第29卷 第2期
2008年 3月
中山大学学报(医学科学版)
JOURNAL OF SUN YAT-SEN UNIVERSITY(MEDICAL SCIENCES)
Vol.29 No.2
Mar. 2008

Cushing综合征的临床特点与诊断分析

曹筱佩[1], 陈松锦[1], 钟 玫[2], 肖海鹏[1]
(1. 中山大学附属第一医院内分泌科, 广东 广州 510080, 2. 广西省人民医院内分泌科, 广西 柳州 545000)

摘 要:【目的】分析Cushing综合征各种病因的临床特征,评估诊断和病因鉴别诊断的方法和效率。【方法】回顾分析我院1996年~2006年住院经临床和病理确诊为Cushing综合征的154例病例的临床资料和实验室检查资料。【结果】85%左右的病人有典型的Cushing外貌,肾上腺腺瘤占33.8%,其中85%为育龄女性。约半数病人出现低血钾和糖尿病。血糖异常、高血压及高脂血症的发生率分别为68.7%、72.6%和67.6%。Cushing综合征诊断的敏感性从高到低依次为不被午夜1 mg地塞米松抑制、24 h尿游离皮质醇升高、血皮质醇昼夜节律消失、清晨血皮质醇升高。在Cushing病和肾上腺腺瘤的鉴别诊断中,8 mg地塞米松抑制试验的特异性和敏感性分别为86.8%和90.8%,ACTH的特异性和敏感性分别为97.2%%和65.1%。【结论】本组病例肾上腺腺瘤比例高,糖尿病发生率高。结合ACTH检测,8 mg地塞米松抑制试验以及影像学检查,方可对Cushing综合征的病因进行准确的鉴别诊断。

关键词: Cushing综合征/诊断; Cushing综合征/并发症
中图分类号:R586.04 **文献标识码**: A **文章编号**:1672-3554(2008)02-0211-05

Clinical and Biochemical Characteristics of Cushing's syndrome: A Retrospective Study

CAO Xiao-pei[1], CHEN Song-jing[1], ZHONG Mei[2], XIAO Hai-peng[1]
(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Endocrinology, People's Hospital of Guangxi Province, Liuzhou 610020, China)

Abstract:【Objective】 To analyze the clinical and biochemical characteristics of Cushing's syndrome, and evaluate the sensitivity and specificity of various assays in diagnosis and differential diagnosis.【Methods】 We retrospectively reviewed the medical records of a total of 154 patients with Cushing´ s syndrome admitted to our hospital from 1996 to 2006.【Results】 About 85% patients had typical Cushing symptoms. 33.8% were adrenal adenoma and of whom 85% were women. Half of the patients presented hypopotassium and diabetes. The prevalence of glucose intolerance, hypertension and hyperlipidemia were 68.7%, 72.6%, and 67.6%, respectively. The sensitivity for diagnosis from high to low was lack of cortisol suppression after 1 mg overnight dexamethasone test, increased 24 h urinary free cortisol, loss of the normal diumal rhythm of the plasma cortisol, raised morning plasma cortisol. The specificity and sensitivity for 8 mg dexamethasone suppression test were 86.8% and 90.8%, respectively, and for ACTH level were 97.2% and 65.1%, respectively. 【Conclusions】 There are higher than reported incidences of adrenal adenoma and diabetes in our cases. A combination of ACTH, 8 mg dexamethasone suppression test as well as the image assay is necessary for the differential diagnosis for Cushing's syndrome.

Key words: Cushing's syndrome/diagnosis; Cushing's syndrome/complications
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008,29(2):211-215]

Cushing综合征是由多种原因引起的糖皮质激素过度分泌导致的一系列临床症群, 其中Cushing病及肾上腺皮质腺瘤是最常见的病因[1]。糖皮质激素过度分泌导致一系列的代谢紊乱,并增加心血

收稿日期:2007-11-25
基金项目:教育部回国人员基金[2005]383号
作者简介:曹筱佩(1965-),女,湖南衡阳人,博士,副教授,硕士生导师,E-mail: caoxp100@hotmail.com; 肖海鹏,通讯作者,教授,博士生导师,E-mail: xiaohp@mail.sysu.edu.cn

