

原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识



中华医学会内分泌学分会肾上腺学组

前言

为了规范原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, 简称原醛症)的诊断和治疗,中华医学会内分泌学分会肾上腺学组经专家讨论,完成了本专家共识。

本共识采用国际上通用的表述推荐强度及证据质量的方法。强烈推荐使用“推荐”和数字 1, 较弱推荐使用“建议”和数字 2 表示。证据质量:●○○○, 表示极低质量证据;●●○○, 表示低质量证据;●●●○, 表示中等质量证据;●●●●, 表示高质量证据。通常按照强的推荐规范进行处理利大于弊,“弱推荐”则需要依据患者个体情况来决定最佳方案。

原醛症概况

一、定义

原醛症指肾上腺皮质分泌过量醛固酮,导致体内潴钠排钾,血容量增多,肾素-血管紧张素系统活性受抑。临床主要表现为高血压伴低血钾。研究发现,醛固酮过多是导致心肌肥厚、心力衰竭和肾功能受损的重要危险因素,与原发性高血压患者相比,原醛症患者心脏、肾脏等高血压靶器官损害更为严重。因此,早期诊断、早期治疗就显得至关重要。

二、患病率

过去几十年,原醛症一直被认为是少见病,在高血压人群中不到 1%。随着诊断技术的提高,特别是将血浆醛固酮与肾素活性比值(ARR)作为原醛症筛查指标后,使相当一部分血钾正常的原醛症患者得以发现并确诊。国外报道在 1、2、3 级高血压患者中原醛症患病率分别为 1.99%、8.02% 和 13.2%^[1];而在难治性高血压患者中,其患病率更高,约为 17%~23%^[2]。国内相关研究报道较少,在亚洲普通高血压人群中其患病率约为 5%^[3]。2010 年由中华医学会内分泌分会牵头在全国 11 个省 19 个中心对 1 656 例难治性高血

压患者进行了原醛症的筛查,首次报道其患病率为 7.1%^[4]。由此可见,对高血压特别是难治性高血压人群进行原醛症的筛查对临床工作有着现实的指导意义。

三、病因分类

原醛症主要分为 5 型,即醛固酮瘤(aldosterone-producing adenoma)、特发性醛固酮增多症(idiopathic hyperaldosteronism, 特醛症)、原发性肾上腺皮质增生(primary adrenal hyperplasia)、家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism)、分泌醛固酮的肾上腺皮质癌(aldosterone-producing adrenocortical carcinoma)及异位醛固酮分泌瘤或癌(ectopic aldosterone-producing adenoma or carcinoma, 表 1)。

表 1 原发性醛固酮增多症病因分类及构成比

病因	构成比
醛固酮瘤	35%
特发性醛固酮增多症	60%
原发性肾上腺皮质增生	2%
分泌醛固酮的肾上腺皮质癌	<1%
家族性醛固酮增多症	
糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症	<1%
家族性醛固酮增多症 II 型	-
家族性醛固酮增多症 III 型	-
异位醛固酮分泌瘤或癌	<0.1%

原醛症筛查

一、筛查对象

高血压伴低血钾曾被认为是原醛症最典型的临床表现,但一些研究表明,只有 9%~37% 的原醛症患者存在低钾血症,由于其敏感性和特异性较低,低钾血症已不能作为筛查原醛症的良好指标。是否对所有高血压患者进行原醛症筛查,目前说法不一,考虑到仅从低血钾患者中进行原醛症筛查可能遗漏大量患者,国外学者也有建议对所有高血压患者进行筛查,但这势必会增加医疗成本。

推荐对以下人群进行原醛症筛查(1|●●●○)。

1. 持续性血压>160/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、难治性高血压(联合使用 3 种降压药物,其中包括利尿剂,血压>140/90 mmHg;联合使用 4 种及以上降压药物,血压<140/90 mmHg)。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.03.003

通信作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科,上海市内分泌代谢病研究所,上海市内分泌代谢病临床医学中心

通信作者:王卫庆,Email:wqingw@hotmail.com

表 2 在筛查及确诊试验中可用于控制血压且对肾素血管紧张素系统影响较小的药物

药物名称	分类	常用剂量	注意事项
维拉帕米缓释片	非二氢吡啶类 CCB	90-120 mg bid	可以单用或与此表中其他药物联合使用
肼屈嗪	血管扩张剂	10-12.5 mg bid, 根据需要逐渐加量	小剂量开始减少头痛、面红、心悸等不良反应
哌唑嗪	α 受体阻滞剂	0.5-1 mg bid 或 tid, 根据需要逐渐加量	注意体位性低血压
多沙唑嗪	α 受体阻滞剂	1-2 mg qd, 根据需要逐渐加量	注意体位性低血压
特拉唑嗪	α 受体阻滞剂	1-2 mg qd, 根据需要逐渐加量	注意体位性低血压

注:CCB,钙离子拮抗剂

2. 高血压合并自发性或利尿剂所致的低钾血症。
3. 高血压合并肾上腺意外瘤。
4. 早发性高血压家族史或早发(<40岁)脑血管意外家族史的高血压患者。
5. 原醛症患者中存在高血压的一级亲属。
6. 高血压合并阻塞性呼吸睡眠暂停^[5]。

