

螺内酯对1~3期慢性肾脏病患者尿蛋白、醛固酮及肌酐水平的影响*

董晓^{1**}, 曾家顺^{2***}

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨螺内酯对1~3期慢性肾脏病(CKD)患者尿蛋白、醛固酮及肌酐水平的影响。方法: 80例使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和(或)血管紧张素受体拮抗剂(ARB)的1~3期CKD患者随机分为4组, A组给予贝那普利, B组给予贝那普利及厄贝沙坦, C组给予贝那普利及螺内酯, D组给予贝那普利、厄贝沙坦及螺内酯组, 比较4组患者治疗前及治疗第2、4、6月时尿蛋白下降百分比、血浆醛固酮、血肌酐、血压、血钾水平, 分析治疗前及治疗后6月时24h尿蛋白与醛固酮的相关性。结果: 治疗后第4、6月, C、D组24h尿蛋白下降百分比高于A、B组, 血浆醛固酮水平低于A、B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 各时点各组CKD患者血肌酐、血压、血钾水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 尿蛋白与血浆醛固酮水平呈正相关($P < 0.05$)。结论: 在ACEI和(或)ARB治疗基础上加用螺内酯可减轻1~3期CKD患者尿蛋白, 可能延缓CKD进展。

[关键词] 螺内酯; 慢性肾脏病; 24h尿蛋白; 醛固酮; 血肌酐; 血钾

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)03-0329-07

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.03.017

Effect of Spironolactone on Levels of Urine Protein, Aldosterone and Creatinine in Patients with 1~3 Stage Chronic Kidney Disease

DONG Xiao¹, ZENG Jiashun²

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of spironolactone on the levels of urine protein, aldosterone and creatinine in patients with 1~3 stage chronic kidney disease (CKD). **Method:** Eighty patients with early CKD who cured by ACEI or ARB were divided them into 4 groups randomly, group A was treated with benazepril, group B was given benazepril and irbesartan, C group was given benazepril and spironolactone, group D was given benazepril, irbesartan and spironolactone. The percentage of urine protein decrease, plasma aldosterone, blood creatinine, blood pressure and blood potassium level were compared between the 4 groups before treatment and second, fourth, sixth months after treatment. The correlation between 24 h urine protein and aldosterone before and sixth months after treatment was analyzed. **Results:** After treatment for 4 and 6 months, the percentage of urine protein decrease in groups C and D was higher than that of groups A and B, plasma aldosterone levels were lower than groups A and B, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); no statistical difference was found in serum creatinine, blood pressure, blood potassium levels at each time point in each group of CKD patients ($P > 0.05$); urinary protein was positively correlated with the level of plasma al-

*[基金项目] 贵州省卫生计生委科技技术基金项目(gzwlkj2014-2-108)

** 贵州医科大学2018届硕士研究生

*** 通信作者 E-mail: zengjiashun@sina.com

网络出版时间: 2018-03-20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180320.1721.017.html>

dosterone ($P < 0.05$). **Conclusions:** In CKD 1-3 stage patients, adding spironolactone can reduce urinary protein on the basis of ACEI and ARB, and delay the progress of CKD.

[**Key words**] spironolactone; chronic kidney disease; 24 h urinary protein; aldosterone; serum creatinine; serum potassium

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)中发挥重要作用,血管紧张素Ⅱ(angiotensin, AngⅡ)是加剧肾功能恶化的一大主要因素;近些年来发现醛固酮(aldosterone, ALD)在加剧慢性肾脏病的进展中也起到举足轻重的作用,其通过水钠潴留影响血流动力学,并直接作用于醛固酮固有细胞^[1]加剧肾组织的纤维化,导致肾功能的下降。目前发现醛固酮受体拮抗剂-螺内酯不仅可以拮抗醛固酮的肾损伤作用,还可以拮抗长期服用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和(或)血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)药物后出现的“醛固酮逃逸现象”^[2]。国外研究指出,在慢性肾脏病的诊疗中加用螺内酯可延缓慢性肾脏病的进展^[3-5],然而这些实验的对象多为西方人群,且实验周期较短;国内在螺内酯对心血管系统疾病方面研究较多,但在肾脏病方面研究较少,故本研究筛选国内人群进行临床试验,旨在评价螺内酯对我国1~3期CKD患者的肾保护作用及安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择CKD1~3期患者80例,其中高血压肾病9例,糖尿病肾病23例,慢性肾炎44例,其他4例;尿蛋白1.5~4.5 g/24 h。入组前53例受试者已接受ACEI治疗,27例受试者接受ARB治疗,疗程均大于6个月。入选标准:(1)年龄18~75岁;(2)间隔3个月以上2次测定24 h尿蛋白定量 ≥ 1.5 g/24 h;(3)应用ACEI和(或)ARB持续6个月以上。排除标准:(1)舒张压 ≥ 115 mmHg或收缩压 ≥ 220 mmHg;(2)血清钾水平 ≥ 5.0 mmol/L;(3)血二氧化碳结合力 ≤ 20 mmol/L;(4)近6个月内存在急性心肌梗死或脑血管意外;(5)正接受皮质激素、非甾体类抗炎药或免疫抑制药物治疗;(6)怀疑或证实存在肾血管性疾病、泌尿系梗阻、胶原性疾病、癌症、药物或酒精滥用者,妊娠、哺乳

