

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.021

培哚普利联合螺内酯治疗非腺瘤型原发性醛固酮增多症的 临床疗效研究*

王 芳 任汉强 沈晓波 马 铭 万 欢

(江汉大学附属医院内分泌科 湖北 武汉 430015)

摘要 目的:研究培哚普利联合螺内酯治疗非腺瘤型原发性醛固酮增多症患者的临床效果及安全性。**方法:**选取在我院进行诊治的 62 例非腺瘤型原发性醛固酮增多症患者并将其随机分为对照组和观察组,每组 31 例。对照组患者在常规治疗方案的基础上给予 20 mg 螺内酯口服,一天 3 次;观察组患者在对照组的基础上加用 4 mg 培哚普利口服,一天 1 次。所有患者均治疗 3 个月,观察和比较两组的临床疗效,治疗前后血压、心功能、血钾、6 分钟步行试验结果的变化。**结果:**(1)治疗后,对照组临床总有效率为 74.2%(23/31),较观察组[93.5%(29/31)]显著降低($P<0.05$);(2)治疗后,两组患者收缩压和舒张压、LVESD(左室收缩末期内径)、LVEDD(左室舒张末期内径)均显著低于治疗前($P<0.05$),而 LVEF(左室射血分数)、血清钾浓度、6 分钟步行距离均显著高于治疗前($P<0.05$),且观察组患者收缩压和舒张压、LVEDD、LVESD 均明显低于对照组,而 LVEF、血清钾浓度、6 分钟步行距离均显著高于对照组($P<0.05$);(3)治疗过程中,对照组患者不良反应发生率为 6.5%(2/31),观察组为 12.9%(4/31),两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**培哚普利联合螺内酯治疗非腺瘤型原发性醛固酮增多症患者可显著提高其临床疗效,改善患者心功能,并有效降低血压,且安全性高。

关键词:非腺瘤型原发性醛固酮增多症;培哚普利;螺内酯;联合用药

中图分类号:R544 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)07-1302-04

A Study on the Clinical Efficacy of Perindopril Combined with Spironolactone in the Treatment of Patients with Non--adenoma Type Primary Aldosterone*

WANG Fang, REN Han-qiang, SHEN Xiao-bo, MA Ming, WAN Huan

(Endocrinology, Affiliated Hospital of Jianghan University, Wuhan, Hubei, 430015, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical efficacy and security of perindopril combined with spironolactone in the treatment of patients with non--adenoma type primary aldosterone. **Methods:** 62 patients with non--adenoma type primary aldosterone in our hospital were selected and randomly divided into the control group and the observation group with 31 cases in each group. The control group was given 20mg spironolactone orally on the basis of conventional treatment, 3 times a day; while the observation group was additionally given 4mg perindopril orally on the basis of control group, 1 times 1 day. All patients were treated for 3 months, the clinical efficacy, and the changes of blood pressure, heart function, blood potassium and the 6 minute walking test before and after treatment were observed and compared two groups. **Results:** (1)After treatment, the total clinical effective rate of control group was 74.2%(23/31), which was significantly lower than that of the observation group [93.5%(29/31)]($P<0.05$); (2) After treatment, the systolic and diastolic blood pressure, LVEDD, LVESD were significantly lower than before treatment($P<0.05$), and the LVEF, serum potassium concentration, 6 minute walking test were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the systolic and diastolic blood pressure, LVEDD, LVESD of observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), and the LVEF, serum potassium concentration, 6 minute walking test were significantly higher than those of the control group($P<0.05$); (3)During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control group and observation group was 6.5%(2/31) and 12.9%(4/31), no significant difference was found between two groups($P>0.05$). **Conclusion:** Perindopril combined with spironolactone can significantly improve the clinical efficacy in the treatment of patients with non-adenoma type primary aldosterone, it improve the heart function of patients, and effectively reduce blood pressure with high safety.

