

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.08.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230208.1632.008.html\(2023-02-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230208.1632.008.html(2023-02-08))

Cushing 病与 ACTH 非依赖性 Cushing 综合征的临床特征分析

张娜娜, 戚瑞, 王琼, 刘涛[△]

(空军军医大学西京医院内分泌代谢科, 西安 710032)

[摘要] **目的** 分析 Cushing 病(CD)与促肾上腺皮质激素(ACTH)非依赖性 Cushing 综合征(Non-ACTH)患者的临床表现、内分泌实验室检查和影像学检查的特点,以提高对该类疾病的诊治水平。**方法** 收集 2010—2021 年在该院住院确诊为 Cushing 综合征(CS)患者的病历资料 96 例,其中 CD 58 例(CD 组),Non-ACTH 38 例(Non-ACTH 组)。回顾性分析患者的临床表现、内分泌实验室检查及影像学检查结果。**结果** 2 组患者均以女性多见。CD 组较 Non-ACTH 组更易合并高雄激素血症。CD 组患者 ACTH 均值为 76.61 pg/mL,经典小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)后皮质醇均值为 19.97 μg/dL,20.7% 的患者为大剂量地塞米松抑制试验(HDDST)不可抑制;82.6% 的患者通过垂体动态增强 MRI 可检出垂体瘤,77.7% 的患者出现肾上腺的双侧或单侧增生。Non-ACTH 组患者 ACTH 均值为 9.39 pg/mL,LDDST 后皮质醇均值为 21.26 μg/dL,100% 的患者为 HDDST 不可抑制,肾上腺 CT 检查出肾上腺腺瘤或大结节样增生 100%,其中 68.4% 的患者为左侧肾上腺腺瘤。**结论** 女性 CS 发病率高于男性,CD 典型特点为 ACTH、皮质醇水平高,CT 表现为肾上腺增生,垂体 MRI 示垂体瘤。Non-ACTH CS 的典型临床特点为皮质醇水平高,ACTH 偏低或在正常范围,CT 表现为单侧肾上腺腺瘤。

[关键词] Cushing 综合征;临床特征;地塞米松抑制试验;垂体瘤;肾上腺皮质腺瘤;皮质醇**[中图法分类号]** R586.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)08-1198-04

Analysis on clinical characteristics of Cushing disease and ACTH-independent Cushing's syndrome

ZHANG Nana, QI Rui, WANG Qiong, LIU Tao[△]

(Department of Endocrinology and Metabolism, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical manifestations and characteristics of endocrine laboratory detection and imaging examinations of the patients with Cushing disease (CD) and ACTH-independent Cushing's syndrome (Non-ACTH), so as to improve the diagnosis and treatment level of these diseases. **Methods** The data of 96 inpatients with definitely diagnosed with Cushing's syndrome (CS) in this hospital during 2010-2021 were collected, including 58 cases of CD and 38 cases of Non-ACTH. The clinical manifestations, endocrinological laboratory and imaging examinations results were analyzed retrospectively. **Results** The patients in both groups were mostly female. The CD group was more likely to be complicated with hyperandrogenemia. The mean ACTH value of the CD group was 76.61 pg/mL, and the mean cortisol of the classic low-dose dexamethasone suppression test was 19.97 μg/dL. 20.7% of the patients were not suppressed by the high-dose dexamethasone suppression test (HDDST). Pituitary tumors could be detected by pituitary dynamic enhanced magnetic resonance in 82.6% of the patients, and 77.7% of the patients developed bilateral or unilateral adrenal hyperplasia. The mean ACTH value in the patients with Non-ACTH was 9.39 pg/mL, and the mean cortisol value after LDDST was 21.26 μg/dL. 100% of the patients were not suppressed by HDDST, adrenal CT could detect 100% of adrenal adenoma or macronodular hyperplasia, among them 68.4% of the patients were left side adrenal adenoma. **Conclusion** The incidence rate of CS in female is higher than that in male, the typical characteristics of CD are high ACTH and cortisol levels, the CT manifestations show adrenal hyperplasia and the pituitary MRI shows pituitary tumor. The typical clinical characteristics of Non-ACTH are

high cortisol level, ACTH is low or in the normal range, and CT manifested by the one side adrenal adenoma.

