



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.007

· 论著 ·

# 肾上腺性库欣综合征患者中枢性甲状腺功能减退的发生与术后下丘脑-垂体-肾上腺轴恢复时点的相关性研究

田朝阳 刘梦思 李梦莲 曾阳杰 崇立业 李平

**[摘要]** **目的** 探讨肾上腺性库欣综合征(ACS)患者发生中枢性甲状腺功能减退(简称中枢性甲减)的危险因素,评估其对术后下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴恢复时点的影响。**方法** 纳入腺瘤型 ACS 患者 96 例,根据是否发生中枢性甲减,将其分为中枢性甲减组(21 例)和无中枢性甲减组(75 例)。比较两组患者一般临床资料及实验室检查指标。采用 *Pearson* 相关分析评估 ACS 患者血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、游离甲状腺素( $FT_4$ )和血清皮质醇<sub>8:00</sub>、血清皮质醇<sub>24:00</sub>、24 h 尿游离皮质醇(24h UFC)及小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)后血清皮质醇水平的相关性;采用二元 *logistic* 回归分析评估 ACS 患者发生中枢性甲减的独立危险因素。进一步评估两组患者术后 HPA 轴恢复情况。**结果** 中枢性甲减组患者年龄、BMI、 $FT_3$  及  $FT_4$  水平均显著低于无中枢性甲减组,血清皮质醇<sub>8:00</sub>、24h UFC 及 LDDST 后血清皮质醇水平均显著高于无中枢性甲减组( $P < 0.05$ )。*Pearson* 相关分析结果显示,ACS 患者  $FT_4$  及  $FT_3$  水平与血清皮质醇<sub>8:00</sub>、血清皮质醇<sub>24:00</sub>、24h UFC 及 LDDST 后血清皮质醇水平均呈负相关;TSH 水平与血清皮质醇<sub>8:00</sub>、血清皮质醇<sub>24:00</sub> 及 LDDST 后血清皮质醇水平均呈负相关( $P < 0.05$ )。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,LDDST 后血清皮质醇水平是 ACS 患者发生中枢性甲减的独立危险因素( $P < 0.05$ )。术后随访资料显示,中枢性甲减组患者术后 3 个月、12 个月血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)水平明显低于无中枢性甲减组( $P < 0.05$ ),两组患者总体 HPA 轴恢复比例比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** ACS 患者伴随中枢性甲减的发生;术前是否合并中枢性甲减可作为 ACS 患者术后糖皮质激素替代治疗方案制定中的重要参考因素。

**[关键词]** 肾上腺性库欣综合征; 中枢性甲状腺功能减退; 下丘脑-垂体-肾上腺轴

**[中图分类号]** R586.2 **[文献标识码]** A

**To study the correlation between the occurrence of central hypothyroidism and the recovery time of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with adrenal Cushing's syndrome** Tian Zhaoyang\*, Liu Mengsi, Li Menglian, Zeng Yangjie, Chong Liye, Li Ping. \* Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the risk factors of central hypothyroidism in patients with adrenal Cushing's syndrome (ACS), and evaluate its impact on the recovery time of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) axis after surgery. **Methods** Ninety-six patients with adenomatous ACS were enrolled and divided into central hypothyroidism group (21 cases) and non-central hypothyroidism group (75 cases) according to the presence or central hypothyroidism absence. General clinical data and laboratory examination indexes of the two groups were compared. *Pearson* correlation analysis was used to evaluate the correlation between thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine ( $FT_3$ ), free thyroxine ( $FT_4$ ) and serum cortisol levels at 8:00, 24:00, 24h urinary free cortisol (24h UFC) and serum cortisol levels after low dose dexamethasone suppression test (LDDST) in ACS patients. Binary *logistic* regression analysis was used to evaluate the independent risk factors of central hypothyroidism in ACS patients, and the postoperative recovery of HPA axis of the two groups were further evaluated. **Results** Age, BMI,  $FT_3$  and  $FT_4$  levels in central hypothyroidism group were significantly lower than those in non-central hypothyroidism group, and

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2505300、2022YFC2505306、2021YFC2501600、2021YFC2501603)

作者单位:210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科(田朝阳、李梦莲、崇立业、李平);

中国医学科学院北京协和医学院研究生院 南京鼓楼医院内分泌科(刘梦思、曾阳杰)

