

· 病例报告 ·

亚临床库欣病两例报道及文献复习

张文婧 朱科盈 张燕 李洪运 冯文煥 朱大龙 李平

南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 210008

通信作者:李平, Email: li78321@yeah.net

基金项目:江苏省青年医学人才项目(QNRC2016020);江苏省“六大人才高峰项目”(WSN-051)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.017

Subclinical Cushing's disease: two cases report and literatures review Zhang Wenjing, Zhu Keying, Zhang Yan, Li Hongyun, Feng Wenhuan, Zhu Dalong, Li Ping. Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Li Ping, Email: li78321@yeah.net

Fund program: Project of Jiangsu Provincial Medical Youth Talent(QNRC2016020); Jiangsu Province "Six Talent Peaks" Project (WSN-051)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.017

亚临床库欣综合征(SCS)是指存在自主性皮质醇分泌而缺乏库欣综合征典型临床表现的综合征^[1-3]。目前通常情况下所说的SCS特指肾上腺源性SCS。亚临床库欣病(SCD)指垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)瘤所致的SCS。近年来,随着肾上腺意外瘤检出率的增加,对于肾上腺源性SCS的研究不断深入。但是,国际上关于垂体瘤所致的SCD的报道较少,国内尚无报道。因此,临床对于SCD的认识不足。本文报道了两例SCD患者,结合国外文献,对其病因、流行病学、诊断及治疗等方面进行概述。

1 临床资料

病例1,患者男性,41岁,因“口干、多饮、多尿10个月”于2014年11月入院。患者10个月前因上述症状检查发现空腹血糖11.77 mmol/L,进一步检查后外院确诊2型糖尿病。随后口服格列美脲2 mg qd,为进一步调整血糖和进行并发症筛查入院。否认高血压病、心、脑血管疾病史,无吸烟、饮酒史,其母亲有糖尿病病史。体格检查:血压146/107 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体重56 kg,体重指数19.8 kg/m²,腰围72 cm,臀围87 cm,腰臀比0.83。体型中等,无腹型肥胖、满月脸,多血质貌,颜面无痤疮。无皮肤变薄,紫纹。心肺腹查体(-)。实验室检查:葡萄糖:7.35 mmol/L,甘油三酯:1.08 mmol/L,总胆固醇:5.22 mmol/L,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C):1.37 mmol/L,低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C):3.03 mmol/L,肝功能、肾功能和电解质在正常范围(血钾4.36 mmol/L)。糖化血红蛋白7.4%,馒头餐试验:胰岛素(0 min)10.23 mU/L、C肽(0 min):1195 pmol/L;胰岛素(120 min):120.57 mU/L、C肽(120 min):3703 pmol/L(参考范围:胰岛素:空腹2.6~24.9 mU/L,C肽:空腹370~1470 pmol/L),胰岛自身抗体阴性。糖尿病并发症检查提示:右侧颞下象限见一条索状出血,未见渗出灶。诊断为糖尿病视网膜病变1期。24 h动态血压基本正常。ACTH及皮质醇节律筛查提示ACTH及皮质醇水平升高,节律异常(表1)。ACTH正常参考范围(0~10.21 pmol/L),皮质醇正常参考范围(上午:138~689 nmol/L;下午:69~349 nmol/L),24 h尿皮质醇水平明显升高;隔夜及2 mg地塞米松抑制试验(DST)不被抑制,8 mg-DST可被抑制(表1)。甲状腺功能及性激素检查正常。肾上腺CT平扫未见明显异常;垂体磁共振:垂体强化欠均匀,垂体左侧微腺瘤可能性大,直径约3 mm(图1A,封3);胸部增强CT见右下肺多发结节伴钙化灶。骨密度:骨量减少。于2014年12月3日行岩下窦静脉采血,结果显示,左侧岩下窦ACTH31.7 pmol/L,右侧岩下窦ACTH9.12 pmol/L,外周静脉ACTH7.26 pmol/L,提示ACTH存在明显中枢优势分泌。患者无明显皮质醇增多症症状及体征,临床诊断为亚临床库欣病。与患者沟通后,暂未手术治疗,予随访。

