

群尽早进行结肠镜筛查并积极钳除息肉。本研究为回顾性研究、样本量有限、临床数据不够详尽,存在一定局限性,未来进一步开展前瞻性、大样本量研究仍十分必要。

参 考 文 献

- [1] Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. Gut, 2017, 66(4): 683-691.
- [2] Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(8): djw322.
- [3] 胡煦晨, 杨雪松, 刘艳霞, 等. 结直肠癌 382 例癌变相关危险因素分析[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 271-274.
- [4] Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update From the American Cancer Society[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 250-281.
- [5] Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years[J]. Gut, 2019, 68(10): 1820-1826.
- [6] Kim MC, Kim CS, Chung TH, et al. Metabolic syndrome, lifestyle risk factors, and distal colon adenoma: A retrospective cohort study[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(35): 4031-4037.
- [7] Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 152(1): 92-104.
- [8] Sung JJY, Ng SC, Chan FKL, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening[J]. Gut, 2015, 64(1): 121-132.
- [9] Fu Z, Shrubsole MJ, Li G, et al. Interaction of cigarette smoking and

- carcinogen-metabolizing polymorphisms in the risk of colorectal polyps[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(4): 779-786.
- [10] Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2009, 100(4): 611-616.
- [11] Szyllberg L, Janiczek M, Popiel A, et al. Serrated polyps and their alternative pathway to the colorectal cancer: a systematic review[J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 573814.
- [12] Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(4): 501-509.
- [13] Noreen F, Roosli M, Gaj P, et al. Modulation of age- and cancer-associated DNA methylation change in the healthy colon by aspirin and lifestyle[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(7): dju161.
- [14] Randles J, Hum J, Addante RA, et al. Risk factors for the development of sessile serrated polyps[J]. Gastroenterology, 2015, 148(Suppl): S761.
- [15] Rosato V, Bosetti C, Levi F, et al. Risk factors for young-onset colorectal cancer[J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(2): 335-341.
- [16] Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study[J]. Gut, 2018, 67(2): 291-298.
- [17] Davenport JR, Su T, Zhao Z, et al. Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps[J]. Gut, 2018, 67(3): 456-465.
- [18] Crockett SD, Martin CF, Baron JA, et al. Obesity, waist-hip ratio, diet, and physical activity and risk of serrated polyps and sessile serrated adenomas: a cross-sectional study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(Suppl): S670-S671.

(收稿日期: 2022-02-04)

(本文编辑: 高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.011

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.011

• 病例报告 •

胸腺类癌致异位促肾上腺皮质激素综合征手术复发后经米非司酮治疗缓解一例

阚成霞 曲俊生 侯宁宁 惠宗光 孙晓东

[关键词] 库欣综合征; 异位促肾上腺皮质激素综合征; 胸腺类癌; 米非司酮

[中图分类号] R736.3 [文献标识码] B

患者,女,55岁,工人,因“乏力2个月,加重1天”于2016年3月13日就诊于我科。患者2个月前出现乏力,无头晕、胸闷、多尿、口干、多饮,外院查血钾 2.00 mmol/L ($3.50\sim 5.30\text{ mmol/L}$,括号内为正常参考值范围,以下相同),诊断为“低钾血症”,经补钾对症处理后乏力减轻。1天前,患者再次出现四肢乏力,于我院查血钾 2.09 mmol/L ($3.50\sim 5.50\text{ mmol/L}$),以“低钾血症原因待查”收住院。自发病以来,患者饮食、睡眠可,大小便无明显异常,近2个月体重较前增加5 kg。既往史:高血压病2年,

血压最高达 $180/110\text{ mmHg}$,规律服用卡托普利、硝苯地平缓释片治疗,血压控制在 $140/90\text{ mmHg}$,无重金属、四环素接触史,无长期服用棉籽油史,无外源性激素使用史,无类似低钾血症家族史。体格检查: $T\ 36.4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P\ 95\text{ 次/分}$, $R\ 17\text{ 次/分}$, $Bp\ 174/121\text{ mmHg}$, $BMI\ 27.2\text{ kg/m}^2$ 。发育正常,满月脸,心率 95 次/分 ,律齐,双下肢凹陷性水肿,其余体格检查未见异常。辅助检查:2016年3月13日血钾 2.09 mmol/L ,血钠 152.0 mmol/L ($137.0\sim 147.0\text{ mmol/L}$),氯 96.3 mmol/L ($99.0\sim 110.0\text{ mmol/L}$),血皮质醇 $>1\ 750\text{ nmol/L}$ ($171\sim 576\text{ nmol/L}$)。2016年3月14日血钾 2.18 mmol/L ,血钠 148.7 mmol/L , HCO_3^- 37.9 mmol/L ($20.5\sim 28.5\text{ mmol/L}$)。空腹血糖 8.86 mmol/L ($3.90\sim 6.10\text{ mmol/L}$)。血皮质醇节律: $2\ 578.0\text{ nmol/L}$ ($0\text{ am}, 55.0\sim 138.0\text{ nmol/L}$),

