

心血管疾病治疗药物研究进展

杨乔西, 蔡军*

首都医科大学附属北京安贞医院 高血压科 北京心肺血管疾病研究所, 北京 100013

【摘要】 心血管疾病已成为中国、美国等国家城乡居民的首位死亡原因。药物是心血管疾病治疗的主要手段,但仍面临靶点单一、部分患者疗效不佳等问题。近年来随着生物信息学、材料科学、干细胞技术等领域的进步以及全球健康策略的引导,心血管各领域在药物新靶标的研究、新种类的开发以及新治疗方式的探索方面取得了一系列重要进展,新型降压药物如盐皮质激素受体拮抗剂、醛固酮合成酶抑制剂等不断涌现;冠心病治疗领域出现了前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂、RNA干扰疗法等创新调脂药物;心力衰竭治疗实现了从传统三联到新四联疗法的演进;肺动脉高压、心律失常等领域也开发了多个新靶点药物。这些创新疗法涵盖了从基因、mRNA到蛋白的多层次调控,整合了小分子药物、生物制剂、中药及细胞治疗等多元手段,为心血管疾病的精准治疗开辟了新途径。

【关键词】 心血管疾病;药物;研究进展

【中图分类号】 R972

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2025)01-0040-09

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2025.01.008

Progress in Cardiovascular Drug Research

YANG Qiaoxi, CAI Jun*

Department of Hypertension, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung, and Blood Vessel Diseases, Beijing 100013, China

【Abstract】 Cardiovascular diseases have become the leading cause of death among urban and rural residents in countries such as China and the United States. While pharmacotherapy remains the primary treatment modality for cardiovascular diseases, it still faces challenges such as single-target limitations and suboptimal efficacy in certain patient populations. Recent advances in bioinformatics, materials science, stem cell technology, and global health strategies have led to significant progress in cardiovascular medications, particularly in the research of novel drug targets, development of new therapeutic agents, and exploration of innovative treatment approaches. Notable developments include the emergence of novel antihypertensive agents such as mineralocorticoid receptor antagonists and aldosterone synthase inhibitors; innovative lipid-lowering therapies for coronary heart disease, including PCSK9 inhibitors and RNA interference therapeutics; evolution of heart failure treatment from traditional triple therapy to new quadruple therapy; and the development of multiple novel target drugs in fields such as pulmonary hypertension and cardiac arrhythmias. These innovative therapies encompass multi-level regulation from genes and mRNA to proteins, integrating diverse therapeutic approaches including small molecule drugs, biologics, traditional Chinese medicine, and cell therapy, thereby pioneering new pathways for precision treatment of cardiovascular diseases.

【Key words】 cardiovascular diseases; medications; research progress

心血管疾病是全球主要死亡和致残原因,其发病率和死亡率呈持续上升趋势。尽管传统药物治疗在

心血管疾病防治中发挥重要作用,但在疗效、安全性和患者依从性等方面仍存在诸多挑战。近年来,得益

基金项目:北京研究病房卓越计划(BRWEP2024W012060100)

*通信作者:蔡军,博士,主任医师。研究方向:高血压发病机制及诊治。E-mail:caijun7879@126.com

于分子生物学、基因组学等学科的快速发展,心血管药物研发进入创新活跃期,新靶点、新技术和新型给药方式不断涌现。本文系统综述了高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常、肺动脉高压等心血管疾病领域的药物研发进展,重点关注新作用机制药物、新型治疗模式以及创新性给药技术,以期为中心血管疾病的临床治疗提供新思路。

1 高血压

作为心血管疾病最重要的危险因素,高血压导致了超过50%的心血管死亡,其并发症包括严重心脑血管事件等。目前全球高血压患者超过13亿^[1],现有降压治疗主要依赖一线药物,多数患者推荐初始治疗使用两种药物联合。然而,目前降压药物的血压控制率不理想,且顽固性高血压患病率大于6%,亟需新机制、新靶点药物以改善高血压治疗的困境^[2]。

1.1 基于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的新药物

1.1.1 盐皮质激素受体拮抗剂 盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)通过与盐皮质激素受体结合,阻止醛固酮作用,从而减少钠的重吸收和水分保留,降低血压。甾体类MRA代表药物为螺内酯,非甾体类MRA包括依普利酮和非奈利酮。PATHWAY-2研究发现,螺内酯在难治性高血压患者中作为第四种药物对收缩压的降低效果最佳^[3]。目前,美国心脏协会(American Heart Association, AHA)关于难治性高血压管理的最新共识建议,在已有3种类型降压药基础上,应将螺内酯作为四线治疗药物。

