·综述·

二肽基肽酶 1 抑制剂 brensocatib 研究进展

尹智聪,段召辉,任汝通*
(山东协和学院医学院,济南 250109)

[摘要] brensocatib 是一种高选择性、可逆性竞争性二肽基肽酶 1(dipeptidyl peptidase 1,DPP1)抑制剂,于 2025 年 8 月 12 日获准用于治疗成人和 12 岁及以上青少年的非囊性纤维化支气管扩张症(non-cystic fibrosis bronchiectasis,NCFBE),是该治疗领域的一项重要进展。其通过抑制 DPP1,减少中性粒细胞丝氨酸蛋白酶的活化,从而有效减轻中性粒细胞介导的炎症反应和组织损伤。临床研究显示,brensocatib 可显著降低 NCFBE 患者的年化肺部恶化率,减少恶化患者比例,延长首次恶化时间,并且整体耐受性良好。本文旨在全面综述 brensocatib 的作用机制、药效学、药动学、药物相互作用、安全性评价、临床研究、不良反应与注意事项、特殊人群用药及其在其他疾病中的临床前研究,以保障用药安全。

[关键词] brensocatib;二肽基肽酶 1;中性粒细胞丝氨酸蛋白酶;非囊性纤维化支气管扩张症
[中图分类号] R969.4 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)17-1843-06

Advances in the dipeptidyl peptidase 1 inhibitor brensocatib

YIN Zhi-cong, DUAN Zhao-hui, REN Ru-tong*
(*Shandong Xiehe University Medical College*, *Jinan* 250109, *China*)

[**Abstract**] Brensocatib is a highly selective, reversible and competitive inhibitor of dipeptidyl peptidase 1 (DPP1), approved on August 12, 2025, for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFBE) in adults and adolescents aged 12 years and older, marking a significant advancement in this therapeutic area. By inhibiting DPP1, it reduces activation of neutrophil serine proteases, thereby effectively attenuating neutrophil-mediated inflammation and tissue damage. Clinical studies have shown that brensocatib significantly reduces the annualized rate of pulmonary exacerbations, decreases the proportion of patients experiencing exacerbations, prolongs the time to first exacerbation, and demonstrates a favorable tolerability profile in patients with NCFBE. This article provides a comprehensive review of brensocatib's mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug interactions, safety assessment, clinical studies, adverse reactions and precautions, use in special populations, and preclinical research in other diseases, to ensure medication safety.

[**Key words**] brensocatib; dipeptidyl peptidase 1; neutrophil serine proteases; non-cystic fibrosis bronchiectasis

非囊性纤维化支气管扩张症(non-cystic fibrosis bronchiectasis,NCFBE)是一种慢性进行性炎症性疾病,其主要特征包括气道慢性炎症、黏液纤毛清除功能受损、反复微生物感染以及气道结构破坏,这些病理改变共同导致患者肺功能逐渐下降,生活质量恶化,甚至死亡风险增加[1-2]。目前该病的治疗主要依赖抗生素、黏液溶解剂、支气管扩张剂及抗炎药物等,应根据是否存在感染、痰液潴留、气道痉挛等具体临床表现进行个体化选择[1-2]。中性粒细胞介导的炎症是 NCFBE 病理生理学的核心环节,而中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(neutrophil serine proteases,NSPs)

[作者简介] 尹智聪,女,硕士,主要从事药理学研究。联系电话:(0531)88795760,E-mail:yinzhicong2000@163.com。共同第一作者:段召辉,女,硕士,主要从事药动学研究。联系电话:(0531)88795760,E-mail:duanzhaohui1998@163.com。
[通讯作者] *任汝通,男,博士,副教授,主要从事药理学研究。联系电话:(0531)88795760,E-mail:rrt874609@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.008

在该过程中扮演关键驱动角色[2]。NSPs 是在中性粒细胞中表达的蛋白水解酶,包括中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase,NE)、蛋白酶 3(proteinase 3,PR3)、组织蛋白酶(cathepsin G,CatG)、中性粒细胞丝氨酸蛋白酶 4(neutrophil serine proteinase 4,NSP4)[3]。NSPs 主要储存于中性粒细胞的嗜天青颗粒中,其能够直接杀灭细菌,但其过度活化不仅与支气管扩张症的发病机制密切相关,还参与其他慢性炎症性呼吸系统疾病的病理过程,如慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)和囊性纤维化等[4-6]。二肽基肽酶 1(dipeptidyl peptidase 1,DPP1)也称为组织蛋白酶 C(cathepsin C,CatC),是一种高度保守的溶酶体二肽氨基肽酶,属于半胱氨酸肽酶家族的成员[6]。其主要功能是通过切割氨基末端的二肽结构激活 NSPs,NSPs 过度活化可打破其与天然抑制机制之间的平衡,引发中性粒细胞介导的炎症反应及相关自身免疫性疾病[7-9]。

