

·临床研究·

妊娠合并库欣综合征8例的临床分析

蔡诗琴, 祝彩霞, 张喆超, 张颖, 陈海天
(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】总结分析妊娠合并库欣综合征患者的临床特点、诊疗经过和母儿预后, 优化其妊娠期管理。【方法】回顾性收集2006年1月至2022年8月在中山大学附属第一医院住院治疗的8例妊娠合并库欣综合征患者的临床资料并随访新生儿结局, 总结其临床特征、治疗方法及妊娠结局。【结果】8例患者中, 并发子痫前期4例, 孕前糖尿病2例, 妊娠期糖尿病5例, 低钾血症8例。实验室检查均发现血清皮质醇升高, 昼夜节律消失, 24 h尿皮质醇升高, 血促肾上腺皮质激素下降; 影像学检查肾上腺彩超或MR检查提示肾上腺肿瘤。8例孕妇中3例选择于妊娠中期行腹腔镜手术, 4例选择保守治疗, 产后行腹腔镜手术, 术后病理均提示肾上腺皮质腺瘤。8例患者中自然流产1例, 足月产1例和早产6例, 7例活产中顺产1例, 剖宫产6例。7例新生儿中低出生体重儿3例; 新生儿多发畸形1例, 新生儿左侧重复肾1例, 转儿科4例, 死亡2例, 随访中发现1例幼儿在2岁时确诊为肾病综合征。【结论】妊娠合并库欣综合征罕见且高危, 需要多学科团队进行确诊、管理和长期随访。

关键词:库欣综合征; 妊娠; 妊娠结局; 妊娠并发症

中图分类号: R71 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2023)03-0471-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0314

Obstetric Clinical Analysis in 8 Cases With Cushing's Syndrome

CAI Shi-qin, ZHU Cai-xia, ZHANG Zhe-chao, ZHANG Ying, CHEN Hai-tian

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: CHEN Hai-tian; E-mail: chhait@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To summarize and analyze the clinical characteristics, diagnosis process, treatment process, and obstetric outcomes of pregnant women with Cushing's syndrome, helping to optimize pregnancy management. 【Methods】 A retrospective study was conducted on 8 pregnant women with Cushing's syndrome who were hospitalized in the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University between January 2006 and August 2022. The clinical characteristics, management and obstetric outcomes were recorded. 【Results】 Preeclampsia was detected in 4 cases, pre-gestational diabetes mellitus in 2 cases, gestational diabetes mellitus in 5 cases, and hypokalemia in all 8 cases. Elevated serum cortisol, disappearance of day-night rhythm of cortisol, increased 24-hour urine cortisol and decrease in serum ACTH were found in 8 cases by laboratory examination. Furthermore, adrenal adenoma was detected in all 8 cases by ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging. Three cases underwent laparoscopic adrenalectomy in the second trimester and 4 cases received surgery after delivery. The diagnosis of adrenal cortical adenoma was confirmed by pathological report. Six cases had pre-term birth, while one patient delivered after 37 weeks of gestation and one patient suffered from spontaneous abortion. Among 7 cases of live birth, 6 patients underwent cesarean section and 1 patient had vaginal delivery. Of all newborns, 3 had low birth weight. One case had a birth defect. Four infants were transferred to the neonatal intensive care unit, and two infants died. One child was diagnosed with nephrotic syndrome at 2 years of age. 【Conclusions】 Cushing's syndrome is rare

收稿日期: 2022-10-21

基金项目: 广东省自然科学基金(2021A1515010411)

作者简介: 蔡诗琴, 硕士, 住院医师, 研究方向: 围产医学, 高危产科, E-mail: caishq6@mail2.sysu.edu.cn; 陈海天, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 围产医学, 高危产科, E-mail: chhait@mail.sysu.edu.cn

and high risk during pregnancy. It requires multidisciplinary diagnosis, treatment, and long-term follow-up. Drug therapy carries a risk of progression and requires intensive care during pregnancy, postpartum follow-up, and specialist treatment.

