

Progress in Medicinal Chemistry

药物化学进展

6



● 主 编 彭司勋

● 副主编 赵守训 廖清江 梁敬钰



化学工业出版社
生物·医药出版分社

Progress in Medicinal
Chemistry

药物化学进展

⑥

主 编 曹瑞麟

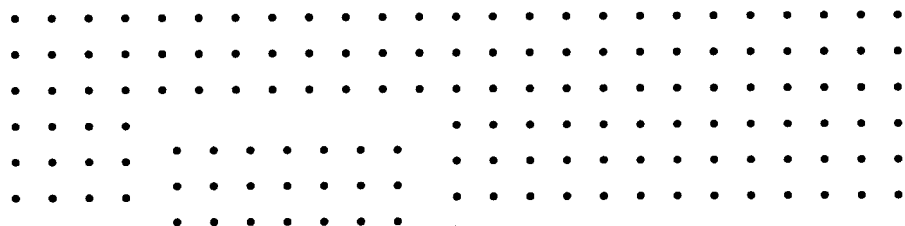
副主编 曹瑞麟 曹瑞麟 曹瑞麟 曹瑞麟

©1995

Progress in Medicinal Chemistry

药物化学进展

⑥



-
- 主 编 彭司勋
 - 副主编 赵守训



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北 京 ·

本书是“药物化学进展”系列图书的第6部,该系列图书邀请国内药物化学和有关学科的专家从各自研究或熟悉的领域撰写具有前瞻性和指导性的综述,旨在反映新药研发领域上游研究的最新进展,为新药研发指出方向、提供思路。

本书共收录15篇文章,包括药物对心肌成纤维细胞的调控研究进展,中草药化学成分结构及生物活性多样性研究进展,多靶点药物治疗的研究进展,新药研究中的化学基因组学和结构基因组学,新分子实体的发现与优化策略,以G-四链体DNA为靶点的药物分子设计研究进展,基于非核糖体肽合成酶的药物生物合成,氨基甾体类神经肌肉阻断剂的研究进展,Bcl-2小分子抑制剂的研究进展,糖氨基酸和含糖大环化合物在药物研究中的应用,抗结核药物研究进展,药用无机纳米材料的研究进展,鱼藤酮类化合物的研究进展,线粒体解偶联蛋白家族研究进展及UCP2在疾病和药物开发中的作用,骨靶向化合物及骨质疏松症治疗药物的研究进展。

本书可供从事新药研发的人员参考阅读,同时也可作为相关专业高年级本科生、研究生的教学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学进展⑥/彭司勋主编.
出版社,2009.7
ISBN 978-7-122-04925-4

I. 药… II. 彭… III. 药物化学-研究-进展-世界
IV. R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第050077号

责任编辑:杨燕玲 孙小芳

文字编辑:李 瑾

责任校对:吴 静

装帧设计:张 辉

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张19 彩插1 字数457千字 2009年8月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:69.00元

版权所有 违者必究

作者

李 娜	中国药科大学药理教研室, 博士, 南京童家巷 24 号	210009
戴德哉	中国药科大学药理研究室, 教授, 博士生导师, 南京童家巷 24 号	210009
张庆建	中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 教育部中草药物质基础与资源利用重点实验室, 助理研究员, 北京先农坛 1 号	100050
于德泉	中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 教育部中草药物质基础与资源利用重点实验室, 研究员, 博士生导师, 北京先农坛 1 号	100050
盛华明	中国药科大学新药研究中心, 南京童家巷 24 号	210009
单佳祺	中国药科大学新药研究中心, 南京童家巷 24 号	210009
孙宏斌	中国药科大学新药研究中心主任, 教授, 博士生导师, 南京童家巷 24 号	210009
杨 洁	南京大学生命科学学院生化系, 教授, 博士生导师, 南京市汉口路	210093
柳 红	中科院上海药物研究所, 研究员, 博士生导师, 上海市浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
蒋华良	中科院上海药物研究所, 研究员, 博士生导师, 上海市浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
罗小民	中科院上海药物研究所, 研究员, 博士生导师, 上海市浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
朱维良	中科院上海药物研究所, 研究员, 博士生导师, 上海市浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
陈凯先	中科院上海药物研究所, 教授, 博士生导师, 上海市浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
黄志纾	中山大学药学院副院长, 教授, 博士生导师, 广州大学城, 广州外环东路 132 号	510006
卢宇靖	中山大学药学院, 香港理工大学博士后, 广州大学城, 广州外环东路 132 号	510006
谭嘉恒	中山大学药学院, 博士后, 广州大学城, 广州外环东路 132 号	510006
古练权	中山大学药学院药物化学研究所所长, 教授, 博士生导师, 广州大学城, 广州外环东路 132 号	510006
魏茂陈	中国药科大学生命科学与技术学院, 南京童家巷 24 号	210009
陈依军	中国药科大学化学生物化学研究室, 教授, 博士生导师, 南京童家巷 24 号	210009
柯贤炳	武汉大学药学院, 武汉市武昌区路珈山	430072
胡 昊	武汉大学药学院, 武汉市武昌区路珈山	430072
胡先明	武汉大学药学院, 教授, 博士生导师, 武汉市武昌区路珈山	430072

