

糖皮质激素类药物临床应用指导原则 (2023 版)

中华医学会内分泌学分会 中国内分泌代谢病专科联盟
通信作者: 宁光, 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科 200025, Email: gning@sibs.ac.cn

【提要】 2012 年发布的《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》在极大程度上规范了临床对糖皮质激素类药物的使用。为进一步提高人们对糖皮质激素类药物使用的认识, 结合最新临床进展, 2023 版对该指导原则进行了更新和修订, 增加了新型糖皮质激素、糖皮质激素使用者免疫接种注意事项和糖皮质激素在新型冠状病毒感染中的临床应用等多项内容。

【关键词】 糖皮质激素; 临床应用; 指导原则

DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029

Principles for clinical application of glucocorticoids (2023 edition)
Chinese Society of Endocrinology, China Endocrinology and Metabolism Specialist Alliance
Corresponding author: Ning Guang, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: gning@sibs.ac.cn

【Summary】 The guiding principles for the clinical application of glucocorticoid drugs issued by the expert group in 2012 greatly standardized the clinical use of glucocorticoids. Taking into account the latest clinical developments, the 2023 edition updated the guiding principles with addition of new glucocorticoids, precautions for glucocorticoid users' immunization, and the clinical application of glucocorticoids in COVID-19 infection etc., to further improve clinicians' understanding of the use of glucocorticoids.

【Key words】 Glucocorticoid; Clinical application; Principles

DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029

前 言

2012 年以宁光为组长的专家组发布了《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》^[1], 该指导原则的公布极大规范了临床对糖皮质激素类药物的使用。

为进一步提高人们对糖皮质激素类药物使用的认识, 结合最新临床进展, 中华医学会内分泌学分会、中国内分泌代谢病专科联盟的专家对该指导原则进行了更新和修订, 增加了新型糖皮质激素、糖皮质激素使用者免疫接种注意事项和糖皮质激素在新型冠状病毒感染中的临床应用等内容。对该版指导原则, 将进一步发布详细解读, 为临床提供更具体的指导。

第一部分 糖皮质激素临床应用的基本原则

一、糖皮质激素应用简介

天然和合成的糖皮质激素(也称为类固醇激素)可用于治疗多种疾病。这类药物大多以药理剂量用于抗炎、抗毒、抗休克和免疫抑制治疗。

(一) 药物代谢动力学特征

血清中大部分皮质醇与皮质类固醇结合球蛋白(corticosteroid-binding globulin, CBG)和白蛋白结合。体内的 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型同工酶将无活性的皮质素转化为皮质醇, 2 型同工酶将皮质醇转化为皮质素。合成类糖皮质激素经氟化、甲基化或甲基噁唑啉化后可避免被 2 型同工酶氧化灭活^[2]。糖皮质激素受体基因多态性可提高或降低机体对糖皮质激素的敏感性, 进而影响对外源性糖皮质激素类药物的反应^[3]。

(二) 治疗疗程和剂量

糖皮质激素的生物学效价、药物代谢动力学、治疗疗程和剂量、给药方式和 1 d 内的给药时机、以及代谢个体差异均会影响治疗疗效, 并产生各种不良反应。治疗疗程根据用药时间大致可分为冲击治疗, 短程、中程和长程治疗, 以及替代治疗。

1. 治疗疗程: (1) 冲击治疗: 大部分适用于危重患者的抢救, 如重度感染、中毒性休克、过敏性休克、严重哮喘持续状态、过敏性喉头水肿等, 使用一般 ≤ 5 d。激素使用期间必须配合其他有效治疗措施。冲击治疗

因疗程短可迅速停药,若无效可在短时间内重复应用。(2) 短程治疗:适用于应激性治疗,或感染及变态反应类疾病所致的机体严重器质性损伤,如结核性脑膜炎及胸膜炎、剥脱性皮炎或器官移植急性排斥反应等。配合其他有效治疗措施,停药时须逐渐减量以至停药。使用一般<1 个月。(3) 中程治疗:适用于病程较长且多器官受累性疾病,如风湿热等。治疗剂量起效后减至维持量,逐渐递减直至停药。使用一般<3 个月。某些特殊疾病,如活动性甲状腺眼病,使用激素每周 1 次冲击治疗,一般维持 12 周^[4-5]。(4) 长程治疗:适用于预防和治疗器官移植后排斥反应及反复发作的多器官受累的慢性系统性自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、肾病综合征等。可采用每日或隔日给药。逐步减量至最低有效维持剂量,停药前需逐步过渡到隔日疗法。使用一般>3 个月。(5) 替代治疗:①长程替代方案。适用于原发或继发性慢性肾上腺皮质功能减退症;

