

• 肺动脉高压药物治疗专题报道 •

## 新作用机制肺动脉高压靶向治疗药物研究进展

樊士勇, 周辛波, 钟武\*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 北京 100850)

**【摘要】** 肺动脉高压是一类以肺动脉渐进性闭塞导致肺血管阻力逐渐升高进而发生右心室衰竭的一种恶性肺血管疾病。随着肺动脉高压病理生理学和分子生物学等方面研究的发展, 出现了许多新作用机制的肺动脉高压靶向治疗药物。本文根据国内外相关文献报道, 本文将从鸟苷酸环化酶激活剂、线粒体调节剂、抗炎和免疫调节剂、酪氨酸激酶抑制剂、5-羟色胺受体拮抗剂、右心室靶向治疗药物等方面进行综述。

**【关键词】** 肺动脉高压; 新机制; 靶向治疗药物

**【中图分类号】** R972

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)02-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.001

### Research progress of novel mechanism of targeted drug for pulmonary arterial hypertension

FAN Shi-yong, ZHOU Xin-bo, ZHONG Wu\*

(National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic disease that results in narrowing of small pre-capillary pulmonary arteries leading to elevation of pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance, subsequent right ventricular failure. With the development of pathophysiology and molecular biology of pulmonary hypertension, there are many targeted drugs with novel mechanism under development. In this article, different classes of drugs were reviewed including soluble guanylate cyclase stimulators, mitochondrial modulators, anti-inflammatory and immune modulatory therapy, tyrosine kinase inhibitors, 5-HT receptor antagonists, right ventricle targeted therapy.

**【Key words】** pulmonary arterial hypertension; novel mechanism; targeted drug

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一类以肺动脉渐进性闭塞导致肺血管阻力逐渐升高进而发生右心室衰竭的一种恶性肺血管疾病。患者大多数以活动耐力下降为首发症状, 预后差, 致死率及致残率高, 是全球性的严重公共卫生问题<sup>[1-2]</sup>。导致肺动脉高压的原因有很多, 但该疾病有着共同的发病机制, 包括肺血管收缩、肺血管重塑 (主要为平滑肌细胞的异常增殖及细胞外间质的异常聚集)、原位血栓形成等, 其中肺血管重塑被认为是肺动脉高压的主要发病机制。

目前针对 PAH 的治疗手段包括有药物干预和手术干预等。其中药物治疗包括非特异性药物治

疗 (基础支持治疗、吸氧、利尿剂、洋地黄类及抗凝剂等对症治疗)、非靶向药物治疗 (他汀类、钙通道阻滞剂) 和靶向药物治疗。目前临床上使用的经典肺动脉高压靶向药物包括以下几类<sup>[3-7]</sup>: 前列环素及其类似物 (代表药物有依前列醇、曲前列环素、伊洛前列素、贝前列环素)、内皮素受体拮抗剂 (代表药物包括波生坦、安立生坦、西他生坦、马西替坦)、磷酸二酯酶-5 抑制剂 (代表药物包括西地那非、他达拉非、伐地那非)。

上述经典肺动脉高压靶向药物在临床上的使用改善了患者预后。但是经典肺动脉高压靶向药物对肺动脉高压患者疗效的证据仍不够充分, 尚缺少长

[收稿日期] 2018-02-12

[作者简介] 樊士勇, 男, 助理研究员; 研究方向: 药物设计与合成; E-mail: fwn1996@163.com

[通讯作者] \* 钟武, 男, 研究员, 博士生导师; 研究方向: 药物设计与合成; Tel: (010) 66932624; E-mail: zhongwu@bmi.ac.cn

期疗效的循证医学证据。近年来,肺动脉高压病理生理学和分子生物学等方面研究取得了较大进展,新作用机制的肺动脉高压靶向治疗药物层出不穷。本文将对新作用机制肺动脉高压靶向治疗药物进行综述。

### 1 鸟苷酸环化酶激活剂

鸟苷酸环化酶激活剂通过刺激可溶性鸟苷酸环化酶,作用于 NO 途径,而不作用于 PDE-5,它抑制环磷酸鸟苷(cGMP)的分解,促进 cGMP 的生成,并通过一些下游机制促进血管舒张,抑制白细胞及血小板聚集、炎症反应、纤维化、平滑肌细胞增殖和血管重构<sup>[8]</sup>。利奥西呱是鸟苷酸环化酶激活剂的代表药物,于 2013 年 10 月 8 日被 FDA 批准上市用于治疗肺动脉高压<sup>[9]</sup>。同时本课题组也在进行全新结构的鸟苷酸环化酶激活剂的研究<sup>[10]</sup>,目前已经完成了临床前研究,正在申报临床。

