

- morphism with essential hypertension; a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6):9162-9167.
- [26] 梁俊青. 离子通道基因 *SLC12A3* 多态性和内蒙古地区蒙古族原发性高血压的关联研究[D]. 北京:首都医科大学, 2014.
- [27] 张铁凝, 吕晶玉. WNK4 激酶在肾脏离子转运中的作用及机制[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(3):227-230.
- [28] Ji L, Cai X, Zhang L, et al. Association between polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system genes and essential hypertension in the Han Chinese population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72701.
- [29] 林慧中, 陈慧, 吴小盈, 等. *ACE*、*CYP11B2* 和 α -*ADDUCIN* 基因多态性与福建汉族高血压相关性的分析[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(04):429-433.

收稿日期:2016-01-14 修回日期:2016-03-01

盐敏感性高血压的研究进展

范贵娟^{1,2} 综述 徐瑞¹ 审校

(1. 山东大学附属千佛山医院心血管内二科, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学第二临床医学院, 山东 济南 250014)

【摘要】 盐敏感性高血压是中国人群高血压的常见类型, 其血压控制不满意, 并发症严重, 导致人们对盐敏感性高血压关注度越来越高。为了指导盐敏感性高血压的诊治, 延缓靶器官损害, 研究人员围绕其发生机制进行了大量研究, 并且发现了新的治疗靶点。现对盐敏感性高血压的发病机制、基因研究及新的治疗靶点进行综述。

【关键词】 高血压; 盐敏感; 发病机制; 基因研究; 治疗靶点

【中图分类号】 R544.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.010

Research Progress of Salt Sensitive Hypertension

FAN Guijuan^{1,2}, XU Rui¹

(1. Department of Cardiology, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250014, Shandong, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China)

【Abstract】 Salt sensitive hypertension is a common type of hypertension in China. Salt sensitive hypertension is characterized by difficult to control blood pressure and more serious complications, which leads people to concentrate increasingly on salt sensitivity of high blood pressure. In order to guide the diagnosis and treatment of high blood pressure, and delay target-organ damage, researchers have researched to understand how salt sensitivity develops in humans, and found new therapeutic targets. In this review we will summarize pathogenesis, gene research and therapeutic targets of salt sensitive hypertension.

【Key words】 High blood pressure; Salt sensitivity; Pathogenesis; Gene research; Therapeutic targets

高血压病是逐渐发展的临床疾病, 是心脑血管疾病的主要危险因素之一。流行病学报告提示高血压病在中国的发生率逐年提高, 截止到 2013 年临床诊断为高血压病的总人口已经达到 2.7 亿。目前越来越多

的研究表明相对高盐摄入可以引起血压的升高, 此类的高血压被定义为盐敏感性高血压(salt sensitive hypertension, SSHT)。调查显示高血压人群的 51% 患者具有盐敏感性, 而在血压正常的人群中盐敏感性

基金项目: 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2010YY062); 山东省医药卫生科技发展计划(2013WS0130); 山东省卫生厅青年科技基金项目(2014GSF118055)

作者简介: 范贵娟(1986—), 在读硕士, 主要从事心血管病学研究。Email: 917072500@qq.com

通信作者: 徐瑞(1971—), 主任医师, 博士后, 主要从事心血管病学研究。Email: xuruicn@hotmail.com

患者也占了 26% 的比例,以上数据表明 SSHT 是临床常见类型的高血压。SSHT 患病率有个体差异性和种族特异性,是由遗传与环境因素长期相互作用所致的疾病。SSHT 发病率高,并发症出现早且比较严重,近年来关于高盐摄入和高血压的关系正日益受到关注,并取得了一定进展,现就 SSHT 的发病机制、基因研究和治疗新靶点进展做一综述。

