

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003477

PET/CT 在原发性醛固酮增多症功能定位诊断中的应用价值

徐成伟, 周福林, 黄 勇, 张 尧

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨靶向 CXC 趋化因子受体 4 型 (CXC chemokine receptor type 4, CXCR4) 的 ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT 核素显像在原发性醛固酮增多症 (primary aldosteronism, PA) 的优势侧功能定位以及预后的应用价值。**方法:**选取 2022 年 3 月至 2023 年 5 月重庆医科大学附属第一医院确诊为 PA 的 66 例住院患者。所有患者均接受 PET/CT 及肾上腺静脉取血 (adrenal vein sample, AVS), 且行腹腔镜下单侧或部分肾上腺切除术, 分析比较 PET/CT 和 AVS 对 PA 分侧诊断的符合率; 根据术后随访血压、用药改善情况及血钾水平, 判断 PET/CT 对 PA 优势侧功能定位诊断的准确率及病灶最大标准化摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 对患者术后预后的预测价值。**结果:**66 例手术患者中行单侧肾上腺切除术 63 例、部分肾上腺切除术 3 例, 术后病理检查结果中有腺瘤 58 例、增生 8 例, PET/CT 和 AVS 对 PA 分侧诊断的符合率 83.3% (55/66); 以术后临床获益为标准, PET/CT 对 PA 优势侧功能定位诊断的准确率为 88.14% (52/59), AVS 对 PA 优势侧功能定位诊断的准确率为 93.22% (55/59); 术后治愈患者病灶 SUV_{max} [14.70 (8.75~19.45)] 要高于术后好转患者 [10.90 (6.65~14.10)], 差异有统计学意义 ($P=0.026$)。术前病灶 SUV_{max} 与术后醛固酮降低值、术后血浆醛固酮肾素比 (aldosterone-to-renin ratio, ARR) 降低值和术后血钾升高值呈正相关 ($r=0.267, 0.365, 0.392, P=0.034, 0.003, 0.001$)。**结论:**靶向 CXCR4 的 ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT 对 PA 优势侧定位诊断的准确率与 AVS 接近, 但更具有可重复、无创等优势; 病灶 SUV_{max} 越高, 术后临床获益越明显, 有一定的预后预测价值。

【关键词】正电子发射断层成像/X 线计算机体层成像; 肾上腺静脉取血; 原发性醛固酮增多症; 单侧肾上腺切除术

【中图分类号】R586.2+4

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-10-30

Application value of PET/CT in functional localization diagnosis of primary aldosteronism

Xu Chengwei, Zhou Fulin, Huang Yong, Zhang Yao

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinical value of CXC chemokine receptor type 4 (CXCR4)-targeting ^{68}Ga -Pentixafor positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) radionuclide-based imaging in the functional localization of the dominant side and prognosis of primary aldosteronism (PA). **Methods:** A total of 66 inpatients diagnosed with PA in The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from March 2022 to May 2023 were selected. All patients were examined by PET/CT and adrenal vein sampling (AVS), and underwent unilateral or partial laparoscopic adrenalectomy. The coincidence rate of PET/CT and AVS in the diagnosis of PA lateralization was analyzed and compared. According to the improvement in blood pressure, medication, and blood potassium level during postoperative follow-up, the accuracy rate of functional localization diagnosis on the dominant side of PA by PET/CT and the predictive value of maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of lesions for postoperative prognosis of patients were evaluated. **Results:** Among the 66 surgical patients, unilateral adrenalectomy was performed in 63 patients and partial adrenalectomy in 3 patients. Postoperative pathological examinations showed adenoma in 58 patients and hyperplasia in 8 patients. The coincidence rate of PET/CT and AVS in the diagnosis of PA lateralization was 83.3% (55/66). Based on the postoperative clinical benefit, the accuracy rates of PET/CT and AVS in the functional localization diagnosis of the dominant side of PA were 88.14% (52/59) and 93.22% (55/59), respectively. SUV_{max} in postoperative cured patients [14.70 (8.75, 19.45)] was significantly higher than that in postoperative improved patients [10.90 (6.65, 14.10)] ($P=0.026$). Preoperative SUV_{max} was positively correlated with postoperative aldosterone decrease, aldosterone/renin ratio decrease, and serum potassium increase ($r=0.267, 0.365, \text{ and } 0.392, P=0.034, 0.003, \text{ and } 0.001$, respectively). **Conclusion:** CXCR4-targeting ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT for localization diagnosis of the dominant side of PA has an accuracy rate close to that of AVS, but with the advantages of repeatability

作者介绍: 徐成伟, Email: 862137962@qq.com,

研究方向: 肾上腺疾病、泌尿系肿瘤。

通信作者: 张 尧, Email: zhangyao7407@126.com。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240418.1535.034>

(2024-04-22)

and non-invasiveness. The higher the SUVmax, the more obvious the postoperative clinical benefit, showing a certain prognostic value.

