

原发性醛固酮增多症与原发性高血压的糖脂代谢比较

玛丽娅·木哈什 龚艳春 郭冀珍 初少莉 陈绍行 高平进 朱鼎良

【摘要】 目的:比较原发性醛固酮增多症与原发性高血压的糖脂代谢特征。 方法:431 例已确诊的原发性醛固酮增多症(PA)患者,其中 256 例行肾上腺静脉取血,分为原醛单侧组(LPA, $n=147$)、原醛双侧组(NLPA, $n=109$)。同时入选与性别、年龄、及高血压病程相匹配的同期住院原发性高血压(EH)患者 200 例为对照组。收集各组的临床资料和生化指标,计算 PA 检出率并分析糖脂代谢特点。 结果:(1)PA 检出率为 10.54%(431/4100);(2)体重指数、腰围 PA 组较 EH 组高;(3)血三酰甘油 LPA 组高于 NLPA 组和 EH 组,高密度脂蛋白 NLPA 较 EH 组低;(4)血糖水平、血胰岛素各点及胰岛素抵抗指数均 PA 组高于 EH 组,且 NLPA 组高于 LPA 组;(5)体重指数可增加 LPA 组危险性(OR 值 = 2.24, $P=0.024$);(6)三酰甘油与尿醛固酮呈显著正相关,体重指数与卧位醛固酮水平呈正相关,各点胰岛素水平和胰岛素抵抗指数均与醛固酮水平和尿醛固酮呈显著正相关。 结论:与 EH 患者相比,PA 糖脂代谢异常程度重,其中 LPA 脂代谢以及 NLPA 组糖代谢异常更为严重。

【关键词】 原发性醛固酮增多症;糖代谢;脂代谢;患病率;胰岛素抵抗;体重指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.03.016

Comparison glucolipid metabolism between primary aldosteronism and essential hypertension *Muhashi Maliya, GONG Yan-chun, GUO Ji-zhen, CHU Shao-li, CHENG Shao-xing, GAO Ping-jin, ZHU Ding-liang. Department of hypertension, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai 200025, China*

【Abstract】 Objective: To compare the characteristics of glucolipid metabolism between patients with primary aldosteronism (PA) and those with essential hypertension (EH). **Methods:** We recruited 431 cases diagnosed as primary aldosteronism, 256 patients having adrenal venous sampling (AVS). According to the results of AVS, all subjects were divided into two groups: 147 patients with lateralized primary aldosteronism (LPA) and 109 patients with nonlateralized primary aldosteronism (NLPA). A total of 200 matched patients with essential hypertension were used as controls. The clinical data of patients in each group were collected, calculated for the prevalence of PA, and compared in the glucolipid metabolism characteristics. **Results:** (1) The prevalence of PA was 10.54% (431/4100); (2) Body mass index (BMI) and waistline in PA group was higher than those in EH group; (3) Triglycerides levels in LPA was higher than in NLPA and EH, and high-density lipoprotein in NLPA group was lower than in EH; (4) Post-prandial serum glucose and insulin levels, and insulin resistance index were higher in PA than in EH group, and those in NLPA was higher than in LPA group within PA group; (5) BMI can increase the risk of LPA group (OR = 2.24, $P=0.024$); (6) Triglycerides levels was significantly positively correlated with urine aldosterone, BMI was positively correlated with sitting aldosteronism levels, post-prandial serum insulin levels and insulin resistance index were significantly positively correlated with serum aldosterone and urine aldosterone levels. **Conclusion:** Abnormalities of glucolipid

metabolism in PA group are severe (especially LPA was more severe than NLPA in lipid metabolism and NLPA was more severe compared with LPA in glucose metabolism) than those in EH group.

【Key words】 Primary aldosteronism; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Prevalence; Insulin resistance; Body mass index

