

心血管病生物靶向治疗的新时代到来

廖玉华¹ 邱志华¹ 陈霄¹

【提要】 慢性心血管病严重危害人类健康,治疗现状不容乐观。生物靶向治疗技术如抗体、疫苗、基因、干细胞等靶向性强、作用时间长且治疗效应平稳,对于改变慢性心血管病的治疗现状,降低其患病率和病死率具有重要意义。随着 PCSK9 单抗的成功上市,心血管病生物靶向治疗的新时代已然到来。

【关键词】 心血管病;生物靶向治疗;单克隆抗体;疫苗;基因治疗;干细胞治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.01.001

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** C

The advent of a new era of biological target therapy for cardiovascular diseases

LIAO Yuhua QIU Zhihua CHEN Xiao

(Key Laboratory of Biological Targeted Therapy of the Ministry of Education, Institute of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LIAO Yuhua, E-mail: liaoyh27@163.com

Summary Chronic cardiovascular diseases constitute a serious hazard to human health, and the present status of treatment is not optimistic. Biological target therapeutic techniques (antibodies, vaccines, gene, stem cell), possess several advantages as compared with other drugs, such as long-acting time, strong targeting ability and smooth effect. Biological target therapeutic techniques can significantly improve current treatment status, and reduce the morbidity and mortality of chronic cardiovascular diseases. The PCSK9 monoclonal antibodies had been approved into the market, indicating the advent of a new era of biological target therapy for cardiovascular diseases.

Key words cardiovascular diseases; biological target therapy; monoclonal antibody; vaccine; gene therapy; stem cell therapy

随着社会及经济的发展,心血管病患者率处于持续上升阶段。估计中国有心血管病患者 2.9 亿,其中高血压 2.7 亿、血脂异常 2 亿和心力衰竭 450 万。尽管已有较好的治疗药物,但治疗现状仍不容乐观,中国心血管病死亡仍居各类疾病之首。随着心血管病基础研究及生物技术的进展,心血管病生物靶向治疗呈现出了勃勃生机,尤其是 PCSK9 单抗的成功上市,给人类以巨大的鼓舞。

1 血脂异常的生物靶向治疗

他汀类药物抑制胆固醇合成,降低 LDL-C,显著降低心血管事件,已成为里程碑意义的治疗药物。但他汀对高危心血管病风险、家族性高胆固醇血症和因副作用不能耐受患者仍存在不足,且他汀有增加新发糖尿病的风险^[1]。近十余年来,科学家们针对脂代谢分子的生物靶向治疗技术研究中,

PCSK9 最受瞩目。PCSK9 主要通过降解 LDL-R,升高 LDL-C 水平,导致高胆固醇血症。遗传学研究发现 PCSK9 基因突变,功能获得型减少 LDL-C 清除,功能缺失型增加 LDL-C 清除,与心血管事件密切相关。抑制 PCSK9 活性可以增强 LDL-C 的清除代谢,目前研究的 PCSK9 靶向抑制剂包括反义寡核苷酸、疫苗、单克隆抗体等。

反义干扰 RNA (ALN-PCSSc): ALN-PCSSc 的 I 期临床研究显示能够平稳降低 LDL 超过 50%,效果持续超过 140 天,且没有明显的副作用,II 期临床研究正在进行^[2]。

疫苗:为 PCSK9 多肽疫苗,能有效降低血脂水平,尚在动物实验阶段^[3]。

单克隆抗体:目前主要包括 alirocumab、evolocumab 和 bococizumab 3 种,前两种已于今年 7 月通过 FDA 批准上市。从发现罕见 PCSK9 基因突变改变 LDL 代谢至今不到 10 年,临床试验证明

¹ 华中科技大学同济医学院心血管病研究所、附属协和医院心内科、教育部生物靶向治疗研究重点实验室(武汉,430022)

安全的降低 LDL-C 药物。2014 年欧洲 ESC 会议和 2015 年美国 ACC 会议先后发布 PCSK9 单克隆抗体终点事件研究,安全性良好,OSLER 试验证实 evolocumab 降低 LDL-C 61%,心血管终点事件风险减少 53% ($P=0.003$)^[4]; ODYSSEY LONG TERM 试验证实 alirocumab 降低 LDL-C 62%,心血管终点事件风险减少 48% ($P=0.02$)^[5]。PCSK9 单抗尤其适用于包括家族性高胆固醇血症、他汀治疗 LDL-C 未达标、不能耐受他汀的患者及 Lp(a)明显升高者。

