

作用于钾离子通道的抗心律失常药物的研发实例

杨 倩¹, 汪小润¹, 汤依群², 尤启冬^{1*}

(中国药科大学 1. 药物化学教研室, 2. 临床药学教研室, 江苏 南京 210009)

摘要: 鉴于心律失常病因的复杂性, 如何通过药物安全有效地控制心律失常疾病一直是亟待攻克的医药学难题。本文介绍了作用于钾离子通道的抗心律失常药物的研发实例, 并对抗心律失常药物的研究现状进行了综述和展望。

关键词: 抗心律失常药; 钾离子通道; 先导化合物; 结构优化

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 01-0012-07

The research practice of anti-arrhythmic agents targeting on potassium ion channel

YANG Qian¹, WANG Xiao-jian¹, TANG Yi-qun², YOU Qi-dong^{1*}

(1. Department of Medicinal Chemistry, 2. Department of Clinical Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Due to the complicated pathogenesis of cardiac arrhythmia, the safe and effective therapeutic strategies for cardiac arrhythmia remain an urgent medical problems in the recent years. In this paper, we introduced the research practice of anti-arrhythmic agents targeting on potassium ion channel. The research progress of anti-arrhythmic agents in up-to-date literatures were also reviewed and prospected.

Key words: anti-arrhythmic agent; potassium ion channel; lead compound; structural modification

在各类临床疾病中, 心律失常 (cardiac arrhythmia) 一直保持着较高的发病率和致死率, 其对人类健康和生活质量的影响较大。心律失常即心动节律 和频率异常, 是一种由于心脏激动的起源或传导异常所致的心律改变。正常人体内, 窦房结 (sino-atrial node, SAN) 是心脏的正常起搏点, 窦房结的兴奋沿着正常的传导通路依次传导下行, 心脏协调而有规律地收缩、舒张, 顺利地完 成泵血功能, 这其中的任一环节发生异常, 都会导致心律失常, 从而影响全身器官的供血。心律失常的发病机制与心肌细胞动作电位复极化过程的异常有关, 主要表现为心肌动作电位复极

化时间延长和复极化过程不均一^[1]。鉴于心律失常病因的复杂性, 如何通过药物安全有效地控制心律失常疾病一直是亟待攻克的医药学难题。

1 抗心律失常药物的研究历程

抗心律失常药物根据电生理作用机制不同可以分为 5 类^[2]: I 类——钠离子通道阻滞剂, 属于广谱抗心律失常药; II 类—— β -肾上腺素受体拮抗剂, 用于治疗与交感神经兴奋相关的各类心律失常; III 类——钾离子通道阻滞剂, 也属于广谱抗心律失常药; IV 类——钙离子通道阻滞剂, 用于治疗室上性心律失常; V 类——腺苷类, 通过激活腺苷受体, 活化与 G 蛋白偶联的钾通道, 用于治疗阵发性室上性心律失常。

上述 5 类抗心律失常药物中, I 类药物钠离子通道阻滞剂在 20 世纪早期被广泛使用, 包括奎尼丁、普鲁卡因胺、利多卡因、普罗帕酮和氟卡尼等 (图 1), 通过阻滞钠离子内流, 延长钠通道失活后复活时间, 降

收稿日期: 2010-09-10.

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09103-088); 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 资助项目 (2007AA02Z307); 江苏省研究生科研创新计划资助项目 (0275045).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-25-83271351, E-mail: youqidong@gmail.com

低浦肯野纤维自律性, 或通过促进钾离子外流, 延长动作电位时程 (action potential duration, APD) 及有效不应期 (effective refractory period, ERP); 80 年代末, CAST (cardiac arrhythmia suppression trial) 临床实验结果显示, 在心肌梗死后伴室性期前收缩的患者中, 应用 I 类药物虽可使室性期前收缩减少, 但总死亡率上升^[3], 结合 CAPS (cardiac arrhythmia pilot study) 研究结论, 人们开始逐渐重视抗心律失常药物的治疗安全性问题, 因而把研究重点转向了 III 类抗心律失常药物^[4]。

III 类抗心律失常药物的电生理作用机制是阻滞快速激活钾通道电流 (rapid delayed rectifier potassium channel current, I_{Kr}), 延长心脏的复极化时间, 延长 APD 和 ERP^[5], 该类药物包括索他洛尔、多非利特、伊布利特等 (图 2)。但是 SWORD (survival with oral *d*-sotalol trial) 临床实验结果显示, 单纯性阻滞 I_{Kr} 的药物对 APD 的调节呈现负性频率依赖性的特点, 在心率越慢的情况下, 对于 APD 的延长作用越强, 使得钙离子在心肌动作电位时程 2 相平台期内流增多, 易诱发早后除极 (early after depolarization, EAD), 造成尖端扭转型室性心动过速 (Torsades de pointes, Tdp), 使病人的致死危险性增加^[6]。而在心率加快时,

