

库欣综合征的诊治进展

陈奕瑾¹, 马建^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年8月19日; 录用日期: 2025年9月13日; 发布日期: 2025年9月25日

摘要

库欣综合征是一类由于肾上腺皮质长期分泌过多皮质醇引起的内分泌疾病,其诊断与治疗均具有挑战性。文章介绍了库欣综合征的基础理论、发病机制、病因分类、临床表现、诊断与治疗等方面的内容,强调了罕见病研究的重要性。通过综合治疗方法,库欣综合征患者的预后可以得到显著提升,同时也需要持续的研究来探索更有效和安全的治疗手段。

关键词

库欣综合征, 诊断, 治疗, 库欣病, 皮质醇

Advances in the Diagnosis and Treatment of Cushing's Syndrome

Yijin Chen¹, Jian Ma^{2*}

¹College of the First Clinical, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 19th, 2025; accepted: Sep. 13th, 2025; published: Sep. 25th, 2025

Abstract

Cushing's syndrome is an endocrine disorder caused by chronic excessive secretion of cortisol from the adrenal cortex, posing significant challenges in both diagnosis and treatment. This article reviews the fundamental theories, pathogenesis, etiological classification, clinical manifestations, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for Cushing's syndrome, emphasizing the importance of research on rare diseases. Through comprehensive treatment methods, the prognosis of patients

*通讯作者。

文章引用: 陈奕瑾, 马建. 库欣综合征的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1683-1688.

DOI: 10.12677/acm.2025.1592670

with Cushing's syndrome can be significantly improved. However, ongoing research remains essential to explore more effective and safer therapeutic interventions.

Keywords

Cushing's Syndrome, Diagnosis, Treatment, Cushing's Disease, Cortisol

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

库欣综合征(Cushing syndrome, CS)是一种由长期糖皮质激素过量暴露所导致的临床综合征,其主要病理生理学基础在于皮质醇水平的异常升高。CS是一种复杂的内分泌疾病,尽管发病率相对较低,但对于患者的健康有很大影响。CS的临床表现与多个系统相关,常表现为内分泌紊乱、心血管与代谢疾病、肌肉骨骼改变、皮肤改变、情绪障碍等。CS的诊断需遵循“筛查→定性→定位”的诊断流程,同时结合实验室与影像学结果。治疗方式以手术为主,并可结合药物治疗以及辅助治疗等手段。本文旨在综合现有的研究,为CS的诊断和治疗提供相对全面的介绍,为临床实践提供参考。

2. 发病机制

CS的发病机制可分为外源性和内源性两大类。外源性库欣综合征最常见于医源性因素,就是患者长期使用外源性糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松等)治疗免疫相关疾病或器官移植后的免疫抑制,从而引发的医源性皮质醇增多症[1]。内源性库欣综合征是由于机体自身皮质醇分泌的异常增多而导致的。内源性库欣综合征还可以根据下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的调控机制进一步分类,可以分为ACTH依赖性亚型和非ACTH依赖性亚型。ACTH依赖性亚型由促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌过多驱动,而ACTH非依赖性亚型则表现为肾上腺自主性皮质醇分泌,不受ACTH调控。ACTH依赖性库欣综合征的发病机制主要涉及下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能紊乱。该类型特征性地表现为循环中促肾上腺皮质激素(ACTH)水平病理性升高,继而导致肾上腺皮质受到持续性刺激。这种异常的激素刺激促使肾上腺皮质细胞增生并过度分泌皮质醇,约占所有内源性库欣综合征病例的80%[2]。从病因学角度分析,ACTH依赖型可进一步区分为两种主要亚型:垂体源性ACTH分泌过多(即库欣病)是该类型最常见的表现形式,其病理基础在于垂体前叶ACTH分泌腺瘤的形成[3]。这类肿瘤具有自主分泌特性,虽然仍保留部分对糖皮质激素负反馈的敏感性,但已显著偏离正常的生理调控机制。异位ACTH分泌综合征则代表另一种重要亚型,其特征为垂体以外部位的肿瘤组织异常产生ACTH。在临床实践中,小细胞肺癌、胸腺神经内分泌肿瘤以及胰腺胰岛细胞瘤是较为常见的异位ACTH分泌来源。ACTH非依赖性库欣综合征的发病机制完全独立于ACTH的调控。该类型的病理基础在于肾上腺皮质组织自身的异常增生或肿瘤形成。根据组织病理学特征,主要包括三种常见病因:肾上腺皮质腺瘤、肾上腺皮质癌以及肾上腺结节性增生[4]。这些病变均通过皮质醇的过度分泌,最终表现为一系列由于皮质醇增多的临床表现。

