

工作综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002891



专家介绍:李启富,二级教授、主任医师、博士导师、国务院津贴获得者。现任重庆医科大学附属第一医院内分泌科主任、重庆市糖尿病中心主任、中国医师协会分泌代谢科医师分会常委、重庆市医师协会内分泌代谢科医师分会会长,曾任中华医学会糖尿病分会常委(第6~8届)。重庆市首批医学领军人才、重庆市学术技术带头人、重庆市有突出贡献中青年专家。开展多项国际一流新技术(如肾上腺静脉取血术、岩下窦取血术),并在内分泌疑难病(特别是原醛症)的诊治和研究方面取得突破性进展。牵头制定中国首部糖尿病肾病防治指南和肾上腺意外瘤多学科管理专家共识。获国家级课题(包括国家自然科学基金、教育部博士点基金)10余项,重庆市科学技术进步二等奖1项。发表SCI论文60余篇(包括JACC、Hepatology、Diabetes Care、Hypertension等)。学术专长:肾上腺疾病(如原醛症)和糖尿病肾病。

针对所有高血压患者进行原醛症筛查:势在必行

王 越,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(primary hyperaldosteronism, PA)占所有高血压患者的5%~10%。筛查为诊断PA的关键步骤。本文根据国内外最新证据,提出了目前筛查PA存在的一些主要问题,并给出建议,以期指导临床工作和提高PA检出率。

【关键词】原发性醛固酮增多症;筛查试验;高血压

【中图分类号】R586.9

【文献标志码】C

【收稿日期】2021-08-27

Screening for primary aldosteronism in all hypertensive patients: inevitable strategy

Wang Yue, Li Qifu

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

【Abstract】Primary hyperaldosteronism (PA) accounts for 5% to 10% of all hypertensive patients. Screening is the first step of the diagnostic process of PA. Based on the latest evidences both at home and abroad, this manuscript puts forward the existing problems of screening and gives suggestions, in order to guide clinical work and improve the detection rate of PA.

【Key words】primary hyperaldosteronism; screening test; hypertension

1 原醛症:被忽略的常见病

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)简称原

作者介绍:王 越, Email: 469126022@qq.com,

研究方向:糖尿病及其并发症、继发性高血压。

通信作者:李启富, Email: liqifu@yeah.net。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81970720)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210916.0931.002.html>

(2021-09-16)

醛症,是由肾上腺皮质自主分泌过量的醛固酮导致,临床上以高血压伴(或不伴)低血钾、高醛固酮和低肾素血症为主要表现。其主要病因包括双侧肾上腺皮质增生[(特发性醛固酮增多症(bilateral idiopathic aldosteronism, BAH))、醛固酮瘤(aldosterone-producing adenoma, APA)、单侧肾上腺皮质增生、家族性PA等。

研究表明,PA患者的心脑肾等靶器官损害及死亡风险均明显高于原发性高血压^[1-3]。这是由于PA患者承受着“高血压+高醛固酮血症”的双重打击。高醛固酮水平有独立于血压以外的靶器官损害作用,即这类患者即使血压控制良好,

但患者心脑血管事件及死亡风险仍明显高于原发性高血压。

过去认为 PA 较少见,但近年来多项研究表明 PA 患病率并不低。国外流行病学调查明确指出 PA 是一种最常见的继发性高血压,占有高血压的 5%~10%^[4]。新加坡一项研究显示,亚裔人群高血压患者中 PA 至少占 5%^[5]。因此,基于中国庞大的高血压人群(3 亿左右),保守估计中国 PA 患者至少在 1 500 万以上。本团队在 JACC 上发表的研究提示,新诊断高血压患者中 4%~7% 是 PA^[6]。去年,一项横断面研究根据口服钠抑制试验诊断 PA,在不同血压水平的患者中检测出 PA 的患病率高达 11.3%~22%,再次强调了“PA 并非罕见病”这一观点^[7]。遗憾的是,因多种原因,目前国内外 PA 的检出率极低,绝大部分患者并未被筛查、诊断。

2 筛查:原醛诊断的关键步骤

目前,国际原醛症指南所推荐的 PA 诊断流程为筛查、确诊和分型“三步曲”^[8]。其中,筛查为诊断的首要步骤。从高血压人群中尽量筛查出可疑患者是后续一切诊治的基础。明确诊断为 PA 的患者,其治疗策略与原发性高血压截然不同。单侧病变的 PA 可以通过手术根治,而不宜手术的患者其用药不同于原发性高血压,应接受螺内酯为基础的治疗方案,以延缓乃至避免并发症的发生。然而,目前 PA 筛查未得到广泛重视,直接导致大量 PA 患者长期被误诊为原发性高血压,从而延误病情。