[Key words] positron emission tomography/computed tomography; adrenal vein sampling; primary aldosteronism; unilateral adrenalectomy

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)即醛固酮激素的过量分泌导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抑制,从而表现为高血压、低钾血症、高血浆醛固酮、低血浆肾素活性等特征的疾病^[1]。PA最常见的亚型是醛固酮腺瘤(aldosterone-producing adenoma, APA)和特发性高醛固酮增多症(idiopathic hyperaldosteronism, IHA),分别约占总发病率的35%和60%^[2]。对于PA患者的手术治疗来说,将疾病侧化到单个肾上腺是必不可少的。

目前PA的定位诊断主要涉及2种方法:肾上腺静脉插管采血(adrenal vein sample, AVS)和肾上腺计算机断层扫描(computed tomography, CT)。肾上腺CT广泛应用于临床,但其在PA诊断中的准确率仅在60%~70%^[3],因此指南建议大多数愿意手术的PA患者应通过AVS进行诊断。目前临床上广泛采用AVS作为侧化PA病变的最佳方式。然而,AVS有其相应的局限性。首先AVS是一种有创性检查方式,可能出现肾上腺静脉破裂、血栓、血肿等并发症。其次AVS价格昂贵,在技术上要求较高,双侧采血的成功率因医院而异^[4]。

因此,对于原发性醛固酮增多症的定位诊断需要一种新的无创性、操作简便且准确率较高的检查方法来替代AVS。目前,分子成像在肾上腺疾病研究中的潜在效用已经得到认可。CXC趋化因子受体4型(CXC chemokine receptor type 4, CXCR4)是一种表达于细胞膜表面的G蛋白偶联受体,参与恶性肿瘤的发生和发展。据报道,在APA的醛固酮产生组织中,CXCR4的表达升高,明显高于正常肾上腺组织或非功能性肿瘤^[5]。因此,CXCR4特异性正电子发射断层显像示踪剂⁶⁸Ga-Pentixafor可能是评估肾上腺病变功能侧化和识别功能性肾上腺皮质腺瘤的有效手段。本研究旨在探讨靶向CXCR4的⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT核素显像在PA的优势侧功能定位及预后的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2022年3月至2023年5月在重庆医科大学附属第一

医院所有确诊为PA的患者纳入回顾性研究。收集资料包括基础资料(年龄、身高、体质量、体质指数、高血压年限、术前最高收缩压、舒张压等)、生化资料(血浆醛固酮浓度、血浆肾素活性、最低血钾浓度等)、肾上腺影像学以及病理资料。经本院伦理委员会审批同意(批准号:K2023-389)。纳入标准:①于本院住院确诊为PA且临床资料无缺失者;②PA的诊断大致流程为先行血浆醛固酮肾素比(aldosterone-to-renin ratio, ARR)筛查,初筛阳性的患者继续进行卡托普利试验和坐式生理盐水输注试验的确认试验;③成功行双侧AVS和PET/CT两种检查。排除标准:①临床资料缺失者;②合并有其他继发性高血压比如库欣综合征或嗜铬细胞瘤患者;③对⁶⁸Ga-Pentixafor药物过敏者;④AVS取血失败患者(无论单侧或者双侧)。

1.2 研究方法

1.2.1 ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 镓-68从⁶⁸Ge/⁶⁸Ga发生器中获得。Pentixafor的镓-68标记是根据制造商的说明在无菌热细胞中进行合成。⁶⁸Ga-Pentixafor药物的放射化学纯度应超过95%,且注射的⁶⁸Ga-Pentixafor药物总量应小于50 μg以确保不会产生药物不良反应^[6]。

检查过程:患者饮食正常,无特殊准备。所有图像均使用本院专用PET/CT扫描仪(PHILIPS GEMINI TF64)在注射示踪剂后10 min对上腹部进行局部PET-CT扫描。

图像判读:2位经验丰富的核医学科医师在不了解患者临床信息的情况下对PET/CT数据进行视觉评估及半定量分析。

视觉评估:在静态图像的视觉分析中,阳性病灶被定义为那些在PET成像是显示⁶⁸Ga-Pentixafor摄取高于同侧或对侧正常肾上腺的结节。如果扫描显示⁶⁸Ga-Pentixafor的摄取等于或低于正常肾上腺,则认为是阴性的。如果病灶表现为双侧肾上腺弥漫或结节样增粗时,将增粗部位的放射性摄取程度作为参考,若存在局灶性放射性摄取增高结节,仍可考虑为阳性病灶。

