

· 综述 ·

遗传性肾性尿崩症的药物治疗

郭伟红 李强 朱梅

【摘要】 遗传性肾性尿崩症由精氨酸加压素受体 2 (AVPR2) 或水通道蛋白-2 (AQP2) 基因突变引起。目前临床治疗主要是改善多饮、多尿的症状。随着对发病机制研究的不断深入, 新型药物如 AVPR2 激动剂和拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、他汀类、前列腺素 E 受体激动剂等, 通过改善突变的 AVPR2/AQP2 在细胞内的合成、修饰、表达等达到治疗的目的。

【关键词】 遗传性肾性尿崩症; 精氨酸加压素受体 2; 水通道蛋白-2

Drug treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus Guo Weihong*, Li Qiang, Zhu Mei.

* Department of Endocrinology, The General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Zhu Mei, Email: meichuqin@163.com

【Abstract】 Congenital nephrogenic diabetes insipidus is caused by mutations of Arginine vasopressin receptor 2 (AVPR2)/Aquaporin-2 (AQP2). The current clinical treatment is aimed at improving symptoms of polydipsia, polyuria. With the deepening research on the pathogenesis, AVPR2 agonists and antagonists, phosphodiesterase antagonists, statins, prostaglandin E receptor agonists can improve mutational AVPR2/AQP2 in synthesis, modification, expression in cells, so achieve the goal of treatment.

【Key words】 Congenital nephrogenic diabetes insipidus; Arginine vasopressin receptor 2; Aquaporin-2

遗传性肾性尿崩症 (CNDI) 是一组遗传异质性疾病, 约占所有肾性尿崩症患者的 10%, 其发病机制主要是肾脏远端肾小管和集合管对精氨酸加压素 (AVP) 不敏感, 水重吸收功能障碍、不能浓缩尿液, 临床表现为肾脏排出大量低渗尿液及继发性多饮为特点的一组疾病^[1]。目前文献已报道的 CNDI 相关致病基因主要有两类: AVP 受体 2 (AVPR2) 突变所致的 X-连锁隐性 CNDI 和水通道蛋白-2 (AQP2) 基因突变所致的常染色体显性或隐性 CNDI。肾小管水重吸收主要是 AVP 与 AQP2 结合后通过一系列信号通路使 AQP2 磷酸化, 水通道形成、水重吸收。AQP2 突变可使突变受体合成异常、与 AVP 结合异常、突变受体异常定位于胞浆内囊泡结构中 (除内质网与高尔基复合体) 等; AQP2 基因突变可导致编码的 AQP2 异常折叠, 滞留在内质网中进而被蛋白酶体降解、不能磷酸化形成水通道^[2]。近年来随着对 CNDI 病因研究的深入, 其治疗亦出现了迅速发展。本文就 CNDI 的治疗药物研究进展作一综述。

1 传统治疗

传统的治疗主要是针对改善多饮、多尿症状, 采

用低钠饮食、补充水分防止脱水, 定时排尿以避免泌尿系统相关并发症。药物治疗包括氢氯噻嗪、呋塞米、阿米洛利等, 其作用机制可能是通过排钠而降低血渗透压使口渴减轻, 饮水量减少, 同时因血容量减少而减少肾小球滤过率; 另一方面, 血钠降低、肾小球滤过钠减少, 使远曲肾小管重吸收钠增多, 尿量减少^[3]。权衡药物利弊, 成人推荐一线方案为氢氯噻嗪和阿米洛利联合治疗, 可使患者尿量减少 50%, 并可避免低血钾等电解质紊乱的风险, 耐受性较好, 可作为 CNDI 长期治疗的一种选择^[4]。但药物使用一段时间后临床效果会下降, 建议间断使用。

2 AVPR2 激动剂和拮抗剂

2.1 细胞渗透性 AVPR2 拮抗剂 这是基于帮助 AVPR2 在内质网折叠、逃离内质网的控制系统, 使 AVPR2 到达细胞膜基底侧并被内源性 AVP 激活。此方法已经被用于药物伴侣及其他非特异的帮助蛋白折叠的化合物, 例如甘油和二甲亚砜^[5]。

SR121463 和 VPA-985 即为细胞膜渗透性 AVPR2 拮抗剂, 也是一种药物伴侣, 可使滞留在内质网的突变受体 AVPR2 稳定表达于细胞膜表面, 但不干扰正常受体的合成与成熟^[6]。其他拮抗剂包括瑞考伐普坦/SR49059 (V1a 受体拮抗剂, 与 AVPR2 有中等亲和力), YM087 (考尼伐普坦, 可以与 V1a 和 AVPR2 结合的拮抗剂), 莫扎伐普坦/OPC31260 和托