临床上,仍有不少医生根据“高血压伴低血钾”的线索来筛查 PA,这一刻板印象严重影响 PA 的检出率,因为有超过 50% 的 PA 患者并无低血钾表现^[9]。除此之外,PA 筛查前复杂的药物洗脱条件也降低了筛查的可操作性。当然,筛查率低还与筛查方法(立位血醛固酮/肾素测定)开展不广泛、筛查标准不统一、不同地区差异化的诊疗水平等因素有关^[9]。

值得注意的是,PA 不仅在中国的筛查率低,在发达国家的筛查率也远低于预期。美国内分泌学会原醛症指南工作组主席 John W. Funder 指出:“全球有 14 亿高血压患者,但 PA 筛查率可能没有一个国家超过 1%”^[10]。国际原醛症专家们反思,目前的低筛查率可能与当前指南关于筛查的建议不恰当有关,并提出当前指南中的大部分内容应该修订优化,以提高检出率^[11]。

3 建议:应该在所有高血压人群中筛查

3.1 当前指南建议的筛查范围证据不足

国际指南推荐的 PA 筛查对象为以下“高危人群”:持续性血压>150/100 mmHg;难治性高血压;高血压合并低血钾症;高血压合并肾上腺意外瘤;早发性高血压家族史或早发(年龄<40 岁)脑血管意外家族史的高血压患者;PA 患者中存在高血压的一级亲属;高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停

(obstructive sleep apnea OSA)。

然而,仅在上述“高危人群”中筛查 PA 证据是否充足?基于本团队的 2 项临床研究,对上述证据提出质疑。指南推荐在持续性血压>150/100 mmHg 的高血压中进行筛查,但本团队发表在 JACC 上的一项前瞻性研究显示,在新诊断的 1 级、2 级、3 级高血压患者中,PA 的患病率分别为 4.1%、4.2%、3.8%,组间并无统计学差异^[6]。这意味着,如果严格按照当前指南仅把血压>150/100 mmHg 的患者作为高危人群进行筛查,将遗漏一大批 1 级高血压中的 PA 患者。

指南还将高血压合并 OSA 的患者定为 PA 高危人群。但本团队与意大利学者联合开展的一项针对 OSA 人群的研究发现,高血压合并 OSA 的患者与不合并 OSA 的患者,其 PA 患病率并无明显差异^[12],这说明高血压合并 OSA 并非 PA 的高危人群。

因此,本团队认为当前指南对于筛查对象的建议和高危人群的认定证据不足,而究竟应该在什么样的人群中进行 PA 筛查是近期本领域的国际热点。

3.2 早筛查、早诊断、早治疗可明显改善原醛症患者预后

PA 相比原发性高血压有更高的心脑血管风险和死亡率,但幸运的是,如果 PA 患者能在早期得到正确的诊断和治疗,则有逆转心脑血管等并发症的可能,甚至获得治愈。

本团队对新诊断高血压中筛查出的 PA 患者给予恰当的治疗,一年后疗效评估分析发现:接受手术治疗组完全生化缓解率达 100%,完全临床缓解率(治愈率)高达 85.7%;药物治疗组 79.3% 的患者仅需服用单一降压药即可获得良好血压控制^[13]。这一发现证实早筛查可明显改善原醛症患者预后,提示对新诊断高血压患者应该更积极地筛查 PA,以期获得更好的治疗效果。此外,新诊断高血压患者一般没有服用对 ARR 有影响的降压药,筛查结果更便于解读。

美国的一项大规模回顾性研究证实,药物治疗效果好的患者和接受肾上腺切除术的 PA 患者,其发生房颤的风险均与原发性高血压无显著差异^[3]。一项前瞻性研究表明,经手术治疗的 PA 患者 10 年的 CKD 发生风险显著低于原发性高血压。本团队的一项 Meta 分析结果表明,接受手术治疗的 PA 患者,全因死亡率将下降 50%^[13]。这一结论明确了在原发性高血压中准确诊断出 PA 以及 APA 将明显改善患者预后^[14]。

值得注意的是,高血压病程对原醛的预后存在影响。不管是手术后的治愈率还是药物治疗效果,病程短的 PA 患者均会获得更好的疗效^[15]。由此可见,早诊断早治疗对 PA 患者获得良好预后至关重要。

