

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.047

心房颤动与 Kv1.5 钾通道阻滞剂及其研究进展 *

公英子¹ 刘晓霞¹ 吴捷² 丁维光³ 李学奇¹

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 西安交通大学医学院药理学系 山西 西安 710061; 3 滋贺医科大学细胞生理室 天津 滋贺 520-2192 日本)

摘要:心房颤动是临床常见的心律失常,药物是心房颤动的主要治疗方法。胺碘酮和心律平等药物虽然可以治疗和转复心房颤动,但长期应用会引起恶性心律失常和心脏外的副作用。抑制 Kv1.5 钾通道电流,可选择性延长心房肌动作电位时程及有效不应期,改善心房的电重构和组织重构。近年来关于 Kv1.5 钾通道及其阻滞剂的研究迅速发展并引起广泛关注。为进一步探讨 Kv1.5 钾通道是否可能成为心房颤动的治疗靶点,我们对目前相关研究进展作一综述。

关键词:心房颤动;Kv1.5 钾通道;Kv1.5 钾通道阻滞剂

中图分类号:R541.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2386-04

Development in Atrial Fibrillation and Kv1.5 Potassium Channel Blockers Research*

GONG Ying-zi¹, LIU Xiao-xia¹, WU Jie², DING Wei-guang³, LI Xue-qi¹

(1 Department of Cardiovascular Medicine, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 2 Department of Pharmacology, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China; 3 Department of Cell Physiology, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, 520-2192, Japan)

ABSTRACT: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. Pharmacological therapy is the major treatment of AF. Presently, the available drugs like amiodarone and propafenone could make the rhythm disorder and increase the risk of ventricular arrhythmias or extracardiac toxicity when the patients take them for a long time. The inhibition of the Kv1.5 potassium ion channel can selectively prolong the atrial action potential duration (APD) and the effective refractory period (ERP) so as to improve the atrial electrical remodeling. In recent years, more and more researches about the Kv1.5 channel blockers have been explored and concerned. Thus, this paper reviewed the progress and development of Kv1.5 channel in order to investigate the mechanism and effects of Kv1.5 on the treatment of AF.

Key words: Atrial fibrillation; Kv1.5 channel; Kv1.5 channel blockers

Chinese Library Classification(CLC): R541.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)12-2386-04

前言

心房颤动(简称房颤,AF)是临床常见的心律失常,可引起心力衰竭、动脉栓塞等并发症严重影响患者的生存质量。射频消融术、外科心腔内迷宫手术等方法虽然能够部分终止心房颤动,但手术复杂,术后房颤易复发,且手术费用较高等限制了其在临床更好地发挥作用。胺碘酮、奎尼丁是临床上转复心房颤动的药物,胺碘酮可引起 QT 间期延长,影响甲状腺功能,甚至引起肝功能损伤和肺组织纤维化,奎尼丁因其致室性心律失常及心脏外副作用等,患者不宜耐受而影响药物治疗效果。Kv1.5 钾通道电流(I_{Kv1.5},快速延迟整流钾电流)是心肌细胞动作电位复极过程中的主要电流,近期研究发现,Kv1.5 钾通道电流只存在于人心房肌细胞,而在心室肌细胞不存在^[1,2],阻断 Kv1.5 钾通道电流,可以延长心房肌细胞 APD (心房动作电位时

程),延长其 ERP(有效不应期)^[3,4],有望成为控制房性早搏和心房颤动,而且不会引起室性心律失常等。因此,Kv1.5 钾通道作为房颤治疗的理想靶点而得到广泛关注。

