

中国继发性高血压临床筛查多学科专家共识 (2023)

中国医药教育协会心血管内科专业委员会 中国医师协会高血压专业委员会
中华医学会心血管病学分会高血压学组

近三十年来,随着人民物质生活水平的不断提高,以及全社会人口老龄化进程的日益加快,心血管疾病发病率和死亡率呈明显上升趋势,已成为影响我国人民健康的头号危险因素。我国每年约有 350 万人死于心血管疾病,提高心血管疾病的防治水平已被列入“健康中国 2030”规划纲要。高血压是最常见的心血管疾病之一。中国高血压患者近 3 亿,其中 10%~15% 是继发性高血压。我国目前高血压患者知晓率 47%,治疗率 41%,控制率只有 18%。青年顽固性高血压有 40% 属于继发性高血压。在基层医疗机构,继发性高血压认识严重不足,筛查不规范,漏诊、误诊比较常见。对于提高高血压,尤其继发性高血压的诊断率、知晓率和控制率,出台“继发性高血压临床筛查规范”具有十分重要的临床意义。

1 继发性高血压临床筛查方法和手段

1.1 筛查对象 继发性高血压是病因明确的高血压,当查出病因,并有效去除或控制病因后,作为继发性症状的高血压可被治愈或明显缓解。对继发性高血压的筛查、鉴别成为高血压诊断评估和治疗的重要内容。近年来,报告的继发性高血压检出率有增多趋势,而值得强调的是,继发性高血压的检出率不是单纯的流行病学问题,而是一个管理学概念,其高低随着诊断的技术水平差异而不同。临床上,当患者有相应临床表现、体格检查线索,或是难治性高血压时,建议筛查、排除继发性高血压。遇到以下情况时要进行全面详尽的筛查:(1) 血压中、重度升高的年轻高血压患者;(2) 舒张压高于 100 mmHg 的老年高血压患者(年龄 ≥ 65 岁);(3) 症状、体征或实验室检查有怀疑线索,例如肢体脉搏搏动不对称性减弱或缺失,腹部听到粗糙的血管杂音,既往患有肾脏疾病史等;(4) 不明原因的高血压伴低血钾;(5) 发生与高血压程度不相称

的靶器官损伤;(6) 降压药物联合治疗效果差,或者治疗过程中血压曾经控制良好但近期内又明显升高;(7) 急进性或恶性高血压患者^[1]。

1.2 常见疾病和病因 多种疾病或原因可导致高血压,有些是常见原因,有些则相对罕见。一项纳入 402 371 例中国继发性高血压住院患者的研究显示,继发性高血压中肾脏疾病排第一位,超过 50%,第二位为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,约占 25%,原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA) 在所有的内分泌性疾病中最多见^[1-2],见表 1。值得注意的是,不同年龄组人群高血压病因不同,与成年人相反儿童高血压以继发性高血压为主。国外一组数据显示儿童继发性高血压的病因构成,见表 2。

表 1 我国高血压住院患者继发性高血压构成

项目	内容
肾脏疾病	肾小球肾炎;慢性肾盂肾炎;先天性肾脏病变(多囊肾);继发性肾脏病变(结缔组织病、糖尿病肾病、肾淀粉样病变等);肾动脉狭窄;肾肿瘤
内分泌疾病	库欣综合征(皮质醇增多症);嗜铬细胞瘤;原发性醛固酮增多症;肾上腺性变态综合征;甲状腺功能亢进;甲状腺功能减退;甲状旁腺功能亢进;腺垂体功能亢进;绝经期综合征
心血管病变	主动脉瓣关闭不全;完全性房室传导阻滞;主动脉缩窄;多发性大动脉炎
颅脑病变	脑肿瘤;脑外伤;脑干感染
OSAS	略
其他	妊娠高血压综合征;红细胞增多症;药物(糖皮质激素、拟交感神经药、甘草);高原;Liddle 综合征;肥胖;精神心理问题

注: OSAS: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

1.3 筛查路径 根据继发性高血压的常见临床特点,需针对可疑人群进行逐步的筛查^[1-2],建议筛查路径见图 1,具体筛查手段根据诊疗思路进行选择。

1.4 常见的筛查方法和手段

1.4.1 详细询问病史 详细的病史询问是临床医生的基本功,也是筛查继发性高血压的有效手段。临床上需要关注患者除了高血压常见的症状外,是否有一些

表 2 儿童继发性高血压的病因构成

病因	占比	内容
肾实质性疾病	60%	各种原发性和继发性的肾脏病变都可以引起高血压
肾血管性疾病	10%	肾动脉狭窄、肾动脉或静脉血栓栓塞等均可成为儿童高血压病因, 新生儿高血压主要是肾血管性疾病所致
心血管疾病	14%	多见于先天性主动脉缩窄、多发性大动脉炎; 主动脉瓣关闭不全、动脉导管未闭、主-肺动脉间隔缺损患者可表现为收缩压升高
内分泌性疾病	10%	包括肾上腺皮质增生症、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、甲状腺功能亢进症、肾上腺性变态综合征等
神经系统疾病	2%	脑炎、脊髓灰质炎、颅内肿瘤、脑外伤、水肿等
其它	4%	长期应用肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素等

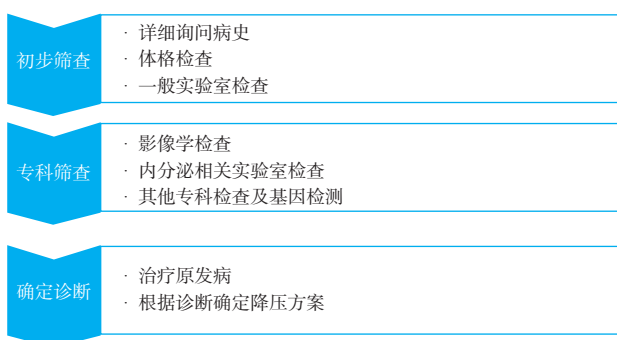


图 1 继发性高血压建议筛查路径

特殊症状: 如血压的突然升高或在高血压的基础上进一步升高, 伴有心动过速、面色苍白, 下肢水肿、尿少、尿液多泡沫等, 这些特异的症状能为病因诊断提供思路; 另外患者的既往病史, 如是否患有肾脏疾病、甲状腺疾病、心血管疾病等, 是否刚经历颅脑外伤等也是重要的病史采集内容; 家族中有与高血压相关联的某些特殊遗传病史; 近期服用的药物也是问诊重点关注方面, 可有效帮助继发性高血压的初步筛查。临床研究和观察到多种中药、化学药物可导致高血压或与血压升高有关; 另外, 通过问诊可初步识别患者的精神心理状况, 有助于筛查精神心理因素导致的高血压。

1.4.2 体格检查 系统、详细查体是筛查继发性高血压的重要手段。高血压患者需进行四肢血压的测量, 通过对比左右侧、上下肢血压值高低和差异筛查出一些血管疾病相关高血压。除诊室血压外, 有必要进行家庭血压测量和 24 h 动态血压监测。患者的一些特殊体征, 如满月脸、水牛背、皮肤紫纹、毛发增多等可协助诊断皮质醇增多症继发的高血压; 听诊中特殊的心脏杂音可协助筛查心血管相关继发的高血压; 胸腹部的血管杂音提示可能存在主动脉缩窄; 甲状腺的大

小、凸眼症等可以协助筛查甲状腺继发的高血压; 触诊肾脏肿大、听诊肾脏血管杂音、双下肢的水肿等可提示肾脏相关的继发改变。

1.4.3 一般实验室检查 (1) 血常规: 红细胞数量的变化可有效筛查红细胞增多症, 血红蛋白的降低提示贫血为进一步筛查其他疾病(如肾实质性疾病、肾功能不全)提供依据。(2) 尿常规: 尿比重的变化及尿蛋白定性检查可以为肾脏疾病提供启示, 启动进一步的肾脏专科的筛查手段。尿沉渣中成分改变和特殊管型也可以提示肾脏的相关疾病, 进行进一步专科检查。(3) 肾功能: 尿素氮和血肌酐的异常提示肾功能的异常, 需进行下一步的肾脏专科的病因学检查以及高血压肾病的鉴别诊断。(4) 电解质: 如果高血压伴低血钾提示内分泌相关疾病, 需启动专科筛查。(5) 心电图: 十二导联心电图可初步评估心脏情况如是否有室壁厚、传导阻滞等以及发现低血钾时的特异性变化。

1.4.4 肾脏相关检查 (1) 尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR): 随机尿检测可协助评估蛋白尿的水平, 可作为评估早期肾脏损害的筛查手段, 且简便易行。UACR ≥ 3 mg/mmol 提示有早期肾脏损害, 需进一步肾脏专科检查^[3]。(2) 24 h 尿蛋白监测: 较 UACR 更准确地检测蛋白尿的情况进而评估肾脏损害情况。(3) 肾脏超声: 双肾超声及双肾血管超声可作为常规手段筛查肾脏实质疾病及肾血管疾病导致的高血压, 进一步可进行专科检查。(4) 肾脏及肾上腺计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振(magnetic resonance, MR): 可用来筛查肾脏病变及肾上腺病变导致的继发性高血压, 必要时可行增强 CT, 可有效筛查肾脏肿瘤、肾上腺病变。(5) 肾脏血管造影: 可筛查肾动脉疾病导致的继发性高血压病变。(6) 肾脏穿刺活检: 在没有明确病史的情况下, 高血压和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)因果关系的判定存在很大难度, 肾活检则成为重要的诊断手段。但是由于肾脏穿刺作为一种创伤性检查, 并不推荐作为常规的筛查手段。高血压肾病的典型病理表现为肾小动脉内膜增厚和(或)细小动脉玻璃样变, 进而导致肾小球及肾小管缺血性改变。部分肾单位由于高灌注、高滤过和高跨膜压, 引起肾小球肥大和继发性局灶节段性肾小球硬化, 最终发展为肾小球硬化及肾小管萎缩和间质纤维化。上述病理特征并非高血压肾损害所特有, 高龄、肥胖、代谢综合征、糖尿病、IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化症患者, 甚至遗传性肾病 Alport 综合征中都可以出现部分相似的病理表现, 因此还需要结合病史等其他结果进行判断。

1.4.5 心脏相关检查 (1) 心脏超声及血管超声: 基本检查中心除心电图外最常使用的筛查手段, 可准确检查左心室肥厚、心功能不全的患者、瓣膜疾病等, 筛查出心脏相关疾病导致的高血压, 也可进行主动脉缩窄、大动脉炎的初步筛查。(2) 磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 和计算机断层扫描血管造影 (computed tomographic angiography, CTA): 可用于大动脉炎的全身血管评估^[4]。(3) 血清学检查: 血沉可协助筛查大动脉炎, 脑钠肽等指标可协助评估心脏相关疾病等。

1.4.6 内分泌相关检查 (1) 相关激素测定: 如甲状腺功能、性激素、皮质激素等, 可作为内分泌疾病相关的筛查^[5]。(2) 血浆醛固酮肾素比值 (aldosterone-to-renin ratio, ARR): 可作为 PA 的初筛手段, 也是目前国内外指南比较公认的高血压患者筛查 PA 的一个重要手段。ARR 检测结果受体位、测定时间、降压药物、血 K^+ 水平、钠摄入、肾脏功能、年龄、性别、月经周期、避孕药、抗抑郁药及检测方法等多种因素的影响, 因此检测前建议做以下准备: ①停用对 ARR 产生影响的药物至少 2~6 周, 必要时可给予对 ARR 影响较少的 α 受体阻滞剂 (多沙唑嗪、特拉唑嗪) 及非二氢吡啶类钙通道拮抗剂 (calcium channel blocker, CCB) (如维拉帕米缓释片), 两类药物可分别单独使用或联合降压。但需注意: 使用药物前完善心电图、血 K^+ 测定; 小剂量起始, 严密监测血压、心率和心律, 防止体位性低血压、心律失常等; ②尽可能将低血钾纠正到正常范围; ③普通膳食; ④清晨起床非卧位状态至少 2 h 后取坐位 15 min, 当地时间 8:00—9:00 空腹采血。对于部分无法避免降压药物干扰的患者, 需谨慎解读 ARR 结果^[6]。(3) 尿 Na^+/K^+ 比值: 有研究显示, 尿 Na^+/K^+ 比值可作为筛查 PA 的高血压患者的有效手段^[7]。(4) 生理盐水输注试验 (saline infusion test, SIT) 及卡托普利试验 (Captopril challenge test, CCT): 是我国目前应用最广的 PA 确诊方法, 二者诊断效率相似。① SIT 诊断 PA 的切点因各中心的自身情况而异, 一般以 SIT 后血浆醛固酮浓度 (plasma aldosterone concentration, PAC) >10 ng/dL 作为诊断 PA 的阳性切割值; ②指南建议 SIT 后 5 ng/dL $\leq$ PAC <10 ng/dL 作为“灰色区域”, 需结合临床表现或行另一种确诊试验进一步确定或排除^[6]; ③严重低血钾、血浆肾素活性 (plasma renin activity, PRA) 明显受抑制、醛固酮显著增高的高血压患者, 可直接确诊; ④无法行确诊试验的疑似患者, 可采用螺内酯诊断性治疗。

(5) 氟氢可的松试验、口服钠负荷试验: 也是被国际多个指南推荐的确诊 PA 的试验^[8]。氟氢可的松试验确诊 PA 的敏感度、特异度分别为 87%、95%, 但因其操作繁琐、耗时长、国内较难获取药物而很少使用。口服钠负荷试验耗时长、不易操作也很少应用。最新研究显示, 目前 PA 的筛查率还是处于较低的水平, 因此提高高血压患者中 PA 的筛查可作为目前诊疗 PA 的重要提升手段。(6) 24 h 尿游离皮质醇 (urinary free cortisol, UFC): 测定的是游离皮质醇, 故不受皮质醇结合球蛋白 (cortisol-binding-globulin, CBG) 的浓度影响, 超过正常上限判断为阳性, 诊断库欣综合征的敏感度可达到 91%~96%, 但至少测定 2 次^[9]。(7) 午夜血浆/午夜唾液皮质醇测定 (late night salivary cortisol, LNSC): 人体皮质醇分泌呈现明显的昼夜节律, 血浆皮质醇水平在午夜达最低值, 库欣综合征患者午夜血浆皮质醇低谷会消失。诊断库欣综合征的午夜血浆皮质醇值 ≥ 50 nmol/L, 敏感度达 100%, 但特异度仅 20%^[9]。(8) 1 mg 过夜地塞米松抑制试验 (overnight dexamethasone suppression test, ODST): 23:00—24:00 口服地塞米松 1 mg, 次日晨 8:00 采集服药后血浆皮质醇标本。服药后血浆皮质醇值 ≥ 50 nmol/L 为不抑制, 诊断库欣综合征的敏感度 $>95\%$, 特异度约 80%。(9) 鞍区磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查: 鞍区动态增强 MRI 可提高垂体微腺瘤的检出率, 进一步筛查库欣病。(10) 血、尿儿茶酚胺 (catecholamine, CA) 及其代谢物测定: 可用来筛查嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma, PHEO) 导致的高血压^[10]。① 24 h 香草扁桃酸 (vanillyl mandelic acid, VMA) 测定: VMA 为 PHEO 终产物, 正常值 $5\sim44$ μ mol/d ($1\sim8$ mg/d)。② 24 h 尿 CA 测定: 反映尿 CA 释放量, 正常值为 $13\sim42$ μ g/24 h, 超过正常值 2 倍以上才有诊断意义。③血浆 3-甲氧基肾上腺素 (3-metapinephrine, MN)、3-甲氧基去甲肾上腺素 (3-normetapinephrine, NMN) 测定 [为去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 中间代谢产物]: 正常 NMN: $90\sim570$ pmol/L; 正常 MN: $60\sim310$ pmol/L。可造成假阳性的物质: 含荧光反应物质如香蕉、咖啡、B 族维生素、阿司匹林、氯丙嗪、四环素、红霉素、奎尼丁、异丙肾上腺素、左旋多巴、茶碱、硝酸甘油、硝普钠等。可造成假阴性的物质: 乙醇、芬氟拉明、利血平、溴隐亭、呱乙啶、放射造影剂、钙通道阻滞剂等。(11) ¹³¹I-间位碘苄胍 (metaiodoenylguanidine, MIBG) 造影: ¹³¹I-MIBG 可被瘤体特异性摄取、浓集, 适用于转移性、复发性或肾上腺外肿瘤。

1.4.7 多导睡眠监测 对于肥胖、睡眠打鼾严重、白天嗜睡的高血压患者,可用于筛查呼吸睡眠暂停综合征相关的高血压。

1.4.8 心理测试问卷 可以帮助筛查因为精神因素导致的继发性高血压。如躯体化症状自评量表、患者健康问卷 9 项、广泛焦虑问卷 7 项、综合医院焦虑抑郁量表等。对于基层医生,心理障碍相关量表只作为粗筛查用,专业量表建议专科使用^[11]。

1.4.9 基因检测 如果怀疑 PHEO/副神经节瘤(pheochromocytoma paraganglioma, PPGL)诊断,无论 PPGL 患者家系特征如何,推荐对所有 PPGL 患者进行胚系水平的基因检测,至少应检测 *SDHB*、*SDHD*、*RET*、*VHL* 和 *NFI*;对所有转移性 PPGL (metastatic PPGL, mPPGL)检测 *SDHB*,可增加 *SDHA*、*FH*、*MAX* 和 *TMEM127* 基因的检测。如果怀疑 PA 诊断,建议做 *CYP11B1* 基因(编码 11- β 羟化酶)和 *CYP11B2* 基因(编码醛固酮合成酶)、*CLCN2* 基因、*KCNJ5* 基因、*CACNA1H* 基因的检测。

