·临床研究·

不同性别、年龄肾上腺意外瘤患者1173例病因构成特点

张 毅[1,2]，李乐乐[1]，谷伟军[1]，杨国庆[1]，吕朝晖[1]，母义明[1]，窦京涛[1*]

（[1]解放军总医院内分泌科，全军内分泌代谢重点实验室，北京 100853；[2]诸城市人民医院内分泌科，潍坊 262200）

【摘 要】目的 总结不同性别、年龄肾上腺意外瘤（AI）患者的病因构成特点。**方法** 收集1994年7月至2013年7月在解放军总医院内分泌科住院诊治的1173例AI患者的病历资料，进行回顾性分析。**结果** 无论男性组还是女性组，肾上腺无功能瘤所占比例均居于首位。男性组嗜铬细胞瘤比例高于女性组，差异有统计学意义（$P = 0.001$）。女性组亚临床库欣综合征所占比例显著高于男性组，差异有统计学意义（$P = 0.005$）。男性组肾上腺转移癌的发病率显著高于女性组（$P = 0.006$）。各年龄段AI患者中，居于首位的都是无功能瘤。随增龄，肾上腺无功能瘤所占比例呈上升趋势（$P = 0.028$）；嗜铬细胞瘤所占比例随增龄呈下降趋势（$P < 0.001$）。男性组不同年龄段AI患者的病因分布差异无统计学意义。女性组随增龄肾上腺无功能瘤所占比例呈明显上升趋势（$P = 0.005$），≥70岁组所占比重最高；嗜铬细胞瘤所占比例随增龄呈下降趋势（$P < 0.001$）。**结论** AI的病因构成存在性别和年龄差异。

【关键词】肾上腺肿瘤；库欣综合征；醛固酮增多症；嗜铬细胞瘤

【中图分类号】 R586 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.003

Etiological factors of adrenal incidentaloma patients of different genders and ages: analysis of 1173 Chinese cases

ZHANG Yi[1,2], LI Le-Le[1], GU Wei-Jun[1], YANG Guo-Qing[1], LYU Zhao-Hui[1], MU Yi-Ming[1], DOU Jing-Tao[1*]

([1]Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrine and Metabolism of PLA, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]Department of Endocrinology, People's Hospital of Zhucheng City, Weifang 262200, China)

【Abstract】 Objective To summarize the characteristics of etiological factors in patients with different genders and ages who were diagnosed as adrenal incidentaloma (AI). **Methods** Clinical data of 1173 AI patients admitted to Chinese PLA General Hospital from July 1994 and July 2013 were collected and retrospectively analyzed. **Results** For both males and females, non-functional adrenal tumors had the highest proportion. The proportion of pheochromocytoma was obviously higher in the males than in the females ($P = 0.001$), but that of subclinical Cushing's syndrome was just the opposite ($P = 0.005$). The incidence of metastatic adrenal carcinoma was significantly higher in the male than in the female patients ($P = 0.006$). Non-functional adrenal tumors still occupied the highest proportion among the patients at different ages. With aging, the proportion of the lesions was also elevated ($P = 0.028$), but that of pheochromocytoma was declined ($P < 0.001$). There was no significant difference in etiological factors among the male patients at different ages, but the proportion of non-functional adrenal tumors was increased among the female patients with aging ($P = 0.005$), with those over 70 years old taking the highest. The proportion of pheochromocytoma was reduced with aging ($P < 0.001$). **Conclusion** There are significant gender- and age-related differences in etiological factors in AI patients.

【Key words】 adrenal gland neoplasms; Cushing's syndrome; primary aldosteronism; pheochromocytoma

ZHANG Yi and LI Le-Le are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: DOU Jing-Tao, E-mail: jingtaodou@sohu.com

近20年来，随着人们健康体检意识的不断增强，再加上生化检测、B超、CT、MRI以及核素显像等技术的飞速发展，肾上腺意外瘤（adrenal incidentaloma，AI）的检出率逐年升高，相关报道日益增多[1−3]。AI的功能状态和良恶性是临床医师的关注焦点。目前，国内外对于AI病因构成的研究主要集中在术后病理结果[4]、临床功能评估[2,5]、影像学表现[6]等层面，而从性别、年龄层面的研究较为

