

· 标准与讨论 ·

内分泌性高血压筛查专家共识(2025 版)

中国医师协会内分泌代谢科医师分会 中国内分泌性高血压协作组

通信作者:李启富,重庆医科大学附属第一医院内分泌科代谢性血管疾病川渝共建重点实验室,重庆 400016,Email:liqifu@yeah.net;母义明,解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100039,Email:muyiming@301hospital.com.cn

【摘要】 内分泌性高血压是常见的继发性高血压。该类患者常无特异性症状或体征,容易被漏诊、误诊。早筛早治可大幅提高该类疾病的诊治水平,并改善患者预后。中国医师协会内分泌代谢科医师分会及中国内分泌性高血压协作组基于临床证据和临床实践,就内分泌性高血压的筛查适宜人群、筛查方式、筛查结果解读等相关问题,经过多次讨论最终形成本共识。

【关键词】 内分泌性高血压; 筛查; 专家共识

基金项目:国家重点研发计划“常见多发病防治研究”专项(2022YFC2505300)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN1054)

Expert consensus on endocrine hypertension screening (2025 version)

Chinese Endocrinologist Association, Chinese Endocrine Hypertension Collaborative Group

Corresponding authors: Li Qifu, Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Sichuan-Chongqing Joint Key Laboratory of Metabolic Vascular Diseases, Chongqing 400016, China, Email: liqifu@yeah.net; Mu Yiming, Department of Endocrinology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: muyiming@301hospital.com.cn

【Abstract】 Endocrine hypertension is a common form of secondary hypertension. Affected patients often present without specific symptoms or signs, making the condition easy to overlook or misdiagnose. Early screening can greatly enhance the level of diagnosis while prompt treatment can improve the prognosis of patients. Based on clinical evidence and practice, the Chinese Endocrinologist Association and the Chinese Endocrine Hypertension Collaboration Group reached this consensus after extensive discussions on target populations, screening methods, interpretation of screening results, and other issues related to endocrine hypertension.

【Key words】 Endocrine hypertension; Screening; Expert consensus

Fund program: National Key Research & Development Plan of China, Project of Prevention and Treatment for Common Diseases (2022YFC2505300)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN1054)

概 况

内分泌性高血压(endocrine hypertension)指由内分泌相关疾病或相关因素引起的继发性高血压,

其患病率约占所有高血压的 20%,是最常见的继发性高血压^[1]。与原发性高血压相比,内分泌性高血压患者靶器官损伤的发生率和死亡风险更高,其中卒中风险增加 2~3 倍,心血管风险增加 6~8 倍,终

DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20250103-00007

收稿日期 2025-01-03 本文编辑 赵景辉

引用本文:中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中国内分泌性高血压协作组. 内分泌性高血压筛查专家共识(2025 版)[J]. 中华内科杂志, 2025, 64(4): 288-301. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20250103-00007.



末期肾病风险增加 1.5~2 倍,死亡风险增加 2~3 倍^[2-6]。内分泌性高血压常有针对病因的特异性治疗措施,部分患者可被治愈。因此,针对内分泌性高血压的早期筛查和诊治可大幅提高该类疾病的诊治水平,并改善患者预后,具有重要临床意义。然而,由于该类患者常缺乏特异的临床表现,加之临床医生对该类疾病的重视不够、多学科合作不够充分、缺乏规范管理流程等诸多因素,患者常被误诊、漏诊。2017 年美国内分泌学会(Endocrine Society)发布了关于内分泌性高血压筛查的科学声明^[7],提供了筛查的相关指导原则,但目前国内尚无关于内分泌性高血压的共识或指南,因此,内分泌性高血压的筛查和诊治仍然面临较大挑战。

共识形成过程

近年来,国内对内分泌性高血压的研究逐渐增多。为加速将循证医学证据向临床实践转化,在中国医师协会内分泌代谢科医师分会的指导下,“中国内分泌性高血压协作组”组织内分泌科、泌尿外科、全科医学科相关领域的专家于 2024 年 10 月成立了《内分泌性高血压筛查专家共识》编写委员会。本共识对现有循证医学证据进行了系统性检索与归纳,具体方法如下:以“醛固酮 OR 醛固酮增多症 OR 原发性醛固酮增多症 OR 继发性醛固酮增多症 OR 去氧皮质酮 OR 先天性肾上腺皮质增生症 OR 去氧皮质酮瘤 OR 皮质醇 OR 库欣综合征 OR 儿茶酚胺 OR 嗜铬细胞瘤 OR 副神经节瘤 OR 阻塞性睡眠呼吸暂停 OR Liddle 综合征 OR 表观盐皮质激素增多 OR 肢端肥大症”AND“高血压 OR 继发性高血压 OR 内分泌性高血压”AND“筛查 OR 诊断”为检索词在中国知网、万方、维普中文数据库检索;以“(aldosterone OR aldosteronism OR primary aldosteronism OR secondary aldosteronism OR deoxycorticosterone OR congenital adrenal hyperplasia OR deoxycorticosterone tumor OR cortisol OR Cushing's syndrome OR catecholamine OR pheochromocytoma OR paraganglioma OR obstructive sleep apnea OR Liddle syndrome OR apparent mineralocorticoid excess OR acromegaly) AND (hypertension OR secondary hypertension OR endocrine hypertension) AND (screening OR diagnosis)”为主题词在 PubMed、Springer、Embase、Web of Science、Cochrane Library 外文数据库检索文

献;检索时间均为各数据库建库开始至 2024 年 10 月。检索后由两名执笔者对检索结果进行标题与摘要初筛,排除与主题无关、重复发表及无法获得全文者;对剩余文献进行全文阅读并纳入符合以下标准者:(1)与内分泌性高血压相关的临床研究、系统评价或综述、指南或专家共识;(2)重点聚焦疾病筛查、诊断策略;(3)文献质量较高,具有代表性。最终遴选结果结合临床经验与实践,组织专家进行多轮讨论修订,最终形成本共识。

本共识采用 GRADE 方法来表述推荐强度及证据质量。强推荐使用“推荐”和数字“1”表示;弱推荐使用“建议”和数字“2”表示。证据质量:●○○○为极低质量证据,●●○○为低质量证据,●●●○为中等质量证据,●●●●为高质量证据。通常,“强推荐”表示在规范处理时利大于弊;“弱推荐”则需要依据患者个体情况来决定最佳方案。

作为筛查共识,本共识适用于临床医生和基层医疗工作者,尤其是普内科(包括内分泌、心血管或高血压科、全科医学科等)医生。强调医生在初次诊断高血压患者时,应正确应用筛查方法对适宜人群进行识别。对于筛查阳性的患者,应进一步完成确诊,并识别可能的病因;若筛查所在相关医疗单位缺乏确诊条件,建议尽早将初筛阳性的患者转诊至上级医院或内分泌专科。

分类及筛查

按照病变部位可对内分泌性高血压进行以下分类(表 1):主要包括肾上腺疾病(如原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤),垂体疾病(如库欣病、生长激素瘤),甲状腺及甲状旁腺疾病,肾脏相关疾病(肾动脉狭窄、肾素瘤)等。此外,可按发病机制进行分类,主要包括醛固酮过多、去氧皮质酮过多、糖皮质激素过多、儿茶酚胺过多等。

本共识围绕常见内分泌性高血压的发病机制、临床表现、筛查适宜人群、筛查方式和注意事项等部分进行阐述,并对少见和罕见病也尽量提及,以便临床医生进行有效的鉴别诊断。

一、肾上腺疾病

(一) 原发性醛固酮增多症

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism),简称原醛症,是临幊上常见的内分泌性高血压之一。其病理生理特点为肾上腺皮质病变导致醛固酮的自主性过度分泌,增强保钠排钾作用,水钠潴

