

· 生命科学与新药探索 ·

LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY

可溶性鸟苷酸环化酶激动剂与激活剂的研究进展

史常邑, 翟宏扬, 刘少杰, 唐伟方*

(中国药科大学理学院, 江苏 南京 211198)

[摘要] 可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)是一种胞质异二聚体蛋白,由 α 和 β 亚基组成,并带有血红素-一氧化氮和氧结合域。一氧化氮(dinitrogen monoxide, NO)通过与血红素基团的 Fe^{2+} 结合来刺激sGC活性,使环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平上升。sGC可以以2种不同的形式存在,即作为内源性NO受体的天然含血红素形式和不能结合NO的无血红素形式。采用sGC激动剂或激活剂刺激sGC,是一种治疗心血管、心脏和肾脏疾病的一种有效策略。通过对sGC激动剂与激活剂的研究进展进行综述,旨在为sGC调控机制的深入研究以及sGC激动剂与激活剂的开发提供参考。

[关键词] 可溶性鸟苷酸环化酶; 环鸟苷酸; 心力衰竭

[中图分类号] R972

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094(2024)09-0707-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.09.006

Research Progress of Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators

SHI Changyi, ZHAI Hongyang, LIU Shaojie, TANG Weifang

(School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Soluble guanylate cyclase (sGC) is a cytosolic heterodimeric protein consisting of α and β subunits with heme groups located in the β subunit (heme binding domain, H-NOX domain). NO stimulates sGC activity by binding to Fe^{2+} of the heme group, causing cGMP levels to rise. sGC can exist in two different forms, the natural heme-containing form as an endogenous NO receptor and the heme-free form that cannot bind NO. Stimulation of sGC with sGC stimulators or activators is a promising treatment strategy for cardiovascular and cardiac and renal diseases. This article briefly reviews the research progress of sGC stimulators and activators, aiming to provide some reference for the in-depth study of the regulatory mechanism of sGC and the development of sGC stimulators and activators.

[Key words] sGC; cGMP; heart failure

一氧化氮(nitric oxide, NO)-鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)-环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)通路是参与调节心血管系统的关键信号转导通路。这一通路的核心是sGC^[1],它主要存在于血管平滑肌和血小板中。sGC对第一信使信号分子即NO有较高的亲和力,会被NO激活。在生物体中,NO的合成依靠3种不

同的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS),即内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)。所有的NOS都通过精氨酸合成NO。在内皮细胞内,NO由eNOS产生,并与靶蛋白sGC结合。NO激活sGC后可使细胞内第二信使cGMP的水平上升。cGMP与3种类型的细胞内蛋白相互作用,分别为cGMP依赖的蛋白激酶、cGMP调节的离子通道和磷酸二酯酶。这些转导级联介导多种生理和组织保护作用,包括平滑肌

接受日期: 2023-12-05

*** 通信作者:** 唐伟方, 博士生导师;

研究方向: 新药分子设计与合成;

E-mail: tangwf126@126.com

松弛和平滑肌增殖抑制以及白细胞募集和血小板功能。sGC 功能受到损伤会使 cGMP 的水平降低, 并引发一系列的疾病, 特别是心血管系统的疾病^[2]。

1 可溶性鸟苷酸环化酶的结构及功能

sGC 是由 α 和 β 亚基组成的异源二聚体 (见图 1)。 α 和 β 亚基具有序列同源性和共同的结构域排列: N 端血红素结合域 (heme-nitric oxide and oxygen binding domain, H-NOX)、中间的 CC 结构域和 C 端催化结构域 (catalytic domain, CD)^[3]。

sGC 是一种重要的信号转导酶, 它可以被 NO

激活, 并催化三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 转化为第二信使 cGMP^[4]。氧化应激是许多心血管疾病发病的诱因, 在体内, 血红素中的 Fe^{3+} 可由细胞色素 b5 还原酶 3 (Cyb5r3) 转化为 Fe^{2+} , 而在氧化应激条件下会产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。ROS 能够氧化 sGC 的中血红素的铁元素 (由 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+}), 最终导致氧化后的 sGC 的血红素损失^[5]。无血红素形式的 sGC 不能结合 NO, 使 NO-sGC-cGMP 信号通路受损^[6]。NO-sGC-cGMP 信号通路的损伤与心血管、肺、内皮、肾和肝脏疾病的发病机制均有关。

