

## 伊伐布雷定用于心房颤动心室率控制的研究进展

王競婧 姚建晗 黄新苗 郭志福 曹江  
(海军军医大学第一附属医院心血管内科, 上海 200433)

**【摘要】** 控制心室率是心房颤动(AF)治疗的重要方面。目前可用于 AF 心室率控制的药物受到副作用和疗效的限制。伊伐布雷定通过抑制窦房结 funny 电流( $I_f$ ),降低窦性心室率。有研究表明,房室结中也存在  $I_f$  通道,阻断房室结  $I_f$  会减慢房室传导,可降低 AF 的心室率。近期伊伐布雷定用于控制 AF 心室率治疗引起较多关注。现就伊伐布雷定在 AF 心室率控制方面的基础和临床研究做一综述。

**【关键词】** 心房颤动; funny 电流; 伊伐布雷定; 心室率控制; 房室结

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.003

## Ivabradine for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation

WANG Jingjing, YAO Jianhan, HUANG Xinmiao, GUO Zhifu, CAO Jiang  
(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**【Abstract】** Control of ventricular rate is recommended for patients with atrial fibrillation (AF). Currently available agents for rate control in AF are limited by adverse effects and their ability to attain target heart rate. By inhibiting funny current ( $I_f$ ) of the sinoatrial node, ivabradine reduces sinus heart rate. However, it has been shown that  $I_f$  channels can also be found in atrioventricular node and blocking atrioventricular nodal  $I_f$  slows atrioventricular conduction, resulting in lower ventricular rates during AF. Ivabradine has drawn recent interest as a rate control agent for AF. In this review, we focus on the basic and clinical evidence for ventricular rate control of ivabradine in AF.

**【Keywords】** Atrial fibrillation; Funny current; Ivabradine; Heart rate control; Atrioventricular node

随着导管消融的发展,心房颤动(atrial fibrillation, AF)节律控制得到显著提高,但心室率控制的药物及方法少有进展。常用于控制 AF 心室率的药物包括  $\beta$  受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂和洋地黄类药物<sup>[1]</sup>。 $\beta$  受体阻滞剂是最有效的药物,但约 30% 的患者心室率不能获得满意控制<sup>[2]</sup>,严重心功能不全者禁忌使用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂,而洋地黄类药物的治疗窗窄并且长期应用可增加死亡率<sup>[3]</sup>。受限于药物疗效和不良反应,相当部分 AF 患者的心室率不能得到很好的控制,部分患者需接受房室结消融和起搏器植入手术以控制心室率<sup>[1]</sup>。伊伐布雷定是一种超极化激活的环核苷酸门控(hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated, HCN)离子通道阻滞剂,通过延缓窦房结细胞动作电位的舒张期除极速度,从而降低窦性心室率。主要用于降低缺血性心脏病和心力衰竭患者的窦性心室率<sup>[4-5]</sup>。近年的研究<sup>[6-8]</sup>发现,伊伐布雷定对房室传导也存在抑制作用,动物实验和临床研究均显示伊伐布雷定能有效降低

AF 的心室率。由于伊伐布雷定不降低心肌收缩力,可用于心力衰竭患者,而且不影响血压,使其有望成为 AF 患者控制心室率的优选药物。

### 1 HCN 离子通道与房室结传导

超极化激活电流在心脏和神经细胞去极化的起始和调节中起关键作用<sup>[9]</sup>。心肌细胞舒张期出现的是一种钠/钾混合离子流,由细胞膜上的 HCN 离子通道开放产生,由于常见的电压门控通道是被膜的除极激活,而这种电流是被膜的超极化激活,因此被称为 funny 电流(funny current,  $I_f$ )<sup>[10]</sup>。心肌细胞舒张期 HCN 离子通道开放产生  $I_f$ ,引起舒张期缓慢除极,当电位达到阈值时激活钙通道,引起新的动作电位,因此  $I_f$  又被称为起搏电流<sup>[11]</sup>。HCN 存在 4 种亚型,分别为 HCN1~4,其中 HCN4 占 80%,是心脏窦房结和房室结表达最多的 HCN 亚型。

