

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.015

网络首发 网络首发:https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221228.1813.017.html(2022-12-29)

## 原发性醛固酮增多症患者使用螺内酯或依普利酮 有效性与安全性的 meta 分析\*

万瑾瑾<sup>1</sup>,李娟<sup>1,2</sup>,曾辉<sup>3</sup>,刘美<sup>1,2</sup>,曾梅青<sup>1,2</sup>,谢亚楠<sup>1,2</sup>,敖检根<sup>1</sup>,张卫芳<sup>1△</sup>

(1.南昌大学第二附属医院药学部,南昌 330006;2.南昌大学江西医学院,南昌 330031;

3.南昌大学第一附属医院药学部,南昌 330006)

**[摘要]** **目的** 比较两种醛固酮受体拮抗剂(ARA)螺内酯和依普利酮治疗原发性醛固酮增多症(PA)患者的临床效果和安全性。**方法** 利用计算机在 PubMed、Cochrane 图书馆、Elsevier、中国知网、万方数据库中检索,时间为建库至 2021 年 12 月,内容为比较螺内酯及依普利酮治疗 PA 的临床研究。选取治疗前后收缩压、舒张压、血钾水平变化,以及治疗过程中不良事件发生率作为评价指标。获取数据资料后用 R 语言和 STATA 软件进行 meta 分析。**结果** 通过筛选,最终纳入 6 项随机对照临床试验(RCTs),共计 573 例患者(433 例螺内酯治疗,140 例依普利酮治疗)。结果显示,在降压方面,螺内酯和依普利酮降低收缩压效果无差异[MD=4.567 6,95%置信区间(95%CI)=-12.446 7~21.582 0, $P=0.60$ ],但螺内酯降低舒张压效果强于依普利酮(MD=4.473 4,95%CI=0.679 4~8.267 4, $P=0.02$ )。升高血钾方面,螺内酯相较于依普利酮,血钾升高效果更加显著(MD=-0.244 0,95%CI=-0.422 8~-0.065 1, $P=0.007 5$ )。安全性方面,螺内酯和依普利酮的总不良反应发生率差异有统计学意义( $RR=0.638 2,95\%CI=0.492 9\sim 0.826 2,P=0.000 7$ ),但高钾血症发生率类似( $RR=0.530 7,95\%CI=0.055 3\sim 5.089 9,P=0.582 9$ )。采用螺内酯治疗过程中,男性乳房女性化不良反应发生率显著高于依普利酮( $RR=0.219 1,95\%CI=0.079 3\sim 0.605 6,P=0.003 4$ ),螺内酯 $\leq 50$  mg/d 时的不良反应发生率显著低于 $>50$  mg/d( $RR=0.341 3,95\%CI=0.187 2\sim 0.622 2,P=0.000 5$ )。**结论** 在 PA 药物治疗中,螺内酯降舒张压效果优于依普利酮,但出现男性乳房女性化不良反应高于依普利酮,不良反应发生率与剂量相关。

**[关键词]** 原发性醛固酮增多症;螺内酯;依普利酮;醛固酮受体拮抗剂

**[中图法分类号]** R969.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2023)04-0552-06

## Meta-analysis of the efficacy and safety of spironolactone or eplerenone in patients with primary aldosteronism\*

WAN Jinjin<sup>1</sup>,LI Juan<sup>1,2</sup>,ZENG Hui<sup>3</sup>,LIU Mei<sup>1,2</sup>,ZENG Meiqing<sup>1,2</sup>,

XIE Yanan<sup>1,2</sup>,AO Jiange<sup>1</sup>,ZHANG Weifang<sup>1△</sup>

(1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang,

Jiangxi 330006, China; 2. Nanchang University Jiangxi Medical College, Nanchang,

Jiangxi 330031, China; 3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of

Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the clinical efficacy and safety of two aldosterone receptor antagonists (ARA), spironolactone and eplerenone, in the treatment of patients with primary aldosteronism (PA). **Methods** The computer was used to search PubMed, Cochrane Library, Elsevier, China National Knowledge Internet (CNKI), and Wanfang electronic databases. The time was from the establishment of the database to December 2021. The content was the clinical study comparing spironolactone and eplerenone in the treatment of PA. The changes in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood potassium level before and after treatment, and the incidence of adverse events during treatment were selected as the evaluation indicators. Meta-analysis was performed with R language and STATA software after data acquisition. **Results** After screening,

