

## 精氨酸加压素致心律失常的机制研究进展

刘衍恭, 刘刚 综述 郑明奇 审校

**摘要** 精氨酸加压素(AVP)是一种由下丘脑的视上核和室旁核的神经细胞分泌的9肽激素,其拥有着广泛的心血管作用,并在心血管疾病中发挥着重要作用。其促进水重吸收利尿作用和收缩血管维持血压作用已广为所知,并部分用于临床治疗。此外在动物实验中观测到长期使用AVP拮抗剂能够改善心室重构、降低心律失常发生的现象,但具体机制仍不明确。AVP具有可以通过介导其受体( $V_{1a}$ 受体)激活L型钙通道、通过IP<sub>3</sub>受体抑制KCNQ钾通道及ATP敏感性钾通道以及升高细胞内游离钙浓度等诸多作用,而此类作用多可见于心律失常的发生发展。现就AVP致心律失常的发生机制研究作一综述。

**关键词** 精氨酸加压素; 心律失常; 离子通道

**中图分类号** R 331.3+8

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2015)12-1838-05

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)亦称

为抗利尿激素,是一种由下丘脑视上核和室旁核分泌的9肽激素,拥有着广泛的心血管作用,并参与多种心血管疾病的发生发展。除调节水钠潴留及血管收缩作用,AVP还同时具有直接调控心肌细胞,参与心肌肥大<sup>[1]</sup>、心肌纤维化<sup>[2]</sup>、心律失常<sup>[3]</sup>等作用。Van Kerckhoven et al<sup>[3]</sup>观测到长期使用 $V_{1a}$ 受体拮抗剂可降低心律失常的发生,多种研究<sup>[3-7]</sup>也证实AVP具有部分可导致心律失常的作用,如促进心肌纤维化,以及调节L型钙通道、KCNQ钾通道、ATP敏感性钾通道(adenosine triphosphate-sensitive potassium channel,  $K_{ATP}$ )等离子通道功能、升高细胞内游离钙浓度( $[Ca^{2+}]_i$ )等诸多可能诱发心律失常的作用。但AVP在心律失常中的具体作用仍少有研究及叙述。该文主要阐述了AVP可能参与心律失常的相关机制。

### 1 AVP的生理特性

现已知的AVP受体有三类: $V_{1a}$ 受体、 $V_2$ 受体、 $V_{1b}$ 受体(也称 $V_3$ 受体)。其均为G蛋白偶联受体。 $V_2$ 受体主要位于肾集合管细胞的基底外侧膜,

2015-05-22 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81100127)

作者单位: 河北医科大学第一医院心内一科, 石家庄 050031

作者简介: 刘衍恭,男,硕士研究生;

郑明奇,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: mzheng2020@163.com

- [14] Doré-Savard L, Beaudet N, Tremblay L, et al. A micro-imaging study linking bone cancer pain with tumor growth and bone resorption in a rat model [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(2): 225-36.
- [15] Peters C M, Ghilardi J R, Keyser C P, et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain [J]. *Exp Neurol* 2005, 193(1): 85-100.
- [16] Donovan-Rodriguez T, Dickenson A H, Urch C E. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain [J]. *Anesthesiology*, 2005, 102(1): 132-40.
- [17] Jimenez-Andrade J M, Mantyh W G, Bloom A P, et al. A phenotypically restricted set of primary afferent nerve fibers innervate the bone versus skin: therapeutic opportunity for treating skeletal pain [J]. *Bone*, 2010, 46(2): 306-13.
- [18] Ivanusic J J. Size, neurochemistry and segmental distribution of sensory neurons innervating the rat tibia [J]. *J Comp Neurol*, 2009, 517(3): 276-83.
- [19] Peters C M, Ghilardi J R, Keyser C P, et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain [J]. *Exp Neurol* 2005, 193(1): 85-100.
- [20] Jimenez-Andrade J M, Ghilardi J R, Castañeda-Corral G, et al. Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain [J]. *Pain* 2011, 152(11): 2564-74.
- [21] Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(11): 687-97.
- [22] Chen E P, Smyth E M. COX-2 and PGE 2-dependent immunomodulation in breast cancer [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2011, 96(1-4): 14-20.
- [23] Fox A, Medhurst S, Courade J P, et al. Anti-hyperalgesic activity of the cox-2 inhibitor lumiracoxib in a model of bone cancer pain in the rat [J]. *Pain* 2004, 107(1-2): 33-40.
- [24] 毛应启梁, 任典襄, 米文丽, 等. 电针联合西乐葆缓解大鼠胫骨癌痛 [J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(8): 830-5.
- [25] Zhang R X, Wang J Y, Dong C S, et al. Topical Long-Teng-Tong-Luo gel inhibits bone cancer pain by suppressing transient spinal receptor potential cation channels and cytokines [J]. *J Integr Med*, 2014, 12(3): 257-8.

