

非抗心律失常药物防治心房颤动的研究进展

莫健姣, 郭 军

(暨南大学附属第一医院心血管内科, 广州 510630)

提要:心房颤动(房颤)是临床中最常见的心律失常之一,可致心血管疾病高发病率和病死率。他汀类药物和肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂等非抗心律失常药物在房颤的上游防治中发挥了重要作用。本文就血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂和他汀类药物等防治房颤的作用机制及临床应用研究进展进行综述。

关键词:心房颤动;非抗心律失常药物;研究进展

中图分类号:R972*2;R541.7*5

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2016)01-0108-03

心房颤动(房颤)是临床中最常见的心律失常之一,尽管治疗和预防房颤发生的相关抗心律失常药物、导管射频消融、心脏起搏治疗、外科手术等治疗手段日新月异,但其并发症的发生率也很高,导致临床应用受限。而越来越多的研究证实,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂、他汀类药物和多聚不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)等在内的非抗心律失常药物在房颤的防治中发挥了十分重要的作用。本文对血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、醛固酮受体拮抗剂、他汀类药物和 PUFA 防治房颤的研究进展进行综述。

1 非抗心律失常药物防治心房颤动的机制

1.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂防治心房颤动的机制

1.1.1 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,防止心房结构重构 心房结构重构是指心房肌细胞超微结构的改变、心肌间质胶原纤维重分布及纤维化等,导致局部心肌电活动传导异常,进而促进房颤的发生、发展。其中,心肌纤维化在房颤的发生和维持中发挥了重要作用。Li 等^[1]在快速心室起搏诱发的心力衰竭模型中,发现心房组织发生了有利于房颤维持的基质,心房血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和有丝分裂原活性蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPKs) 的表达增加,而 ACEI 类药物依那普利能减少上述改变,减轻心房纤维化,减少房颤的持续时间。血管紧张素 II 还可激活 Ang II 1 型受体(angiotensin II receptor type 1, AT1), AT1 的激活导致静止的纤维母细胞活化以及合成转化生长因子 β -1(TGF- β 1),进一步导致心房纤维化^[2]。另外,Sheng 等^[3]在快速心房起搏诱导犬房颤模型中,发现心房 MAPKs 的表达增加与 β 3 肾上腺素受

体上升密切相关,而 β 3 肾上腺素受体参与心房间质纤维化、细胞凋亡、氧化应激,加剧心房结构重构,促进房颤的发生。同样,醛固酮促进心肌纤维化、心肌细胞肥大,导致传导异常,进一步促进房颤的发生^[4]。而应用醛固酮受体拮抗剂、ACEI 和 ARB 能抑制 RAAS 系统、减少 AngII 和 MAPKs 产生、抑制 AT1 的激活以及心房纤维化等,从而减少心房结构重构。

1.1.2 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,防止心房电重构 心房电重构是指促进房颤发生和维持的任何心房电生理特性改变,主要表现为心房有效不应期(AERP)及动作电位时程的缩短、动作电位传导速度减慢,从而促使房颤的发生及维持。Nakashima 等^[5]研究显示,在快速心房起搏的犬模型中发现 Ang II 可以使心房有效不应期缩短,而 ACEI 类药物卡托普利组和 ARB 类药物坎地沙坦组的心房有效不应期无明显变化,说明 ACEI 类药物和 ARB 类药物可阻止心房电重构的发生。另外,钾离子通道与房颤的发生密切相关。Saygili 等^[6]应用大鼠的研究发现,ARB 类药物氯沙坦可以逆转牵张刺激引起的心房肌细胞动作电位时程缩短和瞬时外向钾电流(I_{to})下调。而钾电流的下调对房颤时有效不应期和动作电位时程的缩短过程起重要作用,进一步促进房颤的发生。同样, Kv1.5 钾离子通道被认为是房颤治疗的重要分子机制,因为抑制 Kv1.5 钾离子通道可选择性延长心房动作电位持续时间^[7]。而 Tu 等^[8]研究显示,ARB 类药物替米沙坦可以阻断 Kv1.5 钾离子通道,可能在防止房颤中发挥重要作用。此外,Tsai 等^[9]研究发现醛固酮引起 L 型钙离子通道电流 (I_{CaL}) 增加和钙超载,导致心房电重构,利于房颤的发生,而醛固酮受体拮抗剂可能会改变这一效应。

