

· 心力衰竭专题研究 ·

精氨酸血管加压素受体拮抗剂在心力衰竭患者中应用效果的研究进展

张浩华

【摘要】 低钠血症在心力衰竭患者中较为常见,多由于使用利尿剂、限制水钠摄入造成电解质紊乱所致,是心力衰竭患者预后不良的独立危险因素之一。精氨酸血管加压素受体拮抗剂可直接抑制肾集合管对水的重吸收,不增加肾脏电解质排泄,有利于减少低钠血症的发生,可能成为治疗心力衰竭的一类较为理想药物。本文综述了精氨酸血管加压素受体拮抗剂在心力衰竭患者中应用效果的研究进展,为心力衰竭患者合理使用精氨酸血管加压素受体拮抗剂提供参考。

【关键词】 心力衰竭;精氨酸加压素;低钠血症;综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.002

张浩华.精氨酸血管加压素受体拮抗剂在心力衰竭患者中应用效果的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(7):9-13.[www.syxnf.net]

ZHANG H H. Research progress on application effect of arginine vasopressin receptor antagonists in the treatment of heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (7) : 9-13.

Research Progress on Application Effect of Arginine Vasopressin Receptor Antagonists in the Treatment of Heart Failure ZHANG Hao-hua

Department of Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Jining, Jining 272011, China

【Abstract】 Hyponatremia, as one of common complications and one of risk factors of poor prognosis in patients with heart failure, is mainly caused by using diuretic, salt and water restriction-induced electrolyte disturbance. Arginine vasopressin receptor antagonists can directly inhibit the reabsorption of water of renal collecting tubule, without increasing renal electrolytes excretion, is helpful to reduce the risk of hyponatremia, may be ideal drugs in the treatment of heart failure. This paper reviewed the research progress on application effect of arginine vasopressin receptor antagonists in the treatment of heart failure, to provide a reference for the reasonably using of arginine vasopressin receptor antagonists.

【Key words】 Heart failure; Arginine vasopressin; Hyponatremia; Review

心力衰竭患者病死率、住院率较高,生活质量低下,已成为当前世界范围内公共卫生问题之一。尽管血管紧张素转换酶抑制剂、 β -受体拮抗剂的出现极大地提高了心力衰竭的治疗效果并在一定程度上延长了患者生存时间,但因心力衰竭而住院患者数量近年来仍呈逐年升高趋势。目前,临床主要采用利尿剂、血管扩张剂等减少过多的血容量以改善心力衰竭患者临床症状,但长期使用利尿剂等有可能引发低钠血症,甚至增加患者死亡风险^[1]。近年来,包括脑钠肽、腺苷拮抗剂、精氨酸血管加压素受体拮抗剂在内的诸多新药被研发出来并用于提高心力衰竭治疗效果,其中精氨酸血管加压素受体拮抗剂可能成为治疗心力衰竭的一类较为理想药物。本文综述了精氨酸血管加压素受体拮抗剂在心力衰竭患者中应用效果的研究进展,为心力衰竭患者合理使用利尿剂提供参考。

1 心力衰竭概述

1.1 心力衰竭的定义、诊断及分级标准 心力衰竭指心脏结构和/或功能异常导致心室充盈或射血功能损伤而引起的一组

复杂的临床综合征,依据左心室射血分数(LVEF)可分为射血分数降低的心力衰竭和射血分数保留的心力衰竭,依据心力衰竭发生时间、严重程度、病情进展速度等可分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭^[2]。心力衰竭患者主要临床表现包括呼吸困难、乏力(活动耐量降低)及液体潴留(肺水肿、外周水肿)等^[3],而上述临床症状和体征可因使用利尿剂而被掩盖,增加心力衰竭的诊断难度。有研究表明,无症状性左心室收缩功能异常患者最终可出现心力衰竭症状和体征,且患者病死率高于其他原因所致心力衰竭患者^[3],因此,诊断心力衰竭的关键在于明确潜在的潜在的心脏疾病病因^[4]。目前,临床上对于急性心肌梗死所致心力衰竭主要采用Killip分级或Forrester分级,对于非急性心肌梗死所致心力衰竭主要采用纽约心脏病协会(NYHA)分级或美国心脏病学会(ACC)/美国心脏病协会(AHA)心力衰竭分级。

