

以高血压为首发的原发性肾上腺大结节增生 1 例 并文献复习

陈智¹, 尹剑辉¹, 郭富刚¹, 刘维¹, 刘丹²

1. 长沙市星沙医院高血压专科, 湖南 长沙 410100; 2. 长沙县疾控中心慢病科

关键词: 原发性双侧肾上腺大结节增生; 促肾上腺皮质激素; 库欣综合征; 诊断; 治疗

原发性双侧肾上腺大结节增生 (primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, PBMAH), 曾被称作促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 非依赖性双侧肾上腺大结节增生, 于 1964 年初次被描述^[1], 是库欣综合征的少见病因之一, 发病率低。本文报道 1 例以高血压为首发的 PBMAH 病例并文献复习。

1 病例资料

患者, 中年男性, 49 岁, 因“发现血压升高 4 月余”于 2022 年 5 月 20 日入院。入院前 4 月余体检发现血压升高, 最高血压达 220/140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 否认头痛、头晕、胸闷、心悸等不适, 未诉口干、多饮、多尿等糖尿病典型症状, 在当地社区服务中心就诊, 考虑“原发性高血压”, 予以“苯磺酸左氨氯地平片 2.5 mg 1 次/d 口服”控制血压, 血压波动在 140~180/90~110 mmHg。患者精神饮食可, 有打鼾, 无明显睡眠呼吸暂停现象, 大小便正常, 近 2 年来体重呈渐进性增加, 累计增长约 5 kg。否认糖尿病、冠心病等慢性病史, 有吸烟史 20 余年, 日均 10 支, 无重大精神创伤史。入院体格检查: 体温 36.6 °C, 脉搏 75 次/min, 呼吸 21 次/min, 右上肢血压 140/90 mmHg, 左上肢血压 130/90 mmHg, 身高 160 cm, 体重 66 kg, 体重指数 25.78 kg/m², 腹围 99 cm, 满月脸, 向心性肥胖, 眼结膜充血, 甲状腺未扪及, 双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿性啰音, 心前区无隆起, 心尖搏动位于左侧第五肋间隙锁骨中线内侧 0.5 cm 处, 无心包摩擦感, 心界无扩大, 心率 75 次/min, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 腹部膨隆, 无紫纹, 未触及包块, 未闻及血管杂音, 双下肢轻度凹陷性水肿。实验室检查: 白细胞 10.25×10⁹/L, 中性粒细胞百分比 83.90%, 淋巴细胞百分比 6.90%, 中性粒细胞数 8.60×10⁹/L, 淋巴细胞绝对值 0.70×10⁹/L, 单核细胞绝对值 0.89×10⁹/L。小便常