3. 临床表现

CS临床表现主要与慢性皮质醇过量的病理生理改变相关。库欣综合征患者临床表现具有特征性,最显著的体征表现为脂肪异常分布,特征性地呈现向心性肥胖模式:即面部脂肪沉积导致特征性“满月脸”

面容, 颈背部脂肪异常堆积形成“水牛背”征象, 同时伴有四肢呈现相对纤细的肢体外观。皮肤改变是该综合征的另一重要特征, 表现为皮肤萎缩变薄伴胶原蛋白分解增加, 在腹部、大腿等部位出现宽大紫红色条纹(宽度常超过 1 cm, 通常称为紫纹)部分患者还可能出现皮肤色素沉着, 如 ACTH 依赖性 CS 患者由于前阿片黑素细胞皮质激素裂解生成过多促肾上腺皮质激素的同时, 也产生了过多的促黑素, 导致皮肤色素沉着[5]。由于长期负氮平衡和骨钙动员增加, 患者很可能会出现全身肌肉萎缩、骨质疏松[6], 严重者甚至发生病理性骨折[7]。代谢紊乱表现尤为突出, 常表现为高血压, 患者还可因为胰岛素抵抗增强而导致糖耐量受损或显性糖尿病。内分泌系统受累表现为多系统功能紊乱: 女性患者常见月经周期紊乱、多毛症及痤疮样皮疹; 儿童患者则特征性地出现线性生长迟缓。长期皮质醇过量状态还可引发广泛系统性影响: 包括细胞免疫功能障碍导致的感染易感性增加、精神神经症状以及多种心血管风险因素聚集。患者常有不同程度的精神、情绪变化, 如情绪不稳定、烦躁、失眠等。患者还可能伴有动脉硬化、左心室肥大、心力衰竭及脑血管意外等心血管并发症[8]。

4. 诊断

CS 的诊断同样也是一个复杂的过程, 除了要识别临床特征外, 实验室检测和影像学检查也是相当重要。对于 CS 的诊断有 2 个重要阶段, 一是筛查及定性诊断, 即患者是否患有 CS; 二是定位定因诊断, 即如果是 CS, 病因是什么, 病位在哪儿。

实验室诊断的核心在于评估下丘脑-垂体-肾上腺轴功能状态, 是确诊 CS 以及病因分型的核心, 需要遵循“筛查→定性→定位”的阶梯流程。筛查检查包括午夜唾液皮质醇测定, 24 小时尿游离皮质醇测定和 1 mg 地塞米松过夜抑制试验。午夜唾液皮质醇(LNSC)测定的灵敏度较高, 需 2 次检测唾液皮质醇浓度 > 4.3 nmol/L 才可支持诊断, 此方法受采样规范及药物(如糖皮质激素)影响。24 小时尿游离皮质醇(24h UFC)测定需至少 2 次检测, 检测值大于正常值上限 3 倍有诊断意义, 肾功能不全或液体过量摄入可导致假阴性。1 mg 地塞米松过夜抑制试验(ODST)是指当日晚间 12 点口服 1mg 地塞米松, 次日早晨 8:00, 血皮质醇 $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L)为异常, 肥胖或雌激素治疗者可能出现假阳性。定性诊断检查有低剂量地塞米松抑制试验, 午夜血清皮质醇测定, 和 CRH/DDAVP 激发试验。低剂量地塞米松抑制试验(LDDST)需要患者每 6 h 口服 0.5 mg 地塞米松, 口服 48 h, 服药后血皮质醇 $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$ 提示内源性皮质醇增多, 特异性高达 95%。午夜血清皮质醇测定, 在睡眠状态下, 午夜血清皮质醇 > 7.5 $\mu\text{g/dL}$ (207 nmol/L)具有高特异性, 需排除住院或急性应激干扰。CRH/DDAVP 激发试验是用于鉴别假性 CS 的方法, 库欣病患者的 ACTH 升高 $\geq 50\%$, 而异源性 ACTH 综合征无反应。病因分型检查: 当定性为内源性 CS 后, 需对其病因进行鉴别, 因为不同病因引起的 CS 治疗方式存在差异, 而测定促肾上腺皮质激素(ACTH)是区分 CS 是否为 ACTH 依赖性的关键。若 ACTH 水平 $\geq 20 \text{ pg/mL}$, 提示为 ACTH 依赖性 CS, 常见于垂体或异位肿瘤, 此时需结合垂体 MRI、胸部 CT 等影像学检查以及大剂量地塞米松抑制试验(HDDST)、双侧岩下窦采血(BIPSS)等功能试验进一步明确病因; 若 ACTH 水平 < 10 pg/mL , 则为 ACTH 非依赖性 CS, 多由肾上腺病变引起, 通过肾上腺 CT 检查可鉴别单侧低密度灶的腺瘤或双侧弥漫性增大的增生。大剂量地塞米松抑制试验(HDDST)的判断标准为: 服用 8 mg 地塞米松后, 若皮质醇抑制程度 $\geq 50\%$, 则提示为垂体源性库欣病, 而异位肿瘤通常不会出现这种抑制现象。双侧岩下窦采血(BIPSS)作为判定垂体来源的金标准, 其判断依据是基线状态下岩下窦与外周血 ACTH 比值 ≥ 2 , 或在促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)刺激后比值 ≥ 3 。在检查过程中需注意特殊情况: 一是药物干扰, 雌激素、苯妥英钠等药物可能影响皮质醇检测结果, 必要时需停药或采用液相色谱-质谱(LC-MS/MS)法进行验证; 二是影像学陷阱, 约 10%的健康人存在无功能垂体偶发瘤, 因此必须结合生化检查结果以避免误诊。CS 的诊断需以典型临床表现(如向心性肥胖、紫纹)为线索, 通过阶梯式实验室检查(LNSC、LDDST 等)确认皮质醇分泌异常, 再

