# 中国原发性醛固酮增多症患者肾上腺 切除术后高血压预后的 Meta 分析

李可立 骆 秦 曹 梅 洪 静

摘 要 目的 针对中国原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)患者,经肾上腺切除术后高血压的预后情况进行Meta分析并评价影响其预后的因素。方法 在中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Cochrane 等数据库中,查找从建库至 2020年7月有关中国 PA 患者行肾上腺切除术并随访其预后的研究。文献筛选、数据提取及文献质量评价工作分别由两位研究人员单独进行。笔者采用 Stata14.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 19 项回顾性研究,包括 1753 例患者。中国 PA 患者术后高血压合并治愈率为 62%(95% CI:51.4% ~72.5%)。亚组分析显示,随访患者总人数 <50 例的治愈率为 73%(95% CI:57.5% ~88.5%),≥50 例的治愈率为 57.3%(95% CI:44.3% ~70.2%)。以随访时间 0.5 年分组,两组治愈率比较,差异无统计学意义。此外,治愈组体重指数(body mass index,BMI)及年龄较非治愈组偏低,治愈组高血压病程较非治愈组偏短。结论 中国 PA 患者肾上腺切除术后高血压治愈率处于国际较高水平,但仍需进行更大临床试验以建立有效的术前预测模型。

关键词 高血压 原发性醛固酮增多症 肾上腺切除术 Meta 分析

中图分类号 R544.1+5

文献标识码 A

**DOI** 10. 11969/j. issn. 1673-548X. 2021. 09. 011

Meta - analysis of Hypertension Outcomes after Adrenalectomy in Chinese Patients with Primary Aldosteronism. Li Keli, Luo Qin, Cao Mei, et al. Hypertension Center of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Hypertension Institute, National Health Committee Key Laboratory of Hypertension Clinical Research, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To systematically evaluate the hypertension outcomes afteradrenalectomy in patients with primary aldosteronism (PA) and the prognostic factors. Methods Comprehensive electronic searches of China National Knowledge Internet, WanFang, VIP, PubMed, Embase and Cochrane databases were performed from initial state to july, 2020. Our search included studies on the outcome of adrenalectomy in PA patients in China. Literature screening, data extraction and literature quality evaluation were carried out separately by two researchers. The software used for meta – analysis was statal4.0. Results We included 19 retrospective studies, including 1753 subjects. The combined cure rate of hypertension after adrenalectomy was 62% (95% CI:51.4% – 72.5%). Our subgroup analysis showed that when the total number of patients was less than 50, the cure rate was 73% (95% CI:57.5% – 88.5%). When the total num – ber of patients was more than 50, the cure rate was 57.3% (95% CI:44.3% – 70.2%). According to the follow – up time of 0.5 years, there was no significant difference in the cure rate between the two groups. The BMI of the cured group was lower than that of the non cured group, the age of the cured group was lower than that of the non cured group, and the duration of hypertension in the cured group was shorter than that in the non cured group. Conclusion The cure rate of hypertension after adrenale – ctomy in Chinese population is at a high international level. Larger clinical trials are still needed to establish an effective preoperative prediction model.

Key words Hypertension; Primary aldosteronism; Adrenalectomy; Meta - analysis

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism,PA)是最常见的内分泌性高血压,其特点是肾上腺皮质自主分泌过多的醛固酮<sup>[1]</sup>。我国约有 2.445 亿成年人患有高血压,而新发的高血压患者中,PA 的发生率可

的庞大人群。PA 在难治性高血压患者中的发生率更高,具有难治性高血压靶器官损害严重的特点,具体表现为心脑血管疾病发病风险增加及人体代谢系统紊乱<sup>[4,5]</sup>。因此,针对 PA 患者应该及早发现及早治疗,避免出现更为严重的后果,尤其在 PA 人群基数可能更大的中国。PA 主要分为醛固酮瘤(aldosterone - producing adenoma, APA)和双侧肾上腺增生两种主要类型。APA 患者可通过外科手术切除腺瘤,但术后

