

# 原发性双侧肾上腺大结节增生与肾上腺皮质醇分泌腺瘤的临床特征比较

李冰<sup>1</sup>, 杨明秀<sup>1,2</sup>, 许怀瑾<sup>1,3</sup>, 王竞萱<sup>1,2</sup>, 吴清正<sup>1,2</sup>, 王雅静<sup>1</sup>, 李一君<sup>1</sup>, 陈康<sup>1</sup>, 程愈<sup>1</sup>, 倪奇<sup>1</sup>, 尹雅琪<sup>1</sup>, 臧丽<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 100853; <sup>2</sup>解放军医学院研究生院, 北京 100853; <sup>3</sup>南开大学医学院, 天津 300071

[中图分类号] R586.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0487.2025.0611

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李冰, 杨明秀, 许怀瑾, 等. 原发性双侧肾上腺大结节增生与肾上腺皮质醇分泌腺瘤的临床特征比较[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 779-785.

[收稿日期] 2025-03-18

[录用日期] 2025-05-26

[上线日期] 2025-06-11

**[摘要]** **目的** 比较分析原发性双侧肾上腺大结节增生(PBMAH)与肾上腺皮质醇分泌腺瘤(CPA)的临床特征, 提高对两种疾病的认识。**方法** 回顾性分析2014年9月—2024年8月解放军总医院第一医学中心内分泌科诊断的85例PBMAH患者(PBMAH组)和195例CPA患者(CPA组)的临床资料。比较两组患者的人口学特征、合并症、生化指标、血促肾上腺皮质激素-皮质醇(ACTH-F)水平、肾上腺影像学特征及治疗情况。**结果** (1)一般特征: 与CPA组比较, PBMAH组患者诊断时年龄较大, 男性占比较高。(2)临床特征: 与CPA组比较, PBMAH组病程较长, 亚临床库欣综合征(CS)的比例较高, 合并高血压、糖耐量减低或糖尿病、骨量减少或骨质疏松的比例更高, 且血钾水平更高, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。(3)激素水平: PBMAH组与CPA组均表现为促肾上腺皮质激素-皮质醇(ACTH-F)节律紊乱, 皮质醇水平升高、ACTH被抑制。与PBMAH组比较, CPA组患者皮质醇自主分泌能力较强, 表现为血清 $F_{0.00}$ 、 $F_{16.00}$ 及24 h尿游离皮质醇(24 h UFC)水平升高, 血清 $ACTH_{8.00}$ 及 $ACTH_{16.00}$ 水平较低; 小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)后, CPA组的ACTH和血皮质醇的抑制率较低, 血皮质醇和24 h UFC反常升高的比例较高, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论** PBMAH较CPA病程长, 且合并代谢紊乱的比例高, 大多表现为亚临床CS; CPA的皮质醇自主分泌能力较强, LDDST后皮质醇不易被抑制, 皮质醇及24 h UFC反常升高的现象更明显。

**[关键词]** 库欣综合征; 原发性双侧肾上腺大结节增生; 肾上腺皮质醇分泌腺瘤

## Comparison of clinical characteristics between primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia and adrenal cortisol-producing adenoma

Li Bing<sup>1</sup>, Yang Ming-Xiu<sup>1,2</sup>, Xu Huai-Jin<sup>1,3</sup>, Wang Jing-Xuan<sup>1,2</sup>, Wu Qing-Zheng<sup>1,2</sup>, Wang Ya-Jing<sup>1</sup>, Li Yi-Jun<sup>1</sup>, Chen Kang<sup>1</sup>, Cheng Yu<sup>1</sup>, Ni Qi<sup>1</sup>, Yin Ya-Qi<sup>1</sup>, Zang Li<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 100853, China

<sup>2</sup>Graduate School of Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China

<sup>3</sup>School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

\*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 comparatively analyze the clinical characteristics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH) and adrenal cortisol-producing Adenoma (CPA), and enhance the understanding of two diseases. **Methods**

