



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

液相色谱串联质谱法对原发性醛固酮增多症的诊断价值

程子韵, 陆志强

引用本文:

程子韵, 陆志强. 液相色谱串联质谱法对原发性醛固酮增多症的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 858–863.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210161>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

原发性醛固酮增多症患者胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能分析

Analysis of insulin resistance and pancreatic β cell function in patients with primary aldosteronism
中国临床医学. 2020, 27(3): 386–391 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201004>

第3代促甲状腺素受体抗体测定法(Elecsys)对甲状腺毒血症的鉴别诊断价值

Clinical value of 3rd generation assay of thyroid stimulating hormone receptor antibody (Elecsys) for differential diagnosis of thyrotoxicosis
中国临床医学. 2021, 28(1): 80–84 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201871>

超声心动图及二维斑点追踪评估心房颤动对左心房形态及功能的影响

Using echocardiography and two-dimensional speckle tracking to evaluate the influence of atrial fibrillation on the shape and function of the left atrium
中国临床医学. 2021, 28(3): 402–407 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210519>

血浆D-二聚体联合床旁超声对下肢深静脉血栓的诊断价值

Correlation study of elevated plasma D-dimer and lower limb deep venous thrombosis diagnosed with bedside ultrasound scanning
中国临床医学. 2020, 27(3): 497–500 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191690>

宏基因二代测序技术对慢性肺曲霉病病原学诊断的价值

Etiological diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in chronic pulmonary aspergillosis
中国临床医学. 2020, 27(4): 563–566 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201183>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210161

液相色谱串联质谱法对原发性醛固酮增多症的诊断价值

程子韵, 陆志强*

复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032

引用本文 程子韵, 陆志强. 液相色谱串联质谱法对原发性醛固酮增多症的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 858-863. CHENG Z Y, LU Z Q. Diagnostic value of liquid chromatography tandem mass spectrometry in primary aldosteronism[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(5): 858-863.

[摘要] **目的:**探讨液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)检测方法中的卡托普利试验(captopril test, CCT)和生理盐水输注试验(saline infusion test, SIT)对原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)的诊断价值。**方法:**选取2018年2月至2019年2月复旦大学附属中山医院内分泌科收治的高血压患者127例,其中111例患者行CCT试验,101例患者行SIT试验。通过LC-MS/MS方法检测患者试验前后血浆醛固酮浓度(PAC)、肾素活性及醛固酮/肾素活性比值(aldosterone/renin ratio, ARR)水平。以手术或螺内酯试验为诊断金标准,采用CCT和SIT的ROC曲线探讨2种试验的诊断指标和最佳诊断截断值。**结果:**PA患者57例,原发性高血压患者70例。CCT后醛固酮、ARR及醛固酮抑制率的AUC分别为0.876、0.902和0.751;ARR为6.5时,诊断PA的灵敏度为94.2%,特异度为78%;PAC为34.8 pg/mL时,诊断PA的灵敏度为75.5%,特异度为93.2%。SIT后醛固酮、ARR及醛固酮抑制率的AUC分别为0.881、0.823和0.652;PAC为24 pg/mL时,诊断PA的灵敏度为87.2%,特异度为78.8%。**结论:**CCT后ARR和PAC均可作为PA的诊断指标,诊断截断值为6.5和34.8 pg/mL;SIT试验后PAC为PA诊断指标,诊断截断值为24 pg/mL。

[关键词] 液相色谱串联质谱;原发性醛固酮增多症;卡托普利试验;生理盐水输注试验

[中图分类号] R 581 **[文献标志码]** A

Diagnostic value of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in primary aldosteronism