总之,尽管继发性高血压只占高血压人群的一小部分,但对其精准的鉴别诊断有助于提升高血压的控制和管理水平。详细的病史询问、体格检查和一般筛查的基础上,有针对性地由简单到复杂,由常规到特殊逐步进行检查,直至诊断明确。

2 常见继发性高血压临床特征

2.1 肾实质性高血压 由各种肾实质性疾病引起的高血压,统称肾实质性高血压。由于致病原因不同,肾实质性高血压的发生率也不同,其一般规律可概括为:肾功能受损越重,则高血压的发生率相应越高;不管最初启动因素是什么,一旦肾脏实质性疾病进入到最后共同通路——肾纤维化、慢性肾衰竭的阶段,则高血压出现的比例可达 80%~90%。肾实质性高血压在继发性高血压中位居第一,其危害性也大于同等程度的原发性高血压,如肾实质性高血压的眼底病变往往更严重,心脑血管继发性病变更多,而且进展成恶性高血压的可能性更大。另外,肾脏病引起的肾实质性高血压,反过来又作用于肾脏,导致肾实质性疾病的进一步恶化,尤其是慢性肾小球疾病的进展,造成恶性循环,因此必须格外重视肾实质性高血压并予以积极治疗。

2.1.1 临床表现 高血压的各种症状肾实质性高血压同样存在,不再赘述。下面仅将肾实质性高血压表现的某些特殊方面作一简介。

与同等水平的原发性高血压比较,肾实质性高

血压较原发性高血压更易进展成恶性高血压,发生率约为后者 2 倍。其中, IgA 肾病特别是增生硬化或硬化性 IgA 肾病继发恶性高血压尤为常见。与原发性恶性高血压比较,肾实质性恶性高血压预后更差,前者 5 年肾脏存活率为 60%,而后者 1.5 年肾脏存活率仅 4%^[12]。

肾实质性高血压的眼底病变常较重,心、脑血管并发症更易发生^[13]。这是因为肾实质性疾病时除高血压外,还常常存在其他复合心血管危险因素,如肾病综合征时的脂代谢紊乱,糖尿病肾病时的糖代谢紊乱,肾功能不全时的贫血、高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症、尿毒症毒素、代谢性酸中毒及微炎症状态等,这些复合因素会明显升高心血管并发症的发生率。

在此,还需特别强调肾实质性高血压对基础肾脏病,尤其是慢性肾小球疾病进展的影响。慢性肾小球疾病时肾小球前小动脉呈舒张状态,体循环高血压很容易传入肾小球,造成肾小球内高压、高灌注及高滤过,此“三高”即能加速残存肾小球硬化;同时,长期高血压又能导致肾脏小动脉硬化,包括入球小动脉玻璃样变,小叶间动脉及弓状动脉肌内膜增厚,使小动脉壁增厚管腔变窄,继发肾实质缺血损害(肾小球呈缺血性皱缩至缺血性硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化)。所以未能很好控制的肾实质性高血压将明显加速肾实质性疾病进展,形成恶性循环。尿蛋白量多的肾小球疾病,高血压的肾损害作用更明显,因为二者作用叠加。大量蛋白尿能致肾小球内高压、高灌注及高滤过,促进肾小球硬化;而滤过的蛋白质(包括补体及生长因子等)及与蛋白结合的某些物质(包括脂质及铁等)被肾小管重吸收后,可活化肾小管细胞,释放致病因子(如转化生长因子 β 等),促进肾间质纤维化。因此,对合并蛋白尿的肾实质性高血压患者,更需严格控制高血压。

2.1.2 诊断 肾实质性高血压的诊断,依赖于肾脏疾病,通过蛋白尿、血尿、肾功能异常、肾小球滤过率降低、肾脏大小、形态异常进行诊断,必要时行肾脏病理穿刺活检。同时需要与高血压引起的肾脏损害相鉴别。前者肾脏病变的发生常先于高血压或与其同时出现,血压较高,且难以控制,蛋白尿、血尿发生早、程度重,肾脏功能受损明显^[14]。

2.2 PA

2.2.1 流行病学 PA 是指肾上腺皮质分泌过量的醛固酮,导致体内潴钠排钾,血容量增多,肾素-血管紧张素系统活性受抑,临床主要表现为高血压和(或)低血钾。荟萃分析的结果显示:PA 的检出率因不同医

疗机构而差异很大,一级医疗机构中 PA 的检出率在 3.2%~12.7%,三级医疗机构在 1%~30%,可见 PA 的检出率与实际患病率相差甚远^[15]。因此,对高血压特别是难治性高血压及新诊断高血压人群进行 PA 的筛查对临床工作有着现实的指导意义。

2.2.2 病因分型 PA 根据病因的不同可分为 6 型^[16],见表 3。醛固酮瘤 (aldosterone-producing adenoma, APA) 和双侧特发性醛固酮增多症 (idiopathic hyperaldosteronism, IHA) 是 PA 最常见的两种亚型;其次是原发性肾上腺皮质增生,又称单侧肾上腺增生 (primary or unilateral adrenal hyperplasia, PAH/UAH),为单侧肾上腺球状带小结节或大结节样增生;家族性醛固酮增多症 (familial hyperaldosteronism, FH) 少见,主要为 4 种不同类型基因突变所致。其余少见类型包括分泌醛固酮的肾上腺皮质癌及异位醛固酮分泌瘤。

表 3 原发性醛固酮增多症的分型

病因分型	构成比
醛固酮瘤	30%
双侧特发性醛固酮增多症	60%
原发性 (单侧) 肾上腺皮质增生	2%
FH	
糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症 (FH- I 型)	<1%
FH- II 型 (CLCN2 基因突变)	<6%
FH- III 型 (KCNJ5 基因突变)	<1%
FH- IV 型 (CACNA1H 基因突变)	<0.1%
分泌醛固酮的肾上腺皮质癌	<1%
异位醛固酮分泌瘤或癌	<0.1%

注: FH: 家族性醛固酮增多症

2.2.3 诊断 PA 早筛查、早诊断、早治疗非常重要,可以及早治愈和避免 PA 相关疾病,因此确保分型诊断准确,对临床治疗意义重大。PA 的诊断分为三个步骤:筛查、确诊和分型定侧,对可疑的高血压患者应逐步进行排查和确诊,发现可疑线索时,如不具备筛查条件,应积极推荐至条件成熟的高血压中心或内分泌科进行 PA 的诊断,比较少见的 FH 需进一步行基因诊断。

2.2.4 筛查试验

2.2.4.1 筛查人群 由于多数 PA 患者血钾水平正常,所以低钾血症已不能作为筛查 PA 的良好指标,但对所有高血压人群进行 PA 筛查势必增加成本,因此我国 2020 年 PA 专家共识^[17]推荐对以下高血压人群进行筛查:(1) 持续性高血压 (> 150/100 mmHg)、难治性高血压 (联合使用包括利尿剂在内的 3 种降压药物血压仍 > 140/90 mmHg;或联合使用 4 种及以上降压药物血压才能控制在 140/90 mmHg 以下);(2) 高血压合并自发性或利尿剂所致的低钾血症;(3) 高血压合并肾上腺瘤;(4) 有早发性高血压家族史或早发

(< 40 岁) 脑血管意外家族史的高血压患者;(5) PA 患者中存在高血压的一级亲属;(6) 高血压合并阻塞性呼吸睡眠暂停者^[18]。

2.2.4.2 筛查方法 国内外指南均推荐 ARR 作为首选筛查指标。ARR 诊断 PA 的敏感度较高,方法简单,特别适合在门诊开展随机检测,故能在很大程度上提高 PA 的检出率。

2.2.4.2.1 筛查前准备 由于 ARR 测定受许多因素影响,需在检测前平衡钠钾水平,排除药物对醛固酮和肾素测定的影响及体位等因素的影响。对于筛查前受检者是否需要停用所有降压药物一直是临床上争议的问题。我国 PA 专家共识明确指出必须停用利尿剂 4 周以上,包括醛固酮受体拮抗剂 (螺内酯、依普利酮)、保钾利尿剂 (阿米洛利、氨苯喋啶)、排钾利尿剂 (氢氯噻嗪、呋塞米) 及甘草提炼物。由于血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、CCB 等药物可升高 PRA、降低醛固酮水平,可导致 ARR 筛查结果呈假阴性,因此需停用上述药物至少 2 周再次进行检测;但如果受检者服药时 PRA < 1 ng/ (mL·h) 或低于正常检测下限同时合并 ARR 升高,则考虑 PA 可能性大,可维持原有药物治疗。由于 β 受体阻滞剂、中枢 α_2 受体阻滞剂 (可乐定或甲基多巴)、非甾体类抗炎药等可降低 PRA,导致 ARR 假阳性,建议停用至少 2 周,如患者因冠心病或心律失常等原因长期服用 β 受体阻滞剂,则需根据患者临床情况决定是否停药 (因停药可能诱发心绞痛或严重快速性心律失常)。若考虑停药后血压控制不佳或有高血压相关风险,建议使用 α 受体阻滞剂及非二氢吡啶类 CCB 进行替代治疗。口服避孕药及人工激素替代治疗可能会降低直接肾素浓度 (direct rennin concentration, DRC),一般无需停用避孕药,除非有更好更安全的避孕措施。其他准备包括维持正常的钠盐摄入,尽量将血 K^+ 纠正至正常范围,因低血钾可导致 ARR 假阴性,高血钾导致假阳性。

2.2.4.2.2 采血条件 测定 ARR 一般采取清晨起床后保持非卧位状态 (可以坐位、站立或者行走) 至少 2 h,静坐 5~15 min 后采血;采血需小心,尽量避免溶血;送血过程需保持室温 (不要将采血管置于冰上,这样会使无活性肾素转换为活性肾素),离心后即刻将血浆冷冻保存。

2.2.4.2.3 影响 ARR 的因素 (1) 年龄: 年龄 > 65 岁,肾素较醛固酮降低明显,以致 ARR 升高;(2) 性别: 女性月经前期及排卵期 ARR 较同年龄男性高,特别

对于黄体期的女性患者,如用 DRC 检测可能导致 ARR 假阳性;(3)采血时间、最近饮食情况、体位等;(4)药物因素;(5)采血方法;(6)血 K^+ 水平;(7)肌酐水平。

对于醛固酮的检测,目前临床实验室 PAC 仍以免疫法为主,如放射免疫测定法和化学发光免疫分析法。免疫法检测醛固酮的主要问题是与醛固酮的前体、代谢产物及其他甾体类激素间可能存在交叉反应。质谱法可提高醛固酮检测结果的准确性。所以在临床实验室具备条件时,推荐建立质谱法检测醛固酮^[19]。

免疫测定技术常用来检测 PRA 或 DRC,前者是通过测定血管紧张素 I 产生的速率来反映 PRA,而后者则通过免疫法直接测定血浆肾素浓度。PRA 测定会受血管紧张素原浓度、样品预处理、培养时间、pH 值或其他因素的影响,质谱法直接测定目标物本身,同时监测两对离子对,专属性强、敏感度高。目前 DRC 的检测方法正在不断改进中,不同方法或试剂所得的测定结果相差甚远,因此 DRC 能否取代 PRA 作为一线的检测指标还需大规模的人群研究验证。

2.2.4.2.4 结果判断 由于不同中心 ARR 所定切点差异较大,与醛固酮的单位和肾素测定方法有关,因此当醛固酮单位为 ng/dL, PRA 单位为 ng/(mL·h) 时,最常用切点是 30;当醛固酮单位为 pmol/L, PRA 单位为 ng/(mL·h) 时,最常用切点是 750,即有筛查价值,不同方法和单位的常用切割点见表 4^[20]。部分中心将 PAC 绝对值作为筛查试验阳性的附加条件,有研究显示 PAC 低于 15 ng/dL 时 PA 漏诊率为 16%;低于 10 ng/dL 时,漏诊率仅为 4%^[20]。也有中心强调 ARR 阳性同时需满足醛固酮水平升高(醛固酮 > 15 ng/dL),以提高筛查试验的敏感度和特异度。

表 4 根据 PRA、DRC、醛固酮的不同单位计算 ARR 的常用切点值

指标	PRA [ng/(mL·h)]	PRA [pmol/(L·min)]	DRC (mU/L)	DRC (ng/L)
醛固酮 (ng/dL)	20	1.6	2.4	3.8
	30	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
醛固酮 (pmol/L)	750	60	91	144
	1000	80	122	192

注: PRA: 血浆肾素活性; DRC: 直接肾素浓度; ARR: 血浆醛固酮与肾素活性比值

2.2.4.3 确诊试验 ARR 作为 PA 筛查试验有一定假阳性,必须选择一种或几种确诊试验来避免 PA 被过度诊断。目前主要有 4 种确诊试验,包括口服钠负荷试验、氟氢可的松抑制试验、SIT 及 CCT。这 4 项试验各有其优缺点,临床医师可根据患者实际情况进行选择。若患者出现

自发性低血钾、血浆肾素低于检测水平且 PAC > 20 ng/dL (550 pmol/L),可无需进一步的确诊试验。口服钠负荷试验及氟氢可的松试验由于操作繁琐、准备时间较长、国内无药等原因,目前临床很少开展。四种确诊试验如下。(1)口服钠负荷试验:每日摄钠至少 200 mmol (约氯化钠 6 g),共 3 d,口服氯化钾保持血 K^+ 在正常水平,留第 3 天早晨至第 4 天早晨 24 h 尿,测定尿醛固酮 < 10 μg/24 h 排除 PA, > 12 μg/24 h 则 PA 诊断明确。(2)氟氢可的松抑制试验:氟氢可的松 0.1 mg 每 6 小时 1 次,共 4 d,同时补钾治疗(血 K^+ 达到 4 mmol/L)、高钠饮食(每日三餐分别补充 30 mmol,每天尿钠排出至少 3 mmol/kg),第 4 天上午 10 点采血测血浆醛固酮、肾素活性,上午 7 点及 10 点采血测皮质醇。第 4 天上午 10 点血浆醛固酮 > 6 ng/dL 可诊断 PA。(3) SIT。(4) CCT: 一项操作简单、安全性较高的确诊试验,坐位或站位 1 h 后口服 50 mg 卡托普利,服药前及服药后 1 h、2 h 测定 PRA、醛固酮、皮质醇,试验期间患者需始终保持坐位。正常人 CCT 后 PAC 下降 > 30%,而 PA 患者 PAC 不受抑制。但此试验存在一定的假阴性,部分 PA 患者 PAC 可被抑制。

2.2.4.4 分型诊断 PA 的分型诊断一直是临床上的难点,在很大程度上影响了治疗方案的选择,临床医师不能仅依靠影像学表现来判定病变的类型,而要结合生化指标及双侧肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS)结果进行综合分析。

2.2.4.4.1 肾上腺 CT 扫描 推荐所有确诊 PA 患者必须肾上腺 CT 进行初步的分型,排除肾上腺巨大肿瘤。肾上腺 CT 在诊断上存在一定局限性,少部分 CT 表现为双侧结节的 APA 可被误诊为 IHA;而 CT 表现为肾上腺微腺瘤的 IHA 也可被误认为 APA 而行单侧肾上腺切除。此外,尤其在 40 岁以上患者中,单侧肾上腺无功能腺瘤并不少见。若影像学检查未能发现明显占位,或病灶较小不能区分肾上腺腺瘤或增生,可选择双侧 AVS 进行 PA 的分型诊断,进一步明确病变的侧别、数目和性质。MRI 在 PA 分型诊断上并不优于肾上腺 CT,空间分辨率低于肾上腺 CT。

2.2.4.4.2 双侧 AVS 2014 年《双侧肾上腺静脉采血专家共识》^[21] 建议,如患者愿意手术治疗且手术可行,肾上腺 CT 提示有单侧或双侧肾上腺形态异常(包括增生或腺瘤),需进一步行 AVS 以明确有无优势分泌。(1) AVS 的重要性:首先,区分 PA 有无优势分泌对治疗方案的选择至关重要,几乎所有 APA 或 PAH 行单侧肾上腺切除后血 K^+ 水平均能恢复正常,血压下

