·综 述·

磷酸二酯酶 -4 抑制剂治疗慢性阻塞性肺疾病最新研究进展

孙玉杰[1,2]，顾丰华[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和（或）肺气肿疾病，患病率和死亡率逐年增加。尽管临床上治疗 COPD 的药物种类有很多，但 COPD 患者的临床需求仍未得到满足。近年来，磷酸二酯酶 -4 抑制剂（phosphodiesterase 4 inhibitors，PDE4I）成为研究热点，现将 PDE4I 最新研究进展作一综述，旨在为临床新药开发提供参考。

关键词：磷酸二酯酶 -4 抑制剂；慢性阻塞性肺疾病；研究进展

中图分类号：R563；R974 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）04-0480-05

DOI：10.13683/j.wph.2022.04.021

Recent development in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with phosphodiesterase 4 inhibitors

SUN Yujie[1,2], GU Fenghua[1,2]*

（*1.State Key Laboratory of & New Drug Pharmaceutical Process, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 2. Shanghai Technical Service Platform for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437,China*）

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease（COPD） is a chronic bronchitis and/or emphysema disease characterized by airflow obstruction, and the morbidity and mortality are increasing year by year. Although there are many kinds of drugs for the treatment of COPD, the clinical needs of patients with COPD are still unmet. In recent years, phosphodiesterase 4 inhibitor（PDE4I） has become a research hotspot. This article reviewed the latest research progress of PDE4I, in order to provide reference for the development of clinical new drugs.

Key words: phosphodiesterase 4 inhibitor; chronic obstructive pulmonary disease; research progress

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种发展缓慢、难以治愈的肺部疾病，呈进行性发展，可进一步发展为肺心病（pulmonary heart disease）和呼吸衰竭（respiratory failure）。吸烟、生物燃料烟雾诱导的氧化应激及蛋白酶产生过多是 COPD 的主要环境风险因素[1]。气道高反应性是 COPD 的一个重要风险因素[2]。在过去 10 年中，COPD 的患病率逐年增加。2019 年，世界卫生组织将 COPD 列为全球第 3 大死亡原因。

COPD 的特征是慢性、不可逆的气流受限和持续性的气道炎症，进而导致呼吸困难等症状。气流受限是由黏膜炎症及水肿、支气管收缩、气道分泌物增加和弹性回缩丧失所致。肺气肿、肺重构和阻塞性支气管炎是 COPD 的典型病理改变。COPD 的发病机制尚不明确，通常认为与炎症、氧化应激、蛋白酶 / 抗蛋白酶失衡及免疫力下降有关[3]，炎症是发病机制中的关键。COPD 治疗的主要目的是缓解症状（黏液分泌过多、呼吸困难及运动不耐受）、

收稿日期：2021-10-18

作者简介：孙玉杰，硕士研究生，研究方向：呼吸系统药物研究。

通信作者：顾丰华，副研究员，药效总监，研究方向：呼吸系统药物评价。

预防加重、识别和管理并发症、延缓疾病进展以及降低发病率和死亡率。非药物治疗方法为戒烟干预、体育锻炼。药物治疗包括吸入性支气管扩张剂（β2 受体激动剂和抗胆碱能药物）、吸入性糖皮质激素（inhaledcorticosteroids，ICS）及磷酸二酯酶 -4 抑制剂（phosphodiesterase 4 inhibitors，PDE4I）等，但即使通过吸入途径给药也可能会引起局部或全身不良反应，因此需要探索治疗 COPD 气道炎症和（或）恢复糖皮质激素敏感性的新药物，其中包括吸入 PDE4I 和 PDE3/4I。现就 PDE4I 代表药物罗氟司特（roflumilast）、CHF6001（临床研究中）和 PDE3/4I 代表药物 ensifentrine 作重点介绍。

1 罗氟司特

磷酸二酯酶 -4（phosphodiesterase 4，PDE4）是一种环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）特异性磷酸二酯酶，是参与 COPD 的免疫细胞及炎症细胞中重要的磷酸二酯酶表型 [4]。PDE4I 是一种强效抗炎剂，能抑制 cAMP 水解 [5]，有效升高 cAMP 水平，并激活下游磷酸化级联反应 [6]，抑制炎症介质的产生，从而抑制炎症 [7-8]，最终达到治疗 COPD 的目的。

罗氟司特可抑制中性粒细胞迁移，恢复囊性纤维化跨膜传导调节活性及糖皮质激素作用 [9]，对哮喘（asthma）和 COPD 均有效，但由于恶心、呕吐、腹泻和体质量减轻等不良反应的限制，罗氟司特仅被批准用于特定的 COPD 表型，是目前唯一获批用于治疗重度 COPD 的 PDE4I。

