

原发性醛固酮增多症肾上腺皮质腺瘤的分子机制研究进展

Kyoe Kyar San, 李志鹏*

昆明医科大学第二附属医院泌尿外科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月3日

摘要

原发性醛固酮增多症(PA)是一种因肾上腺皮质自主分泌过量醛固酮导致的内分泌性高血压疾病, 其中心亚型——分泌醛固酮的肾上腺皮质腺瘤(APA)具有高度异质性和复杂分子机制。近年来, 随着高通量测序技术的发展, APA的分子机制研究取得重要进展。本文系统综述了APA在流行病学、诊断挑战、基因表达特征及分子分型等方面的最新研究。流行病学数据显示PA在高血压人群中患病率可达5%~20%, 且与心血管风险显著相关。分子机制上, 约90%的APA存在体细胞突变, 涉及KCNJ5、CACNA1D、ATP1A1、ATP2B3等基因, 这些突变通过影响离子通道功能导致细胞内钙信号异常激活, 进而驱动醛固酮合成限速酶CYP11B2高表达。全转录组分析进一步揭示了基于不同驱动突变的分子亚型(如KCNJ5突变型、CACNA1D突变型和CTNNB1突变型), 各亚型具有独特的转录特征与临床表型。这些机制研究已逐步转化为临床实践, 包括CYP11B2免疫组化病理诊断、基因分型指导治疗决策以及新型PET示踪剂的开发。未来, 通过多组学整合与空间转录组学等技术, 有望实现APA的精准分型与个体化治疗, 改善患者预后。

关键词

原发性醛固酮增多症, 肾上腺皮质腺瘤, 分子机制, 全转录组

Research Progress on the Molecular Mechanisms of Aldosterone-Producing Adrenocortical Adenomas in Primary Aldosteronism

Kyoe Kyar San, Zhipeng Li*

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: Kyoe Kyar San, 李志鹏. 原发性醛固酮增多症肾上腺皮质腺瘤的分子机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 592-599. DOI: 10.12677/acm.2026.163826

Abstract

Primary aldosteronism (PA) is an endocrine hypertensive disorder caused by autonomous excessive secretion of aldosterone from the adrenal cortex. Its central subtype, the aldosterone-producing adrenocortical adenoma (APA), exhibits high heterogeneity and complex molecular mechanisms. In recent years, significant progress has been made in understanding APA pathology with the advancement of high-throughput sequencing technologies. This review systematically summarizes the latest research on APA regarding epidemiology, diagnostic challenges, gene expression characteristics, and molecular classification. Epidemiological data indicate that PA affects 5%~20% of hypertensive populations and is significantly associated with increased cardiovascular risk. At the molecular level, approximately 90% of APAs harbor somatic mutations involving genes such as *KCNJ5*, *CACNA1D*, *ATP1A1*, and *ATP2B3*. These mutations impair ion channel function, leading to aberrant activation of intracellular calcium signaling, which in turn drives the overexpression of *CYP11B2* (the rate-limiting enzyme in aldosterone synthesis). Whole-transcriptome analyses have further identified molecular subtypes based on distinct driver mutations (e.g., *KCNJ5*-mutant, *CACNA1D*-mutant, and *CTNNB1*-mutant subtypes), each characterized by unique transcriptional signatures and clinical phenotypes. These mechanistic insights have gradually translated into clinical practice, including *CYP11B2* immunohistochemistry for pathological diagnosis, genetic profiling to guide therapeutic decisions, and the development of novel PET tracers. Future integration of multi-omics approaches and spatial transcriptomics is expected to enable precise molecular subtyping and personalized treatment of APA, ultimately improving patient outcomes.