1.2 他汀类药物防治心房颤动的机制

房颤的发生、维持与炎症反应有着密切的关系,炎症可致心房肌细胞变性、纤维化、坏死、凋亡,有利于心房内折返的形成,促进心房肌组织重构和电重构。Sun 等^[10]研究显示,阿托伐他汀可以显著降低 C 反应蛋白峰值浓度,抑制炎症反应,减少冠状动脉旁路移植术后房颤的发生。

作者简介:莫健姣(1985-),女,住院医师,研究方向为心血管疾病诊治。
通信作者:郭军, E-mail: dr.guojun@163.com

氧化应激可直接或间接调节细胞外基质蛋白质代谢,促进房颤纤维化重构,同时,还可通过调节心房内 Ca^{2+} 体内平衡,促进房颤心房电重构^[11]。而他汀类药物可通过抑制 Racl 等还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶复合物亚单位,减少活性氧类生成,最终达到抗氧化作用^[12]。其次,他汀类药物还可提高一氧化氮合酶的表达和功能,抑制氧化应激内皮细胞老化,预防房颤的发生^[13]。在临床和试验研究中,房颤已被证实是由心脏自主神经系统所介导。Yu 等^[14]在快速心房刺激诱导的房颤的犬模型中发现,自主神经系统重构与心房电重构并存,两者相互促进,并能被位于上腔静脉的低位迷走神经刺激所逆转。Pliquett 等^[15] 研究显示,大剂量辛伐他汀治疗能明显抑制心力衰竭兔的交感神经活性,减少心力衰竭的发生,提示他汀类药物通过抑制心脏自主神经活动,减少房颤的发生和维持。

1.3 多聚不饱和脂肪酸防治心房颤动的机制

在房颤的发生、发展过程中,在炎症因子等作用下,心房发生电生理重构和解剖重构是房颤发生和维持的核心环节,而 PUFA 则能改善患者体内炎症反应、改善心房电生理重构及解剖重构。PUFA 对多个离子通道有直接电生理作用, Li 等^[16]在体外对人心房细胞进行 PUFA 处理后,发现 PUFA 通过抑制心房细胞内 I_{to} 、 I_{Kr} 及 I_{Ks} 等,从而抑制房颤的发生。同样,应用 PUFA 可显著降低心房快速起搏导致的心房有效不应期缩短,减少房颤的发生^[17]。

2 非抗心律失常药物防治心房颤动的临床效果

2.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂防治心房颤动的临床效果

2.1.1 减少新发心房颤动 临床研究表明,RAAS 抑制剂在减少新发房颤中发挥了重要作用,尤其对伴有原发性高血压(高血压)、左心功能不全的患者,效果更显著。L'Allier 等^[18]在对 10 926 例诊断为高血压,平均年龄为 65 岁的患者,平均随访 4.5 年中发现,相比服用钙离子通道阻滞剂,使用 ACEI 类药物显著降低了房颤的发病率。而在 LIFE 研究中,对 9 193 例高血压合并左心室肥厚的患者平均随访 4.8 年,结果显示 ARB 类药物氯沙坦组与阿替洛尔组相比,新发房颤的发病率减少了 33%^[19]。TRACE 研究显示,在急性心肌梗死后左心室功能不全患者中应用 ACEI 类药物群多普利,随访 2~4 年发现,与安慰剂组相比,ACEI 组新发房颤的风险下降达到了 55%^[20]。而 Val-HeFT 研究显示,对合并慢性心力衰竭的窦性心律患者平均随访 23 个月,ARB 类药物缬沙坦组与对照组相比,新发房颤减少了 37%^[21]。Williams 等^[22]对单纯使用传统药物治疗房颤组与加用醛固酮受体拮抗剂螺内酯组比较,结果发现因房颤住院或者需要电复律的患者中,传统药物组占 53%,而加用螺内酯组仅为 22%,说明醛固酮受体拮抗剂能减少房颤患者的负担。Swedberg 等^[23]在 EMPHASIS-HF 研究中分析包括 2 737 例患者,纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 II 级,平均射血分数(LVEF) $\leq 35\%$,其中 1 364 例接受伊普利酮治疗,平均随访 21 个月,与安慰剂相比,伊

