

二氢吡啶类钙通道阻滞药的研究进展

李 强*,李明春#(解放军第401医院,山东 青岛 266071)

中图分类号 R972^{+.4} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)33-3158-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.33.28

摘要 目的:为二氢吡啶类钙通道阻滞药(DHP-CCBs)的研究提供参考。方法:以“Dihydropyridines”“Calcium channel blockers”“Calcium antagonists”“二氢吡啶”“钙通道阻滞药”等组合作为关键词,查阅2004—2013年PubMed、ScienceDirect、中国知网全文数据库等中关于DHP-CCBs的文献,就DHP-CCBs的分子机制、各种新型制剂及新的药理作用等进行汇总分析。结果:新型DHP-CCBs不断涌现并各具特点:L/N型DHP-CCBs除具有抗高血压作用之外,还可减少患者“白大衣”效应、蛋白尿等现象的发生;N型DHP-CCBs还可用于镇痛,且无阿片类药的不良反应;L/T型DHP-CCBs在降压的同时,还具有肾脏保护作用;具有超短效特点的氯维地平可用于高血压急症的治疗。此外,DHP-CCBs在抗动脉粥样硬化作用以及对纤溶活性、交感活性和CYP3A4酶活性的影响等方面的研究也取得了一定进展。结论:DHP-CCBs在抗高血压方面的优势正日益突出,其应用前景将更加广阔。

关键词 二氢吡啶;钙通道阻滞药;N型钙通道;T型钙通道;抗动脉硬化作用;纤溶活性

钙通道是由 $\alpha 1$ 亚单位和几个辅助亚单位构成的复合体,由多基因编码。不同类型的钙通道其 $\alpha 1$ 亚单位的编码基因有所不同,因而其结构也不相同。 $\alpha 1$ 亚单位在细胞膜上形成4个跨膜区域(序列I、II、III、IV),每个跨膜区域由6个 α 螺旋肽段(S1~D6)及其间的连接肽链组成^[1]。钙通道以电压门控钙通道和受体调控性钙通道较为常见,其中电压门控钙通道又分为高电压激活钙通道(L型,Cav1.1~1.4、 $\alpha 1C$ 、 $\alpha 1D$ 、 $\alpha 1F$ 和 $\alpha 1S$;P/Q型,Cav2.1、 $\alpha 1A$;N型,Cav2.2、 $\alpha 1B$;R型,Cav2.3、 $\alpha 1E$)和低电压激活钙通道(T型,Cav3.1~3.3、 $\alpha 1G$ 、 $\alpha 1H$ 和 $\alpha 1I$)两类^[2]。近年来,关于二氢吡啶类钙通道阻滞药(DHP-CCBs)的报道较多,其主要作用于L型钙通道,对N型或T型钙通道也有一定的阻滞作用,而关于P/Q型和R型DHP-CCBs的文章较少,故本文主要涉及L、N及T型钙通道。不同类型的钙通道其分布也不同,L型钙通道主要分布于心肌、骨骼肌、平滑肌、内分泌及神经细胞,N型钙通道主要分布于神经细胞,T型钙通道主要分布于神经、心肌和平滑肌细胞^[2]。

CCBs是一类选择性阻滞钙通道、抑制细胞外钙离子内流、降低细胞内钙离子浓度的药物,包括DHP-CCBs和非DHP-CCBs两大类,其中DHP-CCBs是CCBs的主要组成部分。相对于非DHP-CCBs来说,DHP-CCBs对血管的选择性更高,能扩张外周血管引起的血压降低^[3],还能扩张冠状动脉血管增加心肌供血,临床上一般用于抗高血压及抗心绞痛。本文拟以“Dihydropyridines”“Calcium channel blockers”“Calcium antagonists”“二氢吡啶”“钙通道阻滞药”等组合作为关键词,查阅2004—2013年PubMed和ScienceDirect、中国知网等数据库中关于DHP-CCBs的文献,结果共查询到70条文献,

