



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.005

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.005

· 综述与讲座 ·

肾上腺共分泌瘤临床研究进展

张宇杨 任艳

[摘要] 肾上腺共分泌瘤是一类能够同时分泌两种或以上类固醇激素的肾上腺肿瘤,临床较为罕见。随着影像学与激素检测手段的进步,肾上腺共分泌瘤的识别率不断提高。该类肿瘤可根据激素分泌特点分为不同类型,表现出不同于单一激素分泌型肿瘤的临床特征,甚至增加心血管及代谢并发症风险。手术切除是其主要治疗方式,术前准确评估激素状态对围手术期管理至关重要。绝大多数患者术后预后良好,但仍需长期随访以监测激素水平和预防潜在复发。本文综述了肾上腺共分泌瘤的最新研究进展、诊断策略及管理建议,以期为临床实践提供参考。

[关键词] 肾上腺共分泌瘤; 原发性醛固酮增多症; 库欣综合征; 嗜铬细胞瘤

[中图分类号] R736.6 **[文献标识码]** A

肾上腺共分泌瘤是指起源于肾上腺、具有两种或以上激素(如醛固酮、皮质醇、雄激素、儿茶酚胺)异常分泌能力的肿瘤。1977年,Hogan等^[1]报告了一例肾上腺腺瘤患者,临床表现为皮质醇和醛固酮增多,切除腺瘤后肾上腺功能逐步恢复正常,揭示了肾上腺肿瘤可能存在激素共分泌的现象。随后,随着影像学、免疫组化及激素检测手段的进展,越来越多的肾上腺共分泌瘤被识别和报道。但截至目前,国内外关于肾上腺共分泌瘤患者的报道数量仍相对有限,文献中以个案或小样本回顾性研究为主^[2-6]。不同地区或人群中肾上腺共分泌瘤患者的发病率可能存在差异,一些日本和欧洲研究中病案报告比例偏高,可能与地区间筛查策略和诊断意识不同有关。

肾上腺共分泌瘤可依据其激素分泌特征分为不同类型,通常可表现为高血压、低血钾、库欣综合征、女性患者男性化等类固醇激素分泌过多的特异性临床症状和生化特征。研究表明,相较于单一激素分泌瘤,共分泌瘤患者更易出现左心室肥厚、胰岛素抵抗、糖尿病、骨质疏松和肌肉减少等问题^[7]。若未准确识别,患者术后发生肾上腺危象或肾上腺功能不全的风险显著增加。虽然尚无确切证据表明患者死亡率升高,但其多系统影响提示需引起临床高度重视。

一、肾上腺共分泌瘤分类

1. 皮质醇-醛固酮共分泌瘤:皮质醇-醛固酮共分泌瘤是一类同时产生盐皮质激素和糖皮质激素的肾上腺皮质腺瘤,是最为常见的肾上腺共分泌瘤,文献报道其发生率在原发性醛固酮增多症(PA)患者中约为26.8%^[8],多见于女性患者,平均患病年龄52岁。临床表现常以难治性高血压伴低钾血症为主,部分患者可伴有库欣综合征的特殊体征,如向心性肥胖、满月脸、皮肤紫纹等,但在大多数患者中仅表现为轻度自主皮质醇分泌,缺乏典型的库欣外貌改变。

该类肿瘤的激素分泌特点包括:血浆醛固酮水平升高、肾素活性受抑制、皮质醇生理节律消失、促肾上腺皮质激素(ACTH)受抑及地塞米松抑制试验后皮质醇不能被完全抑制。影像学上多为单侧肾上腺腺瘤,平均直径约为2~4 cm,通常为CT值<10 HU的低密度肿块。肾上腺切除术后病理可见11 β -羟化酶(CYP11B1)与醛固酮合酶(CYP11B2)同时表达,支持其具备同时合成糖皮质激素和盐皮质激素的能力。中华医学会内分泌学分会提出的PA诊疗共识推荐对合并肾上腺肿瘤的PA患者进行1 mg地塞米松过夜抑制试验,抑制后次晨血皮质醇 $\geq 1.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 提示存在自主皮质醇共分泌^[9]。

