

- brillation Following An Electrical Cardioversion) study[J]. *Heart Rhythm*, 2015,12(5):872-878.
- [29] Cavallino C, Facchini M, Veia A, et al. New anti-anginal drugs: ranolazine [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2015,13(1):14-20.
- [30] Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control[J]. *Can J Cardiol*, 2012,28(2):125-136.
- [31] Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for manage-

ment of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention[J]. *Europace*, 2011,13(3):308-328.

- [32] Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention[J]. *Europace*, 2011,13(5):610-625.

收稿日期:2015-04-02

## 心房颤动药物治疗的新靶点

范新荣<sup>1,2</sup> 综述 曾晓荣<sup>2</sup> 蔡琳<sup>1</sup> 审校

(1. 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031; 2. 泸州医学院心血管医学研究所 教育部医学电生理学重点实验室, 四川 泸州 646000)

### Novel Targets of Pharmacological Therapies at Atrial Fibrillation

FAN Xinrong<sup>1,2</sup>, ZENG Xiaorong<sup>2</sup>, CAI Lin<sup>1</sup>

(1. *Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu Cardiovascular Disease Institute, Chengdu 610031, Sichuan, China*; 2. *The Institute of Cardiovascular Research, Luzhou Medical College and the Key Laboratory of Medical Electrophysiology, Ministry of Education of China, Luzhou 646000, Sichuan, China*)

文章编号:1004-3934(2015)05-0584-06

中图分类号:R541.7

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.015

**摘要:** 心房颤动是临床上常见的,具有高发病率及病死率的一种快速性心律失常,而目前还没有安全有效的心房颤动治疗方法能完全解决这一医学难题。新近提出的心房选择性药物策略可能是心房颤动治疗新的选择。这些心房选择性药物靶点涉及多种离子通道,包括钠通道、钾通道、阳离子通道等等。这些药物作用于心房肌发挥抗心律失常作用,但极少影响心室肌,从而避免产生室性心律失常作用。现就目前已较多研究的几个心房颤动相关离子通道治疗靶点入手,详细介绍在使用或研发的药物。

**关键词:** 心房颤动;药物治疗;心房选择性;离子通道

**Abstract:** Atrial fibrillation (AF) is the most common tachycardia and is associated with increased morbidity and mortality. Development of safe and effective treatments for AF is one of the greatest medical needs facing our society. The current atrial-selective pharmacologic strategy represents promising novel therapeutic options for the treatment of AF. The atrial-selective targets of anti-AF are involved in multiple ion channels, which include sodium channels, potassium channels and cation channels. These novel drugs possess anti-arrhythmic activity by effecting on atrium, but produce little to no effect on ventricular electrophysiologic parameters, which avoid the genesis of ventricular arrhythmia. This review focuses on several targets of anti-AF related with ion channels and new drugs on clinical practice or ongoing development.

**Key words:** atrial fibrillation; pharmacological therapies; atrial selectivity; ion channels

心房颤动是一种临床上常见预后差的心律失常,具用较高的发病率及病死率,并严重影响患者的生存质量。因而攻克 21 世纪心血管领域两大“难题”之一

的心房颤动已成为学者们的共同任务。近些年来,心房颤动的非药物治疗手段已取得惊人的成绩,各种消融能量的使用及消融术式的选择等都已显著提高了

**基金项目:** 成都市科技局支持项目(12PPYB104SF);四川省卫生与计划生育委员会科研项目(150016)

**作者简介:** 范新荣(1982—),住院医师,博士,主要从事心脏电生理及心律失常机制的基础及临床研究。Email: fxr-1003@163.com

**通信作者:** 蔡琳(1963—),主任医师,硕士,主要从事冠状动脉介入及心律失常介入治疗研究。Email: cailinwm@163.com

阵发性心房颤动的治愈率。根据不同中心的报道,射频消融术一次成功率可达 70% ~ 90%<sup>[1]</sup>。但目前对于持续性心房颤动,长程心房颤动治疗仍未达到理想的效果,甚至有些中心消融术后窦性维持率为 10% ~ 20%。且部分患者不能或不愿手术治疗,因此药物治疗仍是管理各型心房颤动的一线方案<sup>[2]</sup>。