[Key words] Cushing's syndrome; clinical characteristics; dexamethasone suppression test; pituitary tumor; adrenal adenoma; cortisol

Cushing 综合征(Cushing's syndrome, CS)又称皮质醇增多症,是由多种病因引起肾上腺皮质长期分泌过量皮质醇,作用于靶器官,引起的以向心性肥胖、满月脸、皮肤紫纹、高血压、糖代谢异常和低钾血症为典型表现的一种综合征^[1]。据文献报道,CS 的年发病率为(2~3)/10 万。从病因上分类,CS 分为促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)依赖性和 ACTH 非依赖性,前者包括垂体分泌 ACTH 的腺瘤和异位分泌 ACTH 的肿瘤,占病因的 70%~80%;后者是肾上腺肿瘤(腺瘤和腺癌)或增生自主地分泌过量皮质醇所致,占病因的 20%~30%。而垂体性 CS 又称为库欣病(Cushing's disease, CD),是 CS 中最常见的病因,约占 CS 患者总数的 70%^[2]。CS 诊断分为 2 个步骤:(1)定性诊断(是否为 CS);(2)定位诊断(如为 CS,病因是哪一类)。由于病因诊断直接关系到治疗方式,因此病因诊断非常重要^[3]。现对本院 2010—2021 年收治的 96 例 CS 患者的资料进行回顾性分析,以提高临床对该疾病的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010—2021 年在本院内分泌科住院诊断为 CS 患者共 96 例,包含 CD 患者 58 例(CD 组)及 ACTH 非依赖性 CS(Non-ACTH)患者(Non-ACTH 组)38 例。纳入标准:临床诊断为 CS,筛选明确诊断 CD 及 Non-ACTH CS 的患者。排除单纯性肥胖、外源性 CS 及异位 CS 及最终未明确诊断的患者。本研究经本院临床伦理委员会审批通过。

1.2 方法

收集患者性别、年龄、病程、血压、BMI、血生化、血皮质醇、血 ACTH、肾上腺 CT、MRI 等资料。(1)血皮质醇、ACTH 测定采用化学发光法,血电解质测定采用离子选择电极法。(2)小剂量地塞米松抑制试验(low-dose dexamethasone suppression test, LDDST),即口服地塞米松 0.75 mg,每 8 小时 1 次,共服 2 d。第 3 天早上 8:00 采血检测抑制后血皮质醇水平,血皮质醇 $>1.8 \mu\text{g}/\text{dL}$ 为 LDDST 不可抑制。(3)大剂量地塞米松抑制试验(high-dose dexamethasone suppression test, HDDST),口服地塞米松 2 mg,每 6 小时 1 次,共服 2 d,查血方法同 LDDST,血皮质醇被抑制至对照日 50%以下为 HDDST 可抑制, $\geq 50\%$ 为 HDDST 不可抑制。(4)糖尿病诊断依据 1999 年世界卫生组织(WHO)的糖尿病及糖耐量

异常诊断标准;高血压诊断依据 WHO 高血压的诊断标准;低血钾的诊断标准为血清钾 $<3.5 \text{ mmol}/\text{L}$ (至少 2 次);高雄激素血症定义为性激素中血清睾酮值 $>$ 女性血清睾酮参考值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本资料及临床特征

CD 组:共 58 例,男 8 例,女 50 例,女性发病率高于男性;年龄 16~62 岁,平均(35.98 \pm 10.61)岁;病程 2 个月至 14 年,平均 3.23 年。该组患者临床特征:58.6% 患者有皮肤紫纹,62.1% 的患者合并高血压,43.1% 的患者合并糖尿病,37.9% 的患者合并高雄激素血症,69.0% 的患者合并低血钾,63.8% 的患者合并甲状腺功能异常。Non-ACTH 组:共 38 例,男 2 例,女 36 例,女性发病率高于男性;年龄 15~57 岁,平均(36.26 \pm 11.86)岁;病程 1 个月至 12 年,平均 2.52 年。该组患者临床特征:68.4% 的患者有皮肤紫纹,68.4% 的患者合并高血压,28.9% 的患者合并糖尿病,13.1% 的患者合并高雄激素血症,63.1% 的患者合并低血钾,76.3% 的患者合并甲状腺功能异常。2 组患者高雄激素血症发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 内分泌实验室检查结果

