

综述

# 抗心律失常药物分类新进展

王卫定 张旭 陈子良 刘彤

**[摘要]** 药物干预是心律失常治疗的基石。抗心律失常药物的经典分类已经广泛应用于临床,而且对临床实践及药物研发具有巨大推动作用。然而随着心脏电生理学的不断发展,传统的分类方法的局限性也逐渐显现。因此,近年来有学者提出了抗心律失常药物的现代综合分类。本文就最新提出的抗心律失常药物分类的研究进展、作用机制以及临床应用作一综述。

**[关键词]** 抗心律失常药物;心律失常;分类

**[中图分类号]** R972.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-9354(2020)03-0191-05

**DOI:** 10.13308/j.issn.2095-9354.2020.03.010

**[引用格式]** 王卫定,张旭,陈子良,等.抗心律失常药物分类新进展[J].实用心电学杂志,2020,29(3):191-195.

**New progress in classification of antiarrhythmic drugs** Wang Wei-ding, Zhang Xu, Chen Zi-liang, Liu Tong (Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Department of Cardiology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China)

**[Abstract]** Pharmacological intervention remains as cornerstone in the clinical management of cardiac arrhythmias. Traditional classification of antiarrhythmic drugs has been used widely, facilitating clinical practice and drug development. However, the limitations of previous classification has been gradually recognized because of recent progress in the development of cardiac electrophysiology. Therefore, a modernized comprehensive classification was proposed recently. In this review, we will summarize the major advance in the classification of antiarrhythmic drugs, potential mechanisms and clinical applications.

**[Key words]** antiarrhythmic drugs; arrhythmia; classification

抗心律失常药物(antiarrhythmic drugs, AAD)是心律失常治疗的基础,合理且精确的分类有利于更清楚地理解AAD的作用机制,从而指导临床用药。经典的AAD分类自20世纪诞生以来一直沿用至今,具有重要意义。然而随着AAD不断推陈出新,传统经典分类方法的诸多局限性也日益凸显。因此,有学者提出对AAD进行重新分类、重新认识和学习,以适应现代AAD的发展趋势。

## 1 抗心律失常药物经典分类及其局限性

自AAD诞生以来,由于药物种类繁多,不同药

物的作用机制、抗心律失常效果以及代谢途径不尽相同,致使药物的分类并不明确,给AAD临床应用带来了极大挑战。基于上述原因,20世纪著名心脏电生理专家Miles Vaughan Williams根据不同的电生理机制将AAD分为以下4大类:Ⅰ类AAD为钠离子通道( $I_{Na}$ )阻滞剂,根据对 $I_{Na}$ 阻滞程度不同又分为Ⅰa、Ⅰb和Ⅰc这3个亚类;Ⅱ类AAD为 $\beta$ 受体阻滞剂;Ⅲ类AAD为钾离子通道( $I_K$ )阻滞剂;Ⅳ类AAD为钙离子通道( $I_{Ca}$ )阻滞剂。该分类方法根据当时AAD作用的离子通道及不同的电生理机制进行分类,兼具科学性与实用性,加深了对AAD作

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81970270)

作者单位:300211 天津,天津市心血管病离子与分子机能重点实验室,天津医科大学第二医院心脏科,天津心脏病学研究所

作者简介:王卫定,主治医师,博士,主要从事心房颤动、肿瘤心脏病学的基础和临床研究。

通信作者:刘彤,主任医师,教授,博士生导师, E-mail:liutongdoc@126.com

用机制的理解,简化了 AAD 的临床应用,具有里程碑式的意义,即使在当前的临床实践中仍然有重要意义<sup>[1-2]</sup>。

然而,随着心脏电生理学的不断发展,对心律失常发病机制及 AAD 作用机制研究不断深入,AAD 种类的推陈出新,该经典分类方法的局限性也日益突出。首先,该分类方法框架简单,致使多种具有抗心律失常作用的传统药物无法进行分类,如洋地黄、腺苷等;此外,该分类主要纳入了针对快速性心律失常的 AAD,未涵盖针对缓慢性心律失常的药物,如异丙肾上腺素、阿托品等。同时即使同一类别的 AAD,其电生理机制及作用靶点也不尽相同,需要进一步阐述及再分类。而且随着诸如伊伐布雷定等新型 AAD 广泛应用于临床,传统的经典分类方法已不能满足当前心律失常诊疗的需要。2018 年,雷明等学者在传统分类方法基础上结合最新的药物研究进展,提出一种现代 AAD 分类方法,将 AAD 分成 8 大类 32 个亚类<sup>[3]</sup>。