二、筛查方法

1981年 Hiramatsu 等^[6]首次采用 ARR 作为原醛症筛查指标,成功地从 348 例高血压患者中筛查出 9 例醛固酮瘤患者。随后, Gordon 等利用 ARR 对包括正常血钾水平在内的高血压人群进行筛查,结果发现该病的检出率增加了 10 倍,而且这一方法可以在血醛固酮水平处于正常范围时对原醛症作出早期诊断。因此,我们推荐将 ARR 作为原醛症首选筛查指标(11●●●○)。

1. 筛查前准备:(1)尽量将血钾纠正至正常范围。(2)维持正常钠盐摄入。(3)停用对 ARR 影响较大药物至少 4 周:包括醛固酮受体拮抗剂(安体舒通、依普利酮)、保钾利尿剂(阿米洛利、氨苯喋啶)、排钾利尿剂(氢氯噻嗪、呋塞米)及甘草提炼物。(4)血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、钙离子拮抗剂(CCB)类药物可升高肾素活性,降低醛固酮,导致 ARR 假阴性,因此 ARR 阴性不能排除原醛症,需停用上述药至少 2 周再次进行检测;但如服药时肾素活性 $<1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或低于正常检测下限同时合并 ARR 升高,考虑原醛症可能大,可维持原有药物治疗。(5)由于 β 受体阻滞剂、中枢 α_2 受体阻滞剂(可乐定或甲基多巴)、非甾体类抗炎药等可降低肾素活性,导致 ARR 假阳性,建议停用至少 2 周,如患者因冠心病或心律失常等原因长期服用 β 受体阻滞剂,临床医师根据患者情况决定是否停药。(6)如血压控制不佳,建议使用 α 受体阻滞剂及非二氢吡啶类 CCB(表 2)。(7)口服避孕药及人工激素替代治疗可能会降低直接肾素浓度(DRC),一般无需停服避孕药物,除非有更好更安全的避孕措施。

2. 采血条件:(1)清晨起床后保持非卧位状态(可以坐位,站立或者行走)至少 2 h,静坐 5~15 min 后采血。(2)采血需小心,尽量避免溶血。(3)送血过程需

保持室温(不要将采血管置于冰上,这样会使无活性肾素转换为活性肾素),离心后即刻将血浆冷冻保存。

3. 影响 ARR 因素(表 3):(1)年龄:年龄>65 岁,肾素较醛固酮降低明显,以致 ARR 升高。(2)性别:女性月经前期及排卵期 ARR 较同年龄男性高,特别对于黄体期的女性患者,如用 DRC 检测可能导致 ARR 假阳性。(3)采血时间、最近饮食情况、体位等。(4)药物因素。(5)采血方法。(6)血钾水平。(7)肌酐水平。

表 3 导致 ARR 假阳性或假阴性原因

因素	对醛固酮影响	对肾素影响	对 ARR 影响
药物因素			
β 受体阻滞剂	↓	↓↓	↑(假阳性)
中枢 α_2 受体阻滞剂	↓	↓↓	↑(假阳性)
非甾体类抗炎药	↓	↓↓	↑(假阳性)
排钾利尿剂	→↑	↑↑	↓(假阴性)
潴钾利尿剂	↑	↑↑	↓(假阴性)
ACEI	↓	↑↑	↓(假阴性)
ARBs	↓	↑↑	↓(假阴性)
二氢吡啶 CCB	→↓	↑	↓(假阴性)
血钾状态			
低血钾	↓	→↑	↓(假阴性)
高血钾	↑	→↓	↑(假阳性)
钠盐摄入			
低钠饮食	↑	↑↑	↓(假阴性)
高钠饮食	↓	↓↓	↑(假阳性)
年龄增长	↓	↓↓	↑(假阳性)
其他因素			
肾功能不全	→	↓	↑(假阳性)
假性醛固酮减少	→	↓	↑(假阳性)
妊娠	↑	↑↑	↓(假阴性)
肾血管性高血压	↑	↑↑	↓(假阴性)
恶性高血压	↑	↑↑	↓(假阴性)

注:ARR:血浆醛固酮与肾素活性比值;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARBs:血管紧张素受体拮抗剂;CCB:钙离子拮抗剂

4. 检测技术及单位换算:目前常用免疫测定技术检测血浆肾素活性(PRA)或 DRC,前者是通过测定血管紧张素 I 产生的速率来反映 PRA,而后者则通过放射免疫法直接测定血浆肾素浓度。目前 DRC 检测方法正在不断改进中,不同方法或试剂所得的测定结果相差甚远,究竟 DRC 能否取代 PRA 作为一线的检测方法,还需进行大规模的临床试验或人群研究。醛固酮是影响 ARR 测定的另一重要因素,大多数中心采用放射免疫法测定血醛固酮及尿醛固酮。由于 PRA、

DRC 及醛固酮检测单位各不相同,因此在统计数据时,必须根据不同单位进行换算。醛固酮常用单位为 ng/dl (1 ng/dl = 27.7 pmol/L, 1 ng/dl = 10 pg/ml), PRA 常用单位为 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (1 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ = 12.8 $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), 而 DRC 常用单位为 mU/L (1 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ = 8.2 mU/L)。

