

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.017

## 原发性醛固酮增多症筛查诊断影响因素的分析

许红峰,朱理敏<sup>△</sup>

(上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科,上海 200025)

**[摘要]** **目的** 比较卧立位对血浆醛固酮/肾素比值(ARR)及原发性醛固酮增多症(PA)的影响,并通过盐水确诊试验研究较有效的筛查条件。**方法** 将排除其他继发性高血压病因,严格换药后完成盐水确诊试验的 84 例高血压患者根据盐水试验结果分为 PA 组(52 例)和原发性高血压(PH)组(32 例),统计立卧位血浆醛固酮、肾素(PRA)数值,计算立卧位 ARR 比值,测定尿醛固酮。**结果** PA 组立位  $AAR > 240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  者 42 例(80.77%),PH 组立位  $AAR > 240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  者 14 例(43.75%),尿醛固酮中位数 14.34  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ ,PH 组  $AAR > 240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  且卧位血浆醛固酮大于 150  $\text{pg/mL}$  者 1 例(3.13%)。PA 组立位  $AAR > 240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  且卧位血浆醛固酮大于 150  $\text{pg/mL}$  者 34 例(65.39%),此方法诊断 PA 的特异性为 96.88%。PA 组立位  $AAR > 240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  且卧位血浆醛固酮大于 150  $\text{pg/mL}$  及尿醛固酮大于 10  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$  者 31 例(59.62%),此方法诊断 PA 特异性为 100.00%。**结论** 以立位  $ARR > 240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  且卧位血浆醛固酮大于 150  $\text{pg/mL}$  及尿醛固酮大于 10  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$  为标准是有效筛查原发性醛固酮增多症的方法。

**[关键词]** 原发性醛固酮增多症;血浆醛固酮/肾素比值;尿醛固酮;盐水试验**[中图分类号]** R586.2+4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)30-4224-03

## Analysis of the influencing factors for screening primary aldosteronism

Xu Hongfeng, Zhu Limin<sup>△</sup>

(Department of Hypertension, Ruijin Affiliated Hospital, School of Medicine, Shanghai

Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**[Abstract]** **Objective** To confirm the most effectively screening conditions by comparing the ARR values of different positions after saline load test. **Methods** After exclusion the other secondary hypertension, the completion of saline dressing test, 84 cases diagnosed hypertensive patients under saline load test results were divided into primary aldosteronism group (pH, 52 cases) and primary hypertension group (32 cases). Analyzed plasma aldosterone (PAC), renin (PRA) values of upright and decumbent body positions, their ARR values were calculated and the urine aldosterone was tested. **Results** Those whose upright position ARR ratios higher than  $240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  were accounted for 80.77% (42/52) and 43.75% (14/32), respectively in the both PA group and PH group; Those whose upright position ARR ratios higher than  $240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  and decumbent position PAC higher than 150  $\text{pg/mL}$  were accounted for 65.39% (34/52) and 3.13% (1/32), respectively in the both PA group and ph group; The specificity of this method for PA was 96.88%. Those whose upright position ARR ratios higher than  $240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$  and decumbent position PAC higher than 150  $\text{pg/mL}$  and urine aldosterone higher than 10  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ , The specificity of this method for PA was 100.00%. **Conclusion** It is an effective screening method for primary aldosteronism when ARR values of upright position higher than  $240(\text{pg/mL})/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$ , PAC of decumbent position higher than 150  $\text{pg/mL}$  and urine aldosterone higher than 10  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ .

**[Key words]** primary aldosteronism; aldosterone-to-renin ratio; urine aldosterone; saline load test

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是肾上腺皮质球状带发生病变时,分泌过量的醛固酮,导致水钠潴留、肾素-血管紧张素系统活性受抑制,由此引起的内分泌代谢紊乱现象。典型临床表现为顽固性高血压、低血钾、高醛固酮和低肾素活性。以往由于对其认识不足,许多 PA 患者未得到正确诊断和合理治疗。近年来以血浆醛固酮/血浆肾素活性(ARR)作为 PA 的筛选试验,PA 的检出率由原来的小于 1% 提高至 10% 左右<sup>[1]</sup>,虽然提高了 PA 的检出率,但目前 ARR 仍是一个非标准化的筛查方法,钠摄入水平、体位、降压药物是否服用、服用的种类等可影响体内血浆醛固酮和肾素水平,故如何在一个相对标准化的条件下进行筛查,仍需要进行进一步的研究。2008 年欧洲 PA 指南<sup>[2]</sup>中建议进行 ARR 筛查时

