

◇小专论◇

磷酸二酯酶抑制剂的药理及临床应用进展

李小明, 胡爱虹

(浙江省湖州市第一人民医院药剂科, 浙江 湖州 313000)

摘要: 查阅近年来国内有关磷酸二酯酶抑制剂的文献资料。了解磷酸二酯酶抑制剂近年来的临床应用情况, 并对其作用机制进行分析, 为进一步的开发应用提供依据。磷酸二酯酶抑制剂因磷酸二酯酶同工酶种类的不同, 分布的不同及选择性的不同等诸多原因, 呈现不同的临床作用。选择性的磷酸二酯酶抑制剂可治疗多种疾病, 已成为应用及开发强心药、血管舒张药、平滑肌舒张药、抗哮喘药、抗抑郁药等新热点。

关键词: 磷酸二酯酶抑制剂; 选择性; 心力衰竭; 阳痿

Pharmacology and application progress of the Phosphodiesterase inhibitor

LIXiaoming HU Aihong

(Department of Pharmacy The First People's Hospital, Huzhou, Zhejiang Province 313000, China)

Abstract: The authors have done the research by consulting the relative domestic phosphodiesterase inhibitor literature published in recent years. Attempts have been made to know the status quo of the phosphodiesterase inhibitor clinical practice in recent years. An analysis of its functional mechanism has been made for further development. The researches show that phosphodiesterase inhibitor has different functions in clinical practice because of phosphodiesterase isoenzyme type difference, distribution difference and selective difference, etc. Selective phosphodiesterase inhibitor may be used to treat many kinds of diseases, and has been the hot spot in being applied to developing cardiac agents, vasodilation medicine, muscle smoothing diastole medicine, antiasthmatic medicine, antidepressant medicine, etc.

Key words: Phosphodiesterase inhibitor; selectivity; heart failure; sexual impotence

磷酸二酯酶 (PDEs) 迄今已报道有 11 个基因家族^[1], 每个家族又包括多个亚家族。PDE 分布于多个组织中, 其抑制剂具有广泛的生理作用。其中, PDE₃ 的抑制剂可以发挥正性肌力作用和血管舒张作用, 临床应用已证明能增加心输出量, 减轻心负荷, 降低心肌耗氧量缓解充血性心力衰竭症状; PDE₄ 抑制剂被认为是作用细胞内靶点的新型免疫调节、抗炎药物; 新型 PDE₅ 抑制剂西地那非 (Sildenafil) 通过一氧化氮/环磷酸鸟苷 (NO/cGMP) 通路舒张海绵体血管及平滑肌, 应用于阳痿治疗取得了较好的临床效果。现综述如下。

1 作用机制分析

环磷酸腺苷 (cAMP) 和环磷酸鸟苷 (cGMP) 是细胞内两种重要的第二信使, 通过特殊的受体参与机体的多种新陈代谢活动, 其细胞内浓度的调节主要由腺 (鸟) 苷酸环化酶的合成和磷酸二酯酶 (PDEs) 的水解作用之间的平衡决定。PDEs 能特异性地以 3', 5' 环核苷酸为底物, 催化细胞内的 cGMP 和 cAMP 水解生成相应的无活性的 5' 核苷酸, 从而影响生物体的各种代谢功能。

2 选择性磷酸二酯酶分布、特点及其抑制剂药理及临床应用

2.1 PDE₃ 分布、特点及其抑制剂的药理及临床应用 PDE₃ 主要分布于心、血管和气管平滑肌大部分的免疫炎症细胞等。米力农作为 PDE₃ 抑制剂的主要代表药物, 作用较氨力农强 10~30 倍, 且耐受性较好, 能够选择性抑制降解 cAMP 的 PDE₃, 使 cAMP 降解为 5'-AMP 的过程受阻, 增加心肌和血管平滑肌的 cAMP 含量。因 cAMP 能够促进 Ca^{2+} 内流和摄取, 增强心肌收缩和舒张能力, 并提高心脏做功效率, cAMP 还能引起心血管平滑肌舒张, 减轻心脏负荷, 但对左室舒缩功能、机械效率以及左室与动脉系统耦联的确切作用, 尚有待于进

