

第二十一章 离子通道概论及 钙通道阻滞药

董德利

哈尔滨医科大学药理学教研室

离子通道的分类

□ 钠通道

□ 钙通道

电压门控钙通道: **L,N,T,P,Q,R**型;

配体调控性钙通道: **IP₃Rs,RyRs**

□ 钾通道

电压依赖性钾通道: **Ik_r,Ik_s,I_{to},I_f**等;

钙依赖性钾通道: **BKCa,IKCa,SKCa**等;

内向整流钾通道: **K_{ATP},K_{Ach},IK1**等;

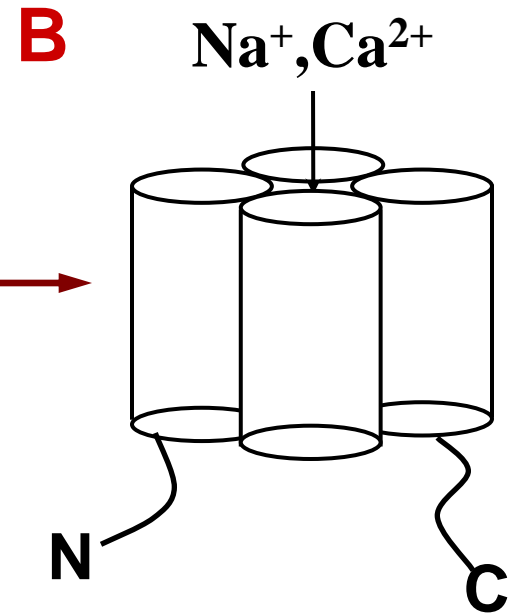
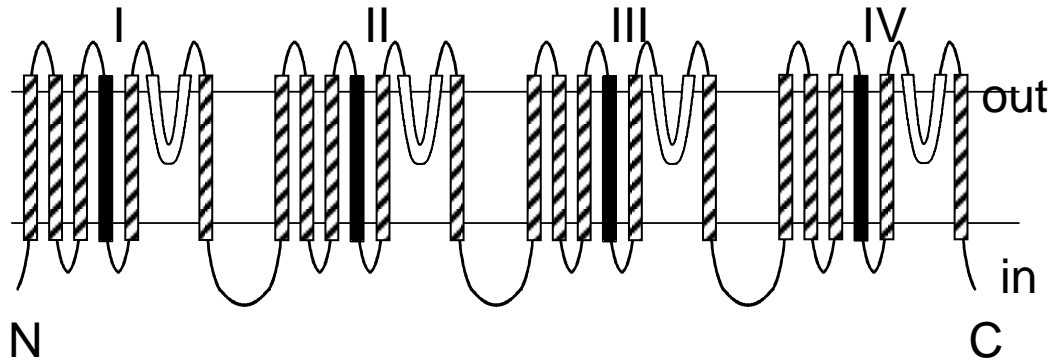
□ 氯通道

γ-氨基丁酸受体(GABA-R)

Structure-

Voltage-dependent Na^+ , Ca^{2+} channels

A Na^+ or Ca^{2+} channel



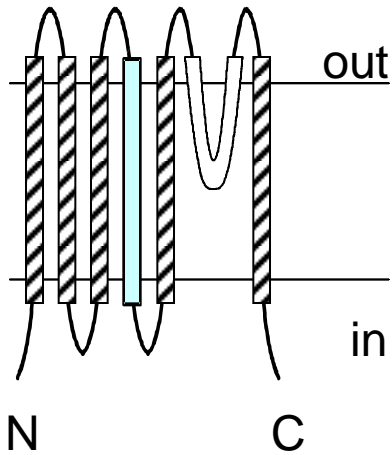
Primary functional domains:

- P loop: ion selectivity
 - S4: voltage dependence
-

Structure-

Voltage-dependent K^+ channels

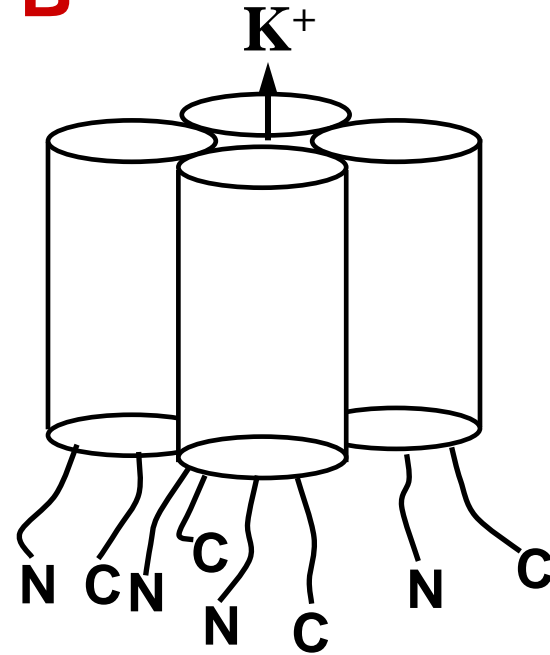
A



Primary functional domains:

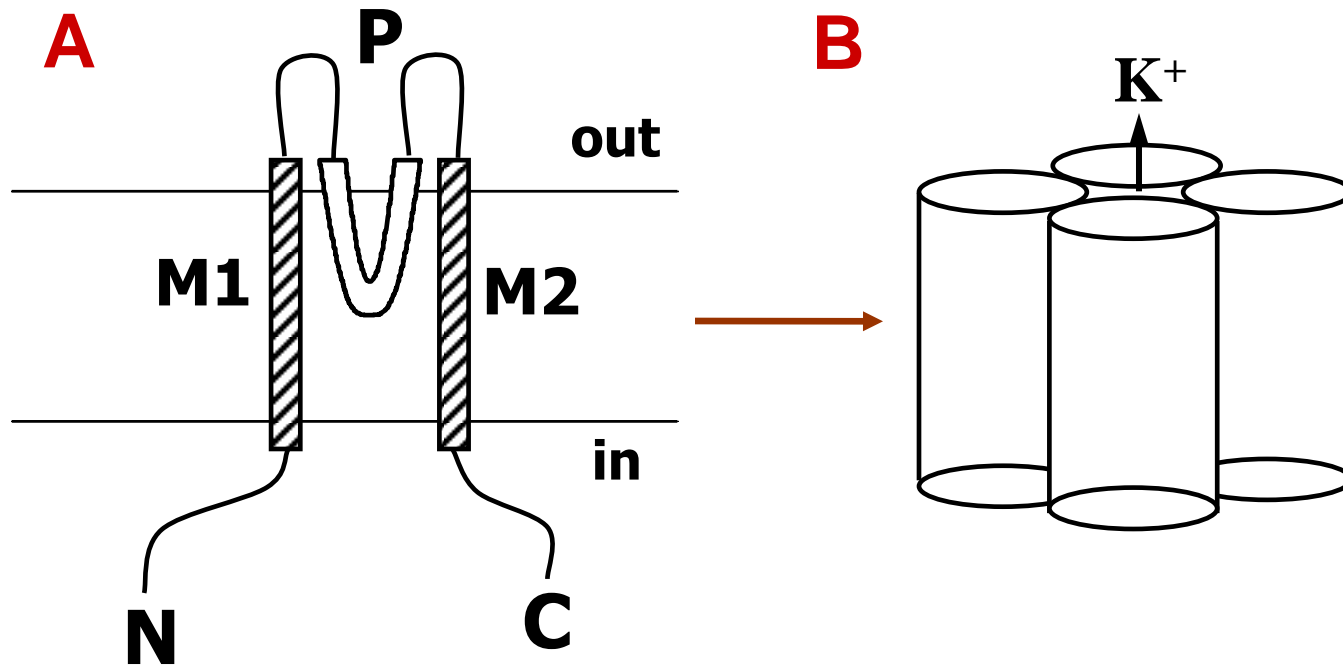
- **P loop: ion selectivity**
- **S4: voltage dependence**