1 病理生理机制

1.1 内皮功能受损

一项临床报道在血压正常的人群中,钠负荷增加会降低内皮功能;而在高血压人群中,限制钠摄入,会改善内皮功能^[1]。关于高盐摄入如何改变内皮功能,目前尚无确切的机制。研究随着钠的增加,内皮细胞的一氧化氮合酶的转录、表达和活性受到影响,导致合成一氧化氮含量降低,增加内皮细胞僵硬度。盐敏感者在高盐摄入后血浆中血管性血友病因子、内皮素-1 会升高,而肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能会下降。高盐使活性氧在体内蓄积,增强的氧化应激可通过转化生长因子 $\beta 1$ 通路使细胞外基质失衡,导致血管硬化,进一步发生高血压^[2]。动物实验及人群研究亦发现高盐摄入独立于血压升高的作用,增加动脉僵硬度。细胞培养证实高盐暴露的内皮细胞僵硬度增加,且多糖蛋白复合物受损^[3]。

1.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

研究表明高盐摄入会通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),导致血管紧张素-(1-7) 含量降低,导致血管舒张功能降低、血管平滑肌细胞增殖及心肌细胞纤维化等,进而影响血压。肥胖患者血浆醛固酮水平偏高,减轻体重后血浆醛固酮水平下降;用肥胖合并高血压大鼠的血浆孵育大鼠肾上腺细胞,结果细胞合成醛固酮的含量增加,说明肥胖患者血浆中有刺激醛固酮合成的物质,具体物质有待于进一步研究^[4]。另外一项研究表明过量盐摄入反而使血浆醛固酮水平降低;但使 Ras 相关产物 C3 肉毒素底物 1 活性增加,作为肾脏盐皮质激素受体激活剂,促进钠重吸收,引起尿微量白蛋白、足细胞损伤、肾小球硬化^[5]。通过制备感觉神经损伤性 SSHT 大鼠模型,与正常大鼠相比,模型大鼠肾脏局部血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 表达升高,伴 ACE2 表达降低,说明肾脏局部 ACE 和 ACE2 表达水平的差异可能与 SSHT

的形成有关^[6]。

1.3 交感神经系统

一项动物实验证实长期的高盐摄入使大鼠交感神经元敏感性增加,导致对不同的刺激有更强的交感神经反应^[7]。盐负荷使脑组织活性氧产生增多,激活中枢交感神经,刺激肾脏 β_2 肾上腺素能受体,使编码丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员中的一种 With-no-lysine (K) kinase4 (WNK4) 基因转录减少,钠重吸收的调节因子 Na^+/Cl^- 共转运蛋白增多,导致 SSHT^[8]。高盐摄入通过上调脑内 apelin-angiotensin receptor-like (APJ) 受体表达、增加 Na^+ 敏感性导致儿茶酚胺质量浓度升高,促进高血压的发展;使血清、肾及下丘脑组织醛固酮水平升高,肾组织血管紧张素 II 及血管紧张素 II 1 型受体的表达增加;并增加血清、肾及下丘脑组织内源性哇巴因含量,使血管平滑肌细胞、心肌细胞、肾组织 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性及表达增加。

1.4 内分泌机制

一项对来自白人及非洲裔美国人群中的 766 例青少年调查显示,钠摄入量高于正常的两倍,高水平的钠消耗促进了肥胖的发生^[9]。而肥胖与血浆醛固酮水平升高密切相关。在血压正常的人群中,盐敏感者多伴有胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR),说明 IR 早于高血压的发生,提示 IR 可能参与 SSHT 的发生。高峰等^[10] 研究证明,SSHT 与盐不敏感性高血压相比,存在更严重的 IR。IR 及其代偿性高胰岛素血症可能通过以下机制导致或加重高血压:(1) 促进肾小管重吸收 Na^+ , 影响交感神经系统、RAAS 调节血压;(2) 研究发现,胰岛素可直接或间接通过促分裂原活化的蛋白激酶途径促进组织血管紧张素原 mRNA 的转录和表达,激活局部肾素-血管紧张素系统,促进 SSHT 的发生发展;(3) IR 时,磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 途径受损,内皮一氧化氮生成减少,导致血压升高^[11];(4) 胰岛素通过诱导氧化应激及释放内皮缩血管肽 1 而损害内皮功能,并且促进内皮细胞合成和分泌内皮素,导致 SSHT 的发生。研究证明食物中植物性雌激素可以使已行卵巢切除术的盐敏感性高血压大鼠 SSHT 的发生降低^[12]。雄激素在 SSHT 发生和发展中起重要作用,其机制部分是通过上调血管紧张素 A_2 的表达、激活交感神经系统、诱导内皮功能紊乱、增强机体氧化应激和激活 RAAS 实现的。激素对 SSHT 的影响及其具体机制目前尚未完全明了,有待进一步

