

· 药学进展 ·

抗肺纤维化药物的研究进展*

马立娟^{1,2,3}, 黄贞龙⁴, 李力^{1,2,3}, 李宗镛¹

(1. 中国医学科学院药用植物研究所广西药用植物园, 南宁 530023; 2. 广西药用资源保护与遗传改良重点实验室, 南宁 530023; 3. 广西师范学院化学与生命科学学院, 南宁 530001; 4. 湖北天门职业学院, 431700)

摘要 肺间质纤维化的形成中有炎症免疫反应参与, 糖皮质激素和免疫抑制药是传统治疗肺纤维化的药物。近年来, 新型的抗肺纤维化药物一直是药学研究的重要课题, 也取得很大进展。该文从细胞因子相关药物、抗氧化剂、基质金属蛋白酶抑制药、成纤维化细胞抑制剂、花生四烯酸代谢调节剂、中药提取物等方面进行论述新型抗肺纤维化药物的研究进展。

关键词 肺纤维化; 药理学; 细胞因子

中图分类号 R974 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)01-0057-03

肺脏间质组织由胶原蛋白、弹性素及蛋白聚糖类构成, 胶原蛋白是肺组织的主要细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白, 肺脏中的胶原蛋白与其他类型 ECM 成分构成三维网状结构, 成为肺组织结构的主要骨架, 这些蛋白成分保持肺组织结构的完整性。并对维持肺上皮及内皮细胞分化状态起着十分重要的作用。当肺纤维母细胞受到化学性(如: 博来霉素、变态源)或物理性(如: 粉尘、放射线)伤害时, 会分泌胶原蛋白进行肺间质组织的修补, 进而造成肺脏纤维化。特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的基本过程是: 肺脏早期损伤之后有肺泡炎, 肺泡内有浆液和细胞成分, 肺间质内有大量单核细胞、淋巴细胞、浆细胞、肺泡巨噬细胞等炎症免疫细胞浸润, 多种细胞因子分泌, 此时肺泡结构尚完整; 随着炎症免疫反应的进展, 促纤维化因子生成增多或抗纤维化因子产生相对不足, 炎症和异常修复导致肺间质细胞增殖, 导致肺纤维化过程的 ECM 代谢异常, 产生大量的 ECM 蛋白; 进入晚期, 肺泡结构为坚实的胶原代替, 肺泡壁、气道和血管最终纤维化, 成纤维细胞、胶原等 ECM 分布在肺间质中, 肺泡上皮化生为鳞状上皮, 纤维化肺最终形成; 临床表现为患者呼吸困难、呼

吸衰竭而死亡^[1-2]。

肺间质纤维化的形成中有炎症免疫反应参与, 因此糖皮质激素(如泼尼松)和免疫抑制剂(如环磷酰胺)是传统治疗肺纤维化的药物, 它们可以抑制炎症反应和免疫过程, 减轻肺泡炎症, 从而延缓肺纤维化的进程, 但是由于其不良反应, 寻找新型的抗肺纤维化药物一直是药学研究的重要课题, 笔者将最近的研究进展综述如下。

1 细胞因子相关药物

肺纤维化病理机制的研究表明, 细胞因子在肺纤维化形成中起重要作用, 细胞因子通过与其靶细胞相应受体的相互作用启动肺纤维化信号转导通路, 调控肺纤维化相关的基因表达。与肺纤维化有关的细胞因子有转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF-1)、白细胞介素(interleukin, IL)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)等。这些细胞因子的功能相互交叉, 形成网络, 与细胞因子作用相关的药物可分为: 细胞因子、生长因子抗体、生长因子受体拮抗剂、生长因子反义 RNA、Th₁/Th₂ 型细胞因子平衡调节剂。