1 Kv1.5 钾离子通道

钾离子通道是生物进化上出现最早的细胞膜离子通道之一^[5],其电流是心肌细胞动作电位形成中除 0 相去极化外的动作电位复极过程的主要电流,包括 4 类:延迟整流电流 I_{Ks}(KVLQT1)和 I_{Kr}(HERG),超速整流电流 I_{Kur}(Kv1.5),瞬时外向电流 I_{to}(Kv4.2/4.3)和 I_{tos}(Kv1.4),双孔道背景电流 I_{K2p}及内向整流钾电流 I_{Kir}。其中,延迟整流电流包括快速激活延迟整流电流(I_{Kr})、慢激活延迟整流电流(I_{Ks})、超快延迟整流电流(I_{Kur})和平台电流(I_{Kp})。形成 I_{Kur}的主要成份是 Kv1.5 钾通道电流。

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研课题项目(2007-415);黑龙江省科技厅留学归国科学基金项目(LC2011C37)

作者简介:公英子(1967-),女,副主任医师,主要研究方向:心血管疾病临床诊治、冠心病介入治疗、心律失常与离子通道,

电话:15946007375, E-mail: g-y-z@163.com

(收稿日期:2014-10-28 接受日期:2014-11-15)

钾离子通道由4个蛋白分子构成,每个蛋白分子由6个 α 跨膜螺旋(S1-S6)组成,连接各螺旋的细胞膜内部分称为P环,4组蛋白独立存在,一般由4个亚单位围成一个通道,亚单位的P环构成通道孔道的最窄部分,S4为电位敏感器。各个钾离子通道的失活机制是不同的,存在不失活和失活机制,若失活的有效部位在N端称为N型失活,失活时变形的通道结构可阻塞通道孔道;若通道失活的有效部位在靠近C端的S4和S5,引起通道构型变化,称为C型失活。通过双电极电压钳技术发现,部分钾通道在充分开放时,电导与电压呈线性关系,电位越正时电导变化越小,故称为延迟整流电流,还发现有内向整流和外向整流的特点,可通过测定尾电流的方法测定通道开放的状态和程度。

Kv1.5钾通道的特点是去极化激活时,几乎立即出现外向电流,激活快,I/V曲线呈外向整流性质,它主要参与心房肌细胞动作电位复极的1相和2相,其尾电流在生理温度下几乎不失活,Kv1.5钾通道电流的失活为非典型失活,更受细胞内阳离子的影响,并呈电压依赖性。Kv1.5钾通道电流主要存在于狗和人的心房肌细胞,而在心室肌细胞不存在或较少表达,Kv1.5钾通道在不同动物和其种属心肌细胞分布不尽相同。该电流表达受KCNA5基因调控^[6]。

2 Kv1.5钾通道与心房颤动

心肌细胞动作电位的形成过程参与了多种离子通道电流,多种钾通道的开放、关闭和不同的失活过程会引起心肌细胞动作电位及有效不应期的变化。Kv1.5钾通道电流是构成人心房肌动作电位复极过程的主要离子流之一,Kv1.5钾通道电流减弱会引起APD和ERP延长^[7],受KCNA5基因调控。Yamashita等^[8]发现,心房起搏30分时,大鼠心房Kv1.5钾通道表达上升;Lai等^[9]观察发现,持续房颤3个月患者中Kv1.5钾通道电流表达下降,而Ik1的表达上升;邓玉莲等^[10]对风湿性心脏病房颤的研究中,发现慢性房颤患者Kv1.5钾通道电流表达下降。所以,有学者认为,心房颤动的早期应用Kv1.5钾通道阻滞剂更为有效。关于心房颤动发生机制中存在两种假说,既"多子波假说"和"局灶激动假说"。房颤发生早期伴随着Kv1.5钾通道电流的增加和ADP的缩短,随着房颤时间的延长ADP渐延长,而Kv1.5钾通道表达下降。推测,房颤患者Kv1.5钾通道表达不同有以下原因:认为是机体对短ADP的对抗改变,以利于ADP延长;也可能是房颤发生不同时期心房的部位各离子通道开放、关闭、激活状态不同,既Kv1.5钾通道的ADP离散度增加,促进电活动的各向异性,易于房颤的维持,而这种动作电位的离散度增加,可使心房内折返小子波数量增加^[11],当达到一定程度时使得房颤易发并得以维持。

