

网络出版时间: 2014-1-17 16:22 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1086.R.20140117.1622.031.html>

◇ 小专论 ◇

磷酸二酯酶及其抑制剂的研究进展

陈昌亮¹, 黄爽^{1,2}

(1. 上海中医药大学中医复杂系统研究中心, 上海 201203; 2. 美国佐治亚瑞金斯大学癌症中心, 奥古斯塔 30912)

doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2014.02.031

文献标志码: A 文章编号: 1001-1978(2014)02-0283-04

中国图书分类号: R-05; R345.61; R698.1; R974.3; R977.3

摘要: 磷酸二酯酶(PDEs)是一类可水解细胞内第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的酶类,可调节细胞内的多种信号传递和生理活动。PDEs由11种不同的家族组成,且各家族包含不同的亚型,各个亚型在细胞内分布、表达、调节方式以及对抑制剂的敏感性均不同,参与了炎症、哮喘、抑郁、勃起功能障碍等多种病理过程的发生发展,这些特点使得PDE作为新的药物靶点得到了越来越多的关注。该文将从PDE各家族生物学特点、生理病理学意义及其抑制剂的应用作一简单综述。

关键词: 磷酸二酯酶; 磷酸二酯酶抑制剂; cAMP; cGMP; PDE4; PDE5

cAMP和cGMP是细胞内重要的第二信使,主要通过激活PKA和PKG途径参与能量代谢、记忆、免疫反应、视觉及嗅觉形成等生理活动,PDEs可将cAMP和cGMP水解为无活力的5'-AMP和5'-GMP,降低胞内cAMP和cGMP含量^[1],从而调控机体多种生理病理过程。PDEs共由11种各具特性的同工酶家族组成,其中PDE4、7、8主要特异性水解cAMP,PDE5、6、9特异性水解cGMP,而PDE1、2、3、10、11则对cAMP和cGMP均起作用^[2]。目前,PDE已经成为药物研究的热门靶点,一些PDE抑制剂在临床得到了广泛的应用,如PDE3抑制剂用于心衰的治疗,PDE4抑制剂用于呼吸道炎症的治疗,PDE5抑制剂用于男性勃起功能障碍的治疗等。

1 PDE1及其抑制剂

PDE1是最早发现的PDE同工酶之一,对cAMP与cGMP均有水解作用,已知的PDE1有3种亚型:PDE1A、PDE1B和PDE1C,其中,PDE1A与PDE1B对cGMP水解能

力较强,而PDE1C对cAMP与cGMP水解能力无明显差异^[3]。PDE1A主要分布于血管平滑肌细胞中,可调节平滑肌的紧张性,PDE1B主要分布于神经系统中,参与学习记忆、免疫调节等生理活动,而PDE1C主要分布于大脑和平滑肌细胞中,可能参与了血管平滑肌细胞的增殖以及中枢神经系统的信号传递^[4]。PDE1主要通过Ca²⁺/CaM绑定发挥作用,绑定后的PDE1含有两个催化亚基和两个钙调蛋白分子组成,在第二信使环核苷酸单磷酸与Ca²⁺之间起到连接的作用,如嗅觉信号终止过程中气味分子与嗅觉受体结合后,通过嗅觉特异性通道Gs蛋白激活腺苷酸环化酶,使胞内cAMP升高,cAMP作用于嗅觉特异的环核苷酸门控离子通道后使得胞内的Ca²⁺浓度升高,随后激活Ca²⁺调控的氯离子通道,形成氯离子电流,从而产生特定的嗅觉,而PDE1可以特异性水解cAMP,使得胞内的Ca²⁺浓度降低,从而终止嗅觉信号的传递^[5]。

目前为止,已发现的PDE1选择性抑制剂主要有尼莫地平、长春西汀、IC86340及IC224等。Patyar等^[6]认为长春西汀具有抗炎作用,可改善内皮功能紊乱以及动脉粥样硬化,并降低脑中风的几率;同时,长春西汀在改善认知功能障碍方面也起到一定的作用。目前,该药已在临床上用于治疗帕金森病(Parkinson's disease, PD)和阿尔采末病(Alzheimer disease, AD)等神经退行性疾病。有报道指出,应用Ca²⁺通道拮抗剂尼莫地平可以明显降低动脉瘤蛛网膜下腔出血病人的脑动脉痉挛的频率,改善脑局部缺血,从而起到预防脑部再次出血和延缓脑局部再缺血的发生^[7]。Jeon等^[8]指出,IC86340和长春西汀可以通过调节β-链蛋白信号通路来促进血管平滑肌细胞的增殖。