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

**[作者简介]** 李冰, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事内分泌代谢疾病的诊治研究

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

The clinical data of 85 PBMAH patients (PBMAH group) and 195 CPA patients (CPA group) diagnosed at Department of Endocrinology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, from September 2014 to August 2024 were retrospectively analyzed. The demographic characteristics, comorbidities, biochemical indicators, adrenocorticotrophic hormone-cortisol (ACTH-F) levels, and adrenal imaging features and treatment conditions were compared between the two groups. **Results** (1) General characteristics: Compared with CPA group, PBMAH group had older age at diagnosis and a higher proportion of male patients. (2) Clinical characteristics: Compared with CPA group, PBMAH group had a longer disease duration, a higher proportion of subclinical Cushing's syndrome (CS), and a higher proportion of hypertension, impaired glucose tolerance/diabetes, bone mass reduction or osteoporosis, with higher serum potassium levels, and the differences were statistically significant ( $P<0.01$ ). (3) Hormone levels: Both PBMAH and CPA groups showed ACTH-F rhythm disorder, significantly increased cortisol levels and suppressed ACTH. Compared with PBMAH group, CPA group had stronger autonomous cortisol secretion ability, manifested by increased midnight serum cortisol ( $F_{0:00}$ ), 16:00 serum cortisol ( $F_{16:00}$ ), 24-hour urinary free cortisol (24 h UFC) levels and lower 8:00 serum ACTH ( $ACTH_{8:00}$ ) and 16:00 serum ACTH ( $ACTH_{16:00}$ ) ( $P<0.01$ ). After low-dose dexamethasone suppression test (LDDST), CPA group showed lower suppression rates of ACTH and cortisol, and higher proportions of paradoxical elevation in serum cortisol and 24 h UFC compared with PBMAH ( $P<0.01$ ). **Conclusions** PBMAH has a longer disease course and higher proportions of comorbid metabolic disorders than CPA, mostly manifested as subclinical Cushing's syndrome. CPA has stronger autonomous cortisol secretion ability, with cortisol less likely to be suppressed after LDDST and more obvious paradoxical elevation of cortisol and 24 h UFC.

**[Key words]** Cushing's syndrome; primary bilateral adrenal macronodular adrenal hyperplasia; adrenal cortical-secreting adenoma

库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)是由于长期不适当暴露于糖皮质激素引起的临床综合征<sup>[1]</sup>;全球年发病率为(1.8~4.5)/100万,男女比例为4:1,平均诊断年龄为44岁<sup>[2]</sup>。根据促肾上腺皮质激素(ACTH)水平,CS可分为ACTH依赖性CS与ACTH非依赖性CS,其中以ACTH依赖性CS为主,占65%~85%,而ACTH非依赖性CS占15%~35%<sup>[3]</sup>。在ACTH非依赖性CS中,肾上腺皮质醇分泌腺瘤(cortisol-producing adrenocortical adenoma, CPA)是最常见的类型,占70%~80%;而原发性双侧肾上腺大结节增生(primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, PBMAH)是相对罕见的类型<sup>[4]</sup>。PBMAH在显性CS中占2%~3%<sup>[5]</sup>,在有高皮质醇血症的双侧肾上腺意外瘤中约占1/3<sup>[6]</sup>。PBMAH的临床表现轻重不一,部分具有典型CS的症状和体征,称为显性CS;部分无典型的症状和体征,仅存在自主皮质醇分泌增多,多由不相关的原因行影像学检查时意外发现而被诊断,称为亚临床CS。PBMAH与CPA的临床特征不同,但针对二者临床特征的比较研究较少。Zhang等<sup>[7]</sup>分析了2000—2014年就诊于解放军总医院的46例PBMAH和205例CPA患者的临床特征,发现相较于CPA患者,PBMAH患者中亚临床CS的比例较高,皮质醇水平较低。随着肾上腺意外瘤的检出率逐年增高,PBMAH、CPA的相关研究也在不断深入,本研究对解放军总医院近年来诊断的PBMAH和CPA病例进行总结,分析其临床特征,旨在加深对这两种疾病的认识和理解。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集2014年9月—2024年8月在解

