

## 论 著

## 肾上腺源性库欣综合征临床特征分析专题

## 不同皮质醇水平亚临床库欣综合征患者的多重代谢紊乱特点分析

王雅静<sup>1</sup>, 李冰<sup>1</sup>, 许怀瑾<sup>1,2</sup>, 倪奇<sup>1</sup>, 尹雅琪<sup>1</sup>, 李一君<sup>1</sup>, 臧丽<sup>1</sup>, 程愈<sup>1</sup>, 陈康<sup>1</sup>, 郭清华<sup>1</sup>, 巴建明<sup>1</sup>, 谷伟军<sup>1</sup>, 窦京涛<sup>1</sup>, 吕朝晖<sup>1</sup>, 母义明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100039; <sup>2</sup>南开大学医学院, 天津 300071

[中图分类号] R586.9 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0609

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王雅静, 李冰, 许怀瑾, 等. 不同皮质醇水平亚临床库欣综合征患者的多重代谢紊乱特点分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 793-799.

[收稿日期] 2025-03-18

[录用日期] 2025-05-21

[上线日期] 2025-06-09

**[摘要]** 目的 分析不同皮质醇(F)水平的亚临床库欣综合征(SCS)患者多重代谢紊乱的特点, 为该病的诊治提供参考依据。方法 回顾性分析2014年1月—2024年10月因肾上腺占位在解放军总医院第一医学中心诊断的165例SCS患者的临床资料。以午夜1 mg地塞米松抑制试验(1 mg DST)后血皮质醇水平为切点将SCS患者分为高水平组(1 mg DST-F>138 nmol/L,  $n=96$ )与低水平组( $50 \text{ nmol/L} < 1 \text{ mg DST-F} \leq 138 \text{ nmol/L}$ ,  $n=69$ )。比较两组患者的年龄, 性别, 体重指数(BMI), 血压, 糖脂代谢指标、电解质、激素水平, 以及肾上腺腺瘤影像学特征(如CT值)的差异, 并采用多因素线性回归分析CT值与代谢指标的相关性。结果 与低水平组比较, 高水平组患者年龄较小[( $54.0 \pm 11.3$ )岁 vs. ( $57.7 \pm 10.3$ )岁,  $P=0.034$ ], 而两组患者男女比例及BMI差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者均表现为促肾上腺皮质激素(ACTH)水平降低, 且节律紊乱, 其中高水平组患者 $F_{000}$ 水平[ $250.00(170.07, 422.53) \text{ nmol/L}$  vs.  $110.00(82.74, 133.90) \text{ nmol/L}$ ]及24 h尿游离皮质醇(24 h UFC)[ $568.40(377.80, 875.45) \text{ nmol/24 h}$  vs.  $369.40(265.40, 494.69) \text{ nmol/24 h}$ ]明显高于低水平组( $P<0.001$ ), 但两组患者血 $F_{800}$ 及1 mg DST ACTH $_{000}$ 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。除高水平组患者空腹C肽水平高于低水平组[( $2.88 \pm 1.01$ ) ng/ml vs. ( $2.46 \pm 0.78$ ) ng/ml,  $P=0.024$ ]外, 两组血压、血脂、糖化血红蛋白(HbA $_1c$ )、空腹血糖、空腹胰岛素、血电解质、尿酸等指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。高水平组肾上腺腺瘤增强扫描时CT值更高[ $80.00(17.80, 93.00) \text{ Hu}$  vs.  $52.00(35.50, 75.00) \text{ Hu}$ ,  $P=0.006$ ]。多因素线性回归分析显示, 舒张压与肾上腺腺瘤平扫( $\beta=0.49$ , 95%CI 0.09~0.90)及增强( $\beta=2.08$ , 95%CI 0.76~3.39) CT值呈正相关, 而甘油三酯水平与平扫CT值呈负相关( $\beta=-5.77$ , 95%CI -10.88~-0.66)。结论 不同皮质醇水平的SCS患者在年龄、空腹C肽水平及CT值上存在差异。CT值可能成为评估SCS患者代谢风险的潜在影像学标志物。

**[关键词]** 亚临床库欣综合征; 皮质醇; 肾上腺影像; CT值

### Characteristics analysis of multimodal metabolic disorders in subclinical Cushing's syndrome patients with different cortisol levels

