

磷酸二酯酶 1 抑制剂 ITI-214 在心血管疾病中的研究现状及治疗潜力

陈春宇¹ 黄鸿² 湛晶晶³ 陈镭¹

(1. 贵州医科大学附属医院急诊科, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院综合病房, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学附属医院心内科, 贵州 贵阳 550004)

【摘要】 磷酸二酯酶 1 作为一种多种潜在疾病的独特治疗靶点,通过对环磷酸腺苷及环磷酸鸟苷信号通路的基本调节在心血管疾病的发生和发展中扮演着重要角色。ITI-214 是一种高选择性的磷酸二酯酶 1 抑制剂,在哺乳动物研究中显示,对心力衰竭、心律失常及衰老相关心血管疾病有较好的调节作用,也表现出有改善血管功能、减轻炎症反应及调节离子电流等作用。这些证据表明,ITI-214 在心血管疾病治疗方面有很大的潜力。现就 ITI-214 在心血管疾病中的研究现状及其治疗潜力做简要的介绍。

【关键词】 磷酸二酯酶 1 抑制剂; ITI-214; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.014

Research Status and Therapeutic Potential of Phosphodiesterase 1 Inhibitor ITI-214 in Cardiovascular Diseases

CHEN Chunyu¹, HUANG Hong², CHEN Jingjing³, CHEN Lei¹

(1. Department of Emergency, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of General Ward, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

【Abstract】 Phosphodiesterase 1, as a unique therapeutic target with multiple potential diseases, plays an important role in the occurrence and development of cardiovascular diseases through the basic regulation of cyclic adenosine monophosphate and cyclic guanosine monophosphate signaling pathways. ITI-214 is a highly selective phosphodiesterase 1 inhibitor. In mammalian studies, it has shown a good regulatory effect on heart failure, arrhythmia and aging-related cardiovascular diseases. It also shows the effects of improving vascular function, relieving inflammatory reaction and regulating ion current. These evidences indicate that ITI-214 has great potential in the treatment of cardiovascular diseases. This paper briefly introduces the research status and therapeutic potential of ITI-214 in cardiovascular diseases.

【Key words】 Phosphodiesterase 1 inhibitor; ITI-214; Cardiovascular diseases

心血管疾病是全球导致死亡和残疾的主要原因,也是世界疾病负担的主要因素^[1],尽管目前在心血管疾病的诊断及治疗措施上取得了非常好的进展,但其患病率仍在上升^[2]。心力衰竭(心衰)是各类心血管疾病的终末阶段,因其导致患者的病死率高以及预后差,严重影响了患者的生活质量及生命安全^[3]。2021 版欧洲心脏病学会心衰指南^[4]建议在原来“金三角”治疗方案中加入钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂为新四联疗法作为心衰的基础治疗,但在整体治疗上仍有不足。目前建议使用的磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)3 抑制剂、 β 肾上腺素受体(β -adrenergic receptor, β -AR)激动药以及洋地黄类正

性肌力药物有致心律失常及加重心脏损害等副作用,从而增加远期死亡率,不易长期使用。因此,当前对心血管疾病特别是心衰,需有额外的治疗选择。

目前尚在研究阶段中的 PDE1 抑制剂 ITI-214 在相关基础研究及临床研究中显示出对心衰、心律失常及衰老相关心血管疾病有良好的调节作用,因其有良好的正性肌力及血管扩张作用而无 β -AR 激动药和 PDE3 抑制剂的心脏毒性,还能调节 Ca^{2+} 稳态并有降低动脉血压及抗炎等作用,在心血管疾病中可能有很大的治疗前景,尤其在心衰治疗中有非常大的潜力,值得进一步研究。现重点介绍 PDE1 抑制剂 ITI-214 目前在心血管疾病中的研究现状及其治疗潜力。

1 PDE1 与心血管疾病

PDE1 是一种在心脏中持续稳定表达的双环核苷酸磷酸二酯酶,它由 Ca^{2+} /钙调蛋白结合域特异性调节^[5],在哺乳动物中提供相当大比例的环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水解活性^[6]。PDE1 包括三个亚型,即 PDE1A、PDE1B 和 PDE1C,其表达存在物种特异性差异,PDE1C 主要在人心脏组织中表达,PDE1A 则主要在啮齿动物心脏中表达^[5,7]。在患有心血管相关疾病的人群及其动物模型中,如小鼠心衰模型、大鼠血管紧张素 II 诱导的高血压、肺动脉高压模型以及患有心衰的人群中,PDE1A 和 PDE1C 表达均增加^[8-12]。而 PDE1B 则主要在脑组织中表达^[13],在正常心脏组织中表达非常低或检测不到^[5],对 PDE1B 研究也相对较少。

