原发性醛固酮增多症致肾脏损害相关危险因素分析

常桂丽，刘常远，李明春，胡　哲，陈　静，操群安，陈　歆*，初少莉*
（上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科，上海 201801）

摘要：目的 通过分析原发性醛固酮增多症（primary aldosteronism，PA）患者蛋白尿相关影响因素，探讨 PA 引起肾脏损害的致病因子及可能机制。**方法** 入选 2013 年 1 月至 2019 年 12 月瑞金医院北部院区高血压专科住院、并经初筛为 PA 疑似患者。通过盐水负荷试验将初筛患者分为 PA 组（盐后醛固酮＞ 100 pg/ml）及原发性高血压（essential hypertension，EHT）组（盐后醛固酮＜ 60 pg/ml）。采集一般资料、血生化、相关激素及 24 h 尿蛋白等。以 24 h 尿蛋白定量＞ 150 mg 定义为蛋白尿。**结果** 共入选 374 例患者，其中 PA 组 142 例，占比 37.98%。PA 组尿蛋白定量及蛋白尿检出率均高于 EHT 组（$P < 0.05$）。采用 logistic 回归分析并校正相关危险因素，与 EHT 组相比，PA 组蛋白尿风险增加 2.23 倍（$P = 0.016$）。进一步在 PA 患者中行多元线性回归分析尿蛋白影响因素，盐后醛固酮（自主分泌醛固酮）每增加 1 pg/dl，尿蛋白增加 1.32 mg/24 h。自主分泌的醛固酮、血糖、病程及男性是尿蛋白的危险因素。**结论** PA 患者较 EHT 患者蛋白尿发生率高。肾上腺自主分泌的醛固酮、血糖、病程及男性是 PA 患者尿蛋白的影响因素，特别是肾上腺自主分泌的醛固酮，可能是 PA 引起肾脏损害的可变的、特异性致病因子。

关键词：原发性醛固酮增多症；靶器官损害；蛋白尿；醛固酮
中图分类号：R544.1；R586.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2022）07-0885-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.013

Analysis of risk factors of renal damage in primary aldosteronism

CHANG Guili, LIU Changyuan, LI Mingchun, HU Zhe, CHEN Jing, CAO Qunan, CHEN Xin*, CHU Shaoli*
(*Department of Hypertension, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201821, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the related factors of proteinuria in patients with primary aldosteronism（PA）, and to explore the pathogenic factors and possible mechanism of renal damage caused by PA. ***Methods*** Patients hospitalized in the department of hypertension, Northern Area of Ruijin Hospital and screened as suspected PA were selected from January 2013 to December 2019. The patients were divided into PA group（post salt aldosterone＞100 pg/ml）and essential hypertension（EHT）group（post salt aldosterone＜60 pg/ml）. The baseline characteristic, blood biochemistry, related hormones and 24-hour urinary protein were collected. Proteinuria was defined as 24-hour urinary protein quantity＞150 mg. ***Results*** A total of 374 patients were selected, including 142 patients in PA group, accounting for 37.98%. The detection rates of proteinuria and the urine protein quantity in PA group were higher than those in EHT group（$P<0.05$）. Logistic regression analysis was used to correct the relevant risk factors. The risk of proteinuria in PA group was 2.23 times higher than that in EHT group（$P=0.016$）. Furthermore, multiple linear regression was used to analyze the influencing factors of urinary proteinin PA patients. For every 1 pg/dl increase of autonomic aldosterone secretion, urinary proteinin increased by 1.32 mg/24 hours. Autonomously secreted aldosterone, blood glucose, course of disease and male are the risk factors of urinary protein. ***Conclusion*** The incidence of proteinuria was higher in PA patients than in EHT patients. Autonomously secreted aldosterone, blood glucose, course of disease and male are the influencing factors of proteinuria in PA patients, especially autonomously secreted aldosterone may be a variable and specific pathogenic factor of renal damage caused by PA.

