

无创方法诊断原发性醛固酮增多症分型的研究进展

张丹¹, 邬云红¹, 李明霞¹, 张成慧¹, 陈德才^{1,2}

1. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院(四川大学华西医院西藏成都分院)内分泌代谢科, 四川 成都 610041

2. 四川大学华西医院内分泌代谢科, 四川 成都 610041

【摘要】 原发性醛固酮增多症(简称原醛症)是继发性高血压的主要原因之一,准确的分型诊断对治疗决策至关重要。传统上,肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS)被认为是原醛症分型诊断的“金标准”,用于区分单侧或双侧醛固酮分泌过多。但由于 AVS 的侵入性、操作复杂性以及技术要求高等限制,其在临床推广中存在一定困难。近年来,无创性分型诊断方法在原醛症中的应用越来越受到关注,这些新方法包括:¹¹C-MTO PET/CT 和⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT 的拓展应用,亚型预测模型、功能试验在分型诊断的新应用,促肾上腺皮质激素兴奋试验,类固醇激素以及基因诊断等,为原醛症的精准分型提供了帮助。

【关键词】 原发性醛固酮增多症;分型诊断;无创方法

【中图分类号】 R586.2⁺4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)01-0030-07

Research progress on non-invasive methods for diagnosis and classification of primary aldosteronism ZHANG Dan¹, WU Yun-hong¹, LI Ming-xia¹, ZHANG Cheng-hui¹, CHENG De-cai^{1,2} 1. Department of Endocrinology and Metabolism, Hospital of the Tibet Autonomous Region People's Government Office in Chengdu/Tibet Chengdu Branch of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Corresponding author】 CHENG De-cai

【Abstract】 Primary aldosteronism (PA) is one of main causes of secondary hypertension. Accurate subtype diagnosis is crucial for treatment decisions. Traditionally, adrenal venous sampling (AVS) is considered the “gold standard” for subtyping PA. It is used to distinguish unilateral and bilateral aldosterone excess. However, due to the invasiveness, operational complexity and high technical requirements of AVS, there are certain difficulties in its clinical promotion. In recent years, non-invasive methods for subtyping PA have garnered increasing attention. These new approaches include the expanded application of ¹¹C-MTO PET/CT and ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT, the development of subtype prediction models, the new application of functional tests, the adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation test, steroid sampling, and genetic diagnosis. These provided help for accurate classification of PA.

【Key words】 Primary aldosteronism; Subtype diagnosis; Non-invasive methods

原发性醛固酮增多症(简称原醛症)是继发性高血压的主要原因之一,由肾上腺皮质分泌过量的醛固酮引起,表现为高血压、低钾血症、血容量增多、肾素-血管紧张素系统活性降低等。患者的临床表现主要为高血压伴低钾血症,根据病因学分为6型,包括醛固酮瘤(aldosterone-producing adenoma, APA)、特发性醛固酮增多症(idiopathic hyperaldosteronism, IHA)、原发性肾上腺皮质增生症、家族性醛固酮增多症、分泌醛固酮的肾上腺皮质癌以及异位醛固酮分泌瘤。其中,主要以 APA 与 IHA 最常见^[1]。APA

患者通常在单侧肾上腺切除术后会生化缓解、症状缓解或改善;而 IHA 患者通常需要长期使用醛固酮受体拮抗剂进行治疗并且可能面临更高的心血管和肾脏并发症风险^[2,3],故精准分型在原醛症的诊治中十分重要。

目前国内外指南推荐肾上腺静脉取血(adrenal venous sampling, AVS)为原醛症分型诊断的金标准,其敏感性和特异性均达到90%以上^[1]。但 AVS 是一项有创检查,费用昂贵,快速皮质醇检测、右肾上腺静脉取血难度、固定的介入团队等都有较高的门槛^[4],每年仅有较少患者可以从中获益。这种复杂的诊断方法和操作可能并不适于越来越普遍的原醛症,迫切需要探索一种无创、可靠、广泛适用的、能够完全替代 AVS 的分型方法。以下就近年来原醛症无创分型诊断方法的研究进展作一综述。

1 AVS 的分型诊断价值和局限性

AVS 是采用导管经股静脉或肘静脉,选择性插管至肾上腺静脉内取血,通过比较左右两侧静脉血

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:2023YFS0033);西藏自治区科技计划项目揭榜挂帅专项(编号:XZ202303ZY0011G);西藏自治区科技计划项目重点研发计划(编号:XZ202403ZY0017)

