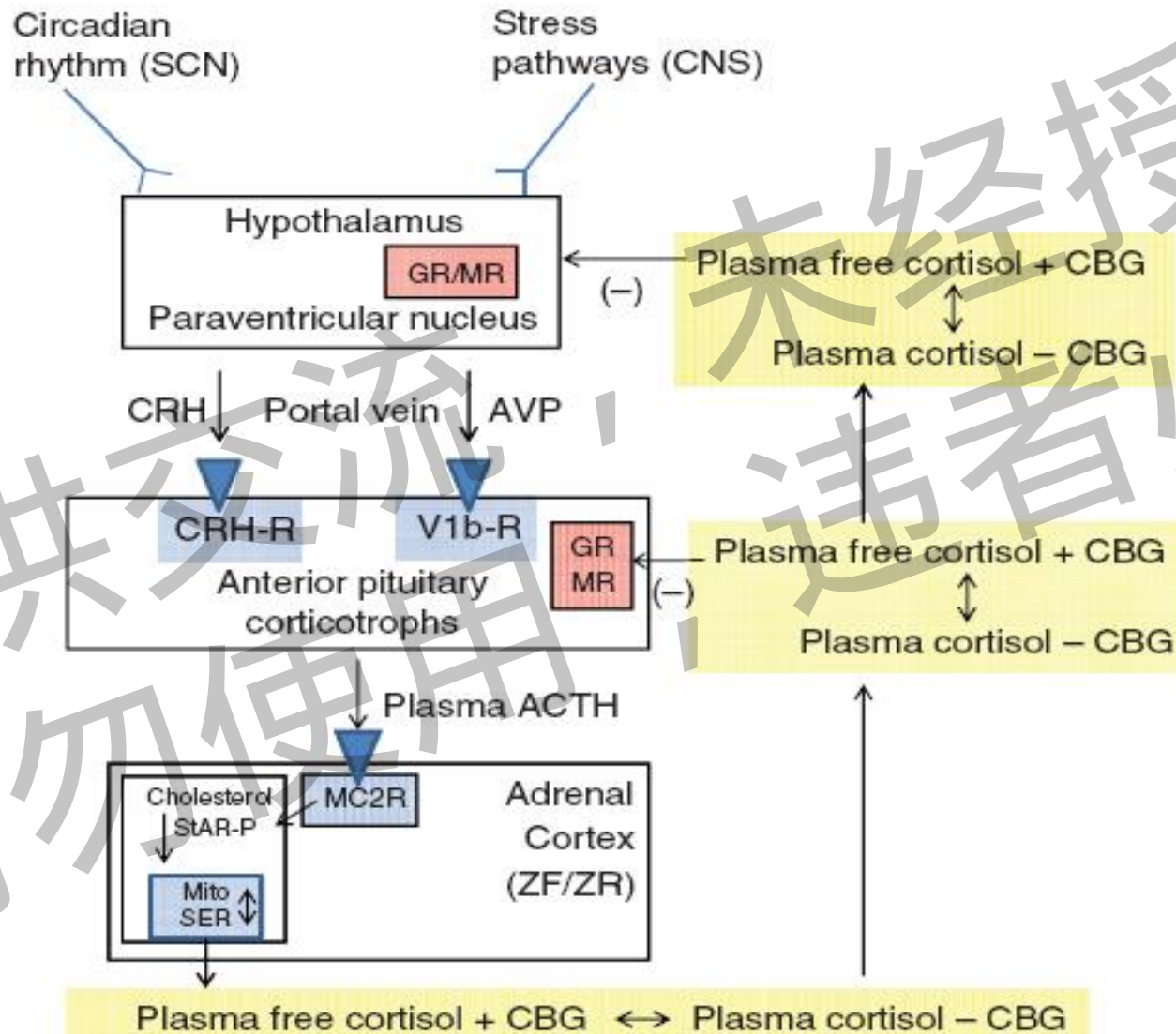
定义

- 肾上腺皮质功能减退(AI)是一种严重威胁生命安全的疾病，肾上腺皮质激素的合成和释放障碍。可由原发性肾上腺功能不全或下丘脑-垂体轴功能缺陷导致继发性肾上腺皮质功能减退所致
- 临床表现可限于糖皮质激素缺乏，也可伴随盐皮质激素和肾上腺雄激素缺乏症状
- 由 Thomas Addison 于1855年首次报道

