

• 综 述 •

T 型钙通道阻滞剂的临床应用进展

高 柳, 郭 颖, 贾友宏*, 李一石

中国医学科学院 北京协和医学院 阜外心血管病医院 卫生部心血管药物临床研究重点实验室, 北京 100037

摘 要: T 型钙通道是一种低电压钙通道, 在体内分布广泛, 参与多种生理过程。T 型钙通道阻滞剂是目前关注较多的一种新型钙通道阻滞剂, 除具备与传统钙通道阻滞剂相似的降压作用外, 还具有如降低心肌自律性、抗心肌重塑、保护肾功能、抗交感神经等药理作用。对 T 型钙通道阻滞剂的药理作用、药物相互作用与不良反应等研究进展进行综述, 从而了解 T 型钙通道阻滞剂在临床实践中的应用现状, 探索和开发其在临床实践中的新使用价值。

关键词: T 型钙通道阻滞剂; 临床应用; 不良反应

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)09-1068-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.026

Research progress on clinical application of T-type calcium channel blockers

GAO Liu, GUO Ying, JIA You-hong, LI Yi-shi

Key Laboratory of Clinical Trial Research in Cardiovascular Drugs Ministry of Health, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100037, China

Abstract: T-type calcium channel is a kind of low voltage calcium channel, widely distributed throughout the body and participates in many physiological activities. Now increasing attention has been focused on the blockers of the T-type calcium channel. It has not only the function of lowering blood pressure like traditional calcium channel blockers, but also some pharmacological activities such as inhibiting cardiac muscle autorhythmicity, anti-cardiovascular remodeling, renal protective action, and resistance to the sympathetic nervous. This paper summarizes the pharmacological activities, drug interaction, and side effects of T-type calcium channel blockers, which helps to understand the application status of the T type calcium channel blockers in clinical practice, and explore and develop new use value of T-type calcium channel blockers.

Key words: T-type calcium channel blockers; clinical application; side effects

钙通道阻滞剂 (CCBs) 是一类通过干扰细胞膜钙离子通道活性, 阻断或减少膜外钙离子内流, 降低胞浆钙离子水平而发挥其治疗作用的药物, 主要用于高血压等心血管疾病的治疗。在国内外的多个指南中, 钙通道阻滞剂在治疗高血压、心律失常等疾病时一线药物的地位均是明确和公认的, 在临床中的使用也比较普遍。根据其药理学与电生理学特点, 人体内的钙通道分为 6 种亚型, 分别为 L、N、P、Q、R、T 型钙通道^[1]。目前临床较常见的钙通道阻滞剂如硝苯地平、维拉帕米、地尔硫草等均主

要通过阻断 L 型钙通道发挥其药理作用, 而针对其他亚型钙通道阻滞剂的研究也在愈来愈多地引起重视。本文综述了近年来 T 型钙通道阻滞剂在临床应用中的一些进展, 以期对该类药物的临床使用和开发研究有所帮助。

1 降压作用

与 L 型钙通道相似, T 型钙通道主要分布在心肌和动脉血管平滑肌, 机体通过钙通道的开闭调整钙离子的流向和钙离子在细胞 (器) 内外的浓度, 从而激活心肌和血管平滑肌的兴奋-收缩偶联过程。这提示

收稿日期: 2014-06-04

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2012ZX09303-008-001); 2010 年国家临床重点专科建设项目

