

## 肾上腺源性库欣综合征临床特征分析专题

论著

## 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

许怀瑾<sup>1,2</sup>, 李冰<sup>2</sup>, 陈康<sup>2</sup>, 周慧鑫<sup>1,2</sup>, 王雅静<sup>2</sup>, 臧丽<sup>2</sup>, 王先令<sup>2</sup>, 程愈<sup>2</sup>, 杜锦<sup>2</sup>, 郭清华<sup>2</sup>, 谷伟军<sup>2</sup>, 吕朝晖<sup>1,2\*</sup>, 巴建明<sup>2</sup>, 窦京涛<sup>2</sup>, 母义明<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>南开大学医学院, 天津 300071; <sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853

[中图分类号] R586.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0512

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 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.

[收稿日期] 2025-01-13 [录用日期] 2025-03-26 [上线日期] 2025-05-12

**[摘要]** 目的 探讨原发性双侧大结节样肾上腺增生(PBMAH)所致临床型和亚临床型库欣综合征患者的临床特点。方法 回顾性分析2004年1月—2024年10月于解放军总医院第一医学中心确诊的198例PBMAH所致库欣综合征患者的临床资料, 根据临床表现分为临床型库欣综合征( $n=61$ )与亚临床型库欣综合征( $n=137$ ), 比较两型患者临床特点的异同。结果 PBMAH所致库欣综合征患者的确诊年龄( $53.5\pm 10.4$ )岁, 男118例, 女80例, 男女比例为1.475:1。与亚临床型比较, 临床型患者中女性更多见, 血皮质醇、24 h尿游离皮质醇(24 h UFC)和小剂量地塞米松抑制试验后血皮质醇水平升高, 血清促肾上腺皮质激素(ACTH)水平降低, 肾上腺结节增大, 手术率增高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。PBMAH所致库欣综合征患者的高血压、血脂紊乱、肥胖、糖尿病、低钾血症、维生素D缺乏、骨质疏松症、冠心病和脑血管疾病的发生率分别为87.9%、50.5%、37.1%、36.9%、27.8%、25.9%、18.7%、18.7%和12.1%; 其中, 与亚临床型患者比较, 临床型患者的低钾血症、维生素D缺乏和骨质疏松症发生率增高( $P<0.05$ ), 其他合并症发生率两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。手术患者术后随访结果显示, 单侧肾上腺全切除术术后短期生化缓解率为41.5%(22/53), 长期生化缓解率为32.0%(8/25); 单侧肾上腺部分(或结节)切除术的短期生化缓解率为52.9%(9/17), 长期生化缓解率为14.3%(1/7); 单侧肾上腺全切+对侧部分切除术后患者均出现皮质功能不全(3/3), 1例(1/3)在术后3.4年复发。结论 PBMAH所致库欣综合征患者临床型与亚临床型具有各自的临床特点。手术是治疗PBMAH的有效手段, 但仍有一定比例的患者在非双侧肾上腺全切除术后不能达到生化缓解。

**[关键词]** 原发性双侧大结节样肾上腺增生; 肾上腺源性库欣综合征; 临床特点; 合并症

### Clinical characteristics of clinical and subclinical Cushing's syndrome caused by primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia

Xu Huai-Jin<sup>1,2</sup>, Li Bing<sup>2</sup>, Chen Kang<sup>2</sup>, Zhou Hui-Xin<sup>1,2</sup>, Wang Ya-Jing<sup>2</sup>, Zang Li<sup>2</sup>, Wang Xian-Ling<sup>2</sup>, Cheng Yu<sup>2</sup>, Du Jin<sup>2</sup>, Guo Qing-Hua<sup>2</sup>, Gu Wei-Jun<sup>2</sup>, Lyu Zhao-Hui<sup>1,2\*</sup>, Ba Jian-Ming<sup>2</sup>, Dou Jing-Tao<sup>2</sup>, Mu Yi-Ming<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, 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 investigate the clinical characteristics of patients with clinical and subclinical Cushing's syndrome caused by primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 198 patients with Cushing's syndrome caused by PBMAH diagnosed in the First Medical Center of Chinese PLA