Key words: Cushing's syndrome; pregnancy; obstetric outcome; pregnancy complication

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2023, 44(3):471-478]

库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)又称皮质醇增多症,是指由多种病因导致以高皮质醇血症为特征的临床综合征。由于皮质醇增多可引起女性患者月经紊乱和不孕^[1],因此妊娠女性中确诊库欣综合征较为罕见,迄今为止,国内外报道的妊娠合并库欣综合征病例不超过200例^[2-4]。库欣综合征主要表现为满月脸、水牛背、向心性肥胖、痤疮、紫纹、高血压、糖尿病等^[5-7]。妊娠期库欣综合征的临床表现复杂多样且缺乏特异性,如肥胖、紫纹、血压升高、糖耐量异常往往与正常妊娠肥胖、妊娠纹和妊娠期常见并发症如高血压、妊娠期糖尿病难以鉴别,因此妊娠合并库欣综合征的诊断极具挑战。妊娠合并库欣综合征可引起高血压、子痫前期、糖尿病、胎儿生长受限、胎死宫内、早产等母儿严重并发症^[2,6]。该病妊娠期管理和治疗缺乏基于循证医学的指南,临床经验较为有限,若延迟诊断导致治疗不及时,可引起严重母儿并发症,甚至引起母儿死亡,应当引起重视。本研究对2006年1月1日至2022年8月30日在中山大学附属第一医院确诊的8例妊娠合并库欣综合征患者的资料和母儿结局进行分析,旨在探讨库欣综合征患者在妊娠期的临床特点、诊治思路和母儿预后,以期优化妊娠合并库欣综合征的管理。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择2006年1月1日至2022年8月30日在中山大学附属第一医院住院治疗的8例妊娠合并库欣综合征孕妇。纳入标准:在妊娠期经内分泌医生首次确诊库欣综合征。排除标准:库欣综合征作为既往疾病且已结束治疗疗程。研究已征得患者知情同意,并经过伦理委员会的批准(伦理批号[2022]426号)。

1.2 方法

病例资料:通过电子病历系统收集并记录患者

的人口学资料、受孕方式、临床表现、实验室检查、影像学检查、妊娠结局、新生儿结局和库欣综合征的诊治经过。

记录8例妊娠合并库欣综合征的首发症状。患者均收入院进行全身器官评估,经内分泌科医生诊断库欣综合征。所有患者在多学科(产科、内分泌科、泌尿外科、麻醉科和新生儿科)协作下诊疗,均接受常规产前检查,完善胎儿生长评估超声及肾上腺磁共振,并持续监测血压、尿蛋白定量、血糖、血钾、血小板、肝肾功能、24 h尿游离皮质醇(urinary free cortisol, UFC)、昼夜血清皮质醇、血促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)的变化,根据病情改变及时调整治疗方案。记录母体结局,包括妊娠期并发症,如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、妊娠期肝内胆汁淤积症等,妊娠期合并症、分娩方式(阴道分娩/剖宫产)、分娩孕周、产后出血和重症监护转科情况。新生儿结局包括出生体质量、Apgar评分、新生儿并发症等。记录库欣综合征病因治疗的经过,包括手术时间、手术方式、术后病理结果等。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)、中位数和四分位数间距($M(P_{25} \sim P_{75})$)描述。计数资料以频数及百分率描述。

2 结果

2.1 一般情况

8例妊娠合并库欣综合征患者平均分娩年龄为(29.9±3.0)岁,中位数30.0(27.0~32.3)岁。8例患者均为单胎妊娠,其中3例是经产妇,5例为初产妇;6例为自然受孕,2例(例7、例8)辅助生殖受孕。8例患者入院时平均BMI(23.6±2.7)kg/cm²,中位数22.7(21.7~25.2)kg/cm²。

2.2 临床特征

8例妊娠合并库欣综合征患者临床表现不一,其中5例首发症状为高血压(例1、2、3、6、8),首发孕周介于(7.4~33.0)周,平均(20.5±10.8)周,中位数24.4(11.0~26.6)周;其中4例并发子痫前期(例1、2、3、8);2例(例5、8)患者孕前出现糖尿病,5例患者(例2、3、4、6、7)于孕期出现妊娠期糖尿病,这5例首发孕周介于(18.0~27.9)周,平均(23.4±4.8)周,中位数26.0(18.4~26.6)周。8例患者孕期均出现低钾血症,首发孕周介于(7.4~33.4)周;平均(20.8±9.6)周,中位数22.1(12.6~27.5)周;平均血钾水平(2.82±0.46)mmol/L,中位数2.78(2.39~3.20)mmol/L,孕期需要药物纠正低钾血症。3例患者(例3、7、8)出现血小板进行性降低,仅有2例患者(例1、4)出现瘀斑,3例患者(例5、6、8)出现乏力。水肿、满月脸、向心性肥胖、皮肤紫纹、痤疮等临床表现可见于不同的孕妇中(表1)。

