

原发性醛固酮增多症合并轻度自主皮质醇分泌的诊疗进展

胡燕¹, 曹旭²

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)内分泌科, 四川 成都 610072

【摘要】 随着对原发性醛固酮增多症认识的深入, 不同于经典单纯过量醛固酮分泌病理状态, 部分原发性醛固酮增多症患者存在合并轻度自主皮质醇分泌。原发性醛固酮增多症合并轻度自主皮质醇分泌的患者通常表现出更为复杂的临床特征, 有更大的肿瘤体积, 更高的皮质醇、醛固酮水平及 2 型糖尿病患病率。轻度自主皮质醇分泌同样对肾上腺静脉采样及手术成功率造成影响, 因此建议每个原发性醛固酮增多症患者都要进行轻度自主皮质醇分泌的筛查, 以便为后续的治疗及随访提供依据。PET-CT 在识别肾上腺病变功能活性方面具有优势, 新型示踪剂¹¹C-Metomidate、⁶⁸Ga-pentixafor 等为识别原发性醛固酮增多症合并轻度自主皮质醇分泌的亚型提供了新方法。肾上腺静脉采样可应用除皮质醇以外的类固醇皮质激素避免轻度自主皮质醇分泌对偏侧化的影响。米非司酮治疗轻度自主皮质醇分泌的疗效初步被肯定。本综述主要探讨了原发性醛固酮增多症合并轻度自主皮质醇分泌的诊断方法及治疗进展。

【关键词】 原发性醛固酮增多症; 轻度自主皮质醇分泌; 肾上腺静脉采样; 肾上腺切除术

【中图分类号】 R586.2⁺4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0043-05

Progress in diagnosis and treatment of primary aldosteronism complicated by mild autonomous cortisol secretion HU Yan¹, CAO Xu² 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 2. Department of Endocrinology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 CAO Xu

【Abstract】 With the deepening understanding of primary aldosteronism (PA), it has been recognized that some patients with PA exhibit mild autonomous cortisol secretion (MACS). The pathological state is different from the classical condition characterized solely by excessive aldosterone secretion. Patients with PA combined with MACS often present more complex clinical features such as larger tumor sizes, higher cortisol and aldosterone levels, and an increased prevalence of type 2 diabetes. MACS also has an effect on adrenal vein sampling (AVS) outcomes and surgical success rates. Therefore, it is recommended that all PA patients should be screened for MACS so that to provide subsequent treatment and follow-up strategies. PET-CT has demonstrated advantages in identifying adrenal lesion function. New tracers such as ¹¹C-metomidate and ⁶⁸Ga-pentixafor offer new approaches for subtype identification in PA with MACS. Results of MACS on lateralization, AVS can incorporate the measurement of steroids and glucocorticoids other than aldosterone. The efficacy of mifepristone for treating MACS has shown preliminary promise. This review mainly focuses on the diagnosis methods and therapeutic advancements for PA combined with MACS.

【Key words】 Primary aldosteronism; Mild autonomous cortisol secretion; Adrenal vein sampling; Adrenalectomy

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是由肾上腺分泌过多的醛固酮引起的一种内分泌疾病。它是引起继发性高血压的常见原因之一, 常在 5% ~ 10%, 而对于难治性高血压, 这一比例可达 20%^[1]。随着研究进展, PA 的各种亚型也相继

被报道, 其中包括醛固酮与皮质醇的共同分泌。

自主皮质醇分泌(autonomous cortisol secretion, ACS)是一种皮质醇自主分泌的功能状态, 通常由肾上腺腺瘤或肾上腺增生引起, 包括显著自主皮质醇分泌(OACS)和轻度自主皮质醇分泌(MACS)。ACS 的具体临床表现取决于皮质醇过量的程度和持续时间, 可能表现为亚临床库欣综合征(Subclinical Cushing's, SCS)甚至是经典库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)。CS 是由于长期过量皮质醇分泌, 最终形成的一种临床综合征, 表现出典型的库欣症状^[2]。SCS 是 CS 的一种轻型, 区别在于 SCS 患者通常无明显库欣症状或症状极为轻微。MACS 是轻微的皮质醇自主分泌, 主要表现为轻微的代谢异常; 而 OACS 的皮质醇水平更高, 通常会引发更为明显的代谢问题, 同时有部分库欣综合征的

