

肾上腺静脉取血在原发性双侧肾上腺大结节性增生患者定位中的应用

宁聪华¹, 王 飞², 桑国耀¹, 蒋 升², 李 辉¹, 权 莉^{2△}

新疆医科大学第一附属医院:1. 医学检验中心;2. 内分泌科, 新疆乌鲁木齐 830000

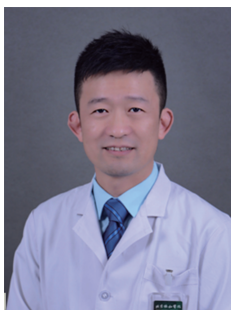
关键词: 肾上腺静脉取血; 库欣综合征; 肾上腺增生

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.003

文章编号:1673-4130(2025)01-0010-04

中图法分类号:R446.1;R586

文献标志码:A



点评专家 程歆琦



第一作者 宁聪华

原发性双侧肾上腺大结节性增生(PBMAH)特征为双侧肾上腺结节性或者腺瘤样增大,含多个径线>10 mm 甚至达 30~40 mm 的非色素性结节,是内源性库欣综合征的罕见病因^[1],发病机制并不明确。在促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖性库欣综合征中,双侧肾上腺结节样增生甚至腺瘤样增生并不少见,而在合并非 ACTH 依赖性库欣综合征中双侧肾上腺占位则实属罕见^[2-3]。这类疾病的诊断难点在于鉴别单侧功能性或双侧功能性占位,国内外目前采用 2 种方式进行判断:(1)¹³¹I-6 β 碘代甲基-19-去甲胆固醇(NP-59)显像^[4]。(2)通过双侧肾上腺静脉取血(AVS)确定^[2,5-6]。目前,第 1 种方法国内尚鲜见开展,国内针对此类患者一般选择第 2 种检查手段。本文报道 1 例非 ACTH 依赖性库欣综合征,原发性双侧肾上腺大结节性增生年轻男性患者的诊疗经过,以为同行提供参考。

1 案例经过

1.1 病史 患者,29 岁,男性,因“发现血压高、头疼 1 年余”入院。现病史:患者自诉于 1 年前无明显诱因出现头痛,表现为整个头部胀痛,持续不缓解,疼痛程度不等,时间不等,伴有恶心,无呕吐,间断心慌,前往当地某医院就诊,测血压 180/130 mmHg,完善头颅

CT、颈椎 CT 未见异常诊断为高血压(具体不详),给予降压药物(药品名称不详),服用 1 个月后血压控制欠佳,仍有头痛,自行停药。2023 年 5 月为进一步诊治,就诊于本院内分泌科,完善肾上腺 CT 平扫+增强检查,结果显示双侧肾上腺结节,考虑腺瘤,遂住院治疗。既往史:高血压史 1 年,未规律服药,血压控制欠佳,血压波动较大。个人史、家族史无特殊。

1.2 入院检查结果 入院体格检查可见患者双侧腋下不典型红色皮纹,无典型库欣综合征外貌,心肺腹未查及明确阳性体征。

实验室检查:血尿便常规、肝功能、肾功能、甲状腺功能、凝血功能均未发现明显异常。糖耐量试验+C 肽释放试验结果提示血糖正常、胰岛功能正常。促肾上腺皮质激素<1.0 pg/mL(参考范围:7.2~63.3 pg/mL)↓,血清皮质醇(上午 10 点)391.70 nmol/L(参考范围:101.2~535.7 nmol/L),24 h 尿游离皮质醇 442.42 nmol/24 h(参考范围:11.8~485.6 nmol/L/24 h)(尿量 2 200 mL/24 h),皮质醇昼夜节律消失:上午 10 点 391.70 nmol/L,下午 6 点 328 nmol/L,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)卧立位试验结果未见明显异常,见表 1。

排除原发性醛固酮增多症。过夜小剂量地塞米松抑制试验结果(390.4 nmol/L)阳性(皮质醇水平未被抑制在 50 nmol/L 以下)。诊断肾上腺皮质激素增多症(库欣综合征)明确。进一步完善定位检查:大剂量地塞米松抑制试验结果(352.0 nmol/L)阳性(皮质醇未被抑制在基线 50%以下)。

影像学检查:肾上腺 CT+增强检查示双侧肾上腺结节,左侧大小约 2.09 cm×1.75 cm,实质内见钙化结节影,右侧大小约 2.38 cm×1.48 cm,考虑腺瘤,见图 1。