B

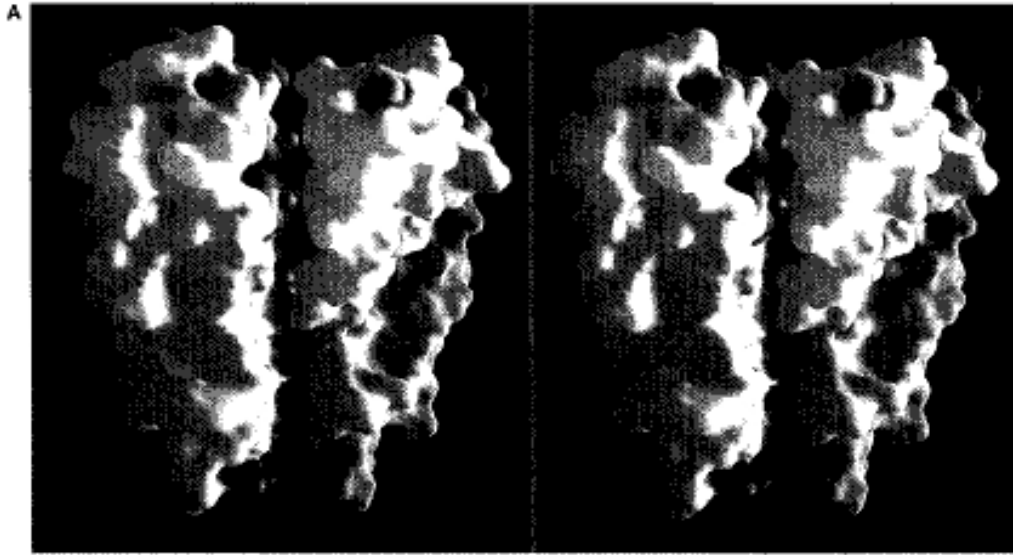


Structure-

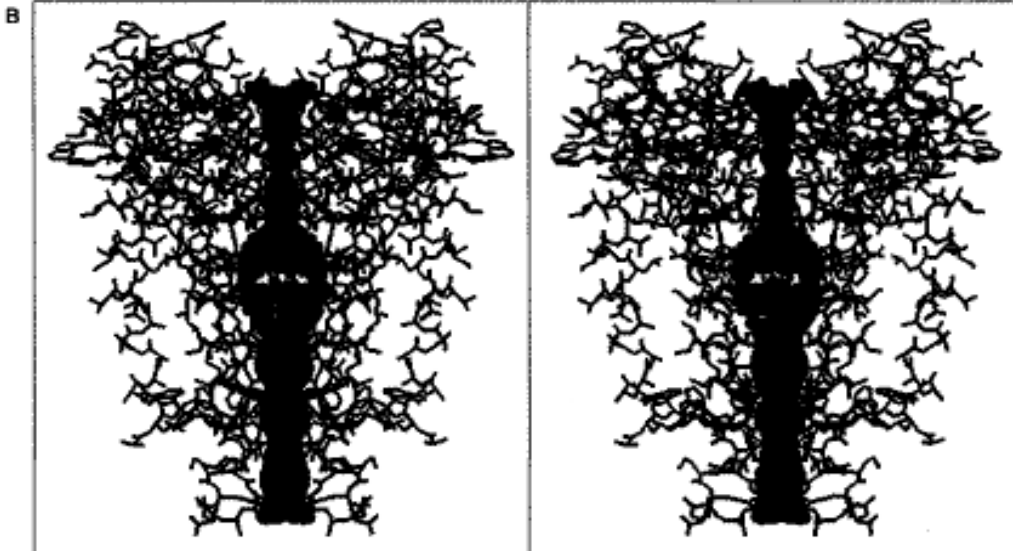
Inward rectifier K^+ channels



