

综 述

肾上腺皮质功能减退症的诊治现状

汕头市中心医院 郑鹏杰 张少玲^{1*}, 汕头 515031

关键词 肾上腺皮质功能减退症; 皮质醇; 标准 ACTH 快速兴奋试验

中图分类号 R586.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190124

从 1855 年 Thomas Addison 首次报道肾上腺皮质功能减退症(adrenal insufficiency, AI), 到 1949 年糖皮质激素(glucocorticoid, GC)替代治疗运用于临床, 近 100 多年 AI 的诊治取得很多重大成果。肾上腺皮质主要分泌盐皮质激素、GC 和性激素。AI 是指由于各种原因导致基础或者应激状态下肾上腺皮质激素分泌减少所致的疾病, AI 按病因分为原发性肾上腺皮质功能减退症(primary adrenal insufficiency, PAI)和继发性肾上腺皮质功能减退症(secondary adrenal insufficiency, SAI)。PAI 主要由于感染(如 HIV 病毒、结核杆菌)、自身免疫、遗传及药物等原因致双侧肾上腺组织大部分被毁, SAI 则由于下丘脑或垂体疾病引起 ACTH 分泌减少、继发皮质激素分泌减少, 临床上最常见的是大剂量外源 GC 对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制而引起的 SAI。普遍认为, 每天服用 $\geq 30\text{mg}$ 氢化可的松(Hydrocortisone, HC)、超过 3 周即可引起肾上腺皮质功能受抑制。在欧洲 PAI 的患病率及年发病率分别为 100 ~ 140/百万和 4/百万^[1,2], 而 SAI 的预计患病率为 150 ~ 280/百万^[3]。目前, 国内 AI 的患病率及发病率未见报道。随着 GC 的广泛应用, AI 并不少见。AI 的诊断需结合临床表现、激素检查及功能试验等综合诊断。

临床表现

基本临床表现 分布于各个系统, 多不具特异性: 疲乏、倦怠、嗜睡甚至意识模糊、厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、体重下降、肌肉或关节疼痛、头晕、嗜盐, 在女性可出现皮肤瘙痒、月经失调或闭经、性欲减退。儿童及婴幼儿易于出现低血糖, 甚至低血糖抽搐。体征: 低血压或体位性低血压, 在女性有腋毛或阴毛脱落。

特异临床表现 全身皮肤黏膜色素沉着对于

PAI 具有特征性诊断意义, 主要在暴露及摩擦部位的皮肤、黏膜, 常见的为掌纹、乳晕、瘢痕、受压部位、颊黏膜、阴道、肛周。同时合并原发病相关症状, 如自身免疫疾病所致者可有原发性甲状旁腺功能减退症、自身免疫性甲状腺疾病、皮肤黏膜念珠菌病等表现; 结核、HIV、真菌感染所致者有感染相关表现, 遗传疾病所致者家族中多有相似表现者, 且多合并生长发育异常。SAI 可有皮肤黏膜色素减退, 是由于 PAI 时皮质黑质素原衍生物黑色细胞刺激素分泌增多, 而 SAI 时分泌减少。原发病方面可有明确的糖皮质激素用药史, 垂体疾病病史, 产后大出血史, 头颅外伤史、手术史, 颅内肿瘤相关临床表现等。另外, 盐皮质激素缺乏的表现在 SAI 时不及 PAI 严重。且 SAI 由于病变在垂体或下丘脑, 因此除糖皮质激素水平下降外, 还可出现垂体功能低下的其他表现, 如中枢性甲状腺功能减退、低促性腺激素性性功能减退等表现。

实验室检查

一般实验室检查 低血糖、低钠血症、高钾血症、高钙血症、贫血、淋巴及嗜酸性粒细胞增多、TSH 升高等。

肾上腺皮质激素及其代谢产物测定 激素的测定有许多不同方法, 现今采用较多的为放射性免疫法。不同研究、不同实验室采用的方法及试剂不尽相同, 故激素切点存在一定的差异, 难以统一, 不同的实验室需依据本实验室激素测定方法及实际情况建立本实验室的切点^[4,5]。

8 am 皮质醇: 皮质醇分泌为脉冲式, 且具有昼夜节律, 清晨醒来时达高峰, 随后逐渐降低, 在午夜达低谷, 因此, 非应激情况下, 测定清晨皮质醇意义较大, 且多次皮质醇测定可提高诊断率。目前各实验室测定的为血浆总皮质醇。生理情况下皮质醇约 90% 与皮质醇结合球蛋白(cortisol binding globulin, CBG)结合, 故其结果受 CBG 影响: 妊娠、应用雌激

