

· 综述 ·

常见内分泌高血压的筛查要点

涂梦琴¹ 廖云艳¹ 宋颖¹ 胡金波¹ 郑燕² 李启富¹¹重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016; ²重庆垫江县人民医院内分泌科, 重庆 408300

通信作者: 李启富, Email: liqifu@yeah.net

【摘要】 内分泌高血压(endocrine hypertension)指内分泌疾病导致的继发性高血压,部分可被治愈或有特异性治疗措施。除表现为高血压外,常无特殊临床表现,容易被漏诊、误诊。为便于理解及鉴别诊断,本文按发病机制对常见几类内分泌高血压依次阐述。内容主要包括高血压发生机制、筛查重点人群、筛查方式、注意事项。本文参考国内外指南、共识及近期文献,旨在提高临床医生对内分泌高血压的识别能力。

【关键词】 高血压;内分泌高血压;筛查对象;筛查方式

基金项目:国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项“不同亚型肾上腺源性库欣综合征诊断与治疗新策略研究”项目(总项目编号:2022YFC2505300,子课题编号:2022YFC2505301, 2022YFC2505302, 2022YFC2505306);国家自然科学基金重点联合项目(U21A20355)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230128-01033

Key points for screening common endocrine hypertension Tu Mengqin¹, Liao Yunyan¹, Song Ying¹, Hu Jinbo¹, Zheng Yan², Li Qifu¹. ¹Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ²Chongqing Dianjiang County People's Hospital, Endocrinology, Chongqing 408300, China

Corresponding author: Li Qifu, Email: liqifu@yeah.net

【Abstract】 Endocrine hypertension is a secondary hypertension caused by endocrine diseases. Some can be cured, and the other has specific treatments. In addition to hypertension, it often has no special clinical manifestations and is easy to be misdiagnosed. For better understanding and distinguishing, this review will elaborate on several common types of endocrine hypertension according to their pathogenesis. The contents included pathogenesis, candidate and method for screening, and its relative precautions. Based on domestic and foreign guidelines, consensuses and recent literatures, this review aims to improve the ability of clinicians to recognize endocrine hypertension.

【Keywords】 Hypertension; Endocrine hypertension; Screening candidate; Screening methods

Fund program: National Key Research and Development Program "Prevention and Control of Major Chronic Non-communicable Diseases" Key special project "Research on New strategies for the diagnosis and treatment of different subtypes of Adrenal Cushing's syndrome" (total project number: 2022YFC2505300, subproject number: 2022YFC2505301, 2022YFC2505302, 2022YFC2505306); Key Joint Project of the National Natural Science Foundation of China(U21A20355)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230128-01033

根据病因,高血压可分为原发性高血压和继发性高血压,其中内分泌高血压是最常见的继发性高血压,其患病率占有所有高血压的 15%~20%^[1]。与原发性高血压相比,内分泌高血压患者心脑血管并发症和死亡风险更高,危害更大,因此早期诊断及

治疗具有重要意义。但由于临床医生重视不够等原因,常常被误诊、漏诊。本文根据国内外指南、共识及文献,对常见内分泌高血压疾病发生机制、筛查重点人群、筛查方式和注意事项进行综述,旨在提高临床医生对该类疾病的认识。

为便于理解及鉴别诊断,本文根据发病机制将常见内分泌高血压分为 7 类(表 1):儿茶酚胺过多、醛固酮过多、去氧皮质酮过多、糖皮质激素过多(或作用增强)、肾集合管上皮钠通道激活、综合作用、其他。

1 儿茶酚胺过多:嗜铬细胞瘤与副神经节瘤(pheochromocytomas and paragangliomas, PPGLs)

PPGLs 起源于肾上腺髓质(80%~85%)、交感神经节(15%~20%)的嗜铬组织,分泌过量儿茶酚胺,致动脉血管收缩,引发高血压、代谢紊乱,也可造成严重的心、脑、肾血管并发症,甚至死亡。典型症状为“头痛、心悸、多汗”三联征。但 5%~15% 的患者无症状,易漏诊。

筛查人群^[2-3]:(1)高血压合并三联征。(2)体位性低血压。(3)怀疑 PPGLs(如阵发性高血压,难治性高血压,不明原因休克、心衰、晕厥等)。(4)肾上腺肿块(尤其结节直径 ≥ 4 cm 或 CT 值 ≥ 20 HU)。(5)有家族史、新诊断 PPGLs 的一级亲属。