CHENG Zi-yun, LU Zhi-qiang*

Department of Endocrine and Metabolism, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the diagnostic value of captopril test (CCT) and saline infusion test (SIT) of liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for patients with primary aldosteronism (PA). **Methods:** Clinical data of 127 hypertensive patients admitted to the Department of Endocrinology of Zhongshan Hospital from February 2018 to February 2019 were analyzed retrospectively. Serum aldosterone and renin levels were measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Among the 127 patients, 111 patients underwent CCT test and 101 patients underwent SIT test. Surgery or spironolactone test was used as the gold standard for diagnosis. Totally, 57 patients were finally diagnosed with PA and 70 patients with essential hypertension. The changes in plasma aldosterone concentration (PAC), renin activity, and their ratios were analyzed before and after the experiment. The ROC curves were drawn up based on the aldosterone, aldosterone inhibition rate, and aldosterone/renin ratio (ARR). The AUC was compared and the best diagnostic cut-off point was analyzed. **Results:** PA patients had higher aldosterone and ARR levels, and a lower renin level. The AUC of aldosterone, ARR, and aldosterone inhibition rates were 0.876, 0.902, and 0.751 respectively after CCT; when the ARR was 6.5, the diagnostic sensitivity was 94.2% and the specificity was 78%. When the PAC was 34.8 pg/mL, the diagnostic sensitivity was 75.5%, and the specificity was 93.2%. The AUC of aldosterone, ARR, and aldosterone inhibition rates were 0.881, 0.823, and 0.652 after SIT. When the post-aldosterone cut-off point was 24 pg/mL, the diagnostic sensitivity was 87.2% and the specificity was 78.8%. **Conclusions:** Both post-ARR and PAC can be used as diagnostic indicators of PA after CCT, and the diagnostic cut-off points are 6.5 and 34.8 pg/mL, respectively. Post-PAC is the best diagnostic indicator of PA after SIT, and the diagnostic cut-off point is 24 pg/mL.

[收稿日期] 2021-01-27 **[接受日期]** 2021-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81670727). Supported by National Natural Science Foundation of China(81670727).

[作者简介] 程子韵, 硕士, 住院医师. E-mail: cheng.ziyun@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: lu.zhiqiang@zs-hospital.sh.cn

[Key Words] liquid chromatography tandem mass spectrometry; primary aldosteronism; captopril test; saline infusion test

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是已知的继发性高血压中的最常见病因,在 1、2、3 级高血压患者中的患病率分别为 1.99%、8.02%和 13.2%,而在难治性高血压患者中高达 17%~23%^[1-3]。PA 的诊断主要分为疾病筛查、确诊试验及分型 3 个步骤,对于筛查试验阳性的患者需进一步行确诊试验来明确诊断。

目前常用于 PA 筛查和确诊的检测方法是以免疫技术为基础的放射免疫法或化学发光法,但免疫法准确性差、存在交叉干扰。液相色谱串联质谱(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)具有灵敏度高、特异度高等优点,正逐渐应用于临床,但其在 PA 筛查和确诊中尚无统一的诊断标准。我国指南目前推荐的生理盐水抑制试验(saline infusion test, SIT)诊断标准与国外一致,而卡托普利试验(captopril test, CCT)推荐的诊断指标与美国指南存在差异,上述结论均基于免疫法检测结果推导而出^[4-5]。本研究旨在探讨 LC-MS/MS 测定下 SIT 和 CCT 对 PA 的诊断价值及最佳诊断截断值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月复旦大学附属中山医院内分泌科收治入院的高血压患者 127 例,年龄 18~80 岁。纳入标准:(1)持续性高血压(3 次非同日测定血压 $>150/100$ mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、难治性高血压(联合使用包括利尿剂在内的 3 种降压药物,血压大于 140/90 mmHg;或联合使用 4 种及以上降压药物,血压 $<140/90$ mmHg);(2)高血压合并自发性或利尿剂所致低钾血症;(3)高血压合并肾上腺意外瘤;(4)具有早发性高血压家族史或早发(<40 岁)脑血管意外家族史;(5)患高血压且一级亲属中存在 PA 家族史患者;(6)高血压合并阻塞性呼吸睡眠暂停。排除标准:(1)其他继发性高血压病因患者,如肾性高血压、肾动脉狭窄、嗜铬细胞瘤、库欣综合征等;(2)慢性肾功能不全患者(估计肾小球滤过率 <70 mL $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ 1.72 m $^{-2}$);(3)严重心肺疾病患者(呼吸衰竭、心功能不全 3 级以上);(4)肝功能不全、肝衰竭患者(肝脏转氨酶升高超过正常上限 2 倍);

(5)妊娠或目前正在应用性激素、糖皮质激素治疗患者。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(2010-70),所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 检测前准备 检测前停用对激素检测结果存在影响的药物,包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂和甘草制剂。其中利尿剂及甘草制剂检查前停用 4 周,其余药物停用 2 周。