其中有效文献30条。现主要就新型DHP-CCBs制剂及其在药理学方面取得的进展进行综述。

1 DHP-CCBs发挥作用的分子机制

传统的DHP-CCBs一般仅作用于L型钙通道,如硝苯地平通过与L型钙通道 $\alpha 1$ 亚基的第三、IV跨膜区的S6细胞膜外侧端与P区相连处相结合,从细胞膜外侧阻滞钙通道^[4]。目前,DHP-CCBs与L型钙通道结合位点的研究已较深入,已有文献给出了二者结合的结构模型图^[5]。

DHP-CCBs对N型及T型钙通道也有一定的阻滞作用,会产生一些新的药理活性。如临床上常用的L/N型DHP-CCBs氨氯地平除主要阻滞L型钙通道之外,对N型钙通道 $\alpha 1B$ 亚单位第三跨膜区S6跨膜片段的Met1295区域也有一定的阻滞活性^[6-7]。由于搜索条件有限,关于DHP-CCBs阻滞T型钙通道分子机制的报道较少,本文不予阐述。常见DHP-CCBs见表1(注:氨氯地平是否阻滞N型钙通道尚不明确,如文献^[7-8]与文献^[27]说法不同)。

表1 常见DHP-CCBs的药理作用特点

药品名称	钙通道类型		
	L型	T型	N型
硝苯地平	+	-	-
氨氯地平	+	-	?
依福地平	+	+	-
阿折地平	+	+	-
贝尼地平	+	+	+
西尼地平	+	-	+

注: +表示阻滞; -表示不阻滞; ?表示不确定

mechanism involving the mitochondrial pathway in NIH3T3 cells[J]. *Toxicol Lett*, 2008, 179(3):130.

[17] Kulthong K, Srisung S, Boonpavanitchakul K, et al. Determination of silver nanoparticle release from antibacterial fabrics into artificial sweat[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2010, 7(4):8.

[18] 丁玲,刘鹏,李世迁. 纳米材料毒性和安全性研究进展[J].

* 硕士研究生。研究方向:药理学。电话:0532-51870440

通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:药理学。电话:0532-51870086

材料导报,2010,24(3):29.

[19] 百度文库. 氧化锌的毒性[EB/OL]. (2013-01-19)[2013-09-24]. <http://wenku.baidu.com/view/4dae1847be1e650e52ea99b6.html>.

[20] 李铁龙,王学,金朝辉. 不同状态下纳米铁对细胞毒性机制研究[C]//第六届全国环境化学大会论文集,2011:924.

[21] 陈海群,汪冰,王凯全. 纳米材料对生物体的毒性研究[J]. *中国安全科学学报*, 2010, 20(1):106.

(收稿日期:2013-10-25 修回日期:2014-01-07)

2 新型DHP-CCBs及其制剂

2.1 L/N型DHP-CCBs

近年来,各种L/N型DHP-CCBs被陆续合成出来,这些药物对L型钙通道的阻滞活性均较强,对N型钙通道也有一定的阻滞作用,但作用强度各不相同。如Ogihara T等^[6]研究发现,对N型钙通道的阻滞作用较强的有西尼地平、贝尼地平;中等的有阿折地平、依福地平;较弱的有氨氯地平。这些L/N型DHP-CCBs除具有抗高血压作用之外,还可减少高血压患者的“白大衣”效应(指患者在诊室内血压暂时性升高的现象)、蛋白尿等现象的发生^[9],还有文献报道其具有逆转心肌肥厚的作用^[10]。

2.2 N型DHP-CCBs

N型DHP-CCBs可用于慢性疼痛的治疗^[11]。与L/N型DHP-CCBs不同的是,这类药对N型钙通道的选择性较高。如Yamamoto T等^[12-15]在L/N型DHP-CCBs西尼地平的基础上发现了其羧酸产物APJ2708,对N型钙通道的阻滞作用为西尼地平的1/2,对L型钙通道的阻滞作用仅为西尼地平的1/40。可见,APJ2708对N型钙通道的选择性更高。以APJ2708为基础,对APJ2708的基团进行构效关系研究并对结构予以修饰,最后得到了化合物(+)-3f,该化合物对N型钙通道的半数抑制浓度(IC₅₀)为0.72 nmol/L,对L型钙通道的IC₅₀为44 nmol/L,后者是前者的61.11倍^[12-15]。

