

- cancer: results from a phase Ib/IIa study [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (7): 1249–1256.
- [56] ZHANG J, LI J, ZHU C, *et al.* Safety and efficacy of the addition of pertuzumab to T-DM1 ± taxane in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3235–3244.
- [57] PATEL TA, ENSOR JE, CREAMER SL, *et al.* A randomized, controlled phase II trial of neoadjuvant ado-trastuzumab emtansine, lapatinib, and nab-paclitaxel versus trastuzumab, pertuzumab, and paclitaxel in HER2-positive breast cancer (TEAL study) [J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21 (1): 100.
- [58] HUANG L, WANG R, XIE K, *et al.* A HER2 target antibody drug conjugate combined with anti-PD-(L)1 treatment eliminates hHER2+ tumors in hPD-1 transgenic mouse model and contributes immune memory formation [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 191 (1): 51–61.
- [59] XIA L, WEN L, QIN Y, *et al.* HER2-targeted antibody-drug conjugate induces host immunity against cancer stem cells [J]. *Cell Chem Biol*, 2021, 28 (5): 610–624.
- [60] D'AMICO L, MENZEL U, PRUMMER M, *et al.* A novel anti-HER2 anthracycline-based antibody-drug conjugate induces adaptive anti-tumor immunity and potentiates PD-1 blockade in breast cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1): 16.
- [61] EMENS LA, ESTEVA FJ, BERESFORD M, *et al.* Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (10): 1283–1295.
- [62] CARDILLO TM, ROSSI DL, ZALATH MB, *et al.* Predictive biomarkers for sacituzumab govitecan efficacy in Trop-2-expressing triple-negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2020, 11 (43): 3849–3862.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 03-0170-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.02

卡维地洛药理作用与临床应用研究进展

周子豪, 杨帆, 汤雅东, 李茹艳, 罗思琦, 于航, 杨瑞楠, 刘亚婧

(沈阳药科大学基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁沈阳 110016)

[关键词] 卡维地洛; 药理作用; 受体; G蛋白偶联; 临床应用

[摘要] 卡维地洛作为肾上腺素 β 受体阻滞药, 对 α_1 和 β 受体均有阻断作用, 在临床上已广泛应用于高血压、心力衰竭、心律失常等心血管疾病。近年来, 在预防动脉粥样硬化、保护不同并发症患者的心脏功能、改善糖尿病患者血糖调节能力、防治乳腺癌和抗阿尔茨海默病等方面进行了多项卡维地洛的临床研究。此外, 随着对G蛋白偶联受体(GPCR)的深入研究, 发现卡维地洛存在独特的偏向 β -抑制蛋白的GPCR信号传导, 高选择性作用于靶细胞, 可减少药物不良反应的发生。

[中图分类号] R914

[文献标志码] A

Research progress in pharmacological action and clinical application of carvedilol

ZHOU Zi-hao, YANG Fan, TANG Ya-dong, LI Ru-yan, LUO Si-qi, YU Hang, YANG Rui-nan, LIU Ya-jing

(Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery of Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang LIAONING 110016, China)

[收稿日期] 2022-07-20 [接受日期] 2023-04-06

[基金项目] 2021年辽宁省教育厅面上项目(LJKZ0958); 2022年辽宁省应用基础研究计划项目(2022JH2/101)

[作者简介] 周子豪, 男, 本科在读, 主要从事卡维地洛衍生物设计、合成与抗阿尔茨海默病药物的研究, E-mail: zzhpharm@163.com。刘亚婧, 女, 教授, 博士, 主要从事抗肿瘤、抗阿尔茨海默病药物设计与合成的研究, Phn: 86-24-4352-0217, E-mail: lyjpharm@126.com

[责任作者] 刘亚婧

[KEY WORDS] carvedilol; pharmacological actions; receptors, G-protein-coupled; clinical study

[ABSTRACT] Carvedilol, a β -blocker with the function of blocking α_1 and β adrenoceptors, has been widely used in existing clinical practice for cardio vascular diseases, such as hypertension, chronic heart failure and arrhythmia. In recent years, some clinical researches showed that carvedilol might have some potentially novelty prospect on prevention of atherosclerosis, protection of cardiac function of patients with different complications, improvement of diabetic patients' ability to regulate blood sugar, and treatment of breast cancer and Alzheimer's disease. Moreover, with the further study of G protein coupled receptor (GPCR), the special mechanism of β -arrestin-biased GPCR signal transduction had been found in carvedilol, Which could contribute to its highly selective action on target cells and could reduce the incidence of adverse drug reactions.