在 DPP1 抑制剂的药物研发进程中,brensocatib(代号:AZD7986 和 INS1007)成为首个成功上市的高选择性、竞争性可逆抑制剂。brensocatib 通过靶向抑制 DPP1,有效减少 NSPs 的活化,但并不直接抑制 NSPs 本身的活性[10]。该药物获得美国 FDA 突破性疗法认定,并在 2025 年 8 月 12 日获批用于成人和 12 岁及以上儿童患者的 NCFBE 治疗,推荐剂量为 10 和 25 mg,*qd*。brensocatib 是一种浅黄色至黄色的固体粉末状化合物,不溶于水和乙醇,可溶于(DMSO),其分子式为 $C_{23}H_{24}N_4O_4$,结构式见图 1。中文名称为(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并恶唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮䓬-2-甲酰胺一水合物,相对分子量为 438.48 g·mol^{-1}[11]。本文将对该药物的作用机制、药效学、药动学(pharmacokinetics,PK)、药物相互作用、安全性评价、临床研究、不良反应与注意事项、特殊人群用药及其在其他疾病中的临床前研究进行综述,以保障用药安全。

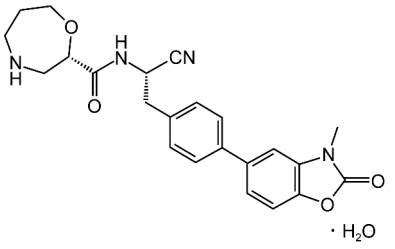


图 1 brensocatib 的结构式

1 作用机制

中性粒细胞发挥其免疫功能的机制之一是分泌 NSPs,其占已知蛋白水解酶的 1/3 以上,并且在细胞分化与凋亡、血液凝固、血管形成和宿主免疫等方面发挥重要作用[4]。在中性粒细胞成熟的早期,NSPs 作为无活性的酶原形式,其 N-末端含有二肽结构,酶原被 DPP1 激活后发生构象变化进而转化为活性蛋白[3,5,12-13]。活化的中性粒细胞随后通过血流迁移至炎症部位,通过脱颗粒和中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)的形式分泌至胞外[2,14]。NETs 是由 DNA、组蛋白及抗菌蛋白构成的胞外纤维网状结构,而 NSPs 可附着于 NETs 上协同释放[10]。虽然中性粒细胞在抵抗病原体入侵的先天免疫防御中至关重要,但其过度聚集和活化会导致活性 NSPs 过量分泌,这种失控的分泌不仅会引起组织损伤,同时也是炎症反应的初始介质之一[4]。brensocatib 则通过抑制 DPP1,减轻 NSPs 的过度活化而发挥作用。综上,在骨髓早幼粒细胞成熟为中性粒细胞过程中,DPP1 将无活性的 NSPs 酶原(NSPs 无活性的酶前体:Pro-NE、Pro-PR3、Pro-CatG、Pro-NSP4)激活,中性粒细胞随后进入血液,迁移至炎症部位后通过脱颗粒或 NETs 释放活性 NSPs。brensocatib 作用机制见图 2。

