

## 编者按

原发性醛固酮增多症(简称原醛症)是继发性高血压的主要病因,在高血压患者中的患病率为 5%~10%,在难治性高血压中患病率高达 20% 左右。研究发现原醛症患者发生心脑血管靶器官损害和代谢异常的风险显著高于原发性高血压患者,因此加强筛查、精准诊断和规范治疗至关重要。但目前对于原醛症病理生理学机制的认识还不够深入,对于在高血压患者中筛查该病的意识还有待提高;且由于该病的诊断流程较为复杂,在筛查、确诊、分型和治疗等环节均存在诸多难点,导致目前原醛症筛查和诊断率远低于实际水平。为进一步提高对原醛症的认识,规范对该病的筛查和诊治,本期立足原醛症的学科前沿,聚焦目前该病发病机制和诊疗的热点及难点,由四川大学华西医院内分泌代谢科任艳教授主持,邀请全国内分泌代谢领域专家学者撰写专题文章进行探讨,为原醛症的诊疗和科研工作提供参考。

# 原发性醛固酮增多症的非手术治疗进展

徐媛媛,蒋翠萍,鹿斌

复旦大学附属华东医院,上海 200040

**【摘要】** 原发性醛固酮增多症(PA)是继发性高血压最常见的类型,由于其心脑血管等并发症发病率高,所以早期识别非常重要。单侧 PA 首选手术治疗,双侧 PA 首选盐皮质激素受体拮抗剂治疗。目前中国最常用的治疗药物是螺内酯,由于其男性乳房发育等副作用导致患者依从性差,疗效受限,对于血压、血钾控制不佳的 PA 患者,可以联合上皮钠通道抑制剂、钙通道阻滞剂等治疗,非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂、醛固酮合成酶抑制剂等新药对 PA 患者的疗效需要更多研究进一步证实。家族遗传性 PA 发病机制涉及多种基因突变,家族性醛固酮增多症(FH)I 型可以通过糖皮质激素治疗,FH-III 可以通过大环内酯类药物治疗,FH-IV 可以通过钙通道阻滞剂治疗。随着二代测序等技术出现,发现了醛固酮腺瘤患者编码细胞膜离子通道或离子泵中不同的一些基因突变,为 PA 患者未来可能的治疗提供了新视角。

**【关键词】** 原发性醛固酮增多症;盐皮质激素受体拮抗剂;醛固酮合成酶抑制剂;治疗

**【中图分类号】** R586.2<sup>+</sup>4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0001-06

**Progress in non-surgical treatment of primary aldosteronism** XU Yuan-yuan, JIANG Cui-ping, LU Bin *Department of Endocrinology, East China Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China*

**【Corresponding author】**

**【Abstract】** Primary aldosteronism (PA) is the most common type of secondary hypertension. Due to its high incidence of heart, brain, kidney and other complications, early identification is very important. Surgical treatment is the preferred treatment for unilateral PA, while mineralocorticoid receptor antagonists are the preferred treatment for bilateral PA. Currently, the most commonly used therapeutic drug in China is spironolactone. The side effects such as gynecomastia lead to poor patient compliance and limited efficacy. For PA patients with poor control of blood pressure and potassium, combination of epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors and calcium channel blockers can be used. The efficacy of new drugs such as nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists and aldosterone synthase inhibitors needs further research in the treatment of PA patients. The pathogenesis of familial hyperaldosteronism involves multiple gene mutations. Familial aldosteronism type I (FH-I) can be treated with glucocorticoids, FH-III can be treated with macrolides and FH-IV can be treated with calcium channel blockers. With the emergence of second-generation sequencing and other technologies, different gene mutations encoding cell membrane ion channels or ion pumps have been discovered. These drugs provide a new perspective for possible future treatments of PA.