规: 尿糖 3+; 大便常规正常。血钾 3.25 (参考范围 3.5~5.5) mmol/L, 同步 24 h 尿钾 37 (参考范围 0~25) mmol。血气分析: pH 值 7.516 (参考范围 7.35~7.45), 血碳酸氢盐测定 32.0 (参考范围 22~26) mmol/L, 随机血浆葡萄糖 13.0 (参考范围 3.9~11.1) mmol/L, 糖化血红蛋白 6.03% (参考范围 3%~6%), 尿蛋白/肌酐比值 53.25 (参考范围 0~30) mg/g。肝功能、肾功能、血脂、凝血功能结果正常。甲状腺功能正常。75 g 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT): 服糖后 2 h 血糖 15.77 (参考范围 3.9~7.89) mmol/L, 结合随机血糖, 可诊断糖尿病。醛固酮浓度 70.33 (参考范围 10~160) pg/mL (1 pg/mL=27.7 pmol/L), 肾素活性 1.11 (参考范围 0.15~2.33) μg/(L·h), 醛固酮/肾素比值 (aldosterone to renin ratio, ARR) 6.34 (参考范围 0~30) (pg·ml⁻¹)/(μg·L⁻¹·h⁻¹)。皮质醇节律 (表 1): 皮质醇节律紊乱。24 h 尿游离皮质醇 (24-hour urinary free cortisol, 24hUFC) 406.3 (参考范围 3.5~45.0) μg/24 h。午夜 1 mg 地塞米松抑制试验 (overnight 1 mg dexamethasone suppression test, 1mg-DST): ACTH<0.22 pmol/L, 皮质醇 21.07 μg/dL (1 μg/dL=27.6 nmol/L)。小剂量 (2 mg/d) 地塞米松抑制试验 (low dose dexamethasone suppression test, LDDST) 和大剂量 (8 mg/d) 地塞米松抑制试验 (high dose dexamethasone suppression test, HDDST) 均未受抑制 (表 2)。异位肾上腺受体表达激发试验 (6 项): 立卧位试验 (表 3) 为部分反应, 提示皮质醇分泌受体位改变调节。混合餐试验 (表 3) 阴性, 提示皮质醇分泌不受饮食调节。ACTH 兴奋试验 (表 3) 阳性, 提示皮质醇受 ACTH 调节。促性腺激素释放激素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 激发试验 (表 4) 阴性, 提示皮质醇分泌不受 GnRH、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, HCG) 调节。甲氧氯普胺激发试验 (表 5) 阴性, 提示不受胃肠激素调节。去氨加压素 (arginine vasopressin, AVP) 激发试验 (表 6) 阳性, 提示存在异位 AVP 受体表达 (表 6)。心电图: 正常心电图。胸片示: 心影增大, 请结合临床。心脏彩超示: 左

心房稍大,左心室饱满;左心室壁增厚并运动稍减弱;二、三尖瓣轻度反流;左心室舒张功能减退,收缩功能测值减低(射血分数47%),提示高血压引起心脏结构改变。肾动脉彩超示:双肾动脉未见明显高速血流。腹部彩超示:脂肪肝;胆囊多发结石,胆囊炎声像。肾上腺高分辨计算机断层扫描(high-resolution computed tomography, HRCT):双侧肾上腺体积弥漫性增大,呈多发结节样稍低密度灶,CT值约5 HU,边缘较清(图1)。靶向C-X-C趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)的⁶⁸镓-Pentixafor正电子发射断层显像/X线计算机断层成像(⁶⁸gallium-pentixafor positron emission tomography/computed tomography, ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT)检查:双侧肾上腺多发低(稍低)密度结节、肿块灶,CXCR4表达增高(图2)。病理诊断:(左肾上腺)符合肾上腺皮质大结节性增生(图3~5)。免疫组化结果:类固醇生成因子(steroi-dogenic factor-1, SF-1)(+), ACTH(-),细胞增殖核抗原 Ki-67(antigen Ki-67)(约3%),广谱细胞角蛋白(cytokeratin pan,CK-Pan)(区域弱+),癌胚抗原(carci-noembryonic antigen, CEA)(-),嗜铬粒蛋白A(chromo-granin A, CgA)(-),突触素(synaptophysin, Syn)(灶性+),细胞色素P450家族11亚家族B成员1(cytochrome P450 family 11 subfamily B member 1, CYP11B1)(-),细胞色素P450家族11亚家族B成员2(cytochrome P450 family 11 subfamily B member 2, CYP11B2)(-)。基因检测(检测方法:目标区域捕获高通量测序):与患者疾病较为吻合的致病或疑似致病突变为含 Armadillo 重复序列蛋白5(armadillo repeat containing 5, *ARMC5*)基因,考虑ACTH非依赖性大结节性肾上腺增生症2型。

表1 皮质醇节律

时间	皮质醇($\mu\text{g}/\text{dL}$)		ACTH(pg/mL)	
	检测值	参考值	检测值	参考值
00:00	37.32	0~6.72	<1	7.2~63.4
08:00	22.83	4.26~24.85	<1	7.2~63.4
16:00	26.02	2.9~17.3	<1	7.2~63.4

