

原发性醛固酮增多症筛查及诊断试验的研究进展

张微² 俞芳¹ 田烁¹ 高凤玉² 肖红珍¹

1 唐山市工人医院内分泌一科 2 华北理工大学

DOI:10.32629/bmtr.v2i2.776

[摘要] 原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA, 简称原醛症)是现在公认为继发性高血压最常见原因,是一种以高血压伴(或不伴)低血钾及高血浆醛固酮水平、低血浆肾素水平为特征的综合征。原醛症最常见包含5种类型:特发性醛固酮增多症(特醛症)、醛固酮腺瘤、家族性醛固酮增多症、原发性肾上腺皮质增生及分泌醛固酮的肾上腺皮质癌及异位醛固酮分泌瘤或癌。原醛症主要亚型为特醛症,约占所有原醛症患者60%左右^[1]。研究表明,血浆醛固酮过多分泌是引起心力衰竭、肾功能受损及心肌肥厚的主要危险因素^[2]。原发性高血压(EH)患者于原醛症患者相比,后者更易更早出现心、肾、脑等多个靶器官损害。特别是醛固酮瘤患者发生脑卒中、左心室肥厚及慢性肾脏病的风险较EH患者高^[3]。经药物或手术治疗后,靶器官损害风险可明显降低。1954年Conn首次报道原醛症^[4],人们曾一直认为PA是少见病, Mossol研究发现在高血压人群中原醛症的患病率约占5%~12%,在难治性高血压患者中患病率高达20%^[4]。一项来自新加坡研究发现,在亚裔高血压人群中PA患者至少占5%^[5]。上海瑞金医院调查结果显示在中国难治性高血压人群中PA患病率为7.1%^[6]。由此推算,在中国PA并非少见病。

[关键词] 原发性醛固酮增多症; 筛查试验; 诊断试验

Research Progress on Screening and Diagnostic Tests for Primary Aldosteronism

Wei Zhang² Fang Yu¹ Shuo Tian¹, Fengyu Gao² Hongzhen Xiao¹

1 Department of Endocrinology, Tangshan Gongren Hospital 2 North China University of Science and Technology

[Abstract] Primary aldosteronism (PA) is now recognized as the most common cause of secondary hypertension, it is a syndrome characterized by hypertension with (or without) hypokalemia, high plasma aldosterone levels, and low plasma renin levels. There are five types of PA: idiopathic aldosteronism (essential aldosteronism), aldosterone adenoma, familial aldosteronism, primary adrenal hyperplasia, and aldosterone-secreting adrenal carcinoma and ectopic aldosterone secreting tumor or cancer. The main subtype of proaldehyde is special aldehyde, which accounts for about 60% of all proaldehyde patients^[1]. Studies have shown that excessive plasma aldosterone secretion is the main risk factor for heart failure, impaired renal function and myocardial hypertrophy^[2]. Patients with primary hypertension (EH) are more prone to damage to multiple target organs such as heart, kidney, and brain earlier than those with primary aldosis. In particular, patients with aldosteronoma have a higher risk of stroke, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease than patients with EH^[3]. After medical or surgical treatment, the risk of target organ damage can be significantly reduced. In 1954, Conn first reported pro-aldehyde^[4], people had always thought that PA was a rare disease, the Mossol study found that the prevalence of pro-aldehyde in hypertensive people accounted for about 5%~12%, the prevalence rate is as high as 20%^[4]. A study from Singapore found that PA patients account for at least 5% of the Asian hypertensive population^[5]. The survey results of Shanghai Ruijin Hospital show that the prevalence rate of PA is 7.1% among people with refractory hypertension in China^[6]. Based on this calculation, PA is not uncommon in China.

