

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.14.018

文章编号: 1005-8982(2016)14-0094-04

原发性醛固酮增多症术后长期结局分析*

李仙, 贝为新, 彭妍, 黎德林, 黄恒海, 钟启值, 林晓操, 黄志红
(广西壮族自治区梧州市工人医院, 广西 梧州 543001)

摘要:目的 探讨原发性醛固酮增多症(PHA)患者肾上腺切除术后长期结局。**方法** 纳入 2001~2011 年间所有接受肾上腺切除术的 PHA 患者。随访记录患者术前术后临床参数和激素水平,并运用 SPSS19.0 软件进行单因素和多因素分析。**结果** 共有 30 名女性患者和 24 名男性患者接受了腹腔镜下肾上腺切除术。20 例患者(37%)术后不再需要降压药物治疗,20 名患者(37%)术后高血压得到了改善,14 名患者(26%)术后仍然没有改善。因此,高血压得到解决或改善的患者占 40/54(74%)。随访平均时间是(49±12)个月,随访结束时,高血压问题得到解决的患者占 27/46(58%)。7 例患者术后 12 个月以上时间高血压问题才得到解决。30%患者合并肾上腺增生,但不影响患者临床治疗效果。**结论** 58%的 PHA 患者接受腹腔镜下肾上腺切除术后,高血压问题得到解决,但该过程可能需要超过 12 个月时间。切除后肾上腺增生与高血压持续存在无相关性。

关键词: 原发性醛固酮增多症;肾上腺切除术;高血压;长期结局

中图分类号: R586

文献标识码: B

Long-term outcome analysis of adrenalectomy for patients with primary hyperaldosteronism*

Xian Li, Wei-xin Bei, Yan Peng, De-lin Li, Heng-hai Huang, Qi-zhi Zhong,
Xiao-cai Lin, Zhi-hong Huang
(Wuzhou Worker's Hospital, Wuzhou, Guangxi 543001, China)

Abstract: Objective To investigate the long-term outcome of adrenalectomy for patients with primary hyperaldosteronism (PHA). **Methods** All patients with PHA and adrenalectomy from 2001 to 2011 were identified. Charts and follow-up data were reviewed for clinical parameters and hormone levels. Univariate and multivariate analyses were performed with SPSS 19.0. **Results** A cohort of 30 female and 24 male patients underwent laparoscopic adrenalectomy. Twenty patients (37%) were cured without any further need of antihypertensive medication, 20 (37%) patients experienced an improvement in hypertension, and 14 (26%) patients remained unaffected. Consequently, hypertension was resolved or improved in 40/54 (74%) patients. At final follow-up after a mean of (49 ± 12) months, resolution of hypertension was observed in 27/46 (58%) patients. Interestingly, in 7 patients a period longer than 12 months was required before a resolution of hypertension was observed. Coexistent adrenal hyperplasia, which was observed in 30% of the patients, did not correlate with the outcome. **Conclusions** In 58% of patients with PHA, hypertension is resolved after laparoscopic adrenalectomy, but the process may require more than 12 months. Coexistent hyperplasia in the resected adrenal gland is not associated with persistent hypertension.

Keywords: long-term outcome; adrenalectomy; primary hyperaldosteronism; hypertension

原发性醛固酮增多症(primary hyperaldosteronism, PHA)(患病率 1.4%~10%)已经成为位于肾血管性高血压之后的第 2 位常见继发性高血压原因^[1]。

PHA 是由双侧肾上腺增生或单侧肾上腺腺瘤引起。两种 PHA 亚型可通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)或核磁共振成像(magnetic resonance

收稿日期:2016-03-18

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(No:z.2013754)

imaging, MRI) 联合肾上腺静脉取血(adrenal venous-sampling, AVS) 鉴别诊断^[2]。醛固酮过量导致低血钾、高血压及其他低血钾相关症状,但是越来越多血钾水平正常高血压患者在常规筛查时被确诊为 PHA。与其他高血压患者比较,PHA 患者心血管事件发生更加频繁^[3]。PHA 手术治疗的主要目的是解决血管重塑和其他不良心血管效应,改善高血压和低钾血症。目前 PHA 常规治疗方法是盐皮质激素受体拮抗剂,因为单侧肾上腺切除术不能改善醛固酮过量,双侧肾上腺切除术会增加患者肾上腺皮质危象发生风险;肾上腺皮质危象是威胁生命的综合征,双侧肾上腺切除术后肾上腺皮质危象的发生率高达 30%^[4]。

