

孙欢,于明,赵绮旎,等. 磷酸二酯酶在心力衰竭治疗中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 115-120.
Sun H, Yu M, Zhao Q, et al. Progress of cyclic nucleotide phosphodiesterases for heart failure treatment [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(3): 115-120.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 03. 020

磷酸二酯酶在心力衰竭治疗中的研究进展

孙欢^{1,2,3}, 于明^{1,2,3}, 赵绮旎^{1,2,3}, 杨萍^{1,2,3*}

(1. 吉林大学中日联谊医院心血管内科, 长春 130033; 2. 吉林省重大心血管疾病精准医学分子生物学实验中心, 长春 130033; 3. 吉林省心血管研究所, 长春 130033)

【摘要】 心力衰竭是心血管疾病发展的最终阶段,因而针对心力衰竭的精准治疗策略意义重大。环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)是调节信号转导的第二信使,它们在心脏和心肌细胞活动中有着重要意义。磷酸二酯酶(PDEs)是一组分布和功能各具特点的水解酶,它们能够有效调节 cAMP 和 cGMP 的浓度进而干预细胞活动。PDE3 和 PDE5 的抑制剂是现在临床常用的针对心血管疾病治疗用药,对于它们的临床和基础研究不断更新。随着人们对这些 PDEs 功能和药理价值不断深入的探索,我们会对相应的心衰治疗策略有更加深入的认识,与此同时,了解这些研究的进展能够帮助我们洞悉心衰治疗的策略以及正性肌力药的发展方向。

【关键词】 心力衰竭;环磷酸腺苷;环磷酸鸟苷;磷酸二酯酶
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 03-0115-06

Progress in the study of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases for Heart Failure Treatment

SUN Huan^{1,2,3}, YU Ming^{1,2,3}, ZHAO Qini^{1,2,3}, YANG Ping^{1,2,3*}

(1. Department of Cardiology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China.
2. Jilin Provincial Molecular Biology Research Center for Precision Medicine of Major Cardiovascular Disease, Changchun 130033. 3. Jilin Provincial Cardiovascular Research Institute, Changchun 130033)

【Abstract】 Heart failure is the final stage of cardiovascular disease development, and heart failure treatment strategies need to be explored. Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) are second messengers that regulate signal transduction, which are hydrolyzed by a group of distributed and functional specific phosphodiesterases (PDEs) in cardiomyocytes, which play key roles in the pathogenesis of normal cell activity and heart failure. The efficacy of PDE3 and PDE5 inhibitors has been clinically recognized, and clinical and basic researches are constantly updating for their mechanisms of action. Here we summarize these research advances, which in turn helps us to understand the strategies and research directions of heart failure treatment.

【Keywords】 heart failure; cAMP; cGMP; PDE

心力衰竭(心衰)是心血管疾病发展的最终阶段,其以心输出量相对或绝对不足为主要表现。心

[基金项目] 吉林省科学技术厅(20180414042GH)。
[作者简介] 孙欢(1983—),男,吉林大学中日联谊医院心血管内科,副主任医师,博士,研究方向:心肌肥厚的机制和干预、心脏电生理疾病诊疗。E-mail: sunhuan0404@jlu.edu.cn
[通信作者] 杨萍(1959—),女,教授/主任医师,博士,研究方向:心室重构与心力衰竭;心血管疾病诊疗。
E-mail: pyang@jlu.edu.cn

衰是一类进行性发展的临床综合征,其五年病死率可达 50%,为人类造成了严重的经济和社会负担^[1-2]。心衰的过程是由心血管疾病(如缺血性心脏病、高血压、先心病、瓣膜病及心包疾病等)启动,进而一系列神经体液因素被激活,导致心功能进行性恶化,虽然心力衰竭的机制和治疗方法在动物模型、体外实验及临床研究中都不断取得进展,但是心力衰竭的死亡率仍然居高不下^[3-5]。

环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)是细胞内的第二信使,在心血管活动调节方面起着重要作用^[6-7]。磷酸二酯酶(PDEs)是一系列水解cAMP及cGMP的水解酶,是调节cAMP和cGMP水平的重要环节,针对PDEs尤其是PDE3和PDE5的干预对于心力衰竭治疗有着重要意义,其治疗价值也需要进一步评价和研究。