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82000062;81960015)。 作者简介:万瑾瑾(1987—),主管药师,硕士,主要从事临床药学和药事管理。 △ 通信作者,E-mail:z\_weifang@163.com。

six randomized controlled clinical trials (RCTs) were finally included, with a total of 573 patients (433 treated with spironolactone and 140 treated with eplerenone). The results showed that in terms of blood pressure reduction, there was no difference in the effect of spironolactone and eplerenone in reducing systolic blood pressure ( $MD=4.5676, 95\%CI=-12.4467-21.5820, P=0.60$ ), but the effect of spironolactone in reducing diastolic blood pressure was stronger than that of eplerenone ( $MD=4.4734, 95\%CI=0.6794-8.2674, P=0.02$ ). In terms of raising blood potassium, spironolactone had a more significant effect on raising blood potassium than that of eplerenone ( $MD=-0.2440, 95\%CI=-0.4228-0.0651, P=0.0075$ ). In terms of safety, there was a statistically significant difference in the incidence of total adverse reactions between spironolactone and eplerenone ( $RR=0.6382, 95\%CI=0.4929-0.8262, P=0.0007$ ), but the incidence of hyperkalemia was similar ( $RR=0.5307, 95\%CI=0.0553-5.0899, P=0.5829$ ). During spironolactone treatment, the incidence of adverse reactions of gynecomastia feminization was significantly higher than that of the eplerenone ( $RR=0.2191, 95\%CI=0.0793-0.6056, P=0.0034$ ), and the incidence of adverse reactions of the spironolactone  $\leq 50$  mg/d was significantly lower than that of the  $>50$  mg/d ( $RR=0.3413, 95\%CI=0.1872-0.6222, P=0.0005$ ). **Conclusion** In the PA drug therapy, spironolactone is better than eplerenone in reducing diastolic blood pressure, but the adverse reaction of gynecomastia feminization is higher than that of eplerenone, and the incidence of adverse reactions is dose-related.

**[Key words]** primary aldosteronism; spironolactone; eplerenone; aldosterone receptor antagonist

原发性醛固酮增多症(PA)是继发性高血压的常见病因之一。研究显示,有5%~15%的高血压患者同时患有PA<sup>[1-2]</sup>。大多数PA可归因于单侧醛固酮腺瘤或双侧肾上腺增生<sup>[3]</sup>。与单纯的高血压患者相比,PA患者在心律失常、心肌梗死、中风、慢性肾病等心血管/肾脏并发症方面的发生率更高<sup>[4-7]</sup>。因此,PA患者的早期诊断和治疗对降低严重心血管并发症发生率尤为重要。

目前,PA的主要治疗方法包括手术和药物治疗,两种方式均可逆转PA导致的心血管不良事件<sup>[2]</sup>。醛固酮受体拮抗剂(ARA)为PA患者首选的治疗药物。螺内酯是第一代ARA,由于结构与性激素类似,患者易发生性激素相关药物不良反应,一定程度上限制了该药的临床使用。依普利酮是基于螺内酯研发的新药物,于2002年在美国上市,目前已在欧美、日本等地区用于原发性高血压和心肌梗死后心力衰竭的治疗<sup>[8-10]</sup>,但其尚未在国内上市。最近的美国PA管理指南<sup>[2]</sup>和中国PA诊断治疗专家共识<sup>[11]</sup>中,仍建议将螺内酯作为一线药物,依普利酮作为二线药物,且对依普利酮建议的评估为较弱推荐、极低质量证据。截至目前,关于依普利酮,仅有较少样本量的临床研究数据且结果不一。有研究发现依普利酮和螺内酯降压能力相当<sup>[12]</sup>,而有研究则认为螺内酯降压能力更加显著<sup>[13]</sup>。由于尚缺乏两者直接比较的大型随机对照试验(RCTs)及荟萃分析,本研究拟纳入近年来国内外对比螺内酯和依普利酮在PA患者中的临床研究进行meta分析,探讨两种药物使用过程中的有效性和安全性,以期PA患者合理选择ARA提供循证证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)患者明确诊断PA;(2)试验组(依普利酮组)口服依普利酮与对照组(螺内酯组)口服螺内酯;(3)临床研究。排除标准:(1)文献为meta分析;(2)同一研究人群重复发表的研究;(3)无法获得有效数据且与作者联系无果的研究;(4)试验设计不严谨或不合理的研究。

