

从一例下丘脑垂体占位谈罕见病临床思维的培养

陈适¹, 白皙¹, 潘慧², 朱惠娟¹

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院¹ 内分泌科 卫健委内分泌重点实验室² 医务处, 北京 100730

通信作者: 朱惠娟 电话: 010-69155845, E-mail: shengxin2004@163.com

【摘要】建立正确的临床思维是提升临床能力的核心和根本, 是医学教育的重点及难点。与常见病不同, 垂体疾病作为一种罕见病, 其临床思维具有其独特性。本文以一例下丘脑垂体多发占位为例, 从资料搜集、逻辑推理、循证教学、多科讨论、基础医学研究等方面总结罕见病诊断思维特点, 以期提高临床医师的工作效率, 并为垂体疾病的临床思维训练提供相关经验。

【关键词】临床思维; 罕见病; 垂体疾病; 医学教育

【中图分类号】R651; R584 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)03-0343-04

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200057

Training of Clinical Thinking about Rare Diseases from a Case of Hypothalamic and Pituitary Mass

CHEN Shi¹, BAI Xi¹, PAN Hui², ZHU Hui-juan¹

¹Department of Endocrinology, Endocrine Key Laboratory of National Health Commission of the People's Republic of China,

²Department of Medical Affairs, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHU Hui-juan Tel: 86-10-69155845, E-mail: shengxin2004@163.com

【Abstract】Establishing correct clinical thinking is the core and foundation of improving doctors' clinical ability as well as the key and difficult point of medical education. Different from common diseases, clinical thinking about pituitary diseases has its unique characteristics as a rare disease. Taking a case of Hypothalamic and pituitary mass as an example, this paper summarized the characteristics of diagnosis thinking of rare diseases from the aspects of data collection, logical reasoning, evidence-based teaching, multiple disciplinary teams, and basic medical research, to improve the efficiency of physicians and provide experience for the training of clinical thinking about pituitary diseases.

【Key words】clinical thinking; rare disease; pituitary disease; medical education

Med J PUMCH, 2020, 11(3):343-346

临床医学是一门实践性极强的科学, 而临床思维是指导临床实践的利器。我国现代内科学和医学先驱——张孝骞教授曾经说过: “临床思维是对疾病现象

进行调查、分析、综合、判断、推理等一系列思维活动, 以认识疾病的本质。”这点明了临床思维训练对于临床实践的价值和意义^[1], 故建立正确的临床思

维是提升医师临床诊疗能力的核心，亦是医学教育的难点和重点。目前，随着临床流行病学和循证医学的发展完善，基于科学逻辑的常见病临床思维模式已基本形成，对医师工作效率的提高和患者医疗安全的保障均起到了积极作用。与常见病相比，相对罕见的疾病患病率较低，医生平时接触少，临床思维训练相对缺乏^[2]。

下丘脑垂体是重要的内分泌器官，是神经调节和体液调节的桥梁，可通过正负反馈调节靶腺体和靶器官，故针对下丘脑和垂体疾病的临床思维训练逻辑性强、连贯性好。另一方面，临上下丘脑垂体疾病相对少见，临床医师对相关疾病的认识普遍不足，因此下丘脑垂体疾病的临床思维训练可成为内科罕见疾病临床思维训练的良好范式。本文以一例下丘脑垂体多发占位为例，采用递进分析的办法，从资料搜集、逻辑推理、循证教学、多科讨论、辩证解析和机制研究等多方面阐述罕见病诊断思维的特点。

1 病例剖析及诊断过程

患者男性，52岁，近1个月乏力感明显，伴头晕、行走不稳，查空腹血钠163 mmol/L、钾3.15 mmol/L、氯116.2 mmol/L、二氧化碳结合力32.4 mmol/L。