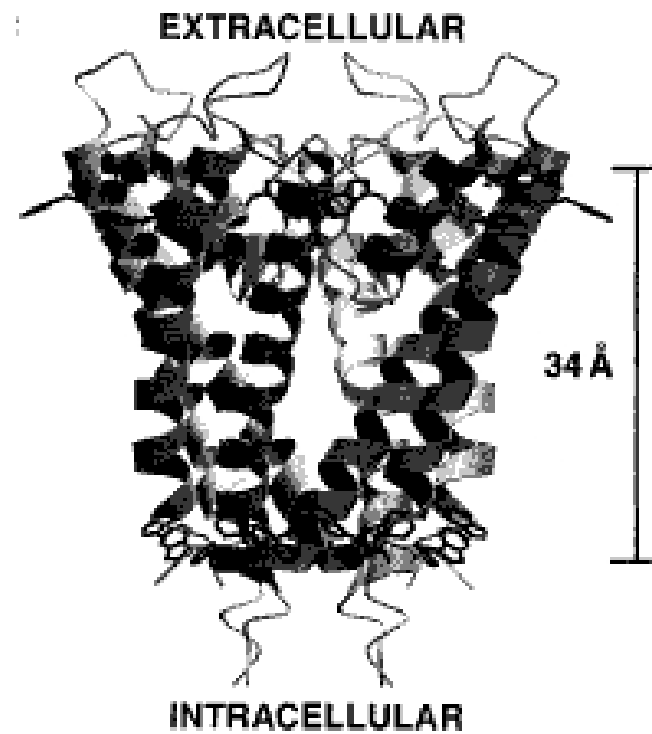
A



B



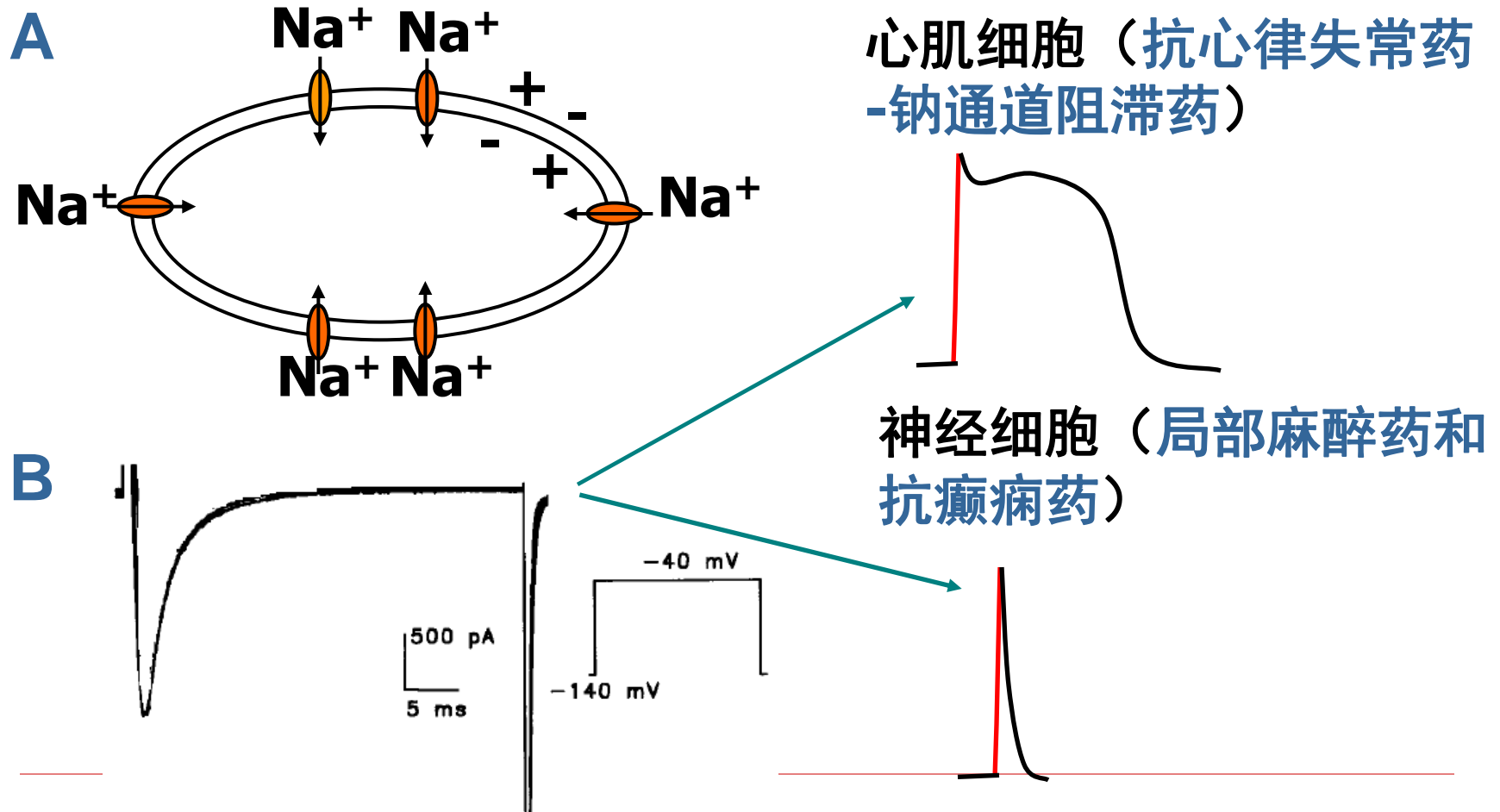
Science. 1998;280(5360):69-77.



