

可溶性鸟苷酸环化酶激动剂的心血管保护作用研究进展

王喜梅 吴永健

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院, 北京 100037)

【摘要】近年来,随着一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环鸟苷酸信号通路相关机制研究的不断深入,可溶性鸟苷酸环化酶激动剂在心血管系统的临床应用得到广泛开展。可溶性鸟苷酸环化酶激动剂通过活化下游的环鸟苷酸在抗心肌缺血和抗心力衰竭,改善左心室重塑,降低肺动脉压力,抑制炎症和纤维化,改善心肌代谢等方面发挥重大作用。现就可溶性鸟苷酸环化酶激动剂在心血管系统中的研究进展做一综述。

【关键词】可溶性鸟苷酸环化酶;可溶性鸟苷酸环化酶激动剂;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.005

Cardiovascular Protective Effect of Soluble Guanylate Cyclase Agonists

WANG Ximei, WU Yongjian

(Fuwai Hospital, National Center of Cardiovascular Diseases, CAMS & PUMC, Beijing 100037, China)

【Abstract】 With the deepening of studies on mechanisms of nitric oxide-soluble guanylate cyclase (sGC)-cGMP signaling pathway, the clinical application of sGC agonists in cardiovascular system has been widely developed in recent years. sGC agonists play an important role in anti myocardial ischemia, anti heart failure, improving left ventricular remodeling, reducing pulmonary artery pressure, inhibiting inflammation and fibrosis, and improving myocardial metabolism by activating the downstream cGMP. This article reviews the research progress of sGC agonists in cardiovascular system.

【Key words】 Soluble guanylate cyclase; Soluble guanylate cyclase agonists; Cardiovascular diseases

一氧化氮(NO)通路受损与多种心血管疾病(如心力衰竭、高血压和肺动脉高压等)密切相关。然而,由于NO供体药物或吸入NO在临床治疗中的局限性,再加上近年来NO-可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)-环鸟苷酸(cGMP)信号通路相关机制研究的不断深入,sGC激动剂在心血管系统的临床应用得到广泛开展。sGC是NO-sGC-cGMP通路中关键的信号转导酶,其激动后催化三磷酸鸟苷生成cGMP。cGMP通过调节下游的蛋白激酶G、cGMP依赖的磷酸二酯酶及cGMP门控离子通道,从而参与心血管、神经及免疫系统等多种生理和病理调节。大量研究显示,cGMP活性减低可引起内皮功能障碍、血管收缩、血管僵硬和不良重构,以及肾和冠状动脉血流减少等。而sGC激动剂通过活化下游的cGMP在抗心肌缺血,改善左心室重塑,改善心力衰竭,抑制炎症和纤维化,改善代谢等方面发挥重大作用。

sGC激动剂发挥心血管保护作用不依赖于NO浓

度,直接激活cGMP这一重要细胞内的第二信使。根据开启sGC的活性是否需血红素辅基,sGC激动剂主要分为sGC刺激剂和sGC激活剂两大类。sGC刺激剂可不依赖于NO,但需依赖含有铁的血红素辅基直接激活sGC-cGMP信号通路;也可提高sGC对内源性NO的敏感性,进而与NO产生协同作用。sGC激活剂则可通过结合到sGC的特定位置使sGC的空间构象发生转变而开启sGC的活性,进一步激活下游的cGMP信号通路,达到治疗疾病的目的。近年来开发了多种血红素依赖的sGC刺激剂(如BAY 41-2272、vericiguat、riociguat和praliciguat等)和非血红素依赖的sGC激活剂(如cinaciguat和TY-55002等)。

1 sGC激动剂与心血管疾病相关重大研究试验的发展历程

Stasch等^[1]于2001年在*Nature*杂志上报道了第一个口服sGC刺激剂BAY 41-2272的开发,该刺激因子可不依赖于NO的浓度,通过与sGC亚基上的调控

