

单侧原发性醛固酮增多症患者术后高血压完全治愈预测模型构建

陈彦希^{1a}, 彭建越², 谭璐^{1a}, 张婷婷^{1b}, 任艳^{1a}, 朱育春^{1c}, 沈思魁^{1c}, 陈涛^{1a}

1. 四川大学华西医院 a. 内分泌代谢科肾上腺疾病诊治中心; b. 全科医学中心, 健康管理中心; c. 泌尿外科, 四川 成都 610041;
2. 四川大学华西临床医学院, 四川 成都 610041

【摘要】目的 探讨单侧原发性醛固酮增多症(原醛症)患者术后高血压完全缓解的影响因素, 并构建预测模型。**方法** 纳入 2018 年 1 月至 2021 年 12 月在四川大学华西医院住院并接受腹腔镜肾上腺切除术的 128 例单侧原醛症患者。根据术后高血压是否完全治愈, 将患者分为完全治愈组($n=70$)和未治愈组($n=58$)。收集术前临床及生化数据, 采用 LASSO Logistic 回归分析影响术后高血压完全治愈的独立因素, 并通过列线图将模型可视化。**结果** 128 例患者中, 70 例(54.7%)术后高血压完全治愈。LASSO-Logistic 回归分析显示, 性别、高血压持续时间、肌酐和尿酸是术后高血压完全治愈的独立预测因素。基于这些变量构建的列线图预测模型在训练集和验证集中的 AUC 分别为 0.75 和 0.88, 具有较好的鉴别能力。校正曲线显示模型拟合良好, 决策曲线分析(DCA)表明, 预测概率为 0.1~1 的范围内具有良好的临床适用性。**结论** 基于 LASSO Logistic 回归分析构建的单侧原醛症术后高血压完全治愈预测模型具有较高的预测准确性和临床应用价值, 有助于术后高血压治愈的个体化管理。

【关键词】 原发性醛固酮增多症; 肾上腺切除术; 高血压; 预测模型

【中图分类号】 R586.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)01-0017-06

Construction of a predictive model for complete cure of hypertension after surgery in patients with unilateral primary aldosteronism CHEN Yan-xi^{1a}, PENG Jian-yue², TAN Lu^{1a}, ZHANG Ting-ting^{1b}, REN Yan^{1a}, ZHU Yu-chun^{1c}, SHEN Si-kui^{1c}, CHEN Tao^{1a} 1a. Adrenal Disease Diagnosis and Treatment Center, Department of Endocrinology and Metabolism, 1b. Health Management Center, General Practice Medical Center, 1c. Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Clinical Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Corresponding author】 CHEN Tao

【Abstract】Objective To explore the influencing factors for complete resolution of hypertension after surgery in patients with unilateral primary aldosteronism (PA) and construct a predictive model. **Methods** One hundred and twenty eight patients with unilateral PA who underwent laparoscopic adrenalectomy in our hospital from January 2018 to December 2021 were included. Based on whether hypertension was completely resolved after surgery, the patients were divided into a complete cure group ($n=70$) and a non-cure group ($n=58$). Clinical and biochemical data were collected. LASSO logistic regression was used to analyze the independent predictors of complete resolution of hypertension after surgery. The predictive model was visualized through nomogram. **Results** There were 70 patients (54.7%) with complete resolution of hypertension after surgery. LASSO logistic regression analysis showed that gender, duration of hypertension, creatinine and uric acid were independent predictors for complete resolution of hypertension after surgery. A nomogram-based predictive model was constructed. The model showed good discriminatory ability in both training and validation sets. Their AUC values were 0.75 and 0.88, respectively. Calibration curves indicated good model fit. Decision curve analysis (DCA) indicated that prediction probabilities of this model within the range of 0.1 to 1 had good clinical applicability. **Conclusions** A predictive model for complete resolution of hypertension after surgery in patients with unilateral PA is constructed based on LASSO logistic regression analysis. It has higher predictive accuracy and clinical application value. It can support individualized management for hypertension resolution.

