

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

作者简介:徐小东(1989—),住院医师,在职硕士,主要从事心律失常及起搏器研究。Email:15754306103@163.com

通信作者:杨东辉(1968—),教授,博士,主要从事心律失常及起搏器研究。Email:yangdonghui@hoteil.com

向钾电流以及起搏电流^[2-3],此外,决奈达隆可以非竞争性拮抗 β 受体作用^[4],有负性肌力作用。总之,决奈达隆可以延长动作电位时程,有房室传导减慢及减慢窦性心律作用。

2 前期临床研究

前期关于决奈达隆的临床研究主要包括 DAFNE(心房颤动电转复后决奈达隆研究)^[5]、EURIDIS(心房颤动或心房扑动患者决奈达隆治疗维持窦性心律欧洲试验)/ADONIS(心房颤动/心房扑动患者应用决奈达隆治疗维持窦性心律的美国、澳大利亚、非洲研究)^[6]、ERATO(决奈达隆控制心房颤动心室率的有效性^[7]与安全性)、DIONYSOS(决奈达隆与胺碘酮维持心房颤动患者窦性心律的有效性与安全性)^[8]、ANDROMEDA(评估决奈达隆降低中重度心力衰竭患者发病率的抗心律失常试验)^[9]以及 ATHENA(有心房颤动/心房扑动患者中的一项安慰剂对照、双盲、平行组试验评估决奈达隆 400 mg 每天 2 次为预防心血管事件住院或任何原因死亡的有效性)^[10]研究。其中 EURIDIS 和 ADONIS 研究采用随机、双盲、安慰剂对照设计,主要评估了决奈达隆对心房颤动患者转复后维持窦性心律的有效性,结果显示该药能够明显减少心房颤动复发。ERATO 研究旨在探讨决奈达隆在持续性心房颤动患者心室率控制方面的有效性与安全性,结果表明该药能够有效控制心室率,且安全性和耐受性良好。DIONYSOS 研究则比较了决奈达隆和胺碘酮在持续性心房颤动转复后维持窦性心律的有效性与安全性,结果表明在降低心房颤动复发率方面,胺碘酮优于决奈达隆;但是决奈达隆的耐受性更好。ANDROMEDA 试验观察了重症心力衰竭患者应用决奈达隆治疗的疗效与安全性,因决奈达隆治疗组死亡事件明显高于安慰剂组而提前终止研究。

针对这 5 项前期研究(ATHENA、DAFNE、ERATO、EURIDIS、ADONIS)做了关于决奈达隆治疗心房颤动/心房扑动临床试验的荟萃分析^[11]显示:决奈达隆较安慰剂降低心房颤动/心房扑动患者因心血管事件住院或全因死亡率[相对危险度(RR) = 0.76, 95% CI 0.72 ~ 0.79, $P < 0.000\ 01$],能减慢心房颤动/心房扑动发作时的心室率[加权均数差(WMD) = -14.60, 95% CI -15.06 ~ -14.14, $P < 0.000\ 01$],但并不降低心房颤动/心房扑动的复发率(RR = 0.96, 95% CI 0.80 ~ 1.16, $P = 0.68$),决奈达隆有较好的耐受性。结论:决奈达隆较安慰剂降低心房颤动/心房扑动患者因心血管事件住院或全因死亡率;能有效控制心房颤动/心房扑动发作时的心室率,较安慰剂组降低心

室律均值达 14.60 次/min;虽然在随访期间维持窦性心律百分比方面与安慰剂无差异,但较安慰剂明显延迟心房颤动/心房扑动的复发和降低因心房颤动/心房扑动发作的住院率。决奈达隆用于治疗心房颤动/心房扑动安全、有效。