属于刺激性 G 蛋白受体。能激活腺苷环化酶,促进 cAMP 的生成并激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA),活化的 PKA 可激活 AQ2 水通道蛋白的合成,并促进其转移至顶侧膜,增加对水的通透性,促进水的重吸收,从而浓缩尿液、增加血容量、降低血浆渗透压。此外 AVP 通过  $V_2$  受体可以增强髓袢升支细段的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$  共同转运蛋白及集合管上的上皮细胞阿米洛利敏感钠通道的功能促进  $\text{Na}^+$  的重吸收。 $V_{1b}$  受体主要分布于脑垂体前叶,可能与促肾上腺皮质激素的释放及中枢神经系统的调节有关。

$V_{1a}$  受体主要位于血管平滑肌上,但在心肌、肝脏、脑组织、肾间质、血小板等都有分布,其为磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 型 G 蛋白受体。AVP 与  $V_{1a}$  受体偶联可以激活 PLC,并水解 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol biphosphate, PIP<sub>2</sub>),产生三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DAG)。IP<sub>3</sub> 能够与肌浆网上的 IP<sub>3</sub> 受体相结合,激活离子通道,促进肌浆网释放  $\text{Ca}^{2+}$ ,而 DAG 则在  $\text{Ca}^{2+}$  的协同下激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)。AVP 可以通过 PKC、PLC 及  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  变化参与血管平滑肌收缩、心肌收缩力改变等多种生物效应。

## 2 AVP 对心脏的长期作用

与短期使用 AVP 迅速改变心脏前后负荷进而影响心血管功能不同。在机能正常时,AVP 在长期作用中对血流动力学的改变有限<sup>[8]</sup>。Van Kerckhoven et al<sup>[3]</sup> 在心梗后心衰大鼠模型 (AVP 浓度显著升高) 中观测到在长期持续使用  $V_{1a}$  受体拮抗剂后,相对于接受  $V_2$  受体拮抗剂治疗或不接受治疗的大鼠,在心输出量及每搏输出量上有明显的恢复,心律失常发生率降低,心室重构改善,但 3 组间平均动脉压、中心静脉压、总外周阻力均无明显差异 [心梗组、 $V_{1a}$  拮抗剂治疗组、 $V_2$  拮抗剂治疗组的平均动脉压分别为 (13.07 ± 0.27)、(12.93 ± 0.27)、(12.53 ± 0.27) kPa,中心静脉压分别为 (0.51 ± 0.15)、(0.33 ± 0.15)、(0.27 ± 0.09) kPa,总外周阻力为 (0.17 ± 0.01)、(0.16 ± 0.01)、(0.19 ± 0.01) kPa min/ml,此外  $V_2$  拮抗剂组尿量增多 20%]。AVP 对心脏的长期作用可能主要源于对心脏的直接作用。

**2.1 对心电活动的直接影响** AVP 通过  $V_{1a}$  受体可对 L 型钙通道、IP<sub>3</sub> 受体、KCNQ 钾通道、 $\text{K}_{\text{ATP}}$  等多种离子通道产生影响。因而 AVP 可能通过这些离

子通道较为直接地影响心电活动,参与心律失常的机制。

**2.1.1 L 型钙通道** L 型钙通道是心脏电活动的重要离子通道,当  $I_{\text{Ca-L}}$  增强时会延长动作电位时程,增加复极跨壁离散度,也会使 2、3 位相震荡电位除极幅度增加,形成早后除极,引发触发性心律失常。

Kurata et al<sup>[4]</sup> 在十余年前就观测到 AVP 可以增强豚鼠心肌 L 型钙通道。其观测到 AVP (0.01 ~ 1 mmol/L) 在传统的全细胞膜片钳中仅有不明显的增强作用,但如果使用穿孔膜片钳技术则可以观测到显著的增强作用。此外  $V_{1a}$  受体拮抗剂 OPC-21268 以及非选择性穿膜性激酶拮抗剂星状孢菌素 (staurosporine) 均可抑制这种增强。其推测 AVP 对 L 型钙通道的增强作用为  $V_{1a}$  受体所介导,并需要 PKC 以及某些当时还未知的细胞成分的协助。

