

原发性醛固酮增多症

(Primary Aldosteronism)

南方医科大学第二临床医学院

内科教研室 张振



原发性醛固酮增多症



一、定义、流行病学特点



二、发病机制



三、病因分类



四、临床表现



五、诊断



六、鉴别诊断



七、治疗





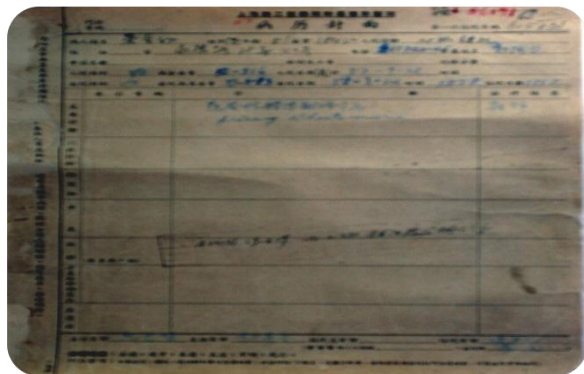
原发性醛固酮增多症：发现



1955年 Conn首次报道原醛症

34岁女性

- 严重高血压
- 严重低血钾
- 右侧肾上腺4cm腺瘤
- 术后血压血钾恢复正常



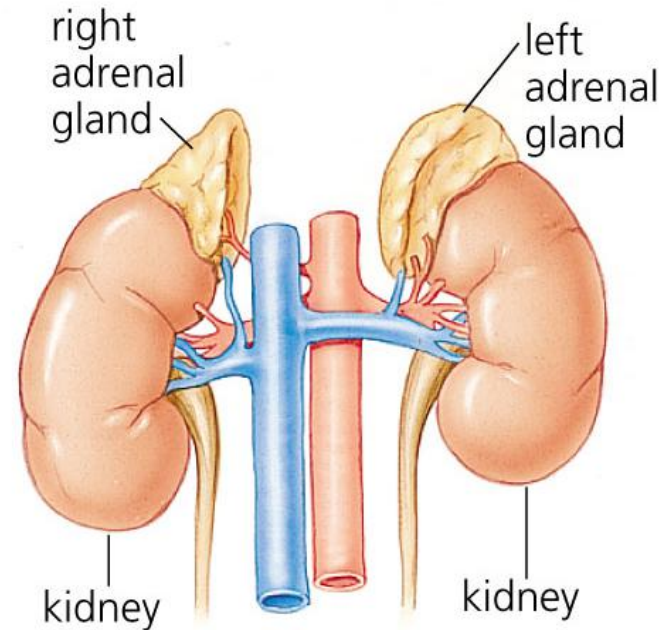
● 1957年，瑞金医院诊断并治愈国内首例原发性醛固酮增多症



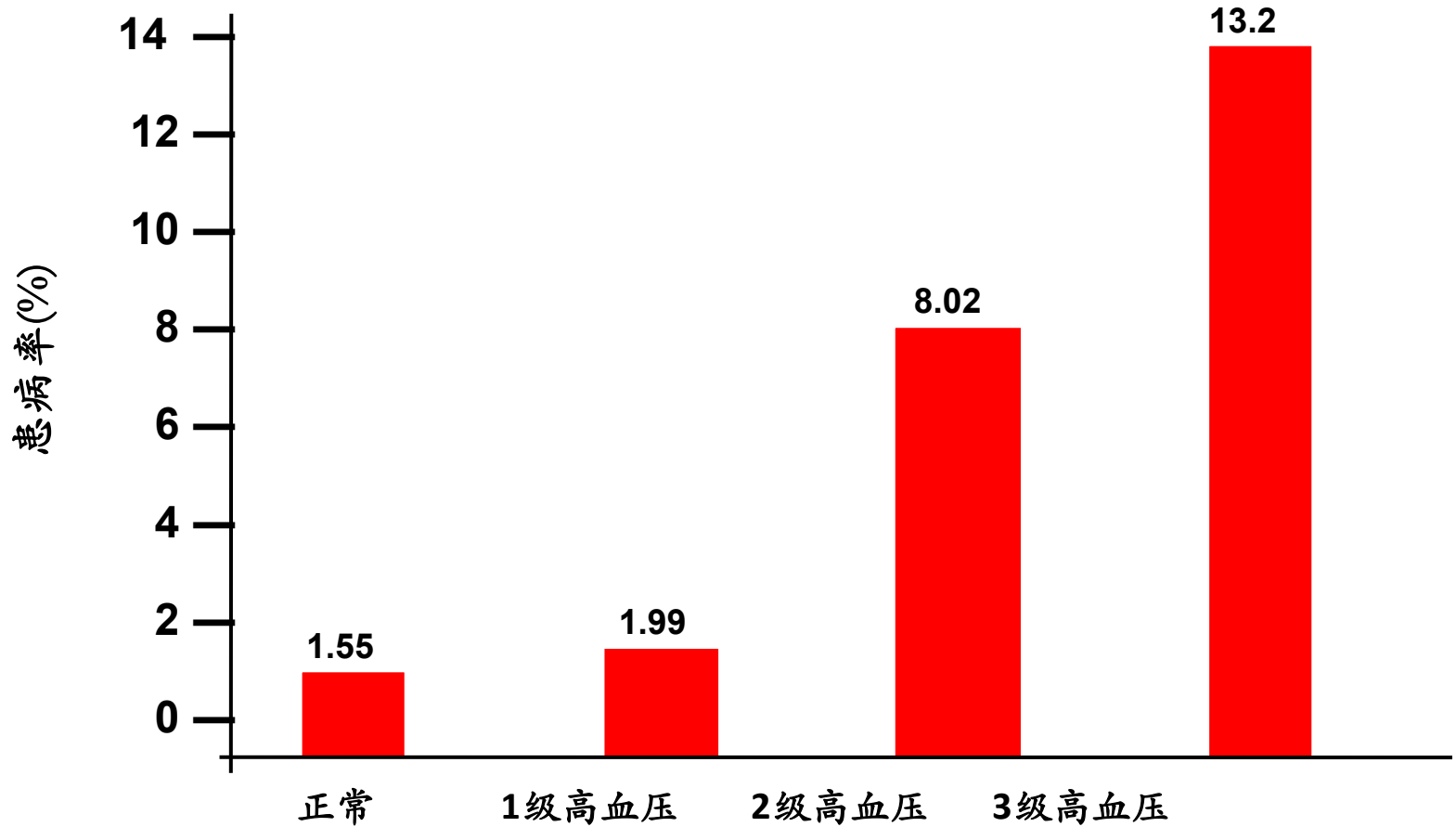


原发性醛固酮增多症---概念

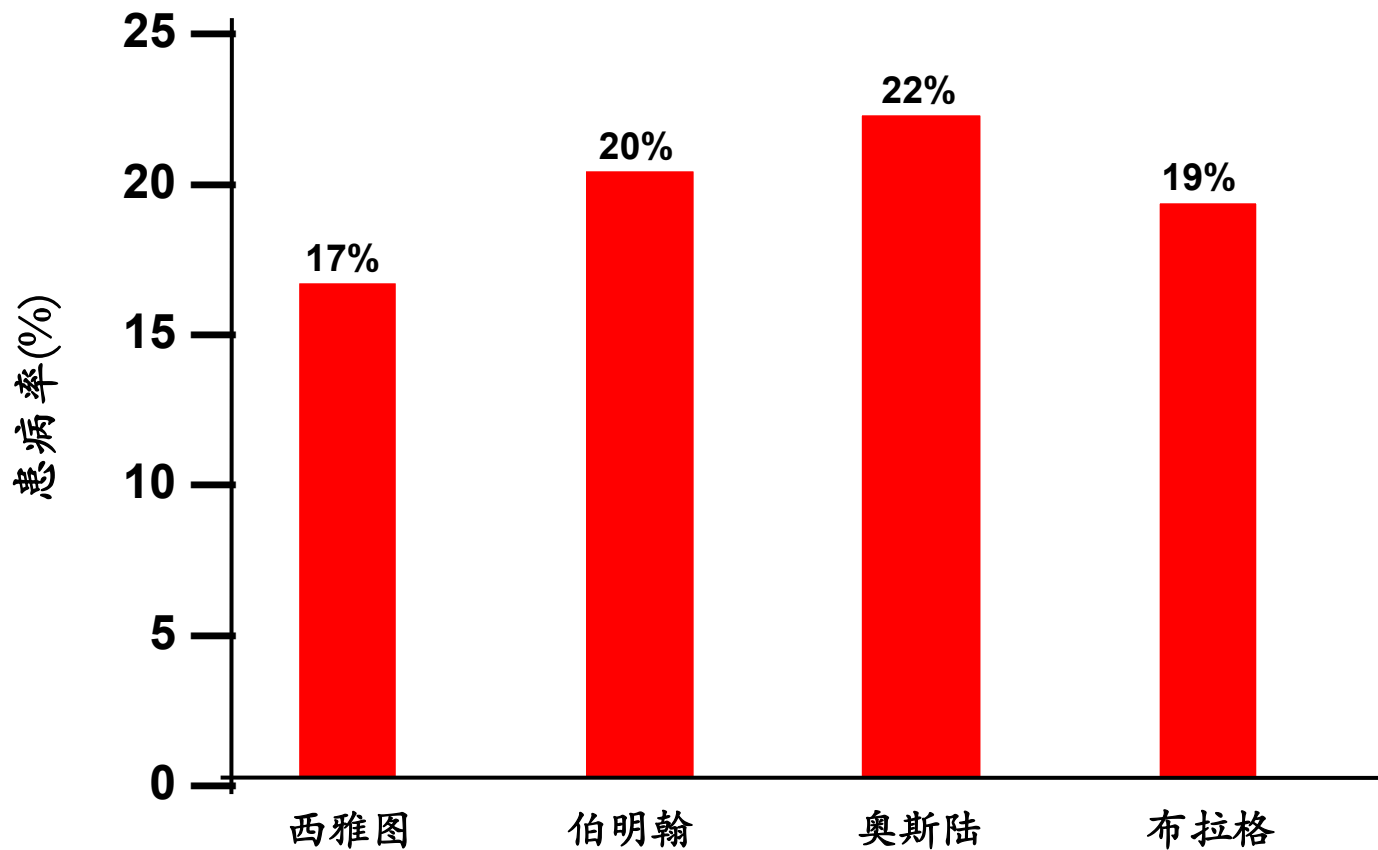
定义：又称Conn综合征，是由于肾上腺皮质病变，分泌过多的醛固酮（ALD），导致水钠储留、血容量增多、肾素—血管紧张素系统受抑制，继而出现以高血压、低血钾为主要表现的一种综合征，简称原醛症。