目前临床上使用的转复窦性心律、维持窦性心律及控制心室率的药物分为以下几类:包括 I 类抗心律失常药物(普罗帕酮、氟卡尼)、III 类抗心律失常药物(胺碘酮、索他洛尔)、 $\beta$  受体阻滞剂(美托洛尔、比索洛尔)、非二氢吡啶类钙离子拮抗剂(维拉帕米、地尔硫草)以及洋地黄类药物(地高辛)等。尽管这些药物已在临床上广泛使用,但它们的有效性、安全性等方面的问题也在不断被论证研究。如 I 类抗心律失常药物由于其严重致室性心律失常作用,及增加患者病死率等问题已被严格限制其适用范围<sup>[3]</sup>;而 III 类抗心律失常药物则由于显著致 QT 间期延长,尖端扭转性室性心动过速及心脏外毒性等作用也严重限制了该药的广泛使用<sup>[4-5]</sup>; $\beta$  受体阻滞剂及钙离子拮抗剂的负性肌力作用及洋地黄类药物易中毒和控制率差<sup>[6]</sup>等原因使得目前在药物控制心房颤动方面的疗效不尽如人意。因而大量心脏病学家及药物学家们已将大量精力和热情投入到研发和试验新的安全有效、易耐受的抗心房颤动药物中。

一部分学者通过结构修饰或增加生物利用度等药物,修饰原有经典的抗心律失常药物,消除其治疗效应同时并存的毒副作用,增强其治疗效应。决奈达隆的研发就是一个例子。决奈达隆与胺碘酮结构相似,同属苯呋喃衍生物,由于无导致甲状腺功能异常的碘基,消除了与碘有关的器官毒性,且分子结构中含有甲硫基团,减低了亲脂特性,减少药物分布容积,使得使用时无需负荷剂量,体内蓄积少,消除半衰期短,减少了肺毒性、眼毒性及神经毒性等胺碘酮常见的不良反应<sup>[7]</sup>。药理实验证实决奈达隆与胺碘酮一样可抑制钠通道和多种钾通道,亦可非竞争性拮抗肾上腺素能活性,阻滞钙通道介导电流,从而发挥抑制窦性心律,减慢房室传导,延长 QT 间期的效应。从 ERATO 研究显示,决奈达隆能有效维持窦性心律同时可以控制心房颤动、心房扑动时心室率,并具有减少心血管疾病住院率及病死率的趋势<sup>[8]</sup>。且 ATHENA 研究指出决奈达隆可明显降低心房颤动和心房扑动患者心血管事件发生率,包括心血管原因导致住院治疗率及全因死亡率<sup>[9]</sup>。但 DIONYSOS 研究发现决奈达隆预防心房颤动复发并不优于胺碘酮,其安全性较后者高但有效性较差,能减少不耐受不良反应提前停

药的人数<sup>[10]</sup>。新近公布的 PALLAS 研究指出较对照组决奈达隆增加持续性心房颤动患者脑卒中、心肌梗死、周围血管栓塞和心血管死亡联合终点的 2.3 倍,增加心血管原因住院治疗或病死率的 1.9 倍,因此这一研究提前终止<sup>[11]</sup>。美国食品药品监督管理局并未批准其用于心房颤动的节律控制,且欧洲及美国指南均不推荐决奈达隆用于 NYHA 心功能分级 III ~ IV 级患者及永久性心房颤动患者。该药在心房颤动临床治疗上还需要进一步研究及开发。