肖桂芝	山东大学药学院，山东济南市文化西路 44 号	250012
方 浩	山东大学药学院，教授，山东济南市文化西路 44 号	250012
邢成国	美国明尼苏达大学药学院，教授，博士生导师，明尼阿波利斯	
谢 涓	法国卡高高等师范学院光物理化学与超级大分子研究室，教授，卡尚威尔逊总统大道 61 号	
龚勇华	法国卡高高等师范学院光物理化学与超级大分子研究室，教授，卡尚威尔逊总统大道 61 号	
孟庆义	中国药科大学药学院药化教研室，南京童家巷 24 号	210009
杨玉社	中科院上海药物研究所药物化学研究室主任，研究员，博士生导师，上海市浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
姚其正	中国药科大学药学院药化教研室，教授，博士生导师，南京童家巷 24 号	210009
熊 非	东南大学生物科学与医学工程学院生物系实验室，博士，南京市丁家桥 87 号	210038
顾 宁	东南大学生物科学与医学工程学院，教授，博士生导师，江苏省生物材料与器件重点实验室主任，南京四牌楼 2 号	210096
夏 强	东南大学生物科学与医学工程学院，副教授，南京四牌楼 2 号	210096
卢海英	中国药科大学天然药物化学教研室，博士，南京童家巷 24 号	210009
梁敬钰	中国药科大学天然药物化学教研室，教授，博士生导师，南京童家巷 24 号	210009
张 燕	南京大学生命科学学院，博士后，南京市汉口路	210093
张辰宇	南京大学生命科学学院院长，教授，博士生导师，南京市汉口路	210093
齐庆蓉	四川大学华西药学院，成都市人民南路三段 17 号	610041
郭晓强	四川大学华西药学院，成都市人民南路三段 17 号	610041
郑 虎	四川大学华西药学院，教授，博士生导师，成都市人民南路三段 17 号	610041

序 言

本卷共刊载 15 篇综述文章，多侧重于新药研发的新理论、新靶点、新成果和新方法的介绍，都是各位专家教授研究和熟悉的领域，读者不仅可了解新药研究的前沿动态，同时也有助于开拓思路，扩展视野。

“药物对心肌成纤维细胞的调控研究进展”针对已得到广泛注意的心肌成纤维细胞，研发新治疗手段和药物的研究，综述了已经确认的和新出现的药物，对心肌成纤维细胞的调控作用，用于治疗心脏疾病。

“中草药化学成分结构及生物活性多样性研究进展”对 2000~2007 年间，我国在中草药化学成分及其生物活性研究中取得的最新进展进行了详尽的介绍，重点介绍了具有明显活性的新化合物的研究进展，对天然新药的研发具有重要参考意义。

“多靶点药物治疗的研究进展”，对多靶点药物的分类、特点和设计做了简要的介绍，并着重介绍了一些已经上市的和正处于临床或临床前研究阶段的化学合成的多靶点化合物和具有多靶点活性的天然产物及其衍生物在各类疾病中的应用，希望能够借此使读者对多靶点药物的研究现状和发展趋势有所认识，从而为新药研究开拓新的思路和视野。

“新药研究中的化学基因组学和结构基因组学”，化学基因组学是结合了基因组学和化学的最新技术并将两者应用于靶标鉴定和药物发现的一门新型学科。结构基因组学目的在于采用实验技术或理论方法解析全部基因组编码的所有大分子的三维模型结构。前者注重治疗靶标的鉴定和验证、候选药物的发现以及对人类许多疾病产生快速有效的治疗作用；而后者侧重实验和计算模型的解析，以便了解成千上万蛋白质的功能和分子机制。该文着重介绍了化学基因组学和结构基因组学，这一新型学科在新药研究中的技术平台及应用。

“新分子实体的发现与优化策略”，新兴学科和新技术如：点击化学、化学生物学、化学基因组学、高通量和高内涵筛选等应用对新药设计与新分子的发现和优化具有指导意义。

“以 G-四链体 DNA 为靶点的药物分子设计研究进展”对 G-四链体家族 (G-quadruplex)，包括转录调控因子、生长因子受体及信号转导因子等癌基因、核糖体 DNA (rDNA) 和染色体 (端粒 DNA 等) 进行了介绍；可对针对 G-四链体的特殊的拓扑结构，研发与其选择性相互作用的小分子配体抗癌药物提供思路和参考。

“基于非核糖体肽合成酶的药物生物合成”对非核糖体肽合成酶 (NRPS) 的模块组成、异源表达、定向进化和 NRPS 组合生物合成的联合应用以及发展前景做了介绍，可对该类新药的研发提供有益的参考。

“氨基甾体类神经肌肉阻断剂的研究进展”对神经肌肉阻断剂及肌松药的发展做了介绍，尤其详细地介绍了氨基甾体类神经肌肉阻断剂的研究进展及发展前景，可对该类新药的研发提供参考思路。

“Bcl-2 (B 细胞淋巴瘤-2) 小分子抑制剂的研

的结构、功能以及有关的小分子抑制剂的研究进行了介绍，对该类新药的研发具有参考价值。

“糖氨基酸和含糖大环化合物在药物研究中的应用”介绍了糖氨基酸和含糖大环化合物的设计合成和活性研究进展；对肽模拟物的合成和新药探索，同时对含糖天然大环化合物的构效研究、受体蛋白的识别和该类活性成分的发现提供参考。