原醛症患病率—流行病学特点



难治性高血压中原醛症患病率



中国原发性醛固酮增多症患病率？

中国难治性高血压中原发性醛固酮 患病率调查研究

2009-2010



A: 黑龙江

B: 辽宁

C: 山东

D: 河南

E: 江苏

F: 上海

G: 浙江

H: 福建

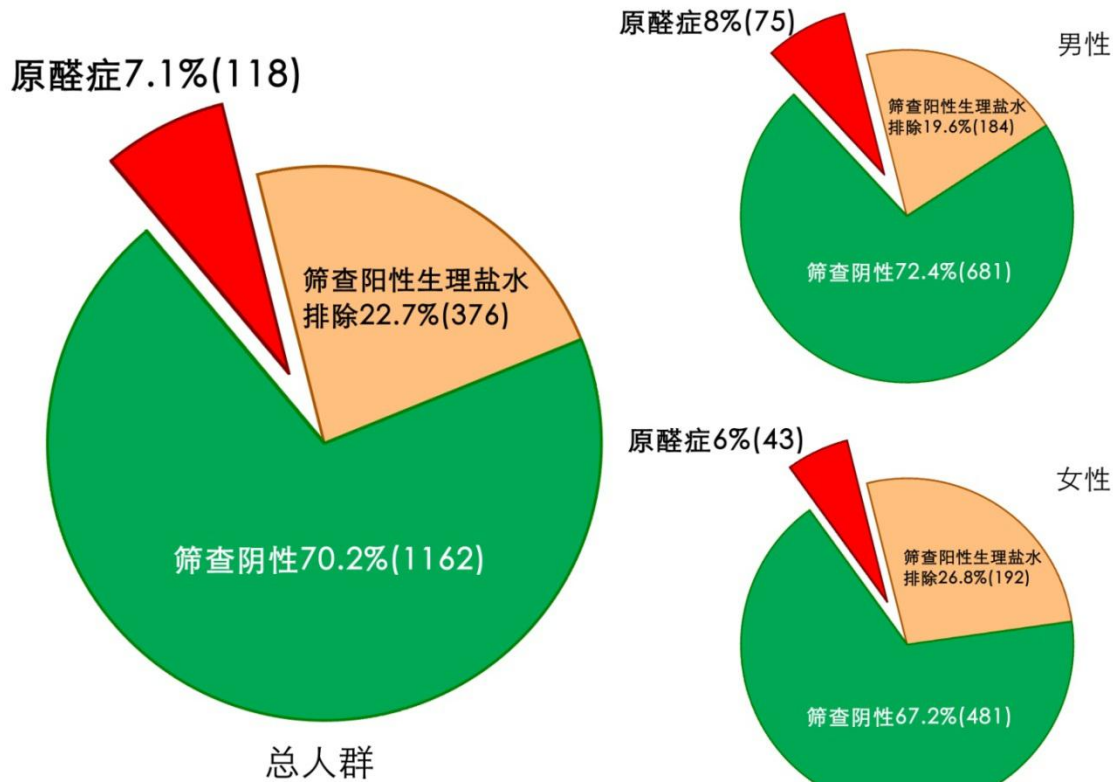
I: 广东

J: 海南

K: 四川



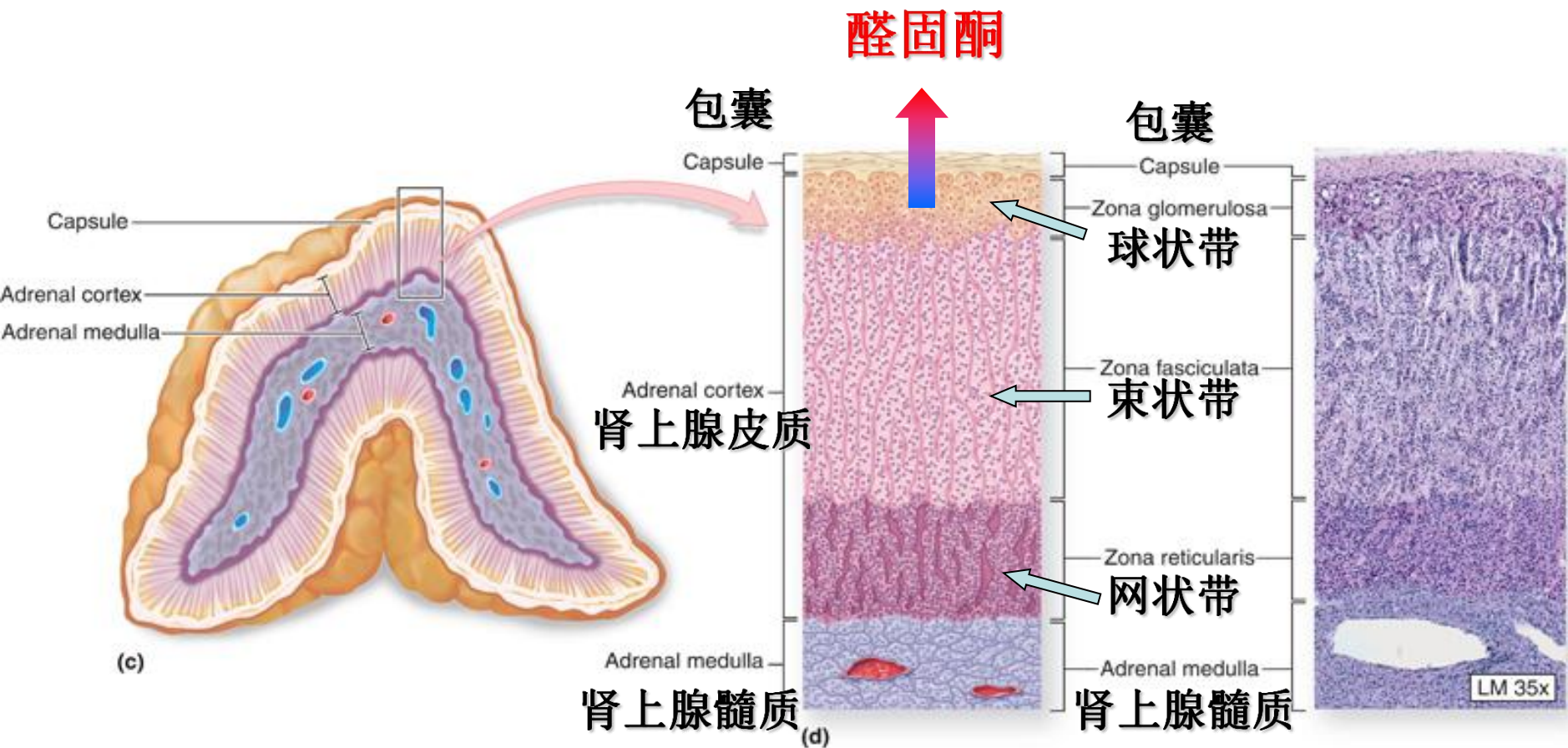
中国原发性醛固酮增多症患病率：7.1%



- 中国难治性高血压人群中原发性醛固酮增多症的患病率为7.1%
- 男女患病率无明显差别，但是女性ARR>20的比例明显高于男性



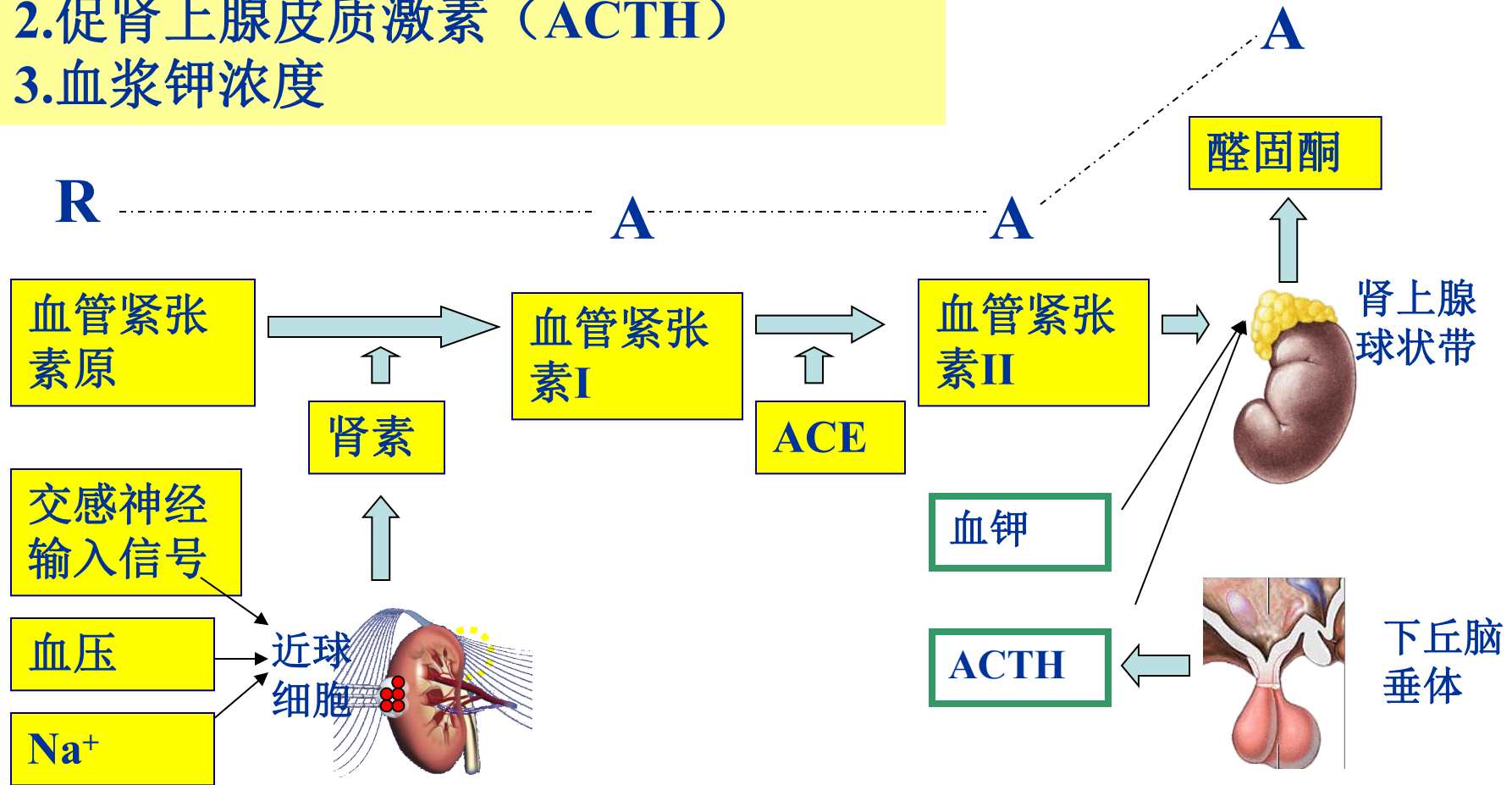
肾上腺解剖与组织学—发病机制





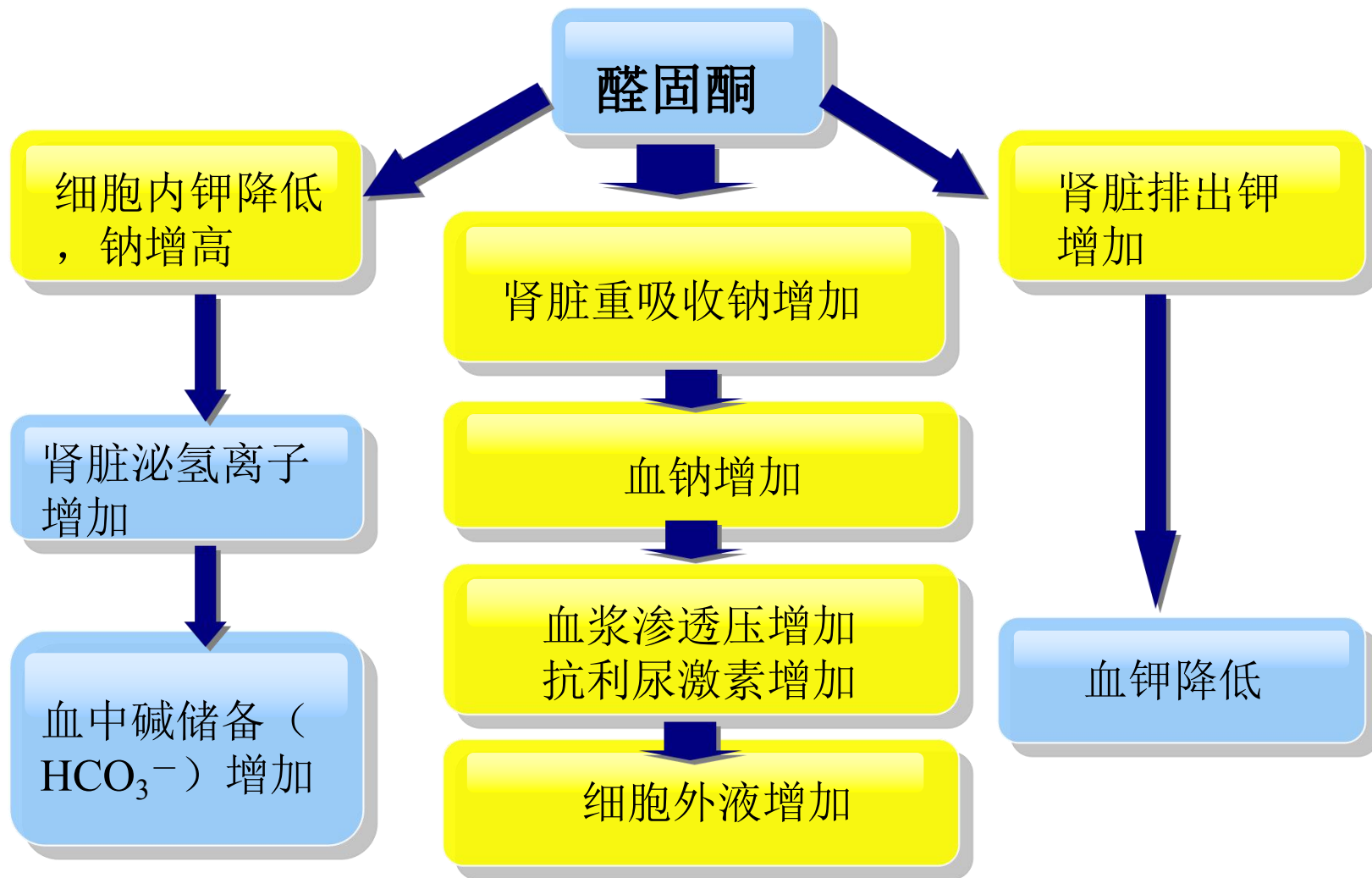
醛固酮合成与分泌的影响因素：

1. 肾素血管紧张素醛固酮轴（R-A-A）
2. 促肾上腺皮质激素（ACTH）
3. 血浆钾浓度



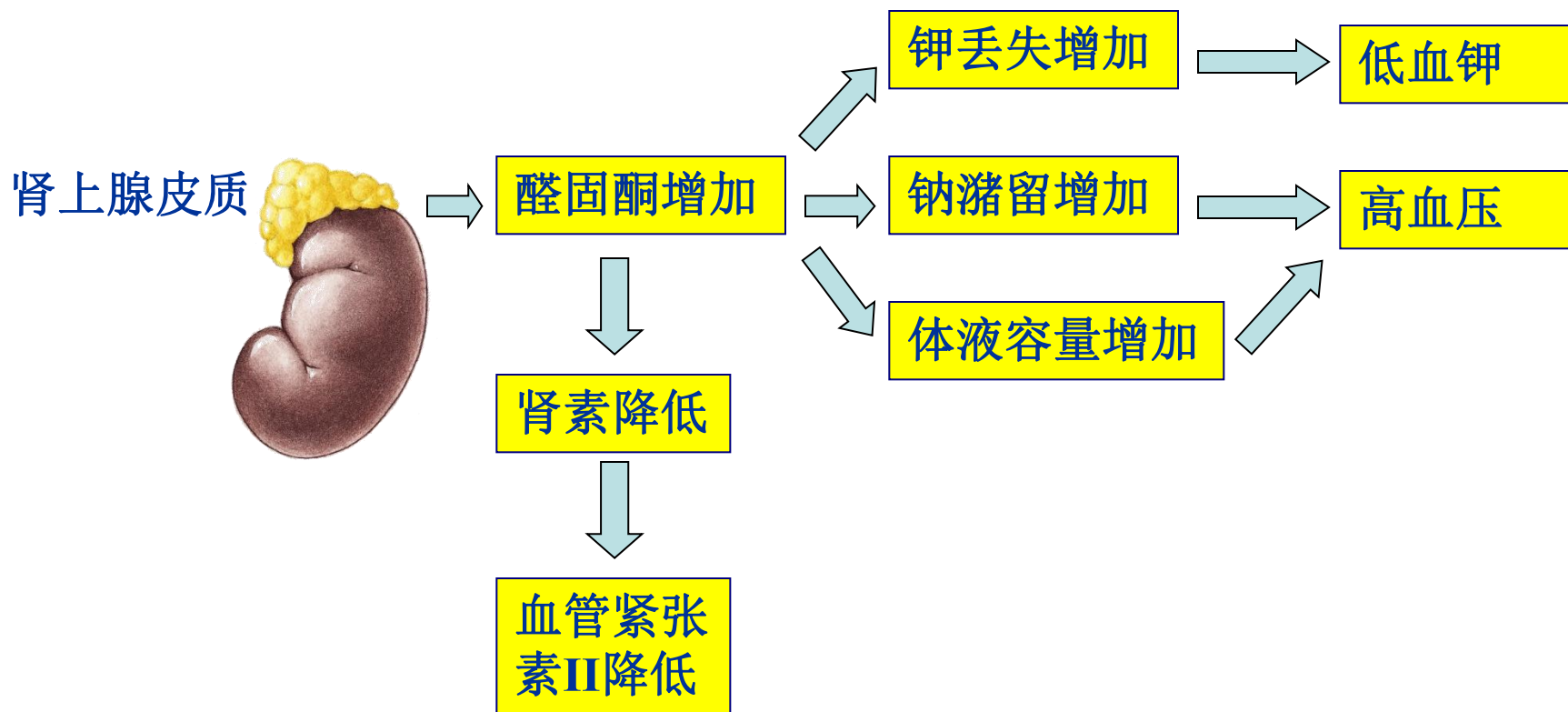


醛固酮的生理病理作用





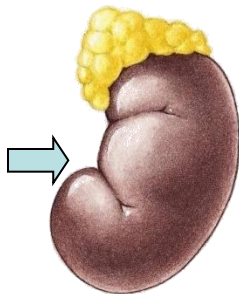
原发性醛固酮增多症的发病机制





继发性醛固酮增多症的发病机制