表 1 内分泌性高血压的分类

病变部位	疾病名称
肾上腺	原发性醛固酮增多症 肾上腺源性库欣综合征 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PPGLs) 先天性肾上腺皮质增生症(CAH):17 α -羟化酶缺陷症、11 β -羟化酶缺陷症 去氧皮质酮瘤等
垂体	库欣病、生长激素瘤(GH瘤)等
甲状腺及甲状旁腺	甲状腺功能亢进症 原发性甲状旁腺功能亢进症
肾脏	继发性醛固酮增多症(如肾动脉狭窄及肾素瘤等) Liddle 综合征 表观盐皮质激素过多(AME):遗传或获得性
呼吸系统	阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)
其他	下丘脑疾病相关高血压、原发性糖皮质激素抵抗等

留,抑制肾素-血管紧张素系统。临幊上常表现为高血压伴或不伴低血钾。流行病学研究显示原醛症占所有高血压人群的 4%~14%^[8-11],而在难治性高血压患者中,其患病率更高,约为 15%~20%^[12]。与原发性高血压相比,原醛症患者的心血管风险显著增加,其中卒中风险增加 2 倍,心血管风险增加 7 倍,终末期肾病风险增加 2 倍,死亡风险增加 2.5 倍^[24]。早期诊治能够显著降低原醛症相关并发症风险、改善患者预后。

原醛症筛查要点

要点 1:建议所有高血压患者(特别是新诊断高血压)至少进行 1 次原醛症筛查。初筛查阴性的高危人群(包括难治性高血压、合并低钾血症或肾上腺结节的高血压患者),可进行重复筛查(推荐强度 2;证据质量 ●●○○)

要点 2:推荐检测非卧位 2 h 的血浆醛固酮、肾素,并将醛固酮与肾素比值(ARR)作为原醛症的筛查指标(推荐强度 1;证据质量 ●●●○)

要点 3:推荐在药物洗脱条件下(停用可能影响 ARR 的降压药或换用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂/ α -受体阻滞剂至少 2 周;若使用利尿剂及甘草类药物则至少停用 4 周)筛查原醛症;基于肾素浓度的 ARR 切点为 2.0(ng/dl)/(mU/L),基于肾素活性的 ARR 切点为 30(ng/dl)/(ng·ml⁻¹·h⁻¹)(推荐强度 1;证据质量 ●●●○)

要点 4:可在未行药物洗脱条件下筛查原醛症,但应合理解读结果(推荐强度 1;证据质量 ●●○○)

1. 筛查人群:本共识建议所有高血压患者(特别是新诊断高血压)至少进行 1 次原醛症筛查,但各国指南对于原醛症筛查的推荐人群存在差异。

欧美指南通常建议仅对高危人群进行筛查^[13-14]。然而,仅在高危人群中进行筛查会造成大量原醛症患者被漏诊^[15-16]。依据现有指南进行筛查,原醛症的知晓率和筛查率极低。日本原醛症指南建议对所有高血压患者进行筛查,强调即使在无高危因素的高血压患者中也应普遍开展筛查^[17]。扩大筛查范围至所有高血压患者有助于提高诊断率、改善长期预后。多项研究显示,与仅在高危人群中筛查原醛症的策略相比,对所有高血压患者进行原醛症筛查的策略更具成本效益,表现为医疗成本下降,并能更好地控制心血管风险^[18-19]。

一项来自中国的研究表明,原醛症在新诊断高血压中的患病率为 4%~7%,其中接受手术治疗的患者高血压治愈率为 86%,提示在新发高血压患者中进行原醛症筛查,患者预后更好^[10]。此外,在新诊断的高血压患者进行原醛症筛查,避免了降压药物对 ARR 的影响,提高了筛查依从性和准确性。因此,有必要对所有新诊断的高血压患者进行原醛症筛查。

除新诊断的高血压外,对于难治性高血压、合并低钾血症或肾上腺结节的高血压等原醛症高危患者,则更应高度重视筛查。若 1 次筛查阴性,可进行重复筛查^[14, 20-21]。ARR 筛查阳性的患者,需进一步完成确诊试验;对于缺乏相关条件的医疗机构,建议尽快将初筛查阳性的患者转诊至上级医院或内分泌专科。

2. 筛查方法:筛查原醛症时,非卧位 ARR 是最常用的指标^[13-14, 17]。ARR 因其敏感性较高,检测较为方便、快捷,已被广泛应用于临床,特别是门诊开展随机 ARR 测定,可以很大程度上提高该病检出率,使部分患者得到早期诊断和治疗。

(1) 筛查条件: ARR 测定易受体位、药物以及其他生理因素等的影响。为了确保测试的准确性, 必须严格控制采样条件。患者需在早晨、非卧位(坐位或站位)2 h 后抽血, 宜空腹。采血前 3~5 d, 患者应不限制钠盐摄入并纠正低钾血症^[14]。

(2) 检测方法: 常见的醛固酮和肾素检测方法包括化学发光法和放射免疫法。研究表明, 两种方法测定的血浆醛固酮和肾素水平具有良好一致性, 且在筛查原醛症方面效率相当^[22]。然而, 化学发光法由于操作简便、速度快, 应用更为广泛^[23]。在非卧位条件下, 基于肾素浓度的 ARR 适宜切点约为 2.0 (ng/dl)/(mU/L), 敏感度为 90%, 特异度为 80%^[24]; 基于肾素活性的 ARR 适宜切点为 30 (ng/dl)/(ng·ml⁻¹·h⁻¹), 可在较大幅度上减少漏诊^[25~26]。

化学发光法可能受样品基质中干扰物质影响, 放射免疫法还存在放射性污染的风险。液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)可能具有较好的特异度和敏感度, 但其操作复杂、ARR 适宜切点不确定, 其临床应用价值仍需进一步研究^[27]。

(3) 注意事项: 大部分高血压药物对 ARR 有一定程度的影响, 因此建议“药物洗脱”: 停用可能影响 ARR 的降压药, 或换用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂/α₁-受体阻滞剂至少 2 周后(若使用利尿剂及甘草类药物则至少停用 4 周)行 ARR 筛查^[14]。然而, 服药状态下的 ARR 筛查结果在多数情况下仍具临床判断价值。2020 年欧洲高血压协会(ESH)建议在部分情况下可不必停药, 但应结合药物类型及筛查结果综合考虑, 必要时在药物洗脱后重新筛查^[13]。日本高血压协会建议在药物洗脱后筛查原醛症; 但服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)等药物的患者也可筛查原醛症, 并应对结果合理解读^[17]。

药物洗脱过程烦琐、依从性差, 可能导致血压波动等不良事件, 降低真实世界中的原醛症筛查率^[15]。本共识认为可在未行药物洗脱条件下筛查原醛症, 但应合理解读结果。多种常用降压药物的应用都可能影响血浆醛固酮和肾素的检测结果, 进而影响 ARR(表 2); 二氢吡啶类钙通道阻滞剂(CCB)、ACEI/ARB 和利尿剂导致 ARR 降低(可能导致假阴性)、β受体阻滞剂等致 ARR 升高(可能导致假阳性)。因此, 针对未行药物洗脱条件下的原醛症筛查结果, 应作如下合理解读: 服用导致 ARR 降低的降压药时, ARR 增高者应判断为筛查阳性;