临床思维分析，首先应选择合适的临床表现作为切入点。从该患者情况看，近一个月有系列表现，但乏力、头晕、行走不稳等表现并不特异，但患者合并血钠升高，该表现相对较特异，可以此作为切入点进行分析。此外，分析病情，需要紧紧抓住逻辑规律，由表及里，由浅入深。逻辑规律是无数临床经验的总结、积累，在临床思维中占据重要地位。与常见病类似，罕见病的临床诊断思维亦可使用演绎逻辑、溯因推理和归纳逻辑等方法^[3]。其中，演绎逻辑常用于分析病情。水、钠之间的依赖关系十分密切。血钠水平不能反映机体内钠和水的绝对量，仅表示血中水和钠的相对比值。盐皮质激素是调控体内钠总体容量的最重要因素，但因体内存在盐皮质激素的拮抗激素——心房利钠肽，故盐皮质激素水平的升高很少引起血钠升高，高钠血症主要的原因是水摄入不足和丢失增多，而水丢失增多与抗利尿激素有关。正常情况下，若机体渗透压升高（通常 $>280 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ ），垂体后叶可通过分泌抗利尿激素，作用于肾脏远曲小管和集合管，促进

水回吸收以稳定体内的血浆渗透压。若抗利尿激素不足或作用障碍，则可造成高钠患者原尿中的水仍不能被回吸收，引起持续性高钠血症。而此类患者会出现持续低渗尿量增加、口干、饮水量增加。因此下一步需进行更细致的病史询问和采集^[4]。

建立正确的临床诊断思维的前提和基础是全面、准确的资料搜集，这种资料搜集常通过病史询问和采集得到。与常见病相比，罕见病的病种较复杂，故建立相关疾病知识储备，并对其临床表现进行整理和归纳非常重要。下丘脑、垂体疾病的临床表现可归纳为功能性垂体腺瘤激素分泌增多相关表现、肿瘤压迫垂体周围组织、垂体卒中和垂体功能减退4个方面。下一步，应询问患者尿量和饮水量情况，并注意血尿渗透压变化，且因抗利尿激素由下丘脑分泌，故还应关心下丘脑垂体激素异常的表现。此外，如证明体内存在抗利尿激素缺乏，可补充抗利尿激素后观察血尿渗透压情况。

患者2年前无诱因出现纳差、乏力、皮肤干燥、胡须生长缓慢，无头痛、恶心、呕吐，无视野缺损，稍感口干，无多饮、多尿，夜尿0~2次/d，体重逐渐下降约10 kg。查血钠171 mmol/L，尿比重1.010、血浆渗透压330 mOsm/kgH₂O，甲功：游离甲状腺素3.244 pmol/L（正常值：3.1~6.8 pmol/L），游离甲状腺素4.736 pmol/L（正常值：12~22 pmol/L），促甲状腺激素2.48 uIU/ml（正常值：0.27~4.2 uIU/ml），卵泡刺激素1.78 mIU/ml（正常值：1.5~12.4 mIU/ml），促黄体素1.34 mIU/ml（正常值：1.7~8.6 mIU/ml），睾酮 $<0.087 \text{ nmol/L}$ （正常值：9.72~27.76 nmol/L），经过醋酸去氨加压素（弥凝）治疗后，患者血浆渗透压降至290 mOsm/kgH₂O，尿渗透压升至647 mOsm/kgH₂O。

患者鞍区MRI提示垂体柄及下丘脑区占位性病变（图1）。全身正电子发射计算机断层显像（positron emission tomography, PET）提示，全身多发淋巴结高摄取（图2）。行腰椎穿刺，脑脊液压力为210 mmH₂O

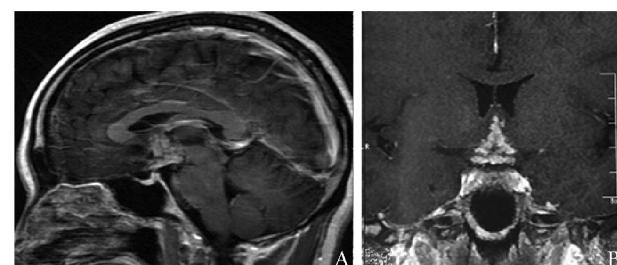


图1 患者鞍区MRI提示垂体柄及下丘脑区占位性病变
A. 矢状位；B. 冠状位

($1 \text{ mmH}_2\text{O} = 0.0098 \text{ kPa}$)，脑脊液常规未见异常，脑脊液生化示葡萄糖 5.3 mmol/L，氯 128 mmol/L，蛋白 1.28 g/L，人绒毛膜促性腺激素 3 mIU/ml，甲胎蛋白、癌胚抗原正常。

