

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.019

甲状旁腺素在原发性醛固酮增多症分型诊断中的价值

孙致连, 李红晖

广东省深圳市罗湖区人民医院内分泌科, 广东深圳 518000

摘要:目的 探讨原发性醛固酮增多症(PA)中的醛固酮瘤(APA)、特发性醛固酮增多症(IHA)患者与肾上腺无功能瘤或结节(NFAT)患者的血清甲状旁腺素(PTH)水平变化,以及影响 PTH 水平变化的因素。**方法** 分析该院 2012 年 1 月至 2018 年 12 月诊断的 PA 患者(其中 APA 9 例、IHA 10 例)及 NFAT 患者(10 例)的临床资料,比较不同类型 PA 中 APA、IHA 患者和 NFAT 患者 PTH、血钾、血钙、尿钾、尿钙、醛固酮等生化指标的变化。采用 Pearson 相关分析探讨影响 PTH 水平变化的因素。**结果** 与 NFAT 患者相比,APA、IHA 患者中 PTH、尿钾、醛固酮水平升高($P<0.05$),血钾、血钙水平下降($P<0.05$),尿钙水平差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson 相关分析显示,PTH 水平与血钾、血钙呈负相关($r=-0.646、-0.465, P<0.05$),与尿钾、尿钙、醛固酮呈正相关($r=0.548、0.589、0.455, P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,PTH 鉴别诊断 PA 与 NFAT 的最佳切点值为 64.4 pg/mL,灵敏度为 88.9%,特异度为 80.0%;PTH 鉴别诊断 APA 与 IHA 的最佳切点值为 86.8 pg/mL,灵敏度为 77.8%,特异度为 78.0%。**结论** 不同类型 PA 患者血清 PTH 变化不同,PTH 在 PA 分型诊断中具有临床意义。

关键词:原发性醛固酮增多症; 甲状旁腺素; 分型诊断
中图法分类号:R586.2+4 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)20-2978-04

Value of parathyroid hormone in classification diagnosis of primary aldosteronism

SUN Zhilian, LI Honghui

Department of Endocrinology, Luohu District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of parathyroid hormone (PTH) in the cases of aldosterone-producing adenoma (APA) and cases of idiopathic aldosteronism (IHA) among the primary aldosteronism (PA) patients and the patients with adrenal gland non-functional tumor or nodule (NFAT), and to explore the factors affecting the PTH level change. **Methods** The clinical data in the PA patients (9 cases of APA and 10 cases of IHA) and the NFAT patients (10 cases) in this hospital from January 2012 to December 2018 were analyzed. The changes of biochemical indicators such as PTH, blood potassium, calcium, urine potassium, urine calcium and aldosterone were compared among APA, IHA patients in different types of PA and NFAT patients. The Pearson correlation analysis was adopted to investigate the factors affecting the PTH level. **Results** Compared with the NFAT cases, the levels of PTH, urine potassium and aldosterone in the cases of APA and IHA were elevated, while the levels of blood potassium and calcium were decreased ($P<0.05$). The urine calcium level had no statistical difference ($P>0.05$). The Pearson correlation analysis showed that the PTH level was negatively correlated with the levels of blood potassium and calcium in the patients with PA ($r=-0.646, -0.465, P<0.05$), and positively correlated with urine potassium, calcium and aldosterone ($r=0.548, 0.589, 0.455, P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the cut-off point of PTH for differential diagnosing PA and NFAT was 64.4 pg/mL, the sensitivity was 88.9% and the specificity was 80.0%, which of PTH for differential diagnosing APA and IHA was 86.8 pg/mL, the sensitivity was 77.8% and the specificity was 78.0%. **Conclusion** The serum PTH level is different in different types of PA, which has the clinical significance in the classification diagnosis of PA.