5. 结果判断: ARR 作为原醛症最常用的筛查指标,已被广泛应用于临床,特别门诊开展随机 ARR 测定,可以很大程度上提高该病检出率,使部分患者得到早期诊断和治疗。由于 ARR 受年龄、体位、药物等诸多因素影响,国内外各中心对 ARR 切点报道不一。2008 年《原发性醛固酮增多症的临床诊疗指南》^[7]中指出不同中心所定切点差异较大,当醛固酮单位为 ng/dl,最常用切点是 30;当醛固酮单位为 pmol/L,最常用切点是 750(表 4)。也有中心强调 ARR 阳性同时满足血醛固酮水平升高(醛固酮 > 15 ng/dl),以提高筛

表 4 根据 PRA、DRC、醛固酮不同单位计算 ARR 常用切点

组别	PRA ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	PRA ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	DRC (mU/L)	DRC (ng/L)
醛固酮 (ng/dl)	20	1.6	2.4	3.8
	30	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
醛固酮 (pmol/L)	750	60	91	144
	1 000	80	122	192

注: PRA: 血浆肾素活性; DRC: 直接肾素浓度; ARR: 血浆醛固酮与肾素活性比值

查试验的敏感性和特异性。

原醛症确诊

ARR 作为原醛症筛查试验有一定假阳性,必须选择一种或几种确诊试验来避免原醛症被过度诊断(11 ●●○○)。目前主要有 4 种确诊试验,包括口服高钠饮食、氟氢可的松试验、生理盐水输注试验及卡托普利试验(表 5)。这 4 项试验各有其优缺点,临床医师可根据患者实际情况进行选择。口服高钠饮食及氟氢可的松试验由于操作繁琐,准备时间较长,国内无药等原因,目前临床很少开展;生理盐水试验的敏感度和特异度分别达到 95.4% 及 93.9%^[8]。但由于血容量急剧增加,会诱发高血压危象及心功能衰竭,对于那些血压难以控制、心功能不全及严重低钾血症的患者不应进行此项检查;卡托普利试验是一项操作简单、安全性较高的确诊试验,但此试验存在一定的假阴性,部分特醛症患者血醛固酮水平可被抑制。

原醛症分型诊断

原醛症主要分为 5 型,即醛固酮瘤、特醛症、原发性肾上腺皮质增生(又称单侧肾上腺增生)、家族性醛固酮增多症及分泌醛固酮的肾上腺皮质癌。原醛症的分型诊断一直是临床上的难点,在很大程度上影响了治疗方案的选择,临床医师不能仅依靠影像学表现来

表 5 原醛症确诊试验

试验	方法	结果判断	点评
生理盐水输注试验	试验前必须卧床休息 1 h, 4 h 静滴 2 L 0.9% 生理盐水, 试验在早上 8:00 ~ 9:00 开始, 整个过程需监测血压和心率变化, 在输注前及输注后分别采血测血浆肾素活性、血醛固酮、皮质醇及血钾	生理盐水试验后血醛固酮 > 10 ng/dl 原醛症诊断明确, < 5 ng/dl 排除原醛症	生理盐水试验是目前国内比较常用的原醛症确诊试验, 但由于血容量急剧增加, 会诱发高血压危象及心功能衰竭, 因此对于那些血压难以控制、心功能不全及低钾血症的患者不应进行此项检查。对于生理盐水试验的切点, 国内外不同研究也有不同报道。目前比较公认的标准为生理盐水试验后血醛固酮大于 10 ng/dl 原醛症诊断明确, 如介于 5 ~ 10 ng/dl, 必须根据患者临床表现、实验室检查及影像学表现综合评价。近年文章报道, 坐位生理盐水试验较卧位生理盐水试验诊断原醛症敏感性更高, 其诊断敏感性高达 96% ^[9]
卡托普利试验	坐位或站位 1 h 后口服 50 mg 卡托普利, 服药前及服用后 1.2 h 测定血浆肾素活性、醛固酮、皮质醇, 试验期间患者需始终保持坐位	正常人卡托普利抑制试验后血醛固酮浓度下降大于 30%, 而原醛症患者血醛固酮不受抑制	卡托普利试验安全性更好, 试验过程中不会造成血压突然上升或下降, 同时由于卡托普利试验的结果与每日摄盐水平无关, 对时间及花费要求更少, 可行性更好, 可以在门诊患者中进行。但卡托普利试验相对其他三项试验敏感性及特异性较低, 并存在一定的假阴性, 给临床诊断带来困扰。建议可在心功能不全、严重低钾血症及难以控制的高血压患者中进行此项检查, 以降低试验所致风险
口服高钠饮食	3 天内将每日钠盐摄入量提高至 > 200 mmol (相当于氯化钠 6 g), 同时补钾治疗使血钾维持在正常范围, 收集第 3 天至第 4 天 24 h 尿液测定尿醛固酮	尿醛固酮 < 10 $\mu\text{g}/24$ h 排除原醛症, > 12 $\mu\text{g}/24$ h (梅奥医学中心) 或 14 $\mu\text{g}/24$ h (克里夫兰医学中心) 原醛症诊断明确	高钠饮食试验不宜在以下人群中进行: 严重高血压, 肾功能不全, 心功能不全, 心律失常, 严重低钾血症
氟氢可的松试验	氟氢可的松 0.1 mg q 6 h × 4 d, 同时补钾治疗(血钾达到 4 mmol/L)、高钠饮食(每日三餐分别补充 30 mmol, 每天尿钠排出至少 3 mmol/kg), 第 4 天上午 10:00 采血测血浆醛固酮、血浆肾素活性, 上午 7:00 及 10:00 采血测血皮质醇	第 4 天上午 10:00 血浆醛固酮 > 6 ng/dl 原醛症诊断明确	氟氢可的松抑制试验是确诊原醛症最敏感的试验, 但由于操作繁琐、准备时间较长, 国内无药等原因, 目前在临床很少开展

