

# 单侧原发性醛固酮增多症预测模型 在中国人群中的应用

严雨桐, 周梅, 刘雨晴, 杨宇宏, 孙敏

南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029

**【摘要】** 目的 评估比较单侧原发性醛固酮增多症(原醛症)预测模型在中国人群中的应用价值。方法 纳入确诊原醛症并行肾上腺静脉采血的患者 214 例。根据采血结果进行分型,单侧原醛症 129 例,双侧原醛症 85 例。应用受试者工作特征曲线,灵敏度和特异度分析评价 2016 年美国内分泌协会原醛症指南推荐标准和已报道的 6 个预测模型(Kupers 评分模型、Nanba 评分模型、CONPASS 模型、SPACE 评分模型、Puar 模型和 Ma 模型)对中国单侧原醛症患者的诊断价值。结果 只有 3 例患者符合 2016 年美国原醛指南标准,可不经肾上腺静脉采血直接诊断为单侧原醛症,特异度为 100%,灵敏度仅为 2.33%。其余模型受试者工作特征曲线的曲线下面积均 $<0.7$ ,按照模型作者推荐切点灵敏度 16.28%~71.26%,特异度 37.74%~86.30%。通过卡托普利抑制实验确诊原醛症的 SPACE 模型评分总分 $\geq 19$ 分时,单侧原醛症特异度为 98.63%,灵敏度为 9.17%。**结论** 基于安全性考虑,仅符合 2016 年美国原醛症指南推荐要求的患者和少部分通过卡托普利抑制实验确诊的 SPACE 评分总分 $\geq 19$ 分的患者能够绕过肾上腺静脉采血直接手术,大部分患者仍需进行采血指导下一步治疗方案。

**【关键词】** 原发性醛固酮增多症;单侧原发性醛固酮增多症;预测模型;受试者工作特征曲线;灵敏度;特异度

**【中图分类号】** R586.2<sup>+</sup>4

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6770(2025)01-0036-07

## Application of prediction models of unilateral primary aldosteronism in Chinese population

YAN Yu-tong, ZHOU Mei, LIU Yu-qing, YANG Yu-hong, SUN Min Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**【Corresponding author】** SUN Min

**【Abstract】** **Objective** To evaluate and compare the application value of predictive models of unilateral primary aldosteronism (PA) in Chinese population. **Methods** Two hundred fourteen patients diagnosed with PA and completed adrenal venous sampling (AVS) were included. The patients were subtyped based on blood collection results. There were 129 patients with unilateral PA and 85 with bilateral PA. Based on the subtype, the diagnostic value of the 2016 Endocrine Association Guidelines for PA and 6 IHA prediction models (Kupers score model, Nanba score model, CONPASS model, SPACE score model, Puar model and Ma model) was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve and sensitivity and specificity analysis. **Results** Only 3 patients met the 2016 American Primary Aldosteronism criteria and could be directly diagnosed as unilateral PA without AVS. Its specificity was 100%, and the sensitivity was 2.33%. The areas under the ROC curves (AUC) of the other models were less than 0.7. The sensitivity was between 16.28% and 71.26%, and the specificity was between 37.74% and 86.30% according to the cut-off point

[30] Kaneko H, Umakoshi H, Ise N, et al. Seated saline infusion test in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism [J]. Clinical Endocrinology, 2019, 91(6): 737-742.

[31] Zhang D, Chen T, Tian H, et al. Exploration of the seated saline suppression test for the diagnosis of primary aldosteronism in the Chinese population [J]. Clinical Endocrinology, 2020, 26(8): 891-899.

[32] Choi M, Scholl U, Yue P, et al. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension [J]. Science, 2011, 331(6018): 768-772.

[33] Aristizabal Prada E, Castellano I, Sušnik E, et al. Comparative Genomics and Transcriptome Profiling in Primary Aldosteronism [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(4): 1124.

[34] Mulatero P, Sechi L, Williams T, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension [J]. Journal of Hypertension, 2020, 38(10):

1929-1936.

[35] 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 [J]. Hypertension, 2015, 65(5): 1096-1102.

[36] Eisenhofer G, Dekkers T, Peitzsch M, et al. Mass spectrometry-based adrenal and peripheral venous steroid profiling for subtyping primary aldosteronism [J]. Clinical Chemistry, 2016, 62(3): 514-524.

[37] Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GECOH study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1): E75-79.

[38] Rossi G, Ragazzo F, Seccia T, et al. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma [J]. Hypertension, 2012, 60(2): 431-436.

