

盐水负荷试验在原发性醛固酮增多症诊断中的研究进展

李可立 骆 秦 洪 静

摘 要 原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)作为最常见的继发性高血压,近年来备受人们重视。PA患者不仅血压难以控制,且易出现靶器官损害,因此及早明确诊断非常重要。目前临床上应用最广泛的确诊试验是盐水负荷试验(saline infusion test, SIT),但关于盐水负荷试验和卡托普利试验(captopril challenge test, CCT)诊断PA的优劣性目前尚无统一的结论,并且最近研究发现不同体位的SIT具有明显不同的诊断价值。因此本文就盐水负荷试验在原发性醛固酮增多症中的研究进展加以综述。

关键词 原发性醛固酮增多症 诊断试验 盐水负荷试验

中图分类号 R544.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.027

一、原发性醛固酮增多症的定义及危害

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是由单侧或双侧肾上腺自主分泌过多的醛固酮而造成的以高血压为主,伴或不伴有低血钾为特征的疾病,其在高血压患者中的发生率为5%~10%,在难治性高血压患者中的发生率可达17%~23%^[1]。醛固酮过量分泌不仅会导致高血压,一些动物模型的实验证据表明醛固酮过量与血管、血管周围炎症、氧化应激及纤维化相关^[2]。1篇纳入了31项研究,包括3838例PA患者和9284例原发性高血压患者的Meta分析中显示了PA患者的心脑血管疾病发病风险成倍增加。PA患者还可表现出代谢改变,如代谢综合征和糖尿病的发生率增加^[3]。

二、原发性醛固酮增多症的诊断步骤

PA的诊断主要包括筛查试验、确诊试验及分型诊断3步。根据2016年美国内分泌学会临床实践指南,PA的筛查主要依据血浆醛固酮与肾素的比值(aldosterone-to-renin ratio, ARR),当该值升高[多数中心以20~30(ng/ml/h)/(ng/dl)为切点]时,提示筛查试验阳性,但影响该检测的干扰因素较多,在初筛阳性的高血压患者中,有30%~50%会出现假阳性^[4]。为了排除这些假阳性结果,需进行确诊试

验以明确PA的诊断。目前指南推荐的PA诊断试验主要包括盐水负荷试验、卡托普利试验、氟氢可的松抑制试验及口服钠负荷试验4种。在PA所有诊断试验中,氟氢可的松抑制试验是公认诊断PA最可靠的方法,但由于其诊断过于繁琐、费用昂贵、药物难以获得等原因难以广泛开展。与氟氢可的松抑制试验比较,盐水负荷试验与卡托普利试验过程简便,在临床上应用较为广泛。在经过确诊试验考虑为PA的患者可进一步行肾上腺静脉取血术(adrenal venous sampling, AVS)以明确分型,从而为后续制定治疗方案提供依据。

三、盐水负荷试验与卡托普利试验的诊断机制及应用

1. 盐水负荷试验(saline infusion test, SIT):盐水负荷试验是目前临床上应用最为广泛的PA确诊试验。在正常情况下,通过静脉注射0.9% NaCl注射液可使血钠及血容量增加,大量钠盐进入肾单位远曲小管可抑制肾小球旁细胞分泌肾素,从而抑制血管紧张素及醛固酮的分泌,使血中肾素、血管紧张素及醛固酮的水平降低,而在PA患者中由于醛固酮为自主产生,进行该试验后醛固酮水平不会被明显抑制。在进行该试验时,要求患者在试验前保持仰卧位或坐位30~60min,并在4h内匀速注射2L 0.9% NaCl注射液,在整个测试过程中患者需保持仰卧位或坐位,然后在盐水负荷试验前后分别抽取血液样本。2016年美国内分泌学会临床实践指南指出盐水后血浆醛固酮的水平低于5ng/dl时可排除PA,而>10ng/dl时则诊断为PA,若处于5~10ng/dl被认为处于灰色地带,其诊断需结合临床表现而定。有研究指出,盐水

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(81660139);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(2019PT330003)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心、新疆高血压研究所、国家卫生健康委员会高血压诊疗研究重点实验室