收稿日期：2015−06−15；**修回日期：**2015−10−20

李乐乐，为共同第一作者

通信作者：窦京涛，E-mail: jingtaodou@sohu.com

罕见。基于此背景，本研究拟通过对大样本临床资料的回顾分析，阐述不同年龄、性别AI患者的病因构成特点，以期指导AI的临床治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集1994年7月至2013年7月在解放军总医院内分泌科住院诊治的1173例AI患者的病历资料，其中男629例（53.62%），女544例（46.38%），年龄（50.84±12.13）岁。AI的诊断标准：依据2009年美国临床内分泌医师协会（American Association of Clinical Endocrinologists，AACE）与美国内分泌外科医师协会（American Association of Endocrine Surgeons，AAES）联合编写的AI诊治指南，即采用影像学方法检查一些与肾上腺疾病无关的症状或常规体格检查时意外发现肾上腺及肾上腺所在区域的肿瘤。除外癌症诊断检查时所发现的肾上腺占位[7]。

1.2 方法

对所有患者行内分泌功能评估。以下2项检查结果异常者可确诊库欣综合征：（1）24h尿游离皮质醇（urinary free cortisol，UFC）；（2）促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone，ACTH）；（3）皮质醇节律；（4）午夜1mg地塞米松抑制试验（1mg-dexamethasone suppression test，1mg-DST）；（5）小剂量地塞米松抑制试验（low dose dexamethasone suppression test，LDDST）。1mg-DST和LDDST以抑制后血皮质醇水平＞50nmol/L为诊断切点。确诊库欣综合征者依据ACTH水平及大剂量地塞米松抑制试验（high dose dexamethasone suppression test，HDDST）来鉴别库欣病和肾上腺性库欣综合征。采用血浆醛固酮/肾素值（aldosterone-to-renin ratio，ARR）筛查原发性醛固酮增多症，比值＞30者进一步行卧立位试验、盐水输注试验和开博通试验。老年患者、心功能不全以及严重高血压患者未行盐水输注试验。通过测定24h尿儿茶酚胺、影像学评估、行间碘苄胍（metaiodobenzylguanidine，MIBG）扫描等诊断嗜铬细胞瘤，手术患者同时依据术后病理学诊断。肾上腺皮质癌和转移癌依据术后病理诊断。

采用两种方式进行分组后讨论病因的构成特点。（1）依据性别分为两组：男性组（$n=629$）和女性组（$n=544$）。（2）依据年龄段分为6组：＜30岁组（$n=55$）；30～39岁组（$n=135$）；40～49岁组（$n=343$）；50～59岁组（$n=360$）；60～69岁组（$n=207$）；≥70岁组（$n=73$）。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示，组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料

1173例AI患者中，病变位于左侧者517例（44.08%），位于右侧者558例（47.57%），位于双侧者98例（8.35%）。

2.2 不同性别AI患者的病因构成特点

两组患者的年龄、侧别、是否合并高血压、是否手术、首诊原因等均无显著性差异。男女两组肾上腺无功能瘤所占比例均居于首位，其次是嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症和亚临床库欣综合征。男性组嗜铬细胞瘤比例高于女性组，差异有统计学意义（14.47% *vs* 8.46%，$P=0.001$）。女性组亚临床库欣综合征所占比例显著高于男性组，差异有统计学意义（7.54% *vs* 3.82%，$P=0.005$）。肾上腺无功能瘤、原发性醛固酮增多症、肾上腺皮质癌所占比例在两组间无显著性差异。男性组肾上腺转移癌所占比例显著高于女性组（2.23% *vs* 0.37%，$P=0.006$）。神经母细胞瘤总例数较少，性别差异不具有临床意义（表1）。

2.3 不同年龄段AI患者的病因构成特点

各年龄段AI患者中，居于首位的都是无功能瘤，其次是嗜铬细胞瘤。随增龄，肾上腺无功能瘤所占比例呈上升趋势（54.55%→72.60%，$P=0.028$）；嗜铬细胞瘤所占比例随增龄呈下降趋势（29.09%→10.96%，$P<0.001$）；亚临床库欣综合征和原发性醛固酮增多症在各年龄组分布差异无统计学意义，但可见亚临床库欣综合征在30～39岁组所占比重较高，而原发性醛固酮增多症在40～49岁组所占比重较高（表2）。

2.4 不同性别、年龄AI患者的病因构成特点

2.4.1 男性组不同年龄段AI患者的病因特点 病因分布差异无统计学意义。但可见肾上腺无功能瘤、原发性醛固酮增多症所占比重随增龄变化呈明显上升趋势；嗜铬细胞瘤所占比重呈下降趋势（30.00%→20.51%，$P=0.049$）；亚临床库欣综合征在40～49岁组所占比例最高（表3）。