(收稿日期:2024-11-06;修回日期:2024-11-20)

(本文编辑:侯晓林)

recommended by the authors. The total score of SPACE model confirmed by captopril inhibition test was  $\geq 19$ , the specificity of unilateral PA was 98.63% and the sensitivity was 9.17%. **Conclusions** For safety, only patients who met 2016 American guideline criteria for PA and those with a total SPACE score  $\geq 19$  confirmed by captopril challenge test would bypass AVS and proceed to surgery. Most patients still need AVS to guide the next treatment plan.

**【Key words】** Primary aldosteronism; Unilateral primary aldosteronism; Predicting mode; Receiver operating characteristic curve; Sensitivity; Specificity

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是最常见的内分泌性高血压之一,与原发性高血压相比,更易发生心脑血管事件、肾脏损伤和糖脂代谢紊乱<sup>[1-3]</sup>。PA 主要有手术治疗和药物治疗两种方式。以醛固酮瘤为主的单侧 PA 患者(unilateral primary aldosteronism, UPA)建议行单侧肾上腺切除术,术后患者高血压及低血钾情况能得到显著改善;以特发性醛固酮增多症为主的双侧 PA 患者(bilateral primary aldosteronism, BPA)首选使用盐皮质激素受体拮抗剂进行药物治疗<sup>[4,5]</sup>。及时准确的亚型诊断对 PA 患者选择最合适的治疗方式和改善预后至关重要<sup>[6]</sup>。

目前 PA 的分型诊断方法主要有肾上腺 CT 和肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS)两种。与单一 CT 检查分型准确率不足相比,目前指南提出 AVS 是 PA 亚型诊断的金标准<sup>[4,5]</sup>。然而 AVS 是一项侵入性检查,且耗时、操作难度大、费用高,仅在少数中心能够完成。当下有许多研究致力于探索 PA 的无创分型,PA 的亚型预测模型已有较多报道。本研究旨在对已发表的部分 UPA 预测模型在中国人群中的应用价值、评价其效能和可能的影响因素,探讨其临床价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月于南京医科大学第一附属医院确诊 PA 并行 AVS 的患者 255 例。排除采血失败和结果不确定者 41 例,最终纳入 214 例。纳入标准:①参考《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020 版)》的诊断 PA 标准<sup>[5]</sup>: a. 筛查试验阳性:清晨非卧位 2 小时后,醛固酮肾素活性比值(aldoosterone-to-renin ratio, ARR):血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC, ng/dl)/血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA,  $\mu\text{g}/\text{L} \cdot \text{h}$ ) $\geq 20$ ; b. 至少一项确诊试验阳性:卡托普利试验(captopril chal-

lenge test, CCT)服药 2 小时后 PAC 下降 $\leq 30\%$ 或者 PAC $>110$  pg/ml;生理盐水试验(saline infusion test, SIT)后 PAC $>100$  pg/ml;若 SIT 后 PAC 在 50~100 pg/ml,则根据患者临床表现、实验室检查及影像学表现综合评价。c. 合并自发性低钾血症、血浆肾素活性低于检测下限且 PAC $>200$  ng/ml 的患者,直接诊断为 PA 而无需进行额外的确诊试验;② AVS 成功且亚型诊断明确<sup>[7]</sup>: a. 无 ACTH 刺激下,同步双侧肾上腺静脉采血成功,即 SI(肾上腺静脉与下腔静脉皮质醇比值) $\geq 2$ ; b. 双侧肾上腺静脉多位点采血,分别计算两侧成功位点的醛固酮、皮质醇平均值; c. UPA:优势侧醛固酮皮质醇比值与非优势侧醛固酮皮质醇比值之比(LI) $\geq 4$ 或 LI 在 2~4 且非优势侧醛固酮皮质醇比值与下腔静脉醛固酮皮质醇比值之比(CI) $<1$ ; d. BPA:LI $<2$ 或 LI 在 2~4 且 CI $\geq 1$ ;③基线资料齐全。排除标准:①亚型诊断不确定;②严重心、肝、肾功能不全;③严重脑血管疾病;④急性慢性感染。本研究由南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(2021-SR-417. A2),所有纳入研究对象均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床及实验室资料** 收集研究对象年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、高血压病程、收缩压、舒张压、最低血钾水平、PAC、PRA、ARR、SIT 后 PAC( $n=160$ )、CCT 后 PAC( $n=133$ )、CCT 后 PRA、CCT 后 ARR,血糖(空腹血糖、糖化血红蛋白、是否确诊为糖尿病),血脂(总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇),肾功能(肌酐、估算的肾小球滤过率)。

