

精氨酸加压素受体拮抗剂治疗低钠血症的研究进展

柳鑫¹, 章小燕², 黎月玲², 赵志刚^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院 药理学部, 北京 100070; 2. 广州红十字会医院 药理学部, 广州 510220)

【摘要】 精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 能够调节机体体液与电解质平衡。AVP 分泌紊乱可引起低钠血症。目前发现的 AVP 受体包括 V_{1a} 、 V_{1b} 与 V_2 3 种亚型。普坦类药物在结构上属于活性非肽类加压素受体拮抗剂, 其中, V_{1a} 受体拮抗剂 (relcovaptan) 在治疗雷诺病与解痉方面有初步的效果, 对 V_{1b} 受体有选择性拮抗作用的 SSR-149415 对治疗精神疾病有一定疗效, V_2 受体拮抗剂 (mozavaptan、lixivaptan、satavaptan 与 tolvaptan) 与利尿剂作用原理不同, 在不影响电解质排泄的前提下, 通过诱导低渗性利尿, 改善低钠血症, 降低充血性心力衰竭引起的院内死亡率。 V_{1a}/V_2 非选择性 AVP 受体拮抗剂 (conivaptan) 作为美国食品药品监督管理局批准的静脉输液用于治疗低钠血症。本文通过探讨 AVP 受体拮抗剂治疗低钠血症的研究进展, 希望为临床治疗提供一定的理论指导。

【关键词】 精氨酸加压素; 电解质排泄; 低钠血症; AVP 受体拮抗剂

【中图分类号】 R983.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0024-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.006

Development of arginine vasopressin receptor antagonists in the treatment of hyponatremia

LIU Xin¹, ZHANG Xiao-yan², LI Yue-ling², ZHAO Zhi-gang^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Department of Pharmacy, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China)

【Abstract】 Arginine vasopressin (AVP) regulates body fluid and electrolyte balance. AVP secretion disorder can cause hyponatremia. At present, the AVP receptor include V_{1a} , V_{1b} , and V_2 subtypes. In terms of structure, vaptansin belongs to active non-peptide vasopressin receptor antagonists. Among them, the V_{1a} receptor antagonist (relcovaptan) has a preliminary effect in the treatment of Raynaud's disease and spasmolysis. SSR-149415 is a selective V_{1b} receptor antagonist, showing beneficial effects in the treatment of psychiatric disorders. V_2 receptor antagonists, including mozavaptan, lixivaptan, satavaptan, and tolvaptan, unlike diuretic action principle, it can improve hyponatremia and reduce hospital mortality congestive heart failure without affecting electrolyte excretion. Conivaptan, a non-selective V_{1a}/V_2 AVP receptor antagonist, is an FDA-approved intravenous infusion for the treatment of hyponatremia. This paper aims to provide a theoretical guidance for clinical treatment of hyponatremia by discussing the research progress of AVP receptor antagonists.

【Key words】 arginine vasopressin; electrolyte excretion; hyponatremia; AVP receptor antagonist

精氨酸加压素发现于 1895 年, Oliver 等^[1]发现垂体组织提取物可升高血压, 将其命名为精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP); 随后研究者发现该提取物可减少尿量排出, 调节人体体液与电解质平衡, 故也称为抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)。精氨酸加压素受体拮抗剂通过阻断 AVP 与肾脏髓质部与皮质部 V_2 受体的结合, 促进

肾脏对水的排泄^[2-3], 临床中用于低钠血症的治疗。本文旨在探讨 AVP 受体拮抗剂的研究进展, 以为临床低钠血症的治疗提供一定参考。

1 AVP 受体的调节机制

AVP 由下丘脑视上核、室旁核与视交叉上核合成, 在合成过程中, 下丘脑通过感受体液变化, 由

【收稿日期】 2019-08-09

【作者简介】 柳鑫, 男, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)59976903; E-mail: liuxinmj@aliyun.com

【通信作者】 *赵志刚, 男, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)59976903; E-mail: 1022zzg@sina.com

