

库欣综合征

南方医科大学第二临床医学院

杨 锐

Cushing综合征 定义

- 库欣综合征 (Cushing's syndrome, CS) 又称皮质醇增多症, 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。
- 分类:
 - 按来源分类
 - 内源性、外源性、药物性、类库欣综合征、亚临床型

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. <u>ACTH 依赖性</u> 库欣综合征	
垂体性库欣综合征(库欣病)	60% ~ 70%
异位 ACTH 综合征	15% ~ 20%
异位 CRH 综合征	罕见
2. <u>ACTH 非依赖性</u> 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	

76%

↑ 3.7K/JS

↓ 250K/JS

ACTH依赖性与非依赖性

- **ACTH依赖性**Cushing综合征指下丘脑-垂体或垂体以外的某些肿瘤分泌**过量ACTH**和或**CRH**引起双侧肾上腺增生并分泌过量的皮质醇。包括垂体源Cushing综合征及库欣病、异位ACTH综合征和异位CRH综合征。
- **ACTH非依赖性**指皮质醇的增多不依赖于ACTH的调节，主要为**肾上腺源性**Cushing综合征：皮质腺癌，结节增生等

流行病学

- 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
- **性别**比例：男女比例约为1 : 3
- **年龄**：20-45岁多见，成人多于儿童
- 库欣综合征患者的**死亡率**较正常人群高4 倍
- **并发症**为高血压、糖尿病、骨质疏松及代谢综合征
- 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。

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		

筛查

- 注意药源性Cushing:

仔细询问近期内有无使用肾上腺糖皮质激素病史, 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

筛查对象—四类人群

- (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, 特别是有典型症状如肌病、多血质、紫纹、瘀斑和皮肤变薄的患者
- (3) **肥胖儿童**: 体重增加而身高百分位下降, 生长停滞
- (4) 肾上腺**意外瘤**患者

定性诊断—有无高皮质醇血症？

- 第一步：皮质醇多吗？——查皮质醇（3选2）
 - 方法1：直接法——血浆皮质醇及节律（8-16-24）
 - 方法2：间接法——尿游离皮质醇（UFC）
 - 方法3：间接法——午夜唾液皮质醇测定
- 第二步：皮质醇真性增多吗？—小剂量地塞米松抑制试验
(与单纯性肥胖、高血压病、黑棘皮病、PCOS等鉴别)

1mg 过夜地塞米松抑制试验

- **方法**：需要2天时间,第1天晨8:00取血(对照)后,于次日0:00(即当晚24点)口服地塞米松1mg,次晨8:00再次取血(服药后),测定皮质醇。
- **切点(旧)**：抑制后皮质醇 $<5 \text{ ug/ dl}$ ($<140 \text{ nmol/ L}$)【缺点：漏诊率15%】
- **切点(新)**：抑制后皮质醇 $<1.8 \text{ ug/ dl}$ ($<50 \text{ nmol/ L}$)【优点：**敏感性更高**】

ACTH测定

- 意义：鉴别ACTH依赖性和ACTH非依赖性库欣综合征
- 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
- ACTH >20 pg/ ml(4 pmol/ L)则提示为ACTH依赖性库欣综合征。

ACTH测定

- 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
- 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

大剂量地塞米松抑制试验

- **方法：** 单次口服8 mg 地塞米松的**过夜法**
- **意义：** 该检查主要用于鉴别库欣病和异位ACTH 综合征
- **判断：** 如用药后24 h UFC、24 h 尿17OHCS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
- 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

定位诊断

- 鞍区磁共振显像(MRI): ACTH 依赖性库欣综合征
- 肾上腺影像学检查: CT>MRI>B超

肾上腺B 超检查的评价

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。

操作简便、价廉、对患者无损伤

可做初筛

敏感性较低

定位诊断

- 双侧岩下窦插管取血(BIPSS):
金标准
创伤性介入检查
- 应用: 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。
- 意义: 岩下窦(IPS)与外周(P)血浆ACTH 比值在基线状态 ≥ 2 和CRH 刺激后 ≥ 3 则提示库欣病,反之则为异位ACTH 综合征。

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
$<2 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/L)	$<20 \mu\text{g}$	治愈(10年复发率约10%)
$2 \sim 5 \mu\text{g/dl}$ ($50 \sim 140 \text{ nmol/L}$)	$20 \sim 100 \mu\text{g}$	缓解,继续观察,不需要加用肾上腺皮质激素治疗
$>5 \mu\text{g/dl}$ (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

治疗——手术

- 库欣病——垂体瘤切除术
- 肾上腺瘤——切除术
- 肾上腺癌——手术，综合治疗

术后处理

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。

术后处理

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 $>18 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($500 \text{ nmol}/\text{L}$) 时,则可停药。

