

原发性醛固酮增多症与脑血管疾病相关性研究

阿依努尔·阿卜杜克热木¹, 骆 秦^{1,2,3*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心, 新疆 乌鲁木齐

³国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月24日

摘要

原发性醛固酮增多症(PA)在继发性高血压越来越常见。PA患者的高醛固酮可导致高血压、电解质失衡以及心血管结构和功能变化,已成为独立损害心脑肾等器官的危险因素。相关研究认为,PA同脑血管疾病(CVD)之间关系更为紧密,而CVD具有发病率高、死亡率高和致残率高的特点,严重消耗医疗和社会资源。关于PA引起CVD的病理机制及相应干预措施需持续进行深入探讨,以期减少PA合并CVD的发生,减轻患者家庭经济负担,改善其生命质量。

关键词

原发性醛固酮增多症, 脑血管疾病, 血压水平, 醛固酮作用

Study on the Association between Primary Aldosteronism and Cerebrovascular Disease

Ayinuer Abudukeremu¹, Qin Luo^{1,2,3*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Hypertension Center of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

³National Health Committee Key Laboratory of Hypertension Clinical Research, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 25th, 2023; accepted: Oct. 19th, 2023; published: Oct. 24th, 2023

Abstract

Primary aldosteronism (PA) is becoming increasingly common in secondary hypertension. High aldosterone in PA patients can cause hypertension, electrolyte imbalance, and cardiovascular struc-

*通讯作者。

tural and functional changes, which has become a risk factor independently damaging organs such as heart, brain and kidney. Related studies believe that PA is more closely related to cerebrovascular diseases (CVD), while CVD is characterized by high morbidity, high mortality rate and high disability rate, which seriously consumes medical treatment and social resources. The pathological mechanism of CVD and corresponding interventions need to be discussed in depth, in order to reduce the occurrence of PA combined with CVD, reduce the economic burden of patients' families and improve their quality of life.

Keywords

Primary Aldosteronism, Cerebrovascular Disease, Blood Pressure Level, Aldosterone Effect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是内分泌性高血压,其特征是肾上腺皮质球状带分泌过量的醛固酮,导致高血压、钠水潴留,增加心血管不良事件和代谢性疾病风险的临床综合征。流行病学调查显示,PA在高血压患者的患病率估计为5%~20%,在难治性高血压患者中的占比更多[1]。醛固酮过量不仅导致心脑血管并发症,PA还被证实与代谢综合征和胰岛素抵抗独立相关,其与大多数脑血管疾病(Cerebrovascular disease, CVD)有关[2]。同时还有研究表明,CVD患者中PA患病率明显高于一般人群,证明二者存在紧密的联系。目前临床上对PA的高患病率、潜在危害、精准诊治仍无准确的认知,而长期忽视CVD发生风险对患者生命安全及质量造成严重影响,使全球脑卒中负担更加严重。鉴于此,本文对PA和脑血管疾病的流行病学特点、病理生理机制及临床预防等进行论述,为减少该疾病的危害提供相应的理论依据。

2. PA和脑血管疾病的定义及流行病学

脑血管疾病是大脑中血管病变导致脑组织缺血损伤,引起脑组织功能障碍的一类疾病,主要有脑部动脉粥样硬化、脑血栓形成、脑血管狭窄或闭塞、脑血管破裂、脑动脉损伤等,具有发病率高、死亡率高和致残率高的特点,已成为我国第三位死亡原因。2019年全球疾病负担研究(GBD)数据显示,我国人群的脑卒中患病率为2022/10万,脑卒中死亡率为153.9/10万,近20年,我国人群的脑卒中年龄标化患病率增加了13.2% [3] [4]。脑血管疾病患者中PA的患病率高,而且PA和高血压均属于脑血管疾病的独立危险因素。Miyaji Y等[5]在回顾性研究中纳入427例急性卒中患者,发现大部分患者以往有高血压的表现,且其中4.0%发现患有PA。另一项研究发现,45岁以下脑卒中成人患者的PA患病率至少为12.9%,有高血压和脑卒中病史的年轻患者中PA患病率至少为21.2%,远高于一般人群[6]。2022年, Van Nguyen等[7]的一项前瞻性研究显示,卒中合并高血压患者中PA的总患病率为4.0% (95%可信区间(CI): 0.9%~7.1%)。之前一项针对年轻卒中患者(45岁以下)的研究中,PA的患病率为12% [8]。Millieze [9]等研究发现PA患者卒中发生率明显高于原发性高血压(EH)患者(12.9%比3.4%)。据日本学者研究,发现高达20%左右的PA患者有无症状性脑梗死个人史[10]。2018年, Monticone S. [11]等的一项最大规模的PA荟萃分析显示,PA患者患脑卒中的风险是EH患者的2.58倍(95%置信区间(CI), 1.93至3.45)。

