

# 腺垂体功能减退症研究进展

王 姣<sup>1</sup>, 陈小盼<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>海南医学院第一临床学院, 海南 海口

<sup>2</sup>海南医学院第一附属医院内分泌科, 海南 海口

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月29日

## 摘 要

腺垂体功能减退症是由各种原因引起垂体前叶激素缺乏所致的综合征, 是一种慢性内分泌疾病, 需长期服用激素替代治疗, 合适的激素替代治疗可迅速缓解临床症状, 治疗不及时或不适当治疗严重者可导致肾上腺危象, 严重者可危及生命。由于腺垂体功能减退症病人的临床表现多样, 且诊断较复杂, 临床上常被忽视导致漏诊, 为加强对该疾病的认识, 在临床工作中提高诊断正确率, 做到早识别早诊断, 及时给予激素替代治疗缓解临床症状, 减少垂体危象发生率, 改善预后及提高生命质量, 本文对腺垂体功能减退症的研究进展进行综述。

## 关键词

腺垂体功能减退症, 诊断, 临床表现, 激素替代治疗

# Research Progress of Hypopituitarism

Jiao Wang<sup>1</sup>, Xiaopan Chen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical College of Hainan Medical University, Haikou Hainan

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Hypopituitarism is caused by various causes of anterior pituitary hormone deficiency syndrome, is a chronic endocrine disease, need long-term use hormone replacement therapy, appropriate hormone replacement therapy can quickly relieve clinical symptoms, treatment not timely or inappropriate treatment can lead to adrenal crisis, severe cases can be life-threatening. Due to the diverse clinical manifestations of patients with hypohypopituitarism and the complicated diagno-

\*通讯作者。

文章引用: 王姣, 陈小盼. 腺垂体功能减退症研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 7012-7020.

DOI: 10.12677/acm.2023.134981

sis, it is often neglected clinically and leads to missed diagnosis. In order to strengthen the understanding of the disease and improve the diagnostic accuracy in clinical work, early identification and early diagnosis, timely administration of hormone replacement therapy to relieve clinical symptoms, and reduce the incidence of pituitary crisis, to improve prognosis and quality of life, this paper reviews the progress of hypopituitarism.

## Keywords

Hypopituitarism, Diagnosis, Clinical Manifestations, Hormone Replacement Therapy

Copyright © 2023 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

腺垂体功能减退症是下丘脑或垂体本身病变引起的各种促激素分泌不足而出现的临床综合征, 临床表现取决于垂体受损程度及激素缺乏类型, 临床症状可分为激素缺乏和占位效应, 其诊断主要根据症状体征、病史、实验室检查结果和影像学表现等因素进行综合评估, 以靶腺激素替代治疗为主[1]。

## 2. 流行病学

据国外研究报道, 新生儿发生垂体功能低下大约 1/4000 到 1/10,000 [2]。垂体瘤是导致成人腺垂体功能减退的最常见病因。在西班牙的一项关于成人腺垂体功能减退症发病率及患病率的研究结果显示, 腺垂体功能减退症患病率从 1992 年的 29/10 万至 1999 年的 45.5/10 万, 平均年发病率 4.21/10 万, 性别无明显差异[3]。在瑞典的一项关于腺垂体功能减退的流行病学研究报道中, 全国无功能垂体腺瘤的发病率从 1975 年的 0.6/10 万到 1991 年增加至 1.1/10 万[4]。在 2002 年至 2011 年, 年发病率呈进行性增加至 2.03/10 万[5]。这可能与不断发展的影像技术息息相关。在我国, 缺乏关于腺垂体功能减退症发病率的相关数据, 具体患病率不详。

## 3. 病因

先天性垂体结构功能异常和获得性下丘脑或垂体病变可导致腺垂体功能减退, 垂体肿瘤是最常见的原发性因素。

### 3.1. 肿瘤

垂体肿瘤是造成腺垂体功能减退症最为常见的原因, 约占腺垂体功能减退症的 50% [6]。造成垂体前叶功能减退的原因可能与肿瘤压迫周围正常垂体组织, 导致垂体前叶分泌激素的细胞遭到破坏, 发生功能失调, 破坏可殃及部分或全部垂体激素。若肿瘤向上生长, 可压迫下丘脑或垂体柄, 干扰了垂体前叶激素的正常分泌, 可造成腺垂体功能减退[7]。虽然尸检和磁共振检查表明, 垂体腺瘤的患病率高达 10%~20%, 但是表现出临床症状者极为罕见。下丘脑及其邻近区域的肿瘤如颅咽管瘤等也可压迫下丘脑或垂体, 引起腺垂体激素释放激素分泌减少, 导致腺垂体功能减退。