¹ 中山大学孙逸仙纪念医院

* 通信作者: 张少玲, E-mail: zhshaol@mail.sysu.edu.cn

素、慢性活动性肝炎可致血浆 CBG 升高,肝硬化、肾病综合征、低蛋白血症、家族性 CBG 缺陷可致 CBG 减少。此外,皮质醇在应激情况下分泌增多,如寒冷、精神紧张、激烈运动、重体力劳动、手术、外伤等应激情况可致轻型患者其皮质醇水平在正常范围,不易鉴别。

8 am 皮质醇明显低下高度疑诊 AI^[1,3,6~10],低于 80~165 nmol/L 考虑 AI,而高于 250~550 nmol/L 可排除 AI。切点的不同与检测方法、入选的研究对象以及参照标准不同有关。Watts 等^[6]测定 35 例患者垂体术后 2~3 d 清晨皮质醇,27 例 >250 nmol/L,而 8 例 <80 nmol/L。这 8 例患者中,有 4 例胰岛素低血糖兴奋试验(insulin tolerance test,ITT)异常,余 4 例出现明显低血压、乏力或呕吐,经补充 HC 后症状消失。因此他认为清晨皮质醇 >250 nmol/L 提示垂体术后肾上腺皮质功能正常,而 <80 nmol/L 者提示 SAI。Hagg 等^[7]纳入瑞典一家医院 6 年内所有 68 例行 ITT 的患者,比较其非应激状态下清晨血浆皮质醇和 ITT 皮质醇峰值,结果示 51/52 (98%) 皮质醇 >300 nmol/L 其 ITT 正常,而确诊的 16 例 AI 患者中 15 例 (93.8%) 皮质醇 <200 nmol/L,例外的是 1 例轻型 AI。Hagg 认为清晨皮质醇 >300 nmol/L 可基本排除 AI, <100 nmol/L 高度怀疑 AI。Kazlauskaitė 等^[9]对 12 个研究、共 635 例患者数据进行 Meta 分析,得出清晨皮质醇 <138 nmol/L 高度怀疑 SAI, >365 nmol/L 可排除 SAI,其受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.79。Struja 等^[11]的回顾性研究提示,如果基础皮质醇 ≥450 nmol/L,排除 AI 的阴性预测值为 98.7%,如果基础皮质醇 ≤100 nmol/L,诊断 AI 的阳性预测值为 93.2%。目前采用较多的诊断 AI 的清晨皮质醇切点为 83 及 100 nmol/L,排除 AI 切点为 500 及 550 nmol/L。应强调单次清晨皮质醇结果不足以诊断或排除 AI。

尿游离皮质醇、17-羟皮质类固醇 多低于正常,但对于 AI 诊断意义不大^[3]。相关研究较少,Hsu 等^[12]试验结果示 9 例有症状的 AI 患者 24 h 尿游离皮质醇均小于正常对照组。Dullaart 等^[13]在 115 例受试者以 ITT 峰值 >550 nmol/L 为肾上腺皮质功能正常标准,测定 24 h 尿游离皮质醇,结果示 24 h 尿游离皮质醇作为排除 AI 指标敏感性和权重指数分别为 0.747 和 0.503。

唾液皮质醇 唾液中皮质醇以游离形式存在,反映约 70%~75% 的血清游离皮质醇水平。其含量不受 CBG 影响,在 CBG 缺乏、妊娠、口服避孕药

的女性中显示其优势,且标本留取方法简单。由于唾液皮质醇浓度占血清皮质醇量少,如果唾液皮质醇检测的灵敏度不高,而 AI 时唾液皮质醇明显下降,浓度可能不在唾液皮质醇最佳检测范围,单纯的基础唾液皮质醇并不显示 AI 时的变化,对 AI 诊断意义不大。但是如果在 ACTH 兴奋后测定唾液皮质醇^[14,15],可用于 AI 的诊断,特别是在有 CBG 干扰的病理情况下如妊娠、肝脏疾病、重症疾病,可能优于血浆总皮质醇。Elder 等^[16]研究提示在 ACTH 兴奋试验下,唾液皮质醇及可的松可以反应血浆皮质醇水平,但在上升时滞后到 60 min,提示 ACTH 兴奋试验下 60 min 唾液皮质醇在后续研究中可能可以作为一个诊断标准。也有研究认为作为一个筛查标准,8am 唾液皮质醇 >16 nmol/L 可以排除 AI, <5 nmol/L 提示 AI 可能性大,但目前没有足够的证据证明这可以作为一个独立的诊断标准^[3]。