概况

- 发达国家盛行，患病率93 /100万-144 /100万例，估计每年新增4.44-6 /100万
- 原发性肾上腺机能不全：免疫机制破坏，孤立性，自身免疫性多内分泌腺病综合症伴发
- 儿童：肾上腺皮质功能不全与参与激素生成的酶或腺体发育缺陷的有关，往往有智力低下和神经系统的功能相关（例如，Smith- Lemli-奥皮茨综合征，三A综合征）

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴



分类

按病变部位分类

➤ 原发性：肾上腺疾病
(Addison病)

➤ 继发性：垂体分泌ACTH不足
下丘脑分泌CRH不足（三发性）

分类

按起病快慢分类

➤ 急性肾上腺皮质功能减退症
(肾上腺危象)

➤ 慢性肾上腺皮质功能减退症

原发性肾上腺皮质功能减退症(PAI)

- 成人80-90% 病例由自身免疫性肾上腺炎所致，可以单独致病（40%），也可能是自身免疫性多内分泌腺综合症的一部分（60%）。
- 儿童肾上腺功能减退症的最常见原因是经典型先天性肾上腺皮质增生症(72%)，儿童肾上腺的自身免疫性损伤占13%，其它遗传因素占6%

PAI病因

病因	机制	检查
免疫	肾上腺T、B细胞自身免疫	21OH抗体
感染	分支杆菌，细菌（如脑膜炎球菌、嗜血杆菌），真菌（如卡氏肺孢子虫），病毒（如HIV、单纯疱疹、巨细胞病毒）	培养，结核菌素试验，PCR，肾上腺CT
出血	抗磷脂综合症，抗凝治疗，DIC	肾上腺CT出血表现
手术	肿瘤手术，库欣综合症，根治性肾切除术	
基因	CAH，低促性腺激素性腺功能减退症，家族性糖皮质激素缺乏（ACTH抵抗综合征），Smith-Lemli-Opitz 综合征，Kearns-Sayre 综合征	类固醇激素检测，基因，极长链脂肪酸
浸润	淀粉样变性，血色素沉着症，双侧肾上腺转移瘤或淋巴瘤，黄肉芽肿病	
药物	酮康唑，米托坦，美替拉酮	

PAI分子发病机制1

- CAH

CYP21A2, CYP11B1, HSD3B2, CYP17A1等

- 自身免疫性肾上腺炎

- 孤立性自身免疫性肾上腺炎

HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4-DQ8, MICA, CTLA-4, PTPN22, CIITA, CLEC16A和VitD受体等

- 自身免疫多内分泌腺病综合征(APS)

APS-1型的患者95%有AIRE基因变异

APS-2型 HLA-DR3, HLA-DR4, CTLA-4

APS-4型 HLA-DR3, CTLA-4

PAI分子发病机制2

- 先天性肾上腺发育不良(AHC)

肾上腺发育不良和低促性腺激素性腺功能减低

DAX-1/NR0B1, SF-1 /NR5A1,

Xp21邻接基因综合征, IMAGE 综合征

- 促肾上腺皮质激素不敏感综合征

家族性糖皮质激素缺乏 (FGD)

MC2R和MRAP, MCM4, NNT, TXNRD2

AAA综合征或Allgrove综合征

PAI分子发病机制3

- 胆固醇代谢异常

Smith-Lemli-Opitz 综合征, Wolman病, 谷甾醇增多症

- 过氧化物酶体缺陷

肾上腺脑白质营养不良 ABCD1基因

过氧化物酶体的生物合成障碍 PEX基因

(Zellweger 综合征, 新生儿肾上腺脑白质营养不良
Infantile Refsum 病)

- 线粒体缺陷

Kearns -Sayre 综合征

继发性肾上腺皮质功能减退症

- 垂体病变导致 ACTH 合成和分泌减少
- 先天性
 - ✓ 基因突变 PROP1、POU1F1(PIT1)、TBX19、POMC
 - ✓ 特发性孤立性ACTH缺乏
- 获得性
 - ✓ 垂体瘤，囊肿，空泡蝶鞍，颅咽管瘤
 - ✓ 外伤/手术/放疗
 - ✓ 颅内出血
 - ✓ 结核，脑膜炎，结节病

继发性肾上腺皮质功能减退症

下丘脑功能受损所致垂体功能减退

- 孤立性ACTH缺乏

CRH基因缺陷、CRH受体缺陷

- 先天性原因

大脑中线结构缺损，如视隔发育不良(de Morsier综合征)