表1 不同性别AI患者的特征及病因分布比较
Table 1 Comparison of characteristics and etiological factors between different genders of AI patients

Index	Male group (n = 629)	Female group (n = 544)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	50.51 ± 11.98	51.23 ± 12.31
Laterality[n(%)]		
Left	270 (42.9)	247 (45.4)
Right	299 (47.5)	259 (47.6)
Bilateral	60 (9.5)	38 (7.0)
Taking operation[n(%)]	329 (52.3)	306 (56.2)
Combined hypertension[n(%)]	369 (58.7)	299 (55.0)
Reasons for abdominal imaging[n(%)]		
Routine medical checkup	272 (43.24)	226 (41.54)
Thoracic disease	36 (5.72)	26 (4.78)
Abdominal pain	74 (11.76)	66 (12.13)***
Low back pain	32 (5.09)	37 (6.80)
Urinary tract disease	21 (3.34)	27 (4.96)
Hepatobilitary disease	29 (4.61)	19 (3.49)
Others	165 (26.23)	143 (26.29)
Etiological factors[n(%)]		
Non-functional adrenal tumors	426 (67.73)	383 (70.40)
Pheochromocytoma	91 (14.47)	46 (8.46)**
Subclinical Cushing's syndrome	24 (3.82)	41 (7.54)**
Primary aldosteronism	38 (6.04)	46 (8.46)
Adrenal carcinoma	10 (1.59)	10 (1.84)
Adrenal metastatic carcinoma	14 (2.23)	2 (0.37)**
Neuroblastoma	1 (0.16)	1 (0.18)
Others	25 (3.97)	15 (2.76)

Compared with male group, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$

2.4.2 女性组不同年龄段AI患者的病因特点 相比男性组，女性组不同年龄段AI病因分布有很大差异：女性组随增龄肾上腺无功能瘤所占比例呈明显上升趋势（52.00%→82.35%，$P = 0.005$），≥70岁组所占比重最高；嗜铬细胞瘤所占比例随增龄呈下降趋势（28.00%→0.00%，$P < 0.001$）；亚临床库欣综合征和原发性醛固酮增多症在各年龄组分布的差异无统计学意义，但可见亚临床库欣综合征在30～39岁组所占比重较高，而原发性醛固酮增多症在40～49岁组所占比重较高（表4）。

3 讨 论

内分泌系统的部分疾病在患病率方面存在显著的性别差异和年龄差异。在AI的众多病因中，亚临床库欣综合征检出率存在性别差异和年龄差异[8]；对肾上腺皮质癌的流行病学研究也显示其总体患病率呈双峰状，好发于＜5岁的儿童及40～50岁的成年人，女性略高于男性（1.5∶1）[9]。因此，不同性别、不同年龄AI患者的病因分布特征必然存在一定差异，但相关报道国内外均较为罕见。

目前，流行病学资料已经显示AI在老年人群中的患病率显著高于年轻人群[10,11]，但未见显著的性别差异[7,9]。文献报道[4]，由于临床实际工作中对就诊病例存在转诊选择偏倚，发现右侧AI较左侧更多见，约10%～15%的病例为双侧病变。本研究资料也显示住院的AI患者主要集中在40～60岁之间，无明显性别差异，就病变侧别而言，也是右侧略多于左侧，双侧病变所占比例与文献中报道接近。因此，本研究资料虽来源于单中心，但是仍具有较好的代表性。此外，依据临床功能评估结果来描述病因分布特点，能更好地模拟内分泌科患者实际就诊情景，具有一定的临床意义。

本资料中女性组亚临床库欣综合征所占比重显著高于男性组，而嗜铬细胞瘤和转移癌比重偏低。Comlekci等[12]对376例AI患者进行回顾性分析，得出41例亚临床库欣综合征中男女比例为1∶4.1，提示女性患者显著多于男性。有关库欣综合征的文献[13]中也报道其女性患病多于男性，男女比例为1/3～1/8。另有报道显示[7]，亚临床库欣综合征的男女患病差异不及库欣综合征显著，但是仍倾向于女性高检出

表2 不同年龄段AI患者的病因分布比较
Table 2 Comparison of etiological factors among AI patients at different ages [n(%)]

