论著

文章编号:1000-5404(2011)12-1228-05

血管紧张素Ⅱ及替米沙坦对大鼠心房肌细胞钾和钙电流的影响

龙 毅[1],王 娇[2],周亚南[1],修 芸[3],殷跃辉[1] (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院心血管内科[1];400010 重庆,重庆市中山医院心血管内科[2];400016 重庆,重庆医科大学生命科学院[3])

【摘要】 目的 研究血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和替米沙坦对SD大鼠心房肌细胞瞬时外向钾电流(I_{to})和L型钙电流(I_{Ca-L})的作用。**方法** 急性酶解法分离SD大鼠心房肌细胞,采用全细胞膜片钳技术,观察AngⅡ、替米沙坦以及AngⅡ联合替米沙坦对大鼠心房肌细胞I_{to}和I_{Ca-L}的影响。**结果** AngⅡ(0.1 μmol/L)和替米沙坦(0.01 μmol/L)以及两药联合均能抑制大鼠心房肌细胞I_{to},AngⅡ组、替米沙坦组、联合组干预前后I_{to}的电流密度值比较差异有统计学意义[(22.48±2.75) *vs* (15.71±2.06) pA/pF,(24.16±2.36) *vs* (16.15±1.82) pA/pF,(24.41±2.27) *vs* (21.35±1.46) pA/pF,$P<0.05$]。AngⅡ(0.1 μmol/L)能显著增强大鼠心房肌细胞I_{Ca-L}的峰值电流密度[(-4.51±0.38) *vs* (-5.16±0.29) pA/pF,$P<0.01$];替米沙坦(0.01 μmol/L)对心房肌细胞I_{Ca-L}无明显作用[(-4.35±0.27) *vs* (-4.29±0.34) pA/pF,$P>0.05$],但联合组中替米沙坦可拮抗AngⅡ对I_{Ca-L}的增强效应[(-4.08±0.28) *vs* (-4.20±0.31) pA/pF,$P>0.05$]。**结论** AngⅡ和替米沙坦对大鼠心房肌细胞具有直接的电生理作用,替米沙坦在受体水平上存在对AngⅡ的拮抗效应。

【关键词】 血管紧张素Ⅱ;抗心律失常药;钾通道;心肌;膜片钳技术;L型钙电流;大鼠

【中图法分类号】 R322.11;R329.27;R972 **【文献标志码】** A

Effect of angiotensin Ⅱ and telmisartan on transient outward potassium and calcium current in atrial myocytes of Sprague-Dawley rats

Long Yi[1], Wang Jiao[2], Zhou Yanan[1], Xiu Yun[3], Yin Yuehui[1] ([1]Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010; [2] Department of Cardiology, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing, 400010; [3]College of Life Science, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【Abstract】 Objective To study the effect of angiotensin Ⅱ (AngⅡ) and telmisartan on transient outward potassium and calcium current in atrial myocytes of Sprague-Dawley (SD) rats. Methods Atrial myocytes were isolated from SD rats with the enzymatic dissociation method. Effect of AngⅡ, telmisartan and conbined AngⅡ and telmisartan on transient outward potassium and calcium current in atrial myocytes of SD rats was observed with the whole cell patch-clamp recording technique. Results AngⅡ(0.1 μmol/L), telmisartan (0.01 μmol/L), and combined AngⅡ and telmisartan inhibited the outward potassium current. The peak outward potassium current density was 22.48±2.75 *vs* 15.71±2.06 pA/pF, 24.16±2.36 *vs* 16.15±1.82 pA/pF, and 24.41±2.27 *vs* 21.35±1.46 pA/pF, respectively ($P<0.05$), in AngⅡ group, telmisartan group, and combined AngⅡ and telmisartan group. AngⅡ (0.1 μmol/L) significantly increased the peak calcium current density in atrial myocytes of rats (-4.51±0.38 *vs* -5.16±0.29 pA/pF, $P<0.01$). Telmisartan (0.01 μmol/L) had no significant effect on the peak calcium current density in atrial myocytes of rats (-4.35±0.27 *vs* -4.29±0.34 pA/pF, $P>0.05$). However, it could antagonize the effect of AngⅡ on the peak calcium current density in combined AngⅡ and telmisartan group(-4.08±0.28 *vs* -4.20±0.31 pA/pF, $P>0.05$). Conclusion AngⅡ and telmisartan can exert their direct electrophysiological effects on atrial myocytes of rats, while telmisartan can antagonize the effect of AngⅡ on the peak calcium current density at angiotensin receptor level.

