

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.14.015
文章编号: 1005-8982 (2023) 14-0087-05

临床研究·论著

原发性醛固酮增多症与原发性高血压患者血浆 vWF、sICAM-1的变化及诊断学价值*

王健¹, 刘雯馨², 兰翠霞¹, 王江凤¹

[青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医医院) 1. 检验科, 2. 输血科, 山东 青岛 266033]

摘要: **目的** 探讨原发性醛固酮增多症(PA)与原发性高血压(EH)患者血浆血管性假血友病因子(vWF)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)的变化及诊断学价值。**方法** 选取2020年8月—2022年8月青岛大学附属青岛市海慈医院经病理学确诊的PA患者80例作为PA组, 选取同期就诊的性别、年龄、血压水平相匹配的80例EH患者作为EH组。比较两组的体质量指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、尿酸、肌酐、vWF、sICAM-1、24 h尿蛋白、尿蛋白排泄率(UAER)、左心室质量指数(LVMI)。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析vWF、sICAM-1单独及联合检测PA、EH的诊断效能。**结果** PA组vWF、sICAM-1、醛固酮与肾素活性比值(ARR)高于EH组($P < 0.05$)。两组患者UA、Scr比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PA组24 h尿蛋白、UAER、LVMI高于EH组($P < 0.05$)。Pearson相关性分析显示, PA组患者vWF水平与ARR、24 h尿蛋白、UAER和LVMI均呈正相关($r = 0.617, 0.485, 0.539$ 和 0.476 , 均 $P < 0.05$)。PA组患者sICAM-1与ARR、24 h尿蛋白、UAER、LVMI均呈正相关($r = 0.584, 0.511, 0.520$ 和 0.439 , 均 $P < 0.05$)。ROC曲线分析显示, vWF、sICAM-1联合应用诊断PA、EH的敏感性、特异性和曲线下面积最高, 分别为97.28%(95% CI: 0.882, 0.963)、特异性90.11%(95% CI: 0.874, 0.931)、曲线下面积为0.957(95% CI: 0.748, 0.973)。**结论** PA患者的血管内皮功能损伤较EH患者更加严重, vWF、sICAM-1在鉴别诊断PA与EH病因中具有一定的价值, 且与患者出现肾素-醛固酮系统紊乱、靶器官损害有关。

关键词: 原发性醛固酮增多症; 原发性高血压; 血管性假血友病因子; 可溶性细胞间黏附分子-1; 醛固酮; 肾素

中图分类号: R586.24

文献标识码: A

The changes of plasma vWF and sICAM-1 in patients with PA and EH and their diagnostic values*

Wang Jian¹, Liu Wen-xin², Lan Cui-xia¹, Wang Jiang-feng¹

[1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Blood Transfusion, Qingdao Hiser Hospital
Affiliated of Qingdao University (Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital),
Qingdao, Shandong 266033, China]

Abstract: Objective To investigate the changes of plasma von Willebrand factor (vWF) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with primary aldosteronism (PA) and essential hypertension (EH) and their diagnostic values. **Methods** Eighty patients with PA confirmed by pathological examinations in our hospital from August 2020 to August 2022 were selected as PA group, and eighty sex-, age- and blood-pressure-matched EH patients in our hospital during the same period were included as EH group. Body mass index (BMI),

收稿日期: 2023-01-10

* 基金项目: 山东省自然科学基金(No:20201956)

