

• 综述 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.040

亚临床库欣综合征的诊治进展*

何琴综述,吴婧,邓华聪[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

[关键词] 亚临床库欣综合征;诊断;治疗

[中图分类号] R586.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)10-1412-05

随着影像技术的发展,肾上腺意外瘤(adrenal incidentaloma, AD)的发现率越来越高。1973年 Beierwaltes 等^[1]首次提出了亚临床库欣综合征(subclinical cushing's syndrome, SCS)的概念,指出它是一种存在长期轻度内源性皮质醇分泌增多,而无典型的库欣综合征(Cushing syndrome, CS)临床表现的综合征。多项研究表明,与 AI 相关的最常见的内分泌综合征即 SCS^[2],但目前该综合征尚缺乏统一的诊断标准及明确的治疗方案。本文主要就 SCS 的诊断及其与糖脂代谢、心血管事件的发生及骨质疏松的相互关系和治疗进行综述。

1 SCS 的诊断

SCS 的诊断目前尚无统一标准,主要根据临床表现、生化改变、影像学及激素水平综合评估。

1.1 临床表现及生化改变 经腹部影像学发现的 AI 需进行临床及生化评估,了解有无皮质醇增多症。SCS 无显著的临床特点,缺乏临床诊断“金标准”,因此极易导致漏诊及误诊。但研究表明,与无功能腺瘤(non-functioning adenomas, NA)相比,SCS 的体质量指数(BMI)、空腹血糖、糖化血红蛋白及总胆固醇均显著增高,且其罹患 2 型糖尿病及高血压的概率也明显增高^[2],通过详细的问诊和仔细的体检可以发现皮质醇增多症的有关证据,如近年体质量增加、肥胖、脸部不断增大、多饮、多食、多尿、高血压等。

1.2 影像学评估 AI 多是在患者因非肾上腺疾病行腹部彩超、电子计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)等影像学检查时发现的,而上述影像学检查无法明确 AI 功能特征和性质。肾上腺皮质显像是一项无创的、可有效判断 AI 功能特征和性质的方法,是 CT、MRI 等影像学检查的一种有效的补充。6-¹³¹碘甲胆固醇(NP-59)作为甾类激素的前体,供合成皮质激素用,其可与低密度脂蛋白特异性结合后作用于相应受体,从而储存于肾上腺皮质细胞的脂滴中,临床上可用作肾上腺皮质显影剂。注射显影剂 3、5、7 d 后进行 γ 照相,高分泌性肿瘤和非高分泌性肿瘤可摄取放射性胆固醇,呈“热”结节或“温”结节;而原发性及继发性肾上腺恶性肿瘤则呈“冷”结节^[3]。

1.3 激素评估 由于 SCS 无典型的 CS 临床表现,所以其诊断除影像学检查外,主要依赖于激素评估。

1.3.1 1 mg 地塞米松抑制试验(DST) 根据 Shen 等^[4]报道,到目前为止已有多项临床指南提出可使用 1 mg DST 后血浆皮质醇的浓度筛查皮质醇增多症,然而,如何界定一个确切浓度切点,以诊断 SCS 仍存在争议。有的研究者建议使用 0.5

$\mu\text{g/L}$ (138 nmol/L)作为切点,敏感性低(44%~58%)、特异性高(83%~100%);有的研究者则建议使用 0.18 $\mu\text{g/L}$ (50 nmol/L),敏感性高(75%~100%)、特异性低(67%~72%)^[5]。就 CS 而言,可以结合临床表现诊断,所以大大减少试验结果假阳性导致误诊的可能;相反的,SCS 患者临床症状轻微,诊断假阳性率相对较高,故需要切点的特异性较高。此外,也有研究者建议使用 0.3 $\mu\text{g/L}$ (83 nmol/L)作为切点,这样既保证了较低的假阳性结果又维持了较高的敏感性,且已初步应用于临床^[4,6-7]。同时,1 mg DST 还需除外其他导致假阳性结果的因素,如地塞米松吸收降低、药物导致的肝脏代谢地塞米松增强(巴比妥类、苯妥因、卡马西平、利福平及抗惊厥药物)、类固醇结合球蛋白浓度增加(妊娠)或是抑郁及酗酒所致假性皮质醇增多^[8]。故有学者提出,诊断 SCS 需结合其他下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能试验,主要有:皮质醇昼夜节律、24 h 尿游离皮质醇(UFC)水平、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)水平及促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)兴奋试验后促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平。

