

家族性醛固酮增多症的研究现状

陈景言, 孙勤, 刘瑶霞, 田利民, 张敏

四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)老年内分泌科, 四川 成都 610072

【摘要】 家族性醛固酮增多症是一种遗传性原发性醛固酮增多症类型。随着基因组学和分子生物学的快速发展, 家族性醛固酮增多症的发病机制、遗传背景以及临床管理策略得到了深入的研究。然而国内对该疾病的认识较少, 本文介绍了家族性醛固酮增多症患者的遗传特征及诊断和治疗方法, 以提高国内医务人员对该罕见疾病的认识和诊疗能力。

【关键词】 家族性醛固酮增多症; 遗传学; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R586.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0026-04

Current research status of familial aldosteronism CHEN Jing-yan, SUN Qin, LIU Yao-xia, TIAN Li-min, ZHANG Min *Department of Geriatrics, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China*

【Corresponding author】 ZHANG Min, TIAN Li-min

【Abstract】 Familial hyperaldosteronism (FHPA) is an inherited type of primary aldosteronism (PA). With the rapid development of genomics and molecular biology, the pathogenesis, genetic background and clinical management strategies of FHPA have been deeply studied. However, there is relatively little understanding of this disease in China. This article introduces the genetic characteristics, diagnosis and treatment methods of patients with FHPA. Its purpose is to enhance the awareness and diagnostic and treatment capabilities of domestic medical personnel towards this rare disease.

【Key words】 Familial hyper aldosteronism; Genetics; Diagnosis; Treatment

家族性醛固酮增多症 (familial hyperaldosteronism, FHPA) 是原发性醛固酮增多症 (原醛症) 的一种罕见类型, 其患病率约为 1% ~ 5%^[1]。尽管其主要的病理生理特点仍然是醛固酮分泌过多引起的高血压和电解质失衡, 但通常与特定的遗传突变相关。目前已报道的 FHPA 亚型被报道, 即 I 型、II 型、III 型, 均为常染色体显性基因遗传病。FHPA 的遗传基础主要与编码醛固酮合成酶 (CYP11B) 的基因突变有关, 这些基因主要编码与醛固酮合成酶相关的离子通道和转运蛋白, 导致醛固酮分泌增加。此外, FHPA 的不同亚型也与不同的基因突变相关,

提示 FHPA 的遗传异质性^[2]。这些发现不仅为理解 FHPA 的发病机制提供了重要线索, 也为未来的基因检测和个体化治疗奠定了基础。此外, FHPA 的诊断和治疗也在不断发展, 早期识别和合理的治疗方案能够显著改善患者的生活质量和预后。本文旨在综述 FHPA 的最新研究进展, 重点探讨其遗传学基础、病理生理机制、临床表现、诊断及治疗方案, 为临床医生和研究人员提供参考。

1 FHPA 的遗传学基础

1.1 FHPA I 型 FHPA I 型也称为糖皮质激素可治疗性醛固酮增多症 (glucocorticoidremediable aldosteronism, GRA), 是首个报道的遗传性醛固酮增多症。FHPA I 型患病率在 PA 患者中不到 1%^[3], 这是一种常染色体显性遗传疾病, 最早于 1966 年由 Sutherland 报道^[4]。

1.1.1 FHPA I 型的基因突变与家族遗传模式 FHPA I 是由 CYP11B1 和 CYP11B2 这两个高度同源基因之间的不等交换所致^[5]。CYP11B1 主要在肾上腺皮质束状带表达, 编码 11 β -羟化酶, 而 CYP11B2 主要在球状带表达, 编码醛固酮合成酶。在 FHPA I 型中, 由于 CYP11B1 和 CYP11B2 基因之间的重组, 形成了一个新的嵌合基因, 该基因包含了 CYP11B1 的启动子和 CYP11B2 的编码区。这个融合基因编码的蛋白不仅具有醛固酮合成酶活性, 导致醛固酮合成过多, 也使得原本仅在肾上腺皮质

【基金项目】 四川省科技厅应用基础研究 (编号: 2020YJ0461)