Wang Ya-Jing<sup>1</sup>, Li Bing<sup>1</sup>, Xu Huai-Jin<sup>1,2</sup>, Ni Qi<sup>1</sup>, Yin Ya-Qi<sup>1</sup>, Li Yi-Jun<sup>1</sup>, Zang Li<sup>1</sup>, Cheng Yu<sup>1</sup>, Chen Kang<sup>1</sup>, Guo Qing-Hua<sup>1</sup>, Ba Jian-Ming<sup>1</sup>, Gu Wei-Jun<sup>1</sup>, Dou Jing-Tao<sup>1</sup>, Lyu Zhao-Hui<sup>1</sup>, Mu Yi-Ming<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

<sup>2</sup>School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

<sup>\*</sup>Corresponding author, E-mail: metabolism301@126.com

This work was supported by the National Key Research and Development Plan of China (2022YFC2505300, 2022YFC2505301)

**[Abstract]** **Objective** To characterize multimodal metabolic disorders in subclinical Cushing's syndrome (SCS) patients with different cortisol levels, providing a reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A retrospective analysis was

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2022YFC2505300, 2022YFC2505301)

**[作者简介]** 王雅静, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事糖尿病、肾上腺方面的研究

**[通信作者]** 吕朝晖, E-mail: metabolism301@126.com

conducted on the clinical data of 165 SCS patients diagnosed at the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital due to adrenal masses from January 2014 to October 2024. Using the serum cortisol levels after the midnight 1 mg dexamethasone suppression test (1 mg DST) as the cut-off point, SCS patients were divided into high-level group (1 mg DST-F $>$ 138 nmol/L,  $n=96$ ) and low-level group (50 nmol/L $<$ 1 mg DST-F $\leq$ 138 nmol/L,  $n=69$ ). The differences in age, gender, body mass index (BMI), blood pressure, glucolipid metabolism indices, electrolytes, hormone levels, and imaging features of adrenal adenoma (such as CT values) were compared between the two groups. Multivariate linear regression was used to analyze the correlation between CT values and metabolic indices. **Results** Compared with low-level group, patients in high-level group were younger ( $54.0\pm 11.3$  vs.  $57.7\pm 10.3$ ,  $P=0.034$ ), while there were no statistically significant differences in gender ratio or BMI between the two groups ( $P>0.05$ ). Both groups exhibited decreased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels and disrupted circadian rhythm. Compared with low-level group, high-level group showed significantly higher  $F_{0.00}$  levels [250.00 (170.07, 422.53) nmol/L vs. 110.00 (82.74, 133.90) nmol/L] and 24-hour urinary free cortisol (24 h UFC) [568.40 (377.80, 875.45) nmol/24 h vs. 369.40 (265.40, 494.69) nmol/24 h] ( $P<0.001$ ), with no significant differences in serum  $F_{8.00}$ , or 1 mg DST ACTH $_{0.00}$  levels ( $P>0.05$ ). Except for the fasting C-peptide level in the high-level group being higher than that in low-level group [(2.88 $\pm$ 1.01) ng/ml vs. (2.46 $\pm$ 0.78) ng/ml,  $P=0.024$ ], there were no significant differences in blood pressure, blood lipids, glycated hemoglobin (HbA $_1c$ ), fasting blood glucose, fasting insulin, serum electrolytes, uric acid, and other indices between the two groups ( $P>0.05$ ). The CT value of adrenal adenoma during contrast-enhanced scanning was higher in high-level group [80.00(17.80, 93.00) Hu vs. 52.00(35.50, 75.00) Hu,  $P=0.006$ ] compared with low-level group. Multivariate linear regression analysis revealed that diastolic blood pressure was positively correlated with CT values of adrenal adenomas in both plain scanning ( $\beta=0.49$ , 95%CI 0.09-0.90) and contrast-enhanced scanning ( $\beta=2.08$ , 95%CI 0.76-3.39), while triglyceride levels were negatively correlated with plain scanning CT values ( $\beta=-5.77$ , 95%CI -10.88-0.66). **Conclusion** Patients with SCS at different cortisol levels differ in age, fasting C-peptide levels, and CT values. CT values may serve as potential imaging markers to assess metabolic risk in SCS patients.

