

原发性醛固酮增多症 (Primary Aldosteronism)

陈月红

2014.05.27



主要内容

概述

病因和病理

临床表现

实验室和其他检查

诊断标准

治疗



概述

原发性醛固酮增多症 (Primary Aldosteronism)

1、肾上腺皮质病变 (腺瘤和或增生)

醛固酮分泌增多、肾素 ↓ 血管紧张素系统 (RAS) 受抑制

高血浆醛固酮水平和低肾素活性
高血压伴或不伴低血钾的综合征。

2 一种继发性高血压症 约占高血压患者10%



病因分类

- 1、**醛固酮瘤**：绝大多数为一侧单个腺瘤，极少数为双侧腺瘤
- 2、**特发性醛固酮增多症**：该病比例明显增加，目前占到原醛病因的**70%**
- 3、原发性肾上腺增生：仅占到**1%**
- 4、家族性醛固酮增生：I型**ACTH**依赖性醛固酮增多症，属常染色体显性遗传、II型**ACTH**非依赖性醛固酮增多症（病因未明）
- 5、其他：由卵巢癌、睾丸癌引起，属于异源性醛固酮增多症，罕见

ACTH（促肾上腺皮质激素）



病理生理

肾上腺:

- 1) 腺瘤: 肾上腺腺瘤多为单个腺瘤, 体积一般 $<2\text{cm}$, 术中可见瘤体包膜完整, 切面为金黄色均质性。
- 2) 增生: 双侧增生多见。
- 3) 腺癌: 仅占**1%**, 较腺瘤为大, 直径多在**6cm**以上。

肾脏: 主要病变为长期失钾所致。严重者有小管坏死, 以近曲小管明显, 常继发肾盂肾炎。



临床表现

1、高血压：主要的表现，早期可出现。一般不呈恶性经过。

BP: 170/100mmHg左右

- 早期:

高血压、醛固酮增多、肾素-血管紧张素被抑制

- 第二期:

高血压、轻度低钾

- 第三期:

高血压、严重低钾肌麻痹



临床表现

2、神经肌肉功能障碍

1) 肌无力（典型者为周期性麻痹）

- 诱因：劳累、久坐、利尿剂、呕吐、腹泻
- 常见在下肢，可累及四肢，呼吸、吞咽困难
- 低钾程度重、细胞内外钾浓度差大者症状愈重

2) 肢端麻木、手足搐搦：游离钙和血镁（随尿排出过多）减低。严重低钾血症时，神经肌肉应激性降低，手足搐搦不明显，补钾后加重



临床表现

3、肾脏表现：慢性失钾 → 肾小管上皮细胞空泡变性 → 浓缩功能下降 → 多尿、夜尿增加；尿蛋白增多（低钾性）；常并发尿路感染

4、心脏表现：

1) 心电图为低血钾表现：

QT延长、T波增宽、减低、倒置，U波上升

2) 心律失常：

期前收缩（室性早搏多见）、室上性心动过速

5、IGT：低血钾 → β 细胞释放胰岛素减少 → 糖耐量减低



实验室和其他检查

1. 低血钾: 多数为持续性低血钾 (2 ~ 3mmol/L)
2. 高血钠: 一般正常高限或略高于正常
3. 碱血症: 血pH值和CO₂CP为正常高限或略高于正常
4. 24h尿钠排泄量 < 摄入量或接近平衡
5. 尿液: pH值为中性或偏碱性; 少量蛋白质; 尿比重较固定 (1.010 ~ 1.018) 而减低
6. 尿钾:
 - 正常: 当血钾 < 3.5mmol/L, 尿钾 < 25mmol/24h
 - 肾性失钾: 血钾 < 3.5mmol/L, 尿钾 > 25mmol/24h;
或者 血钾 < 3.0mmol/L, 尿钾 < 20mmol/24h



实验室和其他检查

7. 醛固酮测定 (注意受体位、钠摄入量和血钾水平影响)

- 正常人 (判断结果时注意按照各个实验室的标准)

