

托伐普坦在充血性心力衰竭容量管理中的应用

阴大伟, 崔华*

(国家老年疾病临床医学研究中心 中国人民解放军总医院第二医学中心 心血管内科, 北京 100853)

【摘要】 容量管理仍是目前充血性心力衰竭治疗面临的主要挑战, 也是缓解急性充血症状的主要治疗手段。精氨酸血管加压素2型受体拮抗剂托伐普坦作为新型利尿剂, 在充血性心力衰竭患者的容量管理中发挥了独特的作用。本文对托伐普坦治疗心力衰竭的作用机制、相关临床试验、适用人群、启动治疗的时机和剂量、安全性和治疗反应性等问题进行了回顾, 旨在推动托伐普坦在充血性心力衰竭中的合理应用。

【关键词】 充血性心力衰竭; 托伐普坦; 利尿剂; 容量管理

【中图分类号】 R983.1; R541.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0019-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.005

Application of tolvaptan in volume management of congestive heart failure

YIN Da-wei, CUI Hua*

(Department of Geriatric Cardiology, The Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Volume management is still the main challenge in the treatment of congestive heart failure, and is the main treatment for alleviating acute congestive symptoms. Tolvaptan, one of the arginine vasopressin type 2 receptor antagonists, has been used to treat congestive heart failure patients as a novel diuretic agent with unique effects. This review summarizes issues including the mechanism of action, recent clinical studies, target patients, optimal initiation timing and dose, as well as safety and response of tolvaptan in congestive heart failure, aims at rational utilization of the agent.

【Key words】 congestive heart failure; tolvaptan; diuretics; volume management

充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 是一种复杂的临床综合征, 以血管内和血管外组织间隙的容量超负荷及心输出量下降为特征^[1-3]。其中容量超负荷是急慢性 CHF 发生发展的重要病理生理过程, 是心力衰竭 (心衰) 患者再住院的主要原因^[4]。减轻容量超负荷是减缓 CHF 症状, 减少 CHF 再住院率, 提高生活质量的重要措施, 是急慢性 CHF 治疗中的关键环节之一。CHF 的容量管理需将患者的容量达到个体化的最佳平衡状态并进行动态评估^[3]。利尿治疗仍是心衰治疗的基石。多部心衰指南均强烈推荐, 急性失代偿性心衰患者住院起始治疗或 CHF 患者在院外出现充血症

状时, 应使用袢利尿剂以减轻充血症状和体征^[5-8]。但在实际应用中, 随着心衰进展, 袢利尿剂的剂量常常逐渐加大, 并快速滴定到最大有效剂量, 加之利尿剂抵抗, 限制了利尿作用的最大化。近年的临床研究发现, 精氨酸血管加压素 (arginine vasopressin, AVP) 在心衰的发生和进展中扮演了非常重要的角色, 被认为是降低心衰发病率和病死率的新靶标^[9]。

1 CHF 容量超负荷与 AVP 系统

AVP 是一种肽类激素, 主要由下丘脑视上核和室旁核的神经元细胞体合成, 存储于脑垂体后叶,

[收稿日期] 2019-06-29

[作者简介] 阴大伟, 男, 博士, 主治医师; 研究方向: 性激素及其受体与心血管病理生理学; Tel: (010)66876349; E-mail: yindawei001@163.com

[通信作者] *崔华, 女, 博士, 主任医师; 研究方向: 老年高血压及危重症的诊断和治疗; Tel: (010)66876329; E-mail: bjcuilhua@163.com

其生理性分泌的调节因素包括血浆晶体渗透压、外周循环血量及动脉血压, 是人体调节水平衡最主要的激素。AVP通过3种受体发挥作用: $V_{1a}R$ 、 $V_{1b}R$ (或 V_3R) 及 V_2R 。AVP激活血管平滑肌细胞和心肌细胞的 $V_{1a}R$, 引起血管收缩、左心室后负荷增加和心肌肥厚; $V_{1b}R$ 位于垂体前叶, 与促肾上腺皮质激素的分泌有关; AVP激活肾集合管主细胞的 V_2R , 通过对细胞内水通道蛋白(aquaporin, AQP)的调节作用促进水的重吸收。AVP对AQP的调节包括短时调节和长时调节。短时调节即AVP对AQP-2穿梭运动的调节: AVP与肾脏 V_2R 结合, 经激活型G蛋白激活腺苷酸环化酶, 启动细胞内信号传导级联反应, 增加细胞内cAMP水平, 激活蛋白激酶A, 使磷酸化的AQP-2从胞浆的小囊泡内易位到细胞膜表面, 实现水分子的跨膜转运; 长时调节即AVP使肾脏AQP-2的表达增加。