1.3.2 皮质醇昼夜节律紊乱 目前常见的用以反映皮质醇昼夜节律紊乱的指标主要有午夜血浆皮质醇(MSeC)及午夜唾液皮质醇(MSaC)。(1)MSeC: MSeC 是发现皮质醇节律异常的可靠方法,后者是皮质醇自主分泌增多的最早标志^[9]。虽午夜测定在游走性睡眠或夜间轮班工作者中并不可靠,但并不会因肥胖或抑郁症而存在误差^[10]。研究显示 SCS 患者的 MSeC 是升高的^[4,11]。(2)MSaC: 血浆中约 90%的皮质醇与蛋白结合,唾液皮质醇可以准确地反映血浆游离皮质醇水平,故 MSaC 更加可行,但存在争议。部分学者发现其鉴别 SCS 的敏感性低^[7,9],且将 SCS 患者的 MSaC 与非皮质醇增多症患者的进行比较,两组结果一致^[7]。但有其他研究表明,此参数持续较高或是多次测定均升高的患者极有可能是 SCS^[12]。事实上,不同试验中 SCS 诊断标准、样本采集方法、测定方法及分析方法均不同,故无可比性。与 UFC 相似,升高的 MSaC 有助于 SCS 的诊断,但是正常的 MSaC 水平也并不能排除此疾病。

1.3.3 24 h UFC 与唾液皮质醇一样,尿皮质醇也可以反映血浆 UFC 的水平。UFC 可为皮质醇分泌状况提供直接可靠的依据。可是关于 UFC 诊断 SCS 的研究不多,且患者的饮水量、高血压等并存疾病及肥胖、抑郁等因素对结果均存在影响^[13]。有研究表明 AI 患者中 UFC 的增高存在广泛差异,从低于 5%至大于 20%不等^[4-5],同时其敏感性较低^[12-13],故 24 h

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270911,81070639,30771038);国家临床重点专科建设项目资助[财社(2011)170号]。作者简介:何琴(1989-),医师,硕士,主要从事肾上腺意外瘤的研究。 [△] 通信作者, E-mail: huacong_deng@163.com。

UFC 仅适用于 SCS 的筛查。

1.3.4 DHEA-S 大多数 SCS 中的 DHEA-S 水平均降低^[14]。ACTH 可促进 DHEA-S 向类固醇激素的转化,研究表明,SCS 患者 DHEA-S 水平的降低可能与轻度皮质醇增多抑制 ACTH 分泌有关^[15]。可随着年龄的增长,DHEA-S 的水平也会有所减少,故血浆中低水平的 DHEA-S 并不是诊断 SCS 的主要依据^[16]。

1.3.5 CRH 兴奋试验 本试验主要用于鉴别垂体性 CS 与异位 ACTH 综合征。非 ACTH 依赖皮质醇增多症患者中的 ACTH 通常较低,也可能正常,所以在疑似皮质醇分泌增多的 AI 患者中,即使考虑为亚临床型,若基础 ACTH 水平未被抑制,则需除外垂体或异位 ACTH 分泌增多症。基础 ACTH 水平大于 20 pg/mL (4.4 pmol/L) 或小于 10 pg/mL (2.2 pmol/L) 分别提示 ACTH 依赖与非 ACTH 依赖的 SCS^[9]。CRH 兴奋试验用于基础 ACTH 水平介于 10~20 pg/mL (2.2~4.4 pmol/L) 患者的协助诊断,若 CRH 兴奋试验后 ACTH 的峰值小于 30 pg/mL (6.6 pmol/L) 可除外 ACTH 依赖的 SCS^[17]。

2 SCS 的鉴别诊断

SCS 为与 AI 相关的最常见的内分泌综合征,需与另外两种较为少见的具有内分泌功能的 AI 疾病相鉴别;同时 SCS 缺乏典型的临床表现,但因已出现血浆皮质醇升高,易与轻度 CS 相混淆。

