

醛固酮与肾素比值对原发性醛固酮增多症的筛查与诊断价值

王志华¹, 陆旭辉², 郭冀珍², 朱鼎良², 初少莉²

(¹盐城市第一人民医院心内科, 江苏 盐城 224000; ²上海交通大学附属瑞金医院高血压科, 上海市高血压研究所, 上海 200025)

[摘要] 目的: 评价生化检查、影像学和选择性肾上腺静脉取血对原发性醛固酮增多症(原醛)分型诊断方法的价值及影响预后的因素。方法: 采用回顾性研究, 对 124 例原醛患者的临床相关检查、术后病理结果及术后随访结果进行分析。结果: ① 91.1% 的原醛患者血钾 < 3.5 mmol/L; 81.5% 的患者血浆醛固酮/血浆肾素活性比值 (ARR) > 50; ② 与结节样增生组比较, 醛固酮腺瘤 (APA) 组的激发血浆肾素活性显著降低、血醛固酮和 ARR 显著增高 ($P < 0.05$); APA 和结节样增生组的血醛固酮和 ARR 均显著高于增生组 ($P < 0.05$); ③ 肾上腺 B 超诊断 APA 的敏感性 14.3%, 特异性 23.1%; 肾上腺 CT 诊断 APA 的敏感性 85.7%, 特异性 21.7%; ④ APA 手术治愈率为 40.9%, 有效率为 50.0%; 特发性醛固酮增多症 (IHA) 手术治疗有效率 8.3%。结论: ARR 可用于原醛的筛查; 结节样增生可能是 APA 和 IHA 之间的中间型; 肾上腺 CT 是原醛定位诊断的主要方法, 但对 APA 诊断的准确性并不高; 病理类型是影响预后的主要因素。

[关键词] 原发性醛固酮增多症; 血浆醛固酮/血浆肾素活性比值; 肾上腺 CT; 选择性肾上腺静脉取血

[中图分类号] R586.24

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)12-1736-04

原发性醛固酮增多症(简称原醛)是临床上常见的继发性高血压, 以往报道约占高血压患者的 0.05%~2.00%, 在新诊断的继发性高血压中占 11%, 其中以肾上腺醛固酮腺瘤 (APA) 与特发性醛固酮增多症 (IHA) 最常见, 分别约占原醛的 30% 和 65%^[1], APA 手术治疗有效率在 90% 以上, 而 IHA 术后远期效果差, 多采用药物保守治疗, 因而确诊原醛后 APA 和 IHA 的分型诊断尤其重要。本文对瑞金医院高血压科住院及部分转科手术的原醛患者病例资料进行回顾性分析, 重点以手术病理为“金标准”, 探讨原醛常见病理类型的生化特点及影像学检查和分侧肾上腺静脉取血在原醛分型诊断中的价值, 并对部分患者进行随访, 以评估影响预后的因素。

1 对象和方法

1.1 对象

瑞金医院高血压科住院诊断为原醛患者 124 例。其中, 男 59 例, 女 65 例, 年龄 46.81 ± 9.89 (25~77) 岁, 诊断符合以下标准: 高血压、低血浆肾素活性 (PRA)、高醛固酮水平, 血皮质醇正常^[2]。

手术患者按病理分为: 醛固酮腺瘤、结节样增生和增生。术后疗效评价标准: 治愈: 术后停用降压药物, 血压 < 140/90 mmHg 达 1 年以上; 有效: 术前服用多种降压药, 术后仅服用一种非醛固酮受体拮抗

