

本文引用: 夏晴, 沈军, 蔡梦阳, 等. 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂在动脉粥样硬化性疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(7): 638-644. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.07.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-07-0638-07

可溶性鸟苷酸环化酶激动剂在动脉粥样硬化性疾病中的研究进展

夏晴, 沈军, 蔡梦阳, 蒋元英

杭州市临平区第一人民医院全科老年医学科, 浙江省杭州市 311100

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, 是大多数心血管疾病的根本原因。可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂在一氧化氮(NO)/sGC/环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路调节动脉粥样硬化性疾病方面起着重要作用。sGC激动剂通过活化下游的cGMP, 发挥降低血脂水平、改善内皮功能障碍、减少炎症反应、抑制血小板活化、抑制平滑肌细胞增殖和抗细胞凋亡等抗动脉粥样硬化作用。该文综述了sGC激动剂对抗动脉粥样硬化的影响及其作用机制, 旨在为sGC激动剂的临床应用提供理论依据。

[关键词] 可溶性鸟苷酸环化酶; 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂; 动脉粥样硬化性疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of soluble guanylate cyclase agonists in atherosclerotic diseases

XIA Qing, SHEN Jun, CAI Mengyang, JIANG Yuanying

Geriatrics Department, General Practice Department, First People's Hospital of Hangzhou Linping District, Hangzhou, Zhejiang 311100, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease and the root cause of most cardiovascular diseases. Soluble guanylate cyclase (sGC) agonists play an important role in the regulation of atherosclerotic diseases by nitric oxide (NO)/sGC/cyclic guanosine phosphate (cGMP) signaling pathway. sGC plays an anti-atherosclerotic role in reducing blood lipid levels, improving endothelial dysfunction, reducing inflammatory responses, inhibiting platelet activation, inhibiting smooth muscle cell proliferation and apoptosis via activating downstream cGMP. This article reviews the effect of sGC agonists on atherosclerosis and its mechanism, in order to provide a theoretical basis for the clinical application of sGC agonists.

[KEY WORDS] soluble guanylate cyclase; soluble guanylate cyclase agonists; atherosclerotic disease

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种中大动脉的慢性炎症性疾病,可引起冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)、颅内动脉粥样硬化性疾病(intracranial atherosclerotic disease, ICAD)和外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)等^[1]。目前,临床上治疗As的药物主要通过改善缺血状况和控制血脂水平来实现治疗目标。然而,治疗效果并不理想,仍存在巨大的心血管疾病残留风险。根据最新的全球疾病

负担报告,CAHD依然是导致全球成人过早死亡的主要原因,严重威胁着人类的生命健康,并且增加了全球的疾病负担^[2]。据推算,我国心血管病患者人数高达3.3亿,这迫切要求临床研究探索预防和治疗心血管疾病的新型靶点^[3]。

近年来,随着一氧化氮(nitric oxide, NO)/可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)/环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号通路相关机制研究的不断深入,已有多项研究发

[收稿日期] 2024-08-09

[修回日期] 2024-10-13

[基金项目] 浙江省中医药科技项目(2024ZL140); 杭州市医药卫生科技项目(B20240578); 临平区科技计划项目(LPWJ20230205)

[作者简介] 夏晴, 硕士, 住院医师, 研究方向为心血管疾病的诊疗与防治, E-mail: 819960368@qq.com。通信作者蒋元英, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年医学疾病的诊疗与防治, E-mail: jiangyy0822@163.com。

现 NO/sGC/cGMP 可能是 As 发生发展过程中的重要信号通路。在动脉粥样硬化性疾病中, sGC 激动剂在体内可通过降低血脂水平、改善内皮功能障碍、减少炎症反应、抑制血小板活化、抑制平滑肌细胞增殖和抗细胞凋亡等机制直接或间接延缓 As 的进展^[4-11]。本文就 sGC 激动剂对动脉粥样硬化性疾病的影响及其抗 As 作用机制进行综述。

