

# 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂维利西呱在心力衰竭治疗中的研究进展\*

赵焯焯<sup>1,2</sup> 彭杰成<sup>1</sup>

**[摘要]** 心力衰竭(heart failure, HF)是心血管疾病发展的终末结局和心血管疾病患者最主要的死亡原因。近年来,随着进一步的研究, HF 的治疗正在不断完善,然而 HF 患者的高住院率和高病死率在目前依旧是一大难题,其生活质量和预后仍处于较低水平。而维利西呱作为一种可溶性鸟苷酸环化酶激动剂,以其独特的作用机制和良好的安全性、耐受性为 HF 治疗提供了新思路,可谓潜力巨大。本文就维利西呱的作用通路、安全性、耐受性方面以及目前相关临床研究进展进行综述。

**[关键词]** 维利西呱;心力衰竭;可溶性鸟苷酸环化酶激动剂;一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷信号途径

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.004

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

## Clinical research progress of soluble guanylate cyclase stimulator Vericiguat in heart failure

ZHAO Yangyang<sup>1,2</sup> PENG Jiecheng<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Anqing First People's Hospital of Anhui Medical University, Anqing, Anhui, 246003, China; <sup>2</sup>The Fifth Clinical College of Anhui Medical University)

Corresponding author: PENG Jiecheng, E-mail: pengjiecheng@163.com

**Abstract** Heart failure(HF) is the final outcome of cardiovascular disease development and the main cause of death in patients with cardiovascular disease. In recent years, with further in-depth research, the treatment of HF is constantly improving. However, the high hospitalization rate and high mortality rate of HF patients are still a major problem, and their quality of life and prognosis are still at a low level. As a soluble guanylate cyclase stimulator, vericiguat provides new ideas for the treatment of HF with its unique mechanism of action, good safety and tolerability, which has great potential. In this paper, we reviewed the pathways, safety and tolerability of vericiguat and the current clinical research progress.

**Key words** vericiguat; heart failure; soluble guanylate cyclase stimulator; nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate signaling pathway

心力衰竭(心衰)是因心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和(或)射血功能受损,以呼吸困难、活动受限等为表现的一组综合征<sup>[1]</sup>。目前全球范围内有超过 6 000 万心衰患者<sup>[2]</sup>,其中我国约 1 210 万<sup>[3-4]</sup>。2022 年《AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》<sup>[5]</sup>对心衰治疗策略全面更新,针对射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF),建议在按需使用利尿剂的基础上,尽早启用“指南指导的药物治疗”(guideline-directed medical therapy, GDMT)即血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)/血管紧张

素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)、β 受体阻滞剂和盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)4 种药物的联合使用<sup>[6]</sup>;针对射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)则优先使用利尿剂减轻心衰症状,随后就其发病原因进一步诊治。在规范治疗基础上,推荐维利西呱这一通过刺激一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate, NO-sGC-cGMP)通路产生作用的新型心衰口服药物,用于治疗高风险 HFrEF 患者和心衰加重患者。

### 1 维利西呱在心衰中的作用通路

与传统心衰药物拮抗神经激素途径不同的是,维利西呱从 NO-sGC-cGMP 途径为心衰治疗提供

\*基金项目:安徽省卫生健康委项目(No:AHWJ2021b103)

<sup>1</sup>安徽医科大学附属安庆第一人民医院心内科(安徽安庆, 246003)<sup>2</sup>安徽医科大学第五临床医学院

通信作者:彭杰成, E-mail: pengjiecheng@163.com

新思路。

内源性 NO 在血管系统中由 L-精氨酸经内皮型一氧化氮合酶(eNOS)诱导合成。作为第 1 信使的 NO 迅速扩散进入血管平滑肌,与一种名为 sGC 的胞质异二聚蛋白相结合。该蛋白由  $\alpha$ 、 $\beta$  两个亚基组成, $\alpha$  亚基包含与 NO 结合的血红素基团, $\beta$  亚基则是由 GTP 生成 cGMP 的催化结构域<sup>[7]</sup>。NO 与血红素基团中的  $Fe^{2+}$  相结合后,促使 sGC 激活,使其进一步催化 GTP 转化为 cGMP。cGMP 作为第 2 信使,具有产生舒张血管、抑制血小板聚集、抑制平滑肌增殖,以及抗心脏重构、抗增生和抗炎症的作用<sup>[8]</sup>。在心衰患者中,因炎症增加、氧化应激反应发生和内皮功能障碍,机体产生大量活性氧,使 sGC 从天然含血红素的  $Fe^{2+}$  转为不含血红素的  $Fe^{3+}$ ,造成 NO 对其失去高亲和力<sup>[9]</sup>,NO 的生物利用度降低,NO-sGC-cGMP 通路受损,最终对心脏、血管以及肾脏产生不利影响,进一步加重心衰的发生。