尿醛固酮排出量: $6.4 \sim 86 \text{nmol} / 24\text{h}$

卧位血浆醛固酮: $50 \sim 250 \text{pmol/L}$

立位血浆醛固酮: $80 \sim 970 \text{pmol/L}$



实验室和其他检查

8. 肾素及血管紧张素II测定

- 影响肾素分泌的因素：**肾小球内动脉压降低、立位、血容量减少**

血Na⁺降低、肾小管腔内Na⁺减少和低血钾时，分泌减少；反之，分泌增多

- 正常人或多数原发性高血压：

肾素卧位： $0.55 \pm 0.09 \text{ pg} / (\text{ml} \cdot \text{h})$

激发后： $3.48 \pm 0.09 \text{ pg} / (\text{ml} \cdot \text{h})$

血管紧张素II卧位： $26.0 \pm 1.9 \text{ pg} / (\text{ml} \cdot \text{h})$

激发后： $45 \pm 6.16 \text{ pg} / (\text{ml} \cdot \text{h})$

影响RAS（肾素-血管紧张素）系统的药物和激素

许多药物可以影响RAS系统调节，在测定血浆肾素和血管紧张素 II 以及血浆醛固酮之前，应该停用以下药物：

	药物
停用 1 周	ACEI 及钙拮抗剂(减少醛固酮合成, 升高血钾) 拟交感神经药, 肾上腺能阻滞剂(减少血浆肾素活性)
停用 2 周	噻嗪类利尿剂(引起低钾而影响醛固酮合成) 呋喃美辛, 赛庚啶(阻断血清素, 干扰ACTH)
停用 6 周	螺内酯(拮抗醛固酮作用) 雌二醇(拟盐皮质激素样作用)

ACEI（血管紧张素转化酶抑制剂） ACTH（促肾上腺皮质激素）

影像学检查

- B超: 显示直径>1.3cm腺瘤
- CT: 显示直径>1cm腺瘤
- 放射性碘化胆固醇肾上腺扫描照相
- 肾上腺血管造影: 通过造影可测两侧肾上腺血管内醛固酮含量, 对诊断价值较大



CT: 左肾上腺圆形低密度肿块 (结合临床符合醛固酮瘤)



诊断标准

高血压及低血钾。伴有血浆及尿醛固酮高，而血浆肾素活性、血管紧张素II降低，螺内酯可拮抗纠正低血钾及电解质紊乱并降低高血压

原醛症存在的必备条件:

- 1) 低血钾伴肾性失钾
- 2) 血浆以及24h尿醛固酮水平增高且不能被抑制
- 3) 肾素活性及血管紧张素水平减低且不能被兴奋



原醛症的存在条件

1. 高血压及低血钾患者，是否为肾性失钾？

注意影响血钾水平的因素：

■ 疾病活动程度：

严重者有自发性低血钾或易于被利尿剂诱发低血钾；

病情轻者血钾可正常

■ **钠盐摄入量：高钠摄入血清钾降低；反之可以升高**

低钾试验

试验	适用人群	方法	结果
平衡餐	病情不明显者	<p>普食条件，每日摄入Na⁺ 160mmol（相当于NaCl 9.6g），K⁺60mmol（相当于KCl 3.6g）共7天</p> <p>试验第5、6、7天查血K⁺、Na⁺、Cl⁻、CO₂-CP，24h尿K⁺、Na⁺、Cl⁻以及pH</p> <p>注：1g NaCl 含Na⁺ 16.7mmol</p>	<p>1) 正常人血钾正常</p> <p>2) 典型原醛者： 血钠正常高值或略高于正常 24h尿钠<150mmol或>160mmol</p> <p>钾代谢负平衡： 血钾 < 3.5 mmol/L时，尿钾 > 25 mmol/24h</p>
高钠	原醛病情轻、低血钾不明显者	<p>每日摄钠240mmol/d（约等于NaCl 14.4g），摄钾60mmol/d（约等于KCl 3.6g），连续7天</p>	<p>原醛症血清钾降低，尿钾增加，血压增高，症状及生化异常加重</p>