筛查方式:首选血或尿甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN)、甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)测定(合称为 MNs)。一般高于参考值上限 3 倍提示 PPGLs。使用高效液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)灵敏性可达到 97%、特异性 93%^[4]。

注意事项:部分患者 MNs 可正常,也可略微升高。少数血压正常,即寂静性嗜铬细胞瘤(隐匿性嗜铬细胞瘤);起源于颈部及颅底副交感神经组织的副神经节瘤以分泌多巴胺为主;约 40% 的 PPGLs

患者基因突变^[5]。此外, MNs 增高也不一定是 PPGLs,其受患者采血体位、休息情况、药物、应激等干扰。

2 醛固酮过多

2.1 原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA) PA 是最常见的内分泌性高血压,因肾上腺皮质病变致醛固酮自主过度分泌,增强肾脏对钠离子及水分的吸收,血容量增加致高血压发生,以高血压伴或不伴低血钾为主要表现。

筛查人群^[6-7]:建议所有高血压患者至少进行 1 次 PA 筛查,尤其是新诊断高血压、难治性高血压、合并低血钾者。

筛查方式:首选非卧位 2 h 的血浆醛固酮/肾素值(aldosterone to renin ratio, ARR)。检测方法为化学发光法和放射免疫法,前者简便、快速、应用更广。ARR 切点与检测方法、试剂盒等有关,推荐基于肾素浓度的切点为 2.0 ng/dl(mU/L),而基于肾素活性的切点为 30 ng/dl($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),敏感度均超过 90%^[8]。

注意事项:除 ARR 增高外,PA 患者的血浆醛固酮浓度一般 ≥ 8 ng/dl。需考虑降压药物的影响,必要时进行药物洗脱(停药或更换为非二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂、 α_1 -受体阻滞剂等影响较小的药物)。当患者只服用可能导致假阴性的药物,如二氢吡啶类钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、排钾利尿剂等,若 ARR 增高,则需进行确诊试验;若 ARR 正常,合并肾上腺结节、低血钾等,需进行药物洗脱 2 周后再完善 ARR。

表 1 常见内分泌高血压的分类、筛查对象、筛查方式及鉴别线索

分类	筛查对象	筛查方式	鉴别线索	
			血醛固酮/肾素	低血钾
嗜铬细胞瘤和副神经节瘤	可疑人群	MNs	—	—
醛固酮增多症				
原发性醛固酮增多症	所有高血压患者	ARR	\uparrow/\downarrow	可有
继发性醛固酮增多症:肾动脉狭窄、肾素瘤	可疑人群	影像学检查	\uparrow/\uparrow	可有
去氧皮质酮过多				
CAH:11 β -羟化酶缺乏症、17 α -羟化酶缺乏症	可疑人群	DOC 等	\downarrow/\downarrow	有
去氧皮质酮瘤	可疑人群	DOC 等	\downarrow/\downarrow	有
原发性皮质醇抵抗	可疑人群	DOC 等	\downarrow/\downarrow	有
糖皮质激素过多(或作用增强)				
库欣综合征	可疑人群	1 mg-DST	—	可有
表观盐皮质激素增多:遗传或获得性	可疑人群	尿 F/E	\downarrow/\downarrow	有
Liddle 综合征	可疑人群	家族史等	\downarrow/\downarrow	有
阻塞性睡眠呼吸暂停	可疑人群	PSG	\uparrow/\downarrow	—
其他:肢端肥大症、甲状腺功能亢进	可疑人群	其他	—	—

注:CAH:先天性肾上腺皮质增生;Liddle 综合征:假性醛固酮增多症;MNs:血或尿甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素;ARR:血浆醛固酮/肾素值;DOC:脱氧皮质酮;1 mg-DST:1mg 地塞米松过夜抑制试验;F/E:皮质醇/皮质酮;PSG:多导睡眠监测;—:可增高或降低

当患者只服用可能导致假阳性的药物,如 β 受体阻滞剂、可乐定等,若 ARR 正常,可排除诊断;若 ARR 增高,需药物洗脱 2 周后筛查。盐皮质激素受体拮抗剂对检测的影响最大,需进行药物洗脱 4 周后,再进行 ARR 检测。

2.2 继发性醛固酮增多症 各种病变导致肾素过度分泌,从而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),引起继发性醛固酮增多。血管紧张素收缩血管、醛固酮致水钠潴留,均引起高血压。继发性醛固酮增多症多由肾动脉狭窄、肾缺血等引起,也可见于肾素瘤。其临床表现和生化检查与 PA 相似,但血肾素浓度或活性增高,而 PA 的血肾素浓度或活性降低。但血容量不足(如利尿剂使用)、心力衰竭、肝功能衰竭等引起的继发性醛固酮增多症,高血压少见^[9]。