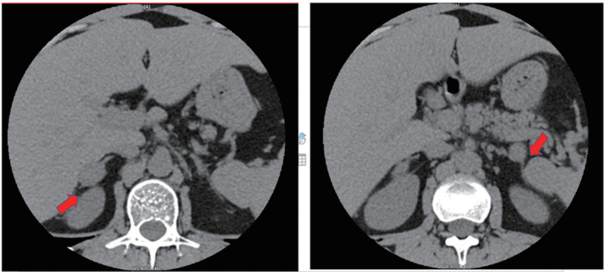
点评专家简介:程歆琦,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,北京协和医院检验科副主任;本科毕业于中国医科大学临床医学专业,主要从事临床化学、定量免疫学检验、实验室管理及内分泌疾病的实验室诊断;主持省部级以上课题多项,以第一作者和通信作者发表 SCI 及核心期刊文章 60 余篇,其中 SCI 文章 40 篇;主编和参编专著 17 部;担任《Practical Laboratory Medicine》编委,《中华检验医学杂志》通信编委。

作者简介:宁聪华,女,主治医师,主要从事免疫学检验研究。△ **通信作者,**E-mail:475008292@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240816.1241.002.html\(2024-08-16\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240816.1241.002.html(2024-08-16))

表 1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)卧、立位试验结果

项目	醛固酮(ng/dL)		肾素(pg/mL)		血管紧张素Ⅱ(pg/mL)		醛固酮/肾素 检测结果
	检测结果	参考区间	检测结果	参考区间	检测结果	参考区间	
卧位	9.99	1~16	28.95	4~24	90.35	25~129	0.35
立位	17.36	4~31	59.43	4~38	80.73	49~252	0.29



注:左侧大小约 2.09 cm×1.75 cm,实质内见钙化结节影,右侧大
约 2.38 cm×1.48 cm。

图 1 肾上腺 CT+增强

通过以上实验室检查及影像学检查结果,此时诊断为非 ACTH 依赖性库欣综合征,原发性双侧肾上腺大结节性增生。为进一步确定治疗方案,在内分泌科、介入科、检验科的多学科努力配合下完成双侧肾上腺静脉取血术(AVS),具体分工如下:内分泌科负责评估患者病情,在患者病情稳定的情况下行 AVS 取血术,介入科负责具体实施 AVS,检验科负责标本的及时转运及检测。AVS 操作:在数字减影引导下分别取下腔静脉下段(外周静脉)、右肾上腺静脉、左肾上腺静脉血各 6 mL,冰浴并及时送至检验科。分别采用化学发光法测定双侧肾上腺静脉血、外周血中血浆皮质醇及血醛固酮(ALD)水平,计算左侧肾上腺静脉血皮质醇/外周静脉血皮质醇、右侧肾上腺静脉血皮质醇/外周静脉血皮质醇、双侧肾上腺静脉血皮质醇与 ALD 的比值比[(右侧肾上腺静脉血皮质醇/ALD)/(左侧肾上腺静脉血皮质醇/ALD)]。肾上腺静脉与外周静脉血皮质醇比值>6.5 提示皮质醇分泌腺瘤,双侧肾上腺静脉血皮质醇与 ALD 的比值比>2.3 为单侧功能腺瘤的诊断阈值^[7-9]。根据 AVS 各项指标及比值结果:右侧肾上腺静脉血皮质醇/外周血皮质醇结果为 12.8(>6.5),且双侧肾上腺静脉的血皮质醇与 ALD 的比值比(右/左)为 3.18(>2.3)。以上结果提示,该患者右侧肾上腺为皮脂腺分泌腺瘤,且为优势分泌侧,具体结果见表 2、3。

综合上述结果选择切除优势侧腺瘤(右侧),2023 年 5 月 24 日于全身麻醉下行腹腔镜右侧肾上腺切除术,术后取标本送检病理。右侧肾上腺及肿瘤病理结果显示:形态学及免疫组化符合皮脂腺瘤,灶区细胞生长活跃,细胞核大,核仁明显,送检结节样物 1 枚,体积 2.5 cm×2.5 cm×1.6 cm,见图 2。手术治疗后,患者恢复良好,术后随访患者,术后半个月复查患

者皮质醇为 204 nmol/L,较术前皮质醇水平明显减低,患者血压也得到了明显的控制,症状较之前明显改善。结果提示通过 AVS 结果判断右侧为优势侧,行右侧肾上腺切除术这一治疗方案是正确、有效的。