3.3 对所有高血压患者筛查 PA 并不增加医疗成本

虽然对所有高血压患者进行 PA 筛查会增加相应的检测费用,但可以减少由于漏诊 PA 引起的早发心脑血管事件及死亡所带来的医疗资源消耗。我国一项针对 PA 筛查的成本效益分析研究表明,对所有高血压患者进行 PA 筛查的策略相对于仅在高危人群中筛查,反而是更节省成本、带来更多

获益的方案^[6]。相较于被漏诊患者过高的并发症发生率及过早的死亡率等不良预后相比,PA 筛查带来的医疗成本显然并非医生们首要考虑的问题。

3.4 技术的发展使广泛筛查 PA 方便可行

以往,我国血浆醛固酮浓度、肾素活性的测定采用放射免疫法。该方法受血管紧张素原浓度的影响,且测定为手工操作,结果亦受样本处理方式、孵育时间、pH 等因素影响,难以标准化。此外,放射免疫法检测均需要特殊预处理,前期准备较复杂,耗时长,从而影响测定效率和推广应用。

近年来,不少医院及第三方检测机构均开展了利用化学发光法试剂盒直接测定血醛固酮和血浆肾素浓度的筛查方法。该方法为全自动检测法,具有样本处理简单、检测快速等诸多优势。同一份血液样本可同时用于检测醛固酮及肾素,为门诊开展 PA 筛查提供了条件。本团队研究表明,以化学发光法测定直接肾素浓度为基础的立位 ARR 值是筛查 PA 的有效指标^[17]。国内外亦有较多研究比较放免法与化学发光法的诊断价值,显示两者具有较好的相关性。这一技术进步极大地提高了原醛筛查的可行性。

4 总结与展望

PA 作为一种患病率高、危害大的常见继发性高血压,目前的筛查率及知晓率并不理想,大量的 PA 患者被误诊为原发性高血压进行普通的降压治疗而非特异性治疗。尽早的诊断及治疗会为 PA 患者带来显著获益,因此本研究团队基于大量临床证据提出“应针对所有的高血压患者筛查 PA”这一观点,强调所有的高血压患者均应至少接受一次血 ARR 测定,排除 PA 后才能按原发性高血压治疗。

事实上,日本、美国梅奥临床中心等多个原醛指南均指出 PA 的筛查应该在所有的高血压患者中进行。国际原醛专家们也已认识到,现有的原醛指南对原醛症筛查指导意见反而具有误导性,亟待优化更新。相信随着本领域专家的不懈努力,PA 筛查率必将提高,从而造福更多患者。

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.

[2] Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, et al. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2019, 37: e29.

[3] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(1): 51–59.

[4] Funder JW, Carey RM, Franco M, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016(5): 1889–1916.

[5] Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(8): 2854.

[6] Xu Z, Yang J, Hu J, et al. Primary aldosteronism in patients in China with recently detected hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16): 1913–1922.

[7] Barrios R, Menacho-Román M, Mataix AL, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(8): 682–683.

[8] Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, 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.

[9] 李启富. 影响中国原发性醛固酮增多症诊断的关键问题与应对策略[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(10): 10–12.

[10] Funder JW. Primary aldosteronism: at the tipping point[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(1): 65–66.

[11] Young WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: at the tipping point[J]. *J Intern Med*, 2019, 285(2): 126–148.

[12] Wolf J, Narkiewicz K. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: a cross-sectional multi-ethnic study[J]. *Hypertension*, 2019, 74(6): 1305–1306.

[13] Jing Y, Liao K, Li R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality in surgically or medically treated primary aldosteronism: a Meta-analysis[J]. *JRAAS*, 2021, 22(1): 147032032110037.

[14] Hundemer GL, Curhan GC, Nicholas Y, et al. Renal outcomes in medically and surgically treated primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2018, 72(3): 658–666.

[15] Burrello J, Burrello A, Stowasser M, et al. The primary aldosteronism surgical outcome score for the prediction of clinical outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(6): 1125–1132.

[16] Li N, Huang JZ, Zheng B, et al. Cost-effectiveness analysis of screening for primary aldosteronism in China[J]. *Clin Endocrinol*, 2021 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/cen.14478.

[17] 宋颖, 何文雯, 杨淑敏, 等. 化学发光法测定血醛固酮浓度/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.

(责任编辑: 周一青)