

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00697

## 特发性醛固酮增多症心肌重构与螺内酯治疗

叶菲, 汤正义\*, 吴景程, 杨洋, 田秀丽, 黄佳佳, 徐茜, 张杉杉, 李小英, 王卫庆, 宁光

上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科, 上海市内分泌代谢病临床医学中心, 上海 200025

**[摘要]** **目的** 探讨原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)患者心室重构的情况, 观察特发性醛固酮增多症(idiopathic hyperaldosteronism, IHA)患者在经过螺内酯治疗后的心肌重构转归, 以及这种转归与血压、醛固酮的关系。**方法** 收集172例PA患者作为实验组, 100例原发性高血压(essential hypertension, EH)患者作对照组。收集两组病史资料, 比较两组一般临床资料、生化指标、激素水平, 以及主动脉根部内径(AO)、左房内径(LAd)、左室舒张末内径(DVLd)、左室收缩末内径(SVLd)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPW)、左室质量指数(LVMI)等心脏超声指标。随访38例IHA患者, 观察经螺内酯治疗后的上述心脏超声指标的转归, 并对心肌重构相关指标及其转归和血压、醛固酮水平进行相关性分析和线性回归分析。**结果** PA组较EH组AO、LAd、DVLd、SVLd、IVST、LVPW、LVMI均增加( $P < 0.01$ ), 与收缩压正相关( $P < 0.05$ )。IHA组治疗后心肌肥厚指标如IVST、LVMI改善( $P < 0.01$ ); 心室容量相关指标如AO、LAd、DVLd、SVLd无变化, 与醛固酮水平的变化相关( $P < 0.05$ )。**结论** PA和EH相比表现出更为严重的心室重构, 和收缩压的关系更大; 螺内酯治疗可改善IHA患者的心室肌厚度。

**[关键词]** 特发性醛固酮增多症; 螺内酯; 心室重构

**[中图分类号]** R 586.24

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2011)07-0697-04

### Cardiac structural changes in idiopathic hyperaldosteronism and treatment with spironolactone

YE Fei, TANG Zheng-yi\*, WU Jing-cheng, YANG Yang, TIAN Xiu-li, HUANG Jia-jia, XU Qian, ZHANG Shan-shan, LI Xiao-ying, WANG Wei-qing, NING Guang

Department of Endocrinology and Metabolism, Ruijin Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai Clinical Centre for Endocrine and Metabolism Diseases, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the cardiac structural changes of patients with primary aldosteronism (PA), to observe cardiac structural remodeling of idiopathic hyperaldosteronism (IHA) patients after treatment with spironolactone, and to discuss the association of the remodeling with blood pressure and blood aldosterone levels. **Methods** A total of 172 PA patients were taken as experimental group and 100 patients with essential hypertension (EH) served as control group. The clinical data of patients in the two groups were collected. The general information, biochemical data, hormone levels and echocardiographic parameters, including the aortic opening (AO), left atrium diameter (LAd), diastolic left ventricular diameter (DVLd), systolic left ventricular diameter (SVLd), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPW), and left ventricular mass index (LVMI) were compared between the two groups. Thirty-eight patients with IHA were followed up, and changes of the above-mentioned echocardiographic parameters were observed. We also analyzed the relationship between the parameters of cardiac structural remodeling with the blood pressure and plasma aldosterone levels. **Results** The AO, LAd, DVLd, SVLd, IVST, LVPW, and LVMI in PA group were significantly increased compared with those in EH group ( $P < 0.01$ ), and these parameters were positively correlated with the systolic pressure ( $P < 0.05$ ). The cardiac hypertrophy parameters, such as IVST and LVMI, were significantly improved after treatment with spironolactone ( $P < 0.01$ ); and the cardiac volume parameters, such as AO, LAd, DVLd, and SVLd, had no noticeable changes, and were correlated with plasma aldosterone level. **Conclusion** PA patients have a more severe cardiac remodeling compared with EH patients, which has a closer relationship with systolic blood pressure. Treatment with spironolactone can ameliorate the cardiac structural changes, especially the cardiac hypertrophy, in IHA patients.