伐普坦/OPC41061(高亲和力的 AVPR2 拮抗剂)^[5]。SR49059 是一个潜在的未来可能治疗 X-连锁 CNDI 的药物。但因其应用后具有某些不良反应,未来的研究将对其进行进一步改进^[7]。

药物伴侣的局限性在于其作用很大程度上依赖 AVPR2 基因突变的性质。不同的突变可能需要不同的化合物。其次,如果化合物不能完全选择性地激动 AVPR2,结合其他受体的不良反应就会显现出来(如结合 V1a 受体出现的扩张血管的不良反应)。第三,需要足够多的受体结合并容易从受体释放,这也是在治疗方面的一个弱点。第四,激活的 AVPR2 与 AVP 结合后,通过诱导受体内在化及传递、在溶酶体降解等,促进信号终止。

另一种使 AVPR2 在细胞膜表面表达的方法是通过细胞渗透性 AVPR2 拮抗剂,帮助 AVPR2 折叠和在细胞表面表达。尽管如此,AVPR2 一旦插入细胞膜上,AVPR2 拮抗剂需要移除,以便 AVP-AVPR2 结合并启动信号通路。在某些情况下,细胞渗透性激动剂不需要从受体中释放,也能帮助 AVPR2 折叠、促进其达到细胞膜,启动正常信号传导^[8]。

2.2 细胞渗透性 AVPR2 激动剂 细胞膜渗透性 AVPR2 激动剂可以与细胞内的突变 AVPR2 结合,在不改变细胞膜表达的情况下激活信号传导^[9]。其须具备以下特点:能进入细胞内,结合突变的 AVPR2 受体,激活 cAMP,并可能使 AVPR2 易位^[8-9]。虽然此类激动剂在突变的 AVPR2 错误折叠和定位上不一定是必须,但一些激动剂能改变 AVPR2 在细胞膜的表达,出现意想不到的作用,如对 β 抑制素的拮抗效应,使 AVPR2 信号下调^[10]。化合物 MCF14, MCF18, MCF57 均是 AVPR2 高亲和力的激动剂,能诱导受体成熟、易位、激活 cAMP 反应^[10]。此外,这些化合物通过抑制素并没有诱导受体内在化。其他化合物包括 VA999088, VA999089 和 OPC51803 有 AVPR2 激动剂的作用,也并没有使其在细胞膜表达增加^[9]。Erdélyi 等^[11]证实中等剂量的 dVAVP(选择性 V2R 激动剂)可激活 N321K 突变的 N321K-V2R,进而诱导下游 cAMP 信号通路,较好的改善多饮、多尿症状,并且没有明显的与 V1R 结合引起的收缩血管的不良反应。

3 磷酸二酯酶(PDE)抑制剂

3.1 激活 cGMP 通路 硝普钠、L-精氨酸、心钠素可增加细胞内的 cGMP 水平,也能增加 AQP2 在顶膜的数量^[12]。体内和体外实验表明,选择性 cGMP PDE5 抑制剂枸橼酸西地那非(伟哥)可阻止 cGMP 降解,使 AQP2 在细胞膜表达增加。最近有实验表明,枸橼酸西地那非可缓解锂诱导的 CNDI 的多尿症状^[13]。然而,在对小部分 CNDI 患者应用枸橼

酸西地那非进行临床试验时,没有观察到明显的尿量减少、尿渗透压增加。

3.2 激活 cAMP 通路 PDE4 抑制剂咯利普兰可增加常染色体显性 CNDI 小鼠模型的尿渗透压。而 PDE3 和 PDE5 抑制剂没有显著效果。咯利普兰的作用可能是增加了 cAMP 水平,进而导致 AQP2 磷酸化和异位增加。因为 PDEs 几乎在所有细胞类型中大量存在,因此治疗 CNDI 的 PDE 抑制剂的作用需要进一步明确,如确定对尿量的长期影响,对其他细胞 PDE 抑制的影响及持续治疗的不良反应。临床上,应用咯利普兰治疗 2 例因 AVPR2 基因突变引起的 CNDI 的男性患者,没有看到明显的症状减轻。据此推测人类和小鼠 AMP 代谢可能不同,选择性 PDE4 抑制剂可能更合适。另一种方法是应用降钙素。降钙素通过七个跨膜受体起作用,七个跨膜受体与 G α S 结合可增加细胞内的 AQP2 水平。体内和体外实验已证实降钙素通过 cAMP 调节机制诱导 AVPR2 在胞膜积聚^[14]。