1.2 心力衰竭的发病机制 目前研究认为,心肌细胞凋亡及神经-内分泌系统过度激活是心力衰竭的主要发病机制^[2];各种累及心脏的疾病均可导致心肌细胞能量代谢、兴奋-收

缩耦联及心脏结构等改变,进而造成心肌收缩或舒张功能障碍,机体为维持正常生理活动而通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经等启动心率加快、左心室重塑、心肌紧张源性扩张等心内代偿机制和外周血流重新分布、红细胞增多、血容量增加等心外代偿机制,进而维持动脉血压和重要器官供血,但上述代偿机制长期进展可导致心肌病理性重构,进而造成心肌细胞凋亡、坏死,最终引发心力衰竭。

2 精氨酸血管加压素概述

2.1 精氨酸血管加压素的生理作用及其受体分类 1895年, OLIVER 和 SEHAFFER 首次发现垂体提取物可升高血压; 1898年 HOWEN 发现垂体提取物主要分泌于垂体后叶并将其命名为血管加压素;之后的研究发现垂体提取物可有效减少尿量,因此被命名为抗利尿激素(ADH),而精氨酸血管加压素的命名主要源于其肽链第8位的精氨酸^[5]。研究证实,精氨酸血管加压素主要来自下丘脑视上核和室旁核的神经元合成,经下丘脑-垂体轴投射并存储于垂体后叶,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。精氨酸血管加压素对血浆晶体渗透压改变极为敏感,血浆晶体渗透压下降1%即可刺激精氨酸血管加压素自垂体后叶释放,外周循环血量减少5%~10%或动脉血压下降可被位于左心房的压力感受器感知而导致精氨酸血管加压素释放入血;释放入血的精氨酸血管加压素大部分在肝脏、肾脏通过二巯键还原、肽链裂解而代谢,少量完整的精氨酸血管加压素由肾脏直接清除^[6]。

目前已发现的精氨酸血管加压素受体包括3种,即V1a、V2、V3受体,均为G蛋白耦联受体,其中V2受体又称V1b受体。V1a受体主要分布于血管平滑肌、肾脏、肾上腺髓质等,可引起血管收缩并可能影响水的吸收;有动物实验结果显示,V1a受体敲除小鼠对精氨酸血管加压素诱导的血管收缩反应迟钝并伴有交感神经活性低下,但尿量增加^[7]。V2受体主要分布于垂体前叶和胰岛细胞,可通过调节促肾上腺皮质激素而影响醛固酮的分泌,继而参与心力衰竭的发生、发展等^[8]。V3受体主要分布于肾小球髓袢升支粗段及集合管。精氨酸血管加压素的利尿作用主要通过V2受体结合而调节精氨酸血管加压素敏感型水通道蛋白(AQP)的表达,继而增加上皮细胞对水的通透性、促进水的重吸收^[9]。AQP位于肾小球集合管,主要由形成水通道的6个跨膜结构域构成,有动物实验结果证实血浆精氨酸血管加压素水平与肾集合管中AQP的表达呈正相关^[10]。

目前,血浆精氨酸血管加压素水平尚不能通过实验室直接测定,常通过其同源物质代替。和肽素是精氨酸血管加压素原的羧基部分肽段,与精氨酸血管加压素等量分泌,因此可作为反映血浆精氨酸血管加压素水平稳定而敏感的同源物质^[10]。有研究表明,和肽素虽不能作为评价心力衰竭患者低钠血症发生风险的指标,但其与心力衰竭患者病死率及住院率相关^[10]。

2.2 精氨酸血管加压素与心力衰竭的关系 精氨酸血管加压素在心肌细胞凋亡及神经-内分泌系统如交感神经、RAAS过度激活等过程中发挥着重要作用,其主要通过以下途径参与

心力衰竭的发生、发展:(1)通过刺激位于血管平滑肌细胞表面的V1a受体而引起小动脉收缩,继而增加外周循环阻力及心脏后负荷,导致左心室肥厚;(2)通过刺激心肌成纤维细胞V1a受体而促使其向肌成纤维细胞转化,进而导致心肌细胞增殖、肥大,加快心肌纤维化进程;(3)通过刺激冠状动脉V1a受体而使冠状动脉收缩,导致心肌血流灌注及心肌收缩力降低;(4)通过刺激肾小球集合管表面V2受体而减少肾脏对水的排泄,导致容量负荷增加。