表 1 患者术前、术后临床及实验室检查资料

	病例 1		病例 2	
	术前	术后	术前	术后
一般资料				
体重(kg)	61	55.2	65	60
BMI(kg/m ²)	21.6	19.3	23.88	22.04
腰围(cm)	78	74	83	74
高血压病史(有/无)	有	无	无	无
糖代谢异常(有/无)	有	无	有	无
骨代谢异常(有/无)	有	有	无	无
收缩压(mmHg)	169	130	126	92
舒张压(mmHg)	101	85	72	69
实验室指标				
FBG(mmol/L)	7.35	4.94	4.47	4.53
HbA1c(%)	7.3	5.9	5.5	5.3
TG(mmol/L)	1.08	0.87	1.9	1.83
TC(mmol/L)	5.22	3.64	5.11	4.53
ACTH(pmol/L,8:00)	9.46	8.21	25.8	4.04
ACTH(pmol/L,16:00)	20.8	3.44	24.6	3.86
ACTH(pmol/L,24:00)	13.5	<1.11	17.1	1.53
COR(nmol/L,8:00)	497	414	428	155
COR(nmol/L,16:00)	665	170	306	168
COR(nmol/L,24:00)	461	<27.6	284	<27.6
24 h-UFC(nmol/L)	>1 380	1 011.4	>1 380	286
1 mg-DST COR(nmol/L,8:00)	285		215	
2 mg-DST COR(nmol/L,8:00)	315		147	
24 h-UFC(nmol/L)	1 070		669.3	
8 mg-DST COR(nmol/L,8:00)	31.5		< 27.6	
24 h-UFC(nmol/L)	877		<56.58	

注: BMI: 体重指数; FBG: 空腹血糖; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; ACTH: 促肾上腺皮质激素; COR: 皮质醇; UFC: 尿游离皮质醇; DST: 地塞米松抑制试验; 1 mmHg=0.133 kPa

2015 年 8 月再次入院。查体: 血压: 135/91 mmHg, 体重 60 kg, 体重指数: 21.25 kg/m², 无库欣综合征体征。实验室检查: HbA1c 7.3%, 24 h ACTH 及皮质醇水平及节律同前。24 h 尿皮质醇 > 1 380 nmol/L。复查垂体磁共振与前比较无明显变化, 24 h 动态血压结果提示平均血压 143/96 mmHg, 白天平均血压 148/99 mmHg, 夜间平均血压 131/87 mmHg。予安博维 75 mg qd 降压治疗, 调整降糖方案为格华止 500 mg tid, 拜唐苹 50 mg tid 及亚莫利 2 mg qd。

2016 年 10 月 13 日再次入院。使用安博维 150 mg qd, 倍他乐克缓释片 47.5 mg qd, 络活喜 5 mg qd 降压、降糖方案同前。查体: 血压: 169/101 mmHg, 体重 61 kg, 体重指数: 21.6 kg/m², 腰围 78 cm, 臀围 91 cm, 腰臀比 0.86, 无库欣综合征体征。实验室检查: HbA1c 7%, 糖尿病并发症检查较前无明显进展。ACTH 及皮质醇水平及节律: ACTH 8:00 9.43 pmol/L, 16:00 20.9 pmol/L, 24:00 9.88 pmol/L, 皮质醇 8:00

546 nmol/L, 16:00 643 nmol/L, 24:00 425 nmol/L, 24 h 尿皮质醇 > 1 380 nmol/L。垂体磁共振结果同前(图 1B, 封 3)。于 2016 年 10 月 30 日内镜下经蝶窦行垂体瘤切除术, 术后病理: 符合垂体微腺瘤; 免疫组化: 肿瘤细胞表达 ACTH(+), P53(-), Ki 67 < 1% (图 2A 及 2B, 封 3)。术后复查 ACTH-皮质醇轴功能: ACTH 8:00 < 1.11 pmol/L, 16:00 < 1.11 pmol/L, 皮质醇 8:00 < 27.6 nmol/L, 16:00 < 27.6 nmol/L。术后服用醋酸氢化可的松替代治疗约 5 个月后停用, 术后体重下降, 血糖及血压较前逐渐改善; 并分别于 2017 年 10 月及 2018 年 4 月入院复查。ACTH-皮质醇轴及其他垂体激素功能均正常; 停用降压及降糖药物, 血糖、血压均正常(表 1, 术后为 1 年复查数据)。