者。将患者随机分为4组,贝那普利组(A组)、贝那普利+厄贝沙坦组(B组)、贝那普利+螺内酯组(C组)、贝那普利+厄贝沙坦+螺内酯组(D组),每组20人。所有患者均在实验开始前均签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者均采取低盐低脂优质蛋白饮食(钠摄入量2~3 g/d),避免进食过量含钾丰富的食物,避免劳累、受凉感冒及使用肾毒性药物。A组给予贝那普利(10 mg/d),B组给予贝那普利(10 mg/d)及厄贝沙坦(75 mg/d),C组给予贝那普利(10 mg/d)及螺内酯(20 mg/d),D组给予贝那普利(10 mg/d)、厄贝沙坦(75 mg/d)及螺内酯(20 mg/d),疗程均为6个月。在治疗过程中尽量将收缩压控制在140 mmHg以下,舒张压控制在100 mmHg以下,当血压控制不佳时可联合应用钙通道阻滞剂控制血压。针对出现高血钾的患者予以药物降钾处理,血肌酐增长速度超过30%的受试者退出实验。

1.3 观察指标

于治疗前及治疗后第2、4、6月分别监测受试者的24 h尿蛋白定量、血浆醛固酮,血肌酐、血压、血钾,比较不同时点各组尿蛋白下降百分比、血浆醛固酮、血肌酐、血压、血钾水平;比较治疗6月时各组内糖尿病肾病和非糖尿病肾病尿蛋白下降百分比,观察治疗前及治疗6月时24 h尿蛋白与醛固酮相关性。治疗后第1个月每周监测各组受试者血肌酐水平,比较血肌酐增长速度。

1.4 统计学方法

数据采用统计软件SPSS 19.00处理,所有计量资料均采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数对比使用方差分析,计数资料用率表示,组间比较使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

入组前4组患者在年龄、性别、肾功能、血压、病因等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在

入组后第 1 月, D 组受试者中有 2 例患者出现血钾 $>6.0 \text{ mol/L}$, 经降钾处理后血钾水平恢复正常; 随后在每两个月的定期随访中 B 组受试者有 1 例失

访, C 组有 2 例出现血钾 $>6.0 \text{ mol/L}$, 但经内科保守降钾处理后好转, D 组有 1 例患者反复出现高钾退出本实验。见表 1。

表 1 各组 CKD 患者一般资料的比较

Tab. 1 Comparison of general data of CKD patients in each group

| 项目 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | <i>P</i> |
|-------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------|
| 年龄(岁) | 49.6 ± 16.0 | 54.0 ± 18.7 | 55.4 ± 19.9 | 51.8 ± 17.8 | 0.758 |
| 男性(<i>n</i> , %) | 11(55) | 10(50) | 11(55) | 10(50) | 0.978 |
| 尿蛋白(g/24 h) | 2.2 ± 0.71 | 1.9 ± 0.28 | 2.4 ± 1.14 | 2.4 ± 0.66 | 0.134 |
| 收缩压(mmHg) | 130.8 ± 8.3 | 131.3 ± 8.9 | 132.0 ± 12.1 | 130.7 ± 12.0 | 0.984 |
| 舒张压(mmHg) | 79.5 ± 9.5 | 78.0 ± 11.3 | 76.4 ± 11.0 | 79.1 ± 9.8 | 0.777 |
| 病因(<i>n</i>) | | | | | 0.492 |
| 慢性肾炎 | 11 | 11 | 9 | 13 | |
| 糖尿病肾病 | 7 | 6 | 5 | 5 | |
| 高血压肾病 | 1 | 3 | 3 | 2 | |
| 其他 | 1 | 0 | 3 | 0 | |