1 环磷酸腺苷与环磷酸鸟苷

环磷酸腺苷(cAMP)与环磷酸鸟苷(cGMP)是细胞内重要的第二信使,对于调节细胞功能与活动起着重要的作用。一系列激素和信号转导通路都通过这两种第二信使进行细胞内信号转导,从而调控细胞活动,而心肌细胞的活动也与他们密切相关^[8-9]。由于PDEs通过水解cAMP和cGMP调控细胞活动,理解cAMP和cGMP的作用对掌握PDEs对细胞活动的意义至关重要。

cAMP由腺苷酸环化酶催化三磷酸腺苷形成,其降解由不同磷酸二酯酶(PDEs)催化。cAMP在心肌细胞中的作用有:(1)活化蛋白激酶A(PKA),由PKA进行一系列磷酸化过程,例如:L型钙离子通道、兰尼碱受体2(ryanodine receptor 2, RyR2)受体、受磷蛋白(phospholamban, PLB)及肌钙蛋白I,从而加强心肌细胞的钙瞬变和心肌细胞收缩力。由交感神经持续兴奋导致的全心肌细胞的PKA激活被认为是高血压及心衰发展过程中的重要因素,会导致心肌的重构而进一步加重心功能的恶化^[10];(2)激活cAMP调节的氨基鸟苷酸转换因子(Epacs),从而触发 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK II)的活化,进一步引起心肌肥厚等病理过程。而CaMK II引起的RyR2磷酸化会导致内质网钙离子外溢,引起心律失常及心肌重构和心功能恶化^[11-12]。

cGMP由鸟苷酸环化酶催化三磷酸鸟苷形成,其降解由相应的具有cGMP活性的PDEs催化,它

在心肌细胞中的主要作用似乎与cAMP相反^[13],包括:(1)cGMP可通过蛋白激酶G(PKG)抑制L型钙通道电流、通过抑制肌钙蛋白I的磷酸化而减弱其对钙离子的敏感性,这可起到负性肌力作用^[14];(2)NO作为信号转导系统的一部分,可通过增加cGMP浓度起到生物活性,而cGMP浓度的增加被证明能够改善心室重构和治疗心力衰竭^[15]。

2 磷酸二酯酶家族(PDEs)

PDEs是能够催化水解环磷酸核苷磷酸二酯键,其活性最早有Sutherland及其同事所报道^[16]。其家族成员众多,现在被认识到的哺乳动物体内的PDE种类有从PDE1到PDE11十一个种类,同时又存在有不同的同工酶,而不同PDEs的分布和功能也各有特点。从结构上看,PDEs的蛋白结构可分成三个部分^[17-18]:n-端的铆定域,C端高度保守的催化域以及中段的调节域。从PDEs水解的底物分类,可以将PDEs分成三类:第一类特异性水解cAMP,包括PDE4、PDE7和PDE8;第二类特异性水解cGMP,包括PDE5、PDE6和PDE9;第三类能够水解cAMP和cGMP,包括PDE1、PDE2、PDE3、PDE10和PDE11。

由于其不同亚型基因表达的不同使得我们能够应用mRNA的表达分布了解各种PDEs在组织内的分布,进而可探索它们的不同作用:

PDE1:分布于平滑肌、心脏、肺、神经系统、生殖系统等;其作用包括调节平滑肌细胞收缩增殖、调节精子活动、调节免疫细胞功能等^[18-20];

PDE2:分布于肾上腺、神经系统、平滑肌、巨噬细胞、内皮细胞等;其功能包括调节cGMP和cAMP之间的相互作用、调节肾上腺的分泌作用、调节神经系统活动、心肌钙离子通道活性等^[21-22];

PDE3:分布于心脏、血管平滑肌、血小板、肾、肝、免疫细胞等;其作用包括:调节心肌收缩力、血小板聚集、血管平滑肌收缩、肾素释放及胰岛素信号转导等^[23-24];

PDE4:分布于被广泛表达于各种组织内。其作用包括调节脑功能、调节单核细胞及巨噬细胞功能、血管平滑肌细胞增殖等^[18];

PDE5:分布于心脏、血小板、血管平滑肌、脑、肾、肺和骨骼肌;其主要作用包括调节血管收缩,尤其是阴茎和肺部血管的舒缩,同时通过调节NO-cGMP信号系统调节血小板聚集等^[25-27];

PDE6:分布于视觉系统中;其主要作用在于调节眼部视觉信号的传输;

