

## · 诊疗安全共识 ·

# 原发性醛固酮增多症的功能分型诊断:肾上腺静脉采血专家共识

(中国医师协会泌尿外科分会肾上腺源性高血压外科协作组)

关键词:原发性醛固酮增多症;功能分型;诊断;肾上腺静脉采血;专家共识

中图分类号:R604

文献标志码:M

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.03.003

## 1 前 言

肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS)是运用导管穿刺静脉选择性插入肾上腺静脉后采集血样,检测某些指标判断生理、病理学改变的一种介入检查方法,主要用于鉴别原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA, 简称原醛症)的病因。目前,中国原醛症诊疗的专家共识和国外原醛症的诊疗指南均推荐AVS作为原醛症功能分型诊断的金标准<sup>[1-2]</sup>。

尽管如此,AVS技术在国内乃至国际上却并没有得到大范围的普及<sup>[3]</sup>。究其原因,一方面,可能与如今泌尿外科、内分泌科医生的滞后观念有关,认为该技术难度高、风险高、结果解读困难,抑或认为采血没有必要;另一方面,国内外还没有针对AVS操作的标准化流程的临床指南<sup>[3]</sup>。在缺乏功能分型诊断证据的情况下,大多数外科医生依据影像学图像选择患者行肾上腺切除手术,难以避免错误切除非优势侧肾上腺<sup>[4]</sup>。部分患者亦因无法判断功能优势侧,失去手术治愈高血压的机会。因此,为规范AVS的临床应用,切实提高我国原醛症的诊疗水平,中国医师协会泌尿外科分会肾上腺高血压外科协作组专家经过深入讨论,完成了本专家共识。

## 2 适应证

在病理学上,PA主要被分为5种类型:醛固酮瘤、特发性醛固酮增多症、原发性肾上腺皮质增生、糖皮质激素可抑制性原发性醛固酮增多症及分泌醛固酮的肾上腺皮质癌。醛固酮瘤与特发性醛固酮增多症最为常见,而二者的治疗原则却截然不同。醛固酮瘤优先选择单侧手术切除,特发性醛固酮增多症则建议终生口服醛固酮受体阻断剂<sup>[2,5]</sup>,鉴别二者的标准就是AVS。所以,AVS主要目的并非诊断,而在于鉴别单侧肾上腺醛固酮瘤与双侧肾上腺皮质增生。

AVS属于侵入性操作,价格亦不便宜,因此选择合适患者很重要。首先,考虑患者必须符合原醛症的生化诊断标准。对于影像学提示单侧肿瘤、症状典型的(<40岁)年轻原醛症患者可不行AVS<sup>[6]</sup>。此外,

对于拒绝手术、因手术风险过高而不适合手术、以及影像学怀疑肾上腺恶性肿瘤的原醛症患者,也不需要行AVS。需要注意的是,具有高血压家族史的年轻患者或50岁前出现高血压卒中的患者在AVS前推荐进行基因检测,排除家族遗传性醛固酮增多症。若明确为I型或III型家族遗传性醛固酮增多症亦可不必行AVS<sup>[7-8]</sup>。除上述情况外,则可建议原醛症患者进行AVS,明确功能分型。

AVS明确具有优势侧的原醛患者,可推荐其行手术切除,术后低血钾几乎都能够得以纠正,高血压获得有效改善或治愈。术前部分临床变量有助于预测术后血压的改善,比如具备年轻、高血压病程短(<5年)、服用降压药物较少、较高的术前血压、女性等因素的患者术后血压改善的机率更大<sup>[9-11]</sup>。

## 3 采血准备

情绪紧张与疼痛应激反应会刺激下丘脑-垂体-肾上腺激素轴,影响AVS检测结果准确性<sup>[12]</sup>。因此,充分的患者准备与条件控制是决定AVS成败的关键。首先,采血前建议患者卧床休息至少15 min,营造周围舒适环境,采血过程中尽量减少疼痛刺激。研究表明,人体的促肾上腺皮质激素水平存在生理波动,这种波动对醛固酮瘤的效应变异常超过对侧肾上腺,易导致AVS结果的假阴性<sup>[13-14]</sup>。其次,采血前应纠正低钾血症,否则易干扰机体的醛固酮分泌。再次,对于没有使用二十四肽促皮质素的采血中心,早上采血能降低假阴性的概率。

