临床研究 文章编号:0253-3626(2010)01-0071-05

培哚普利联用胺碘酮治疗阵发性心房颤动 ANP、NT-proBNP 和 hs-CRP 水平变化的影响

曹 华[1],黄 刚[2],刘利宏[3]

(1. 重庆市第九人民医院心血管内科,重庆 400700;2. 成都市第二人民医院心血管内科,成都 610017;3. 四川省成都市双流县第一人民医院心血管内科,成都 612160)

【摘 要】目的:探讨单用胺碘酮或联用培哚普利治疗阵发性心房颤动(Paroxysmal atrial fibrillation,PAF)患者对血浆心钠素(Atrial natriuretic peptide,ANP)、N 端脑钠素前体(N-terminal pro-plasma brain natriuretic peptide,NT-ProBNP)和超敏 C 反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)的影响。方法:入选 112 例 PAF 患者和 50 例正常对照者,PAF 患者被随机分成 2 组,组 1 接受小剂量胺碘酮治疗(R1 组);组 2 接受小剂量胺碘酮及培哚普利联合治疗(R2 组)。分别用放射免疫法、电化学发光免疫法、免疫比浊法测定治疗前,接受治疗 6 个月及 12 个月后血浆 ANP、NT-ProBNP 和 hs-CRP 水平;经胸超声检查治疗前,接受治疗 6 个月及 12 个月左房内径变化;随访终点为房颤复发。结果:(1)PAF 组服药前血浆 ANP、NT-ProBNP 水平均明显高于对照组,服药后上述指标均显著下降。(2)服药后 R1 组的血浆 ANP、NT-ProBNP 水平分别显著高于 R2 组;同时房颤复发组(RE)的上述血浆指标也显著高于维持窦律组(SR)。(3)治疗后 12 个月,R2 组的左房内径显著小于 R1 组(35.73 mm ± 5.90 mm vs 37.85 mm ± 4.70 mm,$P=0.04$)。(4) Kaplan-Meier 生存分析显示 R2 组的窦律维持率显著高于 R1 组($P=0.02$,log-rank test)。结论:培哚普利联用胺碘酮较单用胺碘酮可明显降低阵发性房颤患者血浆 ANP、NT-ProBNP 水平,延缓左房内径扩大,减少房颤复发。

【关键词】培哚普利;胺碘酮;阵发性心房颤动;心房利钠素;N 端脑钠素前体;超敏 C 反应蛋白

【中国图书分类法分类号】R541.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-07-22

作者介绍:曹 华(1971-),女,主治医师,硕士,研究方向:心律失常。

统隔绝的椎间盘细胞,通过信号转导促进了椎间盘细胞的分化、增殖和细胞外基质的大量合成[13]。所以,通过本研究为下一步研究不同阶段颈椎病和腰椎间盘突出症 TGF-β_1 的变化及治疗前后的 TGF-β_1 改变提供依据。

综上,通过研究使用 NSAIDs 类药物治疗的神经病理性疼痛患者与未使用 NSAID 类药物治疗的神经病理性疼痛患者疼痛情况与 TGF-β_1 变化情况,得出以下结论:使用和未使用 NSAIDs 类药物对神经病理性疼痛患者的疼痛和 TGF-β_1 没有显著影响;颈椎病和腰椎间盘突出症发生机制可能与 TGF-β_1 相关。

参 考 文 献

[1] Moalem G,Tracey D J. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain[J]. Brain research reviews,2006,51(2):240-264.

[2] 邵玲巧,袁育康,王军阳,等,慢性神经病理性痛对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 西安交通大学学报·医学版,2007,28(3): 252-254.

[3] Schmidt-Weber C B,Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor-b in immune tolerance induction and inflammation[J]. Current Opinion in Immunology,2004,16(6):709-716.

[4] Graham G G,Scott K F. Mechanism Of action of paracetamol[J].Am J Ther,2005,12(1):46-55.