部分患者可出现双侧肾上腺同时存在两个独立分泌醛固酮和皮质醇的腺瘤,也有两侧各有一个腺瘤均共分泌皮质醇及醛固酮的情况,我们团队前期曾分别报道了两例出现上述特征的患者^[4,6]。值得注意的是,共分泌现象可能干扰肾上腺静脉采血的优势侧判

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2505303);四川省科技厅重点研发项目(23ZDYF2116)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院内分泌代谢科 华西医院肾上腺疾病诊治中心

通讯作者:任艳,E-mail:renyan@scu.edu.cn

断,从而影响治疗决策。此外,术前若未识别皮质醇共分泌,术后可能发生急性肾上腺皮质功能不全,因此术前评估皮质醇功能状态具有重要临床意义。

2. 皮质醇-雄激素共分泌瘤:皮质醇-雄激素共分泌瘤是一种罕见的功能性肾上腺腺瘤。相较于单纯分泌皮质醇或雄激素的肿瘤,其发病率极低,多数患者为女性,诊断年龄集中在 20~50 岁。患者常表现出库欣综合征和(或)雄激素分泌过多的临床特征,常见症状包括向心性肥胖、满月脸、皮肤紫纹等皮质醇过多的体征;同时伴有不同程度的痤疮、多毛、月经紊乱甚至闭经、男性化特征等雄激素分泌过多的体征。部分患者还可能出现肌肉无力、骨质疏松和情绪障碍等症状。在男性患者中,由于雄激素增高不易察觉,外周雄激素过量转化为雌激素,可能表现为乳腺发育或性腺抑制^[5]。

激素检测是皮质醇-雄激素共分泌瘤诊断的关键。多数患者表现为 ACTH 显著受抑,皮质醇升高,生理节律消失,大剂量地塞米松抑制试验不能抑制其分泌。同时,雄激素水平明显升高,以睾酮分泌增多最为常见,部分也可出现脱氢表雄酮硫酸酯(DEHA-S)、雄烯二酮、17 α -羟孕酮(17 α -OHP)等肾上腺来源的性激素升高。影像学上,皮质醇-雄激素共分泌瘤多为单侧肾上腺肿瘤,直径在 2~7 cm 之间。研究表明,以皮质醇和雄激素共分泌为主的肾上腺肿瘤通常为肾上腺皮质癌,但也有少数为良性皮质腺瘤。CT 和 MRI 是判断肾上腺肿瘤良恶性的可靠方法。皮质癌直径多 >5 cm、形态不规则、边界模糊,增强 CT 可见粗大肿瘤血管,MRI 显示 T1 加权成像(T1WI)稍低信号、T2 加权成像(T2WI)混杂高信号,部分伴有静脉癌栓或肝转移;而良性腺瘤多直径 <5 cm、均质、边界清晰,CT 平扫值常 <10 HU 且强化程度低^[10]。若 CT 值 >10 HU,且绝对及相对强化洗脱率分别 <60% 和 <40%,则提示脂质含量低且强化延迟,恶性风险显著增高^[11]。

此外,极少数皮质醇-雄激素共分泌瘤为嗜酸细胞

腺瘤,在镜下呈现丰富线粒体、嗜酸性胞质,病理良性,分泌皮质醇和睾酮^[12]。还有个别罕见病例为双侧腺瘤,均为皮质醇-睾酮共分泌瘤^[13],增加了诊断和治疗的复杂性。

