

内 分 泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002747

488例肾上腺意外瘤住院患者临床特征及诊疗

赵乃蕊¹,袁戈恒²,张俊清²

(1. 沧州市中心医院内分泌科,沧州 061000;2. 北京大学第一医院内分泌科,北京 100034)

【摘要】目的:分析肾上腺意外瘤(adrenal incidentaloma, AI)的临床特点和诊治现状。**方法:**回顾性分析 2012 年 1 月至 2018 年 12 月在北京大学第一医院住院,符合 AI 诊断标准的 488 例患者病例资料。**结果:**①488 例 AI 患者中,326 例(66.80%)为体检发现,409 例(83.81%)为无功能占位;②180 例经手术治疗的 AI 患者中,27 例(15.00%)病理诊断为嗜铬细胞瘤,甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)诊断效力曲线下面积为 0.906,灵敏度为 92.9%,特异度为 81.6%,约登指数为 0.745;计算机断层扫描(computed tomography, CT)联合血去甲肾上腺素、尿去甲肾上腺素诊断曲线下面积为 0.828,敏感度为 77.8%,特异度为 85.3%,约登指数为 0.631;③评估隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验对亚临床库欣综合征(subclinical Cushing's syndrome, SCS)的诊断价值,抑制后皮质醇最佳切点为 2.1 $\mu\text{g/dL}$,曲线下面积为 0.967,敏感度为 93.3%,特异度为 92.4%,约登指数为 0.857;④65 例无功能 AI 随访半年至 7 年,2 例进展为 SCS;⑤31 例<1 cm 的肾上腺占位,仅 2 例(6.45%)为原醛症。**结论:**①2/3 的 AI 为常规体检发现,是意外瘤发病率增加的主要原因,84%为无功能占位;②CT 联合血、尿去甲肾上腺素诊断嗜铬细胞瘤的价值不及血 NMN;③隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验诊断 SCS 的最佳切点为 2.1 $\mu\text{g/dL}$,优于 1.8 $\mu\text{g/dL}$;④无功能 AI 有进展为亚临床库欣可能;⑤<1 cm 的肾上腺占位功能评价意义不大,可能仅需影像学随访。

【关键词】肾上腺意外瘤;亚临床库欣综合征;嗜铬细胞瘤;原发性醛固酮增多症;地塞米松抑制试验

【中图分类号】R736.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-12

Clinical research of 488 inpatients with adrenal incidentaloma

Zhao Nairui¹, Yuan Geheng², Zhang Junqing²

(1. Department of Endocrinology, Cangzhou Central Hospital;

2. Department of Endocrinology, Peking University First Hospital)

【Abstract】Objective: To analyze the clinical characteristics and current status of diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma (AI). **Methods:** Clinical data of 488 patients admitted to Peking University First Hospital who met the AI diagnostic criteria from January 2012 to December 2018 were retrospectively analyzed. **Results:** ①Of the 488 AI patients, 326 cases (66.80%) were found during physical examination, 409 cases (83.81%) were non-functional lesion. ②There were 180 cases received surgical treatment, among which 27 patients (15.00%) were pathologically diagnosed as pheochromocytoma. The area under curve of blood normetanephrine (NMN) in the diagnosis of pheochromocytoma was 0.906, with the sensitivity of 92.9%, the specificity of 81.6%, and the Youden's index of 0.745. The area under curve of the joint test by computed tomography (CT), blood norepinephrine (NE) and urine NE was 0.828, with the sensitivity of 77.8%, the specificity of 85.3%, and the Youden's index of 0.631. ③To evaluate the diagnostic value of overnight 1 mg dexamethasone inhibition test for subclinical Cushing's syndrome (SCS), the area under curve of the 1 mg overnight dexamethasone inhibition test in diagnosis of SCS was 0.967, the optimal cut-off point was 2.1 $\mu\text{g/dL}$, with the sensitivity of 93.3%, the specificity of 92.4%, and the Youden's index of 0.857. ④A total of 65 patients of non-functional AI were followed up for 6 months to 7 years, and only 2 cases progressed to SCS. ⑤There were 31 additional cases of adrenal mass <1 cm, and only 2 cases (6.45%) were primary aldosteronism. **Conclusion:** ①Two thirds of AI was found by routine physical examination, which was

