

血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗心房颤动的临床研究进展

齐传星, 逢明梅(综述)

作者单位: 261500 山东,高密市开发区医院内科(齐传星); 261500 山东,高密市中医院内科(逢明梅)
作者简介: 齐传星(1962-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:高血压、心律失常、心力衰竭等心脑血管病的诊疗。
E-mail:gmqcx@sina.com

[摘要] 心房颤动(AF)在人群中的患病率正在不断增加,成为新世纪心血管疾病中一大新的流行疾病。迄今为止,在AF的有效治疗上仍存在着很多问题,尤其是在高危人群中采取措施预防它的发生及复律后窦性心律维持可谓基本空白。近年来许多研究发现,血管紧张素II与AF的发生和维持有密切关系,血管紧张素II受体拮抗剂(ARA)具有减少AF的作用。该文从发病机理、临床治疗等方面阐述ARA对AF的作用。

[关键词] 血管紧张素II受体拮抗剂; 心房颤动; 研究进展
[中图分类号] R 541.7 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2010)04-0393-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.04.41

Clinical research progress of angiotensin II receptor antagonist in the treatment of atrial fibrillation QI Chuan-xing, PANG Ming-mei. Department of Internal Medicine, Gaomi Economic Development Zone Hospital, Shandong 261500, China

[Abstract] The atrial fibrillation(AF), whose prevalence rate in the population is growing, becomes popular disease in cardiovascular disease in the new century. Until now, in the effective treatment of AF, there are still many problems to be solved, particularly the problem about how to take measures to prevent its occurrence and maintain sinus rhythm after cardioversion in high-risk populations can be described as basically a blank. In recent years, many studies have found that angiotensin II is closely related to the occurrence and maintenance of AF, angiotensin II receptor antagonist(ARA) has the role of reducing AF. In this paper, from aspects of pathogenesis, clinical treatment and so on elaborates the role of ARA on the AF.

[Key words] Angiotensin II receptor antagonist (ARA); Atrial fibrillation; Clinical research

心房颤动(AF)在人群中的患病率正在不断增加,成为新世纪心血管疾病中一大新的流行疾病。尽管有关AF的基础、临床研究近年来都有很大进步,但迄今为止,在AF的有效治疗上仍存在着很多问题,尤其是在高危人群中采取措施预防它的发生及复律后窦性心律维持可谓基本空白。近年来许多研究发现,血管紧张素II受体拮抗剂(ARA)具有减少AF的作用。以下从发病机理、临床治疗等方面阐述ARA对AF的作用。

1 心房结构重构(Atrial remodeling)在AF发生发展中的作用

AF时存在心房离子通道电重构和心房结构重构,临床研究表明^[1],结构重构是AF从阵发性向慢性转化的基础。惠杰^[2]对21例AF患者观察其电复律前后左房功能的改变,结果左房内径和容积增大是AF较普遍存在的现象,AF患者在重建窦性心律后,左房收缩功能逐渐恢复,且与复律前AF持续时间有关。心脏间质成分的85%是由I型和III型胶原

构成。黄明方等^[3]的研究表明:在AF患者的心房组织中I型和III型胶原和转化生长因子 β (TGF- β 1、TGF- β 2)基因表达增高,可能是心房纤维化的分子基础,提示持续AF的难以转复与心房纤维化有关。

2 血管紧张素II与AF心房结构重构的关系

越来越多的证据表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在AF的发生中发挥重要作用。心力衰竭和高血压患者都存在RAAS的激活,心力衰竭患者的心室功能不全越严重,RAAS的激活程度就越高,发生AF的危险也越大。血管紧张素II(Ang II)可促进心肌纤维细胞分裂,促进I、III型胶原的合成,心脏成纤维细胞增殖,导致心房间质的重构。AF患者心房常发生纤维变性,可能导致心房内传导紊乱和引发AF持续存在。AF患者的心房内血管紧张素转换酶(ACE)表达增加,血管紧张素受体表达也发生改变。血管紧张素II-I型受体(AT1)激活可引起心房肥大和纤维变性;血管紧张素II-2型受体(AT2)的激活则可抵消这种不良影响。

