

2016年美国原发性醛固酮增多症指南解读

杨淑敏, 李启富

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

【中图分类号】R586.9

【文献标志码】B

【收稿日期】2016-07-28

Interpretation of the 2016 guideline on primary aldosteronism

Yang Shumin, Li Qifu

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

原醛症是指肾上腺皮质病变导致醛固酮自主分泌增多及肾素-血管紧张素系统受抑制, 以血浆高醛固酮水平和低肾素水平为主要特征, 有高血压伴(或不伴)低血钾的综合征。2016年3月, 美国内分泌学会在《临床内分泌代谢杂志》上发布了原发性醛固酮增多症(简称原醛症)最新指南《原发性醛固酮增多症的管理: 病例筛查、诊断和治疗》^[1]。该指南是对2008年版指南的更新和完善, 由美国内分泌学会发起, 联合美国心脏病协会、欧洲内分泌学会、欧洲高血压学会、国际内分泌外科学会、国际内分泌学会、国际高血压学会、日本内分泌学会、日本高血压学会共同参与组织制订的。本文就该指南涉及的原醛症病例筛查、确诊、分型、治疗等方面的关键问题进行解读?

1 主要更新

与2008年版指南相比, 新指南主要在以下方面进行了更新。

(1) 新指南扩大了原醛症的筛查对象, 收缩压的筛查切点由2008年的160 mmHg调整至150 mmHg, 并将高血压伴睡眠呼吸暂停综合征的患者纳入筛查范围。

(2) 新指南指出, 使用更严格的血浆醛固酮/肾素值(aldosterone-renin ratio, ARR)和血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)切点进行筛查, 原醛症在高血压中的比例大约为5%, 并且多数为单侧腺瘤; 而使用低一点的ARR和PAC切点进行筛查, 原醛症在高血压中的比例大约为10%,

其中大多数为特发性醛固酮增生症。

(3) 对于自发性低血钾、血浆肾素低于检测下限及血浆醛固酮浓度 >20 ng/dL(550 pmol/L)的可疑患者无须进行确诊试验, 可直接进行分型诊断。

(4) 对于小于35岁的可疑患者, 若伴有自发性低血钾、醛固酮水平明显增高、肾上腺CT符合典型单侧腺瘤的特点时, 可不行肾上腺静脉取血, 直接行单侧肾上腺切除。

(5) 加入了醛固酮腺瘤及III型家族性醛固酮增多症发病机制的一些新进展, 推荐对于特别年轻的原醛症患者, 应行KCNJ5基因突变的检测以排除III型家族性醛固酮增多症。

(6) 对原醛症的诊断流程图进行了修订(图1)。筛查试验阳性的患者, 若不愿或不能接受进一步检查, 建议使用螺内酯等醛固酮受体拮抗剂。

(7) 目前绝大多数原醛症患者并没有被筛查和诊断, 考虑到原醛症较高的患病率及其危害, 新指南特别强调原醛症应被视为一项重要的公共健康问题, 迫切需要全社会的关注和积极的行动, 并强调及时将可疑患者向专科医院转诊的重要性。

2 流行病学

研究报道原醛症在高血压患者中的患病率 $>5%$, 甚至可能高达10%^[2-6]。指南指出, 仅少部分原醛症患者存在低钾血症, 醛固酮腺瘤患者约50%表现有低钾血症, 而特发性醛固酮增多症的患者中仅17%表现有低钾血症^[7-8]。因此, 低钾血症对于原醛症的诊断价值有限, 敏感性非常低。若根据低钾血症这一线索来筛查原醛症, 将漏诊至少一半以上原醛症。

作者简介: 杨淑敏, Email: 443068494@qq.com,

研究方向: 肾上腺疾病, 糖尿病及微血管并发症。

通信作者: 李启富, Email: liqifu@yeah.net。

优先出版:

3 筛查、确诊、分型

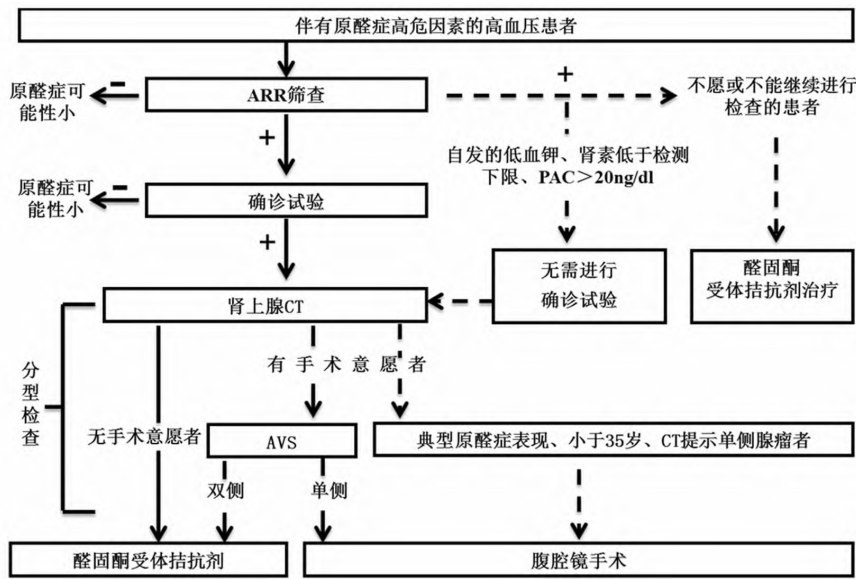
3.1 筛查

指南指出应在相对高度怀疑为原醛症的患者中进行筛查。指南推荐具备以下之一的高危人群需进行原醛症筛查：①3次非同日测定血压在150/100 mmHg以上；②联合使用3种传统降压药(其中一种为利尿剂)血压仍大于140/90 mmHg；③需联合使用4种及以上降压药才能将血压控制在140/90 mmHg以下；④高血压伴自发性或利尿剂所致的低血钾；⑤高血压伴肾上腺意外瘤；⑥高血压伴睡眠呼吸暂停综合征；⑦有早发高血压家族史或有早发脑血管意外(<40岁)

的高血压患者；⑧原醛症的一级亲属且伴有高血压者。

指南推荐采用ARR对原醛症进行初筛。与2008年版指南一致,新版指南指出,血浆肾素的测定可以采用肾素活性测定或者直接肾素浓度测定,并再次强调了降压药物等因素对ARR结果的影响及ARR检测前的准备(表1)。指南同时也指出,对于未能充分准备的患者,了解ARR的各种影响因素也有助于对筛查结果的正确判断。

由于不同实验室检测方法不同,指南没有给出统一的ARR切点,但指南提到当检测的肾素活性和醛固酮浓度单位分别是ng/(ml·h)和ng/dL时,目前最常用的ARR切点为30;当检测的肾素浓度和醛固酮浓度单位分别是mU/L和ng/dL时,最常用的ARR切点为3.7。此外,考虑到ARR受肾素的



ARR表示血浆醛固酮/肾素值;AVS表示肾上腺静脉取血;PAC表示血浆醛固酮浓度;实线表示推荐,虚线表示建议

图1 原醛症的筛查、确诊、分型流程图

Fig.1 Algorithm for the detection, confirmation and subtype testing of primary aldosteronism

表1 检测ARR前应做的准备

Tab.1 Preparation for the measurement of ARR

1. 纠正低钾血症,补钾的目标为4 mmol/L
2. 检测前受试者不应限制钠盐摄入
3. 以下对ARR有显著影响的药物需停用至少4周:
 - a. 安体舒通、依普利酮、阿米洛利、氨苯蝶啶
 - b. 排钾利尿剂
 - c. 甘草制剂
4. 如果停用上述药物后所测得的ARR仍不高,应考虑停用下述药物至少2周:
 - a. β 受体拮抗剂、中枢 α -2受体激动剂、非甾体类消炎药
 - b. ARB、ACEI、肾素抑制剂以及二氢吡啶类钙离子拮抗剂
5. 血压水平较高的患者可改用对ARR影响较小的降压药,如非二氢吡啶类钙拮抗剂或 α 受体阻滞剂
6. 含雌激素的药物(如避孕药)可能会导致血浆肾素浓度偏低(但对血浆肾素活性影响小),造成ARR异常增高(假阳性)。但除非有更好更安全的避孕措施,一般不停服避孕药物

