

· 综述 ·

亚临床库欣综合征与代谢异常和结局

杨菁 郑芬萍

浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科, 杭州 310016

通信作者: 郑芬萍, Email: 3407004@zju.edu.cn

【摘要】 亚临床库欣综合征(SCS)是一种缺乏典型库欣综合征表现的高皮质醇状态。相关研究显示,SCS可能与肥胖、高血压、糖、脂代谢异常及死亡率上升等有密切联系。及早发现SCS,把握手术适应证,降低皮质醇水平,在疾病的临床诊治中显得尤为重要。

【关键词】 亚临床库欣综合征;代谢异常;肥胖

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.016

Subclinical Cushing's syndrome with metabolic disorders and its outcomes Yang Jing, Zheng Fen-ping. Department of Endocrinology, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated with Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: Zheng Fenping, Email: 3407004@zju.edu.cn

【Abstract】 Subclinical Cushing's syndrome (SCS) is a state of hypercortisolism in the absence of typical signs of overt cortisol excess. Previous studies have shown that it was associated with obesity, hypertension, abnormal glucose and lipid metabolism, and increased mortality. Early detection of SCS, awareness of surgical indications and reducing cortisol levels are particularly important in the clinical diagnosis and treatment of the diseases.

【Key words】 Subclinical Cushing's syndrome; Metabolic disorders; Obesity

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.016

目前,亚临床库欣综合征(SCS)更为广泛接受的命名是亚临床皮质醇增多症,是一种缺乏典型库欣综合征表现(如满月脸、水牛背、皮肤紫纹、肌肉乏力等)的高皮质醇状态。国内、外多项研究结果显示,SCS和库欣综合征一样,可能与代谢综合征、心血管事件和死亡率存在密切联系。现就SCS相关代谢异常、预后和治疗综述如下。

1 SCS概述

在成年人中,SCS的患病率大约为0.2%~2.0%,其中大部分是意外发现的肾上腺肿物,即肾上腺意外瘤(AI)^[1]。到目前为止,关于SCS的诊断未有统一标准。在美国内分泌医师协会(AACE)和美国内分泌外科医师协会(AAES)于2009年联合发布的肾上腺意外瘤管理指南中,SCS的实验室诊断标准为:午夜1mg地塞米松抑制试验(1mg DST)后,第二日晨血浆皮质醇水平大于5.0 μg/dl,若同时伴有降低的促肾上腺皮质激素(ATCH)或硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)水平,则能够进一步支持该诊

断^[2]。欧洲内分泌学会(ESE)和欧洲肾上腺肿瘤研究网(ENSAT)发布于2016年的肾上腺意外瘤指南,以1mg DST后血浆皮质醇水平介于51~138 nmol/L(1.9~5.0 μg/dl)者为“可疑的自主皮质醇分泌(possible autonomous cortisol secretion)”,而将>138 nmol/L(5.0 μg/dl)作为“自主皮质醇分泌(autonomous cortisol secretion)”的主要诊断依据^[3]。法国内分泌学会则建议将诊断SCS的切点定为1.8 μg/dl^[4]。而2018年,日本内分泌学会(JES)发布的肾上腺SCS最新诊断标准中,建议以1mg DST后皮质醇水平的不同切点(1.8、3.0和5.0 μg/dl)结合其他实验室检查结果作为诊断标准^[5]。我国目前尚无有关SCS的专家共识。SCS诊断标准的不一致,为临床早期诊治该疾病造成了困难。

2 SCS相关代谢异常

2.1 肥胖 糖皮质激素(GC)通过影响脂肪组织生物学和内分泌功能,或者通过直接或间接地作用于

中枢神经系统改变饮食行为,从而产生肥胖的表型^[6]。相关研究发现,GC 能够增加前脂肪细胞对胰岛素作用的敏感性,导致脂肪生成作用增强,由于 GC 受体在内脏脂肪中更为丰富,因此 SCS 往往表现为明显的腹型肥胖^[7]。GC 也能够增加下丘脑内源性大麻素,刺激下丘脑 AMP 活化蛋白激酶活性,最终导致食欲增加^[6]。

相较普通人群,SCS 在肥胖人群中的患病率更高^[8]。Debono 等^[9]的一项针对 125 例 AI 和 9 例库欣综合征患者的横断面研究显示,与 1 mg DST 后血浆皮质醇 $<1.8 \mu\text{g/dl}$ 组相比,1 mg DST 后血浆皮质醇 $>1.8 \mu\text{g/dl}$ 组 SCS 患者的内脏/皮下脂肪比、内脏脂肪/总脂肪比显著升高,而与库欣综合征患者相比并无差异,提示高的皮质醇水平与腹型肥胖相关。

