

· 临床研究 ·

原发性醛固酮增多症筛查阳性率的现状研究

刘雨晴,王敏,邱雪婷,马国栋,计铭钰,孙敏*

南京医科大学第一附属医院内分泌科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:描述血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)与醛固酮肾素活性比值(aldosterone to renin ratio, ARR)的个体内变异,调查基于现行指南和专家共识推荐的PAC和ARR切点原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)筛查阳性率现状。方法:从2017年4月—2021年3月南京医科大学第一附属医院内分泌科确诊的PA患者中选取具有在不同日期2~4次PAC和ARR检测结果者80例,分析每个研究对象PAC和ARR的个体内变异系数(coefficient of variation, CV)和百分比差异。使用指南推荐阈值:PAC < 10、15、20 ng/dL; ARR < 20、25、30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)],分别量化低于阈值的单次、平均PAC以及ARR的PA患者占总人数的百分比。结果:80例研究对象共有182次立位血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)和PAC测量结果。PAC和ARR的CV为19.74%和26.11%;百分比差异为41.78%和52.22%。35.0%、75.0%、93.7%的研究对象至少有1次PAC分别低于10、15、20 ng/dL; 10.0%、37.5%、72.6%的研究对象至少有2次PAC分别低于10、15、20 ng/dL。17.5%、26.3%、36.3%的研究对象至少有1次ARR分别低于20、25、30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)]; 5.0%、6.3%、6.3%的研究对象至少有2次ARR分别低于20、25、30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)]。结论:PA的PAC和ARR因多重因素影响,个体内变异大,单次筛查值低于指南推荐阳性切点比例高,易致PA筛查假阴性率高。对疑似PA患者多次筛查及通过重新校准PA筛查的方法和切点,纳入更宽松的PAC和ARR筛查阈值,有助于显著提高PA的诊断率。

[关键词] 原发性醛固酮增多症;醛固酮;血浆醛固酮肾素活性比值;个体变异

[中图分类号] R586.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)10-1426-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20221012

Research on present situation of positive rates screening for primary aldosteronism

LIU Yuqing, WANG Min, QIU Xueting, MA Guodong, JI Mingyu, SUN Min*

Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To describe the intra-individual variation of plasma aldosterone concentration (PAC) and aldosterone to renin ratio (ARR), and to investigate the current situation where positive rate of primary aldosteronism (PA) is based on cut-off values guideline recommended. **Methods:** Eighty PA patients diagnosed in the Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from April 2017 to March 2021 who have 2~4 separated PAC and ARR results on different date were enrolled to calculate the intra-individual coefficient of variation (CV) and percentage difference of PAC and ARR. The percentage of PA patients with single average PAC and ARR below the recommended {PAC < 10, 15, 20 ng/dL; ARR < 20, 25, 30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)]} were analyzed. **Results:** Totally 182 plasma renin activity (PRA) and PAC measurements from 80 subjects were collected. CV of PAC and ARR was 19.74% and 26.11% respectively, the percentage difference was 41.78% and 52.22%. 35.0%, 75.0%, 93.7% subjects had at least one measurement of PAC lower than 10, 15, 20 ng/dL respectively; 10.0%, 37.5% and 72.6% subjects had at least twice PAC lower than 10, 15, 20 ng/dL respectively. 17.5%, 26.3%, 36.3% subjects had at least one ARR lower than 20, 25, 30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)] respectively; 5.0%, 6.3%, 6.3% subjects had at least twice ARR lower than 20, 25, 30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)] respectively. **Conclusion:** The PAC and ARR in PA vary greatly in individuals on account of multiple factors. The proportion of single screening values below the positive cut-off values guideline recommended is relatively high, which may lead to false negative rate of PA screening. For suspected patients, screening repeatedly, recalibrating PA screening cut-off point and bringing wider PAC and ARR

[基金项目] 江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016585)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drsunm@163.com

screening thresholds can improve PA diagnosis rates significantly.