作者介绍:赵乃蕊, Email: 104107znr@163.com,

研究方向:肾上腺意外瘤、糖尿病及大血管病变诊治。

通信作者:袁戈恒, Email: bdy_ygh@126.com。

基金项目:河北省卫生健康委医学科学研究课题计划资助项目(编号:20200306)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210114.0919.004.html>

(2021-01-14)

the main reason for the increase of incidence of accidental tumor, and 84% of which was non-functional lesions. ②The value of CT combined with blood NE and urine NE in the diagnosis of pheochromocytoma is lower than that of blood NMN. ③The optimal cut-off point for the 1 mg overnight dexamethasone inhibition test diagnosis of SCS is 2.1 $\mu\text{g/dL}$, which

is better than 1.8 $\mu\text{g/dL}$. ④Non-functional AI may progress to SCS. ⑤The clinical significance of adrenal lesions <1 cm function evaluation is unlikely to require, while imaging follow-up may be only required.

[Key words] adrenal incidentaloma; subclinical Cushing's syndrome; pheochromocytoma; primary aldosteronism; dexamethasone inhibition test

随着医学影像技术的进步及人们健康意识的提高,肾上腺意外瘤(adrenal incidentaloma, AI)的检出率随之上升,现已成为内分泌科就诊患者的主要原因之一。本研究对北京大学第一医院近 7 年的 488 例 AI 住院患者进行回顾性分析,了解该疾病的临床特点及诊治现状,从而更好地指导临床工作。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 1 月至 2018 年 12 月于北京大学第一医院住院诊治的 519 例意外发现的肾上腺占位患者病例资料,其中瘤体直径 ≥ 1 cm 的肾上腺占位性病变定义为 AI,共 488 例,年龄 13~85 岁,男性 243 例,女性 245 例,瘤体直径 1.0~14.5 cm;其中 180 例行外科手术治疗;另外 31 例患者瘤体直径 <1 cm,年龄 13~85 岁,男性 12 例,女性 19 例。

AI 诊断根据 2016 年欧洲指南定义进行界定,即因非肾上腺疾病的其他原因行影像学检查时意外发现的直径 ≥ 1 cm 的肾上腺占位性病变^[1]。

1.2 方法

记录并回顾性分析患者病例资料,包括一般资料、首诊原因、内分泌实验室检查、影像学资料、是否手术及术后病理结果等。

亚临床库欣综合征(subclinical Cushing's syndrome, SCS)诊断:检测血清皮质醇节律、24 h 尿游离皮质醇指标至少 1 项异常,隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验和小剂量地塞米松抑制试验,血皮质醇 >50 nmol/L (1.8 $\mu\text{g/dL}$)^[2-3],且术后病理为肾上腺皮质腺瘤者。

原发性醛固酮增多症诊断:以血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)与血浆肾素浓度(plasma renin concentration, PRC)比值作为筛查指标,即醛固酮-肾素比值(aldosterone-renin ratio, ARR) >3.7 者进一步行卡托普利试验,如试验后血浆醛固酮浓度下降 $<30\%$ 支持原醛诊断。

嗜铬细胞瘤诊断:根据血、尿去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)、多巴胺(dopamine, DA)及血甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN)、甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)进行定性诊断,结合计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和术后病理综合作出临床诊断。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。正态性检验用 K-S 检验,非正态分布资料用 Mann-Whitney U 检验,并用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示;符合正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。诊断效能评价用灵敏度、特异度数值表示;约登指数=灵敏度+特异度-1;切点选择采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 AI 患者首诊原因及病因分析