原醛症的存在条件

2. 血、尿Ald增多且不能被抑制

- 影响血浆Ald的因素很多，基础Ald测定的意义有限。当Ald水平升高时，往往需要做**抑制试验**

抑制Ald(醛固酮) 试验

	方法	结果	注意事项
生理盐水 输注法	平衡餐试验基础上，卧位，0.9%盐水2000ml，静脉点滴，4h内输完，输注前后测定血浆Ald	正常人血浆Ald水平下降； 原醛症时无变化	无
Captopril 抑制	口服Captopril 25~50mg，卧位2h 服药前后测血浆醛固酮、肾素活性	正常人血浆醛固酮下降，肾素活性升高 原醛者无变化。 Ald/PRA比值>50有意义	血钾<3mmol/L可抑制Ald(1/3原醛症Ald正常)
Cyproheptadine (原理：赛庚啶可抑制血清素，阻断其对Ald的兴奋作用)	赛庚啶8mg，服药前及后每半小时测血Ald，历时2h	正常：Ald下降30%以上(较基础值)，或减少110pmol/L，多在90分钟下最明显，平均下降50% APA：Ald无变化	无



原醛症的存在条件

3. 肾素及血管紧张素 II 减低且不被兴奋

影响肾素分泌的因素：肾小球内A压力降低、立位、血容量减少、血钠下降、肾小管腔内Na⁺减少和低血钾。当肾素及血管紧张素 II 减低，往往需要做**激发**试验

试验原理：**限制摄入钠或使用利尿剂造成低钠和低血容量**，**正常人肾素及血管紧张素 II 水平升高，原醛症无明显变化**

RAS激发试验

试验	方法	结果
速尿加立位	清晨平卧,Frusemide 0.70mg/kg,总量 <40mg, im, 立位4h。试验前后测定肾素及血管紧张素 II 活性	正常: R-A 活性明显上升。原醛症无明显变化
低钠 ↓ 可用于肾脏病变与原醛的鉴别	每日饮食中Na+ 20mmol/d (NaCl 1.2g),K+60mmol/d(KCl 3.6g)。第5天, 立位4h后, 测定肾素及血管紧张素 II活性	正常: R-A 活性上升; 尿钠下降至正常 原醛: R-A 活性无反应; 尿钠、钾减少、K上升 肾脏病: 失钠、脱水



鉴别原醛症的病因

APA（肾上腺醛固酮瘤）和IHA（特发性醛固酮增多症）的鉴别诊断

立卧位试验：原理：正常人血浆Ald受ACTH昼夜节律调节。卧位Ald为50～250pmol/L，至12am Ald下降；与cortisol波动一致。立位（4小时），刺激RASs，Ang II增加，Ald上升

■APA：基础Ald明显增高，立位后降低（偶有升高）

■IHA：基础Ald轻度增高，立位后明显增高

（> 基础值33%，升幅超过正常人）

原因：对Ang II敏感性增强

APA和IHA的鉴别诊断

	APA	IHA
症状	重	轻
体位试验	醛固酮不升反降	上升>基础值33%
18-羟去氧皮质酮	明显升高	轻度升高
赛庚啶试验	无变化	抑制>30%
¹³¹ I chol A 扫描	局部放射线浓集	两侧弥漫浓集



治 疗

(一) 手术治疗

1. APA: 手术**摘除醛固酮瘤**。术前低盐饮食，螺内酯准备。血钾在1周内恢复。大多数的血压可以恢复正常；术后BP轻度升高，降压药可控制；无改善者，可能EH或因长期高血压致肾损害以及动脉硬化。术前及后一周，氢化可的松100~300mg/d，一周后停药

