

存在显著正相关,血 F(0) 升高是 NAFLD 发生的独立危险因素。但由于本研究是回顾性临床横断面研究,可能存在选择偏倚及信息偏倚,难以确定因果关系。且本研究样本量相对较小,研究结果是否同样适用于其他人群仍需更大规模的前瞻性研究进一步验证。

参 考 文 献

[1] Aller de la Fuente R, Mora Cuadrado N, Tafur C, et al. Histopathological differences in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease with and without type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2018, 65(6):354-360.

[2] Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(11):1630-1634.

[3] Yi M, Chen RP, Yang R, et al. Increased prevalence and risk of non-alcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients with Type 2 diabetes in South China[J]. *Diabet Med*, 2017, 34(4):505-513.

[4] Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Associations between liver histology and cortisol secretion in subjects with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 64(3):337-341.

[5] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global Guideline for Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1):1-52.

[6] Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(12):2419-2440.

[7] 张婷婷, 李强. 非酒精性脂肪性肝病治疗的研究进展[J]. *中国医药*, 2017, 12(8):1273-1277.

[8] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21

(2):177-186.

[9] Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2):99-114.

[10] Wild SH, Walker JJ, Morling JR, et al. Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality Among People With Type 2 Diabetes and Alcoholic or Nonalcoholic Fatty Liver Disease Hospital Admission [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2):341-347.

[11] Tada T, Toyoda H, Sone Y, et al. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(11):2011-2018.

[12] Jun BG, Park WY, Park EJ, et al. A prospective comparative assessment of the accuracy of the FibroScan in evaluating liver steatosis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e01822784.

[13] 邹显彤, 纪立农. 11β-羟基类固醇脱氢酶 1 型在代谢综合征中的作用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(4):378-380.

[14] Hong SP, Han D, Chang KH, et al. A novel highly potent and selective 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, INU-101 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 835(9):169-178.

[15] Stefan N, Ramsauer M, Jordan P, et al. Inhibition of 11β-HSD1 with RO5093151 for non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5):406-416.

[16] Nasiri M, Nikolaou N, Parajes S, et al. 5α-Reductase Type 2 Regulates Glucocorticoid Action and Metabolic Phenotype in Human Hepatocytes [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(8):2863-2871.

[17] Abulizi A, Camporez JP, Jurczak MJ, et al. Adipose glucocorticoid action influences whole-body metabolism via modulation of hepatic insulin action[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7):8174-8185.

[18] Abulizi A, Camporez JP, Zhang D, et al. Ectopic lipid deposition mediates insulin resistance in adipose specific 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 transgenic mice[J]. *Metabolism*, 2019, 93(4):1-9.

(收稿日期:2019-10-08)
(本文编辑:张一冰)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.008
http://www.lcnzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.008

• 病例报告 •

周期性库欣综合征一例

陈存仁 林璐 魏伟平 方团育

[关键词] 周期性库欣综合征; 垂体手术; 肾上腺切除

患者,女,21岁,因“颜面水肿3个月,全身乏力1个半月”于2014年4月21日入院。患者入院前3个月无明显诱因出现颜面浮肿,面部痤疮增多。1个半月前出现全身乏力。反复查血钾波动于1.90~3.02 mmol/L(3.50~5.50 mmol/L,括号内为正常值参考范围,以下相同)。既往无高血压病病史。13岁月经初潮,2014年4月出现闭经。体格检查:体温36.3℃,脉搏78次/分,呼吸20次/分,血压140/78 mmHg。满月脸、水牛背,脸部可见痤疮,少量胡须,甲状腺无肿大。心、肺、腹体格检查均无明显异常。入院诊断:低钾血症查因:(1)库欣综合征?(2)原发性