另外,由于心房与心室肌的电生理学特性存在显著差异,如在心室上极少表达的超速延迟整流钾电流( $I_{Kur}$ )、乙酰胆碱敏感内向整流钾电流( $I_{K-Ach}$ )、小电导钙激活钾电流等已成为心房颤动研究的热点。还有在心房、心室均有表达,但表达亚型或电生理特性存在差异的通道也成为心房颤动治疗的新靶点,包括快钠电流、快速延迟整流钾电流、超极化激活环腺苷酸门控的阳离子电流(HCN,  $I_f$ )等等。目前这部分研究也取得了令人振奋的进展,针对这些通道电流的新药也被大量研发,甚至一部分药物已进入临床试验阶段。心房颤动的发病机制复杂,治疗靶点众多,本篇综述主要涉及目前已较多研究,证据丰富的几种心房颤动相关离子通道,详细介绍目前正在使用和正在研究的药物。

## 1 $I_{Kur}$

20 世纪 90 年代初期就已发现第一个心房特异性电流—— $I_{Kur}$ ,但到 2008 年左右才逐渐拉开了心房选择性药物用于心房颤动治疗的有关研究的序幕。 $I_{Kur}$ 是由 KCNA5 基因编码的 Kv1.5 通道  $\alpha$  亚单位及 Kv $\beta$ 1.2 辅助亚基共同介导的电流,该电流在动作电位平台期迅速激活,具有外向整流、缓慢失活的特性,是参与人心房复极过程中主要的延迟整流钾电流。

维纳卡兰(vernakalant)由 Cardiome 及 Astellas 公司研发,已进行大型临床试验,它的静脉剂型已被指南推荐用于心房颤动的药物复律。维纳卡兰不同于快速延迟整流钾电流阻滞剂多非利特及伊布利特可对重构心房发生有效的复律作用,该药不仅可显著抑制  $I_{Kur}$ ,同时具有多种离子通道阻滞作用,包括钠电流,瞬时外向钾电流等。维纳卡兰可抑制心房肌传导速度,延迟传导恢复,并增加心房有效不应期,故可有效终止心房颤动,而且其快速解离动力学特点,避免了在心率较慢时的传导异常及致心律失常作用。在一个小规模 II 期有效性临床试验中(CRAFT)<sup>[12]</sup>,30 例阵发性心房颤动被随机分为三组,一组先于 10 min 内给予 0.5 mg/kg 维纳卡兰负荷剂量后再给予 1.0 mg/kg 维持剂量,一组给予 2.0 mg/kg 负荷剂量后

再给予 3.0 mg/kg, 最后一组给予安慰剂治疗, 观察 80 min 后的结果发现仅有高剂量的维纳卡兰可有效终止 61% 的心房颤动患者, 而低剂量组的转复率为 11%, 安慰剂组的为 5%。而几个中等规模的临床试验 (ACTs) 选择了不同的心房颤动人群<sup>[13-14]</sup>, ACT I、ACT III 及 ACT IV 选择了心房颤动时间在 3 h ~ 45 d 的患者, ACT II 选择的为 7 d 内行心脏瓣膜置换术后心房颤动时间在 3 ~ 72 h 的患者, 而 ACT IV 采用的是开放式的试验方法, 这些试验均采用给予 3.0 mg/kg 的负荷剂量, 如在 15 min 后心房颤动仍持续, 再给予 2.0 mg/kg, 一级终点为给药后 90 min 内心房颤动转复为窦性心律。这几个试验证实维纳卡兰相对于安慰剂组对持续时间 < 7 d 的心房颤动患者有较高成功率, 其转复率分别为 52%、47%、51% 及 51%, 而安慰剂组为 4%、14%、3.6%, 中位转复时间在 1 min 以内, 但在持续时间 > 7 d 的心房颤动或心房扑动患者, 维纳卡兰的转复率则很低, 分别为 8% 和 9%。此外维纳卡兰不延长 QTc 间期及导致尖端扭转型室性心动过速。在 ACT I 实验中, 维纳卡兰组有 24% 的患者 QTc > 500 ms, 而安慰剂组为 15%, 但是未发现 1 例尖端扭转型室性心动过速发生。在室性心律失常的发生率方面, 维纳卡兰未增加给药后 2 h 内及 2 ~ 24 h 间期各种室性心律失常的发生率, 观察到最多见的不良反应为味觉异常、恶心等消化道症状。根据随机对照试验及系统评价的结果分析, 维纳卡兰因起效快, 较好的心房选择性, 极低的致尖端扭转型室性心动过速风险等更优于传统的转复药物, 且维纳卡兰可用于结构性心脏病患者, 即在稳定性冠心病、高血压性心脏病、心力衰竭人群中也无禁忌证。其他的药物对比实验也指出维纳卡兰对短期心房颤动具有较好的转复率, 但目前尚无该药长期使用的相关临床证据, 还需要更多的临床研究进一步论证维纳卡兰的有效性及安全性。

