

原发性醛固酮增多症外科治疗新进展

李仙, 黄志红

(广西医科大学第七附属医院泌尿外科, 广西 梧州 543000)

E-mail: lixianchy100@foxmail.com

关键词: 醛固酮增多症; 腹腔镜

中图分类号: R586.24

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2014)01-0087-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.053

原发性醛固酮增多症(Primary hyperaldosteronism, PHA)是继发性高血压最常见的病因^[1],在继发性高血压中可占到17%~23%^[2]。PHA(下文也简称为原醛症)患病率与高血压严重程度成正比,高血压1级(19.29~21.15/11.97~13.17 kPa)者 PHA 约 1.99%;高血压2级(21.28~23.81/13.30~14.50 kPa)者约 8.02%;高血压3级(\geq 23.94/14.63 kPa)约 13.2%,顽固性高血压者 PHA 的发生率可达到 17%~20%,发病年龄高峰为 30~50 岁。研究表明 PHA 所引起的高血压患者与原发性高血压相比,对靶器官的损害要更严重,PHA 心脑血管病变的发生率和死亡率高于相同程度的原发性高血压,因此 PHA 的早期诊断及治疗非常重要。1992 年 Gagner 等应用腹腔镜技术切除肾上腺肿瘤获得成功,二十多年来腹腔镜手术治疗肾上腺疾病取得较为满意结果,目前已经成为醛固酮腺瘤等 PHA 外科首选治疗方法。相对于开放手术,腹腔镜手术创伤微小,术后恢复快,围手术期并发症少,缩短住院时间上有很大优势^[3]。适宜外科治疗的 PHA,腹腔镜入路可经腹腔和经腹膜后,两种路径各有利弊。无腹腔镜手术史患者经腹腔路径容易建立气腹,可获得满意的操作空间及手术视野,可以从容结扎肾上腺中央静脉,减少手术大出血;如果怀疑癌变,分离肾上腺肿瘤前,还可以快速探查整个腹腔了解有无腹腔转移及其他病变。有过腹膜炎、腹腔镜手术史患者应用腹腔路径很困难,建立气腹时容易损伤腹腔脏器。经腹膜后入路进入后腹腔,避免了对腹腔脏器的干扰以及腹腔脏器干扰手术视野,目前建立后腹腔镜空间程序简化,尤其是在后腹腔解剖结构新发展的解剖性后腹腔镜下肾上腺切除术^[4](ARA),具有术野清晰、出血少、手术时间短和并发症少等优点。近年有研究表明^[5]两种手术路径均安全可靠,无明显优劣者。

1 醛固酮腺瘤(Aldosterone-producing adenomas, APA)

临床表现典型,曾认为占 PHA 的 60%~70%,但血浆醛固酮/肾素活性比值(ARR)用于筛查后其比例下降,约占 40%~50%^[6]。单侧占 90%,其中左侧多见,双侧约占 10%。肿瘤病理解剖呈圆形、橘黄色,一般较小,仅 1~2 cm 左右,电镜下瘤细胞呈球状带细胞特征。直径 $<$ 0.5 cm 者,在病理上难与结节性增生相鉴别,直径 $>$ 3~4 cm 者应警惕肾上腺醛固酮腺瘤的可能。APA 推荐首选腹腔镜肾上腺肿瘤切除术,并尽可能保留正常肾上腺组织^[7],即腺瘤剜除术,如疑多发性 APA 者,推荐患侧肾上腺全切除术^[8]。众多研究证实腹腔镜与开放手术疗效一致,开放手术因切口大、部位深、创伤大被腹腔镜术逐步替代,少量报道微创内镜术^[9]切除肾上腺瘤也取得较好疗效,即开放小切口配合内镜进行肾上腺瘤切除术。传统的手术方式主张患侧肾上腺全切,随螺旋 CT、MRI 等影像学技术发展,对 APA 定位诊断更准确,可行肾上腺部分切除术,肾上腺部分切除术有手术切除范围小、时间短、减少患者创伤、术后无需激素替代的优势。Fischer 等^[10]认为,保留肿瘤以外正常肾上腺仍是应该的,否则以后患侧肾上腺有病变需要全切除时将出现皮质功能低下,需终身激素替代治疗。Kaye 等^[11]分析了 174 例行肾上腺部分切除术的 APA 患者,和单侧肾上腺全切对比研究,两者手术时间、出血量、手术并发症并无明显的区别,前者术后血压恢复正常或改善者占 94%,其中仅有 3%的患者在平均 113 个月时复发。APA 部分切除术的复发可能和已经存在周围的微小腺瘤术后逐渐长大有关,也有可能是保留正常肾上腺再发腺瘤引起,肾上腺腺瘤常伴发结节样增生,如果术中未