剂的降压药, 血压 < 140/90 mmHg, 或术后较术前血压下降超过 40/20 mmHg; 无效: 不符合上述标准者。

1.2 方法

测定前 2 周患者停药对肾素和醛固酮分泌有明显影响的药物如血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂和利尿药等, 个别血压较高者给予标准剂量的钙拮抗剂与 α 受体阻滞剂。清晨卧位采集静脉血和留取 24 h 尿液, 同步测血、尿电解质、基础与立位 2 h 的 PRA 和血、尿醛固酮 (Aldo)。选择性肾上腺静脉取血 (AVS), 采用 5F Simmon 或 Corba 导管, 经股静脉穿刺, 分别采左、右肾上腺静脉及下腔静脉血, 检测血 Aldo 和血皮质醇 (F)。采用基础或促肾上腺皮质激素 (ACTH) 激发 (ACTH 25 U+NS 500 ml, 5 U/h 取血前 30 min 静滴) 后采血法。PRA、Aldo 和 F 测定采用放免法或碘标法 [正常参考值: 上海市高血压研究所 PRA: 基础 0.1~5.5 ng/(ml·h), 激发 0.73~17.4 ng/(ml·h); 上海市内分泌研究所血 Aldo: 卧位 29.4~161.5 pg/ml, 立位 38.1~313.3 pg/ml; 尿 Aldo 2.25~21.4 μ g/24 h; 血 F 7~22 μ g/dl]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS11.5 统计软件包。计数资料以例数或构成比表示, 采用卡方检验。计量资料以均数 \pm 标

准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析和 SNK 检验。治疗效果与相关因素关系采用 Logistic 回归分析。敏感性(%)=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times 100$;特异性(%)=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times 100$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

124 例中,肾上腺病变以左侧居多;低血钾($< 3.5 \text{ mmol/L}$)占 91.1%;ARR {血 Aldo(ng/dl)/PRA [ng/(ml·h)]} > 50 占 81.5%(表 1)。75 例原醛手术患者一般资料(表 2),3 种病理分型(醛固酮腺瘤、结节样增生、增生)在年龄、发病年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血钾、尿钾和基础 PRA 间的差别不显著($P > 0.05$)。①与结节样增生组比较,醛固酮腺瘤组的 PRA 激发程度显著降低、血 Aldo 和 ARR 显著增高($P < 0.05$);②与增生组比较,醛固酮腺瘤组血尿 Aldo 和 ARR 显著增高,结节样增生组血 Aldo

和 ARR 显著增高($P < 0.05$)。

表 1 一般资料的分析

项 目	原发性醛固酮增多症
性别(男/女)	59/65
部位(左/右/双侧)	83/34/5
年龄(岁)	46.81 \pm 9.89
发病年龄(岁)	38.53 \pm 8.52
血压分级(1/2/3 级)	12.9%/37.1%/50.0%
血钾(mmol/L)	2.90 \pm 0.45
< 3.5	113(91.1%)
≥ 3.5	11(8.9%)
PRA(基础)[ng/(ml·h)]	0.13(0.08~0.19)
PRA(激发)[ng/(ml·h)]	0.43(0.28~0.58)
血 Aldo(pg/ml)	374(343~405)
尿醛固酮($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)	18.9(16.7~21.1)
ARR	
≤ 50	23(18.5%)
> 50	101(81.5%)

表 2 75 例手术患者资料的比较

项目	IHA		APA(n = 49)
	增生(n = 4)	结节样增生(n = 22)	
性别(男/女)	2/2	11/11	16/33
年龄(岁)	47.25 \pm 9.53	45.73 \pm 10.39	44.88 \pm 9.03
发病年龄(岁)	38.25 \pm 8.62	40.50 \pm 8.70	37.37 \pm 5.76
部位(左/右/双侧)	3/1/0	15/7/0	26/22/1
SBP(mmHg)	143.75 \pm 11.09	152.23 \pm 19.81	156.37 \pm 18.49
DBP(mmHg)	101.75 \pm 5.68	99.41 \pm 13.59	102.88 \pm 19.40
血钾(mmol/L)	3.04 \pm 0.38	2.91 \pm 0.55	2.72 \pm 0.28
尿钾(mmol/24 h)	48.32 \pm 42.50	39.69 \pm 12.92	41.19 \pm 13.77
PRA(基础)[ng/(ml·h)]	0.10(0.02~0.36)	0.10(0.02~0.19)	0.05(0.02~0.07)
PRA(激发)[ng/(ml·h)]	0.56(0.17~1.49)	0.56(0.21~0.91)	0.12(0.06~0.18)**
血 Aldo(pg/ml)	251.15(131.64~370.66)	351.60(289.37~413.82) $^{\Delta}$	501.50(455.97~547.03)** $^{\Delta\Delta}$
尿 Aldo($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)	15.79(10.87~20.71)	17.08(1.50~35.65)	23.44(19.66~27.21) $^{\Delta}$
ARR	556.02(218.78~1 330.83)	977.54(318.98~1 636.12) $^{\Delta}$	2 419.12(1 726.90~3 111.34)** $^{\Delta\Delta}$