几乎所有醛固酮腺瘤(aldosterone-producing adenomas, APA)患者单侧肾上腺切除术后低钾血症问题都得到解决。约 30%~35% APA 患者在单侧肾上腺切除或次全切除术后,高血压得到治愈,约 90%的患者高血压得到了改善。肾上腺切除术治疗 APA 的长期疗效仍不清楚,相关研究也较少^[5]。为了指导临床医生选择不同治疗方法以及告知患者术后高血压持续存在风险,发现能够预测肾上腺切除术后效果的临床参数具有十分重要的意义。本研究通过评估部分 PHA 患者接受肾上腺切除术后的长期效果,以期发现能够预测高血压问题能否得到解决的术前预后因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2001~2011 年在梧州市工人医院泌尿外科接受肾上腺切除术患者 54 例。其中,男性 24 例、女性 30 例,确诊时平均年龄(52.04 ± 12.69)岁。收集所有患者的临床症状、诊断检查和激素水平等相关信息,并以血压和钾水平为基础进行术后随访。见表。

1.2 诊断标准

PHA 诊断依据 2008 年国际内分泌协会关于 PHA 诊断治疗指南标准,首先对使用 2 种或 2 种以上的降压药不能将血压降至 140/90 mmHg 以下,不明原因低血钾以及曾行肾上腺 CT 显示肾上腺结节、增生高血压患者进行 PHA 筛查,接着对坐位 $ARR > 20 \text{ ng} \cdot \text{dl}^{-1} / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$ 或血浆肾素活性 $< \text{ng} / (\text{ml} \cdot \text{h})$,且醛固酮 $> 12 \text{ ng/dl}$ 患者行卡托普利试验或盐水负荷试验定诊,对定诊试验仍不确定的患者行肾上腺静脉取血定诊,最后对确诊 PHA 患者行肾上

腺静脉取血分型检测。患者补充钾盐和抗高血压药物治疗过程中进行所有检查,但不使用醛固酮拮抗剂。高钠饮食期间,醛固酮尿排泄量每天 $1.5 \sim 85 \mu\text{g}$ 属于正常,并以该参数区分 PHA 和低肾素型高血压。

1.3 诊断检查

54 例患者接受 CT/MRI 腹部成像检查。16 例患者同意接受内镜超声检查,该检查由一名经验丰富内分泌医师操作,使用日本宾得公司生产的 TG32UA 内窥镜连接一台日本日立公司生产的 EUB 525 超声波设备。肾上腺内镜超声用来检测 CT 和(或)MRI 可能错过的小腺瘤。如果 CT/MRI 无法检测单侧肾上腺病变,或如果对侧肾上腺并不显著,就进行选择性静脉取样(selective venous sampling, SVS)。肾上腺切除术后如果患者血压正常、血钾量正常并且未服用抗高血压药物和补充钾盐将被分类为治愈。如果血压持续 > 140 或 $> 90 \text{ mmHg}$ 时,或需要进行继续抗高血压药物治疗时,认为是持续性高血压。进一步将持续高血压患者区分为减少抗高血压药物剂量的高血压改善患者以及有无影响高血压患者。

1.4 外科手术

患者一般接受标准腹侧腹腔镜肾上腺切除术。如果手术进行时肉眼可确定肾上腺正常部分,那么就选择次全切除术。生化检测明显指向 PHA,成像可排除双侧增生,即具有手术指征。2005 年,患者接受开腹肾上腺切除术(2005 年以前本院尚未引进腹腔镜技术)。