②应急替代方案。适用于急性肾上腺皮质功能不全及肾上腺危象;③抑制替代方案。适用于先天性肾上腺皮质增生症。

2. 给药剂量:生理剂量和药理剂量的糖皮质激素具有不同作用,应按不同治疗目的选择剂量。一般认为给药剂量可分为以下几种情况。(1) 冲击剂量:以甲泼尼龙为例,7.5~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹;(2) 大剂量:以泼尼松为例,>1 mg·kg⁻¹·d⁻¹;(3) 中等剂量:以泼尼松为例,0.5~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹;(4) 小剂量:以泼尼松为例,<0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹;(5) 长期服药维持剂量:以泼尼松为例,2.5~15 mg/d。

(三) 给药途径

不同制剂的糖皮质激素大多具有相同的生物等效性,吸收率相近。可以有多种给药途径,包括口服、肌肉注射、静脉注射或静脉滴注等全身用药,以及吸入、鼻喷、局部注射、点滴和涂抹等局部用药。

(四) 常用糖皮质激素药物比较见表 1^[6]

表 1 常用糖皮质激素药物的药效比较					
类别	药物	等效剂量 (mg)	抗炎强度	潴钠强度	(组织)生物效应 (h)
短效	可的松(Cortisone)	25.00	0.8	0.8	8~12
	氢化可的松(Hydrocortisone)	20.00	1.0	1.0	8~12
中效	泼尼松(Prednisone)	5.00	4.0	0.8	12~16
	泼尼松龙(Prednisolone)	5.00	4.0	0.8	12~16
	甲泼尼龙(Methylprednisolone)	4.00	5.0	0.5	12~16
	地夫可特(Deflazacort)	7.50	4.0	0.5	12~16
	氟氢可的松(Fludrocortisone)	2.00	10.0	125.0	12~24
	曲安西龙(Triamcinolone)	4.00	5.0	0	12~24
	倍他米松(Betamethasone)	0.75	25.0	0	20~36
长效	地塞米松(Dexamethasone)	0.75	25.0	—	20~36
	醋酸曲安奈德(Triamcinolone acetonide)	4.00	5.0	0	36~72
关节腔内注射	醋酸甲泼尼龙(Methylprednisolone acetate)	4.00	5.0	0.5	36~72
	帕拉米松(Paramethasone)	2.00	10.0	0	36~72

注:抗炎强度和潴钠强度均以氢化可的松(定为 1.0)作为标准

二、糖皮质激素的应用要点

(一) 糖皮质激素的全身不良反应

糖皮质激素可对多个器官系统造成不良反应,包括:

1. 皮肤和外貌:皮肤变薄和瘀斑(最常见的不良反应)、痤疮、轻度多毛症、面部红斑和皮肤紫纹、类库欣表现(水牛背和满月脸)和体重增加等。较低剂量也会发生这些不良反应,停药后多逐渐自行消失或减轻。
2. 眼:长期应用会增加白内障和青光眼的发生风险。此外,还可能出现眼球突出和中心性浆液性脉络视网膜膜病变等罕见眼科并发症。长期应用中到大剂量糖皮质激素治疗的患者,应定期眼科检查,及早发现。
3. 心血管系统:激素长期应用所致的液体潴留和

高脂血症可引起高血压和早发动脉粥样硬化性疾病。使用期间应进行心血管病变相关检测,关注血压及容量状况。此外,血栓栓塞性并发症(肺栓塞和深静脉血栓形成)的发生风险也增高^[7-8]。血流动力学检查、凝血功能检查和血气分析有助于早期发现,必要时可进行预防性抗凝治疗。

4. 消化系统:可诱发或加剧胃炎、胃和十二指肠溃疡,甚至导致消化道出血或穿孔,以及严重中毒性肝损伤。大剂量使用激素时建议加用胃黏膜保护剂或抑酸药防治。少数患者会诱发脂肪肝或胰腺炎。

5. 血液系统:药理学剂量的糖皮质激素常导致白细胞计数增多,主要由于中性粒细胞增多。使用激素期间应进行血液细胞分析。

6. 骨骼和肌肉:儿童、绝经妇女和老人多见骨质疏

松,严重者出现自发性骨折。高脂血症引起的血管栓塞会导致骨缺血性坏死(股骨头无菌性坏死)。肌病属少见并发症,表现近端肌无力甚至肌萎缩。为防止骨丢失和肌萎缩,可鼓励患者进行负重锻炼,补充钙和维生素 D,必要时加用抗骨质疏松药物。注意采取措施防跌倒,定期进行风险评估,早期规范防治,在病情可控前提下尽可能减少激素暴露^[9]。