该类药物对于 I_{Kr} 的阻滞效应引起的 APD 及 ERP 缩短反而造成了慢速激活钾通道电流 (slow delayed rectifier potassium channel current, I_{Ks}) 的强烈上调, 使得药物的抗心律失常作用减弱^[7]。通过上述临床实验结果, 药物研究者得出结论: 通过调控多个离子通道的功能, 达到双向调节 APD 的效果, 可以更加安全地治疗心律失常^[8]。

鉴于上述临床研究结论, 以具有多离子通道阻滞效果的胺碘酮为代表的复合型 III 类药物成为近年来抗心律失常药物研究的热点。胺碘酮为多通道阻滞剂, 对于包括钠通道、L 型钙通道以及钾通道 I_{Kr} 、 I_{Ks} 在内的多个心肌细胞膜离子通道均有阻滞作用^[9], 可延长 APD 和 ERP, 延长心肌复极化时间, 在心电图上表现为 Q-T 间期延长, 但不影响 Q-T 离散度, 能够有效治疗房性和室性心律失常并减缓心率。与单纯作用于 I_{Kr} 的 III 类抗心律失常药物相比, 胺碘酮还可以增强心力衰竭病人的心室功能, 且无致尖端扭转型室性心动过速的危险, 即潜在的致心律失常的副作用较低^[10, 11]。此外, 胺碘酮具有非竞争性拮抗 α -受体和 β -受体的作用, 能够扩张冠状动脉以增加心脏的血液供应, 扩张外周动脉, 降低血压, 减少心肌氧损耗量^[12]。

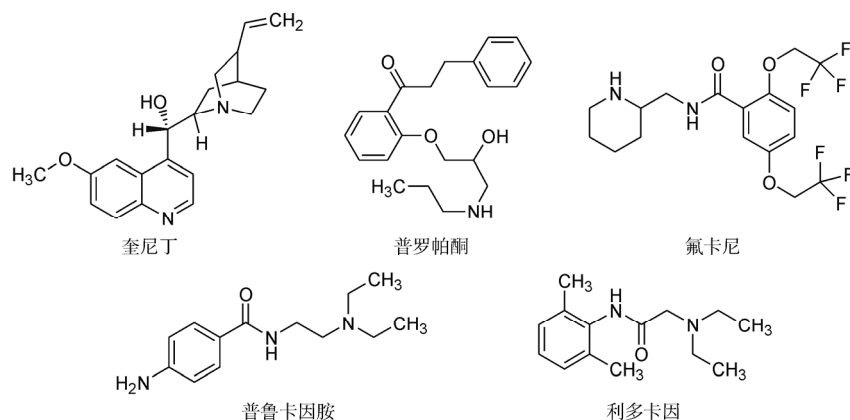


图 1 I 类抗心律失常药物的结构

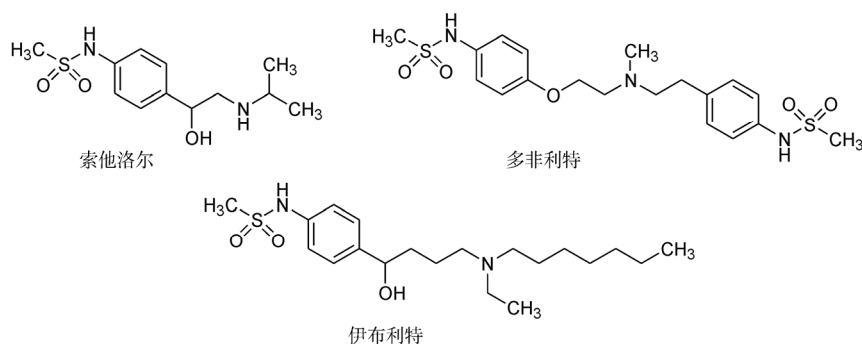


图 2 III 类抗心律失常药物的结构

但是, 由于该化合物的脂溶性较强, 且结构中含有碘原子, 代谢周期长, 一般达到 60 天左右, 代谢产物去乙基胺碘酮分布于人体的各个脏器, 对甲状腺、肺、眼等器官以及脂肪组织产生蓄积毒性^[13, 14], 严重制约了该药物的临床应用。根据胺碘酮在临床研究使用过程中获得的毒性数据反馈, 药物研究者开始了针对胺碘酮的结构优化, 以达到降低毒性、缩短药物代谢半衰期的同时保留抗心律失常药效的目标。

