磷酸二酯酶抑制剂治疗炎症性肠病的研究进展

史建蓉¹, 马望前², 汤慧芳³

1. 浙江大学医学院附属儿童医院实验检验中心 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心
国家儿童区域医疗中心, 浙江 杭州 310052
2. 浙江大学医学院附属第二医院消化内科, 浙江 杭州 310009
3. 浙江大学基础医学院药理学系, 浙江 杭州 310058

[摘 要] 炎症性肠病是一种慢性复发性肠道炎症性疾病, 尚无理想治疗方法。磷酸二酯酶(PDE)通过介导细胞内第二信使环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的水解影响细胞内信号级联反应, 从而调控多种病理、生理过程。近年来, 一系列研究结果显示, PDE抑制剂如多种PDE4抑制剂、PDE5抑制剂(西地那非、他达拉非及伐地那非)、PDE3抑制剂(西洛他唑)、PDE9抑制剂(PF-04447943)、PDE3/PDE4双抑制剂(pumafentrine)对实验性结肠炎具有改善作用; PDE4抑制剂阿普司特在临床试验中较替托司特的治疗优势更明显。本文就PDE抑制剂在炎症性肠病治疗中的研究进展进行综述。

[关键词] 炎症性肠病; 磷酸二酯酶; 磷酸二酯酶抑制剂; 环磷酸腺苷; 环磷酸鸟苷; 综述
[中图分类号] R967 [文献标志码] A

Research progress of phosphodiesterase inhibitors in inflammatory bowel disease treatment

SHI Jianrong¹, MA Wangqian², TANG Huifang³ (1. Clinical Laboratory, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, National Children's Regional Medical Center, Hangzhou 310052, China; 2. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 3. Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)
Corresponding author: TANG Huifang, E-mail: tanghuifang@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-9541-1352>

[Abstract] Inflammatory bowel disease is a recurrent chronic intestinal inflammatory disease with unknown etiology and no effective treatment. Phosphodiesterase (PDE)

收稿日期: 2021-06-18 接受日期: 2021-08-20

基金项目: 国家自然科学基金(81402989); 浙江省基础公益研究计划(LGD20H010002)

第一作者: 史建蓉, 副主任技师, 主要从事抗炎免疫药理学研究; E-mail: shijr@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-6583-0708>

通信作者: 汤慧芳, 副教授, 博士生导师, 主要从事抗炎免疫药理学研究; E-mail: tanghuifang@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-9541-1352>

regulates a variety of physiological and pathophysiological processes by mediating the hydrolysis of intracellular second messengers cyclic adenosine monophosphate and cyclic guanosine monophosphate. In recent years, a series of researches suggest that PDE inhibitors such as several PDE4 inhibitors, PDE5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil), PDE3 inhibitors (cilostazol), PDE9 inhibitor (PF-04447943) and PDE3/PDE4 double inhibitor (pumafentrine) have ameliorating effect on experimental colitis in animals. In clinical trials, PDE4 inhibitor apremilast showed more therapeutic advantage than tetomilast. This article reviews the recent research progress of PDE inhibitors in treatment of inflammatory bowel disease.

[**Key words**] Inflammatory bowel disease; Phosphodiesterase; Phosphodiesterase inhibitor; Cyclic adenosine monophosphate; Cyclic guanosine monophosphate; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(5): 659-665.]

[**缩略语**] 炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD); 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF); 磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE); 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP); 环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP); 葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS); 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS); 氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)