通讯作者:李平, E-mail: li78321@yeah.net

the serum cortisol levels at 8:00, 24h UFC and after LDDST were significantly higher than those in non-central hypothyroidism group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that  $FT_4$  and  $FT_3$  levels were negatively correlated with serum cortisol 8:00, serum cortisol 24:00, 24h UFC and serum cortisol after LDDST in ACS patients; TSH level was negatively correlated with serum cortisol 8:00, serum cortisol 24:00 and serum cortisol level after LDDST ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that serum cortisol level after LDDST was an independent risk factor for central hypothyroidism in ACS patients ( $P < 0.05$ ). The postoperative follow-up data showed that the plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level in central hypothyroidism group was significantly lower than that in non-central hypothyroidism group at 3 and 12 months after surgery ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in the proportion of HPA axis recovery between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** ACS patients are accompanied by central hypothyroidism, which may be an important reference factor in determining therapy strategy of hydrocortisone replacement for patients with ACS.

**[Key words]** Adrenal Cushing's syndrome; Central hypothyroidism; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

肾上腺性库欣综合征(ACS)是由于肾上腺病变导致肾上腺皮质分泌过量糖皮质激素所产生的一组临床综合征,占库欣综合征病因的 20% 左右。体内过量糖皮质激素分泌不仅可引起代谢异常,如糖尿病、高血压、肥胖和骨质疏松<sup>[1-4]</sup>,也常影响垂体其他激素的分泌,导致其他内分泌轴的功能异常。高皮质醇血症抑制垂体促性腺激素及生长激素分泌,导致性腺功能及儿童生长迟缓<sup>[5-6]</sup>。除此之外,多项研究也显示 ACS 患者常合并甲状腺功能异常<sup>[7-9]</sup>。中枢性甲状腺功能减退(简称中枢性甲减)被认为是 ACS 合并症之一<sup>[7]</sup>。目前国内外关于 ACS 并发中枢性甲减的研究数据有限,结果并不完全一致。因此,关于 ACS 患者中枢性甲减的发生情况及影响因素尚不清楚。

ACS 患者由于肾上腺皮质腺瘤自主分泌过量的皮质醇,使自身下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴被抑制,导致腺瘤以外同侧及对侧肾上腺功能抑制及结构萎缩,术后常出现肾上腺皮质功能不全,需补充糖皮质激素直到 HPA 轴恢复正常<sup>[3,10]</sup>。目前影响术后 HPA 轴功能恢复的因素尚未完全阐明。中枢性甲减的发生是否影响 ACS 患者术后 HPA 轴恢复的相关研究较为缺乏。

本研究通过比较有无合并中枢性甲减 ACS 患者的临床及代谢特征,明确其发生中枢性甲减的危险因素,并进一步评估有无合并中枢性甲减的 ACS 患者术后 HPA 轴恢复情况,为 ACS 患者术后精准糖皮质激素替代治疗方案制定提供借鉴。

## 对象与方法

1. 对象:回顾性收集 2012 年 8 月~2022 年 10 月在南京医学院附属鼓楼医院确诊的腺瘤型 ACS 患者 96 例。纳入标准:(1)均符合《2011 年库欣综合征专家共识》<sup>[1]</sup>中腺瘤型 ACS 的诊断标准;(2)均接受单侧肾上腺腺瘤切除术;(3)围手术期均使用应激剂量糖皮质激素,出院后继续口服氢化可的松,起始服用剂量 30~40 mg/d。排除标准:(1)甲状腺功能资料缺失;

(2)既往有甲状腺相关疾病或行甲状腺切除术;(3)近期使用影响甲状腺功能、皮质醇分泌或代谢相关药物;(4)妊娠;(5)严重肝肾功能不全。根据是否发生中枢性甲减,将所有患者分为中枢性甲减组(21 例)和无中枢性甲减组(75 例)。中枢性甲减的诊断标准<sup>[11]</sup>:血清促甲状腺激素(TSH)降低或正常水平,游离甲状腺素( $FT_4$ )  $< 12$  pmol/L。本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会审核批准(2023-251-01)。

## 2. 方法

(1)一般临床资料及实验室检查指标收集:包括性别、年龄、BMI、入院时收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、代谢合并症情况、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)<sub>8:00</sub>、血清皮质醇<sub>8:00</sub>、血清皮质醇<sub>24:00</sub>、24 h 尿游离皮质醇(24h UFC)、小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)后血清皮质醇水平、TSH、游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、 $FT_4$ 。