表 2 AVS 皮质醇、醛固酮检测结果

项目	皮质醇 (nmol/L)	醛固酮 (ng/dL)	肾上腺静脉皮质醇/ 外周血皮质醇	皮质醇/ 醛固酮
外周血(股静脉)	290.6	9.26	—	31.38
右侧肾上腺静脉	3720.3	165.29	12.8	22.5
左侧肾上腺静脉	782.8	110.87	2.6	7.06
右/左	—	—	—	3.18

注:右/左表示双侧肾上腺静脉的血皮质醇与 ALD 的比值比;—表示此项无数据。

表 3 患者 AVS 中儿茶酚胺结果

项目	肾上腺素(pg/mL)	去甲肾上腺素(pg/mL)
外周血(股静脉)	46.70	116.26
右侧肾上腺静脉	3 240.20	890.36
左侧肾上腺静脉	5 647.66	1145.16

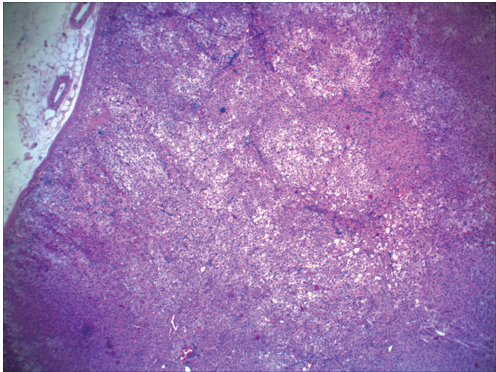


图 2 右侧肾上腺及肿瘤病理结果(HE 染色,×100)

2 案例分析及讨论

PBMAH 被认为是一种罕见疾病,是内源性库欣综合征的罕见病因,发病机制并不明确。2013 年,LOUISET 等^[10]研究证明,PBMAH 分泌的皮质醇受肾上腺大结节中增生类固醇细胞簇产生的 ACTH 的调节。肾上腺异常大结节增生始发于肾上腺皮质,双侧肾上腺皮质增生症中来源于肾上腺皮质中异常的 G 蛋白偶联受体被激活,促进皮质醇的分泌^[11],皮质醇节律消失,并导致患者 ACTH 分泌减少。大多数 PBMAH 患者的皮质醇生成仅为轻度水平,表现为双

侧肾上腺偶发瘤。这些患者可能没有库欣综合征的症状,而是在因无关指征行腹部影像学检查(超声、CT 或 MRI)时发现肾上腺结节的。通过影像学检查(CT 或 MRI)可以判断单侧或者双侧肾上腺肿瘤的数量和肿瘤的位置,但是单通过影像学检查并不能判断双侧肾上腺肿瘤的功能状态。PBMAH 疾病的治疗一般以手术切除(腹腔镜)为主,如果选择双侧全切,会导致永久性肾上腺皮质功能减退,并导致机体内环境紊乱,大大增加了肾上腺危象发生的风险^[12]。与双侧肾上腺切除术相比,尤其是针对那些库欣综合征症状不典型、皮质醇增多不明显的亚临床 PBMAH 患者,更推荐单侧肾上腺切除术^[13]。PBMAH 治疗方案的选择难点在于如何鉴别是单侧功能性还是双侧功能性占位,国内一般采用 AVS 作为检查手段。

本例患者年轻男性,轻度高皮质醇血症患者,双侧肾上腺结节大小无明显差别,患者临床症状不典型。(1)定性诊断:库欣综合征。血皮质醇升高,皮质醇节律消失,过夜小剂量地塞米松试验未被抑制。(2)定位诊断:ACTH 非依赖性库欣综合征。多次测血 ACTH<1.0 pg/mL,大剂量地塞米松试验不抑制,肾上腺 CT+增强检查左侧大小约 2.09 cm×1.75 cm,实质内见钙化结节影,右侧大小约 2.38 cm×1.48 cm。最终诊断为非 ACTH 依赖性库欣综合征,原发性双侧肾上腺大结节性增生。

但是本例疾病的难点就在于如何确定肾上腺占位是单侧功能性还是双侧功能性占位,对于双侧肾上腺增生患者手术治疗方案的选择并未成定论,尤其是针对轻度皮质醇过量的患者,单侧或者双侧肾上腺切除成为一个难题,如果不经 AVS 判断优势侧而盲目切除一侧肾上腺,有可能造成患者症状不缓解,选择切除双侧则又会导致永久性肾上腺皮质功能减退。因此,对于此类患者来说,通过 AVS 准确测定外周静脉(股静脉)、左侧和右侧肾上腺静脉血中皮质醇、醛固酮水平显得尤为重要,还需要通过计算双侧肾上腺静脉与外周静脉血皮质醇的比值,双侧肾上腺静脉的血皮质醇与 ALD 的比值比。根据检测结果,最后判断出右侧肾上腺为优势侧,进而决定切除右侧肾上腺,术后病理也证实了右侧肾上腺为皮质腺瘤。患者术后恢复良好,证明手术方案积极有效。