作者简介: 高 柳, 男, 内科学硕士, 从事心内科药物和临床研究。Tel: 18813019503 E-mail: fuwaigaol@163.com

*通信作者 贾友宏, 男, 主任医师, 主要从事心内科、药物临床评价研究。E-mail: yhjia2002@gmail.com

T 型钙通道阻滞剂可能具有与传统钙通道阻滞剂相似的降压效能。目前已上市的钙通道阻滞剂中,尚缺乏较成熟的特异性 T 型钙通道阻滞剂。但在一些早期关于特异性 T 型钙通道阻滞剂米贝拉地尔(mibefradil)降压作用的报道中,可以看出米贝拉地尔具有比较肯定的降压效果。Woittiez 等^[2]比较了米贝拉地尔和缓释硝苯地平的药物效果,入选对象为肾功能不全的轻、中度高血压患者 143 例,12 周后,米贝拉地尔组的坐位收缩压(DBP)的下降幅度和血压正常化实验均明显优于硝苯地平组。Chung 等^[3]比较了米贝拉地尔与氯沙坦的降压效果和安全性。324 名年龄在(57±9.2)岁的门诊轻中度高血压患者入选了此次试验,并接受了 50~100 mg/d 氯沙坦或米贝拉地尔的治疗,疗程为 12 周。结果表明,氯沙坦(50 mg)和米贝拉地尔(50 mg)降压效果相当,米贝拉地尔(100 mg)比氯沙坦(100 mg)更有潜力。但米贝拉地尔因上市一年后被曝出严重的药物相互作用及合用产生的致死性不良反应而被迫撤市。

目前也有一些 L/T 双重钙通道阻滞剂和 L/T/N 三重钙通道阻滞剂应用于临床,虽然针对研究新型钙通道阻滞剂的降压效果而设的大规模临床试验尚比较少见,但已有一些临床试验数据表明,与单纯 L 型钙通道阻滞剂相比,双重或多重钙通道阻滞剂的降压效果并不逊色。2005 年,在 JATOS 研究中,4 508 名高龄(65~85 岁)高血压患者接受了 L/T 双重钙通道阻滞剂依福地平(efonidipine)20~40 mg/d 的治疗,并根据需要增加到 60 mg/d,疗程为 1 个月,结果显示患者的收缩压和舒张压均明显降低,表明依福地平有着优于传统钙通道阻滞剂的降压效果^[4]。上述试验结果提示 T 型钙通道阻滞剂或兼具 T 型钙通道阻滞作用的新型钙通道阻滞剂可能具备与传统钙通道阻滞剂相当甚至更强的降压效能。

2 对心脏的多重药理活性

T 型钙通道是一种低电压钙通道,广泛分布在窦房结、房室结及浦肯野纤维网,在心房和心室的密度很小,当窦房结细胞低度去极化时,T 型钙通道即被激活,产生的内向钙电流构成了细胞去极化后期的重要组成部分,在心脏的起搏活动中发挥重要作用^[5]。T 型钙通道阻滞剂通过部分或完全地阻断心脏 T 型钙通道,可以降低窦房结和心肌自律性,延长心肌 QT 间期,对部分心律失常的发生也可能有预防作用。

刘元生等^[6]将 T 型钙通道阻滞剂米贝拉地尔用于右心房被植入起搏器进行快速起搏所建立的犬慢性房颤模型,与对照组和单纯房颤组相比,证明米贝拉地尔可以有效延长心房不应期,延迟心肌电重构。使用了米贝拉地尔的实验组犬,24 周后,其心肌细胞内钙浓度明显降低,心房有效不应期(ERP)明显延长,持续性房颤发生率(20%)相比对照组(75%)明显降低($P<0.05$)。这可能与米贝拉地尔延长心房不应期,抑制房颤时心房肌重塑有关。这项结果表明 T 型钙通道阻滞剂有望应用于某些快速心律失常如房颤等的治疗。此外,T 型钙通道阻滞剂还可以降低肺静脉的起搏与触发活性,起到药物性肺静脉隔离的作用,这可能有利于预防房颤的发生^[7]。

T 型钙通道阻滞剂可以延缓心肌重构,从而对心衰患者的治疗可能是有益的。Mulder 等^[8]报道了米贝拉地尔可以减少心室肥厚且增加了患慢性心力衰竭的小鼠生存率。T 型钙通道阻滞剂抗心衰的机制非常复杂,可能与其减少某些细胞因子和醛固酮分泌有关。有报道称米贝拉地尔可以减轻左心室肥厚。但在 MACH 研究中,米贝拉地尔增加了充血性心衰患者的死亡率^[9],可能与其和细胞色素 P450 酶系统的相互作用影响了其他药物代谢以及延长 QT 间期等传导系统的影响有关,详细机制还需要进一步探索。

3 对肾功能的保护作用

肾脏与心血管疾病之间的联系非常密切。实验表明,L 型钙通道只存在于肾入球小动脉,肾出球小动脉有 T 型钙通道而无 L 型钙通道,传统的 L 型钙通道阻滞剂能舒张肾入球小动脉而对出球小动脉无作用,使肾小球囊内压升高,故对肾功能保护方面无明显益处,甚至有害^[10]。