结合 ACTH 水平及影像/功能试验明确病因。精准诊断需注意排除假性库欣状态及药物干扰, 并通过多学科协作优化治疗决策。

影像学检查在 CS 的病因定位中至关重要, 需与实验室检测结果紧密结合以实现精准诊断。针对垂体的评估, 增强扫描的垂体 MRI 是首选方法, 该检查主要用于检测 ACTH 依赖性库欣病所涉及的垂体微腺瘤(直径常 < 10 mm), 通过动态增强技术可将微腺瘤的检出敏感性提升至 60%~70%, 有效识别常规扫描易漏诊的微小病灶; 但由于约 10%的健康人群存在无功能垂体偶发瘤, 因此必须结合双侧岩下窦采血(BIPSS)等生化检查结果综合判断, 避免仅凭影像学表现导致误诊。在肾上腺评估方面, 针对 ACTH 非依赖性 CS, 薄层扫描的肾上腺 CT 可有效鉴别病变性质: 单侧低密度灶(常 < 4 cm)多为肾上腺腺瘤, 双侧弥漫性增大提示肾上腺增生, 而体积较大、边界不清且伴坏死征象的病灶则需警惕肾上腺癌; 对于特殊类型的原发性色素结节性肾上腺病(PPNAD), 因病灶多为微小结节, CT 存在漏诊可能, 需结合临床表现及实验室检查进一步排查。异位 ACTH 肿瘤的筛查需采用多模态影像学联合应用的策略: 胸部或腹部 CT 作为一线筛查手段, 重点排查占异位 ACTH 肿瘤 50%的肺癌、胸腺瘤及胰腺神经内分泌肿瘤等常见原发灶, 通过解剖定位初步锁定可疑病变; 功能影像学检查中, 68Ga-DOTATATEPET/CT 对表达生长抑素受体的神经内分泌肿瘤具有高敏感性, 适用于分化良好的异位 ACTH 肿瘤定位, 18F-FDGPET/CT 通过检测肿瘤代谢活性辅助定位但特异性较低, 需结合其他检查排除假阳性, 而 68Ga-pentixaforPET/CT 靶向 CXCR4 受体, 对 ACTH 肿瘤的特异性更高, 尤其适用于疑难病例的鉴别诊断; 此外, 岩下窦静脉采血(BIPSS)过程中需借助 DSA(数字减影血管造影)确认导管置入位置, 以确保采血样本的准确性, 为垂体源性病变的金标准诊断提供影像学支撑[9]。

5. 治疗

库欣综合征的治疗目的是去除、阻断或减少机体接收过量的皮质醇, 使皮质醇恢复正常水平。不同病因的 CS 有不同的治疗方案。如果患者的病是由于单一的肾上腺良性肿瘤或增生引起的, 患者可以通过外科手术切除受累腺体的方式使皮质醇分泌减少或接近正常的水平, 但是因为残余的肾上腺可能因为另一过度分泌皮质醇的腺体被切除而发生反应性分泌停滞, 需要经过一段时间后才能完全恢复功能, 患者在一段时间内仍需要辅助药物治疗[10]。对于由 ACTH 分泌性垂体肿瘤引起的 CS, 患者切除肿瘤可以解决皮质醇过量问题。在不能切除的情况下, 可采用放疗手段治疗。对于异位 ACTH 分泌性肿瘤引起的 CS 来说, 手术治疗以及放化疗手段都是必要的。对于外源性库欣综合征而言, 患者应该在相关医生指导下减少导致皮质醇增多的药物的服用剂量, 且患者绝不能骤然停药, 须被缓慢地调整剂量。