**【Key words】** Primary aldosteronism; Mineralocorticoid receptor antagonists; Aldosterone synthase inhibitors; Treatment

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)是一种内分泌性继发性高血压最常见的病因,以不受容量及钠负荷抑制的醛固酮自主分泌增多

为主要特征,临床表现为高血压伴或不伴低血钾,与原发性高血压患者相比,PA 患者的心、脑、肾脏等靶器官损伤及糖脂代谢异常的发生率更高<sup>[1]</sup>。PAPY 研究<sup>[2]</sup>是第一个使用严格方法诊断 PA 的大型前瞻性调查,发现高血压患者连续新诊断 PA 的发生率为 11.2%。临床怀疑 PA 的患者通过醛固酮/肾素比值(aldosterone-renin ratio, ARR)检测筛查,筛查阳性患者通过确诊试验等明确诊断,如有

**【基金项目】**上海市卫健委学科带头人人才项目(编号:2022XD020)

**【通讯作者简介】**鹿斌,男,博士,主任医师,博士生导师。上海市卫健委卫生健康学科带头人,上海市糖尿病学会神经病变学组组长。主要研究方向:糖尿病神经病变。

手术意愿可完善肾上腺影像学、肾上腺静脉采血(AVS)、液相色谱质谱检测类固醇激素、 $^{68}\text{Ga}$  标记趋化因子受体 4(CXCR4)PET/CT 等检查来进一步明确单侧或双侧病变。

对有优势分泌的 PA 可首选手术治疗,无优势分泌患者首选药物治疗。近年随着对 PA 发病机制的研究进展,发现了 PA 不同的组织病理学表现,同时还发现了 PA 发病有关的胚系突变及体细胞突变,编码细胞膜离子通道或离子泵的一些基因突变可能是 PA 组织病理改变存在异质性的原因所在<sup>[3]</sup>,这些发现为 PA 的治疗提供了进一步的依据。

绝大多数 PA 患者会接受药物治疗而不是手术治疗,药物治疗的目标是使肾素-血管紧张素-醛固酮系统恢复正常生理过程以减轻心肾等靶器官损伤的风险。最佳的饮食及药物治疗方案是希望可以用最少的降压药物来控制血压,在不额外补充钾离子的情况下使血钾恢复正常以及肾素水平提高。如何优化药物治疗方案以及使用哪些指标用来评价治疗效果目前还不是很明确。

## 1 PA 的治疗目标

PA 的治疗目标是使收缩压、舒张压以及血清钾浓度恢复正常,同时 PA 应被认为是高血压长期不良结局的独立危险因素,应长期随访及评估心血管和代谢性疾病有无发生。有效阻断盐皮质激素受体是目前双侧 PA 的最佳治疗方法。在一项接受盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)治疗的患者队列中发现,与原发性高血压患者相比,肾素水平受到抑制( $<1\text{ ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$ )、醛固酮浓度未受抑制的患者和单侧肾上腺切除的患者没有明显额外的心肾疾病发生风险。一个来自 28 个中心的 PA 手术结果(PASO)<sup>[5]</sup>研究提出了临床(血压和高血压药物的使用)和生化(血钾水平、醛固酮浓度和血浆肾素的浓度或活性)参数,对完全、部分手术成功或手术未成功患者进行分类,700 例接受肾上腺切除术的 PA 患者中 94% 达到生化治愈(血钾水平和 ARR 正常),37% 的患者在未使用降压药物的情况下血压恢复正常。

**1.1 血钾** 自发性或利尿剂诱发的低钾血症是 PA 的典型特征之一,大多数 PA 患者在评估时并未出现低钾血症,醛固酮对远端小管钾的重吸收以及  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  交换的许多部位都有直接和间接的影响。低钾血症的存在可能预示着更严重 PA 或代表长期未治疗的 PA 的晚期表现。虽然高醛固酮水平提示更坏的心肾不良结局,但低钾血症本身可能也通过