3 决奈达隆治疗心房颤动再评价

PALLAS(标准治疗加用决奈达隆治疗持续性心房颤动的预后研究)^[12]是一项多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照的 IIIb 期临床试验,旨在研究决奈达隆(400 mg/次,每日 2 次)治疗永久性心房颤动的有效性。但由于决奈达隆组患者的心血管事件明显多于安慰剂组而提前终止。截至停止时,研究共纳入 585 个中心 3 149 例患者,入选患者年龄 > 65 岁,且存在合并症,如体循环动脉栓塞、心肌梗死、冠状动脉疾病、既往脑卒中、有症状心力衰竭或年龄 > 75 岁、存在高血压或糖尿病。研究主要复合终点为:主要心血管事件(脑卒中、体循环动脉栓塞、心肌梗死或心血管病原因死亡)及全因心血管事件住院或死亡。在这项研究中,决奈达隆组患者的总死亡率比安慰剂组增加了 1 倍,心律失常或猝死所致死亡[危险比(HR) 3.26]、脑卒中(HR 2.32)及心力衰竭住院(HR 1.81)风险均增高。在一项决奈达隆和洋地黄联合应用对右室起搏诱发心力衰竭兔模型中的发生室性心律失常的发生率高于对照组,在这项研究中^[13],哇巴因治疗增加了应用决奈达隆预处理的慢性心力衰竭的心室易损性。哇巴因显著导致心室复极化缩短,使心室颤动的发病率升高。这可能有助于解释 PALLAS 试验的结果。PALLAS 与 ATHENA 两项研究所纳入的受试者均为伴有心血管病高危因素的心房颤动患者,却得出全然不同的结果。其确切机制尚有待进一步阐明,但受试者基线心血管病危险水平的不同可能是导致其研究结论迥异的重要原因。试验结果提示,决奈达隆增加心房颤动合并高危心血管病患者心力衰竭、脑卒中和心血管事件原因死亡的风险,不建议将它用于上述高危患者。

最近,一项 9 664 例决奈达隆治疗心房颤动的临床疗效荟萃研究^[14],包括 7 项临床试验(DAFNE、EURIDIS、ADONIS、ERATO、ATHENA、PALLAS、ANDROMEDA),主要评价了心房颤动患者由于心血管病病死率和住院率及因心力衰竭住院率。分析结果认为决奈达隆使永久性心房颤动由于心力衰竭住院率的风险度明显增大,但降低了非永久性心房颤动患者由于心血管疾病导致的住院率,研究结果表明决奈达隆不适合于持续性心房颤动的治疗。

另一项 meta 分析^[15] 包括决奈达隆治疗心房颤动、心房扑动的 6 项研究 (ATHENA、DAFNE、ERATO、EURIDIS、ADONIS、PALLAS), 共纳入 9 377 例患者, 分为实验组给予 400 mg 每日 2 次决奈达隆治疗, 对照组给予安慰剂治疗。研究结果显示: 在主要指标方面, 决奈达隆能显著降低心房扑动、心房颤动复发率 (与安慰剂相比, $P < 0.000\ 01$)、心室率 (与安慰剂相比, $P < 0.000\ 01$)、降低患者的住院率 (与安慰剂相比, $P = 0.76$) 及病死率 (与安慰剂相比, $P = 0.67$); 在次要指标方面, 虽然决奈达隆的不良反应发生率增加 (与安慰剂相比, $P = 0.02$), 但严重不良反应发生率未显著增加 (与安慰剂相比, $P = 0.43$)。同时 Lee 等^[16] 的研究同样认为决奈达隆能够减低心房颤动患者的复发率、住院率及病死率, 但禁用于重度心力衰竭和永久性心房颤动的患者。因此综合上述研究结论表明决奈达隆治疗心房颤动、心房扑动患者是有效且安全的, 但对于合并严重器质性心脏病的永久性心房颤动患者应慎用。

对于心房颤动射频术后患者临床会建议患者长期口服抗心律失常药物维持窦性心律, 常用药物包括胺碘酮、索他洛尔、美托洛尔、普罗帕酮等。对于决奈达隆的维持窦性心律作用, 在 95 例心房颤动患者行肺静脉隔离术后给予不同抗心律失常药物维持窦性心律治疗 2 个月后的心房颤动复发率研究比较^[17], 统计学无差异 ($P = 0.769$)。但在心房颤动射频术后决奈达隆和普罗帕酮维持窦性心律的研究比较发现^[18], 决奈达隆较普罗帕酮的心房颤动复发率两者无明显差异, 但决奈达隆控制心室率 (76 次/min) 较普罗帕酮 (83 次/min) 良好。