【Key words】 Primary aldosteronism; Adrenalectomy; Hypertension; Predictive model

原发性醛固酮增多症(原醛症)是继发性高血

压的最常见原因之一,越来越多的研究证实醛固酮的自主分泌与心血管事件的发生以及高血压引起的靶器官损伤高度相关。目前,原醛症患者的主要治疗方法包括盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)药物治疗和手术治疗。与药物治疗相比,手术治疗(通常为单侧肾上腺切除术)能够显著降低患者的心血管风险。在术后,约有 94% 的患者可获得生化缓解^[1],但临床缓解率差异较大,文献报道范围为 34%~80%^[1,2],同时部分患者还可能出现皮质功

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号: 2023YFS0033); 国家重点研发计划(编号: 2021YFC2501601); 四川大学华西医院临床孵化项目重大项目(编号: 2021HXFH008)

【通讯作者简介】 陈涛,男,博士,主任医师,硕士研究生导师。中华医学会内分泌分会免疫内分泌学组委员,中国医疗保健国际交流促进会中老年医疗保健分会委员,四川大学华西医院肾上腺疾病诊治中心秘书等。主要研究方向:内分泌高血压/肾上腺腺难重症、低钾血症、糖尿病/脂代谢紊乱的诊治。

能不全或肾功能恶化。造成上述差异的原因尚未完全明确,可能与患者的临床特征、手术前血压水平及病变类型等多种因素相关。

本研究以单侧原醛症患者为研究对象,通过随访患者术后缓解情况,分析影响患者术后血压及生化缓解的相关因素,通过 LASSO Logistic 回归筛选关键变量,构建预测术后血压缓解的诊断模型,以期对单侧原醛症患者术前评估制定更精准的治疗及随访策略提供研究依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入 2018 年 1 月至 2021 年 12 月于四川大学华西医院住院诊断的 153 例接受经腹腔镜肾上腺切除术治疗的单侧原醛症患者。纳入同时满足以下条件的患者:①根据 2016 年美国内分泌学会指南^[3]及 2020 年中华医学会内分泌学分会共识标准明确诊断原醛症^[4];②通过肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS)分型为单侧原醛症患者;③行肾上腺手术治疗且具有术后至少 6 个月随访数据的患者;④根据 PASO 临床结局标准,术后至少 6 个月随访示生化完全缓解的患者,即低钾血症成功治疗(如果术前存在)以及醛固酮/肾素比值(ARR)正常化;对于术后 ARR 升高的患者,应该在验证性试验中醛固酮被抑制^[5]。排除标准:①患其他已知可致继发性高血压的疾病,如库欣综合征、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进等;②资料不完善或随访时间低于 6 个月;③术后未获得生化完全缓解的患者(如四川大学华西医院内分泌科 2019 年 19 号)。排除标准:①患其他已知可致继发性高血压的疾病,如库欣综合征、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进等;②资料不完善或随访时间低于 6 个月;③术后未获得生化完全缓解的患者(如四川大学华西医院生物医学伦理委员会 2019 年 692 号)。

1.2 方法

1.2.1 数据采集 采集所有纳入患者相关病史及用药史;记录年龄、性别、身体质量指数(BMI)、腰围、高血压病程(月)、最高血压值(SBP-max 和 DBP-max)、最低血钾(K-min)、是否吸烟、是否酗酒、是否患糖尿病、是否患高脂血症等临床资料;检测并记录血钠、血钾、血钙、血糖、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、肌酐(CREA)、尿酸(UA)、估算肾小球滤过率水平(eGFR)、8 点皮质醇(PTC 8:00)、甲状旁腺素(PTH)、25 羟维生素 D、立位直接肾素浓度(DRC)、立位醛固酮浓度(PAC)。