2.3 L/T型DHP-CCBs

近年来,依福地平、阿折地平及贝尼地平等相继被合成出来,这些L/T型DHP-CCBs相对于单纯L型DHP-CCBs,除了具有良好的降压效果外,还具有肾脏保护作用,主要是因为这些药物在扩张入球小动脉的同时也扩张出球小动脉^[16]。相对于单纯L型DHP-CCBs来说,它们更适用于合并慢性肾脏疾病的高血压患者。除血液动力学机制之外,T型DHP-CCBs对肾脏的保护作用尚存在其他机制。Hayashi K等^[6]指出,L/T型DHP-CCBs可通过其抗炎、抑制醛固酮的分泌等作用对肾脏产生一定的保护作用;此外,还认为L/N型DHP-CCBs也具有相似的肾脏保护作用。

2.4 抗高血压急症的DHP-CCBs

高血压急症是指原发性或继发性高血压患者,在某些诱因作用下血压突然显著升高的现象[一般超过180/100 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)],同时伴有进行性心、脑、肾等重要靶器官功能不全的表现。为阻止血压太高对靶器官造成进一步损害,临床上常用硝普钠、硝酸甘油和肼屈嗪及疗效较好、不良反应较少的药物如艾司洛尔、拉贝洛尔和尼卡地平等^[17],以将患者的血压降至较为安全的水平。DHP-CCBs中,只有尼卡地平能用于高血压急症的治疗。2008年8月,一种超短效DHP-CCBs氯维地平被批准上市,经I、II、III期临床研究表明,其能安全、快速地将患者的血压降至较为安全的水平^[18]。该药在体内的分布和代谢非常迅速,半衰期只有1 min,进入体内后主要通过血液和血管外组织的酯酶对其酯键进行水解,所以代谢不受肝肾功能不全的影响^[18]。

3 DHP-CCBs新的药理作用

3.1 抗动脉粥样硬化作用

DHP-CCBs同β受体阻滞药一样具有抗动脉粥样硬化作用^[19],表现为降低心血管事件发生率。Bangalore S等^[20]发现,长效DHP-CCBs能降低冠心病患者心肌梗死、心绞痛或心力衰竭的发生率。Takayama M等^[21]发现,盐酸贝尼地平 and 普伐他汀能阻止动脉粥样硬化的发展。但与普伐他汀不同,盐酸

贝尼地平在阻止动脉粥样硬化发展的过程中并不降低血脂水平。Ishii N等^[22]认为DHP-CCBs的抗动脉粥样硬化作用不依赖其抗高血压作用,可能是通过其抗氧化、抗炎以及防止血管内皮细胞的迁移和增生等作用来实现的。此外,硝苯地平还可通过激活过氧化酶体增殖物激活受体γ(PPAR-γ)起到抗动脉粥样硬化的作用。

3.2 对纤溶活性的影响

纤维蛋白溶酶(纤溶酶)可溶解已形成的血凝块,产生纤维蛋白(原)的降解产物,从而发挥纤溶活性。高血压患者的纤溶功能可能受损,具体表现为纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)水平、组织纤溶酶原激活剂(t-PA)活性以及凝块溶解时间(ECLT)中的某些指标异常。抗高血压药可能会对高血压患者的纤溶功能产生一定影响,如血管转换酶抑制剂(ACEI)和CCBs联用时,PAI-1水平的降低可能是由ACEI造成的,而t-PA活性的增加可能是由CCBs造成的^[23]。Vergouwen MD等^[24]指出,DHP-CCBs具有增强高血压患者纤溶活性的作用,这类药比其他抗高血压药能更好地预防梗死性事件的发生。

