

KCNJ5突变在醛固酮腺瘤心血管及代谢损害的临床进展

代若含^{1*}, 王 波^{2#}

¹重庆医科大学第二临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢病科, 重庆

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘 要

原发性醛固酮增多症作为继发性高血压的重要诱因之一, 其醛固酮腺瘤亚型尤为引人关注。鉴于手术为该病症的首选治疗方式, 除了对血压的显著影响外, 醛固酮过量对心血管系统的实质性损害以及代谢的紊乱亦不容忽视。近年来, KCNJ5基因突变被确认为醛固酮腺瘤的主要遗传特征, 尽管其人群特征已受到多方研究, 但关于该突变对心血管及代谢方面的临床影响仍显不足。因此, 本文致力于综述和分析相关文献, 全面探讨KCNJ5基因突变在醛固酮腺瘤患者中的普遍特点, 以及其与心脏、血管和代谢之间的关系。此外, 我们也对目前研究的不足之处和未来需要深入探讨的问题进行了思考和展望。通过这一系统性的论述, 期望为醛固酮腺瘤中KCNJ5基因突变导致的心血管损害和代谢并发症的临床研究提供新的视角。

关键词

醛固酮腺瘤, KCNJ5, 心血管, 代谢

Clinical Progress of Cardiovascular and Metabolic Damage Caused by KCNJ5 Mutation in Aldosterone Adenoma

Ruohan Dai^{1*}, Bo Wang^{2#}

¹The Second Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing

²Endocrine & Metabolic Department, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 代若含, 王波. KCNJ5 突变在醛固酮腺瘤心血管及代谢损害的临床进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 2135-2142. DOI: 10.12677/acm.2024.143954

Abstract

Primary aldosteronism, a significant contributor to secondary hypertension, particularly draws attention in aldosterone adenoma. Considering surgery as the preferred treatment for this condition, apart from its notable impact on blood pressure, the substantial damage to the cardiovascular system and disruptions in metabolism caused by excessive aldosterone cannot be overlooked. In recent years, mutations in the KCNJ5 gene have been identified as a major genetic characteristic of aldosterone adenomas. Despite extensive research on the population characteristics associated with this mutation, there remains insufficient understanding of its clinical implications on the cardiovascular and metabolic aspects. Therefore, this paper aims to comprehensively review and analyze relevant literature, delving into the common features of KCNJ5 gene mutations in aldosterone adenoma patients, as well as their relationships with the heart, blood vessels, and metabolism. Additionally, we contemplate and prospect on the shortcomings in current research and the issues that require further exploration. Through this systematic review, we hope to provide a new perspective for clinical research on the cardiovascular damage and metabolic complications resulting from KCNJ5 gene mutations in aldosterone adenomas.

Keywords

Aldosterone Adenoma, KCNJ5, Cardiovascular, Metabolic

Copyright © 2024 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)是一种继发性高血压的常见类型,表现为醛固酮过度分泌、肾素抑制和低钾血症。尽管低钾血症是其特征之一,但只有少数患者出现此症状,可能受药物和饮食等多因素干扰[1]。近期研究表明,在高血压患者中,PA的患病率相当高,初级保健中心约为3%~13%,而在顽固性高血压患者中可达20% [2] [3] [4]。PA主要分为醛固酮产生腺瘤(Aldosterone-Producing Adenoma, APA)和特发性醛固酮增多症(Idiopathic Hyperaldosteronism, IHA)两大亚型[5]。APA通常建议手术治疗,而IHA则采用醛固酮受体拮抗剂保守治疗。手术指征的确定依赖于计算机断层扫描和肾上腺静脉取样(Adrenal Venous Sampling, AVS),术后通过病理学和基因表达进行确认[1] [5]。醛固酮过量引起心脏纤维化,诱导血管壁炎症,增加活性氧和促炎转录因子的产生,导致心血管结构改变和损伤[6] [7]。此外,醛固酮还导致胰岛素抵抗[8],影响代谢性疾病的发生。但目前关于KCNJ5基因突变在APA患者中对心血管代谢等损害特征研究较少,因此对目前相关的研究综合评述,以便于临床阅览。