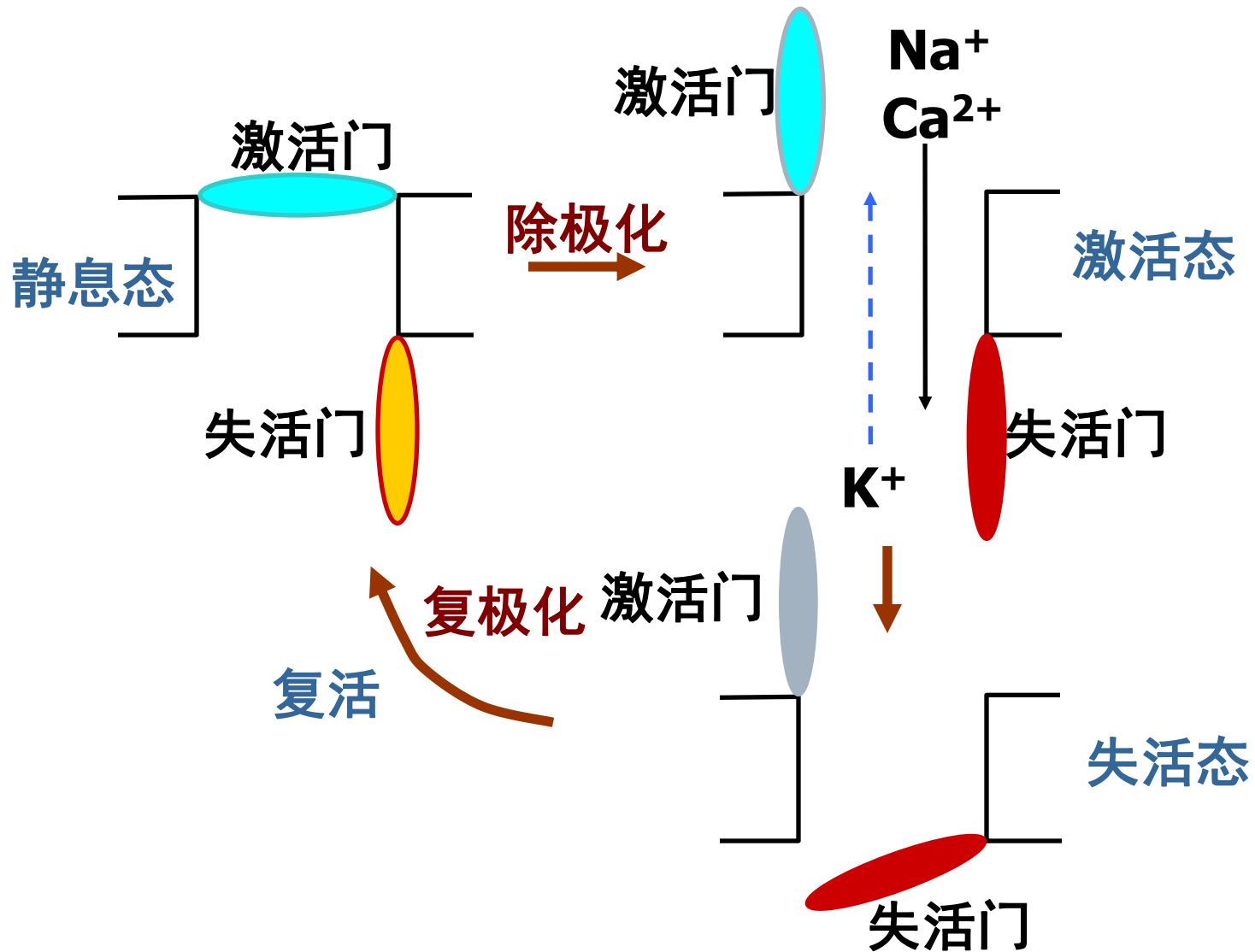
Science. 1998;280(5360):69-77.

Function-

Voltage-dependent Na^+ channels

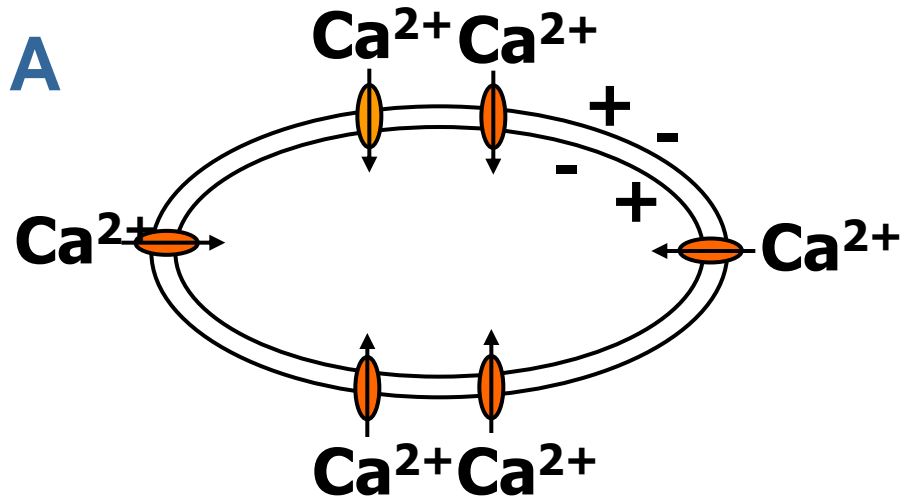


离子通道的门控特征(gating)



Function-

Voltage-dependent Ca^{2+} channels



★心脏慢反应细胞除极
(窦房结、房室结)