近期研究<sup>[5-9]</sup> 显示,AVP 可以通过抑制 KCNQ 电流引发膜电位除极进而继发性激活 L 型钙通道,升高  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ,引发血管平滑肌收缩。

Brueggemann et al<sup>[5]</sup> 在 A7r5 细胞中观测到 100 pmol/L 的 AVP 即可在 -44 ~ -14 mV 的膜电位幅度内对 KCNQ 电流产生明显的抑制作用 (抑制作用为 74%) 并诱发动作电位。另外 KCNQ 离子通道拮抗剂利诺吡啶可以模拟上述现象。而 KCNQ 激动剂氟吡汀可以抑制由 AVP 引发的  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  升高。Mackie et al<sup>[9]</sup> 在肠系膜动脉血管平滑肌中也得到了类似的结果,其还观察到 L 型钙通道拮抗剂维拉帕米可以抑制利诺吡啶及低浓度 AVP (30 pmol/L) 所引发的肠系膜动脉收缩,但对高浓度 AVP (10 nmol/L) 所引发的收缩无效。

与 Kurata et al<sup>[4]</sup> 的猜想相符,AVP 抑制 KCNQ 钾通道的机制可能与  $V_{1a}$  受体的 PKC 途径有关<sup>[9]</sup>。其研究结果表明:① 选择性 PKC 拮抗剂钙磷酸蛋白 C 本身并不改变 KCNQ 通道电流,但预先使用钙磷酸蛋白 C 处理可完全阻止由 AVP (100 pmol/L) 产生的 KCNQ 通道电流抑制作用;② PKC 强激动剂 PMA 可以模拟 AVP 作用,抑制 KCNQ 电流 [电流幅度在 -20 mV 减弱 (70 ± 7)%,电导 - 电压曲线正向偏移 (7 ± 2) mV]。

也有研究持不同意见,Hantash et al<sup>[10]</sup> 认为 AVP 可对 L 型钙通道产生直接的抑制作用。其在 L6 细胞中观察到 AVP 可以快速而明显地抑制  $I_{\text{Ca-L}}$  (最大抑制效应可为 100%),但紧随其后出现  $I_{\text{Ca-L}}$  逐步恢复。

Hantash et al<sup>[10]</sup>认为 AVP 所致  $[Ca^{2+}]_i$  升高主要为激活 IP<sub>3</sub> 受体所致,而与 L 型钙通道无关。其在实验中首先排空肌浆网中的  $Ca^{2+}$  储存消除对钙通道的影响,而后通过硝苯地平敏感性  $Ba^{2+}$  内流来观察 L 型钙通道的状态。其观察到 AVP 对  $Ba^{2+}$  内流有明显抑制作用,最大抑制效应为 85% (而剩余电流可被钙通道阻滞剂 SK&F 96365 阻断,其推断为容量开放性  $Ca^{2+}$  流入,而非  $I_{Ca-L}$ )。但随后  $Ba^{2+}$  内流开始逐步恢复。

实验中预先使用 PKC 拮抗剂双咪唑马来酰亚胺及星状孢菌素处理后,抑制作用未出现明显改变,但恢复阶段减弱甚至消失。使用  $V_{1a}$  受体阻滞剂 d-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Tyr(Me)-AVP (1 μmol/L) 可以阻止抑制作用,但穿膜性 cAMP 类似物 dibutyryl-cAMP (1 mmol/L) 无作用。此外 ATP 及内皮素(与 AVP 同可介导 G<sub>p</sub> 偶联途径)也表现出一定的抑制作用<sup>[11-12]</sup>。因此 Hantash et al<sup>[10]</sup>推断 PKC 只参与恢复作用,而与抑制作用无关,且 AVP 具有以  $V_{1a}$  受体介导且为 G<sub>p</sub> 偶联受体所共有的 L 型钙通道抑制作用。

但值得注意的是,近期 AVP 对 L 型钙通道的研究中多采用血管平滑肌细胞,而血管平滑肌细胞与心肌细胞在离子通道构成及分布中都有着一定的差异,因此 AVP 对心肌细胞 L 型钙通道的影响及意义仍需进一步研究。