Key words: primary aldosteronism; target organ damage; proteinuria

收稿日期：2022-04-24
作者简介：常桂丽，主治医师，研究方向：高血压的诊治。
通信作者：陈歆，主任医师，研究方向：心血管疾病的诊治。
初少莉，主任医师，研究方向：高血压的诊治。

原发性醛固酮增多症（primary aldosteronism，PA）是常见的继发性高血压。有研究表明，PA 较原发性高血压（essential hypertension，EHT）患者发生不良心血管病预后的风险显著增加[1-2]，且靶器官的损害也更严重，尤其是心和肾[1,3-4]，虽有报道，但有关机制方面的研究相对较少。本研究通过应用 PA 经典确诊试验（盐水负荷试验）将研究对象严格分组为 PA 和 EHT 患者，分析 PA 对肾脏靶器官损害的相关危险因素及可能机制，为临床对 PA 预防与治疗靶器官损害提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2013 年 1 月至 2019 年 12 月于上海交通大学医学院附属瑞金医院北部院区高血压科住院的高血压患者，并经初筛为疑似 PA 患者，需行盐水负荷试验以确定 PA 诊断者，同时排除其他继发性高血压。疑似 PA 拟行确诊试验的标准：门诊在具有 PA 易感因素的患者中[5]，初筛血醛固酮（aldosterone，ALD，pg/ml）/ 肾素［ng/（ml·h）］比值（aldosterone renin ratio，ARR）＞ 250；或肾上腺占位合并低钾血症（血钾＜ 3.5 mmol/L）者。剔除标准：PA 以外的其他继发性高血压，严重心、肾疾病者，如心功能不全、慢性肾脏病 3 期及以上者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

收集入选患者的一般资料，包括性别、年龄、高血压病程、吸烟史及糖尿病史，并测量身高、体质量及血压等，计算体质量指数（body mass index，BMI）。血压测量采用经过国际认证标准及定期校准的电子血压计（欧姆龙 HEM-7200），参照中国高血压指南[6]规范测量患者入院后次晨坐位上臂血压，取 3 次测量血压读数的均值。同时，高血压诊断符合该指南制定的标准。

1.2.2 实验室检查

于入院次日清晨，采集患者空腹（禁食 10 h 以上）静脉血 5 ml，采用自动生化分析仪（Beckman Coulter AU5800）测定肾功能、电解质、血糖及血脂水平。

收集 24 h 尿液，采用自动生化分析仪测定尿蛋白定量，以作为肾脏损害的评价指标。24 h 尿蛋白定量≥ 150 mg 定义为蛋白尿。

激素测定：采用放射免疫法（Beckman Coulter 试剂盒）分别测定基础及激发后血 ALD、血浆肾素活性（plasma renin activity，PRA）及 24 h 尿 ALD。其中基础指卧位至少 2 h；激发指立位或坐位至少 2 h。

1.2.3 盐水负荷试验及分组标准

行盐水确诊试验前，患者均需条件标化，即排除其他继发性高血压，并进行药物洗脱，包括利尿药停服至少 4 周，其他影响肾素 - 血管紧张素系统（renin angiotensin system，RAS）的药物停用至少 2 周。若血压较高无法停药者，服用非二氢吡啶类和（或）外周 α 受体拮抗剂。盐水负荷试验前需平卧至少 2 h，于清晨 8 ： 00 开始静脉匀速静滴 0.9% 氯化钠注射液 2 L，持续 4 h；于滴注前、结束时，采集静脉血分别测定 ALD、PRA、血皮质醇（cortisol，C）及血钾水平。在血 C 节律、血钾正常，PRA ＜ 1 ng/（ml·h）前提下，盐后 ALD ＞ 100 pg/ml 确诊并分为 PA 组；盐后 ALD ＜ 60 pg/ml，排除 PA，分为 EHT 组；不符合 PA 及 EHT 标准者，列为可疑阳性者剔除。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 进行数据管理及统计分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；不符合正态分布的计量资料经对数转换后分析，或采用中位数（四分位数间距）进行非参数检验。计数资料以 n（%）表示，组间比较采用卡方检验。24 h 尿蛋白定量与相关因素的关系采用 Pearson 相关系数分析，分别采用多元线性回归及 logistic 回归分析蛋白尿的影响因素，以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