Key words: primary aldosteronism; parathyroid hormone; classification diagnosis

原发性醛固酮增多症(PA)是肾上腺皮质分泌过量的醛固酮而导致的临床综合征,特点是低肾素、高醛固酮,导致肾排钾、体内潴钠、血容量增多,是常见的引起内分泌性高血压的原因之一。PA 中醛固酮瘤(APA)、特发性醛固酮增多症(IHA)最多。PA 的经典临床表现为高血压,生化改变为低血钾等。越来越多的证据表明 PA 患者存在甲状旁腺素(PTH)水平升高,甚至合并甲状旁腺功能亢进症^[1-2]。钙和维生

素 D 已被证明可以抑制肾素的分泌和表达,而 PTH 和醛固酮之间存在双向刺激关系^[3]。本研究旨在分析 PTH 在 APA、IHA 和肾上腺无功能瘤或结节(NFAT)患者中的水平及 PA 分型诊断中的临床意义,分析其与钙磷代谢指标的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2018 年 12 月本院内分泌科收治、随访的 PA 患者(19 例)及同期收治的 NFAT 患者(10 例)。所有患者入院前均已停用 β 受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)等降压药 2 周以上,螺内酯等利尿剂 4 周以上。不能停用降压药者选用 α 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂降压,使血压控制在 160/100 mm Hg 以下。低钾血症患者口服氯化钾,使血钾恢复至正常水平。所有患者正常饮食,先行体位试验筛查,再行盐水确认试验。排除心功能不全、肾功能不全、肿瘤以及合并原发性甲状旁腺功能亢进症患者;排除严重骨质疏松,使用糖皮质激素治疗、口服甘草制剂等对结果有影响的疾病或药物治疗者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的收集 包括患者性别、年龄、体质量指数、血尿电解质(钾、钙、磷)、肾素活性、醛固酮、25 羟维生素 D₃、血清 PTH 水平。

1.2.2 PA 的筛查 对有难治性高血压、自发性低钾血症、影像学检查发现肾上腺占位者,行卧立位试验,检查卧立位血浆醛固酮、血浆肾素活性等。并根据血浆醛固酮、肾素活性计算醛固酮/肾素活性比值(ARR)。对 ARR 大于 300 的可疑患者进一步行静脉盐水负荷试验以确诊 PA。PA 患者盐水负荷试验醛固酮不能被控制在 100 pg/mL 以下。

1.2.3 PA 的诊断及分型 分析患者肾上腺 CT、双

侧肾上腺静脉采血(AVS)、病理结果及随访资料。PA 诊断的金标准为病理结果。AVS 被公认为 PA 分型诊断的金标准,临床需依靠影像学表现来判断病变的类型,也需要结合生化指标及 AVS 结果进行综合分析^[4]。其中共诊断 APA 9 例、IHA 10 例。

1.2.4 分组 将 PA 患者进一步分为 APA 组 9 例和 IHA 组 10 例。10 例 NFAT 患者纳入 NFAT 组,纳入标准:(1)符合肾上腺腺瘤或结节诊断标准;(2)功能筛查为无功能,无高血压、低血钾临床表现。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 法;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;绘制受试者工作特征(ROC)曲线计算曲线下面积(AUC)来确定最佳切点值及评估 PTH 的诊断价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 PTH 及相关指标水平比较 3 组间男女比例、年龄、体质量指数差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与 NFAT 组比较,IHA 组、APA 组血钾、尿钾差异有统计学意义(*P* < 0.05),且 IHA 组、APA 组尿钾差异有统计学意义(*P* < 0.05)。IHA 组、APA 组血钙水平低于 NFAT 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);3 组尿钙水平差异无统计学意义(*P* > 0.05),但 IHA 组、APA 组较 NFAT 组高。IHA 组、APA 组的肾素活性、醛固酮、PTH 水平与 NFAT 组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),且 IHA 组、APA 组之间醛固酮、PTH 水平差异有统计学意义(*P* < 0.05)。3 组的 25 羟维生素 D₃ 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