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是最常见的内分泌性高血压^[1]。早在1965年Conn就发现了PA和代谢紊乱的关系^[2]。有学者认为,糖代谢异常患病率在PA患者高于原发性高血压(EH)患者,为27%对15.2%,而脂代谢差异无统计学意义^[3]。本研究通过比较同期住院治疗的EH与PA患者,及PA不同分型者的临床特点和糖脂代谢指标,探讨PA患者的糖脂代谢情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2005年6月至2010年12月在上海瑞金医院高血压病房确诊为PA的患者431例,其中256例行分侧肾上腺静脉取血根据结果分为:单侧组(lateralized primary aldosteronism, LPA)147例和双侧组(nonlateralized primary aldosteronism, NLPA)109例。年龄22~78岁,平均(49.65±11.27)岁,高血压病程(10.72±9.54)年。EH组为同期住院确诊为EH的患者200例,年龄21~80岁,平均(51.04±14.62)岁,高血压病程(10.98±11.17)年,与PA组在性别、年龄、高血压病程相匹配。所有入选对象经病史、体检及特殊检查排除肾血管性高血压、肾实质性高血压和嗜铬细胞瘤等除PA外的继发性高血压。

1.2 诊断标准及步骤

高血压分级诊断参考2007年世界卫生组织/国际高血压学会(WHO/ISH)高血压指南的诊断标准^[4]。PA诊断步骤:(1)筛选:立位血浆醛固酮与血浆肾素活性比值(upright aldosterone renin activity ratio,立位ARR)>240作为筛选PA的标准^[5]。(2)定性:2005年6月至2007年4月的住院患者参考“金标准”氟氢可的松抑制试验(fludrocortisone suppression test, FST)^[6],即连续4d口服氟氢可的松0.1 mg/6 h,保证有足够的钠盐摄入,并纠正可能发生的低血钾。第5天晨测血钾在3.5~4.5 mmol/L,24 h尿钠/体重(kg)>3,立位血浆醛固酮>60 ng/L且血浆肾素活性≤1 ng/(ml·h),即FST试验阳性,可确诊PA。因氟氢可的松片国内停产,自2007年4月至2010年12月住院的患者采用静脉盐水负荷试验,即在4 h内

静脉滴注0.9%生理盐水2L,若血浆醛固酮>60 pg/ml,且PRA<1 ng/(ml·h)即可确诊PA。(3)定位:分侧肾上腺静脉取血,若(血醛固酮/血皮质醇)_{肾上腺静脉}/(血醛固酮/血皮质醇)_{外周静脉}≥2,提示该侧肾上腺异常高分泌醛固酮,单侧高分分泌诊断为LPA,双侧则诊断为NLPA。

1.3 一般临床资料及临床生化检查

所有入选对象由专人询问病史、年龄、性别及测量身高、体重及腰围,并计算体重指数(BMI)。入院前均停用利尿剂至少4周;双氢吡啶类钙拮抗剂、β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂、α-甲基多巴和可乐定以及非甾体类消炎药均至少停用2周。停用上述药物期间,患者血压可用缓释维拉帕米和α₁受体阻滞剂控制。

(1)所有入选对象测定血常规、电解质、肾功能、血脂包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及同步胰岛素释放试验,并采用HOMA公式计算胰岛素抵抗指数HOMA-IR=(空腹血糖·空腹胰岛素)/22.5。试验中于0、30、60、120、180 min时分别取血测定血糖、血胰岛素。

(2)测定基础和立位2 h后血浆肾素活性(PRA)、血浆醛固酮;收集并测定当日24 h尿醛固酮、尿电解质。所有患者均行24 h动态血压监测。血肾素活性测定采用放射免疫法,由上海市高血压研究所肾素实验室专人测定,正常值为立位0.7~17.4 ng/(ml·h)。血浆醛固酮测定采用放射免疫法,由上海市内分泌研究所测定,正常值为立位38.1~313.3 ng/L。

1.4 统计学分析

数据处理应用SPSS13.0软件包完成。正态分布的计量资料组间比较采用独立样本 t 检验或方差分析。计数资料以构成比表示。OR值危险评估分析采用多元逐步回归。相关性分析采用Pearson法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,均为双侧检验。

2 结果

2.1 PA检出率

在4100例高血压住院患者中PA检出率达到

10.54% (431/4100), 显著高于我科 2003 年 8 月至 2005 年 3 月的 PA 检出率 4.6% (66/1434)。

2.2 一般临床资料及生化指标比较

PA 组在年龄、性别、高血压病程、入院收缩压及舒张压与 EH 组无显著差异, PA 组 BMI、腰围、血醛固酮及尿醛固酮均较 EH 组高(见表 1)。

表 1 PA 与 EH 组的一般临床资料及生化指标比较

组别	n(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(年)	腰围(cm)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
EH	200(100/100)	51.04 ± 14.62	24.08 ± 3.15	10.98 ± 11.17	88.03 ± 9.29	149.53 ± 1.62	90.13 ± 14.31
PA	431(256/157)	49.65 ± 11.27	25.36 ± 3.06	10.72 ± 9.54	93.72 ± 9.61	151.16 ± 1.77	91.98 ± 12.85
P 值	0.866	0.183	0.038	0.595	0.022	0.098	0.367