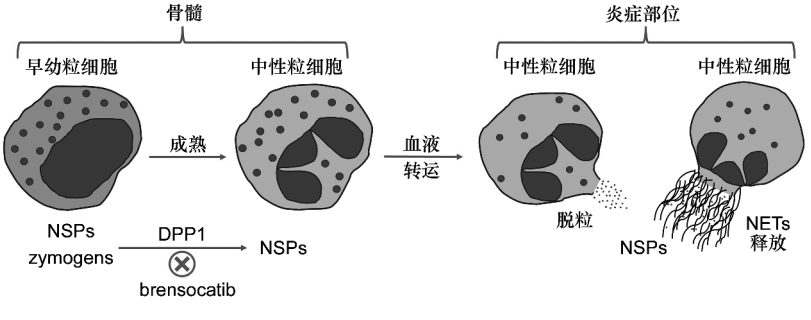


图 2 brensocatib 作用机制图

2 药效学

体外酶抑制实验结果显示，brensocatib 对人 DPP1 的 pIC_{50}（IC_{50} 的负对数，值越大表示活性越强）为 8.4，对小鼠、大鼠、犬和兔 DPP1 的 pIC_{50} 约为 7.5[11]。相比之下，对其他组织蛋白酶（如 CatS、CatL、CatB、CatK、CatD、CatE、CatZ、CatH 和 CatG）的 pIC_{50} 约为 -1.3，表明该化合物对 DPP1 具有高度选择性[11]。brensocatib 结合动力学实验证实其是 DPP1 的可逆抑制剂，结合速率常数（K_{on}）为 1.5×10^{6} mol·L^{-1}·s^{-1}，解离速率常数（K_{off}）为 4.0×10^{-3}·s^{-1}，*pKd* 值为 8.6，在 DPP1 酶上的滞留时间为 3 min[11]。在人原代骨髓来源的 $CD34^{+}$ 中性粒细胞祖细胞中，brensocatib 在 38 pmol·L^{-1} ~ 10 μmol·L^{-1} 的浓度范围内，对 3 种中性粒细胞丝氨酸蛋白酶（NE、Pr3 和 CatG）的活化均表现出浓度依赖性抑制，其 pIC_{50} 值均约为 7[11]。当浓度为 10 μmol·L^{-1} 时，NE、Pr3 和 CatG 的活性分别降至对照组的 4% ~10%，表明其活性几乎被完全抑制[11]。体内研究表明，在大鼠中，brensocatib（0.2、2、20 mg·kg^{-1}，*bid*，持续 8 d）以剂量依赖性方式抑制骨髓细胞裂解物中 NE 和 Pr3 的活化，但不抑制 CatG。在最高剂量下，NE 活性降至对照组的 10% 以下[11]。在 C57BL/6 和 BALB/c 这 2 种品系小鼠中，最高剂量下（20 mg·kg^{-1}，*bid*，持续 7 d），3 种 NSPs 活性下降了 70% ~94%[10]。临床试验显示，每日口服 brensocatib（10、25 或 40 mg）能显著抑制血液中 NE 的活性。治疗结束时，与基线相比，NE 活性下降幅度呈一定剂量依赖性：10 mg 组（治疗 20 d）下降 25%，25 mg 组（治疗 28 d）下降 25% ~ 50%，40 mg 组（治疗 28 d）下降 50% ~ 75%[9]。然而，临床试验未发现 brensocatib 的暴露量与肺部恶化发生率降低之间存在直接相关性，但给药周期内血药浓度-时间曲线下面积（area under the plasma concentration time curve to the end of the dosing period，AUC_{tau}）与痰液中 NE 水平低于定量下限的患者比例呈相关性[15]。这一比例与肺恶化减少存在密切关联：brensocatib 治疗组 NE 水平低于阈值的患者比例为 76.8%，显著高于安慰剂组的 50%；治疗组恶化率为 34.4%，低于安慰剂组的 50%[15]。

3 药动学

在药动学研究中，NCFBE 患者每日服用 brensocatib 10 mg 时，C_{max}（取几何平均值）为 85.4 ng·mL^{-1}（变异系数 33%），AUC_{tau} 为 1 360 ng·h·mL^{-1}（变异系数 41%）[16]。每日服用 brensocatib 25 mg 时，C_{max}（取几何平均值）为 259 ng·mL^{-1}（变异系数 31%），AUC_{tau} 为 4 060 ng·h·mL^{-1}（变异系数 39%）[16]。在 10 ~40 mg 剂量范围内，brensocatib 的暴露量呈现高于剂量比例的增加[9,16-17]。与 10 mg 的剂量相比，40 mg 剂量在稳态下的几何平均 C_{max} 升高约 5.1 倍，AUC_{tau} 增加约 5.3 倍[9,16]。brensocatib 在人体内的绝对口服生物利用度尚未进行研究，但根据健康受试者的质量平衡研究数据，其口服吸收率超过 80%；犬类研究数据显示其口服生物利用度为 92%[16,18]。单次服用 10 或 25 mg 剂量后，T_{max} 的中位时间（最小值，最大值）为 1.0 ~ 1.4 h（0.5、3.0 h），饮食仅略微延迟 T_{max}，约 0.7 ~ 1.7 h，但对总体暴露量无显著影响[9,16,19-20]。

