

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.013

网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220421.1012.002.html(2022-04-21)

原发性醛固酮增多症术后血压恢复的影响因素分析*

李卓颖,何云锋,张尧,全真,郭远,吴小侯[△]
(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[摘要] **目的** 探究原发性醛固酮增多症患者术后高血压持续存在的影响因素。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2020 年 12 月该院收治的 294 例原发性醛固酮增多症高血压患者资料,根据术后血压恢复情况分为高血压组及治愈组,分析比较两组性别、年龄、血压、BMI、高血压病程、高血压家族史、糖尿病、高血压性心脏病、难治性高血压史、服药种类、血浆醛固酮/肾素(ARR)、醛固酮、肾素、最低血钾、估计肾小球滤过率(eGFR)、肿瘤直径、病变部位、手术方式、病理结果等资料,随访患者术后血压、醛固酮、肾素,并纳入分析。**结果** 与治愈组比较,高血压组年龄更大,男性比例、收缩压、舒张压、BMI、高血压家族史、糖尿病、高血压性心脏病、难治性高血压患者比例更高,高血压病程更长,服药种类更多,ARR、醛固酮、eGFR 水平更低,肾素、最低血钾、甘油三酯水平更高,肿瘤直径更小,病理检查结果提示增生的患者比例更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,男性、高血压病程、糖尿病、ARR 均为术后高血压持续存在的影响因素($P < 0.05$)。**结论** 应针对原发性醛固酮增多症术后影响血压的危险因素进行干预。

[关键词] 原发性醛固酮增多症;预后;持续性高血压;肾上腺切除术;醛固酮腺瘤

[中图法分类号] R699.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)17-2936-06

Analysis of the risk factors of postoperative blood pressure recovery in the patients with primary aldosteronism*

LI Zhuoying, HE Yunfeng, ZHANG Yao, QUAN Zhen, GUO Yuan, WU Xiaohou[△]
(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors for the persistent hypertension after surgical intervention in the patients with primary aldosteronism. **Methods** A total of 294 patients from January 2014 to December 2020 with primary aldosteronism and hypertension treated in this hospital were enrolled in this study. The patients were divided into the hypertension group and the cure group according to the blood pressure level after surgery. The characteristics of gender, age, blood pressure, BMI, duration of hypertension, family history of hypertension, presence of diabetes mellitus, presence of hypertensive heart disease, history of refractory hypertension, type of medication, plasma aldosterone/renin (ARR), aldosterone, renin, minimum serum potassium, estimated glomerular filtration rate (eGFR), tumor diameter, lesion lateral direction, mode of operation, pathological results were analyzed and compared between the two groups. Postoperative blood pressure, postoperative aldosterone and postoperative renin were followed up and analyzed. **Results** Compared with those of the cure group, the hypertension group was older, with a higher proportion of male, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, BMI, family history of hypertension, diabetes, hypertensive heart disease, refractory hypertension, longer course of hypertension, more types of medication, lower levels of ARR, aldosterone, eGFR, higher levels of renin, minimum blood potassium and triglyceride, smaller tumor diameter, and higher proportion of patients with hyperplasia. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that male, duration of hypertension, diabetes mellitus, and ARR were the influencing factors for persistent hypertension after surgery ($P < 0.05$). **Conclusion** The risk factors affecting blood pressure after operation of primary aldosteronism should be intervened.

[Key words] primary aldosteronism; clinical outcome; persistent hypertension; surgery; aldosterone-producing adenoma

原发性醛固酮增多症是来源于肾上腺皮质自主高分泌醛固酮导致的一种临床综合征,患者的典型表现为高血压、低血钾、乏力、代谢性碱中毒等。既往文献报道,高血压患者中原发性醛固酮增多症占 0.5%~20.0%,在我国,原发性醛固酮增多症在高血压人群中患病率至少为 4%^[1]。原发性醛固酮增多症是继发性高血压的常见病因,且常导致难治性高血压。

