

- [12] Lewalter T, Ibrahim R, Albers B, et al. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2013, 15(5):652-656.
- [13] Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation early clinical experience[J]. *Circulation*, 2002, 105(16):1887-1889.
- [14] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(1):9-14.
- [15] Matsumoto T, Kar S. Latest advances in transseptal structural heart interventions: percutaneous mitral valve repair and left atrial appendage occlusion[J]. *Circ J*, 2014, 78(8):1782-1790.
- [16] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9689):534-542.
- [17] Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry[J]. *Circulation*, 2011, 123(4):417-424.
- [18] Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(25):2551-2556.
- [19] Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1):1-12.
- [20] Navkaranbir Singh B, Akhil P, Shikhar A, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(3):296-304.

收稿日期:2015-11-20 修回日期:2015-12-23

关附甲素治疗心房颤动的研究进展

王超 杨国澍 综述 蔡琳 刘汉雄 审校
(成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】心房颤动是临床上最常见的心律失常,严重威胁着人类的生存与健康。关附甲素是一种多离子通道阻滞剂的抗心律失常新药,目前针对该药进行的研究证实关附甲素可有效且安全地治疗心房颤动。现总结介绍该药治疗心房颤动的研究进展及应用前景。

【关键词】心房颤动;关附甲素;治疗

【中图分类号】R541.7

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.010

Research Progress of the Treatment of Atrial Fibrillation

WANG Chao, YANG Guoshu, CAI Lin, LIU Hanxiong

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is the most common clinical arrhythmia, with serious threat to human survival and health. Guanfu base A, a multi-ion channel blocker, can effectively terminate and prevent atrial fibrillation in patients and animal models. This article will briefly summarize these updates of this field.

【Key words】 Atrial fibrillation; Guanfu base A; Treatment

心房颤动是最常见的心律失常,中国的心房颤动患者超过 800 万^[1]。药物复律仍是心房颤动治疗的主要方法;但主要的复律药物本身具有致心律失常等

不良反应,有一定的局限性,影响了在临床上的长期使用。

关白附为毛茛科植物黄花乌头的块根,近年来药

基金项目:成都市科技局项目盐酸关附甲素抗心律失常的电生理机制研究(12PPYB104SF)

作者简介:王超(1985—),主治医师,硕士,主要从事心脏电生理基础研究。Email:wangchao6646203@163.com

通信作者:蔡琳(1963—),教授,主任医师,硕士,主要从事冠心病及起搏电生理研究。Email:cailinwm@163.com

物研究表明,关附甲素为关白附的主要成分,是一种属二萜类生物碱的抗心律失常新药^[2]。关附甲素为多离子通道阻滞剂抗心律失常药物,既不完全等同于现有的 I 类药,亦不同于 III 类抗心律失常药,对室性心律失常、室上性心律失常等疗效显著,并且对血流动力学无明显影响,没有心血管系统的不良反应,应用前景好^[3-5]。目前关附甲素治疗心房颤动的病例报道较少,但是从现有的大量研究中总结出关附甲素在治疗心房颤动中具有显著的优势。

1 关附甲素的抗氧化作用

氧化应激被认为是心房颤动基质形成的重要因素。心房颤动发生时快速心房搏动使心房肌缺血、缺氧、ATP 生成减少,细胞膜和肌质网钙泵能量供应不足,细胞内钙超载,活性氧生成增多,同时,超氧化物歧化酶等抗氧化物质合成减少,心房发生氧化应激损害,促进心房纤维化,心肌电重构,心房颤动基质形成,由此形成恶性循环^[6]。NADPH 氧化酶(NADPH oxidase)系统是心血管产生活性氧最主要的酶系统,它与许多心血管疾病相关^[7]。氧化应激和活性氧的产生主要受到体内 NADPH 氧化酶和其他抗氧化酶如超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的调节,关附甲素具有抗心肌脂质过氧化作用,能显著地提升血液和心房肌组织中丙二醛的含量并提高超氧化物歧化酶的活性,减少缺血、缺氧的心肌细胞乳酸脱氢酶的释放^[8]。此外,关附甲素还能够抑制 NADPH 氧化酶各亚基表达的上调。总之,关附甲素能有效抑制心房颤动引起的心房氧化应激损害,抑制心房颤动发生^[9]。

