

醛固酮肾素定量比值筛查原发性醛固酮增多症的探讨*

吴子安¹, 谢清娇², 徐宁¹, 谭志容³, 尹芳芳³ (1. 广东省中医院芳村医院检验科, 广州 510370;
2. 广州医学院医学检验系, 广州 510180; 3. 广州中医药大学, 广州 510405)

摘要:目的 探讨醛固酮肾素定量比值(PAC/PRC以下简称AARR)筛查原发性醛固酮增多症(以下简称为原醛症)的价值。方法 使用化学发光方法检测32例原醛症和88例原发性高血压患者立、卧位醛固酮和肾素浓度,计算醛固酮肾素浓度比值(AARR),构建AARR对原醛症的ROC曲线,确定AARR筛查原醛症的最佳切点。结果 原醛症患者组立位肾素浓度为4.55(15.67)pg/ml,卧位为2.85(5.34)pg/ml,立位醛固酮浓度为213.70(237.38)pg/ml,卧位为207.52(137.90)pg/ml,立位AARR为61.53(182.84),卧位为100.69(254.03)。原发性高血压患者组立位肾素浓度为6.80(11.90)pg/ml,卧位为4.79(8.36)pg/ml,立位醛固酮浓度为121.20(31.94)pg/ml,卧位为112.47(23.99)pg/ml,立位AARR为17.49(28.57),卧位为22.67(37.43)。立位AARR筛查原醛症的ROC曲线AUC为0.802,Youden's指数提示最佳切点为54.40pg/ml,灵敏度为0.719,特异度为0.852;卧位AARR筛查原醛症的ROC曲线AUC为0.848,最佳切点为64.18pg/ml,灵敏度为0.750,特异度为0.818。卡方检验提示立、卧位AARR筛查原醛症的诊断效果差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 临床上采用醛固酮肾素定量比值对原发性醛固酮增多症进行筛查有一定的应用价值,且立、卧位AARR诊断效果相当。

关键词:原发性醛固酮增多症;醛固酮;肾素定量;醛固酮肾素定量比值

中图分类号:R586.24;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)05-008-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.004

Investigating the Effectiveness of the Aldosterone to Active Renin Ratio (AARR) for Screening Primary Aldosteronism

WU Zi-an¹, XIE Qing-jiao², XU Ning¹, TAN Zhi-rong³, YIN Fang-fang³ (Department of Clinical Laboratory, Fangcun Hospital, Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510370, China;
2. Department of Medical Laboratory, Guangdong Medical College, Guangzhou 510180, China;
3. Traditional Chinese Medicine University of Guangzhou, Guangzhou 510405, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effectiveness of the aldosterone to active renin ratio(AARR) for screening primary aldosteronism(PA). **Methods** Detected the plasma renin concentration (PRC) and plasma aldosterone concentration of PA group (32 samples) and primary hypertension group(88 samples). Used SPSS statistical software to analys the results of the patient and build the ROC of AARR for screening PA. **Results** The PRC, PAC and AARR of the standing position of PA group was 4.55(15.67)pg/ml, 213.70(237.38)pg/ml and 61.53(182.84), whose recubent position results was 2.85(5.34)pg/ml, 207.52(137.90)pg/ml and 100.69(254.03) at the same time. The PRC, PAC and AARR of the standing position of primary hypertension group was 6.80(11.90)pg/ml, 121.20(31.94)pg/ml and 17.49(28.57), whose recubent position results was 4.79(8.36)pg/ml, 112.47(23.99)pg/ml and 22.67(37.43) at the same time. The AUC of the ROC of standing position for screening PA was 0.802. The sensitivity and specificity was 0.719 and 0.852 by using the cutoff value of 54.40. The AUC of the ROC of recumbent position for screening PA was 0.848. The sensitivity and specificity was 0.750 and 0.818 by using the cutoff value of 64.18. There was the same performace between the standing position and recumbent position for screening PA($P>0.05$). **Conclusion** There is some application value to use AARR to screen primary aldosteronism. The performace between standing position and recumbent position was the same.

