

发挥核医学影像优势解决原发性醛固酮增多症诊疗难点

霍力

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科,核医学分子靶向药物研发与转化应用北京市重点实验室,疑难重症及罕见病国家重点实验室,罕见病研究中心,北京 100730

Email: huoli@pumch.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20260107-00005

Harness CXCR4-targeted molecular imaging to tackle challenges in primary aldosteronism management

Huo Li

Department of Nuclear Medicine, Beijing Key Laboratory of Targeted Radiopharmaceutical Development and Translational Nuclear Medicine, State Key Laboratory of Complex, Severe, and Rare Diseases, Center for Rare Diseases Research, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Email: huoli@pumch.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20260107-00005

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是肾上腺皮质自主分泌醛固酮过多导致的一种临床综合征,包括非肾素依赖的高醛固酮血症、低钾血症和高血压。自 1954 年被发现后,PA 已从一个少见病成为常见病,预估我国 PA 患者近 3 000 万,在高血压患者中的占比>10%,占难治性高血压的 17%~23%^[1]。国际内分泌学会 2008 年发表了首部 PA 诊断与治疗指南^[2],一直沿用至今。大量 PA 仍按原发性高血压治疗,其后果是 PA 患者的卒中、心房颤动、心力衰竭、慢性肾病及代谢综合征罹患率明显增高^[3],这是因为 PA 患者高血压虽然得到控制,但高醛固酮血症仍继续产生组织毒性作用,以致出现较原发性高血压患者更高的靶器官损伤风险^[4]。

PA 诊疗进展缓慢与诊断困难有关,主要表现在以下 4 个方面:(1)筛查率低,在高血压人群中 PA 筛查率不足 1%^[1];(2)漏诊率高,这与 PA 临床表现不典型有关,有 11%~32%的患者无高血压,50%~60%无肾上腺影像改变,仅 9%~37%有低血钾症^[5];(3)确诊率低,筛查和诊断流程复杂,患者依从性差,检查检验结果特异度和准确性不足;(4)分型困难,PA 分为醛固酮腺瘤(aldosterone-producing adenoma, APA;发病率为 35%)、特发性醛固酮增多症(dio-pathic hyperaldosteronism, IHA;发病率为 60%)及原发性肾上腺皮质增生(primary adrenocortical hyperplasia, PAH;发病率为 2%)^[6],其中 APA 和 PAH 可以用单侧肾上腺切除术治疗,IHA 首选醛固酮受

体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)控制。目前分型诊断主要依靠肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS),其准确性约为 90%^[6],对于肾上腺切除手术成功的阳性预测值约为 70%^[7]。2025 年 8 月,美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)、美国心脏协会(American Heart Association, AHA)联同其他 11 个学术组织发布《成人高血压预防、检测、评估和管理指南》,指出 PA 早期诊断并采取特异性靶向干预措施,可为患者带来明确临床获益^[4]。因此,PA 的早筛查、早诊断成为临床关心的问题。

2018 年,Heinze 等^[8]发现趋化因子 CXC 亚家族受体 4(CXC subfamily receptor 4, CXCR4)在肾上腺皮质球状带及 APA 中高表达,为 PA 功能影像提供了新的靶点基础。随后 Ding 等^[9-11]将⁶⁸Ga-Pentixafor 用于疑似 PA 患者显像研究,证实靶向 CXCR4 ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 在 PA 分型诊断中具有高度可行性。此后,围绕靶向 CXCR4 PET 显像在 PA 诊断中的应用,国内外开展了多项探索性研究,该方法逐渐受到临床认可,并在国内形成专家共识^[12]。在此背景下,本期“重点号”围绕靶向 CXCR4 分子影像在 PA 诊疗中的应用,组织了 3 篇论文^[13-15],聚焦于偏侧性识别、分型基础上的疗效评估以及 PET/MR 多参数与成像方案优化提高 PA 诊断准确性,希望有助于推动 PA 精准诊疗的进一步发展。

