

团队介绍

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002884

十年磨一剑 白衣秉丹心

——CONPASS 团队原醛症十年工作回顾

王 越, 胡金波

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

The achievement comes from ten-years effort and dedication: a review of the
CONPASS team's decade of work in primary aldosteronism

Wang Yue, Hu Jinbo

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

【中图分类号】R586.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-08-27

1 初心: 做临床科研, 为患者服务

“原发性醛固酮增多症约占所有高血压的 10%。”十年前, 当李启富教授在国际期刊上看到这一数据时, 他倍感意外。当年, 科室诊治上千例高血压患者, 原醛症患者不足 20 例。国外这一数据是否符合中国国情? 中国的高血压患者中有多少原醛症呢? 他查阅国内外文献, 发现这一问题竟无人研究。

一个连患病率都没人去关注的疾病, 其患者又怎会被重视和发现? 作为一名资深的内分泌科专家, 李教授意识到了问题的严峻性: 原醛症患者在临床中被大量漏诊误诊了。他们或被当作普通高血压治疗, 或根本没有被诊断治疗。这将使患者失去可能的治愈机会, 更面临着比普通高血压患者更高的心脑血管事件与死亡风险。

究竟是什么原因导致国内原醛症被忽略? 我们能否做些什么? 出于救死扶伤的职业使命感, 李教授意识到这是一个意义重大的临床难点和科研方向, 因此牵头组建了重庆原醛症研究 (Chongqing Primary Aldosteronism Study, CONPASS) 团队。团队主要由 6~8 名内分泌科年轻医生组成, 也邀请了

泌尿外科、心血管内科、放射科、病理科、统计科共同参与合作。

2 积累: 从零开始, 打造国内领先平台

2.1 创建国内首个肾素浓度测定平台

要想探索原醛症, 首先要能够准确检测“醛固酮”“肾素”两大原醛症相关指标。但当时, 实验室里连一台满足检测条件的仪器都没有。放眼望去, 前路困难重重, 但团队初心如磐, 一往无前。

从购买机器、遴选试剂、摸索条件开始, 团队在几年内逐步搭建起国内首个全自动化学发光法测定肾素浓度的平台。基于这一平台, 团队在国内多个核心期刊率先发表“血浆肾素测定在原发性醛固酮增多症筛查中的意义”^[1]、“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”^[2]等学术论文, 相关研究成果开始在国内崭露头角。

筛查是原醛症诊断的第一步, 正确的筛查是减少漏诊率的首要条件。中国尚没有原醛症指南颁布, 现有的专家共识均推荐采用国际常用的筛查切点, 但这些数据并非完全适合中国人群。为获得真正的中国数据, CONPASS 团队对 521 例高血压患者进行了研究, 并首次给出了适合中国人的原醛症筛查切点值^[3]。这一研究不仅对国内内分泌医生的临床工作

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: 胡金波, Email: hujinbo@cqmu.edu.cn。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210915.1721.004.html>
(2021-09-16)

具有重要的指导性意义,其相关成果更使团队获得了国际原醛症专家们的关注。

2.2 全面优化确诊流程,悉究本末,精益求精

原醛症的诊断分为筛查、确诊、分型三步骤。筛查阳性的患者接下来需要进行至少一种确诊试验,以便明确诊断。美国内分泌协会临床指南推荐了 4 个确诊试验:坐位盐水试验(saline infusion test, SIT)、卡托普利试验(captopril challenge test, CCT)、氟氢可的松试验(fludrocortisone suppression test, FST)和口服钠盐试验。看似选择众多,但在临床上,应首先选择哪个试验?各试验的诊断效率如何?这些问题在国内外均有较大争议,更是临床医生们的困扰。

经过对患者的严格筛选、诊断和随访,历时 5 年,CONPASS 团队完成了国际上首个涵盖 3 种原醛症确诊试验的诊断性研究。该研究首次证实了 CCT 试验的诊断效率较好,确立了 CCT 在原醛症诊断中的重要地位,同时挑战美国原醛症指南,提出了 CCT 的更优判断标准^[4]。该研究于 2017 年在 *Hypertension* 上发表,研究成果一鸣惊人,获得了国际原醛症专家的高度认可,更对国内外临床医生的实践提供了重要证据。该研究成果被 2020 年欧洲原醛症专家共识采用^[5]。