注:ACTH为促肾上腺皮质激素。皮质醇,1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ =27.6 nmol/L; ACTH,1 pg/mL =27.7 pmol/L。

经多学科会诊,决定行左侧肾上腺切除术,术前诊断考虑:①双侧肾上腺皮质腺瘤?②继发性高血压,非ACTH依赖性库欣综合征;③高血压肾病,高血压心脏病;④糖尿病,类固醇性糖尿病可能;⑤低钾血症;⑥胆囊多发结石。术前予以盐酸地尔硫草缓释胶囊联合盐酸特拉唑嗪片降压,胰岛素控制血糖,补充钾使血钾达正常水平,每日液体入量1500~2000 mL进行扩容。血糖、血压平稳后,于6月20日在腹腔镜下左侧肾上腺切除术。术后继续予以特拉唑嗪降压,二甲双

胍+阿卡波糖降糖,监测血压在120/80 mmHg左右,空腹血糖在6~7 mmol/L,餐后血糖在6~9 mmol/L;出院1月后门诊复诊,家庭自测血压波动在140~150/80~100 mmHg,复查08:00皮质醇7.03(参考范围6.02~18.4) $\mu\text{g}/\text{dL}$,ACTH0.27(参考范围1.6~13.9)pmol/L,ARR在正常范围,血钾3.88 mmol/L,空腹血糖4.86 mmol/L,餐后2 h血糖5.96 mmol/L,糖化血红蛋白6.2%,治疗上改苯磺酸氨氯地平片降压,继续二甲双胍+阿卡波糖降糖;出院3月后门诊复诊,家庭自测血压波动在100~120/70~80 mmHg,无不适,复查08:00皮质醇7.18 $\mu\text{g}/\text{dL}$,ACTH0.27 pmol/L,ARR在正常范围,血钾3.72 mmol/L,空腹血糖5.15 mmol/L,餐后2 h血糖6.0 mmol/L,糖化血红蛋白6.0%,治疗上予以停用降压、降糖药物。出院8月后门诊复诊,体重及腹围均明显下降,血压、血糖均在正常范围,复查08:00皮质醇6.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$,ACTH<0.22 pmol/L,ARR在正常范围,血钾4.2 mmol/L,空腹血糖5.55 mmol/L,餐后2 h血糖6.69 mmol/L,糖化血红蛋白5.5%,午夜地塞米松抑制试验后皮质醇7.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$,提示阳性,肾上腺高分辨CT:术区未见明显复发征象,右侧肾上腺弥漫性病变更较前进展(图6);出院后24月后门诊复诊,患者血压、血糖均在正常范围,未服药。

表2 小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)及大剂量地塞米松抑制试验(HDDST)

时间	清晨血皮质醇($\mu\text{g}/\text{dL}$)	ACTH(pmol/L)
基础水平	19.81	<0.22
LDDST第1天	22.07	<0.22
LDDST第2天	21.16	<0.22
HDDST第1天	18.30	<0.22
HDDST第2天	17.24	<0.22

注:ACTH为促肾上腺皮质激素。小剂量地塞米松抑制试验(LDDST, 2 mg/d \times 48 h):检查前清晨血皮质醇作为对照,之后开始口服地塞米松0.5 mg,每6 h 1次,连续2 d,在服药2 d后测定清晨血皮质醇水平,若服药后血皮质醇 \geq 1.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$,为LDDST不被抑制,则高度怀疑库欣综合征,需要进行下一步定位检查;大剂量地塞米松抑制试验(HDDST, 8 mg/d \times 48 h):检查前清晨血皮质醇作为对照,之后口服地塞米松2 mg,每6 h 1次,连续2 d,在服药2 d后测定清晨血皮质醇水平,若血皮质醇下降水平 \leq 50%,为HDDST不被抑制,支持异位库欣综合征。皮质醇1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ =27.6 nmol/L。