[Key words] subclinical Cushing's syndrome; cortisol; adrenal imaging; CT values

亚临床库欣综合征(subclinical Cushing's syndrome, SCS)是一种以肾上腺皮质分泌过多皮质醇为特征的内分泌疾病,通常缺乏典型的库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)表型,但可有代谢紊乱、高血压及糖代谢异常等隐匿性临床特征。研究表明,SCS患者的代谢和心血管疾病风险明显高于健康人群,且这些风险与皮质醇水平的异常密切相关<sup>[1]</sup>。然而,皮质醇分泌水平的差异是否会进一步影响SCS患者的临床特征尚不明确。此外,肾上腺腺瘤的影像学特征(如增强CT值)近年来已成为研究的热点。然而,关于肾上腺腺瘤CT值与血压、血糖和血脂等代谢指标相关性的研究仍较少<sup>[2]</sup>。本研究比较不同皮质醇水平患者的临床特征和代谢指标,并进一步探讨肾上腺腺瘤CT值与代谢指标的相关性,以提高临床医师的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性收集2014年1月—2024年10月因肾上腺占位在解放军总医院第一医学中心就诊并被确诊为SCS的165例患者的临床资料。根据欧洲内分泌学会(European Society of Endocrinology, ESE)和欧洲肾上腺肿瘤研究网络(European Network for the Study of Adrenal Tumours, ENSAT)联合发布的指南<sup>[3]</sup>,SCS患者的纳入标准:(1)缺乏典型高皮质醇血症的临床特征,如多血质、向心性肥胖、满月脸、

水牛背、皮肤紫纹等;(2)实验室检查有2项或以上指标提示存在下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能紊乱,包括促肾上腺皮质激素-皮质醇(ACTH-F)节律紊乱、24 h尿游离皮质醇(24 h UFC)水平升高、0点血皮质醇( $F_{0.00}$ )水平升高,且不能被午夜1 mg地塞米松所抑制(1 mg-DST  $F_{0.00}\geq 50$  nmol/L)。排除标准:(1)合并其他功能性肾上腺疾病(如原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、肾上腺皮质癌等);(2)合并严重的基础疾病(如恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、高血压危象等);(3)3个月内使用过可能影响皮质醇代谢或分泌的药物;(4)合并急性应激状态(如严重感染、创伤、手术等)或慢性应激(如抑郁、焦虑等精神疾病);(5)临床资料不完整。本研究获解放军总医院第一医学中心伦理委员会审批(S2023-320-01)。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 资料收集** 收集入院时的一般资料、实验室检查及影像学检查结果。一般资料包括年龄、性别、体重指数(BMI)及血压等;实验室检查包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、空腹血糖、空腹胰岛素、空腹C肽、糖化血红蛋白(HbA $_1c$ )、ACTH-F节律、24 h UFC、血钠、血钾、尿酸、血钙、血磷、甲状旁腺激素(PTH)、碱性磷酸酶、25-羟维生素D水平等。影像学检查主要指肾上腺CT平扫及增强扫描,主要指标包括肾上腺腺瘤最大径线、腺瘤平扫及增强后CT值等。所有肾上腺腺瘤的最大径线均是

在肾上腺CT平扫及增强扫描图像上选取肿瘤最大层面测量的径线；CT值测量应避开钙化或出血区域，手动勾画感兴趣区(ROI，面积 $\geq 50\%$ 肿瘤截面)，取3次测量的平均值作为最终CT值。

**1.2.2 实验室检测方法** 于入院后次日8:00和24:00采集静脉血，分别置于促凝管、EDTA抗凝管中用于检测血清皮质醇及血浆ACTH水平。ACTH采用Immulate 2000分析仪以化学发光法测定，血、尿皮质醇采用ADVIA centaur CP分析仪以化学发光法测定。血糖、血脂、血钾等生化指标采用全自动生化分析仪检测。

**1.2.3 分组及指标分析** 165例SCS患者根据午夜1 mg地塞米松抑制试验后皮质醇水平(1 mg DST- $F_{8:00}$ )分为低水平组(50 nmol/L $\leq$ 1 mg DST- $F_{8:00}$  $<$ 138 nmol/L,  $n=69$ )与高水平组(1 mg DST- $F_{8:00}$  $\geq$ 138 nmol/L,  $n=96$ )。比较两组SCS患者的性别、年龄、BMI、血脂、血糖、电解质等生化指标及腺瘤影像学指标(包括腺瘤最大径线、CT值等)的差异。采用多因素线性回归分析肾上腺CT值与不同代谢指标的关系。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料呈正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 $t$ 检验；偏态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，组间比较采用秩和检验。计数资料以例(%)表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用多因素线性回归依次分析平扫、增强肾上腺腺瘤CT值与尿酸、血脂、血糖等代谢指标的关系。采用双侧检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同皮质醇水平SCS患者临床特征比较** 165例SCS患者中，男49例(29.7%)，女116例(70.3%)，年龄(55.5 $\pm$ 11.0)岁。高水平组患者的年龄小于低水平组( $P=0.034$ )，但两组性别构成及BMI差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与低水平组比较，高水平组血脂紊乱比例、空腹C肽水平较高( $P<0.001$ ,  $P=0.024$ )。此外，两组患者高血压、糖尿病/糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)、骨质疏松比例，以及血压、血脂、HbA<sub>1c</sub>、空腹血糖、空腹胰岛素、血钾、血钠、尿酸、血钙、血磷、骨代谢指标(PTH、碱性磷酸酶、25-羟维生素D)水平等差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

