

# 螺内酯对特发性醛固酮增多症患者胰岛 $\beta$ 细胞功能的影响

李新萍 张萍 李晓玉

**【摘要】 目的** 观察特发性醛固酮增多症(IHA)患者服用螺内酯前、后胰岛  $\beta$  细胞功能的变化。**方法** 选择北京积水潭医院 2000 年至 2014 年期间诊治的 80 例 IHA 患者为研究对象。按是否服用螺内酯分为螺内酯组(52 例)及非螺内酯组(28 例),平均随访 28 个月,比较两组患者在不同治疗前、后稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的变化,并分析其相关因素。**结果** IHA 患者经螺内酯治疗后,血钾由  $(3.13 \pm 0.69)$  mmol/L 升高至  $(4.25 \pm 0.60)$  mmol/L ( $P = 0.00$ );醛固酮肾素比值(ARR)由 64(16,189)下降至 12(7,27), $P < 0.01$ ;应用 60 ~ 80 mg 螺内酯治疗的患者其  $\beta$  细胞功能优于应用螺内酯 20 mg 治疗者。治疗后 HOMA-IR 的变化和立位醛固酮有正相关的趋势( $r = 0.020$ ,  $P = 0.050$ )。**结论** IHA 患者的胰岛素抵抗与高醛固酮血症有关,中等剂量的螺内酯治疗对改善胰岛素抵抗有效。

**【关键词】** 特发性醛固酮增多症;胰岛  $\beta$  细胞;胰岛素抵抗;肾上腺皮质增生

**Effects of spironolactone on islet  $\beta$  cell function in patients with idiopathic hyperaldosteronism** Li Xinping, Zhang Ping, Li Xiaoyu. Department of Geriatrics-Endocrine Group, Beijing Jishuitan Hospital, The 4th Medical College of Peking University, Beijing 100035, China

Corresponding author: Zhang Ping, Email: 13611216601@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of islet  $\beta$  cell function in patients with idiopathic hyperaldosteronism(IHA) after taking spironolactone. **Methods** Eighty patients with IHA from 2000 to 2014 were investigated. They were divided into spironolactone group (52 cases) and non spironolactone group (28 cases) according to whether taking spironolactone or not. After following-up for 28 months, the homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) and related factors were compared and analyzed before and after treatment. **Results** After treated by spironolactone, the potassemia of IHA patients was improved from  $(3.13 \pm 0.69)$  mmol/L to  $(4.25 \pm 0.60)$  mmol/L ( $P = 0.000$ ), and aldosterone-to-renin ratio was decreased from 64(16,189) to 12(7,27) ( $P < 0.05$ ). Patients treated with 60-80 mg spironolactone had a better  $\beta$  cell function compared with those treated with 20 mg spironolactone. The change of HOMA-IR after treated by spironolactone was positively correlated with orthostatic aldosterone ( $r = 0.020$ ,  $P = 0.050$ ). **Conclusion** In patients with IHA, insulin resistance is related to hyperaldosteronism, medium dose of spironolactone is efficient in stabilizing insulin resistance.

**【Key words】** Idiopathic hyperaldosteronism; Islet  $\beta$  cell; Insulin resistance; Hyperplasia of the adrenal cortex

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:379-382)

原发性醛固酮增多症(简称原醛症)是一组以高醛固酮、低肾素、正常皮质醇为主要实验室检查特点,以难治性高血压伴或不伴低血钾为主要临床表现的一种内分泌疾病,其主要由肾上腺醛固酮分泌

腺瘤和特发性醛固酮增多症(IHA)两种类型构成。原醛症的高血压在高血压人群中占 10% 以上,发病年龄高峰为 30 ~ 50 岁,女性较男性稍多,为最常见的继发性高血压<sup>[1]</sup>。由于肾上腺醛固酮分泌腺瘤患者可经手术治愈,IHA 患者可服用盐皮质激素受体拮抗剂获益,故原醛症的诊断显得尤为重要。早在 1965 年 Conn 就提出原醛症可引起继发性糖耐量受损。现已证实原醛症与糖耐量减低及糖尿病有关,不仅存在胰岛素抵抗,而且也表现为胰岛素分泌