2 关附甲素治疗心房颤动的电生理机制

关于心房颤动的形成及维持有很多理论,但多重回路折返是心房颤动的主要理论,动物实验和临床研究证实,凡能延长心房有效不应期(如 III 类药物)或减慢房内传导(Ic 类药物)的药物,均能够打破折返回路,有利于重建窦性心律。关附甲素对心房动作电位时程无显著影响,但能降低动作电位复极 2 相斜率,相对延缓心房复极。可明显延长心房有效不应期。此外,关附甲素可以降低心房肌最大除极速度及动作电位幅度趋势,具有延缓心房内传导的作用^[10]。既往大量研究提示关附甲素能有效终止心房颤动及预防复发。口服关白附(关附甲素为其主要成分)5~45 mg/kg 能明显抑制大鼠由乙酰胆碱-氯化钙诱发的心房颤动^[11],15 mg/kg 和 22.5 mg/kg 能够通过刺激犬迷走神经使心率明显减慢达到窦性停搏 2 s 以上并同时刺激右心房诱发心房颤动,总有效率达 87.5% ($P < 0.01$),并且能够预防心房颤动再次诱发,有效率达

55%^[12]。6~12 mg/kg 能够有效转复大鼠由乙酰胆碱-氯化钙诱发的心房颤动,效果与胺碘酮(50 mg/kg)治疗相似^[9]。由此可知,关附甲素通过延长心房有效不应期,降低传导速度,从而打破折返回路,终止心房颤动,转复窦性心律。

3 关附甲素对缝隙连接蛋白的影响

人心脏主要存在 3 种连接蛋白:Cx40、Cx43 和 Cx45,其中 Cx40 特异性分布于心房肌,是心房电激动传导的关键蛋白,在房性心律失常的研究中有重要价值,是选择性治疗房性心律失常的一个潜在靶点^[13]。研究证实^[14], β 受体阻滞剂(美托洛尔,metoprolol)改变了 Cx43 的分布及传导性,表明药物调节间隙连接蛋白重塑似乎可行。目前尚未发现 Cx40 的特异调节剂。有学者通过分子生物学技术改变 Cx40 启动子多态性以减少其 mRNA 表达,结果发现减少 Cx40 mRNA 表达与孤立性心房颤动的早期发作有关^[15]。但是采用基因转染的方法将表达 Cx40 或 Cx43 的腺病毒转染至猪的心脏组织后,心肌组织的 Cx40 或 Cx43 表达增加,心肌细胞间的传导性增加,心房颤动发生率减少^[16]。目前研究发现关附甲素,能明显上调实验大鼠 Cx40 的表达。从而终止由于 Cx40 表达显著下降而导致的心房颤动^[9,11]。关附甲素有可能成为 Cx40 的特异调节剂,从而发展为选择性治疗心房颤动的新药。但目前证据并不多,仍需进一步研究。

4 关附甲素对心房离子通道的作用

钠通道决定了心肌细胞的兴奋性和兴奋在心肌细胞间的传导速度。关附甲素对钠通道有明显的阻滞作用,并随着浓度的增大阻滞作用越明显。关附甲素对钠通道的激活状态无明显影响,但可作用于钠通道的失活状态,使失活加速,并延长钠通道失活后恢复到静息状态的时间,而且关附甲素也作用于钠通道静息状态,减少可激活通道。此外,关附甲素在不同膜电位水平对钠通道具有均匀一致的阻滞作用。当刺激频率越大时,单位时间内通道被激活和失活的次数越多,关附甲素与钠通道受体作用位点结合的概率就越大,从而使钠通道恢复到静息态进入到激活态的量减少,也就是说心率越快,关附甲素对钠通道阻滞作用越强^[17],该特性有利于治疗快速心律失常。虽然钠通道存在心房与心室,但是有明显差异。相对于心室,心房的静息膜电位去极化显著;在心房的静息电位钠通道失活的比例更大,但是心房肌的钠通道密度比心室更大,更大的密度可抵消心房显著去极化的静息膜电位。此外,心房复极化更加平缓,钠通道阻滞剂与激活/失活状态的钠通道的亲和力比静息状态

高^[18]。关附甲素对心房钠通道的阻滞作用选择性更高,阻滞作用更显著,通过降低动作电位的振幅和最大去极化速率,从而使心房肌细胞的兴奋性降低,传导速度减慢,终止折返,治疗心房颤动。

