

论 著

尿醛固醇在原发性醛固酮增多症亚型诊断中的预测意义*

张晶晶¹ 倪良平² 许建忠³
范婷婷⁴ 杨二丽^{1,*}

- 1.安徽医科大学第二附属医院
老年心血管内科 (安徽 合肥 230601)
2.安徽医科大学第二附属医院放射科
(安徽 合肥 230601)
3.上海交通大学医学院附属瑞金医院
高血压科 (上海 200025)
4.安徽医科大学第二附属医院
心血管科内科 (安徽 合肥 230601)

【摘要】目的 肾上腺静脉取血是目前指导原发性醛固酮增多症(PA)药物保守治疗还是手术治疗的金标准。由于操作的有创性以及费用等原因,肾上腺静脉取血的广泛应用受到限制。然而单纯影像学诊断结果的敏感性和特异性均较低,故急需其他指标辅助指导治疗。方法 本研究回顾性收集2014年8月至2021年5月上海交通大学医学院附属瑞金医院和安徽医科大学第二附属医院住院治疗的145例PA患者资料,并依据肾上腺静脉取血结果将患者分为非优势分泌组(双侧组、A组,38例)、优势分泌组(单侧组、B组,107例)。分析组间年龄、性别、BMI、血钾、血肌酐、尿醛固酮、血压、肾上腺影像学等数据差异。结果 两组基线资料分析中,除B组24h尿钾、尿醛固酮浓度显著高于A组外,其余指标均无明显差异。CT影像学检查结果与AVS一致率较低,区分PA亚型误差较大。进一步的回归分析和ROC曲线表明尿醛固酮在辅助判断PA患者侧化方面特异性较高。尿醛固酮小于24.6pg/mL时双侧PA预测价值高达80%。结论 单纯依据影像学结果决定治疗方案准确性不高。24h尿醛固酮浓度可能是区分PA亚型的有效指标,能为AVS检测结果提供辅助评估依据,且当尿醛固酮小于24.6pg/mL时阴性预测价值更高。

【关键词】肾上腺静脉取血;
原发性醛固酮增多症;分型诊断;
24h尿醛固酮
【中图分类号】R322.5+6
【文献标识码】A
【基金项目】安徽省仿生感知与先进机器人技术
重点实验室开放基金(LBSART202007)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.07.036

Predictive Value of Urinary Aldosterols in the Diagnosis of Subtypes of Primary Aldosteronism*

ZHANG Jing-jing¹, NI Liang-ping², XU Jian-zhong³, FAN Ting-ting⁴, YANG Er-li^{1,*}.
1.Department of Geriatric Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China
2.Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China
3.Department of Hypertension, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China
4.Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

ABSTRACT
Objective Adrenal vein sampling is currently the gold standard to guide the conservative treatment or surgical treatment of primary aldosteronism (PA). Due to the invasiveness and cost of the procedure, the widespread application of adrenal vein sampling is limited. However, the sensitivity and specificity of imaging diagnosis are low, so other indicators are urgently needed to guide treatment. **Methods** The data of 145 patients with PA who were hospitalized in Ruijin Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine and the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from August 2014 to May 2021 were retrospectively collected. According to the results of adrenal vein sampling, the patients were divided into non-dominant secretion group (bilateral group, group A, 38 cases), dominant secretion group (unilateral group, group B, 107 cases). The differences in age, gender, BMI, serum potassium, serum creatinine, urine aldosterone, blood pressure, and adrenal imaging data between the two groups were analyzed. **Results** There was no significant difference in the baseline data between the two groups except that 24h urinary potassium and urinary aldosterone concentration in group B were significantly higher than those in group A. The consistency rate between CT imaging findings and AVS is low, and the error in distinguishing PA subtypes is large. Further regression analysis and ROC curve showed that urinary aldosterone had a high specificity in assisting in the diagnosis of lateralization in PA patients. The predictive value of urinary aldosterone less than 24.6pg/mL for bilateral PA was as high as 80%. **Conclusion** It is not accurate to make treatment decisions based on imaging findings alone. The 24h urine aldosterone concentration may be an effective indicator to distinguish PA subtypes, and can provide auxiliary evaluation basis for AVS results. The negative predictive value is higher when urine aldosterone is less than 24.6pg/mL.
Keywords: Adrenal Vein Sampling; Primary Aldosteronism; Typing Diagnosis; 24h Urinary Aldosterone

