

原发性醛固酮增多症诊断与研究进展*

李元美^{1,2}, 任艳¹, 陈涛¹, 田浩明^{1△}

1. 四川大学华西医院 内分泌代谢科 肾上腺疾病诊治中心(成都 610041); 2. 遂宁市中心医院 内分泌代谢病科(遂宁 629000)

【摘要】 原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是最常见的继发性高血压病因,其诊断包括筛查、确诊和分型三部分。指南推荐PA筛查首选血浆醛固酮浓度(PAC)与肾素活性(PRA)之比(ARR),确诊推荐氟氢可的松试验、生理盐水输注试验、卡托普利试验或口服高钠饮食,分型推荐肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS),但研究发现上述每个诊断步骤均存在不足。目前国内外众多研究者正积极探索诊断效能更高且更简便的筛查指标、功能试验、影像学及病理组织学方法等。我们发现在筛查诊断中,纳入立位PAC、立位PRA和最低血钾的回归模型的优于ARR;生理盐水输注试验后血钾和钠钾比值对PA分型诊断的敏感性较低,诊断价值有限。本文将对PA诊断技术的研究及进展做详细评述。

【关键词】 原发性醛固酮增多症 诊断 筛查 确诊试验 分型

Update and Research Progress in the Diagnosis of Primary Aldosteronism LI Yuan-mei^{1,2}, REN Yan¹, CHEN Tao¹, TIAN Hao-ming^{1△}. 1. Adrenal Center, Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

△ Corresponding author, E-mail: hmtian999@126.com

【Abstract】 Primary aldosteronism (PA) is the most common cause of secondary hypertension. The diagnosis procedure of PA includes screening, confirmatory diagnosis and subtype classification. International and national guidelines recommended plasma aldosterone concentration (PAC) to plasma renin activity (PRA) ratio (ARR) to detect possible cases of PA, and one or more tests (fludrocortisone suppression test, saline infusion test, oral sodium loading test, or captopril challenge test) to confirm ARR positive patients. Adrenal venous sampling (AVS) is also recommended as the best method to distinguish unilateral and bilateral adrenal disease when surgical treatment is feasible and desired by the patient. However, many studies find that each of the above diagnostic method has shortcomings. Recently, more and more studies are attempting to explore new methods with higher diagnostic efficiency and more conveniences, including new screening tests, new confirmatory diagnostic tests, new imaging and pathological histology methods. In our studies, the regression model, which included upright PAC, upright PRA, and lowest potassium, is superior to ARR for PA screening; the blood potassium and the ratio of blood potassium to blood sodium after the saline infusion test are not suitable for PA subtyping. This article will review the advances and progress in PA diagnosis.

【Key words】 Primary aldosteronism Diagnosis Screening Confirmatory test Subtype classification

醛固酮由肾上腺分泌,其主要生理作用是参与维持渗透压、血容量及血压稳定,而当醛固酮病理性增多时,则可引起血压升高、血钾降低等一系列病理生理改变^[1]。过去普遍认为原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)在高血压中占比不足2%^[2-3]。2013年我国流行病学调查数据显示,11个省的1 656例难治性高血压患者的PA患病率为7.1%^[4]。2016年,一项纳入了39项研究、42 510例患者的meta分析发现,在初级医疗人群中PA患病率为3.2%~12.7%,转诊医疗中心的患病率为1.0%~

29.8%^[5]。2017年意大利流行病学调查显示,PA在初级医疗单位未经选择的1 672例高血压患者中患病率为5.9%,在三级高血压患者中占比达11.8%^[6]。由于研究的异质性,报道的PA患病率差异巨大,但这些研究均表明PA是继发性高血压的主要病因,值得临床高度重视。

目前,越来越多的内分泌科医师开始关注PA。但由于PA的诊断流程较为复杂,诊断标准尚未完全统一,导致临床诊治过程中尚存较多争议和研究的突破点。本文旨在对PA诊断的进展进行梳理,并对其相关研究进展进行评述。

1 初筛

过去认为高血压、低血钾及醛固酮升高是PA的特征

* 四川省科技计划项目(No. 2019YJ0040)、四川大学华西医院学科卓越发展1.3.5工程项目(人才卓越发展项目)(No. ZYGD18022)和四川大学华西医院临床研究孵化项目(No. 2018HXFH009)资助

△ 通信作者, E-mail: hmtian999@126.com

性表现,对于诊断PA具有重要价值^[7];后来CONN等^[8]发现无论是否存在低血钾,醛固酮升高和肾素活性(plasma renin activity, PRA)受抑的独特结合可用于诊断醛固酮瘤(aldosterone-producing adenoma, APA),并估计可能高达20%的高血压患者为PA。此后,一项研究首次提出血浆醛固酮浓度与肾素活性之比(ARR)为APA可靠筛查指标,并推荐ARR > 400 (pg/mL)/(ng/mL·h)作为初筛阳性标准^[9]。随后,ARR作为一种合理而简便的筛查方法被逐渐采纳,从而筛查出大量处于病程早期阶段的患者(大多数患者血钾正常),PA患者数量进而增加了5~15倍,APA的年检出率提高了1.3~6.3倍^[10-12]。2008年,美国内分泌学会指南推荐ARR为首选的PA筛查方法^[13],ARR为血浆醛固酮浓度(PAC)与PRA的比值,PAC的单位为pg/mL,PRA的单位为ng/(mL·h),至今仍广泛应用。然而,受药物作用等影响,ARR变异较大,研究报道的敏感性和特异性分别为66%~100%和61%~100%^[14]。因此,指南建议在筛查前应停用盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、利尿剂、 β 受体拮抗剂、甘草等干扰药物,纠正低钾,并维持正常钠盐摄入^[15]。

但在实际临床操作中,很难做到停用所有对ARR有影响的药物。因此,梅奥诊所的YOUNG教授^[16]提出了不同观点:若患者在接受MRA治疗后仍有低钾血症,说明盐皮质激素受体(MR)并没有完全被阻断。大多数PA患者使用的MRA剂量不足,因此,临床医生可以对所有接受MRA治疗的患者进行筛查,如果PRA或血浆肾素浓度(PRC)被抑制,确诊试验或肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS)也无需停用MRA;而如果PRA未被抑制,建议停药后再筛查^[16]。规范化的诊断应尽量避免所有的干扰因素,但由于PA诊断受太多干扰因素影响,如若完全按照规范进行,将耗费较多的人力、物力及时间,同时增加患者风险。我们认为,在某些情况下,即使没有停用干扰药物,其结果也可通过综合分析明确。当醛固酮受体被MRA拮抗或使用利尿剂时,水钠排泄增多,血容量减少,从而升高PRA,因此如果患者在服用这些药物时PRA仍被抑制,则可以进行筛查,但如果PRA未受抑制,建议停药后再筛查。ACEI或ARB同样可升高PRA,如果患者在服用这些药物时PRA正常或升高,并不能排除PA,建议停药后再筛查,而如果PRA被抑制,则很可能为PA,可进一步筛查。 β 受体拮抗剂和甘草抑制肾素分泌,因此可引起ARR假阳性,建议停药后再筛查。但 β 受体拮抗剂和甘草引起的ARR假阳性患者,PAC通常偏低,因此如果筛查标准中加入PAC切点值,则可排除假阳性,但具

体PAC切点值尚需进一步研究确定。

除药物作用外,ARR还受个体间高度变异性、抽样方案、实验室检测方法、报告单位以及不同人群的特征差异等因素影响^[14],导致其检查条件相对严苛,时间成本耗费高。而停用具有干扰性的降压药物或换用干扰性极小的药物可能导致患者血压不易控制,严重者可能发生高血压急性并发症,故在停药或换药后需严密监测血压。