1.1.2 醛固酮合成酶抑制剂 醛固酮合成酶抑制剂(aldoosterone synthase inhibitors, ASIs)通过抑制醛固酮合成酶,降低醛固酮水平,代表药物有baxdrostat和lorundrostat。target-HTN研究证明,lorundrostat在未控制的高血压患者中可有效降低血压,目前该药物研发正处于Ⅲ期临床阶段^[4]。

1.2 基于新机制的药物

1.2.1 内皮素A受体和内皮素B受体(ETB)双重拮抗剂 内皮素A受体(endothelin A receptor, ETA)和内皮素B受体(endothelin B receptor, ETB)双重拮抗剂类药物通过同时阻断ETA和ETB,减少内皮素介导

的血管收缩从而降低血压。代表药物aprocitentan在Ⅲ期PRECISION研究中显示其疗效优于安慰剂^[5],并于2024年获得DA批准上市,成为近40年来FDA首个批准的全新降压机制药物。

1.2.2 氨肽酶A抑制剂 氨肽酶A抑制剂(aminopeptidase A inhibitor, APAi)通过抑制脑内血管紧张素Ⅱ转化为血管紧张素Ⅲ,抑制抗利尿激素的释放和交感神经活动,同时增强压力反射来降低血压。代表药物firibastat在Ⅱ期NEW-HOPE研究中证实可在第56天降低收缩压9.7 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)^[6],然而在Ⅲ期FRESH研究中未能证明其对难治性高血压患者的有效性,期待未来进一步的研究结果。

1.3 适应证拓展药物

1.3.1 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)同时作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)系统和利钠肽系统,具有利尿、利钠、舒张血管等作用。既往主要用于心力衰竭患者,2024年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)推荐对合并射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)/射血分数中间范围的心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)的高血压患者使用ARNI^[2]。

1.3.2 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor, SGLT2I)可能通过降低血容量、抑制交感系统等多种机制降低血压。日本SACRA研究显示,恩格列净相较安慰剂有显著的降压作用^[7],目前已被2024 ESC指南推荐用于合并HFrEF/HFmrEF/射血分数保留的心力衰竭的高血压患者以及肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)>20 mL/(min·1.73m²)的高血压合并慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者。

1.4 新模态药物

1.4.1 靶向血管紧张素原的RNA干扰疗法 靶向血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)的RNA干扰疗法(small interfering RNA, siRNA)代表药物zilebesiran通过靶向肝脏中的AGT mRNA,抑制血管紧张素Ⅰ和Ⅱ的产生。其Ⅰ期和Ⅱ期临床试验证明

zilebesiran可长期、有效降低血压^[8-9]。该药仅需每半年皮下注射1次,有望提高患者依从性,并且解决口服降压药半衰期短而导致的夜间降压效果不足的问题。2024年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)报道的Ⅱ期KARDIA-2研究结果显示,zilebesiran在其他降压药基础上有良好的叠加效果。

1.4.2 反义寡核苷酸靶向治疗 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)通过与目标mRNA互补结合,阻止其翻译或促进其降解,代表药物IONIS-AGT-LRx靶向肝源性AGT,抑制RAAS。Ⅱ期研究结果显示,IONIS-AGT-LRx治疗可显著降低AGT和血压^[10]。

1.4.3 抗高血压疫苗 针对肾素、血管紧张素(angiotensin, Ang) I/Ⅱ、血管紧张素受体等自身抗原设计抗原肽,刺激机体产生相应抗体以阻断RAAS。代表药物PMD-3117靶向Ang I,但降压效果不佳;CYT006-AngQβ靶向Ang Ⅱ,Ⅱ期临床试验证明其对轻中度高血压具有良好降压效果^[11]。

1.4.4 单片复方制剂 传统多药联合治疗模式在实际应用中面临诸多挑战,如药物依从性低和治疗复杂性高。为提高患者依从性简化治疗方案,开发了多种单片复方制剂,如缬沙坦/氢氯地平片、依那普利/氢氯噻嗪片等。目前单片复方制剂已被2017 AHA/ACC以及2024 ESC指南推荐用于大多数患者的高血压治疗^[2,12]。

2 冠状动脉粥样硬化性心脏病

随着全球人口老龄化,心血管疾病负担将持续上升,其中动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)占据主导地位^[13]。ASCVD的关键致病性危险因素是血脂异常,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平的升高。因此,目前指南推荐以LDL-C作为血脂干预的首要靶点,并以中等强度他汀类药物作为起始药物治疗^[14]。然而,实际控制效果并不理想。近年来,针对ASCVD病理生理机制包括调脂、抗炎和缺血事件再灌注等相关研究不断涌现,开发了新靶点和多机制药物。

