论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201501193

原发性醛固酮增多症诊断切点的研究及临床应用

梁 霞,王小静,余文珮,何洪波,赵志钢,倪银星,祝之明,闫振成 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所)

[摘要] **目的** 探讨原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism,PA)患者立卧位醛固酮、醛固酮/肾素比值(ratio of aldosterone/rennin, ARR)的诊断切点,提高PA诊断的准确率。**方法** 收集2006-2014年在我院诊断的PA患者45例及年龄相匹配的原发性高血压患者(essential hypertension,EH)50例。PA患者均行病理诊断,其中34例术后病理证实为肾上腺醛固酮腺瘤,11例为肾上腺皮质增生。患者均行血钾、24 h尿钾、立卧位肾素、血管紧张素Ⅱ、醛固酮、皮质醇节律、儿茶酚胺代谢产物等检测,计算ARR,利用受试者工作曲线(ROC)得到诊断PA立卧位醛固酮、ARR的最佳切点,评价不同指标诊断PA的敏感性及特异性。并比较两种不同病理结果间醛固酮及ARR的差异。**结果** PA组与EH组间性别、年龄和血压无明显差异,PA组肾素活性、血钾显著低于EH组,而醛固酮、ARR及24 h尿钾均显著高于EH组。诊断PA的立位醛固酮的最佳切点为0.221 ng/mL,敏感性(Sen)=0.561,特异性(Spe)=0.909;卧位醛固酮为0.175 ng/mL,Sen=0.829,Spe=0.795;立位ARR为19.5(ng·dL^{-1})/(ng·mL^{-1}·h^{-1}),Sen=0.878,Spe=0.955;卧位ARR为20.5(ng·dL^{-1})/(ng·mL^{-1}·h^{-1}),Sen=0.902,Spe=0.841。在PA组中肾上腺醛固酮腺瘤的ARR较肾上腺皮质增生患者高,尤其立位ARR最为明显。**结论** 立位醛固酮、ARR诊断PA的敏感性较卧位差,但特异性较强,所以临床对高血压患者行上述激素检查时应综合立卧位激素的检查结果,且其水平与病理有关。

[关键词] 原发性醛固酮增多症;醛固酮;醛固酮/肾素;诊断切点;肾上腺醛固酮腺瘤;肾上腺皮质增生

[中图法分类号] R181.32; R586.24 [文献标志码] A

Determination of optimal cut-off point for primary aldosteronism and its diagnostic value in clinical practice

Liang Xia, Wang Xiaojing, Yu Wenpei, He Hongbo, Zhao Zhigang, Ni Yinxing, Zhu Zhiming, Yan Zhencheng (Department of Hypertension and Endocrinology, Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the cut-off points for supine and upright plasma levels of aldosterone (ALD) and for ratio of ALD/rennin (ARR) in primary aldosteronism (PA), and investigate their diagnostic values to improve the diagnostic accuracy of the disease. **Methods** Clinical data of 45 patients of pathologically confirmed PA and 50 age- and gender-matched patients of essential hypertension (EH) admitted in our hospital from 2006 to 2014 were collected in this study. Histological examination indicated that 34 PA patients were confirmed as adrenal adenoma and 11 as adrenal cortical hyperplasia. Serum potassium, and 24-hour urinary potassium, corticosteroid rhythm, catecholamine metabolites, and supine and upright plasma levels of rennin, angiotensin Ⅱ and ALD were measured. Moreover, the levels of ALD and ARR were analyzed to draw the receiver operating characteristic (ROC) curve and obtain the optimal cut-off points, and access the sensitivities and specificities of those indexes. Besides, the difference of ALD and ARR were compared between 2 kinds of pathological types of PA. **Results** There was no obvious difference in gender, age and blood pressure between PA and EH groups. Serum potassium and plasma renin activity were lower in PA than

[基金项目] 重庆市科技攻关课题(CSTC2012gg-yyjs100062)