- 获得性原因

- ✓ 浸润性疾病

通过浸润破坏正常下丘脑组织的病况，如血色病或LCH

- ✓ 神经性厌食

- ✓ 颅内出血性创伤、手术或辐射

继发性肾上腺皮质功能减退症

下丘脑功能受损所致垂体功能减退

■ 下丘脑功能抑制引起的单纯性ACTH缺乏

➤ 停止糖皮质激素治疗——最常见的原因，大多数病例中，HPA 轴功能完全恢复需要糖皮质激素长期缓慢撤退后 9-12 月

➤ 母体糖皮质激素治疗——应用地塞米松时尤其明显

➤ 切除肾上腺肿瘤或分泌ACTH肿瘤

临床表现

AI类型	临床特点	频率
原发性	色素沉着	92%-100%
	脱水，嗜盐	12%-20%
	高钾血症	64%
	肾上腺钙化	
	白癜风	8%-20%
继发性	其他垂体激素不足的征象	
	青春期延迟	
	头痛，视野缺损	

临床表现

AI类型	临床特点	频率
混合性	胃肠道症状（恶心，呕吐，腹部疼痛，腹泻与便秘交替）	56%-92%
	低钠血症	88%
	低血糖（在继发性AI更常见）	
	体位性低血压	56%-90%
	厌食，体重减轻	73%-100%
	疲劳，全身不适	95%-100%
	闭经	25%
	抑郁	20%-40%
	耳廓软骨钙化	5%
	正红细胞性贫血	13%-40%
	嗜酸性粒细胞增多	17%
	高钙血症	5%

儿童急性肾上腺皮质危象的新定义

- 急性的健康状态恶化伴随急性的血液动力学紊乱 (低血压或窦性心动过速) 或显著的一种或多种电解质紊乱 (低血钠, 高血钾) 或非疾病所致的, 上述症状在给予静脉皮质激素后可以缓解

常见的伴随症状:

- 包括急腹症症状、意识改变; 恶心/呕吐; 腹痛; 喂养不良 (婴儿); 发热
- 仔细斟酌偶发疾病导致的重大疾病如休克

ACTH不敏感综合征

- 包括家族性皮质激素缺乏症 和3A综合征
- FGD唯一的病理性改变就是皮质激素缺乏，已知5个类型
- 典型的生化表现为血清皮质醇水平低，血浆ACTH水平高。患者通常表现为色素沉着
- 1型：MC2R 突变，约占25%
- 2型：MRAP突变，约占20%
- 55% 基因不清

