

• 论著-研究报告 •

腹腔镜切除肾上腺醛固酮腺瘤的短期及长期随访研究

李慧¹ 卞晓洁² 叶定伟²

[摘要] 目的:探讨腹腔镜肾上腺切除术治疗肾上腺醛固酮腺瘤(aldoosterone-producing adenoma, APA)的短期和长期预后。方法:回顾性分析 2010 年 1 月—2018 年 12 月在复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科就诊的因 APA 接受腹腔镜肾上腺切除术患者的临床资料。收集患者的基线特征、生化参数、高血压及治疗相关情况、手术相关参数,术后 6 个月和 24 个月对所有患者进行随访,以确定生化参数的变化和高血压的临床缓解程度。结果:入组 61 例患者中,38 例接受了腹腔镜肾上腺全切术,23 例接受了腹腔镜肾上腺部分切除术。术前 55.7% 的患者存在高血压,49.2% 的患者存在低钾血症。术后患者的低钾血症均得到纠正。在术后 6 个月的随访中,52.9% 的患者高血压完全缓解,44.1% 的患者高血压部分缓解;在术后 24 个月的随访中,55.9% 患者高血压完全缓解,41.2% 患者符合部分缓解标准。结论:腹腔镜肾上腺切除术在短期内能够迅速地不同程度地缓解电解质紊乱及高血压异常并且长期持续缓解,是治疗 APA 安全、有效的方法。

[关键词] 肾上腺腺瘤;醛固酮;腹腔镜手术;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.03.010

[中图分类号] R736.6 **[文献标志码]** A

Short-term and long-term follow-up of laparoscopic adrenalectomy for adrenal aldosterone adenoma

LI Hui¹ BIAN Xiaojie² YE Dingwei²

(¹Department of Endocrinology, Naval Military Medical University Changhai Hospital, Shanghai, 200433, China; ²Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center)

Corresponding author: YE Dingwei, E-mail: dwyeli@163.com

Abstract Objective: To explore the short-term and long-term prognosis of laparoscopic adrenalectomy in the treatment of adrenal aldosterone-producing adenoma (APA). **Methods:** A retrospective analysis of 61 patients who underwent laparoscopic adrenalectomy for APA in the Department of Urology in Fudan University Shanghai Cancer Centre between January 2010 and December 2018 was addressed. The baseline characteristics, biochemical parameters, hypertension states, and surgery-related parameters of the patients were collected. All patients were followed up at 6 and 24 months after surgery to determine the changes in biochemical parameters and the degree of clinical remission of hypertension. **Results:** Thirty-eight patients underwent laparoscopic total adrenalectomy, and 23 patients underwent laparoscopic partial adrenalectomy. Before surgery, 55.7% patients were diagnosed of hypertension, and 49.2% of patients had hypokalemia. The postoperative hypokalemia of the patients was corrected. In the 6-month follow-up, 52.9% of patients had complete remission of hypertension, and 44.1% of patients had partial remission of hypertension. During the 24-month follow-up, 55.9% of patients had complete remission of hypertension, and 41.2% of patients met the criteria for partial remission. **Conclusion:** Laparoscopic adrenalectomy is a safe and effective method for the treatment of adrenal aldosterone adenoma, for it can relieve electrolyte imbalance and abnormal hypertension to varying degrees in short-term and long-term follow-up.

Key words adrenal adenoma; aldosterone; laparoscopic surgery; prognosis

肾上腺腺瘤引起的原发性醛固酮增多症是继发性高血压最常见的病因之一^[1]。随着腔镜手术的日益普及,腹腔镜肾上腺全切术(laparoscopic total adrenalectomy, LTA)已成为大多数肾上腺肿瘤手术治疗的标准方案,旨在通过手术使动脉血压和生化参数正常化^[2]。与传统开放手术相比,LTA 安全性更高,病死率更低,术后并发症的发生率也

