

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002200

原发性醛固酮增多症:新型确诊试验进展

井 欢¹, 李启富¹, 宋 颖¹, 罗 蓉²

(重庆医科大学附属第一医院 1.内分泌科;2.体检中心,重庆 400016)

【摘要】确诊试验在诊断原发性醛固酮增多症的过程中十分重要。目前指南未明确推荐何种确诊试验最为理想,临床常用的经典确诊试验各自仍存在不足,均有待进一步改善。许多研究提出了改良的确诊试验或其他新型确诊试验,诸如坐位盐水负荷试验(seated saline suppression test, SSST)、氯沙坦抑制试验(losartan suppression test, LST)、呋塞米立位试验(furosemide upright test, FUT)、氟氢可的松-地塞米松抑制试验(fludrocortisone-dexamethasone suppression test, FDST)、地塞米松-卡托普利-缬沙坦试验(dexamethasone-captopril-valsartan test, DCVT)等,本文旨在对这些新型确诊试验的研究进展加以阐述。

【关键词】原发性醛固酮增多症;新型确诊试验;进展;诊断效能;肾素-血管紧张素-醛固酮系统

【中图分类号】R586.2+4

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-03

Primary aldosteronism: Progress in new confirmatory tests

Jing Huan¹, Li Qifu¹, Song Ying¹, Luo Rong²

(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Physical Examination Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Confirmatory tests are of vital importance in the diagnosis of primary aldosteronism (PA). Currently, the guideline does not explicitly recommend which confirmatory test is the most optimal one, and the classical ones commonly used in clinical practice still have their own shortcomings, which need to be further improved. Many studies have proposed modified or other new confirmatory tests, such as seated saline suppression test, losartan suppression test, furosemide upright test, fludrocortisone-dexamethasone suppression test, dexamethasone-captopril-valsartan test. The progress in these new confirmatory tests is reviewed in this paper.

【Key words】primary aldosteronism; new confirmatory test; progress; diagnostic performance; renin-angiotensin-aldosterone system

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)简称原醛症,目前是内分泌性高血压最普遍的形式,在高血压人群中占 5%~10%。相较于原发性高血压(essential hypertension, EH),PA 并发心、脑、肾等器官损害的风险明显增高,早期准确诊断至关重要^[1-9]。目前诊断 PA 的经典确诊试验有氟氢可的松抑制试验(fludrocortisone suppression test, FST)、卡托普利抑制试验(captopril challenge test, CCT)、盐水负荷试验(saline infusion test, SIT 或 recumbent saline suppression test, RSST)、口服钠负荷试验(oral sodium loading, OSL)等,但指南并未推荐哪种确诊试验最为理想,各项试验均有待进一步改善^[3,10-14]。

FS^[3,15]被广泛认为是最为可靠的确诊试验,但由于存在严重低血钾、高血压等风险,因此需要住院进行,期间密切监测血钾、血压等指标。过程较为复杂、耗时间、对患者依从性要求较高,在门诊病人中实施较为困难。SIT 的准确性已在多数研究中得到验证,但在严重高血压、心肾功能不全、严重低血钾等患者中应用受限^[3],且关于 SIT 诊断 PA 的切点,不同的研究机构之间也存在差异^[16-18]。CCT 安全且易于操作,门诊可广泛开展^[19],但其诊断价值存在争议^[15,20-21]。OSL 因高钠饮食部分患者耐受不良、24 h 尿收集不便且可能收集不准确,目前国内临床应用较少^[3]。除外上述经典确诊试验,多项研究提出了新的确诊试验方案,本文将对这些新型确诊试验的方案加以阐述。

1 新型单一确诊试验

1.1 坐位盐水负荷试验(SSST)

Stowasser 等^[22]在 2014 年进行了一项初步研究,该研究

作者简介:井 欢,Email:1422676757@qq.com,

研究方向:内分泌代谢。

通信作者:罗 蓉,Email:luorongy@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81670785、81800701)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190603.1535.018.html

(2019-06-03)

