

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.007

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.007>

卡托普利试验后血浆醛固酮 / 肾素浓度比值对原发性醛固酮增多症的诊断价值

曹晓琳, 曾维新, 郑海龙

(海南医学院第一附属医院内分泌科, 海口 570102)

[摘要] 目的: 探讨卡托普利试验后血浆醛固酮/肾素浓度比值(aldosterone to renin ratio, ARR)对原发性醛固酮增多症(primary hyperaldosteronism, PHA)的诊断价值。方法: 选取2018年1月至2021年12月海南医学院第一附属医院收治的64例PHA患者(PHA组)和37例排除PHA的原发性高血压患者(对照组)为研究对象, 患者均行卡托普利试验。比较两组基线资料、生化指标、卡托普利试验后的血浆肾素浓度(plasma renin concentration, PRC)、血浆醛固酮水平(plasma aldosterone concentration, PAC)、PAC抑制率及ARR, 通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析卡托普利试验后不同参数对PHA的诊断价值。结果: 两组性别、年龄、体重指数、血钠、尿钠、尿钾水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), PHA组高血压病程、收缩压、舒张压均明显高于对照组(均 $P<0.05$), 血钾水平显著低于对照组($P<0.05$)。卡托普利试验后, PHA组与对照组PRC、PAC、PAC抑制率及ARR比较, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。PRC、PAC、PAC抑制率及ARR诊断PHA的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.642、0.842、0.858、0.947, ARR的诊断价值最高, 其次为PAC、PAC抑制率, PRC的诊断价值较低。结论: 卡托普利试验后ARR对PHA诊断有较高的应用价值。

[关键词] 原发性醛固酮增多症; 卡托普利试验; 血浆醛固酮/肾素浓度比值; 诊断价值

Diagnostic value of plasma aldosterone to renin ratio after captopril test for primary hyperaldosteronism

CAO Xiaolin, ZENG Weixin, ZHENG Hailong

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

Abstract **Objective:** To investigate the diagnostic value of serum aldosterone to renin ratio (ARR) after captopril test for primary hyperaldosteronism (PHA). **Methods:** A total of 64 patients with PHA (a PHA group) and 37 patients with essential hypertension excluding PHA (a control group) admitted to First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2018 to December 2021 were selected as research subjects. All patients underwent captopril test. The baseline data, biochemical indexes, plasma renin concentration (PRC), plasma aldosterone concentration (PAC), PAC inhibition rate, and ARR after captopril test were compared between the 2 groups. The

收稿日期 (Date of reception): 2022-03-27

通信作者 (Corresponding author): 曹晓琳, Email: 82341967@qq.com

diagnostic value of different parameters for PHA after captopril test was analyzed by drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** There was no difference in gender, age, body mass index, blood sodium, urine sodium, and urine potassium between the 2 groups (all $P>0.05$). The course of hypertension, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure in the PHA group were significantly higher than those in the control group (all $P<0.05$), and the blood potassium level was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). After captopril test, the differences of PRC, PAC, PAC inhibition rate, and ARR between the PHA group and the control group were statistically significant (all $P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of PRC, PAC, PAC inhibition rate, and ARR in the diagnosis of PHA were 0.642, 0.842, 0.858, and 0.947, respectively. The diagnostic value of ARR was the highest, followed by PAC and PAC inhibition rate, and the diagnostic value of PRC was lower. **Conclusion:** ARR after captopril test has high application value for PHA diagnosis.

Keywords primary aldosteronism; captopril test; aldosterone to renin ratio; diagnostic value