7. 内分泌和代谢:糖皮质激素会引发糖代谢紊乱造成糖耐量受损或糖尿病。还可因增高血浆胆固醇和促使皮下脂肪分解影响脂肪代谢。使用激素期间应监测电解质、血糖和血脂等,酌情对症处理。此外使用糖皮质激素可抑制下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,应注意撤药方法,避免减量过快或突然停用^[10]。

8. 神经精神症状:包括睡眠紊乱,谵妄、意识模糊或定向障碍等神经症状和情绪不稳、轻躁狂、抑郁等精神病性症状^[11]。大部分患者的精神和认知症状轻微且可逆。

9. 免疫系统:全身性应用糖皮质激素会影响固有和获得性免疫,造成的感染风险呈剂量依赖性增加,如常见的金黄色葡萄球菌、病毒和真菌感染,以及结核等不常见病原体感染。而吸入性和外用糖皮质激素通常不增加全身感染风险。可通过局部给药、隔日给药和预防感染等措施以降低感染风险。

(二) 治疗注意事项和监测

1. 治疗注意事项:(1) 在确保达到治疗目标情况下使用最小剂量和最短持续时间;(2) 治疗已有的合并症,避免因合并症的存在加剧激素不良反应的发生风险;(3) 药物使用期间严密监测相关不良反应,及时处理。

2. 评估并发症的危险因素:在开始糖皮质激素治疗前,需要评估和治疗的已有疾病包括:糖尿病、控制不佳的高血压、心力衰竭和外周性水肿、白内障或青光眼、消化性溃疡病、感染、骨密度低或骨质疏松、非甾体抗炎药(NSAID)或抗凝药物的使用。

3. 停药反应:长期使用大剂量糖皮质激素会抑制体内 HPA 轴,自身糖皮质激素分泌能力严重下降。因此,减量过快或突然停用可出现肾上腺皮质功能减退样症状,轻者表现为精神萎靡、乏力、食欲减退、骨骼和肌肉疼痛,重者可出现发热、恶心、呕吐、低血压等,危重者甚至发生肾上腺皮质危象,须及时抢救。

4. 反跳现象:长期使用糖皮质激素时,突然停药或减量过快导致原发病复发或加重,应恢复糖皮质激素治疗并重新调整剂量。

(三) 特殊人群使用

1. 儿童:儿童长期应用糖皮质激素应严格掌握指

征和选用合理的治疗方法。应根据年龄、体重(或体表面积)、疾病严重程度和患儿对治疗的反应确定治疗方案。接受糖皮质激素的儿童中生长障碍最常见,尤其在接受长程每日疗法时。与成人相比,儿童更易发生白内障^[12]。

2. 妊娠期:妊娠期应用糖皮质激素应严格掌握指征和选用合理的治疗方法。使用最低有效剂量,最常用的短中效糖皮质激素是泼尼松、泼尼松龙和甲泼尼龙。最常用的长效药物是地塞米松和倍他米松。对有早产风险的女性给予产前糖皮质激素治疗(antenatal corticosteroid, ACS)能显著降低新生儿呼吸窘迫综合征、脑室内出血、坏死性小肠结肠炎、脓毒症及新生儿死亡的发生率^[13]。

3. 哺乳期:母乳中的糖皮质激素浓度很低,生理或维持剂量的糖皮质激素对婴儿一般无严重不良影响。因为母乳中药物浓度在用药后 2 h 达到峰值,建议丢弃用药后 4 h 内的母乳。哺乳妇女接受中等以上剂量的糖皮质激素不推荐哺乳。

4. 新型冠状病毒感染:氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重型或危重型新型冠状病毒感染患者,酌情短期内(不超过 10 d)使用糖皮质激素。可选择地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松、氢化可的松^[14]。

(四) 糖皮质激素使用者免疫接种的注意事项

免疫接种疫苗根据其性质主要分为减毒活疫苗、灭活疫苗、亚单位疫苗、DNA 疫苗以及树突状疫苗等^[15]。目前新型冠状病毒疫苗类型主要包括核酸疫苗(mRNA 疫苗、DNA 疫苗)、病毒载体疫苗、蛋白质亚单位疫苗、病毒样颗粒(virus like particle, VLP)疫苗、减毒活疫苗、灭活疫苗、自组装(self-assembling)疫苗等^[16]。

1. 长期使用糖皮质激素的患者在免疫接种时需要注意^[17]:(1) 糖皮质激素治疗会减弱机体固有的免疫系统防御能力,减少循环中 T 细胞和 B 细胞,通常会降低疫苗诱导的免疫强度和持续时间;(2) 接种活疫苗会增加细菌、真菌、病毒和不常见病原体的感染风险。