1.3 激素检测方法 以核素氙为内标,以甲醇和水作为流动相,采用 CORTEX C18 色谱柱进行分离,采用 Xevo TQS ACQUITY UPLC System 仪器(Waters 公司,美国)检测血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)。以 arginine $^{13}\text{C}^{15}\text{N}$ 为内标,甲醇水溶液和甲酸甲醇溶液作为流动相,采用 Phenomenex Kinetex C18 色谱柱进行分离,采用 QTRAP[®] 6500(SCIEX 公司,美国)仪器检测肾素活性(plasma renin activity, PRA)。PAC 的检测线性范围为 25~2 000 pg/mL,定量检出下限为 12.5 pg/mL,批内和批间不精密度的变异系数(coefficient of variation, CV)分别为 $<6\%$ 和小于 10%。建立的 PAC 生物参考区间为 21~211.6 pg/mL(立位)。PRA 的检测线性范围为 0.028~10.000 ng $\cdot$ mL $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$,定量检出下限为 0.028 ng $\cdot$ mL $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$,批内和批间不精密度的 CV 均小于 15%。建立的 PRA 生物参考区间为 0.25~5.12 ng $\cdot$ mL $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ (立位)。2 种方法通过性能验证,能有效应用于临床。

1.4 其他相关检查 于 6:00 采集患者空腹静脉血,检测肝肾功能、电解质、空腹血糖、血脂等指标。

1.5 CCT 和 SIT 方法 (1)CCT:患者于 8:00 口服卡托普利 25 mg,服药前静卧 30 min,分别于服药前 0 min、服药后 1 h、服药后 2 h,采用 EDTA 抗凝管抽取静脉血测 PAC 和血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)水平。在整个试验过程中患者保持坐位或平卧位。(2)SIT:试验于 8:00 至 9:30 间开始,试验前 30 min 及试验期间患者均保持平卧位,于 4 h 内连续静脉滴注 0.9%生理盐水 2 000 mL。于试验前 0 min 和生理盐水滴注 4 h 后,采用 EDTA 抗凝管抽取静脉血测 PAC 和 PRA 水平。

1.6 诊断标准 PA 诊断金标准包括 2 项,满足其中任意 1 项即可确诊。(1)螺内酯口服试验:对于疑似 PA 患者予螺内酯 80 mg tid 口服治疗,并于门诊持续随访,逐渐减少其他抗高血压药物至停用。若患者口服螺内酯后,高血压得到明显控制,同时低钾血症得到改善,则确诊 PA;(2)手术切除:若双侧肾上腺静脉采血提示患者肾上腺存在单侧醛固酮优势分泌,则予以手术切除单侧肾上腺,术后随访患者血压、血钾变化情况,若患者症状明显好转则确诊为 PA。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布且方差齐的计量资料的组间比较采用 t 检验,方差不齐者采用近似 t 检验。非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,非正态分布资料的组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组

间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对相关诊断指标进行分析,采用约登指数(Youden's index, YI)确定最佳截断值。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料分析 结果(表 1)显示:通过安体舒通试验及手术治疗确诊 PA 患者 57 例,其中男性 31 例,女性 26 例,平均年龄(53.67 ± 12.02)岁。原发性高血压(essential hypertension, EH)组患者 70 例,其中男性 32 例,女性 38 例,平均年龄(52.70 ± 13.55)岁。2 组患者年龄、性别、体质指数、高血压病程、血压值等差异均无统计学意义。PA 组患者的血钾水平低于 EH 组,而血钠及 24 h 尿钾较 EH 组升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者的一般资料比较

指标	PA 组($n=57$)	EH 组($n=70$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	53.67 ± 12.02	52.70 ± 13.55	0.420	0.675
性别(男/女)	31/26	32/38	0.945	0.331
高血压病程/年	10.50 ± 7.44	9.61 ± 10.33	0.583	0.595
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	26.75 ± 4.33	26.08 ± 3.56	0.930	0.354
SBP/mmHg	149.71 ± 21.50	151.33 ± 20.54	-0.430	0.668
NBP/mmHg	88.02 ± 15.64	85.49 ± 13.17	0.988	0.326
血钠/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	143.66 ± 1.84	142.36 ± 2.50	3.379	0.001
血钾/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.11 ± 0.48	3.70 ± 0.34	-8.079	<0.001
24 h 尿钾/mmol	52.14 ± 15.88	33.13 ± 10.27	6.688	<0.001