1.5 统计学方法

用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,收集患者性别、年龄、体重、腺瘤大小、高血压持续时间、术前和术后抗高血压药物数量、血浆肌酐、血浆醛固酮和肾素水平等相关参数。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用配对 t 检验及 χ^2 检验进行单因素分析。多元回归模型对结果进行多变量分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料和临床特征

54 例患者中,51 例 CT 或 MRI 检出肾上腺腺瘤,尽管 14 例患者对侧肾上腺出现不明显增厚,但肿瘤界限不清晰。16 例患者接受内镜超声检测,其中 15 例患者检出单侧肿瘤,6 例患者对侧肾上腺出

现不明显增厚。

所有患者肾素水平抑制(<5 ng/dl),平均血清醛固酮水平为(94.80 ± 182.36) ng/dl,平均血清钾浓度为(3.2 ± 0.64) mmol/L。

大多数患者(40/54,74%)接受腹腔镜肾上腺切除术,5例患者接受了腹腔镜次全切除术,手术进行时将肿瘤完全限制于局部,9例患者在2005年之前接受开放性肾上腺切除术。接受腹腔镜肾上腺切除术患者中有4(10%)例患者必须中转开腹。患者未发生主要并发症,平均住院天数为7 d(5~22 d)。

本组患者共计切除33个左肾上腺和21个右肾上腺。54个腺瘤中53个肾上腺皮质腺瘤,1个肾上腺皮质结节性增生,其中15/54(28%)的肾上腺皮质腺瘤患者并发肾上腺皮质增生症。腺瘤平均直径为(1.86 ± 0.99)cm,最小腺瘤直径为0.5 cm、最大腺瘤直径为5 cm。15例并发肾上腺皮质增生的肾上腺皮质腺瘤患者中3例患者影像学检测也显示结节性增生组织学特征。

2.2 患者随访和结局

本组患者中,20例患者(37%)接受单侧肾上腺切除术后治愈,20例患者(37%)高血压症状改善(减少服用抗高血压药物或血压降低),14例患者(26%)高血压症状无变化。患者整体钾含量从(3.29 ± 0.64)增加到(4.16 ± 0.35)($P=0.000$),收缩压从(171 ± 32)降低到(134 ± 14)mmHg($P=0.000$),舒张压从(99 ± 15)降低到(81 ± 7)mmHg($P=0.000$)。此外,服用抗高血压药物种类从(2.91 ± 1.5)减少至(1.37 ± 1.5)($P=0.005$)。(49 ± 20)个月随访后,未发现复发病例,未发生恶性肿瘤。腺瘤直径5

厘米患者,疑似为肾上腺皮质癌,术后9年状况不显著。1例患者随访期内死亡。

总的来说,平均追踪为(49 ± 12)个月,其中8例患者在12个月后失访,随访率为85.2%(46/54),定期获取患者血压、钾、醛固酮和肾素水平。46例随访资料完整患者中,27例患者治愈,19例患者仍有高血压(7例高血压症状改善,12例高血压症状无变化)。

2.3 治疗效果的影响因素分析

由于选择性静脉取样(selective venous sampling, SVS)对PHA诊断十分重要,本研究比较了SVS和未进行SVS患者的临床结局。至随访12个月时,SVS组患者治愈率为30%,未行SVS组患者治愈率为44%。尽管两组患者治愈率无差异($P>0.05$),但SVS组患者高血压改善率高于未行SVS组患者[88%(24/27)vs70%(19/27)]。至随访结束时,SVS组患者治愈率和未行SVS组患者治愈率相似($P>0.05$),分别为57%(12/21)和60%(15/25)。与随访至12个月时相似的是,SVS组患者高血压改善率高于未行SVS组患者[86%(18/21)vs64%(16/25)]。

单因素分析显示治愈患者和未治愈患者年龄、高血压持续时间、体重以及术前抗高血压药物数量的差异具有统计学意义($P<0.05$)。治愈患者与持续高血压患者比较年龄更小[治愈:(46.7 ± 11.5)岁,持续高血压:(55.1 ± 12.4)岁; $P=0.017$],治愈患者高血压持续时间较短[治愈:(54 ± 55)个月,持续高血压:(128 ± 86)个月, $P=0.001$],治愈患者体重较轻[治愈:(72 ± 15)kg,持续高血压:(85 ± 17)kg; $P=0.045$],治愈患者抗高血压药物服药量较少[治愈:(2 ± 1.3),持续高血压:(3.4 ± 1.4); $P=0.001$]。见附表。