**1.2.2 肾上腺 CT 检查** 所有患者均行多排薄层肾上腺 CT 检查扫描,肾上腺结节的定义按照各个模型的定义;因部分 CT 值的缺失,典型 Conn's 腺瘤诊断不要求平扫 CT 值 $<10$  Hu(Kupers 评分模型中)。因部分增生未报厚度,肾上腺增生诊断采用本中心影像科诊断。肾上腺病变按部位分为:①单侧病变:存在一侧结节和/或增生;②双侧病变:存在两侧结节和增生的任意组合,即双侧结节,双侧增生,一侧结节+对侧增生;③双侧正常:肾上腺无任何病变。

**1.2.3 醛固酮和肾素检测方法** 2021 年 9 月前

**【基金项目】**国家自然科学基金资助项目(编号:82300887);江苏省卫生健康委员会医学科研重点项目(编号:K2023046)

**【通讯作者简介】**孙敏,女,博士,教授。中华医学会儿内分泌学分会青年委员,中华医学会儿内分泌学分会垂体学组、肾上腺学组成员,江苏省内分泌学分会常务委员,江苏省内分泌学分会垂体肾上腺病学组副组长。研究方向:垂体肾上腺疾病的临床和基础研究。

PAC 采用放射免疫法检测(试剂盒购自北京北方生物技术研究所),2021 年 9 月开始采用化学发光法检测(试剂盒由深圳迈瑞公司提供)。PRA 采用放射免疫法(试剂盒购自北京北方生物技术研究所)检测。

1.2.4 UPA 预测模型 纳入 2016 美国内分泌协

会发布的《原发性醛固酮增多症的临床诊疗指南》(以下简称“指南”),Kupers 评分模型、Nanba 评分模型、CONPASS 模型、SPACE 评分模型、Puar 模型和 Ma 模型。使用作者建议的切点预测单双侧。各模型的判断标准、推荐切点、灵敏度和特异度见表 1。

表 1 不同 UPA 模型判断标准、推荐切点、灵敏度和特异度具体介绍

模型名称	判断标准	推荐切点	灵敏度	特异度
指南 <sup>[4]</sup>	年龄<35 岁、血钾≤3.5 mmol/L、PAC>20 ng/dl、单侧结节≥10 mm	+	/	/
Kupers 评分模型 <sup>[8]</sup>	单侧腺瘤≥8 mm,同侧其余和对侧腺体正常(2分);血钾<3.5 mmol/L(3分);eGFR(MDRD)[80~100 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> ),1分;≥100 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> ),2分]	≥5分	55.0%	100%
Nanba 评分模型 <sup>[9]</sup>	血钾≤3.4 mmol/L(2分);基础 PAC≥165 pg/ml(3分);CCT后 ARR≥1000(pg/ml)/[ng/(ml·h)](3分)	≥5分	75.0%	95.0%
CONPASS 模型 <sup>[10]</sup>	血钾≤3.5 mmol/L、基础立位 PAC≥20 ng/dl、基础立位 PRC≤5 μIU/ml、单侧结节≥10 mm	+	52.0%	100%
SPACE 评分模型 <sup>[11]</sup>	筛查时 PAC>25 ng/dl(0.5分);最低血钾(<3.4 mmol/L,5分;3.4~3.9 mmol/L,1.5分);确诊试验后 PAC(15.1~19.9 ng/dl,1分;≥20 ng/dl,2分);CT上存在肾上腺结节≥8 mm,4分;最大结节直径(11~30 mm,1分;>30 mm,2分);肾上腺病变(单侧病变,6.5分;双侧病变,4.5分)	≥16分	47.3%	98.2%
Puar 模型 <sup>[12]</sup>	基础立位 PAC/血钾>15(pg/ml)/(mmol/L)	+	45.7%	90.9%
Ma 模型 <sup>[13]</sup>	SIT后 PAC/血钾>8.7(pg/ml)/(mmol/L)	+	70.7%	92.0%

1.3 统计学方法 统计学处理由 SPSS 27.0 软件操作。正态分布资料以均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布资料以中位数(四分位数)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney 检验。计数资料以百分比表示,两组间比较采用χ<sup>2</sup>检验或 Fisher 精确检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。计算灵敏度、特异性、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的临床特征 本研究最终纳入 214 例 PA,包含 UPA 129 例(60.3%)和 BPA 85 例

