

• 综述 •

钾通道调控剂的研究进展

彭司勋 许国友

(药物化学研究室)

摘要 一些天然动物毒素和合成化合物对钾通道具有调控作用。随着新型电生理方法的应用,使钾通道生理功能及其调控机理的研究取得了较大进展。本文在讨论钾通道类型和调控机理的基础上,重点综述了作用于心肌的钾通道阻滞剂(Ⅲ类抗心律失常药物)和作用于血管平滑肌的钾通道启开剂(抗高血压药物)的最新进展,以及这些药物的结构类型、作用特点和构效关系等。

关键词 钾通道;调控剂;抗心律失常药;抗高血压药

人们已了解钠通道阻滞剂如利多卡因等用作局麻药和抗心律失常药,八十年代初又发现钙通道阻滞剂用于心绞痛、高血压、心律失常和心力衰竭取得较好的疗效。但关于钾通道及其调控物质的治疗作用最近才有进一步认识,原因是钾通道存在的多样性和复杂性,在同一细胞上常有几种不同类型的钾通道存在;其次缺乏特异性配基作为工具药进行研究。钾通道及其调控剂研究的进展,主要由于新的电生理方法如整细胞电压钳和单通道记录技术等的应用;其次发现了某些天然动物毒素和合成化合物对钾通道具有调控作用,借助于这些工具药物可进一步阐明钾通道的生理功能和药理作用。例如,有些化合物阻滞钾通道能促使胰腺分泌胰岛素或抑制心肌节律异常而具有降血糖或抗心律失常作用;而启开钾通道的化合物能使血管平滑肌松弛而具有降压作用。钾通道调控剂(阻滞剂和启开剂)的研究目前正处于心血管药物研究的前沿,正引起人们极大兴趣和关注^[1]。本文在讨论钾通道类型和调控机理的基础上,重点综述作用于心肌的钾通道阻滞剂和作用于血管平滑肌的钾通道启开剂的最新进展。

1 钾通道类型及其调控

钾通道是一类分布很广的膜离子通道,至少已有13种亚型已确定。它与钠、钙离子通道相似,是一种充满水分子的小孔,其详细结构有待深入研究^[2]。

钾离子在细胞内的浓度远大于细胞外的浓度,分别为150和4 mmol/L。钾离子对控制静息电位和维持跨膜电位接近钾离子平衡电位具有重要作用。当钾通道启开时,细胞膜对钾离子的通透性增加,细胞内钾离子流

向胞外,随着离子浓度和电荷的改变,跨膜电位转向负的方面,导致膜超极化,缩短动作电位时程;当钾通道阻滞时,钾离子不能外流,跨膜电位转向较正的方面,导致膜去极化,延长动作电位时程和有效不应期。

钾通道调控机理不尽相同,一般分为三类^[1,3]:1. G蛋白调控:多种神经递质和激素和腺苷、去甲肾上腺素、5HT、GABA、生长激素和乙酰胆碱等是通过G蛋白-偶联机制激活特异性受体产生的生理效应调控钾通道;2. 电压调控:钾通道的“开/关”由细胞膜内外的电位差决定,已知有延迟整流(Delayed rectifier)、内向整流(Inward rectifier)和瞬间外向电流(Transient outward current)三种钾通道亚型,如瞬间外向电流钾通道能部分控制心肌迅速复极化;3. 配基调控:由Ca²⁺、ATP、5HT或GABA调控,例如,5HT主要调控神经系统的钾通道,ATP可能影响腺体、心肌和平滑肌的钾通道。

2 钾通道阻滞剂(Potassium channel blockers, PCB's)

某些天然动物毒素对几种钾通道亚型具有阻滞活性,如蜂毒明肽(Apamin)能选择性地阻滞多种类型平滑肌细胞上的低电导钙激活钾通道;北非蝎毒素(Charybdotoxin)能阻滞骨骼肌、平滑肌和脑垂体前叶细胞上的高电导钙激活钾通道;树突毒素(Dendrotoxin)能选择性地阻滞与中枢神经系统神经细胞复极化快相相关的瞬间外向电流钾通道。其中,北非蝎毒素的氨基酸序列现已搞清,经放射性标记后已用作研究钾通道的生化探针^[4]。合成化合物中,四乙基铵(TEA)为钾通道机理研究中最常用的阻滞剂,但活性不强、缺乏选择性。此外,TEA和另一非选择性钾通道阻滞剂4-氨基吡啶还