1 sGC 与 sGC 激动剂

sGC 是人体内至关重要的信号转导酶。当 sGC 被激活时, 它能够催化三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 转化为第二信使 cGMP。cGMP 进而通过调节下游的蛋白激酶、环核苷酸门控通道以及磷酸二酯酶等多种靶点, 参与心血管系统、神经系统以及免疫系统的多种生理和病理过程的调节^[9] (图 1)。sGC 信号转导功能障碍与多种疾病的发生发展密切相关, 包括肺动脉高压、高血压、心力衰竭、慢性肾脏病以及勃起功能障碍等^[12]。研究显示, 编码 sGC α 1 亚基的 GUCY1A3 基因的遗传改变与冠状动脉疾病密切相关^[13]。因此, 越来越多的研究开始关注 sGC 激动剂。

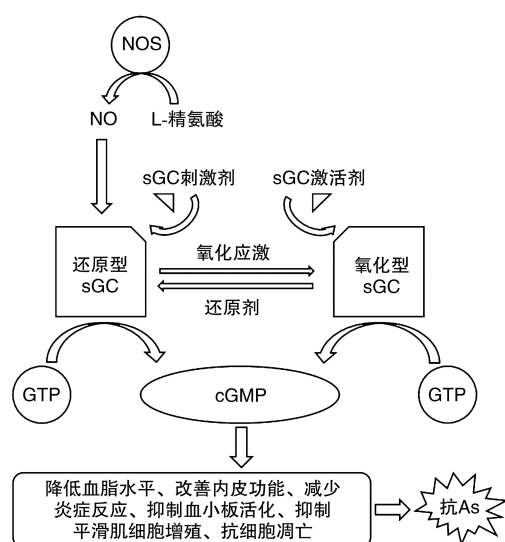


图 1. sGC 激动剂作用示意图

NOS: 一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase)

Figure 1. Schematic diagram of sGC agonist action

目前, 临床中的 sGC 激动剂可以分为两类: 一类是 sGC 刺激剂, 可结合含亚铁血红素的 sGC, 与 NO 发挥协同作用激活 sGC, 如利奥西呱、维立西呱等; 另一类是 sGC 激活剂, 可结合含三价铁血红素

或不含血红素的 sGC, 直接激活 sGC, 如西那西呱、阿他西呱等^[4]。两者都能直接激活 sGC, 促进 cGMP 的生成, 从而引发多种生理效应。

2 sGC 激动剂抗 As 的作用机制

As 是一种以血管壁纤维增生、慢性炎症、脂质堆积和免疫功能紊乱为特征的病理性疾病。当它进展至晚期, 易损斑块的破裂容易引发急性心血管事件, 如缺血性卒中和心肌梗死^[1]。近年来的研究表明, sGC 激动剂可抑制 As 发生发展的多个靶点, 包括胆固醇代谢失衡、内皮功能障碍、促炎因子产生、血小板功能障碍及细胞凋亡等。因此, sGC 激动剂作为一种新型的潜在“药物”, 引起了人们极大的兴趣^[4-11]。

2.1 降低血脂水平

长期以来, 脂质代谢障碍是 As 的病理基础, 低密度脂蛋白是指一种将胆固醇运送到外周组织细胞的脂蛋白颗粒。低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 被氧化成氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 若其过量, 易导致胆固醇在动脉壁中沉积, 从而促进 As 斑块形成^[14]。早在 2014 年, Tsou 等^[15]发现, 通过激活 sGC, 可以促进巨噬细胞中肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)/ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 信号通路的表达, 增加胆固醇外流, 进而缓解 ox-LDL 诱导的巨噬细胞中胆固醇的积累。此外, 研究显示, 通过 NO/sGC/cGMP/过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 通路可以增加大鼠骨骼肌中脂肪酸的代谢, sGC 激动剂 (如鲁纳西呱) 可显著降低大鼠血浆甘油三酯和胆固醇的水平^[16-17]。一项纳入 156 名患者的随机对照研究结果显示, sGC 激动剂 (如普拉西呱) 能够降低受试者总胆固醇和 LDLC 水平, 其作用机制可能是通过增强胰岛素受体信号转导以及改善 PPAR 的功能来调节脂质代谢^[5, 18]。目前, 由 sGC 激动剂介导的脂质代谢机制尚未完全阐明, 未来需要更多的基础研究来进一步探索。

