

论著·临床研究

肾素-血管紧张素-醛固酮系统检测在醛固酮腺瘤中的诊断价值*

王来丽¹, 宋洪斌², 周 锋^{2△}
(山东第一医科大学第二附属医院: 1. 检验科; 2. 泌尿外科, 山东 泰安 271000)

[摘要] **目的** 探讨肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)检测在醛固酮腺瘤中的诊断意义。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 11 月该院收治的醛固酮腺瘤患者 80 例为观察组, 同期选取 50 例血压正常的健康者为对照组, 比较 2 组患者血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮(ALD)水平及血浆 ALD/血浆 PRA(ARR)。**结果** 与对照组比较, 观察组患者血浆 PRA 水平显著降低, 而 AngⅡ、ALD 水平及 ARR 显著升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者术前有低血钾症状 25 例, 术后低血钾症状均得到改善。与术前比较, 观察组患者术后 ALD 水平明显降低, 肾素水平明显升高, ARR 明显降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** RAAS 与醛固酮腺瘤的发生有关, AngⅡ、PRA、ALD、ARR 可作为醛固酮腺瘤诊断的有效指标, 联合检测可有效指导醛固酮腺瘤的治疗。

[关键词] 肾上腺腺瘤; 肾素; 血管紧张素; 醛固酮; 醛固酮肾素比值; 高血压
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.015 **中图法分类号:**R699.3
文章编号:1009-5519(2023)02-0250-04 **文献标识码:**A

Diagnostic value of renin-angiotensin-aldosterone system in aldosterone adenoma*
WANG Laili¹, SONG Hongbin², ZHOU Feng^{2△}
(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian, Shandong 271000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic significance of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in aldosterone adenoma. **Methods** A total of 80 patients with aldosterone adenoma treated in this hospital from January 2020 to November 2021 were selected as the observation group, and 50 healthy people with normal blood pressure were selected as the control group. The levels of plasma renin activity (PRA), angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ), aldosterone (ALD) and plasma ALD/plasma PRA (ARR) were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the plasma PRA level in the observation group decreased significantly, while the levels of Ang Ⅱ, ALD, and ARR increased significantly, the difference were statistically significant($P<0.05$). In the observation group, 25 patients had hypokalemia before operation, and hypokalemia was improved after operation. Compared with pre-operation, the level of ALD decreased significantly in the observation group, the level of renin increased significantly, and the ARR decreased significantly, the difference were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** RAAS is related to the occurrence of aldosterone adenoma. Ang Ⅱ, PRA, ALD, and ARR can be used as effective indicators for the diagnosis of aldosterone adenoma. Combined detection can effectively guide the treatment of aldosterone adenoma.

[Key words] Adrenal tumor; Renin; Angiotensin; Aldosterone; Aldosterone renin ratio; Hypertension

高血压分为原发性高血压和继发性高血压, 原发性高血压病因不明, 继发性高血压常继发于其他疾病, 如内分泌性高血压, 其与体内激素分泌水平相关; 血管的异常也可引起高血压。原发性醛固酮增多症是继发性高血压的主要原因之一, 高血压患者中原发性醛固酮增多症发病率达 5%~12%。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)影响水盐代谢调节及血管收缩舒张, 在高血压发病中起着重要作用^[1]。近年

* 基金项目: 山东省泰安市科学技术局科技创新发展项目(2020NS085)。
作者简介: 王来丽(1985—), 硕士研究生, 主管检验师, 主要从事临床检验诊断学及肾上腺相关疾病检验的研究。△ 通信作者, E-mail: DZ88890@126.com。

来,因检查、检验诊断方法的改进,医务人员对肾上腺相关高血压的认识增强,特别是醛固酮腺瘤患病率呈明显上升趋势。本研究收集了本院泌尿外科住院治疗的 80 例醛固酮腺瘤患者临床资料,另选取 50 例血压正常健康者作为对照分析,旨在进一步提高醛固酮腺瘤的确诊率,为该类患者的早期诊断、预防及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 11 月本院泌尿外科住院治疗的 80 例醛固酮腺瘤患者作为观察组,同期选取 50 例血压正常的健康者作为对照组。患者或家属签署知情同意书,且经本院伦理委员会批准同意。2 组研究对象一般资料比较见表 1。

