

# 库欣综合征专家共识(2011 年)

中华医学会内分泌学分会

为规范库欣综合征的诊断和治疗,中华医学会内分泌学分会肾上腺学组参考 2003 年以来发表在 JCEM 上的共识、指南及 meta 分析,完成了专家共识的初稿后,联合垂体学组于 2011 年 2 月和 4 月分别召开两次学组会,进行充分讨论后修改定稿,并在 2011 年内分泌年会上解读,现予以公布。

## 库欣综合征的概况

### 一、定义

库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)又称皮质醇增多症,过去曾译为柯兴综合征,是由于多种病因引起肾上腺皮质长期分泌过量皮质醇所产生的一组症候群,也称为内源性库欣综合征;而长期应用外源性肾上腺皮质激素或饮用大量酒精饮料引起的类似库欣综合征的临床表现,称为外源性、药源性或类库欣综合征,本共识主要讨论内源性库欣综合征<sup>[1-13]</sup>。近年来将仅有实验室检查异常而无明显临床表现的类型称为亚临床库欣综合征。

### 二、发病率及死亡率

欧洲数据显示库欣综合征的年发病率为 2/100 万人~3/100 万人,男女比例约为 1:3,国内尚缺乏大规模流行病学数据。在某些特殊人群如 2 型糖尿病、骨质疏松和肾上腺意外瘤患者中,亚临床库欣综合征的比例较高。

库欣综合征患者的死亡率较正常人群高 4 倍,因其最重要和最常见的并发症为高血压、糖尿病、骨质疏松及代谢综合征,故增加了心血管疾病的危险性,导致库欣综合征患者的大多数死因为心、脑血管事件或严重感染。但当高皮质醇血症缓解后,其标准化的死亡率(SMR)与年龄匹配的普通人群相当,若治疗后仍存在持续性中度皮质醇增多症的患者,与普通人群相比,SMR 增加 3.8~5 倍。

### 三、库欣综合征的病因分类

内源性库欣综合征分为 ACTH 依赖性和 ACTH 非依赖性,如表 1 所示。

### 库欣综合征的临床表现

库欣综合征临床表现谱很广,常见的典型症状和体征见表 2。当临床表现典型时,库欣综合征易被诊断,但轻症患者的诊断则有一定难度。少数症状和体征具有鉴别诊断意义,如新发皮肤紫纹、多血质、近端肌无力、非创伤性皮肤瘀斑和与年龄不相称的骨质疏松等;而库欣综合征儿童常伴有生长发育停滞;

表 1 库欣综合征的病因分类及相对患病率

病因分类	患病率
一、内源性库欣综合征	
1. ACTH 依赖性库欣综合征	
垂体内库欣综合征(库欣病)	60%~70%
异位 ACTH 综合征	15%~20%
异位 CRH 综合征	罕见
2. ACTH 非依赖性库欣综合征	
肾上腺皮质腺瘤	10%~20%
肾上腺皮质腺癌	2%~3%
ACTH 非依赖性大结节增生(ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia, AIMAH)	2%~3%
原发性色素结节性肾上腺病(primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD)	罕见
二、外源性库欣综合征	
1. 假库欣综合征(pseudo-Cushing's syndrome)	
大量饮酒	
抑郁症	
肥胖症	
2. 药源性库欣综合征	

表 2 库欣综合征的症状和体征

症状或体征	频率 (%)	症状或体征	频率 (%)
向心性肥胖	79~97	紫纹	51~71
多血质	50~94	水肿	28~60
糖耐量受损	39~90	背痛、病理性骨折	40~50
乏力及近端肌病	29~90	多饮、多尿	25~44
高血压	74~87	肾结石	15~19
心理异常	31~86	色素沉着	4~16
皮肤瘀斑	23~84	头痛	0~47
女子多毛	64~81	突眼	0~33
月经稀少或闭经	55~80	皮肤真菌感染	0~30
阳痿	55~80	腹痛	0~21
痤疮、皮肤油腻	26~80		

其他由皮质醇增多所致的肥胖、抑郁、糖尿病、高血压或月经不规律等也常见于普通人群中,因此,库欣综合征与非库欣综合征患者的临床表现有部分重叠。

此外,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的过度反应也会出现类库欣综合征的表现,因此生理性和病理性的高皮质醇血症之间也存在重叠。心理性疾病如抑郁症、焦虑症和强迫症;控制不佳的糖尿病、酗酒等可产生疑似库欣综合征的检查结果。

### 库欣综合征的检查

#### 一、筛查对象

对疑诊库欣综合征的患者,应仔细询问近期内有无使用肾上腺皮质激素病史,包括口服、直肠用、吸入、外用或注射剂,尤其是含有糖皮质激素的外用软膏、中药甘草和关节腔内或神

经髓鞘内注射剂等,以除外医源性(药源性)库欣综合征的可能。

推荐对以下人群进行库欣综合征的筛查:(1)年轻患者出现骨质疏松、高血压等与年龄不相称的临床表现;(2)具有库欣综合征的临床表现,且进行性加重,特别是具有典型症状如肌病、多血质、紫纹、瘀斑和皮肤变薄的患者;(3)体重增加而身高百分位下降,生长停滞的肥胖儿童;(4)肾上腺意外瘤患者。

## 二、库欣综合征的定性检查(一)

1. 初步检查:对高度怀疑库欣综合征的患者,应同时进行下述至少两项试验。由于库欣综合征患者体内皮质醇浓度可有波动,我们推荐至少测定 2 次尿或唾液皮质醇水平以提高测定结果的可信度。

