

FTY720 对心血管系统的作用

戴道鹏 陶 蓉

【摘要】 FTY720 是一种新型免疫抑制剂,目前被广泛应用于器官移植及自身免疫性疾病的治疗。随着对 1-磷酸鞘氨醇(S1P)在心血管疾病中作用研究的深入,FTY720 作为 S1P 的结构类似物,其心血管效应也越来越受到关注。FTY720 通过改善内皮通透性、抑制血管平滑肌细胞增殖、促细胞生存、抑制心肌纤维化等,在心血管系统中起保护作用。该文就 FTY720 在心血管方面的作用特点及其机制作一介绍。

【关键词】 FTY720;1-磷酸鞘氨醇;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.05.011

1-磷酸鞘氨醇(S1P)是一种鞘脂类化合物,在动脉粥样硬化、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤等多种心血管系统病理生理过程中具有保护作用。FTY720 结构与 S1P 类似,在临床用于器官移植及自身免疫性疾病的治疗。由于 S1P 的心血管保护作用已经得到广泛证实,因此对 FTY720 在心血管方面的作用及其机制的研究将具有重要意义。

1 FTY720 的结构特点及其代谢产物

FTY720 是从冬虫夏草中分离出的成分 ISP-1 (myriocin/thermozoyocidin)经过化学修饰合成的一种具有免疫抑制作用的制剂,具有多种生理活性。FTY720 和鞘氨醇的化学结构式见图 1。

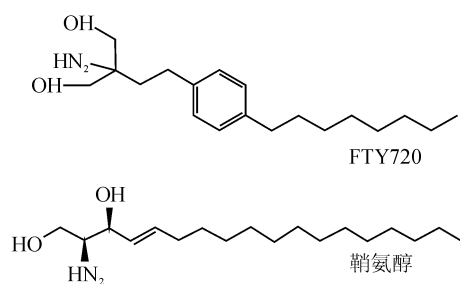


图 1 FTY720 和鞘氨醇的化学结构式

FTY720-P 被认为是 FTY720 的代谢产物,由体内鞘氨醇激酶将 FTY720 一个末端羟基磷酸化后得到的新的异构体。它有 2 种构型,有活性的(S)-异构体和无活性的(R)-异构体。人体内有 2 种鞘氨醇激酶,即 SK-1 和 SK-2。SK-2 催化 FTY720 形成 FTY720-P,发挥生物学活性;SK-1 不能催化 FTY720 或者催化作用极小^[1]。

S1P 通过 S1P 受体发挥作用。S1P 受体有 5 种亚型,均为 G 蛋白偶联受体。FTY720 只有在经 SK-2 磷酸化转变为 FTY720-P 后才能发挥作用。研究发现,FTY720-P 可与体内 S1P 受体中的 4 种结合发挥作用,即 S1P 受体 1、S1P 受体 3~5,其中占主要地位的是 S1P 受体 1。心脏中主要为 S1P 受体 1~3^[2]。而转化为 FTY720-P 并非 FTY720 作用的唯一途径。有研究指出,FTY720 可以在不转化为 FTY720-P 的情况下直接介导蛋白激酶 C (PKC)的阻滞,下调 S1P 受体 1;通过阻断鞘脂转化中的多种关键酶,影响鞘脂代谢的“变阻器”(sphingosine rhotate),激活促凋亡信号通路。

2 FTY720 在心血管系统中的作用

2.1 FTY720 与心率

Gold 等^[3]对 FTY720 治疗复发型多发性硬化病Ⅲ期临床试验中患者心血管安全性做了评估,指出 FTY720 使用早期可导致暂时性、无临床表现的心率下降,心动过缓发生率为 0.6%。FTY720 联合 β 受体阻滞剂或钙离子通道阻滞剂治疗的患者心率下降发生率(3.3%)高于其他亚组,首剂 6 h 内,Ⅱ°Ⅰ型房室传导阻滞及其 2:1 的发生率增加。在一项随机对照研究中,39 名健康志愿者被随机分为 3 组,实验组分别服用 FTY720 0.5 mg/d 或 1.25 mg/d,对照组服用安慰剂。结果显示,实验组首剂 12 h 后,平均心率均较对照组降低($P < 0.001$),14 d 后实验组平均心率较对照组降低 10~15 次/分($P < 0.05$),而受试者的心肺功能均未受影响^[4]。

关于 FTY720 引起心动过缓的机制,一般认为是 FTY720-P 通过与 S1P 受体 3 结合引起。在野生型小鼠中,FTY720 可以造成明显的心动过缓,而 S1P 受体 3 基因敲除的小鼠并不出现上述结果。研