放军总医院第一医学中心内分泌科诊断的85例PBMAH患者(PBMAH组)和195例CPA患者(CPA组)的临床资料进行回顾性分析。所有患者均符合ACTH非依赖性CS的定性诊断,即基线8:00时的ACTH( $ACTH_{8:00}$ ) $<2.2$  pmol/L或测不出,经典小剂量地塞米松抑制试验(low-dose dexamethasone suppression test, LDDST)后血清皮质醇水平 $>50$  nmol/L。所有患者均行磁共振成像(MRI)化学位移成像除外恶性肿瘤。在此基础上,PBMAH需符合的影像学表现包括双侧肾上腺肿大,每个腺体有1个或多个直径超过1 cm的大结节,伴有结节间组织增生;CPA需符合的影像学表现包括单侧或双侧肾上腺结节,结节间组织无增生,对侧肾上腺组织正常或变细。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾功能不全;(2)有精神疾病史;(3)有乙醇或药物滥用史;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)未进行全面的内分泌激素与影像学评估;(6)合并原发性醛固酮增多症;(7)进行激素评估前3个月内使用过可能影响皮质醇代谢或分泌的药物。本研究获解放军总医院第一医学中心伦理委员会审批(S2023-320-02)。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 收集临床资料** 收集所有患者的人口学特征[性别、年龄、体重指数(BMI)]、合并症(如高血压、糖耐量异常或糖尿病、骨量减少或骨质疏松)、生化指标(如血糖、血脂、尿酸、电解质)、激素水平[如ACTH、皮质醇、24 h尿游离皮质醇(24 h UFC)]、影像学特征(如肿瘤大小、形态)及手术情况等数据。所有患者均筛查促肾上腺皮质激素-皮质醇(ACTH-F)节律、24 h UFC,午夜1 mg地塞米松抑制试验后皮质醇 $>50$  nmol/L者进一步行小剂量地塞米松抑制试

验(low dose dexamethasone suppression test, LDDST)。LDDST的具体方法:测量ACTH-F节律及基线24 h UFC后2 d,于上午6:00开始口服地塞米松0.5 mg,连续2 d;在给予地塞米松后的第2天开始留尿检测24 h UFC。生化指标检测采用全自动生化分析仪。血浆ACTH、皮质醇采用化学发光法测定,试剂盒购自德国罗氏公司。24 h UFC采用化学发光法测定,试剂盒购自美国西门子公司。影像学检查包括肾上腺CT或MRI。骨密度测定采用美国HOLOGIC, Discovery-Wi型双能X线骨密度仪。LDDST后皮质醇抑制率计算方法:皮质醇抑制率(%)=[抑制前皮质醇(Pre-F)-抑制后皮质醇(Post-F)]/抑制前皮质醇(Pre-F)×100%;LDDST后24 h UFC抑制率计算方法:24 h UFC抑制率(%)=[抑制前24 h UFC(Pre-24 h UFC)-抑制后24 h UFC(Post-24 h UFC)]/Pre-24 h UFC×100%。计算LDDST后与LDDST前(即基线)皮质醇的比值[Post-F/Pre-F(LDDST)]及LDDST后与LDDST前(即基线)24 h UFC的比值[Post-24 h UFC/Pre-24 h UFC(LDDST)]来反映LDDST后皮质醇反常升高的程度。

**1.2.2 CS的诊断标准** (1)ACTH-F节律紊乱,午夜血清皮质醇水平>50 nmol/L;(2)经典LDDST后血清F<sub>8:00</sub>水平>50 nmol/L;(3)除外外源性应用糖皮质激素、妊娠、酗酒、抑郁症、病态肥胖或神经精神类疾病<sup>[8]</sup>。根据有无典型CS的症状或体征,分为显性CS和亚临床CS。典型外貌或体征包括:多血质貌、皮肤宽大紫纹、非创伤性皮肤淤斑、向心性肥胖、近端肌无力等。

**1.2.3 指标分析** 比较PBMAH组与CPA组在人口学特征、合并症、生化指标、激素水平、影像学特征及手术情况等方面的差异。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 24.0软件进行统计分析。因ACTH非依赖性CS的ACTH水平可能低于可测范围(如<1.1 pmol/L),对于低于可测范围的ACTH

