

• 论著—临床研究 •

代谢性心血管病

螺内酯治疗后原发性醛固酮增多症患者
醛固酮逃逸的发生率及影响因素*周明双¹ 郑绍莹¹ 张雯¹ 易春秀¹ 李雪¹ 赵雅静¹

[摘要] 目的:探讨螺内酯治疗后原发性醛固酮增多症(PA)患者醛固酮逃逸的发生率及影响因素。方法:回顾性分析 2021 年 1 月—2023 年 3 月云南省阜外心血管病医院收治的 144 例 PA 患者资料,根据螺内酯治疗前后醛固酮浓度变化分为非逃逸组和逃逸组,比较两组患者用药前临床资料,同时分析影响因素。结果:144 例 PA 患者中 68 例患者发生了醛固酮逃逸,醛固酮逃逸发生率为 47.22%。与非逃逸组相比,逃逸组用药前肾功能不全比例更低,血浆醛固酮(立位)、醛固酮(卧位)、尿素氮(BUN)、同型半胱氨酸(HCY)、C 反应蛋白(CRP)、三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)水平及尿微量白蛋白/肌酐更低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。单因素 logistic 回归分析显示,用药前肾功能不全病史、血浆醛固酮(立位)、醛固酮(卧位)、T₃、FT₃、促甲状腺激素(TSH)水平是 PA 患者治疗后醛固酮逃逸的影响因素(分别为 $\beta = -0.985, OR = 0.373, P = 0.031; \beta = -0.063, OR = 0.938, P = 0.002; \beta = -0.060, OR = 0.942, P = 0.014; \beta = -1.103, OR = 0.332, P = 0.029; \beta = -0.631, OR = 0.532, P = 0.010; \beta = -0.249, OR = 0.780, P = 0.044$)。多因素 logistic 回归分析显示,用药前血浆醛固酮(立位)、FT₃、TSH 水平是 PA 患者治疗后发生醛固酮逃逸的独立危险因素(分别为 $\beta = -0.053, OR = 0.949, P = 0.031; \beta = -0.910, OR = 0.402, P = 0.042; \beta = -0.379, OR = 0.685, P = 0.013$)。结论:部分 PA 患者在螺内酯治疗后出现醛固酮逃逸现象,用药前血浆醛固酮(立位)、FT₃、TSH 水平是该现象的独立危险因素。

[关键词] 原发性醛固酮增多症;螺内酯;醛固酮逃逸

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.005

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

The incidence and influencing factors of aldosterone escape in PA patients after spironolactone treatment

ZHOU Mingshuang ZHENG Shaoying ZHANG Wen YI Chunxiu LI Xue ZHAO Yajing

(Department of Hypertension, Yunnan Fuwai Cardiovascular Disease Hospital, Kunming,

*基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学联合专项面上项目(No:202101AY070001-221,202101AY070001-222);云南省心血管病临床医学中心项目(No:FZX2019-06-01);云南省心血管系统疾病临床医学研究中心-重大心血管疾病诊治新技术研发(No:202103AC100004)

¹云南省阜外心血管病医院高血压病区(昆明,650102)

通信作者:赵雅静,E-mail:zhaoyajing@kmmu.edu.cn

引用本文:周明双,郑绍莹,张雯,等.螺内酯治疗后原发性醛固酮增多症患者醛固酮逃逸的发生率及影响因素[J].临床心血管病杂志,2024,40(2):100-107. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.005.

[30] Cinza SS, Mazon RP, Iglesias AD, et al. Longer-term results of the cardiology e-consult program in patients with heart failure[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2022,75(1):93-95.

[31] Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: The VICTORIA Trial[J]. JACC Heart Fail, 2018,6(2):96-104.

[32] 陆军,金杰妮,王慧,等.可溶性鸟苷酸环化酶激动剂治疗慢性心力衰竭临床应用进展[J].浙江医学,2021,43(22):2492-2496.

[33] Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of

the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10):1279-1287.

[34] 刘平,邱博,吴惠珍.维利西呱治疗心力衰竭的药理作用与临床评价[J].中国临床药理学与治疗学,2022,27(2):212-218.

[35] Kansakar S, Guragain A, Verma D, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators in heart failure[J]. Cureus, 2021,13(9):e17781.

