

电压门控钙离子通道药物研究进展

马卓伊, 戚微岩, 高新梅, 徐寒梅, 胡加亮*

(中国药科大学 江苏省合成多肽药物发现与评价中心, 江苏 南京 211198)

[摘要] 电压门控钙离子通道家族 (VGCC) 是细胞表面一类重要的信号转换器, 它能够将膜电势转变成局部胞内钙离子瞬时变化, 从而启动许多重要的生理活动, 例如肌肉收缩、激素分泌、神经传递和基因表达。VGCC 表达和功能的异常与高血压、心绞痛、心律失常、疼痛、癫痫和帕金森病等疾病的发生有很大关系。近年来, 以 VGCC 为靶点的药物在临床上表现出良好的治疗效果和较小的不良反应, 具有较好的应用前景。综述 VGCC 的结构、功能以及相关药物研究进展, 以期与 VGCC 相关的药物开发提供参考。

[关键词] 电压门控钙离子通道; 钙离子; 离子通道药物

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 02-0137-08

Research Progress of Voltage Gated Calcium Ion Channel Drugs

MA Zhuoyi, QI Weiyang, GAO Xinmei, XU Hanmei, HU Jialiang

(Engineering Research Center of Synthetic Polypeptide Drug Discovery and Evaluation of Jiangsu Province, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Voltage-gated calcium channels (VGCC) are an important type of signal transducer on the cell membrane. It can transform membrane potential into local intracellular calcium ion instantaneous changes, thereby initiating many important physiological activities such as muscle contraction, hormone secretion, nerve transmission and gene expression. Abnormal expression and dysfunction of VGCC are associated with the occurrence of diseases like hypertension, angina pectoris, arrhythmia, pain, epilepsy and Parkinson's disease. In recent years, drugs targeting VGCC have shown good therapeutic effects and minor adverse reactions, with good application prospects. The structure and function of VGCC and the research progress of related drugs are reviewed in order to provide reference for the development of drugs related to VGCC.

[Key words] voltage-gated calcium channel; Ca^{2+} ; ion channel drug

电压门控离子通道是一类重要的膜蛋白家族, 其功能构象对细胞膜电位的变化很敏感, 通过允许阳离子通过它们的成孔亚基, 再沿电化学梯度向下流动而参与细胞信号传递^[1]。电压门控钙离子通道 (voltage-gated calcium channels, VGCC) 具有共同的架构和 3 种与电压相关的不同功能状态: 封闭或静息通道、激活或开放通道、失活通道。在去极化时, 这些通道以毫秒级的速度由静息状态变为激活状态, 然后快速失活, 在复极化时返回静息状态^[2]。与其他电压门控离子通道不同的是, VGCC 与许多细胞反应有关, 包括神经递质释放、肌肉收缩和基因表达。因此, VGCC 能将细胞膜上的电信号转化为细胞内

具有重要生理意义的钙离子瞬态^[1,3]。

VGCC 是由 4~5 个亚基组成的复合蛋白, 这些亚基由多个基因编码, 在控制钙离子进出的过程中发挥着不同的作用, 根据 $\alpha 1$ 亚基的差异分为 10 个亚型。各种亚型 VGCC 在细胞信号传导中发挥着不同的作用: $Ca_v 1$ 亚家族启动神经元的收缩、分泌、调控基因表达和突触的转运和整合; $Ca_v 2$ 亚家族主要负责在快突触中启动突触传递; $Ca_v 3$ 亚家族对于节律放电细胞 (如心肌细胞和丘脑神经元) 的动作电位的重复放电非常重要^[4]。各种亚型 VGCC 的功能障碍可能导致从心血管疾病到神经和精神状况的病理、生理学改变, 如癫痫、疼痛和自闭症等。

在神经系统中, 钙离子通道阻滞剂已被成功用于治疗失神性癫痫, 并正在成为疼痛、帕金森病、成瘾和焦虑等疾病的潜在治疗药物。此外, 人类钙离子通道基因的突变还与癫痫、偏头痛和共济失调等疾病有关^[5]。然而, 目前对钙离子通道的认识并不完善, 近

接受日期: 2020-07-10

项目资助: 江苏省自然科学基金青年基金项目 (No. BK20180569)

*** 通讯作者:** 胡加亮, 教授;

研究方向: 微生物与生化药学;

Tel: 025-83271007; **E-mail:** jialiang_hu@cpu.edu.cn

年来虽然有一些钙离子通道阻滞剂进入临床研究, 如 CNV-2197944、Z160 等, 但进展缓慢, 且开发收效甚微^[6]。为改善钙离子通道类药物的研发现状, 需要对钙离子通道及其作用机制更深入研究, 以便开发出更高效、更安全的钙离子通道阻滞剂, 更好地造福人类。