(2)随访情况:术后 1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月时进行门诊随访,服用氢化可的松患者检查前 24 h 停用,复查血浆 ACTH<sub>8:00</sub>和血清皮质醇<sub>8:00</sub>。依据患者临床症状及术后随访的血浆 ACTH、血清皮质醇水平调整激素替代剂量。停药指征:晨血清皮质醇水平  $> 138$  nmol/L,且患者无明显纳差、乏力等肾上腺皮质功能不全表现。收集术后患者不同随访时间的一般资料、血清皮质醇、血浆 ACTH 水平。正常参考值范围:血清皮质醇<sub>8:00</sub> 145.4~619.4 nmol/L,血清皮质醇 94.9~462.4 nmol/L;24h UFC 57.7~806.8 nmol/24 h;血浆 ACTH<sub>8:00</sub> 0~10.21 pmol/L,实验室最低检测数值为 1.11 pmol/L; $FT_3$  3.1~6.8 pmol/L, $FT_4$  12~22 pmol/L, TSH 0.27~4.20  $\mu$ U/ml。

3. 统计学方法:应用 SPSS 26.0、GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-

Whitney *U* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 *Pearson* 相关分析评估 ACS 患者 TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 和血清皮质醇<sub>8:00</sub>、血清皮质醇<sub>24:00</sub>、24h UFC 及 LDDST 后血清皮质醇水平的相关性;采用二元 *logistic* 回归分析评估 ACS 患者发生中枢性甲减的独立危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较:中枢性甲减组患者中仅 FT<sub>4</sub> 下降 4 例 (19.05%)、FT<sub>3</sub> 及 FT<sub>4</sub> 同时下降 17 例 (80.95%)。中枢性甲减组患者年龄、BMI、FT<sub>3</sub> 及 FT<sub>4</sub> 水平均显著低于无中枢性甲减组,血清皮质醇<sub>8:00</sub>、24h UFC 及 LDDST 后血清皮质醇水平均显著高于无中枢性甲减组 ( $P < 0.05$ )。两组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. ACS 患者甲状腺功能指标与肾上腺功能指标的相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示,ACS 患者 FT<sub>4</sub> 及 FT<sub>3</sub> 水平与血清皮质醇<sub>8:00</sub>、血清皮质醇<sub>24:00</sub>、24h UFC 及 LDDST 后血清皮质醇水平均呈负相关;TSH 水平与血清皮质醇<sub>8:00</sub>、血清皮质醇<sub>24:00</sub> 及 LDDST 后血清皮质醇水平均呈负相关 ( $P < 0.05$ )。TSH、FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub> 水平与血浆 ACTH<sub>8:00</sub> 水平均无相关性 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

3. ACS 患者发生中枢性甲减的影响因素分析:以 ACS 患者是否发生中枢性甲减作为因变量,纳入两组临床特征中  $P < 0.1$  的变量为自变量,单因素 *logistic* 回归分析结果显示,年龄、BMI、血清皮质醇<sub>8:00</sub>、血清皮

表 2 ACS 患者甲状腺功能指标与肾上腺功能指标的相关性分析

指标	TSH		FT <sub>3</sub>		FT <sub>4</sub>	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
血浆 ACTH <sub>8:00</sub>	0.069	0.507	0.048	0.641	0.106	0.306
血清皮质醇 <sub>8:00</sub>	-0.412	<0.001	-0.489	<0.001	-0.269	0.008
血清皮质醇 <sub>24:00</sub>	-0.531	<0.001	-0.547	<0.001	-0.310	0.002
24h UFC	-0.169	0.125	-0.277	0.011	-0.257	0.018
LDDST 后血清皮质醇	-0.434	<0.001	-0.630	<0.001	-0.307	0.003

质醇<sub>24:00</sub>、LDDST 后血清皮质醇均为 ACS 患者发生中枢性甲减的影响因素 ( $P < 0.05$ )。将上述结果纳入多因素 *logistic* 回归分析,结果显示 LDDST 后血清皮质醇水平是 ACS 患者发生中枢性甲减的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 ACS 患者发生中枢性甲减影响因素的单因素及多因素 *logistic* 回归分析