**2.2 不同皮质醇水平SCS患者ACTH、皮质醇、24 h UFC及影像学特点比较** 两组患者均表现为ACTH水平降低、皮质醇水平升高且节律紊乱。其中，高水平组患者血清 $F_{0:00}$ 水平及24 h UFC明显高于低水平组( $P<0.001$ )，而基线ACTH<sub>8:00</sub>水平低于低水平组( $P=0.003$ )；两组患者血 $F_{8:00}$ 及1 mg DST

ACTH<sub>0:00</sub>水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。比较两组患者的部分影像学指标发现，高水平组患者肾上腺腺瘤增强后CT值明显高于低水平组( $P=0.006$ )；而两组腺瘤最大径线及平扫CT值差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表2)。图1为高水平组及低水平组患者的典型CT影像学表现，其中高水平组患者肾上腺腺瘤平扫呈低密度(CT值为6 Hu)，增强扫描后肿瘤呈均匀强化(CT值为89 Hu)(图1A)，提示肿瘤血供较丰富；低水平组患者右侧肾上腺腺瘤平扫亦呈低密度(CT值为6 Hu)，但增强扫描后肿瘤强化程度较弱(CT值为52 Hu)(图1B)，提示肿瘤内脂质成分较高且血供较少。

**2.3 肾上腺腺瘤CT值与部分代谢指标的相关性分析** 由于两组患者肾上腺腺瘤增强后CT值水平差异有统计学意义，进一步采用多因素线性回归分析腺瘤CT值与患者血压、血糖、血脂、尿酸等代谢指标的相关性，结果显示，在校正年龄、性别、BMI、肿瘤最大径线及1 mg DST  $F_{8:00}$ 水平后，舒张压与平扫及增强后CT值均呈正相关( $P=0.024$ ,  $P=0.009$ )，而甘油三酯与腺瘤平扫CT值呈负相关( $P=0.034$ )(表3)。

## 3 讨论

随着影像学技术的发展，越来越多的肾上腺意外瘤(adrenal incidentaloma, AI)被筛查出来，研究发现，成年人的AI检出率为3%~10%<sup>[3]</sup>，其中SCS在AI中占5%~20%，而在功能性AI中占比更高，可达30%<sup>[3-4]</sup>。由于SCS患者缺乏CS的典型临床表现(如多血质、满月脸、水牛背、宽大紫纹、皮肤菲薄等)，因而常被忽略，但Elhassan等<sup>[5]</sup>发现，SCS与CS一样，与血压、血脂、血糖、骨代谢等多种代谢异常相关，且与心血管事件及病死率存在密切联系，因此，提高对SCS的认识具有重要意义。

皮质醇增多可通过引起胰岛素抵抗、水盐代谢紊乱、脂肪重新分布等造成机体多种代谢异常，SCS患者较健康人群更易出现肥胖、高血脂、糖尿病、高血压、骨质疏松、心血管事件，且病死率也明显增高<sup>[6]</sup>。但本研究发现，与低水平组比较，高水平组患者除合并高血压和高血脂紊乱的比例以及空腹C肽水平较高、发病年龄较低之外，其他临床指标差异均无统计学意义，这与既往的认知中随着皮质醇水平的升高，肥胖、高血压、电解质紊乱、糖脂代谢紊乱、骨质疏松症等代谢紊乱的概率增高相悖。有研究发现，CS患者存在蛋白激酶A催化亚基 $\alpha$ (protein kinase A catalytic subunit alpha, PRKACA)体细胞突变，而SCS或其他肾上腺肿瘤患者则未检测到该突变<sup>[7]</sup>。目前，SCS的发病机制尚不明确，但有长

表1 不同皮质醇水平SCS患者的临床特征比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics of SCS patients with different cortisol levels