1 电压门控钙离子通道

1.1 电压门控钙离子通道亚基的结构和功能

VGCC 中的 10 种 $\alpha 1$ 亚基的 4 个主要跨膜区具有相同的跨膜结构, 每个跨膜结构有 6 个跨膜螺旋 (S1、S2、S3、S4、S5 和 S6), S1、S2、S3 和 S4 部分形成了电压敏感域 (VSD), 带正电荷的 S4 部分控制电压依赖的激活, S5 和 S6 之间有一个 P-loop 形成可透过的通路, 含有高度保守的带负电荷的氨基酸残基 (高压激活型钙离子通道中为谷氨酸) 协同形成孔道, 对钙、钡、锶等阳离子具有很高的选择性, 并且能与非透过的二价阳离子 (如镉离子) 相互作用。每个跨膜结构包含一个电压传感器基序, 在膜去极化时响应使通道打开^[7-8]。氨基末端、羧基末端以及 4 个跨膜结构之间的链接物面向细胞质,

是第二信使调控通道功能的重要靶点^[9]。高压激活型钙离子通道的 $\alpha 1$ 亚基与辅助亚基共同装配后, 获得完整的通道功能^[4]。

$Cav\beta$ 亚基有 4 个已知编码基因 ($Cav\beta 1$ 、 $Cav\beta 2$ 、 $Cav\beta 3$ 、 $Cav\beta 4$), 同时有多个选择性剪接转录本。 $Cav\beta$ 是胞质蛋白, 与 $Cav\alpha 1$ 亚基的 I-II linker 结构域连接。 $Cav\beta$ 亚基能够改变 $Cav\alpha 1$ 的门控特性, 对增加细胞表面运输可能起重要作用^[10]。 $Cav\alpha 2\delta$ 亚基有 4 种不同的类型 ($Cav\alpha 2\delta 1$ 、 $Cav\alpha 2\delta 2$ 、 $Cav\alpha 2\delta 3$ 、 $Cav\alpha 2\delta 4$), 作为单独的蛋白转录和翻译, 然后裂解成 $Cav\alpha 2$ 和 $Cav\delta$, 再通过二硫键重新连接^[11]。 $Cav\alpha 2$ 完全暴露在细胞外环境中, $Cav\delta$ 的作用相当于一个膜锚, 通过一个磷脂酰肌醇锚定在质膜外, $Cav\alpha 2\delta$ 的共表达能够控制 $\alpha 1$ 亚基的运输、定位和生物物理特性, 并且能够促进加巴喷丁类药物 (普瑞巴林和加巴喷丁) 的结合, 抑制神经病理性疼痛^[12]。骨骼肌特异型 L-型通道有辅助亚基 $Cav\gamma$, 它有 4 个跨膜螺旋, 与 $\alpha 1$ 亚基跨膜螺旋 IV 的 VSD 区域结合。在神经组织中已经发现了不少于 7 个潜在的 $Cav\gamma$ 亚型^[13], 但关于其功能了解很少 (见图 1)。

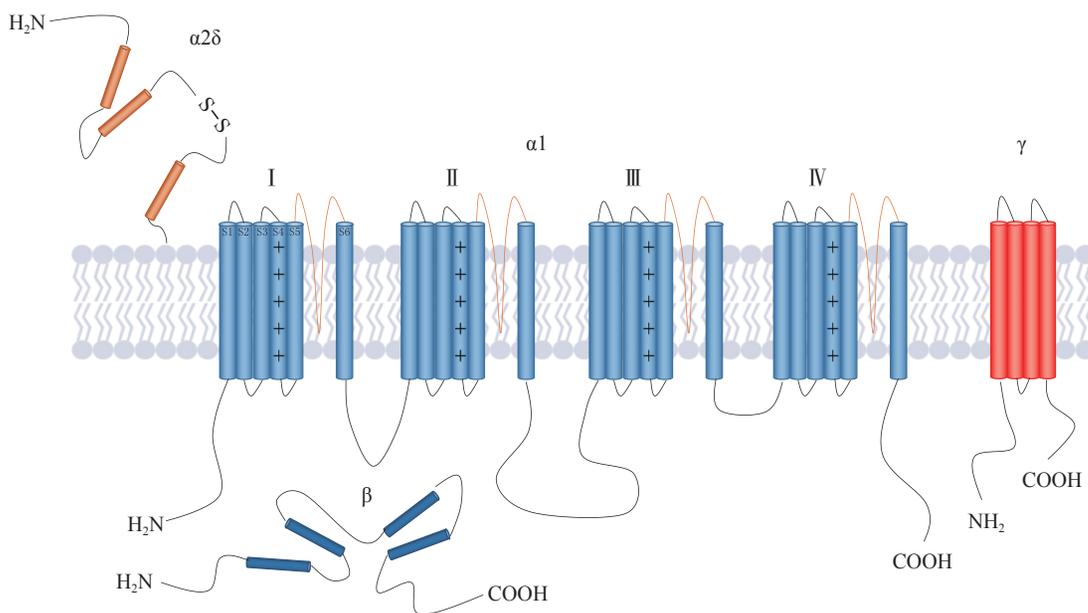


图 1 电压门控钙离子通道亚基结构图

Figure 1 Subunit structure of voltage-gated calcium channels

1.2 电压门控钙离子通道的分类和亚型

VGCC 按照电压激活特性分类, 可分为高电压

激活型 (high voltage activation, HVA) 和低电压激活型 (low voltage activation, LVA), HVA 通道在