[通信作者] 闫振成,E-mail: zhenchengyan@sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150410.1509.016.html (2015-04-10)

in EH group, but ALD ARR and 24-hour urinary potassium were higher. The optimal cut-off point of upright plasma ALD was 0.221 ng/mL, with a sensitivity of 0.561 and specificity of 0.909, that of supine plasma ALD was 0.175 ng/mL with a sensitivity of 0.829 and specificity of 0.795, that of upright ARR was 19.5 $(ng \cdot dL^{-1})/(ng \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1})$ with a sensitivity of 0.878 and specificity of 0.955, and that of supine ARR was 20.5 $(ng \cdot dL^{-1})/(ng \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1})$ with a sensitivity of 0.902 and specificity of 0.841. ARR was higher in patients with adrenal adenoma than those with adrenal cortex hyperplasia, especially the upright ARR. **Conclusion** The upright ALD and ARR have lower sensitivity than the supine ones, but higher specificity. So clinician should comprehensively consider the hormone test results on both supine and upright positions for hypertensive patients, moreover the results are associated with pathologic characteristics.

[**Key words**] primary aldosteronism; aldosterone; aldosterone/renin; cut-off point; adrenal adenoma aldosterone; adrenal cortex hyperplasia

Supported by the Tackling Project of Science and Technology of Chongqing (CSTC2012gg-yyjs100062). Corresponding author: Yan Zhenceng, E-mail: zhenchengyan@sina.com

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism,PA)是临床上最常见且可治愈的继发性高血压,占高血压患者的10%左右,在难治性高血压中的比例更高,可高达20%[1]。PA的发病机制主要为醛固酮自主分泌过多导致水钠潴留,在临床上表现高血压、低血钾、尿钾排泄增多、血醛固酮增高、低肾素水平。醛固酮水平及醛固酮/肾素比值(ratio of aldosterone/renin,ARR)尽管受多种因素影响,仍是临床上最常用的筛查PA的指标[2-3],但检测方法不同,诊断价值不一。PA往往伴发顽固性高血压,目前发现PA患者并发心脑血管并发症的风险比原发性高血压患者(essential hypertension,EH)更高[4-6]。具体机制可能与醛固酮促进心肌细胞肥大、纤维化及氧化应激、炎症反应等相关[7],此外,还可导致颈动脉内膜增厚,促进动脉粥样硬化形成[8],目前临床上仅是采用既往研究推荐的ARR切点在高血压患者中筛查PA,对于此切点值是否符合本地区人群未予以进一步探讨,很多ARR低于切点值的患者被漏诊。有研究[9]使用目前推荐的切点值ARR 91 pmol/mU在顽固性高血压人群中筛查PA时,诊断的敏感性仅22.2%,部分患者被漏诊导致靶器官损害进展。因此,不同的地区需要探讨适合本地区人群的切点,提高诊断PA的准确率,尽量降低漏诊及误诊。

受试者工作曲线(ROC)常用于评价某一诊断方法准确性的重要指标。本研究应用ROC曲线分析血醛固酮、ARR比对诊断PA的准确性,且找出诊断PA上述指标的最佳切点,充分考虑患者立卧位激素检查结果,提高诊断PA的准确性,并且综合考虑患者的激素及肾上腺CT检查和病理结果,判定患者的病变类型,以指导医生诊断。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2006-2014年在我院住院的45例PA患者及50例EH患者的一般临床资料。