原发性醛固酮增多症的分型主要包括:特发性醛固酮增多症(双侧肾上腺皮质增生)、醛固酮腺瘤、原发性肾上腺皮质增生、家族性原发性醛固酮增多症、分泌醛固酮的肾上腺皮质癌^[2]。目前针对单侧肾上腺来源的原发性醛固酮增多症(包括醛固酮腺瘤和皮质增生)通常采取手术切除病灶,期望通过清除血浆内异常升高的醛固酮,达到高血压及生化指标治愈的效果。然而,在临床工作中,通过手术治疗后部分患者仍存在高血压持续不缓解,需药物控制血压的情况。既往研究表明,在接受肾上腺切除或肾上腺肿瘤切除术后,绝大多数患者均能实现生化治愈(83%~100%),但临床治愈率相对较低(17%~62%)^[3]。为此,本研究总结了 294 例原发性醛固酮增多症患者的临床资料,旨在分析该类患者术后高血压持续存在的影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2020 年 12 月本院泌尿外科 294 例经手术治疗的原发性醛固酮增多症高血压患者为研究对象。纳入标准:(1)完善血浆醛固酮/肾素(ARR)初筛试验前停用对其结果具干扰性的降压药物 ≥ 2 周(利尿剂停用 ≥ 4 周);(2)初筛 ARR > 20 pg \cdot mL⁻¹/ μ IU \cdot mL⁻¹,并完善至少 1 项确诊试验且结果提示阳性(包括卡托普利抑制试验、盐水负荷试验、氟氢可的松试验),术前明确诊断为原发性醛固酮增多症;(3)术前高血压诊断明确(伴或不伴低血钾);(4)行单侧肾上腺手术治疗。排除标准:(1)患有其他已知的可导致继发性高血压的疾病;(2)临床资料不完善或随访时间 < 6 个月。所有患者术前均行 CT 或双肾静脉取血进行病灶定位,若 CT 提示双侧肾上腺未见异常或双侧肾上腺均怀疑病变,则进一步完善双肾静脉取血,且以双肾静脉取血的优势分泌侧为最终手术侧向。随访患者术后至少 6 个月的血压情况,并根据随访结果将患者分为高血压组($n=127$)和治愈组($n=167$)。若患者符合以下任何 1 项则纳入高血压组:(1)血压较术前下降但仍需药物控制血压(用药

数量较术前无变化或变少);(2)血压较术前无变化或升高伴用药数量不变或增多。若患者术后血压降至正常范围(收缩压 < 140 mm Hg 且舒张压 < 90 mm Hg)且无需使用降压药物则纳入治愈组^[3]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

术前使用降压药物(包括螺内酯)维持血压 $< 140/90$ mm Hg(难治性高血压患者的血压 $< 150/90$ mm Hg),口服或静脉补钾用于纠正低钾血症(若存在),并在手术前维持血钾 > 4.0 mmol/L。所有手术均由同等资历的外科医生进行,手术过程中若见明显腺瘤,则行肾上腺肿瘤或肾上腺部分切除术。但当术中肾上腺无明显肉眼可见肿瘤或术中见多发肿瘤时,则行肾上腺全切除术。

1.2.2 观察指标

(1)一般资料:性别、年龄、收缩压及舒张压、BMI、高血压病程、高血压家族史、糖尿病、是否患高血压性心脏病、难治性高血压、服药种类。(2)生化指标及肿瘤特征:ARR、血浆醛固酮、肾素、最低血钾、估计肾小球滤过率(eGFR)、清蛋白、总胆固醇、甘油三酯、肿瘤直径、病变部位、手术方式、病理结果、是否为多发瘤。(3)术后随访资料:通过门诊、电话随访患者术后血压、用药数量、术后血浆醛固酮及肾素浓度,随访时间至少 6 个月,以评估患者预后。本研究的 eGFR 通过肾脏疾病膳食改良(MDRD)公式结合年龄、性别、血肌酐综合算出。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;多元 logistics 回归分析危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

与治愈组比较,高血压组年龄更大,男性比例、收缩压、舒张压、BMI、高血压家族史、糖尿病、高血压性心脏病、难治性高血压患者比例更高,高血压病程更长,服药种类更多,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组生化指标及肿瘤特征比较

与治愈组比较,高血压组 ARR、醛固酮、eGFR 水平更低,肾素、最低血钾、甘油三酯水平更高,肿瘤直径更小,病理检查结果提示增生的患者比例更多,差

异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组术后随访资料比较及复发情况

所有患者均通过电话随访取得血压及高血压药物使用情况,但因门诊失访,只取得 205 例患者生化资料(门诊随访率 69.73%),并将其纳入分析。结果显示,治愈组术后收缩压下降幅度更大,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