此外,ARR切点值也一直是研究热点。目前指南推荐立位ARR切点值范围20~40 (ng/dL)/(ng/mL·h),其中最常用为30 (ng/dL)/(ng/mL·h)^[15]。国内研究提示我国人群立位ARR最佳切点值13.01~27.2 (ng/dL)/(ng/mL·h)^[17-19]。本专题中,李元美等^[20]对四川大学华西医院978例患者的研究显示立位ARR的最佳切点值为20 (ng/dL)/(ng/mL·h),卧位ARR最佳切点值为41 (ng/dL)/(ng/mL·h)。这些研究提示我国人群PA筛查的立位ARR阳性切点值偏低,且在不同地区可能还有差异,因此ARR最佳切点值应根据不同地区和人群特点确定。

ARR是一个分数,其大小更多由分母PRA决定,在PRA极低时(如0.1 ng/mL·h),即使PAC低(如4 ng/dL),ARR也可能升高,但几乎可以肯定这不符合PA诊断。为了避免这一问题,YOUNG^[21]建议在筛查标准中加入PAC > 15 ng/dL。但有研究发现74例ARR及氟氢可的松试验(FST)均阳性的PA患者中,36%的患者PAC < 15 ng/dL;且与APA相比,PAC < 15 ng/dL在特发性醛固酮增多症(idiopathic adrenal hyperplasia, IHA)患者中更常见^[22]。另有一项研究报道在125例切除APA的患者中,20例(16%)立位PAC < 15 ng/dL,5例(4%) < 10 ng/dL^[23]。虽然PAC < 10 ng/dL时漏诊APA的可能性较低(4%),但漏诊IHA的风险较大。因此,一些研究者建议对所有ARR升高患者行确诊试验,除非PAC低于确诊试验的阳性切点值(如FST, PAC < 6 ng/dL)^[15]。2019年YOUNG^[16]建议对所有高血压患者进行至少一次PA筛查,阳性标准为PAC \geq 10 ng/dL且PRA < 1.0 ng/mL·h或PRC低于参考范围下限。同时,VAIDYA等^[24]也提出对于有高血压和/或低血钾的患者,PRA被抑制且PAC > 10 ng/dL认为初筛阳性,PAC在5~10 ng/dL之间则为潜在初筛阳性。但采用PRA和PAC(而非ARR)作为筛查指标的诊断价值还需进一步验证,目前指南中尚无相关推荐意见。结合已有研究结果及目前指南推荐的生理盐水输注试验(SIT)的阳性诊断标准,本研究认为,ARR阳性结合PAC > 10 ng/dL可能优于单纯ARR阳性,临床可进一步开展相关研究明确中国人群的切点值,此外联合ARR之外的其他敏感指标的筛查研究也可在不同人群中进一步探索。例如,本专题的一篇研

究显示纳入立位PAC、立位PRA和最低血钾的回归模型的诊断效能优于ARR^[20]。

传统的醛固酮及肾素检测方法为放射免疫法,存在技术要求高、工作量大、使用放射性物质、结果等待时间长等缺点。一些研究也聚焦于如何改善醛固酮和肾素的检测方法。MORIMOTO等^[25]开发了一种新的全自动化学发光酶免疫分析方法,可以在10 min内同时测定醛固酮和肾素的浓度,其结果与放射免疫法和质谱法结果显著相关。该方法测定肾素浓度的分析灵敏度为0.1 pg/mL,优于放射免疫法(2.0 pg/mL)。这一新方法有望替代传统放射免疫检测。质谱技术具有高通量、样本制备过程简单且所需标本量少等优点,还可同时测量类固醇激素谱,而类固醇谱能够区分几乎所有的类固醇相关疾病^[26],具有较高的临床应用价值。有研究表明质谱法与放射免疫法对筛查PA的敏感性和特异性没有差异^[27]。将质谱法引入临床实践会对PA诊断产生重大影响,但该方法前期设备投入费用高且方法摸索需要一定时间。此外,有研究显示PA患者的尿液外泌体中氯化钠协同转运蛋白(pNCC)比原发性高血压(EH)患者高2.6倍,前列腺蛋白高1.5倍^[28]。另一项研究显示PA患者的尿前列腺蛋白高于EH患者,具有特异性,但不敏感,且不同PA亚型患者的前列腺蛋白浓度并无显著差异^[29]。上述研究表明尿液外泌体可作为PA的生物标记,但其临床价值还需进一步研究。

2 确诊

目前指南推荐4种确诊试验:FST、SIT、卡托普利试验(CCT)、口服高钠饮食^[15]。这4种试验均是PA的生化确诊标准,目前尚无证据表明哪一种最好。FST和口服高钠饮食由于试验过程繁琐、耗时较长或国内无药等原因,目前临床很少开展,常用的确诊方法为SIT和CCT。

2.1 SIT

1967年的一项研究表明正常人在盐水输注后醛固酮分泌受抑,而PA患者受抑不明显,因此SIT可用于评估是否存在醛固酮自主分泌^[30]。此外,PA患者盐负荷后血钾降低,而其他类型高血压患者血钾无明显变化,因此盐水负荷后血钾降低是醛固酮过量分泌的间接证据,有助于PA的诊断^[31-32]。本专题杜涓等^[33]的研究还发现SIT后血钾和钠钾比值对PA分型诊断的敏感性较低,诊断价值有限。通过扩张容量后醛固酮分泌是否受抑可以较好区分PA与其他类型高血压,并逐渐应用于PA的诊断^[34-37]。

指南推荐卧位SIT后PAC < 5 ng/dL可基本排除PA, PAC > 10 ng/dL可基本确诊,5 ~ 10 ng/dL时诊断不确定^[15]。

四川大学华西医院研究显示SIT后PAC最佳切点值为11.45 ng/dL,敏感性和特异性分别为88.2%和95.4%,但大多数EH和健康受试者SIT后PAC高于5 ng/dL^[38]。该研究提示中国人群盐水负荷后的PAC水平可能高于指南推荐的切点值,若参考指南的切点值,假阳性率可能偏高。

尽管卧位SIT对排除PA有特异性,但不能区分APA和IHA^[39]。因此,有研究探索了坐位SIT的诊断效能及对分型的作用,显示坐位SIT的敏感性优于卧位SIT^[40];另一项研究显示坐位SIT的诊断敏感性显著高于卧位SIT(87% vs. 38%),但特异性相似(94% vs. 94%),此外坐位SIT在鉴别单侧(93% vs. 68%)和双侧(85% vs. 20%)病变时比卧位SIT更敏感^[41]。目前也有学者正在中国人群中进行坐位SIT诊断效能的研究,如能进一步证实坐位SIT的准确性优于卧位SIT,加之操作更简便,其有望替代卧位SIT,成为更为简便易行、依从性较高的确诊试验。

2.2 CCT

卡托普利可直接阻断血管紧张素Ⅱ(AT-Ⅱ)的合成,因此服用卡托普利后的PAC水平可反映醛固酮的自主分泌情况。1983年LYONS等^[42]发现正常血压受试者及EH患者CCT后PAC均降至15 ng/dL以下,而绝大多数PA患者CCT后PAC大于15 ng/dL,因此认为CCT可作为PA的诊断试验。但随后MULATERO等^[43]研究发现在36%的患者中CCT会出现误导性结果,因而认为在没有心脏或肾功能等禁忌症的情况下,仍应首选SIT或FST,而不是CCT。中国新近发表的一项meta分析显示CCT和SIT的诊断效能无显著差异^[44]。此外,SIT时17.5%的受试者有副作用,而CCT只有1.5%的受试者出现副作用^[45]。因此,与SIT相比,CCT副作用少,耗时短,操作简便,可在门诊进行。

