

文章编号 1006-8147(2021)04-0401-04

论著

原发性肾上腺皮质功能减退症临床分析

房春云,常丽纳,何庆,张晓娜,冯文利,刘铭

(天津医科大学总医院内分泌代谢科,天津 300052)

摘要 目的:分析原发性肾上腺皮质功能减退症(PAI)的临床特点。方法:以促肾上腺皮质激素(ACTH,参考范围 0~46 pg/mL)水平大于上限 2 倍为前提,根据清晨血皮质醇(Cor,参考范围为 5~25 $\mu\text{g/dL}$)是否小于 5 $\mu\text{g/dL}$ 将 31 例原发性肾上腺皮质功能减退症的患者分为 A 组($\text{Cor}<5 \mu\text{g/dL}$)与 B 组($5 \mu\text{g/dL}\leq\text{Cor}<25 \mu\text{g/dL}$,伴有糖皮质激素/盐皮质激素缺乏的症状或体征),对其临床资料(临床表现及实验室检查)进行回顾性分析并将两组进行对比。结果:A 组及 B 组的临床表现中均以色素沉着、乏力、消化系统症状(纳差、恶心、呕吐)、体重减轻最为常见,A 组的上述临床表现的发生率分别为 83.33%、75%、75%和 50%,B 组的上述临床表现的发生率分别为 73.68%、63.16%、63.16%和 42.11%,两组的临床表现差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);本研究主要分析的实验室检查项目为血红蛋白、Na、K、Ca、P 和催乳素,两组的上述检查结果均无明显差异(均 $P>0.05$)。结论:对于临床上可疑 PAI 的患者要做好筛查工作,不应严格按照清晨血 $\text{Cor}<5 \mu\text{g/dL}$ 、 $\text{ACTH}>2$ 倍上限为初步诊断标准。

关键词 原发性肾上腺皮质功能减退症;临床表现;实验室检查;皮质醇;促肾上腺皮质激素

中图分类号 R364.5

文献标志码 A

Clinical analysis of primary adrenocortical insufficiency

FANG Chun-yun, CHANG Li-na, HE Qing, ZHANG Xiao-na, FENG Wen-li, LIU Ming

(Department of Endocrinology and Metabolism, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics of primary adrenocortical insufficiency (PAI). **Methods:** On the basis of serum corticotropin (ACTH, reference range 0–46 pg/mL) concentration was 2 times higher than the upper limit of normal range, morning plasma cortisol (Cor, reference range 5–25 $\mu\text{g/dL}$) less than 5 $\mu\text{g/dL}$, 31 patients with PAI were classified with group A ($\text{Cor}<5 \mu\text{g/dL}$) and group B ($5 \mu\text{g/dL}\leq\text{Cor}<25 \mu\text{g/dL}$, with symptoms or signs of glucocorticoid/mineralocorticoid deficiency). The clinical data (clinical manifestations and laboratory tests) were analyzed retrospectively and compared between the two groups. **Results:** Pigmentation, fatigue, digestive system symptoms (anorexia, nausea, vomiting) and weight loss were the most common clinical manifestations of both group A and group B. The above-mentioned clinical manifestations of group A accounted for 83.33%, 75%, 75% and 50%, respectively. The above-mentioned clinical manifestations of group B accounted for 73.68%, 63.16%, 63.16%, and 42.11%, respectively. There was no statistical difference in clinical manifestations between the two groups (all $P>0.05$). The main laboratory examination items in this study were Hb, Na, K, Ca, P and prolactin, and there was no significant difference in laboratory examination results between the two groups (all $P>0.05$). **Conclusion:** In clinical practice, when patients are suspected PAI, further detailed screening is needed. Early morning $\text{Cor}<5 \mu\text{g/dL}$ and plasma $\text{ACTH}>2$ times upper limit should not be strictly regarded as the preliminary diagnostic criteria.

