

· 综述 ·

原发性醛固酮增多症基因型与临床表型关系的研究进展

谢梦晨¹ 郭洋洋¹ 黄金慧¹ 王昕²¹南京中医药大学附属医院, 南京 210001; ²江苏省中医院内分泌科, 南京 210001

通信作者: 王昕, Email: xin.wang@njucm.edu.cn

【摘要】 原发性醛固酮增多症(PA)是继发性高血压最常见的病因,也增加了患者额外的心血管事件风险。近年来的研究揭示了PA相关的基因突变,这些突变主要发生在调控醛固酮分泌的离子通道与ATP酶的基因上,也包括了编码脚手架蛋白基因与蛋白激酶基因等。不同突变的PA引起的临床表现不尽相同。针对这些突变筛选特异性药物,具有治疗不同病因PA的潜力。本文就这些研究进行综述,以加深PA基因型与临床表型之间关联的认识,为PA精准治疗提供新的思路。

【关键词】 原发性醛固酮增多症;基因突变;靶向治疗

基金项目:江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX22_0744)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220307-03015

Association of genotype and clinical phenotype of primary aldosteronism Xie Mengchen¹, Guo Yangyang¹, Huang Jinhui¹, Wang Xin². ¹Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001; ²Department of Endocrinology, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001
Corresponding author: Wang Xin, Email: xin.wang@njucm.edu.cn

【Abstract】 Primary aldosteronism (PA) is the most common cause of secondary hypertension which increases the risk of additional cardiovascular events in patients. Recently, series of studies have revealed different genotypes of PA. These mutations mainly occur in the genes encoding the ion channels and ATPase regulating aldosterone secretion, but also genes encoding scaffold protein and protein kinase. These genotypes lead to different clinical phenotypes. Screening for specific drugs targeting those mutated molecules has the potential to treat PA. We here review the advancement of these studies for better understanding the relationship between genotypes and phenotypes and for finding precise cure method for PA.

【Keywords】 Primary aldosteronism; Genetic mutation; Targeted therapy

Fund program: Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (SJCX22_0744)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220307-03015

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是继发性高血压最常见的原因,以醛固酮自主性分泌过多为特征。与原发性高血压患者相比,PA患者的靶器官损伤以及糖代谢紊乱的风险更高^[1]。临床怀疑PA的患者应通过血浆醛固酮浓度和血浆肾素活性及其比值进行筛查。如果高血压患者醛固酮浓度升高而肾素水平降低(醛固酮/肾素比值增加),则必须通过确诊试验检测醛固酮分泌异常。一旦确诊为PA,需要进一步通过肾上腺影像学 and 肾上腺静脉采样来鉴别单侧病变和双侧病变。

下一代测序(next generation sequencing, NGS)技术的应用促进了多种与PA相关的胚系突变和体

细胞突变的发现,它们分别导致了家族性或散发性原发性醛固酮增多症。这些突变主要发生在编码产物调控膜电位与离子通道的基因上^[2-4],也可发生在编码蛋白激酶与转录因子的基因上^[5-6],并导致了不同的临床表现。针对这些突变还可以筛选、设计特异性治疗PA的药物,为PA的精准治疗提供手段。本文就这些研究的进展进行系统综述。

1 胚系突变和家族性原发性醛固酮增多症

仅有约5%的PA患者为家族聚集形式,目前已经报道了4种形式的家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism, FH): I、II、III和IV型(表1)。

1.1 嵌合基因与FH-I FH-I也称为糖皮质激素

可治性醛固酮增多症 (glucocorticoid remedial aldosteronism, GRA), 其致病机制为染色体不平衡的重组导致 11 β -羟化酶 (cytochrome P450 family 11, subfamily B, member 1, *CYP11B1*) 基因的调控区与醛固酮合酶 (cytochrome P450 family 11, subfamily B, member 2, *CYP11B2*) 的编码区融合, 形成嵌合基因, 导致 *CYP11B2* 在肾上腺皮质异位 (束状带和网状带) 表达, 并受到促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的调控, 18-氧皮质醇及 18-羟皮质醇升高。GRA 特征是儿童期或青年期患有严重的高血压, 伴有常染色体显性遗传; 此外在 GRA 患者中低血钾症并不常见, 但早发性脑血管事件 (主要是由于颅内动脉瘤破裂导致的出血性中风) 的患病率较高^[7]。FH-I 的表型和外显率是高度可变的, 通常难以检测。有家族史和 (或) 早期 PA 发病 (<20 岁) 或早发中风的 PA 患者建议进行嵌合基因检测^[8]。

