

[文章编号] 1007-3949(2008)16-04-0273-05

·实验研究·

辛伐他汀对舒张功能不全大鼠心房肌细胞 L 型钙通道电流及蛋白表达的影响

唐惠芳, 吴书林, 薛玉梅, 邓春玉, 张文昶

(广东省人民医院心内科, 广东省心血管病研究所, 广东省广州市 510100)

[关键词] 病理学与病理生理学; 辛伐他汀; 舒张功能不全; 心肌细胞; 膜片钳; 钙通道

[摘要] 目的 探讨辛伐他汀对舒张功能不全大鼠心房肌细胞 L 型钙通道电流和 L 型钙通道相关基因 Cav1.2 蛋白表达的影响。方法 30 只雄性 SD 大鼠, 随机分组: 对照组、模型组、辛伐他汀组。采用腹主动脉缩窄建立舒张功能不全心力衰竭模型, 对照组只开腹和分离腹主动脉。辛伐他汀组大鼠术后灌胃给予辛伐他汀 2mg/(kg·d); 对照组和模型组大鼠灌胃给予同等量的生理盐水共 4 周。4 周末颈动脉插管记录血流动力学变化, 用急性酶解法获得单个大鼠心房肌细胞和标准全细胞膜片钳技术记录通道电流。凝胶电泳法记录心房肌细胞 Cav1.2 的蛋白表达。结果 (1) 与对照组比较, 模型组大鼠血流动力学显示左心室收缩压和左心室舒张末期压升高, 左心室松弛时间常数延长, 平均左心室内压最大下降速率下降; 辛伐他汀组左心室收缩压、左心室舒张末期压和左心室松弛时间常数明显低于模型组, 平均左心室内压最大下降速率明显高于模型组; 三组大鼠心率、平均左心室内压最大上升速率以及三组细胞膜电容无明显差异。(2) 与对照组比较, 模型组 L 型钙通道电流密度峰值明显少于对照组, 激活、失活和复活动力学特征无显著差异; 辛伐他汀组 L 型钙通道电流密度峰值明显大于模型组, 失活减慢, 激活和复活动力学特征差异均无显著性。(3) 与对照组比较, 模型组大鼠心房肌细胞 Cav1.2 蛋白表达水平明显下降; 辛伐他汀组心房肌细胞 Cav1.2 蛋白表达水平明显大于模型组。结论 辛伐他汀明显抑制舒张功能不全心力衰竭大鼠心房肌 L 型钙通道电流下调, 此作用与增加心房肌 Cav1.2 蛋白表达水平有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effects of Simvastatin on L-type Calcium Current in Atrial Myocytes of Rats with Diastolic Heart Failure

TANG Hui-Fang, WU Shu-Lin, XUE Yu-Mei, DENG Chun-Yu, and ZHANG Wen-Chang

(Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangzhou 510100, China)

[KEY WORDS] Simvastatin; Diastolic Heart Failure; Myocardial Cell; Patch Clamp; Calcium Current

[ABSTRACT] **Aim** To study the effects of simvastatin on L-type calcium current and Cav1.2 protein levels in atrial myocytes of rats with diastolic heart failure. **Methods** 30 SD rats were randomly divided into 3 groups: control group, DHF group, Simvastatin group. DHF model was produced by abdominal aortic coarctation in the rats in the operating group. The rats in Simvastatin group were given with Simvastatin 2 mg/(kg·d) by intragastric administration for 4 weeks, the others were treated with equal isotonic Na chloride. After 4 weeks, hemorheology was assessed by catheterization. Single atrial myocytes were isolated by enzymatic dissociation and L-type calcium current were investigated using a whole cell patch clamp technique. The expression levels of I_{Ca}L alpha subunit (Cav1.2) in atrial myocytes were measured by Western blot analysis. **Results** (1) Compared with control group, DHF rats exhibited increases in LVSP, LVEDP and Tau. They also showed a decrease in -dp/dt_{max}. Compared with DHF group, LVSP, LVEDP and Tau were decreased and -dp/dt_{max} was increased in Simvastatin group. There were no differences in heart rate, the maximum ascensus ratio for + dp/dt_{max} and C_m among three groups. (2) Compared with control group, the peak densities of atrial I_{Ca}L in DHF group were decreased, while activation curves, inactivation curves and recovery curves were not altered. Compared with the DHF group, Simvastatin increased the peak density of atrial I_{Ca}L and made the inactivation curves shift to more positive potentials in DHF rats, but did not change activation curves and recovery curves. (3) Compared with control group, DHF rats exhibited decreases in the protein levels of Cav1.2 in atrial myocytes. Simvastatin increased Cav1.2 protein levels in atrial myocytes in DHF rats. **Conclusion** Simvastatin increases the peak density of atrial I_{Ca}L in DHF rats and the effects are related with the increases in Cav1.2 protein levels.