【基金项目】 四川省科技计划项目资助(编号: 23ZDYF1960)

【通讯作者简介】 曹旭, 女, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师。四川省糖尿病防治专业委员会委员, 中国医疗保健国际交流促进会胰腺疾病分会委员, 四川省卫健委第十二批学术技术带头后备人选, 中华中医药学会糖尿病分会全国青年委员, 四川省医师协会外科医师分会甲状腺疾病 MDT 学组委员, 四川省中西医结合学会第三届内分泌代谢病专业委员会委员, 四川省医疗卫生与健康促进会第一届内分泌代谢病专业委员会委员, 四川省医师协会第一届内分泌代谢科青年医师委员会副主任委员, 成都高新医学会第一届内分泌代谢分会常委。主要研究方向: 原发性醛固酮增多症、糖尿病及肾上腺疾病的临床研究和基础研究。

临床表现,但不具备所有典型症状。目前,关于 MACS 的定义和诊断标准仍存在争议,缺乏统一的标准。因此,本综述将 MACS 定义为在 1 mg 地塞米松抑制试验后皮质醇水平 >50 nmol/L(1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$)。

1 PA 合并 MACS 的临床特征

一些研究已经明确了 PA 合并 MACS 的临床特征及病理特征变化,这些变化在一定程度上能够提示可能存在的 MACS,从而促使医生对 MACS 进行筛查^[5,6]。研究表明,PA/MACS 组与醛固酮瘤(APA)组在性别、体重指数、血压、基础生化(血脂、血钠、血钾)和激素指标等方面差异无统计学意义。而合并 MACS 组的年龄、COR、PAC、最大肿瘤直径(MTD)、糖化血红蛋白(HbA1c)、2 型糖尿病患病率、高血压患病时间显著高于单纯 PA 组,但 ACTH 及 DHEAS 水平较单纯 PA 组更低。此外,合并 MACS 组的肿瘤直径及体积更大,这可能是由于与单纯的 APA 肿瘤相比,合并有 MACS 的 PA 肿瘤可能有更多数量和比例的分泌皮质醇细胞。但 PA 合并 MACS 的性别差别各类研究结果之间存在一定的差异性,进一步的大规模、长期随访研究可能有助于更清晰地确定这种性别倾向。总的来说,较大的年龄、肿瘤直径偏大和 ACTH 低水平是 PA 合并 MACS 的独立预测因素。

2 PA 合并 MACS 的发病机制

目前关于 PA 合并 MACS 的确切机制还没有完全明确。一些研究提出,部分肾上腺瘤可能具有多能性,同一肿瘤细胞可分泌多种激素,包括醛固酮和皮质醇。这种多能性可能源于肿瘤细胞的发育过程或基因突变。例如,某些肿瘤细胞具有分泌醛固酮的功能,又能够分泌皮质醇,这可能是由于拥有共同的分子机制,有研究表明在 PA 合并 MACS 患者中,某些基因突变(如 KCNJ5 基因突变)可能与这种共分泌现象相关。这些突变可能导致肿瘤细胞在电解质调节、激素分泌等方面的异常,从而引发多种激素的分泌。此外,在双侧肾上腺增生的情况下,皮质区可能因慢性刺激而过度增生,导致不仅是球状带活跃,束状带也会受到影响,从而出现皮质醇的共分泌。因此,还需更多基础研究进一步探讨 PA 合并 MACS 的确切机制^[7~9]。