Key words: Non-adenoma type primary aldosterone; Perindopril; Spironolactone; Drug combination

Chinese Library Classification(CLC): R544 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)07-1302-04

* 基金项目:湖北省自然科学基金青年基金项目(2015CFA120)

作者简介:王芳(1976-),本科,主治医师,研究方向:糖尿病、肥胖症、甲状腺疾病、痛风,

E-mail: wangfang192030@163.com, 电话: 15327257212

(收稿日期:2017-07-16 接受日期:2017-08-11)

前言

醛固酮增多症是以高血压、低血钾为主要临床表现的疾病,患者由于肿瘤、肾上腺增生等造成体内醛固酮分泌增多,从而导致潴钠排钾,扩张的体液容量对肾素-血管紧张素的系统活性产生了抑制。不论是何种病因或类型的原发性醛固酮增多症,均是由于醛固酮分泌过多所造成,其是心力衰竭、肾功能损伤等疾病的重要危险因素,对于患者心、肾等高血压靶器官的损害也更为严重^[1-3]。对于非腺瘤型原发性醛固酮增多症患者,手术治疗方案不能得到满意的疗效,多采用药物治疗。培哚普利是用于治疗高血压等疾病的血管紧张素转换酶抑制剂,螺内酯是一种可以竞争性抑制醛固酮的利尿药。本研究主要探讨了培哚普利联合螺内酯治疗非腺瘤型原发性醛固酮增多症患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 2 月至 2016 年 11 月在我院进行诊治的 62 例非腺瘤型原发性醛固酮增多症患者,随机分为对照组和观察组,每组 31 例。对照组中,14 例为男性,17 例为女性;年龄 46-77 岁,平均年龄 61.2 ± 7.2 岁;心功能:14 例为 II 级,17 例为 III 级。观察组中,13 例为男性,1 例为女性;年龄 44-78 岁,平均年龄 62.3 ± 7.9 岁;心功能:13 例为 II 级,18 例为 III 级。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 病例选取标准

(1) 患者经临床综合检查均符合非腺瘤型原发性醛固酮增多症诊断标准^[4];(2)对本次研究中应用的药物无明显存在的禁忌症;(3)参与本次治疗前 2 周内未服用其他功效类似的药物;(4)同意治疗方法并签署知情同意书。

1.3 病例排除标准

(1)存在醛固酮瘤、肾上腺皮质瘤或卵巢肿瘤等;(2)合并严重心力衰竭、严重低血压或严重肝肾功能不全者;(3)存在精神

障碍类疾病不能配合研究者。

1.4 治疗方法

根据患者的自身情况给予具体的治疗方案,包括纠正酸碱平衡、强心、利尿、低盐低脂饮食等常规治疗。对照组患者在常规治疗的基础上给予 20 mg 螺内酯口服,一天 3 次;观察组在对照组的基础上加用 4 mg 培哚普利口服,一天 1 次。所有患者均治疗 3 个月。

1.5 评价指标

1.5.1 临床疗效 (1)治愈:患者血压降至正常水平,且降低幅度收缩压在 10 mmHg 以上,舒张压在 20 mmHg 以上,患者低血钾、碱中毒、抽搐等症状基本消失;(2)显效:患者收缩压降至正常水平,舒张压未到正常但降低水平不少于 10 mmHg,临床症状均得到明显改善;(3)有效:患者舒张压虽已至正常水平,但幅度不足 10 mmHg,或患者收缩压下降水平超过 30 mmHg,临床症状和体征有所缓解;(4)无效:患者症状无变化甚至加重或血压改善不明显^[5]。

1.5.2 其他指标 对两组患者治疗前后血压、心功能指标[包括 LVEF(左室射血分数)、LVESD(左室收缩末期内径)、LVEDD(左室舒张末期内径)]、血清钾浓度、6 分钟步行试验进行测定和比较。

1.5.3 不良反应 观察并统计治疗中患者出现的相关不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

数据分析使用 SPSS 17.0 数据包,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, χ^2 检验分析计数资料,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

对照组有效 23 例,总有效率为 74.2%(23/31),观察组有效 29 例,总有效率为 93.5%(29/31),显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较【例(%)】

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between the two groups[n(%)]

Group	Nnt	Well-healed	Positive-effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group	31	1(3.2)	12(38.7)	10(32.3)	8(25.8)	23(74.2)
Observation group	31	4(12.9)	14(45.2)	11(35.5)	2(6.5)	29(93.5)
P	-	-	-	-	-	<0.05

2.2 两组治疗前后各项指标的比较

治疗后,两组患者收缩压和舒张压、LVEDD、LVESD 均显著低于治疗前($P<0.05$),而 LVEF、血清钾浓度、6 分钟步行距离均显著高于治疗前 ($P<0.05$),且观察组患者收缩压和舒张压、LVEDD、LVESD 均明显低于对照组,而 LVEF、血清钾浓度、6 分钟步行距离均显著高于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组不良反应发生情况的比较