心律失常、肾小管变性,肾血流减少和/或肾血管生成减少对心肾产生直接作用,所以使血钾恢复正常是 PA 治疗的目标之一。目前还没有前瞻性剂量滴定研究来明确纠正 PA 的低钾血症所需 MRA 的剂量,也没有仅通过纠正低钾血症来定义 PA 治疗成功率的研究。一项较早的 MRA 治疗低钾 PA 的研究<sup>[6]</sup>显示螺内酯剂量达到  $100\sim 200\text{ mg}/\text{d}$  或阿米洛利  $20\sim 40\text{ mg}/\text{d}$  可以使低钾血症 100% 缓解。在一个来自近 100 万患者的大规模流行病学队列中发现血清钾水平和不良心血管结局之间存在 U 型关系,最低点血钾水平为  $4.0\sim 5.0\text{ mmol/L}$ <sup>[7]</sup>。一般需要使用中等剂量 MRA 及限盐饮食使血钾恢复正常,使用大剂量 MRA 往往是为了让血压恢复正常及肾素水平上升。

**1.2 血压** 血压正常被认为是 PA 患者治疗是否好转的客观目标,绝大多数 PA 患者在诊断时合并有高血压,且血压往往是严重和难治性的。在开始使用 MRA 治疗后的 1 个月内大多数患者的血压得到了改善,同时患者降压药物使用种类也减少了。有证据表明,与 PA 相关的心血管、肾脏和代谢性疾病的额外风险一定程度上独立于血压控制,这是由于生理上醛固酮的产生和 MR 的激活在促进内皮功能障碍、炎症、血管重塑和纤维化方面的有害影响可能是通过独立于血压的方式发生的。如果使用 MRA 已经达到最大耐受剂量,但血压仍控制不佳,应考虑进一步增加高血压治疗药物。PA 患者目前最佳的血压控制目标仍不明确,如何滴定 MRA 的治疗剂量、调整先前服用的降压药物仍需进一步研究明确。

**1.3 肾素水平** 一项研究<sup>[4]</sup>对 PA 患者的亚组分析中发现在使用 MRA 治疗至少 1 个月后测量血浆肾素,其活性与心血管结果之间有很强的相关性,67 例血浆肾素活性 [ $\geq 1\text{ }\mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ ] 未抑制的患者显示出与原发性高血压组相同的风险特征,而 134 例血浆肾素活性抑制的患者与原发性高血压组相比风险高出 3 倍。血浆肾素活性可能是心血管预后的一个预测因子,并可能作为治疗反应的一个次要标志物。目前的研究发现肾素活性  $>0.6\sim 1.0\text{ ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$  或肾素浓度  $>10\sim 12\text{ mU}/\text{L}$  仅仅反映了分类的相应阈值,和患者的预后等无关,肾素增加的上限仍不明确。迄今为止多数研究<sup>[4, 8, 9]</sup>显示将肾素增加到  $0.7\sim 2.0\text{ ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$  或  $10\sim 20\text{ mU}/\text{L}$  可以减少 PA 患者出现心肾不良结局。肾素水平的上升会导致高钾血症、急性肾损伤和低血压的风险增加。同时肾素结果的变异率以及多种因素会影响肾素的检测结果,所以其是否可以作为一个理想的标志



物仍需更多研究证实。

## 2 PA 的非手术治疗方法

**2.1 低钠饮食** 一项研究<sup>[10]</sup>显示 PA 患者每天可能摄入超过 10 克的钠,舌部对盐的味觉改变和大脑对食盐的调节紊乱是患者摄盐增多的可能原因。单侧肾上腺切除术可以使 PA 患者恢复盐味阈值,同时患者膳食钠摄入量会自行减少<sup>[10]</sup>。过量的钠摄入会加剧 PA 的病理生理学变化,同时导致患者出现低钾血症,醛固酮、盐相互作用可能会加速靶器官的恶化,出现较高的心血管并发症。限盐饮食可能有助于降低 PA 患者的心血管风险,并能有效降低血压,并可增强 MRA 的作用<sup>[11]</sup>。在 PA 患者中,高钠摄入与左心室肥厚有关,同时发现短期的低钠饮食也可以降低高血压患者的左心室质量,并使患者的血压和肾素恢复正常<sup>[12]</sup>。