2 基于胺碘酮结构的抗心律失常药物研究

胺碘酮的主体结构具有较强的亲脂性, 使它很容易进入细胞, 但是会在溶酶体等酸性的细胞器中质子化, 其结构中的三级叔胺对细胞刺激性强, 且造成药物的清除率较低。因此, 将胺碘酮的叔胺结构以羧基替代, 并将苯并呋喃环 2 位的丁基改为甲基, 增加药物的水溶性, 获得苗头化合物 KB130015^[15]。该化合物具有与胺碘酮相似的多离子通道阻滞活性, 但是体内药效学研究显示其对 APD 的延长作用不显著, 且对甲状腺有较强的毒性和蓄积作用^[16, 17]。鉴于该化合物对于甲状腺的毒性作用, 赛诺菲—安万特 (Sanofi-Aventis) 公司的研究人员去掉胺碘酮结构中的碘原子, 并在苯并呋喃环上增加甲磺酰胺基以降低其脂溶性, 获得决奈达隆 (图 3)。

与胺碘酮类似, 决奈达隆兼具 I、II、III、IV 类抗心律失常特性, 对于钠通道、L 型钙通道、钾通道 I_{Kr} 、 I_{Ks} 等均有阻滞作用^[18], 能够非竞争性地拮抗肾上腺素能受体^[19]。赛诺菲—安万特公司对于决奈达隆开展了一系列的临床研究, 包括评价决奈达隆对于房性心律失常作用效果的决奈达隆电复律后房颤研究

(DAFNE)^[20]、决奈达隆用于维持房颤或房扑患者窦性心律的美非联合试验 (ADONIS)、决奈达隆用于维持房颤或房扑患者窦性心律的欧洲试验 (EURIDIS)^[21]、决奈达隆用于控制房颤期间心室率的有效性及安全性研究 (ERATO)^[22]、评价其对充血性心衰作用效果的决奈达隆用于中度或重度充血性心力衰竭评估发病率减少的抗心律失常试验 (ANDROMEDA)^[23]以及评价其治疗安全性的评价决奈达隆 400 mg 用于预防房颤或房扑患者因心血管疾病入院治疗或死亡的有效性的安慰剂对照、双盲、平行等试验 (ATHENA) 和决奈达隆和胺碘酮用于维持房颤患者窦性心律的有效性和安全性试验 (DIONYSOS)^[24, 25]在内的多项临床实验结果表明, 与胺碘酮相比, 决奈达隆的有效性虽然略有降低, 但其安全性和耐受性较好, 可明显延长维持窦性心律时间, 推迟心律失常复发, 明显降低心律失常复发时患者的心率, 并降低心血管病人死亡率, 目前报道的决奈达隆的临床试验大多关注其在心房颤动、心房扑动患者中维持窦性心律、控制心室率方面的治疗作用, 其副作用主要为胃肠道反应, 无甲状腺毒性、肺脏毒性及视网膜毒性报道^[18, 26]。2009 年 7 月 1 日, 决奈达隆盐酸盐 (商品名: Multaq) 作为 20 多年来首个上市的抗心律失常药物, 获得美国 FDA 批准上市, 同年 8 月和 9 月又获准在加拿大和欧洲上市。目前, 赛诺菲—安万特公司已向我国 SFDA 提交申请, 并在国内一些医院进行临床试验。据权威报告预测, 到 2015 年, 决奈达隆的年销售额将超过 23 亿美元, 这一通过临床研究副作用指导胺碘酮结构改造从而获得新药的成功实例, 成为抗心律失常药物研究发展史上的里程碑。