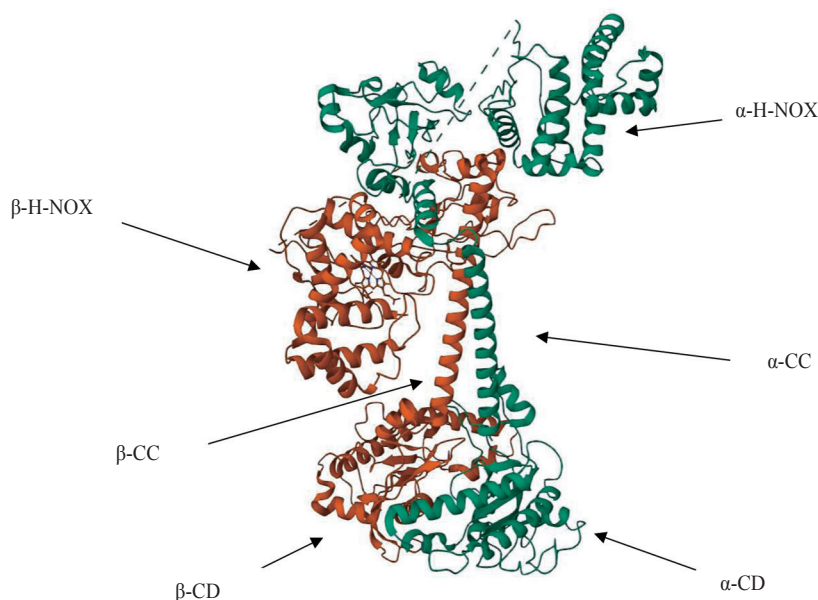


图 1 人可溶性鸟苷酸环化酶的结构

Figure 1 Structure of human soluble guanylate cyclase

2 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂和激活剂对疾病的治疗

拜耳公司先后发现了两类以不同作用方式激动 sGC 的化合物, 分别为激动含血红素基团 sGC 的 sGC 激动剂 (sGC stimulator, sGSs) 和可以激活不含血红素 sGC 的 sGC 激活剂 (sGC activator, sGCa)。二者可以激动受损的 NO-sGC-cGMP 进而升高 cGMP 水平 (见图 2)。cGMP 水平的升高可以调节下游蛋白的活性, 如 cGMP 依赖的蛋白激酶、cGMP 调节的离子通道和磷酸二酯酶, 最终调节许多基本的细胞过程, 包括血管扩张、血管平滑肌细

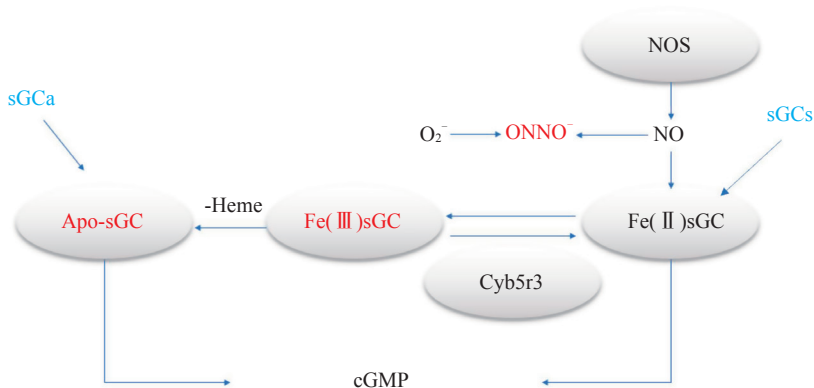
胞生长、血小板聚集和神经传递。

2.1 肺动脉高压、动脉高血压和心力衰竭

sGC 是心血管系统的关键信号转导酶, 高血压、肺动脉高压、心力衰竭等心血管疾病都与 sGC 功能受损有关。激活 NO-sGC-cGMP 信号通路会引起血管平滑肌舒张和血管舒张。在用于治疗高血压的药物中, 硝普钠靶向 NO-sGC-cGMP 通路, 但由于过敏反应和起效过快, 仅限于高血压危象的紧急治疗。在高血压动物模型实验中, sGCs 和 sGCa 有望以剂量依赖的方式降低血压^[7]。慢性心力衰竭是一个全球性的健康问题。硝酸酯类药物在心绞痛以及急性和慢性心

力衰竭中有很长的使用历史, 但由于其耐受性以及有可能代谢为过亚硝酸盐的性质, 应用范围受到了很大的限制。sGC 在许多关键心血管组织中都有表达, 包括血管平滑肌、心脏和肾, 因此 sGCa 可以用于治疗射血分数减少的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 和射血分数正常的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)^[8]。sGCa cinaciguat 在糖尿病心肌病模型中成功减少心肌肥厚并改善心脏收缩和舒张的功能。在血管紧张素

II 过量模型或心衰心肌梗死后模型中, sGCs 对心功能、纤维化以及氨基端前脑钠素 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平均显示出有益作用。NO-sGC-cGMP 信号通路在炎症调节中同样发挥重要作用, 在双转基因 HFpEF 大鼠模型中, 用 sGCs BAY 41-8543 治疗可显著提高生存率, 减少心肌纤维化、巨噬细胞浸润和间隙连接重塑, 降低全身血压水平, 并改善血流动力学^[9]。



cGMP: 环鸟苷酸; sGC: 可溶性鸟苷酸环化酶; NOS: 一氧化氮合酶; Cyb5r3: 细胞色素 b5 还原酶 3; sGCa: sGC 激动剂; sGCs: sGC 激活剂; Apo-sGC: 缺少血红素的 sGC; Heme: 血红素; NO: 一氧化氮