(1) 测定 24 h 尿游离皮质醇(24 h urine free cortisol, 24 h UFC):留取 24 h 的全部尿量进行皮质醇水平检测,应先对患者进行正确留取尿标本的书面或口头指导:即第 1 天早上排尿弃去,从此时开始计时留尿,将全天 24 h 的每一次尿量均收集在同一个容器内,直至第 2 天早上的同一时间为止,记录测定的 24 h 总尿量,混匀后留取约 5~10 ml 尿液送检。收集尿标本的容器内应先加入防腐剂并置于阴凉处;告知患者不要过多饮水;在留尿期间避免使用包括外用软膏在内的任何剂型的肾上腺皮质激素类药物。因 UFC 在库欣综合征患者变异很大,故至少应该检测 2 次 24 h UFC。1970 年开始将 UFC 测定用于库欣综合征诊断,因测定的是游离态的皮质醇,故不受皮质醇结合球蛋白(cortisol binding globulin, CBG)的浓度影响。推荐使用各实验室的正常上限做为阳性标准,因为大多数儿童患者的体重接近成人体重(>45 kg),故成人的 24hUFC 的正常范围也适用于儿童患者。

点评:饮水量过多( $\geq 5$  L/d)、任何增加皮质醇分泌的生理或病理状态都会使 UFC 升高而出现假阳性结果;在中、重度肾功能不全患者,GFR<60 ml/min 时可出现 UFC 明显降低的假阴性结果。周期性库欣综合征患者的病情休止期及一些轻症患者的 UFC 水平可以正常,但此时测定唾液皮质醇水平则更有诊断价值。

(2) 午夜唾液皮质醇测定:用被动液流法使唾液流进塑料管,或在口腔内放置一个棉塞(salivette)让患者咀嚼 1~2 min 后再采集唾液,建议使用后一方法。唾液在室温或冷藏后仍能稳定数周,并易邮寄至指定的实验室。甘草或烟草中含有 11 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 2 抑制剂——甘草酸,可使唾液皮质醇水平假性升高,因此采集唾液前要避免吸烟。为了避免应激状态,应让患者在家中安静状态下采集唾液。因唾液中只存在游离状态的皮质醇,并与血中游离皮质醇浓度平行,且不受唾液流率的影响,故唾液皮质醇水平的昼夜节律改变和午夜皮质醇低谷消失是库欣综合征患者较稳定的生化改变,但各实验室应建立自己的正常值范围。

点评:文献报道测定午夜 0:00 唾液皮质醇用于诊断库欣综合征的敏感性为 92%~100%、特异性为 93%~100%,其在成人的诊断准确性与 UFC 相同。患抑郁症、值夜班者和罹患严重疾病患者的皮质醇昼夜节律也可有改变,需进行鉴别。采用不同的检测方法如质谱分析法替代放射免疫法(RIA),则

特异性由 85% 增至 92%。

(3) 血清皮质醇昼夜节律检测:库欣综合征患者血清皮质醇昼夜节律发生改变,但检测血清皮质醇昼夜节律需要患者住院 48 h 或更长时间,以避免因住院应激而引起假阳性反应。检查时需测定 8:00、16:00 和午夜 0:00 的血清皮质醇水平,但午夜静脉抽血时必须在唤醒患者后 1~3 min 内完成并避免多次穿刺的刺激,或通过静脉内预置保留导管采血,以尽量保持患者于安静睡眠状态。幼儿的皮质醇浓度低谷可在午夜前出现。对临床高度怀疑库欣综合征,而 UFC 水平正常且可被小剂量地塞米松(DST)抑制的患者,如睡眠状态下 0:00 血清皮质醇>1.8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (50 nmol/L;敏感性 100%,特异性 20%)或清醒状态下血清皮质醇>7.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (207 nmol/L;敏感性>96%,特异性 87%)则提示库欣综合征的可能性较大。

点评:如将睡眠状态下 0:00 血清皮质醇切点提高至>7.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (207 nmol/L),则特异性增至 87%;而将清醒状态下 0:00 血清皮质醇>7.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (207 nmol/L)的标准用于肥胖患者时,特异性仅为 83%;如将切点提高至 8.3~12  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (229~331 nmol/L),则敏感性为 90%~92%,特异性为 96%。因此,各研究中心应制定自己实验室的诊断切点值。

2. 进一步检查:当初步检查结果异常时,则应进行过夜或经典小剂量地塞米松抑制试验来进行库欣综合征确诊。

(1) 1 mg 过夜地塞米松抑制试验(dexamethasone suppression test, DST):需要 2 天时间,第 1 天晨 8:00 取血(对照)后,于次日 0:00 口服地塞米松 1 mg,晨 8:00 再次取血(服药后),标本保存待测定血清皮质醇水平。既往将服药后血清皮质醇水平切点值定为<5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (<140 nmol/L),可使 15% 的库欣病患者被误判为假阴性。目前采用更低的切点值 1.8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (50 nmol/L),则其敏感性>95%、特异性约 80%;若切点值升至 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (140 nmol/L),其特异性>95%。该项检查是为了得到更高的敏感性,避免漏诊,故推荐将服药后 8:00 的血清皮质醇水平正常切点值定为 1.8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ (50 nmol/L)。

点评:过夜 DST 是一项简单的检查,可以在门诊进行,但需保证患者按时服药。目前在不同研究中心常采用不同剂量地塞米松,但服用更高剂量的地塞米松(1.5 或 2 mg)并未显著增加诊断的准确性,故目前最常用 1 mg 地塞米松进行试验。此外,推荐各研究中心根据自己的实验方法和数据制定合适的切点。

因患者对地塞米松的吸收和代谢率不同可影响 DST 的结果;一些药物亦可通过 CYP3A4 诱导肝酶、加速清除地塞米松而降低其血浓度;而肝、肾功能衰竭患者的地塞米松清除率降低;上述情况均会影响 DST 结果(表 3)。