随访中,6 例患者术后原发性醛固酮增多症确诊试验仍阳性,其中 1 例行肾上腺全切术,5 例行肾上腺肿瘤切除术。行肾上腺肿瘤切除术的 1 例患者术后 7 个月随访证实原发性醛固酮增多症仍存在,复查 CT 发现术侧肾上腺残端结节影,双肾静脉取血提示术侧仍存在醛固酮自主高分泌,遂再次行残余肾上腺全切,术后病理检查提示残余肾上腺皮质结节状增生。

表 1 两组一般资料比较

项目	高血压组($n=127$)	治愈组($n=167$)	t/χ^2	P
男性[$n(\%)$]	65(51.2)	47(28.1)	16.24	<0.001
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	48.8 \pm 9.7	45.0 \pm 11.6	3.03	0.003
收缩压[$M(Q1, Q3)$, mm Hg]	186(170, 200)	180(166, 191)	3.83	<0.001
舒张压[$M(Q1, Q3)$, mm Hg]	110(100, 120)	110(100, 120)	2.98	0.015
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.0 \pm 3.4	23.5 \pm 3.5	4.66	<0.001
高血压病程($\bar{x} \pm s$, 年)	8.40 \pm 5.98	4.97 \pm 4.64	5.32	<0.001
高血压家族史[$n(\%)$]	48(37.8)	47(28.1)	3.07	0.080
糖尿病[$n(\%)$]	29(22.8)	12(7.2)	14.72	<0.001
高血压性心脏病[$n(\%)$]	35(27.6)	29(17.4)	4.40	0.036
难治性高血压[$n(\%)$]	50(39.4)	39(23.5)	8.58	0.003
服药种类($\bar{x} \pm s$, 种)	2.87 \pm 0.85	2.54 \pm 0.90	3.19	0.002

表 2 两组生化指标及肿瘤特征比较

项目	高血压组($n=127$)	治愈组($n=167$)	t/χ^2	P
ARR[$M(Q1, Q3)$, pg · mL ⁻¹ /μIU · mL ⁻¹]	270(110, 557)	422(178, 736)	3.77	<0.001
醛固酮[$M(Q1, Q3)$, pg/mL]	294(200, 456)	355(258, 536)	2.56	0.009
肾素[$M(Q1, Q3)$, μIU/mL]	1.02(0.50, 2.20)	0.70(0.50, 1.60)	2.25	0.012
最低血钾($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.65 \pm 0.56	2.49 \pm 0.56	2.37	0.018
eGFR($\bar{x} \pm s$, mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	94.1 \pm 23.8	106.0 \pm 21.1	4.78	<0.001
清蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	42.3 \pm 3.6	41.6 \pm 3.4	0.83	0.081
总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.04 \pm 0.82	3.98 \pm 0.79	0.64	0.526
甘油三酯($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.54 \pm 0.88	1.27 \pm 1.30	1.98	0.038
肿瘤直径[$M(Q1, Q3)$, cm]	1.5(1.0, 1.6)	1.5(1.0, 2.0)	1.82	0.040
病变部位[$n(\%)$]			0.97	0.324
左侧	78(61.4)	93(55.7)		
右侧	49(38.6)	74(44.3)		
手术方式[$n(\%)$]			0.85	0.357
肾上腺全切	70(55.1)	83(49.7)		
肿瘤切除	57(44.9)	84(50.3)		
病理检查[$n(\%)$]			12.07	0.001
腺瘤	98(77.2)	153(91.6)		
增生	29(22.8)	14(8.4)		
多发瘤[$n(\%)$]	5(3.9)	10(6.0)	0.63	0.429

2.4 术后高血压持续存在的密切相关因素分析

多因素 logistic 回归分析结果显示,男性、高血压

病程、糖尿病、ARR 为术后高血压持续存在的影响因素($P < 0.05$),见表 4。

2.5 高血压病程及 ARR 对术后高血压持续存在的影响

为探究高血压病程及 ARR 对术后高血压持续存在的影响,进行亚组分析,设置高血压病程 < 2 年及

ARR $20 \sim < 200 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1} / \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为哑变量,行单因素 logistic 回归分析,结果显示随高血压病程的增加其 OR 值逐渐升高,而 ARR 升高其 OR 值总体呈下降趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 3 两组术后随访资料比较