显著降低^[3]。LTA 最常见的适应证是单侧醛固酮腺瘤(aldoosterone-producing adenoma, APA),通常是位于腺体边缘的前置独立的肿块^[4]。既往研究表明最大限度地保留肾上腺实质可能对患者的生活质量产生重大影响^[5]。近年来随着器官保留手术经验的积累,腹腔镜肾上腺部分切除术(laparoscopic partial adrenalectomy, LPA)能够使患者不需要类固醇替代治疗的同时降低局部复发率,在技术可行的情况下 LPA 被越来越多的患者视为首选治疗方案^[6]。此外,高质量横断面成像检查技术的

¹海军军医大学附属长海医院内分泌科(上海,200433)

²复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科

通信作者:叶定伟, E-mail: dwyeli@163.com

广泛使得更多的无症状的肾上腺病变被发现,高于 10% 的肾上腺偶发腺瘤具有自主内分泌功能。皮质醇激素分泌过多能够引起一系列的代谢异常,导致患者出现高血压、体重增加、糖耐量异常、血脂异常等^[7]。目前有许多小型队列研究分析 APA 的短期结果的研究,但关于长期预后的数据相对较少^[8]。本研究旨在探讨腹腔镜肾上腺切除术治疗肾 APA 的短期和长期预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2010 年 1 月—2018 年 12 月在复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科就诊的因 APA 接受 LTA 和 LPA 治疗患者的临床资料。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②影像学成像(CT 或者 MR)证实存在单侧肾上腺腺瘤;③入组患者均伴有低钾血症或持续性高血压等醛固酮增多症的证据。醛固酮增多症的生化水平定义为血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC) ≥ 20 ng/dL,且血浆醛固酮-血浆肾素活性比(aldoosterone-plasma renin activity ratio, ARR) ≥ 40 ng/dL : ng/(mL · h)。排除标准:①双侧或多发性肾上腺肿瘤;②无法进行全面随访;③诊断影像学怀疑为恶性肿瘤;④术后组织病理学非肾上腺腺瘤。

1.2 方法

入组患者均采用经典手术方式,在全身麻醉和硬膜外麻醉下患者被置于对侧 90° 卧位,建立 CO₂ 气腹后确定肾上腺解剖位置和典型血管标志并用腹腔镜器械暴露。LTA: 手术中暴露中央静脉,用 2 个 5 mm 血管夹夹住肾上腺静脉后切开,确保术野完全止血,将整个切除的肾上腺用标本袋取出送病理检测,手术创面附近留置引流管。LPA: 在切除前需充分明确整个肾上腺腺体位置及肿瘤的边缘,所有患者的肾上腺主静脉均完全保留,肿瘤切除通过 5 mm 血管夹进行夹闭,切缘距肿瘤约 5 mm,同时为保留残余肾上腺的血液供应一般不

进行广泛解剖,术野仔细检查止血情况,并用标本袋取出标本,术毕在手术创面附近留置引流管。如果在手术过程中无法清楚地识别肿瘤或无法保留肾上腺静脉,则进行 LTA。手术时间定义为从皮肤切开到皮肤闭合的时间。

1.3 观察指标

根据 Clavien-Dindo 系统评估手术结果,包括手术时间、估计失血量、住院时间和并发症发生率^[9]。术后随访内容包括临床特征、生化指标、激素水平和高血压水平等,2 年内每 6 个月 1 次,此后每年 1 次。近期分析数据包括:动脉血压、PAC、电解质、体重指数(BMI)及手术治疗时间、术中失血量和术后并发症等。远期随访分析数据包括:PAC、电解质水平和高血压情况。高血压完全缓解被定义为血压恢复正常不需药物治疗,高血压部分缓解为在单药治疗的情况下每日剂量减少 50% 或在多种药物治疗的情况下抗高血压药物的数量减少。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验进行非参数检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法来比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究对 61 例 APA 患者的临床病理资料进行分析,其中女 35 例,男 26 例,中位年龄为(55.9 ± 12.0)岁,中位 BMI(24.8 ± 2.5) kg/m²。术前诊断影像证实所有患者的肾上腺占位,腺瘤中位直径(3.1 ± 1.5) cm,31 例(50.8%)为左侧肾上腺腺瘤。术前 34 例(55.7%)患者存在高血压并接受抗高血压治疗,平均高血压年限(2.4 ± 1.6)年,30 例(49.2%)患者存在低钾血症。61 例患者中,38 例(62.3%)接受了 LTA(LTA 组),23 例(37.7%)接受了 LPA(LPA 组),两组患者基线临床特征见表 1。

