

亚临床库欣综合征皮质醇水平与肾上腺影像学指标的相关性分析

欧阳茹^{1,2,3}, 尹雅琪¹, 王岩⁴, 程愈¹, 李一君¹, 臧丽¹, 陈康¹, 杜锦¹, 裴育¹, 王先令¹, 郭清华¹, 吕朝晖¹, 窦京涛¹, 巴建明¹, 母义明¹, 谷伟军^{1*}, 全会标^{3*}

¹解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853; ²三亚中心医院内分泌科, 海南三亚 572000; ³海南医学院附属海南医院/海南省人民医院内分泌科, 海南海口 570311; ⁴解放军总医院第一医学中心放射科, 北京 100853

[中图分类号] R586.9

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.07.0667

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

欧阳茹, 尹雅琪, 王岩, 等. 亚临床库欣综合征皮质醇水平与肾上腺影像学指标的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(7): 667-673.

[收稿日期] 2021-04-07

[录用日期] 2022-02-18

[上线日期] 2022-04-11

[摘要] **目的** 探讨不同皮质醇水平的亚临床库欣综合征(SCS)患者肾上腺影像学指标的差异, 并分析相关的影响因素。**方法** 回顾性分析2010年1月—2020年1月解放军总医院第一医学中心内分泌科收治的65例SCS患者的临床资料。以午夜1 mg地塞米松抑制试验后晨8:00时血皮质醇(1 mg DST-F_{8:00})138 nmol/L为切点分为低水平组($n=36$)与高水平组($n=29$), 比较两组患者的临床特点、生化指标、血促肾上腺皮质激素-皮质醇(ACTH-F)水平、肿瘤大小、CT值及对侧肾上腺影像学特点。采用logistic回归分析两组患者对侧肾上腺宽度与相关因素的关系; 多因素线性回归分析对侧肾上腺长度、宽度、高度与不同代谢指标的关系。**结果** 两组患者的病程、体重指数(BMI)、血压、血糖、血脂、骨密度、合并相关代谢异常等差异无统计学意义, 但高水平组患者年龄及发病年龄更小($P<0.001$), 且女性较多($P=0.014$); 高水平组午夜0:00时皮质醇水平(F_{0:00})及1 mg DST-F_{8:00}较低水平组明显升高($P<0.001$); 两组患者的肿瘤大小、CT值及对侧肾上腺的长度、高度、体积均无明显差异, 但高水平组对侧肾上腺宽度小于低水平组($P=0.007$)。SCS患者1 mg DST-F_{8:00}升高水平与对侧肾上腺宽度呈明显负相关($\beta=-1.79$, 95%CI $-3.05\sim-0.52$, $P=0.007$); 以性别、年龄、发病年龄、病程、BMI、ACTH水平、肿瘤直径为调整变量逐一行logistic回归分析两组SCS患者1 mg DST-F_{8:00}与对侧肾上腺宽度的关系, 结果仍一致。多因素线性回归分析结果显示, 对侧肾上腺宽度与舒张压呈明显负相关($\beta=-2.484$, 95%CI $-3.883\sim-1.085$, $P=0.002$), 而对侧肾上腺长度及高度与代谢指标无明显相关性。**结论** 1 mg DST-F_{8:00}水平更高的SCS患者对侧肾上腺宽度更小, 且舒张压更高。

[关键词] 亚临床库欣综合征; 皮质醇; 地塞米松抑制试验; 肾上腺影像; 肾上腺宽度

Correlation between cortisol levels and adrenal imaging indicators in subclinical Cushing's syndrome

Ouyang Ru^{1,2,3}, Yin Ya-Qi¹, Wang Yan⁴, Cheng Yu¹, Li Yi-Jun¹, Zang Li¹, Chen Kang¹, Du Jin¹, Pei Yu¹, Wang Xian-Ling¹, Guo Qing-Hua¹, Lv Zhao-Hui¹, Dou Jing-Tao¹, Ba Jian-Ming¹, Mu Yi-Ming¹, Gu Wei-Jun^{1*}, Quan Hui-Biao^{3*}

¹Department of Endocrinology, ⁴Department of Radiology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

²Department of Endocrinology, Sanya Central Hospital, Sanya, Hainan 572000, China