一步验证。所以, 米力农作为 PDE₃ 选择性抑制剂, 能够明显加快心率, 增加心脏射血。无论是否阻滞自主神经, 都能引起左室收缩末期压力 (P_{ES})、收缩末期容积 (V_{ES})、左室压最大上升速率 (dp/dt_{max})、舒张末期容积 (VED) 和心搏功 (SW)-VED 三种关系的位置左移, 斜率增加, 令人信服地证实米力农具有明显的正性肌力作用。米力农使左室舒张速率值明显降低, 表明能够加强左室主动舒张的能力。使左室收缩末期弹性/动脉弹性阻抗 (EES/Ea) 值增加, 说明左室与动脉系统的耦联得到明显改善。还能够加大每搏功占整体左室做功的比例, 增强左室机械做功效率, 提高心脏泵血功能。因此, 米力农适用于肺心病右心功能衰竭急性加重期的病人, 尤其是难治性心衰病人, 短期应用疗效肯定且较安全^[2]。另报道, 米力农通过抑制 PDE₃, 使细胞内 cAMP 浓度升高而促进了胰岛 β 细胞分泌^[3]。亦或是抑制了胰岛素的肝糖分解和抗酯解作用, 因而可能诱导了一个急性的胰岛素抵抗^[4]。

总之, 米力农能够明显增强心肌收缩力^[5,6], 加快心肌舒张, 增加心脏做功效率, 使麻醉犬的血流动力学状态得到改善, 是临床治疗心力衰竭的有效药物之一。另外, 糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的并发症之一, 其发病机制较为复杂, 目前尚缺乏特效治疗方法。研究显示, 微循环障碍参与糖尿病周围神经病变的发生发展, 因此扩张微血管的药物在糖尿病周围神经病变的防治中具有一定的意义。西洛他唑是特异性 PDE_{3A} 抑制剂, 能显著抑制血管平滑肌细胞 PDE_{3A} 的活性, 导致细胞内 cAMP 水平升高, 引起血管扩张, 末梢动脉的血流量增加, 从而改善了糖尿病的周围神经病变而起治疗作用, 同时西洛他唑还能抑制血小板聚集, 防止微血管内血栓形成, 改善血液的高黏高凝状态, 这也有助于改善末梢循环。西

洛他唑还有抗有丝分裂的作用,抑制内皮细胞和平滑肌细胞的增生,使管腔增大,进一步改善末梢循环。西洛他唑的这些作用使其在糖尿病病变(如间歇性跛行)的治疗中发挥着重要的作用^[7]。

2.2 PDE₄分布、特点及其抑制剂的药理及临床应用 PDE₄主要分布于各种炎性细胞内,包括肥大细胞^[8]、巨噬细胞(MΦ)、嗜酸粒细胞(EOS)、淋巴细胞和上皮细胞等。PDE₄的组织分布说明它与中枢神经系统和免疫系统息息相关,其抑制剂被认为是作用于细胞内作用靶点的新的抗炎药和中枢神经系统药物。研究表明,选择性PDE₄抑制剂可作用于中性粒细胞、巨噬细胞、嗜碱粒细胞、单核细胞和嗜酸粒细胞。

PDE₄共分为4种亚型^[9],即PDE_{4A}、PDE_{4B}、PDE_{4C}、PDE_{4D},各种亚型又有新的分支,如4D、4B各有3种次亚型。各亚型的开发将有可能更有针对性地增加疗效,减少不良反应。较早研究的选择性PDE₄抑制剂主要有Zaprinast、咯利普兰(Rolipram)、R20-1724等。Rolipram是PDE₄第一代抑制剂,其中,Rolipram和R20-1724具有抑制呼吸道肥大细胞及嗜碱粒细胞释放组胺和白三烯及嗜酸粒细胞产生的超氧化物歧化酶以及抑制中性粒细胞释放的溶菌酶、血小板活化因子、白三烯B₄的作用。在第一代PDE₄抑制剂中,Rolipram的抑制作用最大,它主要作用在淋巴细胞,对单核细胞抑制作用最小。吡拉米特(Piclmilast)是目前公认的第二代PDE₄选择性抑制剂,由瑞士诺华公司开发,也进入哮喘的II期临床试验。与Rolipram比较,Piclmilast增加了作用强度,减少了不良反应^[10]。据报道,目前PDE₄抑制剂已发展到第三代,但仍面临许多问题,如:生物利用度低,体内半衰期短,临床疗效不理想等^[11]。