4 临床新进展

4.1 决奈达隆具有心血管保护作用

冠心病在心房颤动患者中很普遍, 并且限制抗心律失常药物的使用, 因为该类药物多数可能引发致死性药物性心律失常。虽然心房颤动合并冠心病患者可使用胺碘酮; 但是该药的心外不良反应限制了其长期使用。研究者对 ATHENA 试验进行了事后分析^[19], 旨在评估决奈达隆治疗合并冠心病的阵发性或持续性心房颤动患者的疗效和安全性, 共纳入了 1 405 例合并冠心病的阵发性或持续性心房颤动患者, 继续随访 2.5 年, 在此期间患者接受决奈达隆 400 mg 每日 2 次或者安慰剂治疗, 为随机、双盲设计, 主要终点为首次因心血管疾病住院或任何原因死亡, 次要终点为首次心血管事件住院。研究结果显示, 安慰剂组主要终点发生率为 47% (350/737), 决奈达隆组为

38% (252/668) ($HR\ 0.37$, 95% $CI\ 0.62 \sim 0.86$, $P = 0.000\ 2$), 决奈达隆没有显著增加不良事件的例数。决奈达隆组有 42 例首次发生急性冠状动脉综合征, 安慰剂组为 67 例 ($HR = 0.67$, 95% $CI\ 0.46 \sim 0.99$, $P = 0.04$)。上述结果表明, 在标准治疗基础上加用决奈达隆治疗心房颤动合并冠心病患者可减少心血管事件住院及死亡, 这与 ATHENA 整体数据相似, 并可减少首次急性冠状动脉综合征的发生, 该药的安全性数据也与 ATHENA 整体数据相似, 未出现更多的药物性心律失常。决奈达隆的心血管保护作用机制尚不明确; 但在一项决奈达隆对自发性高血压大鼠的研究中发现决奈达隆能够通过增强大鼠内皮型一氧化氮的释放来减少心血管事件风险, 具体机制还有待进一步研究^[20]。

4.2 雷诺嗪联合决奈达隆治疗阵发性心房颤动更安全

HARMONY 研究^[21] 是一项小样本的安慰剂对照研究, 初步探索了雷诺嗪联合决奈达隆治疗阵发性心房颤动的疗效。该研究共纳入来自美国、以色列和 4 个欧洲国家的 134 例低危的阵发性心房颤动患者, 在 4 周的导入期中心房颤动负荷为 2% ~ 70%, 未使用其他抗心律失常药物。随机分为联合治疗组、雷诺嗪组、决奈达隆组和安慰剂组。12 周后, 雷诺嗪 750 mg + 决奈达隆 150 mg 组 ($n = 26$) 与安慰剂组 ($n = 26$) 相比心房颤动负荷下降了 45% ($P = 0.072$), 该组中 27% 的患者心房颤动负荷下降了至少 70%。雷诺嗪 750 mg + 决奈达隆 225 mg 组 ($n = 27$) 心房颤动负荷下降了 59% ($P = 0.008$), 45% 的患者心房颤动负荷下降了至少 70%。而雷诺嗪 750 mg 组 ($n = 26$) 和决奈达隆 225 mg 组 ($n = 26$) 与安慰剂组相比, 心房颤动负荷均无明显下降 (17% 和 9%)。

HARMONY 研究显示了联合用药的疗效, 认为雷诺嗪 + 决奈达隆对阵发性心房颤动的治疗在药理机制上具有互补效应, 而且发现决奈达隆具有剂量反应关系。研究者正在计划进行 III 期临床试验, 将包括两项大型试验: 一项观察心房颤动的复发时间, 另一项将心血管病住院或心血管事件原因死亡作为主要终点, 而且该试验将纳入心血管疾病风险更高的人群。

5 药物相互作用

影响决奈达隆代谢最主要的酶是细胞色素 P (CYP450)^[22], 决奈达隆是 CYP450 的底物, 同时又是 P-糖蛋白的底物, 因此可影响经 CYP450 代谢及经 P-糖蛋白转运^[23-24] 的药物质量浓度。与决奈达隆有或者可能有相互作用的药物包括: 地高辛、酮康唑、伊曲

康唑、克拉霉素、环孢素、口服大环内酯类抗生素、利福平、苯巴比妥、卡马西平、吩噻嗪类、三环类抗抑郁药物、I 和 III 类抗心律失常药、西沙比利、钙拮抗剂(维拉帕米和硫氮革酮)、辛伐他汀、华法林(同决奈达隆使用时应密切监测国际标准化比值)及新型口服抗凝药达比加群酯等^[23-25]。