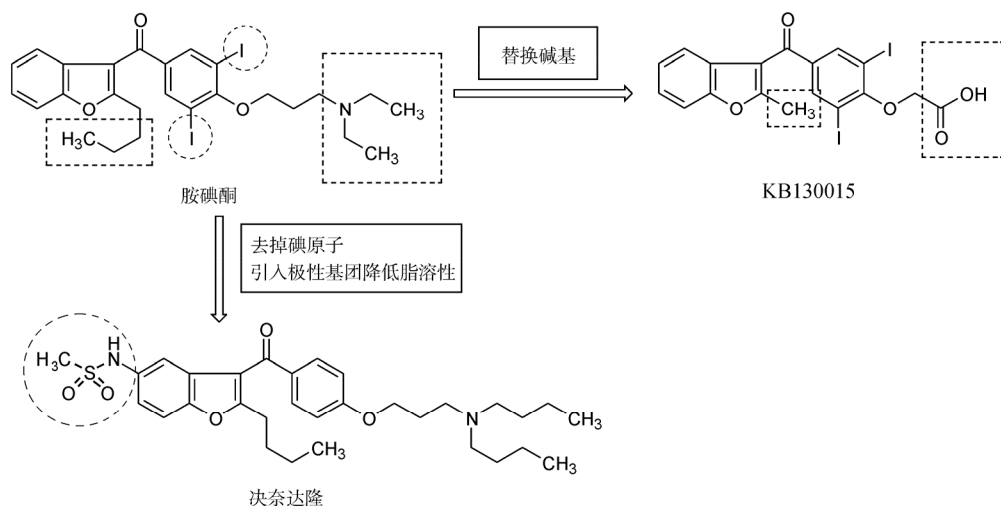


图 3 基于胺碘酮的结构优化策略

3 基于 I_{Kr} 和 I_{Ks} 双重阻滞剂阿奇利特的研究

受到前述“III类抗心律失常药由于阻滞 I_{Kr} 引起的 APD 及 ERP 缩短反而造成 I_{Ks} 通道活性上调”这一现象的启发, 研究者们开始着眼于开发兼具 I_{Kr} 和 I_{Ks} 阻滞作用的药物。20 世纪 90 年代, 宝洁公司 (Procter & Gamble) 公司报道了一种与传统 III 类抗心律失常药物存在较大结构差异的化合物阿奇利特 (azimilide), 对于 I_{Kr} 和 I_{Ks} 均具有阻滞作用^[27], 并表现出一定的 β -受体拮抗活性, 以及 α -受体、M-受体和 5-HT 受体激动活性^[28]。

阿奇利特是首个被报道的能够同时阻滞 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的化合物, 因此, 在交感神经兴奋、精神紧张以致心率加快或 β -受体兴奋以致心动过速的情况下, I_{Ks} 在动作电位复极化中所起的作用增加, 传统的仅阻滞 I_{Kr} 的药物如伊布利特的抗心律失常药效已经明显减弱, 而阿奇利特能够很好的发挥抗心律失常药效, 呈浓度依赖性地延长 APD 和 ERP^[29]。自 2000 年开始, 有关阿奇利特的临床研究结果被陆续报道, 包括评价阿奇利特对于房扑、房颤及阵发性室上性心动过速复发时间的安全性和有效性的阿奇利特室上性心律失常项目 (ASAP) 系列实验^[30]和阿奇利特梗死后生存评估试验 (ALIVE) 系列实验^[31], 以及评价阿奇利特对房颤预防作用安全性及有效性评价的临床研究的阿奇利特快速室上性心律失常减少 (A-STAR) 实验和

评价阿奇利特对需要同步电击的房颤患者治疗的安全性及有效性的阿奇利特复律维持试验 (A-COMET)、阿奇利特复律维持试验 II (A-COMET II) 系列实验^[32], 结果表明, 阿奇利特的体内药效具有剂量依赖性, 吸收完全, 且对个体差异患者具有较好的耐受性。目前, 阿奇利特的 III 期临床研究已经完成^[33-35], 已经进入到提交美国 FDA 预注册阶段, 该药物通过对于 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的协同调控, 解决了临床中单纯阻滞 I_{Kr} 的 III 类药物存在的缺陷——在心率加快时药理作用减弱这一问题, 显示了巨大的市场前景。

如前所述, 阿奇利特因兼具 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的阻滞作用而显示出良好的心律失常治疗效果^[36], 因此, 本课题组运用分子杂交 (molecular hybridization) 的药物设计原理, 保留阿奇利特结构中咪唑啉酮和含氮六元杂环结构片段, 并选取已有报道的 I_{Ks} 阻滞剂 HMR-1556 的色满母核, 设计了一类具有“6-烷基基取代色酮脒”结构的化合物 (图 4)。

本课题组通过电生理膜片钳技术进行了化合物对于 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的阻滞活性筛选, 结果表明, 该结构类型的化合物大都保持了一定的 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的阻滞作用, 其中, 化合物 CPUY11018 对于 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的阻滞活性强于阿奇利特, 且该化合物对于 L 型钙通道和钠通道也具有一定的阻滞活性, 但是对神经元钾通道和 ATP 依赖性钾通道无影响。体内药效学研究表明, 该