3. 醛固酮-儿茶酚胺共分泌瘤:除上述两种肾上腺共分泌瘤外,近年来亦有文献报道其他极为罕见的肾上腺共分泌瘤,尤其是嗜铬细胞瘤与其他肾上腺皮质激素的共分泌现象。Ugi 等^[2]报道了一例罕见的嗜铬细胞瘤与 PA 共存的病例。该例患者以高血压和右侧肾上腺肿瘤为主要临床表现,术前 MRI 和间碘苄胍(¹³¹I-MIBG)显像均提示典型嗜铬细胞瘤征象,实验室检查提示高醛固酮-肾素比值(ARR),卡托普利试验和盐水试验醛固酮均不被抑制,尿儿茶酚胺水平升高,最终术后病理证实为嗜铬细胞瘤合并多个 CYP11B2 阳性的醛固酮分泌性微结节,明确为同侧共存的两种功能性病灶。

不同类型的肾上腺共分泌瘤的主要特征见表 1。

二、肾上腺共分泌瘤的诊断

肾上腺共分泌瘤常因症状复杂而被误诊,当出现以下情况时应高度警惕:(1)患者同时表现出多种激素相关的临床症状,如高血压、低钾血症(提示 PA)、向心性肥胖、皮肤紫纹(提示库欣综合征)、阵发性高血压、心悸、头痛(提示嗜铬细胞瘤)、多毛、痤疮、月经紊乱(提示雄激素过多)等。(2)实验室检查发现多种激素水平异常,如 ARR 升高、皮质醇水平升高或节律消失、睾酮或 DHEA-S 分泌增多或血尿儿茶酚胺及代谢物水平显著升高。(3)影像学检查发现肾上腺肿块直径较大(多见直径 >2 cm)或双侧肾上腺肿块。对于疑似肾上腺共分泌瘤的患者,应进一步通过综合检查以明确诊断。

(1)功能诊断:肾上腺共分泌瘤的筛查关键在于识别可能存在多种激素分泌异常的临床线索,并根据患者临床表现和激素检测结果进行筛查和确诊。依据

表 1 不同类型肾上腺共分泌瘤的主要特征

类型	好发人群	分泌激素	临床表现	实验室检查特征	肿瘤大小	免疫组化结果
皮质醇-醛固酮共分泌瘤	女性为主,平均年龄为 52 岁	皮质醇、醛固酮	高血压、低血钾、不典型库欣貌	ARR 升高,皮质醇生理节律消失,ACTH 受抑,地塞米松抑制试验不能抑制皮质醇分泌	平均直径约为 2~4 cm	CYP11B1、CYP11B2 阳性
皮质醇-雄激素共分泌瘤	好发于 20 岁以上女性	皮质醇、雄激素(如睾酮、DHEA-S 等)	库欣貌、女性男性化特征(如多毛、痤疮、月经紊乱)	皮质醇生理节律消失,ACTH 受抑,雄激素水平升高地塞米松抑制试验不能抑制皮质醇及雄激素分泌	肿瘤直径在 2~7 cm 不等	CYP11B1、17 β -HSD3 阳性
醛固酮-儿茶酚胺共分泌瘤	53% 为男性,中位年龄 53 岁	醛固酮、去甲肾上腺素/肾上腺素	高血压伴阵发性心悸、头痛、出汗	醛固酮/肾素比值升高,血/尿儿茶酚胺及代谢物水平升高	肿瘤直径介于 1.2~7.0 cm	CYP11B2、嗜铬细胞标志物(如 CgA、GATA3、SDHB 等)阳性

中华医学会内分泌学分会 PA 诊疗共识^[9],如 ARR 升高且醛固酮 > 15 ng/dl 提示醛固酮自主分泌可能,可进一步行盐水试验或卡托普利试验确认。对存在典型库欣体貌的患者,如 8:00 ACTH < 10 pg/ml、皮质醇生理节律消失、1 mg 地塞米松过夜抑制试验不能抑制,可明确诊断^[14];对于临床症状不典型的亚临床库欣综合征患者,共识推荐 1 mg 地塞米松抑制试验作为初筛试验,小剂量地塞米松抑制试验作为确诊试验^[15]。中华医学会内分泌分会提出的《嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识》^[16]推荐检测血浆游离或尿液甲氧基肾上腺素(MN)、甲氧基去甲肾上腺素(NMN)水平进行定性诊断。