PDE7:分布于免疫系统、骨骼肌、内皮细胞、神经系统等;主要被报道作用于 T 细胞的活化及免疫调节方面;

PDE8:分布于睾丸、脾、消化系统、肾、神经系统、心脏等;可调节心肌细胞对 β 受体激动的反应及 T 细胞活化等功能^[28];

PDE9:广泛分布于各种组织内,其作用尚鲜为人知,可能与脑组织中的 NO-cGMP 信号相关^[29];

PDE10:在脑、睾丸、甲状腺等组织中高表达;其功能与调节学习和记忆功能相关;

PDE11:在骨骼肌、前列腺、睾丸、甲状腺、唾液腺及肝等组织中表达。其功能可能与精子的发育和功能相关。

3 PDE3 和 PDE5 在心血管系统中的作用及其抑制剂在心衰中的应用研究

从 PDE 的功能和分布上看,我们能够得知虽然 PDEs 分布广泛,但是其功能各异,因而我们对于心血管系统疾病的治疗靶点主要集中于在心血管系统作用突出的 PDE3 和 PDE5。而 PDE3 和 PDE5 抑制剂在心血管尤其是心脏中的作用受到广泛重视,也在心血管疾病中应用的最为广泛。

PDE3 曾经被认为是能够治疗心衰的重要靶点,一系列针对 PDE3 的治疗旨在对心肌细胞起到正性肌力作用进而改善心衰病人的血流动力学,然而临床研究的惨淡结果使得这一类治疗策略黯然失色。早在 1991 年,针对心衰病人口服 PDE3 抑制剂米力农的研究 PROMISE 就得出令人沮丧的结果^[30]:在入选了 1088 例心衰病人后,随机分组后,米力农治疗组病人的全因死亡率较安慰剂组升高了 28%,心血管死亡率升高了 34%,而且心衰症状重的病人中这一死亡风险的增加更加明显,可达到 53%。这样的结果让人们开始重新审视米力农或 PDE3 抑制剂对心衰治疗的效果,同时提示人们正性肌力药物对于慢性心衰可能效果不佳。同样,另一种 PDE3 抑制剂依诺昔酮,在一项多中心双盲研究中,相比于安慰剂组,治疗组出现了更高的死亡率^[31]。在更新的研究 OPIME-CHF 研究中,静脉应用米力农治疗失代偿心力衰竭病人—心功能 III~IV 级—也出现了死亡率升高的问题,虽然病人的血流动力学可以得到改善^[32-33]。这一系列临床研究似乎不停地向人们传达着一个信息:PDE3 抑制剂对

于心衰病人的治疗有害无益,这似乎与我们对于 cAMP 的认识不谋而合:当心力衰竭发生时,机体的神经-体液环境发生改变,例如交感神经兴奋、 β 受体激动等反应,激活心肌细胞内的腺苷酸环化酶,使细胞内的 cAMP 升高,心肌细胞收缩力增加从而弥补心输出量的不同,然而持续的刺激使得心肌细胞出现失代偿,从而使得心力衰竭不断恶化,而应用了 PDE3 抑制剂自然会使得细胞内 cAMP 升高,这与心力衰竭进展的病理生理过程出奇的相似,使得心力衰竭雪上加霜^[34-35]。

然而,一系列新的研究仍然为这一类治疗带来了新的视野和观点:

(1)不同病因引起的心衰对 PDE3 抑制剂存在不同的治疗效果。首先,一项针对 OPTIME-CHF 的亚组研究揭示了对于非缺血性心脏病病人,米力农的治疗没有升高死亡率^[33]。众所周知,导致心衰的病因多种多样,缺血性心脏病固然是导致心力衰竭的主要病因,然而非缺血性心脏病,如高血压、心肌炎及扩张性心肌病,亦是导致心力衰竭发生、发展的重要因素。同时,动物实验也揭示了其对于心肌炎的肝脏损害,PDE3 抑制剂可对模型小鼠起到保护作用,降低死亡率并有效改善心功能^[36]。对于这一系列结果,我们似乎可以理解如下:不同病因所致的心力衰竭在启动因素上存在不同,其所经历的病理生理过程可能存在不同,而它们对药物或对 PDE3 的反应也会有所不同,因此探索不同病因乃至不同程度疾病所致心衰中 PDE3 的作用以及它们对 PDE3 抑制剂可能存在的不同反应可能会为 PDE3 抑制剂在心衰中的应用提供更多的可能与证据。

