

急性缺血性脑卒中肽类治疗药物——sovateltide

冯东梅,程卯生,刘洋*

沈阳药科大学 制药工程学院 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室,沈阳 110016

【摘要】 脑内皮素 B 受体(ETBR)是治疗急性缺血性脑卒中的潜在靶点,选择性内皮素 B 受体激动剂 sovateltide(研发代号:IRL-1620)治疗急性缺血性脑卒中中具有显著疗效。目前,其 I、II 期临床试验均已完成,试验结果表明,sovateltide 具有良好的安全性和有效性,III 期临床试验也取得积极结果。本文主要对该药物的基本信息、作用机制、毒理学研究、临床试验等方面进行概述。

【关键词】 sovateltide;急性缺血性脑卒中;内皮素 B 受体

【中图分类号】 R971

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)11-0008-04

Doi:10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2022. 11. 002

Peptide drugs for acute ischemic stroke: sovateltide

FENG Dong-mei, CHENG Mao-sheng, LIU Yang*

School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Key Laboratory of Target-based Drug Design and Research Discovery of Ministry of Education, Shenyang 110016, China

【Abstract】 Brain endothelin B receptor (ETBR) is a potential target for the treatment of acute ischemic stroke. As a selective ETBR agonist, sovateltide(research code: IRL-1620) presented significant effect on acute ischemic stroke. At present, its phase I and phase II clinical trials have been completed. The results show that sovateltide has ideal safety and effectiveness. The phase III clinical trials have yielded positive results. This article mainly summarizes the basic information, mechanism of action, toxicology research, clinical trials and other aspects of this drug.

【Key words】 sovateltide; acute ischemic stroke; endothelin B receptor

最新数据显示,脑卒中是全球第二大死亡原因,每年因脑卒中死亡的人数达550万人^[1]。脑卒中可分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,其中,缺血性脑卒中更为常见,约占80%^[2]。脑卒中通常是由脑血管堵塞或破裂使细胞死亡导致局灶性大脑功能障碍引起。血流中断或脑溢血扰乱细胞稳态,并因此引发病理生理过程,包括氧化应激、炎症、兴奋性毒性、细胞凋亡及其他类型的细胞死亡。因为脑卒中引发的病死率高,病理生理学复杂多变,其治疗药物的开发极具挑战性。目前,只有一种药物被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗缺血性脑卒中,即重组组织型纤溶酶原激活剂(re-

combinant tissue plasminogen activator, rtPA)。然而,由于狭窄的治疗窗(<4.5 h)和出血转化,其在缺血性脑卒中治疗中的使用受到限制,并且2%~7%的患者伴有颅内出血的风险^[3]。因此,迫切需要开发新的有效治疗药物,以减轻神经功能损伤及修复脑损伤^[4]。

内皮素 B 受体(endothelin B receptor, ETBR)属于7个跨膜视紫红质样 G 蛋白偶联受体家族,在血管和神经细胞中大量表达,通过血管内皮细胞参与血管舒张,通过血管平滑肌细胞参与血管收缩。ETBR在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中广泛存在,参与 CNS 调节细胞凋亡、细胞存活及细胞的增

*通信作者:刘洋,博士,教授,研究方向:新药研究与创制。E-mail:ly_99@sina.com

殖和迁移。研究证明,ETBR对发育中的哺乳动物CNS中神经元增殖、迁移及血管生成因子表达具有重要作用,出生前ETBR缺乏会导致CNS先天性异常,在出生后缺乏会导致细胞凋亡增加及脑中神经元祖细胞数量减少。ETBR已被证明可以通过增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和神经元生长因子(neuronal growth factor, NGF)促进成人缺血性脑卒中的神经血管重塑^[5]。sovateltide是ETBR的肽类激动剂,由Pharmazz公司研发,用于治疗急性缺血性脑卒中的Ⅲ期临床试验已取得积极结果,治疗阿尔茨海默病和脊髓损伤的Ⅱ期临床试验也在进行中^[6]。本文对其基本信息、作用机制、毒理学研究、临床试验等进行综述。