2 PDE2及其抑制剂

PDE2对cAMP与cGMP均有水解作用,且PDE2与cGMP绑定后可增强其对cAMP的水解能力。PDE2只有1种亚型PDE2A,但由于起始密码子的不同,PDE2A又包含3种亚型:PDE2A1、PDE2A2和PDE2A3。PDE2在许多组织和细胞中都有表达,如中枢神经系统、血小板、心肌细胞、内皮细胞中等^[9]。其中PDE2A1主要存在于细胞基质中,而PDE2A2与PDE2A3存在于细胞膜上。由于PDE2与cGMP结合后可以进一步诱导水解cAMP,PDE2可能参与了体内cAMP与cGMP信号交集部分通路调节。另外,PDE2在调节心肌收缩、改善认知功能以及长期记忆方面都发挥着重要的作用^[10]。

目前,PDE2的抑制剂主要有EHNA、BAY60-7750、IC933和双噻达莫等。有报道称,EHNA通过抑制PDE活性,可以

收稿日期: 2013-10-09 修回日期: 2013-10-30

基金项目: 上海高校特聘教授(东方学者)岗位计划资助(No 2010-51)

作者简介: 陈昌亮(1987-),男,硕士生,E-mail: 18918328081@ sina.cn;

黄爽(1962-),男,博士,教授,博士生导师,研究方向: 肿瘤转移的机制研究,通讯作者,Tel: 021-51323081,E-mail: shuang@gru.edu

抑制恶性黑色素瘤细胞 DNA 合成,使肿瘤细胞周期停留在 G₂/M 期。此外,经 EHNA 治疗的细胞周期蛋白 A 的 mRNA 表达降低,而 S 期调控蛋白细胞周期蛋白 E 的 mRNA 的表达升高,从而影响恶性黑色素瘤细胞周期进程,为临床治疗恶性黑色素瘤提供了新的可能^[9]。研究证实,在未添加外源性细胞因子的情况下,EHNA 可以抑制胚胎干细胞神经元分化和自发性分化,表明 EHNA 在抑制组织胚胎干细胞的分化和维持其多能性中也具有重要的作用^[11];双嘧达莫具有抗血小板凝集的功能,用于治疗缺血性心脑血管疾病^[1];Domek-Łopacińska 等^[12]发现 BAY-60-7550 可以调节 NO/cGMP 信号通路,从而改善 AD 病人和脑老化病人的认知和长期记忆功能。相比较 PDE1 抑制剂,PDE2 选择性抑制剂的作用机制已经较为明确,为改善学习和认知功能提供了很好的治疗途径。

3 PDE3 及其抑制剂

PDE3 对 cAMP 与 cGMP 均有水解能力,但对于 cAMP 的水解能力约为 cGMP 的十倍^[13]。PDE3 有两种基因亚型: PDE3A 与 PDE3B,分别位于染色体 11 与 12 上,由于起始密码子的不同,PDE3A 又可分为 PDE3A1、PDE3A2 和 PDE3A3 三种亚型,主要分布于心脏、血小板、血管平滑肌及卵母细胞中,具有调节心肌收缩力、血小板聚集、血管平滑肌收缩、卵母细胞成熟及肾素释放等作用。PDE3B 只有一种亚型 PDE3B1,主要分布于脂肪细胞、肝细胞、精母细胞以及胰腺中,主要参与调节胰岛素、胰岛素样生长因子以及瘦素的信号传导,在肥胖和糖尿病等代谢性疾病中发挥着重要的作用^[14]。PDE3 选择性抑制剂主要有西洛他唑、西洛酰胺、米力农、氨力农、依诺昔酮和氟唑佐旦等。石岭云等^[15]指出,氨力农可抑制 PDE3 活性,提高心肌细胞内 cAMP 的浓度,升高细胞内 Ca²⁺ 浓度,从而充分发挥正性肌力作用。同时,氨力农可直接作用于血管平滑肌细胞,具有良好的扩张血管作用,增加心肌收缩力,降低肺动脉压力,恢复心肺功能,在慢性肺心病合并心力衰竭的治疗中具有重要的价值。此外,西洛他唑已经通过了美国药品与食品管理局(FDA)的认证,临床上用于抗血小板聚集、肺动脉高压(pulmonary hypertension, PAH)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、间歇性跛行以及脑血管疾病的治疗^[16-17]。近年来,中药成分在抑制 PDE 活性方面的研究也逐渐增加,谭萍等^[18]发现中药银杏叶提取物具有与 PDE3 抑制剂相似的功效,可使急性脑梗死患者的血小板中 PDE3 活性下降,从而大大提升胞内 cAMP 水平,可有效地抑制血小板聚集,达到改善血液流变学及神经功能缺损的效果。