肾动脉硬化
肾脏低灌注
容量衰竭



肾素增加

血管紧张素II增加

醛固酮增加

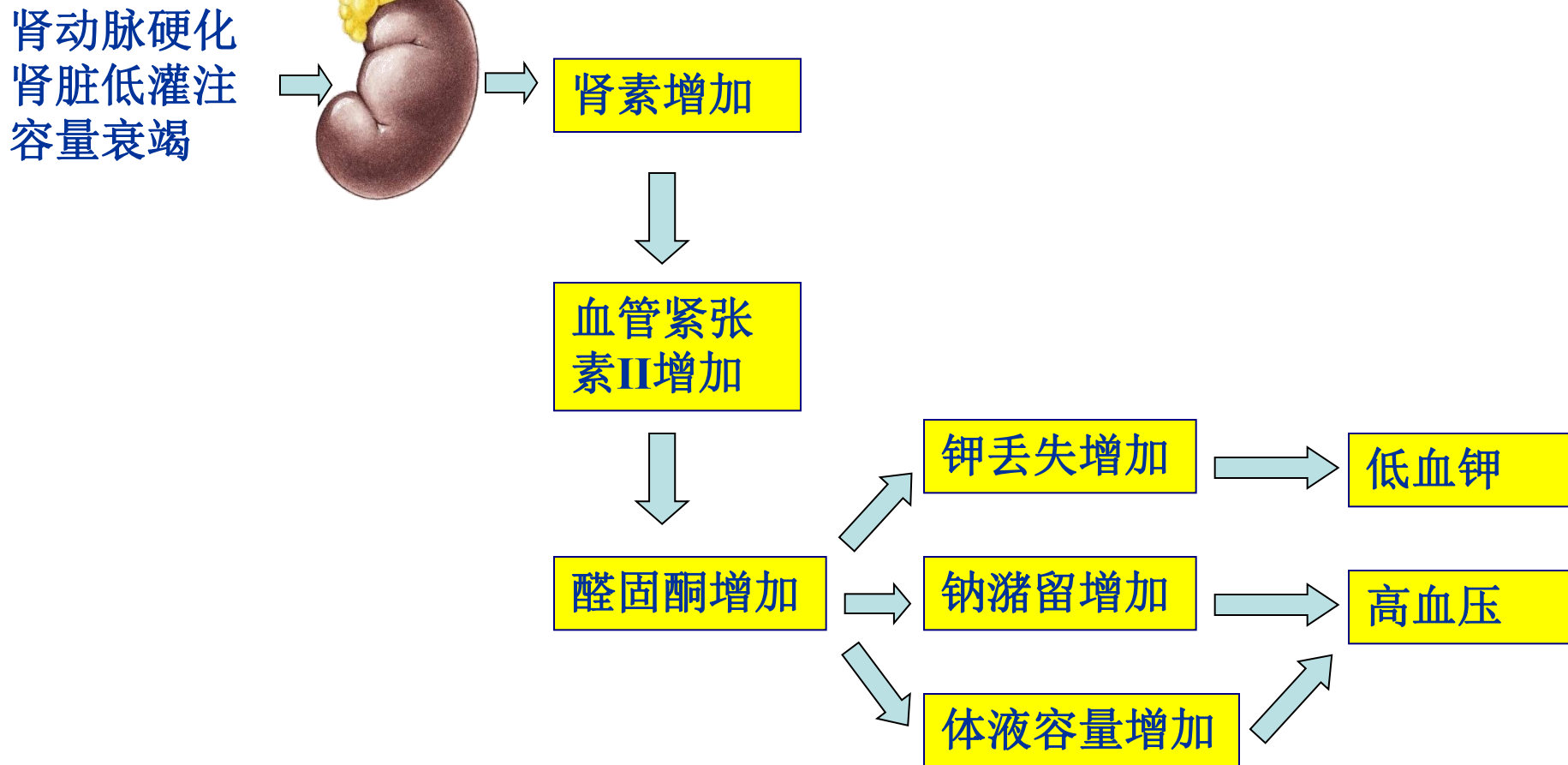
钾丢失增加

低血钾

钠潴留增加

高血压

体液容量增加





原发性醛固酮增多症---病因分类

1. 醛固酮瘤，又称conn瘤：多为单侧肾上腺皮质腺瘤引起，全部原醛病例70—80%；
2. 特发性醛固酮增多症：简称为特醛症，双侧肾上腺皮质球状带增生，约占原醛的10—20%；
3. 糖皮质激素可治性醛固酮增多症（GRA）：常染色体显性遗传病，醛固酮合成酶的基因与11 β 羟化酶基因形成融合基因在束状带表达，受ACTH的调控；
4. 原发性肾上腺皮质增生：单侧或双侧肾上腺皮质结节性增生，病因不清，约占1%；
5. 醛固酮癌：少见，<1%，体积较大，往往分泌多种皮质激素；
6. 异位分泌醛固酮组织：少见，可发生于肾内的肾上腺残余或卵巢、睾丸肿瘤。



原发性醛固酮增多症病因分类



图1.肾上腺皮质腺瘤
(醛固酮瘤)

直径介于1-2cm，切面呈金黄色



原发性醛固酮增多症病因分类

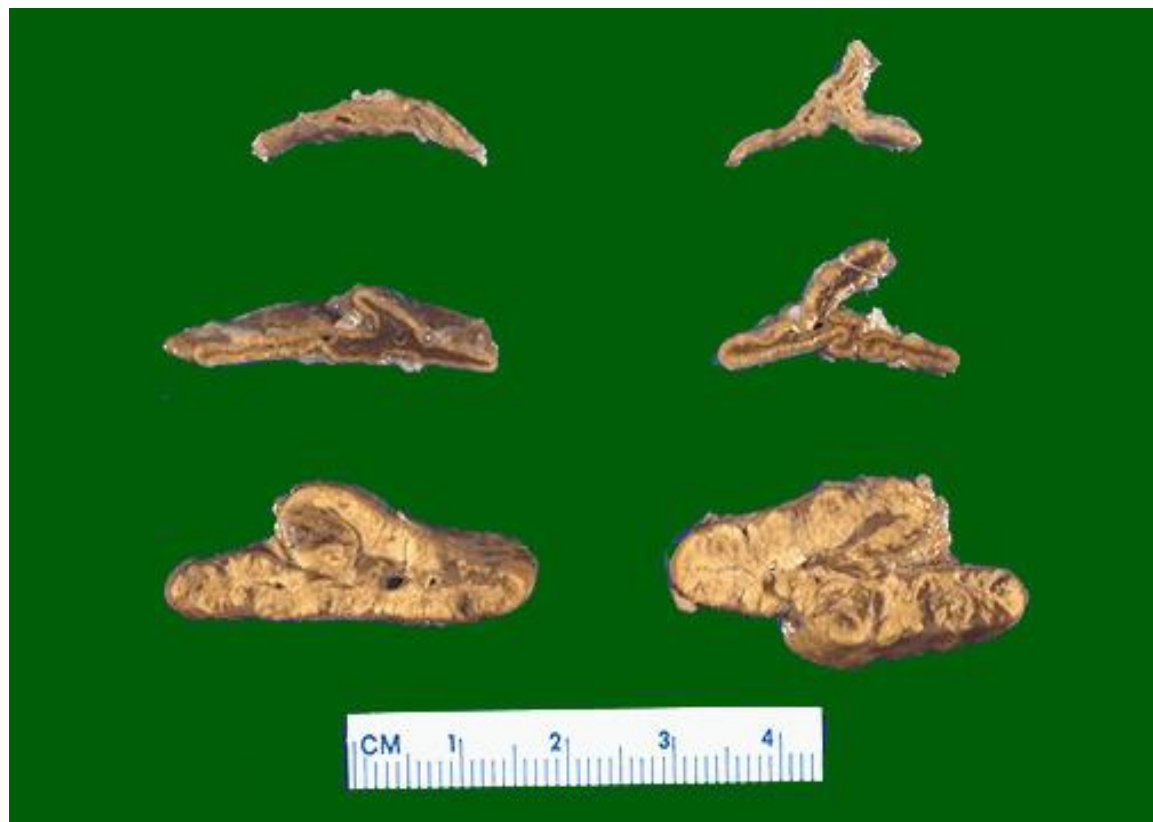


图2.肾上腺双侧增生

多为双侧球状带弥漫性增生，偶为局灶性增生。



原发性醛固酮增多症病因分类



图3. 肾上腺皮质癌
(同时分泌醛固酮)

瘤体积大, 直径5-6cm或更大



原发性醛固酮增多症临床表现