半定量分析:采用重建软件(medex)在肾上腺病灶勾画感兴趣区,软件可自动计算病灶的最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)。此外在肾上腺病灶对侧正常肾上腺组织中勾画感兴趣区域,获取正常肾上腺组织SUVmax;从肝脏中选取5个直径为2 cm的圆形球体计算平均SUVmax。进而计算10 min的病灶SUVmax、病灶SUVmax与正常肝脏SUVmax之比(lesion to liver ratio, LLR)、病变SUVmax与对侧肾上腺组织SUVmax之比(lesion-to-contralateral ratio, LCR)。

1.2.2 AVS 操作方法:通过右侧股静脉穿刺,在数字减影引导下借助导丝插管至左右肾上腺静脉以及低于肾静脉平面的下腔静脉^[7]。检测插管是否成功可通过测定选择性指数即肾上腺静脉与下腔静脉的皮质醇浓度比值作为的依据,比值 ≥ 2 提示操作成功,反之则认为取血失败。肾上腺侧化则通过侧化指数即优势侧的肾上腺静脉醛固酮、皮质醇比值与对侧肾上腺静脉醛固酮、皮质醇比值之比来判断,比值 ≥ 2 提示单侧优势分泌,反之提示双侧分泌。注意事项:行 AVS 前需行药物洗脱,即停用醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、二氢吡啶类钙拮抗剂等药物。且无促肾上腺皮质激素刺激的 AVS 应于上午 8:00 至 12:00 进行。

1.3 治疗方式

根据⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 结果和(或)AVS 结果决定治疗方式。对于有手术指征且有手术意愿的患者由经验丰富的外科医生进行腹腔镜手术,手术方式为单侧肾上腺切除术或部分切除术。

1.4 随访及资料收集

对所有术后患者进行随访,收集病检结果及术后 3 个月以上的随访资料,包括血浆醛固酮、肾素及其比值、血钾、术后血压及术后降压药使用情况。根据原发性醛固酮增多症手术结果(primary aldosteronism surgical outcomes, PASO)建立的最终结果评估标准^[8],分为 3 组:①治愈:术后血压正常,不用降压药,且血钾恢复正常水平;②好转:血钾正常,降压药物用量较前减少的情况下血压降至正常或大致同前,或降压药剂量相同时术后血压降低;③未愈:术后服

用相同或增加剂量的降压药后,血压无改善或较前升高,和/或血钾仍降低。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析,对于符合正态分布计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料采用中位数(四分位间距) $[M_d(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数检验。相关性分析采用 Pearson 相关系数。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 患者的临床特征

共有 105 例确诊为 PA 的患者接受了 PET/CT 及 AVS 检查,其中有 66 例患者选择行手术治疗,另外 39 例患者选择行药物治疗。手术患者包括男性 26 例(39.4%),女性 40 例(60.6%),最终病理诊断中有 58 例腺瘤患者和 8 例增生患者。

与增生组患者相比,腺瘤组患者术前的 ARR、病灶大小结果更高,血钾和血浆肾素浓度更低。年龄、身高、体质量、体质指数、高血压年限、血浆醛固酮、收缩压和舒张压在两组间差异无统计学意义(表 1)。

2.2 ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 影像学特征

PA 患者的 SUVmax、LLR、LCR 列于表 2。腺瘤组的 SUVmax $[13.95(9.02, 18.72)]$ 高于增生组 $[5.70(3.60, 7.90)]$ 。腺瘤组的 LLR、LCR 也明显高于增生组,差异有统计学意义。单侧肾上腺皮质 APA 典型⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 图像如图 1 所示。

表 1 腺瘤患者与增生患者临床特征比较 $[M_d(P_{25}, P_{75}); \bar{x} \pm s]$

项目	增生($n=8$)	腺瘤($n=58$)	t/Z 值	P 值
年龄(岁)	53.00(43.25, 57.75)	53.00(37.00, 59.00)	-0.010	0.992
身高(m)	1.69(1.63, 1.72)	1.60(1.58, 1.68)	-1.618	0.106
体质量(kg)	67.75 \pm 14.69	65.50 \pm 11.17	0.514	0.609
体质指数(kg/m ²)	24.30 \pm 3.98	24.59 \pm 3.15	-0.229	0.819
高血压年限(年)	3.00(1.25, 4.75)	7.00(2.00, 10.00)	-1.285	0.199
术前醛固酮(pg/mL)	233.00(150.75, 347.00)	259.00(205.50, 399.50)	-1.012	0.312
术前肾素(uIU/mL)	4.42(3.29, 7.11)	2.27(1.23, 4.33)	-2.319	0.020 ^a
术前 ARR	49.99(34.08, 77.05)	127.70(57.23, 257.75)	-2.810	0.005
术前收缩压(mmHg)	180.00(172.50, 183.75)	180.00(160.00, 192.50)	-0.250	0.803
术前舒张压(mmHg)	115.00(100.00, 127.50)	100.50(100.00, 110.00)	-1.848	0.065
术前最低血钾(mmol/L)	3.45(3.13, 3.80)	2.86(2.35, 3.22)	-2.408	0.016
病灶大小(mm)	8.00(0.00, 10.00)	13.50(12.00, 15.25)	-3.585	0.000

