·综　述·

PDE4 抑制剂在特发性肺纤维化中的多靶点调控作用和临床展望

蔡晨婷，吴挺挺，丁群力，吕丹

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.02.028
【中图分类号】 R563　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)02-0213-04

特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）是一种病因未明的慢性进行性肺间质性疾病，以肺组织瘢痕形成导致肺功能不可逆性下降为特征，最终引发呼吸衰竭致患者死亡。其年发病率为（20 ～ 80）/10 万，且呈逐年上升趋势，患者确诊后中位生存时间通常为 3 ～ 5 年，预后较差[1]。IPF 的发病机制尚未完全阐明，纤维化过程最初归因于慢性炎症，后续研究认为是由遗传、环境因素及肺泡上皮细胞慢性损伤共同导致肺部修复异常所致[2]。多细胞、多信号通路协同驱动疾病进展，核心为遗传易感个体的肺泡上皮反复微损伤引发修复失败和异常纤维化反应[3]。

目前全球获批的IPF治疗药物主要是尼达尼布和吡非尼酮，但二者仅能部分延缓疾病进展，无法逆转纤维化，且易引发胃肠道反应、肝功能异常等不良事件，导致患者耐受性和依从性降低，影响疗效。日本一项多中心研究报道，吡非尼酮和尼达尼布 1 年内因不良事件停药的比例分别达 36.9%和 76.9%[4]。磷酸二酯酶 4（phosphodiesterase 4，PDE4）抑制剂是目前 IPF 药物研发的前沿方向，其具有多靶点调控潜力，有望突破现有治疗局限。本文综述了 PDE4 抑制剂调控 IPF 的多靶点机制及临床展望，旨在为开发及优化 IPF 创新治疗策略提供理论依据。

1　PDE4 抑制剂在 IPF 中的作用机制

1.1　PDE 家族　PDE 是高度保守的酶促蛋白家族，可通过水解环磷酸腺苷（cAMP）和环磷酸鸟苷（cGMP）的 3’，5’-磷酸二酯键调控细胞内二者浓度，进而影响下游效应蛋白及转录因子活性，是细胞信号转导的核心，也是极具开发价值的药物靶点[5]。PDE 家族分为 11 个亚型，各亚型底物选择性不同，可通过调控 cAMP/cGMP 参与多种生理过程。

PDE4 是 PDE 家族最大亚家族，其成员包含 PDE4A、PDE4B、PDE4C 及 PDE4D，可产生至少 20 余种功能剪接变体，其亚型抑制可提高 cAMP 水平，调控炎症、免疫反应及纤维化进程，成为 IPF 治疗的靶点[6]。PDE4 各亚型催化结构域高度保守，但因细胞、组织定位差异而功能不同[7-8]：PDE4A 主要表达于大脑、睾丸，肺组织中存在除 PDE4A1 外的所有 PDE4A 变体；PDE4B 在肺、免疫细胞及大脑中呈高表达，是抗炎抗纤维化核心靶点；PDE4C 表达受限，主要见于睾丸，肺组织中表达水平低，且功能尚未完全明确；PDE4D 主要表达于大脑、免疫细胞和骨骼肌细胞，与呕吐反射、认知功能相关，肺组织中可检测到其所有变体的 mRNA 表达。因此，基于 PDE4B 和 PDE4D 在免疫细胞中高表达，其亚型抑制是 PDE4 抑制剂抗炎作用的关键。其中，PDE4B 在肺组织和免疫细胞的双重高表达使其成为抗炎抗纤维化的核心靶点，而 PDE4D 中枢高表达所致的不良反应则限制其治疗应用。

PDE4 抑制剂抗纤维化作用机制尚未完全阐明，现有研究认为其主要通过双重途径发挥作用：（1）抑制促炎细胞和介质释放并增加抗炎因子合成间接减轻纤维化[9]；（2）直接抑制成纤维细胞转化、增殖及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）蛋白表达[10]。