5.1. 手术治疗及辅助治疗

在手术治疗方面, 不同病因的术式选择与疗效存在显著差异。对于垂体 ACTH 瘤(库欣病), 首选经鼻蝶窦入路垂体瘤切除术(TSS)[11], 复发患者二次手术缓解率约 50%, 常需联合术后放疗或药物(如 pasireotide)控制病情, 肾上腺源性 CS 中, 单侧肾上腺腺瘤首选腹腔镜肾上腺切除术, 术后缓解率大于 95%; 双侧肾上腺增生需根据类型选择术式, PPNAD 需全切并终身激素替代[12], AIMAH 则保留部分组织避免肾上腺危象[13]; 肾上腺皮质癌需开放根治性切除并联合米托坦辅助治疗[14]。对于异位 ACTH 综合征来讲, 手术切除异位分泌促肾上腺皮质激素的神经内分泌肿瘤是治疗首选, 但异位 ACTH 综合征的根治性切除依赖术前精准定位, 约 20%无法定位的肿瘤需长期药物控制。垂体瘤术后残留或复发且无法二次手术者, 可选择分次放疗或立体定向放射外科, 但需警惕垂体功能减退等副作用, 术后皮质醇未达标者可短期用酮康唑过渡, pasireotide 可降低 ACTH 分泌预防复发。肾上腺皮质癌术后需以米托坦维持血药浓度, 晚期病例联合 EDP 方案化疗。激素替代方面, 肾上腺切除后需补充氢化可的松与氟氢可的松, 垂

体功能减退者需补充甲状腺素、性激素等; 复发监测通过定期检测皮质醇水平, 实现早期预警。

5.2. 药物治疗

CS 的药物治疗在术前准备、术后管理、无法手术及特殊人群照料等方面意义重大, 主要目的是纠正皮质醇过量, 控制并发症。随着研究深入, 针对不同病因的药物治疗策略日益多元。类固醇合成抑制剂能快速降低皮质醇[15], 像酮康唑可抑制 CYP17A1 和 CYP11B1, 以降低皮质醇, 但存在肝毒性、胃肠道反应和激素前体积蓄等问题[16], 推荐其与美替拉酮低剂量联用。美替拉酮抑制 11 β -羟化酶, 几小时就能降低皮质醇, 适用于 ACTH 非依赖性 CS 及异位 ACTH 综合征, 妊娠期相对安全[17] [18], 不过要频繁监测以防反跳和垂体瘤增大。2020 年获批 osilodrostat, 作为 11 β -羟化酶抑制剂, 口服方便, 耐受性好, 54%患者 24 周内皮质醇达标, 但要注意剂量调整[19]。糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮, 通过阻断皮质醇外周受体, 改善无法手术且有糖尿病的 CS 患者症状, 亦可以降低患者血糖[20], 但因会拮抗盐皮质激素受体, 要监测低钾血症, 且只能靠临床症状评估疗效。针对垂体 ACTH 瘤, 多巴胺受体激动剂卡麦角林可抑制垂体的 D2 受体[21], 使 20%~40%库欣病患者皮质醇下降, 与酮康唑联用效果更好。联合治疗可提升疗效、降低单药毒性, 如酮康唑与美替拉酮联用, 米非司酮与 osilodrostat 联合, 垂体瘤术后残留者联用卡麦角林或帕瑞肽可降低复发率[22]。特殊人群方面, 妊娠期选美替拉酮, 儿童用 osilodrostat 和酮康唑, 并密切监测。

6. 展望

库欣综合征的诊断与治疗未来将迎来多维度革新。在诊断方面, 新型生物标志物和分子影像技术有望提升早期检出率, 人工智能辅助 MRI 分析可减少垂体微腺瘤漏诊。治疗上, 个体化手术和靶向药物将成为趋势, 同时可穿戴设备实现皮质醇动态监测。多学科协作与精准分型将优化长期管理, 但需通过临床试验验证新疗法的安全性与可及性。未来目标是通过技术创新实现更高缓解率与更低复发风险。库欣综合征的管理将趋向精准化、微创化和全程化。科研突破可能来自跨学科合作, 但普及新技术和改善患者生活质量仍是关键目标。对患者而言, 早期诊断和个体化治疗方案的进步有望显著降低致残率, 提高长期生存质量。