正低钾、正常钠饮食、注意降压药物应用等,本研究在严格控制药物、饮食情况下,分析不同体位对检测结果的影响,并尝试探讨相对有效的筛查切点。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 回顾性研究 2009 年 1 月至 2010 年 6 月本科住院患者 84 例,排除其他继发性高血压病因。其中 52 例经盐水试验明确诊断为 PA,32 例盐水试验后明确诊断为原发性高血压病(primary hypertensive, PH)。PA 组:男 30 例,女 22 例,年龄 25~68 岁,平均(48.1±12.4)岁。PH 组:男 18 例,女 14 例,年龄 25~79 岁,平均(49.8±12.4)岁。

**1.2 方法**

**1.2.1 调整降压药物**  $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制

**作者简介:**许红峰(1971—),博士,主任医师,现在新疆维吾尔自治区中医医院高血压科工作,曾在上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科进修。 <sup>△</sup> **通讯作者:** Tel:13764988922; E-mail:limin.zhu.lmz@gmail.com。

表 1 两组患者一般情况和 PAC、PRA、ARR 水平

项目	PH 组 (n=32)	PA 组 (n=52)	P
男性[n(%)]	18(56.25)	30(57.69%)	>0.05
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	49.81±12.40	48.06±12.39	>0.05
卧位血浆醛固酮[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),pg/mL]	105.82(74.90,130.06)	309.19(166.05,394.00)	<0.05
卧位肾素[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),ng·mL <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ]	0.4(0.03,1.23)	0.09(0.01,0.29)	<0.05
卧位 ARR[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	252.34(86.82,5 018.00)	3187.75(1 056.89,16 605.00)	<0.05
立位血浆醛固酮[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),pg/mL]	159.80(127.13,209.25)	283.79(207.58,415.49)	<0.05
立位肾素[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),ng·mL <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ]	0.81(0.39,2.71)	0.28(0.15,0.86)	<0.05
立位 ARR[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	203.87(69.81,452.01)	841.70(342.70,2 042.01)	<0.05
血钾( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	3.72±0.37	3.42±0.61	<0.05
尿醛固酮( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)	8.02(4.97,10.74)	14.34(11.16,21.8)	<0.05
尿 pH( $\bar{x}\pm s$ )	6.07±0.88	6.77±0.66	<0.05

剂、血管紧张素受体拮抗剂、短效双氢吡啶类钙离子拮抗剂和可乐定等停用 2 周以上,利尿剂为 4 周以上。如果是使用醛固酮拮抗剂氨体舒通,则需停用 6 周以上,如果患者不适宜停药,则换用对 RAS 系统影响较小的药物,如缓释维拉帕米、缓释地尔硫卓,或者  $\alpha_1$ -受体拮抗剂如特拉唑嗪等<sup>[1]</sup>。在充分停药或换药基础上,再进行醛固酮、肾素的测定。

**1.2.2 ARR 测定** 入院后患者平卧休息 8 h 以上,6:00 时平卧位用一次性血清分离管采集肘静脉血 5 mL 分离血清后测定 PAC 及血浆肾素活性;之后站立 2 h(此期间足不离地),于 8:00 时立位以相同方法采集静脉血测定血浆醛固酮及血浆肾素活性;分别计算卧位及立位 ARR。血标本采集后立即常温下离心,分离得到的血浆于 -20 °C 保存至测定前,分别用放射免疫分析法测定 ARR。PH 组 6 例绝经,PA 组 7 例绝经,未绝经女性患者月经前后 3 d 不予以抽血化验。ARR=醛固酮(pg/mL)/肾素(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)。参考值范围:卧位醛固酮为 29.4~161.5 pg/mL;立位醛固酮为 38.1~313.3 pg/mL;卧位肾素为 0.10~5.50 ng/mL/h;立位肾素为 0.73~17.40 ng/mL/h。

**1.2.3 24 h 同步尿醛固酮测定** 患者卧立位采集血完成后开始收集 24 h 全部尿液,称重尿液后搅匀后,取尿液 10 mL 测定尿游离醛固酮(8:00 时开始留尿至次日 8:00 时)。参考值范围:尿醛固酮 2.25~21.40  $\mu$ g/24 h。

**1.2.4 PA 的诊断方法** 参照文献[2]方法,盐水试验阳性者确诊为 PA。

**1.2.5 生化检测** 所有受试者均空腹 8 h 以上,清晨从肘静脉采血。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS15.0 统计软件进行分析,计量资料参数(正态分布者)采用  $\bar{x}\pm s$  表示;计量资料参数(非正态分布者)采用 M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)。采用独立两样本 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组立卧位血浆醛固酮、肾素、ARR 结果** 比较立卧位 ARR 的差异,PA 组及 PH 组卧位 ARR 范围均较对应立位 ARR 范围有更大的离散度,中位数值也较对应立位数值明显升高,考虑卧位肾素水平较立位有明显下降,下四分位数甚至相差十倍以上,导致卧位 ARR 比值明显升高,见表 1。