组别	血钾 (mmol/L)	基础 PRA [ng/(ml·h)]	立位 PRA [ng/(ml·h)]	基础醛固酮 (pg/ml)	立位醛固酮 (pg/ml)	尿醛固酮 (μg/24h)
EH	3.88 ± 0.46	1.43 ± 1.58	3.09 ± 2.63	145.88 ± 84.28	199.91 ± 117.15	10.25 ± 12.40
PA	3.39 ± 0.55	0.36 ± 0.63	1.74 ± 17.65	263.54 ± 200.79	269.22 ± 186.39	15.66 ± 13.82
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 各组糖、脂代谢指标比较

参数	EH (n = 200)	NLPA (n = 109)	LPA (n = 147)
TG(mmol/L)	1.85 ± 1.29	1.97 ± 1.50	2.18 ± 0.95 ^{(1),(5)}
HDL-C (mmol/L)	1.25 ± 0.41	1.03 ± 0.26 ⁽³⁾	1.09 ± 0.28
血糖(mmol/L)			
空腹	5.05 ± 1.19	5.65 ± 1.25 ⁽⁵⁾	5.19 ± 1.14 ⁽¹⁾
餐后 30min	8.62 ± 1.67	9.74 ± 2.04 ⁽⁴⁾	9.16 ± 1.95 ^{(1),(5)}
餐后 60min	9.11 ± 2.70	10.21 ± 3.09 ⁽³⁾	9.75 ± 3.17 ⁽¹⁾
餐后 120min	7.49 ± 3.19	8.24 ± 3.37 ⁽³⁾	7.63 ± 3.25 ⁽¹⁾
餐后 180min	4.91 ± 1.87	5.69 ± 2.60 ⁽³⁾	5.22 ± 2.31
胰岛素 (mmol/L)			
空腹	7.78 ± 4.30	10.49 ± 16.93 ^{(4),(5)}	8.96 ± 4.91 ⁽²⁾
餐后 30min	53.81 ± 44.17	65.36 ± 55.47 ^{(3),(5)}	61.88 ± 41.89 ⁽¹⁾
餐后 60min	70.55 ± 50.82	94.93 ± 72.49 ^{(4),(5)}	83.62 ± 59.92 ⁽²⁾
餐后 120min	53.91 ± 54.74	68.94 ± 59.71 ^{(4),(5)}	64.05 ± 56.08 ⁽¹⁾
餐后 180min	19.29 ± 21.14	30.55 ± 34.32 ^{(4),(5)}	25.47 ± 25.86
HOMA-IR	1.53 ± 1.11	2.64 ± 3.90 ^{(3),(5)}	2.10 ± 1.37 ⁽¹⁾

注: LPA 组与 EH 组相比, ⁽¹⁾ P<0.05, ⁽²⁾ P<0.01; NLPA 组与 EH 组相比, ⁽³⁾ P<0.05, ⁽⁴⁾ P<0.01; LPA 与 NLPA 相比, ⁽⁵⁾ P<0.05

2.4 PA 的危险因素分析

对 PA 临床生化指标进行多元逐步回归分析, LPA 组 BMI 有统计学意义(P = 0.024), 即 BMI 增加了 LPA 组危险性(见表 3)。

2.5 PA 的相关性分析

BMI 与基础醛固酮水平呈正相关(r = 0.123, P < 0.05), 血 TG 和尿醛固酮呈显著正相关(r = 0.195, P < 0.01), 其余脂代谢指标无显著相关性。

2.3 糖、脂代谢比较

LPA 组 TG 水平高于 NLPA 组和 EH 组, NLPA 组 HDL-C 水平较 EH 组低。NLPA 组和 LPA 组血糖水平、血胰岛素各点及胰岛素抵抗指数均高于 EH 组, 且 NLPA 组高于 LPA 组(见表 2)。