Key words primary adrenocortical hypofunction; clinical manifestation; laboratory examination; cortisol; corticotropin

肾上腺是人体内甚为重要的一种内分泌腺体,分为肾上腺皮质及肾上腺髓质,原发性肾上腺皮质功能减退症(PAI)的定义是肾上腺皮质不能产生足够的糖皮质激素或(和)盐皮质激素^[1]。由于该疾病的临床表现特异性差,所以常被误诊而延误诊治,从而影响患者生活质量,严重时可危及生命。因此,临床医生要对 PAI 有充足的认识,对可疑患者及时筛查并及时给予激素替代治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究纳入自 2009 年 3 月—2020 年

基金项目 国家自然科学基金(81700720,81900720)

作者简介 房春云(1995-),女,硕士在读,研究方向:内分泌与代谢病研究;通信作者:何庆, E-mail: hech69@163.com。

4 月于天津医科大学总医院内分泌科住院,并明确诊断为 PAI 的患者共 31 例,其中男性 14 例,女性 17 例。

1.2 检查方法及仪器设备 血促肾上腺皮质激素(ACTH)、血皮质醇(Cor)、24 h 尿游离皮质醇均采用酶放大化学发光免疫分析法,检测仪器为西门子公司 IMMULITE 2000 XPI;肾素和醛固酮均采用化学发光免疫分析法,检测仪器为意大利索灵公司 LIAISON XL 全自动免疫发光分析仪。

1.3 诊断及分组标准

1.3.1 确诊标准 2016 版原发性肾上腺皮质功能减退指南指出在明确皮质醇缺乏且无法行确诊实验的情况下,ACTH 水平升高大于正常范围上限 2 倍支持 PAI 的诊断;若 ACTH 升高,皮质醇正常可能为 PAI

的早期阶段^[1],所以本研究对存在皮肤色素沉着、电解质紊乱(低钠血症、高钾血症及高钙血症)、低血压等可疑 PAI 的患者,行肾上腺皮质激素功能(ACTH、血皮质醇浓度和 24 h 尿游离皮质醇)检查,若血皮质醇浓度低于正常下限且 ACTH 水平升高大于正常范围上限 2 倍可考虑本病。

1.3.2 分组标准 以 ACTH 大于上限 2 倍为前提,根据清晨血 Cor 是否小于 5 μg/dL 将 31 例原发性肾上腺皮质功能减退症的患者分为 A 组(Cor<5 μg/dL)与 B 组(5 μg/dL≤Cor<25 μg/dL,伴有糖皮质激素/盐皮质激素缺乏的症状或体征),对其临床资料进行回顾性分析并将两组进行对比。

1.3.3 辅助检查 所有病例中,有 26 例患者行肾上腺 CT 检查,其余 5 例患者由于个人原因未完善肾上腺 CT 检查。

1.4 统计学处理 使用 SPSS23.0 统计分析软件,对计数资料采用χ²检验进行分析;非正态计量资料以中位数(四分位数)[M(P₂₅,P₇₅)]表示,采用非参数检验分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况 31 例患者中,男性 14 例,女性 17 例。A 组患者共 12 例,男性 7 例,女性 5 例;B 组共 19 例,男性 7 例,女性 12 例。A 组病程 0.7~408.0 个月,中位数为 12.0 个月;B 组病程为 0.5~372.0 个月,中位数为 7.0 个月,两组间病程差异无统计学意义(P=0.35)。31 例患者中,9 例为结核性,4 例为肾上腺切除后,1 例为自身免疫性肾上腺炎(APS),17 例病因不详。

2.2 临床表现 PAI 患者常见临床表现有皮肤色素沉着、乏力、厌食、体位性低血压、体重减轻等,但因大部分症状表现非特异,临床上 PAI 常被误诊而延误治疗,尤其在应激状态下极易出现肾上腺危象而危及生命^[2]。在病例中,以色素沉着最常见(24/31),部位见表 1。

其他临床表现包括乏力(21/31),纳差、恶心、呕吐(21/31),体重减轻(14/31),头晕(7/31),腹泻、大便不成型(5/31),睡眠欠佳(4/31),心率≥100 次/

min(4/31),怕冷(3/31),直立性低血压(1/31);其他少见症状包括神经精神系统(意识不清,反应迟钝,注意力不集中,昼夜颠倒,视物模糊)、性腺系统(头发、眉毛稀疏,腋毛、阴毛脱落,性欲减退,无受孕史,流产史)、肌肉关节系统(下肢肌肉痛,肌颤,肢软,双下肢抖动)异常等。临床表现中以色素沉着、乏力、消化系统症状(纳差、恶心、呕吐)、体重减轻较为常见,A 组与 B 组在上述临床表现上差异无统计学意义(P 均>0.05),见表 2。