注:ARR表示血浆醛固酮/肾素值;ACEI表示血管紧张素转换酶抑制剂;ARB表示血管紧张素受体阻滞剂

影响更大,指南指出当肾素水平极低时,可以使得 ARR 在醛固酮不高的情况下显著增高从而导致假阳性,因此筛查结果的判断可能需要联合 ARR 和血浆醛固酮水平,但目前研究结论尚不一致,指南没有明确给出醛固酮水平的下限。

3.2 确诊

指南推荐 ARR 筛查阳性患者接受 1 种或以上的确诊试验以确定或排除原醛症的诊断,而不是直接对患者进行分型。但对于自发性低血钾、血浆肾素低于检测下限及血浆醛固酮浓度 >20 ng/dL(550 pmol/L)的患者无须进行确诊试验。

确诊试验包括口服钠负荷试验、(卧位)静脉盐水负荷试验、氟氢可的松抑制试验及卡托普利抑制试验。与 2008 年版指南相比,除了常规卧位盐水负荷试验,新指南提到了坐位盐水负荷,坐位盐水负荷需要在输注盐水前半小时及输注过程中保持坐位,若负荷后的血浆醛固酮水平 >6 ng/dL 提示原醛症,该试验可能较卧位盐水负荷试验更敏感,但需要更多的研究来证明。此外,指南指出在进行确诊试验的过程中应尽量使用对肾素-血管紧张素-醛固酮系统影响小的降压药。

3.3 分型

对于确诊原醛症的患者,应进一步行相关的分型检查,包括肾上腺增强 CT、双侧肾上腺静脉采血(AVS)及基因检测等。指南明确提出,肾上腺 MRI 在原醛的分型评估方面并不优于 CT,因此并不推荐 MRI 检查。指南推荐所有原醛症患者将肾上腺 CT 检查作为分型诊断的第一步,以除外肾上腺皮质癌。

AVS 是原醛症患者鉴别单侧和双侧肾上腺病变的金标准,指南推荐对于确诊原醛症后选择手术治疗的患者,应行 AVS 以鉴别单侧(常为醛固酮腺瘤)还是双侧肾上腺病变(常为特发性醛固酮增多症)。但对于小于 35 岁的患者,若伴有自发性低血钾、醛固酮水平明显增高、肾上腺 CT 符合典型的单侧腺瘤的特点时可不进行 AVS,直接进行单侧肾上腺切除。

对于在 20 岁之前确诊为原醛症的患者及具有原醛症家族史或伴有早发卒中史(<40 岁)的患者,推荐行基因检测以确定是否为 I 型家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism type I, FH-I, 又称糖皮质激素可抑制醛固酮增多症)。对于特别年轻的原醛症患者,推荐行 KCNJ5 基因突变的检测以排除 III 型家族性醛固酮增多症(FH-III)。

4 治疗

治疗方案的选择对于确诊为单侧肾上腺病变的患者(如醛固酮瘤或单侧肾上腺增生)推荐行腹腔镜下单侧肾上腺切除术。如果患者不能够或不愿意手术治疗,推荐药物治疗,包

括盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)拮抗剂。如果 ARR 阳性患者不愿接受进一步检查,同样推荐药物治疗,包括 MR 拮抗剂。

对于双侧肾上腺疾病的原醛症患者,推荐 MR 拮抗剂药物治疗;螺内酯应作为首选药物,依普利酮可作为替代方案。MR 拮抗剂可能有独立于降压作用以外的靶器官保护作用。螺内酯的起始剂量通常为 $12.5\sim 25$ mg/d,为避免不良反应,应逐渐滴定至有效的最低剂量,最大剂量为 100 mg/d,必要时可加用小剂量的噻嗪类利尿剂、氨苯蝶啶、阿米洛利等以减少螺内酯的用量。对于慢性肾脏疾病 CKD3 期的患者[GFR <60 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2)],考虑到高血钾的风险,需慎用螺内酯和依普利酮;CKD4 期的患者应避免使用。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1994, 21(4): 315-318.
- [4] Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology[J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2000, 85(5): 1863-1867.
- [5] Lim PO, Dow E, Brennan G, et al. High prevalence of primary aldosteronism in the tayside hypertension clinic population[J]. Journal of Human Hypertension, 2000, 14(5): 311-315.
- [6] Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(1): 7-15.
- [7] Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1 125 hypertensive patients[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2006, 48(11): 2293-2300.
- [8] Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(3): 1045-1050.

(责任编辑:唐秋姗)