Keywords

Primary Aldosteronism, Adrenocortical Adenoma, Molecular Mechanism, Whole Transcriptome

Copyright © 2026 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)是由于肾上腺皮质自主分泌过量醛固酮, 导致肾素-血管紧张素系统被抑制[1]。分泌醛固酮的肾上腺皮质腺瘤(Aldosterone-Producing Adenoma, APA)和双侧肾上腺增生(BIH)是PA最主要的病理亚型。已有研究表明, 现有筛查手段检出肾上腺肿瘤最终为ACA的确诊率高达96% [2]。但含有脂肪组织并且血管丰富的肾上腺转移瘤和嗜铬细胞瘤在临床及影像学表现不典型时, 易被误诊为ACA [3] [4], 甚至导致医疗不良事件, 因此, 在临床医师诊疗过程中需要更准确的诊断。近年来在分子机制研究方面取得了突破性进展, 这些分子机制的阐明为PA的精准诊断、早期筛查和靶向治疗提供了新的方向, 特别是通过转录组和表观遗传学分析, 有望实现更有效的个体化治疗策略[5]。本文旨在综述近年来APA在基因表达与分子机制方面的核心研究进展。

2. 原发性醛固酮增多症被低估的公共健康问题(流行病学)

PA主要表现为高血压、低钾血症(或正常血钾), 也是继发性高血压根本原因[1] [6]。过去曾被认为是罕见病, 但近二十年的流行病学数据彻底改变了这一认知。在高血压门诊中, PA的患病率约为5%~10%。

而在难治性高血压、高血压合并自发性或利尿剂所致低钾血症、高血压合并肾上腺意外瘤以及早发性高血压或有 PA 家族史的患者中, 其患病率可高达 20%以上[7] [8]。PA 的重要性远不止于其患病率。与年龄、性别和血压水平相匹配的原发性高血压患者相比, PA 患者罹患脑卒中、心肌梗死、心房颤动、心力衰竭和肾功能不全的风险显著增加[9] [10]。这种过高的心血管风险被认为与醛固酮的独立病理作用有关, 包括促进纤维化、炎症和内皮功能障碍。因此, 早期识别和针对性治疗 PA, 对于降低心脑血管事件负担具有重大公共卫生意义。

3. 原发性醛固酮增多症诊断现状及挑战

3.1. 当前诊断流程

PA 诊断包括筛查(目前国内外均推荐以血浆醛固酮/肾素比值(ARR)作为首选的筛查指标) [11]、确认(主要包括氟氢可的松试验、口服钠负荷试验、生理盐水输注试验(saline infusion test, SIT)及卡托普利试验(captopril challenge test, CCT)) [12]和分型(侵入性检查: 肾上腺静脉采血(AVS)、无创影像学检查: 肾上腺增强 CT 薄层扫描、高准确率的新型无创检查 - 核医学 PET-CT、基因检测和病理诊断) [13]三个步骤。

3.2. 面临的挑战

ARR 筛查主要依赖于血浆醛固酮/肾素比值, ARR 的准确性受检测方法局限性的显著影响[14]; 确诊试验(如盐水输注试验、卡托普利试验等)虽能提高特异性[15], 但其操作标准化、判断界值及在不同亚型中的敏感性仍存争议[13]; AVS 虽被国内外指南推荐为原醛分型诊断的金标准, 但 AVS 是一项技术难度高、有创且昂贵的操作[16]; 高准确率的新型无创检查 - 核医学 PET-CT: PET/CT 具有较高的病变检测和表征潜力, 且具有良好的重复性, 但核医学检查价格高昂, 整体灵敏度相对较低, 且并非所有医疗机构都能开展该项技术[17]。

4. 肾上腺皮质腺瘤: 从病理描述到分子解构

APA 是 PA 的主要亚型, 也是肾上腺切除术能够根治的主要亚型[18] [19]。传统上, APA 被视作肾上腺皮质球状带来源的良性上皮性肿瘤, 通过改变肾上腺皮质球状带细胞的离子稳态(尤其是细胞内钙离子浓度), 异常激活醛固酮合成限速酶 CYP11B2 的表达, 但是无法完全解释肿瘤生长、增殖及与瘤旁组织的动态相互作用。APA 的发生是一个多步骤、多基因参与的复杂过程, 涉及转录组水平的全局性重编程。全转录组分析技术, 尤其是高通量 RNA 测序, 能够无偏倚地检测组织中所有转录本(包括 mRNA、lncRNA、circRNA、miRNA 等)的表达丰度和结构变异, 为系统揭示 APA 的转录组特征提供了前所未有的机会[20] [21]。