按初筛标准疑似 PA 拟行盐水负荷试验者共计 441 例，最终确诊 PA 患者 142 例（PA 组），EHT 患

者 232 例（EHT 组），可疑阳性并剔除者 67 例。

研究对象平均年龄（45.24±10.71）岁；与 EHT 组相比，PA 组病程较长，高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）水平较高，血钾及三酰甘油（triacylglycerol，TG）水平较低，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）；而年龄、性别、吸烟史、BMI、收缩压（systolic pressure，SBP）及舒张压（diastolic pressure，DBP）等其他指标比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

2.2 两组相关激素比较

与 EHT 组相比，PA 组基础及激发 ALD、尿 ALD 及 ARR 较高，而基础及激发 PRA 较低，差异均具有统计学意义（$P < 0.000$），见表 2。

2.3 两组肾脏损害情况

PA 组 24 h 尿蛋白定量［(115.99±53.07) mg 比 (99.00±46.91) mg，$P < 0.00$］和蛋白尿的发生率（47.6% 比 34.4%，$P = 0.048$）均高于 EHT 组，差异有统计学意义。经 logistic 回归，校正年龄、性别、吸烟、病程、BMI、SBP、DBP、空腹血糖及 TC 之后，两组蛋白尿检出率比较，差异仍具有统计学意义，PA 组蛋白尿发生风险较 EHT 组增加 2.23 倍（$P = 0.016$），表 3。

2.4 PA 肾脏损害的危险因素分析

在 PA 组中，尿蛋白与盐后 ALD、血糖、病程

表 1 两组患者的基本特征

Table 1 The baseline characteristics of the patients in the two groups

变量	PA组（n=142）	EHT组（n=232）	t/χ^2值	P值
年龄/岁	45.91±10.75	44.83±10.69	0.94	0.35
男性/n(%)	78(54.92)	132(56.90)	0.14	0.71
吸烟史/n(%)	48(33.80)	76(32.76)	0.04	0.84
病程/年	7.83±7.73	6.26±7.23	1.99	0.04
BMI/kg·m^{-2}	24.99±3.21	25.6±3.92	−1.55	0.12
SBP/mmHg	144.34±17.16	146.14±20.47	−0.88	0.38
DBP/mmHg	89.63±13.58	90.8±13.68	−0.81	0.42
血钾/mmol·L^{-1}	3.29±0.40	3.64±0.32	−9.13	0.00
肌酐/μmol·L^{-1}	75.05±14.96	76.4±13.55	−0.90	0.37
TG/mmol·L^{-1}	1.54±0.96	1.79±1.13	−2.09	0.04
总胆固醇(total cholesterol，TC)/ mmol·L^{-1}	4.6±0.94	4.58±1.03	0.19	0.85
HDL-C/mmol·L^{-1}	1.16±0.31	1.09±0.25	2.25	0.03
低密度脂蛋白胆固醇/mmol·L^{-1}	2.99±0.71	3.01±0.78	−0.16	0.87
空腹血糖/mmol·L^{-1}	5.41±1.06	5.55±1.29	−1.04	0.30

表 2 两组相关激素结果比较

Table 2 Comparison of related hormone results between the two groups

项目	PA组（n=142）	EHT组（n=232）	t/Z值	P值
尿ALD/pg·ml^{-1}	23.33±19.73	12.25±8.52	7.30	<0.000
基础ALD/pg·ml^{-1}	5.72±0.50	4.93±0.54	14.18	<0.000
基础PRA/ng·(ml·h)$^{-1}$	0.25(0.08，0.625)	1.23(0.48, 2.30)	−8.39	<0.000
激发ALD/pg·ml^{-1}	5.54±0.51	5.14±0.55	6.85	<0.000
激发PRA/ng·(ml·h)$^{-1}$	0.66(0.22, 1.7)	2.29(0.87, 3.65)	−8.54	<0.000
ARR	2.67±0.62	1.98±0.41	12.62	<0.000
盐后ALD/ pg·ml^{-1}	5.23±0.46	3.99±0.58	21.49	<0.000

表 3 蛋白尿危险因素 logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis on risk factors of proteinuria

蛋白尿危险因素	比值比(95%置信区间)	*P*值
PA	2.234(1.164～4.286)	0.016
BMI	1.191(1.075～1.319)	0.001
空腹血糖	1.438(1.105～1.871)	0.007