(收稿日期:2023-02-26)

650102, China)

Corresponding author: ZHAO Yajing, E-mail: zhaoyajing@kmmu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the incidence and influencing factors of aldosterone escape in patients with primary aldosteronism(PA) after spironolactone treatment. **Methods:** The data of 144 patients with PA admitted to Fuwai Cardiovascular Disease Hospital in Yunnan Province from January 2021 to March 2023 were retrospectively analyzed. According to the changes of aldosterone concentration before and after spironolactone treatment, they were categorized into non-escape group and escape group. The clinical data of the two groups were compared before the administration of spironolactone, and the influencing factors were analyzed at the same time. **Results:** Aldosterone escape occurred in 68 of 144 patients with PA, and the incidence of aldosterone escape was 47.22%. Compared with the non-escape group, the escape group had a lower proportion of pre-dose renal insufficiency, and lower plasma aldosterone(standing), aldosterone(lying), urea nitrogen(BUN), homocysteine(HCY), C-reactive protein(CRP), triiodothyronine(T3), thyroxine(T4), free triiodothyronine(FT3) levels, and urinary microalbumin/creatinine, and the differences were statistically significant(all $P < 0.05$). One-way logistic regression analysis showed that history of renal insufficiency, plasma aldosterone(standing), aldosterone(lying), T3, FT3, and thyroid-stimulating hormone(TSH) levels prior to medication were correlated with the occurrence of post-treatment aldosterone escape in patients with PA($\beta = -0.985$, $OR = 0.373$, $P = 0.031$; $\beta = -0.063$, $OR = 0.938$, $P = 0.002$; $\beta = -0.060$, $OR = 0.942$, $P = 0.014$; $\beta = -1.103$, $OR = 0.332$, $P = 0.029$; $\beta = -0.631$, $OR = 0.532$, $P = 0.010$; $\beta = -0.249$, $OR = 0.780$, $P = 0.044$). Multifactorial logistic regression analysis showed that pre-dose plasma aldosterone(standing), FT3, and TSH levels were independent risk factors for the occurrence of aldosterone escape after treatment in PA patients($\beta = -0.053$, $OR = 0.949$, $P = 0.031$; $\beta = -0.910$, $OR = 0.402$, $P = 0.042$; $\beta = -0.379$, $OR = 0.685$, $P = 0.013$). **Conclusion:** Some patients with PA experienced aldosterone escape after spironolactone treatment, and pre-dose plasma aldosterone(standing), FT3, and TSH levels were independent risk factors for this phenomenon.

Key words primary aldosteronism; spironolactone; aldosterone escape

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是由肾上腺皮质球状带自主分泌过量的醛固酮,引起以合并血压升高为主要表现的一组临床疾病,可伴或不伴有低血钾,是常见的继发性高血压病因之一^[1]。过去几十年,PA一直被认为是少见病,在高血压人群中不到1%。近年来,随着诊断技术的提高,越来越多的PA患者得以发现并确诊。国外报道,在高血压1级、2级、3级患者中,PA的患病率分别为1.99%、8.02%和13.2%,而在难治性高血压中,PA患病率高达17%~23%^[2]。最新研究数据表明,PA在新诊断高血压患者中的发生率超过4%^[3]。此外,PA患者心血管事件的发生率及病死率显著高于同等严重程度和持续时间的原发性高血压(essential hypertension, EH)患者^[4-5]。因此,对于PA的治疗尤为重要。

目前,PA的治疗途径主要有药物和手术两种。对于双侧肾上腺疾病患者、不能或不愿手术治疗的单侧肾上腺疾病患者、未能可靠获得单侧醛固酮分泌过多证据的患者,推荐应用以螺内酯为首的盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)治疗^[2,6-7]。然而,在临床工作中,螺内酯治疗后部分PA患者存在“醛固酮逃逸”现象,即治疗后血浆醛固酮水平高于治疗前水平。现国内外关于螺内酯治疗后PA患者发生醛固酮逃逸的报道较少。为此,本研究回顾性研究了144例

PA患者的临床资料,旨在探讨螺内酯治疗后PA患者醛固酮逃逸的发生率及影响因素。

1 对象与方法

1.1 对象

分析2021年1月—2023年3月云南省阜外心血管病医院确诊为PA的患者资料,按照纳入和排除标准筛选144例患者进行统计学分析。纳入标准:①确诊为PA的患者;②确诊为PA前后均使用降压药且有详细用药史、确切的降压药名称及用法用量;③使用螺内酯作为主要治疗药物;④确诊PA且服用螺内酯3个月后定期复查。

排除标准:①确诊后行肾上腺切除手术治疗;②未规律服药;③治疗期间发生低血压、急性肾功能减退、血钾 ≥ 6.0 mmol/L等不良反应;④未定期复查或资料不全。

本研究已通过医院医学伦理委员会审批(No: 2022-058-01)。

1.2 治疗方法

患者确诊为PA后调整降压药物为螺内酯(规格:20 mg \times 100片/瓶),根据血钾及血压情况调整螺内酯剂量及频次。若血压控制仍欠佳,则联合钙通道阻滞剂(30 mg qd)协同降压治疗。

1.3 病史采集及体格检查

通过我院病案系统收集患者用药前基本信息,包括性别、年龄、身高、体重、肾动脉狭窄、肾功能不全($30 \text{ mL/min} \leq \text{肾小球滤过率} \leq 60 \text{ mL/min}$)、高