2.3 精氨酸血管加压素与心力衰竭患者低钠血症的关系 低钠血症是临床上较为常见的电解质紊乱表现之一,指血钠浓度<135 mmol/L^[11]。依据体液容量可将低钠血症分为等容量性(容量相对正常)低钠血症、高容量性低钠血症、低容量性低钠血症3种类型,其中心力衰竭、肝硬化所致低钠血症多为高容量性低钠血症,抗利尿激素分泌异常综合征所致低钠血症多为等容量性低钠血症^[12]。

心力衰竭患者由于心排出量降低、交感神经激活等导致外周血管及肾血管收缩、肾小球滤过率降低,继而导致水、钠重吸收和RAAS激活,而RAAS激活后分泌的血管紧张素II进一步导致外周血管和肾血管收缩,分泌的醛固酮进一步加重水、钠潴留。血管紧张素II可刺激大脑渴觉中枢而使摄水增加,交感神经及RAAS过度激活、循环血量减少共同作用导致精氨酸血管加压素释放增多,并通过V2受体结合、调节水通道蛋白2(AQP-2)而导致肾集合管对水的重吸收增加,并通过V1a受体结合而导致血管收缩及心脏后负荷增加,造成左心室功能下降、心肌耗氧量增加,进而降低慢性心力衰竭患者精氨酸血管加压素释放阈值(渗透压控制器重调),引发血液循环异常、低钠血症等^[13],且晚期心力衰竭患者精氨酸血管加压素的分泌不受血浆晶体渗透压、外周循环血量、动脉血压、容量负荷限制并持续处于高水平,进而形成恶性循环。研究表明,精氨酸血管加压素水平升高的心力衰竭患者尿AQP含量增加^[14];低钠血症可作为神经-内分泌系统激活的指标并用于判断心力衰竭严重程度^[15],且循证医学证据表明低钠血症是心力衰竭患者病死率及再住院率的独立预测因子^[16]。

3 精氨酸血管加压素拮抗剂在心力衰竭患者中的应用效果

精氨酸血管加压素拮抗剂主要分为选择性精氨酸血管加压素V2受体拮抗剂和非选择性精氨酸血管加压素受体拮抗剂^[6],其主要通过抑制精氨酸血管加压素与相应受体结合而增加肾脏对水的排泄,但不减少肾脏对钠的重吸收,具有稳定包含钠在内的血电解质浓度、血压等作用,优势明显,是治疗心力衰竭的一类较为理想药物。

3.1 托伐普坦 托伐普坦发现于20世纪90年代,是一种非肽类选择性精氨酸血管加压素V2受体拮抗剂,也是目前研究最多的伐坦类药物。托伐普坦经口服进入人体后可迅速进入循环系统,2~3h后达到血药峰浓度, $t_{1/2}$ 为6~8h,但心力衰竭、容量负荷过重等患者托伐普坦总体表现清除率较正常人低约2倍。托伐普坦主要通过细胞色素P450途径代谢,但对其他通过细胞色素P450代谢的药物如华法林、胺碘酮等无明显影响。GHEORGHIADE等^[17]于2003年首次采用随机、双盲、安慰

