

## 综述

## 心房颤动治疗的心房选择性靶点\*

欧贤红综述, 曾晓荣审校

**摘要** 理想的治疗心房颤动的抗心律失常药物, 应该具有心房选择性, 避免产生致室性心律失常作用。目前, 认为具有心房选择性的药物靶点包括电压门控钾通道  $K_v1.5$ 、电压门控钠通道  $Na_v1.5$ 、组成性激活内向整流性钾通道  $Kir3.1/3.4$ 、缝隙连接蛋白等。文章就治疗心房颤动的心房选择性靶点做一综述。

**关键词** 心房颤动; 心房选择性; 抗心律失常药物; 靶点

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 简称房颤, 是临床上最常见的心律失常之一, 发病率高, 死亡率高, 老人尤其明显<sup>[1]</sup>。目前, 治疗房颤的策略包括药物治疗、经导管射频消融、外科迷宫术、植入型心房除颤仪、起搏治疗等。所有这些治疗手段都有其优点和局限性。由于治疗指数不高, 易诱发致命性室性心律失常等不良反应, 抗心律失常药的临床应用受到了限制。因此, 治疗房颤趋利避害的策略, 可能是开发应用心房选择性的抗心律失常药物, 避免引起严重的室性心律失常。基于减少心室副作用, 提高心房选择性的目的, 近年提出了心房选择性靶点, 包括电压门控钾通道  $K_v1.5$ 、内向整流性钾通道  $Kir3.1/3.4$ 、电压门控钠通道  $Na_v1.5$ 、缝隙连接蛋白 (connexin, Cx) 等, 本文就这些靶点的最新进展予以综述。

### 1 $K_v1.5$ 通道

由 KCNA5 编码的  $K_v1.5$  通道, 表达超极化激活外向整流的  $I_{Kur}$  (ultra-rapid delayed rectifier current), 它有助于动作电位 (action potential, AP) 的早期复极<sup>[2]</sup>。 $I_{Kur}$  在人心室肌不表达或低表达, 因此被认为是心房选择性的药物靶标。阻滞  $I_{Kur}$  能延长心房动作电位时程 (action potential duration, APD) 和有效不应期 (effective refractory period, ERP), 对 Q-T 间期无影响<sup>[3]</sup>。因此,  $I_{Kur}$  作为一个潜在的治疗房颤的药物靶标受到了很多学者的关注。

在窦性心律患者心房组织, 低浓度 4-氨基吡啶 (aminopyridine, 4-AP) 选择性阻断  $I_{Kur}$ , 抬高动作电位平台期, 使快速激活延迟整流钾电流 ( $I_{Kr}$ ) 更多地激活, 加速心肌复极过程, 其效应甚至可以抵消由于阻断  $I_{Kur}$  引起的复极化延长。因此, 从总体上看, APD 基本不变甚至缩短。瞬时外向钾电流 ( $I_{to}$ )、 $I_{Kur}$  阻滞剂 AVE0118 抬高动作电位平台期, 反向激活钠钙交换体 (sodium calcium exchanger, NCX), 使动作电位复极至 90% 的时间 (APD<sub>90</sub>) 缩短<sup>[4]</sup>。但是, 4-氨基吡啶却使持久性房颤患者的 APD<sub>90</sub> 延长。AVE0118 和 XEN-D0101 等  $I_{Kur}$  阻滞剂具有相同作用<sup>[5, 6]</sup>。此外, AVE0118 转复房颤

的作用强于多非利特和伊布利特, 且不受电重构的影响, 不影响心电图上 R-R 间期和 Q-T 间期; 与其他复律方式相比, AVE-0118 [0.01~0.2 mg/(kg·min)] 能够明显增强心房的收缩力, 且不诱发室性心律失常<sup>[5]</sup>。 $I_{Kur}$  阻滞剂 XEN-D0101 具有高度的心房选择性, 对  $K_v1.5$  的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 241 nM, 而对  $K_v4.3$ 、hERG、 $Kir3.1/3.4$ 、 $Kir2.1$  的 IC<sub>50</sub> 分别为 4.2、13、17、>100  $\mu$ M; 能延长房颤组织的 APD<sub>20, 50, 90</sub>, 抬高心房的动作电位平台期, 增加窦性心律和房颤组织的收缩力, 但对心室的动作电位无影响<sup>[6]</sup>。