2.3 辅助检查

最常见的实验室异常结果是血、尿皮质醇浓度上升。8例妊娠合并库欣综合征患者均进行血、尿皮质醇浓度检测,均出现皮质醇昼夜节律消失。0 am 血皮质醇平均值为(39±22) μg/dL,中位数30(28~40) μg/dL;8 am 血皮质醇平均值为(38±18) μg/dL,中位数34(27~38) μg/dL。24 h UFC 平均值

为(1 413±1 103) μg/24h,中位数1 036(831~1 455) μg/24 h,超过妊娠中晚期正常上限的3倍。本研究中8例ACTH值均<2.2 pmol/L,属于ACTH非依赖性库欣综合征。8例患者均未行地塞米松抑制试验。3例患者进行肾上腺彩超检查,2例患者行肾上腺CT,2015年至今的5例患者行肾上腺MR,结果均提示肾上腺来源肿瘤。结合临床特征、实验室检验和影像学检查,内分泌医生诊断库欣综合征,确诊孕周介于(13.6~34.0)周,平均(24.1±7.3)周,中位数23.7(18.8~30.0)周。

2.4 治疗

8例妊娠合并库欣综合征的患者中3例(例4、5、6)选择妊娠中期行腹腔镜下肾上腺腺瘤切除术(表2),术后继续药物对症治疗,其中例5术后一周出现胎膜早破,自然流产;例4足月剖宫产,例6于妊娠36周因妊娠期高血压控制不佳行剖宫产。余5例患者妊娠期采取保守治疗,针对高血压、高血糖、妊娠期肝内胆汁淤积症等并发症采用相应药物治疗。这5例患者中例1因个人原因产后未行肾上腺手术,4例在产后1~4个月行腹腔镜下肾上腺腺瘤切除术,平均分娩孕周(32.9±2.6)周,中位数32.0(31.3~33.6)周,均活产。以上行手术的7例患者术后病理均提示肾上腺皮质腺瘤。

表1 妊娠合并库欣综合征患者临床特征
Table 1 Clinical characteristics of pregnancy with Cushing's syndrome

Complications	Cases	n (%)
Hypertension	1, 2, 3, 6, 8	5 (62.5)
Hyperglycaemia	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	7 (87.5)
Hyperlipidemia	3, 8	2 (25.0)
Thrombocytopenia	3, 7, 8	3 (37.5)
Hypokalaemia	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	8 (100)
Ecchymosis	1, 4	2 (25.0)
Fatigue	5, 6, 8	3 (37.5)
Edema	1, 3, 4, 5, 6, 7	6 (75.0)
Moon Face	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	8 (100.0)
Central Obesity	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	7 (87.5)
Purple Striae	1, 2, 3, 4, 7, 8	6 (75.0)
Acne	6	1 (12.5)

表2 妊娠合并库欣综合征患者的治疗及妊娠结局
Table 2 Treatment and obstetric outcomes of patients with Cushing's syndrome

Case	Operation time / gestational weeks	Surgery	Pathology	Gestational age at birth /week	Delivery mode
1	-	-	-	34	CS
2	1 months after delivery	LA(right adernonal adenoma)	Adrenocortical adenoma	31 ⁺³	vaginal spontaneous delivery
3	4 months after delivery	LA(left adernonal adenoma)	Adrenocortical adenoma	31	CS
4	20 ⁺ weeks	LA(right adernonal adenoma)	Adrenocortical adenoma	38	CS
5	21 ⁺ weeks	LA(left adernonal adenoma)	Adrenocortical adenoma	22 ⁺²	spontaneous abortion
6	19 ⁺ weeks	LA(right adernonal adenoma)	Adrenocortical adenoma	36	CS
7	2 months after delivery	LA (left adernonal adenoma)	Adrenocortical adenoma	32 ⁺⁴	CS
8	2 months after delivery	LA(left adernonal adenoma)	Adrenocortical adenoma	36 ⁺⁵	CS

LA: laparoscopic adrenalectomy; CS: cesarean section.