1.1 罗氟司特单药应用

Grootendorst 等 [10] 研究表明，罗氟司特能够减少 COPD 患者痰液中中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的数量，并降低其产生的炎症介质水平。

N- 乙酰脯氨酸 - 甘氨酸 - 脯氨酸（*N*-acetylproline glycine proline，*N*-AcPGP）通路是中性粒细胞的趋化剂，诱导中性粒细胞在肺部病灶长期浸润，形成慢性炎症，加快 COPD 的病程进展。Wells 等 [11] 进行一项随机安慰剂对照研究，结果显示，使用罗氟司特治疗 12 周后，患者痰液中 *N*-AcPGP 减少量超过 50%，脯氨酸内肽酶活性降低 46%，表明罗氟司特通过降低脯氨酰内肽酶活性及减少 *N*-AcPGP 来减轻肺部炎症。

4 项Ⅲ期临床研究（M2-111、M2-112、M2-114 及 M2-115）比较了罗氟司特（500 μg/d）与安慰剂治疗 12 个月的作用效果 [12]。研究有两个主要终点，分别是使用支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积（forced expiratory volume in the first second，FEV_1）较基线的变化，以及每例患者每年中度或重度急性加重的次数。其中 M2-112 研究显示，与安慰剂组相比，使用罗氟司特后平均 FEV_1 增加了 39 ml，但对急性加重的发生风险无影响，推测可能与数据太少有关。将 M2-111 及 M2-112 进行汇总分析，结果显示，罗氟司特可将 COPD 患者急性加重的发生风险降低 13%。M2-114 及 M2-115 研究显示，患者除 COPD 急性加重的发生风险降低外，FEV_1 亦得到改善。

1.2 罗氟司特联合长效 β 受体激动剂（long acting β agonist，LABA）

Bateman 等 [13] 研究了罗氟司特与 LABA 联合使用对减少 COPD 急性加重的有效性和安全性。结果显示，接受罗氟司特与 LABA 联合治疗的患者中重度急性加重发生风险降低 20.7%（$P < 0.001$），而接受罗氟司特单药治疗的患者急性加重发生风险降低 14.6%（$P < 0.039$）；此外，罗氟司特还可延长第 2 次加重与首次加重之间的间隔时间。

一项Ⅲ / Ⅳ期临床研究将罗氟司特添加到吸入性联合疗法（LABA/ICS）中，以探究是否能进一步减少患者急性加重的发生次数，该研究的主要终点为罗氟司特组 COPD 中重度急性加重的发生率 [14]。结果显示，罗氟司特组 COPD 中重度急性加重的发生率比安慰剂组低 13.2%（$P < 0.052\ 9$）[15]。

罗氟司特与支气管扩张剂、ICS 治疗 COPD 的作用机制不同，临床常使用多药联合的治疗方案，对于接受双联或三联疗法的患者，增加罗氟司特是否能进一步降低 COPD 急性加重的发生风险还需更

多数据验证。

2 CHF6001

罗氟司特口服给药易引起胃肠道紊乱等不良反应，为了突破这一限制，研究者开发了一种吸入性 PDE4I，即 CHF6001，由于该药靶向肺输送，能够显著减少全身暴露量，具有高肺潴留和低血浆水平的特点，故不良反应轻微。CHF6001 是一种强效 PDE4I，抑制 PDE4 活性的效力是罗氟司特的 7 倍 [16]。

一项旨在研究 CHF6001 有效性和安全性的双盲、安慰剂对照、三向交叉研究显示，两种 CHF6001 剂量（400 μg 及 1 200 μg）均可显著减弱迟发型哮喘反应、升高 FEV_1 水平，且耐受性良好，各治疗阶段的不良反应发生情况相似 [17]。

Singh 等 [18] 进行了一项 II a 期研究，评估 CHF6001 对 COPD 患者痰及血液中炎症标志物的影响。结果显示，一日 2 次 CHF6001 吸入给药的胃肠道不良反应发生率与安慰剂相当，并可显著降低痰液中各炎症标志物水平，如白三烯 B4、C-X-C 基序趋化因子 8、巨噬细胞炎症蛋白 -1β、基质金属蛋白酶 9 及肿瘤坏死因子 -α 等，表明 CHF6001 在 COPD 患者肺部能产生抗炎作用。Stellari 等 [19] 的研究证明，CHF6001 在体内和体外均具有抗炎作用，表明局部吸入给药可有效破坏与脂多糖激发相关的核因子 -κB 活化，该作用可能与预防 COPD 急性加重相关。