$I_{Kur}$  阻滞剂对窦性心律和房颤患者心肌组织的效果不同, 可能与房颤诱发心肌电重构, 使心肌组织  $I_{Kur}$  下调, 从而降低了  $I_{Kur}$  阻滞剂对慢性房颤患者的疗效有关。因此, 在慢性房颤患者, 单纯阻断  $I_{Kur}$  能否终止房颤还有待研究。

目前, 尚无单纯的  $I_{Kur}$  阻滞剂应用于临床, 被证实能有效终止房颤的  $I_{Kur}$  阻滞剂实际上对别的离子通道也有阻滞作用, 如维纳卡兰、AZD7009 和 AZD1305 同时抑制钠电流 ( $I_{Na}$ ), VE0118 对  $I_{to}$ , 乙酰胆碱敏感钾通道电流 ( $I_{K, Ach}$ ) 和早期  $I_{Na}$  均有抑制作用<sup>[7]</sup>。研究发现维纳卡兰对  $I_{Kur}$  的阻滞作用明显大于对  $I_{to}$  和  $I_{K}$  的作用<sup>[8]</sup>, 是否提示以阻滞  $I_{Kur}$  为主, 同时阻滞别的离子通道的抗心律失常药治疗房颤更有效? 进一步研究发现, 维纳卡兰对房颤的治疗作用的主要机制是阻滞钠通道<sup>[9]</sup>。毫无疑问,  $I_{Kur}$  阻滞剂对房颤的作用还需更多的研究证实。

尽管  $K_v1.5$  阻滞剂的研究取得了一些进展, 但是很多都是通过离体心肌细胞和组织筛选出来的, 真正进入临床的  $K_v1.5$  阻滞剂很少。美国食品药品监督管理局曾批准维纳卡兰静脉剂用于急性房颤的转复, 但出于安全、有效性考虑, 美国食品药品监督管理局最终未通过其临床应用。AVE-180 的临床研究也因其安全性被叫停。高选择性  $I_{Kur}$  阻滞剂 D0101 的 I 期临床试验已被终止, 转向研究 XEN D0103。XEN D0103 对  $I_{Kur}$  的抑制能力和选择性进一步增强, 其 I 期临床

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No. 30870903), 四川省科技支撑计划项目 (No. 12ZC1759), 四川省卫生厅项目 (130263)

作者单位: 646000 四川省泸州市, 泸州医学院心血管医学研究所 泸州医学院 心肌电生理学省部共建教育部重点实验室

作者简介: 欧贤红 副教授 博士 研究方向: 心房颤动 Email: zxr8818@vip.sina.com 通讯作者: 曾晓荣 Email: zxr8818@vip.sina.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2014) 11-0943-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2014.11.023

研究已经展开。高选择性  $I_{Kur}$  阻滞剂 MK-0448 的临床结果显示, MK-0448 对健康年轻男性志愿者的心房有效不应期无影响, 由此推断阻断  $I_{Kur}$  对预防房颤的价值可能是有限的<sup>[10]</sup>。阻断  $I_{Kur}$  是否使房颤患者复律或维持窦律, 减少房颤发生, 这一课题还需进一步研究。

## 2 $I_{K, ACh}$ (Kir 3.1/Kir 3.4 通道)

迷走神经兴奋或乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 调节的钾离子流 ( $I_{K, ACh}$ ) 是另一心房特异性离子通道, 构成  $K_{ACh}$  异四聚体的 Kir3.1 与 Kir3.4 亚基分别由 GIRK1 (或 KCNJ3) 和 GIRK4 (或 KCNJ5) 基因编码。乙酰胆碱与迷走神经毒蕈碱 M2 受体结合后, G 蛋白偶联, 激活  $K_{ACh}$  通道<sup>[11, 12]</sup>。 $I_{K, ACh}$  作用于心房肌细胞动作电位的 III 期及 IV 期, 引起静息状态下细胞膜超极化、III 期复极化加速并缩短 APD, 波长减小, 促进折返, 使房颤维持<sup>[13]</sup>。在基因敲除  $I_{K, ACh}$  通道的小鼠模型上, 刺激迷走神经后不再诱发房颤<sup>[14]</sup>。因此, 阻断  $I_{K, ACh}$  被认为是治疗房颤的一个很好的策略。