### 1.2 文献检索与筛选

通过检索PubMed、Cochrane图书馆、Elsevier、中国知网、万方数据库。检索时间为建库至2021年12月。英文检索词包括:spironolactone、primary aldosteronism、hyperaldosteronism、PA、clinic、patient、prospective、retrospective。中文检索词包括:原发性醛固酮增多症、原醛、螺内酯、安体舒通、临床、患者、治疗、前瞻、回顾。语种限定为中文或英文。检索所得文献由两位研究者按照纳入与排除标准,通过阅读标题及摘要进行初步筛选。对于符合纳入标准的文献,进一步通过阅读全文来判断是否纳入,必要时检索参考文献进行筛选。两位研究者意见不统一时由第3位研究人员确定。

### 1.3 质量评价

由于纳入的文献有RCTs和队列研究,根据Cochrane风险偏倚评估工具对RCTs研究进行质量评价和分级,评价内容共包括6条。如完全满足上述标准则发生偏倚的可能性较小,为低偏倚风险;如部分满足上述标准则为中偏倚风险;如完全不满足上述标准则为高偏倚风险。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对队列研究进行评价, $\leq 5$ 分为低质量研究, $>5\sim 7$ 分为中质量研究, $>7\sim 9$ 分为高质量研究。

### 1.4 结局指标

有效性指标:(1)治疗前后收缩压变化;(2)治疗

前后舒张压变化；(3)治疗前后血钾变化。安全性指标：(1)总不良反应发生率；(2)男性乳房女性化发生率；(3)高钾血症发生率；(4)不同剂量螺内酯的不良反应发生率。结局指标数据提取由两位研究者独立提取，如数据不一致由第 3 位研究人员仲裁。其中，对于血压变化仅有图表而无直接数据的情况，使用 Engauge Digitizer 10.8 提取图表中的数据。

### 1.5 统计学处理

采用 R 语言软件进行 meta 分析，计数资料采用风险比 (RR)，对纳入研究的计量资料采用加权均数差 (WMD) 作为分析统计量，同时应用 95% 置信区间 (95% CI) 进行描述， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 Cochrane Q 检验进行异质性分析，并通过  $I^2$  值定量评估。若  $P > 0.05$  且  $I^2 < 50\%$ ，表明各项研究异质性小，采用固定效应模型分析数据；若  $P < 0.05$  且  $I^2 \geq 50\%$ ，表明各项研究存在异质性，选择随机效应模型。

## 2 结 果

### 2.1 文献检索结果及基本特征

通过检索策略初步获得相关文献 1 045 篇，剔除重复文献后剩余 890 篇文献进行初筛。通过阅读标题和摘要剔除不符合纳入标准文献 881 篇，对剩余的

9 篇进行全文阅读，排除 3 篇无法获得有效数据的研究，最终纳入 6 篇符合要求的临床研究<sup>[12-17]</sup>。各项研究的纳入、排除标准基本一致。(1)纳入标准：18 岁以上高血压男性或非孕龄女性，其中舒张压  $\geq 90$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 且  $\leq 120$  mm Hg，收缩压  $< 200$  mm Hg；血钾  $> 3.0$  mmol/L 且  $< 5.0$  mmol/L，比较螺内酯  $\leq 50$  mg/d 与  $> 50$  mg/d 剂量的性激素相关不良反应发生率 (男性乳房发育、男性性欲下降、乳房疼痛、月经紊乱)。(2)排除标准：曾患恶性高血压；曾接受激素治疗；肝、肾功能不足；6 个月内曾经历心力衰竭、心肌梗死等严重心血管疾病。纳入的研究发表于 2002—2021 年，患者数量为 34~210 例，共 573 例患者。研究时长多为 8~16 周，给予依普利酮 50~300 mg/d 和螺内酯 25~400 mg/d。纳入研究基本特征见表 1。

