

心房颤动与离子通道重构研究进展

赵璐 综述 苏立 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科 重庆市心律失常治疗中心, 重庆 400010)

Research Progress of Atrial Fibrillation and Ion Channel Remodeling

ZHAO Lu, SU Li

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, The Arrhythmia Therapeutic Center of Chongqing, Chongqing 400010, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0580-05

中图分类号:R541.7

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.014

摘要: 心房颤动是临床上最常见的持续性快速性心律失常之一,可导致心力衰竭、脑栓塞、认知功能障碍等严重并发症,是中国老年人发病率、致残致死率较高的一种疾病。心房颤动的发生机制较为复杂,大量研究表明,心脏离子通道重构在心房颤动的发生和维持中发挥极其重要的作用。作用于离子通道的药物已广泛应用于临床,但其疗效欠佳,并发症较多。因此探索有效的离子通道药物,对预防心房颤动的发生,延缓心房颤动的进程,提高患者生活质量,延长患者寿命具有重大意义。

关键词: 心房颤动;心房电重构;离子通道重构;离子通道药物

Abstract: Atrial fibrillation is one of the most common clinical sustained tachyarrhythmia, which can cause serious complications like heart failure, cerebral embolism and cognitive impairment. It has a high morbidity, mortality and disability rate disease in seniors. The mechanism of atrial fibrillation is complex, and a large number of studies have shown that cardiac ion channel remodeling plays an extremely important role in the occurrence and persistence of atrial fibrillation. The drugs located in ion channel targets have been used in atrial fibrillation, which are still ineffective and cause further complications. This study explores the effective ion channel drugs that can prevent the occurrence of atrial fibrillation, delay the development of atrial fibrillation, improve the quality of life and prolong the life span in patients.

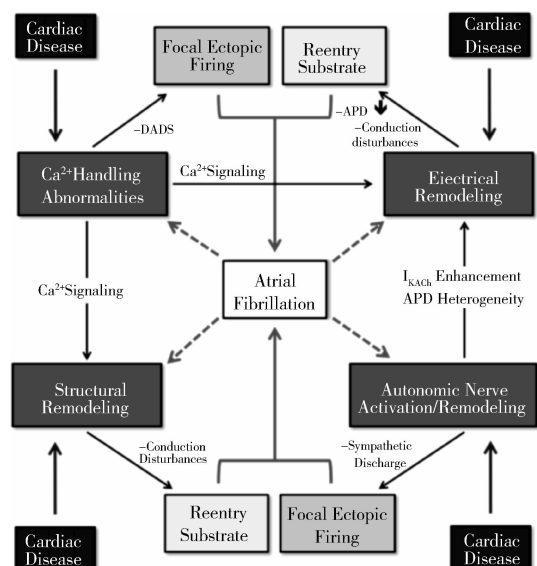
Key words: atrial fibrillation; atrial electrical remodeling; ion channel remodeling; ion channel drugs

心房颤动是临床上最常见的威胁人类健康的持续性心律失常之一,它能够显著增加老年人心力衰竭、脑栓塞和认知功能障碍的风险,且治疗效果欠佳^[1-2]。其发生的病理生理学机制非常复杂,可能与多通道改变导致心脏电重构有关。目前认为,与心房颤动有关的离子通道改变主要包括:钾离子通道、钙离子通道、钠离子通道以及起搏离子通道等。其中,瞬时效外向钾电流(transient outward K^+ current, I_{to})、超快延迟整流钾电流(ultrarapid delayed rectifier K^+ current, I_{Kur})与 L 型钙电流(L-type Ca^{2+} current, I_{Ca-L})的表达异常与心房颤动电重构的发生密切相关。现就离子通道重构与心房颤动电重构的发病机制与治疗进展做一综述。

1 心房颤动发病机制与心房电重构

心房颤动发病机制较为复杂,目前认为心房颤动

的发生机制主要包括四个方面:心房电重构、心房结构重构、自主神经功能紊乱以及钙离子稳态失调(图 1)。它们的变化均可由心血管疾病引起,并最终导致心房颤动^[3]。近年的研究表明心房电重构在心房颤动的发生与维持中起重要作用。Wijffels 等^[4]于 1995 年通过羊慢性心房颤动模拟实验提出“心房电重构”和“心房颤动致心房颤动”理论,并提出心房有效不应期(atrial effective refractory period, AERP)和动作电位时程(action potential duration, APD)缩短是电重构的主要电生理基础。心房颤动反复发作或连续心房刺激会导致 AERP 和 APD 进行性缩短,心房肌不应期离散度增加以及动作电位传导速度减慢等心房电生理学改变,从而有利于心房颤动的发生和维持,而离子通道重构是心房电重构时 AERP 和 ADP 改变的基础。