$I_{K, ACh}$  阻滞剂 Tertiapin-Q 是天然肽类毒素 Tertiapin 的衍生物, 对  $I_{K, ACh}$  有较高的选择性, 纳摩尔浓度的 Tertiapin-Q 可抑制  $I_{K, ACh}$ , 在心动过速重构模型中终止房性快速性心律失常, 并且不影响心室的复极。Tertiapin-Q 对心房组织中 Kir3 通道的选择性抑制作用超过背景内向整流通道 Kir2<sup>[15]</sup>。静脉注射 Tertiapin-Q 可终止刺激迷走神经诱发的房颤<sup>[16]</sup>。

其他抗心律失常药, 如决奈达隆、多非利特、VE0118、伊布利特、索他洛尔和 terikalant 等均可阻断  $I_{K, ACh}$ <sup>[17]</sup>。

尽管很多药物具有阻断  $I_{K, ACh}$  特性, 但是选择性  $I_{K, ACh}$  阻滞剂很少。近来报道的一个化合物 NTC-801, 选择性延长心房有效不应期<sup>[18]</sup>。但是, NTC-801 仅在  $I_{K, ACh}$  表达系统和乌头碱联合快速心房起搏诱发的房颤模型上有效, 在人心肌组织上是否有效还未证实。尽管如此, NTC-801 目前已进入 II 期临床试验, 前景令人期待。

## 3 钠通道

$I_{Na}$  存在于心房肌及心室肌, 由  $Na_v1.5$  通道 (SCN5A 基因编码) 介导。阻断  $I_{Na}$ , 如何起到心房选择性治疗房颤作用? 这与心房、心室肌细胞存在以下差异有关: ①相对于心室, 心房的静息膜电位去极化显著; ②心房 III 期复极化更为缓慢。钠通道阻滞剂与激活 / 失活状态的  $Na^+$  通道的亲和力比闭合状态高<sup>[19]</sup>。这种心房、心室间的电生理特性差异使得心房选择性钠通道阻滞成为可能。

在舒张期, 心房肌细胞的钠通道复活少, 大部分处于失活状态 (药物结合状态), 而心室肌的钠通道复活多, 药物解离。复律到窦性心律后, 心房激动率正常, 舒张期间隔延长, 以便药物与通道解离, 解除钠通道的阻断, 同时减少致心律失常的副作用<sup>[20]</sup>。因此, 具有解离快、膜电位依赖性强的钠通道阻滞剂具有一定的心房选择性。

最近, 有人提出永久性房颤与晚钠电流  $I_{Na, late}$  有关<sup>[21]</sup>。 $I_{Na, late}$  可增加钠钙交换体, 造成细胞钙超载, 诱发早后除极 (early afterdepolarization, EAD) 以及 T 波电交替。抗心绞痛药物雷诺嗪可明显抑制  $I_{Na, late}$ , 作用强于  $I_{Na}$ ; 另外, 雷诺嗪为快速结合快速解离的药物, 具有心房选择性治疗房颤作用<sup>[22]</sup>。但是, 这一概念受到了 Toussaint 等<sup>[21]</sup>的质疑, 主要是因为心房肌细胞中是否存在  $I_{Na, late}$  还需进一步确认。

## 4 新的离子通道

越来越多研究发现, 很多别的离子通道可能影响心脏的动作电位, 如双孔钾离子 (two-pore-domain potassium, K2P) 通道, 机械敏感性离子通道<sup>[23]</sup> (mechano-sensitive channels) 和小电导钙激活钾通道<sup>[24, 25]</sup> (small conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels, SKs) 等, 它们可能是治疗房颤的药物靶标<sup>[23]</sup>。本实验室多年来一直进行 SK2 的研究<sup>[26-28]</sup>, 证实人心房肌细胞中存在 SK2 通道, 房颤时 SK2 重塑; 但 SK 阻滞剂是否能成为心房选择性抗心律失常药治疗房颤还有待进一步研究。