脂血症、高尿酸血症、糖尿病、甲状腺疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)、高血压分级、高血压家族史、糖尿病家族史。BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。

1.4 实验室检查

通过我院病案系统收集患者治疗前血液、生化及尿生化指标,包括ALD(立位、用药后立位、卧位、输液前、输液后、卡托普利前、卡托普利后)、肾素(立位、卧位、输液前、输液后、卡托普利前、卡托普利后)、醛固酮/肾素(ARR,立位、卧位、输液前、输液后、卡托普利前、卡托普利后)、促肾上腺皮质激素(ACTH,8 pm、16 pm、24 pm)、血皮质醇(8 pm、16 pm、24 pm)、白细胞(WBC)、中性粒细胞比例(NEUT%)、淋巴细胞比例(LYMPH%)、血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、B型利钠肽前体(NT-proBNP)、红细胞沉降率(ESR)、Na⁺、K⁺、血糖(Glu)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(BUA)、类风湿因子(RF)、血肌酐(Cr)、同型半胱氨酸(HCY)、抗链球菌溶血素O(ASO)、C反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)、脂蛋白a[Lp(a)]、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、24 h尿钠/钾、24 h尿蛋白、24 h尿醛固酮、尿微量白蛋白/肌酐。ALD比值(输液前后)=ALD(输液后)/ALD(输液前),肾素比值(输液前后)=肾素(输液后)/肾素(输液前),ARR比值(输液前后)=ARR(输液后)/ARR(输液前),ALD比值(卡托普利前后)=ALD(卡托普利后)/ALD(卡托普利前),肾素比值(卡托普利前后)=肾素(卡托普利后)/肾素(卡托普利前),ARR比值(卡托普利前后)=ARR(卡托普利后)/ARR(卡托普利前)。根据治疗后血浆醛固酮浓度与基线值判断是否存在醛固酮逃逸现象。

1.5 超声心动图检测

由超声科专业医师采用PHILIPS超声仪测定颈动脉、心脏结构和功能,记录心脏室间隔厚度(IVST)、左室舒张末期内径(LVDd)、左室射血分数(LVEF)、左室后壁厚度(LVPWT)。

1.6 统计学处理

所有的数据均经统计软件SPSS 26.0进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验进行组间比较;非正态分布的数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数Mann-Whitney U 检验。计

数资料以例(%)表示,二分类资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。采用二元logistic回归分析危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 醛固酮逃逸的发生率

所有患者螺内酯治疗前ALD中位水平为22.55(18.45,30.68)pg/mL,治疗后ALD中位水平为23.25(13.50,31.43)pg/mL($Z = -1.150, P = 0.250$)。比较治疗前后血浆醛固酮浓度,144例PA患者中68例患者发生了醛固酮逃逸,即螺内酯治疗后PA患者醛固酮逃逸发生率为47.22%。

2.2 两组一般资料比较

与非逃逸组比较,逃逸组用药前肾功能不全比例更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组间用药前性别、年龄、肾动脉狭窄、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病、甲状腺疾病、OSAS、高血压分级、高血压家族史、糖尿病家族史、BMI均差异无统计学意义。见表1。

表1 两组一般资料比较

项目	Table 1 General data 例(%), $\bar{X} \pm S$		$\chi^2/Z/t$	P
	非逃逸组 (76例)	逃逸组 (68例)		
男性	28(36.8)	17(25)	2.343	0.126
年龄/岁	51.08±10.71	53.35±11.31	-1.239	0.218
肾动脉狭窄	5(6.6)	2(2.9)	0.391	0.532
肾功能不全	20(26.3)	8(11.8)	4.851	0.028
高脂血症	57(75)	50(73.5)	0.041	0.840
高尿酸血症	24(31.6)	20(29.4)	0.079	0.778
糖尿病	11(14.5)	13(19.1)	0.557	0.455
甲状腺疾病	24(31.6)	25(36.8)	0.430	0.512
OSAS	54(71.1)	46(67.6)	0.196	0.658
高血压等级			-0.997	0.315
高血压1级	0	1(1.5)		
高血压2级	11(14.5)	13(19.1)		
高血压3级	65(85.5)	54(79.4)		
高血压家族史	49(64.5)	48(70.6)	0.610	0.435
糖尿病家族史	8(10.5)	11(16.2)	1.000	0.317
BMI/(kg/m ²)	25.67±3.66	24.77±3.10	1.583	0.116

2.3 两组实验室检查资料比较

逃逸组较非逃逸组用药前血浆ALD(立位)、ALD(卧位)、BUN、HCY、CRP、T3、T4、FT3及尿微量白蛋白/肌酐水平更低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),而其余实验室检查资料组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表2。