表 2 PET/CT 半定量分析 $[M_d(P_{25}, P_{75})]$

项目	增生($n=8$)	腺瘤($n=58$)	Z 值	P 值
优势侧 SUVmax	5.70(3.60, 7.90)	13.95(9.03, 18.75)	-3.704	0.000
对侧 SUVmax	4.30(3.73, 7.23)	4.65(4.00, 6.13)	-0.334	0.738
LLR	2.74(1.76, 3.19)	5.96(4.09, 8.69)	-3.595	0.000
LCR	1.19(0.94, 1.40)	2.90(1.84, 3.74)	-3.812	0.000

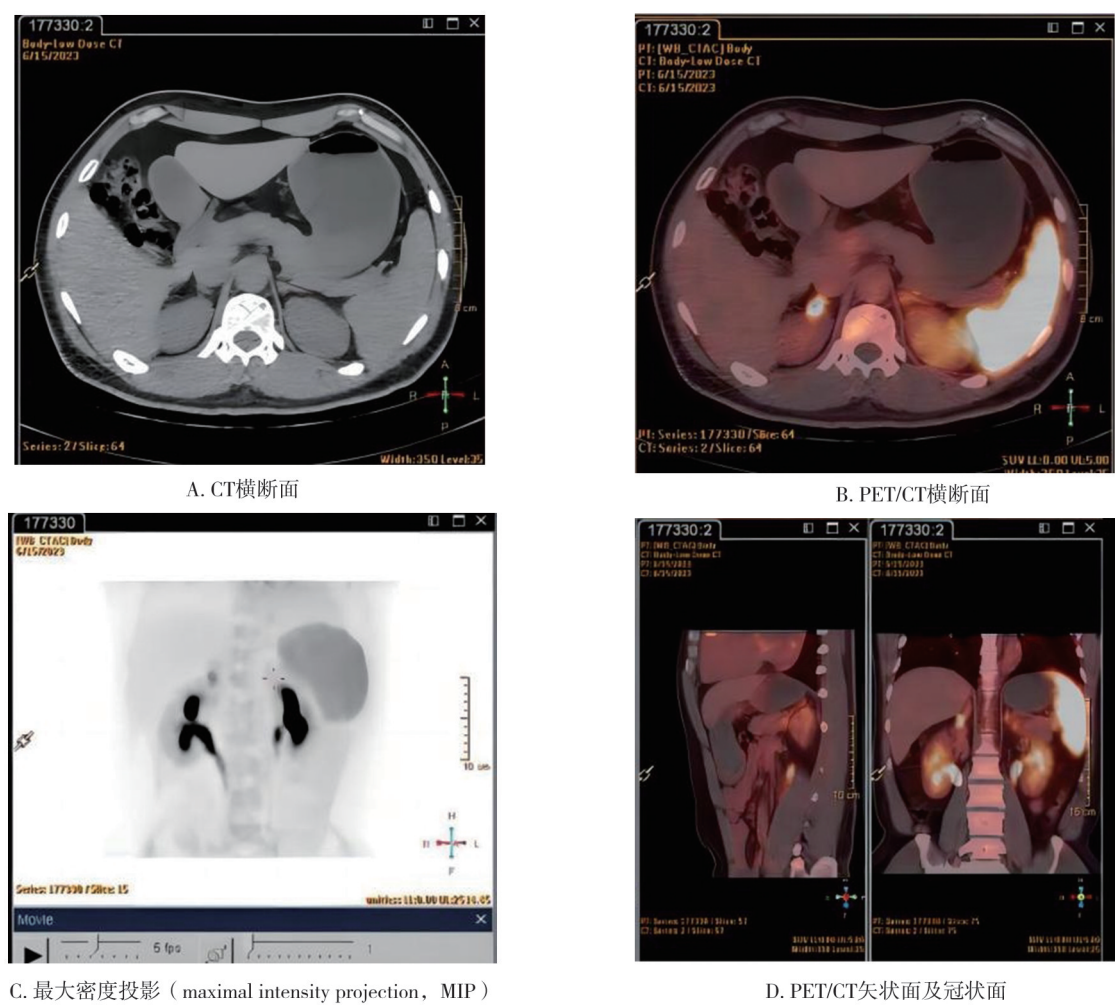


图1 单侧APA患者PET/CT图像

2.3 PET-CT 与 AVS 诊断的一致性

考虑到PA患者最终的手术治疗必须针对左肾上腺或右肾上腺,而AVS是目前PA分侧定位诊断的金标准,所以有必要分析PET-CT与AVS诊断的一致性(表3)。66例PA患者同时接受AVS和PET/CT检查,AVS与PET-CT的总符合率达到83.3%(55/66)。其中没有出现单侧功能定位相矛盾的结果。

