

2017 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 专家述评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.34.001

重视原发性醛固酮增多症的筛查与诊断

张尧, 吴小候

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[中图法分类号] R568.2+4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)34-4325-02



吴小候

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA), 简称原醛症, 是长期被临床低估的多发病。过去几十年, PA 一直被认为是少见病, 在高血压患者中不足 1%。随着健康意识和诊断技术的提高, 特别是将血浆醛固酮与肾素活性比值(ARR)作为 PA 的筛查指标后, 使相当一部分

血钾正常的 PA 患者得以发现并确诊。文献[1]报道在 1、2、3 级高血压患者中 PA 患病率分别为 1.99%、8.02% 和 13.2%, 而在难治性高血压患者中 PA 患病率高达 17%~23%。国内文献[2]报道 PA 在高血压人群中的患病率约为 7.1%。本文就 PA 的筛查、3 种确诊试验的比较、肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS)对 PA 的诊断价值以及患侧肾上腺全切或部分切除等问题作详细的述评。

1 原发性醛固酮增多症的筛查

1.1 我国 PA 筛查尚处于较低水平 我国 PA 的诊断和基础研究水平相对滞后, 多数医师尚停留在根据“高血压伴低血钾”的表现来筛查 PA 的“初级认识水平”, PA 的筛查尚任重道远。尽管 PA 最典型的临床表现为高血压和低血钾, 但临床观察和研究表明, PA 患者中只有 9%~37% 存在低钾血症, 若以低钾血症作为筛查 PA 的指标, 势必导致大量的 PA 患者被漏诊。低钾血症已不能作为筛查 PA 的良好指标, 其敏感性和特异性均较低。根据文献报道, 在亚洲普通高血压人群中 PA 患病率约为 5%, 在中国其患病率约为 7.1%, 若以高血压为指标进行筛查, 势必导致大量医疗资源浪费。

1.2 合理选择 PA 的筛查对象 2016 年《原发性醛

固酮增多症诊断治疗的专家共识》[3]指出, 以下 6 种情况的人群应该进行 PA 筛查: (1) 持续性血压超过 160/100 mm Hg、难治性高血压(联合使用包括利尿剂在内的 3 种降压药物, 血压大于 140/90 mm Hg, 或服用 4 种及以上降压药血压方可被控制在 140/90 mm Hg 以下); (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) PA 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。

1.3 ARR 是 PA 筛查的首选指标 ARR 目前被认为是 PA 最可靠的筛查指标。1981 年 HIRAMATSU 等首次采用 ARR 作为 PA 筛查指标, 在随后的研究发现, PA 在血钾正常的高血压人群中检出率增加了 10 倍, 因此, 2016 年 PA 的诊治指南将 ARR 作为 PA 筛查的首选指标。

目前国内外对 ARR 最佳切点值选择尚有一定争议。一般推荐立位血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)/血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)值最佳切点为 30 ng·dL⁻¹(ng·mL⁻¹·h⁻¹)。资料显示中国人立位 PAC/DRC(直接肾素浓度)值 43 pg·mL⁻¹(μIU·mL⁻¹)是 PA 初筛的最佳切点[4]。值得注意的是, 影响 ARR 值的因素很多[3], 包括(1)年龄: 年龄大于 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, 特别是黄体期的女性患者, 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: 多种降压药物对血浆醛固酮和肾素测定有影响; (5)血钾水平等。

2 原发性醛固酮增多症的确诊试验

2016 年美国《原发性醛固酮增多症诊治指南》推荐: ARR 筛查阳性患者需接受 1 种或 1 种以上的确诊试验以确定或排除 PA 的诊断, 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水平大于 20

作者简介: 吴小候(1954—), 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科主任, 主任医师/教授, 博士生导师。中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会常委, 中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会常委、前列腺疾病学组组长, 中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会常委, 多家杂志常务编委及编委。发表论文 300 余篇, 其中 SCI 论文 56 篇, 获得省市级成果奖 7 项, 培养博士、硕士研究生 89 名。 **作者简介:** 张尧(1974—), 主任医师, 博士, 主要从事肾上腺疾病及泌尿系肿瘤方面的研究。

ng/dL(550 pmol/L)的患者无须进行确诊试验。目前美国指南推荐用于 PA 确诊的试验主要包括:卧位生理盐水试验(SIT)、卡托普利试验(CCT)、氟氢可的松试验(FST)。有研究者认为,FST 在所有确诊试验中更可靠、稳定,甚至被作为“金标准”^[5],但其操作步骤繁琐、费时、氟氢可的松匮乏等因素,在临床上难以广泛开展。目前国内开展用于 PA 确诊的试验主要为 SIT 和 CCT,但其具体操作步骤和最佳切点值尚存争议。