2.4 两组超声心动图指标比较

两组间用药前IVST、LVDd、LVEF、LVPWT差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表3。

表 2 两组实验室资料比较
 Table 2 Comparison of laboratory data between the two groups $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

项目	非逃逸组(76例)	逃逸组(68例)	Z/t	P
ALD(立位)/(pg/mL)	26.95(20.43,35.65)	20.10(16.93,24.28)	-3.996	0.000
肾素(立位)/(μIU/mL)	3.94(1.76,7.75)	3.90(1.91,6.80)	-0.011	0.991
ARR(立位)/(pg/μIU)	6.61(3.64,15.27)	5.46(3.32,10.79)	-1.283	0.199
ALD(卧位)/(pg/mL)	20.20±8.90	16.91±5.86	2.644	0.009
肾素(卧位)/(μIU/mL)	1.84(0.94,3.33)	1.71(1.71,3.02)	-0.764	0.445
ARR(卧位)/(pg/μIU)	9.32(5.81,17.28)	9.47(5.23,18.61)	-0.154	0.878
ALD比值(输液前后)	0.55±0.18	0.57±0.20	-0.552	0.582
肾素比值(输液前后)	0.65(0.50,0.88)	0.70(0.48,0.79)	-0.201	0.841
ARR比值(输液前后)	0.97±0.71	0.92±0.42	0.441	0.660
ALD比值(卡托普利前后)	0.75±0.28	0.78±0.25	-0.587	0.558
肾素比值(卡托普利前后)	1.71(1.27,2.45)	1.51(1.08,2.19)	-1.141	0.254
ARR比值(卡托普利前后)	0.37(0.27,0.59)	0.48(0.30,0.76)	-1.621	0.105
ACTH 8:00/(pg/mL)	40.02±32.30	32.46±20.78	1.615	0.109
血皮质醇 8:00/(μg/dL)	13.61(10.72,16.53)	11.6(9.06,16.31)	-1.785	0.074
ACTH 16:00/(pg/mL)	18.63±8.33	17.82±9.00	0.551	0.582
血皮质醇 16:00/(μg/dL)	6.49(4.59,8.76)	6.21(5.14,7.24)	-0.434	0.664
ACTH 24:00/(pg/mL)	7.66(5.15,11.5)	8.03(5.33,10.44)	-0.163	0.871
血皮质醇 24:00/(μg/dL)	2.17(1.45,3.44)	2.03(1.60,3.16)	-0.256	0.798
WBC/(×10 ⁹ /L)	6.14±1.67	5.97±1.48	0.632	0.528
NEUT/%	61.01±8.18	58.69±9.24	1.601	0.112
LYMPH/%	28.96±7.26	30.99±8.54	-1.535	0.127
PT/s	11.21±0.55	11.40±0.62	-1.972	0.051
APTT/s	31.23±2.59	31.06±4.08	0.307	0.759
TT/s	14.46±1.09	14.67±1.02	-1.204	0.231
FIB/(g/L)	3.00±0.57	2.90±0.63	1.002	0.318
D-二聚体/(mg/L)	0.08(0.05,0.13)	0.07(0.05,0.12)	-0.963	0.335
NT-proBNP/(ng/L)	54.38(31.18,87.96)	50.8(26.42,90.45)	-0.172	0.864
ESR/(mm/h)	5(2,10)	6(2,11)	-0.315	0.753
K ⁺ /(mmol/L)	4.01(3.77,4.29)	3.97(3.72,4.29)	-0.292	0.770
Na ⁺ /(mmol/L)	139.09±1.90	139.33±2.52	-0.628	0.531
GLU/(mmol/L)	5.03(4.76,5.40)	5.05(4.74,5.39)	-0.231	0.817
BUN/(mmol/L)	5.21±1.31	4.80±1.16	1.980	0.050
Cr/(μmol/L)	71.35(58.48,89.50)	64.4(55.78,79.40)	-1.677	0.094
BUA/(μmol/L)	361.41±90.64	353.04±88.46	0.559	0.577
HCY/(μmol/L)	13.5(12.2,15.5)	12.6(11.0,14.45)	-1.964	0.049
ASO/(IU/mL)	29.97(14.01,67.92)	34.67(20.2,66.14)	-1.068	0.285
CRP/(mg/L)	2.16(1.29,3.67)	1.50(1.02,2.87)	-2.035	0.042
RF/(IU/mL)	8.61±21.98	11.44±26.24	-0.670	0.504
IgG/(g/L)	12.17(10.30,14.16)	11.87(10.36,14.98)	-0.353	0.724
IgA/(g/L)	1.86(1.53,2.56)	2.14(1.61,2.89)	-1.389	0.165
IgM/(g/L)	1.16±0.58	1.33±0.62	-1.618	0.108
TC/(mmol/L)	4.51±1.29	4.57±1.20	-0.291	0.771
TG/(mmol/L)	1.94±1.67	1.59±0.76	1.581	0.116
APOA1/(g/L)	1.29(1.19,1.48)	1.36(1.22,1.52)	-1.048	0.295
APOB/(g/L)	0.81±0.25	0.84±0.21	-0.766	0.445
Lp(a)/(mg/dL)	12.02(6.39,30.50)	11.61(5.69,24.70)	-0.787	0.431
HDL-C/(mmol/L)	1.19±0.30	1.22±0.26	-0.675	0.501
LDL-C/(mmol/L)	2.73±0.91	2.89±0.79	-1.092	0.276
T3/(nmol/L)	1.74±0.38	1.60±0.35	2.264	0.025
T4/(nmol/L)	100.31±27.12	91.88±21.78	2.017	0.046
FT3/(pmol/L)	4.85±0.67	4.52±0.79	2.677	0.008
FT4/(pmol/L)	16.48±2.94	16.24±3.34	0.453	0.651
TSH/(mIU/L)	2.36(1.34,3.27)	2.01(1.31,2.68)	-1.866	0.062
24 h 尿钠/钾	2.12(1.38,2.92)	1.69(1.40,2.60)	-1.080	0.280
24 h 尿 ALD 含量/nmol	10.79(8.54,15.36)	11.42(7.78,19.37)	-0.259	0.796
24 h 尿蛋白定量/mg	70(36,97.5)	67.5(40.38,93.00)	-0.327	0.744
尿微量白蛋白/肌酐/(mg/mmol)	15.08(8.50,40.66)	11.49(6.24,23.57)	-2.171	0.030