### 3.2. 垂体缺血坏死

缺血性损伤很早即被认为是腺垂体功能减退症的原因之一。最典型的例子即为 Sheehan 综合征, 是

垂体血供不足坏死导致的垂体功能低下,最常见的是产后大出血(PPH)导致脑垂体的血供受损,妊娠期间,由于泌乳素细胞增生和肥大,使得垂体体积增加,血供相对不足,当血容量减少时,向垂体供血的血管收缩,继而发生痉挛,导致垂体坏死,坏死的程度取决于出血的多少[8]。30%经历过产后出血的女性会患上不同程度的垂体功能减退,这些患者还可能患有肾上腺功能不足、甲状腺功能减退、闭经、尿崩症和哺乳障碍[9][10]。

### 3.3. 外伤

垂体功能低下是创伤性脑损伤的一种常见的、潜在的严重但可治疗的并发症,也可能发生在受SAH和IS影响的少数患者中[11]。最近的研究表明,自身免疫与脑外伤后垂体功能低下的发展之间可能存在相互作用,抗垂体和抗下丘脑抗体(Abs)存在于TBI诱导的垂体功能障碍患者中,甚至在诊断后持续5年[12][13]。在创伤性脑损伤后,抗体可能是由于血脑屏障的破坏,使脑蛋白泄漏到循环中,引发免疫反应[12]。有研究表明,至少20%~30%的中重度创伤性脑损伤患者的垂体功能受损[14];严重头颅外伤可导致下丘脑、垂体的缺血坏死,从而引起垂体前叶功能减退和尿崩症,有闭合性头部外伤史者应给予重视。脑外伤患者在损伤后3个月乃至12个月内会伴有一定程度的垂体功能减退,几乎所有由此造成的垂体功能不足患者都曾在创伤后出现过意识丧失,且大约半数患者伴随颅骨骨折[15]。

### 3.4. 自身免疫性因素

淋巴细胞性垂体炎是相对常见的自身免疫性垂体炎,年的发病率为900万分之一,其与垂体腺瘤的影像学表现类似而易误诊[16],是由自身免疫介导侵犯垂体,导致垂体本身被炎症破坏而引起不同程度的腺垂体功能减退,好发于女性,常发生在孕晚期或产后,诊断需排除其他原因引起的垂体炎,垂体活检是诊断自身免疫性垂体炎的金标准,垂体炎引起的垂体功能减退以垂体-肾上腺皮质轴受累最常见[17]。在一项原发性垂体炎小鼠动物研究模型中,检测免疫细胞群在垂体炎中的促炎作用,结果表明Th17在自身免疫性垂体炎的发病机制中发挥重要作用[18]。

### 3.5. 基因与遗传

先天性垂体功能低下可与垂体结构异常和其他中线和颅面缺陷有关,如唇裂和/或腭裂。下丘脑-垂体发育缺陷,导致垂体功能低下的基因突变及其亚群如GLI2、SOX2、SOX3和TCF7L2可在发育中的下丘脑中表达,并可能通过破坏下丘脑产生的信号通路和诱导因子的正常平衡来影响垂体前叶的发育,围产期和新生儿事件发生(出生创伤-窒息(垂体柄交界处)、新生儿败血症、血色素沉着症)导致先天性腺垂体发育不全引起垂体功能减退[19][20]。先天性垂体功能低下的发病率估计在1/4000~1/10,000之间[2]。

### 3.6. 放射

放射治疗是导致医源性垂体功能低下最常见的原因,部分患者进行垂体瘤手术后,垂体肿瘤复发,给予垂体放疗时,照射放射线可能损伤到垂体细胞而引起腺垂体功能减退症[21],在成人中,颅内和鼻咽癌放疗后发生垂体功能减退的风险为37%~82% [22]。垂体功能低下的程度和发病速度呈剂量依赖性,成人在放射剂量高于30 Gy时大多数患者开始出现下丘脑-垂体轴激素的缺乏[23],常在治疗后的数年发生,有鞍区放疗病史的病人需对腺垂体的功能进行年度评价,神经垂体受累罕见[24]。