2.2 糖代谢异常 以糖尿病最为常见,此外还包括糖耐量异常、胰岛素抵抗等。由于 GC 能够抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素,降低胰岛素敏感性,增加胰岛素抵抗和糖异生作用,故升高的血皮质醇水平导致了糖代谢异常的发生^[10-11]。

Di Dalmazi 等^[12]回顾了 15 年来有关 SCS 且病例数 ≥ 10 的研究,发现约 1/3 的 SCS 患者合并糖尿病,但不同研究结果间存在较大差异,糖尿病患病率在 5% ~ 69%。另一方面,在不同研究中,SCS 在临床诊断 2 型糖尿病患者的比例约为 0 ~ 9.4%^[13]。研究报道,与对照组和无功能腺瘤相比,SCS 患者的胰岛素抵抗程度更高,可能增加心血管疾病风险^[14]。

关于是否有必要对所有 2 型糖尿病患者进行 SCS 的筛查,不同研究的看法也不尽相同。一项纳入了 993 例门诊确诊 2 型糖尿病患者的单中心、前瞻性研究结果显示,只有 3.72% 的患者行 1 mg DST 后,第二日血浆皮质醇水平 $>1.8 \mu\text{g/dl}$,进一步行 2 日法小剂量抑制试验(LDDST),结果均为阴性,且在随后 1 年的随访中,也无人进展为库欣综合征,故该研究不支持对所有 2 型糖尿病患者行 SCS 筛查^[15]。但 2017 年的一项纳入 400 例门诊确诊 2 型糖尿病患者的研究,同样以 1 mg DST 和 LDDST 不被抑制($1.8 \mu\text{g/dl}$ 为切点)作为 SCS 的诊断标准,结果则发现,在 $\text{HbA1c} \geq 8\%$ (A 组, $n = 250$) 的 2 型糖尿病患者中,SCS 的患病率为 2%,而 $\text{HbA1c} \leq 6.5\%$ (B 组, $n = 150$) 的 2 型糖尿病患者无人诊断为 SCS,且 A 组患者高血压、高脂血症、糖尿病肾病、视网膜

病变及神经病变的患病率显著高于 B 组^[16]。该研究建议对于血糖控制不佳,尤其伴肥胖、高血压、微血管并发症的 2 型糖尿病患者,应行 1 mg DST 筛查 SCS。基于结果不一致性,目前尚无指南建议对所有 2 型糖尿病患者行 SCS 筛查。

2.3 脂代谢异常 GC 对脂代谢异常的作用是多方面的,能够同时刺激脂肪分解和脂肪生成。GC 促进游离脂肪酸生成和转换、极低密度脂蛋白合成,与肝脏脂肪堆积相关。其中,GC 相关的胰岛素抵抗对脂代谢异常起了关键作用,另外,GC 对其他因素包括生长激素、睾酮、雌激素、儿茶酚胺和细胞因子的间接影响也参与其中^[17]。

目前 SCS 相关脂代谢异常的研究相对较少,研究发现,伴有 AI 的 SCS 患者存在总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇水平升高、高密度脂蛋白-胆固醇水平降低等血脂异常^[8,18]。也有研究发现,与无功能腺瘤相比,伴有 AI 的 SCS 患者在血脂异常方面并无差异^[19]。Masserini 等^[20]进行的一项纳入了 338 例 AI 患者的回顾性研究,将患者按糖代谢受损(IGM)或 SCS 分为 4 组,结果显示,在无 IGM 的情况下,轻度的皮质醇增多对脂代谢没有影响,而无论患者是否有 SCS,IGM 似乎都会影响脂代谢,提示脂代谢异常与糖代谢改变有关,而非皮质醇增多本身相关。该研究结果表明,SCS 患者轻度升高的皮质醇水平通过降低胰岛素敏感性,间接对脂代谢产生影响。目前,皮质醇与脂代谢的关系及复杂机制尚有待进一步研究阐明。

2.4 高血压 GC 对高血压的作用机制包括对血管舒张系统的抑制、肾素-血管紧张素系统的激活、对儿茶酚胺血管收缩刺激反应性的增加等,此外过量的 GC 还能与盐皮质激素受体结合,产生醛固酮增多症的表现^[21]。