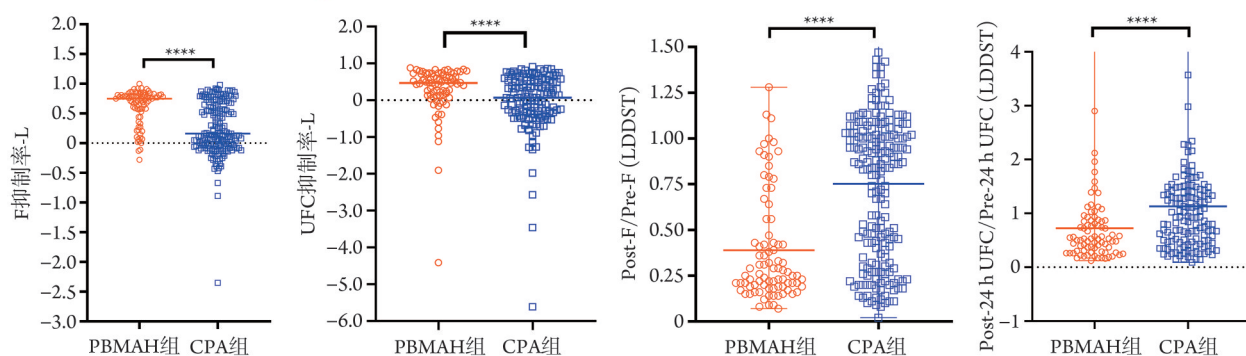
数值,则用下限值除以 $\sqrt{2}$ 换算后进行统计<sup>[9]</sup>,如<1.1 pmol/L经换算后计为0.78 pmol/L( $1.1/\sqrt{2}=0.78$ )。计量资料呈正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;呈偏态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床特征比较** 与CPA组相比,PBMAH组患者的年龄较大,男性占比较高,就诊时中位病程较长,血钾水平较高,且表现为亚临床CS、高血压、糖尿病或糖耐量异常、骨量减少或骨质疏松等代谢紊乱的比例较高( $P<0.05$ ),有低血钾病史的比例较低( $P=0.001$ )。两组在BMI、收缩压、舒张压、尿酸、血脂、空腹血糖、HbA<sub>1c</sub>方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

**2.2 两组激素特征比较** 两组的ACTH-F节律均表现为ACTH低水平、血清皮质醇高水平且节律紊乱。基线时,与CPA组比较,PBMAH组的F<sub>0:00</sub>、F<sub>16:00</sub>及24 h UFC较低,ACTH<sub>8:00</sub>及ACTH<sub>16:00</sub>较高( $P<0.01$ )。LDDST后,与CPA组比较,PBMAH组皮质醇及24 h UFC较低,皮质醇抑制率及24 h UFC抑制率较高,差异有统计学意义( $P<0.001$ )(表2)。此外,PBMAH组和CPA组均存在LDDST后皮质醇或24 h UFC反常升高的现象,即LDDST后的血清皮质醇水平或24 h UFC水平较抑制前升高。CPA组LDDST后皮质醇及24 h UFC反常升高的比例(分别为31.2%和44.4%)均明显高于PBMAH组(分别为3.6%和18.8%, $P<0.001$ );CPA组Post-F/Pre-F(LDDST)及Post-24 h UFC/Pre-24 h UFC(LDDST)均明显高于PBMAH组( $P<0.001$ )(图1)。

**2.3 两组影像学特征及手术情况比较** 影像学特征



PBMAH.原发性双侧肾上腺大结节增生;CPA.肾上腺皮质醇分泌腺瘤;F抑制率-L.LDDST后皮质醇抑制率;UFC抑制率-L.LDDST后24 h尿游离皮质醇抑制率;Post-F/Pre-F(LDDST).LDDST后/抑制前(基线)皮质醇比值;Post-24 h UFC/Pre-24 h UFC(LDDST).LDDST后/抑制前(基线)24 h UFC比值;\*\*\*\* $P<0.001$

图1 小剂量地塞米松抑制试验(LDDST)后PBMAH组与CPA组患者皮质醇、24 h UFC的抑制情况

Fig.1 Inhibition of cortisol (F) and 24 h UFC after low dose dexamethasone suppression test (LDDST) between PBMAH and CPA

表1 PBMAH组与CPA组患者的临床特征比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between PBMAH and CPA patients

项目	PBMAH组(n=85)	CPA组(n=195)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	54.2±8.7	51.0±12.5	2.472	0.014
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	26.6±3.7	25.9±3.8	-1.648	0.099
性别[例(%)]			42.075	0.000
男	51(60.0)	40(20.5)		
女	34(40.0)	155(79.5)		
病程[月, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	72(20, 180)	40(12, 94)	-4.944	0.0089
亚临床CS[例(%)]	70(82.4)	128(65.6)	7.983	0.005
低血钾病史[例(%)]	25(29.4)	74(37.9)	14.905	0.001
高血压病史[例(%)]	78(91.8)	126(64.6)	22.064	0.000
IGT或糖尿病[例(%)]	61(71.8)	92(50.8)	10.375	0.001
骨量减少或骨质疏松[例(%)]	47(55.3)	43(22.1)	29.992	0.000
血压(mmHg)				
SBP	142.5(133.0, 153.0)	145.0(122.9, 155.0)	-0.184	0.099
DBP	87.0(75.3, 95.5)	89.3(74.0, 96.4)	-0.341	0.854
生化指标				
K (mmol/L)	3.77(3.57, 4.08)	3.64(3.21, 3.93)	-3.384	0.001
UA (μmol/L)	319.8(270.0, 376.7)	290.6(237.3, 346.2)	-2.855	0.733
CHOL (mmol/L)	4.56(3.80, 5.19)	4.67(4.02, 5.46)	-1.482	0.138
TG (mmol/L)	1.44(1.11, 1.83)	1.37(0.96, 1.89)	-1.089	0.276
LDL-C (mmol/L)	2.85(2.22, 3.55)	3.0(2.46, 3.68)	-1.321	0.187
FBG (mmol/L)	4.91(4.52, 5.87)	4.89(4.47, 5.60)	-0.511	0.609
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.9(5.5, 6.5)	5.7(5.4, 6.6)	-1.412	0.158