### 3.7. 其他

此外患者颅内发生结核分枝杆菌、梅毒螺旋体或真菌感染而发生脑膜炎、脑炎等疾病,也可能影响到腺垂体的功能而引发腺垂体功能减退症。糖尿病、脑出血等疾病的患者,因血管病变或脑供血异

常, 可能使垂体属于缺血状态, 腺垂体因缺血而坏死后, 其分泌功能可能减退而发生腺垂体功能减退症[25]。

## 4. 临床表现

腺垂体功能减退症的症状表现复杂多样, 主要与相关激素的缺乏程度以及腺体(性腺、甲状腺及肾上腺)的萎缩程度有关。生长激素最容易受累, 然后是泌乳素, 再其次是靶腺组织分泌的激素。临床表现中, 以促性腺激素缺乏最为多见, 以促性腺激素分泌不足最常见。女性病人可出现闭经、阴毛脱落、性欲下降、不孕。席汉氏综合征的患者有相关病史, 合并泌乳素缺乏者可出现产后无乳, 乳房不胀, 男性患者表现为第二性征退化, 性欲减退。促甲状腺激素分泌缺乏可出现类似甲状腺功能减退症状, 轻者有乏力、畏寒、食欲欠佳、便秘、毛发稀疏、神情淡漠、反应不灵敏、心率慢, 严重者可出现谵妄、狂躁等精神行为异常。促肾上腺皮质激素缺乏可出现免疫力降低、乏力、食欲欠佳、恶心、体重减轻。儿童时期生长激素不足可出现生长停滞、身材矮小, 成人生长激素缺乏可出现糖脂代谢异常, 肌肉含量下降, 体力不足。老年人常因伴有多种疾病的存在, 致使临床表现较不典型而易被忽视。

1) 促性腺激素缺乏: 由促性腺激素缺乏引起的性功能异常远较其他激素缺乏常见, 绝经前女性促性腺激素缺乏可表现为月经紊乱, 可从规律的无排卵月经直到绝经。此外, 可见潮热、乳房萎缩、性欲减退、阴道干燥和性交困难、阴毛和腋毛脱落、外阴及子宫萎缩, 尤以 Sheehan 综合征表现明显。绝经后女性通常表现为头痛或视觉异常, 原因在于激素缺乏或肿瘤损伤, 男性患者常表现为性欲减退、不同程度的勃起障碍、精液减少、肌肉无力和疲乏倦怠, 长期性腺功能减退的男性患者出现头发稀疏、睾丸变软、乳房女性化, 青春期前发病的患者依激素缺乏的程度可表现为青春期发育延迟或发育不全。此外, 低促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)和雌激素水平致骨密度降低, 增加了罹患骨质疏松的风险, 应引起注意。

2) 促肾上腺皮质激素(ACTH)不足: ACTH 不足的特征在于皮质醇的分泌下降, 醛固酮分泌不受影响, 因其分泌不受 ACTH 调节, 而取决于肾素-血管紧张素系统。ACTH 缺乏的症状和体征严重时很可能是致命的, 具体包括肌痛、关节痛、疲劳、头痛、体重下降、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、精神或意识状态改变、皮肤皱缩、腋毛和阴毛稀疏、慢性贫血、稀释性低钠血症、低血糖、低血压乃至休克。该症的症状和原发性肾上腺功能不全几乎相似, 但该症无色素沉着且多无低血钠、高血钾发生。

3) 促甲状腺激素(TSH)缺乏: 由 TSH 分泌减少所致的继发性甲状腺激素缺乏, 表现出与原发性甲状腺功能减退相似的症状, 仅病情较轻微。TSH 缺乏的症状和体征包括疲劳、虚弱、体重增加、皮下组织增厚、便秘、怕冷、精神状态改变、记忆力衰退及贫血等, 偶可有幻觉、躁狂等精神症状, 体格检查可能会发现心动过缓、深肌腱反射延缓及眶周水肿。先天性患者类似克汀病, 身材矮小、智力低下、发育不全。

4) 生长激素(GH)缺乏: 单纯性生长激素缺乏, 以儿童期最为常见, 可引发侏儒症, 但体型比例均匀, 在成人, 则不会造成明显改变, 多不易觉察, 表现为虚弱、伤口不愈、运动耐力下降和不愿交际。此外, GH 缺乏亦导致肌肉减少和脂肪增加, 由于发展缓慢, 也不易发觉。由于缺乏 GH 的糖异生作用, 拮抗胰岛素的效应下降。