(2) 经典小剂量 DST(low-dose dexamethasone suppression test, LDDST):口服地塞米松 0.5 mg,每 6 小时 1 次,连续 2 天,服药前和服药第 2 天分别留 24 h 尿测定 UFC 或尿 17-羟类固醇(17-OHCS),也可服药前后测定血清皮质醇进行比较。对于体重<40 kg 的儿童,地塞米松剂量调整为 30  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,分次给药。因该试验较 1 mg DST 的特异性高,在对患者进行充分指导后,可在门诊进行,故也可将 LDDST 做为筛选检查。正常人口服地塞米松第 2 天,24 h UFC<27 nmol/24 h(10  $\mu\text{g}/24$  h)

表 3 干扰库欣综合征诊断性检查的药物

药物	作用部位	作用机制
邻对氯苯二氯乙烷(米托坦 o,p'-DDD)	肾上腺皮质	3 $\beta$ -羟脱氢酶阻滞剂, 诱导束状带、网状带坏死
氨鲁米特(aminoglutethimide)	肾上腺皮质	3 $\beta$ -羟脱氢酶及 11 $\beta$ -羟化酶阻滞剂
美替拉酮(甲吡酮, metyrapone)	肾上腺皮质	11 $\beta$ -羟化酶阻滞剂
酮康唑(ketoconazole)	肾上腺皮质 垂体前叶	细胞色素 P450 依赖性酶, 主要 11 $\beta$ -羟化酶阻滞剂
依托咪酯(etomidate)	肾上腺皮质 垂体前叶	细胞色素 P450 依赖性酶, 主要 11 $\beta$ -羟化酶阻滞剂, 可静脉滴注, 起效快

或尿 17-OHCS < 6.9  $\mu$ mol/24 h (2.5 mg/24 h); 血清皮质醇 < 1.8  $\mu$ g/dl (50 nmol/L), 该切点值也同样适用于体重 > 40 kg 的儿童。

点评: 抑郁症、酗酒、肥胖和糖尿病患者, HPA 轴活性增强, 故 LDDST 较单次测定 UFC 更适于这些病例。表 3 列出的影响地塞米松代谢的药物和疾病同样也影响 LDDST 的结果判断。应用尿 17-OHCS 或 UFC 做测定指标的敏感性和特异性约为 70% ~ 80%; 应用血清皮质醇做测定指标时, 成人患者敏感性 > 95%、儿童患者敏感性为 94%。

需指出, 因尿 17-酮类固醇、随机血皮质醇水平、胰岛素耐量试验的诊断准确性太低, 故不推荐用于库欣综合征的初步检查使用。当库欣综合征定性诊断确立后, 则需进行库欣综合征病因检查或定位诊断。

### 三、库欣综合征的定性检查(二)

1. 血浆促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin, ACTH)浓度: 为避免 ACTH 被血浆蛋白酶迅速降解, 需用预冷的 EDTA 试管收集血浆标本, 取血后置于冰水中立即送至实验室低温离心, 应用免疫放射分析法测定 ACTH 浓度, 该测定方法的最小可测值 < 10 pg/ml (2 pmol/L)。测定 ACTH 可用于库欣综合征患者的病因诊断, 即鉴别 ACTH 依赖性和 ACTH 非依赖性库欣综合征。如 8:00 ~ 9:00 的 ACTH < 10 pg/ml (2 pmol/L) 则提示为 ACTH 非依赖性库欣综合征; 但某些肾上腺性库欣综合征患者的皮质醇水平升高不明显, 不能抑制 ACTH 至上述水平; 如 ACTH > 20 pg/ml (4 pmol/L) 则提示为 ACTH 依赖性库欣综合征。

点评: 如 ACTH 浓度为 10 ~ 20 pg/ml (2 ~ 4 pmol/L) 时, 建议进行促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)兴奋试验测定 ACTH。显性(overt)异位 ACTH 综合征患者的 ACTH 水平高于库欣病, 但库欣病和隐性(occult)异位 ACTH 综合征患者之间的 ACTH 水平存在重叠, 则难以区分这两种疾病。

2. 大剂量 DST: 目前有多种大剂量 DST 的方法: (1) 口服地塞米松 2 mg, 每 6 小时 1 次, 服药 2 天, 即 8 mg/天  $\times$  2 天的经典大剂量 DST, 于服药前和服药第二天测定 24 h UFC 或尿 17-OHCS; (2) 单次口服 8 mg 地塞米松的过夜大剂量 DST; (3) 静脉注射地塞米松 4 ~ 7 mg 的大剂量 DST 法; 后两种方法于用药前、后测定血清皮质醇水平进行比较。该检查主要用于鉴别库欣病和异位 ACTH 综合征, 如用药后 24 h UFC、24 h 尿 17-OHCS 或血皮质醇水平被抑制超过对照值的 50% 则提示为库欣病, 反之提示为异位 ACTH 综合征。大剂量 DST 诊断库欣病的敏感

性为 60% ~ 80%, 特异性较高; 如将切点定为抑制率超过 80%, 则特异性 < 100%。

点评: 大剂量肾上腺糖皮质激素能抑制 80% ~ 90% 库欣病的垂体腺瘤分泌 ACTH, 而异位 ACTH 综合征对此负反馈抑制不敏感。但某些分化较好的神经内分泌肿瘤如支气管类癌、胸腺类癌和胰腺类癌可能会与库欣病类似, 对此负反馈抑制较敏感。而肾上腺性库欣综合征的皮质醇分泌为自主性, 且 ACTH 水平已被明显抑制, 故大剂量地塞米松不抑制升高的皮质醇水平。