原发性醛固酮增多症又称原发性醛固酮过多症, 是肾上腺皮质发生肿瘤或增生等病理性改变而引起不依赖于肾素分泌的醛固酮高分泌, 使肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS系统)的活性受到抑制, 但不受钠负荷调节, 导致体内排钾滞钠和血容量增多, 以高血压伴有或不伴有低钾血症、血浆醛固酮浓度升高和肾素水平相分离为特征的临床综合征, 约占高血压患者的10%。研究发现, 醛固酮异常高分泌不仅让人体水、钠及脂代谢失去平衡, 使血压升高、血钾降低, 还形成心脑血管的血管损伤, 且损害作用独立于高血压。日本曾做过一项多中心研究[12], 发现与相同年龄、性别以及血压水平匹配的EH患者相比较, PA患者表现出更高的发生心脑血管不良事件的风险, PA患者中脑血管病的患病率高达7.4%。

3. PA与脑血管疾病之间的相关性

3.1. 血压水平及变异性

血压随时间的变化程度被称为血压变异性(BPV), 又叫血压波动, 是独立于平均血压水平的损害高血压患者靶器官的危险因素, 其可能与全因死亡率相关。BPV影响血管壁的剪切力损伤血管, 参与动脉粥样硬化的发生及发展。一项研究发现, 平均真实变异性(ARV)与动脉僵硬度和内膜中层厚度关系最为紧密, 且与腔隙性脑梗死、深部白质高信号和脑室周围相关[13]。因降低了平均血压对BPV的影响, ARV与变异系数(CV)相比具有更高的预测价值。

脑血管疾病的危险因素众多及复杂, 多见的包括性别、年龄、吸烟、高血压、房颤、糖尿病、低密度脂蛋白、甘油三酯和高同型半胱氨酸等。我国卒中发生的危险因素有40%~50%归因于高血压, 高血压患者发生卒中的风险是血压正常患者的3~4.5倍。高血压患者由于血管长期处于高压状态, 血管向内重塑使管腔直径减小和血管壁柔韧性降低, 继而损害脑部血管因缺血而扩张的能力, 使血压的变异性增大, 尤其夜间血压水平更易影响。一项动态血压研究发现[14], 与EH患者相比, PA患者全天血压水平更高, 其血压昼夜节律异常的发生率也显著高于EH患者。而且, 药物治疗对改善PA患者血压的昼夜节律异常的效果欠佳。李彬等[15]研究发现, PA患者血压水平为2、3级高血压比例达92.7%, 更容易发生脑血管意外, 如脑出血、动脉瘤破裂等。

一些流行病学和临床研究表明, 动态血压, 特别是夜间血压, 比办公室血压更好地预测未来的中风。最近的一项研究显示, 8938名患者的动态血压变异性与卒中发生率呈正相关关系[16]。另一项研究中, 血压变异性与亚临床脑血管疾病没有独立的相关性, 这表明平均血压值的升高, 特别是在夜间, 可能比24小时内的血压波动是沉默性脑疾病更重要的决定因素[14]。一项高血压模型研究显示, 血压变异性增加、夜间血压下降幅度过少或过大以及血压水平升高, 可加快动脉僵硬度的进展。与夜间高血压相关的小板活化、内皮功能受损、炎症反应增强、盐敏感性增加等因素可能是CVD与夜间SBP升高之间关联的原因。