488 例 AI 患者年龄 55(46, 62)岁;瘤体直径 2.2(1.5, 3.2) cm;左侧 215 例(44.06%),右侧 230 例(47.13%),双侧 43 例(8.81%)。326 例(66.80%)首诊为常规体检发现肾上腺占位;全部 488 例 AI 患者中 181 例(37.09%)腹部 CT 检查发现,107 例(21.93%)胸部 CT 检查发现,183 例(37.5%)腹部彩超发现。内分泌功能评估:409 例(83.81%)为无功能占位;79 例(16.19%)为功能性占位,其中嗜铬细胞瘤 36 例,占 7.38%;SCS 32 例,占 6.56%;原发性醛固酮增多症 11 例,占 2.25%。手术评估:180 例患者行手术治疗,术后病理诊断为嗜铬细胞瘤 27 例(15.00%)、肾上腺皮质癌 6 例(3.33%)、转移瘤 2 例(1.11%)(表 1)。

表 1 肾上腺意外瘤病因构成比($n, \%$)

临床诊断($n=488$)	例数	手术诊断($n=180$)	
			例数
无功能占位	409(83.81)	皮质腺瘤	107(59.44)
无功能腺瘤	357(73.16)	嗜铬细胞瘤	27(15.00)
髓样脂肪瘤	7(1.43)	肾上腺皮质癌	6(3.33)
囊肿	7(1.43)	肾上腺转移癌	2(1.11)
其他 ^a	38(7.79)	髓样脂肪瘤	6(3.33)
功能性占位	79(16.19)	囊肿	8(4.44)
嗜铬细胞瘤	36(7.38)	节细胞神经瘤	10(5.56)
亚临床库欣	32(6.56)	其他 ^b	14(7.78)
原发性醛固酮增多症	11(2.25)		

注:a,包括神经鞘瘤 2 例,畸胎瘤 3 例,脂肪瘤 3 例,淋巴管囊肿 3 例,肾上腺转移癌 3 例,节细胞神经瘤 5 例,血肿 5 例,性质未明 14 例;b,包括肾上腺原始神经外胚叶肿瘤 1 例,纤维母细胞瘤 1 例,平滑肌瘤 1 例,淋巴管囊肿 1 例,陈旧性出血 1 例,假性囊肿 2 例,畸胎瘤 3 例,神经鞘瘤 4 例

表 2 CT 及血 NE、尿 NE 联合检测对嗜铬细胞瘤的诊断价值

指标	曲线下面积	敏感度/%	特异度/%	约登指数	95%CI		P 值
					下限	上限	
血 NE	0.724	55.6	91.2	0.467	0.582	0.866	0.002
尿 NE	0.714	50.0	96.9	0.469	0.550	0.878	0.017
CT	0.783	63.0	93.3	0.563	0.670	0.896	0.000
CT 联合血 NE、尿 NE	0.828	77.8	85.3	0.631	0.710	0.945	0.000
血 MN	0.787	72.7	78.6	0.513	0.612	0.962	0.004
血 NMN	0.906	92.9	81.6	0.745	0.834	0.978	0.000

2.2 CT 及血 NE、尿 NE 联合检测对嗜铬细胞瘤的诊断价值

27 例 AI 患者术后病理诊断为嗜铬细胞瘤,其瘤体直径为 4.5(2.7,5.5) cm。CT 对嗜铬细胞瘤的诊断价值:曲线下面积为 0.783,敏感度为 63.0%,特异度为 93.3%,约登指数为 0.563。CT 联合血 NE、尿 NE 对嗜铬细胞瘤的诊断价值:曲线下面积为 0.828,敏感度为 77.8%,特异度为 85.3%,约登指数为 0.631。血 MN 对嗜铬细胞瘤的诊断价值:曲线下面积为 0.787,敏感度为 72.7%,特异度为 78.6%,约登指数为 0.513。血 NMN 对嗜铬细胞瘤的诊断价值:曲线下面积为 0.906,敏感度为 92.9%,特异度为 81.6%,约登指数为 0.745(表 2)。