2.2.1 肾动脉狭窄 肾动脉狭窄常见动脉粥样硬化性疾病、大动脉炎、肌纤维发育不良等。主要表现为高血压(舒张压升高明显)、肺水肿,终末致肾功能不可逆性损伤。

筛查人群^[10]:(1)年龄<40 岁的新发高血压。(2)应用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂后肾功能恶化(肌酐水平升高>30%)。(3)肾萎缩(双侧肾脏大小不对称>1.5 cm)。(4)原因不明的肺水肿。(5)脐周血管杂音。

筛查方式:血浆肾素、血浆醛固酮浓度同时增高是重要线索。肾上腺计算机断层血管成像(CTA)、磁共振血管造影(MRA)和肾动脉造影可协助诊断。

2.2.2 肾素瘤 肾素瘤罕见,多起源于肾小球旁细胞。影像学提示肾实质内圆形或卵圆形包块。肾静脉(或精索静脉、卵巢静脉)取血可协助诊断。

3 去氧皮质酮增多

去氧皮质酮增多因脱氧皮质酮(deoxycorticosterone, DOC)过量,激活盐皮质激素受体(MR),肾小管保钠排钾,致水钠潴留,引起高血压,且反馈抑制 RAAS 系统。共同特点为高血压、低血钾、低醛固酮、低肾素。

3.1 先天性肾上腺皮质增生(congenital adrenal hyperplasia, CAH) CAH 因基因异常致体内甾体激素主要合成路径的酶缺乏,合成 DOC 的通路活跃。能引起高血压的是 11β -羟化酶缺乏症和 17α -羟化酶缺乏症。

筛查人群:高血压伴性发育异常(女性男性化和男性性早熟提示 11β -羟化酶缺乏;原发性闭经和

假两性畸形提示 17α -羟化酶缺乏)。

筛查方式:高血压伴低血钾以及低肾素和低醛固酮血症是重要线索。宜测定血 DOC、皮质酮、雄烯二酮、睾酮及硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)。 11β -羟化酶缺乏症表现为血 DOC、雄烯二酮、睾酮及 DHEA-S 水平增高,皮质酮降低; 17α -羟化酶缺乏症表现为血 DOC、皮质酮增高,雄激素降低^[9,11]。基因检测可确诊。

3.2 分泌 DOC 的肿瘤 这类肿瘤罕见,分泌大量 DOC,表现为高血压伴低血钾、性发育异常等。通常体积巨大且具有恶性潜能。影像学显示较大肾上腺肿物。

3.3 原发性皮质醇抵抗(primary cortisol resistance, PCR) 发病机制是糖皮质激素受体(GR)基因缺陷致 GR 异常,糖皮质激素的作用减弱,负反馈产生过量促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇、DOC,从而激活醛固酮受体。患者表现为高血压伴低血钾,血 ACTH、皮质醇增高,血肾素、醛固酮降低,以及性发育异常等。基因检测可确诊。

4 糖皮质激素相关疾病

4.1 Cushing 综合征(Cushing syndrome, CS) 该病产生过量糖皮质激素,典型表现为满月脸、紫纹等,75%~80%表现为高血压^[9]。但 6%~43%的患者可无明显 CS 表现,属于亚临床 CS^[12]。CS 高血压的发生与以下因素有关:过量糖皮质激素可激活醛固酮受体、DOC 过多等。

筛查人群:典型表现者,疑诊 CS(高血压、糖尿病、骨质疏松症等),肾上腺结节。

筛查方式:1 mg 过夜地塞米松抑制试验,当次晨 8:00 皮质醇浓度 >50 nmol/L(或 1.8 μ g/dl)提示 CS^[13]。

注意事项:肠道疾病引起地塞米松吸收不良,药物(如利福平)加速地塞米松代谢,及肝炎致皮质类固醇结合球蛋白水平升高,均可造成假阳性;白蛋白水平降低(如肾病综合征)可导致假阴性。需注意,精神疾病、长期酗酒、多囊卵巢综合征和肥胖有类似 CS 的症状,筛查试验结果也可能为阳性^[14]。

4.2 表观盐皮质激素增多(apparent mineralocorticoid excess, AME) 先天性 AME 以幼儿和青少年多见。16 号染色体上的 11β -羟化类固醇脱氢酶 2(11β HSD2)基因点突变致皮质醇不能转变为无活性的皮质酮从而激活局部醛固酮受体,水钠潴留引