【通讯作者简介】 张敏, 女, 主任医师, 硕士研究生导师。中国老年医学会内分泌分会委员; 四川省医学会内分泌专委会常务委员; 四川省医师协会内分泌代谢科医师分会委员; 四川省预防医学会内分泌代谢性疾病防控分会常务委员; 四川省医疗卫生与健康促进会糖尿病学及肥胖防治专业委员会主任委员; 四川省老年医学学会内分泌代谢及糖尿病专委会委员。主要研究方向: 肥胖及代谢性疾病防治, 糖尿病及其并发症基础及临床研究。

【共同通讯作者简介】 田利民, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。国务院政府特殊津贴专家。国家代谢性疾病临床医学研究中心分中心主任, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会委员, 中国老年医学学会内分泌分会常务委员, 中国康复医学会糖尿病预防与康复专业委员会常务委员。主要研究方向: 代谢性疾病及甲状腺疾病的基础与临床研究。

球状带中表达的 CYP11B2 在束状带中也表达,导致醛固酮的合成过多,该过程受到促肾上腺皮质激素的调控。同时由于束状带中缺乏 17 α -羟化酶,皮质醇可以成为束状带中醛固酮合成酶的底物,进而转化成“类固醇混合物”,包括 18-羟皮质醇和 18-氧皮质醇^[6]。

1.1.2 主要临床特点 大多数患者在儿童期或青少年期(<20 岁)时即出现严重高血压,易发生严重并发症,例如出血性卒中,颅内动脉瘤破裂和主动脉夹层。有报道 1 例患者 10 岁时就发生主动脉夹层,最年轻的卒中患者为 32 岁^[7]。尽管存在高醛固酮状态,但此类患者不易出现低钾血症,很可能与促肾上腺皮质激素分泌昼夜节律紊乱有关^[8]。

该病临床表型多样,少部分患者临床表型较轻,可能表现为轻度高血压或血压正常。在同一家族中突变基因携带者的临床表现都可能不同。一些突变携带者血压正常,但醛固酮分泌增多,在女性和醛固酮或 18-羟基皮质醇水平较低的患者中,临床表现较轻。同时醛固酮的分泌能被糖皮质激素抑制,这是由于嵌合基因表达的酶同时具有醛固酮合成的活性,且为促肾上腺皮质激素所依赖的表达。

1.2 FHPA II 型 FHPA II 型也是一种常染色体显性遗传病,最早由 Stowasser 等于 1992 年报道。一名 9 岁女孩表现为顽固性高血压,持续低血钾,伴醛固酮增多。由于地塞米松抑制试验阴性,她最初被怀疑 FHPA I 型,但基因检测为阴性,最终被命名为 FHPA II 型。

1.2.1 FHPA II 型的基因突变与家族遗传模式 2018 年, Scholl 等对这个家族的 10 名患者进行测序,发现了 FHPA II 的致病基因 CLCN2^[10]。到目前为止,文献中报道了 6 个与 FHPA II 相关的 CLCN2 错义致病变异^[11]。CLCN2 基因编码的 ClC-2 蛋白是一种电压门控氯离子通道,在肾上腺皮质球状带细胞中发挥作用。正常情况下,该通道在膜电位超极化时打开,通道开放使球状带细胞去极化,并诱导醛固酮合酶的表达。当 CLCN2 基因发生突变后,突变通道失去了对电压、细胞肿胀和外部 pH 的敏感性,并显著增加了静息电位下的 Cl⁻ 电导。增加的 Cl⁻ 电流可能克服钾(K⁺)通道的超极化电流,开放概率升高,引起球状带细胞连续去极化、钙内流和醛固酮生成增加^[12]。