2.1 嗜铬细胞瘤(PHEO) 与儿茶酚胺不同,PHEO 可持续产生及释放甲氧基肾上腺素(MN),故建议使用血浆 MN 水平作为诊断 PHEO 的首选生化试验,同时结合血浆甲氧基去甲肾上腺素(NMN)水平筛查 PHEO。NMN<112 pg/mL 且 MN<61 pg/mL 可除外 PHEO;NMN>400 pg/mL 或 MN>236 pg/mL 时,需行进一步试验以明确诊断。如尿中去甲肾上腺素大于 170 μg/d、肾上腺素大于 35 μg/d 及香草基扁桃酸小于 11 mg/24 h,诊断 PHEO 的可能性极高^[18]。此外还需根据患者一般情况,行药物激发试验或抑制试验,或利用放射性碘标记的胍乙啶类似物可被交感髓质系统特异性摄取浓集的特性,行髓质核素显像协助鉴别诊断^[3]。

2.2 醛固酮瘤(PA) 对于 PA 的筛查试验,目前较公认的生化指标是晨起立位醛固酮(ALD)与血管肾素活性(PRA)的比值。若此比值大于或等于 30,需行进一步试验明确诊断。同时需注意测定上述比值前需停用 β 受体阻滞剂及二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂 2 周,螺内酯、依普利酮及利尿剂 6 周,以免影响测定结果的可靠性。目前有 3 项试验可明确诊断 PA:(1)高钠试验:高钠饮食 3 d(食盐量约 12.8 g/d),测量第 3 天 24 h 尿中的 ALD、钠及肌酐水平,在尿钠大于 200 mmol/d 的前提下,尿 ALD>33 nmol/d 可明确诊断;(2)盐水负荷试验:4 h 内静滴生理盐水 2 L 后测定血浆 ALD>277 pmol/L 可明确诊断;(3)氟氢可的松抑制试验:连续 4 d 服用氟氢可的松,剂量为 0.1 mg/6 h,同时服用食盐 2 g/8 h,若第 4 天晨起 10:00 在低 PRA 的前提下,血浆 ALD>166 pmol/L,则可明确诊断^[19]。

2.3 轻度 CS SCS 与之鉴别诊断如下所述:(1)CSC 好发于 50 岁以上,多见于男性;轻度 CS 好发于 50 岁以下,多见于女性;(2)CSC 无典型的 CS 症状,为经影像学检查意外发现 AI,进一步行激素评估后明确诊断;而轻度 CS 是基于轻度的 CS

症状,先行激素评估明确诊断,进一步行影像学检查定位,以垂体腺瘤多见;(3)CSC 很少进展 CS,术后有出现肾上腺皮质功能减退的风险,但概率相对较低;轻度 CS 多进展至 CS,术后出现肾上腺皮质功能减退的概率较高^[20]。

3 SCS 的并发症

SCS 存在许多并发症,目前最常见的并发症为:糖脂代谢异常、骨质疏松及心血管疾病。

3.1 糖脂代谢异常 SCS 中普遍存在糖代谢受损。与 NA 相比,SCS 具有更高罹患 2 型糖尿病的概率^[1]。糖皮质激素影响糖代谢的可能机制包括:糖皮质激素的糖异生作用、对组织糖代谢及胰岛素敏感性的影响、对胰岛 β 细胞分泌活性的影响^[21]。同时有研究发现,SCS 可通过影响脂代谢导致早期胰岛素分泌缺陷、增加胰岛素抵抗,从而影响糖代谢。Debono 等^[22]对 125 名 AI 行 CT 扫描显示,与 NA 比较,SCS 患者具有明显的内脏脂肪堆积现象。事实上,SCS 患者中普遍存在非酒精性脂肪肝病及脂代谢异常^[23]。肾上腺切除术后糖脂代谢紊乱的改善可以间接证明,SCS 可以促进糖脂代谢异常的进展^[21]。