2.2 改善内皮功能障碍

血管内皮功能障碍通常被认为是 As 发病的早期关键环节, 主要表现为内皮依赖性血管舒张障碍、NO 生物利用率降低、过度的氧化应激、慢性炎症和内皮细胞衰老等^[19]。sGC 激动剂不依赖内源性 NO 水平直接刺激 sGC, 协同增加 sGC 对 NO 的敏

感性,并通过改善 NO/sGC/cGMP 通路的信号传导,有效改善内皮功能障碍^[4]。sGC 激动剂(如 BAY54-6544)可在衰老的小鼠模型中改善血管的舒缩功能,降低体内衰老标志物的表达并提高存活率^[20]。同时,有研究表明 sGC 激动剂(如利奥西呱)可通过诱导内皮祖细胞刺激血管生成来防止血管重塑,发挥保护内皮功能的作用^[6]。此外,Nelissen 等^[21]发现 sGC 激动剂能够增强 NO/sGC/cGMP 通路的生理功能,如减少氧化应激和炎症以及改善血管功能。以上研究均表明 sGC 激动剂可改善内皮功能障碍,这可能是 sGC 激动剂的抗 As 作用机制之一。

2.3 减少炎症反应

研究显示,应用白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)单克隆抗体卡那单抗进行治疗,通过抑制 IL-1 β 与其受体的相互作用,能够减少动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD)患者的心血管事件发生率,验证了抗炎疗法在 ASCVD 治疗中的有效性^[22]。sGC 激动剂(如维立西呱)治疗 12 周后,可显著降低射血分数减少型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者体内高敏 C 反应蛋白和尿酸水平^[7]。研究表明,NO/sGC/cGMP 是调节炎症的关键信号传导通路,sGC 激动剂(如普拉西呱)通过抑制 NOD 样受体 3(NOD like receptor 3, NLRP3)炎症小体的启动和激活,抑制 IL-1 β 的产生并发挥抗炎作用,这与卡那单抗的作用机制相辅相成^[23-24]。此外,sGC 激动剂可抑制人脐静脉内皮细胞中细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和 P/E-选择素的表达,同时减少内皮细胞中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-1 β 的表达,进而降低白细胞和血管内皮细胞黏附^[25]。最近的动物实验结果显示,与 sGC 野生型小鼠相比,血小板 sGC 基因敲除小鼠的主动脉根部斑块更大,这可能与调控白细胞黏附有关。这些发现均表明 sGC 激动剂能够减轻炎症反应,延缓 As 的进程^[26]。

2.4 抑制血小板活化

众所周知,血小板活化在破裂的 As 斑块处触发血栓形成,进而导致急性血管闭塞^[1]。最近的研究显示,活化的血小板在 As 的启动过程中发挥核心作用,其可促进白细胞的黏附和募集,进而促进 As 的发生,而 sGC 激动剂与血小板活化及血栓形成相关^[27]。Zhang 等^[28]研究发现,在血小板 sGC 基因敲除小鼠中,sGC 在血小板活化和血栓形成中发挥双重作用,既具有抑制作用也具有促进作用。然而,

近年来越来越多的研究证实 sGC 仅在抑制血小板活化和体内血栓形成方面发挥重要作用^[8]。目前,sGC 激动剂利奥西呱已被 FDA 批准用于治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压^[29]。

2.5 抑制平滑肌细胞增殖

在 As 中,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)在某些应激条件下发生增殖、迁移,并促进纤维帽变薄和坏死核心形成^[30]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)可以通过 NO/sGC/cGMP/蛋白激酶 G(protein kinase G, PKG)途径来驱动 VSMC 表型的转变,从而促进 As 的形成与发展^[31]。目前,体内外的研究均已证实 sGC 激动剂通过减少 VSMC 的增殖和迁移来预防动脉损伤后新生内膜的形成。这为 sGC 激动剂治疗 As 提供了理论依据^[9,32]。