**2.1.2 IP<sub>3</sub> 受体与兰尼碱受体 2** AVP 也可以通过 IP<sub>3</sub> 受体途径增加  $[Ca^{2+}]_i$ 。AVP 与  $V_{1a}$  受体偶联可以激活 PLC 产生 IP<sub>3</sub>,并与肌浆网上的 IP<sub>3</sub> 受体结合,释放  $Ca^{2+}$ ,随后以钙致钙释放的方式进一步激活肌浆网上的兰尼碱受体 2 (ryanodine receptor 2, RyR2) 释放更多的  $Ca^{2+}$ 。

前面提到维拉帕米并不能抑制高浓度 AVP (10 nmol/L) 产生的收缩作用。Henderson et al<sup>[13]</sup>对此作了进一步研究。实验中 PKC 拮抗剂钙磷酸蛋白 C 和 Ro-31-8220 均不能抑制 10 nmol/L AVP 所产生的强烈收缩作用 [由 (297 ± 20) μm 收缩至 (148 ± 9) μm]。Henderson et al<sup>[13]</sup>在研究中发现高浓度 AVP (10 nmol/L) 可引发一个早期收缩,及一个持续性的晚期收缩。而钙磷酸蛋白 C 及维拉帕米对晚期收缩有效,但对早期收缩无效。其提出:在晚期收缩中,增多的  $Ca^{2+}$  来源于  $V_{1a}$  受体介导 PKC 途径激活 L 型钙通道所致,而早期收缩中  $Ca^{2+}$  来源则可能是通过 IP<sub>3</sub> 受体激活,进而诱发肌浆网钙释放所致。

正常舒张期 RyR2 呈关闭状态,但过度激活的

RyR2 可能出现功能异常,导致舒张期  $Ca^{2+}$  渗漏,钙火花频率明显升高<sup>[14]</sup>,足够频率的钙火花能够以 fire-diffuse-fire 的形式形成自发性钙波,升高  $[Ca^{2+}]_i$  并继发性增强钠钙交换体 (sodium-calcium exchanger, NCX),引发细胞膜除极,并可形成后除极 (delayed afterdepolarization, DAD),引发各种房性、室性心律失常。现已明确先天性 RyR2 异常是儿茶酚胺敏感性多源性室速 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) 的重要原因<sup>[15]</sup>。此外 RyR2 功能异常也与房颤发生相关,在 3 种 CPVT 大鼠模型中,通过食道内起搏诱导,均可不同程度诱导出房颤 (RyR2-R2474S<sup>+/-</sup>, 70%; RyR2-N23861<sup>+/-</sup>, 60%; RyR2-L433P<sup>+/-</sup>, 35.71%),而在野生型大鼠中却未诱发成功<sup>[16]</sup>。

**2.1.3  $K_{ATP}$**   $K_{ATP}$  在正常能量代谢状态下主要呈关闭状态,对心肌无明显作用。但越来越多的研究<sup>[17]</sup>表明  $K_{ATP}$  具有心脏保护作用。能量代谢异常时,ATP 浓度降低, $K_{ATP}$  开放率增加,产生外向钾电流,缩短动作电位时程,减少钙内流,致使心肌收缩力降低,减少心肌耗氧。此外心房中、细胞膜  $K_{ATP}$  通道功能丧失可能会导致心电不稳定性及房颤,而获得性心脏 Kir6.1 通道异常可能也参与 J 波综合征的形成<sup>[18]</sup>。

研究<sup>[6,19]</sup>表明 AVP 可抑制  $K_{ATP}$  通道电流。Shi et al<sup>[6]</sup>的研究表明,在转染表达 Kir6.1/SUR2B 通道及  $V_{1a}$  受体的 HEK-293 细胞中,较低浓度的 AVP (300 pmol/L) 即可产生对  $K_{ATP}$  通道电流明显抑制作用 [抑制作用达 (16.6 ± 8.1)%],而最大抑制作用可达 (62.9 ± 10.7)% (最大效应浓度为 10 nmol/L,半效应浓度约为 2 nmol/L)。AVP 可降低  $K_{ATP}$  通道开放概率而不改变电导。经  $K_{ATP}$  通道激动剂吡那地尔 (10 μmol/L) 处理后,通道开放概率由 (0.021 ± 0.030) 升至 (0.140 ± 0.072),而加入 AVP 后降至 (0.037 ± 0.026) (n = 5)。同时单通道电导未发生明显改变 [加入前为 (39.1 ± 3.3) pS,加入后为 (38.0 ± 4.7) pS]。