剂对照研究对托伐普坦治疗心力衰竭的效果进行了探讨, 该研究共纳入了 254 例慢性心力衰竭患者并随机分为安慰剂组和 3 个不同剂量托伐普坦治疗亚组 (分别口服托伐普坦 30、45、60 mg), 主要观察指标为体质量变化, 次要观察指标为尿钠排泄率、尿量及尿渗透压改变; 研究结果显示, 采用托伐普坦治疗者用药第 1、25 天体质量明显减轻, 心力衰竭症状和体征明显改善 ($P < 0.001$), 且在 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%。GHEORGHIADE 等^[18]进行的另一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究 (ACTIV 研究) 旨在评价短期或中长期使用托伐普坦对心力衰竭患者的影响, 该研究共纳入了 319 例心力衰竭恶化伴外周充血症状或体征患者并随机分为安慰剂组和 3 个不同剂量托伐普坦治疗亚组 (分别口服托伐普坦 30、60、90 mg/d, 持续治疗 60 d), 主要观察指标包括住院期间首次口服药物 24 h 内体质量改变、出院后至服药 60 d 内心力衰竭恶化率 (包括再住院率、因心力衰竭发作而不规则随访率、病死率), 次要观察指标包括呼吸困难、颈静脉怒张、肺部啰音、水肿及电解质、患者自觉症状改善情况等; 研究结果显示, 与使用安慰剂的患者相比, 使用托伐普坦治疗的患者体质量在整个研究过程中明显降低且伴低钠血症、高尿素氮血症和严重充血症状等高死亡风险者存活率明显提高, 但在心力衰竭恶化率及水肿、肺部啰音、颈静脉怒张、患者自觉症状改善方面未发现统计学差异。

KONSTAM 等^[19]进行的一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究 (EVERES 研究) 旨在评价短期及长期使用托伐普坦对急性心力衰竭住院患者的影响, 该研究调研时间为 2003-10-07 至 2006-02-03, 共纳入了来自北美、南美及欧洲共 359 个地区的 4 133 例心力衰竭患者, 所有患者于入院 48 h 内被随机分为托伐普坦组 (30 mg/d, 至少治疗 60 d) 和常规治疗组; 短期研究结果显示, 与常规治疗组相比, 托伐普坦组患者血钠升高, 且由其他内科医生评价的心力衰竭症状和体征 (如呼吸困难、水肿及颈静脉怒张等) 明显改善; 随访结果 (平均随访 9.9 个月) 显示, 两组患者病死率、心源性死亡率、因心力衰竭住院率间无明显差异。由于 EVEREST 研究纳入的研究对象不单是理论上可从口服托伐普坦获益的心力衰竭并低钠血症患者, 因此后续研究对该研究中的 473 例低钠血症患者进行分析发现, 与常规治疗组相比, 托伐普坦组患者体质量明显减轻, 呼吸困难明显缓解, 且托伐普坦组患者病死率、不良心血管事件发生率明显降低^[20]。

METEOR 研究共纳入了 240 例 NYHA 分级为 II ~ III 级伴 LVEF < 30% 的心力衰竭患者, 旨在探讨托伐普坦对患者左心室重塑的影响; 结果显示, 采用托伐普坦治疗者 1 年后左心室舒张末期容积与未采用托伐普坦治疗者相比无明显差异^[21], 但采用托伐普坦治疗的急性心力衰竭伴肾衰竭高风险者肾功能恶化风险降低^[22]。

鉴于托伐普坦治疗低钠血症的有效性、安全性等方面的优势, 2009 年 5 月美国食品和药物管理局 (FDA) 批准托伐普坦用于治疗高容量性低钠血症和等容量性低钠血症, 包括

心力衰竭、肝硬化及抗利尿激素分泌异常综合征所致低钠血症等; 我国于 2011 年批准托伐普坦上市^[23]。通常情况下, 托伐普坦起始剂量为 15 mg/d, 后可根据患者血钠浓度增加至 30 mg/d, 但单日最高剂量不超过 60 mg; 需要指出的是, 托伐普坦的主要不良反应多与血钠浓度快速升高有关, 因此英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 于 2012 年曾对医务人员和患者发出警告: 托伐普坦可导致血钠浓度快速升高并引起渗透性脱髓鞘症状, 如发音和吞咽困难、意识及情感变化, 重者可出现抽搐乃至死亡^[24-26], 并建议开始或重新开始使用托伐普坦治疗的患者需严密监测血钠浓度。此外, 在使用托伐普坦治疗过程中, 除非低钠血症已纠正, 否则应全程严格限制水的摄入 (少于 800 ml/d), 且血钠纠正速度不宜超过 12 mmol/24 h^[27]; 对于血钠浓度低于基线水平的患者及有渗透性脱髓鞘综合征发生风险 (包括低氧、酗酒、营养不良) 的患者, 血钠纠正速度应控制在 < 6 mmol/L/1~5 h 及 < 8 mmol/L/6~12 h^[24-26]。