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

**[作者简介]** 许怀瑾, 博士研究生, 主要从事内分泌代谢疾病方面的研究

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

General Hospital from January 2004 to October 2024. According to clinical manifestations, the patients were classified into clinical type Cushing's syndrome ( $n=61$ ) and subclinical type Cushing's syndrome ( $n=137$ ), and the clinical characteristics of the two types were compared. **Results** The mean age at diagnosis of patients with PBMAH-induced Cushing's syndrome was ( $53.5\pm 10.4$ ) years, including 118 males and 80 females, with a male-to-female ratio of 1.475:1. Compared with the subclinical type, the clinical type had a higher proportion of females, higher levels of serum cortisol, 24-hour urine free cortisol (24 h UFC), and inhibited serum cortisol after low-dose dexamethasone suppression. Additionally, the clinical type had lower plasma ACTH, larger adrenal nodules and a higher risk of surgery ( $P<0.05$ ) compared with those in subclinical type. The incidences of hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus, hypokalemia, vitamin D deficiency, osteoporosis, coronary heart disease, and cerebrovascular disease in patients with Cushing's syndrome caused by PBMAH were 87.9%, 50.5%, 37.1%, 36.9%, 27.8%, 25.9%, 18.7%, 18.7% and 12.1%, respectively. Among them, compared with subclinical type patients, clinical type patients had higher incidence of hypokalaemia, vitamin D deficiency and osteoporosis ( $P<0.05$ ), while there were no statistically significant differences in the incidences of other comorbidities between the two types ( $P>0.05$ ). The results of postoperative follow-up for PBMAH patients showed that the short-term biochemical remission rate of unilateral total adrenalectomy was 41.5% (22/53) and the long-term biochemical remission rate was 32.0% (8/25). The short-term biochemical remission rate of unilateral partial (or nodular) adrenalectomy was 52.9% (9/17), and the long-term biochemical remission rate was 14.3% (1/7). All patients who underwent unilateral total adrenalectomy plus contralateral partial resection developed adrenal insufficiency (3/3), and 1 patient (1/3) relapsed 3.4 years after surgery. **Conclusion** Clinical and subclinical types of Cushing's syndrome caused by PBMAH have their distinct clinical characteristics. Surgery is an effective treatment for PBMAH, but a certain proportion of patients fail to achieve biochemical remission after non-bilateral total adrenalectomy.

**[Keywords]** primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia; adrenal Cushing's syndrome; clinical characteristics; comorbidity

原发性双侧大结节样肾上腺增生(PBMAH)以双侧肾上腺出现单个或多个良性大结节(直径 $\geq 1$  cm)为特征,伴有不同程度的皮质醇分泌增多症状<sup>[1]</sup>。PBMAH的病因、临床表现、影像学改变和皮质醇分泌水平均具有高度异质性,早期可表现为无功能,随着肿瘤的生长,皮质醇分泌总量增加,表现为皮质醇增多而被确诊<sup>[2]</sup>。无功能PBMAH仅有影像学改变,无手术指征,因此不能依靠病理进行诊断,与其他无功能肾上腺结节鉴别困难,导致其诊断存在争议,且PBMAH患者的临床表现主要与库欣综合征有关。因此临床确诊的PBMAH患者主要分为两种亚型:一类是具有满月脸、水牛背、多血质貌、皮肤紫纹或近端肌病等典型高皮质醇血症表现的临床库欣综合征;另一类是无典型库欣症状或体征的亚临床库欣综合征<sup>[3]</sup>。皮质醇分泌过多可引起代谢紊乱,增加血脂紊乱、糖代谢异常和心脑血管疾病等多种合并症的发生风险<sup>[4]</sup>。PBMAH作为库欣综合征的少见(罕)见病因,其发病机制、影像学特征及皮质醇分泌模式均与其他病因明显不同<sup>[1]</sup>。鉴于该疾病相对少见,国内对于PBMAH患者的大样本研究甚少<sup>[5-6]</sup>,因此,本研究通过分析比较PBMAH所致库欣综合征不同亚型患者临床特点的异同,以提高对该疾病的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性选取2004年1月—2024年10月解放军总医院第一医学中心确诊的PBMAH所致库欣综合征患者198例。PBMAH的诊断基于双侧肾上腺

均出现单个或多个直径 $> 1$  cm的良性结节的影像学改变,排除库欣病、异位促肾上腺皮质激素(ACTH)综合征、先天性肾上腺皮质增生、嗜铬细胞瘤、肾上腺皮质癌、转移癌或其他可表现为双侧肾上腺病变的疾病。库欣综合征确诊试验为小剂量地塞米松抑制试验(low dose dexamethasone suppression test, LDDST)后血皮质醇 $> 50$  nmol/L( $1.8$   $\mu$ g/dl)<sup>[7]</sup>,并根据是否具有满月脸、多血质貌等典型库欣症状或体征分为亚临床型和临床型。排除标准:(1)未进行全面内分泌激素与影像学评估;(2)激素及影像学评估前已行肾上腺手术;(3)合并原发性醛固酮增多症;(4)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。本研究已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 资料收集及指标定义** 收集以上患者确诊时的病史、人口学特征、体格检查、实验室检验和影像学资料,以及随访后续手术情况。所有患者确诊时均行肾上腺CT和(或)磁共振成像(MRI)检查。首先由一名内分泌科医师经影像科培训后在医院电子影像系统中统一测量结节的最大径,对有CT影像者测量CT值,随后由一名影像科医师进行复核。当肾上腺影像呈弥漫性增大、结节呈融合状改变时,结节最大径定义为整个肾上腺最大径<sup>[8]</sup>,左(右)侧结节CT值为左(右)侧各结节CT值的平均值(在结节轴位最大横截面位置,通过对直径约为结节径线75%的感兴趣区测量CT值<sup>[9]</sup>)。24 h尿皮质醇(24 h UFC)升高定义为超过正常参考值上限( $500.1$  nmol/24 h)。