[收稿日期] 2008-01-26 [修回日期] 2008-04-14

[基金项目] 广东省自然科学基金(4000526)

[作者简介] 唐惠芳, 博士, 主治医师, 主要从事心力衰竭和心血管疾病电生理研究, 联系电话 13548506493 或 020-83827812-10263, E-mail 为 tanghui-fang999@163.com。通讯作者吴书林, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心力衰竭和心血管疾病电生理研究, 联系电话 020-83827812-10290, E-mail 为 wushulin8888@yahoo.com.cn。薛玉梅, 硕士, 副主任医师, 主要从事心力衰竭和心血管疾病电生理研究, 联系电话 13570082363 或 020-83827812-10263, E-mail 为 xymgdei@163.com。

他汀是一类十分有效的降低血浆胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的药物,长期服用可改善冠心病患者心肌缺血缺氧,稳定冠状动脉斑块,明显减少心肌梗死发生或复发的危险,从而改善冠心病患者的心脏功能和预后^[1,2]。近年来的研究提示,除调脂作用外,他汀类药物具有潜在的抗心律失常作用,能有效降低心房颤动的发生^[3,4],但其防治心房颤动的机制尚不清楚。舒张功能不全心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)常伴有心房颤动的发生^[5],由此可引起心功能恶化,并导致脑梗死等严重并发症从而威胁患者生命。本课题采用腹主动脉缩窄建立模型,观察辛伐他汀对模型大鼠心房肌细胞L型钙通道电流和ICa-L相关基因Cav1.2蛋白表达的影响,以期探讨辛伐他汀防治心房颤动的电生理机制。

1 材料与方法

1.1 溶液成分及试剂

(1) 无钙台式液所含物质浓度为NaCl 140 mmol/L, KCl 5.4 mmol/L, MgCl₂ 1 mmol/L, CaCl₂ 2 mmol/L, NaH₂PO₄ 0.33 mmol/L, 葡萄糖 10 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, 用NaOH调pH至7.4。

(2) 高钾保存液中所含物质浓度为KCl 10 mmol/L, KH₂PO₄ 10 mmol/L, K 谷氨酸盐 120 mmol/L, 牛磺酸 10 mmol/L, MgSO₄ 1 mmol/L, 葡萄糖 20 mmol/L; EGTA 0.5 mmol/L, 用KOH调pH至7.2。

(3) 记录电极内液所含物质浓度为CsCl 100 mmol/L, TEA-Cl 20 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, EGTA 10 mmol/L, Na₂ATP 5 mmol/L, Na₂GTP 0.4 mmol/L, 用Tris调pH至7.2。

(4) 记录电极外液所含物质浓度为氯化胆碱 126 mmol/L, CsCl 5.4 mmol/L, CaCl 2 mmol/L, MgCl₂ 1 mmol/L, NaH₂PO₄ 0.33 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, 葡萄糖 10 mmol/L, 用HCl调pH至7.4。

(5) 实验所用胶原酶I、牛血清白蛋白、EGTA、HEPES购自美国Sigma公司产品,抗Cav1.2兔抗鼠一抗购自以色列Alomone Labs有限公司,兔抗鼠β-actin单抗以及鼠抗兔的二抗购自武汉博士德公司, PVDF膜购自美国Millipore公司,化学发光剂购自美国Santa Cruz公司,细胞裂解液购自上海碧云天生物技术公司,BCA蛋白定量试剂盒购自上海碧云天生物技术公司,其余的试剂均为国产的分析纯。辛伐他汀纯粉由杭州默沙东制药有限公司惠赠。