[Keywords] primary aldosteronism; screening test; diagnostic test

原醛症的诊断分为筛查、确诊,分型3个环节,筛查是PA诊断起始环节,筛查试验没有得到广泛重视和认识是PA漏诊率高主要原因。PA筛查试验纳入血浆醛固酮/肾素活性(ARR)后,PA检出率从不足1%提升到10%左右^[7]。目前多个国家及国际指南均推荐通过在高危人群中测定ARR进行PA的筛查^[8]。尽管目前ARR检测体位、时间、药物、血钾等检验前影响因素已得到较好控制,但其测定存在一些不可避免固有缺陷,如年龄、性别等,使原醛筛查的诊断界值和策略差异甚大。目前ARR是一个非标准化的筛查方法,指南中尚无关于性别、年龄相关切点值,需要进一步研究。临床上原醛症的确诊试验主要包括4种,分别为卡托普利试验、生理盐水输注试验、口服高钠饮食、氟氢可的松试验^[9]。多种因素均影响筛查及确诊试验,本文旨在分析原醛症筛查及诊断试验的研究进展,对各个影响因素对于PA诊断作用进行探讨和思考,以助于进一步更好认识PA,提高PA诊断效率。

1 原醛症的筛查

1.1 放射免疫法测定肾素活性(PRA)

Boyd和Harber最早提出该法,目前已有近半个世纪使用历史^[10],使用原理是血浆PRA水平通过测量血管紧张素I产生速率来反应。待测样本均分为2份,一份直接与血管紧张素I抗体反应,另一份在37℃恒温条件下放置数小时,在肾素作用下将血管紧张素原充分转变为血管紧张素I,再与其抗体反应^[11]。该方法存在一些弊端:测定过程繁杂,测定时间冗长;低水平PRA需要延长孵育时间(当PRA低至0.6 ng·ml⁻¹·h⁻¹,需要孵育18h才能检出^[11]);对于孵育过程湿度、PH值要求严格;此外放免法测定PRA为手工操作,难以实现标准化。

1.2 放射免疫法测定肾素浓度(PRC)

因PRA仅能间接反应肾素水平, Saton等学者提出使用制备肾素单克隆抗体方法直接测定肾素水平^[12]。但目前对该方法结论不一致,与PRA相比是否具有更高的灵敏度、特异度及准确性尚无定论^[13]。该法未取得国家食品药品监督管理局认证,不能应用于临床。

1.3 全自动化学发光法测定

PRC该法原理基于双抗体法, 抗体特异性优于放免法。位于固相表面的捕获抗体可以识别肾素及前肾素, 另一个检测抗体对于肾素有专一性, 该抗体由化学发光试剂标记, 肾素浓度与发光强度成正比^[14]。Dorrian等^[15]对266名PA患者血浆标本分别采用化学发光法测定PRC和放免法测定PRA, 结果显示: PRC与PRA相关系数为0.93, $P < 0.05$ 。Morganti等多项研究也认为PRC和PRA具有良好的相关性^[16]。中国医学科学院马文君通过对132例高血压患者同时测定PRC和PRA发现两者特异性分别为93.9%和93.2%, 得出全自动化学发光法测定PRC操作简单重复性好, 且对PA的诊断效能与放免法测定PRA相当, 可以代替放免法测定PRA用于PA的筛查^[17]。该法已得到国家食品药品监督管理局认证, 可用于临床。

1.4 醛固酮(PAC)的测定

醛固酮作为一种盐皮质激素, 能促进肾脏钠水重吸收及钾的排泄, 对维持水盐平衡起到重要作用。PA患者血浆醛固酮水平升高, 因此测定醛固酮水平对诊断原醛症亦有重要作用。PAC的测定包括放免法及全自动化学发光法, 后者操作简便、自动化、耗时短、预编程^[18]。