这也与  $V_1$  受体介导的 PKC 途径有关。Tsuchiya et al<sup>[19]</sup>研究表明在豚鼠心室肌细胞中, $V_{1a}$  受体选择性拮抗剂以及 PKC 拮抗剂均可以阻止 AVP 对  $K_{ATP}$  通道电流的抑制作用,而  $V_2$  受体选择性拮抗剂对此没有效果。此外其还观察到在正常 ATP 浓度下,AVP 不能抑制由吡那地尔导致的  $K_{ATP}$  通道激活,而且将 ATP 浓度钳制在固定浓度时,即使在低

ATP 浓度下, AVP 也不能产生抑制作用。因此其提出 ATP 浓度的改变是 AVP 抑制  $K_{ATP}$  通道电流的最终重要环节。

**2.1.4 细胞内钙浓度** Xu et al<sup>[7]</sup> 在新生大鼠心肌细胞中观察到, AVP 可通过介导  $V_{1a}$  受体, 致使  $[Ca^{2+}]_i$  明显升高。生长于盖玻片上的贴壁细胞  $[Ca^{2+}]_i$  由  $(60 \pm 5)$  nmol/L 升至  $(250 \pm 35)$  nmol/L, 半效应浓度约为  $(0.8 \pm 0.2)$  nmol/L。细胞悬浮液中的悬浮细胞由  $(139 \pm 22)$  nmol/L 升至  $(288 \pm 52)$  nmol/L, 半效应浓度为  $(6.1 \pm 1.5)$  nmol/L。 $V_{1a}$  受体拮抗剂可以阻止  $[Ca^{2+}]_i$  升高, 但  $V_2$  受体拮抗剂没有作用。

过多的  $Ca^{2+}$  即可对细胞电活动产生明显的影响。如增强舒张期钙渗漏<sup>[20]</sup>, 并再次升高  $[Ca^{2+}]_i$ , 最终增强 NCX, 诱发 DAD, 以及形成触发性钙波<sup>[21]</sup>, 从而导致心律失常的发生。

**2.2 AVP 的其他影响** 除直接对心肌电活动的影响外, AVP 还可以通过多种方式促进心律失常的发生。

**2.2.1 冠状动脉** AVP 可以通过介导冠脉上的  $V_{1a}$  受体引发冠脉强烈收缩, 从而致使心肌缺血, 造成心肌功能异常及损伤, 诱发心律失常。

Müller et al<sup>[22]</sup> 在缺血再灌注豚鼠模型中观察到 AVP 可以明显降低冠脉血流量(血流量降低 23%), 并降低心功能。实验中外周循环阻力明显升高[尽管心输出量降低, 但收缩压仍由  $(8.93 \pm 0.53)$  kPa 升至  $(12.40 \pm 0.53)$  kPa], 静脉氧饱和度(SVO<sub>2</sub>) 由  $(49 \pm 4)\%$  降至  $(42 \pm 4)\%$ , 冠状窦氧饱和度(sin cor O<sub>2</sub> sat) 由  $(29 \pm 1)\%$  降至  $(21 \pm 3)\%$ 。

尽管在慢性心脏改变中, AVP 对血流动力学的影响很小, 但对于冠脉的影响仍有可能发挥着部分作用。

**2.2.2 AVP 对心肌纤维化的影响** 心肌纤维化不仅会增加心肌的硬度, 影响心肌机械功能; 更可以由心肌细胞被不均匀沉积的胶原分离, 出现电传导的非均质性, 以及窦房结纤维化降低窦房结功能, 诱发房颤等心律失常<sup>[23]</sup>。

心肌成纤维细胞(cardiac fibroblast, CFs) 增殖以及分化为合成与分泌功能更强的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFs) 是心肌纤维化的重要构成, AVP 能促进 CFs 转化为 MFs<sup>[2, 24]</sup>。AVP 处理的 CFs 出现胶原合成能力增强, 并出现 MFs 的相关特征, 血管平滑肌肌动蛋白  $\alpha$  (alpha smooth muscle-actin,