3.3 对交感活性的影响

众所周知,短效DHP-CCBs(如硝苯地平普通片)可快速扩张血管,导致血压迅速降低引起交感神经活性增加;长效DHP-CCBs(如氨氯地平)具有独特的药理学特点,对交感神经活性影响大大降低。但不同的长效DHP-CCBs对交感神经活性的影响可能不同。Toal CB等^[25]发现,氨氯地平和硝苯地平控释剂均可引起血浆去甲肾上腺素浓度的升高,提示二者在降低血压的同时均可引起交感神经活性增加。而Konno S等^[26]发现,长效DHP-CCBs阿折地平能降低交感神经的活性。此外,作用于不同离子通道的DHP-CCBs对交感神经活性的影响可能不同。Ogura C等^[27]发现,氨氯地平(L型)可增强交感神经的活性,而依福地平(L/T型)和西尼地平(L/N型)可抑制交感神经的活性。

3.4 对细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4酶的影响

研究表明,DHP-CCBs的1,4-二氢吡啶结构在CYP3A4同工酶的作用下氧化为吡啶^[28],当DHP-CCBs与经CYP3A4酶代谢的其他药物联用时,存在竞争性代谢抑制。如氯吡格雷是一种前体药物,在人体内的活化一定程度上依赖于CYP3A4酶,当该药与DHP-CCBs联用时,后者抑制氯吡格雷的活化,从而降低前者的抗血小板作用^[29]。Xia Z等^[30]发现,DHP-CCBs油水分配系数的对数值与其抑制CYP3A4酶活性的能力呈正相关,而DHP-CCBs的分子质量、分子容积与其抑制CYP3A4酶活性的能力呈负相关。

4 结语

自1975年第一个DHP-CCBs硝苯地平上市以来,越来越多的新型DHP-CCBs问世,这些作用机制相同的药物以其确切的疗效得到了广大患者的肯定。然而,DHP-CCBs的发展并没有停止,在过去十余年,研究人员不断推陈出新,使得DHP-CCBs在抗高血压方面的优势以及其应用范围都在不断扩大。其优势主要体现在以下两个方面:新型L/N型、L/T型DHP-CCBs不断涌现,它们以单纯L型DHP-CCBs无法比拟的优势越来越得到临床青睐;另一方面,DHP-CCBs除了具有良好的降压效果之外,其较好的抗动脉粥样硬化作用以及减少出血事件的发生等优势,使得DHP-CCBs成为5大类一线抗高血压药的佼佼者。应用范围方面,如选择性作用于N型钙通道的DHP-CCBs,这类药可为难以耐受阿片类药物不良反应的