[Key words] primary aldosteronism; aldosterone; aldosterone to renin ratio; individual variation

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(10): 1426-1431]

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是一种由肾上腺皮质自主分泌醛固酮,临床以高血压为主要表现,可伴有低血钾的疾病^[1],是继发性高血压最常见形式。相关研究证实,随着高血压的严重程度增加,PA患病率增高,在新诊断高血压人群中的患病率为4%^[2],在一般高血压人群中的患病率为5.9%^[3],在难治性高血压中为15%~20%^[4]。PA不仅患病率高,同时危害性更大,研究表明,与年龄和血压相当的原发性高血压(essential hypertension, EH)患者相比,PA患者发生靶器官损伤和心血管事件的风险明显更高^[5]。PA患者及时得到确诊和针对性治疗,包括肾上腺切除术和个体化使用醛固酮受体拮抗剂,不仅能够有效控制血压,更可以显著降低靶器官损害和心血管事件的发生。因此,早期诊断和治疗PA非常重要。

尽管调查显示PA患病率远高于预期,但是其诊断率很低。国外一项Meta分析显示初级保健中心和转诊中心的PA筛查率分别为3.2%~12.7%和1.0%~29.8%^[6]。PA筛查的第一步是测定患者的血浆肾素活性(plasma rennin activity, PRA)或者肾素浓度及血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC),计算醛固酮肾素比值(aldosterone to renin ratio, ARR)。ARR假阴性会不适当地排除PA诊断,从而影响PA确诊率。目前国内指南和专家共识推荐的PA筛查标准为 $ARR \geq 30(\text{ng/dL})/[\text{ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})]$ 、低PRA $[PRA \leq 1.0 \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})]$ 和 $PAC \geq 15 \text{ ng/dL}$ ^[7],国外推荐PA筛查标准为低PRA $[PRA \leq 1.0 \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})]$ 和 $PAC \geq 10 \text{ ng/dL}$ ^[8],但是各研究中心定义的筛查标准各不相同,ARR筛查标准从20~50 $(\text{ng/dL})/[\text{ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})]$ 不等,PAC筛查切点阈值低至9 ng/dL,高达16 ng/dL^[9]。

哈佛医学院附属医院新近研究显示,在确诊PA的难治性高血压患者中,近1/4的患者 $PAC < 10 \text{ ng/dL}$ ^[10]。如果在筛查过程中,仅以一次PAC或ARR低于常规诊断阈值而排除PA,势必造成大量假阴性结果。目前PA筛查的临床现状是各医院采样流程、标本管理、检测方法不同,对于轻度高血压患者可以进行降压药物洗脱,但多数转诊至内分泌

科的高血压患者使用降压药物种类繁多,不能轻易进行药物洗脱,无法避免各种混杂因素对PAC的影响。所以,为了评估目前我国《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版)》推荐的PA筛查切点在临床应用中的实际情况,本研究对南京医科大学第一附属医院内分泌科确诊的PA患者多次立位测量的PAC和ARR结果进行分析,依据不同PA筛查切点调查其筛查指标的个体内变异情况及针对现行诊断阈值的阳性率。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2017年4月—2021年3月南京医科大学第一附属医院内分泌科确诊的PA患者80例。本研究通过医院医学伦理委员会审查,所有参与者均签署知情同意书。纳入标准:①符合《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版)》确诊PA的标准^[7];通过 ≥ 1 种确诊试验诊断PA或者对于低肾素、合并自发性低血钾且醛固酮 $> 20 \text{ ng/dL}$ 的患者可直接诊断PA;②在不同日期对醛固酮和肾素进行了2~4次的立位测量;③肾素测量值被抑制,即血浆肾素活性 $\leq 1.0 \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})$ 。排除标准:①不符合《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版)》确诊PA的标准^[7];②醛固酮和肾素立位配对测量次数 < 2 次;③肾素测量值 $> 1.0 \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})$;④患者在服用醛固酮受体拮抗剂或上皮钠通道抑制剂期间测得的肾素或醛固酮;⑤患者在两次测量之间开始使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂,所有后续的测量值均被排除在外。