### 2 线粒体调节剂

研究表明 PAH 患者中的肺血管细胞和肺动脉肌细胞线粒体功能障碍导致能量代谢异常,表现为较低的氧消耗和较高的糖酵解速率,进一步的抑制细胞凋亡促进细胞增殖<sup>[11]</sup>。而丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)抑制剂能够调节线粒体功能。二氯乙酸(DCA)作为丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂在动物实验中,能够通过逆转肺血管的重塑和预防新生内膜损伤的形成逆转野百合碱诱导的 PAH。在一项为期 4 个月的开放临床试验研究中,给予 PAH 患者 DCA (3~6.25 mg·kg<sup>-1</sup> bid),能够使病人肺部血压降低,改善他们的行走能力<sup>[12]</sup>。哌嗪类衍生物作为线粒体调节剂目前正在临床考察其对 PAH 治疗效果。一项使用雷诺嗪治疗 3 个月的前瞻性,开放性试验性研究显示,11 例 PAH 患者功能分级显著改善,右室内径(RV)尺寸缩小<sup>[13]</sup>。另一种哌嗪衍生物曲美他嗪目前正处于 II 期临床试验,评估 PAH 对 RV 功能的影响<sup>[14]</sup>。

### 3 抗炎和免疫调节剂

血管周围炎症是 PAH 发病及血管重塑的重要病理机制之一。研究发现 PAH 患者肺血管病变中血管周围发生炎性细胞浸润改变,包括提高的巨噬细胞(CD<sub>68</sub><sup>+</sup>)、巨噬细胞/单核细胞(CD<sub>14</sub><sup>+</sup>)、

肥大细胞(甲苯胺蓝<sup>+</sup>)、树突细胞(CD<sub>209</sub><sup>+</sup>)、T 细胞(CD<sub>3</sub><sup>+</sup>)、细胞毒性 T 细胞(CD<sub>8</sub><sup>+</sup>)和辅助性 T 细胞(CD<sub>4</sub><sup>+</sup>)。因此针对炎症及机体免疫的药物也有望被用来治疗 PAH<sup>[15]</sup>。目前正在进行临床试验研究的药物包括利妥昔单抗(CD20 单克隆抗体)、他克莫司(钙调磷酸酶抑制)、甲基巴多索隆(bardoxolone methyl, 转录因子 Nrf2 活化剂)。其中他克莫司、bardoxolone methyl 均正在进行临床 II 期实验,利妥昔单抗正在进行临床 II 期实验患者的招募<sup>[16-18]</sup>。

### 4 酪氨酸激酶抑制剂

受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)是广泛分布于细胞膜上的一组酶联受体,通过触发酪氨酸残基磷酸化能够活化或抑制细胞的许多功能。血小板趋化生长因子(PDGF)在内皮细胞和血管平滑肌细胞中均有表达,PDGF 与其受体结合后,可诱发细胞内结构域酪氨酸残基发生自身磷酸化,其作用于信号转导途径引起肺血管平滑肌异常增殖和迁移,参与 PAH 的发病过程。故抑制酪氨酸激酶,可逆转肺血管重塑、降低肺血管阻力,现已被考虑作为 PAH 治疗的新靶点。目前已有早期临床试验显示酪氨酸激酶抑制剂对 PAH 有一定疗效,代表性药物包括有伊马替尼、索拉菲尼、尼洛替尼。

伊马替尼是血小板衍生生长因子受体信号转导通路抑制剂,可通过抑制血小板源性生长因子和 C-kit 受体而抑制肺动脉平滑肌细胞增殖、迁移及肺血管重塑。在一项包含 59 名 PAH 患者的双盲、安慰剂对照、多中心的 II 期临床试验中,伊马替尼治疗后可降低肺血管阻力、提高心输出量,但不能改善患者的 6 min 步行距离。而 III 期临床试验表明,伊马替尼可改善重度 PAH 患者(接受至少 2 种靶向药物的背景治疗)6 min 步行距离及血流动力学参数,但不能改善心功能及延迟临床恶化时间。同时伊马替尼的毒副作用,尤其是心脏毒性问题,尚需要进行更多试验来验证及解决。目前尚未被 FDA 批准治疗 PAH<sup>[19-20]</sup>。