2 讨论及文献复习

自发分泌皮质醇的肾上腺增生组织受控于促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)及ACTH以外的异位激素受体表达,这些异位激素受体多属于G蛋白耦联受体类型,主要包括LH/HCG受体、FSH受体、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)受体等。只要存在异位激素受体相应配

体(激素)的异常甚至正常刺激,即有可能发生PBMAH。PBMAH是罕见疾病,发病率低,占肾上腺源性库欣综合征的10%,在内源性库欣综合征中占比为2%~3%^[2]。最早由Kirschner等^[1]于1964年报道,国际上至1994年仅报道了24例^[3],国内于2000年才首见报道^[4-5],近年来报道逐步增多,但都缺乏有关其临床特点的大样本研究。由于PBMAH的临床表现复杂,以及缺乏全国性登记,其精确发病率很难确定。库欣综合征患者出现下列情况时要排除本病可能^[6]:①库欣综合征的

表现不典型,血皮质醇升高为非ACTH/CRH依赖性(血ACTH降低或测不到);②单侧肾上腺腺瘤或双侧巨结节性增生;③肾上腺结节性增生对ACTH无反应(非ACTH/CRH依赖性);④空腹血浆皮质醇正常或降低,但餐后明显升高,且不能被大剂量地塞米松抑制;⑤OGTT试验示血浆皮质醇升高,但可被奥曲肽抑制;⑥临床上无库欣综合征的典型表现,但存在夜间血皮质醇的轻度升高,或升高的血皮质醇不能被地塞米松完全抑制(亚临床库欣综合征)。

表3 立卧位试验、混合餐试验及ACTH兴奋试验

时间	项目	皮质醇($\mu\text{g}/\text{dL}$)	ACTH(pmol/L)	醛固酮(ng/L)	肾素(mU/L)	ARR[($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)/($\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$)]
04:45	禁食、卧位	18.78	<0.22	37.2	4.40	8.45
05:00	立位	18.91	<0.22			
05:30	立位	22.66	<0.22			
06:00	立位	22.07	<0.22			
06:30	立位	24.17	<0.22			
07:00	立位	26.46	<0.22	68.7	12.45	5.52
07:30	卧位	22.74	<0.22			
08:00	混合餐	21.64	<0.22	46.0	6.88	6.69
08:30		21.59	<0.22			
09:00		21.31	<0.22			
09:30		20.98	<0.22			
10:00		20.30	<0.22	38.7	4.98	7.77
11:00	ACTH 250 μg 静注	21.35	<0.22	40.3	4.69	8.59
11:30		61.14	>440.4			
12:00		>63.44	>440.4			
12:30		>63.44	>440.4			

注:ACTH为促肾上腺皮质激素。立卧位试验中,立位时刺激皮质醇分泌,峰值(26.46 $\mu\text{g}/\text{dL}$)较基础值(18.78 $\mu\text{g}/\text{dL}$)升高幅度为40.9%,为部分反应;混合餐试验中,皮质醇分泌下降,为阴性反应;ACTH兴奋试验中,ACTH刺激皮质醇分泌,峰值(>63.44 $\mu\text{g}/\text{dL}$)较基础值(21.35 $\mu\text{g}/\text{dL}$)升高幅度>50%,为强阳性反应。皮质醇1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ =27.6 nmol/L。

表4 GnRH激发试验

时间	项目	皮质醇($\mu\text{g}/\text{dL}$)	ACTH(pmol/L)	醛固酮(ng/L)	肾素(mU/L)	ARR[($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)/($\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$)]
04:45	禁食、卧位	23.23	4.36	33.5	4.26	7.86
05:00	GnRH 100 μg 静注	23.91	4.39			
05:30		24.61	4.41			
06:00		25.20	4.38			
06:30		25.06	3.94			
07:00		25.24	3.58	44.3	4.58	9.67