2.1 调脂新药

2.1.1 前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂 前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂是一类单克隆抗体,能够增加肝细胞表面的LDL受体数量,从而增加血液中LDL-C的清除。代表药物包括阿利西尤单抗(alirocumab)和托莱西单抗(tafolecimab)。alirocumab在临床试验中被证明可调脂的同时逆转急性心梗患者冠脉斑块^[15],2015年7月在美国获批用于成人,2020年1月6日获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准,2024年3月11日在美国获批用于8岁及以上杂合子家族性高胆固醇血症儿童患者,目前关于其适用范围的临床研究仍在进行。tafolecimab注射液是中国首个原研创新降低低密度脂蛋白胆固醇水平的药物^[16],作为针对PCSK9的全人源IgG2型单克隆抗体,于2023年8月获得NMPA批准上市。

2.1.2 RNA干扰疗法类降胆固醇药物 英克司兰钠注射液(inclisiran)是全球首款用于降低LDL-C的siRNA药物。与通过血液中结合PCSK9的PCSK9抑制剂不同,英克司兰钠注射液通过降低肝细胞内PCSK9的表达来减少LDL-C水平。临床试验显示,英克司兰钠注射液每年仅需注射2次即可有效、稳定地降低LDL-C水平^[17],2023年8月22日获NMPA批准;plozasiran是一种靶向载脂蛋白C3(apolipoprotein C3, APOC3)的siRNA药物,在Ⅲ期PALISADE研究中显著降低了持续性乳糜过微粒血症患者甘油三酯水平,并降低急性胰腺炎的风险^[18]。olpasiran则靶向脂蛋白(a)(apolipoprotein a, Lpa),OCEAN[a]-DOSE研究证明其能显著降低ASCVD患者的Lpa浓度^[18],并在停药1年后仍可维持该效果^[19]。ARO-ANG3是一种靶向血管生成素样蛋白3(angiopoietin-like 3, ANGPTL3)的siRNA药物,通过抑制ANGPTL3来改善脂质代谢。在Ⅰ期临床试验中,ARO-ANG3显示出良好的耐受性,并显著降低ANGPTL3水平^[20]。

2.1.3 其他新型的非他汀类降脂药 贝派地酸通过抑制三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)柠檬酸裂解酶降低胆固醇的合成。多项临床试验证实其实效和安全性^[21-22],并于2020年在美国和欧盟获批上市。在中国2023年血脂管理指南中被认可为有效且

安全的治疗选择^[14]。obicetrapib是一种口服、选择性胆固醇酯转移蛋白抑制剂,BROOKLYN研究表明其在长期使用中能有效维持调脂效果^[23]。反义核苷酸 volanesoren 和 olezarsen 可通过抑制 APOC3 的表达,有效促进富含甘油三酯的脂蛋白代谢,从而降低甘油三酯水平^[24]。

2.2 抗炎相关药物

冠心病的发生与炎症反应密切相关。ziltivekimab 和 canakinumab 是两种分别靶向于 IL-6 和 IL-1 β 的抗炎药物,临床研究证明它们能显著降低动脉粥样硬化相关的炎症和血栓形成生物标志物,降低心血管事件发生^[25-26]。此外,LoDoCo-2 研究证明在调脂和抗血栓背景下,随机接受 0.5 mg 秋水仙碱治疗可显著降低心脑血管事件风险^[27]。2023 年 6 月,秋水仙碱是被 FDA 批准用于冠心病抗炎治疗的首个药物。

2.3 心肌缺血再灌注损伤药物

心肌缺血再灌注损伤目前推荐联合多种药物治疗,多种新药也在临床试验中^[28]。IL-6 受体抑制剂托珠单抗在 ASSAIL-MI 试验中被证实可提高 ST 段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardial infarction,STEMI)患者心肌挽救指数,但最终梗死面积和安慰剂组无显著差异,其效果还待进一步探究^[29]。通心络胶囊是一种中药复方制剂,CTS-AMI 研究表明其能够显著降低 STEMI 患者 30 d 主要不良心血管事件的发生^[30]。

3 心力衰竭

心力衰竭作为各种心脏疾病的终末阶段,全球患病人数超过 6400 万。发达国家成人的心力衰竭患病率为 1%~2%,其中中欧、北非和中东的心力衰竭患病率最高,达到 1133/10 万~1196/10 万^[31]。中国心力衰竭的病死率为 4.1%^[32],REPORT-HF 注册研究显示心力衰竭出院后随访 1 年的死亡率为 20%^[33],随着全球人口老龄化,心力衰竭在未来将会面临更大的疾病负担。在治疗方面,心力衰竭经历了从传统的药物金三角[血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor,ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers,ARB)、 β 受体拮抗剂(β -blocker,BB)、MRA]到新的金三角[(ACEI/ARB/ARNI、BB、MRA)],再到新四联疗法(ARNI 或