图 2 sGC 激动剂与 sGC 激活剂的作用方式

Figure 2 Mode of action of sGC stimulators and sGC activators

2.2 肾脏疾病

人表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 降低, 尿白蛋白升高是慢性肾脏疾病的一大表现, 慢性肾脏疾病的治疗方案有限, NO-sGC-cGMP 信号通路参与肾脏重要功能, 包括肾血流和肾小球血流动力学的调节以及肾小管系统中的水和盐运输^[10]。慢性肾病与 NO 水平的进行性下降有关^[11]。在几种肾脏疾病模型中, 如高血压肾病、单侧输尿管梗阻、糖尿病肾病和急性肾小球肾炎中采用 sGCs 及 sGCa 进行治疗, 可减少蛋白尿; 减少肾小球硬化、纤维化和纤维化标志物, 改善足细胞健康^[12]。肾成纤维细胞体外研究的数据表明, cGMP 介导的转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β) /P-Smad 3 信号的抑制可能有助于肾的抗纤维化作用^[13]。在体外人类肾近端小管细胞中, 用 sGCs 治疗可以减少 TGF β 诱导的凋亡和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 诱导的单核细胞趋化蛋白-1

(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 水平的升高^[14]。此外, 正常的 NO-sGC-cGMP 通路通过对心血管系统的全身性作用间接维护了肾的健康, 可能有抑制小管变性、肾纤维化和肾肥大的作用^[15]。

2.3 纤维化疾病 (肺纤维化和系统性硬化症)

cGMP 可通过直接靶向成纤维细胞产生抗纤维化作用^[16]。在高血压、心肌病和慢性肾脏疾病模型中, 用 sGCs 治疗可以在靶器官中产生抗纤维化的效果。近年来, sGCs 的抗纤维化作用在心血管系统以外的器官 (如肺和皮肤) 纤维化模型中进行了验证。在博来霉素肺纤维化小鼠模型中, sGCs riociguat (**1**) (见图 3) 治疗可减轻肺动脉高压、右心室肥厚、炎症和肺纤维化^[17]。sGCs BAY 41-2272 和博来霉素在 Tsk-1 小鼠模型中可以通过减少真皮增厚、肌成纤维细胞数量和羟脯氨酸含量来抑制皮肤纤维化的发展^[18]。在许多研究中, sGCs 在不影响血压或心率的情况下减少了纤维化, 表明抗纤维化作用独立于血流

动力学作用, 可能是由于 cGMP 对纤维化过程的直接作用。Hall 等^[19]探索了 sGCs 在肺、皮肤、肾、肝和心脏的成纤维细胞中的抗纤维化机制, 发现 cGMP 水平的上升抑制了 TGF β 介导的胶原蛋白和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的产生, 抑制成纤维细胞-肌成纤维细胞分化, 并且减少了成纤维细胞的增殖。

2.4 肝脏疾病

慢性肝病, 如肝炎、酒精性和非酒精性肝病可导致肝硬化。肝硬化的特征是肝的纤维化瘢痕, 肝硬化会使肝功能受损, 并导致门脉高压和食管静脉曲张等并发症。sGCs 在肝纤维化临床前模型中显示出良好的效果^[20]。sGCs riociguat 可以减少肝硬化大鼠的肝纤维化和门脉压力^[21], 对其减少纤维化的机制进一步研究发现, sGCs 可能会抑制肝星状细胞的纤维化分化^[22]。

2.5 化疗后产生的骨骼肌萎缩

在使用多比柔星 (Doxorubicin, DOX) 后, 小鼠的运动能力和骨骼肌纤维的横截面积 (cross sectional area, CSA) 显著下降。DOX 会降低小鼠体内 sGC 的活性, sGC 活性与骨骼肌中骨骼肌纤维 CSA 呈正相关。通过嘌呤霉素检测, DOX 治疗也会破坏蛋白质合成, 并激活泛素-蛋白酶体途径。激动 sGC 后可使肌纤维 CSA 升高, 运动能力增强。激动 sGC 还能增加蛋白质合成, 降低泛素-蛋白酶体通路的活性。机制方面, 在 DOX 处理后会使蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和叉头框蛋白 O1 (forkhead box O1, FoxO1) 通路受损, 而激动 sGC 恢复了受损的通路。因此激动 sGC 可通过促进蛋白质合成、抑制蛋白质降解来改善 DOX 治疗后小鼠骨骼肌萎缩, 提高运动能力。激动 sGC 可能是一种治疗 DOX 引起的骨骼肌功能障碍的潜在方法^[23]。

3 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂与激活剂的研究现状

由于 sGCs 较早研发, 目前上市的 sGCs 相对更多一些, 具体见表 1。

3.1 sGC 激动剂

sGCs 通过结合 H-NOX 结合域来上调 cGMP 水

平, 其靶向含血红素的 sGC。sGCs 独立于 NO 起作用, 但当内源性 NO 存在时 (即使浓度很低), 其功效会进一步增强。若氧化或去除 sGC 的血红素部分后 sGCs 会失去作用。sGCs 在多种心肺疾病和肺动脉高压中显示出有益的作用^[24]。

表 1 目前已上市及在研的代表性 sGC 激动剂与激活剂
Table 1 Representative sGC stimulators and activators currently on the market or under clinical

研究状态	sGC 激动剂	sGC 激活剂
已上市	riociguat, vericiguat	-
II 期临床	praliciguat	runcaciguat
I 期临床	MK-8892	mosliciguat