原醛症患者术前常口服多种降压药物,而部分降压药物会影响采血结果。对于长期服用抗血小板聚集药物,采血前继续服用不会显著增加AVS出血风险。推荐降压药物调整为外周 $\alpha_1$ -受体阻滞剂(如哌唑嗪、多沙唑嗪、特拉唑嗪等)与长效二氢吡啶类或非二氢吡啶类钙通道拮抗剂(如维拉帕米)<sup>[15]</sup>。对于需要联用多种降压药物的难治性高血压患者,若肾素活性被抑制,必要时亦可使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI)类、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)类、利尿剂及 $\beta$ 受体阻滞剂等。这

种情况下,若 AVS 提示存在优势侧,则结果有效;若无优势侧则需谨慎解读。既往使用醛固酮受体拮抗剂或阿米洛利的患者,建议在调整降压药情况下停药至少 4 周(最好 6 周)后再行采血<sup>[16]</sup>。

建议 AVS 采血前完善肾上腺影像学检查,这样不仅能判断肾上腺占位性病变,在采血前也可以显示肾上腺静脉解剖定位,提高复杂病例的采血成功率<sup>[13,17]</sup>。

#### 4 采血技术

由于醛固酮瘤的激素呈脉冲式分泌,因而双侧肾上腺静脉序贯采血的结果受人为因素干扰较大。这种干扰尤其见于采血者技术不娴熟、操作时间过长的情况,而双侧静脉同时采血可避免该问题<sup>[18]</sup>。数据显示,全世界 2/3 的采血中心采用促皮质激素刺激下的序贯采血,其余未使用促皮质激素的中心是双侧静脉同时采血<sup>[3]</sup>。常规促皮质激素的用法分 2 种,即在采血前 30 min 以 50 μg/h 的速率连续静脉滴注或在采血过程中 250 μg 单次剂量注射<sup>[19-21]</sup>。在 AVS 过程中,促皮质激素的主要作用包括:①突显肾上腺静脉与腔静脉的皮质醇浓度梯度差,有助于计算选择指数、判断采血成功与否;②降低序贯采血过程中应激诱导的皮质醇、醛固酮水平的波动;③促进醛固酮瘤释放醛固酮激素。

#### 5 选择指数

在 AVS 过程中,导管尖端能否置入肾上腺静脉直接影响成败。左侧肾上腺静脉常与膈下静脉汇合,采血时应注意膈下静脉开口,将导管尖端置入左侧肾上腺静脉的主干。右侧肾上腺静脉偶尔汇入副肝静脉,应注意与副肝静脉进行鉴别。建议使用选择指数(selectivity index, SI)来明确导管尖端位置,即肾上腺静脉与腔静脉的皮质醇激素水平之比<sup>[18]</sup>。其原理在于:肾上腺静脉与腔静脉、外周静脉的肾上腺激素水平存在浓度梯度。皮质醇激素来自于肾上腺皮质,不受醛固酮瘤影响。鉴于皮质醇分泌稳定、分泌量高、检测方便,常规用来计算 SI。在无促皮质激素条件下,SI≥2 作为临界值;使用促皮质激素条件下,≥3 作为 SI 临界值<sup>[22-24]</sup>。对于双侧采血未成功的数据,不宜进一步功能分型诊断。术中检测皮质醇可向操作者即刻反馈导管位置信息,能够有效提高采血成功率<sup>[25]</sup>。