变量	单因素		多因素	
	OR 值 (95% CI)	<i>P</i> 值	OR 值 (95% CI)	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	0.961 (0.923, 1.000)	0.050	0.960 (0.914, 1.008)	0.102
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.854 (0.742, 0.984)	0.029	0.951 (0.802, 1.127)	0.561
TG (mmol/L)	0.627 (0.319, 1.231)	0.175	-	-
血清皮质醇 <sub>8:00</sub> (nmol/L)	1.005 (1.002, 1.009)	0.001	1.001 (0.994, 1.007)	0.865
血清皮质醇 <sub>24:00</sub> (nmol/L)	1.003 (1.000, 1.006)	0.025	0.997 (0.993, 1.002)	0.283
24h UFC (nmol/24 h)	1.000 (1.000, 1.001)	0.270	-	-
LDDST 后血清 皮质醇 (nmol/L)	1.006 (1.002, 1.009)	0.001	1.007 (1.000, 1.014)	0.041

表 1 两组患者一般临床资料及实验检查指标比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	入院 SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	入院 DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	肾上腺肿瘤直径 (cm)	FPG (mmol/L)
无中枢性甲减组	75	12/63	43.7 $\pm$ 14.0	26.2 $\pm$ 4.3	144.1 $\pm$ 17.8	93.0 $\pm$ 12.8	2.75 (2.48, 3.50)	5.03 (4.40, 5.64)
中枢性甲减组	21	0/21	36.9 $\pm$ 12.4	23.7 $\pm$ 3.5	145.5 $\pm$ 17.8	96.7 $\pm$ 14.7	2.70 (2.45, 3.08)	4.93 (4.50, 5.87)
$\chi^2/t/U$ 值		2.516	2.022	2.294	-0.320	-1.153	-0.669	-0.238
<i>P</i> 值		0.113	0.046	0.024	0.749	0.252	0.445	0.573
组别	例数	HbA1c (%)	代谢合并症 [例, (%)]					
			超重/肥胖	高血压	糖代谢异常	脂代谢异常	骨代谢异常	
无中枢性甲减组	75	5.90 (5.40, 6.65)	49 (65.3)	57 (76.0)	49 (65.3)	60 (80.0)	41 (54.7)	
中枢性甲减组	21	6.10 (5.40, 7.56)	9 (42.9)	18 (85.7)	13 (61.9)	16 (76.2)	11 (52.4)	
$\chi^2/t/U$ 值		-0.238	2.525	0.427	0.084	0.006	0.094	
<i>P</i> 值		0.873	0.112	0.514	0.772	0.939	0.759	
组别	例数	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	血浆 ACTH <sub>8:00</sub> (pmol/L)	血清皮质醇 <sub>8:00</sub> (nmol/L)	血清皮质醇 <sub>24:00</sub> (nmol/L)		
无中枢性甲减组	75	1.51 (1.21, 2.16)	5.37 (4.53, 6.32)	1.11 (1.11, 1.76)	580.50 (451.50, 688.07)	532.00 (410.39, 618.00)		
中枢性甲减组	21	1.13 (0.95, 2.11)	5.76 (4.68, 6.29)	1.11 (1.11, 1.37)	734.00 (579.50, 835.38)	601.05 (481.85, 738.35)		
$\chi^2/t/U$ 值		-1.790	-0.736	-1.553	-3.345	-1.897		
<i>P</i> 值		0.073	0.462	0.120	0.001	0.058		
组别	例数	24h UFC (nmol/24 h)	LDDST 后血清皮质醇 (nmol/L)	TSH (mIU/L)	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)		
无中枢性甲减组	75	1 380.0 (1 218.7, 1 970.8)	64.36 (448.25, 665.75)	1.34 (0.58, 2.03)	3.57 (2.98, 4.12)	14.76 (13.50, 16.54)		
中枢性甲减组	21	1 922.2 (1 380.0, 2 881.5)	701.00 (629.00, 853.26)	0.99 (0.75, 1.48)	2.69 (2.36, 2.97)	10.28 (8.90, 11.73)		
$\chi^2/t/U$ 值		-2.343	-3.603	-0.846	-4.436	-6.980		
<i>P</i> 值		0.019	<0.001	0.397	<0.001	<0.001		