**2.2 两组患者血钾结果** 确诊的 PA 患者中有低血钾者(<3.5 mmol/L)26 例,低钾比例为 50%,血钾范围为(3.4±0.6) mmol/L;PH 患者中有低血钾者(<3.5 mmol/L)8 例,低钾比例为 25%,血钾范围为(3.7±0.4) mmol/L。

**2.3 两组患者尿 pH 情况** 确诊的 PA 患者中尿 pH 值范围

为 6.77±0.66,PH 患者中尿 pH 值范围为 6.07±0.88,两者有显著性差异。

**2.4 两组患者尿醛固酮情况** 确诊的 PA 患者中尿醛固酮范围为 14.34(11.16,21.8),PH 患者中尿醛固酮范围为 8.02(4.97,10.74),两者有显著性差异。

**2.5 两组 ARR、血浆醛固酮情况** PA 组立位 AAR>240 (pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)者 42 例(80.77%),PH 组立位 AAR>240(pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)者 14 例(43.75%);PH 组立位 AAR>240(pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)且卧位血浆醛固酮大于 150 pg/mL 者 1 例(3.13%);PA 组立位 AAR>240(pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)且卧位血浆醛固酮大于 150 pg/mL 者 34 例(65.39%),此方法诊断 PA 的特异性为 96.88%。PA 组及 PH 组立位醛固酮多较卧位有升高,以立位血浆醛固酮大于 150 pg/mL 作为筛查标准之一(37 例),其特异性较卧位对应指标有明显下降,为 75.00%。PA 组立位 AAR>240(pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)且卧位血浆醛固酮大于 150 pg/mL 及尿醛固酮大于 10  $\mu$ g/24 h 者 31 例(59.62%),诊断 PA 特异性为 100.00%,见表 1。

表 2 以 ARR 及血浆醛固酮作为第二筛选指标后其诊断价值比较(%)

筛选方法	敏感性	特异性	阳性	阴性
			预测值	预测值
立位 ARR 比值 >240(pg/mL)/(ng·mL <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	80.77	56.25	75.00	64.29
立位 ARR 比值 >240(pg/mL)/(ng·mL <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ) 且卧位血浆醛固酮>150 pg/mL	65.39	96.88	97.14	63.27
立位 ARR 比值 >240(pg/mL)/(ng·mL <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ) 且卧位血浆醛固酮>150 pg/mL;尿醛固酮 >10 $\mu$ g/mL	59.62	100.00	100.00	60.38
立位 ARR 比值>240(pg/mL)/(ng·mL <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ) 且立位血浆醛固酮>150 pg/mL	71.15	75.00	82.22	61.54

**3 讨 论**

既往认为低钾血症是筛查 PA 的一个临床线索,近年来由于检查手段的提高及对本病及早的发现,部分 PA 并无合并低钾血症,本研究 PA 组低钾血症比例为 50%,PH 组为 25%,证

实了不能以自发性低钾血症作为 PA 筛查和诊断必要条件。PA 组中尿 pH 值较 PH 组高,与以往研究一致。

自 1981 年开始使用 ARR 作为 PA 的筛查指标以来<sup>[3]</sup>,其检出率有了很大的提高。虽然众多研究建议用 ARR 比值筛选 PA,但由于醛固酮及肾素检测受很多内外因素的影响,所以其确切筛查条件及检测结果各家报道仍有不同。主要原因是此比值受 PRA 的影响较大,当 PRA 较低时,容易出现假阳性结果,很难将 PA 和低肾素状态相区别。但采取立位后,下肢的血流量增加,球旁细胞受到肾血流灌注减少的作用而分泌肾素,同时激活交感神经进一步升高肾素和醛固酮<sup>[4]</sup>,可以减少低 PRA 的干扰,同时在立位 ARR 比值的基础上,考虑基础 PAC 水平<sup>[5]</sup>,更有助于提高筛查的有效性。本研究显示:以立位 ARR(pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)>240 作为切点,特异性为 56.25%。以立位 ARR(pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)>240 且立位 PAC>150 pg/mL 作为筛查标准,其特异性为 75.00%。而同样条件,以卧位 PAC>150 pg/mL 作为筛选标准,特异性大幅提高为 96.88%。24 h 尿醛固酮对 PA 的诊断亦有帮助,但其特异性受血钾水平、钠盐摄入及服用 β 受体阻滞剂等因素影响,因为血钾低可抑制醛固酮合成,钠盐摄入过多及 β 受体阻滞剂应用会抑制 RAS 系统,减少醛固酮分泌,使检测值偏低造成一定的假阴性结果<sup>[6]</sup>。虽然有以上影响因素,但体内醛固酮及肾素分泌受昼夜节律影响,故 1 d 内检测时间变化结果亦会有不同,而 24 h 尿醛固酮测定则可以避免因为体位及检测时间变化的影响<sup>[7]</sup>,近年来也有 24 h 尿醛固酮对于诊断 PA 价值的报道<sup>[8-9]</sup>。本研究中 PA 组与 PH 组尿醛固酮有显著性差异,高尿醛固酮对于 PA 鉴别诊断有一定参考意义。有研究<sup>[10]</sup>报道,高盐摄入 3 d 后,测得尿醛固酮大于 14 μg/24 h,或醛固酮大于 15 ng/dL,同时 ARR 比值大于 20 时,诊断 PA 的敏感性为 95.00%,特异性为 75.00%。另有曾伟芳等<sup>[9]</sup>报道,24 h 尿醛固酮检测诊断 PA 最佳切割点为 12.95 μg/24 h。本研究中 PA 组尿醛固酮的中位数为 14.34 μg/24 h。PA 组立位 AAR>240(pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)且卧位 PAC>150 pg/mL 及尿醛固酮大于 10 μg/24 h 者 31 例(59.62%),诊断 PA 特异性为 100.00%。所以,立位 ARR 结合基础及尿醛固酮对 PA 诊断的准确性有很大提高。