研究。

1.5 免疫系统机制

有研究证实组织细胞间单核巨噬系统功能受损可导致 SSHT 的发生。巨噬细胞可被肿瘤坏死因子- α 和过量钠负荷导致的组织细胞间隙的高渗透压刺激而激活渗透压反应性增强结合蛋白,使之与血管内皮生长因子-C 基因的启动子结合促进其的转录与表达。表达的血管内皮生长因子-C,一方面可与血管内皮生长因子受体-2 结合促进内皮一氧化氮合酶和毛细血管的合成以增强血管的顺应性;另一方面可与血管内皮生长因子受体-3 结合促进毛细淋巴管的生成,而新生的毛细淋巴管可以缓冲由高盐饮食所引起的血压升高。盐敏感者高盐摄入后,单核巨噬系统不能做出适应性反应,导致血压稳态失衡^[13]。已有研究证实 SSHT 大鼠肾组织中有大量辅助性 T 细胞-17 免疫细胞,该细胞可以产生大量的白介素-17 促进炎症反应^[14]。另外一项研究表明升高 SSHT 大鼠体内的 N-乙酰-丝氨酸-天门冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸四肽水平,其作为抗炎及抗纤维化的体内小分子多肽,可以阻止足细胞裂孔膜蛋白 nephrin 的降低以及巨噬细胞和 T 细胞的浸润^[15]。

1.6 肾脏机制

研究报道高盐摄入可以独立于血压升高的作用引起肾功能降低,盐负荷时尿排钠反应延迟,肾脏对钠负荷血流动力学的适应性异常,出现尿微量白蛋白排泄量增加。研究报道正常血压的大鼠高盐摄入会导致海蟾蜍毒素(marinobufagenin, MBG)升高,作为内源性的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶抑制剂,其可以通过抑制肾脏远曲小管的钠泵导致尿钠排泄增加,亦可以通过抑制血管平滑肌细胞的钠泵活动;并且发现升高的 MBG 可以与 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶结合,激活细胞肉瘤基因和表皮生长因子,独立于血压升高引起血管纤维化,并使用 MBG 抗体逆转了血管纤维化^[16]。Zheng 等^[17]对盐敏感大鼠用氯化钾及氯化钠干预后发现,氯化钠可以通过抑制肾酶的表达,增加血浆多巴胺含量,促进 SSHT 的发生,并且发现氯化钾干预的大鼠可以逆转上述现象。高盐摄入会通过影响肾脏远曲小管和集合管 WNK4 转录和表达,导致 $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ 共转运体蛋白、肾脏外髓 K^+ 通道、上皮 Na^+ 通道、 Cl^- 通透性发生改变,导致 SSHT 的发生^[18]。另外,高盐摄入可以促进肾小管上皮细胞、肾血管内皮细胞及足细胞向间质

细胞转化,分泌细胞外基质促进肾脏的纤维化,导致肾小球滤过面积减少、肾小球滤过膜通透性下降和肾小球数量下降,引起的血压升高可以产生 SSHT^[19]。关于肾小管的上皮细胞向间充质细胞转化的机制有待进一步研究。总之盐摄入增加可以导致肾组织损伤,而不仅仅是通过血压的升高和血容量的增加;另外,对于高盐摄入,调控肾小管转运和肾循环的内分泌和旁分泌会发生改变,促进 SSHT 的发生。

