

# PDE4 抑制剂作为肺纤维化的治疗靶点

刘南玉<sup>1</sup>, 岳红梅<sup>1,2</sup>, 宋佩佩<sup>1</sup>, 魏继芳<sup>1</sup>, 魏雅倩<sup>1</sup>, 谢莹莹<sup>1</sup>, 王嘉琪<sup>1</sup>

<sup>1</sup>兰州大学第一临床医学院, <sup>2</sup>兰州大学第一医院呼吸内科, 兰州 730000, 甘肃

**摘要** 特发性肺纤维化(IPF)是一种进行性并最终致命的慢性间质性肺病,其特征是肺功能进行性下降,且目前治疗选择有限。cAMP 是最重要的第二信使之一,在松弛气道平滑肌细胞和减少炎症方面起着关键作用。磷酸二酯酶(PDE)是一种酶超家族,PDE4 酶在 11 种 PDE 超家族酶中占主导地位,并具有 4 种同工型——PDE4A、PDE4B、PDE4C 和 PDE4D,可选择性地水解 cAMP,而 PDE4 抑制剂通过阻止 cAMP 分解来提高 cAMP 水平,从而发挥抗炎、抗重塑作用,为治疗 IPF 提供了一个有吸引力的药物靶点。本综述总结了肺纤维化与 PDE4 相互关联的知识,以及有关 PDE4 抑制剂的新出现的临床前研究和临床试验。

**关键词** 肺纤维化;cAMP;PDE4;PDE4 抑制剂

中图分类号: R714.253

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2023)03-0355-6

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2023.03.015

特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不明的慢性、进行性并最终致命的肺部疾病。其疾病的进展反映在各种参数中,包括肺功能下降、运动能力下降、生活质量下降、咳嗽和呼吸困难恶化、急性加重<sup>[1-2]</sup>。在 IPF 患者中,用力肺活量(FVC)是公认的死亡率预测指标,病情急性加重与极高死亡

率相关。

近年来 IPF 在病理生理学方面发生了转变,主要从慢性炎症性疾病转变为成纤维化疾病。目前认为的疾病发病机制首先是持续的肺泡上皮微损伤,然后是无序的修复和伤口愈合反应。其特点是肺成纤维细胞不受控制地激活并分化为肌成纤维细胞,导致过度的细胞外基质沉积、肺实质瘢痕形成和(可能是不可逆的)肺功能丧失<sup>[3-4]</sup>。伤口愈合过程包括炎症阶段,炎症细胞(特别是巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞)的参与以及细胞因子和生长因子水平的提高,创造了支持慢性组织重塑的生化环境。尼达尼布和吡非尼酮这两种有效治疗 IPF 的药物已被证明具有抗纤维化和抗炎活性<sup>[5]</sup>。近年来,一些科学研究也表明 PDE4 抑制剂也具有抗纤维化的潜力,其可以抑制 TNF $\alpha$ 、IL-17、IL-23 的表达,并上调抗炎基因 IL-10,从而发挥抗纤维化的作用,其中 Cortijo 等<sup>[6]</sup>的研究表明罗氟司特阻止了博来霉素引起的肺损伤的发展,同时可以减轻小鼠的肺纤维化。Maier 等<sup>[7]</sup>的实验也证明在小鼠皮肤纤维化模型中,阿普司特通过减少 M2 巨噬细胞的分化以及几种促纤维化细胞因子的释放,从而达到抗纤维化的作用。

## 1 PDE4 在肺纤维化中的作用

**1.1 cAMP 和 PDE 家族** 1958 年 Rall 和 Sutherland 发现 cAMP 作为第二信使可由腺苷酸环化酶合成,其根据不同的细胞外和细胞内信号,将信号传递给细胞的适应性变化<sup>[8-9]</sup>。干扰 cAMP 调节可以促进不同细胞类型的病理生理学,在松弛气道平滑肌细胞和减少炎症方面起着关键作用,因此 cAMP 为治疗慢性气道疾病提供了一个药物靶点。cAMP 的水平主要通过 3', 5'-环核苷酸磷

2022-10-10 收稿 2022-12-13 修回

甘肃省科计计划项目(18YF1FA106)