4 他汀类

用于治疗高胆固醇血症的他汀类药物已经被推荐用于治疗 CNDI。辛伐他汀急性暴露于人工培养的细胞和从伯瑞特波罗大鼠(Brattleboro rats)分离的肾脏切片时可看到顶膜 AQP2 表达增加^[15-16]。已报道氟伐他汀和洛伐他汀均可诱导肾 MCD4 细胞系顶端质膜 AQP2 的表达增加^[17]。在小鼠中,氟伐他汀以 AVP 依赖的方式,增加 AQP2 的表达和肾脏水的重吸收^[17-18]。其分子机制尚未完全阐明,可能是多种间接效应,如改变 Rho-家族蛋白的异戊烯化,进而参与 AQP2 的转运和细胞骨架的调整^[12,17]。

5 前列腺素类

研究表明,前列腺素 E(PGE)2 受体激动剂能使 AQP2 内化,减少多尿^[19-20]。PGE2 的受体亚型(EP)4 前列腺素受体激动剂[ONO-AE-329(ONO)]可能成为治疗 X 连锁 CNDI 的药物。在 X 连锁 CNDI 小鼠模型中,ONO 化合物可短暂的增加尿渗透压,减少尿量,减轻肾盂扩张^[19]。长远看,ONO 化合物可增加 AQP2 蛋白的表达。其他特异激动剂 EP2 布他前列素(butaprost)和 EP4(CAY10580)可增加 MDCK 细胞 AQP2 的转运^[20]。同样,在 X 连锁 CNDI 小鼠模型中,布他前列素可使尿量减少,使尿渗透压增加至少 65%。EP2 和(或)EP4 因具有良好的选择性表达能力及抵抗 AVP 刺激诱导的受体内化作用,可能成为 CNDI 最有希望的治疗靶点^[21]。同时须应用 EP3 拮抗剂抑制 PGE2 的不良反应。

6 热休克蛋白 90(Hsp90)

Hsp90 是一种分子伴侣,可帮助蛋白质正确折叠^[5]。Yang 等^[22]报道了在常染色体隐性遗传的

CNDI 小鼠模型中(为 AQP2-T126M 突变, 突变后 AQP2 蛋白仍保留在内质网), Hsp90 抑制剂 17AAG 可使突变的细胞 AQP2 功能部分恢复, 可能是 17AAG 协助 AQP2-T126M 从内质网脱离, 进入高尔基复合体中, 参与后续蛋白成熟修饰; 或直接作用于含有突变 AQP2 同源四聚体水通道蛋白, 避免其被进一步降解。另外, Hsp90 还存在一些问题, 如增加细胞内钙水平、干扰线粒体平衡与促进其诱导细胞凋亡等^[23]。

7 其他

由于 AQP2 基因突变引起的某些 CNDI 仍然有运输水的能力, 使一个无功能或易位的 AVPR2 诱导 AQP2 在顶膜积聚, 是一个治疗 X 连锁 CNDI 的潜在方法。此外, 绕过 AVPR2 通路的治疗方法对某些获得性 CNDI 也有效^[11]。

综上所述, CNDI 传统治疗方法效果个体差异大, 需间断治疗, 临床症状不能完全缓解。目前随着分子生物学研究技术的不断进步, AVPR2 激动剂和拮抗剂、药物伴侣、PDE 抑制剂及他汀类新作用的发现等从病因角度给 CNDI 的治疗带来新的希望, 可在一定程度上缓解患者的临床症状, 提高生活质量, 但其临床疗效和安全性仍需进一步评估。