病例 2, 患者女性, 22 岁, 因“月经紊乱 18 个月, 发现催乳素升高 1 年”于 2017 年 6 月入院。入院前因月经紊乱、周期延长曾经多次检查, 发现催乳素水平偏高, 垂体磁共振提示垂体微腺瘤可能。曾服用溴隐亭治疗, 月经紊乱无改善。否认高血压、糖尿病病史, 未婚、未育, 个人史和家族史无特殊。查体: 血压 126/72 mmHg, 体重 65 kg, 体重指数: 23.88 kg/m², 腰围 83 cm, 臀围 84 cm, 腰臀比 0.99, 体型中等, 无腹型肥胖、满月脸, 皮肤无紫纹, 颊部和额部可见痤疮, 余查体(-)。实验室检查: 甘油三酯: 1.9 mmol/L, 总胆固醇: 5.11 mmol/L, HDL-C: 1.39 mmol/L, LDL-C: 3.07 mmol/L, 肝、肾功能及电解质均正常(血钾: 4.31 mmol/L), HbA1c 5.5%, 葡萄糖耐量及同步胰岛素释放: 血糖 0 min: 4.46 mmol/L, 30 min: 11 mmol/L, 120 min: 12.6 mmol/L; 胰岛素 0 min: 16.54 mU/L, 30 min: 119.8 mU/L, 120 min: 457.3 mU/L。甲状腺功能正常, 性激素: 卵泡刺激素 6.51 IU/L、黄体生成素 0.58 IU/L, 雌二醇 146 pmol/L, 睾酮 0.87 nmol/L(正常范围: 0~2.53 nmol/L), 催乳素 28.9 μg/L(正常范围: 1.9~25 μg/L), 性激素结合蛋白 14.3 nmol/L。生长激素及胰岛素样生长因子-1 水平正常。ACTH 及皮质醇水平升高且节律异常, 24 h 尿皮质醇水平升高(表 1)。隔夜 1 mg 及 2 mg-DST 不被抑制, 8 mg-DST 可被抑制(表 1)。妇科 B 超: 未见异常; 肾上腺 CT 平扫无明显异常; 垂体磁共振: 垂体不均匀强化, 考虑微腺瘤可能(图 3, 封 3); 临床诊断为亚临床库欣病, 建议随访观察。

2017 年 9 月患者于外院行垂体瘤手术。术后

病理:符合垂体腺瘤,免疫组织化学染色 PRL (+), ACTH (+)。术后 ACTH 及皮质醇水平偏低,一直服用醋酸氢化可的松替代治疗,并逐渐调整剂量。术后停经,术后 3 个月开始人工周期治疗。曾停用后无月经来潮,后长期服用。2018 年 9 月(术后 1 年)再次入院评估。体重较术前下降 5 kg,面部痤疮消失。停用氢化可的松后,复查 ACTH 及皮质醇节律,及 24 h 尿皮质醇显示皮质醇水平偏低(表 1)。进一步行 ACTH 兴奋试验,兴奋后皮质醇 30 min 为 389 nmol/L,60 min 为 189 nmol/L。提示中枢性肾上腺皮质功能不全,继续予氢化可的松 5 mg qd。性激素检查显示,卵泡刺激素 2.82 IU/L,黄体生成素 1.3 IU/L,雌二醇 145 pmol/L,睾酮 < 0.69 nmol/L,催乳素 3.57 μ g/L,提示中枢性性腺功能减退,继续予人工周期替代治疗。甲状腺功能正常。葡萄糖耐量试验提示糖代谢恢复正常,胰岛素水平下降。血糖 0 min: 4.53 mmol/L, 30 min: 7.2 mmol/L, 120 min: 4.8 mmol/L。胰岛素 0 min: 7.36 mU/L, 30 min: 87.96 mU/L, 120 min: 41.97 mU/L。

2 讨论

库欣综合征的临床表现包括多项典型及非典型特征。其中典型特征包括满月脸、腹型肥胖(锁骨上脂肪垫、水牛背)、紫纹、皮肤菲薄、淤血、淤斑及近段肌肉无力。非典型特征则包括由高皮质醇所致高血压、糖耐量异常或糖尿病、月经紊乱、痤疮、多毛、水肿、骨质疏松及情绪异常^[1]。SCD 指由垂体瘤所致的自主性皮质醇分泌而缺乏库欣综合征的典型特征^[4]。本文报道两例 SCD 患者均缺乏上述典型临床特征,但分别存在糖尿病、高血压或痤疮等非典型表现。