有研究^[14]发现 PDE1A 在由血管紧张素 II 和转化生长因子 β 刺激活化的心肌成纤维细胞中被特异性诱导,从而引起纤维化重塑,通过 shRNA 或药物 IC86340 抑制 PDE1A,可减弱各种心脏病相关的不良心脏重构。在研究多囊肾病期间发现 PDE1A 空白小鼠的主动脉压较低,左室射血分数升高^[15],而且发现 PDE1A 可能有助于动脉粥样硬化和再狭窄中的新生内膜形成^[16]。PDE1C 缺乏或抑制可保护 PDE1C 敲除小鼠免受压力超负荷诱导的心脏重构和功能障碍(包括心肌肥厚、凋亡、心肌纤维化和收缩功能丧失)^[11]。此外,PDE1 也与衰老相关心血管疾病联系紧密,衰老的人其血管平滑肌细胞中 PDE1A 和 PDE1C 标志物水平升高,PDE1 抑制剂降低了这些标志物的表达,表明 PDE1 抑制剂能改善与衰老相关的心血管老化^[17]。综上所述表明,PDE1 抑制剂在心血管疾病的治疗中有非常大的潜在价值。

2 ITI-214 概述

ITI-214 是一种高选择性的 PDE1 抑制剂,对其他磷酸二酯酶家族成员以及酶、转运蛋白和离子通道等具有极高的选择性,表现出强效的 PDE1 抑制活性。其分子式为 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_5\text{P}$,最初用于治疗神经退行性疾病和神经精神疾病^[18],随着 ITI-214 在兔和犬中显示有增强心脏肌肉收缩力及血管扩张的作用,相关 ITI-214 与心血管疾病的基础研究及临床研究也逐渐开展起来。

3 ITI-214 在心血管疾病中的基础研究

3.1 心衰

心衰结局在近几十年来有所改善,但许多心衰患者在现有疗法中无法完全康复并逐渐进展,目前仍需新的疗法。ITI-214 在治疗神经系统疾病中显示对心衰有效,随后 Hishimoto 等^[7]研究了 ITI-214 对小鼠、兔

和犬正常及衰竭心脏的影响。结果显示,在每公斤体重 10 mg 的口服剂量下,ITI-214 可使健康犬心脏中泵出的血液量增加 50%。在衰竭心脏中,能使心脏泵出增加 32%。当静脉给药时,该药物具有相似的效应,但应答更迅速。也观察到在健康犬中,给予 ITI-214 后心率增加了 40%,但在患有心衰的犬中,给药前后的心率无显著差异。该团队还继续研究了 ITI-214 对离体兔肌细胞收缩力和对 Ca^{2+} 的影响,在犬中的血流动力学与 β 肾上腺素能的关系以及与 PDE3 抑制剂的比较。发现 ITI-214 不增加 Ca^{2+} 瞬变且不增强 β 肾上腺素能刺激,还降低了全身动脉阻力。提示 ITI-214 药理学特征不同于 β 肾上腺素能激动作用和 PDE3 抑制作用,不增加 Ca^{2+} 瞬变,揭示了 PDE1 和 PDE3 抑制效应之间的差异。该项研究结果表明 ITI-214 对伴或不伴有心衰的哺乳动物有产生正性肌力和舒张动脉血管的作用,还对心脏变时性反应有积极作用,提示 ITI-214 可能为心衰提供了一种新的潜在治疗方法。