表3 两组心脏超声指标比较

项目	非逃逸组(76例)	逃逸组(68例)	$\chi^2/Z/t$	$\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$
IVST/mm	9(8,10)	10(9,10)	-1.404	0.160
LVDd/mm	45.54±3.81	45.25±3.46	0.475	0.635
LVEF/%	66.72±3.81	65.96±4.21	1.139	0.257
LVPWT/mm	9(8,9)	9(8,10)	-0.088	0.930

2.5 用药后发生醛固酮逃逸的单因素 logistic 回归分析

单因素 logistic 回归分析显示,用药前肾功能不全病史及血浆醛固酮(立位)、醛固酮(卧位)、T3、FT3、TSH 水平是治疗后醛固酮逃逸的影响因素(分别为 $\beta = -0.985, OR = 0.373, P = 0.031$; $\beta = -0.063, OR = 0.938, P = 0.002$; $\beta = -0.060, OR = 0.942, P = 0.014$; $\beta = -1.103, OR = 0.332, P = 0.029$; $\beta = -0.631, OR = 0.532, P = 0.010$;

$\beta = -0.249, OR = 0.780, P = 0.044$)。见表 4。

2.6 用药后发生醛固酮逃逸的多因素 logistic 回归分析

多因素 logistic 回归分析显示,用药前血浆醛固酮(立位)、FT3、TSH 水平是 PA 患者治疗后发生醛固酮逃逸的独立危险因素(分别为 $\beta = -0.053, OR = 0.949, P = 0.031$; $\beta = -0.910, OR = 0.402, P = 0.042$; $\beta = -0.379, OR = 0.685, P = 0.013$)。见表 5。

表4 用药后发生醛固酮逃逸的单因素 logistic 回归分析

Table 4 Single factor logistic regression analysis of aldosterone escape

变量	β	SE	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
肾功能不全	-0.985	0.458	4.633	0.031	0.373	0.152~0.916
ALD(立位)	-0.063	0.020	10.041	0.002	0.938	0.904~0.976
ALD(卧位)	-0.060	0.024	6.056	0.014	0.942	0.898~0.988
BUN	-0.272	0.140	3.752	0.053	0.762	0.579~1.003
HCY	-0.10	0.030	0.113	0.737	0.990	0.933~1.050
CRP	-0.109	0.075	2.101	0.147	0.897	0.774~1.039
T3	-1.103	0.505	4.771	0.029	0.332	0.123~0.893
T4	-0.016	0.008	3.749	0.053	0.984	0.969~1.000
FT3	-0.631	0.274	6.548	0.010	0.532	0.328~0.863
TSH	-0.249	0.124	4.061	0.044	0.780	0.612~0.993
尿微量白蛋白/肌酐	-0.002	0.002	1.759	0.185	0.998	0.994~1.001

表5 用药后发生醛固酮逃逸的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of aldosterone escape

变量	β	SE	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
肾功能不全	-0.217	0.528	0.169	0.681	0.805	0.286~2.266
ALD(立位)	-0.053	0.025	4.653	0.031	0.949	0.904~0.995
ALD(卧位)	-0.014	0.034	0.170	0.680	0.986	0.923~1.054
T3	0.274	0.855	0.102	0.749	1.315	0.246~7.030
FT3	-0.910	0.447	4.139	0.042	0.402	0.167~0.967
TSH	-0.379	0.152	6.220	0.013	0.685	0.509~0.922
常量	6.217	1.699	13.386	0.000	501.280	