降或完全恢复正常比例也可达到 30%~60%。而对 IHA 及糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症 (glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA) 患者而言, 单侧或双侧肾上腺全切并不能降低患者血压, 药物治疗才是首选方法。其次, 影像学检查往往不能发现微小腺瘤, 或者不能区分无功能瘤和 APA, 而 AVS 则是区分单侧或双侧分泌最可靠、最准确的方法。目前 AVS 的敏感度和特异度均可达到 90% 以上, 要明显优于肾上腺 CT (78% 和 75%), 因此 AVS 被公认为 PA 分型诊断的“金标准”。由于 AVS 属有创检查而且价格昂贵, 应在确诊 PA 且有手术意愿的患者中进行。2014 年《双侧肾上腺静脉采血专家共识》^[21] 建议以下人群可不行 AVS 检查: ①年龄 < 40 岁, 肾上腺 CT 显示单侧腺瘤且对侧肾上腺正常的患者; ②肾上腺手术高风险患者; ③怀疑肾上腺皮质癌的患者; ④已经证实患者为 FH- I 型或 FH- III 型。(2) 插管技术: 整个过程在数字减影 (digital subtraction angiography, DSA) 引导下进行, 患者保持卧位 1 h, 将导管自股静脉插入, 推注非离子型造影剂以确定导管位置, 左侧导管应置于左膈下静脉与左肾上腺静脉交汇处; 而右侧肾上腺静脉较短, 呈锐角汇入下腔静脉, 以致插管较困难。将导管插入左右肾上腺静脉后, 推注少量造影剂证实, 先弃导管内残余液体, 然后采样送检, 检测血浆皮质醇及醛固酮。为避免交叉感染, 外周采血常取肘静脉或髂静脉。肾上腺静脉皮质醇与外周静脉皮质醇比值是评价插管成功的标志。(3) 采血方法及评价标准: 目前采血主要有非同步或同步双侧 AVS、负荷剂量促肾上腺皮质激素 (1-24) (adrenocorticotropin hormone, ACTH₁₋₂₄) 注入后非同步或同步双侧 AVS 和 ACTH₁₋₂₄ 持续静脉输注下非同步双侧 AVS 3 种方法。目前由于同步双侧 AVS 操作较困难, 许多中心都选用非同步双侧 AVS。由于左侧肾上腺静脉有左膈下静脉汇入, 往往造成醛固酮、皮质醇浓度被稀释; 而右侧肾上腺静脉较短, 直接汇入下腔静脉, 所以常用两侧各自醛固酮与皮质醇比值来校正误差。AVS 的结果判定取决于采血方式, 《双侧肾上腺静脉采血专家共识》推荐无 ACTH 刺激下, 肾上腺静脉与下腔静脉皮质醇比值 > 2 代表插管成功, 有 ACTH 刺激情况下比值 > 3 代表插管成功。优势侧肾上腺静脉血醛固酮/皮质醇, 即皮质醇校正的醛固酮 (aldosterone/cortisol, ALD/C) 与非优势侧 ALD/C 在无 ACTH 刺激下 > 2 代表有优势分泌, ACTH 刺激下比值 > 4 代表优势分泌, 见表 5。目前认为 AVS 是 PA 分型及确定手术的重要依据, 肾上腺静脉血 ALD/C 是肾上腺球状带的

功能指标, 众多研究均以优势侧与非优势侧 ALD/C 作为 AVS 结果的评价标准。另外指标是对侧抑制指数 (contralateral suppression index, CSI), 为肾上腺功能较低一侧的 ALD/C 与外周静脉血 ALD/C 的比值, 通过反映健侧肾上腺功能受抑制程度来进一步佐证病变侧的高功能状态。CSI < 1 支持其对侧肾上腺醛固酮高分泌; 若单侧插管失败时, 可根据置管成功侧的 CSI < 1, 并结合影像学及其他临床表现, 作出对侧 APA 或原发性单侧肾上腺增生的诊断, 可最大限度减少 AVS 失败时给患者造成的损失, 提高 PA 分型诊断的成功率。(4) 插管失败或无条件行插管检查的策略: ①对于插管失败患者, 可重复行双侧 AVS; ②选用醛固酮受体拮抗剂治疗; ③根据肾上腺 CT 等检查进行手术治疗; ④进行其他相关检查 [体位试验、18-羟皮质醇 (18-hydroxycortisol, 18-OHF) 测定、地塞米松联合 ACTH 兴奋试验、¹¹C-美托咪酯-正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) /CT、Küpers 预测评分等] 进一步明确诊断。

表 5 双侧肾上腺静脉采血方法及评价标准

方法	操作	评价标准
非同步双侧 AVS	无 ACTH	SI ≥ 2:1 插管成功; LI ≥ 2:1 有优势分泌; CI < 1:1 对侧被抑制
ACTH ₁₋₂₄ 持续静脉输注下, 非同步双侧 AVS	插管开始前 30 min 注入 ACTH ₁₋₂₄ , 注速为 50 μg/h, 持续整个操作过程	SI ≥ 3:1 插管成功; LI ≥ 4:1 有优势分泌
负荷剂量 ACTH ₁₋₂₄ 注入后, 非同步双侧 AVS	插管开始前, 静脉推注 250 μg ACTH ₁₋₂₄ 后进行双侧 AVS	SI ≥ 3:1 插管成功; LI ≥ 4:1 有优势分泌

注: AVS: 肾上腺静脉采血; ACTH: 促肾上腺皮质激素; SI: 肾上腺静脉与下腔静脉皮质醇比值; LI: 优势侧醛固酮皮质醇比值与非优势侧醛固酮皮质醇比值之比; CI: 非优势侧醛固酮皮质醇比值与下腔静脉醛固酮皮质醇比值之比

2.2.4.5 基因分型 四种 FH 有如下的遗传基础及发病机制: (1) GRA (FH- I 型): GRA 可以通过补充生理剂量的糖皮质激素逆转醛固酮的过度分泌, 以抑制 ACTH 的分泌, 故又称 ACTH 依赖性醛固酮增多症。1966 年由 Sutherland 首次报道, 肾上腺皮质呈大、小结节性增生, 但亦可为皮质腺瘤, 多为常染色体显性遗传性疾病, 主要特征为高血压、ACTH 依赖的醛固酮分泌、低肾素以及高 18-OHF 和 18-氧皮质醇 (18-oxocortisol, 18-oxoF)。发病机制为 *CYP11B1* 基因 (编码 11-β 羟化酶) 和 *CYP11B2* 基因 (编码醛固酮合成酶) 在染色体区域 8q24.3 上发生非同源融合, 产生了 *CYP11B1/CYP11B2* 融合基因, 因此编码的蛋白质具有醛固酮合成酶的活性。正常醛固酮合成酶在

肾上腺皮质球状带表达, 而 11- β 羟化酶在束状带异位表达, 并受 ACTH 调控而不是正常情况下的血管紧张素 II 调节。在没有使用皮质类固醇治疗的情况下, *CYP11B1/CYP11B2* 融合基因会导致醛固酮和 18-OHF 的过度分泌, 若给予小剂量 (0.5~1.5 mg/d) 地塞米松, PAC 可降低, 所以患者醛固酮分泌可被糖皮质激素抑制。此型低钾发生率不高, 但通常与早发高血压和高脑卒中风险相关, 因此美国内分泌学会指南 (2016)^[20] 建议对早发 PA 患者 (< 20 岁) 和家族性 PA 或脑卒中中的患者 (< 40 岁) 进行 FH- I 型相关基因筛查。(2) FH- II 型 (APA 或 IHA): 由 Gordon 等于 1991 年首次报道, 为常染色体显性遗传病, 其醛固酮分泌受血管紧张素 II 和直立位影响, 但不受 ACTH 影响, 其醛固酮不能被地塞米松抑制, 病理类型可为 APA 或 IHA, 抑或同时存在。II 型比 I 型更常见, 约占所有 PA 患者的 6%。其发病与 *CLCN2* 基因突变相关^[21], *CLCN2* 基因位于 3 号染色体 (3q27) 上, 编码 Cl^- 通道 $ClC2$ 。与 PA 相关的 *CLCN2* 基因突变使 Cl^- 通道功能增强, 细胞膜去极化, 进一步使电压门控 Ca^{2+} 通道打开, 胞质内 Ca^{2+} 聚集, *CYP11B2* 转录激活。凡同一家系中出现两个以上确诊的 PA 患者, 且醛固酮不能被地塞米松抑制试验所抑制, 应筛查上述基因以明确诊断。(3) FH- III 型 (*KCNJ5* 基因突变): FH- III 型与既往描述的种类不同, 具有鲜明的临床和生活特点。表现为儿童时期严重高血压, 伴有醛固酮显著升高、低钾血症和显著靶器官损害, 且对积极降压治疗无效, 包括安体舒通、阿米洛利, 需行双侧肾上腺切除。国外报道其致病基因为 *KCNJ5* 突变 (T158A), 因此, 对于发病年龄很轻的 PA 患者, 建议行 *KCNJ5* 基因检测排除 FH- III 型。(4) FH- IV 型 (*CACNA1H* 基因突变): IV 型以常染色体显性方式遗传, 发病机制是由 *CACNA1H* 基因 (位于染色体区域 16p13 上) 的突变引起的, 该基因编码 L 型电压门控钙通道 ($Cav3.2$) 的 α 亚单位。目前, 在儿童 PA 及家族性 PA 中被报道^[23]。因此, 应考虑在 PA 患儿及有 1 例以上 PA 家庭成员者行 *CACNA1H* 突变的基因检测。治疗应与 IHA 型 PA 患者相同, 但对某些伴有双侧肾上腺大量增生的难治性病例, 可能需要考虑双侧肾上腺切除术。

对 20 岁以下的 PA 患者, 或有 PA 或早发脑卒中家族史的患者, 应进行 *CYP11B1/CYP11B2* 融合基因检测以确诊或排除 GRA (FH- I 型); 而对于发病年龄很小的 PA 患者, 则建议行 *KCNJ5* 基因检测以排除 FH- III 型。对于 GRA 患者, 由于测定尿 18-OHF 和 18-oxoF 及地塞米松抑制试验均可能出现误诊, 因此

基因检测是一种灵敏且特异的检查方法。FH- II 型是一种非糖皮质激素可抑制家族性 PA, 其诊断依赖于在 1 个家系中出现至少 2 位以上的 PA 患者。

2.3 皮质醇增多症

2.3.1 临床表现 皮质醇增多症可累及全身多个系统和器官, 可引起多种并发症, 严重影响患者的生活质量和寿命。由于病理学和生物学诊断不同, 临床表现各不相同, 近年来将仅有实验室检查异常而无明显临床表现的类型称为亚临床库欣综合征。

2.3.2 诊断 对疑诊库欣综合征的患者, 应仔细询问近期内有无使用肾上腺糖皮质激素病史, 包括口服、直肠用、吸入、外用或注射剂, 尤其是含有糖皮质激素的外用软膏、中药甘草和关节腔内或神经鞘内注射剂等, 以除外医源性 (药源性) 库欣综合征的可能。

2.3.3 筛查对象 (1) 具有库欣综合征的临床表现, 且进行性加重, 特别是有典型症状如向心性肥胖、满月脸、水牛背、多血质貌、肌病、紫纹、瘀斑和皮肤变薄的患者; (2) 年轻患者出现与年龄不相称的骨质疏松、高血压、高血糖等; (3) 患有肥胖、2 型糖尿病、高血压、绝经后骨质疏松症、焦虑症和抑郁症等, 以及精神科症状不典型和 (或) 对常规精神科有治疗抵抗的情况; (4) 体重增加而身高百分位下降, 身高发育明显迟缓的儿童; (5) 肾上腺意外瘤患者、任何肾上腺肿瘤、任何垂体腺瘤、任何可能通过异位 ACTH 诱发库欣综合征的肿瘤。

2.3.4 库欣综合征的定性检查 所有疑诊库欣综合征的患者都需要进行库欣综合征的定性检查, 疑诊库欣综合征的筛查试验包括 24 h UFC、LNSC 测定、ODST 或小剂量地塞米松抑制试验 (low dose dexamethasone inhibition test, LDDT)。所有测试的敏感度都高于 90%, ODST 和 LNSC 的敏感度最高, UFC 的敏感度最低。LNSC 最具特异性, ODST 和 UFC 最不具特异性^[24]。

2.3.4.1 24 h UFC 留尿开始前先对患者进行正确留取尿标本的书面或口头指导: 即第 1 天早上排尿弃去, 从此时开始计时留尿, 将全天 24 h 的每一次尿量均收集在同一个容器内, 直至第 2 天早上的同一时间为止, 记录测定的 24 h 总尿量, 混匀后留取约 5~10 mL 尿液送检。收集尿标本的容器内应先加入防腐剂并置于阴凉处, 告知患者不要过多饮水, 在留尿期间避免使用包括外用软膏在内的任何剂型的肾上腺糖皮质激素类药物。24 h UFC 测定的是游离皮质醇, 与 CBG 变化或地塞米松代谢无关, 然而随机变异性可能高达 50%, 所以建议至少收集 2~3 次 24 h 尿液来测量 UFC^[25]。性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、

年龄、过高或过低的尿量以及钠摄入量都会影响 UFC 浓度。对于肾功能损害（肌酐清除率 $< 60 \text{ mL/min}$ ）或多尿（ $> 5 \text{ L/24 h}$ ）的患者，应该首选 LNSC 等其他筛查试验^[26]。在最近的荟萃分析中，其平均敏感度和特异度分别为 94% 和 93%^[27]。

2.3.4.2 LNSC/午夜血浆皮质醇测定 无论患者是醒着还是睡着午夜血浆皮质醇测量变化都很小。血浆皮质醇 $< 1.8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) 排除库欣综合征，诊断库欣综合征的敏感度为 96%~100%^[28]。唾液皮质醇是对皮质醇游离部分的估计，与载体蛋白的变化无关，也独立于地塞米松代谢的变化。LNSC 用被动流涎法使唾液流进塑料管，或在口腔内放置一个棉塞让患者咀嚼 1~2 min 后再采集唾液，建议使用后一方法。唾液在室温或冷藏后仍能稳定数周，并易邮寄至指定的实验室。甘草或烟草中含有 11 β 羟类固醇脱氢酶 2 抑制剂—甘草酸，可使唾液皮质醇水平假性升高，因此采集唾液前要避免吸烟，建议至少进行 2~3 次 LNSC 试验。晚上 10 点和 11 点的采样结果没有差异，LNSC 测量显示 90%~100% 的敏感度和 93%~100% 的特异度。定期、多次的 LNSC 测试对于区分周期性库欣综合征患者特别有用，这些患者表现出数周至数月的正常皮质醇分泌，其间夹杂着发作性皮质醇分泌过多^[29]。

2.3.4.3 ODS 在健康个体中，超生理剂量的地塞米松会抑制加压素和 ACTH 的分泌，从而降低皮质醇浓度。23:00 至 24:00 口服地塞米松 1 mg，次日晨 8:00 采集服药后血浆皮质醇标本，血浆皮质醇浓度低于 $1.8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) 属于阴性^[30]，敏感度和特异度分别为 99.2%、86.2%，阴性结果预示着不存在库欣综合征。若提高切点至 $5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L)，ODS 敏感度降低。部分药物如苯巴比妥、卡马西平和利福平等可通过诱导 CYP3A4 加速清除地塞米松而导致假阳性：口服雌激素、妊娠或慢性活动性肝炎导致 CBG 浓度增加而出现假阳性。而肝、肾衰竭患者的地塞米松清除率降低可以导致假阴性。或由于氟西汀、西咪替丁或地尔硫卓等联合药物抑制地塞米松代谢，导致假阴性。ODS 是轮班工人和因睡眠时间不平衡而昼夜节律紊乱患者的首选检测方法，但在口服雌激素治疗的女性中不可靠。

2.3.4.4 经典 LDDT 检查前留 24 h UFC 或采集清晨血浆皮质醇作为对照，之后开始口服地塞米松 0.5 mg，每 6 小时 1 次，连续 2 d，在服药的第 2 天再留 24 h UFC 或服药 2 d 后测定清晨血浆皮质醇水平，若 UFC 未能下降到正常值下限以下或服药后血浆皮质醇 $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) 为阳性结果，敏感度为 95.3%。

临床需要敏感度和特异度都很高的区分患者和非患者的皮质醇水平的检测方法。免疫分析法检测范围较窄，低浓度的敏感度欠佳；特异度差，易受干扰，会引起不同程度的交叉反应。质谱法在高特异度和高敏感度的基础上，具有分析时间短、自动化程度高、检测通量高等优势。

2.3.5 库欣综合征的定位检查 库欣综合征诊断流程见图 2。如果定性检查高度怀疑库欣综合征，需要进行下一步定位检查，包括血浆 ACTH 的测定、大剂量地塞米松抑制试验（high dexamethasone suppression test, HDDST）等相关试验以及相关影像学检查以明确皮质醇增多的原因。引起皮质醇增多的原因主要为依赖 ACTH 的库欣综合征和不依赖 ACTH 的库欣综合征。对于依赖 ACTH 的库欣综合征患者应完善垂体 MRI 区分垂体性库欣病和异位性库欣病，而对于不依赖 ACTH 的库欣综合征，应完善肾上腺 CT 明确肾上腺肿物的良恶性。

2.3.5.1 血浆 ACTH 浓度测定 清晨 8 点采血，为避免 ACTH 被血浆蛋白酶迅速降解，取血后需要将血标本冰浴，并尽快低温离心测定。通常认为，如血 ACTH $< 2.2 \text{ pmol/L}$ (10 pg/mL)，则考虑 ACTH 非依赖性库欣综合征，如 ACTH $> 4.4 \text{ pmol/L}$ (20 pg/mL)，则考虑为 ACTH 依赖性库欣综合征^[31]。如 ACTH 浓度为 2~4 pmol/L ($10\sim 20 \text{ pg/mL}$) 时，需要进行促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone, CRH）兴奋试验测定 ACTH。

