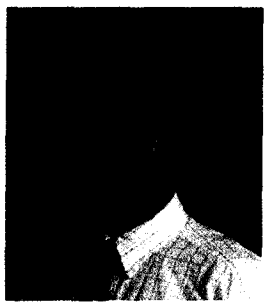
专家笔谈

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001043



加强原发性醛固酮增多症的筛查:刻不容缓

李启富

（重庆医科大学附属第一医院内分泌科，重庆 400016）

【摘 要】原发性醛固酮增多症简称“原醛症”，是指肾上腺皮质病变导致自主性醛固酮分泌增多及肾素-血管紧张素系统受抑制，临床表现为高血压伴（或不伴）低血钾，实验室检查常提示血浆醛固酮水平增高和肾素水平降低。尽管针对原醛症已经具备有效的治疗方法，但目前国内外的现状是绝大部分患者仍未被发现和给予正确的治疗。本文重点就原醛症的流行病学、危害、诊断流程、诊断难点及解决办法作一评述。

【关键词】原发性醛固酮增多症；筛查

【中图分类号】R669.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-12-22

Strengthen the screening of primary aldosteronism: brook no delay

Li Qifu

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

【Abstract】Primary aldosteronism(PA) is a disease in which aldosterone secretion is autonomously high and renin-angiotensin Ⅱ axis is inhibited because of some adrenal cortex diseases. PA causes hypertension with (or without) hypokalemia, high plasma aldosterone and the suppression of plasma renin. Although effective treatment methods have been determined, most patients have not been discovered and treated appropriately all over the world. Therefore, this review emphasize the epidemiology, perniciousness, diagnostic process and diagnostic difficulty and solutions of PA.

【Key words】primary aldosteronism; screening

1 流行病学

国外研究报道，原发性醛固酮增多症（简称“原醛症”）占高血压人群的 5%~10%，在顽固性高血压患者中高达 20%[2]，是常见的内分泌性高血压。尽管中国还缺乏有关原醛症的大规模流行病学调查结果，但新加坡的一项研究显示，华人高血压患者中原醛症至少占 5%[3]。由此推算，在中国 2.66 亿高血压患者中至少有 1 330 万原醛症患者[4]。可见，原醛症在中国也是一种常见病，但这种常见病常常被忽略，其中绝大部分被漏诊或误诊。

作者介绍：李启富，博士，教授，博士生导师。现任重庆医科大学附一院内分泌科主任，重庆市糖尿病中心主任，中华医学会糖尿病分会常委，中国医师协会内分泌代谢科医师分会常委，重庆医师协会分泌代谢科医师分会会长，重庆市卫生局内分泌科质量控制中心副主任。曾任重庆市糖尿病专委会主任委员。2013 年获“重庆市有突出贡献中青年专家”称号。获国家自然科学基金、教育部博士点基金等共 20 余项；获得中华医学奖 1 项、重庆市科技成果奖 2 项。发表论文百余篇（JCEM、Endocrinology 等杂志发表 SCI 30 余篇）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161116.1600.002.html (2016-11-16)

2 危 害

大量的原醛症患者被淹没在原发性高血压患者中未被诊断，长期接受针对原发性高血压患者的治疗方案。尽管部分患者可能血压控制良好，但更容易发生心、脑、肾等靶器官损害，且发生心脑血管事件的时间更早、程度更重，原因是原醛症患者血液中升高的醛固酮有“独立于高血压的损害作用”[5]。升高的醛固酮可直接损害血管、肾等组织和器官。2016 年美国内分泌协会发布的《原发性醛固酮增多症诊治指南》明确指出，与年龄、性别、血压相匹配的原发性高血压患者相比，原醛症患者心血管、肾脏疾病的发生率和死亡风险更高[2]；此外，早期发现和积极规范化治疗可明显改善患者心脑血管及肾脏疾病的预后，且部分患者（醛固酮瘤和单侧肾上腺皮质增生）可通过手术根治高血压和低钾血症。针对醛固酮分泌过多的特异性药物治疗也可降低心脑血管及肾脏疾病的死

亡率，改善生活质量[6]。由于原醛症具有较高患病率、低发现率和高心血管风险等特点，新版指南明确提出原醛症的诊治应被视为一项公共健康问题，而不仅仅是某个患者的诊治问题。可见，加强原发性醛固酮增多症的认识已经到了刻不容缓的地步！