参 考 文 献

- [1] Wesche D, Deen PM, Knoers NV. Congenital nephrogenic diabetes insipidus; the current state of affairs[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(12):2183-2204. DOI: 10.1007/s00467-012-2118-8.
- [2] Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(4): 259-277. DOI: 10.1038/nrd4226.
- [3] 廖二元. 内分泌代谢病学[M]. 第3版, 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1036-1038.
- [4] Boussemart T, Nsota J, Martin-Coignard D, et al. Nephrogenic diabetes insipidus; treat with caution. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(9):1761-1763. DOI: 10.1007/s00467-009-1187-9.
- [5] Robben JH, Sze M, Knoers NV, et al. Functional rescue of vasopressin V2 receptor mutants in MDCK cells by pharmacochaperones: relevance to therapy of nephrogenic diabetes insipidus[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(1): F253-F260.
- [6] Rochdi MD, Vargas GA, Carpentier E, et al. Functional characterization of vasopressin type 2 receptor substitutions (R137H/C/L) leading to nephrogenic diabetes insipidus and nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: implications for treatments[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(5): 836-845. DOI: 10.1124/mol.109.061804.
- [7] Benier V, Morello JP, Zarruk A, et al. Pharmacologic chaperones as a potential treatment for X-linked nephrogenic diabetes insipidus[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(1): 232-243.
- [8] Los EL, Deen PM, Robben JH. Potential of nonpeptide (ant)agonists to rescue vasopressin V2 receptor mutants for the treatment of X-linked nephrogenic diabetes insipidus[J]. *J Neuroendocrinol*, 2010, 22(5): 393-399. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2010.01983.x.
- [9] Robben JH, Kortenoeven ML, Sze M, et al. Intracellular activation of vasopressin V2 receptor mutants in nephrogenic diabetes insipidus by nonpeptide agonists[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(29): 12195-12200. DOI: 10.1073/pnas.0900130106.
- [10] Jean-Alphonse F, Perkowska S, Frantz MC, et al. Biased agonist pharmacochaperones of the AVP V2 receptor may treat congenital nephrogenic diabetes insipidus[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(10): 2190-2203. DOI: 10.1681/ASN.2008121289.
- [11] Erdélyi LS, Balla A, Patócs A, et al. Altered agonist sensitivity of a mutant V2 receptor suggests a novel therapeutic strategy for nephrogenic diabetes insipidus[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(5): 634-643. DOI: 10.1210/me.2013-1424.
- [12] Bouley R, Hasler U, Lu HA, et al. Bypassing vasopressin receptor signaling pathways in nephrogenic diabetes insipidus[J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28(3): 266-278. DOI: 10.1016/j.semnephrol.
- [13] Sanches TR, Volpini RA, Massola Shimizu MH, et al. Sildenafil reduces polyuria in rats with lithium-induced NDI[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(1): F216-F225. DOI: 10.1152/ajprenal.00439.2010.
- [14] Bouley R, Lu HA, Nunes P, et al. Calcitonin has a vasopressin-like effect on aquaporin-2 trafficking and urinary concentration[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1): 59-72. DOI: 10.1681/ASN.2009121267.
- [15] Li W, Zhang Y, Bouley R, et al. Simvastatin enhances aquaporin-2 surface expression and urinary concentration in vasopressin-deficient Brattleboro rats through modulation of Rho GTPase[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(2): F309-F318. DOI: 10.1152/ajprenal.00001.2011.
- [16] Bonfrate L, Procino G, Wang DQ, et al. A novel therapeutic effect of statins on nephrogenic diabetes insipidus[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(2): 265-282. DOI: 10.1111/jcmm.12422.
- [17] Procino G, Barbieri C, Carmosino M, et al. Fluvastatin modulates renal water reabsorption in vivo through increased AQP2 availability at the apical plasma membrane of collecting duct cells[J]. *Pflugers Arch*, 2011, 462(5): 753-766. DOI: 10.1007/s00424-011-1007-5.
- [18] Procino G, Milano S, Carmosino M, et al. Combination of secretin and fluvastatin ameliorates the polyuria associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus in mice[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(1): 127-138. DOI: 10.1038/ki.2014.10.
- [19] Li JH, Chou CL, Li B, et al. A selective EP4 PGE2 receptor agonist alleviates disease in a new mouse model of X-linked nephrogenic diabetes insipidus[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10): 3115-3126. DOI: 10.1172/JCI39680.
- [20] Olesen ET, Rutzler MR, Moeller HB, et al. Vasopressin-independent targeting of aquaporin-2 by selective E-prostanoid receptor agonists alleviates nephrogenic diabetes insipidus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(31): 12949-12954. DOI: 10.1073/pnas.1104691108.
- [21] Gao M, Cao R, Du S, et al. Disruption of prostaglandin E2 receptor EP4 impairs urinary concentration via decreasing aquaporin 2 in renal collecting ducts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(27): 8397-8402. DOI: 10.1073/pnas.1509565112.
- [22] Yang B, Zhao D, Verkman AS. Hsp90 inhibitor partially corrects nephrogenic diabetes insipidus in a conditional knock-in mouse model of aquaporin-2 mutation[J]. *FASEB J*, 2009, 23(2): 503-512. DOI: 10.1096/fj.08-118422.
- [23] Taiyab A, Sreedhar AS, Rao ChM. Hsp90 inhibitors, GA and 17AAG, lead to ER stress-induced apoptosis in rat histiocytoma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(2): 142-152. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.04.001.

(收稿日期: 2015-06-04)