紧接着,团队在优化确诊流程的各个细节上进行了多方面探讨。“应该做一项确诊试验还是做多项?”^[6]“盐水负荷试验应该采用坐位还是卧位?”^[7]“哪些患者可以绕行确诊试验直接诊断?”^[8],一系列论文接二连三在 *JCEM* 等高水平国际杂志上发表,不断刷新大家对原醛症的认知,团队的国内外影响力持续提升。

2.3 开展新技术,建成国内领先原醛症诊断标准化平台

作为原醛症诊断的第三步,分型是否准确直接决定了患者能否有治愈的机会,或得到恰当的治疗。肾上腺静脉取血(adrenal vein sampling, AVS)为分型诊断的“金标准”。然而,内分泌医生对其重视显然不够,全国能够常规开展 AVS 的医院不足十家,且多由介入科、心血管科(高血压科)医生操作完成。

国内有观点认为 AVS 作为一项有创操作并不值得临床推广,甚至对 AVS 的临床地位存在偏见,认为肾上腺 CT 可以替代 AVS。是否要开展 AVS 技术呢?在李启富教授的带领下,团队查阅大量文献,发现原醛症患者 CT 上显示的肾上腺结节可能是无功能瘤或局部增生,并非真实病变部位;同样,CT 显示肾上腺“正常”,可能实为单侧小腺瘤或单侧增生性原醛症。CT 判断原醛症单侧病变的准确率仅为 50%。这就表明,如果仅凭 CT 结果决定患者是否手术,将有一半的患者被误切或错切肾上腺。显然,如此高的错误率对团队而言是无

法容忍的。

为了给患者提供最精准的治疗方案,团队决定独立开展 AVS 技术。自 2015 年起,团队成为国内首家由内分泌科医生独立开展 AVS 技术的单位,至今总共完成 AVS 术 500 余例,左侧成功率达 98%,右侧成功率达 90%。在此基础上,团队不断优化 AVS 术式,提出 ACTH 兴奋可显著提高 AVS 成功率。研究成果发表在 *JCEM*^[9]、中华内分泌代谢^[10]等杂志上,为国内外从业人员提供了宝贵的实践证据。

自此,团队成功构建了包括筛查、诊断、分型三步骤的原醛症诊断标准化平台。目前,团队管理着原醛症患者共 900 例,已有近 300 例获得治愈。2020 年 3 月,团队在国际著名医学期刊 *JAMA Internal Medicine* (IF=20.2)上发表题为“Not All Hypertension Is A Lifelong Disease: A Teachable Moment”的案例教学论文^[11],向国内外临床医生分享 CONPASS 团队管理原醛症患者的成功经验。

该论文以一名有脑卒中病史的高血压患者为切入点,讲述了患者如何通过团队构建的原醛症标准化诊断平台完成筛查、确诊、分型检查,并最终明确其高血压是由于左侧肾上腺增生导致醛固酮过度分泌所致。患者通过左侧肾上腺手术治愈了长达 30 年的高血压,解决了多年的疾病困扰。论文在分析该病例的诊治过程同时,着重强调了高血压的鉴别诊断,并归纳、总结出原醛症诊疗的规范化程序。提醒国内外相关领域医务工作者,重视在高血压患者中筛查病因、鉴别原醛症,造福更多原醛症患者。

3 突破:改变指南,国际舞台响起“中国好声音”

CONPASS 团队逐渐成熟并有所成就,但在李教授心里,当初促使他踏入原醛症领域的问题始终未得到解决——在高血压人群中有多少原醛症患者?为寻找这一答案,李教授决定带领团队探索真相。