1.2.2 主要临床特点 FHPA II 型的临床表现类似于散发性原醛症,但患者通常有早发性高血压,

诊断年龄通常在 20 岁之前。患者可表现为肾上腺单侧腺瘤或双侧增生,除了具有家族遗传性,其临床、生化和病理上均不易与散发性原醛症鉴别。

1.3 FHPA III 型

1.3.1 FHPA III 型的基因突变与家族遗传模式 2011 年,在一个具有低钾血症和双侧肾上腺大结节性增生的醛固酮增多症病例中发现了 KCNJ5 基因突变^[13],这个突变为常染色体显性遗传,可导致 KCNJ5 基因编码的 G 蛋白内向整流钾通道(又称 Kir3.4)功能受损^[14],该类病例被命名为 FHPA III 型。在生理条件下, Kir3.4 通道调节细胞膜电位,使 K⁺ 进入细胞。当 KCNJ5 基因发生突变时,会导致离子选择性丧失, Na⁺ 流入细胞使细胞膜去极化,激活细胞膜上电压门控 Ca²⁺ 通道开放,导致 Ca²⁺ 内流,细胞内 Ca²⁺ 浓度增加, Ca²⁺ 信号增加刺激 CYP11B2 转录,最终使醛固酮过量生成,导致患者出现高血压和低钾血症等临床症状^[15]。

1.3.2 主要临床特点 FHPA II 型的异质性很高,特定的 KCNJ5 致病变异具有不同的表型: p. G151R 和 p. Y152C 表现为轻度醛固酮增多, CT 未提示肾上腺异常,通常在成年后期诊断出来,可给予醛固酮受体拮抗剂及盐皮质激素受体拮抗剂控制。其他如 p. T158A、p. I157S、p. E145Q 和 p. G151R 与早发性重度 PA 和 BAH 相关,需要行双侧肾上腺切除术^[16-19]。

1.4 FHPA IV 型

1.4.1 FHPA IV 型的基因突变与家族遗传模式 FHPA IV 型是最罕见的亚型。2013 年, Scholl 等对 100 名无关联的早发性 PA 患者的候选 CACNA1D 基因进行了测序,在两名患有高血压、醛固酮增多、癫痫和神经肌肉异常的未描述综合征的女孩中,发现了两个新生杂合等位基因^[20]。2015 年, Scholl 等通过对 40 例 10 岁前高血压和 PA 患者的全外显子组测序,发现了 CACNA1H 基因的复发杂合变异^[21]。这类患者具有类似的临床表型,表现为严重的早发性高血压、醛固酮肾素活性比值(ARR)升高,并且在影像学上没有肾上腺肿块或增生的证据,是一种新的家族形式,因此被命名为 FHPA IV 型。

CACNA1H 基因位于染色体 16p13 上,编码 T 型电压依赖性钙通道 Cav3.2 的 $\alpha 1H$ (Cav3.2) 亚基。这个基因在肾上腺球状带中高表达,并在轻微去极化电位下即可被激活,导致 Ca²⁺ 内流增加,激活细胞内胆固醇转移的信号通路,持续刺激醛固酮合

成^[20]。截止目前,已报道的 CACNA1H 基因种系突变包括 M1549V、M1549I、S196L、P2083L、V1951E^[22]。此外,CACNA1D 基因的新生突变还与儿童癫痫发作和神经系统异常有关,包括神经认知障碍、癫痫和自闭症(PASNA)^[23]。

1.4.2 主要临床特点 FHPA IV型与早发性 PA 有关,这种突变可能导致患者在儿童时期就出现高血压症状。携带 CACNA1D 突变的患者,还可能出现严重的发育障碍,并伴有发育迟缓、智力障碍、神经系统症状(包括癫痫发作)和内分泌症状,明显表现为醛固酮增多和/或先天性高胰岛素性低血糖症^[24]。

2 FHPA 的筛查、诊断和治疗

2.1 FHPA 的筛查 ARR 是 FHPA 的初始筛查方式,建议所有 40 岁前发现高血压的患者进行 ARR 的筛查,如 ARR 阳性,建议从四种方式(生理盐水试验、卡托普利试验、口服高钠饮食、氟氢可的松试验)中选择两种进行确诊试验,对确诊试验阳性的患者均应进行肾上腺影像学检查(CT 或 MRI)。由于 FH 是一种由基因决定的双侧疾病,多数 FH 患者不需要进行肾上腺静脉取血术(adrenal vein sampling, AVS)检查,只有在考虑单侧肾上腺切除手术的减容手术时才应考虑 AVS,同时不建议对 16 岁以下的个体进行 AVS。

除常规原醛症的确诊试验外,对怀疑 FHPA I型的患者还需进行地塞米松抑制试验。口服 1 mg 地塞米松每日两次,连续 3 天,第 3 天检测血清醛固酮 < 10 ng/dl 考虑 GRA 阳性。然而,地塞米松抑制试验灵敏度不高,该综合征的最终确诊依赖于基因检测^[25]。