起高血压;反馈抑制 RAAS 系统,引起低肾素、低醛固酮。获得性 AME 通常因甘草、唑类抗真菌药等抑制酶活性引起^[15]。

筛查人群:早发高血压、出生时低体重、非生长激素缺乏引起的发育障碍。

筛查方式:高血压伴低血钾、低肾素和低醛固酮、出生时低体重、产后发育障碍是重要线索。宜测定 24 h 尿皮质醇与皮质酮比值(F/E)判断酶的活性,正常人<4;比值增高说明酶活性低下,典型病例>10 倍正常值^[9]。基因检测可确诊。

5 上皮钠通道激活:Liddle 综合征(Liddle's syndrome, LS)

基因突变致肾集合管上皮钠离子通道(ENaC)激活,过度保钠排钾,患者可表现为类似 PA 的症状。

筛查人群^[16]:高血压家族史;螺内酯治疗高血压无效;一级亲属。

筛查方式:高血压、低血钾、低醛固酮、低肾素是重要线索。基因检测确诊。

6 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea, OSA)

OSA 因睡眠中反复部分或完全气道关闭,引起低通气或呼吸暂停,对机体的影响是多系统和多机制的。30%~70%的患者有高血压^[17],与交感神经激活、血管内壁损伤、代谢紊乱等多机制相关。

筛查人群:高血压伴打鼾、白天嗜睡等;鼻咽颌面部结构特殊(上气道小、咽腔狭窄、颈围增大等);家族史。

筛查方式:多导睡眠监测(PSG)是 OSA 的首选检查方式。

7 其他

肢端肥大症患者体内有大量生长激素。因血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及生长激素激活 RAAS,或者 IGF-1 直接改变血管阻力等原因,8%~55%的患者可表现为高血压^[18]。典型表现为肢体末端肥大、容貌粗化、视力及视野障碍等。临床表现可初步识别该病,推荐 IGF-1 筛查,采用化学发光法测定。

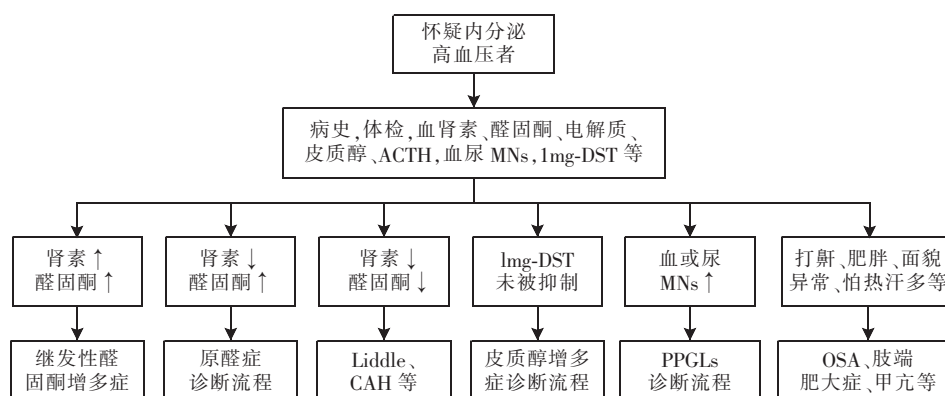
甲状腺功能亢进引起轻度高血压。因内皮素-1 及其受体活跃,直接影响血管张力,20%~68%的患者收缩压升高^[19]。典型表现为突眼、易激多汗、消瘦腹泻、甲状腺肿等。临床表现可初步识别该病,推荐血清游离甲状腺素(FT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)和促甲状腺激素(TSH)筛查,采用化学发光法测定。

原发性甲状旁腺功能亢进患者体内有大量甲状旁腺激素。47%~63%的患者有高血压^[20],血压增高可能机制为高血钙收缩血管平滑肌,或者血管钙化引起血压升高。典型表现为骨质疏松、肾结石、消化性溃疡等多系统紊乱。推荐血清甲状旁腺激素和 24 h 尿钙排泄检测筛查。

8 结语

综上所述,内分泌高血压是常见的继发性高血压,所有高血压患者均应除外内分泌高血压。发病机制不同,其筛查人群和筛查方式也不同。高血压伴低血钾是疑诊重要线索,血肾素与醛固酮对鉴别诊断有提示作用。临床工作者应重视高血压病因的识别,进行对应的筛查检测(图 1),从而提高高血压的诊治水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突