注:GnRH为促性腺激素释放激素;ACTH为促肾上腺皮质激素。GnRH激发试验中,GnRH刺激皮质醇分泌,峰值(25.24 $\mu\text{g}/\text{dL}$)较基础值(23.23 $\mu\text{g}/\text{dL}$)升高幅度为8.6%,为阴性反应。皮质醇1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ =27.6 nmol/L。

表5 甲氧氯普胺激发试验

时间	皮质醇($\mu\text{g}/\text{dL}$)	ACTH(pmol/L)	醛固酮(ng/L)	肾素(mU/L)	ARR[($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)/($\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$)]
10:00(口服甲氧氯普胺前)	23.82	2.87	55.4	9.13	6.07
甲氧氯普胺10 mg口服					
10:30	20.64	2.86			
11:00	19.72	2.72			
11:30	19.54	2.47			
12:00	19.42	2.27	54.3	5.73	9.48

注:ACTH为促肾上腺皮质激素。甲氧氯普胺激发试验中,皮质醇分泌下降,为阴性反应。皮质醇1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ =27.6 nmol/L。

表6 AVP 激发试验

时间	皮质醇($\mu\text{g}/\text{dL}$)	ACTH(pmol/L)	醛固酮(ng/L)	肾素(mU/L)	ARR[($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)/($\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$)]
08:00(用AVP前)	17.06	1.13	55.3	4.33	12.77
DDAVP 10 U 肌注					
08:30	>63.44	1.07			
09:00	>63.44	1.03			
09:30	55.44	0.92			
10:00	36.46	1.04	58.9	3.91	15.06

注: DDAVP为去氨加压素; ACTH为促肾上腺皮质激素; AVP为去氨加压素。AVP激发试验中, AVP刺激皮质醇分泌, 峰值(>63.44 $\mu\text{g}/\text{dL}$)较基础值(17.06 $\mu\text{g}/\text{dL}$)升高幅度>50%, 为强阳性反应。皮质醇1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ =27.6 nmol/L。

