

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.05.015

垂体腺瘤患者胰岛素抵抗和皮质醇水平的相关性研究*

罗艺,吕民,刘艳源,胡汉宁,陈薇[△]

(武汉大学中南医院检验科,武汉 430071)

[摘要] **目的** 探讨垂体腺瘤(PA)患者胰岛素抵抗(IR)、血清皮质醇水平及昼夜分泌节律情况。**方法** 选取 2016 年 10 月至 2017 年 4 月该院收治的 67 例 PA 患者(垂体性 Cushing 综合征 23 例,生长激素腺瘤 15 例,泌乳素瘤 16 例,无功能性腺瘤 13 例)作为观察组,选取该院同期体检的 49 例健康体检者作为对照组。分别测定两组对象的空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、血清皮质醇等生化指标,计算 IR 指数(HOMA-IR),并分析患者 IR 与血清皮质醇的相关性。**结果** 观察组皮质醇昼夜分泌节律紊乱的发生率为 58.21%;皮质醇分泌节律异常的 PA 组患者空腹血清皮质醇水平明显高于相应的皮质醇分泌节律正常的 PA 组和对照组;垂体性 Cushing 综合征和生长激素腺瘤组的 FINS 水平和 HOMA-IR 均高于对照组,相关性分析显示,垂体性 Cushing 综合征和生长激素腺瘤患者的 HOMA-IR 与空腹血清皮质醇、FINS 水平呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 垂体性 Cushing 综合征和生长激素腺瘤存在 IR 的发生,这可能与血清皮质醇升高密切相关。

[关键词] 垂体腺瘤;胰岛素抵抗;皮质醇;昼夜节律;相关性分析

[中图法分类号] R736.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)05-0626-03

Correlation study between insulin resistance and cortisol level in patients with pituitary adenoma*

LUO Yi, LV Min, LIU Yanyuan, HU Hanning, CHEN Wei[△]

(Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

[Abstract] **Objective** To explore the insulin resistance(IR), serum cortisol level and circadian secretion rhythm in the patients with pituitary adenoma(PA). **Methods** Sixty-seven patients with PA in this hospital from October 2016 to April 2017 were selected as the observation group, including 23 cases of pituitary Cushing syndrome, 15 cases of growth hormone adenoma, 16 cases of prolactinoma and 13 cases of non-functioning adenoma. Contemporaneous 49 individuals undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The biochemical indexes of fasting plasma glucose(FPG), fasting insulin(FINS) and serum cortisol were measured and the homeostasis model assessment for insulin resistance(HOMA-IR) was determined. The correlation between insulin resistance and serum cortisol was analyzed. **Results** The incidence rate of cortisol circadian rhythm disorder in the observation group was 58.21%, the level of fasting serum cortisol in abnormal secretion rhythm of PA group was higher than that in normal secretion rhythm of PA group and control group($P < 0.05$); the levels of FINS and HOMA-IR in the pituitary Cushing syndrome and growth hormone adenoma group were higher than those in the control group, the correlation analysis showed that HOMA-IR in PA patients was positively correlated with fasting serum cortisol level and FINS level($P < 0.05$). **Conclusion** The IR occurrence exists in pituitary Cushing syndrome and growth hormone adenoma, which may be closely correlated with serum cortisol increase.

[Key words] pituitary adenoma; insulin resistance; cortisol; circadian rhythm; correlation analysis

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指一定量的胰岛素与其特异性受体结合后所产生的生物学效应低于正常,表现为外周组织尤其是肌肉、脂肪组织对葡萄糖摄取减少及胰岛素抑制肝葡萄糖输出的作用减弱^[1]。IR 的发病机制极其复杂,其不仅在人群中普遍存在,而且是糖尿病、高血压、冠心病和肥胖症等多种疾病的共同危险因素和基础,亦被发现与多囊卵巢综合征(POCS)、脑血管病及严重抑郁症等密切相关^[1-4]。下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamo-pituitary-adrenal cortex, HPA)轴是机体内分泌系统的重要调节通路,有研究表明,HPA 轴与中枢神经系统、免疫系统所构成的内分泌-神经-免疫网络在 IR 的发生机制中发挥着重要作用^[5]。皮质醇作为信息因子调节着 HPA 轴的平衡,其分泌具有昼夜节律性,通过观察皮质醇的昼夜分泌节律可辅助评价 HPA 轴功能是否正常^[6]。在临