及性别相关（$P < 0.05$），而与 SBP、DBP、BMI、TC、低密度脂蛋白胆固醇、TG、HDL-C、ARR、基础及激发 ALD 及尿 ALD 相关性无统计学意义（$P > 0.05$），见表 4、图 1。

采用多元线性回归分析 PA 组尿蛋白危险因素，校正年龄及吸烟，男性、病程、血糖及盐后 ALD 是 PA 引起患者蛋白尿的影响因素；进一步校正 BMI、SBP、DBP 及 TC 等相关因素后，盐后 ALD、血糖、男性及病程仍是尿蛋白的影响因素（$P < 0.01$），且盐后 ALD 每增加 1 pg/dl，尿蛋白增加 1.32 mg/24 h（表 5）。

表 4 尿蛋白与相关因素的 Pearson 相关系数

Table 4 Pearson correlation coefficient between urinary protein and related factors

变量	*r*值	*P*值
盐后ALD	0.236	0.007
病程	0.204	0.019
空腹血糖	0.195	0.030
年龄	0.182	0.038

3 讨论

如前所述，PA 在高血压中所占比例较高，尤其在重度或难治性高血压人群中，约占 20%[7]；而且既往已有较多研究证实 PA 会增加心脑血管事件或全因死亡风险[8-9]。在心、肾靶器官的早期损害方面（如左心室肥厚及蛋白尿），也较单纯高血压患者要发生得更早，程度更严重[10-12]。因此，探讨 PA 致心血管不良预后及靶器官损害的危险因素及可能机制具有重要意义。

本研究纳入患者是临床表型相近的 PA 疑似患

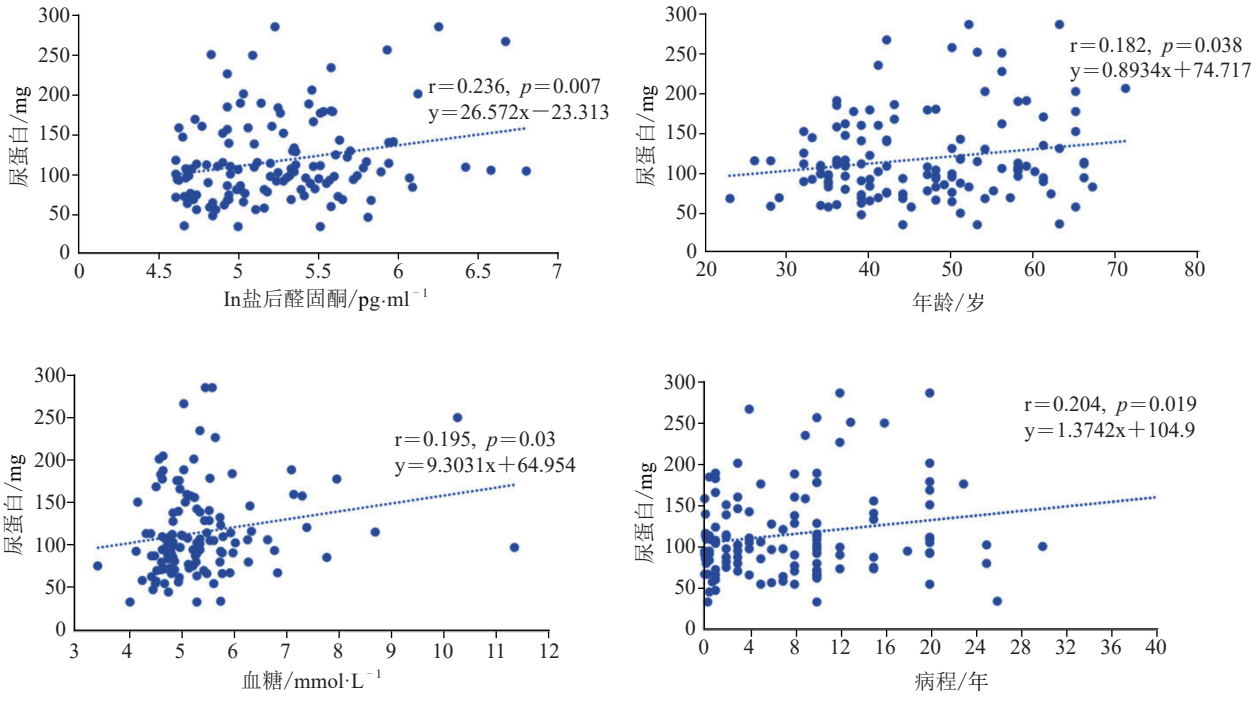


图 1 尿蛋白相关因素散点图

Figure 1 Scatter diagram of urine protein related factors

表 5 多元线性回归分析蛋白尿影响因素

Table 5 Influencing factors of proteinuria by multiple linear regression analysis