能阻滞多种神经递质受体^[5]。

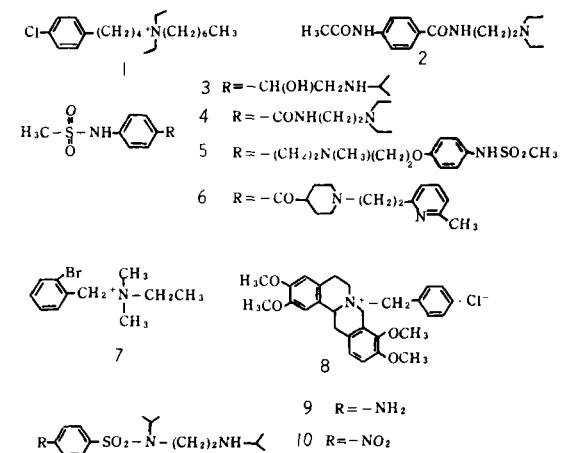
一些现有药物的作用机理与选择性地阻滞钾通道有关,如用于糖尿病的磺酰脲类药物,能特异性地阻滞胰腺 β -细胞上的 ATP-依赖性钾通道,导致膜去极化,促使电压依赖性钙通道开启而增加胞内钙浓度,最终刺激 β -细胞分泌胰岛素^[6],因而这类药物在 β -细胞和非胰腺细胞钾通道研究方面将是重要的探针。优降糖、甲苯磺丁脲(D860)和 Glipizide 用于 II 型糖尿病治疗,由于这些药物对非胰腺组织钾通道也具有阻滞活性,故可探索用于其它疾病的治疗。

选择性钾通道阻滞剂对心律失常已表现出诱人的应用前景,由于钠通道阻滞剂(I类抗心律失常药物),尤其是强效的 Ic 类药物在治疗轻度心肌梗塞后的心律失常时容易导致心脏猝死,因而促使人们研究新型作用机理的抗心律失常药物,尤其重要的是具抗室颤作用的钾通道阻滞剂^[7,8]。

由 TEA 构效关系研究得到的氯菲铵(Clofilium, 1)为第一个合成的具有选择性钾通道阻滞活性的 III 类抗心律失常药物,它阻滞心肌延迟整流钾通道,从而选择性地延长心肌细胞的动作电位时程。III类抗心律失常药物具有不抑制心肌功能和降低去纤颤阈值的优点。 N -乙酰普鲁卡因酰胺(NAPA, 2)为普鲁卡因胺的活性代谢物,虽活性较小,但为选择性的 III 类抗心律失常药物,NAPA 正试用于心房扑动的治疗。甲磺胺心定(索他洛尔,Sotalol, 3)当初是作为 β -阻滞剂用于高血压,后发现其具有 I / III 类混合型抗心律失常作用,进一步研究表明右旋体仅具有 III 类抗心律失常活性而无 β -受体阻滞活性,临床研究发现,口服右旋索他洛尔对顽固的室上性心动过速有很好疗效,而且对严重威胁生命的顽固性室性心律失常也可能有效。Sematilide(4)分子中含有索他洛尔和 NAPA 两者的特征结构,用作 III 类抗心律失常药。UK-68798(5)为强效 III 类抗心律失常药,目前正进行临床研究。它能阻滞延迟整流钾通道,从而延长犬浦氏纤维动作电位时程,而且人体吸收良好。此外,E-4031(6)能阻滞可能与延迟整流相似的心肌钾通道。溴苯铵(Bretlyium, 7)原作为降压药,后发现具有钾通道阻滞活性和 III 类抗心律失常作用。最近报道,苯基四氢巴马汀氯化物(BTHP, 8)具有抗多种药物诱发的实验性心律失常活性,据认为其主要作用机理为阻滞心肌钾通道并兼有 α 受体阻滞作用^[10]。