【通讯作者简介】 陈德才,男,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会副主任委员,中国研究型医院学会甲状腺与骨代谢分会副主任委员,四川省医学会骨质疏松专委会主任委员,成都医学会骨质疏松专科分会主任委员,成都医学会理事。主要研究方向:骨质疏松和骨矿盐疾病。

中醛固酮的比值来鉴别原醛症分型的一种检查方法。根据现有原醛症指南(包括 2016 年美国内分泌学会和 2020 年中华医学会内分泌分会专家共识),对于所有可能行肾上腺手术治疗的原醛症患者,均推荐 AVS 用于单侧和双侧原醛症的分型诊断。然而,在实际的临床应用中,AVS 也有一定局限。一方面,由于 AVS 价格昂贵,技术要求高,且肾上腺静脉破裂的风险为 0.7%^[5],临床很难广泛开展,限制了 AVS 的应用价值。另一方面,对于选择患者进行肾上腺切除术的理想切点值目前没有统一性和标准性,导致不同中心的 AVS 的结果解读标准不同。另外,单侧和双侧原醛症之间可能存在灰色地带,包括双侧肾上腺解剖不对称,或 APA 与双侧醛固酮分泌细胞簇或皮质增生相关时,这些都影响了 AVS 的诊断效能。因此,近年来国内外学者一直在探索无创的、简便可行的分型新方法以替代 AVS。

2 无创分型方法的探索与评价

既往研究表明,原醛症的心脑肾风险较原发性高血压更高,早期诊断、准确分型对于原醛症的治疗和管理至关重要。目前原醛症分型诊断的无创检查方法包括:肾上腺 CT/MRI、功能成像(¹¹C-美托咪酯 PET/CT、⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT、NP-59 SPECT/CT)亚型预测模型,功能试验的新应用,地塞米松联合 ACTH 兴奋试验,类固醇激素质谱和基因诊断等。

2.1 肾上腺解剖成像

计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)均可用于肾上腺腺瘤的检测。CT 空间分辨率高,易于发现肾上腺腺瘤,其非侵入性且价廉,可在临床广泛应用。研究发现,肾上腺 CT 与 AVS 指导下肾上腺切除术患者的生化及临床结局比较,其生化指标差异无统计学意义。两组患者的低钾血症缓解率(98.3% vs 96.4%)和高血压缓解率(89.2% vs 92.9%)相似^[5]。美国内分泌学会推荐将 CT 作为鉴别原醛症亚型的初步检查。但是,CT 无法判断影像上存在的肾上腺腺瘤是否具有自主分泌功能,对于肾上腺双侧病变者也不能评估是否存在单侧醛固酮分泌增多,故导致 CT 的准确性差异较大。有研究表明,约一半的原醛症中发现了基于 CT 和 ACTH 刺激下的 AVS 之间的结果并不一致。一项纳入 38 项研究的荟萃分析支持类似的结论^[6],这项研究共纳入 950 例原醛症患者,与 AVS 相比,影像学检查(CT 或 MRI)导致 38% 的患者误诊。最近德国的研究和原醛症手术患者的大量单中心经验也有类似的结论。卡尔加里大学的研究团队发现影像学检查和 AVS 之间总体不一致率很高,且与偏侧指数(LI)阈值严

格度呈正相关,使用最严格的 AVS 诊断标准差异最大,即使在最宽松的阈值下影像学检查和 AVS 之间的差异也超过 20%^[7]。

随着计算机的肾上腺体积割算法的发展,让肾上腺体积比(L/Rv)可能成为原醛症分型诊断的辅助手段。一项回顾性研究中观察到,通过肾上腺 CT 扫描单/双侧原醛症患者的左右肾上腺肢体宽度之比(L/Rw)存在差异($P < 0.05$)。亚组分析在 355 例的患者中诊断双侧原醛症的敏感性为 75%,特异性为 82%^[8]。2020 年该研究团队将 L/Rw 改进为左右肾上腺体积比(L/Rv),L/Rv 诊断效能优于 L/Rw,其特异性可达 100%。若年龄 > 35 岁,35.1% 诊断为单侧原醛症,这部分患者可避免 AVS 直接手术^[9]。L/Rv 的分型诊断效能还需更多的研究验证。

