

原发性醛固酮患者心血管与肾脏的预后及影响因素

吴瑾卉^{1,2} 郭子墨¹ 俞芳²

(1.华北理工大学研究生院; 2.唐山市工人医院内分泌科 河北 唐山 063000)

摘要 原发性醛固酮增多症 (PA) 是最常见的内分泌高血压类型。大量实验和临床证据已证实, 长期暴露于过量醛固酮会增加 PA 患者发生心脑血管事件和靶器官损害 (TOD) 的风险。目前的证据显示, 从长远来看, 手术和药物治疗都有益于心脑血管结局和死亡率, 经过治疗后大部分患者都可获得临床和/或生化缓解。以外, 仍有一部分患者遗留持续的高血压, 本文也将就 PA 患者预后的影响因素进行讨论。

关键词 原发性醛固酮增多症 预后 影响因素

Abstract: Primary aldosteronism (PA) is the most common type of endocrine hypertension, and numerous experimental and clinical evidence have verified that prolonged exposure to excess aldosterone is responsible for an increased risk of cerebro-cardiovascular events and target organ damage (TOD) in patients with PA. Current evidence demonstrates that both surgical and medical treatment strategies would benefit cerebro-cardiovascular outcomes and mortality in the long term. Most patients achieved clinical and/or biochemical remission after treatment. Furthermore, some patients still had persistent hypertension, the Factors Determining the Outcomes after Adrenalectomy in Patients with PA.

Keywords: primary aldosteronism, outcomes, influence factor

原发性醛固酮增多症 (PA) 是一种以高血压、血浆肾素水平抑制和自主性血浆醛固酮过量为主要特征的综合症。过去 PA 一度被认为是罕见病, 患病率不足 1%, 但随着对筛查确认分型系统的深入理解和应用, PA 已被认为是继发性高血压最常见的病因, 其患病率在普通高血压人群中约为 5%–15%。李启富等的研究显示, 中国新诊断高血压患者 PA 患病率超过 4.0%^[1]。醛固酮的过度分泌会导致心血管、肾脏等多脏器受损, 造成不可逆的损害。部分患者通过手术治疗后其临床症状可较前缓解, 但仍有部分患者无明显好转, 本文将就原醛患者的预后及其影响因素展开讨论。

1、高醛固酮血症对心血管及肾脏的影响

原发性醛固酮增多症是一组代谢紊乱综合征, 其表现为醛固酮合成异常增多, 并相对独立于肾素-血管紧张素系统, 不受钠负荷的抑制。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的激活是高血压的发病机制之一。醛固酮的作用主要是促进钠和水的重吸收以及钾的排泄, 其合成与分泌主要受肾素依赖而产生的血管紧张素 II 和钾的严格调控, 此外, 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平也可以显著影响其合成与分泌。PA 患者表现为醛固酮的过度分泌, 且呈现相对自发性。醛固酮的作用最初被认为仅限于少数典型的靶器官, 例如肾、结肠、唾液腺, 随后, 越来越多的研究表明, 参与醛固酮作用的组织和器官其范围比预期更广, 如心脏、血管、大脑等, 且醛固酮对器官组织的影响范围比预期更大。除了在远端肾单位中的经典作用外, 醛固酮过量还会促进氧化应激、炎症和纤维化, 其独立于对血压水平的影响, 导致肾和心血管损伤。另外, 原发性醛固酮增多症使糖尿病风险增加 33% (1.01 - 1.74), 代谢综合征风险增加 53% (1.22 - 1.91)^[2]。