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.06.005

作者单位:100035 北京积水潭医院,北京大学第四临床医学院  
干部保健科内分泌专业组

通信作者:张萍,Email:13611216601@163.com

减少<sup>[2-3]</sup>。在调整了体重、年龄、舒张压后,醛固酮水平升高仍与胰岛素抵抗独立相关<sup>[4]</sup>。原醛症在高血压合并高血糖患者中的比例也大大增加,但其原因及机制至今尚未完全明确<sup>[5]</sup>。本研究旨在通过分析 IHA 患者服用盐皮质激素受体拮抗剂——螺内酯前、后胰岛  $\beta$  细胞功能的变化,进一步探讨原醛症患者发生糖代谢异常的机制及螺内酯对糖代谢的影响。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 选取北京积水潭医院 2000—2014 年收治的难治性高血压、有或无低血钾患者。试验前停用对醛固酮测定有影响的药物至少 4 周,停用引起低血钾的药物,除外其他原因引起的高血压、低血钾,检测血促肾上腺皮质激素、尿皮质醇、血气分析、血肾素、醛固酮等除外先天性肾上腺皮质增生症、库欣综合征、Batter 综合征、Liddle 综合征等。在进行血肾素活性、血醛固酮水平检测时口服补钾至正常值,以立位血醛固酮/肾素活性比值 (ARR) 作为筛选试验,ARR > 25 为可疑;可疑的患者进一步进行卡托普利抑制试验作为确诊试验,服用卡托普利后抑制率 < 30% 可诊断原醛症。对所有诊断为原醛症的患者均做肾上腺 CT 扫描以鉴别其亚型分类及定位,并除外肾上腺皮质癌,对影像学上表现为双肾上腺增粗或结节样增粗的患者考虑诊断 IHA<sup>[1]</sup>。共入选患者 80 例,其中男 38 例,女 42 例。年龄 ( $47.0 \pm 14.7$ ) 岁。按是否服用螺内酯分为螺内酯组 (52 例) 及非螺内酯组 (28 例)。服用药物后平均随访时间 28 个月,所有患者均签署知情同意书。

**1.2 研究方法** 所有研究对象在治疗前、后均测定空腹血糖及空腹胰岛素。血糖测定应用葡萄糖氧化酶法,胰岛素测定应用免疫发光法,血钾、钠测定应用间接离子选择电极法。评价胰岛  $\beta$  细胞功能指标采取:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = 空腹血糖  $\times$  空腹胰岛素 / 22.5;反映胰岛  $\beta$  细胞分泌情况应用稳态模型评估-胰岛素敏感指数 (HOMA-IS) =  $20 \times$  空腹胰岛素 / (空腹血糖 - 3.5)。用放射免疫法检测血浆醛固酮、肾素活性。

**1.3 统计学处理** 正态分布资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表

示,非正态分布数据以中位数 (25%, 75%) 表示。服药前、后比较采用配对样本  $t$  检验 (正态分布资料) 或 Wilcoxon 秩和检验 (非正态分布资料),采用相关分析及多元线性回归分析探讨影响治疗前、后胰岛  $\beta$  细胞功能变化的因素,用 SPSS15.0 统计软件进行统计,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料及临床特点** 两组基础资料详见表 1。两组的体重指数均偏高;非螺内酯组的年龄较螺内酯组偏小 ( $P = 0.064$ )。螺内酯组有低血钾者 33 例 (63.5%), 平均 ( $3.13 \pm 0.69$ ) mmol/L, 最低 1.55 mmol/L, 螺内酯治疗后恢复为平均 ( $4.25 \pm 0.60$ ) mmol/L (未口服补钾,  $P = 0.000$ )。非螺内酯组有低血钾者 11 例 (39.3%), 平均 ( $3.16 \pm 1.22$ ) mmol/L, 最低 1.70 mmol/L, 治疗后恢复为平均 ( $4.27 \pm 0.23$ ) mmol/L (有口服补钾,  $P = 0.000$ )。治疗前螺内酯组血钾水平 ( $3.75 \pm 0.92$ ) mmol/L, 非螺内酯组为 ( $3.79 \pm 0.87$ ) mmol/L, 两组差异无统计学意义。治疗后螺内酯组和非螺内酯组的血压控制情况类似, 均在 125 ~ 130/80 ~ 85 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。