[5] Raffa R B,Friderichs E,Reimann W,et al.Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol,an "atypical" opioid analgesic[J].J Pharma Col Exp Ther,1992,260(1):275-285.

[6] Botting R,Ayoub S S.COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen[J].Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids,2005,72(2):85-87.

[7] Raffa R B,Stone D J Jr,Tallarida R J.Discovery of "self-synergistic" spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol)[J]. J Pharmacol Exp Ther,2000,295(1):291-294.

[8] Watkins L R,Maier S F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states[J]. Physiol Rev,2002,82(4):981-1011.

[9] Raffa R B.Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain[J].J Clin Pharma Ther,2001,26(4):257-264.

[10] 管 忍,李伟彦,林 宁,等.对乙酰氨基酚联合曲马多腹腔注射对神经病理性疼痛大鼠的协同治疗作用[J].临床麻醉学杂志,2008,24(5):427-430.

[11] 杨 洋,周善璧.TGF-131 对大鼠角膜移植后 IL-6,IL-8 的影响[J]. 重庆医科大学学报,2008,33(1):29-32.

[12] 党 润,许 峰,匡凤梧,等.高氧致肺损伤大鼠 TGF-1 和 MMPs 基因表达的变化[J]. 重庆医科大学学报,2007,32(4):352-354.

[13] 彭宝淦,姜笃银,吴闻文,等.椎间盘退变过程中碱性成纤维细胞生长因子和转移生长因子-β_1 的表达及其意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2005,15(6):353-356.

(责任编辑:冉明会)

The changes of ANP, NT-ProBNP and hs-CRP before and after amiodarone plus Perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation

CAO Hua, et al

(*Department of Cardiology, Chongqing Ninth People Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To explore the influence of low-dose amiodarone alone or combined with Perindopril treatment on plasma ANP, NT-ProBNP, and hs-CRP in patients with paroxysmal atrial fibrillation(PAF). *Methods*: 112 patients with PAF and 50 health people as controls were enrolled in the study. Patients with PAF were randomly assigned to two treatment subgroups: Group 1(R1), receiving treatment of low-dose amiodarone alone, Group 2(R2), receiving treamtment of low-dose amiodarone plus Perindopril. Blood samples of baseline, 6-month, 12-month after treatment were obtained. The Plasma ANP, NT-ProBNP, and hs-CRP were measured by radioimmunoassay, electrochemiluminescence immunoassay, and immunoturbidimetric assay, respectvily. Left atrial diameter was measured with transthoracic echocardiogram at baseline and 6, 12 months after treamtment. The follow-up endpoint was the incidence of AF documented by 12-lead ECG or Holter at 14 days and within 12months after treamtment. *Results*: (1)At baseline, 6 months and 12 months after the use of amiodarone, the levels of ANP and NT-ProBNP were significantly elevated in patients with PAF when compared with control subjects. The plasma concentrations were markedly decreased after treatment. (2)At 6 months and 12 months after the use of amiodarone, the Plasma ANP and NT-ProBNP levels of R1 and AF recurrence groups were respectively higher than that of R2 and maintenance of sinus rhythm(SR)groups greatly. (3)The Kaplan Meier survival analysis demonstrated that the maintenance of sinus rhythm in R2 group (P= 0.02, log-rank test) was significantly higher than that in R1 group. (4)After12 months of follow-up, the left atrial diameter in group R2 was significantly smaller than that in group R1 (35.73 mm ± 5.90 mm vs 37.85 mm ± 4.70 mm, P= 0.04). *Conclusion*: The combination of perindopril and low-dose amiodarone is more effective than low-dose amiodarone alone to decrease the plasma ANP and NT-ProBNP concentrations, inhibit left atrial enlargement, reduce AF recurrence in patients with paroxysmal AF.