另外, 其他尚在研制阶段的  $I_{Kur}$  阻滞剂还包括 AVE0118、AVE1231、DPO-1、AZD7009 及 NIP-141。其中 Sanofi Aventis 公司的 AVE0118 可阻断  $I_{Kur}$  的同时也阻断瞬时尚外向钾电流, 动物实验指出 AVE0118 可显著延长心房有效不应期, 但不影响心室不应期及 QT 间期, 且该药可维持窦性心律同时增强心房收缩力<sup>[15]</sup>。另外, 与多非利特的对比实验指出, AVE0118 可有效延长重构心房的有效不应期, 但多非利特则不能。而 AstraZeneca 公司研制的 AZD7009 也是一种多离子通道阻滞剂。动物实验指出该药主要作用于心房组织, 但其他研究指出该药可同质性延长心室肌各层细胞的动作电位时程, 并不增加跨壁离散度。在心房容量

负荷增大的模型中, AZD7009 延长心房不应期, 抑制心房颤动复发并迅速转复心房颤动。一个纳入 122 例心房颤动或心房扑动的临床试验研究指出, AZD7009 给药 1 h 内有 45% ~ 58% 的心房颤动患者转复窦性心律, 但安慰剂组则无一例转复<sup>[16]</sup>。此外给予 AZD7009 后可提高电转复的成功率。但由于在受试人群中发现 4 例心动过缓相关 QTc 间期显著延长 (> 550 ms) 及非持续性多形性室性心动过速, 使得该药的研发面临终止的可能。DPO-1 这是一种频率依赖性  $I_{Kur}$  的阻滞剂, 在窦性心律下, DPO-1 缩短人心房组织的动作电位时程, 而心房颤动时则延长动作电位时程, 且该药具有高度心房选择性, 在体实验显示其仅仅延长心房有效不应期, 目前该药仍未进行临床试验。

## 2 $I_{K-Ach}$

$I_{K-Ach}$  是通道分子结构属于 Kir 家属的 Kir3.1 和 Kir3.4 异四聚体, 其活动由乙酰胆碱作用于 M2 受体, 进而激活 G 蛋白的  $\beta\gamma$  亚单位, 从而使与 Kir 通道结合导致开放而产生  $I_{K-Ach}$ 。其只存在于窦房结、心房肌及房室结细胞上。当  $I_{K-Ach}$  激活后使细胞膜超极化并缩短动作电位时程, 这使得折返周长缩短并稳定转子使得心房颤动易化而不易转复。此外在快速心房起搏诱导心房颤动的动物模型中, 发现乙酰胆碱调控内向整流钾电流发生电重构导致自发性通道开放概率增加而全细胞电流幅值的增加, 并且在无乙酰胆碱的激活时电流也能显著增大, 因此  $I_{K-Ach}$  也被认为是心房颤动治疗的重要靶点之一。