5. APA 差异表达基因与通路

5.1. 离子通道与转运体相关基因的正常表达

APA 曾被视为一个分子机制相对单一的疾病, 但近年来研究揭示其高度的异质性。约 90% 的 APA 存在体细胞突变, 主要涉及 KCNJ5、CACNA1D、ATP1A1、ATP2B3 等基因[22]。

KCNJ5: 最常见的突变基因(约占 40%), 编码 G 蛋白敏感的内向整流钾通道 Kir3.4。热点突变(如 p.Gly151Arg, p.Leu168Arg)破坏其离子选择性, 导致钠离子内流、细胞膜持续去极化, 电压门控钙通道(VGCC)随之开放, 引起钙内流[23]。

CACNA1D: 编码 L 型电压门控钙通道 Cav1.3 亚基, 突变(如 p.Gly403Asp)使其更易激活或失活减慢, 导致基础钙内流增加[24]。

ATP1A1 与 ATP2B3: 分别编码 Na⁺/K⁺-ATP 酶 α 1 亚基和质膜钙 ATP 酶 3 (PMCA3)。其突变通过削弱钠泵功能或钙泵出能力, 间接导致细胞内钠蓄积、膜电位去极化及钙离子清除障碍[25]。

5.2. Wnt/ β -Catenin 通路基因突变

CTNNB1: 编码 β -catenin 蛋白, 其突变(如 p.Ser45Pro)导致蛋白稳定性增加, 在细胞核内累积, 组成性激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。该通路主要促进细胞增殖, 与腺瘤形成密切相关, 对醛固酮合成的直接驱动作用较弱[26]。

6. 全转录组视野下的基因表达特征与分子亚型

6.1. 全转录组的认识

全转录组(Whole Transcriptome)分析旨在捕获编码和非编码 RNA, 并对细胞、组织、器官甚至整个身体的基因表达的异质性进行量化, 在破译基因组结构和功能、确定细胞、生理、生化和生物系统的遗传网络以及建立应对疾病、病原体和环境挑战的分子生物标志物方面发挥着重要作用[21]。研究的可靠性很大程度上取决于样本质量。理想的对照是同一患者同侧肾上腺的瘤旁组织(Peri-tumoral Adjacent Cortex, P-ADR), 可最大程度消除个体间遗传背景差异。数据分析流程通常包括: 质控、序列比对、基因表达定量、差异表达分析(如 DESeq2, edgeR)、功能富集分析(GO, KEGG)、加权基因共表达网络分析(WGCNA)以及竞争性内源 RNA(ceRNA)网络构建等[27]。整合基因组(突变信息)与转录组数据, 可建立基因型 - 表型关联。

6.2. 基于驱动突变的分子亚型及其表达谱

不同的驱动突变定义了具有独特转录特征的 APA 亚型:

(1) KCNJ5 突变型: 通常表现为更高水平的 CYP11B2 表达和更强的醛固酮合成能力。其转录组特征还包括细胞外基质重塑、细胞粘附相关基因的上调, 以及更高的肿瘤内异质性。单细胞测序技术进一步揭示了 KCNJ5 突变肿瘤内存在醛固酮高合成细胞与增殖细胞亚群[28]。

