

盐皮质激素受体拮抗剂在难治性高血压中的应用现状

汪羚利 李昭屏

(北京大学第三医院心内科 血管医学研究所 卫生部心血管分子生物学与调节肽重点实验室 分子心血管学教育部重点实验室 心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191)

【摘要】 难治性高血压在临床上并不少见,其发生发展过程机制复杂,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统起重要作用。醛固酮是肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的关键激素,对醛固酮具有拮抗作用的盐皮质激素受体拮抗剂是治疗难治性高血压的最佳药物选择之一。现主要对盐皮质激素受体拮抗剂在难治性高血压中的作用机制、相关临床研究及不良反应进行总结,以便临床医生更规范地使用该类药物。

【关键词】 难治性高血压;盐皮质激素受体拮抗剂;螺内酯;依普利酮

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.007

Application Status of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Refractory Hypertension

WANG Lingli, LI Zhaoping

(Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital; Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Ministry of Health; Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Refractory hypertension (RHTN) is not uncommon in clinical practice. Among the complicated development mechanism of RHTN, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) play an important role. Aldosterone is a key pivotal hormone in RAAS, as a result, mineralocorticoid receptor antagonist (MRAs), which has an antagonistic effect on aldosterone, is one of the best choice for treatment of RHTN. This review summarizes the mechanism, clinical studies and adverse reactions of MRAs in RHTN, and help physicians make better use of MRAs.

【Key words】 Refractory hypertension; Mineralocorticoid receptor antagonists; Spironolactone; Eplerenone

2018 年的中国心血管报告调查结果显示中国成年人高血压患病率为 27.9%,心脑血管疾病已成为中国居民的首要死亡原因^[1]。高血压患者中有一部分人群被称为难治性高血压 (refractory hypertension, RHTN),这部分人发生心脑血管疾病等并发症的可能性较高,指南建议上述患者使用盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)^[2],但目前 MRAs 在 RHTN 患者中的应用现状并不乐观。现对 MRAs 在 RHTN 中的作用机制、用药效果及不良反应进行总结,有利于规范临床用药。

1 RHTN 的概述

RHTN 指的是在使用足量且搭配合理的 ≥ 3 种抗高血压药物(包括利尿剂)治疗 1 个月,血压仍不能控制

为 $<140/90$ mm Hg(1 mm Hg= $0.133\ 3$ kPa),或服用 ≥ 4 种降压药物血压才能有效控制^[2]。国外研究提示 RHTN 患病率为 5%~30%^[3],而中国目前尚无其患病率调查结果。诊断 RHTN 前需除外血压测量方式不正确、临床治疗不规范、白大衣效应和治疗依从性差等原因导致的假性 RHTN。

RHTN 患者冠心病、脑血管病发生率均较血压控制良好的患者明显增高。RHTN 发生的可能机制包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活、交感神经过度激活、水钠潴留和内皮细胞功能受损等^[4]。容易导致 RHTN 的危险因素包括高龄、肥胖、糖尿病、高血压病程长、睡眠呼吸暂停、肾功能不全、利尿剂使用剂量

不足、其他药物的影响和生活方式相关因素(高盐饮食、低纤维饮食、过量饮酒和缺乏运动)等^[5-6]。

RHTN 的标准化治疗包括对三类降压药物进行联用:肾素-血管紧张素系统阻断剂(血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物)、长效的钙通道阻滞剂、长效的噻嗪类利尿剂。中国高血压合理用药指南推荐在上述治疗效果不佳的 RHTN 患者中使用 MRAs 类药物^[2]。由于 MRAs 可导致肾功能不全、高钾血症等不良反应,临床医师对使用该类药物积极性不高,美国心脏病协会通过对 2008—2014 年 RHTN 患者的分析发现,1/10 的 RHTN 患者使用螺内酯(MRA)^[7]。

2 MRAs 治疗 RHTN 的作用机制

MRAs 通过与盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)结合,对抗高醛固酮血症,促进水钠排泄等作用改善血压。