维利西呱作为血红素依赖的 sGC 激动剂,通过 NO-sGC-cGMP 通路发挥作用,在心衰治疗中发挥独特作用:一方面,维利西呱对 NO 具有协同作用,可增加 NO-血红素基团两者的稳定性,使 sGC 对内源性 NO 的敏感性增强,加速通路发生<sup>[10]</sup>;另一方面,在心衰患者中,大量活性氧的产生使 sGC 不含血红素,与 NO 结合力较差,而维利西呱不依赖于 NO,可与 sGC 上其他位点结合,使下游 cGMP 生成增加<sup>[11]</sup>,产生抗心肌损害、抗心室重构、增强微循环和减少心衰发生及恶化的作用。

## 2 维利西呱在心衰中的临床研究

### 2.1 HF<sub>r</sub>EF

SOCARTES REDUCED 试验是一项多中心、随机双盲、安慰剂对照试验,收集 2013 年 11 月—2015 年 1 月左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<45\%$ 且利尿肽水平升高,包括窦性心律时 N 端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP) $\geq 1\ 000$  pg/mL 或 BNP $\geq 300$  ng/L,房颤时 NT-proBNP $\geq 1\ 600$  pg/mL 或 BNP $\geq 300$  pg/mL 的患者<sup>[12]</sup>,共纳入 456 例,将其分为维利西呱组(1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg)和安慰剂组共 5 组,随访至 2015 年 6 月,主要观察从基线到 12 周时 NT-proBNP 对数转化水平的变化<sup>[13]</sup>,次要评估维利西呱与主要终点的剂量-反应关系。试验结果提示,与安慰剂组相比,维利西呱组在主要结局上并没有显著差异。但值得关注的是,随着药物剂量的增加,NT-proBNP 下降越发显著( $P < 0.02$ )<sup>[14]</sup>,且高剂量组(5 mg 和 10 mg)发生心衰的病死率和住院率较安慰剂组明显降低<sup>[7]</sup>(维利西呱组 10 mg 11%, 5 mg 12.1%, 安慰剂组 19.6%),但这项试验并不能直接证明维利

西呱的安全性和有效性,对临床事件评估仍较弱。

由此,在上述试验基础上一项随机、平行、多中心、双盲、事件驱动的大型 III 期临床试验 VICTORIA 随之展开,共纳入 5 050 例 NYHA II ~ IV 级、LVEF $<45\%$ 、BNP $\geq 300$  ng/L 的慢性心衰恶化患者,要求其在标准治疗基础上加用维利西呱,从 2.5 mg QD 初始剂量至 10 mg QD 目标剂量,共随访 10.8 个月。该试验的主要目的是观察维利西呱在标准治疗背景下,在降低患者心血管死亡率或首次心衰住院复合时间方面是否较安慰剂更有优势<sup>[15]</sup>,次要目的是进一步证实维利西呱在临床的安全性和耐受性。最终研究显示,在主要终点事件发生率上维利西呱组显著降低,相对下降了 10% ( $HR = 0.90, 95\% CI 0.82 \sim 0.98, P = 0.02$ )<sup>[14]</sup>;在安全性方面,其他心衰药物常见的不良反应如症状性低血压、晕厥、贫血等,在此试验中均无明显统计学意义。将患者按照 NT-proBNP 水平进行亚组分析,Ezekowite 等<sup>[16]</sup>发现 NT-proBNP 四分位数与主要终点之间存在显著的相关性,具体而言,与安慰剂组相比,最高四分位数即 NT-proBNP  $> 5\ 314$  pg/mL 的患者其主要结局无显著差异,相反,3 个低四分位数组即 NT-proBNP  $\leq 1\ 556$  pg/mL、 $> 1\ 556 \sim 2\ 816$  pg/mL、 $> 2\ 816 \sim 5\ 314$  pg/mL 在主要终点事件上获益较大。Senni 等<sup>[17]</sup>证实上述结果,并进一步指出,对治疗无效患者目前无法明确识别判定 NT-proBNP 临界值。尽管 VICTORIA 试验在一定程度上体现维利西呱在临床事件中的安全性和有效性,进一步完善 SOCARTES REDUCED 试验,但是该试验中招募较多心衰高危患者,更具代表性,然而维利西呱在高危患者终点事件结局中并没有显示出明显的优势作用<sup>[18]</sup>,因此,该试验的结果目前并不能完全确切地推广至心脏高风险的慢性心衰人群中。