目前指南推荐CCT后PAC抑制率小于30%作为PA的诊断标准^[15],而2018年国内研究表明CCT后PAC的准确性更高^[46]。2018年四川大学华西医院研究显示CCT后的PAC最佳切点值为16.7 ng/dL,曲线下面积(AUC)为0.933,表明CCT后PAC对PA诊断是可靠的,但PA组和EH组CCT后PAC抑制率无显著差异^[47]。综合上述研究,采用CCT后PAC水平作为诊断指标可能更适合中国人群。

2.3 其他探索中的确诊试验

一项前瞻性队列研究探索了AT-Ⅱ受体拮抗剂抑制试验对PA的诊断价值,该研究显示氯沙坦试验比CCT准确性更高且对分型有一定价值^[48],但尚需进一步验证。TSIAVOS等^[49]探索了一种新的过夜试验——地塞米松、卡托普利和缬沙坦联合试验(DCVT),结果显示DCVT后ARR切点值为0.32 (ng/dL)/(μU/mL)、且PAC切点值为3 ng/dL时,敏感性和特异性分别为98%和100%。该研究

表明DCVT有望替代传统方法用于门诊,但仍需更多研究数据支持。

3 分型

PA的分型是临床诊断的关键和难点。近期研究显示单侧病变行手术治疗组的生活质量、临床结果和生化指标的改善均优于药物组^[50-51],终末期肾病的进展和死亡的长期预后优于EH,但药物治疗对预后没有显著影响^[52]。因此,正确鉴别出单侧病变患者进行手术可明显改善患者预后。目前用于分型诊断的方法包括:AVS、影像学检查、体位试验、促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激试验和临床预测模型等,其中以AVS准确性最高^[15]。

3.1 AVS

1972年SCOGGINS等^[35]发现由于受膈下静脉血流稀释的影响,仅根据PAC判断优势分泌侧可能产生误导,而双侧肾上腺皮质醇的分泌不受APA的影响,因此双侧肾上腺静脉皮质醇水平可用于判断是否成功采集到肾上腺静脉血。1979年DUNNICK等^[53]提出PAC很大程度上取决于导管尖端的位置和肾静脉或下腔静脉血液与肾上腺静脉血液混合的程度,若直接比较双侧PAC可能产生差错,而两侧肾上腺皮质醇分泌是相似的,且皮质醇的分泌不受过量PAC的影响。因此,可通过测定肾上腺静脉中醛固酮/皮质醇比值(A/C)来校正导管放置的差异和肾上腺静脉血与其他来源的血液混合带来的影响。这两项研究为AVS用于分型提供了优化方案,其推荐方法一直使用至今。目前常用的AVS方案包括三种:无ACTH刺激非同步AVS、ACTH₁₋₂₄持续静脉输注下非同步AVS和负荷剂量ACTH₁₋₂₄推注入后非同步AVS^[54]。

然而,AVS也存在较多不足,包括:①为侵入性检查,有辐射暴露^[55],有发生肾上腺静脉破裂、血栓、血肿等并发症风险^[56];②费用高,技术要求高,很多医院无法开展。据报道,肾上腺静脉穿刺成功率受穿刺者经验及技术影响较大,失败率1%~60%^[57-60];③不同医疗中心可能采用不同的操作流程及诊断切点值^[57],导致结果解读困难。一项多中心回顾性研究显示20个中心中有13个采用双侧非同步插管,7个采用双侧同步插管,11个采用ACTH刺激^[61]。ROSSI等^[62]研究发现:肾上腺静脉与下腔静脉皮质醇比值(SI)切点值从1.1上升到5.0时,AVS成功率从79.9%下降至40.2%;优势侧A/C与非优势侧A/C比值(LI)切点值从1.125增加到5.0时,正确识别APA的比例从95.5%下降至43.2%,提高SI切点值会使可利用的AVS数量减少,提高LI切点值会导致部分APA患者漏诊。因此,规范AVS流程且选择最佳的切点值对AVS结果解读至关重要。

3.1.1 ACTH刺激与否 研究表明,由于在开始AVS时患者可能产生应激反应,引起双侧肾上腺皮质醇短暂释放增加,导致双侧非同步AVS时先采血侧皮质醇偏高,降低AVS的准确性^[63-64]。而双侧同步AVS可避免应激对皮质醇的影响,但这种方式操作难度大,很多医院无法开展。因此,有研究探讨了在非同步AVS时给予ACTH刺激,可避免应激对皮质醇的影响及皮质醇本身脉动性分泌的影响;另有研究显示快速皮质醇检测技术可在术中直接测定皮质醇水平,协助肾上腺静脉插管定位,提高AVS的成功率^[58,65-66]。然而目前指南并未建议在AVS期间是否使用ACTH。一项meta分析显示ACTH刺激下的AVS可显著降低插管失败数量,但未能显著减少错误的优势分泌判断^[67]。日本研究显示ACTH刺激将AVS成功率从67%提高到89%,有优势侧比例从62%降低到28%^[68];另一项研究发现在222名受试者中,无ACTH刺激和有ACTH刺激的AVS结果在76%患者中一致,而在24%患者中不一致^[69]。ROSSITTO等^[70]研究表明使用ACTH并未能改善患者术后结果。因此,应权衡采用ACTH刺激的利弊,更多开展相关研究,特别是以长期预后作为评价指标的前瞻性研究,进一步评估ACTH刺激的AVS对分型诊断的效能。

3.1.2 皮质醇替代物 近年有研究者探索检测其他物质代替皮质醇判断AVS插管是否成功。如采用11-脱氧皮质醇确定导管位置时,AVS过程中无需给予ACTH^[71];采用17-羟孕酮和雄烯二酮做校正的SI分别比采用皮质醇高1.6倍和12倍,表明采用这些激素对判断AVS是否成功优于皮质醇,能够提高AVS成功率^[72]。

3.1.3 右侧插管失败的AVS解读 由于右侧肾上腺静脉穿刺失败率高,导致AVS的整体成功率偏低,有研究探索了在不使用右侧AVS数据时可否准确区分PA亚型,如一项回顾性研究发现左侧肾上腺静脉A/C与下腔静脉A/C比值 ≥ 5.5 可准确预测左侧病变, ≤ 0.5 可准确预测右侧病变,且该结论在另一家医疗机构得到验证(阳性预测值100%)^[73]。然而,另一项研究表明仅采用左侧肾上腺静脉A/C和下腔静脉A/C,24%的单侧患者将被诊断为双侧,而11%的双侧患者可能错误地接受手术治疗(阳性预测值70%),建议谨慎解释不完整的AVS数据,并在决定肾上腺切除术前重复AVS^[74]。上述研究结果的不一致可能与不同中心AVS的实施步骤和诊断标准的差异有关,各医疗中心需结合自身数据特点进一步分析研究。

