

• 临床研究 •

呋塞米静脉注射对高血压患者血浆醛固酮肾素比值的影响

吴小庆 杨倩红 薄小萍 高运来 顾向红 王强 羊镇宇 邓燕芳

【摘要】 目的 研究大剂量呋塞米快速静脉注射激发试验对不同人群血浆醛固酮/肾素比值 (ARR) 的影响。方法 10 例血压正常人、28 例高血压病患者、11 例经 CT 薄层扫描等检查明确为原发性醛固酮增多症的患者入选。入选者在清晨平卧位抽取空腹血后静脉快速注射呋塞米 40mg, 注射后 10、30min 各抽血一次查血浆醛固酮水平及肾素活性 (PRA) 并计算出 ARR。结果 正常血压组的 ARR 为 18.18, 静脉注射呋塞米后, PRA 迅速上升 ($P < 0.01$), ARR 下降。高血压组患者的空腹血浆醛固酮为 $(149.01 \pm 14.69) \text{ ng/L}$, PRA 为 $(3.45 \pm 0.74) \text{ ng/(ml} \cdot \text{h)}$, ARR 为 33.45 ± 8.87 , 静脉注射呋塞米 40mg 后 10、30min, 患者的血浆醛固酮不断升高, 分别为 176.04, 200.06 ng/L, PRA 明显升高, 分别为 7.11, 5.68 ng/(ml · h), ARR 下降 (均 $P < 0.05$)。原发性醛固酮增多症患者组 ARR 为 38.61 ± 15.16 , PRA 为 $(3.16 \pm 0.4) \text{ ng/(ml} \cdot \text{h)}$, 醛固酮为 $(165.75 \pm 18.56) \text{ ng/L}$, 用呋塞米 40mg 静脉推注后其 ARR 达 41.70 ± 18.46 。结论 快速静脉注射呋塞米可使正常血压者及高血压病患者醛固酮和 PRA 快速明显增加, PRA 以 10min 时最明显, 醛固酮以 30min 最明显, ARR 有所下降, 而原发性醛固酮增多症患者的 PRA 上升不明显, ARR 反而有所增加。

【关键词】 高血压; 醛固酮增多症; 呋塞米; 注射; 静脉内

Effect of furosemide intravenous injection on plasma aldosterone to renin activity ratio in hypertensive patients

WU Xiaoqing, YANG Qianhong, BO Xiaoping, et al

Department of Cardiology, Peoples Hospital of Wuxi, Wuxi 214023, China

【Abstract】 Objective To study the change of plasma aldosterone (ALD) to plasma renin activity (PRA) ratio (ARR) after 40mg furosemide intravenous injection in hypertensive patients. Methods Ten people with normal blood pressure, 28 with hypertension and 11 with primary aldosteronism were examined for the change of ALD, PRA and ARR before and 10min, 30min after 40mg furosemide intravenous injection. Meanwhile the changes of blood pressure and heart rate were monitored. Results In control group, ARR was 18.18, PRA increased rapidly ($P < 0.01$) and ARR decreased after furosemide injection. In hypertension group, before furosemide injection, ALD was $(149.01 \pm 14.69) \text{ ng/L}$, PRA was $(3.45 \pm 0.74) \text{ pg/(ml} \cdot \text{h)}$, ARR was 33.45 ± 8.87 ; 10 and 30 min after injection of furosemide 40mg, ALD was 176.04 and 200.06 ng/L, respectively, PRA was 7.11 and 5.68 ng/(ml · h) respectively, ARR decreased significantly ($P < 0.05$). In primary aldosteronism group, ARR was 38.61 ± 15.16 , PRA was $(3.16 \pm 0.4) \text{ ng/(ml} \cdot \text{h)}$, ALD was $(165.75 \pm 18.56) \text{ ng/L}$. After injection of 40mg furosemide, ARR was higher than before, but not statistically significant ($P > 0.05$). Conclusion After intravenous injection of 40mg furosemide, the ALD and PRA increased quickly in control and hypertension groups, the peak of PRA was at 10min and that of ALD was at 30min, but ARR decreased on the contrary. However in primary aldosteronism group, ARR was increased.

