专家笔谈

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001044

肾上腺静脉取血术的困惑与思考



程庆丰

（重庆医科大学附属第一医院内分泌科，重庆 400016）

【摘 要】肾上腺静脉取血术用于判断原发性醛固酮增多症患者的优势分泌侧，是其病因诊断的金标准，在国际上被广泛应用。但是该技术存在一定难度，在国内尚未广泛应用。笔者结合平时的工作体会和已发表的文献，在此交流一下对该技术的困惑与思考。

【关键词】原发性醛固酮增多症；肾上腺静脉取血术

【中图分类号】R586.24 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-07-21

Reflection and cofusion on adrenal vein sampling

Cheng Qingfeng

(*Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Adrenal vein sampling is used to determine whether autonomous hormone production is unilateral or bilateral in patients with primary aldosteronism. Adrenal vein sampling is a gold-standard etiological diagnostic test in primary aldosteronism, which is performed more frequently in foreign institutions. However, the technology has not been widely used in domestic institutions because of difficult procedure. The author use data from published literature and the clinical work experience to discuss the confusion and thinking of the technology.

【Key word】primary aldosteronism; adrenal vein sampling

原发性醛固酮增多症（primary aldosteronism，PA）极为普遍，5%~10%的高血压患者属于 PA，但是往往被漏诊误诊，早期发现并给予正确治疗是预防 PA 诱发心脑血管事件的关键。PA 的病因主要是双侧肾上腺增生形成的特发性醛固酮增多症（idiopathic hyperaldosteronism，IHA，约占 PA 的 60%）和单侧自主分泌形成的醛固酮腺瘤（aldosterone-producing adenoma，APA，约占 PA 的 30%），前者使用盐皮质激素受体阻滞剂（如螺内酯、依普利酮）进行终生治疗，后者则采用单侧肾上腺切除术进行治疗。由于两者治疗手段不同，如何区分肾上腺是双侧优势分泌（IHA）还是单侧优势分泌（以 APA 为主）显得尤为重要。因此判断优势分泌侧的肾上腺静脉取血术（adrenal vein sampling，AVS）应运而生。但是该技术在国内未被广泛使用，其原因在于该手术具有技术挑战性，而且取血结果无统一判断标准，缺乏公认的标准化流程以及可能存在肾上腺静脉破裂等并发症[1]。笔者结合国内外已发表的文献以及本单位的工作体会，谈谈 AVS 所遇到的临床困惑与思考。

1 什么是 AVS

肾上腺作为人体内分泌器官之一，分泌的激素如醛固酮、皮质醇等均汇入该侧肾上腺静脉随血液循环运送到外周，正常情况下双侧肾上腺分泌等量的醛固酮、皮质醇。在 PA 患者双侧肾上腺皮质醇分泌量是一样的，但是醛固酮高分泌侧会抑制对侧肾上腺分泌醛固酮，因此病灶侧肾上腺静脉醛固酮会高于正常侧。考虑两侧肾上腺静脉均容易受到邻近血管血液的稀释影响，因而不能直接比较两侧肾上腺静脉的醛固酮水平，而是通过校正醛固酮[计算方法：同侧肾上腺静脉血浆醛固酮水平（plasma aldosterone concentration，PAC）/同侧肾上腺静脉血浆皮质醇水平（plasma cortisol concentra-

作者介绍：程庆丰，副教授，医学博士，2007 年毕业于重庆医科大学，同年工作于重庆医科大学附属第一医院内分泌科。临床科研重点关注糖尿病足、继发性高血压的诊治。熟练掌握肾上腺静脉取血术、岩下窦静脉取血术、甲状腺细针穿刺活检术、高胰岛素正葡萄糖钳夹术。中华医学会糖尿病分会糖尿病足与周围血管疾病组委员、重庆市医学会内分泌青年委员会副主任委员。主持国家自然科学基金 1 项，重庆市卫计委、科委、体育局课题各 1 项，参与发表相关论著 30 余篇。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161116.1603.004.html (2016-11-16)

tion，PCC），即 PAC 与 PCC 比值]进行比较，校正醛固酮（PAC/PCC 值）明显升高侧为优势分泌侧，也是病灶所在侧。肾上腺静脉取血术正是建立在上述理论基础上，通过介入插管手段获取双侧肾上腺静脉血样，作为 PA 分型及判断优势分泌侧的金标准[1]。