PDE₄抑制剂的抗炎作用机制主要涉及:①抑制多种炎症介质/细胞因子的释放,抑制Th₂细胞白细胞介素-4、白细胞介素-5基因的表达。②抑制白细胞的激活(呼吸爆发)抑制白细胞游走。③抑制细胞粘附因子的表达或上调。④诱导产生具有抑制活性的细胞因子,如白细胞介素-6。⑤诱导细胞凋亡。⑥刺激内源性激素和儿茶酚胺类物质的释放。

另外,长期使用吗啡、可待因等鸦片类药物止痛会使患者产生药物依赖性,疗效也大打折扣。瑞士日内瓦大学基础神经科学系的克里斯蒂·吕塞教授领导的研究小组发现,一种调控G蛋白偶联受体脱敏感化的蛋白质β-arrestin₂蛋白分子和PDE₄的相互作用会减弱鸦片类镇痛药的药效,并使得患者产生药物依赖性。因此,阻断这两者间的相互作用可以改善鸦片类镇痛药的药效并减少患者对药物的依赖性。今后制药企业可以研制PDE₄的抑制剂,用来阻断上述两者间的相互作用,从而提高镇痛药的疗效。

总之,经研究证实,PDE₄抑制剂具有明显的抗炎、抗过敏、及支气管扩张^[5]作用。可用于治疗过敏性鼻炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病等^[12]。甚至有人认为PDE₄抑制剂的抗炎作用仅次于肾上腺皮质激素。今后必将更好地用于包括哮喘^[13]等的治疗。

2.3 PDE₅分布、特点及其抑制剂的药理及临床应用 PDE₅主要分布于海绵体组织及血小板中,以cGMP为特异性底物,目前已用于临床的PDE₅抑制剂有3种,即西地那非、伐地那非和他达拉非^[14]。它们的作用机制均相同,自从1998年3月,美国FDA批准PDE₅抑制剂西地那非(Sildenafil)^[15]口服

制剂应用于阳痿治疗以来,取得了较好的临床效果,成为近年来研究的热点,迄今为止,临床上缺乏明确证据以显示新药的疗效和安全性优于西地那非,所以西地那非仍然是应用最广泛的PDE₅抑制剂类药物^[16]。

关于阴茎勃起的机制很复杂,目前尚无统一认识。现在多数研究者已将注意力从血流动力学转向神经介质。已证实有三种神经机制共同参与海绵体平滑肌和螺旋动脉张力调控。即肾上腺素能、胆碱能、非肾上腺素能非胆碱能(NANC)。现在认为NANC机制是海绵体血管、平滑肌舒张的主要机制,而NO为NANC的神经介质。在整个勃起生理过程中,阴茎血管及海绵体平滑肌舒张是关键因素。

在盆腔神经NANC神经系统刺激下,NO合酶作用于L-精氨酸的胍基氮末端产生NO。由于其亲脂性,可通过细胞膜在邻近细胞间迅速扩散,并作用于细胞中的鸟苷酸环化酶(GC)与其亚铁血红素分子中的铁离子结合,形成NO-GC复合物。这种复合物与该酶的卟啉部位相结合,导致构型的改变而激活GC,使细胞中产生大量cGMP。cGMP作为细胞内第二信使,可产生一系列生理反应,使海绵体平滑肌及血管舒张。cGMP传递信息的同时被PDE₅水解转化为5-GMP而失活。Sildenafil选择性抑制PDE₅对cGMP水解,从而使cGMP积聚性浓度提高,大大增强了其血管舒张效果。

在动物离体器官试验中,用新西兰大白兔取其海绵体组织,用不同浓度的sildenafil在NO供体硝普钠存在下,孵育不同时间,检测cGMP浓度,结果cGMP浓度呈时间依赖性增加,且对sildenafil呈剂量依赖性。当硝普钠达最大浓度时,可使cGMP浓度增加28倍^[8]。

阴茎组织中的NO有血管内皮细胞系和NANC神经纤维^[17]两种来源。在离体器官水浴试验中,将兔海绵体条用苯丙肾上腺素(PE)收缩以后,用类似神经冲动的电刺激方法,在1~16H₂进行舒张试验,结果单纯用Sildenafil对PE的收缩基本无作用,而用Sildenafil合并电刺激,可大大提高其舒张百分率。说明Sildenafil通过类似神经冲动的电刺激而使海绵体组织NO释放,进而通过NO/cGMP通路发挥其舒张作用。同样用乙酰甲基胆碱(MCH)对PE收缩后的海绵体进行舒张,结果Sildenafil可大大提高MCH的舒张幅度。说明Sildenafil通过内皮依赖性海绵体组织NO释放,继之利用NO/cGMP通路达到舒张效果^[18]。