各点胰岛素水平和胰岛素抵抗指数均与血醛固酮水平和尿醛固酮呈显著正相关, 与肾素活性呈显著负相关(见表 4)。

表 3 PA 危险因素分析

危险因素	项目	β 回归系数	标准误	OR 值	95%CI		P 值
					下限	上限	
BMI	LPA	0.98	0.52	2.24	1.82	4.68	0.024
	NLPA	0.67	0.48	1.12	0.62	1.98	0.062

表 4 PA 相关指标与糖脂代谢指标的相关性分析

项目	基础醛固酮	立位醛固酮	基础 PRA	立位 PRA	尿醛固酮
BMI	0.123 ⁽¹⁾	0.003(NS)	0.009(NS)	0.059(NS)	0.070(NS)
三酰甘油	0.242(NS)	0.105(NS)	-0.197(NS)	-0.059(NS)	0.195 ⁽²⁾
60min 血糖	0.097(NS)	0.005(NS)	0.047(NS)	-0.114 ⁽¹⁾	0.063(NS)
空腹胰岛素	0.296 ⁽²⁾	0.173 ⁽¹⁾	-0.209 ⁽²⁾	-0.212 ⁽²⁾	0.157 ⁽²⁾
30min 胰岛素	0.242 ⁽²⁾	0.153 ⁽¹⁾	-0.146 ⁽¹⁾	-0.100(NS)	0.116 ⁽¹⁾
60min 胰岛素	0.292 ⁽²⁾	0.159 ⁽¹⁾	-0.192 ⁽¹⁾	-0.190 ⁽²⁾	0.184 ⁽¹⁾
120min 胰岛素	0.198 ⁽²⁾	0.042 (NS)	-0.136 ⁽¹⁾	-0.151 ⁽¹⁾	0.134 ⁽¹⁾
180min 胰岛素	0.173 ⁽¹⁾	0.032 (NS)	-0.090 (NS)	-0.146 ⁽¹⁾	0.134 ⁽¹⁾
HOMA-IR	0.198 ⁽²⁾	0.142 ⁽²⁾	-0.195 ⁽²⁾	-0.210 ⁽²⁾	0.127 ⁽¹⁾

注: NS 为无相关性; ⁽¹⁾P<0.05, ⁽²⁾P<0.01

3 讨论

PA 是最常见的内分泌性高血压,并且是可治愈的继发性高血压。随着临床诊断方法的不断改进,PA 检出率逐步提高。本研究自采用立位 ARR 筛选可疑 PA 患者,定性、定位诊断以来,在 4100 例住院患者中 PA 检出率达到 10.54%,显著高于我科之前 4.6% 的检出率。龚艳春等^[7] 在研究中发现,PA 者糖耐量异常、糖尿病患病率均高于 EH 者,且存在严重的胰岛素抵抗。PA 若合并糖脂代谢异常会明显增加心血管事件的危险性,因此探讨 PA 代谢异常有重要临床意义。

腰围和 BMI 是反映内脏脂肪增加的重要指标,在细胞实验、动物模型及流行病学等研究中已证实脂肪组织与肾上腺之间存在复杂的关联。脂肪组织的盐皮质激素释放可刺激醛固酮分泌,醛固酮又可促进脂肪形成^[8]。临床研究显示,在正常血压和高血压患者中,减轻体重在降低血醛固酮水平的同时促进了胰岛素的敏感性^[9]。我们发现 PA 组的 BMI、腰围均高于 EH 组,体重指数与卧位醛固酮水平正相关,体重指数高会增加 LPA 组的危险性,均提示体重指数、腰围的增加可刺激醛固酮的分泌,同时高醛固酮水平又导致代谢异常的可能性。本研究还发现,PA 者血 TG 水平较 EH 高,且 LPA 组高于 NLPA 组, HDL-C PA 组较 EH 组低,相关性分析显示 TG 和尿醛固酮呈显著正相关,提示高醛固酮可导致血脂代谢紊乱。HDL-C 低水平是冠心病的独立危险因素,推测较低的 HDL-C 水平是 PA 患者心血管事件发生率较高的原因之一。高醛固酮致肥胖和脂代谢紊乱的可能机制是:(1)脂肪因子中补体 C1q-肿瘤坏死因子相关蛋白 1 (complement-C1q TNF-related protein 1, CTRP1)作为刺激醛固酮的内源

性因素在肾上腺皮质表达,增加醛固酮合成^[10]。(2)低脂联素水平可调节醛固酮和皮质醇的释放,影响糖异生、脂质沉积、胰岛素敏感性、电解质最终影响血压水平^[11]。