³Department of Endocrinology, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan

[基金项目] 海南省自然科学基金面上项目(819MS112); 海南省卫健委课题(20A200391)

[作者简介] 欧阳茹, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事内分泌代谢疾病方面的研究

[通信作者] 谷伟军, E-mail: guweijun301@163.com; 全会标, E-mail: quanhuibiao@aliyun.com

570311, China

*Corresponding author. Gu Wei-Jun, E-mail: guweijun301@163.com; Quan Hui-Biao, E-mail: quanhuibiao@aliyun.com

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hainan Province (819MS112), and the Topic of Hainan Provincial Health Commission (20A200391)

[Abstract] Objective To explore the differences of adrenal imaging indicators of patients with subclinical Cushing syndrome (SCS) and different cortisol levels, and analyze the related influencing factors. **Methods** Retrospectively analyze the clinical data of 65 patients with SCS admitted in the Department of Endocrinology of the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2010 to January 2020. Subjects were undergone 1 mg dexamethasone suppression test (DST) at midnight, then with the blood cortisol level of 138 nmol/L at 8:00 am as a cut-off (1 mg DST-F_{8:00}), divided into low-level group ($n=36$) and high-level group ($n=29$). The clinical characteristics, biochemical indicators, adrenocorticotropic hormone-cortisol (ACTH-F), tumor size, CT value and contralateral adrenal gland image of the two groups were compared. The relationship of contralateral adrenal width to the related factors between the both groups were analyzed by logistic regression, and then multivariate linear regression analysis was performed to analyze the relationship of the contralateral adrenal length, width and height to the different metabolic indicators. **Results** No statistically significant difference in the course of disease, body mass index (BMI), blood pressure, blood glucose, blood lipid, bone density, and related metabolic abnormalities existed between the two groups. While the patients were significantly younger ($P<0.001$), the SCS onset time was much earlier ($P<0.001$), and the proportion of female patients was higher ($P=0.014$) in high-level group than those in low-level group. In addition, the cortisol level at midnight (F_{00:00}) and 1 mg DST-F_{8:00} were obviously higher in high-level group than those in low-level group ($P<0.001$). No significant difference existed between the two groups in tumor size, CT value, contralateral adrenal gland length, height and volume, but the width was thinner in high-level group than those in low-level group ($P=0.07$). The level of 1 mg DST-F_{8:00} in SCS patients was negatively correlated with the width of contralateral adrenal gland ($\beta=-1.79$, 95%CI $-3.05--0.52$, $P=0.007$). Using sex, age, age of onset, course of disease, BMI, ACTH level, and tumor diameter as adjustment variables, logistic regression was singularly performed to analyze the relationship between 1 mg DST-F_{8:00} and the width of contralateral adrenal gland in SCS patients, then the results were still consistent. Multivariate linear regression showed that the width of contralateral adrenal gland was negatively correlated with diastolic blood pressure ($\beta=-2.484$, 95%CI $-3.883--1.085$, $P=0.002$), while the contralateral adrenal length and height showed no obvious correlations with the metabolic index. **Conclusion** SCS patients with higher level of 1 mg DST-F_{8:00} had thinner contralateral adrenal gland width and with higher diastolic blood pressure.

[Key words] subclinical Cushing's syndrome; cortisol; dexamethasone inhibition test; adrenal imaging; adrenal width

肾上腺意外瘤(adrenal incidentaloma, AI)是指因非肾上腺疾病而行腹部CT、MRI、超声等检查时发现的肾上腺肿瘤。2016年欧洲内分泌学会(European Society of Endocrinology, ESE)和欧洲肾上腺肿瘤研究网络(European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT)联合推出的AI管理指南推荐肾上腺CT或MRI检查用于AI的影像学评估^[1]。随着AI的检出率逐年增高,有研究发现,经内分泌系统评估后AI的主要病因因为肾上腺无功能瘤和亚临床库欣综合征(subclinical Cushing's syndrome, SCS)^[2]。目前国内外罕有研究探讨SCS与肾上腺影像学指标的关系,且尚无大规模研究分析SCS患者皮质醇水平与肾上腺影像学形态的关系。本研究初步探讨了不同皮质醇水平的SCS患者临床指标及肾上腺影像学指标可能存在的差异,旨在为临床医师提供可判断SCS皮质醇水平高低的新指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2010年1月—2020年1月在解放军总医院第一医学中心内分泌科住院、