膜去极化程度大时响应激活, 而 LVA 通道在低电压变化时即可激活, 此时的膜电位与神经元静息膜电位相近^[14]; 按照钙离子电流门控特性分类, 可分为 L-型、P/Q-型、N-型、R-型和 T-型; 按照 $\alpha 1$ 亚基的基因型, 可分为 Cav1、Cav2、Cav3 这 3 个家族, 每个家族又包含多个成员^[15-18] (见表 1)。

Cav $\alpha 1$ 是形成钙离子通道亚型的决定因素。Cav1 通道家族编码 3 个不同的 L-型通道 (Cav1.2、Cav1.3 和 Cav1.4) 以及一个骨骼肌特异型 Cav1.1, 表现为激发和持续的电流时间较长, 对二氢吡啶 (DHP) 拮抗剂和激动剂很敏感。Cav2 通道家族包括 3 个成员 (Cav2.1、Cav2.2 和 Cav2.3)。通过

选择性剪接和装配特定的辅助亚基, Cav2.1 产生了 P-型和 Q-型通道, 它们均能被 ω -agatoxin IVA (从美洲漏斗网蜘蛛毒液中分离的肽) 阻断。Cav2.2 编码的 N-型通道能够被海洋捕鱼软体动物地纹芋螺 *Conus geographus* 和其毒液中分离的 ω -芋螺毒素 GVIA 和 MVIIA 抑制。Cav2.3 对应 R-型通道, 能被一种从 *Hyrystocrates Gigas Tarantula* 的毒液中分离的多肽 SNX-482 抑制^[19]。Cav3 通道有 3 种类型 (Cav3.1、Cav3.2 和 Cav3.3), 全部属于 T-型钙离子通道, 通过对被镍离子和钙离子阻断的相对电阻敏感性可以区分 Cav3 通道不同类型^[20]。

表 1 电压门控型钙离子通道的药理和生理特征^[15-18]

Table 1 Pharmacological and physiological characteristics of voltage-gated calcium channels

通道电流	通道类型	主要组织	拮抗剂类型	生理功能
L-型	Cav1.1 (α_{1S} , <i>CACNA1S</i>)	骨骼肌	DHP, PHA, BTZ	兴奋-收缩耦联, 基因调控
	Cav1.2 (α_{1C} , <i>CACNA1C</i>)	心脏, 脑, 内分泌细胞	DHP, PHA, BTZ	兴奋-收缩耦联, 激素分泌, 基因调控
	Cav1.3 (α_{1D} , <i>CACNA1D</i>)	心脏, 脑, 内分泌细胞	DHP, PHA, BTZ	激素分泌, 基因调控, 进补性神经递质释放
	Cav1.4 (α_{1F} , <i>CACNA1F</i>)	视网膜	DHP, PHA, BTZ	进补性神经递质释放
P/Q-型	Cav2.1 (α_{1A} , <i>CACNA1A</i>)	脑	蜘蛛毒素 ω -agatoxin IVA	神经递质释放, 树突细胞钙离子瞬时电流
N-型	Cav2.2 (α_{1B} , <i>CACNA1B</i>)	脑, 神经系统	ω -芋螺毒素 CVID、GVIA、MVIIA	神经递质释放, 钙离子依赖的动作电位
R-型	Cav2.3 (α_{1E} , <i>CACNA1E</i>)	脑	SNX-482	神经递质释放
T-型	Cav3.1 (α_{1G} , <i>CACNA1G</i>)	脑, 神经系统	哌咪清, 咪拉地尔, TTA-P2, Ni ²⁺ , Zn ²⁺	心脏自律性, 心脏重塑
	Cav3.2 (α_{1H} , <i>CACNA1H</i>)	脑, 心脏	kurtoxin, 哌咪清, 咪拉地尔, Z123212, TTA-P2, Ni ²⁺ , Zn ²⁺	心脏自律性, 心脏重塑
	Cav3.3 (α_{1I} , <i>CACNA1I</i>)	脑, 神经系统	哌咪清, TTA-P2, Zn ²⁺ , Ni ²⁺ , 咪拉地尔	心脏自律性, 心脏重塑

DHP: 二氢吡啶; PHA: 苯基烷胺; BTZ: 苯并硫氮杂草

2 电压门控钙离子通道上市药物及其作用机制

2.1 L-型电压门控钙离子通道药物

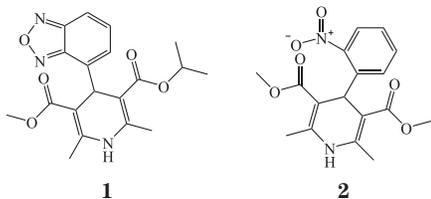
L-型钙离子通道 (L-type calcium channels, LTCC) 是临床上钙离子通道阻滞剂的重要作用靶点, 在 10 个已知的 $\alpha 1$ 亚基中, 有 4 个属于 LTCC (Cav1.1、Cav1.2、Cav1.3、Cav1.4), 含有二氢吡啶类和其他有机钙离子通道阻滞剂类药物的高亲和力结合位点, 但在组织表达和门控特性方面存在差异。Cav1.1 通道几乎只存在于骨骼肌中, Cav1.4 通