2. 如下患者可接种活病毒疫苗:(1) 剂量小于 20 mg/d 的泼尼松或等效剂量其他药物,用药时间 ≤ 14 d;(2) 长期生理性替代治疗;(3) 隔日服用糖皮质激素的短效制剂;(4) 外用、气雾剂给药或关节内/滑膜囊内/肌腱局部注射,接种前无免疫抑制的临床和实验室证据^[17-18];(5) 使用中等或高剂量(>20 mg/d),用药时间预期大于 14 d,需在激素使用前 2~4 周进行接种^[17,19]。在激素停用 1 个月内不可接种活病毒疫苗^[20]。

3. 灭活疫苗通常是安全的,在糖皮质激素治疗期间可以按照常规疫苗接种时间表进行疫苗接种^[17],包括新型冠状病毒的灭活疫苗^[21]。

三、具糖皮质激素作用的新型制剂

基于糖皮质激素作用机制的新型制剂研发方向包括^[22]:(1) 新型糖皮质激素受体(GR) 配体,其抗炎和免疫抑制作用可与代谢副作用分离;(2) 对糖皮质激素进行修饰,改变其理化性质和药代动力学特征,提高组织局部浓度,如聚乙二醇化,提高亲脂性等;(3) 提高糖皮质激素的靶向作用,如将糖皮质激素与抗体结合或与多肽结合;或将糖皮质激素封装处理,如已完成临床 II 期试验的脂质体泼尼松龙^[23];(4) 糖皮质激素与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs) 激动剂的联合治疗,以期协同发挥抗炎作用,并由此减少糖皮质激素的不良反应;(5) 糖皮质激素所诱导的抗炎蛋白,如 GILZ(糖皮质激素诱导亮氨酸拉链, glucocorticoid-induced leucine zipper) 是一种抗炎分子,可介导糖皮质激素的免疫调节活性,不良反应较小,可作为炎症性疾病治疗的新型靶向分子药物^[24-25]。

第二部分 糖皮质激素在新型冠状病毒感染中的临床应用

一、糖皮质激素使用适应证

新型冠状病毒感染给人们身体健康尤其是各类慢病管理带来巨大挑战,尤其在老年人群中^[26]。基于多项研究证据提示全身糖皮质激素治疗可降低重症及危重症患者短期内死亡风险^[27-29]。因此,对于氧合指标进行性恶化[包括:氧合指数 ≤ 300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),或静息未吸氧状态下血氧饱和度 $\leq 93\%$,或呼吸急促,频率 ≥ 30 次/min]、肺部影像摄片证实肺炎进展迅速的重症及危重症成人患者,推荐全身糖皮质激素治疗^[14,29-30]。

二、糖皮质激素使用方法

糖皮质激素视病情严重度短期应用,通常不超过 10 d。建议地塞米松 5 mg/d 或甲泼尼龙 40 mg/d^[14]。

三、药物使用注意事项

1. 为尽可能减少激素使用的不良反应,在激素治疗时应避免长期用药,并应严格掌握使用剂量。

2. 使用期间注意监测血压、白细胞计数、肝肾功能、血电解质、血糖和出凝血功能等指标;观察精神状态;严密监测潜在的细菌或真菌感染风险;注意药物间的相互作用等。

3. 对于糖尿病或高血压病情控制不佳,活动性消化道出血,或存在免疫功能低下等基础病患者,应慎用激素,并通过多学科会诊,给予指导建议。

4. 对于新型冠状病毒感染前已因慢性基础疾病(如自身免疫性疾病,肾病综合征等)长期使用口服激素患者,应联合专科会诊意见,调整激素使用方案。

第三部分 糖皮质激素在急诊疾病中的临床应用原则

一、糖皮质激素使用适应证

糖皮质激素广泛用于各类急危重疾病的救治治疗中。大致分为五大类疾病:(1) 急性或暴发性感染,如肺炎、脑膜炎、病毒性心肌炎、脓毒性休克等;(2) 自身免疫性疾病急性发作,如系统性红斑狼疮、原发性免疫性血小板减少症/特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血等;(3) 过敏性疾病重症或急性发作期,如过敏性休克、过敏性哮喘急性发作、过敏性重症药疹等;(4) 内分泌急症如肾上腺危象和甲状腺危象、亚急性甲状腺炎发作期等;(5) 急性创伤性疾病,在进入休克失代偿期后,如外伤骨折、急性脊髓损伤、脂肪栓塞综合征等。

二、糖皮质激素使用方法

危重患者的抢救实施短期冲击剂量治疗,以泼尼松为例,一般 500~1 000 mg/d,静脉给药。疗程多小于 5 d,根据临床情况迅速停药或逐渐减量后撤药。减量期间剂量选用 $1 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,一般不超过 5~7 d^[31]。