2. KCNJ5 基因突变的机制及患病率

KCNJ5 基因编码的 G 蛋白激活的内向整流钾通道(GIRK4)在调节细胞超极化和维持静息膜电位中扮演着关键角色。突变导致该基因功能异常,使得钾通道失去对钾的选择性通透性,增加钠内流,引发细胞膜去极化。此过程激活电压控制的钙通道,提升细胞内钙离子浓度。细胞内钙离子的增加进一步刺激CYP11B2 基因转录,促进醛固酮合成,最终引发醛固酮增多症[9]。KCNJ5 基因突变是原发性醛固酮增多症(PA)中最常见的基因突变形式。在不同地区和种族的研究中,KCNJ5 基因突变是原发性醛固酮增多

症(PA)中最常见的形式。欧洲研究显示,在 380 例醛固酮产生腺瘤(APA)中, KCNJ5 突变患病率达 34% [10], 类似的研究中, 474 例 APA 患者中 KCNJ5 突变率为 38% [11]。亚洲地区的研究中, 韩国、中国大陆、日本和中国台湾等地的患者 KCNJ5 突变率分别为 71.2%, 76.8%, 69.4%和 59.5% [12] [13] [14] [15]。此外, 在采用醛固酮合酶(CYP11B2)免疫组化指导的测序后, 一定程度上提高了基因突变的检出情况。在这一背景下, 日本患者队列中体细胞 KCNJ5 突变是最常见的遗传变异(73%) [16]。值得注意的是, 在一项针对美国黑人群体的研究中, KCNJ5 突变并非最常见的基因突变型, 其中 CACNA1D 突变是最常见的遗传变异(42%), 其次是 KCNJ5 (34%) [17]。

综上所述, KCNJ5 基因突变是醛固酮产生腺瘤乃至原发性醛固酮增多症最常见的基因突变形式之一。在不同地区和种族中, KCNJ5 基因突变的患病率存在差异, 但总体而言, 亚洲人群的患病率较高。

3. KCNJ 基因突变的临床特征

一项荟萃分析显示, 与野生型患者相比, KCNJ5 突变患者通常表现出更高的血浆醛固酮水平、更年轻的发病年龄, 女性患者比例较高, 肿瘤体积也较大[18]。然而, 与血压和血清钾水平之间并未发现直接关联[18]。在其他亚洲地区的研究中存在一些差异, 部分研究未观察到突变患者与非突变患者在肿瘤大小上的显著差异[13] [19], 性别分布也未见明显不同[19]。此外, 有研究指出 KCNJ5 突变导致血钾水平偏低, 与之前的研究结果形成对比[14] [15]。综上所述, KCNJ5 突变患者在年轻化及临床表型严重性方面表现出一定的倾向性。然而, 在部分特征上, 如肿瘤大小和性别分布、血钾水平等, 可能受到种族或地区因素的影响而呈现不同的特点。这些发现强调了在不同地区开展研究需考虑地区及种族的影响必要性, 以更全面地了解 KCNJ5 基因突变在 PA 中的临床影响。

4. KCNJ5 突变对于心脏的损害

醛固酮过量已被证实能引发多种心脏结构损伤。动物实验显示, 醛固酮输注结合高钠饮食会导致间质纤维化、双心室瘢痕及左心室肥厚[20]。左心室质量指数(Left Ventricular Mass Index, LVMI)是由左心室质量(LVM)是通过体表面积进行标准化得出, 具有独立的预测心血管风险的能力[21]。在临床研究中, 相较于原发性高血压患者, 原发性醛固酮增多症 PA 患者的 LVMI 和纤维化程度均显著升高[22]。而 APA 患者肾上腺切除术后心脏机构损害可一定程度逆转[23]。然而, 关于 KCNJ5 基因突变在 APA 中所导致的的心脏结构差异, 及术后改善情况尚缺乏一致的定论。