2.2 尿蛋白

A 组患者尿蛋白水平维持在相对稳定水平; B 组尿蛋白较 A 组有所下降, 但 2 组比较差异无统计学意义($P=0.795$); 联合应用螺内酯治疗的 C、D 组尿蛋白下降显著, 与 A、B 组比较, 在加用螺内酯的第 4 个月尿蛋白水平显著下降($P<0.05$), 在

第 6 个月 C 组和 D 组尿蛋白下降百分比达 45.7% 及 48.5%, 见表 2、表 3 及图 1。在所有受试者中有 23 例糖尿病肾病, A、B、C、D 各组分别为 7、6、5、5 例; 在同一治疗组治疗 6 月时糖尿病和非糖尿病患者 24 h 尿蛋白下降百分比之间差异无统计学意义($P=0.443$)。见表 4。

表 2 各组 CKD 患者各时点 24 h 尿蛋白定量($\bar{x} \pm s$, g/24 h)

Tab. 2 24 h urinary protein at each time point of CKD patients in each group

| 时间 | 24 h 尿蛋白定量 | | | | <i>F</i> | <i>P</i> |
|--------|------------|------------|------------|------------|----------|----------|
| | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | | |
| 治疗前 | 2.2 ± 0.71 | 1.9 ± 0.28 | 2.4 ± 1.14 | 2.4 ± 0.66 | 1.919 | 0.134 |
| 治疗 2 月 | 2.1 ± 0.64 | 1.8 ± 0.35 | 1.9 ± 0.87 | 2.0 ± 0.70 | 0.698 | 0.556 |
| 治疗 4 月 | 2.1 ± 0.70 | 1.9 ± 0.32 | 1.5 ± 0.75 | 1.7 ± 0.70 | 3.18 | 0.029 |
| 治疗 6 月 | 2.1 ± 0.73 | 1.9 ± 0.32 | 1.2 ± 0.54 | 1.2 ± 0.29 | 17.90 | <0.01 |

表 3 各组 CKD 患者不同治疗时点 24 h 尿蛋白下降百分比(%)

Tab. 3 The percentage of 24 h urine protein decrease at each time point of CKD patients in each group

| 组间对比 | <i>P</i> | | |
|--------|----------|--------|--------|
| | 治疗 2 月 | 治疗 4 月 | 治疗 6 月 |
| A vs B | 0.225 | 0.288 | 0.795 |
| A vs C | 0.221 | <0.01 | <0.01 |
| A vs D | 0.560 | 0.030 | <0.01 |
| B vs C | 0.991 | 0.083 | <0.01 |
| B vs D | 0.526 | 0.270 | <0.01 |
| C vs D | 0.518 | 0.515 | 0.578 |

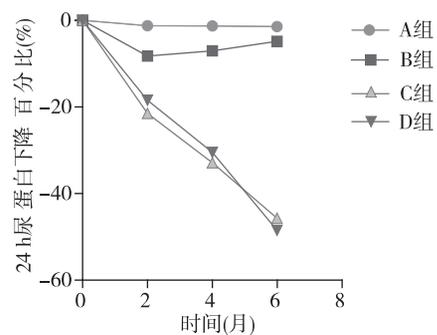


图 1 各组尿蛋白下降百分比趋势
Fig. 1 Trend of percentage of urine protein decrease in each group

表 4 治疗 6 月时各组内糖尿病肾病和非糖尿病肾病尿蛋白下降百分比($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Percentage of urine protein decrease of patients with or without diabetic nephropathy after treatment for 6 months

| 组别 | 糖尿病肾病 | | 非糖尿病肾病 | | P |
|-----|-------|--------------|--------|--------------|-------|
| | n | % | n | % | |
| A 组 | 7 | 0.99 ± 3.78 | 13 | -2.7 ± 10.16 | 0.366 |
| B 组 | 6 | 4.59 ± 14.5 | 13 | -1.9 ± 6.40 | 0.184 |
| C 组 | 5 | -46.0 ± 4.15 | 15 | -47.1 ± 5.87 | 0.721 |
| D 组 | 4 | -52.3 ± 1.11 | 15 | -50.6 ± 4.29 | 0.443 |