(2) CACNA1D 突变型: 其转录特征与持续钙信号激活高度一致, 但与 KCNJ5 型存在差异。

(3) CTNNB1 突变型: 特征为 Wnt/ β -catenin 通路靶基因(如 AXIN2, LEF1)的显著富集, 细胞周期相关通路更为活跃。

6.3. 体细胞突变与离子稳态崩溃

KCNJ5、CACNA1D、ATP1A1、ATP2B3 等通过影响离子通道功能, 导致肾上腺球状带细胞膜电位异常(去极化)和细胞内钙离子浓度持续升高, 高钙信号作为核心第二信使, 激活钙调蛋白/CaMK 和钙调磷酸酶/NFAT 两条关键信号轴。这些信号级联反应最终使醛固酮合成限速酶基因 CYP11B2 的剧烈上调, 促进醛固酮过度生成。

6.4. 关键失调的信号通路

(1) 类固醇合成通路: APA 显著上调 CYP11B2 (醛固酮合酶)、HSD3B2 和 CYP21A2, 同时下调 CYP17A1, 呈现“去 17 α -羟化”特征, 使代谢流向醛固酮而非皮质醇。DACH1 和 LGR5 在瘤旁肾小球带(ZG)高表达, 在 APA 中显著下调, 分别通过 TGF- β /Smad 和 Wnt/ β -catenin 通路抑制醛固酮合成, 其失活构成 APA 自主分泌的基础[29]。

(2) 细胞增殖与信号通路: 空间转录组学揭示 APA 存在两种转录亚型: CYP11B2-type 1 保留 ZG 特征(KCNJ5、VSNL1 高表达, 富集 TP53 通路和氧化应激反应), 而 CYP11B2-type 2 呈现束状带(ZF)样特

征(CYP17A1、CYP11B1 高表达), 富集 mTORC1 和缺氧信号, 多见于 KCNJ5 突变型 APA [30]。单细胞分析显示 APA 细胞沿假时间轨迹向两个分化命运演进, 伴随 CTNNB1 (Wnt 信号)、CALM2 (钙信号)及 FTH1 (铁死亡抑制)的上调[31] [32]。

(3) 细胞外基质与免疫微环境: NPNT (肾连蛋白)作为 ZG 特异性细胞外基质蛋白, 在 APA 中选择性高表达并与 Wnt 通路双向调控, 其沉默通过下调 BCL2 诱导凋亡, 提示 ECM 重塑参与肿瘤生长。免疫浸润研究显示 APA 免疫微环境相对“冷”状态, 但瘤周 ZG 区呈现 Shh 信号显著激活和干细胞/祖细胞标志物(CD56、 β -catenin)再表达, 提示肿瘤前体细胞状态[33]。miR-203 在 APA 中下调, 通过靶向 WNT5A 解除对醛固酮分泌的抑制, 且血浆 WNT5A 水平可定位肿瘤侧别[34]。

7. 国内外研究现状

早期研究依赖于基因芯片技术, 但其通量有限, 且只能检测已知序列。二代测序技术的成熟, 使得全转录组 RNA 测序(RNA-seq)成为主流[35]。单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)和空间转录组学的兴起, 进一步将研究精度从组织水平提升至细胞水平和空间微环境层面, 能够解析 APA 肿瘤内细胞亚群的异质性、识别致病细胞类型及其与微环境的相互作用。

中国学者在 APA 分子领域做出了重要贡献。早期证实了 KCNJ5 突变在中国 PA 患者中的高频率(可达 60%以上), 并详细描述了其临床特征[36]。在对 CACNA1D 和 ATP1A1 突变探索中, 国内团队也验证并分析了其在人群中的分布特点。近年来, 国内多个中心开展了基于 RNA-seq 的转录组学研究, 系统描绘了中国 APA 患者的转录组图谱, 发现了具有人群特异性的非编码 RNA 标志物, 并积极利用机器学习方法构建诊断模型[37] [38]。在单细胞研究方面, 国内团队也正积极布局, 旨在揭示 APA 的细胞生态系统。

8. 从机制到临床: 分子研究的转化意义

原发性醛固酮增多症的病理与发病机制是一个从基因突变到离子通道功能障碍, 再到细胞内信号转导异常、转录重编程, 最终导致细胞自主分泌与增殖表型的完整链条。这一机制的理解已深刻改变了临床实践。