心衰时AVP系统被激活, 循环中增加的AVP主要通过以下机制参与CHF的发生发展^[9-10]: ①激活血管平滑肌细胞 $V_{1a}R$, 引起血管收缩, 血管阻力增加, 左心室后负荷增加; ②激活心肌细胞 $V_{1a}R$, 导致心肌肥厚; ③激活冠状动脉 $V_{1a}R$, 引起冠脉血管收缩、心肌缺血, 诱发和加重心衰; ④激活肾脏 V_2R , 增加肾脏对游离水的重吸收, 引起容量负荷过度, 增加心室前负荷并引起低钠血症, 与CHF不良预后相关。

2 托伐普坦的药理学特性

托伐普坦(tolvaptan)是一种非肽类选择性AVP V_2R 拮抗剂, 口服后可迅速进入循环系统, 2~3 h后达到血药峰浓度, $t_{1/2}$ 为6~8 h, 但心力衰竭、容量负荷过重者托伐普坦总体表观清除率较正常人低约2倍。托伐普坦选择性地与位于肾脏集合管血管面的AVP V_2R 结合, 导致AQP-2从集合管顶端膜脱落, 阻断肾脏对水的重吸收, 增加尿液中游离水的排泄, 减少水潴留, 降低容量负荷; 抑制cAMP生成和积聚, 升高血浆中钠离子浓度; 增加游离水的排出, 逐渐减少血管内容量和压力, 提高血浆胶体渗透压并降低毛细血管内静水压, 促使组织间液持续向血管内转移, 消除组织器官水肿。不同于呋塞米等袢利尿剂, 托伐普坦对血压无明显影响, 对血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统无明显激活, 对肾功能影响小。托伐普坦主

要通过细胞色素P450 3A4途径代谢, 呈线性药代动力学效应, 对华法林、胺碘酮等药物的代谢无明显影响。托伐普坦对 V_2R 的选择性是 $V_{1a}R$ 的29倍, 利尿作用不依赖于血钠和白蛋白水平, 对于老年、低血压、低蛋白血症、肾功能损害等高危人群依然适用。此外还可与袢利尿剂合用, 有协同利尿效果。

3 托伐普坦在CHF患者中的应用

急性心衰和慢性心衰急性恶化的治疗目标是尽快恢复血流动力学的稳定并减轻器官充血。将近70%的急性心衰患者存在充血症状^[11], 因此利尿治疗是关键。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[6]和2019年《心力衰竭合理用药指南》(第2版)^[12]推荐, 托伐普坦对顽固性水肿或低钠血症者疗效更显著, 推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向患者(IIa, B)。托伐普坦可增加心衰患者尿量, 减轻心衰患者体质量, 可快速有效地改善心衰患者的呼吸困难、水肿, 升高血钠水平^[13]。

有研究^[14]入选245例失代偿性心衰, 其中111例在入院后24 h内给予托伐普坦治疗, 分为 ≥ 85 岁组($n=45$)和 < 85 岁组($n=66$)。结果显示, 2组患者肾功能恶化发生率(26.7% vs. 25.8%, $P=0.92$)、住院后托伐普坦的使用剂量 $[(7.4 \pm 0.7) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \text{ vs. } (7.5 \pm 1.3) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}]$ 、托伐普坦使用的平均时间 $[(4.3 \pm 3.5) \text{ d vs. } (5.4 \pm 4.8) \text{ d}]$ 、平均住院时间 $[(16.5 \pm 7.8) \text{ d vs. } (15.7 \pm 8.0) \text{ d}]$ 均无明显差别。