3. 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)兴奋试验: 静脉注射合成的羊或人 CRH 1  $\mu$ g/kg 或 100  $\mu$ g, 于用药前(0 min)和用药后 15、30、45、60、120 min 分别取血测定 ACTH 和皮质醇水平。取决于所使用的 CRH 类型(人或羊)、用于判断的指标(ACTH 比基线升高 35% ~ 50%, 而皮质醇升高 14% ~ 20%)和判断的时间(ACTH 在 15 ~ 30 min; 皮质醇在 15 ~ 45 min)。如结果阳性提示为库欣病; 而肾上腺性库欣综合征患者通常对 CRH 无反应、其 ACTH 和皮质醇水平不升高。

点评: CRH 兴奋试验主要用于库欣病与异位 ACTH 综合征的鉴别, 但结果有重叠。绝大部分库欣病患者在注射 CRH 后 10 ~ 15 min 呈阳性反应, 仅少数异位 ACTH 综合征(如支气管类癌)患者对 CRH 有反应, 其诊断特异性 < 100%, 故该项试验需联合其他检查来进行综合判断。

4. 去氨加压素(DDAVP)兴奋试验: DDAVP 是 V2 和 V3-血管加压素受体激动剂, 静脉注射 10  $\mu$ g, 于用药前及用药后取血测定血 ACTH 和皮质醇水平, 其取血时间间隔同 CRH 兴奋试验。应用 DDAVP 后血皮质醇升高  $\geq$  20%, 血 ACTH 升高  $\geq$  35% 则判断为阳性。

点评: 该试验是 CRH 兴奋试验的替代试验, 因 DDAVP 容易获得且价格便宜, 无显著不良反应; 但 20% ~ 50% 的异位 ACTH 综合征患者也对 DDAVP 有反应, 故该检查的诊断敏感性及特异性均低于 CRH 兴奋试验。

### 四、影像学检查

1. 鞍区磁共振显像(MRI): 推荐对所有 ACTH 依赖性库欣综合征患者进行垂体增强 MRI 或垂体动态增强 MRI。

点评: 该检查可显示 60% 库欣病患者的垂体腺瘤; 对临床表现典型及各项功能试验均支持库欣病诊断的患者, 如检出垂体病灶(>6 mm)则可确诊, 不需再做进一步检查。但在正常人群中 MRI 检出垂体瘤的比例亦有 10%, 判断结果时需注意。

2. 肾上腺影像学检查: 肾上腺影像学包括 B 超、CT、MRI 检查, 对诊断 ACTH 非依赖性库欣综合征患者有很重要的意义。推荐首选双侧肾上腺 CT 薄层(2 ~ 3 mm)增强扫描, 有条件的医院可行三维重建以更清晰地显示肾上腺病变的立体形态。

点评: 肾上腺 B 超对显示肾上腺肿瘤有定位诊断意义, 库欣综合征的肾上腺腺瘤直径 > 1.5 cm, 而皮质癌体积更大, 均易被 B 超检出。因其操作简便、价廉、对患者无损伤, 目前已在各级医院普及, 故可做初筛, 但敏感性较低。

肾上腺 CT 薄层扫描或 MRI 可发现绝大部分肾上腺肿瘤; 单侧肾上腺腺瘤或腺癌因自主分泌大量皮质醇, 反馈抑制垂体分泌 ACTH, 故 CT 或 MRI 显示肿瘤同侧和对侧肾上腺细小、甚

至萎缩;ACTH 依赖性库欣综合征的双侧肾上腺呈现不同程度的弥漫性或结节性增粗增大;ACTH 非依赖性大结节增生 (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia, AIMAH) 患者双侧肾上腺也明显增大,有单个或多个大小不等的结节;或双侧肾上腺弥漫性增大、单侧肾上腺大结节等;半数原发性色素结节性肾上腺病 (primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD) 患者肾上腺大小形态正常,典型病例的 CT 表现为串珠样结节改变。

3. 双侧岩下窦插管取血 (bilateral inferior petrosal sinus sampling, BIPSS):BIPSS 是创伤性介入检查,建议只在经验丰富的医疗中心由有经验的放射科医师进行。经股静脉、下腔静脉插管至双侧岩下窦后,可应用数字减影血管成像术证实插管位置是否正确和岩下窦解剖结构是否正常。在静脉注射羊或人 CRH (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  或 100  $\mu\text{g}$ ) 前和后 3、5 min 时 (必要时可至 10 min) 在双侧岩下窦、外周静脉同时取血放入置于冰水中预冷的 EDTA 试管,立即送检测定 ACTH。ACTH 依赖性库欣综合征患者如临床、生化、影像学检查结果不一致或难以鉴别库欣病或异位 ACTH 综合征时,建议行 BIPSS 以鉴别 ACTH 来源。岩下窦 (IPS) 与外周 (P) 血浆 ACTH 比值在基线状态  $\geq 2$  和 CRH 刺激后  $\geq 3$  则提示库欣病,反之则为异位 ACTH 综合征。

点评:应在患者皮质醇水平升高提示肿瘤活跃分泌 ACTH 时进行检查,避免在疾病静止期进行;技术因素的影响和静脉回流的异常可导致库欣病患者出现假阴性结果。在经验丰富的医疗中心,BIPSS 诊断库欣病的敏感性为 95%~99%,特异性为 95%~99%,术后并发症如深静脉血栓、肺栓塞或脑干血管损伤很少见。虽然 BIPSS 对垂体微腺瘤的左右侧定位意义存在争议;近年来也有使用海绵窦或颈静脉的不同静脉取血位置;但 BIPSS 仍是确诊库欣病的金指标。

