

吡非尼酮对心血管疾病的作用

赵磊 张静 孟显东 刘喜

【摘要】 吡非尼酮 (PFD) 是首个用于治疗特发性肺纤维化 (IPF) 的小分子药物, 可以通过抑制肺的纤维化反应及其他机制 (如抗炎特性) 减缓 IPF 的进展。有研究表明 PFD 具有抗动脉粥样硬化作用, 同时可以改善心室重构, 有效降低心律失常的发生。该文介绍 PFD 的药理作用和可能的作用机制, 及其治疗心血管疾病的临床研究。

【关键词】 吡非尼酮; 心肌纤维化; 抗炎治疗; 动脉粥样硬化; 心室重构

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.005

目前我国心血管疾病 (CVD) 死亡是居民总死亡的首位原因, CVD 现患人数约 3.3 亿, 防治 CVD 已经变得越来越重要^[1]。动脉粥样硬化 (AS) 是多灶性的炎症性疾病, 是形成冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的基础, 而炎症在冠心病的发生、进展中起着关键作用。心脏纤维化是心肌梗死后心力衰竭 (HF) 的关键病理变化, 心肌纤维化后心肌不良重构是心脏功能障碍的关键因素, 改善心室重构, 可以有效预防及控制心肌梗死后 HF 的发生^[2-4]。吡非尼酮 (PFD) 是吡啶酮类小分子口服药物, 具有抗炎、抗纤维化、抗氧化作用, 现已在欧洲、日本、美国和印度被批准用于治疗特发性肺纤维化 (IPF)^[5]。韩国 1 项低剂量 PFD 治疗 IPF 的回顾性队列研究表明, PFD 可减缓早、中、晚期 IPF 患者的疾病进展, 且具有一定安全性, 即使是较低剂量的 PFD 也有此作用^[6]。

1 PFD 的药理作用及可能的作用机制

PFD 是合成小分子, 结构类似于吡啶 2,4-二羧酸酯, 可在胃肠道中迅速吸收, 半衰期约为 3 h。它在肝脏中代谢, 通过尿液 (80%) 或粪便 (20%) 排泄^[5]。PFD 在临床上最早用于治疗 IPF, 近年研究表明 PFD 在许多纤维化疾病中均可表现出抗纤维化特性, 如心脏纤维化、肾纤维化、肝纤维化。目前对 PFD 抗纤维化的确切机制尚未完全明确, 其可能通过抑制转化生长因子 (TGF) 信号表达、脂

质过氧化、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 生成、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体生成、血管紧张素 II (Ang II) 生成和慢性增强心脏 L 型 Ca^{2+} 通道的作用等多种机制来发挥治疗 CVD 的作用。

1.1 降低 TGF- β 1 表达水平

既往研究表明 TGF- β 1/Smad 信号通路过度激活参与 HF 心肌纤维化和心室重构过程。通过抑制 TGF- β 1/Smad3 通路信号转导, 可减轻 HF 大鼠心肌细胞凋亡^[7]。PFD 显著减慢 TGF- β 信号转导, 而 TGF- β 信号转导是肺和心脏纤维化的关键决定因素^[8]。PFD 以 TGF- β 1 为靶点, 通过降低 TGF- β mRNA 水平、直接抑制 I 型胶原的表达、抑制肺成纤维细胞中热休克蛋白 47 的表达发挥抗纤维化作用, 最终抑制 TGF- β 刺激的胶原蛋白合成^[9-10]。由于肺、肾脏和心脏促纤维化途径类似, PFD 在改善心肌纤维化方面可能与改善肺纤维化及肾纤维化有着相同或者相近的机制。PFD 可通过抑制心脏纤维化, 减轻心肌损伤, 改善心室重构。

1.2 发挥抗炎作用

AS 是 CVD 的主要发病基础, 是许多严重血管疾病的基本病理状态, 其特征不在于脂质代谢紊乱。AS 中内皮细胞、巨噬细胞及血管平滑肌细胞铁死亡参与 AS 的发生、进展^[11]。有研究证实脂质过氧化诱导铁死亡参与 AS 形成^[12]。临床上常用的他汀类药物主要有降血脂和稳定斑块的作用, 而 PFD 有独特的抗 AS 作用。在动物模型中, PFD 可以有效抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 依赖性线粒体脂质过氧化^[13]。PFD 还可以抑制促炎