**2.2 MRA** 有综述<sup>[8]</sup>比较了 PA 患者接受单侧肾上腺切除或 MRA 治疗的心血管结局和全因死亡率的差异,发现单侧肾上腺切除患者的冠心病、心律失常和充血性心力衰竭的发生率以及死亡率均低于接受药物治疗的患者。但是在大型回顾性研究中<sup>[4]</sup>发现只有使用 MRA 治疗期间仍出现低肾素的 PA 患者才有残余的心血管和死亡风险,可见使用足量的 MRA 使肾素恢复正常的重要性。未来可能需要大型前瞻性的研究来比较单侧 PA 患者经手术治疗或足量 MRA 治疗使肾素恢复正常后患者的心血管及全因死亡差异来明确最适合 PA 患者的治疗方式<sup>[13]</sup>。

**2.2.1 螺内酯** 螺内酯自 1960 年以来被美国食品和药物管理局批准上市,是一种最常用的用于 PA 治疗的非甾体类 MRA,螺内酯服用后迅速起效,半衰期仅为 1.4 小时,对血压的影响在治疗 3~4 小时达到最大值,临床上可以以低剂量(每日 12.5~25 mg)开始使用,并逐渐增加以达到预期的效果,指南建议使用剂量不要超过每天 100 mg<sup>[1]</sup>。对于症状较严重的 PA 患者,有研究<sup>[14]</sup>显示螺内酯最高剂量可以使用到每日 400 mg,同时需密切监测患者的血清钾和肾功能,无论是单药治疗还是与其他降压药物联合使用,螺内酯对 PA 患者的血压和血钾控制都非常有效。该药物治疗的主要不良反应为与性激素受体相互作用而产生的如男性乳房发育、乳房疼痛、性欲降低或月经不规律,其不良反应是剂量依赖性的,如出现可替换成选择性或非甾体类 MRA 治疗。RALES 研究<sup>[15]</sup>发现使用螺内酯 25 mg qd 治疗时,603 例男性中有 61 例(10%)出现男性乳房发育,而在 150 mg qd 及更高剂量下,其发病率增加到 52% 以上。

**2.2.2 依普利酮** 依普利酮是于 1987 年发现的一种竞争性和选择性的甾体类 MRA,其对盐皮质激素的体外亲和力比螺内酯低 40 倍,但它在体内的效力被更高的生物利用度部分补偿<sup>[16]</sup>。在螺内酯治疗期间出现副作用而无法耐受的时候可以选择依普利酮治疗。在头对头的生物活性比较中,依普利酮的疗效大约是螺内酯的一半,其由 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢,生物利用度不受食物摄入量的影响,半衰期为 3 小时,每日给药两次才能达到最佳的降压效果,尽管美国批准的最大每日剂量为每天 100 mg,但严重 PA 患者可能需要每天超过 300 mg。其高钾血症的风险和螺内酯类似。由于依普利酮对盐皮质激素的高选择性,因此是使用螺内酯产生抗雄激素等副作用的男性的首选,对于服用螺内酯后出现潜在脱靶效应的男性也可以作为一线替代治疗的药物。依普利酮在轻度或中度肾脏或肝病中调整剂量不是必要的,但在严重肝损害和晚期肾脏疾病中是禁忌的。

**2.3 非甾体类 MRA** 非甾体类 MRA 如非奈利酮和 Esaxerenone 的血浆半衰期比螺内酯更长,并且对盐皮质激素受体具有特异性,没有拮抗其余激素导致的副作用。

**2.3.1 Esaxerenone** Esaxerenone 是一种选择性非甾体 MRA,目前只在日本上市,其拮抗盐皮质激素受体的效力高于螺内酯和依普利酮,在一项随机双盲 3 期临床试验(ESAX-HTN)中<sup>[17]</sup>。1001 名高血压的成年人被随机分成 Esaxerenone 2.5 mg qd, 5 mg qd, 依普利酮 50 mg qd 治疗 12 周,平均收缩压降低有统计学差异,但绝对差异不大。另一项研究<sup>[18]</sup>显示经 52 周的 Esaxerenone 治疗,患者的收缩压、舒张压下降,肾素水平上升。