3A综合征

主要症状

肾上腺功能不全

无泪

贲门失弛缓症

神经系统症状

痉挛状态

肌腱反射增加

小头畸形

周围神经病

肌病

精神发育迟滞

发育迟缓

视神经萎缩

构音障碍

共济失调

次要症状

身材矮小

角膜异常

肝扩大

宽拇指

肌肉萎缩

皮肤变化

骨质疏松症

口干症

舌炎

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴检测

- 静态检测

- 皮质醇
- ACTH
- 盐皮质激素状态
- 雄激素
- 尿类固醇

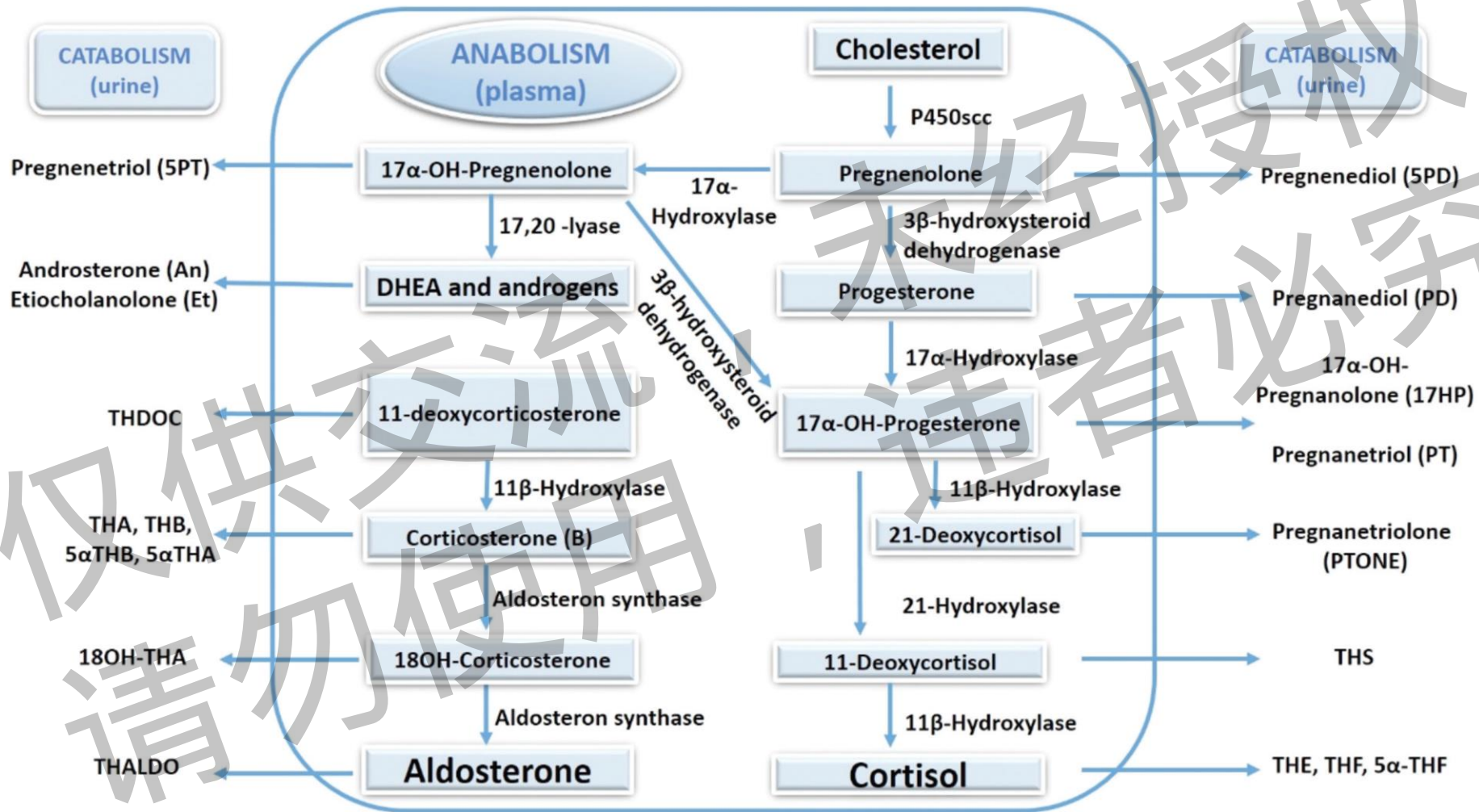
- 动态检测

- 短期ACTH刺激试验
- ACTH分泌能力测定
- 长期ACTH刺激试验

实验室检查—静态检测

- **第一步**测定8AM血清皮质醇和血浆ACTH水平
- 如果血清F<165nmol/L确诊AI；血清F<300nmol/L不排除AI；血清F>550nmol/L排除原发性AI
- 当血清皮质醇水平不明确（或因其他病史而怀疑有垂体疾病）时，应进行动态试验
- 对于电解质水平正常但皮质醇水平低的患者，通常同时进行快速ACTH刺激试验。
- 若血浆ACTH水平低，提示中枢性肾上腺功能减退症时，则需进行ACTH分泌能力试验

实验室检查—静态检测



游离皮质醇测定

- 超滤和LC-MS/MS直接测量血清游离皮质醇是量化皮质醇生物活性的最精确方法
- 唾液皮质醇和/或可的松的测量也可能成为一个有用和方便的方法，但目前总皮质醇可能仍然是最具成本效益的测量方法
- 游离皮质醇是皮质醇作用的主要决定因素，但CBG（皮质醇结合蛋白）对皮质醇作用的作用以及血清游离皮质醇水平与临床结果的相关性还需要进一步研究

快速ACTH刺激试验

- ❑ 方法 ACTH快速静脉注射 <1min
- ❑ 剂量 新生儿 15 μg /kg, < 2岁 125 μg , >2岁 250 μg
- ❑ 检测0'和注射后1h血清皮质醇和ACTH水平
- ❑ 正常结果判定
1h血清皮质醇较0'升高7-10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (190-75nmol/L)
并且> 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (>500nmol/L)
- ❑ 一项系统综述和meta分析得出结论, 高剂量 (250mg) 和低剂量(1mg)试验具有相似的诊断准确性
- ❑ 不能鉴别原发性还是中枢性AI

