

文章编号: 1001-6325(2024)05-0724-05

短篇综述

磷酸二酯酶 5 在心力衰竭中作用的研究进展

杨洋, 张雅茸, 杨红琴, 王婧, 赵红梅*

中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院 病理生理学系, 北京 100005

摘要: 磷酸二酯酶 5 (PDE5) 是环磷酸鸟苷 (cGMP) 特异性水解酶, 是由一氧化氮 (NO) 激活的可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 靶向 cGMP 产生的。PDE5 催化 cGMP 中磷酸二酯键的水解, 从而将 cGMP 转化为无活性的 5'-GMP 形式, cGMP-PKG 轴功能障碍将引起心脏重塑, 是心力衰竭 (HF) 的主要原因之一。但 PDE5 抑制剂治疗心力衰竭的临床疗效存在争议。本文总结了近年来 PDE5 在心力衰竭中的作用机制和研究进展, 对未来临床应用 PDE5 靶向治疗心力衰竭具有重要的指导意义。

关键词: 心力衰竭; 磷酸二酯酶 5; 磷酸二酯酶抑制剂; 环磷酸鸟苷

中图分类号: R363 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.05.0724

Research progress of phosphodiesterase 5 in heart failure

YANG Yang, ZHANG Yarong, YANG Hongqin, WANG Jing, ZHAO Hongmei*

Department of Pathophysiology, Institute of Basic Medical Sciences CAMS, School of Basic Medicine PUMC, Beijing 100005, China

Abstract: Phosphodiesterase 5 (PDE5), a cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific hydrolase, is targets cGMP produced by soluble guanosine cyclase (sGC) that is activated by nitric oxide (NO). It catalyzes the hydrolysis of the phosphodiester bond in cGMP and converts cGMP to the inactive 5'-GMP form. The cGMP-PKG axis dysfunction is one of the main causes of heart failure (HF) and causes cardiac remodeling. However, the clinical efficacy of PDE5 inhibitors in the treatment of heart failure is controversial. This paper summarizes the mechanism and research progress of PDE5 in heart failure in recent years, which has important significance for the clinical application of PDE5 in heart failure.

Key words: heart failure; phosphodiesterase 5; phosphodiesterase inhibitor; cyclic guanosine monophosphate

心力衰竭 (heart failure, HF) 是各种心血管疾病发展的终末阶段。磷酸二酯酶 (phosphodiesterases, PDEs) 通过水解细胞内第二信使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 与环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), 从而参与多种心血管疾病的发生发展。其中, 磷酸二

酯酶 5 (phosphodiesterase 5, PDE5) 特异性水解 cGMP, 对心肌细胞 cGMP-蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 的活化和调节心脏病理改变具有重要作用。PDE5 在心脏中的表达以及在心肌细胞中的作用一直存在争议, PDE5 抑制剂对射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction,

收稿日期: 2024-02-01 修回日期: 2024-03-19

基金项目: 国家自然科学基金 (82270403); 国家重点研发计划 (2019YFA0801804, 2019YFA081703)

* 通信作者 (corresponding author): hongmeizhao@ibms.pumc.edu.cn

HFrEF)及射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者的临床疗效也均存在异议。本文综述了 PDE5 在心衰中的研究进展,以更好地了解 PDE5 在心衰中的作用机制及治疗前景。

1 心力衰竭和磷酸二酯酶分类简介

心力衰竭是由于心脏的结构和/或功能异常,导致进行性心脏功能丧失,从而引起心室充盈或射血能力受损的一组临床综合征,具有较高水平的发病率、病死率和再住院率,给公共卫生造成了严重负担。根据最新 2022 美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心力衰竭协会心力衰竭管理指南,心衰按左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)分为以下 4 类:射血分数降低的心衰(HFrEF): LVEF \leq 40%;射血分数改善的心衰(heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF):既往 LVEF \leq 40%,后续检查 LVEF $>$ 40%;射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF):LVEF 为 41%~49%,且有证据表明左室充盈压增加;射血分数保留的心衰(HFpEF):LVEF \geq 50%,且有证据表明左室充盈压增加^[1]。尽管在动物模型、体外实验及临床研究中都不断取得了有关心力衰竭的机制研究和治疗方法的进展,但是心衰在临床上仍然具有很高的病死率,提示仍需继续深入研究心力衰竭的机制。

