

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.012

ARR、PTH 及 CK-MB 在原发性醛固酮增多症中的表达及与糖脂代谢之间的关系

冯 聪¹, 王鹤锡², 宋 威¹, 杨 博¹

中国人民解放军北部战区总医院: 1. 内分泌科; 2. 干诊科, 辽宁沈阳 110000

摘要:目的 探讨醛固酮与肾素活性比值(ARR)、甲状旁腺激素(PTH)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)在原发性醛固酮增多症中的表达及与糖脂代谢之间的关系。方法 选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于该院就诊的 100 例原发性醛固酮增多症患者为研究对象(病例组),另选择同期在该院进行检查的 85 例健康者为对照组,分析两组研究对象 ARR、PTH、CK-MB、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平变化情况及相关性。结果 病例组 ARR、PTH 及 CK-MB 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 FPG、HbA1c 及 HDL-C 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);病例组 FINS、HOMA-IR、TC、TG 及 LDL-C 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Spearman 相关分析显示,ARR 和 HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG 及 LDL-C 之间均呈负相关($P < 0.05$);血清 PTH 和 HbA1c、FINS、TC、TG 及 LDL-C 之间均呈负相关($P < 0.05$);CK-MB 和 FINS、HOMA-IR、TC、TG 及 LDL-C 之间均呈负相关($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示,ARR、PTH、CK-MB、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 均是原发性醛固酮增多症发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 原发性醛固酮增多症患者 ARR、PTH 及 CK-MB 水平明显升高,与糖脂代谢之间有一定关系,可作为诊断原发性醛固酮增多症的重要指标。

关键词:醛固酮与肾素活性比值; 甲状旁腺激素; 肌酸激酶同工酶; 原发性醛固酮增多症

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)23-3404-04

Analysis of the expression of serum ARR, PTH and CK-MB in primary aldosteronism and their relationship with glucose and lipid metabolism

FENG Cong¹, WANG Hexi², SONG Wei¹, YANG Bo¹

1. Department of Endocrinology; 2. Department of Cadre Diagnosis, General Hospital of Northern Theater Command of PLA, Shenyang, Liaoning 110000, China

Abstract: Objective To analyze the expression of aldosterone/renin ratio (ARR), parathyroid hormone (PTH) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) in primary aldosteronism and their relationship with glucose and lipid metabolism. **Methods** A total of 100 patients with primary aldosteronism admitted to our hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the study subjects (case group), and 85 healthy patients undergoing examination in our hospital during the same period were selected as the control group. ARR, PTH, CK-MB, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of two groups of patients were detected and the correlation of the indicators were analyzed. **Results** ARR, PTH and CK-MB levels in case group were significantly higher than those in control group, the differences were significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in FPG, HbA1c and HDL-C between the two groups ($P > 0.05$). The levels of FINS, HOMA-IR, TC, TG and LDL-C in case group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that ARR was negatively correlated with HbA1c, FINS, HOMA-IR, TC, TG and LDL-C ($P < 0.05$). Serum PTH was negatively correlated with HbA1c, FINS, TC, TG and LDL-C ($P < 0.05$). CK-MB was negatively correlated with FINS, HOMA-IR, TC, TG and LDL-C ($P < 0.05$). Mul-

作者简介:冯聪,女,主治医师,主要从事内分泌与代谢病方面的研究。

本文引用格式:冯聪,王鹤锡,宋威,等. ARR、PTH 及 CK-MB 在原发性醛固酮增多症中的表达及与糖脂代谢之间的关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3404-3407.

multiple Logistic regression analysis showed that ARR, PTH, CK-MB, HbA1c, FINS, HOMA-IR, TC, TG, HDL-C and LDL-C were independent risk factors for primary aldosteronism ($P < 0.05$). **Conclusion** ARR, PTH and CK-MB have been significantly increased in patients with primary aldosteronism, which have a certain relationship with glucose and lipid metabolism, and could be used as the important indexes for diagnosis of primary aldosteronism.