【Key words】 hypertension; hyperaldosteronism; furosemide; intravenous injection

研究认为, 血浆醛固酮/肾素比值 (ARR) 是诊断原发性醛固酮增多症的一个敏感、可靠的指标^[1]

收稿日期: 2007-01-17

基金项目: 2007 年江苏省卫生厅课题资助项目 (编号 H200765)

作者单位: 214023 无锡市, 无锡市人民医院心内科

作者简介: 吴小庆, 男, 1953 年 8 月生, 江苏无锡人, 医学学士, 主任医师。Tel: 13861813189, E-mail: wuxiaoqing@medmail.com.cn

由于血浆肾素活性受到多方面因素的影响^[2],所以在进行 ARR 测定时还常常需要进行各种负荷试验来确定结果。应用呋塞米激发试验来测定肾素活性及 ARR 变化是一方便有效的方法,笔者应用静脉快速注射呋塞米激发试验测定不同人群的 ARR 动态变化,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 设正常血压对照组 10 例,男 6 例,女 4 例,年龄 43~58(50.2±5.3)岁。高血压组均来自无锡市人民医院于 2003 年 1 月至 2005 年 8 月的高血压住院患者,共 28 例,男 18 例,女 10 例;年龄 41~72(51.1±14.3)岁,体重男为 59~105(76.5±11.3)kg,女为 60~83(69.8±9.1)kg,发现血压升高时间 6 个月至 10 年。入院时平均血压 169/104mmHg,空腹血糖为(5.8±1.1)mmol/L。其中有 15 例合并糖尿病。肝肾功能及血生化、血钾均正常,肾肌酐清除率(87.1±30.2)ml/min。超声心动图测左心室射血分数(56.8±5.16)%(50%~66%)。肾脏、肾上腺、肾动脉 B 超及 CT 薄层扫描均正常。

原发性醛固酮增多症患者 11 例,男 7 例,女 4 例,年龄 38~54(45.2±4.8)岁,均经 CT 薄层扫描及手术病理证实,其中双侧腺瘤 2 例,单侧腺瘤 9 例。血钾 3.2~4.5(3.7±0.4)mmol/L。

1.2 研究方法 所有患者均停服对醛固酮和肾素有影响的抗高血压药物 4~5 个半衰期(正常血压组不服药)。早晨起床前,空腹在左前臂正中静脉抽血 5ml,查肾素、血管紧张素 II、醛固酮,抽血后于右臂静脉快速注射呋塞米 40mg,于注射后 10、30min 在左前臂再抽血 2 次,分别送检查肾素、醛固酮,并计算 ARR。ARR 计算采用 ng/L 比 ng/(ml·h)。整个过程患者始终取平卧位,监测血压、心率等生命指标。

1.3 生物试剂及检测 肾素与醛固酮的检测方法:血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)以血管紧张素 I 产生的速率表示,采用放射免疫法加酶抑制剂来阻断转换酶和血管紧张素酶的活性,以准确测定 PRA。醛固酮测定采用¹²⁵I-AID 特异性抗体竞争性免疫反应法。仪器采用 DFM-96 型多管放射免疫计数器(由众成机电技术公司提供)。试剂由北京北方生物技术研究所提供。

1.4 统计学处理 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS11.0 版统计软件处理数据,用药前后的数

据分析用秩和检验,组间比较用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常血压组 呋塞米 40mg 静脉注射后的 PRA、醛固酮及 ARR 变化见表 1。

表 1 正常组呋塞米 40mg 静脉注射后血浆 PRA、醛固酮(ALD)及 ARR 的比较($\bar{x} \pm s$)