2.6 抗细胞凋亡

长久以来,As 的发生和进展被认为与细胞凋亡紧密相关。内皮细胞凋亡可能导致血管内皮损伤,进而促进脂质沉积。在 As 的早期阶段,VSMC 和巨噬细胞的凋亡可能会减少斑块的形成;然而,在晚期,这些细胞的凋亡则可能引起斑块破裂^[1]。Vandendriessche 等^[10]在小鼠模型中发现,sGC 激动剂(如西那西呱)可降低白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)水平,减少心肌细胞凋亡,提高存活率。同时,Liu 等^[33]证实,sGC 激动剂(如普拉西呱)能够通过核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路抑制炎症反应,从而降低炎症标志物(如单核细胞趋化蛋白 1 等)的水平。此外,它还能通过抑制 Smad3 信号通路减轻由转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)介导的肾小管细胞凋亡。尽管如此,这一机制在心血管疾病中的作用尚未得到验证。此外,研究已经证实,sGC 信号是内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)在人脐静脉内皮细胞损伤模型中发挥抗凋亡作用的重要介质,维持 sGC 活性对于内皮细胞的存活至关重要^[34]。未来,增强内皮细胞存活的治疗策略可能是 As 治疗的新靶点。

3 sGC 激动剂在 CAHD 中的作用

3.1 急性冠脉综合征

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是指冠状动脉 As 斑块破裂或侵袭,继发血栓形成,致使心肌细胞出现急性缺血性坏死的临床急症,主要包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction,

AMI) 和不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA)^[35]。Erdmann 等^[36]发现 NO/sGC/cGMP 信号通路受损与 AMI 之间的关联,这可能加速了血栓的形成。Chen 等^[37]研究证实,sGC 激动剂(如维立西呱)可显著抑制 AMI 诱导的钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 通路激活,从而减少小鼠的心肌梗死面积,减轻左心室纤维化,并抑制心肌细胞凋亡,最终改善心肌梗死后小鼠的心功能。目前,虽已有大量动物实验结果显示 sGC 激动剂可通过增加心肌细胞内 cGMP 含量,减少心肌梗死面积,但仍需更多的临床研究来进一步验证。

ACS 患者的罪犯血管恢复血流后易引发心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI),这可能与 ROS 大量产生、线粒体功能障碍及炎症反应相关,进而可能引起无复流、再灌注心律失常和心肌顿抑等并发症^[38]。目前,临床中尚无可用于预防再灌注损伤的药物。Cai 等^[39]在小鼠心肌梗死模型中证实,sGC 激动剂(如维立西呱)可通过改善微循环降低 MIRI,且优于 NO 供体药物(如亚硝酸盐、硝酸甘油)。同时,研究发现,在心肌细胞缺血再灌注前服用 sGC 激动剂(如维立西呱和利奥西呱)可通过增加心脏自噬水平来改善心肌缺血引起的损伤,从而减少心肌梗死面积^[40-41]。此外,sGC 激动剂(如西那西呱)也可通过减少心肌细胞凋亡和促进血管生成来改善 MIRI^[10]。显然,现有的研究已初步证实 sGC 激动剂对 MIRI 的益处,这可能与血流的改善、氧化应激的减少以及炎症的降低有关^[39-41]。

心力衰竭为 ACS 的主要并发症,目前 sGC 激动剂已被 FDA 批准用于治疗慢性心力衰竭^[9]。基于此,在临床实践中,早期对 ACS 患者应用 sGC 激动剂可能成为 ACS 治疗的一个新策略。

3.2 慢性冠脉综合征

慢性冠脉综合征(chronic coronary syndrome, CCS)是冠状动脉疾病的一种综合临床表现,涵盖了 ACS 以外的所有阶段,其中急性血栓形成并非主导因素,其最典型的临床表现是稳定型心绞痛^[42]。硝酸酯类药物是目前全球范围内广泛使用的抗心绞痛药物,在它们的代谢过程中,会生成 NO,进而激活 cGMP,导致血管平滑肌松弛,扩张动脉和静脉。这一作用有助于减轻心脏的负担、降低心肌的氧气消耗,并缓解心绞痛的症状^[43]。已有研究证实,sGC 激动剂(如 BAY60-2770)在犬/猴模型中可扩张冠状动脉,这表明如果硝酸酯类药物出现耐药性,sGC