2.3 隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验对 AI 患者中 SCS 的诊断价值

以小剂量地塞米松抑制试验及术后病理诊断 SCS 共 30 例,隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验诊断 SCS 的曲线下面积为 0.967(95%CI=0.936~0.997),抑制后血皮质醇最佳切点为 2.1 $\mu\text{g/dL}$,敏感度为 93.3%,特异度为 92.4%,约登指数为 0.857;选取 1.8 $\mu\text{g/dL}$ 为切点时,敏感度为 100%,特异度为 83.3%,约登指数为 0.833。

2.4 同时行 ARR 筛查及卡托普利确诊试验结果观察

同时行 ARR 筛查和卡托普利确诊试验患者 133 例:ARR>3.7 者 8 例,卡托普利试验阳性 7 例(87.5%),阴性 1 例(12.5%)。

2.5 随访半年至 7 年,AI 患者功能及形态变化

65 例无功能 AI 进行半年至 7 年随访,瘤体直径 ≥ 4 cm 者 7 例,瘤体直径<4 cm 者 58 例。功能改变:2 例(1 年、6 年)进展为 SCS;形态改变:8 例(12.31%)瘤体缩小,7 例(10.77%)瘤体无变化,50 例(76.92%)瘤体增大(0.1~4.2 cm),2 例瘤体直径变化最大者均增长 4.2 cm,其中 1 例随访观察 7 年(1.0 cm 变为 5.2 cm),术后病理为肾上腺髓脂肪瘤,1 例随访观察 7 年(5.8 cm 变为 10.0 cm),术后病理为肾上腺囊肿。

2.6 <1 cm 的肾上腺占位患者临床特点

另入选 31 例<1 cm 的意外发现的肾上腺占位患者(瘤体直径不符合 AI 诊断标准),男性 12 例,女性 19 例;左侧 21 例(67.74%),右侧 7 例(22.58%),双侧 3 例(9.68%);29 例(93.55%)为无功能占位,2 例(6.45%)患者诊断为原发性醛

固酮增多症。

3 讨论

肾上腺意外瘤尸解检出率为 1.0%~8.7%,影像学检查(CT 和 MRI)检出率约为 4%^[3-5],且 70 岁以上老年人群的患病率最高超过 10%^[6]。AI 患者无特异性临床表现,往往于体检时发现。本研究中 2/3 的 AI 患者为常规体检行影像学检查时被发现,可见体检是导致 AI 患病率增加的主要原因。CT、MRI 和超声检查的广泛应用,AI 的检出率大幅度提高。本研究中约 60%的患者通过腹部或胸部 CT 检查发现,37.5%由彩超检查发现。2019 年国内研究报道通过胸部 CT 体检检出的 AI 占 0.76%^[7]。本研究中近 22%的患者由胸部 CT 检查发现,该差异提示可能与胸部 CT 的扫描范围有关。

对于 AI 患者来说,需要专科医师进行内分泌功能和良恶性影像学评估。美国初级保健提供者只对 18.4%的 AI 患者遵照指南进行了全面的内分泌激素评估^[8]。国外研究报道显示无功能占位 88.6%^[9]。本研究中肾上腺无功能占位为 83.81%。对于良性、无功能且瘤体直径 ≤ 4 cm 的占位,指南推荐无须进一步外科手术处理^[1],本研究中有 34 例患者(瘤体直径 ≤ 4 cm 者 29 例)行手术治疗,术后肾上腺囊肿和髓脂肪瘤者占 18%,其余为无功能腺瘤。可见,外科医师亦需进一步提高对 AI 手术指征的认识。

临床工作中,寂静型嗜铬细胞瘤易漏诊。本研究术后病理确诊为嗜铬细胞瘤者占 15%,其中瘤体直径最小者为 1.3 cm。国内外指南推荐首选测定血或尿 MN、NMN 进行嗜铬细胞瘤的筛查^[1,10]。但国内多数医院只能测定血、尿儿茶酚胺进行定性检查,其敏感性较低。本研究中血 NE 的敏感度仅为 55.6%,尿