所有患者如无特殊均进行合并症评估。依据国

内标准,  $24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{体重指数(BMI)} < 28 \text{ kg/m}^2$  为超重,  $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$  为肥胖<sup>[10]</sup>; 高血压分级参考《中国高血压防治指南(2024年修订版)》<sup>[11]</sup>; 血脂紊乱判断标准为血清总胆固醇  $\geq 6.22 \text{ mmol/L}$ 、低密度脂蛋白胆固醇  $\geq 4.14 \text{ mmol/L}$ 、高密度脂蛋白胆固醇  $< 1.04 \text{ mmol/L}$ 、三酰甘油  $\geq 2.26 \text{ mmol/L}$  或正在服用调脂药物<sup>[12]</sup>; 糖尿病前期定义为空腹血糖受损或糖耐量减低或  $6.5\% > \text{糖化血红蛋白} \geq 5.7\%$ <sup>[13]</sup>; 低钾血症: 血清钾  $< 3.5 \text{ mmol/L}$ ; 维生素D不足:  $20 \mu\text{g/L} > \text{血清} 25\text{-羟维生素D} [25(\text{OH})\text{D}] \geq 12 \mu\text{g/L}$ ; 维生素D缺乏: 血清  $25(\text{OH})\text{D} < 12 \mu\text{g/L}$ <sup>[14]</sup>; 骨质疏松症及骨质减少诊断依据《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》<sup>[15]</sup>。

肾上腺切除术后库欣综合征的生化缓解定义为LDDST或午夜1 mg地塞米松抑制试验(1 mg DST)结果正常, 或发生肾上腺功能不全(8:00血清皮质醇  $< 138 \text{ nmol/L}$ , 需糖皮质激素替代治疗<sup>[16]</sup>); 复发定义为生化缓解后再次出现LDDST或1 mg DST后血皮质醇  $> 50 \text{ nmol/L}$  ( $1.8 \mu\text{g/dl}$ )<sup>[17]</sup>。

**1.3 指标分析** 比较PBMAH临床型与亚临床型库欣综合征患者的人口学资料、手术情况、皮质醇水平、影像特征及合并症情况。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 26.0软件进行统计分析, 直方图使用R 4.3.1软件绘制。计量资料中正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布者以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 进一步两两比较采用Bonferroni法。采用二元logistic回归分析相较于亚临床型患者, 临床型患者并发冠心病或骨质疏松症的风险, 计算OR值及95%CI。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PBMAH所致库欣综合征患者的一般特征** 最终纳入PBMAH所致库欣综合征患者198例, 确诊年龄( $53.5 \pm 10.4$ )岁, 男女比例为1.475:1, 其中30.8% (61/198) 为具有典型库欣症状或体征的临床型。确诊PBMAH前患者多以发现肾上腺占位就诊, 发现占位至确诊的中位时间为2(1, 12)个月。肾上腺占位多为意外发现(63.1%), 其次为因高血压就诊时发现(21.7%)。50.5%(100/198)的患者确诊后行手术治疗, 首次手术后14.0%(14/100)的患者因高皮质醇血症再次手术。PBMAH所致库欣综合征患者确诊年份以近10年为主, 其中2019—2024年确诊人数占比达50.0%(99/198)(图1)。

与亚临床型相比, 临床型女性占比较高(54.1% vs. 34.3%,  $P = 0.009$ ), 确诊时年龄、BMI与确诊前发现肾上腺占位时间则差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两

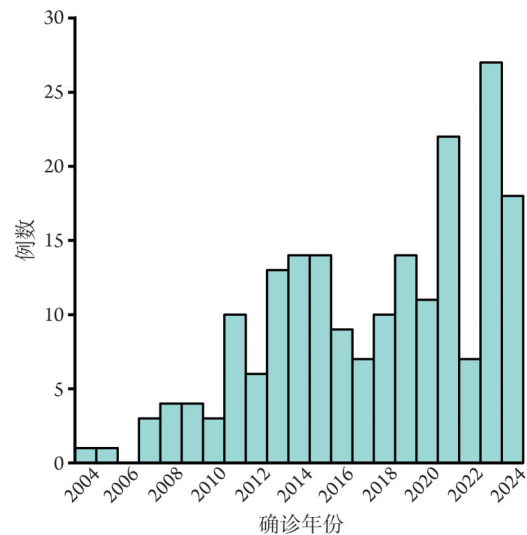


图1 PBMAH所致库欣综合征患者确诊年份分布

**Fig.1** Distribution of patients with Cushing's syndrome due to PBMAH by year of diagnosis

型就诊发现肾上腺占位均以意外瘤为首要原因, 但与亚临床型相比, 临床型意外瘤的比例相对较低( $P < 0.05$ )。临床型最终手术率75.4%, 亚临床型39.4%, 两型间术后二次手术率差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表1)。

**2.2 不同亚型PBMAH所致库欣综合征患者的皮质醇水平与影像学特点** 临床型与亚临床型患者血、尿皮质醇水平的范围均有一定程度的重叠, 与亚临床型患者相比, 临床型0:00、8:00及LDDST血皮质醇和24 h UFC水平升高, 但8:00血ACTH水平降低( $P < 0.001$ ); 此外, 临床型患者肾上腺结节最大径增大( $P < 0.05$ ), 而结节个数及平扫时CT值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表2)。