2.5 母儿结局

如表3所示,4例患者在妊娠晚期出现重度子痫前期,2例患者并发妊娠期肝内胆汁淤积症。例8在妊娠晚期合并急性胰腺炎。表4显示,8例患者中活产7例,例5在妊娠中期行肾上腺腺瘤切除术后自然流产。7例活产中包括1例足月产和6例早产;其中顺产1例,剖宫产6例,剖宫产指征包括妊娠期高血压(例6)、重度子痫前期(例1)、胎儿窘迫(例1、3)、重度妊娠期胆汁淤积症合并血小板减少(例7)、急性胰腺炎合并胆囊炎(例8)和社会因素(例4)。

7例活产的新生儿男婴4例,女婴3例;平均出生体质量为(2 350±595)g,中位数2 550(2 128~2 713)g,低出生体质量儿3例;Apgar1分钟评分4分1例、7分1例、9分3例、10分2例。5分钟及10分钟评分均≥9分。4例转新生儿科进一步治疗,其中例2新生儿多发发育异常,因孕妇及家属放弃治疗出生后死亡;例3(胎龄31周)于出生后1周抢救失败死亡;例1和例2出现新生儿窒息;例7先天性

畸形,其产前超声提示胎儿左肾重复肾畸形,考虑畸形遗传自其母亲(右肾重复肾畸形);本研究开始后通过电话随访儿童结局,例1因年代久远失联,随访过程中发现例4在2岁时确诊为肾病综合征,其余2例无远期并发症。

3 讨论

3.1 妊娠合并库欣综合征的早期识别

库欣综合征的临床表现主要包括乏力、体质量增加、痤疮、高血压、糖尿病、水肿、皮纹等^[2, 5-11],与正常妊娠和妊娠并发症的表现相重叠,不易区分,缺乏特异性,因此,妊娠合并库欣综合征的诊断极具挑战。与正常的妊娠纹不一样,库欣综合征的紫纹为红紫色,宽度>1cm,有助于鉴别诊断;本研究中8例患者有6例出现典型的库欣综合征紫纹,正确鉴别紫纹和妊娠纹有助于早期识别库欣综合征。

既往研究认为当患者出现高血压、瘀斑和肌无力三联征时,应高度怀疑库欣综合征,但本研究中

表3 妊娠合并库欣综合征妊娠期合并症
Table 3 Complications of pregnancies with Cushing's syndrome

Case	Blood Pressure	Glucose	Thrombocytopenia	Hypokalemia	ICP	Acute pancreatitis
1	severe PE	-	-	+	-	-
2	severe PE	GDM	-	+	-	-
3	severe PE	GDM	-	+	-	-
4	-	GDM	-	+	-	-
5	-	PGDM	-	+	-	-
6	GH	GDM	-	+	-	-
7	-	GDM	+	+	+	-
8	severe PE	PGDM	+	+	+	+

ICP: intrahepatic cholestasis pregnancy; severe PE: severe preeclampsia; GH: gestational hypertension; PGDM: pre-gestational diabetes mellitus; GDM: gestational diabetes mellitus.

表4 妊娠合并库欣综合征患者的新生儿结局
Table 4 Neonatal outcomes of pregnancy with Cushing's syndrome

Case	Surgery during pregnancy	Delivery pregnancy week/weeks	Delivery mode	CS's indication	Sex	Weight/g	Apgar score at 1-5-10 min	Transfer to pediatrics	Complications
1	-	34	CS	severe PE, fetal distress	M	2 600	7-10-10	+	MS
2	-	31 ⁺³	eutocia	-	F	2 700	4-9-9	-(gave up treatment)	MS, massive ascites, death
3	-	31	CS	fetal distress	M	1 100	9-10-10	+	death
4	+	38	CS	social factor	M	2 750	10-10-10	-	Nephrotic syndrome
5	+	22 ⁺²	spontaneous abortion	-	-	-	-	-	-
6	+	36	CS	GH	F	2 000	10-10-10	+	None
7	-	32 ⁺⁴	CS	Severe ICP, Thrombocytopenia	M	2 170	9-10-10	+	Left renal duplication
8	-	36 ⁺⁵	CS	Acute pancreatitis, acute cholecystitis	F	2 500	9-10-10	-	None

CS: cesarean section; severe PE: severe preeclampsia; GH: gestational hypertension; M: male; F: female; MS: mild asphyxia.