1 mmHg=0.133 kPa; BMI:体质指数;SBP:收缩压;NBP:舒张压。

2.2 试验前后 PAC 和 PRA 变化情况 结果(表 2)显示:CCT 和 SIT 试验前,PA 组的 PAC 均明显高于 EH 组,PRA 均明显低于 EH 组,差异有统计学意义($P <$

0.001)。在 PA 组和 EH 组中,CCT 和 SIT 试验后的 PAC 和 醛 固 酮/肾 素 比 值 (aldosterone/renin concentration ratio, ARR)较试验前均下降($P < 0.001$)。

表 2 CCT 和 SIT 试验前后患者 PAC、PRA 和 ARR 的水平变化情况

指标	PA 组($n=57$)	EH 组($n=70$)	Z 值	P 值
CCT				
Pre-PAC/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	117.50(64.20,186.50)	47.00(30.60,73.00)	-5.335	<0.001
Post-PAC/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	72.60(33.30,106.90)	20.00(12.50,21.40)	-7.336	<0.001
Pre-PRA/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.10(0.05,0.27)	0.43(0.14,1.20)	-5.558	<0.001
Post-PRA/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.09(0.04,0.16)	0.52(0.20,1.42)	-5.296	<0.001
Pre-ARR	137.00(40.70,245.90)	9.39(4.16,26.11)	-7.136	<0.001
Post-ARR	51.90(18.80,133.10)	2.06(0.69,5.91)	-7.322	<0.001
SIT				
Pre-PAC/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	98.80(68.30,196.70)	49.20(26.90,72.25)	-4.521	<0.001
Post-PAC/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	76.00(35.10,113.70)	20.00(12.50,22.30)	-6.638	<0.001
Pre-PRA/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.10(0.04,0.31)	0.53(0.22,1.20)	-5.034	<0.001
Post-PRA/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.05(0.03,0.11)	0.21(0.06,0.45)	-3.783	<0.001
Pre-ARR	127.70(33.20,232.90)	12.61(4.16,29.63)	-6.192	<0.001
Post-ARR	92.30(35.30,340.40)	9.18(3.13,31.69)	-5.563	<0.001

Pre-PAC:试验前血浆醛固酮浓度;Post-PAC:试验后血浆醛固酮浓度;Pre-PRA:试验前血浆肾素活性;Post-PRA:试验后血浆肾素活性;Pre-ARR:试验前醛固酮/肾素比值;Post-ARR:试验后醛固酮/肾素比值。

2.3 CCT 的诊断价值和最佳诊断截断值 结果(图 1)显示:CCT 试验后 PAC、ARR 及 PAC 抑制率对应的 AUC 分别为 0.876(95%CI 0.804~0.948)、0.902(95%CI 0.846~0.959)和 0.751(95%CI 0.659~0.842)。三者相比,试验后 ARR 的诊断价值最高。当 ARR=6.5 时,YI 值达到最大,诊断灵敏度为 94.2%,特异度为 78.0%。若以试验后 PAC 绝对值为诊断指标,PAC=34.8 pg/mL 时诊断特异度可升至 93.2%,但诊断的灵敏度降至 75.5%。CCT 中不同指标的诊断价值见表 3。

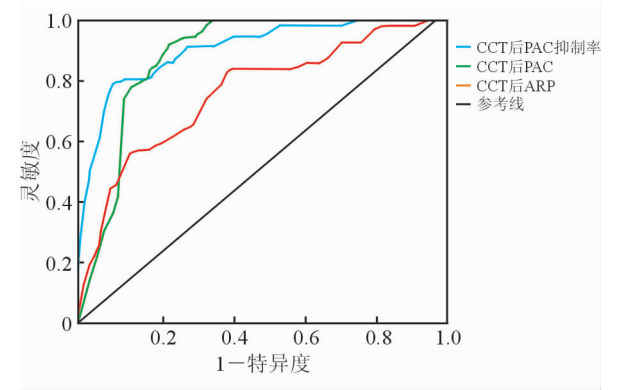


图 1 CCT 诊断价值的 ROC 曲线

表 3 CCT 中不同指标的诊断截断值和诊断价值

指标	截断值	灵敏度/%	特异度/%	YI
Post-PAC	23.7	86.8	78.0	0.648
	26.2	83.0	81.4	0.644
	29.5	79.2	86.4	0.656
Post-ARR	34.8	75.5	93.2	0.687
	6.5	94.2	78.0	0.722
	10.4	81.1	81.4	0.625
PAC 抑制率	17.9	77.4	86.4	0.638
	22.2	71.7	91.5	0.632
	17.7	83.9	58.5	0.424
	22.7	80.4	60.4	0.408