PBMAH. 原发性双侧肾上腺大结节增生; CPA. 肾上腺皮质醇分泌腺瘤; BMI. 体重指数; CS. 库欣综合征; IGT. 糖耐量异常; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; K. 钾; UA. 尿酸; CHOL. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; FBG. 空腹血糖; HbA<sub>1c</sub>. 糖化血红蛋白

表2 PBMAH组与CPA组患者激素分泌水平比较[M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]Tab.2 Comparison of hormone secretion levels between PBMAH and CPA [M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]

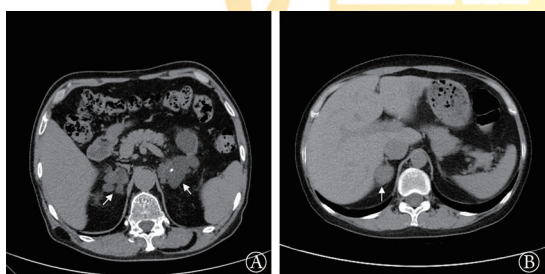
项目	PBMAH组(n=85)	CPA组(n=195)	Z	P
ACTH <sub>0.00</sub> (pmol/L)	1.56(0.51, 1.56)	0.78(0.78, 1.56)	-1.242	0.214
ACTH <sub>8.00</sub> (pmol/L)	2.31(1.56, 3.60)	1.60(0.78, 3.16)	-2.908	0.004
ACTH <sub>16.00</sub> (pmol/L)	1.56(0.95, 2.87)	1.10(0.78, 2.12)	-3.344	0.001
F <sub>0.00</sub> (nmol/L)	132.05(100.83, 209.60)	244.15(130.12, 536.91)	-4.946	0.000
F <sub>8.00</sub> (nmol/L)	416.16(342.40, 502.71)	465.43(337.50, 624.42)	-1.868	0.062
F <sub>16.00</sub> (nmol/L)	276.10(209.84, 368.07)	330.71(219.57, 548.62)	-2.843	0.004
24 h UFC (nmol/24 h)	455.80(320.60, 606.44)	575.80(332.45, 1411.43)	-2.916	0.004
ACTH-L (pmol/L)	1.56(0.16, 1.56)	0.78(0.78, 1.56)	-0.732	0.464
F-L (nmol/L)	106.80(65.96, 207.28)	352.80(135.80, 575.10)	-6.881	0.000
UFC-L (nmol/24 h)	213.45(253.95, 402.45)	354.20(162.80, 1231.80)	-5.119	0.000
F抑制率-L (%)	75.0(55.0, 81.0)	14.0(-4.9, 65.0)	-6.782	0.000
UFC抑制率-L (%)	47.0(13.0, 72.0)	7.4(-34.0, 60.0)	-3.351	0.000

PBMAH. 原发性双侧肾上腺大结节增生; CPA. 肾上腺皮质醇分泌腺瘤; ACTH. 促肾上腺皮质激素; 24 h UFC. 24 h 尿游离皮质醇; ACTH-L. 小剂量地塞米松抑制试验后促肾上腺皮质激素; F-L. 小剂量地塞米松抑制试验后皮质醇; UFC-L. 小剂量地塞米松抑制试验后 24 h 尿游离皮质醇; F抑制率-L. 小剂量地塞米松抑制试验后皮质醇抑制率; UFC抑制率-L. 小剂量地塞米松抑制试验后 24 h 尿游离皮质醇抑制率

