

长期口服糖皮质激素致医源性库欣综合征合并性腺轴抑制1例

康慧方^{1,2}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月13日

摘要

1例16岁女性患者, 以“双手关节肿痛9年, 腰痛3年, 加重2周”主诉入院。入院后查体, 言语呈童音, 生长发育迟缓, 身高90 cm, 体重80 kg, BMI 98 kg/m², 颜面皮肤菲薄, 多血质面容, 满月脸、水牛背、向心性肥胖, 腹部皮肤可见明显宽大紫纹, 双手近端指间关节肿痛, 膝关节疼痛, 未见明显肿胀, 未见阴毛及腋毛, 月经未来潮。追问病史患者诉9年前无明显诱因出现双手关节肿痛, 遂就诊当地医院, 考虑“类风湿性关节炎(幼儿型)”, 开始口服“泼尼松片60 mg qd”1年, 之后长期口服“泼尼松片10~15 mg qd”, 2021年10月自行减至2.5 mg bid, 维持此剂量至今。本患者出现明显的皮质醇增多的临床表现, 同时性腺轴明显受抑制。临床中准确应用糖皮质激素尤为重要, 特别是对于初始治疗的儿童及青少年, 谨防医源性药物不良反应的出现, 尽量避免此类事情的发生。

关键词

医源性库欣综合征, 糖皮质激素, 性腺轴抑制, 类风湿性关节炎(幼儿型)

A Case of Iatrogenic Cushing's Syndrome with Gonadal Axis Inhibition Caused by Long-Term Oral Glucocorticoids

Huifang Kang^{1,2}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 16th, 2022; accepted: Oct. 5th, 2022; published: Oct. 13th, 2022

康慧方 Email: 1815948329@qq.com

Abstract

A 16-year-old female patient was admitted to the hospital with the chief complaint of “joint swelling and pain in both hands for 9 years, low back pain for 3 years, and aggravation for 2 weeks”. On physical examination after admission, her speech was childlike, her growth was retarded, her height was 90 cm, her weight was 80 kg. BMI 98 kg/m², thin facial skin, bloody face, full moon face, buffalo back, centripetal obesity, abdominal skin visible wide purple lines, hands proximal interphalangeal joint swelling and pain, knee pain, no obvious swelling, no pubic hair and armpit hair, menstruation in the future. The patient complained of joint swelling and pain in both hands without obvious inducement 9 years ago, so she went to the local hospital and considered “rheumatoid arthritis (infant type)”. She began to take “prednisone tablets 60 mg qd” for 1 year, and then took “prednisone tablets 10~15 mg qd” for a long time, which was reduced to 2.5 mg bid by herself in October 2021, maintain this dose to date. The patient presented with a marked increase in cortisol and a marked inhibition of the gonadal axis. Accurate application of glucocorticoids is particularly important in clinical practice, especially for children and adolescents with initial treatment, to prevent the occurrence of iatrogenic adverse drug reactions and try to avoid such things.

Keywords

Iatrogenic Cushing Syndrome, Glucocorticoids, Gonadal Axis Inhibition, Rheumatoid Arthritis (Infant Type)

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

医源性库欣综合征是长期大剂量使用外源性糖皮质激素所致的类似皮质醇增多的症状和体征[1]。糖皮质激素因具有抗炎、抗变态免疫反应、抗休克等作用被广泛应用于临床中，但其大量应用引起的医源性库欣综合征却未得到足够的重视，导致临床上出现在治疗一种疾病的同时会给患者带来另一种甚至更严重的疾病。本文主要讲患儿长期口服糖皮质激素致医源性库欣综合征合并性腺轴抑制 1 例的个案进行分析，警示了在临床上对于儿童及青少年应合理应用糖皮质激素，从而减少其不良反应，同时应对新型糖皮质激素充满憧憬，进行深入的研究和探讨，早日应用于临床。

2. 临床资料

患者女性，16 岁，主诉“双手关节肿痛 9 年，腰痛 3 年，加重 2 周”。9 年前无明显诱因出现双手近端指间关节肿痛，压痛，晨起感僵硬肿胀，持续大约 2 小时，皮温高，无发热，无其他关节疼痛，遂就诊于当地医院，给予相关检查后(具体检查项目不详)，考虑为“类风湿性关节炎(幼儿型)”，开始口服“泼尼松片 60 mg qd”1 年，之后长期口服“泼尼松片 10~15 mg qd”，2021 年 10 月自行减至 2.5 mg bid，维持此剂量至今。3 年前出现右侧腰痛不适，发热，就诊当地医院，行泌尿系超声提示肾结石，未治疗，对症治疗后好转出院。2 周来腰痛较前加重，伴发热，排尿无明显异常，来我院治疗。既往史：患“类风湿性关节炎(幼儿型)”9 年，8 年前发现乙肝系列异常，未重视未治疗。否认“高血压、糖尿病、冠心