对 31 例均完善了 FST 的患者,按随机顺序先后完成 RSST、SSST(两者至少相隔 2 周),后续通过基因检测、肾上腺 CT、肾上腺静脉取血(adrenal venous sampling, AVS)等进一步分型诊断。FST 后血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)未被抑制到 165 pmol/L(6 ng/dL)以下诊断原醛症(23 例);反之除外(3 例);试验第 4 天血浆皮质醇升高或血钾降低,不论阳性或阴性结果均判定为“不确定”(5 例,另有 1 例行 AVS 证明存在醛固酮单侧优势分泌,故归为 PA),最终诊断的 24 例 PA 患者中(8 例单侧病变、11 例双侧病变、5 例未确定亚型),23 例患者(95.8%)SSST 结果阳性,RSST 阳性者仅 8 例(33.3%)。RSST 漏诊了 1 例单侧病变、全部 11 例双侧病变,以及 4 例未确定亚型的患者。SSST 与 RSST 的诊断假阴性率分别为 4.2%、70.8%($P=0.000$)。SSST 在 10 例体位无反应型 PA 中均为阳性(RSST 中 7 例阳性),在 14 例体位反应型 PA 中有 13 例阳性(RSST 中仅 1 例阳性)。结果表明,在诊断 PA 的敏感性方面,SSST 明显优于 RSST,尤其是体位反应型的 PA 患者。体位反应型 PA 患者在行盐水负荷试验时采取坐位,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)相对更加活跃,有利于避免血浆醛固酮分泌假性抑制。许多 PA 患者在直立位(如坐位)时醛固酮水平高于卧位醛固酮水平,经典的 RSST 可能会漏诊一部分对体位反应型的 PA 患者^[22-23]。

该项研究存在样本量小且并非多中心研究等缺陷。由于 FST 明确排除 PA 者仅 3 例,2 种盐水负荷试验诊断 PA 的特异性无法评估,无法进一步行有意义的受试者工作曲线(receiver-operating characteristic curves, ROC)分析。为了验证这一预实验结果,该团队在此基础上扩大了样本量做进一步研究,并于 2018 年发表了研究结果^[24]。该项研究纳入 100 例均完善了 FST、SSST、RSST 的患者,其中 8 例在行单侧肾上腺切除术前及术后均完善了上述确诊试验。FST 诊断 PA 73 例,除外 PA 18 例,结果不确定 17 例(随后的 AVS 证实其中 4 例患者存在醛固酮单侧优势分泌),最终明确诊断 PA 患者 77 例(28 例单侧病变、40 例双侧病变、8 例未确定分型、1 例单侧肾上腺切除术后)。构建 ROC 曲线,SSST、RSST 后 PAC 最佳切点分别为 162 pmol/L、106 pmol/L 时,前者的曲线下面积(area under curve, AUC)明显优于后者(0.96 vs. 0.80, $P<0.01$);SSST、RSST 诊断灵敏度分别为 87.0%、37.7%($P=0.000$),特异度均为 94.4%。在 28 例单侧 PA 患者中,SSST、RSST 阳性率分别为 92.8%、67.9%($P<0.05$);在 40 例双侧 PA 患者中分别为 85%、20%($P=0.000$);SSST 诊断 PA 结果不确定者仅 3 例(RSST 9 例)。研究表明,SSST 在诊断 PA 上较传统的 RSST 具有更高的敏感性。但此研究也具备一些局限性,例如当前研究数据可充分比较试验敏感性,但 FST 阴性、非 PA 患者仅 18 例,试验特异性的分析结果可能不太确定。然而不可否认的是,SSST 在诊断 PA 的敏感性方面的确初露优势,

且相较于 RSST,受试者的舒适度更佳,试验过程中可以更为自由地进行诸如阅读、小便等行为;相较于操作繁琐的 FST 更加简便、易于实施,未来有替代 RSST 的趋势。