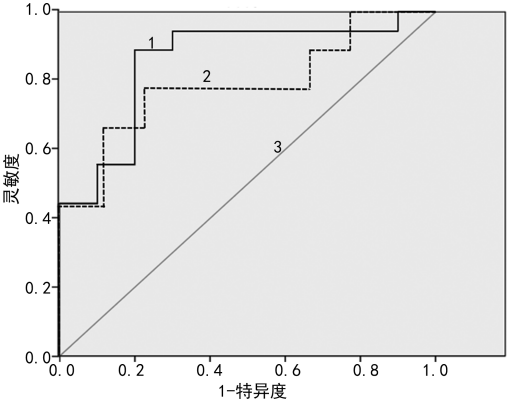
表 1 3 组患者血清 PTH 及相关指标水平比较

项目	NFAT 组(<i>n</i> = 10)	IHA 组(<i>n</i> = 10)	APA 组(<i>n</i> = 9)
女/男(<i>n</i> / <i>n</i>)	4/6	5/5	5/4
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	45.90 ± 10.02	49.56 ± 7.67	43.56 ± 10.57
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.53 ± 2.18	25.63 ± 7.09	23.79 ± 3.91
血钾($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.60 ± 0.13	2.92 ± 0.39 [*]	2.79 ± 0.33 [*]
血钙($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.23 ± 0.09	2.19 ± 0.08 [*]	2.13 ± 0.05 [*]
血磷($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.18 ± 0.09	1.26 ± 0.22	1.11 ± 0.15
尿钾($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	31.45 ± 6.22	55.04 ± 14.75 [*]	110.97 ± 42.49 ^{* #}
尿钙($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.35 ± 2.17	6.51 ± 3.75	6.37 ± 2.96
尿磷($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	17.06 ± 4.22	18.70 ± 9.66	15.46 ± 4.30
肾素活性[$\bar{x} \pm s$, ng/(mL · h)]	0.84 ± 0.29	0.13 ± 0.04 [*]	0.11 ± 0.03 [*]
醛固酮($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	103.60 ± 39.91	241.89 ± 52.11 [*]	650.68 ± 202.58 ^{* #}
25 羟维生素 D ₃ ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	40.18 ± 17.57	43.55 ± 14.56	38.69 ± 26.03
PTH($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	59.57 ± 15.07	82.91 ± 14.55 [*]	108.08 ± 34.74 ^{* #}

注:与 NFAT 组比较,^{*} *P* < 0.05;与 IHA 组比较,[#] *P* < 0.05。

2.2 血清 PTH 水平与各指标的相关性分析 采用 Pearson 相关进行分析,血清 PTH 水平与血钾、血钙呈负相关($r = -0.646, -0.465, P < 0.05$),血清 PTH 水平与尿钾、尿钙、醛固酮呈正相关($r = 0.548, 0.589, 0.455, P < 0.05$),血清 PTH 水平与肾素活性无相关性($r = -0.342, P > 0.05$)。

2.3 ROC 曲线分析 以约登指数最大为诊断 PA 的最佳切点值。PTH 鉴别诊断 PA 与 NFAT 的最佳切点值为 64.4 pg/mL,灵敏度为 88.9%,特异度为 80.0%,约登指数为 0.69,AUC 为 0.856;PTH 鉴别诊断 APA 和 IHA 的最佳切点值为 86.8 pg/mL,灵敏度为 77.8%,特异度为 78.0%,约登指数为 0.56,AUC 为 0.790。见图 1。



注:1 为 PTH 鉴别诊断 NFAT 及 PA 的 ROC 曲线;2 为 PTH 鉴别诊断 APA 及 IHA 的 ROC 曲线;3 为参考线。

图 1 ROC 曲线分析

3 讨论

PA 患者常伴高甲状旁腺素血症,甚至出现继发性甲状旁腺功能亢进症。高甲状旁腺素血症和血钾、钙磷电解质紊乱同样是由 PA 导致的代谢紊乱。高甲状旁腺素血症可能是 PA 导致高醛固酮血症的一种继发性改变,也可能是参与 PA 发病及维持高醛固酮血症的原因之一。醛固酮与 PTH 两者存在相互作用,PA 常合并继发性甲状旁腺功能亢进症,甲状旁腺功能亢进症常合并醛固酮增多症^[5]。本研究旨在了解 PA 中血清 PTH 水平变化情况,APA、IHA 和 NFAT 患者 PTH 水平差异,以及影响 PTH 水平的因素,探讨 PTH 在 PA 诊断分型中的价值。