1.2 *CLCN2* 突变与 FH-II II 型是最常见的 FH 类型。*CLCN2* 突变导致 ClC-2 通道功能增强, 氯离子外流增加, 导致膜去极化、钙信号激活和 *CYP11B2* 表达增加。*CLCN2* 胚系突变常见位点见表 1。*CLCN2* 胚系突变导致的 FH-II 患者表现为早发性 PA 和高血压, 常伴有低钾血症^[2]。FH-II 的表型是多变的, 在临床、生化和表型上与体细胞突变导致的 PA 没有显著区别, 且糖皮质激素治疗无效。由于其患病率相对较高, 指南建议所有高血压一级亲属的 PA 患者都应接受筛查测试^[8]。

1.3 *KCNJ5* 突变与 FH-III *KCNJ5* 突变可以诱导膜去极化, 引起电压门控钙通道开放和胞内 Ca²⁺ 浓度增加, 促进醛固酮产生增加。目前为止, 已经报道了 6 个与 FH-III 相关的 *KCNJ5* 胚系突变 (p. Thr158Ala, p. Gly151Glu, p. Gly151Arg, p. Ile157Ser, p. Tyr152Cys, p. Glu145Gln)。同一胚系突变位点的患

者有相似的临床表型, 如 p. Gly151Glu 突变的携带者在影像学检查时并未显示肾上腺增生^[9], 携带 p. Tyr152Cys 突变的患者表现出相对较轻的表型等^[10]。最近报道的一例患 FH-III (*KCNJ5* 的 p. Glu145Gln 突变) 的男性儿童表现为严重 PA 和典型库欣综合征^[11]。体外电生理学研究表明, p. Gly151Glu 突变与通道功能严重受损有关, 大量 Na⁺ 进入导致渗透性休克和细胞死亡, 但少数的醛固酮细胞产生的醛固酮就足以引起高血压^[9]。这就解释了部分患者未检测到肾上腺影像学改变。

1.4 *CACNA1H* 突变与 FH-IV *CACNA1H* 胚系突变引起 FH-IV。其致病机制为增加电压依赖性通道负电位转移或使电压依赖性通道失活延缓, 导致 Ca²⁺ 流入量增加。*CACNA1H* p1549, p196, p2083, p1951, p890 位点突变均见于 FH-IV, 且不同位点突变的临床表现存在很大的异质性。*CACNA1H* 的 p. Met1549Val 突变可表现为发育迟缓、注意力缺陷或肾上腺微增生^[12], 体外研究还发现该突变可使醛固酮分泌升高 7 倍^[13]。1 例 p. Arg890His 位点突变的年轻女性表现为长期低钾血症但不伴有明显高血压^[14], 血压范围为 96 ~ 133/59 ~ 95 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。p. Ser196Leu 和 p. Pro2083Leu 位点突变表现为低钾血症、高血压和 PA 家族史; p. Val1951Glu 位点突变表现为单侧肾上腺结节、低钾血症^[14]。

1.5 其他胚系突变 PA、癫痫和神经异常的复杂综合征与编码 L 型钙通道的 *CACNA1D* 的新生胚系基因突变有关。*CACNA1D* 中的胚系突变引起钙通道门控的典型变化, 增强了神经元、内分泌和其他电活动模式中的通道活性 (通道功能的增益)^[15]。目前观察到的临床表现包括严重的发育障碍、智力障碍, 神经系统症状 (包括癫痫发作、自闭症谱系障碍等); 在某些情况下伴有内分泌症状, 表现为 PA、先天性高胰岛素性低血糖或两者兼有^[15]。