影响因素	自变量	*B*值	标准误	*β*值	*t*值	*P*值
模型1*	盐后ALD	29.117	9.075	0.271	3.208	0.002
	性别	19.362	8.762	0.188	2.210	0.029
	病程	1.232	0.565	0.185	2.183	0.031
	血糖	8.536	4.031	0.179	2.118	0.036
模型2△	盐后ALD	29.996	9.576	0.275	3.132	0.002
	性别	18.810	9.223	0.179	2.040	0.044
	病程	1.303	0.583	0.196	2.235	0.027
	血糖	13.854	4.836	0.250	2.865	0.005

注：*年龄、性别、吸烟、病程、血糖及盐后ALD为自变量；△在模型1基础上，加入BMI、SBP、DBP、TC

Note: *age, sex, smoking, course of disease, blood glucose and post salt ALD were independent variables; △on the basis of model 1, BMI, SBP, DBP and TC were added

者。根据规范的盐水负荷试验结果进行分组，旨在探讨 PA 独立于一些混杂因素（如血压水平或某些生物学差异）以外的致病作用及可能机制。盐水负荷试验后 ALD 水平主要反映的是肾上腺自主分泌的 ALD 水平，而不是机体继发性和代偿性的 ALD 水平。后者往往具有一种生理性和保护性的作用机制，其致病性还有待证实。因此，在本研究所纳入的人群进行病例对照研究，虽会消弱统计强度，增加研究的难度，但可重点观察肾上腺自主分泌的 ALD 与靶器官损害间的关系，可能更有助于揭示 PA 致器官损害的本质。

PA 患者的肾脏损害程度明显重于 EHT 患者。本研究结果与国内外相关研究的结果相符 [12-16]，即 PA 组 24 h 尿蛋白定量及蛋白尿的检出率（47.6%）均高于 EHT 组，且差异均具有统计学意义。其中与吴景程等 [14] 报道的结果相近，但高于李南方等 [15] 和 Kawashima 等 [16] 所报道的结果。各研究结果存在差异，可能与研究对象、检测方法及蛋白尿诊断切点取值不同有关。本研究以微量蛋白尿早期损害为异常诊断切点，而李南方等 [15] 研究中，蛋白尿诊断切点取值较高。但无论如何，都进一步证明 PA 对肾脏损害较 EHT 更早、更重。

本研究初步结果显示，男性、病程、血糖及盐后 ALD 是 PA 引起患者蛋白尿的影响因素；经校正其他混杂因素后，男性、病程、血糖及盐后 ALD 仍是导致蛋白尿的危险因素。已有相关报道显示，性别、病程及血糖是蛋白尿的重要危险因素 [3,16-19]。本研究侧重探讨 PA 致肾脏损害的特异性机制。一些研究结果显示，ALD 是 PA 增加心血管疾病发生风险的重要影响因子 [13,20]。ALD 通过肾脏保钠，引起容量型、盐敏感性高血压，增加降压药物抗性 [21]，使重度、难治性高血压发生风险增加，引起血压介导的肾脏损害 [21-22]。ALD 在肾脏保钠同时，促进排钾，可能引起低钾性肾病 [23]。ALD 还可直接导致器官和血管的纤维化 [24]，参与肾脏和血管的重构，以及损害内皮功能等 [22,25]，均会引起蛋白尿的形成及肾脏损害。因此，PA 除血压外，主要由自主分泌的 ALD 通过多重机制引起肾脏损害。

本研究未能证实血压是发生蛋白尿的危险因素，其原因可能与入选的患者均已服用降压药物有关，因为治疗后，或影响血压水平的评估，或减弱对肾脏损害。这进一步说明肾上腺自主分泌的 ALD，是肾脏靶器官损害的危险因素，独立于血压之外。因此，PA 患者应早发现、早诊断、早治疗；不仅要控制血压，同时，要更完全地阻断肾上腺自主分泌的 ALD，以预防或逆转靶器官损害，改善患者预后。