IBD是一种可累及消化道所有部位的慢性特发性炎症疾病,以黏膜免疫紊乱、肠道炎症反复发作作为特征。溃疡性结肠炎和克罗恩病是该病的两种表现类型,以炎症部位和累及深度区分,均与遗传、免疫、生活方式和环境等因素密切相关^[1]。IBD严重影响患者生活质量,且其发病率目前在全球范围内呈持续上升趋势^[2]。然而,目前对于IBD的确切病因和发病机制尚未明确。一般认为,炎症和氧化应激是IBD发病的关键机制^[3-4]。临床上IBD治疗药物主要包括5-氨基水杨酸、皮质类固醇激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤)、生物制剂(如抗TNF- α 、抗整合素、抗细胞因子抗体和小分子抗c-Jun氨基端蛋白激酶)等^[5]。遗憾的是,这些药物仅为对症治疗而不能治愈疾病,而且临床发现明显的不良反应,如贫血、肝和肾功能障碍、白细胞减少、白内障、骨质疏松、恶性肿瘤、免疫抑制以及机会性感染风险增加,其中一些不良反应是不可逆转的^[6]。另有研究表明,早期手术和使用免疫抑制剂均无法预防克罗恩病患者出现再次手术倾向和疾病致残作用^[7]。因此,寻找安全有效的IBD治疗药物迫在眉睫。

PDE是细胞内第二信使cAMP和cGMP的唯一水解酶,其表达水平和活性直接影响细胞内信

号级联反应,调控多种病理生理过程。根据底物特异性、基因序列相关性、动力学特性、药理性质,PDE分为11个家族(PDE1~PDE11),其中PDE4、PDE7、PDE8选择性水解cAMP,PDE5、PDE6、PDE9特异性代谢cGMP,而PDE1、PDE2、PDE3、PDE10、PDE11同时水解cAMP和cGMP。目前已发现在哺乳动物细胞中存在21个PDE基因,每个家族都由1~4个不同基因编码产生多个剪接变体^[8]。PDE各家族在不同组织和细胞中比例不同。在肠道组织中,PDE4和PDE9的表达量相对较高^[9]。PDE抑制剂是一类作用于靶细胞中特定PDE的药物,可通过升高细胞内cAMP和/或cGMP水平激活蛋白激酶A/G,促进下游效应蛋白磷酸化,在不同炎症相关疾病中疗效显著^[10-17]。近年来,已开展PDE抑制剂尤其是PDE4抑制剂作为细胞内信号和基因转录的调节药物对IBD的作用机制和治疗研究,并显示较好的抗炎作用^[17]。本文就PDE抑制剂在IBD领域中的研究进展作一综述,以期为进一步研究IBD发病机制及寻找治疗靶点提供思路。

1 PDE4抑制剂

PDE4是最大的,也是最早发现的PDE家族,

由4个基因(A、B、C、D)编码产生的20~25个剪接变异体组成。PDE4广泛分布于各种组织和细胞中,其中PDE4A在人脑中表达相对较高,在心脏和小肠中也有表达;PDE4B和PDE4D在免疫和炎症细胞(包括T细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞)中高度表达;PDE4C虽然存在于多数组织中,但在肺部含量低,在血液系统中未见表达。在溃疡性结肠炎患者的结肠中,PDE4A、PDE4B和PDE4D呈现高表达^[18]。

过去20年,已有78个PDE4抑制剂进入临床试验,涉及哮喘、慢性阻塞性肺病、贝赫切特综合征、银屑病、银屑病关节炎、特应性皮炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、过敏性鼻炎、多发性硬化症、阿尔茨海默病等^[19]。由于呼吸道、肠道、皮肤和关节等部位慢性炎症性疾病的病理机制(包括一些细胞因子和免疫信号通路)相似,而且PDE4在炎症肠道组织中呈现高表达,因此PDE4抑制剂对IBD的影响及机制备受关注。PDE4抑制剂的临床前研究提示其对实验性结肠炎具有显著的抗炎作用,如咯利普兰(rolipram)、美索普兰(mesopram)、罗氟司特(roflumilast)、替托司特(tetomilast, OPC-6535)和阿普司特(apremilast)等均能减轻DSS诱导的IBD小鼠的结肠缩短程度和组织学评分;降低TNF- α 和一氧化氮水平以及髓过氧化物酶活性、下调诱导型一氧化氮合酶基因表达、降低肠黏膜屏障通透性及减少胶原生成等,从而控制结肠炎进展,减轻病理组织学改变及防止肠道纤维化;防止中性粒细胞迁移、中性粒细胞与内皮细胞黏附、中性粒细胞释放超氧化物,保护胃肠黏膜的完整性,并能在一定程度上预防炎症级联反应的启动^[20-21]。机制研究提示,阿普司特可激活cAMP介导的蛋白激酶A-cAMP反应元件结合蛋白和cAMP活化交换蛋白-Ras相关蛋白1通路,进而抑制促分裂原活化的蛋白激酶、核因子 κ B、磷脂酰肌醇3激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-mTOR)和JAK激酶-信号转导及转录激活因子-细胞因子信号传送阻抑物3(JAK-STAT-SOCS3)信号通路,从而干预PDE4在肠道炎症中的作用^[18]。