经系统内分泌评估后临床诊断的SCS患者122例。本研究获解放军总医院第一医学中心伦理委员会批准(S2021-555-01)。尽管SCS的确诊试验及最佳诊断切点指标尚存在一定争议^[3],但遵循ESE/ENSAT的指南推荐,SCS诊断标准如下:(1)缺乏多血貌、紫纹、皮肤淤斑等库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)的典型特征;(2)实验室内分泌系统评估以下指标中两项以上异常:血促肾上腺皮质激素-皮质醇(adrenocorticotropic hormone-cortisol, ACTH-F)节律、24 h尿游离皮质醇(24 h urinary free cortisol, 24 h UFC)、午夜0:00时皮质醇水平(F_{0:00})等;(4)升高的血皮质醇不能被1 mg地塞米松抑制试验(1 mg dexamethasone suppression test, 1 mg DST)抑制(即1 mg DST-F_{8:00} ≥ 50 nmol/L)。纳入标准:经临床及内分泌功能评估为SCS者。排除标准:(1)就诊前半年内有外源性糖皮质激素药物使用史,有严重肝肾功能异常及酗酒、抑郁病史;(2)临床或术后病理诊断不支持SCS;(3)未在解放军总医院第一医学中心放射科行肾上腺薄层CT扫描,不能准确测量肾上腺影像学指

标者；(4)临床检查资料欠缺，未能完整进行内分泌功能评估；(5)术后病理不支持SCS的患者。最终纳入65例SCS患者。纳入的65例SCS患者均行1 mg DST，根据1 mg DST- $F_{8:00}$ 水平，以138 nmol/L为切点分为低水平组($n=36$)与高水平组($n=29$)。低水平组患者 $50 \text{ nmol/L} \leq 1 \text{ mg DST-}F_{8:00} \leq 138 \text{ nmol/L}$ ，提示可能存在自主皮质醇分泌；高水平组患者 $1 \text{ mg DST-}F_{8:00} > 138 \text{ nmol/L}$ ，提示存在自主皮质醇分泌^[1]。

1.2 资料收集 收集所有患者的一般资料、化验检查及肾上腺影像学资料等。采用全自动生化分析仪检测血糖、血脂、血钾等生化指标，行75 g口服葡萄糖耐量试验评估糖代谢情况。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)。HOMA-IR=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素($\mu\text{U/ml}$)/22.5。所有患者均在解放军总医院第一医学中心行肾上腺薄层CT扫描(层厚2 mm)，测量患侧及对侧肾上腺的长度、宽度、高度并计算相应体积，病变最大径按轴向长度测量，宽度则为横径在轴面上与肾上腺最大径成直角相交的横径，长度与宽度成直角交叉，最大高度测量为冠状面高度。简单体积计算采用椭圆形公式：体积= $(4\pi/3) \times (\text{长度}/2 \times \text{宽度}/2 \times \text{高度}/2)$ 。以上所有肾上腺影像学的相关测量均由影像学放射科医师及临床内分泌科医师共同完成。

1.3 指标分析 比较高水平组与低水平组SCS患者的临床特点、生化指标、ACTH-F水平、肾上腺影像学指标(包括肿瘤好发侧、病变侧占位，以及对侧肾上腺的长度、宽度、高度、体积、CT值等)的差异。采用logistic回归分析两组SCS患者1 mg DST- $F_{8:00}$ 与对侧肾上腺宽度的关系，然后行多因素线性回归分析对侧肾上腺长度、宽度、高度与不同代谢指标的关系。