2.1 与 MR 结合,对抗高醛固酮血症

MRAs 与醛固酮竞争结合 MR,使醛固酮的作用受到抑制并改善血压水平。研究提示 RHTN 患者中约 20% 有一定程度的血醛固酮水平增高,且升高水平与血压增高程度正相关^[8]。此外,长期使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物治疗的 RHTN 患者中,醛固酮水平在最初下降后逐渐升高,被称为“醛固酮逃逸”现象。醛固酮作为 RAAS 的最终产物,长期升高可促进内皮功能障碍,氧化应激过程,血管、心肌、肾脏纤维化,在心血管系统的病理生理中起着至关重要的作用^[9]。醛固酮水平的增高及“醛固酮逃逸”确定了 MRAs 在 RHTN 中的治疗基础。

2.2 促进水钠排泄

水钠潴留是 RHTN 的重要发生机制。正常情况下钠盐的摄入与肾脏的排钠动态平衡,而在 RHTN 患者中这种反馈调节作用受到影响。肾功能不全及肥胖可加重水钠潴留。合并慢性肾脏病的 RHTN 患者由于管-球平衡功能受损,肾脏排钠减少,钠的重吸收增加。肥胖患者由于内脏脂肪和腹膜后脂肪的增加导致对肾脏的物理压迫增加,从而使肾内压力变化影响肾脏的排钠功能,还可通过激活 RAAS 及影响钠利尿剂的功能,进一步加重水钠潴留^[10]。MRAs 可通过阻断醛固酮与肾皮质集合管细胞的胞浆及胞核上 MR 的结合,从而减少肾小管上皮 Na^+ 通道及肾髓质 K^+ 通道开放,并降低基底膜上 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的激活,使 Na^+ 重吸收减少,容量负荷减少、血压降低。

2.3 改善内皮细胞功能及抑制血管重构

血管重构也是 RHTN 的病因之一。血管内皮细胞及血管平滑肌细胞上均有 MR 的分布,醛固酮通过与上述细胞的 MR 结合,影响内皮细胞的舒血管作用,并促进平滑肌细胞的增殖和迁移过程^[11]。研究发现,螺内酯不仅具有改善内皮细胞功能的作用^[12],还可以阻断血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌增殖^[13]。MRAs 可通过上述作用起到降低血压的作用,同时阻止或逆转血管功能恶化及结构重构。

2.4 降低交感神经活性

交感神经激活是 RHTN 的发生机制之一。一项包括 424 例 RHTN 患者的横断面研究发现,夜间血压较高的患者心率变异性较小,提示交感神经活性增高^[14]。此外,交感神经的激活可促进去甲肾上腺素及肾素的分泌,还可增强肾小管对钠的重吸收作用,导致血压进一步升高^[15]。Raheja 等^[16]利用显微神经检查技术评估高血压患者的交感神经活性,结果发现螺内酯在降低血压的同时可降低交感神经活性,而同时作为对照研究的厄贝沙坦仅有降低血压的作用。该研究提示 MRAs 类药物可通过降低交感神经活性起到改善血压的作用。

2.5 其他机制

胰岛素抵抗也是 RHTN 发生的重要机制。高胰岛素血症升高血压的机制包括加重水钠潴留状态,并使交感神经活性增加,而高血压本身也可促进胰岛素抵抗^[17]。Ogino 等^[18]发现螺内酯可以通过抑制基质金属蛋白酶和炎症细胞因子的产生,改善胰岛素抵抗作用。此外,螺内酯还可以与平滑肌细胞 Pannexin 1 通道相互作用,拮抗 α -肾上腺素的缩血管作用^[19]。上述机制可进一步加强 MRAs 类药物的降压作用。

3 MRAs 在 RHTN 中的应用研究

指南建议 RHTN 患者使用 MRAs,在降低血压同时可降低心血管事件的发生率^[2]。目前 MRAs 类药物有三代,临床上用于治疗 RHTN 的主要为第一代的螺内酯和第二代的依普利酮。第一代 MRA 是非选择性 MRA,除能与 MR 结合外,还能与其他激素受体(如雄性激素受体、黄体酮受体或糖皮质激素受体)产生交互作用;而第二代 MRA 对 MR 选择性明显增高。第一代和第二代均为甾体类 MRAs,第三代为非甾体类 MRAs^[20],目前三代尚在临床试验阶段(见表 1)。