1.5 醛固酮/肾素比值的测定

Dunn等于1976年首次提出同时测量PRA和PAC, 计算PAC/PRA的比值(即ARR), 并将其作为有效筛查原醛症的一种试验^[18]。日本研究者Hiramatsu等于1981年第一次通过ARR来筛查原醛症, 发现把ARR值作为筛查原醛症的指标, 其灵敏度、特异度和均优于单测定醛固酮浓度或肾素活性^[19]。2016年醛固酮肾素比值(ARR)被美国内分泌学会原醛诊疗指南推荐为临床筛查原醛症最可靠手段^[20]。目前多项研究表明, 由于药物、体位、性别及年龄许多因素影响, ARR切点值不尽相同, 大都集中在20-40ng·dl⁻¹/ng·ml⁻¹·h⁻¹范围内。当ARR使用单位不同时, 其切点值范围与会发生改变。计算ARR值时以血浆肾素活性ng·ml⁻¹·h⁻¹和醛固酮ng/dl为单位时, ARR超过25为可疑, 超过50则原醛症可能性大。华西医院赵铁耕等通过对100例PA患者及61例EH患者的研究发现, 可选用立位ARR≥36.61作为门诊筛查PA的参考值^[21]。广西医科大学吴昱通过对87例EH患者和91例PA患者的观察发现立位ARR诊断效率较卧位ARR诊断效率差, 卧位ARR=30诊断价值最大^[22]。唐山市工人医院吴冰等通过对33例PA患者及222例EH患者的研究建议将ARR=25作为PA初筛的最佳临界值。

近年来, Gruson等和Perschel等研究发现通过全自动化学发光免疫法直接测定血浆醛固酮和肾素浓度比值, 所得结果并不被血管紧张素原等因素干扰, 相比较于放射免疫法, 化学发光法更有优势。且已有研究表明两种检测方法所得出的效果具有相似性。醛固酮/肾素活性比值与醛固酮/肾素浓度比值诊断效果相当, 后者更具有显著优势。立位醛固酮/肾素浓度比值筛查在美国指南推荐中的最佳切点值范围2.4-4.9ng·dl⁻¹/mU·L⁻¹; 国内重庆医科大学附属第一医院李启富等研究表明, 筛查切点为2.0ng·dl⁻¹/mU·L⁻¹敏感性更好。为了有效提高PA诊断效率, 2016年美国内分PA指南提出课次用直接血浆肾素浓度(DRC)来进行PA筛查, DRC不受血管紧张素影响, 不需冰浴, 目前报道该技术稳定性好, 敏感度及特异度分别为84%和100%。

2 原醛症的诊断

2.1 原醛症确诊试验目前公认的有四种:

第一, 卡托普利试验: 卡托普利在肾素水平很高也可以抑制醛固酮分泌, 原理是通过抑制血管紧张素转换酶降低血管紧张素II产生。患者于坐位或立位1h后口服卡托普利25-50mg, 分别测定记录服药前、服药后1h、服药后2h肾素、活性及皮质醇水平, 患者于测量过程中均保持坐位。试验后醛固酮水平下降大于30%为正常人, 醛固酮水平不被抑制则为原醛症患者。该试验安全性高, 但特异性及敏感性均低于其他三项确诊试验, 同时试验结果中假阴性较多, 有些醛固酮水平可被抑制的为特发性醛固酮增多症患者^[21]。陈适

等通过对EH患者222例, 嗜铬细胞瘤患者28例, 特醛症患者246例及醛固酮分泌瘤患者178例分析后发现经过卡托普利试验之后的ARR的敏感性及其特异性分别为88.7%和84.8%, ARR=46.2可作为切点值。王立雪, 母义明等通过对96例PA患者及45例EH患者的研究后发现卡托普利试验中服药2h后ARR=42.2敏感性和特异性分别为76.7%和95.3%, 对于PA的诊断价值最大。