PDEs 是一种金属水解酶,是环核苷酸的主要调节因子,可催化 cAMP 和 cGMP 的 3'-环磷酸二酯键水解,从而降低细胞内 cAMP 和/或 cGMP 的浓度,进而调节它们下游的蛋白激酶活性,影响多种细胞功能和不同疾病的病理生理状态^[2]。PDEs 超家族由 11 个家族成员(PDE1-PDE11)组成,根据水解底物不同,可将 PDEs 分成 3 类:1)特异性水解 cAMP:PDE4、PDE7 和 PDE8;2)特异性水解 cGMP:PDE5、PDE6 和 PDE9;3)能同时水解 cAMP 和 cGMP:PDE1、PDE2、PDE3、PDE10 和 PDE11。

其中 PDE5 目前只有 PDE5A 一种分型,包括三种剪接变体,分别为 PDE5A1、A2 和 A3,它们具有相似的 cGMP 催化活性,没有明显的功能差异。PDE5 几乎存在于所有细胞、组织和器官中,鉴于 PDE5 具有广泛表达和特异性水解 cGMP 的能力,

PDE5 被认为是许多 NO/cGMP/PKG 依赖性生物过程的关键参与者,针对 PDE5 和 cGMP 的干预对于心力衰竭的治疗有着重要意义,其治疗价值还需进一步探究。

2 PDE5 及其抑制剂在心力衰竭中作用的研究进展

PDE5 在心脏组织中的表达和功能一直存在争议,目前通常认为在正常心肌细胞中存在极少量甚至不存在 PDE5,而在心力衰竭患者心脏组织中 PDE5 显著上调^[3]。

2.1 PDE5 抑制剂的应用

PDE5 可将 NO 激活的 sGC 产生的 cGMP 转化为无活性的 5'-GMP 形式,cGMP 的形成和信号转导功能障碍在心血管疾病中起直接的病理作用^[4],cGMP 的缺乏可对心脏、肾脏和血管产生不良影响,从而导致 HFrEF 和 HFpEF 的疾病进展^[5],而 PDE5 抑制剂可通过阻断 cGMP 的分解,延长血管舒张介质作用,从而引起血管平滑肌松弛。目前已有的 PDE5 抑制剂主要包括西地那非(sildenafil)、他达拉非(tadalafil)、伐地那非(vardenafil)、阿伐那非(avanafil)、米罗那非(miroadenafi)、洛地那非(lodenafil)和乌地那非(udenafil)等,其中前 4 种抑制剂现已临床应用于治疗勃起功能障碍、肺动脉高压及下尿路感染。同时,PDE5 抑制剂对心血管疾病、阿尔兹海默病、肿瘤、雷诺氏综合征(Raynaud's syndrome)、COVID-19 等疾病的治疗也具有重要作用并在继续不断探索。

2.2 PDE5 抑制剂及 PDE5 基因鼠在心力衰竭中的研究进展

PDE5 抑制剂在心力衰竭中的治疗作用不断被揭示。西地那非通过阻断 PDE5 对 cGMP 的水解,改善由主动脉弓缩窄手术(transverse aortic constriction, TAC)和血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)灌注所引起的小鼠心肌重构、心功能障碍,减少心肌组织免疫细胞的浸润和炎性反应以及心肌细胞的凋亡^[6];提高起搏诱导性心力衰竭的循环 cGMP 浓度,降低平均动脉压、左心房压和肺动脉压,改善心衰^[7]。他达拉非可缓解容量过载诱导心力衰竭的心肌肥厚和心功能恶化^[8]。目前新型 PDE5 抑制剂 CPD1 对异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚有显著的保

护作用,对模型大鼠心脏的收缩和舒张功能明显提高,并且作用较西地那非治疗组更加明显^[9]。

心力衰竭的主要原因之一是 cGMP-PKG 轴功能障碍^[3]。随着心力衰竭心脏 PDE5 的上调,cGMP 向 5'-GMP 的转化率增加,PKG 降低,而西地那非抑制 PDE5 可通过激活 PKG 缓解心力衰竭的不良重塑^[10];心肌细胞特异性过表达 PDE5 的转基因小鼠通过降低 PKG 的活性使心脏功能恶化并加重心肌梗死后心室重塑^[11];心肌细胞过表达 PDE5 的双向基因靶向调节通过调节肌细胞 cGMP/PKG 通路影响持续压力超负荷的心脏重塑现象^[12]。然而,心脏特异性敲除 PKG 对主动脉弓缩窄后的左心室肥厚没有影响^[13],说明 PKG 活性可能不参与调节心肌肥厚,这提示 PDE5 抑制剂的作用可能存在除 cGMP-PKG 以外的下游信号通路。