1.2 方法

1.2.1 观察指标

年龄、性别、体重指数、收缩压、舒张压、血清 K^+ 、血清肌酐、降压药种类、醛固酮测量数、PRA、PAC、ARR、肾上腺CT、治疗方式、治疗结果。

1.2.2 检测方法

所有研究对象均于清晨起床保持非卧位状态2 h,静坐5~15 min后采集肘静脉血(早晨9点前完成),于本院核医学科应用放射免疫法(试剂盒购自

北京北方生物技术研究所,批内变异系数 $<10\%$,批间变异系数 $<15\%$)检测PRA、PAC。

1.3 统计学方法

统计学处理由SPSS 23.0和GraphPad Prism 9.0软件操作。采用Kolmogorov-Smirnov检验资料是否正态分布,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)和Kruskal-Wallis检验。计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象临床特征、激素水平基线值及影像学表现、治疗方式占比

80例PA患者年龄为 (53.81 ± 12.63) 岁,52.5%的患者为男性,血清肌酐中位数为 $69.40(59.53, 83.88) \mu\text{mol/L}$ 。尽管研究人群平均使用了1种抗高血压药物,收缩压 $[146.50(135.00, 159.00) \text{mmHg}]$ 及舒张压 $[(86.64 \pm 14.49) \text{mmHg}]$ 仍高于正常;并且血清 K^+ 平均值 $[(3.51 \pm 0.55) \text{mmol/L}]$ 偏低;PAC和PRA的测量次数中位数为2次;所有研究对象的平均PAC $[150.72(123.15, 187.36) \text{ng/dL}]$ 和ARR中位数 $[74.91(47.79, 157.40)] (\text{ng/dL})/[\text{ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})]$ 显著升高,PRA中位数 $[0.23(0.13, 0.40) \text{ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})]$ 偏低,与PA诊断一致。71.3%的研究对象影像学表现为单侧肾上腺病变,27.5%是双侧肾上腺病变。大部分患者 $[52(65.0\%)]$ 进行手术治疗,其中20例有术后生化随访结果,37例有临床随访结果,根据原发性醛固酮增多症手术结果(primary aldosteronism

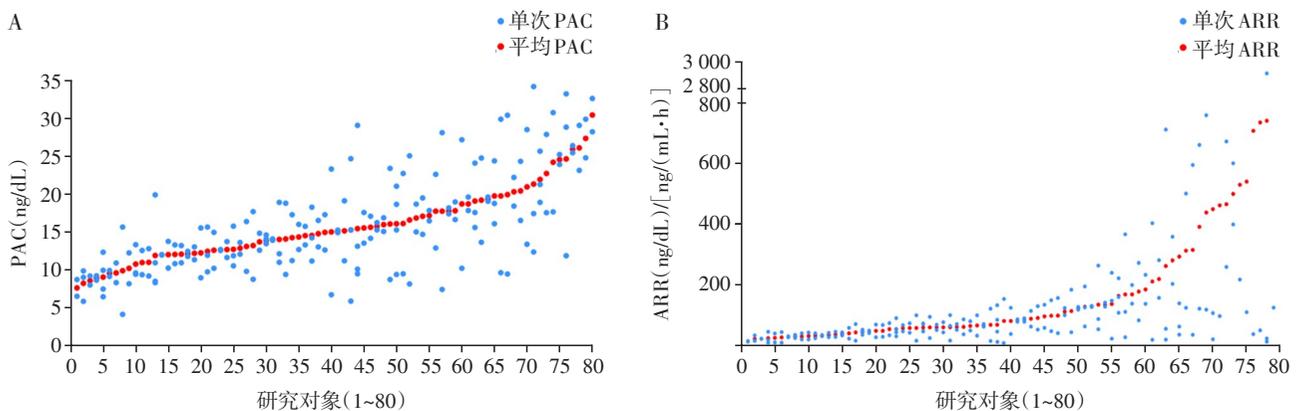
surgical outcome, PASO)评分,12例(60.0%)患者获得生化缓解,35例(94.6%)患者获得临床缓解。

