

• 综 述 •

常染色体显性多囊肾病治疗药物的研究进展

李 聪¹, 吴 寅², 李 鹏¹, 张 更^{3*}, 李春雷¹

1. 湖北医药学院附属东风医院 药学部, 湖北 十堰 442008

2. 第四军医大学第一附属医院 药学部, 陕西 西安 710032

3. 第四军医大学第一附属医院 泌尿外科, 陕西 西安 710032

摘 要: 常染色体显性多囊肾病 (ADPKD) 是一种遗传性肾囊肿性疾病, 临床中缺乏特异性治疗药物, 治疗重点在于缓解症状, 若发展为肾功能衰竭则需采取透析、肾移植等替代治疗。为进一步开展治疗 ADPKD 的临床试验及应用提供参考, 查阅最新国内外研究报道, 分析总结了目前治疗 ADPKD 的药物主要有血管加压素 V2 受体 (AVPV2R) 拮抗剂托伐普坦、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂西罗莫司和依维莫司、生长抑素类似物 (SST) 奥曲肽、他汀类药物洛伐他汀和普伐他汀进入临床试验阶段, 其中 AVPV2R 拮抗剂托伐普坦已在日本被批准为世界首个用于延缓 ADPKD 进展的治疗药物, 但由于其不良反应尚未被 FDA 正式批准, 大规模临床试验和随后的风险-效益分析有待进一步深入研究。

关键词: 多囊肾病; 治疗药物; 研究进展; 托伐普坦

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)09-1167-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.09.028

Research progress on drugs in treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease

LI Cong¹, WU Yin², LI Peng¹, ZHANG Geng³, LI Chun-lei¹

1. Department of Pharmacy, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

3. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a hereditary renal cystic disease. For lack of specific clinical therapy, it focuses on relieving the symptoms. If ADPKD develops to end-stage renal failure, patients need to take replacement therapy, such as dialysis, kidney transplantation. Therefore, in order to provide a reference for carrying on further clinical trials and treatment for ADPKD, the latest domestic and foreign research reports are reviewed and summarized. So far, there are vasopressin V2 receptor (AVPV2R) antagonists tolvaptan, mammalian target of rapamycin inhibitors sirolimus and everolimus, somatostatin analogues octreotide, and statins lovastatin and pravastatin in clinical trials, in which AVPV2R antagonist tolvaptan has been approved for the first drug in the world to delay the progression of ADPKD in Japan. But because of the adverse reactions, tolvaptan has not yet been formally approved by FDA. Large-scale clinical trials and subsequent risk-benefit analysis need to be further studied.

Key words: polycystic kidney disease; therapeutic drugs; research progress; tolvaptan

多囊肾病 (PKD) 是一种遗传性肾囊肿性疾病, 包括常染色体显性多囊肾病 (ADPKD) 和常染色体隐性多囊肾病 (ARPKD), 前者较多见, 患病率约

0.1%~0.2%, 是一种累及全身多个系统的疾病, 临床表现包括肾脏表现, 如肾囊肿、疼痛、出血、高血压、肾功能损害及终末期肾病等, 并有累及消化、

收稿日期: 2015-07-17

作者简介: 李 聪, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学。Tel: (0719)8272347 E-mail: licongdf@163.com

