

临床研究

评价卡托普利试验诊断原发性醛固酮增多症的价值

王立雪*, 母义明, 巴建明, 窦京涛, 吕朝晖, 王先令, 杜锦, 杨国庆, 陆菊明

摘要

目的: 评价卡托普利试验对于原发性醛固酮增多症的诊断意义, 并计算最佳诊断切点。

方法: 1994-06 至 2012-05 期间解放军总医院内分泌科收治的 96 例综合临床表现、实验室检查及辅助检查明确诊断为原发性醛固酮增多症患者为原发性醛固酮增多症组, 同时收集 45 例高度怀疑原发性醛固酮增多症, 并经生化检查、辅助检查及功能试验检查结果排除原发性醛固酮增多症, 被诊断为原发性高血压的患者为原发性高血压组。住院期间患者均行卡托普利试验, 并应用受试者工作特征(ROC)曲线对卡托普利试验的醛固酮水平及试验后醛固酮与肾素水平进行评价, 分析其诊断效能, 并得出最佳诊断切点及对应的敏感性和特异性。

结果: 卡托普利试验后 1 h、2 h 的醛固酮水平的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.831 和 0.818, 试验后 1 h、2 h 的醛固酮与肾素比值的 AUC 分别是 0.909 和 0.922; 试验后 1 h 醛固酮水平的切点为 544.95 pmol/L, 敏感性为 70%, 特异性为 90.7%, 试验后 2 h 醛固酮水平的切点为 466.8 pmol/L, 敏感性为 69.8%; 特异性为 70.5%; 试验后 1 h 醛固酮与肾素比值的切点为 34.6[ng/dl: $\mu\text{g}/(\text{ml}\cdot\text{h})$], 敏感性 78.3%; 特异性 88.4%。试验后 2 h 醛固酮与肾素比值的 AUC 最大, 该指标有较高的诊断价值, 诊断切点为 42.2[ng/dl: $\mu\text{g}/(\text{ml}\cdot\text{h})$], 敏感性和特异性分别为 76.7% 和 95.3%。

结论: 卡托普利试验后 1 h、2 h 后醛固酮水平及醛固酮与肾素的比值均对原发性醛固酮增多症有诊断价值, 以卡托普利试验后 2 h 醛固酮与肾素比值的诊断价值最大。

关键词 卡托普利; 醛固酮增多症; 醛固酮; 诊断切点

Clinical Value of Captopril Test for Primary Aldosteronism Diagnosis

WANG Li-xue**, MU Yi-ming, BA Jian-ming, DOU Jing-tao, LU Zhao-hui, WANG Xian-ling, DU Jin, YANG Guo-qing, LU Ju-ming.

Department of Geriatrics, PLA General Hospital, Beijing (100853), China

Corresponding Author: MU Yi-ming, Email: Muyiming@301hospital.com.cn

Abstract

Objective: To evaluate the clinical value of Captopril test for diagnosing primary aldosteronism (PA) and to calculate the best cut-off point for PA diagnosis.

Methods: We retrospectively analyzed 96 PA patients with confirmed diagnosis by clinical situation, laboratory test and auxiliary examination in our hospital from 1994-06 to 2012-05, and meanwhile, studied 45 highly suspicious PA patients with final exclusion by confirmed diagnosis of primary hypertension (PH). All patients received the in-hospital Captopril test, the area under the curve of receiver operating characteristic (AUC_{ROC}) was applied to evaluate plasma aldosterone level and the ratio of aldosterone/renin after Captopril test and to obtain the best cut-off point with the corresponding sensitivity and specificity for PA diagnosis.