注:局灶激动学说(focal ectopic firing)和折返基质(reentry substrate)共同构成了心房颤动发生和维持的电生理机制。局灶激动学说是由于延迟后除极达到阈值而引起自发的动作电位的产生。折返基质主要是由于 AERP 缩短导致折返波长减小和/或传导异常^[3]。

图 1 心房颤动的主要病理生理学机制

2 钾离子通道

钾离子通道是心脏电活动中最重要的离子通道之一,钾离子流是心肌细胞动作电位复极的主要外向电流,其亚型繁多复杂,影响表达因素最多。主要存在于人心房肌细胞中的钾离子电流为:延迟整流钾电流(delayed rectifier K^+ current, I_K)、 I_{to} 、内向整流钾电流(inward rectifier K^+ current, I_{K1})、乙酰胆碱激活钾电流(acetylcholine-activated K^+ current, I_{K-ACh})和 ATP 依赖钾电流(ATP-activated K^+ current, I_{K-ATP})。细胞内 K^+ 浓度的变化主要依赖于细胞内的 K^+ 外流,其中, I_{to} 和 I_{Kur} 参与心肌动作电位 1 相复极过程; I_K 的三种亚型[缓慢激活延迟整流钾电流(slow delayed rectifier K^+ current, I_{Ks})、快速激活延迟整流钾电流(rapid delayed rectifier K^+ current, I_{Kr})、 I_{Kur}]参与心肌动作电位 2 相和 3 相复极过程。研究发现,在心房颤动患者和实验动物模型中多种钾通道 mRNA 和蛋白的表达均降低^[5-6],表明钾离子通道 mRNA 与相关蛋白表达的改变与心房颤动电重构的发生密切相关。

2.1 I_K 与 $Kv1.5$ 通道

I_K 是一种无失活过程的离子流,它激活较缓慢,是心肌细胞动作电位复极过程的主要离子流。 I_K 由 3 种亚型组成,即 I_{Ks} 、 I_{Kr} 和 I_{Kur} 。它们中的任何一种离子流受到阻滞,均可使细胞复极延长。其中 I_{Kur} 是一种在人心房肌细胞特异性表达,而心室肌不表达或低表达

的复极化钾离子电流。它的特点是在去极化激活时,几乎立即出现外向电流,主要参与心房肌细胞复极的 1 相和 2 相。 I_{Kur} 通过影响 APD 和 AERP 而影响心房的正常节律,从而引起心房颤动并参与心房颤动的维持。研究者们主要发现了 4 组重要的克隆 K^+ 通道,分别是 $Kv1$ 、 $Kv2$ 、 $Kv3$ 和 $Kv4$ 。与 I_{Kur} 相关钾通道主要包括 $Kv1.5$ 、 $Kv1.2$ 和 $Kv3.2$ 等。在人心房肌 I_{Kur} ,其电生理特性与 $Kv1.5$ 相似。 $Kv1.5$ 钾通道是 $Kv1$ 钾通道的一个亚型,是 I_{Kur} 的分子基础,由 $KCNA5$ 基因编码。

近年来有关 I_{Kur} 的研究颇多,且取得了突破性的进展。一方面, $Kv1.5$ 通道转录和翻译水平下调可能是 I_{Kur} 降低的分子基础。研究发现^[7-8],在慢性心房颤动患者中, $Kv1.5$ mRNA 及相应蛋白的表达下调减弱 I_{Kur} ,并延长 AERP 和 APD。 I_{Kur} 减弱引起 APD 和 AERP 延长,进而易发生早期后除极,增加心房对应激诱发的触发活动的易损性;增大心房复极离散度,促进各向异性传导,引发并维持心房颤动。但是, Lu 等^[9]在通过血管紧张素 II 诱导的新生大鼠心房肌细胞中发现, $Kv1.5$ mRNA 和蛋白表达水平在诱导后 12 h 增加,且持续到诱导后 24 h。Hu 等^[10]也发现,在甲状腺功能亢进的小鼠心房肌细胞中,心房肌细胞 $Kv1.5$ 和 $Kv2.1$ mRNA 含量和蛋白质的表达水平增加,APD 缩短,且在右房更加明显。有学者认为,造成这种现象的原因可能与病程的长短、种属的差异有关。另一方面, $KCNA5$ 基因表达差异可能是心房颤动电重构的重要环节。 $KCNA5$ 基因突变可使患者对心房颤动的易感性增加,该突变是家族性孤立性心房颤动的一种基因型^[11]。Christophersen 等^[12]通过对 307 例孤立性心房颤动患者 $KCNA5$ 基因编码序列的测序也证明了 $KCNA5$ 基因突变增加心房颤动的易感性。