ACEI/ARB、SGLT2I、BB、MRA)的不断演进。然而,由于其高疾病负担,治疗领域仍存在巨大的未满足需求。近年来全球在研心力衰竭药物靶点多样,药物类型多元化,基因疗法、细胞疗法等新兴技术也开始进入心衰领域。

3.1 鸟苷酸环化酶激动剂

维立西呱作为首个鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase,sGC)激动剂,通过增加环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)改善血管和心脏功能^[34]。2022 年 5 月在中国获批用于降低心力衰竭住院风险。2023 年 ESC 心力衰竭协会临床共识建议在射血分数降低型心力衰竭四联治疗中加上维立西呱。

3.2 非奈利酮

非奈利酮是一种非甾体类 MRA,具有更强的受体选择性、更短的半衰期和更优的药代动力学特征。FINEARTS-HF III 期研究结果显示,其可显著改善射血分数 $\geq 40\%$ 的心衰患者的心血管预后^[35]。

3.3 松弛素家族肽受体 1 靶点

松弛素家族肽受体 1(relaxin family peptide receptor 1,RXFP1)通过介导松弛素对心血管产生保护作用,以 RXFP1 为靶点的在研药物 AZD3427、AZD5462、mRNA-0184 和 LY3540378 正处于不同临床研究阶段^[36-37]。

3.4 反义寡核苷酸药物

CDR132L 作为反义寡核苷酸,通过抑制 miR-132 逆转心肌病理重塑。临床试验表明其安全耐受,可显著降低 N 末端 B 型钠尿肽前体(N N-terminal pro-B-type natriuretic peptide,NT-proBNP),改善心电图 QRS 波宽,并减少心肌纤维化^[38]。目前,HF-REVERT II 期临床试验正在评估其在心梗后左室射血分数下降患者中的疗效^[39]。

3.5 心力衰竭其他在研新药

istaroxime 是一种新型正性肌力药物,通过增强心肌收缩和改善舒张功能来治疗心源性休克和急性失代偿性心力衰竭^[40]。omecantiv mecarbil 可特异性结合心肌肌球蛋白的催化 S1 结构域,在不影响心肌细胞内钙浓度和心肌耗氧量的情况下增加心脏收缩力。临床试验证明该药能够提高患者的心功能,尤其在基线 NT-proBNP 水平较高的患者中获益更为显

著^[41-42]。此外,中药治疗心力衰竭也显示出潜力,例如芪苈强心胶囊^[43]和芪参益气滴丸^[44],然而,在应用中西医结合治疗时,需注意评估和监测患者的肾小球滤过率,并且不推荐同时服用其他中药。

4 心律失常

心律失常患病人数多,其中最常见的类型是心房颤动(包括心房扑动),全球患病人数超过6000万,显著增加了患者中风、心力衰竭和其他心血管事件的风险。心律失常诊治难度大、费用高,且危急重症情况十分严重。然而,现有抗心律失常药物(antiarrhythmic drugs, AAD)长期使用疗效不佳,复发率较高且可能伴随严重的不良反应。AAD的进展主要体现在治疗理念上的改变和新作用机制药物研发等方面。

4.1 治疗理念的改变

现代心律失常治疗日益重视患者的整体状况与局部之间的关系。治疗不仅要关注心律失常本身,还需评估和治疗相关的心脏病或基础疾病。此外,患者自身的基因、环境因素(如机体应激反应、自主神经功能异常)与药物间的关系也应被考虑,以有效预防心律失常的发作。

4.2 房颤转率药物 AP30663

AP30663是一种小电导钙激活钾通道抑制剂,Ⅱ期临床研究表明其在阵发性心房颤动转复窦律中的显著疗效及安全性。然而,该研究因疫情原因提前终止,不能作为结论性的研究结果,但为后续临床研究提供了必要证据^[45]。

4.3 参松养心胶囊

参松养心胶囊是在络病理理论指导下研发的创新药物,包含12种中药成分。SS-AFRF研究表明,参松养心胶囊可显著降低持续性房颤患者射频消融术后12个月内房颤复发风险,显著改善患者的生活质量,且具有良好的安全性^[46]。