作者单位: 010110 呼和浩特, 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院 (赵磊); 010110 内蒙古医科大学研究生院 (张静); 028006 通辽市科尔沁区第一人民医院心内科 (孟显东); 010017 呼和浩特, 内蒙古自治区人民医院心脏中心 (刘喜)
通信作者: 刘喜, E-mail: Liuxi2594@163.com

细胞因子生成,促进抗炎细胞因子的表达^[14]。已有研究证实白细胞介素(IL)-1在促进AS过程中有着重要作用,IL-1与急性和慢性炎症反应有关^[15-16]。PFD可以减少促炎细胞因子TNF- α 和IL-1生成,增加抗炎细胞因子IL-10的表达,从而减轻炎症反应^[17]。炎症反应在CVD的发生、进展、转归中发挥关键作用^[18],心血管系统的各种组织细胞损伤和病原侵入均可激活NLRP3炎症小体,活化的NLRP3炎症小体可以促进IL-1 β 和IL-18等炎症因子的产生,从而参与多种CVD的病理生理过程^[19]。有证据表明PFD可以有效抑制NLRP3炎症小体表达,从而减弱IL-1 β 诱导的炎症反应和促纤维化反应,治疗高血压诱导的心肌纤维化,并有效改善左心室重构^[20]。

1.3 抑制Ang II

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)对AS的发展具有重要推动作用,肾素和Ang II失衡可导致多种的慢性和急性疾病,阻断RAAS可有效治疗CVD。抑制RAAS对血管重构有积极影响,可以改善CVD临床结局。RAAS抑制剂可抑制血管炎症反应和氧化应激,改善内皮功能障碍,促进内皮细胞再生,从而对CVD的治疗发挥积极影响^[21]。Yamazaki等^[22]证实PFD能够显著抑制Ang II诱导的心室肥大,且可以减弱盐皮质激素受体的表达,有效治疗高血压引起的心脏肥大。PFD还可以激活肝脏X受体- α ,抑制血管紧张素1型受体/丝裂原活化的蛋白激酶(AT1R/p38 MAPK)途径,减少Ang II生成,从而抑制炎症反应^[23]。

2 PFD与CVD

2.1 PFD与冠心病

冠心病是AS引起的最常见器官病变,AS主要特征包括内皮损伤,脂蛋白聚集,单核细胞黏附、迁移及分化为巨噬细胞和泡沫细胞,平滑肌细胞聚集和增殖。Misra等^[13]在心脏脂质过氧化绵羊模型中证实,PFD可有效抑制NADPH依赖性线粒体脂质过氧化,并通过其清除有毒羟基自由基,改善AS。同时,PFD可以通过抑制炎症小体生成和抑制AT1R/p38 MAPK途径减轻炎症反应^[23],达到改善AS的目的。

2.2 PFD与HF

HF是由心脏结构和(或)功能异常引起的临床综合征,诊断HF必须在结构和(或)功能异常的基础上有利钠肽水平升高和(或)心源性肺淤

血或体循环淤血的客观证据^[24]。然而,由于缺乏足够的循证医学证据,目前对于射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)仍然缺乏明确治疗方案^[25]。

Yamazaki等^[22]证实PFD可以抑制Ang II诱导的小鼠心脏肥大。Van Erp等^[26]证实长期给予PFD可改善杜氏肌营养不良症小鼠的心脏功能。在HFpEF中,心肌纤维化的发生与HF患者的不良结局关系密切。Lewis等^[27]在PFD治疗HFpEF的II期试验中证实,PFD可以有效抑制心室肥大和心室纤维化,最常见的不良事件是恶心、失眠和皮疹。Glassberg等^[28]在PFD治疗IPF患者的3项III期试验中发现,同时使用PFD和几种心血管抗凝药物(包括华法林等),PFD并未增加CVD患者出血的风险,同时抗凝药物也未对PFD的有益作用产生不利影响。PFD可以使HF患者获益,尤其是HFpEF患者,相比其他抗HF药物可能更安全。