刘南玉,女,硕士,研究方向:特发性肺间质纤维化。

E-mail:liunanyuu@163.com

岳红梅,通信作者,女,硕士,主任医师,博士生导师,研究方向:呼吸系统疾病。

Tel: 0931-8356641 E-mail:yuehongmei18@sina.com

酸二酯酶(PDE)酶家族的分解来控制,PDE酶家族包含11个基因家族(PDE1-11),它们对底物cAMP和cGMP表现出不同的选择性。PDE4、PDE7和PDE8选择性地水解cAMP,而PDE5、PDE6和PDE9选择性地降解cGMP。其他基因家族PDE1、2、3、10和11可以水解cAMP和cGMP<sup>[10-11]</sup>。PDE4酶在11种PDE超家族酶中占主导地位,并具有4种同工型—PDE4A、PDE4B、PDE4C和PDE4D,其构成了不同器官、细胞类型中cAMP选择性PDE的大部分<sup>[12-13]</sup>。PDE4酶也在肺结构细胞中表达,主要为平滑肌细胞和气道上皮细胞和炎症细胞,PDE4可特异性调节cAMP信号传导的关键药理学靶标。

PDE4酶家族在调节第二信使cAMP的水平中起关键作用,其可选择性水解cAMP,而PDE4抑制剂通过阻止cAMP分解来提高cAMP水平,以增强疾病中的cAMP信号的广泛传导,随后参与慢性炎症性疾病发病机制的基因激活和蛋白质转录的调节。PDE4和cAMP水平之间的负相关是各种病理生理条件下的关键机制,因此,PDE4的抑制正在临床上作为多种疾病领域的治疗策略进行研究。

**1.2 PDE4抑制炎症反应** PDE4在炎症细胞、气道细胞和肺组织中含量丰富,其抑制炎症反应是其通过减少cAMP的降解调节促炎和抗炎细胞因子的产生和细胞增殖。PDE4抑制导致细胞内cAMP的积累,可激活蛋白激酶A(PKA)和cAMP激活的交换蛋白1/2(Epac1/2)。蛋白激酶A的激活导致cAMP反应元件结合蛋白(CREB)以及转录因子1(ATF-1)的磷酸化,从而使炎症细胞因子减少和抗炎细胞因子增加<sup>[14]</sup>。如今选择性PDE4抑制剂已被广泛研究为各种疾病的新型抗炎疗法<sup>[15]</sup>。口服选择性PDE4抑制剂已被批准用于严重COPD合并慢性支气管炎的维持治疗<sup>[16]</sup>,此外,2020年慢性阻塞性肺病全球倡议(GOLD)的建议表明,PDE4抑制剂可作为附加疗法,用于进行了治疗但仍有持续症状或COPD频繁恶化的亚组患者<sup>[17]</sup>,而且阿普斯特已被批准用于治疗活动性银屑病关节炎和中重度斑块型银屑病<sup>[15]</sup>。一种非甾体磷酸二酯酶4抑制剂克沙硼罗已被证明可用于治疗轻度至中度特应性皮炎<sup>[18]</sup>。而吸入性PDE4抑制剂CHF6001,目前处于II期临床试验中,

它在COPD中也表现出优先的抗炎特性<sup>[19]</sup>。Kubota-Ishida等<sup>[20]</sup>的实验也证明新型磷酸二酯酶4抑制剂AA6216可以抑制小鼠皮炎模型中的皮肤炎症。

**1.3 PDE4抗重塑作用** PDE4抑制剂可减少cAMP的降解,从而增强抗纤维化介质(PGE2、前列环素和腺苷)的活性,这些介质通过G蛋白偶联受体发出信号,从而起到抗纤维化的作用。其中PGE2表现出多种抗纤维化作用,包括抑制成纤维细胞活化、增加成纤维细胞对凋亡的易感性和维持肺泡上皮细胞完整性<sup>[21]</sup>,PGE2可通过前列腺素2作用受体刺激肺成纤维细胞中的cAMP,破坏钙信号传导并诱导抗纤维化表型<sup>[22]</sup>。PGE2和曲前列环素也可抑制TGF- $\beta$ 诱导的肌成纤维细胞分化并促进分化的肌成纤维细胞逆转为成纤维细胞<sup>[23]</sup>。前列环素受体激动剂对人肺成纤维细胞增殖的抑制与细胞核中持续的cAMP信号有关<sup>[24]</sup>,而前列环素受体引起的cAMP升高可抑制转录辅因子YAP/TAZ以对抗TGF- $\beta$ 刺激的纤维化反应<sup>[25]</sup>。

