参考文献:

[1] Harpaz D, Behar S, Gottlieb S, *et al*. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT Study Group and the Israeli Thrombolytic Survey Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(6): 1721-1728.

[2] Martin P. The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction[J]. Circ Res, 1977, 41(5): 593-599.

[3] Nayebpour M, Talajic M, Villemaire C, *et al*. Vagal modulation of the rate-dependent properties of the atrioventricular node[J]. Circ Res, 1990, 67(5): 1152-1166.

[4] 施新猷. 医学动物实验方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979. 300-304.

[5] Thames M D, Klopfenstein H S, Abboud F M, *et al*. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferioposterior wall of left ventricle activated during coronary occlusion in the dog[J]. Circ Res, 1978, 43(4): 512-519.

[6] Onodera S, Ito M, Odakura H, *et al*. Atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction[J]. Kokyu To Junkan, 1992, 40(3): 255-260.

[7] Wesley R C, Lerman B B, DiMarco J P, *et al*. Mechanism of atropine-resistant atrioventricular block during inferior myocardial infarction: possible role of adenosine[J]. J Am Coll Cardiol, 1986, 8(5): 1232-1234.

[8] Waller B F, Gering L E, Branyas N A, *et al*. Anatomy, histology and pathology of the cardiac conduction system (part Ⅳ)[J]. Clin Cardiol, 1993, 16(6): 507-511.

[9] 陈士良, 冯胜强. 猫冠状动脉缺血与再灌注对房室传导的影响[J]. 生理学报, 1999, 51(3): 272-278.

[10] 傅向阳, 李公信. 闭塞的右冠状动脉延迟再通对心律失常转归的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 1999, 7(3): 107-109.

(编辑 郭建秀)

# 个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2003)02-0150-01

## 以双下肢骨痛伴双肾结石为主要表现的库兴综合征1例

## One case of Cushing syndrome presenting as osteodynia of both lower extremities and nephrolith

金小岚, 游志清, 郭 蔚 (成都军区总医院内分泌科, 成都 610083)

患者, 女, 30岁。因反复双下肢骨痛伴双踝部凹陷性水肿3年, 于2000年4月20日入院。3年前, 反复出现双下肢、足跟部疼痛, 尤以站立、行走时明显, 间歇性加重, 加重时须持杖行走, 伴踝部轻度凹陷性水肿和腰痛不适, 休息后自行缓解。在西安某大医院就诊, 诊断不明。3年中反复作了以下检查: 血、尿常规(-), 血抗"O"、类风湿因子(-), ESR 2 mm/h, 未找见狼疮细胞, 自身抗体检查, SSA(-), SSB(-), ANA(-), Rib(-), ss-DNA(-), ds-DNA(-), Scl-70(-), 血电解质 $K^+$ 4.2 mmol/L, $Na^+$ 142 mmol/L, $Cl^-$ 90 mmol/, $Ca^{2+}$ 2.1 mmol/L, $CO_2$CP 23 mmol/L Bun 3.8 mmol/L正常。双下肢肌电图: 右胫前肌EMG除多相电位增多外, 余未见明显异常, 左腓肠肌EMG未见明显异常, 双侧胫、腓神经MCV正常。Medacord PVL双下肢深静脉回流通畅[瓣膜轻度反流(Ⅰ°)], 双下肢隐静脉瓣膜功能无异常。桡尺骨单光子骨密度检测(0.662 g/cm²)降低, PRL(17.0 ng/ml)正常。蝶鞍片, 蝶鞍骨质结构正常, 垂体窝大小正常。甲状腺功能检查, 血 $T_3$(0.5 μg/L), $T_4$(42 μg/L)低于正常, 血TSH(1.7 mU/L)正常, TMAb(8%), TGAb(13%)正常, 1年后复查, 血 $T_3$(<0.5 μg/L)低于正常, $T_4$(53 μg/L)正常低值, TSH(1.9 mU/L)正常, TMAb(4%), TGAb(4%)正常, 血 $FT_3$(2.7 pmol/L), $FT_4$(6.6 pmol/L)低于正常。患者结婚已3年, 不育, 月经紊乱, 入院后查体: 患者情绪忧郁, 血压120/90 mmHg, 身高160 cm, 体重53 kg, 面部微胖, 色红, 无典型满月脸和水牛背, 皮肤无明显色素沉着, 体毛分布正常, 无多毛和痤疮, 无男性化, 左前臂采血后留下大片瘀斑, 心肺(-), 双肾区轻度叩痛, 双下肢肌肉萎缩, 皮肤变薄, 右大腿内侧可见一条紫纹。实验室检查: 复查甲状腺功能: 血 $FT_3$(0.97 pg/ml), $FT_4$(7.27 pg/ml)低于正常, TSH(3.42 μIU/ml)正常, 空腹血糖(FPG)5.85 mmol/L, 血皮质醇水平升高昼夜节律消失: 8: 00 620.01 ng/ml, 16: 00 483.96 ng/ml, 24: 00 625.13 ng/ml, 肾功(-), ECG正常, 胸片, 心肺无异常, 腹部B超显示, 双肾结石, 左输尿管中上段结石伴肾盂积水。CT: 右侧肾上腺有一直径2.4 cm占位病变。2000年5月16日于持续硬膜外麻醉下行右侧肾上腺腺瘤摘除术, 包块直径约2.0 cm, 包膜完整, 完整摘除, 瘤旁正常肾上腺组织萎缩。病理诊断: 右侧肾上腺皮质腺瘤, 术后9 d复查, 血皮质醇7.31 ng/ml。