2.4 SIT 的诊断价值和最佳诊断截断值 结果(图 2、表 4)显示:SIT 后 PAC、ARR 及 PAC 抑制率对应的 AUC 分别为 0.881(95%CI 0.810~0.952)、0.823(95%CI 0.738~0.909)和 0.652(95%CI 0.544~0.760)。SIT 后 PAC 的诊断效率最高,PAC 截断值为 24 pg/mL 时 YI 达到最大,诊断灵敏度为 87.2%,特异度为 78.8%。

2.5 CCT 和 SIT 联合诊断的价值 同时完成 CCT 和 SIT 的患者 84 例,若以 CCT 后 ARR>6.5、SIT 后 PAC>24 pg/mL 作为 PA 的诊断标准,

设定满足其中之一即考虑为 PA,则在 84 例患者中漏诊 2 例,但误诊患者增加至 15 例,灵敏度和特异度分别为 97.7%和 82.2%。若以 CCT 后 PAC>34.8 pg/mL、SIT 后 PAC>24 pg/mL 作为诊断标准,则在 84 例患者中漏诊 4 例,误诊 9 例,灵敏度和特异度分别为 95.3%和 89.3%。

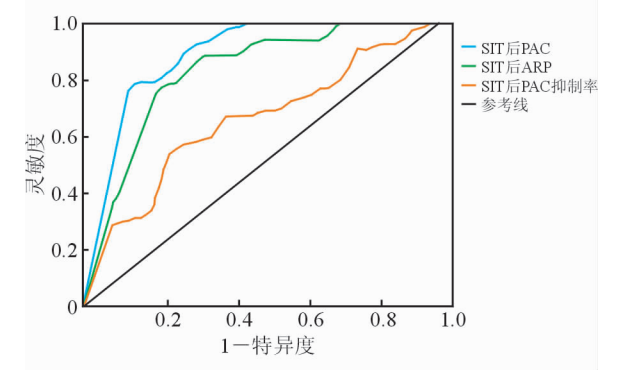


图 2 SIT 诊断价值的 ROC 曲线

表 4 SIT 中不同指标的诊断截断值和诊断价值

指标	截断值	灵敏度/%	特异度/%	YI
Post-PAC	24.0	87.2	78.8	0.660
	35.0	76.6	84.6	0.612
	43.7	72.3	92.3	0.646
Post-ARR	22.3	83.0	69.2	0.522
	31.3	80.9	75.0	0.559
	33.2	78.7	78.8	0.575
PAC 抑制率	41.0	72.3	82.7	0.550
	35.9	67.3	61.7	0.290
	56.9	55.8	76.6	0.324

3 讨论

醛固酮是肾上腺皮质分泌的类固醇激素之一,由血液中的胆固醇经过一系列酶促反应合成。醛固酮在血液循环中的含量低至以 pg/mL 为单位,精确检测存在困难。传统检测包括放射免疫法和化学发光法^[6-7],但由于与醛固酮代谢物及其他类固醇激素存在交叉反应,这 2 种方法在检测结果上都存在较大数据变异性,采用不同厂商和试剂检测得到的结果缺乏可比性^[8-9]。肾素检测目前包括 PRA 和血浆肾素浓度 2 种方式。直接测定血浆肾素浓度更具成本和时间效益,但其与肾素原产生的交叉反应可导致结果假阳性,此外还易受到雌激素的影响,检测时需注意避开女性经期^[10]。而通过放射免疫法测 PRA 也存在免疫交叉干扰、线性窄、核素污染等问题,同时孵育时间、pH 和酶抑制剂的选择对

PRA 结果也会造成影响^[11]。LC-MS/MS 检测可避免检测时的交叉反应,具有更高的检测灵敏度和特异度,正逐渐取代免疫法成为类固醇激素检测的金标准^[12-13]。