4.4 依曲帕米

依曲帕米是一种速效鼻内给药的钙通道阻滞剂,RAPID研究表明采用症状驱动、自控型首次和可选重复给药方案,鼻内依曲帕米的耐受性和安全性良好,有望用于终止阵发性室上性心动过速^[47]。

5 肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)是一种慢性进展性疾病,未治疗的特发性肺动脉高压患者的中位生存时间仅为2.8年,而系统性硬化症相关的肺动脉高压患者生存时间仅为12个月。现有的PAH靶向药物主要作用于内皮素通路、一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate, NO-sGC-cGMP)通路和前列腺素通路等,这些药物虽可改善患者的症状、血流动力学和运动能力,但并未显著降低死亡率。此外,多数靶向药主要以扩张肺动脉为治疗目标,其改善肺血管重构的能力有限,无法从病理生理学层面有效延缓病情进展^[48-49]。一些新的药物治疗靶点正在被研发。

5.1 靶向骨形态发生蛋白受体Ⅱ型通路

靶向骨形态发生蛋白受体Ⅱ型(bone morphogenetic protein receptor type 2, BMPR2)和激活素受体ActRIIA在正常肺动脉中维持抗增殖与促增殖的平衡。在PAH患者中,BMPRII-ActRIIA信号失调可导致肺血管重构,从而加重肺动脉高压,因此多种药物以此通路为靶点进行研发^[50]。

5.1.1 sotatercept sotatercept是一种融合蛋白,由人激活素受体ⅡA的胞外结构域与IgG1的Fc结构域融合而成,可结合并捕获转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)家族配体,从而恢复BMPR-2信号通路的平衡。sotatercept的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验均提示其可能为PAH治疗的新靶点^[51-52]。FDA已于2024年3月26日批准sotatercept(商品名Winrevair)用于治疗成人肺动脉高压,为患者提供新的治疗选择。

5.1.2 他克莫司 他克莫司(FK506)通过从活化素受体样激酶(activin receptor-like kinase, ALK) 1、ALK2和ALK3受体中释放FK506结合蛋白12来激活Smad1/5/8信号转导,从而抑制促增殖信号通路。在Ⅱa期临床试验中,以3个不同的目标水平给予他克莫司,结果显示6 min步行距离及右心室功能参数有改善趋势,但并不显著^[53]。目前正在进行更大规模的Ⅱ期研究,以确定他克莫司在PAH中的疗效。

5.2 靶向生长因子药物

一些生长因子参与肺血管内皮细胞和平滑肌细胞的异常增殖与迁移,促进肺血管重塑。在PAH患者的肺组织中,血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及其受体高表达。servalutinib通过抑制PDGF受体、集落刺激因子1受体降低肺血管阻力,提高肺动脉顺应性。II期临床试验TORREY研究证明servalutinib可有效降低PAH患者肺血管阻力^[54]。

5.3 靶向线粒体和氧化应激通路药物

线粒体功能紊乱可导致管壁变厚、管腔狭窄,促进肺血管重构。针对此通路的靶点研究,如使用辛伐他汀、阿司匹林的ASA-STAT研究以及使用selonsertib的ARROW研究均未发现与安慰剂组相比的显著改善^[55]。而作为转录因子Nrf2的激活剂,bardoxolone在LARIAT研究中证实可增加PAH患者6 min步行距离(NCT02036970)。此外,PARP-1抑制剂olaparib的I b期研究目前也正在进行中(NCT03782818)。

5.4 靶向炎症与免疫通路

PAH患者的肺血管表现为不同程度的周围炎症浸润,导致动脉内皮细胞与平滑肌细胞异常增殖,使血管收缩并处于高凝状态,促进肺血管重构。针对此通路的靶点研究,如白三烯B4抑制剂乌苯美司的LIBERTY研究(NCT02664558)、靶向IL-6的单克隆抗体托珠单抗的TRANSFORM-UK研究(NCT02676947)以及靶向CD20的单克隆抗体利妥昔单抗的rituximab研究均未发现与安慰剂组相比的PAH患者相关指标的显著改善^[56]。目前,重组人IL-1受体抑制剂anakinra的临床试验尚在招募中(NCT01479010)。

6 其他心血管疾病

6.1 主动脉瘤

既往的随机对照试验在随访6~24个月后证明普萘洛尔、多西环素、吡嘧司特、普萘洛尔、氨氯地平、非诺贝特等药物在减小主动脉瘤生长方面均无显著获益^[57]。

6.1.1 二甲双胍 一项纳入10 370名受试者的meta分析提示,二甲双胍可能通过抑制主动脉炎症和基质降解,延缓腹主动脉瘤进展^[58]。基础研究表明,

二甲双胍可增加体外培养的主动脉平滑肌细胞的收缩力和代谢活性,并降低其增殖、迁移和炎症反应^[59]。目前已有研究针对这一方面开展临床试验(NCT0422405)。