1 基本信息

sovateltide(研发代号:IRL-1620)的化学名为L-色氨酸-N-(3-羧基-1-氧代丙基)-L-α-天冬氨酸-L-α-谷氨酰基-L-α-谷氨酰基-L-丙氨酰-L-戊酰基-L-酪氨酸基-L-苯丙氨酸基-L-丙氨酰-L-组氨酸基-L-亮氨酸-L-α-天冬氨酸-L-异亮氨酸-L-异亮氨酸基-L-天冬氨酸基,分子式为 $C_{86}H_{117}N_{17}O_{27}$,相对分子质量为1820.95,其化学结构式见图1。

2 作用机制

研究证明,脑ETBR是治疗急性缺血性脑卒中的潜在靶点,ETBR介导的神经再生和修复的机制可能与CNS中的神经元祖细胞(neuronal progenitor cells, NPCs)的神经元分化有关。内皮素1(endothelin 1, ET-1)是ETBR激动剂,sovateltide是ET-1的合成类似物,因此sovateltide可选择性激活ETBR。sovateltide激活ETBR,促进转录后调节因子HuC/HuD的表达,HuC/HuD是重要的RNA结合蛋白,在转录后调

节NPCs的分化和成熟^[7]。此外,sovateltide可诱导神经元分化的主要调节因子NeuroD1的表达,加速神经元细胞向成熟神经元细胞的分化而产生早期再生反应。研究结果表明,sovateltide可促进缺血性脑卒中NPCs的分化,减少氧化应激和细胞凋亡,使细胞存活增加,有助于神经再生和修复^[8]。

3 毒理学研究

研究结果显示,给予雌性Swiss Webster小鼠和Sprague Dawley大鼠单次剂量sovateltide 30、60、120和240 μg/kg后,未出现死亡;重复静脉内给予小鼠sovateltide 1.0、2.5和6.3 μg/kg 30 d后,在任何剂量水平下均未出现死亡;给予Wistar大鼠每日单次静脉注射0、1、5和15 μg/kg sovateltide,持续14 d,不影响生存参数,在各剂量下均未观察到不良反应;比格犬每日静脉注射sovateltide 5.0 μg/kg,持续14 d,未见不良反应^[9]。

此外,在豚鼠中未观察到sovateltide产生致敏性或过敏可能性;当以高达15 μg/kg的剂量静脉注射给药时,sovateltide不影响Sprague Dawley大鼠的雄性生育力,在Sprague Dawley雌性大鼠中也未表现出母胎毒性,亦没有致畸作用;对清醒、自由活动的比格犬静脉注射高达2.0 μg/kg剂量的sovateltide不会对任何心血管参数产生潜在影响;使用鼠伤寒沙门氏菌株进行细菌反向突变测试以评估sovateltide的诱变潜力,结果表明sovateltide不诱变;使用哺乳动物红细胞微核试验以评估sovateltide在小鼠中的致裂潜力,结果表明sovateltide不会在雄性和雌性动物中引起微核诱导;sovateltide不会引起肿瘤诱导或促进肿瘤的生长,当作为化疗剂辅助给药时,能观察到肿瘤完全衰退^[9]。