除了以上病理生理机制,研究报道高盐激活下丘脑室旁核的核转录因子- κB (nuclear transcription factor kappa B, NF- κB) 导致血压升高, NF- κB 和下丘脑的炎症反应及氧化应激密切相关,并且研究证实了应用 NF- κB 的抑制剂,可以逆转血压升高的现象^[20]。关于 SSHT 发生、发展的病理生理机制是复杂并且在不断的发展,要不遗余力地继续探索新的机制,为其治疗提供新的靶点。总之, SSHT 的发生就是基因与环境相互作用,引起肾功能、体液容量、调节激素、血管结构、自主神经系统等发生改变,从而引起血压的升高。

2 基因研究

已知的与盐敏感相关的血压异常的单基因疾病有:家族性 I 型醛固酮增多症、表征性盐皮质激素增多症、Bartter 综合征、Liddle 综合征、Gitelman 综合征、假性醛固酮增多症 II 型等。关于增加肾脏钠转运或血管平滑肌细胞反应性的基因、激肽释放酶激肽系统基因、血清/糖皮质激素调节蛋白激酶 1、细胞色素 P450 3A、交感神经系统相关基因、内皮素相关基因与 SSHT 之间也有一定的关系,而且不同种族、不同区域之间的差异非常大,其确切关系尚不能明确。有研究表明:表观遗传调控参与 SSHT 的发生、发展过程,高盐饮食增加 WNK4 启动子区组蛋白乙酰化水平, WNK4 表达的减少却激活了 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 共转运体和上皮钠通道而引发了 SSHT; 11 β -羟基类固醇脱氢酶 II 基因启动子区的甲基化水平与血压水平成正相关,其活性与盐敏感性成负相关;孕鼠低蛋白饮食可诱导鼠仔肾上腺血管紧张素 1b 型受体基因启动子区处于低甲基化水平而高表达血管紧张素 1b,使其表现为肾上腺血管紧张素的高反应性^[21];上皮钠通道 α 亚单位启动子序列上的组蛋白 H3 第 79 位赖氨酸低甲基化状态,抑制了肾集合管的上皮钠通道启动子的转录活性^[22];高盐饮食可以诱导组蛋白修饰酶-赖氨酸特异性的去甲基化酶的活性降低,从而诱导 SSHT 的

发生^[23]。

目前,SSHT 与基因问题之间的关系已成为国内外研究的热点;但对 SSHT 的相关基因研究仍处于初级阶段,SSHT 的确切致病基因仍不明确。另外,除了遗传因素外,还有饮食、环境等因素共同作用使问题复杂化。在不同人群中,上述因素对盐敏感易感基因的表达可起调控作用。因此,SSHT 基因研究未来还有很长的路。

3 治疗

SSHT 已经被认识,其具体机制的研究也深入到了基因水平,目前已经发现新的干预靶点。(1) 研究报道人工合成的丝氨酸蛋白抑制剂可能为新的一类治疗 SSHT 的药物,例如甲磺酸卡莫司他,将此药物给 SSHT 大鼠灌胃,结果发现大鼠血压显著降低,并且尿钠与尿钾比值升高^[24]。(2) 目前肾激肽释放酶的激活剂和选择性肾激肽酶抑制剂都是新颖类型的抗高血压药。(3) Leibowitz 等^[25]发现褪黑素作为一种有效的抗氧化剂在血压的调节中发挥着重要作用,为 SSHT 的治疗开辟了新的方向。(5) 肠促胰岛素类似物及 DPP-IV 抑制剂(dipeptidyl peptidase-IV inhibitors)已经被提出可以用来治疗 SSHT,并且具有促进尿钠排泄的功能。(5) CS-3150 作为一种新型的非甾体激素类受体拮抗剂,动物实验已经证实其降压效果以及保护心血管方面的作用优于螺内酯及依普利酮^[26]。关于这些 SSHT 治疗新的靶点,其临床效果有待于进一步研究,当然新的有效干预靶点需要进一步探索。对于已经应用于临床的药物应该根据患者的生活方式及疾病特点,找出其最佳组合方式治疗 SSHT,例如 Toyoda 等^[27]发现每天盐摄入量高于 10 g 的患者,血管紧张素 II 受体拮抗剂与噻嗪类利尿剂合用降压效果优于血管紧张素 II 受体拮抗剂与钙离子拮抗剂合用。