托肽品 (tertiapin) 是从蜂毒中分离出来的强碱多肽, 由 21 个氨基酸组成的多肽类物质, 是一种神经毒素, 而托肽品 Q (TQ) 则是通过修饰托肽品的化学结构将谷氨酰胺替代原有的甲硫氨酸残基而合成的。早期的动物实验指出 TQ 在心房肌细胞中, 在低浓度时可选择性抑制 Kir3 家族通道, 而不影响背景钾电流的 Kir2 通道, 并显著抑制  $I_{K-Ach}$  激活。而在犬刺激迷走神经诱发心房颤动模型中, 静脉推注 TQ 后可有效终止迷走刺激后诱发的心房颤动<sup>[17]</sup>。此外 TQ 可以逆转卡巴胆碱引起动作电位时程缩短, 因此通过延长动作电位时程及有效不应期达到终止心房颤动的目的, 目前尚无有关这种多肽的临床试验。此外胺碘酮的衍生物 KB130015 和另一种药物 NIP-151 也被研究认定为有效的  $I_{K-Ach}$  阻滞剂。动物实验指出 KB130015 通过直接作用于细胞膜外部分预防迷走相关的心房颤动发生, 而 NIP-151 对该通道的特异性较高, 也可逆转卡巴胆碱缩短的心房细胞动作电位时程, 可选择性延长心房有效不应期, 终止乌头碱及迷走神经刺激的心房颤动发生, 但这两种药物还需要更为深入的研究。其

他的已知的抗心律失常药物包括伊布利特、多非利特、决奈达隆、索他洛尔等药物经电药理学实验证实也有或多或少的  $I_{K-Ach}$  阻滞特性,这些可能是其治疗心房颤动的部分药理学机制。但目前高度特异的  $I_{K-Ach}$  阻滞剂还很少,还需要大量这类药物的研究工作。

### 3 心房选择性钠通道阻滞剂

由于 1989 年具有里程碑式的 CAST 试验结果的公布,使得一大批已临床试验或现在研发的钠通道阻滞剂撤离抗心律失常药物的角斗场,原因则是这部分钠通道阻滞剂在用于治疗心肌梗死后出现的室性期前收缩和非持续性室性心动过速的患者中,显著增加心脏死亡及全因死亡率。但随着新近的一类新型钠通道阻滞剂问世,使得抑制钠通道在心房颤动治疗方面焕发了新的生机。

目前大量实验已经清楚表明各种动物包括人的心房和心室存在显著的电生理特性差异。在钠通道方面,尽管心房和心室的钠通道  $\alpha$  亚基均由 SCN5A 基因所编码,但其辅助的  $\beta$  亚基所共同构成的通道复合体在心房和心室中的差异十分显著。SCN1B 在心房中的表达水平明显高于心室。而 SCN3B 则主要存在于心室中,心房中极少表达。这些辅助亚基对通道电流影响的基础实验也指出 SCN3B 可使钠电流的激活或失活曲线移动改变通道的门控特性,而在 SCN1B 敲除的小鼠中发现有更高钠通道 Nav1.5 蛋白表达量及更大的快钠电流幅值。此外发现一部分家族性心房颤动患者与 SCN5A 基因突变有关,而一些有关 SCN5A 基因突变或基因多态性的研究工作也在开展。因此这些钠通道特性的房室差异性提出了心房颤动治疗的新靶点,即选择性心房钠通道阻滞剂可用于防治心房颤动的发生和维持<sup>[18]</sup>。

目前已证实具有心房选择性钠通道阻滞特性的药物主要有雷诺嗪 (ranolazine)、AZD1305 等<sup>[19]</sup>,还有一个多通道阻滞剂兼有心房选择性钠通道阻滞作用,这类药物包括胺碘酮、决奈达隆、稳心颗粒、关附甲素等中西药。雷诺嗪最初是作为扩血管药物被批准用于稳定型心绞痛患者的症状治疗,但后来研究发现该药具有良好的抗心律失常作用并提出其用于心房颤动的治疗策略。心房颤动时极快心房率可导致心房肌细胞缺氧及氧化应激反应,而缺氧过程可导致晚钠电流增加,持续增大的晚钠电流可导致细胞内钠浓度的迅速升高,最后通过反向的钠钙交换体使细胞内钙超载,并且增大的晚钠电流使得心肌复极离散度增大,容易发生折返性心律失常。雷诺嗪通过特异抑制晚钠电流,减少细胞内钠钙超载,对抗心房颤动的影响。基础电生理实验指出雷诺嗪可结合与钠通道开