原发性醛固酮增多症(primary hyperaldosteronism, PHA)是一种以高血压、低血钾为主要临床表现的疾病,与原发性高血压相比,PHA患者的心、肾功能更易受损,预后更差^[1]。PHA过去一直被忽视,近年来随着诊断技术的发展,PHA的检出率有所升高^[2]。血浆醛固酮(plasma aldosterone concentration, PAC)/肾素浓度(plasma renin concentration, PRC)比值(aldosterone to renin ratio, ARR)是PHA的首选筛查指标,对于ARR阳性患者,临床推荐采用 ≥ 1 种确诊试验(包括生理盐水试验、卡托普利试验、口服高钠饮食、氟氢可的松试验)以明确诊断^[3]。卡托普利试验是这4种试验中操作较为简便、安全性较高的一种方法,也是临床应用较多的一种方法,但伴有一定的假阴性^[4]。目前,临床关于卡托普利试验对PHA的诊断效率观点不一,有研究^[5]显示卡托普利试验后ARR诊断效率优于PAC抑制率,也有学者^[6]认为PAC的诊断价值高于PAC抑制率。基于此,本研究探讨卡托普利试验后PRC、PAC、PAC抑制率及ARR对PHA的诊断价值,为卡托普利试验后ARR在临床推广提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年1月至2021年12月海南医学院第一附属医院收治的64例PHA患者为PHA组,另外37例怀疑为PHA,最终经生化检查、影像学、功能性试验诊断为的原发性高血压患者为对照组。本研究已获得海南医学院第一附属医院医学伦理委员会审核批准[审批号:医伦研(2021)118号],

患者均对研究内容知情同意。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:1)年龄 ≥ 18 岁;2)PHA初筛阳性,且完成确诊试验(口服高钠饮食或静脉生理盐水试验或氟氢可的松抑制试验或卡托普利试验);3)临床资料完整。排除标准:1)合并心、肝、肾功能严重不全;2)患有严重器质性疾病;3)合并恶性肿瘤;4)纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级 ≥ 3 ;5)正在服用避孕药或雌激素药物;6)妊娠或哺乳期。

1.3 检测方法

患者在采血前均按照美国PHA指南^[7]的要求停用影响筛查的药物,停用醛固酮拮抗剂、排钾利尿剂4周以上,停用 β 受体阻断剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂2周以上,低钾血症患者补钾至正常。于晨6:00和8:00抽取卧位、立位的静脉血,进行PAC、PRC的测定,并计算ARR,随后完成卡托普利试验。卡托普利试验过程如下:患者取坐位至少1 h,于清晨8:00空腹状态下,口服卡托普利50 mg,继续保持坐位2 h,于服药前及服药2 h后采集患者静脉血5 mL,行PRC、PAC水平的测定,并计算PAC抑制率及ARR。行卡托普利试验时,查同一天血电解质(钾、钠),并测定试验前1天24 h尿电解质水平。以上标本均置于EDTA抗凝管中,低温下分离血浆,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境下保存。PRC、PAC的测定采用意大利Liaison全自动化学发光免疫分析法,试剂盒购自北京北方生物技术研究所以;血及尿电解质的测定均采用间接离子选择电极法,试剂盒购

自上海康朗生物科技有限公司。

1.4 PHA 诊断标准

严格参照美国PHA指南^[7]进行诊断, 氟氢可的松试验后PAC ≥ 60 ng/L(166.2 pmol/L)来确诊PHA。

1.5 观察指标

1) 两组基线资料及生化指标: 性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、高血压病程、收缩压、舒张压、血钠、血钾、尿钠、尿钾水平。2) 卡托普利试验后相关参数: PRC、PAC、PAC抑制率、ARR。3) 卡托普利试验后不同参数诊断PHA的效能: PRC、PAC、PAC抑制率、ARR诊断PHA的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)、切点、灵敏度、特异度、95%CI值。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布且方差齐, 用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用独立样本 t 值进行检验; 偏正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$, 采用秩和检验; 计数资料用例(%)表示, 采用 χ^2 检验; 通过绘制ROC曲

线分析卡托普利试验后不同参数对PHA的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及生化指标比较

PHA组与对照组性别、年龄、BMI、血钠、尿钠、尿钾水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); PHA组高血压病程、收缩压、舒张压水平均明显高于对照组(均 $P<0.05$), 血钾水平明显低于对照组($P<0.05$, 表1)。

2.2 两组卡托普利试验后相关参数比较

卡托普利试验后, PHA组PRC、PAC及ARR均显著高于对照组(均 $P<0.05$), PAC抑制率显著低于对照组($P<0.05$, 表2)。

2.3 卡托普利试验后不同参数诊断PHA的效能

卡托普利试验后PRC、PAC、PAC抑制率、ARR诊断PHA的AUC值分别为0.642、0.842、0.858、0.947, PRC的诊断价值较弱, PAC与PAC抑制率的诊断价值适中, ARR的诊断价值最高。当ARR临界点为22.05 ng/mU时, 其灵敏度、特异度分别为87.50%、94.59%(表3, 图1)。