达到 4% [2,3]。因此,我国的 PA 患者可能是一个潜在

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2018D01C133) 作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压 中心、新疆高血压研究所、国家卫生健康委员会高血压诊疗研究重点实 验室

通讯作者: 骆秦,主任医师,硕士生导师,电子信箱: luoqin2@ sina. cn

疗效不一。依据国际报道,PA 患者术后高血压的治愈率为 35.0% ~ 63.8% [6~8]。近年来,我国不少中心也对 PA 患者开展了肾上腺切除术,本研究旨在对我国 PA 患者经手术治疗后高血压预后情况进行 Meta分析。

## 资料与方法

- 1. 一般资料:笔者对以下电子数据库进行了检索:包括中国知网、万方数据、维普数据、PubMed、Embase、Cochrane等。英文检索词为 primary aldosteronism OR hyperaldosteronism OR aldosterone producing adenoma AND adrenalectomy。中文检索词为原发性醛固酮增多症或高醛固酮血症或醛固酮瘤并且肾上腺切除术。
- 2. 纳入和排除标准:①研究对象为行单侧肾上腺切除术的 PA 患者;②高血压治愈定义为收缩压 < 140mmHg(1mmHg = 0.133kPa)且舒张压 < 90mmHg; ③所纳人的文献需提供 PA 患者经单侧肾上腺切除术后高血压的治愈率或提供了足够的数据来推算其治愈率;④纳入研究需提供明确的随访期;⑤研究使用的语言为英文或中文;⑥国内研究。
- 3. 文献筛选、数据提取及文献质量评价:由两位 审稿人进行文献筛选工作。在筛选过程发生分歧时 进行讨论解决或由第 3 位研究人员进行裁决。从每 项研究中提取的信息包括作者姓名、出版年份、随访

时间、纳入研究地点、随访患者人数、治愈患者人数、 治愈率及其他影响预后结果的指标。纳入文献均进 行了质量评价。

4. 统计学方法:采用 Stata 14. 0 统计学软件对纳入的文献进行效应量的合并、亚组分析、敏感度分析及发表偏倚分析等。笔者对不同研究 PA 患者术后高血压治愈率进行合并得到了高血压合并治愈率。计量资料以标准化均数差(standardized mean difference, SMD)为效应量,研究之间的异质性是通过计算  $I^2$  统计量来估算的。若  $I^2$  < 25% 被认为是低度异质,25% ~ 50% 被认为是中度异质,若 > 50% 则是高度异质。笔者对于中低水平异质性采用固定效应模型,高度异质性采用随机效应模型。

#### 结 果

1. 纳入研究情况及其偏倚风险评价结果: 所纳入文献一般情况详见表 1。笔者共纳入了 19 项国内外回顾性研究<sup>[7-25]</sup>。包括 1753 例患者, 其中有1222 例术后治愈。所有研究的随访时间为 0. 02 ~ 10. 00 年。有 8 项研究检测了术前体重指数 (body mass index, BMI), 9 项研究检测了术前醛固酮, 8 项研究比较了年龄, 8 项研究比较了高血压病程。所有纳入研究的文献质量评价量表 (Newcastle - Ottawa scale, NOS)评分为 6~8 分, 说明所纳入的文献较为可靠<sup>[26]</sup>。