3.2. 醛固酮对血管的影响

大量研究证实, 醛固酮过量与血管和血管周围炎症、氧化应激, 损害血管内皮及促进胰岛素抵抗有关, 能造成独立于高血压之外的心血管损伤, 显著增加心脑血管病的发病和死亡风险。2017年, Murata等[17]发现162例血浆醛固酮浓度过量的PA患者的脑梗死发生率明显高于498例EH患者(9.9% vs. 2.8%; OR, 3.44; 95% CI, 1.54~7.74; P = 0.0028), 但在血浆醛固酮浓度正常的PA患者中未发现这种关联。血浆醛固酮浓度过高的PA患者的脑出血发生率也较高, 但该趋势无统计学意义(3.7% vs. 1.6%; OR, 2.38; 95% CI, 0.74至7.22; P = 0.1381)。他们发现PA中脑血管风险的增加与血浆醛固酮水平有关。有充分的证据表明, PA患者糖代谢功能障碍的主要原因是胰岛素抵抗, 且与醛固酮的分泌过剩有关。一项2938例患者的前瞻性研究证实, 胰岛素抵抗和动脉粥样硬化之间存在直接相关性, 是心脑血管疾病的重要危险因素[18][19][20]。另外, 醛固酮会增加动脉壁硬度, 导致血管形态及功能受影响。动脉硬化升高是动

脉粥样硬化的强标志物,也是脑血管疾病的预测因子。此外,颈动脉内膜中层厚度(CIMT)被发现与卒中风险增加相关[17]。脑血管纤维化可以由盐皮质激素诱导,从而使PA患者更容易发生血管的破裂。

随着人们对该疾病的深入了解,发现PA患者发生CVD的风险更高可能与高醛固酮对脑血管的损伤有关。首先,高血压本身是PA的一种表现,是CVD的主要危险因素,它可以导致血管损伤和进一步重塑。高血压还通过醛固酮刺激后炎症反应引起的内皮损伤损害血脑屏障。其次,除了直接作用外,醛固酮过量也能产生氧化应激,导致内皮功能障碍和进一步的胶原重塑,促进血管壁纤维化。此外,内皮炎症有助于脑血管系统的负性重塑,减少血管直径,降低血管壁的灵活性,并在脑缺血期间进一步限制脑血管的扩张[12][21]。

3.3. 心房颤动导致脑血管疾病

国外卒中中登记处的数据[22]显示,未知和未经治疗或治疗不足的心房颤动(AF)是导致大多数脑血管意外的原因,约三分之一的脑梗死患者中发现心房颤动。Framingham等[23]发现,与没有房颤的患者相比,心房颤动患者的卒中风险更高,为无房颤患者的5倍。此外,大约15%~20%的卒中事件被认为是由心房颤动引起的[6]。Millieze[9]等发现PA患者发生AF的风险比EH患者高12倍。根据Monticone等[11]人最近的荟萃分析,PA患者与EH患者相比AF的比值比(OR)为3.52。由此可以假设,PA患者CVD发生率的增加可能部分归因于PA患者中AF患病率的增加。

4. PA患者脑血管疾病的预防

4.1. 干预危险因素

以往研究发现,伴有蛋白尿、冠状动脉相关病史、左心室肥厚病史的PA患者更容易发生脑血管不良事件[24],对PA患者加强蛋白尿的随访对随后可能发生的CVD的预测和管理十分重要。PA患者患无症状性脑梗死的几率很高[10],PA患者患无症状性脑梗死后血流动力学及凝血功能可能受影响,使得患者发生短暂脑缺血发作及脑血管意外的风险更高,故对无症状性脑梗死的诊断和及时干预其危险因素在一定程度上可减少更严重的脑血管并发症的出现。Freedman等[25]的研究中,用华法林等抗凝剂与安慰剂(或未经治疗)的对照组相比,将脑卒中或全身血栓栓塞降低了64%,全因死亡率降低了26%。另外,MR拮抗剂通过阻断醛固酮作用也可以改善PA患者的心房颤动,降低患者脑血管病的发生风险。这些数据强调了诊断PA及早期干预危险因素的重要性,以进一步降低CVD的患病率并改善PA的结局。