CD 组:ACTH 10.2~238.6 pg/mL,平均值 76.61 pg/mL,早晨 8:00 皮质醇平均值 27.95 $\mu\text{g}/\text{dL}$,下午 16:00 皮质醇平均值 26.75 $\mu\text{g}/\text{dL}$,皮质醇节律紊乱 100%,LDDST 后皮质醇平均值 19.97 $\mu\text{g}/\text{dL}$,HDDST 后皮质醇平均值 12.22 $\mu\text{g}/\text{dL}$,其中 20.7% 的患者为 HDDST 不可抑制。Non-ACTH 组:ACTH 0.8~38.1 pg/mL,平均值 9.39 pg/mL,早晨 8:00 皮质醇均值 22.22 $\mu\text{g}/\text{dL}$,下午 16:00 皮质醇平均值 26.84 $\mu\text{g}/\text{dL}$,皮质醇节律紊乱 100%,LDDST 后皮质醇平均值 21.26 $\mu\text{g}/\text{dL}$,HDDST 后皮质醇平均值 21.76 $\mu\text{g}/\text{dL}$,100% 的患者为 HDDST 不可抑制。2 组间在 ACTH、HDDST 后皮质醇水平及 HDDST 不可抑制率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影像学检查结果

CD 组:垂体 MRI 或动态增强 MRI 可以检出 82.6% 的 CD 患者存在垂体腺瘤,另外 5.2% 的 CD 患者垂体 MRI 表现为空泡蝶鞍;肾上腺薄层 CT 显示,46.6% 的患者表现为双侧肾上腺增生,25.9% 的患者表现为左侧肾上腺增生,5.2% 的患者表现为右侧肾

上腺增生,另外 22.3% 的患者肾上腺未见异常。Non-ACTH 组:所有患者肾上腺薄层 CT 显示肾上腺腺瘤或大结节样增生,68.4% 的患者为左侧肾上腺腺瘤,26.3% 的患者为右侧肾上腺腺瘤,5.3% 的患者为双侧肾上腺大结节样增生。

表 1 CD 组和 Non-ACTH 组患者主要临床表现及代谢异常情况

组别	n	男/女 (n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	皮肤紫纹 [n(%)]	高血压 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	高雄激素 血症 [n(%)] ^a	低血钾 [n(%)]	甲状腺 功能异常 [n(%)]
CD 组	58	8/50	35.98±10.61	3.23±3.47	34(58.6)	36(62.1)	25(43.1)	22(37.9) ^a	40(69.0)	37(63.8)
Non-ACTH 组	38	2/36	36.26±11.86	2.52±2.46	26(68.4)	26(68.4)	11(28.9)	5(13.1)	24(63.1)	29(76.3)

^a: $P < 0.05$, 与 Non-ACTH 组比较。

表 2 不同病因 CS 患者内分泌实验室检查结果

组别	n	ACTH ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	8:00 皮质醇 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{dL}$)	16:00 血皮质醇 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{dL}$)	LDDST 后皮质醇 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{dL}$)	HDDST 后皮质醇 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{dL}$)	HDDST 不被抑制 [n(%)]
CD 组	58	76.61±63.85 ^a	27.95±8.91	26.75±7.54	19.97±10.55	12.22±11.16 ^a	12(20.7) ^a
Non-ACTH 组	38	9.39±7.48	22.22±5.57	26.84±7.32	21.26±5.59	21.76±6.49	38(100)