3 血管紧张素Ⅱ与 AF 的关系

Ang Ⅱ是血管紧张素系统中最重要的生物活性肽,其生物学作用是通过 AT1 和 AT2 受体介导的。AT1 受体的激活可引起心肌肥厚和细胞外基质蛋白的积聚,影响心房的收缩功能,而 AT2 受体的激活则抑制其增殖过程。AF 时 AT2 增加,通过 AT1 受体的介导促进心房肌肥厚、细胞外基质蛋白的积聚及心房纤维化,达到改变心房正常的传导功能和心房有效不应期,即导致心房电重构。AF 发作时心房 RAAS 系统激活。伍伟峰等的研究证实:AF 患者心房组织的 AT1 受体表达下调而 AT2 受体表达上调^[4]。揭示了 AF 引起心房结构的进行性改变,致使心房扩大和心房传导功能改变。王祥等^[5]的研究表明:AF 时心房组织细胞外信号调节蛋白激酶(Erk1、Erk2)和血管紧张素转换酶(ACE)表达增加,而 Erk 途径的激活是 Ang Ⅱ与 G 蛋白偶联的受体结合的结果,这可能是心房纤维化的分子机理之一。厄贝沙坦可以通过抑制 AF 后心房基质金属蛋白酶-13 的升高来抑制或延缓 AF 后心房重构^[6]。

4 肾素血管紧张素系统(RAS)抑制药物在预防 AF 的发生及复发中的基础研究及大型临床试验的进展

在基础研究及大型临床试验的回顾性分析中发现,RAS 抑制药物,包括 ACEI 及 ARA 可能与预防 AF 的发生及复发显著相关。2000 年 Nakashima 在狗的实验研究中发现,坎地沙坦可预防快速心房起搏引起随后心房不应期的缩短,后者可能是 AF 发生的重要基础。2003 年 Kumagai 等又用连续起搏狗右心房(400 次/min)5 周诱发 AF,起搏前 1 周先用坎地沙坦[10 mg/kg·d]或安慰剂,连续共 6 周,结果发现,ARA 组比安慰剂组平均 AF 持续时间显著缩短[(411±301)s 对 (1333±725)s, $P<0.01$],同时坎地沙坦组心肌间质纤维化积分显著低于安慰剂组($P<0.001$)。群多普利心脏评估研究(TRACE)首次证实,阻断 RAS 可有效降低 AF 发生率。在急性心肌梗死伴心功能不全患者中,随机用群多普利与安慰剂对照治疗 2~4 年,发现经 ACEI 治疗者新发 AF 减少了 55%($P<0.05$)^[7]。SOLVD 试验中部分病例(374 例)的回顾性分析也证明,在心力衰竭患者中,经依那普利治疗,3 年内 AF 的发生率显著低于安慰剂组(5.4% 对 24%, $P<0.0001$)^[7]。氯沙坦高血压患者生存研究(LIFE)中,9 193 例合并左室肥厚的高血压患者分别用氯沙坦或阿替洛尔为主治疗,经 4.8 年随访发现,除氯沙坦显著降低综合终点(心血管死亡、卒中、心肌梗死)发生外,对卒中发生的降低尤为显著。回顾分析发现,在 4.8 年中,氯沙坦组新发生 AF 者显著低于阿替洛尔组(6.8/1000 病人·年对 10.1/1000 病人·年),新 AF 的发生降低了 33%($P<0.001$),且这一作用独立于其他危险因素,而新发 AF 患者在随后发生心血管事件者较窦性者显著增加,其中脑卒中增加约 3 倍,心力衰竭住院增加约 5 倍^[8]。缬沙坦治疗心力衰竭研究(Val-HeFT)中,5 010 例 II~IV 级心力衰竭患者,分别用缬沙坦与安慰剂对照治疗,平均观察 2.5 年,缬沙坦组病死率和病残率联合终点危险较安慰剂组降低,而随后的回顾性分析也发现,缬沙坦组

AF 发生率显著较低,较安慰剂组降低 35%,分别为 5.27% 和 7.86%($P=0.0002$)^[8]。VALUE 亚组分析结果显示,在入组的 15 314 例经治疗或未经治疗的高血压高危患者中,以缬沙坦为基础的治疗方案与以氯氯地平为基础的治疗方案相比,前者可显著降低新发 AF 16%($P=0.0441$),并可降低持续性 AF 32%($P=0.0046$)^[8]。CHARM 研究也显示,坎地沙坦在相同的心力衰竭人群中可降低 AF 发生率 19%。这些大型临床研究均得出了 ACEI 及 ARA 对 AF 有益的结论,虽然都来源于回顾性分析,但 ACEI 及 ARA 预防 AF 的结果均保持高度的一致性,故具有很大的临床实践意义和重要的理论研究价值。由于研究中有关 AF 有益作用并非预设终点,因此要确立它们在 AF 预防中的地位尚需作更进一步的深入研究。