早期的研究大多集中在窦房结的 HCN 离子通道和  $I_f$  作用,近年研究<sup>[7]</sup>发现 HCN 离子通道在房室结也发挥重要功能。Baruscotti 等<sup>[12]</sup>报道敲除 HCN4 基因的小鼠出现致死性的房室传导阻滞。而人类 HCN4

基因突变也引起房室传导阻滞<sup>[13]</sup>。使用  $I_f$  阻滞剂扎替雷定可引起 AH 间期和房室结有效不应期延长<sup>[14]</sup>。HCN 离子通道影响房室传导的机制尚不完全清楚,可能是由于  $I_f$  的下调使房室结细胞的 4 相斜率降低,邻近细胞需要更多时间达到阈值产生动作电位,从而减慢了房室结传导<sup>[10]</sup>。

## 2 伊伐布雷定的作用机制

伊伐布雷定是目前唯一被批准用于临床的 HCN 离子通道阻滞剂,阻滞窦房结 HCN,抑制  $I_f$ ,使窦房结细胞舒张期动作电位的除极斜率降低,从而降低窦性心室率<sup>[4]</sup>。伊伐布雷定从细胞的内侧阻滞细胞膜 HCN 离子通道,只有在通道开放状态时才能发挥阻滞作用。心室率较快时开放的离子通道也较多,有利于药物发挥作用。因此,伊伐布雷定的作用存在频率依赖性,即心室率越快,药物的疗效越明显<sup>[15]</sup>。伊伐布雷定对 4 种 HCN 亚型具有类似的阻滞作用,缺乏亚型选择性。临床使用时出现的视力改变(幻视)可能与药物阻滞视网膜神经元的 HCN1 亚型有关。一般认为伊伐布雷定不能通过血脑屏障,因此不会影响脑细胞超极化激活电流<sup>[16-17]</sup>。

尽管很早便确认 HCN 在房室结等传导系统均有表达,既往多认为伊伐布雷定的负性变时作用来源于选择性抑制窦房结功能,不推荐用于 AF 的患者<sup>[4]</sup>。近年的研究<sup>[6]</sup>显示,伊伐布雷定可减慢房室传导,可用于 AF 患者的心室率控制,抑制房室传导的机制主要与阻滞房室结的 HCN 离子通道有关。

## 3 伊伐布雷定控制 AF 心室率的基础研究

HCN 离子通道在房室结有表达并在房室传导中发挥重要作用,Mesirca 等<sup>[18]</sup>报道,基因沉默小鼠心脏特异性 HCN4 引起了二度房室传导阻滞。因此阻滞 HCN 离子通道可作为减慢 AF 心室率的一个治疗靶点。

动物实验的数据主要来自 Verrier 等<sup>[19]</sup>的研究,在猪 AF 模型中使用伊伐布雷定(0.5 mg/kg),心室率从(200.0 ± 14.6)次/min 降至(121.0 ± 20.1)次/min(降低 39.5%)。临床研究表明,使用临床剂量(0.1 mg/kg)的伊伐布雷定能够显著降低 AF 心室率,且该药物对 AF 的主频和 HV 间期无明显影响,因此伊伐布雷定降低心室率的主要机制是抑制房室结的传导功能。而在心房起搏的动物模型中,伊伐布雷定延长 AH 间期和 PR 间期在起搏频率高时更显著,提示伊伐布雷定抑制房室结传导的作用存在频率依赖性的特征<sup>[20]</sup>。BRAKE-AF 研究<sup>[6]</sup>的细胞膜片钳实验发现 1 μmol/L 的伊伐布雷定使房室结细胞的  $I_f$  下降 28.9%,只有高浓度(10 μmol/L)时才对房室结的钠通道和钙通道出现抑制作用,提示伊伐布雷定主要通过阻滞 HCN 离子通道