治疗过程中,对照组患者发生不良反应 2 例(恶心 2 例),不良反应发生率为 6.5%(2/31);观察组患者发生不良反应 4 例(恶心 1 例、干咳 2 例、皮疹 1 例),不良反应发生率为 12.9%(4/31),

两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

原发性醛固酮增多症患者可发生高血压、神经肌肉功能障碍、心肾功能异常等症状,以高血压为最早出现的症状,大多数的患者血压大幅度增高(非恶性高血压),即使使用含利尿剂在内的几种高血压药物治疗方案仍不能取得理想的降血压效果;神经肌肉功能障碍中最为常见的是肌无力和周期性麻痹,还有肢端麻木和手足搐搦^[6]。目前的临床研究表明原发性醛固酮增多症是引起继发性高血压的最常见病因,而在原发性醛固酮增

表 2 两组患者治疗前后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the various indicators between two groups of patients before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Project	Control group		Observation group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Systolic pressure(mmHg)	170.3± 18.9	149.2± 15.6*	171.2± 16.4	133.5± 137.1*#
Diastolic pressure(mmHg)	107.8± 11.4	96.2± 9.6*	107.1± 11.8	88.5± 8.2*#
LVEDD(mm)	51.8± 5.7	47.5± 4.9*	52.4± 6.0	42.1± 4.2*#
LVESD(mm)	50.1± 5.3	45.7± 4.8*	50.5± 5.1	39.3± 3.9*#
LVEF(%)	36.1± 4.6	41.4± 4.8*	36.3± 4.9	49.8± 5.5*#
Serum potassium(mmol/L)	3.41± 0.5	3.81± 0.6*	3.44± 0.6	4.10± 0.7*#
6-minute walking test(m)	369.3± 52.5	447.7± 61.2*	368.5± 49.8	489.1± 69.5*#

Note: Compared with the same group before treatment, *P<0.05; Compared with control group, #P<0.05.

多症的治疗中,尚缺少对患者预后能够产生明显影响的药物,常规的降压疗法对于此种类型的高血压治疗效果并不太理想^[8,9]。多数非腺瘤型原发性醛固酮增多症患者为特发性醛固酮增多症,是原发性醛固酮增多症的亚型之一,少数为原发性肾上腺皮质增生。特发性醛固酮增多症是原症第二多见的一种类型,多数特发性醛固酮增多症患者系双侧肾上腺弥漫性增生,部分患者伴结节,近年来随着诊疗水平的不断提高,应用体位试验、影像学等综合检查技术,其发病率也在逐渐上升。关于特发性醛固酮增多症的病因尚无定论,大部分研究者认为病因不在肾上腺,也有研究者认为位于中枢神经系统的某种激素是其主要病因^[10]。对于非腺瘤型醛固酮增多症患者,手术治疗效果不明显,行大部分肾上腺切除手术不能达到较为理想的治疗效果,也有部分研究显示手术治疗可以减少该病的复发或推迟复发的时间,因此多主张使用药物治疗,但目前尚无疗效确切、预后改善明显的药物治疗。相关研究推荐采用醛固酮受体拮抗剂联合钙通道阻药物进行治疗,但是至今仍缺乏普遍性的使用经验^[11-13]。药物治疗以纠正低血钾、改善血压、逆转左心室结构和改变心肌纹理、提高生活质量为目标^[14]。

培哚普利是一种前体药物,口服进入机体产生水解反应,转化为具有生物活性的培哚普利拉,但是母体活性较小。培哚普利发生水解反应的主要场所是肝脏,少部分发生在血浆和小肠壁,其生物利用度在 65%以上,口服 4 mg 后峰时间在 0.4 h 左右,药物分布迅速、广泛,半衰期较长,一日只需服用 1 次。培哚普利是一种较强的血管紧张素转换酶抑制剂,具有强效性和长效性,血管紧张素转换酶能够转换血管紧张素成为血管紧张素 II,动物试验模型显示后者不仅可以收缩血管,还可以抑制血管生成,限制血管内皮生长因子的生成,且能够对肾上腺皮质进行刺激而分泌醛固酮。因此,通过抑制血管紧张素转化酶而使血浆中的血管紧张素 II 减少,引起血浆肾素活动增加,培哚普利可以减少醛固酮的分泌,长期服用后机体总外周动脉阻力降低,血压降低,可用于治疗各种程度的高血压且不产生耐药性。相比与同类型药物,培哚普利具有作用缓和、少发血压突降现象等优点。另外,培哚普利还可以降低左室和右室的充盈压,增加患者心输出量,提高运动耐力。使用培哚普利与利尿剂联用时,对于血容量或盐量减少的患者,开始使用血管紧张素转化酶抑制剂治疗时有出血压过度下降的可能性。因此,使用时应从小剂量开始,适应后逐渐增加用量,或者在开始使用培