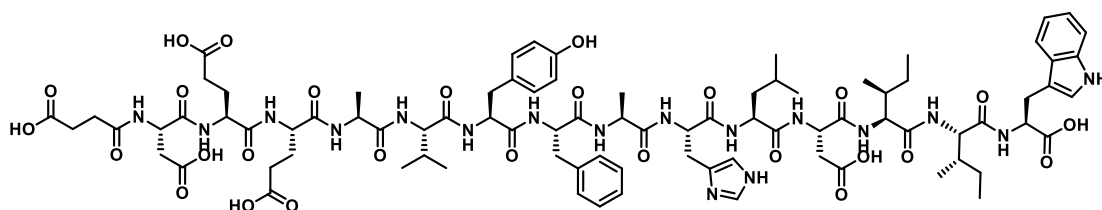


图1 sovateltide的化学结构式

4 临床前试验

研究发现,对永久性大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occluded, MCAO)大鼠静脉注射选择性激动剂 sovateltide 刺激 ETBR 后,能观察到神经和运动功能显著改善、修复和再生,包括梗塞体积和氧化应激的减少,促进血管生成及大脑中增殖细胞数量的增加^[8]。研究证明,sovateltide 介导的 ETBR 刺激对缺血性脑卒中大脑的神经修复及再生非常有效,其临床试验有助于 sovateltide 作为治疗缺血性脑卒中药物的开发。

5 临床试验

I 期临床试验(CTRI/2016/11/007509)^[10]以健康男性志愿者为研究对象,评估了多剂量及递增剂量 sovateltide 的安全性、耐受性及药效学特性。设计了3个组,每组有3名受试者,每个受试者接受3次剂量,分别为0.3、0.6或0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$,间隔4 h,在1 min内静脉推注。在3组中,受试者均未出现严重的不良反应;然而,最高剂量为0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时受试者出现恶心和呕吐,在没有任何干预的情况下,这些症状在几分钟内会消失。sovateltide 对健康男性志愿者的生命体征、心电图或实验室参数无明显影响,且耐受性良好、安全。根据这些结果,确定了 sovateltide 的最小不可耐受剂量(minimum intolerable dose, MID)最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD),分别为0.9和0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

II 期临床试验(CTRI/2017/11/010654)^[11]是一项前瞻性、多中心、随机、安慰剂对照、双盲、探索性的临床研究,评估急性缺血性脑卒中患者在标准治疗基础上加用 sovateltide 的安全性、耐受性和有效性。该试验在40例缺血性脑卒中患者中进行,其中36例患者完成了90 d的随访。所有患者接受标准治疗和护理,并随机分配为对照组(生理盐水, $n=18$)和 sovateltide 组($n=18$)。在第1、3和6天 sovateltide 或等体积的生理盐水进行治疗。每次剂量0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每日3次,间隔(3 ± 1)h,每例患者在1 min内完成静脉推注。该研究主要目的是评估 sovateltide 的安全性和耐受性,次要目的是评估 sovateltide 的有效性。主

要结果指标包括美国国立卫生研究院脑卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)、改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)和 Barthel 指数(Barthel index, BI)评分的改变。使用 NIHSS、mRS 和 BI 量表对其神经系统功能改善情况进行测试,并使用 EuroQol 仪器(EQ-5D)和脑卒中专用生活质量量表(stroke-specific quality of life, SS-QOL)进行生活质量评估。研究发现,与第1天相比,第6天 sovateltide 组的 mRS 评分和 BI 评分改善,在生理盐水组中未观察到这种效果,表明 sovateltide 组的恢复更快。在第90天,sovateltide 组56%和生理盐水组43%的患者 NIHSS 评分改善 ≥ 6 分;sovateltide 组64%和生理盐水组36%患者 BI 评分显著改善 ≥ 40 分;sovateltide 组60%和生理盐水组40%的患者 mRS 改善 ≥ 2 分。与生理盐水组相比,sovateltide 组 NIHSS 评分为0分($P<0.05$)、BI 评分为100分($P<0.05$)和 mRS 评分为0分($P=0.1193$)的患者中完全康复的人数更多。两组患者中均未观察到由于治疗引起的不良反应。II 期临床试验结果表明,sovateltide 治疗急性缺血性脑卒中中具有有效性且安全、耐受性良好。