3.2 影像学检查

3.2.1 CT或MRI 自1976年以来,肾上腺CT扫描因其简便、准确、无创的优势成为肾上腺成像的主要方法^[75-76]。然而,2009年一项meta分析发现37.8%的患者CT/MRI结

果与AVS结果不一致,如果仅以CT/MRI来决定是否单侧病变,14.6%的患者将进行不恰当的肾上腺切除术(AVS显示无优势侧),19.1%应进行肾上腺切除术的患者被不适当的排除(AVS显示有优势侧),3.9%的患者将进行错误的肾上腺切除术(AVS显示醛固酮优势分泌在对侧)^[77]。但此篇分析纳入的文章缺乏随访数据,因此无法确定AVS诊断是否正确。而2016年的一项多中心前瞻性研究将PA患者分别根据CT或AVS的结果进行治疗,随访一年后发现两组患者降压药物使用强度及临床疗效无显著差异^[78],提示AVS这个一直被认为准确性最高的分型诊断方法,并不比CT更有优势。然而该研究存在样本量较小、随访时间仅1年等不足,也可能使得AVS的优势未能充分体现。

此外,研究显示近25%CT阴性的患者为单侧醛固酮微腺瘤^[79]。因此,影像学检查阴性并不能绝对排除单侧PA。而在35岁以上的受试者中,约10%的人有无功能的肾上腺肿瘤,且发病率随年龄的增长而升高,因此在影像学上发现肾上腺肿块不一定是有功能的,直接根据影像学结果进行手术可能导致错误的腺体切除^[80]。

梅奥诊所的一项回顾性研究显示,尽管CT和MRI检测单侧肾上腺病变的总体准确率为58.6%,但年龄<35岁的患者肾上腺成像表现良好^[81]。另外,UMAKOSH等^[82]研究显示年龄<35岁的患者CT诊断准确率为100%,35~40岁为87%。基于此,目前指南建议对年龄<35岁、自发性低钾、醛固酮显著升高、CT提示单侧典型肾上腺腺瘤的患者,可以直接手术而无需进行AVS。

然而,临床上还有另一类情况需要考虑。NANBA等^[83]发现55例肾上腺切除术患者中,所有基于AVS结果进行全肾上腺切除术的患者均从手术中获益,有3例(CT结果与AVS结果一致,但根据CT结果进行了肾上腺部分切除)患者无明显改善,这3例中2例有免疫组化结果,均为醛固酮合成酶(CYP11B2)阴性结节,说明即使是AVS的优势侧与CT结果一致,影像学诊断的肾上腺结节可能并不分泌醛固酮。2018年的一项多中心回顾性研究显示,CT与AVS相比,术后生化完全缓解的可能性降低,临床缓解无显著差异^[84]。一项国际多中心研究表明AVS组患者手术治疗后高血压的治愈率高于非AVS组(40.0% vs. 30.5%, $P=0.027$)^[59]。

上述研究表明目前CT尚不能取代AVS,但可以辅助选择需要进行AVS的PA患者。UMAKOSHI等^[85]研究发现双侧肾上腺CT检查结果正常且血钾正常的PA患者,其AVS有优势侧的先验概率较低,可采取药物治疗;而CT提示单侧病变且血钾低的PA患者,其AVS有优势侧的先验

概率较高,则有必要进行AVS从而决定是否手术治疗。综上,尽管AVS还不够理想,但仍是目前最准确的分型诊断方法。在探索其他更好的方法的同时,也应加强对医务人员的正式培训、采用标准化程序以及选择适当的切点值以提高AVS的成功率和准确性^[80]。

3.2.2 肾上腺肢体及体积测量的研究 有研究显示CT肾上腺肢体测量有助于鉴别APA与IHA^[86]。近三年,四川大学华西医院内分泌代谢科肾上腺亚专业组对肾上腺肢体和体积测量在PA诊断中的价值进行了探索。其中一项研究发现,单侧PA患者的左肾上腺肢体宽度与右肾上腺肢体宽度之比(L/Rw)均值为1.22,双侧PA患者的L/Rw均值为1.11($P<0.05$),因此较低的L/Rw比值可能是双侧PA的预测指标^[87]。另一项研究根据AVS结果将患者分为左侧组、右侧组和双侧组,发现左侧组的左/右侧肾上腺体积之比(L/Rv)最佳切点值为1.908时,可以确定46.0%的左侧组的PA患者(特异性为100.0%);右侧组L/Rv最佳切点值为0.765时,可以确定27.3%的右侧组的PA患者(特异性100.0%)。因此, $L/Rv>1.908$ 或 <0.765 的PA患者术前可无需进行AVS^[88]。上述研究表明肾上腺肢体及体积测量的研究可以从多维度对CT结果进行分析,从而得到更优的诊断结果。

3.2.3 影像学功能显像 当AVS失败、结果不明确或无法进行时,影像学功能显像可以作为AVS的补充,是一种相对敏感、特异、无创的方法。目前研究报道的肾上腺功能显像方法主要包括:CYP11B2选择性显像剂¹¹C-美托咪酯(MTO)、¹²³I-IMTO、¹⁸F-CDP2230, CXC趋化因子受体4型(CXCR4)选择性显像剂⁶⁸Ga-pentixafor^[89-93]。

作为AVS的替代方法,应该满足对CYP11B2高选择性和高亲和力、对小腺瘤高敏感性、高分辨率、辐射少及通用性等条件。目前功能显像对识别直径<1 cm腺瘤的敏感性仍有待提高。开发新的无创功能成像技术将对PA的临床实践产生重要影响。

3.3 体位刺激试验(PST)

从仰卧位到直立位时,正常人PAC升高达50%以上,IHA患者呈现正常升高,但APA患者的改变不明显甚至降低^[34,94-95],因此PST对PA分型诊断可能有一定价值。研究发现APA对AT-Ⅱ的敏感性明显低于IHA,这种差异可能在一定程度上解释了PAC对直立姿势反应的差异^[96-98]。

然而,在不同地区所做的研究结果不尽一致。2001年我国一项研究显示PST对鉴别APA和IHA的敏感性为87%,特异性为100%^[99]。而早在1992年的另一项研究发现79%的APA患者立位后PAC升高,如此高比例的APA患者PST后PAC升高,对PST的临床价值提出了疑问^[100]。

2012年一项前瞻性研究显示PST的敏感性为44%~56%,特异性为71%~75%,表明PST几乎没有提供有用诊断信息^[100]。因此PST在临床的应用逐渐减少。

3.4 ACTH刺激试验

有研究发现APA患者输注少量ACTH后,PAC相对高于正常受试者或IHA患者^[102],APA对血浆ACTH刺激的微小变化比对血管紧张素或血钾变化更敏感^[103];与IHA和非PA患者相比,APA患者醛固酮分泌对内源性ACTH的依赖性更强^[104]。PCR定量评估显示APA过表达ACTH受体mRNA,而皮质醇腺瘤和非分泌性腺瘤的表达与正常肾上腺组织相似^[105]。因此,给予外源性ACTH可能有助于区别APA和IHA。目前几项研究表明ACTH刺激试验的敏感性76.8%~95.5%,特异性80.6%~88.9%,AUC可达0.918~0.956,因此该试验有助于选择确实需要AVS的高度怀疑为APA的患者^[106-109]。

3.5 甲状旁腺激素(PTH)

Meta分析显示PTH和钙浓度与PA显著相关,高PTH、低血钙可作为PA的预测因子^[110]。ROSSI等^[111]的研究显示血清PTH升高是APA的特征之一。而另一项研究显示PTH升高与PA亚型无关,血钾和血钙是影响PA患者血浆PTH的主要因素,经过治疗后PTH恢复正常^[112]。上述研究表明PTH升高可能是PA的特征,但是否可用于分型诊断还需进一步研究。