4 PDE4 及其抑制剂

PDE4 对 cAMP 具有高度特异性,有 4 种亚型: PDE4A、PDE4B、PDE4C 和 PDE4D,每个 PDE4 基因都有多个转录单位和启动子,PDE4 约有 20 个同功酶,广泛分布于人体各种组织和细胞中,如大脑、肾脏、心肌细胞,内皮细胞和免疫细胞中。PDE4 参与了促进单核细胞与巨噬细胞活化、中性粒细胞浸润、血管平滑肌的增殖、血管扩张以及心肌收缩等相关生理病理过程,对中枢神经系统功能、心血管功能、炎症/

免疫系统、细胞黏附等都有影响^[19]。

目前,对 PDE4 的研究主要集中在免疫及炎症相关疾病中,世界上许多著名的制药公司都把 PDE4 作为慢性炎症相关疾病的靶点。PDE4 抑制剂发挥抗炎作用主要通过以下几种途径: (1) 抑制多种炎症介质的活性; (2) 抑制细胞黏附因子的上调和表达; (3) 抑制血白细胞的活化; (4) 诱导细胞凋亡; (5) 诱导具有抑制活性的细胞因子的生成(如白细胞介素-6); (6) 诱导儿茶酚胺类物质和内分泌性激素的释放^[20]。第一代 PDE4 抑制剂主要有茶碱、咯利普兰和吡拉米司特等,咯利普兰对神经系统疾病,如 PD、抑郁症和焦虑等都具有一定的治疗价值^[21]。但第一代 PDE4 抑制剂由于严重的恶心、呕吐等副作用,在临床上的应用受到了限制;第二代 PDE4 抑制剂有罗氟司特和西洛司特等,其中罗氟司特已经通过了 FDA 和欧盟药品管理局的批准,用于 COPD 的治疗^[19]。此外,罗氟司特对于其他炎症性疾病也有一定的治疗效果,如溃疡性结肠炎和克罗恩病^[22]。第三代 PDE4 抑制剂阿普斯特已经用于自身免疫性疾病如银屑病的治疗,且副作用更小,病人更易耐受^[23]。

5 PDE5 及其抑制剂

PDE5 可以特异性水解 cGMP,只有 1 种亚型 PDE5A,由于起始密码子的不同,PDE5A 又可分为: PDE5A1、PDE5A2 和 PDE5A3。PDE5 主要分布于肺、胰腺、大脑、阴茎海绵体、血管平滑肌细胞、血小板、骨骼肌细胞以及心肌细胞中^[24]。PDE5 可以很好地调节血管平滑肌的收缩力,尤其是阴茎和肺部血管平滑肌的收缩力,PDE5 也可通过 NO-cGMP 信号传递途径参与血小板的聚集,同时 PDE5 也可能在大脑内 cGMP 信号传递上起到重要的作用^[25]。