也是PBMAH与CPA的重要鉴别依据。PBMAH的典型特征是双侧肾上腺皮质增大, 并包含至少2个直

径>1 cm的结节。但PBMAH的表现具有异质性, 形态学上可表现为无明显结节的弥漫性增生、双侧肾

上腺多发大小不一的增生结节，最大可达10 cm或以上的巨大增生结节。PBMAH增生结节可融合呈“生姜样”改变，结节呈均匀低密度，CT值为-2.7~22.0 Hu(图2A)。CPA的典型特征是单侧(少数为双侧)圆形或类圆形腺瘤，边界清楚，多为2~3 cm大小，同侧残余或对侧肾上腺可萎缩变细，CT值一般<10 Hu，但部分CPA属于乏脂性腺瘤，CT值可>10 Hu(图2B)。CPA组中有187例为单侧腺瘤，8例为双侧腺瘤，腺瘤最大直径为2.9(2.4, 3.5) cm。187例单侧腺瘤中，140例(74%)行手术切除(134例行单侧腺瘤切除，6例行单侧肾上腺大部切除术或全切术)，术后病理均为皮脂腺瘤；8例双侧腺瘤中，6例(75%)行手术切除(5例行单侧腺瘤切除，1例行腺瘤+肾上腺大部分切除术)。PBMAH组中，双侧结节中最大结节的直径为3.7(2.8, 4.7) cm，结节较CPA组的腺瘤大，差异有统计学意义( $P<0.001$ )。PBMAH组中33例(39%)行手术切除，术后病理均为肾上腺皮质多结节状增生伴皮质腺瘤形成。PBMAH组行手术治疗的患者比例明显低于CPA组( $P<0.001$ )。



PBMAH.原发性双侧肾上腺大结节增生；CPA.肾上腺皮质醇分泌腺瘤；A. PBMAH患者双侧肾上腺多发结节状低密度影，较大者长径约52 mm，边界清楚，CT值约3 Hu，部分病变内可见斑片状钙化灶(白色箭头)；B. CPA患者右肾上腺内侧肢见约23 mm类圆形结节，边界清楚，CT值约19 Hu(白色箭头)，残余肾上腺略萎缩

图2 PBMAH及CPA的典型肾上腺CT特征

Fig.2 Typical images of adrenal CT in patients with PBMAH or CPA

### 3 讨论

PBMAH和CPA是ACTH非依赖性CS中的常见亚型，二者临床特征有所不同。既往研究发现，有典型CS症状的PBMAH患者就诊年龄通常为45~65岁<sup>[5]</sup>，而CPA患者的就诊年龄为34~39岁<sup>[10]</sup>。本研究PBMAH组与CPA组的中位就诊年龄均为50岁左右，与既往研究大致相同。在性别比例方面，既往研究中PBMAH患者男女比例相当或男性略多，而CPA患者女性多于男性<sup>[7]</sup>。本研究中，PBMAH患者中男性占比60.0%，略多于女性；CPA患者中女性居多，占79.5%，性别趋势与既往研究一致。PBMAH

的双侧肾上腺增生进展较为缓慢，可能经过数年的发展才会出现明显的CS症状或体征，且更易表现为亚临床CS。既往已发表的关于PBMAH的最大系列研究中，至少50%的PBMAH患者可表现为亚临床CS<sup>[11]</sup>。在本研究中，PBMAH患者中亚临床CS的比例达82.4%，与前述研究一致。本研究中两组在BMI、收缩压、舒张压、尿酸、血脂、空腹血糖、HbA<sub>1c</sub>方面差异无统计学意义，考虑与使用药物有关。