床上,已发现不少疾病同时存在 IR 和皮质醇昼夜节律紊乱的临床表现,如 2 型糖尿病(T2DM)、POCS 等^[5-7]。垂体是 HPA 轴的重要组成部分之一,其功能变化对 IR、皮质醇分泌及节律具有重要的影响和调控作用^[8-10]。垂体腺瘤(pituitary adenoma, PA)是最常见的垂体疾病,因其临床表现的多样性而使得在诊断、治疗、预后及并发症的判断上存在一定难度,而不同类型 PA 是否会导致 T2DM 的发生、发展尚无定论。本研究拟检测 PA 临床常见类型的血清皮质醇、空腹血糖(FPG)、空腹血清胰岛素(FINS)和 IR 指数(HOMA-IR),以分析 PA 患者 IR、血清皮质醇水平和昼夜分泌节律的情况及相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 10 月至 2017 年 4 月在本院神经外科住院治疗的 PA 患者 67 例(PA 组),其中男 45 例,女 22

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81501033);湖北省卫生计生科研基金资助项目(WJ2017M038);武汉市科技局基础应用研究计划项目(2015060101010056)。 作者简介:罗艺(1982-),主治医师,博士研究生,主要从事心脑血管代谢性疾病的临床生化检验研究。 [△] 通信作者, E-mail:602400856@qq.com。

例;平均年龄(46.95±3.71)岁。均经颅脑 MRI 检查及病理学检查确诊 PA,其中垂体性 Cushing 综合征 23 例,生长激素腺瘤 15 例,泌乳素瘤 16 例和无功能性腺瘤 13 例。排除标准:糖尿病、高血压、心脑血管疾病、肝肾疾病、恶性肿瘤、肥胖症、其他内分泌疾病及严重感染等。同时选择年龄、性别匹配的同期体检健康者 49 例作为对照组,其中男 29 例,女 20 例,平均年龄(44.70±3.12)岁。两组对象年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组对象均在清晨 8:00 取空腹肘静脉血 5 mL,3 800 r/min 离心 10 min 后,在全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特,AU5400)上测定 FPG 和 FINS,FPG 测定试剂盒为贝克曼原装配套试剂,测定方法为己糖激酶法;FINS 测定试剂盒由上海景源医疗器械有限公司提供,测定方法为免疫投射比浊法。在全自动磁性微粒化学发光免疫分析系统(美国贝克曼库尔特,UniCel DXI800)上测定血清皮质醇,所有 PA 患者除测定 8:00 皮质醇外,还需在 16:00、24:00 抽取静脉血测定皮质醇。按流行病学调查取 HOMA-IR 2.31 为判断存在 IR 的切点^[11]。皮质醇昼夜节律紊乱标准:16:00 超过 8:00 的 50%,或者 24:00 超过 16:00 的 50%,或者 24:00 超过 8:00 值^[12]。评价 IR 用稳态分析模型指数,HOMA-IR 计算公式如下:

$$\text{HOMA-IR} = \text{FINS}(\mu\text{IU/mL}) \times \text{FPG}(\text{mmol/L}) / 22.5$$

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 统计软件进行

分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间均数比较采用方差分析;各检测指标间的相关关系采用 Pearson 相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PA 患者的皮质醇分泌情况 67 例 PA 患者皮质醇昼夜节律紊乱的发生率为 58.21%(39/67),其血清皮质醇在 8:00、16:00 和 24:00 时的分泌水平均超出正常范围,且在 16:00 和 24:00 时仍居高不下,未降至 8:00 时的 50% 及以下。8:00 时 PA 患者皮质醇昼夜节律紊乱和节律正常的空腹血清皮质醇水平均高于对照组($P<0.05$),而皮质醇昼夜节律紊乱的 PA 患者在 3 个时间点的皮质醇水平均明显高于皮质醇分泌节律正常的 PA 患者($P<0.05$),见表 1。

2.2 PA 患者的 IR 分析 本结果显示,皮质醇昼夜节律紊乱的垂体性 Cushing 综合征和泌乳素瘤患者的 FPG 水平明显高于昼夜节律正常的 PA 患者组和对照组,但仍在生物参考区间范围之内;垂体性 Cushing 综合征和生长激素腺瘤组的 FINS 水平和 HOMA-IR 指数均高于对照组,且皮质醇昼夜节律紊乱组的 FINS 水平和 HOMA-IR 指数又明显高于其相对应的皮质醇节律正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$);皮质醇昼夜节律紊乱的泌乳素瘤患者的 FINS 水平和 HOMA-IR 指数要高于其相对应的皮质醇节律正常组和对照组($P<0.05$),而无功能性腺瘤组的 3 个 IR 相关指标与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 对照组与各型 PA 患者血清皮质醇分泌水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/dL}$)