8.1. 分型

基因分型正逐渐用于预测手术预后和指导治疗决策[36] [39]。新版共识建议年龄 < 20 岁, 有原醛家族史或早发脑卒中家族史者应做基因检测, 确定是否为糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症。因为家族性醛固酮增多症则与种系突变相关: FH I 型为 CYP11B1/CYP11B2 嵌合基因所; FH II 型涉及 CLCN2 基因突变; FH III 型和 IV 型分别与 KCNJ5 和 CACNA1H 基因突变有关[40]。

(1) KCNJ5 突变型(约占 40%~50%): KCNJ5 突变是高血压治愈的最佳预测因子。Kitamoto 等发现 KCNJ5 突变型 APA 患者术后高血压缓解率达 85.2%, 显著高于野生型(60%), 且与年轻、高血压病程短、用药少、血醛固酮水平高独立相关[41]。对术前高度怀疑为 KCNJ5 突变型的年轻、单侧大腺瘤患者, 手术获益预期更明确。

(2) CACNA1D 与 ATP1A1/ATP2B3 突变型(合计约占 30%~40%): 转录组上显示更强烈的钙信号通路激活和离子稳态失衡特征。这类患者多为老年男性, 肿瘤常较小。其临床意义在于, 由于突变直接作用于钙信号通路, 该亚型对二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如硝苯地平)可能具有特殊的敏感性, 这为无法手术患者的药物选择提供了精准方向[42]。

(3) CTNNB1 突变型(约占 5%~10%): 转录组以 Wnt/ β -catenin 通路靶基因的显著富集为标志, 细胞增殖信号突出。其临床关联在于, 此亚型可能与较高的术后持续高血压或复发风险相关, 因为其生长驱动

信号(Wnt 通路)在术后可能仍在残留组织中发挥作用[43]。

8.2. 术前突变检测可优化临床决策

(1) 对 KCNJ5 突变型年轻患者, 优先推荐手术以获得血压治愈机会; 对 CTNNB1 突变型需警惕术后残留高血压, 强化药物随访; 对 CACNA1D 主导的微结节型则可能需调整手术边界[41]。

(2) 突变通道的药理学特性为靶向治疗提供可能: 维拉帕米及大环内酯类抗生素可特异性抑制突变 GIRK4 通道, 为难治性患者提供非手术治疗选择[44]。临床上针对钙信号通路(如使用钙通道阻滞剂)和盐皮质激素受体拮抗剂(如螺内酯、依普利酮)的治疗依据就是直接源于对机制的认知[45]。

8.3. 诊断

CYP11B2 免疫组化已成为病理诊断的金标准, 能精准定位功能性病灶[46]。

8.4. 分子影像学

靶向 CYP11B2 的新型 PET 示踪剂已进入临床研究, 有望实现 APA 的无创、在体可视化诊断与定位[47]。

9. 小结与展望

总之, 基于全转录组的分析不仅深化了我们对 APA 发病机制的理解, 也为该疾病的分子分型、精准诊断和靶向治疗开辟了新的道路。随着技术的不断进步和研究的深入, 最终一定会实现 APA 的精准分子诊断、分型及个体化治疗, 从而改善这一常见内分泌性高血压患者的临床预后。未来研究的方向可以包括: 多组学整合将转录组与基因组、甲基化组、蛋白质组数据结合, 构建更全面的调控网络; 空间转录组学精准解析 APA 肿瘤内部(如 CYP11B2 高表达区与低表达区)的异质性; 标志物的临床转化; 精准治疗靶点开发为无法手术的患者提供新的治疗选择。