轴突发放神经冲动到达垂体,引起 AVP 分泌^[4-5]。AVP 通过 3 个不同受体亚型 V_{1a} 、 V_{1b} 与 V_2 , 在渗透压与心血管稳态平衡的生理性调节中发挥重要作用^[6]。3 种受体均与 G 蛋白相互偶联,其中, V_{1a} 与 V_{1b} 亚型受体与 Gq/11 偶联,激活磷脂酶 C, 通过升高肌醇与甘油二酯,引起细胞内钙离子内流,激活蛋白激酶 C。 V_2 受体通过偶联 Gs, 激活腺苷酸环化酶系统,引起细胞内环磷酸腺苷含量增加。

V_{1a} 受体信号通路与血管紧张素 II 有关,目前对其生理作用的研究较少。AVP 通过结合肾脏基底外侧 V_2 受体实现对体液渗透压的生理性调节^[7]。AVP 与 V_2 受体结合,通过 cAMP 激活蛋白激酶 A,使磷酸化的水通道蛋白 2 嵌入管腔膜,在高渗透压力下,管腔重吸收水分入血。AVP 也能促进髓袢升支粗段对氯化钠的重吸收,上调尿素转运体 UT-A1 和 UT-A3 的活性。AVP 受体拮抗剂的研发是基于 AVP 在体液调节中的机制,发挥治疗低钠血症的作用。

2 低钠血症的危害与治疗

低钠血症是临床上最为常见的一种电解质紊乱,在住院患者中的发生率可达 15% ~ 30%^[8]。低钠血症是指血清钠低于 $135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 伴或不伴有细胞外液容量改变,可分为低渗性低钠血症、等渗性低钠血症、高渗性低钠血症,低渗性低钠血症是临床上最常见的低钠血症。根据细胞外液容量的状况,低渗性低钠血症分为低容量性、等容量性和高容量性低钠血症。心力衰竭、肝硬化可引发高容量性低钠血症,AVP 的非渗透性分泌是导致心力衰竭及肝硬化低钠血症的最主要原因;此外,肿瘤、肺部疾病、中枢神经系统疾病、感染等可引起 AVP 分泌不当综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH), 其中 AVP 的异常分泌为导致低钠血症的主要病因。低钠血症可引起恶心、意识障碍、昏睡、注意力缺失、步态不稳和意外摔倒等症状,严重低钠血症可导致惊厥、昏迷、甚至死亡,值得临床重视。目前,临床上低钠血症的治疗主要根据病因、严重程度、发病快慢等采取不同的处理方法。根据《老年患者低钠血症的诊治中国专家建议》,对于诊断为 SIADH 的患者,如限制液体量不能使血钠水平升高,可选用 AVP 受体拮抗剂进行药物治疗,对于高容量性低钠血症患者,如不耐受或液体摄入限制不成功,可选择 AVP 受体

拮抗剂进行治疗^[9]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》指出,若低钠血症合并容量过多时,应限制入量,考虑托伐普坦及超滤治疗^[10]。

3 AVP 受体拮抗剂在低钠血症治疗中的应用

早期药物临床试验中,由于研发的 AVP 受体拮抗剂多为大分子肽类物质,口服生物利用度低,且具有内在激动剂特性,最终未能成功应用于临床。目前研发较成熟的普坦类药物,在结构上属于活性非肽类 AVP 受体拮抗剂,其中, V_{1a} 受体拮抗剂 (relcovaptan) 在治疗雷诺病与解痉方面有初步的效果,对 V_{1b} 受体有选择性拮抗作用的 SSR-149415 对治疗精神疾病有一定疗效。目前尚无 V_1 受体拮抗剂用于治疗心衰合并低钠血症的临床报道,对 V_1 与 V_2 受体均有阻断作用的普坦类药物 (考尼普坦) 可用于低钠血症治疗。对 V_2 受体选择性较高的拮抗剂 (莫扎普坦、利希普坦、沙他普坦与托伐普坦) 可通过诱导低渗性利尿,用于临床低钠血症治疗。

莫扎普坦 (mozavaptan) 作为苯并氮杂草类衍生物,于 1992 年在日本获批可用于治疗肺肿瘤综合征下的抗利尿激素分泌紊乱^[11]。体内与体外试验均表明,莫扎普坦主要通过拮抗 V_2 受体,对 V_1 受体拮抗作用较弱,临床试验已证实这一药物对抗利尿激素分泌紊乱综合征引起的低钠血症有较好的改善作用^[12]。