高血压是 SCS 最常见的临床并发症之一,是心血管事件进展的重要因素^[22]。Di Dalmazi 等^[12]发现,SCS 患者中合并高血压比例为 35% ~ 92%。在一般高血压人群中,SCS 的患病率约 1.0%,而在难治性高血压患者中,SCS 的患病率接近 10%^[23]。

Rossi 等^[24]共纳入了 50 例 AI 患者,以符合至少 2 项下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能试验异常应答作为 SCS 的诊断标准,最终诊断 12 例 SCS,50 例 AI 患者中,有 24 例合并不同程度的高血压,而 12 例 SCS 患者中就包含了 11 例(91.6%)高血压。

在 Tauchmanová 等^[18]的一项横断面研究中,连续纳入了 28 例 SCS 患者,并设立了年龄、性别及体重指数匹配的对照组($n=100$),评估他们的心血管相关风险,结果显示 SCS 患者的高血压患病率达 60.7%,与对照组相比,SCS 患者的收缩压和舒张压水平显著升高。2012 年的另一项横断面研究,共纳入 348 例 AI 患者,以 1 mg DST 后皮质醇水平 >138 nmol/L ($5.0 \mu\text{g/dl}$) 作为 SCS 的诊断切点,结果发现与无功能腺瘤患者相比,SCS 患者的高血压患病率更高(94.7% 比 73.4%)^[25]。

关于是否有必要对所有高血压患者进行 SCS 筛查,意大利研究者发表于 2016 年的 SCS 相关问题共识中提出,年轻糖尿病和高血压患者的 SCS 患病率较高,如在常规治疗下代谢异常逐渐恶化,可在这些患者中进行 SCS 筛查^[26]。

3 SCS 相关代谢异常的预后和治疗

许多研究对 SCS 患者的预后进行了分析报道。Di Dalmazi 等^[27]在回顾性研究中纳入了 198 例 AI 患者,分别以 1 mg DST 后皮质醇浓度 50 nmol/L ($1.8 \mu\text{g/dl}$) 和 138 nmol/L ($5.0 \mu\text{g/dl}$) 为切点,将患者分为无功能腺瘤组、中间表型组和 SCS 组,定期评估患者皮质醇水平,在最后一次评估后,将相较第一次分泌模式有进展的另设为恶化组(worsened group)。该研究结果发现,与稳定的无功能腺瘤组相比,稳定的中间表型/SCS 组患者的生存率明显降低(57.0% 比 91.2%)。关于心血管特异性死亡率的亚组分析也揭示了相同的趋势,恶化组、稳定的中间表型/SCS 组、稳定的无功能腺瘤组患者的生存率分别为 60%、78.4%、97.5%,多因素分析提示,年龄($HR=1.06$, 95% CI : 1.01 ~ 1.12, $P=0.03$) 和 1 mg DST 后皮质醇平均水平($HR=1.10$, 95% CI : 1.01 ~ 1.19, $P=0.04$) 是全因死亡率的主要危险因素。Debono 等^[28]对纳入的 206 例 AI 患者长期随访,最终 18 人死亡,而其中的 17 人 1 mg DST 后皮质醇浓度 $>1.8 \mu\text{g/dl}$ 。在所有患者的死因中,动脉粥样硬化性心血管疾病和感染(主要为肺炎)占绝大部分,分别为 50% 和 33%。该研究还分析得出患者的生存率随 1 mg DST 后皮质醇浓度的升高显著降低。

高皮质醇状态对心血管系统的不利影响在库欣综合征中已经被证实,并且导致了一系列临床相关的心血管事件^[21]。现有资料表明,心血管事件是

SCS 患者的最常见死因^[29]。一项关于 SCS 与心血管事件之间关系的横断面研究,共纳入 348 例 AI 患者,根据分泌模式分为无功能腺瘤组、中间表型组和 SCS 组,结果显示,3 组患者冠心病的发生率逐渐增加,SCS 是冠心病发生的独立危险因素^[25]。另一项回顾性多中心研究,纳入了 206 例 AI 患者,平均随访时间 6 年,其结果显示,与非 SCS 患者相比,SCS 患者的心血管事件发生率更高,且存在独立相关($OR=3.1$, 95% CI : 1.1 ~ 9.0, $P<0.05$),从而导致更高的死亡率^[30]。

尽管以上研究存在许多局限性,但仍带来一些启示:即便是初筛为无功能腺瘤的患者,也有发展为 SCS 的可能,为定期行 1 mg DST 进行皮质醇水平评估、并长期随访的必要性提供了依据;皮质醇水平可能是 SCS 患者全因死亡率,尤其是心血管死亡率的重要危险因素,因此有效地控制患者的高皮质醇状态尤为重要。