时间	PRA[ng/(ml·h)]	ALD (ng/L)	ARR
0min	3.25±0.68	72.01±15.53	18.18±9.67
10min	6.33±2.94*	93.12±15.32*	12.37±8.11*
30min	4.63±1.73	112.06±17.22*	16.26±7.53

注:与注射前比较,* $P < 0.05$,* $P < 0.01$

正常血压组的 ARR 为 18.18,静脉注射呋塞米后,PRA 迅速上升($P < 0.01$)。而醛固酮虽也有上升,但上升速率不及 PRA,致 ARR 有所下降。

2.2 高血压组 呋塞米 40mg 静脉注射后血浆 PRA、醛固酮及 ARR 均产生了明显的变化(表 2)。

表 2 高血压组呋塞米 40mg 静脉注射后血浆 PRA、ALD 及 ARR 的比较($\bar{x} \pm s$)

时间	PRA[ng/(ml·h)]	ALD (ng/L)	ARR
0min	3.45±0.74	149.01±14.69	33.45±8.87
10min	7.11±2.94*	176.04±13.28*	22.77±9.02*
30min	5.68±1.73*	200.06±19.52*	28.18±12.38

注:与注射前比较,* $P < 0.05$,* $P < 0.01$

呋塞米静脉注射后 PRA 水平立即升高,在 10min 时最高,30min 时有所下降,但仍比注射前明显升高($P < 0.05$)。醛固酮水平稳步上升,于 30min 时达到最高峰($P < 0.01$)。但 10min 与 30min 时相比较无明显差异($P > 0.05$)。ARR 水平在空腹时最高,用呋塞米后反而下降,这可能是用呋塞米后尽管血浆 PRA 和醛固酮都有上升,但 PRA 的上升幅度远大于醛固酮的上升幅度的原因。

2.3 原发性醛固酮增多症组 呋塞米 40mg 静脉注射后的 PRA、醛固酮及 ARR 变化见表 3。

表 3 原发性醛固酮增多症组呋塞米 40mg 静脉注射后血浆 PRA、ALD 及 ARR 的比较($\bar{x} \pm s$)

时间	PRA[ng/(ml·h)]	ALD (ng/L)	ARR
0min	3.16±0.4	165.75±18.56	38.61±15.16
10min	3.56±0.35	189.18±20.78	40.94±17.44
30min	3.75±0.52	208.13±22.15*	41.7±18.46

注:与注射前比较,* $P < 0.05$

原发性醛固酮增多症患者基础 ARR 比较高,在静脉注射呋塞米后 10 及 30min, PRA 也有升高,但幅度较小,与基础比较无明显变化,醛固酮轻度缓慢升高,30min 时明显高于基础水平($P < 0.05$)。ARR 虽也有升高,但升值较小,与基础水平比较无明显变化($P > 0.05$)。

2.4 静脉注射呋塞米后高血压组患者血管紧张素 II 水平变化 在用呋塞米前为(80.94 ± 17.25)ng/L,呋塞米静脉注射 10min 后,上升至(138.1 ± 35.8)ng/L($P = 0.082$),30min 后上升至(129.35 ± 27.58)ng/L,与用呋塞米之前相比, $P = 0.163$,与 10min 时的血管紧张素水平相比, $P = 0.858$,均无统计学意义。

2.5 一般情况监测 所有患者在试验中都进行多功能血压,心电监测,每 5min 进行一次血压测量,至呋塞米静脉注射 60min 时,未发现患者有明显不适,血压变化平均为 7/4mmHg,心律、心率、呼吸平稳。

3 讨论

在高血压患者中,近年来认识到原发性醛固酮增多症远比以前多见^[3,4],患病率占高血压人群 10% 左右^[1,5]。Hiramatsu 等^[6]于 1981 年首次以 ARR 方法筛选原发性醛固酮增多症,敏感性和特异性均为 100%。Mantero 等^[7]报道 ARR 诊断原发性醛固酮增多症的敏感性 100%,特异性 91%。Lim 等^[8]在 2001 年以氟美松抑制实验作为金标准,发现 ARR 的特异性为 93%。近年来已越来越重视 ARR 在诊断原发性醛固酮增多症中的作用,国内资料利用 ARR 来筛选原发性醛固酮增多症,发现该症的发生率高于 10%^[4,5]。