索拉菲尼亦可抑制 C-kit、血小板源性生长因子等多种信号通路,动物实验证实可逆转野百合碱诱导的 PH 大鼠的血管重塑。在一项 12 名 PAH 患者参与的单中心、开放标签 Ib 期临床试验中,

索拉尼治疗无明显改善 PAH 患者 6 min 步行距离,而血流动力学评估其却降低患者心输出量,因此,目前仍在进行 I 期临床试验<sup>[21]</sup>。

尼洛替尼在 PH 实验模型中,几乎可完全逆转肺血管重构。但是尼洛替尼的 II 期临床试验因患者出现严重的心、肺和肝功能紊乱而终止<sup>[22]</sup>。

## 5 5-羟色胺受体(5-TH)拮抗剂

5-羟色胺与其受体结合后,可引起肺血管收缩和动脉平滑肌异常增殖,导致肺血管阻力增高。5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)在 PAH 发病中发挥重要作用,故干预 5-羟色胺信号通路是 PAH 治疗的另一个新型靶点。动物实验表明,5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)可改善甚至逆转慢性低氧及野百合碱诱导的 PH 大鼠肺血管重塑。特麦角脉(terguride)是一种强效的口服 5-羟色胺受体拮抗剂,目前正在进行特麦角脉 II 期临床研究,主要是评估 PAH 患者接受 12 周特麦角脉治疗后肺动脉阻力下降的程度<sup>[23]</sup>。

## 6 右心室靶向治疗药物

肺动脉高压患者的生存与右心室功能密切相关。右心室适应肺压升高和后负荷增加的能力具有显著的个体差异。右心室响应肺动脉高压血管重塑是一个复杂的过程,不仅取决于肺血管疾病的严重程度,还取决于神经激素激活、冠状动脉灌注和心肌代谢之间的相互作用。目前批准的 PAH 治疗药物主要是通过血管扩张和后负荷减轻作用扭转右心室的衰竭。而通过直接作用于右心室的药物可以促进右心室适应 PAH 引起的肺压升高和后负荷增加,改善右心室功能并逆转右心室的衰竭。已经进行了靶向 ROS 的治疗药物,代表药物有别嘌呤醇。别嘌呤醇为黄嘌呤氧化酶抑制剂,在动物实验中表现出改善心肌收缩力的作用。

同时研究发现血栓素前列腺素(thromboxane-prostanoid, TP)受体在 PAH 患者的右心室中表达增加,TP 受体表达增加进一步导致右心室肥大和功能下降。进一步的动物实验结果表明 TP 受体拮抗剂对于右心室压力超负荷具有保护作用<sup>[24]</sup>。鉴于肺动脉高压是一种心肺疾病,直接研究靶向右心室的药物会为肺动脉高压的治疗提供一种新的选

择。

总之,肺动脉高压是一种发病机制复杂,预后差的疾病。随着经典肺动脉高压靶向治疗药物在临床的应用,肺动脉高压的诊断后的平均生存期由 2.8 年提高至 9 年。但是已经批准上市的经典肺动脉高压靶向治疗药物主要依据于短期的临床试验。随着肺动脉高压病理生理学和分子生物学等方面研究的发展,出现了许多新作用机制的肺动脉高压靶向治疗药物。同时随着对肺动脉高压基因多态性的研究,发展肺动脉高压个性化药物将成为一种趋势。基于以上新机制药物的进一步研究、个性化药物和联合用药的发展,肺动脉高压的药物治疗必将会取得突破性的进展。

## 【参考文献】

- [1] Runo J R, Loyd J E. Primary pulmonary hypertension [J]. Lancet, 2003, 361(9368):1533-1544.
- [2] Maron B A, Hess E, Maddox T M, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program [J]. Circulation, 2016, 133(13):1240-1248.
- [3] Satoh M, Aso K, Nakayama T, et al. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. Endocr J, 2017, 64(12):1173-1180.
- [4] Sitbon O, Vonk N A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience [J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(143): 160055.
- [5] Enderle Y, Witt L, Wilkens H, et al. Simultaneous quantification of endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase 5 inhibitors currently used in pulmonary arterial hypertension [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 143:291-298.
- [6] Madonna R, Cocco N, De C R. Pathways and drugs in pulmonary arterial hypertension-focus on the role of endothelin receptor antagonists [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2015, 29(5):469-479.
- [7] He C J, Chen S J, Wang J, et al. Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis focusing on 6 MWD [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 32:24-28.
- [8] Dasgupta A, Bowman L, D'Arsigny C L, et al. Soluble guanylate cyclase: a new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 97(1):88-102.
- [9] Frey R, Becker C, Saleh S, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Riociguat [J]. Clin Pharmacokinet, 2017 (4):1-15.