晚钠电流是心肌动作电位平台期持续开放的钠电流,在正常生理情况下其强度很小,但可以持续数百毫秒,对维持动作电位平台期起到重要的作用。目前的研究发现,在很多疾病中晚钠电流明显增大(包括慢性心力衰竭、长 QT 间期综合征、缺血、缺氧、心律失常等)。增大的晚钠电流,可引起的细胞内钙超载,导致机械收缩功能和线粒体功能障碍^[19]。还可以引起心肌复极离散度的增加。导致 QT 间期的延长,诱发尖端扭转型室性心动过速^[20]。目前已知,心房中晚钠电流的密度和性质与心室类似,但是快钠电流密度则明显强于心室^[21-22]。有研究报道,心房颤动患者的心房肌中,快钠电流的密度降低,而晚钠电流的密度较窦性心律者明显增高约为 26%^[23]。临床试验证明选择性晚钠电流抑制剂雷诺嗪具有房性心律失常的治疗作用^[24]。贺鹏康等^[25]研究发现晚钠电流抑制剂雷诺嗪可延长心房间传导时间,降低心房最大可激动频率,抑制乙酰胆碱诱发的心房颤动。关附甲素,对钠电流和晚钠电流均有抑制作用,且对晚钠电流的抑制大于其对峰钠电流的抑制,尤其是在晚钠电流增强的病理情况下,其对晚钠电流的抑制作用更强,此特点与选择性晚钠电流抑制剂雷诺嗪相似^[26]。由此推测,关附甲素可以通过对晚钠电流的抑制,治疗心房颤动。

钾离子通道分布广泛,心房存在 5 种亚型,即瞬间外向钾电流通道、内向钾电流通道、延迟整流性钾通道、乙酰胆碱敏感性钾通道、ATP 敏感性钾通道^[27]。临床治疗质量浓度的关附甲素对内向钾电流通道和瞬间外向钾电流通道几乎没有影响,也就是说关附甲素不改变心肌动作电位的早期复极及静息电位。关附甲素仅作用于延迟整流钾电流的一种成分,主要抑制缓慢激活的延迟整流钾电流(I_{ks})而对快速激活的延迟整流钾电流(I_{kr})影响较小。越来越多的研究证实, I_{ks} 阻滞剂致心律失常的作用低于 I_{kr} 阻滞剂,药物在心肌复极中阻滞 I_{kr} ,易导致 QT 间期延长,并且易出现尖端扭转型室性心动过速。故关附甲素不易出现致心律失常作用。此外, I_{ks} 是心动过速时主要复极电流,关附甲素对 I_{ks} 阻滞剂具有频率依赖性,即刺激频率增加时阻滞作用加强,提示关附甲素对于快速心律失常的治疗有效^[28]。超速延迟整流性钾电流、ATP 敏感性钾通道电流、乙酰胆碱敏感性钾通道电流,这些钾通道亚型在心房颤动形成中起到了重要的作用,对于它们的特异性阻滞剂的研究是目前心房颤

动治疗的热点。关附甲素对于这些钾通道亚型的作用尚未见报道,这是关附甲素治疗心房颤动进一步研究的重点。

心房肌细胞主要有两种类型的钙通道:即 L-型钙通道和 T-型钙通道。关附甲素对 L-型钙通道有一定的阻滞作用与对钠通道的作用相似,主要作用于钙通道的失活状态,使失活后恢复时间延长,对静息状态下的钙通道也有一定作用。此外,与钙通道阻滞剂维拉帕米和地尔硫草相似,关附甲素对 L-型钙通道存在使用依赖性阻滞。使用依赖性可以解释关附甲素对快速型心律失常有效^[29]。但是关附甲素在临床治疗质量浓度却远低于实验质量浓度,不过关附甲素对钙通道阻滞作用较弱的好处是在临床应用中有较弱的负性肌力作用和负性变时作用,因此可能应用于心功能不全及心动过缓的患者。目前尚未见关于关附甲素对 T-型钙通道的影响,有待进一步研究。