原发性肺动脉高压治疗困难,过去所用药物因疗效不确切、给药途径复杂、价格昂贵等因素,无法推广。近来Sildenafil被发现尚可用于治疗原发性肺动脉高压。

3 总结

PDE同工酶分布在不同组织中,具有不同的生理功能。同时,不只每个PDE家族有特异性底物和调节特点,而且每个家族各成员间也有组织、细胞、亚细胞特异性表达的不同,参与不同的信号传导通路。选择性PDEs抑制剂可特异性作用于不同的同工酶而发挥不同的作用。所以PDEs成为药物开发很有吸引力的作用靶点。在心血管、生殖、抗炎、免疫等诸多领域均涉及到PDE同工酶家族。而且随着分子生物学、生物化学、药理学的发展, PDE同工酶被细分为若干个亚家族及次亚家族,所以药物可高特异性作用于某靶点,从而大大减少毒副作用。对于选择性PDE₅抑制剂的研究,目前大多尚处于基础试验阶段,临床试验刚刚起步,而且,新的家族

脂肪肝的药物治疗

咸 红

(辽宁省大连市第五人民医院药剂科, 辽宁 大连 116021)

关键词: 脂肪肝; 中医治疗

肝脏是脂肪代谢的重要场所。脂肪肝 (Fatty Liver, FL) 是肝脏脂蛋白代谢紊乱, 甘油三酯 (Triglyceride, TG) 的合成速度大于将其泌入血液的速度, TG 大量堆积于肝脏而致的一种病理改变。正常人每 100 g 肝湿重约含 4~5 g 脂类, 其中磷脂占 50% 以上, 甘油三酯占 20%, 胆固醇约 7%, 余为胆固醇酯。当肝细胞内脂质蓄积超过肝湿重的 5%, 或组织学上每单位面积见 1/3 以上肝细胞脂变时, 称为脂肪肝^[1]。

近年来随着人们生活水平的提高、饮食结构的改变、检测手段的进步以及保健意识的增强, 脂肪肝的检出率呈逐年增高的趋势。在某些地区, 脂肪肝已经成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。据欧美学者统计, 脂肪肝发病率占平均人口的 10%, 在肥胖和糖尿病患者中占 50%, 酗酒者中约占 57.5%。在我国, 脂肪肝的发病率在 5.2%~11.4% 之间, 其中男性高于女性, 所处地区经济越发达, 发病率也越高, 并且发病年龄有越来越小的趋势。虽然脂肪肝常被认为是良性疾病, 但值得注意的是, 重度肥胖性脂肪肝中, 约 25% 的患者并存肝纤维化, 1.5%~8.0% 患者将会发生肝硬化^[2]。大量资料表明, 无论成因如何, 均有部分脂肪肝患者可发展为肝纤维化, 肝纤维化进一步发展, 致肝小叶结构改建, 假小叶及结节形成, 称为肝硬化。肝硬化可以继发并发多种严重疾病。肝硬化不可逆转^[3]。可以认为, 脂肪肝是肝纤维化的前期病

变^[4]。因此, 脂肪肝的防治对阻止慢性肝病进展和改善预后是十分重要的。

1 现代研究

1.1 病因病机的研究 至今尚未明确, 下列因素可能起一定作用^[5-9]。(1)脂肪代谢异常: ①进入肝内的脂肪酸 (FFA) 过多, TG 的合成超过将其转运出肝脏的能力; ②肝内脂肪酸 β -氧化障碍, 肝内脂肪酸利用减少, TG 合成增多; ③极低密度脂蛋白 (VLDL) 合成分泌减少, 肝脏合成的内源性 TG 不能运出肝脏; ④肝脏合成 FFA 能力增加及脂蛋白代谢酶的活性下降。(2)激素的影响。(3)环境因素。(4)遗传因素。(5)氧应激及脂质过氧化损伤。(6)免疫反应。(7)肝筛改变。(8)游离脂肪酸的作用。(9)缺氧和肝微循环障碍。主要将病因和发病机制集中在脂肪代谢异常上。