2. 原发性肾上腺增生者，肾上腺大部切除或单侧肾上腺切除术



(二) 药物治疗

(1) 特发性增生型及不能手术的恶性肿瘤

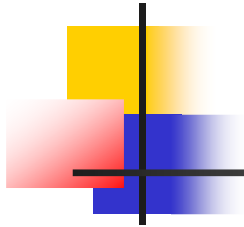
阿米洛利或氨苯蝶啶，阻断远曲小管钠通道，促进钠氯排泄

用法：50mg tid

(2) 螺内酯可与肾小管细胞浆以及核内受体结合

用法：120～240mg/24h，血钾于1～2周、血压4～8周内恢复正常

副作用：阻断睾酮合成



(3) 钙离子阻断剂：调节A1d作用最后环节，抑制A1d分泌以及平滑肌收缩

(4) 糖皮质激素：对GRA（糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症）有效

用法：DXM 0.5 ~ 2mg/d。3 ~ 4周后有效

(5) 赛庚啶：针对IHA。对腺瘤无效。血清素和组织胺对醛固酮分泌有介导作用

用法：20mg tid



Comment & 问题讨论

- 一、毛乾泰 主任:

- 醛固酮立卧位试验为什么体位会影响醛固酮水平?

- 陈月红 药师:

- 从卧位变为立位时回心血量减少，RAS激活，血醛固酮升高。而在醛固酮瘤或原醛患者中这一生理反应消失。

- 二、毛乾泰 主任:

- 醛固酮是什么?

- 陈月红 药师

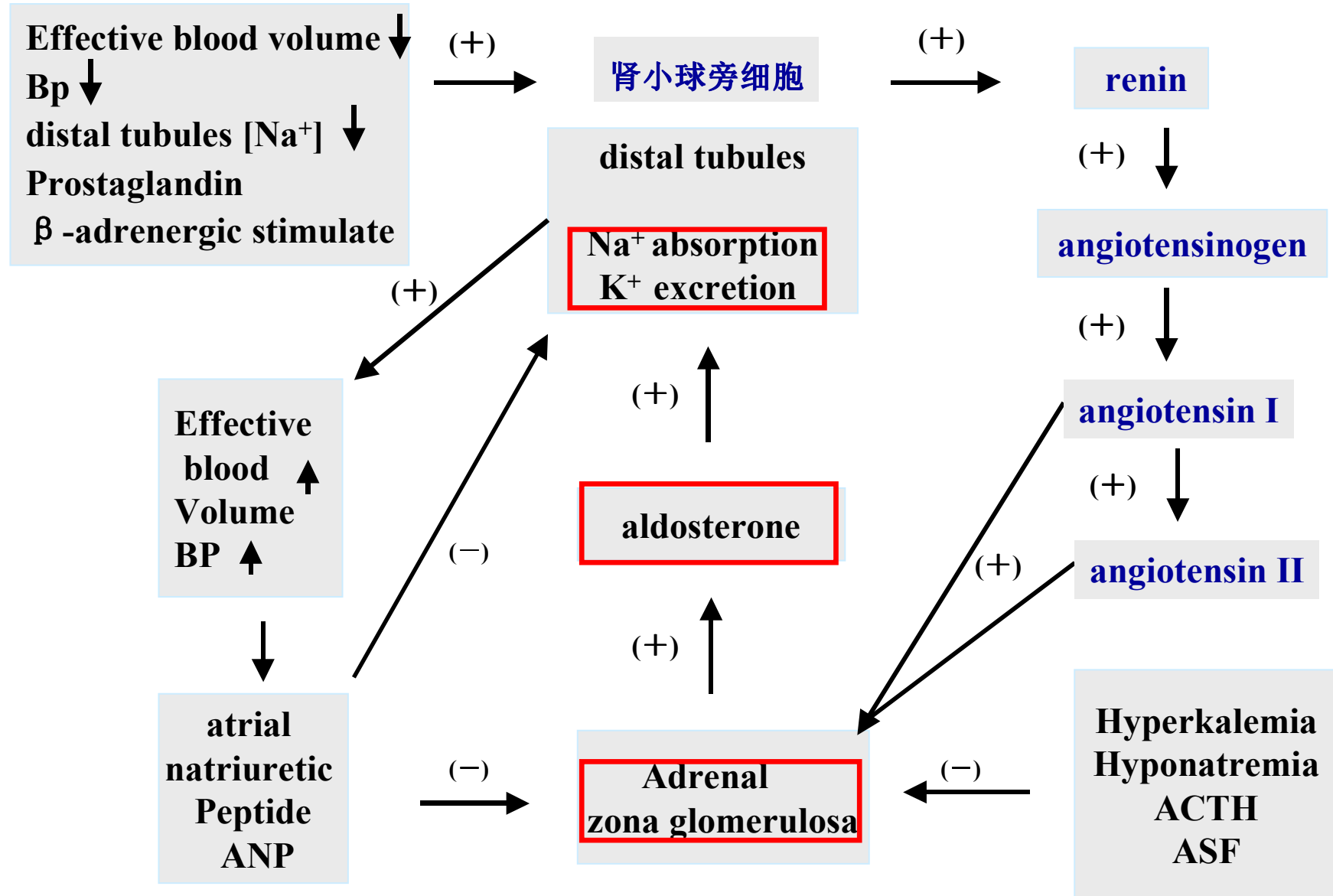
- 醛固酮由肾上腺皮质球状带细胞合成和分泌的一种盐皮质激素。主要作用于肾脏远曲小管和肾皮质集合管，增加对钠离子的重吸收和促进钾离子的排泄，也作用于髓质集合管，促进氢离子的排泄，酸化尿液。