管事件风险[2]。各种病因临床表现存在相当的共性,但由于各种病因治疗的方法不一,以致其病因的鉴别非常重要。激素水平与影像学分析是诊断与鉴别诊断的关键,不同研究采用的方法以及对各种检测方法的敏感性和特异性的评价存在差异[3-5]。本研究通过收集本院确诊为Cushing综合征的病例资料,分析各种病因的临床表现和生化特征,评估血尿皮质醇、血皮质醇昼夜节律及地塞米松抑制试验在诊断和病因鉴别诊断中的效率,为临床应用提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

收集本院1996年-2006年住院、经临床和病理确诊为Cushing综合征的154例病例资料,分析其临床特点和实验室检查资料。

1.2 检查方法

1.2.1 血皮质醇昼夜节律 患者同日内抽血2次(8:00 AM, 24:00 PM)测血皮质醇,如24:00 PM血皮质醇值较8:00 AM下降50%以上为节律存在,反之则节律消失。

1.2.2 午夜1 mg地塞米松抑制试验 8:00 AM抽血,24:00 PM顿服地塞米松1 mg,次日8:00 AM再次抽血测血皮质醇,如服药后血皮质醇较服药前下降50%以上为可被抑制。

1.2.3 小剂量地塞米松抑制试验 口服地塞米松0.5 mg,每日4次,连续2 d,服药后测8:00 AM血皮质醇及24 h尿游离皮质醇(UFC),与试验前结果比较,24 h尿游离皮质醇(UFC)的抑制率≥50 %和/或血皮质醇较服药前下降50%以上为可被抑制。

1.2.4 大剂量地塞米松抑制试验 口服地塞米松2 mg,每日4次,连续2 d,服药后测8:00 AM血皮质醇及24 h UFC,与试验前结果比较,24 h尿游离皮质醇(UFC)的抑制率≥50 %和/或血皮质醇较服药前下降50%以上为可被抑制。

1.2.5 诊断标准与检测方法 糖尿病诊断依据1999年WHO的糖尿病诊断标准;高血压诊断分级依据WHO高血压的诊断标准。低血钾的标准为血清钾 < 3.5 mmol/L (至少2次),轻度为3.0~3.5 mmol/L,中度为2.5 ~ 2.9 mmol/L,重度为 < 2.5 mmol/L。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法;ACTH、血皮质醇、24 h UFC测定采用放射免疫分析法。

1.3 统计学处理

对上述患者的病史资料进行分类及数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用试验前后配对 t 检验;计数资料以构成比表示,比较用 χ^2 检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。分析软件用SPSS11.0。

2 结 果

2.1 患者一般情况

患者年龄3 ~ 75(S=37.6)岁。男46例,女108例,男女构成比为1∶2.35。其中84.6%的肾上腺瘤患者以及50% Cushing病患者为年龄介于24 ~ 50岁的育龄女性。病因分类中Cushing病最多见(82例,占全部病例的53.2%),其次为肾上腺瘤(52例,占33.8%)。还包括较少见类型:异位ACTH分泌综合症(9例,占5.84%),肾上腺癌(3例,占1.94%),双肾上腺大结节性增生(4例,占2.60%),及双肾上腺小结节性增生(4例,占2.60%,表1)。82例Cushing病患者中有41例因头痛与视力异常直接进入脑外科行手术治疗,经病理免疫组化明确为垂体ACTH腺瘤,其中23例为单纯ACTH瘤,17例为ACTH混合腺瘤,其余41例资料完整的Cushing病患者纳入本文的分析。

表1 154例皮质醇增多症患者的病因分类

Table 1 Etiological classification of 154 cases of Cushing's syndrome

Classification	Number	Ratio(%)	Male/Female
Cushing disease	82	53.20	28 : 54
Adrenal adenoma	52	33.80	8 : 44
Adrenal carcinoma	3	1.94	1 : 2
Ectopic ACTH syndrome (EAS)	9	5.84	5 : 4
Bilateral micronodular adrenal hyperplasia	4	2.60	1 : 3
Bilateral macronodular adrenal hyperplasia	4	2.60	3 : 1
Total	154	100.00	1 : 2.35

2.2 Cushing综合症患者的临床特点

70%患者主诉为体重增加、肥胖,其次为头痛、水肿,部分女性患者以月经不调为主要症状。85%左右的患者有典型皮质醇增多症体征,这些体征在不同病因的患者中的出现概率不一样(表2)。满月脸和向心性肥胖为最多见的体征,见于80%以上的患者,尤其在Cushing病患者中,90%以上有此体