由于室性纤颤是急性心肌梗塞的前兆,因此,选择性钾通道阻滞剂(III类抗心律失常药)的研究对急性心肌梗塞的治疗极为重要。一般说来, I 类(钠通道阻滞

剂)和 III类(钾通道阻滞剂)抗心律失常药物的基本化学结构特征有某些相似性,即芳环、末端胺基和短烃链中间部分。将具有局麻作用的苯甲酰胺或苯磺酰胺类苯环上的供电子基以吸电子基取代,可使药物的电生理性质由 I 类转变为 III类,如 WY-47804(9)和 WY-47792(10)分别为 I 、III类抗心律失常药。因而,芳环上的电性因素是判断药物钠通道还是钾通道阻滞作用的化学决定因素^[11]。应用这一原理,目前已合成了许多具有 III类抗心律失常活性的化合物。



3 钾通道启开剂(Potassium channel openers, PCO's)

钾通道启开剂为一类能特异性地增强细胞膜钾离子通透性的化合物。钾离子膜通透性增加,跨膜电位更为负值(接近 E_k),导致膜超极化,在血管平滑肌则表现为血管扩张效应。PCO's 与胆碱能、组胺、5HT 或肾上腺素能等受体均不起作用,也不阻滞钙通道。PCO's 扩血管机理与胞内环核苷酸浓度增加或内源性扩血管活性物质释放均无关。因而,PCO's 是研究降压药物的新领域,受到广泛重视。代表药物有 Nicorandil(11)、Pinacidil(12)和 Cromakalim(BRL-34915, 13)。PCO's 具有多种结构类型,近两年来已有综述报道^[12,13]。

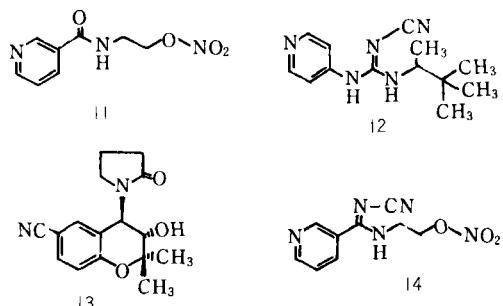
3.1 Nicorandil 及其类似物

Nicorandil 为含硝酸酯的烟酰胺衍生物,其降压作用以前认为是由于非特异性地扩张冠脉而引起,即具有激活鸟苷环化酶使细胞内 cGMP 浓度增加而产生扩血管作用,这是硝酸酯类药物的共同作用机理。而近来研究表明,它能特异性地增加钾离子通透性从而导致细胞膜超极化引起血管扩张,因而它的作用至少涉及以上两

种不同机理。对 Nicorandil 动物和人体的药理研究较为深入,最近已有综述报道^[11]。

曾合成 Nicorandil 的有机酸酯类似物,但体外实验发现钾通道启开活性均较 Nicorandil 小,因而,硝酸酯结构对活性的贡献极为重要。最近开发的 KRN2391(14)

活性较 Nicorandil 强,但其作用机理是激活环化酶还是启开钾通道而发挥降压作用尚待研究^[12]。

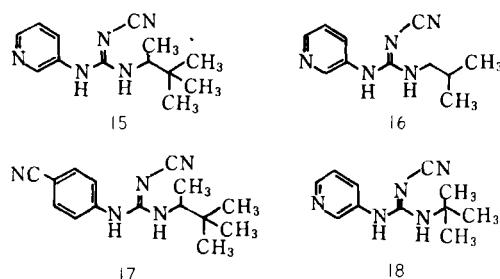


3.2 Pinacidil 及其类似物

Pinacidil 是在研究一系列血管扩张剂吡啶硫脲类化合物时,将分子中潜在毒性基团“硫脲”结构以其生物电子等排体“砜脲”取代而得。构效关系研究指出^[16],许多不同烷基取代的 Pinacidil 类似物均具降压活性,但烷基部分总碳原子数以 4—6 个以及紧接氮原子 α 位为分枝烃基类似物活性最佳,其中,以特-戊基取代的类似物活性最强;此外,吡啶基取代位置对活性的影响亦很大;3-吡啶基异构体 LY222675(15)体外活性大于 Pinacidil,而 2-吡啶基异构体基本无效。Pinacidil 和 LY222675 的活性均具立体选择性,(-)-R-Pinacidil 对动物血管组织的活

性为其(+)异构体的 22 倍;(-)LY222675 的活性亦强于(+)异构体。Pinacidil 两个立体异构体在人体的药代动力学和代谢性质相似,主要代谢为 N-氧化物,其扩血管活性下降至原药的 1/3—1/5。Pinacidil 作为降压新药已在丹麦等国上市,最近也已获美国 FDA 批准。