另外多项体外研究均支持PDE4抑制剂的抗纤维化潜力,Milara等<sup>[26]</sup>研究证明罗氟司特阻止了大多数与肺纤维化相关的代谢作用,表明其具有良好的抗纤维化特性。Sisson等<sup>[27]</sup>研究认为PDE4抑制可显著降低由靶向II型AEC损伤引起的肺纤维化。这类药物的抗纤维化活性似乎是通过一系列细胞效应介导的,这些细胞效应促进肺泡上皮的完整性并抑制肺成纤维细胞的促纤维化基因表达(I型胶原蛋白和纤连蛋白)。Satoh等<sup>[28]</sup>研究认为含有分离核的非典型单核细胞(SatMs)是博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型病理学的重要贡献者,其在纤维化开始时在纤维化区域积聚,对肺纤维化的发展至关重要。在Matsuhira等<sup>[29]</sup>的研究中,磷酸二酯酶4抑制剂AA6216通过抑制SatMs向肺的募集和减少SatMs产生的TNF- $\alpha$ 来改善肺纤维化。最近的一项研究表明,CXCL12诱导SatMs的募集,随后发生纤维化<sup>[30]</sup>,而PDE4抑制剂咯利普兰可抑制CXCL12诱导的T细胞极化和迁移<sup>[31]</sup>,咯利普兰可能通过作用于与CXCL12相关的途径来抑制肺中SatM的积累改善纤维化。

## 2 PDE4 抑制剂与纤维化

**2.1 PDE4 抑制剂抗纤维化** PDE4 抑制剂在纤维化疾病中的具体靶点在很大程度上是未知的,目前大多数研究认为它们是通过抑制促炎细胞和介质间接起作用,或直接通过抑制典型的效应细胞(成纤维细胞、肌成纤维细胞)介导纤维化。但目前 PDE4 抑制剂对肺纤维化的改善作用已在各种实验条件下得到证实,其中最多的是博来霉素诱导的啮齿动物纤维化模型。咯利普兰是第一个原型 PDE4 抑制剂,它可以改善博来霉素 A5 诱导的大鼠肺部炎症和纤维化,这可能与抗氧化活性和抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  的产生有关<sup>[32]</sup>。在小鼠表面活性蛋白 C 启动子控制下表达白喉毒素受体的转基因小鼠肺纤维化小鼠模型中,罗氟司特降低了肺羟脯氨酸含量和 TNF- $\alpha$ 、纤连蛋白(FN)、CTGF 的 mRNA 表达,从而起到改善肺纤维化的作用<sup>[27]</sup>。另外在慢性移植物抗宿主病小鼠模型中,口服罗氟司特也可减轻肺纤维化<sup>[33]</sup>。Cortijo 等<sup>[6]</sup>认为罗氟司特阻止了博来霉素引起的肺损伤的发展,并在治疗方案中减轻了对博来霉素的肺纤维化和血管重塑反应。而阿普斯特则通过抑制巨噬细胞和 T 细胞的募集和活化,以及炎性细胞因子的分泌,从而调节促纤维化过程<sup>[34]</sup>。

除肺组织外,PDE4 抑制剂改善纤维化的作用已在其他几个器官中得到证实,包括皮肤、肝脏、肾脏和结肠。例如,在各种 SSc(博来霉素诱导的、拓扑异构酶 I 和慢性移植物抗宿主病)的小鼠模型中,咯利普兰和阿普斯特抑制了皮肤纤维化<sup>[7]</sup>。在小鼠单侧输尿管梗阻性肾病模型中,咯利普兰被证明可抑制肾间质纤维化<sup>[35]</sup>。并且罗氟司特可抑制大鼠二乙基亚硝胺诱导的肝纤维化<sup>[36]</sup>。在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型中,阿普斯特可减少胶原沉积并抑制与纤维化相关基因的表达,从而抑制结肠纤维化<sup>[37]</sup>。因此,在各种动物模型中,已证实选择性 PDE4 抑制剂对纤维化的有益影响,可存在各个器官中,而最广泛地存在于肺组织中。