三、药物使用注意事项

1. 在大剂量或冲击剂量使用时,可能诱发致命性感染。常见有金黄色葡萄球菌、真菌和病毒感染,以及结核病灶的扩散。建议一旦有相关感染证据及时加用抗生素。

2. 建议常规加用胃黏膜保护剂或抑酸药以预防消化性溃疡的发生。

3. 尽量缩短激素使用疗程,以避免发生激素的全身不良反应。注意监测血压、白细胞计数、肝肾功能、血电解质、血糖和出凝血功能等指标;观察精神状态。

4. 注意停药反应。如连续使用泼尼松(20~30 mg/d)2 周以上突然停药,则可能出现肾上腺皮质功能不全的撤药反应,需要逐渐减少激素用量。

第四部分 糖皮质激素在内分泌疾病中的临床应用原则

一、慢性肾上腺皮质功能减退症

慢性肾上腺皮质功能减退症(chronic adrenocortical hypofunction)分为原发及继发性两类^[32],前者多因免疫、感染、肿瘤、手术、药物、缺血/出血等原因破坏双侧肾上腺引起肾上腺皮质激素分泌不足;后者多因下丘脑-垂体病变引起促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)或 ACTH 分泌不足,导致肾上腺皮质萎缩。继发性肾

上腺皮质功能减退 ACTH 降低,对肾素-血管紧张素-醛固酮系统没有直接影响。糖皮质激素长期使用后不适当减量亦可导致肾上腺皮质功能减退。

(一) 糖皮质激素使用方法

首选氢化可的松,分次给药。每天口服氢化可的松(15~25 mg)或醋酸可的松(20~35 mg),分2次或3次,最高剂量在早晨醒来时给予,第2次在午餐后2 h 给予或午餐和下午分3次给予。依从性较差患者可以每日口服1次或2次泼尼松龙(3~5 mg/d),作为氢化可的松的替代治疗^[33]。

(二) 药物使用注意事项

1. 当急性病患者存在如下症状或体征表现时,如容量减少、低血压、低钠血症、高钾血症、发热、腹痛、色素沉着过度 and 低血糖,需考虑原发性肾上腺皮质功能减退的可能。

2. 糖皮质激素替代治疗的临床评估包括体重、血压、糖脂代谢、电解质等水平、糖皮质激素过量症状(全身相关的不良反应)。替代剂量的判定不能简单地依据实验室检测(血尿皮质醇水平)结果,而应参照临床评估指标进行调整。

3. 所有确诊为醛固酮缺乏症的患者接受盐皮质激素替代治疗,根据嗜盐程度、体位性低血压或水肿等表现和血电解质水平调整盐皮质激素剂量。

4. 患者须充分了解疾病的性质,终身使用肾上腺皮质激素替代治疗,并了解在有应激情况时药物加量。随身携带疾病诊断说明卡片,以便意外情况时得到正确及时的救助。

5. 垂体前叶功能低下,首先应用糖皮质激素替代治疗。其次,考虑甲状腺激素等激素补充。全面评估后调整相应激素剂量,长期维持。

二、肾上腺皮质危象

原发或继发性,急性或慢性肾上腺皮质功能减退患者在感染、创伤和手术等应激情况,或骤然停药糖皮质激素时会出现一系列临床表现:高热,胃肠紊乱,循环虚脱,神志淡漠、萎靡或躁动不安,谵妄甚至昏迷,称为肾上腺皮质危象。急性肾上腺出血、服用某些药物如利福平、氨鲁米特、米托坦等,也是导致肾上腺皮质危象的主要原因之一。

(一) 糖皮质激素使用方法

1. 在高度怀疑肾上腺危象的患者中,在诊断试验结果未出情况下,即可开始适当剂量的氢化可的松静脉注射治疗。静脉100 mg(儿童50 mg/m²)氢化可的松治疗,然后进行适当的液体复苏和200 mg(儿童50~100 mg/m²)氢化可的松24 h 静脉持续注射或分成50 mg(儿童12.5~25 mg/m²)每6 h 静脉滴注^[33]。

2. 如果氢化可的松无法获取,可用泼尼松龙作为替代。在没有其他糖皮质激素可用的情况下最后考虑使用地塞米松。

(二) 药物使用注意事项

1. 其他对症处理,包括纠正脱水和电解质紊乱,预防和治疗低血糖,处理感染等诱因;禁用吗啡、巴比妥类药物。

2. 指导患者在遇应激情况时,在医师指导下增加剂量。如有上呼吸道感染、拔牙等轻度应激,将激素量增加1倍,使用时间一般4~5 d;如有中重度应激,如外伤、手术、心肌梗死、严重外伤和感染等,须静脉使用激素。在外出活动时,须携带足量的激素药物以备急用。