心房颤动的发生和维持与心房肌的电重构和结构重构密切相关,电重构的基础是心房肌细胞跨膜离子流发生了变化^[12],而电重构与结构重构密不可分。结构重构在宏观上表现为心房扩大和心肌组织纤维化,而微观上表现为细胞溶解破坏和超微结构(肌小节、线粒体、内质网等)、染色体结构的改变,并伴随着各种促纤维化因子和组织因子的相应变化。缝隙连接蛋白(Cx)是心肌细胞间连接结构,也是电信号快速传导的电阻通道,以维护心肌的机械活动的一致性。张卫泽等结扎大鼠肾

上腹主动脉后随着AngII水平增加,心房纤维化程度增高,伴随着Cx40含量减少且分布紊乱,发生了Cx40重构。张珂等^[13]用伊布利特特异性阻断Kv1.5钾通道后发现房颤患者心房肌细胞Cx40的表达水平较阻断前明显增加。故部分Kv1.5钾通道阻滞剂可以通过改变心房肌细胞连接形式影响房颤的发生和维持。

3 Kv1.5钾通道阻滞剂

3.1 Kv1.5钾通道阻滞剂的研发

目前关于Kv1.5钾通道阻滞剂在房颤领域的研究有:1、转基因单细胞Kv1.5钾通道在不同Kv1.5钾通道阻滞剂作用下,探讨Kv1.5钾电流的变化情况、通道失活情况和对通道的作用部位等;2、房性心律失常和房颤模型制作中,不同Kv1.5钾通道阻滞剂对Kv1.5钾通道基因表达的影响,进而明确可能对细胞动作电位、有效不应期和电传导等心电活动的影响等;3、包括Kv1.5钾通道在内的多种心房肌细胞离子通道在房颤发生和维持中可能的协同作用和及其阻滞剂;4、Kv1.5钾通道阻滞剂对细胞缝隙连接蛋白、心房肌纤维化的干扰,影响房颤的发生和维持等。

磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)抑制剂LY 294002^[14]对转基因中国仓鼠卵母细胞(CHO)的人Kv1.5(hKv1.5)钾通道快速抑制,具有可逆性、浓度依赖性、频率依赖性,这种作用并非通过影响PI3K酶的活性而是作为一种开放通道抑制剂直接抑制Kv1.5钾离子通道的结果。CDC、ETYA为脂氧化酶抑制剂,笔者的研究发现^[15,16],其对转基因中国仓鼠卵母细胞hKv1.5钾通道的抑制作用是电压依赖性的,浓度依赖性的,并且这种作用与脂氧化酶抑制作用无关。

钙调神经磷酸酶(CaN)信号传导通路是重构过程中的通路之一^[17]。环孢素A(CsA)特异性抑制CaN酶活性,抗心房肌组织重构,CsA的干预,显示出其对AF引起的Kv1.5钾通道表达减少的扭转作用。

ACEI和ARB类药物是抗高血压药物,同时可以降低心脏压力负荷,改善心肌和血管的结构重塑,应用于纠正心力衰竭的治疗。电生理研究显示^[18],氯沙坦和厄贝沙坦可直接抑制Kv1.5钾通道电流,减少Kv1.5钾通道的基因表达,抑制心房肌动作电位时程。研究提示,ARB对Kv1.5通道的作用可能是其抗房颤的机制之一。

Bachmemn等^[19]发现S9947抑制hKv1.5钾通道电流,延长大鼠心肌APD,呈浓度依赖性而非频率依赖性;另^[20]一研究亦显示,在犬房扑模型中,S9947延长心房ERP,可终止房性心律失常。中国医科大学郭小可等^[21]发现,苯甲酰胺类药物CPU11018可延长房颤豚鼠的ERP,但存在潜在的致心律失常作用,对其进行构效关系的改善后得到4个17苯甲酰胺系列,其中化合物8c具有很好的Kv1.5钾通道阻滞性能。