长期自主醛固酮分泌过多和随后出现的盐皮质激素受体过度激活导致心脏结构和功能的显著变化。PA 患者与原发性高血压患者相比, 左心室肥厚的发生率更高, 舒张功能障碍的发生率显著增加^[3]。研究表明, 心力衰竭患者的醛固酮分泌率相对于正常患者增加了四到五倍, 此外, 醛固酮还可以介导级联反应引起血管炎症、血管周围纤维化和诱导心肌纤维化。与原发性高血压患者 (EH) 相比, PA 患者发生心血管事件的人数增加 22.6%, 尤其是卒中和心律失常更为常见, 其中亚型为醛固酮腺瘤或双侧肾上腺增生患者的心血管事件发生率更高^[4]。与 EH 患者相比, PA 患者在诊断高血压的中位数为 8.8 年后, 卒中风险增加 1.58 倍 (1.93 - 3.45), 冠心病风险增加 77% (1.10 - 2.83), 心房颤动风险增加 2.52 倍 (2.06 - 5.99), 心力衰竭风险增加 1.05 倍 (1.11 - 3.78)。在醛固酮腺瘤和双侧肾上腺增生患者的亚组之间没有差异。

此外, PA 患者由于自主醛固酮分泌过多而导致的高血压比 EH 具有更显著的肾损害, 且发生时间更早^[5]。相较于 EA 患者, PA 患者更容易出现微量白蛋白尿和蛋白尿, eGFR 降低, 肌酐水平升高^[6]。PA 患者的蛋白尿和肾功能衰竭发生率为 8%–24%^[7]。此外, 在意大利原发性醛固酮增多症患病率 (PAPY) 研究中, PA 患者的 24 小时微量白蛋白尿显著高于 EH 患者^[8]。值得注意的是, PA 以部分可逆性肾功能障碍为特征, 其中蛋白尿升高是动态而非结构性肾功能缺陷的标志。PA 与 EA 患者的肾小球滤过率 (eGFR) 和蛋白尿在最初 6 月内均下降, 且 PA 患者下降更多, 但 PA 患者从微量白蛋白尿中恢复正常蛋白排泄的频率明显高于 EH 患者。蛋白排泄恢复正常主要发生在最初的 3 年期间。在通过肾上腺切除术或螺内酯去除过量醛固酮的影响后, 这些症状可迅速逆转^[9]。

2、手术及药物治疗预后与比较

PA 患者的治疗应以预防靶器官损害、降低并发症的发生为主要目标。单侧肾上腺疾病患者 (醛固酮瘤或单侧肾上腺增生) 首选手术治疗, 推荐行腹腔镜下单侧肾上腺切除术。双侧肾上腺疾病患者、不能或不愿手术治疗的单侧肾上腺疾病患者、未能可靠获得单侧醛固酮分泌过多证据的患者选择 MR 拮抗剂治疗。目前对于手术与药物治疗效果的比较说法不一。

研究表明, 与 EH 患者相比, 接受肾上腺切除术的 PA 患者发生心血管事件的 10 年风险较低, HR 为 0.58 (0.35, 0.97), 并有效地将发生房颤的风险降低到与 EH 相似的水平^[10], 也可降低发生糖尿病的风险和死亡率^[11]。但使用 MR 拮抗剂治疗的 PA 患者发生心血管疾病的风险仍然比原发性高血压患者高近两倍, (HR1.91, 1.63–2.25)。接受 MR 拮抗剂治疗的 PA 患者仍有较高的房颤风险 (HR1.93, 1.54–2.62)、糖尿病风险 (HR1.26, 1.01–1.57) 和死亡风险 (HR1.34, 1.06–1.71)^[12]。

对于 PA 患者治疗后心脏结构的变化, 最近的一项研究提供了一组 PA 患者在手术或药物治疗后的长期超声心动图随访数据。这项为期 7 年的研究表明, 接受肾上腺切除术或 MR 拮抗剂治疗的患者左室重量在手术后第一年内显著降低^[13]。最近的一项研究也表明, 在手术或 MR 拮抗剂治疗后平均随访 36 个月后重新评估发现 45 例 PA 患者的左室重量显著减少^[14]。另一项研究对 108 例 EA 患者和 54 例 PA 患者的心血管结局进行了比较。42 名患者在肾上腺切除术或 MR 拮抗剂治疗后进行了平均 7.4 年的前瞻性随访, 联合终点包括心肌梗死、中风、任何类型的血管重建手术和持续性心律失常。在随访期间, PA 组有 10 名患者和 EA 组有 19 名患者达到终点 (P=0.85)。对肾上腺切除术和 MR 拮抗剂治疗的患者分析, 未发现合并终点的发生率有显著差异 (HR1.26, 95%CI: 0.36 - 4.44, P=0.71)