CHF6001 的各项临床数据均表明其具有抗炎作用，且全身不良反应轻微，这可能是由于吸入给药全身暴露量低。CHF6001 目前处于Ⅲ期临床招募受试者阶段（可参见 clinicaltrials.gov），其结果值得期待。

3 ensifentrine

ensifentrine 是一种吸入性 PDE3 和 PDE4 双重抑制剂 [20]，可干粉或雾化输送给药。PDE3I 主要靶向平滑肌细胞，引起支气管扩张；PDE4I 在一系列免疫细胞中发挥抗炎作用。ensifentrine 能够松弛支气管平滑肌，增加气道口径，抑制气道炎症反应。与 PDE3I 或 PDE4I 单独使用相比，ensifentrine 在扩张支气管和抗炎作用上具有协同作用 [21]。

3.1 ensifentrine 单药应用

Franciosi 等 [22] 在荷兰、意大利和英国进行了 4 项临床研究，以评估 ensifentrine 的有效性和安全性。初步研究表明，吸入 ensifentrine 可能通过抑制 PDE3 在哮喘和 COPD 患者中发挥支气管扩张作用；数据显示，患者痰液中细胞总数和中性粒细胞数量减少，但中性粒细胞百分比未见减少。推测 ensifentrine 可能具有抗炎作用，但迄今为止，尚无临床研究能够证实这一推测。

Maurer 等 [23] 进行了一项 II b 期研究，以调查 ensifentrine 治疗中重度 COPD 患者的有效性和安全性。结果显示，治疗 4 周后，ensifentrine 各剂量组患者 COPD 症状显著改善，支气管扩张作用明显，且不良反应发生率与安慰剂组相似。另有学者研究了雾化吸入 ensifentrine 的剂量 - 效应关系和药理作用，该研究的主要终点是给药 12 h 内的药物峰值和平均 FEV_1，次要终点包括收缩压及舒张压的峰值和平均值、脉搏率、心率、安全性及耐受性 [24]。结果显示，ensifentrine 组的主要终点有明确的剂量 - 效应关系，所有疗效均显著优于安慰剂组（$P < 0.001$），但不良反应发生率及血压与剂量无相关性，即使剂量高达 24 mg，ensifentrine 全身暴露量增加，仍未表现出典型的 β2 激动剂全身不良反应。目前，尚缺乏证据证明 ensifentrine 在 COPD 患者体内具有抗炎活性，仍需更多研究探明其抑制炎症的具体作用机制 [25]。此外，多项研究证实，ensifentrine 具有较好的安全性，不良反应一般较轻 [24,26-27]。

ensifentrine Ⅲ期临床研究处于招募受试者阶段 [25]，其可进一步证实 ensifentrine 的有效性及安全性，并探索 ensifentrine 在 COPD 急性加重、肺功能下降、并发症和死亡率等方面的作用效果。

3.2 ensifentrine 联合支气管扩张剂

Calzetta 等 [26] 研究发现，与单独给药相比，ensifentrine 与格隆溴铵（glycopyrrolate bromide）联合应用具有协同作用，能显著延长支气管扩张

剂的作用时间，增加支气管扩张的管腔面积，对COPD 的治疗产生有益作用。Ferguson 等[27] 探讨了 ensifentrine 联合噻托溴铵（tiotropium bromide）是否能改善单用噻托溴铵治疗效果不佳患者的肺功能。结果表明，ensifentrine 联合噻托溴铵治疗可有效改善使用噻托溴铵治疗效果不佳者的肺功能和生活质量，且安全性与安慰剂相似。另有研究分析了 ensifentrine 联合其他支气管扩张剂对 COPD 患者的短期支气管扩张作用[28]。结果显示，ensifentrine、沙丁胺醇（salbutamol）和异丙托溴铵（ipratropium bromide）单独给药疗效相似，ensifentrine 联合异丙托溴铵对 FEV_1 峰值的改善作用优于异丙托溴铵单药治疗（$P < 0.000\ 1$），ensifentrine 联合沙丁胺醇对 FEV_1 峰值的改善作用优于沙丁胺醇单药治疗（$P < 0.000\ 1$）。这表明 ensifentrine 联合支气管扩张剂可获得额外的支气管扩张效果，但该作用仅限于 ensifentrine 作为辅助用药。

4 结语

尽管临床上治疗 COPD 的药物种类很多，但 COPD 患者的治疗仍存在较多未满足的临床需求，因此必须寻找疗效更佳且不良反应轻微的药物。由于胃肠道等不良反应，罗氟司特的临床应用受到限制，仅获批用于重度 COPD 的治疗。CHF6001 克服 PDE4I 口服给药的胃肠道不良反应，Ⅲ期临床研究正在筹备。ensifentrine 是目前唯一正在进行临床开发的吸入性 PDE3/4I，其抗炎作用仍需进一步验证，临床研究表明 ensifentrin 或许可以在标准治疗的基础上作为辅助用药与其他药物联合应用，为 ensifentrine 的临床应用提供了一条新思路。尽管 COPD 难以治愈，但随着医药行业的发展和创新，相信未来会有更多新药进入人们的视野，为 COPD 患者带来福音。

参考文献：

[1] Passi M, Shahid S, Chockalingam S. Conventional and nanotechnology based approaches to combat chronic obstructive pulmonary disease: implications for chronic airway diseases[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 3803-3826.