利希普坦 (lixivaptan) 作为选择性 V_2 受体拮抗剂,其长期使用的有效性与安全性在临床试验中得到初步验证^[13]。尽管与安慰剂相比,血清钠离子浓度升高,但血钠升高的效果不够明显,因此该药物的临床应用尚未得到 FDA 的批准^[14]。

沙他普坦 (satavaptan) 作为吡啶类衍生物,半衰期较长,对 V_2 受体有较强的拮抗作用,对 V_1 受体也有一定的拮抗作用,一项 III 期临床研究探讨了沙他普坦治疗合并低钠血症的肝硬化及严重慢性心力衰竭患者的有效性。与对照组相比,沙他普坦表现出较好的临床疗效^[15]。另外一项随机双盲对照试验表明,沙他普坦对抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症治疗也有明显的改善作用,药物引起的不良反应发生率低,安全性较好^[16]。

托伐普坦 (tolvaptan) 作为口服的选择性 V_2 受体拮抗剂,在临床中用于低钠血症合并高血容量的治疗。在一项多中心、随机双盲试验中,纳入了

448例低钠血症与高钠血症患者（包括充血性心力衰竭与肝硬化），给予托伐普坦治疗后，血清钠离子浓度升高，停药1周后，钠离子浓度与对照组水平相近^[17]。在一项开放性研究中，纳入了111例低钠血症患者，经过托伐普坦长期治疗，血清钠离子浓度升高速度与前述研究一致^[18]，这表明长期应用托伐普坦可以有效治疗慢性低钠血症。

在一项随机对照研究中，纳入了100例老年慢性充血性心力衰竭合并低钠血症及利尿剂抵抗的患者，经过托伐普坦（15 mg·d⁻¹）治疗1周后，血清钠含量与治疗前相比明显提高^[19]。另一项随机对照研究纳入了124例低钠血症合并肝硬化患者，在常规治疗基础上给予托伐普坦（15 mg·d⁻¹）治疗5 d后，患者24 h尿量显著增加，治疗组有39例患者经治疗后血钠恢复正常或接近正常，对照组仅有6例患者血钠恢复或接近正常^[20]。张鹏等^[21]纳入了38例恶性腹腔积液合并低钠血症患者，治疗组在常规使用利尿剂的基础上联用托伐普坦（15 mg·d⁻¹）治疗7 d，治疗后血钠水平较治疗前显著升高，且明显高于对照组。赵永雷等^[22]回顾性分析了11例采用托伐普坦治疗颅咽管瘤术后并发SIADH所致低钠血症的患者，11例患者均给予了口服托伐普坦（3.75 mg·d⁻¹）治疗，其中10例患者血钠浓度得到有效提高，1例患者在增加剂量后血钠浓度也逐渐升高，给药后4~6 d血钠恢复至正常水平。

托伐普坦用于治疗心力衰竭等相关的低钠血症时，给药7 d后可使血钠恢复至正常水平或接近正常水平。无论是考尼伐坦或托伐普坦在使用过程中，均应密切监测电解质的改变。如果初始用药24 h内血清钠离子浓度改变值超过8~12 mmol，后续应间隔6~8 h复测钠离子浓度。

考尼伐坦（conivaptan）作为V_{1a}与V₂受体联合阻断剂，目前已被批准用于低钠血症或高血容量血症（血容量正常的低钠血症或高容量性低钠血症的）患者。随机对照研究已表明，无论口服或静脉制剂，均能有效改善临床低钠血症患者的充血性心力衰竭、肝硬化及抗利尿激素分泌失调综合征。由于其对肝脏CYP-3A4有抑制作用，该药物仅限于住院患者短期静脉使用。考尼伐坦的负荷剂量为20 mg，半小时后给予连续输注20~40 mg·d⁻¹，连续给药不能超过4 d。该药物以丙二醇作为载体，后者引起的输液部位不良反应较为常见，通过每天