卡维地洛 (carvedilol) 是由罗氏 (Roche) 公司开发的第三代肾上腺素 β 受体阻滞药, 临床使用外消旋体, 主要用于原发性高血压及充血性心力衰竭的治疗。随着对卡维地洛研究的不断深入, 发现其具有抗氧化、心脏血管保护、抑制肿瘤细胞增殖、钙离子通路阻滞等方面的作用^[1], 因此, 近年来在预防动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、保护心肌、抗肿瘤、防治糖尿病、抗阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等方向开展了多项临床试验。本文重点介绍卡维地洛药理与临床应用研究新进展。

卡维地洛治疗和预防 AS 的进展 AS 是由脂质代谢异常所引起的, 是冠心病、外周血管疾病等的主要原因。已有的研究表明, 卡维地洛可以通过多种途径预防或治疗 AS。卡维地洛的咪唑环部分和侧链羟基 (-OH) 可以与金属离子螯合, 特别是铁离子 (Fe^{3+}) 和铜离子 (Cu^{2+}), 螯合后可以显著减弱金属离子的氧化能力^[1]。卡维地洛是亲脂性化合物, 在体外实验中, 长期给予高浓度的卡维地洛会在低密度脂蛋白 (LDL) 中积累, 直接破坏并清除 LDL 和因过氧化物产生的自由基, 减少主动脉中泡沫细胞数量和脂质过氧化物中间体的形成, 进而阻止因过氧化物中间体造成的相关蛋白构象的转变, 并有效减少 AS 斑块的沉积^[2]。卡维地洛体内代谢产物 SB211475 和 SB209995 能够抑制巨噬细胞氧化 LDL, 且抗氧化性远强于卡维地洛, 可有效抑制氧自由基介导的心肌细胞毒性^[2]。此外, 卡维地洛还能阻止白细胞黏附在血管平滑肌上, 减少黄嘌呤氧化酶和中性粒细胞对血管内皮的损伤 ($\text{EC}_{50}=0.19 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 保护血管的完整性^[3]。

氯沙坦能够保护血管内皮, 预防 AS 的形成。NCT00496834 试验^[4]纳入 201 例原发性高血压患者, 采用双盲法分为卡维地洛 ($12.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 组和氯沙坦 ($50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 组, 治疗 24 周。测量脉搏传导速度 (PWV) 作为评价 AS 程度的指标, 对 PWV 变化的平

均差进行非劣效检验。结果发现卡维地洛治疗 AS 的疗效不劣于氯沙坦, 可能成为防治 AS 的潜在用药。

卡维地洛对心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 的保护作用 卡维地洛作为治疗充血性心力衰竭和心绞痛的经典临床用药, 其药理作用已经被多次报道并得以确证。近期, 多项临床试验发现卡维地洛对 MIRI 具有潜在的治疗效果, 可单独用药或联合用药对 ST 段抬高心肌梗死^[5]、急性心肌梗死合并左心室功能不全^[6]等不同适应证下的心肌起到良好的保护作用。

MIRI 由多种原因引发, 包括细胞内钙离子通道过度开放导致的钙超载、细胞内能量的异常代谢和自由基损伤等。卡维地洛对 β 受体的阻断作用可使肾上腺素释放减少, 改善心肌的结构与功能。卡维地洛对不同部位肾上腺素 α 受体有不同程度的阻断作用, 对血管上 α 受体的阻断作用会降低血管外周阻力, 增加心肌的供血量; 卡维地洛虽然也对心肌上 α 受体有抑制作用, 但因血管外周阻力降低促使后负荷减少, 因此对心脏指数影响不大^[7]。卡维地洛的抗氧化性可保护心肌微血管内皮的完整性, 抑制线粒体膜通透性转运孔上蛋白巯基的氧化并降低黄嘌呤氧化酶系统的活性, 进而保护线粒体的结构与功能, 同时降低活性氧 (ROS) 的产生。其次, Ca^{2+} 作为细胞内重要的信使, 对线粒体酶的活性具有调节作用, 当细胞内 Ca^{2+} 浓度过高, 会降低线粒体酶活性, 从而产生过量的自由基和 ROS^[8]。卡维地洛对钙通道的抑制作用会改善 Ca^{2+} 超载现象, 对受损心肌细胞产生保护作用^[9]。目前已发现 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 作为重要的能量调节因子与糖代谢和脂代谢密切相关, 在激活状态下可以参与体内氧化应激、细胞凋亡和炎症等多种生理过程, 这些生理过程与 MIRI 的致病机制密切相关^[10]。在正常条件下, 卡维地洛对 AMPK 的表达不会产生影响; 而在缺氧条件下, 卡维地洛明显提高了 AMPK 的表达, 升高心肌细胞的钙信号水平, 发挥保护心肌