**2.3.2 非奈利酮** 非奈利酮是一种非甾体类 MRA,其化学结构类似于二氢吡啶通道阻滞剂,与螺内酯具有类似的效力,其 MR 选择性比依普利酮高 500 倍,在心脏和肾脏组织分布平衡,因此它有较低的高钾血症和 GFR 下降的风险,目前用于糖尿病性肾病及心衰的治疗。ARTS-HF<sup>[19]</sup>是一项随机双盲 2b 期研究,比较了有或无糖尿病的射血分数下降的心力衰竭和慢性肾脏病的患者,该研究发现,在非奈利酮组和依普利酮组高钾血症的发生率相似。在小鼠模型<sup>[20]</sup>中发现非奈利酮对心肌细胞和肾小球细胞具有抗纤维化和抗炎作用,而依普利酮组未观察到这些作用。非奈利酮半衰期较短(2~3 小时),无活性代谢物,研究剂量为每日 10~20 mg,两项大型随机对照研究一致证明非奈利酮可以降低 2 型糖尿病和肾功能不全患者的 CKD 进展和心血管

事件的风险<sup>[21, 22]</sup>, 在 CKD 人群中发现非奈利酮导致的高钾血症较少见, 血压适度降低(-2.7 mmHg), 在事后研究中发现非奈利酮可显著降低 24 小时动态血压(-11 ~ -8 mmHg)。非奈利酮对 PA 患者的研究较少。

**2.4 上皮钠通道 (ENaC) 抑制剂** 主细胞中的 ENaC 通道介导钠的重吸收, 其表达是由 MR 激活诱导的。因此 ENaC 抑制剂(如阿米洛利和氨苯喋啶)是阻断钠重吸收、高血压和低钾血症的有效方法。由于 ENaC 抑制剂不能减轻 MR 介导的组织损伤, 因此通常只被推荐作为 PA 患者的替代治疗或辅助治疗选择。对于患有难治性高血压和/或低钾血症的严重 PA 患者, MRA 治疗控制不满意可联合 ENaC 抑制剂, ENaC 抑制剂也可用于 MRA 不耐受的患者。阿米洛利是一种合成的吡嗪衍生物, 可以可逆地阻塞 ENaC 的管腔内孔, 口服生物利用度约为 50%, 一般的起始剂量是每天服用 5 mg, 但严重的 PA 患者通常需要服用 10 mg, 每天两次或更高。阿米洛利的半衰期为 6 ~ 9 小时, 50% 通过尿液排出 40% 通过粪便排出。在难治性高血压的 PATHWAY-2 试验中<sup>[23]</sup> 发现阿米洛利可以降低血压到与螺内酯相当的水平, 并且与醛固酮自主产生的严重程度成正比。氨苯喋啶在降低血压方面的效果不如阿米洛利, 口服剂量为每天 50 ~ 300 mg。其可作为单一治疗, 或与氢氯噻嗪联合使用。

**2.5 醛固酮合成酶抑制剂 (aldosterone synthase inhibitor, ASI)** 醛固酮合成酶 (CYP11B2) 是醛固酮合成的限速酶, 醛固酮合成是胆固醇经醛固酮产生的最后三个步骤(17-酮孕酮转化为皮质酮, 然后是皮质酮 18-羟化, 最后是 18-OH-皮质酮 18-OH-B18 氧化)。肾上腺束状带醛固酮合成的最后一步由 CYP11B1 编码的 11 $\beta$ -羟化酶介导。CYP11B2 和 CYP11B1 及其编码蛋白之间的同源性 (>93% 相同) 使得寻找选择性醛固酮合成酶抑制剂变得困难。低剂量 LCI-699 (osilodrostat) 是临床开发中第一个醛固酮合成酶抑制剂, 可抑制高血压患者的醛固酮分泌、降低血压, 但由于其抑制 CYP11B1 从而抑制皮质醇合成, 妨碍了其用于临床治疗。baxdrostat (RO6836191) 通过抑制 CYP11B2 酶来降低醛固酮水平, 其对 CYP11B2 具有高度选择性, 血浆半衰期约为 30 小时。一项纳入 248 例难治性高血压患者为期 12 周的 2 期安慰剂对照临床研究<sup>[24]</sup> 发现 baxdrostat 1 mg 和 2 mg 剂量导致收缩压显著降低(1 mg 组和安慰剂组相比下降 8.1 mmHg, 2 mg 组和安慰剂组相比下降 11.0 mmHg)。baxdrostat 可以使基础醛固酮水平下降 40% ~ 60%, 但对基础血浆皮质醇