项目	高血压组($n=98$)	治愈组($n=107$)	t/χ^2	P
术后醛固酮[M(Q1,Q3),pg/mL]	67.6(42.7,124.5)	72.8(45.7,110.5)	1.73	0.215
术后肾素[M(Q1,Q3), $\mu\text{IU}/\text{mL}$]	10.6(4.0,28.4)	14.5(8.0,33.0)	0.48	0.607
收缩压下降幅度[M(Q1,Q3),mm Hg]	46(31,67)	58(48,70)	2.81	0.018
舒张压下降幅度[M(Q1,Q3),mm Hg]	19(8,33)	28(20,38)	1.75	0.068

表 4 术后高血压持续存在的密切相关因素分析

项目	标准误	回归系数	P	OR	95%CI
男性	0.288	0.749	0.009	2.11	1.20~3.72
年龄	0.016	-0.015	0.368	0.99	0.95~1.02
BMI	0.039	0.048	0.227	1.05	0.97~1.13
高血压病程	0.034	0.138	<0.001	1.15	1.07~1.23
糖尿病	0.455	1.047	0.021	2.85	1.18~6.96
高血压性心脏病	0.342	0.534	0.112	1.72	0.88~3.36
难治性高血压	0.297	0.427	0.150	1.53	0.86~2.74
ARR	0.327	-0.739	0.024	0.48	0.25~0.91
最低血钾	0.254	0.297	0.242	1.35	0.82~2.21
肿瘤直径	0.187	-0.083	0.657	0.92	0.64~1.33

表 5 高血压病程及 ARR 对术后高血压持续存在的影响

项目	OR	95%CI	P
高血压病程			
2~<4 年	2.20	1.00~4.83	0.051
4~<6 年	3.09	1.33~7.18	0.009
6~<8 年	4.57	1.68~12.48	0.003
8~<10 年	4.77	1.62~14.04	0.005
≥10 年	5.94	2.95~11.96	<0.001
ARR			
200~<400 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1} / \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.46	0.23~0.89	0.021
400~<600 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1} / \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.55	0.28~1.09	0.086
600~<800 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1} / \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.35	0.15~0.78	0.011
800~<1 000 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1} / \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.35	0.12~0.99	0.049
≥1 000 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1} / \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.34	0.15~0.80	0.013

3 讨 论

原发性醛固酮增多症患者接受肾上腺手术治疗后,绝大多数能实现生化治愈,但临床治愈率较低^[3]。本研究结果显示,167 例患者通过手术治疗达到临床

治愈,与既往研究报道相符。然而,研究中大部分患者术后高血压仍持续存在。

高血压组年龄、高血压病程均明显大于治愈组,且高血压病程为术后高血压持续存在的独立危险因素($OR=1.15, 95\%CI:1.07 \sim 1.23, P < 0.001$)。亚组分析中,随高血压病程的增加,其 OR 值呈上升趋势,提示术前高血压病程越长,术后高血压不缓解的风险越高。既往研究报道表明,原发性醛固酮增多症较原发性高血压可导致更多的心血管事件、靶器官损伤,随着时间进展,高水平的醛固酮可引起血管重塑、心室肥大、心肌损伤等一系列不良后果^[4-6]。血管重塑可最终导致高血压持续存在,即使手术使血浆醛固酮水平正常化^[7-8]。此外,背景原发性高血压的存在亦为原发性醛固酮增多症术后高血压的原因之一^[3],通过干预治疗后,可消除原发性醛固酮增多症伴发的额外风险。