“抗结核药物研究进展”对目前临床使用的一线 and 二线药物以及新型的先导化合物进行了详尽的介绍；可对抗结核药物研发和克服目前结核菌耐药问题提供有益的参考。

新型药用纳米材料多为无机化合物，具有一定的药理活性和其他生物医学应用价值。“药用无机纳米材料的研究进展”对其纳米效应、生物安全性、对环境的影响、药理活性和载体功能等进行了介绍，可为药用无机纳米材料的研发提供参考及思路。

鱼藤酮类化合物是一类新型的异黄酮类化合物，在抗癌新药和绿色农药的研发上深具潜力。“鱼藤酮类化合物的研究进展”对该类化合物的化学成分、化学合成、生物合成、生物活性、构效关系等进行了较全面的介绍，可为该类化合物的深入研究和新药研发提供参考。

“线粒体解偶联蛋白家族研究进展及 UCP2 在疾病和药物开发中的作用”对 UCP 家族基本成员、基本结构与功能的关系做了介绍，尤其重点介绍了 UCP2 在糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病等的发生、发展过程中的作用及其作为药物研究的靶点可能性，提供了有益的思路和参考。

“骨靶向化合物及骨质疏松症治疗药物的研究进展”对骨质疏松的生理、病理以及骨靶向药物的研究进展做了较为详细的介绍，对骨质疏松症的防治及其新药研发具有参考价值。

各位专家、教授均在百忙中为本卷撰稿，我代表编写小组表示衷心的感谢。

彭司勋

2009 年 4 月于中国药科大学

目 录

1	药物对心肌成纤维细胞的调控研究进展	1
	Progress in the research of drug modulating cardiac fibroblasts	
	李 娜 戴德哉	
2	中草药化学成分结构及生物活性多样性研究进展	12
	Progress in structure and bioactivity diversity of natural products of Chinese herbal medicines	
	张庆建 于德泉	
3	多靶点药物治疗的研究进展	32
	Progress in the research of multi-target therapeutics	
	盛华明 单佳祺 孙宏斌	
4	新药研究中的化学基因组学和结构基因组学	67
	Chemogenomics and Structural Genomics for New Drug Development and Research	
	杨 洁	
5	新分子实体的发现与优化策略	81
	Discovery and Optimization of New Molecular Entity	
	柳 红 蒋华良 罗小民 朱维良 陈凯先	
6	以 G-四链体 DNA 为靶点的药物分子设计研究进展	100
	Progress in the Research of G-quadruplex Ligands as Potential Anticancer Agents	
	黄志纾 卢宇靖 谭嘉恒 古练权	
7	基于非核糖体肽合成酶的药物生物合成	118
	Biosynthesis of Bioactive Compounds Based on Non-Ribosomal Peptide Synthetase	
	魏茂陈 陈依军	

8	氨基甾体类神经肌肉阻断剂的研究进展	134
	Progress in the Research of Aminosteroidal Neuromuscular Blocking Agents	
	柯贤炳 胡 昊 胡光明	
9	Bcl-2 小分子抑制剂的研究进展	149
	Progress in the Research of inhibitors of Bcl-2	
	肖桂芝 方 浩 邢成国	
10	糖氨基酸和含糖大环化合物在药物研究中的应用	161
	Sugar Amino Acids and Sugar-containing Macrocyclic Compounds in Drug Design	
	谢 涓 龚勇华	
11	抗结核药物研究进展	179
	Progress in Research on Anti-tuberculosis Drugs	
	孟庆义 杨玉社 姚其正	
12	药用无机纳米材料的研究进展	195
	Progress in the Research of Medicinal Inorganic Nanomaterials	
	熊 非 顾 宁 夏 强	
13	鱼藤酮类化合物的研究进展	218
	Progress in the researches on rotenoids	
	卢海英 梁敬钰	
14	线粒体解偶联蛋白家族研究进展及 UCP2 在疾病和药物开发中的作用	244
	Progress of in the Research of the Mitochondrial Uncoupling-Protein Homologues	
	张 燕 张辰宇	
15	骨靶向化合物及骨质疏松症治疗药物的研究进展	268
	Progress in Bone targeted compounds and Drugs for Osteoporosis	
	齐庆蓉 郭晓强 郑 虎	

1 药物对心肌成纤维细胞的调控研究进展

Progress in the research of drug modulating cardiac fibroblasts

李娜 戴德哉

1.1 引言	1
1.2 肾素-血管紧张素系统 (RAS): ACE 抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素受体拮抗剂 (AT1 receptor antagonists)	2
1.3 醛固酮拮抗剂: 安体舒通 (Spironolactone) 和依普利酮 (Eplerenone)	3
1.4 内皮素受体拮抗剂	4
1.5 抗细胞因子治疗	4
1.6 ECM 代谢抑制剂: 胶原合成、基质金属蛋白酶和纤维蛋白溶酶系统	5
1.7 新型的抗纤维化、抗炎药物	6
1.7.1 他汀类药物	6
1.7.2 吡非尼酮 (Pirfenidone)、曲尼司特 (Tranilast) 以及核受体配基	7
1.7.3 过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR α 和 PPAR γ)	7
参考文献	7