#### 6 优势侧判断

推荐根据侧别指数(lateralization index, LI)来

判断醛固酮高分泌的优势侧,即计算双侧肾上腺静脉的醛固酮/皮质醇比值之比。全世界范围内多家医学中心 LI 取值在 2.0~4.0,具体临界值取决于是否采用促皮质激素刺激。大量观察性研究证据表明,当 LI 临界值设置为 2.0~5.0 时,基于 AVS 结果的肾上腺手术对血压的控制效果相当。为明确醛固酮分泌的优势侧,推荐在促皮质激素刺激下采血的 LI 临界值设置为 4.0,无促皮质激素情况下采血 LI 临界值设定为 2.0<sup>[26-29]</sup>。值得注意的是,更为严格的 LI 值标准将提高术后患者治愈率,但可能导致存在单侧优势侧原醛症的漏诊<sup>[30]</sup>。当双侧或单侧 AVS 失败时,无法计算 LI。有研究认为,双侧肾上腺的非优势侧醛固酮分泌存在被优势侧抑制的情况,鉴于此假设,对侧醛固酮抑制指数或许可能作为明确优势侧的替补标准,但具体临床价值,仍需高质量研究证实<sup>[31]</sup>。

#### 7 临床决策

AVS 国际研究协作组将促皮质激素刺激下 SI≥3.0~5.0 和 LI≥4.0 作为原醛症分型诊断标准,没有中心采取<2.0 的 LI 标准<sup>[3]</sup>。如果怀疑 AVS 结果呈假阴性,多数患者往往不会选择重复采血,因此基于 AVS 的临床决策是一项具有挑战性的工作。在临床决策时,多方面因素有助于在 AVS 前预测原醛症分型诊断的可能性及其手术获益。研究表明,醛固酮瘤的预测因素包括低钾血症、高醛固酮(血清和尿)、年龄<50 岁。醛固酮瘤多数为良性,药物能够控制病情,AVS 假阳性的后果比假阴性更严重,因而可设置较高的诊断临界值。若药物治疗效果不佳,建议再次权衡手术的获益风险,适当放宽手术条件。

研究显示,血浆醛固酮-肾素活性比值(aldosterone to renin ratio, ARR)会在肾上腺切除术后逐渐下降,术后持续低血钾或术后低肾素合并高醛固酮水平提示功能诊断错误。原醛症患者术后高血压治愈率为 30%~60%,然而术后持续性高血压的原因却较为复杂,术后持续高血压的预测因素包括:年龄、降压药物数量、高血压病程、肥胖及血管重塑<sup>[9-10,32]</sup>。对于低血钾、难以控制、近期出现高血压的原醛症患者,肾上腺切除术后高血压治愈可能性比较高。在双侧醛固酮高分泌的部分患者中,AVS 结果模棱两可时,单侧肾上腺切除或许有助于改善病情,但亦需警惕计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像结果的可靠性。相比手术而言,螺内酯或依普利酮也不失为醛固酮瘤及其并发症的有效治疗药物。

低于临界值 SI 提示采血失败,常见于右侧。醛固酮瘤偶也分泌皮质醇激素,抑制对侧肾上腺皮质醇的分泌,影响 SI 值判断,这种现象主要见于直径 $>3$  cm 的肿瘤<sup>[33]</sup>。当肾上腺肿瘤较大时,在 AVS 前建议行地塞米松抑制试验,排除皮质醇增多症,若提示阳性,则不必行 AVS,直接行手术切除。不完全的采血数据有时也可用来指导决策。例如,当采血成功侧醛固酮/皮质醇比值低于腔静脉的比值,即对侧抑制,提示多数醛固酮激素来源于采血失败侧,也可对采血失败侧行手术切除。此外,AVS 数据模糊的功能分型诊断替代标准仍然在探索中,如醛固酮/皮质醇比值的绝对值和其他激素检测是比较有前景的研究方向<sup>[34]</sup>。

## 8 安全性把控

AVS 相关并发症包括肾上腺静脉的离断、血栓形成、破裂出血、肾上腺梗死、肾上腺血肿及周围血肿形成等<sup>[13]</sup>。肾上腺静脉破裂出血最常见,发生率约 0.61%,与操作者的经验相关,而与采血置管方式、有无促皮质激素无关<sup>[3]</sup>。