表 1 2 组研究对象一般资料比较

项目	观察组 (n=80)	对照组 (n=50)	χ^2/t	P
性别[n(%)]			0.978	>0.05
男	45(56.25)	28(56.00)		
女	35(43.75)	22(44.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	50.21±15.32	52.12±16.12	-0.701	>0.05
血压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)				<0.05
收缩压	167.3±11.4	138.4±9.2	16.757	
舒张压	103.6±11.2	85.6±12.1	14.364	
血钾($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.28±0.60	4.12±0.32	-12.629	<0.05

注:1 mm Hg=0.133 kPa。

1.1.2 观察组纳入标准 (1)影像学证明有肾上腺腺瘤,内分泌检查醛固酮(ALD)、血浆 ALD/血浆肾素活性(PRA)(ARR)证实为醛固酮腺瘤;(2)符合《中国高血压防治指南 2010》中高血压的诊断标准;(3)入组前 2 周停用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)受体拮抗剂及利尿剂等药物。

1.1.3 观察组排除标准:(1)原发性高血压;(2)合并心肺等器官功能障碍、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等;(3)有酗酒史及药物避孕史;(4)依从性差。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 所有研究对象清晨 6:00 空腹卧位抽取静脉血 5 mL,然后采用站立位 4 h,上午 10:00 抽取立位血置于含有乙二胺四乙酸的抗凝管内,检测血浆 PRA、AngⅡ、ALD 水平,试验操作严格按照试剂盒说明书进行,计算 ARR。

1.2.2 观察组治疗方法 观察组患者完善术前内分泌检查,给予联合应用降压药物,同时口服酚苄明扩张血管、补液扩容等治疗。排除绝对手术禁忌,如急性脑梗死、心肌梗死、凝血功能障碍等。在气管插管

全身麻醉下行后腹腔镜下肾上腺及肿瘤切除术。观察组患者采用后腹腔镜保留正常肾上腺手术或肾上腺全切术,醛固酮腺瘤多位于肾上腺的边缘,多保留正常肾上腺;腺瘤切除困难,有恶性可能者则行肾上腺全切术。术后 1 周内复查相关指标。

1.2.3 观察指标 比较 2 组患者血浆 PRA、AngⅡ、ALD 及 ARR 水平。

1.3 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对样本 *t* 检验和独立样本 *t* 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象 RAAS 指标比较 观察组患者血浆 PRA 较对照组显著降低,血浆 AngⅡ、ALD 及 ARR 较对照组显著升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 2 组研究对象 RAAS 指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
PRA(pg/mL)	1.50±0.27	4.48±1.02	-27.889	<0.001
AngⅡ(pg/mL)	63.36±11.93	53.48±11.01	4.731	<0.001
立位 ALD(pg/mL)	134.61±32.12	103.70±24.10	6.850	<0.001
卧位 ALD(pg/mL)	132.32±31.21	101.21±22.34	5.560	<0.001
立位 ARR	86.89±14.46	38.32±6.48	22.364	<0.001
卧位 ARR	87.68±13.23	36.26±5.94	21.376	<0.001

2.2 观察组患者手术前后 RAAS 指标比较 观察组患者术前有低血钾症状 25 例,术后低血钾症状均得到改善。与术前比较,观察组患者术后 ALD 水平明显降低,肾素水平明显升高,ARR 明显降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 观察组患者手术前后 RAAS 指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	术前	术后	<i>t</i>	<i>P</i>
血钾(mmol/L)	3.28±0.60	3.83±0.62	-25.590	<0.001
PRA(pg/mL)	1.50±0.27	4.02±0.42	-100.722	<0.001
AngⅡ(pg/mL)	63.36±11.93	34.61±32.12	33.274	<0.001
立位 ALD(pg/mL)	134.61±32.12	81.61±24.49	42.640	<0.001
卧位 ALD(pg/mL)	132.32±31.21	95.21±22.34	5.360	<0.001
立位 ARR	86.88±14.46	37.60±5.67	47.961	<0.001
卧位 ARR	87.68±13.23	34.26±5.94	22.135	<0.001

2.3 观察组患者治疗结果及预后 观察组 80 例患者腹腔镜手术均顺利完成,未发生严重的出血、感染、意外损伤、肾上腺危象等并发症。术后病理证实为肾上腺腺瘤。术后随访 3 个月,65 例醛固酮腺瘤患者停用口服降压药,10 例患者减少口服降压药,仅有 5 例患者继续原剂量口服降压药物。