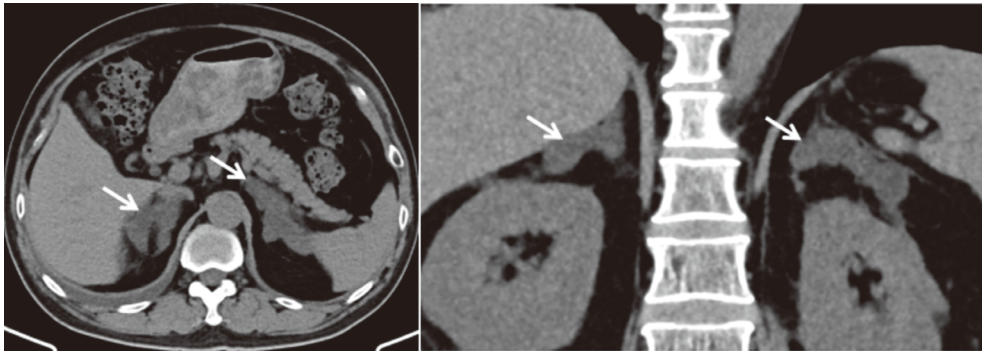


图1 患者肾上腺高分辨计算机断层扫描表现

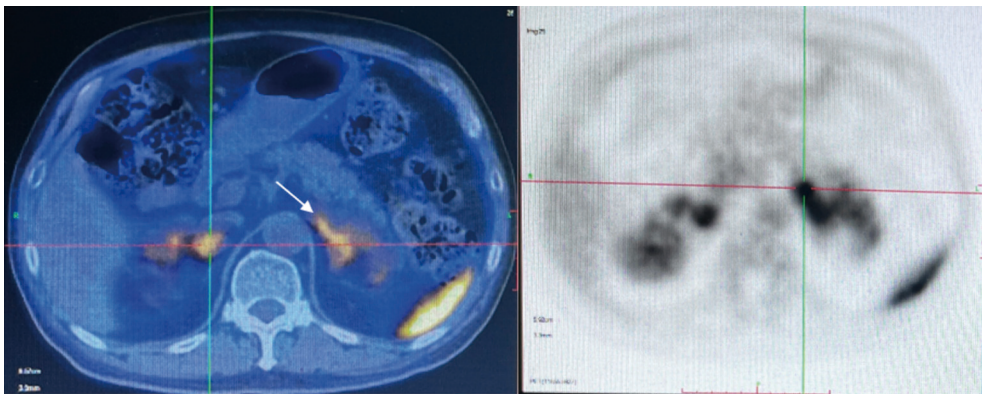


图2 患者⁶⁸镓-Pentixafor正电子发射断层显像/X线计算机断层成像(⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT)检查

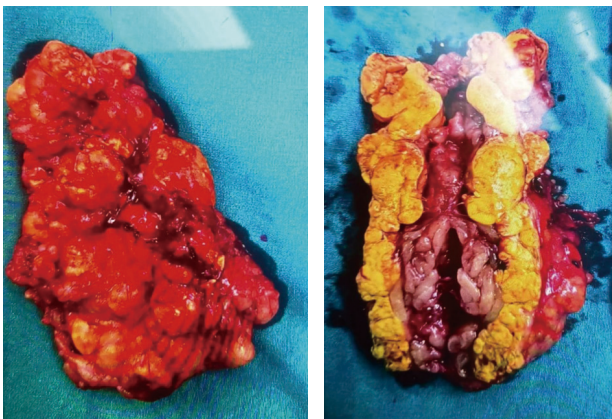


图3 患者术后肿块外观图

PBMAH 的临床表现异质性极大, 轻重不一, 与激素分泌过多的程度有关, 可表现为临床或亚临床库欣综合征, 其中以后者多见, 常缺乏高皮质醇血症的临床表现如满月脸、水牛背、向心性肥胖和多血质等, 而仅有高血压、肥胖、糖耐量异常等亚临床库欣综合征的临床表现, 缺乏特异性, 给诊断带来极大挑战, 易造成漏诊或误诊。本例患者出现低血钾、高尿钾、代谢性碱中毒等表现, 与过量的皮质醇使肾脏2型11 β -羟基类固醇脱氢酶被占用, 表达出盐皮质激素的保钠排钾作用, 尿钾排泄量增加有关, 最后导致低血钾和高尿钾, 同时伴有氢离子排泄增多而导致代谢性碱中毒。

随着对内分泌相关性高血压和肾上腺意外瘤的诊治水平的提高,发现越来越多的继发性高血压、肾上腺意外瘤诊断为PBMAH。因此,PBMAH的发病率存在被低估的可能。PBMAH一般表现为亚临床库欣综合征的临床表现,症状较轻,但出现并发症较早,故应强调早期诊治。

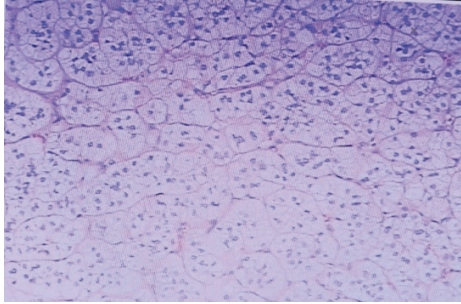


图4 患者术后病理 HE 染色 (40×)