1.2　PDE4 抑制剂的炎症调控作用　IPF 病程中，肺

基金项目：宁波市科技计划项目（2024Z182，2023J156）
作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（蔡晨婷），宁波大学附属第一医院（吴挺挺，丁群力，吕丹）
通信作者：吕丹，Email：fylvdan@nbu.edu.cn

泡上皮细胞损伤后释放促炎因子，激活巨噬细胞和中性粒细胞，形成慢性炎症微环境。

核因子κB（NF-κB）信号通路是炎症和纤维化的关键调控因子，可促进炎症因子释放，并与转化生长因子-β（TGF-β）/Smad通路协同促进肌成纤维细胞分化及ECM沉积[11]，还可诱导II型肺泡上皮细胞发生上皮-间质转化（EMT），加剧肺纤维化[12]。PDE4抑制剂可提高cAMP水平抑制免疫细胞募集，并通过多条通路阻断NF-κB活化：一方面经蛋白激酶A（PKA）通路抑制IκBα降解与NF-κB核转位[13]；另一方面通过交换蛋白（EPAC）激活cAMP-EPAC通路干扰NF-κB与共激活因子结合，削弱促炎基因转录活性[14]。此外，PDE4抑制剂还可通过cAMP-PKA-CREB轴促进M2型巨噬细胞极化，同时抑制STAT1、激活STAT6，抑制M1型炎症并促进组织修复[15-16]。

目前，多种PDE4抑制剂已获批用于炎症性疾病，如罗氟司特（roflumilast）[17]、阿普司特（apremilast）[18]、克立硼罗（crisaborole）等[19]。临床前与临床试验显示，PDE4抑制剂可减轻炎症细胞浸润，降低促炎因子水平进而延缓肺纤维化进展。动物实验表明，AA6216可抑制巨噬细胞活化并降低肿瘤坏死因子（TNF）-α、TNF-β等促炎因子水平[20]；BI1015550则能抑制人外周血单个核细胞产生TNF-α和白介素（IL）-2，具有明确的抗炎与抗纤维化潜力[10]。

1.3　PDE4抑制剂的抗纤维化作用　IPF病理进程中，活化的成纤维细胞通过异常表型转化和细胞周期失调驱动纤维化，其向损伤部位迁移并收缩ECM，最终导致组织瘢痕形成及器官功能障碍。

TGF-β是核心促纤维化因子，可促使成纤维细胞活化及ECM沉积。PDE4抑制剂通过激活cAMP/PKA通路，抑制TGF-β诱导的Smad2/3磷酸化及核转位，下调α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）、胶原蛋白及纤维连接蛋白表达，从而抑制肌成纤维细胞分化与ECM过度沉积[21]。同时，PDE4抑制剂可增强前列腺素E2（PGE_2）、前列环素等抗纤维化介质活性，协同阻断肌成纤维细胞分化并促进其表型逆转[22]；还可通过前列环素受体抑制YAP/TAZ转录辅因子拮抗TGF-β介导的纤维化反应[23]。体外研究证实，PDE4抑制剂可抑制人胎儿肺成纤维细胞的趋化运动及胶原凝胶收缩，并与PGE_2协同发挥抗纤维化作用[24]。此外，PDE4抑制剂激活PKA后可抑制NF-κB和AP-1信号通路，调控基质金属蛋白酶（MMPs）活性促进ECM降解，延缓纤维化进展[25]。

现有证据表明，PDE4抑制剂在不同实验中均展现出改善纤维化的疗效。罗氟司特可逆转博来霉素诱导的肺纤维化小鼠与纤维化相关的代谢异常[26]；BI 1015550可抑制小鼠肺成纤维细胞活性，减轻肺纤维化程度，且在IPF患者肺成纤维细胞体外模型中，能抑制细胞增殖，减少胶原蛋白合成，下调EMC相关基因表达[10]。除肺外，PDE4抑制剂在皮肤、肾脏和结肠等器官纤维化模型中同样有效：咯利普兰（rolipram）和阿普司特可改善博来霉素等多种因素诱导的系统性硬化小鼠皮肤纤维化[27]；咯利普兰减轻小鼠单侧输尿管梗阻的肾间质纤维化[28]；阿普司特缓解硫酸葡聚糖钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎结肠纤维化[29]。