一.高血压

- 1.为其最早、最常见的表现;
- 2.一般呈良性经过, 血压逐渐升高, 多170/110mmHg;
- 3.一般降压药疗效较差;
- 4.表现为头晕、头痛, 长期高血压可致靶器官(心、脑、肾)损害。



原发性醛固酮增多症临床表现

二.低钾血症与神经肌肉功能障碍

- 1.阵发性肌无力和周期性麻痹（诱因：劳累、进食高糖，使用失钾性利尿剂、寒冷、腹泻、大汗等），发作频率从每年几次至每日数次不等，先为双下肢，严重时波及四肢，甚至是呼吸肌。
- 2.阵发性手足搐搦及肌肉痉挛：可与阵发性麻痹交替出现。在低血钾严重时，由于神经肌肉应激性降低，手足抽搐不明显，而补完钾以后，可能神经肌肉的应激恢复，手足抽搐变得明显。



原发性醛固酮增多症临床表现

- ◆ 过去，低钾血症被认为是诊断原醛症的必要条件
- ◆ 最近一些研究表明，只有9-37%的原醛患者存在低钾血症
- ◆ 低钾血症诊断原醛症的敏感性、特异性及阳性预测值较低
- ◆ 血钾正常的高血压可能是原醛症常见的临床特征，而低血钾可能只存在于较严重的病例中



原发性醛固酮增多症临床表现

三.肾脏表现

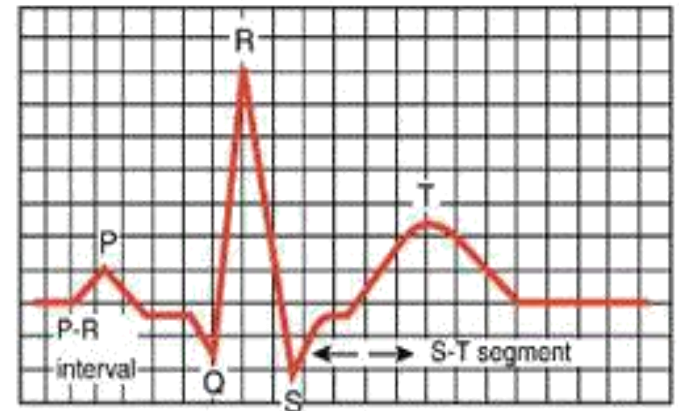
- 1.失钾性肾病：长期大量失钾，肾小管空泡变性，致使浓缩功能障碍，引起多尿、夜尿增多、尿比重低；
- 2.大量醛固酮使尿钙及尿酸排泄增多，易并发肾石病和尿路感染；
- 3.长期高血压可致肾动脉硬化引起蛋白尿与肾功能不全。