位点相结合,进而发挥一系列生物学作用。研究结果显示 BAY 41-2272 在 NO 缺乏诱导的高血压大鼠模型中具有血小板活性,可降低血压,提高高血压动物存活率,因此可能为治疗心血管疾病提供一种新方法。此后的研究又进一步证实,BAY 41-2272 不仅可介导心力衰竭动物模型全身和肾动脉血管扩张,降低血压,增加心输出量,而且在不激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统的前提下保持其肾小球滤过率,增加肾脏灌注^[2]。后期随着研究的广泛开展,有关 sGC 激动剂的心血管疾病相关重大研究结果相继问世。2009 年一项临床研究显示,sGC 激活剂 cinaciguat 可降低急性失代偿性心力衰竭患者的心脏前后负荷,增加心输出量^[3]。然而随后的 COMPOSE II b 研究显示短期静脉内 cinaciguat 注射可明显降低急性心力衰竭患者的血压,但并不能改善患者的心脏指数和呼吸困难症状。鉴于该药对患者呼吸困难和心脏指数无明显影响,且即使低剂量也有降压作用,因此静脉注射 cinaciguat 对急性心力衰竭患者的益处有待商榷^[4]。2013 年一项安慰剂对照临床研究结果显示,静脉注射 cinaciguat 可显著降低急性心力衰竭患者的心脏负荷,但因高剂量静脉注射 cinaciguat 引起严重低血压事件,该试验被提前终止^[5]。DILATE-1 研究发现,riociguat 可明显降低舒张性心力衰竭(射血分数 $>50\%$)合并肺动脉高压患者的收缩压和右心室舒张末期面积^[6]。vericiguat 是一款口服的 sGC 刺激剂,目前正开发用于射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)和射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)患者的治疗。SOCRATES-REDUCED 和 SOCRATES-PRESERVED 两大试验分别研究 vericiguat 对 HFrEF 和 HFpEF 患者的影响,结果发现 vericiguat 可明显提高该类患者的生活质量,但未改善患者 12 周时 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平和左心房容积大小。其结果阴性可能与随访时间短有关,建议临床随访更长的时间来明确两组的心血管事件终点是否有差别^[7-8]。VICTORIA 是第一个针对心力衰竭恶化患者对 vericiguat 进行评估的临床研究。结果显示,当和其他可用的抗心力衰竭药物联合使用时,与安慰剂相比,vericiguat 显著降低了慢性心力衰竭患者(射血分数 $<45\%$)恶化事件后心力衰竭住院或心血管死亡复合终点的风险^[9]。VITALITY-HFpEF 研究主要是评估 vericiguat 对 HFpEF 患者日常活动中身体机能的安全性和有效性。结果显示,与安慰剂相比,vericiguat 15 mg/d 或 10 mg/d 治疗 24 周均未改善心力衰竭患者的身体机能限制评分^[10]。目前正在进行的临床试验 DYNAMIC 和 CAPACITY HFpEF 研究分别是评估 riociguat 和 praliciguat 对 HFpEF 患者的影响,期待后

续相关研究结果的发布^[11-12]。

2 sGC 激动剂的心血管保护作用

2.1 改善缺血再灌注损伤

由于 NO 生物利用度的降低和 sGC 的 NO 不敏感形式的增加,NO-sGC-cGMP 信号途径的保护作用在一些心血管疾病中被中断。而 cinaciguat 可优先激活这些不敏感和氧化的 sGC 形式,增强 NO-cGMP 通路在心肌缺血再灌注后的相关保护作用。基础研究结果显示 cinaciguat 预处理可减少心肌细胞的坏死和凋亡,减少心肌梗死面积,对心肌缺血再灌注损伤起到重要保护作用^[13]。另外的研究在心肌缺血再灌注开始时给予 riociguat,发现小鼠的心肌梗死面积更小,并能更好地长期保存左心室收缩功能,这些结果提示,再灌注治疗时 sGC 激动剂可能是一种预防心肌梗死后心力衰竭有效的治疗策略^[14]。cinaciguat 预处理可改善低温体外循环心脏停跳术后的心肌和内皮功能,减轻缺血再灌注损伤^[15]。此外,研究发现经 cinaciguat 预处理的供体心脏,在进行心脏移植后心脏的左心室功能得到明显改善^[16]。研究显示刺激 NO-GC-cGMP 通路的药物依赖于心肌细胞的大电导钙离子激活钾(BK)通道,发挥缺血再灌注的相关心脏保护作用,心肌细胞缺少 BK 通道使心脏更易发生缺血再灌注损伤,增加 BK 活性有利于缺血再灌注心肌的存活。因此心肌线粒体 BK 通道作为减少心肌梗死后急性心脏损伤和长期不良事件的有效靶点^[17]。