*通信作者 张 更, 副主任医师, 医学博士, 主要从事器官移植围手术期治疗及长期随访。E-mail: zhangg@fmmu.edu.cn

心血管、中枢神经及生殖系统等肾外表现。而多囊肾是继发性肾小球肾炎、糖尿病肾病和良性肾小动脉硬化导致肾功能衰竭的第 4 大病因^[1]。ADPKD 的致病机制复杂, 主要由 PKD1、PKD2 两个基因变异引起, 多囊蛋白 1 (PC1)、多囊蛋白 2 (PC2) 是由二者编码的膜蛋白, 而 PC1 是一种细胞传感器, 感受细胞间和细胞与基质间的紧张程度, PC1 将信号通过羧基末端传递给细胞膜或内质网膜上的 PC2, 引起胞外钙离子内流, 胞内钙和环磷酸腺苷 (cAMP) 信号异常激活蛋白激酶 (PKA), 使受损管腔化细胞过度增殖, 增加液体分泌、间质性炎症、纤维化等。此外, 血管加压素 V2 激活受体 V2R 增加 cAMP 表达、mTOR 信号转导通路的异常激活等因素可加速病情进展^[2]。目前临床中缺乏针对多囊肾的特异性治疗药物, 治疗重点在于缓解疼痛、血尿、高血压等并发症的症状, 若发展为肾功能衰竭则需采取透析、肾移植等肾脏替代治疗^[3]。经查阅文献, ADPKD 的治疗药物目前主要有血管加压素 V2 受体 (AVPV2R) 拮抗剂托伐普坦、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂西罗莫司和依维莫司、生长抑素类似物 (SST) 奥曲肽、他汀类药物洛伐他汀和普伐他汀进入临床试验阶段, 见表 1。本文分析总结关于 ADPKD 最新药物治疗的研究, 旨在为完善药物治疗 ADPKD, 减慢病程发展提供借鉴意义。

表 1 ADPKD 的治疗药物

Table 1 ADPKD therapeutic drugs

分类	药物名称	研发状态
AVPV2R 拮抗剂	托伐普坦	IV 期(日本)
mTOR 抑制剂	西罗莫司	II 期
	依维莫司	II 期
生长抑素类似物	奥曲肽	II 期
他汀类药物	洛伐他汀	临床前
	普伐他汀	II 期

1 AVPV2R 拮抗剂

AVP 受体共有 3 种亚型: V1a R、V1b R、V2R, 三者体内的分布和信号传导的机制均不同, 其中 V2R 分布于肾脏集合管细胞的基底侧膜, 通过 PKA 使细胞内囊泡中形成的水孔蛋白-2 (AQP-2) 磷酸化至集合管细胞顶膜, 调节集合管对水的通透性^[4]。

1.1 托伐普坦

托伐普坦为选择性 AVPV2R 拮抗剂, 可提高水

的清除和尿液排泄, 降低尿液渗透压, 提高血清钠的浓度, 于 2009 年被 FDA 批准为首个口服治疗高容量和正常容量低钠血症的药物。由于 AVPV2R 是 cAMP 在肾集合管中的积累, 故托伐普坦可能成为有效治疗 PKD 的药物。

Higashihar 等^[5]研究小组以年龄 >18 岁, 血压可控, 肾小球滤过率 (eGFR) >30 mL/min, 无严重心血管疾病、肝损害为标准纳入 63 名患者, 安慰剂为对照组, 托伐普坦为治疗组, 用药方案均以患者耐受为准, 随访 3 年, 且避免使用利尿剂及 CYP3A4 抑制剂, 研究肾脏总体积 (TKV)、eGFR 及不良反应发生率, 结果显示治疗组与对照组的 TKV 增加率分别为 1.7%、5.8% ($P<0.01$); 治疗组与对照组的 eGFR 下降率分别为 0.7%、2.1% ($P<0.05$), 但治疗组口渴、尿频、肾区疼痛等不良反应发生率较高。

Torres 等^[6]以年龄 18~50 岁, TKV>750 mL, eGFR>60 mL/min 为标准纳入 1 445 名患者, 随机分为对照组和治疗组, 治疗组用药方案为服用托伐普坦第 1 周早 45 mg, 晚 15 mg; 第 2 周早 60 mg, 晚 30 mg; 第 3 周早 90 mg, 晚 30 mg, 且以患者耐受为准, 随访 3 年, 结果显示治疗组与对照组的 TKV 增加率分别为 2.8%、5.51% ($P<0.01$); 治疗组与对照组的 eGFR 下降率分别为 2.61%、3.81% ($P<0.01$), 治疗组综合风险事件低 ($P<0.05$)。