2 降压疫苗的研究动向

提高治疗率和改善治疗的依从性是高血压防治的难题。与传统化学药物相比,治疗性降压疫苗 1~3 个月注射 1 次,能够长期平稳有效地降压,这一优势将显著改善高血压治疗的依从性和控制率。目前疫苗研究的靶点均是针对 RAS 系统。

2.1 Ang II 多肽疫苗

2007 年,Ang II 降压疫苗(CYT006-AngQ β)在 II a 期临床试验中显示出良好的降压效果和安全性,尤其对晨峰血压的降低程度 $[-25/-13 \text{ mmHg}(1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa})]$ 引人注目,但是后续研究发现针对该疫苗的抗体亲和力及 Ang II 反馈性升高等问题限制了其降压作用^[6]。近来,AngII-KLH 疫苗则是将 AngII 与匙孔血蓝素蛋白(KLH)进行化学耦联构成的疫苗,可显著降低高血压小鼠的血压^[7];pHAV-4AngII_s 疫苗则是将 4 个 AngII 分子肽嵌合进 1 个甲肝病毒抗原分子(HAV)中构成嵌合蛋白疫苗,可有效降低高血压动物血压^[8]。

2.2 Ang II DNA 疫苗

HBc-AngII 疫苗是新近发明的一种高血压 DNA 疫苗,将编码 AngII 的基因嵌合重组至乙肝病毒核心抗原(HBc)基因中,对模式动物进行免疫后,表达 HBc-AngII 分子,诱导机体产生针对 AngII 的抗体,研究显示该疫苗有效降低 SHR 的血压可长达至少 6 个月,且显著改善高血压大鼠的生存率^[9]。

2.3 AT1R 疫苗

2006 年,我们发明了针对鼠 AT1R 的多肽降压疫苗(ATR12181 降压疫苗),能够有效降低 SHR 的血压并显著逆转靶器官重构,延长其生存期,安全性良好^[10]。2011 年,我们发明了人 AT1R 降压疫苗(ATRQ β -001),发现 ATRQ β -001 疫苗能够有效降低 SHR 及高血压小鼠血压分别达 19 mmHg 和 35 mmHg;同时发现 ATRQ β -001 疫苗不引起循环和局部 RAS 的反馈激活,相比缬沙坦发挥出最佳的靶器官保护作用^[11]。近期研究发现,ATRQ β -001 疫苗对糖尿病肾病具有良好的肾脏保

作用^[12]。

3 基因治疗心力衰竭的临床试验评价

肌质网 Ca^{2+} ATPase2a(SERCA2a)功能的下调是心力衰竭(心衰)恶化的重要因素。2014 年,经冠状动脉注射导入 AAV1/SERCA2a 基因治疗重度心衰的 IIa 期临床研究——CUPID 试验共纳入 39 例晚期心衰患者,随访 3 年,高剂量组复发性心血管事件(心肌梗死、心衰恶化、心衰住院、安装心室辅助装置、心脏移植及死亡)降低了 82% ($P=0.048$),无安全性问题^[13]。进一步研究发现 miR-25 直接靶向 SERCA2a 调节 Ca^{2+} 通道,抑制 miR-25 显著改善动物衰竭心脏的收缩功能^[14]。然而,2015 年 ESC 报告了 CUPID2 试验(IIb 期临床研究),该研究共纳入 250 例 HFrEF 患者,随机进行 AAV1-SERCA2a 基因($n=121$)或安慰剂($n=122$)治疗,平均随访 17.5 个月后,基因治疗组患者主要及次要终点与对照组相比均未出现改善,无安全性问题,提示 SERCA2a 基因疗法治疗心衰无效^[15]。心衰基因治疗的研究尚需进一步探索。