- [10] 李松, 郑志兵, 李亮, 等. 取代噻吩基吡唑并吡啶类化合物及其医药用途: 中国, CN102485724[P]. 2015.08.12. <http://cpquery.sipo.gov.cn>.
- [11] Tudor R M, Davis L A, Graham B B. Targeting Energetic Metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185:260-266.
- [12] Michelakis E D, Gurtu V, Webster L, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients [J]. Sci Tran Med, 2017, 9(413): eaao4583.
- [13] Gomberg-Maitland M, Schilz R, Mediratta A, et al. Phase I safety study of ranolazine in pulmonary arterial hypertension [J]. Pulm Circ, 2015, 5(4):691-700.
- [14] Velayati A, Valerio M G, Shen M, et al. Update on pulmonary arterial hypertension pharmacotherapy [J]. Postgrad Med, 2016, 128(5):460-473.
- [15] Cohen-Kaminsky S, Hautefort A, Price L, et al. Inflammation in pulmonary hypertension: what we know and what we could logically and safely target first [J]. Drug Discov Today, 2014, 19(8):1251-1256.
- [16] Kommireddy S, Bhyrababajhala S, Kurimeti K, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study [J]. Rheumatology, 2015, 54:1673-1679.
- [17] Spiekerkoetter E, Sung Y K, Sudheendra D, et al. Low-dose FK506 (tacrolimus) in end-stage pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(2):254-257.
- [18] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. Circ Res, 2014, 115(1):165-175.
- [19] Frost A E, Barst R J, Hoeper M M, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(11):1366-1375.
- [20] Speich R, Ulrich S, Domenighetti G, et al. Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. Respiration, 2015, 89(6):515-524.
- [21] Kimura G, Kataoka M, Inami T, et al. Sorafenib as a potential strategy for refractory pulmonary arterial hypertension [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2017, 44:46-49.
- [22] Godinas L, Guignabert C, Seferian, et al. A Tyrosine kinase inhibitors in pulmonary arterial hypertension: a double-edge sword? [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(5):714-724.
- [23] Janssen W, Schymura Y, Novoyatleva T, et al. 5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonists inhibit fibrosis and protect from RV heart failure [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:438403.
- [24] James D. West, Bryan M. Voss, Leo Pavliv, et al. Antagonism of the thromboxane-prostanoid receptor is cardioprotective against right ventricular pressure overload [J]. Pulm Circ, 2016, 6(2):211-223.

## 量和单位的正确表述

文章中量和单位的表述, 请按照《中华人民共和国国家标准 (GB3100~3102—1993) 量和单位》书写, 如  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  (物质的量浓度),  $\text{m}$  (米),  $\text{g}$  (克),  $\text{mg}$  (毫克),  $\text{L}$  (升),  $\text{d}$  (天),  $\text{h}$  (小时),  $\text{min}$  (分钟),  $\text{s}$  (秒)。统计学符号用斜体表示, 如样本数 ( $n$ ), 概率 ( $P$ ), 标准差 ( $s$ ),  $t$  检验,  $F$  检验, 卡方  $\chi^2$  检验, 相关系数 ( $r$ )。对于非法定计量单位, 采用在其后加括号注明其与法定计量单位之间的换算系数, 如血压单位  $\text{mmHg}$  需用括号注明其与压力法定计量单位  $\text{kPa}$  之间换算关系 ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ ); 离心速率单位用  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  或  $\text{g}$ , 不用  $\text{rpm}$ 。在一个组合单位符号内不用斜线, 改用负幂次方表示, 例如  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  不能写为  $\text{mg/kg/d}$  或  $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。量符号一般采用单个斜体拉丁字母或希腊字母, 如浓度  $C(\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$ , 质量浓度  $\rho(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$ , 质量分数  $W$ , 体积分数  $V$ ; 相对分子质量  $M_r$ , 相对原子质量  $A_r$ ; 非物理量的单位 (如个、次、件、人等) 可用中文表示。具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版 (人民军医出版社2001年出版)。

——摘自本刊2018年投稿须知