Key words: aldosterone/renin ratio; parathyroid hormone; creatine kinase isoenzyme; primary aldosteronism

原发性醛固酮增多症是肾上腺皮质分泌过量的醛固酮,导致水钠潴留,血容量增多的临床综合征,表现为高血压伴低血钾,还可导致患者电解质代谢紊乱,肾素活性下降,发病率较高,在有高血压家族史的年轻高血压患者中发病率更高^[1-2]。相关研究显示,近年来原发性醛固酮增多症的发病率明显上升,可达 2.83%~4.82%^[3]。原发性醛固酮增多症的发病原因明确,对该病进行早期诊断并进行有效治疗对改善患者临床症状具有重要意义。醛固酮与肾素活性比值(ARR)是目前原发性醛固酮增多症诊治指南中推荐的筛查方法,能直接反映患者体内的肾素水平^[4]。有研究显示,当患者发生原发性醛固酮增多症时血清甲状旁腺激素(PTH)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)呈高表达,参与了疾病的发展^[5]。PTH 是甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素,能促进肾小管对钙离子的重吸收和磷酸盐的排泄;CK-MB 是心肌组织损伤的敏感指标之一,在心肌损伤过程中水平升高^[6-7]。有研究发现,原发性醛固酮增多症患者多伴有糖脂代谢异常,增加了心血管事件的发生风险,因此,分析糖脂代谢与原发性醛固酮增多症的关系具有重要意义^[8]。本研究检测血清 ARR、PTH 及 CK-MB 在原发性醛固酮增多症患者中的水平,并分析其与糖脂代谢之间的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于本院就诊的 100 例原发性醛固酮增多症患者作为病例组,其中男 59 例,女 41 例;年龄 25~60 岁,平均(40.15±3.14)岁;体质指数 22~29 kg/m²,平均(25.53±1.41)kg/m²。选择本院同期体检健康者 85 例作为对照组,其中男 52 例,女 33 例;年龄 24~59 岁,平均(40.08±3.09)岁;体质指数 20~28 kg/m²,平均(25.50±1.39)kg/m²。两组性别构成、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

患者的诊断参照《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020 版)》^[9]:基础 ARR 大于 25;伴或不伴低血钾;静脉盐水负荷试验醛固酮不受限制。纳入标准:(1)患者符合相关诊断标准;(2)实验室检查确诊;(3)入院前未使用影响此研究药物;(4)知情同意。

排除标准:(1)心功能不全者;(2)存在脏器疾病者;(3)血液系统异常者;(4)自身免疫性疾病者;(5)有吸毒史者;(6)近 1 个月内服用螺内酯等利尿剂者;(7)不配合此研究者。

1.2 方法 采集所有研究对象清晨空腹静脉血,采用 AUTO2000 化学发光分析仪测定血浆肾素和醛固酮,并计算 ARR;血清 PTH 及 CK-MB 水平采用酶联免疫吸附法测定;采用 OLYMPUS AU 5400 型全自动生化分析仪进行空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;相关性采用 Spearman 相关分析;采用 Logistic 回归模型分析原发性醛固酮增多症的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 ARR、PTH 及 CK-MB 水平的比较 病例组患者 ARR、PTH 及 CK-MB 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 ARR、PTH 及 CK-MB 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ARR	PTH(pg/mL)	CK-MB(U/L)
病例组	100	203.47±50.21	82.93±14.54	44.41±13.12
对照组	85	21.35±5.74	59.54±15.06	24.45±9.54
<i>t</i>		33.243	10.726	11.649
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组糖脂代谢指标水平的比较 两组 FPG、HbA1c 及 HDL-C 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);病例组 FINS、HOMA-IR、TC、TG 及 LDL-C 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 原发性醛固酮增多症患者 ARR、PTH 及 CK-MB 与糖脂代谢指标的相关性分析 Spearman 相关分析显示,ARR、PTH 及 CK-MB 与 FPG、HDL-C 之间无相关性,PTH 和 HOMA-IR 之间无相关性,CK-MB 和 HbA1c 之间无相关性($P > 0.05$);ARR 与

HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG 及 LDL-C 水平均呈负相关 ($P < 0.05$)；血清 PTH 和 HbA1c、FINS、TC、TG 及 LDL-C 水平之间均呈负相关 ($P < 0.05$)；

血清 CK-MB 和 FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平之间均呈负相关 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 2 两组糖脂代谢指标水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (μ U/mL)	HOMA-IR	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
病例组	100	5.31±1.21	5.86±1.51	6.84±1.46	1.51±0.22	1.91±0.61	1.34±0.22	1.31±0.33	2.81±0.65
对照组	85	5.38±1.32	6.04±1.69	10.93±1.35	2.02±0.87	2.24±0.67	1.63±0.23	1.30±0.26	3.14±0.67
<i>t</i>		0.376	0.765	19.654	5.656	3.505	8.750	0.226	3.393
<i>P</i>		0.707	0.445	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.821	0.001