Gheorghiade等^[15]首次进行的随机、双盲、安慰剂对照研究中, 纳入了254例慢性心衰患者, 随机分为安慰剂组和3个不同剂量托伐普坦治疗亚组(分别为30、45、60 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。结果显示, 托伐普坦治疗第1、25天体质量明显减轻, 心衰症状和体征明显改善($P<0.001$), 70例心力衰竭伴低钠血症患者中, 采用托伐普坦治疗者约80%在用药第1天后血钠恢复正常, 而安慰剂组仅约40%。

我国托伐普坦临床研究协作组采用随机、双盲、安慰剂平行对照的方法, 入选了27家医院常规口服利尿剂治疗后仍有心源性水肿的244例心衰患者, 左心室射血分数不限。在常规治疗基础上给

予托伐普坦 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或安慰剂治疗 7 d。结果显示,服药第 8 天,托伐普坦组 ($n=124$) 体重下降值 [$(-1.48 \pm 1.95) \text{ kg}$ vs. $(-0.54 \pm 1.51) \text{ kg}$, $P<0.01$]、下肢水肿改善率 (86.60% vs. 70.79% , $P=0.008$) 及颈静脉怒张消失率 (39.58% vs. 15.91% , $P=0.012$) 显著高于安慰剂组 ($n=120$)。与安慰剂相比,托伐普坦组服药第 8 天的 24 h 尿量、摄水量、血清钠升高值均显著增加 ($P<0.01$),液体负平衡较基线的变化量于第 1、2、6 天均显著增加 ($P<0.05$)。2 组患者所有测量时点血清钠均 $<155 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,不良事件发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。证实在常规利尿治疗基础上联用托伐普坦可有效减轻心源性水肿患者的体重、增加尿量、减轻充血体征^[16-17]。

TACTICS-HF (Targeting Acute Congestion with Tolvaptan in Congestive Heart Failure) 试验^[18]是一项前瞻性、随机双盲、安慰剂对照研究,将 257 例急性心衰发作 24 h 内的患者随机纳入 30 mg 托伐普坦组或安慰剂组。结果发现,托伐普坦组、安慰剂组的呼吸困难缓解情况相似(中度或明显改善率:8 h 为 25% vs. 28% , $P=0.59$; 24 h 为 50% vs. 47% , $P=0.80$); 24 h 抢救治疗需求率也相似 (21% vs. 18% , $P=0.57$); 相较于安慰剂,托伐普坦减轻体重和体液的幅度更大,但服药期间肾功能受损的比例也更高 (27% vs. 39% , $P=0.037$); 2 组的院内或出院后临床结局差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

托伐普坦不降低心衰患者的全因病死率、心血管病死率及心衰住院率,但可降低伴低钠血症心衰患者的心血管病死率和心衰住院率。EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) 试验^[19]是首个前瞻性随机对照的托伐普坦长期研究,平均随访 9.9 个月。结果显示,与安慰剂组 (2072 例) 比较,托伐普坦 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组 (2061 例) 未降低心衰患者的全因病死率 ($HR=0.98$, $95\% \text{ CI}$: $0.87 \sim 1.11$, $P=0.68$)、心血管病死率及心力衰竭住院率 ($HR=1.04$, $95\% \text{ CI}$: $0.95 \sim 1.14$, $P=0.55$),但在伴低钠血症的亚组中 ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),托伐普坦治疗组的心血管病死率和心力衰竭住院率均低于安慰剂组 ($HR=0.6$, $95\% \text{ CI}$: $0.37 \sim 0.98$, $P=0.04$)^[20]。对 6 项托伐普坦长期治疗研究的 Meta 分析^[21]显示,出院时合用呋塞米的剂量越低,相对风

险降低越多 ($r^2=0.7472$),血清肌酐水平的升高越少 ($r^2=0.6158$)。托伐普坦治疗心衰时,合用的呋塞米剂量较低和肾功能保留较多可能有助于改善临床结局。