2.2 PAC、ARR分布散点图及不同筛查阈值与PAC、ARR个体内变异关系

纳入的80例PA共有182对PRA和PAC的测量值,通过散点图描记PAC和ARR连续测量的个体内变异性(图1),计算每个研究对象PAC和ARR的个体内变异系数(CV,定义为标准差/均数)和百分比差异 $[(\text{个体内的最高值}-\text{最低值})/\text{均数}]$ 。使用公认的阈值 $\{\text{PAC} < 10、15、20 \text{ng/dL}; \text{ARR} < 20、25、30 (\text{ng/dL})/[\text{ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})]\}$,分别量化了低于阈值的单次、平均PAC以及ARR的PA患者占总人数的百分比。

单次PAC测量范围为 $4.13 \sim 34.27 \text{ng/dL}$ 。PAC的CV为19.7%(0.2%~58.3%),百分比差异为41.8%(0.4%~126.9%)。35.0%、75.0%、93.7%的研究对象至少有1次PAC分别低于10、15、20 ng/dL;10.0%、37.5%、72.6%的研究对象至少有2次PAC分别低于10、15、20 ng/dL;10.0%、48.8%、83.8%研究对象的PAC平均值分别低于10、15、20 ng/dL(表1)。

与PAC相比,ARR具有同样高的个体变异,80例PA研究对象的单次ARR在 $8.73 \sim 2\,913.00 (\text{ng/dL})/[\text{ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})]$ 。ARR的CV为26.1%(1.5%~169.3%),百分比差异为52.2%(2.9%~391.5%)。17.5%、26.3%、36.3%的研究对象至少有1次ARR分别低于20、25、30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)];5.0%、6.3%、6.3%的研究对象至少有2次ARR分别低于20、25、30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)];1.3%、5.0%、8.8%研究对象的ARR平均值分别低于20、25、30 (ng/dL)/[ng/(mL·h)](表1)。



A: PAC分布散点图;B:ARR分布散点图;所有研究对象均有2~4次的配对PAC及PRA测量;研究对象1~80按平均PAC/ARR大小排列。

图1 PAC及ARR分布散点图

Figure 1 Scatter plot of PAC and ARR distribution

表1 不同筛查阈值与PAC或ARR的个体内变异关系

Table 1 Intraindividual variability of PAC or ARR in relation to different screening thresholds

至少1次	百分比 (%)	至少2次	百分比 (%)	平均值	百分比 (%)
PAC < 10 ng/dL	35.0	PAC < 10 ng/dL	10.0	PAC < 10 ng/dL	10.0
PAC < 15 ng/dL	75.0	PAC < 15 ng/dL	37.5	PAC < 15 ng/dL	48.8
PAC < 20 ng/dL	93.7	PAC < 20 ng/dL	72.6	PAC < 20 ng/dL	83.8
ARR < 20 (ng/dL)/[ng/(mL·h)]	17.5	ARR < 20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	5.0	ARR < 20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	1.3
ARR < 25 (ng/dL)/[ng/(mL·h)]	26.3	ARR < 25(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	6.3	ARR < 25(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	5.0
ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	36.3	ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	6.3	ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	8.8
PAC/ARR单次测量数量	182	PAC变异系数	19.7	PAC百分比差异	41.8
ARR单次测量数量	182	ARR变异系数	26.1	ARR百分比差异	52.2

2.3 不同PAC或ARR水平亚组临床特征、激素水平、影像学表现及治疗方式比较

分别根据患者的平均PAC和ARR三分位数分为3个亚组,比较不同平均PAC或ARR水平亚组之间的相关指标。

80例研究对象根据平均PAC三分位数分为 < 13.09 ng/dL、13.09~17.12 ng/dL、>17.12 ng/dL 3个亚组,结果显示,3组未发现与PAC的个体变异相关的临床特征、激素水平、影像学表现及治疗方式,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