[通信作者] 王江凤, E-mail: jiangfengw2016@163.com; Tel: 13792478796

systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FPG), uric acid (UA), serum creatinine (Scr), vWF, sICAM-1, 24-hour urine protein, urinary albumin excretion rate (UAER), and left ventricular mass index (LVMI) were measured and compared between the two groups. The diagnostic efficacy of vWF and sICAM-1 alone and their combination for PA and EH was analyzed via receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The levels of vWF and sICAM-1 as well as the aldosterone-to-renin ratio (ARR) in PA group were higher than those in EH group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of UA and Scr between PA group and EH group ($P > 0.05$). The level of 24-hour urine protein, UAER, and LVMI in PA group were higher than those in EH group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis revealed that the level of vWF was positively correlated with the ARR, the level of 24-hour urinary protein, UAER, and LVMI in PA group ($r = 0.617, 0.485, 0.539$ and 0.476 , all $P < 0.05$), and that the level of sICAM-1 was also positively correlated with the ARR, the level of 24-hour urinary protein, UAER, and LVMI in PA group ($r = 0.584, 0.511, 0.520$ and 0.439 , all $P < 0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the combined detection of vWF and sICAM-1 in diagnosing PA and EH yielded the highest sensitivity, specificity, and the area under the ROC curve, with them being 97.28% (95% CI: 0.882, 0.963), 90.11% (95% CI: 0.874, 0.931) and 0.957 (95% CI: 0.748, 0.973), respectively. **Conclusions** The impairment of vascular endothelial function in patients with PA is severer than that in patients with EH. In addition, vWF and sICAM-1 are of certain value in differentiating PA from EH, and are partially associated with the disorder of renin-angiotensin-aldosterone system and the dysfunction of target organs in PA and EH patients.

Keywords: primary aldosteronism; essential hypertension; von Willebrand factor; soluble intercellular adhesion molecule-1; aldosterone; renin

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是以高血压为主要表现的临床综合征,主要发病机制是由肾上腺皮质分泌过高浓度的醛固酮,进而诱发潴钠排钾,表现为低血浆肾素活性和高血浆醛固酮^[1]。有研究提示^[2],PA较原发性高血压(essential hypertension, EH)常伴有更严重的肾脏和心血管损伤,但属于预后较好的继发性高血压。故而,尽早地从EH患者中鉴别出PA并给予恰当的治疗对提高临床疗效具有重要意义。

有研究发现,严重的原发性醛固酮增多症可能会导致高血压和心脏等心脑血管疾病^[3-4];相关文献也提示内皮功能障碍是心血管疾病发生、发展的初始环节,具有预测心脑血管的独立价值^[5]。故本研究拟探讨PA及EH患者血浆血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF)、可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)以及相关因子的变化及诊断学价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年8月—2022年8月青岛大学附属青岛市海慈医院经病理学确诊的PA患者80例作为PA组,选取同期就诊的性别、年龄、血压水平相匹配的80例EH患者作为EH组。PA组患者中男性28

例、女性52例;年龄42~79岁,平均 (58.4 ± 7.6) 岁。EH组患者中男性30例、女性50例;年龄44~79岁,平均 (59.1 ± 8.0) 岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①PA临床诊断符合第8版《诊断学》^[6]相关标准,2次直立体位血浆醛固酮与肾素活性比值(aldosterone-to-renin ratio, ARR) $> 25.0 \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$ 或卡托普利试验在血浆醛固酮水平下降 $> 100 \text{ ng/L}$;②PA患者均经手术后病理学确诊;③EH患者的诊断标准参考《老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2017版)》^[7];④患者均为初诊或接受至少2周的药物洗脱期;⑤患者均知情同意。排除标准:①恶性肿瘤;②甲状腺功能疾病、库欣综合征、多囊卵巢综合征、糖尿病等;③伴有免疫功能缺陷、感染性疾病;④原发性肝肾功能疾病。并经医院伦理委员会批准(No: 21-021a)。见表1。

1.2 方法

患者均抽取空腹6~8 h晨起静脉血5 mL,以3 000 r/min离心10 min,分离血清,酶联免疫吸附试验检测vWF、sICAM-1水平,全自动生化分析仪(山东博科生物产业有限公司)检测空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、尿酸(uric acid, UA)、肌酐(serum creatinine, Scr)、24 h尿蛋白、尿蛋白排泄率(urinary protein excretion rate, UAER),酶标仪购于美

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=80$)

组别	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
PA 组	28/52	58.4 ± 7.6	5.6 ± 1.8	23.2 ± 2.0	158.4 ± 8.0	97.1 ± 5.2
EH 组	30/50	59.1 ± 8.0	5.2 ± 1.5	23.0 ± 2.4	157.1 ± 6.9	96.5 ± 4.8
χ^2/t 值	0.769	-0.567	1.527	0.573	1.101	0.758
P 值	0.380	0.571	0.129	0.568	0.273	0.449