1.2 模型建立及实验分组

雄性Sprague-Dawley (SD) 大鼠30只(体重约180

g,购自中山大学医学部实验动物部),随机分为3组:对照组、模型组和辛伐他汀组。除对照组大鼠外,参照Ping^[6]和Kuwahara^[7]的方法采用腹主动脉缩窄建立舒张功能不全心力衰竭模型,对照组只开腹和分离肾上腹主动脉。术后连续三天腹腔注射青霉素80万单位预防感染。辛伐他汀组大鼠给予辛伐他汀2 mg/(kg·d);模型组和对照组大鼠灌胃给予等量的生理盐水,4周后进行指标检测。

1.3 血流动力学指标检测

采用BL-420生物机能实验系统(四川泰盟科技有限公司)进行测定。仰卧固定大鼠四肢,颈部偏右切开皮肤后分离右颈总动脉,经颈总动脉插入充满生理盐水和肝素(250 μg/L)的左心室导管,并通过压力感受器与软件相连,稳定5 min后将导管插入左心室腔后固定。测左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张期末压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)、平均左室内压最大上升和下降速率(±dp/dtmax),同步记录心率。以Weiss公式^[8]计算左心室松弛时间常数(Tau)(与LV-dp/dtmax相对应的左心室舒张压除以LV-dp/dtmax)。

1.4 单个大鼠心肌细胞的制备

大鼠击昏、放血,迅速取出心脏,在无钙台式液去除脂肪及心包膜后,固定在Langendorff灌流装置上,用37℃无钙台式液经主动脉逆行灌流,台式液通以95% O₂+5% CO₂混合气饱和,灌流压约70 cm水柱。10 min后转换成用含胶原酶I(0.5 g/L)和牛血清白蛋白(1 g/L)的无钙台式液灌流,45 min后将左心耳剪下,放入高钾保存液中吹打和洗涤细胞,并于4℃保存,6 h后进行实验。

1.5 膜片钳全细胞记录

选取纹理清晰、杆状和大小适中的细胞在室温下进行实验,将细胞加入平放于倒置显微镜(奥林巴斯IX70,日本)上的细胞池中,贴壁后开始实验,灌流速度约1.5 mL/min。玻璃微电极灌注后电阻为2~4 MΩ,使微电极与细胞表面形成高电阻封接后破膜,形成全细胞记录。电流信号经连接在倒置显微镜上的Ag-AgCl电极引导,由膜片钳AXON 200B放大器放大通过AD/DA转换板,并存储于计算机硬盘中。实验过程由Pclamp7.0软件程序刺激发放和信号采集(Axon Instruments,美国)。

1.6 Western Blot 检测离子通道蛋白水平

收集大鼠心房肌细胞,先以冷PBS洗2次,晾干后加入适量的细胞裂解液和苯甲基磺酰氟化物(PMSF),于4℃裂解10 min,12 kr/min离心30 min,吸出上清液,即为细胞总蛋白,用BCA法进行蛋白定

量。调节样品浓度,以每孔 40 μg 的蛋白量加样,样品加入上样缓冲液中,于 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 min。10%~15% 的非连续梯度 SOD-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白(4 $^{\circ}\text{C}$, 首先用 40 mA 电泳 30 min, 然后电流强度增加到 60 mA, 继续电泳至 180 min) 后, 在冰水中将凝胶上的蛋白电转移至硝酸纤维膜上, 电压 110 V、75 min, 5% 脱脂牛奶封闭后加入第一抗体孵育(抗体滴度为 1:500) 2 h、漂洗, 加入鼠抗兔 IgG 第二抗体在室温下孵育 2 h, TBSF 缓冲液(tris-HCl 10 mmol/L, NaCl 150 mmol/L, 0.1% Tween20, pH 7.4) 洗涤 1 h, 加入化学发光剂至硝酸纤维膜膜上, 1 min 后放入暗盒中, 加盖一层透明胶片, 5 min 后显影、定影。将胶片扫描至计算机内, 应用 UviDoc 成像仪进行蛋白条带灰度分析, 钙通道蛋白与 β -actin 灰度比值表示蛋白表达半定量水平。