目前大多研究表明 CT/MRI 仍不能替代 AVS 在分型诊断中的作用,两者的一致率随患者年龄增长而降低,小于 25 岁为 90%,35~40 岁为 79%,大于 40 岁为 60%^[10]。因此,美国内分泌学会推荐对单侧肾上腺结节(≥ 1 cm)且年轻原醛症患者(≤ 35 岁)仅通过 CT 即可诊断 APA。然而,对于结节 < 1 cm 或双侧肾上腺增生的患者,CT 难以准确评估病变性质导致其特异性和敏感性较低。近期有研究显示,即使在年轻患者(年龄 ≤ 40 岁),若仅靠影像学结果仍有 21% 的患者会被误诊而进行不必要的肾上腺切除术^[11]。由于 CT 的准确性有限,因此它不能作为一种独立的分型诊断方法,最近的研究发现它可以联合其他检查(如:AVS、功能成像、功能试验等)提高其诊断效能。

2.2 功能成像

正电子发射断层显像(PET)与¹¹C-美托咪酯(¹¹C-metomidate,¹¹C-MTO)联合可能是鉴别单侧醛固酮瘤过量分泌的有前景的方法^[12]。¹¹C-MTO 是一个有效的 11 β 羟化酶及醛固酮合成酶抑制剂,是一种良好的 PET/CT 的示踪剂。MTO-PET 以标准化摄取值(SUV)作为标准,可以分辨出肾上腺皮质中 1.0~1.5 cm 以上的病变组织,醛固酮高分泌性腺瘤的 SUV 明显升高^[13],这使得 MTO PET 成为识别高摄取腺瘤并实现原醛症侧化的有效工具。Burton 等^[12]研究发现,双侧肾上腺 SUV_{max} 比值的切点设为 1.25,其诊断醛固酮瘤的特异性为 87%,敏感性为 76%。若肿块侧 SUV_{max} > 17 ,特异性可达 100%。在行 PET-CT 检查前,使用低剂量地塞米松可抑制 ACTH 依赖性 CYP11B1 以提高对 CYP11B2 的敏感性和特异性^[13]。MTO PET 和 AVS 之间的一致性程度不同,33%~87%。尽管大多数研究本质上是前瞻性的,但样本量较小,需要对结果进行进一步分析。尽管¹¹C-MTO

PET 在评估原醛症侧化方面已获得认可,但由于地塞米松预处理的局限性和 ^{11}C 的半衰期短(20分钟), ^{11}C -MTO PET 的临床应用受到限制。为解决半衰期过短这一问题,Bongarzone 等^[14]于2019年新合成了示踪剂 ^{18}F -PET 成像分子,与 ^{11}C -MTO 相比较,它对 CYP11B2 和 CYP11B1 的选择性更高,具有半衰期长且不需要地塞米松前期处理的优点,有望替代 ^{11}C -MTO 成为新的示踪剂。

第二代成像技术 ^{123}I -MTO SPECT/CT (同位素 ^{123}I 附加到美托咪酯)比第一代 ^{11}C -MTO PET 对 CYP11B 酶具有更高的特异性和亲和力^[15],其在缩短获得特定图像的时间,减少对患者的辐射曝光及图像分辨率方面具有优势,比 ^{11}C -MTO 有更广泛的应用潜力。但识别直径小于 1 cm 的腺瘤的敏感性低仍然是这些新的成像方法的普遍局限。最新有研究也并不乐观, ^{11}C -MTO-PET/CT 对于原醛症的亚型诊断似乎不如 AVS,并且没有优于肾上腺 CT。因此,该检查技术是否可以识别大多数的 APA,仍有待进一步研究证明。

CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 是一种跨膜 G 蛋白偶联受体,在细胞迁移、增殖和基因转录中发挥重要作用。它与 CXCL12 (一种 CXC 趋化因子受体 12) 特异性结合介导生物活性^[16]。CXCR4 在正常肾上腺组织以及邻近肾上腺皮质肿瘤和 APA 的肾上腺皮质中高表达,且与 CYP11B2 的表达密切相关^[28]。因此,一种特异性 CXCR4 配体 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 已被用于原醛症诊断。原醛症患者体内生成过多,为 APA 提供新的诊断方法。一项研究对 9 例原醛症患者采用免疫组化染色和 PET 检查 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 的分布。所有患者均观察到 CYP11B2 阳性表达,且 ^{68}Ga -pentixafor 摄取,SUV_{max} 范围为 4.7~18.1 (平均值 10.7)。当 SUV_{max} 阈值为 4.9 时,诊断 APA 的敏感性为 88.9%、特异性为 87.2%。其中,29% 的 APA 显示 CXCR4 低表达。另一项研究对 APA、IAH 和 NFA 中的 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 结果进行了比较,所有 APA 均显示阳性 PET 结果,25% (1/4) 的 IAH 和 28.6% (2/7) 的 NFA 显示假阳性^[18]。其区分 APA 与非 APA 的敏感性和特异性分别为 100% 和 78.6%。对 29 例原醛症患者和 2 例 NFA 患者的随访数据分析显示:所有患者的高血压均得到改善,PET 阳性患者 80.8% 实现完全治愈。这与 Heinze 等的研究结果一致。两项研究均证实 CXCR4 和 CYP11B2 的表达之间存在显著的正相关性,为使用 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 精确定位单侧原醛症提供了坚实的基础。此外,以 AVS 为参考标准,评

估 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 在不同时间点区分 UPA 和 BPA 的效能^[19]。最佳截止值为 10 分钟时 LI-SUV_{max} = 1.65 和 40 分钟时 LI-SUV_{max} = 1.57,敏感性分别为 77.0% 和 86.0%,特异性为 100% 和 91.0%。对于结节大于 1 cm 的患者,AVS 与 PET/CT 的一致率为 100%。然而,有 10 例 UPA 患者因病灶直径小于 1 cm 而未能被 PET/CT 检出,这凸显了 PET 空间分辨率的有限性。在经 AVS 诊断为 UPA 的患者中,96.7% 在腹腔镜肾上腺切除术后实现完全生化缓解,只有 1 例经 AVS 和 PET/CT 诊断为左 APA 的患者出现部分生化缓解。近期一项前瞻性评估表明, ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 视觉分析显示,对功能结节的诊断敏感性 93.0%,特异性 84.6%。半定量分析识别功能性结节的 SUV_{max} 切点值为 8.95。对直径超过 1 cm 的结节的诊断效能提高,敏感性高达 97.3%。其与 CXCR4 染色结果一致性为 92.9% (52/56)。因此,特异性靶向 CXCR4 的 ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 能够识别 90% 以上的原醛症功能性结节,尤其是对直径超过 1 cm 的较大结节具有很高的诊断效能,有望帮助指导原醛症的亚型及对患者的手术决策^[20]。

^{131}I -6 β -碘甲基三甲基硅烷-19 降胆固醇 (NP-59) 是肾上腺皮质胆固醇吸收的标志物,可作为肾上腺胆固醇代谢的探针。既往研究表明 NP-59 闪烁法的敏感程度高度依赖肿瘤的大小及功能亢进程度,一般直径大于 1.5 cm 且具有明显分泌功能的 APA 可较明确识别。一项来自台湾团队的研究发现与 NP-59 的联合弥补了其功能和解剖定位的不足。最近该团队又发现 NP-59 SPECT/CT 的半定量分析具有与 AVS 相似的鉴别 APA 及 IHA 的应用价值,同时能预测肾上腺切除术的预后情况^[19]。故 NP-59 不失为一种理想的无创诊断方法,值得期待更大样本的研究进一步证实其准确性。

2.3 亚型预测模型 鉴于采用单一生化或影像学检测判定原醛症分型的准确性有限,联合两种或多种检测方法建立亚型预测模型逐渐被广泛重视。原醛症亚型预测模型主要分为两大类:单侧预测和双侧预测。单侧预测目的是预测出可以直接进行手术的单侧病变。研究发现^[21]联合影像学表现 (CT/MRI 提示典型醛固酮腺瘤)、血钾和 (或) 估算的肾小球滤过率为诊断原醛症单侧病变的预测指标,并建立评分系统,这种联合预测模型诊断单侧病变的特异性高达 100%。但有研究显示这种评分系统分型诊断的准确性较低,可能不太适用于中国人群,而将 24 小时尿醛固酮水平、低钾血症病史以及影像学 (单侧腺瘤 > 1 cm) 联合建立原醛症单侧预