1.4 统计学处理 采用Empower States统计软件(www.empowerstats.com)及R 4.0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，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 χ^2 检验；纳入性别、年龄、发病年龄、病程、体重指数(BMI)、ACTH_{8:00}、1 mg DST-ACTH_{8:00}和肿瘤直径为调整变量，logistic回归分析两组SCS患者的1 mg DST- $F_{8:00}$ 与对侧肾上腺宽度的关系；采用多因素线性回归逐次分析对侧肾上腺长度、宽度、高度与血压、血糖、血脂、骨代谢等指标的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组SCS患者的一般资料比较 65例SCS患者中男19例，女46例，男女比例为1:2.4。低水平组SCS患者的年龄 $[(56.7 \pm 10.6) \text{岁 vs. } (47.1 \pm 10.7) \text{岁}]$ ， $P < 0.001$ 、起病年龄 $[(56.2 \pm 10.8) \text{岁 vs. } (47.0 \pm 10.9) \text{岁}]$ ， $P = 0.001$ 均明显高于高水平组，且低、高水平两组SCS患者男女比例差异有统计学意义(15/21 vs. 4/25, $P = 0.014$)。两组间其余指标如病程、BMI、血压、血糖、血脂、骨密度、合并相关代谢异常等差异无统计学意义($P > 0.05$)。高水平组 $F_{0:00}$ 及1 mg DST- $F_{8:00}$ 明显高于低水平组($P < 0.001$)，但24 h UFC、ACTH_{0:00}、ACTH_{8:00}、ACTH_{16:00}、 $F_{8:00}$ 、 $F_{16:00}$ 及1 mg DST-ACTH_{8:00}两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者肾上腺影像学指标比较 低水平组左侧肾上腺病变较右侧多见，而高水平组则相反，两组比较差异有统计学意义($P = 0.011$)。两组肿瘤的长度、宽度、高度、体积、平扫及增强扫描CT值差异无统计学意义。此外，两组对侧肾上腺的长度、高度、体积差异亦无统计学意义，但高水平组的SCS患者对侧肾上腺宽度小于低水平组($P = 0.007$)(表2)。

2.3 两组SCS患者1 mg DST- $F_{8:00}$ 水平与对侧肾上腺宽度的关系 未调整变量时，logistic回归分析结果显示，两组SCS患者的1 mg DST- $F_{8:00}$ 与对侧肾上腺宽度呈明显负相关($\beta = -1.79$, 95%CI -3.05~-0.52, $P = 0.007$)。考虑不同因素可能影响对侧肾上腺宽度，分批次纳入性别、年龄、发病年龄、病程、BMI、ACTH_{8:00}、1 mg DST-ACTH_{8:00}、肿瘤直径为调整变量并逐一进行logistic回归分析，仍可见两组SCS患者的1 mg DST- $F_{8:00}$ 与对侧肾上腺宽度呈明显负相关(表3)。

2.4 对侧肾上腺宽度与不同代谢指标的关系 由于高水平组SCS患者对侧肾上腺宽度更小，因此进一步分析对侧肾上腺长、宽、高与SCS患者血压、血糖、血脂及骨代谢指标的关系。以对侧肾上腺长度、宽度、高度为自变量，分批次以收缩压、舒张压、糖化血红蛋白、餐后2 h血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白、骨钙素为因变量，行多因素线性回归分析对侧肾上腺影像学指标与上述代谢指标的关系，结果显示，舒张压与对侧肾上腺宽度呈明显负相关($\beta = -2.484$, 95%CI -3.883~-1.085, $P = 0.002$)，而各指标与对侧肾上腺长度、高度均无明显相关性(表4)。

表1 两组SCS患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the general data in two groups of SCS patients