人心房肌的 I_{Kur} 对 4-氨基吡啶敏感 ($IC_{50} = 50 \mu\text{mol/L}$),几乎可抑制该电流的 50%,而使人心房动作电位延长 66%。 $Kv1.5$ 钾通道阻断剂对心房肌具有延长 APD 的作用,早期使用 $Kv1.5$ 钾通道阻滞剂能够显著抑制心房电重构。临床上常见的 I 类抗心律失常药物如奎尼丁、氟卡尼, IV 类抗心律失常药物如维拉帕米、地尔硫草, omega-3 多聚不饱和脂肪酸^[13]等均被证实有抑制心房 I_{Kur} 的作用。新近研究发现内酰胺磺胺类药、AVE0118、AVE1231、糖皮质激素(氢化可的松)可以抑制心房 I_{Kur} 通道并延长心房颤动患者心房肌的 APD^[14-17]。 I_{Kur} 能够选择地参与人类心房复极化^[15],因此,理论上,选择性抑制 I_{Kur} ,延长 AERP,可避免作用于心室的致心律失常作用,从而达到有效

而安全的治疗目标。

2.2 I_{to} 与 Kv4.3 钾通道

I_{to} 是复极早期的主要电流,决定动作电位平台期起始的电位高度,影响平台期其他电流的激活,在心房颤动的发生发展过程中扮演非常重要的角色。 I_{to} 包含两种成分: I_{to1} 与 I_{to2} 。它们的发生机制不同, I_{to1} 对 4-氨基吡啶敏感(属 SH 族), I_{to2} 可能是 Ca 依赖性的氯通道(属 SLO 族)。 I_{to2} 情况复杂,研究较少,一般就将 I_{to1} 称为 I_{to} 。 I_{to} 是在去极化的条件下才被激活的,它属于有失活过程的钾离子流。 I_{to} 相关钾通道主要有 Kv1.4、Kv4.2 和 Kv4.3。在人心房肌中 Kv4.3 对 I_{to} 形成起主要作用,而 Kv1.4 仅少量表达。

临床及动物实验等多项研究提示, I_{to} 电流密度下降以及 Kv4.3 通道 mRNA 及其蛋白的表达降低,是通过某种机制调节转录及翻译过程使 Kv4.3 钾通道 mRNA 及其蛋白的表达下调,从而使 I_{to} 、APD 和 AERP 降低。因此,Kv4.3 通道 mRNA 及其蛋白表达下调可能是 I_{to} 密度减少的分子基础。慢性持续性心房颤动患者的心房肌细胞上 I_{to} 密度明显降低,且伴有通道 mRNA 和蛋白表达的下调^[18]。Ji 等^[19] 在心房快速起搏大鼠模型中观察到,Kv4.3 mRNA 的表达在起搏 6 h 内无明显变化,但起搏 12 h 后表达明显降低,此后则保持稳定不变。他们利用全细胞膜片钳技术检测到 APD50 在刺激后明显缩短。Giudicessi 等^[20] 在研究编码 Kv4.3 的 KCND3 基因突变与 Brugada 综合征的关系时发现,两个 BrS1-8 基因型阴性病例存在新的 Kv4.3 错义基因突变。Kv4.3-L450F 和 Kv4.3-G600R 表现为功能增强的表型, I_{to} 峰电流密度分别增加 146.2% ($P < 0.05$) 和 50.4% ($P < 0.05$)。该发现表明 KCND3 基因突变在 Brugada 综合征发病和表型表达中起重要作用,KCND3 基因突变所致 I_{to} 电流梯度增强可能会触发致命性心律失常。