【Key words】Perindopril; Amiodarone; Paroxysmal atrial fibrillation; Atrial natriuretic peptide; N-terminal pro-plasma brain natriuretic peptide; High-sensitivity C-reactive protein

心房颤动是临床上最常见的持续性心律失常，是人类尚未攻克的"顽固堡垒"。虽然乙胺碘肤酮是转复维持窦律最为有效的药物，但单用此药房颤年复发率约 50%。有研究报道小剂量胺碘酮联合血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂较单用胺碘酮治疗 PAF 患者可减少房颤复发率[1]。本研究探讨单用胺碘酮或联合培哚普利治疗 PAF 患者对其血浆 ANP、NT-ProBNP、hs-CRP 水平及AF 复发的影响。

1 资料与方法

1.1 病人选择

2005 年 1 月至 2007 年 7 月总共入选 112 例 PAF 患者，其中男性 66 例，女性 46 例，年龄 64.13 ± 7.07(45 ~ 70)岁。入选标准：ECG 和/或 Holter 记录到持续时间<48 h 的 PAF。房颤病史中位数为 24(0.50 ~ 120)月，房颤持续时间中位数为 18.00(3.00 ~47.60) h。PAF 患者入院后接受病史询问、体格检查、ECG 和/或 Holter 记录、实验室检查、胸部 X 光片、经胸及食道超声检查。均签署知情同意书。排除标准为：(1)年龄 <30 或 >70 岁；(2)心功能在(NYHA)Ⅱ级以上者；(3)心脏彩超显示 LAD(左房直径)≥ 45 mm，LVEF≤55%；(4)甲状腺功能亢进、电解质紊乱未纠正者；(5)6 个月内诊断为急性冠脉综合征者；(6)合并感染、肿瘤或免疫系统疾病；(7)60 d 内有外伤或手术史；(8)肝、肾功能不全；(9)合并脑血管意外或其他神经系统疾病者；(10)心脏瓣膜疾病患者。

1.2 分组

50 例健康者作为正常对照组，在性别、年龄与 PAF 组相匹配。PAF 组 112 例患者随机分为 2 组：R1 组：56 例，接受小剂量胺碘酮治疗；R2 组：56 例，接受小剂量胺碘酮和培哚普利治疗。

1.3 方法

在常规治疗基础上，所有 PAF 患者均接受胺碘酮片 200 mg，每日 3 次，5 ~ 7 d 后减为 200 mg，每日 2 次，再连续服用 5 ~ 7 d 后减为 200 mg，每日或隔日 1 次维持服用。R2 组加用培哚普利 4 mg/d，连用 1 周后如有低血压发生，则改为 2 mg/d。

1.4 标本收集及指标测定

于清晨安静平卧时采集患者肘静脉血 3 ml，注入含抑肽酶的依地酸二钠试管中混匀，4℃(转速 3 000 r/min)离心 15 min，血浆置 -70℃冰箱保存待测。对照组同上。NT-ProBNP 测定采用电化学发光免疫法，试剂盒由德国罗氏诊断公司提供，ANP 测定采用放射免疫法，试剂盒由北京华英生物技术研究所提供，hs-CRP 采用免疫比浊法测定，试剂盒由 Orion Corporation Diagnostica 提供。

1.5 病人随访

随访自患者接受治疗半月后开始,12 月后结束。房颤复发的判断标准:ECG 和 Hoter 记录到≥30 s 的房颤发作事件。治疗前 3 个月,每周 2 次电话及每半月门诊常规随访患者症状,12 导联心电图(ECG);治疗 3 个月后,每周 1 次电话及每月门诊常规随访。患者若有心悸或晕厥症状,主动与随访医生联系,再行 ECG 和 Hoter 检查以评估心脏的节律。治疗 6 个月,12 个月行心脏超声、胸部 x 线和肝功能检查。随访期间,R1 和 R2 组各有 1 例因工作调动而失访,R1 组 1 例因搬迁而失访。