在 PA 分型方面,我国学者开展的 PET 影像学

研究取得了一系列进展^[16-18],为 CXCR4 PET 的临床转化提供了重要的循证依据。现有研究表明,CXCR4 PET/CT 在单侧 PA 识别及优势侧定位方面均显示出较高的诊断效能,并与 AVS 结果具有较好的一致性^[11,16,19]。依据专家共识^[12],对于 1 cm 以上的肾上腺结节,PET 视觉评估诊断为 APA 的灵敏度与特异度分别约为 98% 与 88%;此外还可分别以 $SUV_{max} \geq 7$ 、病灶 SUV_{max} /肝脏 SUV_{mean} 比值 ≥ 2.5 、病灶 SUV_{max} /对侧正常肾上腺 SUV_{mean} 比值 ≥ 2.4 作为诊断 APA 的参考阈值,对应灵敏度约为 91%、96%、89%,特异度约为 85%、88%、92%。本期林凯贤等^[15]的研究数据表明,⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 对优势功能侧具有良好的诊断效能,与既往研究结果一致^[19-23]。

尽管已有系列研究证实⁶⁸Ga-Pentixafor 在 PA 中的应用价值,但由于⁶⁸Ga 半衰期较短且空间分辨率受正电子游程所限,可能限制其大规模应用以及探测微小病灶的能力。相较于⁶⁸Ga,¹⁸F 具有更优的空间分辨率和更长的半衰期,从而更适合大规模标记。¹⁸F 标记 Pentixafor 的出现,为 CXCR4 PET 显像的进一步临床转化提供了新的可能。本期解逸辰等^[13]头对头比较了 34 例患者中 Al¹⁸F-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-Pentixafor PET/CT 半定量参数与 AVS 结果的一致性。该研究显示,以 AVS 为参考标准,PET 半定量参数中的偏侧指数(lateralization index, LI)判断优势侧的效能最佳(AUC=0.722)。考虑到 AVS 本身不排除假阴性的可能,该研究可能在一定程度上低估了 PET/CT 的真实效能。值得关注的是,在该研究接受手术的 10 例患者中,有 3 例 AVS 未能提示明确偏侧性,而 PET/CT 显示明确单侧高摄取;据此实施单侧肾上腺切除术,病理均证实为肾上腺皮质腺瘤,且术后均达到临床及生化缓解。因此,当 AVS 呈阴性或结论不确定、但临床表现与 CT 形态学高度提示单侧病变,或患者拒绝 AVS 等有创性检查时,Al¹⁸F-NOTA-Pentixafor PET/CT 有望提供决定性的功能定位证据,为部分患者争取手术治愈机会。这与 Peng 等^[16]的研究结论相一致。

此外,微小功能性病灶的准确、可靠的定位也具有重要临床价值。一体化 PET/MR 能够在一次检查中,同时得到 PET 分子影像与 MRI 的多参数组织学表征信息,可在肾上腺微小或形态学不典型病灶中,额外获取化学位移、动态强化洗脱、T₂ 信号及弥

散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)-表现弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)等 MRI 参数,从而提高功能性结节识别的稳健性,提升微小功能性病灶的检测能力。Meng 等^[24]的研究表明,在 <1 cm 的结节中,⁶⁸Ga-Pentixafor PET/MR 较 PET 灵敏度显著提升(从 68.8% 提高至 87.5%),且特异度未见明显下降。本期刘森等^[14]的 PET/MR 多参数研究为此提供了参数方面的补充证据,研究结果显示功能性结节与侧 MRI 的反相位/同相位信号值(Outphase/Inphase)比值差异有统计学意义($t = -7.76$, $P < 0.001$),他们据此提出 PET+特定 MR 序列的显像方案,提高了核医学影像的 PA 诊断效能。这为 CXCR4 PET/MR 在微小病灶定位的应用场景提供了技术层面的依据。