测评分系统,其特异性为 90.5%^[22]。国内研究显示肾上腺 CT 和体位试验联合可用于原醛症单侧病变的预测,预测结果与手术后一致率高达 98%。最近的研究显示 CT 联合确诊试验、PAC 和血钾等生化指标被认为能够有效预测原醛症中单侧肾上腺病变类型。

近年来,原醛症预测评分系统逐渐从单侧到双侧预测演变,双侧预测模型成为主要趋势。因为即使预测为单侧,也无法确定到底是哪一侧优势分泌,最终可能还是需要 AVS 检查来判断。而双侧预测模型则直接预测出那些可以免去 AVS 检查的双侧患者。日本 Kobayashi 等建立的双侧预测评分系统采用血钾 [>3.9 mmol/L (4 分), $>3.5 \sim 3.9$ mmol/L (3 分)], 肾上腺 CT 未见结节 (3 分)、基线醛固酮 <210 pg/ml (2 分), 基线 ARR <620 (2 分), 女性 (1 分) 为预测指标。该研究共纳入 1936 例患者, 当评分 ≥ 8 分时诊断双侧原醛症的阳性预测值达 93.5%^[23]。国内学者研究提出体质量指数 (BMI)、血钾水平及肾上腺 CT 联合建立列线图, 可用于预测双侧原醛症, 其准确率可达 90%。一项澳大利亚的 Meta 分析^[24], 评估目前已发表的双侧亚型预测工具的敏感性及其特异性。共纳入 35 项研究, 55 个双侧原醛症的预测模型, 归类为 6 类: ① 联合生化影像和人口学特征; ② 确诊试验单独或联合生化、影像及人口学特征; ③ 单独采用生化结果; ④ ACTH 兴奋试验; ⑤ 解剖成像; ⑥ 功能成像。结果发现对于预测双侧病变, A 类预测模型的特异性, F 类预测模型具有更高的敏感性。A 类模型可使部分双侧病变可能性高, 从而避免 AVS。但还需要前瞻性的研究验证。

不管是预测单侧还是双侧, 其目的是减少不必要的 AVS 检查, 而不能从 AVS 上替代 AVS。这些预测工具的准确性差异可能是由于患者群体的异质性和分型标准不同造成的, 预测模型在不同人群中不一致性可能会限制其在临床实践中的实施。

2.4 体位试验 正常人肾素-血管紧张素 II-醛固酮 (RAS) 系统受体位及 ACTH 调节, IHA 患者醛固酮水平仍会随体位变化引起的轻度 RAS 激活而显著增高, 而 APA 患者由于自主分泌大量醛固酮, 血浆肾素水平明显受抑制, 立位时醛固酮水平多无明显升高甚至矛盾性地降低, 故体位试验可用于鉴别 APA 和 IHA。这种方法简便, 且经济安全。既往文献报道的体位试验判断有反应和无反应的切点值多为 30%, 甚至有采用 50% 作为切点值^[25], 而以此切点作为体位试验鉴别 APA 与 IHA 其假阳性与假阴性率均较高。既往一项研究观察原醛症患者卧

位及立位 1、4 h 后血浆醛固酮及皮质醇浓度的变化, 当 PAC 下降 $\geq 30\%$ 诊断 APA 的敏感度仅分别为 44% (立位 1 h) 和 56% (立位 4 h), 特异度为 71% (立位 1 h) 和 75% (立位 4 h)^[26]。也有一些研究观察立位 2 h 的血浆醛固酮水平变化, PAC 升高 $\geq 50\%$ 被认为提示 IHA, 其鉴别 APA 和 IHA 的敏感性和特异度分别为 80% 和 85%。但可能由于与对血管紧张素 II 有反应的 APA 重叠, 或 IHA 受到醛固酮昼夜节律的影响, 目前尚无标准体位试验方案, 故临床应用有限。国内外指南推荐体位试验仅为辅助诊断。对于 CT 示单侧肾上腺占位且无法成功进行 AVS 检查的患者, 如果体位试验结果为无反应, 则符合血管紧张素 II 无反应型醛固酮瘤。