CS还与各种并发症有关，包括代谢性疾病、心血管疾病、骨质疏松症、血栓性疾病和精神疾病等。其中高血压最常见，在CS患者中占50%~70%<sup>[12]</sup>，这与过量皮质醇激活交感神经系统、收缩血管及促进水钠潴留等有关。其他常见的并发症包括骨质疏松症、糖代谢异常、血脂紊乱、高凝状态等，这些与过量F促进骨吸收、抑制骨形成，促进糖异生及糖原合成、增加胰岛素抵抗，以及促进肝内脂肪合成等作用有关。上述因素增加了CS患者心血管事件、骨折、抑郁症等疾病的发病风险。一项纳入1199例ACTH非依赖性CS的回顾性研究显示，高血压的患病率为67.6%，血脂异常的患病率为56.3%，糖尿病的患病率为37.9%，骨质疏松症的患病率为19.7%<sup>[13]</sup>。本研究PBMAH组高血压的比例高达91.8%，明显高于CPA组(64.6%)。PBMAH由于某些酶的缺陷，可导致类固醇合成的很多中间产物堆积或不足，进而导致高血压。Hannah-Shmouni等<sup>[14]</sup>利用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)对36例PBMAH、19例其他类型的肾上腺源性CS[16例CPA、3例原发性色素性结节性肾上腺皮质疾病(PFNAD)]及336例对照(227例高血压和血压正常的志愿者，以及109例排除皮质醇增多症的其他患者)进行了16种血浆类固醇代谢谱分析，结果显示，与对照组比较，PBMAH组患者血浆11-脱氧皮质醇、皮质酮、11-脱氧皮质酮、18-羟皮质醇和醛固酮水平升高，孕酮、脱氢表雄酮(DHEA)和硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)降低，提示PBMAH具有独特的类固醇代谢谱。此外，皮质酮在PBMAH中的浓度明显高于CS组( $P<0.05$ )，18-羟皮质醇和醛固酮水平也呈现出类似的趋势，这些升高的中间代谢产物可能是PBMAH血压升高的重要机制。本研究中与CPA组比较，PBMAH组的糖尿病或糖耐量异常病史及骨量减少或骨质疏松症的比例更高，提示PBMAH因病程较长而更易合并代谢紊乱，故临床上对于双侧肾上腺病变(如双侧肾上腺增大、病灶呈结节样或肿块样改变)，应注意筛查PBMAH，及早诊断及治疗，以预防严重代谢紊乱及并发症的发生。

激素分泌特征方面，本研究发现，PBMAH和

CPA均表现为ACTH被明显抑制,皮质醇水平及24 h UFC水平升高,ACTH-F节律紊乱;CPA组的基线皮质醇、24 h UFC水平高于PBMAH组,基线ACTH水平低于PBMAH组,提示CPA的皮质醇自主分泌功能更强,与Zhang等<sup>[7]</sup>的研究一致。PBMAH以前一直被认为非ACTH依赖性的,被称为ACTH非依赖性大结节性肾上腺增生(AIMAH)。2013年,Louiset等<sup>[15]</sup>分析了30例双侧肾上腺大结节增生(BMAH)患者的26份肾上腺标本,所有标本均检测出了阿黑皮素原(POMC)mRNA,大多数标本中类固醇生成细胞群的ACTH免疫染色为中度或强阳性,而正常肾上腺皮质和皮质醇腺瘤的ACTH染色均为阴性,提示部分BMAH通过肾上腺内的ACTH旁分泌控制局部类固醇生成,表明该病似乎是ACTH依赖性的。因此,近年来,PBMAH的称谓逐步取代了AIMAH。在本研究中,PBMAH组的ACTH<sub>8.00</sub>及ACTH<sub>16.00</sub>水平明显高于CPA组,其中,PBMAH组的ACTH<sub>8.00</sub>为0.155~9.51 pmol/L,ACTH<sub>16.00</sub>为0.155~8.1 pmol/L,波动幅度较大,提示PBMAH的ACTH水平可被抑制,也可偏低、正常或轻度升高,这对PBMAH的诊断和鉴别具有重要意义。

有趣的是,本研究发现,在PBMAH及CPA组中均存在LDDST后血清皮质醇及24 h UFC反常升高的现象。地塞米松抑制试验后皮质醇或24 h UFC反常性升高是PPNAD的典型特征。两项小样本研究发现,69%~75%的PPNAD患者在序贯低剂量(2 mg, LDDST)和高剂量(8 mg, HDDST)6 d地塞米松抑制试验后24 h UFC反常性升高50%~100%,其机制与PPNAD的结节中糖皮质激素受体过度表达相关,并可被特异性蛋白激酶A抑制剂所抑制,而这种反应在其他原发性肾上腺皮质疾病如PBMAH、CPA中不太常见<sup>[16-18]</sup>。2009年,Hsiao等<sup>[19]</sup>在15例表现为显性CS的CPA患者中观察到,有2例在Liddle试验(连续小剂量-大剂量地塞米松抑制试验)后皮质醇水平轻度升高(尽管升高程度较PPNAD弱),推测这一变化与某些未知基因的突变有关。Sakaguchi等<sup>[20]</sup>在2019年报道了1例表现为亚临床CS的双侧肾上腺皮质腺瘤患者,在进行Liddle试验后24 h UFC反常升高:基线24 h UFC为74 μg/d,小剂量地塞米松抑制试验后24 h UFC为284 μg/d,大剂量地塞米松抑制试验后24 h UFC为136 μg/d。该患者行腹腔镜左侧肾上腺切除后血清F及24 h UFC水平有所下降,而行Liddle试验后仍存在24 h UFC反常升高的现象(术后基线24 h UFC为14 μg/d,小剂量地塞米松抑制试验后为28 μg/d,大剂量地塞米松抑制试验后为20 μg/d)。对该患者切除的肿瘤组织及外周血进行基因检测发现了肿瘤组织中GNAS基因的体系突变。GNAS基因是G