1.7 统计学分析

采用 pCLAMP8.0 软件对单个全细胞记录进行数据和图形转换, Prism 3.0 软件对数据进行曲线拟合及绘制离子通道电流电压、恢复和失活曲线, 电流密度(A/F) = 电流强度/电容。所有实验数据用 SPSS 10.0 统计软件做统计分析, 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 Student's t 检验和方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 辛伐他汀对血流动力学的影响

与对照组比较, 模型组大鼠 LVSP 和 LVEDP 升高($P < 0.05$), Tau 延长($P < 0.05$), LV-dp/dtmax 下降($P < 0.05$); 辛伐他汀组 LVSP、LVEDP 和 Tau 明显低于模型组($P < 0.05$), LV-dp/dtmax 明显高于模型组($P < 0.05$); 三组大鼠心率和 + dp/dtmax 无明显差异($P > 0.05$) (表 1)。

表 1. 辛伐他汀对大鼠血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

指标	对照组	模型组	辛伐他汀组
心率(次/min)	357 \pm 45	361 \pm 29	358 \pm 25
LVSP(mmHg)	126 \pm 11	201 \pm 23 ^a	176 \pm 18 ^c
LVEDP(mmHg)	11.1 \pm 1.2	36.7 \pm 3.5 ^a	26.9 \pm 2.3 ^c
LV+ dp/dtmax(mmHg/s)	4 211 \pm 431	4 180 \pm 433	4 243 \pm 287
LV- dp/dtmax(mmHg/s)	4 888 \pm 316	1 989 \pm 221 ^a	2 758 \pm 325 ^c
Tau(ms)	5.8 \pm 0.3	18.2 \pm 1.2 ^a	14.0 \pm 2.0 ^c

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与模型组比较。

2.2 辛伐他汀对模型大鼠心房肌细胞膜电容和 L 型钙通道的影响

2.2.1 辛伐他汀对心房肌细胞膜电容的影响

对照组、模型组和辛伐他汀组大鼠心房肌细胞膜电容(membrane capacitance, Cm) 无明显差异[70.3 \pm 4.2 pF ($n = 50$) 比 74.3 \pm 8.2 pF ($n = 55$) 比 72.2 \pm 3.1 pF ($n = 52$), $P > 0.05$], 提示模型和辛伐他汀均不改变心房肌细胞大小。

2.2.2 辛伐他汀对 L 型钙通道电流电压曲线的影响

在形成全细胞封接状态后, 将细胞钳制在 -80 mV, 给予指令电位从 -50 ~ +60 mV, 波宽为 300 ms, 频率为 0.1 Hz 的刺激, 以峰电流密度对膜电位作图, 即得 I-V 曲线。IC_L 激活电位为 -50 mV, 最大峰电位为 0 mV, 翻转电位为 60 mV, 激活和失活过程呈电压和时间依赖性(图 1)。与对照组比较, 模型组大鼠心房肌细胞 IC_L 峰值电流密度明显降低(-8.37 \pm 0.76 pA/pF 比 -17.06 \pm 0.55 pA/pF, $P < 0.05$) (图 1), 辛伐他汀增加模型大鼠心房肌细胞 IC_L 峰值电流密度(-14.08 \pm 1.93 pA/pF 比 -8.37 \pm 0.76 pA/pF, $P < 0.05$), 三组细胞激活电位、峰电位和翻转电位无改变(图 1)。

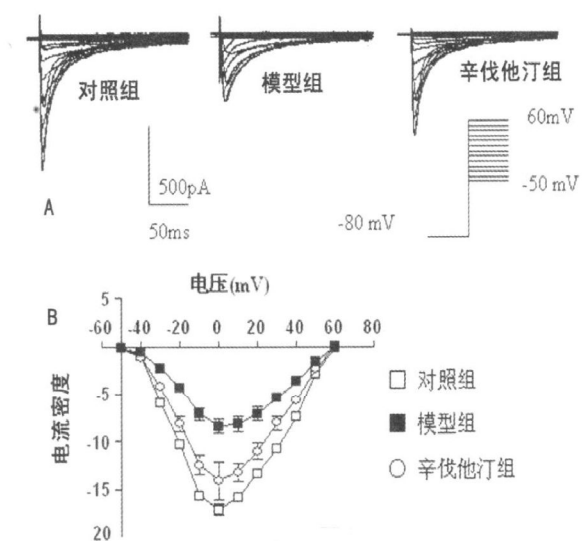


图 1. 辛伐他汀对模型大鼠心房肌细胞 L 型钙通道电流电压曲线的影响 A 为各组心房肌细胞 L 型钙通道电流电压图, B 为辛伐他汀对大鼠心房肌细胞 L 型钙通道电流电压曲线的影响。