钾离子通道结构中跨膜螺旋区域氨基酸序列同源性很高,所以部分Kv1.5钾离子通道阻滞药物同时对其他钾离子通道有阻滞活性,而共同影响动作电位时程。AVE0118^[22]是一种Kv1.5钾通道阻滞剂,同时可以阻滞Ito,研究发现AVE0118可以延长山羊心房APD和ERP和房颤患者心房肌的APD,并且有明显的增强心房肌收缩力的作用。AVE1231^[23]同时抑制

Ikur、Ito1、Ikach, 延长山羊模型 ERP, 已经进入 I 临床试验。Solvay 公司开发的 KC-8857^[24]、Cardiome 和 Astellas 公司的 RSD-1235^[25]可终止房颤, 并已进入 III 期临床试验, AstraZeneca 公司的 AZD7009 可以延长心房内电折返, 已进入 II 期临床试验。

3.2 中药提取 Kv1.5 钾通道阻滞剂

败酱科缬草属植物缬草^[26]具有安神、祛湿、疏通气血以及镇痛等作用, 现代药理研究发现, 缬草提取物可以对抗小鼠的心房颤动。8-羟基松脂醇苷是缬草抗心律失常主要活性部位提取的单体。一项实验研究中, 把 Kv1.5 钾通道基因转入 HEK293 细胞(来源于人胚胎肾上皮细胞), 用全细胞膜片钳技术测试不同浓度 8-羟基松脂醇苷下 Kv1.5 钾通道电流的变化发现, 8-羟基松脂醇苷对转基因 HEK293 细胞钾通道电流有抑制作用, 具有浓度依赖性, 在洗脱药物之后转基因 HEK293 细胞钾通道电流具有可恢复性, 认为 8-羟基松脂醇苷是通过抑制 Kv1.5 钾通道电流延长心肌 ERP 达到抗房颤作用的, 其电流的可恢复性说明在一定的浓度范围内药用的安全性。另一项研究中, 小檗碱衍生物 CPU86017^[27]能抑制 Kv1.5 钾通道电流, 延长房颤大鼠心房肌 ERP, 可以很好地对抗房颤。丹参酮 II-A^[28]是丹参的主要成分, 可稳定细胞内钾浓度、保护心肌细胞。该实验中, 房颤时 Kv1.5 钾通道基因表达减少, 心房细胞微结构不同程度肌原纤维排列紊乱, 线粒体肿胀, 核大小不一, 似凋亡改变, 而丹参酮 II-A 可使 Kv1.5 钾通道基因表达上升, 病理结果显示细胞结构损伤减轻、细胞形态改善, 并显示可以延长房颤心房肌动作电位时程, 具有抗心律失常、保护心肌细胞的作用。雪莲花提取的黄酮类化合物金合欢素^[29], 可抑制 Ikur、Ito、Ikach, 延长犬房颤 ERP, 可口服给药, 肠道吸收。

3.3 维纳卡兰

维纳卡兰(Vernakalant)是由 Cardiome 和 Astellas 公司合作开发的新型抗心律失常药物。最近静脉给予维纳卡兰^[30]作为针对新发房颤的心房选择性抗心律失常药物在欧洲已经被许可。维纳卡兰是 Kv1.5 钾通道阻滞剂, 可以延长心房肌不应期、延长心房肌电传导, 不影响心室肌电生理特性, 故避免了引起致命性室性心律失常, 已经进入 II、III 期临床试验, 另外维纳卡兰同时还阻滞 Ito 电流, 并轻度抑制 Ikr、Iks 电流, 是一种多离子通道阻滞剂。CRAFT 试验^[31]、ACT (Atrial Arrhythmia Conversion Trial) 试验均证实维纳卡兰很好转复新发房颤, 90min 转复房颤优于胺碘酮和普罗帕酮, 又不像伊布利特和氟卡尼等引起明显的室性心律失常, 而对房扑的转复不理想。张波等^[32]做了关于维纳卡兰转复房颤研究文献数据库的 Meta 分析认为, 维纳卡兰终止新发房颤(48 小时)有效率为 52.2%, 对持续房颤转复为 8.2%; 终止房颤所需时间平均为 11 min; 不良事件有味觉异常、喷嚏、感觉异常、恶心、头痛头昏、多汗等, 其中值得关注的不良反应有房室传导阻滞、低血压和心源性休克, 但病例很少, 需要更大规模试验和观察资料。