1.2.2 手术适应证及术后随访 诊断为单侧原醛症且愿意接受手术治疗的,在术后 ≥ 6 个月时

间进行至少 1 次随访,记录身高、体重、血压、降压药物种类剂量等临床资料;完善血钾、DRC、PAC 等生化资料。

1.2.3 术后临床缓解的评判标准 根据 PASO 临床结局标准,将高血压完全治愈定义为未用降压药情况下血压 $<140/90$ mmHg;高血压未治愈定义为术后血压恢复正常,降压药物数量或剂量较前减少;或血压不降且降压药物较术前无变化或增加。

1.3 统计学方法 数据分析使用 SPSS 25.0 和 R 语言(4.4.1)进行。正态分布的连续性变量采用均值 \pm 标准差表示;不符合正态分布的变量以 M(Q1, Q3)表示。组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数数据使用 Pearson 卡方检验或 Fisher 精确检验进行分析。有序数据则通过 Mann-Whitney *U* 检验进行比较。对于数据集中缺失比例低于 20% 的变量,采用多重插补法进行填补。在变量筛选方面,采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归,并通过 10 折交叉验证来调整惩罚参数,筛选出具有非零系数的特征。利用 R 包 sample.split 将病例按照 7:3 的比例划分为建模队列和验证队列。基于 LASSO 筛选的特征变量,在建模队列中构建了列线图预测模型,并通过 ROC 曲线及校正曲线分别在建模队列和验证队列中对模型的预测性能进行了验证。此外,在验证队列中应用决策曲线分析法(DCA),评估不同阈值下模型的潜在净收益,以进一步验证模型的临床应用价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组情况及临床特征差异分析 在所有诊断为单侧原醛症并行手术切除且有术后半年随访的 153 例患者中,最终纳入完全生化缓解的患者 128 例。根据高血压是否完全治愈分为完全治愈组 70 例(54.7%)和未治愈组 58 例(45.3%)。高血压完全治愈组与未治愈组在多个指标上均表现出显著差异。相比于术后未治愈组,完全治愈组女性占比更高、平均年龄更低且高血压病程更短。此外,完全治愈组的 BMI 和腰围均较低($P < 0.05$)。代谢状态方面,两组也表现出显著差异。未治愈组的糖尿病患病率高于完全治愈组($P < 0.05$),尽管两组之间高脂血症的患病率未显示出显著差异,完全治愈组的 HDL-C 含量显著高于未治愈组,此外,完全治愈组的肌酐和尿酸水平显著低于未治愈组,而其 eGFR 则显著高于未治愈组,然而,血电解质及其他指标在两组之间未见明显差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 128 例生化完全缓解的单侧原醛症患者的术前特征比较 (训练集+验证集)