^a: $P < 0.05$, 与 Non-ACTH 组比较。

3 讨 论

虽然 CS 罕见,但是临床表现多样,临床上 CS 诊断困难,部分患者以肥胖、高血压、糖尿病、多尿及肾上腺意外瘤来诊,尤其是不伴典型症状的 CS 诊断困难,如异位 CS。本科室曾收治的 1 例男性患者仅表现为多尿,无体重增加、多血质、紫纹等 CS 的典型临床表现,甲状腺功能示三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)及促甲状腺激素(TSH)降低,低钾血症,皮质醇、ACTH 升高,行全身奥曲肽抑制试验确定为纵隔肿瘤引起的异位 CS,手术后多尿症状缓解,皮质醇及 ACTH 恢复正常^[4-5]。另一类是周期性皮质醇增多症,这类患者的实验室检查特点为发病时血皮质醇、ACTH 升高,LDDST、HDDST 均不可抑制,不发病时皮质醇、ACTH 正常或偏低,LDDST 被抑制,表现为单纯性肥胖。此类患者如果高度怀疑 CS,即便 LDDST 被抑制,也不能排除 CS,不能因为 LDDST 被抑制就诊断为单纯性肥胖,该类患者需要在临床症状加重如紫纹颜色加深时再次复查上述指标,结合垂体动态增强 MRI 及肾上腺 CT 等检查结果进一步确诊^[6]。本科室曾收治的 1 例周期性皮质醇增多症的女性患者,患者有典型 CS 表现,但实验室检查血皮质醇及 ACTH 正常,LDDST 被抑制,不支持 CS,迟迟不能确诊,于本科室就诊时已经出现了髌关节骨折,最后经本科室诊断为周期性 CD,于本院神经内科行垂体瘤切除后症状缓解,各项指标恢复正常。因此上

述 2 类患者需要临床经验丰富的医师来识别^[7]。临床上存在的另一个问题是确诊 CS 后进一步定位诊断困难,如 CD 和异位 CS 的鉴别诊断困难。因为部分 CD 患者 HDDST 表现为不可抑制,患者往往就诊于多家医院而无定论,可能会导致病因诊断和治疗选择的延误,使并发症的发生和严重程度明显增加,影响患者的生活质量和寿命。此时需要进行岩下窦静脉采血及全身奥曲肽显像,结合病史及多项检查来鉴别^[8]。

本研究临床特征上,CD 组及 Non-ACTH 组患者均以女性多见,与文献报道一致^[9]。患者就诊时年龄跨度大,从青少年到老年均有,以青壮年多见。病程从 1 个月到 10 余年,平均 3 年左右,侧面也反映了近年来临床医师对该病的认识水平提高,可从肥胖、高血压、紫纹、高雄激素血症等临床表现的患者中筛查出 CS^[10]。在 CS 患者典型的临床体征皮肤紫纹方面,50% 的患者无皮肤紫纹表现,因此皮肤紫纹并不是 CS 的必备特征,对于不伴皮肤紫纹的肥胖患者也需要排查 CS。单纯性肥胖患者往往也有皮肤紫纹的表现,常见于腋窝、腹部及上下肢,因此皮肤紫纹不是鉴别单纯性肥胖与 CS 的依据^[11]。在合并症方面,2 组均表现为超过 50% 患者合并高血压、低钾血症及甲状腺功能异常,不到 50% 患者合并糖尿病。CD 患者更易合并高雄激素血症,这与下丘脑-垂体-性腺轴紊乱有关^[12]。对于近期体重增加、面部出现痤疮及高雄激