3.6 18-氧皮质醇和18-羟皮质醇

研究发现18-氧皮质醇代谢产物的排泄量在双侧增生中为2~12 μg/d,在典型的APA为17~1203 μg/d;18-羟皮质醇的排泄也可将双侧增生(23~59 μg/d)与典型APA(60~2750 μg/d)区分开^[113]。2015年SATO等^[114]发现质谱法测得的血浆18-羟皮质醇对于PA分型的敏感性62%,特异性96%,18-氧皮质醇的敏感性83%,特异性99%。虽然上述研究表明18-氧皮质醇和18-羟皮质醇对PA分型有一定价值,但目前国内能检测这两个指标的医院较少。

3.7 I型AT-Ⅱ受体自身抗体(autoantibodies to the angiotensin Ⅱ type 1 receptor, AT1R-Ab)

研究发现AT1R-Ab可能在PA病理生理过程中发挥作用,对PA的分型可能具有重要意义^[115-116]。此外,ROSSITTO等^[117]发现APA患者的AT1R-Ab比IHA患者高2倍,SABBADIN等^[118]则发现APA和IHA间的AT1R-Ab差异无统计学意义,而WILLIAMS等^[119]的研究显示IHA患者的AT1R-Ab活性高于APA患者。这些矛盾的研究结果表明AT1R-Ab是否有助于分型诊断还需进一步探索。

3.8 临床预测模型

近年来关于PA分型临床预测模型的研究逐渐增多,

其中应用最广泛的是Kupers评分。Kupers评分共纳入3个预测指标(影像学上表现为典型的Conn腺瘤、血钾、估算肾小球滤过率),当分值为5时预测单侧的敏感性为53%,特异性为100%^[120]。此后,不断有学者开发了多种PA分型诊断预测模型,包括改良Kupers评分、Nanba评分、Kamemura评分、Kobayashi评分及中国瑞金医院列线图^[60,121-127]。

纵观这些研究,其模型中使用的预测指标不尽相同,但最多见的预测指标为血钾,说明血钾降低不仅是PA的一个特征,对PA分型也具有一定价值。然而,上述众多模型中,仅Kupers评分得到了外部验证,但效果不尽人意,而其他模型尽管有较高的特异性,均未得到进一步的外部验证。此外,每个研究的纳入标准和诊断标准不尽相同,导致这些预测模型的普适性较差,临床应用受限,也未被指南推荐。尽管如此,预测模型仍非常值得探索,通过统一诊断标准并扩大样本量得到高质量的大数据,进而建立可靠性和普适性均高的预测模型,是未来有希望的研究方向。

4 功能组织病理学检查:免疫组化

近几年通过免疫组化检查发现在APA旁边无明显瘤变的区域存在一些表达CYP11B2的细胞簇,称为产醛固酮细胞簇(aldoosterone-producing cell clusters,简称APCCs),提示APCCs可能是APA的来源^[128-132]。OMATA等^[133]从非高血压个体尸检中选择了107个单侧肾上腺进行检测,发现61个APCCs,且APCC评分(每例APCCs数量/肾上腺皮质面积)随年龄增长而增长,常伴有体细胞突变(CACNA1D突变占76%),提示APCCs在PA和非PA性高血压中的病理生理学作用值得进一步研究。

PAPY研究曾提出APA诊断的“四角”标准:①PA的生化证据;②AVS提示单侧优势分泌;③CT或MRI提示肾上腺结节且病理提示腺瘤;④术后生化完全缓解^[134]。但是随着CYP11B2单克隆抗体的成功研发及商业化使用,近年来意大利研究者SECCIA等^[135]提出APA诊断的“五角”标准,即在原“四角”标准的基础上加上免疫组化标准:切除的肾上腺腺瘤组织抗人CYP11B2单克隆抗体免疫组化检测阳性。因此,结合基因型和CYP11B2免疫组化检查,有助于肾上腺病变的最终病理诊断^[136]。

5 总结

从发现PA至今的60多年里,其诊断技术逐步发展,形成了目前相对固定的初筛-确诊-分型诊断模式。随着研究的进展,新的检测方法如化学发光法和质谱法有望

彻底改变现有放射免疫法的不足,但新方法的准确性尚需进一步验证。ARR作为首选的筛查指标被广泛应用,但也存在不足,有研究者推荐直接采用醛固酮和肾素水平作为筛查标准,但孰优孰劣,或二者结合,还需前瞻性的研究证实。CCT和SIT为目前最常用的确诊试验。CCT较SIT更为安全、简洁、便利,临床推广和操作性可能更强;而其他一些新的确诊试验(如坐位SIT、缙沙坦试验、DCVT)仍在不断的探索中。分型诊断是PA诊断的难点,尽管目前AVS准确性最高,但因其技术要求高导致临床难以大范围推广。对于无法开展AVS的医院,可以采用临床预测模型、CT或影像学功能显像结果等综合评估患者单侧病变的可能性,对于高度怀疑单侧病变的患者,建议术前推荐其到有条件进行AVS的医院检查。

如上所述,各种诊断方法均存在不足,探索新的更好的诊断方法仍是PA研究的重点。当然按照指南^[15,54]规范现有诊断方法与流程对PA诊断也同样重要。近10年,四川大学华西医院通过规范诊治流程和建立多学科联合诊治团队,显著提高了PA的诊治能力。与EH相比,PA患者更容易出现肾脏、心脏、血管、骨骼等靶器官损伤和心脑血管事件^[6,137],其他一些代谢性疾病如阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的患病率也显著高于正常人群,且OSAHS会加重PA患者的糖脂及尿酸代谢异常^[138]。因此早期诊断及特异性的治疗有望降低上述风险。

若条件允许,建议对所有高血压患者至少进行一次PA筛查。若筛查阳性,建议至少进行一种确诊试验。确诊试验阳性者再进行分型诊断。AVS仍然是目前最主要且最准确的PA分型诊断方法,对于高度怀疑为单侧病变的患者,术前仍建议行AVS检查,以最大限度避免不必要或错误的手术切除。而对于双侧肾上腺CT检查结果和血钾正常的PA患者而言,其AVS有优势侧的先验概率较低,可以采用药物治疗,从而避免不必要的AVS检查。此外,肾上腺CYP11B2免疫组化检查对PA的最终病理诊断有重要意义,应在常规组织病理学检查基础上增加免疫组化检查,以协助调整随访方案。