1.1 细胞因子 高晓方等^[3]研究了干扰素(interferon, IFN)- γ 对大鼠肺纤维化的治疗作用及其机制, 证明 IFN- γ 对博来霉素所引起的肺纤维化具有明显的治疗作用, 可能通过降低 TGF- β_1 、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)等前纤维化因子、调节失衡的 T 细胞亚群及减轻肺组织损伤发挥作用。

收稿日期 2011-09-06 修回日期 2011-10-15

基金项目 * 广西壮族自治区自然科学基金资助项目(00991015)

作者简介 马立娟(1983-), 女, 山东聊城人, 在读硕士, 从事有机合成的研究。电话: 0771-3908083, E-mail: nalan003@21cn.com。

通讯作者 李宗镛(1966-), 男, 博士后, 电话: 0771-5617166, Email: zongkaili@yahoo.com。

通讯作者 李力(1963-), 男, 研究员, 博士, 电话: 0771-5617166, E-mail: liboshi1966@vip.163.com。

1.2 生长因子抗体 GUNTHER 等^[4]报道:抗 TGF- β 抗体 GC-1008、抗 CTGF- β 抗体 FG-3019 正在进行抗肺纤维化 II 期临床试验,它们都已通过 I 期临床试验,这表明它们临床用于抗肺纤维化是安全的、可耐受的,II 期临床试验将重点研究临床疗效和生物利用度。

1.3 生长因子受体拮抗剂 EGF 受体 (EGFR)、PDGF 受体 (PDGFR) 在肺纤维化中有较高表达,EGFR、PDGFR 是酪氨酸激酶超家族,酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 能阻断纤维化信号,减少成纤维细胞活化。伊马替尼和尼罗替尼是目前正在试验的 PDGFR-TKI 类抗肺纤维化药物,吉非替尼和厄罗替尼是目前正在试验的 EGFR-TKI 类抗肺纤维化药物,李伟峰等^[5]的动物实验结果证实了 EGFR-TKI 厄罗替尼和吉非替尼能缓解肺纤维化改变。基于 EGFR-TKI 有缓解肺纤维化的潜力,耐受性好,不良反应小,有望成为新一代抗纤维化药物。RHEE 等^[6]研究表明伊马替尼和尼罗替尼均有减缓大鼠模型中博来霉素引发的肺损伤和肺纤维化,但尼罗替尼的效果较伊马替尼好。

1.4 生长因子反义 RNA TGF- β_1 在肺纤维化发病机制方面扮演着重要的角色, D' ALESSANDRO-GABAZZA 等^[7]针对 TGF- β_1 基因上的功能序列按照 RNA 干扰的原理设计了 siRNA,并用两个模型评估了治疗肺纤维化的效果:第一个是博来霉素诱导的小鼠肺纤维化,第二个是人源 TGF- β_1 在小鼠肺中过量表达同时并发的小鼠肺纤维化。结果表明 siRNA 在第一个模型中呈剂量依赖性的抗肺纤维化效果,在第二个模型中也能有效地抑制肺纤维化,改善小鼠肺功能,延长小鼠生存时限,该实验结果表明:siRNA 可能成为治疗人类肺纤维化的新手段。

1.5 Th₁/Th₂ 型细胞因子平衡调节剂 刘永琦等^[8-9]的研究表明:黄芪的水溶性提取物、黄芪皂苷、黄芪多糖可调节博来霉素所致肺纤维化大鼠血清中 Th₁/Th₂ 型细胞因子的平衡,对其肺组织和肺泡 II 型上皮细胞的超微结构均具有保护作用,对 TNF- α 的表达具有调节作用,黄芪多糖还可以调节一氧化氮 (nitrogen monoxidum, NO) 的代谢,这是它们抑制肺纤维化的机制。

2 抗氧化剂

氧自由基在肺纤维化发病中起重要作用,抗氧化剂是治疗肺纤维化的途径之一,棕榈酸甲酯 (methyl palmitate, MP) 在很早之前就被证明有抑制库普费尔细胞和腹腔巨噬细胞的作用。EL-DEMERDASH^[10]的研究结果表明 MP 通过抑制巨噬细胞中的 NF- κ B 相关的信号转导通路发挥抗纤维化作用,像 MP 这样的分子