3 PA 合并 MACS 的并发症

PA 合并 MACS,虽缺乏库欣样特征,但有研究表明会进一步增加患者发生心血管事件、2 型糖尿病、骨质疏松或骨密度下降、肾功能损害等疾病的风险。

3.1 心血管事件 皮质醇分泌增多常常加重 PA 患者已有的盐皮质激素受体(MR)激活效应,同时

诱发炎症和氧化应激等机制损伤血管内皮细胞,进而增加心血管事件的风险。Morelli 等对 1996 ~ 2016 年确诊的 1066 例肾上腺意外瘤患者进行回顾性分析,其中 518 例患者被确诊有 MACS,研究结果表明合并 MACS 患者与非 MACS 患者相比有着更高的新发心血管事件发生率(26.8% vs 10%, $P < 0.05$),这提示 MACS 可能是 PA 患者心血管风险的重要因素^[10]。

3.2 2 型糖尿病 MACS 与 PA 患者中新发糖尿病的风险增加密切相关。皮质醇自主分泌通过影响胰岛素信号传导、减少胰岛素合成、改变脂肪分布、降低肌肉的葡萄糖摄取和糖原合成等机制,增加糖尿病风险。一项研究对德国康图狄格州的 161 名新诊断 PA 患者进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和 MACS 筛查,发现 6.4% 的 PA 合并 MACS 患者被诊断为 T2DM,而非 MACS 组的所有患者均未发现明显的 T2DM($P=0.119$),合并 MACS 的 PA 患者在 OGTT 中 2 小时血糖水平显著高于匹配的对照组,提示糖耐量受损($P=0.053$)^[11]。

3.3 骨量减少/骨质疏松症 PA 患者如果合并 MACS,骨骼健康可能会面临额外挑战。目前的研究发现,MACS 会增加骨质疏松和骨折的风险,当与 PA 共存时,这种风险可能会叠加。这主要是由于皮质醇的长期轻度过量分泌会影响骨代谢,会削弱骨结构,导致骨质形成减少和骨吸收增加。研究显示,MACS 患者的椎骨骨折发生率显著高于没有皮质醇过多的患者。因此,在 PA 合并 MACS 时,应进行密切监测和管理^[12]。

3.4 其他 除了上述影响,MACS 还可能通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节,进而影响心理病理症状,导致焦虑、抑郁的增加,研究发现在 MACS 组和非 MACS 组精神疾病患病率分别为 30.2% vs 21.1% ($P=0.45$),并且在非 MACS 组中被诊断为精神疾病的患者比未患精神类疾病的患者显示出更高的尿游离皮质醇(UFC)水平($P=0.025$),这表明 MACS 在 PA 患者的精神病理症状中产生了不良影响^[13]。此外,也有研究发现 MACS 与肾脏并发症及肌肉减少症相关。

4 PA 合并 MACS 的诊断

4.1 筛查 PA 合并 MACS 的患病率较高,且对 PA 的诊断、治疗造成影响,因此确诊为 PA 的患者均应进行 MACS 的筛查。1 mg 地塞米松抑制试验是目前推荐的 ACS 筛查试验,MACS 切点常取 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (50 nmol/L),但临床上有时也使用更高的阈值(5 $\mu\text{g}/\text{dl}$)先进行 ACS 的初步筛查^[14]。除此之外,为保证结果的准确性,一些研究提出可额外测量促肾

上腺皮质激素 (ACTH)、硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)、24 小时尿游离皮质醇及午夜唾液皮质醇。尽管这些激素水平不能直接识别 MACS, 并且通常用于诊断 OACS, 在单独使用筛查 MACS 时其敏感性和特异性较低^[15], 但在联合使用时也可提高 MACS 诊断的准确性, 一项研究发现 DHEA-S 血清浓度 <40 mcg/dl 和 ACTH <10 pg/ml 的组合诊断 MACS 的准确性最高, 特异性为 92%, 阳性预测值为 87%, 这为诊断 MACS 提供了附加价值^[16]。