1.4　PDE4抑制剂的抗氧化等作用　PDE4抑制剂还可能通过减轻氧化应激、保护肺泡上皮细胞及改善气道功能等发挥作用。

氧化应激可能参与IPF进展，其病理机制涉及活性氧（ROS）和活性氮（RNS）生成与抗氧化系统的失衡。炎症细胞及活化成纤维细胞产生的ROS/RNS可诱导上皮细胞凋亡、巨噬细胞极化、上调TGF-β等促纤维因子表达及改变ECM结构促进纤维化，还能通过氧化修饰放大TGF-β介导的通路，并激活NADP氧化酶，加剧线粒体损伤[30]。成纤维细胞中高表达的NADPH氧化酶-4可增加前纤维化分子表达，增强成纤维细胞的凋亡抵抗及肺上皮细胞的EMT进程[30]。PDE4抑制剂可增强抗氧化防御以减轻氧化应激。Milara等[26]发现罗氟司特能提高肺组织谷胱甘肽和血浆四氢生物蝶呤等抗氧化物质水平，中和自由基并抑制TGF-β介导的促纤维化效应，同时减少超氧自由基生成。

此外，PDE4抑制剂可通过调控p38/ERK通路阻断EMT进程，保护肺泡上皮结构完整性[31]。在气道功能方面，其可升高cAMP水平，激活囊性纤维化跨膜传导调节因子，增强纤毛摆动与黏液清除，并舒张支气管平滑肌，减轻气道阻塞[32]。

2　PDE4抑制剂在IPF治疗中的治疗潜力

目前IPF候选药物多为单一抗纤维化靶点。2020

年以来，多个靶向不同通路的产品因 IIb 或 III 期试验失败停止开发，包括自分泌运动因子抑制剂 zrita-xestat[33]、抗结缔组织生长因子抗体 pamrevlumab[34]及靶向 Pentraxin-2 蛋白的 zinpentraxin alfa [35]。PDE4 抑制剂通过多靶点抗纤维化机制促进肺部生态恢复，展现出更大的潜力。其中 BI 1015550 的 III 期临床研究证实[36]：高剂量组（18 mg bid）52 周用力肺活量（FVC）下降幅度显著低于安慰剂组，缓解率为 37.5%，低剂量（9 mg bid）组为缓解率为 24.5%。分层分析显示，无背景治疗者低剂量疗效最优，尼达尼布背景治疗下高剂量疗效更佳，吡非尼酮背景治疗下仅高剂量有效。这提示 BI 1015550 单药或联合用药均可延缓 IPF 患者 FVC 下降。

3　PDE4 抑制剂治疗 IPF 的前景展望

PDE4 抑制剂治疗 IPF 的核心挑战是疗效与不良反应的平衡。PDE4D 在中枢广泛表达，是引发头痛、恶心、呕吐等不良反应的主要原因[37]。

为改善安全性，药物研发策略需发生改变：（1）优先选择低效但耐受性更高的化合物。部分高活性化合物能强效抑制 PDE4 活性，但因对全身多组织的广泛作用导致不良反应显著。降低化合物活性，使 cAMP 升高幅度控制在可耐受范围内则能减少不良反应的发生；（2）开发高亚型选择性 PDE4 抑制剂也是实现安全性优化的关键策略。PDE4B 在肺和免疫细胞中富集，高选择性抑制 PDE4B 更适用于 IPF 治疗，同时避免抑制 PDE4D 可减少中枢不良反应。研究表明，BI 1015550 对 PDE4B 的抑制活性是 PDE4D 的 9 倍，催吐风险低于罗氟司特，但因其并未完全规避 PDE4D 抑制，III 期临床试验仍报道了相关不良反应，其疗效较尼达尼布更温和，这提示亚型选择性不足可能会影响疗效与安全性[10]；（3）开发 PDE4 与其他 PDE 家族酶的双重选择性抑制剂也是重要方向，二者在细胞水平的协同效应可减少用药剂量，同时达到相似治疗效果[38]，但需注意选择性抑制剂可能在规避胃肠道不良反应的同时损失对靶器官的部分疗效。