心肌细胞是 cGMP 的主要作用位点,但在 cGMP 信号的表达上,新生儿和成人心肌细胞之间存在根本差异^[14],新生儿心肌细胞表达心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)/GC-A 和 NO/sGC;而成人心肌细胞主要表达 C 型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)/GC-B,未检测到 NO 来源的 cGMP。用心肌细胞特异性过表达 I 型血管紧张素 II 受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)的转基因小鼠,检测利钠肽/PDE5/cGMP 通路的不同成分和心脏功能,发现西地那非不干扰心肌细胞中扩增的 AT1R 信号转导的对心脏结构和功能的致病作用^[15]。并且有报道称 PDE5A 仅在小鼠肥大心脏的肌成纤维细胞中表达,而在心肌细胞中不表达^[16]。因此猜测正常和衰竭心脏中测得的 PDE5 活性可能大多数来自非心肌细胞;动物实验中心脏肥大的逆转有可能源于 PDE5 抑制剂的非心肌细胞效应,包括全身血管、肾脏的改变、肌成纤维细胞的激活、炎性反应的调节、不同细胞类型的潜在激素和细胞因子的释放等。由此可知,PDE5 在心衰进程中所起的作用和调节机制非常复杂,其抑制剂的作用机制也尚未完全揭示。因此,深入探究 PDE5 相关内容可为心力衰竭的治疗提供新视野和新途径。

2.3 PDE5 抑制剂在心力衰竭临床试验中的研究进展

PDE5 抑制剂临床试验众多,但临床疗效存在

巨大差异,对于心衰治疗是否有效尚无定论。在使用 PDE5 抑制剂 6 个月的 HFpEF 患者中无显著心脏功能改善^[17]。然而也有临床研究表明西地那非治疗 6 个月的 HFpEF 患者的运动能力增加,肺血管阻力降低,右心室收缩和舒张功能改善^[18]。不同的临床试验结局存在差异可能与患者入组条件和临床试验的合并治疗方案不同有关。另外,长期抑制糖尿病患者中的 PDE5 可能是预防和减缓 HFpEF 发生发展的有效途径,但不具有治疗意义^[19]。因此,西地那非在 HFpEF 患者中的临床疗效还需进一步检验。

同时,PDE5 抑制剂在 HFrEF 中的临床效用也存在争议。在 HFrEF 中,多项临床试验提示,西地那非对 HFrEF 患者的心脏功能有改善作用:西地那非可增强收缩性心衰患者的心脏功能,缓解心脏重塑和改善临床状态^[20];西地那非还能改善 HFrEF 患者的运动能力和心室功能,逆转不良重塑^[21]。然而,SiHF 试验表明西地那非不能改善 HFrEF 和门静脉高压患者的症状、生活质量或运动能力,并可能增加 HFrEF 患者的死亡风险^[22]。目前已有的临床数据表明 PDE5 抑制剂治疗不能改善心衰患者的预后和生活质量^[23],因此可能需要更多的基础研究来确定 PDE5 在心力衰竭中的作用。

PDE5 抑制剂在心衰治疗方面缺乏可转化性的原因可能与所使用的 PDE5 抑制剂剂量,不同抑制剂药代动力学差异,以及患者患病的复杂性等有关。此外,PDE5 抑制剂在心衰临床研究中相互矛盾的数据也可能部分解释为心衰患者中 PDE5 上调的程度不同,以及心衰患者病因不同,但具体的原因还需要进一步探究。

3 问题与展望

PDE5 是选择性 cGMP 水解酶,其在心血管疾病中发挥重要作用,抑制 PDE5 是心衰患者潜在治疗方法之一。但 PDE5 在心脏组织中及其在心肌细胞中的表达和功能一直存在争议。PDE5A 抑制剂西地那非可改善 Ang II 诱导的 HF 引起的晚期心肌肥厚和左心室重构,显著改善左心室收缩和舒张功能,但并没有改善特异性心肌细胞中过表达 AT1R 后的进行性心肌细胞肥大、纤维化或心脏功能下降,说明 PDE5 和 Ang II/AT1R 之间串扰的心脏细胞

类型可能为非心肌细胞。因此猜测正常和衰竭心脏中测得的 PDE5 活性可能大多数来自非心肌细胞, PDE5 抑制剂的治疗作用可能涉及非心肌细胞的作用机制。同时 PDE5 抑制剂的临床疗效也存在异

议,因此对 PDE5 在 HF_{rEF} 中的作用及干预机制需要进一步确认,推测通过改进 PDE5 抑制剂在心脏中的作用靶点或采取其他干预方式可以产生新的临床治疗意义。

参考文献:

- [1] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure; a report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145: e895-e1032.
- [2] Preedy MEJ. Cardiac cyclic nucleotide phosphodiesterases: roles and therapeutic potential in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34: 401-417.
- [3] Roy S, Kloner RA, Salloum FN, *et al.* Cardiac effects of phosphodiesterase-5 inhibitors: efficacy and safety [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37: 793-806.
- [4] Dang TA, Schunkert H, Kessler T. cGMP signaling in cardiovascular diseases: linking genotype and phenotype [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75: 516-525.
- [5] Emdin M, Aimo A, Castiglione V, *et al.* Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76: 1795-1807.
- [6] Huang CK, Chen BY, Guo A, *et al.* Sildenafil ameliorates left ventricular T-tubule remodeling in a pressure overload-induced murine heart failure model [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37: 473-482.
- [7] Rademaker MT, Scott NJA, Charles CJ, *et al.* Combined inhibition of phosphodiesterase-5 and -9 in experimental heart failure [J]. *JACC. Heart failure*, 2024, 12: 100-113.
- [8] Mora AG, Andrade DR, Janussi SC, *et al.* Tadalafil treatment improves cardiac, renal and lower urinary tract dysfunctions in rats with heart failure[J]. *Life Sci*, 2022, 289: 120237. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120237.
- [9] 刘晓晴, 杨建钦, 王树林, 等. 新型磷酸二酯酶 5 抑制剂 CPD1 对异丙肾上腺素诱导心肌肥厚大鼠心脏的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38: 1388-1394.
- [10] Zhu G, Ueda K, Hashimoto M, *et al.* The mitochondrial regulator pgc1 α is induced by cGMP-PKG signaling and mediates the protective effects of phosphodiesterase 5 inhibition in heart failure[J]. *FEBS Lett*, 2022, 596: 17-28.
- [11] Pokreisz P, Vandenwijngaert S, Bito V, *et al.* Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice[J]. *Circulation*, 2009, 119: 408-416.
- [12] Zhang ML, Takimoto E, Hsu S, *et al.* Myocardial remodeling is controlled by myocyte-targeted gene regulation of phosphodiesterase type 5[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 2021-2030.
- [13] Patrucco E, Domes K, Sbroggió M, *et al.* Roles of cGMP-dependent protein kinase I (cGKI) and PDE5 in the regulation of Ang II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 12925-12929.
- [14] Feil R, Lehnert M, Stehle D, *et al.* Visualising and understanding cgmp signals in the cardiovascular system[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179: 2394-2412.
- [15] Straubinger J, Schöttle V, Bork N, *et al.* Sildenafil does not prevent heart hypertrophy and fibrosis induced by cardiomyocyte angiotensin II type 1 receptor signaling[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 354: 406-416.
- [16] Lukowski R, Rybalkin SD, Loga F, *et al.* Cardiac hypertrophy is not amplified by deletion of cGMP-dependent protein kinase I in cardiomyocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 5646-5651.
- [17] Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, *et al.* Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 309: 1268-1277.
- [18] Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, *et al.* Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*,

2020, 20: 408. doi: 10.1186/s12872-020-01671-2.

- [19] Mátyás C, Németh BT, Oláh A, *et al.* Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19: 326-336.
- [20] Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, *et al.* PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4: 8-17.
- [21] Kim KH, Kim HK, Hwang IC, *et al.* PDE5 5 inhibition with udenafil improves left ventricular systolic/diastolic

functions and exercise capacity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction; a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am Heart J*, 2015, 169: 813-822.

- [22] Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, *et al.* Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the silHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24: 1239-1248.
- [23] Monzón-Herrera R, Listorti F, Vensentini N, *et al.* phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Cardiol Mex*, 2024. doi:10.24875/ACM.23000209.

本刊稿件格式要求(3)

3.1 参考文献:应为正式发表的论文或书籍。

3.1.1 引用期刊格式:

[文献序号]. 著者. 文献题名[J]. 刊名, 出版年, 卷号: 起页-止页.

-外国人名书写格式:姓在前/名在后、姓全称/名缩写;3位以内作者须写全,3位以上作者列前3位,后加“等”或“*et al.*”。

-外文刊名书写格式:按照 PubMed 格式规范缩写。

例:[1] Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, *et al.* Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292: 767-770.

[2] 杨汀, 王辰, 庞宝森, 等. 比较地塞米松和色甘酸钠对哮喘豚鼠气道重建的作用[J]. *基础医学与临床*, 2004, 24:633-636.

3.1.2 引用书籍格式:

[文献序号]. 析出文献著者. 析出文献题名[M]//专著著者(或编者). 专著书名. 版次(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页.

例:[1] 章静波. 癌细胞行为的分子基础[M]//柳惠图, 王永潮, 桑建利. 分子细胞生物学. 北京: 高等教育出版社, 2012: 501-505.

3.1.3 引用电子期刊:需注明 doi 号。

3.1.4 引用毕业论文:需注明“学校所在城市:学校名称,出版年:所引用起页-止页。”。