高血压是心血管疾病的主要危险因素。在继发性高血压中,原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是常见病因之一,约占高血压患者的5%-10%^[1]。原发性醛固酮增多症是由肾上腺自主分泌过量醛固酮引起的,在大多数情况下可归因于单侧肾上腺醛固酮腺瘤(APA)或双侧肾上腺增生所引起的醛固酮分泌增多^[2]。与原发性高血压患者相比,原发性醛固酮增多症患者患心血管疾病的风险更高^[3-4]。因此,早期诊断和特异性治疗对于逆转靶器官损伤和预防心血管事件非常重要。

PA的诊断需要经过多种检测确定,其中PA亚型的不同所对应的治疗方式有所差异,因此区分单侧和双侧PA是PA诊断中最为重要的一环^[5]。当疾病被确定为双侧或有手术禁忌症时,药物治疗是首选。对于单侧PA患者,单侧肾上腺全切除术被认为是标准疗法^[6]。根据内分泌学会(ES)指南,PA亚型诊断包括肾上腺CT扫描和肾上腺静脉取样(AVS)^[7-8]。AVS在临床上被视为PA亚型诊断的金标准。但有关报告表明术前AVS检查侵入性较强;且手术操作难度较大,这促使人们多次尝试开发PA亚型的临床和生化预测模型、辅助成像技术诊断结果,以克服对AVS的需求^[9-10]。本研究收集了145例PA患者资料,所有患者均接受术前CT和AVS检查并且插管成功,回顾性分析其年龄、性别、BMI、血钾、血肌酐、醛固酮、血压、肾上腺影像学等结果进行分析,总结各项指标在临床PA分型诊断中的应用价值,进一步进行相关性分析探讨新的AVS辅助诊断指标。

1 资料与方法
1.1 研究对象 本研究共纳入145例成功进行肾上腺静脉取样的PA患者,收集患者年龄、性别、BMI、血钾、肌酐、醛固酮、血压、肾上腺影像学资料。回顾性分析患者生化指标与PA患者亚型的关系。所有患者资料均来自2014年8月至2021年5月期间在上海交通大学医学院附属瑞金医院和安徽医科大学第二附属医院进行治疗的PA患者,且本研究已获得上述两家医院伦理委员会批准。依据肾上腺静脉取血结果将患者分为非优势分泌组(双侧组、A组,38例)、优势分泌组(单侧组、B组,107例)。

纳入标准:患者经盐水输注试验(SLT)^[27]确诊为原发性醛固酮增多症,试验后醛固酮

【第一作者】张晶晶,女,主治医师,主要研究方向:尿醛固醇在原发性醛固酮增多症亚型诊断。E-mail: zaq19330197094@126.com
【通讯作者】杨二丽,女,副主任医师,主要研究方向:继发性高血压诊治。E-mail: yel2010@yeah.net

浓度至少为100pg/mL；所有患者均接受AVS与CT检查，且AVS均取血成功；患者术前均已停用影响肾素-血管紧张素系统的药物至少2周，停用保钾利尿剂至少4周。排除标准：年龄<35岁且血浆醛固酮浓度>300pg/mL的患者；患者合并有肝肾功能不全或其他重要器官疾病；患者的临床资料缺失。

1.2 肾上腺CT检查 在行肾上腺静脉取血前，所有患者均行肾上腺CT检查。单侧腺瘤定义为存在直径至少8mm的单侧结节，且对侧腺体看起来光滑且未肿大。患者检测图像如图1所示。

