

· 综述 ·

原发性醛固酮增多症慢性肾损伤的研究进展

赖莉琴, 龚艳春

(上海交通大学医学院附属瑞金医院全科医学科, 上海 200025)

关键词: 原发性醛固酮增多症; 高血压; 肾脏损害; 治疗

中图分类号: R586.24 文献标志码: C 文章编号: 1673-6087(2023)03-0211-04

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2023.03.016

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism)是指醛固酮的过量产生,以往被认为是罕见疾病。随着诊断方法的进步,原发性醛固酮增多症已被确定为继发性高血压的最常见原因。高血压患者中原发性醛固酮增多症患病率为5%~10%,在难治性高血压患者中患病率甚至更高^[1-2]。醛固酮过量会导致许多问题,包括高血压、电解质失衡以及结构和功能性靶器官变化^[3]。早在20世纪五六十年代就有学者研究醛固酮与肾脏之间的关系。后来,动物实验和临床研究表明,醛固酮水平升高与肾脏疾病的进展有关,甚至有研究发现醛固酮水平与肾小球滤过率呈负相关。

原发性醛固酮增多症的肾脏损害

一、原发性醛固酮增多症肾脏损害机制

1. 醛固酮的肾脏炎性作用: 醛固酮首先通过调节炎症细胞浸润和黏附起促炎作用。炎症细胞浸润是肾损害的主要原因之一。炎症是宿主对损伤反应防御机制的重要组成部分。炎症细胞被激活产生破坏组织的活性氧(reactive oxygen species, ROS)等分子,无法改善的炎症往往会发展成纤维化疾病^[4]。巨噬细胞是一类单核吞噬细胞家族成员,是参与炎症反应的多变性炎症细胞,在肾损伤、炎症和纤维化中起关键作用,而醛固酮促进肾脏中的巨噬细胞浸润^[5-6]。Barrera-Chimal 等^[7]证明醛固酮调节巨噬细胞活化,诱导巨噬细胞的促炎特征,增加肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞化学吸引蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、T 细胞激活分泌调节因子(reduced upon activation normal T expression and secreted, RANTES)和白介素-12(interleukin-12, IL-12)的表达增加。醛固酮还增加 ROS 的形成,诱导炎症,核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是一种真核转录因子,广泛参与免疫、炎症、应激等反应的生理病理过程。醛固酮可激活肾小管 NF- κ B 信号通道,导致 TNF- α 、IL-1 和环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)蛋白的过表达^[8]。醛固酮通过多种机制增加 ROS 的产生,其机制可能与醛固酮诱导还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phos-

phate, NADPH) 氧化酶活性增强和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶表达降低有关。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶水平降低,从而使 NADP⁺还原为 NADPH 受阻,进而增加 ROS^[7]。

2. 醛固酮致肾脏纤维化: 醛固酮是有丝分裂和胶原蛋白合成的激动剂之一,能进一步促进肾脏纤维化。肾脏纤维化是间质成纤维细胞增殖过度以及细胞外基质组分的产生和降解不平衡的最终结果。有证据表明醛固酮促进成纤维细胞生长和增殖,其通过激活细胞内信号转导途径及负责涉及丝裂原活化蛋白激酶的细胞生长和分化^[9]。通过与血管紧张素 II 相互作用,醛固酮还增加纤溶酶原激活剂抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)的表达^[9],这种信号转导通过糖皮质激素反应性元素和位于 PAI-1 启动子中的血清诱导元素发生。Gifford 等^[10]证实持续表达 PAI-1 有助于肾上皮细胞去分化、G2/M 增殖抑制、纤维生成和细胞凋亡,这表明 PAI-1 表达有利于细胞外基质积累和肾瘢痕形成,最终促进肾纤维化。醛固酮还可刺激其他促纤维化分子的表达,在一定程度上促进醛固酮诱导的纤维化^[11],如转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)^[12]、骨桥蛋白^[13]和半乳糖凝集素-3 等。醛固酮还可抑制一氧化氮的释放,刺激表皮生长因子受体的表达;诱导血管紧张素受体 II 受体表达上调与血管紧张素 II 协同作用促进肾脏的纤维化^[14]。

3. 醛固酮对肾血管的作用: 盐皮质激素受体的激活对血管功能和结构的影响被认为是醛固酮引起肾损伤的机制。血管内皮细胞和血管平滑肌细胞中的受体激活导致内皮功能障碍,氧化应激增加(潜在破坏性 ROS 的产生超过内源性抗氧化能力),最终导致血管损伤和重塑,导致动脉顺应性和血管收缩功能降低^[14]。醛固酮通常与远端肾小管中的盐皮质激素受体结合,增加肾脏对钠离子的重吸收,从而导致肾小球血压、肾灌注压升高,肾素抑制和肾内血管阻力降低等,这些变化可导致肾小球玻璃样变、肾小球前动脉硬化及高血压性肾硬化,长期作用下会降低毛细血管的供氧能力进而引起肾损伤。