判定病变的类型,而要结合生化指标及双侧肾上腺静脉采血(AVS)结果进行综合分析。

一、肾上腺计算机断层扫描(CT)

推荐所有确诊原醛症患者必须行肾上腺 CT 以排除肾上腺巨大肿瘤(11●●●○)。

1. 肾上腺 CT 表现:(1)醛固酮瘤:表现为单侧肾上腺腺瘤(直径<2 cm),呈圆形或椭圆形,边界清楚,周边环状强化,平扫示肿块密度均匀、偏低,CT 值-33~28 Hu,增强后呈轻度强化,CT 值增高到 7~60 Hu。动态增强和延迟扫描时腺瘤呈快速廓清表现。典型病例肿瘤边缘呈薄纸样环状增强,而中央往往仍为低密度。腺瘤同侧及对侧肾上腺无萎缩性改变。(2)特醛症:CT 上可有不同表现:①双侧肾上腺形态和大小表现正常,或仅仅是密度稍致密;②双侧或单侧肾上腺增大,边缘饱满,肢体较粗,密度不均,或呈颗粒状;③单侧肾上腺孤立性结节,密度类似正常肾上腺或稍低;④双侧肾上腺多个小结节。(3)分泌醛固酮的肾上腺皮质癌直径常>4 cm。

2. 点评:肾上腺 CT 在诊断上存在一定局限性,小部分 CT 表现为双侧结节的醛固酮瘤可被误诊为特醛症;而 CT 表现为肾上腺微腺瘤的特醛症也可被误认为醛固酮瘤而行单侧肾上腺切除;此外,单侧肾上腺无功能腺瘤并不少见,尤其在 40 岁以上患者中。若影像学检查未能发现明显占位,或病灶较小不能区分肾上腺腺瘤和增生,可选择双侧 AVS 进行原醛症的分型诊断,进一步明确病变的侧别、数目和性质。磁共振成像(MRI)在原醛症分型诊断上并不优于肾上腺 CT, MRI 价格稍贵,空间分辨率低于肾上腺 CT。

二、双侧 AVS

推荐如患者愿意手术治疗且手术可行,肾上腺 CT 提示有单侧或双侧肾上腺形态异常(包括增生或腺瘤),需进一步行双侧 AVS 以明确有无优势分泌(11●●●○)。

1. AVS 重要性:区分原醛症有无优势分泌对治疗方案的选择至关重要,几乎所有醛固酮瘤或原发性肾上腺皮质增生行单侧肾上腺切除后血钾水平均能恢复正常,血压下降或完全恢复正常比率也可达到 30%~

60%。而对特醛症及糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA)患者而言,单侧或双侧肾上腺全切并不能降低患者血压,药物治疗才是首选方法。

影像学检查往往不能发现微小腺瘤,或者不能区分无功能瘤和醛固酮瘤,而 AVS 则是区分单侧或双侧分泌最可靠、最准确的方法。目前 AVS 的敏感性和特异性均可达到 90% 以上,要明显优于肾上腺 CT(78% 和 75%),因此 AVS 被公认为原醛症分型诊断的“金标准”。但由于 AVS 属有创检查而且价格昂贵,应在确诊原醛症且有手术意愿的患者中进行。2014 年《双侧肾上腺静脉采血专家共识》^[10] 建议以下人群可不行 AVS 检查:(1)年龄小于 40 岁,肾上腺 CT 显示单侧腺瘤且对侧肾上腺正常的患者;(2)肾上腺手术高风险患者;(3)怀疑肾上腺皮质癌的患者;(4)已经证实患者为 GRA 或家族性醛固酮增多症 III 型(familial hyperaldosteronism type III, FH-III)。

2. 插管技术:整个过程在 DSA 引导下进行,患者保持卧位 1 h,将导管自股静脉插入,推注非离子型造影剂以确定导管位置,左侧导管应置于左膈下静脉与左肾上腺静脉交汇处,而右侧肾上腺静脉较短,呈锐角汇入下腔静脉,以致插管较困难。将导管插入左右肾上腺静脉后,推注少量造影剂证实,先弃导管内残余液体,然后采样送检,检测血皮质醇及醛固酮。为避免交叉感染,外周采血常取肘静脉或髂静脉。肾上腺静脉皮质醇与外周静脉皮质醇比值是评价插管成功的标志。