SSST 方法:在坐位 30 min 后开始输注生理盐水(2 L,从早晨 8:00 开始输注,4 h 输注完毕),试验过程中保持坐位,试验前后测定 PAC、血浆肾素浓度(plasma renin concentration, PRC)、血浆皮质醇及血钾。在对 31 例患者进行的初步研究中,试验后 PAC 切点为 165 pmol/L(因 SSST 与 FST 试验后 PAC 测定均为立位,故两者诊断切点相同);RSST 后 PAC 诊断切点为 140 pmol/L。

1.2 氯沙坦抑制试验(losartan suppression test, LST)

CCT 被证实是安全有效的 PA 确诊试验之一^[18-19,25-26]。血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin-II receptor blockers, ARBs)与血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)均可抑制 RAAS 系统,但 ARBs 在原醛症的确诊试验中应用较少。有研究表明 ARBs 相比 ACEI 能更完全地阻断 RAAS 系统,在原醛症患者中 ARBs 引起的醛固酮肾素比值(aldosterone-to-renin ratio, ARR)变化比 ACEI 后的 ARR 变化更明显^[27]。Wu 等^[28]在 2009 年发表了一项前瞻性头对头研究,探索了 LST 诊断 PA 的价值,并与 CCT 进行了比较。该研究对 135 例患者连续 2 d 分别完善 CCT 及 LST,另择期再完善 SIT 试验评估醛固酮的自主分泌(试验后 PAC>10 ng/dL 为阳性);所有 PA 患者行肾上腺 CT 影像学检查,如影像学结果不明确则进一步完善 AVS;病程中所有的术后腺瘤均由同一病理专家盲评。最终有 71 例患者诊断为 PA,包括 47 例醛固酮腺瘤(aldosterone-producing adenoma, APA)以及 24 例特发性醛固酮增多症(idiopathic adrenal hyperplasia, IHA)。所有 EH 患者与 39 例 PA 患者(20 例 IHA, 19 例 APA)均完善了 SIT,29 例患者完善了 AVS(3 例 EH, 16 例 IHA, 10 例 APA);在为期(39±17)个月的随访中,40 例患者进行了单侧肾上腺切除术(病检结果为 37 例 APA, 3 例 IHA)。在以 CCT、LST 后 ARR>35(ng/dL)/(ng/mL/h)为诊断切点时,两者 ROC 曲线下面积未见统计学差异;在以 CCT、LST 后 PAC 分别为 16.3 ng/dL、23.8 ng/dL 作为诊断切点时,后者 AUC 优于前者,且存在统计学差异(AUC_{卡托普利} vs. AUC_{氯沙坦}=0.744 vs. 0.829, $P=0.038$);在以试验后 ARR>35(ng/dL)/(ng/mL/h)及 PAC>10 ng/dL(>277 pmol/L)为联合诊断标准时,CCT 与 LST 的诊断特异性分别为 89.1%、93.8%,敏感性分别为 66.2%、84.5%;诊断准确率分别为 77.4%、88.9%,且 LST 的一致性优于 CCT,两者 McNemar's 检验也未见明显差异。换言之,在使用上述联合诊断标准时,相较于 CCT, LST 诊断 PA 的准确性更高。不仅如此,当患者血钾水平<3.8 mmol/L 时, LST 具有更高的阴性预测值以除外 PA。此外,当以 LST 后 ARR>60 为切点时可充分区分诊断 APA、IHA,其阳性预测值与阴性预测值分别为 82%、57%。该

研究肯定了 LST 在诊断 PA 方面具有较高的效能,但仍缺乏与其他经典确诊试验的多中心研究以验证其诊断价值。并且该研究中血浆醛固酮测定采用的放射免疫法,而近年来液相色谱串联质谱检测与化学发光法因较为稳定且准确,正在取代传统的放射免疫法检测。这可能对研究结果有一定影响。