3.2 骨质疏松 Chiodini 等^[5]进行了一项 AI 患者中 SCS (SH+)及非 SCS(SH-)骨矿物质密度(BMD)、椎骨骨折及骨质情况的多中心回顾性研究。287 名 AI 患者中有 85 名 SH+,202 名 SH-,与 194 名非 AI 患者进行年龄、BMI 及性别的匹配。研究结果表明,与 SH-及非 AI 对照组相比,SH+ 腰椎及股骨颈的 BMD 更低、脊柱畸形评分(spinal deformity index,SDI)更高。校正年龄、BMD、绝经状态及性别后,SH+ 患者发生椎骨骨折的概率为 7.27 ($P=0.0001$;95% CI 为 3.94~13.41)^[8]。随后在 2011 年,Morelli 等^[11]进行了一项多中心前瞻性研究,评估 SH+ 和 SH- 患者在其患病最初、12 个月后及 24 个月后的 SDI 与椎骨骨折情况。结果表明,在校正年龄、BMD、绝经状态、性别及 BMI 后,SH+ 组 SDI 及椎骨骨折率随时间增高。已有基础研究发现,CS 的骨再吸收率增加、成骨细胞活性降低,同时成熟成骨细胞复制、分化及成熟均受到抑制,且凋亡增加。CCAAT 增强子结合蛋白 β 可影响间质祖细胞向成骨细胞分化,且成骨细胞分泌的骨保护素(OPG)可通过作用于其细胞膜上的 NF-κB 受体激活剂配体(RANK-L),抑制 NF-κB 受体激活剂信号途径,从而减少破骨,大量皮质醇可促进 RANK-L 的表达,减弱 OPG 的作用,同时增加集落刺激因子-1 的表达,此因子可刺激上述途径,诱导骨裂解发生。此外,研究表明,成骨细胞可表达 11β 羟类固醇脱氢酶 1,此酶可将皮质醇活化,导致皮质醇局部作用增强^[24]。最终致使 BMD 逐渐恶化,推测 SCS 对骨质疏松的影响亦可能是通过以上机制。

3.3 心血管疾病 Tauchmanova 等^[25]对 28 名 SCS 进行随访发现,其中 21% 有心血管症状,64% 有临床证据提示的心血管损害(心脏病症状、血管闭塞性疾病、颈动脉粥样硬化斑块或是心电图异常提示心脏功能受损)。2012 年一项横断面研究第一次证明了 SCS 与心血管病变的相关性^[26]。研究者根据 1 mg DST 的结果将 348 名 AI 分为无功能(<50 nmol/L)、中间表型(50~138 nmol/L)及 SCS(>138 nmol/L),3 组心肌梗死的发生率呈递增性(2.9%、11.9%、26.3%)。2014 年一项纵向回顾性研究^[27]依据同样的标准,将 198 名 AI 分为上述 3

组,并进行了平均长达 7.5 年的随访(26 个月至 15 年),随访过程中有 23 名患者的病情恶化,由无功能型进展至中间表型,或是由中间表型进展至 SCS。研究指出,与稳定的 NA 相比,稳定的中间表型或 SCS 的心血管事件发生率更高(6.7% vs. 16.7%, $P=0.04$)。同时,与 NA 相比,中间表型或 SCS 的总体生存率更低(91.2% vs. 57.0%, $P=0.05$),且伴心血管疾病的生存率也较低(97.5% vs. 78.4%, $P=0.02$)。SCS 行肾上腺切除术,心血管功能方面的改善也间接证明了两者的关系^[28]。皮质醇对心血管系统的直接作用可能是影响血管平滑肌形态及功能^[28]、改变血管内皮细胞及心肌细胞^[29]。但以上机制尚需更多的基础研究证实。此外,皮质醇尚可通过损害脂代谢及增加腰围间接作用于心血管系统。