1.6 统计学处理

采用 SPSS13.0 for Windows 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用卡方检验。对非正态分布数据均进行自然对数转换再进行分析,Kaplan Meier 分析维持窦律的累积发生率(logrank test)。$P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 受试者的基本临床特征

共 109 例 PAF 患者进入统计分析。(R1 组 3 例因严重的窦性心动过缓而停用胺碘酮,R1 和 R2 组各有 1 例因继发甲状腺功能紊乱而停用胺碘酮)。男性 66 例,女性 43 例,合并高血压 20 例,合并冠心病 11 例,特发性房颤患者 78 例。R1、R2;SR、Re 组在房颤的初发年龄、持续时间、收缩压、舒张压、心功能、相关的超声参数以及术前用药史、是否合并有器质性心脏病等方面差异无统计学意义(表 1)。

2.2 PAF 患者血浆 ANP、NT-ProBNP 和 hs-CRP 水平的变化

PAF 组基线血浆 ANP($P<0.001$)和 NT-ProBNP($P<0.001$)水平均明显高于正常对照组。接受治疗后 6 个月,12 个月 ANP($P<0.05$)和 NT-ProBNP($P<0.05$)水平均显著下降。PAF 组血浆 hs-CRP 水平在治疗前后与对照组相比差异均无统计学意义(表 2)。

2.3 胺碘酮(R1)组和胺碘酮联合培哚普利(R2)组;维持窦律组(SR)和房颤复发组(Re)血浆 ANP、NT-ProBNP 和 hs-CRP 水平的比较

R1 与 R2 组血浆 hs-CRP 的基线值、服药 6 个月以及 12 个月后浓度差异无统计学意义,而接受治疗后两组的 ANP和 NT-ProBNP 均呈下降趋势,且 R2 组明显低于 R1 组(表 3)。维持窦律组和房颤复发组血浆 hs-CRP 的基线值、服药 6 个月及 12 个月后浓度差异无统计学意义,但接受治疗后房颤复发的病人 ANP 和 NT-ProBNP 明显高于窦律维持的病人(表 4)。

表 1 基本临床资料

		对照组(n=50)	PAF 组(n=109)		P 值
			R1 组(n=54)	R2 组(n=55)	
基本临床特征	男性	33 (66.00%)	32 (59.26%)	34 (61.82%)	0.79
	年龄(岁)	62.93 ± 9.52	64.31 ± 6.89	63.73 ± 7.42	0.67
	收缩压(mmHg)	119.00 ± 11.65	121.30 ± 17.56	122.25 ± 16.65	0.77
	舒张压 (mmHg)	81.80 ± 9.60	80.59 ± 8.05	81.78 ± 7.43	0.43
	心率(次/min)	69.11 ± 7.30	80.24 ± 27.56	80.29 ± 24.93	0.99
心律失常史	房颤初发年龄(岁)	0	60.65 ± 9.74	62.29 ± 6.59	0.31
	房颤持续时间(h)	0	17.63 ± 7.03	20.75 ± 10.05	0.06
	入院房颤心律	0	23 (42.59%)	29 (52.73%)	0.29
	药物转复	0	20 (37.04%)	21 (38.18%)	0.90
超声参数	左房内径 (mm)	-	34.50 ± 3.76	34.69 ± 6.11	0.84
	左室舒张内径(mm)	-	47.50 ± 5.59	46.93 ± 7.40	0.65
	室间隔厚度(mm)	-	10.37 ± 1.09	10.82 ± 1.33	0.06
	左室射血分数 (%)	-	66.85 ± 6.90	63.51 ± 12.08	0.08
合并症	高血压	0	10(18.52%)	10(18.18%)	0.96
	冠心病	0	5(9.26%)	6(10.91%)	0.78
用药史	抗心律失常药	0	9 (16.67%)	7 (12.73%)	0.56
	β - 受体阻止剂	0	8 (14.81%)	9 (16.36%)	0.82
	钙离子拮抗剂	0	10 (18.52%)	11 (20.00%)	0.85
	他汀类	0	15 (27.78%)	16 (29.09%)	0.88
	ACEI / ARB	0	24 (44.44%)	25 (45.45%)	0.92
	抗凝剂	0	27 (50.00%)	24 (43.64%)	0.51