表 3 原发性醛固酮增多症患者 ARR、PTH 及 CK-MB 与糖脂代谢指标的相关性分析

项目	ARR		PTH		CK-MB	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FPG	-0.023	0.759	0.065	0.377	0.001	0.985
HbA1c	-0.146	0.047	-0.205	0.005	0.040	0.590
FINS	-0.714	<0.001	-0.421	<0.001	-0.509	<0.001
HOMA-IR	-0.216	0.003	-0.098	0.186	-0.218	0.003
TC	-0.236	0.001	-0.221	0.002	-0.269	<0.001
TG	-0.493	<0.001	-0.285	<0.001	-0.297	<0.001
HDL-C	-0.040	0.593	-0.036	0.628	-0.007	0.929
LDL-C	-0.224	0.002	-0.169	0.021	-0.176	0.017

2.4 发生原发性醛固酮增多症的影响因素分析 对影响原发性醛固酮增多症的临床生化指标进行多元 Logistic 回归分析，结果显示，ARR、PTH、CK-MB、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、HDL-C、LDL-C 均是原发性醛固酮增多症发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 原发性醛固酮增多症危险因素的 Logistic 回归分析

变量	β	Wald χ^2	标准误	<i>P</i>	OR	95%CI
ARR	5.055	17.256	0.121	<0.001	2.056	1.574~4.158
PTH	4.587	10.569	0.131	<0.001	2.112	1.698~3.335
CK-MB	5.008	15.239	0.128	<0.001	2.410	1.897~4.588
FPG	4.315	11.215	0.125	<0.001	2.316	1.383~3.227
HbA1c	4.256	18.526	0.134	0.012	1.897	1.514~3.031
FINS	4.214	15.417	0.141	0.021	0.728	0.388~0.875
HOMA-IR	5.659	16.239	0.125	0.022	0.856	0.412~0.899
TC	4.579	17.542	0.116	0.009	1.542	1.091~2.335
TG	5.482	19.656	0.108	0.007	1.618	1.056~2.453
HDL-C	4.256	10.131	0.139	0.025	1.179	0.827~1.714
LDL-C	5.297	11.152	0.131	0.027	1.759	0.965~2.563

3 讨 论

原发性醛固酮增多症可导致高血压、心肌细胞水

肿等并发症发生，增加不良心血管事件发生率，且有研究显示，原发性醛固酮增多症患者容易发生心肌肥厚、心力衰竭等并发症，具有致死风险^[10]。因此观察原发性醛固酮增多症相关血液指标变化，并对其早期检测对改善患者预后具有重要意义。

ARR 是目前诊断原发性醛固酮增多症最常用的指标，其中肾素可通过刺激血管紧张素的生成，从而刺激醛固酮的生成，有研究显示，ARR 在原发性醛固酮增多症患者中表达较高，主要是因为原发性醛固酮增多症患者肾上腺皮质分泌过多的醛固酮，导致血容量增多，抑制了肾素活性，从而引起高血压和低血钾，导致 ARR 水平升高^[11]。PTH 作用的主要靶器官是骨和肾脏，能够影响心肌细胞内的能量代谢，使间质纤维化，加重心肌肥厚，从而引起心脏功能障碍。有研究显示，原发性醛固酮增多症患者长期轻微的低钙血症可刺激 PTH 分泌，继发甲状旁腺功能亢进^[12]。有研究认为，PTH 在原发性醛固酮增多症患者中水平升高的原因如下：(1) 始动因素即醛固酮增多使肾小管排钾增多，导致游离血钙减少，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，醛固酮增多促进甲状旁腺过多分泌 PTH，导致其水平升高^[13]。CK-MB 主要表达于平滑肌细胞、心肌细胞，在细胞膜破坏过程中，其水平升高，有研究显示，低钾可影响骨骼肌细胞代谢障碍，增强细胞膜通透性，使细胞内 CK-MB 释放入血，导致其水平升高^[13]。本研究观察 ARR、PTH 及 CK-MB 在原发性醛固酮增多症患者中的水平变化，结果显示，原发性醛固酮增多症患者 ARR、PTH 及 CK-MB 水平显著高于健康人群，提示 ARR、PTH 及 CK-MB 在原发性醛固酮增多症中呈高表达，可作为诊断疾病的标志物。分析其原因可能为当发生原发性醛固酮增多症时患者血钾水平过低，导致患者骨骼肌细胞的代谢发生障碍，肌肉细胞内出现自由脂肪酸堆积，进而导致细胞膜的通透性增高，肌肉细胞中的 CK-MB 大量进入血液，从而导致血清 CK-MB 增高，而 PTH 可结合于细胞核