水平没有明显影响。其对血钾的影响和 MRA 相似, 以剂量依赖的方式上升, 使用期间建议监测血钾及肌酐水平。目前关于 baxdrostat 治疗 PA 患者的安全性、耐受性及有效性的多中心研究结果还未公布。

**2.6 糖皮质激素** 家族性醛固酮增多症 (familial hyperaldosteronism, FH) I 型, 又称糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症, 是由 CYP11B1/CYP11B2 基因嵌合引起的, 进一步导致束状带中醛固酮合酶的异位表达, 醛固酮的合成受到 ACTH 的调控。低剂量糖皮质激素(地塞米松 0.125 ~ 0.25 mg qd) 可有效控制高血压, 而不需要完全抑制 ACTH 和杂合基因的表达<sup>[1]</sup>。

**2.7 钙通道阻滞剂** 先前的临床研究认为钙通道阻滞剂不能使 APA 患者的血压和 PAC 正常化, 基因研究为 PA 患者使用钙通道阻滞剂的靶向治疗提供了更多的见解。最近的研究表明<sup>[25]</sup> 一定剂量的钙通道阻滞剂可以阻断 KCNJ5 通道突变从而减少醛固酮的分泌。在不同类型钙通道阻滞剂的研究<sup>[26]</sup> 中发现, 维拉帕米强烈抑制 KCNJ5 突变, 其次是地尔硫卓, 而硝苯地平是一种弱抑制剂, 大剂量维拉帕米可能有助于改善 KCNJ5 突变患者的高醛固酮血症和低钾血症, 从而减轻突变的 KCNJ5 对细胞增殖和腺瘤的有害影响。最近一项研究<sup>[27]</sup> 表明在原代培养的 APA 细胞中使用不同类型钙通道阻滞剂可以显著抑制醛固酮分泌, 24 例 APA 组织中有 23 例患者 KCNJ5 基因突变, 未检测到 CACNA1D、ATP2B3、ATP1A1 基因突变, 不同类型的钙通道阻滞剂都以剂量依赖的方式抑制基础醛固酮分泌, 同时也抑制了 CYP11B2 mRNA 表达, 其中 L/T 型钙通道阻滞剂显示出更强的抑制作用。编码钙通道 Cav3.2 的 CACNA1H 的突变与 FH-IV 有关<sup>[28]</sup>, 这些突变导致钙电流特性的改变, 导致细胞内钙和醛固酮的产生浓度的增加, T 型钙通道阻滞剂米贝拉地尔可完全消除 CACNA1H (p. Met1549Val) 突变对 CYP11B2 表达的影响, 抑制醛固酮生成, 可能对 FH-IV 患者有效<sup>[29]</sup>。

**2.8 大环内酯类药物** FH-III 是由于 KCNJ5 编码的钾通道 GIRK4 的突变, 这些突变导致了通道选择性的改变, 钾选择性的丧失和钠内流的增加, 导致细胞膜去极化, 电压门控钙通道的打开和醛固酮的产生增加。到目前为止还没有针对 FH-III 的靶向治疗, 但大环内酯类药物特别是罗红霉素和克拉霉素, 可以选择性地阻断突变的 GIRK4 通道, 减少醛固酮的排泄, 可能是这类患者潜在的药物选择方法。克拉霉素以剂量依赖的方式降低了 KCNJ5 突变的 APA 体外分离的细胞中 CYP11B2 的表达和醛



固酮的分泌<sup>[30]</sup>。这些结果表明,大环内酯的使用可能用于 KCNJ5 突变携带者的诊断和 FH-III 患者及 APA 患者 KCNJ5 体细胞突变的靶向治疗。