**[Key words]** idiopathic hyperaldosteronism; spironolactone; ventricular remodeling

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(7): 697-700]

**[收稿日期]** 2011-03-21

**[接受日期]** 2011-06-16

**[基金项目]** 国家杰出青年科学基金(30725037). Supported by National Science Fund for Distinguished Young Scholars (30725037).

**[作者简介]** 叶菲, 硕士, 住院医师, 现在第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003. E-mail: y\_aichacha@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64370045-665344, E-mail: tsy2zyp@163.com

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)简称原醛症,是由肾上腺皮质分泌过多的醛固酮而导致的综合征,是继发性高血压最常见的病因,占有高血压患者的5%~10%<sup>[1]</sup>。近年的研究发现,PA患者左心室肥厚的发生率较原发性高血压(essential hypertension, EH)患者显著升高<sup>[2-3]</sup>。特发性醛固酮增多症(idiopathic hyperaldosteronism, IHA)是PA亚型中的一种,醛固酮受体拮抗剂螺内酯治疗是IHA的主要治疗方法,关于IHA患者在治疗后的心脏结构改变,目前国内尚无报道。本研究回顾性分析PA患者和IHA患者心室容量、心室肌厚度改变等心室重构情况,并进一步观察了IHA患者经螺内酯治疗后的心肌重构转归,以及这种转归与血压、血醛固酮水平的关系,以期对临床治疗有一定的指导意义。

## 1 对象和方法

1.1 对象与分组 收集1998年6月至2008年6月上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科收治明确诊断的172例PA患者资料,另选取年龄、性别匹配的EH患者100例作为对照组,所有EH患者均经血尿醛固酮、皮质醇、儿茶酚胺及其代谢产物、肾血管B超等检查,排除了继发性高血压的可能。

密切随访经螺内酯治疗的38例IHA患者,随访时间为3~6年,平均(4.2±1.2)年。所有IHA患者经螺内酯治疗期间,必要时合并其他降压药物,包括血管紧张素转换酶抑制剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂等。治疗主要以纠正低血钾、降低血压为目的。

1.2 PA的诊断 所有患者行生化指标以及激素水平测定前停止服用螺内酯至少6周,停用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、钙离子拮抗剂至少4周,检测前尽量将血钾补充至正常水平。测定普食卧位血醛固酮以及站立2h后血醛固酮,计算立位血浆醛固酮与血浆肾素活性的比值(plasma aldosterone/rennin activity ratio, ARR),比值>300作为PA筛选指标。盐水负荷试验:疑似PA的患者给予生理盐水2000ml静脉滴注4h,滴注后的血醛固酮>90pmol/L可确诊为PA,<60pmol/L可排除PA诊断<sup>[4]</sup>。确诊PA的所有患者行双侧肾上腺计算机断层扫描,双侧肾上腺正常或增生,或伴有多发结节的患者被诊断为IHA。

1.3 生化指标检测 包括血尿电解质、基础(卧位)血醛固酮及血浆肾素活性、激发(立位)血醛固酮及血浆肾素活性、24h尿醛固酮。所有患者检测24h

尿儿茶酚胺以排除嗜铬细胞瘤;检测尿皮质醇、血皮质醇昼夜节律以排除库欣综合征。

1.4 心脏超声检查 患者常规行心脏超声检查。所有研究对象检查前测量身高、体质量,计算体表面积(body surface area, BSA),并根据心脏超声结果以及BSA水平计算左心室质量(left ventricular mass, LVM)及左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)<sup>[5]</sup>。

1.5 统计学处理 采用SPSS 15.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用独立样本 $t$ 检验;随访前后计量资料对比采用配对 $t$ 检验;计数资料用比例表示,采用非参数检验;相关分析采用Pearson法;回归采用多元逐步回归分析。检验水平( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 患者临床资料 PA组和EH组的临床资料比较见表1,两组年龄、性别、血压、病程差异均无统计学意义( $P>0.05$ );PA组较EH组有高血尿醛固酮水平、低血浆肾素活性、低血钾等特征( $P<0.01$ )。

