

· 综述 ·

原发性醛固酮增多症分型诊断研究进展

钟珊 宋筱筱 徐小红

浙江大学医学院附属第二医院内分泌科, 杭州 310009

通信作者: 徐小红, Email: xuxiaoh@zju.edu.cn

【摘要】 原发性醛固酮增多症是继发性高血压最常见的病因, 其分型诊断的金标准是肾上腺静脉采血, 但技术要求和费用消耗均较高, 尚未能普及。因此, 在尚不具备肾上腺静脉采血的医学中心, 原发性醛固酮增多症的诊断有较大困难。近年来研究提出了多种非侵入性分型诊断方法, 包括¹¹C-MTO PET/CT、CT 的拓展应用、确诊试验在分型诊断的新应用、促肾上腺皮质激素兴奋试验以及临床预测模型等, 为分型诊断提供了帮助。

【关键词】 原发性醛固酮增多症; 分型诊断

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目 (2020380946)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200203-02006

Research progress of subtype diagnosis in primary hyperaldosteronism Zhong Shan, Song Xiaoxiao, Xu Xiaohong. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Xu Xiaohong, Email: xuxiaoh@zju.edu.cn

【Abstract】 Primary hyperaldosteronism is the most common disease of secondary hypertension, the gold standard of subtype classification is adrenal vein sampling, but its technology requirement and cost are too high to popularize. In medical centers which do not equip adrenal vein sampling, diagnosis of primary hyperaldosteronism is difficult. In recent years, various non-invasive methods have been proposed, including¹¹C-MTO PET/CT and CT, the new application of confirmatory tests, adrenocorticotrophic hormone stimulation test, and clinical risk models, all of these can play a role in subtype diagnosis.

【Key words】 Primary hyperaldosteronism; Subtype classification

Fund program: Medicine Science and Technology Project Funded by Zhejiang Province (2020380946)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200203-02006

原发性醛固酮增多症(原醛症)是继发性高血压最常见的病因,是导致心血管事件的独立危险因素,全球患病率约为 5%~12%^[1]。原醛症分类中最重要的是区分过量醛固酮是否存在单侧优势分泌,即分为单侧原醛症和双侧原醛症,二者治疗方法不同,预后不同^[2]。接受手术治疗的单侧原醛症患者的预后优于药物治疗的双侧原醛症患者^[3,4]。其中单侧原醛症约占 32%^[2]。研究表明,接受手术治疗的单侧原醛症患者有 2/3 可获得完全缓解,但临床上仅有少数患者接受手术治疗^[5]。双侧肾上腺静脉采血(AVS)是原醛症分型诊断的金标准,用于临床已有半个世纪^[6]。其敏感性和特异性均达到 90% 以上^[2]。但 AVS 属于一种侵入性、放射性且耗时长的检查手段,其技术要求和费用均较高,全球双

侧 AVS 成功率仅 8% 到 95% 不等,不易推广普及,故 AVS 在国内乃至全球都仅在少数医学中心开展^[7-9]。因此,众多学者开始探索 AVS 的替代方法,包括¹¹C-美托咪酯(¹¹C-MTO)PET/CT、CT 的拓展应用、确诊试验的新应用、促肾上腺皮质激素(ACTH)兴奋试验(AST)以及临床预测模型等诸多方法。以下就上述方法的研究进展作一综述。

1 ¹¹C-MTO PET/CT

PET/CT 主要用于良恶性肿瘤的鉴别,但最近研究表明, PET/CT 也可用于原醛症患者醛固酮自主分泌的功能学诊断,这将有赖于新型放射性示踪剂即¹¹C-MTO 的使用。¹¹C-MTO 对肾上腺具有高亲和力,能与类固醇酶结合,是追踪过量醛固酮来源的代表示踪剂。MTO 可同时结合 11-β1 羟化酶