患者提供较好的选择。

参考文献

- [1] 高菁华, 汤浩. 钙通道的分类和几种主要钙通道的功能[J]. 日本医学介绍, 2005, 26(5): 232.
- [2] Yamamoto T, Takahara A. Recent updates of N-type calcium channel blockers with therapeutic potential for neuropathic pain and stroke[J]. *Curr Top Med Chem*, 2009, 9(4): 377.
- [3] DeDea L. How do dihydropyridine and nondihydropyridine CCBs differ?[J]. *JAAPA*, 2012, 25(3): 15.
- [4] 杨宝峰, 苏定冯, 周宏灏. 药理学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 198-202.
- [5] Tikhonov DB, Zhorov BS. Structural model for dihydropyridine binding to L-type calcium channels[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(28): 19 006.
- [6] Hayashi K, Homma K, Wakino S. T-type Ca channel blockade as a determinant of kidney protection[J]. *Keio J Med*, 2010, 59(3): 84.
- [7] Miyashita Y, Furukawa T, Kamegaya E, et al. A region of N-type Ca^{2+} channel critical for blockade by the dihydropyridine amlodipine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 632(1/3): 14.
- [8] Oghihara T, Kano T, Kakinuma C. Evaluation of the inhibitory effect of dihydropyridines on N-type calcium channel by virtual three-dimensional pharmacophore modeling[J]. *Arzneimittel-Forschung*, 2009, 59(6): 283.
- [9] Tomiyama H, Kimura Y, Kuwabara Y, et al. Cilnidipine more highly attenuates cold pressor stress-induced platelet activation in hypertension than does amlodipine[J]. *Hypertens Res*, 2001, 24(6): 679.
- [10] 罗琼, 嫫婉玲, 席芳, 等. DHP-CCBs抗心肌肥厚作用依赖于其对N-型钙通道的阻断能力[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(4): 755.
- [11] Belardetti F. Evolving therapeutic indications for N-type calcium channel blockers: from chronic pain to alcohol abuse[J]. *Future Med Chem*, 2010, 2(5): 791.
- [12] Yamamoto T, Niwa S, Ohno S, et al. Structure-activity relationship study of 1, 4-dihydropyridine derivatives blocking N-type calcium channels[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(4): 798.
- [13] Yamamoto T, Niwa S, Ohno S, et al. The structure-activity relationship study on 2-, 5-, and 6-position of the water soluble 1, 4-dihydropyridine derivatives blocking N-type calcium channels[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(17): 4 813.
- [14] Yamamoto T, Ohno S, Niwa S, et al. Asymmetric synthesis and biological evaluations of (+)- and (-)-6-dimethoxymethyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid derivatives blocking N-type calcium channels[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(11): 3 317.
- [15] Yamamoto T, Niwa S, Tokumasu M, et al. Discovery and evaluation of selective N-type calcium channel blockers: 6-unsubstituted-1, 4-dihydropyridine-5-carboxylic acid derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(11): 3 639.
- [16] 薛全福, 王振纲. 钙通道不同分型与亚基和抗高血压药物的关系[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(5): 569.
- [17] Sarafidis PA, Georgianos PI, Malindretos P, et al. Pharmacological management of hypertensive emergencies and urgencies: focus on newer agents[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(8): 1 089.
- [18] Tulman DB, Stawicki SP, Papadimos TJ, et al. Advances in management of acute hypertension: a concise review[J]. *Discov Med*, 2012, 13(72): 375.
- [19] 范利. 钙离子拮抗药和 β 受体阻滞剂的抗动脉粥样硬化作用[J]. 中华老年医学杂志, 2007, 26(10): 741.
- [20] Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2009, 122(4): 356.
- [21] Takayama M, Matsubara M, Arakawa E, et al. Comparison of the antiatherosclerotic effects of dihydropyridine calcium channel blocker and HMG-CoA reductase inhibitor on hypercholesterolemic rabbits[J]. *Vascul Pharmacol*, 2007, 46(4): 302.
- [22] Ishii N, Matsumura T, Shimoda S, et al. Anti-atherosclerotic potential of dihydropyridine calcium channel blockers[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(8): 693.
- [23] Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(12): 1 293.
- [24] Vergouwen MD, Vermeulen M, de Haan RJ. Dihydropyridine calcium antagonists increase fibrinolytic activity: a systematic review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(7): 1 293.
- [25] Toal CB, Meredith PA, Elliott HL. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: a literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS[J]. *Blood Press*, 2012, 21(Suppl 1): 3.
- [26] Konno S, Hirooka Y, Araki S, et al. Azelnidipine decreases sympathetic nerve activity via antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(6): 555.
- [27] Ogura C, Ono K, Miyamoto S, et al. L/T-type and L/N-type calcium-channel blockers attenuate cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertension[J]. *Blood Press*, 2012, 21(6): 367.
- [28] Yoon YJ, Kim KB, Kim H, et al. Characterization of benidipine and its enantiomers' metabolism by human liver cytochrome P450 enzymes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(9): 1 518.
- [29] Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, et al. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1 557.
- [30] Xia Z, Wang M, Zou S, et al. Different effects of dihydropyridine calcium channel antagonists on CYP3A4 enzyme of human liver microsomes[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 2012, 37(3): 211.

(收稿日期: 2013-09-29 修回日期: 2013-12-17)