6 不良反应

决奈达隆的不良反应跟剂量相关,最常见不良反应是消化道反应,如恶心、腹泻等,与胺碘酮相比,无甲状腺、眼及肺严重毒性的报道;但在 2011 年 FDA 报道了有关决奈达隆导致严重肝损害甚至肝衰竭而行肝移植的病例报告^[26],切除的肝脏组织检查显示有广泛性肝细胞坏死,至于机制还不明确,但有研究表明,决奈达隆能够抑制肝脏肉毒碱棕榈酰转移酶-1,通过抑制脂肪酸的摄取来改变肝脏细胞的代谢,可能从而诱发肝脏毒性造成肝损伤^[27]。对于决奈达隆肝脏安全性的一项荟萃研究得出决奈达隆没有增加心房颤动患者肝损害的风险^[28]。尽管如此,对于有严重肝功能损伤的患者应慎用,同时应及时监测肝生化指标。

7 结论

决奈达隆对于非持续性心房颤动和心房扑动控制心室率和维持窦性心律安全有效,因此可以成为替代胺碘酮的有效药物;但是对于永久性心房颤动、既往有心力衰竭的心房颤动患者,决奈达隆应慎用。决奈达隆具有心血管保护作用,对于心房颤动合并冠心病的患者,决奈达隆可以作为一种选择。决奈达隆的临床安全性没有达到预期的良好效果,但总体来讲决奈达隆对非持续性心房颤动的治疗是安全的,尤其适用于因严重不良反应而禁用胺碘酮的非持续性心房颤动患者。决奈达隆的临床安全性还需要进一步临床评价,如联合其他药物的研究需要更多的临床实验评价。

[参 考 文 献]

- [1] Zimethaum PJ. Dronedronarone for atrial fibrillation an odyssey[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(18):1811-1813.
- [2] Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH. Dronedronarone: an emerging agent with rhythm and rate controlling effects[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(12):S17-S20.
- [3] Sun W, Sarma JS, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedronarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodronarone[J]. *Circulation*, 1999, 100(22):2276-2281.
- [4] Hodeige D, Heyndrickx JP, Chatelain P, et al. SR 33589, a new amiodronarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs[J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 279(1):25-32.
- [5] Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedronarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(16):1481-1487.
- [6] Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357:987-999.
- [7] Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al. Dronedronarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedronarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation(ERATO) study[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(3):527.e1-e9.
- [8] 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 amiodronarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21(6):597-605.
- [9] Kober L, Torp Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(25):2678-2687.
- [10] Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns H, et al. Rationale and Design of ATHE-NA: a placebo-controlled, double-blind, parallel arm trial to assess the efficacy of dronedronarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19:69-73.
- [11] 石伟, 邵江, 庞小华. 决奈达隆治疗心房颤动/心房扑动临床实验荟萃分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(30):2852-2854.
- [12] Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24):2268-2276.
- [13] Frommeyer G, Milberg P, Schulze Grothoff J, et al. Dronedronarone and digoxin: individually reduced post-repolarization refractoriness enhances life-threatening arrhythmias[J]. *Europace*, 2015, 17(8):1300-1308.
- [14] Hohnloser SH, Connolly SJ, Camm AJ, et al. An individual patient-based meta-analysis of the effects of dronedronarone in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2014, 16(8):1117-1124.
- [15] 郭宗文, 王丹丹, 王徐乐, 等. 决奈达隆治疗心房颤动、心房扑动有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *海南医学*, 2014, 25(16):2458-2463.
- [16] Lee EJ, Kim J. Evaluation of dronedronarone as a therapeutic option for patients with atrial fibrillation[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(2):112-117.
- [17] Sohns C, von Gruben V, Sossalla S, et al. Antiarrhythmic drug therapy for maintaining sinus rhythm early after pulmonary vein ablation in patients with symptomatic atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(1):7-12.
- [18] Chun KJ, Byeon K, Im SI, et al. Efficacy of dronedronarone versus propafenone in the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation after electrical cardioversion[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(9):1169-1175.
- [19] Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, et al. Effect of dronedronarone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial[J]. *Europace*, 2014, 16(2):174-181.
- [20] Mason RP, Jacob RF, Jacoby AM, et al. Dronedronarone enhanced endothelial nitric oxide release and reduced nitrooxidative stress and blood pressure in hypertensive rats[J]. *Circulation*, 2012, 126(21 Suppl):A15691.
- [21] Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, et al. The HARMONY Trial: combined ranolazine and dronedronarone in the management of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic and therapeutic synergism[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(5):1048-1056.
- [22] Dorian P. Clinical pharmacology of dronedronarone: implications for the therapy of atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(4 Suppl):15S-18S.
- [23] Oyeyayo OO, Rogers CE, Hofmann PO. Dronedronarone: a new antiarrhythmic agents[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(9):904-915.
- [24] Wolbrette D, Gonzalez M, Sami S, et al. Dronedronarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: approval and efficacy[J]. *Vasc Health Risk*