3 讨论

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂是治疗高血压、心血管疾病和肾脏疾病的重要药物。循证医学证据表明,尽管经过血管紧张素转换酶抑制剂

(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)的正规治疗,仍有相当部分患者心肾预后未得到改善^[8]。多项临床研究发现,一些患者使用 RAAS 抑制剂治疗后,血浆醛固酮浓度在短期内下降,随后逐渐升高甚至高于基线水平,即出现了醛固酮逃逸^[9]。而醛固

酮是 RAAS 最有效的生物活性产物之一,醛固酮过量可导致水钠潴留、内皮功能障碍、慢性炎症、纤溶紊乱、氧化应激、胰岛素拮抗、心律失常、心血管及肾脏纤维化、心源性猝死等诸多不利影响^[10-13]。因此,预防和治疗醛固酮逃逸具有重要意义。

然而,目前尚不清楚醛固酮逃逸的发生机制。现有的研究结果提示^[14-16]:①通过 RAAS 非依赖机制产生醛固酮;②ACE 抑制不足;③Ang-Ⅱ非依赖 ACE 活性;④Ang-Ⅱ突破;⑤血管紧张素 2 型(AT2)受体激活作用;⑥血管紧张素 1 型(AT1)受体激活作用;⑦交感神经系统的激活作用。基于此,目前醛固酮逃逸的干预方式仍主要为 RAAS 抑制剂。研究显示,增加 ACEI 或 ARB 的剂量、ACEI 联合 ARB 治疗仍不能克服醛固酮逃逸现象的发生^[14]。而在 ACEI 或 ARB 治疗的同时,加用如螺内酯、依普利酮等 MRA 可降低心力衰竭、心肌梗死患者的总病死率^[17-18]。因此,联用螺内酯、依普利酮等 MRA 现在被视为治疗这些患者的标准疗法^[19]。然而,螺内酯和依普利酮的各项临床试验显示,尽管 MRA 可降低急性心肌梗死和充血性心力衰竭患者的致死率,但药物对醛固酮受体的拮抗作用会使得血浆中醛固酮浓度上升以及醛固酮合成增加^[17]。且有研究表明,MRA 无法拮抗独立于受体的醛固酮的非基因组活性^[20]。这使得针对醛固酮逃逸的治疗陷入了一种停滞不前的局面。然而,近期研究表明,在 RAAS 非依赖机制中,肾上腺皮质组织可释放包括内皮素、5-羟色胺、瘦素和神经肽在内的多种调节因子,它们可通过旁分泌作用模式刺激醛固酮分泌^[15-16]。而对醛固酮分泌生理调节的最新进展表明,在人类中,醛固酮的产生是由不依赖于循环中的 RAAS 的肾上腺内的生物活性信号控制的,这些肾上腺内调节系统可能在 RAAS 阻滞剂延长治疗期间观察到的醛固酮增加^[16]。因此,直接抑制醛固酮生成的新化合物,逐渐成为这一领域研究的热点。

PA 是一种以过度分泌醛固酮为特征的病理状态,是继发性高血压中最常见的类型之一,目前临床上推荐螺内酯为一线治疗药物^[2,6-7]。在临床工作中,我们发现,部分 PA 患者经螺内酯治疗后血浆醛固酮水平升高,即发生了醛固酮逃逸。在本研究中,螺内酯治疗后 PA 患者醛固酮逃逸发生率高达 47.22%。螺内酯对 MR 的拮抗作用导致醛固酮合成增加^[17]可能是 PA 患者发生醛固酮逃逸的主要原因。螺内酯作为 PA 治疗的首选药物,主要通过竞争性抑制 MR 发挥作用,而醛固酮还可通过与 G 蛋白耦联雌激素受体等非 MR 受体结合介导血管重塑、炎症、血流动力学变化、纤维化、代谢性疾病^[21-23]。本研究表明,经螺内酯治疗后 PA 患者醛固酮逃逸发生率高,而这可能进一步