4 托伐普坦治疗充血性心衰的最佳时机和剂量

Matsukawa 等^[22]研究显示,入院后 3 d 内早期使用托伐普坦的失代偿性心衰患者对托伐普坦的反应性 (response) 更好(尿量较基线时增加超过 50%)、心脏运动康复启动时间更早、住院时间更短、住院病死率更低。

一项 Meta 分析^[23]旨在评估托伐普坦对传统利尿剂治疗无反应的心衰患者液体潴留的疗效,共纳入 14 项随机对照试验。与加用安慰剂组或其他利尿剂治疗组相比,加用托伐普坦组治疗总体上使 2 d 内尿量增加(平均差 1.44 L , $95\% \text{ CI}$: $0.96 \sim 1.92$)、体重下降(平均差 0.99 kg , $95\% \text{ CI}$: $1.24 \sim 0.74$)、血清钠水平升高(平均差 $3.66 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $95\% \text{ CI}$: $3.43 \sim 3.88$),治疗第 7 天时血清肌酐水平无明显差异(平均 $0.03 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, $95\% \text{ CI}$: $0.09 \sim 0.03$); 其中,托伐普坦高剂量组 ($>15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 的尿量、体重和血清钠变化幅度 $>$ 低剂量 ($\leq 15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 组;高剂量组血清肌酐水平轻度升高(平均差 0.06 , $95\% \text{ CI}$: $0.04 \sim 0.08$),而低剂量组轻度降低(平均差 0.10 , $95\% \text{ CI}$: $0.19 \sim 0.01$)。结果提示心衰早期加用托伐普坦可以改善液体潴留,但应避免高剂量 ($>15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 应用导致肾功能恶化。过度利尿可能导致心衰患者血流动力学不稳定和肾血流减少,因此推荐托伐普坦治疗的起始剂量为 $3.75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[21,24]。

5 托伐普坦用于心衰治疗的安全性和注意事项

日本的 TEMPO 扩展试验评估了常染色体显性多囊性肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 患者长期使用托伐普坦的安全性,发现托伐普坦最常见的不良反应是口渴 (77.0%)、尿频 (57.0%)、多尿 (37.8%) 和高尿酸血症 (14.8%)。另有应用托伐普坦发生可逆性黄疸和转氨酶升高的报道。

2012 年 4 月,英国药品和健康产品管理局 (Medicines and Health Care Products Regulatory Agency, MHRA) 发出警告^[25]:托伐普坦可导致血钠浓

度升高过快, 引发严重神经症状如渗透性脱髓鞘病变, 导致发音嘶哑、吞咽困难、痉挛性四肢瘫痪、昏迷甚至死亡。用药期间应严密监测患者的血钠水平, 特别是对于血钠水平低于基线的患者和有渗透性脱髓鞘综合征风险(如低氧、酗酒、营养不良)的患者。血钠的纠正速度应控制在前1~5 h内浓度 $\leq 6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 6~12 h内浓度 $\leq 8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2013年4月30日, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布安全性公告指出, 对报告存在提示肝功损害症状(如乏力、厌食、右上腹不适、尿色深及黄疸)的患者, 应立即进行肝功能检查^[26]; 任何患者都不应使用托伐普坦超过30 d, 并且托伐普坦不应用于有肝病(包括肝硬化)的患者, 可能会导致肝衰竭或死亡。