在群体药动学（population pharmacokinetics，PPK）研究中，NCFBE 患者连续接受 10 和 25 mg 剂量后，其 AUC_{tau} 较健康受试者分别增加 58% 和 24%。同时，NCFBE 患者的 $t_{1/2}$ 延长至约 38 h，而健康受试者约 25 h[7]。这种差异主要归因于 NCFBE 患者群体的平均年龄更高（64.1 岁 *vs* 36.2 岁）以及部分患者存在轻中度肾功能损伤[7]。鉴于这些药动学差异对临床疗效影响有限，无须基于年龄或轻中度肾功能损伤调整剂量[7,20]。此外，在年龄（12 ~ 85 岁）、性别、种族（72% 白人、6% 黑人、12% 亚洲人）、体质量（32 ~ 155 kg）以及肝功能轻/中/重度损伤患者中，均未发现具有临床意义的药动学参数差异[16-17]。brensocatib 主要通过 CYP3A 酶代谢，次要代谢途径涉及 CYP2C8 和 CYP2D6 酶。在血浆总放射性物质中，原形药物占比 16.2%，主要循环代谢物为硫氰酸盐。54.2% 的药物经尿液排泄（其中原形药物占 22.8%），28.3% 的药物经粪便排泄（其中原形药物占 2.4%）[16]。

4 药物相互作用

在代谢系统层面，brensocatib 即 CYP3A 酶的代谢底物，也表现出对该酶的弱诱导作用。对于其他重要的代谢酶（包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6），brensocatib 也不产生诱导和抑制活性[16]。在药物转运系统方面，brensocatib 是 P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein，BCRP）的转运底物，但不会被 MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、

OATP1B1、OATP1B3、OCT1 或 OCT2 转运。brensocatib 对 BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 和 MATE2-K 的转运功能具有抑制效应,但不会干扰 P-gp、OAT1、OCT2、OAT3 或 OATP1B3 的正常转运活动[16]。

当 brensocatib 与强效 CYP3A4 及 P-gp 抑制剂克拉霉素(500 mg,*bid*)联用 6 d 后,其 C_{max} 和 AUC_{tau} 分别显著升高 68% 和 55%;与中效 CYP3A4 及 P-gp 抑制剂维拉帕米(240 mg,*qd*)联用 5 d 后,C_{max} 和 AUC_{tau} 增幅分别为 53% 和 32%;相反,与强效 CYP3A4 诱导剂利福平(600 mg,*qd*)联用 9 d 后,则导致其 C_{max} 和 AUC_{tau} 分别下降 15% 和 33%[16]。合用质子泵抑制剂埃索美拉唑或 CYP3A4 底物(如咪达唑仑),均未观察到 brensocatib 的 C_{max} 和 AUC_{tau} 产生具有临床意义的变化[16]。

5 安全性评价

在毒理研究中,通过对 Han Wistar 大鼠进行为期 2 年的实验[AUC 达到人体最大推荐剂量(maximum recommended human dose,MRHD)56 倍]以及对 *Tg. rasH2* 转基因小鼠进行为期 6 个月的实验(最高测试剂量 50 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$),评估了 brensocatib 的潜在致瘤性,结果均未在雌性和雄性动物中发现致瘤性证据[16]。brensocatib 在一系列遗传毒性试验中显示为阴性结果,包括体外细菌回复突变试验、体外小鼠淋巴瘤细胞突变试验以及大鼠体内微核试验。在生育力研究中,给予雄性和雌性大鼠 50 ~ 100 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$(AUC 达到 MRHD 的 150 ~ 231 倍),均未观察到对生育力或生殖能力指标的不良影响。在动物胚胎-胎仔发育研究中,妊娠大鼠于器官形成期口服 brensocatib,当母体药物 AUC 达到 MRHD 的 128 倍时可导致胎仔畸形;然而,当妊娠家兔药物 AUC 达到 MRHD 的 20 倍时,未观察到发育毒性。此外,从器官形成期持续给药至哺乳期,即使妊娠大鼠母体暴露量达到 MRHD 的 17 倍也未观察到不良发育影响[16]。