除分型定位外,近年研究亦开始将 CXCR4 PET 纳入 PA 手术的疗效评估与预后分层中。Zheng 等^[17-18]将⁶⁸Ga-Pentixafor PET/CT 影像特征与术后随访结局进行关联分析,发现 PET 阳性病灶切除后,多数患者可获得良好的术后获益,且 PET 判定优势侧的准确性并不劣于单纯依靠 AVS。在双侧结节等更复杂的临床情景中,PET 影像偏侧化结果可支持治疗决策,并且可以预测疗效。此外,部分中心亦开展超选择肾上腺动脉栓塞术(superselective adrenal arterial embolization, SAAE)等介入治疗。但治疗越趋精准,对术前功能侧的判断、微小病灶准确定位的要求越高。临床需要明确单侧与双侧病变,识别微小或形态学不典型的功能灶,并尽可能地预测治疗获益。研究发现 SAAE 治疗有效者病灶的⁶⁸Ga-Pentixafor SUV_{max} 在术后显著下降,且下降幅度与 PA 手术预后(PA surgical outcome, PASO)结局相关,从而为 SAAE 疗效评估提供了全新的功能成像方法^[25-26]。本期林凯贤等^[15]的研究也评估了手术或 SAAE 治疗后 CXCR4 PET/CT 影像变化与疗效评价的一致性,在疗效层面,38 例手术患者治疗有效率为 92.1% (35/38);12 例 SAAE 治疗患者中,PET/CT 显像变化与临床疗效评价符合率为 9/12。该研究还报告 2 例治疗后仍呈较高摄取,后续转入手术治疗。因此,CXCR4 显像可能在随访阶段为手术、SAAE 的疗效判断提供更直观的依据,未来或可纳入 PA 术后评效的常规框架。

需要指出的是,当前 CXCR4 靶向 PET/CT 在 PA 中的应用仍存在一定局限。不同研究所采用的影像采集方案、判读方法及定量参数阈值尚未统一,可能影响结果的可比性和推广应用;现有研究多为

单中心、小样本探索性研究,在不同 PA 亚型及复杂临床场景中的适用性仍需进一步验证。此外,CXCR4 PET/CT 在临床实践中的适用人群亦需更加明确,现有证据提示其在影像学表现不典型、肾上腺结节多发或 AVS 实施受限的 PA 患者中可能具有更高的临床获益,而其在常规筛查人群中的应用价值仍有待评估。

本期 3 篇靶向 CXCR4 核医学分子影像研究论文虽然还有一些问题没有解决,但我国核医学工作者在突破 PA 诊疗困境所做的卓有成效的工作^[10-11,17-19,27-31],吸引了国际内分泌领域相关人员的高度关注。2025 年 11 月,英国内分泌专家在《新英格兰医学杂志》发表了有关核医学影像在 PA 中应用的一篇文章^[32],充分体现了核医学影像在解决 PA 诊疗难点问题的优势与潜力。随着靶向 CXCR4 受体显像新技术在我国不断推广、使用,核医学分子影像在 PA 筛查、分型诊断和疗效评估中的优势得到进一步发挥,将有可能在 PA 人群知晓率、治疗率和控制率方面发挥重要作用,推动我国继发性高血压诊治水平的提高。