Manag, 2010, 6: 517-523.

- [25] Clem JR, Farver DK, Fischer JR, et al. Dronedrone: a safety comparison to amiodarone[J]. *Curr Drug Saf*, 2010, 5(3): 251-256.
- [26] FDA Drug Safety Communication. Severe liver injury associated with the use of dronedrone (marketed as Muhaq) [EB/OL]. (2011-01-14) [2011-9-29] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.html>.

- [27] Chong CR, Licari G, Westley I, et al. Dronedrone is a potent cardiac and hepatic CYP-1 inhibitor[J]. *Circulation*, 2014, 130(Suppl 2): A12150.
- [28] Friberg L. Safety of dronedrone in routine clinical care[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 2376-2384.

收稿日期: 2015-12-21 修回日期: 2016-02-05

心外膜脂肪组织与心房颤动

郑涛¹ 综述 凌智瑜^{1,2} 审校

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】 心房颤动是临床上常见的心律失常, 其发生机制尚未完全阐明。近年的研究发现, 心外膜脂肪组织与心房颤动的发生发展密切相关。心外膜脂肪组织导致心房颤动的机制可能为: (1) 心外膜脂肪组织中存在大量的自主神经节, 心外膜脂肪组织增加可导致自主神经活动紊乱, 神经节内的交感神经元兴奋, 释放更多的去甲肾上腺素, 引起神经节附近的肺静脉及心房内的心肌细胞钙负荷增加, 诱发早期后除极, 从而形成肺静脉及心房内的异常放电, 并可导致心房有效不应期缩短, 使心房组织产生电重构。(2) 心外膜脂肪组织是心房组织局部炎性介质的源泉, 心外膜脂肪组织的增加可导致炎性介质过度表达促使心房肌纤维化的进展, 并导致心房产生结构重构, 为心房颤动的发生及维持提供了基质。

【关键词】 心外膜脂肪组织; 心房颤动; 神经节; 炎性介质

【中图分类号】 R541.7⁺5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.012

Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation

ZHENG Tao¹, LING Zhiyu^{1,2}

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)

【Abstract】 Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias encountered in clinical practice, however its mechanism is not yet fully understood. Recent studies have shown that epicardial adipose tissue (EAT) plays an important role in the occurrence and development of atrial fibrillation. There are two potential mechanisms explaining for how EAT impacts the atria: (1) EAT contains abundant ganglionated plexi, and an increase in EAT may provoke abnormal autonomic nervous activity and increase the secretion of noradrenaline. This may cause calcium overload nearby pulmonary veins of the left atria, leading to the development of early afterdepolarizations, and resulting in abnormal electric activities in the pulmonary vein and atria. Additionally it can shorten the effective refractory period and lead to the electrical remodeling of atria. (2) Mechanism is that EAT is also the source of inflammatory medium, and an increase of EAT may cause the overexpression of inflammatory biomarkers and prompt the progress of the atrial fibrosis, which can result in structural remodeling of the atria, and provide the substrate for initiation and maintenance of atrial fibrillation.

【Key words】 Epicardial adipose tissue; Atrial fibrillation; Ganglionated plex; Inflammatory mediator

炎性因子是心房颤动发生的危险因素。其中肥胖导致心房颤动发生的增加可能与心外膜脂肪组织

基金项目: 重庆市卫生局重点课题(2011-1-045)

作者简介: 郑涛(1990—), 在读硕士, 主要从事心律失常、心力衰竭的治疗研究。Email: cardiologzhengtao@163.com

通信作者: 凌智瑜(1977—), 副教授, 硕士生导师, 博士, 主要从事心律失常、心力衰竭、冠心病等的哈治疗研究。Email: 13512362075@163.com