



“小药片，大使命”之醛固酮受体拮抗剂

文 / 北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心 高艳玲



高艳玲，北京市密云区鼓楼社区卫生服务中心主管药师、临床药师，执业西药师；药学硕士。擅长慢病患者的用药重整、用药指导、用药宣教以及特殊给药装置使用，目前主要从事药品不良反应上报及科普宣传等工作。

每种药片一从药厂出来就带着自己的使命，有的发挥抗菌作用，有的发挥抗凝作用，有的发挥降压作用……，而醛固酮受体拮抗剂在很多疾病的治疗方面都有重要的作用：如螺内酯、依普利酮在高血压、心力衰竭领域有自己的一席之地，非奈利酮在糖尿病肾病方面已经大展拳脚。今天，笔者就和大家聊聊这三代醛固酮受体拮抗剂的发展之路和临床应用。

一、什么是醛固酮

在谈论醛固酮受体拮抗剂前，我们先要弄清楚什么是醛固酮。

醛固酮属于盐皮质激素（注意：与我们熟悉的糖皮质激素不同）。盐皮质激素可在多种上皮、内皮和间充质组织中表达，包括心肌细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、肾小管上皮细胞和巨噬细胞等。主要影响电解质的代谢（排

钾+保钠），从而调节机体的水盐平衡、血压和循环血容量等。

二、醛固酮受体拮抗剂的作用机制

醛固酮受体拮抗剂通过与醛固酮受体结合，能够竞争性地抑制醛固酮，从而增加钠及水的排出量，发挥保钾的作用。同时，醛固酮受体拮抗剂还能抑制盐皮质激素引起的炎症和纤维化等病理过程，改善盐皮质激素过度激活导致的心血管和肾脏等多种组织器官损伤。

三、临床常见的醛固酮受体拮抗剂

目前，醛固酮受体拮抗剂已经发展出了三代。

第一代—螺内酯：早在1959年就应用于临床，距今已有60多年的临床实践经验。螺内酯为非选择性



醛固酮受体拮抗剂，化学结构与醛固酮相近，是人工合成的甾体化合物。由于其对受体的选择性低，在发挥疗效的同时，不可避免地会产生抗性激素的不良反应，如引起男性乳房发育症。

第二代-依普利酮：最早由法

玛西亚公司研发，在螺内酯的基础上进行了结构改造，也是人工合成的甾体化合物。依普利酮明显提高了对受体的选择性，因此减少了抗性激素的不良反应；但是结构改造后，其对醛固酮受体的亲和力却下降了，对抑制醛固酮逃逸的作用相

对较弱，长期使用可能需要增加剂量。该药2002年在美国上市，目前已在欧美、日本等地区上市；但尚未在国内上市。

第三代-非奈利酮：非奈利酮是具有二氢吡啶结构的萘啉衍生物，属于非甾体结构化合物。具有立体结构和侧链，与盐皮质激素受体结合更完全，拮抗效力更强。在保证对受体高选择性的同时，还极大地规避了甾体带来的不良反应。该药最早由德国拜耳公司研发，2021年在美国上市，2022年在中国上市。

这三种醛固酮受体拮抗剂的药动力学参数比较见表1。

四、醛固酮受体拮抗剂的临床应用

- 1.螺内酯
- 【规格】目前市场上有20 mg的片剂、胶囊。
- 【适应证】①单用治疗水肿性疾病，或与其他利尿剂合用。

表1 三种醛固酮受体拮抗剂的药动力学参数

项目	第一代	第二代	第三代
代表药物	螺内酯	依普利酮	非奈利酮
结构类型	甾体类	甾体类	非甾体类
拮抗醛固酮受体	强效，非选择性	弱效，高选择性	强效，高选择性
心脏/肾脏组织分布	1:6	1:3	1:1
药峰浓度(C _{max})	螺内酯及其活性代谢产物坎利酮达C _{max} 的时间约为2.6小时和4.3小时	约为1.5~2小时	约为0.5~1.25小时
食物是否影响吸收	食物增加生物利用度	否	否
血浆蛋白结合率	超过90%	约为50%	约为92%
代谢	代谢产物分为两类：一类母体分子的硫被去除(坎利酮)，一类硫被保留。其活性大约是螺内酯的1/3	经CYP3A4介导	经CYP3A4(90%)代谢，其次由CYP2C8(10%)代谢。代谢物无活性
消除半衰期	螺内酯约为1.4小时，其活性代谢产物半衰期约为15小时	约为3~6小时	约为2~3小时
排泄	主要通过尿液排出，其次为胆汁	约32%从粪便中排出，大约67%从尿液排出	约20%从粪便中排出，大约80%从尿液排出