普利酮能减少慢性心力衰竭患者房颤的发生率。

2.1.2 减少心房颤动的复发 RAAS 抑制剂在减少房颤的复发中也发挥了重要作用。Fogari 等^[24]通过对高血压合并阵发性房颤的患者随机使用 ARB 类药物替米沙坦和钙离子拮抗剂氨氯地平治疗 12 周发现,经替米沙坦治疗,无论原来心房大小正常,还是心房扩大,替米沙坦组房颤的复发率都低于氨氯地平组。Cui 等^[25]通过对 120 例已行肺静脉隔离房颤消融术患者随访 12 周发现,使用缬沙坦 160 mg/d 组没有发生房颤率为 88%,而对照组仅为 47%,说明 ARB 类药物在预防射频消融术后房颤的复发中发挥了重要作用。Takii 等^[26]通过起搏器记忆功能分析对 62 例病态窦房结综合征患者随访 3 个月,观察其阵发性房颤发作的情况,结果显示 ARB 类药物洛沙坦组阵发性房颤持续的最大时间与阵发性房颤持续的总时间都比对照组短,提示 ARB 类药物在阵发性房颤的复发中起重要作用。Han 等^[27]对包括 13 184 例房颤患者在内的 21 个随机对照实验的荟萃分析显示,ACEI 类药物和 ARB 类药物的应用使房颤的复发率降低 57%,尤其在合并高血压及接受过胺碘酮治疗的患者,ACEI 类药物和 ARB 类药物预防房颤复发的作用更显著。Ito 等^[28]在对 161 例持续性房颤患者射频消融术后 24 个月的随访中发现,47%的患者没有复发房颤,而其中选择性醛固酮受体拮抗剂伊普利酮组占 60%,而非伊普利酮组占 40% ($P = 0.011$),多变量回归分析显示房颤的复发与房颤的长期持续,以及房颤的过早复发密切相关,而只有伊普利酮能显著延长患者窦性心律的维持时间,在射频消融术后预防房颤的复发中发挥了重要作用。

2.2 他汀类药物防治心房颤动的临床效果

他汀类药物是被研究证实的、强有力的抗炎药物,在房颤的防治中发挥了重要作用。Hanna 等^[29]对 25 268 例合并左心室收缩功能减低患者的研究显示,使用他汀类药物组与对照组相比,房颤的发生风险下降了 31%,并且这一作用是独立于调脂作用之外的。Elgendy 等^[30]对包括 12 项他汀类药物预防冠状动脉旁路移植术后房颤的研究进行荟萃分析表明,他汀类药物组房颤发病率明显降低,患者平均住院时间也显著缩短。Bang 等^[31]对 89 703 例第一次患心肌梗死的患者服用他汀类药物的研究显示,他汀类药物能显著降低心肌梗死后新发房颤,其中辛伐他汀和阿托伐他汀的作用比普伐他汀的作用更显著。Humphries 等^[32]的 CARFA 研究包括 625 例成功电复律的患者,他汀类药物联合 β 受体阻断药可使房颤的复发率减少 74%。最近在台湾人群的一项队列研究也显示,他汀类药物可以在每日限定剂量服用的情况下,总剂量累积到一定的量,就能减少房颤的发生率、预防新发房颤^[33]。而 Watanabe 等^[34]在 J-RHYTHM 研究,通过对 823 例阵发性房颤患者,其中 101 例接受他汀类药物治疗,通过平均随访 19.3 个月,结果发现 19.4% 的患者房颤复发,多变量回归分析显示,他汀类药物并不能减少房颤的复发,大规模的研究有待进一步证实。