哚普利进行治疗前先停用利尿剂,补充血容量及盐量以减少低血压发生的可能性,并在治疗过程中监测肾功能^[15-17]。

螺内酯是一种人工合成的甾体化合物,其结构与醛固酮相似,是醛固酮的竞争性抑制剂,是目前临床中常用的治疗原发性醛固酮增多症的药物,对肾小管以外的醛固酮靶器官也有一定的作用。由于该药仅对远曲小管和集合管作用,利尿作用相对较弱,但联合其他降压药应用可以达到良好的降压、利尿效果,因其作用特点是阻断 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 和 $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交换,使 K^+ 排泄减少,所以可以预防低钾血症。另外,螺内酯可以改善患者的血管内皮功能,增加内皮一氧化氮的合成^[18,19]。有研究显示应用螺内酯治疗的特发性醛固酮增多症患者血压明显的降低,而心脏超声相关指标表明患者的心肌肥厚情况得到了明显的改善,但是心室内径无明显变化,这说明心室内径的增加可能和血流动力学负荷增加有关,而心肌厚度的改变和醛固酮具有更大的作用关联性,最终的分析表明心室厚度的改变程度与醛固酮水平改变关系显著^[20,21]。

在次研究中,常规治疗方案的基础上给予螺内酯联合培哚普利治疗的患者总有效率 93.5%,明显高于常规治疗方案的基础上给予螺内酯治疗的患者(74.2%),且血压水平、血钾水平均也明显更优,说明联合用药可以起到协同降压的作用,对于临床症状和体征的改善效果也更加明显,总体疗效更加显著;另外,常规治疗方案的基础上给予螺内酯联合培哚普利治疗的患者治疗后的功能指标(LVEF、LVESD、LVEDD)以及 6 分钟步行试验结果也均优于常规治疗方案的基础上给予螺内酯治疗的患者,说明单用螺内酯进行治疗虽然也可使患者的血压、心功能等指标得到一定的改善,但是效果一般,而在螺内酯治疗的基础上加用培哚普利明显提高了患者的治疗效果,可以提高运动耐力,降低心脏负荷,改善心功能,发挥协同降压的作用。而且两组之间不良反应发生率差异无统计学意义,说明联合用药无明显增加的、严重的不良反应发生,安全性良好。

综上所述,培哚普利联合螺内酯治疗非腺瘤型原发性醛固酮增多症患者可显著提高其临床疗效,改善患者心功能,并有效降低血压,且安全性高。

参考文献(References)

- [1] 张弘,谷卫,贾敏月,等.原发性醛固酮增多症遗传学研究进展[J].浙江大学学报(医学版),2014,43(5): 612-618
Zhang Hong, Gu Wei, Jia Min-yue, et al. Advances in genetic studies