在单纯分泌皮质醇的肾上腺库欣综合征患者中,高皮质醇对下丘脑和垂体的直接抑制作用导致促性腺激素释放激素和雄激素(如睾酮、DHEA-S等)水平降低,是识别肾上腺库欣综合征的敏感指标^[17]。因此,如在肾上腺库欣综合征患者中发现雄激素(睾酮、雄烯二酮、DEHA-S等)水平升高,应高度怀疑共分泌瘤的可能。一些学者提出采用中剂量地塞米松抑制试验进行确诊,若雄激素水平不能被抑制(分泌雄激素肿瘤患者睾酮抑制率仅为 9.7%)^[18],则考虑为肾上腺自主分泌。

总之,在肾上腺共分泌瘤中,单一激素异常往往不典型,需同步评估多个激素轴的功能状态,当存在两种及以上肾上腺来源的激素异常分泌,则有助于明确肾上腺共分泌瘤的诊断。

(2)影像学检查:影像学检查在肾上腺共分泌瘤的诊断中具有重要价值,主要包括解剖影像和功能影像两大类。解剖影像以 CT 和 MRI 为主,CT 可清晰显示肿瘤的位置、大小及内部特征(如出血、坏死),同时初步判断良恶性,通常直径 < 4cm、CT 值 < 10 HU 的病变为良性病变。MRI 也有助于判断肿瘤良恶性,恶性肾上腺皮质瘤在 T1WI 上相对于肝实质呈等信号到低信号,而在 T2WI 上相对于肝实质往往呈轻微高信号。此外,嗜铬细胞瘤在 T2WI 上常呈高信号,且信号强度明显高于肝脏,有助于与其他肿瘤进行鉴别^[11]。基于 PET 成像,大部分肾上腺良性病变显示氟代脱氧葡萄糖(FDG)吸收小于肝脏背景,功能性腺瘤的平均最大标准摄取值(SUV_{max})高于非功能性腺瘤^[14]。

功能显像可通过标记特定配体或底物评估肿瘤细胞功能活性,对鉴别分泌类型、辅助定位等具有独特优势。¹²³I-MIBG 是一种去甲肾上腺素类似物,可被嗜铬细胞瘤特异性摄取并积聚,适于评估嗜铬细胞瘤的儿茶酚胺代谢活性。¹¹C-美托咪酯(¹¹C-MTO) PET/CT 靶向肾上腺皮质 CYP11B1 与 CYP11B2 酶,对定位皮质

醇或醛固酮合成瘤具有较高特异性。⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT 靶向 CXCR4 受体,与 CYP11B2 的表达密切相关,对 PA 的诊断具有重要价值^[19]。

(3)双侧肾上腺静脉采血(AVS):AVS 作为 PA 分型的金标准,能够区分单侧醛固酮瘤和双侧病变从而决定治疗方案,其敏感度和特异度均可达到 90% 以上^[9]。AVS 的应用也可扩展至其他肾上腺疾病。我们团队既往一项研究显示,对于 CT 显示双侧肾上腺病变的肾上腺库欣综合征患者,通过测定皮质醇与醛固酮水平计算的偏侧化指数(LI)可判断是否存在单侧皮质醇优势分泌,对于怀疑皮质醇-醛固酮共分泌瘤的患者,可采用 17 α -羟孕酮进行修正,提升采样准确度^[20]。理论上,儿茶酚胺及其代谢产物可能有助于部分 PA 合并亚临床库欣综合征患者的 AVS 结果判断,但目前尚无相关研究报道加以证实^[21]。对于嗜铬细胞瘤患者,仅有个别研究提出,如影像学提示为双侧病变,或伴有醛固酮增多症或皮质醇增多症的临床表现时,可考虑行 AVS 进行鉴别^[22]。