盐皮质激素 主要受肾素-血管紧张素系统影响,在 PAI 时受损较 SAI 明显。PAI 时血醛固酮可低于正常或处于正常低限,同时血浆肾素活性浓度升高,SAI 时血醛固酮一般正常甚至升高^[17]。

性激素 主要为血清脱氢表雄酮(DHEA)和硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)。一般低于正常^[18]。PAI 和 SAI 时 DHEA、DHEAS 降低的机制不同。PAI 时双侧肾上腺皮质大部分被毁,DHEA 和 DHEAS 分泌减少。而 SAI 则由于 DHEA 和 DHEAS 分泌主要受 ACTH 调控,降低的 ACTH 致 DHEA 和 DHEAS 分泌减少。Nasrallah 等^[19]以 ITT 将患者分为下丘脑-垂体-肾上腺轴功能正常组和功能下降组测定两组 DHEAS 水平,结果示若 DHEAS 水平与年龄和性别相适应,则可排除 AI,敏感性达 100%。且在不考虑年龄情况下,DHEAS >53.5 μg/dL 作为排除 AI 的切点,敏感性达 100%。Kassem 等^[20]在经 LDST 和 ITT 试验确诊的 SAI 患者中测定基础及 LDST 后 DHEA 和 DHEAS,所有 58/58 (100%) SAI 患者基础及 LDST DHEA 均低于正常对照,而 18/58 (31%) 患者 LDST 皮质醇峰值 >495 nmol/L 需经过 ITT 试验证实为 SAI。因此 Kassem 等认为 SAI 时肾上腺雄激素分泌减少可能早于且严重于皮质醇的分泌,推荐在评估下丘脑-垂体-肾上腺轴时纳入 DHEA 和 DHEAS 检查。需注意外源 GC 可影响 DHEA 和 DHEAS 测定结果。且随着年龄增加,DHEA 和 DHEAS 分泌减少,在 40 岁以下人群中作为 AI 辅助诊断标准意义较大,注意在结果评价时需进行性别和年龄校正。

功能试验

ACTH 兴奋试验 原理:所有 ACTH 兴奋试验均以外源性 ACTH 兴奋肾上腺皮质,以了解肾上腺储备功能,是诊断 AI 的决定性试验。理论上所有怀疑 AI 患者均需进行 ACTH 兴奋试验加以证实。

1. 标准 ACTH 快速兴奋试验 (standard short synacthen test, SSST)。

方法:肌注或静注 250 μg ACTH_{1~24} 后,分别于 0、30、60 min 测定血浆皮质醇。试验反应不受试验时间和正在应用 GC (HC 除外) 影响。皮质醇峰值 $>412 \sim 825 \text{ nmol/L}$ ($15 \sim 30 \mu\text{g/dL}$)^[1~3,10,21~24] 为正常。Speckart 等^[25] 研究显示 15/15 (100%) 的 AI 患者 SSST 皮质醇峰值 $<495 \text{ nmol/L}$, 而 9/9 (100%) 的正常对照 SSST 皮质醇峰值 $>495 \text{ nmol/L}$ 。Kazlauskaitė 等^[9] Meta 分析得出 SSST 30 min 血浆皮质醇 $<440 \text{ nmol/L}$ 高度提示 AI, $>825 \text{ nmol/L}$ 提示皮质醇功能正常,其 AUC 为 0.82。Giordano 等^[26] 在 31 例 AI 患者中以 ITT 为参照,结果示 SSST 以皮质醇峰值 582.1 nmol/L 为切点,敏感性为 71.4%,特异性为 82.4%。若以 500 nmol/L 为切点,特异性为 88.2%,敏感性仅为 28.6%。尽管研究结果存在一定差别,大多数学者倾向于选择刺激后峰值 495 ~ 550 nmol/L 作为肾上腺皮质功能正常的切点^[17,27,28]。

2. 小剂量 ACTH 兴奋试验 (LDST)。

方法:剂量为 1 μg ACTH_{1~24} (或按 0.5 $\mu\text{g}/1.73 \text{ m}^2$ 体表面积计算) 静注,分别于 0、30、60 min 测定血浆皮质醇。试验结果正常的皮质醇峰值切点为 477 ~ 600 nmol/L。Kazlauskaitė 等^[9] Meta 分析纳入 11 个研究,共 589 例行 LDST 的患者,结果示 LDST 皮质醇峰值 $<440 \text{ nmol/L}$ 高度怀疑 AI, $>600 \text{ nmol/L}$ 提示肾上腺皮质功能正常, AUC 为 0.94。Giordano 等^[26] 认为,如以 LDST 皮质醇峰值 477.3 nmol/L 为切点,敏感性为 73.3%,特异性为 80%。若以 500 nmol/L 为切点,敏感性相同,特异性降低至 73.3%。500 nmol/L 作为切点被采用较多^[17,27]。