3.2 利希普坦 利希普坦是一种非肽类选择性精氨酸血管加压素 V2 受体拮抗剂, 其与精氨酸血管加压素 V2 受体的亲和力较 V1a 受体高约 100 倍^[27]。利希普坦口服后吸收迅速, 约 1 h 后达到血药峰浓度, $t_{1/2}$ 变化较大, 为 6~22 h/100~200 mg^[28]。2010 年, ABRAHAM 等^[29]进行的一项随机、双盲、安慰剂对照研究 (BALANCE 研究) 评价了长期口服利希普坦对住院心力衰竭患者的影响, 该研究纳入了 652 例 NYHA 分级为 II ~ III 级伴高容量性低钠血症的住院心力衰竭患者并随机分为治疗组 ($n=323$) 和安慰剂组 ($n=329$), 在标准抗心力衰竭治疗基础上治疗组患者给予利希普坦 50 mg/d 并随患者血钠浓度调整剂量, 单日剂量最高为 100 mg/d, 持续治疗 60 d; 结果显示, 治疗 7 d 后安慰剂组患者血钠浓度升高 1.3 mmol/L 而治疗组患者血钠浓度升高 2.5 mmol/L, 治疗结束时治疗组 33.4% 的患者血钠浓度恢复正常而安慰剂组仅有 25.2% 的患者血钠浓度恢复正常, 但治疗组患者病死率升高, 主要为心源性猝死且治疗组患者心源性猝死率是安慰剂组的 2 倍。

2012 年, GHALI 等^[30]进行的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究 (LIBRA 研究) 评价了口服利希普坦治疗心力衰竭伴等容量性低钠血症患者的有效性和安全性, 该研究共纳入 106 例患者并随机分为治疗组 ($n=54$) 和安慰剂组 ($n=52$), 其中治疗组患者给予利希普坦 (起始剂量为 50 mg/d 并根据患者血钠浓度进行调整) 持续治疗 7 d, 结果显示, 治疗 7 d 后治疗组患者血钠浓度为 6.7 mmol/L, 高于对照组的 4.5 mmol/L ($P=0.034$), 且利希普坦升血钠作用较温和。鉴于利希普坦的温和升血钠作用, FDA 于 2012 年否决了该药用于治疗心力衰竭伴等容量性低钠血症患者的提案。

3.3 考尼伐坦 考尼伐坦是一种非肽类、精氨酸血管加压素 V1a 和 V2 双重受体拮抗剂。早期进行的动物实验结果显示, 与精氨酸血管加压素 V2 受体拮抗剂相比, 静脉应用考尼伐坦不仅可增加尿量、改善心脏血流动力学, 还可增加心排出量、抑制心肌重塑^[31]。2005 年, VERBALIS 等^[32]进行的一项随机、前瞻、安慰剂对照研究评价了静脉滴注考尼伐坦治疗心力衰竭患者的有效性和安全性, 该研究共纳入了 142 例 NYHA

分级为Ⅱ~Ⅲ级的心力衰竭患者并随机分为安慰剂组和3个不同剂量考尼伐坦治疗亚组(考尼伐坦剂量分别为10、20、40 mg);结果显示,与安慰剂组患者相比,治疗组患者尿量呈剂量依赖性增加,采用20 mg或40 mg考尼伐坦治疗者肺毛细血管楔压、右房压明显降低且对患者血压、心率影响均较小。RUSSELL等^[33]进行的一项随机、双盲、安慰剂对照研究纳入了342例NYHA分级为Ⅱ~Ⅲ级的心力衰竭患者并随机分为安慰剂组和3个不同剂量考尼伐坦治疗亚组(考尼伐坦口服剂量分别为10、20、40 mg),结果显示,持续治疗12周后两组患者一级观察指标(运动试验中达到最大耗氧量70%时所需时间)和二级观察指标(最大耗氧量变化和生活指标变化)均无明显差异,提示考尼伐坦对心力衰竭患者运动耐量等无明显影响。GOLDSIMET等^[34]将170例因心力衰竭恶化住院患者随机分为安慰剂组和3个不同剂量考尼伐坦治疗亚组(负荷剂量均为20 mg/d,维持剂量分别为40、80、120 mg/d),结果显示,与安慰剂组患者相比,治疗组患者用药24 h内尿量明显增加,但安慰剂组与治疗组患者治疗48 h全身充血症状、体征均无明显改善,治疗期间出现的不良反应主要为输液反应。