病”等病史。否认食物及药物过敏史。无家族遗传病史。

入院后查体：体温 37.5℃，脉搏 102 次/分，呼吸 22 次/分，血压 137/90 mmHg。身高 90 cm，体重 80 kg，BMI 98 kg/m²。童音，发育迟缓，颜面皮肤菲薄，多血质面容，满月脸、水牛背、向心性肥胖。双手近端指间关节肿痛，膝关节疼痛。肺部听诊呼吸音清，未闻及明显干湿性啰音，叩诊音清，心律齐，心音可，心脏各瓣膜未闻及明显病理性杂音，腹部膨隆，柔软，腹壁皮肤可见宽大紫纹，双下肢无水肿。未见阴毛及腋毛。

相关辅助检查：CRP 29.8 mg/L，抗“O” 12.5 IU/ml，RF 10.6 IU/ml，CCP < 0.5 U/ml。HGH 2.24 ng/ml，IGF-1 298.54 ng/ml，ACTH 2.55 pg/ml，血浆皮质醇 23.2 ng/ml。PTH 35.24 pg/ml，尿钙 1.98 mmol/L，尿无机磷 2.62 mmol/24h。FSH 5.1 mIU/ml，LH 2.1 mIU/ml，Prol 11.7 ng/ml，E2 39.2 pg/ml，Prog 0.03 ng/ml，Testo < 10 ng/dl。糖化血红蛋白 10%。肝功：ALT 54 U/L，AST 70 U/L。肾功：肌酐 34.1 μmol/L，血尿酸 450 μmol/L。HBsAg > 250 IU/ml (阳性)，HBeAg 1301.28 S/CO，HBcAb 6.08 (阳性)。HBV-DNA 1.6 × 10⁸ IU/ml。体液免疫、抗核抗体谱、甲功未见明显异常。双肾及肾上腺 CT 未见明显异常。胸部 CT：双肺纹理增重；右肺下叶小结节影；双侧胸膜增厚。骨密度检查示骨量减少。左腕部 X 线平片：左腕部可见 7 枚骨化中心，桡骨远端骨骺可见，尺骨远端骨骺未出现。生活年龄 16 岁 10 月，R 系列骨龄比年龄小 9 岁 9 月，C 系列骨龄比年龄小 8 岁 8 月。子宫及附件超声提示幼稚子宫，双侧附件区未见明显异常。泌尿系超声：双肾结石，右侧输尿管中部结石致右肾积水，左侧输尿管、膀胱未见明显异常。

诊断：医源性库欣综合征，生长发育迟缓，类风湿性关节炎(幼儿型)，双肾结石，肾积水伴输尿管结石(右)，乙型肝炎病毒携带者。

入院后主要治疗经过：类风湿性关节炎方面：患者既往从发病起开始规律长期口服“泼尼松片 30 mg”，此期间未规律复查及调整激素用量。本次入院后体温偏高，给予对症处理后好转，近端指间关节仍有肿痛，请风湿免疫科会诊后表示现生长发育明显抑制，建议逐渐停用糖皮质激素，换用“托法替布 5 mg bid”口服，因此药物有免疫抑制情况，请感染科会诊指导乙肝病毒性肝炎治疗。乙肝病毒性肝炎治疗方面：患者乙肝系列异常，肝功正常，腹部超声未见明显异常，请感染科会诊后建议预防性抗乙肝病毒治疗，“恩替卡韦 0.5 mg qd”口服。性腺轴抑制方面：请儿科会诊后建议暂不进行增高治疗，积极治疗原发病，同时抗骨质疏松治疗。肾结石方面：患者目前感腰部疼痛，超声提示双肾结石，右侧肾积水，于泌尿外科手术治疗。目前治疗上激素逐渐减量，抗乙肝病毒治疗，转泌尿外科行手术治疗。于内分泌科、风湿免疫科及感染科随诊。

3. 讨论

医源性库欣综合征是长期大剂量应用糖皮质激素所致类似皮质醇增多的临床表现[1]。“泼尼松片”是临床上常用的一种糖皮质激素，主要为抗炎、抗过敏、免疫抑制、抗毒素和抗休克治疗，但是长期大剂量应用，容易造成溃疡高血压、高血糖、骨质疏松以及类似库欣综合征的症状，同时使感染风险大大增加[2]。本例患者由于长期服用糖皮质激素，导致医源性库欣综合征，同时出现性腺轴明显受抑制表现。

3.1. 医源性库欣综合征产生机制

外源性糖皮质激素长期或过大剂量使用会引起下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴受抑制，从而抑制促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin-Releasing Hormone, CRH)生成和垂体促肾上腺皮质激素(Adreno-Cortico-Tropic-Hormone, ACTH)分泌，导致肾上腺萎缩。长期应用外源性糖皮质激素引起三大物质(糖类、脂肪、蛋白质)以及水、盐、电解质代谢紊乱，出现皮质醇增多的类皮质醇的临床表现：如满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤菲薄、多血质面容、皮肤可见宽大紫纹等[1]。