5 阻断肾素血管紧张素系统治疗 AF 的循证医学证据

Madrid 等在 154 例持续 AF>7 d 患者中,随机分为两组,分别给予胺碘酮或胺碘酮加依贝沙坦治疗。在复律为窦性心律后(药物或电击),继续上述治疗共 12 个月。结果发现,联合治疗组 AF 复发率显著低于单纯胺碘酮治疗者(55.91% 对 79.52%, $P=0.007$),而两组在 AF 病因、相关因素及 AF 持续时间等方面并无差异,两组血压水平也无显著差异^[8]。吴书林等^[9]的研究表明,心房肌细胞 L 型钙电流(ICa-L)、瞬间外向钾电流(Itol)密度降低而超极化状态时内向整流性钾电流(IK1)密度增加,是 AF 患者心房肌电生理重塑的重要离子基础;缬沙坦对 AF 患者心房肌细胞离子电流表现出异于窦律患者的作用,可能有利于改善 AF 导致的心房电重塑。李建平等^[10]应用血管紧张素转换酶抑制剂贝那普利治疗 AF 也得到相同效果。陈茜^[11]报道,80 例原发性高血压合并持续性或阵发性 AF 患者分为缬沙坦组和氯氯地平组,两组恢复窦律后均选用胺碘酮维持窦律,观察 1 年。结果缬沙坦组和氯氯地平组 1 年内 AF 复发率分别为 54.2% (26/48) 和 81.2% (26/32),其中阵发性 AF 分别为 17 例和 14 例,持续性 AF 分别为 8 例和 10 例,永久性 AF 为 1 例和 2 例。两组 AF 复发率比较,差异有统计学极意义($P<0.005$)。梁维基等^[12]对 87 例完成治疗的持续性 AF 的患者,随访 6 个月,心房颤动复发,胺碘酮组(I 组)为 34.9% (15/43),厄贝沙坦与胺碘酮合用组(II 组)为 13.6% (6/44),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),II 组复律后次日及治疗 6 个月后,超声测量左心房内径由(42±12)mm 缩小为(34±11)mm,治疗前与治疗 6 个月后比较差异有统计学意义($P<0.01$),而 I 组上述指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。厄贝沙坦联用胺碘酮在持续性 AF 转复后维持窦性心律,较单用胺碘酮更有效,长期服用厄贝沙坦可逆转左心房扩大,降低左心房压,有利于消除 AF 复发的基础。赵婕等^[13]入选 61 例持续性 AF 患者,随机分为两组,对照组(单纯口服胺碘酮)30 例,实验组(口服胺碘酮+ARA)31 例,疗程观察 24 个月。结果两组比较实验组窦性心律维持率明显高于对照组($P<0.05$);并可逆转左心房扩大。管绯等^[14]将 76 例阵发性 AF 的患者分为治疗组和对照组各 38 例,均

予胺碘酮治疗,治疗组加用氯沙坦,疗程均为半年。比较两组治疗后第 3 个月、6 个月的窦性心律维持率和治疗前、治疗后第 6 个月的左心房内径。结果治疗后 3 个月治疗组、对照组窦性心律的维持率分别为 89% 和 87%,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 6 个月治疗组的窦性心律维持率为 79%,对照组为 53%,两组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗组治疗前和治疗后第 6 个月的左心房内径分别为 (41.8 ± 1.8) mm、 (35.1 ± 2.5) mm,对照组相应为 (41.5 ± 2.2) mm、 (38.2 ± 2.3) mm,两组治疗 6 个月后左心房内径比较差异有统计学意义($P<0.05$)。喻学刚等^[15]将 86 例非瓣膜病阵发性 AF 患者分为胺碘酮治疗组和氯沙坦联合胺碘酮治疗组,观察治疗 24 h、3 d 和 7 d 时 AF 的转复情况。在 AF 复律后,继续药物治疗并随访观察 1 年,评价两组窦性心律的维持效果。结果胺碘酮组 44 例 AF 患者治疗 24 h、3 d 和 7 d 心房颤动的转复率分别为 65.90%、75.00% 和 86.36%,氯沙坦联合胺碘酮治疗组的转复率为 66.66%、80.95% 和 95.23%。两组在 7 天时 AF 的转复率差异有统计学意义($P<0.05$)。随访 1 年时两组窦性心律的维持率分别为 71.05% 和 87.50% ($P<0.05$)。两组左房内径分别为 (37.45 ± 1.44) mm 和 (35.83 ± 1.38) mm ($P<0.05$)。刘立新^[16]对 73 例高血压阵发性 AF 的患者,在口服胺碘酮的基础上分为常规降压组和缬沙坦治疗组,观察 18 个月,结果缬沙坦治疗组与常规降压组比较,收缩压降幅为 (8.6 ± 2.5) mmHg 对 (2.8 ± 0.6) mmHg,舒张压降幅为 (7.9 ± 1.3) mmHg 对 (2.1 ± 0.4) mmHg, $P<0.05$ 。治疗后左心房内径为 (36.84 ± 1.72) mm 对 (37.88 ± 1.34) mm, $P<0.05$ 。治疗后维持窦性心律的例数在 6、18 个月分别为 26 例对 20 例,24 例对 17 例, $P<0.05$ 。