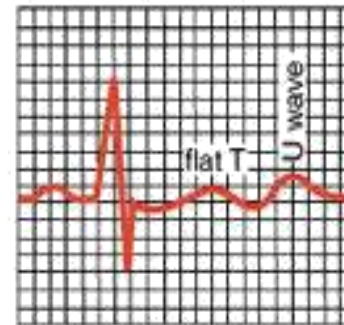
原发性醛固酮增多症临床表现

四.心脏表现

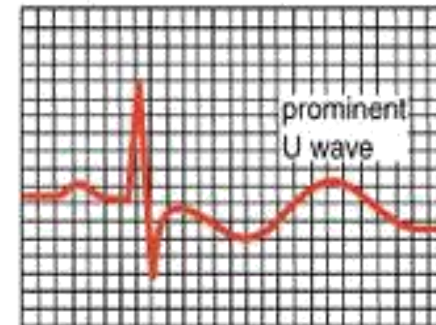
- 1.心肌肥厚：较原发性高血压更易引起左室肥厚，病因去除后可改善；
- 2.心律失常：低血钾可引起心律失常，以早搏、阵发性室上性心动过速常见，严重者发生心室颤动。
- 3.心肌纤维化和心力衰竭：醛固酮可致心肌纤维化，最终引起心脏扩大和顽固性心力衰竭。



Hypokalemia



Moderate



Extreme



原发性醛固酮增多症诊断

一.早期诊断线索

- 1.高血压伴低血钾；
- 2.难治性高血压；
- 3.低肾素活性型高血压；
- 4.高血压伴多尿或碱血症；
- 5.高血压发病年龄轻（ ≤ 50 岁）
- 6.肾上腺意外瘤

二.诊断步骤

- 1.首先明确是否有原醛；
- 2.确定病因类型。



原发性醛固酮增多症诊断

第一步：明确是否有原醛

1.血液生化检查：

A.血钾：大多数血钾低于 3.5mmol/L ，一般在 $2-3\text{mmol/L}$ 之间，严重病例可更低；

B.碱血症：血pH值和二氧化碳结合力为正常高限或稍高于正常；

C.血钠：正常高限或稍高于正常。

2.尿液检查：

A.常规：尿pH中性或偏碱性、尿比重低、尿蛋白；

B.尿钾：普通饮食条件下，血钾低于正常（ $<3.5\text{mmol/l}$ ），但24小时尿钾仍大于 25mmol/l ，提示尿路失钾。



原发性醛固酮增多症诊断

3.血醛固酮测定

A.血醛固酮测定：腺瘤升高尤其明显；
正常人卧位50-250pmol/L,立位80-970pmol/L
1ng/dl=27.7pmol/L

单次测定价值不大

B. 24小时尿醛固酮测定：需钾钠平衡饮食2周，原醛多大于14ug/d。

注意：原醛出现严重低血钾时，醛固酮分泌受抑制，血尿醛固酮增高可不严重，补钾后醛固酮增高更明显



原发性醛固酮增多症诊断

4. 肾素活性及A/PRA比值测定

A. 血醛肾素活性测定：受抑制；

B. 醛固酮/肾素活性比值（A/PRA）：

醛固酮（ng/dl）、肾素活性（ng/ml.h）。

文献报道正常人正常上限为17.8，大于30怀疑原醛，大于50有诊断意义。

1981年，首次采用血浆醛固酮与血浆肾素活性比值（ARR）作为原醛筛查指标

1993年一项回顾性研究显示，在高血压患者中使用这些阈值筛查肾上腺腺瘤的敏感性为90%，特异性为91%。

注意：肾素活性易受多种因素影响（体位、血容量、钠浓度），基础肾素活性或单次A/PRA比值不足以排除原醛，可做功能试验提供诊断依据



影响A/PRA比值的药物

升高

B-blocker、中枢性 α 2受体激动剂、直接肾素抑制剂、非甾体类抗炎药

降低

保钾利尿剂（安体舒通、依普利酮）、排钾利尿剂、ACEI、ARB、CCB。

影响
最小

维拉帕米、胍屈嗪、哌唑嗪、多沙唑嗪、特拉唑嗪



注意事项

- 血标本应在上午患者醒来2小时以上，而且至少坐立15分钟后采取
- 醛固酮受体阻滞剂（安体舒通，依普利酮，阿米洛利），停用至少 4周；其他降压药物停用 2周





注意事项

- 纠正低钾血症、正常钠盐饮食
- 当已使用可降低ARR的药物，例如血管紧张素转化酶抑制剂，但ARR值仍高于正常范围上限时，不需要重复检测ARR



原发性醛固酮增多症诊断

5.功能试验:

- A.高钠试验: ALD不受高钠饮食抑制, 血钾下降;
- B.低钠试验: PRA对低钠饮食无兴奋反应, ALD仍高, 血钾可上升;
- C.螺内酯试验(安体舒通试验): ALD受体拮抗剂, 用药后血钾上升, 血压下降。不能鉴别醛固酮增高是原发还是继发;
- D. 9α -氟氢化可的松试验: 口服0.1mg, q6h, 共4天, 原醛者血尿ALD不受抑制;
- E. 盐水负荷试验: 卧位抽血后予生理盐水2000ml于4小时内滴注, 原醛者ALD下降很少或不下降, 血钾下降
- F. 卡托普利试验: 卧位抽血后口服卡托普利25-50mg, 坐位2小时后抽血, 原醛者ALD不受抑制或抑制小于30%。



原发性醛固酮增多症诊断

第一步：明确是否有原醛

总结：

- 1.低血钾伴高尿钾
- 2.血、尿醛固酮升高且不受抑制因素抑制
- 3.血浆肾素活性降低且不受兴奋

即基本可以认定确定原醛的存在



原发性醛固酮增多症诊断

第二步：鉴别病因类型

1. 临床表现

肾上腺皮质肿瘤者通常较特醛者重，原发性肾上腺皮质增生者介于两者之间。**GRA**有家族史，临床表现较轻。

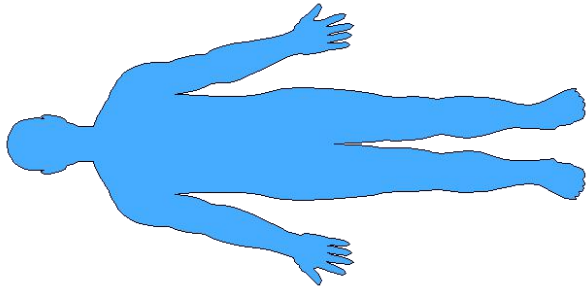
2. 卧立位试验：鉴别醛固酮瘤和特醛症

上午卧立位前后血醛固酮浓度变化：**90%**的醛固酮瘤者立位后血醛固酮无明显变化或下降，少数对肾素有反应，**ALD**可轻度升高，称肾素反应性腺瘤；但所有的特醛患者，则出现血醛固酮浓度的升高，且大于**33%**。



原发性醛固酮增多症诊断

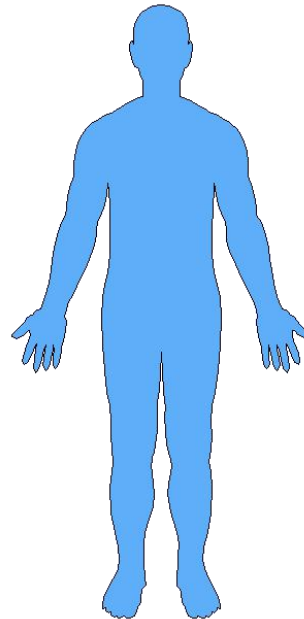
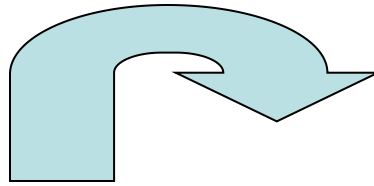
8:00 平卧位仰卧一夜