8例患者无同时出现三联征。本研究中大部分患者首发症状是高血压或糖尿病(表3),5例患者出现高血压,且出现孕周大多集中在妊娠早、中期,其中4例患者进展为重度子痫前期;7例患者出现糖尿病,其中2例孕前确诊糖尿病。8例患者均出现低钾血症,低血钾的临床表现为肌无力,而本研

究中孕妇均无肌无力表现,这可能与孕妇主观感觉密切相关,乏力往往被孕妇误以为是正常妊娠反应,具有隐匿性特点。妊娠剧吐导致的低钾血症常见于妊娠早期,但本研究中库欣综合征的低钾血症主要集中在妊娠中期。因此,当妊娠早、中期同时出现高血压、高血糖和低钾血症,我们需要高度警

惕库欣综合征,进行详细的体格检查,注意有无瘀斑、满月脸、向心性肥胖等库欣综合征等特异性体征,有助于库欣综合征的诊断。

3.2 妊娠合并库欣综合征的诊断

妊娠合并库欣综合征通过临床表现和体征进行诊断比较困难,但妊娠期生化诊断同样困难。生理条件下,妊娠期女性的肾上腺会增加皮质醇的分泌,到妊娠晚期,皮质醇增加至孕前2~3倍,因此用于诊断非妊娠人群库欣综合征的典型生化特征不能直接适用于妊娠期女性,这给妊娠期库欣综合征的诊断带来挑战。根据美国和欧洲内分泌学会^[12]在2008年发布了关于库欣综合征的综合管理指南,诊断方面推荐了四项筛查试验:尿游离皮质醇、深夜唾液皮质醇、1 mg地塞米松过夜抑制试验、标准小剂量地塞米松抑制试验,而至今未对诊断部分进行更新。2015我国库欣综合征的专家共识^[7]也推荐这4项筛查项目中2项以上异常则高度怀疑库欣综合征。但关于妊娠合并库欣综合征尚无统一的诊断标准,尚无针对妊娠期生化检验结果的详细解读,因此,根据临床经验,妊娠期推荐以下实验室筛查方法:①24 h尿皮质醇大于正常上限3倍以上。②血清皮质醇的昼夜节律消失;③夜间唾液皮质醇升高^[13-14]。由于妊娠期血清皮质醇和尿皮质醇对外源性糖皮质激素的反应减弱,因此妊娠期不推荐行地塞米松抑制试验。正常妊娠孕妇血浆皮质醇浓度增加,但皮质醇的节律性维持正常,本研究中8例患者均出现血清皮质醇升高和节律消失。

库欣综合征的病因诊断很重要,病因不同则治疗方法不同。库欣综合征的病因包括肾上腺腺瘤(ACTH非依赖性)、库欣病(ACTH依赖性)、肾上腺皮质腺癌、异位肿瘤等,妊娠合并库欣综合征的主要病因为肾上腺腺瘤,约占44.1%^[15]。与前期研究一致,本研究8例患者影像学检查均提示肾上腺肿瘤,其中手术后病理检查确诊肾上腺皮脂腺瘤7例,其中1例患者未行手术治疗。妊娠合并库欣综合征的定位诊断主要依靠血清ACTH水平检测和影像学检查,因为妊娠期的特殊性,检查首选超声和MR。测量ACTH水平可在一定程度上提示肿瘤位置,若ACTH降低(非妊娠人群标准 <2.2 pmol/L)通常提示肾上腺源性肿瘤。因此,在高度怀疑库欣综合征的孕妇中,建议完善肾上腺超声检查,必要时行MR检查。妊娠期库欣综合征的临床诊断需要结合临床表现、实验室结果及影像学检查结果综

合诊断,手术后病理确诊。

3.3 妊娠合并库欣综合征的管理

妊娠合并库欣综合征的母儿并发症包括:高血压、糖尿病、子痫前期、心力衰竭、早产、宫内生长迟缓、胎窘、死产、自然流产等,孕期规范化管理有助于降低母儿不良结局的发生率,改善妊娠结局。至今没有权威的针对妊娠合并库欣综合征的诊治指南,全球报道的妊娠合并库欣综合征的病例数少,可参考和借鉴的经验有限。