2.3 醛固酮水平与尿蛋白量

治疗前及治疗 2 月时各组血浆醛固酮水平比

较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 4 月及 6 月时 C、D 组血浆醛固酮水平低于 A、B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。治疗前尿蛋白水平与醛固酮水平呈显著正相关($r = 0.204, P < 0.01$),治疗 6 月后醛固酮基线水平与蛋白尿下降百分比呈正相关($r = 0.206, P < 0.01$),见图 2。

2.4 血肌酐

入组前各组血清肌酐水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),经过 6 个月治疗,各组间血肌酐比较差异亦无统计学意义($P > 0.05$),见表 6、图 3。治疗后第 1 个月的肌酐增长曲线显示,加用螺内酯的治疗组血肌酐增长曲线较为缓慢,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 7、图 4。

表 5 各组 CKD 患者各时点醛固酮水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Aldosterone levels at each time point of CKD patients in each group

| 时间 | 醛固酮 (ng/L) | | | | F | P |
|--------|-------------|-------------|------------|-------------|-------|-------|
| | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | | |
| 治疗前 | 77.3 ± 12.2 | 75.0 ± 9.5 | 80.1 ± 9.4 | 79.5 ± 10.7 | 0.978 | 0.408 |
| 治疗 2 月 | 79.5 ± 10.7 | 77.7 ± 11.1 | 75.0 ± 8.4 | 74.5 ± 8.3 | 0.503 | 0.681 |
| 治疗 4 月 | 77.4 ± 12.2 | 76.8 ± 9.4 | 70.7 ± 8.2 | 70.9 ± 8.4 | 2.853 | <0.05 |
| 治疗 6 月 | 78.4 ± 12.2 | 75.6 ± 9.3 | 66.9 ± 8.6 | 66.5 ± 7.5 | 7.318 | <0.01 |

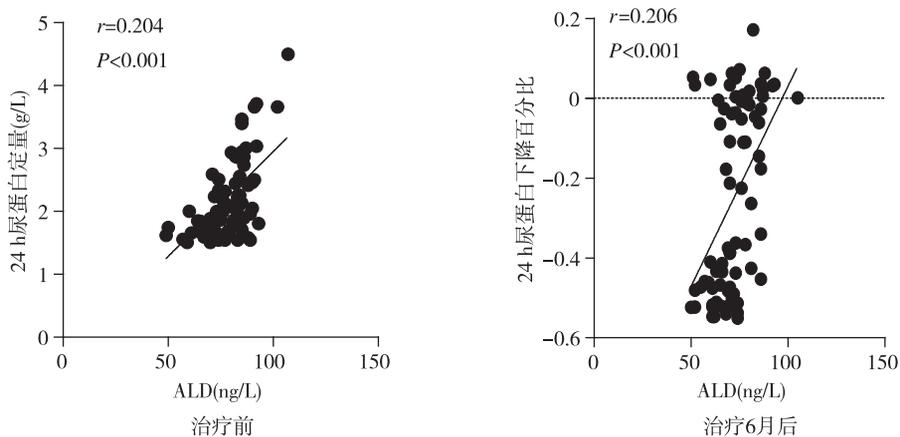


图 2 治疗前治疗 6 月后 24 h 尿蛋白与醛固酮相关性

Fig. 2 Correlation of 24 h urine protein with aldosterone before treatment and 6 months after treatment

表 6 各时点各组 CKD 患者血肌酐水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Serum creatinine levels at each time point of CKD patients in each group

| 时间 | 血肌酐 (mmol/L) | | | | F | P |
|--------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|
| | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | | |
| 治疗前 | 84.9 ± 19.7 | 88.3 ± 19.9 | 87.0 ± 18.0 | 87.1 ± 18.0 | 0.115 | 0.951 |
| 治疗 2 月 | 87.6 ± 17.2 | 92.9 ± 19.3 | 88.8 ± 17.1 | 89.3 ± 17.0 | 0.322 | 0.810 |
| 治疗 4 月 | 92.3 ± 17.9 | 98.5 ± 15.0 | 89.3 ± 15.9 | 90.8 ± 15.0 | 1.233 | 0.304 |
| 治疗 6 月 | 94.1 ± 18.8 | 96.6 ± 16.0 | 90.4 ± 13.8 | 90.0 ± 14.5 | 1.243 | 0.300 |