二、原发性醛固酮增多症的肾损害临床表现

原发性醛固酮增多症患者肾脏损害常表现为肾小球高滤过和蛋白尿^[15-16]。肾纤维化、血管损伤和肾足细胞损伤致肾功能下降。关于原发性醛固酮增多症患者肾功能的早期

研究显示,肾脏损伤患病率存在高度异质性^[17-19]。1977年,Danforth等^[19]率先在原发性醛固酮增多症患者的肾活检中报道中度至重度肾实质损伤。李南方等^[20]的研究表明,与原发性高血压患者相比,原发性醛固酮增多症患者蛋白尿检出率更高,在校正年龄、高血压、病程后差异仍然有统计学意义。蛋白尿这一早期体征与进行性肾小球硬化、肾小管间质炎症和瘢痕形成有关,通常导致患者进行性肾功能丧失。临床研究也表明蛋白尿是发生肾小球损伤的早期标志^[21],是慢性肾脏疾病进展为终末期肾脏病的预测因子,也是终末期肾脏病发病率和死亡率增加的独立危险因素^[22]。

近期一项病例对照研究分析了50例原发性醛固酮增多症患者和50例原发性高血压患者慢性肾脏病及进行性肾功能损害的风险,与年龄、性别和血压水平相匹配的原发性高血压患者相比,原发性醛固酮增多症患者的慢性肾脏病患病率更高^[23]。此外,在整个随访过程中原发性醛固酮增多症患者肾功能损害的风险显著增加,并且与血压控制程度无关。国内姬文娜等^[24]的研究分析了57例符合其研究条件的原发性醛固酮增多症患者,证明大部分患者有明显肾脏损伤,其中超过半数出现肾小球滤过率下降或者尿液中检测有尿蛋白,这高度表明原发性醛固酮增多症患者在肾功能损害方面的危险度增加。该研究更进一步证实血清钾离子浓度、血肌酐浓度、血尿酸浓度、尿 β_2 微球蛋白及尿微量蛋白与原发性醛固酮增多症患者肾功能损害有关,其中尿 β_2 微球蛋白是独立预测肾小球滤过率下降的临床因素。

2020年一项荟萃分析对15 000例高血压患者(包括6 056例原发性醛固酮增多症患者)的分析显示,与非醛固酮性高血压参与者相比,原发性醛固酮增多症患者的肾小球滤过率增加,蛋白尿更严重^[16]。随访研究进一步表明,原发性醛固酮增多症患者肾功能损害的风险大于原发性高血压肾功能损害程度^[25]。

有临床研究表明,血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration,PAC)与肾功能不全有关,与同等级血压的原发性高血压患者相比,原发性醛固酮增多症患者的肾脏并发症发生率更高^[26]。高醛固酮浓度可能导致更明显的肾损伤(包括肾小球和肾小管)^[26-28]。Reincke等^[29]和Kawashima等^[30]都发现白蛋白尿的患病率增加,并且原发性醛固酮增多症患者的肾小球滤过率降低,而与其他已知的危险因素无关。因此,因醛固酮分泌过多的原发性醛固酮增多症患者引起的肾损害比原发性高血压患者更早、更严重。

日本一项研究^[26]分析19例原发性醛固酮增多症患者的肾脏结果,以及与22例肾小球滤过率相匹配的无肾病或内分泌疾病原发性高血压患者的肾脏病理进行比较。结果表明,肾损伤在原发性醛固酮增多症患者比原发性高血压患者更明显。此外研究结果还表明,使用醛固酮拮抗剂或阻断剂进行早期医疗干预,其剂量足以预防原发性醛固酮增多症患者的不可逆性肾损伤。因此临床医师了解原发性醛固酮增多症患者可能存在的潜在肾损伤并早期进行干预,患者受益较大。