**2.3 不同亚型PBMAH所致库欣综合征患者的合并症及相关指标比较** PBMAH所致库欣综合征患者中高血压、血脂紊乱、肥胖、糖尿病、低钾血症、维生素D缺乏、骨质疏松症、冠心病和脑血管疾病的发生率分别为87.9%、50.5%、37.1%、36.9%、27.8%、25.9%、18.7%、18.7%和12.1%。与亚临床型比较, 临床型库欣综合征患者的低钾血症发生率增高、血钾水平降低, 维生素D缺乏和骨质疏松症发生率增高, 维生素D不足比例降低( $P < 0.05$ )。两组间高血压、糖尿病、肥胖、血脂紊乱、冠心病及脑血管疾病发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(表3)。二元logistic回归分析显示, 库欣类型与冠心病发生风险无关( $\text{OR} = 0.562$ , 95%CI 0.241~1.314,  $P = 0.342$ ), 校正年龄、性别和月经状态后仍无关( $\text{OR} = 0.646$ , 95%CI 0.262~1.590,  $P = 0.294$ ); 临床型较亚临床型库欣综合征发生骨质疏松症的风险增加( $\text{OR} = 2.991$ , 95%CI 1.435~6.233,  $P = 0.003$ ), 校正年龄、性别和月经状态

表1 PBMAH临床与亚临床库欣综合征患者的人口学特征及手术情况比较

Tab. 1 Comparison of demographic characteristics and surgical conditions between PBMAH patients with subclinical Cushing's syndrome and clinical Cushing's syndrome

| 指标   | 总数(n=198)  | 亚临床库欣综合征组(n=137) | 临床库欣综合征组(n=61)          | P      |
|--|------------|------------------|-------------------------|--------|
| 确诊年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )                             | 53.5±10.4  | 54.2±10.0        | 52.0±11.0               | 0.176  |
| 女性[例(%)]   | 80(40.4)   | 47(34.3)         | 33(54.1)                | 0.009  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )            | 27.07±3.51 | 26.97±3.64       | 27.70±3.11              | 0.180  |
| 确诊前发现肾上腺占位时间[月, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )] | 2(1, 12)   | 2(1, 12)         | 2(1, 12)                | 0.828  |
| 发现肾上腺占位原因[例(%)]                                      |            |                  |                         | <0.001 |
| 意外瘤  | 125(63.1)  | 104(75.9)        | 21(34.4) <sup>(1)</sup> |        |
| 高血压  | 43(21.7)   | 27(19.7)         | 16(26.2)                |        |
| 典型库欣症状   | 17(8.6)    | 0                | 17(27.9) <sup>(1)</sup> |        |
| 乏力   | 6(3.0)     | 1(0.7)           | 5(8.2) <sup>(1)</sup>   |        |
| 低血钾  | 5(2.5)     | 4(2.9)           | 1(1.6)                  |        |
| PBMAH家族史   | 1(0.5)     | 1(0.7)           | 0                       |        |
| 骨质疏松症  | 1(0.5)     | 0                | 1(1.6)                  |        |
| 最终手术[例(%)]   |            |                  |                         | <0.001 |
| 无  | 79(39.9)   | 75(54.7)         | 4(6.6) <sup>(1)</sup>   |        |
| 建议手术但未手术   | 19(9.6)    | 8(5.8)           | 11(18.0) <sup>(1)</sup> |        |
| 手术   | 100(50.5)  | 54(39.4)         | 46(75.4) <sup>(1)</sup> |        |
| 确诊后至首次手术时间[月, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]   | 0(0, 1.0)  | 0(0, 2.0)        | 0(0, 0.3)               | 0.069  |
| 术后二次手术[例(%)]   | 14(14.0)   | 5(9.3)           | 9(19.6)                 | 0.139  |

BMI. 体重指数; PBMAH. 原发性双侧大结节样肾上腺增生; 与亚临床库欣综合征组比较, (1)  $P < 0.05$  (经Bonferroni法校正)

表2 不同亚型PBMAH所致库欣综合征患者血清皮质醇水平及影像学特征比较

Tab. 2 Comparison of cortisol levels and imaging features in patients with different subtypes of Cushing's syndrome caused by PBMAH

| 指标  | 总数(n=198)               | 亚临床库欣综合征组(n=137)       | 临床库欣综合征组(n=61)           | P      |
|---|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| 24 h UFC [nmol/24 h, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]     | 518.65(359.75, 1014.95) | 427.60(305.15, 583.4)  | 1447.00(746.90, 2070.60) | <0.001 |
| 24 h UFC水平升高[例(%)]  | 103(53.6)               | 50(37.6)               | 53(89.8)                 | <0.001 |
| 8:00血ACTH[pmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]        | 1.87(1.15, 3.13)        | 2.24(1.56, 3.34)       | 1.30(0.78, 2.50)         | <0.001 |
| 0:00血皮质醇[nmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]         | 183.68(112.95, 370.64)  | 131.90(97.90, 197.70)  | 472.30(321.30, 604.60)   | <0.001 |
| 8:00血皮质醇[nmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]         | 431.29(343.65, 563.1)   | 395.08(317.10, 484.06) | 570.42(458.65, 680.10)   | <0.001 |
| LDDST血皮质醇抑制值[nmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]     | 156.26(80.12, 457.07)   | 105.01(68.94, 189.31)  | 543.63(380.48, 616.69)   | <0.001 |
| 双侧结节最大径(mm, $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>                     | 40.66±16.24             | 37.61±13.73            | 48.85±19.47              | 0.001  |
| 双侧结节个数[个, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )] <sup>a</sup>   | 2(2, 2)                 | 2(2, 2)                | 2(2, 2)                  | 0.739  |
| 左侧结节最大径(mm, $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>                     | 37.69±16.96             | 34.85±14.60            | 45.34±20.38              | 0.002  |
| 左侧结节CT值[Hu, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )] <sup>b</sup> | 6.50(-0.62, 13.47)      | 7.08(-0.57, 13.47)     | 4.16(-1.65, 13.47)       | 0.507  |
| 右侧结节最大径(mm, $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>                     | 33.51±13.97             | 31.02±12.21            | 40.22±16.20              | 0.001  |
| 右侧结节CT值[Hu, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )] <sup>b</sup> | 5.23(0.09, 12.47)       | 5.04(0.20, 12.15)      | 7.94(-0.11, 15.22)       | 0.542  |