3.2. 性腺轴抑制

下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(GNRH)作用于脑垂体促使脑垂体分泌卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH), 作用于性腺分泌雌性激素和雄性激素, 这两种激素又反过来对下丘脑和垂体产生正负反馈来调节垂体分泌的激素, 这就形成了下丘脑-垂体-性腺轴(HPSA)。儿童期下丘脑、垂体及性腺发育不成熟, 体内激素水平较低, 长期补充外源性激素会负反馈引起下丘脑和垂体功能下降, 导致儿童发育迟缓, 性腺发育异常。本患者从儿童期开始长期规律口服糖皮质激素, 出现了明显性腺抑制, FSH 和 LH 水平偏低, 第二性征不明显, 童音, 幼稚子宫, 月经未来潮等一系列性腺功能不成熟表现。郑振文[3]等研究表明, 糖皮质激素对垂体-性腺轴有一定抑制作用, 本患者与此报道一致。因此对于儿童患者应用糖皮质激素治疗时, 应尽早根据病情评估患者激素用量, 做好长期规划, 在维持疾病病情稳定情况下, 及时调整激素用量, 同时嘱托规律复查, 根据医嘱服药, 切不可私自加量和停药。

3.3. 类风湿性关节炎激素治疗相关进展

类风湿性关节炎(RA)是以关节滑膜炎为特征的慢性免疫性疾病, 此病致残率高, 严重影响患者生活质量, 同时加重家庭经济负担。目前对于类风湿性关节炎的治疗目标主要为减轻疼痛, 控制病情进展, 改善预后。糖皮质激素是目前最强的抗炎药物, 能缓解疼痛, 延缓对骨质的破坏。欧洲抗风湿联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)建议早期联合应用糖皮质激素治疗[4]。但是, 糖皮质激素的不良反应相对较多, 使很多患者望而却步, 对于新型糖皮质激素的研究意义重大。目前新型糖皮质激素主要有缓释剂型泼尼松、选择性糖皮质激素受体激动剂、硝基糖皮质激素、双嘧达莫-泼尼松龙制剂、脂质体、聚合胶束、高分子药物轭合物、无机药物输送体系等[5]。其中, 缓释型泼尼松并不对肾上腺皮质功能造成额外的抑制, 不增加不良事件发生率, 能更有效地改善患者晨僵的临床症状。选择性糖皮质激素受体激动剂抗炎作用与传统激素相当, 但其不良反应(如生长抑制、皮肤萎缩等)发生率显著低于传统激素。脂质体(liposome)是靶向递药系统的新剂型, 将糖皮质激素包埋于脂质微粒中, 形成脂质体糖皮质激素(liposomal glucocorticoids), 它具有器官靶向性, 它可以有效阻止对关节的破坏。硝基糖皮质激素, 例如NO-泼尼松龙的抗炎作用增强, 并且不激活破骨细胞, 所以骨质疏松等不良反应的风险相比较比传统激素明显下降。目前新型糖皮质激素处于起始研究阶段, 有传统药物没有的优点, 但同时有其自身缺点, 仍要不断进行改良和优化。

综上, 本患者长期口服糖皮质激素治疗, 出现类皮质醇症状和体征, 符合2015年美国内分泌学会所确定的库欣综合征诊断指南[6], 根据患者病史, 考虑为外源性糖皮质激素使用过多引起的医源性库欣综合征。李博宇[7]等报道, 长期口服地塞米松致1例医源性库欣综合征的药学监护个案。临床上也有李久旭[8]报道的地塞米松致医源性库欣综合征1例。因此, 医源性库欣综合征临床上也较常见。本患者在儿童期开始长期服用激素, 首先对于激素的使用, 有利有弊, 我们在权衡利弊的同时, 对于新型糖皮质激素的临床研究显得尤为重要, 可能不久的将来可以通过新型药物减少激素的不良反应; 其次, 对于儿童期患者, 激素剂量多少会引起明显性腺轴抑制, 此方面研究甚少, 目前没有一定界限, 值得我们深思, 有待于我们进一步在临床上探索和验证。

参考文献

- [1] 詹姆森. 哈里森内分泌学[M]. 胡仁明, 李益明, 童伟, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 94-109.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 171-202.
- [3] 郑振文, 李吉昌, 徐传伟, 等. 长期应用激素对肾病患者垂体-性腺轴影响的研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(9): 94-95.

-
- [4] Smolen, J.S., Landewe, R., Bijlsma, J., *et al.* (2017) EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 960-977.
- [5] 谢文慧, 张卓莉. 新型糖皮质激素制剂用于类风湿性关节炎现状与发展[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(1): 86-90.
- [6] Nieman, L.K., Biller, B.M.K., Findling, J.W., *et al.* (2015) Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 2807-2831.
<https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
- [7] 李博宇, 计成, 葛卫红, 等. 长期口服地塞米松致 1 例医源性库欣综合征患者的药学监护[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 1026-1028.
- [8] 李久旭. 地塞米松致医源性库欣综合征 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(5): 347-349.