## 5. 诊断

### 5.1. 腺垂体-生长激素轴功能减退

生长激素由于其基础值低, 呈脉冲性分泌并受多种因素影响, 所以不能作为生长激素缺乏的诊断依据。血清胰岛素样生长因子(IGF-1)受到昼夜的影响较小, GH 可调节 IGF-1 水平, IGF-1 的浓度与 GH 浓

度具有较大的一致性, 在生长激素缺乏诊断中具有重要意义。与同年龄、同性别相比, IGF-1 浓度低于正常下限, 并伴有另外三种垂体前叶激素缺乏或伴有垂体病变即可诊断继发性生长激素缺乏症[1]。GHD 的诊断通常包括使用多种药物的生长激素刺激试验, 一般是两种激发试验的结果都显示生长激素的峰值小于 10, 而且骨龄监测骨龄落后于实际年龄超过两岁, 排除了其他慢性疾病以及甲状腺功能减退症、心脏疾病等其他的疾病而引起的身材矮小[26]。在胰岛素耐受性试验中, 成人生长激素峰值浓度小于 5  $\mu\text{g/L}$ , 即可诊断成人生长激素缺乏[27]。

## 5.2. 腺垂体 - 性腺轴功能减退

目前临床主要根据病史、激素水平及影像学表现。绝经前女性出现月经少、闭经、不孕时况需要排除其他病因后结合血清雌二醇低于 100 pmol/L, 卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)浓度在正常范围水平或低下即可诊断。绝经后的妇女中, 缺乏高血清 FSH 和 LH 就足以诊断促性腺激素功能障碍。在男性中, 促性腺激素性腺功能减退症可表现为阳痿、睾丸萎缩或不孕症, 至少两次早晨血清睾酮浓度低于 10.4 nmol/L, LSH、FSH 水平正常或减低即可诊断[28]。

## 5.3. 腺垂体 - 甲状腺轴功能减退

TSH 缺乏所致中枢性甲状腺功能减退, 不需要依据 TSH 水平进行确诊, 垂体疾病时, 血清游离甲状腺素( $\text{fT}_4$ )低于实验室参考水平下限即可诊断, TSH 水平可多变。TSH 释放试验可鉴别垂体前叶功能减退系垂体性或下丘脑性, 并不增加其在诊断继发性甲状腺功能减退的敏感性和特异性[29]。TRH 释放试验可鉴别甲状腺功能减退属于原发性或继发性, 静脉注射 TRH 后观察 TRH 和 TSH 水平, 但由于其诊断价值仍然存在争议, 故临床上应用较少[30] [31]。

## 5.4. 腺垂体 - 肾上腺皮质轴功能减退

肾上腺皮质激素的分泌主要受下丘脑和垂体调控, 形成典型的下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴, 糖皮质激素因受到垂体分泌的激素调节而呈现脉冲式分泌, 或者昼夜节律变化, 以早上 8 点左右达到分泌高峰, 随后逐渐下降, 到夜间的 12 点完全恢复正常。新生儿皮质醇分泌的昼夜节律在出生后六个月开始建立, 结合患者病史, 早上 8 点的皮质醇值低于 175 nmol/L (6.34  $\mu\text{g/dL}$ )解释为缺乏症, 诱导低血糖测量皮质醇, 如果低血糖婴儿的皮质醇反应仍低于 12.67  $\mu\text{g/dL}$ , 则被认为存在皮质醇缺乏症[32]。正常情况下, 临床上早晨 08:00 血总皮质醇基础值 < 3  $\mu\text{g/dL}$  即可诊断肾上腺皮质功能减退症, 早晨 08:00 血总皮质醇基础值 > 18  $\mu\text{g/dL}$  可排除肾上腺皮质功能减退症, 疾病在急危情况下机体处于应激状态, 血皮质醇可处于正常范围[33]。继发性肾上腺皮质功能减退的患者因下丘脑或垂体病变导致 ACTH 分泌减少, 血浆 ACTH 水平低下或处于正常实验室参考值范围下限, 原发性肾上腺皮质功能减退时受到反馈调节血浆 ACTH 浓度显著升高, >55 pmol/L, 正常人低于 18 pmol/L, 血浆 ACTH 正常有助于排除原发性 ACI [34] [35]。血浆皮质醇数值介于 13~18  $\mu\text{g/dL}$  之间考虑存在继发性肾上腺皮质功能减退时, 可行激发试验进一步明确, 胰岛素低血糖兴奋试验(ITT)是判断疑似垂体或下丘脑疾病患者存在肾上腺皮质功能减退的金标准。ITT 禁忌用于心脑血管疾病和惊厥性疾病的患者, 该试验血糖必须下降到小于基础值 50%结果才可靠, 静脉注射胰岛素后于不同时间段采血测定血清皮质醇和血浆 ACTH 水平, 正常反应为兴奋后血清皮质醇峰值 > 18  $\mu\text{g/dL}$  (500 nmol/L), 而继发性肾上腺皮质功能减退血清皮质醇和血浆 ACTH 不上升[36]。标准 ACTH 兴奋试验: 试验: 正常个体肌注或静注 250  $\mu\text{g}$  ACTH, 分别于 0、30 和 60 min 测血清皮质醇, 血清皮质醇峰值 < 18  $\mu\text{g/dL}$  提示继发性肾上腺功能不全, 原发性肾上腺功能不全血清皮质醇不变或轻微增高, 标准 ACTH 兴奋试验只能排除原发性肾上腺皮质, 在轻型或初发的继发性肾上腺皮质功能减退标准