Keywords: primary aldosteronism; plasma renin concentration; plasma aldosterone concentration; AARR

一般来说,继发性高血压都有明确的病因,若未明确病因,常常导致治疗困难或失败。原发性醛固酮增多症(简称:原醛症)是继发性高血压常见病因之一。原醛症患者由于血液中醛固酮过多导致的心、肾等器官受损和内分泌失调等情况较其他高血压患者严重,故从高血压患者中筛查出原醛症具有较大的临床价值^[1]。目前,国内外筛查原醛症的

方法主要参照2008年《原发性醛固酮增多症患者的病例监测、诊断和治疗临床实践指南》推荐的血浆醛固酮与肾素活性比值(ARR)进行筛查^[2]。但肾素活性检测受各种因素的影响较多^[3],其结果的可靠性受到了调整,目前开始提倡使用醛固酮与肾素定量比值(AARR)筛查原醛症,故笔者通过构建AARR对原醛症的ROC曲线,探讨AARR筛查

* 作者简介:吴子安(1980—),男,硕士,主管技师,从事临床免疫检验学研究工作,E-mail:beancurd2002@hotmail.com。

原醛症的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 原发性醛固酮增多症患者:2014年1月~10月就诊于广东省中医院已确诊为原醛症的患者,共32例,其中,男性9例,年龄30~59岁,女性23例,年龄26~84岁。

1.1.2 原发性高血压患者:2014年1月~10月就诊于广东省中医院的原发性高血压患者,共88例,其中,男性48例,年龄22~77岁,女性40例,年龄22~76岁。

1.2 试剂 醛固酮和肾素定量检测均采用化学发光法,试剂盒购自郑州安图生物工程有限公司。

1.3 仪器 LUMO 发光检测仪、三用水浴箱、Thermo 洗板机、加样枪,均经相关资质部门检定校准。

1.4 方法

1.4.1 诊断标准

1.4.1.1 高血压诊断标准:根据《中国高血压防治指南(2010年修订版)》:在未使用降压药物的情况下,非同日3次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg。收缩压 ≥ 140 mmHg 和舒张压 ≥ 90 mmHg 为单纯性收缩期高血压。患者既往有高血压史,目前正在使用降压药物,血压虽然低于140/90 mmHg,也诊断为高血压。

1.4.1.2 原发性高血压纳入标准:所有高血压患者均进行肝功能、肾功能检测以排除肝、肾功能不全,并排除肾上腺肿瘤、肾上腺皮质增生等患者。以上患者予以行 ACTH、皮质醇节律、24 h 尿游离皮质醇(UFC)、24 h 尿蛋白定量、肾脏和肾动脉血管超声等检查排除继发性高血压^[4]。

1.4.2 试验前准备:患者检测前尽量停用对检测

有影响的药物(如:安体舒通)或用替代药物(非吡啶钙拮抗剂或 α 受体阻滞剂)^[5]。使用 EDTA-K₂ 抗凝剂管抽取患者卧位、立位血样本。采血后 8 h 内按检验程序室温送检,样本中的沉淀物和悬浮物可能会影响试验结果,应离心除去待检,严重溶血、脂血或浑浊的样本不能用于测定。若未能及时进行检测,应分离血浆置-80℃冰箱保存待检,禁止在 2~8℃ 保存,因为在此温度范围内肾素原可能会被冷激活。

1.4.3 相关计算公式:

1.4.3.1 醛固酮肾素定量比值(AARR)=醛固酮(ALD)(pg/ml)/肾素浓度(PRC)(pg/ml)。

1.4.3.2 Youden's 指数=灵敏度+特异度-1。

1.5 统计学分析 使用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,采用 Shapiro-Wilk 检验对数据进行正态分布检验,符合正态分布的数据以($\bar{x} \pm s$)表示,不同组间差异性分析采用 *t* 检验,不符合正态分布数据以中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。构建 AARR 对原醛症的 ROC 曲线,应用 Youden's 指数确定 AARR 筛查原醛症的最佳切点。使用卡方检验比较 AARR 立位和卧位的诊断效果。

2 结果

2.1 原醛症和原发性高血压患者肾素、醛固酮及 AARR 结果 见表 1。Shapiro-Wilk 检验对各组数据进行正态分布检验,各组数据均不符合正态分布($P < 0.05$)。故以中位数(四分位数间距)表述各组结果数据,Mann-Whitney U 检验显示,除肾素立位以外,两组患者各个指标的立位、卧位间的检测结果差异均具有统计学意义($P < 0.05$),且原醛症患者 AARR 结果明显高于原发性高血压患者。

表 1 原醛症及原发性高血压患者立位、卧位检测结果[中位数(四分位数间距)]