3. 采血方法及评价标准:目前常用 AVS 采血方法主要有 3 种:即非同步或同步双侧 AVS、负荷剂量 ACTH₁₋₂₄ 注入后非同步或同步双侧 AVS、ACTH₁₋₂₄ 持续静脉输注下非同步双侧 AVS。目前由于同步双侧 AVS 操作较困难,许多中心都选用非同步双侧 AVS。由于左侧肾上腺静脉有左膈下静脉汇入,往往造成醛固酮、皮质醇浓度被稀释,而右侧肾上腺静脉较短,直接汇入下腔静脉,所以常用两侧各自醛固酮与皮质醇比值来校正误差。不同采血方法见表 6。

4. 插管失败或无条件行插管检查:(1)对于插管

表 6 双侧肾上腺静脉采血方法及评价标准

方法	方法	评价标准
非同步双侧肾上腺静脉采血	无 ACTH	(1)SI≥2:1 插管成功;(2)LI≥2:1 有优势分泌;(3)CI<1:1 对侧被抑制
ACTH ₁₋₂₄ 持续静脉输注下,非同步双侧肾上腺静脉采血	插管开始前 30 min 注入 ACTH ₁₋₂₄ ,注速为 50 μg/h,持续整个操作过程	(1)SI≥3:1 插管成功;(2)LI≥4:1 有优势分泌
负荷剂量 ACTH ₁₋₂₄ 注入后,非同步双侧肾上腺静脉采血	插管开始前,静脉推注 250 μg ACTH ₁₋₂₄ 后进行双侧肾上腺静脉采血	(1)SI≥3:1 插管成功;(2)LI≥4:1 有优势分泌

注:SI:肾上腺静脉与下腔静脉皮质醇比值;LI:优势侧醛固酮皮质醇比值与非优势侧醛固酮皮质醇比值之比;CI:非优势侧醛固酮皮质醇比值与下腔静脉醛固酮皮质醇比值之比

失败患者,可重复行双侧 AVS;(2)选用醛固酮受体拮抗剂治疗;(3)根据肾上腺 CT 等检查进行手术治疗;(4)进行其他相关检查(体位试验、碘化胆固醇扫描、18 羟皮质醇(18OHF)测定^[11]、地塞米松联合 ACTH 兴奋试验^[12-13]、^{11C} Metomidate-PET CT^[14]、Kupers 预测评分^[15]等)。

基因分型在原醛症中的应用

建议年龄在 20 岁以下原醛症患者,或有原醛症或早发脑卒中家族史的患者,应做基因检测以确诊或排除 GRA(2 I ● ● ○ ○)。对于发病年龄很轻的原醛症患者,建议行 KCNJ5 基因检测排除 FH-III (2 I ● ○ ○ ○)。

一、家族性醛固酮增多症

1. GRA:常染色体显性遗传病,占原醛症比例不到 1%。主要特征为高血压、ACTH 依赖的醛固酮分泌、低肾素以及高 18OHF 和 18 氧皮质醇(18oxoF)。尽管存在高醛固酮状态,但低钾血症并不常见。大多数患者年轻时即出现严重高血压,少部分患者血压为轻度升高或正常范围,临床表型较轻。

导致 GRA 发生的遗传病因是在 CYP11B1(11 β 羟化酶)和 CYP11B2(醛固酮合成酶)之间不等的遗传重组,形成 CYP11B 嵌合基因,由于 CYP11B1 的表达受 ACTH 的调控,嵌合基因表达的酶同时具有醛固酮合成的活性且为肾上腺皮质 ACTH 所依赖的表达。因此,在 GRA 患者中,醛固酮能被糖皮质激素抑制。

基因检测对 GRA 来说是一种敏感和特异的检查方法,而尿 18OHF 和 18oxoF 及地塞米松抑制试验均可能出现误诊,所以建议年龄在 20 岁以下的原醛症患者,或有原醛症或早发脑卒中家族史的患者,应做基因检测以确诊或排除 GRA。

2. 家族性醛固酮增多症 II 型(familial hyperaldosteronism type II, FH-II):FH-II 是一种非糖皮质激素可抑制家族性醛固酮增多症。FH-II 患者具有肾上腺腺瘤或增生所致的原醛症家族史,其临床、生化和病理上都无法与散发性原醛症鉴别。在大多数家系中,垂直传播提示为常染色体显性遗传。FH-II 的诊断依赖于在一个家系中出现至少 2 例以上原醛症患者。遗憾的是,FH-II 的基因背景尚不清楚,因此目前的诊断主要根据持续升高的 ARR,确诊试验阳性,且没有导致 GRA 的嵌合基因。在 GRA 和 FH-II 患者的一级亲属中进行筛查可在血压正常者中发现原醛症患者,了解外显率的差异。澳大利亚的一项大型家系研究发现 FH-II 和 7p22 染色体位点的基因存在联系。

3. FH-III: FH-III 型与既往描述的种类不同,其具

有鲜明的临床和生化特点。表现为儿童时期严重高血压,伴有醛固酮显著升高、低钾血症和显著靶器官损害,且对积极降压治疗无效,包括安体舒通、阿米洛利,需行双侧肾上腺切除。国外研究报道其致病基因为 KCNJ5 突变(T158A)。因此,对于发病年龄很轻的原醛症患者,建议行 KCNJ5 基因检测排除 FH-III 型。