【基金项目】 国家自然科学基金(30871075)

【通信作者】 殷跃辉,电话:(023)63693766,E-mail:yinyuehui63@yahoo.com.cn

【Key words】 angiotensin Ⅱ; anti-arrhythmia agent; potassium channels; myocardium; patch-clamp techniques; L-type calcium current; rats

Supported by the National Natural Science Foundation of China(30871075). Corresponding author: Yin Yuehui, Tel: 86-23-63693766, E-mail: yinyuehui63@yahoo.com.cn

心房颤动(以下简称房颤)是临床最常见的快速性心律失常。肾素-血管紧张素系统(RAS)过度激活在房颤发病机制中占有重要的地位。血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)是RAS中的主要活性肽,通过重构离子通道、诱导心肌及间质纤维化参与了房颤进展,而血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)通过选择性的阻断AngⅡ与其Ⅰ型受体(AT_1-R)的结合,阻抑AngⅡ的病理生理作用。近年来,临床研究相继提出ARBs可通过降压、逆转心室肥厚、改善心肌重塑等方面来降低器质性心脏病患者新发房颤和房颤复发的风险[1]。然而AngⅡ或ARBs对心房肌细胞是否具有直接电生理作用却知之甚少。本实验通过膜片钳技术,分析AngⅡ和替米沙坦对SD大鼠心房肌细胞I_{to}、$I_{Ca\text{-}L}$(I_{to}和$I_{Ca\text{-}L}$是构成大鼠、犬及人类心肌细胞动作电位1、2相复极的主要电流,其电流大小的变化可显著改变心肌细胞电生理特性)的影响,旨在探讨AngⅡ参与房性心律失常可能的电生理学机制,并为临床应用ARBs治疗器质性心脏病合并房性心律失常提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 动物

选用8~10周龄,体质量(200±20)g的健康SD大鼠40只(重庆医科大学实验动物中心提供),雌雄不拘。动物合格证编号:SCXK(渝)2007-0001。

1.2 溶液(mmol/L)

无钙台式液:NaCl 137、KCl 5.4、$MgCl_2$ 1.0、NaH_2PO_4 0.33、HEPES 10、Glucose 10,用NaOH滴定pH值至7.4;KB液:KOH 85、KCl 30、KH_2PO_4 30、$MgCl_2$ 1.0、Glucose 10、Albumin 1.0、Glutamic acid 50、Taurine 20、HEPES 10、EGTA 0.5,用KOH滴定pH值至7.4;I_{to}电极外液:NaCl 140、KCl 4、$CaCl_2$ 1.5、$MgCl_2$ 1.0、$CdCl_2$ 0.5、HEPES 5.0、Glucose 10,用KOH滴定pH值至7.4;I_{to}电极内液:KCl 140、$MgCl_2$ 1.0、KH_2PO_4 5、HEPES 10、EGTA 5,用KOH滴定pH值至7.4;$I_{Ca\text{-}L}$电极外液:TEA-Cl 136、$CaCl_2$ 2.0、$MgCl_2$ 1.0、HEPES 10、Glucose 10,pH值用CsOH调至7.4;$I_{Ca\text{-}L}$电极内液:CsCl 130、$MgCl_2$ 2.0、HEPES 10、EGTA 15、MgATP 3.0、Glucose 10,pH值用CsOH调至7.2。