以往诊断原发性醛固酮增多症的标准为^[9]:高血压、低血钾、低肾素活性和高醛固酮血症。新的参照诊断标准为^[10]:高血压、高 ARR。低血钾已不作为诊断原发性醛固酮增多症的必须条件。同时在腺瘤型原发性醛固酮增多症当瘤体较小时及肾上腺增生型原发性醛固酮增多症时,利用 CT 检出腺瘤的机会很小,所以能否检出腺瘤也已不作为确诊的标准^[11,12]。ARR 的重要性更为突出。

肾素和醛固酮的分泌受到多种因素的影响,如药物、体位、血钾、采血时间、肾功能等,在测定 ARR 时,为确保肾素和醛固酮的真实水平,常常还需要进行盐负荷试验和氟美松抑制试验等激发试验,增加了检查的复杂性。应用利尿剂呋塞米激发试验来测

定 ARR 是一种方便有效的方法,以往应用呋塞米 20mg 肌肉注射后患者需采用 2h 的直立位,影响因素较多,有些患者不能坚持。大剂量呋塞米静脉注射法检查 ARR 只需 30min,患者平卧即可,缩短了时间,增加了检查的安全性和准确性。

笔者的检出结果表明,血压正常组及高血压组静脉快速注射 40mg 呋塞米后, PRA 水平在 10min 时上升到高峰,30min 时 PRA 水平低于 10min 时而高于用呋塞米前, ARR 值也随之下降,原发性醛固酮增多症组血浆 PRA 变化不大。但血浆醛固酮浓度 3 组总的平均值在用呋塞米后的 30min 内有不断上升的趋势,但高血压组及原发性醛固酮增多症组明显高于血压正常组,与国外研究相同^[13,14]。与正常血压组相比较,不论是基础 ARR 还是在经呋塞米激发后的 ARR,高血压组和原发性醛固酮增多症组都明显为高。但高血压组与原发性醛固酮增多症组相比较,基础状态下 ARR 无明显差异。在用呋塞米静脉注射后 10min、30min,两组之间的差异就明显起来,高血压组因 PRA 迅速上升,导致 ARR 反而有所下降,而原发性醛固酮增多症组血浆 PRA 上升不明显,ARR 仍有增高。

在整个试验过程中,患者一直维持在平卧位,血压、心率等指标平稳,未发现有不适应反应。本研究显示,ARR 值在原发性醛固酮增多症时明显增高,在临床上鉴别诊断高血压病和原发性醛固酮增多症有困难时,可采用呋塞米静脉注射激发试验来测定 ARR,有助于明确诊断。但作为一种方法学上的改进,本组例数还偏少,观察时间也较短,其确切的机制、适应证和不良反应还需作更多的观察和研究。

参考文献

- [1] Veglio F, Morello F, Rabbia F, et al. Recent advances in diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Minerva Med*, 2003, 94: 259-265.
- [2] Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*, 2002, 40: 897-902.
- [3] Seiler L, Rump LC, Schulte-Monting J, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150: 329-337.
- [4] 陈绍行, 杜月凌, 张谨, 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. *中华心血管病杂志*, 2006, 34: 868-872.
- [5] 张惠兰, 刘振江, 劬妍梅, 等. 血浆醛固酮/肾素比值在

诊断原发性醛固酮增多症患者的价值. 中华心血管病杂志, 2006, 34: 873-876.