表 1 三代 MRAs 比较

药物类型	第一代	第二代	第三代
代表药物	螺内酯	依普利酮	Finerenone
分子结构	甾体类	甾体类	非甾体类
对 MR 的选择性	非选择性	选择性	选择性
半衰期(h)	1.4	4~6	1.7~2.8
常用剂量(mg/d)	25~50(RHTN)	50~100(RHTN)	10~20(高血压)
IC ₅₀ (nm)	24	990	17.8
不良反应	男性乳房发育、女性月经不规律、 肾功能不全和高钾血症	肾功能不全、高钾血症	肌酸激酶与血糖水平升高、 头痛、眩晕

注:IC₅₀:抑制 50% 的受体活化所需药物浓度。

3.1 螺内酯

螺内酯是一种非选择性 MRAs,在临床上多用于治疗水肿性疾病,此外还作为高血压的辅助治疗药物和治疗原发性醛固酮增多症的主要药物。螺内酯对 RHTN 的治疗有效性已被多项研究所证实。ASPIRANT 研究将 117 例保持基线治疗药物不变的 RHTN 患者,随机分为螺内酯组和安慰剂组,治疗 8 周后 24 小时动态血压监测结果显示,螺内酯组患者全天平均收缩压较安慰剂组下降约 10 mm Hg ($P<0.05$)^[21]。一项包含 869 例 RHTN 患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂组相比,联合使用螺内酯(25~50 mg,1 次/d)(12±3)周后,收缩压及舒张压分别下降 16.67 mm Hg 及 6.11 mm Hg ($P<0.01$ vs $P<0.001$)^[22]。

与其他用于治疗 RHTN 的药物及方法相比,螺内酯在治疗有效性方面也具有优势。PATHWAY-2 研究纳入已联合使用了 3 种药物(血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和噻嗪类利尿剂),最大耐受剂量血压仍未控制的 RHTN 患者 314 例,在基线治疗方案的基础上随机顺序接受 12 周的螺内酯(25~50 mg,1 次/d)、比索洛尔(5~10 mg,1 次/d)、多沙唑嗪(4~8 mg,1 次/d)和安慰剂治疗,结果显示与安慰剂组相比,螺内酯组、多沙唑嗪组和比索洛尔组收缩压分别下降约 8.70/4.03 和 4.48 mm Hg,螺内酯组降压幅度最大($P<0.0001$),上述研究证明了螺内酯与其他降压药物相比在治疗 RHTN 时具有优势^[23]。ReHOT 研究纳入了 187 例已接受包括利尿剂在内的 3 种降压药物治疗的 RHTN 患者,上述患者被随机分为可乐定组(0.1 mg,2 次/d)、螺内酯组(12.5 mg,1 次/d),4 周后螺内酯加量至 25~50 mg,1 次/d,可乐定加量为 0.2~0.3 mg,2 次/d,治疗 12 周后 24 小时动态血压监测结果显示,螺内酯组全天平均血压下降 11.8/6.3 mm Hg,可乐定组血压下降 7.3/3.9 mm Hg,该研究表明螺内酯降压效果优于可乐定(收缩压 $P=0.03$;舒张压 $P=0.045$)^[24]。

器械治疗也是 RHTN 的治疗方法之一,应用较多

的为肾动脉去交感神经术(renal denervation, RDN),一项纳入 106 例 RHTN 患者的随机对照研究,在随访 12 月后发现螺内酯较 RDN 对 RHTN 收缩压下降幅度更明显(8.2 mm Hg vs 6.4 mm Hg, $P<0.05$)^[25]。DENERVHTA 研究比较了螺内酯与 RDN 治疗 6 个月,后 RHTN 患者尿蛋白变化情况,结果提示螺内酯组与 RDN 组相比尿白蛋白分别下降 82.7 mg/g 和 23.8 mg/d ($P=0.028$)^[26]。上述研究提示螺内酯较 RDN 可能具有更好的降压效果及肾脏保护作用。