临床诊疗思路

- 有无高血压
- 有无继发性高血压的情况
- 详细询问病史和系统体格检查
- 内分泌动态功能试验的重要性
- 规范检查和治疗

库欣综合征诊断流程

- 定性——有没有？亢进还是减退
- 定位——何来源？上位还是下位

原发性慢性肾上腺皮质功能减退

历史来源：本病于1855年由英国医生Addison氏所描述，并在医学史上第一个发现本病是由于病者身体的肾上腺有破坏性病变，故后人尊称为Addison氏病。

定义：是指由于自身免疫、结核、真菌等感染或肿瘤、白血病等原因破坏双侧肾上腺大部分引起肾上腺皮质激素分泌不足所致的临床征候群。



肾上腺皮质功能减退分类

■ 原发性和继发性肾上腺皮质功能减退

■ 急性和慢性：

- ✓ 急性：多为继发性，如Sheehan病，或在原有原发性肾上腺皮质功能减退基础上，在诱因下急剧进展。
- ✓ 慢性：多见于中年人、老年人和幼年者少见，结核性者男性多于女性；自身免疫性者女性多于男性。

■ 根据病变部位：

- ✓ 肾上腺性
- ✓ 垂体性
- ✓ 三发性（下丘脑性）

病因

- 感染：肾上腺结核、巨细胞病毒、真菌、AIDS
- 自身免疫性肾上腺炎(特发性肾上腺萎缩)
- 恶性肿瘤转移或淋巴瘤
- 肾上腺出血
- 脑白质肾上腺营养不良症
- 浸润性疾病：淀粉样变、血色沉着病
- 先天性肾上腺增生
- 家族性糖皮质激素缺乏：肾上腺皮质对ACTH无反应
- 药物：酮康唑、甲吡酮、安鲁米特、米托坦、依托咪酯
- 皮质醇抵抗：ACTH过度反应——皮质醇、盐皮质和性激素过多

临床表现和体征

皮质醇缺乏：

- 神经、精神系统：乏力、淡漠、嗜睡、精神失常
- 对ACTH、MSH、促脂素的反馈抑制减少，色素沉着
- cardiovascular system：血压低、心脏小、心音低钝



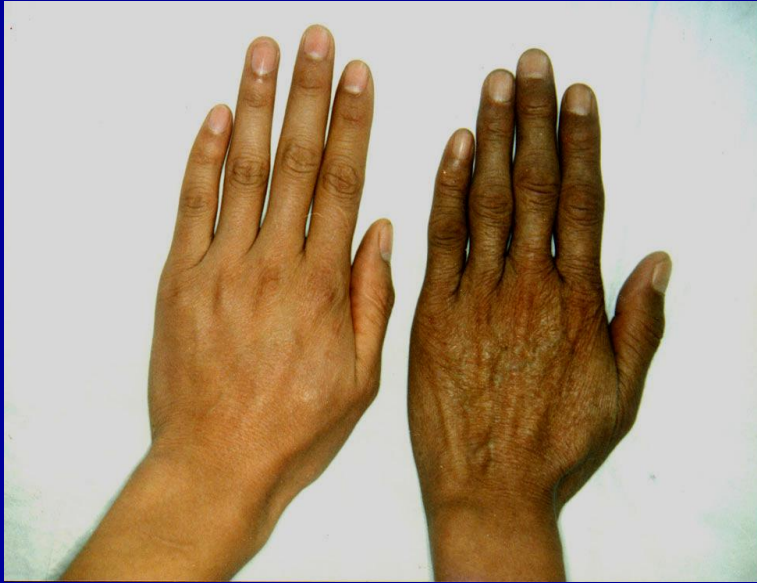
临床表现和体征

皮质醇缺乏：

- 胃肠道：食欲减退、嗜咸食、消化不良
- 肾：稀释性低钠血症
- 代谢障碍：糖异生减弱，脂肪动员及利用减少，低血糖???
- 对感染、外伤等各种应激抵抗力减弱
- 生殖系统：性毛脱落、月经失调或闭经、性功能减退

醛固酮缺乏：血钠、血容量、血钾的变化

临床表现和体征



Skin pigmentation

临床表现和体征



临床表现和体征

Adrenal Crisis 肾上腺危象（各种应激情况下出现）

- 低血压、休克、心率快、脉细弱；
- 发热；
- 严重脱水、容量缺乏；
- 恶心、呕吐、腹泻；
- 乏力、淡漠、情绪抑郁；
- 低血糖、低钠血症，血钾可减低或升高。