组别	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
PA 组	4.91 ± 0.4	1.69 ± 0.5	4.85 ± 0.7	1.15 ± 0.2	2.81 ± 0.6
EH 组	4.85 ± 0.5	1.75 ± 0.5	5.01 ± 0.7	1.20 ± 0.2	2.68 ± 0.6
χ^2/t 值	0.834	-0.816	-1.466	-1.402	1.403
P 值	0.406	0.416	0.145	0.163	0.163

国 BD 公司, 相关试剂盒购于山东派克生物科技有限公司。计算患者的体质量指数 (body mass index, BMI)。采用彩色多普勒超声仪 (深圳市威尔德医疗电子有限公司) 检测左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI)。采用全自动血压计 (上海东软熙康公司) 测量患者的收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 法; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 vWF、sICAM-1、ARR 比较

两组患者 vWF、sICAM-1、ARR 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), PA 组高于 EH 组。见表 2。

表 2 两组患者 vWF、sICAM-1、ARR 比较 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	vWF/%	sICAM-1/ ($\mu\text{g/L}$)	ARR/(pg/mL)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
PA 组	124.1 ± 11.0	389.6 ± 64.2	1.94 ± 0.53
EH 组	114.8 ± 9.7	336.1 ± 68.5	1.38 ± 0.42
t 值	5.672	5.097	7.407
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者 UA、Scr、24 h 尿蛋白、UAER、LVMI 比较

两组患者 UA、Scr 比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者 24 h 尿蛋白、UAER、LVMI 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), PA 组高于 EH 组。见表 3。

2.3 PA 组患者 vWF、sICAM-1 与 ARR 的相关性

Pearson 相关性分析显示, PA 组患者 vWF 水平与 ARR、24 h 尿蛋白、UAER 和 LVMI 均呈正相关 ($r = 0.617, 0.485, 0.539$ 和 0.476 , 均 $P = 0.000$)。PA 组患者 sICAM-1 与 ARR、24 h 尿蛋白、UAER、LVMI 均呈正相关 ($r = 0.584, 0.511, 0.520$ 和 0.439 , 均 $P = 0.000$)。

表 3 两组患者 UA、Scr、24 h 尿蛋白、UAER、LVMI 比较 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	UA/($\mu\text{mol/L}$)	Scr/($\mu\text{mol/L}$)	24 h 尿蛋白/(g/24 h)	UAER/($\mu\text{g/min}$)	LVMI/(g/m ²)
PA 组	319.8 ± 74.2	92.6 ± 14.2	0.19 ± 0.06	25.6 ± 7.6	127.5 ± 12.0
EH 组	330.2 ± 78.5	95.6 ± 16.4	0.11 ± 0.05	10.3 ± 3.0	116.6 ± 10.0
t 值	-0.861	-1.237	9.162	16.749	6.241
P 值	0.390	0.218	0.000	0.000	0.000

2.4 vWF、sICAM-1 对 PA、EH 的诊断效能

ROC 曲线分析显示, vWF、sICAM-1 联合应用诊断 PA、EH 的敏感性、特异性和曲线下面积值最高,

分别为 97.28%(95% CI:0.882,0.963)、90.11%(95% CI:0.874,0.931)、0.957(95% CI:0.748,0.973)。见表 3 和图 1。

表 3 vWF、sICAM-1 对 PA、EH 的诊断效能参数

指标	截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		曲线下面积	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
vWF	120.4%	66.90	0.549	0.730	76.81	0.694	0.814	0.735	0.541	0.840
sICAM-1	364.7 $\mu\text{g/L}$	84.22	0.786	0.895	75.79	0.678	0.790	0.819	0.621	0.911
联合应用	-	97.28	0.882	0.963	90.11	0.874	0.931	0.957	0.748	0.973