细胞的作用^[11]。动物实验结果表明,卡维地洛通过活化 AMPK 信号通路,可显著减少 MIRI 后的梗死面积^[9]。除此之外,卡维地洛能上调 A 型钠尿肽 (ANP) 受体和 B 型钠尿肽 (BNP) 受体 mRNA 的表达并下调 C 型钠尿肽 (CNP) 受体 mRNA 的表达^[12],在一定程度上提高了心肌细胞的收缩能力。

卡维地洛改善肝硬化患者心脏功能 肝硬化患者常患有肝硬化性心肌病 (CCM),可出现左心室增厚肥大,造成左心室前负荷增加,伴随左心房充盈量增加;肝硬化还可引起机体高动力循环使扩血管代谢产物激增,全身血管舒张,血管外周阻力减少,回心血量减少,进而降低左心室的后负荷^[13];此外,CCM 患者的交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,心脏为了维持对全身组织的血液供给,长期处于代偿状态,造成心室舒张末期过度充盈,心室容量负荷增加,最终引起心源性水肿、心肌肥大并纤维化和左心室功能不全 (LVDD) 等症状^[14]。临床治疗 LVDD 首选方案是减少前负荷、改善交感神经过度兴奋并降低心率,非选择性 β 受体阻滞药常用于降低心率的治疗^[15]。卡维地洛作为一种非选择性 β 受体阻滞药,还额外具有阻断 α_1 受体内在活性的作用,在临床试验中表现出良好的预防肝硬化出血作用^[16],可提高肝硬化患者的生存率^[17],但由于肝硬化患者代谢功能障碍,单用卡维地洛降低心率治疗效果的最低给药量仍存在超过患者最大耐受剂量的风险。伊伐布雷定为窦房结 I_f 通道阻滞剂,用于心律失常和心力衰竭的治疗^[18]。一项临床试验讨论了卡维地洛联合伊伐布雷定对肝硬化患者 LVDD 的疗效。受试者先给予卡维地洛,初始剂量为 3.125 mg,每日 2 次,每周递增给药剂量直至达到患者的最大耐受剂量,筛选出心率仍未降低的患者继续联合使用伊伐布雷定,起始剂量为 2.5 mg,每日 2 次,每周增加 2.5 mg 直到最大剂量 7.5 mg,每日 2 次,给药维持 12 个月,监测患者心率、血压等参数。结果表明,联合用药治疗患者的 E/e' 指标下降较单独使用卡维地洛患者提高 10.2%,左心室功能改善且生存率显著提高^[19]。因此,卡维地洛联合伊伐布雷定可能成为临床靶向 LVDD 的潜在治疗方案。

卡维地洛预防化疗相关心脏毒性 蒽环类药物 (ANT) 多柔比星等是目前临床常用的肿瘤化疗药物,但其可对心肌造成不可逆的毒性损伤,尤其表现为心力衰竭,在乳腺癌患者中多发,因此很大程度上限制了 ANT 类化疗药的临床应用^[20]。基于对目前一、二线预防和

治疗 ANT 引起的心力衰竭^[21]。在卡维地洛预防 ANT 诱发心脏毒性的非随机临床研究中,卡维地洛改善患者左室射血分数并对心力衰竭有较好的治疗效果,因此提出卡维地洛可能作为一线预防 ANT 并发症的候选药物^[22, 23]。在探究 β 受体阻滞药用于预防化疗相关心肌毒性的临床试验中,采用随机双盲法,将 200 例接受化疗的人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性乳腺癌成年患者随机分为卡维地洛组和安慰剂组,口服给药,初始剂量为 3.125 mg,每日 2 次,逐渐递增直至最大耐受剂量 25 mg,给药 6 个月。试验结果表明,使用卡维地洛后,患者心肌肌钙蛋白升高显著减弱,提示卡维地洛对 ANT 类化疗药物产生的心肌损伤可能具有改善作用^[24],但由于缺乏较长时间的观察和随访,该结论有待进一步临床试验和数据的支撑。