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81870593)

作者单位:261031 山东潍坊,潍坊医学院附属医院内分泌与代谢病科

通讯作者:孙晓东, E-mail: xiaodong_sun@wfmc.edu.cn

2 964.0 nmol/L(8 am,171.0 ~ 576.0 nmol/L), >1 750.0 nmol/L(4 pm,55.0 ~ 248.0 nmol/L);促肾上腺皮质激素(ACTH,8 am):368.2 pg/ml(7.2 ~ 63.3 pg/ml)。卧位血清肾素活性、血浆醛固酮及醛固酮肾素比值均正常。睾酮3.65 μg/L(0.06 ~ 0.82 μg/L)。2016 年 3 月 15 日两次复查血钾分别为 2.21 mmol/L 和 3.50 mmol/L,血钠分别为 147 mmol/L 和 150 mmol/L。垂体增强 MRI 检查示:垂体左下方局部长起,形成 0.3 cm × 0.3 cm 不规则肿块影,垂体柄向左轻度偏移,静脉注射二乙烯三胺五乙酸(Gd-DTPA)20 ml 后垂体左下方肿块影呈轻度不均匀强化影,垂体柄明显强化,符合垂体微腺瘤表现。2016 年 3 月 16 日两次复查血钾分别为 2.31 mmol/L 和 3.55 mmol/L,血钠均为 148.0 mmol/L。同步 24 h 尿钾 126.8 mmol(25.0 ~ 100.0 mmol),24h 尿钠 604 mmol(130 ~ 260 mmol),24 h 尿氯 625.5 mmol(280.0 ~ 420.0 mmol)。尿游离皮质醇:57 945 nmol/L(100 ~ 379 nmol/L)。双肺 CT 平扫检查示:主动脉弓旁占位,双肺多发小结节。2016 年 3 月 17 日两次复查血钾分别为 2.80 mmol/L 和 3.43 mmol/L,血钠分别为 144 mmol/L 和 147 mmol/L。肿瘤标志物:细胞角蛋白 19 片段 6.2 ng/ml(0 ~ 3.3 ng/ml),糖类抗原 199 60.8 U/ml(0 ~ 27.0 U/ml),铁蛋白 368.8 ng/ml(13.0 ~ 150.0 ng/ml)。胸腹部 CT 平扫 + 增强检查示:主动脉弓旁肿瘤,考虑胸腺瘤可能性大,双肺多发结节,肝内多发小囊肿,双侧肾上腺增生。2016 年 3 月 18 日 ~ 28 日血钾为 2.48 ~ 3.01 mmol/L。2016 年 3 月 29 日病理诊断:(胸腺周围)脂肪组织未见肿瘤成分。免疫组化结果:ACTH + ,CD117 + ,CgA + ,Syn + ,CD56 + ,TTF-1 部分 + ,CK7 - ,CD5 - ,P63 - ,CK5/6 + ,Ki67 阳性细胞占 2% ,CD34 血管 + ,血管内见癌栓。初步诊断:1. 异位 ACTH 综合征(EAS)原因待查;2. 继发性高血压病;3. 继发性糖尿病。给予降糖、降压、纠正电解质紊乱治疗,每日补钾 12 ~ 18 g,血钾波动于 2.09 ~ 3.55 mmol/L。2016 年 3 月 28 日于我院行纵隔胸腺肿瘤切除术,术后免疫组化结果证实为胸腺类癌,EAS。术后第 2 天复查血钾及 ACTH 均正常,血皮质醇 844.4 nmol/L,处于正常水平,但较前明显减低,为满足机体代谢需要,预防肾上腺危象,给予静脉滴注氢化可的松维持治疗。2016 年 4 月 10 日患者出院,出院后应用氯化钾、依那普利治疗,门诊定期复查结果见表 1。患者于 2017 年 11 月 4 日再次因“乏力 1 年余,加重 2 天”就诊于我科。体格检查:T 36.6℃ ,P 92 次/分,R 17 次/分,Bp 174/113 mmHg,BMI 23.2 kg/m²。发育正常,满月脸,左侧胸部第 4 肋间腋下可见长约 8 cm 手术瘢痕。心率 92 次/分,律齐,其余体格检查未见异常。辅助检查:2017 年 11 月 4 日多次复查血钾为 2.10 ~ 4.40 mmol/L,血钠为 150.0 mmol/L 左右,HCO₃⁻ 30.0 ~ 36.0 mmol/L;空腹血糖 9.78 mmol/L;睾酮 2.34 μg/L。2017 年 11 月 6 日多次复查血钾为 2.30 ~ 2.70 mmol/L,血钠为 146.0 ~ 152.0 mmol/L。血皮质醇节律:>1 750.0 nmol/L(0 am),2 419.0 nmol/L(8 am),2 190.3 nmol/L(4 pm);ACTH 节律:276.7 pg/ml(0 am,5.0 ~ 20.0 pg/ml),377.5 pg/ml(8 am),333.3 pg/ml(4 pm,5.0 ~ 40.0 pg/ml)。垂体 MRI 检查示:垂体左下方结节性病变,较前轻度缩小,符合垂体微腺瘤表现。肾上腺 CT 检查示:双侧肾上腺改变,考虑肾上腺增生。2017 年 11 月 7 日经典大剂量地塞米松抑制试验示:试验前后血皮质醇