参考文献

- [1] Adler, G.K., Stowasser, M., Correa, R.R., Khan, N., Kline, G., McGowan, M.J., *et al.* (2025) Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **110**, 2453-2495. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf284>
- [2] Jing, Y., Hu, J., Luo, R., Mao, Y., Luo, Z., Zhang, M., *et al.* (2022) Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors in an Unselected Screening Population: A Cross-Sectional Study. *Annals of Internal Medicine*, **175**, 1383-1391. <https://doi.org/10.7326/m22-1619>
- [3] Rossi, L., Ambrosini, C.E., Torregrossa, L., de Santi, M.M., Guazzo, R., Simoncini, T., *et al.* (2023) An Adrenal Cortical Adenoma with Neuroendocrine-Type Granules Mimicking Pheochromocytoma. *Ultrastructural Pathology*, **47**, 236-240. <https://doi.org/10.1080/01913123.2023.2201314>
- [4] Zhang, X., Lian, P., Su, M., Ji, Z., Deng, J., Zheng, G., *et al.* (2021) Single-Cell Transcriptome Analysis Identifies a Unique Tumor Cell Type Producing Multiple Hormones in Ectopic ACTH and CRH Secreting Pheochromocytoma. *eLife*, **10**, e68436. <https://doi.org/10.7554/elife.68436>
- [5] Zennaro, M., Boulkroun, S. and Fernandes-Rosa, F.L. (2020) Pathogenesis and Treatment of Primary Aldosteronism. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 578-589. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0382-4>
- [6] Ekman, N., Grossman, A.B. and Dworakowska, D. (2024) What We Know about and What Is New in Primary Aldosteronism. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 900. <https://doi.org/10.3390/ijms25020900>
- [7] Young, W.F. (2018) Diagnosis and Treatment of Primary Aldosteronism: Practical Clinical Perspectives. *Journal of Internal Medicine*, **285**, 126-148. <https://doi.org/10.1111/joim.12831>
- [8] Monticone, S., Burrello, J., Tizzani, D., Bertello, C., Viola, A., Buffolo, F., *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>