有望成为抗炎和抗纤维化的药物。

3 基质金属蛋白酶抑制剂

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是水解细胞外基质的蛋白裂解酶,包括基质中以及整合于质膜中的各种胶原酶和弹性蛋白酶等。MMPs 几乎能降解 ECM 中的各种蛋白成分,参与细胞因子对肺组织基底膜的损伤,对肺纤维化的形成有重要的作用。IV 型胶原酶是一种 MMPs,赖日阳等^[11]构建了抗 IV 型胶原酶单链抗体,该抗体能够与 IV 型胶原酶结合并抑制其活性,进而发挥抗肺纤维化的作用。盐酸强力霉素 (DOXY) 是一种 MMPs 的抑制剂,可以减弱大鼠和患者的肺纤维化,但是机制作用仍不是很清楚。FUJITA 等^[12]用 DOXY 对大鼠的肺纤维化进行治疗,发现 DOXY 可以延缓肺纤维化进程,抑制 I 型胶原酶、CTGF 和 TGF- β_1 的表达,DOXY 还抑制 MMP-2、MPP-9、CTGF 的 mRNA 水平、MMP-2 和 PDGF 的蛋白表达。总之,DOXY 通过抑制促纤维化生长因子的表达和肺泡上皮细胞中 MMPs 的产生延缓肺纤维化的进程。

4 抑制成纤维化细胞药物

肺纤维化的特征是肺间隔内成纤维细胞增生,导致 ECM 沉积。因此抑制成纤维细胞生长是研制抗肺纤维化药物的重要环节。SCHAEFER 等^[13]报道,吡非尼酮是一种新型的广谱抗纤维化药物,可以减缓大鼠的肺纤维化,抑制细胞因子的生成,可以减少 TGF- β 引起的胶原合成。AZUMA 等^[14]报道在日本 III 期临床试验中,吡非尼酮可以改善患者肺通气功能,减少 IPF 患者肺阴影面积,说明可以减少 ECM 的产生,减少 IPF 患者肺成纤维细胞增殖。

5 花生四烯酸代谢调节剂

ALI 等^[15]报道,花生四烯酸代谢调节剂,5-脂氧合酶抑制剂——乳香酸 (boswellic acids, BA),可以减缓博来霉素引起的对大鼠的肺损伤,比如胶原的聚集,呼吸系统的机能障碍及损伤。这种抑制药可阻止纤维化的进一步恶化。

6 中药提取物

用西药对肺纤维化的治疗有很多副作用,因此随着中医药的发展,中药复方治疗肺纤维化的方案得到推荐,如:当归补血汤总糖苷 (DBTG)^[16]、虎芪饮^[17]。GAO 等^[16]用六组大鼠实验证明,DBTG 减少了博来霉素引起的大鼠的体质量减少、肺指数的降低,组织学证明;DBTG 可以减少博来霉素引发的肺损伤和肺纤维化,TNF- α 和 TGF- β_1 的活性以及 I 型胶原酶在肺组织中的表达;ZHOU 等^[17]研究表明:虎芪饮可以降低肺