3.1.1 Riociguat Riociguat 是首个成功进入临床研究的 sGCs^[25], 其起源于拜耳公司于 1994 年发现的首个 sGCs YC-1 (**2**)。由于其相对较弱的 sGC 刺激效力 [最低有效浓度 (minimal effective concentration, MEC) 为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]、较差的药代动力学特征和缺乏特异性^[26]。拜耳公司对其进行了进一步优化, 优化的第 1 步是改变 YC-1 的苄基部分。而在芳香基团的取代基的研究中, 发现在苯环 2 号位置引入氟原子后, 化合物的活性更好。进一步优化苯并吡啶中心, 发现具有吡啶并 [3,4-*b*] 吡啶的化合物体外活性最佳。再对呋喃环进行了各种替换, 发现使杂环中的杂原子旋转对称可以显著提高活性。通过进一步修饰嘧啶环得到化合物 BAY 41-8543 (**3**), 在动物模型中发现其具有长期的降压作用, 然而 BAY 41-8543 表现出相对不利的药代动力学性质, 在药代动力学驱动下进行了进一步的优化, 最终得到 riociguat (见图 3)。Riociguat 的作用模式与 YC-1 相似, 但它对 sGC 表现出极大的亲和力和特异性。它对 sGC 的刺激效力大约比 YC-1 高 2~3 个数量级 (MEC = $0.03 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[7], 药代动力学性质也得到改善。Riociguat 用于治疗成人肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH), 以及不可手术的慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH), 其具有双重作用模式: 增强 sGC 对 NO 的敏感性; 在 NO 缺乏时直接激活 sGC。

3.1.2 Vericiguat 尽管 riociguat 具有突出的药理特征,

其在心血管适应证的应用方面受到其半衰期短的限制(需要每天3次给药)。Follmann等^[27]进一步探究其构效关系,以降低药物在体内的氧化代谢。首先,去除掉riociguat中的氨基甲酸酯上的*N*-取代甲

基,再对分子中的吡唑并[3,4-*b*]吡啶部分进行替换,发现替换成氟取代吡唑并[3,4-*b*]吡啶时半衰期相比riociguat有明显升高,由此开发出vericiguat(4)(见图4)。

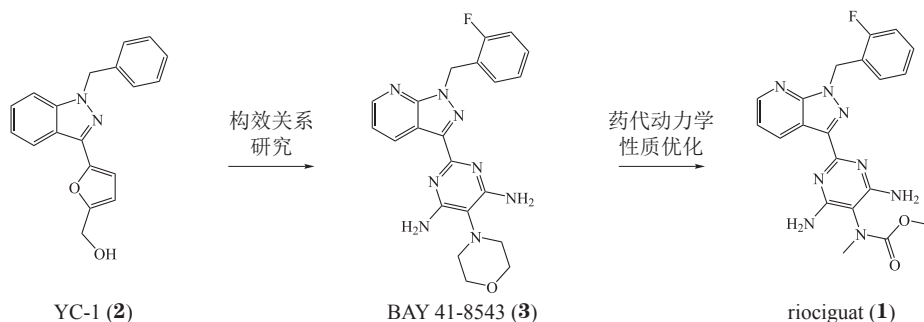


图3 Riociguat的改造过程

Figure 3 Renovation process of riociguat

Vericiguat是一种口服、每日1次的sGCs,于2021年1月获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,商品名为Verquvo,用于射血分数小于

45%的有症状的慢性心力衰竭患者,降低发生恶化心力衰竭事件后的心血管死亡和心衰住院的风险^[28]。

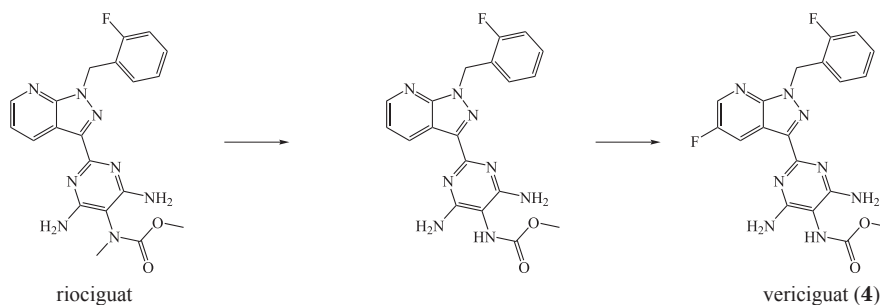


图4 Vericiguat的改造过程

Figure 4 Renovation process of vericiguat

3.1.3 IWP-051 上述sGCs riociguat和vericiguat都具有一个吡唑并[3,4-*b*]吡啶结构,而sGCs praliguat则具有联芳基吡唑的结构, Nakai等^[29]通过改造praliguat发现了新型sGCs IWP-051(5)。通过改造化合物(6)的嘧啶部分,改善了它的药代动力学性质,最终得到IWP-051(见图5)。IWP-051在

大鼠(99.9%结合)和人(99.4%结合)血浆中都是高蛋白结合,且易被肠道吸收,在大鼠体内表现出清除率低且半衰期长的特点,具有每日1次给药的潜力。IWP-051的一大特点是可以穿过血脑屏障,目前正在进行临床前评估,有望用于治疗中枢神经系统疾病^[30]。