3. 肾上腺皮质功能减退患者围手术期为避免危象发生,须在术前全面了解糖皮质激素的应用史、HPA 轴的抑制程度、手术类型和持续时间。对于接受大型手术患者,在手术当日停用口服糖皮质激素,于麻醉前静脉给予氢化可的松100 mg,麻醉后每8 h 静脉给予100 mg 维持24 h,从术后第1天起每日依次减量50%直至维持剂量。中型手术,在手术当日停用口服药物,于麻醉前静脉给予氢化可的松50~75 mg,麻醉后每8 h 静脉给予50 mg 维持24 h,从术后第1天起每日依次减量50%直至维持剂量。手术时间≤1 h,采用局部麻醉且无需禁食的小型手术,在手术当日无需停用口服药物,术前静脉给予氢化可的松25~50 mg,次日恢复至日常替代剂量即可^[34]。具体用法用量根据患者合并症情况给予个体化调整。

三、先天性肾上腺皮质增生症

本病是一组常染色体隐性遗传的先天性疾病,由于合成肾上腺和性腺类固醇激素的相关酶缺陷,皮质醇合成部分或完全受阻,使下丘脑-垂体(CRH-ACTH)分泌增加,刺激肾上腺皮质过度增生。目前已知先天性肾上腺皮质增生类型有21-羟化酶(P450c21)、11-羟化酶(P450c11)、17 α -羟化酶/17,20 裂解酶(P450c17)和3 β 类固醇脱氢酶缺陷等^[35]。

(一) 糖皮质激素使用方法^[36-38]

成年患者首选地塞米松治疗,初诊者剂量1.5~2.25 mg/24 h,从服用可的松改为地塞米松者,可从0.75 mg/24 h 开始服用,稳定后改为维持量0.25~0.75 mg/24 h,服药时间以每晚睡前为宜。

新生儿治疗采用氢化可的松,一般为每天0.5 mg/kg,分3~4次服用。为达到对ACTH的最大抑制,可将1 d的总量分为4~5份,早、中、晚分别为1/4-1/4-2/4或1/5-1/5-1/5-2/5分次按时给药;小于2岁的婴幼儿,推荐可的松片的维持治疗量为12.5 mg/d;

2~6 岁儿童,25 mg/d;6~12 岁儿童,25~37.5 mg/d;大于 12 岁的青少年,37.5~50 mg/d。

(二) 药物使用注意事项

1. 对有失盐表现的患者特别是婴幼儿,应及时加用盐皮质激素和氯化钠补充剂。随着年龄的增加,机体理盐功能逐步完善后可停用。

2. 失盐型及所有女性患者均应行激素终身替代治疗。雄性化症状男性(单纯男性化型)至成年期,达到足够身高后可停止治疗,但应密切观察 ACTH 水平、肾上腺大小变化以及生精能力。如有 ACTH 持续升高、肾上腺增生加重以及不育等,应恢复治疗。

3. 糖皮质激素剂量调整应根据 ACTH、17-羟孕酮(17-OHP)等类固醇激素中间代谢产物、睾酮、电解质、血浆肾素活性等,结合生长曲线、骨龄、青春期发育情况综合考量。建议每 3 个月检查早上 8:00 的 ACTH 和电解质、17-OHP、睾酮、游离睾酮、硫酸脱氢表雄酮,性激素缺乏者加测孕酮。

4. 常规补充钙剂。处于生长发育期的婴幼儿、青少年还应补充锌剂,并保持适当体育锻炼,特别是纵向运动以利骨骼生长。

5. 激素替代期间,遇有发热、感染、手术、情绪波动等应激状态时,激素用量增加,预防肾上腺皮质危象发生。

四、甲状腺危象

甲状腺危象是因甲状腺毒症急骤加重和恶化所致的一种可危及生命的疾病,以多系统受累为特征,需要早期识别和紧急治疗。多因手术、创伤、感染、分娩或过量碘摄入诱发。

(一) 糖皮质激素使用方法

氢化可的松 50~100 mg,每 6~8 h 静脉滴注 1 次;或地塞米松 2 mg,每 6~8 h 静脉滴注 1 次,在甲状腺危象缓解后,应逐渐减少并停用^[39]。

(二) 药物使用注意事项

1. 甲状腺危象的诊断依据是在有明确的甲状腺功能亢进症证据(实验室检查结果)的基础上,所伴发的危及生命的严重症状,如高热、心血管功能障碍、精神状态改变等。Burch-Wartofsky 评分量表目前被广泛应用于甲状腺危象的诊断。对于并未危及生命的重度甲状腺功能亢进症,不推荐常规使用糖皮质激素。

2. 甲状腺危象的治疗除糖皮质激素外,抗甲状腺药物(ATD)治疗,去除和治疗诱发因素,以及对症和支持治疗均非常重要^[40]。尽快使用 ATDs,首选丙硫氧嘧啶(PTU)或甲巯咪唑(MMI),以及无机碘化物(卢戈碘液,Lugol's 碘液)、 β -受体阻滞剂等。给予营养支持和呼吸心脏监测。