纤维化大鼠血浆、肺中纤维化组织的特征氨基酸——羟脯氨酸的浓度,减少 TGF- β_1 mRNA 和蛋白的表达; DBTG、虎芪饮有可能成为新的抗肺纤维化药物。

7 结束语

肺纤维化病理过程基本清楚,分早期损伤、炎症免疫反应、成纤维化三个阶段,每个阶段的参与因子也逐步确定,但各参与因子的具体作用机制尚需研究阐明。IPF 的结果是不可逆的,最终会导致死亡,肺移植迄今是最有效的治疗办法,这就要求我们必须研发新药解决这一世界难题;目前的新药研发重点从抗炎免疫反应阶段转向了更下游的成纤维化阶段。在成纤维化阶段中 TGF- β 、EGF、PDGF、CTGF 是最重要的 4 种促成纤维化生长因子。如上述拮抗这些生长因子的多种新药正在临床试验,这些是抗肺纤维化新药研发的阶段性成果。在成纤维化阶段中的下游晚期,基底膜被侵袭,胶原形成并沉积。赖日阳等^[11]构建的抗 IV 型胶原酶单链抗体用于抗肺纤维化开创了在这一更下游晚期研发新药的先河,D'ALESSANDRO-GABAZZA 等^[7]和赖日阳等^[11]的研究报告表明越来越多的生物技术(单克隆抗体、RNA 干扰)正用于抗肺纤维化新药的研发。针对肺纤维化的更下游晚期靶点,组合应用更多的先进技术发现新药是抗肺纤维化新药研发的必然趋势,人类也必然找到解决这一世界难题的新药。

参考文献

- [1] WILSON M S, WYNN T A. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation[J]. *Mucosal Immunol*, 2009, 2(2): 103-121.
- [2] 朱元珏, 陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1071-1073.
- [3] 高晓方, 崔社怀. 干扰素 γ 对实验大鼠肺纤维化的治疗作用及机制的初步研究[J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(2): 143-147.
- [4] GUNTHER A, MARKART P, EICKELBERG O, et al. Pulmonary fibrosis—a therapeutic dilemma [J]. *Med Klin (Munich)*, 2006, 101(4): 308-312.
- [5] 李伟峰, 李理, 袁伟峰, 等. 两种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对小鼠肺纤维化的干预作用比较[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2010, 9(4): 426-429.
- [6] RHEE C K, LEE S H, YOON H K, et al. Effect of nilotinib on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary

fibrosis in mice [J]. *Respiration*, 2011, 82(3): 273-287.

- [7] D'ALESSANDRO-GABAZZA C N, KOBAYASHI T, BOVEDA D, et al. Development and preclinical efficacy of novel transforming growth factor- $\beta 1$ siRNAs for pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, [Epub ahead of print].
- [8] 刘永琦, 李金刚, 李娟, 等. 黄芪对肺纤维化大鼠细胞因子及超微结构的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2008, 24(1): 35-38.
- [9] 张毅, 李金田, 刘永琦, 等. 黄芪多糖对肺纤维化大鼠血清中 Th₁/Th₂ 细胞因子平衡、NO 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(10): 1185-1187.
- [10] EL-DEMERDASH E. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of methyl palmitate [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, (254): 238-244.
- [11] 赖日阳, 苗庆芳, 李毅, 等. 抗 IV 型胶原酶单链抗体对博来霉素诱导小鼠肺纤维化的防治作用[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(20): 1411-1415.
- [12] FUJITA H, SAKAMOTO N, ISHIMATSU Y, et al. Effects of doxycycline on production of growth factors and matrix metalloproteinases in pulmonary fibrosis [J]. *Respiration*, 2011, 81(5): 420-430.
- [13] SCHAEFER C J, RUHRMUND D W, PAN L, et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models [J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(120): 85-97.
- [14] AZUMA A, TAGUCHI Y, OGURA T, et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment [J]. *Respir Res*, 2011, 12(1): 143.
- [15] ALI E N, MANSOUR S Z. Boswellic acids extract attenuates pulmonary fibrosis induced by bleomycin and oxidative stress from gamma irradiation in rats [J]. *Chin Med*, 2011 [Epub ahead of print].
- [16] GAO J, HUANG Y, LI P, et al. Antifibrosis effects of total glucosides of *Danggui-Buxue-Tang* in a rat model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(1): 21-26.
- [17] ZHOU X M, ZHANG G C, LI J X, et al. Inhibitory effects of *Hu-qi-yin* on the bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(2): 255-264.

DOI 10.3870/yydb.2012.01.023