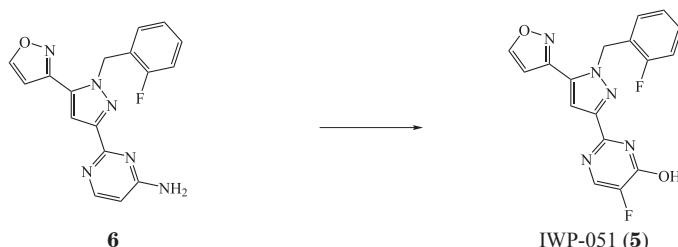


图5 IWP-051的改造过程

Figure 5 Renovation process of IWP-051

Riociguat 在肺动脉高压和慢性血栓栓塞性肺动脉高压中的成功临床试验, 以及 vericiguat 用于恶化充血性心力衰竭的治疗, 都证明了 sGCs 在肺部疾病和心力衰竭中的治疗潜力。最近的研究发现, 严重哮喘患者气道中存在固有的 sGC 功能障碍, 并与异常的氧化还原酶表达和受损的 NO-sGC-cGMP 信号通路相关。这一发现使人们更加重视 sGCs 在哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 等肺部疾病中的潜在应用^[31-32]。sGCs 具有有益的降压、多潜能心血管抗重构和代谢作用, 且作用时间长, 适合应用于高血压、糖尿病和血脂异常患者的治疗^[33]。

3.2 sGC 激活剂

拜耳科学家在 1997 年通过高通量筛选 (high throughput screening, HTS), 发现了一种具有二羧酸结构的化合物 **7**。体外机制研究表明该化合物以完全不同于 sGCs 的方式, 即以不依赖 NO 和血红素的方式来激活 sGC。利用这种新的作用机制激活 sGC 的化合物称为 sGCa^[15]。

3.2.1 Cinaciguat sGCs 虽然可以激动含血红素的 sGC, 但部分病例中 sGC 表现为失去血红素的形式, 因此, 不依靠血红素即可激活 sGC 的 sGCa 可

能有更广的应用范围。Cinaciguat (**8**) 是拜尔公司研发的首个 sGCa, 它对缺乏血红素的 sGC 具有显著的激活能力^[34]。Cinaciguat 与 H-NOX 域的结合模式如图 6 所示: cinaciguat 具有 1 个长疏水区域, 可以折叠在血红素腔内。苯乙胺基与氨基酸残基 Leu101 相互作用, 而 4-苯乙基苯的两侧是 Tyr83 和 Phe112 部分的残基^[35], 在糖尿病心肌病小鼠模型中, 糖尿病小鼠血浆和心肌中的 cGMP 水平显著降低, 5 型磷酸二酯酶抑制剂 (phosphodiesterase 5, PDE5) 和 cGMP 依赖蛋白激酶 G (cGMP-dependent protein kinase G, PKG) 水平升高, 但 PKG 活性显著降低。Cinaciguat 治疗可使糖尿病小鼠 cGMP 水平正常化, 降低 PDE5 表达, 并改善 PKG 活性, 预防心肌肥大, 改善心肌纤维化和心肌收缩、舒张功能^[36]。