与结节样增生组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与增生组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

2.2 超声、影像学检查

124 例均行肾上腺 B 超和肾上腺 CT 检查,肾上腺 B 超诊断肾上腺占位有 79 例(63.7%),术前诊断 APA 的敏感性 14.3%,特异性 23.1%;肾上腺 CT 诊断肾上腺占位有 119 例(96%),术前诊断 APA 的敏感性 85.7%,特异性 21.7%;术前对 APA 诊断的准确性,肾上腺 CT 显著高于 B 超($P < 0.01$)。7 例行 MRI 检查,发现肾上腺占位 6 例(85.7%)。

2.3 选择性肾上腺静脉取血

肾上腺静脉血 F 是下腔静脉 F 的 2 倍(无 ACTH 刺激)或 5 倍(有 ACTH 刺激),认为取血导管

位置准确。一般认为无 ACTH 激发时,一侧肾上腺静脉血 Aldo 是另一侧的 2 倍以上或两侧浓度差大于 20 ng/dl 时,APA 可能性大;在 ACTH 激发下,一侧肾上腺静脉血 Aldo 是另一侧的 5 倍以上时,可诊断为 APA;若两侧血 Aldo 均升高,但相差 20%~50% 诊断为 IHA^[1]。15 例患者行选择性肾上腺静脉取血,其中 3 例采用直接取血法;12 例采用 ACTH 刺激+造影取血法,导管位置准确者均为 ACTH 刺激+造影取血法,其中左侧置管准确 8 例,右侧置管准确 2 例,其中 1 例肾上腺 CT 诊断为左肾上腺腺瘤,AVS 诊断双侧肾上腺增生;手术 5 例,病理证实结节样增

生2例,腺瘤3例(表3)。

2.4 随访结果

随访对象为术后1年以上患者。未随访者包括22例外地患者、11例手术未足1年者,失访8例,共

表3 5例手术患者选择性肾上腺静脉取血结果

取血方法	血 Aldo(pg/ml)			血 F(μ g/dl)			F 比值		Aldo 比值	病理
	左	右	下腔	左	右	下腔	左/下	右/下	左/右	
无 ACTH 刺激	933.4	441.5	599.5	25.7	15.0	15.0	1.73	1.00	2.11	腺瘤
	368.7	100.9	128.7	15.6	9.3	10.5	1.48	0.88	3.65	腺瘤
有 ACTH 刺激	3 680.0	316.9	469.8	306.2	26.3	35.9	8.53	0.70	11.61	腺瘤
	3 205.0	738.7	670.2	249.0	26.5	31.5	7.90	0.84	4.34	增生
	3 783.7	380.6	490.0	184.8	27.5	25.5	7.25	1.08	9.94	增生

随访上海地区手术患者34例,术后平均年限 5.31 ± 1.76 (1.1~10.0)年,其中病理诊断醛固酮腺瘤者22例,治愈9例(40.9%),有效11例(50.0%);病理诊断结节样增生或增生者共12例,其中1例为术后5年,血压正常,诊断原发性肾上腺皮质增生,1例治疗有效,而有10例(83.4%)治疗无效。醛固酮腺瘤的治愈/有效率显著高于增生或结节样增生($P < 0.01$)。①治疗无效组在病程、PRA 激发程度、术后血压和尿微量白蛋白(MA)均明显高于治愈组;术前血 Aldo 水平明显低于治愈组($P < 0.05$);②无效组在术前血钾显著高于治愈/有效组($P < 0.05$,表4)。