- [9] Hundemer, G.L., Curhan, G.C., Yozamp, N., Wang, M. and Vaidya, A. (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)
- [10] Monticone, S., D'Ascenzo, F., Moretti, C., Williams, T.A., Veglio, F., Gaita, F., *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)
- [11] 郑芬萍, 李红. 原发性醛固酮增多症的规范化诊治[J]. 浙江医学, 2021, 43(21): 2279-2283.
- [12] 曹晓琳, 曾维新, 郑海龙. 卡托普利试验后血浆醛固酮/肾素浓度比值对原发性醛固酮增多症的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(11): 2642-2647.
- [13] Funder, J.W., Carey, R.M., Mantero, F., Murad, M.H., Reincke, M., Shibata, H., *et al.* (2016) The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 1889-1916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- [14] Hua, Y. and He, Q. (2024) Comparison between Screening for Primary Aldosteronism with and without Drug Adjustment. *Blood Pressure*, **33**, Article ID: 2350981. <https://doi.org/10.1080/08037051.2024.2350981>
- [15] Song, Y., Yang, S., He, W., Hu, J., Cheng, Q., Wang, Y., *et al.* (2018) Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *Hypertension*, **71**, 118-124. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10197>
- [16] 张慧明, 黄文波, 葛玉坤, 等. 肾上腺静脉采血和 CT 在原醛分型诊断一致性研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2023, 38(8): 609-612.
- [17] 赵志敏, 黄涛. 肾上腺性高血压影像学研究进展[J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(1): 156-159.
- [18] Ramachandran, M.S., Reid, J.A., Dolan, S.J., *et al.* (2006) Laparoscopic Adrenalectomy versus Open Adrenalectomy: Results from a Retrospective Comparative Study. *Ulster Medical Journal*, **75**, 126-128.
- [19] Williams, T.A., Lenders, J.W.M., Mulatero, P., Burrello, J., Rottenkolber, M., Adolf, C., *et al.* (2017) Outcomes after Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism: An International Consensus on Outcome Measures and Analysis of Remission Rates in an International Cohort. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 689-699. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30135-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30135-3)
- [20] Bao, M., Li, H. and Li, J. (2022) Identification of Potential lncRNA-miRNA-mRNA Regulatory Network Contributing to Aldosterone-Producing Adenoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 5614-5623. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17586>
- [21] Jiang, Z., Zhou, X., Li, R., Michal, J.J., Zhang, S., Dodson, M.V., *et al.* (2015) Whole Transcriptome Analysis with Sequencing: Methods, Challenges and Potential Solutions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **72**, 3425-3439. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1934-y>
- [22] Azizan, E.A.B., Drake, W.M. and Brown, M.J. (2023) Primary Aldosteronism: Molecular Medicine Meets Public Health. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 788-806. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00753-6>
- [23] Choi, M., Scholl, U.I., Yue, P., Björklund, P., Zhao, B., Nelson-Williams, C., *et al.* (2011) K⁺ Channel Mutations in Adrenal Aldosterone-Producing Adenomas and Hereditary Hypertension. *Science*, **331**, 768-772. <https://doi.org/10.1126/science.1198785>
- [24] Scholl, U.I., Goh, G., Stölting, G., de Oliveira, R.C., Choi, M., Overton, J.D., *et al.* (2013) Somatic and Germline CACNA1D Calcium Channel Mutations in Aldosterone-Producing Adenomas and Primary Aldosteronism. *Nature Genetics*, **45**, 1050-1054. <https://doi.org/10.1038/ng.2695>
- [25] Fernandes-Rosa, F.L., Giscos-Douriez, I., Amar, L., Gomez-Sanchez, C.E., Meatchi, T., Boulkroun, S., *et al.* (2015) Different Somatic Mutations in Multinodular Adrenals with Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension*, **66**, 1014-1022. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.05993>
- [26] Åkerström, T., Maharjan, R., Sven Willenberg, H., Cupisti, K., Ip, J., Moser, A., *et al.* (2016) Activating Mutations in CTNNB1 in Aldosterone Producing Adenomas. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 19546. <https://doi.org/10.1038/srep19546>
- [27] Lowe, R., Gemma, C., Rakyan, V.K. and Holland, M.L. (2015) Sexually Dimorphic Gene Expression Emerges with Embryonic Genome Activation and Is Dynamic throughout Development. *BMC Genomics*, **16**, Article No. 295. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1506-4>
- [28] Wang, M., Zheng, G., Hu, X., Tian, F., Li, T., Zhang, Z., *et al.* (2025) Single-Cell Atlas Reveals Tumorigenic Profiles and Immune Dynamics of Adrenal Incidentalomas. *Advanced Science*, **12**, e2413493. <https://doi.org/10.1002/advs.202413493>
- [29] Seccia, T.M., Caroccia, B., Gomez-Sanchez, E.P., Vanderriele, P., Gomez-Sanchez, C.E. and Rossi, G.P. (2017) Review of Markers of Zona Glomerulosa and Aldosterone-Producing Adenoma Cells. *Hypertension*, **70**, 867-874.