24 h UFC. 24 h尿游离皮质醇; ACTH. 促肾上腺皮质激素; LDDST. 小剂量地塞米松抑制试验; <sup>a</sup>174例患者行CT检查以CT测量结果为准, 对于未行CT的24例以MRI测量结果为准; <sup>b</sup>174例患者行CT检查

后结果相似( $OR=3.423$ ,  $95\%CI 1.590\sim 7.371$ ,  $P=0.002$ )。

**2.4 手术患者的预后随访** 共100例患者接受手术; 单侧肾上腺全切术67例, 其中53例在术后半年内评估皮质醇分泌功能, 生化缓解率为41.5%(22/53), 接受短期随访的患者中25例再次接受术后1年以上的长期随访, 中位随访时间39个月(13~143个月)后, 32.0%(8/25)的患者获得长期生化缓解, 20.0%(5/25)的患者复发, 48.0%(12/25)的患者为持续高皮质醇血

症, 共8例接受二次手术; 单侧肾上腺部分(结节)切除术30例, 其中17例在术后半年内评估皮质醇分泌功能, 短期生化缓解率为52.9%(9/17), 其中7例再次接受术后长期随访, 中位随访时间25个月(12~167个月)后, 14.3%(1/7)的患者获得长期生化缓解, 28.6%(2/7)的患者复发, 57.1%(4/7)的患者为持续高皮质醇血症, 共5例接受二次手术; 单侧肾上腺全切+对侧部分切除3例, 术后均出现皮质功能不全, 需补

表3 不同亚型PBMAH所致库欣综合征患者合并症及相关指标比较

Tab.3 Comparison of comorbidities and related indicators in patients with different subtypes of Cushing's syndrome caused by PBMAH

| 指标   | 总数(n=198)           | 亚临床库欣综合征组(n=137)   | 临床库欣综合征组(n=61)          | P      |
|--|---------------------|--------------------|-------------------------|--------|
| 高血压[例(%)]  | 174(87.9)           | 117(85.4)          | 57(93.4)                | 0.109  |
| 高血压病程[月, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]        | 60(23, 156)         | 72(18, 180)        | 60(24, 120)             | 0.296  |
| 高血压分级[例(%)]  |                     |                    |                         | 0.130  |
| 1级   | 16(9.1)             | 14(12.0)           | 2(3.6)                  |        |
| 2级   | 43(25.0)            | 31(26.5)           | 12(21.8)                |        |
| 3级   | 113(65.7)           | 72(61.5)           | 41(74.5)                |        |
| 高血压应用降压药[例(%)]                                       | 155(89.1)           | 101(86.3)          | 54(94.7)                | 0.095  |
| 血脂紊乱[例(%)]   | 98(50.5)            | 69(51.9)           | 29(47.5)                | 0.575  |
| BMI分组[例(%)]  |                     |                    |                         | 0.268  |
| 正常或低(BMI<24 kg/m <sup>2</sup> )                      | 36(18.3)            | 29(21.2)           | 7(11.7)                 |        |
| 超重(24 kg/m <sup>2</sup> ≤BMI<28 kg/m <sup>2</sup> )  | 88(44.7)            | 60(43.8)           | 28(46.7)                |        |
| 肥胖(BMI≥28 kg/m <sup>2</sup> )                        | 73(37.1)            | 48(35.0)           | 25(41.7)                |        |
| 糖尿病[例(%)]  |                     |                    |                         | 0.207  |
| 无  | 65(32.8)            | 50(36.5)           | 15(24.6)                |        |
| 糖尿病前期  | 60(30.3)            | 41(29.9)           | 19(31.1)                |        |
| 糖尿病  | 73(36.9)            | 46(33.6)           | 27(44.3)                |        |
| 糖尿病病程[月, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]        | 30(3, 78)           | 39(4, 120)         | 24(1, 48)               | 0.182  |
| 糖尿病应用降糖药[例(%)]                                       | 58(79.5)            | 36(78.3)           | 22(81.5)                | 0.742  |
| 糖尿病应用胰岛素[例(%)]                                       | 18(24.7)            | 10(21.7)           | 8(29.6)                 | 0.450  |
| 血钾(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )                          | 3.80±0.47           | 3.85±0.35          | 3.61±0.61               | 0.004  |
| 低钾血症病史[例(%)]   | 55(27.8)            | 27(19.7)           | 28(45.9)                | <0.001 |
| 25(OH)D [ng/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )] | 14.90(11.70, 21.60) | 15.4(13.00, 21.45) | 13.30(8.35, 23.10)      | 0.054  |
| 维生素D[例(%)]   |                     |                    |                         | 0.011  |
| 正常   | 39(27.3)            | 29(27.4)           | 10(27.0)                |        |
| 不足   | 67(46.9)            | 56(52.8)           | 11(29.7) <sup>(1)</sup> |        |
| 缺乏   | 37(25.9)            | 21(19.8)           | 16(43.2) <sup>(1)</sup> |        |
| 骨质疏松症[例(%)]  |                     |                    |                         | 0.011  |
| 无  | 112(56.6)           | 83(60.6)           | 29(47.5)                |        |
| 骨量减少   | 49(24.7)            | 36(26.3)           | 13(21.3)                |        |
| 骨质疏松症  | 37(18.7)            | 18(13.1)           | 19(31.1) <sup>(1)</sup> |        |
| 冠心病[例(%)]  | 37(18.7)            | 29(21.2)           | 8(13.1)                 | 0.180  |
| 脑血管疾病病史[例(%)]  |                     |                    |                         | 0.822  |
| 无  | 174(87.9)           | 121(88.3)          | 53(86.9)                |        |
| 脑缺血  | 22(11.1)            | 14(10.2)           | 8(13.1)                 |        |
| 脑出血  | 1(0.5)              | 1(0.7)             | 0                       |        |
| 脑缺血及脑出血  | 1(0.5)              | 1(0.7)             | 0                       |        |