NE 的敏感度为 50.0%。另 27 例嗜铬细胞瘤患者中有 20 例进行重复(2 或 3 次)尿香草扁桃酸(vanillyl-mandelic acid, VMA)测定,但均为阴性,故临床上只检测尿 VMA 会漏诊寂静型嗜铬细胞瘤患者,应考虑联合其他指标。CT 作为嗜铬细胞瘤首选定位检查,其敏感度为 88%~100%,特异度为 50%~80%^[11]。本研究 4 例患者术前依据 CT 诊断为肾上腺腺瘤,术后病理为嗜铬细胞瘤,其中 2 例术中出現血压、心率大幅波动。可见单独依据 CT 诊断嗜铬细胞瘤并不可靠,本研究中 CT 诊断嗜铬细胞瘤的敏感度为 63.0%,特异度为 93.3%。在诊断效能评价中,以血 NMN 最优。CT 联合血 NE、尿 NE 诊断嗜铬细胞瘤的曲线下面积为 0.828,敏感度为 77.8%,特异度为 85.3%,优于血 NE、尿 NE、CT 和血 MN。因此,在不能检测血 MN、NMN 的情况下,CT 和血 NE、尿 NE 联合检测是诊断嗜铬细胞瘤的重要参考指标。

SCS 在功能性 AI 中所占比例较高,其存在血皮质醇分泌增加,但无典型库欣综合征的症状^[12]。目前对于 SCS 的诊断尚无统一标准。Mantero F 等^[13]研究指出在确诊 SCS 时应行小剂量地塞米松抑制试验进行下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能评估。隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验因为操作简便,为诊断 SCS 的首选筛查试验,但诊断切点存在不同意见^[1-2, 14]。Morelli V 等^[15]研究隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验分别选取 1.8 $\mu\text{g/dL}$ 、3.0 $\mu\text{g/dL}$ 、5.0 $\mu\text{g/dL}$ 评估对预测 SCS 并发病的准确性,发现以 3.0 $\mu\text{g/dL}$ 为诊断切点的预测价值最佳。为提高 SCS 诊断的准确性,需联合检测基础血清促肾上腺皮质激素、血清硫酸脱氢表雄酮等参数^[16]。Akehi Y 等^[17]研究显示当隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验次日 8 点血清皮质醇 $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$ 时,只要联合基础血清促肾上腺皮质激素 $<10 \text{ pg/mL}$ 或 21~24 点血清皮质醇 $\geq 5.0 \mu\text{g/dL}$ 可诊断 SCS。由于诊断标准的不统一,SCS 的患病率为 1%~29%不等^[1]。国内 1 项针对 1 173 例 AI 患者的病因研究结果显示,SCS 的占比为 5.54%^[18]。本研究中 SCS 的占比为 6.56%,考虑与均采用小剂量地塞米松抑制试验抑制后皮质醇 $>1.8 \mu\text{g/dL}$ 为主要诊断标准有关。临床随访研究显示 SCS 患者进展为临床库欣综合征的比例低^[19-22]。但与无功能腺瘤患者相比,其心血管事件发生率及椎体骨折发生率均升高^[20-22],可见 SCS 表

现虽隐匿但仍具有潜在风险。本研究对隔夜 1 mg 地塞米松抑制试验抑制后 8 点皮质醇诊断 SCS 的切点进行分析,切点为 2.1 $\mu\text{g/dL}$ 时敏感度为 93.3%,特异度为 92.4%,约登指数高于切点 1.8 $\mu\text{g/dL}$ (0.857 vs. 0.833)。对于 AI 患者,在权衡敏感性和特异性的情况下,是否提高抑制试验的诊断切点及其临床获益有待进一步研究。

对于原发性醛固酮增多症的诊断,目前 ARR 已成为公认的筛查指标,但国内外 ARR 诊断切点尚不统一,国外指南推荐最佳切点为 3.7^[23]。本研究以 3.7 作为切点值,筛选出 8 例患者进一步行卡托普利试验,7 例不被抑制,可见 ARR 筛查及卡托普利确诊试验一致性较强。