Results: At 1h and 2h after Captopril test, AUC_{ROC} for plasma levels of aldosterone were 0.831 and 0.818, the ratios of aldosterone/rennin were 0.909 and 0.922 respectively. At 1h after Captopril test, the cut-off point of aldosterone level was 544.95 pmol/L and the diagnostic sensitivity was 70%, specificity was 90.7%; at 2h after Captopril test, the cut-off point of aldosterone level was 466.8 pmol/L and the diagnostic sensitivity was 69.8%, specificity was 70.5%. At 1h after Captopril test, the ratio of aldosterone/rennin was 34.6 [ng/dl: $\mu\text{g}/(\text{ml}\cdot\text{h})$] with the sensitivity at 78.3% and specificity at

作者单位: 100073 北京市, 中国人民解放军总医院 老年科

作者简介: 王立雪 主治医师 硕士 主要从事老年内科常见病多发病诊治 Email: 295409243@qq.com 通讯作者: 母义明

Email: Muyiming@301hospital.com.cn * 现在北京电力医院老年病房工作 ** Now working at Geriatric ward of Beijing Electric Power Hospital

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 08-0772-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.08.011

88.4%. At 2h after Captopril test, the maximum AUC_{ROC} for the ratio of aldosterone/rennin was obtained, when cut-off point of aldosterone level was 42.2[ng/dl: μg/(ml·h)], the diagnostic sensitivity was 76.7%, specificity was 95.3%.

Conclusion: At 1h and 2h after Captopril test, plasma aldosterone level and the ratio of aldosterone/rennin had been valuable for PA diagnosis, the maximum diagnostic value could be obtained at 2h after Captopril test.

Key words Captopril; Hyperaldosteronism; Aldosterone; Diagnostic cut-off point

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:772.)

卡托普利抑制试验是临床应用最广泛的原发性醛固酮增多症的确证试验之一。正常情况下,卡托普利可以抑制血管紧张素转换酶,减少血管紧张素Ⅱ产生,即使在肾素水平很高的情况下,也可以抑制醛固酮分泌。但对于自主性分泌醛固酮的原发性醛固酮增多症患者,卡托普利对醛固酮无明显抑制作用。因此该方法可用于区分原发性醛固酮增多症和原发性高血压。本研究应用受试者工作特征(ROC)曲线评价卡托普利抑制试验对原发性醛固酮增多症的诊断价值,并找出敏感性和特异性均较高的诊断切点。

1 资料与方法

研究对象:纳入 1994-06 至 2012-05 期间解放军总医院内分泌科收治的 96 例综合临床表现、实验室检查及辅助检查明确诊断为原发性醛固酮增多症患者,为原发性醛固酮增多症组。同时收集 45 例高度怀疑原发性醛固酮增多症,但经生化检查、辅助检查及功能试验检查结果排除原发性醛固酮增多症,被诊断为原发性高血压的患者,为原发性高血压组。

研究方法:本研究为回顾性研究。所有患者入院后进行内分泌激素水平评估,数据由解放军总医院内分泌科实验室提供。所有受试者均给予固定饮食[低钠(10~20 mmol/d)和正常钾(60 mmol/d)],试验前 1 周停用降压药物,螺内酯至少停用 6 周。

卡托普利试验:患者平卧过夜,试验日晨 8:00,静息、平卧、空腹状态下采血,采血测血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ和醛固酮水平,采血后口服 50 mg 卡托普利片,保持平卧位状态,1 h、2 h 后再次采血测血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ和醛固酮水平,并计算血浆醛固酮与肾素比值。

统计学分析:采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组差异比较采用方差不同的两独立样本 *t* 检验,*P*<0.05 被认为差异有统计学意义。通过绘制 ROC 曲线并计算 ROC 曲线下的面积(AUC)来确定最佳诊断切点值及评估诊断价值。当 AUC<0.5 时认为无诊断

价值,介于 0.5~0.7 时认为诊断价值较低,介于 0.7~0.9 时认为诊断价值中等,>0.9 时认为诊断价值高^[1]。用 ROC 曲线分析方法比较基础醛固酮水平及卡托普利试验后 1 h 及 2 h 的醛固酮水平,试验后 1 h 及 2 h 醛固酮与肾素比值的诊断效能,通过计算 Youden 指数找出敏感性和特异性均高的切点值。