#### 五、异位 ACTH 综合征病灶定位的特殊检查

1. 胸部影像学检查:约 90% 的异位 ACTH 肿瘤在肺或纵隔内,因此胸部 X 线、CT 扫描等影像学检查有助于发现异位 ACTH 综合征的胸部原发肿瘤。

2. 生长抑素受体显像:异位 ACTH 综合征肿瘤有表达丰富的生长抑素受体,虽然生长抑素受体显像可用于异位 ACTH 综合征的肿瘤定位,但  $^{111}\text{In}$ -喷曲肽生长抑素受体显像对其肿瘤定位的敏感性为 30%~80%。

3. 正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET):PET 用于库欣综合征的研究较少,且存在争议。

#### 六、特殊人群的检查

1. 妊娠:正常妊娠足月时 UFC 可增高 3 倍,与库欣综合征妇女有重叠;如在妊娠中晚期 UFC 高于正常上限 3 倍即可提示库欣综合征。正常孕妇血清皮质醇存在昼夜节律,孕期地塞米松对血清和尿皮质醇的抑制作用减弱,可能会增加 DST 的假阳性结果。故库欣综合征妇女妊娠时推荐应用 UFC,而不推荐地塞米松抑制试验。

2. 癫痫:抗癫痫药物如苯妥英钠、苯巴比妥和卡马西平可通过 CYP3A4 诱导肝酶对地塞米松的清除增加而导致 DST 假阳性,而改用对肝酶无诱导作用的药物可避免这种情况。推荐在癫痫患者中用午夜唾液或血清皮质醇测定来排除库欣综合

征。

3. 肾功能衰竭:肾功能衰竭患者存在皮质醇昼夜节律,故正常的午夜皮质醇水平或对 1 mg DST 反应正常可排除库欣综合征,对严重肾功能衰竭的患者筛查时建议用 1 mg 过夜地塞米松抑制试验而不是 UFC。

4. 周期性库欣:周期性库欣在静止期 DST 可为正常反应,但 UFC 或唾液皮质醇测定可显示周期性,对疑诊周期性库欣的患者推荐使用 UFC 或午夜唾液皮质醇而不是 DST,并应长期随访及反复检查。

5. 肾上腺意外瘤:肾上腺意外瘤患者多表现为亚临床库欣,其皮质醇水平升高的幅度较小,UFC 可能正常,故应选择 1 mg DST 或午夜血清或者唾液皮质醇作为敏感的检查方法。

### 库欣综合征的治疗

#### 一、治疗目标及缓解和治愈标准

患者症状和体征改善、激素水平及生化指标恢复正常或接近正常、下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 恢复正常、长期控制防止复发,缓解和治愈标准见表 4。

表 4 术后血皮质醇、24 h 尿游离皮质醇水平与病情缓解的关系

血清皮质醇 (8:00)	24 h 尿游离皮质醇	是否缓解
<2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (50 nmol/L)	<20 $\mu\text{g}$	治愈 (10 年复发率约 10%)
2~5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (50~140 nmol/L)	20~100 $\mu\text{g}$	缓解,继续观察,不需要加用肾上腺皮质激素治疗
>5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (140 nmol/L) 持续 6 周	高于正常值上限	需要进一步评价是否缓解,复发率增高

#### 二、库欣病的治疗

库欣病多由单个 ACTH 分泌瘤引起,弥漫性增生很少见,首选治疗方法是由经验丰富的神经外科医师行选择性经蝶或经颅垂体腺瘤切除术。患者术后可能出现激素撤退症状,需补充生理剂量的肾上腺糖皮质激素直到下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴恢复正常;对于症状严重者,可短期静脉内使用超生理剂量的肾上腺糖皮质激素治疗。建议在术后第 1 周内停用肾上腺糖皮质激素或改用小剂量地塞米松,测定上午的血清皮质醇浓度以评估手术效果 (表 4)。如停用激素,必须密切观察患者是否出现肾上腺皮质功能不全症状。

垂体微腺瘤患者的术后缓解率为 65%~90%、复发率 5 年为 5%~10%、10 年为 10%~20%;年龄  $\leq 25$  岁的患者复发风险高。垂体大腺瘤或肿瘤侵入硬脑膜者手术成功率较低。大腺瘤患者的术后缓解率 <65%,复发率 12%~45%,而且复发时间 (16 个月) 较微腺瘤患者 (49 个月) 早。

#### 三、手术后未缓解患者的处理

1. 外科治疗:术后如影像学检查发现有残存肿瘤则应再次手术,但因首次手术后,血清皮质醇水平仍可继续下降,故再次手术前需要观察 4~6 周以评估手术是否必要。再次腺瘤切除术或垂体切除术引起垂体功能不全的风险分别为 5%、50%。