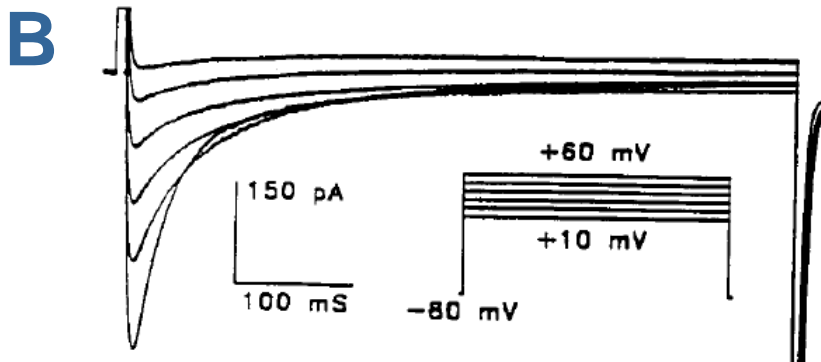
★心肌细胞收缩性

★心肌细胞动作电位平
台期钙内流

★平滑肌细胞紧张性

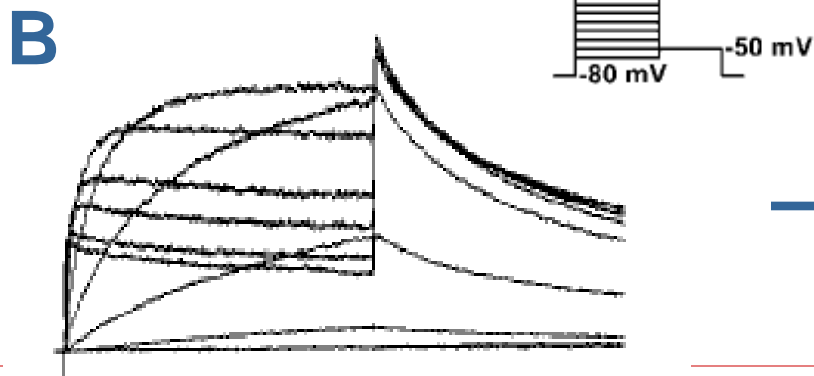
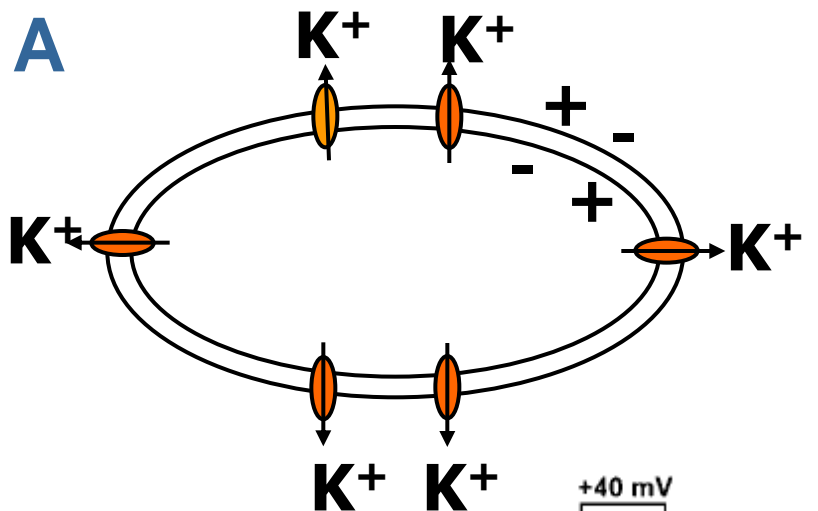


钙通道阻滞药



Function- I_{K_r} K^+ currents

(快速激活的延迟内向整流钾电流)



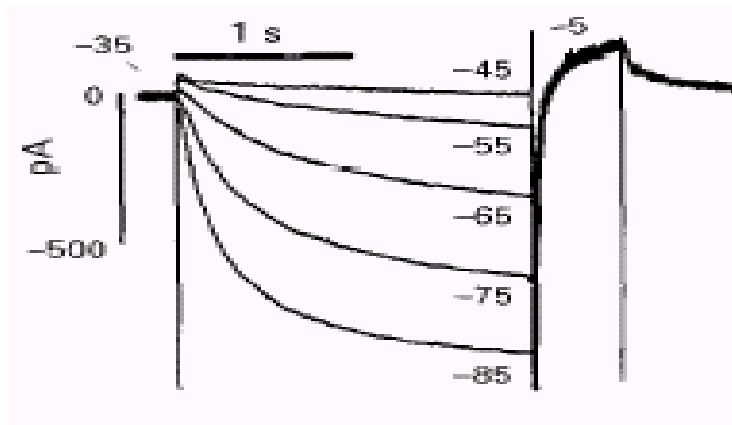
抗心律失常药-钾通道阻滞药

(延长动作电位时程药物) :