基于上述研究,该团队 Wu 等在 2014 年又发表了一项对 60 例 50 岁以上人群均完善了 LST 及 CCT 的特设亚组分析^[29],在以试验后 PAC 诊断 PA 构建 ROC 曲线后, AUC_{卡托普利} vs. AUC_{氯沙坦}=0.87 vs. 0.94, $P=0.02$;在以试验后 $ARR>35$ (ng/dL)/(ng/mL/h)与 PAC >10 ng/dL 为联合标准时, CCT 与 LST 的诊断特异性分别为 82.76%、93.10%;敏感性分别为 77.42%、87.10%;诊断准确性分别为 80.0%、90.0%。且 McNemar's 检验显示这 2 项确诊试验等价 ($P=1.00$)。表明二者诊断 PA 的价值相当。尽管这项研究样本量较小,且不可避免存在一定选择偏倚,需要更进一步评估研究,但对于老年患者以及长期接受 ACEI 类药物治疗伴醛固酮逃逸患者, LST 可能是更好的选择。另外,选择氯沙坦可避免卡托普利可能在部分易感人群中引起血管性水肿这一情况。

LST 方法:患者坐位至少 10 min 后抽血(早上 9:00 测定基线水平);允许适当走动直到第 2 次抽血,第 2 次抽血应在口服氯沙坦 50 mg 后 2 h (50 mg 氯沙坦在血浆中浓度达峰时间为约 1.5 h)。测定 PAC、血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA), 计算 ARR, $ARR>35$ (ng/dL)/(ng/mL/h)且 PAC >10 ng/dL(>277 pmol/L)即为阳性。

1.3 呋塞米立位试验(FUT)

呋塞米通过抑制肾小管髓袢升支对 Na^+ 、 Cl^- 重吸收,影响尿液浓缩,使尿量增加;血容量减少及血 Na^+ 降低刺激肾素分泌,激活 RAAS 系统。同时立位也可刺激肾素释放。在正常人肾素、醛固酮分泌增加,而在原醛症患者中,因自身存在醛固酮异常自主分泌,肾素已受到抑制,即使是予以强效的刺激,肾素、醛固酮可无明显变化。FUT 在日本高血压学会、内分泌学会指南中被推荐作为 PA 确诊试验之一^[30],欧美和国内应用较少。

日本 Nanba 等 2012 年发表的一项回顾性研究分析评价了 FUT、CCT、SIT 的诊断效能^[31],该研究对 120 例 ARR 筛查阳性的高血压人群进行了分组, A 组中的 120 例患者完善了 CCT、FUT、SIT 其中至少 1 项确诊试验; A 组中有 57 例患者 3 项确诊试验全部完成,归入 B 组; 57 例患者通过 AVS、肾上腺显像和(或)肾上腺手术分型诊断为单侧/双侧 PA, 归入 C 组。结果显示, CCT 阳性、FUT 阳性的患者在 A 组中分别占 86%、87%;在 B 组中均占 88%;在 C 组中分别占 96%、94%。3 组中 SIT 阳性患者所占比例均 $<65\%$,明显低于 CCT 与 FUT (均 $P<0.01$)。研究提出:应用 CCT 与 FUT 其中一项确诊试验足以诊断 PA,但由于 FUT 存在副作用,实际应用中 CCT 优于 FUT。FUT 存在诸如与容量收缩、低钾血症加重相关的直

立性低血压等潜在不良反应,因此对于脑血管事件高风险的严重动脉粥样硬化患者,以及可能被 FUT 诱发心律失常的患者,应避免行该试验^[30]。该项研究对象为日本人群,且并非前瞻性、多中心研究,有待于在其他大样本人群中进一步验证、探索。

日本 Moriya 等在 2016 年发表的 1 项关于 PA 分型诊断的研究中, 76 例 PA 患者均完善了 SIT、CCT、FUT、AST(ACTH 刺激试验,有研究称其可用于原醛分型诊断^[32]),其中 SIT、CCT、FUT 阳性率分别为 65.8% (50/76)、84.2% (64/76)、85.5% (65/76)^[33];初步猜测 FUT 与 CCT 诊断 PA 价值可能相当。但该研究主要探讨的是 PA 分型诊断,结果表示 FUT 在分型诊断中意义不大。PA 的诊断包括筛查-确诊-分型诊断,在应用确诊试验“确诊”PA 方面,作者未深入对比评价各项确诊试验的诊断价值差异。FUT 作为确诊试验,诊断 PA 的价值仍有待进一步探索。