能同时切除结节样增生也是复发重要原因之一。对于肾上腺腺瘤的切除范围,目前仍存在较大的争议。近年尽管 CT、MRI 等影像学技术诊断得到很大提高,但在醛固酮微小瘤体定位诊断有时仍显局限,单纯行肾上腺部分切除术,有可能将肾上腺其他部位已经存在的微小病灶忽略,导致术后不久又复发。甚至有一些学者认为肾上腺周围脂肪内存在异位的肾上腺微小腺瘤,所以建议行患侧肾上腺全切术同时尽可能将肾上腺周围脂肪一并切除,以便减少复发的概率。直径 \leq 6 cm 的肾上腺腺瘤,无论肾上腺全切或部分切除术,经腹腔路径或腹膜后路径腹腔镜术均是金标准。开展腹腔镜技术早期认为腹腔镜适用于肾上腺肿瘤直径不大于 6 cm 的良性肿瘤,担心肿瘤体积太大可能会延长手术时间并增加术中出血的风险,然而随着腹腔镜技术发展和完善,近年已经拓宽了腹腔镜肾上腺切除术的手术指征。Kazaryan 等^[12]报道了 242 例腹腔镜肾上腺切除术,42 例肿瘤直径均 $>$ 6 cm,其中 24 例直径在 8 cm 以上,10 例直径甚至在 10 cm 以上,术后结果显示,除了手术时间、手术出血量轻微延长和增加外,并无围手术期并发症及预后的统计学差异,因此认为肾上腺肿瘤直径 $>$ 6 cm 并不是腹腔镜手术的禁忌证。APA 术后 100%的患者血钾正常、血压改善,有 35%~60%高血压治愈^[13],不再需服用降压药物,80%的患者均于术后 1 个月内血压正常或下降接近正常并稳定,其余的血压下降一般不会超过 6 个月,但也有在术后 1 年内继续下降好转者。

2 单侧肾上腺增生(Unilateral adrenal hyperplasia, UNAH)

具有典型的原醛症表现,病理多为单侧或以一侧肾上腺结节性增生为主。UNAH 症状的严重程度较 APA 轻,可能是 APA 的早期或 IHA 发展到一定时期的变型。其比例只占原醛症 1%~2%。随着螺旋 CT、MRI 等影像学技术发展,肾上腺微小肿瘤也能定位诊断,肾上腺结节样增生常被检查出来,近年发现肾上腺结节样增生在 PHA 中的比例正在逐渐升高。肾上腺结节样增生主要特点:大小不一的结节突出于肾上腺皮质表面,结节周围无明显包膜,结节可突入到束状带或肾上腺周围脂肪内,结节周围肾上腺皮质无弥漫性的增厚。Enberg 等^[14]通过原位杂交发现肾上腺结节样增生可能是分泌过量醛固酮的潜在来源。有学者通过肾上腺静脉采血发现肾上腺结节样增生的生化表现与肾上腺醛固酮瘤相似^[15],这说明肾上腺结节样增生引起高血压的原因可能为增生的结节过量分泌醛固酮所致。Funder 等^[16]建议 UNAH 醛固酮优势分泌侧行腹腔镜肾上腺全切术。Walz 等^[17]报道了 56 例 UNAH 患者腹腔镜肾上腺切除术,平均随访 5 年,结果 UNAH 腹腔镜术后高血压治愈或改善者占 80%,治疗效果较满意。较多研究表明,单侧肾上腺结节样增生患者,腹腔镜行单侧肾上腺全切除术可以完全达到生化指标的治愈,高血压的治愈及改善率可以达到 80%以上。

