

· 综述 ·

肾上腺醛固酮腺瘤术后临床转归的影响因素

高海静 温俊平

【摘要】 肾上腺醛固酮腺瘤是原发性醛固酮增多症的一种常见类型,一般对单侧肾上腺醛固酮腺瘤的治疗方案是进行手术切除。经手术治疗可以降低高血压,影响术后血压恢复的因素有年龄、高血压持续时间、肾功能、基因型和醛固酮受体拮抗剂敏感,但也可以在术后并发高钾血症和慢性肾脏疾病,引起术后发生高钾血症的因素有高血压持续时间和肾小球滤过率,引起术后发生慢性肾脏疾病的因素有术前肾小球滤过率和醛固酮肾素比值。因此,应该对单侧肾上腺醛固酮腺瘤手术治疗的患者进行全方面的评估,以避免术后并发症的发生。

【关键词】 原发性醛固酮增多症;单侧肾上腺皮质腺瘤;醛固酮腺瘤

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170774);福建省科技厅科技引导性项目(2015Y0008);福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目资助计划(2014-ZQN-ZD-1)

Influence factors of postoperative clinical outcomes for patients with adrenal aldosteronoma Gao Haijing, Wen Junping. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Department of Endocrinology, Fujian Provincial Hospital, Endocrine Laboratory of Fujian Provincial Hospital Fuzhou 350000, China
Corresponding author: Wen Junping, Email: wenjunping@medmail.com.cn

【Abstract】 Adrenal aldosteronoma is one of the common types of primary aldosteronism and the treatment of unilateral adrenal aldosterone tumor is surgical resection. Surgical treatment can reduce blood pressure. The influence factors of postoperative blood pressure are age, duration of high blood pressure, kidney function, genotype and sensitivity of aldosterone receptor antagonist. But surgery can also be complicated with hyperkalemia and chronic kidney disease. Hyperkalemia occurred after surgery greatly influenced by factors of high blood pressure and glomerular filtration rate. Postoperative chronic kidney disease greatly influenced by the factors of preoperative glomerular filtration rate and aldosterone renin ratio. Therefore, patients with unilateral adrenal aldosteronoma need all aspects of evaluation before surgery, in order to avoid the occurrence of postoperative complications.

【Key words】 Primary aldosteronism; Unilateral adrenocortical adenoma; Aldosteronoma

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81170774); Department of Science and Technology Leading Project in Fujian Province(2015Y0008); Young and Middle-aged Health System in Fujian Province Talent Cultivation Project Financing Plan(2014-ZQN-ZD-1)

原发性醛固酮增多症(PA)是最常见的肾上腺继发性高血压的病因,醛固酮腺瘤是PA的常见类型之一,以单发肾上腺腺瘤多见,腺瘤体积一般较小,平均直径1.8 cm。诊断和治疗PA的重要性在于PA患者心血管疾病的患病率和病死率均较同性别、年龄和相同血压水平的原发性高血压患者高^[1]。腹腔镜患侧肾上腺切除术是醛固酮腺瘤首选的治疗方法,醛固酮腺瘤患者在手术治疗后,其并发心血管疾病和代谢性疾病的发生率下降,但近年

有文献报道,单侧肾上腺全切术后可出现高钾血症、肾脏损害等并发症而影响醛固酮腺瘤的临床预后。因此,本文对影响醛固酮腺瘤患者术后疗效和并发症的可能因素进行综述,以使醛固酮腺瘤患者经手术治疗后获得最佳的临床转归。

1 影响醛固酮腺瘤术后血压的因素

既往研究表明,>50岁的醛固酮腺瘤患者与<40岁醛固酮腺瘤患者术后发生持续高血压的比值为3:1,醛固酮腺瘤术后血压恢复情况与术前安体舒通治疗反应有关,对单一安体舒通降压反应良好者,术后大多数血压可恢复正常,而术前除了服用安体舒通外还要加用其他药物降压者,术后大多血压不能恢复正常^[2]。

Zhang 等^[3]认为,影响血压恢复的重要因素是高血压持续时间和血醛固酮浓度,术前高血压持续时间久、醛固酮浓度高者,术后高血压不易缓解。van der Linden 等^[4]研究认为,术前血压高、应用降压药种类多、高血压持续时间久和尿醛固酮排泄水平低则术后血压不易恢复。Utsumi 等^[5]认为高龄、女性、高血压持续时间久和使用降压药物种类多者,术后血压不易恢复。

Wang 等^[6]则认为除上述因素外,基因型亦为影响术后血压恢复的关键因素。钾离子通道基因 KCNJ5 则是影响术后血压恢复的主要因素^[7]。KCNJ5 上的两个频发突变(g151r 和 l168r),可影响肾上腺皮质球状带细胞上的钾离子通道。有 KCNJ5 基因突变的患者可以早期呈现出外科手术干预的症状和体征,对年轻患者出现高血压应该进行更彻底的检查^[7]。