(4)免疫组化:组织病理学检查是确诊肾上腺共分泌瘤的金标准,可通过免疫组化检测激素合成酶和细胞标志物来判断肿瘤的分泌功能和细胞来源。CYP11B1 在束状带中高度表达,是皮质醇合成的关键酶,CYP11B2 则定位于球状带,参与醛固酮的合成。嗜铬细胞瘤常通过嗜铬颗粒蛋白、酪氨酸羟化酶及琥珀酸脱氢酶复合体亚基 B(SDHB)、GATA 结合蛋白 3(GATA3)等标志物进行鉴别^[16]。此外,17 β -羟基类固醇脱氢酶 3 型(17 β -HSD3)可催化雄烯二酮转化为睾酮,对于睾酮的生成至关重要。因此,免疫组化分析可以精确定肾上腺共分泌瘤的功能分型与细胞来源,为进一步治疗提供重要依据。

三、治疗及预后

肾上腺共分泌瘤的治疗目前以手术切除为主要手段。手术方式的选择主要取决于肿瘤大小、定位、功能活性及潜在恶性风险。对直径 < 6 cm、无影像学恶性征象的良性肿瘤,通常推荐经腹腔镜肾上腺切除的微创手术;而对于肿瘤直径较大、局部侵犯或疑似恶性者,则倾向选择开腹手术以确保完整切除^[14]。

围手术期治疗对于患者的预后非常关键。PA 患者术后早期由于对侧肾上腺抑制作用尚未解除,通常需口服氟氢可的松行替代治疗^[9]。若合并皮质醇自主分泌常伴有 HPA 轴抑制,易发生肾上腺皮质功能减退,故对于皮质醇-醛固酮共分泌瘤患者术后应进行糖皮质激素替代治疗,并且根据自主皮质醇分泌的严重程度优化糖皮质激素替代治疗的剂量和持续时间^[23]。

对于皮质醇-雄激素共分泌瘤,术后应给予糖皮质激素替代治疗,而雄激素分泌异常一般在肿瘤切除后迅速恢复,通常无需特殊干预^[13]。对于醛固酮-儿茶酚胺共分泌瘤患者,术前应常规使用 α -肾上腺素能受体阻滞剂(如酚苳明、多沙唑嗪),以降低术中儿茶酚胺骤升导致的高血压危象风险。若患者合并双侧醛固酮分泌过多,行肾上腺次全切除术后,PA 仍可能持续存在,需长期盐皮质激素受体拮抗剂治疗^[24]。

肾上腺共分泌瘤预后取决于肿瘤的组织学特征、激素活性及是否存在恶性行为。绝大多数良性肿瘤在手术切除后预后良好。术后管理需根据肿瘤性质及功能状态定期评估激素水平,应随访血压、生化、激素分泌水平及必要时影像学检查。对于双侧肾上腺肿瘤、Ki-67 指数升高或恶性风险较高的患者需延长随访时间,甚至终身监测,以便及时发现复发或转移情况。

四、总结

肾上腺共分泌瘤发病机制复杂,临床表现多样,诊断和治疗均面临诸多困难。随着影像学、激素检测技术及免疫组化技术的不断进步,肾上腺共分泌瘤的诊断显著提高。在临床实践中,应对发现肾上腺肿块的患者进行仔细的病史采集和体格检查、全面系统地评估激素功能,以减少漏诊或误诊的可能性。术前准确把握肿瘤的激素分泌特征有助于制定更合理的围手术期方案,有效降低并发症发生率,并改善患者长期预后。未来还可进一步开展大规模、多中心的前瞻性研究,探索肾上腺共分泌瘤的流行病学特点、发病机制及最佳治疗方案,进一步提高患者的生活质量和生存率。

参 考 文 献

[1] Hogan MJ, Schambelan M, Biglieri EG. Concurrent hypercortisolism and hypermineralocorticoidism[J]. Am J Med, 1977, 62(5): 777-782.

[2] Ugi S, Yonishi M, Sato D, et al. Coexistence of pheochromocytoma and primary aldosteronism due to multiple aldosterone-producing micronodules in the ipsilateral adrenal gland[J]. Intern Med, 2023, 62(18): 2685-2691.