表 1	纳入研	究的	基本	特	征
-----	-----	----	----	---	---

纳入研究	发表年份	かし加タルよ	随访时间	治愈患者	随访患者	治愈率	影响预后	NOS
第一作者	(年)	纳入研究地点	(年)	人数(n)	人数(n)	(%)	结果的指标	评分(分)
Wu VC <sup>[7]</sup>	2009	中国台湾地区	> 1	95	150	63.3	abed	8
Hu YH <sup>[8]</sup>	2015	中国台湾地区	> 1	29	46	63.0	_	7
Xie LF <sup>[9]</sup>	2015	北京市	$0.17 \sim 5.00$	51	94	54.3	abed	7
Lim V [10]	2014	北京市	1.9 ~ 11.0	127	133	95.4	abc	7
Jiang SB[11]	2014	山东省	$1.2 \sim 9.0$	88	164	53.7	_	7
Zhang X <sup>[12]</sup>	2013	上海市	0.5	207	376	55.1	abed	7
Wang YG <sup>[13]</sup>	2012	新疆维吾尔自治区	0.5	44	82	53.7	_	6
Wang L <sup>[14]</sup>	2012	河南省	$0.5 \sim 1.5$	17	20	85.0	_	6
Wang W <sup>[15]</sup>	2012	广东省	0.5	43	82	52.4	abed	7
王转锁[16]	2011	四川省	$0.02 \sim 1.00$	10	25	40.0	_	6
汤坤龙[17]	2011	天津市	$0.5 \sim 2.0$	180	227	79.2	_	6
Fu B <sup>[18]</sup>	2011	南昌市	> 1	61	212	28.8	_	7
Wang B <sup>[19]</sup>	2010	上海市	1.2 ~ 5.3	54	93	58.1	abed	8
Chiou TY [20]	2009	中国台湾地区	0.5	18	51	35.3	$_{ m bed}$	8
谭一伟[21]	2002	北京市	0.25	44	46	95.7	_	6
Han QH <sup>[22]</sup>	2006	河南省	$0.25 \sim 3.00$	35	47	74.5	-	6
Huang CW <sup>[23]</sup>	2020	中国台湾地区	1	31	54	57.4	abed	7
马建强[24]	2016	江苏省	10	57	103	55.3	abed	6
康冬淑[25]	2018	福建省	0.02	31	42	73.8	_	7

2. 文献检索:文献检索过程如图 1 所示。笔者通过数据库总共检索出 301 篇文献,排除了 101 篇重复文献、120 篇标题不符文献、38 篇国外文献。在剩余42 篇文献中,笔者再次排除了 21 篇文献,最终纳入了 19 篇相关文献进行分析。

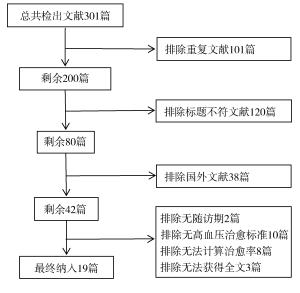


图 1 文献检索流程图

3. PA 患者单侧肾上腺切除术后高血压治愈率: 我国 PA 患者单侧肾上腺切除术后高血压治愈率为 28. 8% ~ 95. 7%。合并治愈率为 62% (95% CI: 51. 4% ~ 72. 5%, 图 2)。笔者依据随访时间和随访总人数进一步对 PA 患者进行分层。亚组分析结果详见表 2。随访患者总人数 < 50 例组的治愈率为 73% (95% CI: 57. 5% ~ 88. 5%), 而  $\geq$  50 例组的治愈率仅为57. 3% (95% CI: 44. 3% ~ 70. 2%)。随访时间 > 0.5 年的治愈率为 62. 3% (95% CI: 48. 7% ~ 75. 8%),  $\leq$  0.5 年的治愈率为 61. 2% (95% CI: 42. 2% ~ 80. 2%), 两组比较差异无统计学意义。

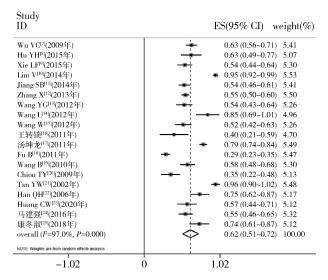


图 2 PA 患者单侧肾上腺切除术后 高血压治愈率森林图

表 2 不同分组 PA 术后高血压治愈率

项目	亚组	研究数量 (n)	治愈率 (95% CI,%)	I <sup>2</sup> (%)
随访时间	>0.5 年	13	62.3(48.7 ~ 75.8)	97.3
	≤0.5 年	6	61.2(42.2 ~ 80.2)	96.7
随访患者总人数	≥50 例	13	57.3(44.3~70.2)	97.6
	< 50 例	6	73.0(57.5 ~ 88.5)	89.7