2.5 地塞米松联合 ACTH 兴奋试验 有研究表明 APA 对 ACTH 的敏感度较 IHA 高, 可以通过地塞米松联合 ACTH 兴奋试验有效诊断醛固酮瘤。Sonoyama 等^[27]对 59 例拟诊原醛症患者的研究发现, 在注射 ACTH 90 分钟时诊断 APA 的准确性最高, 其 PAC 最佳切点值 >379 ng/dl 时, 敏感度为 80.6%, 特异度为 91.3%。2015 年, 上海瑞金医院研究团队^[28]在我国首次提出利用 1 mg 地塞米松抑制后 ACTH 兴奋试验区分单侧及双侧原醛症, ACTH 兴奋试验 120 min 后, 血浆 PAC 为 77.9 ng/dl, 其诊断单侧原醛症的敏感性和特异性分别为 76.8% 和 87.2%。由此可见, 地塞米松联合 ACTH 兴奋试验操作简便、无创, 价格便宜, 更适合广泛应用。

2.6 坐位盐水负荷试验 (SSST) Stowasser 等研究报道 SSST 不仅可用于确诊原醛症, 其敏感性高于卧位盐水负荷试验, 并且可能在分型诊断中也发挥着作用^[29]。另一项日本的研究发现^[30], 与地塞米松联合 ACTH 兴奋试验 (Dex-AT) 进行比较, SSST 在原醛症分型诊断中有较高的准确性, 盐后 PAC 的最佳切点值为 13.1 ng/dl 时, 敏感性为 93.8%, 特异性为 79.2%。四川大学华西医院的研究也发现, 在中国人群中 SSST 有望成为新的原醛症确诊试验方法。对于鉴别 APA 和 IHA, 其盐后 PAC 最佳切点值为 18.12 ng/dl, 敏感性和特异性分别为 73.5% 和 79.5%^[31]。总体而言, SSST 是一种新的无创、简便的原醛症诊断方法, 可在基层医院广泛开展的检查。它不仅是确诊原醛症的重要环节, 还能为分型诊断提供帮助。然而, SSST 的准确性并不太令人满意, 不同中心的切点值方面存在很大差异, 也不能替代 AVS。目前关于 SSST 的研究较少, 还需要进一步队列研究来验证这些发现。

2.7 基因诊断 2011 年通过外显子组测序发现了 APA 子集中编码 KCNJ5 钾通道的 Kir 3.4 基因的体

细胞突变^[32],以及在非常罕见的双侧肾上腺增生引起耐药性高血压的家庭中也需要进行双侧肾上腺切除术。这些开创性发现突显了除已知的糖皮质激素可抑制原醛症以外的其他基因突变,并为发现其他基因突变铺平了道路。此后,家族性醛固酮增多症(FH)的新分类和基因检测得到了发展。

目前家族性原醛症分为 I 型、II 型、III 型、IV 型,分别与 CYP11B 嵌合基因形成、CLCN2 突变、KCNJ5 突变(T158A)、CACNA1H 突变相关。散发型醛固酮瘤与 KCNJ5、ATP1A1 及 ATP2B3、CACNA1D 及 CTNNB1 基因突变有关^[33]。新发现种系 CACNA1D 突变可引起罕见的 PASNA 综合征,表现为醛固酮增多症和神经系统异常(包括癫痫发作和脑瘫),而双侧肾上腺无影像学改变。Choi 等利用外显子测序在醛固酮瘤组织发现 2 个钾离子通道突变(G151R, L168R)均为体细胞突变^[31]。钾通道基因(KCNJ5)突变可导致肾上腺细胞钠离子内流增加,引起电压门控钙通道开放,进而增加醛固酮合成酶表达,促使醛固酮瘤发生。但在不同研究中,KCNJ5 在醛固酮瘤中突变率为 10%~68%。KCNJ5 和 CTNNB1 基因突变与女性及较大腺瘤相关。ATP1A1 及 ATP2B3 突变者主要为男性,与无突变者相比,其醛固酮水平更高,血钾水平更低。目前寻找这些体细胞突变的 APA DNA 测序大多数仅限于研究目的。然而,由于这些突变与特定的外周类固醇激素谱有关,因此可用于筛选 AVS 患者。2020 年中华医学会内分泌学分会(CES)及欧洲高血压学会(ESH)推荐对疑似原醛症患者进行基因筛查,包括:①年龄在 20 岁前发病或有原醛症早发脑卒中家族史者,建议行基因检测以确诊或排除 FH-I。②推荐对具有非常轻的原醛症患者建议行 KCNJ5 基因检测以排除 FH-III。③推荐考虑在醛固酮增多症儿童及有 1 例以上家庭成员为原醛症患者中进行 CACNA1H 突变筛查。