激动剂或可作为替代药物治疗心绞痛^[44]。

全基因组关联研究显示,GUCY1A3 是冠状动脉疾病风险相关的基因位点,其编码 sGC 的 $\alpha 1$ 亚基,发挥抗 As 的作用^[13]。现有的研究显示,sGC 激动剂(如 BAY60-2770)可抑制主动脉及其根部 As 的形成,有利于延缓冠状动脉 As 的进展^[45]。维立西呱是一种口服 sGC 激动剂,已被批准用于治疗 HFrEF,而 CCS 是 HFrEF 的主要病因之一^[46]。最新研究显示,CCS 患者从 sGC 激动剂(如维立西呱)的治疗中获益,与安慰剂组相比,其心血管死亡或心力衰竭住院复合终点风险降低^[47]。CCS 患者常常伴有心力衰竭,这类患者在使用 sGC 激动剂后,可能会导致血压显著下降,从而限制了这类药物在临床中的应用。而 TY-55002 作为一种新型 sGC 激动剂,通过其短效的血管舒张作用显著降低了低血压的风险,有望成为治疗 CCS 的新药物^[48]。

4 sGC 激动剂在 PAD 中的作用

PAD 是指除冠状动脉和脑动脉以外的周围动脉疾病,在通常情况下,它最常影响下肢动脉,并且能够显著提高心血管事件的发生率。研究显示,NO/sGC 信号通路的损伤与 PAD 风险的增加有着密切的联系^[49]。研究证实,sGC 激动剂(如普拉西呱)可显著增加小动脉直径,并降低 ICAM-1 的表达,通过预防毛细血管阻塞来改善下肢灌注,这一发现与文献^[50-51]研究结果一致。此外,在细胞水平上,Dhahri 等^[52]研究证实,sGC 激动剂(如利奥西呱)能够迅速激活人脐静脉内皮细胞中的 p42/p44 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,从而促进血管生成,并改善下肢缺血后新生血管的形成。另外还发现,在缺血期间,sGC 激动剂(如利奥西呱)的治疗有助于改善血流恢复并提升毛细血管密度,显著降低运动障碍和缺血性损伤。然而,目前的研究仅证实了 sGC 激动剂能够改善 PAD 患者的肢体缺血状况,但尚未能充分阐明其对 As 的潜在作用机制。因此,需要更多的临床研究来明确 sGC 激动剂对 PAD 的影响。

5 sGC 激动剂在 ICAD 中的作用

缺血性卒中是脑血管疾病中最常见的临床类型,是全球范围内导致患者死亡和残疾的主要原因,在亚洲人群中 ICAD 是引发缺血性卒中及其复

发的主要病因^[53]。Bykov 等^[54]发现,sGC 激动剂可减轻脑缺血再灌注大鼠模型中的神经功能缺损,这可能与其扩张脑血管和改善脑循环有关。同时,Langhauser 等^[55]的研究表明,在缺血性卒中的小鼠模型中,sGC 的活性几乎完全丧失,然而,sGC 激动剂(如 BAY60-2770 和西那西呱)在脑动脉闭塞 24 h 后能够发挥显著的神经保护作用,增加脑血流量,减少梗死面积,并提高生存率。目前,sGC 激动剂已被推荐用于改善卒中后的脑动脉血流,能够增强 NO 的生物利用度,改善内皮功能,恢复局部血流,并改善神经元功能,然而关于其对脑血管和神经功能潜在的保护机制的研究仍然较少,且主要限于临床前阶段^[11,56]。此外,sGC 激动剂的不良反应可能会加重 ICAD 的临床症状(如头晕、头痛),这可能会导致其在 ICAD 中的应用前景受限。