国际上第 1 例 SCD 于 1987 年被报道^[5]。至今为止,检索文献初步统计有 25 例 SCD 的个案报道,且多数来自于日本人群的报道^[6-15]。其中 6 例合并肢端肥大症,9 例是在 2 型糖尿病患者中筛查发现,另外几例分别是因垂体瘤、肾上腺意外瘤检查,或高血压及体重增加就诊后检出。目前国内尚无此类病例报道。本文第 1 例患者因糖尿病就诊筛查发现。第 2 例患者因月经紊乱及垂体微腺瘤而进一步筛查发现。

关于 SCD 的流行病学资料较少。研究显示,其患病率约为库欣病的 1/10^[4]。一项在 80 例高血压患者进行病因筛查的研究中发现 1 例 SCD 患者^[16]。

另一项在 100 例初发 2 型糖尿病患者中,检出 1 例 SCD^[17]。另有研究发现,在 813 例 2 型糖尿病患者中,0.7% 的患者诊断为 SCS,其中只有 1 例患者是 SCD^[18]。因此,现有证据不建议在所有 2 型糖尿病患者中广泛筛查亚临床 ACTH 依赖或非依赖库欣综合征^[3,4]。Terzolo 等^[18]建议对于经过正规治疗仍无法有效控制血糖或血压患者进行 SCS 的筛查。

目前关于 SCS 的筛查及诊断策略主要来源于肾上腺意外瘤的诊治指南。2009 年美国临床内分泌医师学会/美国内分泌外科协会以及 2016 年欧洲内分泌学会和欧洲肾上腺肿瘤协作组联合发布的诊治指南中均推荐 1 mg-DST 作为一线筛查试验,以及抑制后血清皮质醇 > 138 nmol/L (5 μ g/dl) 可确诊 SCS^[3,19]。目前仅有日本学者明确提出了 SCD 的诊断标准,具体包括:垂体 MRI 提示垂体瘤;正常或偏高的基础 ACTH 水平;缺乏典型的皮质醇增多症表现;内分泌功能试验提示自主性皮质醇分泌:0.5 mg-DST 抑制后皮质醇水平 > 3 μ g/dl;午夜血清皮质醇 > 5 μ g/dl;去氨加压素兴奋试验 ACTH 可被兴奋;午夜唾液皮质醇水平升高(>1.5 倍平均值)^[4]。该标准中关于诊断试验建议 0.5 mg-DST,研究认为 SCD 轻度升高的皮质醇水平更易被地塞米松抑制,因此选择了更低的地塞米松剂量^[20]。本文两例患者的功能诊断参考目前国内库欣综合征的诊治共识中关于库欣病的诊断标准,即隔夜 1 mg 或标准小剂量 2 mg-DST 抑制后皮质醇水平 > 138 nmol/L (5 μ g/dl)^[2]。本文报道的第 1 例患者进行了岩下窦静脉采血,证实垂体 ACTH 优势分泌。两例患者术后病理以及复查皮质激素水平下降均证实了诊断。

关于 SCD 的治疗选择目前仍存在争议。与肾上腺性 SCS 类似,研究表明,SCD 同样可导致代谢紊乱,而部分患者在垂体瘤手术后可纠正或改善代谢异常^[4]。Nagai 等^[21]报道了 1 例同时服用多种药物但血糖及血压均控制不理想的 SCD 患者,垂体腺瘤手术后高血压和血糖水平明显改善。本文报道的第 1 例患者经手术治疗后血压正常,且仅单纯生活方式干预后血糖控制良好。另 1 例患者,手术治疗后体重减轻,糖耐量异常得到纠正。但出现垂体性肾上腺及性腺功能减退症。综合文献,目前尚缺乏足够的证据,特别是大型前瞻性随机对照研究证实 SCS 患者手术治疗的获益。因此,并不推荐对于所有的 SCS 患者进行手术治疗^[3]。2015 美国及