特征	完全生化及血压治愈		统计量	P
	是(n = 70)	否(n = 58)		
年龄(岁)	45.81 ± 11.37	51.60 ± 10.76	t = -2.95	<0.01
男性[n(%)]	20.0 (28.6)	36.0 (62.1)	χ² = 14.46	<0.01
高血压病程(月)	48.0 (11, 96)	120.0 (60, 168)	U = 1223.0	<0.01
收缩压最高值(mmHg)	177.0 (160, 187)	180.0 (170, 199)	U = 1622.5	0.05
舒张压最高值(mmHg)	110.0 (100, 120)	110.0 (100, 110)	U = 2061	0.88
糖尿病[n(%)]	9 (12.9)	16 (27.6)	χ² = 4.38	0.04
高脂血症[n(%)]	11 (15.7)	17 (29.3)	χ² = 3.43	0.06
最低血钾 (mmol/L)	2.66 ± 0.56	2.71 ± 0.57	t = -0.52	0.60
腰围 (cm)	84.64 (77, 90)	85.0 (85, 95)	U = 148.50	<0.01
BMI(kg/m²)	23.5 ± 3.4	25.1 ± 3.7	t = -2.49	0.01
血糖(mmol/L)	4.82 (4.52, 5.28)	5.07 (4.75, 5.52)	U = 159.0	0.04
尿素 (mmol/L)	4.00 (3.23, 5.08)	4.80 (3.70, 5.38)	U = 1611.0	0.05
肌酐 (μmol/L)	61.0 (52, 74)	73.0 (63, 89)	U = 1194.0	<0.01
eGFR [ml/(min · 1.73 m²)]	103.98 (94, 114)	94.23 (82, 104)	U = 2734.50	<0.01
尿酸 (μmol/L)	267.5 (235, 311)	349.0 (281, 398)	U = 1143.50	<0.01
TG(mmol/L)	1.06 (0.79, 1.44)	1.39 (0.87, 1.99)	U = 1616.50	0.05
TC (mmol/L)	4.26 ± 0.81	4.04 ± 0.69	t = 1.68	0.10
HDL-C (mmol/L)	1.32 (1.07, 1.53)	1.19 (0.97, 1.39)	U = 2563.50	0.01
LDL-C (mmol/L)	2.45 (2.08, 2.86)	2.33 (1.97, 2.72)	U = 2314.50	0.17
血钠 (mmol/L)	142.53 ± 2.38	143.32 ± 2.01	t = -2.04	0.04
血钙 (mmol/L)	2.24 (2.17, 2.29)	2.24 (2.19, 2.33)	U = 1825.00	0.33
血钾 (mmol/L)	3.26 ± 0.40	3.20 ± 0.48	t = 0.73	0.47
皮质醇 (nmol/L)	296.5 (249, 376)	322.35 (252, 399)	U = 1768.50	0.21
PTH (pmol/L)	9.2 (7.3, 10.0)	9.2 (9.0, 10.3)	U = 1660.0	0.07
25 羟维生素 D	40.39 ± 14.15	40.39 ± 14.37	t = 0.02	0.98
立位 DRC(μIU/ml)	1.88 (0.50, 2.94)	1.88 (0.50, 3.67)	U = 1820.00	0.32
立位 PAC(ng/dl)	32.3 (22, 44)	32.3 (19, 41)	U = 2086.50	0.79

2.2 术后高血压完全治愈的预测模型构建与验证
 以术后高血压是否完全治愈为因变量(“1” = 完全治愈,“0” = 未治愈),通过 LASSO 回归模型及在 10 倍交叉验证的基础上(λ = 0.137),最终筛选出 4 个关键特征,分别为性别、高血压病程、肌酐和尿酸。所选特征详细信息如(图 1)和(图 2)所示。基于这些变量,构建了一个单侧原醛术后高血压完全治愈的预测模型并用列线图展示,见图 3。

将数据集按 7 : 3 的比例划分为训练集和验证集后,分别评估模型的表现。ROC 曲线显示,当诊断阈值为 0.43 时,即当列线图预测概率为 0.43 时,训练集曲线下面积(Training AUC)为 0.75(95% CI: 0.66 ~ 0.87),验证集曲线下面积(Testing AUC)则为 0.88(95% CI: 0.76 ~ 0.96) (图 4a)。训练集的灵敏度、特异度分别为 0.77 和 0.69,而验证集的这些指标分别为 0.91 和 0.69。此外,模型的校准曲