6 小结与展望

sGC 激动剂为动脉粥样硬化性疾病的药物研发提供了新的靶标,通过降低血脂水平、改善内皮功

能障碍、减少炎症反应、抑制血小板活化以及抑制平滑肌细胞增殖和抗细胞凋亡等作用机制来降低动脉粥样硬化性疾病及其并发症的风险,展现出广阔的临床应用前景。目前,sGC 激动剂已被 FDA 批准用于治疗慢性心力衰竭和肺动脉高压^[9,29],也是未来 CAHD、ICAD 和 PAD 等疾病临床治疗的潜在选择。此外,从泛血管的角度认识和管理血管性疾病逐渐受到重视,现有的研究已初步证实 sGC 激动剂对心、脑和四肢等多部位的血管具有积极影响(表 1),这可能会成为今后的研究热点与方向。

然而,仍有一系列问题亟待解决,包括如何减少或避免血管神经性水肿和低血压等不良反应的发生,确定 sGC 激动剂治疗的最佳启动时机及疗程,以及不同 sGC 激动剂在动脉粥样硬化性疾病中的具体作用机制等,这些都需要进一步的研究和证实。总之,sGC 激动剂作为一种新型药物,已经展现出其独特的优势,未来有望为更多的动脉硬化患者带来益处。

(所有作者均声明不存在利益冲突)

表 1. sGC 激动剂在动脉粥样硬化性疾病中的研究
Table 1. Study of sGC agonists in atherosclerotic diseases

疾病	SGC 激动剂	作用机制
CAHD ACS	Vericiguat(刺激剂) ^[37,39-40]	减少心肌梗死面积,减轻左心室纤维化,抑制心肌细胞凋亡,促进新生血管生成,改善再灌注损伤
	Cinaciguat(激活剂) ^[10]	减少心肌梗死面积,减少心肌细胞凋亡,促进血管生成,改善再灌注损伤
	Riociguat(刺激剂) ^[41]	增加心肌细胞自噬水平,改善再灌注损伤,减少心肌梗死面积
	CCS Vericiguat(刺激剂) ^[47]	降低心血管死亡或心力衰竭住院复合终点风险
	BAY60-2770(激活剂) ^[44]	扩张冠状动脉,降低心肌耗氧量,缓解心绞痛
PAD	Praliciguat(刺激剂) ^[50-51]	扩张下肢小动脉直径,预防毛细血管阻塞,改善下肢血流灌注
	Riociguat(刺激剂) ^[52]	促进新生血管生成,增加毛细血管密度,改善下肢缺血
ICAD	BAY60-2770(激活剂)/ Cinaciguat(激活剂) ^[55]	扩张脑动脉,改善脑血流,减少脑梗死面积,提高生存率
	Zagociguat(刺激剂) ^[56]	减少炎症标志物,改善神经元功能,改善认知功能

[参考文献]

[1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.

[2] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2100-2132.

[3] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.

[4] National Center for Cardiovascular Diseases, The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. Chin Circ J, 2024, 39(7): 625-660.

[5] SANDNER P, ZIMMER D P, MILNE G T, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators [J]. Handb Exp Pharmacol, 2021, 264: 355-394.

[6] HANRAHAN J P, SEFEROVIC J P, WAKEFIELD J D, et al. An exploratory, randomised, placebo-controlled, 14 day trial of the sol-