注:P 为 R1 vs R2 经 t 或 χ^2 检验所得

表 2 阵发性房颤患者和正常对照者血浆 ANP、NT-ProBNP 和 hs-CRP 水平的变化

分组		ANP (pg/ml)	NT-ProBNP(pg/ml)	hs-CRP (mg/l)
对照组		109.16 ± 52.44	81.13 ± 86.96	0.91 ± 0.66
PAF 组	基线	174.69 ± 82.17*	310.70 ± 163.32*	1.10 ± 0.66
	6 月	162.83 ± 65.02*§	252.52 ± 108.68* §	0.91 ± 0.23
	12 月	153.16 ± 48.50*§	253.16 ± 48.50*§	0.90 ± 0.22

注:* PAF 组 vs 对照组,$P<0.001$,§ PAF 组内不同时点 vs 基线 ,$P<0.05$

表 3 R1 组与 R2 组间 ANP,NT-ProBNP 和 hs-CRP 比较

	ANP(pg/ml)			NT-proBNP(pg/ml)			hs-CRP(mg/L)		
	基线	6 月	12 月	基线	6 月	12 月	基线	6 月	12 月
R1 组	165.10 ± 99.37	170.34 ± 74.68	166.47 ± 53.60	303.14 ± 180.49	275.04 ± 115.18	277.58 ± 139.05	1.01 ± 0.63	0.91 ± 0.25	0.92 ± 0.23
R2 组	184.10 ± 60.25	155.45 ± 53.55	140.09 ± 39.16	318.11 ± 145.81	230.41 ± 97.96	230.81 ± 70.01	1.19 ± 0.67	0.90 ± 0.22	0.89 ± 0.20
P 值	0.23	0.05	0.03	0.64	0.03	0.02	0.15	0.87	0.56

注: R1 vs R2,P 值为 t 检验所得

表 4 窦律组和房颤复发组血浆 ANP、NT-ProBNP 和 hs-CRP 水平的比较

分组	ANP(pg/ml)			NT-proBNP(pg/ml)			hs-CRP(mg/L)		
	基线	6 月	12 月	基线	6 月	12 月	基线	6 月	12 月
窦律组	166.19 ± 76.54	153.62 ± 54.97	138.19 ± 53.87	292.21 ± 153.40	227.52 ± 107.27	223.52 ± 101.69	1.10 ± 0.69	0.91 ± 0.23	0.91 ± 0.22
房颤复发组	182.16 ± 86.78	170.92 ± 72.23	166.32 ± 39.17	326.95 ± 171.24	274.50 ± 105.98	280.77 ± 114.17	1.11 ± 0.63	0.90 ± 0.24	0.90 ± 0.21
P 值	0.31	0.04	0.02	0.27	0.02	0.01	0.93	0.7	0.93