6.1.2 干细胞治疗 干细胞通过分泌抗炎因子减轻腹主动脉瘤局部的炎症反应与细胞外基质降解,从而延缓主动脉瘤进展。近期一项meta分析提示间充质干细胞干预对腹主动脉瘤有效^[60]。

6.1.3 其他靶点 依维莫司是一种临床用于抗肿瘤的免疫抑制剂,相关研究发现通过纳米颗粒递送依维莫司,可减少巨噬细胞的募集和M1型极化,改善AAA的炎症微环境并减少平滑肌细胞凋亡^[61]。搭载靶向基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)2和MMP9的siRNA的茶多酚自聚纳米粒对小鼠主动脉瘤具有靶向性治疗作用^[62]。

6.2 心脏瓣膜病

钙化性主动脉瓣疾病是最常见的心脏瓣膜病,其治疗靶点包括LDL-C、Lp(a)、基质gal蛋白、RAAS等^[63]。临床前研究显示,Lpa在瓣膜间质细胞引起的钙化中起到了转运自分泌运动因子和氧化磷脂的作用。为了降低冠状动脉疾病风险并改善预后,可能需要更大程度地降低Lpa水平以获得显著益处,相关临床研究正在进行中^[64]。

6.3 心肌病

6.3.1 肥厚型心肌病的靶向治疗 玛伐凯泰(mavacamten)和aficamten(CK-274)是靶向心肌肌球蛋白的抑制剂,通过降低ATP酶活性可逆地减少肌球蛋白-肌动蛋白横桥形成,使肌球蛋白进入节能松弛态,抑制心肌过度收缩,优化舒张与能量代谢。基于EXPLORER-HCM和EXPLORER-CN III期临床研究^[65-67],2024年4月玛伐凯泰获NMPA批准在中国上市,用于治疗纽约心功能分级II~III级的梗阻性肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)成人患者。

6.3.2 扩张型心肌病靶向治疗 扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)的药物治疗主要以抗心衰药物为主,靶向治疗药物如结合 β_1 肾上腺素受体自身抗体的DNA适配体BC 007、心肌肌球蛋白激活剂omecamtiv和danicamtiv仍在开发中(NCT04192214、NCT02929329、NCT04572893)。

6.3.3 致心律失常性右室心肌病基因治疗 心律失常性右室心肌病 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) 的药物治疗相关数据较为缺乏,目前以抗心律失常和抗心力衰竭治疗为主。前期研究发现 plakophilin-2 (PKP2) 缺失加速心肌病的进展^[68-69],有关该基因的以腺病毒为、载体基因治疗试验(NCT06109181、NCT05885412)正在进行中。

6.3.4 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变心肌病靶向治疗 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变心肌病 (transthyretin amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM) 是一种由于转甲状腺素蛋白 (transthyretin, TTR) 错误折叠导致的疾病,其治疗包括 TTR 稳定剂和 TTR 抑制剂。TTR 稳定剂的代表是 tafamidis (有效成分为氯苯唑酸),通过与 TTR 结合来防止淀粉样蛋白沉积,显著降低 ATTR-CM 患者的全因死亡率^[70]。NMPA 在 2020 年 10 月批准氯苯唑酸用于治疗 ATTR-CM。另一种新型 TTR 稳定剂 acoramidis 在其 III 期临床试验 ATTRIBUTE-CM 中展现出显著疗效,其主要终点(包括全因死亡率、心血管相关住院率、NT-proBNP 水平和 6 min 步行距离)均优于安慰剂^[71]。在 TTR 抑制剂方面, vutrisiran 是一种靶向 TTR 的 siRNA 疗法,临床试验结果显示其显著降低患者全因死亡率和复发性心血管事件的风险,并改善了患者的心功能及生活质量^[72]。

综上所述,新一代心血管疾病治疗药物研发已实现从基因、mRNA 到蛋白的多靶点调控策略,涵盖 siRNA、ASO 和单克隆抗体等多分子实体,同时整合了中药、复方制剂以及干细胞疗法等多元治疗手段,为心血管疾病防治开辟了新途径。期待这些前沿药物能够早日实现临床应用,为患者提供更精准、安全的个体化治疗方案。

【参考文献】

[1] World Health Organization. Global Report on Hypertension [DB/OL]. (2023-09-19) [2024-10-10]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>.

[2] Mcevoy JW, Mccarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(38): 3912-4018.