抽血项目：

1. 查血浆肾素活性
2. 血浆醛固酮浓度
3. 血浆皮质醇、18羟皮质酮、ACTH
4. 电解质
5. 三次血压

12:00 立位活动4小时后



抽血项目：

1. 血浆肾素活性
2. 血浆醛固酮浓度
3. 血浆皮质醇、ACTH
4. 电解质



原发性醛固酮增多症诊断

3. 速尿试验

通常与立位实验一起做，结果判断与卧立位实验相类似；醛固酮瘤不高或降低，而特醛升高明显 $>33\%$ ；

4. 血、尿18羟皮质酮测定

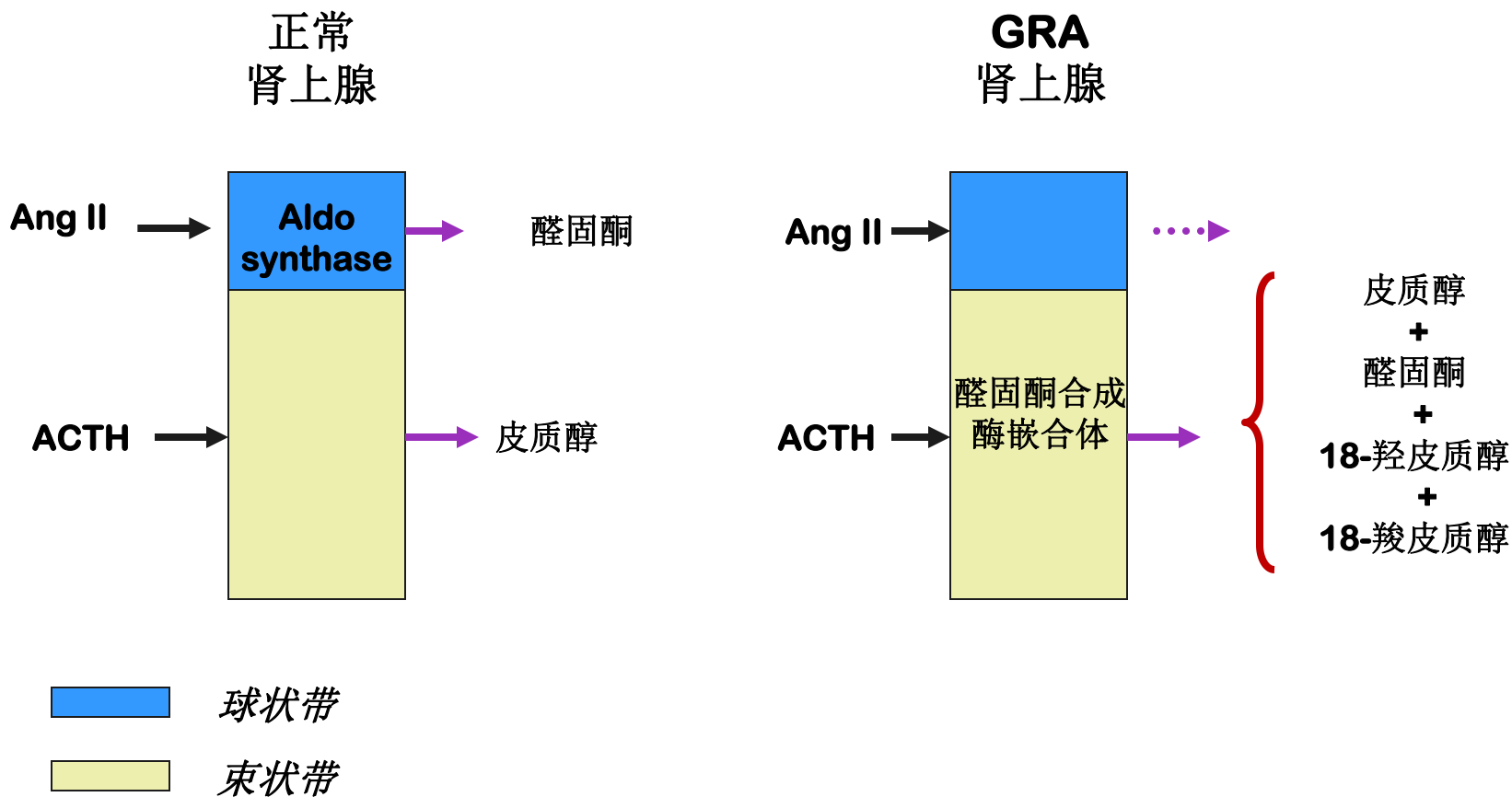
醛固酮瘤患者18羟皮质酮增高，而特发性醛固酮增多症一般不高。

5. 赛庚啶实验

赛庚啶能抑制醛固酮的分泌，但是醛固酮瘤患者血浆醛固酮无明显改变；而特发性醛固酮增多症则明显下降（30%以上）。



糖皮质激素可抑制性原醛 (GRA)





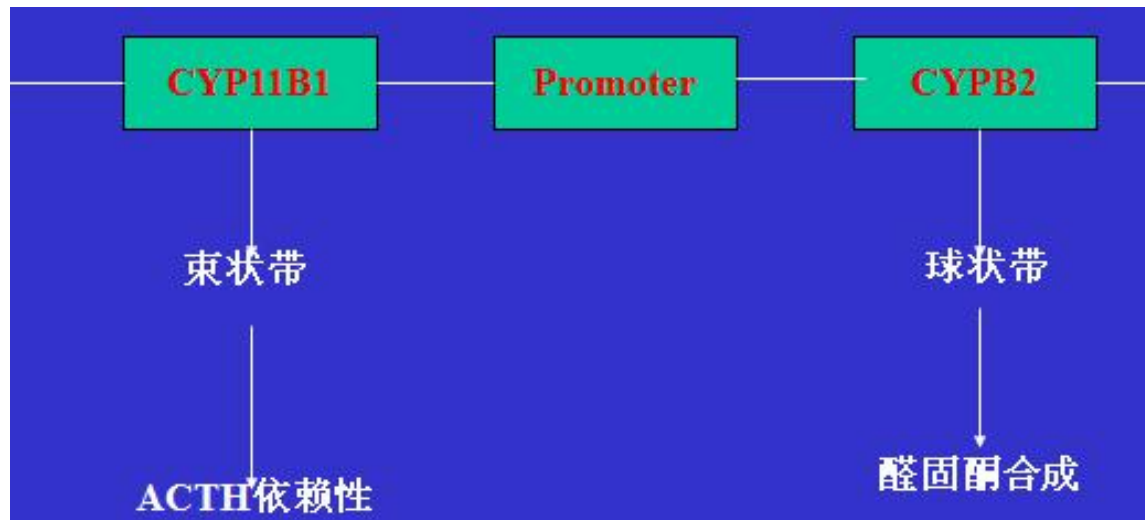
糖皮质激素可抑制性原醛 (GRA)