在此病例中,AVS 的检验结果准确性非常重要,对于检验者来说虽然只是简单的测定不同部位标本的皮质醇和醛固酮的水平,但是检验结果的准确性直接影响了患者手术治疗方案的选择,此次病例从 AVS 取血,冰浴立即送检,及时并准确地测量结果,从而通过计算 AVS 相关比值的结果,结合患者病例特点综合判断治疗方案,对此类患者选择合适的手术方案起到了举足轻重的作用,体现了检验对于临床的重要

性。检验结果是诊断疾病的重要客观依据之一,除了对该疾病的定性诊断、定位诊断提供帮助之外,对手术方案的选择都起到一个指导作用。

此病例提示,作为医学检验工作者,不能仅仅停留在完成标本检测及结果的发放上,还需要深入参与患者的整个临床诊断和治疗过程中。检验科在一些疾病和诊断、治疗方式的选择中发挥着不可替代的作用,在“精准诊疗”“个体化医疗”的大背景下,加强检验与临床科室及患者的沟通和交流,与临床医生共同寻找疾病的真相,促进患者的早期诊断、及时治疗和顺利康复。

【案例点评】

该病例介绍了 1 例原发性双侧肾上腺大结节性增生(PBMAH)患者,在检验科、内分泌科和介入科的协作下,通过双侧肾上腺静脉和下腔静脉下段取血并分别检测皮质醇水平,从而帮助临床医生确认优势分泌侧,进一步通过手术治疗,使患者血压得到了明显的控制。术后病理也证实右侧肾上腺及肿瘤病理的形态学及免疫组化符合皮脂腺瘤,灶区细胞生长活跃。

继发性高血压主要包括原发性醛固酮增多症、皮质醇增多症(库欣综合征)和嗜铬细胞瘤,病变部位以肾上腺较为常见。如果是良性病变,在诊断明确并手术治疗后,患者的血压可恢复正常且预后良好。上述常见的继发性高血压通常伴有明显的实验室指标变化,如钾离子和钠离子浓度变化、相关激素及其代谢产物浓度变化等,因此实验室检查在上述疾病的定性诊断、定位诊断及治疗监测中发挥着重要的作用。

本例 PBMAH 引起的库欣综合征的定性诊断并不困难,该病例皮质醇的昼夜节律消失,过夜小剂量地塞米松抑制试验皮质醇水平未被抑制均支持库欣综合征的定性诊断。而促肾上腺皮质激素<1.0 pg/mL,大剂量地塞米松抑制试验皮质醇未被抑制均支持病变部位在肾上腺。影像检查虽然也证实了病变在肾上腺,但在双侧肾上腺均看到了结节性病变,因此只是将病变部位定位在肾上腺还不够,需要进一步明确肾上腺占位是单侧功能性还是双侧功能性,如果是单侧功能性还需要明确哪一侧是功能优势侧,因为进一步功能定位对于选择手术治疗的方式及患者的预后和管理具有重要意义。

该病例的诊治过程充分体现了检验项目及相关动态功能试验在内分泌疾病的定性诊断和定位诊断中的作用,特别是库欣综合征的定位诊断时,如果影像学检查发现垂体或者肾上腺存在双侧病变,则可以采用检验科、内分泌科、泌尿外科、神经外科和介入科的多学科诊疗(MDT)模式,通过肾上腺静脉、岩下静脉取血检测相关激素水平,来帮助临床医生对疾病进

行精准定位,并采用适当的治疗方法,提高相关疾病的诊治水平。

(点评专家:程歆琦 北京协和医院)

参考文献

[1] 王瑞平,闫朝丽.原发性双侧大结节性肾上腺增生的诊断及治疗进展[J].医学综述,2020,26(16):3260.

[2] YOUNG W F J R,DU PLESSIS H,THOMPSON G B,et al. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses[J]. World J Surg,2008,32:856-862.

[3] SAHDEV A,REZNEK R H,EVANSON J,et al. Imaging in Cushing's syndrome[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007,51:1319-1328.