2018 年 SONG 等^[6]对 531 例 PA 高危患者进行筛查,最终纳入 PA 患者 135 例同时进行了 3 个确诊试验,以 FST 为金标准,比较了 SIT 和 CCT 的诊断价值。研究结果显示:CCT 后的醛固酮的最佳诊断切点为 304.7 pmol/L(11 ng/dL),敏感度和特异度均为 90%;SIT 后的醛固酮的最佳诊断切点为 221.6 pmol/L(8 ng/dL),敏感度和特异度分别为 85% 和 92%,提示 CCT 和 SIT 对 PA 的诊断价值相当。若以试验后醛固酮的下降百分比(抑制率)作为判断标准,CCT 的 ROC 曲线下面积分别为 0.71 和 0.88,其敏感性和特异性均降低。SIT 由于血容量急剧增加,会诱发高血压危象及心力衰竭,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。CCT 是一项操作简单、安全性较高的确诊试验,因此推荐以 CCT 后的醛固酮水平,而不是以 CCT 后的醛固酮下降百分比作为判断标准。

3 CT 定位诊断醛固酮瘤有局限,AVS 才是金标准

3.1 CT 定位诊断醛固酮瘤的局限性 在 PA 的定位诊断中,不能单纯从肾上腺的形态学改变来判断其功能变化,因为存在着 CT 难以发现的微腺瘤、无功能性腺瘤以及双侧病变等多种情况,这是 CT 诊断 PA 的主要局限性。

PA 的主要亚型是双侧肾上腺皮质增生(BAH)和醛固酮腺瘤(APA),二者占 PA 的 95%~96%,其中 BAH 占 PA 的 65%左右,APA 占约 35%。醛固酮瘤的 CT 表现为单侧肾上腺腺瘤(直径小于 2 cm),呈圆形或椭圆形、边界清楚,平扫显示瘤体密度均匀、CT 值偏低、增强后呈轻度强化;双侧肾上腺皮质增生症在 CT 上可有不同表现:(1)双侧肾上腺形态和大小表现正常;(2)双侧或单侧肾上腺增大,肢体较粗,或呈颗粒状;(3)单侧肾上腺孤立性结节;(4)双侧肾上腺多个小结节。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。换言之,从 CT 检测发现的肾上腺结节不一定是病变腺体,可能是该腺瘤无功能,CT 检测形态大致正常的肾上腺并不能完全排除病变侧,可能为难以发现的微腺瘤或其他情况。CT 诊断 PA 的敏感度和特异度仅为 78% 和 75%^[7]。在一项纳入 203 例 PA 患者的研究中显示,若仅仅依靠 CT 影像学而不行 AVS 明确定位,可能会导致 21.7% 的患者错过手术治疗,而 24.7% 的患者却接受

了不必要或者不恰当的手术治疗^[8]。

3.2 AVS 术定位、分型诊断 PA AVS 术是运用血管介入技术,经股静脉穿刺选择性插管至左肾静脉及下腔静脉(右中央静脉入口处)采样,通过检验样本中醛固酮、皮质醇含量等指标来诊断疾病的一种方法。对于影像学检查不能发现微小腺瘤或者不能区分无功能瘤和醛固酮瘤,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,明显优于肾上腺 CT。《2014 双侧肾上腺静脉采血专家共识》^[9]推荐如下情况可不行 AVS:(1)年龄小于 40 岁的患者,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)诊断证实为家族性醛固酮增多症的患者。

肾上腺静脉采血术是有创操作,存在一定的手术风险和并发症,主要为术中可能导致中央静脉损伤导致出血、血肿形成等,并且操作技术要求较高,目前尚不能广泛开展。

4 患侧肾上腺是全切还是部分切除?

手术治疗 PA 的目的是预防醛固酮所致的高血压、低血钾、肾毒性以及心血管损害的发病率和病死率。手术指征包括:醛固酮瘤、单侧肾上腺增生、由于药物毒副作用不能耐受长期药物治疗的特醛症。关于 PA 患者是行单纯腺瘤切除还是患侧肾上腺全切,目前尚有争议。

2014 年中国泌尿外科指南推荐:醛固酮瘤患者首选腺瘤切除,如疑为多发醛固酮瘤者,推荐患侧肾上腺全切除术。2016 年中华医学会内分泌学会肾上腺学组《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识》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)。该共识指出 PA 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。

郭旭东^[10]回顾分析 103 例肾上腺醛固酮腺瘤患者,其中 69 例行腹腔镜肾上腺全切除术,34 例行肾上腺部分切除术,术后随访 37 个月。肾上腺部分切除术治疗醛固酮腺瘤与单侧肾上腺全切除术相比在术后激素不足发生率及改善术后血压等方面并无明显差别,但是肾上腺部分切除术存在复发的可能。相比之下单侧肾上腺全切除术疗效更为确切,因此对于单侧肾上腺腺瘤应选用单侧肾上腺全切除术。