指标	总体(n=165)	低水平组(n=69)	高水平组(n=96)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	55.5±11.0	57.7±10.3	54.0±11.3	2.14	0.034
性别[例(%)]				0.75	0.386
男	49(29.7)	23(33.3)	26(27.1)		
女	116(70.3)	46(66.7)	70(72.9)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	27.66±18.77	26.28±4.23	28.67±24.45	-0.80	0.424
高血压[例(%)]	107(64.8)	38(55.1)	69(71.8)	5.21	0.068
血脂紊乱[例(%)]	56(33.9)	7(10.3)	49(51.0)	34.52	<0.001
糖尿病/糖耐量异常[例(%)]	49(29.7)	21(30.4)	28(29.2)	0.03	0.876
收缩压(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	165.50±29.18	163.66±29.38	166.72±29.16	-0.61	0.545
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	101.94±19.29	98.88±16.49	104.00±20.82	-1.54	0.125
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	4.77±3.06	4.32±0.98	5.09±3.91	-1.57	0.118
甘油三酯[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	1.27(0.88, 1.80)	1.26(0.92, 1.90)	1.28(0.87, 1.67)	-0.37	0.710
低密度脂蛋白[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.85(2.37, 3.40)	2.71(2.17, 3.26)	2.89(2.51, 3.42)	-1.69	0.092
HbA <sub>1c</sub> [% M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	5.70(5.43, 6.38)	5.80(5.60, 6.77)	5.65(5.30, 6.12)	-1.77	0.077
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	5.05±1.14	5.12±1.12	4.94±0.55	-0.93	0.286
空腹胰岛素(mU/L)	8.86(7.15, 12.02)	8.17(7.08, 10.35)	9.41(7.50, 13.53)	-1.67	0.094
空腹C肽(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )	2.69±0.94	2.46±0.78	2.88±1.01	-2.29	0.024
血钾(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	3.66±0.46	3.68±0.42	3.65±0.50	0.44	0.657
血钠(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	140.61±4.82	141.55±2.64	140.01±5.73	1.60	0.113
尿酸[μmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	295.10(231.30, 346.30)	294.85(238.25, 346.05)	296.80(223.75, 344.55)	-0.34	0.731
血钙[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.24(2.18, 2.32)	2.23(2.17, 2.30)	2.23(2.18, 2.31)	-0.47	0.639
血磷[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	1.18(1.06, 1.27)	1.20(1.13, 1.31)	1.18(1.05, 1.25)	-1.41	0.162
PTH[pg/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	47.17(37.50, 59.48)	45.38(34.07, 55.09)	49.99(39.58, 59.71)	-1.39	0.186
碱性磷酸酶[ng/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	70.95(59.80, 83.03)	66.10(53.30, 86.40)	74.70(62.90, 80.80)	-1.41	0.165
25-羟维生素D[ng/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	12.90(9.90, 18.15)	12.90(10.85, 18.25)	12.60(8.07, 17.15)	0.88	0.285
骨质疏松[例(%)]	56(34.0)	19(27.5)	37(38.5)	2.29	0.132

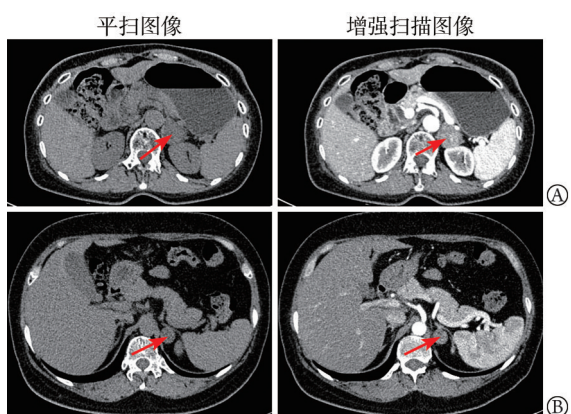
SCS. 亚临床库欣综合征; BMI. 体重指数; HbA<sub>1c</sub>. 糖化血红蛋白; PTH. 甲状旁腺激素表2 不同皮质醇水平SCS患者ACTH、皮质醇、24h UFC及影像学特点比较[M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]Tab.2 Comparison of differences in ACTH, F, 24 h UFC and imaging among SCS patients with different cortisol levels [M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]