**2.2 PDE4 抑制剂作为肺纤维化治疗靶点** 口服选择性磷酸二酯酶 4(PDE4)抑制剂的抗炎和免疫调节能力使罗氟司特和阿普斯特分别被批准用于慢性阻塞性肺病和银屑病、银屑病关节炎。近

期无论是在纤维化动物模型中或在临床上均有实验研究 PDE4 抑制剂的抗纤维化潜力,探索其是否能作为肺纤维化的药物靶点。

BI 1015550 是一种新型 PDE4B 亚型的口服优先抑制剂,对 PDE4B 具有优先的酶促抑制作用。在一项 II 期、双盲、安慰剂对照试验中,Richeldi 等<sup>[38]</sup>研究了 BI 1015550 在 IPF 患者中的疗效和安全性,最终证明无论是单独口服 BI 1015550 或同时服用抗纤维化药物均可防止 IPF 患者的肺功能下降。Maher 等<sup>[39]</sup>的 I 期研究旨在调查 BI 1015550 在健康男性受试者和 IPF 患者中的安全性、耐受性和药代动力学,最终证明 BI 1015550 在健康男性受试者和男性、女性 IPF 患者中均具有可接受的安全性,支持在更大规模的试验中进一步开展。另外在两种经典的肺纤维化小鼠模型中(由博来霉素或二氧化硅诱导),口服 BI 1015550 可抑制转化生长因子- $\beta$  刺激的肌成纤维细胞转化和各种细胞外基质蛋白的 mRNA 表达,以及减少碱性成纤维细胞生长因子和白细胞介素 1 $\beta$  诱导的细胞增殖,该研究表明 BI 1015550 是治疗 IPF 和其他纤维增殖性疾病的有希望的口服临床候选药物<sup>[40]</sup>。

AA6216 也代表一种治疗 IPF 的新药物,其作用机制与传统抗纤维化药物不同。Matsuhira<sup>[41]</sup>等研究发现 AA6216 可抑制 THP-1 细胞产生 TGF- $\beta$  1,并且能抑制 IPF 患者肺泡巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$ ,该实验同时也研究了 AA6216 对博来霉素诱导的小鼠肺纤维化的抗纤维化效力,最终证明 AA6216 对 PDE4 的抑制作用比其他 PDE4 抑制剂(如罗氟司特和阿普斯特)更强。

在博来霉素诱导的 IPF 大鼠模型中,口服新型活性磷酸二酯酶 4 抑制剂山竹素衍生物 18a (10 mg/kg)表现出了与吡非尼酮(150 mg/kg)相当的抗肺纤维化作用,Huang 等<sup>[42]</sup>认为其具有作为一种更高安全性的新型抗 IPF 药物的潜力。另外在 Sisson 等<sup>[27]</sup>的研究中,新型药物化合物 1 在内的 PDE4 抑制剂可显著减少 II 型 AEC 损伤后的肺纤维化,其疗效与吡非尼酮和尼达尼布相当。

## 3 总结

如今,PDE4 抑制剂已被作为 IPF 的治疗靶点来研究,它可增强疾病中的 cAMP 信号的广泛传



导,从而发挥抗炎、抗重塑作用。虽然PDE4抑制剂具有改善肺纤维化的治疗潜力,但由于其相关的治疗窗口相对较小,增加了产生不良反应的机会,可能出现难以忍受的恶心和呕吐、剂量不耐受和腹泻等不良反应,因此阻碍了PDE4抑制剂进入临床的进程,大多数停留在临床前研究阶段。如今许多研究人员正努力探索PDE4异构体,其具有高特异性的变构调节,可能拥有更好的功效和更小的副作用。目前大多数PDE双重抑制剂的研究重心均在慢性阻塞性肺疾病及哮喘治疗上,鲜少有研究证明PDE双重抑制剂于IPF的作用效果如何,PDE4抑制剂与其他PDE家族的联合协同作用可能也需要研究人员进一步探索。