长期、大规模的临床试验研究表明, 托伐普坦可减慢 ADPKD 患者多囊肾的生长速率, 延缓肾功能损害, 于 2014 年 3 月世界首个用于延缓 ADPKD 进展的治疗药物托伐普坦 (samsca、“苏麦卡”) 在日本受卫生劳动福利部 (MHLW) 获批。但由于临床试验中托伐普坦组建议增加水的摄入来避免口渴, 而实验表明增加水的摄入 (含 5%葡萄糖) 可降低 PCK 小鼠肾脏 AVPV2R 的表达, 减缓多囊性肾病进展, 托伐普坦治疗效果是否优于单独水摄取有待研究^[6-8]。2013 年 4 月 FDA 发布托伐普坦在治疗期间有口渴、多尿、尿频、肾区疼痛、血尿等相关不良反应, 可影响有效给药剂量及潜在肝损害, 建议患者使用不超过 30 d, 目前该药尚未被 FDA 正式批准治疗 ADPKD。Lineen 等^[9]从经济学角度分析, 临床试验中以 eGFR 替代 GFR 评价肾功能影响缺乏准确性, 故使用托伐普坦延缓 ADPKD 不是经济有效的方法。FDA 能否最终批准托伐普坦治疗 ADPKD 取决于更多的大规模的临床研究和随后的风险-效益分析。

2 mTOR 抑制剂

mTOR 为磷酸肌醇激酶相关激酶 (PIKK) 家族的成员之一, 可分为 mTORC1 和 mTORC2 两种复合体, 前者及其下游信号转导分子主要调节细胞生长及代谢, 后者及其下游信号转导分子主要调节细胞骨架中的肌动蛋白合成及细胞凋亡。通常 PC1 对 mTORC1 和 mTORC2 通路起抑制作用, 但多囊蛋白发生结构、功能异常时, mTORC1 及 mTORC2 通路激活, 导致肾囊肿衬里上皮细胞异常增殖与去分化, 引起囊肿生长。

2.1 西罗莫司

动物实验发现, mTOR 抑制剂西罗莫司特异性抑制 mTORC1 信号转导通路, 可抑制多囊肾病模型肾囊肿的增大^[10]。Braun 等^[11]将西罗莫司为研究对象, 以年龄 20~65 岁, eGFR>25 mL/min 为标准纳入 30 名患者, 治疗组又分为西罗莫司低剂量(2~5 $\mu\text{g/mL}$)、标准剂量(5~8 $\mu\text{g/mL}$) 组, 观察 2 年, 结果表明低剂量、标准剂量与对照组的 ΔTKV 无明显差异, 低剂量组 ΔeGFR 为 (7.7 ± 12.5) mL/min, 对照组为 (-11.2 ± 9.1) mL/min ($P < 0.01$), 高剂量组较对照组无明显差异, 且高剂量组口腔溃疡感染、胃肠道不适等不良反应发生率高。

除上述研究的西罗莫司低剂量组(2~5 $\mu\text{g/mL}$) 可较明显减慢肾功下降 ($P < 0.01$), 但对抑制肾脏总体积增长无明显差异^[12], 大多前瞻多中心临床发现单独使用 mTOR 抑制剂用于抑制 ADPKD 患者肾脏囊肿的生长, 肾功能损害较对照组无显著有效性甚至无效。

而李宏栋^[13]采用 Han: SPRD 大鼠为模型, 采用 mTOR 通路分子在 ADPKD 肾组织的表达变化为指标, 观察联合使用西罗莫司和罗格列酮对多囊肾大鼠模型的治疗作用及 mTOR 通路信号分子的影响, 体内试验表明二者联用, 与西罗莫司单独使用可以更显著抑制囊肿的发生、发展, 降低大鼠肾质量和体质量之比, 改善囊肿指数及肾功能, 亦可改善肾间质炎细胞浸润及间质纤维化, 同时小剂量西罗莫司 (0.5 mg/kg) 与罗格列酮合用可获得单用西罗莫司 (2 mg/kg) 的治疗效果。二者协同作用可能与罗格列酮抑制 mTORC1 负反馈通路及 mTORC2 通路共同的关键分子 Akt 有关。因此, 由于 ADPKD 发生、进展机制涉及 cAMP、mTOR 等多个信号通路, 单一抑制某条信号通路达到治疗作用, 效果有限, 多种药物联用可能阻断信号通路中的某些网路调