组别	n	8:00	16:00	24:00
垂体性 Cushing 综合征皮质醇昼夜节律紊乱组	17	26.95±8.01 ^{ab}	21.37±6.97 ^b	19.52±6.12 ^b
垂体性 Cushing 综合征皮质醇昼夜节律正常组	6	17.42±3.97 ^a	6.78±3.85	3.15±2.05
生长激素腺瘤皮质醇昼夜节律紊乱组	9	22.11±4.01 ^{ab}	13.47±5.25 ^b	14.65±4.77 ^b
生长激素腺瘤皮质醇昼夜节律正常组	6	15.69±3.33 ^a	6.15±3.04	3.02±1.84
泌乳素瘤皮质醇昼夜节律紊乱组	10	21.62±4.32 ^{ab}	14.20±5.58 ^b	11.64±4.00 ^b
泌乳素瘤皮质醇昼夜节律正常组	6	11.98±2.81 ^a	5.05±2.18	2.47±1.52
无功能性腺瘤皮质醇昼夜节律紊乱组	3	15.40±5.75 ^{ab}	10.62±4.73 ^b	7.85±3.14 ^b
无功能性腺瘤皮质醇昼夜节律正常组	10	10.47±3.94 ^a	5.17±2.88	2.50±1.07
对照组	49	7.65±2.08	—	—

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与同类型皮质醇昼夜节律正常组比较;—:此项无数据

表 2 对照组与各型 PA 患者 IR 相关指标检测水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)	FINS($\mu\text{IU/mL}$)	HOMA-IR
垂体性 Cushing 综合征皮质醇昼夜节律紊乱组	17	6.01±1.57 ^{ab}	24.70±5.26 ^{ab}	5.95±2.00 ^{ab}
垂体性 Cushing 综合征皮质醇昼夜节律正常组	6	5.12±1.99	15.81±4.12 ^a	3.34±1.78 ^a
生长激素腺瘤皮质醇昼夜节律紊乱组	9	4.95±1.45	17.83±4.08 ^{ab}	3.87±1.78 ^{ab}
生长激素腺瘤皮质醇昼夜节律正常组	6	4.56±1.00	14.44±3.16 ^a	3.00±0.97 ^a
泌乳素瘤皮质醇昼夜节律紊乱组	10	5.89±2.02 ^{ab}	19.26±4.83 ^{ab}	4.11±1.68 ^{ab}
泌乳素瘤皮质醇昼夜节律正常组	6	4.70±1.17	10.24±3.15	2.20±0.85
无功能性腺瘤皮质醇昼夜节律紊乱组	3	4.89±1.32	10.62±3.73	2.28±0.79
无功能性腺瘤皮质醇昼夜节律正常组	10	5.11±1.64	9.97±2.77	2.24±1.11
对照组	49	4.74±1.06	9.78±2.45	2.10±0.72

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与同类型皮质醇昼夜节律正常组比较

2.3 PA 患者 HOMA-IR 与各项空腹检测指标的相关性分析 经 Pearson 相关分析,在 PA 的临床常见类型中,垂体性 Cushing 综合征和生长激素腺瘤患者的 HOMA-IR 指数与血清皮质醇、FINS 呈正相关($P < 0.05$),与 FPG 不相关;泌乳素瘤、无功能性腺瘤患者 HOMA-IR 指数与 FPG、FINS 和血清皮质醇无明显相关性($P > 0.05$),见表 3。

表 3 不同类型 PA 患者 HOMR-IR 与各项空腹检测指标的相关性分析

组别	FPG		FINS		皮质醇	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
垂体性 Cushing 综合征	0.246	0.204	0.499	0.031	0.512	0.037
生长激素腺瘤	0.195	0.334	0.415	0.044	0.427	0.040
泌乳素瘤	0.166	0.178	0.261	0.071	0.195	0.094
无功能性腺瘤	0.114	0.365	0.223	0.147	0.157	0.446