4 小结与展望

房颤的发生和维持机制复杂, 不同原因的心肌疾病、心肌细胞所处的内环境因素作用下心房肌细胞发生了膜电活动的改变和电传导的改变, 即电重构; 同时心肌细胞本身的破

坏、细胞间质纤维化致细胞缝隙连接方式和数量发生改变, 即组织重构; 共同参与了房颤的发生和持续。并且, "房颤致房颤", 最终导致心力衰竭、栓塞和影响患者的生存质量。抑制 Kv1.5 钾通道电流, 延长心房不应期和动作电位时程, 在房颤早期可以有效终止房颤。因人类 Kv1.5 钾通道在心房肌表达, 在心室肌不存在, Kv1.5 钾通道阻滞剂在终止房颤的同时, 不引起室性心律失常, 故在房颤治疗中存在更好的安全性。特异性阻滞 Kv1.5 钾通道电流后缝隙连接蛋白表达改善, 提示 Kv1.5 钾通道阻滞剂在房颤组织重构中可能的有益作用, 但需要进一步的实验支持。另外如何提取单通道 Kv1.5 钾通道阻滞剂, 是难点, 有学者认为单纯阻滞某种离子通道容易造成电生理学上的紊乱。目前, 更多的 Kv1.5 钾通道阻滞剂表现为 Ito、Ikr、Iks 等多通道阻滞, 互相协调, 达到延长心房肌动作电位的。

同时也看到, Kv1.5 钾通道阻滞剂的研究更多停留在转基因细胞的电活动和动物房颤模型上, 毕竟人类心房肌与动物心肌细胞离子通道存在差异, Kv1.5 钾通道阻滞剂能够在房颤患者治疗上运用自如尚需更多的临床试验的证实。维纳卡兰 2009 年在欧洲完成了 AVRO 试验, 欧洲药品管理局 2011 年批准维纳卡兰应用于早期房颤的转复, 更大规模的临床试验正在进行。

参考文献(References)

- [1] Stump GL, Wallace AA, Regan CP, et al. In vivo antiarrhythmic and cardiac electrophysiologic effects of a novel diphenylphosphine oxide IKur blocker (2-isopropyl-5-methylcyclohexyl) diphenylphosphine oxide[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315(3): 1362-1367
- [2] Korn SJ, Horn R. Nordihydroguaiaretic acid inhibits voltage-activated Ca^{2+} currents independently of lipo-oxygenase inhibition [J]. Molecular Pharmacology, 1990, 38(4): 524
- [3] Knobloch K, Brendel J, Peukert S, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the novel IKur channel blockers, S9947 and S20951, on left vs. right pig atrium in vivo in comparison with the I(kr) blockers dofetilide, azimilide, d,l-sotalol and ibutilide[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2002, 366(5): 482-487
- [4] 唐哨勇, 王世敏, 蒋学俊. 电压依赖性 kv1.5 通道的研究进展 [J]. 国外医学(心血管疾病分册), 2004, 31(5): 262
Tang Shao-yong, Wang Shi-min, Jiang Xue-jun. Advances in voltage-gated Kv1.5 potassium channels research[J]. Foreign Medical Sciences (Section of Cardiovascular Disease), 2004, 31(5): 262
- [5] 刘泰桂. 心肌细胞电生理学[M]. 北京: 北京大学出版社, 2005
Liu Tai-peng. Myocardial Cell Electrophysiology[M]. Beijing: Peking University Press, 2005
- [6] Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(14): 2185-2191
- [7] Trapani JG, Korn SJ. Effect of External pH on Activation of the Kv1.5 Potassium Channel[J]. Biophysical, 2003, 84(1): 195-204
- [8] Yamashita T, Murakawa Y, Hayami N, et al. short-term effects of rapid atrial pacing on mRNA level of voltage-dependent K⁺ channels in rat atrium: electrical remodeling in paroxysmal atrial tachycardia [J]. Circulation, 2000, 101(16): 2007-2014
- [9] Lai LP, Su MJ, Lin JL, et al. Changes in the mRNA levels of delayed rectifier Potassium channels in human atrial fibrillation [J].