[3] Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial [J]. *Lancet*,

2015, 386(10008): 2059-2068.

[4] Laffin L J, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension: The Target-HTN Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(12): 1140-1150.

[5] Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10367): 1927-1937.

[6] Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, et al. Efficacy and safety of firibastat, a first-in-class brain aminopeptidase a inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins [J]. *Circulation*, 2019, 140(2): 138-146.

[7] Kario K, Okada K, Kato M, et al. Twenty-four-hour blood pressure-lowering effect of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled sacra study [J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 2089-2097.

[8] Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. zilebesiran, an rna interference therapeutic agent for hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(3): 228-238.

[9] Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the kardia-1 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024, 331(9): 740-749.

[10] Morgan ES, Tami Y, Hu K, et al. Antisense inhibition of angiotensinogen with ionis-agt-l(rx): results of phase 1 and phase 2 studies [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(6): 485-496.

[11] Ambuhl PM, tissot AC, Fulurija A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity [J]. *J Hypertens*, 2007, 25(1): 63-72.

[12] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): e13-e115.

[13] Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050 [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024:zwae281.

[14] 李建军,赵水平,高润霖,等. 中国血脂管理指南(2023年) [J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 221-255.

[15] Raber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the pacman-ami randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 327(18): 1771-1781.

[16] Qi L, Liu D, Qu Y, et al. Tafolecimab in chinese patients with hypercholesterolemia (credit-4): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4): 636-645.

[17] Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(2): 129-138.

[18] O'donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering rna to reduce lipoprotein (a) in cardiovascular

- disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20): 1855–1864.
- [19] O'donoghue ML, Rosenson RS, Lopez JAG, et al. The off-treatment effects of olpasiran on lipoprotein (a) lowering: ocean (a) –dose extension period results [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(9): 790–797.
- [20] Watts GF, Schwabe C, Scott R, et al. RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol lowering: phase 1 basket trial cohorts [J]. *Nat Med*, 2023, 29 (9) : 2216–2223.
- [21] Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, et al. Comparative cardiovascular benefits of bempedoic acid and statin drugs [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(2): 152–162.
- [22] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(15): 1353–1364.
- [23] NewAmsterdam Pharma. Newamsterdam pharma announces positive topline data from pivotal phase 3 brooklyn clinical trial evaluating obicetrapib in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia[DB/OL]. (2024-07-29)[2024-10-10]. <https://ir.newamsterdampharma.com/news-releases/news-release-details/newamsterdam-pharma-announces-positive-topline-data-pivotal>.
- [24] Rosenson RS, Shaik A, Song W. New therapies for lowering triglyceride-rich lipoproteins: JACC focus seminar 3/4 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(18): 1817–1830.
- [25] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119–1131.
- [26] Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2060–2069.
- [27] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1838–1847.
- [28] Welt FGP, Batchelor W, Spears JR, et al. Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction: JACC Scientific Statement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(22): 2196–2213.
- [29] Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(15): 1845–1855.
- [30] Yang Y, Li X, Chen G, et al. Traditional Chinese medicine compound (Tongxinluo) and clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: The CTS-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1534–1545.
- [31] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272–3287.
- [32] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the china heart failure (China-HF) registry [J]. *J Card Fail*, 2017, 23 (12): 868–875.
- [33] Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF) : a cohort study [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(3): e411–e422.
- [34] Coats AJS, Tolppanen H. Drug treatment of heart failure with reduced ejection fraction: defining the role of vericiguat [J]. *Drugs*, 2021, 81(14): 1599–1604.
- [35] Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(16): 1475–1485.
- [36] Connolly K, George R, Omar S, et al. Novel relaxin receptor RFXFP1 agonist AZD3427 in the treatment of heart failure: a phase Ia/b, first-in-human, randomized, single-blind, placebo-controlled study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13 (15): e034067.
- [37] Granberg KL, Sakamaki S, Larsson N, et al. Discovery of clinical candidate AZD5462, a selective oral allosteric rxfp1 agonist for treatment of heart failure [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(6): 4419–4441.
- [38] Taubel J, Hauke W, Rump S, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human phase Ib randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (2) : 178–188.
- [39] Bauersachs J, Solomon SD, Anker SD, et al. Efficacy and safety of CDR132L in patients with reduced left ventricular ejection fraction after myocardial infarction: Rationale and design of the HF-REVERT trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26 (3): 674–682.
- [40] Metra M, Chioncel O, Cotter G, et al. Safety and efficacy of istaroxime in patients with acute heart failure-related pre-cardiogenic shock—a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study (SEISMic) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(10): 1967–1977.
- [41] Teerlink JR, Dluz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2): 105–116.
- [42] Docherty KF, McMurray JJV, Claggett BL, et al. Efficacy of omecamtiv mecarbil in heart failure with reduced ejection fraction according to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level: insights from the GALACTIC-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(2): 248–259.
- [43] Packer M. Qiliqiangxin: a multifaceted holistic treatment for heart failure or a pharmacological probe for the identification of cardioprotective mechanisms? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(12): 2130–2143.
- [44] Mao J, Zhang J, Lam CSP, et al. Qishen Yiqi dripping pills for chronic ischaemic heart failure: results of the CACT-IHF randomized clinical trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (6) : 3881–3890.
- [45] Holst AG, Tomcsanyi J, Vestbjerg B, et al. Inhibition of the K (Ca)2 potassium channel in atrial fibrillation: a randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 106–111.
- [46] Huang H, Liu Y, Shuai W, et al. Atrial tachyarrhythmia prevention by Shensong Yangxin after catheter ablation for persistent atrial fibrillation: the SS-AFRF trial [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(40): 4305–4314.
- [47] Stambler BS, Camm AJ, Alings M, et al. Self-administered intranasal etripamil using a symptom-prompted, repeat-dose regimen for atrioventricular-nodal-dependent supraventricular tachycardia (RAPID) : a multicentre, randomised trial [J].