80例研究对象根据平均ARR三分位数为 < 59.58 (ng/dL)/[ng/(mL·h)]、59.58~135.38 (ng/dL)/[ng/(mL·h)]、>135.38(ng/dL)/[ng/(mL·h)] 3个亚组,结果显示,3组中治疗方式差异有统计学意义($P < 0.05$),即3个亚组内,经过确诊和分型诊断后,第一亚组内适合醛固酮受体拮抗治疗者占比更高,第二、三亚组适合手术治疗者占比更高。

2.4 不同血钾状态下,不同筛查阈值与PAC、ARR个体内变异关系

当限制血钾 ≥ 3.5 mmol/L时获得配对PAC和ARR,符合纳入标准的研究对象从80例降至34例,PAC和ARR单次测量数量减少至74次,PAC变异性较前相仿,ARR变异性增加。而无论是PAC还是ARR,低于设定阈值的患者占比较前均增加(表2)。分析血钾 < 3.5 mmol/L时的配对PAC和ARR,PAC及ARR变异性增加,仍有较高比例研究对象的PAC及ARR低于现行指南推荐阈值(表2)。

3 讨论

面对PA诊断率低的现状,本研究回顾性分析了单中心确诊为PA患者筛查指标的个体变异,发现针对常用的高、中、低筛选切点,PA患者多次筛查

PAC和ARR均有较高比例者低于现有指南或专家共识推荐的阳性阈值。现状调查显示,35% PA患者至少有1次筛查时的PAC不到10 ng/dL,近20% PA患者至少有1次筛查的立位ARR低于20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]。本研究为回顾性研究,研究对象为经过确诊试验,符合目前指南或专家共识标准的PA患者,且患者按照PA治疗后,随访中病情得到明显改善。本研究不包括缺乏筛查及1次筛查阴性被排除诊断的潜在PA患者,因此,本研究只是对PA患者的PAC和ARR个体内变异的保守估计。从临床角度看,如果仅依赖于单次筛查评估,部分实际为PA的患者可能已被排除诊断。

本研究扩展了先前的研究,为重新校准PA筛查阈值提供了理论基础。Tanabe等^[11]曾报道过PA筛查指标的高度变异性。近些年,虽然醛固酮和肾素检测方法有了更新,检测变异度减小,然而新近Yozamp等^[12]研究仍旧提示仅依赖单个PAC或ARR测定筛查PA缺乏精确性;相反,至少2次或更多次重复测量可提高准确度。26%的PA患者在肾上腺静脉采血(adrenal venous sampling, AVS)开始时的下腔静脉PAC < 5 ng/dL,低于PA传统诊断阈值,在AVS时PAC存在较大的浓度变化(循环中醛固酮分泌本身存在急性变化),左右侧PAC平均变异系数分别为30%、39%^[13],进一步说明PA患者中个体内变异存在。为解释PAC和ARR的个体变异性及降低PA的假阴性率,越来越多学者提出更宽松的筛查诊断阈值,如低PRA [PRA ≤ 1.0 ng/(mL·h)]、ARR ≥ 20 (ng/dL)/[ng/(mL·h)],PAC ≥ 10 ng/dL,并进行确诊试验^[14]。一些学者甚至提出在肾素被抑制 [PRA ≤ 1.0 ng/(mL·h)]的情况下,PAC ≥ 5 ng/dL都应该纳入阳性筛查^[15]。总之,与本研究的调查现状一致,多个研究均强调了单次PAC测定的不可靠性,

表2 不同血钾状态下,不同筛查阈值与PAC或ARR的个体内变异关系

Table 2 Intraindividual variability of PAC or ARR in relation to different screening thresholds under different serum potassium