年龄 < 20 岁的 PA 患者应进行基因检测。FHPA I型的诊断应采用基因检测,其与 FH-I 有关的 CYP11B1/CYP11B2 基因突变与不同形式的 FH 的临床表型经常重叠,不能确定 FH 类型。因此,对于年龄 < 20 岁的 PA 患者,建议对 FH 和 PASNA 综合症的基因进行测序。基因检测的适应症应考虑患者的年龄、表型、家族史等。

2.2 FHPA 的治疗目标 FHPA 的治疗目标是控制血压,纠正低钾血症,主要治疗方式为药物治疗。针对 FHPA I型患者,首选糖皮质激素治疗。建议服用长效或中效糖皮质激素,如地塞米松起始剂量为 0.125 ~ 0.25 mg/d;泼尼松起始剂量为 2.5 ~ 5 mg/d。降压药物方面,首选盐皮质激素受体拮抗剂(螺内酯或依普利酮)或阿米洛利治疗。如果单用上述药物治疗,血压控制不佳时,可联合使用多种不同作用机制的降压药。在儿童中,为了避免糖皮质激素或螺内酯的副作用,可使用依普利酮治疗。

FHPA 患者应定期由经验丰富的多学科团队进

行随访,建议每隔 3 ~ 6 个月进行一次,并进行详细的临床和生化评估,以确定治疗后的有效管理^[26]。

3 结论

FHPA 的研究在近年取得了显著进展,揭示了其复杂的遗传学背景和病理生理机制。这些研究不仅为我们提供了更深入的理解,也为临床实践提供了新的视角。虽然目前已有多种诊断与治疗方案可供选择,但在临床应用中仍存在一定的挑战,特别是在如何根据不同患者的具体情况进行个性化管理方面。在对 FHPA 的研究中,不同的研究小组有些强调遗传因素在 FHPA 发病机制中的重要性,而另一些则更关注环境因素和激素调节的作用。这种多样性表明 FHPA 的病因可能是多因素交互作用的结果。临床医生在面对各类研究结果时,需要具备一定的判断能力,以综合评估和解读不同研究的发现。

综上所述,FHPA 的研究仍在不断发展,未来的研究方向应聚焦于深入探讨其发病机制、改进诊断工具以及创新治疗策略,以实现更为个性化的临床管理。只有通过多学科的合作与交流,才能在这一领域取得更大的突破,最终造福更多的患者。

【参考文献】

- [1] Icho K, Oki K, Ohno H, et al. Update on Genetics of Primary Aldosteronism[J]. Biomedicines, 2021, 9(4):409.
- [2] Seidel E, Schewe J, Scholl UI. Genetic causes of primary aldosteronism. [J]. Exp Mol Med, 2019, 51(11):1-12.
- [3] Mulatero P, Tizzani D, Viola A, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism; the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms) [J]. Hypertension, 2011, 58(5):797-803.
- [4] Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone[J]. Can Med Assoc J, 1966, 95(22):1109-1119.
- [5] Bioletto F, Bollati M, Lopez C, et al. Primary aldosteronism and resistant hypertension; a pathophysiological insight[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23:4803.
- [6] Carvajal CA, Stehr CB, González PA, et al. A de novo unequal cross-over mutation between CYP11B1 and CYP11B2 genes causes familial hyperaldosteronism type I[J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(2):140-144.
- [7] Mulatero P, Bertello C, Verhovez A, et al. Differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes[J]. Curr Hypertens Rep, 2009, 11(3):217-223.
- [8] Mulatero P, Tizzani D, Viola A, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism; the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms) [J]. Hypertension, 2011, 58(5):797-803.
- [9] Stowasser M, Gordon RD, Tunny TJ, et al. Familial hyperaldosteronism type II: five families with a new variety of primary aldosteronism [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1992, 19(5):319-322.