五、甲状腺眼病

甲状腺眼病(thyroid eye disease, TED)是一种器官特异性的自身免疫性疾病。主要表现为眶周水肿、眼球突出、暴露性角膜炎、复视和压迫性视神经病变。TED 可伴有不同状态的甲状腺功能,大部分为甲状腺功能亢进,少数为甲状腺功能减退或甲状腺功能正常。其发病目前认为与遗传因素、免疫因素、环境因素等相关。

(一) 糖皮质激素使用方法^[39,41-42]

1. 中重度患者如处于活动期者(活动性评分 ≥ 3 分),静脉糖皮质激素治疗是首选治疗方案。治疗的标准给药为静脉注射甲泼尼龙(IVMP, intravenous methylprednisolone),在 3 个月内累积剂量为 4.5 g(输注 0.5 g/周 $\times 6$ 周,接着 0.25 g/周 $\times 6$ 周,总疗程 12 周)。严重的中重度活动性 TED 患者(持续/不持续的复视,严重的眼球突出,严重的软组织受累)可以选择甲泼尼龙 7.5 g 方案(输注 0.75 g/周 $\times 6$ 周,接着 0.5 g/周 $\times 6$ 周,总疗程 12 周)。

2. 重症患者[(如甲状腺功能障碍性视神经病变(DON)],可予以甲泼尼龙 500~1 000 mg 静脉滴注冲击治疗,隔日 1 次,连用 3 次。甲泼尼龙可因剂量累积而引起严重中毒性肝损伤甚或死亡,累积剂量小于 8 g 相对安全。

3. 球后注射,不作为常规推荐。

(二) 药物使用注意事项

1. 若患者在接受 IVMP 治疗 6 周时反应较差,应考虑停止激素治疗并评估其他疗法。即使在 IVMP 治疗期间,临床医生也应警惕复视的恶化或 DON 的发生。

2. 威胁视力的甲状腺眼病多因 DON 和(或)角膜损伤所致,需立即治疗。糖皮质激素治疗与眶内减压手术是有效治疗方法,但若糖皮质激素治疗 1~2 周后仍未显效(恢复和维持基线视功能)或出现明显不良反应,应及时行眶内减压手术。

3. 轻度甲状腺眼病患者以控制甲状腺功能为主,同时予以局部治疗,并戒烟或避免被动吸烟,注意用眼卫生,其使用糖皮质激素的风险大于疗效。观察病情发展,如进行性加重可考虑糖皮质激素治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

本临床指导原则的专家组成员(按姓氏笔画排序) 王广(首都医科大学附属北京朝阳医院)、王曙(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、母义明(解放军总医院第一医学中心)、成金罗(南京医科大学附属常州第二人民医院)、朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)、伍学焱(中国医学科学院北京协和医院)、刘礼斌(福建医科大学附属协和医院)、刘建民(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、汤旭磊(兰州大学第一医院)、严励(中山大学孙逸仙纪念医院)、李玲(中国

医科大学附属盛京医院)、李延兵(中山大学附属第一医院)、杨涛(南京医科大学第一附属医院)、肖海鹏(中山大学)、时立新(贵黔国际总医院)、吴胜利(克拉玛依市人民医院)、余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、谷卫(浙江大学医学院附属第二医院)、郑宏庭(陆军军医大学第二附属医院)、单忠艳(中国医科大学附属第一医院)、赵志刚(河南大学附属郑州颐和医院)、赵家军(山东第一医科大学附属省立医院)、顾卫琼(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、姬秋和(空军军医大学西京医院)

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (12): 5695-5701. DOI: 10.1210/jc.2002-020970.

[3] Koetz KR, van Rossum EF, Ventz M, et al. Bell polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased bone resorption in patients on glucocorticoid replacement therapy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013,78(6):831-837. DOI: 10.1111/cen.12096.

[4] Zhu W, Ye L, Shen L, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (6): 1999-2007. DOI: 10.1210/jc.2013-3919.

[5] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' orbitopathy [J]. Eur Thyroid J, 2016, 5 (1): 9-26. DOI: 10.1159/000443828.

[6] Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia [J]. J Diabetes, 2014, 6 (1): 9-20. DOI: 10.1111/1753-0407.12090.

[7] Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study [J]. BMJ, 2017, 357: j1415. DOI: 10.1136/bmj.j1415.

[8] Lieber BA, Han J, Appelboom G, et al. Association of steroid use with deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients: a national database analysis [J]. World Neurosurg, 2016, 89: 126-132. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.01.033.

[9] 中国医师协会风湿免疫科医师分会, 中华医学会风湿病学分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 等. 2020 版中国糖皮质激素性骨质疏松症防治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60 (1): 13-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201102-00914.