4.2 定位诊断

4.2.1 肾上腺 CT 肾上腺 CT 可用于诊断 PA 合并 MACS 的腺瘤, 该肿瘤直径及体积常更大, 特别是直径 >2.5 cm 的单侧腺瘤为共分泌瘤的可能性更高, 这种方法有助于早期识别共分泌的肾上腺病变^[5,6]。然而, CT 也有其局限性, 它只能提供解剖学图像, 难以区分功能性腺瘤与非功能性腺瘤。因此在 PA 合并 MACS 分型诊断方面, 近年来一直在对诊断方法进行探讨。

Toniolo 等进行了一项研究, 他们分析了良性肾上腺偶发瘤的 CT 纹理, 并将其用于放射组学模型中, 研究能否通过 CT 图形的纹理分析识别 MACS。研究结果表明基于平扫 CT 的放射组学模型能够以良好的特异性 (81%) 区分 MACS 和无功能肾上腺腺瘤患者, 并显示出可接受的阳性预测值 (74%)^[17]。

另外正电子发射计算机断层扫描 (PET-CT) 在 ACS 中的应用, 近年来也备受关注。目前一些示踪剂在诊断 PA 合并 MACS 中已被探索或验证。

¹¹C-Metomidate PET-CT 可用于评估肾上腺肿瘤或结节的功能活性。Metomidate 有很高的准确性。Metomidate 是 CYP11A1 (11 β -羟化酶) 和 CYP11B2 (醛固酮合成酶) 的有效抑制剂, 这两种酶分别参与皮质醇和醛固酮合成。在不使用地塞米松预处理的情况下, 该技术既可以用于诊断醛固酮分泌过量, 也可以诊断自主分泌皮质醇的肾上腺腺瘤^[18]。因此, 对于皮质醇和醛固酮共分泌肿瘤, ¹¹C-Metomidate PET-CT 可能显示出一定程度的显影, 但难以明确是哪种激素的主导分泌, 还需结合生化检测、AVS 来确认分泌的激素类型。

此外, ⁶⁸Ga-pentixafor PET-CT 也在 PA 的亚型鉴别中起到了作用, 在没有 AVS 或 AVS 失败的情况下, 或成为 PA 偏侧化的宝贵工具。有研究探究了 ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT 可用于 PA 合并 ACS 的定位诊断, ⁶⁸Ga-pentixafor 靶向 CXCR4 趋化因子受体 4 (CXCR4) 在 MACS 中高表达, 有助于病灶的功能定

位^[19,20], 但目前研究仅限于个案报道, 仍需要进一步大样本高质量研究证实其有效性。

4.2.2 肾上腺静脉取样 (AVS) AVS 被认为是 PA 亚型诊断的金标准。一般情况下, AVS 能够有效鉴别单侧病变和双侧病变, 但当 PA 合并 MACS 时, 皮质醇自主分泌的单侧来源有可能降低同侧肾上腺的醛固酮/皮质醇比值比, 而提高对侧肾上腺的醛固酮/皮质醇比值比, 这可能会使偏侧化的梯度发生变化, 导致对病变侧的错误诊断^[21], 有研究报道 MACS 组与非 MACS 组图像-AVS 不符合率分别为 75.4% ($n=49$) 和 56.4% ($n=62$), PA 合并 MACS 患者影像-AVS 不符合率较高^[4]。为了尽量避免 MACS 对 PA 诊断的影响, 多个研究探索了其他校正方法。如通过测量肾上腺静脉样本中其他的类固醇及皮质激素来校正偏侧化结果。研究发现 DHEA 在肾上腺静脉和外周血液中的浓度比值变化较大, 同时, DHEA 与血清皮质醇无相关性, 并且具有较短的半衰期, 这说明 DHEA 可作为参考激素来帮助解释 AVS 的结果^[22]。