6. 地塞米松抑制试验

每天口服地塞米松2mg，醛固酮瘤和特醛者服药后可呈一过性ALD受抑制，但服药2周后ALD不受抑制，又复升高；GRA者血尿ALD一直受抑制。

7. 基因检测

PCR方法检测CYP11B1/CYP11B2融合基因诊断GRA





原发性醛固酮增多症分型诊断

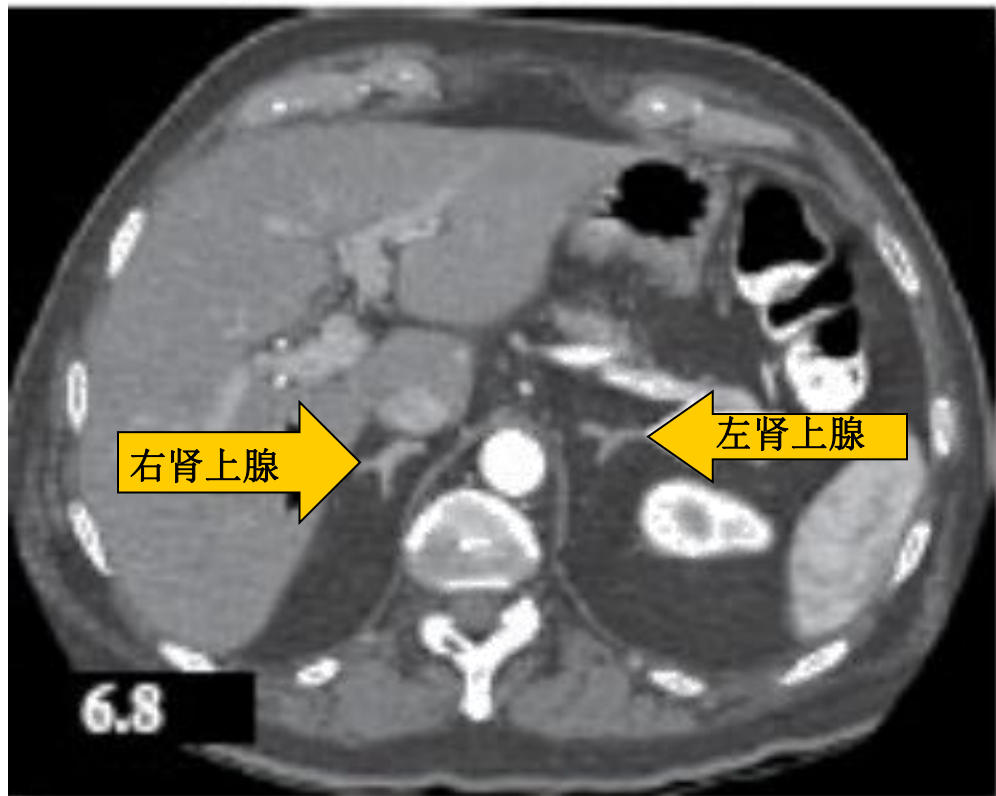
8. 影像学检查

CT: 首选; MRI、彩超

9. 双侧肾上腺静脉取血分别测ALD



原发性醛固酮增多症诊断



肾上腺CT

- 易漏诊直径 $<1\text{cm}$ 肿瘤
- 易将无功能瘤诊断为醛固酮瘤
- 敏感性78%，特异性75%

图1：正常肾上腺CT

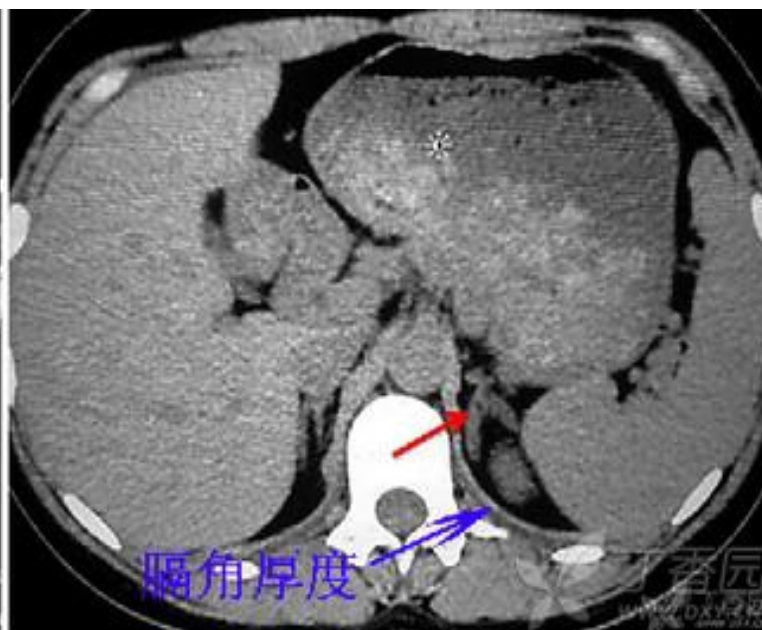


如何判定肾上腺增生？

将肾上腺侧支厚度和同一水平面上膈肌角厚度做对照，如果超过膈肌角厚度则考虑增生



左侧**APA**



左侧肾上腺增生



原发性醛固酮增多症诊断



图2.图3：左侧肾上腺腺瘤（病理证实醛固酮瘤）



原发性醛固酮增多症诊断

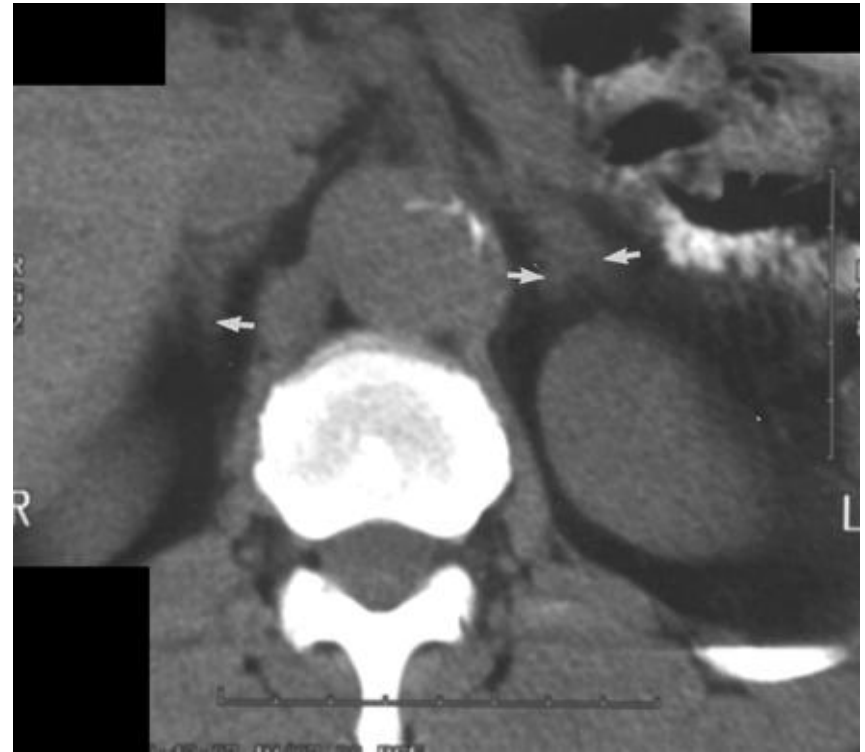
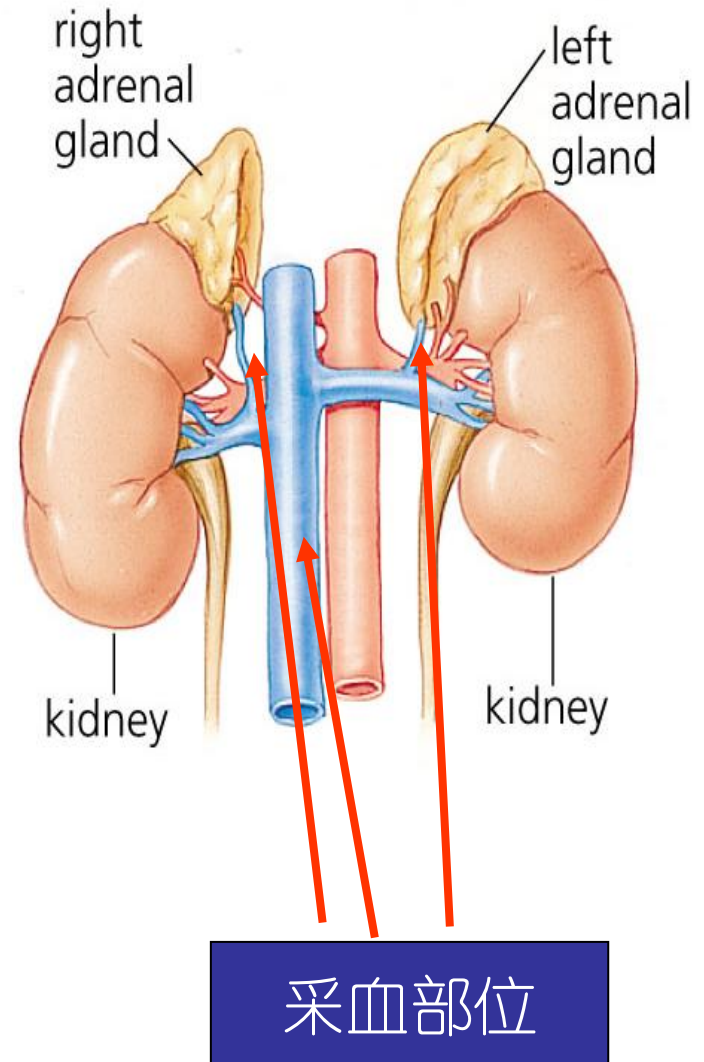


图4.图5： 双侧肾上腺皮质增生（功能实验表明特醛）



双侧肾上腺静脉采血

- AVS是公认的鉴别单侧和双侧PA的金标准，敏感性95%，特异性100%
- AVS是侵入性诊断方法，并发症发生率为 2.5%
- 费用较高
- 患者明确诊断后愿意手术





双侧肾上腺静脉采血

判断标准：

L-Aldo/L-F 与 R-Aldo/R-F比

- 大于4， 为优势分泌
- 小于2， 为均等分泌
- 2~4， 不均衡分泌， 随访



原发性醛固酮增多症鉴别诊断

1.非醛固酮所致的盐皮质过多综合征

A.真性盐皮质激素分泌过多综合征

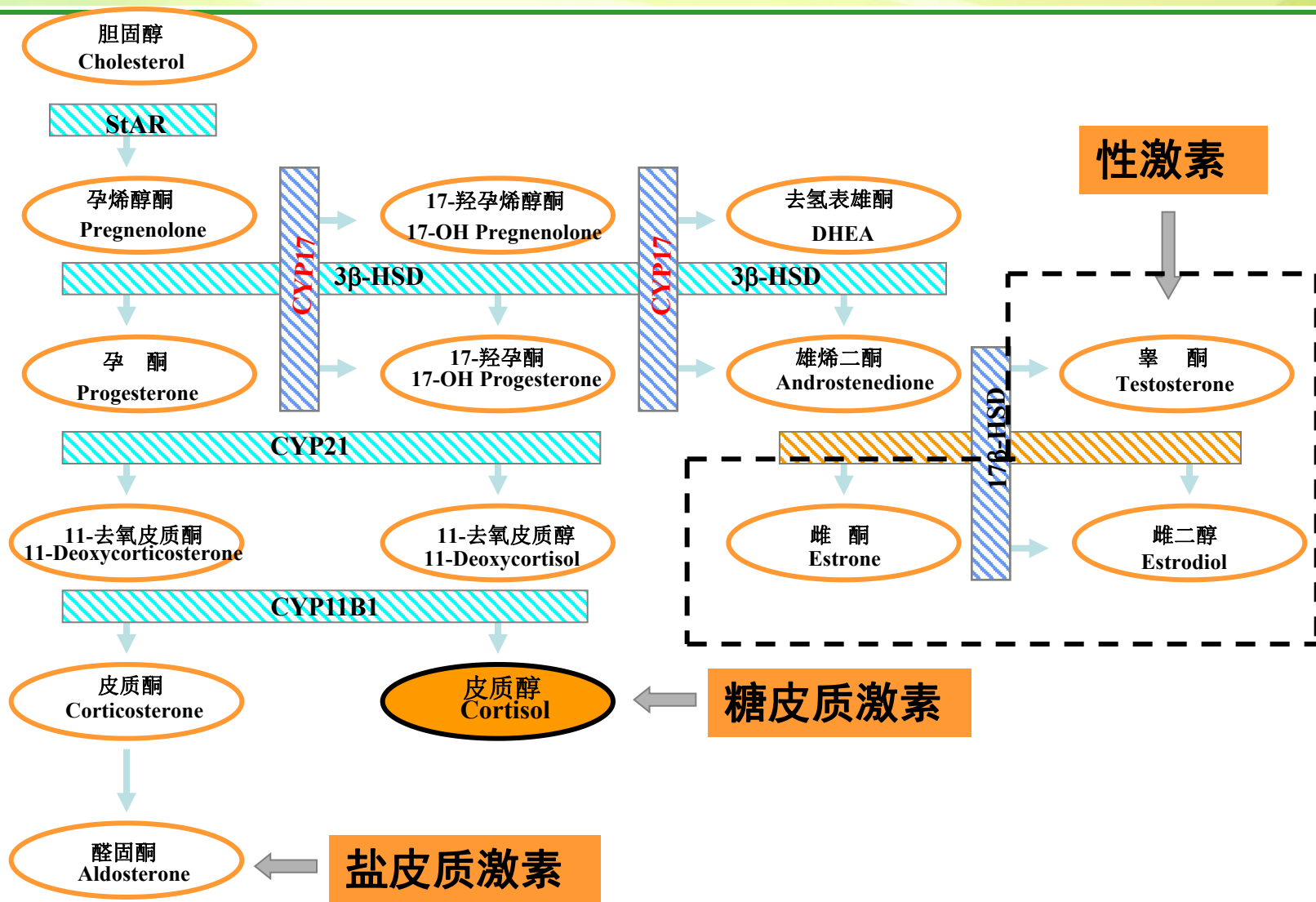
特点：17羟化酶缺乏和11 β 羟化酶缺乏，导致产生大量具有盐皮质激素活性的中间产物（主要为DOC，去氧皮质酮）

B.表象性盐皮质激素过多综合征

特点：病因主要为先天性的11 β 羟类固醇脱氢酶缺陷。此酶缺乏使得皮质醇不能被降解为皮质素，从而导致皮质醇与盐皮质激素受体（MR）结合，引起盐皮质激素分泌过多的表现。