未来药物研发可探索局部给药方式以提高药物的肺靶向性，降低全身药物暴露带来的不良反应。吸入给药是呼吸系统疾病的理想递送方式，CHF 6001 在慢性阻塞性肺疾病（COPD）和哮喘中已显示良好的抗炎效果与安全性，其 III 期临床试验正在开展[39]。然而，PDE4 抑制剂小分子化合物的亲脂共性导致肺部游离药物浓度低，影响疗效。未来可通过前药修饰或纳米载体增强肺部滞留，采用多孔微粒或生物粘附材料实现缓释等策略改善局部药效。

4　结论

PDE4 抑制剂在 IPF 中具有独特的抗炎、抗氧化与抗纤维化作用，可通过多靶点机制改善肺功能、减轻纤维化，已获动物实验和临床研究证实。以 BI 1015550 为代表的 PDE4B 选择性抑制剂，其 III 期临床试验证实了与现有标准治疗的协同效应，为 IPF 联合用药策略提供了重要依据。然而，中枢及胃肠道不良反应仍限制其临床应用，未来研究可聚焦优化给药途径和亚型选择性设计等策略，进一步提升疗效与安全性，丰富 IPF 治疗选择。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Hilberg O, Hoffmann-Vold A M, Smith V, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(1): 00597-02021.

[2] Meyer K C. Pulmonary fibrosis, part I: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(5): 343-359.

[3] Moss B J, Ryter S W, Rosas I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 515-546.

[4] Takehara K, Koga Y, Hachisu Y, et al. Differential discontinuation profiles between pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Cells, 2022, 11(1): 143.

[5] Yang X D, Xu Z H, Hu S H, et al. Perspectives of PDE inhibitor on treating idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1111393.

[6] Maurice D H, Ke H M, Ahmad F, et al. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(4): 290-314.

[7] Barber R, Baillie G S, Bergmann R, et al. Differential expression of PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms in inflammatory cells of smokers with COPD, smokers without COPD, and nonsmokers[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(2): L332-L343.

[8] Richter W, Jin S L, Conti M. Splice variants of the cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE4D are differentially expressed and regulated in rat tissue[J]. Biochem J, 2005, 388(Pt 3): 803-811.

[9] Li H, Zuo J P, Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1048.