2 哪些患者需要 AVS

AVS 的价值在于分型而不是证实有无 PA，所以在考虑 AVS 之前先要明确 PA。美国内分泌学会指南建议可对所有已诊断为 PA 并且有意愿进行外科手术治疗的患者施行 AVS[2-4]。但以下几种情况可以不行 AVS 检查：患者存在肾上腺手术的高风险（如存在多种合并症的老年患者）；PA 患者腺瘤的大小或其他影像学特点怀疑是肾上腺癌，可不行 AVS直接手术；无功能肾上腺意外瘤在年轻人中罕见，如果患者年龄小于 35 岁，有典型 PA 表现如醛固酮明显升高[大于 30 ng/dL（831 pmol/L）]同时伴有显著的自发性低血钾，并且肾上腺CT提示边界清晰的单侧低密度皮质结节，可直接手术治疗[5-6]；此外，年轻患者并有早发性高血压家族史和脑卒中家族史（家系成员发病时年龄小于 40 岁），在考虑 AVS 之前应通过基因检测排除Ⅰ型家族性醛固酮增多症（familial hyperaldosteronism type Ⅰ，FH-Ⅰ），又称糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症。AVS 不用于已确诊的 FH-Ⅰ或 FH-Ⅲ，FH-Ⅲ是由于 KCNJ5 钾通道基因发生突变[6-7]。

3 如何进行术前准备

施行 AVS 要求多学科的团队协助，使用标准的操作程序来完成。如果操作过程中不使用促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH1~24），AVS 最好在早晨进行，此时机体 ACTH 和肾上腺静脉皮质醇均处于高水平，有利于结果判断。术前应保持平卧位至少 1 h[8-9]。术前应尽量纠正低钾血症，以免低血钾降低醛固酮分泌，掩盖单侧 APA。

术前可以不停抗血小板聚集药物。降压药推荐使用对肾素分泌影响小的外周 α1-受体阻滞剂（如多沙唑嗪、哌唑嗪与特拉唑嗪）或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂（异搏定、地尔硫卓）[10]。但对于临床常见的难治性高血压患者，术前、术中往往需要多种药物联合控制血压。只要患者的肾素处于正常低限值（提示被抑制），血管紧张素Ⅰ-转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ-1 型受体阻滞剂、利尿剂、二氢吡啶类钙通道阻滞剂及 β-肾上腺素能受体阻滞剂可使用。如果 AVS 结果提示单侧优势分泌，则不用考虑药物种类以及血钾水平的影响，结果通常有效。如果 AVS 未提示单侧优势分泌，并且存在肾素升高或低血钾时，则 AVS 的结果应当谨慎解释，其原因在于到目前为止还没有研究支持这些药物可以在 AVS 中使用。

盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor，MR）拮抗剂可能会使肾素分泌增加，刺激健侧的醛固酮分泌，从而降低单侧优势分泌，应尽量避免使用。在 AVS 之前，MR 拮抗剂或阿米洛利这一类药物应事先停用（MR 拮抗剂至少停用 4 周，6 周更好）。但是停用后有些难治性高血压患者血压难以控制，给 AVS 带来临床风险。研究发现低肾素时不影响 AVS 结果，在这种情况下施行 AVS 可以事先不停用 MR 拮抗剂[10]。

左侧肾上腺静脉插管时，导管尖端位于左膈下静脉入口或入口远端以避免血液稀释影响，插管几乎 100%成功。与之相反，右侧肾上腺静脉插管难度较大，因为其管径小并以多种角度直接汇入下腔静脉或者直接汇入肝小静脉[8]。因此在 AVS 之前使用增强 CT 不仅可以检测到肾上腺病灶，而且还能确定右侧肾上腺静脉的解剖结构，包括它的位置以及与周围结构的关系。

4 为什么要减少手术应激

情绪和疼痛相关的应激刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴，随后 ACTH 诱导皮质醇从双侧肾上腺释放，这是影响 AVS 结果的主要混杂因素，它可能会降低校正醛固酮 PAC/PCC 值，掩盖优势分泌侧。

证实 AVS 选择插管成功的常用方法是：计算肾上腺静脉与肾上腺静脉开口下方的下腔静脉或者外周静脉皮质醇浓度的比值，将该比值定义为选择性指数（selectivity index，SI）[11-12]。SI 成倍增加提示肾上腺静脉和下腔静脉或外周静脉血样本之间存在皮质醇浓度梯度，表明导管的尖端置入了肾上腺静脉。应激对 SI 存在一定影响：①应激反应在 AVS 开始时大多数患者都会发生；②一般在 15 min 内迅速减弱；③在操作开始时两侧 SI 值增高。由于醛固酮的分泌是脉冲式的，应激可能会人为造成两侧肾上腺之间的浓度梯度，在使用顺序法取血时可能会影响优势分泌侧指数（lateralization index，LI，计算方法：较高侧校正醛固酮/较低侧校正醛固酮）[11]。因此双侧肾上静脉同步取血应该作为首选，并同时采取预防措施最大限度地减少应激，比如在 AVS 术前、术中向患者解释说明操作，安慰患者，并且在静脉穿刺前使用苯二氮卓类药物并局部麻醉，在操作取血前让患者安静休息≥15 min。如果采用顺序法，为了减小 AVS 中皮质醇和醛固酮的应激性波动，建议使用 ACTH 1~24 连续输注（50 μg/h，采样前 30 min 开始）或者推注（250 μg）刺激[13-15]。但是国内缺少 ACTH 1~24，只有国产的动物源性 ACTH，两者在 AVS 中是否具有等效性尚不得而知。