目前进入IBD临床研究的只有替托司特和阿普司特。替托司特的临床研究始于2003年,经历了6个I期、1个II期、2个III期临床试验。在I期和II期临床试验中,大多数受试者对替托司特的推

荐剂量25 mg/d和50 mg/d耐受性良好,仅有头痛、恶心、头晕、腹痛、呕吐等轻微不良反应,但不会导致停药^[21]。针对186例轻中度溃疡性结肠炎患者进行的多中心随机双盲II期临床试验结果表明,与安慰剂比较,替托司特未显著改善研究的主要终点指标(疾病活动指数);对于次要终点指标数据的析因分析表明,疾病严重程度更高的患者(如疾病活动指数评分7~11)使用替托司特后疗效更好^[22]。在III期临床试验中,替托司特与安慰剂在主要终点指标和次要终点指标上均无显著性差异,但替托司特治疗组直肠出血的严重程度呈现下降趋势^[21]。以上结果提示,替托司特在高疾病活动评分的溃疡性结肠炎患者中具有潜在的应用价值。

阿普司特于2015年直接进入溃疡性结肠炎II期临床试验。2018年,在第13届欧洲克罗恩病和结肠炎组织大会上,Danese等^[23]公布了一项在170例活动性溃疡性结肠炎患者中进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验结果:患者每日2次口服阿普司特30 mg治疗12周后,根据总梅奥评分获得临床缓解的患者比例明显大于安慰剂组(31.6%和13.8%, $P<0.01$);梅奥内镜评分减少1分及以上和黏膜愈合的患者比例也较安慰剂组显著增大。而每日2次口服阿普司特40 mg的患者与安慰剂组相比,在主要终点指标(总梅奥评分提示临床缓解)上无显著性差异。两种剂量组患者超敏C反应蛋白和粪钙防卫蛋白的中位百分比均有明显改善。2020年,Danese等^[24]进一步报道了后续40周的双盲主动治疗扩展期研究结果:多达40%的患者使用阿普司特30 mg和40 mg(每日2次)治疗后,在观察终点即第52周时获得临床缓解,且该药具有良好的安全性和耐受性,最常见的不良反应是头痛和恶心。阿普司特II期临床试验虽然初步取得了理想结果,但其疗效仍须进一步评估和明确。然而,研发阿普司特的制药公司表示,出于商业考虑(而非缺少II期临床试验数据),将不再进行阿普司特在IBD患者中的III期临床试验^[25]。

由于阿普司特未显示对PDE4亚家族成员的选择性,因而可能比其他PDE4抑制剂具有更大的治疗优势^[26],但迄今尚未在克罗恩病患者中开展PDE4抑制剂相关研究。

2 PDE3抑制剂

PDE3家族由PDE3A和PDE3B两个基因组

成。PDE3可同时水解cAMP和cGMP,其中水解cAMP的速率约为cGMP的10倍,而对cGMP的亲力和明显高于cAMP^[27]。PDE3A在心脏、血管、胎盘、海绵体平滑肌以及血小板中表达,而PDE3B在细胞和组织中表达量更高^[28]。目前PDE3抑制剂在临床应用于心脑血管和外周血管相关疾病,如米力农(milrinone)用于难治性心力衰竭的急性期治疗及心脏移植术前稳定和维持^[29];西洛他唑(cilostazol)广泛应用于经皮冠状动脉介入治疗的外周动脉疾病、冠状动脉疾病、脑血管疾病和间歇性跛行等^[30]。