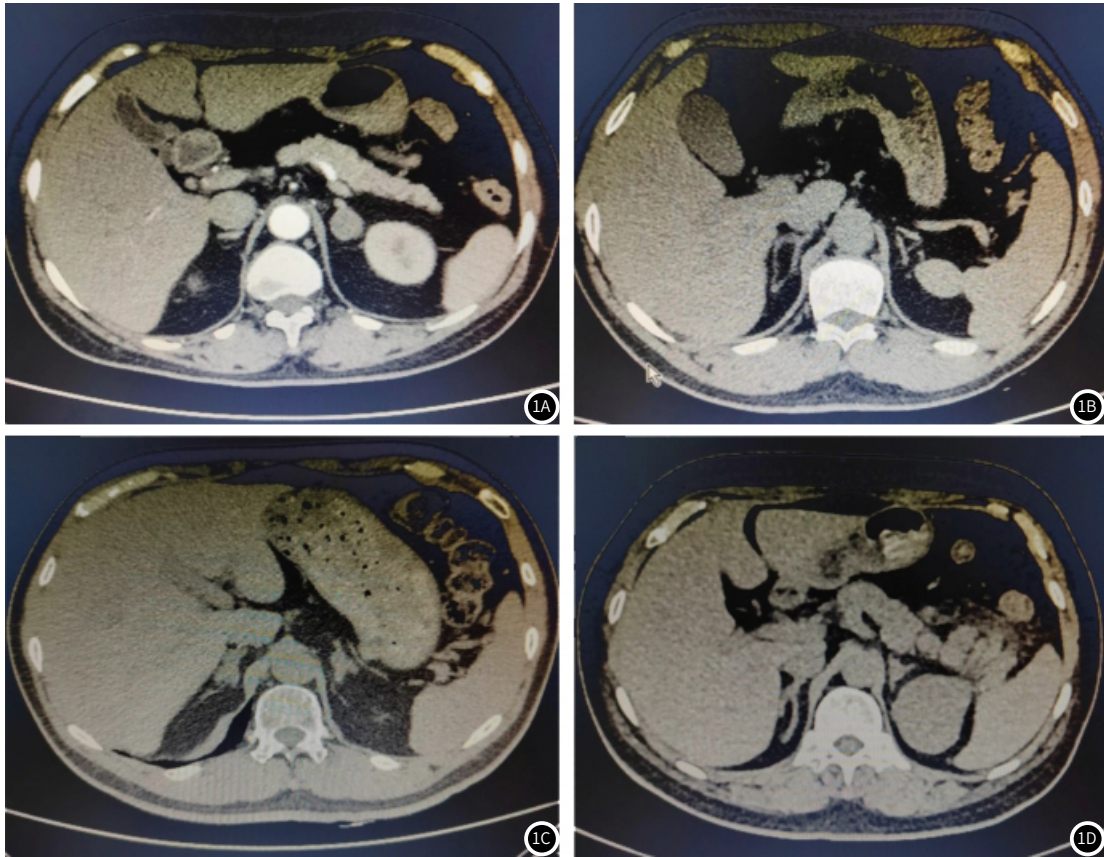


图1A-图1D 肾上腺CT图。(1A)单侧肾上腺腺瘤；(1B)双侧肾上腺影像学正常；(1C)双侧结节增生；(1D)单侧结节增生。

1.3 肾上腺静脉采血(AVS) 肾上腺静脉取血在无ACTH刺激的情况下进行。使用改良的Seldinger技术穿刺右肘正中静脉或右股静脉，依次对双侧的肾上腺静脉和下腔静脉进行取血采样(如图2AB)。若两侧肾上腺静脉与外周静脉的血浆皮质醇的比值 ≥ 2 ，

则判定为AVS插管成功，否则判定插管失败，再次插管重新取血。分别计算两侧肾上腺静脉的醛固酮/皮质醇与下腔静脉比值计算侧化率，以侧化率 ≥ 2 判定为单侧PA，存在优势分泌；若侧化率 <2 则为双侧PA，未见优势分泌。