2.2 抗心力衰竭和改善心脏重构

NO-GC-cGMP 通路作为一种对正常心脏和血管功能至关重要的途径,目前 sGC 成为治疗心力衰竭的关键药物靶点,在抗心力衰竭治疗中发挥重要作用。一项研究 riociguat 对左心功能障碍导致的肺动脉高压患者的双盲、随机和安慰剂对照的临床试验结果显示,患者使用该药 16 周,肺动脉压力未见明显降低,但该药耐受性较好,并且可降低肺及全身血管阻力,改善心脏指数^[18]。而 DILATE-1 研究主要是评估 riociguat 对舒张性心力衰竭(射血分数 $>50\%$)合并肺动脉高压患者的急性血流动力学影响,与安慰剂组相比,riociguat 并未对平均肺动脉压力有明显影响,但可明显降低患者的收缩压和右心室舒张末期面积^[6]。一项荟萃分析结果显示 riociguat 可明显降低心力衰竭患者的 NT-proBNP,而 vericiguat 未对 NT-proBNP 产生上述影响。其一方面原因可能是由于不同研究入选心力衰竭患者基线差异所致,另一方面这两种 sGC 激动剂潜在的抗心力衰竭机制不同,仍需更多的研究证实^[19]。

大量的基础研究也相继证实 sGC 激动剂具有抑制心肌纤维化,改善心肌肥厚和心室重塑等心脏保护

作用。研究发现在过度压力负荷诱导的心肌肥厚大鼠模型中, cinaciguat 在不影响血压情况下, 可有效改善病理性心肌肥厚的程度^[20]。此外, cinaciguat 与其他激动剂减轻心脏负荷和改善心脏重构机制不同, cinaciguat 主要是通过增加蛋白激酶 G (PKG) 的活性, 选择性抑制心肌纤维化、氧化应激和心肌细胞的凋亡, 进而改善左心室重塑^[21]。另外, cinaciguat 可通过阻止糖尿病大鼠模型心脏结构和分子的改变, 进而改善心脏功能, 因此, 药物活化 sGC 可能成为一种治疗糖尿病心肌病的新方法^[22]。由于 sGC 激动剂可使心力衰竭患者的血压明显降低, 导致该类药物在患者的临床应用上受到一定程度的限制。而 TY-55002 作为一种新的短效 sGC 激活剂, 它通过短效舒张血管而大大降低了急性心力衰竭动物模型的低血压风险^[23]。因此, 在急性心力衰竭的药物治疗中, TY-55002 有望成为具有重大应用潜力的创新药物。

2.3 改善心肌代谢效率

基础研究显示给予 riociguat 处理后, 实验动物的冠状动脉阻力和全身血管阻力均有显著下降, riociguat 可明显提高健康幼猪的心脏代谢效率^[24]。此外 riociguat 可轻微改善心肌淀粉样变性患者的 6 分钟步行试验距离、心功能分级和心输出量等指标, 可能与其改善心肌代谢效率有关。由于该研究为单中心小规模临床试验, 其具体机制仍需进一步的相关研究来揭示^[25]。

2.4 降低肺动脉压力和抑制肺血管重塑

大量的研究证实 sGC 激动剂可降低肺动脉压力和阻力, 抑制肺血管重塑, 提高肺动脉高压患者的运动耐量^[26-28]。其中最有代表性的为 riociguat, 是第一个成功从试验转向临床应用的 sGC 激动剂。2013 年 riociguat 被 FDA 批准用于动脉性肺动脉高压和慢性血栓栓塞性肺动脉高压且世界卫生组织心功能分级为 II ~ III 级的患者, 取得良好的临床治疗效果。