### 2.2 纳入研究质量评价

纳入的 6 篇文献中，4 篇为 RCTs，2 篇为队列研究。RCTs 风险偏倚分析见表 2，除 KARASHIMA 等<sup>[14]</sup> 研究明确结果评估未采取盲法外，其余 3 个研究均无显著偏倚风险，质量较高。队列研究 NOS 评分  $\geq 7$  分，属于中高质量研究。见表 3。

表 1 纳入研究基本特征

纳入文献	样本量(n)		性别(男/女, n/n)		平均年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		用药剂量(mg/d)		疗程(周)
	总数	EPL/CPL	EPL	CPL	EPL	CPL	EPL	CPL	
KARASHIMA 等 <sup>[14]</sup>	54	27/27	13/14	11/16	54.9 ± 10.7	56.1 ± 9.9	50~100	25~100	8
KARAGIANNIS 等 <sup>[12]</sup>	34	17/17	8/9	7/10	44.0 ± 11.0	43.0 ± 12.0	50~200	50~400	16
PARTHASARATHY 等 <sup>[13]</sup>	141	70/71	44/26	52/19	53.9 ± 10.89	53.2 ± 10.9	50~300	75~225	16
TANG 等 <sup>[15]</sup>	210	26/184	—	—	—	—	$\geq 50$	25~119	$\geq 12$
蒋怡然等 <sup>[16]</sup>	48	0/48	—	29/19	—	49.0 ± 11.0	—	40~200	16
朱圣炜 <sup>[17]</sup>	86	0/86	—	48/38	—	50.6 ± 6.4	—	40~80	12

EPL: 依普利酮组; CPL: 螺内酯组; —: 无此项。

表 2 纳入 RCTs 研究的风险偏倚分析

纳入文献	随机分配方法	分配方案隐藏	受试者和实施人员盲性	结果评估盲性	结果数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚
KARASHIMA 等 <sup>[14]</sup>	符合	不清楚	不清楚	不符合	符合	符合	符合
KARAGIANNIS 等 <sup>[12]</sup>	符合	不清楚	符合	符合	符合	符合	符合
PARTHASARATHY 等 <sup>[13]</sup>	符合	不清楚	符合	不清楚	符合	符合	符合
蒋怡然等 <sup>[16]</sup>	符合	不清楚	不清楚	不清楚	符合	符合	符合

表 3 纳入队列研究的 NOS 评分(分)

纳入文献	研究人群选择	组间可比性	结果测量	总分
TANG 等 <sup>[15]</sup>	3	1	3	7
朱圣炜 <sup>[17]</sup>	4	2	3	9

### 2.3 meta 分析结果

#### 2.3.1 治疗前后血压变化

纳入的 3 项研究<sup>[12-14]</sup> 异质性较大 ( $P < 0.01$ ,  $I^2 > 79\%$ )，采用随机效应模型进行分析。结果显示，螺内酯和依普利酮在降低收缩压方面比较，差异无统计学

意义 ( $MD = 4.5676, 95\% CI = -12.4467 \sim 21.5820, P = 0.60$ ); 螺内酯降低舒张压效果显著高于依普利酮, 差异有统计学意义 ( $MD = 4.4734, 95\% CI = 0.6794 \sim 8.2674, P = 0.02$ )。见表 4。

2.3.2 治疗前后血钾水平变化

纳入的 3 项研究间<sup>[12-14]</sup>无异质性 ( $P = 0.94, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 螺内酯升高血钾的能力显著高于依普利酮 ( $MD = -0.2440, 95\% CI = -0.4228 \sim -0.0651, P = 0.0075$ )。见表 4。