3 讨 论

HPA 轴作为神经内分泌网络的枢纽,对维持机体内环境平衡起着重要作用,其功能的改变将会导致一系列疾病的发生。处于正常工作状态的 HPA 轴具备昼夜节律和反馈控制,当给予急性应激后,HPA 轴会进行中枢调节,导致皮质醇分泌的增多;然而当刺激持续存在时,皮质醇过多的分泌会使 HPA 轴失去原来的节律并抑制其他内分泌轴^[13-14]。HPA 轴在外周主要是依靠皮质醇的水平对糖代谢和脂代谢起调节作用,同时糖脂代谢异常又能反过来促使皮质醇的分泌发生改变^[15-16]。垂体是 HPA 轴的组成部分之一,其常见疾病垂体腺瘤绝大多数具有较高的分泌功能,使血中激素水平升高并产生相应的临床症状。然而有一部分无内分泌活性垂体腺瘤并不引起血中激素水平升高和相应症状^[17]。本研究对 67 例不同类型 PA 患者的分析发现,空腹血清皮质醇水平明显高于对照组,但在 4 种类型中均有部分患者并未出现皮质醇昼夜分泌节律的紊乱,表明 PA 并不一定会遏制 HPA 轴对昼夜节律的反馈调节功能。

本研究观察了 PA 患者皮质醇增高对糖代谢的影响,结果表明不论皮质醇昼夜分泌节律紊乱与否,垂体性 Cushing 综合征和生长激素腺瘤在空腹血清皮质醇增高的同时,FINS 也相应增高,相关分析也显示 HOMA-IR 与空腹血清皮质醇水平呈正相关($r = 0.512, 0.427, P < 0.05$),但 FPG 水平仍在正常范围内。由此可见,PA 可导致 IR 的发生,这与血清皮质醇升高密切相关。皮质醇的生物学效应需通过糖皮质激素受体介导,其在垂体促肾上腺皮质激素分泌细胞含量丰富。研究表明,中枢糖皮质激素受体表达降低,可形成外周对皮质醇敏感性增强而中枢原有的糖皮质激素负反馈作用减弱的并存状态,使皮质醇的效应超出正常^[18-19]。本研究推测,PA 患者可能导致垂体糖皮质激素受体表达发生变化,从而影响了皮质醇水平及 IR。已有研究表明,升高的皮质醇水平可加剧糖耐量受损,而 IR 又可导致 T2DM 和心血管疾病的发生,但不一定引起高皮质醇血症,若并发高皮质醇血症则可能与促肾上腺皮质激素的过量分泌或糖皮质激素的使用有关^[20-21]。此外,生长激素在影响胰岛素敏感性和糖尿病发病风险中也发挥着重要作用^[22]。在临床上,对于 PA 血清皮质醇水平增加的患者,尤其垂体性 Cushing 综合征和生长激素腺瘤,不论是否存在皮质醇

昼夜节律紊乱,均应警惕 IR 的发生,并减少 HPA 轴功能异常导致 T2DM 发生的可能性。

参考文献

- [1] REAVEN G M. Role of insulin resistance in human disease(syndrome X): an expanded definition[J]. *Annu Rev Med*,1993(44):121-131.
- [2] BAS D F, OZDEMIR A O, COLAK E A. Higher insulin resistance level is associated with worse clinical response in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Transl Stroke Res*,2016,7(3):167-171.
- [3] SVENDSEN P F, MADSBAD S, NILAS L. The insulin-resistant phenotype of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*,2010,94(3):1052-1058.
- [4] YOKOYAMA K, YAMADA T, MITANI H, et al. Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression[J]. *Psychiatry Res*,2015,226(2/3):494-498.
- [5] 廖方清,吕舜荣. 2 型糖尿病患者皮质醇与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中国当代医药*,2016,23(28):69-71.
- [6] 林东源,刘志梅,李剑军,等. 2 型糖尿病 60 例下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的变化[J]. *内科*,2009,4(2):235-237.
- [7] 陶戮,刘伟,杨洁谨,等. 多囊卵巢综合征患者下丘脑-垂体-肾上腺轴改变与胰岛素抵抗的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2010,26(5):368-369.
- [8] IITAKA M, KATAYAMA S. Insulin resistance in pituitary, thyroid, and adrenal diseases [J]. *Nihon Rinsho*,2000,58(2):451-455.
- [9] CROSS E, MORELAND R, WALLACK S. Feline pituitary-dependent hyperadrenocorticism and insulin resistance due to a plurihormonal adenoma [J]. *Top Companion Anim Med*,2012,27(1):8-20.
- [10] GAETE H P. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis, hair cortisol and the metabolic syndrome [J]. *Psychiatr Danub*,2015,27 Suppl 1:S504-505.
- [11] HAFFNER S M, KENNEDY E, GONZALEZ C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study [J]. *Diabetes Care*,1996,19(10):1138-1141.
- [12] 胡景胜,耿纪录,吕朝晖. 内分泌科疾病分册 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2004:415.
- [13] ROSMOND R. Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to Type 2 diabetes [J]. *Med Sci Monit*,2003,9(2):35-39.
- [14] KOCH C E, LEINWEBER B, DRENGBERG B C, et al. Interaction between circadian rhythms and stress [J]. *Neurobiol Stress*,2017,6(C):57-67.
- [15] CHEN X, GIANFERANTE D, HANLIN L, et al. HPA-axis and inflammatory reactivity to acute stress is related with basal HPA-axis activity [J]. *Psychoneuroendocrinology*,2017(78):168-176.
- [16] CLOW A, HUCKLEBRIDGE F, STALDER T, et al. The cortisol awakening response: more than(下转第 632 页)