4.1. 基本特征

一些研究发现 KCNJ5 突变与较高的左室质量指数显著相关, 即使在多变量调整分析后, 这种关联仍然显著[23] [24] [25]。然而, Kitamoto 和 Wu, Vin-Cent 等人研究带来不同的结果, 他们未观察到 KCNJ5 突变对 LVMI 的显著影响[14] [15]。这可能因为一些研究样本中女性和年轻患者占比较高, 这些因素通常与较低的 LVMI 相关, 可能掩盖了 KCNJ5 突变的潜在影响。在左室射血、舒张功能层方面, 研究未发现突变组与非突变组左心室射血分数、E/E' (舒张早期充盈速度与早期峰值流速)之间的显著差异, 但在 Yi-Yao Chang 等人匹配混杂因素后分析中, 仅 KCNJ5 突变患者的 e'较低[14] [23] [24] [25]。一项来自中国的研究进一步探讨了 KCNJ5 突变的不同位点对心脏结构的影响发现不同位点的突变可能对心脏结构产生不同的影响, 如 G151 突变患者的左室舒张期内径和 LVM 大于其他两种突变类型患者, 与 L168 突变患者的比较具有统计学意义[26]。

结合上述研究, KCNJ5 突变可能导致 APA 患者更严重的左室肥厚存在以及舒张功能损害, 但对左室射血无显著影响, 这种损害可能与突变患者体内更高的醛固酮水平有关。然而, 这种影响受到多种因素(如年龄、性别、病程时间、血压水平等)的共同作用。目前的研究主要集中在亚洲人群, 对舒张功能的

研究较少, 需要在不同地区和更大规模的人群中开展进一步研究以验证这些发现。同时, 对于 KCNJ5 突变不同位点的影响, 研究人群小, 部分结论无统计学意义, 需要得到更大型的研究支持。

4.2. 肾上腺切除术后治疗后改善

多项研究发现, KCNJ5 突变患者在治疗后左心室质量指数的改善程度明显高于非 KCNJ5 突变患者。这种改善在多元回归分析中仍然显著, 即使排除了年龄、性别、血压等混杂因素的影响[15] [23]。Kitamoto 等人的研究进一步指出, KCNJ5 突变状态与左心室质量指数的变化值存在独立关联, 在治愈和改善的患者中, KCNJ5 突变患者的 LVMI 均有显著改善。然而, 在野生型 KCNJ5 的 APA 患者中未观察到类似改善, 在治愈与改善亚组之间无差异, 提示这种改善似乎与术后的临床结果无关[27]。Yi-Yao Chang 等人也支持这一发现, 经过匹配年龄、性别、BMI、高血压状况和基线 LVMI 后, 发现 KCNJ5 突变患者的 LVMI、ieLVMI 改变仍高于未突变患者, ieLVMI (指数化的超额 LVMI)被定义为实测 LVMI 与根据人群特征的回归预测 LVMI 的差值, 与非血流动力因素密切相关[25]。此外, Bojunwang、Yi-Yao Chang 等人还发现突变患者的心室舒张功能在治疗后也有显著改善, 如左室舒张末期尺寸、舒张末期室间隔厚度和左房尺寸等指标均有所降低, 而 E/E'等功能指标则有所升高[24] [25]。

总的来说, APA 患者中, KCNJ5 突变患者相较于非突变患者在心室重构和舒张功能层面具有更显著的术后改善效果。这可能与 KCNJ5 突变患者通常具有更严重的临床表型和更高的醛固酮水平有关。切除术后, 醛固酮水平的显著降低可能导致心脏结构和功能的显著改善。然而, 目前的研究仍存在一定的局限性。不同研究间的随访时间存在差异, 且总体随访时间相对较短。此外, 大多数研究结论主要在亚洲人群中取得, 对于其他人群的适用性尚待进一步研究证实。未来需要更长时间的随访和更大规模的研究来验证这些发现, 并探讨 KCNJ5 突变对心脏结构和功能改善的长期影响。