卡维地洛在糖尿病患者中的应用 2 型糖尿病的致病假说之一为氧化应激与应激信号通路的激活,即当细胞暴露在高糖和某些代谢物如游离脂肪酸 (FFA) 下,导致 ROS 和活性氮 (RNS) 增多,诱发氧化应激效应^[25]。内源性抗氧化系统缺少适当代偿调节,导致应激信号通路激活,造成细胞损伤,最终导致糖尿病及其并发症的发生。此外,激活的应激通路还会抑制胰岛素的分泌。因此,利用抗氧化剂抵抗氧化应激并抑制应激通路的开放成为糖尿病治疗的重要策略^[26]。在对比比索洛尔和卡维地洛治疗 2 型糖尿病的临床研究中,发现卡维地洛改善收缩性心力衰竭的疗效与比索洛尔相似,还会显著提高 2 型糖尿病患者对血糖的控制能力。

糖尿病神经病变 (DN) 是糖尿病 (1 型和 2 型) 并发症中的常见症状,研究证实 DN 是糖尿病患者住院和非创伤性截肢的主要原因^[27]。引起糖尿病患者 DN 的原因有 ROS 的过度产生、谷氨酸水平的降低、细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加以及促凋亡因子的释放。而卡维地洛兼具抗氧化和钙通道阻滞作用,即可降低氧化酶的活性,又可直接与 ROS 结合,起到对神经纤维的保护作用^[28, 29]。目前,已证实卡维地洛能够抑制神经元中铂诱导的氧化应激,同时还能提高链脲佐菌素 (STZ) 诱导糖尿病合并神经再灌注损伤模型的神经元的传导速率^[30, 31]。背根神经节 (DRG) 常作为评价糖尿病对神经元作用的体外模型。在体外实验中,DRG 在高糖环境下活性降低,给予卡维地洛后 DRG 的活性显著提高,神经元结构和形态显著改善^[32]。STZ 诱导的糖尿病会降低机体内谷胱甘肽 (GSH) 的含量并激活超氧化物歧化酶 (SOD) 和神经生长因子 (NGF),在体内实验中,高剂量的卡维地洛明显降低

STZ 诱导的氧化应激标志物丙二醛 (MDA) 的产生, 恢复 GSH 的含量, 有效降低 SOD 的活性及 NGF 水平, 起到神经保护作用^[33]。此外, 卡维地洛还对缺血性脑组织的神经元具有保护作用, 这可能与抑制促凋亡因子的释放、抑制肿瘤坏死因子 (TNF)- α 与白细胞介素 (IL)-1 的表达有关^[28,33]。

1 型糖尿病的主要特点是胰岛 β 细胞功能受损, 导致胰岛素分泌量降低。由 T 细胞和巨噬细胞释放的促炎细胞因子环氧化酶 (COX)-2 和趋化因子诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 会触发胰岛细胞的炎症反应, 最终导致胰岛细胞的功能障碍、损伤和凋亡^[34]。卡维地洛能够抑制 COX-2 和 iNOS 的表达, 从而减少 NO 的过度释放^[35]。另一项研究表明, 转录调节因子核因子 (NF)- κ B 的激活与炎症密切相关, 抑制 NF- κ B 活性被认为是保护胰岛 β 细胞和预防糖尿病的有效手段^[36]。多次低剂量给予 STZ 可增加 iNOS 和 COX-2 的表达以及 NO 的释放, 而卡维地洛治疗 ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 可显著抑制 STZ 诱导的小鼠胰腺中 iNOS、COX-2 和 NF- κ B 的表达和 NO 的产生, 对胰岛 β 细胞起到了保护作用^[36]。

卡维地洛治疗乳腺癌的进展 研究表明, 交感神经和 β 受体信号通路与肿瘤的扩散和转移密切相关。交感神经被激活释放儿茶酚胺, 与肿瘤微环境中的 β 受体结合, 驱动信号级联放大, 调节肿瘤的转移和侵袭、血管重构和免疫抑制等相关基因的表达^[37]。 β 受体信号激活腺苷酸环化酶, 导致环磷酸腺苷 (cAMP) 的积累并调节相关基因的转录^[38]。研究证实卡维地洛在肿瘤细胞中可以降低 cAMP, 通过抑制 β 信号传导和其他表皮生长因子受体的反转录激活, 进而刺激细胞外蛋白激酶 (ERK) 磷酸化^[39]。实验表明, 在 MDA-MB-231 肿瘤细胞中, 卡维地洛对基础的 cAMP 没有影响, 但可降低异丙肾上腺素诱导的 cAMP 的积累。基质金属蛋白酶 (MMP)-2 在肿瘤细胞的扩散中促进基质的降解, 卡维地洛可以降低异丙肾上腺素诱导的 MMP-2 表达^[39], 说明卡维地洛可阻断肿瘤的扩散和转移。