原发性醛固酮增多症肾脏损害治疗

原发性醛固酮增多症肾损害的最佳治疗策略在于解决原发病,大量证据表明醛固酮通过复杂的机制介导持续性肾脏损伤。而其治疗旨在降低高血压、纠正低钾血症和消除醛固酮过量引起的靶器官损害。其主要治疗策略取决于原发性醛固酮增多症亚型^[31-32],单侧肾上腺病变首选手术治疗,对于双侧病变、不宜进行手术或者不接受手术的患者首选药物盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist,MRA)治疗^[33-34]。研究证明MRA能诱导抑制促炎细胞因子、化学引诱剂和促氧化剂的分泌,并增加肾组织中的抗炎细胞因子,另外还可减少胶原沉积,预防肾纤维化^[35]。Chrissobolis^[36]的研究发现,盐皮质激素对血管具有损伤作用,而MRA可通过改善内皮功能障碍、减少肥大细胞和重塑从而减少血管及器官损害,进而对血管起到保护作用。

目前专家共识^[37]推荐原发性醛固酮增多症的药物治疗首选螺内酯,其是一种竞争性醛固酮受体拮抗剂,与肾脏远端小管细胞中的醛固酮受体竞争性结合,阻碍 Na^+/K^+ 交换和 Na^+/H^+ 交换,增加 Na^+ 与 H^+ 的排出,从而减少循环血量、降低血压,进而保护肾脏。使用期间注意监测血钾水平,慢性肾功能不全患者慎用。螺内酯因抗雄激素的作用,致患者体内黄体酮、睾酮等性激素水平下降,导致男性出现女性化第二性征或勃起障碍,女性出现毛发变粗、月经失调、性欲降低等^[38],但女性耐受性好得多,月经不调相对较少^[39]。若患者使用螺内酯不耐受可使用二线药物,如依普利酮,对盐皮质激素受体亲和力低但选择性高。杨汉继等^[40]研究指出依普利酮可通过下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达抑制实验鼠肾脏病理性血管新生并减轻纤维化损伤。依普利酮耐受性良好,不良事件的发生率少,但同样在高钾血症及严重肾功能不全患者中需谨慎用。

小 结

原发性醛固酮增多症肾脏的靶器官损害风险高于原发性高血压,其导致肾脏损害的主要影响因素是过量醛固酮与盐皮质激素的结合。因此对于原发性醛固酮增多症应做到早发现、早诊断、早治疗;有效控制血压,尽早预防慢性肾脏病的进展及后续并发症。目前原发性醛固酮增多症的肾损害机制研究在动物研究与临床研究都取得一定的进展,但其损害的机制是多元的,因此仍需进一步完善研究。相信随着醛固酮对靶器官损害研究机制的进一步发展,未来能够更好地指导原发性醛固酮患者临床用药及相关治疗。

[参考文献]

- [1] Funder JW, Carey RM. Primary aldosteronism: where are we now? Where to from here?[J]. Hypertension, 2022, 79(4): 726-735.