二、散发性醛固酮瘤基因检测

1. KCNJ5 基因突变:Choi 等^[16]利用外显子测序在醛固酮瘤组织发现 2 个钾离子通道突变(G151R, L168R),均为体细胞突变。钾通道基因(KCNJ5)突变可导致肾上腺细胞钠离子内流增加,细胞去极化引起电压门控钙通道开放,胞内钙离子浓度升高增加醛固酮合成酶表达,促使醛固酮瘤发生。但在不同研究中,KCNJ5 在醛固酮瘤中突变率为 10%~68% 不等。

2. ATP1A1 及 ATP2B3 基因突变:Beuschlein 等^[17]在 9 例醛固酮瘤组织中发现 3 例携带 ATP1A1 突变,2 例携带 ATP2B3 突变。进一步扩大样本后,在 308 例醛固酮瘤患者中,16 例(5.2%)携带 ATP1A1 突变,5 例(1.6%)携带 ATP2B3 突变。突变患者主要为男性与无突变者相比,醛固酮水平更高,血钾水平更低。

3. 电压门控钙离子通道(CACNA1D)基因突变:CACNA1D 是电压门控钙离子通道,Scholl 等^[18]在 43 例非 KCNJ5 突变醛固酮瘤患者中发现 5 例体细胞 CACNA1D 突变(11.6%),突变使肾上腺皮质细胞膜上钙离子通道持续开放,细胞内钙离子聚集,醛固酮大量合成,引起醛固酮瘤发生。

原醛症治疗

治疗原则:治疗方案取决于原醛症的病因和患者对药物的反应。原醛症的治疗有手术和药物两种方法。醛固酮瘤及单侧肾上腺增生首选手术治疗,如患者不愿手术或不能手术,可予以药物治疗。而特醛症及 GRA 首选药物治疗^[19]。分泌醛固酮的肾上腺皮质癌发展迅速,转移较早,应尽早切除原发肿瘤。如已有局部转移,应尽可能切除原发病灶和转移灶,术后加用米托坦治疗。醛固酮瘤或单侧肾上腺增生行单侧肾上腺切除的患者在术后早期,由于对侧肾上腺抑制作用尚未解除,建议高钠饮食。如有明显低醛固酮血症表现,需暂时服用氟氢可的松行替代治疗。对于药物治疗患者,需定期复查肾功能、电解质,并检测血压,根据血钾、血压等指标调整药物剂量(表 8)。

一、手术治疗

推荐确诊醛固酮瘤或单侧肾上腺增生患者行腹腔镜下单侧肾上腺切除术(ASS),如果患者存在手术禁忌或不愿手术,推荐使用醛固酮受体拮抗剂治疗(11

表 8 不同类型原醛症治疗方法

分型	一线治疗	二线治疗
单侧肾上腺病变 (包括醛固酮瘤和 单侧肾上腺增生)	腹腔镜下单侧肾上腺 切除	安体舒通 依普利酮 阿米洛利 醛固酮合成酶抑制剂
双侧肾上腺病变 (特醛症)	安体舒通 依普利酮 阿米洛利 醛固酮合成酶抑制剂	腹腔镜下单侧肾上腺切除
糖皮质激素可抑制 性醛固酮增多症	小剂量糖皮质激素	安体舒通 依普利酮 阿米洛利 醛固酮合成酶抑制剂

●●●○)。

1. 腹腔镜下单侧肾上腺切除:目前腹腔镜手术已广泛用于原醛症治疗,与传统开放手术相比,其具有手术时间短、创伤小、术后恢复时间快,手术并发症少等特点。确诊为醛固酮瘤或单侧肾上腺增生患者,选择单侧肾上腺全切术或是行保留部分肾上腺组织的 ASS 尚存在争议,ASS 包括肾上腺肿瘤切除术、肾上腺肿瘤切除+肾上腺部分切除术。原醛症患者病侧肾上腺往往存在多发性病灶,而单纯肿瘤切除可能存在遗留肿瘤部分包膜,导致术后复发。若在手术过程中高度怀疑多发性醛固酮瘤或伴有结节样增生可能,应尽量行患侧肾上腺全切除术。

2. 术前准备:纠正高血压、低血钾。如患者低血钾严重,在服用安体舒通同时,可口服或静脉补钾。一般术前准备时间为 2~4 周,对于血压控制不理想者,可联合其他降压药物。

3. 术后随访:术后第 1 天即可停用安体舒通,同时减少其它降压药剂量。静脉补液无需加入氯化钾,除非患者血钾 <3.0 mmol/L。术后前几周,由于对侧肾上腺抑制作用尚未解除,应提高钠盐摄入,如有明显低醛固酮血症表现,需暂时服用氟氢可的松行替代治疗。

二、药物治疗

推荐特醛症首选药物治疗(1|●●●○)。建议安体舒通作为一线用药,依普利酮为二线药物(2|●○○○)。推荐 GRA 选用小剂量糖皮质激素作为首选治疗方案(1|●●●○)。

1. 醛固酮受体拮抗剂:(1)安体舒通:是一种醛固酮受体拮抗剂,起始治疗剂量为 20 mg/d,如病情需要,可逐渐增加至最大剂量 100 mg/d。开始服药后每周需监测血钾,根据血钾水平调整安体舒通剂量。注意事项:安体舒通导致的男性乳房发育呈明显剂量相关性,必要时可同时加用氨苯蝶啶、阿米洛利等减少安体舒通剂量,以减轻其不良反应;为避免高钾血症的发