附表 高血压持续患者和治愈患者临床参数的单因素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	确诊年龄 / 岁	体重 / kg	持续时间 / 月	药物种类	腺瘤直径 / cm	性别 / 女 / 男	术前收缩压 / mmHg	术前舒张压 / mmHg
治愈(n=20)	46.75 ± 11.51	71.90 ± 15.13	54.4 ± 55.05	2.00 ± 1.29	1.91 ± 1.10	14/6	170 ± 30.74	101.5 ± 13.96
持续(n=34)	55.15 ± 12.46	81.55 ± 17.52	128.05 ± 86.06	3.44 ± 1.44	1.84 ± 0.92	16/18	171.47 ± 32.95	97.06 ± 15.96
总计(n=54)	52.04 ± 12.69	77.98 ± 17.19	100.78 ± 83.59	2.91 ± 1.54	1.87 ± 0.99	30/24	170.93 ± 31.86	98.70 ± 15.27
P值	0.017	0.045	0.001	0.001	0.749	0.156	0.872	0.307

组别	术后收缩压 / mmHg	术后舒张压 / mmHg	术前检查结果			并存高血压	术后检查结果	
			钾 / (mmol/l)	血清肌酐 / (mg/dl)	醛固酮 / (ng/dl)		钾 / (mmol/l)	药物类型数
治愈(n=20)	127.0 ± 9.92	79.75 ± 7.69	3.31 ± 0.56	0.98 ± 0.33	144.95 ± 228.67	3	4.25 ± 0.38	2.00 ± 1.30
持续(n=34)	138.82 ± 14.97	81.18 ± 7.29	3.29 ± 0.69	1.28 ± 0.94	65.30 ± 70.63	7	4.11 ± 0.34	3.44 ± 1.44
总计(n=54)	134.44 ± 14.43	80.65 ± 7.40	3.29 ± 0.64	1.17 ± 0.78	94.80 ± 182.36	10	4.16 ± 0.35	1.37 ± 1.53
P值	0.003	0.499	0.906	0.184	0.122	1.000	0.169	0.001

3 讨论

PHA 患者行肾上腺切除或部分切除术能够是患者血压正常,进而克服高血压、低血钾状况。本组 54 例 PHA 患者接受肾上腺切除术后高血压治疗率为 37%,与以往研究结果类似^[6-7]。此外,本组患者接受肾上腺切除术后高血压改善率为 74%,与既往研究报道的改善率(90%)相似^[8]。值得注意的是,49 个月随访结束后,本组患者治愈率上升至 58%(27/46)。这一结果提示只有对患者跟踪随访超过 12 个月,才能准确界定 PHA 肾上腺切除术疗效。以笔者所能查阅到的文献,目前只有 5 项评价肾上腺切除术疗效的研究随访时间超过 40 个月^[9-13]。和中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2014 版醛固酮瘤解决评分一致的是,本研究也发现高血压病程是预后因素。本研究还发现服药种类和血肌酐是预后因素,这是醛固酮瘤解决评分中未涉及的内容。以往研究还发现女性、高龄、身体质量指数增加及肾上腺达到最大体积都是持续性高血压的独立预测因素^[14]。ZARNEGAR 等^[14]设计预测肾上腺切除术的评分系统,该系统以 4 个独立预测因素,即抗高血压药物的数量、身体质量指数、高血压持续时间及女性为基础,这一评分系统在其他 67 组患者中进行了验证,效果较好。

然而,肾上腺切除术后持续性高血压机制仍不清楚,一般认为持续性高血压是由潜在原发性高血压或直接由醛固酮过量引起。本组患者中,血肌酐水平升高是独立危险因素,提示醛固酮过量对肾功能有影响。与原发性高血压患者相比,SECHI 等人^[15]在 PHA 患者中观察到蛋白尿和肾小球滤过率增加。原发性高血压患者在进行 PHA 肾上腺切除术之后也报告出现血肌酐水平增加的情况。