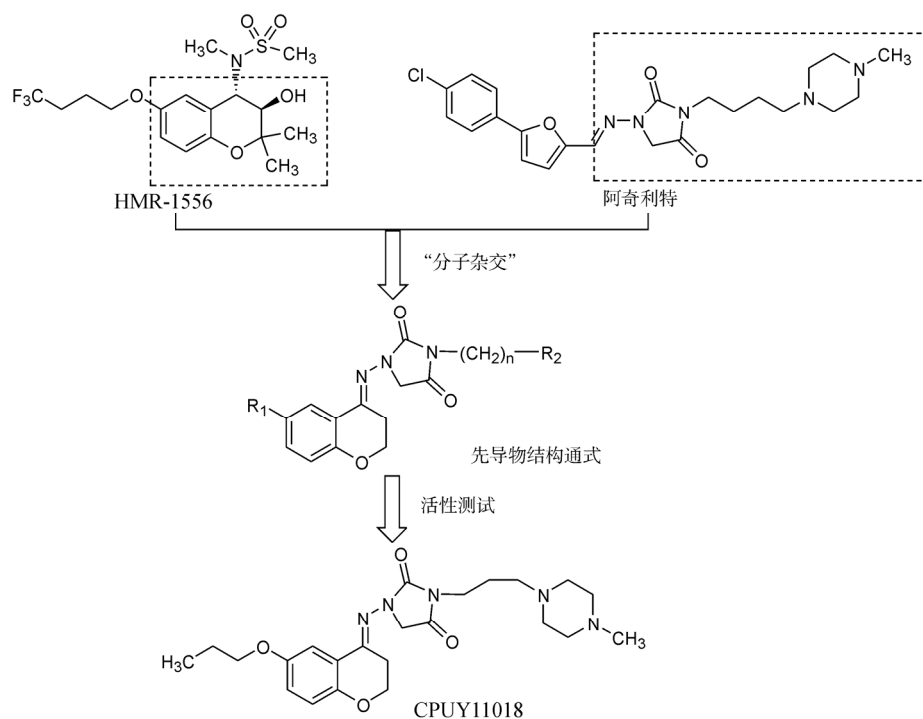


图 4 本课题组基于阿奇利特的结构优化研究策略

化合物能够改善大鼠 Langendorff 离体缺血再灌诱发的心律失常病理症状, 延长 Q-T 间期, 减缓心率, 作用效果与同浓度胺碘酮相近, 略优于阿奇利特^[37]。后续的药理学实验数据表明, CPUY11018 对于房颤、室颤和室性早搏心律等心律失常病症均有一定的治疗作用, 显示了良好的开发前景 (研究结果即将发表)。另一方面, 针对阿奇利特和 CPUY11018 结构中的碳氮双键可能在酸性条件下不稳定问题, 本课题组运用“药效团骨架迁跃”这一药物设计原理, 对 CPUY11018 结构中的碳氮双键进行结构优化, 获得了具有一定 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的阻滞活性且稳定性有所提高的化合物, 相关研究正在进行中。

4 处于临床研究中的作用于钾离子通道的抗心律失常药物

目前, 除已经上市的钾通道阻滞剂胺碘酮、决奈达隆, 以及已经完成临床 III 期实验的阿奇利特外, 还有多个具有钾通道阻滞活性的抗心律失常候选药物进入临床研究, 包括 tedisamil、vernakalant 和 AZD7009 (图 5) 等。由于心肌细胞膜上存在多个亚型的电压门控型钾离子通道和内向整流型钾离子通道, 虽经由不同的基因编码, 但是其跨膜螺旋区域的氨基酸序列同源性很高, 因此, 在电生理作用机制研究中发现, 这些上市药物及在研药物均具有多个离子通道电流的阻滞活性, 包括其他电压门控型钾通道电流、内向整流钾通道电流和钠、钙通道电流等, 通过对心肌细胞膜上多个离子通道功能的调控, 以多条途径干预心肌动作电位时程, 达到协同治疗心律失常病症的效果。

Tedisamil (KC-8857) 是由 Solvay 制药公司开发的 III 类抗心律失常药物, 目前已经进入 III 期临床研究。该候选药物能够阻滞包括 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Kur} 、 I_{to} 、 I_{KATP} 在内的多个钾离子通道电流, 延长心房肌和心室肌

细胞动作电位时程和 Q-T 间期^[38]。临床研究表明, 与安慰剂对照组相比, 静脉注射 0.4 和 0.6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量 tedisamil 可以有效中止房颤和房扑症状, 但是高剂量组患者出现 Q-T 间期延长的症状, 说明该药物仍存在一定的致心律失常风险^[39]。目前, tedisamil 口服制剂的研究正在进行中^[40]。