## 2 抗心律失常药物现代分类

### 2.1 0 类:HCN 通道阻滞剂

生理情况下,窦房结是心脏自主节律的主导起搏点,窦房结细胞动作电位 4 相自动去极化的速率决定了心脏搏动的频率。研究表明,窦房结细胞动作电位 4 相自动去极化过程需要多种电流共同参与,包括超极化激活的起搏电流( $I_f$ )、延迟整流性  $K^+$  电流( $I_K$ )、L 型和 T 型内向  $Ca^{2+}$  电流( $I_{CaL}$  和  $I_{CaT}$ )以及  $Na^+ - Ca^{2+}$  交换电流( $I_{Na-Ca}$ )等<sup>[4]</sup>,其中  $I_f$  电流是最重要的电流,对窦房结节律有重要影响<sup>[5]</sup>。 $I_f$  电流的产生依赖于超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN 通道)<sup>[6]</sup>,0 类抗心律失常药物作用于 HCN 通道,通过与 HCN 通道特异性结合而抑制其活性,进一步抑制  $I_f$  电流,从而降低窦房结细胞自律性。伊伐布雷定为该类药物的代表,也是目前临床唯一纳入 0 类的 AAD,临床上主要用于不适当窦性心动过速及慢性心衰患者的窦性心律控制<sup>[7]</sup>。

### 2.2 I 类:钠离子通道阻滞剂

I 类 AAD 的主要作用靶点为钠离子通道( $Nav1.5$ ),共包含 4 个亚类。I a 类药物可抑制内向型钠离子电流( $I_{Na}$ )及动作电位的产生,可延长动作电位时程(action potential duration, APD)。该类药物主要代表为奎尼丁和丙吡胺,临床上常用于治疗室上性心动过速与阵发性心房颤动<sup>[8]</sup>;I b 类药

物同样抑制  $I_{Na}$  及动作电位的产生,但会缩短 APD。该类药物主要代表为美西律和利多卡因,临床上常用于治疗室性心律失常<sup>[9]</sup>;I c 类药物可抑制  $I_{Na}$  及动作电位的产生,减慢心房、心室及房室旁路动作电位的传导,心率过快时延长 APD。该类药物代表为普罗帕酮和氟卡尼,临床上多用于儿茶酚胺敏感性多形性室速与室上性心动过速的治疗<sup>[10]</sup>;I d 类药物可抑制晚钠电流( $I_{NaL}$ ),进而影响 APD 及不应期。生理情况下, $I_{Na}$  复极衰减后存在微弱但持续的  $I_{NaL}$ ,而在某些先天性(3 型长 QT 综合征)或心肌缺血、缺氧等病理情况下, $I_{NaL}$  所占比例增加,一方面引起细胞内钙超载,另一方面  $I_{NaL}$  可延长 APD,易于导致早期后除极形式的触发活动,从而促进心律失常发生。I d 类药物作为  $I_{NaL}$  高亲和力拮抗剂,通过抑制  $I_{NaL}$ ,缩短 APD 和 QT 间期,减轻细胞内钙超载,从而发挥抗心律失常作用。该类药物主要代表为雷诺嗪,临床上常用于治疗稳定型心绞痛和室性心动过速<sup>[8]</sup>。

### 2.3 II 类:自主神经激动剂和抑制剂

II 类 AAD 主要作用于自主神经系统,分为 II a ~ II e 共 5 个亚类。该类药物主要通过与其心肌细胞膜上的 G 蛋白(鸟苷酸结合蛋白)偶联受体结合,影响钠离子通道、钾离子通道、钙离子通道等多个离子通道,从而对心肌自律性、兴奋性、传导性及收缩性产生相应作用。II a 类药物为非选择性  $\beta$  受体及选择性  $\beta_1$  受体抑制剂,可抑制  $I_f$  和  $I_{CaL}$  电流从而抑制窦房结细胞自律性、减慢房室结传导及延长不应期,同时抑制肌浆网  $Ca^{2+}$  释放及触发活动。II a 类的主要代表为非选择性  $\beta$  受体抑制剂普萘洛尔、卡维地洛等药物,以及选择性  $\beta_1$  受体抑制剂比索洛尔、艾司洛尔及美托洛尔等药物,临床上多用于窦性心动过速和室上性心动过速的治疗<sup>[10-13]</sup>。II b 类药物为非选择性  $\beta$  受体激动剂,与  $\beta$  受体抑制剂的作用机制相反,其可以促进  $Ca^{2+}$  内流、释放及早期后除极诱发的触发活动,加速房室结的传导,提高心室逸搏频率。该类药物代表为异丙肾上腺素,临床上常用于完全性房室传导阻滞患者在植入起搏器前增加室性逸搏频率<sup>[14]</sup>,同时异丙肾上腺素在一定程度上抑制心动过缓依赖的早期后除极,有助于抑制心动过缓相关、药物诱发的以及部分先天性长 QT 综合征相关的尖端扭转型室速。II c 类药物为毒蕈碱 M2 受体抑制剂,主要作用靶点为窦房结、心房和房室结,可缩短 RR 间期与 PR 间期。该类药物代表为东莨菪碱与阿托品等药物,临床上主要用于轻中度窦性心动过缓的治疗<sup>[12]</sup>。II d 类药物为