道主要局限于视网膜中, 而 Cav1.2 和 Cav1.3 在多种组织中有表达, 甚至同时存在于同一细胞中^[21]。这些通道的异常与一些疾病的发生有关, 如精神疾病或心律失常^[22]。目前针对 LTCC 的药物有二氢吡啶类的伊拉地平 (isradipine)、硝苯地平 (nifedipine), 苯烷胺类的维拉帕米 (verapamil) 以及苯二氮草类的地尔硫草 (diltiazem)。虽然上述药物的结构不同, 但它们均结合在靠近孔道和 $\alpha 1$ 亚基激活门的一段单独重复的药物结合区域, 并与这个结合区域进行立

体选择性地可逆结合^[23-24]。

2.1.1 二氢吡啶类 二氢吡啶类是一类具有广泛生物和药理作用的药物, 在心血管疾病的治疗中广泛应用, 具有抗高血压、抗心绞痛、扩张血管和抑制心脏等作用, 1, 4-二氢吡啶环为其基本支架^[25]。不带电的二氢吡啶类药物主要稳定和诱导失活的通道状态, 它们对失活的 LTCC 构象具有很高的亲和力, 因此在去极化电压较大时, 二氢吡啶类药物阻断心血管 LTCC 的半抑制浓度 (IC_{50}) 很低。二氢吡啶类药物对失活 LTCC 的优先亲和性, 正解释了其能够在治疗剂量下发挥强大的血管舒张作用的同时, 不影响心脏收缩力的特性^[26]。

伊拉地平 (**1**) 是美国食品和药品管理局 (FDA) 批准的一种二氢吡啶钙离子通道阻滞剂, 可选择性地与大脑海马区 Cav1.2 结合, 通过抑制钙离子流入细胞质和抑制 Cav1.2 的表达来减少 β 淀粉样低聚物的毒性, 因此可用于治疗阿尔茨海默病。伊拉地平对 Cav1.3 也具有高的亲和力, 是一种潜在可行的帕金森病的神经保护剂^[27], 此外, 它对高血压也有很好的治疗作用^[28]。硝苯地平 (**2**) 能够抑制 Cav1.2 通道, 阻止钙离子进入细胞内^[25], 使血管平滑肌得到放松, 且作用浓度明显低于对心脏产生显著直接影响时的浓度, 可用于治疗心绞痛和高血压^[29]。

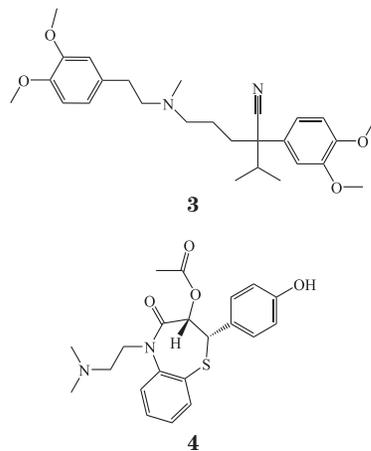


2.1.2 苯烷胺类和苯二氮草类 苯烷胺类和苯并噻吩类能够与开放和失活状态的通道高亲和力结合。在生理状态的 pH 条件下, 苯烷胺类和苯二氮草类主要以带正电荷的有机阳离子的形式存在, 在通道开放时递送至胞质侧的结合位点^[30-31]; 它们能稳定通道的失活状态, 减缓了通道从失活状态中恢复的速度, 从而导致频率依赖性的抑制, 其主要作用是抗心律失常^[32]。

维拉帕米 (**3**) 于 1962 年由德国 Knoll 公司研制成功, 商品名为 Isoptin, 又称为异搏定、异博停、戊脉安, 是首个临床上使用的苯烷胺类的抗心律失常、

抗心绞痛、抗高血压的药物。维拉帕米属于季苯烷胺类药物, 有研究表明, 它以不带电的形式穿过细胞膜, 进入胞液后, 以质子化的形式进入细胞内的孔道 ($\alpha 1$) 中并与受体位点结合, 从而阻断 Cav1.2^[33]。

地尔硫草 (**4**) 属于苯二硫氮杂草类钙拮抗剂, 通常以盐酸盐的形式存在, 目前已有 100 多个国家在临床上用作抗心绞痛药、降压药。地尔硫草能与 Cav1.2 的 IIIS6 和 IVS6 片段结合, 阻断钙离子进入细胞, 扩张冠状动脉, 同时增加冠状动脉血流量, 从而使血压和心率降低。与其他药物相比, 地尔硫草在降压时没有反射性心律加快的不良反应, 不增加心肌耗氧量从而保护心脏, 在临床使用上更加安全有效^[34-35]。

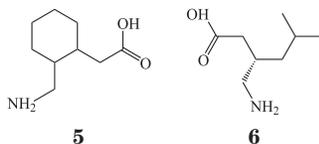


2.2 N-型电压门控钙离子通道药物

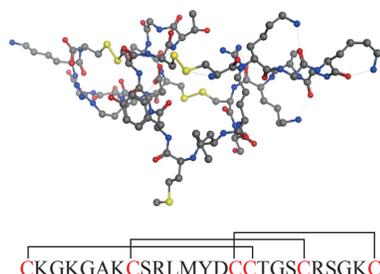
N-型 (Cav2.2) VGCC 主要表达在神经末梢, 控制着神经递质的传递和释放, 能够传导电流, 调节钙稳态, 在传递疼痛信号方面发挥重要作用。N-型 VGCC 的抑制剂或调节剂是治疗神经性疼痛的有效药物^[36]。

