

· 专家论坛 ·

EXPERT FORUM



· 评述 ·

β_2 肾上腺素受体功能偏向性激动剂 ——心力衰竭治疗的新曙光

徐希平^{1,2}

(1. 深圳奥萨制药有限公司, 广东 深圳 518007; 2. 南方医科大学国家肾脏病临床研究中心, 广东 广州 510515)

1 心衰治疗与 β 肾上腺素受体的关联

心力衰竭是各种心血管疾病的终末期表现形式, 患者确诊后 5 年生存率约为 50%, 死亡率非常高。心衰的病理生理是各种心血管疾病所致的心脏功能障碍综合征, 血流动力学异常, 加之交感神经系统(去甲肾上腺素升高)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)持续、过度激活, 导致心肌损害、心脏负荷加重、心肌重构等, 进而使心脏功能恶化, 形成心衰。RAAS 抑制剂与 β 肾上腺素受体阻滞剂是治疗心衰的基石, 加上醛固酮受体拮抗剂组成了心衰治疗的“金三角”, 《中国心力衰竭诊断和治疗 2014》均给予 Ia 级别推荐使用。心衰领域多年来一直无突破性进展, 直到 2015 年诺华推出心衰治疗药物复方沙库巴曲缬沙坦。PARADIGM-HF 临床研究证明, 与心衰标准用药依那普利进行头对头比较, 沙库巴曲缬沙坦能使复合心血管终点(心血管死亡或首次心衰恶化住院)风险降低 20%、心血管死亡风险降低 20% 及全因死亡风险降低 16%。沙库巴曲缬沙坦已纳入 2016 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南, 对于尽管接受了优化

药物治疗仍然有症状、且符合这些试验标准的不卧床的射血分数降低的心衰(HFrEF)患者, 推荐用沙库巴曲缬沙坦取代血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物。

心衰时交感神经系统的肾上腺素受体通路持续和过度激活, 介导心肌重构, 同时升高去甲肾上腺素的浓度, 造成心肌细胞损伤, β 肾上腺素受体阻滞剂通过抑制肾上腺素受体通路发挥治疗心衰的作用。 β 肾上腺素受体阻滞剂治疗心衰具有独特的生物学效应, 其负性肌力作用较强, 用药初期抑制心肌收缩力, 可能诱发和加重心衰。临床用药从小剂量开始, 抑制心肌作用不明显, 逐渐增加剂量, 长期治疗后增加左室射血分数(LVEF), 这种长期的生物学效应往往需持续用药 2~3 个月才逐渐产生, 可有效改善患者临床症状、心功能, 降低住院率和死亡率。 β 肾上腺素受体阻滞剂分为非选择性(竞争性阻断 β_1 和 β_2 肾上腺素受体)和 β_1 选择性两类药物, 由于对受体的选择性和亲和力不同而效应不同, 临床推荐使用 β_1 受体选择性较高的 β 肾上腺素受体阻滞剂, 以减少长期应用的不良反应。



[专家介绍] 徐希平: 博士, 国家“千人计划”特聘专家, 现任南方医科大学国家肾脏病临床研究中心教授, 深圳奥萨制药有限公司董事长兼首席科学家, 《药学进展》编委。曾任美国哈佛大学公共卫生学院、医学院副教授, 美国伊立诺伊大学公共卫生学院教授。在哈佛大学任职期间曾经获得美国 NIH 十余项科研基金资助, 美国《科学》杂志 2001 年公布 NIH 基金(ROI)资助者排名中, 高居全美第 4 名, 哈佛第 1 名。在《新英格兰医学杂志》、《柳叶刀》等国际一流医学杂志发表 SCI 论文 300 多篇, H 指数 51, 荣获爱思唯尔旗下权威数据库发布“2015 中国高被引学者榜单”医学领域第 1 名。徐希平带领团队自主研发的国家 I 类新药“依叶”, 在脑卒中个体化预防和高血压个体化控制的循证医学精准研究中, 探索出了一条中国生物医药的自主创新之路。研究获得的重大转化医学成果在世界顶尖医学杂志《美国医学会杂志》发表, 并已经载入国际、国内脑卒中和高血压防治指南, 获得国际《千名医学家网》最高举荐; 荣获 2015 年中国教育部科技进步奖一等奖, 2015 年中华医学会中华医学科技奖一等奖。

2 本期文章点评

本期两篇文章《心脏 β 肾上腺素受体信号转导研究与相关药物研发》和《 β_2 肾上腺素受体激动剂治疗心衰研究进展》围绕心衰的病理生理与 β 肾上腺素受体信号通路, 汇总分析了 β_2 肾上腺素受体功能偏向性激动剂治疗心衰的潜在作用与机制, 提出了 β_1 肾上腺素受体阻滞剂联合 β_2 肾上腺素受体 G_s 信号通路激动剂更有效治疗心衰的新思路。