参考文献

- 实用内科学第**14**版.人民卫生出版社.第七章内分泌系统疾病.
- ConnJW. Preoperative diagnosis of Primary aldosteronism. ArchIntern Med, 1969, 113.

醛固酮分泌的调节





primary aldosteronism

two major forms

- unilateral adrenal aldosterone hypersecretion (eg, **adenoma**, unilateral hyperplasia, or carcinoma)
- bilateral aldosterone hypersecretion (eg, **idiopathic adrenal hyperplasia** and the rare glucocorticoid-remediable aldosteronism)



primary aldosteronism

goals of therapy

- normalization of **the serum potassium** in hypokalemic patients
- normalization of **the blood pressure**



primary aldosteronism

unilateral

- unilateral adrenalectomy over medical therapy (**laparoscopic adrenalectomy**)
- Hypokalemia should be corrected with spironolactone preoperatively.

bilateral 、 unilateral (no surgery)

- medical therapy: aldosterone antagonists



aldosterone antagonists-1

- first line drug: spironolactone螺内酯
- 每天200 ~400 m g, 分3~ 4次口服
- 血浆蛋白结合率在90%以上, 半衰期9~ 16 h。进入体内后80%由肝脏迅速代谢为有活性的坎利酮, 无活性代谢产物从肾脏和胆道排泄, 约有10%以原形从肾脏排泄。
- 治疗期间需监测血钾和肌酐, 特别是肾功能不全患者, 要警惕高钾血症的发生。
- **ADR:剂量依赖: 长期大剂量服用该药会导致男性乳房发育、阳痿、性欲减退、女性月经紊乱等不良反应。**
(注: 用于痤疮: 1-2mg/(kg. d), 疗程为3-6个月)



aldosterone antagonists-2

- Eplerenone 依普利酮
- more selective (雄激素受体的亲和力仅为螺内酯的0.1%, 对孕酮受体的亲和力为螺内酯的1%, 抗性激素不良反应发生较少)
- 每日50~200 m g
- 价格昂贵及缺乏大规模治疗PA 的临床研究, 因此2008年欧洲PA 的诊治指南未将该药作为治疗PA 的首选药物, 但建议由于EP半衰期较短, 故使用每日2次。
- ADR: 高血钾, 尤其在合并有肾功能不全及与其它升高血钾的药物或P450 3A4抑制剂合用时, 高血钾的危险增加。因此, 用药期间需监测血钾。