右侧肾上腺静脉变异大、解剖相对复杂,故并发症常见于右侧。若并发症侧含醛固酮瘤,则手术可同时处理并发症。若患者在置管期间或置管后出现持续的疼痛,甚至在操作 24~48 h 后疼痛加剧、需更大剂量的止痛药物,则警惕肾上腺静脉破裂,应仔细查体、安排进一步影像学诊断。肾上腺静脉破裂一般可采取保守治疗,不会导致后遗症。

AVS 诊断的准确性高,并发症可控,应该常规应用于原发性醛固酮增多症的功能分型诊断,有助于提高原醛症患者的预后。在整个过程中,合理的患者选择、充分的术前准备、规范的采血技术、科学的结果解读和临床决策是 AVS 需要严格遵循的原则。

**专家共识推荐:**①推荐 AVS 作为原发性醛固酮增多症分型诊断的金标准,其诊断的准确性优于肾上腺影像。影像学提示的单侧腺瘤且症状典型的年轻原醛症患者可以不做 AVS。②建议在采血前停用醛固酮受体拮抗剂与 ACEI 类、ARB 类降压药物,推荐调整为外周  $\alpha_1$ -受体阻滞剂与长效二氢吡啶类或非二氢吡啶类钙通道拮抗剂。③推荐双侧肾上腺静脉同时采血或促皮质素刺激下序贯采血。④推荐在未使用促皮质激素时,SI $\geq 2$  作为判断采血成功与否的临界值,LI $\geq 2$  作为判断优势侧的标准。⑤推荐在使用促皮质激素时,SI $\geq 3.0\sim 5.0$  作为判断采血成功与否临界值,LI $\geq 4$  作为判断优势侧的标准。

## 执笔专家

通信作者:魏强,教授,博士生导师. E-mail: wq933@hotmail.com.

朱育春,男,博士,教授. 研究方向:肾上腺肿瘤, E-mail:mmaallee@126.com.

## 编辑、审定专家及单位

朱育春	周亮	魏强	四川大学华西医院
张争	张雷	北京大学第一医院	
林天歆	孔坚秋	中山大学孙逸仙纪念医院	
张玉石	樊华	北京协和医院	
王保军		中国人民解放军总医院(301医院)	
吕晨		上海长海医院	
徐丹枫		上海交通大学医学院附属瑞金医院	
陈勇辉		上海交通大学医学院附属仁济医院	
蒋绍博		山东省立医院	
孟哲		武汉大学中南医院	
丁见		中南大学湘雅医院	
许宁		福建医科大学附属第一医院	
秦杰		浙江大学医学院附属第一医院	
宋文斌		西安交通大学第一附属医院	
罗光桓		贵州省人民医院	
张立元		兰州大学第二医院	
刘德云		广西医科大学第一附属医院	
张雁钢		山西大医院	
李黎明		天津医科大学总医院	

## 参考文献:

- [1] 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治的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3):188-195.
- [2] 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.
- [3] ROSSI GP, AUCHUS RJ, BROWN M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism [J]. Hypertension, 2014, 63(1):151-160.
- [4] MAGILL SB, RAFF H, SHAKER JL, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(3):1066-1071.
- [5] ROSSI GP. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011, 40(2):313-332.
- [6] KÜPERS EM, AMAR L, RAYNAUD A, et al. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism [J]. J

- Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(10):3530-3537.
- [7] CHOI M, SCHOLL UI, YUE P, et al. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension [J]. Science, 2011, 331(6018):768-772.
- [8] SCHOLL UI, NELSON-WILLIAMS C, YUE P, et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(7):2533-2538.
- [9] WALDMANN J, MAURER L, HOLLER J, et al. Outcome of surgery for primary hyperaldosteronism [J]. World J Surg, 2011, 35(11):2422-2427.
- [10] SAWKA AM, YOUNG WF, THOMPSON GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery [J]. Ann Int Med, 2001, 135(4):258-261.
- [11] ROSSI GP, BOLOGNESI M, RIZZONI D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients [J]. Hypertension, 2008, 51(5):1366-1371.
- [12] SECCIA TM, MIOTTO D, BATTISTEL M, et al. A stress reaction affects assessment of selectivity of adrenal venous sampling and of lateralization of aldosterone excess in primary aldosteronism [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(5):869-875.
- [13] DAUNT N. Adrenal vein sampling: How to make it quick, easy, and successful [J]. Radiographics, 2005, 25(Suppl 1):143-158.
- [14] ROSSI GP. New concepts in adrenal vein sampling for aldosterone in the diagnosis of primary aldosteronism [J]. Curr Hypertens Rep, 2007, 9(2):90-97.
- [15] ROSSI GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(8):485-495.
- [16] CHING KC, COHEN DL, FRAKER DL, et al. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: A 2-week protocol for withdrawal of renin-stimulating antihypertensives [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40(9):1367-1371.
- [17] DAVIDSON JK, MORLEY P, HURLEY GD, et al. Adrenal venography and ultrasound in the investigation of the adrenal gland: An analysis of 58 cases [J]. Br J Radiol, 1975, 48(570):435-450.
- [18] ROSSI GP, PITTER G, BERNANTE P, et al. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: The assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation [J]. J Hypertens, 2008, 26(5):989-997.
- [19] WEINBERGER MH, GRIM CE, HOLLIFIELD JW, et al. Primary aldosteronism: Diagnosis, localization, and treatment [J]. Ann Int Med, 1979, 90(3):386-395.
- [20] YOUNG WF JR, STANSON AW, GRANT CS, et al. Primary aldosteronism: Adrenal venous sampling [J]. Surgery, 1996, 120(6):913-919; discussion 919-920.
- [21] YOUNG WF, STANSON AW, THOMPSON GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism [J]. Surgery, 2004, 136(6):1227-1235.
- [22] MULATERO P, BERTELLO C, ROSSATO D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(4):1366-1371.
- [23] ROSSI GP, SACCHETTO A, CHIESURA-CORONA M, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(3):1083-1090.
- [24] ROSSI GP, GANZAROLI C, MIOTTO D, et al. Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients [J]. J Hypertens, 2006, 24(2):371-379.
- [25] PAGE MM, TARANTO M, RAMSAY D, et al. Improved technical success and radiation safety of adrenal vein sampling using rapid, semi-quantitative point-of-care cortisol measurement [J]. Ann Clin Biochem, 2018, 55(5):588-592.
- [26] DOPPMAN JL, GILL JR JR. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins [J]. Radiology, 1996, 198(2):309-312.
- [27] MONTICONE S, SATOH F, GIACCHETTI G, et al. Effect of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism [J]. Hypertension, 2012, 59(4):840-846.
- [28] ISHIDOYA S, KAIHO Y, ITO A, et al. Single-center outcome of laparoscopic unilateral adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: Lateralizing disease using results of adrenal venous sampling [J]. Urology, 2011, 78(1):68-73.
- [29] MULATERO P, BERTELLO C, SUKOR N, et al. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism [J]. Hypertension, 2010, 55(3):667-673.
- [30] KLINE G, LEUNG A, SO B, et al. Application of strict criteria in adrenal venous sampling increases the proportion of missed patients with unilateral disease who benefit from surgery for primary aldosteronism [J]. J Hypertens, 2018, 36(6):1407-1413.
- [31] FUJII Y, UMAKOSHI H, WADA N, et al. Subtype prediction of primary aldosteronism by combining aldosterone concentrations in the left adrenal vein and inferior vena cava: A multicenter collaborative study on adrenal venous sampling [J]. J Hum Hypertens, 2017, 32(1):12-19.
- [32] VAN DER LINDEN P, STEICHEN O, ZINZINDOHOUÉ F, et al. Blood pressure and medication changes following adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: A follow-up study [J]. J Hypertens, 2012, 30(4):761-769.
- [33] SPÄTH M, KOROVKIN S, ANTKE C, et al. Aldosterone-and cortisol-co-secreting adrenal tumors: The lost subtype of primary aldosteronism [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(4):447-455.
- [34] NAKAMURA Y, SATOH F, MORIMOTO R, et al. 18-oxocortisol measurement in adrenal vein sampling as a biomarker for subclassifying primary aldosteronism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8):E1272-E1278.

(编辑 何 婷)