目前,PDE3抑制剂用于IBD治疗的临床前研究仅两项。Rieder等^[31]报道,PDE3/PDE4双抑制剂pumafentrine灌胃11 d($5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)可使DSS诱导结肠炎小鼠结肠组织的临床评分降低(包括体重、粪便稠度和出血情况等指标)、结肠长度缩短及局部黏膜组织TNF- α 产生。同时,体外试验结果提示,pumafentrine能够降低豆蔻酸-佛波醇-乙酸酯25 ng/mL和离子霉素(ionomycin)500 ng/mL刺激DSS小鼠脾细胞产生的 γ 干扰素水平,提示PDE3/PDE4双抑制剂对实验性结肠炎具有改善作用,其机制与减少TNF- α 及 γ 干扰素有关。Kangawa等^[32]报道,西洛他唑能抑制DSS诱导的小鼠结肠炎。与模型组比较,西洛他唑可改善腹泻症状,防止结肠长度缩短,降低血浆TNF- α 、白介素-6、白介素-17、角质形成细胞衍生细胞因子水平以及抑制远端结肠的黏膜损伤,如黏膜缺失、黏膜下水肿和炎性细胞浸润。全基因组微阵列分析和组织学分析表明,西洛他唑的这些抑制作用可能涉及细胞黏附、细胞骨架调节、细胞增殖和凋亡,与炎症细胞浸润和黏膜愈合相关。该研究结果提示,西洛他唑具有抗炎作用,可能有助于IBD的治疗,但其是否具有临床应用价值尚需进一步研究。

3 PDE5抑制剂

PDE5由单个PDE5A基因编码,产生三个氨基酸末端变异体,即PDE5A1、PDE5A2和PDE5A3。PDE5广泛存在于人体组织中,但在平滑肌和血小板中的表达相对更多。目前,PDE5抑制剂西地那非(sildenafil)、他达那非(tadalafil)、伐地那非(vardenafil)等已成功用于临床治疗勃起功能障碍和肺动脉高压^[33]。在IBD研究领域,PDE5抑制剂

的研究尚在临床前动物实验阶段。PDE5抑制剂对乙酸和TNBS诱导的实验性结肠炎以及AOM/DSS诱导的结肠癌具有改善作用^[34-41]。

在乙酸诱导的结肠炎模型中,西地那非可降低小鼠结肠组织中髓过氧化物酶和脂质过氧化产物硫代巴比妥酸反应物的活性;改善结肠黏膜组织学变化,其效果与泼尼松龙相似^[34]。这些作用可能与西地那非增强cGMP介导的抗氧化应激能力有关。另有研究表明,西地那非通过平衡氧化-抗氧化状态、抑制活性氧代谢物的产生、减少细胞因子如TNF- α 和白介素-1 β 的释放以及防止中性粒细胞浸润,对乙酸诱导的大鼠结肠炎产生保护作用^[38]。此外,他达那非预处理也可对乙酸诱导的结肠损伤产生剂量依赖性的保护作用,降低结肠组织中丙二醛水平和髓过氧化物酶活性,提升超氧化物歧化酶活性,降低血清白介素-1 β 和TNF- α 水平,其机制可能与抗炎、抗氧化和抗凋亡作用有关^[35]。