项 目	原醛症患者		原发性高血压患者		P 值	
	立位	卧位	立位	卧位	立位 ^a	卧位 ^b
肾素(pg/ml)	4.55(15.67)	2.85(5.34)	6.80(11.90)	4.79(8.36)	0.103	0.036
醛固酮(pg/ml)	213.70(237.38)	207.52(137.90)	121.20(31.94)	112.47(23.99)	0.00	0.00
AARR	61.53(182.84)	100.69(254.03)	17.49(28.57)	22.67(37.43)	0.00	0.00

注:^a两组患者立位检测结果比较;^b两组患者卧位检测结果比较。

2.2 立、卧位 AARR 筛查原醛症 ROC 曲线的建立 通过检测 32 例原醛症患者及 88 例原发性高血压患者的立、卧位血浆醛固酮和肾素浓度,计算出 AARR,利用 SPSS 统计学软件对收集的数据进行统计分析,建立立位、卧位 AARR 筛查原醛症的 ROC 曲线,具体结果见表 2。

2.3 立位、卧位 AARR 诊断价值比较 通过不同体位 AARR 最佳切点,对 32 例原醛症患者进行阴

表 2 立、卧位 AARR 筛查原醛症诊断效能情况

不同体位 AARR	最佳切点(pg/ml)	敏感度	特异度	AUC
立位	54.40	0.719	0.852	0.802
卧位	64.18	0.750	0.818	0.848

阳性筛查,结果立位阳性 23 例,阴性 9 例;卧位阳性 25 例,阴性 7 例。经卡方检验 $\chi^2 = 0.33$, $P = 0.77$,差异无统计学意义,所以立位 AARR 和卧位 AARR 筛查原醛症的价值相当,临床上可以选择

任何一种体位的 AARR 筛查原醛症。

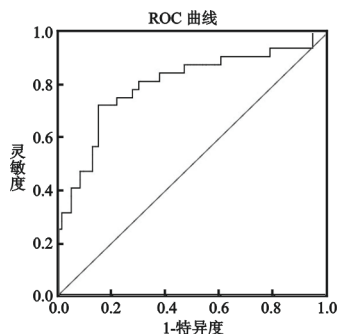


图1 立位 ROC 曲线图

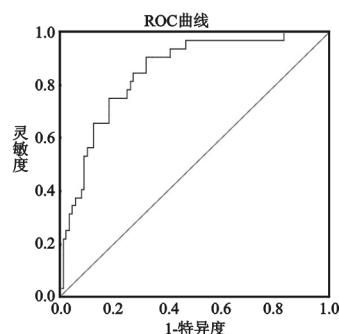


图2 卧位 ROC 曲线图

3 讨论 自1981年 Hiramatsu 等^[6]以 ARR 为指标,从高血压患者中筛查醛固酮腺瘤以来,ARR 逐渐成为原醛症筛查最常用的指标,原醛症的检出率逐渐提高,因此,目前国内外均推荐怀疑原醛症的患者使用血浆醛固酮与肾素活性比值(ARR)进行筛查。然而,检测肾素活性(PRA)的方法具有一定的局限性,由于肾素原和肾素的结构非常相似,过去受到单克隆抗体技术的限制,人们不能很好的把肾素和无酶活性的肾素原区分开来,所以不能直接检测肾素浓度(PRC),只能通过检测 PRA 替代 PRC 筛查原醛症。但是,PRA 的检测需要特殊的样本前处理过程,因此检测时间很长,同时由于存在大量的纯手工操作,导致不同实验室和不同产品之间的结果重复性和一致性较差。此外,不同 PRA 检测的下限差别较大,因此,不同试剂盒检测的 cut off 值差别很大^[7]。PRA 检测的价值和实用性受到了挑战。随着单克隆抗体技术的发展,检测 PRC 的方法开始成熟,也越来越被国内外学者认可^[8]。其具有操作简便、重复性强、可以溯源至国际校准品等多方面的优势,其检测方法也由稳定性和敏感度更高的化学发光法替代了以往的免疫放射法,由于是新近开展应用的方法,故目前利用 AARR 筛查原醛症的最佳切点的相关报道较少,所以本研究通过检测原醛症及原发性高血压患者的立、卧位血浆醛固酮及肾素浓度,构建 AARR 对原醛症的 ROC 曲线,确定 AARR 筛查原醛症的最佳切点。