5 如何评估插管是否成功

以前通过肾上腺静脉逆行注射造影剂获得静脉造影图像证实 AVS 插管成功，有时还可显示出 APA 特征的异常血管树，但此过程增加了肾上腺静脉破裂的风险。随着 CT 以及

MRI的使用，不再建议使用肾上腺静脉造影确认导管是否插管成功[8-9]。现在只需在取样前后轻微用力注入少量对比剂就可显示肾上腺静脉，验证插管正确，然后通过计算选择性指数 SI 确定插管是否正确，在无刺激条件下施行 AVS 使用SI≥2.0，在 ACTH 刺激条件下使用 SI≥3.0。一些中心在 AVS 期间同时测量皮质醇，以便及时给手术医生提供反馈信息，如果插管未成功，在移开导管前可以进一步尝试选择性插管，避免再一次重新插管[16]。尽管这个方法可以提高成功率，但是由于国内只有少数内分泌科有独立激素检查实验室，并且肾上腺静脉取血的皮质醇浓度极高，需要反复稀释后才能测出准确数值，因此目前要在国内广泛推行术中皮质醇快速检测难度很大。

6 如何判断优势分泌侧

为了避免肾上腺以外的血液稀释效应，可通过比较双侧肾上腺静脉校正醛固酮水平（PAC/PCC），采用LI 来判断是否存在单侧高分泌。在 ACTH 刺激下，判断优势侧的最精确标准是 LI≥4.0；无刺激时，LI≥2.0 并结合 SI≥2.0是最好的。值得考虑的是，选择更加严格的（更高的）阈值，在有刺激和无刺激的情况下，都会提高单侧优势分泌的诊断准确率，但缺点是会漏掉一些低 LI 值的单侧优势分泌患者，导致他们失去手术治愈的机会。

7 出现模棱两可的结果如何处理

有时评估 AVS 的结果特别困难，尤其是在 ACTH 刺激的情况下 LI 值为 2.0~4.0 时，无法判断是否存在单侧优势分泌。由于 APA 大多数是良性的，并且很多患者可以用药物控制，假阴性的风险小于假阳性，因此通过提高诊断切割点降低误诊率是恰当的。不明确的病例常常可以通过随访和重复 AVS 来解决。笔者曾对首次取血结果无法判断的患者进行二次取血，重复取血结果提示单侧优势分泌者，对该侧肾上腺进行手术切除后，患者的低钾血症和低肾素得到纠正，提示病灶判断准确。

需要注意的是，有时 APA 同时分泌皮质醇与醛固酮，特别是腺瘤大于 3 cm 时，通过抑制对侧肾上腺皮质醇的分泌，降低了 SI 并增大了该侧校正醛固酮 PAC/PCC 值。在此情况下，皮质醇增多症的生化评估如地塞米松抑制试验应该在 AVS 之前进行以避免这种困惑[18]。在其他没有明显肾上腺结节存在的情况下，当 AVS 得到 SI<3.0（非刺激时 SI<2.0）时，建议不使用 SI<3.0 的这一侧数据。然而某些情况下，不完整的数据也可以提供足够的信息指导临床处理。例如，取血成功这一侧的校正醛固酮低于下腔静脉（提示该侧被抑制，对侧存在高分泌），结合患者年龄小、高血压病程较短、血浆醛固酮水平高和醛固酮/肾素值显著升高、肾功能正常的临床特点，只要 APA 的可能性高，也可以指导切除肾上腺[19]。