新一代钙通道阻滞剂如依福地平、贝尼地平(benidipine)等能同时作用于 L 及 T 型钙通道,可以使出入球小动脉同时舒张,降低肾小球囊内压,同时减少血浆醛固酮分泌,起到改善肾功能的作用^[11]。也有研究表明,T 型钙通道阻滞剂尚可以调节体内激活蛋白-1(AP-1)^[12]等体液因子、抑制豆蔻酰佛波醇乙酯(PMA)导致的 NF- κ B 活化^[13],从而抑制肾小球系膜细胞增生。T 通道阻滞剂对肾脏的影响机制比较复杂,尚需进一步研究。Ohishi 等^[14]对比了贝尼地平和氨氯地平在降压和减少尿蛋白方面的疗效,对象为 58 名经氨氯地平治疗效果不佳的高

血压门诊患者,结果表明,血压由 151/90 mmHg 降低到 140/81 mmHg (1 mmHg=133 Pa) ($P<0.0001$),同时尿蛋白/肌酐由 (0.35 ± 0.82) g/g 下降到 (0.22 ± 0.55) g/g ($P<0.05$)。这提示贝尼地平较氨氯地平有更优秀的降压和控制尿蛋白效果。Abe 等^[15]将 223 例已接受醛固酮受体拮抗剂奥美沙坦 40 mg/d 或替米沙坦 80 mg/d 治疗至少 8 周的高血压合并慢性肾脏病患者随机分为两组,分别给予 L/T/N 三重钙通道阻滞剂贝尼地平 2~8 mg/d 和 L 型钙通道阻滞剂西尼地平 5~20 mg/d,治疗时间为 12 个月。结果表明,在降压效果上二者无明显差异,在降尿蛋白效果上贝尼地平要明显强于西尼地平。

可见,依福地平等兼具 T 型钙通道阻断作用的新型钙通道阻滞剂除降压作用外,在肾脏保护方面尚具有自身独特的特点和优势^[14-20]。但目前的试验大多为局部、小规模临床试验,其疗效尚缺乏大规模、双盲、随机化的临床试验验证。吴禹蒙等^[21]对 T 型与 L 型钙通道阻滞剂治疗慢性肾病合并高血压的临床 4 项随机对照试验进行 Meta 分析,结果显示, T 型钙通道阻滞剂在收缩压控制方面不如 L 型钙通道阻滞剂,在舒张压控制方面二者相当,在肌酐清除率的提高方面, T 型钙通道阻滞剂显著优于 L 型钙通道阻滞剂。

4 抗交感神经活性

T 型钙通道在各种类型的神经元细胞中分布广泛,低电压 T 型钙电流被认为在神经元自发性放电和阈下电位的活动中起到重要作用。Harada 等^[22]使用心电图、心率/收缩期血压变异性等指标对盐酸依福地平对自主神经影响进行分析,受试者为单独口服盐酸依福地平的健康志愿者和原发性高血压未经治疗的患者,结果表明依福地平能明显地抑制心室率和降低交感神经活性、增强副交感神经活性。这项特点表明 T 型钙通道阻滞剂在患有基础心脏病如冠心病的患者降压治疗方面可能更有优势。

5 药物相互作用及不良反应

钙通道阻滞剂作为目前的一线降压药物,适用人群众多,许多患者往往合并其他疾病和高龄、肥胖等危险因素,并可能同时服用多种药物。因此药物本身及合并用药的安全性至关重要。已知可作用于 T 型钙通道的药物众多,大致分为如下几类:(1)二氢吡啶类药物,包括硝苯地平、非洛地平、氨氯地平、尼卡地平等,除主要阻断 L 型钙通道外,尚可部分阻断 T 型钙通道,但作用较小;(2)抗癫痫

药物,包括苯妥因、乙琥胺、巴比妥及苯二氮草类药物等;(3)部分麻醉剂如异氟烷等在治疗剂量下也可以阻断 T 型钙通道;(4)其他,现今已知的药物如米贝拉地尔、阿米洛利以及某些动物毒素等均可作用于 T 型钙通道^[23-24]。但上述药物多缺乏特异性且仅在实验中使用,目前尚没有一种完全选择性作用于 T 型钙通道的药物应用于临床。