**2.2 用药情况** 基线时螺内酯组应用 3 种以上降压药物者 19 例 (36.5%), 多为血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、 $\beta$  受体拮抗剂及钙离子拮抗剂, 随访结束时该人数降至 15 例 (28.8%), 所有患者中 7 例 (13.5%) 使用 ARB。

基线时非螺内酯组应用 3 种以上降压药物者 4 例 (14.3%), 种类同螺内酯组, 随访结束时该人数增至 5 例 (17.9%), 所有患者中有 9 例 (32.1%) 使用 ARB。

螺内酯组加用螺内酯治疗后减少了降压药物的使用, 但统计学上并未有显著意义。非螺内酯组使用 ARB 的患者较螺内酯组有升高的趋势 ( $P = 0.157$ )。

**2.3 治疗前、后肾素-血管紧张素-醛固酮情况** 两组治疗前及治疗后组间比较, 肾素活性、醛固酮水平及 ARR 无明显差异。治疗后两组的肾素活性均上升, ARR 均下降, 螺内酯组的醛固酮水平无明显变化, 而非螺内酯组的醛固酮水平下降, 见表 2。

表 1 基础临床资料

组别	例数 (n)	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	病程 (月)	血压 <sub>max</sub> (mm Hg)	入组时血压 (mm Hg)	钾 <sub>min</sub> (mmol/L)	治疗后血钾 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	随访时间 (月)
非螺内酯组	28	17/11	42.8 $\pm$ 16.0 <sup>a</sup>	27.5 $\pm$ 4.4	52 (4, 100)	178/112	135/89	3.16 $\pm$ 1.22	4.27 $\pm$ 0.23	5.65 $\pm$ 0.96	27.3 $\pm$ 18.2
螺内酯组	52	21/31	49.2 $\pm$ 13.7	26.1 $\pm$ 3.0	60 (6, 120)	184/117	143/92	3.13 $\pm$ 0.69	4.25 $\pm$ 0.60	5.67 $\pm$ 1.07	28.4 $\pm$ 15.8

注: 血压<sub>max</sub>: 病程中最高血压; 钾<sub>min</sub>: 病程中最低血钾; 螺内酯组与非螺内酯组比较, <sup>a</sup> $P = 0.064$ ; 1 mm Hg = 0.133 kPa

表 2 两组治疗前、后 RAAS 情况

组别	例数 (n)	治疗前立位				治疗后立位			
		PRA (μg/L·h)	ALD (μg/L)	ARR	24h 尿 Na (mmol)	PRA μg/(L·h)	ALD (μg/L)	ARR	24h 尿 Na (mmol)
非螺内酯组	28	0.4(0.1,1.5) <sup>b</sup>	18.6±5.7 <sup>a</sup>	36(13,127) <sup>a</sup>	217±90	2.0(0.8,3.5)	15.3±4.8	7(4,13)	207±101
螺内酯组	52	0.3(0.1,0.8) <sup>b</sup>	19.9±8.8	64(16,189) <sup>a</sup>	212±86	1.6(0.7,2.5)	18.4±4.2	12(7,27)	218±86

注:RAAS:肾素-血管紧张素-醛固酮;PRA:血浆肾素活性;ALD:醛固酮;ARR:醛固酮与肾素比值;各组治疗前 vs. 治疗后,<sup>a</sup>  $P<0.01$ ,<sup>b</sup>  $P<0.05$

表 3 胰岛 β 细胞功能的变化

组别	例数 (n)	年龄 (岁)	病程 (月)		体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	lnHOMA-IR	HOAM-IS
非螺内酯组	28	40.0±17.0	42(4,99)	治疗前	26.7±5.2	0.98±0.57	182.7(112.8,212.9)
				治疗后	26.6±5.4	1.10±0.66	153.5(117.4,228.5)
螺内酯 20 mg 组	20	51.4±13.2	60(10,141)	治疗前	26.5±1.7	0.95±0.47	133.6(77.1,233.0)
				治疗后	27.0±2.2	1.22±0.38 <sup>a</sup>	129.3(93.7,244.2)
螺内酯 40 mg 组	21	48.1±14.0	84(7,156)	治疗前	25.7±3.7	1.02±0.70	75.2(58.0,152.9)
				治疗后	25.2±4.0	1.23±0.68	100.6(46.1,178.4)
螺内酯 60~80 mg 组	11	49.3±14.0	72(2,210)	治疗前	27.8±2.5	1.18±0.33	145.7(111.4,208.7)
				治疗后	26.9±0.9	1.20±0.29	154.6(116.7,170.1)

注:HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;HOMA-IS:稳态模型评估-胰岛素敏感指数;组内治疗前、后比较,<sup>a</sup>  $P<0.05$

2.4 胰岛 β 细胞功能的变化 以服用螺内酯剂量水平分层,将螺内酯组分为 20 mg、40 mg 和 60~80 mg 3 组,分析数据显示各组的病程、年龄及体重指数均无统计学差异( $P>0.05$ ),非螺内酯组及螺内酯组的 lnHOMA-IR 从数值上看均有不同程度的增加,但低剂量(20 mg)组除外,均无统计学意义;随着螺内酯剂量的增加,lnHOMA-IR 的变化趋于变小。非螺内酯组的 HOMA-IS 有下降趋势,螺内酯 40 mg 组及 60~80 mg 组的 HOMA-IS 有增加趋势,但均未见统计学差异( $P>0.05$ ),见表 3。

2.5 影响胰岛 β 细胞功能的因素 基础水平下,相关分析显示,lnHOMA-IR 和体重指数( $r=0.380$ , $P=0.006$ )、立位醛固酮( $r=0.342$ , $P=0.013$ )呈正相关,与卧位醛固酮有相关趋势( $r=0.269$ , $P=0.056$ )。

经螺内酯治疗后,多元线性回归分析显示 lnHOMA-IR 与基础立位醛固酮的水平有正相关趋势( $r=0.020$ , $P=0.050$ ),与体重指数无关( $r=0.100$ , $P=0.607$ )。

3 讨论

IHA 是以肾上腺皮质球状带增生为病理特征,以醛固酮增多为生化特点,以高血压伴或不伴低血钾为生理表现的疾病。药物治疗为必须的治疗方式,目前盐皮质激素拮抗剂——螺内酯或依普利酮为其一线治疗药物,但仍有部分 IHA 患者使用其他降压药物控制血压。随着对原醛症的认识,众多研

究者发现,原醛症患者除有高血压外,由于其升高的醛固酮水平,还带来对心血管系统(左室肥厚、心肌纤维化、血管内皮细胞功能改变、血管顺应性下降、动脉粥样硬化)、肾脏方面(肾脏纤维化、白蛋白尿)、代谢方面(胰岛素抵抗、代谢综合征)的诸多影响。故 IHA 患者并不能仅控制血压,还需要控制高醛固酮血症及其所带来的其他影响。

过量醛固酮导致胰岛素抵抗的原因尚不明确,可能有以下几点:(1)醛固酮所致低血钾导致胰岛素抵抗。血钾在调节 β 细胞胰岛素受体功能和葡萄糖刺激胰岛素分泌时起重要作用<sup>[6]</sup>。有报道指出原醛症患者血钾水平与胰岛素抵抗呈负相关,但后续研究显示纠正低血钾后原醛症患者仍有胰岛素抵抗,且日本一项历时 10 年的前瞻性研究提示醛固酮水平可预测胰岛素抵抗发展<sup>[7]</sup>。(2)醛固酮通过下调肝脏、骨骼肌以及脂肪细胞上的胰岛素受体底物的表达,干扰胰岛素信号传递,导致葡萄糖摄取、利用障碍,胰岛素敏感性下降<sup>[8-10]</sup>。(3)醛固酮通过增加活性氧簇来减少葡萄糖介导的胰岛细胞胰岛素分泌,该作用独立于盐皮质激素受体<sup>[11]</sup>。(4)醛固酮促进细胞增殖、血管重建,以及组织器官的胶原沉积和纤维化<sup>[12]</sup>。

国外关于 IHA 患者药物治疗后胰岛素抵抗变化的报道不多,Catena 等<sup>[13]</sup>的研究认为 IHA 患者在螺内酯治疗后胰岛素抵抗改善。Corry 和 Tuck<sup>[12]</sup>及 Giacchetti 等<sup>[14]</sup>的研究中虽未见有胰岛素抵抗的改