2 结果

两组患者的基本特征比较:两组患者年龄比较差异无统计学意义[(46.01 ± 9.46)岁 vs (47.56 ± 14.77)岁, *P*>0.05];两组患者中均是女性多于男性,男:女分别为 42:54 和 21:24。

两组患者试验前、后各指标的比较(表 1):原发性醛固酮增多症组试验前、后的肾素水平低于原发性高血压组,醛固酮水平高于原发性高血压组(*P*<0.05);两组试验前、后的血管紧张素Ⅱ水平差异无统计学意义(*P*>0.05);原发性醛固酮增多症组试验后的醛固酮与肾素比值高于原发性高血压组(*P*<0.05)。

表 1 原发性醛固酮增多症组与原发性高血压组患者试验前、后各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	原发性高血压组 (n=45)	原发性醛固酮增多症组 (n=96)
肾素 [μg/(ml·h)]		
试验前	1.66 ± 2.16	0.23 ± 0.308*
试验后 1 h	2.71 ± 3.00	0.41 ± 0.46*
试验后 2 h	2.71 ± 3.02	0.35 ± 0.511*
血管紧张素Ⅱ (ng/L)		
试验前	58.13 ± 19.18	50.72 ± 22.504
试验后 1 h	55.35 ± 17.82	54.55 ± 23.51
试验后 2 h	52.3 ± 18.52	49.17 ± 22.01
醛固酮 (pmol/L)		
试验前	435.8 ± 135.59	657.98 ± 424.69*
试验后 1 h	420.88 ± 99.20	601.63 ± 171.13*
试验后 2 h	419.09 ± 107.88	611.22 ± 290.68*
醛固酮与肾素比值		
试验后 1 h	18.97 ± 7.20	150.03 ± 262.85*
试验后 2 h	14.94 ± 5.05	652.07 ± 139.6*

注:与原发性高血压组比 **P*<0.05

ROC 曲线分析(表 2):绘制试验前、后 1 h、2 h 的血浆醛固酮水平,试验后 1 h、2 h 的血浆醛固酮与肾素的比值的 ROC 曲线,寻找最佳诊断指标与诊断最佳切点。

表 1 试验前、后血浆醛固酮水平及试验后醛固酮与肾素比值的诊断价值及最佳切点

指标	诊断价值及最佳切点					
	切点	AUC _{ROC}	敏感性 (%)	特异性 (%)	假阳性率 (%)	假阴性率 (%)
醛固酮水平						
试验前	529.80	0.798	66.7	90.7	10.3	33.3
试验后 1 h	544.95	0.831	70.0	90.7	10.3	30.0
试验后 2 h	466.80	0.818	69.8	70.5	29.5	30.2
醛固酮与肾素的比值						
试验后 1 h	34.60	0.909	78.3	88.4	11.6	21.7
试验后 2 h	42.20	0.922	76.7	95.3	4.7	23.3

注: AUC_{ROC}: 受试者工作特征(ROC)曲线下的面积

试验前醛固酮水平的切点为 529.80 pmol/L, 敏感性为 66.7%, 特异性为 90.7%, 试验后 1 h 醛固酮水平的切点为 544.95 pmol/L, 敏感性为 70.0%, 特异性为 90.7%, 试验后 2 h 醛固酮水平的切点为 466.80 pmol/L, 敏感性为 69.8%; 特异性为 70.5%; 试验后 1 h 醛固酮与肾素比值的切点为 34.60[ng/dl: μg/(ml·h)], 敏感性 78.3%; 特异性 88.4%。试验前、后 1 h、2 h 的血浆醛固酮水平、试验后 1 h 血浆醛固酮与肾素比值均有原发性醛固酮增多症的诊断价值, 但诊断效能相对较低。以试验后 2 h 醛固酮与肾素的比值为最佳诊断指标, 同时最佳切点为 42.20 [ng/dl: μg/(ml·h)] 时, 诊断价值最高, 诊断的敏感度为 76.7%, 特异性为 95.3%。