征。有约半数病人存在下肢浮肿,约七成患者存在高血压，其中一半以上表现为重度高血压。约 2/3 的 Cushing 综合症患者存在糖代谢异常，其中约半数(46.1%)为糖尿病。有 2/3 患者(67.6%)出现血脂代谢异常,并以混合性血脂异常为主(78%)。约一半的 Cushing 综合症患者有低血钾，异位 ACTH 综合症者则 100%存在低血钾，而且主要表现为重度低血钾(表 2)。

表 2　113 例皮质醇增多症患者的临床特点

Table 2　Clinical characteristics of the 113 cases of Cushing's syndrome　　(*n*/*N*)

	Cushing's disease	Adrenal adenoma	Adrenal carcinoma	EAS	Bil-micronodular adrenal hyperplasia	Bil-macronodular adrenal hyperplasia	Total *n*/*N*(%)
Moon face	37/41	44/52	2/3	5/9	4/4	2/4	94/113 (83.2)
Central	37/41	41/52	3/3	6/9	4/4	3/4	94/113(83.2)
Obesity plethora	38/41	29/52	2/3	6/9	3/4	3/4	81/113 (71.7)
Purple striae	30/41	35/52	2/3	3/9	4/4	0/4	67/105(63.8)
Edema	13/36	32/52	0/3	7/9	1/4	2/4	54/105(51.4)
Buffalo back	18/36	15/52	1/3	3/9	2/4	1/4	40/105(38.1)
Bruising	9/36	11/52	1/3	3/9	1/4	0/4	24/105(22.85)
Sexual change	3/27	3/44	0/2	1/4	1/3	0/1	8/81(9.9)
Hypertension				5/9			
Severe	17/41	15/52	2/3		2/4	1/4	42/113(37.2)
Middle	8/41	16/52	0/3	2/9	1/4	1/4	28/113(24.8)
Mild	5/41	6/52	0/3	1/9	1/4	1/4	14/113(12.4)
Normal	12/41	16/52	1/3	1/9	0/4	1/4	31/113(27.4)
Glucose				1/9			
Normal	13/38	13/45	0/3		3/4	1/4	32/102 (31.37)
IGT	7/38	15/45	0/3	2/9	1/4	0/4	23/102 (22.55)
DM	18/38	17/45	3/3	6/9	0/4	3/4	47/102 (46.08)
Potassium				0			
Normal	18/37	18/51	0		1/4	1/4	38/108 (35.2)
≤3.5 mmol/L	7/37	14/51	0	1/9	3/4	2/4	27/108 (25.0)
≤3.0 mmol/L	5/37	12/51	0	3/9	0	1/4	21/108 (19.4)
≤2.5 mmol/L	7/37	7/51	3/3	5/9	0	0	22/108 (20.4)
Dyslipidemia	20/37	38/51	3/3	5/9	3/4	4/4	73/108(67.6)

2.3　激素水平及其敏感性

在本组病例中清晨血皮质醇升高、夜间血皮质醇升高(节律消失)以及尿游离皮质醇升高的发生率分别为 76.2%,82.8%和 91.2%。96%的病人血皮质醇不受午夜 1 mg 地塞米松抑制,90%的病人不受常规小剂量(2 mg)地塞米松抑制。假阴性者除一例为肾上腺腺瘤外,其余均为 Cushing 病患者。28%的 Cushing 病患者皮质醇不被大剂量地塞米松抑制,大剂量地塞米松抑制试验的假阳性和假阴性率分别是 28.1%和 6.5%。有 38.5%的 Cushing 病和 27.7%的肾上腺腺瘤患者血 ACTH 正常,3 例小结节增生和 2 例大结节增生患者的 ACTH 亦正常。2 例 Cushing 病患者 ACTH 降低,该两名患者既有垂体 ACTH 瘤,同时又有双肾上腺结节样增生(表 3)。

2.4　影像学检查

肾上腺 CT 扫描和垂体 MRI 检查是本组病例普遍采用的影像检查。其中肾上腺 CT 可 100%检测到肾上腺腺瘤，垂体 MRI 可检测到 98%(80/82)的 Cushing 病患者存在垂体微腺瘤或大腺瘤。而肾上腺 B 超对肾上腺增生和腺瘤的诊断符合率分别只有 62.5%和 74%。