**2.9 维生素 D** 有证据<sup>[31]</sup>表明肾素-血管紧张素和甲状旁腺激素-维生素 D 系统之间存在联系。17 例 PA 患者在接受每日 2400 IU 维生素 D 治疗 3 个月后,血压和血浆醛固酮水平均有所下降<sup>[32]</sup>。Rossi 等的研究<sup>[33]</sup>认为,对于明确诊断为 PA 的患者,可以用 PTH 作为分型诊断依据,PTH<80 ng/L 的患者即诊断为特发性醛固酮增多症,PTH>80 ng/L 为可疑醛固酮瘤患者,进一步行双侧肾上腺静脉采血判断是否有优势分泌侧。目前仍需随机对照研究来进一步明确 PA 患者服用维生素 D 后血压和血浆醛固酮水平的影响。

综上,MRA 仍然是 PA 患者的一线药物治疗方法,最新一代的 MRA 有更好的疗效和更少的副作用。ASI、钙通道阻滞剂、大环内酯是新的治疗药物,靶向突变基因发挥其治疗作用,其他治疗靶点仍在研究中,其中补充维生素 D 可能对 PA 有治疗作用。使醛固酮自主产生增多的分子生物学机制研究越来越多,相信不久的将来就可以通过小分子药物 siRNA 或基因编辑器等来关闭醛固酮的自主生产,针对这些突变还可以筛选、设计特异性治疗原发性醛固酮增多症的药物,为原发性醛固酮增多症精准治疗提供新手段。

#### 【参考文献】

- [1] Funder JW, Carey RM, Manolagas SC, et al. Treatment of primary aldosteronism: case-by-case management: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016,101(5):1889-1900.
- [2] Rossi GP. Prevalence and diagnosis of primary aldosteronism [J]. *Current hypertension reports*, 2010,12(5):342-348.
- [3] Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(12):876-892.
- [4] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018,6(1):51-59.
- [5] Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017,5(9):689-699.
- [6] Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas [J]. *Ann Intern Med*, 1999,131(2):105-108.
- [7] Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(3):213-221.
- [8] Chen SY, Chen JY, Huang WC, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in primary aldosteronism after adrenalectomy or mineralocorticoid receptor antagonist treatment: a meta-analysis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022,187(6):S47-S58.
- [9] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism [J]. *JAMA Cardiol*, 2018,3(8):768-774.
- [10] Adolf C, Heinrich DA, Holler F, et al. Patients with primary aldosteronism respond to unilateral adrenalectomy with long-term reduction in salt intake [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020,105(3):e484-493.
- [11] Yoshida Y, Fujiki R, Kinoshita M, et al. Importance of dietary salt restriction for patients with primary aldosteronism during treatment with mineralocorticoid receptor antagonists: The potential importance of post-treatment plasma renin levels [J]. *Hypertens Res*, 2023,46(1):100-107.
- [12] Baudrand R, Geard FJ, Torrey J, et al. Dietary sodium restriction increases the risk of misinterpreting mild cases of primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016,101(11):3989-3996.
- [13] Ragnarsson O, Dahlqvist P, Muth A, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for primary aldosteronism—appropriate or not? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023,188(3):lvad 020.
- [14] Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism [J]. *Hypertension*, 2013,62(1):62-69.
- [15] 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.
- [16] Kolkhof P, Barfacker L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development [J]. *J Endocrinol*, 2017,234(1):T125-T140.
- [17] Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Double-blind randomized phase 3 study comparing esaxerenone (cs-3150) and eplerenone in patients with essential hypertension (ESAX-HTN Study) [J]. *Hypertension*, 2020,75(1):51-58.
- [18] Ichikawa S, Tsutsumi J, Sugimoto K, et al. Antihypertensive effect of long-term monotherapy with esaxerenone in patients with essential hypertension: relationship between baseline urinary sodium excretion and its antihypertensive effect [J]. *Adv Ther*, 2022,39(10):4779-4791.
- [19] Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease [J]. *Eur Heart J*, 2016,37(27):2105-2114.
- [20] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. *Kidney international*, 2022,102(2):248-260.
- [21] Haller H. Cardiorenal benefits of mineralocorticoid antagonists in CKD and type 2 diabetes: Lessons from the FIGARO-DKD trial [J]. *Herz*, 2022,47(5):401-409.