[4] IINO K,SASANO H,NAGURA H,et al. Adrenal adenoma with bilateral adrenocortical nodular change in a patient with Cushing's syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf),1997,47:371-375.

[5] DOMINO J P,CHIONH S B,LOMANTO D,et al. Laparoscopic partial adrenalectomy for bilateral cortisol-secreting adenomas[J]. Asian J Surg,2007,30:154-157.

[6] RUBINSTEIN G,OSSWALD A,BRAUN LT,et al. The role of adrenal venous sampling (AVS) in primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (PBMAH): a study of 16 patients[J]. Endocrine,2022,76(2):434-445.

(上接第 9 页)

实验室可采用 PEG 沉淀法测定 AST,并采用 AST 回收率或 PEG 沉淀活性(%PPA)进行验证,本案例中作者采用 PEG 沉淀后,AST 实测值×稀释倍数/AST 原测值,计算回收率作为判定(阳性<40%)。部分文献也采用 PEG 沉淀活性-PPA 进行计算,此时如果采用磷酸盐缓冲液(PBS)作为对照,计算 PEG 沉淀组与对照的比值即得%PPA,%PPA=[(ASTPBS 稀释组 - ASTPEG 沉淀组)/(ASTPBS 稀释组)],但%PPA 的参考范围不确定。

临床工作中,检验科也会遇到 macro-PRL、macro-TSH、macro-AMY 血症等案例,经常会遇到多次就诊于多家医疗机构的消化科、肝病科、风湿免疫、中医科、内分泌科等,以及服用多种治疗药物的患者,部分未明确病因的 macro-AST 患者采取了肝脏穿刺活检明确病因,给患者造成了心理负担和不必要的有创检查。近年来,随着检验人员和临床医生对这类巨蛋白血症认识的提升及沟通交流的增多,该类疾病的诊治水平明显提升,极大避免了患者的焦虑和反复就医。

(点评专家:李海霞 北京大学第一医院)

参考文献

[1] GONZÁLEZ R A,COCA Z R,MARTÍN S E. Isolated el-

[7] 平凡,童安莉,张晓波,等.肾上腺静脉取血术在非促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征并双肾上腺占位诊断中的应用[J].协和医学杂志,2015,6(6):401-405.

[8] 成康,周薇薇,黄宝星,等.双侧孤立性肾上腺肿瘤引起的库欣综合征的临床诊治分析[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(6):494-498.

[9] 张雷,李乐乐,窦京涛,等.双侧肾上腺皮质醇瘤致库欣综合征的临床诊断与治疗[J].解放军医学杂志,2018,43(7):564-568.

[10] LOUISET E,DUPARC C,YOUNG J,et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. N Engl J Med,2013,369(22):2115-2125.

[11] YU L,ZHANG J,GUO X,et al. ARMC5 mutations infamilial and sporadic primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. PLoS One,2018,13(1):e0191602.

[12] SU H C,DAI J,HUANG X,et al. Classification, diagnosis and treatment of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia[J]. Can Urol Assoc J,2013,7(9/10):594-597.

[13] NIEMAN L K,BILLER B M,FINDLING J W,et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(8):2807-2831.

(收稿日期:2024-06-12 修回日期:2024-09-22)

(本文编辑:宣艳艳 张耀元)

evaluation of aspartate aminotransferase (AST) in an asymptomatic patient due to macro-AST[J]. J Clin Lab Anal,2019,33(2):e22690.

[2] 王倩怡,禹铮,王宇,等.成人巨天冬氨酸氨基转移酶血症 4 例临床特征及诊断方法分析[J].临床和实验医学杂志,2016,15(14):1367-1369.

[3] LI B,FALVEY J,PIKE L,et al. A case of macroenzyme aspartate aminotransferase (macro-AST) in a patient with seronegative rheumatoid arthritis[J]. N Z Med J, 2022,135(1558):106-109.

[4] PEI X,ZHAO Y,JIANG W,et al. Persistently high serum aspartate aminotransferase level in an asymptomatic young patient[J]. Clin Case Rep,2023,11(9):e7912.

[5] REDDY N,ODISH F S,AGRAWAL S. Macro-aspartate aminotransferase: a benign cause of abnormal laboratory findings[J]. Cureus,2022,14(4):e23841.

[6] FAHIE-WILSON M,HALSALL D. Polyethylene glycol precipitation: proceed with care[J]. Ann Clin Biochem, 2008,45(Pt 3):233-235.

(收稿日期:2024-05-07 修回日期:2024-08-02)

(本文编辑:宣艳艳 张耀元)