2.3.5.2 经典 HDDST 检查前留 24 h UFC 或血皮质醇作为对照，口服地塞米松 2 mg，每 6 小时 1 次，服药 2 d，在服药的第 2 天再留 24 h UFC 或服药 2 d 后测定清晨血浆皮质醇，若 UFC 或者血浆皮质醇下降到对照值的 50% 以下为 HDDST 被抑制，支持库欣病的诊断，反之提示为异位 ACTH 综合征（ectopic ACTH syndrome, EAS）。约 90% 的库欣病患者 24 h UFC 下降 $> 50\%$ ，而仅不足 50% 的异位 ACTH 依赖性库欣综合征患者有此表现。UFC 下降 $> 90\%$ 对库欣病的诊断特异度达 100%。

2.3.5.3 CRH 兴奋试验 CRH 兴奋试验主要用于库欣病与 EAS 的鉴别。静脉注射合成的羊或人 CRH 1 g/kg 或 100 g，于用药前（0 min）和用药后 15、30、45、60、120 min 分别取血测定 ACTH 和皮质醇水平。绝大部分库欣病患者在注射 CRH 后 15~30 min ACTH 比基线升高 35%~50%，皮质醇在 15~45 min 升高 14%~20%，仅少数 EAS（如支气管类癌）患者对 CRH 有反应，故该项试验需联合去氨加压素（desmopressin acetate, DDAVP）兴奋试验来进行综合判断。而肾上腺性库

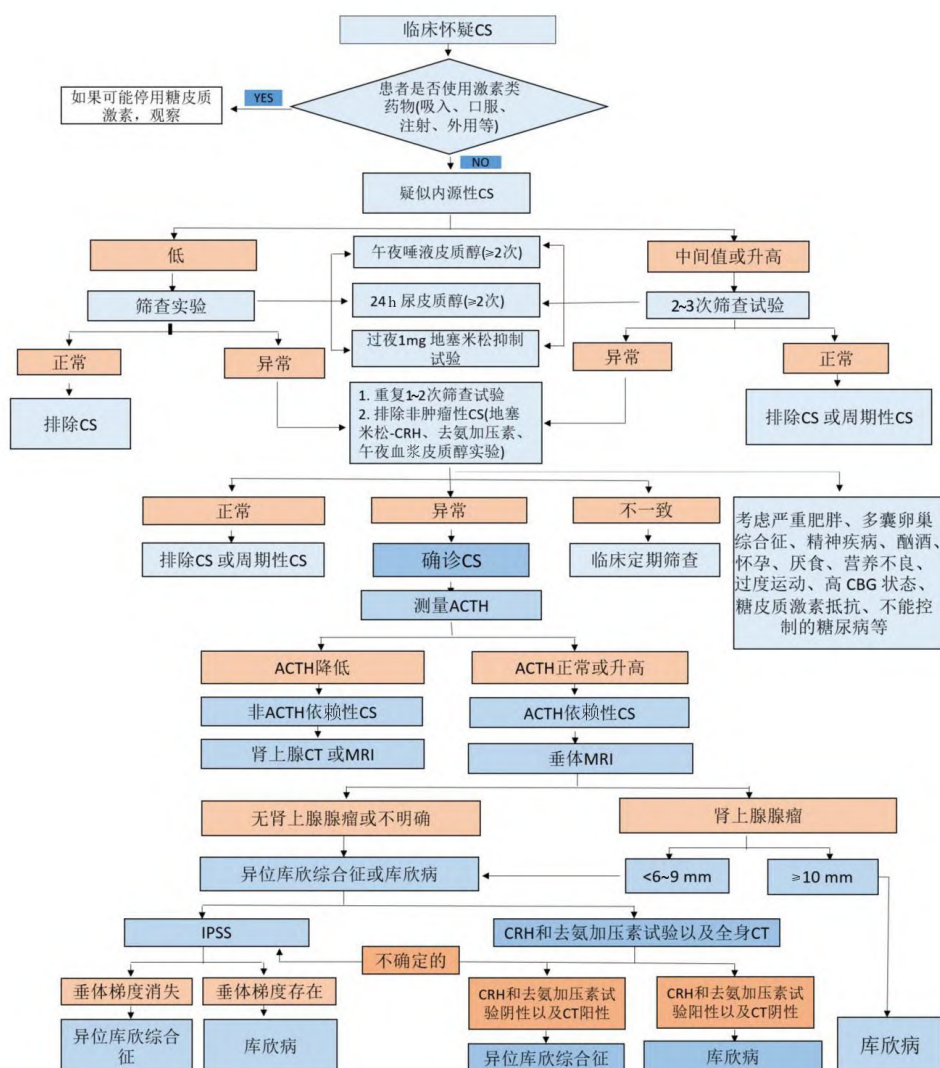


图2 库欣综合征诊断流程 (CS: 库欣综合征; CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; ACTH: 促肾上腺皮质激素; IPSS: 岩下窦插管取血; CRH: 促肾上腺皮质激素释放激素; CBG: 皮质醇结合球蛋白)

欣综合征患者通常对 CRH 无反应、其 ACTH 和皮质醇水平不升高。

2.3.5.4 DDAVP 兴奋试验 DDAVP 是血管加压素受体激动剂, 静脉注射 10 g, 于用药前 (0 min) 和用药后 15、30、45、60、120 min 分别取血测定 ACTH 和皮质醇水平。应用 DDAVP 后血浆皮质醇升高 $\geq 20\%$, 血 ACTH 升高 $\geq 35\%$ 则判断为库欣病。DDAVP 试验对库欣病有很高的特异性^[32]。

2.3.5.5 影像学检查 (1) 鞍区 MRI 检查: MRI 仍是检测分泌 ACTH 的垂体腺瘤的首选成像方法, 但是使用标准的 1.5T MRI 只能清楚地显示大约 50% 的微腺瘤。在库欣病中, 肿瘤大小不一定与皮质醇增多程度相关。事实上, 较大腺瘤患者的皮质醇升高程度较轻。推荐对所有 ACTH 依赖性库欣综合征患者进行垂体

增强 MRI 或垂体动态增强 MRI, 以提高肿瘤检出率。如检出垂体病灶 $> 10 \text{ mm}$ 则可确诊库欣病, 不需再做进一步检查。病变 $< 6 \text{ mm}$ 的患者都应该进行岩下窦插管取血 (inferior petrosal sinus sampling, IPSS), 专家对于肿瘤 6~9 mm 的看法不一, 但大多数建议 IPSS, 在这种情况下确认诊断^[33]。(2) 肾上腺影像学检查: 目前分析肾上腺的常规技术: CT 和 MRI 检查对诊断 ACTH 非依赖性库欣综合征患者有很重要的意义。推荐首选双侧肾上腺 CT 薄层 (2~3 mm) 增强扫描, 有条件的医院可行三维重建以更清晰地显示肾上腺病变的立体形态。肾上腺 CT 薄层扫描或 MRI 可发现绝大部分肾上腺肿瘤; 单侧肾上腺腺瘤或腺癌因自主分泌大量皮质醇, 反馈抑制垂体分泌 ACTH, 故 CT 或 MRI 显示肿瘤同侧和对侧肾上腺细小, 甚至萎缩;

ACTH 依赖性库欣综合征的双侧肾上腺呈现不同程度的弥漫性或结节性增粗增大; ACTH 非依赖性大结节增生 (ACTH independent macronodul adrenal hyperplasia, AIMAH) 患者双侧肾上腺也明显增大, 有单个或多个大小不等的结节; 或双侧肾上腺弥漫性增大、单侧肾上腺大结节等; 半数原发性色素结节性肾上腺病 (primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD) 患者肾上腺大小形态正常, 典型病例的 CT 表现为串珠样结节改变。(3) 侵入性检查: 双侧岩下窦插管取血 (bilateral inferior petrosal sinus sampling, BIPSS): BIPSS 是一种有创性检查方法, BIPSS 联合 CRH 和 (或) DDAVP 给药被认为是区分库欣病与 EAS 的“金标准”^[34]。对于临床高度怀疑库欣病但 MRI 扫描呈阴性的患者, 随后进行全身 CT 检查, 大约一半患者可明确诊断, 如果仍不明确可考虑行 BIPSS。在患者皮质醇水平升高提示肿瘤活跃分泌 ACTH 时进行检查, 避免在疾病静止期检查。经股静脉、下腔静脉插管至双侧岩下窦后, 可应用 DSA 证实插管位置是否正确和岩下窦解剖结构是否正常。在静脉注射羊或人 CRH (1 g/kg 或 100 g) 前和后 3.5 min 时 (必要时可至 10 min) 在双侧岩下窦、外周静脉同时取血放入置于冰水中预冷的 EDTA 试管, 立即送检测定 ACTH。BIPSS 用于鉴别库欣病或 EAS。岩下窦与外周血浆 ACTH 比值在基线状态 ≥ 2 和 CRH 刺激后 ≥ 3 则提示库欣病, 反之则为 EAS。在经验丰富的医疗中心, BIPSS 诊断库欣病的敏感度为 95%~99%, 特异度为 95%~100%^[35], 术后严重并发症如深静脉血栓、肺栓塞、蛛网膜下腔出血等少见。BIPSS 是确诊库欣病的金指标。(4) EAS 病灶定位的特殊检查: EAS 是库欣综合征的少见病因, 由于基础病变迫切需要治疗, 因此及时诊断和定位异位分泌 ACTH 的肿瘤至关重要。病变通常包括支气管类癌、小细胞肺癌、胸腺类癌、甲状腺髓样癌、PHEO、前列腺癌等, 因此胸部、腹部、颈部和盆腔 CT 应为一二线影像学检查手段。功能成像可用于定位隐匿性导致 EAS 的肿瘤, 明确肿瘤的神经内分泌性质或分期^[36]。①颈部、胸部、腹部和盆腔影像学检查: 约 90% 的异位 ACTH 肿瘤位于肺或纵膈内, 因此胸部 CT 扫描有助于发现 EAS 的胸部原发肿瘤。还有一些患者病变来源于颈部、腹部及盆腔肿瘤, 所以当病因不明时, 及时行颈部、腹部及盆腔 CT 扫描。②生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) - PET/CT 显像: EAS 肿瘤有表达丰富的 SSTR, 放射性核素标记的生长抑素可以与肿瘤细胞膜上的 SSTR 特异性结合, 通过放射性核素的介导作用对肿瘤进行定

位和诊断。⁶⁸Ga 标记的 DOTA 结合生长抑素类似物 (DOTATOC、DOTANOC、DOTATATE) 是一组能够与 EAS 肿瘤细胞过量表达的 SSTR 特异性结合的 PET 显像剂, 其 PET/CT 显像具有更高的特异性和图像分辨率, 在病灶检出和临床分期中具有明显优势^[37]。在隐匿性 EAS 诊断困难的背景下, ⁶⁸Ga-SSTR PET/CT 尽管有其局限性, 但我们认为可能是一种有用的补充工具, 然而对其性能的评估需要进一步的研究。③¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) -PET/CT: ¹⁸F-FDG-PET/CT 是一种强大的成像工具, 用于检测和分期各种癌症, 其摄取和滞留主要取决于葡萄糖转运体的表达及磷酸化水平^[38], 在怀疑库欣病而其他检查无阳性发现或不定时, 或在术后复发而 CT、MRI 很难与术后改变区分时, 可选用 ¹⁸F-FDG-PET/CT 显像。④激素类似物显像: MIBG 是一种胍乙啶衍生物, 结构类似于 NE, 能被交感神经元摄取, 用于肾上腺髓质显像。¹²³I 或 ¹³¹I 标记的 MIBG 主要应用于成人 PHEO、副神经节瘤 (paraganglioma, PGL) 等。在 EAS 背景下, MIBG (¹²³I 或 ¹³¹I 间位碘苄胍) 与 CT 一起使用, 来定位罕见的分泌 ACTH 的 PHEO 和 PGL^[39]。

2.4 PPGL

2.4.1 PPGL 的肿瘤/淋巴结/转移 (tumor node metastasis, TNM) 分期系统 PHEO/PGL 统称为 PPGL, 产生于交感神经和副交感神经系统神经嵴来源的副神经节, 常具有神经内分泌激素功能。病理组织学检查, PPGL 均由神经内分泌细胞和支持细胞构成, 免疫组化呈现前者细胞质嗜铬细胞蛋白 A (chromogranin A, CgA)、突触素标记阳性, 后者细胞核 S-100 阳性。PPGL 的 TNM 分期系统^[40], 见表 6。腹膜后功能性 PGL 的 T 分期从 T2 开始; 副交感神经尤其头颈部 PGL 尚未纳入 TNM 分期, 因其生物学行为为非功能性和绝大多数为较低的恶性风险。

2.4.2 临床表现 PPGL 常合成和分泌大量 CA, 可引起患者动脉收缩引发血压升高和代谢改变等一系列多系统临床症候群, 可造成心、脑、肾等重要器官严重并发症, 见表 7。临床表现取决于 CA 分泌与否, 如肾上腺素 (epinephrine, E)、NE 及多巴胺 (dopamine, DA) 的分泌类型、水平和释放模式, 以及肿瘤发生的解剖位置、大小和局部/远处受累程度^[41]。

临床表现多样化, 交感神经 PPGL 包括 PHEO 和交感神经 PGL 常以分泌 E 和 NE 引起的症状为特征, 可伴发焦虑紧张, 临床表现归纳为 6 “H” 症状: 高血压 (hypertension)、头痛 (headache)、心悸 (heart

表 6 PPGL 的 TNM 分期系统

TNM 分期	临床意义
原发肿瘤 (T)	
TX	原发肿瘤无法评估
T1	最大径 < 5 cm 的肾上腺内 PHEO, 无肾上腺外侵犯
T2	最大径 ≥ 5 cm 的肾上腺内 PHEO, 无肾上腺外侵犯; 或任何大小的功能性 PGL, 无周围组织侵犯
T3	任何大小的 PHEO 和功能性 PGL 已侵犯周围组织, 如肝脏、胰腺、脾脏、肾脏
区域淋巴结 (N)	
NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	有区域淋巴结转移
远处转移 (M)	
M0	无远处转移
M1	有远处转移
M1a	仅有转移至骨
M1b	转移至远处淋巴结 / 肝或肺
M1c	转移至骨及其他多个部位
预后分期	
I 期	T1N0M0
II 期	T2N0M0
III 期	T1-2N1M0、T3NX-0-1M0
IV 期	TX-1-2-3NX-0-1M1

注: TNM: 肿瘤 / 淋巴结 / 转移; PPGL: 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤; PHEO: 嗜铬细胞瘤; PGL: 副神经节瘤

表 7 PPGL 多系统脏器临床症候群

系统脏器	临床表现
心血管系统	心悸、胸闷、濒死感、心律失常、心肌病、心绞痛、心肌梗死、心室肥厚和心力衰竭等
神经系统	头痛、失眠、烦躁、紧张焦虑 (20%~40%)、肢端发凉 (23%~40%)、视物模糊、脑血管意外、意识障碍等
消化系统	恶心 / 呕吐 (23%~43%)、腹痛、便秘、肠梗阻、胆石症等
血液系统	可有发热 (13%~28%)、白细胞增多等
泌尿系统	血尿、蛋白尿、肾衰竭等
内分泌代谢系统	可伴有糖、脂代谢紊乱, 糖耐量受损或糖尿病 (42%~58%), 常有多汗、代谢率增高、体重下降 (23%~70%) 等
腹部肿块	部分患者 (15%) 在查体时可触及腹部肿瘤并因压迫致血压升高

注: PPGL: 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

consciousness)、高代谢状态 (hypermetabolism)、高血糖 (hyperglycemia) 和多汗 (hyperhidrosis)。其中高血压是 PPGL 的主要临床表现 (90%), 可为阵发性 (25%~40%)、持续性高血压阵发性发作 (50%) 或正常血压 (5%~15%); 约 70% 的患者可合并体位性低血压。头痛 (92%)、心悸 (73%) 和多汗 (65%) 三联征是 PPGL 高血压发作时最常见和典型的症状; 同时具三联征患者达 50%。副交感神经 PGL 常不分泌 CA 且无相关症候群, 患者常由于肿瘤压迫症状或无症状体检时被诊断。近年来, 由于横断面成像检查的

广泛使用, 肾上腺肿块和偶然发现的 PGL 越来越多; 无症状 PPGL 在家系和胚系突变检测被发现也越来越普遍。常见 PPGL 遗传综合征及其临床特征, 见表 8。

10% 的 PPGL 患者可发生高血压危象, 表现为严重高血压或高、低血压反复交替发作, 可并发心、肺、脑、肝、肾和肠道等多器官功能障碍, 严重者可导致死亡。PPGL 高血压危象发作时, 应尽可能减少或避免各种诱发因素, 需静脉泵入 α -受体阻滞剂 (酚妥拉明和乌拉地尔) 及大量补液 (包括白蛋白) 提高有效血容量, 严密控制高血压并避免可能出现低灌注、低血容量性休克。

8%~11% 的 PPGL 患者可并发儿茶酚胺心肌病 (catecholamine induced cardiomyopathy in PPGL, CICMPP): 扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM; 39%)、Takotsubo 心肌病 (takotsubo cardiomyopathy, TCM; 23%), 又称短暂性心尖球样综合征、倒置型 TCM (18%)、肥厚性心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM; 6%) 以及心肌炎 (4.9%) 和未明确心肌病类型 (8.6%)。头痛、心悸和多汗三联征在高血压并发 HCM 患者中更为常见, 而高血压合并 DCM 患者易发生充血性心力衰竭, 但造影检查均显示冠状动脉正常。对出现 CICMPP 相关难治性心源性休克患者, 应采用中心静脉压监测下的液体复苏, 可使用血管加压药, 或更积极采用机械循环支持如静脉-动脉体外膜氧合 (venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO) 治疗, 后者救治存活率高, 可达 94% (32/34; 抢救初始中位左心室射血分数仅为 15%^[42])。CICMPP 导致的心律失常、心力衰竭和心肌梗死是 PPGL 患者术前常见死因。手术切除肿瘤后, CICMPP 患者心律失常、心肌缺血、心电图和心功能可恢复正常, 心肌重塑大多逆转和 (或) 心肌肥厚明显改善。