2019年《心力衰竭合理用药指南》(第2版)^[12]指出, 使用托伐普坦应注意: ①不得紧接在其他治疗低钠血症的方法后使用, 尤其是在使用3% NaCl之后; ②治疗最初24~48 h不限制液体摄入量, 如果限制液体量, 会使血钠纠正过快, 且开始治疗的最初24~48 h应每6~8 h监测血钠浓度; ③有症状的严重低钠血症患者应接受3% NaCl治疗, 3% NaCl治疗比普坦类药物纠正血钠更加快速、有效。没有足够证据支持普坦类药物在重度(血 $\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)低钠血症患者中应用, 这类患者应慎用并加强监测; ④服用托伐普坦时, 应注意血钠升高过快导致继发渗透性脱髓鞘综合征; ⑤使用托伐普坦超过1周需要监测肝功能。如果怀疑肝损伤是由托伐普坦引起, 应迅速停药, 给予适当的治疗, 并进行检查以确定可能的因素; ⑥初次用药建议在医院内进行, 有利于检测血钠水平和容量状态。用药后, 一般不需要限制水的摄入; 停用托伐普坦后, 患者应继续限制液体入量, 并监测血钠和容量状况; ⑦注意托伐普坦与其他药物的相互作用, 如与酮康唑合用, 托伐普坦的血药浓度显著增加、与地高辛合用时可增加地高辛的血药浓度; ⑧肾功能不全者无需调整用药, 但其疗效降低; ⑨对虚弱的老年患者, 可以 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 为起始剂量, 48 h后血钠浓度仍低于 $135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 可加量至 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 大多数情况下, 第4天左右血钠恢复正常, 可减半至 7.5 mg 维持应用; ⑩托伐普坦的禁忌证: 低容量性低钠血症; 对口渴不

敏感或对口渴不能正常反应; 与CYP3A4强效抑制剂(伊曲康唑、克拉霉素等)合用; 无尿。

6 托伐普坦反应性

部分心衰患者接受托伐普坦治疗后, 尿量无明显变化, 病情也无明显改善。有观点认为尿渗透压(U-OSM)和尿AQP-2水平可预测托伐普坦反应性^[27-31]。Imamura等^[30]的研究连续入组61例失代偿性心衰住院患者, 并根据需要接受 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂以及袢利尿剂和(或)噻嗪类利尿剂治疗。加用托伐普坦7 d前起至试验结束所有药物的剂量维持不变。托伐普坦的剂量为 $3.75 \sim 15 \text{ mg}$, 但在整个治疗过程中维持不变。托伐普坦有反应定义为服药后第1天24 h内尿量有增加, 反之则为无反应。多因素变量分析证实基线 $\text{U-OSM} > 352 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P = 0.003$)、服用托伐普坦后4~6 h内 U-OSM 降低 $\geq 26\%$ ($P = 0.045$)是托伐普坦反应性的独立预测因素。其中 U-OSM 的估算采用以下公式: $1.07 \times \{2 \times [\text{尿钠} (\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1})] + [\text{尿尿素氮} (\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1})] / 2.8 + [\text{尿肌酐} (\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1})] \times 2/3\} + 16$, 估算值与实测值相关性良好 ($r = 0.938$, $P < 0.001$)。另外一项研究对60例连续入组并从开始即接受托伐普坦治疗的D期失代偿性心衰患者进行了回顾分析, 使用托伐普坦治疗后24 h内尿量增加者定义为托伐普坦有反应^[28]。托伐普坦有反应组血浆AVP(P-AVP)水平与尿AQP-2水平 $[(5.42 \pm 3.54) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$ 高度相关 ($r = 0.843$, $P < 0.001$); 而无反应组不论P-AVP水平如何, 尿AQP-2水平极低 $[(0.76 \pm 0.59) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$ 。ROC分析显示, 尿AQP-2水平/血浆AVP水平 $\geq 0.5 \times 10^3$ 可以认为托伐普坦有反应。在2年的观察期内, 托伐普坦无反应者的生存率低于有反应者 ($73.8\% \text{ vs. } 94.8\%$, $P = 0.034$)。健康人群(即托伐普坦有反应者)的基线尿渗透压和尿AQP-2水平较高, 并在治疗后明显降低。而托伐普坦无反应者因集合管功能受损, 不论是否给予托伐普坦, 尿渗透压和尿AQP-2水平持续偏低。

综上所述, 因充血症状恶化的CHF住院患者, 如呋塞米 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗反应差, 应在住院后数日内启动托伐普坦治疗, 剂量 $3.75 \sim 7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。启动托伐普坦治疗前, 尿渗透压、尿AQP-2水平、

尿 AQP-2 水平/血浆 AVP 水平比值可用于预测托伐普坦反应性。合并低蛋白血症、低血压、肾功能不全、等容量性或高容量性低钠血症或因充血症状恶化反复住院的 CHF 患者,适合接受托伐普坦治疗。心衰患者出院时,应尽量将合用的呋塞米剂量降至 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 以下,以改善托伐普坦长期治疗结局,并减少出院后肾功能恶化和心衰再住院。