妊娠合并库欣综合征的治疗包括保守治疗和手术治疗,其中保守治疗主要是针对高血压、糖尿病、低血钾、高皮质醇血症等对症的药物治疗和监测。药物治疗包括降压、降糖、补充钾离子、抗皮质醇药物。但妊娠晚期药物治疗效果波动较大,降压降糖药物对症治疗效果不佳,据报道,不可控制的高血压、高血糖和低血钾等内分泌系统的异常是库欣综合征患者死亡的重要因素^[16-17]。在妊娠晚期,血皮质醇水平逐渐升高,病情进行性加重,因病情需要的医源性早产风险显著增加。目前,妊娠期使用抗皮质醇药物的报道较少,缺乏高质量循证医学证据,因此应谨慎使用。当积极的药物治疗不能控制高皮质醇血症且病情进展时需要立即终止妊娠,本研究中5例孕期采取保守治疗的孕妇在妊娠晚期出现重度子痫前期、重度妊娠期肝内胆汁淤积症、血小板降低、急性胰腺炎等严重并发症,并因此未足月行剖宫产终止妊娠。本研究中保守治疗的5例病例中,2例有胎儿发育异常,其中例2妊娠期发现胎儿发育异常,行产前诊断,染色体和CMA未见异常;例7胎儿左侧重复肾畸形,产前诊断结果未见异常,其母合并右侧重复肾畸形,考虑遗传可能性大。该2例胎儿畸形发生时孕妇均未进行药物治疗,胎儿发育异常暂不考虑药物相关。保守治疗中2例新生儿死亡,其中例2因新生儿多发畸形,家属签字放弃治疗;例3分娩孕周为31周,早产儿并发症较多,家属签字放弃治疗。因此,保守治疗期间需加强母胎监护,反复评估病情,适时终止妊娠。

手术切除肿瘤是减少皮质醇分泌的最有效方法,妊娠中期手术治疗是安全可行的^[18],腹腔镜手术是妊娠合并肾上腺肿瘤的首选治疗方法^[19-21]。一项系统回顾研究结果显示,61例妊娠期库欣综合征患者在妊娠(17~26)周接受了腹腔镜手术,妊娠期手术治疗的患者的妊娠结局较未手术治疗者

得到明显改善。研究认为,妊娠期腹腔镜手术的死胎率约为0.4%,术中并发症发生率约为3.86%,术后孕妇并发症发生率约为4%^[2]。Lindsay等^[13]认为妊娠20周后采取手术治疗可获得更好的母儿妊娠结局。本研究中3例患者孕期行手术治疗,手术时机在妊娠(19~21)周之间,其中一例38周剖宫产,另一例36周因妊娠期高血压行剖宫产,而药物治疗的5人中,4例34周前因病情变化终止妊娠;例8在妊娠36⁺⁵周出现急性胰腺炎并胆囊炎,病情危重,剖宫产终止妊娠。

由于既往的经验数据有限,对于妊娠合并库欣综合征的治疗方案选择存在一定争议,需要综合考虑孕周、胎儿情况、库欣综合征的病情变化和孕妇意愿,选择个体化治疗方案^[22],普遍认为妊娠中期行腹腔镜手术是相对安全的,但本研究中1例患者在术后1周出现自然流产,因此,我们需要充分告知孕妇围手术期并发症、流产、早产等风险,警惕肾上腺危象,需要产科、内分泌科、泌尿外科、麻醉科多学科协作诊疗,共同制定围手术期的预案。若患者选择保守治疗,在妊娠期管理方面,除了常规产科检查外,需要适当增加产检次数、重点监测血压、

血糖、血钾、血小板、肝肾功能的变化,警惕库欣综合征的各类并发症的出现。做好宣教。妊娠合并库欣综合征不是阴道分娩的禁忌症,患者的分娩方式主要取决于产科指征。产后需要进行原发疾病的相关治疗。