4. ACS 患者术后血浆 ACTH、血清皮质醇水平随访情况:75 例 ACS 患者术后有  $\geq 2$  次随访资料,其中合并中枢性甲减患者 19 例、无中枢性甲减患者 56 例。动态观察其术后 1 个月、3 个月、6 个月及术后 12 个月血清皮质醇、ACTH 的水平变化,结果发现无中枢性甲减 ACS 患者术后 3 个月、12 个月 ACTH 水平的明显高于合并中枢性甲减患者[6.30(3.60,8.33)pmol/L 比 2.40(1.11,5.00)pmol/L,11.30(6.38,17.28)pmol/L 比 6.36(4.48,7.08)pmol/L, $P < 0.05$ ],无中枢性甲减患者术后 3 个月血清皮质醇水平高于合并中枢性甲减患者[103.08(34.01,145.00)nmol/L 比 27.60(26.14,85.54)nmol/L, $P = 0.022$ ]。合并中枢性甲减患者与无中枢性甲减患者其余时间节点血浆 ACTH [术后 1 个月:1.30(1.11,1.83)pmol/L 比 1.58(1.11,3.76)pmol/L,术后 6 个月:5.33(3.55,19.22)pmol/L 比 11.10(5.48,21.70)pmol/L]、血清皮质醇水平 [术后 1 个月:27.60(19.22,35.45)nmol/L 比 37.06(27.60,85.71)nmol/L,术后 3 个月:27.60(26.14,85.54)nmol/L 比 103.08(34.01,145.00)nmol/L,术后 6 个月:191.00(32.75,285.50)nmol/L 比 141.00(89.70,261.10)nmol/L] 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

68 例 ACS 患者术后 6 个月有完整资料,其中合并中枢性甲减患者 18 例、无中枢性甲减患者 50 例,66.2%(45/68)ACS 患者术后 6 个月内复查血清皮质醇<sub>8:00</sub>水平  $\geq 138$  nmol/L。无中枢性甲减和中枢性甲减患者术后 6 个月内血清皮质醇<sub>8:00</sub>水平  $\geq 138$  nmol/L ACS 患者比例比较差异无统计学意义[70.0%(35/50)比 55.6%(10/18), $P = 0.267$ ]。61 例 ACS 患者术后 12 个月有完整资料,其中合并中枢性甲减患者 16 例、无中枢性甲减患者 45 例,93.4%(57/61)ACS 患者术后 12 个月内复查血清皮质醇<sub>8:00</sub>水平  $\geq 138$  nmol/L。无中枢性甲减和中枢性甲减患者术后 12 个月内血清皮质醇<sub>8:00</sub>水平  $\geq 138$  nmol/L ACS 患者比例比较差异无统计学意义[95.6%(43/45)比 87.5%(14/16), $P = 0.596$ ]。以上结果提示无中枢性甲减和中枢性甲减患者总体 HPA 轴恢复比例比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

库欣综合征除导致多种代谢异常外,还可导致甲状腺轴功能紊乱,发生中枢性甲减。本研究结果显示:(1)ACS 患者中枢性甲减的发生率为 21.9%,合并中枢性甲减患者年龄及 BMI 更小,血清及尿皮质醇水平更高;(2)ACS 患者甲状腺激素水平与血清及尿皮质

醇水平均呈显著负相关,LDDST 后血清皮质醇水平是 ACS 患者发生中枢性甲减的独立危险因素;(3)伴中枢性甲减的 ACS 患者术后各时间点 ACTH 及皮质醇轴峰值低于无中枢性甲减患者,但整体恢复比例无显著性差异。

现有研究显示,高皮质醇血症通过多种机制影响甲状腺轴功能:(1)中枢机制:高皮质醇血症可直接抑制 TRH 及 TSH 分泌,同时降低 TSH 的脉冲幅度<sup>[8]</sup>;(2)外周机制:高皮质醇血症通过影响脱碘酶活性阻止四碘甲状腺激素( $T_4$ )向三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )转化,同时高皮质醇血症可降低甲状腺激素结合球蛋白水平降低总  $T_3$  及  $T_4$  水平<sup>[12]</sup>。因此,库欣综合征患者常伴随甲状腺功能异常,而其中中枢性甲减是主要的生化特征之一<sup>[12]</sup>。迄今为止,国内外有数项研究探讨库欣患者甲状腺轴相关变化,均显示库欣综合征患者存在甲状腺轴相关激素水平变化<sup>[13-14]</sup>。多数研究纳入人群为多种库欣综合征病因,包括库欣病,异位 ACTH 综合征及肾上腺源性库欣患者<sup>[7-8,15-17]</sup>。