患者出院已近2年, 目前, 双下肢骨痛及踝部水肿等体征全部消失, 月经恢复正常, 已生育1子, 无其他异常表现。

### 讨论

库兴综合征临床表现复杂多样, 一些不典型的病例常未能早期诊断, 文献[1]报道, 从初发症状到确诊之间的时间延误平均约4年。本例缺乏库兴综合征的典型临床表现, 而以明显的双下肢骨痛伴双肾结石和持续存在的"低 $T_3$ 综合征"为突出

(下转154页)

作者简介: 金小岚(1956-), 男, 浙江省绍兴市人, 博士, 主任医师, 主要从事骨质疏松等代谢性骨病的临床和基础方面的研究, 发表论文20余篇。电话: (028)6570340

收稿日期: 2001-12-12; 修回日期: 2002-07-08

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

此外，LOV 还能阻滞 MCF-7 细胞的生长于 $G_0/G_1$ 期，该作用存在一定的剂量-效应和时间依赖关系。

$Ca^{2+}$ 是细胞内重要的信号转导分子，在细胞生命活动中起重要的调控作用。在正常情况下，细胞内的钙离子浓度低于细胞外，这种胞内低钙的稳定状态对于维持细胞的正常活动非常重要。目前许多研究显示，肿瘤细胞[$Ca^{2+}$]i 持续升高是一些药物抗肿瘤作用中的重要事件，[$Ca^{2+}$]i 升高常伴有肿瘤细胞增殖抑制或凋亡的发生[5,6]。用 $Ca^{2+}$ 载体(如 A23187，ionomycin 等)人为的使肿瘤细胞内[$Ca^{2+}$]i 水平升高后发现，细胞的增殖受抑并发生凋亡，这更加证实了胞内高钙对肿瘤细胞增殖的影响[7,8]。本实验研究显示，LOV 在抑制MCF-7 细胞增殖的同时，细胞内钙稳态被破坏，[$Ca^{2+}$]i 持续升高。故推测，[$Ca^{2+}$]i 升高及相关信号通路的变化可能参与了 LOV 对 MCF-7 细胞增殖抑制的调控。质膜钙泵(PMCA)，又称质膜 ATPase，是非肌肉细胞维持胞内低钙的关键之一。正常情况下，PMCA 以ATP 水解提供的能量逆浓度梯度将渗入胞内的 $Ca^{2+}$ 排出。已证实，哺乳类动物细胞膜上有四种 PMCA 同工酶，其中 PMCA1 存在于 MCF-7 细胞膜上[9]。LOV 处理细胞后，对 MCF-7 细胞质膜钙泵 PMCA1 的表达在转录水平上无影响。胆固醇是细胞膜上的主要成分之一，其含量的改变可导致膜脂质微环境的改变而影响质膜上包括钙泵在内的多种膜蛋白的结构、功能，以及膜上侧向运动和跨膜转运[10]。LOV 是 HMG-CoA 还原酶的抑制剂，其可抑制细胞内胆固醇的合成。结合本实验结果推测，LOV 可能是通过改变质膜脂质构成而影响 PMCA1 的功能，导致 MCF-7 细胞[$Ca^{2+}$]i 持续升高。但有关于质膜钙泵 PMCA1 的活性和[$Ca^{2+}$]i 升高的详细分子机制将进一步探讨。