表 1 家族性 PA 的基因型与临床表型

类型	染色体定位	基因突变	临床特征
FH-I	8q24	<i>CYP11B2/CYP11B1</i> 嵌合基因	(1) 儿童期严重的高血压, 低钾血症不常见 (2) 早发性脑血管事件
FH-II	3q27	<i>CLCN2</i> (Arg172Gln, Met22Lys, Lys362del, Ser865Arg, Tyr26Asn)	早发性 PA
FH-III	11q24	<i>KCNJ5</i> (Thr158Ala, Gly151Glu, Gly151Arg, Ile157Ser, Tyr152Cys, Glu145Gln)	(1) 从轻度 PA 形式到重度早发性 PA (2) 严重低钾血症、高浓度尿类固醇
FH-IV	16p13	<i>CACNA1H</i> (Met1549Val, Met1549Ile, Ser196Leu, Pro2083Leu, Val1951Glu)	早发性心脏病、智力迟钝、发育障碍

注: FH: 家族性醛固酮增多症; *CYP11B1*: 11 β -羟化酶基因; *CYP11B2*: 醛固酮合酶基因; PA: 原发性醛固酮增多症

2 体细胞突变与原发醛固酮增多症

2.1 *KCNJ5* 突变 对 474 个醛固酮腺瘤 (aldosterone-producing adenomas, APA) 标本进行 NGS 测序,其中 38% 为 *KCNJ5* 突变^[3]; *KCNJ5* 突变在东亚 APA 患者中更常见^[16]。 *KCNJ5* 体细胞突变位点较多(表 2),携带该基因突变的患者更年轻,女性更多,瘤体较大,血浆醛固酮水平高,血钾与其它突变导致的 PA 患者无明显差异^[16]。研究还发现 *KCNJ5* 突变的 APA 患者血浆混合性类固醇 18-氧皮质醇高于其他突变的患者^[17],这是由于 *KCNJ5* 突变的 APA 主要由表达 17 α -羟化酶的束状带细胞组成。

2.2 *CLCN2* 突变 2019 年 Dutta 等^[18]首次报道了一例 *CLCN2* 体细胞突变 (p. Gly24Asp), 2020 年 Rege 等^[19]通过测序发现了另一种 *CLCN2* 体细胞突变 (c. 64-2_74del)。这两种 *CLCN2* 体细胞突变都显示出与 *KCNJ5* 体细胞突变相似的 *CYP11B2* 表达水平^[19],并表现出经典的 PA 表型,即高血压、低血钾、单侧肾上腺腺瘤、血浆醛固酮水平高^[18-19]。

2.3 *ATP1A1* 突变 ATP 酶编码基因突变包括 *ATP1A1* 和 *ATP2B3*。到目前为止,共报告了 13 种不同的 *ATP1A1* 和 9 种 *ATP2B3* 体细胞突变(表 2)。ATP 酶突变的 APA 较罕见, *ATP1A1* 突变占散发性 APA 的 5.3%,而 *ATP2B3* 突变仅占 1.7%^[3]。有限的数据提示 ATP 酶突变会导致严重的临床表现,如较高的血浆醛固酮水平和严重的低钾血症^[4]。

2.4 *CACNA1H* 突变 近两年还发现了 2 种罕见的 *CACNA1H* 体细胞突变 (p. Val1937Met 和 p. Ile1430Thr)^[20-21],它们导致的 APA 特征均为单侧肾上腺微小结节, *CYP11B2* 免疫染色均呈散在性,说明结节内产生醛固酮细胞的多起源性,与此相反,邻近肾上腺组织中产生醛固酮的微结节 *CYP11B2* 免疫染色呈聚集性^[20-21]。

2.5 *CACNA1D* 突变 *CACNA1D* 体细胞突变主要发生于球状带细胞,已报道了 25 个氨基酸残基的至少 31 种突变(表 2)。 *CACNA1D* 体细胞突变的发生率为 9.3%^[3],仅次于 *KCNJ5*,但不同的是, *CACNA1D* 突变更分散地分布在其结构中,因此,建议对 APA 患者的 *CACNA1D* 基因进行全长基因测序^[15]。 *CACNA1D* 突变患者通常为男性,年龄较大,低钾程度轻;影像学表现为瘤体较小。