4 SCS 的治疗

目前针对 SCS 的治疗有两种方案:手术治疗及药物治疗。

4.1 手术治疗 Libe 等^[30]对 12 名非手术 SCS 进行了平均长达 25.5 个月的随访,虽最终无患者进展至 CS,但仍有部分生化指标有所恶化。另外一项研究表明,经 1 年随访有 12.5% 的非手术 SCS 患者进展至 CS^[31]。Toniatto 等^[32]通过 15 年的随访研究评估了 23 名经手术的 SCS,其中有 67% 的患者高血压得到了改善,63% 的患者糖尿病得到了改善,50% 的患者肥胖得到了改善及 38% 的患者血脂异常得到了改善。还有类似的研究表明,患者的糖代谢及体质量均在术后得到了改善^[21],重要的是,现在已经证明肾上腺切除术可以减少 SCS 患者的心血管风险^[28]。大量研究表明,早期肾上腺切除术可以逆转这些潜在的并发症^[32],但有发生肾上腺皮质功能减退的风险,Di Dalmazi 等^[33]依据不同的诊断标准将 248 名 SCS 分为 3 组(DEX 组:DST 未被抑制,DEX+1 组:DST 未被抑制+HPA 轴功能试验中 1 项异常,DEX+2 组:DST 未被抑制+HPA 轴功能试验中 2 项异常),并指出诊断标准越多间接反映 SCS 的 HPA 轴被抑制程度越严重,其皮质醇分泌增多的水平较高、病程较长,而术后发生肾上腺功能减退的概率越大,其发生率由 DEX 组的 51.4% 增长至 DEX+1 组的 60.6%,最终至 DEX+2 组的 91.3%,与 CS 组 99.7% 的发生率无显著差异,同时术后肾上腺功能恢复正常的时间长短也有赖于皮质醇分泌增多的水平。对于哪些患者需行手术治疗,国内外学者看法大致相同,国内有学者提出^[34],对于确诊 SCS 尤其是血浆 ACTH 水平较低和 UFC 水平升高者均应考虑手术治疗;对于具有正常血浆 ACTH 水平,且 UFC 正常的 SCS 若符合下列条件之一者也应考虑手术:(1)年龄小于 60 岁;(2)患有可能与 CS 有关的代谢疾病(如高血压、肥胖、糖尿病);(3)具有骨质疏松的表现。国外研究也建议,年轻的 SCS,或存在脂代谢紊乱、骨质疏松和/或心血管风险的 SCS 及近期发现的、难以控制的或逐渐恶化的 SCS 行手术治疗,并进行更高质量的前瞻性研究,了解手术治疗的利弊。

4.2 药物治疗 抑制下丘脑-垂体的 ACTH 合成和分泌、阻断肾上腺的受体、抑制肾上腺的糖皮质激素的合成和分泌,以及阻断外周糖皮质激素的效应等都可作为控制高皮质醇血症的有效选择。根据治疗靶点不同主要分为 3 大类:作用于下丘脑-垂体药物、作用于肾上腺药物及糖皮质激素受体抑制剂。

4.2.1 作用于下丘脑-垂体药物 帕瑞肽是一种选择性生长抑素类似物,与生长抑素受体 SSTR2 及 SSTR5 结合并激活,

作用于垂体,减少 CS 患者 ACTH 分泌^[35]。然而,对非 ACTH 依赖的皮质醇增多症无效。

4.2.2 作用于肾上腺药物 美替拉酮及 LCI699 均是 11 β 羟化酶抑制剂,通过抑制 11-脱氧皮质醇向皮质醇的转化,从而降低血浆皮质醇水平。然而,抑制皮质醇的合成后,将促进此途径甾体类化合物前体向其他甾体类化合物的合成转化,继而导致相关不良反应。比如 11-脱氧皮质酮水平将升高,激活盐皮质激素受体导致血钾降低,加之 LCI699 潜在的醛固酮酶抑制作用,血浆醛固酮水平将显著降低,从而加重低钾血症^[36]。

4.2.3 糖皮质激素受体抑制剂 米非司酮作为有效的糖皮质激素受体拮抗剂,可以通过测定皮质醇活性的替代标志物(比如胰岛素敏感性)以明确其功效。一项研究表明,SCS 经过 4 周米非司酮治疗后,胰岛素敏感性(使用 HOMA-IR 评估)、Matsuda 指数和曲线下胰岛素面积及空腹胰岛素水平均有所改善,空腹血糖水平尚无改善,但也并未在基线上有增加^[37]。此药物不良反应包括恶心、乏力及肌肉疼痛,较为罕见的是因糖皮质激素受体过度拮抗导致的肾上腺功能减退症。故若皮质醇被抑制到较低水平则必须同时补充一定量糖皮质激素以防皮质功能减退。因此经常性测定血尿皮质醇水平,并据此调节剂量是必要的。