通讯作者:骆秦,主任医师,硕士生导师,电子信箱:luoqin2@sina.cn

后醛固酮水平在 5~7ng/dl 时,对 PA 的诊断具有较高的敏感度和特异性。在 Rossi 等^[5]进行的 1 项前瞻性研究中,对 319 例接受仰卧位盐水负荷试验的患者进行分析,得出诊断 PA 的最佳盐水后醛固酮切点值为 6.8ng/dl,敏感度为 83%,特异性为 75%。由于不同中心发现的最佳切点不一,因此目前尚无统一的标准,针对处于灰色地带的可疑 PA 患者,可通过其他确诊试验或结合临床表现以进一步诊断。

2. 卡托普利试验 (captopril challenge test, CCT): 卡托普利试验的作用机制在于生理情况下,血管紧张素能促进醛固酮的分泌,而卡托普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂,能通过抑制血管紧张素 I 向血管紧张素 II 转换,从而抑制醛固酮分泌。在 PA 患者中由于醛固酮的产生不依赖或仅部分依赖于肾素、血管紧张素系统,因此给予卡托普利后醛固酮分泌不被抑制。该试验要求受试者在晨起静坐至少 1h 后口服 25~50mg 的卡托普利,在试验开始前抽取血样,在 2h 后进行血浆肾素、醛固酮及皮质醇的测定,若血浆醛固酮被抑制到 30% 以内则可诊断为 PA。近年来也有研究指出,使用 CCT 后醛固酮诊断 PA 有更高的诊断性能。Meng 等^[6]研究发现, CCT 后醛固酮相比于 CCT 后醛固酮抑制率具有更高的诊断准确性。在该研究中,研究者将受试者分为 PA 组和原发性高血压组,分别通过卡托普利试验后,PA 组的血浆醛固酮下降了 14.2%,原发性高血压组的血浆醛固酮下降了 17.7%,两组血浆醛固酮抑制的程度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因此以醛固酮抑制率作为诊断指标较难区分 PA 与原发性高血压患者。采用 CCT 后醛固酮作为诊断 PA 的标准时其受试者工作特征曲线下面积 (area under roc curve, AUC) 为 0.933,敏感度为 87.0%,特异性为 91.8%,阳性预测值为 96.1%,阴性预测值为 75.0%,能较好区分 PA 和原发性高血压患者。CCT 后 ARR 值的诊断价值也在许多研究中进行了探讨,在最近 1 篇纳入了 26 项研究的 Meta 分析中对上述情况进行了汇总^[7]。这项分析显示,通过对 CCT 后醛固酮及 CCT 后 ARR 进行的亚组分析,发现 CCT 后醛固酮的合并 AUC 为 0.94,合并敏感度为 88%,合并特异性为 83%;CCT 后 ARR 的合并 AUC 为 0.90,合并敏感度为 84%,合并特异性为 83%,二者的诊断性能比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。虽然卡托普利试验的诊断方式仍存在争议,但作为一种简便、安全、经济且具有较高诊断性能的试验,它在临床中的应

用也较为广泛。

四、盐水负荷试验与卡托普利试验的比较

鉴于目前普遍认为盐水负荷试验及卡托普利试验具有较好的临床应用价值,也有一些研究者对两者进行了比较。Meng 等^[6]研究发现, SIT 后醛固酮诊断 PA 的 AUC 为 0.972,而 CCT 后醛固酮诊断 PA 的 AUC 为 0.933。SIT 与 CCT 对 PA 的阳性预测值分别为 97.2% 与 96.1%,阴性预测值分别为 80.7% 与 75.0%,提示在诊断 PA 方面, SIT 较 CCT 略有优势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Rossi 等^[5]研究发现, CCT 与 SIT 的诊断性能相似,但当患者尿钠低于 130mmol/L 时, CCT 的诊断性能会明显变差,从这点上说, SIT 较 CCT 具有更好的稳定性,不受钠摄入的干扰。国内重庆 PA 研究团队以氟氢可的松抑制试验作为金标准,比较了 SIT 与 CCT 诊断 PA 的准确性^[8]。通过对 135 例 PA 患者和 101 例原发性高血压患者分别进行上述 3 项试验后的对比,该研究发现 CCT 与 SIT 的诊断准确性比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。除此之外, Nanba 等^[9]对 120 例日本高血压患者进行 CCT、SIT 试验后,发现 CCT 的敏感度为 87%,而 SIT 的敏感度仅为 63%,提示 SIT 的诊断性能不如 CCT ($P < 0.05$)。