1.2 药物治疗 临床用于脂肪肝治疗的药物主要有调血脂药和护肝去脂药两大类。常用的调血脂药有的在降低血脂时肝脂未见减少, 甚至有的药物在降低血脂的同时, 肝脂反而增加, 因此对于血脂正常的脂肪肝患者来说, 原则上不用降脂药。护肝去脂药中较早应用的是胆碱, 其为卵磷脂的组成成分, 可促进磷脂合成、加速肝内脂肪转运而去除肝脂。具有护肝去脂作用的药物还有水飞蓟素、肉毒碱乳清酸盐、熊去氧胆酸、甜菜碱、牛黄酸、还原型谷胱甘肽等, 它们通过抗氧化、改善肝脏微循环、促进 VLDL 合成、促进线粒体代谢活性、抗肝细胞坏死等环节发挥作用, 但这些药物治疗作用的报道有的

成员不断被发现, 家族成员之间的差异也逐步达到能够精细的定位, 这预示着药学工作者在此领域将拥有一个艰辛而又前景无限的未来。

参考文献:

- [1] Rachael B, George S, Baillie. Differential expression of PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms in inflammatory cells of smokers with COPD, smokers without COPD and non smokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287(2): 332-43.
- [2] 徐金富, 李惠萍, 何国钧. 磷酸二酯酶 III 抑制剂在肺心病急性加重期的应用 [J]. *中国临床医学*, 2003; 6(3): 399-400.
- [3] 李 伶, 杨刚毅. 磷酸二酯酶抑制剂米力农对大鼠胰岛素分泌的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2003; 38: 675-7.
- [4] 杨刚毅, 李 伶. 磷酸二酯酶抑制剂诱导的大鼠胰岛素抵抗对糖脂代谢的影响 [J]. *中国病理生理杂志 Chinese Journal of Pathophysiology* 2003; 19(7): 875-88.
- [5] 刘国树. 非洋地黄类正性肌力药物的临床应用现状 [J]. *中华心血管病杂志*, 2002; 8: 510-2.
- [6] 黄震华. 新型抗心力衰竭药物钙离子敏感药 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2002; 21(11): 683-5.
- [7] 胡静芳, 苏 青, 邢惠莉. 西洛他唑对糖尿病患者周围神经传导速度及其肢体疼痛、麻木症状的影响 [J]. *中国临床康复*, 2004; 8(18): 3523-5.

- [8] 王晓英, 吴俊芳, 张均田. 选择性磷酸二酯酶抑制剂研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2000; 16(2): 121-4.
- [9] 王阳顺, 汪得喜, 梁 仁. 选择性磷酸二酯酶同工酶抑制剂与支气管哮喘的治疗 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2002; 21(5): 303-7.
- [10] 季 华, 谢强敏, 陈季强. 吡拉米特与西拉米特的支气管扩张和抗变态反应作用比较 [J]. *浙江大学学报 (医学版)* 2003; 32(4): 274-8.
- [11] 韩轶群, 余建华. 磷酸二酯酶抑制剂治疗慢性阻塞性肺疾病 [J]. *实用医药杂志*, 2003; 12: 947-9.
- [12] 王 慧, 袁益明. 选择性磷酸二酯酶抑制剂在气道炎症性疾病中的作用 [J]. *国外医学呼吸系统分册*, 2004; 24(6): 404-9.
- [13] 温晓娜, 孟舒献. 哮喘的药物治疗进展 [J]. *中国药房*, 2004; 15(5): 310-2.
- [14] 卢永宁, 陈 斌. PDE5 抑制剂治疗研究进展 [J]. *中华男科学杂志*, 2005; 11(7): 552-5.
- [15] 汪志华, 陈万春, 金惠根. 西地那非的新适应证. 原发性肺动脉高压 [J]. *国外医学: 心血管疾病分册*, 2003; 30(4): 235-6.
- [16] 沈周俊, 余燕岚. 5 型磷酸二酯酶抑制剂治疗勃起功能障碍的疗效和安全性 [J]. *中华男科学杂志*, 2005; 8: 631-4.
- [17] 何鹏彬, 张培福. 西地那非研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2002; 11(12): 914-7.

(收稿日期: 2006-02-22)