3 特发性醛固酮增多症(Idiopathic hyperaldosteronism, IHA)

是最常见的原醛症临床亚型,症状多不典型,病理为双侧肾上腺球状带增生。曾认为 IHA 只占 PHA 的 10%~20%,但 ARR 用于筛查后,其比例显著增加,约 60%左右。IHA 与垂体产生的醛固酮刺激因子有关,对血管紧张素敏感,肾素虽受抑制,但肾素对体位改变及其他刺激仍有反应,醛固酮分泌及临床表现一般较腺瘤轻。双侧肾上腺增生引起的 PHA,传统接受醛固酮拮抗剂治疗为主,醛固酮拮抗剂治疗效果肯定,但需长期服用醛固酮拮抗剂,而且会产生很多明显的不良反应,较

多患者单纯依靠醛固酮拮抗剂无法将血压控制在正常范围内。目前无论内分泌科医生或泌尿外科医生多数均认为 IHA 原发病灶可能位于垂体,因此单侧肾上腺全切除术并不能达到很好的治疗效果,双侧肾上腺全切除术也许达到较好治疗效果,但又会导致终身激素替代治疗。近年由于腹腔镜微创技术在肾上腺手术中普及,对 IHA 的外科手术治疗出现了较多的研究,其中包括单侧肾上腺全切除术、双侧肾上腺次全切除术、一侧肾上腺全切+对侧肾上腺次全切术等,报道治疗效果差异很大,对于双侧肾上腺增生患者如何决定手术切除范围,目前尚无统一的意见。就目前腹腔镜技术发展成熟度而言分期或同时进行双侧肾上腺全切除术并非难事,创伤也不大,术后改善血压疗效也十分确切,但是其缺点在于术后可能出现 Addison 综合征,需要终生激素替代治疗^[18],尽管报道中因为激素不足或服用激素导致严重并发症的概率并不高,但是也有患者在发生意外或创伤时因激素不足出现肾上腺功能低下,严重者可出现肾上腺危象导致死亡,所以进行双侧肾上腺全切除术应该谨慎。吴瑜璇等^[19]报道 39 例 IHA 患者行腹腔镜单侧肾上腺全切除术取得良好效果,并提出 IHA 手术指征:药物治疗不能控制,或药物剂量过大、副作用严重者;临床上增生结节与腺瘤不能区别者。Sukor 等^[20]报道一组 IHA 病例实施了腹腔镜单侧肾上腺全切除术,其中有 15% 的患者术后高血压痊愈,20% 的患者术后高血压好转,术后血压控制率比术前明显提高,血浆醛固酮和醛固酮肾素比值较术前明显下降。IHA 病例行腹腔镜单侧肾上腺全切除术简单而且微创,其中有 35% 的患者术后血压可达到正常或者好转,其中大部分患者术后可以显著降低血浆醛固酮浓度,从而减轻对心脏、肾脏等的靶器官的损害。也有一些学者尝试行腹腔镜双侧肾上腺次全切除术,邢念增等^[21]报道 2 例 IHA 取得良好疗效,随访 2 年未复发,但文献报道病例不多,文献未发现成功大宗病例报道。目前理论上均认为 IHA 与垂体产生的醛固酮刺激因子有关,所以上述各种肾上腺手术方式治疗很难取得满意疗效,腹腔镜有放大作用,但术中如何保证保留的肾上腺组织为正常而非病变的组织是十分困难的,这一系列的问题都需要继续研究解决。

4 肾上腺醛固酮瘤 (Aldosterone-producing cancer, APC)