3.2 依普利酮

依普利酮属于第二代 MRAs,它只作用于 MR,而不作用于雄激素和孕酮受体,在临床上用于心肌梗死后心力衰竭及高血压治疗。一项纳入 1 437 例高血压患者的荟萃分析证明了依普利酮的降压效果^[27],但在 RHTN 治疗方面关于依普利酮的临床研究较少。一项纳入 66 例 RHTN 患者的随机对照研究发现,在基线治疗基础上加用依普利酮(50 mg,2 次/d)治疗 8 周后,可使 RHTN 患者收缩压较对照组下降约 10 mm Hg ($P<0.05$)^[28]。Krasinska 等^[29]将 102 例合并睡眠呼吸暂停综合征的 RHTN 患者随机分为安慰剂组和依普利酮组(50 mg,1 次/d),6 个月后 24 小时动态血压监测结果显示依普利酮组可明显降低夜间血压,收缩压及舒张压分别下降 14.4 和 6.4 mm Hg ($P<0.001$)。

也有研究者发现,使用低剂量依普利酮(50 mg,1 次/d)6 个月后,虽然对 RHTN 血压无明显改善作用,但较对照组相比能明显降低左心室质量($P<0.001$)^[30],该研究提示依普利酮对 RHTN 患者的左心室重构具有改善作用。

3.3 第三代 MRAs

第三代 MRAs 无甾体结构也被称为非甾体 MRAs,目前发现的第三代 MRAs 包括 Finerenone、Esaxerenone 等。

3.3.1 Finerenone

二氢吡啶类化合物既往被认为只有钙通道阻滞剂

的作用,但体外试验证实其具有抗 MR 的作用,对其结构修饰可得到类似物—二氢萘啶化合物 Finerenone,被认为是一种第三代高效、特异、非甾体类 MRA^[20]。Finerenone 与 MR 的结合率较高,抑制 50% 的受体活化所需的药物浓度(IC₅₀)为 17.8 nm,而螺内酯和依普利酮分别为 24 和 990 nm,同时 Finerenone 对 MR 的选择性是类固醇激素受体(包括糖皮质激素受体、雄激素受体和孕激素受体)的 500 倍^[31]。传统的甾体类 MRA 在肾脏中的浓度比在心脏中的浓度高,这一特性可能导致高钾血症的副作用,而 Finerenone 在心脏和肾脏中达到了同等的分布^[32],这对需要使用 MRAs 的慢性肾脏病患者来说,是一个新的药物选择。

ARTS-DN 研究,糖尿病肾病患者合并高血压分别服用 Finerenone 10 mg(1 次/d)和 20 mg(1 次/d)、安慰剂治疗 90 d 后,血压降至正常的比例分别为 60% 和 66.7%,而安慰剂组是 40%,其中 10 mg(1 次/d)和 20 mg(1 次/d) Finerenone 组夜间平均收缩压下降分别为 9.5 和 12.0 mm Hg,安慰剂组下降 2.9 mm Hg^[33]。

3.3.2 Esaxerenone (CS-3150)

Esaxerenone 也是一种第三代 MRA, IC₅₀ 为 3.7 nm^[34]。目前该药物已完成Ⅲ期临床试验,1 001 例原发性高血压患者随机分为 2.5 mg(1 次/d)和 5 mg(1 次/d) Esaxerenone 组、依普利酮 50 mg(1 次/d)组,治疗 12 周后,其坐位收缩压/舒张压的变化较基线有显著改善,血压控制达标比例分别为 31.5%、41.2% 和 27.5%^[34]。