3 讨论

高血压患者中原发性醛固酮增多症患病率高达 10%~30%^[2], 为继发性高血压的重要病因。血压控制不良会导致心脑血管等靶器官的损害, 从而促进临床血管事件的发生^[3]。原发性醛固酮增多症引起的继发性高血压是唯一可治愈的高血压。

由于部分原发性醛固酮增多症患者缺乏典型的低血钾和(或)高血压表现, 仅依靠临床表现并不能完全确诊原发性醛固酮增多症患者。卡托普利是血管紧张素转换酶抑制剂, 在肾素水平很高的情况下, 仍可以抑制醛固酮分泌, 但对于自主分泌醛固酮的原发性醛固酮增多症患者, 则无明显的抑制作用, 从而用于原发性醛固酮增多症的诊断^[4], 以 50 mg 卡托普利进行原发性醛固酮增多症诊断试验的研究显示, 服用卡托普利后血浆醛固酮水平下降值超过 20%, 或血浆醛固酮水平 <416 pmol/L 为正常反应, 敏感性可达 90%~100%, 而特异性只有 50%~80%^[5]。本组对 50 mg 卡托普利试验的不同血浆醛固酮切点

的敏感性和特异性进行回顾性分析, 发现试验后 2 h 血浆醛固酮水平切点选择为 466.8 pmol/L 时, 敏感性为 69.8%, 特异性为 70.5%。近来有研究表明, 原发性醛固酮增多症的患者长期低钾血症, 多表现为醛固酮水平被抑制, 故临床上单纯依据醛固酮水平的变化评价, 诊断的准确性受到限制。同时由于不同实验室的检测方法和质量控制标准存在差异, 因此在原发性醛固酮增多症患者卡托普利试验临床判断时, 一方面参考文献的经验值, 也应结合相应实验室质控标准, 确定相应的临床诊断界值。

此研究结果还发现, 卡托普利试验后醛固酮抑制率有诊断价值, 但诊断效能低。其中以试验后血浆醛固酮与肾素的比值作为诊断指标来做诊断, 可极大提高诊断效能, 较单一依靠血浆醛固酮的水平或醛固酮抑制率诊断, 价值更高, 使得诊断的敏感性为提高到 76.7%, 特异性提高到 95.3%。

原发性醛固酮增多症导致高醛固酮、低肾素性高血压。因此指南推荐, 首先应测定并运用血浆醛固酮与肾素比值在可疑患者中筛查原发性醛固酮增多症。目前, 大多数学者认为, 在高盐饮食摄入 3 d 以后(即 24 h 尿钠排量 >200~250 mmol), 如醛固酮与肾素比值 >20[ng/dl: μg/(ml·h)] 时, 诊断原发性醛固酮增多症的敏感性为 95%, 特异性为 75%; 当比值 >50[ng/dl: μg/(ml·h)] 时, 特异性明显提高, 故采用醛固酮与肾素比值仅作为原发性醛固酮增多症的筛选指标^[6]

每一个功能试验都不能完全的诠释诊断, 都存在假阳性率和假阴性率的可能, 因此在原发性醛固酮增多症患者卡托普利试验临床判断时, 一方面参考文献, 更要结合相应临床特点及实验室质控标准, 做出正确的诊断与鉴别诊断, 从而有利于选择明确的治疗方案。

参考文献

[1] Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr*, 2007, 96: 644-647.
[2] 龚艳春, 郭冀珍. 如何早期诊断原发性醛固酮增多症. *中国循环杂志*, 2006, 21: 480-483.
[3] 孙宁玲. 《难治性高血压诊断治疗中国专家共识》要点及解读. *中国循环杂志*, 2014, 29: 241-243.
[4] Lyons DF, Kem DC, Brown RD, et al. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57: 892-896.
[5] Naomi S, Iwaoka T, Umeda T, et al. Clinical evaluation of the captopril screening test for primary aldosteronism. *Jpn Heart J*, 1985, 26: 549-556.
[6] 曾正陪. 原发性醛固酮增多症临床实践指南解读. *中国实用内科杂志*, 2010, 1: 29-31.

(收稿日期: 2015-11-13)
(编辑: 许菁)