5 展望

综上所述,SCS 并不少见。其无典型的 CS 临床表现,却存在轻度内源性皮质醇增多,其诊断主要依靠临床医师详细的问诊和仔细的体检,并结合影像学及激素水平评估,同时需与 AI 中其他病理类型及轻度 CS 相鉴别,但目前诊断标准仍不统一。近年来研究发现 SCS 与脂代谢异常、骨质疏松症及心血管疾病的发生有关。SCS 主要治疗方法是手术治疗及药物治疗,但两种治疗方法的利弊及此疾病的长期预后尚有待进一步深入探讨。因其症状不典型,临床上也易忽视,大规模的临床及基础研究的实施迫在眉睫,统一的诊断金标准及个性化治疗方案的制定刻不容缓。

参考文献

- [1] Beierwaltes WH, Sturman MF, Ryo U, et al. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol[J]. J Nucl Med, 1974, 15(4):246-251.
- [2] Kim BY, Chun AR, Kim KJ, et al. Clinical characteristics and metabolic features of patients with adrenal incidentalomas with or without subclinical Cushing's syndrome[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2014, 29(4):457-463.
- [3] 王军,程浩.肾上腺意外瘤的影像学诊断进展[J].国外医学(临床放射学分册),2002,25(3):174-176.
- [4] Shen J, Sun M, Zhou B, et al. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(4):421-431.
- [5] Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5):1223-1236.
- [6] Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quali-

- ty in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3207-3214.
- [7] Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(1): 87-92.
- [8] Newell-Price J, Trainer P, Besser M, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states[J]. *Endocr Rev*, 1998, 19(5): 647-672.
- [9] 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.
- [10] Beko G, Varga I, Glaz E, et al. Cutoff values of midnight salivary cortisol for the diagnosis of overt hypercortisolism are highly influenced by methods[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(5/6): 364-367.
- [11] Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(8): 1816-1821.
- [12] Kidambi S, Raff H, Findling JW. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(6): 725-731.
- [13] Duclos M, Corcuff JB, Etcheverry N, et al. Abdominal obesity increases overnight cortisol excretion[J]. *J Endocrinol Invest*, 1999, 22(6): 465-471.
- [14] Yener S, Yilmaz H, Demir T, et al. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous? [J]. *Endocrine*, 2015, 48(2): 669-676.
- [15] Fischli S, Jenni S, Allemann S, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 539-542.
- [16] Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(6): 1532-1539.
- [17] Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(12): 980-991.
- [18] Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Szednicka J, et al. 1 111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1073: 38-46.
- [19] Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(5): 607-618.
- [20] Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(1): 12-18.
- [21] Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome [J]. *Endocrine*, 2012, 41(3): 415-423.
- [22] Debono M, Prema A, Hughes TJ, et al. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2383-2391.
- [23] Masserini B, Morelli V, Palmieri S, et al. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(6): 623-628.
- [24] Pierotti S, Gandini L, Lenzi A, et al. Pre-receptorial regulation of steroid hormones in bone cells: insights on glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 108(3-5): 292-299.
- [25] Tauchmanova L, Pivonello R, De Martino MC, et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(3): 359-366.
- [26] Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(4): 669-677.
- [27] Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 396-405.
- [28] Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(11): 4872-4878.
- [29] Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(5): 545-559.
- [30] Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(4): 489-494.
- [31] Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(1): 61-66.
- [32] Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(3): 388-391.

- [33] Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, et al. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99(8): 2637-2645.
- [34] 张锐强. 亚临床库欣综合征临床分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(1): 42-44.
- [35] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 914-924.
- [36] Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, et al. LCI699, a po-
- 综 述 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.041

tent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 1375-1383.

- [37] Debono M, Chadarevian R, Eastell R, et al. Mifepristone reduces insulin resistance in patient volunteers with adrenal incidentalomas that secrete low levels of cortisol: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60984.