表 2 常用药物对血浆醛固酮、肾素及醛固酮-肾素比值(ARR)的影响

药物	对醛固酮影响	对肾素影响	对 ARR 影响
β-受体阻滞剂	↓	↓↓	↑(假阳性)
中枢 α ₂ -受体阻滞剂	↓	↓↓	↑(假阳性)
非甾体类抗炎药	↓	↓↓	↑(假阳性)
排钾利尿剂	→↑	↑↑	↓(假阴性)
保钾利尿剂	↑	↑↑	↓(假阴性)
ACEI	↓	↑↑	↓(假阴性)
ARB	↓	↑↑	↓(假阴性)
二氢吡啶类 CCB	→↓	↑	↓(假阴性)
盐皮质激素受体拮抗剂	↑	↑↑	↓(假阴性)
SGLT2 抑制剂	→	↑	↓(假阴性)
甘草类药物	→↓	↓↓	↑(假阳性)

注: ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂; ARB 为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂; CCB 为钙通道阻滞剂; SGLT2 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2; ↓ 为降低, →↑ 为不变或升高, ↑ 为升高, →↓ 为不变或降低, ↓↓ 为明显降低, ↑↑ 为明显升高

服用导致 ARR 升高的降压药时, ARR 正常可除外原醛症。对初筛阳性的患者, 必要时在药物洗脱后重新筛查。

最新研究表明: 高血压患者在服用常见降压药的状态下, 宜选取 1.0 (ng/dl)/(mU/L) 作为 ARR 切点, 筛查的敏感度和特异度分别为 90% 和 80%^[28~29]。值得注意的是, 此两项研究纳入的大多数患者使用导致 ARR 假阳性的药物人数较少, 故对于使用 ARR 假阳性药物的高血压患者, 上述切点是否恰当尚需进一步研究。

此外, 对原醛症高危人群(包括难治性高血压、合并低钾血症或肾上腺结节的高血压患者等), 若在服药状态下 ARR 筛查结果为阴性, 建议在药物洗脱后再行 ARR 筛查。

(二) 库欣综合征

库欣综合征(Cushing's syndrome)又称皮质醇增多症, 是由于各种原因导致的机体皮质醇增多而引起的一种慢性、全身性临床综合征^[30]。外源性使用超生理剂量的糖皮质激素是库欣综合征的常见病因^[31], 但本共识中, 将重点讨论内源性库欣综合征。内源性库欣综合征较为少见(占高血压的 0.1%), 包括两类: 促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖型和 ACTH 非依赖型。前者包括垂体分泌 ACTH 的腺瘤(库欣病)、异位分泌 ACTH 的肿瘤和异位促肾上腺皮质激素释放激素综合征; 后者系肾上腺皮质肿瘤(腺瘤和癌)或增生(如原发性双侧大结节肾

上腺皮质增生、原发性色素结节性肾上腺病)致皮质醇过量分泌^[30]。

典型临床表现包括库欣综合征体貌(满月脸、多血质貌)、向心性肥胖、皮肤菲薄。部分患者伴有月经紊乱、痤疮、体重增加,但 6%~43% 的患者可无明显临床症状或体征,属于亚临床库欣综合征^[32-33]。研究显示,皮质醇过多不仅与肥胖、高脂血症和血糖升高等代谢性疾病密切相关,同时还会增加心血管事件和死亡风险^[34-35]。

库欣综合征引起高血压的概率为 75%~80%,可能机制:(1)高皮质醇血症可引起体内盐皮质激素受体激活,水钠潴留,增加循环血容量;(2)ACTH 依赖性库欣综合征常伴有去氧皮质酮(DOC)分泌过多,使肾脏对钠的重吸收增强,血容量增加;(3)皮质醇可增强血浆肾素的活性,导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性升高;(4)交感神经系统活性增强^[36]。亚临床库欣综合征一般不引起高血压。国内一项关于肾上腺结节的流行病学调查显示,亚临床库欣综合征与无功能腺瘤患者的高血压患病率无明显差异^[21]。

库欣综合征筛查要点

要点 5: 推荐在高危人群中筛查库欣综合征,如典型库欣综合征体貌、难治性高血压、与年龄不符的骨质疏松、肾上腺或垂体意外瘤等(推荐强度 1;证据质量 ●●○○)

要点 6: 推荐首选 1 mg 过夜地塞米松抑制试验作为库欣综合征的主要筛查方式(推荐强度 1;证据质量 ●●●○)

要点 7: 1 mg 过夜地塞米松抑制试验后血皮质醇(8:00 am)水平 $\geq 50 \text{ nmol/L}$ (即 $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$) 为筛查阳性(推荐强度 1;证据质量 ●●○○)

1. 筛查人群:建议以下人群筛查库欣综合征:(1)典型临床特征(皮肤瘀斑、多血质貌、近端肌萎缩、皮肤紫纹);(2)其他临床特征(如月经紊乱、痤疮、体重增加、向心性肥胖);(3)难治性高血压;(4)与年龄不符的骨质疏松;(5)肾上腺或垂体意外瘤;(6)超重/肥胖的糖尿病患者且血糖难以控制。

尽管皮质醇增多症引起的高血压会增加心血管等靶器官损伤的风险,但对所有高血压患者进行库欣综合征的筛查并不具备经济效益。在有典型库欣综合征临床表现或难治性高血压患者中筛查,其检出率更高^[32, 37]。此外,在男性性激素水平正常时或女性绝经期前出现的骨质疏松、肾上腺意外瘤患者筛查库欣综合征,其检出率也明显高于普通人

群^[32, 38-39]。研究显示,在需使用胰岛素或使用 ≥ 2 种降压药物的 2 型糖尿病患者中,出现库欣综合征的风险高于普通 2 型糖尿病患者^[40]。

2. 筛查方式:在排除使用外源性糖皮质激素后,首选 1 mg 过夜地塞米松抑制试验进行筛查。研究表明,若次日 8:00 am 血皮质醇 $\geq 50 \text{ nmol/L}$ ($\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$) 为筛查阳性,其诊断库欣综合征的敏感度 $>95\%$ 、特异度约 80%^[41]。

国外的库欣综合征相关指南或共识推荐 24 h 尿游离皮质醇和午夜唾液皮质醇测定^[42-43]。一项荟萃分析显示:1 mg 过夜地塞米松抑制试验、24 h 尿游离皮质醇、午夜唾液皮质醇测定的敏感度分别为 98.6%、94.0%、95.8%,特异度分别为 90.6%、93.0%、93.4%^[44];可见 1 mg 过夜地塞米松抑制试验敏感度最高,午夜唾液皮质醇测定特异度最高。在临床实践中,24 h 尿游离皮质醇操作较为复杂,午夜唾液皮质醇测定目前不是国内常规开展项目,故以上两种筛查方式并非首选筛查方式。

3. 注意事项:长期或大剂量使用皮质类固醇药物(如地塞米松、泼尼松等)可导致身体出现类似皮质醇增多症的症状和体征,但血皮质醇浓度、血浆 ACTH 偏低。需高度怀疑为药源性库欣综合征者,应仔细询问患者的具体用药史,特别是糖皮质激素及相关药物(包括其他口服、注射、局部应用)的使用情况^[45]。

假阳性:(1)患者依从性:是否在规定时间服用规定剂量的地塞米松药物;(2)地塞米松清除加速:如苯巴比妥、卡马西平和利福平;(3)皮质类固醇结合球蛋白浓度升高:口服雌激素、妊娠或慢性活动性肝炎等;(4)影响体内皮质醇的代谢或结合:抗精神病药(如氯丙嗪、氟哌啶醇等),抗抑郁药(如三环类抗抑郁药)等;(5)体内皮质醇异常升高:妊娠,应激状态(如急性疾病、手术、严重创伤等)或长期焦虑及酗酒^[44, 46]。

假阴性:不常见,通常是由于地塞米松清除率降低导致假阴性,如药物(氟西汀、西咪替丁)或肝、肾功能衰竭患者。为减少诊断错误,可结合其他筛查指标(如 24 h 尿游离皮质醇等),并同步检测血清地塞米松浓度^[44, 46]。