ACTH 兴奋试验可出现阴性。小剂量 ACTH 兴奋试验为静脉注射小剂量 ACTH, 常规为 1  $\mu\text{g}$ , 测不同时间段血清皮质醇水平, 血清皮质醇峰值  $> 18 \mu\text{g/dL}$  (500 nmol/L)提示垂体 - 肾上腺皮质功能减退[37]。连续性 ACTH 兴奋试验: 继发性肾上腺皮质功能减退症患者在 ACTH 的刺激下肾上腺能够有效的恢复分泌功能, 而原发性病人由于肾上腺损坏, 对外源性 ACTH 的刺激不产生任何反应。连续性 ACTH 兴奋试验可用来区别肾上腺皮质功能减退症为原发性或继发性[38] [39], 使用糖皮质激素的患者在使用最后一次激素后, 应该间隔 18~24 小时或更长时间再对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴进行生化测试。

## 6. 激素替代治疗

激素替代治疗尽量模拟分泌的生理节律的能力, 减轻症状时, 也应避免过多, 保持, 选择适当的激素剂量尤为重要。垂体前叶激素不足的补充是由顺序的, 对于存在多轴受累的病人, 甲状腺轴的替代要注意一点, 必须先把肾上腺皮质轴的激素药替代在前。如果先用甲状腺激素, 再用肾上腺皮质激素, 可能诱发肾上腺皮质危象。对于未经糖皮质激素补充治疗垂体 - 肾上腺功能显示正常的患者, 在开始使用生长激素前和予生长激素替代治疗后都需要评估下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴系统功能。对于中枢性甲减而言, 应在开始左甲状腺素补充剂治疗之前对 AI 进行评估, 对于无法评价的病人, 应该经验性地使用糖皮质激素, 然后再进行左甲状腺素补充, 直至能够对 AI 进行精确的评价; 对于不需要使用激素治疗的病人可选择口服小剂量地塞米松和泼尼松来预防甲状腺危象发生。当评价病人肾上腺储备功能, 或者氢化可的松治疗恰当与否, 应重视雌激素在皮质醇结合球蛋白中所起的作用, 能增加血总皮质醇的含量。

### 6.1. 生长激素

确诊生长激素缺乏患者, 在排除禁忌后, 应提供生长激素替代治疗。60 岁以下的患者起始剂量为 0.2~0.4 mg/d, 60 岁以上的患者起始剂量为 0.1~0.2 mg/d, 监测生长激素水平, 并将 IGF-1 水平保持在正常水平的上限以下, 如果出现不良反应, 则减少剂量[28]。

### 6.2. 性腺激素

女性患者在排除禁忌后, 予雌、孕激素替代治疗, 对恢复性欲、改善神经精神状态、防止骨质疏松有重要意义。对于生育期女性, 予雌孕激素替代维持正常月经周期; 雌激素己烯雌酚 0.2 mg/d, 在月经第 5~21 天使用, 同时在月经第 17~21 天加用黄体酮 10 mg; 也可以使用乙炔雌二醇 0.02~0.05 mg, 连用 25 天, 最后 5 天加用黄体酮 6~12 mg/d 口服; 对于有生育意愿的可以改用 HCG-HMG 联合治疗, 使用雌激素治疗直到 45 岁或更久可以降低心血管疾病和死亡率的风险[40]。