分别为 2 419.0 nmol/L 和 326.8 nmol/L,ACTH 分别为 377.5 pg/ml 和 469.4 pg/ml。胸腹部 CT 检查示:1. 双肺结节较前略增大,数量增多,纵隔内多发肿大淋巴结较前变化不大;2. 肝脏多发低密度灶,符合多发囊肿表现;3. 双侧肾上腺增生。2017 年 11 月 10 日全身正电子发射断层显像(PET)/CT 检查示:1. 胸腺类癌术后改变;2. 双侧肾上腺增粗并高代谢,考虑肾上腺转移;3. 双肺多发略高代谢小结节,考虑肺转移;4. 左侧颈部多发略高代谢肿大淋巴结,考虑淋巴结转移可能性大;5. 左锁骨上淋巴结钙化,右肺纤维灶,肝脏多发囊肿,左肾结石,椎体骨质增生。2017 年 11 月 11 日 ~ 22 日血钾波动于 2.60 ~ 3.62 mmol/L。患者入院后血钾极低,给予外周静脉及口服补钾后,多次复查血钾仍偏低,同时患者存在高钠血症,外周静脉大量补充液体存在危险,遂予中心静脉置管补钾治疗,每日补钾 15 ~ 18 g,但血钾纠正困难。结合患者全身 PET/CT 结果,考虑患者病情复发,类癌转移可能性大。患者存在高皮质醇血症,表现为高血压、高血糖、低钾血症,属于感染高风险人群,且拒绝行肾上腺次全切除,于 2017 年 11 月 26 日开始应用米非司酮 25 mg 每日 2 次口服治疗。11 月 28 日调整米非司酮剂量为 150 mg 每日 2 次,口服氯化钾 12 g 每日 1 次。12 月 6 日患者复查血钾 4.20 mmol/L,乏力较前明显减轻,遂予以出院,出院继续予米非司酮 150 mg 每日 2 次、氯化钾 12 g 每日 1 次口服治疗,门诊定期复查结果见表 2。

表 1 患者第 1 次出院后门诊复查结果

检查日期	空腹血糖 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)	血皮质醇 (nmol/L)	ACTH (pg/ml)
2016 年 4 月 18 日	6.74	4.87	797.6	68.41
2016 年 4 月 28 日	4.63	4.56	119.1	55.22
2016 年 7 月 22 日	-	3.36	69.8	38.82
2017 年 9 月 24 日	5.58	3.43	1 337.0	192.30
2017 年 11 月 3 日	8.84	2.07	>1 750.0	374.40