(三)嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paragangliomas, PPGLs)分别起源于肾上腺髓质或肾上腺外交感神经链的肿瘤,其合成、分泌大量儿茶酚胺(如去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺)引

起患者血压升高等一系列临床症候群。肿瘤位于肾上腺称为嗜铬细胞瘤(PCC),占80%~85%,位于肾上腺外则称为副神经节瘤(PGL),占15%~20%。本病较为少见,国外报道PCC的发病率2~8例/百万人,PPGLs约占高血压患者的0.1%~0.6%^[47~48]。

PPGLs筛查要点

要点8:推荐在高危人群中筛查PPGLs,如高血压患者伴有PPGLs相关症状、肾上腺意外瘤、不明原因的心肌损害或PPGLs家族史等(推荐强度1;证据质量●●○○)

要点9:推荐测定血浆甲氧基肾上腺素类物质(MNs),即甲氧基去甲肾上腺素(NMN)和甲氧基肾上腺素(MN),作为PPGLs的主要筛查方式(推荐强度1;证据质量●●●○)

要点10:推荐使用LC-MS/MS检测MNs(推荐强度1;证据质量●●●○)

1. 筛查人群:推荐对以下人群进行PPGLs筛查:(1)有阵发性高血压,或伴头痛、心悸、多汗三联征的高血压患者;(2)手术、麻醉、腹压改变或服用影响肾上腺素能受体的药物(如多巴胺受体拮抗剂、拟交感神经类、阿片类、去甲肾上腺素或5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等)诱发PPGLs症状发作的患者;(3)肾上腺意外瘤且平扫CT值>10 HU的患者;(4)不明原因心肌损害和应激性心肌病的患者;(5)有PPGLs或相关遗传综合征家族史的患者。

头痛、心悸、多汗是PPGLs患者高血压发作时最常见的三联征(40%~48%)。若患者同时有高血压、体位性低血压并伴头痛、心悸、多汗三联征,则诊断PPGLs的特异度为95%^[1, 47]。如合并儿茶酚胺心肌病,患者还可出现心律失常、心绞痛、心肌梗死等临床表现^[47, 49~50]。需注意,使用影响肾上腺素能受体的药物(如多巴胺受体拮抗剂)、腹压改变(如按压腹部或排尿)等可能刺激肿瘤大量分泌儿茶酚胺,麻醉或手术应激等可能激活肾上腺素能受体,进而诱发血压升高和PPGLs相关症状发作^[47, 51]。此外,一项纳入963例PPGLs的荟萃分析显示,肾上腺肿瘤平扫CT值>10 HU对PPGLs诊断敏感度可达100%^[52~56]。若肾上腺意外瘤平扫CT值>20 HU^[57],须谨慎排除PPGLs等恶性病变。

2. 筛查方式:首选血MN和NMN测定筛查PPGLs,二者合称为MNs。静息状态下血浆NMN和MN联合诊断敏感度高达97%~100%,特异度亦超

过90%。若血MNs高于正常参考值上限1.5~2.0倍提示PPGLs可能,但还应结合病史及影像学表现综合判断。如果将诊断标准提高至参考范围上限的3倍,诊断特异度达100%,敏感度为73.3%^[47, 53]。24 h尿MNs操作较为烦琐,国内临幊上使用的医疗单位不多。

3. 注意事项:一般使用LC-MS/MS检测MNs。检测前12 h内应禁食、禁酒、禁烟、禁咖啡因饮料,避免体力活动,采血过程中应避免各种刺激因素的干扰。采血前应保持仰卧位或坐位休息至少30 min。检测与判读应采用与采血体位相符的参考值范围。

假阳性:通常由于三环类抗抑郁药、酚苄明等药物使用,以及应激、严重抑郁、惊恐发作等导致。对于血浆MNs轻度升高的患者,应在排除上述假阳性因素,必要时行^{131I/123I}-MIBG扫描、生长抑素受体显像及⁶⁸Ga-Dotatate PET-CT等检查^[47]。

假阴性:有少数PPGLs(<5%)的MNs检测正常,与瘤体过小、出血等因素有关。若临幊高度怀疑PPGLs,必要时可复测MNs或进行前述影像学检查^[59]。

(四)先天性肾上腺皮质增生症

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是一类常染色体隐性疾病,由于肾上腺类固醇合成酶缺陷导致类固醇皮质激素合成障碍,继而削弱了对下丘脑和垂体的负反馈,促使ACTH增加,导致肾上腺增生且酶缺陷处类固醇皮质激素前体物质积聚。临幊上21-羟化酶缺陷症最常见,占CAH的90%以上,通常不伴高血压。而11 β -羟化酶或17 α -羟化酶缺陷症罕见,但由于前体DOC水平升高,临幊可表现高血压和低钾血症。

CAH的筛查要点

要点11:高血压伴低钾血症的患者,若血浆醛固酮低和肾素低,建议筛查CAH等相关疾病(推荐强度2;证据质量●○○○)

要点12:高血压伴低钾血症的患者,若性发育异常,建议筛查17 α -羟化酶缺陷症和11 β -羟化酶缺陷症等(推荐强度2;证据质量●○○○)

建议下述人群筛查CAH相关疾病:(1)患有高血压、自发性低钾血症、低醛固酮血症和低肾素血症的人群;(2)高血压伴性发育异常:有男性化表现的女孩或性早熟的男孩;原发性闭经和假两性畸形的患者。

筛查方式主要为激素检测,包括醛固酮、肾素、

皮质醇、ACTH、DOC、睾酮、雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)、17-羟孕酮等,临幊上高度疑似的患者可行肾上腺皮质合成激素谱检测。如患者有高血压、低钾血症且激素水平异常,必要时进行相关基因检测。筛查阳性者建议转诊至专科行进一步诊治。

1.17 α -羟化酶缺陷症: CYP17A1基因突变导致17 α -羟化酶缺陷症(17 α -hydroxylase deficiency, 17OHD),进而使皮质醇和性激素的生成减少,患病率小于1/百万例活产儿^[60]。17OHD的典型临幊表现包括高血压、低钾血症以及性发育异常(女性表现为原发性闭经,男性表现为假两性畸形等)。高血压和低钾血症主要系DOC增多所致,而性发育异常是因雄激素和雌激素合成减少所致。该类患者的血雄烯二酮、睾酮、DHEA-S、17-羟孕酮、皮质醇常低于参考范围的下限,而DOC和ACTH增高。

2.11 β -羟化酶缺陷症: 11 β -羟化酶缺陷症(11 β -hydroxylase deficiency, 11OHD)占所有先天性肾上腺皮质增生症病例的约5%^[61]。这种疾病是一种常染色体隐性遗传病,源于位于染色体8q21-q22的CYP11B1基因的突变,目前已发现40多种该基因的突变^[62]。11 β -羟化酶缺陷症会妨碍11-去氧皮质醇和11-去氧皮质酮分别转化为皮质醇和皮质酮,导致ACTH分泌增加、DOC在体内积累。在CYP17A1活性正常并受到高浓度ACTH刺激时,某些上游类固醇还会转化为雄激素。11OHD患者的肾上腺会产生高水平DOC和雄激素前体,后者可在肾上腺或外周器官转化为有活性的雄激素。

临幊上,女孩在婴儿期或儿童期常表现为高血压、低钾血症、痤疮、多毛和男性化特征,而男孩则表现为高血压、低钾血症和假性性早熟。约有2/3的患者会出现轻度至中度的高血压。该类患者的血DOC、ACTH、11-去氧皮质醇、雄烯二酮、睾酮和DHEA-S常高于参考范围的上限,血皮质醇常降低。