蛋白耦联受体刺激型α亚单位的编码基因,其突变可激活环磷酸腺苷(cAMP)依赖的信号通路,从而激活蛋白激酶A(PKA),随后增强糖皮质激素受体介导的类固醇合成,这可能是导致24 h UFC反常升高的机制之一。因此,推测在皮质醇或24 h UFC反常升高的PBMAH或CPA患者中,可能存在GNAS基因或某些未知基因的突变。对肿瘤组织和(或)外周血进行基因检测,有助于进一步了解疾病的发病机制,解释其临床特征。

综上所述,本研究发现PBMAH与CPA的临床特征存在一定差异。PBMAH病程相对更长,进展缓慢,合并高血压等代谢紊乱的比例更高,而CPA的皮质醇自主分泌能力更强,血钾更低,LDDST后皮质醇更不易被抑制。此外,PBMAH和CPA均存在LDDST后皮质醇和24 h UFC反常升高的现象,且CPA患者中更明显。但由于本研究为单中心、回顾性研究,样本量有限,结果可能存在偏倚,未来仍需多中心、大样本的研究提供进一步的临床证据。基因检测有助于探究疾病的发病机制,为疾病的鉴别和治疗方案的选择提供依据。

#### 【参考文献】

- [1] 王岳鹏,李冰,吕朝晖,等.库欣病的诊治进展[J].解放军医学杂志,2024,49(11):1244-1250.
- [2] Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, et al. Cushing's syndrome[J]. Lancet, 2023, 402(10418): 2237-2252.
- [3] Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11(1): 4.
- [4] 许怀瑾,李冰,陈康,等.原发性双侧大结节样肾上腺增生所致临床型和亚临床型库欣综合征的临床特点分析[J].解放军医学杂志,2025,50(7):800-807.
- [5] Bertherat J, Bourdeau I, Bouys L, et al. Clinical, pathophysiologic, genetic, and therapeutic progress in primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Endocr Rev, 2023, 44(4): 567-628.
- [6] 周薇薇,苏颀为,祝宇,等.原发性双侧大结节样肾上腺增生症的临床特征探讨[J].中华内分泌代谢杂志,2023,39(12):1023-1027.
- [7] Zhang Q, Xiao H, Zhao L, et al. Analysis of clinical and pathological features of primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia compared with unilateral cortisol-secreting adrenal adenoma[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(18): 1173.
- [8] 中华医学会内分泌学会.库欣综合征专家共识(2011年)[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(2):96-102.
- [9] Mu S, Echouffo-Tcheugui JB, Ndumele CE, et al. NT-proBNP reference intervals in healthy U.S. children, adolescents, and adults [J]. J Appl Lab Med, 2023, 8(4): 700-712.
- [10] 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.
- [11] Espiard S, Drougat L, Libé R, et al. ARMCS mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and

- functional consequences[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6): E926-E935.
- [12] Coulden A, Hamblin R, Wass J, *et al*. Cardiovascular health and mortality in Cushing's disease[J]. *Pituitary*, 2022, 25(5): 750-753.
- [13] Ahn CH, Kim JH, Park MY, *et al*. Epidemiology and comorbidity of adrenal cushing syndrome: anationwide cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(3): e1362-e1372.
- [14] Hannah-Shmouni F, Berthon A, Faucz FR, *et al*. Mass spectrometry-based steroid profiling in primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2020, 27(7): 403-413.
- [15] Louiset E, Duparc C, Young J, *et al*. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2115-2125.
- [16] Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W, *et al*. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur *in vitro* and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3931-3937.
- [17] Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V, *et al*. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(7): 2406-2413.
- [18] Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, *et al*. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(8): 585-591.
- [19] Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, *et al*. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 2930-2937.
- [20] Sakaguchi C, Ashida K, Kohashi K, *et al*. A case of autonomous cortisol secretion in a patient with subclinical Cushing's syndrome, GNAS mutation, and paradoxical cortisol response to dexamethasone[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 13.

(责任编辑: 张小利)



解放军医学杂志®