【参考文献】

- [1] Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1):164.
- [2] 张健. 心力衰竭容量管理的再认识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文), 2018, 2(1):2-3.
- [3] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭容量管理中国专家建议[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文), 2018, 2(1):8-16.
- [4] Costanzo M R, Jessup M. Treatment of congestion in heart failure with diuretics and extracorporeal therapies: effects on symptoms, renal function, and prognosis [J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(2):313-324.
- [5] Mullens W, Damman K, Harjola V P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(2):137-155.
- [6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789.
- [7] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. Circulation, 2017, 136(6):e137-e161.
- [8] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37(27):2129-2200.
- [9] Gunderson E G, Lillyblad M P, Fine M, et al. Tolvaptan for volume management in heart failure [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(4):473-485.
- [10] Rossi G P. Arginine vasopressin receptor antagonists for heart failure: a winter climbing to the everest's tip? [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(22):2160-2162.
- [11] Sato N, Kajimoto K, Keida T, et al. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND registry) [J]. Circ J, 2013, 77(4):944-951.
- [12] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7):1-78.
- [13] 李雪, 赖蓓, 黄大海, 等. 托伐普坦治疗心力衰竭的研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(2):214-216.
- [14] Niikura H, Iijima R, Anzai H, et al. Clinical utility of early use of tolvaptan in very elderly patients with acute decompensated heart failure [J]. Anatol J Cardiol, 2017, 18(3):206-212.
- [15] Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, et al. Vasopressin V_2 -receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial [J]. Circulation, 2003, 107(21):2690-2696.
- [16] 李玲, 白桦, 朱文玲. 托伐普坦治疗心力衰竭患者低钠血症的疗效和安全性 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(10):936-940.
- [17] 托伐普坦临床研究协作组. 常规治疗基础上联用托伐普坦片治疗心源性水肿的有效性和安全性的多中心随机、双盲、安慰剂对照研究 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文), 2017, 1(1):15-21.
- [18] Felker G M, Mentz R J, Cole R T, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(11):1399-1406.
- [19] Konstam M A, Gheorghiade M, Burnett J C, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial [J]. JAMA, 2007, 297(12):1319-1331.
- [20] Hauptman P J, Burnett J, Gheorghiade M, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan [J]. J Card Fail, 2013, 19(6):390-397.
- [21] Imamura T, Kinugawa K. Update of acute and long-term tolvaptan therapy [J]. J Cardiol, 2019, 73(2):102-107.
- [22] Matsukawa R, Kubota T, Okabe M, et al. Early use of V_2 receptor antagonists is associated with a shorter hospital stay and reduction in in-hospital death in patients with decompensated heart failure [J]. Heart Vessels, 2016, 31(10):1650-1658.
- [23] Kinugawa K, Sato N, Inomata T. Effects of tolvaptan on volume overload in patients with heart failure [J]. Int Heart J, 2018, 59(6):1368-1377.
- [24] Momomura S I. Tolvaptan, is it a trump to worsening renal function? [J]. Circ J, 2017, 81:642-644.
- [25] MHRA. Drug safety update. tolvaptan (samsca): over-rapid increase in serum sodium and risk of serious neurological events [EB/OL]. (2012-04-19) [2019-06-25]. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON149776>.

(下转第 51 页)

- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南[J].中华骨质疏松及骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-444.
- [7] Genant H K,Cooper C,Poor G,et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis[J]. Osteoporosis Int,1999,10(3):259-264.
- [8] 刘凯,沈绍勇,王锐.经皮椎间孔镜靶向穿刺技术治疗单节段腰椎间盘突出症的体会[J].生物骨科材料与临床研究,2017,14(6):30-33.
- [9] John H O,Shannon F G,Lisa S F,et al. Severe coronary artery calcification are associated with ischemia in patients undergoing medical therapy [J]. J Nucl Cardiol,2016,14(3):341-346.
- [10] Byoung H C,Han R,Eul S J,et al. Circulating S100A12 levels are associated with progression of abdominal aortic calcification in hemodialysis patients[J]. PLoS One,2016,11(2):e0150145.
- [11] 尹飞挺,周婷婷,周岩,等.腹膜透析患者心血管钙化的发生率及影响因素[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2015,24(5):435-440.
- [12] 中国心血管病研究杂志编辑部.中国居民营养与健康状况[J].中国心血管病研究杂志,2004,12(12):8-11.
- [13] 吕慧玲.合理补钙与骨质疏松的预防[J].科技资讯,2011(7):247.
- [14] 孙志强.口服钙制剂的合理选择与应用[J].中国实用医刊,2006,33(19):52-53.
- [15] 党凤.钙制剂的应用及质量评估[J].中国冶金工业医学杂志,2008,25(4):508-509.
- [16] Zhao J G,Zeng X T,Wang J,et al. Association between calcium or vitamin d supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA,2017,318(24):2466-2482.
- [17] Szamosi S,Horváth Á,Szekanecz Z,et al. Vitamin D metabolism and osteoporosis in systemic sclerosis [J]. Orvosi Hetilap,2017,158(32):1252-1258.
- [18] Yi C H,Wen C L,Cai M Z,et al. Role of vitamin D in uremic vascular calcification[J]. Bio Med Research International,2017,13. DOI:10.1155/2017/2803579.
- [19] Zhang M L,Li P,Zhu Y F,et al. Higher visceral fat area increases the risk of vitamin D insufficiency and deficiency in Chinese adults[J]. Nutrition & Metabolism,2015,12(1):1-14.
- [20] Holick M F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health[J]. Mayo Clin Proc,2006,81(3):353-373.
- [21] Tiang P,Ma X L,Wang T,et al. The correlation between osteoporosis and lumbar disc herniation [J]. J Pract Med,2014,30(24):3941-3943.
- [22] Xue F,Goli V,Petraro P,et al. Marginal structural model to evaluate the association between cumulative osteoporosis medication and infection using claims data [J]. Osteoporosis Int,2017,28(10):2893-2901.
- [23] Noble A,Truman J P,Vyas B,et al. The balance of protein kinase C and calcium signaling directs T cell subset development [J]. J Immunol,2000,164(4):1807-1813.
- [24] Chung M,Tang A M,Newberry S J. Calcium intake and cardiovascular disease risk [J]. Ann Intern Med,2017,166(9):686-687.
- [25] Ferraro P M,Curhan G C,D'Addessi A,et al. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones;analysis of data from the literature[J]. J Nephrol,2017,30(2):227-233.
- [26] Kong S H,Kim J H,Hong A R,et al. Dietary calcium intake and risk of cardiovascular disease,stroke,and fracture in a population with low calcium intake [J]. Am J Clin Nutr,2017,106(1):27-34.

(本文编辑:杨昕)

(上接第23页)

- [26] FDA. Samsca (tolvaptan): drug safety communication -FDA limits duration and usage due to possible liver injury leading to organ transplant or death[EB/OL]. (2013-05-20)[2019-06-25]. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350185.htm>.
- [27] Imamura T,Kinugawa K. Urine aquaporin-2;a promising marker of response to the arginine vasopressin type-2 antagonist, tolvaptan in patients with congestive heart failure[J]. Int J Mol Sci,2016,17(1):105.
- [28] Imamura T,Kinugawa K,Fujino T,et al. Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure[J]. Circ J,2014,78(9):2240-2249.
- [29] Imamura T,Kinugawa K,Komuro I. Tolvaptan prolongs blockage of the vasopressin type II receptor over 24 hours in responders with stage D heart failure[J]. Int Heart J,2016,57(1):41-46.
- [30] Imamura T,Kinugawa K,Shiga T,et al. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients-association between non-responders and chronic kidney disease[J]. Circ J,2013,77(2):397-404.
- [31] Imamura T,Kinugawa K,Minatsuki S,et al. Urine osmolality estimated using urine urea nitrogen,sodium and creatinine can effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients[J]. Circ J,2013,77(5):1208-1213.

(本文编辑:杨昕)