(2)PDE3 抑制剂的异质性可能是解答 PDE3 抑制剂疗效差异性的突破口。同样是 PDE3 抑制剂,不同的药物却显示出了各自独特的药理作用:同是 PDE3 抑制剂的西洛他唑,在心脏表现出的正性肌力作用很弱^[37],而其在体外表现出的抗血小板聚集作用却十分突出^[38],甚至还可表现出抗血管重塑的作用^[39]。西洛他唑在心脏同时会表现出抑制腺苷再吸收的特性,从而增加细胞外腺苷的浓度,这可能与其正性肌力作用比较弱有关^[37-40];而另一种具有明显正性肌力作用的 PDE3 抑制剂 Pimobendan,在日本被批准用于治疗心力衰竭并被广泛用于治疗动物心力衰竭(兽医用药),其被证明可以有效保护心肌炎所导致心脏损伤^[36],而这一作

用被认为与 NO 代谢相关,同时在日本进行的临床研究和动物心衰研究均提示其没有表现出升高死亡率的特点^[41-43]。两种不同的 PDE3 抑制剂的临床研究也表明米力农较 olprinone 更易增加缺血性心脏病病人的死亡率^[44]这些结果提示同是存在有正性肌力药性质,不同的 PDE3 抑制剂可能存在有不同的特性。由此可见,不同的 PDE3 抑制剂可能存在有明显的异质性,增加心衰病人死亡率的“类效应”可能有所不同,因此深入探索各类磷酸二酯酶抑制剂的特性和特点可能会有助于对于不同药物在心衰过程中的选择应用以及为心衰治疗提供更多的方案。

(3)PDE3 抑制剂的异质性可能与作用的 PDE3 亚型(PDE3A 和 PDE3B)不同有关。我们知道,米力农这一类 PDE3 抑制剂对 PDE3 抑制的作用是没有选择性的,也就是说机体内或心肌内的 PDE3 的各种亚型都会受到抑制,从而不可避免的发生整个细胞的 cAMP 浓度升高,由此自然可带来相应的心衰进展^[35]。利用基因敲除小鼠进行的研究表明 PDE3A 和 PDE3B 在功能上有着明显的不同^[45],PDE3A 基因敲除小鼠心肌收缩力明显增加,这种增加与肌浆网内钙浓度增加、肌浆网钙离子摄取速度增加和肌浆网钙泵(SERCA2)活性增加相关,而与 L 型钙离子通道活性无关^[46-47],而 PDE3B 抑制可保护心肌的缺血再灌注损伤,提示 PDE3B 可能与线粒体氧化应激等过程相关^[48],这样一些结果提示我们不同的 PDE3 亚型可能在不同的亚细胞区域发挥作用。同时, Pdiovitch 等^[49]人的研究表明,不同 PDE3 亚型的基因敲除小鼠中压力超负荷诱导的心肌肥厚可发生明显变化,说明 PDE3 亚型在疾病发展过程中起到的作用是不同的,改变不同细胞超微结构局部的 cAMP 浓度可对细胞的活动产生不同的影响。因而对于 PDE3 亚型的深入分析可向我们提供选择特异性更高的抑制手段对心衰治疗的作用,也会推动针对性更强的 PDE3A 或 PDE3B 抑制剂的研究以应对不同的疾病病理生理过程^[50]。

PDE5 抑制剂在心血管领域被用于治疗肺动脉高压^[51],其对于左心衰的治疗价值也不断被揭示。现已有研究表明 PDE5 在心衰动物模型中表达增加^[52],而应用 PDE5 抑制剂可明显抑制和逆转压力负荷增加诱导的心肌肥厚^[53],这一过程可下调钙调神经磷酸酶途径、PIK3/Akt 及 ERK2 信号通路从而使心肌肥厚过程得到抑制。而进一步的研究则发

现这一保护作用在钙调神经磷酸酶基因敲除的小鼠中依然存在,从而说明了这样一种保护作用的机制发生在更上游的信号转导通路的节点,其对心肌肥厚的多个信号转导通路存在有抑制和逆转的作用^[54]。此外,近年也意外发现 PDE5 抑制剂西地那非可通过雌激素激活 eNOS-soluble guanylyl cyclase (sGC)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-PKGI α (protein kinase I α) 通路,这或许可以解释在 PDE5 抑制剂缓解女性身上缓解心肌肥厚的作用优于男性^[55]。这样一些研究结果也为心衰的治疗提供了新的思路。