2.4.3 实验室检查 主要测定 CA (E、NE、DA) 及其中间代谢产物 MN、NMN (MN 及 NMN 并称 MNs)、3-甲氧基酪胺 (3-methoxy-tyramine, 3-MT) 和终末代谢产物 VMA、高香草酸 (homovanillic acid, HVA); CA 及其产物代谢过程, 见图 3。对大于 3 cm 的肾上腺肿瘤或临床怀疑 PPGL 者均应进行 MNs 的测定^[43]。

首选液相色谱-质谱串联 (liquid chromatography tandem-mass spectrometry, LC-MS/MS): 测定 PPGL 患者游离血浆和 (或) 尿液 MNs, 诊断敏感度 97%~99%, 特异度 82%~98%, 阴性者几乎可排除。PPGL (假阴性率 1.4%); 仰卧位游离血浆 MNs 比 24 h 尿液 MNs 测定具有更高的特异度 (95% 比 90%); 如不具备 LC-MS/MS 仪器, 建议用液相色谱电子捕获解离方法测

表 8 常见 PPGL 遗传综合征及其临床特征

致病基因	综合征	遗传模式	相关疾病	PHEO (%)	交感神经 PGL	头颈部 PGL	多发 / 复发	生化类型	转移 (%)
<i>VHL</i>	VHL	AD	+++HB/RCC/PL	++ (10~20)	±	±	+++	MN/NMN	1~9
<i>RET</i>	MEN2	AD	100%MTC/HPT	++ (~50)	-	-	+++	MN/NMN/E/NE	<1
<i>NF1</i>	NF1	AD	100%NF1	+ (1~6)	-	-	+++	MN/NMN/E/NE	1~9
<i>TMEM127</i>	不明确	AD	-	+++ (>50)	-	-	++	MN/NMN/E/NE	20~24
<i>MAX</i>	不明确	AD	± RCC	+++ (>50)	±	-	++	MN/NMN/E/NE	1~9
<i>SDHA</i>	PGL5	AD	+GIST/RCC/± PA	±	++	±	-	MN/NMN/3-MT/CgA	1~9
<i>SDHB</i>	PGL4	AD	+GIST/RCC/± PA	+	+++	+	++	MN/NMN/3-MT/CgA	25~50
<i>SDHC</i>	PGL3	AD	+GIST/± PA	-	+	++	-	MN/NMN/3-MT/CgA	不明确
<i>SDHD</i>	PGL1	AD/PE	+GIST/± PA	+	++	+++	+++	MN/NMN/3-MT/CgA	1~9
<i>SDHAF2</i>	PGL2	AD/PE	-	-	-	++	-	MN/NMN/3-MT/CgA	不明确
<i>FH</i>	Reed	AD	+++CL/UL, +RCC	+	+	+	+	MN/NMN/3-MT/CgA	43

注: PPGL: 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤; PHEO: 嗜铬细胞瘤; PGL: 副神经节瘤; MEN2: 多发性内分泌腺瘤 2 型; NF1: 神经纤维瘤病 1 型; AD: 常染色体显性遗传; PE: 亲源效应; HB: 中枢系统血管母细胞瘤; RCC: 肾透明细胞瘤; PL: 胰腺病变; MTC: 甲状腺髓样癌; HPT: 甲状旁腺功能亢进; GIST: 胃肠道间质瘤; PA: 垂体瘤; CL: 皮肤平滑肌瘤; UL: 子宫肌瘤; MN: 3-甲氧基肾上腺素; NMN: 3-甲氧基去甲肾上腺素; E: 肾上腺素; NE: 去甲肾上腺素; 3-MT: 3-甲氧基酪胺; CgA: 嗜铬粒蛋白 A; -: 未见; ±: 极少见; +: 少见; ++: 常见; +++: 很常见

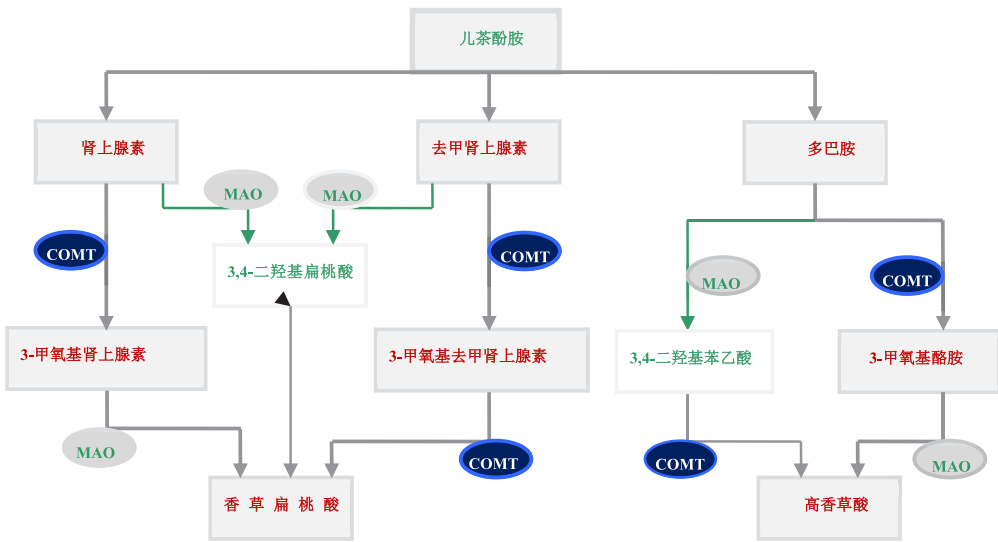


图 3 儿茶酚胺及其产物代谢过程 (COMT: 儿茶酚氧位甲基转移酶; MAO: 单胺氧化酶)

定 MNs。3-MT 的测定可提高 PGL 尤其头颈部 PGL 检出敏感度和筛查阳性率, 3-MT 水平显著升高者常提示伴发转移性 PPGL。游离血浆 MN/NMN 或 3-MT 水平超过 2 倍参考区间值上限, 表示 PPGL 可能性很大, 推荐进一步影像学检查。两种或更多代谢产物的联合测定可提高 PPGL 检出率: (1) CA: 化学性质不稳定, 敏感度和特异度较差 (60%~70%), 可用于辅助诊断和评估 DA (3-MT) 的分泌水平。(2) 24 h 尿液 VMA 测定: 敏感度 46%~77%, 特异度 86%~99%。检测 VMA 及 HVA 有利于神经母细胞瘤筛查诊断。(3) 血浆 CgA 测定: 敏感度 83%, 特异度 96%, 可辅助用于 MNs 和 3-MT 阴性 PPGL 患者的诊断和术后评估。

注意事项: (1) 检测前应停用干扰药物 2 周: 三环类抗抑郁药、拟交感神经药、CCB、选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等; (2) 采血管用 EDTA 或肝素抗凝, 采血后 30 min 内离心, 血浆

标本冰水运送, -20℃或 -80℃保存; (3) NMN 需按年龄调整正常参考值上限, MN 无需调整; (4) 检测 CA 尿液标本需酸化 (pH4.0 以下), 检测 MNs 无需酸化; (5) 用相同体位的正常参考区间来判断测定结果。

2.4.4 定位检查 首选 CT 作为 PPGL 肿瘤定位的影像检查。标准影像位置应包括整个腹膜后, 增强 CT 诊断 PPGL 的敏感度为 85%~98%, 特异度 70%。非增强 CT 值 ≤ 10 HU 或负值几乎可排除 PPGL, 非增强 CT 值 > 10 HU 须进行生化检测。

MRI 适用于颅底和颈部 PGL 或不适合 CT 检查患者 (尤其儿童、孕妇及对碘造影剂不良反应者)。对转移患者, 血管浸润和肝转移诊断较 CT 检查有更好的敏感性。T2W-MRI 诊断 PPGL 的敏感度 85%~100%, 特异度 67%。

功能影像学检查通常更容易发现转移灶。MIBG 为 NE 类似物, 常用放射性 ¹³¹I 标记的 ¹³¹I-MIBG 显

像, 敏感度 77%~90%, 特异度 95%~100%; 有转移或不能手术的 PPGL 可先行 ^{131}I -MIBG 核素显像, 再结合肿瘤功能和定位可评估 ^{131}I -MIBG 的治疗。国内缺乏时空对比度更高、检测微小病灶更敏感的 ^{123}I -MIBG 用于诊治的经验。建议选择 ^{18}F -FDG-PET/CT 用于单个和 mPPGL 定位诊断, 敏感度 86%; ^{18}F -DA-PET/CT 用于特定的肾上腺外交感神经 PGL 以及多发性、转移性和 (或) *SDHB* 突变 mPPGL, 诊断敏感度 88%~100%; ^{68}Ga -Dotatate-PET/CT 诊断 PPGL 敏感度 94%~99%。PET/CT 优于 MIBG 显像^[44]。

其它: 生长抑素受体显像 (somatostatin receptor imaging, SSTRI) 可用于筛查 mPPGL 病灶, 对头颈部 PGL 和 mPPGL 的敏感性优于 MIBG。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -奥曲肽单光子发射计算机断层成像术 (single-photon emission computed tomography, SPECT), 主要用于寻找转移灶或发现多发 PPGL, 部分兼有核素治疗作用。

2.4.5 基因检测 无论 PPGL 患者和家系特征如何, 推荐对所有 PPGL 患者进行胚系水平的基因检测, 至少应检测 *SDHB*、*SDHD*、*RET*、*VHL* 和 *NF1*; 对所有 mPPGL 应检测 *SDHB*, 可增加 *SDHA*、*FH*、*MAX* 和 *TMEM127* 基因的检测。建议根据 PPGL 遗传综合征临床特征和阳性家族史, 直接检测相应致病基因突变, 或根据肿瘤性质、位置和 CA 生化表型选择不同种类的基因检测^[45-46]。

大于 50% 的 PPGL 存在致病基因突变, 约 40% 为胚系突变, 15%~25% 为体细胞突变。常见胚系基因突变 PPGL 遗传综合征, 见表 8。PGL 1~5 型 (15%~20%; *SDHx*: *SDHA*、*SDHB*、*SDHC*、*SDHD* 和 *SDHAF2*)、Von Hippel-Lindau (VHL) 病 (9%; *VHL*)、多发性内分泌腺瘤 2 型 (multiple endocrine neoplasia, MEN2) (5%; *RET*)、神经纤维瘤病 1 型 (neurofibromatosis type 1, NF1) (2%; *NF1*) 以及其他突变 (< 1%~2%) 包括 *TMEM127*、*MAX*、*FH* (Reed 综合征)、*EGLN1/PHD2*、*EGLN2/PHD1*、*MDH2*、*KIF1B*、*SLC25A11*、*DNMT3A*、*DLST*、*IDH1*、*KMT2D*、*MERTK*、*MET*、*H3F3A*、*EPAS1*、*MEN1* 等至少 24 个胚系水平以及 *RAS* (*H*、*K*、*N*)、*FGFR1*、*ATRX*、*TP53*、*IDH2*、*CDKN2A*、*CSDE1*、*MAML3* 等 8 个体细胞驱动基因 (融合) 突变与 PPGL 相关^[47]。然而, 致病变异 *SDHD* 引起 PPGL 常遗传自父亲, *SDHAF2* 和 *MAX* 可能存在母体印记修饰^[48]。

PPGL 致病基因突变主要涉及 3 类不同的信号传导通路和蛋白质翻译激活, 其中假性低氧途径 (Cluster 1) 中 *VHL/EPAS1* 相关的占 15%~20%, 三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA; Krebs cycle) 相关 *SDHx*

和 *FH* 等占 10%~15%; 激酶信号转导途径 (Cluster 2) 占 50%~60%, 包括 *RET* (70%~80%)、*NF1* (3%~5%)、*MAX* (1.5%) 以及少部分 *TMEM127*、*HRAS* 等; Wnt 改变仅发生于 PPGL 体细胞水平 (*MAML3* 和 *CSDE1* 等), 约占 10%~15%。根据 2017 年癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 和 mRNA 表达特点, 从分子角度又将 PPGL 分成激酶信号、假性低氧、Wnt 改变和皮质混合 4 个亚型。

Cluster 1 基因突变直接或间接激活低氧诱导因子 (HIF1a 和 HIF2a), 促进血管生成和细胞增殖增加, 刺激肿瘤生长。肿瘤常位于肾上腺外 (PGL), 通常 *VHL/EPAS1* 相关 PGL 伴 NE/NMN 升高, 而 TCA 相关基因突变 PPGL 伴 NE/NMN 和 DA/3-MT 升高; 遗传形式常表现为多种形式和不完全外显, 缺乏阳性家族史, 良性、单个肿瘤发病 (*SDHC*), 或极易发生复发和转移肿瘤 (*SDHA/B* 和 *FH*) 并常伴 DA/3-MT 水平升高、具潜在的 DNA 启动子区 CpG 岛高度甲基化表型。Cluster 2 基因突变主要激活丝裂原活化蛋白激酶、雷帕霉素靶蛋白信号通路和蛋白质翻译过度激活基因促进肿瘤生长。肿瘤常位于肾上腺 (PHEO), 多为双侧 (同时或异时), 也是双侧 PHEO 的主要致病原因^[49]。遗传形式完全外显率高, 通常仅 E/MN 升高 (尤其 *RET* 突变), 或 E/MN 和 NE/NMN 同时升高。Wnt 信号相关通常 E/MN、NE/NMN 和 CgA 升高。

基于胚系基因突变检测可发现遗传性 PPGL, 结合 PPGL 发生部位、CA 分泌谱和影像学检查, 进行临床 - 生化 / 影像 - 基因突变分类, 预测 PPGL 进展或潜在转移 (尤其 *SDHB/A*、*FH*、*MAX* 和 *TMEM127* 突变和 DA/3-MT 升高者) 风险, 实施外科分子分层和个体化 PPGL 精准治疗 (二级预防), 辅以心理支持, 消除 PPGL 患者恐惧和平衡相关综合征治疗副作用, 同时需要临床医生、患者和家庭成员以及相关机构的充分参与, 以提高遗传性 PPGL 相关综合征患者的无病存活率及其综合诊治管理水平 (三级预防)。此外, 临床上还可通过提取孕妇羊水中脱落细胞、绒毛组织、富集分离孕妇外周血、胎儿细胞或 DNA, 进行患者子代有创或无创产前基因突变诊断, 或进行胚胎植入前单基因病的遗传学诊断, 预防 PPGL 的发生 (一级预防)。遗传咨询应贯穿于整个疾病诊治过程, 同时对 PPGL 患者展开家系调查及家庭成员基因突变检测, 有利于早期诊断和早期治疗。PPGL 诊治流程, 见图 4。

目前, 下一代测序 (next-generation sequencing, NGS) 被认为 PPGL 患者基因检测、筛查的标准方法^[50]。推荐基于 NGS 的目标基因集 (panels) 序列捕获测

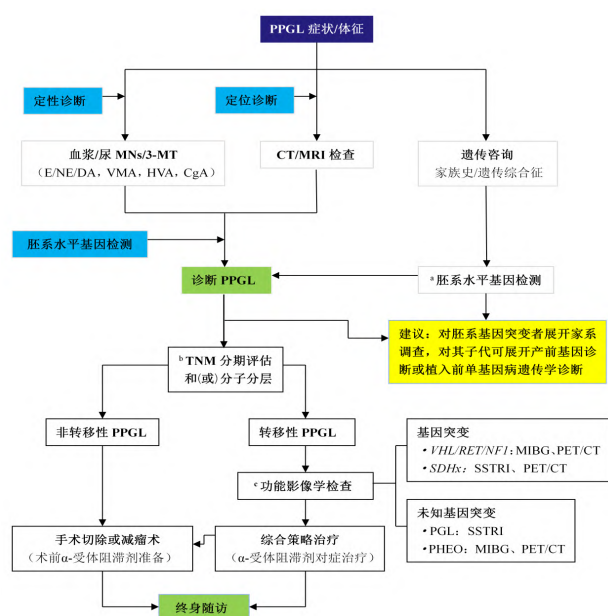


图4 PPGL 诊治流程 (PPGL: 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤; PHEO: 嗜铬细胞瘤; PGL: 副神经节瘤; MNs: 3- 甲氧基肾上腺素和 3- 甲氧基去甲肾上腺素; 3-MT: 3- 甲氧基酪胺; E: 肾上腺素; NE: 去甲肾上腺素; DA: 多巴胺; MIBG: 间位碘苄胍; VMA: 香草扁桃酸; HVA: 高香草酸; CgA: 嗜铬粒蛋白 A; SSTRI: 生长抑素受体显像; CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; TNM: 肿瘤/淋巴/转移; PET: 正电子发射型计算机断层显像; ^a: 可直接检测相应致病突变基因; ^b: 腹膜后功能性 PGL 的 T 分期从 T2 开始, 副交感神经尤其头颈部 PGL 尚未纳入分期; ^c: MIBG: ¹³¹I/¹²³I-MIBG; PET/CT: ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-DA 和 ⁶⁸Ga-Dotatate-PET/CT, 临床根据基因型-表型优选检查; SDHx: SDHA、SDHB、SDHC、SDHD 和 SDHAF2)