- Cardiology, 1999, 92(4): 248-255
- [10] 邓玉莲, 高峰, 许春莹, 等. A F 患者心房组织延迟整流钾通道基因表达的研究[J]. 中华心律失常学杂志, 2005, 9(6): 445-448
- Deng Yu-lian, Gao Feng, Xu Chun-xuan, et al. Expression of the delayed rectifier potassium channels gene in human atrial fibrillation [J]. Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias, 2005, 9(6): 445-448
- [11] Janse MJ. Mechanism of atrial fibrillation [A]. In: Zipes Dp, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside [C]. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 2000: 476-482
- [12] Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling; the potential role of inflammation and oxidative stress[J]. Med Sci Monit, 2003, 9(9): 225-229
- [13] 张珂, 石开虎, 徐盛松, 等. 特异性阻断 Kv1.5 通道对心房颤动患者缝隙连接蛋白 40 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(3): 283-286
- Zhang Ke, Shi Kai-hu, Xu Sheng-song, et al. Effect of the protein expressions of gap junction Cx40 by using Ibutilide to selective act on Kv1.5 potassium channel on atrial fibrillation patients [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2013, 48(3): 283-286
- [14] 吴捷, 臧伟进, 丁维光, 等. PI3 酶抑制剂 LY294002 对 Kv1.5 通道的抑制作用[J]. 中国药理通讯, 2008, 25(2): 57-58
- Wu Jie, Zang Wei-jin, Ding Wei-guang, et al. The inhibition of PI3 Enzyme inhibitor LY294002 on Kv1.5 Potassium channel[J]. Chinese Pharmacologist, 2008, 25(2): 57-58
- [15] 公英子, 丁伟光, 吴捷, 等. ETYA 对转基因中国仓鼠卵母细胞 hKv1.5 钾通道电流的作用 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2008, 22(3): 259-261
- Gong Ying-zi, Ding Wei-guang, Wu Jie, et al. Effects of ETYA on hKv1.5 potassium channels transfected in CHO cells [J]. Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology, 2008, 22(3): 259-261
- [16] Gong Ying-zi, Ding Wei-guang, Wu Jie, et al. Cinnamyl-3, 4-dihydroxy- α -cyanocinnamate and nordihydroguaiaretic acid inhibit human Kv1.5 currents independently of lipoxygenase [J]. European Journal of Pharmacology, 2009, 600(1/3): 18-25
- [17] Yan H, Chen JZ, Zhu JH, et al. Expression of connexin in atrium of patients with atrial fibrillation and its signal transduction pathway[J]. National Medical Journal of China, 2004, 84(3): 209-213
- [18] Hennesdorf MG, Schueller PO, Steiner S, et al. Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation depending on the regression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension [J]. Hypertens Res, 2007, 30(6): 535-530
- [19] Bachmann A, Gutscher I, Kopp K, et al. Characterization of a novel Kv1.5 channel blocker in Xenopus oocytes, CHO cells, human and rat cardiomyocytes [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2001, 364(5): 472-478
- [20] Knobloch K, Brendel J, Piekert S, et al. Characterization of a novel Kv1.5 channel blocker in Xenopus oocytes, CHO cells, human and rat cardiomyocytes [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2002, 366(5): 482-487