6 临床研究

在一项随机双盲安慰剂对照的Ⅱ期临床试验(WILLOW 研究)中,256 例 NCFBE 患者按 1∶1∶1的比例被随机分配至口服 brensocatib 10 mg 组、brensocatib 25 mg 组和安慰剂组,*qd*,治疗持续 24 周[16,21]。结果显示,与安慰剂组相比,2 种剂量的 brensocatib 均显著延长了首次急性加重发生时间(安慰剂组 67 d,brensocatib 10 mg 组 134 d,$P=0.03$;brensocatib 25 mg 组 96 d,$P=0.04$),并显著降低了痰液中 NE 的活性[16,21]。与安慰剂组相比,brensocatib 10 mg 组和 25 mg 组的急性加重风险比(hazard ratio, HR)分别为 0.58 和 0.62(HR < 1 表示治疗组风险降低),*P* 值分别为 0.03 和 0.046[16]。

在一项已完成的大规模全球性随机双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验(ASPEN 研究)中,1 721 例 NCFBE 患者被随机分配至 brensocatib 10 mg 组、25 mg 组和安慰剂组治疗,*qd*,疗程为 52 周,其中包括 1 680 例成人和 41 例青少年[22]。主要疗效终点分析显示,brensocatib 治疗显著降低了年化恶化率(恶化定义为出现下列症状中至少 3 项且持续超过 48 h,医生使用全身抗生素治疗:咳嗽加重、痰量增多或变稠、脓痰增多、气促或活动耐力下降、疲劳或不适、咯血),brensocatib 10 mg 组和 25 mg 组分别为 1.02 和 1.04 次·$年^{-1}$,均明显低于安慰剂组的 1.29 次·$年^{-1}$,*P* 值分别为 0.004 和 0.005[16,22]。在关键次要终点方面,与安慰剂组(中位时间 36.71 d)相比,brensocatib 10 mg 组和 25 mg 组的首次恶化中位时间分别延长至 49 和 50.71 d,首次恶化时间的 HR 分别为 0.81($P=0.02$)和 0.83($P=0.04$)[16,22],其中 HR < 1 表示出现终点事件的速度更慢;52 周时两组无恶化率均达到 48.5%,高于安慰剂组的 40.3%,*P* 值分别为 0.02 和 0.04[16,22];治疗组年化严重恶化率(与恶化相比,需要静脉用抗生素或住院治疗者属于严重恶化)均为 14%,较安慰剂组(19%)显著降低[16,22]。此外,在第 1 s 用力呼气容积变化方面,安慰剂组的最小二乘均值为(62 ± 9) mL,而 brensocatib 25 mg 组为(24 ± 10) mL($P=0.04$)[16,22]。

7 不良反应和注意事项

最常见的不良反应(发生率 > 2%)包括上呼吸道感染、头痛、皮疹、皮肤干燥、角化过度和高血压。牙龈及牙周不良反应的发生率尤为显著,分别为 9.9% 和 10.1%,而安慰剂组的发生率仅为 2.4%,建议用药期间加强口腔卫生,并定期进行口腔检查[16]。脱发发生率在 10 mg 组和 25 mg 组分别为 1.5% 和 1.6%,高于安慰剂组(0.4%);皮肤癌发病率分别为 0.5% 和 1.9%,安慰剂组为 1.1%[16]。因此,应监测患者是否出现新发皮疹或皮肤病变,必要时由皮肤科进行评估[16]。目前尚未评估 brensocatib 与减毒活疫苗同时使用时的安全性和有效性状况,但建议接受 brensocatib 治疗的患者应避免使用减毒活疫苗[16]。

其他少见的不良反应中,接受 brensocatib 10 和

25 mg 治疗的患者平均谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)及碱性磷酸酶水平均较基线升高。ALT >3 倍正常上限(upper limits of normal,ULN)的发生率在安慰剂组、brensocatib 10 mg 组和 25 mg 组中分别为 0%、1.2% 和 0.9%;AST >3 倍 ULN 的发生率分别为 0.2%、0.3% 和 0.5%;碱性磷酸酶 >1.5 倍 ULN 的发生率分别为 2.5%、4.1% 和 4.0%[16]。在心脏安全性方面,即使 brensocatib 暴露浓度达到最大推荐日剂量对应的稳态峰浓度约 2 倍,也未观察到具有临床意义的 QTc 间期延长[16]。