2.2.3 辛伐他汀对 L 型钙通道激活和失活动力学特征的影响

将 I-V 曲线的结果转换成膜电导, 对条件刺激电压作图, 采用 Boltzmann 方程 $g/g_{\text{max}} = 1 / \{1 + \text{EXP}[(V - V_{0.5})/k]\}$ 进行拟合后得到激活曲线, 然后求得 $V_{0.5}$ (半数失活电压) 和 S (斜率因子)。与对照组比较, 模型组大鼠心房肌细胞 IC_L 激活曲线的 $V_{0.5}$ (-24.34 \pm 3.05 mV 比 -22.91 \pm 3.07 mV, P

> 0.05) 和 S(9.35 ± 3.74 mV 比 9.64 ± 3.75 mV, P > 0.05) 差异无显著性(图 2); 辛伐他汀不影响模型组大鼠心房肌细胞 I_{Ca}L 激活曲线的 V_{0.5}(-23.71 ± 3.20 mV 比 -24.34 ± 3.05 mV, P > 0.05) 和 S(9.68 ± 3.97 mV 比 9.35 ± 3.74 mV, P > 0.05)(图 2)。

采用双脉冲刺激法观察失活动力学: 用 I/I_{max} 与条件刺激电压作图, 并对所得数据用 Boltzmann 方程进行拟合, 得到 I_{Ca}L 失活曲线, 然后求得 V_{0.5} 和 S。与对照组比较, 模型心房肌细胞 I_{Ca}L 失活曲线的 V_{0.5}(-35.31 ± 1.18 mV 比 -34.05 ± 0.78 mV, P > 0.05) 和 S(-6.80 ± 1.05 mV 比 -6.94 ± 0.70 mV, P > 0.05) 差异无显著性(图 2); 与模型组比较, 辛伐他汀使 I_{Ca}L 失活曲线右移, V_{0.5} 为(-29.16 ± 0.47 mV 比 -35.31 ± 1.18 mV, P < 0.05), S 无改变(-6.75 ± 0.44 mV 比 -6.80 ± 1.05 mV, P > 0.05)(图 2)。

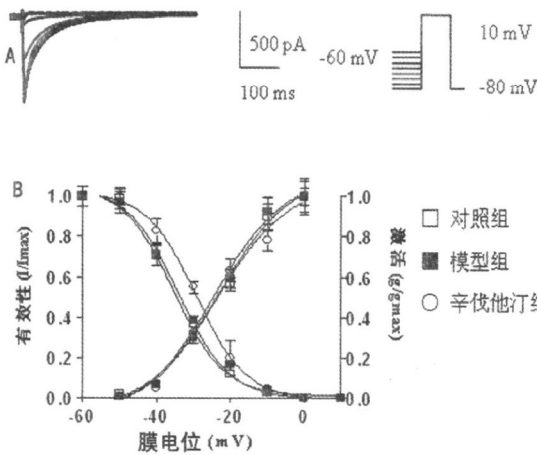


图 2. 辛伐他汀对模型大鼠心房肌细胞 L 型钙通道激活和失活动力学的影响 A 为心房肌细胞 L 型钙通道失活曲线图, B 为辛伐他汀对大鼠心房肌细胞 L 型钙通道激活和失活动力学的影响。

2.2.4 辛伐他汀对 L 型钙通道复活动力学特征的影响 采用双脉冲刺激法观察失活后再激活的恢复过程: 细胞钳制在 -80 mV, 给两个相同的测试刺激(P1 和 P2) 去极至 0 mV, P1 和 P2 的间隔时间从 2 ms 开始以 3 ms 的步长递增, 以 P2 峰电流与 P1 峰电流的比值对应 P1~ P2 的时间间隔作图, 并对所得数据用单指数方程进行拟合, 得到 I_{Ca}L 复活曲线, 然后求得时间常数(τ)(图 3)。模型组大鼠心房肌细胞 τ 与对照组比较差异无显著性(35.19 ± 0.02 ms 比 39.70 ± 0.01ms, P > 0.05)(图 3); 辛伐他汀不改变模型组大鼠心房肌细胞 τ(36.05 ± 0.02 ms 比 35.19 ± 0.02 ms, P > 0.05)(图 3)。