临床罕见,约占原醛症 1%,肿瘤直径常 >5 cm,形态不规则,进展快,对手术、药物和放射治疗疗效均不理想,术后复发率约 70%,手术后 5 年生存率 52%。CT 或 MRI 影像学和多数恶性肿瘤类似,APC 多为分叶状,轮廓不规则,边缘与周围粘连严重,病灶密度不均匀,多有坏死、钙化灶,肿瘤周围明显强化。肾上腺癌恶性程度高,一经诊断多主张外科手术,目前腹腔镜技术发展较完善、成熟,经腹腔镜行肾上腺癌切除多能顺利完成手术,肾上腺癌的包膜较薄,恶性肿瘤周围血管十分丰富,肿瘤组织很脆,腹腔镜手术操作时很容易引起肿瘤破裂大出血,腹腔种植转移可能性大,导致切除不干净术后容易复发,所以手术开始时尽量可能首先结扎肾上腺中央静脉和其他大血管。Kazaryan 等^[12]报道肾上腺癌腹腔镜术和开放术对比研究,发现两组手术病人近期随访结果并无统计学差异,但手术出血量、住院时间、并发症有统计学差异,前者优于后者。因此对于精确把握适应证的 APC 患者,采用腹腔镜手术治疗是可行的。另外一些学者认为随着肿瘤的增大,恶性程度会增加,对于那些肿瘤已经严重侵犯周围组织、肿瘤血管较难控制、术中分离困难、出血严重的患者应不失时机地转为开放手术^[22],不应勉强进行腹腔镜手术治疗。

综上所述,APA、UNAH 因疗效确切,推荐腹腔镜手术治疗,IHA 腹腔镜术后部分病人取得较好疗效,但需谨慎选择手术病例,原醛症还有其他病因不明临床亚型,期待病因学的进一步研究,早期筛查出适宜外科手术而达到治愈的病例。

参考文献:

[1] Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(11):2293-3000.

[2] Gordon RD, Stowasser M. Primary aldosteronism: the case for screening[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2007, 3(1):582-583.

[3] Kumar S, Bera MK, Vijay MK, et al. Laparoscopic adrenalectomy: A single center experience[J]. J Minim Access Surg, 2010, 6(4):100-105.

[4] 张旭,傅斌,郎斌,等.后腹腔镜解剖性肾上腺切除术[J].中华泌尿外科杂志,2007,28(1):5-8.

[5] Li QY, Li F. Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytoma: retroperitoneal approach versus transperitoneal approach[J]. J Endourol, 2010, 24(9):1441-1445.

[6] Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding[J]. Mol Cell Endocrinol, 2004, 217(1-2):33-9.

[7] 杨庆,李汉忠.后腹腔镜下保留肾上腺手术治疗腺瘤型原发性醛固酮增多症[J].中华泌尿外科杂志,2008,29(11):736-739.

[8] Calvo-Romero JM, Ramos-Salado JL. Recurrence of adrenal aldosterone-producing adenoma[J]. Postgrad Med J, 2000, 76(893):160-161.

[9] 陈杰祥,缪克红.微创内镜与腹腔镜行肾上腺肿瘤切除术临床对比观察[J].右江民族医学院学报,2005, 27(3):348-349.

[10] Jeschke K, Janetschek G, Peschel R, et al. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique, and results[J]. Urology, 2003, 61(1):69-72.

[11] Kaye DR, Storey BB, Pacak K, et al. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors[J]. J Urol, 2010, 184(1):18-25.

[12] Kazaryan AM, Marangos IP, Rosseland AR, et al. Laparoscopic adrenalectomy: Norwegian single-center experience of 242 procedures[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2009, 19(2):181-189.

[13] Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism[J]. World J Surg, 2005, 29(2):155-159.

[14] Enberg U, Volpe C, Hoog A, et al. Postoperative differentiation between unilateral adenoma and bilateral adrenal hyperplasia in primary aldosteronism by mRNA expression of gene CYP11B2[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(1):73-85.

[15] Novitsky YW, Kercher KW, Rosen MJ, et al. Clinical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for. Lateralizing nodular hyperplasia[J]. Surgery, 2005, 138(6):1009-1016.

[16] Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(9):3266-3281.