(五)肾上腺去氧皮质酮瘤

肾上腺去氧皮质酮瘤罕见。通常体积较大且为恶性肿瘤,但也有良性肾上腺去氧皮质酮瘤的个例报道^[63-64]。去氧皮质酮瘤典型的临幊表现是早发的难治性高血压,同时伴低钾血症、低醛固酮及低肾素血症。去氧皮质酮瘤还可过度分泌雄激素或雌激素,出现男性女性化或女性男性化的临幊表现。该类患者的血DOC或尿液中的四氢去氧皮质

酮常超过正常参考上限。

二、垂体疾病

(一)生长激素瘤

生长激素瘤(GH瘤)发生在儿童青少年表现为“巨人症”,发生在成人则表现为肢端肥大症。肢端肥大症较少见,发病率约为500~1 000例/每百万人^[65-67]。由于GH长期过量分泌,患者会出现骨、软骨和软组织的过度生长、肥大型关节病、高血压等一系列临幊表现。约20%~40%患者伴有高血压,其机制为GH引起水钠潴留、激活RAAS、增加外周血管阻力、激活交感神经系统,进而升高血压^[68-69]。

该类患者常有特异性临幊表现:面部骨骼变宽,颧骨、眉弓和下颌突出,导致面容粗大;鼻子增宽,唇增厚;手足增大、手指变粗,呈“槌状指”;牙间隙增宽,咬合不正;皮肤变厚,可能出现多汗、油腻感、皮赘及多毛症;关节方面,可出现肥大性关节病,其病理变化包括滑膜组织增生、软骨肥厚等,临幊症状常表现为膝、髋、脊柱等关节疼痛与活动受限。

筛查方法为测定血胰岛素样生长因子-1、GH浓度,必要时可进行葡萄糖抑制试验评估GH分泌是否异常,以确定是否存在肢端肥大症^[70-71]。

(二)库欣病(见前述库欣综合征)

(三)其他

促甲状腺素瘤(TSH瘤)是一种由分泌TSH的垂体腺瘤引起的罕见病,过量分泌甲状腺激素可引发甲状腺功能亢进症状。过量的甲状腺激素通过多种途径对心血管系统产生作用,如增加心脏的排血量、增加外周血管的阻力,激活交感神经系统等导致血压升高。筛查方法为血TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(T₃)和游离甲状腺素(T₄)的测定。血清游离T₃和游离T₄浓度高于正常范围,血清TSH水平不被抑制,提示TSH瘤。

三、甲状腺及甲状旁腺疾病

(一)甲状腺功能亢进症

常见的甲状腺疾病与高血压的关联较弱,但仍可导致轻度高血压。甲状腺激素可通过增加心率、心肌收缩力、交感神经系统活性等方式,导致收缩压升高。甲状腺功能亢进症患者通常表现为突眼、易激动、多汗、体重减轻、腹泻、心动过速和甲状腺肿大等典型症状^[72]。对于伴有甲亢相关症状或体征的高血压患者,建议进行甲状腺功能(TSH、游离T₄、游离T₃)等检测^[73]。

(二) 原发性甲状腺功能亢进症

原发性甲状腺功能亢进症由甲状腺组织病变导致甲状腺激素过量分泌,从而引发全身性代谢疾病。其临床表现通常涉及多个系统,常见症状包括骨质疏松、肾结石、消化性溃疡及心血管损害等^[74]。在这些患者中,47%~63%会出现高血压,尽管血压升高的具体机制尚未完全明确,但研究表明,甲状腺激素通过增加血钙浓度、肾钙重吸收和直接作用于血管平滑肌增加外周血管阻力,从而导致血压上升^[75-76]。此外,已有研究表明,甲状腺激素还可通过直接刺激RAAS系统,促使醛固酮升高,进一步加重高血压的发生。血甲状腺激素、血钙磷和24 h尿钙等为该病的常见筛查指标。

四、肾脏相关疾病

(一) 继发性醛固酮增多症

继发性醛固酮增多症 (secondary hyperaldosteronism) 是由于多种病变导致肾素过度分泌,激活RAAS,进而引起高血压。继发性醛固酮增多症多由肾动脉狭窄、肾实质性病变等引起,也可见于肾素瘤。其临床表现和生化检查与原醛症相似,常有低血钾和高醛固酮血症,但血浆肾素水平在继发性醛固酮增多症中升高,而在原醛症中则降低。需要注意的是,在血容量不足、心力衰竭或肝功能衰竭等情况下,也可表现为继发性血浆醛固酮增高,但一般不导致高血压。

继发性醛固酮增多症筛查要点

要点 13: 高血压伴低钾血症,同时血浆醛固酮和肾素水平增高的患者,建议筛查继发性醛固酮增多症(推荐强度 2; 证据质量 ●●○○)

1. 肾动脉狭窄: 肾动脉狭窄 (renal artery stenosis, RAS) 是指各种原因引起的单侧或双侧肾动脉主干或分支狭窄。既往报道其占所有高血压人群的 5% 左右^[1]。根据病因, RAS 可分为 3 种基本类型: 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄 (约占 RAS 的 90%), 肾脏肌纤维发育不良 (约占所有 RAS 的 10%) 和大动脉炎性肾动脉狭窄 (较少见, 患病率不足 1%)。其临床表现无特异性,多数表现为难治性高血压和进行性的肾功能恶化。肾脏肌纤维发育不良型多见于女性,常表现为早发型高血压 (15~55 岁),较少引起严重肾功能减退。动脉粥样硬化性肾动脉狭窄多见于中老年,根据血管狭窄的程度,肾功能可正常,亦可出现不同程度肾功能不全^[1, 77-78]。大动脉炎为少见病,好发于 40 岁以下亚洲女性,肾动脉是大动脉炎常见受累血管,在大动

脉炎患者人群中约 38.0%~76.2% 存在肾动脉受累。如果未予适当治疗,病情可呈加重趋势,部分肾动脉从狭窄变为闭塞,肾功能逐渐恶化,甚至进展至终末期肾病^[79]。

满足以下条件之一的高血压患者,建议筛查肾动脉狭窄^[77-80]: (1) 年龄小于 30 岁的新发高血压; (2) 急性进展型或顽固性高血压; (3) 应用 ACEI 或 ARB 后肾功能恶化 (肌酐水平升高 >30%) 或伴有血压下降; (4) 肾萎缩 (双侧肾脏大小不对称 >1.5 cm); (5) 原因不明的肺水肿; (6) 脐周可闻及血管杂音; (7) 高血压合并低血钾。

血浆肾素和血浆醛固酮水平同时增高是诊断 RAS 的重要线索。必要时行影像学检查 (超声、CT、MRI) 明确肾动脉狭窄程度。数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 是诊断肾动脉狭窄的金标准,其敏感度高达 90%,特异度则达到 98%。DSA 可以清晰显示血管狭窄的位置、狭窄程度及侧支循环情况,但也存在造影剂肾病和肾血管栓塞等并发症风险,因此在进行检查时需严格评估适应证^[1, 81]。

2. 肾素分泌性肿瘤 (renin-producing tumor): 肾素瘤 (reninoma) 是一种罕见的肾脏肿瘤,起源于肾脏的球旁细胞。肾素过量分泌激活 RAAS,常导致顽固性高血压和低钾血症^[82-83]。血浆肾素和醛固酮水平异常升高是肾素瘤筛查的重要线索。腹部超声、CT、MRI 可辅助诊断,但对于小直径肿瘤易漏诊。当肾素瘤的直径较小或 CT 上难以与其他肾脏肿瘤鉴别时,也可采用肾静脉分段取血进行定位及定性^[82]。