男性患者在排除前列腺癌及乳腺癌等禁忌症后, 可予十一酸睾酮胶囊口服, 120~160 mg/d, 连续服用 2~3 周, 然后 40~120 mg/d 维持。也可每 4 周予十一酸睾酮针 250 mg 肌肉注射, 依据症状改善及血清睾酮水平评估激素替代是否合适, 对希望恢复生育能力的患者予 HCG-HMG 联合治疗, GnRH 泵符合生理激素分泌模式, 对下丘脑或垂体部位病变可考虑使用。

### 6.3. 甲状腺激素

适当的 L-T4 剂量平均 1.6 g/kg/d, 在一项双盲随机研究中, 将 L-T4 剂量从平均 1.0 g/kg/d 加量到平均 1.6 g/kg/d 可改善临床症状和糖脂代谢; 建议用血清 L-T4 水平来调整甲状腺替代剂量, 使血清 fT4 浓度达到实验室参考值的中上水平即可。有研究报导, 每日接受更高剂量 L-T4 的垂体下患者椎体骨折风险增加与更高的 fT4 水平相关[41]。因此, 临床医生应根据年龄、雌激素状态、共病和临床背景, 包括过度治疗的潜在风险, 调整 L-T4 的剂量[42]。

## 6.4. 糖皮质激素

氢化可的松为首选的糖皮质激素替代治疗, 一般是每日总剂量为 15~20 mg [43], 给药频次多变, 可一次或分次给药, 分剂量给药的患者应分别于清晨起床时服用最高剂量和下午第二次给药(两剂量), 或于午饭时及午后服用(三剂量) [44] [45]。对于依从性差、买不到要药的部分患者可使用长效糖皮质激素。在感染、创伤、手术等应激状态激素剂量可增加至 2~3 倍。妊娠期间首选氢化可的松, 不建议孕期使用地塞米松进行激素替代治疗。对于继发性 AI 患者不推荐使用氟氢可的松。行激素替代治疗的患者需要定期随访评估, 调整激素剂量, 剂量评估以临床症状及生活质量为主。长期使用糖皮质激素对肾上腺皮质功能有明显的抑制作用, 长期大剂量的恢复时间为 12 个月, 短期小剂量的恢复时间为 5 天[46]。

## 7. 结论

对于不同病因引起的垂体前叶功能减退, 我们要重点关注两个问题, 即诊断和激素替代治疗。第一种是临床怀疑, 特别是在 ACTH 和 TSH 功能不全的情况下, 因为它们的缺乏可能会危及生命, 对高危人群早识别早诊断; 激素水平测定的精准度及简单易行的试验方法有助于提高诊断水平。第二个重要的问题是替代的大小, 替代的容易程度, 合适的激素替代治疗可减轻临床症状, 降低不良反应, 改善预后, 提高生命质量, 最后是在必要时模拟分泌的生理节律的能力。对垂体功能低下患者要加强激替代管理, 定期随访监测激素水平, 监测潜在原因(通常是肿瘤), 以及监测和管理垂体功能低下的并发症及副作用。

目前, 研究的重点是改善 GC 传递, 以更好地匹配皮质醇分泌的生理生物钟, 以及开发长期的 GH 制剂, 以每周注射代替每日注射剂量是否合适的生物标志物; 用于评估激素替代是否充分的标志物有待研发。