5. KCNJ5 突变对血管的损害

动物研究表明, 醛固酮输注可引起动脉僵硬和血管纤维连接蛋白积累增加, 而醛固酮拮抗剂可逆转这种损伤[28]。脉搏波速度(PWV)已被证明是评估动脉僵硬程度实用方法, 在人体研究中, 动脉僵硬度与进一步的心血管疾病之间存在显著的负相关[29], 类似的是血流介导的血管舒张(FMD)和硝酸甘油诱导的血管舒张(NID)分别作为内皮功能以及动脉血管平滑肌功能反映, 同样可以预测心血管事件[30]。PA 患者与原发性高血压患者相比, PA 患者的脉搏波速度更高, 颈动脉内膜-中膜厚度更大, FMD 与 NID 降低, 这表明 PA 患者动脉僵硬度增加血管舒张功能减退。研究表明肾上腺切除术可以改善醛固酮生成腺瘤患者颈动脉内膜-中膜厚度、动脉僵硬度以及血管舒张功能[31] [32] [33]。而关于 KCNJ5 基因突变在 APA 患者的血管损害差异及术后改善则有待明确。

5.1. 基本特征

部分研究表明 KCNJ5 突变患者初始表现出较低的肱-踝脉搏波传导速度(Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity, baPWV)值[14] [15]。然而, Chang, Chia-Hui 和 Chang, Y. Y.等人的研究通过更严格的基线因素匹配分析发现这一差异不再显著[34] [35]。Shinji Kishimoto 等人也支持这一观点, 无论是匹配前还是匹配后, 突变组和非突变组的 baPWV 均无显著差异[36]。

除了 baPWV 外, 其他研究评估了 KCNJ5 突变对颈动脉内膜中层厚度(Carotid Intima-Media Thickness, CINT)和血管舒张功能的影响。在 Kitamoto 以及 Shinji Kishimoto 等人的研究中, 并未发现突变组和非突变组在 maxIMT 上存在显著差异[15] [36]。在血管舒张功能方面, 研究发现使用血流介导的血管扩张(Flow-Mediated Dilation, FMD)、硝酸甘油诱导的扩张(NID, Nitroglycerin-Induced Dilation)作为指标, 同样未发现突变组和非突变组之间存在显著差异[36] [37]。Lee, B. C.在关于粥样硬化参数的分析中发现, 突变

者的肠系膜上下动脉水平的主动脉壁厚度更高, 但动脉钙化评分较低[38]。

这些研究结果表明, 在醛固酮腺瘤患者中, KCNJ5 突变对 baPWV 和血管舒张等参数的影响可能并不显著, 突变患者更年轻、高血压持续时间更短等因素影响了 baPWV 值, 但在进行匹配分析后, 这些混杂因素被消除, 但突变患者主动脉壁厚度更高。值得注意的是, 目前的研究样本主要来自于亚洲群体, 因此这些结论不适用于其他人群。未来需要在不同地区和更大规模的人群中开展进一步研究以验证这些发现。同时, 对于 KCNJ5 突变对血管参数的影响机制也需要进一步的研究。此外, 考虑到不同研究在样本量和患者特征等方面存在差异, 未来的研究需控制好混杂因素。

5.2. 肾上腺切除治疗后的改善

Chang, Chia-Hui 等人最初观察到 KCNJ5 突变对术后 12 个月 baPWV 的变化无显著影响[34]。然而, 随着样本量的增加, 进一步的研究发现, 突变患者组的 logbaPWV 在术后 1 年发生显著改变, 提示 KCNJ5 突变可能与术后血管功能变化相关, 并在多个调整混杂因素的回归中仍显著相关[35]。相比之下, Shinji Kishimoto 等人在术后 3 个月的分析中未观察到 KCNJ5 突变对肱动脉 IMT 和 baPWV 的显著改善, 这可能与该研究样本量较小和随访时间较短有关。值得注意的是, 他们在血管舒张功能方面观察到 KCNJ5 突变患者术后 FMD 和 NID 的改善, 而非突变患者仅 NID 改善, 表示突变患者的内皮功能和平滑肌功能均得到术后改善, 而非突变患者则仅平滑肌功能有所改善。研究还发现, FMD 和 NID 的显著升高与 PAC 的显著降低相关, 而非 KCNJ5 突变的 APA 患者没有显示该相关性[36]。在粥样硬化参数方面, LEE 等人同样发现, 突变患者 SMA 和 IMA 水平上的主动脉壁厚度改善优于非突变者, 两组在动脉钙化评分上的进展相似[38]。