2.2 心脏超声指标分析 PA组和EH组相比,PA组心室容量相关指标如主动脉根部内径(AO)、左房内径(LAd)、左室舒张末内径(DVLd)、左室收缩末内径(SVLd),心室肌厚度相关指标如室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPW)、LVM、LVMI明显高于EH组( $P<0.01$ ,表2)。

2.3 IHA患者随访前后心脏超声结果 IHA患者经药物治疗后,心室容量无明显变化,IVST、LVPW、LVMI改善,收缩压下降明显( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。具体结果见表3。

2.4 相关性分析和线性回归分析 PA组在治疗前校正了BMI、病程、血钾、收缩压、舒张压后,LVMI和血尿醛固酮相关性分析显示LVMI和血尿醛固酮水平均无关联性( $P>0.05$ )。以LVMI为因变量 $Y$ ,各危险因素(病程、BMI、收缩压、舒张压、血尿醛固酮水平、血钾)作为自变量 $X$ 进行多元逐步回归分析,得到回归方程: $Y=0.613 \times \text{收缩压} + 38.2$ ;再分别对AO、LAd、DVLd、SVLd、IVST进行多元逐步回归,进入方程的均为病程、收缩压、舒张压。

计算IHA患者治疗前后各项生化指标、心脏超声相关指标变化差值,血压、LVMI、醛固酮计算方法均为治疗前-治疗后,血钾变化计算方法为治疗后-治疗前,以LVMI差值为因变量 $Y$ ,以收缩压差值、舒张压差值、醛固酮差值作为自变量 $X$ 进行多元逐步回归,得方程: $Y=26.738 \times \text{血钾差值} + 0.082 \times \text{立位血醛固酮差值} - 7.295$ 。

表1 两组患者临床资料

Tab 1 Baseline characteristics of patients in two groups

( $\bar{x} \pm s$ )								
Group	n	Age(year)	Female/male n/n	BMI ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	Duration (year)	SBP p/mmHg	DBP p/mmHg	Supine-aldosterone $\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$
PA	172	48.4±10.1	82/90	23.7±2.1	8.2±8.7	150.3±17.6	93.4±12.6	373.8±339.0
EH	100	50.1±13.1	45/55	23.5±2.1	7.1±8.5	147.8±15.9	91.6±10.2	144.4±88.2**
Group	n	Upright-aldosterone $\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	Supine-PRA ( $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Upright-PRA ( $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Urinary aldosterone excretion(24 h) m/ $\mu\text{g}$	ARR	K <sup>+</sup> c <sub>B</sub> /(mmol·L)	Urinary potassium excretion(24 h) n/mmol
PA	172	401.9±318.8	0.11±0.21	0.26±0.35	21.23±16.05	9 795.7±19 749.1	3.06±0.62	49.63±30.27
EH	100	193.1±100.8**	1.47±1.13**	2.90±1.39**	8.15±6.57**	85.5±75.6**	3.68±0.39**	41.32±13.11

PA: Primary aldosteronism; EH: Essential hypertension; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; PRA: Plasma renin activity; ARR: Plasma aldosterone/rennin activity ratio. \*\* P<0.01 vs PA group. 1 mmHg=0.133 kPa

表2 两组患者心脏超声结果

Tab 2 Echocardiographic parameters of patients in two groups

( $\bar{x} \pm s$ )										
Group	n	AO d/mm	LAd d/mm	DVLd d/mm	SVLd d/mm	IVST d/mm	LVPW d/mm	LVEF (%)	LVM m/g	LVMI ( $\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$ )
PA	172	33.9±3.1	37.0±4.6	49.7±3.6	30.8±3.7	10.5±1.3	9.9±1.2	67.5±5.3	218.6±52.5	130.5±28.4
EH	100	32.2±3.4**	34.1±3.1**	47.4±3.2**	29.3±3.2**	10.2±1.1**	9.7±1.1**	67.5±5.1	193.3±39.30**	112.1±22.8**