(39.7%)。两组基线特征比较见表 2。214 例中有 182 例(UPA 109 例,BPA 73 例)行 SIT,154 例(UPA 101 例,BPA 53 例)行 CCT。与 BPA 组相比,UPA 组男性占比、舒张压、血浆胆固醇和低密度脂蛋白水平、血肌酐、立位 PAC 更高(P 均<0.05);既往最低血钾水平、高血压病程和空腹血糖浓度更低(P 均<0.05);两组间年龄、BMI、收缩压、糖化血红蛋白、血浆甘油三酯水平、血浆高密度脂蛋白水平、eGFR、立位 PRA 和 ARR 无统计学差异(P 均>0.05)。PA 确诊试验中,UPA 组 SIT 及 CCT 后 PAC 水平更高(P 均<0.05),但 CCT 后 PRA 及 ARR 差异无统计学意义(P 均>0.05)。两组之间肾上腺 CT 分组占比比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 不同 PA 亚型患者的临床特征

项目	总(n=214)	UPA(n=129)	BPA(n=85)	统计量	P
年龄(岁)	52.81±10	52.30±9.18	53.59±10.02	t=-0.967	0.335
男性[n(%)]	124(57.94)	87(67.44)	37(43.53)	χ <sup>2</sup> =12.023	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.57(23.24,28.25)	25.96(23.24,28.41)	25.09(23.44,27.34)	Z=-0.821	0.412
血钾(mmol/L)	2.91±0.57	2.81±0.53	3.06±0.59	t=-3.141	0.002
收缩压(mmHg)	140(130,151)	139(129,151)	141(131,151)	Z=-0.491	0.624
舒张压(mmHg)	85(77,94)	87(78,95)	83(77,91)	Z=-2.065	0.039
高血压病程(年)	8(4,13)	8(3,10)	10(5,18)	Z=-2.083	0.037
空腹血糖(mmol/L)	4.87(4.42,5.51)	4.77(4.30,5.35)	5.09(4.50,5.68)	Z=-2.058	0.040

项目	总(n=214)	UPA(n=129)	BPA(n=85)	统计量	P
糖化血红蛋白(%)	5.50(5.2,6.1)	5.46(5.15,5.98)	5.59(5.26,6.13)	Z=-1.386	0.166
糖尿病[n(%)]	63(29.44)	37(28.68)	26(30.59)	$\chi^2=1.583$	0.473
总胆固醇(mmol/L)	4.56±0.99	4.69±0.99	4.37±0.96	t=2.345	0.020
甘油三酯(mmol/L)	1.40(0.98,2.03)	1.43(1.01,2.01)	1.36(0.96,2.11)	Z=-0.212	0.832
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.17(0.99,1.38)	1.15(0.97,1.35)	1.23(1.01,1.4)	Z=-1.224	0.221
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.82(2.36,3.35)	2.95(2.57,3.38)	2.62(2.13,3.15)	Z=-2.832	0.005
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	71.1(57.5,84.0)	73.1(61.2,84.8)	64.3(55.9,81.9)	Z=-2.944	0.025
eGFR(ml/min·1.73m <sup>2</sup> )	97.93±21.19	97.23±19.89	98.99±23.09	t=-0.513	0.514
PAC(pg/ml)	240.60(145.90,379.19)	263.92(155.50,417.49)	202.32(140.00,320.51)	Z=-2.105	0.035
PRA( $\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$ )	0.32(0.13,0.66)	0.25(0.12,0.69)	0.32(0.16,0.62)	Z=-0.724	0.469
ARR	86.98(31.38,203.36)	98.00(36.11,249.80)	73.74(29.02,136.21)	Z=-1.702	0.089
SIT后 PAC	140.32(95.76,224.09)	155.7(103.99,225.21)	119.49(81.96,189.53)	Z=-2.074	0.038
CCT后 PAC	243.33(159.66,382.82)	273.64(187.50,398.13)	208.52(120.69,324.27)	Z=-2.675	0.007
CCT后 PRA	0.35(0.14,0.71)	0.37(0.15,0.71)	0.33(0.14,0.61)	Z=-0.698	0.485
CCT后 ARR	65.59(33.99,169.64)	76.98(36.05,177.46)	57.85(31.1,129.6)	Z=-0.991	0.322
肾上腺 CT[n(%)]					
单侧病变	105(49.07)	69(53.49)	36(42.35)	$\chi^2=2.835$	0.225
双侧病变	107(50.00)	59(45.74)	48(56.47)		
双侧正常	2(0.93)	1(0.78)	1(1.18)		