放状态在静息态快速解离,在猪及犬的心房颤动模型中,该药具有高度心房选择性阻滞作用,可延长心房的电传导,而不影响心室肌,并且大量实验指出雷诺嗪无致室性心律失常及心脏外毒性作用。目前已进行部分雷诺嗪相关临床实验及系统评价,对雷诺嗪进行安全性评价的 MERLIN-TIMI36 试验<sup>[20]</sup> 纳入了 6 560 例因急性冠状动脉综合征住院的患者,他们被随机分为雷诺嗪治疗组和安慰剂组,并给予常规治疗,患者纳入后立即给予 7 d 的不间断心电监测记录心律失常的发生情况。结果指出雷诺嗪治疗组的快速性心律失常的发生率较安慰剂组明显降低。其他随机对照试验和回顾性队列研究也一致认为雷诺嗪具有更高的转复率及更低的心房颤动发生率,这些结果都明确支持雷诺嗪作为心房选择性钠通道阻滞剂具有显著的抗心房颤动效应。而其他的多离子通道阻滞剂胺碘酮、决奈达隆、稳心颗粒发挥抗心律失常作用时,其心房选择性钠通道阻滞效应可能是参与它们抑制心房颤动的药理机制之一。

此外,范新荣等目前在研究的抗心律失常新药盐酸关附甲素可能也是一种心房选择性钠通道阻滞剂。前期实验指出该药可不同程度抑制心肌细胞钠通道、钾通道、钙通道及 HCN 通道等多种离子通道<sup>[21]</sup>。目前已完成了关附甲素对阵发性室上性心动过速的 III 期临床试验,证实关附甲素比普罗帕酮有更好的转复率,目前正进行 IV 期临床试验。在犬的迷走神经刺激和乙酰胆碱诱发的心房颤动模型中证实关附甲素也具有显著抑制心房颤动及预防复发的作用。该研究采用膜片钳技术记录关附甲素对心房及心室肌钠电流不同程度的抑制作用,该药对心房钠电流的阻滞作用是心室的 10 多倍,特别在去极化状态差异更为显著。关附甲素对钠通道的开放态和失活态具有高度的亲和力,而在静息态从通道结合位点迅速解离下来,这些特性可解释关附甲素作为心房选择性钠通道阻滞剂抗心房颤动的药理学机制,该研究团队推测关附甲素在不久的将来可能用于心房颤动的治疗。

### 4 超极化激活环腺苷酸门控的阳离子电流

20 世纪 90 年代末期 Santoro 等成功克隆并鉴定起搏电流的分子基础为一组具有高度同源序列编码的 HCN 通道家族构成,并证实在心脏上分布的主要亚型为 HCN 1、2 和 4。这些通道亚型高表达于心脏传导系统中,而在成年动物及人类的工作细胞中则极少表达。但越来越多证据表明在不同病理状态中 HCN 电流在心房、心室肌细胞中表达异常增高并与心律失常的发生具有显著相关性<sup>[22]</sup>。如在人的心力衰竭状态或犬快速起搏所致心力衰竭模型中均发现心房肌与

心室肌组织 HCN4 与 HCN2 基因表达上调,并且风湿性心脏病合并慢性心房颤动组患者较窦性心律组患者的心房组织中 HCN4 通道表达显著升高,心房细胞记录的  $I_f$  相应增高,说明这一异常变化在房性或室性心律失常发生中起重要作用。而且心房颤动状态下 HCN 通道动力学发生明显变化,其激活曲线明显右移,这说明在较低的静息膜电位水平即可激活通道,引发细胞自发除极,从而发生异位激动诱发房性心律失常。这些结果都说明 HCN 通道参与心房颤动的电重构过程并在心房颤动的发生及维持机制中起重要作用。