(CYP11B1) 和 11- β 羟化酶 (CYP11B2)。检查前应用低剂量地塞米松可抑制 ACTH 依赖性 CYP11B1 以提高对 CYP11B2 的敏感性及特异性^[10]。¹¹C-MTO 的最大标准摄取值 (SUV_{max}) 在肾上腺肿瘤和正常肾上腺组织存在差异,其诊断肾上腺皮质起源肿瘤的敏感性为 89%,特异性为 96%^[11]。利用¹¹C-MTO 对肾上腺组织的高亲和力,2012 年 Burton 等^[12]的一项临床研究 (25 例单侧原醛症,15 例双侧原醛症;均完成了 AVS 和¹¹C-MTO PET/CT) 提示,双侧肾上腺 SUV_{max} 比值的切点设为 1.25,其诊断单侧原醛症的敏感性为 76%,特异性为 87%,且若肿块侧 SUV_{max} > 17,特异性可达 100%。此后,SUV_{max} 比值 > 1.25 成为¹¹C-MTO PET/CT 诊断单侧原醛症的常用指标。有研究显示,¹¹C-MTO PET/CT 和 AVS 的一致率为 75% (6 例/8 例)^[13]。简言之,在特定条件下 (CT 提示单侧肾上腺占位且对侧正常),¹¹C-MTO PET/CT 诊断单侧原醛症的特异性与 AVS 几乎相当,尽管敏感性偏低,但可以认为¹¹C-MTO PET/CT 在分型诊断中有一定的作用。然而推广¹¹C-MTO PET/CT 进行原醛症分型诊断是不可取的:其一,PET/CT 价格昂贵;其二,¹¹C-MTO 的半衰期短,仅为 20.4 min,仅适用于具备回旋加速器的 PET/CT 中心;其三,漏诊率偏高。这可能也是导致目前缺乏大样本临床研究的原因。为解决半衰期过短这一问题,Bongarzzone 等^[14]于 2019 年新合成了 MTO 类似物——¹⁸F-FAMTO,其有望替代¹¹C-MTO 成为新的示踪剂,但尚停留于啮齿类动物实验阶段。在我国,PET/CT 和 AVS 费用相当,尽管 PET/CT 误诊率低,但漏诊率偏高,经济效益和诊断效能方面均不占优势。而 PET/CT 最大的优势在于非侵入性,故对于年龄 > 35 岁,倾向于单侧原醛症且有手术意愿但拒绝 AVS 的患者,在充分告知漏诊率偏高的情况下,可以考虑应用¹¹C-MTO PET/CT 进行分型诊断。

2 CT

CT 在排除肾上腺恶性肿瘤方面具有重要作用,但由于缺乏特异性,无法单独用于原醛症分型诊断,在日本西部肾上腺静脉采血 (WAVES-J) 研究中,CT 与 AVS 结果的一致率约 68% (269/393)^[15]。有研究提出双侧肾上腺 CT 未见异常且血钾正常的原醛症患者为单侧原醛症的可能性小的理论,但该研究还处于初级阶段,需进一步临床验证^[16]。一项回顾性临床研究 (93 例单侧原醛症,29 例双侧原醛症,均成功完成 AVS 和肾上腺 CT) 拟利用左侧肾上腺