(收稿日期: 2017-01-01 修回日期: 2017-02-23)

Notch 信号通路相关分子在肺癌中的表达、临床意义及生物学作用*

邹 斌, 周学亮 综述, 刘季春[△] 审校

(南昌大学第一附属医院心胸外科 330006)

[关键词] 细胞凋亡; 肺肿瘤; Notch 信号通路; 增殖; 耐药

[中图分类号] R734.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)10-1416-04

最新数据显示,我国男性肺癌的发生率及病死率每年均高居榜首(2000—2011年),女性肺癌发生率居第2位,病死率居首位;据估计,2015年我国肺癌的新发病例和死亡人数将分别达到733 000和610 000^[1]。肺癌主要包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC; 约占80%)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC; 约占20%)。近20年来,尽管在肿瘤生物学、诊断及治疗方面取得了不断进步,但肺癌的5年生存率仅提高了5%。肿瘤复发、耐药及缺乏有效的治疗、预测和评估体系是肺癌诊治过程中面临的主要问题。因此,在基于进一步深入理解肺癌致病机制基础上,鉴定出易于复发的肺癌患者,寻找关键治疗靶点,克服耐药是提高肺癌治疗效果的有效途径。

Notch 信号通路为进化上高度保守的细胞间信息传递方式。在哺乳动物,Notch 信号通路包括4个受体(Notch1~4)和5个配体(Jagged1, Jagged2, Delta-like1, Delta-like3, 和 Delta-like4)。受配体 Jagged/Delta 激活,Notch 受体经一系列水解反应,释放出胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)进入细胞核,激活下游靶基因,在细胞分化、增殖、凋亡中发挥重要作用^[2]。研究表明 Notch 信号通路的异常与包括肺癌在内的多种恶性肿瘤相关,其在肿瘤形成过程中作为癌基因抑或抑癌基因取决于组织来源^[3]。本文就 Notch 信号通路相关分子在肺癌中的表达、临床意义及其对癌细胞生物学影响作一综述。

1 Notch 信号通路与 NSCLC

1.1 NSCLC 患者 Notch 信号通路相关分子的表达及临床意义 NSCLC 患者 Notch 信号通路相关分子异常表达是相对频繁的生物事件。临床研究发现,30%的 NSCLC 患者因

Numb 下调导致 Notch1 的激活表达,另10%的患者存在 Notch1 基因的激活突变^[4]。进一步研究表明,肺鳞状细胞癌(SCC)患者 Notch1 和 Delta-like4 阳性表达的比例明显低于其他亚型^[5]。而 Li 等^[6]报道肺 SCC 患者 Notch1 阳性表达的比例明显高于肺腺癌(AC)患者。这些研究可能提示不同的组织学类型 Notch 信号分子表达不同。然而,Notch 信号通路在 NSCLC 临床病理学、预后价值存在争议。一些研究提示,Notch1 和 Notch3 的高表达与肿瘤进展和预后差相关^[5,7],相反,另一些研究则提示 Notch1 和 Notch3 是 NSCLC 的抑制因子^[6,8]。鉴于 Notch 信号通路在 NSCLC 临床意义的不确定性及矛盾性,Yuan 等^[9]回顾了不同的研究并做了 Meta 分析,结果显示,Notch1 高表达与淋巴结转移和更晚 TNM 分期相关,Notch3 的表达与淋巴结转移相关,Notch1、Notch3 和 DLL4 的表达与 NSCLC 总生存率负相关,Notch 靶基因 Hes1 的过表达与总生存率低相关。这一研究提示 Notch 信号通路相关分子可能作为预测 NSCLC 患者进展和预后的分子标志物。然而,目前的研究样本量较小,而且大多数都是回顾性研究。因此,需要前瞻性、大样本的临床研究进一步证实 Notch 信号通路相关分子在 NSCLC 中的临床价值。

1.2 Notch 信号通路对 NSCLC 细胞生物学影响 动物实验表明,Notch 信号通路在 NSCLC 的肿瘤发生过程中发挥重要作用。在 KRASG12V 诱导的 NSCLC 小鼠模型中,Maraver 等^[10]发现 Notch 信号通路的过度激活,而抑制 Notch 信号通路则完全抑制肿瘤的形成。该研究提供了 Notch 信号通路在肿瘤发生过程中发挥重要作用的间接证据。转基因小鼠研究发现,肺泡上皮细胞在过表达激活型 Notch1 后 7 d 即出现肺泡增生病变,8 个月后形成腺瘤。而肺泡上皮细胞共表达激活

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260024);江西省研究生创新专项资金(YC2015-B009)。 作者简介:邹斌(1980—),主治医师,博士,主要从事肺癌综合治疗的研究。 [△] 通信作者, E-mail: liujichun999@163.com。