

## 重组人源血管紧张素转化酶2——GSK2586881

王彦明,周辛波\*

(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】**血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)是一种维持肾素-血管紧张素系统平衡的关键性酶,其通过调节血压和电解质平衡在心血管系统中发挥重要功能。GSK2586881是由Apeiron Biologics公司开发的一种高度糖基化形式的重组人源血管紧张素转化酶2(recombinant human angiotensin converting enzyme 2,rhACE2)。目前,英国葛兰素史克公司已开展了多项临床试验以评估GSK2586881用于治疗肺动脉高压、急性呼吸窘迫综合征等呼吸系统疾病的安全性和药效。另外,ACE2还是严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2)等多种冠状病毒的功能受体,现已证明SARS-CoV感染小鼠可引起ACE2下调从而导致肺损伤。鉴于rhACE2的全身治疗可减轻由冠状病毒感染引起的急性肺损伤,该药物有望填补针对冠状病毒感染治疗特效药物的空白。本文将对GSK2586881的基本信息、作用机制、临床试验等信息作一概述。

**【关键词】**重组人源血管紧张素转化酶2;血管紧张素转化酶2;肺动脉高压;急性呼吸窘迫综合征;严重急性呼吸综合征冠状病毒2

**【中图分类号】** R974

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)03-0001-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.001

### Recombinant human angiotensin converting enzyme 2—GSK2586881

WANG Yan-ming,ZHOU Xin-bo\*

(National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)是一种全长805个氨基酸的金属蛋白酶,其在结构上包括740个氨基酸(1~740)的胞外段以及相对较短的跨膜区和胞内区,其中胞外段是发挥酶活性的主要结构区域。ACE2与ACE同属于肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS),但两者具有相反的生理功能。ACE可将血管紧张素(angiotensin,Ang) I 转化为强效的血管收缩剂Ang II,而ACE2则将Ang I裂解为无血管收缩活性的Ang<sub>1-9</sub>。另外,ACE2还可以将Ang II高效率地水解为Ang<sub>1-7</sub>,后者作为一种血管扩张剂,可通过作用于Mas

受体参与调节心血管功能并可能在急性肺损伤(acute lung injury,ALI)中起到保护作用<sup>[1]</sup>。

GSK2586881(原名为APN01)是由Apeiron Biologics公司研发的一种重组人源血管紧张素转化酶2(recombinant human angiotensin converting enzyme 2,rhACE2)。2010年英国葛兰素史克(Glaxo SmithKline,GSK)公司通过与Apeiron Biologics公司达成协议获得该蛋白药物,并开展了多项临床试验以验证其治疗肺动脉高压(pulmonary hypertension,PAH)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)等呼吸系统疾病的安全性、药

作者简介:王彦明,男,博士后;研究方向:新药设计与合成;E-mail: yanming0117@163.com

\*通信作者:周辛波,男,副研究员;研究方向:新药设计与合成;E-mail: hapwave@163.com

效以及药代动力学等。使用rhACE2将Ang II快速水解为Ang<sub>1-7</sub>,有望成为PAH和ARDS等疾病的有效干预治疗措施。

ACE2不仅在心血管系统中发挥着重要功能,其还被鉴定为严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、人CoV-NL63冠状病毒以及严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的重要功能受体<sup>[2-3]</sup>。当前已通过对SARS-CoV-2病毒表面Spike糖蛋白(S蛋白)结构的模型分析,推测出SARS-CoV-2致病机制与SARS类似,即通过S蛋白与人细胞表面ACE2受体结合以介导病毒入侵<sup>[4-6]</sup>。ACE2通常定位于呼吸道上皮细胞的腔面,现已证明SARS-CoV感染小鼠可引起ACE2下调并导致肺损伤,而rhACE2全身治疗可减轻冠状病毒感染所致的ALI<sup>[7]</sup>。从作用机制层面分析,GSK2586881有望缓解SARS-CoV-2感染所致的ARDS,有望填补抗冠状病毒特效药物的空白。本文将对GSK2586881的基本信息、作用机制、临床试验等信息作一概述。

