

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200714.1238.002.html\(2020-07-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200714.1238.002.html(2020-07-15))

螺内酯在血液透析患者使用中的安全性及其对 心血管系统保护作用的研究^{*}

聂 凌,卢彩宝,王代红,张 莹,王沂芹[△]
(陆军军医大学第二附属医院肾内科,重庆 400037)

[摘要] **目的** 探讨螺内酯在血液透析患者中使用的安全性及其对心血管系统的保护作用。**方法** 选取该院血透中心 2019 年 1—12 月维持性血液透析患者 102 例,在分阶段给予口服螺内酯 20 mg 隔日至每天 1 次治疗,观察其高钾血症发生率及血压、心功能指标、颈动脉内膜中层厚度等指标的变化。**结果** 高钾血症发生率较低,且与药物治疗无关,平均血压较治疗前无显著差别,左室舒张末内径、颈动脉内中膜/血管内径、左心室质量指数显著减小($P<0.05$),室间隔厚度、左室后壁舒张末期厚度、射血分数较治疗前无显著变化。**结论** 螺内酯 20 mg/d 在维持性血液透析患者中使用是安全的,并且有改善部分心血管功能指标的作用。

[关键词] 螺内酯;血液透析;安全性;心血管系统

[中图法分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4133-03

Research on safety of spironolactone application in hemodialysis patients and its protective effect on cardiovascular system^{*}

NIE Ling,LU Caibao,WANG Daihong,ZHANG Ying,WANG Yiqin[△]
(Department of Nephrology,Second Affiliated Hospital,Army Military
Medical University,Chongqing 400037,China)

[Abstract] **Objective** To observe the safety of spironolactone application in the hemodialysis patients and its cardiovascular system protective effect. **Methods** A total of 102 patients with maintenance hemodialysis in the hemodialysis center of this hospital from January to December 2019 were selected and given spironolactone 20 mg once every other day to once every day. Then the incidence rate of hyperkalemia and the indexes changes of blood pressure,cardiac function and carotid artery intima media thickness were observed. **Results** The incidence rate of hyperkalemia was low and had no relation to the medication therapy. There was no significant difference of the average blood pressure between before an after operation. LVEDD,carotid artery intima media thickness/vessel diameter and LVMI were significantly decreased ($P<0.05$),and the interventricular septal thickness,end diastolic thickness of left ventricular posterior wall and ejection fraction had no significant changes compared with those before operation. **Conclusion** Spironolactone 20 mg/d is safe in the patients with maintenance hemodialysis,moreover has the effect for improving partial cardiovascular function indicators.

[Key words] spironolactone;hemodialysis;safety;cardiovascular system

心脑血管事件目前被认为是导致血液透析患者死亡的主要原因,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活对心脏及血管的重构起到了重要的作用^[1-2]。抑制肾素及血管紧张素作用的药物目前在临床已使用多年,在高血压患者中达到了比较好的降压、抑制心脏及血管重构的疗效果,但在终末期肾病维持性血液透析治疗患者中,其治疗效果并不尽如人意。研究显示,慢性肾脏病特别是终末期肾病透析患者其醛固酮水平显著高于普通人群,并且是引起心血

管并发症的重要原因^[3-4]。因此使用醛固酮拮抗剂(MRA)理论上可以降血压,同时也具有心血管保护功能,但由于其可能引起高钾血症,因此我国药典中禁止使用于终末期肾病患者。而终末期肾病维持性血液透析患者大部分处于少尿甚至无尿的状态,并且由于规律透析的保障,其出现高钾血症的概率并不高。因此在透析人群中使用 MRA 并不存在绝对的禁忌。螺内酯是一种经典、廉价的 MRA,本研究旨在观察应用螺内酯治疗后高钾血症发生率及心血管指

^{*} 基金项目:陆军军医大学第二附属医院临床科研项目(2016YLC38)。 作者简介:聂凌(1979—),主治医师,博士,主要从事尿毒症心血管并发症研究。 [△] 通信作者,E-mail:zhuazh1993@163.com。