加巴喷丁 (gabapentin, **5**) 最初于 1993 年在英国获得批准, 曾被认为是一种抗癫痫药物, 现在也被用作治疗神经性疼痛的一线药物, 特别是糖尿病神经痛和疱疹后神经痛。加巴喷丁能够与 VGCC 的辅助亚基 $\alpha 2\delta 1$ 特异性结合, 抑制了在背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 神经元的突触前末端和背角神经元中, 因神经损伤导致的钙离子通道 $\alpha 1$ 孔道形成单元由细胞质向质膜的运输, 也抑制了 $\alpha 2\delta 1$ 从 DRG 到背角神经元的轴向顺行运输^[37-38]。

普瑞巴林 (pregabalin, **6**) 是第 2 代靶向 $\alpha 2\delta 1$ 的药物, 于 2004 年在欧洲被批准用于外周神经性疼痛的控制, 并作为局部癫痫的辅助治疗^[39]。普瑞巴林可能是通过下调脊髓瞬时阳离子通道亚家 V 成员 1 蛋白受体 (the transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1) 的表达来缓解神经病理性疼痛^[40], 是治疗带状疱疹后神经痛的一线药物。



齐考诺肽 (ziconotide, 商品名 Prialt, 见图 2) 于 2004 年在 FDA 和欧盟获得批准, 是人工合成的 ω -芋螺毒素 MVIIA, 能与 Cav2.2 通道的特异性可逆结合, 通过阻断脊髓背角传入神经释放前痛觉神经递质而产生镇痛作用^[41], 目前用于治疗阿片类药物无效的慢性疼痛。齐考诺肽是由 25 个氨基酸组成的多肽, 给药方式为鞘内注射。与阿片类药物吗啡相比, 使用齐考诺肽不会产生急性戒断症状, 也没有任何已知的上瘾风险, 长时间服用也不易产生耐受^[42-43]。如果需要停止使用齐考诺肽也可以立即停止, 无需减少剂量^[44]。齐考诺肽的这些优点, 使其成为治疗慢性疼痛, 尤其是对吗啡耐受疼痛的重要药物, 也为开发新的镇痛药物提供了思路。



注: 球棍模型是空间填充模型, 球代表原子, 棍代表化学键, 氢原子隐藏。图中灰色球是碳原子, 红色球是氧原子, 蓝色球是氮原子, 黄色球是硫原子

图 2 齐考诺肽的球棍模型结构图

Figure 2 Ball-and-stick model of ziconotide

2.3 R-型电压门控钙离子通道药物

R-型 VGCC 属于钙离子通道 Cav2.3 亚型, 它的作用至今尚未明确。SNX-482 是一种选择性的、电压依赖的 Cav2.3 通道抑制剂, 它能与 Cav2.3 的结构域 III 和 IV 相互作用, 有效阻滞 R-型 VGCC, 加大

剂量后也可以阻滞 L-型和 P/Q-型 VGCC 和钠离子通道^[45]。

3.4 T-型电压门控钙离子通道药物

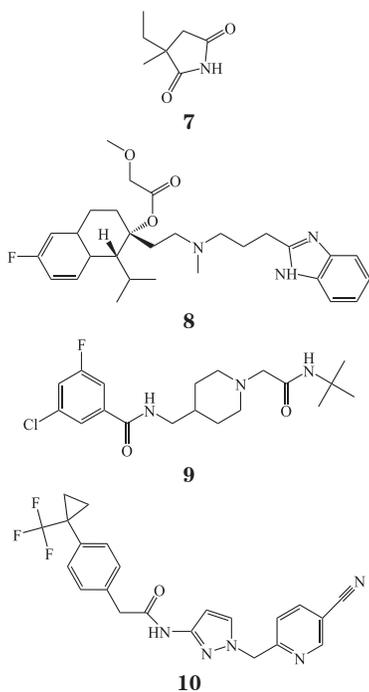
T-型 VGCC 为钙离子通道 Cav3.2 亚型, 是传入性疼痛通路中疼痛信号的重要调控因子, 在不同的慢性疼痛状态下, 钙离子通道的活性受到不同程度的调控。因此, 抑制 DRG 神经元和脊髓背角的 T-型 VGCC 可以作为镇痛的靶点。T-型 VGCC 在膜去极化程度较小时打开, 允许钙离子进入细胞, 调节神经元的兴奋性, 促进脊髓背角中神经递质的释放。参与疼痛信号传导的主要 Cav3 通道亚型是 Cav3.2^[46]。