注:共95例UPA患者和65例BPA患者完成SIT;88例UPA患者和45例BPA患者完成CCT

**2.2 多种模型效能验证** 129例UPA中仅6例患者年龄在35岁以下,只有3例患者同时满足指南<sup>[4]</sup>推荐可直接手术的4个指标,特异度为100%,但灵敏度仅为2.33%;BPA组中无满足4个指标可跳过AVS的患者;在本研究中,该模型无统计学意义( $P>0.05$ )。基于本研究数据,我们构建了1个UPA预测模型ROC曲线的AUC为0.679,我们建议的切点进行灵敏度、特异度分析,模型按照完成SIT和CCT的推荐总分(表3和表4)。

SPACE(CCT)评分模型ROC曲线的曲线下面积最大,为0.679(0.593~0.765)。指南及Nanba评分模型无统计学意义( $P>0.05$ )。所有模型ROC曲线的AUC均 $<0.7$ ,分型诊断效能较低(表3)。

基于本研究数据,按照模型作者推荐的切点分析,所有模型的灵敏度和特异度均低于最初的研究对列(表4)。

Kupers评分模型在模型作者推荐切点即总分 $\geq 5$ 分时灵敏度为29.46%,特异度为85.3%。随着切点提高至满分7分时,特异度上升至92.94%,但灵敏度下降到13.18%。26例患者总分为7分,其中UPA患者20例,BPA患者6例;UPA患者中有3例CT结果和AVS不一致,6例BPA患者均为女性。

Nanba评分模型在7个模型中特异度最差,BPA患者中75.5%血钾 $\leq 3.4$ mmol/L,66.7%PAC $\geq 165$ pg/ml。

共有154例患者完成SIT,182例患者完成CCT。SPACE评分模型按照推荐总分16分为切点时,特异度仅为73.97%(SIT)/64.15%(CCT),灵敏度为38.53%(SIT)/54.59%(CCT);随着切点提升,特异度增加,当总分 $\geq 19$ 分,特异度 $>97\%$ ,但灵敏度降至9.17%(SIT)/19.80%(CCT)。1例BPA患者SPACE(SIT)和(CCT)评分均为19分。1例UPA患者SPACE(SIT)评分为19分,SPACE(CCT)评分缺失,且CT和AVS优势侧不一致。无患者总分在19分以上。

表3 各预测模型诊断UPA的曲线下面积

模型	AUC	95% CI	P
指南	0.512	0.433~0.590	0.774
Kupers评分模型	0.616	0.539~0.693	0.004
Nanba评分模型	0.584	0.487~0.682	0.086
COMPASS模型	0.615	0.539~0.692	0.004
SPACE(CCT)评分模型	0.679	0.593~0.765	$<0.001$
SPACE(SIT)评分模型	0.641	0.560~0.723	0.001
Puar模型	0.607	0.531~0.684	0.008
Ma模型	0.611	0.527~0.696	0.011

表 4 各模型诊断 UPA 的灵敏度和特异度 (%)

模型	UPA/PA	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
指南	+(2/214)	2.33	100.00	100.00	40.28
Kupers 评分模型	≥5 分(57/214) *	29.46	83.53	73.08	43.83
	≥6 分(47/214)	24.03	84.71	70.45	42.35
	≥7 分(26/214)	13.18	92.94	73.91	41.36
Nanba 评分模型	≥5 分(113/154) *	71.29	37.74	68.57	40.82
	≥6 分(58/154)	37.62	67.92	69.09	46.35
	≥8 分(54/154)	34.65	69.81	68.63	37.92
CONPASS 模型	+(21/214)	16.28	92.94	77.78	47.25
SPACE(CCT)评分模型	≥16 分(78/154) *	54.46	64.15	74.32	42.50
	≥16.5 分(67/154)	46.53	69.81	74.70	40.66
	≥17 分(60/154)	42.57	73.58	75.44	40.21
	≥17.5 分(38/154)	29.70	90.57	85.71	40.34
	≥18 分(34/154)	27.72	92.45	87.50	40.16
	≥18.5 分(29/154)	24.75	91.34	89.29	39.68
	≥19 分(21/154)	19.80	100.00	100.00	39.55
SPACE(SIT)评分模型	≥16 分(64/182) *	38.53	73.77	68.85	44.63
	≥16.5 分(54/182)	37.94	80.82	72.55	45.04
	≥17 分(45/182)	28.41	83.56	72.09	43.88
	≥17.5 分(22/182)	14.68	93.15	76.19	42.24
	≥18 分(20/182)	11.76	94.52	78.95	42.33
	≥18.5 分(18/182)	11.93	94.52	76.47	41.82
≥19 分(12/182)	9.17	98.63	90.91	42.11	
Puar 模型	+(50/214)	27.91	84.71	73.47	43.64
Ma 模型	+(21/182)	21.10	86.30	69.70	42.28