### 参 考 文 献

- [1] Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(151): 180100.
- [2] Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 57.
- [3] Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 32.
- [4] Spagnolo P, Tzouvelekis A, Bonella F. The management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 148.
- [5] Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, et al. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment [J]. *Respir Med*, 2019, 147: 79-91.
- [6] Cortijo J, Iranzo A, Milara X, et al. Roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, alleviates bleomycin-induced lung injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(3): 534-544.
- [7] Maier C, Ramming A, Bergmann C, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4) reduces dermal fibrosis by interfering with the release of interleukin-6 from M2 macrophages [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1133-1141.
- [8] Rall TW, Sutherland EW. Formation of a cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles [J]. *J Biol Chem*, 1958, 232(2): 1065-1076.
- [9] Sutherland EW, Rall TW. Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles [J]. *J Biol Chem*, 1958, 232(2): 1077-1091.
- [10] Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms [J]. *Physiol Rev*, 1995, 75(4): 725-748.
- [11] Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 488-520.
- [12] Lakics V, Karran EH, Boess FG. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59(6): 367-374.
- [13] Baillie GS, Tejeda GS, Kelly MP. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(10): 770-796.
- [14] Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(12): 1583-1590.
- [15] Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1048.
- [16] Kawamatawong T. Roles of roflumilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in airway diseases [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(4): 1144-1154.
- [17] Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 5(5): CD002309.
- [18] Bissonnette R, Pavel AB, Diaz A, et al. Crisaborole and atopic dermatitis skin biomarkers: An inpatient randomized trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5): 1274-1289.
- [19] Gianello V, Salvi V, Parola C, et al. The PDE4 inhibitor CHF6001 modulates pro-inflammatory cytokines, chemokines and Th1- and Th17-polarizing cytokines in human dendritic cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 163: 371-380.
- [20] Kubota-Ishida N, Matsuhira T, Kaji C, et al. Anti-inflammatory effects of a novel phosphodiesterase-4 inhibitor, AA6216, in mouse dermatitis models [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174258.
- [21] Penke LR, Huang SK, White ES, et al. Prostaglandin E2 inhibits alpha-smooth muscle actin transcription during myofibroblast differentiation via distinct mechanisms of modulation of serum response factor and myocardin-related transcription factor-A [J]. *J Biol*