2.6 其他基因的体细胞突变 2%~5% 的 APA 患

者中发现了编码转录因子 β 1-连环蛋白的 *CTNNB1* 的体细胞突变^[4]。最近在 *CTNNB1* 突变患者中也发现了编码 G 蛋白的 *GNAI1* 和 *GNAQ* 突变,这些患者在青春期、妊娠期和更年期更容易发生 PA^[22]。在少数病例中发现了编码蛋白激酶 A 的 *PRKACA* 的体细胞突变^[6]。由于该突变与产生皮质醇腺瘤和肾上腺皮质癌中发现的突变相似,它们在 APA 进展中的具体作用仍不明确。

3 PA 相关的治疗药物

3.1 盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs) 目前临床上常用的 MRAs 主要包括螺内酯和依普利酮。对于双侧肾上腺病变的患者,建议采用 MRAs 治疗而非外科手术^[8]。然而,螺内酯易引起男性乳腺发育、勃起功能障碍和女性痛经等不良反应。依普利酮作为一种高选择性的 MRAs,不良反应较少,但降压效果不如螺内酯^[23]。作为新一代非甾体类 MRAs,非奈利酮目前被推荐用于慢性肾病的治疗,比甾体 MRAs 具有更显著的心肾终末器官保护作用^[24];非奈利酮可降低尿蛋白、减少心室重塑,且高钾血症发生率较低^[24],无性激素相关。这可能为 PA 提供新的治疗选择。

3.2 糖皮质激素 诊断为 FH-I 的患者,应使用小剂量的外源性糖皮质激素(如地塞米松 0.125~0.250 mg/d)进行治疗,以抑制 ACTH 分泌^[8]。

3.3 钙通道阻滞剂

3.3.1 L 型钙通道阻滞剂 体外研究表明,L 型钙通道阻滞剂维拉帕米强烈抑制 p. Leu168Arg 突变通道^[25],尽管《2016 美国内分泌学会临床实践指南》指出维拉帕米并不影响 PA 初筛试验^[8];相比维拉帕米,硝苯地平表现出较弱的抑制作用。

3.3.2 T 型钙通道阻滞剂 T 型钙通道阻滞剂米贝拉地尔可完全消除 *CACNA1H* (p. Met1549Val) 突变对 *CYP11B2* 表达的影响,抑制醛固酮生成^[13],表明该类药物可能对 FH-IV 型有效。

3.4 大环内酯类抗生素 高通量化合物库筛选发现大环内酯类抗生素罗红霉素可以抑制 *KCNJ5* 的 p. Gly151Arg 和 p. Leu168Arg 突变分子的功能^[26],抑制 *CYP11B2* 表达从而减少醛固酮产生,并在体内实验中被验证;进一步研究表明, *KCNJ5* 突变同样被大环内酯类衍生物选择性抑制,提示大环内酯类衍生物具有治疗部分 *KCNJ5* 突变的 APA 的潜力。