ACTH分泌能力测定

❑ 胰岛素诱发低血糖试验

评估ACTH/皮质醇储备的金标准试验

输注胰岛素(0.05U/kg), 0'15'30'45'60', 测定血糖及皮质醇
皮质醇的峰值水平应至少为基线水平的2倍或大于20μg/dl

❑ 胰高血糖素刺激试验

适合3岁以下的儿童

肌肉注射胰高血糖素后, 血糖水平最初会升高, 继而由于内源性胰岛素的释放而迅速下降。为了应对这种血糖水平下降, 血清皮质醇和生长激素水平应升高

❑ 美替拉酮试验

但很少用于临床

美替拉酮可阻滞11-β-羟化酶的活性, 引起血清皮质醇水平降低

长期ACTH刺激试验

- 在极少数情况下，胰岛素诱发低血糖试验或胰高血糖素刺激试验的结果并不明确，可能需要长期ACTH试验
- 3日输注ACTH或肌注ACTH凝胶(Acthar)
 - ✓ 如果长期ACTH刺激后血液或尿皮质醇水平上升，则疑似中枢性ACTH缺乏
 - ✓ 中枢性肾上腺功能减退症患者对短期ACTH刺激试验的反应低于正常水平，但他们对长期ACTH刺激试验应有正常反应，因为长期刺激的过程中肾上腺恢复了对ACTH的反应性