另外有研究认为,肾上腺全切术和肾上腺部分切除术对于术后血压恢复没有明显的影响^[8]。一般血压会在术后 1~6 个月内改善,较久的可以持续到 1 年,术后出现持续性高血压的普遍原因有高龄、存在其他引起血压升高的因素和较久的高血压持续时间^[9]。

2 影响醛固酮腺瘤术后血钾水平的因素

尽管醛固酮腺瘤肾上腺切除术后血钾水平恢复正常的几率很高,但近年术后发生高钾血症的病例不断被报道^[10-11]。研究表明,在 55 例因醛固酮腺瘤进行肾上腺切除术后的患者中有 16 例发生了高钾血症(占 29%),其中,13 例有短暂的发生在术后 7 d 到 2 个月的高钾血症,3 例发生持续性的大于 9 个月的严重高钾血症^[12]。与没有发生高钾血症的患者相比,发生高钾血症的患者大多是年龄大的女性,具有较久的高血压持续时间,较低的肾小球滤过率和血钾水平,经治疗后血压水平仍较高。另一项研究表明,110 例醛固酮腺瘤切除的病例中有 18 例术后发生高钾血症,其中 14 例术后无法测到血醛固酮浓度,4 例有较低的醛固酮浓度,另外,其中的 12 例术后出现了 1 次高钾血症并且可以自然恢复,6 例(占总数的 5%)发生了持续的高钾血症,并且需要不间断的服用盐皮质激素替代治疗 11~46 个月,应用醛固酮受体拮抗剂 4 周仍会发生术后发生高钾血症^[13]。

究其原因,醛固酮腺瘤患者可分泌大量的醛固酮,其患侧及对侧的肾上腺皮质球状带长期被负反馈抑制,突然间的手术切除醛固酮腺瘤可导致患者

分泌盐皮质激素的肾上腺皮质球状带受损,使醛固酮分泌不足,钾排出功能受损引起高钾血症。另外,研究表明,PA 患者经单侧肾上腺腺瘤切除术后,慢性肾脏疾病的发病率明显增加,而肾功能不全是肾上腺切除术后出现高血钾的最强预测因子^[14]。此外,一些药物可能也会影响醛固酮腺瘤术后高血钾的发生,包括保钾利尿剂和非甾体类抗炎药物。

多项研究表明,醛固酮腺瘤术后发生高血钾的危险因素有性别、年龄、高血压持续时间、术前肾小球滤过率、经治疗后的血压水平、降压药的种类,经多元回归的统计分析后证明,最主要的危险因素是高血压的持续时间及术前肾小球滤过率^[12-15]。此外,手术切除的醛固酮腺瘤的体积大小也是影响术后发生高钾血症的一个重要因素^[15]。

因此,应该对引起醛固酮腺瘤术后醛固酮不足并出现高钾血症的高危因素有深入的认识,尽早对高钾血症做出诊断,并积极的进行补充盐皮质激素的治疗,避免出现严重的高钾血症。国外的指南推荐在醛固酮腺瘤术后应该减少应用肾脏排钾的药物和补钾的治疗,一旦出现血钾升高就必须延长监测时间,当高血钾不能自行恢复时应立即开始补充盐皮质激素,并指导患者进行低钾和高钠饮食,由内分泌专科医生进行随访并监测血钾水平和肾脏功能,积极避免术后高钾血症的发生^[13]。

3 影响醛固酮腺瘤术后并发肾脏损害的因素

研究表明,与普通的高血压患者相比,PA 患者慢性肾脏疾病的发病率更高。在一项选取 213 例 PA 患者的研究中,102 例为手术治疗,111 例为药物治疗,在治疗后的 1 个月内经手术治疗的单侧醛固酮腺瘤有 15.7% 发生了慢性肾脏疾病,经药物治疗的特发性醛固酮增多症有 8.1% 发生了慢性肾脏疾病,至研究结束,分别增加到了 37.1% 和 28.3%^[12]。德国的一项多中心、前瞻性研究表明,肾上腺切除术治疗组的肾小球滤过率和尿白蛋白排泄率下降^[16]。

另外一项由 45 例 PA 和 31 例非 PA(嗜铬细胞瘤、库欣综合征等非醛固酮腺瘤的肾上腺腺瘤)患者参加的肾上腺手术治疗的临床研究发现,术后 1 个月,估算的肾小球滤过率 $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 有 17 例(37.8%),估算的肾小球滤过率 $\geq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 有 28 例(62.2%)^[17]。回归分析表明,术前估算的肾小球滤过率、年龄、高血压持续时间、降压药种类、降压治疗指数和醛固酮肾素比值(ARR)对于预测术后慢性肾脏疾病的发生有意义,其中术前估算的肾小球滤

过率和 ARR 是影响术后是否发生慢性肾脏疾病最重要的因素^[17]。

肾上腺切除手术会引起肾脏损害, 研究报道其机制如下: 第一, 肾脏钠重吸收增加导致的功能调整: 细胞外容量的扩张、高血压、肾脏灌注压升高和肾素抑制, 这些都可以导致肾脏高滤过和排钠增加。第二, 慢性肾性高血压以及醛固酮直接的损害, 导致肾小球灌注减少和肾素生成, 避免了被过量的醛固酮抑制。第三, 长期的低钾血症也会导致肾功能衰竭^[18]。研究表明, 术后肾小球滤过率下降与肾小球基础压相关, 表明肾小球内压力是 PA 肾小球超滤过的决定性因素^[18]。