3 诊断流程

目前中国尚无原醛症的诊治指南，临床工作中一般参照美国内分泌协会 2008 年[1]和 2016 年[2]发布的《原发性醛固酮增多症诊治指南》，以及 2016 年中华医学会内分泌学分会发表的《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识》[7]。原醛症的诊断包括筛查、确诊和分型三部分。筛查采用立位 2 h 血浆醛固酮浓度（plasma aldosterone concentration，PAC）与肾素活性（plasma renin activity，PRA）比值，或 PAC 与直接肾素浓度（direct renin concentration，DRC）比值。国内外比值的最佳筛查切点尚未完全统一。一般推荐立位 PAC/PRA 值最佳切点为 30 $ng \cdot dL^{-1}/(ng \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1})$[1-2]。资料显示中国人立位 PAC/DRC 值 43 $pg \cdot mL^{-1}/(\mu IU \cdot mL^{-1})$是原醛症初筛的最佳切点[8]。值得重视的是，血浆醛固酮、肾素测定受到一些降压药物、受试者血钾水平及钠摄入量等因素的严重影响，筛查前需按照指南要求，根据患者情况做充分准备[2]。

新指南推荐针对以下之一的高危患者进行原醛症筛查：①持续性血压大于 150/100 mmHg（非同日，至少 3 次），服用 3 种降压药（其中包括利尿剂）血压仍大于 140/90 mmHg，或服用 4 种及以上降压药血压方可被控制在 140/90 mmHg 以下；②高血压伴低钾血症（自发性或使用利尿剂后）；③高血压伴肾上腺意外瘤；④高血压伴睡眠呼吸暂停综合征；⑤高血压伴早发高血压家族史，或伴有早发脑卒中家族史（<40 岁）；⑥原醛症患者的一级亲属中伴高血压者[2]。

一般认为，筛查阳性的患者随后应接受至少一种下述确诊试验：静脉生理盐水试验、卡托普利试验、口服钠盐负荷试验、氟氢可的松抑制试验。由于口服钠盐负荷试验的复杂性和氟氢可的松在国内无上市药品，国内极少开展口服钠盐负荷试验及氟氢可的松抑制试验。随着原醛症研究的逐渐深入，新指南针对确诊试验做出了相应调整：对同时满足自发性低血钾、血浆肾素低于检测下限、血浆醛固酮浓度>20 ng/dL（550 pmol/L）3 个条件的患者，无须确诊试验，可直接诊断为原醛症[2]。

诊断为原醛症的患者可进一步通过 CT、肾上腺静脉取血等明确原醛症的分型（病因）。原醛症的常见病因中，醛固酮瘤仅占 30%，双侧肾上腺皮质增生（特发性醛固酮增多症）占 60%以上[9]，其中对于单侧腺瘤或增生建议手术治疗，而双侧病变则建议药物治疗。值得注意的是，对特发性醛固酮增多症“顾名思义”常常会导致错误的判断：此类患者的肾上腺 CT 可以完全正常，或表现为局部增生（呈腺瘤样），或为单侧肾上腺增粗，而并不完全表现为“双侧肾上腺增生”[2]。因此，不能完全依靠 CT 结果决定是否手术治疗。

4 诊断难点

与国外情况相似，目前国内原醛症的发现率低、误诊率高，原因包括：对原醛症的认识和重视不够；诊断流程较复杂；血浆醛固酮/肾素测定未广泛开展；血浆醛固酮/肾素测定标准不统一等。

目前大部分医生对原醛症的高患病率认识不足。一方面，由于我国缺乏原醛症的流行病学数据，部分医生认为原醛症患病率低，误将原醛症作为“少见病”对待。另一方面，既往原醛症的筛查手段（如 PRA 测定）操作较为复杂，而 PAC/DRC 测定并未广泛开展，不少医生认为对原醛这种“少见病”的筛查将造成医疗资源的浪费。

我国原醛症的诊断、研究水平相对滞后。不少医生（甚至专科医生）尚停留在根据“高血压伴低血钾”的线索来筛查原醛症的“初级水平”。然而，国外研究表明超过一半的原醛症患者并无低钾血症，特别是特发性醛固酮增多症（原醛症的主要类型）的低血钾发生率仅为 17%[10]，根据低血钾筛查和诊断原醛症的敏感性和特异性均较低。滞后的诊断及研究水平导致我国临床医生不能正确掌握原醛症的筛查指征。

可能是顾虑到筛查试验之后还将进行确诊试验、影像学检查、肾上腺静脉取血或手术，流程复杂、费用昂贵，临床医生对原醛症的筛查并不积极。事实上，大多数原醛症高危患者从未接受筛查。2016 年的新指南强调，临床医生有义务对疑似原醛症患者进行合理诊治，因此，加强对原醛症高危人群的筛查是当务之急。

5 解决措施

针对我国原醛症的诊治现状，应及早做好以下工作。

5.1 强化筛查的重要性

筛查为整个诊断流程的起始环节，其重要性显而易见。只有当筛查普及以后，诊断、治疗才会相应跟进。也只有找到筛查结果阳性的患者，才会使其从随后的诊断及相应治疗中获益。目前的指南和共识均强调，应提高医生对原醛症高危人群的筛查意识。与 2008 年的指南相比，新指南对诊断流程进行了修改：对筛查阳性的患者，若其拒绝或无法行进一步检查，可直接给予小剂量盐皮质激素受体拮抗剂（如螺内酯等）治疗[2]。这样的修改极大地方便了基层医院和不发达地区，从而改善患者预后，并在一定程度上解决了原醛症诊治困难这一公共卫生难题。