为了提高 Pinacidil 的组织选择性,研究了一系列衍生物,其中,LY211808(16)和 15 对血管组织/心脏组织的选择性分别上升至 1180:1 和 6:1;Pinacidil 的苯基电子等排体 EP-A-0354553(17)为具有抗纤颤作用的 PCO's;此外,将 15 的烷基缩短而得到的 P1060(18)亦具有较强活性。



3.3 Cromakalim 及其类似物

Cromakalim 是在研究一系列反式-4-氨基-3,4-二氢-2,2-二甲基-2H-1-苯骈吡喃-3-醇类化合物时得到的降压药物。Weston 和 Hamilton 分别以心肌电生理和血液动力学性质为参数研究了 Cromakalim 的作用机理以及与 Nicorandil、Pinacidil 活性的比较^[17,18]。Edwards 等对其构效关系进行了综合报道(见图 1)^[19]。

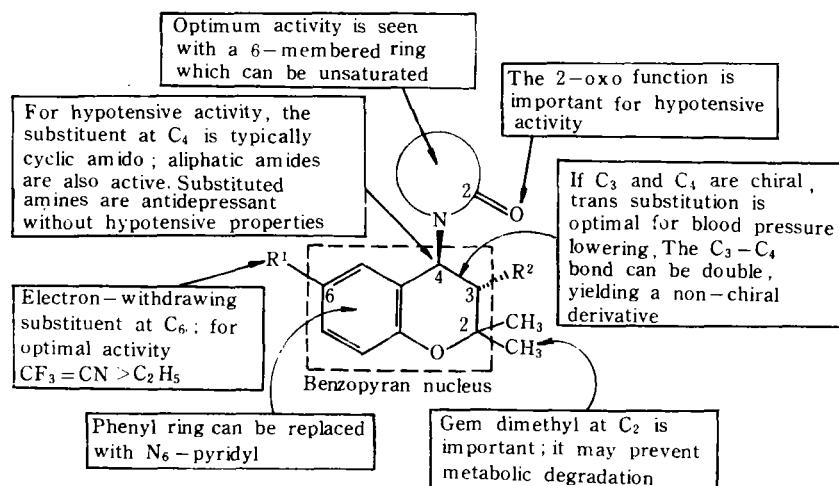


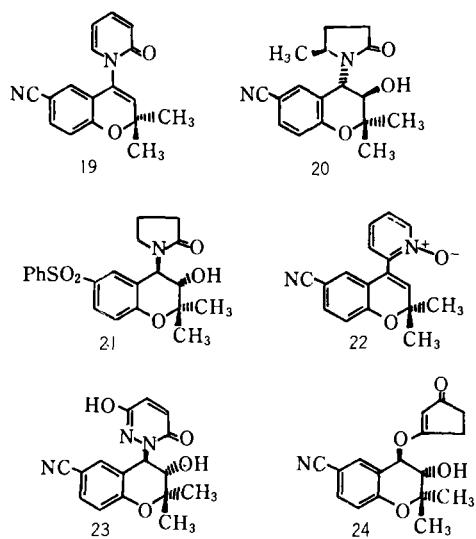
Fig 1. Structure-activity relationships of the benzopyran PCO's (Cromakalim is the prototype molecule)

Cromakalim 的降压作用也具有很高的立体选择性,

其(—)(3S,4R)异构体称为 Lemakalim,对自发性高血

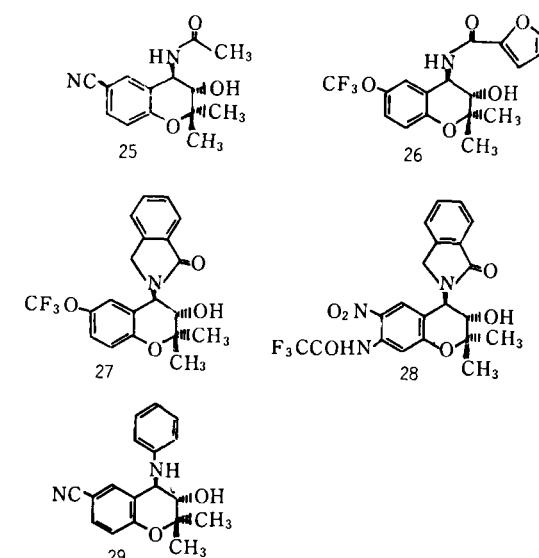
压大鼠(SHR)的降压活性至少为(+)*(3S,4S)*异构体的30倍,对离体门静脉超极化,促⁸⁶Rb外流(即钾通道启开活性)和血管松弛效应为其(+)异构体的100倍。通过X-射线衍射和NMR分析测定了Cromakalim的优势构象,Cromakalim在固态或溶液中,其吡咯酮环垂直于苯骈吡喃平面,而内酰胺羰基与苯骈吡喃环处于同边^[20]。目前,Lemakalim正式用于高血压的长期治疗。