3　讨　论

3.1　本组病例的临床特点

典型的 Cushing 综合征临床表现有 Cushing 外

表3 113例皮质醇增多症患者的激素水平

Table 3 Hormones of the 113 cases of Cushing's syndrome (*n*/*N*)

	Cushing's disease	Adrenal adenoma	Adrenal carcinoma	EAS	Bil-micronodular adrenal hyperplasia	Bil-macronodular adrenal hyperplasia	Total *n*/*N*(%)
Serum cortisol							
Normal	10/35	13/50	0	0	0	2/4	25/105(23.81)
Elevated	25/35	37/50	3/3	9/9	4/4	2/4	80/105(76.19)
Rhythm of cortisol							
Normal	9/35	5/47	0	1/6	0	2/4	17/99(17.17)
Disappear	24/35	42/47	3/3	5/6	4/4	2/4	82/99(82.82)
Urinary free cortisol							
Nornal	6/36	3/45	0	0	0	0	9/102(8.8)
Elevated	30/36	42/45	3/3	9/9	4/4	4/4	93/102(91.2)
ACTH level							
Normal	15/39	13/47	0	0	3/4	2/4	23/105(21.90)
Elevated	22/39	0	0	9/9	0	0	30/48(64.58)
Dereased	2/39	34/47	3/3	0	1/4	2/4	37/58(63.79)
Mid-night 1 mg							
Depressed	2/23	1/27	0	0	0	0	3/65(4.08)
Not depressed	21/23	26/27	3/3	6/6	4/4	2/2	62/65(95.94)
Small dose Dex.							
Depressed	8/33	1/42	0	0	0	0	9/90(10)
Not depreesed	25/33	41/42	3/3	6/6	4/4	4/4	81/90(90)
Large dose Dex.							
Depressed	23/32	2/42	0	0	1/4	0	26/91(28.6)
Not depreesed	9/32	40/42	3/3	6/6	3/4	4/4	65/91(71.4)

貌、高血压、低血钾,血尿皮质醇升高,且不被小剂量地塞米松抑制。但在临床实际中,病人的临床表现有一定的异质性,部分病人没有临床症状体征,被称为亚临床 Cushing 综合征[6]。我们的资料中,典型外貌见于85%左右的病人,Cushing 病的外貌改变在所有病因中最为突出,明显高于肾上腺腺瘤患者(91.8% vs 74%)。满月脸、向心性肥胖是最多见的体征。与已有报道相比,本组病例有如下特点:① 肾上腺腺瘤所占比例明显高,报道认为80%以上的 Cushing 综合征为 Cushing 病,肾上腺皮质腺瘤约占 15%~20%[7]。但在本组中 Cushing 病仅占53.2%,而肾上腺皮质腺瘤达 33.8% 。②女性病人比例高,尤其肾上腺腺瘤患者 85%为育龄女性。③血糖、血脂异常的发生率与高血压相当,均约 2/3。本组病人糖代谢异常的发生率为 70%,与国外报道相似,但糖尿病发生率达 46.1%,明显高于文献报道的 8%~10%[8]。④低血钾见于 50%的病人,重度低血钾主要见于异位 ACTH 综合症和腺癌患者。⑤ Cushing 病和肾上腺腺瘤有相似的低血钾、高血压以及糖代谢异常的发生率。

3.2 Cushing 综合征诊断方法及其效率

由于 Cushing 综合征患者临床表现的异质性,激素水平的检测对确定诊断非常重要。血、尿皮质醇水平升高,且不被小剂量地米抑制是 Cushing 综合征的诊断依据。有报道指午夜唾液皮质醇水平在诊断的特异性和敏感性均非常高,且重复性好,更优于传统方法[9,10],但尚未广泛应用于临床。本组结果显示敏感性从高到低依次为午夜 1 mg 地塞米松抑制试验(95.3%)、24 h UFC 升高(91.2%)、血皮质醇昼夜节律消失 (82.8%)、清晨血皮质醇升高(76.2%)。午夜 1 mg 地塞米松抑制试验与 2 mg 地塞米松抑制试验有相似的敏感性,假阴性主要见于 Cushing 病,是可以取代 2 mg 地塞米松抑制试验的更为简单有效的诊断手段。午夜 1 mg 地塞米松抑制试验和 24 h UFC 升高是敏感性最强的筛选 Cushing 综合征的方法[11,12],我们的资料也证实其结合血皮质醇昼夜节律消失可准确地对 Cushing 综合征进行诊断,敏感性可达 100%。