2.3 多聚不饱和脂肪酸防治心房颤动的临床效果

PUFA 被认为具有抗炎、抗纤维化、抗心律失常的作

用,在房颤的防治方面可能有一定作用。He 等^[35]对包括 928 例患者的 6 个随机对照试验的荟萃分析显示,PUFA 能使心脏术后的房颤发病率下降 34%。Nodari 等^[36]报道 PUFA 能减少接受电复律治疗的持续性房颤患者再次复发。但 Mariani 等^[37]通过系统回顾和荟萃分析认为,PUFA 在术后房颤的发生及房颤的复发方面都没有作用。PUFA 对房颤的作用仍需要大规模试验进一步验证。

3 总结及展望

总之,随着对房颤机制研究的不断深入,非抗心律失常药物 RAAS 抑制剂和他汀类药物等,在房颤防治中的作用备受国内外的关注,从目前研究现状发现他汀类药物和 RAAS 抑制剂在房颤预防和治疗过程中发挥了积极作用。但更多的是用于合并高血压、心力衰竭、心肌梗死、心脏手术后的房颤患者,而对于二级预防仍然只是一个小规模的研究。因此,他汀类药物及 RAAS 抑制剂等非抗心律失常药物防治房颤的价值及其在房颤二级预防中的作用,有待大规模前瞻性临床随机对照试验进一步验证。

参考文献:

- [1] LI D, SHINAGAWA K, PANG L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2001, 104(21):2608-2614.
- [2] HE X, GAO X, PENG L, et al. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type I receptor-specific Arkadia-mediated downregulation of Smad7 [J]. *Circ Res*, 2011, 108(2): 164-175.
- [3] SHENG L, SHEN Q, HUANG K, et al. Upregulation of beta3-adrenergic receptors contributes to atrial structural remodeling in rapid pacing induced atrial fibrillation canines [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2): 372-381.
- [4] REIL J C, HOHL M, SELEJAN S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(16): 2098-2108.
- [5] NAKASHIMA H, KUMAGAI K, URATA H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2000, 101(22): 2612-2617.
- [6] SAYGILI E, RANA O R, SAYGILI E, et al. Losartan prevents stretch-induced electrical remodeling in cultured atrial neonatal myocytes. *American journal of physiology* [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(6): H2898-2905.
- [7] TAMARGO J, CABALLERO R, GOMEZ R, et al. I(Kur)/Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(4): 399-416.
- [8] TU D N, LIAO Y H, ZOU A R, et al. Electropharmacological properties of telmisartan in blocking hKv1.5 and HERG potassium channels expressed on *Xenopus laevis* oocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(8): 913-922.
- [9] TSAI C T, CHIANG F T, TSENG C D, et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(8): 758-770.
- [10] SUN Y, JI Q, MEI Y, et al. Role of preoperative atorvastatin administration in protection against postoperative atrial fibrillation following conventional coronary artery bypass grafting [J]. *Int Heart J*, 2011, 52(1): 7-11.
- [11] HUANG C X, LIU Y, XIA W F, et al. Oxidative stress: a possible pathogenesis of atrial fibrillation [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 72(4): 466-467.
- [12] ADAM O, FROST G, CUSTODIS F, et al. Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4): 359-367.
- [13] OTA H, ETO M, KANO M R, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(11): 2205-2211.
- [14] YU L, SCHERLAG B J, SHA Y, et al. Interactions between atrial electrical remodeling and autonomic remodeling: how to break the vicious cycle [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(5): 804-809.
- [15] PLIQUETT R U, CORNISH K G, ZUCKER I H. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2003, 95(2): 700-704.
- [16] LI G R, SUN H Y, ZHANG X H, 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.
- [17] DA CUNHA D. N, HAMLIN R L, BILLMAN G E, et al. n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodeling [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 150(3): 281-285.
- [18] L'ALLIER P L, DUCHARME A, KELLER P F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1): 159-164.
- [19] WACHTELL K, LEHTO M, GERDTS E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5): 712-719.
- [20] PEDERSEN O D, BAGGER H, KOBER L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction [J]. *Circulation*, 1999, 100(4): 376-380.
- [21] MAGGIONI A P, LATINI R, CARSON P E, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [J]. *Am Heart J*, 2005, 149(3): 548-557.