1.3 实验分组

实验分为AngⅡ组、替米沙坦组和AngⅡ联合替米沙坦组,分别用含AngⅡ(0.1 μmol/L)、替米沙坦(0.01 μmol/L)以及两药联合的电极外液灌流干预细胞。实验组均入选6个细胞。

1.4 心肌细胞分离

在文献[2]的方法上加以改进,简述如下:大鼠麻醉后快速剪取心脏,用4 ℃无钙台式液冲洗残血,将主动脉根部结扎在灌流装置上,无钙台式液灌流3~5 min,流出液为清亮无色时,换用含Ⅱ型胶原酶0.3 g/L的无钙台式液循环灌流8~10 min,待心脏变得柔软松弛,颜色变为淡黄略带红润时,剪取心房组织置于KB液中,剪碎为约1 mm^3大小的组织块,吸管吹打5 min,用200目的细胞筛过滤,滤液离心后弃上清,将心肌细胞收集于KB液中,梯度复钙至1.5 mmol/L,温室下静置1 h。实验中保持灌流系统温度在37 ℃,所需灌流液和KB液均以纯O_2提前饱和30 min。

1.5 膜片钳全细胞记录

按文献[3]的方法进行全细胞膜片钳记录。镜下选取边缘光滑、横纹清晰的细胞进行实验。微电极入水电阻控制在2~4 MΩ,调节三维液压操纵器将电极尖端接触目标细胞,通过负压系统给出适当的负压,待封接电阻达到GΩ后破膜形成全细胞模式,稳定2 min按事先设定好的Protocol记录I_{to}和$I_{Ca\text{-}L}$通道电流的基线值以及药物作用5 min后的干预值。

1.6 统计学分析

实验数据以Pulse和IGRO软件处理,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,以SPSS 16.0软件行统计学分析。为消除细胞间误差,电流的大小以钳制电压下的电流峰值与膜电容的比值表示(pA/pF)。实验组干预前后采用配对t检验,组间比较采用方差分析。

2 结果

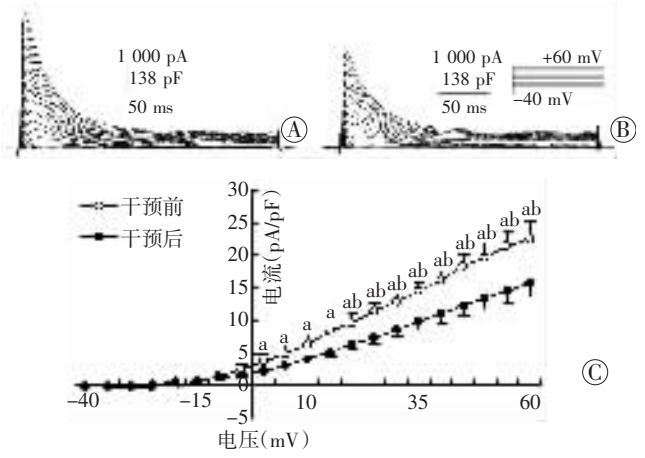
2.1 AngⅡ和替米沙坦对SD大鼠心房肌细胞I_{to}峰值电流和Ⅰ/Ⅴ曲线的影响

钳制电压在-40 mV以失活快钠通道,以5 mV为跃阶,从-40 mV去极化到+60 mV,钳制时间300 ms,刺激频率0.2 Hz。以测试电压在+60 mV时引出的I_{to}峰值电流和脉冲刺激结束时的电流差值为观察指标,结果显示AngⅡ(0.1 μmol/L)和替米沙坦(0.01 μmol/L)以及两药联合均能抑制SD大鼠心房肌细胞I_{to},空白电极外液洗脱后能逆转药物对I_{to}的作用,实验组干预前后的电流密度值见表1。AngⅡ与替米沙坦对I_{to}的抑制作用组间相比无显著差异($P>0.05$),但两单药各自与联合组相比对I_{to}的抑制作用更强($P<0.05$)。当测试电压在+10 mV~+60 mV时两单药组干预后的Ⅰ/Ⅴ曲线均下移,但曲线的趋势、I_{to}通道激活阈电压(-30 mV)以及最大激活电压(+60 mV)未见显著变化,见图1~3。