表 2 散发 PA 中体细胞突变与临床表型

基因	突变		临床表型
KCNJ5	Arg115Trp	Thr148_Thr149insArg	Ile157del
	Trp126Arg	Thr149ins	Ile157Lys
	Ala139_Phe142dup	Ile150_Gly151insMet	Thr158Ala
	Ile144_Glu145insAla146	Gly151Arg	Leu168Arg
	Glu145Gln	Gly153_Gly164dup	Glu246Gly
CLCN2	Thr148Ile_Thr149Ser	Phe154Cys	
	Gly24Asp	c. 64-2_74del	经典的 PA 表型,即高血压、低血钾、单侧肾上腺腺瘤、血浆醛固酮水平高
ATP1A1	Gly99Arg	Leu104Arg	Phe956_Glu961del
	Phe100_Leu104del	Ile322_Ile325del	Phe959_Glu961del
	Met102_Leu103del	Ile327Ser	Glu960_Leu964del
	Met102_Ile106del	Val332Gly	GluGluThrAla963Ser
	Leu103_Leu104del		
ATP2B3	Tyr410Asp	Val426_Val427del	
	Thr423_Leu425del	Val426_Val429del	
	Val424_Leu425del	Val426Gly_Val427Gln	
	Val424_Val426del	Val427_Val428del	
CACNA1H	Leu425_Val426del		
	Val1937Met	Ile1430Thr	
	Val259Asp	Val748Ile	Ala998Ile
	Val401Leu	Ile750Met	Ala998Val
	Gly403Arg	Ile750Phe	Ala998Val
CACNA1D	Gly403Arg	Val752Gly	Val1151Phe
	Glu412Asp	Phe767Val	Ile1152Asn
	Ser652Leu	Ile770Met	Val1153Gly
	Leu655Pro	Val979Asp	Pro1336Arg
	Tyr741Cys	Val981Asn	Val1338Met
CTNNB1	Phe747Leu	Arg990His	Val1353Met
	Phe747Val	Arg993Ser	Met1354Ile
	Phe747Cys		
	Ser33Cys	Thr41Ala	
	Gly34Arg	Ser45Ph	
	Ala39Glu. fs * 3	Ser45Pro	

注: CYP11B2; 醛固酮合酶基因; PA; 原发性醛固酮增多症

3.5 钠通道阻滞剂 突变的 *KCNJ5* 增加胞内 Na^+ , 导致钠依赖性通道激活, 体外实验表明钠通道阻滞剂阿米洛利有效抑制 p. Leu168Arg 突变通道^[25]。

3.6 醛固酮合酶抑制剂 (aldosterone synthase inhibitor, ASI) 考虑到长期使用 MRAs 会增强非醛固酮受体介导的效应, PA 患者可选用 ASI。在动物模型中, ASI 的有效性和 (或) 安全性优于 MRAs^[27]。对于难治性高血压, 醛固酮合酶的选择性抑制是必不可少的, 但由于皮质醇合酶与醛固酮合酶具有 93% 的序列相似性, 因此很难实现。Baxdrostat 为新一代 ASI, 在临床前和 1 期研究中, Baxdrostat 对酶抑制的选择性为 100 : 1, 并诱导血浆醛固酮的剂量依赖性降低, 但没有降低皮质醇水平^[28]。这可能成为治疗