毒蕈碱 M2 受体激动剂,作用靶点同样为窦房结、心房以及房室结,可延长 RR 间期与 PR 间期,并可缩短 APD。该类物质主要代表为地高辛与卡巴胆碱等物质,临床上主要用于窦性心动过速和室上性心动过速的治疗<sup>[15]</sup>。II e 类物质为腺苷 A1 受体激动剂,作用靶点为位于窦房结、心房和房室结上的腺苷 A1 受体,可减少  $I_f$  和  $I_{CaL}$  电流,缩短 APD,减慢房室结传导。该类物质主要代表为腺苷等物质,临床上常用于快速终止室上性心动过速<sup>[16]</sup>。

## 2.4 III类:钾离子通道阻滞剂和开放剂

III类 AAD 的主要作用靶点为钾离子通道,心肌细胞钾通道是发现亚型最多、作用最复杂的一类通道,具有重要的生理意义,与心律失常的发生、发展密切相关。钾离子通道可分为电压门控钾通道和化学门控钾通道。电压门控钾通道包括延迟整流  $K^+$  通道 ( $I_K$ )、瞬时外向钾通道 ( $I_{to}$ )、内向整流钾通道 ( $I_{K1}$ )。  $I_K$  是动作电位 2 期和 3 期主要外向离子流,可分为 3 类,即由 *HERG* 基因编码的  $Kv11.1$  蛋白介导的快速激活延迟整流钾电流 ( $I_{Kr}$ )、*KCNQ1* 基因编码的  $Kv7.1$  蛋白介导的缓慢激活延迟整流钾电流 ( $I_{Ks}$ ) 和主要由  $Kv1.5$  蛋白构成的超速延迟整流钾电流 ( $I_{Kur}$ );瞬时外向  $K^+$  通道 ( $I_{to}$ ),为快速复极初期的主要跨膜电流。 $Kv1.4$  和  $Kv4$  是构成  $I_{to}$  通道的亚单位; $I_{K1}$  主要功能是维持细胞膜静息电位,同时也是复极 3 期的主要电流。

III类 AAD 共包含 3 个亚类,即 III a ~ III c 类。III a 类物质为电压门控钾离子通道阻滞剂,包括多种亚类的  $K^+$  通道阻滞剂:① 非选择性  $K^+$  通道阻滞剂,可阻滞多种  $K^+$  通道,延长动作电位恢复时间,延长不应期与 QT 间期,减少复极储备。该类物质主要为决奈达隆和胺碘酮等,临床上常用于心房颤动等快速性心律失常的治疗<sup>[17-18]</sup>。②  $Kv11.1$  (*HERG*) 通道介导的快速整流钾通道 ( $I_{Kr}$ ) 阻滞剂,作用于心房、浦肯野纤维及心室,可延长有效不应期及 APD,其主要代表为索他洛尔及多非利特等,临床上常用于房性心律失常等治疗<sup>[19-21]</sup>。③  $Kv7.1$  通道介导的缓慢整流钾通道 ( $I_{Ks}$ ) 阻滞剂,作用方式与  $Kv11.1$  通道介导的  $I_{Kr}$  阻滞剂相同,但目前尚无获批的临床药物<sup>[17]</sup>。④  $Kv1.5$  通道介导的超速整流钾通道 ( $I_{Kur}$ ) 阻滞剂,主要作用于心房,可延长 APD 以及有效不应期,减少复极储备。该类物质代表为维纳卡兰,临床上常用于转复房颤<sup>[22]</sup>。⑤  $Kv1.4$  和  $Kv4.2$  通道介导的瞬时外向钾通道 ( $I_{to1}$ ) 阻滞剂,作用于心房、浦肯野纤维及心室,可延长有效不应期及 APD。该类物质代表为替地沙米,