因此, 现有研究在 KCNJ5 基因突变对 APA 患者术后血管参数变化的改善更加显著, 这可能是因为 KCNJ5 突变可能使患者的内皮功能对术后醛固酮水平和血压变化更为敏感, 与心脏结构变化的推断相一致。而随访时间的差异也提示我们, 术后早期内皮功能及平滑肌功能的改善可能先于血管结构的变化发生。未来研究应进一步探讨 KCNJ5 突变在 APA 患者术后血管功能和结构变化中的作用机制。

6. 代谢

肥胖与原发性和继发性醛固酮增多症的代谢紊乱密切相关, 醛固酮水平升高与多种代谢并发症呈正相关。理论上, 醛固酮过多的 APA 患者应该比 IHA 患者更易出现严重的肥胖相关疾病。然而, 有报道称 IHA 患者 HDLC 较低, 但与 APA 患者相比, 其代谢综合征(Metabolic Syndrome, MET)、BMI 和甘油三酯水平较高[8] [10] [30]。同样的是在醛固酮腺瘤中, 回顾多项研究发现, KCNJ5 突变患者并不比非突变患者拥有更高的高脂血症、或糖尿病患病率[15] [25] [34]。近期一项研究表明, KCNJ5 突变 APA 相较于非突变 APA 与 IHA 患者, 胆固醇和甘油三酯水平更低, MET 患病率较低, 钾离子、PRA 较低, PAC 较高、ARR 较高, 腰围、和 VAT 面积较低。在进一步匹配分析, 上述结论仍然成立。而在切除术后只有 KCNJ5 突变组的体重指数、甘油三酯、腰围、VAT 面积显著增加[39]。另外该研究未考虑皮质醇共分泌的影响, 而醛固酮合并皮质醇共分泌被认为与更严重的代谢损伤相关, 但根据 Kang-Yung Peng 等人的研究表明 KCNJ5 突变患者具有更低的亚临床皮质醇分泌患病率, 尽管未达到显著差异[40]。

总之, KCNJ5 突变患者具有更好的代谢水平和较低的腹部脂肪水平, 但在术后可能会出现较大的反弹, 这也与皮质醇共分泌倾向相符, 研究结论由于失访以及单中心等缺点需要更多证实, 同时需要建议进一步评估量化的代谢指标如胰岛素抵抗等, 能让 KCNJ5 突变影响代谢情况更加清晰。同时, 关于 KCNJ5 突变与 METS 以及腹部脂肪关联机制仍有待进一步的研究和分析。