2.3.3 药物不良事件

药物不良事件包括总不良事件、高钾血症、男性乳房女性化及不同剂量螺内酯不良反应发生率。其中, 由于各研究间<sup>[12-14]</sup>高钾血症不良反应存在较大异质性 ( $P = 0.05, I^2 = 75\%$ ), 采用随机效应模型; 男性乳房女性化药物不良事件 ( $P = 0.97, I^2 = 0\%$ ) 采用固定效应模型进行分析<sup>[12-14]</sup>; 螺内酯的不良反应发生率 ( $P = 0.44, I^2 = 0\%$ ) 采用固定效应模型分析<sup>[15-17]</sup>。

总药物不良事件的 4 篇研究<sup>[12-15]</sup> ( $P < 0.01, I^2 = 79\%$ ) 存在较大异质性, 其中 1 篇回顾性研究<sup>[15]</sup> 纳入

的研究对象中  $>50\%$  为单侧醛固酮增多症, 包括手术前用药和仅药物治疗者, 其使用剂量高于双侧的醛固酮增多症患者。通常认为,  $>60\%$  的 PA 患者为特发性醛固酮增多症(双侧醛固酮增多症), 故可能存在病种亚型的异质性。该研究纳入统计的不良反应种类较多, 包括低血压、低钠血症、胃肠道等, 依普利酮组纳入例数明显少于螺内酯组, 增加了统计数据异质性。

两组总药物不良事件的固定效应模型存在显著性差异 ( $RR = 0.6382, 95\% CI = 0.4929 \sim 0.8262, P = 0.0007$ ), 高钾血症发生率比较差异无统计学意义 ( $RR = 0.5307, 95\% CI = 0.0553 \sim 5.0899, P = 0.5829$ )。使用螺内酯发生男性乳房女性化不良反应比例显著高于依普利酮, 差异有统计学意义 ( $RR = 0.2191, 95\% CI = 0.0793 \sim 0.6056, P = 0.0034$ )。螺内酯的不良反应发生率与剂量相关, 剂量  $\leq 50$  mg/d 时, 不良反应发生率显著低于  $>50$  mg/d, 差异有统计学意义 ( $RR = 0.3413, 95\% CI = 0.1872 \sim 0.6222, P = 0.0005$ )。见表 4。

表 4 依普利酮/螺内酯治疗 PA 的有效性和安全性 meta 分析

结局指标	meta 分析				异质性		
	纳入研究(n)	RR	95%CI	P	P	I <sup>2</sup> (%)	效应模型
收缩压	3	4.5676	-12.4467~21.5820	0.60	<0.01	97	随机效应
舒张压	3	4.4734	0.6794~8.2674	0.02	<0.01	79	随机效应
血钾	3	-0.2440	-0.4228~-0.0651	0.01	0.94	0	固定效应
总药物不良事件	4	0.6382	0.4929~0.8262	<0.01	<0.01	79	固定效应
高钾血症	3	0.5307	0.0553~5.0899	0.58	0.05	75	随机效应
男性乳房女性化	3	0.2191	0.0793~0.6056	<0.01	0.97	0	固定效应
不同剂量螺内酯的 ADR 发生率	3	0.3413	0.1872~0.6222	<0.01	0.44	0	固定效应

2.3.4 敏感性分析和发表偏倚

通过按顺序剔除单个研究进行敏感性分析, 评估降压、升高血钾及药物不良事件结果的稳定性, 合并结果的方向并不随着单个研究的剔除而发生显著改变。依据 Cochrane 手册, 由于纳入研究数量少于 10 项, 故未对纳入的研究进行发表偏倚检测。

3 讨 论

PA 是指肾上腺皮质分泌过量醛固酮, 醛固酮过量导致体内代谢障碍和心脏结构异常, 包括潴钠排钾、血容量增多、肾素-血管紧张素系统活性抑制, 临床主要表现为高血压伴低血钾<sup>[18]</sup>。醛固酮过量也可导致心室肥厚和心脏纤维化, 与原发性高血压比较, PA 的预后明显不良<sup>[19]</sup>。因此, 早期诊断和治疗尤为重要。指南推荐的治疗药物主要为 ARA。