表1 两组基线资料及生化指标比较

Table 1 Comparison of baseline data and biochemical indexes between the 2 groups

项目	PHA组($n=64$)	对照组($n=37$)	χ^2/t	P
性别(男/女)/例	40/24	21/16	0.323*	0.570
年龄/岁	48.59 \pm 9.31	47.28 \pm 9.50	0.676	0.500
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	25.14 \pm 3.16	25.07 \pm 3.24	0.106	0.916
高血压病程/月	58.46 \pm 15.10	35.81 \pm 7.34	8.546	<0.001
收缩压/mmHg	154.03 \pm 7.21	147.65 \pm 6.85	4.363	<0.001
舒张压/mmHg	95.61 \pm 6.01	90.33 \pm 5.94	4.272	<0.001
血钠/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	143.05 \pm 10.38	142.55 \pm 10.12	0.188	0.851
血钾/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.54 \pm 0.34	3.96 \pm 0.51	4.959	<0.001
尿钠($\text{mmol}\cdot 24\text{h}^{-1}$)	148.57 \pm 26.49	152.81 \pm 30.14	0.737	0.463
尿钾/($\text{mmol}\cdot 24\text{h}^{-1}$)	40.26 \pm 7.31	38.65 \pm 8.04	0.879	0.382

* χ^2 值。1 mmHg=0.133 kPa。

* χ^2 value. 1 mmHg=0.133 kPa.

表2 两组卡托普利试验后相关参数比较

Table 2 Comparison of related parameters after captopril test between the 2 groups

组别	n	PRC/(mU·L ⁻¹)	PAC/(ng·L ⁻¹)	PAC抑制率/%	ARR/(ng·mU ⁻¹)
PHA组	64	8.47 (1.78~10.42)	242.58 (143.06~350.49)	24.83 (1.57~48.26)	55.29 (17.81~146.35)
对照组	37	6.72 (1.10~8.79)	132.65 (110.24~260.08)	50.27 (28.75~67.53)	13.54 (7.59~50.74)
Z		2.279	3.459	1.856	5.294
P		0.025	0.017	0.034	0.005

表3 卡托普利试验后不同参数诊断PHA的效能

Table 3 Diagnostic efficacy of different parameters for PHA after captopril test

参数	切点	AUC (95%CI)	灵敏度/%	特异度/%	Youden's指数
PRC	10.74 mU/L	0.642 (0.540~0.735)	43.75	83.78	0.275
PAC	202.52 ng/L	0.842 (0.757~0.907)	76.56	91.89	0.685
PAC抑制率	45.20%	0.858 (0.775~0.920)	95.31	70.27	0.656
ARR	22.05 ng/mL	0.947 (0.884~0.982)	87.50	94.59	0.821

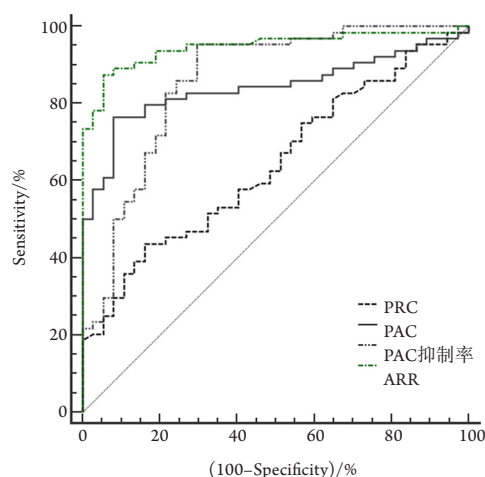


图1 卡托普利试验后不同参数诊断PHA的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of PHA diagnosis with different parameters after captopril test

3 讨论

PHA病理原因为肾上腺皮质自主分泌醛固酮, 导致体内水钠滞留, 血容量增加, 肾素-血管紧张素系统活性被抑制, 可引起高血压、低血钾症状^[8]。相关研究^[9]显示: PHA对高血压靶器官(如心、肾等)造成的损伤是原发性高血压的数倍。有数据^[10]显示: 1级、2级、3级高血压患者中PHA患病率分别为1.99%、8.02%、13.2%, 在难治性高