表 1 色素沉着部位

Tab 1 Pigmentation areas	
色素沉着部位	n(%)
面部	12(50.00)
双手及掌纹	13(54.17)
乳晕	12(50.00)
齿龈	10(41.67)
口唇	9(37.50)
舌	9(37.50)
关节	6(25.00)
皮肤摩擦及瘢痕处	5(20.83)
腋下	4(16.67)
颈部	3(12.50)
双足	3(12.50)
甲床	3(12.50)
四肢	2(8.33)
皮肤皱褶	2(8.33)
眼睑	1(4.17)
眶周	1(4.17)
口腔颊黏膜	1(4.17)

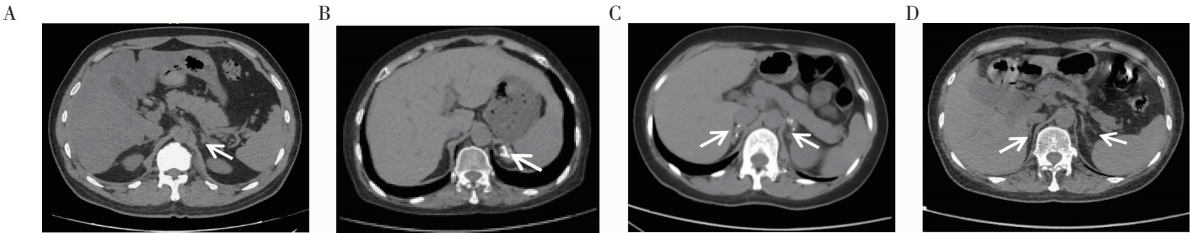
表 2 两组主要临床表现对比[n(%)]

Tab 2 Comparison of main clinical manifestations between the two groups[n(%)]

组别	例数	色素沉着	乏力	消化系统症状	体重减轻
A 组	12	10(83.33)	9(75.00)	9(75.00)	6(50.00)
B 组	19	14(73.68)	12(63.16)	12(63.16)	8(42.11)
P		0.676	0.697	0.697	0.724

注:A 组:Cor<5 μg/dL;B 组:5 μg/dL≤Cor<25 μg/dL,伴有糖皮质激素/盐皮质激素缺乏的症状或体征

2.3 影像学特点 所有病例中,除 5 例患者拒绝行肾上腺 CT 检查外,有 26 例患者行肾上腺 CT 检查。7 例肾上腺结核的患者肾上腺 CT 显示肾上腺结节 2 例(图 1A),钙化 3 例(图 1B),结节样增生 2 例(图 1C)。1 例自身免疫性肾上腺功能减退患者双侧肾上腺纤细(图 1D)。



注:A:肾上腺结节;B:肾上腺钙化;C:肾上腺结节样增生;D:双侧肾上腺纤细

图 1 肾上腺 CT(不同患者)

Fig 1 Adrenal computed tomography(different patients)

2.4 合并其他内分泌代谢疾病 本研究中,合并甲状腺疾病比例:甲状腺结节6例,桥本甲状腺炎5例,Graves病2例,亚临床甲减(其中1例亚临床甲减包含在桥本甲状腺炎中)4例,甲减1例;合并糖代谢异常:2型糖尿病4例,糖耐量异常2例,高胰岛素血症2例,1型糖尿病1例,继发性糖尿病1例;合并骨代谢相关疾病:骨量减少3例,骨质疏松2例,骨软化2例;其他:高尿酸血症3例,高血压3例,闭经2例。

2.5 实验室检查 本研究发现,实验室化验异常结果分布情况如下:所有患者均无低血糖出现,A组贫血(4/12),低钠血症(3/12),高钾血症(1/11),高钙血症(0/11),1例出现高磷血症(1/7);B组贫血(11/29),低钠血症(5/19),高钾血症(1/19),高钙血症(3/17),高磷血症(3/14),但两组差异无统计学意义(表3)。在内分泌激素水平方面,A组7例高催乳素血症,B组12例高催乳素血症,但均未达到催乳素瘤诊断标准,且两组之间差异无统计学意义(表3)。另外,两组间血常规指标(血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数)、血尿生化