肢体宽度与右侧肾上腺肢体宽度之比 (L/R_w) 进行原醛症分型诊断,数据分析显示,单侧原醛症和双侧原醛症患者 L/R_w 存在差异 ($P < 0.05$)。亚组分析显示,在 > 55 岁的患者中,L/R_w 的切点设为 1.06 时,诊断双侧原醛症的敏感性和特异性分别为 75% 和 82%^[17]。2020 年该研究团队以诊断单侧原醛症为目的,将 L/R_w 进一步改进为左右肾上腺体积比 (L/R_v),能达到的最佳约登指数为 1.267,特异性可达 100%。在 > 35 岁的患者中,能准确发现 35.1% (26/74) 的单侧原醛症,这部分患者可避免 AVS 直接行手术治疗^[18]。L/R_v 的诊断效能优于 L/R_w,但 L/R_v 需要影像学重建肾上腺以计算体积,耗时约 1 ~ 2 h。尽管 L/R_v 仅能发现 25.8% ~ 41.9% 的单侧原醛症患者,但其特异性达 100%,即这部分患者可直接手术治疗而无需 AVS。而且 CT 价廉且普及广,有研究表明,CT 和 AVS 的一致率随患者年龄增长而降低,< 35 岁为 90% (27/30),35 ~ 40 岁为 79% (31/39),> 40 岁为 69% (198/289)^[19]。2016 年内分泌学会的指南推荐所有原醛症患者必须完善 CT 检查,提出年龄 < 35 岁,伴自发性低钾血症,显著的醛固酮高分泌,肾上腺 CT 显示单侧肾上腺瘤且对侧肾上腺正常的原醛症患者可直接手术治疗而无需 AVS^[2]。由此可见,CT 作为广泛应用的检查,针对青壮年原醛症患者,可单独作为分型诊断工具;但对于 > 35 岁者,常规 CT 检查的可信度降低,而 L/R_v 可以在一定程度上弥补 CT 在 35 岁以上人群中的不足,有效减少 AVS 人数,减轻医疗负担。但在 L/R_v 耗时尚未得到解决之前,推广应用 L/R_v 的可能性较低,这需要基于计算机的肾上腺体积切割算法的发展。随着科学技术的进步,L/R_v 有望成为分型诊断的辅助手段,有效减少 AVS 人数。

3 确诊试验

在原醛症的 4 种确诊试验中,以盐水负荷试验 (SIT) 的应用最为广泛。有研究提示,卧位 SIT 明显未被抑制者更可能是单侧原醛症,但被抑制并不能排除单侧原醛症^[20]。也有研究认为,卧位 SIT 后血浆醛固酮浓度 (PAC) < 300 pmol/L (1 ng/dl = 27.7 pmol/L) 和醛固酮/肾素比值 (ARR) 下降可以有效预测双侧原醛症,其敏感性、特异性及阳性预测值分别为 48.6%、96.8% 及 94.7%^[21]。但该结论有待后续研究证实:其一,样本量过小,仅包含 42 例双侧原醛症,33 例单侧原醛症;其二,预测指标的测试和验证均在一个数据集完成,外部真实性尚无法考究;

其三,评价参数不完善,无法评估诊断的准确性。现有研究仅提示卧位 SIT 也许可以为原醛症的分型诊断提供帮助,但是相关参数仍需要进一步研究。由于卧位 SIT 在临床应用广、安全性高且价廉,同时也是原醛症诊断过程中的重要环节,故临床上可以考虑应用上述指标进行双侧原醛症预测,收集数据并对比 AVS 结果,对该项指标的外部真实性进行验证,同时促进分型诊断新方法的发展。

4 AST

AST 建立于 1978 年,曾用于原醛症和原发性高血压的鉴别,目前这一功能已被其他确诊试验所替代。近年来研究发现,单侧原醛症的醛固酮分泌对外源性 ACTH 的反应更延迟且更强烈,推测 AST 可能适用于单侧原醛症的诊断^[22-24]。2019 年的一项研究(22 例单侧原醛症,18 例双侧原醛症),为 AST 诊断单侧原醛症提供了准确的参数和切点。该研究测量了 ACTH 推注前、推注后 30 min、60 min、120 min 的血浆醛固酮和皮质醇,分析得出,推注 ACTH 后 120 min 的醛固酮/皮质醇具有较高的敏感性和特异性,受试者工作特征曲线下面积为 0.956;当切点设为 1.2 时,其敏感性、特异性可达 95.5%、88.9%^[25]。该项研究的不足之处共两点,其一,样本量不足;其二,研究类型为回顾性研究;结论需前瞻性临床研究验证。但 AST 操作简便、价廉、安全性高,在进一步提高阳性预测值后,有望成为原醛症分型诊断的备选方案。