1.1 引言

心肌成纤维细胞能够产生生长因子、细胞因子、化学因子、细胞外基质 (ECM) 蛋白和蛋白酶。在炎症、组织愈合、纤维化和器官发育过程中发挥重要作用。特别是心肌成纤维细胞对调节心脏 ECM 平衡起着至关重要的作用。心脏中的非细胞组成部分, 都属于 ECM, 包括间质胶原、蛋白聚糖、糖蛋白、细胞因子、生长因子和蛋白酶。这些成分组成一个复杂的三维空间网, 密切地影响着心肌细胞的结构和功能^[1]。蛋白聚糖和糖蛋白在 ECM 的很多作用中扮演了重要角色, 包括 ECM 自身的信号传导和循环机制。生长因子和蛋白酶则常常以潜伏的因子的形式, 与蛋白聚糖和糖蛋白结合。由刺激引起的短程化学信号传递, 则必须要有细胞因子和生长因子的参与。细胞外蛋白酶则是一系列 ECM 生化事件中的一部分, 对 ECM 成分的循环、潜在因子的激活, 以及重构, 都起着很重要的作用。ECM 的组织、成分和密度是动态的, 对所有肌细胞的发育和功能都有影响^[2]。

成纤维细胞对 ECM 的影响, 主要分两个方面: 一方面, 成纤维细胞能够产生 ECM 蛋白, 如纤连蛋白 (fibronectin)、层黏蛋白 (laminin) 等; 另一方面, 成纤维细胞能够产生降解 ECM 中胶原代谢的酶系, 如金属基质蛋白酶 (MMP) 及其组织内源性抑制物 (TIMP)。正常状态下, ECM 的合成和分解过程相互平衡。当心脏发生肥厚性或扩张性病变后, 在心肌重构过程中, ECM 各种组成成分的数量和组织结构均会发生改变。ECM 增多

和纤维化既可能是修补性改变，也可能是反应性改变。前者过程中，心脏中病灶区域内受损的肌细胞被胶原组织等替换；后者过程中，ECM 在非病灶区域的沉积量明显增多。纤维化是心脏功能性改变的重要后果。首先，ECM 沉积量增多会导致心肌机械性强直，舒张功能减弱，心肌顺应性降低。纤维化进程增多，也会导致左心室肥厚，收缩功能失常。此外，心肌中胶原水平的上升，会干扰肌细胞间的电传导。而且冠脉血管周围的纤维增多，会削弱心肌细胞对氧的利用度、加重肌细胞缺血。

心肌成纤维细胞可以作为中介体，传送或放大由免疫细胞和肌细胞传来的信号，它通过自分泌和旁分泌细胞因子、生长因子、前列腺素和一氧化氮（NO）的方式，调节胶原的转化和组织的修复。表型转化的成纤维细胞样细胞，称为肌样成纤维细胞。这种细胞能表达收缩蛋白（包括平滑肌 α -肌动蛋白、弹性蛋白、结合蛋白），收缩胶原，被认为在伤口闭合和瘢痕愈合的完整过程中发挥着重要作用。此外，肌样成纤维细胞与多器官损伤造成的肥厚型纤维化伤痕形成有关。TGF β 能够促进肌样成纤维细胞的分化。目前已经确认和正在研究中的对心肌成纤维细胞有调控作用的药物，按照作用靶点的不同，主要分为 6 种，见图 1-1。