BMI. 体重指数; 25(OH)D. 25-羟维生素D; 与亚临床库欣综合征组比较, (1) P<0.05(经 Bonferroni 法校正)

充糖皮质激素。1例术后8.8年再次出现库欣症状及血压升高,入院复查肾上腺影像未见明显进展,停用糖皮质激素后出现低血压,考虑为药源性库欣症状。1例术后逐渐停用糖皮质激素,3.4年后发现复发,后多次住院评估,因频发短暂性脑缺血暂未手术,最终于单侧全切+对侧部分切除术后9.8年行二次手术切除剩余肾上腺,术后糖皮质激素替代治疗。

### 2.5 种系 ARMC5 基因检测 25例PBMAH患者接受

种系 ARMC5 基因检测,其中12例携带致病性突变,包括3例临床型(3/7)和9例亚临床型(9/18)。

## 3 讨论

PBMAH长期以来被认为是库欣综合征的罕见原因,然而,随着对疾病认识的深入以及影像学技术的进步和广泛应用,肾上腺意外瘤的检出率有所升高,使近年来PBMAH的诊断率明显增高<sup>[18]</sup>。国内外

有关PBMAH患者的大样本临床数据均相对缺乏<sup>[1]</sup>。国外PBMAH患者的临床特点数据多来自于自愿留取血液或手术标本进行基因检测的患者<sup>[19-20]</sup>，存在潜在的选择性偏倚。目前仅检索到两项提及中国PBMAH患者临床特点的大样本研究<sup>[5-6]</sup>，本研究不仅同以上研究一样提供了患者皮质激素水平和合并症存在与否等信息，还进一步描述了PBMAH患者的影像学详细特征、合并症的严重程度及诊疗情况的信息，是目前样本量较大的中国PBMAH患者研究，提供的详细指标补充了PBMAH患者的临床特点细节。

本研究纳入的近20年解放军总医院第一医学中心诊治的PBMAH所致库欣综合征患者中，有50%在近6年内确诊。所有患者的平均诊断年龄为53.5岁，其中亚临床型库欣综合征占69.2%，符合目前流行病学研究中PBMAH诊断年龄较晚(45~60岁)及以亚临床库欣综合征更多见的特征<sup>[1]</sup>。本研究人群中男性多于女性，与国内大型三甲医院PBMAH的数据一致<sup>[5-6,21]</sup>，但不同于国外报道的女性占比更高的特点<sup>[22]</sup>，这可能与样本量、种族、时期与地域造成的就诊率及诊断率差异、亚临床库欣综合征所占比例不同或其他潜在差异有关。

PBMAH患者多无典型库欣综合征症状，首诊原因主要为意外瘤。本研究中患者以意外瘤首诊的比例达63.1%，从发现肾上腺占位至诊断PBMAH的中位时间为2个月，接受手术治疗者均确诊后即行手术，提示患者就诊和治疗意愿均较强烈。然而，缺乏或非典型库欣综合征症状及体征可能并不能引起患者的重视。因此，PBMAH的确诊需要影像检查的普及、医师认知的提高及患者的积极配合。

库欣综合征患者的向心性肥胖、多血质貌、皮肤紫纹及近端肌无力等典型临床表现主要由糖皮质激素过量引起的脂肪与肝外蛋白质分解代谢增强所致，因此临床型与亚临床型库欣综合征的重要区别在于分解代谢是否增强<sup>[7]</sup>。24 h UFC可反映每日皮质醇总分泌水平<sup>[18]</sup>，不受血中类固醇结合球蛋白含量和外源性雌激素等因素的影响<sup>[1]</sup>，是诊断库欣综合征的常用方法之一<sup>[22]</sup>。然而，据报道，在63%的轻度库欣综合征患者中24 h UFC水平可能正常<sup>[23]</sup>，仅25%~46%的PBMAH患者UFC水平升高<sup>[1,19-20,24]</sup>。本研究中PBMAH所致库欣综合征患者中有53.6%出现24 h UFC水平升高，其中亚临床型中37.6%出现24 h UFC水平升高，临床型24 h UFC水平升高的比例高达89.8%。临床型患者皮质醇水平明显高于亚临床型，而库欣综合征的临床表现则与皮质醇水平有关，皮质醇分泌可能需要达到一定水平才会引起典型的库欣症状或体征<sup>[1]</sup>。但亚临床型与临床型患者血皮