5 关附甲素对血流动力学的影响

心房颤动对血流动力学的影响主要有 3 个方面^[30]:心房泵血功能丧失、快速心室反应以及心室律不规则。对于心室舒张充盈功能受损患者,心房泵血功能的丧失可出现心排量显著降低。根据既往研究,大多数的抗心律失常药物可对血流动力学造成一定的影响并且有致心律失常作用,关附甲素较其他抗心律失常药物优势明显,因为静脉使用治疗量关附甲素对正常人心率、呼吸、心电图 QRS 时限、QT 间期、QTc 间期、T 波宽度、血生化、血及尿常规检查无明显影响^[2]。用药前后动脉血压、动脉平均血压、肺动脉平均压、中心静脉压、体循环阻力无明显变化^[31]。此外在急性心肌缺血^[32-33]及慢性心功能不全^[34-35]的动物模型试验中对动脉内压、肺动脉楔压、中心静脉压、心排量、左心室做功等主要血流动力学指标无明显影响,未见到不利的血流动力学作用,且未诱发新的心律失常。在临床使用中仅出现口舌麻木、头晕恶心等不良反应^[3-5]。总之,在正常生理情况及病理情况下静脉注射有效剂量关附甲素,对血流动力学无明显影响,无负性肌力作用,未诱发心律失常,不会加重心房颤动导致的血流动力学不稳定及心功能衰竭,耐受性良好,不良反应少,临床上使用是较为安全的。

6 结语

关附甲素是一种多离子通道的阻滞剂,它能显著延长心房有效不应期及延缓传导速度,在动物实验中可有效抑制心房颤动引起的氧化应激损害,明显上调 Cx40 的表达,从而终止心房颤动,转复窦性心律。正常及病理情况下静脉使用有效剂量关附甲素,对血流动力学无明显影响,无负性肌力作用,未诱发心律失

常,不会加重心房颤动导致的血流动力学不稳定及心功能衰竭,不良反应少,临床上使用是安全的。但目前关附甲素对心房颤动的治疗研究还有很多方面需要完善:第一,超速延迟整流性钾电流、ATP 敏感性钾通道电流、乙酰胆碱敏感性钾通道电流、T-型钙电流,这些电流在心房颤动的形成及维持中起到了关键作用,关附甲素对上述电流的影响尚未见报道。第二,关附甲素对心房颤动的转复及预防,大多是在动物模型进行,对心房颤动治疗的临床试验,尚有待进一步研究。第三,虽然目前大量研究显示关附甲素对心房颤动有治疗效果,也发现了一些治疗心房颤动的机制,但尚不全面、深入。总之,关附甲素在心房颤动的治疗上有良好的临床前景。

【参考文献】

[1] 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志,2004,43(7):491-494.

[2] 杨萌萌,范新荣,蔡琳. 盐酸关附甲素抗心律失常研究进展[J]. 心血管病学进展,2013,34(5):660-664.

[3] 王智勇,郭继鸿,许原. 盐酸关附甲素终止阵发性室上性心动过速的临床研究[J]. 中国实用内科杂志,2002,22(4):212-213.

[4] 韩智红,吴学思,贾世杰,等. 盐酸关附甲素注射液对室性早搏的疗效与安全性观察[J]. 心肺血管杂志,2003,22(3):144-146.

[5] Yang YM,Zhu J,Gao X,et al. Effect of Guanfu base A patients with ventricular arrhythmias[J]. Chin J Cardiol,2006,34(4):329-332.

[6] Mccarty MF. Practical prevention of cardiac remodeling and atrial fibrillation with full-spectrum antioxidant therapy and ancillary strategies[J]. Med Hypotheses,2010,75(2):141-147.

[7] Arora S,Vaishya R,Dabla PK,et al. NAD(P)H oxidases in coronary artery disease[J]. Adv Clin Chem,2010,50:65-86.

[8] 陈清,魏丕敬,顾培坤,等. 关附甲素对培养心肌细胞“缺氧缺糖”的保护作用[J]. 药学实践杂志,2000,18(5):331-333.

[9] 郭巧,孙建国,黄璐,等. 关附甲素抗氧化和抗心房颤动作用[J]. 中国药科大学学报. 2015,46(2):235-241.

[10] 王曼,朱俊,杨艳敏,等. 盐酸关附甲素对豚鼠离体心肌电生理特性作用的研究[J]. 中国分子心脏病学杂志,2012,12(3):182-185.

[11] Tang YQ,Yin YM,Huang L,et al. Effects of Guanfu total base on experimental atrial fibrillation[J]. Guide Chin Med,2011,9(36):249-251.

[12] 王曼,朱俊,杨艳敏,等. 盐酸关附甲素在犬迷走神经性心房颤动模型中的作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2008,2(2):148-152.