由此看来,PDEs 在心脏及心衰的病理过程中的作用十分复杂,其抑制剂的作用也有着各自的特点,对于相关课题的研究能够为我们提供心衰治疗的新视野、新观点和新途径,这一看似古老的话题在当今时代仍然有着巨大的研究价值和意义。

参考文献:

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13): 1476-1488
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [3] 曹海涛,王晨阳,华川,等. 压力负荷型慢性心衰大鼠的心电图特征 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(9): 61-63,75.
- [4] 王晨阳,曹海涛,张志华,等. 利拉鲁肽对大鼠压力负荷型慢性心衰的保护作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(9): 64-68.
- [5] 朱丹,郭艳红,于海奕,等. 两种早期心衰大鼠模型的建立和心功能的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(9): 20-24.
- [6] Steinberg SF, Brunton LL. Compartmentation of G protein-coupled signaling pathways in cardiac myocytes [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2001, 41: 751-773.
- [7] Conti M, Mika D, Richter W. Cyclic AMP compartments and signaling specificity: role of cyclic nucleotide phosphodiesterases [J]. J Gen Physiol, 2014, 143(1): 29-38.
- [8] Zaccolo M. Spatial control of cAMP signalling in health and

- disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(6): 649–655.
- [9] Francis SH, Corbin JD. Structure and function of cyclic nucleotide-dependent protein kinases [J]. *Annu Rev Physiol*, 1994, 56: 237–272.
- [10] DiFrancesco D, Tortora P. Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP [J]. *Nature*, 1991, 351(6322): 145–147.
- [11] de Rooij J, Zwartkruis FJ, Verheijen MH, et al. Epac is a Rap1 guanine-nucleotide-exchange factor directly activated by cyclic AMP [J]. *Nature*, 1998, 396(6710): 474–477.
- [12] Morel E, Marcantoni A, Gastineau M, et al. cAMP-binding protein Epac induces cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2005, 97(12): 1296–1304.
- [13] Mery PF, Lohmann SM, Walter U, et al. Ca^{2+} current is regulated by cyclic GMP-dependent protein kinase in mammalian cardiac myocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(4): 1197–1201.
- [14] Yang L, Liu G, Zakharov SI, et al. Protein kinase G phosphorylates Cav1.2 $\alpha 1c$ and $\beta 2$ subunits [J]. *Circ Res*, 2007, 101(5): 465–474.
- [15] Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(9): 755–768.
- [16] Patra C, Brady MF. *Biochemistry, cAMP*. StatPearls [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. *Biochemistry, cAMP BTI - StatPearls*.
- [17] Ahmad F, Degerman E, Manganiello VC. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 signaling complexes [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(10): 776–785.
- [18] Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 488–520.
- [19] Miller CL, Oikawa M, Cai Y, et al. Role of Ca^{2+} /calmodulin-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterase 1 in mediating cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2009, 105(10): 956–964.
- [20] Rybalkin SD, Bornfeldt KE, Sonnenburg WK, et al. Calmodulin-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE1C) is induced in human arterial smooth muscle cells of the synthetic, proliferative phenotype [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(10): 2611–2621.
- [21] Hartzell HC, Fischmeister R. Opposite effects of cyclic GMP and cyclic AMP on Ca^{2+} current in single heart cells [J]. *Nature*, 1986, 323(6085): 273–275.
- [22] Martinez SE, Wu AY, Glavas NA, et al. The two GAF domains in phosphodiesterase 2A have distinct roles in dimerization and in cGMP binding [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(20): 13260–13265.
- [23] Degerman E, Belfrage P, Manganiello VC. Structure, localization, and regulation of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE3) [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(11): 6823–6826.
- [24] Wechsler J, Choi YH, Krall J, et al. Isoforms of cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE3A in cardiac myocytes [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 38072–38078.
- [25] Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, et al. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83(5A): 3C–12C.
- [26] 卜淑敏, 张颖, 季刚. 磷酸二酯酶 5 选择性抑制剂 zaprinast 对小鼠卵母细胞成熟的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2007(12): 702–705.
- [27] 王松波, 夏国良, 周波, 等. PDE5 抑制剂 Sildenafil 对小鼠卵母细胞自发性成熟的影响 [J]. *中国农业大学学报*, 2009(4): 10–14.
- [28] Patrucco E, Albergine MS, Santana LF, et al. Phosphodiesterase 8A (PDE8A) regulates excitation-contraction coupling in ventricular myocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(2): 330–333.
- [29] Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, et al. Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(25): 15559–15564.
- [30] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(21): 1468–1475.
- [31] Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group [J]. *Circulation*, 1990, 82(3): 774–780.
- [32] Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 287(12): 1541–1547.
- [33] Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(6): 997–1003.
- [34] Ahmad F, Murata T, Shimizu K, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: important signaling modulators and therapeutic targets [J]. *Oral Dis*, 2015, 21(1): e25–e50.
- [35] Bobin P, Belacel-Ouari M, Bedioun I, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart and vessels: A therapeutic perspective [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(6–7): 431–443.
- [36] Iwasaki A, Matsumori A, Yamada T, et al. Pimobendan inhibits the production of proinflammatory cytokines and gene expression of inducible nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(5): 1400–1407.
- [37] Kanlop N, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Effects of cilostazol in the heart [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011, 12