1997 年,美国 FDA 批准盐酸米贝拉地尔上市。米贝拉地尔是第一个特异性 T 型钙通道阻滞剂,除良好的降压效果外,还具有不影响心衰患者预后、改善肾功能等优点, I~III 期临床实验结果均令人满意,因此一开始就备受瞩目。但仅仅 1 年后,该药物就曝出了严重的药物相互作用及合用产生的致死性不良反应,被迫自动提出撤市,导致了巨大损失,也引发了研究者和公众对新型药物上市后的安全性的强烈关注^[25]。

目前安全性相关研究集中在传统钙通道阻滞剂方面,对于新型钙通道阻滞剂的不良反应研究无论国内和国外都较少。Wang 等^[26]进行的研究中,180 名 60 岁以上的原发性高血压患者被给予兼具 T 通道阻断作用的多重钙通道阻滞剂贝尼地平 8 mg/d 的治疗,疗程为 12 周。164 名患者完成了试验疗程。结果表明,贝尼地平对收缩压和舒张压都有良好的降压效果,且 24 h 降压效果平稳,显著减少了清晨血压高峰现象,耐受性好,没有出现严重的不良反应。Qi 等^[27]进行了一项大型前瞻性、多中心、开放标签式临床试验以证明贝尼地平的降压作用 and 安全性,对象为 152 名年龄在 60~75 岁的患有轻中度原发性高血压的患者,所有患者均接受 2~4 mg/d 的贝尼地平起始量的治疗,最大增加到 8 mg/d 以达到目标血压,疗程为 52 周,部分患者合并了糖尿病或同时接受氢氯噻嗪片和酒石酸美托洛尔治疗。结果表明,贝尼地平可以显著降低血压 ($P<0.001$) 并显示了良好的耐受性。对于左室肥厚的患者,左室质量指数在 52 周内显著降低。临床不良反应率为 15.1%。

目前已发表的多数研究结果均倾向于认为 T 通道阻滞剂具有较好的安全性,但存在观察例数少、年龄范围窄、合用药物少、缺少对合并肝肾功能损害等特殊人群研究等局限性,使得目前对 T 通道阻滞剂安全性的评估尚不够充分。当年米贝拉地尔造成的惨痛教训仍历历在目,提示在新药的研发、上市和使用方面需要采取科学的方法和谨慎的态度。目前临床对 T 型

钙通道的分子机制尚没有达到完全了解的程度,缺少特异性的 T 通道阻滞剂,对双重/多重钙通道阻滞剂与其他药物的相互作用认识尚不清晰,需要更大规模、良好设计的临床试验来了解和证实。

6 结语

钙通道阻滞剂在高血压病等心血管疾病的治疗中占据重要地位。目前临床应用的主要为 L 型钙通道阻滞剂,作用较单一。对 T 型钙通道阻滞剂的研究进展提示, T 型钙通道阻滞剂或兼具 T 通道阻滞作用的多重钙通道阻滞剂除具有优于传统钙通道阻滞剂的降压作用外,尚具有其他多种药理作用,尤其以对心血管的药理作用和对肾的保护作用备受关注。这些药理作用表明 T 型钙通道阻滞剂作为一种备选的新型药物,可能有着比较广阔的前景,提示我们应进一步加强对其作用机制及安全性方面的深入研究,以推动 T 型钙通道阻滞剂的开发与应用。