更换输液部位或选择较大静脉给药，可以有效降低输液部位不良反应的发生率。为保证治疗效果，同时减少输液部位不良反应，临床治疗时可以选择口服剂型。考尼伐坦在发挥治疗作用的同时，由于同时阻断了V_{1a}受体，会带来低血压的风险。大多数患者接受考尼伐坦治疗时，血液中游离AVP浓度较低，不会引起血管明显收缩，然而，在细胞外液量明显减少（如出血）或全身性血管舒张状态（如晚期肝硬化或败血症）下，AVP浓度会明显升高，引起血压波动，另一方面，V_{1a}受体阻断剂增加内脏动脉的血管舒张程度，导致平均动脉压下降。在上述状态下，阻断V_{1a}受体可能会引起低血压^[23-24]。

早期有研究报道，考尼伐坦在使用过程中会引起高钾血症。AVP与肾小管腔V_{1a}受体结合后对肾素-血管紧张素系统有调节作用，动物实验敲除V_{1a}受体后，肾脏中肾素的表达与活性以及游离血管紧张素含量均会下降。血管紧张素Ⅱ能刺激肾上腺醛固酮的产生，而醛固酮水平的降低可归结于肾脏钾离子分泌减少。AVP也能通过与肾远端管腔中V_{1a}受体结合，直接刺激钾离子的分泌。此外，AVP结合V_{1a}受体，可通过H⁺-ATP与H⁺-K⁺-ATP酶共同促进醛固酮的分泌。V_{1a}受体缺失可引起Ⅳ型肾小管酸中毒。尽管只有V_{1a}受体参与调节肾脏分泌钾离子，但有研究指出，即使在使用只对V₂受体有选择性阻断作用的托伐普坦（tolvaptan）时，如果联用对肾脏分泌钾离子有抑制作用的药物时，也可能导致高钾血症风险增加^[25]。

当远端肾小管钾离子的分泌量出现低流速依赖性下降时，AVP对钾离子的影响可能与抗利尿作用下钾离子的滞留趋势相反。在失血状态下，循环中AVP含量的升高不仅有助于通过血管收缩恢复血流动力学的稳定性，还可通过刺激远端肾小管钾离子的分泌来降低高钾血症的发生。另一方面，抑制精氨酸加压素能够通过作用于肾小管远端，降低钾离子分泌，减少充分水化与利尿条件下钾离子的过渡缺失。

AVP受体拮抗剂对临床不同疾病导致的低钠血症治疗效果有差异，其中，SIADH患者体内AVP与肾脏远端V₂受体结合后，能引起肾脏水排泄明显降低，临床表现多伴随严重的低钠血症，如果给予AVP受体拮抗剂治疗，低钠血症能得到较好改善。托伐普坦和考尼伐坦在改善电解质紊乱方面作用较强，可通过减少剂量调节SIADH患者的体液

量。而充血性心力衰竭患者与肝硬化患者对 AVP 受体拮抗剂则具有抵抗作用,因为有效动脉血量的减少增加了肾脏近端对水与电解质的再吸收,进而抑制液体的分布。 V_2 受体拮抗剂并不改变因药物分布降低引起的肾脏水排泄减少^[26]。动物实验中发现,肾脏 V_2 受体的表达与性别有关,这也会导致药物敏感性的差异, V_2 受体数量的增加也会影响 V_2 受体拮抗剂的疗效,甚至引起耐药现象的发生,这将有待临床试验的进一步证实^[27]。

目前,AVP 受体拮抗剂在临床低钠血症治疗中的地位得到认可,同时,AVP 对体内多器官的作用也越来越受到关注,众多临床前研究均表明,AVP 受体拮抗剂可能最终将用于多种疾病的治疗。