总之,原发性醛固酮增多症仍是一种被忽略的常见病,应充分重视原醛症对心、脑、肾血管危害的认识,选择合适的人群开展以醛固酮与肾素比值为基准的筛查,在定位诊断过程中要认识到 CT 检查的局限性,在有条件的医院应积极开展肾上腺静脉采血术以明确定位、分型诊断,从而提高我国 PA 的诊断和治疗水平。
(下转第 4330 页)

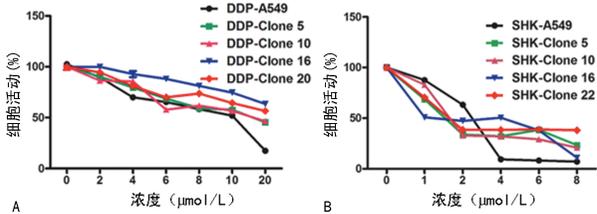


图 4 MTT 法检测长期顺铂和紫草素
A: 顺铂 5 $\mu\text{mol/L}$; B: 紫草素 2 $\mu\text{mol/L}$ 干预下 A549 细胞的存活率

图 4 MTT 法检测长期顺铂和紫草素

3 讨论

在威胁人类生命健康的各种恶性肿瘤中,肺癌的发病率和死亡率一直居高不下,其主要的的原因在于其易发性、耐药性和高转移性^[8]。肺癌细胞对化疗药物产生耐药是影响疗效和预后的重要因素^[2],因此,铂类耐药是临床治疗肺癌的难题,期望能找到有效的抑制剂,与铂类药物联合使用提高疗效。紫草素对多种肿瘤细胞具有杀伤作用且可增加抗肿瘤治疗敏感性^[9]。关于紫草素对肺腺癌化疗逆转耐药性的研究鲜有报道,本文通过体内、体外相结合实验证实,紫草素在不产生细胞毒性条件下能够逆转人肺腺癌耐药细胞 A549/DPP 对顺铂的耐药性,紫草素与顺铂联合用药后,增强顺铂对肺腺癌耐药细胞株的杀伤作用,提高耐药细胞株对顺铂的敏感性。

综上所述,紫草素具有逆转肺腺癌顺铂耐药作用,而且具有目前临床药物所缺乏的高效、安全性较

好的优势,有很大的研究价值。

参考文献

- [1] 支修益,石远凯,于金明,等. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志,2015,37(1):67-78.
- [2] 张亚娟,常德,张健鹏,等. 肺癌化疗中铂类耐药的研究进展[J]. 中国医学科学院学报,2017,39(1):150-155.
- [3] 黄泰康. 现代本草纲目(下册)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000:2805.
- [4] 夏玲红,崔岚,王可耀,等. 紫草素及其衍生物的药理作用研究进展[J]. 医药导报,2011,30(3):339-341.
- [5] 黄河,刘宗潮. 紫草素及其衍生物的抗肿瘤作用[J]. 肿瘤防治杂志,2005,12(1):75-78.
- [6] 孟燕,梁永杰. 紫草素诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡及其机制的研究[J]. 同济大学学报(医学版),2015,36(6):40-45.
- [7] 郑宏明. 紫草素诱导非小细胞肺癌衰老及分子机制[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
- [8] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer,2015,136:359.
- [9] 唐旭霞,叶再元. 紫草素诱导肿瘤细胞死亡的研究进展[J]. 浙江医学,2015(3):265-268.

(收稿日期:2018-04-22 修回日期:2018-08-26)

(上接第 4326 页)

参考文献

- [1] FUNDER J W, CAREY R M, 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] SANG X J, JIANG Y, WANG W Q, 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.
- [3] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(3):188-195.
- [4] 宋颖,何文雯,杨淑敏,等. 化学发光法测定血浆醛固酮浓度/肾素浓度比值筛查原发性醛固酮增多症的价值[J]. 中华内科杂志,2016,55(1):6-10.
- [5] GIACCHETTI G, MULATERO P, MANTERO F, et al. Primary aldosteronism, a major form of low renin hypertension: from screening to diagnosis[J]. Trend Endocrinol

Metab,2008,19(3):104-108.

- [6] SONG Y, YANG S M, HE W W, et al. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: a prospective diagnostic accuracy study[J]. Hypertension,2018,71(1):118-124.
- [7] WILLIAMS T A, BURRELLO J, SECHI L A, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism[J]. Hypertension,2018,72(3):641-649.
- [8] YOUNG W F, STANSON A W, THOMPSON G B, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism[J]. Surgery,2004,136(6):1227-1235.
- [9] ROSSI G P, AUCHUS R J, 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.
- [10] 郭旭东,王翰博,蒋绍博,等. 腹腔镜肾上腺全切除术与部分切除术治疗肾上腺醛固酮腺瘤的对比研究[J]. 山东大学学报(医学版),2011,49(11):146-150.

(收稿日期:2018-11-13 修回日期:2018-11-22)