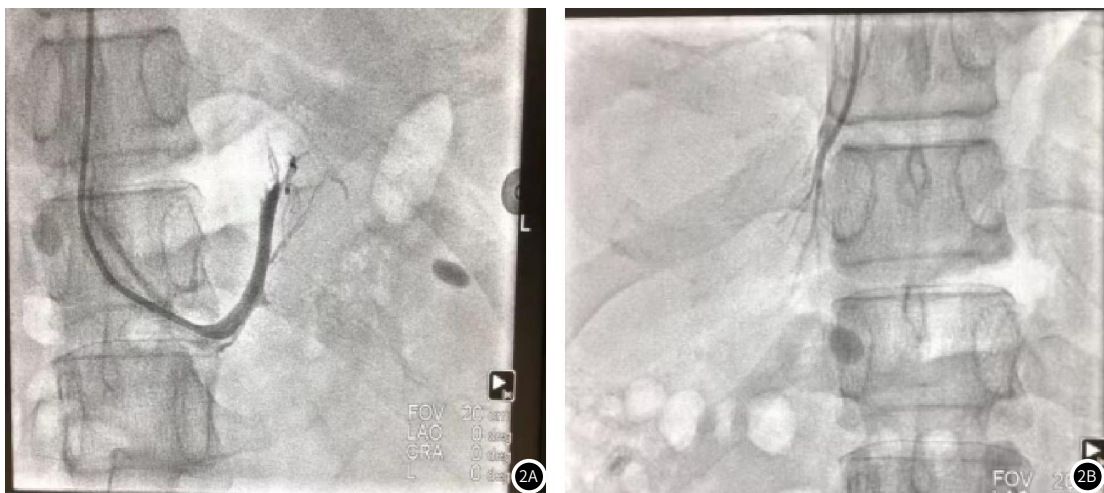


图2A-图2B AVS操作中的肾上腺静脉造影。(2A)左侧肾上腺静脉取血；(2B)右侧肾上腺静脉取血。

1.4 样本检测方法 所有患者均测定了生化参数血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)、血浆肾素浓度(direct renin concentration, DRC)。使用化学发光法对PAC、DRC和皮质醇进行测量。血钾、肌酐、尿钾等指标均采用全自动生化分析仪(贝克曼, AU5800)进行检测。

1.5 统计学方法 应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验。计数资料若满足正态分布则以百分率表示, 采用 χ^2 检验; 若为非正态分布, 则以中位数(四分位数), [M(Q1, Q2)]表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本资料分析 研究共纳入了145例PA患者的病例资料。38例插管成功且无醛固酮分泌偏侧化的患者分为A组, 107例

插管成功且醛固酮分泌偏侧化的分为B组。如表1所示, B组患者的24h尿钾和尿醛固酮含量均高于A组, 差异显著($P < 0.05$), 但其他指标均无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 肾上腺CT结果比较 在145例AVS插管成功的患者中, CT显示A组单侧肾上腺病变的患者有25例(65.8%), 双侧病变13例(34.2%)。B组单侧病变71例(66.4%), 双侧病变有36例(33.6%)。两组PA患者的CT检测结果无明显差异($P > 0.05$)(表2)。

2.3 尿醛固酮和尿钾的预测价值分析 进一步使用回归分析评估尿醛固酮和尿钾在PA患者偏侧化上的特异性, 结果显示仅尿醛固酮在辅助判断有无优势分泌上特异性较高($P = 0.032$), 而尿钾水平在诊断有无优势分泌上特异性不高($P = 0.358$)。受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线如图3所示, 尿醛固酮ROC曲线下面积为0.728, 当尿醛固酮小于24.6pg/mL时阴性预测价值高达80% ($P < 0.05$)(图3)。

表1 患者一般资料比较			
	A组(n=38)	B组(n=107)	P值
年龄	60.69±8.74	61.75±9.49	0.46
性别(Male/Female)	24/14	77/30	0.311
BMI (kg/m ²)	25.73±2.40	25.79±8.77	0.582
血钾(mmol/L)	3.21±0.51	3.11±0.42	0.600
肌酐(μmol/L)	68.50(58.75, 87.25)	75(64, 83.25)	0.395
尿钾(mmol/L/24h)	43.80(33.65, 60.75)	60.67(47.51, 85.83)	0.003*
尿醛固酮(μmol/24h)	19.5(14.77, 23.95)	22.14(17.61, 32.20)	0.012*
盐水试验醛固酮抑制率(%)	44.93±29.50	42.42±26.87	0.771
24h平均收缩压(mmHg)	128.96±13.14	134.80±14.90	0.089
24h平均舒张压(mmHg)	83.96±7.57	85.91±9.44	0.451