进一步以疗效为应变量,以病理结果、性别、年龄、发病年龄、发病年限、术前血压、血钾、基础与激发 PRA、血尿 Aldo 为自变量,行二分类变量的 Logistic 回归分析,结果显示疗效主要与病理结果有关($P < 0.001$),最后的 Logistic 回归方程为 $P/(1-P) =$

$EXP(-6.215+3.912X)$ 。

3 讨论

本研究中原醛患者性别构成以女性多于男性,肾上腺病变以左侧多见;手术患者中,腺瘤、结节样增生是常见的病理类型,这些与国外资料相符^[1],而且在随访中发现1例少见的原发性肾上腺皮质增生患者,目前国内仅有数例报道。国外报道腺瘤占原醛的24.2%~74.4%之间,平均为56.6%^[2],本研究为39.5%。

国外研究认为以自发性或药物诱发低血钾为线索来筛查原醛,研究发现大部分原醛患者血钾正常,其低钾血症的比例 $< 20\%$,本研究中,原醛患者低钾血症的比例达91.1%,这与本研究中原醛患者多以低钾血症为首表现和对原醛筛选诊断方法上与国外存在差别有关。

表4 手术治疗后各组一般资料的比较

	治愈组(n=10)	有效组(n=12)	无效组(n=12)
性别(男/女)	4/6	3/9	7/5
年龄(岁)	41.50 \pm 12.21	53.08 \pm 4.83**	49.42 \pm 10.68
发病年龄(岁)	35.05 \pm 6.06	40.25 \pm 5.46	36.33 \pm 8.74
病程(年)	4.35 \pm 5.21	12.83 \pm 6.41**	13.08 \pm 8.32**
术前 SBP(mmHg)	162.50 \pm 13.99	171.67 \pm 16.97	167.50 \pm 17.12
术前 DBP(mmHg)	106.00 \pm 14.49	107.83 \pm 7.26	112.08 \pm 10.76
术后 SBP(mmHg)	124.90 \pm 10.28	134.17 \pm 15.18	147.83 \pm 13.30* Δ
术后 DBP(mmHg)	79.60 \pm 7.85	84.33 \pm 8.04	96.58 \pm 9.39** $\Delta\Delta$
术前血钾(mmol/L)	2.76 \pm 0.35	2.63 \pm 0.31	2.97 \pm 0.34 Δ
术后血钾(mmol/L)	4.29 \pm 0.26	4.43 \pm 0.35	4.39 \pm 0.32
基础 PRA[ng/(ml·h)]	0.02(0.001~0.03)	0.12(0.05~0.32)	0.22(0.04~0.48)
激发 PRA[ng/(ml·h)]	0.03(0.001~0.05)	0.39(0.11~0.89)	0.72(0.26~1.19)**
血 Aldo(pg/ml)	558.71(446.74~670.68)	446.00(373.33~518.67)	360.56(253.16~467.96)**
尿 Aldo(μ g/24 h)	26.90(16.88~36.93)	24.33(15.17~33.50)	18.67(12.11~25.22)
术后血肌酐(μ mol/L)	88.57 \pm 10.47	75.18 \pm 15.49	91.83 \pm 21.37
术后尿 MA(mg/dl)	0.60 \pm 0.57	1.12 \pm 0.63	7.21 \pm 1.58**

与治愈组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与有效组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

目前国外多将 $ARR > 50$ 作为原醛筛查的标准,其对原醛诊断的敏感性为 92%,特异性为 100%^[2]。本研究的原醛患者中有 18.5% 患者 $ARR \leq 50$, 主要与 PRA 水平较高有关。有研究显示约有 30% 的原醛患者存在 PRA 增高的现象, 这样可因 ARR 值过小造成原醛患者的漏诊; 同时对低肾素型原发性高血压患者研究发现其 ARR 多增高^[2]。有研究显示多沙唑嗪、福辛普利对 ARR 的影响并不明显, 氨氯地平和 β 受体阻滞剂不影响原醛的诊断, 但分别存在一定比例的假阴性率和假阳性率, 厄贝沙坦对 ARR 的影响有待进一步验证。本研究中腺瘤与结节样增生、增生组间 ARR 有显著差别。尽管有研究显示 ARR 值越大, 腺瘤的可能性越大, 但 ARR 是否可用于原醛的分型诊断, 目前尚存在争议^[2]。