2.5 减轻炎症

炎症和氧化应激在心血管疾病的发生和发展过程中起重要作用。高敏 C 反应蛋白作为系统性炎症的标志物, 与心肌梗死和心力衰竭等疾病的严重程度和预后密切相关。而心力衰竭患者尿酸常升高, 且尿酸水平和心力衰竭严重程度和预后相关。SOCRATES-REDUCED 第二阶段研究显示, vericiguat 治疗 12 周可明显降低 HFrEF 患者体内高敏 C 反应蛋白和尿酸水平, 但未发现治疗组和安慰剂组的临床事件有明显差异^[29]。这一结果提示可能需更长的时间来随访不同治疗组高敏 C 反应蛋白和尿酸的降低是否与临床预后相关。另外, 基础研究结果显示在白介素-1 β 诱导

的白细胞聚集和黏附的小鼠模型中, BAY 41-2272 通过抑制 P 选择素的表达和白细胞募集发挥抗炎作用^[30]。praliciguat 可抑制心肾衰竭动物模型体内的炎症和纤维化, 改善心肾损伤^[31]。最新的研究发现 sGC 激活剂 cinaciguat 除了减少炎症和氧化应激, 改善心肌细胞功能, 还可调节 sGC-cGMP-PKG 信号通路, 使肥厚相关激酶钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶 II、蛋白激酶 C 和细胞外信号调节激酶 2 活性正常化, 这表明 cinaciguat 不仅改善心力衰竭, 也是心肌肥厚患者的潜在治疗选择^[32]。

2.6 降低血压与改善血糖和血脂水平

研究显示舒尼替尼诱发的单纯高血压模型在具有完整的内皮依赖的肾血管阻力调节前提下, 其肾皮质 sGC 下调。这提示高血压模型中 sGC 下调发生在肾血管外, 增加肾内钠潴留。而使用 sGC 激动剂 cinaciguat 后可明显降低其血压^[33]。尽管 cGMP 信号通路在心血管疾病的发生和发展与治疗过程中发挥重要的作用, 但迄今为止, 其具体机制仅有部分得到证实。最新的研究显示, sGC 激动剂不仅具有松弛血管平滑肌的作用, 还可提高胰岛素敏感性, 改善血糖和血脂水平^[34]。

3 小结与展望

sGC 作为一个重要的信号转导酶, 为心血管疾病药物的研发提供了新的靶目标。随着人们对 sGC 激动剂心血管保护研究的深入, 该类药物展现出广阔的临床应用前景。sGC 激动剂在治疗心力衰竭和肺动脉高压等心血管疾病中具有良好的效果, 也是未来心脏缺血再灌注损伤、心肌肥厚和心肌代谢异常等疾病临床治疗的潜在选择。然而, 仍存在一系列临床实际应用问题需解决, 如心力衰竭患者联合使用 sGC 激动剂和其他抗心力衰竭药物时, 如何减少或避免体位性低血压和晕厥等不良反应的发生, 启动 sGC 激动剂的时机及使用疗程, 不同的 sGC 刺激剂和激活剂在不同的心血管疾病中的具体保护作用机制等需进一步研究证实。此外, 具有组织靶向性的 sGC 激动剂的研发, 将进一步扩大该类药物的临床应用潜力, 从而使更多的心血管疾病患者受益。

参考文献

- [1] Stasch JP, Becker EM, Alonso-Alija C, et al. NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase[J]. *Nature*, 2001, 410(6825): 212-215.
- [2] Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Cataliotti A, et al. Cardiorenal and humoral properties of a novel direct soluble guanylate cyclase stimulator BAY 41-2272 in experimental congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 686-689.
- [3] Lapp H, Mitrovic V, Franz N, et al. Cinaciguat (BAY 58-2667) improves cardiopulmonary hemodynamics in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2781-2788.