4 干细胞治疗心衰的临床试验评价

自 2001 年起,干细胞治疗心衰的研究已经走过了 15 年。新近发布的 REVIVE 研究是第一个前瞻、随机、多国多中心的高剂量骨髓干细胞(BMC)治疗心衰的临床试验,研究共纳入 60 位患者(30 位缺血性心肌病和 30 位非缺血性心肌病),12 个月时 BMC 组左室功能均显著改善(非缺血性心肌病:25.1% to 31.1%, $P=0.007$;缺血性心肌病:26.3% to 31.1%, $P=0.035$),但左室收缩末期直径减小(55.6 to 50.9 mm, $P=0.020$)及 BNP 下降仅在非缺血性心肌病 BMC 治疗组有显著意义^[16]。Perin 等^[17]研究 3 个剂量组的同种异体间充质前体干细胞(MPCs)治疗心衰患者的 II 期临床研究发现,随访 3 年,MPCs 组安全性良好,主要心血管事件(心脏死亡、心肌梗死及血运重建)发生率明显降低(MPCs 组:22%;对照组:33%),高剂量 MPCs 组主要心血管事件下降更为明显(高剂量 MPCs 组:0/15;对照组:5/15)。干细胞治疗依然存在许多问题亟待解决。

生物靶向治疗技术逐渐发展为慢性心血管病新的治疗方法,新技术研发成熟将改变慢性疾病治疗依从性差和治疗控制率低的难题,2015 年 PCSK9 单抗成功上市,标志心血管病生物靶向治疗的新时代已然到来。

参考文献

- [1] DADU R T, BALLANTYNE C M. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11: 563-575.
- [2] FITZGERALD K, FRANK K M, SHULGA M S, et

- sis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383:60—68.
- [3] CROSSEY E, AMAR M, SAMPSON M, et al. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9[J]. *Vaccine*, 2015, 33:5747—5755.
- [4] MARC S S, ROBERT P G, STEPHEN D W, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372:1500—1509.
- [5] JENNIFER G R, MICHEL F, MICHEL K, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372:1489—1499.
- [6] TISSOT A C, MAURER P, NUSSBERGER J, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study[J]. *Lancet*, 2008, 371:821—827.
- [7] NAKAGAMI F, KORIYAMA H, NAKAGAMI H, et al. Decrease in blood pressure and regression of cardiovascular complications by angiotensin II vaccine in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e60493.
- [8] OU X, GUO L, WU J, et al. Construction, expression and immunogenicity of a novel anti-hypertension angiotensin II vaccine based on hepatitis A virus-like particle[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9:1191—1199.
- [9] KORIYAMA H, NAKAGAMI H, NAKAGAMI F, et al. Long-term reduction of high blood pressure by angiotensin II DNA vaccine in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2015, 66:167—174.
- [10] LI LD, TIAN M, LIAO YH, et al. Effect of active immunization against angiotensin II type 1 (AT1) receptor on hypertension & arterial remodelling in spontaneously hypertensive rats (SHR) [J]. *Indian J Med Res*, 2014, 139: 619—624.
- [11] CHEN X, QIU ZH, YANG SJ, et al. Effectiveness and safety of a therapeutic vaccine against at1 receptor in hypertensive animals[J]. *Hypertension*, 2013, 61: 408—416.
- [12] DING D, DU Y, QIU Z, et al. Vaccination against type 1 angiotensin receptor prevents streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, Sep 26. DOI 10.1007/s00109-015-1343-6.
- [13] ZSEBO K, YAROSHINSKY A, RUDY J, et al. Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent cardiovascular events and mortality[J]. *Circ Res*, 2014, 114:101—108.
- [14] WAHQUIST C, JEONG D, ROJAS M A, et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart[J]. *Nature*, 2014, 508:531—535.
- [15] CELLADON. Celladon reports negative results for CUPID2 trial of MYDICA[®] in advanced heart failure. Press release, 26 April 2015.
- [16] PATEL A N, MITTAL S, TURAN G, et al. RE-VIVE Trial: Retrograde Delivery of Autologous Bone Marrow in Patients With Heart Failure[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4:1021—1027.
- [17] PERIN E C, BOROW K M, SILVA G V, et al. A phase II dose-escalation study of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients with ischemic or nonischemic heart failure[J]. *Circ Res*, 2015, 117:576—584.

(收稿日期:2015-12-01)