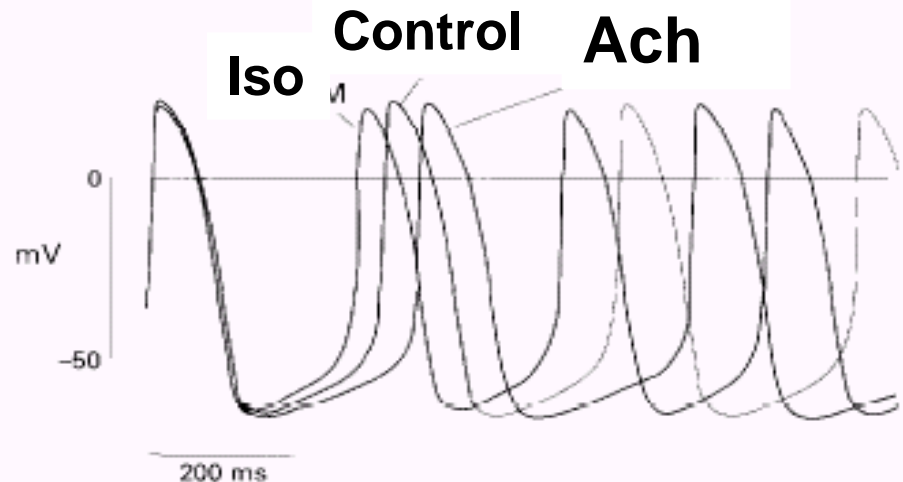
主要抑制 I_{K_r} 钾电流, 延长心肌细胞动作电位时程, 降低自律性, 延长有效不应期。

Function- I_f currents (起搏电流)