近来, 瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道家族某些成员被证明与房颤的病理进程有关, 尤其是瞬时受体电位 melastatin 7 (transient receptor potential melastatin 7, TRPM7) 通道和瞬时受体电位通道 C3 (Transient receptor potential canonical 3, TRPC3), 它们通过调节钙内流, 抑制心房肌细胞成纤维化<sup>[29, 30]</sup>。因此, 具有抗心肌纤维化作用的靶向离子通道药物可能对房颤有效。

## 5 缝隙连接蛋白

人心脏主要存在三种连接蛋白, Cx40、Cx43 和 Cx45, 其中 Cx40 特异性分布于心房肌, 是心房电激动传导的关键蛋白, 在房性心律失常的研究中有重要价值, 是选择性治疗房性心律失常的一个潜在靶点<sup>[31]</sup>。研究证实<sup>[32]</sup>,  $\beta$  受体阻滞剂 (美托洛尔, metoprolol) 改变了 Cx43 的分布及传导性, 表明药物调节间隙结重塑似乎可行。目前尚未发现 Cx40 的特异调节剂。有学者通过分子生物学技术改变 Cx40 启动子多态性以减少其 mRNA 表达, 结果发现减少 Cx40 mRNA 表达与孤立性房颤的早期发作有关<sup>[33]</sup>。但是采用基因转染的方法将表达 Cx40 或 Cx43 的腺病毒转染至猪的心脏组织后, 心肌组织的 Cx40 或 Cx43 表达增加, 心肌细胞间的传导性增加, 房颤发生率减少<sup>[34]</sup>。该研究提示通过基因治疗方法改变心房连接蛋白 Cx40 表达或许是治疗房颤的一个好策略。

## 6 结语

心房选择性靶点的发现为研究新的抗心律失常药提供理论依据, 为治疗房颤带来了新的希望。目前, 已筛选出或正在研发的心房选择性抗心律失常药有很多。但它们还在动物模型阶段, 临床上能否使房颤转复窦性心律或减轻房颤负荷, 尚未证实, 如  $I_{Kur}$  阻滞剂和  $I_{K, ACh}$  阻滞剂。单纯的离子通道阻滞剂似乎不足以治疗房颤, 多离子通道阻滞剂或采用上游治疗策略可能更有效。总而言之, 心房选择性抗心律失常药是极具潜力的房颤治疗策略, 但要走的路还很长。

## 参考文献

- [1] 胡大一, 杨进刚. 心房颤动的现代观点 (1) 我国心房颤动流行概况和危害. 中国循环杂志, 2004, 19: 323-324.
- [2] Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier  $K^+$  current similar to  $K_v1.5$  cloned channel currents. Circ Res, 1993, 73: 1061-1076.
- [3] Li GR, Feng J, Wang Z, et al. Adrenergic modulation of ultrarapid delayed rectifier  $K^+$  current in human atrial myocytes. Circ Res, 1996, 78: 903-915.
- [4] Schotten U, de Haan S, Verheule S, et al. Blockade of atrial-specific