关于 AI 的前瞻性研究较少,不能准确地观察 AI 的发展情况,但研究报道 AI 患者存在肿瘤生长及功能改变的风险^[24]。Barzon L 等^[25]的随访研究显示,AI 患者更易向皮质醇分泌过量发展。本研究随访 65 例无功能 AI 患者半年至 7 年,2 例出现功能改变,进展为 SCS。AI 患者发生皮质醇分泌过量的可能性大;近 77% 的患者出现瘤体增大。本研究中未发现无功能 AI 在发生瘤体增大后出现恶变。对于无功能 AI 的长期随访研究是必要的。

目前指南中不建议对 $<1 \text{ cm}$ 的肾上腺占位进行筛查。本研究另入选 31 例不符合 AI 诊断标准的 $<1 \text{ cm}$ 的肾上腺占位患者,94% 的患者为无功能占位,2 例(6.45%)患者功能性试验诊断为原醛症。因此,不推荐对 $<1 \text{ cm}$ 的肾上腺占位患者进行功能评估是合理的。

综上所述,AI 已成为一种不容忽视的疾病,临床医师应提高对 AI 的管理认识。在临床实践中不断探索并解决 AI 诊治过程中遇到的新问题,提高诊疗水平,为患者提供最有益的指导!

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] Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine

- Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas; executive summary of recommendations[J]. *Endocr Pract*, 2009, 15(5): 450–453.
- [3] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(6): 851–870.
- [4] Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al. Incidentally discovered adrenal tumors; an institutional perspective[J]. *Surgery*, 1991, 110(6): 1014–1021.
- [5] Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series[J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(4): 298–302.
- [6] Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Adrenal incidentalomas; a guide to assessment, treatment and follow-up[J]. *Maturitas*, 2016, 92: 79–85.
- [7] 吴诗嫚, 袁航, 方紫薇, 等. 胸部 CT 体检中发现肾上腺意外瘤的分析[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2019, 25(1): 32–36.
- Wu SM, Yuan H, Fang ZW, et al. Adrenal incidentaloma; evaluation of chest CT screening[J]. *Chin Comput Med Imaging*, 2019, 25(1): 32–36.
- [8] Becker J, Woloszyn J, Bold R, et al. The adrenal incidentaloma; an opportunity to improve patient care[J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(3): 256–257.
- [9] Goh Z, Phillips I, Hunt PJ, et al. Characteristics of adrenal incidentalomas in a New Zealand centre[J]. *Intern Med J*, 2018, 48(2): 173–178.
- [10] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(3): 181–187.
- Department of Adrenology, Endocrinology Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Chin J Endocrinol Metabol*, 2016, 32(3): 181–187.
- [11] Saginoya T, Miyake H, Kiyosue H, et al. Significance of CT findings and catecholamine determination in peripheral blood of asymptomatic pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2001, 61(1): 33–38.
- [12] Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994, 23(3): 539–546.
- [13] Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(2): 637–644.
- [14] Tabarin L, Bardet S, Bertherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2008, 69(6): 487–500.
- [15] Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, et al. Subclinical hypercortisolism; correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73(2): 161–166.
- [16] Yanase T, Oki Y, Katabami T, et al. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome; opinion from the Japan Endocrine Society[J]. *Endocr J*, 2018, 65(4): 383–393.
- [17] Akehi Y, Kawate H, Murase K, et al. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma[J]. *Endocr J*, 2013, 60(7): 903–912.
- [18] 李乐乐, 窦京涛, 谷伟军, 等. 1 173 例肾上腺意外瘤病因分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(8): 587–590.
- Li LL, Dou JT, Gu WJ, et al. Etiologies of 1 173 hospitalized cases with adrenal incidentaloma[J]. *Natl Med J China*, 2014, 94(8): 587–590.
- [19] Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome; a 15-year retrospective study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 396–405.
- [20] Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(4): 779–785.
- [21] Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas; an Italian multicenter study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 827–834.
- [22] Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism; a multicenter longitudinal study[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(8): 1816–1821.
- [23] Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism; case detection, diagnosis, and treatment; an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 1889–1916.
- [24] Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(4): 489–494.
- [25] Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149(4): 273–285.

(责任编辑: 冉明会)