质醇水平与24 h UFC均存在一定范围的重叠，提示PBMAH所致的临床库欣表现除皮质醇水平外还可能与其他因素有关，如脂肪、肌肉等靶组织对糖皮质激素的敏感性。目前已有研究通过测定体外培养的皮肤成纤维细胞对地塞米松的敏感性<sup>[25]</sup>和外周血单核细胞糖皮质激素受体数目<sup>[26]</sup>等来反映外周组织的敏感性。然而，体外测定存在一定的局限性，如不一定适用于骨骼肌等其他组织，不能测量糖皮质激素受体介导的生物学效应，不能代表糖皮质激素的所有作用等<sup>[27]</sup>。由于外周组织对皮质醇敏感性的评价缺乏可供应用的临床指标，未来仍需进一步探索。

PBMAH患者长期皮质醇分泌过多可导致高血压、胰岛素抵抗、糖尿病与血脂异常，增加心血管疾病和骨质疏松的发生风险<sup>[1]</sup>。以往研究报道，PBMAH患者的高血压患病率为67%~91%，糖尿病患病率达24%~47%<sup>[19-20,24,28-29]</sup>。国内关于PBMAH患者合并症的大样本研究甚少，来自上海瑞金医院的140例患者<sup>[4]</sup>与北京协和医院的102例患者<sup>[6]</sup>的数据显示，PBMAH高血压发生率为83.3%~84.3%，糖尿病为43.1%~63.6%，高脂血症为37.3%~62.9%，肥胖为15%，低钾血症为7.8%~50.0%，骨质疏松症为20.6%，缺血性心脏病为6.9%，脑血管疾病为13.7%，本研究也发现PBMAH患者高血压、糖尿病、高脂血症的发生率高于《2024年版慢性病营养和运动指导原则》所报道的中国成人患病率(高血压为27.5%，糖尿病为11.9%，高脂血症为35.6%)<sup>[30]</sup>。此外，进一步比较临床型与亚临床型的合并症病程、严重程度及相关生化指标，发现两型在高血压、糖尿病、超重肥胖、血脂紊乱、心脑血管疾病方面并无差异，临床型较亚临床型更易发生低钾血症、维生素D缺乏和骨质疏松。周薇薇等<sup>[5]</sup>通过比较107例临床型库欣综合征与33例亚临床型库欣综合征PBMAH患者的人口学特征、激素水平及合并症等情况发现，临床型较亚临床型库欣综合征的皮质醇水平升高、低钾血症比例增高，与本研究结果一致。然而，该研究发现临床型患者肥胖、高血压和糖尿病的比例更高，而本研究则未发现类似的结果，可能与PBMAH患者中亚临床型库欣综合征的比例不同有关，本中心因意外瘤原因就诊的患者比例更高，患者多为亚临床型。此外，本研究中临床型库欣综合征较亚临床型库欣综合征的女性占比高，而骨质疏松症及冠心病的发生受雌激素水平影响较大，绝经后女性的患病风险增加<sup>[15,31]</sup>，因此，在比较以上合并症时校正年龄、性别和月经状态后，最终仍得到相似的结果。此外，由于合并症的发生受个体易感性和生活方式等多种混杂因素的影响，还需要更多较大样本量的研究进

一步验证。

在PBMAH的外科治疗策略中,双侧肾上腺切除术可有效控制皮质醇的过度分泌<sup>[32]</sup>,但由于术后需采取终身糖皮质激素替代治疗,且可能出现相关代谢紊乱及肾上腺危象发生风险增加<sup>[33]</sup>,目前单侧肾上腺全切术已成为治疗PBMAH的主流术式<sup>[5]</sup>。既往研究发现,单侧全切术术后的短期缓解率为58%~84%<sup>[29,34-36]</sup>,而本研究的短期缓解率(41.5%)稍低,可能与部分缓解患者复诊意愿不强而失访有关。既往报道的长期缓解率存在较大波动(25%~87%)<sup>[17,34-37]</sup>,本研究患者的长期缓解率为32.0%。尚未检索到单侧肾上腺部分切除或单侧肾上腺全切+对侧部分切除术的长期或短期缓解率方面的研究,但本研究提供了相应术式的数据。由于回顾性研究的局限,本研究的手术患者存在部分失访,但仍能提示有一定比例的患者在非双侧肾上腺全切术术后不能达到生化缓解。

自2013年Assié等<sup>[2]</sup>首次详细描述PBMAH患者的ARMCS基因突变以来,随着研究的不断深入,目前观点认为PBMAH属于一种遗传性疾病<sup>[38]</sup>。据报道抑癌基因ARMCS的种系失活突变是20%~25%散发性PBMAH病例和80%家族性病例的病因<sup>[39]</sup>。本研究在检测ARMCS基因的PBMAH患者中也发现了一定比例的致病性突变。此外,PBMAH的发病机制还涉及肾上腺G蛋白偶联受体异位表达、ACTH旁分泌调控等途径,引起食物依赖性库欣综合征的PBMAH与KDM1A基因突变有关<sup>[38]</sup>。目前PBMAH的分子机制尚未完全阐明,仍有待进一步探索。