A



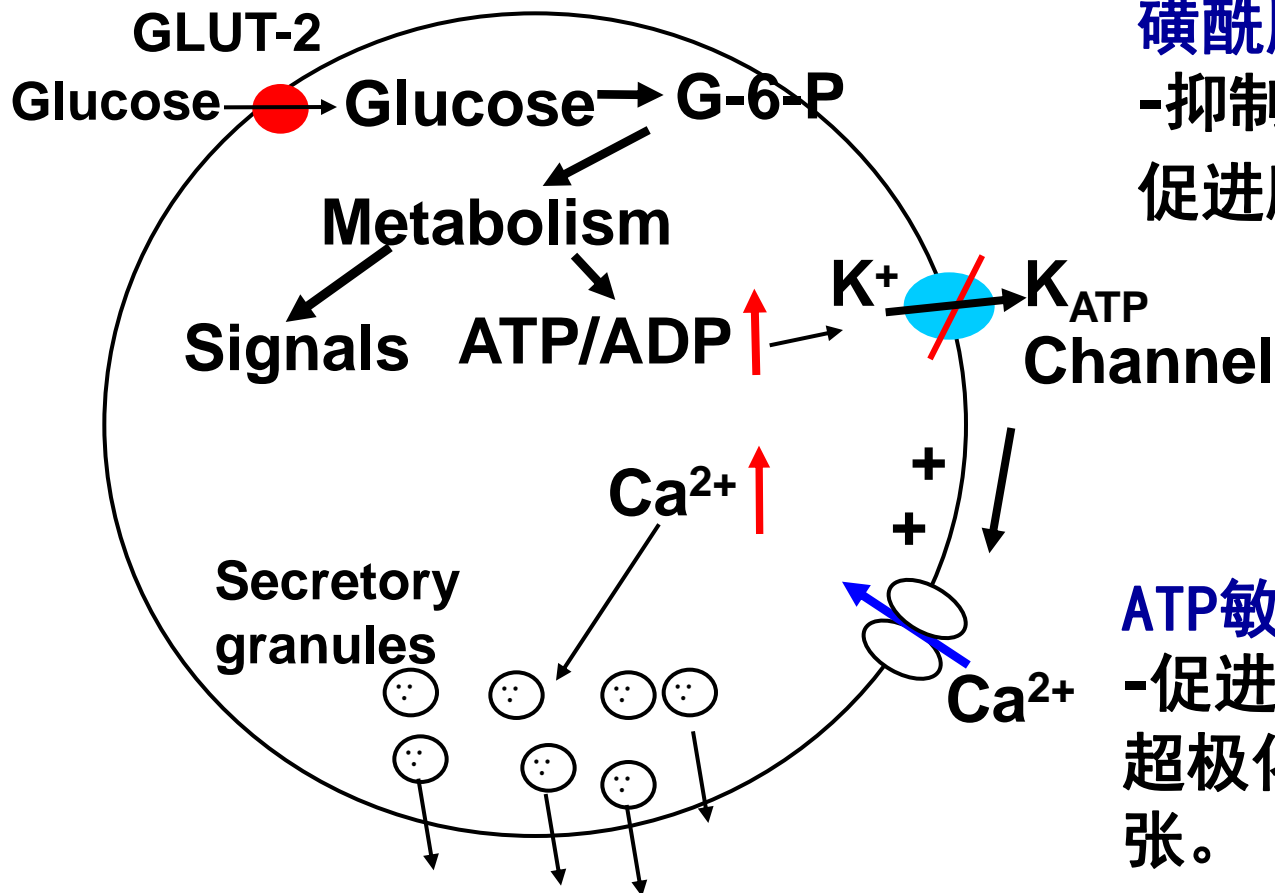
B



I_f 受细胞内cAMP调节，
cAMP增高，则 I_f 电流增大。
ACh, Iso

From *Difrancesco*:
Cardiovasc Res
1995;29:449-456

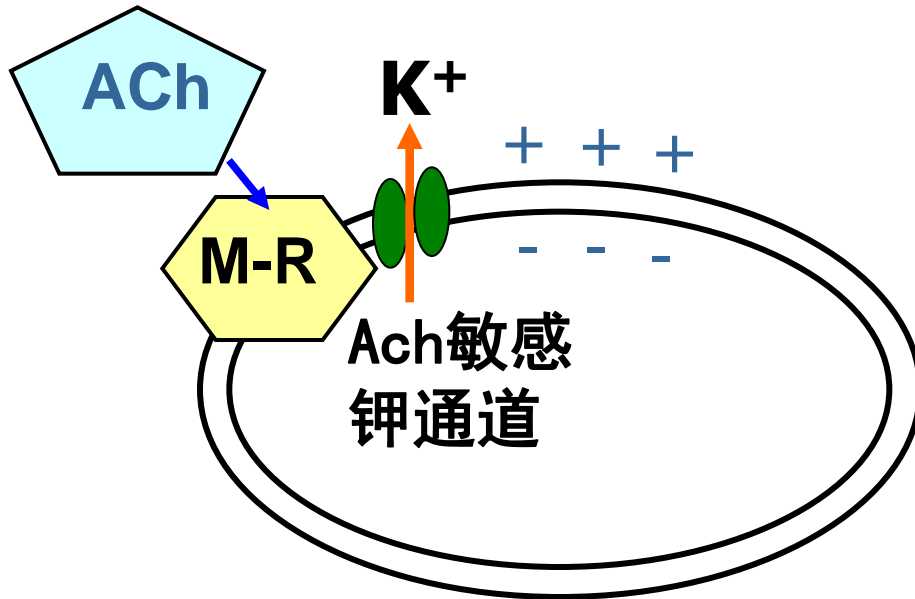
Function- $I_K(\text{ATP})$ currents



磺酰脲类口服降糖药
-抑制ATP敏感钾通道，
促进胰岛素分泌。

ATP敏感钾通道开放剂
-促进K⁺外流，细胞膜
超极化，降压、平滑肌舒
张。

Function- $I_K(\text{ACh})$ currents



ACh与M受体结合-激活
ACh敏感钾通道-K⁺外流-
动作电位复极加快、细胞
膜超极化-自律性下降。

腺苷：作用于腺苷受体，
激活ACh敏感钾通道。

钙通道阻滞药

(L-type Ca^{2+} channel blockers)

作用于L-型电压依赖性钙通道，抑制
 Ca^{2+} 进入细胞内。

(钙通道阻滞药, **calcium antagonists**)

【分类】根据药物的化学结构及其选择性

选择性钙通道阻滞药：

I 类 苯烷胺类：维拉帕米 verapamil

II 类 二氢吡啶类：硝苯地平 nifedipine

III类 苯硫卓类：地尔硫卓 diltiazem

非选择性钙通道阻滞药：

IV类 二苯哌嗪类：氟桂利嗪

V 类 普尼拉明类

VI类 其他

钙通道阻滞药分类

类别	选择性	第一代	第二代		第三代
二氢吡啶类	动脉>心脏	硝苯地平	硝苯地平*	依拉地平	氨氯地平
		尼卡地平	非洛地平*	尼伐地平	拉西地平
苯烷胺类	动脉<心脏	维拉帕米	维拉帕米*	加洛帕米	
地尔硫卓类	动脉=心脏	地尔硫卓	地尔硫卓*		