为避免对特发性醛固酮增多症引起的 PHA 患者误行手术,本研究建议术前对所有患者行 AVS 检测,因为约 1/4 的患者无论以哪种方式分组都不正确^[8]。本组患者中 27 例接受了 SVS,与未行 SVS 患者比较,行 SVS 检测患者术后 12 个月和随访结束时治愈率无差异,但是高血压症状改善率明显增加。

本研究存在一定的局限性。首先,样本量较小,限于医院规模和人手不足,本研究收集的病例数较小,只有 54 例。其次,本组患者随访率只有 85.2%,通常此类研究的随访率都超过 90%,主要是因为患者迁移或主治医师改变。

总之进行腹腔镜下肾上腺切除术后,超过一半患者解决了高血压问题。术前高血压持续时间超过 6 年、服用过 3 种以上高血压药物且血肌酐水平升高患者术后持续性高血压的发生风险增加。

参 考 文 献:

- [1] 刘岗,张少玲,刘品明,等.原发性醛固酮增多症和原发性高血压内皮损伤标志物及早期靶器官损害的比较[J].中华心血管病杂志,2012,40(8):640-644.
- [2] 张炜,汤正义,王卫庆,等.原发性醛固酮增多症的分型诊断[J].中华内分泌代谢杂志,2008,24(5):517-520.
- [3] 周嘉,李川,罗佐杰,等.原发性醛固酮增多症心血管事件相关代谢指标研究[J].实用医学杂志,2015,31(4):583-585.
- [4] 蒋绍博,金讯波,王翰博,等.腹腔镜单侧肾上腺切除术治疗肾上腺结节样增生性原发性醛固酮增多症的效果评价[J].山东大学学报(医学版),2011,49(10):131-134.
- [5] YOUNG W F, STANSON A W, THOMPSON G B, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism[J]. Surgery, 2004, 136(6): 1227-1235.
- [6] 张旭,何华,陈忠,等.腹腔镜下肾上腺切除术治疗原发性醛固酮增多症 130 例[J].中华外科杂志,2004,42(18):1093-1095.
- [7] 李南方,李红军,王红梅,等.330 例原发性醛固酮增多症患者的临床分析[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(9):752-754.
- [8] 杨庆,李汉忠.后腹腔镜下保留肾上腺手术治疗腺瘤型原发性醛固酮增多症[J].中华泌尿外科杂志,2008,(11):736-739.
- [9] CHOTIROSNRMIT N, ANGKOOLPAKDEEKUL T, KONGDAN Y, et al. A laparoscopic versus open adrenalectomy in ramathibodi hospital[J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90(12): 2638-2643.
- [10] JIANG S B, GUO X D, WANG H B, et al. A retrospective study of laparoscopic unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism caused by unilateral adrenal hyperplasia[J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(7): 1283-1288.
- [11] SHADA A L, STOKES J B, TURRENTINE F E, et al. Adrenalectomy for adrenal-mediated hypertension: national surgical quality improvement program analysis of an institutional experience[J]. Am Surg, 2014, 80(11): 1152-1158.
- [12] MCKENZIE T J, LILLEGARD J B, YOUNG W F, et al. Aldosteronomas-state of the art[J]. Surg Clin North Am, 2009, 89(5): 1241-1253.
- [13] SIDHU S, BAMBACH C, PILLINGER S, et al. Changing pattern of adrenalectomy at a tertiary referral centre 1970-2000[J]. ANZ J Surg, 2002, 72(7): 463-466.
- [14] ZARNEGAR R, YOUNG W F, LEE J, et al. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma [J]. Ann Surg, 2008, 247(3): 511-518.
- [15] SECHI L A, NOVELLO M, LAPENNA R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism [J]. JAMA, 2006, 295(22): 2638-2645.

(张蕾 编辑)