表 2 患者第 2 次出院后门诊复查结果

检查日期	空腹血糖 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)	血皮质醇 (nmol/L)	ACTH (pg/ml)
2017 年 12 月 10 日	-	4.43	1 426.0	196.30
2017 年 12 月 19 日	-	4.54	1 306.0	199.40
2018 年 1 月 17 日	5.04	3.86	919.1	152.10
2019 年 3 月 12 日	5.54	4.32	585.0	145.00

讨 论

EAS 是由于非垂体肿瘤分泌过多 ACTH,刺激双侧肾上腺皮质增生,使皮质醇分泌增多,临床上可出现向心性肥胖、高血压、糖代谢异常、低钾血症和骨质疏松等一系列症状。EAS 发病率低,约占库欣综合征(CS)的 5% ~ 10%。大多数 EAS 由恶性肿瘤引起,包括小细胞肺癌、胸腺类癌、胰岛细胞肿瘤、甲状腺髓样癌和支气管腺瘤^[1],其中胸腺类癌约占病因的 20%。与库欣病(CD)相比,EAS 通常与快速进展的临床特征相关,包括更严重的低钾血症、更高的 ACTH 和皮质醇水平。Miao 等^[2]回顾 88 例 EAS 和 262 例 CD 患者的临床资料发现,88 例 EAS 患者中,38 例(43.2%)为肺神经内分泌肿瘤,54 例(33%)为胸

腺/纵隔肿瘤,EAS 和 CD 患者血钾、ACTH 和血皮质醇平均水平分别为 2.80 mmol/L 比 3.86 mmol/L (正常参考值范围 3.50 ~ 5.50 mmol/L)、161.0 pg/ml 比 63.2 pg/ml (正常值 < 46.0 pg/ml), 38.75 μg/dl 比 26.80 μg/dl (4.00 μg/dl < 正常值 < 22.00 μg/dl)。

EAS 主要表现为全身无力、满月脸、多血质面容,血清皮质醇和 ACTH 水平升高,正常生理节律消失,高皮质醇血症可引起电解质紊乱,干扰葡萄糖代谢。实验室检查可发现大剂量地塞米松抑制试验通常不被抑制,CT 和 MRI 是发现异位 ACTH 肿瘤及决定可否手术治疗的关键。临床中,CD 与 EAS 可有重叠,EAS 检查可发现无功能垂体微腺瘤^[3],因此,即使垂体 MRI 发现垂体微腺瘤,大剂量地塞米松抑制试验及其他部位的影像学检查也必不可少。本例患者首次以全身乏力、双下肢水肿入院,既往有高血压病史,检查过程中发现血钾极度降低,血糖升高,血皮质醇和 ACTH 水平异常升高,正常生理节律消失,考虑 CS 可能性大。给予补钾治疗后血钾升高不明显,患者病情不稳定,大剂量地塞米松抑制试验存在极大风险,因此行垂体增强 MRI,发现垂体左下方微腺瘤。患者 ACTH 异常升高,为排除 EAS,完善胸腹部 CT 检查,结果发现胸腺肿瘤,遂转入外科行手术治疗,免疫组化结果提示胸腺类癌。一般认为类癌属低度恶性肿瘤,但胸腺类癌较特殊,手术后约半数患者发生转移^[4]。根治性手术是治疗早期 EAS 的主要方式,若能确定异位肿瘤的位置,手术预后良好,然而,即使在完全切除肿瘤的情况下,局部复发和远处转移均较常见。对于肿瘤定位不明确、无手术时机者,可考虑药物、放疗或双侧肾上腺次全切除术^[5]。