指标	低水平组(n=36)	高水平组(n=29)	P
性别[例(%)]			0.014
男	15(41.7)	4(13.8)	
女	21(58.3)	25(86.2)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	56.7 \pm 10.6	47.1 \pm 10.7	<0.001
发病年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	56.2 \pm 10.8	47.0 \pm 10.9	0.001
病程[月, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.00(1.00,3.00)	1.00(1.00,2.00)	0.203
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	27.10 \pm 3.68	25.55 \pm 3.92	0.107
收缩压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	161.19 \pm 29.71	155.07 \pm 29.02	0.407
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	97.86 \pm 22.58	95.66 \pm 15.40	0.655
血钾(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.91 \pm 0.40	3.83 \pm 0.42	0.443
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.57 \pm 1.92	5.07 \pm 1.20	0.231
餐后2 h血糖(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	10.01 \pm 3.81	9.64 \pm 4.37	0.760
空腹胰岛素(mU/L, $\bar{x}\pm s$)	11.55 \pm 8.35	9.57 \pm 4.58	0.370
餐后2 h胰岛素(mU/L, $\bar{x}\pm s$)	100.58 \pm 155.49	91.72 \pm 51.90	0.818
糖化血红蛋白(% , $\bar{x}\pm s$)	6.32 \pm 1.81	5.93 \pm 1.18	0.361
HOMA-IR($\bar{x}\pm s$)	3.00 \pm 4.11	2.38 \pm 1.73	0.548
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.40 \pm 1.03	4.33 \pm 0.66	0.749
三酰甘油(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.50 \pm 0.69	1.30 \pm 0.66	0.246
低密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.83 \pm 0.94	2.76 \pm 0.58	0.733
腰椎骨密度(g/cm ² , $\bar{x}\pm s$)	0.93 \pm 0.16	0.99 \pm 0.15	0.198
髋部骨密度(g/cm ² , $\bar{x}\pm s$)	0.86 \pm 0.10	0.91 \pm 0.10	0.120
血压情况[例(%)]			
正常	7(19.4)	7(24.1)	0.647
高血压	29(80.6)	22(75.9)	
糖代谢情况[例(%)]			0.102
正常	15(41.7)	18(62.0)	
糖耐量异常/糖尿病	21(58.3)	11(38.0)	
脂代谢情况[例(%)]			0.067
正常	18(50.0)	21(72.4)	
高脂血症	18(50.0)	8(27.6)	
骨代谢情况[例(%)]			
正常	13(48.2)	17(68.0)	0.148
骨量减少/骨质疏松	14(51.9)	8(32.0)	
ACTH _{0:00} [pmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.11(1.10, 1.75)	1.11(1.10, 1.69)	0.896
ACTH _{8:00} [pmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.79(2.28, 4.17)	2.14(1.52, 2.95)	0.072
ACTH _{16:00} [pmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.00(1.42, 2.86)	1.34(1.10, 2.20)	0.289
F _{0:00} [nmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	108.19(92.99, 132.40)	215.10(146.52, 250.03)	<0.001
F _{8:00} [nmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	418.40(334.94, 523.94)	343.83(304.71, 428.91)	0.071
F _{16:00} [nmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	231.13(164.11, 345.96)	263.30(225.41, 293.81)	0.950
24 h UFC[μ g/24 h, M(Q ₁ , Q ₃)]	391.40(294.35, 591.80)	399.45(313.43, 564.07)	0.669
1 mg DST-ACTH _{8:00} [pmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.11(1.10, 1.62)	1.11(1.10, 1.69)	0.284
1 mg DST-F _{8:00} [nmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	83.47(66.38, 111.26)	399.45(313.43, 564.07)	<0.001

SCS. 亚临床库欣综合征; BMI. 体重指数; HOMA-IR. 稳态模型胰岛素抵抗指数; ACTH_{0:00}. 午夜0:00时ACTH; ACTH_{8:00}. 晨8:00时ACTH; ACTH_{16:00}. 下午16:00时ACTH; F_{0:00}. 午夜0:00时皮质醇; F_{8:00}. 晨8:00时皮质醇; F_{16:00}. 下午16:00时皮质醇; 24 h UFC. 24 h尿游离皮质醇; 1 mg DST-ACTH_{8:00}. 1 mg地塞米松抑制试验后晨8:00时ACTH; 1 mg DST-F_{8:00}. 1 mg地塞米松抑制试验后晨8:00时皮质醇