临床上可通过刺激 β -AR 或抑制 PDE3 来实现环磷酸腺苷激活刺激兴奋-收缩耦联,增加心脏收缩力,但这两种方法都有导致心律失常和慢性心肌毒性的作用。在对兔和犬心衰模型的研究中,ITI-214 表现出与 β -AR 刺激及 PDE3 抑制剂的不同之处,这种细胞内的效应机制得到进一步研究。Muller 等^[19]使用豚鼠心肌细胞进行检测,发现 ITI-214 通过依赖于蛋白激酶 A 的 $\text{Ca}_v1.2$ 电导增加来增强心肌收缩能力,而不伴有肌丝 Ca^{2+} 敏感性降低。结果显示,与 β -AR 激动药和/或 PDE3 抑制剂相比,ITI-214 用药时使心肌细胞内 Ca^{2+} 增加并使心律失常的发生减少,进一步提示 ITI-214 可能是一种新的治疗心衰的正性肌力药物,无 β -AR 激动药和 PDE3 抑制剂的毒性。

3.2 心律失常

心脏特异性缺乏组蛋白脱乙酰酶(sirtuin 1, Sirt1)会减弱心肌细胞 Ca^{2+} 调节,导致收缩功能障碍和心律失常的发生^[20]。研究使用 ITI-214 治疗 Sirt1 敲除的小鼠,结果表明 ITI-214 可改善细胞内钙调节,从而在 Sirt1 缺乏的心室肌细胞中发挥正性肌力作用并减少心律失常事件^[21]。为研究 ITI-214 对心脏的电生理作用,中国台湾台北荣民总医院陈世安教授等研究了 ITI-214 对兔肺静脉(pulmonary vein, PV)的心肌电活动、PV 心肌离子电流和钙瞬变的影响^[22]。其方法是采用常规微电极或全细胞膜片钳研究 ITI-214 (0.1 ~ 10 μM)对离体兔 PV 组织标本和离体单 PV 心肌细胞 PV 电活动、机械反应和离子电流的影响。结果显示 ITI-214 在 1 μM 和 10 μM 时显著降低 PV 自发搏动率[分别为 $(10 \pm 2)\%$ 和 $(10 \pm 3)\%$]以及 PV 舒张压[分

别为 $(11 \pm 3)\%$ 和 $(17 \pm 3)\%$ 。ITI-214($1 \mu\text{M}$)可显著降低晚期钠电流 $(54 \pm 9)\%$,使 PV 心肌细胞中 L 型钙电流降低 $(39 \pm 5)\%$,也使 PV 心肌细胞钠钙交换体的反向模式减少 $(30 \pm 11)\%$,但不影响峰值钠电流。表明 ITI-214 通过降低晚期钠电流、L 型钙电流及钠钙交换体电流,降低 PV 自发活动,提示可能通过其在心衰中的治疗潜力和对 PV 起源的心律失常发生的抑制作用来降低心房颤动(房颤)风险。

3.3 衰老相关心血管疾病

心血管疾病是衰老相关疾病中发病率及死亡率高的主要疾病,NO-cGMP 减少介导的舒张功能减退在心血管衰老中起着至关重要的作用,导致血管舒张功能减退、血管肥大和硬化,最终导致心血管功能障碍,所以 cGMP 降解酶 PDE1 被确定为血管老化的潜在治疗靶点。有研究^[23]关于 ITI-214 通过饮水给予具有杂交 C57BL6J::FVB 背景的 *Ercc1*^{Δ/Δ} 及 *Ercc1*^{+/-} F1 (WT)小鼠,以了解其对血管老化特征的影响。结果显示 ITI-214 改善了 *Ercc1*^{Δ/Δ} 小鼠主动脉的 NO 反应性,恢复其主动脉内皮依赖性舒张功能。ITI-214 治疗还降低了 *Ercc1*^{Δ/Δ} 小鼠的收缩压和舒张压,*Ercc1*^{Δ/Δ} 小鼠血压治疗前后收缩压为 $(117.85 \pm 19.98) \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.1333 \text{ kPa}$) vs $(93.38 \pm 10.21) \text{ mm Hg}$,舒张压为 $(83.35 \pm 18.40) \text{ mm Hg}$ vs $(64.46 \pm 7.99) \text{ mm Hg}$;而 WT 小鼠血压并未降低,治疗前后收缩压为 $(107.21 \pm 15.37) \text{ mm Hg}$ vs $(108.97 \pm 18.19) \text{ mm Hg}$,舒张压为 $(73.48 \pm 17.83) \text{ mm Hg}$ vs $(73.30 \pm 21.17) \text{ mm Hg}$ 。同时增加了 *Ercc1*^{Δ/Δ} 小鼠颈动脉壁/管腔比的正常化,还改善了其微血管血流量。其次 ITI-214 治疗后可降低 *Ercc1*^{Δ/Δ} 小鼠中升高的炎症细胞因子水平,尤其显著降低了白介素-1 β 、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的水平。该研究表明 ITI-214 的治疗改善了 *Ercc1*^{Δ/Δ} 小鼠主动脉、冠状动脉和微循环的血管舒张功能,降低了收缩压和舒张压,使颈动脉肥大正常化,并且减少了炎症反应。这些发现揭示 ITI-214 将为增加 NO-cGMP 提供强大的工具,并具有对抗与衰老相关心血管疾病的显著治疗潜力。