以上研究提示,ACEI 或 ARA 药物对 AF 的一级及二级预防可能均有裨益,即 ARA/ACEI 的长期应用可能在高血压、心室肥厚或心力衰竭患者中减少 AF 发生(一级预防);对已有 AF 的复律后患者,ARA 与抗心律失常药的联合应用可减少 AF 的复发(二级预防)。这无疑将成为心律失常治疗学中的一大亮点。ARA 在全面保护心脏的基础上,又增加了预防 AF 的额外作用,但要确立 ARA 在 AF 中的防治地位尚需作进一步研究。

参考文献

1 刘晓惠,杜昕.血管紧张素 2 与心房颤动[J].中国医刊,2005,40(8):7-9.

- 2 惠杰,杨俊华,孙爱军,等.心房颤动患者复律前后左房功能变化[C].第七次全国心血管病学术会议论文集,2002,南京:124-125.
- 3 黄明方,许春萱,胡锡衷,等.风湿性心脏病心房颤动患者心房组织胶原及 TGF- β 基因表达改进的研究[J].中华心血管病杂志,2004,32(3):202-206.
- 4 伍伟峰,黄从新,刘唐威,等.心房颤动患者心房组织血管紧张素 II 受体表达的研究[J].中华心律失常学杂志,2002,6(4):211-214.
- 5 王祥,戴友平,杨杪,等.心房颤动心房组织内细胞外信号调节激酶和血管紧张素转化酶表达的研究[J].中华心血管病杂志,2004,32(3):207-210.
- 6 潘薇,曲秀芬,黄永麟,等.厄贝沙坦对兔急性心房颤动后心房肌基质金属蛋白酶-13 表达影响的实验研究[J].中国实用内科杂志,2007,27(12):932-934.
- 7 郭继鸿.心房颤动药物治疗的 10 个临床问题[J].中国实用内科杂志,2008,28(6):425.
- 8 戚文航.血管紧张素受体拮抗剂与心房颤动[J].中华心血管病杂志,2004,32(11):1042.
- 9 吴书林,薛玉梅,钱卫民,等.心房颤动患者心房肌细胞离子重塑及缬沙坦的干预研究[J].中华心血管病杂志,2004,32(3):197-201.
- 10 李建平,孙志刚,张薇,等.贝那普利在心房颤动复律后维持窦性心律中的作用及其对左房功能的影响[J].中华心血管病杂志,2005,33(1):102.
- 11 陈茜.缬沙坦与胺碘酮联合应用减少原发性高血压合并心房颤动复发的临床研究[J].中国医师进修杂志,2007,30(8):25-27.
- 12 梁维基,洗洪光,陈镭,等.血管紧张素 II 受体拮抗剂胺碘酮联用对预防心房颤动的影响[J].中国心血管杂志,2007,12(1):30.
- 13 赵婕,张宇新,李辉,等.口服胺碘酮联合应用血管紧张素 II 受体拮抗剂在心房颤动复律后维持窦性心律临床观察[J].中国心血管杂志,2007,12(1):62.
- 14 管绯,雷斌,曹娣红.氯沙坦联合胺碘酮治疗阵发性心房颤动的临床研究[J].中原医刊,2007,34(17):35-36.
- 15 喻学刚,席玉胜,肖波,等.氯沙坦联合胺碘酮对阵发性心房颤动复律及复律后窦性心律维持的影响[J].中国实用内科杂志,2008,28(2):125.
- 16 刘立新.缬沙坦对高血压阵发性心房颤动的维持窦性心律作用研究[J].中国实用内科杂志,2008,28(6):473-474.

[收稿日期 2009-11-30][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]