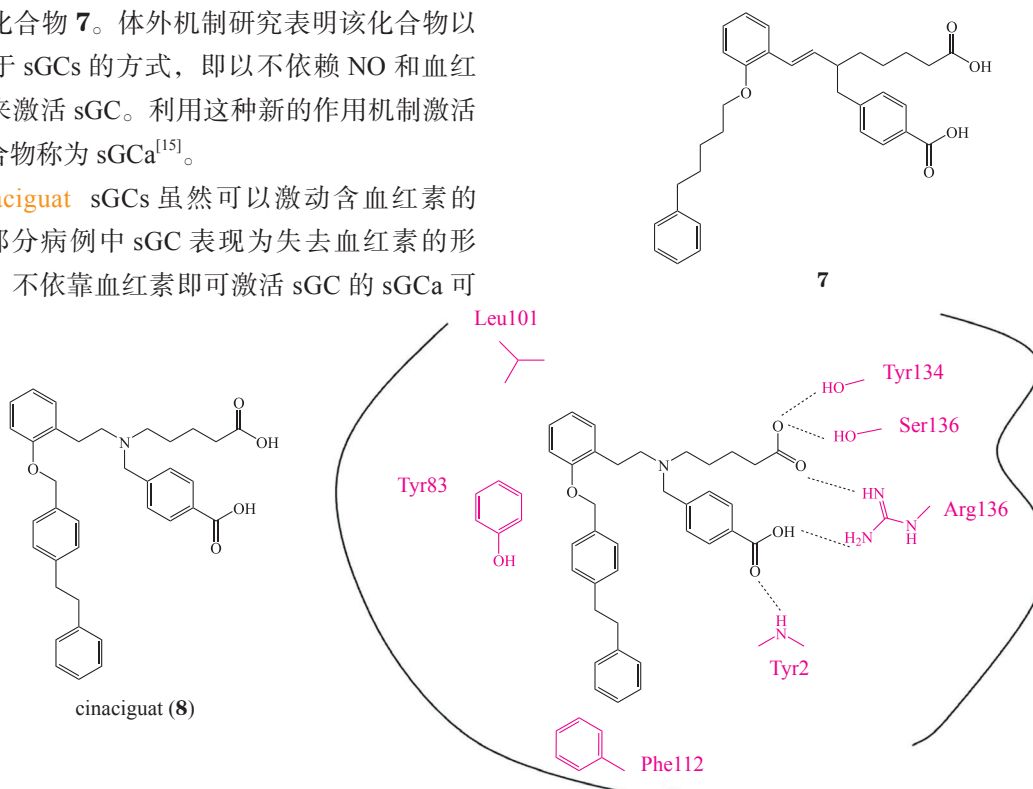


图 6 Cinaciguat 与 H-NOX 域的结合模式示意图

Figure 6 Schematic diagram of the binding mode of cinaciguat observed in the crystal structure with H-NOX domain

3.2.2 Runcaciguat Cinaciguat 作为第 1 代 sGCa 依然存在很大的局限性, 它只能用于静脉注射, 表现出不利的药代动力学与药效学特征。Hahn 等^[37]通

通过对 cinaciguat 的结构改造, 最终发现了具有每日 1 次给药潜力的 sGCa runcaciguat (**9**)。通过探索 runcaciguat 与 H-NOX 域的结合模式发现 runcaciguat

的氯代苯环末端以及三氟甲基指向疏水部分, 苯的氯原子与蛋白质表面的 Tyr83 形成 Cl- π 相互作用。验证了 runcaciguat 和 cinaciguat 对 H-NOX 具有相似的结合模式 (见图 7)。Runcaciguat 在治疗高血压大鼠, 即肾素转基因大鼠 (Ren2TG) 和血管紧张素治疗大鼠 (ANG-SD 大鼠) 的过程中, 显著降低肾损伤标志物, 改善了肾的结构损伤。在 ZDF 和 Ren2TG 大鼠中, 使用 runcaciguat 提高了存活率、减少了肾和心脏损伤的标志物。口服 runcaciguat 在不降低血压和干扰肾素-血管紧张素系统的情况下仍具有心肾保护作用。Runcaciguat 目前正在进

行 II 期临床研究, 用于慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) (NCT04722991) 和非增生性糖尿病视网膜病变 (NCT04507061) 的治疗^[38]。

因为氧化应激会使 sGC 直接失去血红素从而使 sGCs 失去作用, sGCa 可能有更加广泛的治疗潜力^[39]。最近, 一份直接比较 sGCa 与 sGCs 治疗镰状细胞性贫血患者外周血管病变的临床前数据表明: 绕过 NO 直接激活功能失调的 sGC 以增加 cGMP 并诱导血管舒张可能会迅速缓解镰状细胞性贫血患者的肺动脉高压, 也可能减轻镰状细胞病中的血管炎症和减少血管闭塞事件的发生^[40]。

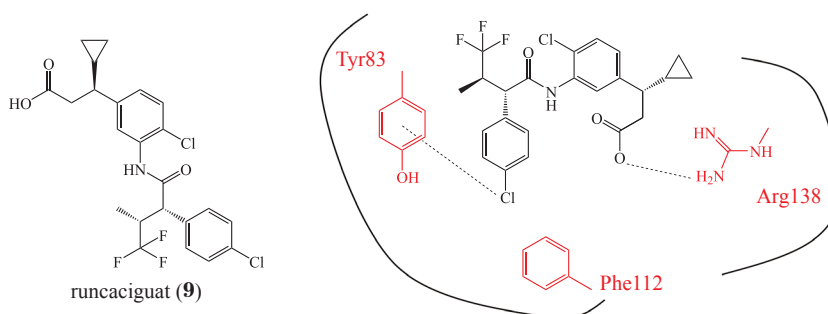


图 7 Runcaciguat 与 H-NOX 域的结合模式示意图

Figure 7 Schematic diagram of the binding mode of runcaciguat observed in the crystal structure with H-NOX domain

然而与 sGCs (已有几种适应证) 相比, sGCa 的治疗潜力尚不完全清楚。sGCa 所引发的不良反应也同样令人担忧, 依据 Erdmann 等^[41]的研究发现 cinaciguat 虽然可以通过降低肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 减轻心脏负荷, 但同时也会降低收缩压从而导致急性代偿性心力衰竭的低血压。

4 结语与展望

NO-sGC-cGMP 通路是调控许多细胞、组织和器官功能的关键信号通路。第二信使 cGMP 的失调和减少会导致心血管和心肺疾病。因此激动 sGC 成

为治疗心血管疾病的重要方法。目前对 sGCs 的作用机制研究较完善, sGCs 可以不依赖 NO 增强 sGC 活性, 也可与内源性 NO 协同作用。如 vericiguat 已于 2021 年获 FDA 批准成为首个治疗慢性心力衰竭的 sGCs。而 sGCa 可以特异性地结合并激活无血红素形式的 sGC, 因而可能对特定的疾病如镰状细胞病引起的肺动脉高压具有更好的治疗效果。但同时, 也应当留意 sGCa 可能产生的代偿性低血压等不良反应。Runcaciguat 作为 sGCs, 目前已在 II 期临床试验中用于慢性肾病和糖尿病性视网膜病变。在未来, 相信会有更多的 sGCa 与 sGCs 在新的适应证中发挥其独特的治疗潜力。