Dogansen 等<sup>[6]</sup>的前瞻性研究纳入 35 例库欣综合征患者(包括 20 例 ACTH 依赖和 15 例非 ACTH 依赖性库欣综合征患者),其中中枢性甲减的发生率为 26%。Xiang 等<sup>[16]</sup>的回顾性研究评估 118 例库欣综合征患者(包括 102 例库欣病、10 例肾上腺库欣及 6 例异位库欣综合征患者)的甲状腺功能,结果显示 TSH、 $T_3$  及  $FT_3$  下降的比例分别为 31%、69% 和 44%,其中 TSH 下降伴  $T_3$  或  $T_4$  下降发生的比例为 28%。既往一项研究包括两个回顾性队列,其中队列 1 纳入 68 例库欣综合征患者(其中库欣病占 81%),52% 的患者存在中枢性甲减<sup>[17]</sup>。不同研究中关于中枢性甲减的发生率不尽相同,与研究入选人群的异质性及研究设计不同有关。尽管 ACTH 瘤多为微腺瘤,且与泌乳素瘤及垂体无功能瘤相比,垂体 ACTH 微腺瘤患者的中枢性甲减发生率明显升高<sup>[18-19]</sup>。但仍不能完全排除垂体瘤的占位效应导致中枢性甲减发生率的增加。本研究仅纳入 ACS 患者,其中中枢性甲减的发生率为 21.9%,与我们的研究相同,Cai 等<sup>[20]</sup>的研究仅纳入肾上腺腺瘤性库欣综合征患者(94 例),结果显示中枢性甲减的发生率为 12.8%。此两项研究结果进一步证实了高皮质醇血症在库欣综合征患者中枢性甲减发生中的作用。既往研究已经证实 ACS 手术治疗后甲状腺轴功能异常自行恢复,因此建议无需特殊处理<sup>[7,16-17]</sup>。本研究暂未关注术后甲状腺功能异常恢复情况。

现有多项研究探讨高皮质醇血症与甲状腺功能之间的相关性。既往纳入多种库欣综合征病因的患者的研究中证实高皮质醇血症与 TSH 水平负相关,但未发

现皮质醇血症与  $FT_4$  之间的相关性<sup>[7,13,15]</sup>。与我们的研究类似, Cai 等<sup>[20]</sup>的研究在肾上腺瘤性库欣患者中的研究显示, 除 TSH 外, 血清皮质醇水平与  $FT_4$  之间也存在显著相关。本研究中, 血尿以及地塞米松抑制后皮质醇水平均与 TSH、 $FT_3$  及  $FT_4$  水平显著负相关。我们首次全面比较了有或无中枢性甲减的 ACS 患者临床及激素特征, 结果显示两组患者年龄、BMI 及皮质醇水平存在显著性差异。合并中枢性甲减的 ACS 患者更年轻, 体型偏瘦, 血、尿皮质醇水平更高。进一步首次证实地塞米松抑制试验后血清皮质醇水平是否发生中枢性甲减的独立危险因素。与我们的研究结果不同, Roelfsema 等<sup>[8]</sup>的研究发现有无中枢性甲减的库欣综合征患者的基础皮质醇水平未见明显差异。这些研究的结果差异可能与入选人群差异有关<sup>[21-22]</sup>。

库欣综合征术后肾上腺皮质功能不全的正确及时处理是临床需重视的重要问题。目前肾上腺源性库欣综合征患者术后肾上腺皮质功能不全发生的相关影响因素尚不明确, 尚无术后糖皮质激素替代治疗的统一标准及规范建议。魏薇等<sup>[23]</sup>的研究纳入 181 例肾上腺腺瘤性库欣综合征患者, 结果显示年龄是术后糖皮质激素治疗时间和剂量的独立危险因素; 发病年龄越大的患者术后激素替代时间越长并且累积剂量越大。其可能的机制与随着年龄增加对 HPA 轴负反馈调节的敏感性下降有关。本研究中首次探讨了有或无中枢性甲减与库欣综合征患者 ACTH 及皮质醇轴的恢复时点的相关性, 结果显示, 与无中枢性甲减患者相比, 中枢性甲减患者术后各时间点血浆 ACTH 及皮质醇水平峰值水平较低, 但总体 HPA 轴恢复比例两组无明显差异。推测可能与合并中枢性甲减患者血清皮质醇升高程度更重, 自身 HPA 轴抑制更明显。但患者相对年轻, 因此总体恢复情况未见明显差异。由此, 本研究也提示对于年龄较大的合并中枢性甲减的 ACS 患者激素替代剂量更大、疗程可能更长, 临床需关注。