【参考文献】

- [1] Oliver G, Schafer E A. Physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs: preliminary communication[J]. J physiol, 1995, 18(3): 277-279.
- [2] Park K S, Yoo K Y. Role of vasopressin in current anesthetic practice[J]. Korean J Anesthesiol, 2017, 70(3): 245-257.
- [3] Barrett L K, Singer M, Clapp L H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock[J]. Clin Care Med, 2007, 35(1): 33-40.
- [4] Koshimizu T A, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V_{1a} and V_{1b} receptors: from molecules to physiological systems[J]. Physiol Rev, 2012, 92(4): 1813-1864.
- [5] Pennington G L, McKinley M J. Neural substrate essential for suppression of vasopressin secretion and excretion of a water load[J]. J Neuroendocrinol, 2016, 28(4): 288-290.
- [6] Koshimizu T A, Nasa Y, Tanoue A, et al. Tsujimoto V_{1a} vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(20): 7807-7812.
- [7] Bankir L, Bichet D G, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation[J]. J Intern Med, 2017, 282(4): 284-297.
- [8] Upadhyay A, Jaber B L, Madias N E. Incidence and prevalence of hyponatremia[J]. Am J Med, 2006, 119(Suppl): S30-S35.
- [9] 《老年患者低钠血症的诊治中国专家建议》写作组. 老年患者低钠血症的诊治中国专家建议[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(8): 795-804.
- [10] 中华医学会心血管病分会, 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): 769-789.
- [11] Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V_2 receptor antagonist[J]. Br J Pharmacol, 1992, 105(4): 787-791.
- [12] Ohnishi A, Orita Y, Okahara R, et al. A novel nonpeptide selective vasopressin 2 antagonist (OPC-31260) in men[J]. J Clin Invest, 1993, 92(6): 2653-2659.
- [13] Ghali J K, Zmily H D, Farah J O, et al. Lixivaptan, a non-peptide vasopressin V_2 receptor antagonist for the potential oral treatment of hyponatremia[J]. Drugs, 2010, 13(11): 782-792.
- [14] Liamis G, Filippatos T D, Elisaf M S. Treatment of hyponatremia: the role of lixivaptan[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2014, 7(4): 431-441.
- [15] Serradeil-Le G C, Lacour C, Valette G, et al. Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V_2 receptor antagonist[J]. J Clin Invest, 1996, 98(12): 2729-2738.
- [16] Soupart A, Gross P, Legros J J, et al. Heshmati, G. Decaux, Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V_2 receptor antagonist[J]. CJASN, 2006, 1(6): 1154-1160.
- [17] Schrier R W, Gross P, Gheorghiadu M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V_2 receptor antagonist, for hyponatremia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(20): 2099-2112.
- [18] Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis J G, et al. Czerwiec, oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia[J]. JASN, 2010, 21(4): 705-712.
- [19] 高鹏, 寇广亚, 武延海. 托伐普坦治疗老年慢性充血性心力衰竭合并低钠血症及利尿剂抵抗的近期疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 9(2): 159-163.
- [20] 徐力力, 苏良, 王晨. 治疗伴低钠血症肝硬化腹水患者的疗效[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(2): 87-90.
- [21] 张鹏, 张菁, 秦凯. 托伐普坦治疗恶性腹腔积液合并低钠血症的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 5(37): 443-446.
- [22] 赵永雷, 张戈, 龚杰. 托伐普坦治疗颅咽管瘤术后 SIADH 所致低钠血症[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(12): 755-756.
- [23] Buckley M S, Patel S A, Hattrup A E, et al. Conivaptan for treatment of hyponatremia in neurologic and neurosurgical adults[J]. Ann Pharmacother, 2013, 47(9): 1194-1200.
- [24] Potts M B, DeGiacomo A F, Deragopian L, et al. Use of intravenous conivaptan in neurosurgical patients with hyponatremia from syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion[J]. Neurosurgery, 2011, 69(2): 268-273.
- [25] Ferguson-Myrthil N. Novel agents for the treatment of hyponatremia: a review of conivaptan and tolvaptan[J]. Cardiol Rev, 2010, 18(6): 313-321.
- [26] Tamma G, Mise A D, Ranieri M, et al. The V_2 receptor antagonist tolvaptan raises cytosolic calcium and prevents AQP2 trafficking and function: an in vitro and in vivo assessment[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(9): 1767-1780.
- [27] Liu J, Sharma N, Zheng W, et al. Verbalis, sex differences in vasopressin $V(2)$ receptor expression and vasopressin-induced antidiuresis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 300(2): 433-440.

(本文编辑:杨昕)