## 1 基本信息

GSK2586881是由奥地利Apeiron Biologics公司研发的一种高度糖基化形式的rhACE2。游离型rhACE2是一种保留了酶活性的ACE2,其在结构上仅包含天然ACE2的胞外段。GSK2586881的药效已经在临床前ALI和ARDS的动物模型中得到证实。2010年2月,Apeiron Biologics公司以2.39亿英镑将其转让给GSK公司,后者于2011年12月启动该药物治疗ALI的Ⅱa期临床试验,2018年开展了治疗PAH的Ⅱ期临床研究。2019年下半年,GSK公司基于药物疗效、受益-风险状况变化以及公司运营等多方面的考虑,宣布终止了包括该药物在内的10余个呼吸系统药物研发。GSK2586881是唯一进入临床试验的rhACE2,结合该药物的作用机制和已有的临床研究,将有助于快速启动针对SARS-CoV-2的临床试验以解决严峻疫情下的临床用药难题。GSK2586881的制剂形式为一种无色透明液体,通过静脉滴注方式给药,临床试验中的给药剂量为0.1~0.8 mg/kg。

## 2 作用机制

RAS系统不仅在调节电解质平衡和血压中起重要作用,而且还参与肺部疾病(例如哮喘、ALI、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化和PAH)的炎症、增殖和纤维化的调节<sup>[8]</sup>。ACE2与ACE共同参与RAS,两者相反的生理功能确保了该系统对血压、电解质和血管内液量的调节。ACE可将Ang I转化为强效的血管收缩剂Ang II,Ang II水平升高与血管收缩、炎症、纤维化、血管渗漏和钠吸收密切相关,可与血管紧张素Ⅱ受体1a(AT1aR)结合导致组织损伤和肺水肿。相反,ACE2可依次将Ang II转化为Ang<sub>1-7</sub>,后者通常作为RAS中的一种反调节蛋白,参与血管扩张、抗增殖、抗炎和减少血管渗漏。现已观察到在ALI或ARDS患者体内Ang II水平增加,降低Ang II或将对ALI和ARDS产生积极影响<sup>[1]</sup>。因而,使用rhACE2灭活血管紧张素受体(angiotensin receptor, AT)Ⅱ可减少肺部损伤,而使用AT1aR拮抗剂治疗也可能具有减轻肺部损伤的潜力。

ALI动物模型研究显示,ACE、Ang II和ATⅠ受体作为肺损伤促进因子发挥作用,而ACE2则对Ang II水平进行负调节,并对肺损伤有保护作用。在肺损伤模型研究中,ACE2已被证明可防止慢性肺损伤、纤维化和肺血管收缩。这些结果表明,ACE2可作为慢性肺疾病和ALI的全新治疗手段,rhACE2对肺部疾病的疗效应在临床试验中进一步检验<sup>[9-10]</sup>。另一项研究显示,rhACE2可减轻秋田小鼠的糖尿病肾损伤,其保护作用可归因于Ang II的减少和Ang<sub>1-7</sub>的增加<sup>[10]</sup>。

ACE2是SARS-CoV-2感染人体的一种必需受体,冠状病毒入侵后通常可下调ACE2,造成ATⅡ增加和AT1R受体激活进而引发肺水肿和肺损伤。基于ACE2对心血管系统的生理性调节功能考虑,研发ACE2抑制剂以阻断S蛋白与ACE2结合存在未知风险。然而,使用rhACE2后其在肺部可通过与S蛋白发生竞争性结合阻断冠状病毒入侵,发挥中和病毒或病毒陷阱的作用。同时,rhACE2还有望通过将Ang II高效地水解成为Ang<sub>1-7</sub>,进一步减轻冠状病毒感染所诱发的肺损伤。

### 3 临床研究

GSK公司对GSK2586881已开展了多项I/II期临床试验,以评估其治疗肺部呼吸疾病的安全性、耐受性、药代动力学和药效学<sup>[11]</sup>,见表1。当前,该药物针对ALI的主要II期临床试验已完成,但其治疗PAH的II期临床试验于2019年终止。