[10] Herrmann F E, Hesslinger C, Wollin L, et al. BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 838449.
[11] Jaffar J, Glaspole I, Symons K, et al. Inhibition of NF-κB by ACT001 reduces fibroblast activity in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 138: 111471.
[12] Sieber P, Schäfer A, Lieberherr R, et al. NF-κB drives epithelial-mesenchymal mechanisms of lung fibrosis in a translational lung cell model[J]. JCI Insight, 2023, 8(3): e154719.
[13] Hervé R, Schmitz T, Evain-Brion D, et al. The PDE4 inhibitor rolipram prevents NF-kappaB binding activity and proinflammatory cytokine release in human chorionic cells[J]. J Immunol, 2008, 181(3): 2196-2202.
[14] Gerlo S, Kooijman R, Beck I M, et al. Cyclic AMP: A selective modulator of NF-κB action[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(23): 3823-3841.
[15] Yu T, Gan S C, Zhu Q C, et al. Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4353.
[16] Lu Q K, Fan C, Xiang C G, et al. Inhibition of PDE4 by apremilast attenuates skin fibrosis through directly suppressing activation of M1 and T cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(2): 376-386.
[17] Mansilla-Polo M, Gimeno E, Morgado-Carrasco D. [Translated aticle] topical and oral roflumilast in dermatology: A narrative review[J]. Actas Dermosifiliogr, 2024, 115(3): T265-T279.
[18] Poole R M, Ballantyne A D. Apremilast: First global approval[J]. Drugs, 2014, 74(7): 825-837.
[19] Eichenfield L F, Gower R G, Xu J H, et al. Once-daily crisaborole ointment, 2%, as a long-term maintenance treatment in patients aged ⩾ 3 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: A 52-week clinical study[J]. Am J Clin Dermatol, 2023, 24(4): 623-635.
[20] Matsuhira T, Nishiyama O, Tabata Y, et al. A novel phosphodiesterase 4 inhibitor, AA6216, reduces macrophage activity and fibrosis in the lung[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 885: 173508.
[21] Wang Q, Liu X Y, Yuan H, et al. Inhalable carbonyl sulfide donor-Hybridized selective phosphodiesterase 10A inhibitor for treating idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting tumor growth Factor-β signaling and activating the cAMP/Protein kinase A/cAMP response element-binding protein (creb)/p53 axis[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2025, 8(1): 256-269.
[22] Corboz M R, Zhang J M, La Sala D, et al. Therapeutic administration of inhaled INS1009, a treprostinil prodrug formulation, inhibits bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2018, 49: 95-103.
[23] Moshkovitz N, Epstein Shochet G, Shitrit D. Prostaglandin E2 (PGE2) and roflumilast involvement in IPF progression[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12393.
[24] Kohyama T, Liu X D, Wen F Q, et al. PDE4 inhibitors attenuate fibroblast chemotaxis and contraction of native collagen gels[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 26(6): 694-701.
[25] Martin-Chouly C A, Astier A, Jacob C, et al. Modulation of matrix metalloproteinase production from human lung fibroblasts by type 4 phosphodiesterase inhibitors[J]. Life Sci, 2004, 75(7): 823-840.
[26] Milara J, Morcillo E, Monleon D, et al. Roflumilast prevents the metabolic effects of bleomycin-induced fibrosis in a murine model[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133453.
[27] Maier C, Ramming A, Bergmann C, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4) reduces dermal fibrosis by interfering with the release of interleukin-6 from M2 macrophages[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 1133-1141.
[28] Ding H, Bai F, Cao H D, et al. PDE/cAMP/epac/C/EBP-β signaling cascade regulates mitochondria biogenesis of tubular epithelial cells in renal fibrosis[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(7): 637-652.
[29] Li H, Fan C, Feng C L, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4 attenuates murine ulcerative colitis through interference with mucosal immunity[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(13): 2209-2226.
[30] Hosseinzadeh A, Javad-Moosavi S A, Reiter R J, et al. Oxidative/nitrosative stress, autophagy and apoptosis as therapeutic targets of melatonin in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(12): 1049-1061.
[31] Kolosionek E, Savai R, Ghofrani H A, et al. Expression and activity of phosphodiesterase isoforms during epithelial mesenchymal transition: The role of phosphodiesterase 4[J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(22): 4751-4765.
[32] Schmid A, Baumlin N, Ivonnet P, et al. Roflumilast partially reverses smoke-induced mucociliary dysfunction[J]. Respir Res, 2015, 16: 135.
[33] Maher T M, Ford P, Brown K K, et al. Ziritaxestat, a novel autotaxin inhibitor, and lung function in idiopathic pulmonary fibrosis: The ISABELA 1 and 2 randomized clinical trials[J]. JAMA, 2023, 329(18): 1567-1578.
[34] Raghu G, Richeldi L, Fernández Pérez E R, et al. Pamrevlumab for idiopathic pulmonary fibrosis: The ZEPHYRUS-1 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2024, 332(5): 380-389.
[35] Richeldi L, Schiffman C, Behr J, et al. Zinpentraxin Alfa for idiopathic pulmonary fibrosis: The randomized phase III STARSCAPE trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(9): 1132-1140.
[36] Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2025, 392(22): 2193-2202.
[37] Schepers M, Paes D, Tiane A, et al. Selective PDE4 subtype inhibition provides new opportunities to intervene in neuroinflammatory versus myelin damaging hallmarks of multiple sclerosis[J]. Brain Behav Immun, 2023, 109: 1-22.
[38] Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. Ensifentrine (RPL554): An investigational PDE3/4 inhibitor for the treatment of COPD[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(10): 827-833.
[39] Singh D, Beeh K M, Colgan B, et al. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 180.

收稿日期：2025-07-21
（本文编辑：方能）