的机制发挥抑制房室结传导的作用。

Saeed 等<sup>[21]</sup>发现衰老大鼠房室结 HCN 离子通道表达下降,伴随房室结传导功能降低。使用 HCN 离子通道阻滞剂铯可使年轻大鼠的 AH 间期和房室结有效不应期显著增加,而对老年大鼠的房室传导功能影响不大,因此 HCN 离子通道阻滞剂对房室结的作用可能存在年龄差异。

## 4 伊伐布雷定控制 AF 心室率的临床研究

### 4.1 常规药物治疗基础上加用伊伐布雷定

大多数 AF 患者面临着短期或长期心室率控制的问题。最初的伊伐布雷定用于降低 AF 心室率的报道来自临床个案,2015 年 Kosiuk 等<sup>[22]</sup>报道一例常规药物治疗失败的持续性 AF 伴心动过速性心肌病患者,每日加用 10 mg 伊伐布雷定后心室率获得控制,伴有心脏功能改善。随后的多项临床试验评估了伊伐布雷定对非阵发性 AF 的疗效(见表 1)。Caminiti 等<sup>[23]</sup>报道一组接受最大耐受剂量 β 受体阻滞剂仍不能控制心室率的患者,加用伊伐布雷定后使休息平均心室率和最大心室率均得到有效控制。在一项小规模随机对照研究<sup>[24]</sup>中,入选已经使用标准药物控制心室率治疗的非阵发性 AF 患者(伊伐布雷定组 21 例,空白对照组 11 例),加用伊伐布雷定(5 mg,2 次/d)1 个月,使 24 小时平均心室率从(86.0 ± 10.9)次/min 降低至(79.2 ± 9.6)次/min,心室率下降大于对照组[(6.9 ± 6.3)次/min vs (1.4 ± 6.0)次/min,  $P=0.024$ ]。

Chan 等<sup>[8]</sup>回顾分析永久性 AF 患者使用伊伐布雷定的疗效,70% 的患者用药前已接受 2 种或 2 种以上房室结阻滞的药物,伊伐布雷定的平均剂量为(3.6 ± 1.3)mg,2 次/d。用药后平均心室率降低 15.6 次/min[从(104.6 ± 22.0)次/min 降至(89.0 ± 24.4)次/min,  $P=0.019$ ],而且心室率降低的程度与用药前的心室率呈正相关,显示伊伐布雷定疗效的频率依赖性特征。

### 4.2 与地高辛的随机对照研究

最近发表的 BRAKE-AF 试验<sup>[6]</sup>是一项评价伊伐布雷定控制 AF 心室率有效性和安全性的多中心随机对照研究。入选接受最大耐受剂量的 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂后心室率仍未获控制的 AF 患者,伊伐布雷定组 35 例(初始 5 mg,2 次/d,可增加至 7.5 mg,2 次/d)和地高辛组 33 例(维持地高辛血药浓度 0.5 ~ 2.0 ng/mL)。结果显示伊伐布雷定组白天平均心室率较用药前下降 11.6 次/min(降低 11.5%),而地高辛组下降 19.6 次/min( $P<0.001$ ),但伊伐布雷定组的治疗依从性高于地高辛组(97.1% vs 78.8%,  $P=0.02$ )。该研究显示伊伐布雷定降低心室率的作用低于地高辛,但药物耐受性高于地高辛。