在TNBS诱导的结肠炎模型中,西地那非可通过一氧化氮依赖机制维持氧化-抗氧化平衡、防止细胞凋亡、超氧化物产生和细胞因子释放等作用,抑制模型大鼠结肠炎^[36]。Fakhfour等^[39]也报道,西地那非可减轻TNBS诱导的大鼠结肠炎,机制涉及cGMP和ATP敏感钾通道通路。另外,Margonis等^[40]研究证实西地那非具有抗炎作用,可通过降低结肠组织TNF- α 水平和改善体重而抑制TNBS诱导的大鼠结肠炎。联合具有抗氧化特性的药物U-74389G,可进一步降低组织TNF- α 和丙二醛水平、减少结肠黏膜损伤指数评分和镜下组织病理学评分,以及改善体重等。

除上述结肠炎动物模型外,2017年我国学者Lin等^[37]研究发现,在AOM/DSS诱导的结肠炎相关结肠癌小鼠模型中,结肠组织PDE5表达上调,并且西地那非可通过抑制组织中体外髓源性抑制细胞的浸润来调节炎症微环境,抑制DSS诱导的结肠炎以及结肠炎所致结肠癌的发生。炎症是癌变的驱动力,因而IBD患者罹患结直肠癌的风险增加^[42]。该研究结果为PDE5抑制剂在预防和治疗IBD及结肠炎症相关肿瘤发生中的应用提供了依据。同年Islam等^[41]报道,西地那非可抑制AOM/DSS小鼠的息肉形成和炎症反应,减少髓系细胞浸润,减少诱导型一氧化氮合酶、 γ 干扰素和白介素-6的表达,从而预防DSS诱导的黏膜屏障

功能障碍,在结肠炎驱动结直肠癌的初始阶段即发挥保护作用。以上结果提示,PDE5抑制剂对人类预防结肠炎及炎症所致结肠癌具有潜在应用价值。

4 PDE9抑制剂

PDE9能特异性水解cGMP且具有高亲和力。目前编码基因仅发现*PDE9A*,该基因可产生21个剪接变异体。已有研究表明,*PDE9A*在机体各器官、组织中均有表达,其在造血细胞、脑、前列腺、结肠、小肠、脾、肾、胸腺和心脏中的表达量较多^[43]。近年来,PDE9抑制剂已广泛应用于神经退行性变性疾病、镰状细胞病、心力衰竭和糖尿病等相关研究。其中,PF-04447943已进入稳定性镰状细胞病Ⅰb期和阿尔茨海默病Ⅱ期临床试验^[44-45];BI 409306已进入阿尔茨海默病Ⅱ期和精神分裂症Ⅱ期临床试验^[46]。目前资料表明,PF-04447943和BI 409306在患者中耐受性良好,其中PF-04447943具有良好的药代动力学特性,如分布广、吸收快^[44-46]。这些特点有助于进一步开展PDE9抑制剂治疗IBD的相关研究。

*PDE9A*在结肠、小肠等部位呈现高表达,与PDE5相似,但PDE9对cGMP的亲和力更强,提示其可能参与肠道炎症过程。有研究发现,选择性PDE9抑制剂PF-04447943可减轻DSS诱导的结肠炎,其机制与激活核因子2,抑制核因子κB、信号转导及转录激活因子3和炎症小体活性,抑制氧化应激和炎症反应,及调节调节性T细胞与辅助性T细胞17平衡有关。因此,PF-04447943可能成为一种基于调节性T细胞与辅助性T细胞17比例调节黏膜免疫来治疗IBD的候选药物^[47]。

5 结 语

在IBD治疗领域,特异性水解cAMP的PDE4抑制剂最早引起研究者的注意,除了在实验性结肠炎中证实多种PDE4抑制剂具有改善作用外,目前已完成Ⅱ期临床试验的阿普司特体现了更好的治疗效果及良好的安全性和耐受性。特异性水解cGMP的PDE抑制剂中,PDE5抑制剂在各种诱导性结肠炎动物模型中均表现出明显的抗炎抗氧化作用。有研究也发现,与cGMP具有强亲和力的PDE9抑制剂PF-04447943能够减轻结肠炎症反应,改善炎症微环境,提示PDE9抑制剂可能成为