- Chem, 2014, 289(24): 17151-17162.
- [22] Mukherjee S, Sheng W, Michkov A, et al. Prostaglandin E(2) inhibits profibrotic function of human pulmonary fibroblasts by disrupting Ca(2+) signaling [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(5): L810-L821.
  - [23] Corboz MR, Zhang J, LaSala D, et al. Therapeutic administration of inhaled INS1009, a treprostinil pro-drug formulation, inhibits bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 49: 95-103.
  - [24] Roberts MJ, May LT, Keen AC, et al. Inhibition of the Proliferation of human lung fibroblasts by prostacyclin receptor agonists is linked to a sustained cAMP signal in the nucleus [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 669227.
  - [25] Zmajkovicova K, Menyhart K, Bauer Y, et al. The antifibrotic activity of prostacyclin receptor agonism is mediated through inhibition of YAP/TAZ [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(5): 578-591.
  - [26] Milara J, Morcillo E, Monleon D, et al. Roflumilast prevents the metabolic effects of bleomycin-induced fibrosis in a murine model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e133453.
  - [27] Sisson TH, Christensen PJ, Muraki Y, et al. Phosphodiesterase 4 inhibition reduces lung fibrosis following targeted type II alveolar epithelial cell injury [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(12): e13753.
  - [28] Satoh T, Nakagawa K, Sugihara F, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis [J]. *Nature*, 2017, 541(7635): 96-101.
  - [29] Matsuhira T, Nishiyama O, Tabata Y, et al. The phosphodiesterase 4 inhibitor AA6216 suppresses activity of fibrosis-specific macrophages [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 28: 101118.
  - [30] Fukushima K, Satoh T, Sugihara F, et al. Dysregulated expression of the nuclear exosome targeting complex component rbm7 in nonhematopoietic cells licenses the development of fibrosis [J]. *Immunity*, 2020, 52(3): 542-556.
  - [31] Layseca-Espinosa E, Baranda L, Alvarado-Sanchez B, et al. Rolipram inhibits polarization and migration of human T lymphocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 121(1): 81-87.
  - [32] Pan JB, Hou YH, Zhang GJ. Rolipram attenuates bleomycin A5-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Respirology*, 2009, 14(7): 975-982.
  - [33] Kim SW, Lim JY, Rhee CK, et al. Erratum to "Effect of roflumilast, novel phosphodiesterase-4 inhibitor, on lung chronic graft-versus-host disease in mice" [J]. *Exp Hematol*, 2017, 46: 96.
  - [34] Lu QK, Fan C, Xiang CG, et al. Inhibition of PDE4 by apremilast attenuates skin fibrosis through directly suppressing activation of M1 and T cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 376-386.
  - [35] Ding H, Bai F, Cao H, et al. PDE/cAMP/Epac/C/EBP- $\beta$  signaling cascade regulates mitochondria biogenesis of tubular epithelial cells in renal fibrosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(7): 637-652.
  - [36] Essam RM, Ahmed LA, Abdelsalam RM, et al. Phosphodiesterase-1 and 4 inhibitors ameliorate liver fibrosis in rats: Modulation of cAMP/CREB/TLR4 inflammatory and fibrogenic pathways [J]. *Life Sci*, 2019, 222: 245-254.
  - [37] Li H, Fan C, Feng C, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4 attenuates murine ulcerative colitis through interference with mucosal immunity [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(13): 2209-2226.
  - [38] Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Trial of a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(23): 2178-2187.
  - [39] Maher TM, Schlecker C, Luedtke D, et al. Phase I studies of BI 1015550, a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor, in healthy males and patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(4): 00240-2022.
  - [40] Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, et al. BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 838449.
  - [41] Matsuhira T, Nishiyama O, Tabata Y, et al. A novel phosphodiesterase 4 inhibitor, AA6216, reduces macrophage activity and fibrosis in the lung [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173508.
  - [42] Huang YY, Deng J, Tian YJ, et al. Mangostanin derivatives as novel and orally active phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with improved safety [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(18): 13736-13751.

## PDE4 inhibitors serve as therapeutic targets for pulmonary fibrosis

LIU Nanyu<sup>1</sup>, YUE Hongmei<sup>1,2</sup>, SONG Peipei<sup>1</sup>, WEI Jifang<sup>1</sup>, WEI Yaqian<sup>1</sup>, XIE Yingying<sup>1</sup>, WANG Jiaqi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Lanzhou University; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, GanSu, China

**ABSTRACT** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and ultimately fatal chronic interstitial lung disease characterized by a progressive decline in lung function, and current treatment options are limited. cAMP is one of the most important second messengers and plays a key role in relaxing airway smooth muscle cells and reducing inflammation. Phosphodiesterase (PDE) is a superfamily of enzymes, and PDE4 enzymes dominate 11 PDE superfamily enzymes, available in four isoforms-PDE4A, PDE4B, PDE4C and PDE4D, which selectively de-

compose cAMP, while PDE4 inhibitors increase cAMP levels by preventing cAMP from breaking down, thereby exerting anti-inflammatory, anti-remodeling effects and providing an attractive drug target for the treatment of IPF. This review summarizes knowledge about the association of pulmonary fibrosis with PDE4, as well as emerging preclinical studies and clinical trials regarding PDE4 inhibitors.

**KEYWORDS** pulmonary fibrosis; cAMP; PDE4; PDE4 inhibitors

## 2023 年本刊一些常用词汇可直接用缩写

磷酸盐缓冲液(PBS)

核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)

酶联免疫吸附测定(ELISA)

一氧化氮(NO)

总胆固醇(TC)

甘油三酯(TG)

丙氨酸转氨酶(ALT)

天冬氨酸转氨酶(AST)

尿素氮(BUN)

肌酐(Cr)

干扰素(IFN)

白细胞介素(IL)

肿瘤坏死因子(TNF)

二甲基亚砷(DMSO)

四唑盐比色法(MTT法)

舒张压(DBP)

收缩压(SBP)

药时曲线下面积(AUC)

半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)

最小抑菌浓度(MIC)

半数致死量(LD<sub>50</sub>)

体质量指数(BMI)

糖化血红蛋白(HbA1c)