2. 放射治疗:分次体外照射治疗或立体定向放射治疗后 3~5 年内可使约 50%~60% 患者的高皮质醇血症得到控制,

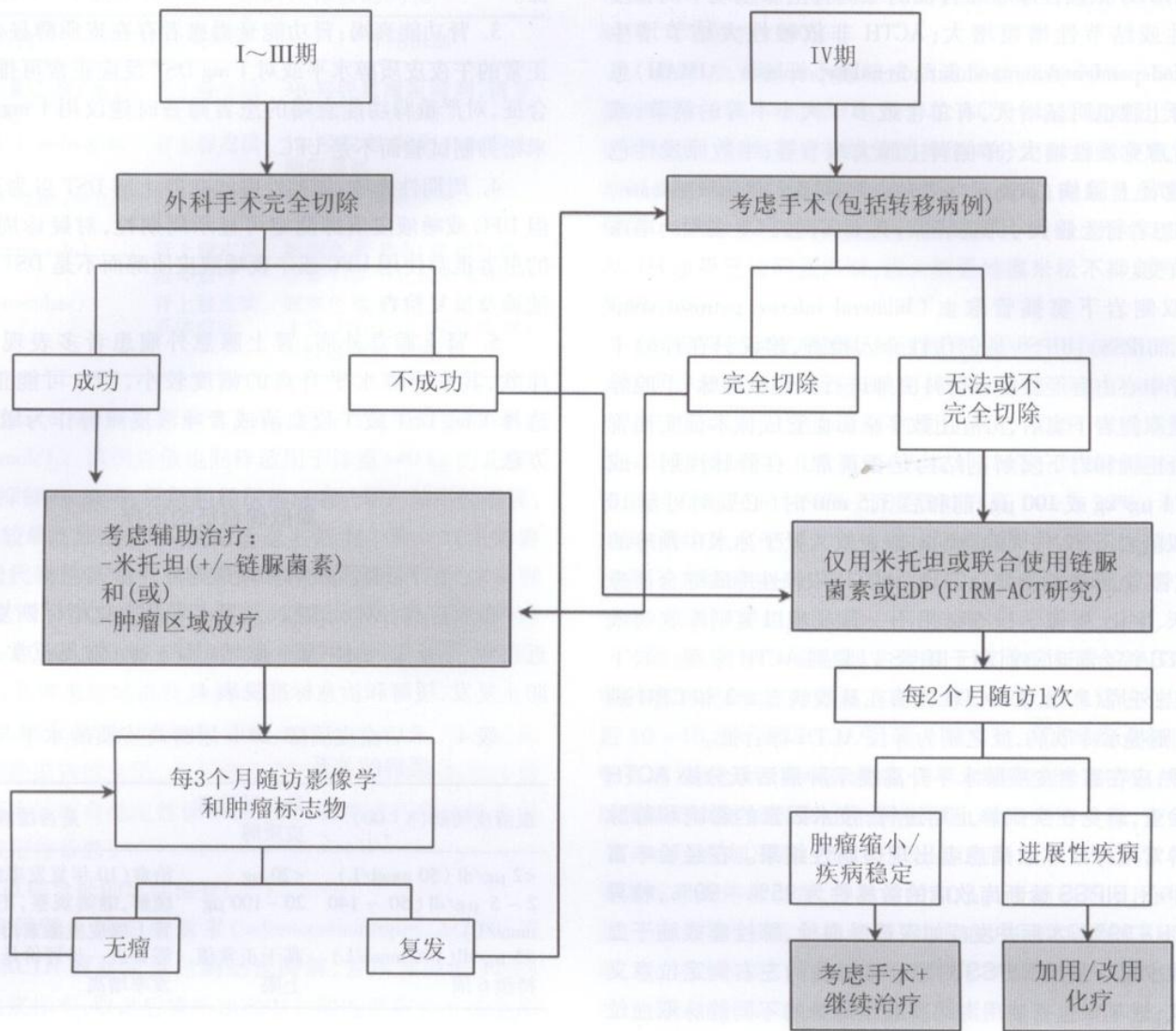


图1 库欣综合征的肾上腺皮质癌不同分期的治疗方案

但可能在短期控制后复发,也可发生垂体功能减低,故需进行长期随访。垂体照射后再次发生肿瘤的风险为1%~2%。

3. 双侧肾上腺切除术:双侧肾上腺切除术是快速控制高皮质醇血症的有效方法,采用腹腔镜微创肾上腺切除术可减少患者的手术创伤,但手术会造成永久性肾上腺皮质功能减退而终身需用肾上腺糖皮质激素及盐皮质激素替代治疗。由于术后有发生 Nelson 综合征的风险,术前需常规进行垂体 MRI 扫描和血浆 ACTH 水平测定以确定是否存在垂体 ACTH 腺瘤。

#### 四、库欣综合征的药物治

1. 类固醇合成抑制剂:可抑制皮质醇合成,但对肿瘤无直接治疗作用,也不能恢复 HPA 轴的正常功能。常用药物见表 5,甲吡酮和酮康唑的疗效和耐受性较好,故较常用;但酮康唑可轻度短暂升高肝酶及可致男性性功能减退;甲吡酮可致女性多毛;故男性可先用甲吡酮,女性宜选用酮康唑。米托坦(o,p'-DDD)有特异的抗肾上腺作用,能长期有效控制大多数 ACTH 依赖性库欣患者的症状,但药物起效慢,有消化和神经系统的不良反应,须严密监测药物浓度。

2. 糖皮质激素受体拮抗剂—米非司酮(RU486):有拮抗肾上腺糖皮质激素的作用及抑制 21-羟化酶的活性,适用于无法手术的患者以缓解库欣综合征的精神神经症状;每天剂量 5~

表 5 抑制肾上腺皮质合成类固醇药物的特点

药物	日用量	主要不良反应
邻对氯苯二氯乙烷(米托坦 o,p'-DDD)	2~4 g	恶心、呕吐、腹泻、皮疹、脑部症状、高胆固醇血症
氨鲁米特(aminogluthinide)	0.5~1 g	恶心、嗜睡、皮疹、肌病
美替拉酮(甲吡酮, metyrapone)	0.4~4 g	肠胃不适、头痛、眩晕、皮疹、高血压、低钾血症
酮康唑(ketoconazole)	0.2~1.8 g	恶心、腹泻、搔痒、头痛、转氨酶升高、性功能减低
依托咪酯(etomidate)	2.5~3 mg	肌痉挛、嗜睡、低血压