序 (targeted next-generation sequencing, TGS), 包括: (1) 基础 panel, PPGL 相关胚系突变致病基因集; (2) 扩展 panel, 由 PPGL 基础 panel 基因和候选基因组成, 后者已被证明与 PPGL 发病具有功能相关性; (3) 综合 panel, 包括所有扩展 panel 基因和在体细胞水平被发现唯一突变的基因。TGS 检测大多为已知目标致病基因, 测序精确率高, 测试周期短, 相对低价, 数据集和变异分析过程较为简单, 但受添加新基因等限制。全外显子组测序: DNA 编码区域测序, 包括已知疾病基因、与疾病无关或尚未与某些临床表型相关的新疾病突变基因, 曾得到广泛应用, 测序覆盖率和测序深度中等, 但对存在高 GC 含量或同源重复序列基因应用受限。全基因组测序: 常忽略了启动子、增强子和与外显子相邻的转录因子结合位点等区域, 某些外显子中碱基对读取的覆盖率和深度相对较低, 数据分析复杂和成本高, 不作为 PPGL 的常规基因诊断工具。

2.5 肾血管性高血压

2.5.1 临床筛查要点 在高血压人群中筛查的目标人群是: (1) 持续高血压达 II 级或以上, 伴有明确的冠心病、四肢动脉狭窄、颈动脉狭窄等; (2) 高血压合并轻度低血钾; (3) 脐周血管杂音伴有高血压; (4)

既往高血压可控制, 降压药未变情况下突然血压难以控制; (5) 顽固性或恶性高血压; (6) 重度高血压患者左心室射血分数正常, 但反复出现一过性肺水肿; (7) 难以用其他原因解释的肾功能不全或非对称性肾萎缩; (8) 服用 ACEI 或 ARB 后出现血肌酐明显升高或伴有血压下降。当高血压患者具备以上一项或多项临床线索时需要高度警惕肾动脉狭窄 (renal artery stenosis, RAS), 进行专业检查, 以明确诊断^[51]。

2.5.2 病因学 一般分为两类: 动脉粥样硬化性和非动脉粥样硬化性。大多数 RAS 由动脉粥样硬化所致, 多见于有多种心血管危险因素老年人。非动脉粥样硬化性 RAS 包括: 大动脉炎、纤维肌性发育不良 (fibromuscular dysplasia, FMD)、血栓、栓塞、主动脉夹层累及、外伤、先天性肾动脉发育异常、结节性多动脉炎、白塞氏病、放射治疗后疤痕、周围组织肿瘤以及束带压迫等, 以大动脉炎和 FMD 最为常见。在西方发达国家病因以动脉粥样硬化为主 (约 90%), 其次为 FMD (约 10%)。

动脉粥样硬化性 RAS 诊断标准: (1) 至少具有 1 个动脉粥样硬化的危险因素 (肥胖、糖尿病、高脂血症、年龄 > 40 岁、长期吸烟)。 (2) 至少具有 2 项动脉粥样硬化的影像学表现 (肾动脉锥形狭窄或闭塞, 偏心性狭窄, 不规则斑块, 钙化, 主要累及肾动脉近段及开口; 腹部其他血管动脉粥样硬化的表现)。

大动脉炎性 RAS 诊断标准: (1) 发病年龄 < 40 岁, 女性多见。 (2) 具有血管受累部位的症状和 (或) 体征 (受累器官供血不足、病变血管狭窄相关体征、急性期可出现受累血管疼痛和炎症指标明显升高)。 (3) 双功能超声检查、CTA、MRA 或肾动脉造影发现特征性的病变影像, 这种病变影像综合分型, 见表 9。包括病变部位和病变性质的组合, 即任何一型或多型的病变部位加任何一型或多型的病变性质组合, 排除动脉粥样硬化、FMD、先天性动脉血管畸形、结缔组织病或其他血管炎等。该标准需要满足以上三项, 每项须符合其中至少一条。其诊断敏感度很高, 几乎包括所有形式的大动脉炎病变, 甚至对超急性期无血管腔影像改变的大动脉炎也可做出诊断。如果大动脉炎诊断成立, RAS 程度超过 50% 以上, 可诊断为大动脉炎性 RAS^[52]。

肾动脉 FMD 诊断标准: FMD 系原发性、节段性、非动脉粥样硬化性、非炎症性的动脉壁肌性病变所导致的体循环中动脉狭窄, 好发于肾动脉, 也可累及颈内动脉、椎动脉、锁骨下动脉、肠系膜动脉、髂动脉等, 一般青少年开始出现症状, 多见于育龄女性。肾动脉

表 9 大动脉炎病变综合分型

分型	病变部位	分型	病变性质
I 型	主动脉弓及头臂动脉	A 型	狭窄 - 闭塞
II 型	降主动脉、腹主动脉和（或）分支	B 型	扩张 - 动脉瘤
III 型	I 及 II	C 型	混合型
IV 型	升主动脉、主动脉瓣或冠状动脉	D 型	动脉壁严重增厚钙化
V 型	肺动脉	E 型	动脉壁外膜明显肿胀

FMD 病理上按动脉壁受累的范围分为中膜型、内膜型和全层型。影像上分为多灶型（串珠样）、单灶型（长度 $< 1\text{ cm}$ ）和管型（长度 $> 1\text{ cm}$ ）。病变大多位于肾动脉主干中远段，可累及一级分支，单灶型往往可见远端连接单发的动脉瘤或瘤样扩张，单纯的肾动脉瘤不属 FMD 范畴，发现上述肾动脉受累的影像学改变，排除动脉粥样硬化、肾动脉痉挛、大动脉炎或者其他血管炎等，可诊断为肾动脉 FMD。

2.5.3 解剖和病理生理评估 RAS 的解剖评估方法主要有双功能超声检查、CTA、MRA 和肾动脉造影，见表 10。表格列出了目前临床工作中用于 RAS 解剖诊断的各种检查方法，并对其优点及不足作了扼要说明，主治医师可根据患者病情和医院的条件选择合适的检查。目前首先推荐 CTA，如果有限制，依据情况再选择其他检查。RAS 一般定义为肾动脉主干及（或）其分支直径减少 $\geq 50\%$ ，狭窄两端收缩压差 $\geq 20\text{ mmHg}$ （ $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ ）或平均压差 $\geq 10\text{ mmHg}$ 。这种程度的狭窄才可能引起显著的肾血流量下降，并影响肾灌注压和肾小球滤过率，激活病理生理进程，临床上主要表现为肾血管性高血压和缺血性肾病。评估 RAS 是否有病理生理功能意义是临床不容忽视的重要问题，也是目前临床实践中常被忽视的问题。表 11 列出了目前临床工作中用于 RAS 病理生理评估的各种检查方法，并对其原理、优点及不足作了扼要说明，主治医师可根据患者病情和医院的条件选择合适的检查。

表 10 肾动脉狭窄的解剖评估

方法	原理	优点	不足
双功能超声检查	显示肾动脉，测量血流速度及波型	无创，无放射线，便宜，普遍开展，无肾毒性	依赖操作者技术，影响因素多，敏感性欠佳
计算机断层扫描血管造影	显示肾动脉及腹主动脉	无创，图像质量好，可看清分支，支架不影响图像	放射线剂量较大，造影剂有肾毒性，钙化影响图像
磁共振血管造影	显示肾动脉及腹主动脉	无创，无放射线，图像质量好，无肾毒性	严重钙化和金属支架置入后有伪影，难以看清分支血管，高估狭窄程度
肾动脉造影及数字减影	显示肾动脉及腹主动脉	图像质量好，可看清分支，钙化和支架不影响图像	有创，放射线剂量较大，造影剂有肾毒性

RAS 的病理生理评估是决定能否进行血管重建

的主要依据。肾动脉显著狭窄时流经致密斑的血流量下降，导致肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统被激活，引起血管收缩和水钠潴留，结果血压升高。一般认为，单侧 RAS 患者，血压升高导致非狭窄侧压力性利尿效应，潴留的水钠被非狭窄侧肾排出，细胞外容量回到正常水平，高血压的维持主要依赖激活的肾素 - 血管紧张素系统，这种情况下，肾素 - 血管紧张素阻断药降血压非常有效。而双侧 RAS 患者，由于无压力性利尿效应，水钠潴留会持续，高血压和容量扩张可使狭窄远端的灌注压趋于正常，肾素 - 血管紧张素系统的激活被抑制，这种情况下，肾素 - 血管紧张素阻断药降压效果会减弱，阻断了出球小动脉的收缩导致患肾肾小球滤过压下降，可诱发急性肾功能不全。另外，高血压和容量扩张也可能诱发一过性肺水肿。这种病理生理状态如果长期持续，可引起患肾的缺血性损伤、肾小球硬化和血管重构而非狭窄侧则发生高血压肾损害。最终的结果是：无论单侧或双侧 RAS，如果大部分肾小球已发生不可逆损害，则肾动脉血运重建可能无治疗效果。

2.5.4 肾血管性高血压的诊断 RAS 的诊断应该包括：（1）病因诊断；（2）解剖诊断；（3）病理生理诊断。肾血管性高血压的诊断依据：（1）肾动脉病变：影像检查显示肾动脉主干和（或）一级分支狭窄（ $\geq 50\%$ ），狭窄两端收缩压差 $> 20\text{ mmHg}$ 或平均压差 $> 10\text{ mmHg}$ 。（2）高血压：持续增高，多数达 II 或 III 级， < 60 岁的患者大多收缩压和舒张压同时升高，但老年患者可仅有收缩压升高；对 ACEI 或 ARB 的反应敏感，降压幅度大；RAS 解除后血压明显下降或治愈。（3）病变侧肾发生明显血流量下降，肾小球滤过率下降，甚至肾萎缩。（4）病变侧肾因缺血诱发肾素分泌明显增加，可导致继发性高醛固酮血症。准确识别肾血管性高血压是判断是否需要实施纠正 RAS 手术的关键步骤，关系到这类手术能否有效降压。RAS 处理流程见图 5。

肾血管疾病相关检查有一些潜在风险，尤其是因肾功能受损而可能发生造影剂肾病和肾源性系统性纤维化的患者，肾源性系统性纤维化与 MRA 时使用的钆剂有关。纠正 RAS 的操作可能引起并发症和死亡，尤其是有基础慢性肾脏病的患者。对于单侧动脉粥样硬化性 RAS 的患者，多数降压药能够有效控制高血压。针对中度肾血管疾病患者的前瞻性随机治疗试验表明，如果血压控制良好且肾功能保持稳定，行肾血运重建几乎没有额外获益。由于侵入性操作有可能造成伤害，只对很可能从这一操作中受益的患者进行检

表 11 肾动脉狭窄的功能评估

方法	病理生理原理	作用 / 优点	不足
肾素血管紧张素系统激活评估			
外周血浆肾素活性测定	反映肾素血管紧张素系统激活情况	测定肾素 - 血管紧张素系统的激活情况	预测肾血管性高血压的准确性低, 影响因素多
分肾静脉肾素活性测定	比较分侧肾肾素释放	判断患肾肾素释放水平, 预测血管重建疗效	有创, 预测疗效准确性中等
卡托普利激发同位素肾显像	卡托普利诱发患肾滤过压下降, 肾小球滤过率下降	判断患肾肾素血管紧张素系统激活, 预测血管重建疗效	已发生肾功能不全患者不可靠
肾功能评估			
血肌酐	测定整体肾功能	随时可查, 便宜	非特异性, 无法测定分肾功能
尿液分析	检测尿液成分	随时可查, 便宜, 反映肾小球和肾小管的损伤程度	非特异性, 影响因素多, 无法判断分肾功能
估测肾小球滤过率	估算整体肾功能	推算, 近似肾小球滤过率	无法估测分肾功能
分肾肾小球滤过率	测定分肾肾小球滤过率	测定狭窄对肾小球滤过率的影响, 能较好预测血管重建疗效	无法判断患肾肾小球存活情况
血流动力学评估			
血流储备分数	压力导丝同时测跨狭窄收缩压比值	患肾血流储备, 反映狭窄程度, 可预测血管重建疗效, 有较好预测准确性	有创, 影响因素多
肾动脉阻力指数	肾内段动脉舒张末流速 / 收缩期峰值流速	无创, 反映肾小球血管阻力, 可预测血管重建疗效	非特异性, 预测准确性有限

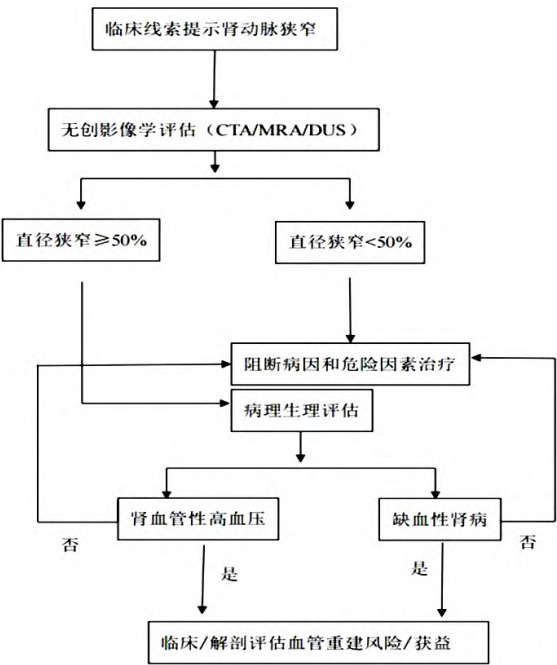


图 5 肾动脉狭窄处理流程图 (CTA : 计算机断层扫描血管造影 ; MRA : 磁共振血管造影 ; DUS : 双功能超声检查)

查, 具体有以下情况: (1) 确诊肾血管疾病前血压短期 (数周或数月) 升高, 这是肾血运重建后血压下降最有力的临床预测因素。 (2) 临床线索提示很可能有肾血管疾病, 最佳内科治疗无法控制血压。 (3) 对最佳内科治疗不耐受, 包括开始肾素 - 血管紧张素系统抑制剂治疗后血肌酐出现临床意义的升高。 (4) 双侧肾血管疾病或孤立功能肾发生单侧血管狭窄引起的进

行性肾功能不全。 (5) 试图减少终生降压治疗需要的年轻患者出现疑似纤维肌病。 (6) 反复速发型肺水肿和 (或) 难治性心力衰竭。如果患者存在有临床意义的肾血管疾病可能性为中等或较低, 或者内科治疗的效果很好, 则不应进行检查。

2.6 甲状腺疾病与高血压 心血管系统也是甲状腺素作用的主要靶器官之一, 对心脏和血管的作用机制复杂, 至今仍无确切的机制。可能机制主要是甲状腺素对心肌细胞的变力和变速作用影响心排血量、外周血管阻力、肾脏血流动力学改变。

甲状腺功能亢进时, 大约 30% 的患者有高血压, 血压升高特点为收缩压增高而舒张压减低、脉压增大、平均动脉压减少。甲状腺功能亢进时甲状腺素升高, 甲状腺素主要生理作用为促进新陈代谢, 绝大多数组织耗氧量加大, 并增加产热、促进生长发育、提高中枢神经系统的兴奋性等。甲状腺素导致血压升高的可能机制: (1) 血清甲状腺素水平明显升高, T₃ 可以直接作用于血管平滑肌细胞, 引起血管舒张, 也可以通过刺激血管平滑肌细胞的 β_2 受体或通过局部代谢产物引起血管舒张, 使全身血管阻力下降。血管平滑肌细胞中存在 2 型脱碘酶, 它可以在局部把 T₄ 转化为 T₃, 从而引起血管舒张。 (2) 甲状腺素可以与甲状腺素受体结合影响心脏多种基因的表达。心肌收缩蛋白包括肌球蛋白和肌球蛋白, 其中肌球蛋白有三种异构体, 促进肌浆网释放 Ca²⁺ 和 Ca²⁺ 的跨膜转运, 增加 Ca²⁺-ATP 酶和 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性, 从而使心肌收缩

性增强,心排量增加^[53]。(3)甲状腺功能亢进时心肌细胞复极化时间缩短。心房兴奋组织的有效不应期缩短,舒张期的去极化自律性增加,窦房结的激动自律性也增加,从而导致心率增快。(4)甲状腺功能亢进时交感神经系统活性增强。E 受体数量和亲和力增加,机体对 CA 的反应性增强。(5)甲状腺功能亢进可以增加毛细血管数量,使外周阻力降低 50%,从而刺激肾素、血管紧张素、醛固酮的释放,使钠的重吸收增加。

甲状腺功能减退时甲状腺激素水平降低,心脏传导速度降低,心率减慢,心排量减少。还可以促进血管动脉粥样硬化、血管弹性降低,从而使外周血管阻力增加。因此,此类患者常表现为舒张压水平升高明显。甲状腺功能减退时存在脂质代谢紊乱、血液黏度增加,血流速度减慢,肾血流减少,肾小球滤过率减少。甲状腺功能减退可以导致水钠平衡紊乱,出现液体潴留。也有研究发现甲状腺功能减退时体内有很多激素分泌异常,如 NE 升高等。