利益冲突 作者声明无利益冲突

作者贡献声明 霍力:论文撰写及修改

参 考 文 献

- [1] 祝之明,伍豪.原发性醛固酮增多症治疗的困境与突破:从传统疗法到靶向干预[J].中华心血管病杂志,2025,53(9):971-976. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20250519-00372. Zhu ZM, Wu H. Dilemmas and breakthroughs in primary aldosteronism treatment: from conventional therapies to target interventions[J]. Chin J Cardiol, 2025, 53(9): 971-976. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20250519-00372.
- [2] Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(9): 3266-3281. DOI:10.1210/jc.2008-0104.
- [3] 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.
- [4] Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 86(18): 1567-1678. DOI:10.1016/j.jacc.2025.05.007.
- [5] Adler GK, Stowasser M, Correa RR, et al. Primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025, 110(9): 2453-2495. DOI:10.1210/clinem/dgaf284.
- [6] 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(2024 版)[J].中华内分泌代谢杂志,2025,41(1):12-24. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20241115-00546. Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of primary aldosteronism (2024) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2025, 41(1): 12-24. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20241115-00546.
- [7] Wu X, Senanayake R, Goodchild E, et al. [¹¹C] metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial [J]. Nat Med, 2023, 29(1): 190-202. DOI:10.1038/s41591-022-02114-5.
- [8] Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeting CXCR4 (CXC chemokine receptor type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma [J]. Hypertension, 2018, 71(2): 317-325. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09975.
- [9] Ding J, Zhang Y, Wen J, et al. Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(11): 2656-2665. DOI:10.1007/s00259-020-04722-0.
- [10] Ding J, Tong A, Zhang Y, et al. Functional characterization of adrenocortical masses in nononcologic patients using ⁶⁸Ga-pentixafor [J]. J Nucl Med, 2022, 63(3): 368-375. DOI:10.2967/jnumed.121.261964.
- [11] Ding J, Li X, Liu S, et al. Clinical value of ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT in subtype diagnosis of primary aldosteronism patients with adrenal micronodules [J]. J Nucl Med, 2024, 65(1): 117-124. DOI:10.2967/jnumed.123.266061.
- [12] 中国医师协会泌尿外科医师分会肾上腺性高血压外科协作组,中华医学会内分泌学分会肾上腺学组,中华医学会核医学分会 PET 学组.原发性醛固酮增多症诊断中 CXCR4 受体显像的临床应用专家共识(2022) [J].协和医学杂志,2022,13(6):986-991. DOI:10.12290/xhyxzz.2022-0584. Chinese Urological Doctor Association Adrenal Hypertension Surgery Collaborative Organization; Adrenal Group, Chinese Society of Endocrinology; PET group, Chinese Society of Nuclear Medicine. Consensus on clinical application of the CXCR4-targeted imaging in the diagnosis of primary aldosteronism (2022) [J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2022, 13(6): 986-991. DOI:10.12290/xhyxzz.2022-0584.
- [13] 解逸辰,阎歆淳,郑国洋,等. Al¹⁸F-NOTA-Pentixafor PET/CT 和肾上腺静脉采血识别原发性醛固酮增多症患者侧性的比较 [J].中华核医学与分子影像杂志,2026,46(2):69-73. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251130-00437. Xie YC, Yan XC, Zheng GY, et al. Comparison of Al¹⁸F-NOTA-Pentixafor PET/CT and adrenal venous sampling for identifying lateralization in patients with primary aldosteronism [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 46(2): 69-73. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251130-00437.
- [14] 刘森,孟小丽,李桂玉,等.原发性醛固酮增多症功能性腺瘤⁶⁸Ga-Pentixafor PET/MR 多参数显像方案优化与初步应用 [J].中华核医学与分子影像杂志,2026,46(2):74-79. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250220-00045. Liu M, Meng XL, Li GY, et al. Optimization and preliminary application of multiparametric imaging protocol for functional adenoma in primary aldosteronism using ⁶⁸Ga-Pentixafor PET/MR [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 46(2): 74-79. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250220-00045.