参 考 文 献

- [1] FUNDER J W. Aldosterone and mineralocorticoid receptors-physiology and pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1032[2020-03-04].<https://doi.org/10.3390/ijms18051032>.
- [2] KAPLAN N M. Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism. *Ann Intern Med*, 1967, 66(6): 1079-1090.
- [3] ANDERSEN G S, TOFTDAHL D B, LUND J O, et al. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in denmark, 1977-1981. *J Hum Hypertens*, 1988, 2(3): 187-189.
- [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 Hypertens*, 2013, 31(7): 1465-1471.
- [5] KAYSER S C, DEKKERS T, GROENEWOUD H J, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2826-2835.
- [6] MONTICONE S, BURRELLO J, TIZZANI D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14): 1811-1820.
- [7] CONN J W. Presidential address. I . Painting background. II . Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*, 1955, 45(1): 3-17.
- [8] CONN J W, COHEN E L, ROVNER D R, et al. Normokalemic primary aldosteronism. A detectable cause of curable "essential" hypertension. *JAMA*, 1965, 193: 200-206.
- [9] 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. *Arch Intern Med*, 1984, 141(12): 1589-1593.
- [10] STOWASSER M. Primary aldosteronism: rare bird or common cause of secondary hypertension? *Curr Hypertens Rep*, 2001, 3(3): 230-239.
- [11] HAMLET S M, TUNNY T J, WOODLAND E, et al. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1985, 12(3): 249-252.
- [12] MULATERO P, STOWASSER M, LOH K C, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3): 1045-1050.
- [13] FUNDER J W, CAREY R M, FARDELLA C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(9): 3266-3281.
- [14] O'SHEA P M, GRIFFIN T P, DENIEFFE S, et al. The aldosterone to renin ratio (ARR) in the diagnosis of primary aldosteronism (PA): promises and challenges. *Int J Clin Pract*, 2019: e13353[2020-03-04].<https://doi.org/10.1111/ijcp.13353>.
- [15] 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 Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 1889-1916.
- [16] YOUNG W F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: Practical clinical perspectives. *J Intern Med*, 2019, 285(2): 126-148.
- [17] 朱杰, 赵玲, 王琳, 等. 尿醛固酮与不同体位血浆肾素活性比值对原发性醛固酮增多症的筛查价值. *解放军医学杂志*, 2018, 43(7): 569-573.
- [18] 梁霞, 王小静, 余文珮, 等. 原发性醛固酮增多症诊断切点的研究及临床应用. *第三军医大学学报*, 2015, 37(11): 1146-1149.

- [19] 李川, 周嘉, 梁杏欢, 等. 醛固酮与肾素的比值在原发性醛固酮增多症与原发高血压鉴别中的应用. *中华高血压杂志*, 2015, 23(6): 582-585.
- [20] 李元美, 王雯, 李千瑞, 等. 探索不同方法对原发性醛固酮增多症的筛查价值. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(3): 278-286.
- [21] YOUNG W F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(5): 607-618.
- [22] STOWASSER M, GORDON R D. Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 217(1/2): 33-39.
- [23] STOWASSER M, AHMED A H, PIMENTA E, *et al*. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res*, 2012, 44(3): 170-176.
- [24] VAIDYA A, MULATERO P, BAUDRAND R, *et al*. The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev*, 2018, 39(6): 1057-1088.
- [25] MORIMOTO R, ONO Y, TEZUKA Y, *et al*. Rapid screening of primary aldosteronism by a novel chemiluminescent immunoassay. *Hypertension*, 2017, 70(2): 334-341.
- [26] RAUH M. Steroid measurement with LC-MS/MS. Application examples in pediatrics. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(3-5): 520-527.
- [27] GUO Z, POGELTSCH M, MCWHINNEY B C, *et al*. Aldosterone LC-MS/MS assay-specific threshold values in screening and confirmatory testing for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 3965-3973.
- [28] VAN DER LUBBE N, JANSEN P M, SALIH M, *et al*. The phosphorylated sodium chloride cotransporter in urinary exosomes is superior to prostaticin as a marker for aldosteronism. *Hypertension*, 2012, 60(3): 741-748.
- [29] PIZZOLO F, CHIECCHI L, MORANDINI F, *et al*. Increased urinary excretion of the epithelial NA channel activator prostaticin in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2017, 35(2): 355-361.
- [30] ESPINER E A, TUCCI J R, JAGGER P I, *et al*. Effect of saline infusions on aldosterone secretion and electrolyte excretion in normal subjects and patients with primary aldosteronism. *N Engl J Med*, 1967, 277(1): 1-7.
- [31] GEORGE J M, WRIGHT L, BELL N H, *et al*. The syndrome of primary aldosteronism. *Am J Med*, 1970, 48(3): 343-356.
- [32] CHRISTLIEB A R, ESPINER E A, AMSTERDAM E A, *et al*. The pattern of electrolyte excretion in normal and hypertensive subjects before and after saline infusions. A simple electrolyte formula for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Cardiol*, 1971, 27(6): 595-601.
- [33] 杜涓, 陈涛, 李元美, 等. 盐水负荷试验后血钾和钠钾比值在原发性醛固酮增多症分型诊断的价值. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(3): 287-291.
- [34] GANGULY A, MELADA G A, LUETSCHER J A, *et al*. Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: distinction between adenoma and hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973, 37(5): 765-775.
- [35] SCOGGINS B A, ODDIE C J, HARE W S, *et al*. Preoperative lateralisation of aldosterone-producing tumours in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*, 1972, 76(6): 891-897.
- [36] STOKES G S, MONAGHAN J C, MENNIE B A. Use of an intravenous sodium load in screening for primary hyperaldosteronism. *Aust N Z J Med*, 1984, 14(3): 201-207.
- [37] STREETEN D H, TOMYCZ N, ANDERSON G H. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med*, 1979, 67(3): 403-413.
- [38] LI Y, LIU Y, LI J, *et al*. Sodium infusion test for diagnosis of primary aldosteronism in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 89-95.
- [39] ROSSI G P, BELFIORE A, BERNINI G, *et al*. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*, 2007, 25(7): 1433-1442.
- [40] AHMED A H, COWLEY D, WOLLEY M, *et al*. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2745-2753.
- [41] STOWASSER M, AHMED A H, COWLEY D, *et al*. Comparison of seated with recumbent saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 4113-4124.
- [42] LYONS D F, KEM D C, BROWN R D, *et al*. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57(5): 892-896.
- [43] MULATERO P, BERTELLO C, GARRONE C, *et al*. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism. *Hypertension*, 2007, 50(2): e26-e27[2020-03-04]. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.093468>.
- [44] WU S, YANG J, HU J, *et al*. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(5): 641-648.
- [45] HEINRICH D A, ADOLF C, QUINKLER M, *et al*. Safety of medical adjustment and confirmatory testing in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(4): 421-428.
- [46] SONG Y, YANG S, HE W, *et al*. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: a prospective diagnostic accuracy study. *Hypertension*, 2018, 71(1): 118-124.
- [47] MENG X, LI Y, WANG X, *et al*. Evaluation of the saline infusion test and the captopril challenge test in chinese patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 853-860.
- [48] WU V C, CHANG H W, LIU K L, *et al*. Primary aldosteronism: diagnostic accuracy of the losartan and captopril tests. *Am J Hypertens*, 2009, 22(8): 821-827.
- [49] TSLAVOS V, MARKOU A, PAPANASTASIOU L, *et al*. A new highly sensitive and specific overnight combined screening and diagnostic test for primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(1): 21-28.
- [50] VELEMA M, DEKKERS T, HERMUS A, *et al*. Quality of life in primary aldosteronism: a comparative effectiveness study of adrenalectomy and medical treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(1): 16-24.
- [51] KATABAMI T, FUKUDA H, TSUKIYAMA H, *et al*. Clinical and

- biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2019, 37(7): 1513–1520.
- [52] CHEN Y Y, LIN Y H, HUANG W C, *et al*. Adrenalectomy improves the long-term risk of end-stage renal disease and mortality of primary aldosteronism. *J Endocr Soc*, 2019, 3(6): 1110–1126.
- [53] DUNNICK N R, DOPPMAN J L, MILLS S R, *et al*. Preoperative diagnosis and localization of aldosteronomas by measurement of corticosteroids in adrenal venous blood. *Radiology*, 1979, 133(2): 331–333.
- [54] 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. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(3): 188–195.
- [55] FUSS C T, TREITL M, RAYES N, *et al*. Radiation exposure of adrenal vein sampling: a German multicenter study. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(4): 261–267.
- [56] DAUNT N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics*, 2005, 25(Suppl 1): S143–S158.
- [57] 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. *Hypertension*, 2014, 63(1): 151–160.
- [58] VONEND O, OCKENFELS N, GAO X, *et al*. Adrenal vein sampling: evaluation of the german conn's registry. *Hypertension*, 2011, 57(5): 990–995.
- [59] ROSSI G P, ROSSITTO G, AMAR L, *et al*. Clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling. *Hypertension*, 2019, 74(4): 800–808.
- [60] ZHANG Y, NIU W, ZHENG F, *et al*. Identifying unilateral disease in chinese patients with primary aldosteronism by using a modified prediction score. *J Hypertens*, 2017, 35(12): 2486–2492.
- [61] ROSSI G P, BARISA M, ALLOLIO B, *et al*. The adrenal vein sampling international study (avis) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): 1606–1614.
- [62] ROSSI G P, PITTEG G, BERNANTE P, *et al*. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens*, 2008, 26(5): 989–997.
- [63] ROSSITTO G, BATTISTEL M, BARBIERO G, *et al*. The subtyping of primary aldosteronism by adrenal vein sampling: sequential blood sampling causes factitious lateralization. *J Hypertens*, 2018, 36(2): 335–343.
- [64] SECCIA T M, MIOTTO D, BATTISTEL M, *et al*. A stress reaction affects assessment of selectivity of adrenal vein sampling and of lateralization of aldosterone excess in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(5): 869–875.
- [65] AUCHUS R J, MICHAELIS C, WIANS F H, JR., *et al*. Rapid cortisol assays improve the success rate of adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Ann Surg*, 2009, 249(2): 318–321.
- [66] YONEDA T, KARASHIMA S, KOMETANI M, *et al*. Impact of new quick gold nanoparticle-based cortisol assay during adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2554–2561.
- [67] LAURENT I, ASTERE M, ZHENG F, *et al*. Adrenal venous sampling with or without adrenocorticotropic hormone stimulation: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(4):1060–1068 .
- [68] TAKEDA Y, UMAKOSHI H, TAKEDA Y, *et al*. Impact of adrenocorticotropic hormone stimulation during adrenal venous sampling on outcomes of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2019, 37(5): 1077–1082.
- [69] WANNACHALEE T, ZHAO L, NANBA K, *et al*. Three discrete patterns of primary aldosteronism lateralization in response to cosyntropin during adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12): 5867–5876.
- [70] ROSSITTO G, AMAR L, AZIZI M, *et al*. Subtyping of primary aldosteronism in the avis-2 study: assessment of selectivity and lateralization. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6). pii: dgz017[2020-01-15]. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz017>.
- [71] NILUBOL N, SOLDIN S J, PATEL D, *et al*. 11-deoxycortisol may be superior to cortisol in confirming a successful adrenal vein catheterization without cosyntropin: a pilot study. *Int J Endocr Oncol*, 2017, 4(2): 75–83.
- [72] CEOLOTTO G, ANTONELLI G, MAIOLINO G, *et al*. Androstenedione and 17-alpha-hydroxyprogesterone are better indicators of adrenal vein sampling selectivity than cortisol. *Hypertension*, 2017, 70(2): 342–346.
- [73] PASTERNAK J D, EPELBOYM I, SEISER N, *et al*. Diagnostic utility of data from adrenal venous sampling for primary aldosteronism despite failed cannulation of the right adrenal vein. *Surgery*, 2016, 159(1): 267–273.
- [74] WANG T S, KLINE G, YEN T W, *et al*. A multi-institutional comparison of adrenal venous sampling in patients with primary aldosteronism: caution advised if successful bilateral adrenal vein sampling is not achieved. *World J Surg*, 2018, 42(2): 466–472.
- [75] HATTERY R R, SHEEDY P F, STEPHENS D H, *et al*. Computed tomography of the adrenal gland. *Semin Roentgenol*, 1981, 16(4): 290–300.
- [76] KOROBKIN M, WHITE E, KRESSEL H, *et al*. Computed tomography in the diagnosis of adrenal disease. *AJR Am J Roentgenol*, 1979, 132(2): 231–238.
- [77] KEMPERS M J, LENDERS J W, VAN OUTHEUSDEN L, *et al*. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*, 2009, 151(5): 329–337.
- [78] DEKKERS T, PREJBISZ A, KOOL L J S, *et al*. Adrenal vein sampling versus ct scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(9): 739–746.
- [79] ISHIDOYA S, KAIHO Y, ITO A, *et al*. Single-center outcome of laparoscopic unilateral adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: lateralizing disease using results of adrenal venous sampling. *Urology*, 2011, 78(1): 68–73.

- [80] ROSSI G P, MULATERO P, SATOH F. 10 good reasons why adrenal vein sampling is the preferred method for referring primary aldosteronism patients for adrenalectomy. *J Hypertens*, 2019, 37(3): 603–611.
- [81] LIM V, GUO Q, GRANT C S, *et al*. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2712–2719.
- [82] UMAKOSHI H, OGASAWARA T, TAKEDA Y, *et al*. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(5): 645–651.
- [83] NANBA A T, NANBA K, BYRD J B, *et al*. Discordance between imaging and immunohistochemistry in unilateral primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(6): 665–672.
- [84] WILLIAMS T A, BURRELLO J, SECHI L A, *et al*. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*, 2018, 72(3): 641–649.
- [85] UMAKOSHI H, TSUIKI M, TAKEDA Y, *et al*. Significance of computed tomography and serum potassium in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 900–908.
- [86] LINGAM R K, SOHAIB S A, VLAHOS I, *et al*. Ct of primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome): the value of measuring the adrenal gland. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(3): 843–849.
- [87] LI S, REN Y, ZHU Y, *et al*. The potential clinical application of a lower bilateral adrenal limb width ratio (l/rw) in patients with bilateral primary hyperaldosteronism. *Endocr Pract*, 2019, 25(8): 830–835.
- [88] LI S, SUN H, MA L, *et al*. Left-versus-right-adrenal-volume ratio as a screening index before adrenal venous sampling to identify unilateral primary aldosteronism patients. *J Hypertens*, 2020, 38(2): 347–353.
- [89] BURTON T J, MACKENZIE I S, 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 Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 100–109.
- [90] POWLSON A S, GURNELL M, BROWN M J. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(3): 150–156.
- [91] ABE T, NARUSE M, YOUNG W F, J R., *et al*. A novel cyp11b2-specific imaging agent for detection of unilateral subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1008–1015.
- [92] HEINZE B, FUSS C T, MULATERO P, *et al*. Targeting cxcr4(cxc chemokine receptor type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, 2018, 71(2): 317–325.
- [93] NARUSE M, UMAKOSHI H, TSUIKI M, *et al*. The latest developments of functional molecular imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Horm Metab Res*, 2017, 49(12): 929–935.
- [94] BIGLIERI E G. Effect of posture on the plasma concentrations of aldosterone in hypertension and primary hyperaldosteronism. *Nephron*, 1979, 23(2/3): 112–115.
- [95] WEINBERGER M H, GRIM C E, HOLLIFIELD J W, *et al*. Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment. *Ann Intern Med*, 1979, 90(3): 386–395.
- [96] WISGERHOF M, CARPENTER P C, BROWN R D. Increased adrenal sensitivity to angiotensin II in idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978, 47(5): 938–943.
- [97] ESPINER E A, DONALD R A. Aldosterone regulation in primary aldosteronism: influence of salt balance, posture and ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1980, 12(3): 277–286.
- [98] WISGERHOF M, BROWN R D, HOGAN M J, *et al*. The plasma aldosterone response to angiotensin II infusion in aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981, 52(2): 195–198.
- [99] 杨开初, 毛季萍. 原发性醛固酮增多症的分型、定侧诊断. 湖南医科大学学报, 2001, 26(4): 389–391.
- [100] NOMURA K, TORAYA S, HORIBA N, *et al*. Plasma aldosterone response to upright posture and angiotensin ii infusion in aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75(1): 323–327.
- [101] LAU J H, SZE W C, REZNEK R H, *et al*. A prospective evaluation of postural stimulation testing, computed tomography and adrenal vein sampling in the differential diagnosis of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(2): 182–188.
- [102] GUTHRIE G P, Jr. Multiple plasma steroid responses to graded ACTH infusions in patients with primary aldosteronism. *J Lab Clin Med*, 1981, 98(3): 364–373.
- [103] GANGULY A, LUETSCHER J A, WEINBERGER M H. Primary aldosteronism: effects of inhibition of ACTH and potassium administration on plasma aldosterone concentration. *Clin Exp Hypertens A*, 1982, 4(9/10): 1695–1714.
- [104] SONOYAMA T, SONE M, TAMURA N, *et al*. Role of endogenous ACTH on circadian aldosterone rhythm in patients with primary aldosteronism. *Endocr Connect*, 2014, 3(4): 173–179.
- [105] ARNALDI G, MANCINI V, COSTANTINI C, *et al*. ACTH receptor mRNA in human adrenocortical tumors: overexpression in aldosteronomas. *Endocr Res*, 1998, 24(3/4): 845–849.
- [106] JIANG Y, ZHANG C, WANG W, *et al*. Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1837–1844.
- [107] SONOYAMA T, SONE M, MIYASHITA K, *et al*. Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): 2771–2778.
- [108] MORIYA A, YAMAMOTO M, KOBAYASHI S, *et al*. Acth stimulation test and computed tomography are useful for differentiating the subtype of primary aldosteronism. *Endocr J*, 2017, 64(1): 65–73.
- [109] KITA T, FURUKOJI E, SAKAE T, *et al*. Efficient screening of patients with aldosterone-producing adenoma using the acth stimulation test. *Hypertens Res*, 2019, 42(6): 801–806.
- [110] ZHANG Y, FENG B. Association of serum parathyrene and calcium levels with primary aldosteronism: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 14625–14633.
- [111] ROSSI G P, RAGAZZO F, SECCIA T M, *et al*. Hyperparathyroidism