[参 考 文 献]

- [1] Jablonski KL, Racine ML, Geolfos CJ, et al. Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(3): 335-343.
- [2] 宁少雄, 尚志星, 邵珊, 等. Rac1 抑制剂对盐敏感性高血压肾损害大鼠转化生长因子 β -1 及 III 型胶原表达的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(4): 349-353.
- [3] Oberleithner H, Peters W, Kusche-Vihrog K, et al. Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium[J]. *Pflügers Arch*, 2011, 462(4): 519-528.
- [4] Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in the metabolic syndrome[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(2): 163-172.
- [5] Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, et al. Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 3233-3243.
- [6] Zhou MS, Schulman IH, Pagano PJ, et al. Reduced NAD(P)H oxidase in low renin hypertension link among angiotensin II, atherogenesis, and blood pressure[J]. *Hypertension*, 2006, 47(1): 81-86.
- [7] Yamauchi K, Tsuchimochi H, Stone AJ, et al. Increased dietary salt intake enhances the exercise pressor reflex[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(3): H450-H454.
- [8] Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension[J]. *Ann Med*, 2012, 44(sup1): S119-S126.
- [9] Zhu H, Pollock NK, Kotak I, et al. Dietary sodium, adiposity, and inflammation in healthy adolescents[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(3): e635-e642.
- [10] 高峰, 刘哲, 周静, 等. 盐敏感性高血压患者胰岛素抵抗性及其与炎症因子的关系[J]. *延安大学学报: 医学科学版*, 2011, 9(4): 12-14.
- [11] Boden G, Cheung P, Kresge K, et al. Insulin resistance is associated with diminished endoplasmic reticulum stress responses in adipose tissue of healthy and diabetic subjects[J]. *Diabetes*, 2014, 63(9): 2977-2983.
- [12] Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans sites and mechanisms[J]. *Circulation*, 2002, 105(5): 576-582.
- [13] Osborn JW, Olson DM, Guzman P, et al. The neurogenic phase of angiotensin II-salt hypertension is prevented by chronic intracerebroventricular administration of benzamil[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(2): e00245.
- [14] 刘雪梅, 王利华, 赵凤. Th17 细胞对盐敏感性高血压大鼠肾损害影响的实验研究[J]. *中国医疗前沿*, 2012, 7(12): 4-5.
- [15] Worou ME, Liao TD, D'Ambrosio M, et al. Renal protective effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Hypertension*, 2015, 66(4): 816-822.
- [16] Grigorova YN, Juhasz O, Zemetkina V, et al. Aortic fibrosis, induced by high salt intake in the absence of hypertensive response, is reduced by a monoclonal antibody to marinobufagenin[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(5): 641-646.
- [17] Zheng WL, Wang J, Mu JJ, et al. Effects of salt intake and potassium supplementation on reninase expression in the kidneys of Dahl salt-sensitive rats[J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241(4): 382-386.
- [18] Shibata S, Zhang J, Puthumana J, et al. Kelch-like 3 and Cullin 3 regulate electrolyte homeostasis via ubiquitination and degradation of WNK4[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(19): 7838-7843.
- [19] 汪洋, 牟建军, 刘富强, 等. 高盐喂食对 Dahl 盐敏感大鼠肾小管上皮向间质转化和肾脏纤维化的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 3: 14.
- [20] Qi J, Yu XJ, Shi XL, et al. NF- κ B blockade in hypothalamic paraventricular nucleus inhibits high-salt-induced hypertension through NLRP3 and caspase-1[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 1-10[Epub ahead of print].
- [21] Washburn LK, Brosnihan KB, Chappell MC, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia[J]. *JRAAS*, 2015, 16(3): 912-917.
- [22] Williams JS, Chamarthi B, Goodarzi MO, et al. Lysine-specific demethylase 1: an epigenetic regulator of salt-sensitive hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(7): 812-817.
- [23] Zhang D, Yu Z, Cruz P, et al. Epigenetics and the control of epithelial sodium channel expression in collecting duct[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(3): 260-267.
- [24] Kitamura K, Tomita K. Proteolytic activation of the epithelial sodium channel