\* 为模型作者推荐切点

CONPASS 模型与 BPA 人群为开发队列的 UPA 预测模型相比并未发现更高的灵敏度和特异度。作者推荐判断标准,在本文研究中 CONPASS 模型灵敏度为 16.28%,特异度为 92.94%;Ma 模型灵敏度为 21.10%,特异度为 86.30%。BPA 组中有 6 例(7.06%)患者 CONPASS 模型预测为单侧,其 Kupers 评分模型预测亦为阳性。

Ma 模型以 SIT 后 PAC/血钾作为建模指标,而 Puar 模型纳入基线立位 PAC/血钾。两个模型的特异度相似均约为 85%,Puar 模型的灵敏度较 Ma 模型略有升高(27.91% vs 21.10%)。

### 3 讨论

AVS 是目前指南推荐的 PA 分型诊断的“金标准”,但因价格昂贵、操作难度大、为侵入性检查等原因使用受到限制。当下有许多研究致力于探索 PA 的无创分型,包括由常见的生化或影像指标构成的临床预测模型,利用<sup>68</sup>Ga 标记 CXCR4 对醛固酮

瘤进行定位<sup>[14]</sup>,外周血甾体激素谱中与分型有关的标志物(18-氧皮质醇和 18-羟皮质醇)进行预测及机器学习等。基于方便性、安全性、普适性的考虑,本研究纳入由常见的人口统计学资料、生化、影像等指标构成的 UPA 预测模型,对已发表的部分 UPA 预测模型在中国人群中的诊断效能进行验证,评估其价值,发现在中国人群中这些模型应用价值有限,仅靠临床评估绝大部分有意愿手术的患者不能够绕过 AVS。

指南和 6 个预测模型共纳入的指标包括年龄、血钾、基线立位 PAC、基线立位 PRA、SIT/CCT 后 PAC、CCT 后 ARR、CT、eGFR。既往研究中,48%~88%的 UPA 患者和 17%~56%的 BPA 患者存在低钾血症<sup>[15,17]</sup>,血清钾是最常用的 UPA 预测指标,然而仅凭血清钾不足以区分 PA 亚型<sup>[10]</sup>。在 Song 等<sup>[10]</sup>研究中,血清钾的敏感性最高,为 0.94(0.90~0.97),但特异性仅为 0.53(0.43~0.64),单一血钾的诊断准确率不高,各模型联合基础或确诊实

验后 PAC、PRA 或肾上腺影像共同预测 PA 亚型更为准确。考虑到血钾水平易受钠盐摄入、利尿剂等药物使用和胃肠道丢失等因素影响发生波动性<sup>[18]</sup>, 本研究纳入 AVS 前最低血钾水平。在本研究中, 有 84.11% 的 PA 患者具有低钾病史 (UPA 中 89.16%, BPA 中 76.47%), UPA 组血钾水平为  $(2.71 \pm 0.53)$  mmol/L 和 BPA 组血钾水平为  $(3.06 \pm 0.59)$  mmol/L。6 个模型中 Puar 模型、Ma 模型明确提出纳入最低血钾。除 Puar 模型外 [UPA 组血钾 2.5 (2.2 ~ 2.9) mmol/L, BPA 组血钾 3.0 (2.7 ~ 3.3) mmol/L], 本研究 BPA 组的血钾水平远低于各模型开发队列和验证队列 3.36 ~ 4.1 mmol/L; UPA 组血钾水平与 CONPASS 模型和 Puar 模型相近, 但同样远低于其他模型。本中心为三级医院, PA 首诊患者占比低、临床症状严重患者就诊比例高的原因可能导致过高比例的低钾血症和更严重的血钾水平, 降低模型应用价值的原因, 影响血钾在本中心的预测能力。