22 mg/kg,长期应用可致血 ACTH 水平升高,少数患者发生类 Addison 病样改变,男性患者出现阳痿、乳腺增生。

#### 五、异位 ACTH 综合征、Nelson 综合征、特殊病例以及手术成功后患者的处理

1. 异位 ACTH 综合征:因肿瘤病因、种类不同,故治疗取决于肿瘤的类型、定位和分类。如肿瘤定位明确,首选手术治疗;如肿瘤已转移或难以定位、症状严重或首次手术失败的患者则可行双侧肾上腺切除术或以药物阻断皮质醇合成,并同时对症治疗及纠正低钾血症等生化紊乱。

2. Nelson 综合征:因双侧肾上腺切除后垂体肿瘤生长所

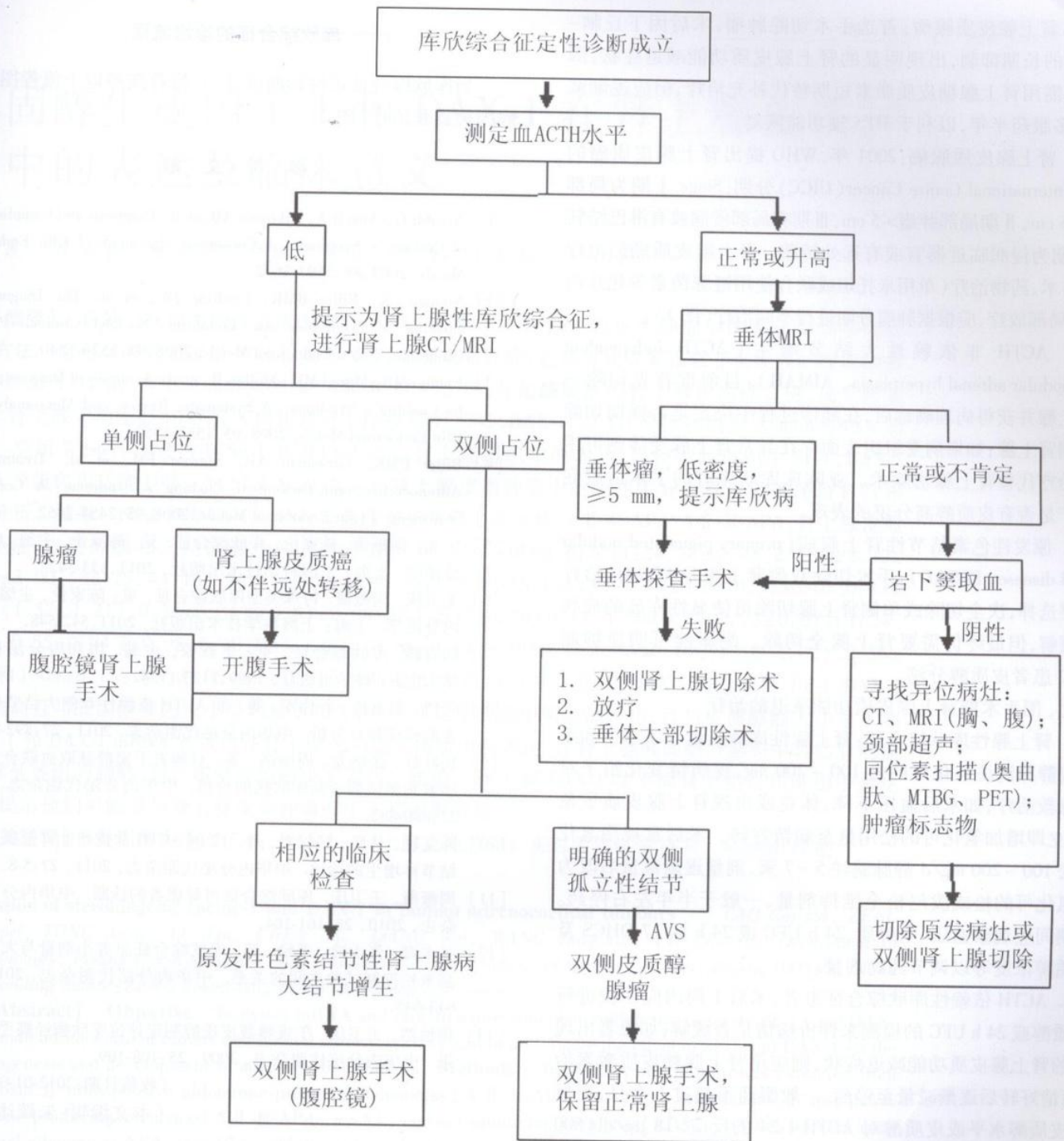


图2 库欣综合征的定位诊断及治疗流程图

(译自 Porterfield JR, Thompson GB, Young Jr. WF, et al. Mayo clinic. World J Surg, 2008, 32:659-677)

致,增大的肿瘤压迫垂体致垂体功能减退及 ACTH 分泌增多而出现皮肤色素沉着等症状,Nelson 综合征的发生率为8%~29%。双侧肾上腺切除术后1年内血浆 ACTH 水平>1 000 pg/ml 则可能预示 ACTH 瘤发展。故双侧肾上腺切除术后,应行垂体放射治疗;如影像学发现垂体肿瘤则应手术切除,同时应补充肾上腺皮质激素治疗。

3. 儿童及青少年库欣综合征:儿童库欣综合征病因与发病年龄有关:继发于 McCune-Albright 综合征的肾上腺增生多见于婴儿(平均年龄 1.2 岁);肾上腺皮质肿瘤多见于年幼儿童(4.5 岁);异位 ACTH 综合征发生于年长儿童(10.1 岁);PPNAD 和库欣病最常见于青少年。经蝶手术是儿童库欣病的首选疗法,治愈率和成人相似。若手术失败,可采用放疗且疗效较成人更