注:1 mg-DST:1 mg 地塞米松过夜抑制试验;MNs: 血或尿甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素;ACTH: 促肾上腺皮质激素;CAH:先天性肾上腺皮质增生;Liddle: Liddle 综合征或假性醛固酮增多症;PPGLs:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤;OSA: 阻塞性睡眠呼吸暂停;原醛症:原发性醛固酮增多症;甲亢:甲状腺功能亢进症

图 1 内分泌高血压筛查流程^图

参 考 文 献

- [1] Fernandes-Rosa FL, Boulkroun S, Fedlaoui B, et al. New advances in endocrine hypertension: from genes to biomarkers [J]. *Kidney Int*, 2023, 103 (3): 485-500. DOI: 10. 1016/j. kint. 2022. 12. 021.
- [2] Cerqueira A, Seco T, Costa A, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: a review of diagnosis, management and treatment of rare causes of hypertension [J]. *Cureus*, 2020, 12 (5): e7969. DOI: 10. 7759/cureus. 7969.
- [3] 肾上腺意外瘤多学科管理专家组. 肾上腺意外瘤多学科管理专家共识 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15 (04): 325-336. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 115807-20210723-00225.
- [4] Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (6): 552-565. DOI: 10. 1056/NEJMr1806651.
- [5] Richter S, Garrett TJ, Bechmann N, et al. Metabolomics in paraganglioma: applications and perspectives from genetics to therapy [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30 (6): e220376. DOI: 10. 1530/ERC-22-0376.
- [6] Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al; Task Force Committee on Primary Aldosteronism, The Japan Endocrine Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism—the Japan Endocrine Society 2009 [J]. *Endocr J*, 2011, 58 (9): 711-721. DOI: 10. 1507/endocrj. ej11-0133.
- [7] Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives [J]. *J Intern Med*, 2019, 285 (2): 126-148. DOI: 10. 1111/joim. 12831.
- [8] Naruse M, Murakami M, Katabami T, et al. International multi-center survey on screening and confirmatory testing in primary aldosteronism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 188 (1): lvac002. DOI: 10. 1093/ejendo/lvac002.
- [9] Young WF Jr, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for endocrine hypertension: an endocrine society scientific statement [J]. *Endocrine Reviews*, 2017, 38 (2): 103-22. DOI: 10. 1210/er. 2017-00054.
- [10] Artyszuk Ł, Symonides B, Gaciong Z, et al. A new threshold for kidney asymmetry improves association with abnormal renal-aortic ratio for diagnosis of renal artery stenosis [J]. *Vasc Med*, 2022, 27 (6): 551-556. DOI: 10. 1177/1358863X221118604.
- [11] Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43 (1): 91-159. DOI: 10. 1210/endrev/bnab016.
- [12] Jiang S, Chen X, Wu Y, et al. An update on silent corticotroph adenomas: diagnosis, mechanisms, clinical features, and management [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (23): 6134. DOI: 10. 3390/cancers13236134.
- [13] Galm BP, Qiao N, Klibanski A, et al. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (6): 2081-2094. DOI: 10. 1210/clinem/dgaa105.
- [14] Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states [J]. *Endocr Connect*, 2020, 9 (1): R1-R13. DOI: 10. 1530/EC-19-0435.
- [15] Lu YT, Zhang D, Zhang QY, et al. Apparent mineralocorticoid excess: comprehensive overview of molecular genetics [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1): 500. DOI: 10. 1186/s12967-022-03698-9.
- [16] Wang X, Cao C, Yao Q, et al. A family with liddle syndrome caused by a novel stop-gain mutation in the γ subunit of epithelial sodium channels [J]. *Nephron*, 2022, 146 (6): 647-651. DOI: 10. 1159/000525002.
- [17] Brown J, Yazdi F, Jodari-Karimi M, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: updates to a critical relationship [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24 (6): 173-184. DOI: 10. 1007/s11906-022-01181-w.
- [18] Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, et al. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10 (11): 804-826. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (22) 00244-3.
- [19] Rivas AM, Pena C, Kopel J, et al. Hypertension and hyperthyroidism: association and pathogenesis [J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361 (1): 3-7. DOI: 10. 1016/j. amjms. 2020. 08. 012.
- [20] Fisher SB, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension [J]. *Gland Surg*, 2020, 9 (1): 142-9. DOI: 10. 21037/gs. 2019. 10. 21.

(收稿日期:2023-01-28)

• 读者 • 作者 • 编者 •

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号,这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社