目前正在申请上市<sup>[23]</sup>。III b 类物质为代谢依赖性  $K^+$  通道 ( $I_{KATP}$ ) 开放剂。 $I_{KATP}$  中的  $Kir6.2$  亚基对细胞内 ATP 浓度非常敏感,在细胞内 ATP 减少或耗竭时  $I_{KATP}$  开放, $K^+$  外流增加,动作电位平台期缩短,电压依赖性  $Ca^{2+}$  通道活性下降,通过减少  $Ca^{2+}$  内流抑制触发活动,缩短除窦房结以外的心肌组织动作电位恢复时间、不应期以及 QT 间期,从而发挥潜在抗心律失常作用。该类物质代表为尼可地尔和吡那地尔,临床上常用于稳定型心绞痛的治疗。尼可地尔是一种具有硝酸酯类作用的  $I_{KATP}$  开放剂,能够改善冠状动脉微血管功能障碍,临床上主要用于冠状动脉微血管疾病的治疗。但近年来的研究发现,尼可地尔除了有抗心绞痛作用,可能还具有潜在的抗心律失常作用<sup>[24]</sup>。我们近期的研究也发现心绞痛患者在冠脉介入治疗术中术后静脉应用尼可地尔可以明显缩短 QT 间期及 T 波峰 - 末 (Tp-Te) 间期<sup>[25]</sup>。III c 类物质为递质依赖的  $K^+$  通道 ( $I_{KACH}$ ) 阻滞剂, $I_{KACH}$  由 *GIRK1* 和 *GIRK4* 亚基组成,主要为乙酰胆碱敏感性。该类物质作用于窦房结、心房及房室结,可延长 APD 与有效不应期。该类物质的代表为 BMS914392,目前正在申请上市<sup>[17]</sup>。

## 2.5 IV类:钙离子处理调节剂

IV类 AAD 的主要作用靶点为钙离子通道,共包含 5 个亚类,即 IV a ~ IV e。其中,IV a 类物质为膜表面  $Ca^{2+}$  通道阻滞剂,包括 3 类物质:① 非选择性膜表面  $Ca^{2+}$  通道阻滞剂。该类物质可阻滞  $I_{Ca}$  电流,抑制窦房结细胞自律性及房室结传导,延长有效不应期及 PR 间期,减少复极储备。该类物质代表为苜蓿地尔,临床上常用于治疗室上性心动过速<sup>[26-27]</sup>。② *Cav1.2* 和 *Cav1.3* 通道介导的  $I_{CaL}$  阻滞剂。该类物质作用方式与非选择性膜表面  $Ca^{2+}$  通道阻滞剂类似,主要代表为维拉帕米和地尔硫卓,临床上常用于治疗无结构性心脏病的室性及室上性心动过速<sup>[16,28]</sup>。③ *Cav3.1* 通道介导的  $I_{CaT}$  阻滞剂。该类物质可抑制窦房结细胞起搏频率,延长希氏束 4 期复极时间,目前尚无临床可用药物。IV b 类物质为细胞内  $Ca^{2+}$  通道阻滞剂,包括 2 类物质:① 肌浆网 *RyR2*  $Ca^{2+}$  通道阻滞剂,可抑制肌浆网  $Ca^{2+}$  释放,主要代表为普罗帕酮和氟卡尼,临床上主要用于儿茶酚胺敏感性多形性室速的治疗<sup>[29-30]</sup>。② *IP<sub>3</sub>R*  $Ca^{2+}$  通道阻滞剂,可抑制心房细胞肌浆网  $Ca^{2+}$  释放,目前尚无临床可用药物。IV c 类物质为肌浆网  $Ca^{2+}$  ATP 酶激动剂,可提高  $Ca^{2+}$  ATP 酶的活性与肌浆网中  $Ca^{2+}$  浓度。IV d 类 AAD 为膜表面离子交换抑制

剂,可减少  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换。IVe 类药物为磷酸激酶和磷酸化酶抑制剂,可改变胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  处理蛋白磷酸化水平进而调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号。目前,IVc、IVd 以及 IVe 类均无临床获批药物<sup>[27,31]</sup>。