CRH刺激试验

- 鉴别垂体缺陷还是下丘脑缺陷
- 临床上通常不需要鉴别，因为两者临床表现及治疗相同
- 方法

CRH 1 μ g/kg静脉注射

检测0、15、30、60和90分钟血ACTH和皮质醇

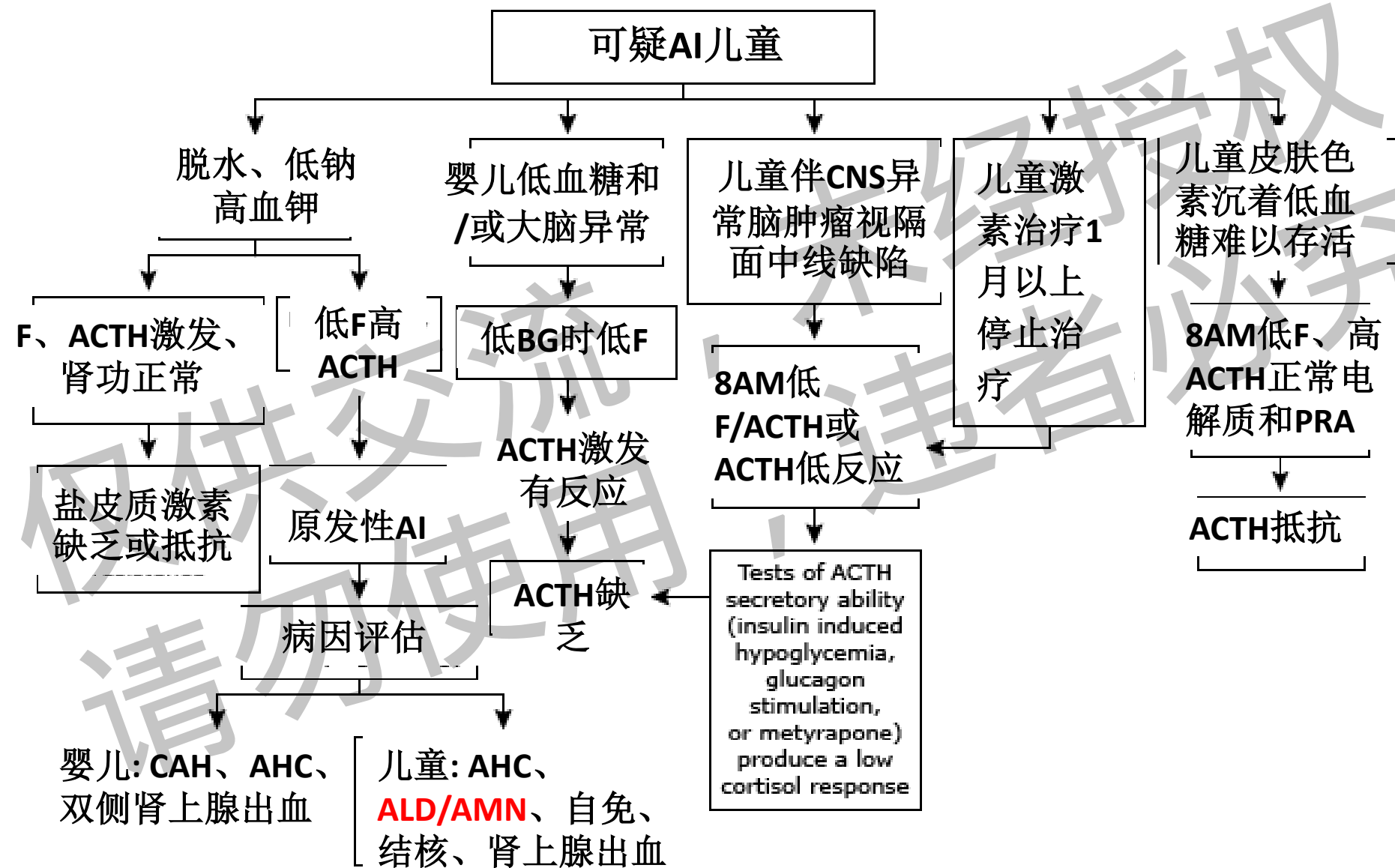
- 结果判定

正常人15分钟可出现ACTH分泌增高，皮质醇高峰在30～60分钟

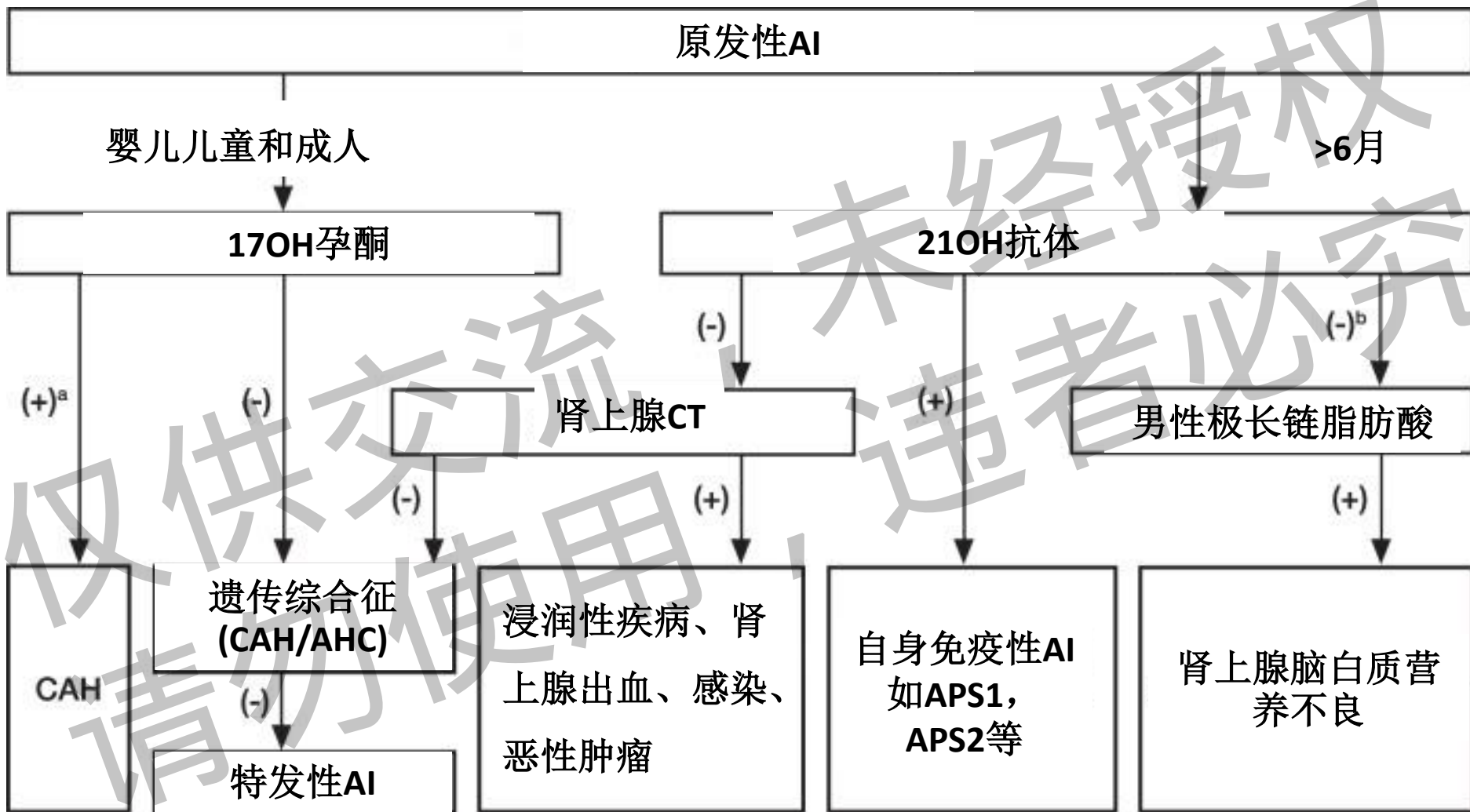
垂体病变所致对CRH兴奋试验无反应

下丘脑病变患者为延迟反应

AI诊断流程图



PAI诊断流程



治疗原则

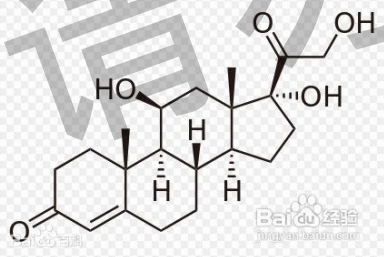
- 一旦确诊需尽早治疗
- 携带“类固醇紧急识别卡”，家中配备氢化可的松注射液
- 推荐药物为氢化可的松，分2-3次
- 长效合成糖皮质激素如泼尼松龙，泼尼松，地塞米松应避免使用
- 严密监测，保证合适的剂量以防治疗不足或过度
- 患者教育和父母教育非常重要：终身替代，应激和手术增加剂量，定期随访

治疗目标

- 维持生理水和电解质平衡，以及达到正常的生理和青春生长
- CAH管理也应以减少雄激素暴露为目标
- 优化氢化可的松治疗对于模拟皮质醇分泌的生理昼夜节律和避免过多糖皮质激素接触至关重要，糖皮质激素接触与不良的长期健康结果有关，包括生长抑制、肥胖、代谢综合征、糖尿病和骨质疏松症

不同类固醇激素特点的比较

	药物	作用持续时间(h)	糖皮质激素作用	盐皮质激素作用	等效剂量(mg)	血浆半衰期(min)
短效	氢化可的松	8-12	1	1	20	90
	醋酸可的松	8-12	0.8	0.8	25	30
中效	强的松	12-36	3.5	0.8	5	60
	强的松龙	12-36	4.0	0.8	5	200
	甲强龙	12-36	5.0	0.5	4	180
长效	地塞米松	36-54	20-30	0	0.75	100-300