(下转第 114 页)

- gating of palytoxin-induced ion channels [J]. PNAS, 2003, 100(2): 501-505.
- [24] DE M. Angiotensin-(1-7) re-establishes impulse conduction in cardiac muscle during ischaemia-reperfusion. The role of the sodium pump[J]. J Renin-angio-ald S, 2004, 5(4): 203-208.
- [25] SANTOS R, FERREIRA A, SIMOES E. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-Mas axis [J]. Exp Physiol, 2008, 93(5): 519-527.
- [26] DIAS P, SANTOS R, GOMES R, et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1-7)/Mas signaling pathway in cardiomyocytes [J]. Hypertension, 2008, 52(3): 542-548.
- [27] SIMOES E, SILVEIRA K, FERREIRA A, et al. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis [J]. Brit J Pharmacol, 2013, 169(3): 477-492.
- [28] ZIMMERMAN D, BURNS K. Angiotensin-(1-7) in kidney disease: a review of the controversies [J]. Clin Sci, 2012, 123(6): 333-346.

(收稿日期:2015-06-17)

(上接第 110 页)

- [22] WILLIAMS R S, DELEMOS J A, DIMAS V, et al. Effect of spironolactone on patients with atrial fibrillation and structural heart disease[J]. Clin Cardiol, 2011, 34(7): 415-419.
- [23] SWEDBERG K, ZANNAD F, MCMURRAY J J, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(18): 1598-1603.
- [24] FOGARI R, ZOPPI A, MAFFIOLI P, et al. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size [J]. Clin Cardiol, 2012, 35(6): 359-364.
- [25] CUI Y, MA C, LONG D, et al. Effect of valsartan on atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in patients [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(2): 631-635.
- [26] TAKII E, INAGE T, YOSHIDA T, et al. Beneficial effects of losartan for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: analysis with memory function of pacemaker [J]. Heart Vessels, 2015 Mar 19. [Epub ahead of print].
- [27] HAN M, ZHANG Y, SUN S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62(4): 405-415.
- [28] ITO Y, YAMASAKI H, NARUSE Y, et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(7): 1012-1018.
- [29] HANNA I R, HEEKE B, BUSH H, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction [J]. Heart Rhythm, 2006, 3(8): 881-886.
- [30] ELGENDY I Y, MAHMOUD A, HUO T, et al. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting [J]. Am J Cardiol, 2015, 115(11): 1523-1528.
- [31] BANG C N, GISLASON G H, GREVE A M, et al. Statins reduce new-onset atrial fibrillation in a first-time myocardial infarction population: a nationwide propensity score-matched study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2014, 21(3): 330-338.
- [32] HUMPHRIES K H, LEE M, SHELDON R, et al. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion [J]. Am Heart J, 2007, 154(5): 908-913.
- [33] HUNG C Y, LIN C H, WANG K Y, et al. Dosage of statin, cardiovascular comorbidities, and risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 1131-1136.
- [34] WATANABE E, YAMASHITA T, SUZUKI S, et al. Statin treatment for patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. Int Heart J, 2011, 52(2): 103-106.
- [35] HE Z, YANG L, TIAN J, et al. Efficacy and safety of omega-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. Can J Cardiol, 2013, 29(2): 196-203.
- [36] NODARI S, TRIGGIANI M, CAMPIA U, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study [J]. Circulation, 2011, 124(10): 1100-1106.
- [37] MARIANI J, DOVAL H C, NUL D, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(1): e005033.

(收稿日期:2015-06-17)