参考文献：


[1] Sabia H, Prasad P, Smith H T, *et al*. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of an extended-release formulation of fluvastatin administered once daily to patients with primary hypercholesterolemia[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 37(5): 502—511.

[2] Benghozi R, Bortolini M, Jia Y, *et al*. Frequency of creatine kinase elevation during treatment with fluvastatin[J]. Am J Cardiol, 2002, 15, 89(2): 231—233.

[3] 国 风，岑建农，陈子兴，等. 胆固醇合成抑制剂洛伐他汀对 $NB_4$ 细胞体外作用的研究[J]. 中华血液学杂志，2001，22(11)：584—588.

[4] Holstein S A, Hohl R J. Interaction of cytosine arabinoside and lovastatin in human leukemia cells[J]. Leuk Res 2001, 25(8): 651—660

[5] Zhang T C, Cao E H, Li J F, *et al*. Induction of apoptosis and inhibition of human gastric cancer MGC-803 cell growth by arsenic trioxide[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(8): 1258—1263.

[6] Florio T, Thellung S, Arena S, *et al*. Somatostatin and its analog lanreotide inhibit the proliferation of dispersed human non-functioning pituitary adenoma cells *in vitro*[J]. Eur J Endocrinol, 1999, 141(4): 396—408.

[7] Miyake H, Hara I, Yamanaka K, *et al*. Calcium ionophore, ionomycin inhibits growth of human bladder cancer cells both *in vitro* and *in vivo* with alteration of Bcl-2 and Bax expression levels[J]. J Urol, 1999, 162(3 Pt 1): 916—921.

[8] Popescu B O, Cedazo-Minguez A, Popescu L M, *et al*. Caspase cleavage of exon 9 deleted presenilin-1 is an early event in apoptosis induced by calcium ionophore A 23187 in SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. J Neurosci Res, 2001, 66(1): 122—134.

[9] Roberts-Thomson S J, Holman N A, *et al*. Development of a real-time RT-PCR assay for plasma membrane calcium ATPase isoform 1 (PMCA1) mRNA levels in a human breast epithelial cell line[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2000, 44(3): 513—517.

[10] Gastman B R, Atarshi Y, Reichert T E, *et al*. Fas ligand is expressed on human squamous cell carcinomas of the head and neck, and it promotes apoptosis of T lymphocytes[J]. Cancer Res, 1999, 15, 59(20): 5 356—3 564.


(编辑 陈聪连)

(上接 150 页)

表现，以致漏诊长达 3 年之久。高皮质醇血症可抑制肠钙吸收，增加尿钙排泄(肾结石形成)，使血钙降低，引起继发性甲状旁腺功能亢进[2]。加之性腺功能受抑制，成骨细胞活性受抑，引发高转换型骨质疏松，骨密度减低，致双下肢骨痛发生。高皮质醇血症还引起肌肉消耗性萎缩，更加重下肢行走困难。长期的高皮质醇血症可抑制 $T_4$ 脱碘形成 $T_3$，引起持续存在的“低 $T_3$ 综合征”[3]。因此，当患者出现不明原因的骨痛伴肾结石并持续存在“低 $T_3$ 综合征”时，结合相关的临床表现，应考虑库兴综合征的可能，及时作相关检查，以免漏诊。

关键词：库兴综合征；骨痛；肾结石
中图法分类号：R586.2 文献标识码：B

参考文献：


[1] Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M, *et al*. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's disease Survey Group[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(11): 3114—3120.

[2] Manolagas S C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2000, 21(2): 115—137.

[3] P. K Taylor. Thyrotoxicosis [A]. In: Ashley G. Clinical Endocrinology [M]. 西安：世界图书出版公司，1999.330


(编辑 张大春)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net