	倍他米松	36-54	20-30	0	0.6	100-300
	氟氢可的松	18-36	15	100-200		210



GC: 随着作用时间的延长, 糖皮质激素作用明显增强
 HC、Pred: 同时具有糖皮质激素和盐皮质激素样作用
 儿童首选HC

婴幼儿期患者的治疗

药物	总剂量	每日分次
糖皮质激素 (氢化可的松)	10-20mg/m ² /d	q8h
盐皮质激素 (氟氢可的松)	0.025-0.2mg/d	1-3次
食盐补充	0.1-0.2g/kg/d (婴儿)	3-8次

HC的初始计量多 $> 25\text{mg/m}^2$ ，以尽快控制代谢紊乱

小儿体表面积计算：

weight $< 30\text{kg}$: weight (kg) $\times 0.035 + 0.1$;

weight $> 30\text{kg}$: 每 $\uparrow 5\text{kg}$, $\text{m}^2 \uparrow 0.1\text{m}^2$

青少年患者的治疗

- 首选氢化可的松， $10-15\text{mg}/\text{m}^2$
- 尽量避免强的松/地塞米松：抑制生长更强
- 骨骺已经闭合：可考虑强的松/地塞米松
- 氟氢可的松可减量

监测指标：

同婴幼儿，生长速度很重要

成年患者的治疗

- 推荐使用最小剂量
强的松(龙) (5mg/d)
或地塞米松(0.25mg/d)
- 开始监测血脂、血糖、
胰岛素、骨密度

GC种类	推荐 (mg/d)	每日服药 次数
HC	15-225	2-3
Pred	5-7.5	2
Dex	0.25-0.5	1
氟氢	0.025-0.2	1

盐皮质激素的应用

- PAI患者也需要盐皮质激素(FC)替代治疗。
- 盐皮质激素的剂量取决于同时给予的糖皮质激素的种类，并根据临床治疗反应进一步调整
- 预防嗜盐、维持电解质正常，保证身高体重正常生长，特别是在婴儿
- 在大多数儿童和青少年中，盐皮质激素的剂量接近0.1mg/d，无需频繁调整