SSST 与 LDST 均为常用的评价 HPA 轴功能的试验。研究表明约 250 μg ACTH_{1~24} 刺激远大于最大的生理性 ACTH 刺激,因此 SSST 在轻度、初发、相对性 SAI 可出现正常反应而导致漏诊。而 1 μg ACTH 更接近于生理剂量刺激,在诊断轻度、初发、相对性 SAI 可能具有更好的敏感性,但与部分正常人可能有重叠,可致误诊。2 个大型 Meta 分析对 SSST 和 LDST 进行了比较, Kazlauskaitė 等^[9] Meta 分

析中 7 个试验共 254 例受试者同时行 SSST 和 LDST, 结果示 LDST 诊断 AI 价值优于 SSST (AUC 分别为 0.94 和 0.85, $P < 0.001$)。而 Dorin 等^[29] 得出两者在 SAI 的诊断敏感性和特异性并无明显差异。此外, LDST 存在以下缺点: 药物剂量小, 配置繁琐; 药物残留在注射管中, 导致试验皮质醇峰值偏低, 容易得出假阳性结果。因缺乏足够的证据, 美国内分泌学会 2016 年发表的《PAI 诊断及治疗临床实践指南》推荐在诊断 PAI 时 LDST 仅用于当 ACTH_{1~24} 供应短缺时^[1]。而欧洲肾上腺疾病专家组 2014 年发布的《PAI 诊断、治疗及随访的专家共识》中推荐以 SSST 诊断 PAI, 且该共识中并未提及 LDST^[2]。

胰岛素低血糖兴奋试验 (ITT)

原理: 低血糖是 HPA 轴的有效刺激因素, 可引起 HPA 轴激素分泌, 借以检查 HPA 轴功能。方法: 静脉注射胰岛素 0.1 ~ 0.15 $\mu\text{g/kg}$, 于 0、15、30、45、60 和 90 min 采血测 ACTH 和皮质醇。正常反应为兴奋后皮质醇峰值 $>500 \text{ nmol/L}$, $<500 \text{ nmol/L}$ 提示 HPA 功能异常。为保证结果的可靠性, 试验中血糖应 $<2.2 \text{ mmol/L}$ (40 mg/dL)。该试验过程存在一定风险, 需严密监护, 目前倾向于仅在 ACTH 兴奋试验结果模糊情况下进行。禁忌证为年龄 >60 岁、癫痫、心脑血管疾病。该试验曾被广泛认可作为检查 HPA 轴完整性的金标准, 特别适用于 SAI 诊断。近年来有学者质疑其可重复性^[21,30~32]。

例如 Pfeifer 等^[31] 在 7 例正常受试者行 3 次 ITT, 结果其中 3 人 2 次 ITT 峰值 $<500 \text{ nmol/L}$, 1 次 $>500 \text{ nmol/L}$, 其余 4 人 3 次 ITT 峰值均 $>500 \text{ nmol/L}$, 皮质醇峰值受试者内变异为 0.7% ~ 21.5%, 平均 8.3%; 11 例垂体功能低下患者 2 次 ITT 峰值的重复性较好, 皮质醇峰值受试者内变异为 3.5% ~ 92.7%, 平均 41.6%。由于同一个体多次 ITT 皮质醇峰值差异较大, 在部分正常人或轻度 AI 患者多次 ITT 皮质醇峰值可在切点 (如 500 nmol/L) 上下波动。

过夜甲吡酮试验 (overnight metyrapone test, OMT)

原理: 甲吡酮抑制 11-脱氧皮质醇转化为皮质醇, 过低的皮质醇水平可以刺激 ACTH 分泌, 以此反映垂体分泌 ACTH 的能力。方法: 于午夜口服甲吡酮 30 mg/kg (最大为 3 g), 次日上午 8 h 测定血 11-脱氧皮质醇、皮质醇和 ACTH。正常反应为服药后血浆皮质醇 $<5 \mu\text{g/dL}$, 而 11-脱氧皮质醇 $>7 \mu\text{g/dL}$, ACTH $>33 \text{ pmol/L}$ (150 pg/mL)。也有推荐以上述 11-脱氧皮质醇与皮质醇之和 $>$

