

经导管肾上腺消融治疗难治性继发性高血压*

祝之明¹ 孙芳¹

[摘要] 原发性醛固酮增多症(PA)是继发性高血压的常见原因之一,其靶器官损害及心脑血管风险较原发性高血压更为严重,但相当部分 PA 患者存在药物疗效差或不能耐受,又不适合手术的难题,经导管肾上腺动脉消融有效解决了这一临床瓶颈问题。

[关键词] 原发性醛固酮增多症;经导管肾上腺消融术;难治性高血压

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.08.001

[中图分类号] R544.1 [文献标志码] C

Catheter-based adrenal ablation remits resistant secondary hypertension

ZHU Zhiming SUN Fang

(Department of Hypertension and Endocrinology, Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Daping Hospital, Army Medical University of PLA, Chongqing Institute of Hypertension, Chongqing, 400042, China)

Corresponding author: ZHU Zhiming, E-mail: hbpcms@sina.com

Abstract Primary aldosteronism(PA) is one of the common causes of secondary hypertension, and its target organ damage and cardio-cerebrovascular risks are more severe than primary hypertension. However, a considerable number of PA patients suffer from poor medical efficacy or intolerance, and are not suitable for surgery. Transcatheter adrenal artery ablation effectively solves this clinical bottleneck problem.

Key words primary aldosteronism; adrenal ablation; resistant hypertension

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA),又称原醛症,是指肾上腺皮质自主分泌过量醛固酮,导致肾素-血管紧张素系统被抑制,患者出现以高血压伴或不伴低血钾为主要特征的临床综合征。依据肾上腺病理及影像学检查,PA分为醛固酮瘤(约占30%)及特发性醛固酮增多症(特醛症,约占60%)。PA已是一种常见病,5%~10%的原发性高血压或15%~20%的难治性高血压患者被诊断为PA^[1-2]。目前,我国高血压患病率达27.5%,初步估计我国PA患者超2 000万,与冠心病患者数相当,已成为最常见的难治性继发性高血压。

1 PA治疗的现状

国内外高血压人群PA筛查率不足1%^[3],以致大量PA患者仍按普通高血压诊治。与年龄、性别和血压匹配的原发性高血压患者相比,PA患者的脑卒中、冠心病、心房颤动、心肌肥厚和心力衰竭的风险增加2~3倍,以及糖尿病和代谢综合征发

生的风险分别增加1.33和1.53倍^[4-5]。因此,早期诊治PA对预防远期心脑血管事件十分重要。目前国内外指南推荐醛固酮瘤及单侧肾上腺增生经肾上腺静脉采血(adrenal vein sampling, AVS)证实有优势分泌的PA患者首选腹腔镜下单侧肾上腺切除术。手术治疗可以有效控制血压,显著减少血醛固酮水平、PA相关并发症和靶器官损害,以及停药或减少药量和种类,从而提高患者生活质量及改善预后。特醛症首选药物治疗,推荐使用盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA),如螺内酯、依普利酮,必要时联合糖皮质激素及保钾利尿药(阿米洛利、氨苯蝶啶)^[1,6]。但药物治疗有以下问题:首先,可选用药物少,MRA降压效果较弱;其次,长期MRA治疗不能减少PA患者远期心脑血管事件的风险^[5,7];第三,药物不良反应多,如高血钾、男性出现乳房发育及性功能减退、女性发生月经紊乱和乳房刺痛等,导致患者依从性差^[8-9];第四,MRA仅在受体水平阻断其作用,但并不能减少血醛固酮水平^[10];第五,新型MRA如非奈利酮^[11],醛固酮合酶抑制剂如Baxdrostat^[12],尚无治疗PA的报道。PA手术

*基金项目:国家自然科学基金(No:81920108010)

¹陆军军医大学大坪医院高血压内分泌科 代谢性血管病重庆市重点实验室 重庆市高血压研究所(重庆,400042)

通信作者:祝之明, E-mail: hbpcms@sina.com

治疗也有局限性,手术仅适用于约 30% 的单侧优势分泌的 PA 患者,术后仅使 37% PA 患者的高血压达到临床治愈,6%~16% PA 患者的生化异常仍不能改善^[13-15]。部分 PA 患者担心手术风险而不愿手术。有报道约 27% 的 PA 患者肾上腺切除术后会出现肾上腺功能减退^[16],9.9%~19.7% 的患者发生肾功能减退^[8]。