此外,高血压组 eGFR 低于治愈组,考虑治愈组平均年龄更小,高血压病程更短,在疾病早期高醛固酮水平可导致水钠潴留及血容量增加,故早期患者处于超滤状态,但随时间推进,醛固酮通过诱导肾脏纤维化、血管损伤导致进行性肾损伤,使 eGFR 降低^[9]。既往有研究表明,通过手术使醛固酮水平正常化后,原发性醛固酮增多症患者的肾功能障碍是可逆的^[10]。本研究中,高血压组高血压性心脏病患者比例更高,eGFR 水平更低,表明心、肾靶器官的损伤可影响原发性醛固酮增多症患者术后血压的恢复。尽管部分患者术后高血压无法得到缓解,但手术治疗可遏制靶器官损伤的进一步加重,这提示早期筛查、早期干预在高危人群中十分重要^[2]。

原发性醛固酮增多症与代谢综合征密切相关^[11],过多的醛固酮或伴随的低钾血症会增加患糖尿病的风险。高醛固酮会导致胰岛 β 细胞功能受损,降低靶器官对胰岛素的敏感性^[12-13]。一些研究表明在新发

的糖尿病患者中,原发性醛固酮增多症的患病率至少为 19%,高于原发性高血压患者和一般人群,且原发性醛固酮增多症和糖代谢可能相互影响^[14]。原发性醛固酮增多症并发糖尿病会增加心血管事件及肾脏并发症的发生率^[15],并使原发性醛固酮增多症患者的血压控制变得更加困难^[16]。目前,本研究发现原发性醛固酮增多症患者伴发的糖尿病与其术后高血压的持续存在密切相关,且为术后高血压持续存在的影响因素($OR = 2.85, 95\% CI: 1.18 \sim 6.96, P = 0.021$)。

高血压组术前的血压水平较治愈组更高,且服药种类更多,难治性高血压患者比例也高于治愈组。这提示术前对降压药物反应性越差,术后高血压持续存在的可能性越高。治愈组术前的 ARR 及醛固酮水平更高,而肾素及最低血钾水平更低。亚组分析中,随 ARR 升高,OR 值总体呈下降趋势。推测术前高水平的醛固酮、ARR 和更低水平血钾可导致更明显的症状,促使患者早期就诊。

高血压组男性患者比例更多,且男性与术后高血压持续存在密切相关($OR = 2.11, 95\% CI: 1.20 \sim 3.72, P = 0.009$),而治愈组女性患者比例更多,考虑与雌激素对心血管的保护作用有关^[17]。两组在病变部位及手术方式上无差异,而病理检查提示为增生的患者更易发生术后高血压持续存在。既往亦有研究显示,明显腺瘤患者行手术治疗后效果更好^[18]。

本研究 15 例患者术后病理检查提示多发瘤。此外,随访过程中发现 1 例行肾上腺肿瘤切除术的患者术后出现复发,且二次手术后病理检查提示病灶残留。在既往认知中,为尽可能保留患者正常的肾上腺组织,通常对原发性醛固酮增多症患者行肿瘤切除术。然而随着对疾病认识的深入,越来越多的证据表明,在单侧肾上腺中,醛固酮腺瘤之外的组织仍有自主分泌醛固酮的功能。醛固酮的合成需醛固酮合成酶(CYP11B2)的表达,醛固酮腺瘤已被证实表达 CYP11B2^[19-20],然而在病理形态学上未见明显肿瘤的区域,亦有成群的 CYP11B2 表达细胞,称为醛固酮产生细胞簇(APCCs)。在临近腺瘤的周围组织,仍可见 APCCs,这表明该细胞簇生理分泌功能并未被抑制,其醛固酮分泌为自主分泌^[21-22]。这提示在手术治疗单侧原发性醛固酮增多症的患者时,应尽可能选择切除整个肾上腺,而不是仅行肿瘤切除术,因其残余组织仍可能存在具有分泌功能的“微腺瘤”,而这种病变微小,影像学或肉眼可能无法发现。

综上所述,原发性醛固酮增多症术后高血压持续存在与多种因素相关,其中男性、术前高血压病程较长、合并糖尿病及 ARR 较低的患者术后血压相对不易恢复正常,病灶残留也是术后高血压持续存在的影