项目		AVS			总计
		左侧优势	右侧优势	双侧	
PET/CT	左侧	34	0	0	34
	右侧	0	21	2	23
	双侧	4	5	0	9
总计		38	26	2	66

2.4 临床决策

66例患者根据AVS结果和PET/CT结果行手术治疗。其中行优势侧肾上腺切除术63例、部分切除术3例,所有手

术均由重庆医科大学附属第一医院泌尿外科医师进行。对于63例行单侧肾上腺切除术的患者,临床决策分为以下3种情况:①在AVS与PET-CT诊断一致的52例患者中,以AVS及PET-CT结果为导向:术后达到临床治愈的有34例(65.4%),好转的有16例(30.8%),未愈的有2例(3.8%);②在PET-CT无法定位诊断而AVS明确优势侧的9例患者中,以AVS为导向:术后达到临床治愈的有2例(22.2%),好转的有5例(55.6%),未愈的有2例(22.2%);③AVS无法明确优势侧而PET-CT定位诊断明确的有2例,以PET/CT结果为导向:术后均达到临床治愈(100%)。

2.5 临床结局及生化指标

对于行单侧肾上腺切除术的患者,以术后临床获益为标准(表4、5,图2),PET/CT对PA优势侧功能定位诊断的准确率为88.14%(52/59),AVS对PA优势侧功能定位诊断的准确率为93.22%(55/59),PET/CT对PA优势侧定位诊断的准确率与AVS接近,且互为补充。患者术后随访生化指标结果见表6,其中治愈组的肾素水平明显高于好转组,ARR比值明显低于好转组。

表 4 以 PET/CT 为导向的临床结局

项目		临床结局			总计
		治愈	好转	未治愈	
PET/CT	左侧	22	9	1	32
	右侧	14	7	1	22
	双侧	2	5	2	9
总计		38	21	4	63

表 5 以 AVS 为导向的临床结局

项目		临床结局			总计
		治愈	好转	未治愈	
AVS	左侧	23	11	2	36
	右侧	13	10	2	25
	双侧	2	0	0	2
总计		38	21	4	63

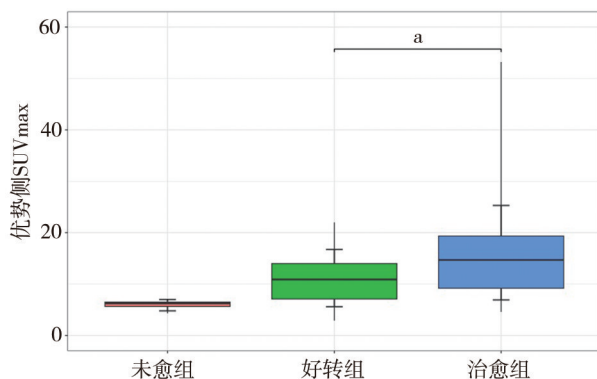
注: a, $P=0.026$

图 2 患者的临床结局

2.6 术前病灶 SUVmax 对手术患者预后的预测价值

行单侧肾上腺切除术患者的临床结局中,治愈组及好转组患者术前病灶优势侧 SUVmax 均要明显高于未愈组患者(表 7),在此基础上使用多重比较进一步探讨治愈组和好转组之间的差异,发现治愈组患者优势侧 SUVmax 要高于好转组 [14.70 (8.75~19.45) vs. 10.90 (6.65~14.10), $Z=-2.224$, $P=$

0.026], 差异有统计学意义。同时发现 SUVmax 与术后醛固酮降低值、术后 ARR 降低值及血钾差值呈正相关(表 8),即病灶 SUVmax 摄取值越高,术后醛固酮和 ARR 降低越多,术后血钾水平提高越多,术后临床获益越明显。这表明 PET/CT 对 PA 患者的预后具有一定的预测价值,术前病灶 SUVmax 值高的 PA 患者具有更好的术后获益。