对于伴有 AI 的 SCS 患者,治疗手段主要为手术切除肾上腺和保守治疗。Chiodini 等^[31]的一项回顾性研究,将所有 AI 患者分为 4 组:接受手术的 SCS ($n=25$)、接受手术的非 SCS ($n=30$)、未手术的 SCS ($n=16$) 和未手术的非 SCS ($n=37$),结果发现与未手术组相比,接受手术的 SCS 和非 SCS 患者,其血压和血糖水平均得到了明显改善,提示合并代谢异常的 AI 患者,能通过手术治疗得到获益。

Toniato 等^[32]的一项为期 15 年的前瞻性随机研究,报道了行腹腔镜肾上腺切除术的 SCS 患者,术后糖尿病、高血压、高脂血症和肥胖均有不同程度的恢复或改善,而在保守治疗组,并发症没有得到改善,甚至在个别患者有所加重。另外,也有多个研究报道了相似的结果,在肾上腺切除术后 SCS 患者的代谢指标得到改善^[33-34]。但这些研究多为横断面或回顾性设计,手术治疗的终点事件和结果的定义不充分,且往往缺乏术后的皮质醇水平检测,各研究随访时间也不同,更为重要的是,SCS 的诊断标准不统一,因此得出的结论也存在很大差异。手术干预对 SCS 相关代谢异常是否有益,尚无足够证据,仍需开展更多的大样本随机对照研究,以进一步验证手术对 SCS 患者的获益。

2016 年 ESE/ENSAT 联合发布的肾上腺意外瘤指南中,建议对“自主皮质醇分泌”患者采取个体化的治疗方式,结合患者的年龄、合并症的发病时间和

进展及其控制程度,以及器官损伤的存在和程度等因素,决定是否手术^[3]。建议对1 mg DST后皮质醇水平大于138 nmol/L(5.0 μg/dl)且存在至少两种可能与皮质醇过量有关的合并症(如糖尿病、高血压、肥胖、骨质疏松),其中至少有一项药物控制不佳的患者行手术治疗。也有一些专家认为应该采取更积极的方法,如对年轻的可能存在自主皮质醇分泌的患者,即使相关合并症较少或正在使用药物治疗,也应手术干预。

综上所述,SCS 患者常存在不同程度的代谢异常、心血管事件和死亡率上升,且可能与皮质醇水平密切相关。目前普遍认为手术干预是改善 SCS 患者皮质醇水平及不良预后的最佳方式,但其适应证仍需进一步明确,需要更多大样本、长期随访的前瞻性干预研究,为临床诊治提供准确的依据。

参 考 文 献

- [1] Chiodini I. Clinical review: diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (5): 1223-1236. DOI:10.1210/jc.2010-2722.
- [2] Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas [J]. Endocr Pract, 2009, 15 (Suppl 1): 1-20. DOI:10.4158/EP.15.S1.1.
- [3] Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175 (2): G1-G34. DOI:10.1530/EJE-16-0467.
- [4] Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2008, 69 (6): 487-500. DOI:10.1016/j.ando.2008.09.003.
- [5] Yanase T, Oki Y, Katabami T, et al. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society [J]. Endocr J, 2018, 65 (4): 383-393. DOI: 10.1507/endocrj. EJ17-0456.
- [6] Ferrau F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173 (4): M133-M157. DOI: 10.1530/EJE-15-0354.
- [7] Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, et al. Clinical review: the pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (8): 2692-2701. DOI:10.1210/jc.2009-0370.
- [8] Caetano MS, Silva Rdo C, Kater CE. Increased diagnostic probability of subclinical Cushing's syndrome in a population sample of overweight adult patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007, 51 (7): 1118-1127.
- [9] 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. DOI:10.1210/jc.2012-4276.
- [10] van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options [J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39 (2): 81-93. DOI:10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x.
- [11] Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome [J]. Endocrine, 2012, 41 (3): 415-423. DOI:10.1007/s12020-012-9628-9.
- [12] Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, et al. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173 (4): M61-M71. DOI: 10.1530/EJE-15-0272.
- [13] Budyal S, Jadhav SS, Kasaliwal R, et al. Is it worthwhile to screen patients with type 2 diabetes mellitus for subclinical Cushing's syndrome [J]. Endocr Connect, 2015, 4 (4): 242-248. DOI:10.1530/EC-15-0078.
- [14] Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, et al. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (8): 2754-2762. DOI:10.1210/jc.2013-4064.
- [15] Ivovi M, Marina LV, Vujovi S, et al. Nondiabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications [J]. Metabolism, 2013, 62 (6): 786-792. DOI:10.1016/j.metabol.2012.12.006.
- [16] Cansu GB, Atlgan S, Balçık MK, et al. Which type 2 diabetes mellitus patients should be screened for subclinical Cushing's syndrome [J]. Hormones (Athens), 2017, 16 (1): 22-32. DOI:10.14310/horm.2002.1716.
- [17] Arnaldi G, Scandali VM, Tremontino L, et al. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome [J]. Neuroendocrinology, 2010, 92 (Suppl 1): 86-90. DOI:10.1159/000314213.
- [18] Tauchmanová 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. DOI:10.1210/jc.2001-011766.
- [19] Tabuchi Y, Otsuki M, Kasayama S, et al. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan [J]. Endocr J, 2016, 63 (1): 29-35. DOI: 10.1507/endocrj. EJ15-0404.
- [20] 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. DOI:10.1007/s40618-014-0232-0.
- [21] De Leo M, Pivonello R, Auricchio RS, et al. Cardiovascular dis-