本例患者出院 1 年半后再次出现全身乏力,双下肢水肿,查血钾水平较低,ACTH 及血皮质醇水平较高,行 PCT/CT 检查提示胸腺类癌多部位转移,大剂量地塞米松抑制试验被抑制,查阅文献发现,有 20% EAS 患者可出现大剂量地塞米松抑制试验被抑制^[6]。回顾此例患者,首次住院时胸部 CT 检查提示双肺小结节,虽然术后 ACTH 较前下降,但未降至正常,因此我们考虑第 2 次复发原因如下:患者首次住院未行 PCT/CT 检查,未完全查明病灶来源;患者首次住院免疫组化提示血管内见癌栓,不排除 EAS 病灶转移可能。根据既往文献报道,ACTH 转移瘤可行双侧肾上腺次全切除或药物治疗^[7]。Wannachalee 等^[8]发现 EAS 患者应用米非司酮治疗 2 年以上的生存率与双侧肾上腺切除术患者比较差异无统计学意义。本例患者拒绝手术治疗,遂予米非司酮 25 mg 每日 2 次起始治疗,过程中无皮疹、头痛、恶心等不良反应,血钾维持在正常低限水平,逐渐增加米非司酮剂量至 150 mg 每日 2 次,联合口服氯化钾治疗,多次复查血钾均位于正常范围。米非司酮为糖尿病激素受体拮抗剂,对于异位 ACTH 肿瘤分泌的皮质醇具有抑制作用,该药于 2012 年 2 月获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于 CS,《中国库欣综合征专家共识(2015)》也推荐其可应用于 CS 患者^[9]。但因米非司酮获取途径困难且价格昂贵,因此治疗 EAS 的临床经验有限。袁佳等^[10]通过回顾 3 例病灶未明或无法耐受手术的 EAS 患者,应用米非司酮后可明显改善高皮质醇血症所致临床症状,且无低血钾发生。同样,既往回顾性研究结果显示,使用米非司酮治疗的 20 例 CS 患者中,15 例得到缓

解(米非司酮剂量为 400 ~ 800 mg/d)^[11]。因米非司酮属于糖尿病激素受体拮抗剂,主要作用机制是抑制过高的皮质醇发挥作用,因此,血皮质醇水平在这部分患者中不作为评价预后指标。本例患者应用米非司酮后未见明显不良反应,血钾位于正常范围,提示治疗有效。

米托坦是另一种抑制多种胆固醇合成酶而发挥作用的药物。米托坦半衰期长,作用缓慢,在体内维持时间长达 1 年之久,主要不良反应呈现剂量依赖性,大剂量应用可出现恶心、呕吐、腹泻、眩晕、共济失调等。

EAS 由分泌 ACTH 的垂体外肿瘤引起,临床表现多样化,早期需结合影像学检查明确病灶来源,原发肿瘤切除可取得良好治疗效果。对于病情复发或不愿行双侧肾上腺切除的患者可通过药物控制高皮质醇血症,减少并发症,改善生活质量,延长寿命。EAS 的预后主要取决于病理类型及是否存在远处转移,显性肿瘤因其恶性程度高、生长速度快、易早期转移,预后极差,对于此类患者应及早交代病情,嘱定期复查,及时发现病情变化。

回顾本例患者,首次住院血皮质醇和 ACTH 异常升高,结合胸腹部 CT 检查结果,高度怀疑胸腺类癌,行肿瘤切除术 1 年半后病情复发,追溯患者病史,首次住院胸部 CT 检查提示肺结节,未行 PET/CT 检查,不排除原发病灶转移,提示临床医师在接诊此类患者时应完善相关辅助检查,正确的诊断对于患者治疗方案的选择及预后至关重要。

参 考 文 献

- [1] Espinosa-de-Los-Monteros AL, Ramírez-Rentería C, Mercado M. Clinical Heterogeneity of Ectopic ACTH Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(12): 1435-1441.
- [2] Miao H, Lu L, Zhu H, et al. Experience of Ectopic ACTH Syndrome: 88 cases with identified causes[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(9): 866-873.
- [3] 张倩, 袁京涛, 谷伟军, 等. 不同定位方法在异位 ACTH 综合征诊断中的应用[J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32(5): 420-422.
- [4] Sharma S, Joshi R. An atypical case of ectopic ACTH syndrome in an adolescent boy[J]. *Oxf Med Case Reports*, 2020, 2020(3): omaa017.
- [5] 刘一帆, 许筠, 米泰宇, 等. 异位促肾上腺皮质激素综合征的诊断治疗进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(16): 3235-3239.
- [6] 曹永婷, 李兴. 异位促肾上腺皮质激素综合征的诊治进展[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(16): 494-496.
- [7] 陆召麟, 郭爱丽, 张洁萍, 等. 20 例异位 ACTH 综合征的诊断和治疗[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1999, 15(6): 14-17.
- [8] Wannachalee T, Turcu AF, Auchus RJ. Mifepristone in the treatment of the ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(5): 570-576.
- [9] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣综合征专家共识(2015)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(11): 835-840.
- [10] 袁佳, 单媛媛, 强薇, 等. 米非司酮在库欣综合征治疗中的应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(5): 533-537.
- [11] Castinetti F, Fassnacht M, Johansson S, et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(6): 1003-1010.

(收稿日期: 2021-04-13)

(本文编辑: 周三凤)