目前唯一用于临床治疗的  $I_f$  特异性阻滞剂伊伐布雷定 (ivabradine) 已被欧洲药品监管局批准,用于禁用或不耐受  $\beta$  受体阻滞剂的慢性稳定型心绞痛患者和合并收缩功能异常的慢性心力衰竭的治疗。此外多国的心力衰竭指南都已明确提出,伊伐布雷定用于已达药物优化治疗但心率  $> 70$  次/min,仍有症状的 NYHA II ~ IV 的慢性心力衰竭患者。大规模临床试验如 BEAUTIFUL<sup>[23]</sup> 和 SHIFT<sup>[24]</sup> 指出伊伐布雷定可降低慢性心力衰竭患者缺血性卒中和心力衰竭恶化率,降低心血管死亡及心力衰竭住院率,这种临床获益与心率降低显著相关,可能间接与抑制心房颤动时心率相关,因此部分学者指出  $I_f$  可能为心房颤动治疗的另一关键靶点,提出伊伐布雷定可能用于心房颤动治疗的新概念<sup>[25]</sup>。但最新的一篇 meta 分析则指出伊伐布雷定可能增加心房颤动的发生率,并推测可能是 HCN 基因多态性引起的药物不良反应<sup>[26]</sup>。因此这个新观点变得扑朔迷离,需要进行更多深入研究揭示 HCN 通道在心房颤动中的作用机制。

## 5 结语

心房颤动治疗新靶点的发现为开发新的抗心律失常药物提供了理论依据。尽管目前已有大量根据这些新靶点筛选出或正在研制新的抗心房颤动药物,但是部分药物仍处于动物试验阶段,一些药物进行了小规模临床试验,因而还需要大量对这些药物进行更多有效性及安全性的研究工作,心房颤动药物治疗的前景还有赖于相关临床数据的不断积累。

## 【参考文献】

- [1] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 123: e269-e367.
- [2] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130: 2071-2104.
- [3] Falk RH. Flecainide-induced ventricular tachycardia and fibrillation in patients treated for atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 1989, 111: 107-111.
- [4] Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone[J]. *Cardiovasc Res*, 1997, 35: 13-29.
- [5] Rizza C, Valderrabano M, Singh BN. Recurrent torsades de pointes after sotalol therapy for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in a patient with end-stage renal disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 1999, 4: 129-134.
- [6] Tse HF, Lam YM, Lau CP, et al. Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28: 446-450.
- [7] Baroletti S, Catella J, Ehle M, et al. Dronedronarone: a review of characteristics and clinical data[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2010, 9: 94-101.
- [8] Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al. Dronedronarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study[J]. *Am Heart J*, 2008, 156: 527, e521-529.
- [9] Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 668-678.
- [10] le Heuzey JY, de Ferrari GM, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The dionysos study[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21: 597-605.
- [11] Salam AM. Dronedronarone in atrial fibrillation: the aftermath of the pallas trial[J]. *Exp Rev Cardiovasc Ther*, 2012, 10: 1345-1349.
- [12] 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.
- [13] Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial I. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106: 1277-1283.
- [14] Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Atrial Arrhythmia Conversion Trial I. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Circulation*, 2008, 117: 1518-1525.
- [15] Blaauw Y, Goeleijn H, Tieleman RG, et al. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat[J]. *Circulation*, 2004, 110: 1717-1724.
- [16] 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.
- [17] Hashimoto N, Yamashita T, Tsuruzoe N. Tertiapin, a selective IK<sub>ACh</sub> blocker, terminates atrial fibrillation with selective atrial effective refractory period prolongation[J]. *Pharmacol Res*, 2006, 54: 136-141.
- [18] Burashnikov A, di Diego JM, Zygmunt AC, et al. Atrial-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1123: 105-112.
- [19] Burashnikov A, Antzelevitch C. Novel pharmacological targets for the rhythm control management of atrial fibrillation[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 132: 300-313.
- [20] Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial[J]. *Circulation*, 2007, 116: 1647-1652.
- [21] Fan X, Chen Y, Xing J, et al. Blocking effects of acehtisine on pacemaker

currents (I(f)) in sinoatrial node cells and human HCN4 channels expressed in *xenopus laevis* oocytes[J]. *J Ethnopharmacol*,2012,139(1):42-51.