素血症症状的患者,需要进一步排查 CS,以免临床漏诊。

内分泌实验室检查结果方面,2 组均表现为皮质醇节律紊乱,2 组早晨 8:00 及下午 16:00 血皮质醇水平差异无统计学意义($P>0.05$),早晨 8:00 皮质醇平均水平在 22.00~27.00 $\mu\text{g}/\text{dL}$,在参考值范围区间内,如果门诊筛查时根据早晨的皮质醇水平来筛查,会有大量漏诊;而下午的血皮质醇平均水平更具鉴别价值。最有效的方法是行隔夜 LDDST,抑制后血皮质醇水平 $>1.8 \mu\text{g}/\text{dL}$,考虑 CS^[13]。确诊 CS 的患者,LDDST 后皮质醇平均水平在 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 左右。CD 组患者 ACTH 在 10.2~238.6 pg/mL ,平均值 76.61 pg/mL ,HDDST 后,皮质醇平均值 12.22 $\mu\text{g}/\text{dL}$,其中 20.7% 的患者为 HDDST 不可抑制。这部分患者 ACTH 高,不被 HDDST 所抑制的患者需要与异位 CS 进行鉴别,可以行岩下窦静脉采血及全身奥曲肽显像鉴别,需要在有相关经验的医院执行^[14]。无法进行上述检查的医院,如果患者病史较长,全身 CT 未发现肿瘤,合并垂体瘤,则 CD 可能性大。Non-ACTH 组 ACTH 0.8~38.1 pg/mL ,平均值 9.39 pg/mL ,100% 的患者为 HDDST 不可抑制,HDDST 后皮质醇平均值为 21.76 $\mu\text{g}/\text{dL}$,所以这组患者 ACTH 水平不一定低于正常参考值,但是 LDDST 和 HDDST 均为不可抑制,结合肾上腺 CT 结果,易于诊断^[15]。

影像学检查结果方面,垂体 MRI 或动态增强 MRI 可以检出 82.6% 的 CD 患者存在垂体腺瘤,垂体动态增强 MRI 明显提高了垂体瘤的检出率,另外极少部分 CD 患者垂体 MRI 表现为空泡蝶鞍,可能与瘤体曾破裂出血脑卒中有关^[16]。CD 组肾上腺薄层 CT 显示,46.6% 的患者为双侧肾上腺增生,31.1% 的患者表现为单侧肾上腺增生(单侧增生中以左侧多见),另外 22.3% 的患者肾上腺未见异常。肾上腺未见增生与患者病程短、病情轻、ACTH 和皮质醇仅轻度升高有关^[16]。Non-ACTH 组患者肾上腺 CT 显示所有患者均被发现肾上腺腺瘤或大结节样增生,以左侧肾上腺腺瘤多见,少部分患者为双侧肾上腺大结节样增生^[17]。因此在 CS 诊断中垂体动态增强 MRI 及肾上腺薄层 CT 为首选检查方法。

综上所述,CS 诊断复杂,诊断时第 1 步定性诊断,即 LDDST 不可抑制确诊为 CS。第 2 步定位诊断,即 CS 的病因诊断,需结合病史、ACTH、HDDST、肾上腺薄层 CT 及垂体动态 MRI,必要时行岩下窦静脉采血及全身奥曲肽显像,才能做出正确的病因诊断。本文就确诊为 CD 及 Non-ACTH 患者的临床资料进行分析,以期提高对内分泌系统少见病、罕见病

的诊治水平。

参考文献

- [1] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840.
- [2] NISHIOKA H, YAMADA S. Cushing's disease[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1951.
- [3] NIEMAN L K. Recent updates on the diagnosis and management of Cushing's syndrome[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2018, 33(2): 139-146.
- [4] GRIGORYAN S, AVRAM A M, TURCU A F. Functional imaging in ectopic Cushing syndrome[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2020, 7(3): 146-154.
- [5] HAYES A R, GROSSMAN A B. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: rarely easy, always challenging[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(2): 409-425.
- [6] ŚWISTKOWSKA-STODULSKA R, BERLIŃSKA A, STEFANSKA K, et al. Cyclic Cushing's syndrome - a diagnostic challenge[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 658429.
- [7] BROERSEN L H A, JHA M, BIERMASZ N R, et al. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta analysis[J]. Pituitary, 2018, 21(6): 631-641.
- [8] FENG M, LIU Z, LIU X, et al. Tumour lateralization in Cushing's disease by inferior petrosal sinus sampling with desmopressin[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88(2): 251-257.
- [9] ZILIO M, BARBOT M, CECCATO F, et al. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(3): 403-410.
- [10] FERRAÛ F, KORBONITS M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(4): M133-157.
- [11] ZHOU J, ZHANG M, BAI X, et al. Demographic characteristics, etiology, and comorbidities of patients with Cushing's syndrome: a 10-year retrospective study at a large general hospital in China[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 7159696. (下转第 1207 页)