第二, 生理盐水输注试验: 患者进行该试验前需卧床休息1h, 然后于4h内静脉滴注生理盐水2L, 保证试验时间在早上8:00-9:00之间完成, 输注前后均需测定肾素、醛固酮活性、皮质醇及血钾水平, 原醛症诊断明确需要输注后醛固酮>10ng/dl。国内外有不少专家进行研究, 但其切点值尚无统一标准, 但大多数都集中于5-10ng/dl, 并且有研究报道, 坐位较卧位试验敏感性更高。Ahmed于2014年发现卧位生理盐水输注试验较立位生理盐水输注试验敏感性低, 后者敏感性高达96%。王立雪, 母义明等对72例PA患者和44例EH患者研究后发现该试验对PA诊断价值以试验后血浆醛固酮/肾素活性最高, 其敏感性及其特异性分别为83.6%和88.6%。对于血压难以控制、低钾血症及心功能不全患者不应进行该试验。

第三, 口服高钠饮食试验: 患者需3天内保证每日口服钠大于200mmol, 同时维持血钾水平处于正常范围, 测定试验第3至4天24小时尿的尿醛固酮水平, 尿钠>200mmol/h、肾功能正常时, 排除原醛症标准为24h尿醛固酮<10ug/24h。根据梅奥医学中心数据24h尿醛固酮>12ug/24h, 克利夫兰医学中心数据24h尿醛固酮>14ug/24h可诊断为原醛症。但该试验不应再严重高血压、严重低血钾症、肾功能不全、心功能不全、心律失常的患者中进行。

第四, 氟氢可的松试验: 0.1mg氟氢可的松每6小时口服一次, 连续4天, 此期间保持血钾在4.0mmol/L。第4天上午10:00测定肾素、醛固酮活性, 醛固酮>6ng/dl则原醛症诊断明确。该方法被认为是诊断试验中准确率最高的, 但该试验价格昂贵、操作繁琐, 同时伴有低血钾风险, 且国内无氟氢可的松, 不能进行试验。

2.2 原醛症筛查及诊断相关影响因素

2.2.1 血钾水平在对可疑PA患者进行筛查及确诊试验前需保持血钾维持在正常水平, 也不能因为血钾水平正常忽略PA筛查, 有约6%的PA患者血钾正常^[3]。上海交通大学朱理敏通过对408例PA患者(108例血钾正常, 300例低血钾)观察发现腺瘤患者在低血钾组中比例高(48.1%比32.1%), 皮质增生患者在正常血钾组中比例高(61.3%比47.1%)。

2.2.2 药物在对可疑PA患者进行筛查及确诊试验前, 停用对ARR影响较大的药物, 利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、甘草提煉物等至少4周, ACEI类、ARB类、CCB类、β受体阻滞剂、中枢α2受体阻滞剂、非甾体类抗炎药、避孕药等药物需停用至少2周。如患者不能耐受血压情况, 可用α受体阻滞剂或非二氢吡啶类控制血压^[1]。

2.2.3 体位当被检者处于不同体位时, 下肢血流量会产生变化, 球旁细胞受到血流量灌注变化的影响, 导致分泌肾素的水平发生变化, 激活了交感神经, 会使ARR及PAC水平升高, 可能会影响PA的检出率。北京解放军总医院母义明等通过对85例PA患者及155例EH患者的回顾性研究发现立位ARR的最佳切点值为26.77ng·dl⁻¹/ug·l⁻¹·h⁻¹, 卧位ARR的最佳切点值为61.64ng·dl⁻¹/ug·l⁻¹·h⁻¹。上海瑞金医院朱理敏等通过对52例PA患者及32例EH患者的回顾性研究发现以立位ARR>240pg·ml⁻¹/ng·ml⁻¹·h⁻¹同时卧位醛固酮>150pg/ml时筛查PA的准确率最高。中山大学鄧国书通过对31例PA患者、242例EH患者及145名健康志愿者测定立位1h PAC、PRA和PRC, 发现测定PRA和PRC在高血压患者中进行PA的诊断效果相当, 立位1h测定的ARR具有最佳筛查效率, 最佳切点为42.36ng·dl⁻¹/ng·dl⁻¹, 其敏感性和特异性分别达到87.10%和93.75%。新疆医科大学第一附属医院祖拉提·库尔班等对216例怀疑为PA的患者进行