5 分型诊断预测模型

预测模型呈现方式有 3 种:列线图、网页计算器、评分系统。大部分原醛症预测模型由一般资料、实验室化验和影像检查结果组合构成,其中应用较广的是 Kupers 评分:单侧典型肾上腺腺瘤、血钾 < 3.5 mmol/L、肾小球滤过率 $\geq 100 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,其诊断单侧原醛症的敏感性和特异性为 53% 和 100%^[26]。Kupers 评分最大的优势在于简便和高特异性,但随后的研究发现其特异性在老年人群中下降明显^[27]。2018 年 Kobayashi 等^[28] 纳入了 1 936 例原醛症患者,建立了诊断双侧原醛症的评分系统:血钾 [3.9 mmol/L (4 分); 3.5 ~ 3.9 mmol/L (3 分)]; CT 未见肾上腺结节 (3 分); 基线 PAC < 210.0 pg/ml (1 ng/dl = 1 pg/ml) (2 分); 基线 ARR < 620 (肾素单位为 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) (2 分); 女性 (1 分)。该模型的受试者工作特征曲线下面积为 0.87, 优于 Kupers 评分 (0.790), 且净重新分类指数分析显示该

模型优于既往模型。在验证集中,以 8 分为切点,双侧原醛症的阳性预测率为 93.5%。2019 年上海瑞金医院建立了更为简便的双侧原醛症预测模型,包含体重指数、血钾水平和肾上腺 CT 结果的列线图。该模型在验证集的敏感性和特异性分别为 86.59% 和 87.38%,受试者工作特征曲线下面积为 0.894,当切点设为 0.9 时,特异性为 100%;进一步临床验证,此模型可发现 41.18% 的双侧原醛症患者 (21/51) 且无误诊^[29]。综上,Kupers 评分的应用人群有所限制,不适用于年长者;Kobayashi 评分结论可靠,但研究人群仅限于日本,是否适用于我国尚待进一步研究,相关参数有一定的借鉴意义;上海瑞金医院研究的结论也基本可靠,且受试人群为中国人,更利于在我国推广。现有研究提示瑞金医院的模型可能更适用于我国,其简便价廉且诊断效能佳,同时也表明 Kobayashi 评分优于 Kupers 评分,但是尚不能说明瑞金医院模型是否优于 Kobayashi 评分,这需要进行进一步的临床研究。

目前,诸多原醛症分型诊断新方法在诊断效能上均无法匹及 AVS,但 ¹¹C-MTO PET/CT、确诊试验、AST、肾上腺 CT 以及多样化的预测模型均有望在一定程度上减少 AVS 人数。其中,¹¹C-MTO PET/CT 价格昂贵且硬件要求高,尚不推荐临床推广;确诊试验可能有一定帮助,但尚需进一步研究;肾上腺 CT 新指标 L/Rv 的应用受限于其耗时长,这有待计算机算法的进步;而 AST、Kobayashi 评分和上海瑞金医院的列线图操作简便、结论可靠,且后两者不增加额外检查,可以有效地减少 AVS 人数,同时在尚不具备 AVS 的医学中心,上述 3 种方法可为临床决策提供帮助。总之,AVS 仍是原醛症分型诊断的金标准,但新的分型诊断方法值得期待。

参 考 文 献

- [1] Dick SM, Queiroz M, Bernardi BL, et al. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism [J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(3):360-372. DOI:10.1515/ccml-2018-0318.
- [2] 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, 101(5):1889-1916. DOI:10.1210/jc.2015-4061.
- [3] Christakis I, Livesey JA, Sadler GP, et al. Laparoscopic adrenalectomy for Conn's syndrome is beneficial to patients and is cost effective in England [J]. J Invest Surg, 2018, 31(4):300-306. DOI:10.1080/08941939.2017.1323055.