- <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09991>
- [30] Gong, S., Sun, N., Meyer, L.S., Tetti, M., Koupourtidou, C., Krebs, S., *et al.* (2023) Primary Aldosteronism: Spatial Multiomics Mapping of Genotype-Dependent Heterogeneity and Tumor Expansion of Aldosterone-Producing Adenomas. *Hypertension*, **80**, 1555-1567. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.20921>
- [31] Watts, D., Jaykar, M.T., Bechmann, N. and Wielockx, B. (2023) Hypoxia Signaling Pathway: A Central Mediator in Endocrine Tumors. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 1103075. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1103075>
- [32] Altieri, B., Secener, A.K., Sai, S., Fischer, C., Sbiera, S., Arampatzi, P., *et al.* (2024) Single-Nucleus and Spatial Transcriptome Reveal Adrenal Homeostasis in Normal and Tumoural Adrenal Glands. *Clinical and Translational Medicine*, **14**, e1798. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1798>
- [33] Boulkroun, S., Samson-Couterie, B., Golib-Dzib, J., Amar, L., Plouin, P., Sibony, M., *et al.* (2011) Aldosterone-Producing Adenoma Formation in the Adrenal Cortex Involves Expression of Stem/Progenitor Cell Markers. *Endocrinology*, **152**, 4753-4763. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1205>
- [34] Spyroglou, A., Piaditis, G.P., Kaltsas, G. and Alexandraki, K.I. (2021) Transcriptomics, Epigenetics, and Metabolomics of Primary Aldosteronism. *Cancers*, **13**, Article No. 5582. <https://doi.org/10.3390/cancers13215582>
- [35] Altman, R.B. and Raychaudhuri, S. (2001) Whole-Genome Expression Analysis: Challenges Beyond Clustering. *Current Opinion in Structural Biology*, **11**, 340-347. [https://doi.org/10.1016/s0959-440x\(00\)00212-8](https://doi.org/10.1016/s0959-440x(00)00212-8)
- [36] 王庭俊, 谢良地. 《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版)》更新要点解读[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(11): 1036-1038.
- [37] Xu, C., Xu, P., Zhang, J., He, S., Hua, T. and Huang, A. (2024) Research Progress and Perspectives of Noncoding RNAs in Adrenocortical Carcinoma: A Review. *Medicine*, **103**, e36908. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036908>
- [38] Detomas, M., Pivonello, C., Pellegrini, B., Landwehr, L., Sbiera, S., Pivonello, R., *et al.* (2022) MicroRNAs and Long Non-Coding RNAs in Adrenocortical Carcinoma. *Cells*, **11**, Article No. 2234. <https://doi.org/10.3390/cells11142234>
- [39] 王慧萍, 王芬, 马晓森, 等. 醛固酮瘤中 KCNJ5 基因突变的分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(1): 66-70.
- [40] Sanga, V., Seccia, T.M. and Rossi, G.P. (2021) A Systematic Review of Pathophysiology and Management of Familial Hyperaldosteronism Type 1 in Pregnancy. *Endocrine*, **74**, 5-10. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02763-5>
- [41] Kitamoto, T., Omura, M., Suematsu, S., Saito, J. and Nishikawa, T. (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>
- [42] Nanba, K., Omata, K., Else, T., Beck, P.C.C., Nanba, A.T., Turcu, A.F., *et al.* (2018) Targeted Molecular Characterization of Aldosterone-Producing Adenomas in White Americans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **103**, 3869-3876. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01004>
- [43] Itcho, K., Oki, K., Ohno, H. and Yoneda, M. (2021) Update on Genetics of Primary Aldosteronism. *Biomedicines*, **9**, Article No. 409. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040409>
- [44] Chang, Y.Y., Lee, B.C., Chen, Z.W., Tsai, C., Chang, C., Liao, C., *et al.* (2023) Cardiovascular and Metabolic Characters of KCNJ5 Somatic Mutations in Primary Aldosteronism. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1061704. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1061704>
- [45] Manolis, A.A., Manolis, T.A., Melita, H. and Manolis, A.S. (2019) Eplerenone versus Spironolactone in Resistant Hypertension: An Efficacy And/or Cost or Just a Men's Issue? *Current Hypertension Reports*, **21**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0924-0>
- [46] Nishimoto, K., Koga, M., Seki, T., Oki, K., Gomez-Sanchez, E.P., Gomez-Sanchez, C.E., *et al.* (2017) Immunohistochemistry of Aldosterone Synthase Leads the Way to the Pathogenesis of Primary Aldosteronism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **441**, 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.014>
- [47] Sander, K., Gendron, T., Cybulska, K.A., Sirindil, F., Zhou, J., Kalber, T.L., *et al.* (2021) Development of [18F]AldoView as the First Highly Selective Aldosterone Synthase PET Tracer for Imaging of Primary Hyperaldosteronism. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 9321-9329. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00539>