## 2.6 V类:机械敏感性通道抑制剂

V类 AAD 主要为瞬时受体电位 C 亚族通道 (TRPC3/TRPC6) 阻滞剂,可调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号传导。心肌中的机械敏感性通道 (MSC) 主要是指瞬时受体电位 C 亚族通道 (TRPC),TRPC 为选择性阳离子通道,主要渗透  $\text{Ca}^{2+}$ 。TRPC 包含多个亚型,其中 TRPC3/TRPC6 在心房肌、心室肌成纤维细胞中均有表达,通过调控的  $\text{Ca}^{2+}$  内流与释放,激活多种  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的蛋白激酶,使细胞外信号调节激酶磷酸化,进一步导致心肌纤维化,诱发心律失常甚至造成心力衰竭。因此,阻断此信号传导过程可发挥逆转心肌重塑的作用及潜在的抗心律失常作用。目前,该类药物如氨茴酸等尚处于研发中<sup>[32-33]</sup>。

## 2.7 VI类:缝隙连接通道阻滞剂

VI类 AAD 为缝隙连接蛋白 Cx (Cx40、Cx43 以及 Cx45) 阻滞剂,可抑制细胞间偶联及动作电位传导。心肌细胞间缝隙连接的主要功能是在细胞间起代谢偶联与电偶联作用,是维持心肌细胞电生理活动的基础,同时也与心房颤动密切相关。不同 Cx 亚型在心脏中分布不同:Cx40 主要分布在心房、房室结以及心室内传导系统;Cx43 主要表达于心房、心室以及远端传导系统;Cx45 分布在窦房结、房室结以及传导束<sup>[34-35]</sup>。目前,甘珀酸作为 Cx 阻滞剂尚处于研发之中,可能的抗心律失常机制为减慢心房、房室结、房室旁路及心室的传导。

## 2.8 VII类:上游靶向调节剂

VII类 AAD 主要为 ACEI、ARB、 $\omega$ -3 脂肪酸以及其他汀类药物。这些药物已经广泛应用于高血压、冠心病及心力衰竭的治疗,且有大量的循证医学证据。心肌纤维化多伴随心肌离子通道表达及功能的异常,即由结构重构引起电重构,进一步诱发瘢痕相关室速、心房颤动等心律失常。VII类 AAD 通过改善心房或心室的结构重构与电重构,作为心律失常的上游治疗药物,发挥潜在抗心律失常作用。

## 3 总结

上述分类方法是对 Miles Vaughan Williams 经典 AAD 分类的重要更新和补充,是一种现代化的系统性的详细分类。它保留经典 AAD 分类简单易行的特征,在原有基础上对 4 大类传统 AAD 进行了扩充,同时纳入诸多具有潜在抗心律失常作用的新药

物,增加了 0 类 (HCN 通道阻滞剂), V 类 (机械敏感性通道抑制剂), VI 类 (缝隙连接通道阻滞剂) 及 VII 类 (上游靶向调节剂如 ACEI、ARB、沙库巴曲/缬沙坦钠、 $\omega$ -3 脂肪酸以及其他汀类药物) 等新类型。该分类涵盖了目前已知的所有主要抗心律失常机制,同时细化了 AAD 作用靶点,对抗心律失常与致心律失常作用进行深度分析并加以区别。

AAD 的新分类能使临床医师更深入理解 AAD 的电生理作用及抗心律失常机制,进而做出更好的临床决策,为 AAD 的合理应用及心律失常的临床诊治提供更多帮助,同时有助于未来新型抗心律失常药物的发展,是 AAD 研究与应用的新的里程碑。

## 参考文献

- [1] Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs [J]. *Pharmacol Ther B*, 1975, 1(1): 115 - 138.
- [2] Harrison DC. Antiarrhythmic drug classification; new science and practical applications [J]. *Am J Cardiol*, 1985, 56(1): 185 - 187.
- [3] Lei M, Wu L, Terrar DA, et al. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs [J]. *Circulation*, 2018, 138(17): 1879 - 1896.
- [4] Capel RA, Herring N, Kalla M, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current  $I_f$ : Novel electrophysiological insights and therapeutic potential [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(10): 2186 - 2194.
- [5] Petite SE, Bishop BM, Mauro VF. Role of the funny current inhibitor ivabradine in cardiac pharmacotherapy: a systematic review [J]. *Am J Ther*, 2018, 25(2): e247 - e266.
- [6] Macri V, Accili EA. Structural elements of instantaneous and slow gating in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(16): 16832 - 16846.
- [7] Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETH-IC-AHF): A randomised study [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 217: 7 - 11.
- [8] Chadda KR, Jeevaratnam K, Lei Ming, et al. Sodium channel biophysics, late sodium current and genetic arrhythmic syndromes [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(5 - 6): 629 - 641.
- [9] Jeevaratnam K, Guzhadur L, Goh YM, et al. Sodium channel haploinsufficiency and structural change in ventricular arrhythmogenesis [J]. *Acta Physiol*, 2016, 216(2):