表 1 两组患者的基线特征

项目	总体(n=61)	LTA 组(n=38)	LPA 组(n=23)	$\bar{X} \pm S$	P 值
年龄/岁	55.9 ± 12.0	58.1 ± 12.6	52.3 ± 11.0		0.065
女性/例(%)	35(57.4)	21(55.3)	14(60.9)		0.533
腺瘤大小/cm	3.1 ± 1.5	3.6 ± 1.9	2.4 ± 0.9		0.010
腺瘤位置(左侧)/例(%)	31(50.8)	14(36.8)	17(73.9)		0.008
BMI/(kg · m ⁻²)	24.8 ± 2.5	24.8 ± 2.4	24.9 ± 2.6		0.874
高血压时间/年	2.4 ± 1.6	2.6 ± 1.7	2.2 ± 1.4		0.216
存在高血压并接受药物治疗/例(%)	34(55.7)	21(55.3)	13(56.5)		0.568
术前平均收缩压/mmHg	158.7 ± 13.7	155.8 ± 13.1	163.5 ± 14.6		0.061
术前平均舒张压/mmHg	87.5 ± 9.4	86.7 ± 9.1	88.8 ± 10.0		0.467
术前醛固酮水平/(ng · dL ⁻¹)	31.9 ± 15.1	32.2 ± 18.8	31.3 ± 8.9		0.212
术前血浆肾素活性/(ng · mL ⁻¹ · h ⁻¹)	0.15 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.15 ± 0.04		0.332
术前 ARR/(ng · dL ⁻¹ : ng · mL ⁻¹ · h ⁻¹)	32.2 ± 6.1	32.4 ± 6.8	31.8 ± 5.0		0.495
血钾水平/(mmol · L ⁻¹)	2.9 ± 0.5	2.8 ± 0.5	3.0 ± 0.4		0.202

入组患者平均手术时间为(89.4±17.5) min,平均术中失血量为(52.9±21.0) mL,LTA组相对于LPA组手术出血量更少($P<0.05$),无患者需要术中或者术后输血。术后发生Clavien-Dindo 1~2级不良反应9例,3~4级不良反应1例;手术

相关并发症7例(11.5%),包括局部血肿、腹腔积液及腹壁感染等相关并发症;术后共出现4例(6.6%)并发症,包括肺部感染、静脉栓塞、肺功能不全。见表2。

表2 两组患者术中及术后临床病理分析比较

项目	LTA组($n=38$)	LPA组($n=23$)	例, $\bar{X}\pm S$ P 值
手术时间/min	85.1±16.8	96.5±18.6	0.376
手术入路(经腹膜/腹膜后)	26/12	21/2	0.036
出血量/mL	45.3±19.3	65.5±23.8	0.026
总体不良反应			0.600
Clavien-Dindo 1~2级	5	4	
Clavien-Dindo 3~4级	1	0	
手术相关并发症			0.300
局部血肿	0	2	
腹腔积液	1	1	
腹壁并发症	1	2	
术后并发症			0.99
肺部感染	1	1	
静脉栓塞	1	0	
心功能不全	0	1	
住院时间/d	6.5±2.1	5.8±1.9	0.176
肿瘤大小/cm	3.5±1.9	2.4±0.9	0.013
肿瘤多发	2	1	0.684

在术后6个月和24个月后的随访期间,所有患者的PAC和血钾均回复正常水平(图1)。手术前的中位BMI为24.8 kg/m²,术后6个月、24个月的随访期间患者BMI无显著变化。术后患者的动脉收缩压和舒张压均下降,组间比较差异有统计

学意义(图2)。在术后6个月的随访中,有18例(52.9%)的患者高血压完全缓解,15例(44.1%)患者高血压部分缓解,1例无缓解。术后24个月的随访中,有19例(55.9%)患者高血压完全缓解,14例(41.2%)患者符合部分缓解标准。