参考文献

- [1] Miler R J. Rocking and rolling with Ca^{2+} channels [J]. *Trends Neurosci*, 2001, 24(8): 445-449.
- [2] Woittiez A J, Huysmans F T, Bailey R, *et al*. A comparison of the safety and efficacy of mibefradil and nifedipine SR in patients with renal disease and hypertension [J]. *Clin Nephrol*, 1998, 49(3): 160-166.
- [3] Chung O, Hinder M, Sharma A M, *et al*. Comparison of the efficacy and safety of losartan (50-100 mg) with the T-type calcium channel blocker mibefradil (50-100 mg) in mild to moderate hypertension [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2000, 14(1): 31-41.
- [4] JATOS Study Group. The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS): protocol, patient characteristics, and blood pressure during the first 12 months [J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(6): 513-520.
- [5] 李沪生, 刘远谋. 心脏中的 T 型钙通道 [J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(2): 188-190.
- [6] 刘元生, 郭继鸿, 张海澄, 等. 犬心房颤动时 T 型钙通道在心房电重塑中的作用及机制探讨 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(12): 929-931.
- [7] Ohashi N, Mitamura H, Ogawa S. Development of newer calcium channel antagonists: therapeutic potential of efonidipine in preventing electrical remodelling during atrial fibrillation [J]. *Drugs*, 2009, 69(1): 21-30.
- [8] Mulder P, Richard V, Compagnon P, *et al*. Increased survival after long-term treatment with mibefradil, a selective T-channel calcium antagonist, in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29(2): 416-421.
- [9] Levine T B, Bernink P J, Caspi A, *et al*. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial [J]. *Circulation*, 2000, 101(7): 758-764.
- [10] Dworkin L D, Tolbert E, Recht P A, *et al*. Effects of amlodipine on glomerular filtration, growth, and injury in experimental hypertension [J]. *Hypertension*, 1996, 27(2): 245-250.
- [11] 刘国树. 钙离子通道阻滞剂治疗高血压病新进展 [J]. 中国药物应用与监测, 2006(4): 1-4.
- [12] Sugiura T, Imai E, Moriyama T, *et al*. Calcium channel blockers inhibit proliferation and matrix production in rat mesangial cells: possible mechanism of suppression of AP-1 and CREB activities [J]. *Nephron*, 2000, 85(1): 71-80.
- [13] Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y, *et al*. The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangial cells [J]. *Hypertens Res*, 2000, 23(5): 521-525.
- [14] Ohishi M, Takagi T, Ito N, *et al*. Renal-protective effect of T-and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients: an Amlodipine-to-Benidipine Changeover (ABC) study [J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(9): 797-806.
- [15] Abe M, Okada K, Maruyama N, *et al*. Comparison between the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and cilnidipine in combination with angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with chronic kidney disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(9): 1027-1037.
- [16] Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, *et al*. Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis [J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(7): 621-626.
- [17] Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, *et al*. Comparative effects of benidipine and amlodipine on proteinuria, urinary 8-OHdG, urinary L-FABP, and inflammatory and atherosclerosis markers in early-stage chronic kidney disease [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(2): 157-163.
- [18] Seino H, Miyaguchi S, Yamazaki T, *et al*. Effect of benidipine hydrochloride, a long-acting T-type calcium channel blocker, on blood pressure and renal function in hypertensive patients with diabetes mellitus. Analysis after switching from cilnidipine to benidipine [J]. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57(8): 526-531.
- [19] Sasaki H, Saiki A, Endo K, *et al*. Protective effects of

- efonidipine, a T- and L-type calcium channel blocker, on renal function and arterial stiffness in type 2 diabetic patients with hypertension and nephropathy [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(5): 568-575.
- [20] Ohta M, Sugawara S, Sato N, *et al*. Effects of benidipine, a long-acting T-type calcium channel blocker, on home blood pressure and renal function in patients with essential hypertension: a retrospective, 'real-world' comparison with amlodipine [J]. *Clin Drug Investig*, 2009, 29(11): 739-746.
- [21] 吴禹蒙, 李 岩, 吴玉波. T 型钙离子通道阻滞药治疗慢性肾病合并高血压的系统评价 [J]. 中国药房, 2012, 23(40): 3816-3818.
- [22] Harada K, Nomura M, Nishikado A, *et al*. Clinical efficacy of efonidipine hydrochloride, a T-type calcium channel inhibitor, on sympathetic activities [J]. *Circ J*, 2003, 67(2): 139-145.
- [23] Yunker A M. Modulation and pharmacology of low voltage-activated ("T-Type") calcium channels [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2003, 35(6): 577-598.
- [24] 张志国, 张庆柱. T 型钙通道及其作用药物研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(2): 143-147.
- [25] 贾友宏, 李一石. 致命性药物相互作用导致米贝拉地尔撤市的简介与启示 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 597-601.
- [26] Wang H Y, Wang C F, Pan Z H. Efficacy and safety of benidipine therapy of essential hypertension in elderly Chinese patients [J]. *Arzneimittelforschung*, 2008, 58(10): 505-509.
- [27] Qi W, Fan W, RAPID SH Study investigators, *et al*. Antihypertensive efficacy and safety of benidipine and its effects on cardiac structure and function in elderly Chinese patients with mild to moderate hypertension: a open-label, long term study [J]. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61(3): 160-166.