4.2. 控制血压及血压变异性

目前,PA的治疗目标以控制血压水平、纠正低钾血症为主,减少过量醛固酮作用于心、脑、肾等靶器官而引起的损伤显得尤为重要。以往研究表明早期血压水平达标可减少PA患者靶器官的损伤。有研究提示,CVD患者当中超过50%以上的患者血压未达标,降低PA患者的血压水平,可显著减少CVD事件,改善患者生存质量[26]。

另外,血压变异性是高血压患者心血管死亡及靶器官损害的高风险因素,故PA患者更不应忽略异常血压变异情况。相关研究表明,BPV增大可能与中氧化应激及炎症反应、血流动力学及机械压力改变、血管内皮功能障碍、HCY水平升高、维生素D缺乏等因素有关[27]。PA患者BPV相关指标高,通过临床干预,降低全身炎症水平、改善血管内皮功能状态、降低HCY水平、补充维生素D可能改善PA患者的血压变异性,进而改善PA患者的临床预后。

4.3. 拮抗醛固酮的作用

PA患者可以根据不同的分型采取肾上腺切除术或者盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)治疗,两种方式都

可阻断醛固酮作用, 达到控制血压、纠正低钾血症的目的, 减少心脑血管不良事件的发生。已有研究显示[28], MR 拮抗剂或肾上腺切除术后可改善内皮祖细胞功能和血管弹性, 从而逆转醛固酮引起的僵硬度的增加。此外, 台湾 PA 调查(TAIPAI)示, 基线血管状况、血流动力学因素和体液因素(包括血浆肾素活性、血浆醛固酮浓度和血清钾水平)决定了动脉僵硬度的可逆性。因此, 需要进一步的研究来证实是否可以通过干预上述因素来降低 PA 患者 CVD 发生风险。

最近的几项研究[29] [30] [31]表明, PA 患者 MRA 治疗后发生卒中的风险未见明显降低, 与 EH 相比, 接受手术和 MRA 治疗的醛固酮腺瘤(APA)患者的卒中发生率有显著差异, 肾上腺切除术可以降低卒中风险, 在 MRA 治疗后, APA 患者与双侧肾上腺皮质增生(BAH)患者的卒中风险相似, 卒中风险增加。考虑是由于 MRA 治疗存在醛固酮逃逸, PA 患者持续处于高醛固酮分状态下, 使得 MRA 治疗的 PA 患者心脑血管疾病风险未见明显下降, 证实了 PA 患者心脑血管疾病的发生与醛固酮有很强的关联, PA 患者脑血管损伤不光与血压高水平有关, 当作脑血管病独立危险因素的醛固酮的作用也不容忽视。Hundemer 等人[32]强调如果肾素受到抑制($<1 \mu\text{g/L/hr}$)时增加 MRA 剂量的重要性, 表明 MRA 治疗不足。在他们的队列中, PA 患者脑血管意外或短暂性脑缺血发作的基线发病率为 22 例/1000 人年, 与 EH 患者相比, 调整后的风险比(HR)为 2.38 (95% CI, 1.83 至 3.08; $P < 0.0001$)。而且, 与 EH 相比, 心血管事件和死亡率的额外风险仅限于肾素活性仍被抑制($<1 \mu\text{g/L/h}$)的 PA 患者(调整 HR = 2.83 [2.11、3.80]和 1.79 [1.14、2.80]), 而接受更高 MRA 剂量和未抑制肾素($\geq 1 \mu\text{g/L/h}$)的患者没有显著的额外风险。Katsuragawa Sho 等[33]的研究结果可能强调了在药物治疗的 PA 患者中, 用最佳的盐皮质激素受体拮抗剂滴定逆转肾素抑制的重要性。这一发现也符合我们目前对 MR 拮抗在改善 PA 患者风险方面至关重要的认识。