FUT 方法:患者保持卧位至少 30 min, 抽血测定基线 PRA, 随后静注 40 mg 呋塞米。保持直立位 2 h 后再次抽血测定 PRA。FUT 后 PRA 低于 2 ng/(mL·h)为阳性。

2 复合确诊试验

2.1 氟氢可的松-地塞米松抑制试验(FDST)

由于 FST 等确诊试验的研究均为单独评估肾素对醛固酮的促进作用,未考虑到 ACTH 对醛固酮合成调控的影响,因此在 FST 基础上加用地塞米松,不仅抑制肾素,同时也抑制 ACTH 效应^[34]。Gouli 等^[34]的一项病例对照研究纳入了 180 例 EH 患者(经 CT 扫描 44 例有肾上腺腺瘤, 136 例无腺瘤)及 72 例血压正常且肾上腺 CT 结果未见异常者,所有受试者均在门诊完善 FDST(为了消除内源性 ACTH 的影响,在经典 FST 试验最后 1 d 加 1 mg 地塞米松)。试验前后均测定了 PAC、PRC,并计算 ARR。对比之前的研究所报道的 PA 患病率为 4.6%~16.6%,该研究以 FDST 后 PAC 切点 74 pmol/L 和 ARR 切点 32 (pmol/L)/(mU/L)为联合指标时, 180 例高血压患者中有 56 例被证实存在醛固酮异常自主分泌,即 PA 的患病率达 31%;对应敏感性 & 特异性分别为 100%、98%。

随后 Papanastasiou 等在此基础上进行的 1 项延伸性研究表明^[35],在 327 例均完善了 FDST 的高血压患者中,以同样的联合诊断标准, PA 患病率达 28.7%。这也提示 FDST 在诊断 PA 时似乎的确具有较高的敏感性。地塞米松的应用抑制了内源性 ACTH 效应,也加强了钠负荷对醛固酮分泌的抑制作用,诊断 PA 的敏感性、特异性升高,其诊断效能相对较大的人群中得到了验证。但与此同时,它也具有与 FST 相同的不足,诸如过程繁琐、耗时耗力等,这也会使得该试验在临床上开展受限。

2.2 地塞米松-卡托普利-缬沙坦试验(DCVT)

为了克服确诊试验操作繁琐、耗时耗力等不足, Tsivos 等提出一种新的夜间诊断试验来诊断 PA^[36], 原理是通过适当的靶向药物(地塞米松、卡托普利、缬沙坦)抑制 RAAS 系统, 排除所有已知作用于醛固酮生成各个环节的对醛固酮分泌有刺激作用的因素。卡托普利(60~90 min 快速起效)用于抑制血管紧张素转化酶(ACE)活性, 缬沙坦(对 AT-1 受体亲和力高)在受体水平上抵消剩余的血管紧张素活性, 地塞米松抑制 ACTH 效应。该研究对 148 例高血压患者均完善了 FDST 与 DCVT(2 项确诊试验分开完成, 相隔至少 7~13 d), 以 FDST 为诊断标准, 最终诊断 PA 45 例(其中 4 例虽 FDST 阴性, 但经螺内酯/依普利酮治疗后血压恢复正常, 几乎确定为 PA), 原发性高血压 103 例。使用 ROC 分析, FDST 试验后 ARR 切点为 0.9(ng/dL)/(μU/mL), 诊断 PA 敏感性 & 特异性分别为 91%、100%; DCVT 试验后 ARR 切点为 0.32(ng/dL)/(μU/mL), 对应的敏感性 & 特异性分别为 98%、89%; DCVT 试验后 PAC 切点为 3 ng/dL 时, 对应敏感性 & 特异性分别为 100%、82%。当联合应用 DCVT 后的 ARR 切点 0.3(ng/dL)/(μU/mL)与 PAC 切点 3 ng/dL(85 pmol/L)这 2 个指标时, 诊断敏感性 & 特异性分别为 98%、100%。DCVT 作为一种新型的夜间确诊试验, 具有低成本、安全快速、易于操作等优点, 与 FDST 相比有较高的诊断准确率, 可广泛应用于初级医疗单位对于 PA 的诊断, 甚至可作为一项筛查-确诊试验, 取代“筛查-确诊”两步走程序。还有很重要的一点是, 考虑到低钾抑制醛固酮分泌, 该研究发现 FDST 可明显降低 EH 患者的血钾水平, 而 DCVT 几乎不引起血钾降低, 反而诱发 EH 患者血钾升高, 而对 PA 患者血钾水平无明显影响。然而相比较经典确诊试验, 目前仍缺乏多中心研究, 研究结果需要在更多的人群中去检验。