治疗溃疡性结肠炎的新兴靶点药物^[47]。同时水解cAMP和cGMP的PDE3抑制剂以及PDE3/PDE4双抑制剂在IBD治疗中的作用研究还处于起步阶段。

此外,PDE7和PDE4在许多免疫/炎症细胞中的表达一致,并且PDE7抑制剂避免了PDE4抑制剂在临床试验中因PDE4D亚型同时被抑制而引起的催吐不良反应^[48],因而PDE4/PDE7双抑制剂可提供协同作用,可能比单独靶向PDE4具有更强的活性,且能减少不良反应、降低PDE4抑制剂的剂量。PDE4/PDE7双抑制剂可能成为包括IBD在内的炎症和免疫疾病治疗的潜在候选药物^[49]。

近来,关于IBD发病机制的研究取得了巨大突破,如肠类器官培养技术的发展、肠道干细胞周围微环境调控机制的发现、对肠上皮修复的重新认识等,这些均有助于深入理解PDE抑制剂治疗IBD的作用机制及其临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BERNSTEIN C N. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(10): 911-919.
- [2] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [3] BOURGONJE A R, FEELISCH M, FABER K N, et al. Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(11): 1034-1046.
- [4] TIAN T, WANG Z, ZHANG J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1-18.
- [5] RUBIN D T, ANANTHAKRISHNAN A N, SIEGEL C A, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 384-413.
- [6] HINDRYCKX P, NOVAK G, COSTANZO A, et al. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(3): 203-214.
- [7] TRIPATHI K, FEUERSTEIN J D. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance[J]. *Drugs Context*,