表 7 治疗前及治疗第 1 月时各组 CKD 患者血肌酐水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 7 Serum creatinine levels of CKD patients in each group before treatment and 1 month after treatment

| 时间 | 血肌酐(mmol/L) | | | | F | P |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|
| | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | | |
| 治疗前 | 84.9 ± 19.7 | 88.3 ± 19.9 | 87.0 ± 18.0 | 87.1 ± 18.0 | 0.115 | 0.951 |
| 治疗 1 周 | 85.2 ± 19.6 | 89.4 ± 18.3 | 87.2 ± 17.5 | 87.6 ± 17.4 | 0.185 | 0.907 |
| 治疗 2 周 | 85.8 ± 19.4 | 90.4 ± 19.8 | 87.4 ± 17.1 | 87.4 ± 17.1 | 0.213 | 0.887 |
| 治疗 3 周 | 86.3 ± 18.8 | 92.0 ± 19.2 | 88.0 ± 17.1 | 88.2 ± 17.1 | 0.351 | 0.788 |
| 治疗 4 周 | 86.5 ± 18.1 | 93.6 ± 19.8 | 89.0 ± 17.2 | 89.0 ± 17.2 | 0.532 | 0.662 |

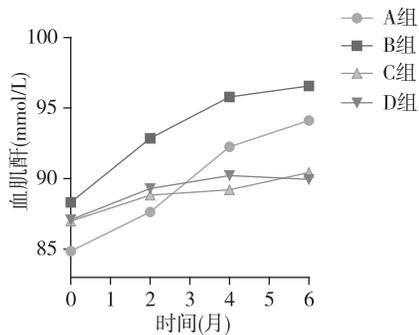


图 3 各组 CKD 患者各时点血肌酐变化趋势
Fig. 3 Trend of serum creatinine levels at each time point of CKD patients in each group

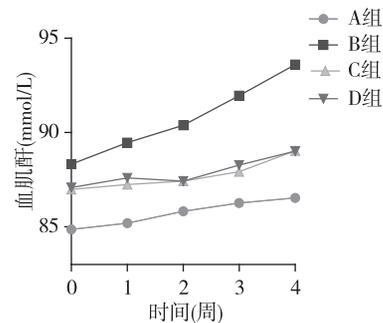


图 4 各组 CKD 患者治疗第 1 月血清肌酐变化趋势
Fig. 4 Trend of serum creatinine levels in each group 1 month after treatment

2.5 血压及血钾

与治疗前比较,治疗后血压比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,各组 CKD 患者收

缩压及舒张压相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 8。不同治疗组治疗前及治疗后血钾比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 9。

表 8 各组 CKD 患者各时点血压变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 8 Blood pressure at each time point of CKD patients in each group

| 指标 | 时间 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | F | P |
|-----------|--------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------|-------|
| 收缩压(mmHg) | 治疗前 | 130.8 ± 8.3 | 131.3 ± 8.9 | 131.8 ± 12.0 | 130.7 ± 12.0 | 0.052 | 0.984 |
| | 治疗 2 月 | 130.2 ± 7.6 | 130.6 ± 6.3 | 132.0 ± 8.5 | 128.9 ± 10.7 | 0.489 | 0.691 |
| | 治疗 4 月 | 129.9 ± 4.2 | 131.4 ± 4.1 | 131.1 ± 8.7 | 129.6 ± 7.2 | 0.380 | 0.767 |
| | 治疗 6 月 | 130.6 ± 6.5 | 128.9 ± 5.9 | 130.2 ± 9.7 | 126.3 ± 9.2 | 1.120 | 0.346 |
| 舒张压(mmHg) | 治疗前 | 79.5 ± 9.5 | 77.9 ± 11.3 | 78.4 ± 11.0 | 79.1 ± 9.8 | 0.166 | 0.919 |
| | 治疗 2 月 | 76.6 ± 7.4 | 77.4 ± 7.4 | 76.4 ± 9.1 | 78.2 ± 9.5 | 0.367 | 0.777 |
| | 治疗 4 月 | 76.2 ± 9.1 | 77.8 ± 5.6 | 73.7 ± 8.1 | 78.5 ± 6.4 | 1.603 | 0.196 |
| | 治疗 6 月 | 75.0 ± 5.2 | 76.1 ± 6.1 | 74.8 ± 5.3 | 78.2 ± 7.4 | 1.784 | 0.158 |