血钾易受到多种因素的影响, 单一血钾诊断亚型的准确率低<sup>[10]</sup>, 通常将血钾与其他指标联合。2012 年 Kupers 等<sup>[8]</sup> 提出的模型是较早的 UPA 预测评分模型之一, 模型纳入血钾、CT 和 eGFR 三个指标。该模型最大的优势在于简便性, 但模型诊断效能致性较大, Riestter 等<sup>[19]</sup> 发现此模型特异性在老年人群中明显下降。2014 年 Sze 等<sup>[20]</sup> 对 Kupers 评分模型进行改良, 将 Kupers 模型中血钾指标  $< 3.5$  mmol/L 得 2 分进一步改良为  $< 3.4$  mmol/L 得 2 分、 $3.5 \sim 3.8$  mmol/L 得 1 分、 $> 3.8$  mmol/L 以上不得分。因本研究中非低钾患者较少, 故未进一步纳入此模型。Zhang 等<sup>[21]</sup> 对 Kupers 评分模型在中国人人群中的效能进行验证, 并纳入尿醛固酮水平进行改良。改良版 Kupers 评分模型仅适用于尿醛固酮检测时血钾正常的患者。本研究因未行尿醛固酮检测而无法进行此模型的效能验证。与 Zhang 等<sup>[21]</sup> 研究一致, 本研究同样发现 eGFR 在两组中无明显差异; CT 示单侧病变与 AVS 优势侧的一致率仅为 53.33%。这可能是导致 Kupers 评分模型临床应用价值低的原因。BPA 组中 71.76% 患者的血钾  $\leq 3.4$  mmol/L, 62.35% 的 PAC  $\geq 165$  pg/ml, 是导致 Nanba 评分模型特异性最低的原因。Kupers 与 Nanba 均为小规模研究, UPA 组小于 50 例, 可能有选择偏倚, 缺乏代表性。

2016 年美国《指南》推荐 35 岁以下合并有自发性高醛固酮、低血钾, CT 上为典型单侧腺瘤的 PA 患者直接行单侧肾上腺切除术。该推荐主要基于 2014 年 Lim 等<sup>[22]</sup> 的研究。该研究发现年龄  $< 35.1$

岁的 PA 患者中, 肾上腺 CT 结果和 AVS 完全一致, 但 Lim 等<sup>[22]</sup> 研究中仅 6 例符合条件的样本, 结论的普适性受质疑, 指南中的推荐程度也较低。后 2018 年 Umakoshi 等<sup>[23]</sup> 的研究进一步验证了合并有自发性高醛固酮、低血钾的年轻患者, CT 诊断准确率为 100%。本研究中符合指南要求可直接手术的患者只有 2 例, 2 例患者 AVS 均为单侧优势且与 CT 一致, 但因符合指南要求的例数较少, 无统计学意义。

SPACE 评分模型<sup>[11]</sup> 在含 93 例 UPA 和 57 例 BPA 的开发队列中建立, 当以 16 分为切点时特异性最高; 开发队列和验证队列特异性分别为 98.2% 和 92%, 灵敏度为 47.3% 和 37.5%。在本文研究中, 仅当总分为 19 分时特异性在 98% 以上, 且灵敏度低下。CT 结果是除血钾外另一个导致 SPACE 评分模型在应用效果差的原因。根据 CT 上肾上腺病变位置分为单侧病变、双侧病变和双侧正常。原开发队列中 UPA 组单侧病变患者占比 82.0%, 单双侧 CT 结果差异显著, 而本研究中两组无明显差异且 12 例单侧病变患者病变位置与 AVS 优势侧相反。此外, SPACE 评分模型将肾上腺增厚  $> 4$  mm 定义为异常, 本中心对增厚的诊断取决于影像医师的判断, 可能会对结果造成一定的影响。

CONPASS 团队对开发队列基线数据进行多元 logistic 逐步回归, 发现血钾、PAC、PRC、CT 上存在单侧结节是 UPA 的危险因素。本文研究中 CONPASS 模型不适用可能原因有: ① 本文研究 UPA 和 BPA 组间血钾区分度低。② 本文研究纳入住院期间第一次筛查 RAAS 时的检测值, 单双侧两组 PAC 均低于 CONPASS 队列, 可能与单次测量的误差、低血钾抑制 PAC 分泌有关。③ 本文研究中, PA 患者 CT 上单侧病变占比 49.06% 远低于 CONPASS 研究中的 78.9%, 与澳大利亚队列中占比 (41.3%) 更相似。CONPASS 将肾上腺厚度  $\geq 10$  mm 定义为增生。而本研究中, 增生根据影像科医师报告, 因此 CT 诊断结果可能存在差异; ④ 本文研究缺少术后随访结果, CONPASS 研究中排除术后生化未完全缓解的患者。Paur 模型与 Ma 模型是以基线立位 PAC 或 SIT 后 PAC 与最低血钾的比值作为模型指标, 在本文研究中 PA 患者基线 PAC 与盐水后 PAC 水平明显低于两个模型是导致差异的主要原因。本文研究数据与 Paur 模型和 Ma 模型相比发现 UPA 患者并不典型。