此外还发现术前病灶的 SUVmax 与年龄、ARR、术前最低血钾、肿瘤直径有强烈的相关性(表 8),这意味着 PET/CT 对 PA 的诊断具有良好的重复性。

3 讨论

原发性醛固酮增多症最早由 Jerome Conn 于 1954 年提出,并将其描述为一种以肾上腺皮质醛固酮自主分泌过多为特征性疾病。自从大范围应用血浆醛固酮与肾素比值 (aldosterone/renin ratio, ARR) 和血浆醛固酮浓度作为 PA 筛查指标以来,发现 PA 的机会大幅度增加。而对于 PA 的定位诊断需要一种新的无创性、操作简便且准确率较高的检查方法来替代 AVS。肾上腺局部 PET/CT 的应用有望达成这一目标。目前,根据国内外文献报道,用于局部肾上腺 PET/CT 检查的示踪剂主要有 3 种。① ^{11}C -Metomidate: 美托咪酯 (metomidate, MTO) 是 11 β 羟化酶 (Cytochrome P450 11B1, CYP11B1) 及醛固酮合成酶 (Cytochrome P450 11B2, CYP11B2) 的抑制剂,因此 ^{11}C -MTO 被作为 PET/CT 的示踪剂用于 PA 分型诊断中^[9]。 ^{11}C -Metomidate 作为正电子发射断层显像示踪剂在 PA 患者的表征中显示出良好的结果^[10]。然而,短的无线电半衰期和现场回旋加速器的要求可能会限制临床使用。② ^{18}F -FDG (氟代脱氧葡萄糖) PET/CT 的优势是可以检测到 CT 或 MRI 可能遗漏的代谢活跃的肿瘤;肾上腺恶性病变 FDG 的摄取等于或高于肝脏,而腺瘤 FDG 的摄取低

表 6 术后随访生化指标 [$M_d(P_{25}, P_{75})$]

项目	治愈 ($n=38$)	好转 ($n=21$)	未愈 ($n=4$)	H 值	P 值
术后醛固酮 (pg/mL)	58.75 (46.50, 96.95)	71.7 (34.10, 125.80)	167.85 (139.93, 226.00)	9.247	0.010
术后肾素 (uIU/mL)	9.54 (7.88, 21.51)	5.86 (3.76, 9.04)	7.58 (5.59, 9.02)	11.261	0.004
术后 ARR	5.55 (2.75, 10.88)	10.90 (6.21, 24.95)	24.41 (8.47, 28.53)	10.280	0.006
术后血钾 (mmol/L)	4.20 (4.10, 4.50)	4.40 (4.14, 4.50)	4.10 (4.02, 4.10)	3.979	0.137

表 7 PET/CT 半定量分析与患者预后 [$M_d(P_{25}, P_{75})$]

项目	治愈 ($n=38$)	好转 ($n=21$)	未愈 ($n=4$)	H 值	P 值
病灶 SUVmax	14.70 (8.75, 19.45)	10.90 (6.65, 14.10)	6.25 (4.75, 6.70)	11.478	0.003
LLR	6.04 (4.37, 9.02)	5.18 (2.63, 8.20)	2.20 (1.68, 2.32)	13.040	0.001
LCR	3.08 (1.67, 4.28)	2.29 (1.29, 3.14)	1.48 (1.17, 1.81)	7.476	0.024

表 8 SUVmax(10 min)与临床特征的相关系数

临床特征	r 值	P 值
年龄	-0.293	0.020
体质指数	0.198	0.120
高血压年限	-0.197	0.123
术前醛固酮	0.209	0.099
术前肾素	-0.305	0.015
术前 ARR	0.352	0.005
术前收缩压	0.062	0.631
术前舒张压	0.110	0.392
术前最低血钾	-0.456	0.000
肿瘤直径	0.287	0.022
术后醛固酮降低值	0.267	0.034
术后肾素升高值	0.020	0.878
术后 ARR 降低值	0.365	0.003
术后血钾升高值	0.392	0.001

于肝脏^[11]。当病灶面积过小、炎症、感染和某些特殊病例,如 FDG 摄取率可能高于肝脏背景的良性肾上腺皮质腺瘤,或 FDG 摄取增加的良性 PHEO,将会导致漏诊及误诊的发生。③⁶⁸Ga-pentixafor 是 CXCR4 的特异性配体,Heinze B 等^[12]发现 CXCR4 在 APA 中表达升高,且与醛固酮合成酶的表达呈正相关。⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT 检查前不需要特殊准备。⁶⁸Ga-Pentixafor 可以实现伴 PA 病变的 CXCR4 的两种分子特征^[13];因此,用于 PET/CT 的⁶⁸Ga-Pentixafor 具有较高的病变检测和表征潜力,具有较高的灵敏度和特异性,且具有良好的重复性。