2 经导管肾上腺消融治疗 PA

除传统药物干预和手术治疗外,近 20 年来以影像学技术引导下的经皮射频热凝、微波热灼、低温冷冻、肾上腺动脉化学栓塞等消融技术治疗醛固酮瘤引起关注^[17-18]。各种消融技术是利用物理温度变化或化学溶剂的侵蚀凝固蛋白导致肾上腺细胞的死亡和溶解,从而减少醛固酮的分泌。经皮肾上腺消融术与 MRA 治疗相比的最大优点是能减少血醛固酮的水平及药物用量,安全有效且不良反应少,弥补了 PA 传统治疗的不足。影像引导的物理消融需全身麻醉,要求肾上腺瘤体>1 cm,邻近组织无大血管;术后少数患者发生气胸、腹膜后血肿、肾功能损害、肾上腺皮质功能减退等^[19]。经导管化学消融只需局部麻醉,有无肾上腺影像改变均适合,术后不良反应及并发症少,无水乙醇常作为首选栓塞剂。手术难点在于肾上腺动脉的超选,因血管较细,时有解剖变异,操作有一定难度。

经导管肾上腺消融/栓塞治疗醛固酮瘤或特醛症的疗效评估,依 primary aldosteronism surgical outcomes(PASO)标准,其血压完全控制率为 25%~46%,部分缓解率为 36%~58%;生化完全控制率为 41.4%~67.6%,部分缓解率为 17.2%~32.7%;术后 PA 患者血醛固酮水平明显降低、降压药物限定日剂量明显减少^[20]。随机对照试验表明,81% 接受经导管肾上腺消融治疗的 PA 患者的高血压和生化指标得以完全或部分缓解,与药物治疗相比,肾上腺消融治疗降低血醛固酮水平和减少用药量方面的效果更优^[21]。与腹腔镜下单侧肾上腺切除术比较,经导管肾上腺消融术不会引起严重的并发症,也未导致皮质功能减退,且对肾功能有改善作用^[8,22],安全及术后恢复快。

PA 肾上腺消融治疗之前,必须行 AVS,不能仅依据肾上腺影像学改变而消融,许多研究证实 AVS 与肾上腺影像学的符合率仅约 50%,术前 AVS 主要明确患者是单侧优势还是双侧等势分泌,进行有目的消融,减少并发症。PA 肾上腺消融术的适应证如下:①有外科手术指征,但不愿手术及 MRA 治疗者;②无外科手术指征,MRA 治疗效果不佳或无法耐受药物不良反应者;③外科手术已切除一侧肾上腺,仍呈现 PA 症状与体征,且对 MRA 疗效不佳的患者^[20,23-25]。其禁忌证主要为造影剂或栓塞剂(如乙醇)严重过敏、重度肾功能不全

[估测肾小球滤过率(eGFR)<45 mL/min/1.73 m²]、严重心功能不全、主动脉夹层、脑血管结构异常有出血风险、血压>180/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、凝血功能障碍、妊娠期或哺乳期妇女^[23]。

目前经导管肾上腺消融术无统一术式,主要流程为导管经桡动脉或股动脉入路,随后以导丝引导送入导引导管,于 12 胸椎及第 1 腰椎水平行血管造影了解病变肾上腺的主要供血动脉的分布走向,肾上腺一般由肾上腺上、中、下 3 支动脉供血,但时有解剖变异。确认肾上腺动脉血管走行后,以导丝配合微导管或 OTW 球囊超选肾上腺动脉,经微导管造影确保微导管头端选择性置于病变部位的肾上腺动脉内并已阻塞进入靶部位的血流。对于肾上腺动脉较粗大微导管无法阻塞动脉血流的情况,可以选择经整体交换型球囊封堵血管后直接推注 1~3 mL 无水乙醇。栓塞后 5 min 左右复查肾上腺动脉造影,如肾上腺动脉内无前向造影剂通过表明该供血动脉栓塞成功,如仍有前向造影剂通过,需重复之前的操作再次行栓塞治疗,直至目标肾上腺动脉无血流通^[18,22,26-27]。术中患者血压升高、心率加快较常见,术中应密切观察患者的生命体征及反应。经导管肾上腺消融术中常见并发症,如栓塞剂可引起迷走神经反射,心率减慢、心律不齐等症状,血压急剧升高可能导致脑血管意外。消融术后主要有腹部及腰背部疼痛、恶心、呕吐等反应,这些症状大多可自行缓解或对症治疗。肾上腺动脉和其他重要脏器可能有共干或交通支(例如脊髓、胰腺等),如术后出现不能缓解的左上腹疼痛,应警惕有无急性胰腺炎的可能,如出现肢体感觉或运动障碍,应注意是否消融血管选择错误造成脊髓损伤。