目前各中心关于醛固酮和肾素检测方法、CT 诊断标准、AVS 操作方法等尚不能形成统一标准, 提出的各种 UPA 预测模型诊断效能异质性较大。基于方便性、安全性、普适性的考虑, 本研究纳入指南

标准及 6 个 UPA 预测模型进行验证,所有模型都不能可靠地决定能否绕过 AVS。本研究也存在以下不足:单中心、小样本、回顾性研究,存在选择偏倚;根据基线资料,本中心 UPA 患者不典型、BPA 患者病情相对较重;醛固酮更换检测方法;影像诊断结论具有异质性。

总之,Kupers 模型、Nanba 模型、CONPASS 模型在人群中预测 UPA 效能不佳。符合指南推荐要求的年轻典型 PA 患者和行 CCT 确诊的 SPACE 评分总分 $\geq 19$  分的患者能够绕过 AVS 直接手术,但占比有限。大部分患者仍需进行 AVS 指导下一步治疗方案。各中心入组、诊断、检测标准的不一致限制预测模型的推广。建立一个多中心适用的,可在基层推广的简便的 UPA 预测模型仍需进一步研究与合作。

#### 【参考文献】

- [1] Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(1): 41-50.
- [2] Choudhary MK, Väri E, Matikainen N, et al. Primary aldosteronism: higher volume load, cardiac output and arterial stiffness than in essential hypertension[J]. *J Intern Med*, 2021, 289(1): 29-41.
- [3] Fernández-Argüeso M, Pascual-Corrales E, Bengoa Rojano N, et al. Higher risk of chronic kidney disease and progressive kidney function impairment in primary aldosteronism than in essential hypertension. Case-control study [J]. *Hypertension*, 2021, 75(2): 439-446.
- [4] Funder JW, Carey RM, Mittleman B, et al. Treatment of primary aldosteronism: case report and management: an endocrine society clinical guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 188-197.
- [5] 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 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9): 727-736.
- [6] Rossi GP, Rossitto G, Amar L, et al. Clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling[J]. *Hypertension*, 2019, 74(4): 800-808.
- [7] Yang S, Du Z, Zhang X, et al. Corticotropin stimulation in adrenal venous sampling for patients with primary aldosteronism: the ADOPA Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(10): e2338209.
- [8] Kupers EM, Amar L, Raynaud A, et al. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3530-3537.
- [9] Nanba K, Tsuki M, Nakao K, et al. A subtype prediction score for primary aldosteronism [J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(12): 716-720.
- [10] Song Y, Yang J, Shen H, et al. Development and validation of model for sparing adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism [J]. *J Hypertens*, 2022, 40(9): 1692-1701.
- [11] Burrello J, Burrello A, Pieroni J, et al. Development and validation of prediction models for subtype diagnosis of patients with primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10): e3706-e3717.
- [12] Puar TH, Loh WJ, Lim DST, et al. Aldosterone-potassium ratio predicts primary aldosteronism subtype [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(7): 1375-1383.
- [13] 马笑莹, 秦贵军, 吉鸿飞, 等. 在已行肾上腺静脉取血的患者中探讨醛固酮/血钾在预测原发性醛固酮增多症分型中的作用 [J]. *河南医学研究*, 2023, 32(21): 3852-3856.
- [14] 徐成伟, 周福林, 黄勇, 等. PET-CT 在原发性醛固酮增多症功能定位诊断中的应用价值 [J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(4): 500-506.
- [15] Rossi GP, Bernini G, Calhomi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(11): 2293-2300.
- [16] Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14): 1811-1820.
- [17] 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.
- [18] Hashimura H, Shen J, Fuller PJ, et al. Saline suppression test parameters may predict bilateral subtypes of primary aldosteronism [J]. *Clin Endocrinol*, 2018, 89(3): 308-313.
- [19] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): E1035-E1039.
- [20] Sze WCC, Soh LM, Lau JH, et al. Diagnosing unilateral primary aldosteronism-comparison of a clinical prediction score, computed tomography and adrenal venous sampling [J]. *Clin Endocrinol*, 2014, 81(1): 25-30.
- [21] 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.
- [22] Lim V, Guo Q, Grant CS, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2712-2719.
- [23] 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]. *Clin Endocrinol*, 2018, 88(5): 645-651.

(收稿日期:2024-11-06;修回日期:2024-11-20)

(本文编辑:侯晓林)