【参考文献】

- [1] Filippou T, Andrew X, John S, *et al.* Therapeutic augmentation of NO-sGC-cGMP signalling: lessons learned from pulmonary arterial hypertension and heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(6): 1991–2003.
- [2] Montfort W R. Per-ARNT-Sim domains in nitric oxide signaling by soluble guanylyl cyclase [J/OL]. *J Mol Biol*, 2024, 436(3): 168235[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37572934/>. DOI: 10.1016/j.jmb.2023.168235.

- [3] Seeger F, Quintyn R, Tanimoto A, *et al.* Interfacial residues promote an optimal alignment of the catalytic center in human soluble guanylate cyclase: heterodimerization is required but not sufficient for activity[J]. *Biochemistry*, 2014, 53(13): 2153–2165.
- [4] Trujillo M E, Ayalasmayajula S, Blaustein R O, *et al.* Vericiguat, a novel sGC stimulator: mechanism of action, clinical, and translational science[J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(12): 2458–2466.
- [5] Sevilla-Montero J, Munar-Rubert O, Pino-Fadón J, *et al.* Cigarette smoke induces pulmonary arterial dysfunction through an imbalance in the redox status of the soluble guanylyl cyclase[J]. *Free Radical Bio Med*, 2022, 193(1): 9–22.
- [6] Sharina I, Martin E. Cellular factors that shape the activity or function of nitric oxide-stimulated soluble guanylyl cyclase[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(3): 471[2023-12-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9914232/>. DOI: 10.3390/cells12030471.
- [7] Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, *et al.* Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension[J]. *ChemMedChem*, 2009, 4(5): 853–865.
- [8] Francesca V, Alessandro C, Maria B, *et al.* Vericiguat in heart failure: characteristics, scientific evidence and potential clinical applications[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2471[2023-12-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9598881/>. DOI: 10.3390/biomedicines10102471.
- [9] Wilck N, Marko L, Balogh A, *et al.* Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase stimulation improves experimental heart failure with preserved ejection fraction[J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(4): e96006[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29467337/>. DOI: 10.1172/jci.insight.96006.
- [10] Wennysia I C, Zhao L, Schomber T, *et al.* Role of soluble guanylyl cyclase in renal afferent and efferent arterioles[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(2): 193–202.
- [11] Del Valle K T, Krowka M J, Schinlock C A, *et al.* Hemodynamic response to inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension and chronic kidney disease: a retrospective cohort study[J/OL]. *Pulm Circ*, 2024, 14(1): e12341[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38344073/>. DOI: 10.1002/pul2.12341.
- [12] Stasch J P, Schlossmann J, Hocher B. Renal effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: a review of the preclinical evidence[J/OL]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 21: 95–104[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645316/>. DOI: 10.1016/j.coph.2014.12.014.
- [13] Schinner E, Wetzl V, Schramm A, *et al.* Inhibition of the TGF β signalling pathway by cGMP and cGMP-dependent kinase I in renal fibrosis[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(4): 550–561.
- [14] Liu G, Shea C, Ranganath S, *et al.* IWP-121: a novel Sgc stimulator that reduces blood pressure and exhibits anti-fibrotic and anti-inflammatory activities in the Dahl Salt-Sensitive rat model[J/OL]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2015, 16(Suppl 1): A86[2023-12-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565106/>. DOI: 10.1186/2050-6511-16-S1-A86.
- [15] Sandner P, Zimmer D P, Milne G T, *et al.* Soluble guanylate cyclase stimulators and activators [J/OL]. *Handb Exp Pharmacol*, 2021, 264: 355–394[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689085/>. DOI: 10.1007/164_2018_197.
- [16] Fioretto B S, Rosa I, Andreucci E, *et al.* Pharmacological stimulation of soluble guanylate cyclase counteracts the profibrotic activation of human conjunctival fibroblasts[J/OL]. *Cells*, 2024, 13(4): 360[2023-12-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10887040/>. DOI: 10.3390/cells13040360.
- [17] Evgenov O V, Zou L, Zhang M, *et al.* Nitric oxide-independent stimulation of soluble guanylate cyclase attenuates pulmonary fibrosis[J]. *BMC Pharmacology*, 2011, 11(1): 1–2.
- [18] Beyer C, Reich N, Schindler S C, *et al.* Stimulation of soluble guanylate cyclase reduces experimental dermal fibrosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 1019–1026.
- [19] Hall K, Jacobson S, Zhang P, *et al.* Inhibition of fibrosis and inflammation by a soluble guanylate cyclase stimulator in models of liver disease; proceedings of the hepatology[J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 1073A–1074A.
- [20] Brusilovskaya K, Königshofer P, Lampach D, *et al.* Soluble guanylyl cyclase stimulation and phosphodiesterase-5 inhibition improve portal hypertension and reduce liver fibrosis in bile duct-ligated rats[J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(10): 1174–1185.
- [21] Schwabl P, Brusilovskaya K, Supper P, *et al.* The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat reduces fibrogenesis and portal pressure in cirrhotic rats[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8: 9372[2023-12-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008436/>. DOI: 10.1038/s41598-018-27656-y.
- [22] Xiao J, Jin C, Liu Z, *et al.* The design, synthesis, and biological evaluation of novel YC-1 derivatives as potent anti-hepatic fibrosis agents[J]. *Org biomol chem*, 2015, 13(26): 7257–7264.
- [23] Hu B A, Li Y L, Han H T, *et al.* Stimulation of soluble guanylate cyclase by vericiguat reduces skeletal muscle atrophy of mice