表2 两组SCS患者肾上腺影像学指标比较

Tab.2 Comparison of the adrenal imaging data in two groups of SCS patients

指标	低水平组(n=36)	高水平组(n=29)	P
肿瘤显著侧[例(%)]			0.011
左侧	25(69.4)	11(37.9)	
右侧	11(30.6)	18(62.1)	
患侧肾上腺影像学指标			
长度[mm, M(Q ₁ , Q ₃)]	23.90(15.14, 33.09)	23.77(21.08, 25.00)	0.472
宽度[mm, M(Q ₁ , Q ₃)]	17.37(11.81, 24.64)	19.00(16.55, 22.31)	0.299
高度[mm, M(Q ₁ , Q ₃)]	28.00(28.00, 31.23)	23.44(21.28, 28.00)	0.565
体积[mm ³ , M(Q ₁ , Q ₃)]	7419.78(3894.81, 11281.51)	6730.23(4546.18, 19642.73)	0.289
平扫CT值[HU, M(Q ₁ , Q ₃)]	4.50(-2.25, 22.75)	11.50(2.26, 22.25)	0.624
增强扫描CT值[HU, M(Q ₁ , Q ₃)]	50.50(35.75, 69.00)	53.50(33.75, 71.25)	0.795
对侧肾上腺影像学指标			
长度[mm, M(Q ₁ , Q ₃)]	16.77(12.26, 22.36)	14.82(9.47, 24.38)	0.761
宽度[mm, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.83(2.44, 4.79)	2.22(1.76, 2.87)	0.007
高度[mm, M(Q ₁ , Q ₃)]	8.63(8.32, 8.63)	8.63(6.90, 9.85)	0.407
体积[mm ³ , M(Q ₁ , Q ₃)]	147.99(101.87, 215.53)	188.33(87.98, 353.84)	0.795

SCS. 亚临床库欣综合征

表3 两组SCS患者1 mg DST-F_{8:00}水平与对侧肾上腺宽度关系的logistic回归分析Tab.3 Logistic regression analysis of the relationship between 1 mg DST-F_{8:00} level and the contralateral adrenal width in two groups of SCS patients

调整变量	β	95%CI	P
未调整	-1.79	-3.05~-0.52	0.007
性别	-1.74	-3.08~-0.40	0.014
年龄	-1.86	-3.26~-0.46	0.011
发病年龄	-1.85	-3.24~-0.46	0.011
病程	-0.78	-3.07~-0.40	0.009
BMI	-1.83	-3.13~-0.53	0.008
ACTH _{8:00}	-1.90	-3.20~-0.59	0.006
1 mg DST-ACTH _{8:00}	-1.74	-3.03~-0.46	0.010
肿瘤直径	-1.82	-3.10~-0.54	0.007

SCS. 亚临床库欣综合征; 1 mg DST-F_{8:00}. 1 mg地塞米松抑制试验晨8:00时皮质醇; BMI. 体重指数; ACTH_{8:00}. 晨8:00时ACTH; 1 mg DST-ACTH_{8:00}. 1 mg地塞米松抑制试验晨8:00时ACTH

3 讨 论

AI通常指在缺乏明显肾上腺疾病的临床特征时, 经腹部影像学检查而意外发现的肾上腺肿瘤, 其病因可能为无功能瘤、SCS、CS、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤等。国外有研究指出, AI在成人中检出率约10%, SCS占AI病因的5%~20%, 这些患者存在亚临床皮质醇高分泌现象^[4-6]。Beierwaltes等^[7]早在1972年即报道了SCS。随着腹部影像学检查的普及、AI检出率的增高, 越来越多的SCS被诊断出来并受到重视。部分AI患者激素分泌评估可见皮质醇水平升高, 但缺乏CS的典型表现(如多血质、满月脸、水牛背、宽大紫纹、皮肤菲薄等), 同时不能被1 mg-DST抑制, 此类患者被归为SCS。

SCS患者常为了行激素功能评估就诊于内分泌科, 而内科医师较放射科医师的影像学相关知识储备较少, 故常忽略或尚未完全掌握影像学检查给予

表4 SCS患者对侧肾上腺长度、宽度、高度与不同代谢指标的多因素线性回归分析[β (95%CI)]Tab.4 Multivariate linear regression analysis of contralateral adrenal length, width and height in patients with SCS [β (95%CI)]

变量	对侧肾上腺长度	P	对侧肾上腺宽度	P	对侧肾上腺高度	P
收缩压	0.711(-0.754~2.176)	0.351	-2.208(-5.202~0.786)	0.162	-0.831(-4.108~2.225)	0.624
舒张压	0.260(-0.425~0.944)	0.465	-2.484(-3.883~-1.085)	0.002	0.036(-1.495~1.567)	0.963
餐后2 h血糖	0.043(-0.263~0.350)	0.786	-1.494(-4.672~1.684)	0.374	0.420(-0.193~1.033)	0.202
糖化血红蛋白	0.022(-0.042~0.086)	0.514	-0.015(-0.145~0.115)	0.822	0.102(-0.043~0.246)	0.182
总胆固醇	-0.017(-0.053~0.020)	0.384	-0.054(-0.129~0.020)	0.170	-0.006(-0.087~0.076)	0.892
低密度脂蛋白	-0.010(-0.045~0.025)	0.582	-0.039(-0.109~0.032)	0.297	0.009(-0.069~0.086)	0.829
骨钙素	0.077(-0.566~0.720)	0.819	0.694(-0.267~1.654)	0.182	-0.286(-1.375~0.803)	0.617