8 如何进行风险防范

AVS 是对技术要求很高的手术，为了患者的安全，建议针对手术医生开展适当的项目培训认证。AVS 的主要并发症是肾上腺静脉破裂产生腺内和腺周血肿，特点是插管时或插管后的持续性疼痛，可以对症止痛随访处理[8]。此外也有报道夹层、心肌梗死、血栓形成，但很少出现完全和永久性肾上腺皮质功能减退。如果 APA 正好位于产生并发症的肾上腺侧，则可以通过随后的手术一并处理。一旦出现上述并发症，应该采用 CT 或 MRI 来确定诊断并严密监测生命体征，通常保守治疗并不留任何后遗症，少部分出现腹膜后粘连影响随后的腹腔镜肾上腺切除术。并发症更常见于右侧肾上腺静脉，主要是因为其解剖的多样性和复杂性。弃用肾上腺静脉造影术，取而代之以最小剂量注入造影剂来确认肾上腺静脉插管的解剖后，上述并发症发生率小于 0.61%[20]。

9 总 结

高诊断准确性和低并发症发生率都支持 AVS 作为 PA 判断分型的金标准。虽然存在某些临床困惑，但仍不失为十分有价值的病因诊断手段。

参 考 文 献

[1] Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism[J]. Hypertension, 2014, 63(1): 151-160.

[2] Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008, 93(9): 3266-3281.

[3] Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009[J]. Endocrine Journal, 2011, 58(9): 711-721.

[4] Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism[J]. Ann Intern Med, 2009, 151(5): 329-337.

[5] Küpers EM, Amar L, Raynaud A, et al. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012, 97(10): 3530-3537.

[6] 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.

[7] Scholl UI, Nelson WC, 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 USA, 2012, 109(7): 2533-2538.

[8] Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful[J]. Radiographics, 2005, 25(S1): 143-158.

[9] Rossi GP. New concepts in adrenal vein sampling for aldosterone in the diagnosis of primary aldosteronism[J]. Current Hypertension Reports, 2007, 9(2): 90-97.

[10] Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(8): 485-495.

[11] Seccia TM, Miotto D, Battistel M, et al. A stress reaction affects assessment of selectivity of adrenal venous sampling and of lateralization of aldosterone excess in primary aldosteronism[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(5): 869-875.

[12] Rossi GP, Pitter G, Bernante P, et al. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation[J]. J Hypertens, 2008, 26(5): 989-997.

[13] Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, et al. Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment[J]. Ann Intern Med, 1979, 90(3): 386-395.

[14] Young WF, Stanson AW, Grant CS, et al. Primary aldosteronism: adrenal venous sampling[J]. Surgery, 1996, 120(6): 913-920.

[15] Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism[J]. Surgery, 2004, 136(6): 1227-1235.

[16] Mulatero P, Bertello C, Mengozzi G, et al. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism[J]. International Journal of Cardiology, 2009, 137(S1): 50.

[17] Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling(AVS) in patients with primary aldosteronism?[J]. Clin Endocrinol, 2009, 70(1): 14-17.

[18] Späth M, Korovkin S, Antke C, et al. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(4): 447-455.

[19] Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, et al. 18-oxocortisol measurement in adrenal vein sampling as a biomarker for subclassifying primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8): 1272-1278.

[20] Rossi GP, Barisa M, Allolio B, et al. The adrenal vein sampling international study(AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(5): 1606-1614.

（责任编辑：唐秋姗）

作者·编者·读者

第二届基因与疾病研讨会顺利召开

金秋十月，硕果累累。由重庆医科大学主办，重庆医科大学期刊社 *Genes & Diseases* 编辑部承办的“第二届基因与疾病研讨会”于 2016 年 10 月 4 日上午在重庆医科大学国际学术会议厅召开。重庆医科大学黄爱龙副校长出席并代表学校致欢迎辞，来自重庆医科大学及其附属医院的 200 余位教师和研究生参加了此次研讨会。

研讨会由 *Genes & Diseases* 主编何通川教授主持，邀请到哈佛大学医学院的 Le Min 教授、明尼苏达大学医学院的 Dennis WeiXi Zhu 教授、多伦多大学多伦多病童医院的 Jim Hu 教授、复旦大学的刘赟教授、重庆医科大学的李希教授做专题学术报告。专家们围绕癌症抗体治疗所引起的垂体及甲状腺功能紊乱、心脏猝死的遗传学和流行病学、基因编辑技术及干细胞治疗遗传性肺部疾病、DNA 甲基化及表观基因组学、基因与肥胖等主题，分享了该领域研究前沿，展望了未来发展趋势。专家们精彩的学术报告引发了与会者积极的互动，在讨论环节，参会科研人员、留学生及研究生就科学热点及科研难题与主讲嘉宾进行了热烈交流。

作为重庆医科大学 60 周年校庆系列活动之一，此次研讨会容丰富、亮点纷呈、气氛活跃，既是学术的盛宴，又是校庆的献礼。以 *Genes & Diseases* 杂志为纽带，一年一度的基因与疾病研讨会将再接再厉，更好地推动分子生物学、转化医学领域的学术交流。