表 1 IVA 控制 AF 心室率的临床研究

作者(发表时间)	研究人群	例数	随访时间	试验设计	IVA 剂量	结果
Caminiti 等 <sup>[23]</sup> (2016)	最大耐受剂量 BB, 静息心室率 > 110 次/min	6	3 个月	加用 IVA	2.5 ~ 7.5 mg, 2 次/d	平均心室率(109.5 ± 24.0)次/min 降至(86.3 ± 15.0)次/min( $P < 0.05$ )
Wongcharoen 等 <sup>[24]</sup> (2016)	标准治疗, 平均心室率 > 70 次/min	32	1 个月	RCT, 加用 IVA vs 空白对照	5 mg, 2 次/d	平均心室率下降(6.9 ± 6.3)次/min vs (1.4 ± 6.0)次/min( $P = 0.024$ )
Chan 等 <sup>[8]</sup> (2022)	使用 IVA 的永久性 AF	20	≥ 3 d	回顾性研究	(3.6 ± 1.3) mg, 2 次/d	平均心室率(104.6 ± 22.0)次/min 降至(89.0 ± 24.4)次/min( $P = 0.019$ )
Katheria 等 <sup>[25]</sup> (2023)	风湿性二尖瓣病变, 最大耐受剂量 BB 或 CCB, 静息心室率 > 110 次/min	80	6 个月	RCT, 加用 IVA vs CCB 或 BB	2.5 ~ 7.5 mg, 2 次/d	平均心室率下降(56 ± 15)次/min vs (31 ± 14)次/min( $P < 0.000 01$ )
Fontenla 等 <sup>[6]</sup> (2023)	伴快心室率的永久性 AF <sup>#</sup>	68	3 个月	多中心 RCT, 加用 IVA vs 地高辛	5.0 ~ 7.5 mg, 2 次/d	白天平均心室率下降 11.6 次/min vs 19.6 次/min( $P < 0.001$ )
Agakishiev 等 <sup>[26]</sup> (2024)	冠状动脉 CT 血管成像检查前用药	70		美托洛尔 + IVA vs 美托洛尔	(13 ± 3) mg	平均心室率下降 11.5 次/min vs 10.9 次/min( $P = 0.9$ )

注: IVA, 伊伐布雷定; BB,  $\beta$  受体阻滞剂; RCT, 随机对照试验; CCB, 钙通道阻滞剂。<sup>#</sup> 表示静息心室率 > 110 次/min; 或静息心室率 80 ~ 110 次/min, 并且中等强度活动心室率 > 130 次/min; 或 24 小时动态心电图白天平均心室率 > 80 次/min。

### 4.3 特殊人群的应用

风湿性心脏瓣膜疾病患者发生 AF 时大多接受心室率控制策略<sup>[27]</sup>。近期 Katheria 等<sup>[25]</sup>报道应用伊伐布雷定控制风湿性心脏瓣膜疾病 AF 心室率的单中心、前瞻性、随机对照研究。入选风湿性二尖瓣病变伴持续性 AF, 使用最大耐受剂量的  $\beta$  受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂后仍不能控制心室率的患者。入组伊伐布雷定组和对照组各 40 例。伊伐布雷定初始剂量 2.5 mg, 2 次/d, 最高可增加至 7.5 mg, 2 次/d。对照组在原先用药的基础上加用第 2 种药物( $\beta$  受体阻滞剂或钙通道阻滞剂)。随访半年, 伊伐布雷定组的心室率下降显著大于对照组[(56 ± 15)次/min vs (31 ± 14)次/min,  $P < 0.000 01$ ], 而且伊伐布雷定组具有较低的 N 末端脑钠肽前体水平, 较长的 6 分钟步行距离和较好的症状改善<sup>[25]</sup>。

伊伐布雷定不影响心肌收缩力和血压, 并且药代动力学受肾功能影响小, 良好的安全性使其可用于特殊的 AF 人群。Hardison 等<sup>[28]</sup>报道一例急性失代偿性心力衰竭, 合并 AF 伴快速心室率的高龄患者, 使用伊伐布雷定控制心室率后使心力衰竭获得纠正, 在后续的治疗中得以加用  $\beta$  受体阻滞剂。Fontenla 等<sup>[29]</sup>报道一例合并心力衰竭和肾衰竭的 AF 患者, 植入心脏再同步化治疗除颤器后接受了最大耐受剂量  $\beta$  受体阻滞剂治疗, 加用伊伐布雷定(5 mg, 1 次/12 h)使双室起搏从 74% 增加至 95% 以上, 避免了房室结消融。