	至少1次	百分比(%)	至少2次	百分比(%)	平均值	百分比(%)
血钾 ≥ 3.5 mmol/L时						
PAC < 10 ng/dL		44.1	PAC < 10 ng/dL	11.7	PAC < 10 ng/dL	14.7
PAC < 15 ng/dL		82.3	PAC < 15 ng/dL	42.1	PAC < 15 ng/dL	55.9
PAC < 20 ng/dL		100.0	PAC < 20 ng/dL	100.0	PAC < 20 ng/dL	91.2
ARR < 20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]		26.4	ARR < 20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	2.9	ARR < 20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	0.0
ARR < 25(ng/dL)/[ng/(mL·h)]		33.3	ARR < 25(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	8.8	ARR < 25(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	2.9
ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]		47.0	ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	8.8	ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	14.7
PAC单次测量数量		74	PAC变异系数	19.4	PAC百分比差异	40.0
ARR单次测量数量		74	ARR变异系数	41.8	ARR百分比差异	89.2
血钾 < 3.5 mmol/L时						
PAC < 10 ng/dL		28.1	PAC < 10 ng/dL	3.1	PAC < 10 ng/dL	3.1
PAC < 15 ng/dL		71.9	PAC < 15 ng/dL	34.4	PAC < 15 ng/dL	43.8
PAC < 20 ng/dL		93.8	PAC < 20 ng/dL	65.6	PAC < 20 ng/dL	75.0
ARR < 20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]		1.3	ARR < 20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	3.1	ARR < 20(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	0.0
ARR < 25(ng/dL)/[ng/(mL·h)]		21.9	ARR < 25(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	3.1	ARR < 25(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	3.1
ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]		28.1	ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	3.1	ARR < 30(ng/dL)/[ng/(mL·h)]	3.1
PAC单次测量数量		68	PAC变异系数	20.6	PAC百分比差异	43.0
ARR单次测量数量		68	ARR变异系数	49.4	ARR百分比差异	101.7

即单次正常或低浓度PAC不应排除PA诊断,同时需要重新校准并扩大PA筛查阈值。

PAC和ARR有如此高的个体内变异的原因是多方面的。首先,醛固酮本身有生理性节律分泌特征,其受多种因素的调节,比如体位、容量、药物和血钾水平等。其次筛查标本准备、运输和检测方法以及检测试剂的差异也会影响结果^[16-17]。研究证实PAC随着标本储存温度、时间的升高而下降,建议用于测量的标本置于低温下,并在采集后尽快检测。郑枫凡等^[17]通过对比放射免疫法、化学发光法(进口、国产A、国产B)、质谱法测定PAC的一致性,结果显示3种方法检测PAC一致性较差,质谱法与化学发光法(进口、国产A)测定PAC呈正相关,与化学发光法(国产B)无相关性,与放射免疫法呈低度相关,不同厂商检测准确性有差异。尽管Yozamp等^[12]的研究中纳入了不同的检测方法数据,但是当分析仅限于同种质谱法获得的数据时,PAC和ARR个体变异与多种检测方法比较差异仍旧很大,即本研究观察到的PAC及ARR个体内变异独立于使用何种检测方法。本单中心研究,仅比较了同一种检测方法的结果,采样体位、时间、标本准备和运输也采用了统一的流程,回避了上述影响因素带来的差异,但也同样发现了较大的个体变异。本研究

每次检测前患者并未统一停用所有影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的药物,这是导致PAC和ARR变异的可能原因之一。但是,本研究的初衷为现状调查和描述,考虑患者血压控制情况和停药潜在风险,结合多种降压药物对RAAS检测结果的影响持续2~6周之久,让所有PA筛查前回避所有影响RAAS检测的药物,在临床实践过程中可行性极低。因而,本研究描述的也是临床真实诊疗过程中的现状:PA筛查结果变异度大,较高比例患者可能出现一次筛查结果低于现行阈值导致假阴性,因而不能得到及时诊断。此外,更多患者会在不同的医疗机构使用不同的检测方法筛查PA,且筛查时并不具备停用所有影响RAAS系统检查药物的条件,因此考虑到本身存在较大的个体变异、标本管理、不同检测方法之间的差异,再加上药物使用的影响等,结果可能会出现更大的变异。