美国内分泌学会 2016 年指南推荐的 PA 确诊试验包括 4 种试验,受限于试验用药和临床操作,国内目前开展较多的是 SIT 和 CCT。CCT 试验操作简便,不会增加循环容量负荷,不良反应小,当患者患有难以控制的高血压或严重心功能不全时可作为首选试验。正常人进行 CCT 时,作为血管紧张素转换酶抑制剂的卡托普利抑制了体内醛固酮生成,导致 PAC 降低。CCT 诊断性能在东西方人群中的结果不一,Rossi 等^[14]在 1 125 例患者中筛查出 317 例阳性患者并进行 CCT,结果发现,PAC 取 385 pmol/L(即 13.9 ng/dL)时诊断价值最大,诊断灵敏度和特异度为 69.6% 和 74%。我国和日本文献^[15-17]报道的 CCT 诊断性能较西方高,试验后 PAC 诊断截断值为 11~25 ng/dL,亦有研究^[18]认为以试验后 ARR 作为诊断指标时的诊断性能更佳。从指南角度出发,美国指南^[4]认为非 PA 患者在 CCT 后的 PAC 抑制率应大于 30%,我国^[5]和日本指南^[19]推荐的诊断截断值则分别为 11 ng/dL 和 12 ng/dL。本研究共对 111 例患者进行 CCT,结果发现,当试验后 ARR 取 6.5 时诊断性能最佳,此时在 52 例 PA 患者中漏诊 3 例,59 例 EH 组患者中误诊 13 例。同时,当试验后 PAC 截断值为 34.8 pg/mL(即 3.48 ng/dL)时,诊断的特异度达 93.2%,由于确诊试验较疾病筛查更需避免误诊,也可将 CCT 后 PAC 作为诊断标准截断值。

SIT 是目前应用最为广泛的 PA 确诊试验,但该试验导致患者短时间内的血容量明显增加,可能诱发血压剧烈升高、心力衰竭、电解质紊乱等,在心功能不全、严重低钾血症的患者中应谨慎使用。大部分研究均认可将试验后 PAC 作为诊断指标,但所得出的最佳截断值及诊断价值存在较大差异。针对西方人群的研究^[20-22]得出的截断值多为 6~7 ng/dL,美国指南推荐 SIT 后 PAC>10 ng/dL 可确诊 PA,<5 ng/dL 时排除 PA。有研究^[4,15,17,23]表明,针对中国人群研究得到的最佳截断值较西方国家偏高,SIT 后 PAC 最佳截断值波动在 8~14.5 ng/dL。另外,SIT 试验具备一定的假阴性率。在一项以双侧肾上腺静脉采血为诊断金标准的小样本研究^[24]中,SIT 后 PAC 截断值为 5 ng/dL 时,漏

诊率为 29%,而当截断值取 10 ng/dL 时,漏诊率升至 37%。本研究对 101 例患者进行了 SIT,其中 2 例因血压过高终止试验,总体认为 SIT 较安全。同样对试验后 PAC、ARR 和 PAC 抑制率 3 个指标的分析结果提示,试验后 PAC 诊断价值高于其他指标。当截断值取 24 pg/mL(2.4 ng/dL)时,灵敏度和特异度分别为 87.2% 和 78.8%。

目前不同文献报道的 PA 诊断截断值存在明显差异,造成差异的部分原因是研究人群及研究方案设计不同,如部分研究中使用氟氢可的松试验作为诊断金标准,但试验自身也存在一定的假阳性与假阴性率。在各种影响因素中,检测技术对试验结果的准确性和可靠性至关重要。本研究基于 LC-MS/MS 技术探讨 PA 确诊试验的诊断价值和截断值,结果较指南和既往文献推荐的数值均明显降低,这可能与本研究采用的检测方法为 LC-MS/MS 有关。既往研究^[25]发现,LC-MS/MS 检测下的 PAC 水平较放射免疫法降低约 30%。同时需要注意的是,在进行 CCT 的 111 例患者中,66% 的患者试验前的 PAC 小于 100 pg/mL,基础 PAC 水平对结果会造成一定影响,而本研究中试验后 PAC 抑制率的诊断价值偏低同样也可能与此相关。同时本研究发现,CCT 和 SIT 联合试验可进一步提高诊断效率,考虑到确诊试验对特异度要求较高,建议将 CCT 后 PAC 和 SIT 后 PAC 作为联合试验的诊断指标。

综上所述,CCT 试验后 ARR 和 PAC 均可作为 PA 的诊断指标,诊断截断值为 6.5 pg/mL 和 34.8 pg/mL;SIT 后 PAC 的诊断截断值为 24 pg/mL。随着质谱技术的不断普及,未来还需针对 LC-MS/MS 技术诊断 PA 进行更加深入的临床研究。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] MOSSO L, CARVAJAL C, GONZÁLEZ A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease[J]. Hypertension, 2003, 42(2): 161-165.
- [2] CALHOUN D A. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? Pro[J]. Hypertension, 2007, 50(3): 447-453.
- [3] 徐 炯, 刘 军, 黄新梅, 等. 原发性醛固酮增多症患者胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(3): 386-391. XU J, LIU J, HUANG X M, et al. Analysis of insulin resistance and pancreatic β cell function in patients with primary aldosteronism[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2020, 27(3): 386-391.