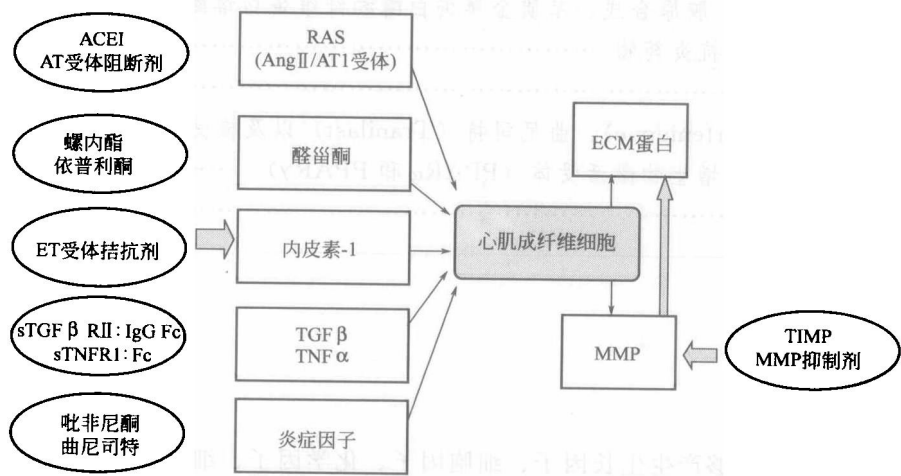


图 1-1 作用于心肌成纤维细胞的药物

ACEI—血管紧张素转变酶抑制剂；ECM—细胞外基质；
MMP—基质金属蛋白酶；RAS—肾素-血管紧张素系统；TIMP—基质金属蛋白酶的抑制组织抑制剂

1.2 肾素-血管紧张素系统（RAS）：ACE 抑制剂（ACEI）和血管紧张素受体拮抗剂（AT1 receptor antagonists）

RAS 通过血管紧张素 II（Ang II）的产生及 Ang II 受体的作用，在神经介质对心肌损伤的代偿机制中发挥了重要的作用。Ang II 的生理或病理作用由 AT1 受体介导。AT1 受体在心肌成纤维细胞中的表达远远超过其在心肌细胞中的表达。Ang II 可以刺激心肌成纤维细胞增生、纤维胶原聚集和心肌纤维化改变。Weber 等人发现，在梗死心肌的愈合过程中，肌成纤维细胞中 Ang II 生成增多、AT1 受体表达上调、胶原 mRNA 含量增多。促纤维生成生长因子的上调参与调节 Ang II 的生成，直接介导或放大 Ang II 的作用，其中包括：内皮

素 (ET-1)、TGF β 1、醛固酮等。

临床试验显示：血管紧张素转变酶抑制剂 (ACEI) 能降低心衰病人的发病率和死亡率、减缓心衰的发生过程^[3]，并能减少处于心衰临界状态的无症状病人发生心血管事件的概率^[4]。而且这样的治疗效果，并不依赖于 ACEI 的降血压作用，说明 ACEI 具有改善心肌重构的作用^[5]。另外，在具有心脏病症状的高血压病人中，ACEI 显示了治疗心肌纤维化和改善心肌工作状态的疗效。Brilla 等人发现，高血压性心脏病患者接受 6 个月的赖诺普利 (Lisinopril) 的治疗后，心肌纤维化减少、左心室舒张功能得到改善；与此相比，具有相似的降血压效果的利尿药氢氯噻嗪，却无法改善心肌纤维化和心脏舒张功能^[6]。Schwartzkopff 等人也报道：给予高血压性心脏病患者 12 个月的培哚普利 (Perinfopril, ACEI) 治疗，心肌中微动脉旁纤维化被消退、冠脉血流量明显恢复^[7]。除了在治疗慢性心衰中有效外，ACEI 还显示了在急性心肌梗死 (MI) 后的 7 天内，明显改善病人的生存率^[8]。动物试验研究提示，ACEI 可以调节 MI 早期引起的 ECM 代谢，ACEI 对 ECM 合成和 ECM 分解都有调节作用。

AT1 受体分子的药理学研究和发展，推动了血管紧张素 AT1 受体阻断剂 (ARB) 的开发。ARB 可以替代 ACEI 用于治疗中。ARB 具有与 ACEI 相似的治疗心衰的效果^[9,10]。在两个具有前瞻性的试验中，研究者发现了氯沙坦 (Losartan) 的抗纤维化作用。在第一个试验中，37 名高血压性心脏病患者接受了氯沙坦治疗。结果发现为期 12 个月的氯沙坦治疗减少了心肌纤维化程度和血清胶原指标；与此相比，钙拮抗剂氨氯地平仅能改善血流动力学参数，却无法改善心肌纤维化程度。另一个临床试验也是针对高血压性心脏病患者进行的。在这次试验中，与没有严重纤维化病变的病人相比，氯沙坦降低胶原沉积和左心室强直的效果，在纤维化程度较严重的病人身上更明显。这些研究提示 ACEI 或 AT1 受体阻断剂，对各种原因引起的心肌纤维化都能起效^[11]。

总之，抑制 RAS 显示了治疗心肌纤维化和心肌重构的新疗效，但抑制 RAS 改善心肌重构的机制还不得而知，发现机制可以为治疗心肌重构和心衰提供更多的依据。

1.3 醛固酮拮抗剂：安体舒通 (Spironolactone) 和依普利酮 (Eplerenone)

肾上腺皮质激素也参与了心肌纤维化改变的调节^[12~14]。心肌能够表达多种与醛固酮合成和代谢有关的酶以及肾上腺皮质激素受体^[14,15]。给钠超载的高血压动物模型输注醛固酮会导致心肌纤维化，弥散于左心室和右心室，以及局部病灶发生纤维置换。不过醛固酮引起的纤维化并不完全依赖于血压的升高，而且可以被醛固酮受体阻断剂安体舒通逆转^[14,16] (图 1-2)。在 Ang II 诱导的高血压小鼠模型中，依普利酮能扭转心肌成纤维细胞中醛固酮介导的黏蛋白-C 的累积^[17]。临床试验 RALES 显示：心衰病人联合用药安体舒通和 ACEI，显著降低各种心血管事件引起的死亡率，患者的 NYHA 分类明显改善^[18]。这样的疗效在大型临床试验 EPHESUS 中得到了重现。在 EPHESUS 研究中，肾上腺皮质激素受体拮抗剂依普利酮 (图 1-2) 改善了心肌梗死病人的临床状况^[19,20]。值得注意的是，鉴于心肌纤维化和心律失常的关系，RALES 和 EPHESUS 试验均发现，醛固酮受体阻断可以减少心肌猝死的发生。