[10] Sagar R, Mackie S, W Morgan A, et al. Evaluating tertiary adrenal insufficiency in rheumatology patients on long-term systemic glucocorticoid treatment [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94 (3): 361-370. DOI: 10.1111/cen.14405.

[11] Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care [J]. Am J Psychiatry, 2012, 169 (5): 491-497. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11071009.

[12] Taylor JB, Young WO, Rutar T. Posterior subcapsular cataracts in children receiving adrenocorticotrophic hormone (ACTH) for infantile spasms [J]. J Child Neurol, 2010, 25 (8): 1017-1019. DOI: 10.1177/0883073809352887.

[13] McGoldrick E, Stewart F, Parker R, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth

[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 12 (12): CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub4.

[14] 王孟昭, 张抒扬. 北京协和医院成人新型冠状病毒感染实用诊疗建议 (2023) [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (1): 1-12.

[15] 陈丽娜, 单士军. 疫苗的种类 [J]. 皮肤科学通报, 2020, 37 (4): 336-339.

[16] Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines [J]. Curr Opin Immunol, 2021, 71: 111-116. DOI: 10.1016/j.coi.2021.07.003.

[17] Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review: infectious complications and vaccination recommendations [J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76 (2): 191-198. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1240.

[18] Munshi MA, Noe MH, Chiu YE, et al. Vaccines: considerations for pediatric dermatology patients on immunosuppressive agents [J]. Pediatr Dermatol, 2021, 38 (5): 1040-1046. DOI: 10.1111/pde.14631.

[19] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58 (3): 309-318. DOI: 10.1093/cid/cit816.

[20] Davies HD, Committee on infectious diseases. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children [J]. Pediatrics, 2016, 138 (2), DOI: 10.1542/peds.2016-1209.

[21] Vogel F, Reincke M. Endocrine risk factors for COVID-19: endogenous and exogenous glucocorticoid excess [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2022, 23 (2): 233-250. DOI: 10.1007/s11154-021-09670-0.

[22] Vandewalle J, Luybaert A, De Bosscher K, et al. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29 (1): 42-54. DOI: 10.1016/j.tem.2017.10.010.

[23] Prasad LK, O' Mary H, Cui Z. Nanomedicine delivers promising treatments for rheumatoid arthritis [J]. Nanomedicine (Lond), 2015, 10 (13): 2063-2074. DOI: 10.2217/nnm.15.45.

[24] Ronchetti S, Migliorati G, Riccardi C. GILZ as a mediator of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2015, 6: 170. DOI: 10.3389/fendo.2015.00170.

[25] Bruscoli S, Riccardi C, Ronchetti S. GILZ as a regulator of cell fate and inflammation [J]. Cells, 2021, 11 (1), 122. DOI: 10.3390/cells11010122.

[26] Zhang Y, Wang Y, Ning G, et al. Protecting older people: a high priority during the COVID-19 pandemic [J]. Lancet, 2022, 400 (10354): 729-730. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01530-6.

[27] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [M]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), 2021.

[28] National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines [M]. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021. 2022.

[29] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee [M]. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Geneva: World Health Organization 2022.

[30] A living WHO guideline on drugs for covid-19 [J]. BMJ, 2022, 377: o1045. DOI: 10.1136/bmj.o1045.

[31] 糖皮质激素急诊应用共识专家组. 糖皮质激素急诊应用专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29 (6): 765-772. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.06.005.

[32] Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency [J]. Lancet, 2021, 397 (10274): 613-629. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.

[33] Bornstein SR, 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):364-389. DOI: 10.1210/jc.2015-1710.

[34] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210618-00386.

[35] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia [J]. Lancet, 2017, 390(10108):2194-2210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9.

[36] Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck N, Falhammar H, et al. Management of endocrine disease: gonadal dysfunction in congenital adrenal hyperplasia [J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(3):R85-R97. DOI: 10.1530/EJE-20-1093.

[37] Riepe FG. Adrenal gland: congenital adrenal hyperplasia: new treatment guidelines[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(1):6-8. DOI: 10.1038/nrendo.2010.197.

[38] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11):4043-4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865.

[39] 中华医学会内分泌学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会核医学分会, 等. 中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(8):700-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20220624-00404.

[40] Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, et al. Thyroid storm in the ICU: a retrospective multicenter study [J]. Crit Care Med, 2020, 48(1):83-90. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004078.

[41] Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association [J]. Thyroid, 2022, 32(12):1439-1470. DOI: 10.1089/thy.2022.0251.

[42] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy [J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(4):G43-G67. DOI: 10.1530/EJE-21-0479.

(收稿日期:2023-01-16)
(本文编辑:周丽斌)