加剧患者的靶器官损伤。故 PA 患者中的醛固酮逃逸现象值得高度关注。然而,目前的 PA 诊治指南尚无螺内酯治疗后醛固酮逃逸的发生率及处理措施^[2,6-7]。此前,RAAS 抑制剂是醛固酮逃逸的主要干预方式。然而,药物联用的不良反应使得针对醛固酮逃逸的治疗陷入僵局。且 RAAS 非依赖性机制可能在 RAAS 抑制剂延长治疗期间观察到的醛固酮增加中发挥关键作用^[16]。因此,直接抑制醛固酮生成的新化合物逐渐成为治疗醛固酮逃逸的热点。醛固酮合酶直接参与醛固酮生成,可能是治疗醛固酮逃逸的重要药物靶点。然而,11 β -羟化酶是皮质醇合成的关键酶,其与醛固酮合酶有 93% 的相似序列,这使得选择性抑制醛固酮合酶难以实现。最近,醛固酮合酶抑制剂的开发取得了显著成效。Baxdrostat 是一种新的高效醛固酮合酶抑制剂。在临床前和 I 期临床研究中,与 11 β -羟化酶相比,baxdrostat 对醛固酮合酶具有高选择性(选择性比为 100:1),其在多个剂量水平下均可降低血浆醛固酮水平,而没有降低皮质醇水平^[24-25]。最新的 II 期临床试验证明,baxdrostat 可剂量依赖性降低难治性高血压患者的血浆醛固酮水平及收缩压,且无与该药相关的任何死亡、严重不良事件或肾上腺皮质功能不全^[26]。正在进行的 III 期临床试验将进一步研究 baxdrostat 的长期疗效及在 PA、未控制的高血压、慢性肾脏病等患者中的潜在应用。这使得讨论 PA 患者的醛固酮逃逸具有现实意义。PA 患者醛固酮逃逸发生率高,baxdrostat 等醛固酮合酶抑制剂为治疗醛固酮逃逸提供了可能性。因此,在用药前预测该现象的发生发展具有重要意义。本研究收集了患者用药前的一般资料及相关检查结果,探索了用药前与螺内酯治疗后 PA 患者发生醛固酮逃逸的相关危险因素。

醛固酮合成和分泌主要受 Ang-Ⅱ、细胞外钾水平和促肾上腺皮质激素的影响。然而,逃逸组和非逃逸组血 K⁺、ACTH 8:00、ACTH 16:00、ACTH 24:00 差异无统计学意义。此外,Sato 等^[14]和 Staessen 等^[27]的研究结果表明,在发生醛固酮逃逸的患者中,血浆醛固酮水平与血浆 Ang-Ⅱ、K⁺水平没有相关性。这表明醛固酮逃逸可能通过一种超越 RAAS 抑制的代偿机制。逃逸组用药前肾功能不全(30 mL/min \leq 肾小球滤过率 \leq 60 mL/min)比例、血浆 BUN 水平、尿微量白蛋白/肌酐明显低于非逃逸组(均 $P < 0.05$)。单因素 logistic 回归分析显示,用药前肾功能不全病史与治疗后的醛固酮逃逸的发生相关(分别为 $\beta = -0.985, OR = 0.373, P = 0.031; \beta = -0.020, OR = 0.980, P = 0.036$)。这提示肾功能水平可能与醛固酮逃逸的发生有关,即 PA 患者的肾功能越好,则使用螺内

酯治疗期间醛固酮逃逸的发生率越高。近期研究表明,人醛固酮的合成受旁分泌影响,肾上腺皮质中的内皮细胞、肥大细胞、脂肪细胞和神经纤维可通过分别产生内皮素、5-羟色胺、瘦素和P物质调节醛固酮合成^[16]。因此,考虑到醛固酮主要在肾上腺皮质球状带合成,肾功能不全患者可能存在肾脏局部旁分泌受抑制,从而减少醛固酮逃逸的发生。

我们发现,逃逸组用药前立位及卧位血浆醛固酮水平显著低于非逃逸组,单因素 logistic 回归分析提示用药前血浆 ALD(立位)、ALD(卧位)水平与治疗后醛固酮逃逸的发生相关(分别为 $\beta = -0.063$, $OR = 0.938$, $P = 0.002$; $\beta = -0.060$, $OR = 0.942$, $P = 0.014$),多因素 logistic 回归分析表明用药前血浆醛固酮(立位)水平是治疗后发生醛固酮逃逸的独立危险因素($\beta = -0.053$, $OR = 0.949$, $P = 0.031$)。这些证据表明,用药前血浆醛固酮水平更低的PA患者经螺内酯治疗后发生醛固酮逃逸的可能性更大。因此,在临床工作中,对于血浆醛固酮水平较低者在予以螺内酯治疗后应嘱其定期复查。