在最近的 Meta 分析中,对既往研究进行了回顾总结,发现 CCT 的合并 AUC 为 0.921,合并敏感度和特异性分别为 87% 和 84%,而 SIT 的合并 AUC 为 0.923,合并敏感度和特异性分别为 85% 和 87%,这显示 CCT 和 SIT 对 PA 的诊断性能比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[7]。Lin 等^[8]还探讨了 SIT 联合 CCT 对 PA 的诊断价值,发现两种诊断试验的组合显示出更高的诊断准确性。联合试验的 AUC 为 0.91,而单用 SIT 的 AUC 为 0.83。在 SIT 结果不确定的亚组中,这种差距更为明显,单用 SIT 的 AUC 仅为 0.58,而联合试验的 AUC 为 0.79 ($P < 0.05$)。通过对以往研究的回顾,笔者发现 SIT 与 CCT 对 PA 的诊断价值无明显区别,但两者组合却对部分处于灰色地带的可疑 PA 患者具有较高的诊断价值。值得注意的是,在上述的大部分研究中, SIT 所采用的体位为仰卧位,而 Stowasser 等^[10]研究发现,在已知患者血浆醛固酮对体位变化有反应的情况下,采取不同体位的盐水负荷试验会有明显不同的诊断性能。

五、坐位盐水负荷试验与卧位盐水负荷试验的比较

既往研究进行的盐水负荷试验大多为卧位盐水

负荷试验(recumbent saline infusion test, RSIT),而不少研究发现 RSIT 的敏感度较差,可致单侧 PA 被漏诊。除此之外,由于不同体位测得的血浆醛固酮水平差异有统计学意义,因此通过坐位或卧位分别进行盐水负荷试验时可能产生不同的结果^[11]。Ahmed 等^[12]在 2014 年进行的 1 项前瞻性初步研究中,发现坐位盐水负荷试验(seated saline infusion test, SSIT)与氟氢可的松抑制试验在诊断 PA 上具有显著一致性,而 RSIT 与氟氢可的松抑制试验的一致性较差。该研究发现,在 24 例确诊为 PA 的患者中通过 SSIT 确诊了 23 例,而通过 RSIT 仅确诊 8 例,其中 RSIT 漏诊了 1 例单侧 PA、所有双侧 PA 和 1 个分型未定的 PA。根据患者是否存在体位反应进一步分析,该研究发现在 10 例无体位反应的 PA 患者中,RSIT 发现了 7 例阳性,而在 14 例有体位反应的 PA 患者中 RSIT 仅发现了 1 例。由此可见,RSIT 诊断 PA 的敏感度明显差于 SSIT,尤其对于存在体位反应的 PA 患者。该研究还对上述 3 个试验的血浆肾素活性进行了比较,发现氟氢可的松抑制试验及 SSIT 的肾素活性均较高,这反映了体位对肾素具有激活作用,因此体位反应性 PA 患者在卧位时血浆醛固酮水平较低,容易呈现假阴性。

由于研究规模较小,可能存在较大的试验误差,故在 2018 年 Stowasser 等^[10]进一步扩大了样本量,该研究涉及 100 例同时接受氟氢可的松抑制试验、RSIT 及 SSIT 的可疑 PA 患者,其中 77 例已明确诊断为 PA。研究结果显示 SSIT 诊断 PA 的 AUC 为 0.96,而 RSIT 诊断 PA 的 AUC 为 0.80,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。当上述两个试验分别取各自最佳诊断切点值时,SSIT 对 PA 的敏感度为 87%,明显超过 RSIT 的 38%,因此 SSIT 相对于 RSIT 具有更优越的诊断性能。除此之外,通过 SSIT 只有 3 例 PA 患者无法确定诊断,相对于 RSIT 具有更少的不确定结果,因此 SSIT 较 RSIT 具有更高的诊断稳定性。在国外研究的基础上,我国研究者也通过 1 项纳入 93 例 PA 和 20 例原发性高血压患者的研究,对 SSIT 在我国人群中诊断 PA 的价值进行了探讨^[13]。该研究发现 SSIT 诊断 PA 的 AUC 明显大于 RSIT (0.945 vs 0.828, $P < 0.05$),进一步验证了 SSIT 也适用于中国人群。