在最近的研究中,Heinze B 等^[12]总结了 9 例 APA 患者的⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT 成像结果,采用 SUVmax 鉴别 APA, AUROC 为 0.964,截断值为 4.9,诊断 APA 的敏感性为 88.9%,特异性为 87.2%。Ding J 等^[14]对 25 例 APA 患者、4 例 IHA 患者和 10 例 NFA 患者进行⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT 检查。视觉分析诊断 APA 的灵敏度为 100%,特异性为 78.6%,SUVmax 的截断值为 11.18,诊断 APA 的灵敏度为 88.00%,特异性为 100%。然而,有限的患者数量和不平衡的患者队列可能导致结果偏倚,所以本研究扩大了患者队列。并且考虑到 PA 患者最终的手术治疗必须针对左肾上腺或右肾上腺(即对 PA 进行优势侧功能定位),而 AVS 是目前 PA 定位诊断的金标准,所以本研究选择纳入成功行 PET/CT 和 AVS 的 PA 患者,从而减少不必要的干扰因素。在 Hu JB 等^[15]的研究中 100 例 PA 患者的 AVS 与 PET-CT 的符合率可达到 90.0%,而在本研究中 PET-CT 与 AVS 对 PA 的诊

断符合率为 83.3%(55/66)。产生这种差异的原因可能是因为 PET/CT 和 AVS 双阴性的患者治疗方式为药物治疗,并未纳入本研究。Hu JB 等^[15]的研究以 AVS 为参考标准来判断 PET/CT 对 PA 的定位诊断价值,这忽略了 AVS 本身诊断错误的可能性。所以本研究以 PA 患者术后临床获益为标准,计算出 PET/CT 对 PA 优势侧功能定位诊断的准确率为 88.14%(52/59),AVS 对 PA 优势侧功能定位诊断的准确率为 93.22%(55/59),PET/CT 对 PA 优势侧定位诊断的准确率与 AVS 接近。在本研究中,66 例患者中有 9 例患者的 PET-CT 无法定位诊断而 AVS 可以明确优势侧,有 2 例患者 AVS 无法明确优势侧而 PET-CT 可以明确定位诊断,且没有出现 PET/CT 与 AVS 单侧优势侧相反的情况。考虑到 PET/CT 具有无创性、可重复性等优势^[16],所以在 PA 患者的定位诊断过程中可先行 PET/CT 检查,若为阳性,可不行 AVS;若为阴性可行 AVS 进一步诊断。对于已行 AVS 检查,结果为双侧优势分泌但手术意愿强烈的患者,可以行 PET/CT 进行补充诊断,若为阳性可以考虑行优势侧肾上腺切除术。

结节的大小一直是限制肾上腺 CT 亚型诊断的关键因素,尤其是当结节小于 1 cm 时。先前在 Hu JB 等^[15]对 43 例 APA 患者的研究中,存在 APA 微结节患者被 PET-CT 遗漏现象。本研究中同样发现有 1 例 6 mm 结节的 APA 患者 PET/CT 结果显示为阴性,这提示 PET/CT 对微小病灶的敏感性可能不理想。在北京协和医院的研究中显示术后病理结果为肾上腺皮质腺瘤的患者术前病灶 SUVmax 值明显高于病理结果结节样增生的患者^[14];术后治愈患者术前病灶 SUVmax 值明显高于术后好转患者。提示⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 显示结果与术后预后密切相关。本研究同样证实了这一点,在此基础上本研究还进一步研究术前病灶 SUVmax 与术后生化指标的相关性,发现术前病灶 SUVmax 与术后醛固酮降低值、术后 ARR 降低值及术后血钾升高值呈正相关,即术前病灶 SUVmax 摄取值越高,术后醛固酮、ARR 比值降低越多、血钾水平升高越多,术后临床获益越明显。这提示了 PET/CT 对 PA 患者术后预后有一定的预测作用。

单侧肾上腺切除术和肾上腺部分切除术两种术式的疗效尚存争议,虽然有研究显示两种术式的手术预后差异无统计学意义,但国内外相关指南通常更倾向于推荐单侧腺体全切术。例如 2020 年中

华医学会内分泌学分会肾上腺学组《原发性醛固酮增多症的诊断及专家共识》^[17],推荐确诊醛固酮瘤或单侧肾上腺增生患者行腹腔镜单侧肾上腺切除术,该共识还指出,患者病侧肾上腺往往存在多发性病灶,而单纯肿瘤切除可能存在遗留肿瘤部分包膜,导致术后复发。所以在本研究纳入 66 例患者绝大多数选择行单侧肾上腺切除术,只有 3 例由于腺瘤体积较大、PET/CT 及 AVS 定位诊断明确选择行肾上腺部分切除术。由于样本量过小,故本文只对行单侧肾上腺切除术的 63 例患者进行统计学分析。本研究中有 4 例患者术后临床无缓解,仍需服用较大剂量降压药物维持血压稳定,结合 4 例患者的高血压年限分别为 10、10、20、31 年,考虑可能与长期高血压导致靶器官损害相关,手术无法逆转病情,只能改善或延缓病情进展。