(24 h尿钠、24 h尿钾、24 h尿钙、24 h尿磷、空腹血糖、血清白蛋白、血脂)进行比较,差异均无统计学意义。A组患者中,2例检测肾素浓度及醛固酮水平,其中1例患者肾素浓度升高,醛固酮水平正常,另外1例两种激素均正常;2例检测肾素活性及醛固酮水平,该2例患者肾素活性均升高,醛固酮水平正常。B组患者中1例检测肾素浓度及醛固酮水平,该患者肾素浓度明显升高,醛固酮水平下降;2例患者检测肾素活性及醛固酮水平,该2例患者肾素活性均升高,醛固酮水平正常。我院2015年及之前测定肾素活性参考值范围为0.05~0.79 ng/(mL·h);2015年之后测定肾素浓度参考值范围为2.8~39.9 μ IU/mL。

2.6 治疗及随访 所有患者均给予口服糖皮质激素治疗,其中25例口服氢化可的松治疗,剂量为5~60 mg/d;6例口服泼尼松治疗,剂量为2.5~10 mg/d,考虑结核者同时给与足量的抗结核药治疗。1个月后进行电话或门诊随访,所有患者在服用激素1个月后食欲减退、乏力及恶心、呕吐等消化道不适等临床症状均较前改善。

表3 两组实验室检查结果对比

Tab 3 Comparison of laboratory test results between the two groups

组别	例数	Hb(g/L)	Na(mmol/L)	K(mmol/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	PRL(ng/mL)
A组	12	146.13±18.29	138.13±4.76	4.48±0.94	2.310(2.240~2.403)	1.250(1.070~1.355)	17.520(11.803~37.005)
B组	19	127.75±13.75	138.33±5.07	4.44±0.50	2.320(2.280~2.530)	1.310(1.100~1.590)	19.430(14.590~23.400)
P		0.140	0.484	0.921	0.122	0.817	0.926

注:A组:Cor<5 μ g/dL;B组:5 μ g/dL≤Cor<25 μ g/dL,伴有糖皮质激素/盐皮质激素缺乏的症状或体征;Hb:血红蛋白;Na:钠;K:钾;Ca:钙;P:磷;PRL:催乳素

3 讨论

PAI又名Addison病,是由于肾上腺皮质不能分泌足够的糖皮质激素或(和)盐皮质激素而引起水盐代谢、糖代谢等紊乱的一种疾病^[1]。除了自身免疫性、感染性、肿瘤性和遗传性疾病等PAI的常见“经典”原因外,其他由于医源性因素所致的PAI越来越引起学者们关注,如与抗凝剂相关的肾上腺出血,影响糖皮质激素合成、作用或代谢的药物以及一些新的抗肿瘤免疫检查点抑制剂^[3]。在发达国家,免疫相关性肾上腺炎是成人PAI的主要原因,据报道66%PAI患者可合并其他免疫性疾病^[4]。而在我国,仍以结核占主要地位^[5-6]。其他引起PAI的病因还包括先天性肾上腺发育不良(AHC),ACTH不敏感综合征,肾上腺脑白质营养不良,双侧肾上腺切除,肾上腺出血(如抗磷脂抗体综合征)等^[1,7]。本研究中PAI病因分别为:结核9例,肾上腺切除后4例,自身免疫性肾上腺炎(APS)1例,其余不详。结合2016年

PAI指南中的诊断流程,分析部分患者病因尚不明确可能与超长链脂肪酸(VLCFA)测定、21-OH自身抗体测定、基因检测等检验技术受限有关(指南推荐成人PAI的病因诊断流程^[1])。

由于该病发病率低且无特异性临床表现,部分医师对该病认识不足,在疾病早期容易被误诊误治。对于其他原因难以解释的血容量不足、低血压、低血钠、高血钾、低血糖(尤其在儿童中)等时,应怀疑PAI的可能^[8]。对于严重肾上腺皮质功能减退症状或肾上腺危象的患者,应及时静脉给予氢化可的松治疗,对于一般情况尚可的患者,应在给予激素治疗前行确诊试验^[1]。2016版JCEM发表的PAI指南推荐标准剂量ACTH兴奋试验(SSST)诊断PAI优先于其他诊断实验,若无条件行该试验,可检测清晨皮质醇及ACTH的浓度作为初筛试验。指南指出在明确皮质醇缺乏的情况下,ACTH水平升高大于上限2倍支持PAI的诊断;若ACTH升高,皮质醇正常