生,肾功能不全 CKD3 期[肾小球滤过率(GFR) <60 ml·min⁻¹·1.73m⁻²]患者慎用。肾功能不全 4 期及 4 期以上禁止服用(GFR <30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²)。(2)依普利酮:是一种选择性醛固酮受体拮抗剂,不拮抗雄激素和孕激素受体,不导致严重的内分泌紊乱。研究报道特醛症患者长期使用依普利酮可在有效控制血压同时尽可能避免诸如男性乳房发育等不良反^[20]。依普利酮起始剂量 25 mg/d,由于其半衰期短,建议 1 天给药 2 次。注意事项:肾功能不全 CKD3 期(GFR <60 ml·min⁻¹·1.73m⁻²)患者慎用,肾功能不全 4 期及 4 期以上禁止服用(GFR <30 ml·min⁻¹·1.73m⁻²)。

2. 糖皮质激素:主要通过抑制垂体 ACTH 分泌以减少醛固酮作用,建议服用长效或中效糖皮质激素,地塞米松起始剂量为 0.125~0.25 mg/d;泼尼松起始剂量为 2.5~5 mg/d,2 种药物均在睡前服用。注意事项:过量糖皮质激素治疗会导致医源性库欣综合征,影响儿童生长发育,建议使用最少剂量糖皮质激素使患者血压或血钾维持在正常范围,如血压控制不佳,可联合使用醛固酮受体拮抗剂。

3. 其他降压药物:醛固酮主要通过上调肾小管远曲小管上皮钠通道活性从而促进钠钾交换。对上皮细胞钠通道有阻断作用的药物,如阿米洛利、氨苯蝶啶等对原醛症都有一定治疗效果,作为保钾利尿剂,它们能缓解原醛症患者的高血压、低血钾症状,而不存在安体舒通所致的激素相关性不良反应。但由于其作用相对较弱,且无上皮保护作用,并不作为一线用药。

ACEI、ARB 可能对部分血管紧张素 II 敏感的特醛症有一定治疗效果,而 CCB 主要用于降低血压,对醛固酮分泌并无明显抑制作用。如患者单用安体舒通治疗血压控制不佳时,可联合使用多种不同作用机制的降压药。

共识推荐要点

一、原醛症筛查

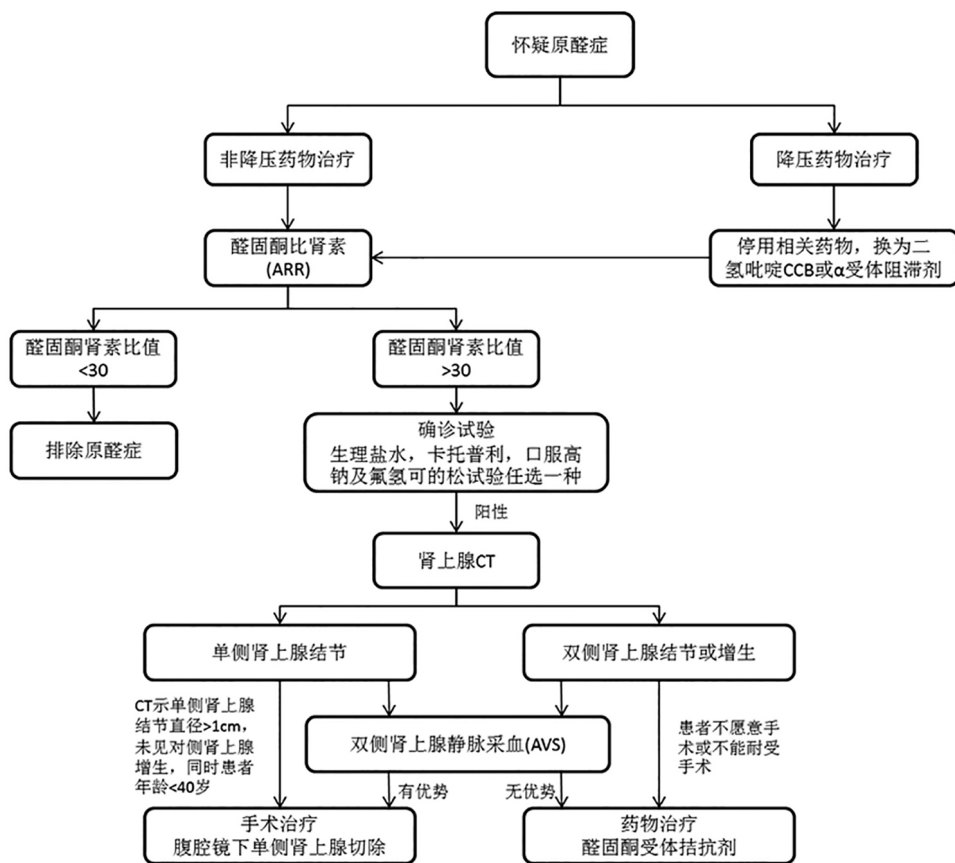
1. 推荐对以下人群进行原醛症筛查(1|●●●○)。

◆ 持续性血压 $>160/100$ mmHg、难治性高血压(联合使用 3 种降压药物,其中包括利尿剂,血压 $>140/90$ mmHg 或联合使用 4 种及以上降压药物,血压 $<140/90$ mmHg)。