本研究存在一定局限性。一方面靶向 CXCR4 的 ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 核素显像在本院开展时间较短,这导致本研究纳入的样本量较小;另一方面由于是回顾性研究,患者的诊断过程及治疗方案无法进行个人设计,这导致本研究无法进一步深入。未来将扩大样本量以提高统计能力,进一步评估 PET/CT 对 PA 定位的诊断价值,深入研究 PET/CT 对微小病灶的敏感性。

综上所述,靶向 CXCR4 的 ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 核素显像在原发性醛固酮增多症定位诊断中具有较高应用价值,它可以减少需要进行 AVS 手术的患者数量,对临床治疗决策具有重要指导意义。同时对患者的手术预后有一定预测价值。

参 考 文 献

- [1] Ding J, Tong AL, Zhang YS, et al. Functional characterization of adrenocortical masses in nononcologic patients using ⁶⁸Ga-pentixafor[J]. J Nucl Med, 2022, 63(3): 368–375.
- [2] Naruse M, Umakoshi H, Tsuiji M, et al. The latest developments of functional molecular imaging in the diagnosis of primary aldosteronism [J]. Horm Metab Res, 2017, 49(12): 929–935.
- [3] Chen C, Li F, Han J, et al. Enhanced CT-guided adrenal venous sampling versus traditional X-ray-guided adrenal venous sampling in patients with primary aldosteronism[J]. Medicine, 2023, 102(42): e35611.
- [4] Avram AM, Fig LM and Gross MD. Adrenal Gland Scintigraphy[J]. Seminars in Nuclear Medicine, 2006, 36(3): 212–227.
- [5] Baz AHC, van de Wiel E, Groenewoud H, et al. CXCR4-directed [⁶⁸Ga]Ga-Pentixafor PET/CT versus adrenal vein sampling performance: a study protocol for a randomised two-step controlled diagnostic Trial Ultimately comparing hypertension outcome in primary aldosteronism (CASTUS)[J]. BMJ Open, 2022, 12(8): e060779.
- [6] Serfling SE, Lapa C, Dreher N, et al. Impact of tumor burden on normal organ distribution in patients imaged with CXCR4-targeted [⁶⁸Ga]Ga-Pentixafor PET/CT[J]. Mol Imag Biol, 2022, 24(4): 659–665.
- [7] He X, Sueyoshi E, Nagayama H, et al. The hemodynamics of adrenal veins with four-dimensional computed tomography using quantitative time-density curve: a study based on aldosteronism patients[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 14348.
- [8] Miller BS, Turcu AF, Nanba AT, et al. Refining the definitions of biochemical and clinical cure for primary aldosteronism using the primary aldosteronism surgical outcome (PASO) classification system[J]. World J Surg, 2018, 42(2): 453–463.
- [9] Puar TH, Khoo CM, Tan CJ, et al. ¹¹C-Metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling to subtype primary aldosteronism: a prospective clinical trial[J]. J Hypertens, 2022, 40(6): 1179–1188.
- [10] O'Shea PM, O'Donoghue D, Bashari W, et al. ¹¹C-Metomidate PET/CT is a useful adjunct for lateralization of primary aldosteronism in routine clinical practice[J]. Clin Endocrinol, 2019, 90(5): 670–679.
- [11] Akkuş G, Güney IB, Ok F, et al. Diagnostic efficacy of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with adrenal incidentaloma[J]. Endocr Connect, 2019, 8(7): 838–845.
- [12] Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeting CXCR4 (CXC chemokine receptor type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma[J]. Hypertension, 2018, 71(2): 317–325.
- [13] Buck AK, Serfling SE, Lindner T, et al. CXCR4-targeted theranostics in oncology[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(12): 4133–4144.
- [14] Ding J, Zhang YS, Wen J, et al. Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism[J]. Eur J Nucl Med Mol Imag, 2020, 47(11): 2656–2665.
- [15] Hu JB, Xu TT, Shen H, et al. Accuracy of Gallium-68 pentixafor positron emission tomography-computed tomography for subtyping diagnosis of primary aldosteronism[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(2): e2255609.
- [16] Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2015, 22(3): 150–156.
- [17] 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. Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of primary aldosteronism (2020) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(9): 727–736.

(责任编辑:曾 玲)