- [15] 林凯贤, 陈珍英, 方周菲, 等. ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT 显像在原发性醛固酮增多症患者分型诊断及疗效评估中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2026, 46(2): 80-86. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250619-00206.
Lin KX, Chen ZY, Fang ZF, et al. Value of ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT in subtyping diagnosis and treatment response evaluation in patients with primary aldosteronism[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2026, 46(2): 80-86. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250619-00206.
- [16] Peng Y, Chen F, Yao R, et al. The value of targeted CXCR4 ^{18}F -AlF-NOTA-pentixafor PET/CT for subtyping primary aldosteronism [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1533295. DOI: 10.3389/fendo.2025.1533295.
- [17] Zheng WC, Chen SM, Qiu QR, et al. Total or partial adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: can ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT predict surgical outcomes? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(10): 3632-3642. DOI: 10.1007/s00259-025-07244-9.
- [18] Zheng G, Ding J, Gao Y, et al. ^{68}Ga -pentixafor PET/CT in guiding surgical management of primary aldosteronism[J]. J Clin Transl Endocrinol, 2025, 39: 100384. DOI: 10.1016/j.jcte.2025.100384.
- [19] Zuo R, Liu S, Ren X, et al. Typing diagnostic value of ^{68}Ga -pentixafor PET/CT for patients with primary aldosteronism and unilateral nodules[J]. Endocrine, 2025, 87(1): 314-324. DOI: 10.1007/s12020-024-04024-7.
- [20] 郑国洋, 丁洁, 霍力, 等. ^{68}Ga -pentixafor PET/CT 在原发性醛固酮增多症外科诊断和预后评估中的应用[J]. 中华泌尿外科杂志, 2022, 43(11): 812-817. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20220917-00510.
Zheng GY, Ding J, Huo L, et al. Clinical application of ^{68}Ga -pentixafor PET/CT in surgical diagnosis and prognosis evaluation of primary aldosteronism and correlation analysis of clinical prognosis [J]. Chin J Urol, 2022, 43(11): 812-817. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20220917-00510.
- [21] 刘声焱, 郑国洋, 高寅洁, 等. ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT 与肾上腺静脉采血指导原发性醛固酮增多症手术治疗的比较[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(9): 513-518. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240813-00292.
Liu SY, Zheng GY, Gao YJ, et al. Comparative study of ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT and adrenal venous sampling in guiding surgical treatment of primary aldosteronism[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 45(9): 513-518. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240813-00292.
- [22] 尹璇, 马晓伟, 董楚宁, 等. 靶向 CXCR4 PET/CT 显像用于原发性醛固酮增多症分型与病灶精确定位[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(2): 76-81. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00171.
Yin X, Ma XW, Dong CN, et al. Application of CXCR4-targeted PET/CT imaging in the classification and precise localization of primary aldosteronism[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(2): 76-81. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240516-00171.
- [23] 张娜, 谢阳, 陈跃. ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT 在原发性醛固酮增多症分型中的临床价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(3): 185-188. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240314-00099.
Zhang N, Xie Y, Chen Y. Clinical value of ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT in classification of subtypes of primary aldosteronism[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(3): 185-188. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240314-00099.
- [24] Meng X, Quan Z, Fan L, et al. Added value of multiparametric MRI for diagnosing subcentimeter functional adrenal nodules in primary aldosteronism using CXCR4-targeted PET/MRI [J]. Euro J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(13): 5189-5199. DOI: 10.1007/s00259-025-07415-8.
- [25] Li M, Guan L, Yang L, et al. ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT for the assessment of therapeutic outcomes following superselective adrenal arterial embolization in patients with primary aldosteronism [J]. EJNMMI Res, 2025, 15(1): 5. DOI: 10.1186/s13550-024-01194-3.
- [26] Fang Z, Zhang Q, Zhou W, et al. The utility of ^{68}Ga -pentixafor PET/CT in superselective adrenal artery embolization (SAAE) for treating aldosterone adenomas [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, in press. DOI: 10.1007/s00259-025-07465-y.
- [27] Ding J, Tong A, Hacker M, et al. Usefulness of ^{68}Ga -pentixafor PET/CT on diagnosis and management of cushing syndrome [J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(8): 669-676. DOI: 10.1097/RLU.0000000000004244.
- [28] Gao Y, Ding J, Cui Y, et al. Functional nodules in primary aldosteronism: identification of CXCR4 expression with ^{68}Ga -pentixafor PET/CT [J]. Eur Radiol, 2023, 33(2): 996-1003. DOI: 10.1007/s00330-022-09058-x.
- [29] Yin X, Ai K, Luo J, et al. A comparison of the performance of ^{68}Ga -Pentixafor PET/CT versus adrenal vein sampling for subtype diagnosis in primary aldosteronism [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1291775. DOI: 10.3389/fendo.2024.1291775.
- [30] Yi T, Lu D, Cui Y, et al. ^{68}Ga -pentixafor PET/CT is a supplementary method for primary aldosteronism subtyping compared with adrenal vein sampling [J]. Mol Imaging Biol, 2025, 27(1): 142-150. DOI: 10.1007/s11307-024-01976-0.
- [31] Wang R, Gao X, Peng X, et al. Clinical application of ^{68}Ga -pentixafor PET/CT for the detection of thymoma: a pilot study [J]. Clin Nucl Med, 2025, 50(5): 388-393. DOI: 10.1097/RLU.0000000000005770.
- [32] Årstad E, Sander K, Kurzawinski TR, et al. Adrenal aldosterone synthase expression imaging in primary aldosteronism [J]. N Engl J Med, 2025, 393(21): 2168-2170. DOI: 10.1056/NEJM.2507481.

(收稿日期: 2026-01-07)