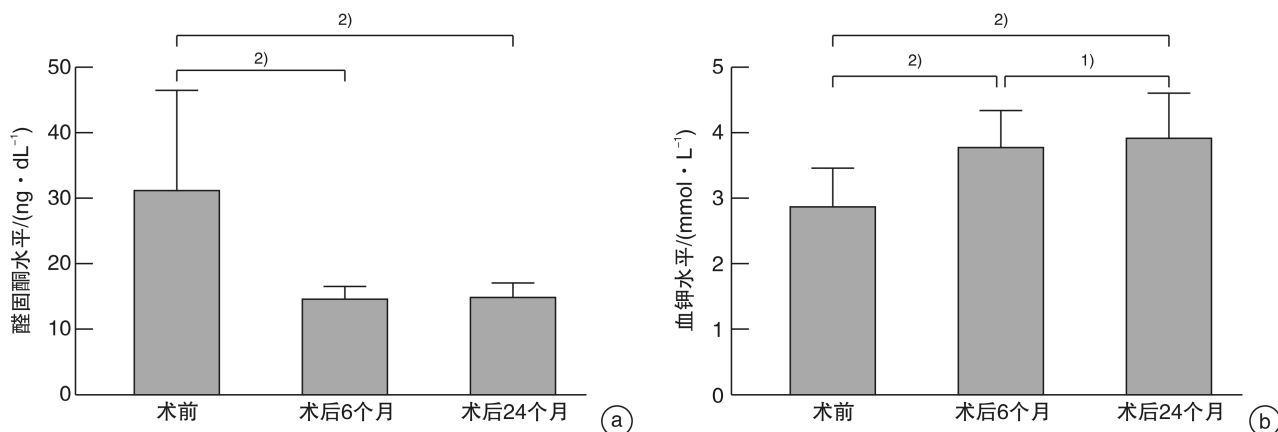
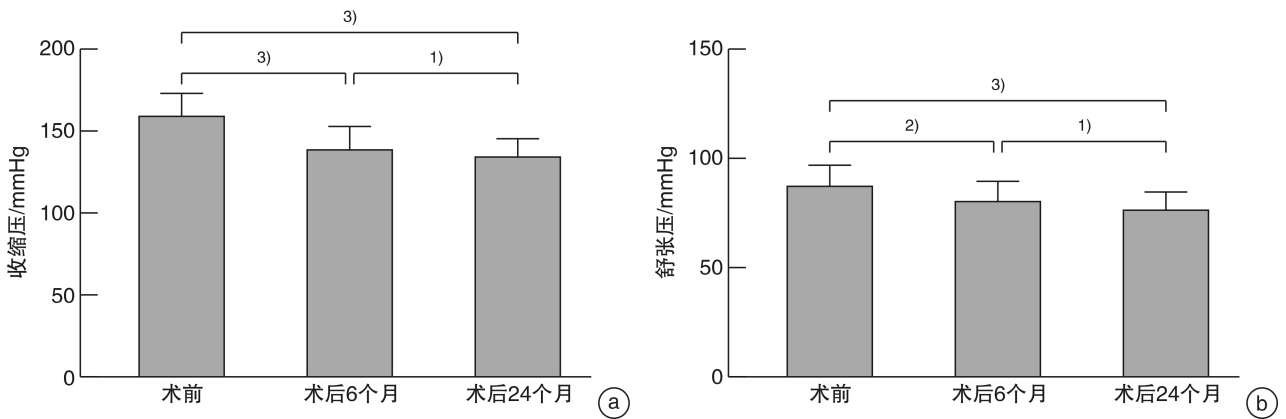
a:术前及术后醛固酮水平;b:术前及术后血钾水平。¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.0001$ 。

图1 术前及术后生化参数分析



a: 术前及术后收缩压水平; b: 术前及术后舒张压水平。¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.001$, ³⁾ $P < 0.0001$ 。