标的变化,了解其在终末期肾病规律透析患者中使用的安全性和对心血管系统的保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1—12 月在本院肾内科血透中心维持性血液透析治疗的患者 102 例,其中男 46 例,女 56 例,年龄 22~65 岁,平均(51.5±6.7)岁。纳入标准:(1)年满 18 岁的慢性肾功能衰竭患者;(2)维持性血液透析治疗超过 3 个月;(3)每周透析 3 次,每次透析时间大于 3.5 h;(4)入组前 2 个月每月复查透析前血钾不高于 5.5 mmol/L。排除标准:(1)对螺内酯过敏;(2)妊娠;(3)透析期间低血压;(4)肝功能不全;(5)活动性肿瘤或肿瘤放化疗患者;(6)入组前 2 个月复查透析前血钾有一次高于 5.5 mmol/L;(7)预计 1 年内行肾移植手术。本研究经过本院伦理委员会审核通过(伦理批件号:2018-研第 095-01)。

1.2 方法

符合入选标准的患者按规定签署知情同意书,行维持性血液透析治疗,3 次/周,每次 3.5~4 h,透析治疗的血流量控制在均大于 240 mL/min,透析液的流量为 500 mL/min。治疗用药:螺内酯片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31021273,每片 20 mg)。使用方法分 3 阶段进行,第 1 阶段:进入药物治疗组的患者给予螺内酯 20 mg 隔日 1 次,持续 1 个月,期间每周检测血钾 1 次,如果血钾小于或等于 5.5 mmol/L,则进入下一阶段,如果出现血钾大于 5.5 mmol/L,则退出;第 2 阶段:第 1 阶段血钾小于或等于 5.5 mmol/L 的患者在此阶段增加剂量至每天 1 片,持续 1 个月,期间每周检测血钾 1 次,如果出现血钾大于 5.5 mmol/L,则退出;第 3 阶段:继续每天 1 片治疗,每月随访 1 次,进行体格检查和实验室检测,在此阶段,如果血钾大于 5.5 mmol/L,则退出。

1.3 观察指标

(1)安全性指标:透析前血钾水平(每月 1 次);(2)心脏功能检测:多普勒彩超检测左室舒张末内径(LVEDd)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁舒张末期厚度(LVPWT)、左心室重量指数(LVMI)、射血分数(EF)等(IMT/R);(3)血管病变评价:颈动脉内膜中层厚度与血管内径比值(基线及第 12 个月);(4)血压变化:治疗前后平均收缩压、平均舒张压等变化情况(基线及第 12 个月)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用 t 检验;计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 安全性指标

第 1、2 阶段均未出现血钾大于 5.5 mmol/L 的患者,第 3 阶段有 4 位患者分别在第 6、7、9、11 个月复

查时发现血钾大于 5.5 mmol/L,但均未导致临床不良后果,当即退出研究,其余 98 例患者治疗结束时每月复查血钾水平较基线值血钾小于或等于 5.5 mmol/L。

2.2 心功能指标

排除出现高钾血症的 4 例患者,其余 98 例患者在治疗 12 个月后,左室舒张末内径、颈动脉内中膜/血管内径、左心室质量指数显著减小($P < 0.05$),室间隔厚度、左室后壁舒张末期厚度、射血分数较治疗前无显著变化,见表 1。

表 1 维持性血液透析患者醛固酮治疗前后多普勒超声心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前($n=102$)	治疗后($n=98$)
LVEDd(mm)	48.35±5.62	43.16±6.37*
IVST(mm)	11.57±2.13	10.85±3.46
LVPWT(mm)	12.86±3.12	10.97±4.23
LVMI(g/m ²)	186.56±36.75	138.49±28.41*
EF	55.56±5.67	63.19±6.94

*: $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.3 血管功能指标

98 例患者治疗前后平均收缩压及平均舒张压无显著变化,IMT/R 治疗后显著降低($P < 0.05$),见表 2。

表 2 维持性血液透析患者醛固酮治疗前后血管相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前($n=102$)	治疗后($n=98$)
收缩压(mm Hg)	143.52±9.98	138.42±8.35
舒张压(mm Hg)	92.28±8.78	90.79±7.63
IMT/R	0.19±0.02	0.13±0.01*

*: $P < 0.05$,与治疗前比较。

3 讨 论

尿毒症性心脏病是维持性血液透析患者重要的心血管并发症,左心室肥厚则是其典型病理改变,是导致患者发生心力衰竭及恶性心律失常进而入院和死亡的重要原因^[5-7]。盐皮质激素醛固酮在介导心脏及血管重构中起重要作用,除了通过作用于血管平滑肌细胞醛固酮受体引起血管收缩等经典途径外,可能还与 I 型胶原合成、内皮细胞功能紊乱、炎性反应的启动、骨和矿物质代谢异常、血管钙化有关^[8-10]。因此通过阻断醛固酮受体,除了降压、改善心肌重构等效果外,还可能抑制间质纤维化、改善内皮功能及减轻血管钙化。此外,除经典 RAAS 途径外,机体内的各种醛固酮的旁分泌,造成了“醛固酮逃逸现象”,因此 MRA 的应用可以显著地减少这一现象的出现^[11]。