血压患者中高达17%~23%, 且随着年龄的增加, PHA患病率逐渐升高。我国是人口大国, 高血压患者基数大, 应高度重视PHA带来的风险, 做到早诊断、早治疗。

本研究对比两组基线资料及生化指标发现: PHA组与对照组性别、年龄、BMI、血钠、尿钠、尿钾水平比较差异无统计学意义, PHA组高血压病程、收缩压、舒张压水平明显高于对照组, 血钾水平明显低于对照组, 这与PHA患者高血压、低血钾症状相符。目前临床公认的PHA初筛指标为ARR, 但其结果受年龄、性别、饮食、药物等因素的影响, 存在一定的假阳性或假阴性^[11]。随着医学发展, 临床发现全自动化学发光法可直接检测PRC, 且具有干扰因素少、重复性好的优点^[12]。近年国内一项研究^[13]显示: 以PAC/PRC为PAH筛查指标的AUC值为0.980, 灵敏度及特异度均在90%以上, 因此PRC继血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)之后也成为临床关注的重点。对于初筛阳性的患者, 还需行确诊试验。临床上认可的确证试验主要分为4类: 口服高钠饮食、静脉生理盐水试验、氟氢可的松抑制试验及卡托普利试验, 其中口服高钠饮食筛查对象受限; 氟氢可的松抑制试验操作繁琐且缺少药物, 临床应用较少; 静脉生理盐水试验虽灵敏度高, 但易引起血容量剧增, 可能会诱发高血压危象、心力衰竭等; 卡托普利试验操作简便、安全高, 但灵敏

度、特异度相对较低。有学者^[14]发现: PHA患者不同体位(坐位和卧位)卡托普利试验后醛固酮、PRA、ARR比较差异无统计学意义, 高血压患者不同体位卡托普利试验后醛固酮水平有差异, 但PAC、ARR差异无统计学意义, 提示体位对卡托普利试验后结果影响不大, 与美国PHA指南^[7]的表述一致。因此, 本研究采用坐位卡托普利试验, 结果显示: 卡托普利试验后, PHA组PRC、PAC、ARR显著高于对照组, PAC抑制率显著低于对照组。这表明卡托普利试验后PRC、PAC、ARR、PAC对PHA诊断可能有一定价值。卡托普利属于血管紧张素转换酶抑制剂, 可有效抑制醛固酮分泌, 但对PHA患者醛固酮抑制作用较弱, 因此可用于区分PHA与原发性高血压^[15]。进一步分析发现卡托普利试验后PRC诊断PHA的AUC仅为0.642, PAC、PAC抑制率及ARR的AUC值分别为0.842、0.858、0.947。这表明卡托普利试验后PRC对PHA的诊断价值较低, 而PAC、PAC抑制率及ARR对PHA的诊断有一定参考价值。既往临床主要通过检测PRA来反映ARR, 但标本处理不当会造成PRA升高的假性结果。随着检验技术的提高, 研究者提出用PRC代替PRA, 可以避免其他因素的干扰^[16]。PRC诊断价值较低的原因可能与部分高血压患者伴有肾素降低有关。关于卡托普利试验后PAC、PAC抑制率及ARR对PHA的诊断价值高低, 临床尚未达到统一。Rossi等^[17]研究显示: 以口服50 mg卡托普利后ARR \geq 35 ng/mL为切点, 诊断PHA的灵敏度为100%, 特异度为67.90%。李一君等^[18]则发现: 以口服50 mg卡托普利后PAC 15.76 ng/dL为切点, PAC诊断的灵敏度、特异度分别为88.9%、83.3%。在本研究中, ARR的诊断价值最高, 其次为PAC和PAC抑制率(二者比较差异无统计学意义), 这与王立雪等^[19]的研究结果一致。

综上所述, 卡托普利试验后ARR诊断PHA的价值高于PAC、PAC抑制率, 在进行确诊试验时建议采取卡托普利试验, 并以ARR作为诊断指标。本研究为单中心、小样本量研究, 难免存在选择偏倚及统计偏差, 关于卡托普利试验后ARR诊断PHA的价值及切点仍有待多中心、大样本量的研究来进一步明确。