佳。经蝶手术后出现永久性生长激素缺乏者,应给予生长激素替代治疗并避免使用超生理剂量的肾上腺糖皮质激素,以达到预期成年身高。

4. 妊娠与库欣综合征:孕妇的库欣综合征通常到妊娠晚期才发现,其体征和正常妊娠表现相似,故诊断较难。其病因为垂体病变 33%、肾上腺病变40%~50%、异位 ACTH 综合征及不依赖 ACTH 的肾上腺增生各占3%。孕妇库欣综合征首选手术治疗,应在妊娠末3个月前尽早进行手术。经蝶垂体手术后如有肿瘤组织残存时,可在患者分娩后行双侧肾上腺切除术并用肾上腺皮质激素替代治疗。妊娠期间禁用酮康唑、甲吡酮及米托坦。

#### 六、肾上腺性库欣综合征的治疗

1. 肾上腺皮质腺瘤: 首选手术切除肿瘤, 术后因下丘脑-垂体轴的长期抑制, 出现明显的肾上腺皮质功能减退症状, 因此术后需用肾上腺糖皮质激素短期替代补充治疗, 但应逐渐减量, 最多服药半年, 以利于 HPS 轴功能恢复。

2. 肾上腺皮质腺癌: 2004 年, WHO 提出肾上腺皮质癌的 Union International Contre Cancer (UICC) 分期: Stage I 期为局部肿瘤 < 5 cm, II 期局部肿瘤 > 5 cm, III 期有局部浸润或有淋巴结转移, IV 期为浸润临近器官或有远处转移。肾上腺皮质癌的治疗包括手术、药物治疗(单用米托坦或联合使用链脲菌素等化疗药物)和局部放疗, 应根据肿瘤分期进行不同治疗(图 1)。

3. ACTH 非依赖性大结节增生 (ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia, AIMAH): 目前推荐先切除一侧肾上腺并获得病理确诊后, 在随诊过程中决定是否择期切除另一侧肾上腺; 如果病变组织表面存在异常肾上腺受体则可用药物治疗代替肾上腺切除术。亚临床库欣患者的手术适应症取决于是否有皮质醇高分泌的表现。

4. 原发性色素结节性肾上腺病 (primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD): 手术切除双侧肾上腺是 PPNAD 治疗的主要选择, 次全切除或单侧肾上腺切除可使显性库欣的症状明显缓解, 但最终仍需要肾上腺全切除。酮康唑可明显抑制 PPNAD 患者皮质醇分泌。

#### 七、围手术期肾上腺皮质功能减退的治疗

1. 肾上腺性库欣综合征: 肾上腺性库欣患者于手术中和手术后应静脉滴注氢化可的松 100 ~ 200 mg, 视病情变化给予对症或急救治疗, 如术后血压下降、休克或出现肾上腺皮质危象时, 应立即增加氢化可的松用量至病情好转。术后常规用氢化可的松 100 ~ 200 mg/d 静脉滴注 5 ~ 7 天, 剂量逐渐减量后改为口服氢化可的松或泼尼松至维持剂量, 一般于半年左右停药。服药期间应观察血压、电解质、24 h UFC 或 24 h 尿 17-OHCS 及血皮质醇浓度等以调节药物剂量。

2. ACTH 依赖性库欣综合征患者: 术后 1 周内应尽快进行血皮质醇或 24 h UFC 的检测来评价病情是否缓解; 如患者出现明显的肾上腺皮质功能减退症状, 则应用肾上腺糖皮质激素治疗, 病情好转后逐渐减量至停药, 一般服药不超过 1 个月, 当晨间血皮质醇水平或皮质醇对 ACTH 1-24 的反应 > 18 μg/dl (500 nmol/L) 时, 则可停药。

#### 库欣综合征的诊治流程

当库欣综合征定性诊断成立后, 推荐按照以下流程图进行病因检查和治疗(图 2)。

#### 参 考 文 献

- [1] Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:5593-5602.
- [2] Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:1526-1540.
- [3] Elamin MB, Murad MH, Mullan R, et al. Accuracy of Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:1553-1562.
- [4] Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:2454-2462.
- [5] 宁光, 周薇薇, 陈家伦. 库欣综合征. 见: 陈家伦, 主编. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011, 533-542.
- [6] 王卫庆, 周薇薇. 特殊类型库欣综合征. 见: 陈家伦, 主编. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011, 542-548.
- [7] 陆召麟. 库欣综合征. 见: 史轶蘩, 主编. 协和内分泌和代谢学. 北京: 科学出版社, 1999, 1123-1134.
- [8] 张倩, 窦京涛, 谷伟军, 等. 非 ACTH 依赖性双侧大结节增生患者的临床特点分析. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27:892-896.
- [9] 杨叶虹, 张晓龙, 周丽诺, 等. 双侧岩下窦静脉取血联合去氨加压素刺激试验诊断库欣病的价值. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27:880-882.
- [10] 陈文轩, 林毅, 杨长海, 等. 12 例 ACTH 非依赖性肾上腺皮质大结节样增生的诊治. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27:5-8.
- [11] 周薇薇, 王卫庆. 库欣综合征可疑患者的诊断. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26:161-164.
- [12] 吴木潮, 张少玲, 严励, 等. 库欣综合征患者小剂量与大剂量地塞米松抑制试验之间的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26:643-645.
- [13] 蒋怡然, 王卫庆. 午夜唾液皮质醇测定评价库欣病经蝶手术的效果. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25:108-109.

(收稿日期: 2012-01-04)

(本文编辑: 朱铨达)