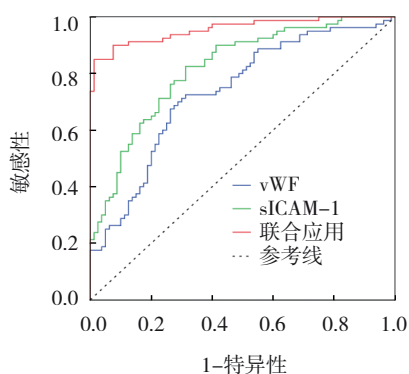


图 1 vWF、sICAM-1 诊断 PA、EH 患者的 ROC 曲线

3 讨论

原发性醛固酮增多症患者最常见的临床表现是高血压,而高醛固酮血症是诱发高血压的主要机制^[8]。大部分原发性醛固酮增多症患者通过对症治疗均能够有效控制醛固酮的高分泌,改善患者病情^[9-10]。因而准确鉴别原发性醛固酮增多症与原发高血压对提高患者的疗效具有重要意义。

内皮功能障碍是高血压患者心血管事件发生的重要因素,本研究 PA 组患者 24 h 尿蛋白、UAER、LVMI 高于 EH 组患者。醛固酮可使内皮细胞氧化应激水平增加,导致内皮细胞损伤,多个证据也提示醛固酮异常分泌增多会导致 PA 患者内皮功能损伤^[11-12]。

有文献提示心肌梗死、原发性高血压及卒中缓和均存在显著的内皮功能损伤^[13],但单纯原发性醛固酮增多症患者内皮功能障碍较为少见。vWF 主要由内皮细胞合成,属于一类多聚糖蛋白,是反映内皮损伤的经典指标,在血小板黏附血管壁进程中具有桥梁的作用;ICAM-1 已被认为是内皮细胞表达的

主要黏附分子^[14-15]。本研究结果发现 PA 组的 vWF、sICAM-1 均高于 EH 组。上述结果提示原发性醛固酮增多症患者内皮功能损伤较轻。血管内皮损伤时由于血管通透性升高,血液循环中的低密度脂蛋白被氧化为 OX-低密度脂蛋白并进一步刺激分泌黏附因子 vWF、sICAM-1,损伤内皮细胞功能,加速动脉粥样硬化的发生、发展。有动物实验发现醛固酮的大量分泌能够增加内皮细胞氧化应激水平并损伤内皮细胞功能,因此醛固酮受体拮抗剂可显著减少超氧化物的形成和增加内皮 NO 合酶的表达^[16-17];此外有研究发现,原发性醛固酮增多症患者的醛固酮异常分泌可能是患者内皮功能损伤的重要介导机制并独立于血压升高机制^[18]。原发性醛固酮增多症可导致高血压,发生机制主要与大量的醛固酮储钠作用有关,钠潴留是细胞外液扩张,血容量增多,血液和血管壁组织内大离子浓度增加,使管壁对虚假肾上腺素等加压物反应增强^[19]。

本研究结果显示,PA 组的 vWF、sICAM-1 与 ARR 值、24 h 尿蛋白、UAER、LVMI 均呈正相关,ROC 曲线分析结果发现,vWF、sICAM-1 联合应用诊断 PA、EH 具有较高的曲线下面积值,可作为鉴别原发性醛固酮增多症与原发高血压的重要指标。ARR 作为临床筛查原发性醛固酮增多症重要指标并已获得临床国内外专家认可,有研究通过 ARR 在高血压患者中筛查原发性醛固酮增多症患者,发现原发性醛固酮增多症患者数量显著升高,并且越来越多的血钾正常原发性醛固酮增多症患者被及时检出^[20]。内皮功能损伤被认为心血管疾病的早期征兆,本研究以内皮血管功能进行分析,认为原发性醛固酮增多症由于醛固酮分泌异常及氧化应激反

应等相关机制, 导致内皮功能损伤而进一步通过刺激醛固酮的分泌, 形成恶性循环, 因此 vWF、sICAM-1 水平与 ARR、24 h 尿蛋白、UAER、LVMI 具有较好的一致性, 对于 PA 具有较高的诊断价值。

本研究分析了 PA 和 EH 患者血管内皮功能的变化, 有助于为临床 PA、EH 的诊断提供更多的数据参考, 但因时间原因, 本研究未对导致 PA、EH 相关因子不同的具体机制进行探讨, 还需要进一步研究证实。