甲状腺激素包括T₃、T₄,其产生和分泌由下丘脑促甲状腺素释放激素(TRH)调节,TRH刺激TSH的产生和分泌,而TSH负反馈调节甲状腺激素水平。多项研究结果证明,血清甲状腺激素及TSH水平是影响心血管疾病患者预后的重要危险因素^[28,29]。动物研究结果提示,甲状腺功能减退大鼠表现出低的血浆肾素、血管紧张素及醛固酮水平,纠正甲状腺功能减退后大鼠血浆肾素、血管紧张素及醛固酮水平升高^[30]。在临床试验中,甲状腺功能减退患者也表现出更低的血浆肾素、醛固酮水平^[31]。在肾上腺切除的甲功正常的大鼠体内,甲状腺激素和醛固酮注射均可促进肾钠排泄,且接受两者联合注射大鼠的肾钠排泄量明显高于比单独注射醛固酮大鼠^[32]。在蟾蜍的膀胱中,醛固酮和T₃以双向方式(诱导或抑制)调节许多蛋白质的基础合成速率^[33]。这些证据表明,血浆醛固酮水平不仅与甲状腺激素具有相关性,且两者间存在相互作用。在PA患者中,逃逸组和非逃逸组的血浆T₃、T₄及FT₃存在统计学差异,单因素 logistic 回归分析提示血浆T₃、FT₃、TSH水平与治疗后醛固酮逃逸的发生相关,多因素 logistic 回归分析提示血浆FT₃、TSH水平是治疗后发生醛固酮逃逸的独立危险因素。因此,确诊为PA的患者在予以螺内酯治疗前应密切关注血浆FT₃、TSH水平。

综上所述,部分PA患者在螺内酯治疗后出现醛固酮逃逸现象,用药前血浆醛固酮(立位)、FT₃、TSH水平是该现象的独立危险因素。而醛固酮逃逸可能进一步加剧患者的靶器官损伤,未来需考虑

使用醛固酮合酶抑制剂等直接抑制醛固酮生成的新化合物治疗PA。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Bian X, Xu J, Zhao H, et al. Zinc-Induced SUMOylation of dynamin-related protein 1 protects the heart against ischemia-reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1232146.
- [3] Xu Z, Yang J, Hu J, et al. Primary aldosteronism in patients in China with recently detected hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16):1913-1922.
- [4] Solanki P, Gwini SM, Libianto R, et al. Risky business: a single-centre cross-sectional analysis of calculated cardiovascular risk in patients with primary aldosteronism and essential hypertension [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11):e062406.
- [5] 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.
- [6] Mulatero P, Monticone S, Deinum J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10):1919-1928.
- [7] Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10):1929-1936.
- [8] McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators[J]. *Circulation*, 1999, 100(10):1056-1064.
- [9] Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3(9):486-492.
- [10] Otsuka H, Abe M, Kobayashi H. The effect of aldosterone on cardiorenal and metabolic systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):110.
- [11] Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, et al. Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage[J]. *Hypertension*, 2022, 79(9):1899-1911.

- [12] Parksook WW, Williams GH. Aldosterone and cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(1): 28-44.
- [13] Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(3): 209-216.
- [14] Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(9 Pt 1): 781-788.
- [15] Mogi M. Aldosterone breakthrough from a pharmacological perspective[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(6): 967-975.
- [16] Lopez AG, Louisset E, Lefebvre H. Aldosterone breakthrough as a clue to the physiological importance of paracrine regulation of aldosterone secretion[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(11): 1832-1834.
- [17] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 709-717.
- [18] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1309-1321.
- [19] Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(5): 539-545.
- [20] Wendler A, Albrecht C, Wehling M. Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited[J]. *Steroids*, 2012, 77(10): 1002-1006.
- [21] Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases[J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 585-610.
- [22] Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors—physiology and pathophysiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 110.
- [23] Munoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 110.
- [24] Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2) [J]. *Hypertension*, 2017, 69(1): 189-196.
- [25] Freeman MW, Bond M, Murphy B, et al. Results from a phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(1): 108-118.
- [26] Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(5): 395-405.
- [27] Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression[J]. *J Endocrinol*, 1981, 91(3): 457-465.
- [28] 白梦坡, 穆耶赛尔·麦麦提明, 刘惠娟, 等. 原发性高血压患者亚临床甲状腺功能减退与中心动脉压相关指标及脉搏波速度之间的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(4): 318-322.
- [29] 周博通, 杨宏辉, 刘莹莹, 等. 亚临床甲状腺功能减退症对冠心病患者药物球囊介入治疗的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(9): 706-710.
- [30] Park CW, Shin YS, Ahn SJ, et al. Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(9): 1799-1806.
- [31] Asmah BJ, Wan Nazaimoon WM, Norazmi K, et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases[J]. *Horm Metab Res*, 1997, 29(11): 580-583.
- [32] Diezi J, Nenniger M, Rossier BC. Inhibition of the antinatriuretic action of aldosterone by thyroid hormone in the rat[J]. *Pflugers Arch*, 1980, 385(1): 91-93.
- [33] Truscello A, Gaggeler HP, Rossier BC. Thyroid hormone antagonizes an aldosterone-induced protein: a candidate mediator for the late mineralocorticoid response[J]. *J Membr Biol*, 1986, 89(2): 173-183.

(收稿日期: 2023-08-24)