临床常用的多种抗心律失常药如奎尼丁、普罗帕酮均被证实可抑制 I_{to} ,延长 APD 及 AERP。维纳卡兰(vernakalant)作为新型的治疗心房颤动药物,具有显著的 I_{to} 阻滞作用,在心率加快的时候,此药物的 I_{to} 阻滞作用会随之加强^[21]。omega-3 多聚不饱和脂肪酸作为心房颤动的治疗药物于 2010 年被写入 ESC 心房颤动指南,在动物实验中,omega-3 多聚不饱和脂肪酸通过浓度依赖的方式抑制 I_{to} ,有直接抗心律失常作用,且能降低外科手术尤其是冠状动脉搭桥术后心房颤动的发生,但其并不适用于无器质性心脏病的心房颤动人群^[22-24]。

3 钙离子通道

钙离子流是维持心肌动作电位上一个较长平台

的主要内向电流。由于这个较长的去极化水平,从而为其他离子流的活动提供合适的电位条件,同时也为心肌细胞动作电位有较长的不应期提供电位条件。心肌细胞主要存在两种类型的钙离子通道:L 型钙通道(L-type Ca^{2+} channel, LTCC)和 T 型钙通道(T-type Ca^{2+} channel, TTCC)。其中 LTCC 的开放激活电压要明显高于 TTCC,且失活较慢,开放持续时间较长,在维持心房肌细胞动作电位平台期和介导心率依赖的动作电位变化中起着重要作用。 I_{Ca-L} 相关钙通道主要有 Cav1.2 和 Cav2.3。

目前认为,细胞内钙超载是心房颤动发生和维持的主要机制之一,占心房电重构的中心环节。由于在每一个动作电位时都会有 Ca^{2+} 进入心房肌细胞,因此快速心房节律可增加钙超载,并同时开启自我保护机制来减少 Ca^{2+} 的进入, Ca^{2+} 电流失活和 I_{Ca-L} 的下调通过缩短 APD 减少钙超载,从而减少心房颤动的易感性和持续性^[25]。研究发现^[26],通过依赖钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 的 Ryanodine 受体过度磷酸化促进肌浆网 Ca^{2+} 释放与 Na^+/Ca^{2+} 交换,导致肌浆网内 Ca^{2+} 减少和舒张期 Ca^{2+} 内流,诱发早期后除极、增强触发活动,从而促进心房颤动的发生。心房快速起搏大鼠模型中观察到,LTCC mRNA 和蛋白的表达在起搏 6 h 后明显降低,并随着起搏的延续而降低^[15],故 I_{Ca-L} 下调可能与心房颤动的发生和维持密切相关。Liu 等^[27] 认为,在 SD 大鼠心肌细胞中,KCNE2 基因的高表达可减少 I_{Ca-L} 电流,而通过 RNA 干扰 KCNE2 表达可升高 I_{Ca-L} 电流,说明 KCNE2 基因突变可能通过抑制 I_{Ca-L} 来导致长 QT 综合征 2 型和家族性心房颤动。综上所述,LTCC 组成蛋白基因表达的下调和其基因突变是导致 I_{Ca-L} 密度下降,心房动作电位和 AERP 改变的主要原因。

钙离子通道阻滞剂主要包括苯烷胺类,苯噻氮草类、双氢吡啶类和三苯哌嗪类,临床常用的有硝苯地平、维拉帕米和地尔硫草等。此类药物主要通过阻断心肌细胞膜上的钙离子通道,抑制心肌去极化 2 相 Ca^{2+} 内流,降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,使心肌收缩力减弱,心肌耗氧量降低,同时抑制窦房结和房室结的 Ca^{2+} 内流,使窦房结自律性下降,房室结传导性减慢,心室率降低。雷诺嗪(ranolazine)作为新型抗心绞痛药物,被发现它可降低细胞内 Na^+ 浓度,减少反向 Na^+/Ca^{2+} 交换,降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,减少 Ca^{2+} 介导的早期后除极和晚期后除极,发挥抗心律失常作用^[28-29]。因此恢复正常细胞内钙稳态可成为心房颤动的一个潜在的治疗靶点。