- [4] Katabami T, Fukuda H, Tsukiyama H, et al. Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(7):1513-1520. DOI:10.1097/HJH.0000000000002070.
- [5] Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(5):607-618. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.
- [6] Melby JC, Spark RF, Dale SL, et al. Diagnosis and localization of aldosterone-producing adenomas by percutaneous bilateral adrenal vein catheterization [J]. *Prog Clin Cancer*, 1970, 4: 175-184.
- [7] Monticone S, Satoh F, Dietz AS, et al. Clinical management and outcomes of adrenal hemorrhage following adrenal vein sampling in primary aldosteronism [J]. *Hypertension*, 2016, 67(1):146-152. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06305.
- [8] Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism [J]. *Surgery*, 2004, 136(6):1227-1235. DOI:10.1016/j.surg.2004.06.051.
- [9] Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry [J]. *Hypertension*, 2011, 57(5):990-995. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168484.
- [10] Mendichovszky IA, Powlson AS, Manavaki R, et al. Targeted molecular imaging in adrenal disease-an emerging role for metomidate PET-CT [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2016, 6(4):42. DOI:10.3390/diagnostics6040042.
- [11] Hennings J, Lindhe O, Bergstrom M, et al. [11C] metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(4):1410-1414. DOI:10.1210/jc.2005-2273.
- [12] Burton TJ, Mackenzie IS, 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. DOI:10.1210/jc.2011-1537.
- [13] O'Shea PM, O'Donoghue D, Bashari W, et al. (11) C-Metomidate PET/CT is a useful adjunct for lateralization of primary aldosteronism in routine clinical practice [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(5):670-679. DOI:10.1111/cen.13942.
- [14] Bongarzone S, Basagni F, Sementa T, et al. Development of [(18)F]FAMTO: a novel fluorine-18 labelled positron emission tomography (PET) radiotracer for imaging CYP11B1 and CYP11B2 enzymes in adrenal glands [J]. *Nucl Med Biol*, 2019, 68-69:14-21. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2018.11.002.
- [15] Kamemura K, Wada N, Ichijo T, et al. Significance of adrenal computed tomography in predicting laterality and indicating adrenal vein sampling in primary aldosteronism [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(3):195-199. DOI:10.1038/jhh.2016.61.
- [16] Umakoshi H, Tsuiji M, Takeda Y, et al. Significance of computed tomography and serum potassium in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3):900-908. DOI:10.1210/jc.2017-01774.
- [17] Li S, Ren Y, Zhu Y, et al. The potential clinical application of a lower bilateral adrenal limb width ratio (L/rw) in patients with bilateral primary hyperaldosteronism [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(8):830-835. DOI:10.4158/EP-2019-0009.
- [18] Li S, Sun H, Ma L, et al. Left-versus-right-adrenal-volume ratio as a screening index before adrenal venous sampling to identify unilateral primary aldosteronism patients [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(2):347-353. DOI:10.1097/HJH.0000000000002271.
- [19] 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 (Oxf)*, 2018, 88(5):645-651. DOI:10.1111/cen.13582.
- [20] Cornu E, Steichen O, Nogueira-Silva L, et al. Suppression of aldosterone secretion after recumbent saline infusion does not exclude lateralized primary aldosteronism [J]. *Hypertension*, 2016, 68(4):989-994. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07214.
- [21] Hashimura H, Shen J, Fuller PJ, et al. Saline suppression test parameters may predict bilateral subtypes of primary aldosteronism [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(3):308-313. DOI:10.1111/cen.13757.
- [22] 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. DOI:10.1210/jc.2011-0573.
- [23] 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. DOI:10.1210/jc.2014-3551.
- [24] Moriya A, Yamamoto M, Kobayashi S, et al. ACTH stimulation test and computed tomography are useful for differentiating the subtype of primary aldosteronism [J]. *Endocr J*, 2017, 64(1):65-73. DOI:10.1507/endocrj.EJ16-0297.
- [25] Kita T, Furukoji E, Sakae T, et al. Efficient screening of patients with aldosterone-producing adenoma using the ACTH stimulation test [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(6):801-806. DOI:10.1038/s41440-018-0191-5.
- [26] 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. DOI:10.1210/jc.2012-1917.
- [27] 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. DOI:10.1210/jc.2013-3789.
- [28] Kobayashi H, Abe M, Soma M, et al. Development and validation of subtype prediction scores for the workup of primary aldosteronism [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(11):2269-2276. DOI:10.1097/HJH.0000000000001855.
- [29] Xiao L, Jiang Y, Zhang C, et al. A novel clinical nomogram to predict bilateral hyperaldosteronism in Chinese patients with primary aldosteronism [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(6):781-788. DOI:10.1111/cen.13962.

(收稿日期:2020-02-03)

(本文编辑:饶颖)