AI患者的GC应激剂量

- 发热体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 感染；急性胃肠炎引起脱水；严重创伤等

患者年龄	起始HC剂量 (mg)
婴儿和学龄前幼儿	25
学龄期儿童	50
成年人	100

- ◆ 静脉予HC，剂量为之前口服剂量的3~5倍，每日分3~4次给予
- ◆ 应激情况下，婴儿和儿童常不能耐受口服治疗，建议肌肉/静脉注射 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 氢化可的松琥珀酸钠

家族性糖皮质激素缺乏(FGD)治疗

- 生理糖皮质激素替代（通常儿童氢化可的松10-12 mg/m²/天，成人20 mg/天）
- FGD血浆ACTH水平明显升高，通常超过1000 pg/ml。
生理糖皮质激素替代抑制血浆促肾上腺皮质激素水平通常无法实现，因此皮肤色素沉着可能会持续
- 必须避免抑制ACTH值，否则会导致过度治疗，导致医源性库欣综合征和生长衰竭

HC改进剂型—双相释放片(Plenadren)

- 有一个延长释放的核心，周围包裹着一层立即释放的涂层，用于PAI患者
- 每日一次早晨服用，血皮质醇浓度快速升高后，缓慢下降，类似人体皮质醇分泌节律
- 与传统制剂相比，心血管风险、糖代谢、生活质量等均有效改善
- 但不能在早晨抑制促肾上腺皮质激素和肾上腺雄性激素
- 尚不能用于儿童AI患者
- HC延迟释放片，早晚剂量给药会在清晨释放氢化可的松，复制生理皮质醇分泌模式，也能更好地控制CAH患者过多的雄激素合成，促进雄烯二酮和17OHP的衰减。更适用于CAH患者。尚不能用于儿童。

HC改进剂型—延迟释放片(Chronocort)

- 早晚剂量给药，口服4小时后浓度上升，复制生理皮质醇分泌模式
- 也能更好地控制CAH患者过多的雄激素合成，促进雄烯二酮和17OHP的衰减
- 更适用于CAH患者
- 尚不能用于儿童。

其它治疗

- ▣ 开发儿童剂型，如颗粒或喷雾
- ▣ 连续皮下注射氢化可的松(CSHI)，类似于胰岛素泵，在获得更好的皮质醇分泌曲线和降低非CAH PAI中ACTH浓度以及降低CAH中血清雄激素方面具有优势
- ▣ 限制CSHI的使用的问题：高成本、设备使用的复杂性、对患者/家长教育的需要、局部刺激以及可能发生的设备磨损和故障

其它治疗

- ❑ 非糖皮质激素辅助药物治疗主要是靶向控制CAH中雄激素增多阿比特龙是CYP17A1的有效抑制剂，与HC联合使用可有效降低21OHD成年女性的雄烯二酮和睾酮代谢产物，无高血压、低钾血症等潜在副作用。
- ❑ 一种CRH受体-1拮抗剂用于8名CAH妇女的一期试验，单次剂量显示ACTH在早晨升高40%可以控制高雄激素分泌
- ❑ 脱氢表雄酮替代：糖皮质激素和盐皮质激素替代已足量，患者情绪和健康仍不佳，可加用DHEA 25-50mg 早 qd po。DHEA治疗监测应包括血药浓度，女性注意雄性化情况

肾上腺危象的治疗

- 0.9%生理盐水（20ml/kg）静脉推注或快滴，视情再用。
- 维持补液：生理盐水+5%葡萄糖生理维持量1.5-2倍
- 氢化可的松 100mg/m²/d，分4次剂量（首剂25mg，随后每6小时6mg）。
- 氢化可的松逐渐调整剂量，不超过25mg/m²/d
- 纠正电解质紊乱和酸碱平衡失调
- 处理低血糖：2-4 ml/kg 10%GS
- 9α-氟氢可的松 0.1-0.2mg qn po
- 积极处理诱因，如感染、劳累、创伤、手术等



邮箱 : luo_fh@163.com