《心脏 β 肾上腺素受体信号转导研究与相关药物研发》一文主要介绍了 β 肾上腺素受体的几种亚型及药理作用机制进展。激活 β_1 肾上腺素受体促进 β -休止蛋白-CaMKII-Epac1 复合物形成而激活钙/钙调素蛋白依赖激酶 II (CaMKII) 信号通路促进细胞凋亡和心脏重构, 同时晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 通过 CaMKII 引起心肌细胞凋亡和心脏重构。 β_1 肾上腺素受体激活或者过表达具有心肌毒性作用, 导致心衰加重。尽管 β_2 肾上腺素受体 G_i 偶联信号通路激活 ERK 和 PI3K-AKT 细胞抗凋亡通路, 具有心脏保护作用, 并可以抑制 β 肾上腺素受体 G_s 信号通路引起的细胞持续过度兴奋; 但动物实验证明使用 PTX 抑制 G_i 信号通路或使用 G 蛋白偶联受体激酶 2 (GRK2) 的抑制剂 Bark-ct 后, 能够重建 β 肾上腺素受体调控下多种心衰模型中的细胞收缩反应。与此同时大量实验数据证明偏向性激动 β_2 肾上腺素受体 G_s 信号通路具有良好的心衰治疗作用, 如在动物实验中已观察到非诺特罗 (偏向性激活 β_2 肾上腺素受体 G_s 信号通路) 在治疗心衰中的作用。

《 β_2 肾上腺素受体激动剂治疗心衰研究进展》综述了 β_2 肾上腺素受体功能偏向性激动剂作为潜在心衰治疗药物的研究进展。激活 CAMKII 介导的心肌细胞凋亡, 偏向性地激活 β_2 肾上腺素受体 G_s 信号通路不会引起 CAMKII 激活, β_2 肾上腺素受体 G_i - $G\beta\gamma$ -PI3K-AKT 信号通路具有抗凋亡作用; 但是 β_2 肾上腺素受体 G_i 信号通路影响心肌收缩, 同时介导 GRK2 引起的心衰, 故 β_2 肾上腺素受体激动剂通过偏向性激活 β_2 肾上腺素受体 G_s 信号通路减少心肌细胞凋亡, 保护心脏和心肌细胞, 可发挥治疗心衰的作用。

总体来看, β_2 肾上腺素受体 G_s 偏向性激动剂治疗心衰的作用机制明确, 并经过多种动物心衰模型验证, 同时研究结果还显示, β_2 肾上腺素受体 G_s 偏向性激动剂联合 β_1 肾上腺素受体阻滞剂比单用 β_2 肾上腺素受体 G_s 偏向性激动剂的治疗效果更好。因此, 一旦能通过临床研究证明,

致谢:

本文在撰写过程中得到深圳奥萨制药有限公司张磊、姚健、宋昀、张朝当的大力协助, 在此表示感谢!

β_2 肾上腺素受体功能偏向性激动剂的应用将可能是心衰治疗领域内又一里程碑。

3 展望

在心衰时, β 肾上腺素受体表达明显下调, 但循环中肾上腺素能活性却明显增高, 此时血浆肾上腺素水平升高可能是为了代偿肾上腺素受体表达的下降, 以维持细胞内相关通路的活性。今后的研究任务主要集中在不同的药物对心肌细胞表面 β 受体及全身的肾上腺素激素水平发挥何种作用, 明确了这个问题, 将会有效地指导心衰的治疗。同时, 我们也期待有新的药物问世, 不仅能够降低血液循环中肾上腺素的水平, 降低其对靶器官的损害作用, 而且能够恢复心肌细胞表面 β 肾上腺素受体的敏感性, 维持心肌细胞的正常功能。

由于心血管疾病病理机制复杂, 针对不同机制 (或靶点) 的药物进行联合治疗可能取得较好效果, 举两个例子: 一个是前文提到的心衰治疗药沙库巴曲缬沙坦复方, 通过将血管紧张素受体 II 阻断剂与脑啡肽抑制剂两种作用机制的药物联合应用, 结果证实比标准疗法有更好的疗效, 显著降低心血管终点事件 (心血管死亡、心衰住院等) 发生率; 另外一个例子是依那普利叶酸片 (依叶), 由于同型半胱氨酸 (Hcy) 损害血管内皮、参与动脉粥样硬化形成, 且高 Hcy 增加脑卒中风险, 因此将降压药与叶酸组成复方。大型循证医学研究已证实, 依叶比依那普利能进一步降低脑卒中风险。总之, 挖掘疾病病理生理机制或者发现新的致病因素, 设计对不同靶点的联合控制, 不失为新药研发的方向之一, 也可能是心血管疾病治疗取得突破进展的重要途径。

最后, 就北京大学分子医学研究所肖瑞平教授团队的两篇综述来看, β_2 肾上腺素受体 G_s 信号通路激动剂联合 β_1 肾上腺素受体阻滞剂治疗心衰的作用机制明确, 效果显著。同时, 作者提到 carvedilol 因兼有激活 β -arrestin 信号通路的作用, 与其他 β_1 肾上腺素受体阻滞剂相比, 在心衰治疗中更具优越性。我们有理由相信, 随着人们对心脏 β 肾上腺素受体, 特别是对 β_2 肾上腺素受体的信号通路及其生理作用 (包括 β_2 肾上腺素受体与各种功能偏向性配体的共晶结构, β_2 肾上腺素受体基因及分子构型多态性) 认识的加深, 基于这些理论开发的新一代 β_2 肾上腺素受体功能偏向性药物以及与其他心衰用药联合治疗策略的成熟将为心衰患者个体化精准医疗实践带来新的曙光。