PA: Primary aldosteronism; EH: Essential hypertension; AO: Aortic root inside diameter; LAd: Left atrial diameter; DVLd: Diastolic left ventricular diameter; SVLd: Systolic left ventricular diameter; IVST: Interventricular septal thickness; LVPW: Left ventricular posterior wall thickness; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVM: Left ventricular mass; LVMI: Left ventricular mass index. \*\* P<0.01 vs PA group

表3 IHA 组患者随访前后心脏超声指标

Tab 3 Echocardiographic parameters of patients in IHA group before and after follow-up

(n=38,  $\bar{x} \pm s$ )

Group	SBP p/mmHg	DBP p/mmHg	AO d/mm	LAd d/mm	DVLd d/mm	SVLd d/mm
Baseline	151.0±41.8	93.2±25.7	34.3±3.1	37.5±4.5	49.6±3.8	31.3±3.7
Follow-up	136.7±26.9*	89.5±12.7	33.3±2.3	37.1±4.9	47.8±4.4*	30.4±3.5
Group	IVST d/mm	LVPW d/mm	LVEF(%)	LVM m/g	LVMI ( $\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$ )	
Baseline	11.2±1.3	10.3±1.3	65.8±5.1	237.0±60.5	137.7±36.2	
Follow-up	10.3±1.7**	9.7±1.4*	68.3±4.0	199.6±48.8**	115.7±28.6**	

IHA: Idiopathic hyperaldosteronism; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; AO: Aortic root inside diameter; LAd: Left atrial diameter; DVLd: Diastolic left ventricular diameter; SVLd: Systolic left ventricular diameter; IVST: Interventricular septal thickness; LVPW: Left ventricular posterior wall thickness; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVM: Left ventricular mass; LVMI: Left ventricular mass index. \* P<0.05, \*\* P<0.01 vs baseline. 1 mmHg=0.133 kPa

### 3 讨论

国内外研究发现,在年龄、性别、BMI、血压水平相匹配的 PA 以及 EH 组之间,PA 组存在更显著的左心室肥大的改变<sup>[3,6-7]</sup>,本研究的结果与其一致。

研究还发现这一效应独立于血压之外,与醛固酮升高呈正比<sup>[3]</sup>。而本研究在校正了血压的影响之后,发现 LVMI 和收缩压存在显著关联,和 Goldkorn 等<sup>[8]</sup>的研究结果相似,这可能和样本数量的大小、病例分布时间、病程以及对对照组高血压的严重程度有

关。本研究中的 PA 组血压水平高于 EH 组,但差异没有统计学意义,这可能由于 PA 是继发性高血压中常见的一种,随着诊断水平的提高,其占有高血压患者的 5%~10%<sup>[1]</sup>,在顽固性高血压中高达 23%<sup>[1]</sup>,故 PA 组血压水平整体高于 EH 组。

左心室肥厚是大多数心血管事件发生的独立危险因素<sup>[9]</sup>,高血压患者心肌重构的发生为多因素所致,心脏的血流动力学负荷增加是其中最主要的原因,儿茶酚胺、胰岛素抵抗、内皮功能障碍、血液黏滞度增加以及心脏局部 RASS 系统激活均可导致<sup>[10]</sup>。研究发现在心肌细胞中存在醛固酮受体<sup>[11]</sup>,醛固酮受体的激活可能通过调节离子的活动<sup>[12]</sup>、心肌纤维化加速<sup>[13]</sup>等机制导致心肌重构和心室肌肥厚。醛固酮也可直接作用于心肌与冠脉小血管,导致炎症反应、胶原沉积,造成心肌重构和纤维化<sup>[14]</sup>。由此可见,血流动力学负荷的增加以及醛固酮水平的升高均可独立导致心肌肥厚,但两者引起心肌改变的程度尚不清楚。