1.2 研究方法

收集受试者的一般情况,完善血立卧位肾素、血管紧张素、醛固酮、皮质醇节律、儿茶酚胺代谢产物等实验室检测,并行肾上腺增强CT及肾动脉CTA检查。

1.2.1 肾素、血管紧张素Ⅱ、醛固酮检查流程 所有研究对象需停用对上述激素测定有影响的药物,血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、β受体阻滞剂2周以上。血压水平较高不能耐受停药的患者可口服α受体阻滞剂或CCB类降压药。患者夜间平卧休息8 h以上,早上空腹平卧位抽取血醛固酮及肾素,之后正常活动立位2 h,再坐位休息5~15 min后抽取血肾素、血管紧张素Ⅱ、醛固酮,再分别计算立、卧位ARR。血浆肾素、血管紧张素、醛固酮均采用放射免疫分析法应用FJ-2008PS γ放射免疫技术器测定。血浆肾素活性是通过测定其将血管紧张素原催化为血管紧张素Ⅰ的速率来反应,血管紧张素Ⅱ、醛固酮则是采用竞争机制原理,首先使标准品中的血管紧张素Ⅱ、醛固酮和加入^{125}I血管紧张素Ⅱ、^{125}I醛固酮共同与一定量的特异性抗体产生竞争性免疫反应,得出各自的标准曲线,再从标准曲线上查知对应结合率的样品中的含量。

1.2.2 纳入与排除标准 纳入标准:PA组患者均表现为立卧位肾素水平降低,立卧位醛固酮、ARR比值升高,部分患者合并低血钾,手术病理证实为肾上腺醛固酮腺瘤或肾上腺皮质增生,EH组符合2010年我国高血压防治指南中确定的高血压诊断标准。排除标准:排除合并其他常见的继发性高血压,如肾动脉狭窄、肾实质性高血压、嗜铬细胞瘤、皮质醇增多症等。

1.2.3 高血压的诊断和分级 根据中国高血压防治指南2010[10]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行分析,两组间样本均

数比较采用独立样本 t 检验，用 $\bar{x} \pm s$ 表示，性别比较采用 χ^2 检验；作出的 ROC 曲线用以分析血浆醛固酮、ARR 诊断 PA 的切点，并评价它们的敏感性与特异性。

2 结果

2.1 PA 与 EH 组间资料比较

PA 组与 EH 组间性别、年龄和血压无明显差异（$P>0.05$）；PA 组立、卧位肾素活性、血钾显著低于 EH 组，而立卧位醛固酮、立卧位 ARR 及 24 h 尿钾均显著高于 EH 组，差异具有统计学意义（$P<0.001$，表 1）。

2.2 醛固酮、ARR 切点的选定

根据立、卧位醛固酮及 ARR 值绘制 ROC 曲线，立位 ARR 曲线下面积（AUC）为 0.952，95% 可信区间（95% *CI*）为 0.905 ~ 0.999；卧位 ARR 的 AUC = 0.947，95% *CI* 为 0.905 ~ 0.988；与参照线下面积 0.5 相比，差异有统计学意义（$P<0.001$）。立位醛固酮 AUC = 0.746，95% *CI* 为 0.638 ~ 0.854，卧位醛固酮 AUC = 0.854，95% *CI* 为 0.771 ~ 0.938；与参照线下面积 0.5 相比，差异有统计学意义（$P<0.001$，图 1）。

由 ROC 曲线坐标点分别确定诊断 PA 立、卧位醛固酮、ARR 的最佳切点，利用约登指数（YI = Sen + Spe − 1），计算立位醛固酮最佳切点为 0.221 ng/mL，敏感性（Sen）=0.561，特异性（Spe）=0.909；卧位醛固酮的最佳切点 0.175 ng/mL，Sen = 0.829，Spe = 0.795；立位 ARR 最佳切点为 19.5（ng · dL^{-1}）/（ng · mL^{-1} · h^{-1}），Sen = 0.878，Spe = 0.955；卧位 ARR 最佳切点为 20.5（ng · dL^{-1}）/（ng · mL^{-1} · h^{-1}），Sen = 0.902，Spe = 0.841。