III 期临床试验(NCT04047563)^[12]于2019年11月开始进行,预计招募158例急性缺血性脑卒中患者,随机分配,在6 d内通过静脉推注接受3剂 sovateltide 加最佳可行的标准治疗,或在同一时期内接受3剂等体积生理盐水加最佳可行的标准治疗。在第1、3、6天,每例患者在1 min内完成静脉推注 sovateltide 0.9 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。患者必须在脑卒中发作后24 h内接受首剂 sovateltide。该试验主要目标是使用 NIHSS、mRS 和 BI 量表评价神经系统功能改善情况,次要目标是使用 EQ-5D 和 SS-QOL 进行生活质量评估。记录缺血性脑卒中的复发、脑出血的发生率和死亡率、认知改变和 sovateltide 相关的不良反应。该试验于2022年2月完成了158例成人急性缺血性脑卒中患者的招募。2022年5月 Pharmazz 公司宣布 sovateltide 治疗急性缺血性脑卒的 III 期临床试验结果。90 d的数据显示,sovateltide 显著改善急性缺血性脑卒中患者的神经系统功能,sovateltide 组在 mRS 评分中显示出非常有利的序数偏移,并且 mRS 改善 ≥ 2 分的患者人数大于生理盐水组($>23.4\%$)。此外,sovateltide 耐受性良好,未报道药物相关不良反应。

综上所述,sovateltide作为ETBR选择性肽类激动剂,I、II期临床试验结果表明sovateltide具有良好的安全性和有效性,III期临床试验已取得积极结果,有望成为治疗急性缺血性脑卒中的新药。

【参考文献】

- [1] Donkor ES. Stroke in the 21st Century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life[J]. *Stroke Res Treat*, 2018, 2018: 3238165.
- [2] Ma Y, Cao J, Mubarik S, et al. Age-period-cohort analysis of long trend of mortality for stroke and subtypes attributed to high SBP in Chinese adults[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:710744.
- [3] Barone FC, Ohlstein EH, Hunter AJ, et al. Selective antagonism of endothelin-A-receptors improves outcome in both head trauma and focal stroke in rat[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 36(Suppl 5): S357-S361.
- [4] Minnerup J, Wersching H, Schilling M, et al. Analysis of early phase and subsequent phase III stroke studies of neuroprotectants: outcomes and predictors for success[J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2014, 6(1):2.
- [5] Puppala B, Awan I, Briyal S, et al. Ontogeny of endothelin receptors in the brain, heart, and kidneys of neonatal rats[J]. *Brain Dev*, 2015, 37(2): 206-215.
- [6] Gulati A, Hornick MG, Briyal S, et al. A novel neuroregenerative approach using ETB receptor agonist, IRL-1620, to treat CNS disorders[J]. *Physiol Res*, 2018, 67(Suppl): S95-S113.
- [7] Ranjan AK, Briyal S, Gulati A. Sovateltide (IRL-1620) activates neuronal differentiation and prevents mitochondrial dysfunction in adult mammalian brains following stroke[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12737.
- [8] Leonard MG, Briyal S, Gulati A. Endothelin B receptor agonist, IRL-1620, provides long-term neuroprotection in cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 2012, 1464:14-23.
- [9] Ranjan AK, Gulati A. Sovateltide mediated endothelin B receptors agonism and curbing neurological disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3146.
- [10] Gulati A, Hornick MG, Briyal S, et al. A novel neuroregenerative approach using ET(B) receptor agonist, IRL-1620, to treat CNS disorders[J]. *Physiol Res*, 2018, 67(Suppl): S95-S113.
- [11] Gulati A, Agrawal N, Vibha D, et al. Safety and efficacy of sovateltide (IRL-1620) in a multicenter randomized controlled clinical trial in patients with acute cerebral ischemic stroke[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(1): 85-104.
- [12] PHARMAZZ. Pharmazz Inc. announces positive results of phase III clinical trial evaluating sovateltide as a treatment for acute cerebral ischemic stroke [EB/OL]. (2022-05-25) [2022-05-25].<https://www.pharmazz.com/press-releases.php>.

收稿日期:2022-06-26 本文编辑:任洁