响因素之一。

参考文献

- [1] XU Z, YANG J, HU J, et al. Primary aldosteronism in patients in china with recently detected hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16):1913-1922.
- [2] 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.
- [3] WILLIAMS T A, LENDERS J W M, MULATERO P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9):689-699.
- [4] MCCURLEY A, PIRES P W, BENDER S B, et al. Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors[J]. *Nat Med*, 2012, 18(9):1429-1433.
- [5] TESCH G H, YOUNG M J. Mineralocorticoid receptor signaling as a therapeutic target for renal and cardiac fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:313.
- [6] DIAZ-OTERO J M, FISHER C, DOWNS K, et al. Endothelial mineralocorticoid receptor mediates parenchymal arteriole and posterior cerebral artery remodeling during angiotensin II-induced hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(6):1113-1121.
- [7] CHEN Z, TSAI C, PAN C, et al. Endothelial dysfunction in primary aldosteronism[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5214.
- [8] WIDIMSKY J J, STRAUCH B, PETRÁK O, et al. Vascular disturbances in primary aldosteronism: clinical evidence[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35(6):529-533.
- [9] HUNDEMER G L, CURHAN G C, YOZAMP N, et al. Renal outcomes in medically and surgically treated primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2018, 72(3):658-666.
- [10] MONTICONE S, SCONFENZA E, D'ASCENZO

- F, et al. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(1):3-12.
- [11] FALLO F, PILON C, URBANET R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(3):208-214.
- [12] WU V, CHUEH S J, CHEN L, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(8):1698-1708.
- [13] AKEHI Y, YANASE T, MOTONAGA R, et al. High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: a large, multicenter cohort study in Japan[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5):938-945.
- [14] HU Y, ZHANG J, LIU W, et al. Determining the prevalence of primary aldosteronism in patients with new-onset type 2 diabetes and hypertension[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4):1079-1085.
- [15] SAIKI A, OTSUKI M, TAMADA D, et al. Diabetes mellitus itself increases cardio-cerebrovascular risk and renal complications in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(7):e2531-2537.
- [16] OHASHI K, HAYASHI T, WATANABE Y, et al. Primary aldosteronism with type 2 diabetes mellitus requires more antihypertensive drugs for blood pressure control: a retrospective observational study[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(1):56-62.
- [17] KNOWLTON A A, LEE A R. Estrogen and the cardiovascular system [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135(1):54-70.
- [18] NISHIMOTO K, UMAKOSHI H, SEKI T, et al. Diverse pathological lesions of primary aldosteronism and their clinical significance [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44(5):498-507.
- [19] GOMEZ-SANCHEZ C E, QI X, VELARDE-MIRANDA C, et al. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2 [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 383(1):111-117.
- [20] GIOCO F, SECCIA T M, GOMEZ-SANCHEZ E P, et al. Adrenal histopathology in primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2015, 66(4):724-730.
- [21] OMATA K, TOMLINS S A, RAINEY W E. Aldosterone-producing cell clusters in normal and pathological states[J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(12):951-956.
- [22] ONO Y, NAKAMURA Y, MAEKAWA T, et al. Different expression of 11 β -hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenomas and macroadenomas [J]. *Hypertension*, 2014, 64(2):438-444.

(收稿日期:2021-10-18 修回日期:2022-03-15)

(上接第 2935 页)

- [7] LOI B, VIGO G, BARALDI E, et al. Lung ultrasound to monitor extremely preterm infants and predict bronchopulmonary dysplasia. a multicenter longitudinal cohort study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(11):1398-1409.
- [8] 张红专, 蔡成, 李娟, 等. 长链非编码 RNA MAL-AT1 与白细胞介素-6 在早产儿支气管肺发育不良中表达的意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(7):533-536.
- [9] LAL C V, OLAVE N, TRAVERS C, et al. Exosomal microRNA predicts and protects against severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(5):1-14.
- [10] FISEROVA B, KUBICZKOVA L, SEDLARI KOVA L, et al. The miR-29 family in hematological malignancies [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(1):184-191.
- [11] NDZI E N, NKENFOU C N, MEKUE L M, et al. MicroRNA hsa-miR-29a-3p is a plasma biomarker for the differential diagnosis and monitoring of tuberculosis [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2019, 114(1):69-76.
- [12] DENG S, ZHANG H, HAN W, et al. Transforming growth factor- β -neutralizing antibodies improve alveolarization in the oxygen-exposed newborn mouse lung[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(2):106-116.

(收稿日期:2021-10-18 修回日期:2022-03-28)