肾脏长期高滤过和高醛固酮本身对肾脏均有损害作用, 因此, 醛固酮腺瘤患者不及时治疗出现的肾功能异常较原发性高血压导致的肾功能异常更严重, 应该在 PA 发生严重的蛋白尿和低钾血症之前尽早作出诊断, 避免术后慢性肾脏疾病的发生。另外, 也要积极地筛查影响肾上腺腺瘤切除术发生慢性肾脏疾病的影响因素, 及时避免醛固酮腺瘤术后慢性肾脏疾病的发生。然而, 术前估算的肾小球滤过率有时会高估了 PA 患者术前的肾功能, 因此估算的肾小球滤过率并不能很好地预测 PA 患者术后是否发生慢性肾脏疾病, 在临床上也常常被术前正常的肾功能所误导, 所以应该对术前肾功能正常的患者也进行术后慢性肾脏疾病发生的评估^[18]。

综上所述, 腹腔镜患侧肾上腺切除术是醛固酮腺瘤首选的治疗方法, 经过治疗可以在一定程度上缓解高血压, 可使应用降压药物的种类减少, 也可以延迟心血管事件的发生, 但手术治疗后也可发生高钾血症和慢性肾脏疾病。因此, 应该引起重视, 对于手术治疗的患者的积极的进行全方面的评估, 尽可能的避免术后并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio-and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (12): 4826-4833. DOI: 10.1210/jc.2013-2805.
- [2] Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, et al. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment [J]. Am J Hypertens, 2010, 23 (12): 1253-1260. DOI: 10.1038/ajh.2010.169.
- [3] Zhang X, Zhu Z, Xu T, et al. Factors affecting complete hypertension cure after adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: outcomes in a large series [J]. Urol Int, 2013, 90 (4): 430-434.

DOI: 10.1159/000347028.

- [4] van der Linden P, Steichen O, Zinzindohoué F, et al. Blood pressure and medication changes following adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: a follow-up study [J]. J Hypertens, 2012, 30 (4): 761-769. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350225d.
- [5] Utsumi T, Kawamura K, Imamoto T, et al. Assessment of postoperative changes in antihypertensive drug consumption in patients with primary aldosteronism using the defined daily dose [J]. Asian J Surg, 2014, 37 (4): 190-194. DOI: 10.1016/j.asjsur.2014.01.011.
- [6] Wang W, Hu W, Zhang X, et al. Predictors of successful outcome after adrenalectomy for primary aldosteronism [J]. Int Surg, 2012, 97: 104-111.
- [7] Ip JC, Pang TC, Pon CK, et al. Mutations in KCNJ5 determines presentation and likelihood of cure in primary hyperaldosteronism [J]. ANZ J Surg, 2015, 85 (4): 279-283. DOI: 10.1111/ans.12470.
- [8] Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, et al. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism [J]. Br J Surg, 2015, 102 (4): 307-317. DOI: 10.1002/bjs.9744.
- [9] Chao CT, Wu VC, Kuo CC, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review [J]. Ann Med, 2013, 45 (4): 375-383. DOI: 10.3109/07853890.2013.785234.
- [10] Huang WT, Chau T, Wu ST, et al. Prolonged hyperkalemia following unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism [J]. Clin Nephrol, 2010, 73 (5): 392-397.
- [11] Hibi Y, Hayakawa N, Hasegawa M, et al. Unmasked renal impairment and prolonged hyperkalemia after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism coexisting with primary hyperparathyroidism: report of a case [J]. Surg Today, 2015, 45 (2): 241-246. DOI: 10.1007/s00595-013-0813-0.
- [12] Chiang WF, Cheng CJ, Wu ST, et al. Incidence and factors of post-adrenalectomy hyperkalemia in patients with aldosterone producing adenoma [J]. Clin Chim Acta, 2013, 424: 114-118. DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.017.
- [13] Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 (11): 3965-3973. DOI: 10.1210/jc.2012-2234.
- [14] Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (5): 1593-1598. DOI: 10.1210/jc.2013-2180.
- [15] Park KS, Kim JH, Ku EJ, et al. Clinical risk factors of postoperative hyperkalemia after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172 (6): 725-731. DOI: 10.1530/EJE-15-0074.
- [16] Fourkios V, Vonend O, Diederich S, et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 168 (1): 75-81. DOI: 10.1530/EJE-12-0631.
- [17] Tanase-Nakao K, Naruse M, Nanba K, et al. Chronic kidney disease score for predicting postoperative masked renal insufficiency in patients with primary aldosteronism [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81 (5): 665-670. DOI: 10.1111/cen.12497.
- [18] Utsumi T, Kawamura K, Imamoto T, et al. Preoperative masked renal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy [J]. Int J Urol, 2013, 20 (7): 685-691. DOI: 10.1111/iju.12029.

(收稿日期: 2015-05-18)