醛固酮增多症?(3)肾小管酸中毒?入院后完善相关检查:血钾2.44 mmol/L,肾素-血管紧张素-醛固酮检测及血气分析结果均未见异常。早晨8时、下午4时及午夜0时的皮质醇水平分别为1 693.9 nmol/L,1 090.1 nmol/L,1 273.6 nmol/L(185.0~624.0 nmol/L),早晨8时促肾上腺皮质激素(ACTH)225.20 pg/ml(0~46 pg/ml)。甲状腺功能检查示:游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)3.63 pmol/L((3.8~6.0 pmol/L)、游离甲状腺素(FT₄)18.34 pmol/L(7.86~21.1 pmol/L)、超敏促甲状腺激素(TSH)0.08 mIU/L(0.34~5.6 mIU/L)。CT检查示双侧肾上腺增粗,左肺下叶类结节。甲状腺超声及垂体MRI检查未见明显异常。大剂量地塞米松抑制前、后皮质醇水平分别为1 472.53 nmol/L,1 543.21 nmol/L。患者ACTH依赖性库欣综合征诊断明确,但异位ACTH综合征还

作者单位:570311 海口,海南省人民医院 海南医学院附属海南医院内分泌科
通讯作者:方团育, E-mail:fangtuanyu_2010@163.com

是库欣病诊断尚不明确,需进一步行正电子发射计算机断层显像(PET/CT)及岩下窦静脉采血,但由于我院医疗条件所限,未进一步确诊。入院后予补钾、螺内酯 40 mg 每日 2 次治疗,血钾波动于 2.45~3.05 mmol/L,血压波动于 125~135/66~78 mmHg。患者于 2014 年 5 月 6 日自动出院并于 2014 年 5 月 30 日于北京协和医院内分泌科查血钾 4.3 mmol/L,甲状腺功能无异常,早晨 8 时、午夜 0 时皮质醇水平分别为 38.02 μg/dl、30.07 μg/dl (4.0~22.3 μg/dl),早晨 8 时 ACTH 波动于 83.0~96.3 pg/ml。大、小剂量地塞米松联合抑制试验 24 小时尿游离皮质醇(24 h UFC):对照日(1)286.8 μg/24 h (12.3~103.5 μg/24 h),对照日(2)860.08 μg/24 h,小剂量服药日 341.44 μg/24 h,大剂量服药日 71.74 μg/24 h。岩下静脉取血联合 1-脱氨-8-精氨酸血管加压素(DDAVP)兴奋试验无异常(表 1)。垂体 MRI 检查结果未见异常。胸部 CT 检查示:双肺多发斑片及磨玻璃影。甲状腺超声检查示:右叶下极 0.5 cm×0.4 cm 低回声,边界模糊,内有多个点状强回声。PET/CT 检查示:垂体正中偏左右可见代谢增高灶,垂体微腺瘤不排除。诊断:ACTH 依赖性库欣综合征:(1)异位 ACTH 综合征可能性大;(2)库欣病不排除。予患者口服补钾后,多次复查血钾结果均正常。完善检查后因定位诊断仍不明确,建议短期观察后复查。患者于 2014 年 7 月 8 日出院,当时测血压 110/70 mmHg,脸圆、面部痤疮等体征较前缓解,乏力好转;于 2014 年 7 月 20 日恢复正常月经。患者于 2014 年 8 月 22 日回我院复查 ACTH、皮质醇及血钾结果均正常,小剂量地塞米松抑制前、后皮质醇分别为 316.22 nmol/L、28.42 nmol/L;脸圆、面部痤疮等体征较前明显缓解,无乏力。于 2014 年 11 月 21 日在北京协和医院行甲状腺切除手术,病理检查结果提示甲状腺乳头状癌。患者于 2015 年 1 月 28 日在北京协和医院复查上述指标均正常,症状完全缓解。但 2015 年 9 月患者再次出现脸圆及面部痤疮体征,至北京协和医院复查血钾 2.9 mmol/L,24 h UFC 216 μg/24 h;于 2015 年 11 月行垂体切除手术,病理检查结果提示垂体增生;随后于 2016 年 1 月、3 月复查皮质醇仍偏高,症状不缓解,2016 年 4 月行右侧肾上腺切除,术后查皮质醇正常,未再服药,随访至 2019 年 4 月,未再复发。

表 1 岩下静脉取血联合 DDAVP 兴奋试验 ACTH 结果(pg/ml)

时间	外周	左岩下	右岩下	左颈内	右颈内
0 min	103.0	122.0	129.0	117.0	137.0
3 min	177.0	281.0	-	-	-
7 min	305.0	313.0	346.0	-	-
10 min	347.0	391.0	375.0	-	-