- [10] Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco IJ, et al. A gain-of-function mutation in the CLCN2 4 chloride channel gene causes primary aldosteronism[J]. *Nat Genet*, 2018,50(3):355-361.
- [11] Scholl UI. Genetics of primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2022,79(5):887-897.
- [12] Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(3):349-354.
- [13] Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(8):3117-3123.
- [14] Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension[J]. *Science*, 2011, 331(6018):768-772.
- [15] Al-Salameh A. KCNJ5 mutations in familial and non-familial primary aldosteronism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2024,190(6):L9-L10.
- [16] Monticone S, Hattangady NG, Penton D, et al. a Novel Y152C KCNJ5 mutation responsible for familial hyperaldosteronism type III[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11):E1861-E1865.
- [17] Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(7):2533-2538.
- [18] Pitsava G, Faucz FR, Stratakis CA, et al. Update on the Genetics of Primary Aldosteronism and Aldosterone-Producing Adenomas[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(9):1189-1195.
- [19] Monticone S, Tetti M, Burrello J, et al. Familial hyperaldosteronism type III[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(12):776-781.
- [20] Scholl UI, Goh G, Stölting G, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(9):1050-1054.
- [21] Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism[J]. *Elife*, 2015, 4:e06315.
- [22] Daniil G, Fernandes-Rosa FL, Chemin J, et al. CACNA1H mutations are associated with different forms of primary aldosteronism[J]. *EBio Medicine*, 2016,13:225-236.
- [23] Semenova NA, Ryzhkova OR, Strokova TV, et al. The third case report a patient with primary aldosteronism, seizures, and neurologic abnormalities (PASNA) syndrome de novo variant mutations in the CACNA1D gene[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, 118(12):49-52.
- [24] Reimer EN, Walenda G, Seidel F, et al. CACNA1H M1549V Mutant calcium channel causes autonomic aldosterone production in HAC15 cells and is inhibited by flufenradil[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(8):3016-3022.
- [25] De Mingo-Alamary MC, Mifsud Grau L, Moreno Macián F, et al. A de novo CACNA1D missense mutation in a patient with congenital hyperinsulinism, primary hyperaldosteronism and hypotonia[J]. *Channels (Austin)*, 2020,14(1):175-180.
- [26] Mulero P, Scholl UI, Fardella CE, et al. Familial hyperaldosteronism: an European Reference Network on Rare Endocrine Conditions clinical practice guideline[J]. *Eur J Endocrinol*, 2024, 190(4):G1-G14.

(收稿日期:2024-11-05;修回日期:2024-11-20)

(本文编辑:侯晓林)

《实用医院临床杂志》论文撰写要求

1 文题:力求简明扼要。中文文题以 20 个汉字以内为宜,必要时可加副标题,题名中应避免使用非公知公用的缩略词、符号、代号、结构式和公式。

2 作者:作者姓名在文题下居中,排序在投稿时确定,在编排过程中不再变更。中国作者姓名的汉语拼音采用姓前名后,中间为空格,姓名的全部字母大写,复姓连写。外国作者姓名写法遵照国际惯例。作者单位名称(列出科室)、地址及邮编列于作者姓名之下一行。不同单位的作者,在姓名右上角加注不同的阿拉伯数字序号,工作单位序号与作者序号应一致。作者简介附在文后,文章的第一作者可按以下顺序简介:姓名、性别、学历/学位、职称、主要社会兼职及研究方向。

3 摘要:论著须附中外文摘要,摘要(Abstract)必须包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)四部分,采用第三人称叙述,不用“本文”等主语。中文摘要不超过 300 字。英文摘要应与中文摘要一致,400 个实词左右。

4 关键词:中英文摘要下分别列关键词。尽量采用美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》的医学主题词表(MeSH)中所列的词。一般列出 3~8 个关键词,各词汇之间空一格,用分号“;”隔开。

5 文内标题层次:使用国际通用的阿拉伯数字分级连续编号的国际层次序号表示法。不同层次的数字之间用小圆点“.”相隔,末位数字后不加点号,各层次的序号均左顶格起排书写,后空一个字接写标题。

6 医学名词:以全国科学技术名词审定委员会(原全国自然科学名词审定委员会)审定、公布,科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准。尚未公布者以人民卫生出版社《英汉医学词汇》为准。文章所用中外文医学名词,应使用全名;用简称者,在文章首次出现处加括号注明。

本刊编辑部