乙琥胺 (ethosuximide, **7**) 是 T-型 VGCC 阻滞剂, 临床上用于治疗失神性癫痫。乙琥胺也可以逆转动物模型中的疼痛, 但还没有在人体中得到有效性的报道^[47]。咪拉地尔 (mibefradil, **8**) 也是 T-型 VGCC 阻滞剂, 且对 Cav3.2 的阻断强于 Cav3.1 和 Cav3.3, 可使神经损伤引起的疼痛和神经兴奋恢复正常, 在临床上已被用于治疗慢性心绞痛和高血压^[48], 但是由于严重的药物相互作用, 咪拉地尔上市一年后被撤市, 10 年后被 FDA 批准为孤儿药, 用于研究其对脑癌、卵巢癌和胰腺癌的疗效^[49]。目前最有前景的 T-型 VGCC 阻滞剂是 Z944 (**9**) 和 ACT-709478 (**10**), 已经进入临床试验阶段^[50]。

2.5 P/Q-型电压门控钙离子通道药物

P/Q-型 VGCC 由基因 CACNA1A 编码, 选择性剪接来自 $\alpha 1$ 亚基基因的信使 mRNA 产生了 P-型和 Q-型电流 (分别称为 Cav2.1a 和 Cav2.1b), 这些变异体可以通过对蜘蛛毒素 ω -agatoxin IVA 的敏感性进行区分^[51]。与 P-型 VGCC 相比, Q-型 VGCC 失活慢, 这是因为 Cav2.1b 的 I-II linker 结构域上插入了一个氨基酸 (缬氨酸)。Cav2.1 是大脑中最为丰富的 $\alpha 1$ 亚基, 在大鼠和人类的肾脏中也有表达^[52]。

蜘蛛毒素 ω -agatoxin IVA 是一种选择性抑制 P/Q-型 VGCC 的多肽, 它能够在低于 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的浓度下阻滞 P-型 VGCC, 而在较高的浓度下阻滞 Q-型 VGCC, 但是由于它的相对分子质量较大, 不适合作为临床药物使用^[53]。



3 结语

VGCC 不仅能够改变细胞电位, 还能进行信号转导, 这赋予了 VGCC 更加广泛的功能。近年来, 随着实验技术的提高和研究手段的改进, VGCC 的结构得到了进一步解析, 这促进了 VGCC 阻滞剂的发

现及进入临床应用。L-型 VGCC 在抗高血压、抗心律失常和抗心绞痛方面发挥重要作用, L-型 VGCC 阻滞剂如二氢吡啶类的硝苯地平、伊拉地平, 苯烷胺类的维拉帕米, 苯二硫氮杂萘类的地尔硫草等, 均在临床上得到了广泛的应用^[27, 29, 33-35]。N-型和 T-型 VGCC 阻滞剂与镇痛关系密切, 如加巴喷丁和普瑞巴林^[12]; 近年来对动物毒素的研究越来越多, 动物毒性肽如齐考诺肽的上市为开发此类药物提供了新的思路^[41-44]; 此外, 甚至发现了 T-型 VGCC 的抗癌作用^[54]。R-型和 P/Q-型 VGCC 的研究较少, 对其功能的了解尚不完善, 目前也没有相关药物上市。本文对上述 VGCC 的结构、作用靶点和上市药物进行了概述 (见表 2), 期望为其后续研发提供参考。

笔者所在课题组从齐考诺肽的发现和ación中受到启发, 选择了少棘蜈蚣 (*Scoropendra subspinipes mutilans*) 这一传统中药材, 通过构建 cDNA 文库, 使用高通量测序技术测序后, 在得到的蛋白质序列中筛选具有镇痛活性的多肽并进行活性研究, 并且已经发现了具有一定活性的多肽片段。目前正在对这些多肽片段进行进一步的活性评价, 期待它们能表现出良好的镇痛效果。

表 2 电压门控型钙离子通道药物的靶点和适应症

Table 2 Targets and indications of voltage-gated calcium ion channel drugs

药物名称	作用靶点	适应症	上市时间	上市 / 研发公司
伊拉地平 (isradipine)	Cav1.2 和 Cav1.3	阿尔茨海默病、帕金森病 ^[27]	1990 年	SmithKline Beecham
硝苯地平 (nifedipine)	Cav1.2	心绞痛、高血压 ^[29]	1981 年	Pfizer
维拉帕米 (verapamil)	Cav1.2- α 1	心律失常、心绞痛、高血压 ^[33]	1981 年	MT Adams
地尔硫草 (diltiazem)	Cav1.2- α 1	心律失常、心绞痛、高血压 ^[34-35]	1982 年	Bausch
加巴喷丁 (gabapentin)	Cav2.2- α 2 δ 1	糖尿病神经痛、疱疹后神经痛 ^[12]	1993 年	Pfizer
普瑞巴林 (pregabalin)	Cav2.2- α 2 δ 1	外周神经痛、癫痫 ^[12]	2004 年	PF Prism CV
齐考诺肽 (ziconotide)	Cav2.2	慢性疼痛 ^[41-44]	2004 年	Tersera Theraps LLC.
乙琥胺 (ethosuximide)	Cav3.1、Cav3.2 和 Cav3.3	失神性癫痫 ^[47]	1982 年	Parke Davis
咪拉地尔 (mibefradil)	Cav3.2	慢性心绞痛和高血压 ^[48]	-	Roche
Z944	Cav3.1、Cav3.2 和 Cav3.3	多种疼痛 ^[50]	-	Zalicus Inc.
ACT-709478	Cav3.1、Cav3.2 和 Cav3.3	多种疼痛 ^[50]	-	Actelion (J&J company) / Idorsia Pharmaceuticals Ltd.