目前研究已证实了第三代 MRAs 的降压作用,且对肾功能及电解质影响较小,在 RHTN 患者中的应用具有一定的前景,但仍需后续临床研究证实。

3.4 其他药物

坎利酮(canrenone)是螺内酯的衍生物,具有较低的抗雄激素作用,目前该药仅在少数国家使用。坎利酮在体内的产生过程为螺内酯经肝脏代谢脱去乙酰巯基,生成坎利酮和坎利酮酸。坎利酮具有拮抗 MR 活性的作用,其半衰期约为 16.5 h。Derosa 等^[35]的研究发现,在使用血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂类药物的基础上加用坎利酮(50~100 mg,1 次/d)或氢氯噻嗪(12.5~25 mg,1 次/d),两者具有相似的降压作用,但坎利酮有改善血糖、血脂的作用。坎利酮在 RHTN 患者的应用尚需相关的临床试验进一步证实。

4 MRAs 的不良反应及安全性评价

MRAs 在 RHTN 中治疗的有效性得到了证实,但在使用该类药物时发生的不良反应同样值得关注。

螺内酯作为一种非选择性 MRAs,具有包括男性乳房发育、女性月经不规律等副作用,这些不良反应发

生率为 2%~9%,其发生机制是螺内酯与雄激素受体结合后,阻碍了其与二氢睾酮的相互作用,但停药后上述副作用可消失^[36]。螺内酯在临床应用上更为关注的是其对肾功能及电解质的影响。Václavík 等^[37]的研究发现,使用螺内酯治疗的患者血清钾水平明显高于安慰剂组,但无患者出现需要停药的严重高钾血症(血钾>6.0 mmol/L)。此外,还有研究发现,螺内酯对糖皮质激素受体同样具有拮抗作用,可促进糖异生和脂肪分解过程,增加血浆中葡萄糖的含量^[38]。因此,MRAs 治疗期间还需要定期监测血糖。

以依普利酮为代表的第二代 MRAs,与孕酮和雄激素受体结合力较弱,因此男性乳腺发育、女性月经不调等副作用较少,患者耐受性较好,常作为螺内酯治疗后出现严重不良反应时的替代治疗药物^[36]。使用依普利酮治疗期间同样需要关注患者血清肌酐及血钾水平,对于重度肝肾功能不全及血钾>5 mmol/L 的患者禁用依普利酮。

第三代 MRAs 尚在临床试验中,Finerenone 最常见的不良反应(发生率≥5%)为肌酸激酶与血糖水平升高、头痛、眩晕等^[39]。高血压患者对 2.5 及 5 mg Esaxerenone 基本耐受,未出现高钾血症等不良反应^[34]。第三代 MRAs 因其对肾功能及电解质影响较小,未来可能会为需要使用 MRAs 类药物的慢性肾脏病患者提供新的治疗选择。

4 小结

总之,MRAs 在 RHTN 患者中有独特的治疗效果,但目前的使用现状并不乐观。对常规降压药物效果不佳的 RHTN 患者,在除外禁忌证后均应加用 MRAs,改善血压的同时也对患者的远期预后具有积极影响,但用药期间需定期监测患者血钾水平及肾功能情况,以便及时发现并积极处理相关不良反应。新一代 MRAs 类药物对血钾水平及对肾功能的影响较小,在合并肾功能不全的患者中具有较好的应用前景。

参考文献

- [1] 马丽媛,吴亚哲,陈伟伟.《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志,2019,27(8):712-716.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2017,7:28-126.
- [3] Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation—an interventional therapy of resistant hypertension[J]. J Hypertens,2012,30(5):837-841.
- [4] Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, et al. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists[J]. Vasc Health Risk Manag,2017,13:403-411.
- [5] Aronow WS. Approaches for the management of resistant hypertension in 2020[J]. Curr Hypertens Rep,2020,22(1):3.