了回顾性分析发现卧位PAC在PA筛查的准确率较高。

2.2.4糖脂代谢目前为止,已有大量研究结果表明,原醛症患者与原发性高血压患者相比更易发生脑卒中、心肌梗死和肾脏疾病,同时更易合并糖脂代谢紊乱、睡眠呼吸暂停综合征等。在原醛患者中,由于水钠潴留,常常伴随超重、肥胖的临床表现。身体质量指数(BMI)=体重/身高²,其中BMI在18.5~23.9kg/m²为正常体质量,24.0~27.9kg/m²为超重,≥28kg/m²为肥胖。张瑜等通过对就诊于新疆维吾尔自治区人民医院高血压诊疗中心的原醛患者633例(其中肥胖组246例,非肥胖组387例)的回顾性分析发现肥胖的原醛症患者更易出现糖脂代谢紊乱,更易发生睡眠呼吸暂停综合征及脂肪肝。Widimsky等研究发现PA患者存在胰岛素抵抗,即较低的葡萄糖利用率和胰岛素敏感指数。北京协和医院曾正陪等通过对103例肾上腺皮腺瘤,75例特醛症及56例代谢综合征患者的回顾性分析发现PA患者大多存在胰岛素抵抗,且特醛症患者更易合并胰岛素抵抗。

2.2.5年龄肾素也叫血管紧张素原酶,是由肾小球旁复合体的球旁颗粒细胞释放分泌的一种蛋白水解酶,为肾素-血管紧张素系统的重要组成部分。Bass等发现醛固酮与肾素浓度均随年龄增加而降低,年龄>50岁人群两者下降幅度更为明显,但二者呈同向变化,故ARR受年龄影响不显著。Funder研究发现,当PA患者年龄>65岁时,肾素降低的程度较醛固酮大,会导致ARR升高。ARR目前被认为是筛查PA最可靠指标,然而,在年长人群中,通过ARR筛查PA的准确性随着年龄的上涨而下降,影响了PA筛查的准确率。Abulikemu等通过对216例PA患者及657例非PA受试者的研究中发现在年龄≥50岁的高危人群中筛查PA时ARR标准应该定得高些。尤其是年龄≥60岁的高危人群,在筛查时若取醛固酮浓度绝对值,将有助于提高其准确性。

2.2.6性别。既往认为,PA在女性中的发病率较在男性中的高,且不同性别患者具有不同的临床特点。但对于性别对PA筛查试验的作用尚无定论。PA诊断的专家共识中指出,对于女性患者来说,处于月经前期及排卵期时,其测定的ARR值较同龄男性高,特别对于处于黄体期的女性患者,如果采用放免法测定ARR值时可能会出现假阳性的情况^[1]。Ahmed等发现当用血浆肾素浓度计算ARR时女性大于男性,月经期与黄体期更显著。James等通过对健康人群长达9年的随访发现,在排除年龄及种族因素影响后,男性血浆肾素浓度比女性高27%,血浆醛固酮浓度在女性月经期及排卵期与男性无明显差异,但黄体期则高于男性。Pizzolo等研究结果表明血浆醛固酮浓度不存在性别差异,但Miller等研究显示血浆醛固酮浓度男性显著高于女性。薛廷辉等通过对134例PA患者(男64例,女70例)的回顾性分析发现男性PA患者和女性PA患者相比更早出现心、脑、肾等靶器官损害。因此对于患有顽固性高血压的男性患者应注意排查PA。

2.2.7其他因素。多国学者的今年研究表明,原醛症患者的筛查与诊断试验的影响因素还包括采血时间、采血方法、最近饮食情况、病理类型、肌酐水平、尿醛固酮水平等诸多影响因素。