7. 结论

综上所述, 与没有 KCNJ5 突变的患者相比, APA 患者的 KCNJ5 体细胞突变在心血管结局中发挥重

要作用, 包括更高的 LVM、更严重的舒张功能受损、更厚的主动脉壁、更低的 Mets 发生率, 以及可能更低的并发 ACS 发生率, 且肾上腺切除术后 LVM、舒张功能、动脉硬度和主动脉壁厚度的改善更好, 而 KCNJ5 突变在心血管损害及代谢损害呈现相反的倾向。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Buffolo, F., Monticone, S., Burrello, J., *et al.* (2017) Is Primary Aldosteronism Still Largely Unrecognized? *Hormone and Metabolic Research*, **49**, 908-914. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119755>
- [3] Monticone, S., Burrello, J., Tizzani, D., *et al.* (2017) Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 1811-1820. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.052>
- [4] Käyser, S.C., Dekkers, T., Groenewoud, H.J., *et al.* (2016) Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 2826-2835. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1472>
- [5] Mulatero, P., Sechi, L.A., Williams, T.A., *et al.* (2020) Subtype Diagnosis, Treatment, Complications and Outcomes of Primary Aldosteronism and Future Direction of Research: A Position Statement and Consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, **38**, 1929-1936. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002520>
- [6] Buffolo, F., Tetti, M., Mulatero, P., *et al.* (2022) Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension*, **79**, 1899-1911. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964>
- [7] Brown, N.J. (2008) Aldosterone and Vascular Inflammation. *Hypertension*, **51**, 161-167. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095489>
- [8] Luther, J.M. (2014) Effects of Aldosterone on Insulin Sensitivity and Secretion. *Steroids*, **91**, 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.016>
- [9] Santana, L.S., Guimaraes, A.G. and Almeida, M.Q. (2022) Pathogenesis of Primary Aldosteronism: Impact on Clinical Outcome. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 927669. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927669>
- [10] Boulkroun, S., Beuschlein, F., Rossi, G.P., *et al.* (2012) Prevalence, Clinical, and Molecular Correlates of KCNJ5 Mutations in Primary Aldosteronism. *Hypertension*, **59**, 592-598. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186478>
- [11] Fernandes-Rosa, F.L., Williams, T.A., Riester, A., *et al.* (2014) Genetic Spectrum and Clinical Correlates of Somatic Mutations in Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension*, **64**, 354-361. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03419>
- [12] Zheng, F.F., Zhu, L.M., Nie, A.F., *et al.* (2015) Clinical Characteristics of Somatic Mutations in Chinese Patients with Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension*, **65**, 622-628. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03346>
- [13] Hong, A.R., Kim, J.H., Song, Y.S., *et al.* (2016) Genetics of Aldosterone-Producing Adenoma in Korean Patients. *PLOS ONE*, **11**, e0147590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147590>
- [14] Wu, V.C., Huang, K.H., Peng, K.Y., *et al.* (2015) Prevalence and Clinical Correlates of Somatic Mutation in Aldosterone Producing Adenoma-Taiwanese Population. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 11396. <https://doi.org/10.1038/srep11396>
- [15] Kitamoto, T., Suematsu, S., Matsuzawa, Y., *et al.* (2015) Comparison of Cardiovascular Complications in Patients with and without KCNJ5 Gene Mutations Harboring Aldosterone-Producing Adenomas. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **22**, 191-200. <https://doi.org/10.5551/jat.24455>
- [16] Nanba, K., Yamazaki, Y., Bick, N., *et al.* (2020) Prevalence of Somatic Mutations in Aldosterone-Producing Adenomas in Japanese Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, e4066-e4073. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa595>
- [17] Nanba, K., Omata, K., Gomez-Sanchez, C.E., *et al.* (2019) Genetic Characteristics of Aldosterone-Producing Adenomas in Blacks. *Hypertension*, **73**, 885-892. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2149>
- [18] Lenzini, L., Rossitto, G., Maiolino, G., *et al.* (2015) A Meta-Analysis of Somatic KCNJ5 K⁺ Channel Mutations in 1636 Patients with an Aldosterone-Producing Adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, E1089-E1095. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2149>