4 ITI-214 在心衰中的临床研究

首个关于 ITI-214 在人类射血分数降低性心衰的随机对照研究已在心血管领域权威杂志 *Circ Heart Fail* 上发表,Gilotra 等^[24]将射血分数降低性心衰患者随机分组:10 mg、30 mg 和 90 mg ITI-214 单次口服剂量组和安慰剂组,评估 ITI-214 在心衰患者中的药代动力学、血流动力学和耐受性。该研究在约翰霍普金斯大学和杜克大学医学中心进行,研究人群为年龄 18 ~ 80 岁且患有慢性稳定型射血分数降低性心衰的成人

患者,至少在筛选前 14 d,所有患者均接受了心衰指南指导的药物治疗且剂量稳定。研究发现,经 10 mg 和 30 mg 的 ITI-214 治疗后患者平均收缩压降低 3 ~ 8 mm Hg ($P < 0.001$),心率每分钟增加 5 ~ 9 次 ($P \leq 0.001$)。使用 30 mg ITI-214 剂量时能使患者平均左心室功率指数增加 $0.143 \text{ Watts/mL}^2 \cdot 10^4$ ($P = 0.03$),心输出量增加 0.83 L/min ($P = 0.002$)。使用 30 mg 和 90 mg 剂量时全身血管阻力均下降,并有统计学意义,而舒张压变化很小,与安慰剂对比无显著改变。研究中 5 例患者有轻至中度低血压或直立性低血压记录的不良事件,心律失常结局无显著变化,也未发生严重的不良事件。该研究表明 ITI-214 在心衰患者中有降低动脉血管阻力,同时有增强心肌收缩能力、增加心输出量及增加心率的作用,耐受性良好,无急性毒性反应。

5 展望

心血管疾病终末阶段基本上都会发生心衰,目前有许多强心类药物在加强心肌收缩能力的同时会带来危险的副作用,例如心律不齐的产生及死亡率的增加。如米力农和左西孟旦治疗心衰时常伴有房颤,米力农使术后房颤风险增加了 2 ~ 4 倍^[25],同样左西孟旦作为一种钙增敏剂,会使细胞内钙过载从而增加房颤的发生^[26]。而 PDE1 抑制剂 ITI-214 与 PDE3 抑制剂不同,该药不会增强 β -AR 刺激反应,在静息条件下不改变细胞内 Ca^{2+} 瞬变,导致心律失常及心脏毒性远低于 β -AR 激动药及 PDE3 抑制剂。

首个在人类中使用 ITI-214 治疗心衰的研究结果表明,ITI-214 具有扩张血管以及增强心肌收缩能力等作用,虽然无法得出 ITI-214 对心衰影响的结论,但观察到其具有良好耐受性,不增加心律失常的发生,还观察到 ITI-214 在动物实验中有减少心律失常、改善血管功能及抗炎等作用,与其他血管扩张和强心类药物相比可能更有优势。ITI-214 的出现为心血管疾病治疗的未来探索开辟了新思路,ITI-214 在心衰治疗中可能更具潜力。目前国内外尚无有关 ITI-214 治疗高血压、心律失常和冠状动脉粥样硬化性心脏病等相关临床研究,在治疗心衰数据上仍然有限,未来有关 ITI-214 治疗心血管疾病有待进一步探索。

参考文献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25):2982-3021.
- [2] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2021, 143(8):e254-e743.
- [3] Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic

- burden of hospitalizations for heart failure; lessons learned from hospitalized heart failure registries [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12):1123-1133.
- [4] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(48):4901.
- [5] Miller CL, Oikawa M, Cai Y, et al. Role of Ca^{2+} /calmodulin-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterase 1 in mediating cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2009, 105(10):956-964.
- [6] Vandeput F, Wolda SL, Krall J, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE1C1 in human cardiac myocytes [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(45):32749-32757.
- [7] Hashimoto T, Kim GE, Tunin RS, et al. Acute enhancement of cardiac function by phosphodiesterase type 1 inhibition [J]. *Circulation*, 2018, 138(18):1974-1987.
- [8] Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G, et al. Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial hypertension; target for reverse-remodeling therapy [J]. *Circulation*, 2007, 115(17):2331-2339.
- [9] Lugnier C. PDE inhibitors; a new approach to treat metabolic syndrome? [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(6):698-706.
- [10] Zhang H, Pan B, Wu P, et al. PDE1 inhibition facilitates proteasomal degradation of misfolded proteins and protects against cardiac proteinopathy [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(5):eaaw5870.
- [11] Knight WE, Chen S, Zhang Y, et al. PDE1C deficiency antagonizes pathological cardiac remodeling and dysfunction [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(45):E7116-E7125.
- [12] Giachini FR, Lima VV, Carneiro FS, et al. Decreased cGMP level contributes to increased contraction in arteries from hypertensive rats; role of phosphodiesterase 1 [J]. *Hypertension*, 2011, 57(3):655-663.
- [13] Yu J, Wolda SL, Frazier AL, et al. Identification and characterisation of a human calmodulin-stimulated phosphodiesterase PDE1B1 [J]. *Cell Signal*, 1997, 9(7):519-529.
- [14] Miller CL, Cai Y, Oikawa M, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1A: a key regulator of cardiac fibroblast activation and extracellular matrix remodeling in the heart [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(6):1023-1039.
- [15] Wang X, Yamada S, LaRiviere WB, et al. Generation and phenotypic characterization of Pde1a mutant mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181087.
- [16] Nagel DJ, Aizawa T, Jeon KI, et al. Role of nuclear Ca^{2+} /calmodulin-stimulated phosphodiesterase 1A in vascular smooth muscle cell growth and survival [J]. *Circ Res*, 2006, 98(6):777-784.
- [17] Bautista Niño PK, Durik M, Danser AH, et al. Phosphodiesterase 1 regulation is a key mechanism in vascular aging [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(12):1061-1075.
- [18] Snyder GL, Prickaerts J, Wadenberg ML, et al. Preclinical profile of ITI-214, an inhibitor of phosphodiesterase 1, for enhancement of memory performance in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(17):3113-3124.
- [19] Muller GK, Song J, Jani V, et al. PDE1 inhibition modulates $\text{Ca}_v1.2$ channel to stimulate cardiomyocyte contraction [J]. *Circ Res*, 2021, 129(9):872-886.
- [20] Yang HY, Lin FZ, Yang HW, et al. The effect of Sirt1 deficiency on Ca^{2+} and Na^+ regulation in mouse ventricular myocytes [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12):6762-6772.
- [21] Yang HW, Lin CY, Lin FZ, et al. Phosphodiesterase-1 inhibitor modulates Ca^{2+} regulation in sirtuin 1-deficient mouse cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910:174498.
- [22] Yugo D, Chen YC, Lin YK, et al. Effects of phosphodiesterase-1 inhibitor on pulmonary vein electrophysiology and arrhythmogenesis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(9):e13585.
- [23] Golshiri K, Ataei Ataabadi E, Rubio-Beltran E, et al. Selective PDE1 inhibition ameliorates vascular function, reduces inflammatory response, and lowers blood pressure in ageing animals [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 378(2):173-183.
- [24] Gilotra NA, DeVore AD, Povsic TJ, et al. Acute hemodynamic effects and tolerability of phosphodiesterase-1 inhibition with ITI-214 in human systolic heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(9):e0008236.
- [25] Fleming GA, Murray KT, Yu C, et al. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2008, 118(16):1619-1625.
- [26] Lin YK, Chen YC, Chen YA, et al. Levosimendan differentially modulates electrophysiological activities of sinoatrial nodes, pulmonary veins, and the left and right atria [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(8):1150-1158.

收稿日期:2021-11-03