Vernakalant (RSD-1235) 是由 Cardiome 和 Astellas 制药公司开发的新型抗心律失常药物, 具有频率依赖性的阻滞钠离子通道 (I_{Na}) 和心房肌钾离子通道 (I_{Kur} 、 I_{to} 和 I_{KAch}) 的作用, 被开发为注射剂, 用于急性房颤疾病的治疗, 目前已进入 III 期临床研究。临床研究表明, 与安慰剂对照组相比, 静脉注射 3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量 vernakalant 15 min 后, 再补注射 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量 vernakalant, 可以有效中止急性房颤症状, 降低心率, 无 Q-T 间期延长的现象或致心律失常副作用^[41-46]。目前, vernakalant 的口服制剂正在开发中。

AZD7009 是由 AstraZeneca 公司开发的抗心律失常药物, 能够阻滞 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Kur} 、 I_{to} 以及 I_{Na} 通道电流^[47-50], 目前已进入 II 期临床研究。该候选药物可以显著延长心房兴奋折返, 对于心室 Q-T 间期具有中等强度的延长作用, 无致心律失常副作用。

5 总结与展望

近年来, 陆续有一些新作用机制的抗心律失常候选药物被报道, 如改善心电传导上游病变的缝隙连接蛋白 (connexin) 调控剂 rotigaptide、稳钙蛋白 (calstabin) 激活剂 JTV-519 等^[51], 极大地拓展了抗心律失常药物的类型和作用靶标。近年来, 随着临床研究复杂性的增加, 临床信息和基础药物研究之间鸿沟也在不断加深, 这使得基础研究成果向临床应用转化以及临床研究数据向基础研究的反馈都更为困难。转化医学 (translational medicine) 作为致力于克服这种困难的新型研究模式^[52], 推动了新药研发从

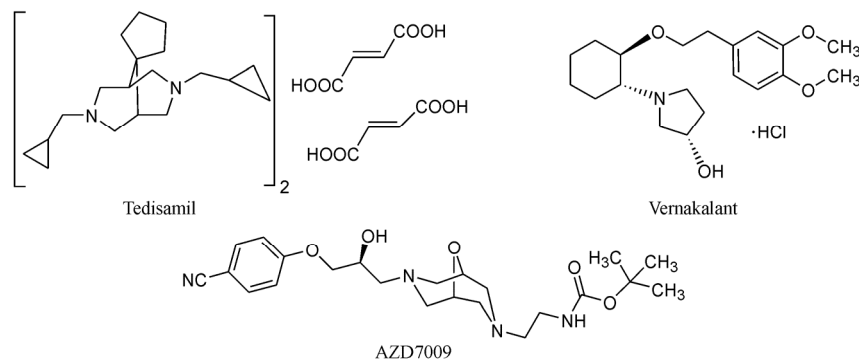


图 5 处于临床研究中的作用于钾离子通道的抗心律失常药物

原来的由基础研究成果所驱动的研究模式逐渐转向根据临床患者的需要以及临床研究成果发现所驱动的研究模式,使得药物研究者们可以在充分了解临床疾病患者需求的基础上开展抗心律失常药物研究,加快候选药物从实验室走向临床研究的步伐,形成一套高效完善的抗心律失常疾病的预防、诊断和治疗体系。