欧洲内分泌学会库欣综合征的治疗指南中特别提出,不建议对于仅存在激素水平异常而无任何临床表现的患者选择手术治疗^[22]。优先选择手术治疗的指征包括 SCS 同时合并多种代谢异常,而且评估代谢异常与高皮质醇血症可能相关^[3]。对于未手术治疗的患者需定期随访及代谢指标评估,若新发代谢异常或原有代谢异常进行性加重,可考虑手术治疗。因此,对于肾上腺性或垂体性 SCS 患者治疗方案的选择,应结合患者年龄、健康状况、是否合并代谢异常及患者意愿等因素综合决定^[3]。本文中两例患者均年轻,第 1 例患者在首次确诊后观察随访两年,此期间并未进展至临床库欣病,但除糖尿病外逐渐出现血压升高,因此选择了手术治疗,术后代谢异常得到纠正,垂体功能完全恢复正常。另 1 例患者,在初诊后根据患者意愿选择了手术治疗,术后出现垂体性肾上腺及性腺功能减退症,需激素替代治疗。

SCD 与临床库欣病相鉴别的分子机制并未阐明。现有研究认为,不同机制引起相对活性较低的 ACTH 自主性分泌,导致 SCD 患者血清皮质醇水平基本在正常范围,明显低于临床库欣综合征患者^[23]。研究显示,与阿片黑素促皮质激素原基因转录密切相关的分子 Nur77 在临床库欣病垂体瘤组织中的表达明显高于 SCD^[24]。SCD 中转录后水平糖皮质激素抵抗程度增加。具体机制包括 11 β -羟类固醇脱氢酶 II 型活性增加,糖皮质激素受体表达水平下降或受体突变以及糖皮质激素受体的共激活和共抑制^[4]。

综上,SCD 缺乏库欣综合征的典型临床表现,可伴随有高皮质醇血症所致的其他代谢异常,手术治疗在部分患者可改善或纠正代谢异常。临床工作中应提高对此类疾病的认识并准确诊断,充分评估不同治疗方式的获益和风险,遵循个体化原则选择合适治疗方案,使患者最大程度获益。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 96-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.02.002.
- [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] Kageyama K, Oki Y, Nigawara T, et al. Pathophysiology and treatment of subclinical Cushing's disease and pituitary silent corticotroph adenomas[J]. *Endocr J*, 2014, 61(10): 941-948.
- [5] Reincke M, Allolio B, Saeger W, et al. A pituitary adenoma secreting high molecular weight adrenocorticotropin without evidence of Cushing's disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65(6): 1296-1300. DOI: 10.1210/jcem-65-6-1296.
- [6] Minami I, Tateno T, Yoshimoto T, et al. Subclinical Cushing's disease with amelioration of metabolic comorbidities after removal of pituitary tumor[J]. *Intern Med*, 2006, 45(21): 1231-1235.
- [7] Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, et al. Preclinical Cushing's disease characterized by massive adrenal hyperplasia and hormonal changes after three years of metyrapone therapy[J]. *Endocr J*, 2007, 54(3): 391-397.
- [8] Tsuchiya K, Ohta K, Yoshimoto T, et al. A case of acromegaly associated with subclinical Cushing's disease[J]. *Endocr J*, 2006, 53(5): 679-685.
- [9] Tourtelot JB, Vesely DL. Pituitary tumor with gigantism, acromegaly and preclinical Cushing's disease diagnosed from the 10th row[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 346(2): 169-171. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3182831919.
- [10] Oki K, Yamane K, Oda Y, et al. Combined acromegaly and subclinical Cushing's disease related to high-molecular-weight adrenocorticotrophic hormone[J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(2): 369-373. DOI: 10.3171/2008.8.JNS08154.
- [11] Murakami H, Nigawara T, Sakihara S, et al. The frequency of type 2 diabetic patients who meet the endocrinological screening criteria of subclinical Cushing's disease[J]. *Endocr J*, 2010, 57(3): 267-272.
- [12] Andrioli M, Pecori Giraldo F, Losa M, et al. Cushing's disease due to double pituitary ACTH-secreting adenomas: the first case report[J]. *Endocr J*, 2010, 57(9): 833-837.
- [13] Kobayashi Y, Takei M, Ohkubo Y, et al. A somatotropin-producing pituitary adenoma with an isolated adrenocorticotropin-producing pituitary adenoma in a female patient with acromegaly, subclinical Cushing's disease and a left adrenal tumor[J]. *Endocr J*, 2014, 61(6): 589-595.
- [14] Tamada D, Kitamura T, Otsuki M, et al. Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors[J]. *Endocr J*, 2016, 63(1): 47-52. DOI: 10.1507/endocrj. EJ15-0446.
- [15] Takiguchi T, Koide H, Nagano H, et al. Multihormonal pituitary adenoma concomitant with Pit-1 and Tpit lineage cells causing acromegaly associated with subclinical Cushing's disease: a case report[J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1): 54. DOI: 10.1186/s12902-017-0203-5.
- [16] Trifanescu R, Carsote M, Caragheorghieopol A, et al. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients[J]. *Maedica (Buchar)*, 2013, 8(2): 108-115.
- [17] 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.
- [18] Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (10): 3467-3475. DOI: 10.1210/jc.2012-1323.
- [19] 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.15.5.450.
- [20] Oki Y, Hashimoto K, Hirata Y, et al. Development and validation of a 0.5 mg dexamethasone suppression test as an initial screening test for the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome [J]. *Endocr J*, 2009, 56 (7): 897-904.
- [21] Nagai T, Imamura M, Misumi S, et al. Subclinical Cushing's disease accompanied by malignant hypertension and diabetes mellitus [J]. *Intern Med*, 2002, 41 (7): 566-570.
- [22] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (8): 2807-2831. DOI: 10.1210/jc.2015-1818.
- [23] Ebisawa T, Tojo K, Tajima N, et al. Immunohistochemical analysis of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and glucocorticoid receptor in subclinical Cushing's disease due to pituitary macroadenoma [J]. *Endocr Pathol*, 2008, 19 (4): 252-260. DOI: 10.1007/s12022-008-9052-0.
- [24] Tabuchi Y, Kitamura T, Fukuhara A, et al. Nur77 gene expression levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease [J]. *Endocr J*, 2016, 63 (6): 545-554. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0695.