指标	总体(n=165)	低水平组(n=69)	高水平组(n=96)	Z	P
血F <sub>0:00</sub> (nmol/L)	159.54(111.60, 296.37)	110.00(82.74, 133.90)	250.00(170.07, 422.53)	-8.06	<0.001
血F <sub>8:00</sub> (nmol/L)	386.22(309.26, 488.85)	383.10(298.80, 477.36)	387.80(316.89, 501.57)	-0.88	0.379
血ACTH <sub>0:00</sub> (pmol/L)	1.11(1.10, 1.95)	1.11(1.10, 2.20)	1.11(1.10, 1.73)	-1.05	0.293
血ACTH <sub>8:00</sub> (pmol/L)	2.21(1.11, 3.99)	2.75(1.60, 4.88)	1.60(1.10, 3.02)	-2.98	0.003
24 h UFC (nmol/24 h)	482.10(303.55, 690.50)	369.40(265.40, 494.69)	568.40(377.80, 875.45)	-4.58	<0.001
1 mg DST ACTH <sub>0:00</sub> (pmol/L)	1.11(1.10, 1.96)	1.11(1.10, 2.16)	1.11(1.10, 1.71)	-0.15	0.877
1 mg DST F <sub>0:00</sub> (nmol/L)	175.39(98.60, 303.33)	90.16(69.22, 111.45)	264.21(193.50, 473.24)	-10.69	<0.001
腺瘤最大径线(cm)	2.50(1.90, 3.50)	2.60(1.56, 4.20)	2.40(2.00, 3.25)	-0.31	0.756
腺瘤平扫CT值(Hu)	10.50(6.00, 30.25)	8.00(4.00, 28.00)	26.50(-2.00, 36.50)	-1.49	0.169
腺瘤增强CT值(Hu)	60.50(45.25, 78.50)	52.00(35.50, 75.00)	80.00(17.80, 93.00)	-3.30	0.006

ACTH. 促肾上腺皮质激素; F. 皮质醇; 24 h UFC. 24 h尿游离皮质醇; 1 mg DST. 午夜1 mg地塞米松抑制试验

期随访研究的证据支持SCS并非CS的早期阶段<sup>[8]</sup>。此外,有研究发现,地塞米松抑制试验后血清皮质醇水平的升高与合并症、病死率并非呈线性相关<sup>[9]</sup>。因此,2023年ESE修订的指南中提出,对于无明显

CS体征和症状的患者,若地塞米松抑制后皮质醇水平>50 nmol/L(1.8 μg/dl),则应被视为轻度自主性皮质醇分泌(mild autonomous cortisol secretion, MACS),且不再细分具体的皮质醇水平<sup>[10]</sup>。以上研究均提示,



A. 平扫图像显示左侧肾上腺区类圆形低密度占位, CT值为6 Hu(箭头示), 增强扫描图像见肿瘤呈均匀强化, CT值为89 Hu(箭头示); B. 平扫图像见肿瘤呈低密度, CT值为6 Hu(箭头示), 而增强扫描图像见肿瘤强化程度较弱, CT值为52 Hu(箭头示)

图1 高水平组(A)与低水平组(B)亚临床库欣综合征患者的典型CT表现

Fig.1 Typical CT manifestations of patients in high-level group (A) and low-level group (B)

SCS与CS可能是两种不同基因改变的独立疾病, SCS有其独特的疾病特征。因此, 推测对于SCS而言, 皮质醇及其生化代谢水平可能并无明确的相关性。然而, Yener等<sup>[11]</sup>选取44例SCS患者并应用CT影像系统进行内脏脂肪含量评估, 结果显示皮质醇水平与内脏脂肪含量增加密切相关; 刘梦思等<sup>[8]</sup>纳入65例SCS患者的研究显示, 皮质醇水平与血糖和血压存在较强的相关性。这些研究的结果与本研究存在一定的差异, 可能与样本量差异、患者病程不同、随访时间长短及研究指标的采样时间不同等有关。值得注意的是, 虽然本研究中两组患者血压、血糖、胰岛素及血脂等临床指标差异无统计学意义, 但两组合并高血压、高血脂、高血糖的比例均较高, 尤其是高水平组患者合并高血压的比例高达71.8%。这与Tauchmanová等<sup>[1]</sup>的研究结果一致, 该研究纳入

的26例SCS患者中高血压、糖代谢异常及高血脂的比例分别为60.7%、64.3%及71.4%。上述研究提示, SCS患者虽缺乏典型的CS临床表现, 但常合并不同程度的代谢紊乱。

SCS患者大多是由于其他疾病进行影像学检查时意外发现肾上腺占位而就诊, 因此在评估肾上腺功能的同时, 还应重视其影像学特征。指南及相关研究提示, AI中70%的良性病变具有直径<4 cm和脂质含量高(CT值<10 Hu)两种特征<sup>[12-13]</sup>; Crimi等<sup>[14]</sup>研究证实, 提取肾上腺肿瘤平扫CT图像中的纹理特征并分析肾上腺肿瘤的灰度变化、分布等, 对肿瘤的良好鉴别具有一定的价值。然而, 目前国内外对SCS患者影像学资料的研究较少, 本研究以1 mg DST-F<sub>8:00</sub>水平>138 nmol/L为切点将患者分为两组, 结果提示不同皮质醇水平的患者在部分影像学特征上存在差异, 即高水平组患者的增强扫描CT值较高, 推测可能与高水平组的皮质醇分泌更多, 刺激肿瘤血管生成, 使血供更丰富, 或高水平组的肿瘤代谢活性更高, 可吸收更多的造影剂, 从而导致其CT值更高有关; 而低水平组肾上腺皮质肿瘤的血供可能较少、含有更多的脂肪组织, 因此增强后的CT值较低。