图 2 术前及术后血压情况分析

3 讨论

APA 患者肾上腺切除术的主要作用是纠正低钾血症和改善血压控制。既往研究表明高达 10% 的高血压患者和高达 20% 的难治性高血压患者存在醛固酮水平升高和血浆肾素活性降低, 导致包括顽固性高血压和低钾血症在内的临床综合征^[10]。目前肾上腺切除术被认为是治疗 APA 的金标准, 与药物治疗相比, 它可以更好地控制高血压、纠正低钾血症, 逆转左心室肥大进程^[11-12]。在这项研究中, 我们评估了腹腔镜手术治疗 APA 的短期和长期生化和临床转归结果。

目前的研究表明大多数患者能够从肾上腺切除术中获益, 年轻患者和女性患者更有可能获得良好的手术结果^[13]。我们的研究中共有 4 例 (6.6%) 患者出现术后并发症, 无手术相关死亡, 无患者需要输血, 这个结果与其他同类型研究类似^[14]。目前对于治疗 APA 采用 LTA 还是 LPA 的手术方式存在争议, 主要原因是 LPA 虽具有保留部分同侧肾上腺组织的优点, 但它也存在肿瘤可能无法完全切除的风险, 手术后可能会残留微腺瘤。在两项分别平均随访时间分别为 1 年和 8 年的研究中, 实施肾上腺部分切除术的患者中无一例复发, 所有患者的血清皮质醇水平均未降低, 手术后无需外源性类固醇替代治疗^[15-16]。但在 Liu 等^[17]的研究中 LPA 治疗 APA 的失败率较高, 约为 7.7%。何竝超等^[18]的研究提示 LPA 是治疗库欣综合征肾上腺皮质腺瘤安全有效的方法, 能够不同程度地缓解库欣综合征伴随症状, 影响手术方式的重要因素是肿瘤的大小。在我们的研究中也证实了这一点, 腺瘤大小可以影响外科医生对手术方式的选择。

本研究结果表明肾上腺切除术能够使 APA 相关生化参数正常化, 醛固酮水平及血钾水平在术后均发生显著下降。在一项小型队列研究中, 术前低钾血症和高钠血症分别出现在 83.4% 和 15.8% 的

患者中, 手术后所有患者的低钾血症和高钠血症均得到缓解。高血压的缓解差强人意, 50% 的醛固酮消退评分为 4 或 5 分的患者在手术后 6 个月达到完全缓解^[19]。在本研究中, 术前存在动脉高血压的患者中 52.9% 的患者术后 6 个月随访时高血压完全缓解, 44.1% 的患者高血压部分缓解, 术后 24 个月的随访中 55.9% 的患者高血压完全缓解, 41.2% 的患者符合部分缓解标准。这与其他的小型队列研究结果类似, 荟萃分析的结果提示单侧肾上腺切除术治疗 APA 合并高血压治愈率为 50.6% (95% CI: 42.9% ~ 58.2%)。6 个月随访时高血压治愈率为 53.3% (95% CI: 36.0% ~ 70.5%), 超过 6 个月随访的高血压治愈率为 49.6% (95% CI: 40.9% ~ 58.3%)^[20]。一项纳入 514 例患者的多中心的研究显示, 接受单侧肾上腺切除的 435 例患者中, 118 例 (27.1%) 患者治愈, 135 例 (31.0%) 患者明显改善, 182 例 (41.8%) 患者无明显改善。然而, 在无明显改善的亚组中与术前相比平均收缩压和舒张压分别显著降低了 9 mmHg ($P < 0.001$) 和 3 mmHg ($P = 0.04$)。此外患者使用的抗高血压药物的数量从 3 种减少到 2 种 ($P < 0.001$)^[21]。提示 APA 合并高血压的患者多数能够在肾上腺切除手术获益, 使患者术后血压正常化或者减少抗高血压药物的使用^[20, 22]。对于诊断为高血压伴无肾上腺激素生化异常的肾上腺偶发瘤, 手术治疗可以显著缓解高血压, 使患者血压恢复正常或控制血压的服药量减少, 尤其是对于 BMI 较低的合并高血压的患者^[23]。由于本研究是一个小型的队列研究, 验证组的纳入患者数较少, 入组患者时间跨度较大, 在此期间 APA 相关并发症的诊疗模式及药物方案选择也发生了一定变化, 可能影响我们试验研究结果, 后续我们将纳入多中心更多的患者数、延长随访时间进一步分析探索。