- K<sup>+</sup>-currents increases atrial but not ventricular contractility by enhancing reverse mode Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-exchange. *Cardiovasc Res*, 2007, 73: 37-47.
- [5] de Haan S, Greiser M, Harks E, et al. AVE0118, blocker of the transient outward current (I<sub>to</sub>) and ultrarapid delayed rectifier current (I<sub>Kur</sub>), fully restores atrial contractility after cardioversion of atrial fibrillation in the goat. *Circulation*, 2006, 114: 1234-1242.
- [6] Ford J, Milnes J, Wettwer E, et al. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/I<sub>Kur</sub> inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61: 408-415.
- [7] Tamargo J, Caballero R, Gómez R, et al. I<sub>Kur</sub>/Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18: 399-416.
- [8] Finnin M. Vernakalant: A novel agent for the termination of atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67: 1157-1164.
- [9] Wettwer E, Christ T, Endig S, et al. The new antiarrhythmic drug vernakalant: ex vivo study of human atrial tissue from sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2013, 98: 145-154.
- [10] Pavri BB, Greenberg HE, Kraft WK, et al. MK-0448, a specific kv1.5 inhibitor: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic electrophysiology in experimental animal models and humans. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2012, 5: 1193-1201.
- [11] Hibino H, Inanobe A, Furutani K, et al. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiological Reviews*, 2010, 90: 91-366.
- [12] 黄从新. 心房颤动的现代观点 (2) 心房颤动发病机制的现代观念. *中国循环杂志*, 2004, 19: 402-403.
- [13] Dobrev D, Graf E, Wettwer E, et al. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K<sup>+</sup> current (I<sub>K, ACh</sub>) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced I<sub>K, ACh</sub> and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation*, 2001, 104: 2551-2557.
- [14] Kovoor P, Wickman K, Maguire CT, et al. Evaluation of the role of I<sub>K, ACh</sub> in atrial fibrillation using a mouse knockout model. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 2136-2143.
- [15] Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current I<sub>K, ACh</sub> is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2005, 112: 3697-3706.
- [16] Hashimoto N, Yamashita T, Tsuruzoe N. Tertiapin, a selective I<sub>K, ACh</sub> blocker, terminates atrial fibrillation with selective atrial effective refractory period prolongation. *Pharmacol Res*, 2006, 54: 136-141.
- [17] Voigt N, Rozmaritsa N, Trausch A, et al. Inhibition of IK<sub>ACh</sub> current may contribute to clinical efficacy of class I and class III antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2010, 381: 251-259.
- [18] Machida T, Hashimoto N, Kuwahara I, et al. Effects of a highly selective acetylcholine-Activated K<sup>+</sup> channel blocker on experimental atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2011, 4: 94-102.
- [19] Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, et al. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation*, 2007, 116: 1449-1457.
- [20] Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrial-selective sodium channel block strategy to suppress atrial fibrillation: ranolazine versus propafenone. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340: 161-168.
- [21] Toussaint D, Christ T, Wettwer E, et al. Late sodium current as a promising antiarrhythmic drug target for treatment of atrial fibrillation? *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2011, 383(Suppl 1): 61.
- [22] Rajamani S, El-Bizri N, Shryock JC, et al. Use-dependent block of cardiac late Na<sup>+</sup> current by ranolazine. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 1625-1631.
- [23] Ravens U. Antiarrhythmic therapy in atrial fibrillation. *Pharmacol Ther*, 2010, 128: 129-145.
- [24] Ozgen N, Dun W, Sosunov EA, et al. Early electrical remodeling in rabbit pulmonary vein results from trafficking of intracellular SK2 channels to membrane sites. *Cardiovasc Res*, 2007, 75: 758-769.
- [25] Diness JG, Sorensen US, Nissen JD, et al. Inhibition of small-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels terminates and protects against atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3: 380-390.
- [26] 张丽, 李涛, 李妙龄, 等. 蛋白激酶 A 在慢性心房颤动患者 2 型小电导钙激活钾通道调控中的作用. *中国病理生理杂志*, 2013, 29: 1345-1351.
- [27] 谭晓秋, 陈桂兰, 李畅, 等. 人心房肌小电导钙激活钾通道在 HEK293 细胞上的表达与电生理学特性. *泸州医学院学报*, 2013, 3: 203-206.
- [28] 李妙龄, 李涛, 雷明, 等. 持续性心房颤动患者心房肌细胞小电导钙激活钾通道电流的增强. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 147-151.
- [29] Du J, Xie J, Zhang Z, et al. TRPM7-mediated Ca<sup>2+</sup> signals confer fibrogenesis in human atrial fibrillation. *Circulation Research*, 2010, 106: 992-1003.
- [30] Harada M, Luo X, Qi XY, et al. Transient receptor potential canonical-3 channel-dependent fibroblast regulation in atrial fibrillation. *Circulation*, 2012, 126: 2051-2064.
- [31] Kato T, Iwasaki YK, Nattel S. Connexins and atrial fibrillation: filling in the gaps. *Circulation*, 2012, 125: 203-206.
- [32] Dhein S, Rothe S, Busch A, et al. Effects of metoprolol therapy on cardiac gap junction remodelling and conduction in human chronic atrial fibrillation. *Br J Pharmacol*, 2011, 164: 607-616.
- [33] Wirka RC, Gore S, Van Wagoner DR, et al. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 87-93.
- [34] Igarashi T, Finet JE, Takeuchi A, et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation. *Circulation*, 2012, 125: 216-225.

(收稿日期: 2014-03-27)  
(编辑: 漆利萍)