5. 展望

PA 是脑血管疾病的独立危险因素, 对其预防控制对降低患者脑血管事件发生率, 减少 CVD 导致的疾病负担有重要意义。只有系统全面地了解 PA 导致 CVD 发生的高风险及机制, 才能采取有效治疗手段。但是 PA 就诊率不高, 而脑血管类疾病属于常见危重疾病, 虽然对其机制已经有大概了解, 但对炎症反应、病理机制等尚在研究中。因此, 在后续研究中需增加大样本队列或临床随机对照试验研究, 以便更加详细阐明两种疾病之间关联性和及时治疗 PA 对于降低 CVD 发生风险中的作用, 从而进行相应治疗干预, 让更多的病人从中获益。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室学术委员会, 骆秦, 李南方. 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]. 中华高血压志, 2021, 29(6): 508-518. <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2021.06.003>
- [2] Colussi, G., Catena, C., Lapenna, R., Nadalini, E., Chiuch, A. and Sechi, L.A. (2007) Insulin Resistance and Hyperinsulinemia Are Related to Plasma Aldosterone Levels in Hypertensive Patients. *Diabetes Care*, **30**, 2349-2354. <https://doi.org/10.2337/dc07-0525>
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001>
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [5] Miyaji, Y., Kawabata, Y., Joki, H., Seki, S., Mori, K., Kamide, T., et al. (2016) Primary Aldosteronism in Patients with Acute Stroke: Prevalence and Diagnosis during Initial Hospitalization. *BMC Neurology*, **16**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0701-5>
- [6] Wolf, P.A., Abbott, R.D. and Kannel, W.B. (1991) Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke*, **22**, 983-988. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
- [7] Nguyen, V., Tu, T.M., Mamauag, M.J.B., et al. (2022) Primary Aldosteronism More Prevalent in Patients with Car-