- case in Cushing's syndrome: heart versus vasculature [J]. *Neuroendocrinology*, 2010, 92 (Suppl 1) : 50-54. DOI: 10. 1159/000318566.
- [22] Pecori Giraldo F, Toja PM, De Martin M, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure [J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39 (12) : 908-914. DOI: 10. 1055/s-2007-992813.
- [23] Martins LC, Conceição FL, Muxfeldt ES, et al. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension [J]. *J Hypertens*, 2012, 30 (5) : 967-973. DOI: 10. 1097/HJH. 0b013e3283521484.
- [24] Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (4) : 1440-1448. DOI: 10. 1210/jcem. 85. 4. 6515.
- [25] 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. DOI: 10. 1530/EJE-11-1039.
- [26] Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, et al. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome [J]. *Endocrine*, 2017, 56 (2) : 262-266. DOI: 10. 1007/s12020-016-1017-3.
- [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. DOI: 10. 1016/S2213-8587(13)70211-0.
- [28] Debono M, Bradburn M, Bull M, et al. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (12) : 4462-4470. DOI: 10. 1210/jc. 2014-3007.
- [29] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164 (6) : 851-870. DOI: 10. 1530/EJE-10-1147.
- [30] Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (3) : 827-834. DOI: 10. 1210/jc. 2013-3527.
- [31] Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (6) : 2736-2745. DOI: 10. 1210/jc. 2009-2387.
- [32] Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study [J]. *Ann Surg*, 2009, 249 (3) : 388-391. DOI: 10. 1097/SLA. 0b013e31819a47d2.
- [33] Tsuiji M, Tanabe A, Takagi S, et al. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome [J]. *Endocr J*, 2008, 55 (4) : 737-745.
- [34] Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54 (6) : 797-804.

(收稿日期:2018-08-13)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 127 页)

- [17] Assadi-Porter FM, Reiland H, Sabatini M, et al. Metabolic reprogramming by 3-iodothyronamine (TIAM): a new perspective to reverse obesity through Co-Regulation of Sirtuin 4 and 6 expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (5) : pii: E1535. DOI: 10. 3390/ijms19051535.
- [18] Mariotti V, Melissari E, Iofrida C, et al. Modulation of gene expression by 3-iodothyronamine: genetic evidence for a lipolytic pattern [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (11) : e106923. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0106923.
- [19] Klieverik LP, Foppen E, Ackermans MT, et al. Central effects of thyronamines on glucose metabolism in rats [J]. *J Endocrinol*, 2009, 201 (3) : 377-386. DOI: 10. 1677/JOE-09-0043.
- [20] Lehmpfuhl I, Höfig CS, Köhrle J. 3-Iodothyronamine reduces insulin secretion *in vitro* via a mitochondrial mechanism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 460 : 219-228. DOI: 10. 1016/j. mee. 2017. 07. 026.
- [21] Ghelardoni S, Chiellini G, Frascarelli S, et al. Uptake and metabolic effects of 3-iodothyronamine in hepatocytes [J]. *J Endocrinol*, 2014, 221 (1) : 101-110. DOI: 10. 1530/JOE-13-0311.
- [22] Ju H, Kim T, Chung CM, et al. Metabolic suppression by 3-iodothyronamine induced muscle cell atrophy via activation of FoxO-proteasome signaling and downregulation of Akt1-S6K signaling [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40 (5) : 576-582. DOI: 10. 1248/bpb. b16-00653.

(收稿日期:2018-06-17)

(本文编辑:饶颖)