目前,亚临床甲状腺疾病是否对血压产生影响尚未取得一致结论。安仕敏等^[54]观察了 11 064 名甲状腺素水平正常的健康体检者,结果发现促甲状腺激素水平与收缩压、舒张压和踝臂脉搏波速度水平呈正相关;亚临床甲状腺功能减退组高血压患病危险性显著高于正常对照组($OR=2.15$, $95\%CI=1.01\sim 4.60$, $P=0.04$)。

2.7 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 与高血压

2.7.1 筛查对象 根据国内外指南建议,高血压患者如果合并有以下情况的,需要及时 OSAHS 筛查。(1)肥胖 ($BMI > 28 \text{ kg/m}^2$);(2)鼻咽及颌面部解剖结构异常;(3)睡眠过程中打鼾,白天嗜睡明显,晨起头痛、口干;(4)难治性高血压或隐匿性高血压,晨起高血压或血压节律呈“非杓型”或“反杓型”改变的高血压;(5)夜间反复发作难以控制的心绞痛;(6)夜间难以纠正的心律失常;(7)难治性充血性心力衰竭;(8)难治性糖尿病及胰岛素抵抗;(9)不明原因的肺动脉高压;(10)不明原因的夜间憋醒或夜间发作性疾病。

2.7.2 多种重要的筛查工具 (1) STOP-Bang 问卷:筛选重度 OSAHS 患者作用较大。问题包括:①是否大声打鼾;②是否经常白天感觉疲劳、乏力、困倦、嗜睡;③是否有人观察到您在睡觉时存在呼吸停止或呛到/喘气;④是否有高血压或正在接受高血压治疗;⑤性别;⑥年龄段;⑦ BMI 是否 $> 35 \text{ kg/m}^2$;⑧ 颈围是否 $> 40 \text{ cm}$ 。问题①~④回答“是”计为 1 分;

问题⑤~⑧中,男性、年龄 ≥ 50 岁、 $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ 、颈围 $> 40 \text{ cm}$ 也各计为 1 分,所有问题得分相加。OSAHS 低风险:0~2 分;中风险:3~4 分;高风险:5~8 分^[55]。(2) NoSAS 评分:包含有五个问题,不同的选择,赋分不同。①性别:女性 0 分、男性 2 分;②年龄: ≤ 55 岁 0 分、 > 55 岁 4 分;③打鼾:否 0 分、是 2 分;④颈围: $\leq 40 \text{ cm}$ 得 0 分、 $> 40 \text{ cm}$ 得 4 分;⑤ BMI: $< 25 \text{ kg/m}^2$ 得 0 分、 $25\sim 29.99 \text{ kg/m}^2$ 得 3 分、 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 得 5 分。得分范围从 0~17 分,分值越高,患有 OSAHS 的风险越高。(3) Epworth 嗜睡量表 (Epworth Sleepiness Scale, ESS): ESS 是目前公认的评估白天嗜睡情况的方法,一共包含有八个问题,所有问题均根据打瞌睡的实际可能性填写,被调查者回答从不得 0 分、很少得 1 分、有时得 2 分、经常得 3 分。回答完成后,将得分相加:①坐着阅读时;②看电视时;③在剧院等公共场合坐着不动时;④连续乘车 1 h,中途不休息时;⑤如条件允许,下午躺着休息时;⑥坐着与人交谈时;⑦未饮酒的午饭后安静坐着时;⑧开车等待红绿灯或堵车停几分钟时。当得分 < 5 分时,拟判定为正常情况;5~9 分为轻度嗜睡;9~15 分为中度嗜睡; > 15 分为重度嗜睡。国外统一的观点认为,9 分是初步筛查 OSAHS 等睡眠相关疾病的临界点,然而国内午休等生活习惯的存在使得与量表中各项国外生活习惯有明显出入,故多用作于辅助诊断。

2.8 肾素分泌瘤 肾素分泌瘤又称为肾小球旁细胞瘤、血管外皮细胞瘤、原发性肾素增多症,简称肾素瘤。它是一种罕见的良性肾球旁细胞肿瘤,因其瘤细胞可分泌大量肾素,引起继发性醛固酮增高,临床上主要表现为严重高血压、低钾血症等症状。1967 年由 Robertson 等首次报道该病例,1968 年 Kihara 报道第 2 例,因此该病又称 Robertson-Kihara 综合征。迄今,文献报道主要为病例报告,尚缺乏临床流行病学资料。该病多见于 20~30 岁的青年人,尤以 15~25 岁年轻女性多见(男女比为 1:2),也有少数见于儿童及老年人(6~69 岁)^[56]。在临床上以严重的高血压、高肾素、高醛固酮及低血钾的“三高一低”症候群为典型表现,可导致心、脑、肾等靶器官严重损伤事件。

2.8.1 实验室检查 (1) PRA 测定:卧位时 PRA、血管紧张素 II 及醛固酮浓度均明显升高,但患者在不同时间段的 PRA 可有波动,肿瘤大小与 PRA 水平无关;其 PRA 水平较肾性血管性高血压或原发性高血压者更显著升高;立位激发试验测得肾血管紧张素、醛固酮升高更加明显;低钠激发试验 (20 mmol/d) 呈低反应性,为该病的一种特征性表现。(2) 血生化:有低血钾、

高血钠。(3) 尿液: 可见蛋白尿(+)、尿醛固酮和尿 K^+ 升高等。(4) 肾静脉肾素比值(renal vein renin ratio, RVR)测定: RVR > 1.5 有诊断意义, 文献报道敏感度为 56%、特异度为 94%, 但约有 1/3 患者 RVR < 1.5 , 这可能与肾静脉的取血部位偏差有关; 建议采取多部位(包括双肾静脉、远端下腔静脉、髂静脉)血标本测定 PRA, 对于肾静脉主干、肿瘤部位的肾段静脉应取双份血标本。

2.8.2 影像学检查 可检出肾脏占位病变, 对外科治疗有帮助。CT 是最有效的检查手段, 敏感度可达 100%, 可明确肿瘤部位如肾脏的上下极、前后侧等; 由于肿瘤与肾皮质密度相近, CT 检查应采用增强扫描模式。MRI 增强扫描也可作为肾素分泌瘤的检出方法, 但其敏感度不如 CT。近来有研究显示, MRI 的敏感度与特异度可达 90% 以上。超声检查对该病的敏感度与特异度不及 CT 与 MRI, 但肾动脉多普勒超声有助于除外 RAS 病变。

2.8.3 选择性肾动脉造影 可显示肾动脉及其分支血管情况, 目前被认为是诊断肾血管病的金标准, 可明确诊断或除外 RAS 导致的肾血管性高血压。由于肾素分泌瘤缺少血管, 在肾上极或下极可见无血管的圆形占位性病变, 但也有 30%~40% 的假阴性率。

2.8.4 其它检查 肿瘤组织免疫组化染色 CD34 和平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)阳性表达, 以及波形蛋白阳性对确诊肾素分泌瘤有重要意义。

2.8.5 诊断 肾素分泌瘤是继发性高血压的罕见病因, 其诊断主要依靠临床表现、实验室与影像学检查以及一些特殊的辅助检查, 尤其对继发性高血压伴低钾血症的年轻患者, 应进行系统检查分析以确立诊断。一般而言, 详细的病史、临床评估和适当的实验室检查足以确诊本病。其中, 增强 CT 和 MRI 的检出率可达 91%~100%, 但仍有少数患者因为病变过小而诊断困难; 检测血浆肾素和醛固酮水平对诊断肾素介导的高血压至关重要。诊断依据:(1) 顽固性高血压, 无原发性高血压家族史;(2) 酷似醛固酮增多症的临床表现;(3) 高肾素血症: PRA 明显升高, RVR 仅轻度升高;(4) 影像学(尤其 CT)检查显示单侧肾脏(上极或下极)圆形低密度占位病变, 选择性肾动脉造影可直接或间接显示肿瘤部位并排除肾血管异常引起的高血压;(5) 组织病理或免疫组化($CD34^+$ 、 SMA^+)证实该肿瘤。

2.9 高原性高血压 高原地区高血压患者的血压波动趋势是血压昼夜生理节律减少或消失, 24 h 血压波动范围大, 其中以舒张压升高更为显著, 夜间血压下

降不明显。高血压患者急进高原后其 24 h 动态血压较平原时明显升高, 且夜间血压下降不明显^[57]。由于在高原低压低氧环境下, 缺氧为高血压发病的一大重要病因, 或许可以将长期家庭氧疗作为高原性高血压患者的一般治疗。

2.10 主动脉缩窄与高血压

2.10.1 临床表现与筛查 主动脉缩窄的临床表现取决于病变的位置与严重程度。血流动力学方面, 由于左心室前向血流受阻导致的后负荷增加, 可能伴随缩窄部位近端的主动脉和分支血管的显著高血压, 并可能与心功能不全、血管瘤的形成和过早动脉粥样硬化的影响有关。在狭窄的远端, 血流减少, 侧支形成补充相对低灌注区。因此主动脉缩窄以上供血增多, 血压增高, 导致头痛、头晕、面部潮红、鼻出血等; 缩窄以下供血不足而有下肢无力、麻木, 甚至间歇性跛行。肱动脉血压高于腘动脉血压 20 mmHg 以上, 导致颈动脉、锁骨上动脉等搏动增强, 而股动脉搏动微弱, 足背动脉甚至无搏动。主动脉缩窄患者临床表现: 症状包括头痛、鼻出血、运动不耐受、头晕、双腿跛行、腹型心绞痛、颅内出血和心力衰竭, 体格检查包括上肢高血压、上肢血压高于下肢血压、下肢动脉搏动弱或无股动脉搏动、臂-股延迟明显、无移位心尖脉冲、响亮的第二心音、收缩期射血滴答声和收缩中期杂音, 如果合并二尖瓣收缩或持续杂音从侧支辐射到肩胛骨或胸部以上^[58]。为减少漏诊, 临床强调在评估高血压患者时, 应至少检查一次周围动脉的脉搏, 以排除严重的主动脉缩窄。如果有条件, 应测量四肢血压, 以评估血压梯度。

2.10.2 诊断要点 (1) 主动脉缩窄合并高血压的诊断通常可以通过临床评估, 尤其是体检来进行。初诊高血压患者或者原来血压稳定的老年高血压患者出现血压难以控制、心力衰竭、下肢发凉、发冷等表现时, 应该测量四肢血压及动态血压; 重点要检查双侧桡动脉、股动脉、足背动脉搏动; 如果上肢血压明显高于下肢血压, 或者双侧股动脉与足背动脉搏动减弱, 临床高度怀疑主动脉缩窄合并高血压。(2) 主动脉超声检查有可能发现一些主动脉缩窄的直接证据或者间接证据, 但是阳性率可能不高。对于上、下肢收缩压差 > 20 mmHg (上肢血压高于下肢血压), 且伴有超声影像学改变者, 可考虑诊断为主动脉缩窄合并高血压。(3) 增强 CT 是诊断主要手段, 可以确定病变程度和部位等。影像显示大动脉管腔不光整, 管壁不规则增厚并向管腔内突出形成低密度充盈缺损, 或可见低密度影突向管腔外, 斑块密度均匀或不均

匀,一般无强化。血栓表现为管壁边缘无强化的弧形低密度影,边缘较光整。管腔可因粥样硬化斑块及血栓形成而出现不同程度的狭窄或闭塞,可见周围侧支循环形成。(4)升、降主动脉造影和主动脉内跨缩窄的导管连续测压诊断是金标准。可清楚显示主动脉缩窄的部位、长度及合并畸形。导管连续测压可用于确定主动脉缩窄的病变部位及严重程度,如果缩窄处的峰值梯度低于 20 mmHg,则是轻度缩窄;缩窄处超过 20 mmHg 的峰值梯度表明需要进行介入或者手术治疗。且可作为手术治疗效果评估手段^[59]。

2.11 妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders in pregnancy, HDP) HDP 是重要的妊娠期不良心血管风险暴露,是全世界孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一。在妊娠女性中的发病率为 5%~10%^[60]。HDP 为多因素发病,基于孕妇的各种基础病理状况,也受妊娠期间环境因素的影响,在妊娠期间病情的缓急不同,可呈现进展性变化,也可迅速恶化。在临床诊治过程中,强调早预警、早发现和早干预。

2.11.1 蛋白尿的检测 所有孕妇每次产前检查时均应检测尿蛋白或尿常规。可疑子痫前期孕妇应检测 24 h 尿蛋白定量。尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h 或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 ,或随机尿蛋白(+)以上定义为蛋白尿。尿常规检查注意留取清洁中段尿,及排除尿少导致的尿比重增高时的混淆问题。应注意蛋白尿的进展变化,排查蛋白尿与孕妇肾脏疾病和自身免疫性疾病的关系。对于有蛋白尿,但未发现血压升高的孕妇,暂时不按照子痫前期来处置。但需要定期监测随访,追踪是否进展为子痫前期或存在其他肾病。研究表明,蛋白尿未合并高血压的孕妇中,有 51% 会在分娩前进展为子痫前期^[61]。

2.11.2 辅助检查 (1) 妊娠期出现高血压时,应注意进行以下常规检查和必要时的复查:①血常规;②尿常规;③肝功能、血脂;④肾功能;⑤凝血功能;⑥心电图;⑦产科超声检查。尤其是对于妊娠 20 周后才开始进行产前检查的孕妇,应注意了解和排除孕妇的基础疾病和慢性高血压,注意血脂、血糖水平,甲状腺功能、凝血功能等的检查或复查,注意动态血压监测,注意眼底改变或超声心动图检查。(2) 出现子痫前期及子痫时,视病情发展和诊治需要酌情增加以下检查项目:①排查自身免疫性疾病;②高凝状况检查;③血电解质;④眼底检查;⑤超声等影像学检查肝、肾等器官及胸腹水情况;⑥动脉血气分析;⑦心脏彩色超声及心功能检测;⑧超声检查和监测胎儿生长发育指标;⑨头颅 CT 或 MRI 检查。

2.12 肥胖与高血压 肥胖相关性高血压发病机制包括:(1)肾脏受压;(2)肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活;(3)心输出量增加;(4)增加交感神经系统活动;(5)其它,如利钠肽缺乏、肾脏慢性纤维化、大脑黑素皮质激素系统的激活、血脂异常、胰岛素抵抗等都与肥胖相关性高血压具有相关性^[62]。

2.13 药物性高血压 非高血压患者因正常用药所引起的诊所血压超过正常值[收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg]的血压升高称之为药物性高血压。药物性高血压的预防重于治疗。在使用某种药物前,应充分了解药物致高血压的不良反应。医生应该仔细地询问病史包括生活习惯、饮酒、抗炎或镇痛药物的摄入,甚至是皮肤科使用的乳膏、透皮贴剂等。可以借此获得可能有关的药物性高血压的信息。尤其是高危人群应避免使用致高血压药物,优选其他同疗效而无或较小可能致高血压的药物。此外,年轻患者出现血压突然和无法解释的升高时,必须特别注意其是否应用消遣类的物质。一旦使用可能引起高血压药物,则应注意监测血压,必要时结合实验室检查和指标,通常,引起高血压的药物是可以停用的,大多数患者停药或减量后,血压可恢复正常,但有时也需要降压药物单独或联合使用控制血压,见表 12^[63]。

2.14 大动脉炎与高血压

2.14.1 临床表现与初步筛查 Numano 分型根据不同的受累血管将大动脉炎分为 5 型:Ⅰ型:累及主动脉弓的分支;Ⅱ型:Ⅱ a 型累及升主动脉、主动脉弓及其分支,Ⅱ b 型为Ⅱ a 型基础上再累及胸部降主动脉;Ⅲ型:累及胸部降主动脉、腹主动脉和(或)肾动脉;Ⅳ型:累及腹主动脉和(或)肾动脉;Ⅴ型:累及上述所有血管(即Ⅱ b 和Ⅳ)^[64]。

大动脉炎患者的受累血管可有压痛、搏动减弱甚至消失、血管杂音等表现。其中,病变累及冠状动脉时可引起冠状动脉缺血,出现心绞痛、心肌梗死;累及颈动脉和椎动脉可引起头部缺血,表现为头晕、头痛、肩颈痛、视物模糊等;累及锁骨下动脉和腋动脉可引起上肢缺血,表现为肢体乏力、麻木、发凉、疼痛、间歇性跛行等;累及升、胸部降主动脉时可表现为背痛;累及双侧肾动脉时可引起顽固性高血压;累及腹主动脉时可引起腹痛;累及下肢动脉时可引起下肢间歇性跛行、踝肱指数降低等。