## 参考文献

- [1] 李朝晖, 韦博, 梁前垒, 等. 腺垂体功能减退的诊断研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(9): 1645-1647.
- [2] Davis, S.W., Castinetti, F., Carvalho, L.R., *et al.* (2010) Molecular Mechanisms of Pituitary Organogenesis: In Search of Novel Regulatory Genes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **323**, 4-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.012>
- [3] Regal, M., Páramo, C., Sierra, S.M., *et al.* (2001) Prevalence and Incidence of Hypopituitarism in an Adult Caucasian Population in Northwestern Spain. *Clinical Endocrinology*, **55**, 735-740. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x>
- [4] Nilsson, B., Gustavsson-Kadaka, E., Bengtsson, B.A., *et al.* (2000) Pituitary Adenomas in Sweden between 1958 and 1991: Incidence, Survival, and Mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **85**, 1420-1425. <https://doi.org/10.1210/jc.85.4.1420>
- [5] Olsson, D.S., Nilsson, A.G., Bryngelsson, I.L., *et al.* (2015) Excess Mortality in Women and Young Adults with Non-functioning Pituitary Adenoma: A Swedish Nationwide Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **100**, 2651-2658. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1475>
- [6] Nomikos, P., Ladar, C., Fahlbusch, R., *et al.* (2004) Impact of Primary Surgery on Pituitary Function in Patients with Non-Functioning Pituitary Adenomas—A Study on 721 Patients. *Acta Neurochirurgica*, **146**, 27-35. <https://doi.org/10.1007/s00701-003-0174-3>
- [7] 王诗蕊, 朱惠娟. 垂体前叶功能减退的临床诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(8): 508-511.
- [8] Karaca, Z., Laway, B.A., Dokmetas, H.S., *et al.* (2016) Sheehan Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, 16092. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.92>
- [9] 杜维冠, 王海宁, 孙建军, 等. 成人肾上腺皮质功能减退症病因构成及临床特点单中心 10 年回顾[J]. 中国微创外科杂志, 2022, 22(8): 633-639.
- [10] Krysiak, R. and Okopień, B. (2015) Sheehan's Syndrome—A Forgotten Disease with 100 Years' History. *Przegląd Lekarski*, **72**, 313-320.
- [11] Karamouzis, I., Pagano, L., Prodham, F., *et al.* (2016) Clinical and Diagnostic Approach to Patients with Hypopituitar-

- ism Due to Traumatic Brain Injury (TBI), Subarachnoid Hemorrhage (SAH), and Ischemic Stroke (IS). *Endocrine*, **52**, 441-450. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0796-2>
- [12] Tanriverdi, F., De Bellis, A., Bizzarro, A., *et al.* (2008) Antipituitary Antibodies after Traumatic Brain Injury: Is Head Trauma-Induced Pituitary Dysfunction Associated with Autoimmunity? *European Journal of Endocrinology*, **159**, 7-13. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0050>
- [13] Tanriverdi, F., De Bellis, A., Ulutabanca, H., *et al.* (2013) A Five Year Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function after Traumatic Brain Injury: Is Hypopituitarism Long-Term after Head Trauma Associated with Autoimmunity? *Journal of Neurotrauma*, **30**, 1426-1433. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2752>
- [14] Ghigo, E., Masel, B., Aimaretti, G., *et al.* (2005) Consensus Guidelines on Screening for Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury. *Brain Injury*, **19**, 711-724. <https://doi.org/10.1080/02699050400025315>
- [15] 梁肖肖, 王萍, 涂悦. 浅谈对中重型颅脑创伤后垂体功能减退的认识[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(35): 124-126.
- [16] Buxton, N. and Robertson, I. (2001) Lymphocytic and Granulocytic Hypophysitis: A Single Centre Experience. *British Journal of Neurosurgery*, **15**, 242-245. <https://doi.org/10.1080/02688690120057664>
- [17] 翟笑, 朱惠娟. 自身免疫性垂体炎的诊治进展[J]. 罕见病研究, 2022, 1(1): 45-50.
- [18] Chalan, P., Thomas, N. and Caturegli, P. (2021) Th17 Cells Contribute to the Pathology of Autoimmune Hypophysitis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, **206**, 2536-2543. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001073>
- [19] Brinkmeier, M.L., Potok, M.A., Cha, K.B., *et al.* (2003) TCF and Groucho-Related Genes Influence Pituitary Growth and Development. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md)*, **17**, 2152-2161. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0225>
- [20] Brinkmeier, M.L., Potok, M.A., Davis, S.W., *et al.* (2007) TCF4 Deficiency Expands Ventral Diencephalon Signaling and Increases Induction of Pituitary Progenitors. *Developmental Biology*, **311**, 396-407. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.08.046>
- [21] 黄爽. 鼻咽癌调强放射治疗及联合化疗对垂体和甲状腺功能影响的现状分析及剂量学研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [22] Appelman-Dijkstra, N.M., Kokshoorn, N.E., Dekkers, O.M., *et al.* (2011) Pituitary Dysfunction in Adult Patients after Cranial Radiotherapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **96**, 2330-2340. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0306>
- [23] 陈祺. 继发性生长激素缺乏与小儿恶性肿瘤长期生存者相关研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(4): 234-236.
- [24] Sathyapalan, T. and Dixit, S. (2012) Radiotherapy-Induced Hypopituitarism: A Review. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **12**, 669-683. <https://doi.org/10.1586/era.12.27>
- [25] 李泽, 邝建, 裴剑浩. 175 例腺垂体功能减退症病因分析[C]//中华医学会, 中华医学会儿内分泌学分会. 中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编. [出版者不详], 2013: 540.
- [26] Yeliosof, O. and Gangat, M. (2019) Diagnosis and Management of Hypopituitarism. *Current Opinion in Pediatrics*, **31**, 531-536. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000779>
- [27] Molitch, M.E., Clemmons, D.R., Malozowski, S., *et al.* (2011) Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **96**, 1587-1609. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179>
- [28] Higham, C.E., Johannsson, G. and Shalet, S.M. (2016) Hypopituitarism. *The Lancet (London, England)*, **388**, 2403-2415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30053-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30053-8)
- [29] 李明. 继发性甲状腺功能减退症临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(15): 2477-2478.
- [30] 李益明. 垂体瘤术后腺垂体功能评估和替代治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(2): 76-78.
- [31] Fleseriu, M., Hashim, I.A., Karavitaki, N., *et al.* (2016) Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **101**, 3888-3921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
- [32] Kurtoglu, S., Ozdemir, A. and Hatipoğlu, N. (2019) Neonatal Hypopituitarism: Approaches to Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **11**, 4-12. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0036>
- [33] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 肾上腺皮质功能减退症患者围手术期糖皮质激素管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(1): 1-6.
- [34] 李佳, 陈炳镇, 朱凯旋. 老年垂体大腺瘤合并医源性库欣综合征、继发性肾上腺皮质功能减退症 1 例报告与反思[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(8): 841-844+848.