Etiological factor	Age (years)						χ^2	P
	< 30 (n = 55)	30−39 (n = 135)	40−49 (n = 343)	50−59 (n = 360)	60−69 (n = 207)	≥70 (n = 73)		
Non-functional adrenal tumors	30 (54.55)	82(60.74)	237 (69.10)	255 (70.83)	152 (73.43)	53 (72.60)	12.569	0.028
Pheochromocytoma	16 (29.09)	26 (19.26)	36 (10.50)	35 (9.72)	16 (7.73)	8 (10.96)	28.629	< 0.001
Subclinical Cushing's syndrome	3 (5.45)	11 (8.15)	25 (7.29)	19 (5.28)	6 (2.90)	1 (1.37)	8.983	0.110
Primary aldosteronism	1 (1.82)	7 (5.19)	31 (9.04)	27 (7.50)	13 (6.28)	5 (6.85)	5.282	0.328
Adrenal carcinoma	2 (3.64)	2 (1.48)	6 (1.75)	6 (1.67)	2 (0.97)	2 (2.74)	−	−
Adrenal metastatic carcinoma	0 (0.00)	1 (0.74)	3 (0.87)	5 (1.39)	5 (2.42)	2 (2.74)	−	−
Neuroblastoma	1 (1.82)	1 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	−	−
Addison's disease	1 (1.82)	1 (0.74)	1 (0.29)	1 (0.28)	1 (0.48)	0 (0.00)	−	−
Others	1 (1.82)	4 (2.96)	4 (1.17)	12 (3.33)	12 (5.80)	2 (2.74)	−	−

表3 男性组中不同年龄段AI患者的病因分布

Table 3 Etiological factors in male AI patients at different ages [*n*(%)]

Etiological factor	Age (years)						χ^2	*P*
	< 30 (*n* = 30)	30−39 (*n* = 75)	40−49 (*n* = 189)	50−59 (*n* = 195)	60−69 (*n* = 101)	≥70 (*n* = 39)		
Non-functional adrenal tumors	17 (56.67)	48 (64.00)	133 (70.37)	135 (69.23)	68 (67.33)	25 (64.10)	3.198	0.669
Pheochromocytoma	9 (30.00)	15 (20.00)	23 (12.17)	25 (12.82)	11 (10.89)	8 (20.51)	11.116	0.049
Subclinical Cushing's syndrome	1 (3.33)	2 (2.67)	12 (6.35)	5 (2.56)	3 (2.97)	1 (2.56)	4.782	0.443
Primary aldosteronism	1 (3.33)	3 (4.00)	12 (6.35)	11 (5.64)	8 (7.92)	3 (7.69)	1.838	0.871
Adrenal carcinoma	1 (3.33)	1 (1.33)	3 (1.59)	4 (2.05)	0 (0.00)	1 (2.56)	−	−
Adrenal metastatic carcinoma	0 (0.00)	1 (1.33)	3 (1.59)	5 (2.56)	4 (3.96)	1 (2.56)	−	−
Neuroblastoma	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	−	−
Addison's disease	1 (3.33)	1 (1.33)	1 (0.53)	1 (0.51)	1 (0.99)	0 (0.00)	−	−
Others	0 (0.00)	3 (4.00)	2 (1.06)	9 (4.62)	6 (5.94)	2 (5.13)	−	−

表4 女性组中不同年龄段AI患者的病因分布

Table 4 Etiological factors in female AI patients at different ages [*n*(%)]

Etiological factor	Age (years)						χ^2	*P*
	< 30 (*n* = 25)	30−39 (*n* = 60)	40−49 (*n* = 154)	50−59 (*n* = 165)	60−69 (*n* = 106)	≥70 (*n* = 34)		
Non-functional adrenal tumors	13 (52.00)	34 (56.67)	104 (67.53)	120 (72.73)	84 (79.25)	28 (82.35)	16.810	0.005
Pheochromocytoma	7 (28.00)	11 (18.33)	13 (8.44)	10 (6.06)	5 (4.72)	0 (0.00)	26.128	< 0.001
Subclinical Cushing's syndrome	2 (8.00)	9 (15.00)	13 (8.44)	14 (8.48)	3 (2.83)	0 (0.00)	11.317	0.045
Primary aldosteronism	0 (0.00)	4 (6.67)	19 (12.34)	16 (9.70)	5 (4.72)	2 (5.88)	8.074	0.152
Adrenal carcinoma	1 (4.00)	1 (1.67)	3 (1.95)	2 (1.21)	2 (0.97)	1 (2.94)	−	−
Adrenal metastatic carcinoma	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.89)	1 (2.94)	−	−
Neuroblastoma	1 (4.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	−	−
Others	1 (4.00)	1 (1.67)	2 (1.30)	3 (1.82)	6 (5.66)	2 (5.88)	−	−