综上所述,以立位 ARR>240(pg/mL)/(ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)且卧位血浆醛固酮大于 150 pg/mL 及尿醛固酮大于 10 μg/24 h 为标准是有效筛查 PA 的方法。

(上接第 4223 页)

新疆维吾尔族和汉族患者术后镇痛药量及效果的比较[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2013,34(12):1094-1097.

- [4] Gong HY, Qin YX, Yue XQ. Analgesic effect of dezocine combined with ropivacaine via epidural PCA on postpartum pains[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2011, 20(5):444-446.
- [5] 高清贤,袁振飞. 无线镇痛泵系统对剖宫产患者术后镇痛满意度的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(35):3964-3966.
- [6] 祁会龙. 地佐辛用于瑞芬太尼麻醉下乳腺区段切除术后镇痛的有效性和安全性探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(26):2943-2944.
- [7] 安海水,陈静地佐辛复合舒芬太尼与吗啡用于乳腺癌患者术后镇痛的临床观察[J]. 中医学报,2013,28(B08):

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 朱理敏,龚艳春,陈绍行,等. 低血钾与正常血钾原发性醛固酮增多症患者的临床特征[J]. 中华高血压杂志,2011, 19(1):43-46.
- [3] Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients[J]. Arch Intern Med, 1981, 141(12):1589-1593.
- [4] 陈绍行,杜月凌,张瑾,等. 在高血压患者中筛选原发性醛固酮增多症国人血浆醛固酮/肾素活性比值标准的探讨[J]. 中华心血管病杂志,2006,34(10):868-872.
- [5] Seiler L, Rump LC, Schulte-Mnting J, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 150(3):329-337.
- [6] Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio—a reliable screening tool for primary aldosteronism? [J]. Trends Endocrinol Metab, 2005, 16(3):86-91.
- [7] Gardner SY, Atkins CE, Rausch WP, et al. Estimation of 24 h aldosterone secretion in the dog using the urine aldosterone:creatinine ratio[J]. J Vet Cardiol, 2007, 9(1):1-7.
- [8] 施绍瑞,吴斯玮,张玫,等. 24 h 尿醛固酮在原发性醛固酮增多症中的应用[J]. 四川大学学报:医学版,2010, 41(2):354-361.
- [9] 曾伟芳,沈玉婧,李华,等. 尿醛固酮及尿醛固酮与血浆肾素活性比在原发性醛固酮增多症诊断中的价值[J]. 中华高血压杂志,2014,22(1):63-68.
- [10] 曾正陪. 内分泌性高血压的现状与诊治[J]. 临床内科杂志,2006,23(3):149-152.

(收稿日期:2015-04-24 修回日期:2015-07-06)

197-198.

- [8] Cooper L, Candiotti K, Gallagher C, et al. A randomized, controlled trial on dexmedetomidine for providing adequate sedation and hemodynamic control for awake, diagnostic transesophageal echocardiography[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(2):233-237.
- [9] 伍伟明,任建军,王欣. 改良式腰-硬联合麻醉对剖宫产产妇产科血管系统的影响[J]. 浙江临床医学,2013,15(12):1807-1809.
- [10] 梁旭东,何宝通. 地佐辛在腹腔镜手术患者术后镇痛中的应用分析[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(29):3272-3274.

(收稿日期:2015-04-17 修回日期:2015-07-06)