- [35] 吕媛媛. 继发性肾上腺皮质功能减退症临床分析[J]. 临床荟萃, 2010, 25(19): 1705-1706.
- [36] Schmidt, I.L., Lahner, H., Mann, K., *et al.* (2003) Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Evaluation of the Corticotropin-Releasing Hormone Test and Basal Serum Cortisol in Comparison to the Insulin Tolerance Test in Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 4193-4198. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021897>
- [37] Ospina, N.S., Al Nofal, A., Bancos, I., *et al.* (2016) ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **101**, 427-434. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1700>
- [38] Yanase, T., Tajima, T., Katabami, T., *et al.* (2016) Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency Including Adrenal Crisis: A Japan Endocrine Society Clinical Practice Guideline [Opinion]. *Endocrine Journal*, **63**, 765-784. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0242>
- [39] Bornstein, S.R., Allolio, B., Arlt, W., *et al.* (2016) Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **101**, 364-389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
- [40] Løkkegaard, E., Jovanovic, Z., Heitmann, B.L., *et al.* (2006) The Association between Early Menopause and Risk of Ischaemic Heart Disease: Influence of Hormone Therapy. *Maturitas*, **53**, 226-233. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.04.009>
- [41] Mazziotti, G., Mormando, M., Cristiano, A., *et al.* (2014) Association between L-Thyroxine Treatment, GH Deficiency, and Radiological Vertebral Fractures in Patients with Adult-Onset Hypopituitarism. *European Journal of Endocrinology*, **170**, 893-899. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0097>
- [42] Persani, L. (2012) Clinical Review: Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **97**, 3068-3078. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1616>
- [43] Esteban, N.V., Loughlin, T., Yergey, A.L., *et al.* (1991) Daily Cortisol Production Rate in Man Determined by Stable Isotope Dilution/Mass Spectrometry. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **72**, 39-45. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-1-39>
- [44] Bancos, I., Hahner, S., Tomlinson, J., *et al.* (2015) Diagnosis and Management of Adrenal Insufficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **3**, 216-226. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70142-1)
- [45] Crowley, R.K., Argese, N., Tomlinson, J.W., *et al.* (2014) Central Hypoadrenalism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **99**, 4027-4036. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2476>
- [46] 贾文娟, 冯志美, 张莹, 等. 糖皮质激素替代治疗对成人腺垂体功能减退症患者糖脂代谢的影响[J]. 药品评价, 2021, 18(1): 32-34.