- [4] 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.
- [5] 中华医学会内分泌学会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9): 727-736. Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of primary aldosteronism (2020)[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36(9): 727-736.
- [6] MAYES D, FURUYAMA S, KEM D C, et al. A radioimmunoassay for plasma aldosterone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970, 30(5): 682-685.
- [7] MORIMOTO R, ONO Y, TEZUKA Y, et al. Rapid screening of primary aldosteronism by a novel chemiluminescent immunoassay[J]. *Hypertension*, 2017, 70(2): 334-341.
- [8] YIN Y C, MA C C, YU S L, et al. Comparison of three different chemiluminescence assays and a rapid liquid chromatography tandem mass spectrometry method for measuring serum aldosterone[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 58(1): 95-102.
- [9] PIZZOLO F, CORGNATI A, GUARINI P, et al. Plasma aldosterone assays: comparison between chemiluminescence-based and RIA methods[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(7): 1431-1432.
- [10] AHMED A H, GORDON R D, TAYLOR P J, et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6): 1797-1804.
- [11] CAMPBELL D J, NUSSBERGER J, STOWASSER M, et al. Activity assays and immunoassays for plasma renin and prorenin: information provided and precautions necessary for accurate measurement [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(5): 867-877.
- [12] TAYLOR P J, COOPER D P, GORDON R D, et al. Measurement of aldosterone in human plasma by semiautomated HPLC-tandem mass spectrometry [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(6): 1155-1162.
- [13] GUO T D, TAYLOR R L, SINGH R J, et al. Simultaneous determination of 12 steroids by isotope dilution liquid chromatography-photospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 372(1-2): 76-82.
- [14] ROSSI G P, BELFIORE A, BERNINI G, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma[J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 424-431.
- [15] SONG Y, YANG S M, HE W W, et al. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: a prospective diagnostic accuracy study[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 118-124.
- [16] NANBA K, TAMANAHA T, NAKAO K, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): 1688-1694.
- [17] MENG X, LI Y Y, WANG X H, 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): 853-860.
- [18] 赵玲, 王琳, 宋烽琼, 等. 卡托普利抑制试验中原醛症最佳诊断指标的探讨[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(7): 553-558. ZHAO L, WANG L, SONG Y Q, et al. Studies on the optimal diagnostic criteria of primary aldosteronism in captopril challenge test [J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2018, 43(7): 553-558.
- [19] NISHIKAWA T, OMURA M, SATOH F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism—the Japan Endocrine Society 2009[J]. *Endocr J*, 2011, 58(9): 711-721.
- [20] MULATERO P, MILAN A, FALLO F, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2618-2623.
- [21] ROSSI G P, 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.
- [22] GIACCHETTI G, RONCONI V, LUCARELLI G, et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol [J]. *J Hypertens*, 2006, 24(4): 737-745.
- [23] 胡枫湫, 黄娟, 黄慧. 原发性醛固酮增多症诊断性试验在醛固酮瘤诊断中的临床应用与评价[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(3): 469-473. HU F Q, HUANG J, HUANG H. Efficacy of screening and confirmatory tests of primary aldosteronism in diagnosing aldosterone producing adenoma[J]. *Journal of Sichuan University(Medical Science Edition)*, 2018, 49(3): 469-473.
- [24] CORNU E, STEICHEN O, NOGUEIRA-SILVA L, et al. Suppression of aldosterone secretion after recumbent saline infusion does not exclude lateralized primary aldosteronism [J]. *Hypertension*, 2016, 68(4): 989-994.
- [25] RAY J A, KUSHNIR M M, PALMER J, et al. Enhancement of specificity of aldosterone measurement in human serum and plasma using 2D-LC-MS/MS and comparison with commercial immunoassays[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 970: 102-107.