率。目前尚缺乏对亚临床库欣综合征男女患病率的大样本资料，需要进一步研究来佐证。肾上腺转移癌较多发生于男性患者，相关证据[4,12,14]较为充分，本研究也得出类似结论。遗憾的是，目前研究尚不能解释出现这种性别差异的原因。

对不同年龄段AI的病因分布特征进行分析提示无功能瘤所占比重随增龄呈上升趋势，嗜铬细胞瘤呈下降趋势。Comlekci等[12]的研究也得出类似结论。老年患者AI高发的主要因素包括：（1）老年人肾上腺皮质缺血和萎缩，出现代偿性增生导致肾上腺部位易于形成结节；（2）血管病变。这两种病变通常不会导致肾上腺分泌功能亢进，因此造成无功能瘤比例显著升高，而相应地嗜铬细胞瘤比重呈下降趋势。由于年轻患者功能性肿瘤发生比例更高，提示我们临床上对于年轻患者要更严格谨慎评估其有无功能。

进一步分析发现不同性别AI病因分布随年龄变化存在差异，女性组年龄差异更甚。多因素共同作用可能导致出现这种年龄和性别的差异，比如饮食、环境、激素水平、遗传因素等等，尚须进一步研究造成其差异性的具体原因。更大规模的病例分析有助于证实这种差异，而深层次的基础实验室研究有望对这种差异做出解释。

本研究的局限性在于其性质是回顾性、横断面研究。首先，病例选择从1994年至2013年，时间跨度较大，此期间临床上对AI的认识会逐渐深入，因此可能会降低研究结论的论证强度；其次，研究资料源自综合性三级甲等医院，其住院患者主要为一、二级医院转诊患者，许多体积较小、无临床表现的意外瘤患者可能未进一步转诊，有一定的转诊偏倚，仅能反映国内综合性三级甲等医院AI病因的分类特点，代表性则欠佳；再者，回顾性研究缺乏随访观察资料，某些无功能性病变可能在随访中出现功能亢进或是恶变，对无功能瘤的进一步随访研究将会为我们提供更多的诊治经验。

【参考文献】

[1] Androulakis Ⅱ, Kaltsas G, Piaditis G, *et al*. The clinical significance of adrenal incidentalomas[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(5): 552−560.

[2] Li LL, Dou JT, Gu WJ, *et al*. Etiologies of 1173 hospitalized cases with adrenal incidentaloma[J]. Natl Med J China, 2014, 94(8): 587−590. [李乐乐, 窦京涛, 谷伟军, 等. 1173例肾上腺意外瘤病因构成分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(8): 587−590.]

[3] Li LL, Dou JT, Gu WJ, *et al*. Clinical analysis of 4049 hospitalized cases of adrenal lesions[J]. Natl Med J China, 2014, 94(42): 3314−3318. [李乐乐, 窦京涛, 谷伟军, 等. 4049例肾上腺病变回顾性临床分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(42): 3314−3318.]

[4] Bin X, Qing Y, Wang LH, *et al*. Adrenal incidentalomas: experience from a retrospective study in a Chinese population[J]. Urol Oncol, 2011, 29(3): 270−274.

[5] Cho YY, Suh S, Joung JY, *et al*. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas[J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(5): 557−564.

[6] Kim J, Bae KH, Choi YK, *et al*. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2013, 28(1): 20−25.

[7] Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, *et al*. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guildlines for the management of adrenal incidentalomas[J]. Endocr Pract, 2009, 15(Suppl 1): 1−20.

[8] Terzolo M, Pia A, Reimondo G, *et al*. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2012, 76(1): 12−18.

[9] Patalano A, Brancato V, Mantero F. Adrenocortical cancer treatment[J]. Horm Res, 2009, 71(Suppl 1): 99−104.

[10] Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH, *et al*. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 2004−2015.

[11] Barzon L, Sonino N, Fallo F, *et al*. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas[J]. Eur J Endocrinol, 2003, 149(4): 273−285.

[12] Comlekci A, Yener S, Ertilav S, *et al*. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience[J]. Endocrine, 2010, 37(1): 40−46.

[13] Ning G, Zhou WW, Chen JL. Clinical Endocrinology[M]. Shanghai: Shanghai Scientific Technical Publishers , 2011: 533−542. [宁 光, 周薇薇, 陈家伦. 临床内分泌学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 533−542.]

[14] Lam KY, Lot CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital[J]. Clin Endocrinol, 2002, 56(1): 95−101.

（编辑：吕青远）