近年来 PA 在全部高血压病中的比例升高,可能和 PA 诊断手段的不断进步有关。随着生活水平的提高,有更多的患者愿意住院诊治高血压,从而 PA 的检出率明显上升,其中 IHA 的比例也大为升高。PA 中不同的亚型其临床表现各不相同,醛固酮瘤患者的醛固酮水平、血钾的改变往往高于 IHA 组<sup>[15]</sup>,IHA 组临床表现不典型,其诊断常需通过醛固酮/血浆肾素活性比值的计算进行确诊,所以学者们认为 IHA 患者可能同时发生了 EH 和 PA。近年来收集到的数据显示,IHA 组在全部 PA 患者中的比例增高,EH 在 PA 组中的作用也更多。本研究结果提示 PA 患者尽管表现出更明显的心肌重构,但这种改变和醛固酮水平无显著关联性,不同于以往的研究<sup>[6]</sup>,这可能是由于 EH 所引起的血流动力学效应大于醛固酮直接效应所致。

在 IHA 患者的随访中发现,给予醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)治疗后,血压水平下降明显,心脏超声指标中心肌肥厚得到了明显的改善,而心室内径无显著改变,这可能提示心室内径的增加和血流动力学负荷增加有关,而心肌厚度的改变和醛固酮的作用关联更大。多元逐步回归分析也发现,心室厚度的改变程度和醛固酮水平改变有显著关联性。

本研究中仍然存在不足,研究中未对 EH 患者药物治疗后的心肌结构进行随访比较,在随访研究中大部分患者仍然服药,其中血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂对于心肌的结构影响较大。

近年来醛固酮增多症对于心血管系统的影响越来越受到重视,与以往的研究不同<sup>[6]</sup>,本研究尽管发

现 PA 组心室重构的变化大于 EH 组,但却未发现这种差异和醛固酮之间的关联性。在 IHA 患者随访中发现,醛固酮受体拮抗剂的使用降低了 LVM、改善了心室重构。IHA 的临床表现不典型,容易和 EH 混淆,但两种疾病的治疗方案存在差异。IHA 的早期明确诊断以及药物的应用对于改善心肌重构具有重要的意义。

[参考文献]

[1] Acelajado M C, Calhoun D A. Aldosteronism and resistant hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2011; 2011: 837817.

[2] 吴景程, 汤正义, 张 炜, 侯瑞芳, 凌丹芸, 李小英, 等. 原发性醛固酮增多症患者心血管和肾功能指标的改变[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2006, 26: 48-50.

[3] Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-Term Cardiac Effects of Adrenalectomy or Mineralocorticoid Antagonists in Patients With Primary Aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2007, 50: 911-918.

[4] Funder J W, Carey R M, Fardella C, Gomez-Sanchez C E, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 3266-3281.

[5] Devereux R B, Alonso D R, Lutas E M, Gottlieb G J, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57: 450-458.

[6] Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19: 13-18.

[7] Milliez P, Girerd X, Plouin P F, Blacher J, Safar M E, Mourad J J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1243-1248.

[8] Goldkorn R, Yurenev A, Blumenfeld J, Fishman D, Devereux R B. Echocardiographic comparison of left ventricular structure and function in hypertensive patients with primary aldosteronism and essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15(4 Pt 1): 340-345.

[9] Zhang Y, Jiang D S, Yan L, Cheng K J, Bian Z Y, Lin G S. HSP75 protects against cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112: 1787-1794.

[10] Morgan H E, Baker K M. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence[J]. *Circulation*, 1991, 83: 13-25.

[11] Lombès M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet J P. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart[J]. *Circulation*, 1995, 92: 175-182.

[12] Kometiani P, Li J, Gnudi L, Kahn B B, Askari A, Xie Z. Multiple signal transduction pathways link Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase to growth-related genes in cardiac myocytes. The roles of Ras and mitogen-activated protein kinases [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 15249-15256.

[13] Funder J. Mineralocorticoids and cardiac fibrosis: the decade in review[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28: 1002-1006.

[14] Williams J S, Williams G H. 50th anniversary of aldosterone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 2364-2372.

[15] Fardella C E, Mosso L. Primary aldosteronism[J]. *Clin Lab*, 2002, 48(3-4): 181-190.