2.3 低钠饮食后连续静注盐水试验(急性钠负荷)

Stokes 等的研究提出^[37]: 理想的确诊试验应当是尽可能有效且廉价的, 最好可以筛选出可以行手术治疗的腺瘤患者。该研究对怀疑具有醛固酮依赖的低钾血症 35 例高血压患者, 予以饮食钠剥夺及两日静脉盐水注射试验, 评估急性钠负荷对 PA 的筛选作用。该试验过程较为繁琐, 结果表明静脉盐水负荷后测定尿醛固酮排泄可能有助于从高血压伴低血钾患者中挑选出可行手术治疗的患者。在此之前, Bravo 等的一项研究也提出类似试验流程, 该研究显示, 在饮食钠剥夺后, 连续 3 d 在 4 h 内注入 0.9% 生理盐水(25 mL/kg), 试验后测定肾素、醛固酮水平, 结果显示对 PA 的诊断灵敏度达 96%^[38]。

此试验较为耗时, 且诊断 PA 的效能并不一定优于单一 SIT。现如今也没有较大的人群研究数据证实饮食钠剥夺后连续盐水静脉注射试验可用于区分腺瘤与增生, 在分型诊断中同样无明显优势。从临床实践的角度, 并不推荐该项试验

的应用。

3 小 结

目前常用的经典 PA 确诊试验, 在灵敏度、特异度、可靠性上均各有差异, 且尚无充分证据证明孰优孰劣, 对于确诊试验的选择多基于患者依从性、成本、实验室常规、当地专家共识等因素综合考虑^[39]。现有的不少研究在指南推荐的经典确诊试验基础上尝试改良、创新, 提出新型确诊试验用于诊断 PA 并评估其效能, 例如 FDST, 与传统的 FST 相比, 地塞米松的参与抑制了 ACTH 效应, 使试验结果更为稳定可靠; SSST 相比于 RSST, 其诊断 PA 灵敏度明显增高, 且患者的试验耐受性可能更好。最理想的确诊试验不仅仅要诊断结果可靠, 同时最好尽可能将患者的花费、不舒适的体验、试验不良反应以及医疗资源的耗费等降到最低。诸如 SSST、DCVT 等新型诊断试验, 尽管其诊断 PA 的价值仍有待于验证, 但因它们不仅在目前的研究中表现出了与经典确诊试验相当的诊断效能, 而且具备良好的可耐受性、易于执行等优点, 值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Papanastasiou L, Markou A, Pappa T, et al. Primary aldosteronism in hypertensive patients: clinical implications and target therapy[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(8): 697-706.
- [2] Mysliwiec J, Zukowski L, Grodzka A, et al. Diagnostics of primary aldosteronism: is obligatory use of confirmatory tests justified?[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2012, 13(3): 367-371.
- [3] 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.
- [4] Sabbadin C, Fallo F. Hyperaldosteronism: screening and diagnostic tests[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2016, 23(2): 69-72.
- [5] Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism[J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61(3): 305-312.
- [6] Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4826-4833.
- [7] Stowasser M, Gordon RD. Primary Aldosteronism changing definitions and new concepts of physiology and pathophysiology both inside and outside the kidney[J]. Physiol Rev, 2016, 96(4): 1384-1327.
- [8] Giacchetti G, Mulatero P, Mantero F, et al. Primary aldosteronism, a major form of low renin hypertension: from screening to diagnosis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(3): 104-108.
- [9] Pucci G, Monticone S, Agabiti Rosei C, et al. Diagnosis of primary