- uble guanylate cyclase stimulator pralicigat in participants with type 2 diabetes and hypertension [J]. *Diabetologia*, 2020, 63 (4): 733-743.
- [6] YAMAMOTO K, NISHIMURA R, KATO F, et al. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 299: 263-270.
- [7] KRAMER F, VOSS S, ROESSIG L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in riociguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1675-1683.
- [8] GAMBARYAN S. The role of NO/sGC/cGMP/PKG signaling pathway in regulation of platelet function [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3704.
- [9] BENZA R L, GRÜNIC E, SANDNER P, et al. The nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cGMP pathway in pulmonary hypertension; from PDE5 to soluble guanylate cyclase [J]. *Eur Respir Rev*, 2024, 33(171): 230183.
- [10] VANDENDRIESSCHE B, ROGGE E, GOOSSENS V, et al. The soluble guanylate cyclase activator BAY58-2667 protects against morbidity and mortality in endotoxic shock by recoupling organ systems [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72155.
- [11] BIOSE I J, OREMOSU J, BHATNAGAR S, et al. Promising cerebral blood flow enhancers in acute ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(6): 863-889.
- [12] YIN Q, ZHENG X, SONG Y, et al. Decoding signaling mechanisms: unraveling the targets of guanylate cyclase agonists in cardiovascular and digestive diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1272073.
- [13] KESSLER T, WOBST J, WOLF B, et al. Functional characterization of the GUCY1A3 coronary artery disease risk locus [J]. *Circulation*, 2017, 136(5): 476-489.
- [14] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 149-155.
- GUO M Q, YIN X J, DIAO D Y, et al. Relationship between the levels of lipid metabolism and coronary atherosclerotic lesions [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(2): 149-155.
- [15] TSOU C Y, CHEN C Y, ZHAO J F, et al. Activation of soluble guanylyl cyclase prevents foam cell formation and atherosclerosis [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 210(4): 799-810.
- [16] KRAEHLING J R, BENARDEAU A, SCHOMBER T, et al. The sGC activator runcaciguat has kidney protective effects and prevents a decline of kidney function in ZSF1 rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13226.
- [17] VARGA T, CZIMMERER Z, NAGY L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(8): 1007-1022.
- [18] HANRAHAN J P, DE BOER I H, BAKRIS G L, et al. Effects of the soluble guanylate cyclase stimulator pralicigat in diabetic kidney disease; a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 16(1): 59-69.
- [19] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [20] ATA EI ATAABADI E, GOLSHIRI K, JÜTTNER A A, et al. Soluble guanylate cyclase activator BAY54-6544 improves vasomotor function and survival in an accelerated ageing mouse model [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(9): e13683.
- [21] NELISSEN E, SCHEPERS M, PONSARTS L, et al. Soluble guanylyl cyclase: a novel target for the treatment of vascular cognitive impairment? [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 197: 106970.
- [22] LIBBY P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 2278-2289.
- [23] KOLIJN D, KOVÁCS Á, HERWIG M, et al. Enhanced cardiomyocyte function in hypertensive rats with diastolic dysfunction and human heart failure patients after acute treatment with soluble guanylyl cyclase (sGC) activator [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 345.
- [24] FLORES-COSTA R, DURAN-GÜELL M, CASULLERAS M, et al. Stimulation of soluble guanylate cyclase exerts antiinflammatory actions in the liver through a VASP/NF- κ B/NLRP3 inflammasome circuit [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(45): 28263-28274.
- [25] KINTOS D P, SALAGIANNIS K, SGOUROS A, et al. Identification of new multi-substituted 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-7(6H)-ones as soluble guanylyl cyclase (sGC) stimulators with vasoprotective and anti-inflammatory activities [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 144: 107170.
- [26] MAUERSBERGER C, SAGER H B, WOBST J, et al. Loss of soluble guanylyl cyclase in platelets contributes to atherosclerotic plaque formation and vascular inflammation [J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2022, 1(12): 1174-1186.
- [27] SCHÄFER A, BAUERSACHS J. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2008, 6(1): 52-60.
- [28] ZHANG G, XIANG B, DONG A, et al. Biphasic roles for soluble guanylyl cyclase (sGC) in platelet activation [J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3670-3679.
- [29] D'AGOSTINO A, LANZAFAME L G, BUONO L, et al. Modulating NO-GC pathway in pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 36.
- [30] 王寅宇, 王翠平. CD147: 动脉粥样硬化治疗的新靶点? [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(9): 821-828.
- WANG Y Y, WANG C P. CD147: a new target for atherosclerosis therapy? [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(9): 821-828.
- [31] DURGIN B G, STRAUB A C. Redox control of vascular smooth muscle cell function and plasticity [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(10): 1254-1262.
- [32] HIRSCHBERG K, TARCEA V, PÁLI S, et al. Cinaciguat prevents neointima formation after arterial injury by decreasing vascular smooth muscle cell migration and proliferation [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2): 470-477.
- [33] LIU G, SHEA C M, JONES J E, et al. Pralicigat inhibits progression of diabetic nephropathy in ZSF1 rats and suppresses inflammation and apoptosis in human renal proximal tubular cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(4): F697-F711.