除此之外, 卡维地洛可拮抗由异丙肾上腺素造成的心率增加, 有效降低应激诱导的交感神经系统生理激活, 降低小鼠的应激逃避行为。在发生应激的癌症小鼠和正常环境下癌症小鼠中给予卡维地洛干预, 观察到应激小鼠原发性肿瘤的生长和扩散明显降低, 而在正常环境下的癌症小鼠无明显改善^[39,40]。

GILLIS 等^[39]通过检索挪威处方数据库和癌症注册数据库, 对使用卡维地洛与乳腺癌患者死亡率的

相关性进行研究。对收纳样本制定严格的筛选细则, 并采用单变量分析, 分析结果表明, 卡维地洛使用者和非卡维地洛使用者对应的 5 年累计乳腺癌死亡率分别为 3.1% 和 5.7%, 存在显著差异。因此, 卡维地洛可能作为治疗乳腺癌的潜在用药。目前, 卡维地洛治疗乳腺癌的 I 期和 II 期临床试验已取得了良好的结果并达到预期, 相关 III 期临床试验 (NCT03418961 等) 正在进行中。

卡维地洛治疗 AD 的研究进展 AD 是一种典型的复杂多因素、遗传异质性疾病, 其发病机制尚不明确, 海马区 CA1 锥体区神经元的过度活跃是家族性和散发性 AD 患者的早期症状, 但其潜在机制尚不明确^[41,42]。

研究表明, R-卡维地洛可缩短 Ryanodine 受体 2 (RyR2) 的开放时间, 预防和逆转不同 AD 小鼠模型的神经元过度活跃、记忆损伤和神经元细胞死亡, 而不会影响 $A\beta$ 的积累^[43]。

在临床试验 (NCT001354444) 中, 采用双盲法将 AD 患者分为卡维地洛 ($25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 组和安慰剂组, 给药 6 个月, 通过测试 AD 患者脑脊液中 $A\beta$ 水平、情景记忆能力、霍普金斯言语学习测试 (HVLIT) 及立即和延迟回忆评分, 观察卡维地洛的抗 AD 作用。试验结果表明, 卡维地洛对 AD 患者的治疗结果与安慰剂相比无显著差异, 未达到预期治疗终点。推测是由于卡维地洛的口服给药剂量较小, 造成试验结果不理想。AD 治疗药物需要通过血脑屏障进入大脑, 并在脑内达到治疗浓度才能发挥作用。卡维地洛经过首先消除及血脑屏障后, 达到病灶的药物浓度不足, 难以发挥作用。

A 型钾通道在海马锥体 CA1 神经元广泛分布, I_A 电流由以 Kv4.2 亚基为主的 A 型钾通道产生。在 AD 患者过度兴奋的神经元上, I_A 电流出现了明显的下调现象^[44]。为验证卡维地洛构型差异是否对 AD 治疗存在影响, ZHOU 等^[45]对 R-卡维地洛进行了深入研究。与外消旋体卡维地洛相比, R-卡维地洛可以显著缩短 RyR2 的开放时间, 减少了细胞线粒体中 Ca^{2+} 的释放, 有效地上调细胞膜上 Kv4.2 的表达, 抑制神经元的过度兴奋, 从而中断 AD 的正反馈循环。该课题组还在 5xFAD^{-/-} 鼠实验中发现, 当给予和 R-卡维地洛相同剂量的外消旋体卡维地洛时, 并不能改善 5xFAD^{-/-} 鼠 AD 相关症状, 这可能因为外消旋体中 S-卡维地洛阻断心肌 β 受体, 使 R-卡维地洛在体内的有效浓度无法达到阈值, 与 YAO 等^[46]的临床试验结果相吻合。

该课题组的另一项 AD 小鼠模型行为学实验^[46,47]表明, 在 AD 小鼠发病前给予 R-卡维地洛干预, 可

有效预防 AD 的发生; 在 AD 小鼠发病时给药, 同样可逆转 AD 小鼠神经元兴奋性增加的现象。同时, R-卡维地洛对发病晚期的 AD 小鼠仍有较好的治疗效果。研究表明 R-卡维地洛可以通过上调海马 CA1 锥体神经元 I_A 电流密度来实现对 AD 小鼠 CA1 锥体神经元兴奋性的钳制作用, 防止其过度放电, 改善神经突出的可逆性, 增强长时程增益效应 (LTP), 提高海马基底区神经细胞的数量, 逆转 CA1 区神经元的损伤, 并在行为学研究中显著提高 AD 小鼠的认知和学习记忆能力, 但 R-卡维地洛并不能抑制 AD 小鼠脑组织中 $A\beta$ 的积累^[46]。