参考文献

- [1] NANNINI C, JEBAKUMAR A J, CROWSON C S, et al. Primary Sjogren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(11): e003569.
- [2] LEE S Y, HAN S J, NAM S M, et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjogren syndrome dry eye patients and non-Sjogren syndrome dry eye patients[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(2): 247-253.
- [3] ZHANG L, MO H, ZHU M, et al. Effect of cyclophosphamide on cytokines in patients with primary Sjogren's syndrome-associated interstitial lung disease in South China[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(6): 1403-1407.
- [4] VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554-558.
- [5] KING T E, COSTABEL U, CORDIER J F, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 161(2 Pt 1): 646-664.
- [6] CHISHOLM D M, MASON D K. Labial salivary gland biopsy in sjogren's disease[J]. *J Clin Pathol*, 1968, 21(5): 656-660.
- [7] 邱建国, 潘解萍, 喻少波, 等. 结缔组织病肺间质病变高分辨率 CT 分期的临床价值[J]. *实用放射学杂志*, 2008, 24(9): 1188-1190, 1193.
- [8] YOSHIMURA S, NAKAMURA H, HORAI Y, et al. Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands is associated with poor saliva secretion in patients with Sjogren's syndrome including neuromyelitis optica complicated patients[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(3): 384-390.
- [9] WILLEKE P, SCHOTTE H, SCHLÜTER B, et al. Interleukin 1beta and tumour necrosis factor alpha secreting cells are increased in the peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(4): 359-362.
- [10] MASON G I, HAMBURGER J, BOWMAN S, et al. Salivary gland expression of transforming growth factor beta isoforms in Sjogren's syndrome and benign lymphoepithelial lesions[J]. *Mol Pathol*, 2003, 56(1): 52-59.
- [11] WOODS L T, CAMDEN J M, EL-SAYED F G, et al. Increased expression of TGF- β signaling components in a mouse model of fibrosis induced by submandibular gland duct ligation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123641.
- [12] GONO T, KANEKO H, KAWAGUCHI Y, et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(12): 2196-2203.
- [13] 胡玉洁, 李理, 李伟峰, 等. 依那西普抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(6): 1034-1038.
- [14] LI X Y, XU X F, HANG J, et al. Effects of the water channel aquaporin 4 deficiency on bleomycin-induced lung fibrosis in mice[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014, 43(3): 281-286.
- [15] GHATAK S, BOGATKEVICH G S, ATNELISHVILI I, et al. Overexpression of c-Met and CD44v6 receptors contributes to autocrine TGF-beta1 signaling in interstitial lung disease[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7856-7872.
- [16] SULLIVAN D E, FERRIS M, NGUYEN H, et al. TNF-alpha induces TGF-beta1 expression in lung fibroblasts at the transcriptional level via AP-1 activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8B): 1866-1876.
- [17] TAKEDA Y, TSUJINO K, KIJIMA T, et al. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014(8): 361-370.
- (收稿日期: 2017-07-07 修回日期: 2017-09-16)
- (上接第 628 页)
- a measure of HPA axis function[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35(1): 97-103.
- [17] JAFFE C A. Clinically non-functioning pituitary adenoma[J]. *Pituitary*, 2006, 9(4): 317-321.
- [18] ANDREWS R C, HERLIHY O, LIVINGSTONE D E, et al. Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(12): 5587-5593.
- [19] 孙敏, 刘超. 糖皮质激素和胰岛素抵抗[J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2004, 24(3): 186-188.
- [20] DI D G, PAGOTTO U, PASQUALI R, et al. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology[J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012(12): 1-9.
- [21] PRAQUE J K, MAY S, WHITELAW B C. Cushing's syndrome[J]. *BMJ*, 2013, 346(346): 945-960.
- [22] CORBIT K C, CAMPOREZ J P, TRAN J L, et al. Adipocyte JAK2 mediates growth hormone-induced hepatic insulin resistance[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(3): e91001.
- (收稿日期: 2017-06-28 修回日期: 2017-09-05)