- [34] TAJADURA V, HANSEN M H, SMITH J, et al. β -catenin promotes endothelial survival by regulating eNOS activity and flow-dependent anti-apoptotic gene expression[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 493.
- [35] BERGMARK B A, MATHENGE N, MERLINI P A, et al. Acute coronary syndromes[J]. *Lancet*, 2022, 399(10332): 1347-1358.
- [36] ERDMANN J, STARK K, ESSLINGER U B, et al. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 432-436.
- [37] CHEN T, KONG B, SHUAI W, et al. Vericiguat alleviates ventricular remodeling and arrhythmias in mouse models of myocardial infarction via CaMKII signaling[J]. *Life Sci*, 2023, 334: 122184.
- [38] FERNANDEZ RICO C, KONATE K, JOSSE E, et al. Therapeutic peptides to treat myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 792885.
- [39] CAI Y, ZHANG B, SHALAMU A, et al. Soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator vericiguat alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by improving microcirculation[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(12): 662.
- [40] ZHU W, BEN Y, SHEN Y, et al. Vericiguat protects against cardiac damage in a pig model of ischemia/reperfusion[J]. *PLoS One*, 2023, 18(12): e0295566.
- [41] METHNER C, BUONINCONTI G, HU C H, et al. Riociguat reduces infarct size and post-infarct heart failure in mouse hearts; insights from MRI/PET imaging[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83910.
- [42] KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [43] LANZA G A, SHIMOKAWA H. Management of coronary artery spasm[J]. *Eur Cardiol*, 2023, 18: e38.
- [44] TAWA M, SHIMOSATO T, IWASAKI H, et al. Vasorelaxing effects of the soluble guanylyl cyclase activator BAY60-2770 in nitrate-tolerant monkey and canine coronary arteries[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2015, 388(3): 381-385.
- [45] TAWA M, NAKANO K, YAMASHITA Y, et al. Alteration of the soluble guanylate cyclase system in coronary arteries of high cholesterol diet-fed rabbits[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(4): e00838.
- [46] ARMSTRONG P W, ROESSIG L, PATEL M J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the Victoria trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(2): 96-104.
- [47] SILDARRIAGA C, ATAR D, STEBBINS A, et al. Vericiguat in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(5): 782-790.
- [48] SAWABE T, CHIBA T, KOBAYASHI A, et al. A novel soluble guanylate cyclase activator with reduced risk of hypotension by short-acting vasodilation[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(2): e00463.
- [49] ZHABIN S, LAZARENKO V, AZAROVA I, et al. The promoter polymorphism rs3918226 of the endothelial nitric oxide synthase gene as a novel susceptibility marker for peripheral artery disease[J]. *Ann Vasc Surg*, 2024, 108: 557-563.
- [50] FOUSSARD N, ROUAULT P, CORNUAULT L, et al. Praliciguat promotes ischemic leg reperfusion in leptin receptor-deficient mice[J]. *Circ Res*, 2023, 132(1): 34-48.
- [51] GOLLEDGE J, THANIGAIMANI S, BARRATT K S, et al. Recent developments in targets for ischemic foot disease[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40(3): e3703.
- [52] DHAHRI W, DUSSAULT S, RAGUEMA N, et al. Stimulation of soluble guanylate cyclase activity with riociguat promotes angiogenesis and improves neovascularization after limb ischemia[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 372: 32-40.
- [53] GUTIERREZ J, TURAN T N, HOH B L, et al. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 355-368.
- [54] BYKOV V V, BYKOVA A V, MOTOV V S, et al. Pharmacological effects of a new soluble guanylate cyclase stimulator in experimental ischemic stroke[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2023, 175(6): 749-752.
- [55] LANGHAUSER F, CASAS A I, DAO V T, et al. A diseaseome cluster-based drug repurposing of soluble guanylate cyclase activators from smooth muscle relaxation to direct neuroprotection[J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2018, 4: 8.
- [56] CORREIA S S, IYENGAR R R, GERMANO P, et al. The CNS-penetrant soluble guanylate cyclase stimulator CY6463 reveals its therapeutic potential in neurodegenerative diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 656561.

(此文编辑 文玉珊)