表1　各组干预前后 I_{to} 的电流密度值（pA/pF，$\bar{x} \pm s$）

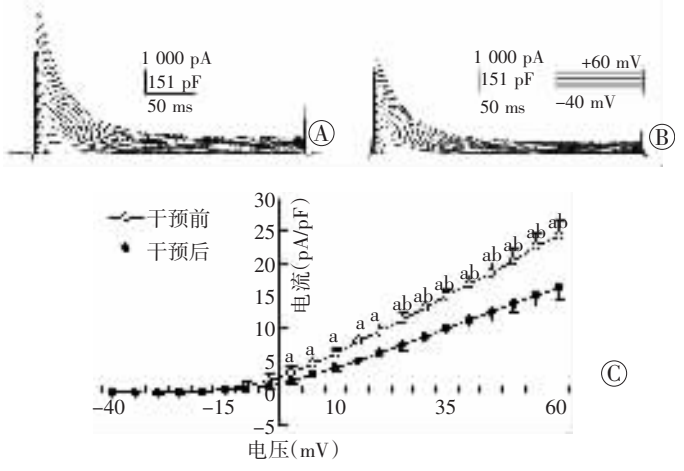
组别	干预前	干预后	洗脱值
AngⅡ组	22.48 ± 2.75	15.71 ± 2.06[a]	24.11 ± 3.78
替米沙坦组	24.16 ± 2.36	16.15 ± 1.82[a]	23.28 ± 3.55
联合组	24.41 ± 2.27	21.35 ± 1.46[b]	23.97 ± 3.94

a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与干预前比较



A：干预前；B：干预后；C：干预后 I_{to} 电流Ⅰ/Ⅴ曲线图　a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与干预后比较

图1　AngⅡ组干预前后 I_{to} 的实验数据

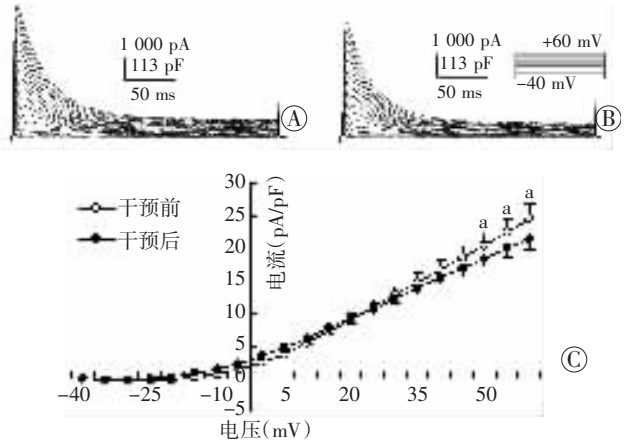


A：干预前；B：干预后；C：干预后 I_{to} 电流Ⅰ/Ⅴ曲线图　a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与干预后比较

图2　替米沙坦组干预前后 I_{to} 的实验数据

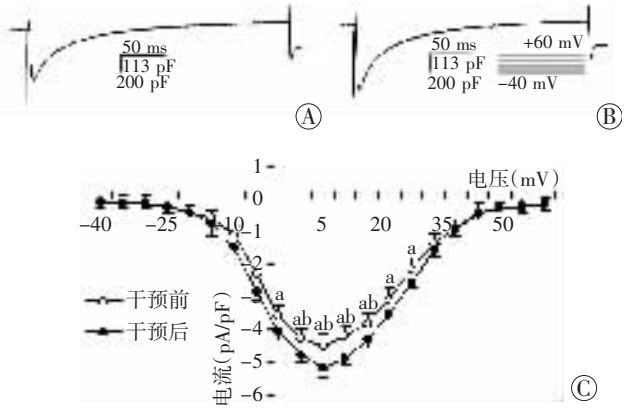
2.2　AngⅡ和替米沙坦对SD大鼠心房肌细胞 $I_{Ca\text{-}L}$ 峰值电流和Ⅰ/Ⅴ曲线的影响