^[15]。

研究表明, PA 肾功能不全的特征是可逆性肾小球滤过, 与肾内血管阻力降低相关, 并导致尿蛋白丢失增加。PA 中微量白蛋白尿的消退频率表明, 尿蛋白排泄至少部分是功能性而非结构性肾脏改变的标志。这些发现强调了在确定内分泌紊乱以有效预防晚期肾并发症方面适当时机的重要性。PA 患者接受治疗中位随访 12 个月后, 观察到 eGFR 降低 $[-10.69\text{ml}/\text{min}, (-13.23; -8.16)]$, 在药物治疗和手术治疗的患者中一致。在对 PA 患者进行的 9 年随访研究中发现, 治疗后微量白蛋白尿更可能降至正常水平, 而不是进展为显性蛋白尿。通过测量肾小球滤过率和蛋白尿的变化率, 研究了 PA 治疗后肾功能的长期结果。在长期随访期间, EA 和 PA 患者的尿蛋白/肌酐比值没有差异 ($P=0.56$)。对接受肾上腺切除术或螺 MR 拮抗剂治疗的 PA 患者的肾脏结果进行分析, 未发现显著差异 ($P=0.87$)^[16]。这些研究清楚地表明, 在 PA 患者中, 当过量醛固酮的影响被永久去除时, 心血管事件和肾损害的发生率与 EA 患者没有差异, 因此, 肾上腺切除术和 MR 拮抗剂都具有相当大的治疗价值。

3、影响因素及预测模型

2017 年单侧原发性醛固酮增多症肾上腺切除术后的结果 (PASO): 国际队列结局指标和缓解国际共识推荐, 将 PA 患者手术的结局分类为临床和生化的完全、部分和不成功 6 种。研究纳入了 1994 年至 2015 年间招募的 705 名患者的临床数据, 其中 705 名患者中有 259 名 (37%) 获得完全临床成功, 334 名 (47%) 获得部分临床成功; 699 名患者中有 656 名 (94%) 取得了完全的生化成功^[17]。研究表明, 与男性患者相比, 女性患者具有更高的临床完全成功的可能性和临床获益。年轻的患者有较高的临床完全成功的可能性和临床获益。术前用药水平越高, 临床完全成功率越低。除此之外, 有证据显示高血压持续时间、体重指数 (BMI)、生化表型、肿瘤大小是术后血压可能的影响因素^[18]。

除血压之外, 部分关于 PA 患者术后心血管结局、肾功能等影响因素的研究显示, 年龄 <52 岁和高血压病史 <10 年的 PA 患者有更好的心血管结局^[19]。PA 与 EA 患者基线左室质量与血浆醛固酮浓度相关, 该浓度是治疗后左室质量变化的独立预测因子^[20]。年龄 ($RR6.37, P=0.0006$)、术前血浆醛固酮浓度 ($RR3.12, P=0.0209$) 和术前血清钾水平 ($RR2.87, P=0.0010$) 是患者估计肾小球滤过率下降 $\geq 10\%$ 的独立预测因子^[21]。