SCS. 亚临床库欣综合征

临床诊疗的特殊提示。因此,不少学者开展了相关临床研究以探讨肾上腺肿瘤的影像学特征。Crimi等^[8]的系统评价分析了CT纹理对肾上腺肿块诊断的准确性;Sherlock等^[9]指出,AI行CT平扫时,当肿瘤直径>4 cm、呈不均一性改变、血管增多及CT值>10 HU常提示恶性或恶性可能。李乐乐等^[10]对1941例不同直径AI患者肾上腺影像资料进行分析以探讨肾上腺影像学肿瘤大小、CT值等对肿瘤良恶性的判断价值,结果发现,SCS直径在2.1~4.0 cm的患者所占比例最高,与本研究SCS患者平均肿瘤大小一致。但至今国内外尚无大规模研究对比不同皮质醇水平SCS患者的肾上腺影像学资料。

由于存在一定程度的皮质醇自主分泌,升高的皮质醇对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴产生反馈抑制作用,因此对侧肾上腺皮质可发生一定程度萎缩。有研究报道,CS与SCS是两种不同基因改变的疾病,可能具有不同的生物学行为,临床上均可见皮质醇水平升高,但CS的皮质醇水平较SCS更高^[11]。本研究团队前期对118例SCS患者进行研究发现,女性患者1 mg DST-F_{8.00}水平明显高于男性^[12]。此外,有研究发现,与CS比较,SCS患者肾上腺切除术后HPA轴恢复时间较快,且与皮质醇水平升高有关^[13]。2018年,日本一项关于SCS患者手术后激素替代治疗的研究表明,对侧肾上腺宽度是SCS患者术后激素替代持续时间的重要独立预测因素,其术后激素替代时长与对侧肾上腺宽度呈负相关;同时1 mg DST-F_{8.00}水平与SCS患者术后激素替代时间延长明显相关^[14]。综上,推测SCS患者1 mg DST-F_{8.00}水平与对侧肾上腺宽度明显相关,1 mg DST-F_{8.00}水平越高对HPA轴的反馈抑制作用越明显,故对侧肾上腺萎缩越明显,本研究结果也证实了上述推测。本研究发现,两组SCS患者1 mg DST-F_{8.00}升高水平与对侧肾上腺宽度呈明显负相关($\beta=-1.79$, 95%CI -3.05~-0.52, $P=0.007$),但与对侧肾上腺的长度、高度、体积无明显相关,这可能与肾上腺本身结构有关。肾上腺组织由不同的组成部分构成,由内向外分别为髓质及皮质结构。当机体血皮质醇升高对HPA轴产生抑制作用时,往往使对侧肾上腺的萎缩改变发生在外周的皮质层。因此,在测量SCS患者的对侧肾上腺时,因肾上腺皮质占宽度测量的主要成分,故其长轴和高度几乎是不变的,仅短轴(宽度)发生变化。

既往通常认为高皮质醇水平与向心性肥胖、高血压、高血糖、高血脂及骨质疏松等有关^[15-17]。本研究结果显示,皮质醇高水平组患者发病年龄较低水平组更低,提示这些患者随着疾病的发生发展可

能会出现更多的代谢并发症,预后更差,临床工作中对其应给予重点关注及密切随访。本研究将1 mg DST-F_{8.00}以138 nmol/L为切点划分为高水平与低水平两组SCS患者,两组间症状、体征无明显差异,相关临床指标及合并代谢紊乱也无明显差异,考虑可能因为上述两组SCS患者的皮质醇水平均为轻度升高,同时不排除可能与病程、研究样本量、随访时间等因素相关。随着患病时间的延长,SCS患者皮质醇水平可能进一步升高,且HPA轴的抑制更明显,可导致对侧肾上腺萎缩加重、更容易出现代谢异常改变及心血管事件增多等。此外,本研究进一步通过多因素回归分析SCS患者对侧肾上腺宽度与不同代谢指标的关系发现,对侧肾上腺宽度的增加可在一定程度上改善舒张压,两者呈明显负相关($\beta=-2.484$, 95%CI -3.883~-1.085, $P=0.002$)。但本研究为横断面调查,研究因素与结论的关系是探索性的,其因果关系仍需通过前瞻性研究加以证实。