[22] Roubille F, Tardif JC. New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels[J]. *Circulation*,2013,127:1986-1996.

[23] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction ( beautiful ): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008,372:807-816.

[24] Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure ( shift ): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*,2010,376:875-885.

[25] Xue X, Yan GX. The funny current ( if ): is it a novel antiarrhythmic target to treat atrial fibrillation? [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2012,23:207-208.

[26] Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Heart*, 2014,100:1506-1510.

收稿日期:2015-04-03

# 胆固醇与恶性肿瘤关系研究进展

朱政 综述 陈运清 审校  
(重庆医科大学附属第二医院心血管内科,重庆 400010)

## Advances in Research into Relationship Between Cholesterol and Malignant Tumor

ZHU Zheng, CHEN Yunqing  
(*Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)  
文章编号:1004-3934(2015)05-0589-04 中图分类号:Q548+.1;R73 文献标志码:A  
DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.016

**摘要:** 胆固醇是人体中的重要成分,现在越来越多的研究表明,胆固醇与某些恶性肿瘤有着密切的联系,现就胆固醇与恶性肿瘤关系的相关研究做一综述。  
**关键词:** 胆固醇;恶性肿瘤;癌

**Abstract:** Cholesterol is an important component within the human body. Presently, an increasing number of studies have proven that cholesterol is closely connected with malignant tumors. In this article, the relationship between cholesterol and malignant tumor are summarized.  
**Key words:** cholesterol; malignancy; cancer

### 1 胆固醇

胆固醇<sup>[1]</sup>是一种环戊烷多氢菲的衍生物,羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶是它合成的关键酶,人体几乎全身各组织均可合成胆固醇(脑组织和成熟红细胞等除外),胆固醇广泛存在于动物体内,尤以脑及神经组织中最丰富,在肾、脾、皮肤、肝和胆汁中含量也高,胆固醇在血液中存在与脂蛋白中,其存在形式包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇几种,胆固醇是动物组织细胞不可缺少的重要物质,胆固醇不仅是细胞膜的重要组成成分,而且是合成胆汁酸、维生素 D 以及激素的原料<sup>[2]</sup>。很多研究早已证明胆固醇与心血

管疾病发展有着密切的联系,目前胆固醇合成抑制剂,即他汀类药物广泛应用于临床。

### 2 胆固醇与肿瘤的相关研究进展

#### 2.1 胆固醇与乳腺癌关系的研究

乳腺癌是女性高发的肿瘤,在 2010 年中国的乳腺癌患者有 20.8 万人<sup>[3]</sup>,在欧美国家,乳腺癌在女性新发肿瘤中排第一位,在女性肿瘤致死总数中排第二位,仅次于肺癌<sup>[4]</sup>,是严重威胁女性健康的肿瘤。胆固醇是乳腺癌的一个危险因素,尽管目前发生机制不完全清楚,有研究表明胆固醇代谢物(27-羟基胆固醇),具有雌性激素的功能,能与乳腺癌细胞的雌激素受体结合,从而促进乳腺癌细胞增殖<sup>[5]</sup>。Santos 等<sup>[6]</sup>

作者简介:朱政(1987—),住院医师,在读硕士,主要从事冠心病介入诊疗研究。Email: zhuzhenglumeihua@163.com  
通信作者:陈运清(1969—),主任医师,博士,主要从事冠心病介入诊疗及心律失常诊疗研究。Email: chenyunqing.88@163.com