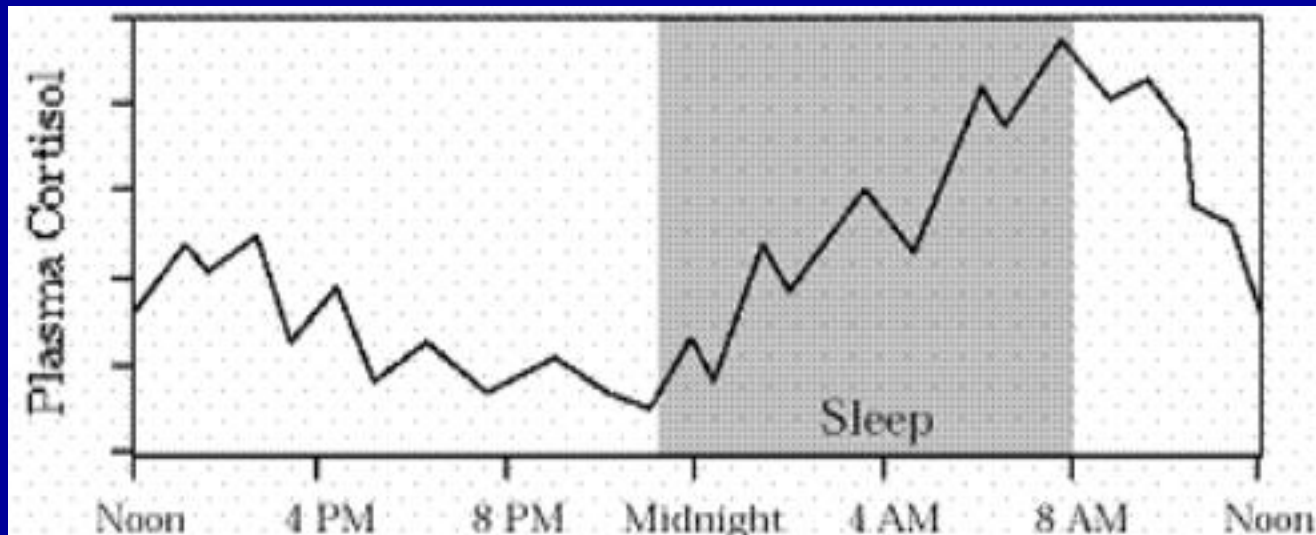
实验室检查

- **血液生化检查**：低钠、高钾（一般不严重）、高钙、代谢性酸中毒
- **血常规**：常有正色素正细胞性贫血，中性粒细胞减少，淋巴及嗜酸性细胞增加。
- **影像学检查**：心脏缩小，垂直位，肾上腺区摄片（CT）
- **血糖和糖耐量**：可有空腹低血糖；糖耐量试验示低平曲线。

实验室检查

激素检查：

- 基础血、尿皮质醇、尿17-羟皮质类固醇测定常减低



实验室检查

激素检查：

- **ACTH兴奋实验：探查肾上腺皮质储备功能（筛查及确定）**：静脉滴注ACTH250微克，维持8小时，观察皮质醇，尿17羟及皮质醇的变化。兴奋第一天正常人较对照增加1-2倍，第二天增加1.5-2.5倍。
- **血浆基础ACTH测定：鉴别原发及继发。**
原发性ACTH多明显增高，超过20pmol/L。继发性者多降低。

诊断与鉴别诊断

对于有以下临床表现者需要考虑Addison氏病的可能：

- **症状群：**乏力、皮肤粘膜色素沉着食欲减退、体重减轻、血压减低、低血糖。
- **鉴别诊断：**有上述临床表现的患者如慢性消耗性疾病者
- **鉴别依据：**ACTH兴奋实验最具诊断价值
 - 此外血浆ACTH、血、尿基础皮质醇及24小时尿17羟皮质类固醇均有辅助诊断价值。

治疗

急性肾上腺危象的治疗

- 糖皮质激素替代治疗：
 - 24小时：氢化可的松100mg Q6h；此后50mg Q6h
 - 逐渐减少剂量至4、5天，补充盐皮质激素
- 一般支持治疗：
 - 纠正脱水、低血容量和电解质异常、低血糖；
 - 治疗并存和加速病情的疾病。

替代治疗的原则

- 长期维持
- 糖皮质激素替代治疗：
 - 氢化可的松（首选）：15~20mg 上午；10mg 下午
 - 氟氢可的松：上午0.05~0.1mg
- 个体化的激素剂量：早晨2/3，下午1/3
- 应激时糖皮质激素加量
- 食盐及盐皮质激素替代：食盐的摄入量、盐皮质激素的使用

谢谢！