线表明,实际曲线与预测曲线之间具有相对良好的一致性(图 4b、图 4c)。

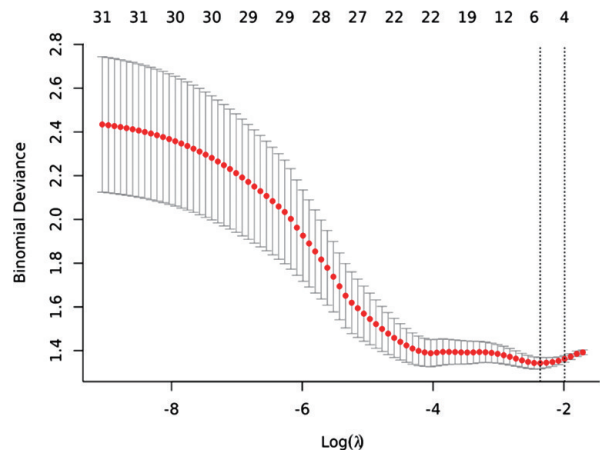


图 1 LASSO 回归通过 10 折交叉验证选择的最佳正则化参数 λ 值

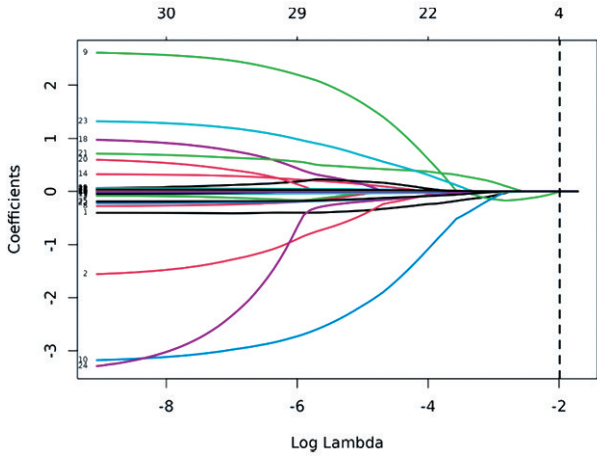


图2 LASSO 回归路径图在该特定 λ 值下所选择的特征数为 4

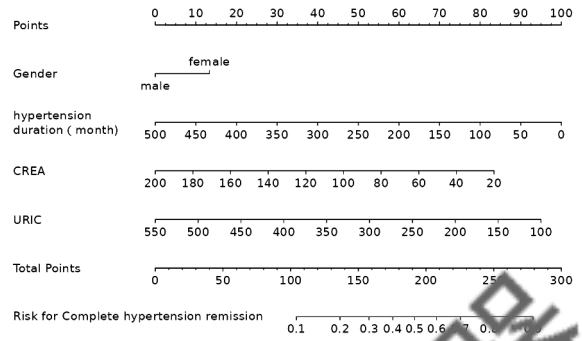


图3 基于列线图的术后高血压完全缓解的术前预测模型

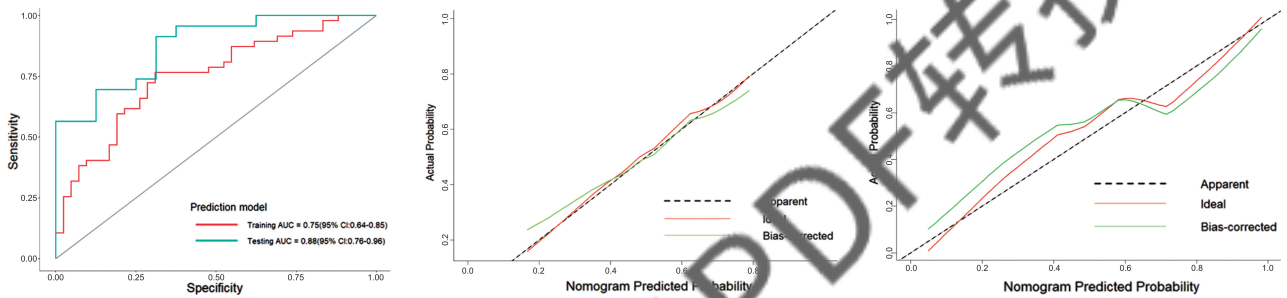


图4 术后高血压完全治愈预测模型的评估 a:训练集及验证集的ROC曲线;b:训练集校准曲线;c:验证集校准曲线

决策曲线分析(DCA)显示(图5),在预测阈值概率范围为0.1至1时,本研究的预测模型(红色曲线)在该区间内的净收益均高于无干预策略(灰色曲线)。

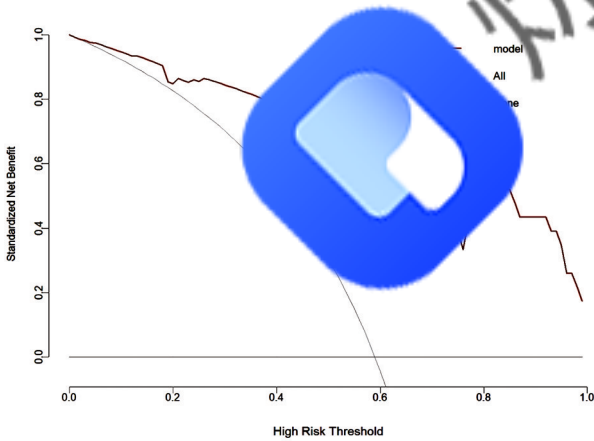


图5 验证集 DCA 曲线

3 讨论

原醛症的治疗方式主要取决于其病因,对于单侧原醛症患者,手术治疗为首选治疗。而对于无优势侧分泌的特发性醛固酮增多症患者或不愿手术者,可予以药物治疗。与药物治疗相比,手术治疗除了可以优化心血管结局^[6],还能降低糖尿病和代谢紊乱的发生风险。据统计,术后约有 94% 的患者可获得生化缓解^[1],然而,术后高血压完全缓解率差异较大,约为 34% ~ 80%^[2]。在本研究中,完全

治愈组与未治愈组的基线资料显示显著差异。相比未治愈组,完全治愈组患者女性比例更高、平均年龄更低、高血压病程更短,同时 BMI 和腰围均较低。此外,完全治愈组在代谢状态和肾功能方面表现更优,糖尿病患病率更低,血清 HDL-C 水平更高,而血清肌酐、尿酸水平较低,eGFR 较高。这些差异表明,完全治愈组患者整体健康状况更佳,可能是术后高血压治愈的重要影响因素。