本研究存在以下局限性: (1) 本研究中以 ACS 术后血清皮质醇<sub>8:00</sub>  $\geq 138$  nmol/L 的比例间接反应 HPA 轴恢复情况, 未采用 ACTH 兴奋实验; (2) 部分患者术后随访资料缺失且随访时间仅至术后 12 个月, 对于术后 HPA 轴恢复情况判定可能会带来偏倚; (3) 未显示 ACS 患者术后甲状腺功能的动态恢复过程。

综上所述, ACS 患者伴随甲状腺轴功能异常, 其中中枢性甲减是较常见类型。合并中枢性甲减 ACS 患者激素异常更明显, 术后不同节点 HPA 轴恢复程度稍低。临床上对于年龄较大的合并中枢性甲减的 ACS 患者术后激素替代治疗更应警惕, 防止应激状态下肾上腺皮质功能危象的发生。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011 年)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 96-102.
- [2] Nieman LK, Biller BMK, 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.
- [3] Nieman LK, Biller BMK, 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.
- [4] 李尚键, 郭旭东, 王翰博, 等. 肾上腺性高血压的外科治疗[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(4): 221-223.
- [5] Arnaldi G, Angeli 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.
- [6] Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(7): 611-629.
- [7] Dogansen SC, Yalin GY, Canbaz B, et al. Dynamic changes of central thyroid functions in the management of Cushing's syndrome[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(2): 164-171.
- [8] Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR, et al. Diminished and irregular TSH secretion with delayed acrophase in patients with Cushing's syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161(5): 695-703.
- [9] Taylor AD, Flower RJ, Buckingham JC. Dexamethasone inhibits the release of TSH from the rat anterior pituitary gland in vitro by mechanisms dependent on de novo protein synthesis and lipocortin 1[J]. J Endocrinol, 1995, 147(3): 533-544.
- [10] Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency[J]. Lancet, 2021, 397(10274): 613-629.
- [11] Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism[J]. Pituitary, 2008, 11(2): 181-186.
- [12] Paragliola RM, Corsello A, Papi G, et al. Cushing's Syndrome Effects on the Thyroid[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3131.
- [13] Bartalena L, Martino E, Petrini L, et al. The nocturnal serum thyrotropin surge is abolished in patients with adrenocorticotropin (ACTH)-dependent or ACTH-independent Cushing's syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 72(6): 1195-1199.
- [14] Visser TJ, Lamberts SW. Regulation of TSH secretion and thyroid function in Cushing's disease[J]. Acta endocrinologica (Copenhagen), 1981, 96(4): 480-483.
- [15] Benker G, Raida M, Olbricht T, et al. TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome' [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1990, 33(6): 777-786.
- [16] Xiang B, Tao R, Liu X, et al. A study of thyroid functions in patients with Cushing's syndrome: a single-center experience [J]. Endocrine Connections, 2019, 8(8): 1176-1185.
- [17] Shekhar S, Mcglotten R, Auh S, et al. The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Cushing Syndrome Before and After Curative Surgery[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(3): e1316-e1331.
- [18] Mathioudakis N, Thapa S, Wand GS, et al. ACTH-secreting pituitary microadenomas are associated with a higher prevalence of central hypothyroidism compared to other microadenoma types [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(6): 871-876.
- [19] Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(12): 683-694.
- [20] Cai R, Zhou W, Jiang L, et al. Association between thyroid function and serum cortisol in cortisol-producing adenoma patients[J]. Endocrine, 2020, 69(1): 196-203.
- [21] Da Costa VM, Moreira DG, Rosenthal D. Thyroid function and aging: gender-related differences[J]. J Endocrinol, 2001, 171(1): 193-198.
- [22] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2): 489-499.
- [23] 魏薇, 周薇薇, 苏頌为, 等. ACTH 非依赖性库欣综合征术后糖皮质激素替代治疗方法分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 834-838.

(收稿日期: 2023-11-29)

(本文编辑: 高婷)