2020 年,CONPASS 团队在国际著名期刊 *Journal of The American College of Cardiology* (JACC, IF=18.639)在线发表了题为“Primary Aldosteronism in Patients in China With Recently Detected Hypertension”的论文^[12]。团队通过大样本前瞻性队列研究,历时 1 年半,纳入受试者 1 020 人,最终明确了中国新诊断高血压中原醛症的患病率至少为 4% (另外尚有 3% 为疑似原醛症患者),该研究首次报道了新诊断高血压患者中原醛症的患病率、患病特征和治疗预后,为原醛症的诊治增加了新的证据。

研究一经发表,备受国际关注。国际原醛症指南主席

John W. Funder 教授对此研究高度认可,并同期撰写了述评^[13]。述评中,Funder 教授提到研究筛查规模空前,纳入人群具有代表性,诊断流程严格遵循国际指南,完成质量高,其研究结果对初级诊疗中心开展原醛症筛查具有启示作用,提示新诊断高血压在开始药物治疗之前应进行筛查,且早期筛查的患者预后更好。

该文章被最新的欧洲原醛症共识及中国原醛症共识同时引用。除此之外,团队于 2018 年发表在 *Int J Endocrinol* 上关于不同年龄原醛症筛查切点值的报道^[1],及 2020 年发表在 *JCEM* 上关于原醛症患者绕行确诊试验的标准的文章^[14]均被国内外原醛症共识引用^[5,14]。

当初,李教授带领团队从学习指南开始踏入原醛症领域;如今,COMPASS 团队用一个又一个的中国证据改变着指南。指南的不断更新指导着临床工作持续优化,为无数原醛症患者带来了直接获益。“做临床科研,为患者服务”,十年间,团队踏破荆棘,初心未改。

4 担当:培养一方医生,造福一方患者

穷则独善其身,达则兼济天下。“不要只想着发 SCI 文章,也要多发中文文章。因为中文杂志更有可能被国内医生看到。只有他们看到了,学到了,患者才能获益。”李教授对团队成员这样说。

近几年,团队在原醛症领域硕果累累。但放眼全国,仍有大量的原醛症患者未被正确诊断和治疗。作为国内原醛症领域的领头羊,团队意识到要整体提高中国医生对原醛症的认知,真正提升原醛症的救治率,还任重而道远。

2019 年,由国家心血管病中心高血压专病医联体发起、李启富教授担任组长的全国内分泌高血压协作组正式成立。这一跨区域性、全国性协作组织有包括中国医学科学院阜外心血管病医院、山东大学齐鲁医院、昆明医科大学附属第一医院、南方医科大学南方医院等全国 24 家医院加入。协作组旨在规范和提高内分泌高血压诊治水平,促进多中心联合科研攻关项目的开展,全面提升我国内分泌高血压的诊治水平。

同年,李教授开始牵头组织每年一届的国际内分泌高血压论坛,会议集学术、教育、科研于一体,共邀请国内外原醛症专家 20 余人参与讨论,吸引内分泌科医生 200 余人学习交流。与此同时,团队共举办了为期两期“原醛症诊治及肾上腺静脉取血术规范化培训班”,吸引了来自阜外医院、齐鲁医院、天津医科大学总医院、武汉大学人民医院、浙江大学医学院附属第二医院、昆明医科大学附属第一医院、南方医科大学南

方医院、郑州大学第一附属医院、福建医科大学附属协和医院等全国各地 50 余家三甲教学医院参会,共培养 AVS 专项技术人员 90 余人,为在全国范围内推进原醛症的规范化诊治、提高我国的诊治水平起到了推动作用。

COMPASS 团队多次受邀在国际会议上进行专题报告或口头发言,得到了国际同行专家的认同,并开展多项实质性国际科研合作。“正确的、先进的临床观点,我们不仅要在国际上讲,更要在国内的会议上讲,要深入到基层去讲。要一遍一遍地讲,不厌其烦地讲。”李教授带领着团队,在国内多个会议上进行原醛症相关知识宣讲,吸引全国多家各级医院上百名医生前来进修学习。不仅仰望星空,更要脚踏实地。团队始终以“提高国内临床医生对原醛症的认知水平”为己任,以“培养一方医生,造福一方患者”为目标,坚定信念、砥砺前行。