综上所述, PA 患者的血管内皮功能损伤较 EH 患者更严重, vWF、sICAM-1 在诊断 PA、EH 中具有一定的价值, 并与患者出现肾素-醛固酮系统紊乱、靶器官损害有一定程度的关系。

参 考 文 献 :

- [1] 张文婷, 李方江, 白雪琴, 等. 原发性高血压伴左心室肥厚患者常规治疗效果的影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 74-78.
- [2] DEMIRKIRAN A, EVERAARS H, ELITOK A, et al. Hypertension with primary aldosteronism is associated with increased carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2019, 21(7): 932-941.
- [3] 贾珊珊, 刘凯, 陈晓平. 原发性醛固酮增多症全程血压管理[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(8): 734-740.
- [4] 殷宇岗, 吕磊, 汪文妮. 原发性高血压合并心力衰竭患者血清神经调节蛋白-1 与心室重塑的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(2): 58-63.
- [5] 陈适, 曾正陪, 宋爱玲, 等. 卡托普利试验在原发性醛固酮增多症诊断中的应用[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(9): 900.
- [6] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [7] 中国老年学和老年医学学会心脑血管病专业委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会. 老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2017 版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 885-893.
- [8] ARMANINI D, ANDRISANI A, AMBROSINI G, et al. Role of adrenocorticotrophic hormone in essential hypertension and primary aldosteronism[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2017, 19(3): 287-289.
- [9] SAITO K, KURIHARA I, ITOH H, et al. Subtype-specific trends in the clinical picture of primary aldosteronism over a 13-year period[J]. J Hypertens, 2021, 39(11): 2325-2332.
- [10] WU V C, CHUEH S C J, CHEN L, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study

over 5 years[J]. J Hypertens, 2017, 35(8): 1698-1708.

- [11] BARON S, AMAR L, FAUCON A L, et al. Criteria for diagnosing primary aldosteronism on the basis of liquid chromatography-tandem mass spectrometry determinations of plasma aldosterone concentration[J]. J Hypertens, 2018, 36(7): 1592-1601.
- [12] BURRELLO J, TETTI M, FORESTIERO V, et al. Characterization of circulating extracellular vesicle surface antigens in patients with primary aldosteronism[J]. Hypertension, 2021, 78(3): 726-737.
- [13] KISHINO M, YOSHIMOTO T, NAKADATE M, et al. Optimization of left adrenal vein sampling in primary aldosteronism: coping with asymmetrical cortisol secretion[J]. Endocr J, 2017, 64(3): 347-355.
- [14] CHOY K W. Investigation of primary aldosteronism in patients with resistant hypertension[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(8): 599-600.
- [15] 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.
- [16] ZHOU Y, ZHANG M L, KE S J, et al. Hypertension outcomes of adrenalectomy in patients with primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord, 2017, 17(1): 61.
- [17] PUCCI G, MONTICONE S, AGABITI ROSEI C, et al. Diagnosis of primary aldosteronism in the hypertension specialist centers in Italy: a national survey[J]. J Hum Hypertens, 2018, 32(11): 745-751.
- [18] HUNDEMER G L, IMSIROVIC H, VAIDYA A, et al. Screening rates for primary aldosteronism among individuals with hypertension plus hypokalemia: a population-based retrospective cohort study[J]. Hypertension, 2022, 79(1): 178-186.
- [19] ZHAO J P, DAI J, ZHOU W L, et al. Predictors of hypertension urgency in primary aldosteronism patients during the first 24 hours after surgery[J]. Oncotarget, 2017, 8(54): 93251-93257.
- [20] MEMON S S, LILA A, BARNABAS R, et al. Prevalence of primary aldosteronism in type 2 diabetes mellitus and hypertension: a prospective study from Western India[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 96(4): 539-548.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王健, 刘雯馨, 兰翠霞, 等. 原发性醛固酮增多症与原发高血压患者血浆 vWF、sICAM-1 的变化及诊断学价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 87-91.

Cite this article as: WANG J, LIU W X, LAN C X, et al. The changes of plasm vWF and sICAM-1 in patients with PA and EH and their diagnostic values[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(14): 87-91.