[3] Garza-García G, Sánchez-Villa JD, Díaz-Trueba FE, et al. Androgen and cortisol cosecreting adrenal adenoma and tuberculous lymphadenitis[J]. JCEM Case Rep, 2024, 2(10): luae171.

[4] Chen Y, Tan L, Chen T, et al. Diagnostic and therapeutic approaches to a case of pregnancy complicated by bilateral adrenocortical adenomas with primary aldosteronism and Cushing's syndrome[J]. Endocrine, 2025, 87(2): 822-829.

[5] Dillon M, Shteyman S, Rabiehashemi S, et al. A large benign adrenocortical adenoma cosecreting testosterone and cortisol[J]. JCEM Case Rep, 2024, 2(5): luae045.

[6] Gao H, Li L, Chen F, et al. Bilateral co-secretory lesions presenting with coexisting Cushing syndrome and primary aldosteronism: a case report[J]. BMC Endocr Disord, 2023, 23(1): 263.

[7] Lee BC, Chang YL, Chen PT, et al. Myosteotosis and sarcopenia are linked to autonomous cortisol secretion in patients with aldosterone-producing adenomas[J]. Hypertens Res, 2025, 48(2): 519-528.

[8] Peng KY, Liao HW, Chan CK, et al. Presence of subclinical hypercortisolism in clinical aldosterone-producing adenomas predicts lower clinical success[J]. Hypertension, 2020, 76(5): 1537-1544.

[9] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2024 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2025, 41(1): 12-24.

[10] Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma[J]. Endocr Rev, 2014, 35(2): 282-326.

[11] Grazzini G, Pradella S, De Litteris F, et al. Adrenal mass evaluation: suspicious radiological signs of malignancy[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(5): 1234-1245.

[12] Sahin SB, Yucel AF, Bedir R, et al. Testosterone- and cortisol-secreting adrenocortical oncocytoma: an unusual cause of hirsutism[J]. Case Rep Endocrinol, 2014, 2014: 206890.

[13] Kobayashi T, Imachi H, Sato S, et al. Bilateral adrenocortical adenomas along with virilization and Cushing's syndrome[J]. Intern Med, 2019, 58(3): 405-409.

[14] 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.

[15] 白求恩精神研究会内分泌和糖尿病学分会《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.

[16] 中华医学会内分泌学分会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 737-750.

[17] 刘梦思, 张文婧, 朱科盈, 等. 血清硫酸脱氢表雄酮在库欣综合征病因鉴别诊断中的应用[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(36): 2822-2827.

[18] 戴好, 卢琳, 邢小平, 等. 中剂量地塞米松雄激素抑制试验在女性高雄激素血症中的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(26): 2073-2077.

[19] Zuo R, Liu S, Xu L, et al. Key to the treatment of primary aldosteronism in secondary hypertension: subtype diagnosis[J]. Curr Hypertens Rep, 2023, 25(12): 471-480.

[20] An X, Chen T, Mo D, et al. Role of adrenal venous sampling in the differential diagnosis and treatment protocol of ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral adrenal lesions[J]. Endocrine, 2023, 81(3): 562-572.

[21] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会肿瘤内分泌学组, 中国内分泌性高血压协作组. 肾上腺静脉取血操作规范和结果解读专家共识(2025 年版)[J]. 中华内分泌外科杂志, 2025, 19(1): 1-7.

[22] 关晓峰, 李健玲, 刘权, 等. 肾上腺静脉采血在嗜铬细胞瘤定性和定位诊断中的价值[J]. 微创泌尿外科杂志, 2022, 11(6): 367-371.

[23] Naruse M, Katabami T, Shibata H, et al. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021[J]. Endocr J, 2022, 69(4): 327-359.

[24] Mao JJ, Baker JE, Rainey WE, et al. Concomitant pheochromocytoma and primary aldosteronism: a case series and literature review[J]. J Endocr Soc, 2021, 5(8): bvab107.

(收稿日期: 2025-05-25)

(本文编辑: 李丹青)