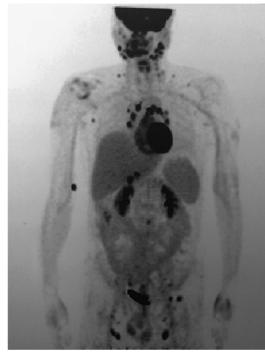


图 2 患者全身 PET 检查提示全身多发淋巴结高摄取
PET：正电子发射计算机断层显像

演绎逻辑、溯因推理和归纳逻辑等方法是临床思维中的常用方法。演绎逻辑常用于分析病情，继而可采用溯因推理^[5]。溯因推理的目的是提出诊断假设，为演绎逻辑获得的临床表现寻求合理解释，即病情分析后的综合判断。本病例在病史追问和初步化验中发现，患者主要有性腺功能减退表现，如胡须生长缓慢，测定睾酮亦降低；此外有甲状腺功能减退表现，如皮肤干燥、乏力，测定血甲状腺激素水平亦下降。从定性诊断看，患者临床表现提示垂体性腺轴、垂体甲状腺轴、垂体肾上腺轴以及垂体后叶功能减退，进一步行激素检测和影像学检查提示定位诊断在下丘脑垂体部位。得到初步诊断后，还需应用归纳逻辑进一步修正诊断结果。患者检查血钠明显升高，血液浓缩时，尿比重升高不明显，尿液无明显浓缩，这些表现符合抗利尿激素不足或作用障碍。而口服抗利尿激素后，患者血尿渗透压恢复正常，更加支持其症状是由抗利尿激素分泌不足而非肾性尿崩症的抗利尿激素作用障碍导致。如前所述，若患者抗利尿激素水平不足，则应有口干和多尿的表现。但追问病史，该患者此表现不明显，说明患者病变可能累及位于下丘脑的渗透压感受器，即感知血浆渗透压升高、促进饮水行为的中枢，故下一步应行下丘脑和垂体区影像学检查。

内分泌疾病定性定位诊断后，最重要的是病变性质的判断，从而决定下一步治疗方案。辩证分析时，首先应注意思维的整体性。该患者鞍区 MRI 可见下丘脑和垂体区占位病变，可先从良性和恶性的角度进

行讨论。患者下丘脑垂体部占位累及范围广泛，且全身 PET 提示多发淋巴结高摄取，应考虑病变转移和恶性可能。但患者病史已 2 年余，不符合进展较快恶性病变的典型病程特点。其次，从病变的病理特点看，主要分为炎症、新生物、外伤和出血/缺血疾病。此患者的病史和影像学表现并不支持外伤、出血或缺血疾病诊断，故考虑炎症或新生物的可能。而脑脊液提示无明显炎症表现，故亦不支持典型颅内感染，但不能除外自身免疫性炎症。从思维的整体性角度考虑，患者诊断为恶性程度相对不高、多系统受累炎症或新生物可能性大。区分炎症和新生物，需进一步取得病理。相比鞍区病变，浅表淋巴结病理更容易获取，故可行浅表淋巴结活检。

患者右腹股沟区淋巴结肿大明显，遂予活检，病理回报：(腹股沟) 淋巴结肉芽肿炎，可见多核巨细胞，未见明确坏死，建议结合临床除外结节病或结核等特殊感染。免疫组化结果显示：CD20 (+)、PAX-5 (+)、CD21 (+)、CD68 (+)、CD4 (+)、BCL-2 (+)、Ki67 (index) 约 3%。特殊染色：抗酸染色未见抗酸杆菌，PAS 染色 (-)，六铵银 (-)。

随着医学技术的进步和完善，罕见病的诊断方法日益创新，越来越多疾病的诊断不仅依赖临床医学特点描述，更需依赖基础医学手段对病因的探索。浅表淋巴结活检提示：淋巴结肉芽肿性疾病，且无结核和肿瘤证据。非结核和肿瘤的肉芽肿性病变应考虑结节病的可能。结节病是一种多系统受累疾病，可累及肺 (65%)、皮肤 (30%)、肝脾 (10%)、中枢神经系统 (10%)、眼 (25%~80%)、心 (5%) 等多器官及系统，病理提示为由巨噬细胞、上皮样细胞、淋巴细胞、成纤维细胞和胶原组成的肉芽肿样结构。但颅内病变是否与浅表淋巴结病变一致，是否需进一步行鞍区病理检查以指导诊断和治疗，应进行多学科诊疗 (multidisciplinary team, MDT) 协商决定。