一般认为, 原醛腺瘤患者发病年龄、低钾血症的严重程度和血尿 Aldo 水平与 IHA 患者比较存在明显差异^[2], 但也有研究显示醛固酮腺瘤、肾上腺结节和双侧肾上腺增生的划分界限比较模糊。从本资料来看, 病理诊断为腺瘤、结节样增生和增生这 3 组间主要在血 Aldo 上存在明显的差别, 而在发病年龄、血压、血钾、尿钾和基础 PRA 均无显著差异 ($P > 0.05$); 低血钾的严重程度并不是区分 APA 和 IHA 的标准; 结节样增生组的血钾、肾素、血尿 Aldo 和 ARR 均介于腺瘤组和增生组之间, 推论结节样增生可能是介于 APA 和 IHA 增生之间的中间型。

多数原醛病灶直径 < 2 cm, B 超可以发现直径 > 1.3 cm 的占位, 但难确定病变性质。从本资料看出, B 超对 APA 诊断的准确性低于肾上腺 CT, 仅可用于肾上腺占位的初步筛查。肾上腺 CT 是原醛定位诊断的首选检查, 可了解肾上腺占位大小及推测病变性质, 但肾上腺 CT 在原醛分型诊断中具有一定的局限性: 肾上腺 CT 不能判断功能, 必须结合生化检查才能明确其病变性质; 肾上腺 CT 难以发现直径 < 0.7 cm 的微腺瘤, 本研究中 5 例肾上腺 CT 检查阴性; 部分 IHA 患者可表现为一侧肾上腺皮质结节或腺瘤, 部分 APA 患者也可表现肾上腺结节, 这样 CT 可能混淆 APA 和 IHA 的诊断^[3], 从本研究来看术前肾上腺 CT 对 APA 诊断的敏感性较高, 但特异性并不令人满意。行肾上腺 MRI 的病例较少,

从国外报道来看肾上腺 MRI 对原醛分型诊断的准确性并不高于肾上腺 CT, 而且其价格贵也限制了它的应用。

AVS 能明确肾上腺病变的性质、功能及部位, 更重要的是能发现肾上腺 CT 难以发现的微腺瘤。国外报道 AVS 可准确区分原醛的类型, 对 APA 诊断的准确性在 90% 以上^[1]。从国外报道来看, AVS 过程中采取小剂量造影剂可提高 AVS 插管的准确性, 但小剂量造影剂对 AVS 结果的影响未见相关对比报告, 从本资料来看, 采用 ACTH 激发+造影后取血法的准确性要明显高于直接取血法, 但因 AVS 的手术病例较少, 且右侧置管准确性差, 故未与肾上腺 CT 作比较。

从原醛患者随访结果来看, APA 患者高血压治愈率为 40.9%, 这一结论与国外结果 (30%~60%) 相似^[4], 而病理为增生或结节样增生的患者手术治疗效果多不佳, 进一步分析病理类型是影响患者术后治疗效果的主要因素。

综上所述, 本研究认为 ARR 用于原醛的筛查, 可以进一步提高国内原醛患者的检出率; 肾上腺 CT 是原醛定位诊断的首选检查, 但是对 APA 诊断的特异性并不高; 结节样增生可能是介于 APA 和增生之间的中间型; 从随访结果来看病理类型是决定手术效果的主要因素, 故术前要综合生化检查、影像学检查和 AVS 的检查结果, 以提高术前 APA 诊断的准确性。

[参考文献]

- [1] Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC, et al. Primary aldosteronism-Part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling [J]. *J Nephrol*, 2008, 21: 447-454
- [2] Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM, et al. Primary aldosteronism; an update on screening, diagnosis and treatment [J]. *J Hypertens*, 2008, 26: 613-621
- [3] Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8: 309-320
- [4] Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, et al. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 124: 6-21

[收稿日期] 2012-04-27