既往研究指出多种因素如抗高血压药物种类、高血压病程、年龄和性别等均能影响术后高血压治愈率^[7-9],在本研究中,通过 LASSO 回归筛选确定,术前性别、高血压持续时间、肌酐和尿酸均为术后高血压缓解情况的潜在影响因素,其中,男性、高血压持续时间越长、肌酐和尿酸越高的患者,其术后缓解率越低。

在多项关于原醛症术后临床缓解的影响因素研究中,高血压持续时间被确认为与术后结局相关的重要预测因子^[7]。醛固酮异常增加导致的高血压与较高的内膜中层厚度^[10]及动脉硬化^[11]密切相关,其长期作用可引起血管重塑,进而可能降低原醛症特异性治疗后的成功率^[12]。而性别对于原醛症术后高血压预后的影响,可能与雌激素在盐敏感性高血压中的保护作用有关,先前的人类和动物研究表明,雌激素能够通过其受体 ER α 下调肾素-血管紧张素-醛固酮系统组分的表达^[13]。此外,ER α 介导的血管紧

张素和血管紧张素转换酶 2 活性增加^[14],有助于促进血管舒张,进一步影响高血压的预后。

而肌酐和尿酸的异常升高反映了肾功能损害和代谢紊乱,其与术后高血压的持续存在密切相关^[15]。血清肌酐的水平与高血压患者的心血管风险呈正相关^[16],此外,高血清肌酐通常伴随着肾小球滤过率的降低,这同样会导致水钠潴留并增加心脏负担和心血管风险。高尿酸血症是高血压发展^[17]和心血管死亡率上升^[18]的独立危险因素,此外,其与代谢综合征显著相关^[19]。来自啮齿动物模型的数据表明,尿酸介导的血管收缩会导致内皮功能障碍、肾素-血管紧张素系统激活和高血压^[20]。以上均为本研究构建的预测模型提供了理论依据,增加了模型可解释性。