- of primary aldosteronism [J]. Journal of Zhejiang University(medical edition), 2014, 43(5): 612-618
- [2] David Weiner. Endocrine and Hypertensive Disorders of Potassium Regulation: Primary Aldosteronism [J]. Semin Nephrol, 2013, 33(3): 265-276
- [3] Andrew S P, Mark G, Morris J B. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2015, 22(3): 150-156
- [4] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 188-195
Chinese medical association endocrinology section adrenal group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of primary aldosteronism[J]. Chinese journal of endocrinology and metabolism, 2016, 32(3): 188-195
- [5] 陈凯,蔡恩照,徐海燕,等. 贝那普利联合螺内酯对非腺瘤型原发性醛固酮增多症的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(19): 1738-1741
Chen Kai, Cai En-zhao, Xu Hai-yan, et al. Clinical trial of benazepril combined with spironolactone in the treatment of non-adenoma type primary aldosterone [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32 (19): 1738-1741
- [6] Wei-guo Chen, Ting-ting Zhou, Peng Zhou, et al. Aldosterone to renin ratio acts as the predictor distinguishing the primary aldosteronism from chronic kidney disease [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 6901-6909
- [7] 周宇清,黄淑玲,麦敏,等. 640 例高血压患者中原发性醛固酮增多症患病率及临床特点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(7): 722-725
Zhou Yu-qing, Huang Shu-ling, Mai Min, et al. Prevalence and clinical features of primary aldosteronism in 640 patients with hypertension[J]. Chin J Arterioscler, 2015, 23(7): 722-725
- [8] Wiebke Arlt, Katharina Lang, Alice Sitch, et al. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism[J]. JCI Insight, 2017, 2(8): e93136
- [9] Turchi F, Ronconi V, Tizio V, et al. Primary aldosteronism and essential hypertension: assessment of cardiovascular risk at diagnosis and after treatment[J]. Nutr Metab Cardiovasc, 2014, 24(5): 476-482
- [10] 李月明,裴顺祥. 特发性醛固酮增多症的诊治进展[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(9): 97-100
Li Yue-ming, Pei Shun-xiang. Advances in the diagnosis and treatment of idiopathic aldosteronism [J]. Clinical misdiagnosis and mis-therapy, 2012, 25(9): 97-100
- [11] Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism-the Japan Endocrine Society 2009[J]. Endocr J, 2011, 58(9): 711-721
- [12] 梁霞,王小静,余文珮,等. 原发性醛固酮增多症诊断切点的研究及临床应用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(11): 1146-1149
Liang Xia, Wang Xiao-jing, Yu Wen-pei, et al. Determination of optimal cut-off point for primary aldosteronism and its diagnostic value in clinical practice[J]. J Third Mil Med Univ, 2015, 37(11): 1146-1149
- [13] Robert Holaj, Jan Rosa, Tomas Zelinka, et al. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness[J]. J Hypertens, 2015, 33(3): 874-882
- [14] 郑爱东,祁建成,万镇,等. 贝那普利联合螺内酯治疗非腺瘤型原发性醛固酮增多症的疗效 [J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(6): 657-659
Zheng Ai-dong, Qi Jian-cheng, Wan Zhen, et al. Therapeutic effects of benazepril combined spironolactone on non-adenoma primary aldosteronism[J]. Chin J Cardiovasc Rehab Med, 2014, 23(6): 657-659
- [15] 金桂兰,彭官良,谭建玲,等. 培哚普利治疗高血压的临床疗效及安全性系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(6): 515-519
Jin Gui-lan, Peng Guan-liang, Tan Jian-ling, et al. Clinical efficacy and safety of perindopril for hypertension: a systemic evaluation[J]. Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of China, 2014, 14 (6): 515-519
- [16] Sandeep B, Chauhan, D. Ramesh, et al, Blood pressure control and acceptability of Perindopril and its fixed dose combinations with Amlodipine or Indapamide, in younger patients with hypertension [J]. Indian Heart J, 2014, 66(6): 635-639
- [17] 王雪胜,段蕴. 培哚普利的临床研究进展 [J]. 实用全科医学, 2004, 2(2): 178-179
Wang Xue-sheng, Duan Yun. Progress in clinical research of Perindopril[J]. Practical General Medicine, 2004, 2(2): 178-179
- [18] Bryan Williams, Thomas MacDonald, Steve Morant, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial [J]. Lancet, 2015, 21(386): 2059-2068
- [19] 王万民. 贝那普利联合螺内酯治疗原发性醛固酮增多症患者高血压的临床疗效[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(7): 711-714
Wang Wan-min. Clinical efficacy of benazepril therapy combined with spironolactone in the treatment of primary aldosteronism in patients with essential hypertension [J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2015, 17(7): 711-714
- [20] 叶菲,汤正义,吴景程,等. 特发性醛固酮增多症心肌重构与螺内酯治疗[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(7): 697-700
Ye Fei, Tang Zheng-yi, Wu Jing-cheng, et al. Cardiac structural changes in idiopathic hyperaldosteronism and treatment with spironolactone[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2011, 32(7): 697-700
- [21] J Vaclavik, R Sedlak, J Jarkovsky, et al. Effect of Spironolactone in resistant arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial(aspirant-ext)[J]. Medicine, 2014, 93(27): 284