[17] Walz MK, Gwosdz R, Levin SL, et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy in Conn's syndrome caused by adrenal adenomas or nodular hyperplasia[J]. World J Surg, 2008, 32(5):847-853.

[18] Takata MC, Kebebew E, Clark OH, et al. Laparoscopic bilateral adrenalectomy: results for 30 consecutive cases[J]. Surg Endosc, 2008, 22(1):202-207.

[19] 吴瑜璇,祝宇.特发性醛固酮增多症手术是否必要?[J].中华内分泌杂志,2005(21):475-476.

[20] Sukor N, Gordon RD, Ku YK, et al. Role of Unilateral Adrenalectomy in Bilateral Primary Aldosteronism: a 22-year single center experience[J]. J Clin Endocrinol

Metab, 2009, 94(7):2437-2445.

- [21] 邢念增, 王建文, 闫勇, 等. 腹腔镜双侧肾上腺次全切除术治疗原发性醛固酮增多症[J]. 中国内镜杂志, 2007(13):1107-1110.

- [22] 孙传玉, 夏国伟, 徐可, 等. 腹腔镜肾上腺切除术[J]. 临床泌尿外科杂志, 2009(24):812-816.

收稿日期:2013-10-30;修回日期:2013-11-18

维持性血液透析患者并发感染性心内膜炎 1 例

曾巧, 周瑞玲

(广西南宁市第一人民医院, 广西南宁 530022 E-mail: zengqiao2012@qq.com)

关键词: 肾透析; 导管相关性感染; 心内膜炎; 细菌性

中图分类号: R459.5

文献标识码: C

文章编号: 1001-5817(2014)01-0089-01

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.048

近年来由于维持性血液透析患者快速增长, 使用透析导管作为血管通路的患者比例明显升高, 因此透析患者由导管感染所导致的感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)的发病率也有升高的趋势^[1]。肾内科医生应重视发生 IE 的危险因素, 以期早诊断、早治疗, 降低患者病死率。

1 临床资料

1.1 病史 患者男性, 26岁。因“维持血液透析6个月, 发热2天”于2012年10月25日入院。2012年4月患者在当地医院诊断“慢性肾小球肾炎, 尿毒症期”, 行右股静脉临时置管开始血液透析(hemodialysis, HD)治疗(2次/周)。2012年9月中旬患者HD治疗中出现畏寒、寒战, 考虑导管相关感染予拔管(拒绝血培养检查)。患者因颈内静脉置管、动静脉内瘘手术失败且不能耐受直接穿刺, 10月5日再次行右股静脉临时置管, 置管后血流量差, 多次导管内溶栓。此后患者诉乏力、头晕、纳差, 20日再次拔管。入院前2天患者出现发热, T 39℃, 伴畏寒、胸闷、心悸、气促, 无胸痛。既往无心脏病史。

1.2 入院查体 T 38.7℃, P 112次/分, R 25次/分, BP 21.28/14.63 kPa, 端坐位, 贫血貌, 全身皮肤无瘀斑; 双肺呼吸音粗, 闻及散在湿罗音; 心界左大, HR 112次/分, 律齐, 未闻及心脏杂音; 全腹无压痛, 肝脾未及; 双下肢中度凹陷性水肿。

1.3 实验室检查 血常规: WBC $24 \times 10^9/L$, N(%) 84%, Hb 80 g/L; 生生化: K 6.0 mmol/L, Cr 1443.9 $\mu\text{mol/L}$, BUN 28.81 mmol/L, CRP 161 mg/L; 心电图: 窦性心动过速、左室肥大、T波低平。胸片: 肺水肿、两肺感染; B超: 肝脾肿大, 双肾弥漫性病变, 双侧胸腔积液; 心脏彩超: 二尖瓣稍强回声(赘生物形成), 三尖瓣、二尖瓣轻度反流, 中度肺动脉高压(见图1)。