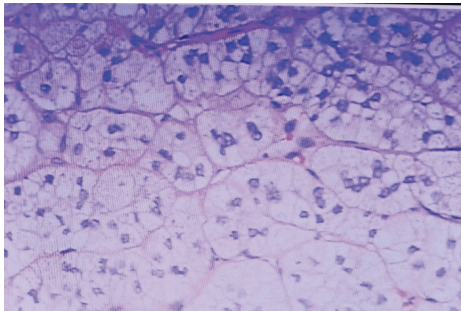
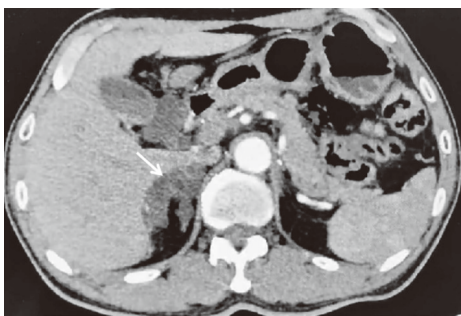


图5 患者术后病理 HE 染色 (100×)



注:左侧肾上腺切除术后改变,术区未见明显复发征象;右侧肾上腺弥漫性病变较前进展(白色箭头所示)。HRCT为高分辨率计算机断层扫描。

图6 患者手术后8个月复查肾上腺HRCT表现

在基因层面,以往研究报道PBMAH的发病可能与磷酸二酯酶11A(phosphodiesterase 11A, *PDE11A*)、蛋白激酶A环磷酸腺苷依赖性1型调节亚基A(protein kinase cAMP-Dependent type 1 regulatory subunit alpha, *PRKARIA*)、磷酸二酯酶8B(phosphodiesterase 8B, *PDE8B*)、鸟苷酸结合蛋白α刺激活性多肽1(guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1, *GNAS1*)、多发性内分泌腺瘤病1型

(multiple endocrine neoplasia type1, *MEN1*)基因突变有关^[7-11]。大多数PBMAH病例都为散发病例,有研究表明,相当数量的患者携带*ARMC5*基因的种系突变^[12]。*ARMC5*突变降低每个肾上腺皮质细胞的类固醇分泌能力,这与早期临床观察一致,即PBMAH中的类固醇生成受损,许多患者表现出低于预期的皮质醇水平,但类固醇前体分泌增加;尽管存在无效的类固醇生成这一客观状况,但皮质醇分泌增加与增大的结节样增生肾上腺组织体积变化成比例,这解释了当病变的肾上腺体积增大时,缓慢的渐进性病程最终导致库欣综合征的进行性加重。国际上已报道了10个PBMAH大家系^[13-15],有8个家系发现了*ARMC5*种系突变,表明*ARMC5*突变是PBMAH家系的常见致病原因。值得注意的是,在一些肾上腺改变微小、临床尚未诊断PBMAH、较为年轻的家系成员中也检出了*ARMC5*突变,且在*ARMC5*突变携带者中,疾病的外显率非常高^[16-17]。以往认为散发病例的发病率高于家系病例,但由于该病表型的异质性,如果不进行系统的家系成员基因筛查,亚临床表现的库欣综合征就可能得不到充分诊断,很可能低估家系病例的患病率^[18]。根据医疗规范要求及患者病情特点,已向患者直系亲属充分告知家系基因筛查的必要性,包括筛查对疾病溯源、遗传风险评估及亲属健康管理的重要临床价值,并提供书面《家系基因检测知情告知书》。但经多次沟通提醒,患者家属至今仍未完成相关基因检测。后续仍建议亲属定期随访并适时完善筛查。

治疗上,一般应采用手术治疗。以往观点认为PBMAH主要手术方式是双侧肾上腺切除术,但术前患者皮质醇高,术中处于高应激状态,骤然的激素下降(尽管术后有激素替代,仍有相对不足)人体难以适应,极易出现肾上腺皮质危象等严重并发症,而且术后需要糖皮质激素终生替代治疗,严重影响患者的生活质量。Iacobone等^[19]报道了7例PBMAH行单侧肾上腺切除术,随访27~68月,1例因术后持续高皮质醇血症而行对侧肾上腺切除术,其余患者高血压、糖尿病等临床症状明显改善,血、尿皮质醇、ACTH等生化指标均恢复正常。本例患者有轻度高皮质醇临床症状,24h尿游离皮质醇升高,⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT检查提示双侧肾上腺均可见阳性病灶,较大者位于左侧肾上腺外侧肢,所以采用了腹腔镜下左侧肾上腺切除术,缓解了高皮质醇增多症的表现,患者腹型肥胖、高血压、糖尿病的症状明显好转,术后不需要糖皮质激素替代治疗。在2022年8月份复查时发现右侧肾上腺病变进展,有复发趋势,但患者未出现腹型肥胖、高血压、糖尿病等典型高皮质醇增多症临床表现,未做进一步处理。24月后随访仍没有明显临床症状,目前仍