3.3 Cushing 综合征鉴别诊断方法及其效率

8 mg 地塞米松抑制试验、ACTH 水平以及影像学检查是鉴别 Cushing 综合症病因的主要方法。以50%的抑制率为标准,血、尿皮质醇不能被 8 mg 地塞米松抑制者提示,Cushing 病不能被抑制提示其它病因。本组病例中 8 mg 地塞米松抑制试验在肾上腺腺癌、异位 ACTH 综合症、双肾上腺大结节样增生均 100%不被抑制,而在 Cushing 病和肾上腺腺瘤的鉴别诊断的特异性和敏感性分别为 85.1%和 86.8%,假阳性主要见于 Cushing 病。随着影像技术的高速发展,影像检测在 Cushing 综合征的病因诊断中发挥越来越重要的作用。本组部分肾上腺疾病是在常规体检中意外发现的。我们的资料显示肾上腺 CT 和垂体 MRI 检测,对肾上腺腺瘤和 Cushing 病的诊断分辨率非常高,尤其是近年发展起来的动态垂体可发现非常轻微的垂体病变[13]。而肾上腺 B 超的敏感性较低。ACTH 水平是临床鉴别 ACTH 依赖和非依赖 Cushing 综合征的依据,但本组病例在 Cushing 病和肾上腺腺瘤的诊断符合率分别仅为 56.4%和 72.3%,特异性和敏感性分别为 97.2%%和 65.1%。这可能与 ACTH 的脉冲分泌、半衰期短以及测试条件要求较高有关。

我们的病例中肾上腺腺瘤发病率高,但根据实验室检查加上影象检查,诊断符合率高。部分 Cushing 病 ACTH 正常,且部分不被大剂量地塞米松抑制,使临床上对 ACTH 依赖的 Cushing 综合征进行鉴别诊断时出现困难。报道认为病程长的 Cushing 病患者,肾上腺增生明显,甚至形成结节,有自主分泌功能[14],从而使实验结果出现多样化,可能是造成诊断困难的原因。因此我们的资料显示对疑诊病人,检测血皮质醇节律、24 h 尿游离皮质醇,结合午夜 1 mg 地塞米松抑制试验,可以达到明确 Cushing 综合征诊断的目的。ACTH 在病因鉴别中存在较高的不符合率,必须结合影像学检查以及 8 mg 地塞米松抑制试验方能对病因进行准确的鉴别诊断。

参考文献:

[1] Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing′s syndrome: a population-based study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1): 117-123.

[2] Mancini T, Kola B, Mantero F, et al. High cardiovascular risk in patients with Cushing′s syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines [J]. Clin Endocrinol, 2004, 61(6):768-777.

[3] Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing′s syndrome from pseudo-Cushing′s states[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007,66(2):251-257.

[4] Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing′s syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003,58(6):718-24.

[5] 张　炜,汤正义,黄　昉,等. 诊断库欣综合征时多种检查方法的比较 [J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,21(5):402-404.

[6] Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing′s syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes [J]. Endocr J, 2003 , 50(4): 399-408.

[7] Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al. Cushing′s syndrome [J]. Lancet,2001,357(9258):783-791.

[8] Biering H, Knappe G, Gerl H, et al. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome [J]. Acta Med Austriaca, 2000, 27(1):27-31.

[9] Findling JW, Raff H. Cushing′s Syndrome: important issues in diagnosis and management [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006,91(10):3746-3753.

[10] Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, et al. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing′s syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(10):4515-4521.

[11] Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing′s syndrome: a clinical challenge [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(3):245-254.

[12] Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing′s syndrome[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001, 30(3):729-747.

[13] Friedman TC, Zuckerbraun E, Lee ML, et al. Dynamic pituitary MRI has high sensitivity and specificity for the diagnosis of mild Cushing′s syndrome and should be part of the initial workup [J]. Horm Metab Res, 2007,39(6):451-456.

[14] Arnaldi G, Angelli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and Complications of Cushing′s Syndrome: A Consensus Statement [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(12): 5593-5602.

(编辑　徐　杰)