1.4 诊疗经过 入院后予克林霉素、舒普生抗感染。多次血培养均阴性。心胸外科专家会诊诊断: 感染性心内膜炎, 无手术条件。患者高热、反复发作急性左心衰并出现心尖部4/6级收缩期吹风样杂音。入院第13d, 病情加重转ICU治疗, 呼吸机辅助呼吸, 更换亚胺培南、利奈唑胺加强抗感染并行连续性血液净化治疗。

2 治疗结果

患者最终因感染过重, 出现多器官功能衰竭, 住院第25d死亡。

3 讨论

该患者年轻男性, 无心脏病史, 以高热、畏寒起病, 结合心脏彩超诊断IE明确。随着日益增多的各种侵入性检查、介入治疗、静脉导管的留置等使医源性获得IE越发常见^[2]。该患者曾有6个月股静脉临时透析导管使用及导管相关感染病史, 曾多次导管内溶栓, 因此考虑IE与透析导管的使用有关。

HD患者合并贫血、营养不良、代谢性酸中毒、免疫功能低下, 较普通人更易感染。皮肤的贯穿创口使机体预防感染的屏障遭到破坏。股静脉置管因穿刺位置靠近会阴较颈静脉置管更易感染。导管插入造成血管内皮损伤使得血中的纤维蛋白在置入24h后逐渐在表面沉积, 形成纤维蛋白鞘^[3](见图2), 该层纤维蛋白鞘成为病原微生物寄生的良好场所, 细菌在鞘内、外繁殖。HD治疗时血液流动使细菌及其毒性产物短时大

量进入体循环, 引起菌血症, 患者出现寒战、发热等全身中毒症状。



图1 心脏彩超: 二尖瓣前瓣

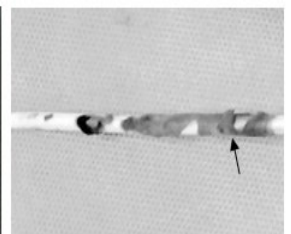


图2 导管表面沉积的纤维蛋白鞘

动静脉内瘘是目前推荐的永久性血管通路, 是患者的生命线^[4], 但部分患者因糖尿病、自身血管条件差等原因无法建立内瘘, 只能选择透析导管作为血管通路。但很多基层医院因患者经济条件、医疗技术有限等原因不得不延长临时导管的使用。临时导管长时间的放置虽然解决了患者血管通路问题, 却使导管相关性感染更易发生。HD患者并发IE病情往往急骤凶险, 常无手术治疗机会, 感染难以控制, 因心瓣膜和腱索急剧损害迅速发展为急性充血性心力衰竭导致死亡, 病死率高达30%~78%^[2]。因此医护人员在置管、换药时一定要严格遵守无菌操作原则, 尽可能降低感染概率^[5]。患者一旦出现导管相关感染的发热特征(即发热具有与HD治疗相关的周期性), 应立即行导管腔内及外周血培养检查, 并加强换药、抗生素封管, 同时全身抗生素治疗; 如果血培养阳性应立即拔除导管并根据药敏结果予足疗程全身抗生素治疗^[6]。对于无发热特征, 但置管时间较长并出现低热、营养不良、不明原因进行性贫血加重、神志淡漠、嗜睡等不典型症状的患者需提高警惕, 尽早治疗。

参考文献:

- [1] 邓万俊. 维持性血液透析患者感染性心内膜炎的研究进展[J]. 国外医学: 内科学分册, 2006, 33(2): 51-53.
- [2] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1454-1463.
- [3] 段青青, 张丽红, 王保兴. 中心静脉导管纤维蛋白鞘的组织病理学特点及发生机制的研究进展[J]. 中国血液净化, 2011, 10(9): 503-505.
- [4] 黄少红, 李长青, 许细惠, 等. 健康教育对维持性血液透析患者的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2010, 32(4): 638-639.
- [5] 叶朝阳. 中心静脉长期留置导管面临的挑战和对策[J]. 中国血液净化, 2011, 10(9): 465-467.
- [6] 朱紫瑜, 王祥瑞. 重视中心静脉导管相关血液感染[J]. 上海医学, 2009, 32(11): 1014-1016.

收稿日期:2013-05-20;修回日期:2013-11-19