本研究发现不同皮质醇水平组间增强CT值存在差异后, 进一步进行多因素线性回归分析发现, 在校正皮质醇水平后, CT值与舒张压、甘油三酯独立相关: 舒张压与肾上腺腺瘤的平扫及增强CT值呈正相关, 而甘油三酯水平与平扫CT值呈负相关。既往研究发现, 肾上腺腺瘤CT值降低主要反映肿瘤内脂质成分(尤其是胆固醇酯)的沉积增多<sup>[15-16]</sup>。本研究发现, 甘油三酯水平与平扫CT值呈负相关, 可能间接反映了全身脂质代谢紊乱与肿瘤脂质沉积的关联, 但仍需行组织学研究以进一步明确肿瘤内的具体脂质成分。此外, 较高的皮质醇水平还可能通过诱发患者腹型肥胖, 进一步导致舒张压升高。这一推测

表3 肾上腺腺瘤CT值与代谢指标的多因素线性回归分析结果

Tab.3 Multivariate linear regression analysis of CT values and metabolic indicators in adrenal adenomas

变量	平扫CT值		增强CT值	
	$\beta$ (95%CI)	P	$\beta$ (95%CI)	P
收缩压	-0.15(-0.42~0.13)	0.303	-0.54(-1.26~0.17)	0.160
舒张压	0.49(0.09~0.90)	0.024	2.08(0.76~3.39)	0.009
糖化血红蛋白	-0.30(-3.92~3.32)	0.873	-3.61(-10.81~3.58)	0.343
总胆固醇	6.37(-2.80~15.53)	0.183	24.81(-11.12~60.74)	0.199
甘油三酯	-5.77(-10.88~-0.66)	0.034	2.59(-14.43~19.61)	0.770
低密度脂蛋白	4.84(-5.51~15.20)	0.366	3.95(-39.51~47.40)	0.861
尿酸	-0.15(-0.42~0.13)	0.478	-0.00(-0.21~0.21)	0.994

BMI. 体重指数; 1 mg DST-F<sub>8:00</sub> 午夜1 mg地塞米松抑制试验后皮质醇水平; 模型校正年龄、性别、BMI、肿瘤最大径线及1 mg DST F<sub>8:00</sub>

也与本研究中高水平组患者CT值明显高于低水平组的结果一致。肾上腺CT值与代谢指标的相关性具有重要的临床价值,相较于需要复杂检测的皮质醇水平,CT检查结果在临床中更易获得,且可同时提供肿瘤的形态和功能信息。这一发现为SCS的诊疗提供了新思路。然而,目前CT值与SCS代谢关系的研究较为有限,尚缺乏充分的证据支持这一结论。由于本研究为横断面研究,研究因素与结论之间的因果关系存在一定局限性,未来需要通过前瞻性研究进一步验证影像学指标与代谢指标之间的关联。

高皮质醇血症对心血管系统的不利影响在CS中已得到证实,且可导致一系列的心血管事件<sup>[17]</sup>。而一项纳入348例AI患者的横断面研究显示,SCS是冠心病发生的独立危险因素<sup>[18]</sup>。SCS的治疗主要包括手术治疗和药物治疗,但目前对于治疗方式的选择仍存在争议,应基于患者的具体情况进行判断。有研究显示,并非所有患者术后的代谢异常状态均可得到改善<sup>[8,18]</sup>。因此,目前不建议所有的SCS患者均接受手术治疗,而应根据患者年龄、预期寿命、激素水平、手术风险、代谢并发症的严重程度等综合考虑,并根据患者意愿制定个体化的治疗方案<sup>[3,19]</sup>。建议1 mg DST-F<sub>8:00</sub>水平>138 nmol/L,且合并至少两种皮质醇过量相关的合并症(如高血压、高血糖、骨质疏松等)应用药物控制不佳的患者进行手术治疗。此外,对于24 h UFC水平高于正常参考范围上限的患者,应采取更频繁、更长期的随访,密切监测其临床症状和皮质醇水平。2023年ESE指南指出,尽管部分研究表明手术治疗后患者的合并症有所减少,但尚无针对心血管结局、病死率开展药物治疗与手术治疗比较的随机对照试验<sup>[10]</sup>。因此,推荐采用多学科团队协作模式,以判断有无手术干预的必要。临床决策应综合考虑患者的年龄、整体健康状况、个人偏好,以及皮质醇增多症引发的合并症等因素;无论选择何种治疗方式,所有的SCS患者均应定期随访,监测激素水平和代谢状态,以及及时发现和处理可能出现的问题。