2.3 PFD与高血压

血压水平与心血管风险呈连续、独立、直接正相关。脑卒中仍是目前我国高血压人群最主要的并发症,在冠心病并发症中也有明显上升趋势^[29]。

Mirkovic等^[30]建立醋酸脱氧皮质酮盐诱导的高血压大鼠模型,研究PFD和阿米洛利对大鼠心脏胶原沉积和心脏功能的影响,发现PFD在抑制心室肥厚的同时不降低收缩压,PFD可以逆转现有的胶原沉积并防止新的胶原沉积,抑制心肌纤维化并改善心脏功能。Yamazaki等^[22]证实PFD能够显著抑制Ang II诱导的心室肥大,而且可以减弱盐皮质激素受体的表达,有效治疗高血压引起的心脏肥大。PFD可以通过对激素的调节来控制血压,进而预防高血压性心脏病,同时,PFD也可以改善肺纤维化,预防肺动脉高压。

2.4 PFD与心律失常

心房颤动(AF)是最常见的心律失常,其最严重的后果是脑栓塞和HF^[31]。心房纤维化是AF的重要机制,尤其是在结构性心脏病的情况下,充血性心力衰竭(CHF)可引起明显的心房纤维化,是持续性AF的基础^[32]。

Lee等^[33]评估PFD对犬CHF模型中致心律失常的心房重构的影响,发现PFD可显著减轻致心律失常后心房重构和AF易感性。针对纤维化的药物可能在AF的治疗中发挥重要作用。Nguyen等^[34]研究发现PFD可以降低大鼠心肌梗死模型中的总纤维化和非骨架纤维化,表明PFD可以直接改善心

心肌梗死后纤维化,在抑制梗死后瘢痕形成、改善左心室功能和降低心动过速易感性等方面发挥重要作用。Ramos-Mondrón 等^[35]建立大鼠模型研究 PFD 相关离子通道,证实 PFD 可以增强 L 型 Ca^{2+} 通道电流,其增强原因并非提高 L 型 Ca^{2+} 通道的表达,而是促进 Ca^{2+} 传导活性,可能与激活环腺苷酸 (cAMP) / 蛋白激酶 A (PKA) 信号转导有关。

2.5 PFD与心肌病

美国马里兰州贝塞斯达国家心肺血液研究所的 1 项 PFD 治疗肥厚型心肌病 (HCM) 的 II 期临床试验表明, PFD 可以减轻纤维化病变,改善重度 HCM 患者的左心室舒张功能障碍,提高劳动耐力以及改善心律失常^[27]。