$\alpha$ -SMA) 表达增加, 经  $\alpha$ -SMA 荧光染色显示, 细胞体积增大, 胞质荧光染色亮度显著增强, 胞质内出现明显的张力丝样结构<sup>[2]</sup>。

### 3 病理状态下 AVP 浓度

正常血清 AVP 浓度为  $1.0 \sim 1.5$  ng/L。但在疾病状态下, 血清 AVP 浓度会显著升高。NYHA IV 级心力衰竭患者可达  $(5.9 \pm 6.1)$  ng/L, 并且 AVP 浓度与心功能呈明显关联(与射血分数相关性,  $R = -0.230$ ,  $P = 0.018$ ,  $n = 162$ ; 与心脏指数相关性,  $R = -0.458$ ,  $P < 0.001$ ,  $n = 162$ )<sup>[25]</sup>。

此外病理状态下  $V_{1a}$  受体表达增加。Zhu et al<sup>[26]</sup> 对具有严重心功能不全[射血分数为  $(11.9 \pm 0.8)\%$ ] 的终末期心衰患者及器官捐赠者的心肌细胞的研究表明, 相对于心功能正常者[射血分数  $(60.4 \pm 2.2)\%$ ],  $V_{1a}$  受体表达升高近 2 倍, 其 mRNA 表达升高近 4 倍, 且与配体的亲和力无明显改变。

### 4 短期使用 AVP 的心脏保护作用

AVP 本身作为一种强力的血管收缩剂已被广泛地用于出血性休克、心脏骤停等急救中维持血流动力学稳定。但短期内使用 AVP 对心血管的意义远不止如此。

Nazari et al<sup>[27]</sup> 提出 AVP 具有显著的心脏保护作用。在阻断大鼠前降支 10 min 前分别注射生理盐水(对照组)、不同浓度 AVP、AVP +  $V_{1a}$  受体拮抗剂及单纯  $V_{1a}$  受体拮抗剂, 并于阻断后 30 min 恢复血流, 模拟心肌梗死时缺血再灌注状态。结果表明使用 AVP 后心肌梗死面积、血心肌酶、心律失常评分都有明显的改善。其中在 30 min 缺血状态下心律失常严重程度评分中, AVP 组相对于对照组有明显的改善, 而 AVP +  $V_{1a}$  受体拮抗剂组明显恶化, 且试验中各组在阻断前血流动力学无显著差异。Nazari et al<sup>[27]</sup> 提出这种心脏保护功能与 AVP 血流动力学作用不大, 而可能与  $V_{1a}$  受体所介导的与心肌预适应相类似的反应有关。Reardon et al<sup>[28]</sup> 在感染性休克的治疗中发现, 与使用儿茶酚胺的患者相比, 使用 AVP 尽管不能降低总死亡率, 但却可以减少心律失常的发生(由  $62.9\%$  降至  $37.1\%$ )。

综上所述, AVP 除具有促进水重吸收利尿作用及收缩血管维持血压作用之外, 也具有促进心肌肥大、心肌纤维化、致心律失常作用。长期 AVP 异

常致心律失常的作用可能与通过  $V_{1a}$  受体激活 L 型钙通道、IP<sub>3</sub> 受体及  $K_{ATP}$  升高  $[Ca^{2+}]_i$ , 收缩冠状动脉, 致使心肌纤维化等多种机制有关, 但其具体机制及意义仍需要进一步研究。