螺内酯是人工合成的甾体化合物, 由于非选择性拮抗醛固酮受体, 它在起效的同时还具有抗性激素的不良反应, 导致患者体内性相关激素水平异常, 男性表现为乳房发育或阳痿等, 女性则表现为乳房胀痛、毛发增多、月经失调、性欲降低等。螺内酯在 PA 中的使用通常需要较大剂量, 而大剂量的使用会增加不良反应发生率, 这也使得螺内酯在这类人群中的使用受到一定限制。依普利酮是在螺内酯结构的基础上进行改造而获得的药物。经结构改造后的依普利酮可选择性抑制醛固酮受体, 避免产生类似螺内酯的性激素相关不良反应<sup>[20]</sup>。但研究发现, 依普利酮体内拮抗醛固酮受体的活性仅为螺内酯的 50% 左右<sup>[21]</sup>, 表明依普利酮经结构改造后, 虽提高了对盐皮质激素受体的选择性, 但却出现相对低的亲和力。目前, PA 相关



指南<sup>[2]</sup>和共识<sup>[11]</sup>虽然明确推荐优先使用螺内酯,以依普利酮作为替代治疗方案,但主要依据为仅有的 2~3 个直接比较且结果不一的临床研究,推荐等级和证据等级均非常低。本研究首次通过 meta 分析对比了螺内酯和依普利酮在 PA 患者中的疗效和安全性,其中纳入了 3 项<sup>[12-14]</sup>直接比较螺内酯与依普利酮的 RCTs。结果表明,在降压方面,两种药物在降低收缩压方面的效果相当,但螺内酯降低舒张压的作用更强。螺内酯提高血钾的作用比依普利酮更强,引起高血钾不良反应发生率与依普利酮类似,引起男性乳房女性化不良反应发生率高于依普利酮。4 项研究<sup>[12-15]</sup>显示,螺内酯的总体不良反应发生率显著高于依普利酮。3 项研究<sup>[15-17]</sup>对不同剂量螺内酯的不良反应发生率进行了分析,显示螺内酯的不良反应发生率与剂量相关。有研究显示,当患者不耐受螺内酯时,可选用依普利酮替代,或采用低剂量螺内酯与其他降压药物联合治疗<sup>[16]</sup>。

本研究纳入的文献全面,得出的结论可靠并具有说服力,但对于降压疗效、总不良反应结果的 meta 分析存在一定异质性,各纳入研究的人群特征、人群数量少,药物治疗剂量、随访终点不一致均可能是出现异质性的原因。经过筛选后,只有 6 篇文献符合要求,3 篇对螺内酯和依普利酮的治疗结局及安全性结局进行了分析,仅其中 1 项研究明确指出纳入患者为特发性醛固酮增多症,其余两篇未明确细分 PA 亚型,导致无法进行亚组分析来降低异质性。其余 3 篇对不同剂量螺内酯的安全性结局及不良反应进行了分析。因此,大样本、高质量、多中心的 RCTs 仍然非常有必要。

目前,ARA 在 PA 患者中的使用率仍不足。有研究表明,使用螺内酯治疗特发性醛固酮增多症可能会导致估算的肾小球滤过率相对急性下降<sup>[22]</sup>,但螺内酯或依普利酮的持续使用有助于长期保存肾功能<sup>[23]</sup>。长期 ARA 治疗会产生心脏保护作用,降低心力衰竭相关发病率和病死率,依普利酮长期使用的耐受性优于螺内酯。因此,依普利酮可能比螺内酯更具优势,尤其是对于男性患者<sup>[23]</sup>。2021 年 7 月,新一代 ARA 非奈利酮在美国上市,其在抑制醛固酮作用的同时具有心、肾双重获益,安全性良好,有望成为 PA 治疗的新选择。

综上所述,在 PA 患者中,依普利酮降压疗效不如螺内酯,但总药物不良事件发生率、男性乳房女性化发生率更低,对男性 PA 患者可能更具优势。螺内酯的不良反应发生率与剂量相关,但需要联合使用多种其他降压药物达到治疗目的。本研究可为 PA 患者个体化选择 ARA 提供循证证据。