4. PA 患者肾上腺切除术后治愈组与非治愈组相关指标比较:治愈组 BMI 值较非治愈组偏低(SMD = -0.477,95% CI:  $-0.606 \sim -0.348, P = 0.000$ ),治愈组年龄较非治愈组偏低(SMD = -0.498,95% CI:  $-0.770 \sim -0.226, P = 0.000$ ),治愈组高血压病程较非治愈组偏短(SMD = -1.841,95% CI:  $-2.798 \sim -0.884, P = 0.000$ ),术前醛固酮水平在治愈与非治愈组间比较,差异无统计学意义(SMD = 0.084,95% CI:  $-0.36 \sim 0.528, P = 0.71$ ),详见表3。

表 3 治愈组与非治愈组相关指标 Meta 分析结果

指标	研究数量(n)	SMD(95% CI)	Z	P	$I^{2}(\%)$
术前 BMI(kg/m²)	8	-0.477( -0.606 ~ -0.348)	7.25	0.000	28.8
术前醛固酮(ng/dl)	9	$0.084(-0.360 \sim 0.528)$	0.37	0.710	90.8
年龄(岁)	9	$-0.498(-0.770 \sim -0.226)$	3.59	0.000	73.8
高血压病程(年)	8	-1.841( -2.798 ~ -0.884)	3.77	0.000	97.3

5. 发表偏倚与敏感度分析:本 Meta 分析纳入的 19 项研究中均报道了治愈率指标,敏感度分析结果 较为稳定(图 3)。漏斗图可见较为明显的发表偏倚。 Egger 检验提示 P=0.048。

### 讨 论

PA 患者醛固酮过度分泌,影响人体多个系统<sup>[27,28]</sup>。其中,APA 相对于其他类型的 PA 对血管损伤更重,脑血管意外的发生率更高<sup>[29]</sup>。因此,对于

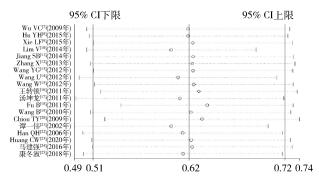


图 3 敏感度分析结果

PA 患者尤其是 APA 患者及早的诊治,可有效阻止病情进展降低靶器官损害程度。然而,并非所有经单侧肾上腺切除术治疗的 APA 患者均可获得高血压完全治愈。依据 Meta 分析结果,我国 PA 患者单侧肾上腺切除术后高血压合并治愈率为 62%,处于国际较高水平,这可能是由于手术费用昂贵、技术要求高等原因使得在我国进行该手术的患者多为典型 PA 患者,且多在水平较高的中心进行。即便如此,仍有很大比例 PA 患者术后效果不佳。

PA 患者术后治愈率不高的原因是多方面的。其 中一个可能机制为 APA 患者随着病程的延长,长期 暴露于高醛固酮、高血压状态下引起了血管重构,造 成血管阻力增加,加重了动脉硬化程度,使得靶器官 损害加重,造成不可逆改变及术后改善不明显。本研 究结果显示,治愈组的年龄偏小、高血压病程较短,支 持了这一观点。BMI 偏高的 PA 患者术后改善程度 也偏低,这是因为脂肪组织衍生的脂肪因子可通过对 血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及炎性细胞的相关作 用造成高血压,即使 PA 患者成功切除了肾上腺腺 瘤,血压情况也会因 BMI 偏高而较难缓解。本研究 结果显示,治愈组的 BMI 较非治愈组偏低,与该观点 一致。此外,也有研究指出术前醛固酮水平对术后高 血压改善有不利影响,但依据结果并未发现这一指标 在治愈组和非治愈组间的差异[13]。CYP11B2 基因的 多态性对醛固酮水平的影响也被不少研究发现,并且 它与高血压及心血管风险增加有关,这提示遗传变异 也可能对 APA 患者术后高血压恢复产生不利影 响[16]。PA 患者在手术前需行肾上腺静脉取血术 (adrenal venous sampling, AVS)以明确分型,但 AVS 是一项较为复杂、难度较高的操作,不同中心水平相 差较大,且目前对 AVS 结果的解读标准不一,部分 PA 患者术后改善不佳也可能与 AVS 结果判断有误 相关。先前研究认为 PA 患者术后治愈率受随访时