8 特殊人群用药

目前尚无孕妇使用 brensocatib 的相关数据,因此无法评估其在人类妊娠期导致主要出生缺陷、流产或其他不良母婴结局的风险。但在大鼠安全性评价中,已观察到该药可导致胎仔畸形[16]。此外,关于 brensocatib 及其代谢物在人类乳汁中的存在情况以及对母乳喂养婴儿或乳汁分泌的影响,目前同样缺乏研究数据。鉴于上述发现,在临床应用中必须进行综合考量:权衡母乳喂养对子代的发育与健康获益、孕妇对 brensocatib 的临床需求以及该药物或母体基础疾病对哺乳期婴儿可能构成的潜在风险。还需要注意的是,brensocatib 用于治疗 NCFBE 的安全性与有效性已在 12 岁及以上青少年患者中得到确证,但对于 12 岁以下青少年患者其相关数据仍然缺失。与较年轻的成年患者相比,尚未观察到 65 岁以上老年患者在安全性及有效性方面存在差异[16]。

9 其他疾病的临床前研究

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以持续性疼痛和关节破坏为特征的无法治愈的自身免疫性疾病[23]。受累关节中存在大量中性粒细胞浸润,这些细胞通过释放细胞因子、趋化因子、类花生酸以及 NSPs 等介质,参与调节炎症反应和免疫过程[23]。在胶原诱导的大鼠和小鼠 RA 模型中,brensocatib 分别在 3 和 30 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 剂量下显著降低骨髓中 NSPs 活性[23]。在小鼠模型中,brensocatib 减轻关节病理损伤、抑制中性粒细胞浸润的疗效至少与抗肿瘤坏死因子抗体相当[23]。

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及全身的系统性自身免疫性疾病,其特征是免疫系统错误攻击自身的健康组织和器官。狼疮性肾炎(lupus nephritis,LN)是该病最常见且最严重的并发症之一,既往研究表明其发生与中性粒细胞活化异常相关[24-25]。在 SLE 小鼠模型中,连续 7 d 给予 brensocatib 即可显著抑制 NSPs 活性。通过注射表达干扰素 α 的腺病毒诱导 LN,继而接受为期 6 周的 brensocatib(20 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)治疗后,实验组蛋白尿发生率显著下降,尿素氮水平、尿白蛋白/肌酐比值以及肾脏炎性细胞浸润等关键病理指标亦均显著改善[25]。

此外,研究表明,作为乳腺癌相关死亡主要原因的肺转移,DPP1 可通过调节中性粒细胞的募集和 NETs 的形成,促进肿瘤细胞向肺转移[26]。在小鼠肿瘤模型中,brensocatib 对原发性乳腺肿瘤的生长无明显影响,但能显著减少肺转移灶数量,延长动物生存期,并降低血液中白细胞介素-1β 水平[26]。

10 结语

brensocatib 作为首个靶向 DPP1 的创新型药物具有里程碑式意义,其成功实现了从概念验证到临床应用的转化,为以 NSPs 过度活化为核心病理机制的多种疾病提供了新的治疗策略。该药物不仅证实了 DPP1 作为治疗靶点的可行性,也在临床层面首次证明通过抑制 DPP1 可有效降低相关蛋白酶活性,从而缓解炎症反应和组织损伤。然而,其临床应用仍应高度关注安全性问题,尤其是皮肤和牙周相关不良反应。因此,在推广使用过程中应加强对患者皮肤和口腔健康状况的监测与评估,必要时进行多学科管理,以保障用药安全。

[参 考 文 献]

[1] JOHNSON ED, LONG MB, PEREA L, *et al*. Broad immunomodulatory effects of the dipeptidyl-peptidase-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis: data from the phase 2, double-blind, placebo-controlled WILLOW trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2025, 211(5):770-778.

[2] RABOSO B, POU C, ABRIL R, *et al*. Bronchiectasis[J]. *Open Respir Arch*, 2024, 6(3): 100339.

[3] GUNSOLLEY JC, CHALMERS JD, SIBILA O, *et al*. Periodontal effects of the reversible dipeptidyl peptidase 1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis[J]. *JDR Clin Trans Res*, 2024, 9(3): 277-285.

[4] CHALMERS JD, KETTRITZ R, KORKMAZ B. Dipeptidyl peptidase 1 inhibition as a potential therapeutic approach in neutrophil-mediated inflammatory disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1239151.