16.5 $\mu\text{g/dL}$ 为正常反应。如果 11-脱氧皮质醇和 ACTH 不上升,则支持 SAI。在严重 AI 可致 AC。该试验较 ITT 安全,且试验结果与 ITT 有良好的相关性。不同的报道显示与 ITT 比较,OMT 对 SAI 诊断的敏感性为 88% ~ 100%,特异性为 60% ~ 100%^[32~35]。该试验存在一定限制,11-脱氧皮质醇检测技术尚不成熟,国内尚无甲吡酮出售。

尽管有几个诊断试验可供选择,但在目前为止,并没有任何一个诊断试验可以正确诊断所有 AI。轻度 SAI 患者可能被漏诊,而正常人试验结果可能显示为轻度的异常。因此,临床判断仍需放在主要地位,且对于持续存在症状的患者,如 AI 诊断不明确,需行重复评估。

AI 明确后,同时测定 ACTH 有助于鉴别 PAI 和 SAI。PAI 时非应激状态下 8 am 血浆 ACTH 升高,多 >22 pmol/L,ACTH 正常可基本排除 PAI^[17],轻型 PAI 患者在血清皮质醇下降之前就可以表现血浆 ACTH 升高。美国内分泌学会^[1]推荐当 AI 诊断明确时,血浆 ACTH >2 倍正常上限提示为 PAI。而 SAI 时血浆 ACTH 正常或降低^[21,36]。之后依据相关抗体、肾上腺 CT 或垂体 MR 等进行病因诊断。本文仅就 AI 的诊断进行综述。

特殊情况下 AI 的诊断

垂体术后的 AI 垂体手术后 2 ~ 3 周内不宜使用 ACTH 兴奋试验或 ITT 来评估是否存在 SAI,可在一周内行清晨皮质醇检查,术后 3 d 清晨皮质醇 <450 nmol/L 或术后 7 d 清晨皮质醇 <350 nmol/L 应考虑 HC 替代治疗^[28]。也有认为术后 1 周内清晨皮质醇 >393 ~ 450 nmol/L 提示肾上腺功能正常。术后 4 ~ 6 周后再行 SSST 或 LDST 进行有关 HPA 轴^[4,37]评估,已经治疗的患者停用激素 24 h 以上行功能试验。

重症患者相关的肾上腺皮质功能不全 重症患者常常合并有 AI,可以是功能性,也可以是器质性的,并与死亡率增加相关。如今较为广泛接受的诊断标准为美国重症医学学会制定的共识:随机血浆总皮质醇 <275 nmol/L (10 $\mu\text{g/dL}$) 和/或 SSST 血浆皮质醇较兴奋前上升 <247.5 nmol/L (9 $\mu\text{g/dL}$)^[38]提示重症患者相关的肾上腺皮质功能不全,需要 GC 治疗。Moraes 等^[39]认为重症患者随机血浆总皮质醇 <275 nmol/L (10 $\mu\text{g/dL}$) 可诊断相对性肾上腺皮质功能不全, >935 ~ 1210 nmol/L (34 ~ 44 $\mu\text{g/dL}$) 相对性肾上腺皮质功能不全,介于 275 ~ 935 nmol/L

(10 ~ 34 $\mu\text{g/dL}$) 间则需行功能试验。感染性休克和急性呼吸窘迫综合征需予激素治疗者不应行 ACTH 兴奋试验。

治 疗

慢性 AI 的治疗主要为 GC 替代治疗,强调终身治疗。治疗的近期目标是缓解症状,避免出现肾上腺危象,远期目标是改善生活质量、降低并发症和提高远期生存率。慢性 AI 的治疗效果并不理想,即便在德国,在 GC 治疗的 AI 患者中,肾上腺危象的发生率仍然较高:Hahner^[40]在排除了外源 HC 引起的 AI 外,调查 444 例慢性 AI 患者的临床资料和问卷发现,在 SAI 中肾上腺危象的发生率达 35%,在 PAI 中达 47%,合计为 6.3 次/100 人·年。一项日本的研究^[41]提示在并发肾上腺危象人群中,老年合并有意识障碍及糖尿病患者具有更大的死亡风险。还有文献表明^[42],正在替代治疗的患者其主观健康状态差,使得人们重新思考替代治疗的剂量、方式和评估方法。

患者教育 患者及其家属需明确终身治疗的必要性;需随身携带疾病卡片,注明患者基本信息、家属联系方式、所患疾病等,以便紧急情况下急救;在应激(如发热、手术或其他疾病)情况下需调整药物剂量,必要时需咨询医生^[41,43]。