References

- [1] Todd DW. A review of the class III antiarrhythmic agents and their uses and implications for patient management [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61: 928–931.
- [2] Hondeghem LM. Classification of antiarrhythmic agents and the two laws of pharmacology [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45: 57–60.
- [3] The cardiac arrhythmia suppression trial [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321: 1754–1756.
- [4] The Cardiac Arrhythmia Pilot Study. The CAPS investigators [J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57: 91–95.
- [5] Guan FY, Yang SJ. HERG K^+ channel, the target of antiarrhythmias drugs [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2007, 42: 687–691.
- [6] Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Survival with oral *d*-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial) [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 1023–1027.
- [7] Hohnloser SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80: 82G–89G.
- [8] Cobbe SM. Class III antiarrhythmics: put to the SWORD? [J]. *Heart*, 1996, 75: 111–113.
- [9] Xu CQ, Dong DL, Du ZM, et al. Comparison of the antiarrhythmic effects of matrine and berbamine with amiodarone and RP58866 [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2004, 39: 691–694.
- [10] Kathofer S, Thomas D, Karle CA. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2005, 23: 217–230.
- [11] Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias [J]. *Drugs*, 1992, 43: 69–110.
- [12] Naccarelli GV, Wolbrette DL, Patel HM, et al. Amiodarone: clinical trials [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 15: 64–72.
- [13] Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity [J]. *Drug Saf*, 2010, 33: 539–558.
- [14] Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25: 421–424.
- [15] Carlsson B, Singh BN, Temciuc M, et al. Synthesis and preliminary characterization of a novel antiarrhythmic compound (KB130015) with an improved toxicity profile compared with amiodarone [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 623–630.
- [16] Macianskiene R, Viappiani S, Sipido KR, et al. Slowing of the inactivation of cardiac voltage-dependent sodium channels by the amiodarone derivative 2-methyl-3-(3, 5-diiodo-4-carboxymethoxybenzyl)benzofuran (KB130015) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 304: 130–138.
- [17] Mubagwa K, Macianskiene R, Viappiani S, et al. KB130015, a new amiodarone derivative with multiple effects on cardiac ion channels [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2003, 21: 216–235.
- [18] Zimetbaum PJ. Dronedrone for atrial fibrillation — an odyssey [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1811–1813.
- [19] Schmitt J, Ehrlich JR, Hohnloser SH. New antiarrhythmic drugs for the treatment of atrial fibrillation [J]. *Herz*, 2008, 33: 562–567.
- [20] Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedrone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24: 1481–1487.
- [21] Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 987–999.
- [22] Davy JM, Herold M, Høglund C, et al. Dronedrone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedrone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study [J]. *Am Heart J*, 2008, 156: 527 e1–9.
- [23] Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedrone therapy for severe heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2678–2687.
- [24] Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedrone on cardiovascular events in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 668–678.
- [25] Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ. Rhythm- and ratecontrolling effects of dronedrone in patients with atrial fibrillation: insights from the ATHENA trial. [J]. *Circulation*, 2008, 118: 827 (abstr 4097).
- [26] Ehrlich JR, Hohnloser SH. Milestones in the management of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6: S62–67.
- [27] Busch AE, Malloy K, Groh WJ, et al. The novel class III antiarrhythmics NE-10064 and NE-10133 inhibit I_{sK} channels expressed in *Xenopus* oocytes and I_K s in guinea pig cardiac myocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 202: 265–270.
- [28] Black SC, Butterfield JL, Lucchesi BR. Protection against

- programmed electrical stimulation-induced ventricular tachycardia and sudden cardiac death by NE-10064, a class III antiarrhythmic drug [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 22: 810-818.
- [29] Fermini B, Jurkiewicz NK, Jow B, et al. Use-dependent effects of the class III antiarrhythmic agent NE-10064 (azimilide) on cardiac repolarization: block of delayed rectifier potassium and L-type calcium currents [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 26: 259-271.
- [30] Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ, et al. Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: efficacy and dose-response. Azimilide supraventricular arrhythmia program 3 (SVA-3) investigators [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 794-802.
- [31] Camm AJ, Karam R, Pratt CM. The azimilide post-infarct survival evaluation (ALIVE) trial [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81: 35D-39D.
- [32] VerNooy RA, Mangrum JM. Azimilide, a novel oral class III antiarrhythmic for both supraventricular and ventricular arrhythmias [J]. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 2005, 5: 75-84.
- [33] Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification [J]. *Circulation*, 2004, 109: 990-996.
- [34] Dorian P, Borggreffe M, Al-Khalidi HR, et al. Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator [J]. *Circulation*, 2004, 110: 3646-3654.
- [35] Hanna IR, Langberg JJ. The shocking story of azimilide [J]. *Circulation*, 2004, 110: 3624-3626.
- [36] Tran HT. Azimilide dihydrochloride: a unique class III antiarrhythmic agent [J]. *Heart Dis*, 1999, 1: 114-116.
- [37] Du L, Li M, Yang Q, et al. Molecular hybridization, synthesis, and biological evaluation of novel chroman I(Kr) and I(Ks) dual blockers [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 1477-1480.
- [38] Fox KM, Henderson JR, Kaski JC, et al. Antianginal and anti-ischaemic efficacy of tedisamil, a potassium channel blocker [J]. *Heart*, 2000, 83: 167-171.
- [39] Hohnloser SH, Dorian P, Straub M, et al. Safety and efficacy of intravenously administered tedisamil for rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation or atrial flutter [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 99-104.
- [40] Krishnamoorthy S, Lip GY. Novel antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: focus on tedisamil [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18: 1191-1196.
- [41] Orth PM, Hesketh JC, Mak CK, et al. RSD1235 blocks late INa and suppresses early afterdepolarizations and torsades de pointes induced by class III agents [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70: 486-496.
- [42] Fedida D, Orth PM, Chen J, et al. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235 [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 1227-1238.
- [43] Adis International Limited. Vernakalant: RSD 1235, RSD-1235, RSD1235 [J]. *Drugs RD*, 2007, 8: 259-265.
- [44] Billman GE. RSD-1235. Cardiome [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2003, 4: 352-354.
- [45] Fedida D. Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial-selective antifibrillatory agent [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16: 519-532.
- [46] Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 2355-2361.
- [47] Goldstein RN, Khrestian C, Carlsson L, et al. Azd7009: a new antiarrhythmic drug with predominant effects on the atria effectively terminates and prevents reinduction of atrial fibrillation and flutter in the sterile pericarditis model [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15: 1444-1450.
- [48] Persson F, Carlsson L, Duker G, et al. Blocking characteristics of hERG, hNav1.5, and hKvLQT1/hminK after administration of the novel anti-arrhythmic compound AZD7009 [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 329-341.
- [49] Lofberg L, Jacobson I, Carlsson L. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the novel antiarrhythmic agent AZD7009: a comparison with azimilide and AVE0118 in the acutely dilated right atrium of the rabbit *in vitro* [J]. *Europace*, 2006, 8: 549-557.
- [50] Crijns HJ, Van Gelder IC, Walfridsson H, et al. Safe and effective conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009 [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3: 1321-1331.
- [51] Nattel S, Carlsson L. Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 1034-1049.
- [52] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine [J]. *Lancet*, 1996, 348: 422.