究发现,在乙酰胆碱激活的内向整流钾电流($I_{K,Ach}$)通道缺失的小鼠中,FTY720 降低心率的效应变得迟钝,提示 FTY720 降低心率的作用可能通过激活 $I_{K,Ach}$ 通道介导的。

2.2 FTY720 与血压

一项双盲随机安慰剂对照Ⅲ期临床试验的研究显示,用药组(FTY720 0.5 mg/d,24 个月)收缩压和舒张压平均升高 3.89 mmHg 和 1.51 mmHg^[5]。在动物实验中,大鼠口服 FTY720 后表现出剂量依赖性的血压升高。S1P 受体 1 选择性激动剂 BAF312 不表现上述效应^[6],提示该效应可能是通过 S1P 受体 3 介导的。Spijkers 等^[7]发现,FTY720 在自发性高血压大鼠中增加血管紧张性及升压作用,与鞘氨醇酶抑制剂二甲基鞘氨醇类似,即通过抑制 SK 发挥作用。有意思的是,FTY720-P 并没有升压作用,血管内皮剥脱、环氧酶和血栓烷合酶阻滞可以消除 FTY720 介导的血管收缩,可见这种效应可能具有内皮依赖性,由血栓烷 A2 介导。

2.3 FTY720 与动脉粥样硬化

内皮损伤、单核细胞侵入血管壁是动脉粥样硬化发生过程中的关键步骤^[8-9]。研究显示,100 nmol/L FTY720 对高糖环境下的人微血管内皮细胞有保护作用。体内外实验证明,血管内皮生长因子(VEGF)造成的血管通透性增加,可以由 FTY720-P 逆转,提示 FTY720 可以在多种病理生理过程,如血管再生、炎症、缺氧中起保护作用。但是,较大剂量的 FTY720 可能通过损伤内皮功能而表现出不利影响,这可能与 FTY720 减少细胞表面 S1P 受体 1 表达有关。而 Awojoodu 等^[10]发现,用巯基乙醇酸盐诱导小鼠腹膜炎,FTY720 预处理可显著减少小鼠腹膜腔中巨噬细胞的募集。

血管平滑肌细胞增殖和迁移是动脉粥样硬化斑块进展的重要因素。FTY720 100 nmol/L 和 500 nmol/L 可以抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)介导的胞外信号调节激酶磷酸化和平滑肌细胞增殖,在慢性血管损伤中发挥一定作用。在大鼠中,FTY720 联合抗 S1P 受体 1 siRNA 处理显著抑制血管平滑肌细胞的生长,而 FTY720 联合抗 S1P 受体 3 siRNA 处理显著抑制血管平滑肌细胞的迁移^[11]。

心肌梗大及心脏纤维化是动脉粥样硬化后慢性缺血的主要病理变化之一。FTY720 可以通过负性调节心肌细胞中活化 T 细胞核因子的活性、减少骨膜蛋白的表达以稳定细胞外基质环境的平衡,从而达到改善心脏肥大/纤维化的目的^[12]。在心肌成

纤维细胞中,FTY720 能够抑制瞬时受体电位阳离子通道 7,改善心脏纤维化^[13]。

但是,FTY720 在动脉粥样硬化中的作用仍存在争议。有报道指出,在严重动脉粥样硬化的小鼠饮水中加入 FTY720 可以明显延长小鼠的寿命^[14]。在载脂蛋白 E 基因缺陷和低密度脂蛋白受体基因敲除(LDLR^{-/-})的小鼠中发现,应用 FTY720 可减少小鼠动脉粥样硬化病变形形成,减少心肌梗死面积。而 Poti 等^[15]发现,FTY720 并不影响 LDLR^{-/-}小鼠用含 0.25%胆固醇、16.5%脂肪饲料喂养的小鼠动脉粥样硬化。这种不同结果可能是不同处理方式所致。

2.4 FTY720 与缺血再灌注损伤

在离体大鼠心脏和体外窦房结模型中的研究发现,FTY720 可以有效预防缺血再灌注损伤相关的心律失常,该作用可能与 FTY720 促进 p21 活化激酶 1 磷酸化有关^[16]。在大鼠心脏缺血再灌注模型中,术前 24 h 及再灌注时分别使用一次 FTY720 对于正常心律显示保护作用。与未用药组相比,外周血中淋巴细胞数量、再灌注心脏粒细胞浸润及 TNF- α 的表达显著减少。离体大鼠心脏缺血再灌注实验发现,再灌注期使用 FTY720 处理可以缓解左室舒张末压升高,促进心脏功能的恢复。