PTH 受体,激活相关通路,导致心肌肥厚的发生。

有研究显示,原发性醛固酮增多症患者多伴有糖脂代谢异常,由于低血钾型原发性醛固酮增多症患者血钾下降严重,加剧肝脏上皮细胞氧化应激性损伤,导致肝脏逆向转运胆固醇的功能发生障碍,引起高脂血症^[14-15]。FPG、FINS、HbA1c 及 HOMA-IR 是临床常用的糖代谢指标, TG、TC、HDL-C、LDL-C 是常用的脂代谢指标,本研究结果显示,原发性醛固酮增多症患者 FINS、HOMA-IR、TC、TG 及 LDL-C 水平显著低于健康人群,提示,原发性醛固酮增多症患者体内血脂代谢水平较低,周妙媛等^[16]研究也显示,原发性醛固酮增多症和原发性高血压患者血脂总体水平较低,与本研究结果相似。分析其原因可能为原发性醛固酮增多症患者肝脏对于胆固醇的逆向转运能力较强,促进了体细胞对 HDL-C 的摄取,从而导致血脂指标水平下降。本研究 Spearman 相关分析显示, ARR 和 HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG 及 LDL-C 水平之间均呈负相关 ($P < 0.05$);血清 PTH 和 HbA1c、FINS、TC、TG 及 LDL-C 之间均呈负相关 ($P < 0.05$);血清 CK-MB 和 FINS、HOMA-IR、TC、TG 及 LDL-C 之间均呈负相关 ($P < 0.05$),提示, ARR、PTH 及 CK-MB 与糖脂代谢指标之间关系密切,可随着糖脂代谢指标的变化而变化。本研究进一步进行多元 Logistic 回归分析,结果显示, ARR、PTH、CK-MB、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 均是原发性醛固酮增多症发生的独立危险因素,说明 ARR、PTH、CK-MB 及糖脂代谢指标异常均增加了原发性醛固酮增多症发生的可能性,但本研究时间较短,且未观察治疗前后各指标变化,今后应加大样本量进行深入研究。

综上所述,原发性醛固酮增多症患者 ARR、PTH 及 CK-MB 明显升高,与糖脂代谢指标之间有一定关系,可作为诊断原发性醛固酮增多症的重要指标。

参考文献

[1] 陈阳,肖康丽,史宁杰,等.联合指标对原发性醛固酮增多症的诊断价值[J].中华检验医学杂志,2020,43(3):279-283.
 [2] 马文君,卞瑾,娄莹,等.串联质谱法检测 24 h 尿醛固酮在原发性醛固酮增多症筛查中的临床应用价值[J].中华检验医学杂志,2020,43(3):261-266.
 [3] SHARIQ O A, MCKENZIE T J. Author's Reply: Prima-

ry Aldosteronism: Does Underlying Pathology Impact Clinical Presentation and Outcomes Following Unilateral Adrenalectomy? [J]. World J Surg, 2020, 44(5): 1685-1686.

[4] 吴冰,俞芳,张勇,等.血浆醛固酮/肾素浓度比值诊断原发性醛固酮增多症的价值[J].检验医学,2019,34(2):130-135.
 [5] 林莹,唐菊英,张少玲,等.原发性醛固酮增多症患者左心室肥厚与甲状旁腺素水平的关系[J].中华高血压杂志,2018,26(4):322-328.
 [6] 李丹,秦映芬,罗佐杰,等.原发性醛固酮增多症伴 PTH 水平升高患者的临床特点[J].山东医药,2019,59(13):86-88.
 [7] REGE J, TURCU A F, RAINEY W E. Primary aldosteronism diagnostics: KCNJ5 mutations and hybrid steroid synthesis in aldosterone-producing adenomas [J]. Gland Surgery, 2020, 9(1): 3-13.
 [8] 李晓禹,宋颖,胡金波,等.原发性醛固酮增多症患者的糖脂代谢特征及发生机制[J].中华糖尿病杂志,2021,13(1):94-97.
 [9] 中华医学会内分泌学分会.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.
 [10] 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):77-79.
 [11] 赵琳,蒋晶晶,陈颖,等.醛固酮质谱法检测在诊断原发性醛固酮增多症中的价值[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(11):927-933.
 [12] 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.
 [13] 孙致连,李红晖.甲状旁腺素在原发性醛固酮增多症分型诊断中的价值[J].检验医学与临床,2020,17(20):2978-2981.
 [14] 杨小东,刘成功,李万森,等.PA 低钾型患者血清 CK、CK-MB 及 ARR 与血钾的相关性分析[J].实验与检验医学,2019,37(6):1022-1023.
 [15] KOBAYASHI H, NAKAMURA Y, ABE M, et al. Effect of cosyntropin during adrenal venous sampling on subtype of primary aldosteronism: analysis of surgical outcome [J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(3): 265-273.
 [16] 周妙媛,张秀薇,陈伟坤.原发性醛固酮增多症与原发性高血压糖脂代谢和尿酸水平的比较[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(2):126-129.