善,但胰岛素抵抗的情况可保持稳定。上述临床研究均未观察同期未使用螺内酯的 IHA 患者胰岛素抵抗变化的情况。本研究除观察螺内酯治疗的 52 例 IHA 患者胰岛  $\beta$  细胞功能的变化外,还观察了同期未使用螺内酯治疗的 28 例 IHA 患者,且观察时间长达近 2 年。笔者的研究发现,与非螺内酯组相比,螺内酯组胰岛  $\beta$  细胞分泌功能有所改善,胰岛素抵抗保持稳定;除血压得到满意控制外,螺内酯组低血钾的情况完全得到纠正;而非螺内酯组仍需口服补钾。

2008 年原醛症的指南以及 2010 年的更新资料提示,螺内酯的使用需从小剂量开始,应根据患者的血压及血钾情况调整<sup>[1,15]</sup>。本研究按 IHA 患者所服用的螺内酯剂量分组观察胰岛  $\beta$  细胞功能的变化及胰岛素抵抗的情况,发现中等剂量的螺内酯(60~80 mg)对胰岛  $\beta$  细胞功能及胰岛素抵抗的改善优于低剂量组,故在患者可耐受的情况下,使用中等剂量的螺内酯在改善糖代谢方面将获益更大。未使用螺内酯的患者较多的使用了血管紧张素转换酶抑制剂、ARB 类药物,可能对改善胰岛素抵抗起到一定作用,但同时可看到该组部分患者的血钾并未得到有效改善。

本研究行多元线性回归分析显示,lnHOMA-IR 与基础立位醛固酮水平有正相关趋势,提示如患者的基础立位醛固酮水平较高,则 lnHOAM-IR 的改善难于醛固酮水平低者;提示立位醛固酮水平高的 IHA 患者需要更积极的生活方式改善及可能剂量偏大的盐皮质激素受体拮抗剂治疗才可获益。

另外,本研究对疑似患者补钾并停用影响醛固酮测定药物 4 周左右后测定胰岛素及醛固酮水平,但在 4 周中血钾何时正常并无特定数据,由于血钾本身对胰岛素及醛固酮的分泌均有影响,且对醛固酮水平的影响较缓慢,故最终的数据有可能存在一定偏倚。

总之,螺内酯治疗使 IHA 患者胰岛  $\beta$  细胞功能及胰岛素抵抗情况改善;如能耐受,推荐 IHA 患者服用 60~80 mg 剂量的螺内酯治疗,预期获益较大。

## 参 考 文 献

[1] Kaplan NM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment [J]. J Hypertens, 2008, 26 (8): 1708-

1709; author reply 1709-1711.

- [2] Sindelka G, Widimský J, Haas T, et al. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2000, 108 (1): 21-25.
- [3] Widimský J, Sindelka G, Haas T, et al. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism [J]. Physiol Res, 2000, 49 (2): 241-244.
- [4] Garg R, Hurwitz S, Williams GH, et al. Aldosterone production and insulin resistance in healthy adults [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95 (4): 1986-1990.
- [5] Li N, Wang M, Wang H, et al. Prevalence of primary aldosteronism in hypertensive subjects with hyperglycemia [J]. Clin Exp Hypertens, 2013, 35 (3): 175-182.
- [6] Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose [J]. Diabetes, 2000, 49 (11): 1751-1760.
- [7] Kumagai E, Adachi H, Jacobs DR, et al. Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population [J]. Hypertension, 2011, 58 (6): 1043-1048.
- [8] Selvaraj J, Muthusamy T, Srinivasan C, et al. Impact of excess aldosterone on glucose homeostasis in adult male rat [J]. Clin Chim Acta, 2009, 407 (1-2): 51-57.
- [9] Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A, et al. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells [J]. Hypertension, 2007, 50 (4): 750-755.
- [10] Wada T, Ohshima S, Fujisawa E, et al. Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive Oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. Endocrinology, 2009, 150 (4): 1662-1669.
- [11] Luther J M, Luo P, Kregar MT, et al. Aldosterone decreases glucose-stimulated insulin secretion in vivo in mice and in murine islets [J]. Diabetologia, 2011, 54 (8): 2152-2163.
- [12] Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism [J]. Curr Hypertens Rep, 2003, 5 (2): 106-109.
- [13] Catena C, Lapenna R, Baroselli S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91 (9): 3457-3463.
- [14] Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, et al. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study [J]. J Hypertens, 2007, 25 (1): 177-186.
- [15] Funder J W, Carey RM, Fardella C, 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 (9): 3266-3281.

(收稿日期:2014-06-26)