3. 其他: 高血压急症或亚急症也与继发性醛固酮增多症有关,但其临床表现特殊,容易鉴别。此外,心力衰竭、肝硬化、使用利尿药等情况亦可导致继发性醛固酮增多,当其合并原发性高血压时,应重视其鉴别诊断。

(二) Liddle 综合征

Liddle 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,因其临床表现与原醛症相似,故被称为假性醛固酮增多症。Liddle 综合征的病因为肾小管上皮钠离子通道 β 或 γ 亚基突变导致其活性增强,继而引起肾脏过度重吸收钠、钾流失及体液容量扩张。患者通常表现为早发性顽固性高血压、自发性低钾血症、代谢性碱中毒、低醛固酮及低肾素水平^[62, 84]。

建议对以下患者筛查 Liddle 综合征: (1) 伴有

高血压、自发性低钾血症,且表现为低肾素与低醛固酮血症。(2)有高血压及低钾血症家族史的患者。

通过基因检测,如发现 ENaC 亚基(SCNN1A、SCNN1B 和 SCNN1G)相关突变,结合相关临床表现,可确诊 Liddle 综合征^[85]。

(三) 表观盐皮质激素增多

表观盐皮质激素增多(apparent mineralocorticoid excess, AME)包括先天性和获得性两类,先天性 AME 是一种罕见的常染色体隐性遗传病,主要是由 16 号染色体上 11-β 羟化类固醇脱氢酶 2 (11-βHSD2)基因点突变致酶活性缺陷,使皮质醇不能转变为无活性的皮质素,导致局部皮质醇过多,激活盐皮质激素受体。AME 以幼儿和青少年多见,表现为高血压伴低血钾、出生时低体重、产后发育迟缓等。获得性 AME 由甘草、唑类抗真菌药等抑制酶活性引起,临床表现为高血压、低血钾^[86]。

筛查人群:(1)高血压伴低血钾、低肾素和低醛固酮血症、出生时低体重、产后发育迟缓患者;(2)高血压伴低血钾、低肾素和低醛固酮血症,且有甘草、唑类抗真菌药等摄入史者。

筛查方式:推荐测定尿皮质醇与皮质酮比值(F/E)筛查 AME。F/E 正常:<4,典型病例 F/E 测量值常超过正常参考值 10 倍^[7]。临床、生化高度怀疑先天性 AME 时可行基因检测确诊。

五、呼吸系统疾病

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种睡眠期间反复发生的部分(低通气)或完全(呼吸暂停)气道阻塞,导致间歇性低氧血症、睡眠中断以及胸腔内压力变化的疾病^[87]。OSA 的典型临床表现包括打鼾、夜间呼吸暂停及频繁觉醒、白天嗜睡疲乏等症状。OSA 可以导致交感神经系统和 RAAS 的激活,以及内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激等,与高血压密切相关。因此,国际上多个共识将其列入内分泌性高血压范畴^[88-89]。大约 20% 的成年人至少有轻度睡眠呼吸暂停,估计每 15 人中有 1 人患有中度至重度 OSA^[90]。

OSA 与高血压的发生发展密切相关。所有高血压患者中,30%~40% 伴有 OSA,而在难治性高血压患者中,OSA 的患病率尤其高,可高达 70%~90%,但 OSA 伴发的高血压占比 49.3%,治疗 OSA 对这部分患者血压的下降效果肯定^[91]。

OSA 筛查要点

要点 14: 建议在具有 OSA 高危因素的高血压人群中筛查 OSA,如 40 岁以上人群、男性和绝经后

女性、肥胖和超重人群、颅面和上气道异常患者等(推荐强度 2;证据质量 ●●○○)

1. 筛查人群:建议在下列高血压人群中筛查:(1)40 岁及以上的男性;(2)绝经后女性;(3)肥胖和超重人群;(4)颅面和上气道异常患者;(5)难治性高血压,或血压节律呈非勺型或反勺型改变的高血压患者;(6)高血压合并以下临床情况:夜间反复发作难以控制的心绞痛、复发性心律失常等。

40 岁及以上的成年人可能出现上呼吸道肌肉松弛和气道阻塞^[92]。男性 OSA 患病率是女性的 2~3 倍,而女性绝经后雌激素水平下降可能导致上呼吸道肌肉松弛和气道阻塞^[93]。肥胖和超重人群的脂肪沉积在颈部和喉部周围,可引起上呼吸道狭窄,增加呼吸道阻塞的可能性^[94]。颅面和上气道异常患者,包括上颌骨异常、下颌短、颅面基底部宽、扁桃体和腺样体肥大等,后者在儿童中较常见^[95]。

2. 筛查方式:OSA 临床预测工具包括 Epworth 嗜睡量表(ESS),STOP 问卷(打鼾、疲劳、观察到的呼吸暂停、高血压),STOP-Bang 问卷(STOP 问卷加 BMI、年龄、颈围和性别),柏林问卷等^[96]。一项荟萃分析结果显示,相比较于其他的问卷,STOP-Bang 问卷对于 OSA 筛查具有更高的敏感度,适合在初步评估中使用^[97]。

对于筛查结果为高风险的患者,应进一步进行多导睡眠图确诊,以评估 OSA 病情。

六、其他

其他内分泌性高血压还包括肥胖相关高血压、部分罕见的遗传性高血压等,如下丘脑疾病相关高血压、原发性糖皮质激素抵抗和糖皮质激素超敏综合征^[98-100]。

总 结

综上,内分泌性高血压是常见的继发性高血压,所有高血压患者均应考虑筛查内分泌性高血压。根据发病机制,不同内分泌性高血压有对应的筛查对象、筛查方式和鉴别线索,如表 3 所示。高血压伴低血钾是内分泌性高血压的重要诊断线索,循环中肾素与醛固酮对内分泌性高血压的鉴别诊断有重要提示作用。临床工作者应重视高血压病因识别,进行对应的筛查检测,从而提高高血压的诊治水平。

学术指导:周智广(中南大学湘雅二医院代谢内分泌

表 3 常见内分泌性高血压的筛查对象、方式及鉴别线索

分类	筛查对象	血浆醛固酮/肾素比值	低钾血症	其他指标
醛固酮增多症				
原发性醛固酮增多症	所有高血压	↑/↓	可有	
继发性醛固酮增多症	高危人群	↑/↑	可有	影像学检查
去氧皮质酮过多				
CAH	高危人群	↓/↓	有	DOC 等
去氧皮质酮瘤	高危人群	↓/↓	有	DOC 等
糖皮质激素过多				
库欣综合征	高危人群	-	可有	1 mg-DST
嗜铬细胞瘤和副神经节瘤	高危人群	-	可有	MNs、影像学检查等
阻塞性睡眠呼吸暂停	高危人群	↑/↑	常无	STOP-Bang 问卷
Liddle 综合征	高危人群	↓/↓	有	家族史等
表观盐皮质激素增多	高危人群	↓/↓	有	尿 F/E
其他:肢端肥大症等	高危人群	-	常无	生长激素等

注:CAH 为先天性肾上腺皮质增生症;DOC 为去氧皮质酮;1 mg-DST 为 1 mg 过夜地塞米松抑制试验;MN 为甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素;F/E 为皮质醇/皮质酮比值;↑/↓ 为增高/降低,↑/↑ 为增高/增高,↓/↓ 为降低/降低,- 为可增高或降低

科);刘铭(天津医科大学总医院内分泌代谢科);秦贵军(郑州大学第一附属医院内分泌与代谢病科)

执笔:胡金波(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科);杨淑敏(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科)