- [4] Gheorghiade M, Greene SJ, Filippatos G, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator; results from the randomized, controlled, phase II b COMPOSE programme in acute heart failure syndromes [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(9): 1056-1066.
- [5] Erdmann E, Semigran MJ, Nieminen MS, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decompensated heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(1): 57-67.
- [6] Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study [J]. *Chest*, 2014, 146(5): 1274-1285.
- [7] Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(21): 2251-2262.
- [8] Pieske B, Maggioni AP, Lam C, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15): 1119-1127.
- [9] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1883-1893.
- [10] Armstrong PW, Lam C, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(15): 1512-1521.
- [11] Mascherbauer J, Grunig E, Halank M, et al. Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(23-24): 882-889.
- [12] Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Rationale and design for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of the soluble guanylate cyclase stimulator praliciguat over 12 weeks in patients with heart failure with preserved ejection fraction (CAPACITY HFpEF) [J]. *Am Heart J*, 2020, 222: 183-190.
- [13] Salloum FN, Das A, Samidurai A, et al. Cinaciguat, a novel activator of soluble guanylate cyclase, protects against ischemia/reperfusion injury: role of hydrogen sulfide [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(6): H1347-H1354.
- [14] Methner C, Buonincontri G, Hu CH, et al. Riociguat reduces infarct size and post-infarct heart failure in mouse hearts: insights from MRI/PET imaging [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83910.
- [15] Radovits T, Korkmaz S, Miesel-Groschel C, et al. Pre-conditioning with the soluble guanylate cyclase activator Cinaciguat reduces ischaemia-reperfusion injury after cardiopulmonary bypass [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(2): 248-255.
- [16] Loganathan S, Korkmaz-Icoz S, Radovits T, et al. Effects of soluble guanylate cyclase activation on heart transplantation in a rat model [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(10): 1346-1353.
- [17] Frankenreiter S, Bednarczyk P, Kniess A, et al. cGMP-elevating compounds and ischemic conditioning provide cardioprotection against ischemia and reperfusion injury via cardiomyocyte-specific BK channels [J]. *Circulation*, 2017, 136(24): 2337-2355.
- [18] Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase II b double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study [J]. *Circulation*, 2013, 128(5): 502-511.
- [19] Zheng X, Zheng W, Xiong B, et al. The efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(41): e12709.
- [20] Nemeth BT, Matyas C, Olah A, et al. Cinaciguat prevents the development of pathologic hypertrophy in a rat model of left ventricular pressure overload [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37166.
- [21] Ruppert M, Korkmaz-Icoz S, Li S, et al. Comparison of the reverse-remodeling effect of pharmacological soluble guanylate cyclase activation with pressure unloading in pathological myocardial left ventricular hypertrophy [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1869.
- [22] Matyas C, Nemeth BT, Olah A, et al. The soluble guanylate cyclase activator cinaciguat prevents cardiac dysfunction in a rat model of type-1 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 145.
- [23] Sawabe T, Chiba T, Kobayashi A, et al. A novel soluble guanylate cyclase activator with reduced risk of hypotension by short-acting vasodilation [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(2): e463.
- [24] Naesheim T, How OJ, Myrnes T. The effect of Riociguat on cardiovascular function and efficiency in healthy, juvenile pigs [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(17): e14562.
- [25] Duca F, Aschauer S, Zotter-Tufaro C, et al. EXPRESS: Riociguat for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis—Data from a named patient use program in Austria [J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(4): 2045894019849394.
- [26] Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 319-329.
- [27] Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(5): 502-519.
- [28] Lian TY, Jiang X, Jing ZC. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1195-1207.
- [29] Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1675-1683.
- [30] Ahluwalia A, Foster P, Scotland RS, et al. Antiinflammatory activity of soluble guanylate cyclase: cGMP-dependent down-regulation of P-selectin expression and leukocyte recruitment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(5): 1386-1391.
- [31] Shea CM, Price GM, Liu G, et al. Soluble guanylate cyclase stimulator praliciguat attenuates inflammation, fibrosis, and end-organ damage in the Dahl model of cardiorenal failure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(1): F148-F159.
- [32] Kolijn D, Kovacs A, Herwig M, et al. Enhanced cardiomyocyte function in hypertensive rats with diastolic dysfunction and human heart failure patients after acute treatment with soluble guanylyl cyclase (sGC) activator [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 345.
- [33] Witte J, Muhlbauer M, Braun D, et al. Renal soluble guanylate cyclase is downregulated in sunitinib-induced hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(18): e9557.
- [34] Friebe A, Sandner P, Schmidt A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule — Recent developments in cGMP research and development [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2020, 393(2): 287-302.

收稿日期: 2020-11-18