[参考文献]

- [1] Hockerman G H, Peterson B Z, Johnson B D, *et al.* Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, 37(1): 361-396.
- [2] Catterall W A. Structure and function of voltage-gated ion channels[J]. *Annu Rev Biochem*, 1995, 64(1): 493-531.
- [3] Catterall W A, Perez-Reyes E, Snutch T P, *et al.* International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels[J]. *Pharmacol Rev*,

- 2005, 57(4): 411-425.
- [4] Catterall W A. Voltage-gated calcium channels[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(8): a003947. Doi: 10.1101/cshperspect.a003947.
- [5] Zamponi G W. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(1): 19-34.
- [6] Sairaman A, Cardoso F C, Bispat A, *et al.* Synthesis and evaluation of aminobenzothiazoles as blockers of N- and T-type calcium channels[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(11): 3046-3059.
- [7] Saddala M S, Kandimalla R, Adi P J, *et al.* Novel 1, 4-dihydropyridines for L-type calcium channel as antagonists for cadmium toxicity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45211. Doi: 10.1038/srep45211.
- [8] Zhao Y, Huang G, Wu J, *et al.* Molecular basis for ligand modulation of a mammalian voltage-gated Ca²⁺ channel[J]. *Cell*, 2019, 177(6): 1495-1506.
- [9] Tang L, Gamal El-Din T M, Payandeh J, *et al.* Structural basis for Ca²⁺ selectivity of a voltage-gated calcium channel[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 56-61.
- [10] Buraei Z, Yang J. The β subunit of voltage-gated Ca²⁺ channels[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(4): 1461-1506.
- [11] Bernstein G M, Jones O T. Kinetics of internalization and degradation of N-type voltage-gated calcium channels: role of the $\alpha 2/\delta$ subunit[J]. *Cell Calcium*, 2007, 41(1): 27-40.
- [12] Alles S R, Garcia E, Balasubramanyan S, *et al.* Peripheral nerve injury increases contribution of L-type calcium channels to synaptic transmission in spinal lamina II: role of $\alpha 2\delta$ -1 subunits[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918765806. Doi: 10.1177/1744806918765806.
- [13] Wu J, Yan Z, Li Z, *et al.* Structure of the voltage-gated calcium channel Cav1.1 complex[J]. *Science*, 2015, 350(6267): 2395-2395.
- [14] Armstrong C M, Matteson D R. Two distinct populations of calcium channels in a clonal line of pituitary cells[J]. *Science*, 1985, 227(4682): 65-67.
- [15] Dolphin A C. Voltage-gated calcium channels: their discovery, function and importance as drug targets[J]. *Brain Neurosci Adv*, 2018, 2: 2398212818794805. Doi: 10.1177/2398212818794805.
- [16] Sousa S R, Vetter I, Lewis R J, *et al.* Venom peptides as a rich source of Ca_v2.2 channel blockers[J]. *Toxins*, 2013, 5(2): 286-314.
- [17] Roca-Lapirot O, Radwani H, Aby F, *et al.* Calcium signalling through L-type calcium channels: role in pathophysiology of spinal nociceptive transmission[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(12): 2362-2374.
- [18] Nanou E, Catterall W A. Calcium channels, synaptic plasticity, and neuropsychiatric disease[J]. *Neuron*, 2018, 98(3): 466-481.
- [19] Bourinet E, Zamponi G W. Block of voltage-gated calcium channels by peptide toxins[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 127: 109-115.
- [20] Sekiguchi F, Tsubota M, Kawabata A, *et al.* Involvement of voltage-gated calcium channels in inflammation and inflammatory pain[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(8): 1127-1134.
- [21] Lu L, Sirish P, Zhang Z, *et al.* Regulation of gene transcription by voltage-gated L-type calcium channel[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(8): 4663-4676.
- [22] Striessnig J, Pinggera A, Kaur G, *et al.* L-type Ca²⁺ channels in heart and brain[J]. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*, 2014, 3(2): 15-38.
- [23] Striessnig J, Grabner M, Mitterdorfer J, *et al.* Structural basis of drug binding to L Ca²⁺ channels[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19(3): 108-115.
- [24] Tikhonov D B, Zhorov B S. Structural model for dihydropyridine binding to L-type calcium channels[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(28): 19006-19017.
- [25] Khedkar S A, Auti P B. 1, 4-Dihydropyridines: a class of pharmacologically important molecules[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2014, 14(3): 282-290.
- [26] Striessnig J, Ortner N J, Pinggera A. Pharmacology of L-type calcium channels: novel drugs for old targets[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2015, 8(2): 110-122.
- [27] Liss B, Striessnig J. The potential of L-type calcium channels as a drug target for neuroprotective therapy in Parkinson's disease[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59: 263-289.
- [28] Qadri G R, Ahad A, Aqil M, *et al.* Invasomes of isradipine for enhanced transdermal delivery against hypertension: formulation, characterization, and *in vivo* pharmacodynamic study[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017, 45(1): 139-145.
- [29] Fermini B, Ramirez D S, Sun S, *et al.* L-type calcium channel antagonism-translation from *in vitro* to *in vivo*[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2017, 84: 86-92.
- [30] Beyl S, Timin E N, Hohaus A, *et al.* Probing the architecture of an L-type calcium channel with a charged phenylalkylamine: evidence for a widely open pore and drug trapping[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(6): 3864-3870.
- [31] Hering S, Aczél S, Kraus R L, *et al.* Molecular mechanism of use-dependent calcium channel block by phenylalkylamines: role of inactivation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(24): 13323-13328.