2.8 类固醇激素——18-羟皮质醇(18-OHF)、18-氧皮质醇(18-OXOF)及 18-羟皮质酮(18-OHB)的测定 18-OHF 和 18-OXOF 是兼有醛固酮和皮质醇结构特征的 21 碳杂合类固醇。18-OHF 和 18-OXOF 是醛固酮合酶以 18-脱氧皮质醇为底物合成的,而 18-OHB 是醛固酮合成酶以 18-去氧皮质酮为底物合成的。20 世纪 70 年代晚期就有研究提出 APA 患者体内的 18-OHB 水平比 IHA 患者高,可作为判断肾上腺优势分泌侧的生物学指标。有研究证明 APA 患者的血清 18-OHB、血清和尿 18-OHF、血清和尿 18-OXOF 比双侧肾上腺增生(BAH)患者更高。另一项研究也发现有 84% 的 APA 患者满足血浆

18-OXOF 大于 6.1 ng/dl 且 PAC 大于 32.7 ng/dl,但没有 1 例 BAH 患者同时满足上述两个条件。并且再次证明,APA 患者的血浆 18-OXOF 增多比 BAH 患者高约 12 倍,而 APA 患者的血浆 18-OHF 仅比 BAH 高约 3 倍。两组患者血浆 18-OXOF 与血浆醛固酮水平呈正相关,但血浆 18-OHF 仅在 APA 患者中显示出这种相关性^[35]。Eisenhofer 等报道了相似的结果,研究表明 18-OXOF 的外周血浆浓度比 BAH 患者高约 8.5 倍,但也指出 APA 与 BAH 之间仍有一定比例的重叠^[36]。所以可以通过质谱检测 18-OHF、18-OXOF、18-OHB 来预测原醛症亚型,但仍需要多中心、独立样本的进一步验证。

2.9 甲状旁腺激素(PTH) PTH 刺激人肾上腺皮质的醛固酮分泌,并受到 RAS 系统的调节。既往的研究发现与原发性高血压相比,原醛症患者 PTH 显著增高,其发生机制可能是由于过多的醛固酮会引起尿钙排泄增加、血钙下降,同时醛固酮可使甲状旁腺细胞对钙浓度变化的敏感性增加,从而继发甲状旁腺功能亢进的发生。最近一些研究提出原醛症手术后能使 PTH 下降,推测 PTH 可作为原醛症分型诊断的辅助手段。Pilz 等^[37]通过双侧肾上腺静脉采血(AVS)确诊 APA 5 例,IHA 5 例,经过手术(5 例)或药物(5 例)治疗后患者的 PTH 水平较治疗前明显下降并恢复至正常水平[(67.8±26.9) μg/L vs (43.9±14.9) μg/L, P<0.05]。与 IHA 相比,APA 患者 PTH 增高更显著,治疗后 PTH 下降更明显,故 PTH 的水平可以用以鉴别 APA 与 IHA。Rossi 等^[38]的研究以 AVS 作为标准,当 PTH 切点值为 80 ng/L 时,鉴别醛固酮瘤与双侧肾上腺增生的敏感度和特异度分别为 72% 和 80%。但这些研究由于样本量小、单中心等局限,尚需进一步研究验证,以评估 PTH 在分型诊断中的价值。

综上,目前国内外指南推荐对所有初诊高血压患者均应怀疑原醛症,并在符合成本效益的前提下进行诊断。一旦明确诊断为 APA,几乎所有患者均可通过肾上腺切除术治愈醛固酮过多分泌和低钾血症,部分患者的高血压也可以正常化或显著改善。因此,对原醛症患者早期精准分型尤为重要。AVS 作为分型诊断的金标准,并不能满足临床需求,迫切需要寻找更好的无创,易于广泛应用的新的分型诊断方法,以减少和避免不必要的 AVS 检查,简化原醛症诊断流程。目前原醛症的无创分型方法尚未完全形成一致的专家共识或指南,仍在不断研究和验证中。放射性核素功能成像(如:⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT、¹¹C-MTO PET/CT),亚型预测模型、类固醇生物标记物等无创方法具有较