3 小结

PFD 可以通过多种机制发挥治疗 CVD 的作用,有效改善心肌纤维化、AS,发挥抗炎作用和抑制心室重构,从而改善心功能。

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6):553-578.
- [2] Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, et al. Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13):6702.
- [3] Libby P. Inflammation in atherosclerosis—no longer a theory[J]. Clin Chem, 2021, 67(1):131-142.
- [4] Smolgovsky S, Ibeh U, Tamayo TP, et al. Adding insult to injury—inflammation at the heart of cardiac fibrosis[J]. Cell Signal, 2021, 77:109828.
- [5] Hisata S, Bando M, Homma S, et al. Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter retrospective observational study in Japan[J]. Respir Investig, 2021, 59(6):819-826.
- [6] Hwang H, Lee JK, Choi SM, et al. Efficacy of lower dose pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis in real practice: a retrospective cohort study[J]. Korean J Intern Med, 2022, 37(2):366-376.
- [7] Zhang YJ, Chen B. Silencing circ_0062389 alleviates cardiomyocyte apoptosis in heart failure rats via modulating TGF- β 1/Smad3 signaling pathway[J]. Gene, 2021, 766:145154.
- [8] Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(1):33-41.
- [9] Aimo A, Spitaleri G, Nieri DR, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis and beyond[J]. Card Fail Rev, 2022, 8:e12.
- [10] Bellaye PS, Burgy O, Bonniaud P, et al. HSP47: a potential target for fibrotic diseases and implications for therapy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2021, 25(1):49-62.
- [11] Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, et al. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC guideline comparison[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(23):2915-2931.
- [12] Bai T, Li MX, Liu YF, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 160:92-102.
- [13] Misra HP, Rabideau C. Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation and scavenges hydroxyl radicals[J]. Mol Cell Biochem, 2000, 204(1/2):119-126.
- [14] Jenab A, Roghanian R, Emtiazi G. Bacterial natural compounds with anti-inflammatory and immunomodulatory properties (mini review)[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:3787-3801.
- [15] Sethwala AM, Goh I, Amerena JV. Combating inflammation in cardiovascular disease[J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(2):197-206.
- [16] Mai WQ, Liao YH. Targeting IL-1 β in the treatment of atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2020, 11:589654.
- [17] Shi Q, Liu XY, Bai YY, et al. In vitro effects of pirfenidone on cardiac fibroblasts: proliferation, myofibroblast differentiation, migration and cytokine secretion[J]. PLoS One, 2011, 6(11):e28134.
- [18] Haybar H, Shokuhian M, Bagheri M, et al. Involvement of circulating inflammatory factors in prognosis and risk of cardiovascular disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 132:110-119.
- [19] Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasome in cardiac inflammation and remodeling after myocardial infarction[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(4):518-523.
- [20] Wang YL, Wu YQ, Chen JW, et al. Pirfenidone attenuates cardiac fibrosis in a mouse model of TAC-induced left ventricular remodeling by suppressing NLRP3 inflammasome formation[J]. Cardiology, 2013, 126(1):1-11.
- [21] Patel S, Rauf A, Khan H, et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94:317-325.
- [22] Yamazaki T, Yamashita N, Izumi Y, et al. The antifibrotic agent pirfenidone inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice[J]. Hypertens Res, 2012, 35(1):34-40.
- [23] Li CM, Han R, Kang L, et al. Pirfenidone controls the feedback loop of the AT1R/p38 MAPK/renin-angiotensin system axis by regulating liver X receptor- α in myocardial infarction-induced cardiac fibrosis[J]. Sci Rep, 2017, 7:40523.
- [24] 王志燕, 陈晨, 吕强, 等. 2021年ESC急性心力衰竭诊断与治疗指南解读[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(12):1252-1255.
- [25] McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure[J]. Lancet, 2005, 365(9474):1877-1889.
- [26] Van Erp C, Irwin NG, Hoey AJ. Long-term administration of pirfenidone improves cardiac function in mdx mice[J]. Muscle Nerve, 2006, 34(3):327-334.
- [27] Lewis GA, Dodd S, Clayton D, et al. Pirfenidone in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized phase 2 trial[J]. Nat Med, 2021, 27(8):1477-1482.

(下转第 88 页)

- (收稿:2023-04-30 修回:2024-01-09)
(本文编辑:胡晓静)

[28] Glassberg MK, Nathan SD, Lin CY, et al. Cardiovascular risks, bleeding risks, and clinical events from 3 phase III trials of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(10):2910-2926.

[29] Di Palo KE, Heart F. Targets, and treatment[J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(1):99-106.

[30] Mirkovic S, Seymour AM, Fenning A, et al. Attenuation of cardiac fibrosis by pirfenidone and amiloride in DOCA-salt hypertensive rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(4):961-968.

[31] Brundel BJM, Ai X, Hills MT, et al. Atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):21.

[32] Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(10):1123-1131.

[33] Lee KW, Everett TH4, Rahmutula D, et al. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure[J]. *Circulation*, 2006, 114(16):1703-1712.

[34] Nguyen DT, Ding CH, Wilson E, et al. Pirfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(10):1438-1445.

[35] Ramos-Mondragón R, Galindo CA, García-Castañeda M, et al. Chronic potentiation of cardiac L-type Ca^{2+} channels by pirfenidone[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(2):244-254.

(收稿:2023-08-22 修回:2023-11-08)
(本文编辑:洪玮)