②作为高血压治疗的辅助药物。
③治疗及诊断原发性醛固酮增多症。
④低钾血症的预防。

【用法用量】①治疗水肿性疾病，每日40~120 mg，分2~4次服用。②治疗高血压，每日40~80 mg，分次服用。③治疗原发性醛固酮增多症，手术患者每日100~400 mg，分2~4次服用；不宜手术的患者，则选用较小剂量维持。④诊断原发性醛固酮增多症，每日400 mg，分2~4次服用。

2.依普利酮

【规格】目前市场上有25 mg及50 mg的片剂。

【适应证】①治疗心肌梗死后心力衰竭。②治疗高血压。

【用法用量】①治疗心肌梗死后心力衰竭，开始剂量为25 mg，每日1次，并逐渐调整为50 mg，每日1次。②治疗高血压，开始剂量为50 mg，每日1次；如果血压控制不佳，可以增加至50 mg，每日2次。不建议使用超过每日100 mg的剂量。

3.非奈利酮

【规格】目前市场上有10 mg及



20 mg的片剂。
【适应证】批准的适应证为用于与2型糖尿病相关的慢性肾病成人患者（伴白蛋白尿），以降低肾小球滤过率（GRF）持续下降、终末期肾病、心血管死亡和因心力衰竭住院的风险。

【用法用量】非奈利酮推荐的起始剂量及剂量调整详见表2、表3。

五、醛固酮受体拮抗剂使用注意事项

（1）原发性醛固酮增多症是继发性高血压的常见病因，而螺内酯是治疗的首选药物；如果不能耐

受，可以选择依普利酮。
（2）患者使用醛固酮受体拮抗剂前，一定要先评估血钾水平，建议血钾低于5.0 mmol/L时再开始治疗，并且避免与能升高血钾的药物（“××普利”或“××沙坦”）联合使用。

（3）对于使用螺内酯治疗后出现男性乳房发育症的患者，建议酌情减量，必要时停药或改用高选择性的依普利酮。停药不能自愈者可考虑他莫昔芬等药物治疗。

（4）在使用醛固酮受体拮抗剂前及治疗过程中，一定要时刻关注患者的肾功能。如果患者肾功能出现异常，务必及时进行剂量调整。

（5）依普利酮和非奈利酮的代谢均需经过CYP3A4酶，临床使用时应重点关注是否与其他药物存在药动力学相互作用。

目前，醛固酮受体拮抗剂主要应用在心血管疾病和慢性肾脏病的治疗方面。每一代都有自己的优势和局限性，我们应遵循循证证据，根据不同人群的生理特点个性化地用药，既要考虑药物的治疗作用又要兼顾药品的不良反应。相信随着研究的不断深入，醛固酮受体拮抗剂会使更多的慢性病患者受益。

表2 根据eGFR以确定非奈利酮推荐的起始剂量

eGFR (mL/min/1.73m ²)	非奈利酮起始剂量
≥60	20 mg，每日1次
≥25但<60	10 mg，每日1次
<25	不推荐开始本品治疗

表3 基于当前血清钾浓度和当前剂量的剂量调整

当前血清钾 (mmol/L)	当前非奈利酮的剂量	
	10 mg，每日1次	20 mg，每日1次
≤4.8	剂量上调至20 mg，每日1次	维持20 mg剂量，每日1次
>4.8至≤5.5	维持10 mg剂量，每日1次	维持20 mg剂量，每日1次
>5.5	暂停治疗	暂停治疗