#### 3.1 I期临床研究

一项安慰剂对照的双盲I期临床试验(NCT00886353)包括单剂量、剂量递增和多剂量部分,前4个治疗组(每组4例受试者)分别以静脉滴注方式接受100、200、400和800 μg/kg的GSK2586881<sup>[11]</sup>。第5和第6组(每组3例受试者)分别接受3和6次的治疗(每日1次),多剂量部分的计划剂量为400 μg/kg<sup>[11]</sup>。该研究的目的是确定II期临床研究的剂量,并观察健康志愿者中静脉滴注GSK2586881后的安全性和耐受性。另一项单中心、随机、双盲、安慰剂对照的I期临床试验(NCT03000686),目的是以检查GSK2586881如何调节健康志愿者中的急性缺氧性肺血管收缩反应<sup>[12]</sup>。在此项交叉设计试验中,受试者将随机分为2组,AB组中的受试者第1阶段接受GSK2586881,第2阶段接受生理盐水安慰剂;BA组中的受试者第1阶段接受生理盐水安慰剂,在第2阶段接受GSK2586881,两次治疗间隔期为3~14 d。其中,GSK2586881的给药剂量为0.8 mg/kg,主要的结果指标是通过超声心动图测得的肺动脉收缩压基线的变化。

2013年发表了GSK2586881的一项I期临床试验研究结果,确定了在健康志愿者中静脉滴注使用该GSK2586881的安全性、耐受性、药效学及药代动力学<sup>[13]</sup>。结果显示,单次GSK2586881剂量在100~

1200 μg/kg范围内可导致全身暴露剂量依赖性增加,剂量依赖性终末消除半衰期为10 h。在所有单剂量组中,Ang<sub>1-8</sub>在血浆内的浓度经静脉滴注后30 min内出现降低,Ang<sub>1-7</sub>则升高(100和200 μg/kg剂量组)、降低或保持不变(400~1200 μg/kg剂量组),而Ang<sub>1-5</sub>在所有研究剂量下均出现了短暂增加。除最低的GSK2586881剂量组外,Ang<sub>1-8</sub>水平的降低至少可持续24 h。重复给药(400 μg/kg,持续3或6 d)仅引起ACE2的少量积累,并且Ang<sub>1-8</sub>的水平在整个治疗过程中受到抑制。另外,健康受试者对GSK2586881的耐受良好,药物暴露呈剂量依赖性,终末消除半衰期为10 h<sup>[13]</sup>。

#### 3.2 II期临床研究

一项针对ALI或ARDS受试者的随机、多中心的IIa期临床试验研究(NCT01597635),目的是为了研究GSK2586881对ALI患者治疗过程中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学<sup>[14]</sup>。2017年公布的试验结果评估了使用GSK2586881来补充ACE2能否减轻ALI<sup>[15]</sup>。受试者年龄在18~80岁之间,符合美国-欧洲急性呼吸窘迫综合征共识标准的一致性诊断,且机械通气<72 h。44名符合纳入标准的受试者随机入组(A部分5名受试者和B部分39名受试者)接受了至少1剂研究药物,A部分是对5个主题的开放标签观察,B部分是一项双盲、安慰剂对照的试验。在A部分中,以0.1~0.8 mg/kg的剂量使用GSK2586881并评估安全性、药代动力学和药效学。在对A部分资料进行回顾之后,进行了每日2次剂量GSK2586881(0.4 mg/kg)3 d的随机、双盲、安慰剂对照研究(B部分)<sup>[15]</sup>。结果显示:在A部分中,受试者对剂量升高具有良好的耐受性,给药后无临床显著的血液动力学变化。在计划的60名患者中,对39名患者进行了无效性分析后,B部分研究被终止。滴注

表1 已报道的GSK2586881的主要临床试验

受试者	临床试验编号	例数	主要评估指标	启动时间	完成时间	研究阶段
健康志愿者	NCT00886353	22	确定II期临床剂量、评估安全性和耐受性	2009/04	2009/12	I期临床
健康志愿者	NCT03000686	17	对急性缺氧性肺血管收缩的反应	2017/05/17	2019/01/04	I期临床
急性肺损伤患者	NCT01597635	44	安全性,耐受性和药效学	2012/09/01	2014/10/06	II期临床
肺动脉高压患者	NCT01884051	2120	治疗PAH的机理,安全性和功效	2012/09	2022/07	II期临床
肺动脉高压患者	NCT03177603	23	安全性,耐受性,药代动力学和药效学	2018/02/21	2019/05/07	II期临床