鉴于Cromakalim的降压活性,以它为先导物合成了大量类似物^[1,19]。Cromakalim的吡啶电子等排体类似物的活性未见增强;EMD52692(19)的4位有芳香性的吡啶酮基取代,3位失水去羟基,仍保留活性,正作为冠脉扩张剂进行研究,它对动物冠脉闭塞可增加血流,现试用于心肌缺血;化合物(20)仅在内酰胺环上引入甲基,其(−)*(3R,4S,5'R)*对映体(S0121)或其消旋体对泌尿道平滑肌的松弛作用较Cromakalim强,但仅(*3S,4R,5'R*)异构体具降压活性;6位以亲脂性的苯磺酰基取代的类似物(21)的降压活性较Cromakalim稍高;4位由*N*-氧化吡啶基取代的类似物R₆31-6930(22)为强效PCO's,其松弛气管平滑肌活性为Cromakalim的10倍,正在深入研究中,说明C-C键代替C-N键、C₃-C₄为双键仍具活性。SR44994(23)和SDZPCO400(24)代表了一系列4位不同取代基的类似物,其中23对大鼠门静脉自发性收缩的抑制活性为Cromakalim的10倍以上;4位



链状酰胺取代的化合物(25)和(26)仍为有效的PCO's;WAY120491(27)的作用特点是半衰期较长,WAY120129(28)亦具有很强的钾通道启开活性;此外,最近合成的SR46142A(29)在动物试验中表现出较强

的抗抑郁作用而无降压活性,是否作用于中枢系统的神经钾通道值得研究。



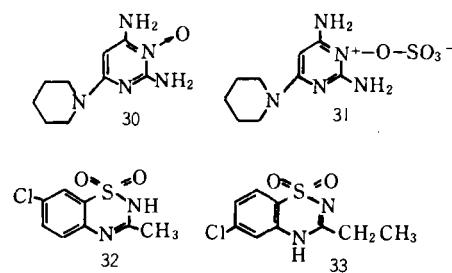
3.4 其它类型的钾通道启开剂

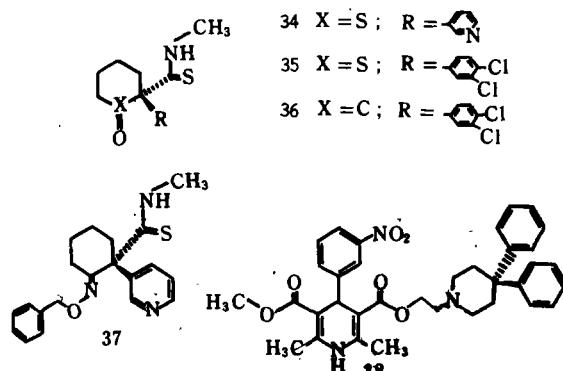
六十年代开发的降压药长压定(Minoxidil,30)及其活性代谢物硫酸盐(31)在体外的血管松弛效应至少部分与钾通道启开有关^[13]。

现认为血管松弛剂二氮嗪(Diazoxide,32)具有启开钾通道的活性,其类似物Quinethazone(33)亦具钾通道启开活性,体外能松弛血管平滑肌而体内则具降压作用^[19]。

新近发现某些*N*-甲基硫代酰胺类化合物具有钾通道启开作用,如RP52891(34)在动物试验的降压活性与Cromakalim相似,以它为先导物合成的类似物(35)、(36)和(37)均具钾通道启开活性^[19]。