PDE5 的选择性抑制剂主要有西地那非、伐地那非、他达那非、敏喘宁和乌地那非等。西地那非不仅在治疗男性勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED) 上取得了巨大的成功,也可用于治疗 PAH,改善病人的呼吸困难。Yanagisawa 等^[26]报道称,通过对 PAH 病人 7 年的跟踪研究,发现西地那非作为 PAH 的一线用药,可以明显提高患者的存活率并改善其生存质量。也有研究证明,PAH 病人每天服用他达那非 40 mg,生活质量得到改善,病情恶化得以减缓^[27]。此外,近些年来,研究人员也对 PDE5 抑制剂在抗癌方面展开了积极的研究,Tinsley 等^[28]研究表明,西地那非可能参与了硫化舒林酸选择性抑制乳腺癌细胞的生长和诱导癌细胞凋亡的过程。

6 PDE7 及其抑制剂

PDE7 家族的生物学功能与 PDE4 相似,对 cAMP 具有高度的选择性,作为新的慢性炎症的治疗靶点受到了越来越多的关注。PDE7 家族共有 2 种亚型, PDE7A 和 PDE7B,二者基因序列同源性高达 70%。其中, PDE7A 包括 3 种亚型: PDE7A1、PDE7A2 和 PDE7A3, PDE7A 主要分布于大脑、脾脏、肺部、胸腺以及各种淋巴细胞中,特别是在巨噬细胞和 T 淋巴细胞中高度表达。PDE7B 也有 3 种亚型: PDE7B1、PDE7B2 和 PDE7B3, PDE7B 主要存在于心脏、大脑、肺、肾、肝、睾丸和肌肉组织中^[2, 25]。

目前发现的 PDE7 选择性抑制剂有 BRL-50481 和 IC242

以及基于计算机模拟发现的唑啉类和噻二唑类小分子化合物 S14 和 VP1.15 等。BRL-50481 可以下调慢性淋巴细胞白血病(CLL) 细胞中 PDE7B 蛋白的表达, 升高 cAMP 含量, 从而诱导 CLL 细胞凋亡^[29]。此外, BRL-50481 联合其它抑制剂使用时, 可增强其它 PDE 抑制剂的效果, 如 BRL-50481 单独作用于 CD8⁺ T 淋巴细胞、单核细胞、肺巨噬细胞后, CD8⁺ T 淋巴细胞增殖无明显变化, 单核细胞和肺巨噬细胞肿瘤坏死因子(TNF- α) 生成仅降低 2% - 11%, 但可明显增强 PDE4 抑制剂咯利普兰对以上 3 种细胞株增殖的抑制作用, 并明显降低 TNF- α 生成, 从而增强其抗炎作用^[30]。新发现的 S14、VP1.15 的 IC₅₀ 分别为 5.5 和 1.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 它们可以通过抑制 PDE7 活性来提高胞内 cAMP 的浓度起到抗炎的作用, 从而有效减少小鼠因炎症反应引起的脊髓损伤的二次损伤^[31]。

由于目前对其它 PDE 家族成员, PDE6、8、9 和 11 的研究尚不深入, 报道较少, 在此不作深入阐释。PDE6 存在于视网膜杆状细胞中, 特异性水解 cGMP, 可能在治疗遗传性色盲、视网膜色素变性等疾病方面存在重要作用^[32]; PDE8 可以特异性水解 cAMP, 可能参与了调节心肌细胞兴奋收缩偶联等生理活动^[33]; PDE9 可特异性水解 cGMP, 可以改善记忆和认知功能^[24]; 近些年来有报道称 PDE10 可能参与了肺动脉血管重塑的过程, 可作为 PAH 治疗的潜在靶点^[34]; Libé 等^[35]报道, PDE11A 可能与睾丸和肾上腺肿瘤的发生存在一定关联, 目前 PDE11 尚无特异性抑制剂。

综上所述, PDEs 是一个庞大的酶家族, 且各亚型对 cAMP 与 cGMP 水解的能力各具特点, 为治疗一些临床复杂疾病提供了潜在的靶点, 但目前, PDEs 调控机体生理活动的具体机制仍不明确。基于计算机辅助模式、基因模式等新型药物研发模式的不断发展, 相信会有越来越多具有抑制 PDE 活性的化合物被发现, 但这些化合物能否被开发成药物并应用于临床中, 仍面临着很多的挑战, 如何提高 PDE 抑制剂的选择性, 减少副作用等仍然是需要克服的难题。

参考文献:

- [1] Rondina M T, Weyrich A S. Targeting phosphodiesterases in anti-platelet therapy [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, **210**: 225 - 38.
- [2] 张莉, 杜冠华. 磷酸二酯酶 7: 一个新的抗炎免疫药物靶点研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2009, **25**(1): 1 - 4.
- [2] Zhang L, Du G H. Progress in the study of phosphodiesterase-7 as a new target for anti-inflammatory and immune drug [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2009, **25**(1): 1 - 4.
- [3] Giachini F R, Lima V V, Carneiro F S, et al. Decreased cGMP level contributes to increased contraction in arteries from hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2011, **57**(3): 655 - 63.
- [4] Noguera M A, Ivorra M D, Lugnier C, et al. Role of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes in contractile responses of denuded rat aorta related to various Ca²⁺ sources [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2001, **363**(6): 612 - 9.
- [5] Cygnar K D, Zhao H Q. Phosphodiesterase 1C is dispensable for rapid response termination of olfactory sensory neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2009, **12**(4): 454 - 62.
- [6] Patyar S, Prakash A, Modi M, et al. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases [J]. *Pharmacol Rep*, 2011, **63**(3): 618 - 28.
- [7] Mijailovic M, Lukic S, Laudanovic D, et al. Effects of Nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular Coiling [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, **22**(1): 101 - 9.
- [8] Jeon K I, Jono H, Miller C L, et al. Ca²⁺/calmodulin-stimulated PDE1 regulates the beta-catenin/TCF signaling through PP2A B56 gamma subunit in proliferating vascular smooth muscle cells [J]. *FEBS J*, 2010, **277**(24): 5026 - 39.
- [9] Morita H, Murata T, Shimizu K, et al. Characterization of phosphodiesterase 2A in human malignant melanoma PMP cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, **29**(4): 1275 - 84.
- [10] Reneerkens O A, Rutten K, Bollen E, et al. Inhibition of phosphodiesterase type 2 or type 10 reverses object memory deficits induced by scopolamine or MK-801 [J]. *Behav Brain Res*, 2013, **236**(1): 16 - 22.
- [11] Burton P, Adams D R, Abraham A, et al. Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine (EHNA) blocks differentiation and maintains the expression of pluripotency markers in human embryonic stem cells [J]. *Biochem J*, 2010, **432**(3): 575 - 84.
- [12] Domek-Łopacińska K U, Strosznajder J B. Cyclic GMP and nitric oxide synthase in aging and Alzheimer's Disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2010, **41**(2-3): 129 - 37.
- [13] Liu S, Yu C, Yang F, et al. Phosphodiesterase inhibitor modulation of brain microvascular endothelial cell barrier properties [J]. *J Neurol Sci*, 2012, **320**(1-2): 45 - 51.
- [14] Shakur Y, Holst L S, Landstrom T R, et al. Regulation and function of the cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE3) gene family [J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2001, **66**: 241 - 77.
- [15] 石岭云. 氨力农联合尼可刹米治疗慢性肺心病临床研究合并心功能衰竭的临床研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, **11**(9): 704 - 5.
- [15] Shi Y L. The study of treatment for chronic cor pulmonale associated with heart failure by Amrinone in combination with Nikethamide [J]. *J Clin Exp Med*, 2012, **11**(9): 704 - 5.
- [16] Banner K H, Press N J. Dual PDE3/4 inhibitors as therapeutic agents for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, **157**(6): 892 - 906.
- [17] Squires H, Simpson E, Meng Y, et al. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease [R]. *Health Technol Assess*, 2011, **15**(40): 1 - 210.
- [18] 谭萍, 郝勇, 丁素菊, 等. 银杏叶提取物对急性脑梗死患者血小板 PDE3 及相关因素的影响 [J]. *华南国防医学杂志*, 2011, **25**(3): 206 - 9.
- [18] Tan P, Hao Y, Ding S J, et al. Effect of Ginkgo Biloba extract on platelet PDE3 activity and the correlative factors of patients with acute cerebral infarction [J]. *Military Med J South China*, 2011, **25**(3): 206 - 9.