注: * $P < 0.05$ 。

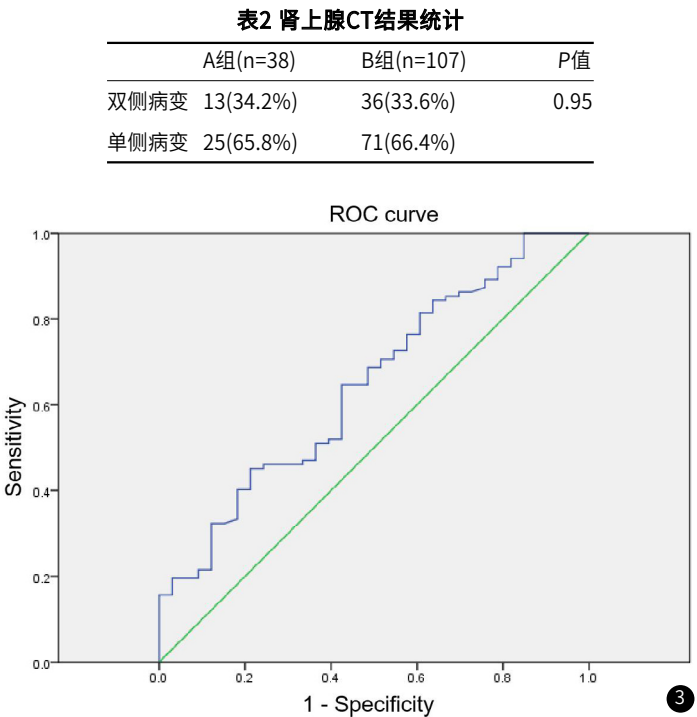


图3 尿醛固酮预测PA偏侧化的ROC曲线。

3 讨 论

尽管原发性醛固酮增多症 (PA) 的患病率很高, 但在实际临床工作中却经常被漏诊, 而且PA患者初期症状不明显, 使用系统筛查时, 只有少数PA患者会出现低钾血症的典型症状。长期处于醛固酮过量状态会造成严重的后果^[11-12]。通常, 原发性醛固酮增多症中的醛固酮产生不受其生理调节剂(如血管紧张素 II 等)的影响, 并且与个体本身的盐含量和血管容积不相符。在这些情况下, 高水平的醛固酮生成会导致患者血容量扩张、钠潴留和尿钾和氢排泄增加, 最终导致高血压、低钾血症和代谢紊乱等症状的发生^[13,28]。一项meta分析结果显示, 相比于原发性高血压患者, 原发性醛固酮增多症患者中风、冠状动脉疾病、心房颤动、心力衰竭和左心室肥大的风险显著增加^[14]。及时诊断后进行 PA 针对性治疗可预防这些不良事件。

临床研究试图从其他方面探寻新的PA诊断指标, 例如盐水负荷试验后醛固酮(PAC)、血钾浓度在PA分型诊断均具有一定的价值^[15-16]。同时, 这些诊断指标对于预测患者术后恢复也具有一定的潜力。Wu等研究显示盐水灌注试验(SIT)后PAC > 25 ng/dL的

患者在肾上腺切除术后更有可能获得良好的临床结果。SIT用于预测PA患者肾上腺切除成功率优于CT检验^[17]。Umakoshi 等人的研究显示PA单侧病变患者发生低钾血症的比例要高于双侧病变患者, 并且血钾联合CT预测PA 单侧病变具有良好的效果^[18]。本研究回顾性分析了145例PA患者资料, 两组患者资料对比显示, 除24h尿钾和尿醛固酮外, 其余数据均无可比性。一项回顾性研究结果显示单侧病变患者的基础血浆醛固酮浓度(PAC)和24小时尿醛固酮水平显著高于双侧病变患者, 证明血浆PAC和24h尿PAC均可作为预测PA亚型的指标^[19]。

早期研究表明CT和MR结果通常与AVS对PA亚型的诊断不一致, 成像技术的诊断准确性受到程序固有局限性的阻碍^[20-21]。根据ES指南, 在肾上腺静脉取血(adrenal vein sampling, AVS)之前必须进行肾上腺CT扫描以评估肾上腺形态、腹部静脉引流并排除肾上腺癌, 但其对PA亚型区分的敏感性和特异性较差, 即使结合专家和放射科医生的评估, 也分别不超过87% 和71%^[22]。一项广泛的回顾性分析评估了886例PA患者影像学资料, 报告显示仅有

269例CT诊断为单侧肾上腺病变患者被纳入诊断一致性分析,且AVS和CT在同一侧定位的总体一致率为50.5%^[23]。另一项回顾性分析统计了180例PA患者CT扫描结果,其中85例患者接受AVS,而常规CT结果和AVS之间的一致性为51.8%^[24]。在本次研究中,CT与AVS对PA亚型诊断的一致率为42.1%,总体诊断一致性效率不高。由此可见,临床常用影像学检查方法如CT仍具有很大的局限性,不能独立使用进行PA亚型诊断。

根据患者生化指标比较结果,我们进一步使用回归分析和ROC曲线分析24h尿醛固酮、尿钾和PA患者优势分泌的相关性。结果显示仅有尿醛固酮诊断特异性较高。一项针对PA患者的高血压、低钾血症、血清钠浓度的内分泌学筛查研究发现^[25],低血清钾联合尿pH值以及患者性别诊断PA的ROC曲线下面积(AUC)可达到0.73。对PA患者尿液中的类固醇指标定量检测显示,原发性醛固酮增多症患者的醛固酮相关代谢物平均24小时排泄量高于血压正常的志愿者^[26]。24h尿醛固酮定量检测也可能成为PA亚型的辅助诊断指标。