类固醇激素的生物合成途径





原发性醛固酮增多症鉴别诊断

2.Liddle综合征

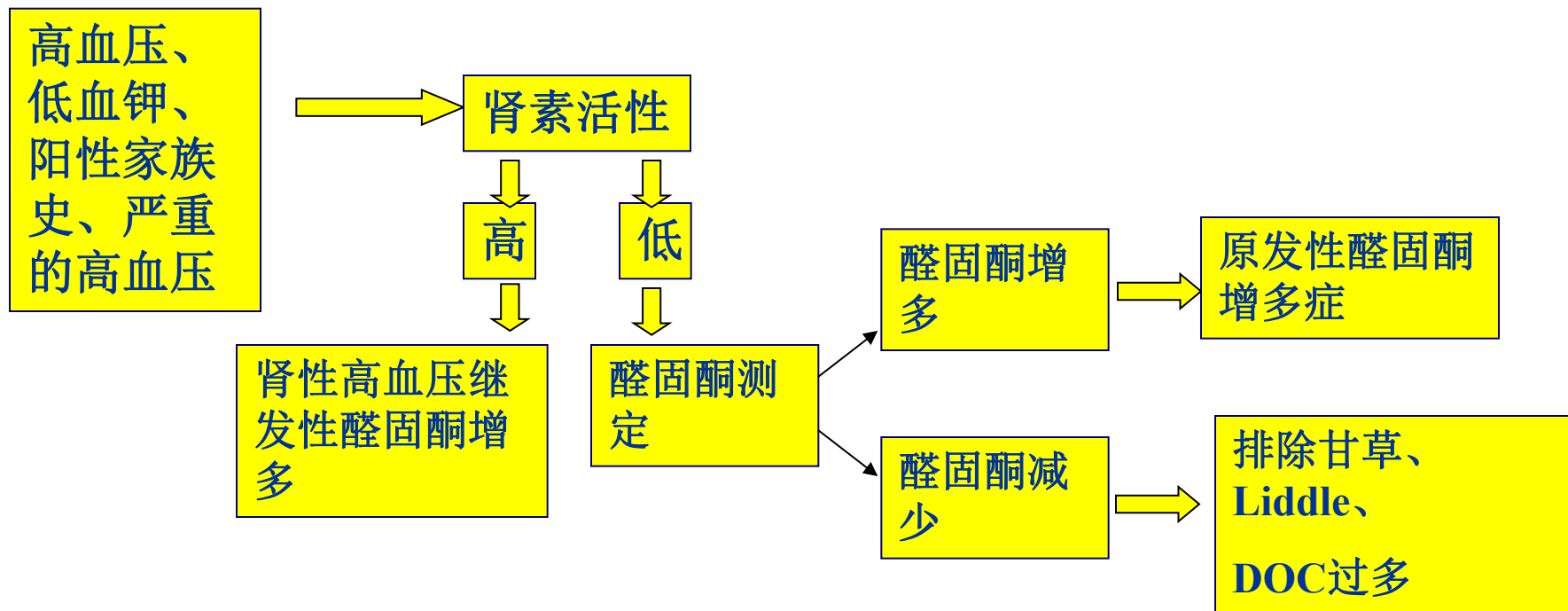
特点：常染色体显性遗传疾病，有高血压、低血钾、肾素活性低等表现，但醛固酮亦低，使用安体舒通治疗低血钾无效。主要为**细胞钠通道异常激活**导致钠重吸收过多导致水钠潴留，高血压等临床表现。

3.继发性醛固酮增多症

特点：同样有高血压、低血钾、高醛固酮血症等表现，但肾素活性高是该病的始动因素。其中原发性肾素增高主要见于肾素分泌性肿瘤，如肾小球旁细胞肿瘤或肾外Wilms瘤或卵巢肿瘤；继发性肾素增高主要见于恶性高血压、肾动脉狭窄、单侧肾萎缩、结节性大动脉炎导致的肾缺血。

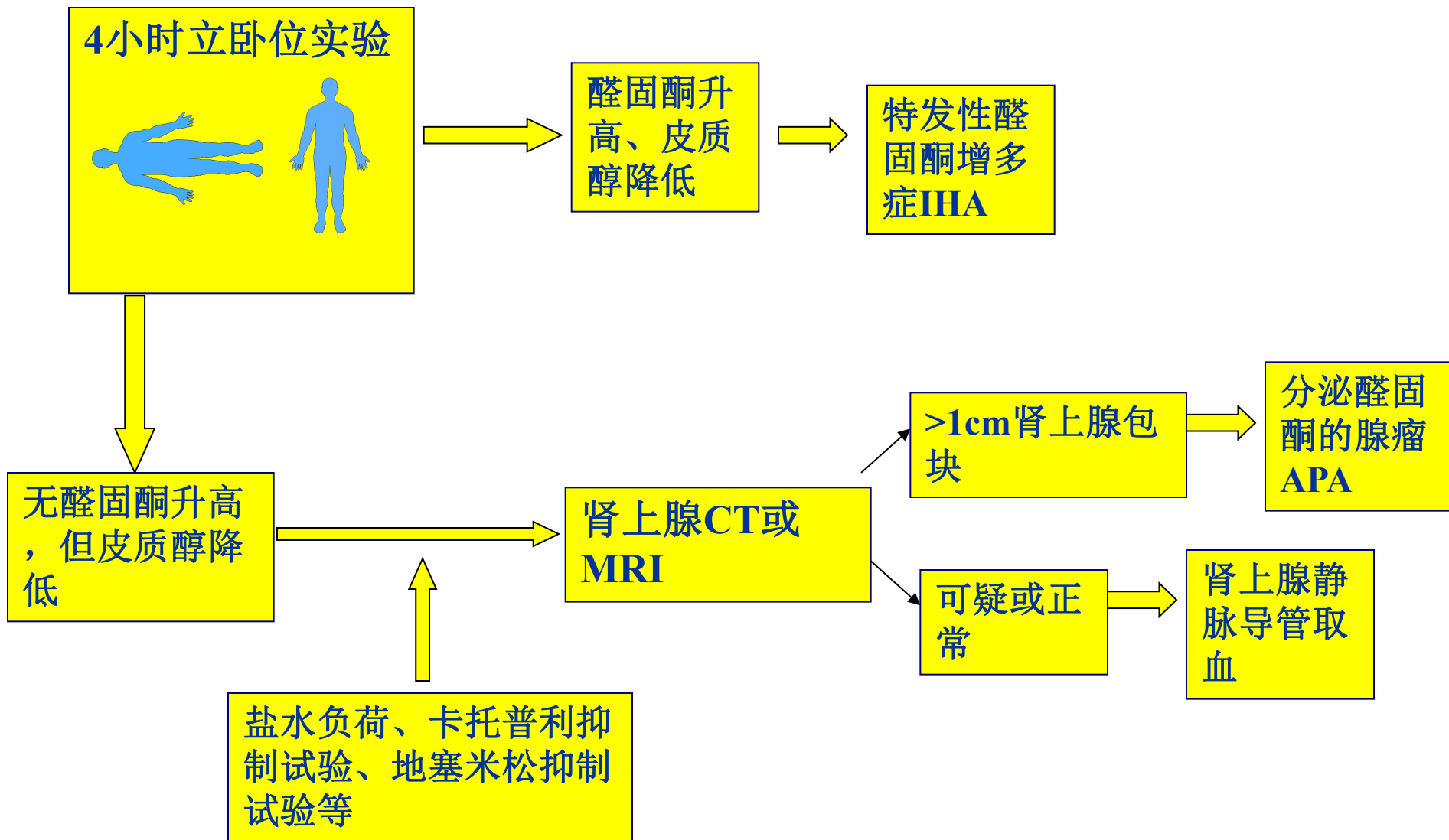


原发性醛固酮增多症诊断思路一定性





原发性醛固酮增多症诊断思路—定位分型





原发性醛固酮增多症的治疗

一.手术治疗

1.术前准备:

- A.纠正电介质紊乱，使血钾恢复正常，心电图低钾表现消失，并适当降压；
- B.补KCL 4—6g/日，分次口服；
- C.血压、血钠特别高的宜低盐饮食；
- D.安体舒通，每次40—60mg，口服3—4次/日。用安体舒通不必补钾，补钾过程需监测血钾。
- E.不宜使用利血平，以免术后血压骤降



原发性醛固酮增多症的治疗

2.术中处理

- A. 一侧腺瘤：一般将一侧腺瘤连同整个肾上腺全部切除；
- B. 一侧腺瘤伴两侧增生：切除腺瘤一侧，对侧切除一半；
- C. 双侧增生：切除一侧，对侧切除一半；

3.术后处理

- A. 监测血压及血电解质变化
- B. 双侧增生者较腺瘤患者疗效差（一般首选药物治疗）



双侧肾上腺病变的最佳治疗方案

特发性醛固酮增多症：

- 首选药物治疗
- 对于药物治疗效果不佳，或是不能耐受药物副作用，可考虑肾上腺大部分切除。



双侧肾上腺增生的药物治疗

安体舒通

- 作为一线用药
- 50% 的患者安体舒通单药治疗就能获得良好的降压效果 (25-50 mg/d) 。
- 减少其他类型降压药物用量
- 副作用呈剂量相关性：男性乳腺发育，女性月经紊乱
- 推荐：起始剂量 25 mg/d，逐渐增加至最大剂量 100mg/d



双侧肾上腺增生的药物治疗

依普利酮

- 选择性醛固酮受体拮抗剂，不拮抗雄激素和孕激素受体，不导致严重的内分泌紊乱，但降压疗效较差
- 应用于原醛症的临床试验数据较少
- 推荐：起始剂量50mg/d，逐渐加量至100 mg/d，一天给药2次。



双侧肾上腺增生的药物治疗

糖皮质激素可抑制性原醛

- 糖皮质激素（地塞米松 0.125-0.25 mg 或泼尼松 2.5-5.0 mg睡前服用）
- 小剂量药物即可控制血压，纠正血钾
- 如果血压控制不理想，可加用醛固酮受体拮抗剂



原发性醛固酮增多症的其他药物治疗

1. 钙离子通道阻滞剂

钙离子是多种调节因素刺激醛固酮产生的最后通道。如硝苯地平、氨氯地平等；

2. 血管紧张素转化酶抑制剂

可使特醛病人醛固酮分泌降低，改善钾平衡，并使血压下降。如卡托普利、依那普利等；

3. 赛庚啶：可使特醛者ALD下降，但疗效不确定；

4. 酮康唑：阻断ALD合成



THANK YOU