- [32] Shabbir W, Beyl S, Timin E N, *et al.* Interaction of diltiazem with an intracellularly accessible binding site on Cav1.2[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(5): 1074-1082.
- [33] Li W, Shi G. How Cav1.2-bound verapamil blocks Ca²⁺ influx into cardiomyocyte: atomic level views[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 153-157.
- [34] Weiner D A, Cutler S S, Klein M D. Efficacy and safety of sustained-release diltiazem in stable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(1): 6-9.
- [35] Al-Zaiti S S, Magdic K S. Paroxysmal supraventricular tachycardia: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2016, 28(3): 309-316.
- [36] Adams D J, Berecki G. Mechanisms of conotoxin inhibition of N-type (Ca_v2.2) calcium channels[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1828(7): 1619-1628.
- [37] Skubatz H. Neuropeptide FF (FLFQPQR-NH₂) and its fragments bind to $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2019, 22(1): 292-300.
- [38] Kukkar A, Bali A, Singh N, *et al.* Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain[J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(3): 237-251.
- [39] Senderovich H, Jeyapragasan G. Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true?[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(4): 677-682.
- [40] 郭杨. 普瑞巴林对神经病理性疼痛大鼠脊髓 TRPV1 通道蛋白的影响 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2019.
- [41] Patel R, Montagut-Bordas C, Dickenson A H. Calcium channel modulation as a target in chronic pain control[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(12): 2173-2184.
- [42] Safavi-Hemami H, Brogan S E, Olivera B M, *et al.* Pain therapeutics from cone snail venoms: from ziconotide to novel non-opioid pathways[J]. *J Proteomics*, 2019, 190: 12-20.
- [43] Brinzeu A, Berthiller J, Caillet J B, *et al.* Ziconotide for spinal cord injury-related pain[J]. *Eur J Pain*, 2019, 23(9): 1688-1700.
- [44] Prusik J, Argoff C, Peng S, *et al.* Use of low dose ziconotide as first-line intrathecal monotherapy[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(4): 386-391.
- [45] Kalkhoran S M, Chow S H J, Walia J S, *et al.* VNUT and VMAT2 segregate within sympathetic varicosities and localize near preferred Cav2 isoforms in the rat tail artery[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(1): H89-H105.
- [46] Snutch T P, Zamponi G W. Recent advances in the development of T-type calcium channel blockers for pain intervention[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(12): 2375-2383.
- [47] Tian Z, Dong C, Zhang K, *et al.* Lack of antidepressant effects of low-voltage-sensitive T-type calcium channel blocker ethosuximide in a chronic social defeat stress model: comparison with (R)-ketamine[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(11): 1031-1036.
- [48] Tanaka H, Shigenobu K. Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels: T-type Ca²⁺ channels and drug development[J]. *Pharmacol Sci*, 2005, 99(3): 214-220.
- [49] Sallán M C, Visa A, Shaikh S, *et al.* T-type Ca²⁺ channels: T for targetable[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(3): 603-609.
- [50] Nam G. T-type calcium channel blockers: a patent review (2012-2018) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(12): 883-901.
- [51] Bourinet E, Soong T W, Sutton K, *et al.* Splicing of alpha 1a subunit gene generates phenotypic variants of P- and Q-type calcium channels[J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(5): 407-415.
- [52] Tsunemi T, Saegusa H, Ishikawa K, *et al.* Novel Cav2.1 splice variants isolated from Purkinje cells do not generate P-type Ca²⁺ current[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(9): 7214-7221.
- [53] Rodrigues A Z C, Wang Z M, Messi M L, *et al.* Sympathomimetics regulate neuromuscular junction transmission through TRPV1, P/Q- and N-type Ca²⁺ channels[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2019, 95(1): 59-70.
- [54] Cui C, Merritt R, Fu L, *et al.* Targeting calcium signaling in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(1): 3-17.



[专家介绍] 胡加亮: 博士, 教授, 2006年获比利时鲁汶大学医学院免疫生理学博士学位, 现为中国药科大学生命科学与技术学院教授。主要从事抗炎与抗肿瘤多肽药物的研究, 在重大专项候选药物课题(No.2012ZX09103301-004)的资助下完成了一类抗肿瘤新药 AP25 的大部分临床前研究。曾先后主持国家科技重大专项等 4 项课题, 参加国际合作等 3 项课题, 发表 SCI 论文 22 篇, 申请专利 7 项且均已授权。获 2013 年江苏省“六大人才高峰”培养对象; 2014 年获得江苏省医药科技进步奖一等奖(排名第 2)。