我院神经外科、神经科、内分泌科、风湿免疫科、呼吸与危重症医学科共同讨论后，一致意见为暂不手术活检，予糖皮质激素治疗。经强的松 40 mg×1 次/d 治疗一个月后，复查鞍区 MRI 示病变完全消失 (图 3)，遂逐渐减量强的松至 5 mg×1 次/d。此后随访 2 年，未见下丘脑垂体区病变复发，患者目前长期口服糖皮质激素、性激素和弥凝替代治疗。

医生对疾病的理解很大程度上受其教育背景、年资的影响，故对于罕见病的诊治思维，不同医师存在不同观点。专科医生往往能够深入、透彻了解患者病情，且容易形成诊断逻辑，但受到专业知识面的影响

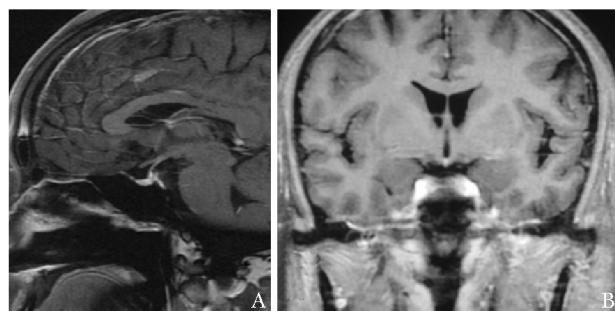


图3 患者糖皮质激素治疗1个月后鞍区MRI显示病变完全消失

A. 矢状位；B. 冠状位

亦容易犯片面和主观错误。MDT纳入了不同专科医生的多重视角^[6]，可从整体考虑患者疾病的转归，更加系统、全面和高效。此外，患者临床表现可能与多个原因有关，即多元论，也可能由一个原因造成，即一元论。本病例通过MDT，更倾向于从一元论角度，考虑颅内病变与浅表淋巴结病变为同一病变，因鞍区活检损伤较大，故给予试验性药物治疗，观察疗效。

在既往文献中，结节病可考虑使用中等剂量糖皮质激素治疗^[7]。此患者使用强的松40 mg×1次/d治疗后，下丘脑垂体区病灶消失，此后2年的随访观察，未见下丘脑垂体区病灶复发，但因病灶已破坏下丘脑垂体组织，故应长期使用垂体前后叶素替代治疗。

2 小结

临床思维是医生的根本和基础。“两个突出之点，一是全面和辩证，二是发展和变化”，北京协和医院原副院长董炳琨教授曾这样概括张孝骞教授的临床思维方法。近年来，循证医学的思想和理念已渗透

至医疗卫生的各个方面，并基本形成常见病的临床思维模式。虽然罕见病的临床思维有其独特之处，但“万变不离其宗”，其临床思维亦应遵守共同规则。随着罕见病越来越受到重视，罕见病注册系统和队列研究正逐步建立，良好的罕见病临床思维的形成亦需勤于思考，不断磨炼，持续进步^[8-9]。

参 考 文 献

- [1] 张孝骞.漫谈临床思维[J].医学与哲学, 1984, 2: 1-5.
- [2] Valdez R, Gross SD, Khoury MJ. The need for a next-generation public health response to rare diseases [J]. Genet Med, 2016, 19: 489-490.
- [3] 吴东,潘慧,高东平,等.借鉴逻辑学方法提高临床思维能力[J].协和医学杂志,2015,6: 158-160.
- [4] Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30: 189-203.
- [5] 陈适,潘慧,朱慧娟,等.从转化医学的角度看内分泌和代谢病临床诊断思路[J].协和医学杂志,2014,5: 360-362.
- [6] Roberts NA, Alexander K, Wyld D. What is needed by staff to implement PROMs into routine oncology care? A qualitative study with the multi-disciplinary team [J]. Eur J Cancer Care, 2019, 28: e13167.
- [7] Kidd DP. Sarcoidosis of the central nervous system: clinical features, imaging, and CSF results [J]. J Neurol, 2018, 265: 1906-1915.
- [8] 冯时,弓孟春,张抒扬.中国国家罕见疾病注册系统及其队列研究：愿景与实施路线[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32: 977-982.
- [9] 徐昊鹏,朱翀,弓孟春,等.中国罕见病研究的现状与未来[J].协和医学杂志,2018,9: 5-9.

(收稿日期: 2020-03-01)