处于随访观察中,如出现明显临床症状,出现生化检查异常,建议行右侧肾上腺次全切。

综上,笔者认为,PBMAH的治疗应遵循个体化治疗原则,外科手术为主要治疗方法。PBMAH为良性增生,不会进展为恶性肿瘤,症状很轻者可用药物治疗,每年通过CT和生化检查追踪即可。轻度至中度库欣综合征可行单侧肾上腺切除术,术后密切随访临床症状和生化改变,如有复发可行第二次手术。PBMAH伴明显库欣综合征可行单侧肾上腺全切+对侧肾上腺次全切,尽量避免行双侧肾上腺全切,术后一定要及时足量补充糖皮质激素,避免出现肾上腺皮质危象等严重并发症。在分泌皮质醇的肾上腺增生或肿瘤中,如果存在肾上腺异位受体表达,可用相关药物治疗。例如,使用三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)可改善甲状腺激素(thyroid hormone, TH)依赖性库欣综合征,用奥曲肽可治疗葡萄糖依赖性促胰岛素肽(glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP)依赖性库欣综合征,用普萘洛尔抑制异位 β 肾上腺素能受体,或用利普安抑制LH受体都取得了良好的疗效^[6]。

参考文献

- [1] Kirschner MA, Powell RD Jr, Lipsett MB. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1964, 24: 947-955.
- [2] Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(2): 245-259.
- [3] Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D. ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): a subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications[J]. *Eur J Endocrinol*, 1994, 131(1): 67-73.
- [4] 张波, 陆召麟, 李汉忠. ACTH非依赖性大结节样肾上腺增生(附三例报告)[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2000, 21(10): 584.
- [5] 邱少鹏, 曾国华, 梅骅, 等. ACTH非依赖性双侧肾上腺皮质大结节增生症(附二例报告)[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2000, 21(7): 398-400.
- [6] 廖二元, 袁凌青. 内分泌代谢病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 651-652.
- [7] Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(24): 1688-1695.
- [8] Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex[J]. *Nat Genet*, 2000, 26(1): 89-92.
- [9] Horvath A, Boikos S, Giatzakis C, et al. A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4(PDE11A) in individuals with adrenocortical hyper-plasia[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(7): 794-800.
- [10] Horvath A, Giatzakis C, Tsang K, et al. A cAMP-specific phosphodiesterase(PDE8B) that is mutated in adrenal hyperplasia is expressed widely in human and mouse tissues: a novel PDE8B isoform in human adrenal cortex[J]. *N Engl J Med*, 2008, 16(10): 1245-1253.
- [11] Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1[J]. *Science*, 1997, 276(5311): 404-407.
- [12] Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2105-2114.
- [13] Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal hyperplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): E1501-E1509.
- [14] Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, et al. ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): E1784-1792.
- [15] Elbelt U, Trovato A, Kloth M, et al. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): E119-128.
- [16] Espiard S, Drougat L, Libe R, et al. ARMC5 mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and functional consequences[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6): E926-E935.
- [17] Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, et al. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3): 1022-1030.
- [18] Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(10): R567-R581.
- [19] Iacobone M, Albiger N, Scaroni C, et al. The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH)[J]. *World J Surg*, 2008, 32(5): 882-889.

收稿日期: 2024-07-28 责任编辑: 陈小明