GSK2586881后,受试者体内Ang II的水平迅速下降,而Ang<sub>1-7</sub>和Ang<sub>1-5</sub>水平升高且持续48 h<sup>[15]</sup>。与安慰剂组相比,GSK2586881治疗受试者体内的表面活性蛋白D浓度增加,而白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)浓度具有下降趋势。动脉氧分压与吸入氧分数、氧合指数或序贯器官衰竭评估评分的比值无明显差异。此项研究表明GSK2586881在ARDS患者中具有良好的耐受性,RAS的快速调节表明目标靶点参与治疗过程<sup>[15]</sup>。

2018年Hemnes等<sup>[16]</sup>发表的一篇文章公布了GSK2586881针对PAH的Ⅱa期临床试验(NCT018-84051)结果,该项研究的目的是确定rhACE2在治疗PAH中的作用。对5名患者一次性以静脉滴注的方式给药GSK2586881(0.2或0.4 mg/kg)后,GSK2586881的耐受性表现良好,心输出量和肺血管阻力显着改善。GSK2586881滴注后2~4 h内炎症的血浆标志物减少,且在2周时超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)血浆蛋白有所增加。该试验的结果为证明人类PAH中ACE2活性降低、SOD2活性降低、细胞因子表达增加和氧化应激增加提供了证据。此外,单一剂量的GSK2586881滴注耐受性良好,可能具有潜在的血液动力学益处;SOD2水平升高、炎症标志物减少和血浆氧化应激降低均与接受GSK2586881治疗密切相关。这项试验为GSK2586881用于治疗PAH的后续研究提供了重要借鉴。

另外,一项非随机、开放性剂量递增的Ⅱ期临床试验(NCT03177603)用于评估PAH患者使用单剂量GSK2586881的安全性、耐受性、药代动力学和药效学<sup>[17]</sup>。这项开放式剂量递增研究将依据计划的剂量范围分为4个独立的组,每组中的受试者将接受单剂量的GSK2586881,剂量范围为0.1、0.2、0.4和0.8 mg/kg。在每个剂量组中的4名受试者均在给药后24 h内观察其安全性、耐受性、药代动力学和血流动力学数据。该研究共包含23名受试者,研究总持续时间最长为59 d。该项试验的主要结果指标包括肺血管阻力、心输出量和平均肺动脉压从基线的变化。目前,该项Ⅱ期临床试验的结果尚未公开发布。

## 4 ACE2用于SARS-CoV-2感染治疗

SARS-CoV-2属于冠状病毒科β冠状病毒属,与SARS-CoV和中东呼吸系统综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)近源<sup>[18]</sup>。病毒基因组序列分析显示,SARS-CoV-2与SARS-CoV具有82%的序列同一性,且在几种必需酶中具有超过90%的序列同一性<sup>[4]</sup>。并且SARS-CoV-2与SARS-CoV在用于CoV物种分类的ORF1ab中的7个保守复制酶结构域中94.6%的氨基酸序列相同<sup>[6]</sup>。SARS-CoV-2主要经飞沫、接触等途径传播,潜伏期患者即具备传播性,但目前尚无针对性的特效药物或疫苗。SARS-CoV-2感染人体需要与宿主细胞表达的ACE2受体相结合,虽然病毒入侵人体可能存在多种方式,但通过呼吸道入侵肺部并引发重症肺炎仍是其致病的最主要模式。

与SARS-CoV相比,SARS-CoV-2毒力弱但传播力强。SARS-CoV-2具有与SARS-CoV病毒类似的结合受体和结合特性,使其可以跨物种传播到人类<sup>[18]</sup>。SARS-CoV-2中与人类受体结合有关的S蛋白受体结合域中存在着5个关键氨基酸中的4个变化,并且保持着核心结构使其与人类ACE2发生结合从而实现入侵感染。研究发现,ACE2本身作为冠状病毒受体并不会导致ALI加重<sup>[1]</sup>,而SARS-CoV-2感染所引发的ARDS主要原因可能是感染导致的ACE2下调。RAS系统在严重的ALI中起关键作用,鉴于SARS发病机理与RAS系统在肺衰竭中的作用之间的分子联系,rhACE2蛋白不仅有望实现阻断SARS-CoV-2传播,而且还可以通过RAS系统来保护SARS-CoV-2感染的个体防止其发展为急性严重肺衰竭和ARDS<sup>[7]</sup>。显然,rhACE2对由病毒和其他原因引起的ALI的潜在治疗作用或将成为一个有待研究的新方向<sup>[1]</sup>。