- [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15):1450-1462.
- [13] PEJIN B, JOVANOVIĆ K K, MOJOVIĆ M, et al. New and highly potent antitumor natural products from marine-derived fungi: covering the period from 2003 to 2012[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(21):2745-2766.
- [14] MA L, XU A, KANG L, et al. LSD1-Demethylated LINC01134 confers oxaliplatin resistance through SP1-induced p62 transcription in HCC [J]. *Hepatology*, 2021, 74(6):3213-3234.
- [15] HAMAMOTO R, NAKAMURA Y. Dysregulation of protein methyltransferases in human cancer: an emerging target class for anticancer therapy[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(4):377-384.
- [16] HAMAMOTO R, SALOURA V, NAKAMURA Y. Critical roles of non-histone protein lysine methylation in human tumorigenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(2):110-124.
- [17] NIA A, DHANASEKARAN R. Genomic Landscape of HCC[J]. *Curr Hepatol Rep*, 2020, 19(4):448-461.
- [18] RINALDI L, VETRANO E, RINALDI B, et al. HCC and molecular targeting therapies: back to the future[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10):1345.
- [19] 刘蕊, 刘涛. 长链非编码 RNA 在肝细胞癌发生发展及转移和复发中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2022, 51(15):2682-2686.
- [20] MILLER S A, POLICASTRO R A, SRIRAM-KUMAR S, et al. LSD1 and aberrant DNA methylation mediate persistence of enteroendocrine progenitors that support BRAF-mutant colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(14):3791-3805.
- [21] MILZMAN J, SHENG W, LEVY D. Modeling LSD1-mediated tumor stagnation[J]. *Bull Math Biol*, 2021, 83(2):15.
- [22] FANG Y, YANG C, YU Z, et al. Natural products as LSD1 inhibitors for cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 11(3):621-631.
- [23] FANG Y, LIAO G, YU B. LSD1/KDM1A inhibitors in clinical trials: advances and prospects[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):129.
- [24] SHENG W, LAFLEUR M W, NGUYEN T H, et al. LSD1 ablation stimulates anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2018, 174(3):549-563.
- [25] ROMO-MORALES A, ALADOWICZ E, BLAGG J, et al. Catalytic inhibition of KDM1A in Ewing sarcoma is insufficient as a therapeutic strategy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(9):e27888.
- [26] MAES T, MASCARO C, TIRAPU I, et al. ORY-1001, a potent and selective covalent KDM1A inhibitor, for the treatment of acute leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3):495-511.

(收稿日期:2022-12-12 修回日期:2023-01-23)

(上接第 1201 页)

- [12] LACROIX A, FEELDERS R A, STRATAKIS C A, et al. Cushing's syndrome[J]. *The Lancet*, 2015, 386(9996):913-927.
- [13] CHEN S, LI R, LU L, et al. Efficacy of dexamethasone suppression test during the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease in Chinese adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing's syndrome [J]. *Endocrine*, 2018, 59(1):183-190.
- [14] GRIGORYAN S, AVRAM A M, TURCU A F. Functional imaging in ectopic Cushing's syndrome[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(3):146-154.
- [15] ARNALDI G, MANCINI T, TIRABASSI G, et al. Advances in the epidemiology, pathogenesis, and management of Cushing's syndrome complications[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(4):434-448.
- [16] FRIEDMAN T C, ZUCKERBRAUN E, LEE M L, et al. Dynamic pituitary MRI has high sensitivity and specificity for the diagnosis of mild Cushing's syndrome and should be part of the initial workup[J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39(6):451-456.
- [17] ARON D C. Cushing's syndrome: why is diagnosis so difficult? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(2):105-116.

(收稿日期:2022-12-12 修回日期:2023-01-28)