3 讨 论

肾上腺相关性高血压发生率约占成人继发性高血压人群总数的 20%，肾上腺增生或结节或腺瘤样病变引起肾上腺皮质或髓质分泌升高血压的激素或激素代谢产物过多所导致的继发性高血压。RAAS 激活与肾上腺相关高血压密切相关。正常生理状态下，RAAS 是机体长期血压调节的重要机制^[2]。肾素是肾小球入球动脉的球旁细胞合成和分泌的蛋白水解酶，可水解肝脏所分泌的血管紧张素原，产生 Ang I，Ang I 在 Ang 转换酶作用下，形成 Ang II。Ang II 可促进血管收缩，同时可刺激肾上腺皮质分泌 ALD。ALD 是一种类固醇激素，由肾上腺皮质球状带分泌，主要作用于肾脏，ALD 可通过促进肾远曲小管对钠离子的重吸收来调控血压，具有保钠排钾的功能。根据流行病学调查显示，17%~23% 的高血压患者会并发原发性醛固酮增多症^[3]。MONTICONE 等^[4]在对 1 672 例高血压患者的研究中，提示原醛占 5.9%，随着高血压程度的加重，原醛的总患病率增加，从 1 期高血压的 3.9% 增加到 3 期高血压的 11.8%。ALD 促进钠的重吸收，保钠排钾，促进交感神经递质的分泌，升高血压。ALD 的大量分泌又可抑制肾素的分泌^[5]。原发性醛固酮增多症也被进一步分为不同的亚型，其中，分泌 ALD 的腺瘤是最常见的一种，占单侧原发性醛固酮增多症病例的绝大多数。产生 ALD 的弥漫性增生和产生醛固酮的小结节或结节是主要亚型^[6]。醛固酮腺瘤患者表现为 ALD 水平升高，ALD 抑制 PRA，ARR 值明显升高^[7]。醛固酮腺瘤患者电解质紊乱的临床表现主要包括低钾血症、低钙血症、高尿钾、高尿钙、低血磷及尿镁排泄增多。血钠与尿钠的比值除以血钾平方与尿钾比值升高及钙磷乘积下降也是典型原醛的综合性电解质紊乱特征^[8-9]。ALD 可促进血管内皮的炎性反应，加速血管的纤维化^[10]，还会引起肾小动脉硬化，加重高血压患者的靶器官肾脏及脑的损害^[11]。心肌的纤维化可引起心室重构，血管壁增厚，大动脉顺应性降低，心脏功能恶化，使组织传导不均一，引发恶性心律失常，ALD 水平过高时会诱发白细胞浸润并会造成冠状动脉损伤及心肌缺血性坏死^[12]。有研究表明，低血 PRA 水平、高 ARR 值者心血管事件发生率较高血 PRA 水平、低 ARR 值者显著增加^[13]。与非原醛患者相比，醛固酮腺瘤患者更容易出现靶器官损害和心血管事件^[14]。醛固酮腺瘤严重威胁患者生命健康，通过对 RAAS 相关指标的检测可有效诊断醛固酮腺瘤。

本研究观察组患者血浆 PRA 水平较对照组显著降低，血浆 Ang II、ALD 水平及 ARR 较对照组明显升高，血浆 Ang II、ALD 水平及 ARR 随着高血压严

重程度增加而显著升高。血浆 Ang II、ALD 水平的升高，提示 RAAS 的激活，且随着恶性循环刺激，RAAS 长期处于高活性状态。有学者认为低血钾是诊断醛固酮腺瘤的必要依据，在临床醛固酮腺瘤患者中低血钾发生率为 9%~37%^[15]。观察组术前低血钾患者占 31.2% (25/80)，术后低血钾症状均缓解。低血钾诊断醛固酮腺瘤缺乏敏感性和特异性，单纯依靠低血钾诊断醛固酮腺瘤意义有限^[16-17]。而血浆 Ang II、ALD 水平及 ARR 的升高更有助于诊断醛固酮腺瘤。