- Lancet, 2023, 402(10396): 118–128.
- [48] Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2023, 61(1):2200879
- [49] Hoepfer MM, Pausch C, Grunig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry [J]. Eur Respir J, 2022, 59(6):2102024.
- [50] Humbert M, Sitbon O, Guignabert C, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension: recent progress and a look to the future [J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(9): 804–819.
- [51] Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2023, 388(16): 1478–1490.
- [52] Humbert M, Mclaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2021, 384(13): 1204–1215.
- [53] Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2017, 50(3):1602449.
- [54] Frantz RP, Mclaughlin VV, Sahay S, et al. Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2024, 12(7): 523–534.
- [55] Rosenkranz S, Feldman J, Mclaughlin VV, et al. Selonsertib in adults with pulmonary arterial hypertension (ARROW): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(1): 35–46.
- [56] Zamanian RT, Badesch D, Chung L, et al. Safety and efficacy of b-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(2): 209–221.
- [57] Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 225–242.
- [58] Skovbo Kristensen JS, Krasniqi L, Obel LM, et al. Exploring drug re-purposing for treatment of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2024, 67(4): 570–582.
- [59] Van Merrienboer TAR, Rombouts KB, Bogunovic N, et al. Metformin improves the function of abdominal aortic aneurysm patient-derived aortic smooth muscle cells [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2024, S1078–5884(24):00814–00821.
- [60] Li X, Wen H, LV J, et al. Therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis of preclinical studies [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 81.
- [61] Mo F, Wang C, Li S, et al. A dual-targeting, multi-faceted biocompatible nanodrug optimizes the microenvironment to ameliorate abdominal aortic aneurysm [J]. Adv Mater, 2024, 36(33): e2405761.
- [62] Wu Z, Zhang P, Yue J, et al. Tea polyphenol nanoparticles enable targeted siRNA delivery and multi-bioactive therapy for abdominal aortic aneurysms [J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 471.
- [63] Kraler s, Blaser MC, Aikawa E, et al. Calcific aortic valve disease: from molecular and cellular mechanisms to medical therapy [J]. Eur Heart J, 2022, 43(7): 683–697.
- [64] Bergmark BA, O'donoghue ML, Murphy SA, et al. An exploratory analysis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition and aortic stenosis in the FOURIER trial [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(6): 709–713.
- [65] Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of mavacamten on chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: The EXPLORER-CN randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(10): 957–965.
- [66] Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2020, 396(10253): 759–769.
- [67] Maron MS, Masri A, Nassif ME, et al. Aficamten for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2024, 390(20): 1849–1861.
- [68] Wu I, Zeng A, Greer-Short A, et al. AAV9:PKP2 improves heart function and survival in a Pkp2-deficient mouse model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. Commun Med (Lond), 2024, 4(1): 38.
- [69] VAN Opbergen CJM, Narayanan B, Sacramento CB, et al. AAV-mediated delivery of plakophilin-2a arrests progression of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in murine hearts: preclinical evidence supporting gene therapy in humans [J]. Circ Genom Precis Med, 2024, 17(1): e004305.
- [70] Maurel MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2018, 379(11): 1007–1016.
- [71] Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2024, 390(2): 132–142.
- [72] Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2024, 26(2):397–410.

收稿日期:2024-11-18 本文编辑:杨昕