国外对醛固酮在改善心脏功能方面开展了一系列的大型临床研究,发现 MRA 的确能降低射血分数下降的心衰患者的病死率和住院率^[12-14]。在血液透析人群中,心血管系统损害的发生机制与非透析人群

并不一致,钙磷沉积及尿毒症毒素的作用是其中主要原因^[15-16]。因此,在尿毒症透析人群 MRA 的使用是否还能达到非透析人群一样的获益目前是有争议的,并且因其有升高血钾的作用,目前我国药典在终末期肾衰患者禁用此类药物。

本研究的第 1~2 阶段均未引起高钾血症,但在研究的第 3 阶段出现了 4 例高钾血症,追问患者情况,可能与其放松饮食控制,进食高钾食物有关,与药物治疗无关。在完成完整随访的 98 例患者的观察结果发现,治疗后部分心脏功能指标,如左室舒张末内径、颈动脉内中膜/血管内径、左心室质量指数显著减小($P<0.05$),这说明螺内酯的确有改善尿毒症心脏及血管重构的功能。而血压较治疗前无显著变化,并不能说明其无降血压的效应,是因为透析患者容量负荷对血压的影响较大,而小剂量螺内酯本身降压效果较弱,容易受其他因素的影响。

本研究的结果表明血液透析患者服用螺内酯 20 mg/d 是安全的,并且有改善部分心血管功能指标的作用。需要注意的是,更高剂量的螺内酯在透析患者中使用的安全性目前仍存在争议,临床应用应慎重,必要时可加用口服降钾药物;在低血压的透析患者,螺内酯可能进一步导致其血压降低,因此也应谨慎使用。

本研究涉及的样本量偏小,要在透析人群中推广使用该药物还需要更大样本量、证据级别更高的随机对照试验的佐证。随着依普利酮等新型选择性 MRA 在临床的使用,相信未来会有更多透析患者从中获益。

参考文献

- [1] PANAGIOTIS I G, AGARWAL R. Blood pressure control in conventional hemodialysis[J]. *Semin Dial*, 2018, 31(6):557-562.
- [2] CHRISTOPH W, AMANN K, TETSUO S. The heart and vascular system in dialysis[J]. *Lancet*, 2016, 388(141):276-284.
- [3] KARABOYAS A, XU H R, MORGENSTERN H, et al. DOPPS data suggest a possible survival benefit of renin angiotensin-aldosterone system inhibitors and other antihypertensive medications for hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(3):589-598.
- [4] 陶思蓓, 曾筱茜, 程一鸣, 等. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂单用或联合钙通道阻滞剂治疗门诊慢性肾脏病疗效比较: 基于倾向性评分匹配的队列研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(7):618-623.
- [5] 麻鹏磊, 王祥, 李冰, 等. 尿毒症心肌病的研究及临床治疗进展[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9):2294-2297.
- [6] MING C H, SHI M J, GILLINGS N, et al. Recombinant α -Klotho May be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5):1104-1114.
- [7] YANG K, WANG C, NIE L, et al. Klotho protects against indoxyl Sulphate-Induced myocardial hypertrophy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10):2434-2446.
- [8] TE R L, VAN ESCH J H, ROKS A J, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6):960-975.
- [9] NANCY J B. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(8):459-469.
- [10] CHIRINOS J A, SARDANA M, AMER A S, et al. Aldosterone, inactive matrix gla-protein, and large artery stiffness in hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(9):681-689.
- [11] ROBERT W S. Aldosterone 'escape' vs breakthrough[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(2):61.
- [12] EDELMANN F, WACHTER R, SCHMIDT A G, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(8):781-791.
- [13] COHEN J B, SCHRAUBEN S J, ZHAO L, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(3):172-184.
- [14] PITT B, PFEFFER M, ASSMANN S F, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2):179-182.
- [15] VLAD C, ALEXANDRU B, FLOREA L, et al. A comprehensive review on apolipoproteins as nontraditional cardiovascular risk factors in end-stage renal disease: current evidence and perspectives[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(7):1173-1189.
- [16] 黄梦杰, 魏日胞. 尿毒症毒素与血管内皮功能损伤研究新进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(2):167-169.