为了更好的评估手术获益, 多国学者对术后血压转归的预测因子进行了探讨。Zarnegar 等建立的醛固酮瘤缓解评分(ARS)^[22]、Utsumi 等建立的列线图模型^[23]、国内学者建立的 Fisher 判别模型^[24]等都可以为临床提供良好的思路和参考。2020 年 Burrello 等人根据单侧原发性醛固酮增多症肾上腺切除术临床结果 (PASO) 建立了 LAD 模型^[25]。根据模型的性能, 选择了六个与临床完全成功相关的术前因素 (已知高血压持续时间、性别、抗高血压药物剂量、体重指数、靶器官损伤左心室肥厚和/或微量白蛋白尿和成像时最大结节的大小)。建立 25 分的预测得分, 最佳临界值大于 16 分 (预测准确率: 79.2%, 特异性: 84.4%, 敏感性: 71.3%), 曲线下面积为 0.839。开发了一个在线工具 (PASO 预测因子) 来促进预测评分的使用。

除临床和生化治疗结局外, 患者健康相关的生活质量 (health-related quality of life, HRQoL) 是长期随访中被忽略的方面, 近年研究表明 PA 患者 HRQoL 明显损害, 焦虑症和压力的发生高于健康人群和 EH 患者^[26]。2020 年 ESH 共识指出目前已经开发了针对 PA 患者的 HRQoL 问卷, 但在临床实践应用前, 还需要进行前瞻性的衍生研究。

4、小结

原发性醛固酮增多症 (PA) 是内分泌性高血压的最常见原因, 高醛固酮血症是 PA 患者的重要特征之一。越来越多的实验和临床数据表明, PA 患者长期暴露于升高的醛固酮浓度与靶器官损害增加相关, 导致心脑血管事件发病率增加。通过手术或 MR 拮抗剂治疗后可以有效的改善 PA 患者的预后, 大部分患者可取得临床获益, 虽然未有明确的研究证明手术与药物的治疗效果是否相同, 且术后仍有部分患者遗留持续的高血压, 但其治疗价值是肯定的。目前多国学者已开发了术后血压转归的预测模型以评估手术获益, 为临床提供了一定的参考价值。除临床和生化外, 患者健康相关的生活质量也越来越受到重视, 推进临床应用也是未来的一项工作要点。

参考文献:

- [1] Xu Z, Yang J, Hu J, Song Y, He W, Luo T, Cheng Q, Ma L, Luo R, Fuller PJ, Cai J, Li Q, Yang S; Chongqing Primary Aldosteronism Study (CONPASS) Group. Primary Aldosteronism in Patients in China With Recently Detected Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 28;75(16):1913-1922.
- [2] Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):41-50.
- [3] Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, Giorgi D, Scognamiglio R, Mariani M, Pessina AC. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002 Jul;40(1):23-7.
- [4] Cesari M, Letizia C, Angeli P, Sciomer S, Rosi S, Rossi GP. Cardiac Remodeling in Patients With Primary and Secondary Aldosteronism: A Tissue Doppler Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;9(6):e004815.
- [5] Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, Crudo V, Burrello J, Milan A, Rabbia F, Veglio F. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4826-33. doi: 10.1210/jc.2013-2805. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24057288.
- [6] Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, Buffolo F, Satoh F, Sechi LA, Veglio F, Mulatero P. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020 Jan;38(1):3-12.
- [7] Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F; PAPPY Study Participants. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPPY Study. *Hypertension*. 2006 Aug;48(2):232-8.
- [8] Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Catena C. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA*. 2006 Jun 14;295(22):2638-45.
- [9] Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens*. 2010 Dec;23(12):1253-60.
- [10] Catena C, Colussi G, Sechi LA. Mineralocorticoid receptor antagonists and renal involvement in primary aldosteronism: opening of a new era. *Eur J Endocrinol*. 2012 Dec 10;168(1):C1-5.
- [11] Rossi GP, Maiolino G, Flego A, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Muiesan ML,