注:窦律组 vs 房颤复发组,P 值为 t 检验所得

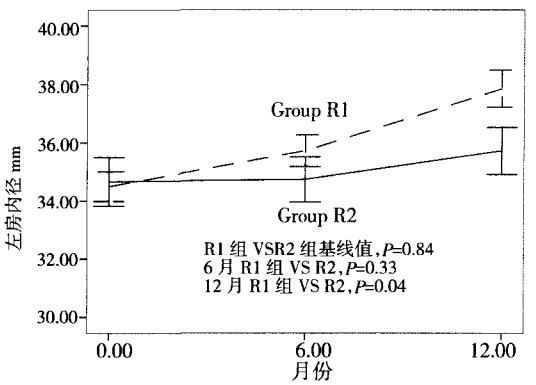
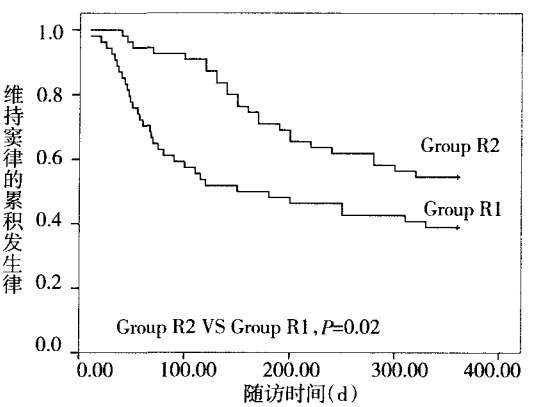


图 1 R1、R2 两组左房内径的变化曲线



Kaplan-Meier 生存分析显示 R1 组(n =54,患者服药后窦律维持律 38.89%),R2 组(n =55,服药后窦律维持律 54.55%)2 组间窦律维持差异有统计学意义(log-rank test, χ^2=5.47,P=0.02)

图 2 使用小剂量胺碘酮(R1)组;使用小剂量胺碘酮和培哚普利(R2)组生存曲线

2.4 左房内径结果

R1,R2 组左房内径基线水平差异无统计学意义(P=0.84)。治疗后 6 月 2 组左房内径均有增加的趋势 (P=0.33); 治疗后 12 月时,R1 组左房内径显著大于 R2 组(P=0.04)(图 1)。

2.5 R1 组与 R2 组窦律维持率的比较

治疗 12 月后,PAF 组中窦律维持率为 46.79%,其中 R1 组维持窦律有 21 例(38.89%),R2 组为 30 例(54.55%),Kaplan-Meier 生存分析显示 R1、R2 2 组在维持窦律方面差异有统计学意义(log-rank 检验,P =0.02,见图 2)

3 讨 论

心房电重构和结构重构在 Af 的发生、维持和复发中起重要作用,同时降低电复律及抗心律失常的有效性。在心房重构中 RAAS 起了重要作用, Willems[2]等对羊的房颤模型研究表明房颤时血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、心钠素(ANP)分泌增加; Nakashima[3]等人发现血管紧张素Ⅱ参与心房电重构,在该研究中,注入 AngII 的狗在快速心房起搏时可使心房肌的动作电位时程和有效不应期进一步缩短;而另一些研究[4,5]显示 AngⅡ参与心房结构重构,直接作用于心房肌,刺激成纤维母细胞增殖、心肌细胞肥大和凋亡,介导胶原Ⅰ合成和心肌间质纤维化。此外 AngⅡ还可引起交感神经兴奋,使局部自律性增加和容易触发激动,并缩短动作电位时程在房内形成微折返而引起房颤[6,7]。

ANP 和 BNP 分别由心房和心室分泌。房颤发作引起心房扩张和牵拉，导致左房压力和容量超负荷，肺毛细血管嵌压升高，刺激 ANP 分泌[8]。Inoue[9] 已证实孤立性房颤患者的血 BNP 水平升高主要来源于心房，在心功能正常的 PAF 患者，可以反映反映左室机能，是来自心室的 BNP 值与心动过速发作时因心房负荷而分泌的来自于心房的 BNP 值之和。本研究发现 PAF 患者基线值，治疗 6 个月，12 个月的血浆 ANP 和 NT-ProBNP 水平较正常对照组均明显升高；治疗后 RE 组血浆 ANP 和 NT-ProBNP 水平也显著高于 SR 组，表明升高的血浆水平可能与房颤发生有关。有研究也证实升高的血浆 ANP 和 BNP 水平可增加发作房颤的风险[8,10,11]。