- [6] 王引利. 难治性高血压及其非介入治疗进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(5): 823-827.
- [7] Hwang AY, Dave C, Smith SM. Trends in antihypertensive medication use among US patients with resistant hypertension, 2008 to 2014[J]. *Hypertension*, 2016, 68(6): 1349-1354.
- [8] Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(1): 14-19.
- [9] Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems; targets for pharmacological therapy[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, 50: 439-465.
- [10] le Jemtel TH, Richardson W, Samson R, et al. Pathophysiology and potential non-pharmacologic treatments of obesity or kidney disease associated refractory hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(2): 18.
- [11] Koenig JB, Jaffe IZ. Direct role for smooth muscle cell mineralocorticoid receptors in vascular remodeling: novel mechanisms and clinical implications[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(5): 427.
- [12] Shashar M, Hod T, Chernichovski T, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves arginine transport and nitric oxide generation through modulation of cationic amino acid transporter-1 in endothelial cells[J]. *Nitric Oxide*, 2018, 80: 24-31.
- [13] Lu Q, Davel AP, McGraw AP, et al. PKC δ mediates mineralocorticoid receptor activation by angiotensin II to modulate smooth muscle cell function[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(9): 2101-2114.
- [14] Salles GF, Ribeiro FM, Guimaraes GM, et al. A reduced heart rate variability is independently associated with a blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(3): 644-651.
- [15] Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 976-990.
- [16] Raheja P, Price A, Wang Z, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2012, 60(2): 319-325.
- [17] Genovesi S, Brambilla P, Giussani M, et al. Insulin resistance, prehypertension, hypertension and blood pressure values in paediatric age[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(2): 327-335.
- [18] Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, et al. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): 398-403.
- [19] Good ME, Chiu YH, Poon IKH, et al. Pannexin 1 channels as an unexpected new target of the anti-hypertensive drug spironolactone[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 606-615.
- [20] Arhancet GB, Woodard SS, Dietz JD, et al. Stereochemical requirements for the mineralocorticoid receptor antagonist activity of dihydropyridines[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(10): 4300-4304.
- [21] Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hypertension*, 2011, 57(6): 1069-1075.
- [22] Zhao D, Liu H, Dong P, et al. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 233: 113-117.
- [23] Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10008): 2059-2068.
- [24] Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment)[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 681-690.
- [25] Rosa J, Widimsky P, Waldauf P, et al. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 397-403.
- [26] Oliveras A, Armario P, Sans L, et al. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervacion en Hipertension Arterial) study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(1): 69-75.
- [27] Tam TS, Wu MH, Masson SC, et al. Eplerenone for hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2(2): CD008996.
- [28] Karns AD, Bral JM, Hartman D, et al. Study of aldosterone synthase inhibition as an add-on therapy in resistant hypertension[J]. *J Clin Hypertens*, 2013, 15(3): 186-192.
- [29] Krasínska B, Cofta S, Szczepaniak-Chichel L, et al. The effects of eplerenone on the circadian blood pressure pattern and left ventricular hypertrophy in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension—a randomized, controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1671.
- [30] Schneider A, Schwab J, Karg MV, et al. Low-dose eplerenone decreases left ventricular mass in treatment-resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(5): 1086-1092.
- [31] Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(1): 28-37.
- [32] Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(1): 69-78.
- [33] Ruilope LM, Nowack C, Bakris GL. Masked and nocturnal hypertension in the ARTS-DN ABPM Sub-Study with finerenone[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(suppl 1): e7.
- [34] Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Double-blind randomized phase 3 study comparing esaxerenone (CS-3150) and eplerenone in patients with essential hypertension (ESAX-HTN Study)[J]. *Hypertension*, 2020, 75(1): 51-58.
- [35] Derosa G, Gaudio G, Pasini G, et al. A randomized, double-blind clinical trial of canrenone vs hydrochlorothiazide in addition to angiotensin II receptor blockers in hypertensive type 2 diabetic patients[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2611-2616.
- [36] Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: prospects for novel therapeutics[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350(2): 310-317.
- [37] Václavík J, Sedlák R, Jarkovský J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT)[J]. *Medicine*, 2014, 93(27): e162.
- [38] Korol S, Mottet F, Perreault S, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis[J]. *Medicine*, 2017, 96(48): 8719-8142.
- [39] Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel, selective mineralocorticoid receptor antagonist finerenone—results from first-in-man and relative bioavailability studies[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2016, 30(2): 172-184.

收稿日期: 2019-11-28