### 4.4 冠状动脉 CT 血管成像检查前的 AF 心室率控制

窦性心律患者在冠状动脉 CT 血管成像检查前口服 15 mg 伊伐布雷定可有效降低心室率以提高成像质

量<sup>[30]</sup>。Agakishiev 等<sup>[26]</sup>报道 AF 患者在冠状动脉 CT 血管成像检查前联合使用美托洛尔和伊伐布雷定(单次口服 5 ~ 15 mg), 与以往单独使用美托洛尔的患者比较, 显示在  $\beta$  受体阻滞剂的用药基础上加用伊伐布雷定并没有使这些患者的心室率进一步降低。由于试验组 69% 的患者长期使用  $\beta$  受体阻滞剂, 检查用药前的心室率为(82 ± 14)次/min, 一种可能的解释是伊伐布雷定控制 AF 心室率的作用存在频率依赖性, 对于 AF 伴快速心室率的控制具有较好的疗效, 而在基础心室率较低时药物的作用也相对较弱。

### 5 争议与展望

伊伐布雷定与 AF 发作的关系尚存在争议<sup>[31]</sup>。基础研究发现伊伐布雷定可抑制肺静脉肌袖细胞的  $I_f$ <sup>[32]</sup>, 推测可减少 AF 发作。临床研究中心心脏外科术后在  $\beta$  受体阻滞剂的基础上加用伊伐布雷定可减少 AF 发作<sup>[33]</sup>。但多项大规模临床试验中均发现该药物可增加 AF 的发生率<sup>[34]</sup>。近期发表的伊伐布雷定临床应用中国专家共识<sup>[5]</sup>也指出伊伐布雷定对 AF 的影响需要进一步研究阐明。

HCN 在窦房结的表达水平明显高于房室结<sup>[35]</sup>, 而目前临床试验的用药剂量均是按照降低窦性心室率的方案进行的, 控制 AF 心室率的用药剂量尚需进一步研究。

伊伐布雷定可有效控制 AF 过快的心室率, 特别是对于常规药物不能控制心室率或者存在急性心力衰竭、低血压或肾功能不全等用药禁忌的非阵发性 AF 患者, 加用伊伐布雷定是一种有效和安全的选项。