- can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, 2012, 60(2): 431–436.
- [112] JIANG Y, ZHANG C, YE L, *et al.* Factors affecting parathyroid hormone levels in different types of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(2): 267–274.
- [113] ULICK S, BLUMENFELD J D, ATLAS S A, *et al.* The unique steroidogenesis of the aldosteronoma in the differential diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(4): 873–878.
- [114] SATOH F, MORIMOTO R, ONO Y, *et al.* Measurement of peripheral plasma 18-oxocortisol can discriminate unilateral adenoma from bilateral diseases in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*, 2015, 65(5): 1096–1102.
- [115] KEM D C, LI H, VELARDE-MIRANDA C, *et al.* Autoimmune mechanisms activating the angiotensin AT1 receptor in 'primary' aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1790–1797.
- [116] PIAZZA M, SECCIA T M, CAROCCIA B, *et al.* AT1AA (angiotensin II type-1 receptor autoantibodies): cause or consequence of human primary aldosteronism? *Hypertension*, 2019, 74(4): 793–799.
- [117] ROSSITTO G, REGOLISTI G, ROSSI E, *et al.* Elevation of angiotensin- II type-1-receptor autoantibodies titer in primary aldosteronism as a result of aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, 2013, 61(2): 526–533.
- [118] SABBADIN C, CECCATO F, RAGAZZI E, *et al.* Evaluation of angiotensin II type-1 receptor antibodies in primary aldosteronism and further considerations about their possible pathogenetic role. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(9): 1313–1318.
- [119] WILLIAMS T A, JAQUIN D, BURRELLO J, *et al.* Diverse responses of autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor in primary aldosteronism. *Hypertension*, 2019, 74(4): 784–792.
- [120] KUPERS E M, AMAR L, RAYNAUD A, *et al.* A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3530–3537.
- [121] KOBAYASHI H, ABE M, SOMA M, *et al.* Development and validation of subtype prediction scores for the workup of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2018, 36(11): 2269–2276.
- [122] HASHIMURA H, SHEN J, FULLER P J, *et al.* Saline suppression test parameters may predict bilateral subtypes of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(3): 308–313.
- [123] KOBAYASHI H, HAKETA A, UENO T, *et al.* Scoring system for the diagnosis of bilateral primary aldosteronism in the outpatient setting before adrenal venous sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(4): 467–472.
- [124] SZE W C, SOH L M, LAU J H, *et al.* Diagnosing unilateral primary aldosteronism - comparison of a clinical prediction score, computed tomography and adrenal venous sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(1): 25–30.
- [125] NANBA K, TSUIKI M, NAKAO K, *et al.* A subtype prediction score for primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(12): 716–720.
- [126] 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 Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): E1035–1039.
- [127] XIAO L, JIANG Y, ZHANG C, *et al.* A novel clinical nomogram to predict bilateral hyperaldosteronism in chinese patients with primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(6): 781–788.
- [128] NISHIMOTO K, NAKAGAWA K, LI D, *et al.* Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2296–2305.
- [129] BOULKROUN S, SAMSON-COUTERIE B, DZIB J F, *et al.* Adrenal cortex remodeling and functional zona glomerulosa hyperplasia in primary aldosteronism. *Hypertension*, 2010, 56(5): 885–892.
- [130] NANBA K, TSUIKI M, SAWAI K, *et al.* Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using cyp11b2 immunohistochemistry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): 1567–1574.
- [131] VOLPE C, HAMBERGER B, HOOG A, *et al.* Primary aldosteronism: Functional histopathology and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(5): 639–647.
- [132] NISHIMOTO K, KOGA M, SEKI T, *et al.* Immunohistochemistry of aldosterone synthase leads the way to the pathogenesis of primary aldosteronism. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 441: 124–133.
- [133] OMATA K, ANAND S K, HOVELSON D H, *et al.* Aldosterone-producing cell clusters frequently harbor somatic mutations and accumulate with age in normal adrenals. *J Endocr Soc*, 2017, 1(7): 787–799.
- [134] ROSSI G P, BERNINI G, CALIUMI C, *et al.* A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1, 125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(11): 2293–2300.
- [135] SECCIA T M, CAROCCIA B, GOMEZ-SANCHEZ E P, *et al.* The biology of normal zona glomerulosa and aldosterone-producing adenoma: pathological implications. *Endocr Rev*, 2018, 39(6): 1029–1056.
- [136] 刘虹蝶, 李元美, 王雯, 等. 四川大学华西医院2009–2018年原发性醛固酮增多症临床诊断治疗分析. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(3): 292–297.
- [137] LOH H H, KAMARUDDIN N A, ZAKARIA R, *et al.* Improvement of bone turnover markers and bone mineral density following treatment of primary aldosteronism. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(2): 117–125.
- [138] 左飞杰, 周小花, 任艳, 等. 醛固酮瘤及特发性醛固酮增多症合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床特征分析. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(3): 298–303.

(2019-11-07收稿, 2020-02-12修回)

编辑 吕熙