卡维地洛偏向 β -抑制蛋白 (β -arrestin) 的 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 信号传导 GPCR 作为最大的细胞膜表面受体家族, 根据不同的开关分子—— $G\alpha$ 亚基, 可分为四类: $G\alpha_{stimulatory}$ ($G\alpha_s$)、 $G\alpha_{inhibitory/olfactory}$ ($G\alpha_{i/o}$)、 $G\alpha_{q/11}$ 和 $G\alpha_{12/13}$, 其中 $G\alpha_s$ 亚基占主导地位, 而通过对 GPCR 的深入研究, 发现其作用机制比传统的受体-配体作用模式更为复杂。某些配体会诱导受体选择性地与相应的 GPCR 亚基结合, 优先传导下游众多信号通路中一支或激活 G 蛋白非依赖的 β -arrestin 通路中的一种, 发挥不同的生物效应, 这一现象称为“信号偏向性” (biased signaling)^[48]。目前针对偏向 β -arrestin 的 GPCR 信号传导机制的假说主要包括多受体构象假说、受体磷酸化“条形码”假说和 β -arrestin 构象变化。在激动剂或抑制剂发挥作用后, 会发生由 G 蛋白偶联受体激酶 (GRKs) 和 β -arrestin 两类蛋白介导的脱敏现象, 从而阻断 G 蛋白与受体进一步结合发挥作用^[49]。实验结果表明, β -arrestin 与 $G\alpha$ 亚基竞争磷酸化的受体位点, 因此 GRKs 介导的受体磷酸化在 β -arrestin 的偏向性信号通路中起到重要作用。而卡维地洛不同于其他经典的 β 受体阻滞药, 其选择性招募 $G\alpha_i$ 亚基而非 $G\alpha_s$ 亚基, 且不需要 β_1 受体磷酸化, 募集 $G\alpha_i$ 亚基会促进并稳定形成的受体- $G\alpha_i$ 复合物, 进而激活 β -arrestin 的偏向性信号通路^[50]; 而在其激活 β_2 受体引起的 β -arrestin 偏向性信号通路中, 通过 ¹⁹FNMR 和特殊化学标记法发现, 不需要 $G\alpha_i$ 亚基的募集, β_2 受体在 Lys 263 和 Cys 265 附近区域发生了明显的侧链重组现象, 这也为多受体构象假说提供了证据^[48]。基于 β -arrestin 在人体各组织器官广泛表达, 利用卡维地洛介导的独特的 β -arrestin 偏向性信号通路, 可以选择性调控组织细胞的表达和生物效应, 减少因激活多条下游信号通路引起的不良反应, 可能成为靶向治疗心脑血管疾病、肿瘤以及中枢神经疾病的潜在配体药物。

结语 目前许多临床正使用的药物或曾作为临床试验的候选药物, 正在被重新开发、研究, 用于治疗新的适应证。近期, 随着人们对卡维地洛药理作用研究的深入开展, 发现其在抗氧化、抑制 RyR2 等方面具有显著作用并存在构型差异, 推断其在治疗心衰、心律失常的临床应用外, 还有更多潜在的应用价值有待发现。未来, 基于对 GPCR 偏向性配体的深入研究, 利用卡维地洛构型差异和独特的信号偏向性, 可高选择性作用于病灶部位, 减少不良生物信号产生的毒副作用, 可能开发成为全新的靶向 GPCR 药物。

[参考文献]