### 参考文献

- [1] Writing Committee Members; Joglar JA, Chung MK, et al. 2023 ACC/AHA/

- ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(1): 109-279.
- [2] Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(7): 1201-1208.
- [3] Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(1): 49-58.
- [4] Koruth JS, Lala A, Pinney S, et al. The clinical use of ivabradine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14): 1777-1784.
- [5] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心脏病杂志编辑委员. 伊伐布雷定临床应用中国专家共识[J]. *中华心力衰竭和心脏病杂志*, 2020, 4(2): 84-91.
- [6] Fontenla A, Tamargo J, Salgado R, et al. Ivabradine for controlling heart rate in permanent atrial fibrillation: a translational clinical trial[J]. *Heart Rhythm*, 2023, 20(6): 822-830.
- [7] Turley SL, Francis KE, Lowe DK, et al. Emerging role of ivabradine for rate control in atrial fibrillation[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2016, 10(6): 348-352.
- [8] Chan YH, Hai JJ, Wong CK, et al. Ventricular rate control with ivabradine in patients with permanent atrial fibrillation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2022, 65(3): 597-599.
- [9] Rivolta I, Binda A, Masi A, et al. Cardiac and neuronal HCN channelopathies[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(7): 931-951.
- [10] Boyett MR, Yanni J, Tellez J, et al. Regulation of sinus node pacemaking and atrioventricular node conduction by HCN channels in health and disease[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2021, 166: 61-85.
- [11] DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity[J]. *Circ Res*, 2010, 106(3): 434-446.
- [12] Baruscotti M, Bucci A, Viscomi C, et al. Deep bradycardia and heart block caused by inducible cardiac-specific knockout of the pacemaker channel gene HCN4[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(4): 1705-1710.
- [13] Zhou J, Ding WG, Makiyama T, et al. A novel HCN4 mutation, G1097W, is associated with atrioventricular block[J]. *Circ J*, 2014, 78(4): 938-942.
- [14] Chiamvimonvat V, Newman D, Tang A, et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of the human electrophysiologic effects of zatebradine, a sinus node inhibitor[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 32(4): 516-520.
- [15] Amstetter D, Badt F, Rubi L, et al. The bradycardic agent ivabradine decreases conduction velocity in the AV node and in the ventricles in-vivo[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 893: 173818.
- [16] Marciszek M, Paterek A, Oknińska M, et al. Effect of ivabradine on cardiac arrhythmias: antiarrhythmic or proarrhythmic? [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(7): 1230-1238.
- [17] Novella Romanelli M, Sartiani L, Masi A, et al. HCN channels modulators: the need for selectivity[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(16): 1764-1791.
- [18] Mesirca P, Alig J, Torrente AG, et al. Cardiac arrhythmia induced by genetic silencing of 'funny' (f) channels is rescued by GIRK4 inactivation[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4664.
- [19] Verrier RL, Sobrado MF, Pagotto VP, et al. Inhibition of I(f) in the atrioventricular node as a mechanism for dronedarone's reduction in ventricular rate during atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(11): 1692-1697.
- [20] Verrier RL, Silva AF, Bonatti R, et al. Combined actions of ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(3): 329-335.
- [21] Saeed Y, Temple IP, Borbas Z, et al. Structural and functional remodeling of the atrioventricular node with aging in rats: the role of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated and ryanodine 2 channels[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(5): 752-760.
- [22] Kosiuk J, Oebel S, John S, et al. Ivabradine for rate control in atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 27-28.
- [23] Caminiti G, Fossati C, Rosano G, et al. Addition of ivabradine to betablockers in patients with atrial fibrillation: effects on heart rate and exercise tolerance[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 73-74.
- [24] Wongcharoen W, Ruttanaphol A, Gunaparn S, et al. Ivabradine reduced ventricular rate in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 252-255.
- [25] Katheria A, Kapoor A, Sahu A, et al. A pilot study evaluating the role of ivabradine for rate control in patients with rheumatic atrial fibrillation[J]. *Indian Heart J*, 2023, 75(5): 376-382.
- [26] Agakishiev D, Arriola-Montenegro J, Tandon R, et al. Heart rate lowering for coronary CTA with ivabradine in atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2024, 18(1): 109-110.
- [27] Vora A, Kapoor A, Nair M, et al. Clinical presentation, management, and outcomes in the Indian Heart Rhythm Society-Atrial Fibrillation (IHRS-AF) registry[J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(1): 43-47.
- [28] Hardison E, Cox ZL, Heckman K, et al. A case report of ivabradine used for heart rate control of atrial fibrillation in acute decompensated heart failure[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2022, 6(2): yta077.
- [29] Fontenla A, Villagraz L, de Juan J, et al. Ivabradine as an alternative to AV node ablation in a patient with permanent atrial fibrillation[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(11): 1019-1020.
- [30] Pichler P, Pichler-Cetin E, Vertesich M, et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(2): 169-173.
- [31] Lu Y, Li K, Liu XS, et al. Ivabradine and atrial fibrillation: a double-edged sword[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 182-185.
- [32] Suenari K, Cheng CC, Chen YC, et al. Effects of ivabradine on the pulmonary vein electrical activity and modulation of pacemaker currents and calcium homeostasis[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(2): 200-206.
- [33] Abdel-Salam Z, Nammaw W. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: can ivabradine reduce its occurrence? [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(6): 670-676.
- [34] Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, et al. The risk of atrial fibrillation with ivabradine treatment: a meta-analysis with trial sequential analysis of more than 40 000 patients[J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(10): 615-620.
- [35] Liu J, Noble PJ, Xiao G, et al. Role of pacemaking current in cardiac nodes: insights from a comparative study of sinoatrial node and atrioventricular node[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, 96(1-3): 294-304.

收稿日期: 2024-06-13