表 9 各组 CKD 患者不同治疗时点血钾变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 9 Serum potassium levels at each time point of CKD patients in each group

| 时间 | 血钾(mol/L) | | | | F | P |
|--------|------------|------------|------------|------------|-------|-------|
| | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 | | |
| 治疗前 | 4.0 ± 0.38 | 4.0 ± 1.0 | 4.2 ± 0.43 | 4.1 ± 0.47 | 0.432 | 0.732 |
| 治疗 2 月 | 4.2 ± 0.28 | 4.2 ± 0.45 | 4.3 ± 0.43 | 4.3 ± 0.42 | 0.511 | 0.676 |
| 治疗 4 月 | 4.1 ± 0.30 | 4.2 ± 0.42 | 4.2 ± 0.34 | 4.3 ± 0.37 | 1.343 | 0.267 |
| 治疗 6 月 | 4.3 ± 0.35 | 4.4 ± 0.32 | 4.5 ± 0.27 | 4.5 ± 0.30 | 1.587 | 0.200 |

3 讨论

目前全球慢性肾衰竭的发病率呈逐年上升趋势,美国第三次国家健康与营养调查结果显示,美国 CKD 患病率高达 11%^[3],我国成年 CKD 患病率已高达 10.8%^[4],其中广东 CKD 发病率已高达 12.1%,慢性肾衰竭已成为危害人体健康的主要疾病之一。2015 年 Kato 等^[5]在对 52 例糖尿病肾病的一项研究中发现,加用螺内酯患者尿蛋白可见明显下降,血肌酐轻度下降。Parving 等^[6]的研究成果与此相近,在 CKD 的治疗中加用小剂量螺内酯有明显的心肾保护作用。药物干预 RASS 系统的激活可延缓肾脏病进展,国内有研究发现,在对早期糖尿病肾病患者使用螺内酯后其 24 h 尿微量白蛋白和血肌酐有明显减低^[7-8]。有研究表明,蛋白尿水平每降低一半,终末期肾功能衰竭的风险降低一半以上,在延缓慢性肾脏病的进程中,尽可能的降低尿蛋白含量为一项重要的目标^[9-10]。本研究发现,4 个治疗组相比,加用螺内酯治疗组治疗第 6 个月时尿蛋白最大下降比例可达 50%,这一结果与国内外学者研究结果一致。但加用螺内酯的 2 个组尿蛋白下降百分差异无统计学意义($P = 0.578$)。

许多临床试验已经证实,阻断 RASS 系统或者应用 ACEI 或 ARB 类药物可减缓肾脏病的进展。在 CKD 初期使用 ACEI 时可降低醛固酮水平,但随着时间延长,这种抑制作用逐渐减弱,特别是对于使用 ACEI 或 ARB 类药物大于 6 个月者^[2]。正如本研究中,入组前各组受试者已经使用 ACEI 或 ARB 类药物 6 个月,但血浆醛固酮水平仍处于较高水平;使用醛固酮受体拮抗剂螺内酯 6 个月后醛固酮水平有明显下降;且随着醛固酮水平的下降,尿蛋白较前也有显著的下降趋势。说明抑制醛固酮的逃逸对减弱蛋白尿水平效果显著,从另一方面也说明,在长期使用 ACEI 或 ARB 药物的患者中,尿蛋白居高不下,与高醛固酮血症有一定关系。相同治疗情况下,糖尿病和非糖尿病患者尿蛋白下降情况并未表现出明显差异,对治疗效果没有明显影响,这与 Chrysostomou^[11]在 2006 年的研究相类似。

值得注意的是,在治疗第 6 个月时各组之间血肌酐水平差异仍无统计学意义($P > 0.05$),可能是由于随访时间过短,获益未在血肌酐水平得以体

现。然而从血肌酐增长的趋势来看,加用螺内酯的治疗组血肌酐增长速度较为缓慢,结合尿蛋白获益,可推测延长治疗时间加用螺内酯方案对血肌酐会有一定影响。ACEI 或 ARB 类药物可通过舒张入球及出球小动脉来降低囊内压,进一步降低尿蛋白排泄,但是在降低囊内压的同时也减少肾脏血液灌注,在一些患者中会出现血肌酐增长速度加倍,当两者联用这种作用表现得更为显著。然而本研究第 1 月中每周监测血肌酐水平,可以看到使用 ACEI 及 ARB 两种药物联合时血肌酐增长速度相对较快,但并未出现因为血肌酐增长速度超过 30% 而退出的临床试验者,可能是因为患者在入组前已使用 ACEI 或 ARB 类药物对其减少肾脏灌注有一定耐受或代偿,但也有可能是因为样本数量较少所致。