### 2.2 HF<sub>p</sub>EF

相较于 HF<sub>r</sub>EF 研究的不断完善,HF<sub>p</sub>EF 的研究相对欠成熟<sup>[19]</sup>。SOCRATES-PRESERVED 试验是一项 II b 期前瞻性、随机对照试验,共选取 477 例 EF $\geq 45\%$ 患者,要求其每天接受维利西呱 1.25 mg 或 2.5 mg 固定剂量,或从 2.5 mg 起始剂量逐渐增量至 5 mg 或 10 mg,主要观察 12 周后 NT-proBNP 与左心房容积(left atrial volume, LAV)的相关性以及 LAV 较基线的变化<sup>[20]</sup>;探究性疗效终点则是通过健康生活评价表来评估患者的健康状况。研究结果提示,与安慰剂组相比,主要结局上维利西呱组无统计学意义,但是令人欣喜的是,KCCQ 以及 EQ-5D 测量表提示,HF<sub>p</sub>EF 患者生活质量有所改善<sup>[21]</sup>。因此,进一步探究维利西呱在 HF<sub>p</sub>EF 患者中的影响是十分有意义的,可能需要更多样本量,或是更长的随访时间。然而在 VI-

TALITY-HFpEF 试验中指出,高剂量组并不会明显改善患者现存生活质量( $P > 0.05$ )<sup>[22]</sup>。目前维利西呱在 HFpEF 患者中的作用效果仍待思考,以上试验似乎有一定的前景,但是对试验主要终点事件如 NT-proBNP 水平是否下降、是否能降低住院率等事件仍无法明确。总之,对于维利西呱在 HFpEF 患者中的使用,相关临床证据十分有限,需要更多的研究进一步证实。

### 3 维利西呱的优势及安全性

#### 3.1 与传统心衰药物相比的优势

目前传统心衰药物即 ACEI/ARB、 $\beta$  受体阻滞剂、螺内酯等利尿剂对肾功能不全患者的使用依旧局限。临床研究显示<sup>[23-25]</sup>,传统心衰药物对于估测肾小球滤过率(eGFR)在  $30 \sim 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  患者有显著效果,但是对于  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  患者仍需考量,同时其长期使用会导致肌酐升高、肾脏灌注不足,甚至最终走向治疗中断,对心衰患者病情及预后产生不利影响。sGC 激动剂维利西呱可直接增加 cGMP,其主要代谢途径是通过尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶(uridine Diphosphate-glucuronosyltransferase, UGT)1A9 和 1A1 进行葡萄糖醛酸化<sup>[26-27]</sup>,不受肾功能影响,在肾脏保护方面明显优于传统心衰药物。此优势在 VICTORIA 试验<sup>[15]</sup>中进一步证实。该试验纳入了  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的患者,结果提示,与安慰剂相比,维利西呱在  $\text{eGFR} 15 \sim 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  和  $> 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  中虽然没有显著益处,但是令人振奋的是,基线 eGFR 水平并不会影响患者心血管死亡和心衰住院复合终点( $P = 0.17$ ),即不会进一步恶化心衰患者病情及预后。因此,相较于传统心衰药物,维利西呱在肾脏保护方面具有较显著的优势,然而,对于  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  患者是否可以在接受标准心衰药物治疗基础上加用维利西呱仍需进一步探究<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 安全性和耐受性

与其他心衰药物相比,维利西呱每天只需口服 1 次,耐受性好,对血流动力学影响最小<sup>[29]</sup>;同时不会引起肾功能改变或电解质紊乱,不需要常规频繁实验室检测或药物治疗监测,具有良好的安全性<sup>[30]</sup>。除 VICTORIA 试验中涉及的不良反外,其他并发症如急性肾损伤、消化道出血等亦无统计学意义<sup>[31]</sup>。一项有关维利西呱安全性的试验在德国进行,该研究选择无心血管疾病患者,按照 1.25、2.5、5、7.5、10 mg 剂量分组,研究结果表明,随着浓度的上升,受试者血药浓度-时间 AUC 并未随之上升,即结果未呈正比,证明了维利西呱的安全性<sup>[32]</sup>。

### 4 小结与展望

过去几年大量的研究聚焦于 sGC,人们对 NO-sGC-cGMP 通路有了更深刻的认识,也为心衰治疗提供了更多的药物选择。对于 HFpEF 而言,其主要病理过程是由于心肌细胞的损伤和拉伸,造成左心室增大,并促进了神经激素系统的激活,从而发生水钠潴留、全身血管收缩和心脏重塑,进一步导致了心肌细胞的损伤和心脏收缩功能的下降;其治疗主要是干扰异常的神经激素系统或是激活有益神经传导通路。与之相对的是,HFpEF 则是综合因素作用的结果,其主要病理过程是全身性炎症、心外膜组织堆积、心肌纤维化和血管僵硬,还包括神经内分泌过度激活等,其治疗需综合考虑多方面因素<sup>[33]</sup>。维利西呱作为一种新型的心衰靶向药物,通过激活 NO-sGC-cGMP 通路,产生舒张血管、改善心脏重构的作用。维利西呱可对 HFpEF 患者产生较为显著的作用,而对 HFpEF 患者则仍需考量,究其原因可能与不同心衰发生机制有一定关联,但仍需进一步探索验证。