RAAS 与醛固酮腺瘤相关高血压密切相关，患者临床表现大多为低 PRA、高 Ang II、高 ALD，ARR 升高可作为醛固酮腺瘤诊断的有效指标。我国醛固酮腺瘤患者以低肾素型居多，血浆 Ang II、ALD 水平的升高，RAAS 高活性，ARR 明显升高^[18]。所有 ALD 水平升高的患者均进行肾上腺 CT 影像学检查，并排除肾上腺恶性肿瘤。双侧肾上腺静脉取样诊断单侧原发性醛固酮增多症，如果确诊，采用腹腔镜肾上腺切除术^[19]。这类疾病主要缺点是病例识别筛查率低，诊断挑战性大，特别是肾上腺中央静脉采血。因此，肾上腺中央静脉采血对于疾病的诊断治疗，预后比较关键^[20]。醛固酮腺瘤首选治疗是患侧肾上腺切除术，随着诊疗水平的提高，术前需给予纠正低钾血症、扩容等治疗，通过微创手术腹腔镜下肾上腺肿瘤切除术切除肿瘤，具有创伤小、恢复快等优势^[21]。Ang II、PRA、ALD、ARR 可作为醛固酮腺瘤诊断的有效指标，提高了诊疗效果^[22]，联合检测可有效指导醛固酮腺瘤的诊断治疗。

参考文献

- [1] 陈海荣,潘碧云,李名兰,等. 高血压患者血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性水平与降压效果的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(9): 875-879.
- [2] 王俏,李学奇. RAAS 基因多态性与原发性高血压的相关性研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(11): 2120-2124.
- [3] ZENNARO M C, BOULKROUN S, FERNANDES-ROSA F L. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(10): 578-589.
- [4] 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.

- [5] 林善铤. 肾素血管紧张素系统在高血压发病、分类等地位中的现代认识[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(11): 1021-1024.
- [6] GAO X, YAMAZAKI Y, TEZUKA Y, et al. Pathology of aldosterone biosynthesis and its action[J]. Tohoku J Exp Med, 2021, 254(1): 1-15.
- [7] 周伟燕, 张传宝, 马文君, 等. 加强我国醛固酮标准化和肾素一致化建设[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 245-249.
- [8] HYLAKLETOT L, KOKOT F. Primary aldosteronism: A new insight into pathogenesis, diagnosis, and treatment in hypertensive patients[J]. Pol Arch Med Wewn, 2013, 123(10): 547-551.
- [9] 王梦卉, 彩丽, 骆秦, 等. 原发性醛固酮增多症患者 24h 血尿同步电解质特征分析[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(9): 860-866.
- [10] TENTORI S, MESSAGGIO E, BRIONI E, et al. Endogenous ouabain and aldosterone are co-elevated in the circulation of patients with essential hypertension[J]. J Hypertens, 2016, 34(10): 2074.
- [11] MARKOU A, SERTEDAKI A, KALTSAS G, et al. Stress-induced aldosterone hypersecretion in a substantial subset of patients with essential hypertension [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 2857.
- [12] 王正, 沈娟, 宋庆桥. 慢性心力衰竭合并心律失常发病机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 216-218.
- [13] KISAKA T, OZONO R, ISHIDA T, et al. Association of elevated plasma aldosterone-to-renin ratio with future cardiovascular events in patients with essential hypertension[J]. J Hypertens, 2012, 30(12): 2322-2330.
- [14] 刘小宁, 蔡军, 马文君, 等. 原发性醛固酮增多症高血压患者临床特征分析[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(9): 836-841.
- [15] ROSSI G P, BERNINI G, CALIUMI C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(11): 2293-2300.
- [16] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 188-195.
- [17] MAIOLINO G, CALO L A, ROSSI G P. The time has come for systematic screening for primary aldosteronism in all hypertensives[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(14): 1821-1823.
- [18] MONTICONE S, DASCENZO 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.
- [19] 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.
- [20] TURCU A F, AUCHUS R. Approach to the patient with primary aldosteronism: Utility and limitations of adrenal vein sampling[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(4): 1195-1208.
- [21] COLLIS J W, PATEL H, ADDING C, et al. Enhancer recovery after robot-assisted radical cystectomy: EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group consensus view[J]. Eur Urol, 2016, 70(4): 649-660.
- [22] 刘稚, 张玫, 任艳, 等. 肾素、醛固酮化学发光免疫法检测的性能验证及筛查原发性醛固酮增多症的价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(3): 472-476.

(收稿日期: 2022-08-09 修回日期: 2022-10-20)