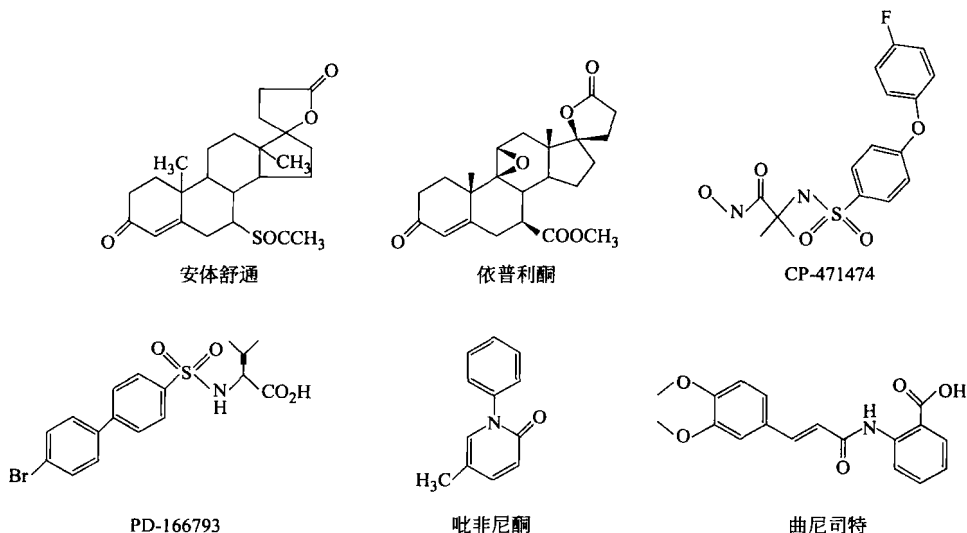


图 1-2 相关化合物的结构

尽管这些临床试验显示了良好的结果，但是醛固酮对心肌成纤维细胞的作用还存在疑问。试图鉴别心肌成纤维细胞中，肾上腺皮质激素受体以及勾勒出醛固酮刺激心肌成纤维细胞胶原合成途径的研究，仍然存在很多困难。在动物试验模型中发现，由醛固酮引起的纤维化发生很慢，需要消耗 4 周时间；而这个发展过程可以被内皮素受体拮抗剂或血管紧张素受体拮抗剂逆转，说明醛固酮调节心肌成纤维细胞的作用很有可能是间接的，而不是直接作用^[14,16]。不过，肾上腺皮质激素受体拮抗剂仍然代表了一个靶向于心肌成纤维细胞、改善心脏工作表现和预后的新的治疗手段。

1.4 内皮素受体拮抗剂

整体和离体试验，都显示内皮素-1 (ET-1) 具有调节心肌成纤维细胞的活性。ET_A 和 ET_B 受体在心肌成纤维细胞中都有表达。ET-1 能够增加培养心肌成纤维细胞的细胞增殖、MMP 活性和胶原合成净值^[21]。在心脏成纤维细胞研究中，使用 ET_A 受体抑制剂 BQ458 和抗氧化药物，均能抑制 ET-1 诱导的 ROS 产生和成纤维细胞增殖^[22]。

心肌细胞中同时也存在 ET-1、Ang II 和 TGFβ 间的复杂相互作用。Ang II 和 TGFβ₁ 可以促进 ET-1 引起心肌细胞肥大的作用。Ang II 增加培养心肌成纤维细胞 ECM 代谢的作用可以被 ET_A 受体阻断剂抑制^[23]。

1.5 抗细胞因子治疗

致炎和致纤维化细胞因子，对损伤和衰竭心肌中多种细胞都有重要的调节作用。鉴于细胞因子对心肌成纤维细胞调节的重要性，抗细胞因子药物有望成为有效的治疗手段。然而，

细胞因子信号网络的复杂性和多样性使药物开发面临挑战。细胞因子调节基质金属蛋白酶和心肌成纤维细胞迁移。IL-1 β 增加 MMP-2, 3, 9 和 TIMP-1 的蛋白表达量和活性。TNF α 能够放大 IL-1 β 的这种作用^[24]。最初的抗细胞因子治疗心衰的研究靶点集中在 TNF α 上^[25]。实验结果有力地证明, 在急性 MI 和慢性心衰发展的过程中, 细胞因子 TNF α 能够促发 MMP 的激活, 这一点对心肌重构改变至关重要^[25]。不过, 在大型临床试验中, 利用 TNF α 受体: 抗体嵌合体 (sTNFR1: Fc) 阻断 TNF α , 却未能有效地逆转或取消心衰病人的症状^[25]。

TGF β 是纤维化过程中普遍存在的一个重要调节因子, 因此, 很多研究致力于直接阻断这个细胞因子的生成和激活, 并在动物研究中显示了良好的治疗前景^[26, 27]。通过中和抗体、可溶性 TGF β 受体: 抗体嵌合体 (sTGF β R II: IgGFC)、腺病毒介导的核心蛋白多糖基因传染、或 TGF β 结合蛋白等途径抑制 TGF β 能够降低由压力超负荷引起心肌肥厚、博莱霉素诱导肺纤维化或实验性肾小球肾炎等啮齿类动物模型中的纤维化程度^[28, 29]。用中和抗体或反义寡核苷酸抑制 TGF β 减轻了动物眼部手术造成的伤害和瘢痕形成^[30]。对进行激光改善手术的青光眼病人所做的初步研究显示, 人源化中和单克隆抗 TGF β 2 抗体能够抑制术后的瘢痕形成^[31]。在这个研究中, 手术过程中单剂量的 TGF β 2 抗体, 足以产生理想的治疗效应。不过由于 TGF β 具有多重作用, 因此全身性阻断 TGF β 会引起很多不良反应。通过作用于在 ECM 中与 TGF β 结合的配偶体来抑制 TGF β 的效应, 其中包括潜在的 TGF β 结合蛋白^[32]或处于潜伏期的激活多肽^[33], 这样有利于限制对 TGF β 的组织特异性调控。此外, 很多时候 TGF β 的致纤维化作用, 是由结缔组织生长因子介导的。因而, 有些研究正在将这个调节因子作为靶点展开^[34]。尽管上面所说的种种研究, 都还处于前期研究阶段, 但是对 TGF β 生成和作用的调节, 很有可能成为抗纤维化治疗的研究焦点。