5 PA 合并 MACS 的治疗

肾上腺来源的 PA 合并 MACS, 在当前报告的病例中, 大多数为单侧肾上腺腺瘤^[14], 也有病例报道了罕见的同时分泌醛固酮及皮质醇的双侧肾上腺增生及肾上腺皮质癌。PA 合并 MACS 的治疗原则与单纯 PA 相同, 治疗策略取决于影像学检查及 AVS 所判断的偏侧性, 国内外临床实践指南推荐单侧病变一线治疗为腹腔镜下单侧肾上腺切除术, 双侧病变一线治疗为药物抑制治疗^[23]。

5.1 手术治疗 手术治疗从根本上消除了醛固酮过量产生及皮质醇自主分泌的来源, 切除腺瘤后 PA 合并 MACS 可得到临床缓解^[14]。然而, 研究数据显示, MACS 组完全生化成功率低于非 MACS 组 [64.3% ($n=9$) vs 98.1% ($n=51$)]。Logistic 回归分析显示, 在 PA 合并 MACS 的患者中, MACS 是生化治疗成功率较低的因素, 这说明 MACS 是术后生化结果的负向预测因子, 也是影响术后临床缓解率的独立危险因素^[3,24]。因此, 在治疗决策前确认是否存在皮质醇自主分泌十分重要。

PA 合并 MACS 的单侧病变首选腹腔镜下单侧肾上腺切除术。对于双侧病变的患者, 指南不建议对无显著 CS 临床症状的患者行双侧肾上腺切除术^[25]。因此, 当醛固酮及皮质醇分别由两侧肾上腺分泌时, 若 MACS 的症状较轻并且无引发明显的代谢并发症, 则可考虑优先切除分泌醛固酮的一侧, 这样可以避免双侧切除所带来的术后终生激素替代治疗需求。但如果因皮质醇过度分泌导致各种

严重并发症的出现,如糖尿病、骨质疏松或心血管问题,经过综合评估患者情况后,谨慎考虑进一步的治疗,包括可能的双侧肾上腺切除^[26]。

肾上腺切除术后出现的肾上腺皮质功能不全是一种需要重点关注的并发症。虽然通常单侧肾上腺切除术的肾上腺皮质功能不全的风险较低,但对于合并 MACS 的患者,因下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 可能因负反馈机制受到抑制,这意味着术后患者自身的肾上腺可能无法立刻恢复分泌足够的糖皮质激素,术后肾上腺皮质功能减退症见于约 50% 接受单侧肾上腺切除术的 MACS 患者^[27]。ESE 指南建议 MACS 患者应接受围手术期应激剂量的糖皮质激素治疗以避免术后肾上腺皮质功能减退症,并应进行随访直到 HPA 轴恢复^[26]。已行单侧肾上腺切除术的患者应在手术后进行晨起血清皮质醇水平测定或 ACTH 刺激试验,以确定所需的糖皮质激素补充量,这一剂量通常低于完全替代剂量。随着时间的推移,糖皮质激素补充量应逐渐减量直至停药,这个过程需根据皮质醇水平以及术前皮质醇增多症的严重程度来定,时间最长可达 12 ~ 18 个月^[28]。

PA 合并 MACS 患者的术后随访建议分别在手术后 6、12 和 24 个月进行,随访内容包括体重、胆固醇、电解质、血糖、血压和心血管健康、骨密度与骨折风险、皮质醇水平及功能评估等,以验证手术效果及并发症改善情况。如果患者未接受手术治疗,则建议每年重新评估皮质醇分泌过多情况及各并发症进展,如果有必要,则可以重新评估患者是否进展。

5.2 药物治疗 除了醛固酮增多症首选糖皮质激素治疗外,对于不宜手术或无手术意愿的患者及双侧腺瘤性 PA 患者,应选用盐皮质激素受体拮抗剂,螺内酯或依普利酮作为 PA 药物治疗的一线药物^[24]。