虽然醛固酮浓度的升高可负反馈引起肾素浓度水平下降,但由于人体中肾素水平还受到年龄、性别等其他因素的影响,因此单独的肾素浓度无法用于原醛症的筛查,实验数据也反映了相同的问题。此外,单独检测醛固酮也不能很好地筛查原醛症^[7]。本研究中原醛症和原发性高血压患者 AARR 的立位、卧位间的检测结果差异均具有统计学意义($P < 0.05$),且原醛症患者 AARR 结果明显高于原发性高血压患者,说明 AARR 确实可用于临床筛查原醛症患者。此外,课题中构建的

立、卧 AARR 筛查原醛症的 ROC 曲线中,利用 Youden's 指数计算出的诊断效能最佳切点分别为 54.40 和 64.18。有相关报道^[9] AARR 的最佳切点值为 42.36,比本试验得出的切点值要低,原因可能是各自使用的检测试剂盒的方法学不同,灵敏度和特异度存在一定的差异,也可能与本课题收集的标本数不足引起的结果偏差有关。

此外,本课题研究结果显示,立位、卧位 AARR 筛查原醛症的诊断效果相当,因此,临床上可选择任何一种体位的 AARR 筛查原醛症,考虑到临床可操作性的问题,门诊患者建议选择立位 AARR 筛查原醛症,这确实有利于血浆醛固酮和肾素浓度检测在门诊患者中的开展。

综上所述,临床上利用 AARR 筛查原醛症患者确实有效可行,本课题通过构建 ROC 曲线,利用 Youden's 指数寻找出的立位、卧位 AARR 的最佳切点分别是 54.40 和 64.18。它们的诊断效能相当,临床可选择其中一种体位进行采血检测,以筛查原醛症患者。

参考文献:

- [1] Mulatero P, Monticone S, Veglio F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2011, 12(1): 3-9.
- [2] Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(9): 3266-3281.
- [3] 郭媛博, 闫朝丽. 血醛固酮与肾素活性比值筛查原发性醛固酮增多症的流程与意义[J]. 广东医学, 2013, 34(8): 1290-1292.
Guo YB, Yan CL. The processing and meaning of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity in screening primary aldosteronism[J]. Guangdong Medical Journal, 2013, 34(8): 1290-1292.
- [4] 郝岩, 李平, 戴欣珏, 等. 立卧位试验及卡托普利试验在原发性醛固酮增多症诊断中的应用及评估[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(12): 1040-1043.
Hao Y, Li P, Dai XJ, et al. Application and evaluation of postural stimulation test and captopril challenge test in diagnosis of primary aldosteronism[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29(12): 1040-1043.

- [5] Lamarre-Cliche M, de Champlain J, Lacoueiere Y, et al. Effects of circadian rhythms, posture and medication on renin-aldosterone interrelations in essential hypertensives[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(1): 56-64.
- [6] Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients[J]. Arch Intern Med, 1981, 141(12): 1589-1593.
- [7] 鄢国书, 张少玲, 严 励, 等. 原发性醛固酮增多症筛查中血浆醛固酮/肾素活性比值的影响因素[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(2): 238-241.
- Yin GS, Zhang SL, Yan L, et al. Influential factors on the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity in screening primary aldosteronism

[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2009, 25(2): 238-241.

- [8] Pilz S, Kienreich K, Gaksch M, et al. Aldosterone to active Renin ratio as screening test for primary aldosteronism: reproducibility and influence of orthostasis and salt loading[J]. Horm Metab Res, 2014, 46(6): 427-432.
- [9] 鄢国书, 张少玲, 吴木潮, 等. 应用血浆肾素浓度进行原发性醛固酮增多症筛查的评价及不同体位筛查效率的比较[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(8): 646-650.
- Yin GS, Zhang SL, Wu MC, et al. Using plasma renin concentration to screen primary aldosteronism in hypertensive patients and to observe the effect of posture[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2010, 26(8): 646-650.