间影响,短期随访的治愈率要低于长期随访,但笔者通过亚组分析发现以 0.5 年为分组标准,随访时间对治愈率影响不大,这可能是因为我国接受手术的 PA 患者多为典型患者,且进行手术的中心水平较高,因此 PA 患者术后较短时间内即可获得较为明显的效果。由于部分研究随访人数较少,笔者也按随访人数进行了亚组分析,发现随访人数超过 50 例组治愈率明显低于不足 50 例组。

由于部分 APA 患者术后不能得到很好的改善,因此有必要进行术前预测,以找出治愈率较高的候选人群。既往研究发现,影响术后高血压治愈的一些潜在因素,例如年龄、高血压持续时间、BMI、性别及抗高血压药物数量等。Zarnegar等<sup>[6]</sup>开发了 APA 分辨评分系统(aldosteronoma resolution score, ARS)用于帮助临床医生预测肾上腺切除术后高血压治愈情况。在该系统里使用女性、应用 < 2 种降压药、BMI < 25kg/m² 和高血压持续时间 < 6 年作为术后恢复良好的预测指标。虽然上述研究建立了预测模型,但未必适合我国人群,仍需开展大样本量的临床试验来验证模型的实用性。

本研究的异质性较大,尽管进行了亚组分析,但各亚组间的异质性水平仍较高。考虑到本研究仅纳入了已发表的以中国 PA 患者为研究对象的文章,因此有许多涉及外国患者或未发表的文章未纳入到研究中,偏倚分析结果也证实存在发表偏倚,造成了研究间异质性较大。本研究中随访人数不足 50 例的有6 项研究,且与随访人数超过 50 例组的合并治愈率存在明显差异,故样本量差异也可能是误差来源之一。此外,不同研究间随访年限差异较大,也造成了一定的局限性。

综上所述,中国 PA 患者肾上腺切除术后高血压 治愈率处于国际较高水平,但仍需为 PA 患者建立有 效的术前预测模型。

#### 参考文献

- 1 Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosisand treatment: an Endocrine Society Clinial Practice Guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(5): 1889-1916
- Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in china: results from the China Hypertension Survey, 2012 - 2015 [ J ]. Circulation, 2018, 137(22): 2344 - 2356
- 3 Xu Z, Yang J, Hu J, et al. Primary aldosteronism in patients in China with recently detected hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(16): 1913-1922
- 4 王聪水, 余振球. 难治性高血压诊断更新与治疗进展[J]. 医学

研究杂志, 2017, 46(6): 189-192

- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematicreview and Meta – analysis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 6(1): 41-50
- 6 Zarnegar R, Young WF Jr, 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
- 7 Wu VC, Chueh SC, Chang HW, et al. Association of kidney function with residual hypertension after treat - ment of aldosterone - producing adenoma [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(4): 665 - 673
- 8 Hu YH, Wu CH, Er LK, et al. Laparoendoscopic single site adrenalectomy in patients with primary hyperald – osteronism: a prospective study with longterm follow up[J]. Asian J Surg, 2017, 40(3): 221 – 226
- 9 Xie LF, Ouyang JZ, Wang AP, et al. Gene expression profile of persistent post perative hypertension patients with aldosterone producing adenomas [J]. Chin Med J, 2015, 128(12): 1618 1626
- 10 Lim V, Guo Q, Grant CS, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting su rgical cure of primary aldosteronism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): 2712 2719
- Jiang SB, Guo XD, Wang HB, et al. A retrospective study of laparoscopic unilateral adrenalectomy for prim ary hyperaldosteronism caused by unilateral adrenal hyperplasia [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(7): 1283-1288
- 12 Zhang X, Zhu Z, Xu T, et al. Factors affecting complete hypertension cure after adrenalectomy for aldoster one producing adenoma: outcomes in a large series [J]. Urol Int, 2013, 90(4): 430-434
- 13 Wang YG, Wang Q, Qi FB, et al. Clinical diagnosis and analysis of primary aldosteronism: a report of 83 cases [J]. J Chin Physician, 2012, 14(10): 1417-1419
- 14 Wang L. The laparoscopic surgical treatment of primary aldosteronism
  [J]. Chin J Endoc Surg, 2012, 6(4): 260-264
- Wang W, Hu WL, Zhang LC, et al. Polymorphic variation of CYP11B2 predicts postoperative resolution of hypertension in patients undergoing adrenalectomy for aldosterone – producing adenomas [J]. Int J Ur, 2012, 19(9): 813 – 820
- 16 王转锁,王翠云,黄慧. 原发性醛固酮增多症 32 例临床分析 [J]. 海南医学, 2011, 22(4): 9-11
- 17 汤坤龙, 林毅, 李黎明. 腹腔镜手术治疗原发性醛固酮增多症