钳制电压−40 mV，测试电压从−40 mV开始，以5 mV跃阶刺激至+60 mV，时程250 ms，刺激频率0.2 Hz。以测试电压为+10 mV时引出 $I_{Ca\text{-}L}$ 的峰值电流与脉冲刺激结束时的电流差值为观察指标，结果显示AngⅡ（0.1 μmol/L）能显著增强SD大鼠心房肌细胞 $I_{Ca\text{-}L}$ 的峰值电流密度[(−4.51 ± 0.38) *vs* (−5.16 ± 0.29) pA/pF，$P<0.01$]；替米沙坦（0.01 μmol/L）对 $I_{Ca\text{-}L}$ 无明显作用[(−4.35 ± 0.27) *vs* (−4.29 ± 0.34) pA/pF，$P>0.05$]，但联合组中替米沙坦可拮抗AngⅡ对 $I_{Ca\text{-}L}$ 的增强作用[(−4.08 ± 0.28) *vs* (−4.20 ± 0.31) pA/pF，$P>0.05$]。从各实验组 $I_{Ca\text{-}L}$ 的Ⅰ/Ⅴ曲线可知，干预前后 $I_{Ca\text{-}L}$ 的激活阈电压（−30 mV）、最大激活电压（+10 mV）、反转电压（+60 mV）以及Ⅰ/Ⅴ曲线的形状无显著改变，见图4～6。



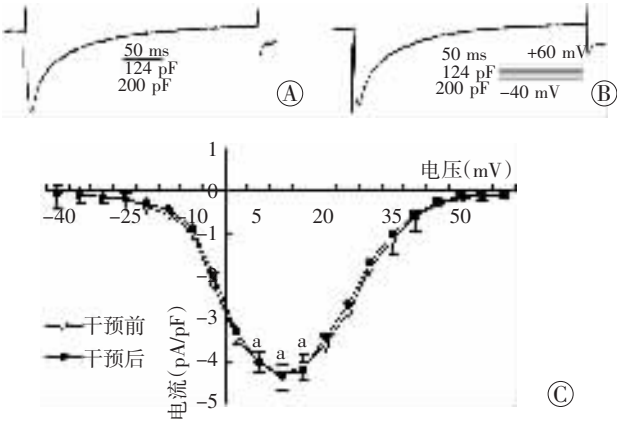
A：干预前；B：干预后；C：干预后 I_{to} 电流Ⅰ/Ⅴ曲线图　a：$P<0.05$，与干预后比较

图3　联合组干预前后 I_{to} 的实验数据



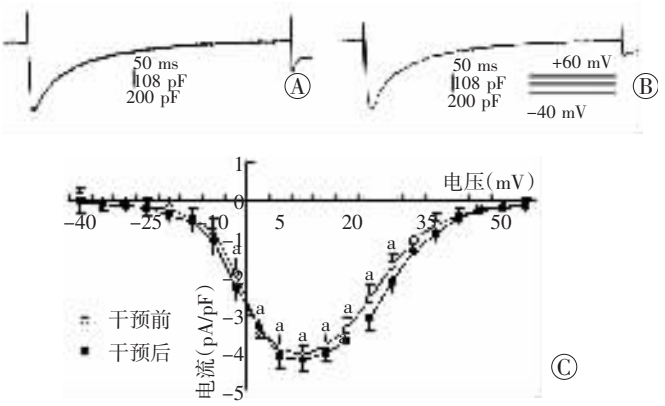
A：干预前；B：干预后；C：干预后 $I_{Ca\text{-}L}$ 电流Ⅰ/Ⅴ曲线图　a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与干预后比较