- (2): 88-95.
- [38] Ansara AJ, Shiltz DL, Slavens JB. Use of cilostazol for secondary stroke prevention: an old dog with new tricks ? [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(3): 394-402.
- [39] Tara S, Kurobe H, de Dios Ruiz Rosado J, et al. Cilostazol, not aspirin, prevents stenosis of bioresorbable vascular grafts in a venous model [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(9): 2003-2010.
- [40] Shakur Y, Fong M, Hensley J, et al. Comparison of the effects of cilostazol and milrinone on cAMP-PDE activity, intracellular cAMP and calcium in the heart [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(5): 417-427.
- [41] Fuentes VL, Corcoran B, French A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy [J]. *J Vet Intern Med*, 2002, 16(3): 255-261.
- [42] Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, et al. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study) [J]. *J Vet Intern Med*, 2012, 26(6): 1337-1349.
- [43] Effects of Pimobendan on Chronic Heart Failure Study (EPOCH Study). Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study) [J]. *Circ J*, 2002, 66(2): 149-157.
- [44] Dobashi S, Watanabe I, Nakanishi R, et al. Comparing the effects of milrinone and olprinone in patients with congestive heart failure [J]. *Heart Vessels*, 2019.
- [45] Sun B, Li H, Shakur Y, et al. Role of phosphodiesterase type 3A and 3B in regulating platelet and cardiac function using subtype-selective knockout mice [J]. *Cell Signal*, 2007, 19(8): 1765-1771.
- [46] Beca S, Ahmad F, Shen W, et al. Phosphodiesterase type 3A regulates basal myocardial contractility through interacting with sarcoplasmic reticulum calcium ATPase type 2a signaling complexes in mouse heart [J]. *Circ Res*, 2013, 112(2): 289-297.
- [47] Ahmad F, Shen W, Vandeput F, et al. Regulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase 2 (SERCA2) activity by phosphodiesterase 3A (PDE3A) in human myocardium: phosphorylation-dependent interaction of PDE3A1 with SERCA2 [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11): 6763-6776.
- [48] Chung YW, Lagranha C, Chen Y, et al. Targeted disruption of PDE3B, but not PDE3A, protects murine heart from ischemia/reperfusion injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(17): E2253-E2262.
- [49] Polidovitch N, Yang S, Sun H, et al. Phosphodiesterase type 3A (PDE3A), but not type 3B (PDE3B), contributes to the adverse cardiac remodeling induced by pressure overload [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 132: 60-70.
- [50] Movsesian M. New pharmacologic interventions to increase cardiac contractility: challenges and opportunities [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(3): 285-291.
- [51] McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2006, 114(13): 1417-1431.
- [52] Pokreisz P, Vandenwijngaert S, Bito V, et al. Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice [J]. *Circulation*, 2009, 119(3): 408-416.
- [53] Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy [J]. *Nat Med*, 2005, 11(2): 214-222.
- [54] Hsu S, Nagayama T, Koitabashi N, et al. Phosphodiesterase 5 inhibition blocks pressure overload-induced cardiac hypertrophy independent of the calcineurin pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(2): 301-309.
- [55] Wu JA-Ohoo, Dai F, Li C, et al. Gender differences in cardiac hypertrophy [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, (13): 73-84.

[收稿日期]2019-11-04