激素替代治疗 PAI 和 SAI 主要均为 GC 替代治疗,部分 PAI 尚需合并盐皮质激素治疗,性激素替代治疗尚未成熟。强调激素治疗个体化。

GC: 推荐 HC 15 ~ 25 mg/d^[1,2,28],或 10 ~ 12 mg/m²^[3]。具体剂量需个体化,原则上以能维持需要的最小剂量替代治疗。Reisch 等^[44]推荐 PAI 替代量为 20 ~ 25 mg/d,SAI 为 15 ~ 20 mg/d,原因在于 PAI 时肾上腺皮质功能破坏多较 SAI 严重。需注意垂体功能减退者须在 GC 替代治疗至少 2 周后再给予甲状腺素,避免甲状腺素加重 GC 缺乏而诱发肾上腺危象。而欧洲 AI 注册观察研究^[45]提示在真实世界中,AI 患者 GC 替代的种类、剂量、频率和时间存在重大的差异性。关于 GC 替代治疗存在的争议。

(1) 替代治疗方法:普遍采用的是每天 2 ~ 3 次服药方案。Bleicken 等^[46]以 3 个量表评估 334 例 HC 替代患者的生活质量,结果示 3 次方案与 2 次方案并无显著差异。而 Howlett 等^[47]在 130 例患者中以 24 h 尿游离皮质醇和 9am 血浆皮质醇在正常范围,并结合 12:30am 及 5:30pm 血浆皮质醇 >

50 nmol/L为标准,结果示2次方案治疗达标率15%,而3次方案达标率60%,但需增加服药次数。Ekman等^[48]在15例PAI患者中随机、双盲地比较每天2次给药方案和4次给药方案的生化检查结果和生存质量,结果示后者清晨血浆皮质醇水平大于前者,而ACTH升高较前者少,生活质量也高于前者。因此该研究推荐使用4次服药方案。大部分研究采用开放性研究,缺乏随机、双盲、大样本量的研究,故仍无法证明哪种方案更优。新近还出现了新的给药途径:Lovas等^[49]在7例严重PAI患者模拟生理皮质醇分泌模式予持续皮下泵入皮质醇,结果示7例患者均有明确的生活质量提升,其中2例拒绝改为口服激素治疗。

(2)不同GC种类替代治疗:主张采用HC-治疗,其他GC,如强的松、泼尼松龙、醋酸可的松等也可作为替代治疗药物,按剂量换算。不同激素的半衰期及药代动力学不同。长效激素可致夜间不符合生理模式的高皮质醇水平,且剂量难以滴定,易出现类库欣综合征的副作用,不推荐作为长期替代治疗;此外不同的糖皮质激素制剂的盐皮质激素作用各不相同,在兼有盐皮质激素缺乏的PAI或部分SAI患者,应选择潞钠作用较强的HC或可的松。Bleicken等^[50]以3个量表评估427例AI患者泼尼松龙和HC替代治疗后的主观健康状态,结果示两者并无显著差异。近年来,泼尼松龙和HC替代治疗对血脂的影响也备受关注,但研究结果存在差异^[51,52]。

(3)替代治疗量是否恰当的评估:尚缺乏的客观的实验室检查的评判标准,主要依据患者的主观感觉、症状和体征,如体重、体位性血压、体能情况等^[1,2]。Chikada等^[53]试验结果表明AI患者长期、合适剂量的GC替代治疗并不引起骨密度变化,因此如出现体重增加、向心性肥胖、高血钾、低血钠、糖耐量异常、高血压、骨质疏松,提示替代过量。而疲劳、恶心、呕吐、肌痛、乏力、体重降低、皮肤色素沉着提示替代不足。单次口服GC后,血浆皮质醇迅速升高,CBG迅速饱和,从而使血浆游离皮质醇一过性升高,经肾脏排出游离皮质醇增多,且UFC个体差异大;单次皮质醇水平或者皮质醇节律受替代的外源激素的种类、给药方案影响大,故无论是单次血皮质醇水平、血清皮质醇节律还是UFC均不是反映替代治疗是否合适的评估指标。若以基础的血浆皮质醇或ACTH测定作为评判标准,会导致替代治疗过量。日间血清皮质醇曲线(或多点血清皮质醇水平)是否能作为评估指标,因缺乏试验数据,故也有

在争议。而过量替代的问题也逐渐引起人们的重视^[54]。

盐皮质激素 多数PAI患者采用适当的GC制剂及剂量,并充分摄食食盐后就可以维持血压及电解质的正常。如仍然不足,可加用氟氢可的松0.05~0.2 mg/d,清晨1次顿服。替代剂量合适时,血压、血钾正常、无水肿,血浆肾素活性需维持于正常高值^[1]。SAI不需盐皮质激素替代治疗。在部分PAI患者可能存在盐皮质激素替代不足,这可能与不良的心血管代谢后果以及不满意的生活质量相关^[55]。