2021 年 1 月 19 日,维利西呱由美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,主要用于降低因心衰住院或需门诊静脉利尿剂治疗的 LVEF  $< 45\%$  的慢性心衰成人患者,而在中国则是以“临床急需短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病”正式纳入审评<sup>[34]</sup>。在此之后,大量临床试验不断证实完善了维利西呱的安全性和耐受性。但是就目前而言,维利西呱在治疗心衰方面依旧是二线用药,对于维利西呱能否改善病死率<sup>[35]</sup>,尚缺乏相关研究数据。除此之外,未来的研究甚至可以进一步探究维利西呱与沙库巴曲缬沙坦或 SGLT2i 联合使用效果,在 HFpEF 中的研究更会是一大突破点。总体而言,维利西呱为心血管疾病治疗带来了新的研究方向,具有广阔的发展空间,但仍需要对其不断深入探究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JJ. Heart failure with reduced ejection fraction: a review[J]. JAMA, 2020, 324(5): 488-504.
- [2] Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1211-1259.
- [3] Wang H, Chai K, Du M, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in china: a national population-based analysis [J]. Circ Heart Fail, 2021, 14(10): e8406.
- [4] 王华,刘宇佳,杨杰孚.心力衰竭流行病学[J].临床心血管病杂志,2023,39(4):243-247.



- [5] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure; Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [6] 葛均波, 霍勇, 杨杰孚, 等. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(8): 769-781.
- [7] Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, et al. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243: 225-247.
- [8] Shattuck Lecture MF. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(19): 2003-2011.
- [9] Gheorghide M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 123-134.
- [10] Sciatti E, Dallapellegrina L, Metra M, et al. New drugs for the treatment of chronic heart failure with a reduced ejection fraction: What the future may hold [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2019, 20(10): 650-659.
- [11] 李柏红, 施恒荷, 刘斌. 新型抗心力衰竭药物的研究进展 [J]. *中国医药*, 2021, 16(1): 142-144.
- [12] 皮淑芳, 丁冉, 赵云, 等. 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂维利西呱的研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2021, 42(4): 237-240.
- [13] Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(21): 2251-2262.
- [14] Gonzalez-Juanatey JR, Anguita-Sanchez M, Bayes-Genis A, et al. Vericiguat in heart failure: From scientific evidence to clinical practice [J]. *Rev ClinEsp (Barc)*, 2022, 222(6): 359-369.
- [15] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1883-1893.
- [16] Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(11): 931-939.
- [17] Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(6): 3791-3803.
- [18] Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(4): 527-537.
- [19] 张班, 刘晓刚, 胡立群. 射血分数保留的心力衰竭研究新进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(4): 271-275.
- [20] Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. Rationale and design of the soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure studies (SOCRATES) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(9): 1026-1038.
- [21] Pieske B, Maggioni AP, Lam C, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15): 1119-1127.
- [22] Butler J, Lam C, Anstrom KJ, et al. Rationale and design of the VITALITY-HFpEF Trial [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(5): e5998.
- [23] Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF) [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(4): 310-318.
- [24] Anand IS, Bishu K, Rector TS, et al. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure [J]. *Circulation*, 2009, 120(16): 1577-1584.
- [25] Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1): 151-156.
- [26] Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12): 5146-5161.
- [27] Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug-drug interaction profile of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator: results from preclinical and phase I healthy volunteer studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(11): 1407-1418.
- [28] 陈晨, 刘怿晗, 罗敏, 等. 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂维利西呱在心力衰竭领域的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(3): 333-337.
- [29] Kassis-George H, Verlinden NJ, Fu S, et al. Vericiguat in heart failure with a reduced ejection fraction: patient selection and special considerations [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2022, 18: 315-322.

• 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<sup>1</sup> 郑绍莹<sup>1</sup> 张雯<sup>1</sup> 易春秀<sup>1</sup> 李雪<sup>1</sup> 赵雅静<sup>1</sup>

**[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(T<sub>3</sub>)、甲状腺素(T<sub>4</sub>)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)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)、T<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>、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)、FT<sub>3</sub>、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)、FT<sub>3</sub>、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)

<sup>1</sup>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)