六、盐水负荷试验对 PA 分型及预后的预测价值

1. SIT 对 PA 分型的预测价值:准确评估和定位醛固酮瘤(aldoosterone-producing adenoma, APA)

对 PA 的治疗至关重要,因为 APA 相对于其他类型的 PA 对血管损伤更为严重,出血性脑血管意外的发生率更高,但可通过外科手术治愈^[14]。近期研究表明,通过手术治疗不仅可使 PA 患者心脑血管疾病的发生率下降,还可有效改善 PA 患者的生活质量,因此准确判断 PA 分型尤其发现可通过手术治疗的 APA 至关重要^[15]。虽然 AVS 是 PA 分型的金标准,但具有侵袭性,可导致肾上腺出血、术后血栓等并发症,而且在不同中心其解释标准也不尽相同,它还具有不易开展、花费高等缺点,因此很多研究者致力于通过可靠的临床指标筛选出真正需要行 AVS 的 PA 患者。Stowasser 等^[10]的研究已经证实了 SSIT 对 PA 分型具有较好的预测价值。在最近 1 项研究中,进一步比较了 SSIT 与促肾上腺皮质激素兴奋试验对 PA 亚型预测的准确性^[16]。促肾上腺皮质激素兴奋试验已被验证在东亚 PA 可疑患者中预测单侧亚型是有效的^[17]。依据该研究结果,SSIT 预测单侧 PA 的 AUC 显著高于促肾上腺皮质激素兴奋试验(0.907 vs 0.755, $P = 0.02$),提示 SSIT 在预测 PA 分型方面具有一定优势,其临床应用前景还有待于进一步验证和拓展。

2. SIT 对 PA 患者肾上腺切除术后预后的预测价值:盐水负荷试验对 PA 患者术后预后的预测价值也在近年来的研究中被相继发现。2015 年 Weigel 等^[18]研究证明 SIT 后更高的醛固酮水平与 PA 患者更高的肾上腺切除术后缓解率相关,但该研究中 APA 的患者数较少。此后,在 1 项以 PA 患者为对象的研究中,扩大了 APA 样本例数,研究结果进一步验证了 SIT 对 PA 患者肾上腺切除术后预后的预测价值,提示若 PA 患者具有更高的体重指数、收缩压值及 SIT 后醛固酮值则在肾上腺切除术后可获得更好的血压控制^[19]。Wu 等^[20]进一步比较了 SSIT 与 CCT 对 PA 患者肾上腺切除术后缓解率的预测价值,发现前者具有更好的预测性,并认为 SSIT 后醛固酮水平高于 25ng/dl 的患者在行肾上腺切除术后具有更好的临床结局,这有助于临床医生术前为 APA 患者进行肾上腺切除术的预后进行预测。虽然上述研究报道了 SIT 对 PA 术后预后的预测价值,但仍需在大量人群中验证这一假设,以建立有效的预测模型。

七、展 望

PA 是一种常见的内分泌性高血压,影响人体多个系统并对靶器官造成不可逆性损害,因此尽早明确诊断并进行特异性治疗尤为关键。通过对近年来 PA 确诊试验之一的 SIT 相关研究的回顾,总体而言,在

诊断 PA 方面与卡托普利试验比较,差异无统计学意义。但需要注意的是,这种比较是基于卧位盐水负荷试验进行的,而近年来研究发现,SSIT 比 RSIT 具有更高的诊断价值,因此 SSIT 是否优于卡托普利试验仍需要进一步比较验证。此外,SIT 不仅可作为 PA 的确诊试验,还对 PA 患者的分型及预后具有预测价值,具有更广泛的临床应用前景。