- 2019, 8: 212572.
- [8] AHMAD F, MURATA T, SHIMIZU K, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: important signaling modulators and therapeutic targets[J]. **Oral Dis**, 2015, 21(1): 25-50.
 - [9] SALARI P, ABDOLLAHI M. Phosphodiesterase inhibitors in inflammatory bowel disease[J]. **Expert Opin Investig Drugs**, 2012, 21(3): 261-264.
 - [10] MOKRA D, MOKRY J. Phosphodiesterase inhibitors in acute lung injury: what are the perspectives?[J]. **Int J Mol Sci**, 2021, 22(4): 1929.
 - [11] GIORGI M, CARDARELLI S, RAGUSA F, et al. Phosphodiesterase inhibitors: could they be beneficial for the treatment of COVID-19?[J]. **Int J Mol Sci**, 2020, 21(15): 5338.
 - [12] YASMEEN S, AKRAM B H, HAINSWORTH A H, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs) and endothelial function in ischaemic stroke. A review[J]. **Cell Signal**, 2019, 61: 108-119.
 - [13] SCHEPERS M, TIANE A, PAES D, et al. Targeting phosphodiesterases—towards a tailor-made approach in multiple sclerosis treatment[J]. **Front Immunol**, 2019, 10: 1727.
 - [14] WAHLANG B, MCCLAIN C, BARVE S, et al. Role of cAMP and phosphodiesterase signaling in liver health and disease[J]. **Cell Signal**, 2018, 49: 105-115.
 - [15] PENG T, GONG J, JIN Y, et al. Inhibitors of phosphodiesterase as cancer therapeutics[J]. **Eur J Medicinal Chem**, 2018, 150: 742-756.
 - [16] KNOTT E P, ASSI M, RAO S N R, et al. Phosphodiesterase inhibitors as a therapeutic approach to neuroprotection and repair[J]. **Int J Mol Sci**, 2017, 18(4): 696.
 - [17] SCHMIDT C, GRUNERT P C, STALLMACH A. An update for pharmacologists on new treatment options for inflammatory bowel disease: the clinicians' perspective[J]. **Front Pharmacol**, 2021, 12: 655054.
 - [18] 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(7): bph.14667.
 - [19] LI H, ZUO J, TANG W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases[J]. **Front Pharmacol**, 2018, 9: 1048.
 - [20] 薛恩复, 马望前, 汤慧芳. 磷酸二酯酶4抑制剂治疗炎症性肠病研究进展[J]. **中国药理学与毒理学杂志**, 2019, 33(7): 535-541.
XUE Enfu, MA Wangqian, TANG Huifang. Research progress in phosphodiesterase 4 inhibitors in treatment of inflammatory bowel diseases[J]. **Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology**, 2019, 33(7): 535-541. (in Chinese)
 - [21] KESHAVARZIAN A, MUTLU E, GUZMAN J P, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors and inflammatory bowel disease: emerging therapies in inflammatory bowel disease[J]. **Expert Opin Investig Drugs**, 2007, 16(9): 1489-1506.
 - [22] SCHREIBER S, KESHAVARZIAN A, ISAACS K L, et al. A randomized, placebo-controlled, phase II study of tetomilast in active ulcerative colitis[J]. **Gastroenterology**, 2007, 132(1): 76-86.
 - [23] DANESE S, NEURATH M, KOPON A, et al. Apremilast for active ulcerative colitis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study[J]. **Gastroenterology**, 2018, 154(6): s-167.
 - [24] DANESE S, NEURATH M F, KOPO A, et al. Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis[J/OL]. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 2020, 18(11): 2526-2534.e9.
 - [25] MISSELWITZ B, JULLERAT P, SULZ M C, et al. Emerging treatment options in inflammatory bowel disease: Janus kinases, stem cells, and more[J]. **Digestion**, 2020, 101(Suppl. 1): 69-82.
 - [26] SPADACCINI M, D'ALESSIO S, PEYRIN-BIROULET L, et al. PDE4 inhibition and inflammatory bowel disease: a novel therapeutic avenue[J]. **Int J Mol Sci**, 2017, 18(6): 1276.
 - [27] AHMAD F, DEGERMAN E, MANGANIELLO V C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 signaling complexes[J]. **Horm Metab Res**, 2012, 44(10): 776-785.
 - [28] BEGUM N, SHEN W, MANGANIELLO V. Role of PDE3A in regulation of cell cycle progression in mouse vascular smooth muscle cells and oocytes: implications in cardiovascular diseases and infertility[J]. **Curr Opin Pharmacol**, 2011, 11(6): 725-729.
 - [29] AZEVEDO M F, FAUCZ F R, BIMPAKI E, et al. Clinical and molecular genetics of the phosphodiesterases (PDEs)[J]. **Endocrine Rev**, 2014, 35(2): 195-233.
 - [30] ZHENG H, YANG H, GONG D, et al. Progress in the mechanism and clinical application of cilostazol[J]. **Curr Top Med Chem**, 2020, 19(31): 2919-2936.
 - [31] RIEDER F, SIEGMUND B, BUNDSCHUH D S, et al. The selective phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast and phosphodiesterase 3/4 inhibitor pumafentrine reduce clinical score and TNF expression in experimental colitis in mice[J/OL]. **PLoS One**, 2013, 8(2): e56867.
 - [32] KANGAWA Y, YOSHIDA T, ABE H, et al. Anti-inflammatory effects of the selective phosphodiesterase 3 inhibitor, cilostazol, and antioxidants, enzymatically-modified isoquercitrin and α -lipoic acid, reduce dextran sulphate sodium-induced colorectal mucosal injury in mice[J]. **Exp Toxicologic Pathol**, 2017,