本研究中，单用胺碘酮或联用培哚普利治疗 6 个月，12 个月后上述指标均显著下降，且 R2 组较 R1 组下降更明显，Kaplan-Meier 生存分析显示 R2 组的窦律维持率显著高于 R1 组，表明培哚普利联用胺碘酮较单用胺碘酮可明显降低 PAF 患者的血浆 ANP、NT-ProBNP 水平，减少房颤复发。研究证实坎地沙坦和卡托普利可抑制房颤时心房肌的动作电位时程和有效不应期缩短[3]，氯沙坦可逆转高血压患者心肌纤维化，而这种作用并不依赖氯沙坦的降血压作用，表明血管紧张素Ⅱ受体 1 拮抗剂(ARB1)可抑制房颤发生的“基质”产生[4]。同时坎地沙坦可减少心房的扩张和牵拉，降低左房压力、左室舒张末期压力[12]，表明培哚普利通过抑制 Ang Ⅱ对心肌及心肌间质细胞的促生长作用，同时降低心脏前后负荷，从而部分逆转左房重构，显著减少升高的血浆 ANP 和 BNP 水平。本研究显示 PAF 组血浆 hs-CRP 水平与对照组相比差异无统计学意义，表明该组 PAF 患者没有系统性炎症的迹象，这与 Ellinor 的结论相一致。Ellinor[13]的研究也证实了房颤患者 CRP 水平升高与心律失常本身无关，而更可能与潜在的心血管疾病有关。

房颤时，心脏顺应性降低和心室舒张时间缩短，促使心房内压力升高，左、右心房逐渐扩大；心房扩大和有效不应期缩短又导致房颤反复发作，进而持续难以终止。本研究发现单用胺碘酮组和胺碘酮联合培哚普利组的左房内径有随时间增加的趋势，但至随访 12 个月时，胺碘酮联合培哚普利组的左房内径增加缓于胺碘酮组，这表明培哚普利可逆转心房结构重构。

PAF 患者血浆 ANP、NT-ProBNP 水平升高可能与心房重构有关，培哚普利可能通过干预其心房重构，减少阵发性房颤患者的血浆 ANP、NT-ProBNP 水平分泌，延缓左心房内径扩大，减少房颤复发。故在 PAF 复律和维持窦律时，推荐联合使用血管紧张素转化酶抑制剂。本研究样本量偏小，随访期限太短，需大样本长期随访来进一步证实所得结论。

参 考 文 献

[1] Yin Y H, Darshan D, Liu Z C, 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]. European Heart Journal, 2006, 97: 1741-1744.

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

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

[4] López B, Querejeta R, Varo N, et al. Usefulness of serum carboxyterminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients[J]. Circulation, 2001, 104: 286-291.

[5] Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51: 802-809.

[6] Ziogas J, Story D F, Rand M J. Effects of locally generated angiotensin II on noradrenergic transmission in guinea-pig isolated atria[J]. Eur J Pharmacol, 1984, 106: 11-18.

[7] Coumel P, Attuel P, Lavallee J. et al. Syndrome d' arythmie auiculaired' origine vagale[J]. Arch Mal Coeur, 1987, 71: 645-656.

[8] Mabuchi N, Tsutamoto T, Maeda K, et al. Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical markers of the recurrence of atrial fibrillation in patients with congestive hearts failure[J]. Jpn Circ J, 2000, 64: 765-771.

[9] Inoue S, Murakami Y, SanoK, et al. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation[J]. J Card Failure, 2000, 6(2): 92.

[10] Rossi A, Burnett J C, Lerman A, et al. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(5): 1256-1261.

[11] Wang T J, Larson M G, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 655-663.

[12] Madrid A, Bueno M, Rebollo J, et al. Use of Irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with Long-Lasting persistent atrial fibrillation. A prospective and randomized study[J]. circulation, 2002, 106: 331-336.

[13] Ellinor P T, Low A, Patton K K, et al. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2006, 97: 1346-1350.

(责任编辑：冉明会)