本研究提示,PA 患者中存在高甲状旁腺素血症、高醛固酮血症、具有低肾素活性,与 NFAT 患者比较,以上指标水平差异有统计学意义($P < 0.05$),且伴低血钾、低血钙。PA 引起 PTH 水平升高时,原发性甲状旁腺功能亢进症患者血钙水平增高,而继发性甲状旁腺功能亢进症患者则血钙水平降低,也可结合超声、CT、甲状旁腺放射性核素显像(MIBI)影像学鉴别。本研究提示,PA 中的低血钙,符合继发性甲状旁腺功能亢进症的表现。IHA 组、APA 组尿钙水平也稍高于 NFAT 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 组的 25 羟维生素 D₃ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访部分手术后患者,其 PTH 水平恢复正常。有研究显示,APA 患者和原发性高血压患者比较,PTH 水平升高^[6]。APA 患者手术后血压、血钾、肾素、醛固酮水平恢复正常,PTH 水平也明显下降^[6]。血钙水平恢复,证实 PA 患者之前的代谢紊乱、高醛固酮血症与高甲状旁腺素血症存在相关性,而肾上腺手术、药物治疗可改善继发性甲状旁腺功能亢进症。本研究相关性分析提示,血清 PTH 水平与血钾、血钙呈负相关,与尿钾、尿钙、醛固酮呈正相关。有研究报道,PA 中血清 PTH 水平升高与血钾、血钙减少相关^[7]。分析 PA 患者血清 PTH 升高可能机制:(1)一项 Meta 分析^[8]提示,始动因素系醛固酮增多使肾小管排钾增多导致碱中毒,血浆中结合钙增多,导致游离血钙减少,并加之尿钙排出增多,导致血钙降低,引起继发性甲状旁腺功能亢进症。(2)甲状旁腺组织存在醛固酮受体,醛固酮增多直接促进甲状旁腺过多表达 PTH,使其分泌增多,导致高甲状旁腺素血症^[9]。(3)PTH 也作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS),有研究发现 APA 存在 PTH1 型受体^[6]或 PTH 相关肽受体^[10],升高的 PTH 或 PTH 相关肽刺激 APA 或肿瘤进一步分泌醛固酮,使血容量增加,血压进一步升高,而更高水平的醛固酮再进一步升高 PTH 水平,二者相互作用。本研究证实 PA 存在高甲状旁腺素血症,血浆游离钙或血钙水平下降是其始动因素,高甲状旁腺素血症与高醛固酮血症相互作用升高了相关激素在 PA 中的水平。

PA 分型诊断是临床上的难点,肾上腺 CT 扫描可以排除肾上腺巨大肿瘤,有单侧或双侧肾上腺形态异常(包括增生或腺瘤)者需行双侧 AVS 以明确有无肾上腺优势分泌侧^[4]。APA 和 IHA 是 PA 的常见分型,占 PA 的 90%。然而临床区分二者的金标准是 AVS。二者的治疗方式也不同:结节增生通过 AVS 确定优势侧,切除整个优势侧肾上腺,无优势侧则给予药物治疗;肾上腺腺瘤或腺瘤合并结节增生,通过 AVS 确定优势侧,剔除优势侧腺瘤。病理诊断在手术前无法预测 PA 分型,而 AVS 为有创检查,价格昂贵、无法普及。临床需要 PA 诊断分型的辅助标准。本研究通过观察 PA 中 APA、IHA 的患者 PTH 水平升高的差异,分析 PTH 在 PA 分型中的价值,以期实现术前对 PA 进行分型。本研究显示,PA 患者 PTH 水平明显增高,且 APA 患者 PTH 水平高于 IHA 患者。有研究认为,PTH 可以作为分型诊断依据,最佳切点值为 80.0 pg/mL,大于 80.0 pg/mL 的患者可疑为 APA,小于 80.0 pg/mL 则认为是双侧增生的 IHA^[11]。本研究中 PTH 鉴别诊断 PA 与 NFAT 的最佳切点值为 64.4/mL,灵敏度为 88.9%,特异度为 80.0%,PTH 鉴别诊断 APA 和 IHA 的最佳切点值为 86.8 pg/mL,灵敏度为 77.8%,特异度为 78.0%。

但也有研究显示,PA 患者较原发性高血压患者 PTH 水平明显升高,PTH 在 PA 的 APA、IHA、单侧肾上腺增生 3 种亚型之间差异无统计学意义($P>0.05$)^[12]。目前仍需要更大样本量及在不同人群间进行研究,分析 PTH 在 PA 诊断分型中的价值。