### 参考文献

- [1] Chandrashekhar Y, Prahsh A J, Sen S, et al. The role of arginine vasopressin and its receptors in the normal and failing rat heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(5): 495–504.
- [2] 范延红, 董辉, 王海昌. 精氨酸加压素及其  $V_{1a}$  受体对心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(2): 152–4.
- [3] Van Kerckhoven R, Lankhuizen I, van Veghel R, et al. Chronic vasopressin  $V_{1a}$  but not  $V_2$  receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 449(1–2): 135–41.
- [4] Kurata S, Ishikawa k, Iijima T. Enhancement by arginine vasopressin of the L-type  $Ca^{2+}$  current in guinea pig ventricular myocytes [J]. *Pharmacology*, 1999, 59(1): 21–33.
- [5] Brueggemann L I, Moran C J, Barakat J A, et al. Vasopressin stimulates action potential firing by protein kinase C-dependent inhibition of KCNQ5 in A7r5 rat aortic smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(3): H1352–63.
- [6] Shi W, Cui N, Shi Y, et al. Arginine vasopressin inhibits Kir6.1/SUR2B channel and constricts the mesenteric artery *via*  $V_{1a}$  receptor and protein kinase C [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 293(1): R191–9.
- [7] Xu Y J, Gopalakrishnan V. Vasopressin increases cytosolic free  $[Ca^{2+}]$  in the neonatal rat cardiomyocyte. Evidence for  $V_1$  subtype receptors [J]. *Cir Res*, 1991, 69(1): 239245.
- [8] Endoh M, Takanashi M, Norota I. Effects of vasopressin on phosphoinositide hydrolysis and myocardial contractility [J]. *Eur J Pharmacol*, 1992, 218(2–3): 355–8.
- [9] Mackie A R, Brueggemann L I, Henderson K K, et al. Vascular KCNQ potassium channels as novel targets for the control of mesenteric artery constriction by vasopressin, based on studies in single cells, pressurized arteries, and *in vivo* measurements of mesenteric vascular resistance [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(2): 475–83.
- [10] Hantash B M, Thomas A P, Reeves J P. Regulation of the cardiac L-type calcium channel in L6 cells by arginine-vasopressin [J]. *Biochem J*, 2006, 400(3): 411–9.
- [11] Yang X Y, Fekete Z, Gardner J, et al. Endothelin mobilizes calcium and enhances glucose uptake in cultured human skeletal myoblasts and L6 myotubes [J]. *Hypertension*, 1994, 23(6 Pt 2): 1075–81.
- [12] Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines [J]. *Pharmacol Rev*, 1998, 50(3): 413–92.
- [13] Henderson K K, Byron K L. Vasopressin-induced vasoconstriction: two concentration-dependent signaling pathways [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2007, 102(4): 1402–9.
- [14] Chiang D Y, Kongchan N, Beavers D L, et al. Loss of microRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(6): 1214–22.
- [15] Zhao Y T, Valdivia C R, Gurrola G B, et al. Arrhythmogenic mechanisms in ryanodine receptor channelopathies [J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(1): 54–8.
- [16] Shan J, Xie W, Betzenhauser M, et al. Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Cir Res*, 2012, 111(6): 708–17.
- [17] Tinker A, Aziz Q, Thomas A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(1): 12–23.
- [18] Nakaya H. Role of ATP-sensitive  $K^+$  channels in cardiac arrhythmias [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(3): 237–43.
- [19] Tsuchiya M, Tsuchiya K, Maruyama R, et al. Vasopressin inhibits sarcolemmal ATP-sensitive  $K^+$  channels *via*  $V_1$  receptors activation in the guinea pig heart [J]. *Circ J*, 2002, 66(3): 277–82.
- [20] Jiang D, Xiao B, Yang D, et al. RyR2 mutations linked to ventricular tachycardia and sudden death reduce the threshold for store-overload-induced  $Ca^{2+}$  release (SOICR) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(35): 13062–7.
- [21] Shiferaw Y, Aistrup G L, Wasserstrom J A. Intracellular  $Ca^{2+}$  waves, afterdepolarizations, and triggered arrhythmias [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(3): 265–8.
- [22] Müller S, How O J, Hermansen S E, et al. Vasopressin impairs brain, heart and kidney perfusion: an experimental study in pigs after transient myocardial ischemia [J]. *Crit Care*, 2008, 12(1): R20.
- [23] Akoum N, Marrouche N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16(8): 518.
- [24] Niu X, Xue Y, Li X, et al. Effects of Angiotensin-(1-7) on the proliferation and collagen synthesis of arginine vasopressin-stimulated rat cardiac fibroblasts: role of mas receptor-calcineurin-NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(6): 536–42.
- [25] Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, et al. Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure [J]. *Cir J*, 2014, 78(9): 2259–67.
- [26] Zhu W, Tilley D G, Myers V D, et al. Increased vasopressin 1A receptor expression in failing human hearts [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(4): 375–6.
- [27] Nazari A, Sadr S S, Faghihi M, et al. The cardioprotective effect of different doses of vasopressin (AVP) against ischemia–reperfusion injuries in the anesthetized rat heart [J]. *Peptides*, 2011, 32(12): 2459–66.
- [28] Reardon D P, DeGrado J R, Anger K E, et al. Early vasopressin reduces incidence of new onset arrhythmias [J]. *J Crit Care*, 2014, 29(4): 482–5.