本研究仍存在一些局限:(1)虽然165例患者的样本量在单中心研究中具有一定的代表性,但对于多因素分析和推广结果来说仍然有限,可能需要更大样本量的多中心研究进一步验证结论;(2)缺乏长期的随访数据,无法确定皮质醇水平及CT值变化与代谢异常之间的因果关系,代谢指标与CT值的关联性可能受到其他混杂因素影响,仍需通过前瞻性研究进行验证;(3)缺乏对肿瘤组织的直接病理学分析,未来的研究可通过组织学检查明确肿瘤内脂质的具体成分;(4)部分可能影响结果的因素如生活方式、遗传背景等未被充分考虑,可能导致某些相关

性未被发现或低估。

综上所述,本研究发现,1 mg DST-F<sub>8:00</sub>较低的SCS患者年龄较大,空腹C肽水平及肾上腺腺瘤增强CT值较低。此外,本研究发现舒张压与肾上腺腺瘤的CT值呈正相关,甘油三酯与平扫CT值呈负相关,为SCS的临床特征和机制探索提供了重要数据,具有一定的临床意义。未来可进一步深入开展多中心、大样本的前瞻性队列研究,以明确皮质醇水平动态变化与代谢异常之间的因果关系;同时结合人工智能或影像组学技术,挖掘更多的影像学特征及代谢风险的潜在标志物等,为深化对SCS的认识及个体化诊疗提供更可靠的依据。

#### 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Nakajo M, Jinguji M, Tani A, *et al.* Application of adrenal maximum standardized uptake value to <sup>131</sup>I-6β-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for characterizing unilateral hyperfunctioning adrenocortical masses[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 133: 109397.
- [3] Ouyang R, Yin YQ, Wang J, *et al.* Sex differences in hypercortisolism and glucose-metabolism disturbances in patients with mild autonomous cortisol secretion: findings from a single center in China[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 857947.
- [4] Jing Y, Hu JB, Luo R, *et al.* Prevalence and characteristics of adrenal tumors in an unselected screening population: a cross-sectional study[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(10): 1383-1391.
- [5] Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, *et al.* Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(2): 107-116.
- [6] Lou Y, Ren LP, Chen H, *et al.* Unveiling the hidden impact: subclinical hypercortisolism and its subtle influence on bone health [J]. *Aging Med*, 2024, 7(1): 96-102.
- [7] Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, *et al.* Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(11): 1019-1028.
- [8] 刘梦思, 张文婧, 朱科盈, 等. 亚临床库欣综合征的临床特征及手术与保守治疗预后比较[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(36): 2834-2840.
- [9] Tural Balsak BÖ, Nasiroglu U, Imga N, *et al.* Metabolic, hormonal profiles and comorbidities in pituitary Cushing's syndrome, adrenal Cushing's syndrome and mild autonomous cortisol secretion: a comparative study[J]. *Postgrad Med*, 2025, 137(2): 182-188.
- [10] Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, *et al.* European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(1): G1-G42.
- [11] Yener S, Baris M, Peker A, *et al.* Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas and increased visceral fat accumulation during follow-up[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(5): 425-432.

- [12] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, *et al.* AME position statement on adrenal incidentaloma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(6): 851-870.
- [13] Marty M, Gaye D, Perez P, *et al.* Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(5): 439-446.
- [14] Crimi F, Quaia E, Cabrelle G, *et al.* Diagnostic accuracy of CT texture analysis in adrenal masses: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 637.
- [15] Blake MA, Boland GWL, Hahn PF, *et al.* Adrenal Adenomas: lipid-poor *versus* lipid-rich and the role of CT histogram analysis[J]. *Radiographics*, 2021, 41(2): 462-478.
- [16] Schieda N, Alrashed A, Flood TA, *et al.* Quantitative CT analysis of adrenal tumors: correlation with histopathologic findings[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(3): 1649-1660.
- [17] de Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, *et al.* Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart *versus* vasculature[J]. *Neuroendocrinology*, 2010, 92(Suppl 1): 50-54.
- [18] 楼媛, 刘梦思, 田朝阳, 等. 亚临床库欣综合征患者手术治疗后代谢获益及预测因素分析[J]. *临床内科杂志*, 2024, 41(1): 29-33.
- [19] Lee JM, Kim MK, Ko SH, *et al.* Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma[J]. *Endocrinol Metab*, 2017, 32(2): 200-218.

(责任编辑: 张小利)