4 结语

心房颤动的发生和维持是一个极为复杂的病理生理过程,目前的研究显示离子通道重构在心房颤动电重构中起到重要作用,且心房颤动电重构的离子通道问题是近年的研究热点,但其发生机制尚不完全清楚。心房颤动的药物治疗策略主要包括控制节律与心率。目前最常用的离子通道阻滞剂为 I、III 类离子通道阻滞剂,主要应用于转复和维持窦性心律,但长期有效性欠佳。其中经典的 III 类药物胺碘酮在临床中应用广泛,是最为有效的药物,但其不良反应较多。新 III 类药物决奈达隆对阵发性或持续性心房颤动、心房扑动治疗有效,较之胺碘酮以其较少的心外不良反应而备受关注^[30]。其他抗心律失常药物,如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、他汀类、omega-3 多聚不饱和脂肪酸等,在动物实验中均能抑制心房的电重构或结构重构,可降低心房颤动的发生,但上述药物的临床研究结果仍存在争议^[31-32]。因此探索有效的离子通道阻滞剂在心房颤动电重构中的作用和表达,可有效地预防和控制心房颤动的发生,且为心房颤动的治疗提供新的思路和新的作用靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(5 Pt 1):338-346.
- [2] Mulder BA, Schnabel RB, Rienstra M. Predicting the future in patients with atrial fibrillation: who develops heart failure?[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(4):366-367.
- [3] Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22):2335-2345.
- [4] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats[J]. *Circulation*, 1995, 92(7):1954-1968.
- [5] Mann SA, Otway R, Guo G, et al. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(11):1017-1025.
- [6] Qin M, Huang H, Wang T, et al. Absence of Rgs5 prolongs cardiac repolarization and predisposes to ventricular tachyarrhythmia in mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(6):880-890.
- [7] Oh S, Kim KB, Ahn H, et al. Remodeling of ion channel expression in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valvular heart disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2010, 25(4):377-385.
- [8] Nattel S, Maguy A, le Bouter S, et al. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2):425-456.
- [9] Lu G, Xu S, Peng L, et al. Angiotensin II upregulates Kv1.5 expression through ROS-dependent transforming growth factor-beta1 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 signalings in neonatal rat atrial myocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(3):410-416.
- [10] Hu Y, Jones SV, Dillmann WH. Effects of hyperthyroidism on delayed rectifier K⁺ currents in left and right murine atria[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(4):H1448-H1455.
- [11] Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(14):2185-2191.
- [12] Christophersen IE, Olesen MS, Liang B, et al. Genetic variation in KCNA5: impact on the atrial-specific potassium current I_{Kur} in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(20):1517-1525.
- [13] Li GR, Sun HY, Zhang XH, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(2):286-293.
- [14] Olsson RI, Jacobson I, Ilieski T, et al. Lactam sulfonamides as potent inhibitors of the Kv1.5 potassium ion channel[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(5):1269-1273.
- [15] Ford JW, Milnes JT. New drugs targeting the cardiac ultra-rapid delayed-rectifier current (I_{Kur}): rationale, pharmacology and evidence for potential therapeutic value[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(2):105-120.
- [16] Kiper AK, Rinne S, Rolfes C, et al. Kv1.5 blockers preferentially inhibit TASK-1 channels: TASK-1 as a target against atrial fibrillation and obstructive sleep apnea?[J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(5):1081-1090.
- [17] Yu J, Park MH, Jo SH. Inhibitory effects of cortisone and hydrocortisone on human Kv1.5 channel currents[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746:158-166.
- [18] Caballero R, de la Fuente MG, Gomez R, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(21):2346-2354.
- [19] Ji Q, Liu H, Mei Y, et al. Expression changes of ionic channels in early phase of cultured rat atrial myocytes induced by rapid pacing[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8:194.
- [20] Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, et al. Transient outward current (I_{to}) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(7):1024-1032.
- [21] Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, et al. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(1):147-151.
- [22] Zhang Z, Zhang C, Wang H, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153(1):14-20.
- [23] Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10):1723-1728.
- [24] European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Europace*, 2010, 12(10):1360-1420.
- [25] Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management[J]. *Circulation*, 2011, 124(20):2264-2274.
- [26] Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2012, 125(17):2059-2070.
- [27] Liu W, Deng J, Wang G, et al. KCNE2 modulates cardiac L-type Ca(2+) channel[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72:208-218.
- [28] de Ferrari GM, Maier LS, Mont L, et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fi-

- 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^{1,2} 综述 曾晓荣² 蔡琳¹ 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^{1,2}, ZENG Xiaorong², CAI Lin¹

(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