5 展望:长路漫漫,未来可期

十年前,团队一年内诊断的原醛症仅 10 余例;如今,团队每年确诊原醛症约 160 例。十年前,内分泌科独立开展介入技术仿佛天方夜谭;如今,团队用高准确率 AVS 技术为上百例患者争取到治愈高血压的机会。十年前,团队在国际指南的引领下踏入这一领域;如今,团队不断用中国数据改变着国际指南。十年前,大量原醛症患者被掩盖在茫茫的高血压人群中;如今,团队已让越来越多的原醛症患者得到最适合的治疗。

未来,COMPASS 团队想做的还有很多:建成全球最大单中心原醛症队列;成为国际知名的原醛症研究中心;继续在原醛症的病因、发病机制、诊断、治疗等方面做出成绩……能力越大,责任越大。越是成就傍身,越是一刻不敢停歇。在李启富教授的带领下,COMPASS 团队成员前赴后继,追求卓越,积跬步,以致千里。

“研究一个课题、发一篇文章,就要解决一个临床问题,就要造福更多患者。”这是李启富教授总挂在嘴边的话。十年过去,团队初心未改。虽长路漫漫,但未来可期!

参 考 文 献

- [1] 邹 辣,杨淑敏,李启富. 血浆肾素浓度测定在原发性醛固酮增多症筛查中的意义[J]. 中华内分泌外科杂志,2016,11(3):245-248.
- [2] 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.

- [3] Ma L, Song Y, Mei M, et al. Age-related cutoffs of plasma aldosterone/renin concentration for primary aldosteronism screening[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 8647026.
- [4] Song Y, Yang S, He W, et al. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: a prospective diagnostic accuracy study[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 118–124.
- [5] Mulatero P, Monticone S, Deinum J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10): 1919–1928.
- [6] Lin C, Yang J, Fuller PJ, et al. A combination of captopril challenge test after saline infusion test improves diagnostic accuracy for primary aldosteronism[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2020, 92(2): 131–137.
- [7] Liu B, Hu J, Song Y, et al. Seated saline suppression test is comparable with captopril challenge test for the diagnosis of primary aldosteronism: a prospective study[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(4): 326–333.
- [8] Wang K, Hu J, Yang J, et al. Development and validation of criteria for sparing confirmatory tests in diagnosing primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 5(7): dgaa282.
- [9] Laurent I, Astère M, Zheng F, et al. Adrenal venous sampling with or without adrenocorticotrophic hormone stimulation: a Meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018[Epub ahead of print]. DOI: 10.1210/je.2018–01324.
- [10] 杜志鹏, 程庆丰, 宋颖, 等. 探讨促肾上腺皮质激素兴奋在肾上腺静脉取血中的应用价值[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(2): 129–134.
- [11] Yang S, Hu J, Li Q. Not all hypertension is a lifelong disease: a teachable moment[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(5): 781–782.
- [12] 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.
- [13] Funder JW. Primary aldosteronism in newly diagnosed hypertensive patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16): 1923–1925.
- [14] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9): 727–736.

(责任编辑: 周一青)



重庆医科大学附属第一医院内分泌科成立于 1977 年。1998 年经重庆市卫生局批准建立“重庆市糖尿病中心”。2001 年被评为“重庆市卫生局重点学科”。2005 年被评为“重庆市教委重点学科”。2008 年被批准为“国家药物临床试验认定专业”, 2011 年被评为“国家临床重点专科”。现有博士生导师 5 名; 教授/主任医师 9 名; 副教授/副主任医师 5 名。科室特色: ①垂体/肾上腺疾病的诊治和研究。开展肾上腺静脉取血术(AVS)、岩下窦静脉取血术等国际先进技术。②糖尿病肾病研究。③糖尿病足诊治。现已发表论文 600 余篇、其中 SCI 近 200 篇(其中大于 10 分者 5 篇)。主编发表专著 5 部。获省部级科技成果奖共计 25 项。获国家自然科学基金 20 项。现已培养毕业博士研究生 100 余名, 硕士研究生 280 余名。