VERBALIS等^[35]进行的一项随机、双盲、安慰剂对照研究表明,经静脉使用考尼伐坦可有效升高等容量性低钠血症患者血钠浓度且不良反应发生率较低。GHALI等^[36]进行的一项随机、双盲、安慰剂对照研究共纳入了74例等容量性或高容量性低钠血症患者并随机分为安慰剂组和治疗组(考尼伐坦40 mg/d或80 mg/d持续治疗5 d),结果显示,安慰剂组患者血钠浓度较基线升高3.4 mmol/L,而治疗组患者血钠浓度较基线升高6.4 mmol/L,证实考尼伐坦可有效提高等容量性或高容量性低钠血症患者血钠浓度。

考尼伐坦是第1个被FDA批准用于治疗等容量性或高容量性低钠血症的伐坦类药物,但禁用于急性心力衰竭伴低容量性低钠血症患者;目前该药还未在我国上市。此外,由于考尼伐坦既是细胞色素P450氧化酶CYP3A4的底物又是其强效抑制剂,因此临床应用需谨慎^[37]。

4 小结

精氨酸血管加压素受体拮抗剂的出现为心力衰竭尤其是伴低钠血症的心力衰竭患者提供了新的选择,可能成为治疗心力衰竭的一类较为理想药物,但目前尚不能明确调节血钠是否可改善心力衰竭患者预后,且精氨酸血管加压素受体拮抗剂对心力衰竭患者病死率、生活质量、住院周期及其成本-效益方面的研究尚存在争议,具体应用效果仍需临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] NEUBERG G W, MILLER A B, O' Connor C M, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure [J]. *Am Heart J*, 2002, 144 (1): 31-38.
- [2] 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2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 45 (2): 98-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [3] WANG T J, EVANS J C, BENJAMIN E J, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community [J]. *Circulation*, 2003, 108 (8): 977-982.
- [4] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (14): 1787-1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- [5] 王全珍, 陈焕芹. 精氨酸加压素、和肽素与心力衰竭关系的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32 (4): 855-858. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.04.098.
- [6] 毛治尉, 朱春霞. 精氨酸血管加压素与心力衰竭研究的进展 [J]. *心血管病学进展*, 2009, 30 (1): 95-99. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2009.01.034.
- [7] AOYAGI T, KOSHIMIZU T A, TANOUE A. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor deficient mice [J]. *Kidney Int*, 2009, 76 (10): 1035-1039. DOI: 10.1038/ki.2009.319.
- [8] CHATTERJEE K. Neurohormonal in congestive heart failure and the role of vasopressin [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95 (9A): 8B-13B.
- [9] NIELSEN S, CHOU C L, MARPLES D, et al. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92 (4): 1013-1017.
- [10] BALLING L, KISTORP C, SCHOU M, et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatient; relation to hyponatremia and loop diuretic doses [J]. *J Card Fail*, 2012, 18 (5): 351-358. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.019.
- [11] ADROGUÉ H J, MADIAS N E. Hyponatremia [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342 (21): 1581-1589.
- [12] SCHRIER R W. Water and sodium retention in edematous disorder: role of vasopressin and aldosterone [J]. *Am J Med*, 2006, 119 (Suppl 1): S47-S53.
- [13] 赵雅楠, 佟文霞, 杨萍. 心衰合并低钠血症的病理生理及诊治进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17 (2): 391-393. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2013.02.073.
- [14] FUNAYAMA H, NAKAMURA T, SAITO T, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure [J]. *Kidney Int*, 2004, 66 (4): 1387-1392.
- [15] DE LUCA L, KLEIN L, UDELSON J E, et al. Hyponatremia in patients with heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96 (12A): 19L-23L.
- [16] 梁绍华. 慢性心力衰竭合并低钠血症的基础与临床治疗进展 [J]. *青海医药杂志*, 2011, 41 (4): 76-79, 封4.
- [17] GHEORGHIADE M, NIAZI I, OUYANG J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart

- failure: results from a double-blind, randomized trial [J]. *Circulation*, 2003, 107: 2690-2696.
- [18] GHEORGHIADE M, GATTIS W A, O'CONNOR C M, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin agonist, in patients hospitalized with worsening heart failure [J]. *JAMA*, 2004, 291 (16): 1963-1971.
- [19] KONSTAM M A, GHEORGHIADE M, BURNETT J C Jr, 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, BURMETT 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. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.04.001.
- [21] UDELSON J E, MCGREW F A, FLORES E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricle dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (22): 2151-2159.
- [22] MATSUE Y, SUZUKI M, SEYA M, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population [J]. *J Cardiol*, 2013, 61 (2): 169-174. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.08.020.
- [23] 江克清. 托伐普坦的国内外临床研究进展 [J]. *临床合理用药*, 2014, 7 (8): 176-178.
- [24] 许红蕾, 杜欣, 孙倩. 抗心衰药物治疗研究进展 [J]. *天津医药*, 2014, 26 (5): 63-67.
- [25] 刘琛. 托伐普坦可导致血钠水平快速升高和严重神经症状 [J]. *药物不良反应杂志*, 2012, 14 (2): 76. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2012.02.003.
- [26] 苏慧芳, 曹祯. 托伐普坦治疗老年重度心力衰竭伴中重度低钠血症的观察与护理 [J]. *护理与康复*, 2010, 9 (3): 271-272. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9875.2010.03.044.
- [27] CHAN P S, COUPET J, PARK H C, et al. VPA-985, a nonpeptide orally active and selective vasopressin V2 receptor antagonist [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 449: 439-443.
- [28] GUYADER D, PATAT A, ELLIS-GROSSE E J, et al. Pharmacodynamic effects of a nonpeptide antidiuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites [J]. *Hepatology*, 2002, 36 (5): 1197-1205.
- [29] ABRAHAM W T, ARANDA J M, BOEHMER J P, et al. Rationale and design of the treatment of hyponatremia based on lixivaptan in NYHA class III / IV cardiac patient evaluation (THE BALANCE) study [J]. *Clin Transl Sci*, 2010, 3 (5): 249-253. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2010.00217.x.
- [30] GHALI J K, ORLANDI C, ABRAHAM W T, et al. The efficacy and safety of lixivaptan in outpatients with heart failure and volume overload: results of a multicenter, random, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14 (6): 642-651. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs051.
- [31] WSDA K, FUJIMOR A, MATSUKAWA U, et al. Intravenous administration of conivaptan hydrochloride improves cardiac hemodynamics in rats with myocardial infarction-induced congestive heart failure [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 507 (1/3): 145-151.
- [32] VERBALIS J G, GHALI J K, GROSS P, et al. Novel vasopressin V-1A and V2 antagonist (CONIVAPTAN) increased serum sodium concentration in patients with hyponatremia secondary to congestive heart failure [J]. *J Card Fail*, 2005, 11 (Suppl 6): S120.
- [33] RUSSELL S D, SELARU P, PYNE D A, et al. Rationale for use of an exercise end point and design for the ADVANCE (A Dose Evaluation of a Vasopressin Antagonist in CHF patients undergoing Exercise) trial [J]. *Am Heart J*, 2003, 145 (1): 179-186.
- [34] GOLDSIMET S R, ELKAYAM U, HAUGHT W H, et al. Efficacy and safety of the vasopressin V1A/V2-receptor antagonist conivaptan in acute decompensated heart failure: a dose-ranging pilot study [J]. *J Card Fail*, 2008, 14 (8): 641-647. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.003.
- [35] VERBALIS J G, ZELTSER D, SMITH N, et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69 (1): 159-168.
- [36] GHALI K J, KOREN M J, TAYLOR J R, et al. Efficacy and safety of a oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypovolemic hyponatremia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (6): 2145-2152.
- [37] ALI F, RAUFI M A, WASHINGTON B, et al. Conivaptan: a dual vasopressin receptor v1a/v2 antagonist [J]. *Cardiovasc Durg Rev*, 2007, 25 (3): 261-279.

(收稿日期: 2018-04-25; 修回日期: 2018-06-11)

(本文编辑: 鹿飞飞)