- [6] Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. Arch Intern Med, 1981, 141: 1589-1593.
- [7] Mantero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. Clin Endocrinol (Oxf), 1999, 50: 141-146.
- [8] Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM. Aldosterone to renin ratio as a determinant of exercise blood pressure response in hypertensive patients. J Hum Hypertens, 2001, 15: 119-123.
- [9] Conn JW. The evolution of primary aldosteronism: 1954-1967. Harvey Lect, 1966, 62: 257-291.
- [10] Lim PO, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolac-

tone. A prospective cohort follow-up study. Br J Clin Pharmacol, 1999, 48: 756-760.

- [11] Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2004, 48: 583-591.
- [12] Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, et al. Adrenal incidentaloma. Braz J Med Biol Res, 2000, 33: 1177-1189.
- [13] Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. Clin Chem, 2005, 51: 386-394.
- [14] Strauch B, Zelinka T, Hampf M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. J Hum Hypertens, 2003, 17: 349-352.

(上接第 294 页)

见,一些患者可以猝死或发生急性肺心病,而也有一些患者症状为一过性或无明显症状,因此,提高对本病的诊断及鉴别意识非常重要。

肺栓塞患者最主要的症状是不同程度的气短或呼吸困难,但往往被误诊为其他疾病,最容易被误诊的疾病是急性冠脉综合征、肺部感染,其次是脑血管病。从本结果可见,相当一部分急性肺栓塞患者同时有胸闷、心悸,心电图最常见的是窦性心动过速及胸前导联 T 波倒置,化验可以有血浆心肌酶特别是 CK-MB、cTnI 的升高,所以该病很容易被误诊为急性冠脉综合征;还有相当一部分患者气短或呼吸困难伴有胸痛、咳嗽、咳白痰、发热等症状,胸片最常见的是肺部浸润影、右下肺动脉扩张、肺纹理稀疏等,化验可有血白细胞总数及粒细胞百分比升高,容易被误诊为上呼吸道感染或肺部感染;还有部分患者因急性血流动力学障碍造成脑缺血,以晕厥或一过性意识丧失为主要表现,常被误诊为脑血管病或癫痫发作等。所以肺栓塞的鉴别诊断十分重要,认识肺栓塞的各种临床表现非常关键,遇有上述症状的患者应想到该病的可能,尤其对存在肺栓塞危险因素者,如下肢深静脉血栓、手术后卧床、恶性肿瘤、心血管病、结缔组织病等。

肺血管床阻塞 15%~20%即可出现低氧血症($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$),发生率 88%。本组患者除 1 例 PaO_2 为 88 mmHg 外,其余患者均存在较明显的

低氧血症, PaO_2 最低者为 36 mmHg; PaCO_2 除 1 例是 45 mmHg 外,都有不同程度下降;所有患者肺泡-动脉血氧分压差增大,因此动脉低氧血症、肺泡-动脉血氧分压差增大是诊断肺栓塞的较为敏感的指标,但却没有特异性,动脉氧分压不低不能作为肺栓塞的排除性诊断^[2]。辅助检查 D-二聚体升高不仅可以出现在急性肺栓塞时,在急性心肌梗死、肺炎或其他疾病也可升高,因而是一非特异性诊断指标,而且肺动脉小的栓子在几天内 D-二聚体就会转阴,因此,也不能凭此确定是否发生急性肺栓塞^[3]。

总之,肺栓塞是一临床常见病,多发生于存在下肢深静脉血栓者、手术后、骨折后、心脏病患者及老年人,临床表现多样,可以有胸闷痛、咳嗽、发热、肺部阴影、心肌酶升高、血肌钙蛋白及 D-二聚体阳性等,应注意与肺炎及急性心肌梗死的鉴别诊断,特别是老年人。

参考文献

- [1] 蔡柏蔷,徐凌,陆慰萱,等. 北京协和医院肺栓塞基础病因的变迁. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24: 715-717.
- [2] 王乐民. 急性肺动脉栓塞从基础到临床. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社, 1999. 50-56.
- [3] 程显声. 肺动脉栓塞文集. 北京:人民卫生出版社, 2002. 133-135.