难治性高血压的新型有力工具。

综上, 陆续揭示的 PA 相关基因突变加深了我们对 PA 发病机制及其临床表现的认识, 基于这些分子机制设计筛选出的药物, 也为将来靶向精准治疗 PA 提供了新的思路与可能手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
- [2] 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. DOI: 10. 1038/s41588-018-0048-5.
- [3] Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riestner A, et al. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma [J]. *Hypertension*, 2014, 64 (2) : 354-361. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 114. 03419.
- [4] Kitamoto T, Suematsu S, Yamazaki Y, et al. Clinical and steroidogenic characteristics of aldosterone-producing adenomas with *ATPase* or *CACNA1D* gene mutations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2):494-503. DOI: 10. 1210/jc. 2015-3284.
- [5] Teo AE, Garg S, Shaikh LH, et al. Pregnancy, primary aldosteronism, and adrenal *CTNNB1* mutations [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(15):1429-1436. DOI: 10. 1056/NEJMoa1504869.
- [6] Rhayem Y, Perez-Rivas LG, Dietz A, et al. *PRKACA* somatic mutations are rare findings in aldosterone-producing adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (8) : 3010-3017. DOI: 10. 1210/jc. 2016-1700.
- [7] Young WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism; practical clinical perspectives [J]. *J Intern Med*, 2019, 285 (2) : 126-148. DOI: 10. 1111/joim. 12831.
- [8] 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.
- [9] 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 U S A*, 2012, 109(7):2533-2538. DOI: 10. 1073/pnas. 1121407109.
- [10] 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) : 1861-1865. DOI: 10. 1210/jc. 2013-2428.
- [11] Tong A, Liu G, Wang F, et al. A novel phenotype of familial hyperaldosteronism type III; concurrence of aldosteronism and cushing's syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (11) : 4290-4297. DOI: 10. 1210/jc. 2016-1504.
- [12] Daniil G, Fernandes-Rosa FL, Chemin J, et al. *CACNA1H* mutations are associated with different forms of primary aldosteronism [J]. *EBioMedicine*, 2016, 13:225-236. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2016. 10. 002.
- [13] Reimer EN, Walenda G, Seidel E, et al. *CACNA1H* (M1549V) mutant calcium channel causes autonomous aldosterone production in HAC15 cells and is inhibited by mibefradil [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(8):3016-3022. DOI: 10. 1210/en. 2016-1170.
- [14] Wulczyn K, Perez-Reyes E, Nussbaum RL, et al. Primary aldosteronism associated with a germline variant in *CACNA1H* [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12 (5) : e229031. DOI: 10. 1136/bcr-2018-229031.
- [15] Ortner NJ, Kaserer T, Copeland JN, et al. De novo *CACNA1D* Ca²⁺ channelopathies; clinical phenotypes and molecular mechanism [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(7):755-773. DOI: 10. 1007/s00424-020-02418-w.
- [16] Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, et al. A meta-analysis of somatic *KCNJ5* K(+) channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8):E1089-E1095. DOI: 10. 1210/jc. 2015-2149.
- [17] Williams TA, Peitzsch M, Dietz AS, et al. Genotype-specific steroid profiles associated with aldosterone-producing adenomas [J]. *Hypertension*, 2016, 67 (1) : 139-145. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 115. 06186.
- [18] Dutta RK, Arnesen T, Heie A, et al. A somatic mutation in *CLCN2* identified in a sporadic aldosterone-producing adenoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(5):K37-K41. DOI: 10. 1530/EJE-19-0377.
- [19] Rege J, Nanba K, Blinder AR, et al. Identification of somatic mutations in *CLCN2* in aldosterone-producing adenomas [J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(10):bvaa123. DOI: 10. 1210/jendso/bvaa123.
- [20] Tseng CS, Peng KY, Wang SM, et al. A novel somatic mutation of *CACNA1H* p. V1937M in unilateral primary hyperaldosteronism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:816476. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 816476.
- [21] Nanba K, Blinder AR, Rege J, et al. Somatic *CACNA1H* mutation as a cause of aldosterone-producing adenoma [J]. *Hypertension*, 2020, 75 (3) : 645-649. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 119. 14349.
- [22] Zhou J, Azizan EAB, Cabrera CP, et al. Somatic mutations of *GNA11* and *GNAQ* in CTNNB1-mutant aldosterone-producing adenomas presenting in puberty, pregnancy or menopause [J]. *Nature Genetics*, 2021, 53 (9) : 1360-1372. DOI: 10. 1038/s41588-021-00906-y.
- [23] Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism [J]. *J Hypertens*, 2011, 29 (5) : 980-990. DOI: 10. 1097/HJH. 0b013e3283455ca5.
- [24] Georgianos PI, Agarwal R. Mineralocorticoid receptor antagonism in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6 (9) : 2281-2291. DOI: 10. 1016/j. ekr. 2021. 05. 027.
- [25] Tauber P, Penton D, Stindl J, et al. Pharmacology and pathophysiology of mutated *KCNJ5* found in adrenal aldosterone-producing adenomas [J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (4) : 1353-1362. DOI: 10. 1210/en. 2013-1944.
- [26] Scholl UI, Abriola L, Zhang C, et al. Macrolides selectively inhibit mutant *KCNJ5* potassium channels that cause aldosterone-producing adenoma [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7):2739-2750. DOI: 10. 1172/JCI91733.
- [27] Zhang SL, Gao JW, Guo Y, et al. Associations between metabolic profiles and target-organ damage in Chinese individuals with primary aldosteronism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:547356. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 547356.
- [28] Forzano I, Mone P, Varzideh F, et al. The selective aldosterone synthase inhibitor baxdrostat significantly lowers blood pressure in patients with resistant hypertension [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1097968. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 1097968.

(收稿日期:2022-03-07)