控, 效果更佳。

但由于临床试验中 mTOR 抑制剂的剂量、疾病分期及研究时间差异, 加之其通常可引起继发性感染、高血脂、骨髓抑制等严重不良反应, 西罗莫司应用于 ADPKD 患者仍有待进一步深入研究。

2.2 依维莫司

Walz 等^[12]以 $\text{TKV} > 1\,000\text{ mL}$, $\text{eGFR} > 30\text{ mL/min}$, 排除蛛网膜下腔出血、严重感染、高血脂、肝损害、肿瘤、血小板减少症、抗凝治疗为标准, 纳入 452 例患者, 治疗组为服用依维莫司 2.5 mg/次, 2 次/d, 随访 2 年, 结果显示治疗组和对照组 ΔTKV 分别为 230、301 mL; 囊肿体积分别为 181、215 mL; ΔeGFR 分别为 7.7、8.9 mL/min, 均无显著差异。但治疗组患者的骨髓抑制、胃肠道、感染等不良反应发生率较高。

3 SST

生长抑素是广泛分布于人体各个部位的负调节作用激素, 主要通过 6 种 G 蛋白合成的生长抑素受体 (SSTR1、SSTR2A、SSTR2B、SSTR3、SSTR4、SSTR5) 发挥生理功能, 包括抑制生长激素, 抑制胰腺激素分泌和胰腺的外分泌, 抑制胃泌素, 调节正常细胞的分化增殖^[14]。最新多囊肾发病机制研究发现, SST 激活 SSTR 通路可降低 cAMP 的量, 减缓 ADPKD 肾病的进程^[2]。

Caroli 等^[15]将 79 名患者 (年龄>18 岁, 且 $\text{eGFR} > 40\text{ mL/min}$), 随机分配到 SST 长效奥曲肽治疗组 ($n=40$) 和氯化钠溶液对照组 ($n=39$), 以评价奥曲肽对多囊肾的生长及肾功能的影响。其中给药方案分别为: 奥曲肽肌注 2 次, 20 mg/次, 0.9% 氯化钠溶液肌注 2 次, 28 d 为 1 个疗程, 共随访 3 年。结果发现, 治疗组和对照组的 ΔTKV 分别为 (220 ± 49)、(453 ± 80) mL, 虽然治疗组的 ΔTKV 小于对照组, 但无显著性差异, 肾功能指标 GFR 下降亦无明显差异。因此, 虽试验中 SST 对于阻止多囊肾肾功能丧失和向终末期肾病进展与对照组相比无有效作用, 但为其进一步大型随机对照试验研究提供了基础。

4 他汀类药物

他汀类为羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 主要竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶活性, 阻断肝脏内胆固醇合成, 降低血清胆固醇水平, 具有稳定粥样硬化斑块、抗血小板聚集、抑制血栓形成等作用。

4.1 洛伐他汀

袁志忠等^[16]以ADPKD肾囊肿衬里上皮细胞和肾间质成纤维细胞为细胞模型,洛伐他汀为干预药物,发现二者经洛伐他汀处理后,细胞增殖作用受到明显抑制,且呈剂量相关型;动物试验表明,洛伐他汀能显著抑制Han:SPRD大鼠囊肿的生长,降低血肌酐及尿素氮水平,延缓肾囊肿的发生。