- 69(4): 179-186.
- [33] ALA M, MOHAMMAD JAFARI R, DEHPOUR A R. Sildenafil beyond erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension: thinking about new indications[J]. **Fundam Clin Pharmacol**, 2021, 35(2): 235-259.
- [34] KHOSHAKHLAGH P, BAHROLOLOUMI-SHAPOURABADI M, MOHAMMADIRAD A, et al. Beneficial effect of phosphodiesterase-5 inhibitor in experimental inflammatory bowel disease; molecular evidence for involvement of oxidative stress[J]. **Toxicol Mech Methods**, 2007, 17(5): 281-288.
- [35] DINA A A L, WALAA Y A, OLFAT G S, et al. Evaluation of the colo-protective effects of tadalafil in an experimental model of ulcerative colitis in rats[J]. **Afr J Pharm Pharmacol**, 2017, 11(32): 385-393.
- [36] KARAKOYUN B, USLU U, ERCAN F, et al. The effect of phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil citrate on inflammation and apoptosis in rat experimental colitis[J]. **Life Sci**, 2011, 89(11-12): 402-407.
- [37] LIN S, WANG J, WANG L, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition suppresses colonic inflammation-induced tumorigenesis via blocking the recruitment of MDSC[J]. **Am J Cancer Res**, 2017, 7(1): 41-52.
- [38] ISERI S O, ERSOY Y, ERCAN F, et al. The effect of sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on acetic acid-induced colonic inflammation in the rat[J]. **J Gastroenterol Hepatol**, 2009, 24(6): 1142-1148.
- [39] FAKHFOURI G, RAHIMIAN R, HASHEMI S, et al. Sildenafil attenuates TNBS-induced colitis in rats: possible involvement of cGMP and KATP channels[J]. **Fundamental Clin Pharmacol**, 2012, 26(2): 190-193.
- [40] MARGONIS G A, CHRISTOLOUKAS N, ANTONIOU E, et al. Effectiveness of sildenafil and U-74389G in a rat model of colitis[J]. **J Surg Res**, 2015, 193(2): 667-674.
- [41] ISLAM B N, SHARMAN S K, HOU Y, et al. Sildenafil suppresses inflammation-driven colorectal cancer in mice[J]. **Cancer Prev Res**, 2017, 10(7): 377-388.
- [42] BEAUGERIE L, ITZKOWITZ S H. Cancers complicating inflammatory bowel disease[J]. **N Engl J Med**, 2015, 372(15): 1441-1452.
- [43] CASTRO A, JEREZ M J, GIL C, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in immunomodulatory responses: advances in the development of specific phosphodiesterase inhibitors[J]. **Med Res Rev**, 2005, 25(2): 229-244.
- [44] CHARNIGO R J, BEIDLER D, RYBIN D, et al. PF-04447943, a phosphodiesterase 9A inhibitor, in stable sickle cell disease patients: a phase I b randomized, placebo-controlled study[J]. **Clin Transl Sci**, 2019, 12(2): 180-188.
- [45] SCHWAM E M, NICHOLAS T, CHEW R, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of the PDE9A inhibitor, PF-04447943, in Alzheimer's disease[J]. **Curr Alzheimer Res**, 2014, 11(5): 413-421.
- [46] PRICKAERTS J, HECKMAN P R A, BLOKLAND A. Investigational phosphodiesterase inhibitors in phase I and phase II clinical trials for Alzheimer's disease[J]. **Expert Opin Investig Drugs**, 2017, 26(9): 1033-1048.
- [47] RANA M N, LU J, XUE E, et al. PDE9 inhibitor PF-04447943 attenuates DSS-induced colitis by suppressing oxidative stress, inflammation, and regulating T-cell polarization[J]. **Front Pharmacol**, 2021, 12: 643215.
- [48] GARCÍA A M, BREA J, MORALES-GARCÍA J A, et al. Modulation of camp-specific PDE without emetogenic activity: new sulfide-like PDE7 inhibitors[J]. **J Med Chem**, 2014, 57(20): 8590-8607.
- [49] RUILOVÁ V, WIERCZEK A, VANDA D, et al. New imidazopyridines with phosphodiesterase 4 and 7 inhibitory activity and their efficacy in animal models of inflammatory and autoimmune diseases[J]. **Eur J Medicinal Chem**, 2021, 209: 112854.

[本文编辑 沈 敏 余 方]