- [21] 郭小可, 沈征, 于鹏, 等. 苯甲酰胺类 Kv1.5 钾离子通道阻滞剂的研究[J]. 中国药理学英文版, 2012, 21(6): 553-560
- Guo Xiao-ke, Shen Zheng, Yu Peng, et al. Discovery of benzamide derivatives as potent Kv1.5 inhibitors [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2012, 21(6): 553-560
- [22] Christ T, Wettwer E, Voigt N, et al. Pathology-specific effects of the IKur / Ito / IK, ACh blocker AVE0118 on ion channels in human chronic atrial fibrillation[J]. Br J Pharmacol, 2008, 154(8): 1619-1630
- [23] Ford JW, Milnes JT. New drugs targeting the cardiac ultra-rapid delayed-rectifier current (I_{Kur}): Rationale, pharmacology and evidence for potential therapeutic value [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52(2): 105-120
- [24] Fox KM, Henderson JR, Kaski JC, et al. Antianginal and anti-ischaemic efficacy of tedisamil, a potassium channel blocker [J]. Heart, 2000, 83: 167-171
- [25] Orth PM, Hesketh JC, Mak CK, et al. RSD1235 blocks late I_{Na} and suppresses early afterdepolarizations and torsades de pointes induced by class III agents[J]. Cardiovasc Res, 2006, 70: 486-496
- [26] 王玉良, 徐森根, 范世藩. 缬草抗心律失常的心肌细胞电生理学观察[J]. 中华心血管病杂志, 1979, 7(4): 275-282
- Wang Yu-liang, Xu Sen-gen, Shi Shi-fan. Myocardial Cell Electrophysiological Observation About the antiarrhythmic effect of Valerian[J]. Chinese Journal of Cardiology, 1979, 7(4): 275-282
- [27] 汤依群, 郭香, 陈春林, 等. 小檗碱衍生物 CPU 86017 抑制 Kv1.5 电流(I_{ur})及对抗 SD 大鼠房颤作用[J]. 中国天然药物, 2010, 8(3): 212-217
- Tang Yi-qun, Guo Xiang, Chen Chun-lin, et al. Effects of Berberine Derivative CPU 86017 on I_{Kur} Currents and Experimental Atrial Fibrillation [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2010, 8(3): 212-217
- [28] 刘维琴, 杨娟, 李卫松. 丹参酮 II-A 磺酸钠对房颤大鼠模型心房肌细胞 Kv1.5 钾通道表达影响的研究[J]. 中医临床研究, 2013, 5(9): 9-13
- Liu Wei-qin, Yang Juan, Li Wei-song. The research of the tanshinone II-A sulfonate on the expression of the rat model of atrial fibrillation atrial myocytes Kv1.5 [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2013, 5(9): 9-13
- [29] Li GR, Wang HB, Qin GW, et al. Acacetin, a natural flavone, selectively inhibits human atrial repolarization potassium currents and prevents atrial fibrillation in dogs[J]. Circulation, 2008, 117(19): 2449-2457
- [30] Dorian P, Pinter A, Mangat I, et al. The effect of vernakalant (RSD 1235), an investigational antiarrhythmic agent on atrial electrophysiology in humans [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2007, 50(1): 35-40
- [31] Roy D, Owe BH, Stiell IG, et al. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(12): 2355-2361
- [32] 张波, 付潇, 程晓成, 等. 维纳卡兰转服心房颤动有效性及安全性的系统评价[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(1): 6-9
- Zhang Bo, Fu Xiao, Cheng Xiao-cheng, et al. Effectiveness and safety of vernakalant in converting atrial fibrillation [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2014, 6(1): 6-9