此外,大动脉炎患者可有体重减轻、疲劳、低热、盗汗等全身表现;病变累及肌肉、骨骼可表现为关节痛、肌痛、滑膜炎;累及皮肤时可出现结节性红斑、坏疽性脓皮病等。

表 12 常见致药物性高血压药物种类、特点及处理

药物	机制	特点	处理
非甾体类抗炎药	容量负荷增加	与剂量相关，促进高血压患者血压的进展。对除 CCB 及中枢性降压药外的多种降压药物的降压效果有影响	避免使用；可选用：CCB、利尿剂、中枢性降压药
性激素	容量负荷增加	高血压风险与用药时间呈正相关；可逆性	避免使用；可选用：ACEI/ARB、利尿剂
皮质醇类激素	容量负荷增加	与给药剂量、时间、类型及给药途径相关	避免使用或更换种类及给药方式；可选用：ACEI/ARB+/- 盐皮质激素受体拮抗剂、利尿剂
鼻充血缓解剂	拟交感神经作用	与剂量和释放速度相关，必要时加用 α/β 受体阻滞剂	避免使用或限制用量，并优化当前的降压方案或添加 ACEI、ARB 或 CCB
尼古丁	拟交感神经作用	可能发生需要治疗的急性高血压	同鼻充血缓解剂处理
咖啡因	拟交感神经作用	影响较轻微	同鼻充血缓解剂处理
可卡因	拟交感神经作用	与剂量相关，大剂量可发生急性血压升高	同鼻充血缓解剂处理
精神激活药	拟交感神经作用	略	同鼻充血缓解剂处理
抗抑郁药	拟交感神经作用	可能与剂量相关	同鼻充血缓解剂处理
钙调神经磷酸酶抑制剂	直接血管收缩、氧化应激	与移植部位相关，心脏移植患者高血压发生率近乎 100%	ACEI 或 CCB 为一线用药，如为移植肾则用 CCB，或考虑用他克莫司替代
血管内皮生长因子抑制剂	直接血管收缩、氧化应激	剂量依赖性，停止治疗后一般可逆	加强监测；可选用：ACEI 或非二氢吡啶类 CCB
膳食补充剂	许多机制尚不清楚，但麻黄和苦橙是 α -1 肾上腺素能受体增加交感神经活性的激动剂	略	减少摄入，有时必须停用
促红细胞生成素	提高血管平滑肌细胞中的细胞溶质钙含量，激活局部肾素血管紧张素系统，增加内皮素-1 的产生，减少一氧化氮的合成，增加血管收缩	绝大多数较轻微	降低使用剂量、延长用药间隔或加用利尿剂
酒精	刺激交感神经系统，激活肾素血管紧张素系统，或异常钙介导的血管收缩	机制尚不清楚，亦有研究提示酒精可降低血压	控制或停止摄入
抗人体免疫缺陷病毒治疗	略	常发生于老年人，收缩压升高为主，在胆固醇高和 CD4 细胞较低的人群中常见	更换方案
麻醉剂	增加血管阻力（氯胺酮）或刺激交感神经系统（地氟烷）	一过性血压升高	严密监测
重金属中毒	略	略	略
蜘蛛、蝎子咬伤	略	与心动过缓相关	略

注：CCB：钙通道拮抗剂；ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体拮抗剂；抗抑郁药：三环类、单胺氧化酶抑制剂、5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂；钙调神经磷酸酶抑制剂：环孢素；膳食补充剂：甘草、人参等；重金属中毒：砷、镉、铅

通过临床表现初步诊断大动脉炎后方可进行大动脉炎相关高血压的筛查，以下特点能够帮助识别大动脉炎相关高血压的高危人群：（1）年龄：年龄 < 40 岁；（2）高血压表现：多表现为难治性高血压、高血压急症以及无法明确病因的高血压；（3）血管表现：体格检查发现两侧脉搏不对称、无脉或血管杂音，严重者可出现肺动脉高压及主动脉破裂等并发症；（4）肾脏表现：可有不明原因的肾萎缩，或两侧肾脏不对称；（5）心脏表现：炎症累及冠状动脉开口时可表现为心绞痛及心肌梗死，累及主动脉瓣时可引起主动脉瓣关闭不

全，疾病进展后可因主动脉瓣关闭不全、心绞痛及心肌梗死等引起心力衰竭；（6）全身表现：不明原因的发热、颈痛、背痛、胸痛、腹痛等。

2.14.2 影像学检查 血管超声下可见病变血管管壁增厚、管壁结构界限模糊，管腔狭窄，出现“通心粉”征，部分患者可出现动脉瘤样扩张、管腔闭塞以及继发血栓形成；CTA 下本病可表现为主动脉及一级分支动脉管壁增厚，管腔狭窄、闭塞或血管扩张和动脉瘤形成；MRA 对比 CTA 还可看到是否存在管壁的炎性水肿信号，可用于评估疾病活动性，但对于小分支病变的敏

感性稍差; PET-CT 可通过观察管壁对同位素的摄取程度协助诊断或评估疾病活动性。

2.14.3 实验室检查 大动脉炎患者可出现抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、IgG4 等风湿免疫指标异常升高, 于急性期或活动期时可有血白细胞、血小板计数升高, 血沉增快, C 反应蛋白升高等非特异性血清学改变。确诊大动脉炎或提示其活动性的特异性血清学指标目前仍处于研究阶段。目前尚未发现特异度与敏感度均较高的血清学指标以确诊大动脉炎或提示其活动性。

2.15 颅内肿瘤与高血压 颅内肿瘤发病率为 7~10/10 万, 恶性肿瘤占全身恶性肿瘤的 1.5%, 在各系统肿瘤中居第 11 位, 以 20~50 岁常见, 男性略多于女性。如果肿瘤体积较大或出现脑水肿, 造成了脑组织的受压可引起颅内压增高以及血压增加。因此, 脑肿瘤发展过快, 或者是体积过大, 可能会引起高血压。不少患者会导致高血压, 出现各种不适反应, 出现剧烈的头疼、头晕、恶心、呕吐以及后期的视神经乳头水肿症状^[65]。

2.16 Liddle 综合征与高血压

2.16.1 实验室检查 典型的 Liddle 综合征的化验检查呈低钾血症、代谢性碱中毒、低 PRA 和低 PAC。表现为严重肾性失钾, 血 K^+ 浓度可降低到 2.4~3.5 mmol/L, 而血醛固酮不高或降低, 尿 17-羟和 17-酮类固醇及 ACTH 试验均正常, 尿 Na^+ 明显减少, 可达 80 mmol/24 h, 唾液及汗液中 Na^+/K^+ 比值正常或稍高, 粪 K^+ 正常。

2.16.2 诊断 根据临床表现及实验室检查, 结合家族病史, 并在排除其他引起高血压及失钾性疾病的基础上可以考虑初步诊断 Liddle 综合征。当患者具有以下一项或多项临床特点时需高度警惕 Liddle 综合征: (1) 早发高血压家族史; (2) 早发严重高血压伴或不伴低钾血症; (3) 血浆肾素和醛固酮水平低; (4) 给予醛固酮拮抗剂, 如螺内酯治疗无效, 给予上皮钠离子通道阻滞剂, 如氨苯蝶啶或阿米洛利治疗有效; 具备上述特点的患者需进行基因检测进一步明确诊断, 检测基因应包括 *SCNN1B* 和 *SCNN1G* 基因^[66]; (5) 此外, Liddle 综合征多为家族性, 对患者家系基因筛查有助于发现一些不典型的患者。

2.17 精神心理问题与高血压 心理评估工具在临床诊断中具有重要的参考价值^[67]: (1) 抑郁自评量表: 共包含 20 个反映抑郁主观感受的题目。由患者根据自己近 1 周的心理情绪状况做出回答, 每个题目按症状出现的频率进行 1~4 分的评分。主要适用于具有抑郁症状的成年人。(2) 焦虑自评量表: 包括 20 个反映焦虑主观感受的题目。由患者根据自己近 1 周的心

理情绪状况做出回答, 每个题目按症状出现的频率进行 1~4 分的评分。

执笔专家: 杨德业、赵连友、李玉明、牟建军

专家组成员 (按姓名拼音排序): 陈雯艾 (浙江大学医学院附属第二医院)、陈晓亮 (杭州师范大学附属医院)、陈晓敏 (浙江大学宁波医院)、崔兆强 (复旦大学附属中山医院)、傅素芬 (杭州师范大学)、高云洁 (杭州师范大学附属医院)、蒋雄京 (中国医学科学院阜外医院)、李健 (杭州师范大学附属医院)、李玉明 (天津大学泰达国际心血管病医院)、梁平 (新疆医科大学附属肿瘤医院)、罗永百 (西安交通大学第一附属医院)、牟建军 (西安交通大学第一附属医院)、彭放 (浙江大学绍兴医院)、彭莉 (安吉医院)、戚晓平 (解放军第 903 医院)、寿张飞 [树兰 (杭州) 医院]、孙秀芹 (首都医科大学附属北京安贞医院)、唐礼江 (浙江医院)、王宏宇 (北京大学首钢医院)、王佳炳 (杭州师范大学附属医院)、王齐兵 (复旦大学附属中山医院)、王胜煌 (浙江大学宁波医院)、谢巧英 (杭州市职业病防治院)、杨德业 (杭州师范大学附属医院)、杨宁 (天津大学泰达国际心血管病医院)、姚志峰 (复旦大学附属中山医院)、叶涛 (厦门大学附属心血管病医院)、殷琪琦 (安吉医院)、张邢炜 (杭州师范大学附属医院)、张源明 (新疆医科大学附属肿瘤医院)、张忠南 (杭州市临平区中西医结合医院)、赵连友 (空军军医大学唐都医院)、钟久昌 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

参考文献

- [1] 霍勇. 高血压 // 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:258-259.
- [2] Zhang L, Li J, Li N, et al. Trends in cause-related comorbidities in hospitalized patients with secondary hypertension in China from 2013 to 2016: A retrospective analysis of hospital quality monitoring system data[J]. J Hypertens, 2021, 39(10):2015-2021.
- [3] Association of British Clinical Diabetologists and The UK Kidney Association. Management of hypertension in patients with diabetic kidney disease: Summary of the Joint Association of British Clinical Diabetologists and UK Kidney Association (ABCD-UKKA) Guideline 2021[J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(4):681-687.
- [4] 大动脉炎相关高血压诊治多学科共识中国专家组. 中国大动脉炎相关高血压诊治多学科专家共识 [J]. 复旦学报 (医学版), 2021, 48(2):143-154.
- [5] Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines - key messages and clinical considerations[J]. Eur J Intern Med, 2020, 82:1-6.
- [6] 国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室学术委员会. 高血压患者中原发性醛固酮增多症检出、诊断和治疗的指导意见 [J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(6):508-518.
- [7] Segawa H, Higashi A, Masuda I, et al. Urinary sodium/potassium ratio as a screening tool for hyperaldosteronism in men with hypertension[J]. Hypertens Res, 2021, 44(9):1129-1137.
- [8] Naruse M, Katabami T, Shibata H, et al. Japan Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of

- Primary Aldosteronism 2021[J]. *Endocr J*, 2022, 69(4):327-359.
- [9] Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(6):547-560.
- [10] Siddiqui N, Daya R, Seedat F, et al. Secondary hypertension: An update on the diagnosis and localisation of a pheochromocytoma or paraganglioma[J]. *S Afr Fam Pract* (2004), 2021, 63(1):e1-e6.
- [11] 中国中医药研究促进会中西医结合心血管病预防与康复专业委员会高血压专家委员会, 北京高血压防治协会, 中国高血压联盟, 等. 特殊类型高血压临床诊治要点专家建议 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(10):1202-1228.
- [12] 蔡广研, 陈香美. 进一步加强肾性高血压管理改善疾病预后 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(20):1521-1522.
- [13] Lioufas N, Hawley CM, Cameron JD, et al. Chronic kidney disease and pulse wave velocity: A narrative review[J]. *Int J Hypertens*, 2019, 2019:9189362.
- [14] 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 中国肾性高血压管理指南 2016 (简版) [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(20):1547-1555.
- [15] Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: A systematic review and meta-regression analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7):2826-2835.
- [16] Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives[J]. *J Intern Med*, 2019, 285(2):126-148.
- [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):727-735.
- [18] Di Murro A, Petramala L, Cotesta D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11(3):165-172.
- [19] 钱婧雨, 刘向祎. 醛固酮检测方法及其临床应用进展 [J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(12):1072-1077.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(3):349-354.
- [23] Daniil G, Fernandes-Rosa FL, Chemin J, et al. CACNA1H mutations are associated with different forms of primary aldosteronism[J]. *EBioMedicine*, 2016, 13:225-236.
- [24] Petersenn S. Biochemical diagnosis of Cushing's disease: screening and confirmatory testing[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(1):101519.
- [25] Raff H, Auchus RJ, Findling JW, et al. Urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome: is it worth doing and, if so, how? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2):395-397.
- [26] Raff H, Cohen EP, Findling JW. A commentary on diagnosing Cushing's disease in the context of renal failure[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(4):C9-C11.
- [27] Galm BP, Qiao N, Klibanski A, et al. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6):2081-2094.
- [28] Manetti L, Rossi G, Grasso L, et al. Usefulness of salivary cortisol in the diagnosis of hypercortisolism: comparison with serum and urinary cortisol[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(3):315-321.
- [29] Jahandideh D, Swearingen B, Nachtigall LB, et al. Characterization of cyclic Cushing's disease using late night salivary cortisol testing[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(3):336-345.
- [30] Katabami T, Matsuba R, Kobayashi H, et al. Primary aldosteronism with mild autonomous cortisol secretion increases renal complication risk[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(6):645-655.
- [31] Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome[J]. *Lancet*, 2015, 386(9996):913-927.
- [32] Rollin GA, Costenaro F, Gerchman F, et al. Evaluation of the DDAVP test in the diagnosis of Cushing's Disease[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(6):793-800.
- [33] Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: A guideline update[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(12):847-875.
- [34] Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome[J]. *New Engl J Med*, 1991, 325(13):897-905.
- [35] Deipolyi AR, Alexander B, Rho J, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropin-releasing hormone: A single-center experience[J]. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7(9):690-693.
- [36] Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine and hybrid imaging[J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(3):212-244.
- [37] 颜京, 张婷婷, 赵葵. 核医学分子影像探针应用于神经内分泌肿瘤的研究进展 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2021, 50(1):131-137.
- [38] Has Simsek D, Kuyumcu S, Turkmen C, et al. Can complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(11):1811-1817.
- [39] Angelousi A, Peppas M, Chrisoulidou A, et al. Malignant pheochromocytomas/paragangliomas and ectopic hormonal secretion: A case series and review of the literature[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5):724.
- [40] Jimenez C, Libutti SK, Landry CS, et al. Adrenal-neuroendocrine tumors// Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017:919-927.
- [41] Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The value of histological algorithms to predict the malignancy potential of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas: a meta-analysis and systematic review of the literature[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2):225.
- [42] Santos JR, Brofferio A, Viana B, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy in pheochromocytoma: How to manage a rare complication in a rare disease[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(7):458-469.

- [43] Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paranglioma. Reply[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(19):1883.
- [44] Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(10):2112-2137.
- [45] Li SY, Ding YQ, Si YL, et al. 5P Strategies for management of multiple endocrine neoplasia type 2: A paradigm of precision medicine[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:543246.
- [46] Castinetti F, Qi XP, Walz MK, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: An international retrospective population based study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6):648-655.
- [47] Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, et al. Characteristics of pediatric vs adult pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(4):1122-1132.
- [48] Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas [J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(10):1995-2019.
- [49] Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, et al. Comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(8):e198898.
- [50] Horton C, LaDuca H, Deckman A, et al. Universal germline panel testing for individuals with pheochromocytoma and paraganglioma produces high diagnostic yield [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5):e1917-e1923.
- [51] 蒋雄京, 邹玉宝. 肾动脉狭窄的诊断和处理中国专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(9):835-844.
- [52] 邹玉宝, 宋雷, 蒋雄京. 大动脉炎诊断标准研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(1):90-92.
- [53] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7):501-509.
- [54] 安仕敏, 王文尧, 唐熠达. 促甲状腺素水平升高与动脉硬化及高血压独立相关 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(21):172.
- [55] Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(5):812-821.
- [56] Şener T.E, Şekerci Ç.A, Tanidir Y, et al. Juxtaglomerular cell tumor (reninoma): A case report and mini-review[J]. *Clin Exp Health Sci*, 2016, 6(4):187-190.
- [57] Bilo G, Villafuerte FC, Faini A, et al. Ambulatory blood pressure in untreated and treated hypertensive patients at high altitude: the high altitude cardiovascular research-andes study[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6):1266-1272.
- [58] Meijls TA, van de Sande DAJP, Peek J, et al. Coarctation of the aorta as a cause of difficult-to-control hypertension[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2021, 165:D5417.
- [59] 赵连友, 孙英贤, 李玉明, 等. 高血压合并动脉粥样硬化防治中国专家共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2020, 28(2):116-123.
- [60] Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022):999-1011.
- [61] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. *Hypertension*, 2018, 72(1):24-43.
- [62] Martinelli CE, Keogh JM, Greenfield JR, et al. Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with increased linear growth and final height, fasting hyperinsulinemia, and incompletely suppressed growth hormone secretion[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1):181-188.
- [63] 王文, 高玖鸣, 马丽媛. 高血压手册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011:636-640.
- [64] Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification[J]. *Int J Cardiol*, 1996, 54 Suppl: S155-163.
- [65] Kidoguchi S, Sugano N, Tokudome G, et al. New concept of onco-hypertension and future perspectives[J]. *Hypertension*, 2021, 77(1):16-27.
- [66] 中华医学会心血管病学分会精准心血管病学学组, 中国医疗保健国际交流促进会, 精准心血管病分会, 等. 单基因遗传性心血管疾病基因诊断指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(3):175-196.
- [67] 张道龙. 精神障碍诊断与统计手册 [M]. 北京: 北京师范大学出版社, 2014.

(收稿日期: 2022-12-23)

(本文编辑: 林雪怡)