讨 论

周期性库欣综合征是库欣综合征的特殊类型,在库欣综合征中占 20%~40%^[1-2]。目前其发病的可能机制包括:分泌 ACTH 的肿瘤细胞周期性出血、坏死或生长,下丘脑周期性分泌 ACTH 及中枢多巴胺能系统张力改变等^[3]。该病的临床表现各异,症状反复出现,周期为 12 h~510 d 不等,平均周期为 21d。临床中,若不同时间的两次地塞米松抑制试验得到相对矛盾的结果,应当考虑该病可能^[4]。诊断需包括:皮质醇具有周期性分泌的特点,且至少观察到皮质醇水平出现 3 个波峰和 2 个波

谷的变化。绝大多数患者的症状可得到较长时间缓解,监测及随访至关重要^[5]。

本例患者具有低血钾、脸圆、痤疮等典型的库欣综合征症状及体征,血皮质醇升高明显,库欣综合征诊断明确。但是患者在辗转各家医院检查半年后症状自行缓解,甚至恢复月经来潮,复查皮质醇正常,地塞米松抑制试验出现矛盾的结果,甚至小剂量地塞米松抑制试验可以抑制。然而,在经过了 1 年的缓解期后患者再次出现发病初期状态,再次复查皮质醇水平升高,结合这种皮质醇变化及脸圆、痤疮等症状可自发缓解、反复发作的特点,考虑为周期性库欣综合征,且周期达到 360 d。该病同样也分为 ACTH 依赖性和 ACTH 非依赖性。患者血皮质醇和 ACTH 明显升高,属于 ACTH 依赖性。但是进一步的病因检查却陷入困境。周期性库欣综合征的最常见病因是库欣病(54%),其次是异位 ACTH 肿瘤(26%)和原发性肾上腺疾病(11%)^[1]。异位神经内分泌肿瘤也可导致皮质醇周期性升高^[6]。本患者在我院及北京协和医院共行两次大剂量地塞米松抑制试验均不能抑制,且北京协和医院行岩下窦静脉取血+DDAVP 兴奋试验结果为阴性,考虑异位 ACTH 肿瘤的可能性更大,但是 PET/CT 检查结果提示垂体微腺瘤不排除,其他部位未发现异常。虽然患者行甲状腺切除手术提示甲状腺乳头状癌,但目前仅有甲状腺髓样癌分泌 ACTH 或促性腺激素释放激素(CRH)的报道^[7],并且患者在行甲状腺切除手术后症状未能缓解,因此考虑甲状腺乳头状癌不是该病的病因。

周期性库欣综合征的治疗方法应根据病因进行选择,但病因诊断较为困难。本例患者症状反复出现,PET/CT 检查结果提示垂体微腺瘤不排除,因此选择进行垂体切除手术,但术后病理检查结果提示垂体增生,患者症状无缓解。最后选择靶器官治疗,将右侧肾上腺切除,术后查皮质醇水平正常,未再用药,至今术后随访 3 年未再复发。

库欣综合征的病因诊断是一个难点,周期性库欣综合征患者皮质醇呈周期性波动,在缓解期易出现假阴性结果,更增加了诊断的难度。因此,应当结合多种影像学方法及岩下窦静脉采血综合分析。但是当我们最终无法明确病因诊断,且患者症状无法缓解时,靶器官治疗不失为一种选择。但需要强调的是,由于该病的复发率较高,术后的长期随访至关重要。

参 考 文 献

- [1] Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(3): 245-254.
- [2] 朱文君, 胡蜀红. 库欣综合征 37 例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2): 108-110.
- [3] Mullan KR, Atkinson AB, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome: an update[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2007, 14(4): 317-322.
- [4] Krysiak R, Kedzia A, Okopień B. Cyclic Cushing's syndrome[J]. Acta Clin Belg, 2012, 67(1): 30-33.
- [5] 李佳, 臧丽, 周涛, 等. 周期性库欣综合征的临床应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(12): 1063-1067.
- [6] Meinardi JR, van den Berg G, Wolffenbuttel BH, et al. Cyclical Cushing's syndrome due to an atypical thymic carcinoid[J]. Neth J Med, 2006, 64(1): 23-27.
- [7] Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management[J]. Clin Epidemiol, 2015, 7(1): 281-293.

(收稿日期:2019-05-13)

(本文编辑:张一冰)