- 227 例[J]. 中华内分泌外科杂志, 2011, 2: 117-119
- 18 Fu B, Zhang X, Wang GX, et al. Long term results of a prospective, randomized trial comparing retroperito neoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma [J]. J Urol, 2011, 185(5): 1578-1582
- 19 Wang B, Zhang G, Ouyang J, et al. Association of DNA polymorphisms within the CYP11B2/CYP11B1 locus and postoperative hypertension risk in the patients with aldosterone producing adenomas [J]. Urology, 2010, 76(4): 1018, e1 e7
- 20 Chiou TY, Chiang PH, Fuh M, et al. Factors determining cardiovasculr and renal outcomes after adrenale – ctomy in patients with aldosteronepr oducing adrenal adenoma [J]. Tohoku J Exp Med, 2009, 218 (1): 17-24
- 21 谭一伟, 刘乃波, 罗杰, 等. 原发性醛固酮增多症 46 例报告[J]. 中日友好医院学报, 2002, 16(3): 149-151
- 22 Han QH, Wei JX, Zhang XP, et al. Transperitoneal laparoscopic proceduce for primary aldosteronism: report of 47 cases[J]. Clin Med, 2006, 26(4): 3-4
- 23 Huang CW, Lee BC, Liu KL, et al. Preoperative nonstimulated adrenal venous sampling i ndex for predicting outcomes of adrenal ectomy for unilateral primary aldosteronism [J]. J Formosan Med Assoc, 2020, 119(7): 1185 1192
- 24 马建强,李平,张敏,等. 原发性醛固酮增多症手术预后及影响 高血压改善的相关因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016, 32(3):201-205
- 25 康冬淑. 肾上腺腺瘤型原发性醛固酮增多症 44 例临床特点分析 [D]. 福州:福建医科大学,2018:12-15
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomi zed studies in Meta analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605
- 27 李南方, 骆秦. 原发性醛固酮增多症患者心脏电生理改变相关研究[J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2019, 19(31): 113
- 28 骆秦,努尔古丽·买买提,努尔布维·吐尔逊,等. 原发性高血压患者血浆肾素活性,血管紧张素Ⅱ及醛固酮水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 新疆医学,2019,49(6):555-558,565
- 29 张瑜,汪迎春,李南方,等.不同类型原发性醛固酮增多症患者合并脑血管意外的临床分析[J].中华高血压杂志,2018,26
  (2):174-177

(收稿日期: 2021-01-13) (修回日期: 2021-03-11)

(接第63页)

- 14 Zhang Z, Ouyang G, Wang P, et al. Safe standard remnant liver volume after hepatectomy in HCC patients in different stages of hepatic fibrosis [J]. BMC Surg, 2021, 21(1):201-206
- 15 Yang J, Tao HS, Cai W, et al. Accuracy of actual resected liver volume in anatomical liver resetions guided by 3 dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging [J].
  J Surg Oncol, 2018, 118 (7):1081 1087
- 16 Ma J, Geng XP. Application of three dimensional visualization technique in preoperative planning of complex primary liver cancer [J].
  Chin Jou Hepat Surg: Electronic Edition, 2016, 5(2): 72 76
- 17 张树庚,刘连新. 吲哚菁绿荧光融合影像引导技术在腹腔镜肝切除中的应用及展望[J]. 中华肝胆外科杂志,2019,25(2):129-131

(收稿日期:2021-03-31)

(修回日期:2021-04-07)