3 经导管肾上腺消融治疗 PA 的疗效评估

PA 肾上腺消融治疗的疗效评估建议参照外科肾上腺切除术的疗效评估(PASO)标准,分为临床及生化的完全、部分和无缓解,临床缓解主要为血压的改变,而生化缓解包括血钾水平、血醛固酮与肾素比值(ARR)等。PA 消融术后随访参照 PASO 标准,建议在术后 6 及 12 个月进行评估,根据血压及血生化的改变进行治疗方案的调整。对于消融治疗效果不理想的 PA 患者,可推荐患者行病变侧腹腔镜肾上腺全切术或再次行肾上腺消融治疗^[28-29]。美国临床内分泌协会、欧洲内分泌临床实践指南、意大利高血压临床实践指南均推荐射频、低温、经导管化学消融可用于治疗单侧肾上腺病变的 PA(Ⅱ类推荐,证据 B 级)^[30-31]。亚洲肾上腺瘤消融专家共识及日本内分泌学会原发性醛固酮增多症诊断和治疗临床实践指南 2021 指出,当患者不愿手术或不能全身麻醉时,肾上腺消融术有望成

为一种替代治疗方法^[32]。国内也有多个学术组织推荐 PA 肾上腺消融术可作为不接受传统 PA 治疗的选择^[33-35]。

近 10 余年去肾交感神经(renal denervation, RDN)治疗难治性原发性高血压颇受关注,但肾上腺消融术与 RDN 在临床适应证、原理及评估方面有显著差别(表 1),肾上腺消融术更适合于治疗肾上腺疾病相关的难治性高血压^[20,36]。肾上腺疾病本质属于内分泌专业范畴,PA 的诊断与治疗流程应遵循其临床实践指南。目前该治疗多由放射介入科或高血压科或心内科独立开展,由于专业性局限性,在 PA 筛查方面不够规范,一些重要的检查结果缺如,如术前缺乏 AVS 或 AVS 结果不可靠,缺

乏长期随访观察。因此,建议拟开展此项技术的团队实行多学科协作,做好规范评估、精准消融、综合管理和定期随访,这对提高远期疗效至关重要^[20,24-25]。目前尚缺乏消融术后组织病理学的结果和远期预后的报道,PA 的肾上腺消融治疗仍需开展多中心随机对照试验,以进一步验证其安全性与有效性,从而筛选出潜在的获益病患群体。

总之,PA 患病率高,危害性大,临床治疗尚存在瓶颈。对于不适宜药物及手术治疗的 PA 患者,肾上腺消融术是一种新的治疗选择。目前,该治疗措施既有共识,也有争议^[25],需积极实践,不断发展完善,更好服务于临床实践。

表 1 RDN 与肾上腺消融术治疗难治性高血压的比较
Table 1 Comparison of RDN and adrenal ablation in treatment of resistant hypertension

项目	RDN	肾上腺消融术
适应证	难治性原发性高血压	难治性继发性高血压
血压	下降	下降
特异评价指标	交感神经活性	血肾上腺激素水平
治疗原理	抑制交感神经兴奋	减少肾上腺激素过多释放
技术方法	肾脏血管周围神经物理或化学消融	术前需行 AVS 确定优势侧,射频或经导管消融肾上腺
术后降压药	减量及减种类	减量及减种类,25%停药
不良反应	弥漫性动脉收缩、水肿和血栓,热损伤,如夹层	背腹部疼痛及消化道不适
指南或专家共识推荐	适合降压药治疗无效的难治性高血压	Ⅱ B,适合不能耐受药物治疗和无手术适应证者
治疗失败后的处理措施	寻求其他治疗方法	再次消融或外科手术切除病变肾上腺

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

[1] 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.
[2] Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(1):10-20.
[3] Funder JW, Carey RM. Primary aldosteronism: where are we now? where to from here? [J]. Hypertension, 2022, 79(4):726-735.
[4] Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(1):41-50.
[5] Hundemer GL, Curhan GC, Nicholas Y, et al. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically

treated primary aldosteronism [J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(8):768-774. .
[6] 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):727-736.
[7] Chang YH, Chung SD, Wu CH, et al. Surgery decreases the long-term incident stroke risk in patients with primary aldosteronism [J]. Surgery, 2020, 167 (2): 367-377.
[8] Lai ZQ, Fu Y, Liu JW, et al. The impact of superselective adrenal artery embolization on renal function in patients with primary aldosteronism: a prospective cohort study[J]. Hypertens Res, 2024, 47(4):944-958.
[9] Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives [J]. J Intern Med, 2019, 285(2):126-148.
[10] Stavropoulos K, Papadopoulos C, Koutsampasopoulos K, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Primary Aldosteronism[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24 (46):5508-5516.
[11] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 di-

- abetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252-2263.
- [12] Freeman MW, Bond M, Murphy B, et al. Results from a phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(1):108-118.
- [13] Katabami T, Fukuda H, Tsukiyama H, et al. Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(7):1513-1520.
- [14] Turcu AF, Multifocal TY, Asymmetric Bilateral Primary Aldosteronism Cannot be Excluded by Strong Adrenal Vein Sampling Lateralization: An International Retrospective Cohort Study[J]. *Hypertension*, 2024, 81(3):604-613.
- [15] Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9):689-699.
- [16] Lee JY, Kim H, Kim HW, et al. Incidence of acute kidney injury after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism [J]. *Electrolyte Blood Press*, 2019, 17(2):45-53.
- [17] Sacks BA, Sacks AC, Faintuch S. Radiofrequency ablation treatment for aldosterone-producing adenomas [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(3):169-173.
- [18] Fowler AM, Burda JF, Kim SK. Adrenal artery embolization: anatomy, indications, and technical considerations[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(1):190-201.
- [19] Liang KW, Jahangiri Y, Tsao TF, et al. Effectiveness of thermal ablation for aldosterone-producing adrenal adenoma: a systematic review and meta-analysis of clinical and biochemical parameters[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(9):1335-1342. e1331.
- [20] 祝之明, 伍豪. 原发性醛固酮增多症的治疗有无第三条路可走? [J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(11):1126-1129.
- [21] Zhao Z, Liu X, Zhang H, et al. Catheter-based adrenal ablation remits primary aldosteronism: a randomized medication-controlled trial[J]. *Circulation*, 2021, 144(7):580-582.
- [22] Zhang H, Li Q, Liu X, et al. Adrenal artery ablation for primary aldosteronism without apparent aldosteronoma: An efficacy and safety, proof-of-principle trial [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(9):1618-1626.
- [23] 祝之明, 赵志钢, 张和轩, 等. 肾上腺消融术治疗原发性醛固酮增多症相关难治性高血压: 技术关键与应用前景[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(10):951-956.
- [24] 祝之明. 经导管肾上腺消融术治疗原发性醛固酮增多症相关高血压: 现状与展望[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2022, 30(7):503-507.
- [25] 祝之明. 经导管肾上腺消融术治疗原发性醛固酮增多症的争议与共识[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(11):1004-1007.
- [26] Ginat DT, Saad WE, Turba UC. Transcatheter renal artery embolization for management of renal and adrenal tumors[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2010, 13(2):75-88.
- [27] Dong H, Zou Y, He J, et al. Superselective adrenal arterial embolization for idiopathic hyperaldosteronism: 12-month results from a proof-of-principle trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(Suppl 2):976-981.
- [28] Sun F, Liu X, Zhang H, et al. Catheter-based adrenal ablation: an alternative therapy for patients with aldosterone-producing adenoma[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(1):91-99.
- [29] Inoue H, Nakajo M, Miyazono N, et al. Successful therapeutic embolization of aldosteronoma using absolute ethanol[J]. *Radiat Med*, 1993, 11(6):256-259.
- [30] Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism[J]. *Int J Cardiol Hypertens*, 2020, 5:100029.
- [31] Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(4):G1-G46.
- [32] 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.
- [33] 中国医师协会介入医师分会肿瘤消融专业委员会, 中国临床肿瘤学会肿瘤消融治疗专家委员会. 影像引导下肾上腺肿瘤消融治疗专家共识(2019版)[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(15):1123-1132.
- [34] 国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室学术委员会, 李南方, 骆秦. 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.
- [35] Tseng CS, Chan CK, Lee HY, et al. Treatment of primary aldosteronism: Clinical practice guidelines of the Taiwan Society of Aldosteronism[J]. *J Formos Med Assoc*, 2024, 123(Suppl 2):S125-S134.
- [36] 闫振成, 江南, 张和轩, 等. 经导管肾上腺消融术治疗库欣综合征相关性高血压[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(11):1152-1159.