参考文献

- [1] Nieman, L.K., Biller, B.M.K., Findling, J.W., Newell-Price, J., Savage, M.O., Stewart, P.M., *et al.* (2008) The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 1526-1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
- [2] 余振球, 缪思斯. 库欣综合征的诊断与治疗[J]. 中国乡村医药, 2025, 32(5): 5-9.
- [3] 才韵佳. 库欣综合征的临床特点及复发因素分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [4] 曾正陪. 中国指南: 库欣综合征专家共识[C]//中华医学会, 中华医学会内分泌学分会. 中华医学会第十次全国内分泌学学术会议论文汇编. 北京: 中华医学会, 2011: 58.
- [5] Nieman, L.K. (2015) Cushing's Syndrome: Update on Signs, Symptoms and Biochemical Screening. *European Journal of Endocrinology*, **173**, M33-M38. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0464>
- [6] Güler-Yüksel, M., Hoes, J.N., Bultink, I.E.M. and Lems, W.F. (2018) Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcified Tissue International*, **102**, 592-606. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0335-7>
- [7] 居家宝, 张培训. 库欣综合征伴多发骨折 1 例报道及文献回顾[J]. 实用骨科杂志, 2019, 25(3): 283-285.
- [8] 邵丽娟, 田嘉嘉, 向菲, 等. 促肾上腺皮质激素非依赖性库欣综合征 4 例临床分析并文献复习[J]. 中国实用医药, 2023, 18(4): 151-155.
- [9] 谭惠文, 唐宇, 余叶蓉, 等. 国际垂体协会《库欣病的诊断和管理共识(更新版)》解读——诊断篇[J]. 中国全科医学, 2022, 25(20): 2435-2442.

- [10] 张达, 赵男. 肾上腺良性肿瘤患者的临床治疗研究进展[J]. 继续医学教育, 2021, 35(9): 99-101.
- [11] Feelders, R., Sharma, S. and Nieman, L. (2015) Cushing's Syndrome: Epidemiology and Developments in Disease Management. *Clinical Epidemiology*, **2015**, 281-293. <https://doi.org/10.2147/clep.s44336>
- [12] Nieman, L.K., Biller, B.M.K., Findling, J.W., Murad, M.H., Newell-Price, J., Savage, M.O., *et al.* (2015) Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 2807-2831. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
- [13] Osswald, A., Quinkler, M., Di Dalmazi, G., Deutschbein, T., Rubinstein, G., Ritzel, K., *et al.* (2019) Long-Term Outcome of Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia after Unilateral Adrenalectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 2985-2993. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02204>
- [14] Fassnacht, M., Libé, R., Kroiss, M. and Allolio, B. (2011) Adrenocortical Carcinoma: A Clinician's Update. *Nature Reviews Endocrinology*, **7**, 323-335. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.235>
- [15] 苏比努尔·吐尼亚孜, 郭艳英. 促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征的药物治疗进展[J]. 中国现代医生, 2024, 62(30): 117-120.
- [16] 李江源. 酮康唑治疗皮质醇增多症[J]. 中级医刊, 1992(6): 17.
- [17] 张钟儒. 联合应用丙戊酸钠和美替拉酮治疗库兴氏综合征[J]. 国外医学. 内分泌学分册, 1989(1): 54-55.
- [18] 刘岑, 赵紫楠, 陈嶝, 等. 库欣综合征的诊疗进展[J]. 罕见病研究, 2024, 3(2): 187-194.
- [19] Bertagna, X., Pivonello, R., Fleseriu, M., Zhang, Y., Robinson, P., Taylor, A., *et al.* (2014) LCI699, a Potent 11β -Hydroxylase Inhibitor, Normalizes Urinary Cortisol in Patients with Cushing's Disease: Results from a Multicenter, Proof-of-Concept Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 1375-1383. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2117>
- [20] 周珺, 贾正平, 邱建国, 等. 米非司酮对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(5): 737-739.
- [21] 马晓婧, 高素敏, 柳林. 卡麦角林在垂体腺瘤治疗中的临床应用[J]. 药物生物技术, 2022, 29(6): 657-660.
- [22] 唐宇, 谭惠文, 李建薇, 等. 国际垂体协会《库欣病的诊断和管理共识(更新版)》解读——药物篇[J]. 中国全科医学, 2022, 25(36): 4483-4490.