图4　AngⅡ组干预前后 $I_{Ca\text{-}L}$ 的实验数据



A：干预前；B：干预后；C：干预后 $I_{Ca\text{-}L}$ 电流Ⅰ/Ⅴ曲线图　a：$P<0.05$，与干预后比较

图5　替米沙坦组干预前后 $I_{Ca\text{-}L}$ 的实验数据



A：干预前；B：干预后；C：干预后 I_{Ca-L} 电流I/V曲线图 a：$P<0.05$，与干预后比较

图 6 联合组干预前后 I_{Ca-L} 的实验数据

3 讨论

自从 Wijffels 等[4]提出“房颤致房颤”观点以来，房颤时心房电重构已在动物模型和人体上得到系统的论证。电重构导致心房有效不应期(AERP)和心房动作电位时程(APD)缩短、AERP 的频率自适应性丧失、AERP 离散度增加，上述改变使房颤发作频率增加，时间延长，最终演变为慢性房颤。钙超载是急性期房颤核心的病理生理改变[5]，细胞为适应心房肌快速除极，通过下调 L 型钙通道基因和蛋白表达以减少钙内流，结果却使得 AERP 进一步缩短，反而使房颤得以进一步维持。Bosch 等[6]在兔房颤模型上阐明心动过速时 I_{Ca-L} 和 I_{to} 电流密度降低，相应通道编码基因 Cav1.2 (α-1c mRNA)和 Kv4.3 mRNA 表达的下调。Kinebuchi 等[7]在动物模型中发现维拉帕米可逆转短期快速心房起搏引起的 AERP 缩短，而慢性房颤所致的电重构不能被维拉帕米[8]或地尔硫卓[9]所减轻，却能被 T 型钙通道阻断剂 mibefradil 改善[10]。此外，研究[11]证实 I_{to} 通道表达下调也是房颤时特征性改变，房颤时 I_{to} 下调可提高平台期起始电位高度以延长动作电位平台期，一方面是对房颤时 APD 和 AERP 缩短的一种代偿；另一方面平台期的延长可导致早期复极减缓，使心房肌细胞因 L 型钙通道持续开放而加重钙超载。

房颤与心房局部 RAS 激活密切相关，Willems 等[12]首次观察到心房电重构时，血浆 AngⅡ水平随快速心房率迅速增加并长时间维持在较高水平。Tsai 等[13]在猪房颤模型上发现心房肌局部血管紧张素原、血管紧张素转化酶(ACE)、糜酶的表达均上调，也有研究[14]提出阵发性或持续性房颤患者心房肌局部血管紧张素Ⅰ型受体(AT_1-R)表达明显上调，上述改变可增强 AngⅡ在心房局部的病理作用。近年来临床研究[15-16]的回顾性分析发现 ARBs 能降低器质性心脏病患者房颤发生率。我们前期进行的氯沙坦联合小剂量胺碘酮与单用胺碘酮治疗孤立性房颤的随机对照研究[17]，发现联合组较胺碘酮组可减少 54% 的房颤复发。但 GISSIS-AF 研究以及今年 ESC 会议上公布的 ANTIPAF 研究却发现 ARBs 并没能如预期般降低房颤复发[18]。因此，临床研究的矛盾结果提示 ARB 能否降低房颤风险仍是一个值得继续深入研究的问题。