目前针对 MACS 药物治疗相关的临床研究仅限于病例报告,一般仅针对 MACS 所致并发症的对症治疗,但也有少量针对 MACS 治疗的探索。研究显示米非司酮治疗 MACS 与空腹血糖和胰岛素抵抗的显著降低相关,这初步表明,针对皮质醇分泌的治疗对减少其不良影响是有效的^[31]。米非司酮在治疗 MACS 方面可能具有潜在前景,但仍需进一步研究以全面了解米非司酮治疗在该患者群体中的潜在益处和风险。

对于同时抑制醛固酮及皮质醇分泌药物的研究仍处于探索阶段,双靶点抑制剂 (CYP11B1/CYP11B2) 可能是未来研究的方向。醛固酮合成酶

抑制剂 (ASIs) 由于 CYP11B2 与 CYP11B1 相似,可能引起糖皮质激素的合成抑制,导致皮质醇分泌不足。因此,ASIs 可能在某种程度上具备治疗 PA 合并 MACS 的潜力,但若 ASIs 过度抑制皮质醇合成,可能会反而引起严重皮质醇不足,甚至引发肾上腺功能不全的风险^[32]。所以精准调控 ASIs 的剂量,以达到既能抑制醛固酮又不过度抑制皮质醇的效果,还需要更多的临床研究验证。相信随着研究的完善,新型药物在未来有望进一步扩展到 PA 合并 MACS 的治疗领域,成为一种可选择的药物治疗方案。

6 总结与展望

随着对 PA 诊断和治疗的研究不断深入,新的生物标志物、影像学方法以及治疗手段,显著提高了对 PA 的诊断率及患者的治疗效果。然而,当 PA 与 MACS 共存时,患者面临更复杂的临床挑战,特别是在心血管风险和术后管理方面。PA 合并 MACS 这一亚型应得到更多的关注,形成更为完善、有针对性的临床指南,以指导 PA 合并 MACS 的诊断和治疗,提高患者的生活质量和预后。

【参考文献】

- [1] Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies—a review of the current literature [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44 (3): 157-162.
- [2] Ceccato F, Boscaro M. Cushing's syndrome: screening and diagnosis [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2016, 23: 209-215.
- [3] Hung K, Lee BC, Chen PT, et al. Influence of autonomous cortisol secretion in patients with primary aldosteronism: subtype analysis and postoperative outcome [J]. *Endocr Connect*, 2023, 12 (12): e230121.
- [4] Sconfienza E, Tetti M, Forestiero V, et al. Prevalence of functioning adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(7): 1813-1823.
- [5] Hiraishi K, Yoshimoto T, Tsuchiya K, et al. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome [J]. *Endocr J*, 2011, 58(7): 543-551.
- [6] Tang L, Li X, Wang B, et al. Clinical characteristics of aldosterone-and cortisol-coproducing adrenal adenoma in primary aldosteronism [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018(1): 4920841.
- [7] Yamada M, Nakajima Y, Taguchi R, et al. KCNJ5 mutations in aldosterone-and cortisol-co-secreting adrenal adenomas [Rapid Communication] [J]. *Endocr J*, 2012, 59(8): 735-741.
- [8] Fallo F, Castellano I, Gomez-Sanchez C E, et al. Histopathological and genetic characterization of aldosterone-producing adenomas with concurrent subclinical cortisol hypersecretion: a case series [J]. *Endocrine*, 2017, 58: 503-512.
- [9] Späth M, Korovkin S, Antke C, et al. Aldosterone-and cortisol-co-