综上所述,面对严峻的新型冠状病毒肺炎疫情防控形势,多种小分子候选药物已经开启临床研究,但特异性更高的生物制品则相对较少被涉及。GSK2586881作为目前唯一进入临床试验的rhACE2蛋白药物,在治疗PAH、ARDS等呼吸系统疾病的临床研究中展现出了可期的成药特征。当前临床仍缺

乏针对 SARS-CoV-2 的有效药物, 尽管开发疫苗、小分子和生物疗法对抗 SARS-CoV-2 同样迫在眉睫, 但短期内所做的努力仍无法满足疫情期间的临床用药需求<sup>[4]</sup>。相对而言, 从处于临床试验阶段的分子中挑选出作用机制匹配的潜在抗冠状病毒候选药物, 更有利于推动重症患者的高阶段临床试验以缓解严峻的疫情。虽然 GSK 公司终止了 GSK2586881 在常见肺部呼吸疾病领域的 II 期临床研究, 由于 SARS-CoV-2 感染所引发的 ARDS 主要是由于 ACE2 的下调导致, 从 rhACE2 的作用机制考虑<sup>[1-7]</sup>, GSK2586881 或许可以达到与特异性免疫血浆相类似的疗效。另外, GSK2586881 联用合适的抗病毒药物有望逆转 SARS-CoV-2 感染所致的心肺损伤。

### 【参考文献】

- [1] Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS [J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 821-822.
- [2] Li W, Moore M J, Vasilieva N, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426(6965): 450-454.
- [3] Xiao X, Chakraborti S, Dimitrov A S, et al. The SARS-CoV S glycoprotein: expression and functional characterization [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(4): 1159-1164.
- [4] Morse J S, Lalonde T, Xu S, et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV [J]. *Chembiochem*, 2020, 21(5): 730-738.
- [5] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS[J]. *J Virol*, 2020. Doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- [6] Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [7] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury [J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875-879.
- [8] Tan W S D, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 40: 9-17.
- [9] Rathinasabapathy A, Bryant A J, Suzuki T, et al. rhACE2 therapy modifies bleomycin-induced pulmonary hypertension via rescue of vascular remodeling [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 271.
- [10] Rey-Parra G J, Vadivel A, Coltan L, et al. Angiotensin converting enzyme 2 abrogates bleomycin-induced lung injury [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(6): 637-647.
- [11] Clinicaltrials.Gov. Safety and Tolerability Study of APN01 (Recombinant Human Angiotensin Converting Enzyme 2) [EB/OL]. (2009-12-31) [2020-02-14]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886353?term=NCT00886353&draw=2&rank=1>.
- [12] Clinicaltrials. Gov. Study of GSK2586881 on Acute Hypoxia and Exercise [EB/OL]. (2019-12-23) [2020-02-14]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03000686?term=NCT03000686&draw=2&rank=1>.
- [13] Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(9): 783-792.
- [14] Clinicaltrials. Gov. The Safety, Tolerability, and PD of GSK-PK2586881 in Patients With Acute Lung Injury [EB/OL]. (2017-09-28) [2020-02-14]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597635?term=NCT01597635&draw=1&rank=1>.
- [15] Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 234.
- [16] Hemnes A R, Rathinasabapathy A, Austin E A, et al. A potential therapeutic role for angiotensin converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(6): 1702638.
- [17] Clinicaltrials. Gov. A Dose-escalation Study in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [EB/OL]. (2019-06-18) [2020-02-14]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03000686?term=NCT03000686&draw=2&rank=1> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03177603?term=NCT03177603&draw=2&rank=1>.
- [18] 田怀玉. 2019-nCoV: 来自冠状病毒的新挑战 [J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(3): 233-236.

收稿日期: 2020-02-14

本文编辑: 郭美晨