细胞凋亡是缺血再灌注损伤中重要的病理变化。FTY720-P 可以促进人脐静脉内皮细胞中抗凋亡蛋白、髓样细胞白血病-1 蛋白的短时累积,通过延迟启动半胱氨酸/天冬氨酸蛋白酶-3,以发挥促细胞生存作用^[17]。但是,Wang 等^[18]发现,FTY720 与 Jurkat 细胞共孵育 6 h,能够使 Jurkat 细胞中的凋亡基因及多种促凋亡因子显著表达。有研究显示,低剂量 FTY720 不会诱导兔平滑肌细胞凋亡,但大剂量(10 mmol/L)FTY720 与兔平滑肌细胞共孵育 48 h 后,可明显诱导其凋亡,提示其对细胞凋亡的作用可能呈剂量依赖性。

3 结语

FTY720 具有心血管保护作用,有望成为心血管疾病预防及治疗的候选药物。FTY720 的心血管保护作用是否有剂量相关性,在不同病理生理过程中是否表现不同的效应等问题,都需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Pitman MR, Woodcock JM, Lopez AF, et al. Molecular targets of FTY720 (fingolimod)[J]. Curr Mol Med, 2012, 12(10):1207-1219.
- [2] Hla T, Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate (S1P):

- Physiology and the effects of S1P receptor modulation [J]. Neurology, 2011, 76(8 Suppl 3):S3-S8.
- [3] Gold R, Comi G, Palace J, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study[J]. J Neurol, 2014, 261(2):267-276.
- [4] Schmouder R, Hariry S, David O J. Placebo-controlled study of the effects of fingolimod on cardiac rate and rhythm and pulmonary function in healthy volunteers [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(4):355-362.
- [5] Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 545-556.
- [6] Fryer RM, Muthukumarana A, Harrison P C, et al. The clinically-tested S1P receptor agonists, FTY720 and BAF312, demonstrate subtype-specific bradycardia (S1P (1)) and hypertension (S1P (3)) in rat [J]. PLoS One, 2012, 7(12):e52985.
- [7] Spijkers LJ, Alewijnse AE, Peters SL. FTY720 (fingolimod) increases vascular tone and blood pressure in spontaneously hypertensive rats via inhibition of sphingosine kinase[J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(4):1411-1418.
- [8] 陈燕佳, 徐敏, 金玮. 动脉粥样硬化病变相关的内皮细胞衰老及抗衰老机制[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(6): 334-336.
- [9] 何流漾, 赵建中, 戚春建. 免疫细胞在动脉粥样硬化中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(3): 139-141.
- [10] Awojodu AO, Ogle ME, Sefcik LS, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 3 regulates recruitment of anti-inflammatory monocytes to microvessels during implant arteriogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(34):13785-13790.
- [11] Mousseau Y, Mollard S, Richard L, et al. Fingolimod inhibits PDGF-B-induced migration of vascular smooth muscle cell by down-regulating the S1PR1/S1PR3 pathway[J]. Biochimie, 2012, 94(12):2523-2531.
- [12] Liu W, Zi M, Tsui H, et al. A novel immunomodulator, FTY-720 reverses existing cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by targeting NFAT (nuclear factor of activated T-cells) signaling and periostin[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(4):833-844.
- [13] Qin X, Yue Z, Sun B, et al. Sphingosine and FTY720 are potent inhibitors of the transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) channels[J]. Br J Pharmacol, 2013, 168(6):1294-1312.
- [14] Wang G, Kim RY, Imhof I, et al. The immunosuppressant FTY720 prolongs survival in a mouse model of diet-induced coronary atherosclerosis and myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 63(2):132-143.
- [15] Poti F, Costa S, Bergonzini V, et al. Effect of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor agonists FTY720 and CYM5442 on atherosclerosis development in LDL receptor deficient (LDL-R^{-/-}) mice [J]. Vascul Pharmacol, 2012, 57(1): 56-64.
- [16] Egom EE, Mohamed TM, Mamas MA, et al. Activation of Pak1/Akt/eNOS signaling following sphingosine-1-phosphate release as part of a mechanism protecting cardiomyocytes against ischemic cell injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(4):H1487-H1495.
- [17] Rutherford C, Childs S, Ohotski J, et al. Regulation of cell survival by sphingosine-1-phosphate receptor S1P1 via reciprocal ERK-dependent suppression of Bim and PI-3-kinase/protein kinase C-mediated upregulation of Mcl-1[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e927.
- [18] Wang F, Tan W, Guo D, et al. Altered expression of signaling genes in Jurkat cells upon FTY720 induced apoptosis [J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(9):3087-3105.

(收稿:2014-03-10 修回:2014-05-26)

(本文编辑:金谷英)

欢迎投稿



欢迎订阅