本实验在细胞水平上给予 AngⅡ模拟房颤时心房局部 RAS 过度激活的状态，通过膜片钳研究 AngⅡ和(或)替米沙坦对大鼠心房肌细胞 I_{to} 和 I_{Ca-L} 的影响。实验发现：① AngⅡ(0.1 μmol/L)和替米沙坦(0.01 μmol/L)对 I_{to} 均有直接的抑制作用，但两药联合较两单药相比对 I_{to} 的抑制程度降低；② AngⅡ能增强 I_{Ca-L}，替米沙坦对 I_{Ca-L} 无明显作用，但可拮抗 AngⅡ对 I_{Ca-L} 的增强效应。从联合组的数据可推测出 AngⅡ和替米沙坦在 AT_1-R 水平上存在相互拮抗效应，但不排除 AngⅡ和替米沙坦相互竞争 AT_1-R 并使其饱和，以致药物通过 AT_2-R 发挥对离子通道的调节作用，但需进一步实验予证实。Chen 等[19]在急性分离的兔肺静脉肌袖细胞上也发现 AngⅡ(0.1 μmol/L)可抑制 I_{to}，增强 I_{Ca-L}，氯沙坦(0.01 μmol/L)可抑制 I_{to}，对 I_{Ca-L} 无明显影响，该结论与本实验结果相似。此外，也有研究指出 ARBs 对 I_{to} 并无直接电生理作用。Gassanov 等[20]使用较高浓度的 AngⅡ(1 μmol/L)和坎地沙坦(1 μmol/L)慢性孵育人心房肌细胞 24 h 后，膜片钳检测发现 AngⅡ能直接抑制 I_{to} 并增强 I_{Ca-L}，坎地沙坦虽对 I_{to} 和 I_{Ca-L} 无明显作用，但可拮抗 AngⅡ对两通道的上述效应。张殿新等[21-22]用较低浓度的 AngⅡ(0.1 μmol/L)和替米沙坦(0.01 μmol/L)干预人心房肌细胞也得出上述类似的结论。上述矛盾实验结果可能与以下几方面因素有关：① AT_1-R 在不同种属心房肌上表达密度存在差别；② 不同种类 ARBs 药物与心房肌细胞 AT_1-R 的结合力存在差异；③ 药物对心肌细胞离子通道的急性和慢性效应可能存在差别；④ 急性分离的心肌细胞和培养的心肌细胞电生理特性可能存在一定的差异。除细胞水平上，动物体内实验也证实 ARBs 可逆转心房电重构，Nakashima 等[23]发现坎地沙坦可预防犬因快速心房起搏引起的 AERP 缩短；Kumagai 等[24]在房颤犬模型上发现坎地沙坦可显著缩短平均房颤持续时间。上述实验提示，ARB 对心房离子通道的重构有一定的改善作用。

理论上，净外向电流增强是心房 APD 和 AERP 缩

短的离子机制，在不考虑其他离子通道时，替米沙坦对I_{to}的抑制以及拮抗I_{Ca-L}内流的增强可拮抗房颤时电重构的发生。本实验也显示AngⅡ对I_{to}存在抑制效应，但国内外多个研究及本实验均证实AngⅡ能增强I_{Ca-L}、上调钠钙交换体电流(I_{NCX})[25]，加重细胞钙超载，因此AngⅡ的净效应可能触发房颤形成，但其具体机制仍需进一步探讨。

ARBs具有全面的心脏保护作用，其对AngⅡ的阻断成为心律失常治疗的新靶点，作为一种新型的非离子通道类抗心律失常药物，尤其在房颤预防中必将会受到越来越多地重视。

参考文献：

[1] Ehrlich J R, Hohnloser S H, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence [J]. Eur Heart J, 2006, 27(5): 512-518.

[2] Li N, Ma K J, Wu X F, *et al*. Effects of Chinese herbs on multiple ion channels in isolated ventricular myocytes [J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(12): 1068-1074.

[3] 修芸，孔祥如，吴兰香. BRL-37344对豚鼠心肌细胞I_{Ca-L}、I_{to}的影响[J]. 第三军医大学学报，2010，32(11)：1192-1194.

[4] Wijffels M C, Kirchhof C J, Dorland R, *et al*. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in an awake chronically instrumented goats [J]. Circulation, 1995, 92(7): 1954-1968.

[5] Qi X Y, Yeh Y H, Xiao L, *et al*. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current[J]. Circ Res, 2008, 103(8): 845-854.