既往研究中已建立了多个单侧原醛症患者术后高血压缓解的预测模型,较为经典的有 ARS^[9]和 PASO 评分^[7],然而,前者的 AUC 较低,为 0.74;而后者模型构建较为复杂,加入靶器官损伤后增加了模型的预测效能,但是却大大限制了其临床实用性。

在本研究中,我们开发了一种基于 LASSO Logistic 回归筛选变量所构建的列线图,用于评估单侧原醛症术后高血压可完全治愈的概率。结果表明,术前性别、高血压持续时间、肌酐和尿酸是影响单侧原醛症患者术后高血压缓解的重要因素。列线图得分范围约为 180 分以上或预测概率为 0.43 及以上者术后高血压可获得完全缓解。LASSO 是一种基于数据的特征选择方法,通过拟合并提高模型的稳定性,减少模型过拟合,使模型更加客观。在列线图中,每个变量在 LASSO 回归中的回归系数按比例反映各变量的重要性。每个变量根据其得分获得相应的分数,所有变量的得分相加即为总分。通过对比总分与列线图下方的标尺,可以直观地估算每位患者术后血压和生化完全缓解的风险百分比。在本模型中,性别对于模型影响较为显著。因此,临床实践中应考虑根据性别差异定制个体化的术后管理方案。对于男性患者,可能需要加强对其健康教育,提高其对生活方式调整重要性的认识,并在术后进行更密切的随访。此外,可能还需关注男性患者的心理支持,以帮助他们更好地应对术后恢复。

在训练集和验证集中,我们的准确性分别为 0.75 和 0.88,DCA 曲线表明,本模型在 0.1~1 的决策阈值范围内都能为临床医生提供有价值的决策支持,有助于更有效地识别可能从干预中获益的患者。该模型的纳入变量均可方便、快捷获取,几乎无地域或医疗中心限制。然而本研究构建的预测

模型仅进行了内部验证,外部验证的准确性还需要进一步明确。未来的研究应注重多中心的外部验证,以评估该模型在不同患者群体中的普适性。此外,通过结合机器学习算法,如随机森林或神经网络,未来可以进一步优化模型的性能,以实现个性化精准治疗,帮助临床医生为不同患者制定更优化的术前和术后管理策略。

【参考文献】

- [1] Ta W, Jwm L, PM, 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.
- [2] Sellgren F, Koman A, Nordström E, et al. Outcomes after surgery for unilateral dominant primary aldosteronism in Sweden [J]. *World J. Surg*, 2020, 44(7): 561-569.
- [3] 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, 104(5): 1889-1916.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9): 724-736.
- [5] Williams TA, Lenders JW, Mulatero P, et al. Outcome of adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: International consensus and remission rates [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9): 689-699.
- [6] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(1): 51-59.
- [7] Burrello J, Burrello A, Stowasser M, et al. The primary aldosteronism surgical outcome score for the prediction of clinical outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism [J]. *Ann Surg*, 2020, 272(6): 1125-1132.
- [8] Kaneko H, Umakoshi H, Ogata M, et al. Machine learning-based models for predicting clinical outcomes after surgery in unilateral primary aldosteronism [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 5781.
- [9] Zamegar R, Young WFJ, Lee J, et al. The Aldosteronoma Resolution Score: Predicting Complete Resolution of Hypertension After Adrenalectomy for Aldosteronoma [J]. *Ann Surg*, 2008, 247(3): 511.
- [10] Demirkiran A, Everaars H, Elitok A, et al. Hypertension with primary aldosteronism is associated with increased carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(7): 932-941.
- [11] Petramala L, Concistrè A, Mezzadri M, et al. Relationship between plasma aldosterone levels and arterial stiffness parameters in hypertensive patients with subclinical vascular damage [J]. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*, 2022, 14: 200138.
- [12] Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients [J]. *Hypertension*, 2008, 51(5): 1366-1371.