目前对SCS的最佳治疗意见尚未统一^[18],但已有多个研究指出,经腹腔镜手术切除较非手术治疗可明显改善相关代谢指标^[19-20]。不同皮质醇水平的SCS患者代谢异常的差异及原因尚未完全明确,未来应关注并长期随访SCS患者的预后。综合考虑肾上腺影像学指标、生化检查及内分泌系统评估结果等对临床诊疗SCS有较大帮助。

综上所述,本研究发现,1 mg DST-F_{8.00}水平更高的SCS患者对侧肾上腺宽度更小,且舒张压更高。但本研究尚存在一定局限性:为单中心、回顾性研究,样本数量有限,可能使研究结果产生一定偏倚。为进一步阐明SCS患者皮质醇水平与肾上腺影像学指标的确切关系,未来尚需开展多中心、大规模、长期的前瞻性研究。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Li LL, Yang GQ, Zhao L, et al. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with adrenal incidentaloma from a single center in China: a survey[J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017: 3093290.
- [3] Tabarin A. Do the diagnostic criteria for subclinical hypercortisolism exist?[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2018, 79(3): 146-148.
- [4] Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015, 44(2): 335-354.
- [5] Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends[J]. Hormones (Athens),

- 2014, 13(3): 323-337.
- [6] Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, *et al.* Epidemiology of Cushing's syndrome[J]. *Neuroendocrinology*, 2010, 92(Suppl 1): 1-5.
- [7] Beierwaltes WH, Sturman MF, Ryo U, *et al.* Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol[J]. *J Nucl Med*, 1974, 15(4): 246-251.
- [8] 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): 1-12.
- [9] Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, *et al.* Adrenal incidentaloma[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(6): 775-820.
- [10] Li LL, Zhao L, Dou JT, *et al.* Clinical value of tumor size in the evaluation of adrenal incidentalomas[J]. *Natl Med J Chin*, 2017, 97(42): 3324-3328. [李乐乐, 赵玲, 窦京涛, 等. 瘤体直径对肾上腺意外瘤性质评估的临床价值[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(42): 3324-3328.]
- [11] Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G, *et al.* Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(11): 1019-1028.
- [12] Ouyang R, Yin YQ, Chen YL, *et al.* Analysis of the gender-related clinical characteristics of subclinical Cushing's syndrome[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(10): 1003-1008. [欧阳茹, 尹雅琪, 陈予龙, 等. 亚临床库欣综合征的性别相关临床特征分析[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(10): 1003-1008.]
- [13] Kim HK, Yoon JH, Jeong YA, *et al.* The recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal axis is rapid in subclinical Cushing syndrome[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(4): 592-597.
- [14] Sugiura M, Imamura Y, Kawamura K, *et al.* Contralateral adrenal width predicts the duration of prolonged post-surgical steroid replacement for subclinical Cushing syndrome[J]. *Int J Urol*, 2018, 25(6): 583-588.
- [15] Akaza I, Yoshimoto T, Iwashima F, *et al.* Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(10): 1111-1115.
- [16] Kim BY, Chun AR, Kim KJ, *et al.* Clinical characteristics and metabolic features of patients with adrenal incidentalomas with or without subclinical Cushing's syndrome[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2014, 29(4): 457-463.
- [17] Ahn SH, Kim JH, Cho YY, *et al.* The effects of cortisol and adrenal androgen on bone mass in Asians with and without subclinical hypercortisolism[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(5): 1059-1069.
- [18] Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, *et al.* Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome[J]. *Endocrine*, 2017, 56(2): 262-266.
- [19] Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to intervene for subclinical Cushing's syndrome[J]. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(4): 747-758.
- [20] Wang D, Ji ZG, Li HZ, *et al.* Adrenalectomy was recommended for patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal incidentaloma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(2): 367-372.

(责任编辑: 张小利)