[6] Bosch R F, Scherer C R, Rub N, *et al*. Molecular mechanisms of early electrical remodeling: transcriptional downregulation of ion channel subunits reduces I(Ca, L) and I(to) in rapid atrial pacing in rabbits [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(5): 858-869.

[7] Kinebuchi O, Mitamura H, Shiroshita-Takeshita A, *et al*. Oral verapamil attenuates the progression of pacing-induced electrical and mechanical remodeling of the atrium [J]. Circ J, 2004, 68(5): 494-500.

[8] Lee S H, Yu W C, Cheng J J, *et al*. Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling [J]. Circulation, 2000, 101(2): 200-206.

[9] Ohashi N, Mitamura H, Tanimoto K, *et al*. A comparison between calcium channel blocking drugs with different potencies for T- and L-type channels in preventing atrial electrical remodeling [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2004, 44(3): 386-392.

[10] Fareh S, Benardeau A, Thibault B, *et al*. The T-type Ca(2+) channel blocker mibefradil prevents the development of substrate for atrial fibrillation by tachycardia-induced atrial remodeling in dogs [J]. Circulation, 1999, 100(21): 2191-2197.

[11] Laszlo R, Eick C, Rueb N, *et al*. Inhibition of the renin-angiotensin system: effects on tachycardia-induced early electrical remodelling in rabbit atrium[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2008, 9(3): 125-132.

[12] Willems R, Sipido K R, Holemans P, *et al*. Different patterns of angiotensin Ⅱ and atrial natriuretic peptide secretion in a sheep model of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001, 12(12): 1387-1392.

[13] Tsai C T, Lai L P, Hwang J J, *et al*. Renin-angiotensin system component expression in the HL-1 atrial cell line and in a pig model of atrial fibrillation[J]. J Hypertens, 2008, 26(3): 570-582.

[14] Boldt A, Wetzel U, Weigl J, *et al*. Expression of angiotensin Ⅱ receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(10): 1785-1792.

[15] Granger C B, McMurray J J, Yusuf S, *et al*. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial [J]. Lancet, 2003, 362(3986): 772-776.

[16] 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.

[17] Yin Y, Dalal D, Liu Z, *et al*. Prospective randomized study comparing amiodarone *vs*. amiodarone plus losartan *vs*. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2006, 27(15): 1841-1846.

[18] Disertori M, Latini R, Barlera S, *et al*. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 360(16): 1606-1617.

[19] Chen Y J, Chen Y C, Tai C T, *et al*. Angiotensin Ⅱ and angiotensin Ⅱ receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins [J]. Br J Pharmacol, 2006, 147(1): 12-22.

[20] Gassanov N, Brandt M C, Michels G, *et al*. Angiotensin Ⅱ-induced changes of calcium sparks and ionic currents in human atrial myocytes: potential role for early remodeling in atrial fibrillation [J]. Cell Calcium, 2006, 39(2): 175-186.

[21] 张殿新，黄岚，王海昌，等. AngⅡ对人心房肌细胞膜钾通道电流的影响及替米沙坦的拮抗作用[J]. 第四军医大学学报，2004，25(24)：2276-2279.

[22] 张殿新，黄岚，王海昌，等. AngⅡ对人心房肌细胞膜钙通道电流的影响及替米沙坦的拮抗作用[J]. 心脏杂志，2005，17(2)：115-117.

[23] Nakashima H, Kumagai K, Urata H, *et al*. Angiotensin Ⅱ antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation [J]. Circulation, 2000, 101(22): 2612-2617.

[24] Kumagai K, Nakashima H, Urata H, *et al*. Effects of angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41 (12): 2197-2204.

[25] Aiello E A, Villa-Abrille M C, Cingolani H E. Autocrine stimulation of cardiac Na^+-Ca^{2+} exchanger currents by endogenous endothelin released by angiotensin Ⅱ [J]. Circ Res, 2002, 90(4): 374-376.

(收稿 2010-11-06 修回 2010-12-28)

(编辑 王 红)