4 结 论

现有的研究结果表明CT诊断与AVS诊断一致性较低,不利于PA亚型的诊断及治疗。而24h尿醛固酮浓度<24.6pg/mL在双侧PA中预测能力较高,可作为PA亚型的诊断及预测指标。仅有一项指标可能存在误差性,未来还需要结合更多的诊断指标进一步增加PA分型诊断正确率,甚至可替代AVS操作,减少患者侵入性伤害,实现对PA患者的精确诊断、治疗,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(12): 876-892.
- [2] Stavropoulos K, Imprialos K, Papademetriou V, et al. Primary aldosteronism: novel insights[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2020, 16(1): 19-23.
- [3] Rossi GP. Primary aldosteronism: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(22): 2799-2811.
- [4] Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(1): 10-20.
- [5] Zuo R, Liu S, Xu L, et al. Key to the treatment of primary aldosteronism in secondary hypertension: subtype diagnosis[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2023, 25(12): 471-480.
- [6] El-Asmar N, Rajpal A, Arafah BM. Primary hyperaldosteronism: approach to diagnosis and management[J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(6): 1065-1080.
- [7] Funder JW, Carey RM, 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.
- [8] Araujo-Castro M, Parra-Ramírez P. Diagnosis of primary hyperaldosteronism[J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 158(9): 424-430.
- [9] Hu J, Xu T, Shen H, et al. Accuracy of gallium-68 pentixafor positron emission tomography-computed tomography for subtyping diagnosis of primary aldosteronism[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2): e2255609.
- [10] Wolley M, Thuzar M, Stowasser M. Controversies and advances in adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(3): 101400.

- [11] Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, et al. Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(2): 104-112.
- [12] Scholl UI, Stöltting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(3): 349-354.
- [13] Rossier BC, Baker ME, Studer RA. Epithelial sodium transport and its control by aldosterone: the story of our internal environment revisited[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(1): 297-340.
- [14] 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 Endocrinol*, 2018, 6(1): 41-50.
- [15] Barlas T, Ilgit ET, Akkan MK, et al. Clinical prediction model for primary aldosteronism subtyping and special focus on adrenal volumetric assessment[J]. *Hormones (Athens)*, 2024 Mar 27.
- [16] Umakoshi H, Sakamoto R, Matsuda Y, et al. Role of aldosterone and potassium levels in sparing confirmatory tests in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): dgz148.
- [17] Wu CH, Wu V, Yang YW, et al. Plasma aldosterone after seated saline infusion test outperforms captopril test at predicting clinical outcomes after adrenalectomy for primary aldosteronism[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(11): 1066-1074.
- [18] Umakoshi H, Tsuki M, Takeda Y, et al. Significance of computed tomography and serum potassium in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 900-908.
- [19] Kobayashi H, Haketa A, Ueno T, et al. Subtype prediction in primary aldosteronism: measurement of circadian variation of adrenocortical hormones and 24-h urinary aldosterone[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(6): 814-821.
- [20] Yoshida Y, Shibata H. Recent progress in the diagnosis and treatment of primary aldosteronism[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(7): 1738-1744.
- [21] Wu Y, Wu Z, Rao J, et al. Sex modifies the predictive value of computed tomography combined with serum potassium for primary aldosteronism subtype diagnosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1266961.
- [22] Lenders JWM, Eisenhofer G, Reincke M. Subtyping of patients with primary aldosteronism: an update[J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(12): 922-928.
- [23] Zhu L, Zhang Y, Zhang H, et al. Comparison between adrenal venous sampling and computed tomography in the diagnosis of primary aldosteronism and in the guidance of adrenalectomy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(39): e4986.
- [24] Velema MS, Canu L, Dekkers T, et al. Volumetric evaluation of CT images of adrenal glands in primary aldosteronism[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(11): 2359-2366.
- [25] Yamashita T, Shimizu S, Koyama M, et al. Screening of primary aldosteronism by clinical features and daily laboratory tests: combination of urine pH, sex, and serum K[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(2): 326-334.
- [26] Vogg N, Kürzinger L, Kendl S, et al. A novel LC-MS/MS-based assay for the simultaneous quantification of aldosterone-related steroids in human urine[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 62(5): 919-928.
- [27] 秦凤宜. 原发性醛固酮增多症的诊断分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2016, 23(3): 33-34, 47.
- [28] 陈加梅, 李玉婷. 血管紧张素 II、醛固酮水平与原发性高血压的关系研究[J]. *罕少疾病杂志*, 2018, 25(3): 13-15.

(收稿日期: 2024-12-11)

(校对编辑: 江丽华、赵望淇)