收稿日期: 2015-02-10

修回日期: 2015-04-15

(上接7页)发病后的免疫活动和炎症反应, 促进冠状动脉病变的形成^[6]。

本研究显示, CAD患者 Lp-PLA2, Fbg 水平升高; ACS组 Lp-PLA2, Fbg 较 SAP组均上升, 差异有统计学意义; Lp-PLA2, Fbg 与 Gensini 积分, cTnI 呈正相关。推测其机制为: 高水平的 Lp-PLA2 一方面源于 AS 斑块中炎症细胞的直接分泌, 另一方面亦可能来源于不稳定斑块的破裂及直接释放^[7,8]。UAP 患者体内凝血状态一旦得不到控制, 则发展为 AMI。由于 AMI 患者抗凝血酶活性下降, 故 AMI 患者冠状动脉内有更强的促凝因子存在, 血栓形成的速度更快。Fbg 在斑块破裂前作为急性时相蛋白参与了炎症过程, 而在斑块破裂后, 血管内皮损伤, 激活凝血酶。凝血酶促进 Fbg 生成纤维蛋白参与血栓形成, 并活化血小板促进 Lp-PLA2 分泌。推测 Lp-PLA2 可能与 Fbg 协同参与冠状 AS 斑块的形成。

进一步多元逐步回归分析显示: CAD 患者 cTNI 和 Fbg 共同决定了 35.00% 的 Lp-PLA2 变化, 而 Lp-PLA2 是 Fbg 的唯一显著的独立预测因子, 此外, Lp-PLA2 和 Fbg 共同决定了 10.70% 的 Gensini 积分变化。证明 Lp-PLA2, Fbg 与冠心病冠状动脉的狭窄程度及斑块稳定性有关, 可能协同促进与内皮细胞的损伤、斑块的形成与破裂。

综上所述, 由于血液 Lp-PLA2 和 Fbg 是一个主要的心血管危险因素, 在心血管疾病发生及发展中具有十分重要的作用。Lp-PLA2 和 Fbg 有望作为 CAD 病变严重程度判断的有效循环标志物, 反映 AS 斑块的活动性和易损性, 为 CAD 病情的判断及诊治提供新的靶标。检测 Lp-PLA2, Fbg 水平对早期诊断 ACS 与普通的 SAP 相鉴别, 指导进一步的治疗具有重要意义, 并对判断冠状动脉病变严重程度, 尤其重度冠状动脉病变有较好的临床指导意义。但 Lp-PLA2 与 Fbg 之间的联系, 还缺乏

足够的临床验证, 有待我们进一步研究。

参考文献:

- [1] Jabor B, Choi H, Ruel I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) (Lp-PLA(2)) in acute coronary syndrome: relationship with low-density lipoprotein cholesterol[J]. Can J Cardio, 2013, 29(12): 1679-1686.
- [2] 汪俊军. 脂蛋白(a)相连的脂蛋白相关磷脂酶 A2 在动脉粥样硬化中的作用[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(8): 785-788.
- Wang JJ. Role of lipoprotein associated phospholipase A2 conjoined with Lp(a) in atherosclerosis[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2009, 22(8): 785-788.
- [3] 王敬军, 刘胜林, 田 刚. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 特性及与疾病发生关系的概况[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(6): 71-73.
- Wang JJ, Liu SL, Tian G, et al. Characteristics of lipoprotein-associated phospholipase A2 and the relationship between the occurrence of the disease[J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(6): 71-73.
- [4] Du Y, Wei F, Dong Z, et al. Prognostic value of serum Lp-PLA2 and hs-CRP in unstable atherosclerotic plaques[J]. Clin Exp Hypertens, 2011, 33(2): 113-116.
- [5] 时永辉, 牛冬梅, 吴 嘉, 等. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与氧化低密度脂蛋白水平[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(2): 92-95.
- Shi YH, Niu DM, Wu J, et al. The levels of serum lipoprotein associated phospholipase A2 and oxidized LDL in patients with coronary artery disease[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2013, 31(2): 92-95.
- [6] Cui MF, Gao YF, Zhang WS, et al. Correlation between the spontaneous clearance of HBV DNA and the levels of alanine aminotransferase in chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2010, 18(11): 814-817.
- [7] Liu CF, Qin L, Ren JY, et al. Elevated plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with plaque rupture in patients with coronary artery disease[J]. Chin Med J(Engl), 2011, 124(16): 2469-2473.
- [8] Li N, Li S, Yu C, et al. Plasma Lp-PLA2 in acute coronary syndrome: association with major adverse cardiac events in a community-based cohort[J]. Postgrad Med, 2010, 122(4): 200-205.

收稿日期: 2015-05-17

修回日期: 2015-06-19