- [2] 国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室学术委员会. 高血压患者中原发性醛固酮增多症检出、诊断和治疗的指导意见[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(6): 508-518.
- [3] Xu Z, Yang J, Hu J, et al. Primary aldosteronism in patients in China with recently detected hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(16): 1913-1922.
- [4] Shrestha A, Che RC, Zhang AH. Role of aldosterone in renal fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 325-346.
- [5] Han HI, Skvarca LB, Espiritu EB, et al. The role of macrophages during acute kidney injury: destruction and repair[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(4): 561-569.
- [6] Yuan X, Wang X, Li Y, et al. Aldosterone promotes renal interstitial fibrosis *via* the AIF-1/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4033-4044.
- [7] Barrera-Chimal J, Jaisser F. Vascular and inflammatory mineralocorticoid receptors in kidney disease[J]. Acta Physiol (Oxf), 2020, 228(2): e13390.
- [8] Barati A, Rahbar Saadat Y, et al. Eplerenone reduces renal ischaemia/reperfusion injury by modulating Klotho, NF- κ B and SIRT1/SIRT3/PGC-1 α signalling pathways[J]. J Pharm Pharmacol, 2022, 22: rgac054.
- [9] Luther JM, Fogo AB. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2022, 12(1): 63-68.
- [10] Gifford CC, Lian F, Tang J, et al. PAI-1 induction during kidney injury promotes fibrotic epithelial dysfunction *via* deregulation of Klotho, p53, and TGF- β 1-receptor signaling[J]. FASEB J, 2021, 35(7): e21725.
- [11] Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(8): 459-69.
- [12] Gifford CC, Tang J, Costello A, et al. Negative regulators of TGF- β 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(2): 275-303.
- [13] 银锡靖, 覃诗婷, 杨柯. 骨桥蛋白在肾纤维化不同阶段中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(7): 105-107.
- [14] Spencer S, Wheeler-Jones C, Elliott J. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in renal injury: a potential therapeutic target in feline chronic kidney disease[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2020, 43(3): 243-267.
- [15] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Renal outcomes in medically and surgically treated primary aldosteronism[J]. Hypertension, 2018, 72(3): 658-666.
- [16] Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, et al. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hypertens, 2020, 38(1): 3-12.
- [17] Hajji M, Rais L, Kheder R, et al. Primary aldosteronism diagnosed in a patient with severe renal disease[J]. Tunis Med, 2018, 96(7): 454-457.
- [18] Halimi JM, Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension[J]. J Hypertens, 1995, 13(12 Pt 2): 1801-1802.
- [19] Danforth DN Jr, Orlando MM, Bartter FC, et al. Renal changes in primary aldosteronism[J]. J Urol, 1977, 117(2): 140-144.
- [20] 李南方, 马轩, 王红梅, 等. 原发性醛固酮增多症患者蛋白尿情况分析[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(3): 249-252.
- [21] Chebotareva N, Bobkova I, Lysenko L, et al. Urinary markers of podocyte dysfunction in chronic glomerulonephritis[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1306: 81-99.
- [22] Liu D, Lv LL. New understanding on the role of proteinuria in progression of chronic kidney disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 487-500.
- [23] Fernández-Argüeso M, Pascual-Corrales E, Bengoa Rojano N, et al. Higher risk of chronic kidney disease and progressive kidney function impairment in primary aldosteronism than in essential hypertension[J]. Endocrine, 2021, 73(2): 439-446.
- [24] 姬文娜, 崔巍. 原发性醛固酮增多症患者早期肾脏损害相关临床因素分析[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2017, 15(4): 19-22.
- [25] Petramala L, Concistrè A, Circosta F, et al. Evaluation of intra-renal stiffness in patients with primary aldosteronism[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2022, 29(1): 49-56.
- [26] Ogata H, Yamazaki Y, Tezuka Y, et al. Renal injuries in primary aldosteronism: quantitative histopathological analysis of 19 patients with primary aldosteronism[J]. Hypertension, 2021, 78(2): 411-421.
- [27] Nakamura Y, Kobayashi H, Tanaka S, et al. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(11): e25049.
- [28] Nakamura Y, Kobayashi H, Tanaka S, et al. Association between plasma aldosterone and markers of tubular and glomerular damage in primary aldosteronism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(6): 920-926.
- [29] Reincke M, Rump LC, Quinkler M, et al. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(3): 869-875.
- [30] Kawashima A, Sone M, Inagaki N, et al. Renal impairment is closely associated with plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(3): 339-350.

- [31] Hundemer GL, Vaidya A. Primary aldosteronism diagnosis and management[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(4): 681-700.
- [32] Saiki A, Otsuki M, Tamada D, et al. Increased dosage of MRA improves BP and urinary albumin excretion in primary aldosteronism with suppressed plasma renin [J]. *J Endocr Soc*, 2021, 6(1): bvab174.
- [33] Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(10): 578-589.
- [34] 赵菁, 张进安. 原发性醛固酮增多症: 一个常见的“罕见病”[J]. *上海医药*, 2021, 42(8): 3-6.
- [35] Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases[J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(3): 341-363.
- [36] Chrissobolis S. Vascular consequences of aldosterone excess and mineralocorticoid receptor antagonism[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2017, 13(1): 46-56.
- [37] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9): 727-736.
- [38] Lechner B, Lechner K, Heinrich D, et al. Therapy of endocrine disease: medical treatment of primary aldosteronism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(4): R147-R153.
- [39] Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10): 1929-1936.
- [40] 杨汉继, 郝娟, 张雨轩. 依普利酮通过下调 VEGF 表达抑制 UUO 模型大鼠对侧肾脏血管新生并减轻肾脏纤维化[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(4): 688-695.

(收稿日期: 2022-08-10)

(本文编辑: 王朝晖)

· 简讯 ·

《内科理论与实践》杂志投稿声明

鉴于近期编辑部接到读者、作者反映, 一些网站冒用本刊名义, 打出“绿色通道”、“加急收稿”、“内部通道”、“在线投稿”等诸如此类的违反学术操守的虚假投稿宣传, 且已有少数作者投稿给冒名网站或邮箱, 因此被骗数额不等的“审稿费用”或“版面费”。现本刊郑重声明, 本刊严格按照国家

有关规定, 实行三审制, 无“绿色通道”、“内部通道”等涉嫌学术不端的通道, 无编辑部官网。请广大读者、投稿者留意。投稿请发邮箱: physirj@163.com; 如有疑问, 请致电联系 (021-64370045-611532)。

(《内科理论与实践》编辑部)