将 IFN γ 运用于自发性肺纤维的治疗, 取得了良好的疗效。与 TGF β 作用相反, IFN γ 在阻止肌纤维细胞的表型激活和诱导肌纤维细胞的凋亡过程中, 发挥着重要作用。在一个以自发性肺纤维化病人为研究对象的、随机分组、双盲的临床试验中, IFN γ 能改善肺功能、充氧作用和临床症状, 降低肺活组织检查中纤维化指标的含量^[35]。

1.6 ECM 代谢抑制剂: 胶原合成、基质金属蛋白酶和纤维蛋白溶酶系统

影响 ECM 代谢酶的药物, 具有很明确的调节心肌重构的作用。抑制胶原生物合成的药物, 是否对心肌纤维化有抑制作用, 还鲜有报道^[36]。然而很多关于 MMP 抑制剂 (MMPI) 的研究, 都涉及了对病理重构改变的试验。开发 MMP 抑制剂, 用于调节 ECM 代谢的理论, 是基于以下事实提出的: MMP 至少参与了心肌损伤和心衰的三个方面的调节^[37, 38]。第一, MMP 激活是急性 MI 后肌细胞滑落、心室壁变薄、心腔扩张的前提。第二, 在慢性心衰过程中, 长期的 MMP 激活是造成 ECM 异常重构的重要原因。第三, 过多的 MMP 激活, 能引起动脉粥样斑块的不稳定和破裂。

在心肌损伤和心衰动物模型上, 通过用药物拮抗 MMP 作用, 或通过转基因动物剔除 MMP 基因的表达, 研究者对抑制 MMP 所产生的影响做了分析。Rohde 等人发现非选择性

MMP 阻断剂 (CP-471474) (图 1-2) 能削弱小鼠梗死 4 天后的左心室扩张^[39]。不过在另一个试验中, MMP 缺陷小鼠, 心肌梗死 15 天后, 手术伤口愈合程度、梗死区胶原累积量、巨噬细胞渗入量, 都较野生型小鼠有所降低^[40]。这些结果说明维持 ECM 降解和修复之间的平衡很重要。

Heymans 等人发现了纤维蛋白溶酶系统对 MMP 的激活作用^[41]。尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂 (uPA) 缺陷小鼠, 或 MMP-9 缺陷小鼠, 在进行急性心肌梗死术后, 心肌断裂事件不会发生, 但是相应的炎性浸润也减少、伤口的愈合能力被削弱。纤维蛋白酶原缺陷小鼠体内无法激活 MMP-2 和 MMP-9, 梗死区愈合受阻^[37]。过度表达纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 也能阻止心肌断裂的发生。这些研究为在急性心肌梗死病人身上, 使用消退 ECM 重构的药物, 或抑制 MMP 的药物提供了重要的临床理论依据。PAI-1 由心肌成纤维细胞表达, 可被 Ang II 上调, 能促进心肌纤维化的发展^[41,42]。此外, 核 PPAR α 的噻唑烷二酮类配体能降低血清 PAI-1 的浓度^[42]。

MMP 抑制剂对心衰的过程也有影响。对猪持续 3 周起搏, 诱发室上性心动过速, 能够造成左心室扩张明显的充血性心力衰竭, 增加 MMP-1、MMP-2 和 MMP-3 的激活, 减少胶原含量; 非选择性 MMP 抑制剂, PD-166793 (图 1-2) 能够扭转病理重构, 使心功能恢复正常^[43]。新开发的 MMPI, PGE7113313, 对 MMP-1 的抑制作用被削弱, 但心衰的改善效果与非选择性 MMPI 相似^[44]。不过这些试验中, MMPI 是在形成心衰之前, 或是在整个形成过程中服用, 而不是在完全建立充血性心力衰竭模型以后才服用, 这样 MMPI 起到的是预防治疗作用。

初步人体试验也为 MMP 成为心脏病治疗靶点提供了依据^[37]。MMP-1、MMP-3、MMP-9 和 MMP-12 启动子的基因多态型影响着 MMP 的表达。MMP-3、MMP-9 和 MMP-12 启动子多态型使个体更容易患冠脉疾病和腹动脉瘤。MMP 与 TIMP 的浓度比值 (MMP/TIMP) 与左心室容积、射血分数等功能性指标的改善以及心肌梗死的临床预后有关。