本期特邀综述主要作者简介

周宏灏 中国工程院院士，全国生物芯片标准化技术委员会副主任委员，中南大学国家重点学科药理学首席教授，国家精品课程药理学负责人。他发现和阐明了遗传因素引起药物种族和个体差异的若干现象和机制及其规律，建立了有我国国家和民族特色的遗传药理学理论体系，启动了以遗传药理学理论为基础的“量体裁衣”个体化药物治疗。已研究开发了有知识产权和产业化前景的我国第一张“高血压个体化用药基因诊断芯片”，并获得了国家专利，促进了药物基因组学和个体化医学的转化研究。

杨宝峰 中国工程院院士，哈尔滨医科大学校长，省部共建国家重点实验室培育基地主任，国家级重点学科药理学科带头人，教育部科学技术委员会委员，国家重大心脏疾病研究“973”项目首席科学家。首次发现心脏离子通道的作用特性并提出离子通道作用靶点假说，以此理论研究、评价了 20 余种作用于心血管系统药物；发现微小核苷酸是药物作用的新靶点和调控心血管系统疾病发生、发展的重要分子；发现微小核苷酸可作为心肌梗死/猝死的生物标志物；发现长期应用 β 受体阻断剂等药物降低患者心梗死亡率的新机制。

尤启冬 中国药科大学药学院院长，教授，博士生导师，第九届国家药典委员会委员，国家自然科学基金委员会学科评审组成员，中国药学会药物化学专业委员会副主任委员，国家及江苏省药品监督管理局新药审评专家，江苏省药物化学专业委员会主任委员等。主要从事药物化学、生物有机化学及化学生物学等相关领域研究工作，重点开展基于天然产物、生物分子结构和配体结构的药物设计和合成研究，研究领域涵盖抗肿瘤药物，心血管药物、抗感染药物、手性药物等。

曾 苏 浙江大学药学院教授、博士生导师。任国家自然科学基金委生命科学部专家评审组成员、国家药品审评专家、国家保健食品审评专家、中国药学会药物分析专业委员会副主任委员、中国药学会药物代谢专业委员会常委、国家杰出青年基金获得者。主要研究方向：手性药物分析，药物在生物体内转运与代谢，药酶相关基因细胞系的建立及其应用，药物质量控制等。

汪 晖 武汉大学基础医学院副院长、药理学系主任，教授、博士生导师。曾获霍英东教育基金会全国高校青年教师奖、中国药理学会 Servier 全国青年药理学工作者称号。研究方向：外源物发育毒理、药物靶标与新药研究。目前，探讨了如何运用转化医学的研究理念和系统生物学的研究方法，开展外源物所致宫内发育迟缓 (IUGR) 的临床早期诊断研究，以建立一种新的、无创性的、高敏感性的 IUGR 早期评价标准。

本期特邀编辑：王晓良研究员 李学军教授 曾苏教授