相对于 EH 患者,PA 者糖代谢异常程度重,且 NLPA 较 LPA 组更严重,各点胰岛素水平和胰岛素抵抗指数均与醛固酮水平和尿醛固酮呈显著正相关,提示醛固酮异常致糖代谢紊乱。NLPA 较 LPA 糖代谢异常更重,可能是由于 NLPA 患者临床表现不典型、不易被发现,相对病程较长而导致。Catena 等^[12] 发现,PA 患者经过手术或者药物治疗后,胰岛素抵抗可在短期内恢复,提示醛固酮是致胰岛素抵抗等代谢异常的独立潜在因素。因此,醛固酮致糖代谢紊乱的机制可能是:(1)致使胰岛 β 细胞功能受损;(2)降低骨骼肌内胰岛素敏感性;(3)增加了脂肪组织中促炎症的脂肪因子,从而导致全身的促炎症反应和糖耐量受损。

代谢异常若合并顽固性高血压会明显增加心血管事件的危险性,一旦确诊 PA 应积极治疗。可以单独应用盐皮质激素受体阻滞剂或与血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂联合治疗。确诊 PA 后还应积极行血脂监测及调脂措施、改善胰岛素抵抗,以降低代谢异常和并发症的发生,预防心血管事件的发病风险。

参 考 文 献

[1] Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(3):1045-1050.

适的外科治疗措施,仍能取得较满意的治疗效果。

参 考 文 献

[1] Su YJ, Chang WH, Chang KS, et al. Aortic dissection in the elderly[J]. J Emerg Med, 2008, 35(2):135-138.

[2] Mészáros I, Mórocz J, Szlavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection [J]. Chest, 2000, 117(5): 1271-1278.

[3] Mehta RH, Bossone E, Evangelista A, et al. Acute type B aortic dissection in elderly patients: clinical features, outcomes, and simple risk stratification rule[J]. Ann Thorac Surg, 2004,77(5):1622-1628.

[4] 徐志云,宋智钢,陆方林,等.改良支架“象鼻”手术治疗

StanfordA 型主动脉夹层的临床应用[J]. 第二军医大学学报,2006,27(9):992-994.

[5] 常光其,王深明,李晓曦,等. DeBakey I 型主动脉夹层动脉瘤的血管腔内治疗[J]. 中华外科杂志 2007,45(3):168-171.

[6] Kpodonu J, Diethrich EB. Hybrid Interventions for the treatment of the Complex Aortic Arch[J]. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther, 2007,19(2):174-184.

[7] Noor N, Sadat M, Hayes PD, et al. Management of the left subclavian artery during endovascular repair of the thoracic aorta[J]. J Endovasc Ther, 2008,15(2):168-176.

(收稿:2011-10-08 修回:2011-11-07)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 181 页)

[2] Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance [J]. N Engl J Med, 1965, 273(21): 1135-1143.

[3] Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2), 454-459.

[4] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2007, 28 (12): 1462-1536.

[5] 陈绍行,杜月凌,张 瑾,等.在高血压患者中筛选原发性醛固酮增多症国人血浆醛固酮/肾素活性比值标准的探讨[J]. 中华心血管病杂志,2006,34(10):868-872.

[6] Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline [J] Clin Endocrinol Metab. 2008,93(9):3266-3281.

[7] 龚艳春,郭瑞敏,陈绍行,等.原发性醛固酮增多症与原发

性高血压代谢异常比较[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(2): 128-131.

[8] Caprio M, Fève B, Claës A, et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis[J]. FASEB, 2007, 21(9):2185-2194.

[9] Dall Asta C, Vedani P, Manunta P, et al. Effect of weight loss through laparoscopic gastric banding on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone levels in morbid obesity [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(2): 110-114.

[10] Jeon JH, Kim KY, Kim JH, et al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production[J]. FASEB, 2008, 22(5): 1502-1511.

[11] Rossi GP, Sticchi D, Giuliani L, et al. Adiponectin receptor expression in the human adrenal cortex and aldosterone-producing adenomas [J]. Int J Mol Med, 2006, 17 (6): 975-980.

[12] Catena C, Lapenna R, Baroselli S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9):3457-3463.

(收稿:2011-12-28 修回:2012-03-20)

(本文编辑:丁媛媛)