- 186 – 202.
- [10] Huang CL. Murine electrophysiological models of cardiac arrhythmogenesis [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97 (1): 283 – 409.
- [11] Yang J, Liu Y, Fan X, et al. A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling[J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 19(6): 799 – 814.
- [12] Al-Khatib Sana M, Stevenson William G, Ackerman Michael J. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(10): e190 – e252.
- [13] Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? [J]. *Acta Cardiol*, 2010, 65(5): 565 – 670.
- [14] Wachter SB, Gilbert EM. Beta-adrenergic receptors, from their discovery and characterization through their manipulation to beneficial clinical application [J]. *Cardiology*, 2012, 122(2): 104 – 112.
- [15] LiverTox: Antiarrhythmic Agents [M]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
- [16] Belhassen B, Glick A, Laniado S. Comparative clinical and electrophysiologic effects of adenosine triphosphate and verapamil on paroxysmal reciprocating junctional tachycardia [J]. *Circulation*, 1988, 77(4): 795 – 805.
- [17] Schmitt N, Grunnet M, Olesen SP. Cardiac potassium channel subtypes; new roles in repolarization and arrhythmia [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 609 – 653.
- [18] Khan MH, Rochlani Y, Aronow WS. Efficacy and safety of dronedarone in the treatment of patients with atrial fibrillation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(12): 1407 – 1412.
- [19] Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol; an important new antiarrhythmic [J]. *Am Heart J*, 1999, 137(3): 388 – 409.
- [20] Milan, DJ, Saul J, Philip Somberg JC, et al. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiology*, 2017, 136(1): 52 – 60.
- [21] Shenasa F, Shenasa M. Dofetilide: electrophysiologic effect, efficacy, and safety in patients with cardiac arrhythmias [J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2016, 8(2): 423 – 436.
- [22] Seoane L, Baranchuk A, Conde D. Vernakalant for the conversion of atrial fibrillation of recent onset [J]. *Medicina*, 2015, 75(4): 239 – 244.
- [23] Krishnamoorthy S, Lip GY. Novel antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation; focus on tedisamil [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(8): 1191 – 1196.
- [24] Ahmed LA. Nicorandil: A drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions [J]. *Indian J Pharmacol*, 2019, 51(5): 296 – 301.
- [25] Wang WD, Zhang X, Chen KY, et al. Effects of nicorandil infusion on ECG parameters in patients with unstable angina pectoris and percutaneous coronary intervention [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2019; e12736. doi: 10.1111/anec.12736.
- [26] Prystowsky EN. Effects of bepridil on cardiac electrophysiologic properties [J]. *Am J Cardiol*, 1992, 69(11): 63 – 67.
- [27] Ter Keurs HE, Boyden PA. Calcium and arrhythmogenesis [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 457 – 506.
- [28] Hofmann F, Flockerzi V, Kahl S, et al. L-type CaV1.2 calcium channels: from in vitro findings to in vivo function [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1): 303 – 326.
- [29] Xub A. SR calcium handling dysfunction, stress-response signaling pathways, and atrial fibrillation [J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 00046.
- [30] Salvage SC, Karthik HC, Kamalan J, et al. Multiple targets for flecainide action; implications for cardiac arrhythmogenesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1260 – 1278.
- [31] Tse G, Wong ST, Tse V, et al. Cardiac dynamics: Alternans and arrhythmogenesis [J]. *J Arrhythm*, 2016, 32(5): 411 – 417.
- [32] Eder P, Molkenin JD. TRPC channels as effectors of cardiac hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2011, 108(2): 265 – 272.
- [33] Curcie S, Schober R, Schindl R, et al. TRPC-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling and control of cellular functions [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 28 – 39.
- [34] Kurtenbach S, Kurtenbach S, Zoidl G. Gap junction modulation and its implications for heart function [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 82.
- [35] Nielsen MS, Axelsen LN, Sorgen PL, et al. Gap junctions [J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(3): 1981 – 2035.

(收稿日期: 2020-06-09)

(本文编辑: 盛杰)