## 参考文献

- [1] KLINE G A, PREBTANI A P H, LEUNG A A, et al. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension [J]. *CMAJ*, 2017, 189(22): E773-778.
- [2] ROSSI G P, BERNINI G, CALIUMI C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1 125 hypertensive patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 2293-2300.
- [3] FUNDER J W, CAREY R M, MANTERO F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (5): 1889-1916.
- [4] MILLIEZ P, GIRERD X, PLOUIN P F, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1243-1248.
- [5] REINCKE M, FISCHER E, GERUM S, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry [J]. *Hypertension*, 2012, 60: 618-624.
- [6] CATENA C, COLUSSI G, NADALINI E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment [J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 80-85.
- [7] 姚克铨, 邹秀兰, 曾令海, 等. 原发性醛固酮增多症与心血管风险相关指标的系统评价 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(11): 1122-1128.
- [8] BURGESS E D, LACOURCIERE Y, RUIL OPE-URIOSTE L M, et al. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension [J]. *Clin Ther*, 2003, 25: 2388-2404.
- [9] WEINBERGER MH, RONIKER B, KRAUSE SL, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15: 709-716.
- [10] PITT B, REMME W, ZANNAD F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [J]. *New Engl J Med*, 2003, 348: 1309-1321.
- [11] 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[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9):727-736.
- [12] KARAGIANNIS A, TZIOMALOS K, PAPA-GEORGIOU A, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(4):509-515.
- [13] PARTHASARATHY H K, MENARD J, WHITE W B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(5):980-990.
- [14] KARASHIMA S, YONEDA T, KOMETANI M, et al. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(3):133-137.
- [15] TANG F J, LOH L M, FOO R S, et al. Tolerability and efficacy of long-term medical therapy in primary aldosteronism [J]. *J Endocr Soc*, 2021, 11:1-11.
- [16] 蒋怡然, 张翠, 王卫庆, 等. 螺内酯单药治疗及低剂量螺内酯联合治疗特发性醛固酮增多症的有效性及安全性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(6):479-484.
- [17] 朱圣炜. 用不同剂量的螺内酯治疗特发性醛固酮增多症的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(23):138-139.
- [18] VASAN R S, EVANS J C, LARSON M G, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351:33-41.
- [19] CONNELL J M, MACKENZIE S M, FREEL E M, et al. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29:133-154.
- [20] 张平. 醛固酮受体拮抗剂研究进展[J]. 西南军医, 2019, 21(6):521-524.
- [21] MANOLIS A A, MANOLIS T A, MELITA H, et al. Eplerenone versus spironolactone in resistant hypertension: an efficacy and/or cost or just a men's issue? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(3):22.
- [22] SECHI L A, NOVELLO M, LAPENNA R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism [J]. *JAMA*, 2006, 295(22):2638-2645.
- [23] TEZUKA Y, TURCU AF. Real-world effectiveness of mineralocorticoid receptor antagonists in primary aldosteronism[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12:625457.

(收稿日期:2022-02-28 修回日期:2022-12-19)

(上接第 551 页)

- 疗期患者心理困扰和疾病感知与希望水平的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(3):447-450.
- [40] MAHENDRAN R, CHUA S M, LIM H A, et al. Biopsychosocial correlates of hope in Asian patients with cancer: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(10):e12087.
- [41] 刘瑾, 路娜, 张凤娃, 等. 乳腺癌患者癌症复发恐惧影响因素的 Meta 分析[J]. 护理学报, 2021, 28(14):1-7.
- [42] TOMEI C, LEBEL S, MAHEU C, et al. Addressing fear of recurrence: improving psychological care in cancer survivors [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(7):2815-2818.
- [43] OZDEMIR D, TAS A F. An investigation of the relationship between social support and coping with stress in women with breast cancer [J]. *Psychooncology*, 2018, 27(9):2214-2219.
- [44] LISY K, LANGDON L, PIPER A, et al. Identifying the most prevalent unmet needs of cancer survivors in Australia: a systematic review[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15(5):e68-e78.
- [45] YANG L, SONG W P, CHEN Z L, et al. Correlation between social support and quality of life in patients with breast cancer at different periods of treatment [J]. *Chin J Oncol*, 2017, 39(3):202-206.

(收稿日期:2022-03-05 修回日期:2023-01-03)