专家组成员(按姓氏拼音顺序):曹筱佩(中山大学附属第一医院内分泌内科);段炼(重庆医科大学附属第三医院内分泌疾病中心);郭颖(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌内科);何卫阳(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科);黄炜(西南医科大学附属医院内分泌与代谢内科);蒋绍博(山东省立医院泌尿外科);蒋铁建(中南大学湘雅医院内分泌科);金萍(中南大学湘雅三医院内分泌科);李平(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科);李启富(重庆医科大学附属第一医院内分泌科);李琴(上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科);李小凤(陕西省人民医院内分泌科);李晓牧(复旦大学附属中山医院内分泌科);吕朝晖(解放军总医院第一医学中心内分泌科);母义明(解放军总医院第一医学中心内分泌科);孟哲(武汉大学中南医院泌尿外科);潘琦(北京医院内分泌科);任高飞(郑州大学第一附属医院内分泌与代谢病科);任艳(四川大学华西医院内分泌代谢科);宋颖(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科);苏欣(中南大学湘雅二医院代谢内分泌学科);孙敏(南京医科大学第一附属医院内分泌科);童安莉(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科);王浩(天津医科大学总医院内分泌代谢科);吴飞飞(长治医学院附属和平医院内分泌科);徐小红(浙江大学医学院附属第二医院内分泌科);徐勇(西南医科大学附属医院内分泌与代谢内科);杨雁(华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科);殷小琴(重庆医科大学附属第一医院万盛医院全科医学科);曾艳梅(南方医科大学南方医院内分泌代谢科);张森(贵州医科大学附属医院内分泌代谢科);赵晓龙(上海市公共卫生临床中心内分泌科);朱育春(四川大学华西医

院泌尿外科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force On Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(19): e127-e248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- [2] Savard S, Amar L, Plouin PF, et al. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study[J]. Hypertension, 2013, 62(2): 331-336. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01060.
- [3] Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1243-1248. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- [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. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
- [5] Pelsma I, Fassnacht M, Tsagarakis S, et al. Comorbidities in mild autonomous cortisol secretion and the effect of treatment: systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol, 2023, 189(4): S88-S101. DOI: 10.1093/ejendo/lvad134.
- [6] Prete A, Subramanian A, Bancos I, et al. Cardiometabolic disease burden and steroid excretion in benign adrenal tumors: a cross-sectional multicenter study[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(3): 325-334. DOI: 10.7326/M21-1737.
- [7] Young WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for endocrine hypertension: An Endocrine Society scientific

- statement[J]. *Endocrine Reviews*, 2017, 38(2): 103-122. DOI: 10.1210/er.2017-00054.
- [8] Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14): 1811-1820. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.052.
- [9] 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): 2293-2300. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.052.
- [11] Libianto R, Russell GM, Stowasser M, et al. Detecting primary aldosteronism in Australian primary care: a prospective study[J]. *Med J Aust*, 2022, 216(8): 408-412. DOI: 10.5694/mja2.51438.
- [12] Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9628): 1921-1926. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X.
- [13] Mulatero P, Monticone S, Deinum J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10): 1919-1928. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002510.
- [14] 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. DOI: 10.1210/jc.2015-4061.
- [15] Hundemer GL, Imsirovic H, Vaidya A, et al. Screening rates for primary aldosteronism among individuals with hypertension plus hypokalemia: a population-based retrospective cohort study[J]. *Hypertension*, 2022, 79(1): 178-186. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18118.
- [16] 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. DOI: 10.7326/M20-0065.
- [17] Naruse M, Katahara 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. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0508.
- [18] Sato M, Morimoto R, Seiji K, et al. Cost-effectiveness analysis of the diagnosis and treatment of primary aldosteronism in Japan[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(11): 826-832. DOI: 10.1055/s-0035-1559645.
- [19] Li N, Huang J, Zheng B, et al. Cost-effectiveness analysis of screening for primary aldosteronism in China[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(3): 414-422. DOI: 10.1111/cen.14478.
- [20] Wang K, Hu J, Yang J, et al. Development and validation of criteria for sparing confirmatory tests in diagnosing primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(7): dgaa282 [pii]. DOI: 10.1210/clinem/dgaa282.
- [21] Jing Y, Hu J, Luo R, et al. Prevalence and characteristics of adrenal tumors in an unselected screening population: a cross-sectional study[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(10): 1383-1391. DOI: 10.7326/M22-1619.
- [22] Hung A, Ahmed S, Gupta A, et al. Performance of the aldosterone to renin ratio as a screening test for primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(8): 2423-2435. DOI: 10.1210/clinem/dgab348.
- [23] Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(9): 1441-1450. DOI: 10.1515/cclm-2015-1094.
- [24] Ma L, Song Y, Mei M, et al. Age-related cutoffs of plasma aldosterone/renin concentration for primary aldosteronism screening[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 8647026. DOI: 10.1155/2018/8647026.
- [25] Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, et al. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18(6): 805-812. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.01.002.
- [26] Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, et al. Intraindividual variability of aldosterone concentrations in primary aldosteronism: implications for case detection[J]. *Hypertension*, 2021, 77(3): 891-899. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16429.
- [27] 郑枫凡, 宋颖, 杨淑敏, 等. 不同方法检测血醛固酮浓度的一致性比较[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(11): 934-938. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.11.003.
- [28] Li X, Liang J, Hu J, et al. Screening for primary aldosteronism on and off interfering medications[J]. *Endocrine*, 2024, 83(1): 178-187. DOI: 10.1007/s12020-023-03520-6.
- [29] Liu X, Hao S, Bian J, et al. Performance of aldosterone-to-renin ratio before washout of antihypertensive drugs in screening of primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(12): e2302-e2308. DOI: 10.1210/clinem/dgae094.
- [30] Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome[J]. *Lancet*, 2006, 367(9522): 1605-1617. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68699-6.
- [31] van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom[J]. *QJM*, 2000, 93(2): 105-111. DOI: 10.1093/qjmed/93.2.105.
- [32] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1526-1540. DOI: 10.1210/jc.2008-0125.
- [33] Jiang S, Chen X, Wu Y, et al. An update on silent corticotroph adenomas: diagnosis, mechanisms, clinical features, and management[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23): 6134. DOI: 10.3390/cancers13236134.
- [34] Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 396-405. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70211-0.
- [35] Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and

- meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(2): 107-116. DOI: 10.7326/M18-3630.
- [36] Whitworth JA, Brown MA, Kelly JJ, et al. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans[J]. *Steroids*, 1995, 60(1): 76-80. DOI: 10.1016/0039-128x(94)00033-9.
- [37] Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(1): 101521. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101521.
- [38] Shimon I. Screening for Cushing's syndrome: is it worthwhile? [J]. *Pituitary*, 2015, 18(2): 201-205. DOI: 10.1007/s11102-015-0634-9.
- [39] Kebabew E. Adrenal incidentaloma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1542-1551. DOI: 10.1056/NEJMcp2031112.
- [40] Aresta C, Soranna D, Giovannelli L, et al. When to suspect hidden hypercortisolism in type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(12): 1216-1224. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.07.014.
- [41] Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories[J]. *Ann Clin Biochem*, 1997, 34 (Pt 3): 222-229. DOI: 10.1177/000456329703400302.
- [42] Fallo F, Di Dalmazi G, Beuschlein F, et al. Diagnosis and management of hypertension in patients with Cushing's syndrome: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(11): 2085-2101. DOI: 10.1097/JHJ.0000000000003252.
- [43] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015) [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.011.002.
- [44] 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): dgaa105 [pii]. DOI: 10.1210/clinmed/dgaa105.
- [45] Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34(2): 371-384, ix. DOI: 10.1016/j.ecl.2005.01.013.
- [46] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
- [47] 中华医学会内分泌学分会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊治专家共识(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 737-750. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200629-00482.
- [48] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): 1915-1942. DOI: 10.1210/jc.2014-1498.
- [49] Kumar A, Pappachan JM, Fernandez CJ. Catecholamine-induced cardiomyopathy: an endocrinologist's perspective[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22(4): 1215-1228. DOI: 10.31083/j.rcm2204130.
- [50] Santos J, 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. DOI: 10.1055/a-0669-9556.
- [51] Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 596-624. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.086.
- [52] Gruber LM, Strajina V, Bancos I, et al. Not all adrenal incidentalomas require biochemical testing to exclude pheochromocytoma: Mayo clinic experience and a meta-analysis[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(2): 362-371. DOI: 10.21037/gs.2020.03.04.
- [53] Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(5): 431-437. DOI: 10.1530/EJE-18-0006.
- [54] Sane T, Schalin-Jäntti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 2077-2083. DOI: 10.1210/jc.2012-1061.
- [55] Canu L, Van Hemert J, Kerstens MN, et al. CT characteristics of pheochromocytoma: relevance for the evaluation of adrenal incidentaloma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2): 312-318. DOI: 10.1210/jc.2018-01532.
- [56] Buitenwerf E, Berends A, van Asselt A, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to exclude pheochromocytoma: a systematic review, meta-analysis, and cost analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(10): 2040-2052. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.030.
- [57] Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(1): G1-G42. DOI: 10.1093/ejendo/lvd066.
- [58] Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(4): 581-594. DOI: 10.1007/s00467-018-4181-2.
- [59] 刘庆香, 周伟燕, 张传宝. 儿茶酚胺及其代谢物的检测现状及标准化期望 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 322-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2020.03.024.
- [60] Kim YM, Kang M, Choi JH, et al. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation[J]. *Metabolism*, 2014, 63(1): 42-49. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.08.015.
- [61] White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes[J]. *Endocr Rev*, 1994, 15(4): 421-438. DOI: 10.1210/edrv-15-4-421.
- [62] New MI, Geller DS, Fallo F, et al. Monogenic low renin hypertension[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2005, 16(3): 92-97. DOI: 10.1016/j.tem.2005.02.011.
- [63] Müssig K, Wehrmann M, Horger M, et al. Adrenocortical carcinoma producing 11-deoxycorticosterone: a rare cause of mineralocorticoid hypertension[J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(1): 61-65. DOI: 10.1007/BF03345531.
- [64] Gupta S, Melendez J, Khanna A. Deoxycorticosterone producing tumor as a cause of resistant hypertension[J]. *Case Rep Med*, 2010, 2010: 372719. DOI: 10.1155/2010/

- 372719.
- [65] Melmed S. Medical progress: acromegaly[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2558-2573. DOI: 10.1056/NEJMra062453.
- [66] Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(3): 432-435. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x.
- [67] Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population[J]. *Pituitary*, 2011, 14(3): 217-221. DOI: 10.1007/s11102-010-0281-0.
- [68] Berg C, Petersenn S, Lahner H, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(8): 3648-3656. DOI: 10.1210/jc.2009-2570.
- [69] Mestroni A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(4): 439-446. DOI: 10.1530/eje.0.1510439.
- [70] Katzenstein L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 3933-3951. DOI: 10.1210/jc.2014-2700.
- [71] Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(10): 605-611. DOI: 10.1038/nrendo.2012.101.
- [72] Iglesias P, Acosta M, Sánchez R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(1): 66-72. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02301.x.
- [73] Rivas AM, Pena C, Kopel J, et al. Hypertension and hyperthyroidism: association and pathogenesis[J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(1): 3-7. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.08.012.
- [74] Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, et al. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features[J]. *J Intern Med*, 2005, 257(1): 6-17. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01422.x.
- [75] Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(6): R297-R308. DOI: 10.1530/EJE-17-0485.
- [76] Fisher SB, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(1): 142-149. DOI: 10.21037/gs.2019.10.21.
- [77] Sarathy H, Salman LA, Lee C, et al. Evaluation and management of secondary hypertension[J]. *Med Clin North Am*, 2022, 106(2): 269-283. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.11.004.
- [78] Herrmann SM, Textor SC. Renovascular hypertension[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(4): 765-778. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.08.007.
- [79] Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with Takayasu arteritis observed from cross-country research in Japan: age and sex specificity[J]. *Circulation*, 2015, 132(18): 1701-1709. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547.
- [80] 中华医学会心血管病学分会,海峡两岸医药卫生交流协会高血压专业委员会,中国康复医学会心血管疾病预防与康复专业委员会.中国高血压临床实践指南[J].中华心血管病杂志, 2024, 52(9): 985-1032. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20240709-00377.
- [81] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [82] Dong H, Zuo Y, An X, et al. Clinical features, laboratory findings and treatment of juxtaglomerular cell tumors: a systemic review[J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(5): 1380-1390. DOI: 10.1038/s41440-024-01606-w.
- [83] Wong L, Hsu TH, Perlroth MG, et al. Reninoma: case report and literature review[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 368-373. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f283f3.
- [84] Tetti M, Monticone S, Burrello J, et al. Liddle syndrome: review of the literature and description of a new case[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 812. DOI: 10.3390/ijms19030812.
- [85] Yang KQ, Xiao Y, Tian T, et al. Molecular genetics of Liddle's syndrome[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 436: 202-206. DOI: 10.1016/j.cca.2014.05.015.
- [86] Lu YT, Zhang D, Zhang QY, et al. Apparent mineralocorticoid excess: comprehensive overview of molecular genetics[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 500. DOI: 10.1186/s12967-022-03698-9.
- [87] Rashid NH, Zaghi S, Scapuccin M, et al. The value of oxygen desaturation index for diagnosing obstructive sleep apnea: a systematic review[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(2): 440-447. DOI: 10.1002/lary.28663.
- [88] Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and updates on hypertension in obstructive sleep apnea[J]. *Int J Hypertens*, 2017, 2017: 1848375. DOI: 10.1155/2017/1848375.
- [89] Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(14): 1179-1199. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.003.
- [90] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- [91] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组.睡眠呼吸暂停人群高血压患病率的多中心研究[J].中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(12): 894-897. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.12.007.
- [92] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea[J]. *Lancet*, 2014, 383(9918): 736-747. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5.
- [93] Qiu K, Mao M, Hu Y, et al. Gender-specific association between obstructive sleep apnea and cognitive impairment among adults[J]. *Sleep Med*, 2022, 98:

- 158-166. DOI: 10.1016/j.sleep.2022.07.004.
- [94] Salari N, Khazaie H, Abolfathi M, et al. The effect of obstructive sleep apnea on the increased risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(1): 219-231. DOI: 10.1007/s10072-021-05765-3.
- [95] Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51(4): 285-293. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.08.001.
- [96] 张海澄. 应用动态心电图初筛阻塞性睡眠呼吸暂停综合征[J]. 中国社区医师, 2010(41): 12.
- [97] Bernhardt L, Brady EM, Freeman SC, et al. Diagnostic accuracy of screening questionnaires for obstructive sleep apnoea in adults in different clinical cohorts: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2022, 26(3): 1053-1078. DOI: 10.1007/s11325-021-02450-9.
- [98] Nicolaides NC, Roberts ML, Kino T, et al. A novel point mutation of the human glucocorticoid receptor gene causes primary generalized glucocorticoid resistance through impaired interaction with the LXXLL motif of the p160 coactivators: dissociation of the transactivating and transrepressive activities[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): E902-E907. DOI: 10.1210/jc.2013-3005.
- [99] Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity[J]. *Endocr Dev*, 2013, 24: 67-85. DOI: 10.1159/000342505.
- [100] Wu C, Ma A, Sun Q, et al. A patient with glucocorticoid hypersensitivity syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(21): 2611-2613. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001977.