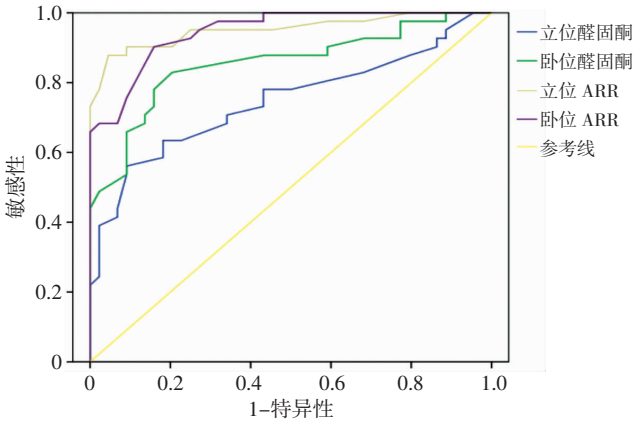


图 1 立、卧位醛固酮及 ARR 值诊断 PA 的 ROC 曲线图

2.3 肾上腺醛固酮腺瘤组及肾上腺皮质增生组间醛固酮、ARR 的比较

肾上腺醛固酮腺瘤与肾上腺皮质增生组间立卧位醛固酮无明显差异（$P>0.05$），而腺瘤组的立卧位 ARR 值明显高于增生组，且立位 ARR 间的差异有统计学意义（$P<0.05$，表 2）。

3 讨论

PA 是最常见的继发性高血压之一，且在临床上可以达到完全治愈[11]。对于 PA 患者除其高的血压水平对患者本身产生影响外，高的醛固酮也发挥不容忽视的作用，PA 患者具有代谢异常及靶器官损害的高风险[12]，因此提高 PA 诊断的准确性刻不容缓。临床上往往采用检测患者血中的醛固酮及肾素含量，再计算得到血 ARR 来诊断 PA，目前检测醛固酮的方法包括放射免疫法、化学发光法，但因化学发光法费用较高，

表 1 两组患者一般临床资料

组别	n	性别（男/女）	年龄（岁）	收缩压（mmHg）	舒张压（mmHg）	血钾（mmol/L）	尿钾（mmol/24 h 尿）
PA 组	45	19/26	45.64 ± 8.52	149.02 ± 25.17	92.00 ± 16.00	2.77 ± 0.63	56.57 ± 37.60
EH 组	50	23/27	48.54 ± 8.60	153.82 ± 20.84	88.22 ± 12.28	3.86 ± 0.47	37.19 ± 16.80
P 值		0.711	0.103	0.317	0.201	0.000	0.007

组别	n	PRA［ng/（mL · h）］		ALD（ng/mL）		ARR［（ng · dL）$^{-1}$/（ng · mL^{-1} · h^{-1}）］	
		立位	卧位	立位	卧位	立位	卧位
PA 组	45	0.98 ± 1.03	0.74 ± 0.30	0.224 ± 0.065	0.224 ± 0.056	35.17 ± 27.92	37.23 ± 27.26
EH 组	50	3.07 ± 1.99	1.87 ± 1.50	0.170 ± 0.039	0.152 ± 0.036	7.02 ± 5.45	11.45 ± 7.20
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PA 组：原发性醛固酮增多症组；EH 组：原发性高血压组；PRA：血浆肾素活性；ALD：血浆醛固酮；ARR：醛固酮/肾素比值

表 2 肾上腺醛固酮腺瘤与肾上腺皮质增生间醛固酮、ARR 的比较

组别	n	ALD（ng/mL）		ARR［（ng · dL）$^{-1}$/（ng · mL^{-1} · h^{-1}）］	
		立位	卧位	立位	卧位
醛固酮腺瘤组	34	0.222 ± 0.060	0.230 ± 0.057	41.17 ± 30.42	41.44 ± 30.10
肾上腺皮质增生组	11	0.230 ± 0.080	0.205 ± 0.050	19.56 ± 10.76	21.50 ± 5.78
P 值		0.724	0.203	0.045	0.072