综上所述,PA 患者合并 PTH 水平升高,升高的 PTH 与醛固酮相互作用,PTH 水平与血钙呈负相关。PTH 对 PA 诊断分型有一定的临床意义。

参考文献

- [1] 张翠,王卫庆. 原发性醛固酮增多症中甲状旁腺素的变化及作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(9):789-791.
- [2] 马建强,李平,李洪运,等. 原发性醛固酮增多症中血清甲状旁腺素水平的变化、影响因素及与左心室结构参数之间的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(4):482-487.
- [3] ANAND V, JENIFER M B, JONATHAN S, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones[J]. J Hum Hypertens, 2015, 29(9): 515-521.
- [4] 蒋怡然,王卫庆. 中国原发性醛固酮增多症诊治专家共识解读[J]. 诊断学理论与实践,2016,15(4):350-353.
- [5] 李丹,秦映芬,罗佐杰,等. 原发性醛固酮增多症患者 88 例甲状旁腺激素与血钾关系及诊断价值研究[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(4):381-383.
- [6] MANIERO C, FASSINA A, SECCIA T M, et al. Mild hy-

perparathyroidism; a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2012, 30(2): 390-395.

- [7] LUIGI P, LAURA Z, AMINA S, et al. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 836529.
- [8] ZHANG Y, FENG B. Association of serum parathyrene and calcium levels with primary aldosteronism; a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 14625-14633.
- [9] MANIERO C, FASSINA A, GUZZARDO V, et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism[J]. Hypertension, 2011, 58(3): 341-346.
- [10] RIZK-RABIN M, ASSIE G, RENE-CORAIL F, et al. Differential expression of parathyroid hormone-related protein in adrenocortical tumors; autocrine/paracrine effects on the growth and signaling pathways in H295R cells[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(9): 2275-2285.
- [11] ROSSI G P, RAGAZZO F, SECCIA T M, et al. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma[J]. Hypertension, 2012, 60(2): 431-436.
- [12] JIANG Y, ZHANG C, YE L, et al. Factors affecting parathyroid hormone levels in different types of primary aldosteronism[J]. Clin Endocrinol, 2016, 85(2): 267-274.

(收稿日期:2019-12-22 修回日期:2020-05-14)

(上接第 2977 页)

诊 AL 患者的临床诊断和感染评估提供依据。但本研究样本量有限,存在一定局限性,需进一步扩大样本量,采用前瞻性研究去反复验证。另外,AL 患者化疗前后、缓解时、复发时的 Ig 水平有待进一步分析,以评估其对临床预后的作用。

参考文献

- [1] HOHTARI H, BRUCK O, BLOM S, et al. Immune cell constitution in bone marrow microenvironment predicts outcome in adult ALL[J]. Leukemia, 2019, 33(7): 1570-1582.
- [2] PEREZ E E, ORANGE J S, BONILLA F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(3): S1-S46.
- [3] 柯芳,郭晓林,穆莉莉,等. 白血病干细胞及其微环境的起源和克隆性演化[J]. 生命科学, 2017, 29(10): 1083-1087.
- [4] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. Ann Afr Med, 2019, 18(3): 121-126.
- [5] 鲁家才,田小龙,唐小勇. 血清免疫固定电泳检测在临床中的运用价值[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 30(6): 476-477.
- [6] OMAR S Y A, MARSHALL E, MIDDLETON D, et al. In-

creased killer immunoglobulin-like receptor expression and functional defects in natural killer cells in lung cancer[J]. Immunology, 2011, 133(1): 94-104.

- [7] 罗珍瑶,梁爱武. SIgA 在呼吸道免疫中的作用及中医药干预研究进展[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(11): 72-73.
- [8] 郑敏华,唐莉,祝俭平. 肺炎支原体感染患儿免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 水平检测的临床意义[J]. 中国实用医药, 2015, 10(11): 49-50.
- [9] NIRENBERG A, PARRY BUSH A, DAVIS A, et al. Neutropenia; state of the knowledge part II[J]. Oncol Nurs Forum, 2006, 33(6): 1193-1220.
- [10] YAN M, JURASZ P. The role of platelets in the tumor microenvironment; from solid tumors to leukemia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(3): 392-400.
- [11] GRAD E, PACHINO R M, FITZGERALD G A, et al. Role of thromboxane receptor in C-reactive protein-induced thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(10): 2468-2474.
- [12] 顾国夏,魏辉,王迎,等. 降钙素原对合并细菌血流感染急性白血病患者感染转归的预测价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(3): 671-677.

(收稿日期:2019-12-10 修回日期:2020-05-02)