[5] SHEN XB, CHEN X, ZHANG ZY, *et al*. Cathepsin C inhibitors as anti-inflammatory drug discovery: Challenges and opportunities[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 225: 113818.

[6] DOMAIN R, SEREN SD, JERKE U, *et al*. Pharmacological inhibition of cathepsin S and of NSPs-AAP-1 (a novel, alternative protease driving the activation of neutrophil serine proteases)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 229: 116114.

[7] CHALMERS JD, USANSKY H, RUBINO CM, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the dipeptidyl peptidase 1 inhibitor brensocatib for non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(10): 1457-1469.

[8] LIU BE, KORKMAZ B, KRAFT P, *et al*. Pharmacological inhi-

bition of the cysteine protease cathepsin C improves graft function after heart transplantation in rats[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 799.
[9] PALMÉR R, MÄENPÄÄ J, JAUHIAINEN A, *et al*. Dipeptidyl peptidase 1 inhibitor AZD7986 induces a sustained, exposure-dependent reduction in neutrophil elastase activity in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(6): 1155 - 1164.
[10] BASSO J, CHEN KJ, ZHOU YC, *et al*. The pharmacokinetic profile of brensocatib and its effect on pharmacodynamic biomarkers including NE, PR3, and CatG in various rodent species[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1208780.
[11] DOYLE K, LÖNN H, KÄCK H, *et al*. Discovery of second generation reversible covalent DPP1 inhibitors leading to an oxazepane amidoacetonitrile based clinical candidate (AZD7986)[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(20): 9457 - 9472.
[12] SUTTON VR, WATT SV, AKHLAGHI H, *et al*. Pharmacologic inhibition of dipeptidyl peptidase 1 (cathepsin C) does not block *in vitro* granzyme-mediated target cell killing by CD8 T or NK cells[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1396710.
[13] KORKMAZ B, LAMORT AS, DOMAIN R, *et al*. Cathepsin C inhibition as a potential treatment strategy in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 194: 114803.
[14] ADROVER JM, CARRAU L, DAßLER-PLENKER J, *et al*. Disulfiram inhibits neutrophil extracellular trap formation and protects rodents from acute lung injury and SARS-CoV-2 infection[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(5): e157342.
[15] CHALMERS JD, USANSKY H, RUBINO CM, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the dipeptidyl peptidase 1 inhibitor brensocatib for non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(10): 1457 - 1469.
[16] INSMED INC. BRINSUPRI™ (brensocatib) tablets, for oral use. New Drug Application (NDA): 217673[EB/OL]. (2025 - 08). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217673s000lbl.pdf.
[17] USANSKY H, YOON E, TEPER A, *et al*. Safety, tolerability, and pharmacokinetic evaluation of single and multiple doses of the dipeptidyl peptidase 1 inhibitor brensocatib in healthy Japanese and white adults[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(7): 832 - 842.
[18] DOYLE K, LÖNN H, KÄCK H, *et al*. Discovery of second generation reversible covalent DPP1 inhibitors leading to an oxazepane amidoacetonitrile based clinical candidate (AZD7986)[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(20): 9457 - 9472.
[19] USANSKY H, YOON E, TEPER A, *et al*. Safety, tolerability, and pharmacokinetic evaluation of single and multiple doses of the dipeptidyl peptidase 1 inhibitor brensocatib in healthy Japanese and white adults[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(7): 832 - 842.
[20] YEUNG SA, STEIN DS, MARBURY TC, *et al*. The pharmacokinetics of brensocatib in participants with renal impairment following a single oral administration[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2025, 91(4): 1191 - 1197.
[21] CHALMERS JD, HAWORTH CS, METERSKY ML, *et al*. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(22): 2127 - 2137.
[22] CHALMERS JD, BURGEL PR, DALEY CL, *et al*. Phase 3 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(16): 1569 - 1581.
[23] MCDONALD PP, LEIFER FG, BASSO J, *et al*. Brensocatib (an oral, reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase-1) attenuates disease progression in two animal models of rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1231047.
[24] ALARCON MF, MCLAREN Z, WRIGHT HL. Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same foe different M. O[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 649693.
[25] CHEN KJ, ZHANG JM, LASALA D, *et al*. Brensocatib, an oral, reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase 1, mitigates interferon-α-accelerated lupus nephritis in mice[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185727.
[26] XIAO YS, CONG M, LI JT, *et al*. Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 423 - 437. e7.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025 - 10 - 21