and therapeutic application of a serine protease inhibitor for the treatment of salt-sensitive hypertension[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(1):44-48.

- [25] Leibowitz A, Volkov A, Voloshin K, et al. Melatonin prevents kidney injury in a high salt diet-induced hypertension model by decreasing oxidative stress[J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(1):48-54.
- [26] Arai K, Tsuruoka H, Homma T. CS-3150, a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, prevents hypertension and cardiorenal injury in Dahl salt-sensitive hypertensive rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769:266-273.

- [27] Toyoda S, Inami S, Kato T, et al. Choice of antihypertensive combination therapy based on daily salt intake[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(3):160-166.

收稿日期:2015-12-02 修回日期:2016-02-05

决奈达隆治疗心房颤动的现状及展望

徐小东¹ 综述 杨东辉^{1,2} 审校

(1. 吉林大学研究生院, 吉林 长春 130041; 2. 吉林大学第二医院心内科, 吉林 长春 130041)

【摘要】 决奈达隆是治疗心房颤动的新药之一, 该药与传统胺碘酮具有类似的药理作用, 但它不含碘, 故不会引起与碘相关的不良反应。对于决奈达隆治疗心房颤动的有效性和安全性已经进行了广泛的临床研究, 现就决奈达隆的临床现状及临床新进展做一简述, 为临床用药提供指导。

【关键词】 心房颤动; 决奈达隆; 临床现状

【中图分类号】 R541.7⁺5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.011

Status and Prospect of Dronedarone in Treating Atrial Fibrillation

XU Xiaodong¹, YANG Donghui^{1,2}

(1. *Jilin Medical University Graduate School, Changchun 130041, Jilin, China*; 2. *The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin China*)

【Abstract】 Dronedarone is one of the new drugs available for the treatment of atrial fibrillation. The pharmacological effects of the drug are similar to amiodarone, but it does not contain iodine and as such will not cause adverse reactions associated with iodine. The efficacy and safety of dronedarone for the treatment of atrial fibrillation has been extensively studied in clinical research. This paper briefly introduces the clinical status of dronedarone and clinical new prospect, aiming to guide clinical medication.

【Key words】 Atrial fibrillation; Dronedarone; Clinical status

决奈达隆(dronedarone)具有与胺碘酮相似的药理特性;但是其结构中不含碘,被认为是用于心房颤动治疗具有疗效性与安全性兼得的药物^[1]。决奈达隆于2009年被美国FDA及欧洲批准用于阵发性和持续性心房颤动治疗,现就近几年关于决奈达隆的临床应用进展进行综述。

1 决奈达隆的药动学特点和电生理特性

决奈达隆的消除半衰期为13~19 h,明显短于胺碘酮,亲脂性低,因而与胺碘酮相比,无甲状腺及肺毒

性不良反应。决奈达隆口服吸收率为70%~100%,有肝脏首过效应,高脂膳食可使生物利用度升高2~3倍。决奈达隆的主要清除途径为经粪便排泄,肾脏是次要排泄途径。

决奈达隆表现出所有四种沃恩·威廉斯(Vaughan-William)抗心律失常药类别的性质,主要表现为第Ⅲ类抗心律失常药物的电生理特性。决奈达隆为多通道的抑制剂,能够减少内向电流:瞬时钠通道电流、L-型钙通道电流和T-型钙通道电流;抑制外