[2] Teferra AA, Vonk JM, Boezen HM. Longitudinal changes in airway hyperresponsiveness and COPD mortality[J]. Eur Respir J, 2020, 55(2): 1901378.

[3] Wang C, Zhou J, Wang J, *et al*. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 248.

[4] Martin C, Burgel PR, Roche N. Inhaled dual phosphodiesterase 3/4 inhibitors for the treatment of patients with COPD: a short review[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 2363-2373.

[5] Phillips JE. Inhaled phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors for inflammatory respiratory diseases[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 259.

[6] Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflflammatory diseases[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1048.

[7] Lea S, Metryka A, Li J, *et al*. The modulatory effects of the PDE4 inhibitors CHF6001 and roflumilast in alveolar macrophages and lung tissue from COPD patients[J]. Cytokine, 2019, 123: 154739.

[8] Schick MA, Schlegel N. Clinical implication of phosphodiesterase-4 inhibition[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1209.

[9] Rhee CK, Kim DK. Role of phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(2): 276-283.

[10] Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, *et al*. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD[J]. Thorax, 2007, 62(12): 1081-1087.

[11] Wells JM, Jackson PL, Viera L, *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of roflumilast: effect on proline-glycine-proline and neutrophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(8): 934-942.

[12] Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 81-90.

[13] Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, *et al*. Roflumilast with longacting β2-agonists for COPD: influence of exacerbation history[J]. Eur Respir J, 2011, 38(3): 553-560.

[14] Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM, *et al*. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not

controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 7: 375-382.

[15] Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, *et al*. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy(REACT): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9971): 857-866.

[16] Matera MG, Ora J, Cavalli F, *et al*. New avenues for phosphodiesterase inhibitors in asthma[J]. J Exp Pharmacol, 2021, 13: 291-302.

[17] Singh D, Leaker B, Boyce M, *et al*. A novel inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor(CHF6001) reduces the allergen challenge response in asthmatic patients[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2016, 40: 1-6.

[18] Singh D, Beeh KM, Colgan B, *et al*. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 180.

[19] Stellari FF, Sala A, Ruscitti F, *et al*. CHF6001 inhibits NF-κB activation and neutrophilic recruitment in LPS induced lung inflammation in mice[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1337.

[20] Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, *et al*. Ensifentrine (RPL554): an investigational PDE3/4 inhibitor for the treatment of COPD[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(10): 827-833.

[21] Singh D, Martinez FJ, Watz H, *et al*. A dose-ranging study of the inhaled dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor ensifentrine in COPD[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 47.

[22] Franciosi LG, Diamant Z, Banner KH, *et al*. Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(9): 714-727.

[23] Maurer B, Singh D, Martinez F, *et al*. Late breaking abstract-RPL554, a first-in-class dual PDE3/4 inhibitor, causes significant bronchodilation and symptom relief; a phase 2b COPD study[J]. Eur Respir J, 2018, 52: OA1940..

[24] Bjermer L, Abbott-Banner K, Newman K. Efficacy and safety of a first-in-class inhaled PDE3/4 inhibitor(ensifentrine) *vs* salbutamol in asthma[J]. Pulm Pharmacol Ther. 2019, 58: 101814.

[25] Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, *et al*. Ensifentrine (RPL554): an investigational PDE3/4 inhibitor for the treatment of COPD[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(10): 827-833.

[26] Calzetta L, Cazzola M, Page CP, *et al*. Pharmacological characterization of the interaction between the dual phosphodiesterase(PDE) 3/4 inhibitor RPL554 and glycopyrronium on human isolated bronchi and small airways[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 32: 15-23.

[27] Ferguson GT, Kerwin EM, Rheault T, *et al*. A dose-ranging study of the novel inhaled dual PDE 3 and 4 inhibitor ensifentrine in patients with COPD receiving maintenance tiotropium therapy[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 1137-1148.

[28] Singh D, Abbott-Banner K, Bengtsson T, *et al*. The short-term bronchodilator effects of the dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor RPL554 in COPD[J]. Eur Respir J, 2018, 52(5): 1801074.

(编辑：王 佳)