探讨利用放射免疫法检测肾素、醛固酮结果而确定诊断PA的切点更适合在临床普遍使用。既往仅仅对血压水平较高且合并低血钾的年轻患者行肾素、血管紧张素、醛固酮系统检查,事实上,Mulatero等[13]发现PA中仅9%~37%的患者表现为低血钾,故多数血钾正常的PA患者被漏诊。在我们的研究中,我们利用受试者工作曲线发现立卧位醛固酮、ARR的曲线下面积均大于0.5,并找到诊断PA的卧位醛固酮、ARR最佳切点的敏感性较好,而立位醛固酮、ARR最佳切点的特异性较好,所以临床上我们可以综合考虑患者两种体位下的激素检查结果,尽量降低漏诊率及误诊率,提高诊断的准确性。同时,不同的实验室因检测手段存在差异,确定的切点没有统一的标准,很多研究在确定切点的时候仅仅靠激素检查及盐水负荷试验阳性则确诊PA[14],而在本研究中我们所有的PA患者有病理诊断金标准,找到的切点相对更准确。此外,我们找到切点较其他研究的结果偏低,考虑与方法、人群、地区差异有关,此切点更适合本地区筛查PA,如果按照其他研究确定的切点来进行筛查,则有部分患者被漏诊,而导致靶器官损害进展。

PA最常见的两种病因为肾上腺醛固酮腺瘤及特发性肾上腺皮质增生,临床上对于醛固酮腺瘤往往采用腹腔镜手术切除,术后大部分患者可治愈,血压、血钾恢复正常,靶器官损害得到改善[15]。而肾上腺皮质增生因术后容易复发,临床上倾向于选择药物治疗。但在临床上较少关于肾上腺皮质激素与病理改变关系的报道。患者行病理检查前单纯的肾上腺CT检查很难鉴别患者何种病因,为此本研究分析不同病理改变与不同体位醛固酮、ARR的关系。结果发现醛固酮腺瘤患者的ARR数值均高于肾上腺皮质增生患者,尤其以立位ARR增高明显。因此,临床医生可以通过患者的激素检查结果初步判断明确患者的病因,为进一步选择合适检测方法及治疗方案提供简便的路径。

本研究的临床意义:探讨适合筛查本地区人群诊断PA的醛固酮、ARR的切点,并充分结合患者的立卧位结果有助于提高诊断的准确性,可减少漏诊。同时还可以根据激素检查结果初步判断患者病因,指导医生制定诊断和治疗方案,具有一定的指导价值。

参考文献:

[1] Velasco A, Vongpatanasin W. The evaluation and treatment of endocrine forms of hypertension[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(9): 528.

[2] Ducher M, Mounier-Vehier C, Baguet J P, *et al*. Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: a multicentre study[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2012, 105(12): 623-630.

[3] 徐媛媛, 蒋怡然, 苏颋为, 等. 醛固酮/肾素比值在原发性醛固酮增多症筛查中的临床价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(4): 301-305.

[4] Savard S, Amar L, Plouin P F, *et al*. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study[J]. Hypertension, 2013, 62(2): 331-336.

[5] Milliez P, Girerd X, Plouin P F, *et al*. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1243-1248.

[6] Turchi F, Ronconi V, di-Tizio V, *et al*. Primary aldosteronism and essential hypertension: assessment of cardiovascular risk at diagnosis and after treatment[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(5): 476-482.

[7] Stehr C B, Mellado R, Ocaranza M P, *et al*. Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients[J]. J Hypertens, 2010, 28(10): 2120-2126.

[8] Bernini G, Galetta F, Franzoni F, *et al*. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2008, 26(12): 2399-2405.

[9] Jansen P M, van-den-Born B H, Frenkel W J, *et al*. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2014, 32(1): 115-126.

[10] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.

[11] Quinkler M, Stewart P M. Treatment of primary aldosteronism[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(6): 923-932.

[12] Chen W, Li F, He C, *et al*. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism: a meta-analysis[J]. Ir J Med Sci, 2014, 183(2): 283-291.

[13] Mulatero P, Stowasser M, Loh K C, *et al*. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(3): 1045-1050.

[14] Rios M C, Izquierdo A, Sotelo M, *et al*. Aldosterone/renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism[J]. Medicina (B Aires), 2011, 71(6): 525-530.

[15] Lin Y H, Wu X M, Lee H H, *et al*. Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2012, 30(8): 1606-1613.

(**收稿**:2015-01-26;**修回**:2015-03-26)

(编辑 冷怀明)