在二氢吡啶类钙拮抗剂的C₆位引入亲脂性基团而合成的(+)Niguldipine(38)具有启开钙依赖性钾通道和阻滞钙通道活性并具有立体选择性,电生理研究表明:(+)异构体为钾通道启开剂,而(−)异构体则为钾通道阻滞剂^[21]。





4 结语

钾通道调控剂的问世,可作为新的化学探针并结合先进实验技术加深对钾通道本质的了解,有助于设计新药。加强基础研究,合成更多的化合物,从我国中草药成分发现新的钾通道活性物质以寻找更多、更好的作用于钾通道的新型调控剂,提高其组织选择性,并不断开拓临床应用范围,将是今后研究的重要方向。

参考文献

- 1 Robertson DW and Steinberg MI. Potassium channel modulators: scientific applications and therapeutic promise. *J Med Chem*, 1990; **33**:1529
- 2 Rudy B. Diversity and ubiquity of K channels. *Neuroscience*, 1988; **25**:729
- 3 Cook NS. The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential. *Trends Pharmacol Sci*, 1988; **9**:21
- 4 Gimenez-Gallego G, Navia MA, Reuben JP, et al. Purification, sequence and model structure of charybdotoxin, a potent selective inhibitor of calcium-activated potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; **85**:3329
- 5 Drukarch B, Kits KS, Leysen JE, et al. Restricted usefulness of tetraethylammonium and 4-aminopyridine for the characterization of receptor-operated K^+ -channels. *Br J Pharmacol*, 1989; **98**:113
- 6 Sturgess NC, Ashford MLJ, Cook DL, et al. The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. *Lancet*, 1985; (8453):474
- 7 Bacaner MB, Clay JR, Shrier A, et al. Potassium channel blockade: a mechanism for suppressing ventricular fibrillation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; **83**:2223
- 8 Rials SJ, Friehling TD, Marinchak RA, et al. Potassium channels in cardiac arrhythmias: focus on antiarrhythmic drug action. *Prog Clin Biol Res*, 1990; **111**. In: Colatsky TJ ed. *Potassium channels: basic function and therapeutic aspects*. Alan R. Liss, Inc. 1990
- 9 Arrowsmith JE and Cross PE. Antiarrhythmic agents. *Annu Rev Med Chem*, 1990; **25**:79
- 10 Yao WX, Xia GJ, Zhang JS, et al. A new potassium channel blocker of Chinese medicinal origin-benzyltetrahydropalmatine hydrochloride. 同济医科大学学报(英文版), 1990; **10**:1
- 11 Colatsky TJ and Follmer CH. Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action. *Drug Dev Rev* 1990; **10**:129-140
- 12 李以欣节译. 钾通道开放剂. 国外医药-合成药、生化药、制剂分册, 1990; **11**(4):216
- 13 Robertson DW and Steinberg MI. Potassium channel openers: new biological probes. *Annu Rev Med Chem*, 1989; **24**:91
- 14 Taira N. *Am J Cardiol* 1989; **63**:18J
- 15 Kashiwabara T. *Eur J Pharmacol* 1990; **183**:1266
- 16 Petersen HJ, Nielsen CK and Arrigoni-Martelli E. Synthesis and hypotensive activity of N-alkyl-N'-(cyano-N'-pyridyl)guanidines. *J Med Chem*, 1978; **21**:773
- 17 Longman SD, Clapham JC, Wilson C, et al. Cromakalim, a potassium channel activator: a comparison of its cardiovascular haemodynamic profile and tissue specificity with those of Pinacidil and Nicorandil. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; **12**(5):535
- 18 Weir SW and Weston AH. The effects of BRL 34915 and Nicorandil on electrical and mechanical activity and on ^{86}Rb efflux in rat blood vessels. *Br J Pharmacol*, 1986; **88**:121
- 19 Edwards G and Weston AH. Structure-activity relationships of K^+ channel openers. *Trends Pharmacol Sci*, 1990; **11**:417
- 20 Cassidy F, Evans JM, Smith DM, et al. Conformational analysis of the novel antihypertensive agent Cromakalim (BRL 34915). *J Chem Soc. Chem Commun*, 1989; (6):377
- 21 Klockner U, Trieschmann U and Isenberg G. Pharmacological modulation of calcium and potassium channels in isolated vascular smooth muscle cells. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 1989; **39**:120