本研究仍具有一定的局限性。因纳入对象是具有相似临床表型的 PA 疑似患者，研究样本量偏小，可能会存在统计效力不足的问题；再者，单中心研究势必存在一定偏倚。所以，还需多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证。

4 结论

PA 较 EHT 有更高的肾脏靶器官损害风险；PA 导致肾脏损害的主要效应因子是肾上腺自主分泌的 ALD。因此，PA 应早发现、早诊断，早治疗；对 PA 患者不仅要控制血压，还要尽可能阻断肾上腺自主分泌的 ALD 对靶器官的损害，才可能最大限度改善患者预后。

参考文献：

[1] 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, 2018, 6(1): 41-50.

[2] Ohno Y, Sone M, Inagaki N, *et al*. Prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in primary aldosteronism: a multicenter study in Japan[J]. Hypertension, 2018, 71(3): 530-537.

[3] Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, *et al*. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension[J]. J Hypertens, 2020, 38(9): 1841-1848.

[4] Turchi F, Ronconi V, di Tizio V, *et al*. Primary aldosteronism and essential hypertension: assessment of cardiovascular risk at diagnosis and after treatment[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(5): 476-482.

[5] 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.

[6] 中国高血压防治指南修订委员会 . 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志 , 2011, 19(8): 701-743.

[7] 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.

[8] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, *et al*. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(1): 51-59.

[9] Meng Z, Dai Z, Huang K, *et al*. Long-term mortality for patients of primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2020, 11: 121.

[10] Adolf C, Kohler A, Franke A, *et al*. Cortisol excess in patients with primary aldosteronism impacts left ventricular hypertrophy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(12): 4543-4552.

[11] Milliez P, Girerd X, Plouin PF, *et al*. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1243-1248.

[12] Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, *et al*. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hypertens, 2020, 38(1): 3-12.

[13] Rossi GP, Bernini G, Desideri G, *et al*. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY study[J]. Hypertension, 2006, 48(2): 232-238.

[14] 吴景程 , 汤正义 , 张炜 , 等 . 原发性醛固酮增多症患者心血管和肾功能指标的改变 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2006, 26(1): 48-50.

[15] 李南方 , 马轩 , 王红梅 , 等 . 原发性醛固酮增多症患者蛋白尿情况分析 [J]. 中华高血压杂志 , 2013, 21(3): 249-252.

[16] Kawashima A, Sone M, Inagaki N, *et al*. Renal impairment is closely associated with plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(3): 339-350.

[17] Wu VC, Kuo CC, Wang SM, *et al*. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment[J]. J Hypertens, 2011, 29(9): 1778-1786.

[18] Kotchen TA. Impaired glucose tolerance in primary aldosteronism: mechanism(s) and clinical implications[J]. Hypertension, 2020, 75(5): 1159-1160.

[19] Saiki A, Otsuki M, Tamada D, *et al*. Diabetes mellitus itself increases cardio-cerebrovascular risk and renal complications in primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(7): 2531-2537.

[20] Ohno Y, Sone M, Inagaki N, *et al*. Nadir aldosterone levels after confirmatory tests are correlated with left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism[J]. Hypertension, 2020, 75(6): 1475-1482.

[21] Bioletto F, Bollati M, Lopez C, *et al*. Primary aldosteronism and resistant hypertension: a pathophysiological insight[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4803.

[22] 黄素兰 , 匡泽民 , 陈国军 , 等 . 原发性醛固酮增多症靶器官损害的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志 , 2016. 35(9): 765-767.

[23] Queisser N, Schupp N, Stopper H, *et al*. Aldosterone increases kidney tubule cell oxidants through calcium-mediated activation of NADPH oxidase and nitric oxide synthase[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(11): 1996-2006.

[24] Shrestha A., Che RC, Zhang AH. Role of aldosterone in renal fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 325-346.

[25] Hashikabe Y, Suzuki K, Jojima T, *et al*. Aldosterone impairs vascular endothelial cell function[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 47(4): 609-613.

（编辑：王 佳）