参考文献

- 蒋怡然, 王卫庆. 原发性醛固酮增多症在中国的诊治现状及研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(9): 717-720.
- JIANG Yiran, WANG Weiqing. Diagnosis, treatment and progress of primary aldosteronism in China[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2018, 34(9): 717-720.
- Dick SM, Oueiroz M, Bemardi BL, et al. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(3): 360-372.
- 中华医学会内分泌学分会. 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. Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of primary aldosteronism (2020)[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2020, 36(9): 727-736.
- Wang K, Hu J, Yang J, et al. Development and validation of criteria for sparing confirmatory test in diagnosing primary aldosteronism[J]. Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(7): 282.
- Meng X, Li Y, Wang X, et al. Evaluation of the saline infusion test and the captopril challenge test in Chinese patients with primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(3): 853-860.
- 赵玲, 王琳, 宋焯琼, 等. 卡托普利抑制试验中原醛症最佳诊断指标的探讨[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(9): 553-558. ZHAO Ling, WANG Lin, SONG Yeqiong, et al. Studies on the optimal diagnostic criteria of primary aldosteronism in captopril challenge test Medical[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2018, 43(9): 553-558.
- Funder JW, Carey RM, Franco M, 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.
- Hung CS, Sung SH, Liao CW, et al. Aldosterone induces vascular damage[J]. Hypertension, 2019, 74(3): 623-629.
- Frustaci A, Letizia C, Verardo R, et al. Primary aldosteronism-associated cardiomyopathy: clinical-pathologic impact of aldosterone normalization[J]. Int J Cardiol, 2019, 292: 141-147.
- Gonzalez A, Mosso L, Barraza A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease[J]. Hypertension, 2003, 42(2): 161-165.
- 田烁, 俞芳, 刘阁玲, 等. 原发性醛固酮增多症各项诊断筛查方法的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 2926-2927. TIAN Shuo, YU Fuang, LIU Geling, et al. Clinical value of various diagnostic screening methods for primary aldosteronism[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(12): 2926-2927.
- 钱婧雨, 刘向祎. 醛固酮检测方法及应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(12): 1072-1077. QIAN Jingyu, LIU Xiangyi. Research progress of aldosterone detection methods and clinical applications[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2019, 42(12): 1072-1077.

13. 罗燕, 何文雯, 程庆丰, 等. 卡托普利试验在原发性醛固酮增多症诊断中的价值及适宜切点的再评价[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 60-65.
LUO Yan, HE Wenwen, CHENG Qingfeng, et al. Re-evaluation of the diagnostic value and optimal cutoff point of captopril challenge test in diagnosis of primary aldosteronism[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022, 61(1): 60-65.
14. 陈适, 曾正陪, 宋爱羚, 等. 卡托普利试验在原发性醛固酮增多症诊断中的应用[J]. 中华高血压杂志, 2017, 56(6): 402-408.
CHEN Shi, ZENG Zhengpei, SONG Ailing, et al. Application of captopril test in diagnosis of primary aldosteronism[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2017, 56(6): 402-408.
15. Jansen PM, van den Born BJ, Frenkel WJ, et al. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2014, 32(1): 115-26.
16. Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, et al. Significance of computed tomography and serum potassium in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 103(3): 900-908.
17. Rossi E, Regolisti G, Negro A, et al. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio ASA screening test among Italian hypertensives[J]. Am J Hypertens, 2002, 15: 896-902.
18. 李一君, 母义明, 杨国庆, 等. 两种剂量开博通试验对原发性醛固酮增多症诊断效率评价[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(5): 379-381.
LI Yijun, MU Yiming, YANG Guoqing, et al. Efficiency of two doses of captopril test in the diagnosis of primary aldosteronism[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2008, 28(5): 379-381.
19. 王立雪, 母义明, 巴建明, 等. 评价卡托普利试验诊断原发性醛固酮增多症的价值[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(8): 772-774.
WANG Lixue, MU Yiming, BA Jianming, et al. Clinical value of captopril test for primary aldosteronism diagnosis[J]. Chinese Circulation Journal, 2016, 31(8): 772-774.

本文引用: 曹晓琳, 曾维新, 郑海龙. 卡托普利试验后血浆醛固酮/肾素浓度比值对原发性醛固酮增多症的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(11): 2642-2647. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.007

Cite this article as: CAO Xiaolin, ZENG Weixin, ZHENG Hailong. Diagnostic value of plasma aldosterone to renin ratio after captopril test for primary hyperaldosteronism[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(11): 2642-2647. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.007