- following chemotherapy[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1112123[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36744261/>. DOI:10.3389/fphar.2023.2023.1112123.
- [24] Weissmann N, Lobo B, Pichl A, *et al.* Stimulation of soluble guanylate cyclase prevents cigarette smoke-induced pulmonary hypertension and emphysema[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(11): 1359–1373.
- [25] Klinger J R, Chakinala M M, Langleben D, *et al.* Riociguat: clinical research and evolving role in therapy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(7): 2645–2662.
- [26] Yu K H, Hung H Y. Synthetic strategy and structure–activity relationship (SAR) studies of 3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzyl indazole (YC-1, lificiguat): a review[J]. *RSC Adv*, 2022, 12(1): 251–264.
- [27] Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, *et al.* Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12): 5146–5161.
- [28] Khan M S, Xu H, Fonarow G C, *et al.* Applicability of vericiguat to patients hospitalized for heart failure in the United States[J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(2): 211–223.
- [29] Nakai T, Perl N R, Barden T C, *et al.* Discovery of IWP-051, a novel orally bioavailable sGC stimulator with once-daily dosing potential in humans[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(5): 465–469.
- [30] Peters S, Paolillo M, Mergia E, *et al.* cGMP imaging in brain slices reveals brain region-specific activity of NO-sensitive guanylyl cyclases (NO-GCs) and NO-GC stimulators[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2313[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087260/>. DOI: 10.3390/ijms19082313.
- [31] Koziol-White C J, Ghosh A, Sandner P, *et al.* Soluble guanylate cyclase agonists induce bronchodilation in human small airways[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(1): 43–48.
- [32] Stuehr D J, Misra S, Dai Y, *et al.* Maturation, inactivation, and recovery mechanisms of soluble guanylyl cyclase[J/OL]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100336[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33508317/>. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100336.
- [33] Chrysant S G. A novel approach for the treatment of hypertension with the soluble guanylate cyclase stimulating drug[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(6): 635–640.
- [34] Evgenov O V, Pacher P, Schmidt P M, *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.
- [35] Von Wantoch Rekowski M, Kumar V, Zhou Z, *et al.* Insights into soluble guanylyl cyclase activation derived from improved heme-mimetics[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(21): 8948–8952.
- [36] Thoonen R, Cauwels A, Decaluwe K, *et al.* Cardiovascular and pharmacological implications of haem-deficient NO-unresponsive soluble guanylate cyclase knock-in mice[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8482[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442659/>. DOI:10.1038/ncomms9482.
- [37] Hahn M G, Lampe T, El Sheikh S, *et al.* Discovery of the soluble guanylate cyclase activator runcaciguat (BAY 1101042)[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(9): 5323–5344.
- [38] Stehle D, Xu M Z, Schomber T, *et al.* Novel soluble guanylyl cyclase activators increase glomerular cGMP, induce vasodilation and improve blood flow in the murine kidney[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(11): 2476–2489.
- [39] Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, *et al.* Soluble GC stimulators and activators: past, present and future[J/OL]. *Br J Pharmacol*, 2021, 10: 1–22[2023-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34600441/>. DOI: 10.1111/bph.15698.
- [40] Ferreira W A, Chweih H, Lanaro C, *et al.* Beneficial effects of soluble guanylyl cyclase stimulation and activation in sickle cell disease are amplified by hydroxyurea: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 374(3): 469–478.
- [41] Erdmann E, Semigran M J, Nieminen M S, *et al.* Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decompensated heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(1): 57–67.



【专家介绍】唐伟方：教授，药物化学专业博士生导师，现任中国药科大学理学院院长、中国药学会药学教育专委会副主任委员。

研究方向：1) 化学药物的设计与合成。主要从事抗肿瘤和心血管药物的设计、合成和构效关系研究，研究侧重于通过合理药物设计、计算机辅助药物设计、合成和生物活性评价，发现具有临床前研究价值的先导化合物。2) 有机合成化学。主持和参与国家自然科学基金和江苏省自然科学基金等多项科研项目。在陆涛课题组指导和培养研究生，本课题组目前承担多项国家和省自然科学基金项目，并与多家药企进行新药联合开发，2015年课题组发现的1.1类抗肿瘤新药临床前化合物以5 000万人民币转让给上市公司上海复星医药。主编和参编学术著作和教材10本，在*J Med Chem*, *J Org Chem*, *Adv Synth Catal*等国际学术期刊发表SCI论文20余篇。