- [1] OETTL K, GREILBERGER J, ZANGGER K, *et al.* Radical-scavenging and iron-chelating properties of carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidative activity [J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62 (2) : 241–248.
- [2] LEUNG SB, ZHANG H, LAU CW, *et al.* Attenuation of blood pressure in spontaneously hypertensive rats by acupuncture was associated with reduction oxidative stress and improvement from endothelial dysfunction [J]. *Chin Med*, 2016, 11 (1) : 38.
- [3] MALIG TC, ASHKIN MR, BURMAN AL, *et al.* Comparison of free-radical inhibiting antioxidant properties of carvedilol and its phenolic metabolites [J]. *Medchemcomm*, 2017, 8 (3) : 606–615.
- [4] Clinical Trials. gov. LAAS (Losartan Anti-Atherosclerosis Study) (0954-330) [EB/OL] . (2007–07–04) [2022–02–22] . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00496834?cond=Carvedilol+atherosclerosis&draw=1&rank=1&view=results>.
- [5] WATANABE H, OZASA N, MORIMOTO T, *et al.* Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (8) : e0199347.
- [6] OZAYDIN M, YUCEL H, KOCYIGIT S, *et al.* Nebivolol versus carvedilol or metoprolol in patients presenting with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction [J]. *Med Princ Pract*, 2016, 25 (4) : 316–322.
- [7] 杨田, 沈萍, 赵仙先. 卡维地洛药理作用的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2003, 29 (2) : 110–113. YANG T, SHEN P, ZHAO XX. *Advances in pharmacological effects of carvedilol* [J]. *Adv Cardiovas Dis*, 2003, 29 (2) : 110–113.
- [8] HAYASHI T, SAITOU Y, NOSE K, *et al.* Carvedilol protects tubular epithelial cells from ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress [J]. *Int J Urol*, 2010, 17 (12) : 989–995.
- [9] NAKAJIMA T, MA J, LIDA H, *et al.* Inhibitory effects of carvedilol on calcium channels in vascular smooth muscle cells [J]. *Jpn Heart J*, 2003, 44 (6) : 963–978.
- [10] HU HY, LI X, REN D, *et al.* The cardioprotective effects of

- carvedilol on ischemia and reperfusion injury by AMPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109106.
- [11] MA H, WANG J, THOMAS DP, *et al*. Impaired macrophage migration inhibitory factor AMP activated protein kinase activation and ischemic recovery in the senescent heart [J]. *Circulation*, 2010, 122 (3) : 282–292.
- [12] OHTA Y, WATANABE K, NAKAZAWA M, *et al*. Carvedilol enhances atrial and brain natriuretic peptide mRNA expression and release in rat heart [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 36 (6) : S19.
- [13] KAUR H, PREMKUMAR M. Diagnosis and management of cirrhotic cardiomyopathy [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12 (1) : 186–199.
- [14] 赵敏竹, 杨晋辉, 李玉婷. 肝硬化心肌病的病理特征、发病机制及诊疗进展 [J]. *山东医药*, 2022, 62 (22) : 91–94. ZHAO MZ, YANG JH, LI YT. Pathological characteristics, pathogenesis, diagnosis and treatment progress of liver cirrhosis cardiomyopathy [J]. *Shandong Med J*, 2022, 62 (22) : 91–94.
- [15] MCMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD, *et al*. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (14) : 1787–1847.
- [16] BOSCH J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (6) : 2214–2218.
- [17] SINHA R, LOCKMAN KA, MALLAWARACHCHII N, *et al*. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (1) : 40–46.
- [18] PREMKUMAR M, RANGEGOWDA D, SHASTHRY SM, *et al*. Targeted heart rate reduction using carvedilol +/- ivabradine improves left ventricular diastolic dysfunction, clinical progression and survival in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (S1) : 1032A.
- [19] PREMKUMAR M, RANGEGOWDA D, VYAS T, *et al*. Carvedilol combined with ivabradine improves left ventricular diastolic dysfunction, clinical progression, and survival in cirrhosis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, 54 (6) : 561–568.
- [20] MENNA P, PAZ OG, CHELLO M, *et al*. Anthracycline cardiotoxicity [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 1 (S1) : S21–S36.
- [21] VEJPONGSA P, YEH ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (9) : 938–945.
- [22] CARDINALE D, COLOMBO A, LAMANTIA G, *et al*. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (3) : 213–220.
- [23] CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G, *et al*. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy [J]. *Circulation*, 2015, 131 (22) : 1981–1988.
- [24] AVILA MS, AYUB-FERREIRA SM, CRUZ FDD, *et al*. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (20) : 2281–2290.
- [25] EVAN JL, GOLDFINE ID, MADDUX BA, *et al*. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23 (5) : 599–622.
- [26] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature*, 2001, 414 (6865) : 813–820.
- [27] BOULTON A, GRIES FA, JERVELL JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabet Med*, 2015, 15 (6) : 508–514.
- [28] SHATNAWI NJ, AL-ZOUBI NA, HAWAMDEH HM, *et al*. Predictors of major lower limb amputation in type 2 diabetic patients referred for hospital care with diabetic foot syndrome [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2018, 11 (1) : 313–319.
- [29] YASAR A, ERDEMIR F, PARLAKTAS BS, *et al*. The effect of carvedilol on serum and tissue oxidative stress parameters in partial ureteral obstruction induced rat model [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2013, 29 (1) : 19–25.
- [30] OLIVEIRA PJ, SANTOS MS, WALLACE KB. Doxorubicin-induced thiol-dependent alteration of cardiac mitochondrial permeability transition and respiration [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2006, 71 (2) : 194–199.
- [31] ARAB HH, EL-SAWALHI MM. Carvedilol alleviates adjuvant-induced arthritis and subcutaneous air pouch edema: modulation of oxidative stress and inflammatory mediators [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268 (2) : 241–248.
- [32] MAGADMI RM, ALSULAIMANI MA, AL-RAFIAH AR, *et al*. Carvedilol exerts neuroprotective effect on rat model of diabetic neuropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 613634.
- [33] WENDE AR, O'NEILL BT, BUGGER H, *et al*. Enhanced cardiac Akt/protein kinase B signaling contributes to pathological cardiac hypertrophy in part by impairing mitochondrial function via transcriptional repression of mitochondrion-targeted nuclear genes [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 35 (5) : 831–846.
- [34] ROEP BO, PEAKMAN M. Diabetogenic T lymphocytes in human type 1 diabetes [J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23 (6) : 746–753.
- [35] YASUDA H, JIN Z, NAKAYAMA M, *et al*. NO-mediated cytotoxicity contributes to multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes but not to NOD diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83 (2) : 200–207.
- [36] AMIRSHAHROKHI K, ZOHOURI A. Carvedilol prevents pancreatic β -cell damage and the development of type 1 diabetes in