在血压方面,不同的治疗方法下,治疗第 6 个月各组间血压变化仍未表现出明显差异($P = 0.158$);可从另一方面说明螺内酯的肾保护作用独立于血压之外的。但最近也有证据表明,利尿剂和低盐饮食可能会增强肾素-醛固酮系统阻滞剂的作用^[12-13]。

ACEI 或 ARB 类药物与螺内酯联合使用时高钾血症成为潜在严重的并发症^[14],临床上螺内酯与 ACEI 或 ARB 类药物联合应用时应慎重。但接受不同治疗方法患者治疗第 6 个月后血钾差异无统计学意义。这与 Langote^[15]在 2017 年对维持性腹膜透析的肾脏病患者的研究结果不一致,其原因可能是该试验并未进行长期随访,故目前尚不能明确在长期 ACEI 和(或)ARB 类药物的基础上联合应用螺内酯,高钾出现的几率是否显著增加;也有可能是因为实验期间严格限制含钾食物的摄入及入组前筛选标准较为严格;再者不同水平的肾功能对血钾排泄影响较大。但我们的研究结果说明在对病人进行严格的筛选及追踪监测血钾水平的情况下,在使用贝那普利的基础上加用螺内酯是相对安全的。

总之,研究提示醛固酮受体拮抗剂螺内酯可减少 1~3 期 CKD 患者的蛋白尿,且严密监测血钾的情况下小剂量使用是相对安全的;但由于本研究随访时间不够长,现不能明确加用螺内酯后对血肌酐水平的影响,以及加大螺内酯剂量是否有更好的收益及高钾风险的评估,但鉴于加用螺内酯可减少蛋白尿,推测螺内酯可能延缓 CKD 的进展。

4 参考文献

- [1] HOSTETTER T H, ROSENBERG M E, Ibrahim H N, et al. Aldosterone in renal disease[J]. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 2001, 10(1):105.
- [2] PITT B. “Escape” of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: Implications for therapy [J]. *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 1995, 9(1):145 - 149.
- [3] TSUKAMOTO Y. Principles and methodology of K/DOQI clinical guidelines[J]. *Clin Calcium*, 2004, 14(5): 689 - 692.
- [4] WANG H. Prevalence of chronic kidney disease in China- Author’s reply [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9838): 214 - 216.
- [5] KATO S, MARUYAMA S, MAKINO H, et al. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. [J]. *Clinical & Experimental Nephrology*, 2015, 19(6):1098 - 1106.
- [6] PARVING H H, PERSSON F, LEWIS J B, et al. The combination of aliskiren, a direct renin inhibitor, and losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 6(5):358.
- [7] 柯箫韵, 喻格书, 袁慧中, 等. 螺内酯联合缬沙坦在早期糖尿病肾病治疗中的作用[J]. *重庆医学*, 2013, 42(11):1252 - 1253.
- [8] 万青松, 谢红萍, 杨波. 安体舒通联合氢氯噻嗪对 2 型糖尿病肾病蛋白尿的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(5):57 - 60.
- [9] WILMER W A, ROVIN B H, HEBERT C J, et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, 14(12):3217.
- [10] ATKINS R C, BRIGANTI E M, LEWIS J B, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy [J]. *American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 2005, 45(2):281 - 287.
- [11] CHRYSOSTOMOU A, PEDAGOGOS E, MACGREGOR L, et al. Double-blind, placebo - controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II R [J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn*, 2006, 1(2):256.
- [12] ESNAULT V L, EKHLAS A, DELCROIX C, et al. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents [J]. *Journal of the American Society of Nephrology Jasn*, 2005, 16(2):474.
- [13] BUTER H, HEMMELDER M, NAVIS G, et al. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide[J]. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 1998, 13(7): 1682.
- [14] WRENGER E, MOESENTHIN M M, TOBIAS WELTE J C F, et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases [J]. *Bmj*, 2003, 327(7407):147.
- [15] LANGOTE A, HIREMATH S, RUZICKA M, et al. Spironolactone is effective in treating hypokalemia among peritoneal dialysis patients [J]. *Plos One*, 2017, 12(11):e0187269.

(2018-01-02 收稿, 2018-02-23 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 周 凌