◆ 高血压合并自发性或利尿剂所致的低钾血症。

◆ 高血压合并肾上腺意外瘤。

◆ 早发性高血压家族史或早发(<40 岁)脑血管意外家族史的高血压患者。



附件 1 原醛症诊断流程

- ◆ 原醛症患者中存在高血压的一级亲属。
- ◆ 高血压合并阻塞性呼吸睡眠暂停。

2. 推荐将血浆 ARR 作为原醛症首选筛查指标(1●●●○)。

二、原醛症确诊

ARR 作为原醛症筛查试验有一定假阳性, 必须选择一种或几种确诊试验来避免原醛症被过度诊断(1●●○○)。目前主要有四种确诊试验, 包括口服高钠饮食、氟氢可的松试验、生理盐水输注试验及卡托普利试验。这四项试验各有其优缺点, 临床医师可根据患者实际情况进行选择。

三、原醛症分型诊断

1. 推荐所有确诊原醛症患者必须行肾上腺 CT 扫描以排除肾上腺巨大肿瘤(1●●●○○)。

2. 推荐如患者愿意手术治疗且手术可行, 肾上腺 CT 提示有单侧或双侧肾上腺形态异常(包括增生或腺瘤), 需进一步行双侧 AVS 以明确有无优势分泌(1●●●○○)。

四、基因分型在原醛症中应用

1. 建议年龄在 20 岁以下原醛症患者, 或有原醛症或早发脑卒中家族史的患者, 应做基因检测以确诊或排除 GRA(2●●○○○)。

2. 对于发病年龄很轻的原醛症患者, 建议行

KCNJ5 基因检测排除 FH-III (2●●○○○)。

五、原醛症治疗

1. 推荐确诊醛固酮瘤或单侧肾上腺增生患者行腹腔镜下单侧 ASS, 如果患者存在手术禁忌或不愿手术, 推荐使用醛固酮受体拮抗剂治疗(1●●●●○)。

2. 推荐特醛症首选药物治疗(1●●●●○)。建议安体舒通作为一线用药, 依普利酮为二线药物(2●●○○○)。推荐 GRA 选用小剂量糖皮质激素作为首选治疗方案(1●●●●○)。

原醛症诊断流程见附件 1。

参加共识讨论的专家名单(按姓氏拼音顺序排列): 陈兵、蒋怡然、李彩萍、李启富、宁光、汤旭磊、董安莉、王卫庆、严励、曾正陪。

参 考 文 献

[1] Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease[J]. Hypertension, 2003, 42(2):161-165. DOI: 10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11.

[2] Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? Pro [J]. Hypertension, 2007, 50(3):447-453; discussion 447-453. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086116.

[3] Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(8):2854-2859. DOI: 10.1210/jcem.85.8.6752.

[4] Sang X, Jiang Y, Wang W, et al. Prevalence of and risk factors for

- primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China[J]. *J Hypertens*, 2013, 31 (7): 1465-1471; discussion 1471-1472. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328360ddf6.
- [5] Di MA, Petramala L, Cotesta D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11 (3): 165-172. DOI: 10.1177/1470320310366581.
- [6] Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients[J]. *Arch Intern Med*, 1981, 141 (12): 1589-1593.
- [7] Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (9): 3266-3281. DOI: 10.1210/jc.2008-0104.
- [8] 张炜, 汤正义, 吴景程, 等. 静脉盐水负荷试验在原发性醛固酮增多症诊断中的应用[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2007, 27 (6): 703-705. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2007.06.022.
- [9] Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (8): 2745-2753. DOI: 10.1210/jc.2014-1153.
- [10] Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2014, 63 (1): 151-160. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097.
- [11] Mulatero P, di CSM, Monticone S, et al. 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol, and 18-oxocortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (3): 881-889. DOI: 10.1210/jc.2011-2384.
- [12] Sonoyama T, Sone M, Miyashita K, et al. Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (9): 2771-2778. DOI: 10.1210/jc.2011-0573.
- [13] Jiang Y, Zhang C, Wang W, et al. Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (5): 1837-1844. DOI: 10.1210/jc.2014-3551.
- [14] Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11) C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (1): 100-109. DOI: 10.1210/jc.2011-1537.
- [15] Riester A, Fischer E, Degenhart C, et al. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (6): E1035-E1039. DOI: 10.1210/jc.2013-3789.
- [16] Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension[J]. *Science*, 2011, 331 (6018): 768-772. DOI: 10.1126/science.1198785.
- [17] Beuschlein F, Boukroun S, Osswald A, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension[J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (4): 440-444, 444e1-2. DOI: 10.1038/ng.2550.
- [18] Scholl UI, Goh G, Störling G, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism[J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (9): 1050-1054. DOI: 10.1038/ng.2695.
- [19] Stowasser M. Update in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (10): 3623-3630. DOI: 10.1210/jc.2009-1399.
- [20] Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9 (4): 509-515. DOI: 10.1517/14656566.9.4.509.

(收稿日期: 2015-10-08)

(本文编辑: 朱梅华)