[13] Kato T,Iwasaki YK,Nattel S. Connexins and atrial fibrillation:filling in the gaps[J]. Circulation,2012,125:203-206.

[14] Dhein S,Rothe S,Busch A,et al. Effects of metoprolol therapy on cardiac gap junction remodelling and conduction in human chronic atrial fibrillation[J]. Br J Pharmacol,2011,164:607-616.

[15] Wirka RC,Gore S,van Wagoner DR,et al. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol,2011,4:87-93.

[16] Igarashi T,Finet JE,Takeuchi A,et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation[J]. Circulation,2012,125:216-225.

[17] 丽英,杨艳敏,浦介麟,等. 盐酸关附甲素对豚鼠心室肌细胞膜钠通道的阻断作用[J]. 中华心律失常杂志,2007,11(1):47-52;

[18] Burashnikov A,Dldiego JM,Zygmunt AC,et al. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation:differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine[J]. Circulation,2007,116(13):1449-1457.

[19] Undrovinas NA,Maltsev VA,Belardinelli L,et al. Late sodium current contributes to diastolic cell Ca^{2+} accumulation in chronic heart failure[J]. J Physiol Sci,2010,60(4):245-257.

[20] Charles A,Vladislav N,John CS,et al. The role of late sodium current in development of cardiac arrhythmias[J]. Handb Exp Pharmacol,2014,221:137-168.

[21] Persson F,Andersson B,Duker G,et al. Functional effects of the late sodium current inhibition by AZD7009 and lidocaine in rabbit isolated atrial and ventricular tissue and Purkinje fibre[J]. Eur J Pharmacol,2007,558(1-3):133-143.

[22] Sossalla S,Maier LS. Role of ranolazine in angina, heart failure, arrhythmias, and diabetes[J]. Pharmacol Ther,2012,133(3):311-323.

[23] Fredj S,Lindegger N,Sampson KJ,et al. Altered Na^{+} channels promote pause-induced spontaneous diastolic activity in long QT syndrome type 3 myocytes[J]. Circ Res,2006,99(11):1225-1232.

[24] Burashnikov A,di Diego JM,Zygmunt AC,et al. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation:differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine[J]. Circulation,2007,116:1449.

[25] 贺鹏康,霍勇,周菁,等. 晚钠电流抑制剂对心房间传导的影响及其抗心房颤动作用的机制探讨[J]. 中华心律失常学杂志,2014,18(1):52-56.

[26] Jin SS,Guo Q,Xu J,et al. Antiarrhythmic ionic mechanism of Guanfu base A selective inhibition of late sodium current in isolated ventricular myocytes from guinea pigs[J]. Chin J Nat Med,2015,13(5):361-367.

[27] 庞伦祥,何劲松,刘钧超. 心房颤动离子通道重构的研究进展[J]. 医学综述,2007,13(2):94-96.

[28] 丽英,杨艳敏,浦介麟,等. 盐酸关附甲素对豚鼠和大鼠心肌细胞钾通道的阻断作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2006,20(3):255-258.

[29] Gao X,Pu JL,Yang YM,et al. Effects of Guanfu base A hydrochloride on heart L-type calcium channel of rat ventricular myocytes[J]. Chin J New Drug,2006,15(22):1926-1929.

[30] Fuster V,Ryden EL,Asinger RW,et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation:Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology[J]. Circulation,2001,104:2118-2150.

[31] 朱俊,杨艳敏,李萍,等. 盐酸关附甲素注射液血流动力学作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2000,16(6):412-414.

[32] 梁岩,朱俊,杨艳敏,等. 关附甲素对急性心肌缺血五指山小型猪血流动力学的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2007,26(3):190-195.

[33] Liang Y,Zhu J,Yang YM,et al. Electrophysiological effects of acehtytisine hydrochloride in a porcine model of acute coronary occlusion[J]. Acta Pharm Sin,2006,34(11):1035-1039.

[34] 梁岩,朱俊,杨艳敏,等. 盐酸关附甲素在五指山小型猪心肌梗死后慢性心功能异常模型中的电生理学作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2007,21(3):251-255.

[35] 梁岩,朱俊,杨艳敏,等. 盐酸关附甲素对小型猪慢性心功能异常模型的血流动力学影响[J]. 中国循环杂志,2007,8(22):302-306.