- [19] Okamura, T., Nakajima, Y., Katano-Toki, A., *et al.* (2017) Characteristics of Japanese Aldosterone-Producing Adenomas with KCNJ5 Mutations. *Endocrine Journal*, **64**, 39-47. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0243>
- [20] Brilla, C.G. and Weber, K.T. (1992) Reactive and Reparative Myocardial Fibrosis in Arterial Hypertension in the Rat. *Cardiovascular Research*, **26**, 671-677. <https://doi.org/10.1093/cvr/26.7.671>
- [21] de Simone, G., Verdecchia, P., Pede, S., *et al.* (2002) Prognosis of Inappropriate Left Ventricular Mass in Hypertension: The MAVI Study. *Hypertension*, **40**, 470-476. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000034740.99323.8A>
- [22] Rossi, G.P., Sacchetto, A., Visentin, P., *et al.* (1996) Changes in Left Ventricular Anatomy and Function in Hypertension and Primary Aldosteronism. *Hypertension*, **27**, 1039-1045. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.27.5.1039>
- [23] Rossi, G.P., Cesari, M., Cuspidi, C., *et al.* (2013) Long-Term Control of Arterial Hypertension and Regression of Left Ventricular Hypertrophy with Treatment of Primary Aldosteronism. *Hypertension*, **62**, 62-69. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01316>
- [24] Wang, B., Li, X., Zhang, X., *et al.* (2015) Prevalence and Characterization of Somatic Mutations in Chinese Aldosterone-Producing Adenoma Patients. *Medicine (Baltimore)*, **94**, e708. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000708>
- [25] Chang, Y.Y., Tsai, C.H., Peng, S.Y., *et al.* (2021) KCNJ5 Somatic Mutations in Aldosterone-Producing Adenoma Are Associated with a Worse Baseline Status and Better Recovery of Left Ventricular Remodeling and Diastolic Function. *Hypertension*, **77**, 114-125. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15679>
- [26] 胡君丽, 洪静, 吴婷, 等. 原发性醛固酮增多症患者 KCNJ5 基因变异对其心脏的损害作用[J]. 中国医药导报, 2019, 16(8): 63-67.
- [27] Kitamoto, T., Omura, M., Suematsu, S., *et al.* (2018) KCNJ5 Mutation as a Predictor for Resolution of Hypertension after Surgical Treatment of Aldosterone-Producing Adenoma. *Journal of Hypertension*, **36**, 619-627. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001578>
- [28] Lacolley, P., Labat, C., Pujol, A., *et al.* (2002) Increased Carotid Wall Elastic Modulus and Fibronectin in Aldosterone-Salt-Treated Rats: Effects of Eplerenone. *Circulation*, **106**, 2848-2853. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000039328.33137.6C>
- [29] Munakata, M. (2014) Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in the Measurement of Arterial Stiffness: Recent Evidence and Clinical Applications. *Current Hypertension Reviews*, **10**, 49-57. <https://doi.org/10.2174/15734021100114111160957>
- [30] Corretti, M.C., Anderson, T.J., Benjamin, E.J., *et al.* (2002) Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*, **39**, 257-265. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6)
- [31] Strauch, B., Petrák, O., Zelinka, T., *et al.* (2008) Adrenalectomy Improves Arterial Stiffness in Primary Aldosteronism. *American Journal of Hypertension*, **21**, 1086-1092. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.243>
- [32] Lin, Y.H., Lin, L.Y., Chen, A., *et al.* (2012) Adrenalectomy Improves Increased Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Patients with Aldosterone Producing Adenoma. *Atherosclerosis*, **221**, 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.003>
- [33] Ambrosino, P., Lupoli, R., Tortora, A., *et al.* (2016) Cardiovascular Risk Markers in Patients with Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Literature Studies. *International Journal of Cardiology*, **208**, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.200>
- [34] Chang, C.H., Hu, Y.H., Tsai, Y.C., *et al.* (2017) Arterial Stiffness and Blood Pressure Improvement in Aldosterone-Producing Adenoma Harboring KCNJ5 Mutations after Adrenalectomy. *Oncotarget*, **8**, 29984-29995. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16269>
- [35] Chang, Y.Y., Pan, C.T., Chen, Z.W., *et al.* (2021) KCNJ5 Somatic Mutations in Aldosterone-Producing Adenoma Are Associated with a Greater Recovery of Arterial Stiffness. *Cancers*, **13**, Article 4313. <https://doi.org/10.3390/cancers13174313>
- [36] Kishimoto, S., Oki, K., Maruhashi, T., *et al.* (2023) KCNJ5 Mutation Is a Predictor for Recovery of Endothelial Function after Adrenalectomy in Patients with Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension Research*, **46**, 2213-2227. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01375-y>
- [37] Watanabe, D., Morimoto, S., Morishima, N., *et al.* (2021) Clinical Impacts of Endothelium-Dependent Flow-Mediated Vasodilation Assessment on Primary Aldosteronism. *Endocrine Connections*, **10**, 578-587. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0057>
- [38] Lee, B.C., Kang, V.J., Pan, C.T., *et al.* (2022) KCNJ5 Somatic Mutation Is Associated with Higher Aortic Wall Thickness and Less Calcification in Patients with Aldosterone-Producing Adenoma. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 830130. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.830130>

- [39] Chen, K.M., Chang, Y.L., Wu, T.H., *et al.* (2021) Aldosterone-Producing Adenoma-Harboring KCNJ5 Mutations Is Associated with Lower Prevalence of Metabolic Disorders and Abdominal Obesity. *Journal of Hypertension*, **39**, 2353-2360. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002948>
- [40] Peng, K.Y., Liao, H.W., Chan, C.K., *et al.* (2020) Presence of Subclinical Hypercortisolism in Clinical Aldosterone-Producing Adenomas Predicts Lower Clinical Success. *Hypertension*, **76**, 1537-1544. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15328>