- [19] 孙超渊, 张莉, 程克棣, 等. 磷酸二酯酶4研究进展[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(10): 1161–7.
- [19] Sun Y C, Zhang L, Cheng K D, et al. Progress in the study of phosphodiesterases 4 [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2006, 22(10): 1161–7.
- [20] 李灵君, 韩尚河, 陈国良. 磷酸二酯酶4抑制剂的进展[J]. 沈阳药科大学学报 2013, 30(7): 568–75.
- [20] Li L J, Han S H, Chen G L. Advances in research of phosphodiesterase-4 inhibitors [J]. *J Shenyang Pharmaceut Univ*, 2013, 30(7): 568–75.
- [21] García-Osta A, Cuadrado-Tejedor M, García-Barroso C, et al. Phosphodiesterases as therapeutic targets for Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2012, 3(11): 832–44.
- [22] Salari P, Abdollahi M. Phosphodiesterase inhibitors in inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(3): 261–4.
- [23] Strand V, Fiorentino D, Hu C, et al. Improvements in patient-reported outcomes with Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from a phase II b randomized, controlled study [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2013, 10(11): 82.
- [24] Keravis T, Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signalling network: benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1288–305.
- [25] Bender A T, Beavo J A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 488–520.
- [26] Yanagisawa R, Kataoka M, Taguchi H. Impact of first-line sildenafil monotherapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ J*, 2012, 76(5): 1245–52.
- [27] Galie N, Brundage B H, Ghofrani H A. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2009, 119(22): 2894–903.
- [28] Tinsley H N, Gary B D, Keeton A B, et al. Sulindac sulfide selectively inhibits growth and induces apoptosis of human breast tumor cells by phosphodiesterase 5 inhibition, elevation of cyclic GMP, and activation of protein kinase G [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(12): 3331–40.
- [29] Zhang L, Murray F, Zahno A, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase profiling reveals increased expression of phosphodiesterase 7B in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(49): 19532–7.
- [30] Smith S J, Cieslinski L B, Newton R. Discovery of BRL 50481 [3-(N,N-dimethylsulfonamido)-4-methyl-nitrobenzene], a selective inhibitor of phosphodiesterase 7: *in vitro* studies in human monocytes, lung macrophages, and CD8T-lymphocytes [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(6): 1679–89.
- [31] Paterniti I, Mazzon E, Gil C, et al. PDE 7 inhibitors: New potential drugs for the therapy of spinal cord injury [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15937.
- [32] 蒋进, 惠锋明, 茹达干. 磷酸二酯酶6与视网膜病变[J]. 眼科研究 2010, 28(12): 1191–5.
- [32] Jiang J, Hui F M, Mou D G. Involvement of phosphodiesterase type 6 and retinopathy [J]. *Chin Ophthalmic Res*, 2010, 28(12): 1191–5.
- [33] Van A G, Ben-Sasson S Z, Dong H, et al. PDE8 regulates rapid T cell adhesion and proliferation independent of ICER [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12011.
- [34] Tian X, Vroom C, Ghofrani H A, et al. Phosphodiesterase 10A upregulation contributes to pulmonary vascular remodeling [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18136.
- [35] Libé R, Horvath A, Vezzosi D, et al. Frequent phosphodiesterase 11A gene (PDE11A) defects in patients with Carney complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): E208–E14.

Research progress of phosphodiesterases and phosphodiesterase inhibitors

CHEN Chang-liang¹, HUANG Shuang^{1,2}

(1. Research Center for Traditional Chinese Medicine Complexity System, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. GRU Cancer Center, Georgia Regents University, Augusta 30912, USA)

Abstract: Intracellular levels of ubiquitous transduction signal cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) are partly determined by the hydrolysis by phosphodiesterases (PDEs). So far, the superfamily of PDE is composed of at least 11 isoforms and each family is characterized with unique cellular distribution, expression, regulation mode and inhibitor sensitivity, and PDEs are considered to be involved in a variety of pathological processes,

such as inflammation, asthma, depression, and erectile dysfunction, etc. Currently, these characteristics draw PDEs more and more attention as great targets for drugs. In this review, the basic biochemical properties, cellular regulation, expression pattern, physiological functions and inhibitors of different PDE isoforms will be briefly discussed.

Key words: PDE; PDE inhibitors; cAMP; cGMP; PDE4; PDE5