综上所述,本研究发现,PBMAH所致库欣综合征临床型与亚临床型患者具有各自的临床特点。与亚临床型相比,对临床型患者更应关注其低钾血症、维生素D缺乏和骨质疏松症的发生情况。手术是治疗PBMAH的有效手段,但仍有一定比例的患者在非双侧肾上腺全切术术后不能达到生化缓解。此外,本研究存在一定的局限性:为单中心回顾性研究,部分手术患者失访或随访时间不足,仅少数患者进行了基因检测,因此,未来应对PBMAH所致库欣综合征患者的激素水平、合并症等临床特点的变化进行多中心、长期随访。

#### 【参考文献】

- 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.
- Assié G, Libé R, Espiard S, *et al*. ARMCS mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2105-2114.
- 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.
- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease[J]. *Pituitary*, 2015, 18(2): 188-194.
- 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.
- Zhou JY, 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.
- 白求恩精神研究会内分泌和糖尿病学分会《2022年亚临床库欣综合征专家指导建议》编写组. 2022年亚临床库欣综合征专家指导建议[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2023, 43(1): 69-76.
- Emms H, Tsiros I, Cranston T, *et al*. Do patients with incidentally discovered bilateral adrenal nodules represent an early form of ARMCS-mediated bilateral macronodular hyperplasia? [J]. *Endocrine*, 2016, 53(3): 801-808.
- Corwin MT, Navarro SM, Malik DG, *et al*. Differences in growth rate on CT of adrenal adenomas and malignant adrenal nodules[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(3): 632-636.
- Zhou BF, Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults[J]. *Biomed Environ Sci*, 2002, 15(1): 83-96.
- 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国, 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.
- 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告2022》要点解读[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(32): 3975-3994.
- 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国成人糖尿病前期干预的专家共识(2023版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(6): 484-494.
- 中国营养学会健康管理分会, 唐世琪, 杨月欣, 等. 维生素D营养状况评价及改善专家共识[J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 9(4): 245-252.
- 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(6): 573-611.
- Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S, *et al*. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(12): 4417-4424.
- Zhou H, Yin Y, Zhang P, *et al*. Long-term outcome of unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. *Endocrine*, 2025, 87(2): 810-821.
- Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(10): R567-R581.
- Bouys L, Vaczlavik A, Jouinot A, *et al*. Identification of predictive criteria for pathogenic variants of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH) gene ARMCS in 352 unselected patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(1): 123-134.

- [20] Espiard S, Drougat L, Libé R, *et al.* ARMC5 mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and functional consequences[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6): E926-E935.
- [21] Li J, Yang CH. Diagnosis and treatment of adrenocorticotrophic hormone-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: a report of 23 cases in a single center[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 507-512.
- [22] Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, *et al.* Cushing's syndrome[J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 913-927.
- [23] Kidambi S, Raff H, Findling JW. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(6): 725-731.
- [24] Albiger NM, Regazzo D, Rubin B, *et al.* A multicenter experience on the prevalence of ARMC5 mutations in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: from genetic characterization to clinical phenotype[J]. *Endocrine*, 2017, 55(3): 959-968. [LinkOut]
- [25] Fujii H, Iida S, Gomi M, *et al.* Augmented induction by dexamethasone of metallothionein IIa messenger ribonucleic acid in fibroblasts from a patient with cortisol hyperreactive syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(2): 445-449.
- [26] Newfield RS, Kalaitzoglou G, Licholai T, *et al.* Normocortisolemic Cushing's syndrome initially presenting with increased glucocorticoid receptor numbers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 14-21.
- [27] Quax RA, Manenschijs L, Koper JW, *et al.* Glucocorticoid sensitivity in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9: 670-686.
- [28] Ban A, Barnabas R, Karlekar M, *et al.* Bilateral macronodular adrenocortical disease: a single centre experience[J]. *Endocr Connect*, 2025, 14(3): e240664.
- [29] Wang WD, Lian PH, Deng JH, *et al.* A 30-year, single-center experience of unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(7): 690-695.
- [30] 人民网. 我国发布4类慢性病营养和运动指导原则[J]. *人人健康*, 2024, 2024(20): 6.
- [31] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会. 女性冠状动脉性心脏病诊治的中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(2): 125-135.
- [32] Nieman LK, Biller BMK, 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.
- [33] Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, *et al.* Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy[J]. *Clin Endocrinol*, 2015, 82(1): 2-11.
- [34] Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, *et al.* Long-term outcome of primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia after unilateral adrenalectomy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2985-2993.
- [35] Tizianel I, Detomas M, Deutschbein T, *et al.* Corticotropin-releasing hormone test predicts the outcome of unilateral adrenalectomy in primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. *J Endocrinol Invest*, 2024, 47(3): 749-756.
- [36] Yu Z, Gao J, Sun F. The effect of unilateral adrenalectomy on patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia [J]. *Hormones*, 2023, 22(2): 235-242.
- [37] Albiger NM, Ceccato F, Zilio M, *et al.* An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a single-centre experience[J]. *Clin Endocrinol*, 2015, 82(6): 808-815.
- [38] Cavalcante IP, Berthon A, Frago MC, *et al.* Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: definitely a genetic disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(11): 699-711.
- [39] Bouys L, Vaczlavik A, Cavalcante IP, *et al.* The mutational landscape of ARMC5 in primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: an update[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2025, 20(1): 51.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®