- diembolic Stroke and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 869980. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869980>
- [8] Mayyas, F., Alzoubi, K.H. and Van Wagoner, D.R. (2013) Impact of Aldosterone Antagonists on the Substrate for Atrial Fibrillation: Aldosterone Promotes Oxidative Stress and Atrial Structural/Electrical Remodeling. *International Journal of Cardiology*, **168**, 5135-5142. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.022>
- [9] Milliez, P., Girerd, X., Plouin, P.F., Blacher, J., Safar, M.E. and Mourad, J.J. (2005) Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients with Primary Aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 1243-1248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.015>
- [10] 吴飞燕, 孙敏. 原发性醛固酮增多症的心脑血管疾病风险[J]. 临床荟萃, 2017, 32(9): 813-815.
- [11] Monticone, S., D'Ascenzo, F., Moretti, C., et al. (2018) Cardiovascular Events and Target Organ Damage in Primary Aldosteronism Compared with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 41-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30319-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30319-4)
- [12] Chen, Z.W., Hung, C.S., Wu, V.C., et al. (2018) Primary Aldosteronism and Cerebrovascular Diseases. *Endocrinology and Metabolism*, **33**, 429-434. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.429>
- [13] Stergiou, G.S., Kollias, A. and Ntineri, A. (2014) Assessment of Drug Effects on Blood Pressure Variability: Which Method and Which Index? *Journal of Hypertension*, **32**, 1197-1200. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000201>
- [14] 苏柳静, 李健玲, 李森, 等. 不同分型原发性醛固酮增多症患者血压昼夜节律与靶器官损害的临床分析[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(5): 451-459. <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2021.05.008>
- [15] 李彬, 蒋雄京, 彭猛, 等. 原发性醛固酮增多症患者的高血压危险度分层及心脑血管合并症: 北京阜外心血管病医院调查[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(7): 644-648. <https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2015.07.018>
- [16] Nakanishi, K., Zhezhen, H., Shunichi, E., et al. (2019) Night-Time Systolic Blood Pressure and Subclinical Cerebrovascular Disease: The Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) Study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, **20**, 765-771. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev221>
- [17] Murata, M., Kitamura, T., Tamada, D., Mukai, K., Kurebayashi, S., Yamamoto, T., et al. (2017) Plasma Aldosterone Level within the Normal Range Is Less Associated with Cardiovascular and Cerebrovascular Risk in Primary Aldosteronism. *Journal of Hypertension*, **35**, 1079-1085. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001251>
- [18] Tenenbaum, A., Adler, Y., Boyko, V., et al. (2007) Insulin Resistance Is Associated with Increased Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Preexisting Coronary Artery Disease. *American Heart Journal*, **153**, 559-565. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.008>
- [19] Ingelsson, E., Pencina, M.J., Tofler, G.H., et al. (2007) Multimarker Approach to Evaluate the Incidence of the Metabolic Syndrome and Longitudinal Changes in Metabolic Risk Factors: The Framingham Offspring Study. *Circulation*, **116**, 984-992. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708537>
- [20] Okazaki-Hada, M., Moriya, A., Nagao, M., et al. (2020) Different Pathogenesis of Glucose Intolerance in Two Subtypes of Primary Aldosteronism: Aldosterone-Producing Adenoma and Idiopathic Hyperaldosteronism. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 1511-1519. <https://doi.org/10.1111/jdi.13312>
- [21] Harris, S. (2012) The Association of Carotid Intima-Media Thickness (cIMT) and Stroke: A Cross Sectional Study. *Perspectives in Medicine*, **1**, 164-166. <https://doi.org/10.1016/j.permed.2012.04.007>
- [22] Kao, C.C., Wu, C.H., Lin, Y.H., et al. (2015) Risk of Ischemic Stroke in Primary Aldosteronism Patients. *Clinica Chimica Acta*, **438**, 86-89. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.007>
- [23] Yin, T., Cheang, I., Zhu, X., et al. (2021) The J-Curve Association between Blood Pressure and Mortality in Stroke Survivors. *International Journal of General Medicine*, **14**, 5039-5049. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S326301>
- [24] Bjorck, S., Palaszewski, B., Friberg, L. and Bergfeldt, L. (2013) Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited: A Population-Based Study. *Stroke*, **44**, 3103-3108. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002329>
- [25] Freedman, B., Potpara, T.S. and Lip, G.Y.H. (2016) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *The Lancet*, **388**, 806-817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31257-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31257-0)
- [26] Glicklich, D. and Frishman, W.H. (2015) Drug Therapy of Apparent Treatment-Resistant Hypertension: Focus on Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Drugs*, **75**, 473-485. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0372-3>
- [27] Münzel, T., Camici, G.G., Maack, C., et al. (2017) Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 212-229. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.035>
- [28] 朱晴. 盐皮质激素及其受体与主动脉夹层的关系研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023. <https://doi.org/10.27433/d.cnki.gxyku.2023.000036>
- [29] Chang, Y., Chung, S.D., Wu, C.H., et al. (2020) Surgery Decreases the Long-Term Incident Stroke Risk in Patients with Primary Aldosteronism. *Surgery*, **167**, 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.08.017>

- [30] Wu, V.C., Wang, S.M., Huang, K.H., *et al.* (2022) Long-Term Mortality and Cardiovascular Events in Patients with Unilateral Primary Aldosteronism after Targeted Treatments. *European Journal of Endocrinology*, **186**, 195-205. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0836>
- [31] Puar, T.H., Loh, L.M., Loh, W.J., *et al.* (2021) Outcomes in Unilateral Primary Aldosteronism after Surgical or Medical Therapy. *Clinical Endocrinology*, **94**, 158-167. <https://doi.org/10.1111/cen.14351>
- [32] Hundemer, G.L., Curhan, G.C., Yozamp, N., *et al.* (2018) Cardiometabolic Outcomes and Mortality in Medically Treated Primary Aldosteronism: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 51-59. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30367-4)
- [33] Katsuragawa, S., Goto, A., Shinoda, S., *et al.* (2023) Association of Reversal of Renin Suppression with Long-Term Renal Outcome in Medically Treated Primary Aldosteronism. *Hypertension*, **80**, 1909-1920. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21096>