4.2 普伐他汀

Cadnapaphornchai等^[17]采用他汀类药物普伐他汀对111名8~22岁ADPKD年轻患者的TKV、左心室质量指数(LVMI)和尿微量白蛋白排泄(UAE)的影响进行3年的前瞻性研究,其中8~12岁患者服用普伐他汀20 mg/d,13~22岁患者服用40 mg/d,同时密切监测患者的肝肾功、血清肌酸激酶指标,最终83%参与者完成了3年的研究,结果表明,普伐他汀组TKV的增加百分比较对照组低,分别为(23%±3%)、(31%±3%),差异有统计学意义($P < 0.05$),LVMI分别为25%、38%,UAE分别为47%、39%,均无统计学意义。除1名患者肝功AST稍有增高外,两组均无其他明显不良反应,故提示ADPKD年轻患者(8~22岁)尽早使用普伐他汀可能延缓结构性肾脏病进展。但是普伐他汀尚未被FDA批准治疗ADPKD,因此若使用此药物必须与患者及家属积极沟通,告知潜在的风险^[18]。

5 结语

目前在减缓ADPKD患者肾病进展的临床试验中,除避免肾毒性药物,严格控制高血压,保持正常体质量指数外^[19-20],国外已开展了AVPV2R拮抗剂、mTOR抑制剂、SST和他汀类药物4种治疗药物的研究。其中,AVPV2R拮抗剂托伐普坦的研究较多,结果发现其可减慢ADPKD患者多囊肾的生长速率,延缓肾功损害,已被日本获批为首个用于延缓ADPKD进展的治疗药物,但因潜在严重肝损害,尚未被FDA批准治疗。而其他三者虽存在一定的分子药理基础,但由于ADPKD发病机制复杂,加之试验组间样本大小及基因型、疾病分期、给药剂量、研究时间的差异,将其推荐为常规使用治疗ADPKD患者肾病进展的药物需要长期、大规模临床试验及风险-效益分析。

参考文献

[1] Rapoport J. Autosomal dominant polycystic kidney disease: pathophysiology and treatment [J]. *QJM*, 2007,

100(1): 1-9.

- [2] Harris P C, Torres V E. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2315-2324.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南-肾脏病学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 173-176.
- [4] 杨 洋, 杨 妙. 精氨酸加压素受体拮抗剂的研究进展 [J]. *天津药学*, 2012, 24(6): 39-42.
- [5] Higashihara E, Torres V E, Chapman A B, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10): 2499-2507.
- [6] Torres V E, Chapman A B, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2407-2418.
- [7] Irazabal M V, Torres V E, Hogan M C, et al. Short-term effects of Tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(3): 295-301.
- [8] Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(8): 2220-2227.
- [9] Lineen J, Naimark D M, Sunnybrook Nephrology Journal Club. Cost-Effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(2): 141-142.
- [10] Ravichandran K, Zafar I, Ozkok A, et al. An mTOR kinase inhibitor slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(1): 45-53.
- [11] Braun W E, Schold J D, Stephany B R, et al. Low-Dose Rapamycin (sirolimus) effects in autosomal dominant polycystic kidney disease: an open-label randomized controlled pilot study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(5): 881-888.
- [12] Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(9): 830-840.
- [13] 李宏栋. 罗格列酮联合雷帕霉素治疗常染色体显性多囊肾病作用及机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [14] Kidd M, Drozdov I, Joseph R, et al. Differential cytotoxicity of novel somatostatin and dopamine chimeric compounds on bronchopulmonary and small intestinal neuroendocrine tumor cell lines [J]. *Cancer*, 2008, 113(4): 690-700.

- [15] Caroli A, Perico N, Perna A, *et al.* Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomized, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9903): 1485-1495.
- [16] 袁志忠. HMG-CoA 还原酶抑制剂对多囊肾病囊肿衬里上皮细胞及成纤维细胞增殖和细胞外基质分泌的影响 [D]. 上海: 第二军医大学, 2003.
- [17] Cadnapaphornchai M A, George D M, McFann K, *et al.* Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc*, 2014, 9(5): 889-896.
- [18] 刘昌孝. 他汀类药物的安全性风险评价 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 831-839.
- [19] Schrier R W, Abebe K Z, Perrone R D, *et al.* Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2255-2266.
- [20] Bissler J J. Therapies for polycystic kidney disease [J]. *Nephrology*, 2015, 27(2):227-232.