可能为 PAI 的早期阶段^[9]。ACTH 刺激试验是确诊 PAI 最敏感的试验,但由于操作繁琐、准备时间较长、部分地区无药等原因,目前在临床很少开展。故本研究纳入标准以 ACTH 大于上限 2 倍为前提,将清晨血 Cor 小于 5 $\mu\text{g/dL}$ 设为 A 组,同时结合上述研究结果及临床经验,不应严格将清晨 Cor 的值定在小于 5 $\mu\text{g/dL}$,故将清晨血 Cor 为 5~25 $\mu\text{g/dL}$ 且临床症状典型的患者也纳入本研究设为 B 组,以免延误诊治。

PAI 患者不仅肾上腺皮质轴激素水平发生变化,其他激素水平也可发生变化。研究发现低可的松状态时 PRL 水平显著增加,激素替代治疗后 PRL 降低,国内有报道称 PAI 病例表现同样特点^[6,9],而本研究发现 50% 以上 PAI 患者同时合并 PRL 升高。

PAI 早期,盐皮质激素缺乏及肾素活性的升高可能更为突出或为唯一的表现,因此,肾素活性(或浓度)的升高联合醛固酮水平的下降或正常提示 PAI^[10-11]。本研究中部分患者血肾素浓度(或活性)升高,醛固酮水平正常或下降,而有 1 例患者肾素浓度及醛固酮水平正常,推测与其肾上腺球状带未受损有关,这例患者仅使用泼尼松治疗即可将电解质及血压控制在正常水平,故可进一步证实笔者的推测。

指南建议成人 PAI 的治疗方案为氢化可的松(15~25 mg)或醋酸可的松(20~35 mg),每日 2~3 次口服^[1]。研究中,氢化可的松替代剂量为 5~60 mg/d,泼尼松替代剂量为 2.5~10 mg/d,部分患者替代剂量高于指南推荐剂量,分析与患者个体差异或处于应激状态有关。故在临床工作中对于 PAI 患者参照指南推荐剂量进行糖皮质激素替代治疗时,还应根据患者临床表现及相关检查及时调整剂量。对于明确的醛固酮缺乏患者,应给予盐皮质激素治疗;对于性欲减低、抑郁的女性患者,建议给予脱氢表雄酮(DHEA)治疗,但若 DHEA 替代 6 个月后患者未受益,则应停用^[1]。相比较于传统分次给药方法,Johnsson 等^[12-13]证实由即刻释放药物的外壳和延时释放药物的核心组成的释放糖皮质激素的药物(DR-HC)可使血皮质醇浓度更接近于生理状态,还可降低体重、血压,改善糖代谢,尤其适用于合并糖尿病的 PAI 患者。

PAI 是一种极易被误诊甚至危及生命的疾病,对于临床上可疑 PAI 的患者要做好筛查工作,不应严格按照清晨血 Cor<5 $\mu\text{g/dL}$ 、ACTH>2 倍上限为诊断

标准,以免延误诊治,有条件的医院可行确诊试验,确诊为 PAI 后应积极寻找病因,及时给予激素替代治疗及病因治疗,做好患者教育及随访工作,在应激情况下需适量增加激素用量,并积极评估激素替代剂量是否合理。

参考文献:

- [1] Bornstein S R, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2):364
- [2] Bleicken B, Hahner S, Ventz M, et al. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients[J]. Am J Med Sci, 2010, 339(6):525
- [3] Barthel A, Benker G, Berens K, et al. An update on Addison's disease[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019, 127(2/3):165
- [4] Erichsen M M, Løvås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(12):4882
- [5] Brandão N R, De Carvalho J F. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis)[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4/5):408
- [6] 王晓明, 何岚, 高焱. 原发性肾上腺皮质功能减退症 20 例临床分析[J]. 中国综合临床, 2005, 21(3):228
- [7] Chu X Y, Zhang L, Yang X X, et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hematomas in a patient with primary antiphospholipid syndrome[J]. Chin Med J(Engl), 2017, 130(20):2517
- [8] Muir A, Schatz D A, Maclaren N K. Autoimmune Addison's disease[J]. Springer Semin Immunopathol, 1993, 14(3):275
- [9] Hangaard J, Andersen M, Grodum E, et al. The effects of endogenous opioids and cortisol on thyrotropin and prolactin secretion in patients with Addison's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(5):1595
- [10] Oelkers W, Diederich S, Bähr 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(1):259
- [11] Saenger P, Levine L S, Irvine W J, et al. Progressive adrenal failure in polyglandular autoimmune disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1982, 54(4):863
- [12] Johannsson G, Nilsson A G, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2):473
- [13] Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson A G, et al. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161(1):119

(2021-01-29 收稿)