5.2 广泛开展血浆醛固酮/肾素测定

放射免疫法测定 PAC/PRA 是既往应用最为广泛的筛查

方法。近年来随着技术进步，可采用化学发光法直接测定PAC和DAC，计算PAC/DRC，用于原醛症的诊断筛查。相比放射免疫法，后者具有全自动、操作简单、出报告时间短、结果稳定、易于标准化和推广等优点[11]。相信在未来会有越来越多的大中型医院开展血浆醛固酮/肾素测定，同时随着第三方检验机构的壮大，小型或基层医院也有机会常规提供血浆醛固酮/肾素测定服务。

我院内分泌实验室自 2013 年开展 PAC/DRC 测定，明显提高了对原醛症的诊断水平：近 3 年来，我院每年诊断的原醛症患者数量较以往增加近十倍，且与国外报道一致[10]，确诊的原醛症患者 1/3 以上并不伴有低钾血症（图 1）。

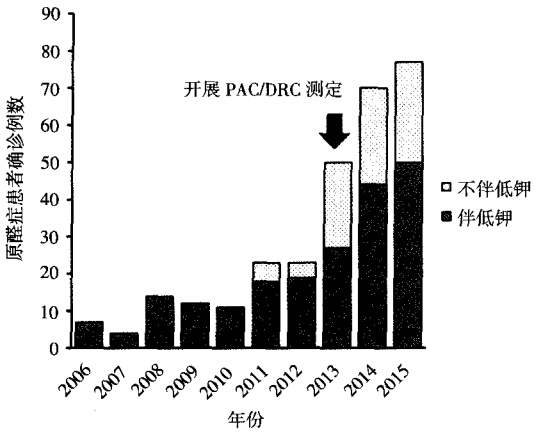


图 1 我院近 10 年原醛症患者确诊例数的变化趋势

Fig.1 Changing trends of the case number of diagnosed PA in the past ten years in our hospital

5.3 促进血浆醛固酮及肾素测定方法的标准化

原醛症筛查、确诊、分型均建立在血浆醛固酮和肾素的准确测定基础上。若实验室提供数据不准确，不仅不能为临床医师诊治原醛症提供有价值的信息，而且将大大挫伤临床医师筛查积极性。各实验室应选择国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准的、性能稳定的检测方法。此外，尚需完善实验室管理制度、定期的室内和室间质控等措施来保证检测质量。

5.4 积累中国人原醛症筛查、确诊、分型资料

迄今国内尚无大规模原醛症流行病学资料，直接导致国内许多医生对原醛症高患病率认识不足。原醛症流行病学研究将促进国内医务工作者对原醛症的关注和重视。血浆醛固酮和肾素的测定除受检测方法、样本处理、药物、年龄、性别等因素影响外，还受人种、饮食习惯等因素影响[11]。比如，中国人平均钠盐的摄入量高于西方人，这可能会影响筛查、确诊试验的合理切点。因此，十分有必要累积更多中国人原醛症筛查、确诊、分型方面的资料，以便制定有中国特色的原醛症诊治指南，提高对该病的诊治水平。

参 考 文 献

[1] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(9): 3266-3281.

[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.

[3] Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000, 85(8): 2854-2859.

[4] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南（2014 年修订版）[J]. 中华健康管理学杂志, 2015, 30(7): 18-40.

[5] He BJ, Joiner ML, Singh MV, et al. Oxidation of CaMKII determines the cardiotoxic effects of aldosterone[J]. Nat Med, 2011, 17(12): 1610-1618.

[6] Galati SJ, Hopkins SM, Cheesman KC, et al. Primary aldosteronism: emerging trends[J]. Trends Endocrin Met, 2013, 24(9): 421-430.

[7] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 188-195.

[8] 宋 颖, 何文雯, 杨淑敏, 等. 化学发光法测定血浆醛固酮浓度/肾素浓度比值筛查原发性醛固酮增多症的价值[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(1): 6-10.

[9] Young WFJr. Minireview: primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment[J]. Endocrinology, 2003, 144(6): 2208-2213.

[10] Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1 125 hypertensive patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(11): 2293-2300.

[11] Burrello J, Monticone S, Buffolo F, et al. Diagnostic accuracy of aldosterone and renin measurement by chemiluminescent immunoassay and radioimmunoassay in primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2016, 34(5): 920-927.

[12] Li Y, Liu Y, Li J, et al. Sodium infusion test for diagnosis of primary aldosteronism in Chinese population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(1): 89-95.

（责任编辑：唐秋姗）