虽然低血钾可以抑制PAC的分泌,被一致认为是导致PA筛查结果假阴性的重要因素。但是,本研究发现在剔除低血钾测得PAC及ARR后,有更多的患者低于常规阈值,这与Yozamp等^[12]的研究结果一致。而血钾 < 3.5 mmol/L时PAC和ARR变异性也同样很大,所以血钾浓度和我们观察到的PAC和

ARR高度变异的现象无明显关联。

综上所述,本中心的描述性观察体现了真实临床实践中PA患者的PAC及ARR的高度变异性,提示较高占比的患者一次筛查达不到基于现行指南推荐的阳性阈值,从而可能漏诊PA,因而无法早期规避PA带来的危害。鉴于PA的高患病率、低诊断率,以及发生靶器官损害和心血管事件的高风险,PA及时诊断意义重大。有学者提出倡议,对所有高血压患者至少进行一次PA筛查^[8]。但是,面对庞大的高血压患病人群,一方面PA筛查指标变异性大,影响因素多,另一方面过于复杂的筛查前准备会显著降低临床医生的执行率。因此,如何高效提高PA筛查阳性率和准确性是一个巨大的挑战。规范采血前准备和标本检测前管理,标准化激素检测,对于降低检测带来的影响很重要。针对个体变异度高的现象,在高度疑似PA人群中多次重复筛查也是现阶段需要考虑的临床策略。同时,重新校准PA筛查的方法和纳入更宽松的PAC和ARR筛查阈值,以助于显著提高PA的筛查诊断率更是十分重要。随着对PA及其亚型的病因和病理生理机制的深入研究,未来有望发现新的生物学标志物以协助临床医生更高效准确地筛查和诊断PA。

[参考文献]

[1] FUNDER J W, CAREY R M, MANTERO F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5):1889-1916

[2] XU Z, YANG J, HU J, et al. Primary aldosteronism in patients in China with recently detected hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16):1913-1922

[3] MONTICONE S, BURRELLO J, TIZZANI D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14):1811-1820

[4] DOUMA S, PETIDIS K, DOUMAS M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study [J]. *Lancet*, 2008, 371(9628):1921-1926

[5] 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 En-*

doocrinol, 2018, 6(1):41-50

[6] KÄYSER S C, DEKKERS T, GROENEWOUD H J, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and Meta-regression analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7):2826-2835

[7] 中华医学会内分泌学分会,王卫庆.原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版)[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9):727-736

[8] YOUNG W F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives [J]. *J Intern Med*, 2019, 285(2):126-148

[9] HUNG A, AHMED S, GUPTA A, et al. Performance of the aldosterone to renin ratio as a screening test for primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(8):2423-2435

[10] BROWN J M, SIDDIQUI M, CALHOUN D A, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(1):10-20

[11] TANABE A, NARUSE M, TAKAGI S, et al. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6):2489-2494

[12] YOZAMP N, HUNDEMER G L, MOUSSA M, et al. Intra-individual variability of aldosterone concentrations in primary aldosteronism: implications for case detection [J]. *Hypertension*, 2021, 77(3):891-899

[13] YOZAMP N, HUNDEMER G L, MOUSSA M, et al. Variability of aldosterone measurements during adrenal venous sampling for primary aldosteronism [J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34(1):34-45

[14] BYRD J B, TURCU A F, AUCHUS R J. Primary aldosteronism: practical approach to diagnosis and management [J]. *Circulation*, 2018, 138(8):823-835

[15] VAIDYA A, CAREY R M. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: updating the approach [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12):dgaa606

[16] FU Y, GE S, QIU X, et al. Effect of sample delivery conditions on renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) assay [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(4):336-342

[17] 郑枫凡,宋颖,杨淑敏,等.不同方法检测血醛固酮浓度的一致性比较[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(11):934-938

[收稿日期] 2022-04-14

(责任编辑:蒋莉)