- mice by the inhibition of proinflammatory cytokines, NF- κ B, COX-2, iNOS and oxidative stress [J]. *Cytokine*, 2021, 138 : 155394.
- [37] COLE SW, SOOD AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (5) : 1201–1206.
- [38] PON CK, LANE JR, SLOAN EK, *et al.* The β_2 -adrenoceptor activates a positive cAMP-calcium feedforward loop to drive breast cancer cell invasion [J]. *FASEB J*, 2016, 30 (3) : 1144–1154.
- [39] GILLIS RD, BOTTERI E, CHANG A, *et al.* Carvedilol blocks neural regulation of breast cancer progression *in vivo* and is associated with reduced breast cancer mortality in patients [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 106–116.
- [40] BOTTERI E, BAKER JG, SLOAN EK. Response to the letter Re: Carvedilol blocks neural regulation of breast cancer progression *in vivo* and is associated with reduced breast cancer mortality in patients [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 152 : 252–254.
- [41] KERRIGAN TL, BROWN JT, RANDALL AD. Characterization of altered intrinsic excitability in hippocampal CA1 pyramidal cells of the A β -overproducing PDAPP mouse [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79 (100) : 515–524.
- [42] YAO J, LIU Y, SUN B, *et al.* Increased RyR2 open probability induces neuronal hyperactivity and memory loss with or without Alzheimer's disease-causing gene mutations [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18 (11) : 2088–2098.
- [43] YAO J, CHEN SRW. R-carvedilol, a potential new therapy for Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1062495.
- [44] SCALA F, FUSCO S, RIPOLI C, *et al.* Intraneuronal A β accumulation induces hippocampal neuron hyperexcitability through A-type K (+) current inhibition mediated by activation of caspases and GSK-3 [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36 (2) : 886–900.
- [45] ZHOU Q, XIAO J, JIANG D, *et al.* Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced Ca²⁺ release [J]. *Nat Med*, 2011, 17 (8) : 1003–1009.
- [46] YAO J, SUN B, INSTITORIS A, *et al.* Limiting RyR2 open time prevents Alzheimer's disease-related neuronal hyperactivity and memory loss but not β -amyloid accumulation [J]. *Cell Reps*, 2020, 32 (12) : 108169.
- [47] LIU Y, YAO J, SONG Z, *et al.* Limiting RyR2 open time prevents Alzheimer's disease-related deficits in the 3xTG-AD mouse model [J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99 (11) : 2906–2921.
- [48] 殷琳, 陈熙, 杨秀颖, 等. 偏向 β -抑制蛋白的 GPCR 信号传导机制及药物研究进展 [J]. *药学报*, 2019, 54 (1) : 66–72. YIN L, CHEN X, YANG XY, *et al.* Mechanisms of β -arrestin-biased GPCR signal transduction and advances in drug research [J]. *Acta Pharm Sinica*, 2019, 54 (1) : 66–72.
- [49] SMITH JS, LEFKOWITZ RJ, RAJAGOPAL S. Biased signalling: from simple switches to allosteric microprocessors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17 (4) : 243–260.
- [50] WANG J, HANADA K, STAUS DP, *et al.* G α_i is required for carvedilol-induced β_1 adrenergic receptor β -arrestin biased signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1) : 1706.