- secreting adrenal tumors; the lost subtype of primary aldosteronism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(4): 447-455.
- [10] Morelli V, Palmieri S, Lania A, et al. Cardiovascular events in patients with mild autonomous cortisol secretion: analysis with artificial neural networks[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(1): 73-83.
- [11] Gerards J, Heinrich D A, Adolf C, et al. Impaired glucose metabolism in primary aldosteronism is associated with cortisol cosecretion [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3192-3202.
- [12] Favero V, Eller-Vainicher C, Morelli V, et al. Increased risk of vertebral fractures in patients with mild autonomous cortisol secretion [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(2): e623-e632.
- [13] Morelli V, Ghielmetti A, Caldiroli A, et al. Mental health in patients with adrenal incidentalomas: is there a relation with different degrees of cortisol secretion? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1): e130-e139.
- [14] Zhang Y, Tan J, Yang Q, et al. Primary aldosteronism concurrent with subclinical Cushing's syndrome: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14: 1-7.
- [15] Araujo-Castro M, García Cano A, Jiménez Mendiguchía L, et al. Diagnostic accuracy of the different hormonal tests used for the diagnosis of autonomous cortisol secretion[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20539.
- [16] Carafone LE, Zhang CD, Li D, et al. Diagnostic accuracy of dehydroepiandrosterone sulfate and corticotropin in autonomous cortisol secretion[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 741.
- [17] Toniolo A, Agostini E, Ceccato F, et al. Could CT radiomic analysis of benign adrenal incidentalomas suggest the need for further endocrinological evaluation? [J]. *Curr Oncol*, 2024, 31(9): 4917-4926.
- [18] Wu X, Senanayake R, Goodwin AP, et al. ¹⁸F-mitomidate PET-CT versus adrenal venous sampling for surgically curable primary aldosteronism: a pilot trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(1): 10-15.
- [19] Wei X, Wu F, Dong H, et al. ¹⁸F-mitomidate PET-CT in the localization diagnosis of primary aldosteronism concurrent subclinical Cushing's syndrome: two case reports[J]. *Endocrine*, 2024, 85(3): 1398-1406.
- [20] Kitawaki Y, Nakamura Y, Kubota-Nakayama F, et al. Tumor microenvironment in functional adrenocortical adenomas: Immune cell infiltration in cortisol-producing adrenocortical adenoma [J]. *Human Pathology*, 2018, 77: 88-97.
- [21] Heinrich DA, Quinkler M, Adolf C, et al. Influence of cortisol co-secretion on non-ACTH-stimulated adrenal venous sampling in primary aldosteronism: a retrospective cohort study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(5): 637-650.
- [22] Zhang R, Rubinstein G, Vetrivel S, et al. Steroid profiling using liquid chromatography mass spectrometry during adrenal vein sampling in patients with primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1079508.
- [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] Jiang Y, Zhou L, Zhang C, et al. The influence of cortisol cosecretion on clinical characteristics and postoperative outcomes in unilateral primary aldosteronism [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1369582.
- [25] 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.
- [26] Yip L, Duh QY, Wechtel H, et al. American Association of Endocrine Surgeons guidelines for adrenalectomy: executive summary [J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(10): 870-877.
- [27] Preti A, Bancos I. Mild autonomous cortisol secretion: pathophysiology, comorbidities and management approaches[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20: 460-473.
- [28] Peuschlein F, Else T, Bancos I, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency [J]. *Eur J Endocrinol*, 2024, 190(5): G25-G51.
- [29] Araujo-Castro M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas[J]. *Endocrine*, 2019, 64(1): 1-13.
- [30] Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, et al. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome [J]. *Endocrine*, 2017, 56: 262-266.
- [31] Belokovskaya R, Ravikumar A, Arumugam D, et al. Mifepristone treatment for mild autonomous cortisol secretion due to adrenal adenomas: a pilot study[J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(8): 846-853.
- [32] Schneider MP, Hilgers KF. Specific aldosterone synthase inhibition: a potential improvement over mineralocorticoid receptor antagonism[J]. *Hypertension*, 2017, 69(1): 11-12.

(收稿日期:2024-11-06;修回日期:2024-11-20)

(本文编辑:侯晓林)