脱氢表雄酮(DHEA) 其替代治疗存在着一定的争议。部分研究者认为在GC替代足量时,DHEA缺乏可解释部分患者特别是女性患者生活质量欠佳。而在男性患者,由于大部分雄激素来源于睾丸,故AI时肾上腺分泌DHEA减少对男性影响较小。Arlt等^[18]在24例女性AI患者行随机双盲研究,结果示和安慰剂比较,50 mg/d DHEA治疗后患者血DHEA、DHEAS、雄烯二酮、睾酮水平升至正常,生活质量、性欲及性生活质量提高,抑郁及焦虑评分降低。Binder等^[56]在23例13~25岁的年轻女性低DHEA水平的SAI患者,观察口服DHEA 25 mg/d长达12个月,发现相对于安慰剂来说,额外补充DHEA可以提高她们的阴毛评分及心理测试评分。而Alkatib等^[57]对10个试验共266例成年女性AI患者行Meta分析,以生活质量、抑郁、焦虑及性生活情况作为评估标准,其中8个试验中所有服用50 mg/d DHEA者血浆DHEA水平正常,余试验大部分服用20~30 mg/d DHEA者血浆DHEA水平即可正常,结果示患者生活质量小幅提升,抑郁评分小幅降低,但焦虑评分及性生活质量无明显差异,故认为这点获益不足以作为DHEA常规应用的证据。Lovas等^[58]在39例女性AI患者行为期9个月的随机、双盲、对照试验,以主观感觉及性生活为标准,结果示与安慰剂组比较,DHEA 25 mg/d治疗组并无收益,且89%服用DHEA的患者存在出汗增多及头皮瘙痒的副作用,因此认为不应推荐常规应用DHEA。临床上,对于足量的GC和/或盐皮质激素替代治疗女性患者,若生活质量仍差,可尝试为期半年的DHEAS治疗。

目前AI的诊断主要基于患者的临床表现及ACTH兴奋试验。GC替代治疗是AI治疗的关键。

参考文献

- 1 Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of pri-

- mary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2): 364-389.
- 2 Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(2): 104-115.
- 3 Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2152-2167.
- 4 Klose M, Lange M, Kosteljanetz M, et al. Adrenocortical insufficiency after pituitary surgery: an audit of the reliability of the conventional short synacthen test[J]. *Clin Endocrinol*, 2005, 63(5): 499-505.
- 5 Wallace I, Cunningham S, Lindsay J. The diagnosis and investigation of adrenal insufficiency in adults[J]. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46(Pt 5): 351-367.
- 6 Watts NB, Tindall GT. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery[J]. *JAMA*, 1988, 259(5): 708-711.
- 7 Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency[J]. *Clin Endocrinol*, 1987, 26(2): 221-226.
- 8 Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, et al. Tests of adrenal insufficiency[J]. *Arch Dis Child*, 1999, 80(4): 330-333.
- 9 Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11): 4245-4253.
- 10 Yanase T, Tajima T, Katabami T, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline Opinion[J]. *Endocr J*, 2016, 63(9): 765-784.
- 11 Struja T, Briner L, Meier A, et al. Diagnostic accuracy of basal cortisol level to predict adrenal insufficiency in cosyntropin testing: results from an observational cohort study with 804 patients[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(8): 949-961.
- 12 Hsu TH, Bledsoe T. Measurement of urinary free corticoids by competitive protein-binding radioassay in hypoadrenal states[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970, 30(4): 443-448.
- 13 Dullaart RP, Pasterkamp SH, Beentjes JA, et al. Evaluation of adrenal function in patients with hypothalamic and pituitary disorders: comparison of serum cortisol, urinary free cortisol and the human-corticotrophin releasing hormone test with the insulin tolerance test[J]. *Clin Endocrinol*, 1999, 50(4): 465-471.
- 14 Marcus-Perlman Y, Tordjman K, Greenman Y, et al. Low-dose ACTH (1 microg) salivary test: a potential alternative to the classical blood test[J]. *Clin Endocrinol*, 2006, 64(2): 215-218.
- 15 Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in cushing's syndrome and adrenal insufficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 3647-3655.
- 16 Elder CJ, Harrison RF, Cross AS, et al. Use of salivary cortisol and cortisone in the high- and low-dose synacthen test[J]. *Clin Endocrinol*, 2017.
- 17 Oelkers W. Adrenal insufficiency[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(16): 1206-1212.
- 18 Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(14): 1013-1020.
- 19 Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11): 5293-5298.
- 20 Sayyed Kassem L, El Sibai K, Chaiban J, et al. Measurements of serum DHEA and DHEA sulphate levels improve the accuracy of the low-dose cosyntropin test in the diagnosis of central adrenal insufficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3655-3662.
- 21 Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(4): 923-931.
- 22 Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test[J]. *Eur J Endocrinol*, 1996, 135(1): 27-33.
- 23 Barth JH, Seth J, Howlett TA, et al. A survey of endocrine function testing by clinical biochemistry laboratories in the UK[J]. *Ann Clin Biochem*, 1995, 32(Pt 5): 442-449.
- 24 Gonzalbez J, Villabona C, Ramon J, et al. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 microgram), low dose short synacthen test (1 microgram) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects[J]. *Clin Endocrinol*, 2000, 53(2): 199-204.
- 25 Speckart PF, Nicoloff JT, Bethune JE. Screening for adrenocortical insufficiency with cosyntropin (synthetic ACTH)[J]. *Arch Intern Med*, 1971, 128(5): 761-763.
- 26 Giordano R, Picu A, Bonelli L, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: comparison of different provocative tests[J]. *Clin Endocrinol*, 2008, 68(6): 935-941.
- 27 Salvatori R. Adrenal insufficiency[J]. *JAMA*, 2005, 294(19): 2481-2488.
- 28 Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency[J]. *Lancet*, 2003, 361(9372): 1881-1893.
- 29 Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(3): 194-204.
- 30 Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction[J]. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26(7 Suppl): 74-82.
- 31 Pfeifer M, Kanc K, Verhovec R, et al. Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and cortisol secretion in normal and hypopituitary adult men[J]. *Clin Endocrinol*, 2001, 54(1): 17-22.
- 32 Dolman LI, Nolan G, Jubiz W. Metyrapone test with adrenocorticotrophic levels. Separating primary from secondary adrenal insufficiency[J]. *JAMA*, 1979, 241(12): 1251-1253.
- 33 Berneis K, Staub JJ, Gessler A, et al. Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(12): 5470-5475.
- 34 Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, et al. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Clin Endocrinol*, 1994, 40(5): 603-609.
- 35 Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hy-

- pothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery[J]. Clin Endocrinol, 2000, 53(3):309-312.
- 36 Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 75(1):259-264.
- 37 Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al. Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis[J]. Clin Endocrinol, 2000, 53(4):431-436.
- 38 Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine[J]. Crit Care Med, 2008, 36(6):1937-1949.
- 39 Moraes RB, Czepielewski MA, Friedman G, et al. Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011, 55(5):295-302.
- 40 Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(3):597-602.
- 41 Arlt W. Society for endocrinology clinical c. society for endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients[J]. Endocr Connect, 2016, 5(5):G1-G3.
- 42 Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(10):3912-3922.
- 43 Kampmeyer D, Haas CS, Moenig H, et al. Self-management in adrenal insufficiency - towards a better understanding[J]. Endocr J, 2017, 64(4):379-385.
- 44 Reisch N, Arlt W. Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009, 38(2):407-418.
- 45 Murray RD, Ekman B, Uddin S, et al. Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity - data from the EU-AIR[J]. Clin Endocrinol, 2017, 86(3):340-346.
- 46 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency[J]. Clin Endocrinol, 2010, 72(3):297-304.
- 47 Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy[J]. Clin Endocrinol, 1997, 46(3):263-268.
- 48 Ekman B, Bachrach-Lindstrom M, Lindstrom T, et al. A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimen with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency[J]. Clin Endocrinol, 2012, 77(1):18-25.
- 49 Lovas K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(1):109-112.
- 50 Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(6):811-817.
- 51 Quinkler M, Ekman B, Marelli C, et al. Prednisolone is associated with a worse lipid profile than hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency[J]. Endocr Connect, 2017, 6(1):1-8.
- 52 Smith DJF, Prabhudev H, Choudhury S, et al. Prednisolone has the same cardiovascular risk profile as hydrocortisone in glucocorticoid replacement[J]. Endocr Connect, 2017, 6(8):766-772.
- 53 Chikada N, Imaki T, Hotta M, et al. An assessment of bone mineral density in patients with Addison's disease and isolated ACTH deficiency treated with glucocorticoid[J]. Endocr J, 2004, 51(3):355-360.
- 54 Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. Management of endocrine disease: risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: current and emerging aspects[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(5):R231-R248.
- 55 Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary adrenal insufficiency: managing mineralocorticoid replacement therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017.
- 56 Binder G, Weber S, Ehrismann M, et al. Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4):1182-1190.
- 57 Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(10):3676-3681.
- 58 Lovas K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(3):1112-1118.

(2017-06-12 收稿 2018-12-28 修回)