1.7 新型的抗纤维化、抗炎药物

1.7.1 他汀类药物

他汀类药物对动脉粥样硬化病人的降胆固醇作用已经得到了广泛证实, 但最近的一些研究发现, 这类药物对心肌重构有很好的治疗前景^[45]。辛伐他汀能够减少 TNF α 诱导的人心肌成纤维细胞的侵入^[46]。细胞试验显示普伐他汀能够抑制培养心肌成纤维细胞的增殖以及表型转化, 从而阻止心肌细胞的肥大性改变。普伐他汀的多效作用是通过抑制 TGF β 1 实现的^[47]。同样, 阿托伐他汀抑制心肌成纤维细胞的胶原生成作用, 具有抗纤维化的效果^[48]。动物模型研究显示他汀类药物可以直接作用于心肌成纤维细胞。对由手术造成心肌梗死模型^[49]、肥厚型心肌病转基因模型^[50]造成的心肌损伤, 他汀类药物可以抑制心肌重构、纤维化和胶原生成。Ang II 介导的心肌成纤维细胞中氧化应激反应, 以及前胶原-1 表达可以被普伐他汀抑制^[51]。在这众多的模型中, 他汀类药物均显示了抗纤维化和抗炎反应的作用。

1.7.2 吡非尼酮 (Pirfenidone)、曲尼司特 (Tranilast) 以及核受体配基

吡非尼酮 (图 1-2), 已显示对组织损伤和纤维化动物模型有保护作用。吡非尼酮的作用机制还不完全清楚, 但它很可能是通过干扰 TGF β 1 表达, 而抑制成纤维细胞增殖和胶原合成^[52]。吡非尼酮能够使 DOCA-盐诱导的高血压大鼠的左心室肥厚和纤维化消退, 对多柔比星诱导心肌氧化和肾氧化损伤模型有保护作用, 并能抑制模型中的纤维生成^[53]。吡非尼酮还可以减少博莱霉素诱导肺纤维化模型和脂多糖诱导休克模型中的纤维化改变以及炎症反应^[54]。在离体试验中, 吡非尼酮能够抑制平滑肌瘤细胞, 和大鼠肾肌纤维母细胞的纤维化生成^[55], 也能抑制 RAW246.7 巨噬细胞细胞株的炎症反应^[54]。吡非尼酮治疗减少 TGF β 1 和基质蛋白的生成, 缓解环孢素 A 引起慢性肾脏毒性中的纤维化病变^[56]。这些整体离体研究说明吡非尼酮具有抗纤维生成和抗炎的双重作用。吡非尼酮已进入了自发性肺纤维病变^[57]和肾小管间质性纤维病变研究的临床研究阶段^[58]。由于吡非尼酮作用范围广泛, 吡非尼酮对心肌成纤维细胞的作用机制应该单独被考察。

曲尼司特 (Tranilast) (图 1-2) 是第二个在动物实验和早期临床试验中显示出较好的抗纤维化和抗炎作用的药物。由于它可以抑制平滑肌细胞的迁移和增生, 因而被用于治疗血管成型术造成的冠脉狭窄。然而, 在一个大型的临床试验中, 该药却未能显示出优势^[59]。不过, 在对 DOCA-盐性高血压大鼠的研究中, 发现曲尼司特能阻止心肌纤维化发生、抑制炎症细胞浸润^[60]。值得注意的是, 和吡非尼酮一样, 曲尼司特也是通过抑制 TGF β 1 的生成和活性而发挥作用的^[61]。

1.7.3 过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR α 和 PPAR γ)

近来, PPAR α 和 PPAR γ 对心肌的调控作用^[62,63]受到研究者的关注。PPAR 是核受体, 主要调节脂肪沉积和代谢。临床上, PPAR α 和 PPAR γ 的激活剂被分别用于治疗血脂障碍和糖尿病。心血管系统内多种细胞都有表达 PPAR 受体, 包括心肌细胞和心肌成纤维细胞。PPAR 受体可以通过干扰转录因子 NF- κ B 减少炎症细胞因子、细胞黏着蛋白以及趋化性多肽的生成。PPAR α 和 PPAR γ 的配体对实验性心肌梗死有保护作用^[64,65]; PPAR α 和 PPAR γ 能够抑制由亚麻油酸引起的心肌细胞肥厚模型^[66]; 对由压力超负荷引起的心肌肥厚模型, PPAR α 和 PPAR γ 的配体可以抑制间质性纤维化的发展、恢复心脏舒张功能、抑制炎症反应^[65]。不过这些研究还无法说明 PPAR α 和 PPAR γ 对心肌成纤维细胞的调控是直接作用, 还是通过其他细胞间接形成的。此外有报道指出了在使用 PPAR γ 配体治疗充血性心力衰竭时所出现的不良反应^[67]。完成在其他心肌细胞中正在进行着的试验, 可以帮助研究人员更好地理解 PPAR 的作用机制。

参 考 文 献

- [1] Poobalarahi F, Baicu CF, Bradshaw AD. Cardiac myofibroblasts differentiated in 3D culture exhibit distinct changes in collagen I production, processing, and matrix deposition. [J] Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291: H2924-2932.
- [2] Baudino TA, Carver W, Giles W, et al. Cardiac fibroblasts: friend or foe? [J] Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291: H1015-1026.