3.4 总结

妊娠合并库欣综合征的早期诊断困难,当妊娠早、中期出现高血压、高血糖及低血钾症,应提高警惕,有助于诊断的检查包括:24 h尿皮质醇测定、夜间唾液皮质醇测定、血清皮质醇的昼夜节律监测、ACTH测定、肾上腺超声及肾上腺MR。腹腔镜手术切除肿瘤是孕期首选的治疗方式;保守治疗期间需要严密母胎监护,若病情进展,需及时终止妊娠。妊娠合并库欣综合征是高危妊娠,患者需要由经验丰富的多学科团队进行管理和长期随访,产后需要泌尿外科、内分泌科评估和制定后续治疗方案。

本研究的不足之处:本研究为回顾性研究,时间跨度非常大,有部分数据缺失,缺乏统一的诊疗方案理论;其次,本研究样本数量少,尚需更大样本的前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] Castinetti F, Brue T. Impact of Cushing's syndrome on fertility and pregnancy [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, 83(3): 188-190.
- [2] Caimari F, Valassi E, Garbayo P, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases [J]. *Endocrine*, 2017, 55 (2) : 555-563.
- [3] Dong D, Li H, Xiao H. The diagnosis and management of Cushing syndrome during pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35(1): 94-96.
- [4] Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management [J]. *Clin Epidemiol*, 2015, 7: 281-293.
- [5] Brue T, Amodru V, Castinetti F. Management of endocrine disease: management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(6): R259-R266.
- [6] Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MC. Management of endocrine disease: management of pregnant patients with Cushing's syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(2): R85-R91.
- [7] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015) [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(11): 835-840. Chinese Pituitary Adenoma Collaboration Group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of Cushing's disease in China (2015) [J]. *Natl Med J Chin*, 2016, 96(11): 835-840.
- [8] 邓浩,刘国莉. 妊娠合并肾上腺肿瘤孕期高血压的临床特点及母儿结局 [J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37(5): 370-374. Deng H, Liu GL. Clinical characteristics and maternal and fetal outcomes of hypertensive disorders complicating pregnancy in patients with adrenal tumors [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2021, 37(5): 370-374.
- [9] 阿斯哈尔努尔比亚,玉素甫艾比拜,艾尼瓦尔尤丽图孜,等. 非ACTH依赖性库欣综合征52例临床资料分析 [J]. *山东医药*, 2020, 60(9): 82-85. NVERBIYA Asier, AIBIBAI Yusufu, YOULITUZI Ai-

- niwaer, et al. Analysis of clinical data of 52 cases of non-ACTH-dependent Cushing syndrome [J]. *Shandong Med J*, 2020, 60(9): 82-85.
- [10] 曹思齐,陈刚. 库欣综合征相关心血管事件的现状、困惑与诊疗前景[J]. *创伤与急诊电子杂志*, 2020, 8(4): 211-216.
Cao SQ, Chen G. Current status, confusion and prospect of cardiovascular events associated with Cushing syndrome[J]. *J Trauma Emerg (Elect Vers)*, 2020, 8(4): 211-216.
- [11] 周兴建,杨国庆,徐焱成,等. 131例库欣综合征患者的临床特征分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(8): 653-655.
Zhou XJ, Yang GQ, Xu YC, et al. Clinical features of 131 patients with Cushing syndrome[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2013, 29(8): 653-655.
- [12] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1526-1540.
- [13] Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3077-3083.
- [14] Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy [J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2006, 35(1): 1-20.
- [15] Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9996) : 913-927.
- [16] Sharma A, Vella A. Glucose metabolism in Cushing's syndrome [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(3): 140-145.
- [17] Marques J, Boguszewski CL. Medical therapy in severe hypercortisolism[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(2): 101487.
- [18] 安平,陈康,母义明. 妊娠女性库欣综合征的临床诊治[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020(2): 180-181.
An P, Chen K, Mu YM. Diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnant women [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2020(2): 180-181.
- [19] Balla A, Ortenzi M, Palmieri L, et al. Laparoscopic bilateral anterior transperitoneal adrenalectomy: 24 years experience [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(11): 3718-3724.
- [20] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 2807-2831.
- [21] Martinez GR, Martinez PA, Domingo DPC, et al. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the mainstay treatment [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(3): 273-276.
- [22] Chui MH, Ozbey NC, Ezzat S, et al. Case report: adrenal LH/hCG receptor overexpression and gene amplification causing pregnancy-induced Cushing's syndrome [J]. *Endocr Pathol*, 2009, 20(4): 256-261.

(编辑 余菁)