好应用前景,其中,⁶⁸Ga-pentixafor PET-CT 诊断 APA 的准确性高,可能成为诊断 APA 的主流无创性方法。

【参考文献】

- [1] Funder J, Carey R, 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] Rossi GP, Maiolino G, Flego A, et al. Adrenalectomy lowers incident atrial fibrillation in primary aldosteronism patients at long term [J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 585-591.
- [3] Wachtel H, Fraker DL. Therapeutic outcomes with surgical and medical management of primary aldosteronism [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(7): 89.
- [4] Rossi G, Auchus R, 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.
- [5] Ma D, Liu X, Zeng L, et al. The role of adrenal venous sampling and computed tomography in the management of primary aldosteronism [J]. *Journal of Hypertension*, 2021, 39(2): 310-317.
- [6] Kempers M, Lenders J, Van Outhousden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2009, 151(5): 329-337.
- [7] Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4): 1366-1371.
- [8] Li S, Ren Y, Zhu Y, et al. The clinical application of a lower bilateral adrenal limb volume ratio in patients with bilateral primary hyperaldosteronism [J]. *Journal of Hypertension*, 2019, 25(8): 830-835.
- [9] Li S, Sun H, Ma L, et al. The value of adrenal limb volume ratio as a screening index before adrenal vein sampling to identify unilateral primary aldosteronism patients [J]. *Journal of Hypertension*, 2020, 38(2): 347-353.
- [10] 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[J]. *Clinical Endocrinology*, 2018, 88(5): 645-651.
- [11] Zhou Y, Wang D, Jiang L, et al. Diagnostic accuracy of adrenal imaging for subtype diagnosis in primary aldosteronism: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e038489.
- [12] Burton T, Mackenzie I, 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 100-109.
- [13] Hennings J, Sundin A, Hägg A, et al. 11C-metomidate positron emission tomography after dexamethasone suppression for detection of small adrenocortical adenomas in primary aldosteronism[J]. *Langebecks Archives of Surgery*, 2010, 395(7): 963-967.
- [14] Bongarzone S, Basagni F, Sementa T, et al. Development of [18F] FAMTO: A novel fluorine-18 labelled positron emission tomography (PET) radiotracer for imaging CYP11B1 and CYP11B2 enzymes in adrenal glands [J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2018, 68-69: 14-21.
- [15] Naruse M, Umakoshi H, Tsuiki M, et al. The latest developments of functional molecular imaging in the diagnosis of primary aldosteronism [J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2017, 49(12): 929-935.
- [16] Chatterjee S, Behnam Azad B, Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer [J]. *Adv Cancer Resm*, 2014, 124: 31-62.
- [17] Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeting CXCR4 (CXC chemokine receptor type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma [J]. *Hypertension*, 2013, 61(2): 313-325.
- [18] Ding J, Zhang Y, Wen J, et al. Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(11): 2656-2665.
- [19] Hu J, Xu T, Shen H, et al. Accuracy of gallium-68 pentixafor positron emission tomography-computed tomography for subtyping diagnosis of primary aldosteronism [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2): e2255609.
- [20] Yinjie G, Jie D, Yaoying C, et al. Functional nodules in primary aldosteronism: identification of CXCR4 expression with ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(2): 996-1003.
- [21] Venis E, So B, Dias V, et al. A clinical prediction score for diagnosing unilateral primary aldosteronism may not be generalizable [J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2014, 14: 94.
- [22] Zhang Y, Niu W, Zheng F, et al. Identifying unilateral disease in Chinese patients with primary aldosteronism by using a modified prediction score [J]. *Journal of Hypertension*, 2017, 35(12): 2486-2492.
- [23] Kobayashi H, Abe M, Soma M, et al. Development and validation of subtype prediction scores for the workup of primary aldosteronism [J]. *Journal of Hypertension*, 2018, 36(11): 2269-2276.
- [24] Elisabeth N, Stella M, Winston Z, et al. Predicting bilateral subtypes of primary aldosteronism without adrenal vein sampling: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(2): 837-855.
- [25] Ahmed A, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2745-2753.
- [26] Lau J, Sze W, Reznick R, et al. A prospective evaluation of postural stimulation testing, computed tomography and adrenal vein sampling in the differential diagnosis of primary aldosteronism [J]. *Clinical Endocrinology*, 2012, 76(2): 182-188.
- [27] Sonoyama T, Sone M, Miyashita K, et al. Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): 2771-2778.
- [28] Jiang Y, Zhang C, Wang W, et al. Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1837-1844.
- [29] Stowasser M, Ahmed A, Cowley D, et al. Comparison of seated with recumbent saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 4113-4124.