(收稿日期: 2018-09-13)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 271 页)

- [17] Tong JY, Golzan M, Georgevsky D, et al. Quantitative retinal vascular changes in obstructive sleep apnea [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 182: 72-80. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.07.012.
- [18] Shiba T, Takahashi M, Sato Y, et al. Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (6): 1202-1208. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.01.028.
- [19] Sun CL, Zhou LX, Dang Y, et al. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (32): e4499. DOI: 10.1097/MD.0000000000004499.
- [20] Pépin JL, Chiquet C, Tamisier R, et al. Frequent loss of nocturnal rhythm of intraocular pressure restored by nCPAP treatment in patients with severe apnea [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128 (10): 1257-1263. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.220.
- [21] Nishijima T, Tajima K, Takahashi K, et al. Elevated plasma levels of soluble (pro)renin receptor in patients with obstructive sleep apnea syndrome: association with polysomnographic parameters [J]. *Peptides*, 2014, 56: 14-21. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.03.008.
- [22] Khayat RN, Varadaraj S, Porter K, et al. Angiotensin receptor expression and vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea [J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31 (3): 355-361. DOI: 10.1093/ajh/hpx174.
- [23] Chaturvedi N. Modulation of the renin-angiotensin system and retinopathy [J]. *Heart*, 2000, 84 (Suppl 1): i29-i31: discussion i50.
- [24] Hammes HP, Lin J, Wagner P, et al. Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (4): 1104-1110.
- [25] Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, et al. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: its influence on neurons, glia and the vasculature [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29 (4): 284-311. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.003.
- [26] Mason RH, Kiire CA, Groves DC, et al. Visual improvement following continuous positive airway pressure therapy in diabetic subjects with clinically significant macular oedema and obstructive sleep apnoea: proof of principle study [J]. *Respiration*, 2012, 84 (4): 275-282. DOI: 10.1159/000334090.
- [27] Sahni JN, Czanner G, Gutu T, et al. Safety and acceptability of an organic light-emitting diode sleep mask as a potential therapy for retinal disease [J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31 (1): 97-106. DOI: 10.1038/eye.2016.259.
- [28] Arden GB, Jyothi S, Hogg CH, et al. Regression of early diabetic macular oedema is associated with prevention of dark adaptation [J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25 (12): 1546-1554. DOI: 10.1038/eye.2011.264.

(收稿日期: 2018-10-07)

(本文编辑: 饶颖)