2.2.8展望。随着人们对与原醛症认识的不断增加,筛查试验与确诊试验在临床中得到了更为广泛的应用,但是对于诸多会对筛查和诊断试验产生影响的因素的认识还不够充分,这就需要进行更进一步的研究。更好地了解这些因素对于筛查和确诊试验的作用,有助于更好地提高原醛症的诊断率,未来,我们还需要对影响原醛症筛查和诊断试验的各种因素进行更为深入的了解,以期为提高原醛症的筛查与诊断率做出努力,使原醛症所导致高血压得到有效控制,减少靶器官损害的发生率,减少靶器官损害的发生率,改善患者生活质量。

【参考文献】

[1]中华医学会内分泌学分会肾上腺学组.原发性醛固酮增多症诊断

治疗的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(3):188-195.

[2]Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension:pheochromocytoma and primary aldosteronism[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2007, 8 (4):309-320.

[3]Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism?Pro[J].Hypertension,2007, 50 (3): 447-453; discussion 447-453.

[4]Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease[J]. Hypertension, 2003,42(2):161-165.

[5]许红峰,朱理敏.原发性醛固酮增多症筛查诊断影响因素的分析[J].重庆医学 2015,10(44):4224-4226.

[6]李启富,曾正陪.对原发性醛固酮增多症筛查和确诊试验的再认识[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(06):447-450.

[7]邹辣,杨淑敏,李启富.血浆肾素浓度测定在原发性醛固酮增多症筛查中的意义[J].中华内分泌外科杂志,2017,011(003):245-248.

[8]宋颖,杨淑敏,何文雯,等.原发性醛固酮增多症确诊试验诊断价值的比较[J].中华内科杂志,2018,57(4):294.

[9]James GD, Sealey JE, Müller F, et al. Renin relationship to sex,race and age in normotensive population[J]. J Hy pertens,1986,4(5):387-389.

[10]马文君.两种检测方法在原发性醛固酮增多症筛查中的比较[J].中国循环杂志,2016,8(31):137.

[11]李溪月,程庆丰.影响原发性醛固酮增多症筛查试验准确性的因素探讨[J].现代医药卫生,2016,32(17):2685-2688.

[12]Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity y ratio in primary aldosteronism[J]. Hypertension, 2002, 40(6): 897-902.

[13]Galen FX,Devasux C,Atlas S,et al. New monoclonal antibodies directed against human renin. Powerful tools of the investigation of renin system[J]. J Clin Invest,2004,74(3):723-725.

[14]李芳,谢小英,赵铁耕.醛固酮/肾素比值联合低肾素水平诊断原发性醛固酮增多症的准确性[J].四川大学学报,2010,41(3):501-504.

[15]吴昱.醛固酮与肾素活性的比值在原发性醛固酮增多症的诊断价值研究[D].广西:广西医科大学,2017.

[16]吴冰,俞芳,田卫,等.血浆醛固酮/肾素浓度比值诊断原发性醛固酮增多症的价值[J].检验医学,2019,2(34):130-135.

[17]Gruson D, Maisin D, Lison P, et al. Two-site automated chemiluminescent assay for measurement of immunoreactive renin[J]. Biomarkers,2011,16(7):605-609.

[18]杨建梅,郭晓蕙.原发性醛固酮增多症的诊治进展[J].临床荟萃,2016,4(21):595-598.

[19]李启富.原发性醛固酮增多症的诊断难点[J].中华内科杂志,2015,2(23):101.

[20]鄢国书.高血压人群中进行原发性醛固酮增多症的筛查及醛固酮对脂肪细胞胰岛素信号转导通路的影响[D].中山大学,2010.

[21]宋颖,杨淑敏,何文雯,等.原发性醛固酮增多症确诊试验诊断价值的比较[J].中华内科杂志,2018,57(4):294.

[22]陈适,曾正陪,宋爱玲,等.卡托普利试验在原发性醛固酮增多症诊断中的应用[J].中华内科杂志,2017,56(6):402-408.

通讯作者:

俞芳(1968-),女,河北唐山人,汉族,研究生,研究方向:内分泌与代谢病。