- aldosteronism in the hypertension specialist centers in Italy; a national survey[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2018, 32(11): 745–751.
- [10] Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016, 77(3): 202–207.
- [11] Farrugia FA, Zavras N, Martikos G, et al. A short review of primary aldosteronism in a question and answer fashion[J]. *Endocr Regul*, 2018, 52(1): 27–40.
- [12] Galati SJ, Cheesman KC, Springer-Miller R, et al. Prevalence of primary aldosteronism in an urban hypertensive population[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(11): 1296–1302.
- [13] Galati SJ. Primary aldosteronism: challenges in diagnosis and management[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44(2): 355–369.
- [14] Wu S, Yang J, Hu J, et al. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/cen.13943.
- [15] 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): 118–114.
- [16] Meng X, Li Y, Wang X, et al. Evaluation of the saline infusion test and the captopril challenge test in Chinese patients with primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 853–860.
- [17] Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(4): 737–745.
- [18] Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma[J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 424–431.
- [19] Lyons DF, Kem DC, Brown RD, et al. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57(5): 892–896.
- [20] Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, et al. Captopril suppression: limitations for confirmation of primary aldosteronism[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(3): 326–332.
- [21] Mulatero P, Bertello C, Garrone C, et al. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): e26–27.
- [22] Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism—a preliminary study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2745–2753.
- [23] Stowasser M, Ahmed A, Guo Z, et al. Can screening and confirmatory testing in the management of patients with primary aldosteronism be improved?[J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(12): 915–921.
- [24] Stowasser M, Ahmed AH, Cowley D, et al. Comparison of seated with recumbent saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 4113–4124.
- [25] Kim JH, Park KS, Hong AR, et al. Diagnostic role of captopril challenge test in Korean subjects with high aldosterone-to-renin ratios[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(2): 277–283.
- [26] Agharazii M, Douville P, Grose JH, et al. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2001, 37(6): 1440–1443.
- [27] Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2002, 40(6): 897–902.
- [28] Wu VC, Chang HW, Liu KL, et al. Primary aldosteronism: diagnostic accuracy of the losartan and captopril tests[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(8): 821–827.
- [29] Kuo CC, Balakrishnan P, Hsein YC, et al. The value of losartan suppression test in the confirmatory diagnosis of primary aldosteronism in patients over 50 years old[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, 16(3): 587–598.
- [30] Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism—the Japan Endocrine Society 2009[J]. *Endocr J*, 2011, 58(9): 711–721.
- [31] Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): 1688–1694.
- [32] Jiang Y, Zhang C, Wang W, et al. Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1837–1844.
- [33] Moriya A, Yamamoto M, Kobayashi S, et al. ACTH stimulation test and computed tomography are useful for differentiating the subtype of primary aldosteronism[J]. *Endocr J*, 2017, 64(1): 65–73.
- [34] Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, et al. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(11): 1227–1236.
- [35] Papanastasiou L, Markou A, Pappa T, et al. Primary aldosteronism in hypertensive patients: clinical implications and target therapy[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(8): 697–706.
- [36] Tsiavos V, Markou A, Papanastasiou L, et al. A new highly sensitive and specific overnight combined screening and diagnostic test for primary aldosteronism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(1): 21–28.
- [37] Stokes GS, Monaghan JC, Mennie BA. Use of an intravenous sodium load in screening for primary hyperaldosteronism[J]. *Aust NZ J Med*, 1984, 14(3): 201–207.
- [38] Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, et al. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism[J]. *Am J Med*, 1983, 74(4): 641–651.
- [39] Stowasser M. Update in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): 1–10.