- Mannelli M, Negro A, Palumbo G, Parenti G, Rossi E, Mantero F; PAPPY Study Investigators. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension*. 2018 Apr;71(4):585–591.
- [12]Wu VC, Chueh SJ, Chen L, Chang CH, Hu YH, Lin YH, Wu KD, Yang WS; TAIPAI Study Group. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study over 5 years. *J Hypertens*. 2017 Aug;35(8):1698–1708.
- [13]Wu VC, Wang SM, Chang CH, Hu YH, Lin LY, Lin YH, Chueh SC, Chen L, Wu KD. Long term outcome of Aldosteronism after target treatments. *Sci Rep*. 2016 Sep 2;6:32103.
- [14]Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):51–59.
- [15]Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007 Nov;50(5):911–8.
- [16]Cicala M, Cesari M, Patalano A, Iacobone M, Mariniello B, Mantero F. Treatment of primary aldosteronism: short and middle-term effects of medical and surgical therapy in primary hyperaldosteronism: experience of 45 cases. *J Hypertens* 2010; 28(e-Supplement A):305.
- [17]Sechi LA, Catena C. The dual role of the kidney in primary aldosteronism: key determinant in rescue from volume expansion and persistence of hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2009 Oct;54(4):594–7.
- [18]Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF Jr, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sep;5(9):689–699.
- [19]Picado O, Whitfield BW, Khan ZF, Jeraq M, Farró JC, Lew JI. Long-term outcome success after operative treatment for primary aldosteronism. *Surgery*. 2021 Mar;169(3):528–532.
- [20]Zarnegar R, Young WF Jr, Lee J, Sweet MP, Kebebew E, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Clark OH, Duh QY. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):511–8.
- [21]Clemente-Gutiérrez U, Pérez-Soto RH, Hernández-Acevedo JD, Iñiguez-Ariza NM, Casanueva-Pérez E, Pantoja-Millón JP, Sierra-Salazar M, Herrera MF, Velázquez-Fernández D. Endocrine hypertension secondary to adrenal tumors: clinical course and predictive factors of clinical remission. *Langenbecks Arch Surg*. 2021 Sep;406(6):2027–2035.
- [22]Onohara T, Takagi T, Yoshida K, Iizuka J, Okumi M, Kondo T, Ishida H, Tanabe K. Assessment of postoperative renal function after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Int J Urol*. 2019 Feb;26(2):229–233.
- [23]Utsumi T, Kawamura K, Imamoto T, Kamiya N, Komiya A, Suzuki S, Nagano H, Tanaka T, Nihei N, Naya Y, Suzuki H, Tatsuno I, Ichikawa T. High predictive accuracy of Aldosteronoma Resolution Score in Japanese patients with aldosterone-producing adenoma. *Surgery*. 2012 Mar;151(3):437–43.
- [24]He XQ, Yang S, Wu JL, Wang DL, Ren W, Cheng QF, Zhen QN, Cao YD, Li QF, Zhou B. [A Fisher discriminant model to predict the outcome of postoperative blood pressure in primary aldosteronism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Nov 15;96(42):3379–3383. Chinese.
- [25]Burrello J, Burrello A, Stowasser M, Nishikawa T, Quinkler M, Prejbisz A, Lenders JWM, Satoh F, Mulatero P, Reincke M, Williams TA. The Primary Aldosteronism Surgical Outcome Score for the Prediction of Clinical Outcomes After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism. *Ann Surg*. 2020 Dec;272(6):1125–1132.
- [26]Vealema M, Dekkers T, Hermus A, Timmers H, Lenders J, Groenewoud H, Schultze Kool L, Langenhuijsen J, Prejbisz A, van der Wilt GJ, Deinum J; SPARTACUS investigators. Quality of Life in Primary Aldosteronism: A Comparative Effectiveness Study of Adrenalectomy and Medical Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jan 1;103(1):16–24.
- 第一作者简介：姓名：吴瑾卉，性别：女，民族：汉族，出生年月：1998年12月，籍贯：河北邢台，学历：硕士研究生，研究方向：原发性醛固酮增多症