综上所述, 我们的短期及长期结果表明 LTA 和 LPA 这 2 种手术方式均是安全可行的, 能够在

短期内能够迅速地不同程度地缓解 APA 导致的电解质紊乱及高血压异常,并且能长期持续缓解,是治疗 APA 的安全、有效的方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(10):578-589.
- [2] Ball MW, Hemal AK, Allaf ME. International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology International Consultation on Minimally Invasive Surgery in Urology: laparoscopic and robotic adrenalectomy [J]. *BJU Int*, 2017, 119(1):13-21.
- [3] Mpaili E, Moris D, Tsilimigras DI, et al. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy for Localized/Locally Advanced Primary Adrenocortical Carcinoma (EN-SAT I-III) in Adults: Is Margin-Free Resection the Key Surgical Factor that Dictates Outcome? A Review of the Literature [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2018, 28(4):408-414.
- [4] Gupta GN, Benson JS, Ross MJ, et al. Perioperative, functional, and oncologic outcomes of partial adrenalectomy for multiple ipsilateral pheochromocytomas [J]. *J Endourol*, 2014, 28(1):112-116.
- [5] Chen W, Liang Y, Lin W, et al. Surgical management of large adrenal tumors; impact of different laparoscopic approaches and resection methods on perioperative and long-term outcomes [J]. *BMC Urol*, 2018, 18(1):31.
- [6] Nagaraja V, Eslick GD, Edirimanne S. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy; a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2015, 16(Pt A):7-13.
- [7] Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal Incidentaloma [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(6):775-820.
- [8] Morimoto S, Ichihara A. Management of primary aldosteronism and mineralocorticoid receptor-associated hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(8):744-753.
- [9] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications; a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2):205-213.
- [10] Funder J. Primary aldosteronism [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, S1050-1738(21)00043-8.
- [11] 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.
- [12] Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism [J]. *Hypertension*, 2007, 50(5):911-918.
- [13] Williams TA, Lenders J, 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.
- [14] Liu Y, Zhu B, Zhu L, et al. Clinical outcomes of laparoscopic-based renal denervation plus adrenalectomy vs adrenalectomy alone for treating resistant hypertension caused by unilateral aldosterone-producing adenoma [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(9):1606-1615.
- [15] Chen SF, Chueh SC, Wang SM, et al. Clinical outcomes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for unilateral aldosterone producing adenoma: partial versus total adrenalectomy [J]. *J Endourol*, 2014, 28(9):1103-1106.
- [16] Fu B, Zhang X, Wang GX, et al. Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma [J]. *J Urol*, 2011, 185(5):1578-1582.
- [17] Liu JH, Wei XD, Fu CC, et al. Long-Term Results of Laparoscopic Partial Versus Total Adrenalectomy for Aldosterone Producing Adenoma [J]. *Urol J*, 2020, 17(4):4981.
- [18] 何竑超, 戴军, 祝宇, 等. 后腹腔镜肾上腺部分切除术治疗库欣综合征肾上腺皮质腺瘤的临床研究 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2014, 19(4):226-229.
- [19] Wierdak M, Sokołowski G, Natkaniec M, et al. Short- and long-term results of laparoscopic adrenalectomy for Conn's syndrome [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2018, 13(3):292-298.
- [20] Zhou Y, Zhang M, Ke S, et al. Hypertension outcomes of adrenalectomy in patients with primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1):61.
- [21] Vorselaars WCM, Nell S, Postma EL, et al. Clinical Outcomes After Unilateral Adrenalectomy for Primary Aldosteronism [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(4):e185842.
- [22] Morisaki M, Kurihara I, Itoh H, et al. Predictors of Clinical Success After Surgery for Primary Aldosteronism in the Japanese Nationwide Cohort [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(11):2012-2022.
- [23] 李星, 朱云鹏, 汪静, 等. 高血压伴无肾上腺激素生化异常的肾上腺偶发瘤外科治疗疗效及预后因素分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(7):513-518.

(收稿日期:2021-10-22)