参考文献

- 1 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
- 2 Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, *et al.* Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload[J]. Circulation, 2005, 111(4): 420-427
- 3 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, 2017, 6(1): 41-50
- 4 Reznik, Yves, Amar, *et al.* SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: confirmatory testing[J]. Ann Endocrinol, 2016, 77(3): 202-207
- 5 Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, *et al.* Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma[J]. J Hypertens, 2007, 25(7): 1433-1442
- 6 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): 853-858
- 7 Wu S, Yang J, Hu J, *et al.* Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clinical endocrinology, 2019, 90(5): 641-648
- 8 Lin C, Yang J, Fuller PJ, *et al.* A combination of captopril challenge test after saline infusion test improves diagnostic accuracy for primary aldosteronism[J]. Clin Endocrinol, 2020, 92(2): 131-137
- 9 Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, *et al.* Confirmatory testing in pri-

- mary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(5): 1688-1694
- 10 Stowasser M, Ahmed AH, Diane C, *et al.* Comparison of seated with recumbent saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11): 4113-4124
- 11 秦永德. 不同体位检测肾素和醛固酮在诊断原发性醛固酮增多症中的应用价值[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(9): 133-136
- 12 Ahmed AH, Diane C, Martin W, *et al.* Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): 2745-2753
- 13 Zhang D, Chen T, Tian H, *et al.* Exploration of the seated saline suppression test for the diagnosis of primary aldosteronism in Chinese population[J]. Endocr Pract, 2020, doi: 10. 4158/Ep-2020-0064
- 14 张瑜, 汪迎春, 李南方, 等. 不同类型原发性醛固酮增多症患者合并脑血管意外的临床分析[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(2): 174-177
- 15 Citton M, Viel G, Torresan F, *et al.* Effect of unilateral adrenalectomy on the quality of life of patients with lateralized primary aldosteronism[J]. BMC Surg, 2019, 18(Suppl 1): 105
- 16 Kaneko H, Umakoshi H, Ishihara Y, *et al.* Seated saline infusion test in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism[J]. Clin Endocrinol, 2019, 91(6): 737-742
- 17 Jiang Y, Zhang C, Wang W, *et al.* Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(5): 1837-1844
- 18 Weigel M, Riester A, Hanslik G, *et al.* Post-saline infusion test aldosterone levels indicate severity and outcome in primary aldosteronism[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(4): 443-450
- 19 Chan CK, Kim JH, Chueh E, *et al.* Aldosterone level after saline infusion test could predict clinical outcome in primary aldosteronism after adrenalectomy[J]. Surgery, 2019, 166(3): 362-368
- 20 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[J]. Am J Hypertens, 2019, 32(11): 1066-1074

(收稿日期: 2020-08-19)

(修回日期: 2020-10-07)

(上接第 60 页)

- 9 Li H, Xu J, Qu X, *et al.* Comparison of total Hip arthroplasty with and without femoral shortening osteotomy for unilateral mild to moderate high hip dislocation[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(3): 849-856
- 10 邢林卿, 武永娟, 田明波, 等. 人工全髋关节置换术治疗 Crowe IV 型髋关节发育不良临床研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 24(4): 60-62, 123
- 11 孙菁阳, 周勇刚, 高志森, 等. 人工全髋关节置换术治疗 Crowe IV 型髋关节发育不良术中应用粗隆下截骨的相关研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(2): 152-156
- 12 张振东, 柴伟, 宋俊雷, 等. 生物型人工全髋关节置换术联合转子下短缩截骨治疗 Crowe IV 型髋关节发育不良[J]. 中国修复重建外科杂志, 2015, 29(2): 154-159

- 13 闫飞. 高脱位 DDH 全髋置换屈髋外展屈膝体位对坐骨神经安全性的影响[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015
- 14 文立成, 马忠泰, 金群华, 等. 非骨水泥人工髋关节置换术后的 大腿疼痛[J]. 中国矫形外科杂志, 1999, 12: 13-15
- 15 Horwood NJ, Nam D, Greco NJ, *et al.* Reduced thigh pain with short femoral stem design following direct anterior primary total hip arthroplasty[J]. Surg Technol Int, 2019, 34: 437-444
- 16 Jo WL, Lee YK, Ha YC, *et al.* Frequency, developing time, intensity, duration, and functional score of thigh pain after cementless total hip arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2016, 31(6): 1279-1282

(收稿日期: 2020-11-04)

(修回日期: 2020-11-06)