2.3 辛伐他汀对模型大鼠心房肌细胞 Cav1.2 蛋白表达的的影响

与对照组比较, 模型组大鼠心房肌细胞 Cav1.2 蛋白表达水平明显下降(1.58 ± 0.20 比 1.20 ± 0.23, P < 0.05)(图 4); 与模型组比较, 辛伐他汀增加模型大鼠心房肌细胞 Cav1.2 蛋白表达(1.39 ± 0.19, P < 0.05)(图 4)。

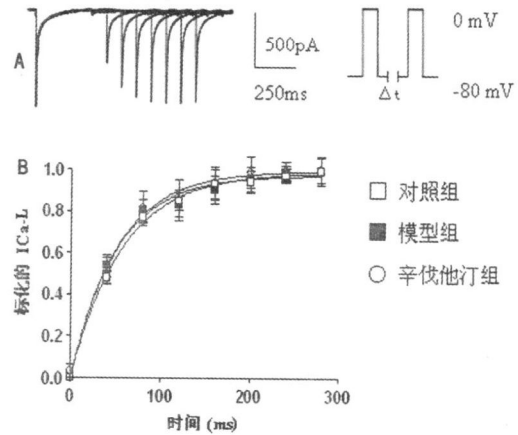


图 3. 辛伐他汀对模型大鼠心房肌细胞 L 型钙通道复活动力学的影响 A 为心房肌细胞 L 型钙通道复活曲线图, B 为辛伐他汀对大鼠心房肌细胞 L 型钙通道复活动力学的影响。

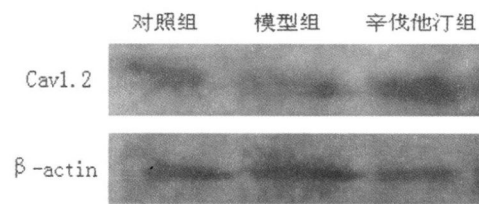


图 4. 辛伐他汀对模型大鼠心房肌细胞 Cav1.2 蛋白表达水平的影响

3 讨论

舒张功能不全心力衰竭是指一组具有心力衰竭的症状和体征, 以心室射血分数正常而舒张功能异常为特征的临床综合征^[9,10]。研究显示, 舒张功能不全心力衰竭常伴有心房颤动的发生^[5], 由此可引起心功能恶化, 并导致脑梗死等严重并发症从而威胁患者生命。因此, 有效抑制舒张功能不全心力衰竭时心房颤动的发生对于改善患者生活质量、降低死亡率有着十分重要的意义。近年研究发现, 他汀类药物除降脂的作用外, 能有效减少房性心律失常的发生, 降低心脏猝死的危险。Siu 等^[4]发现他汀能预防单纯心房颤动患者转律后心房颤动的复发, Young-Xu 等^[3]对 449 例稳定型冠心病患者随访 5 年的结果显示, 服用他汀治疗的患者其心房颤动发生风险较未服用他汀组显著降低, 显示他汀类药物在

心房颤动的防治中有着重要的作用。

心房颤动的发生与心房肌细胞离子通道电重构密切相关,心房颤动可引起离子通道的功能发生重大变化,并产生心房颤动持续的功能性底物,其中 L 型钙通道的变化在心房颤动的发生和维持中起着尤为重要的作用。目前动物和临床研究认为,心房颤动和心力衰竭对心房肌细胞 ICa_L 具有下调作用^[11,12],心力衰竭与房速叠加可增加 ICa_L 密度的下降幅度^[13]。 ICa_L 的减少导致动作电位不应期 (action potential duration, APD) 缩短及 APD 对频率的适应性下降,导致心房颤动的发生并有利于心房颤动的维持。本研究中模型大鼠心房肌细胞 ICa_L 密度和 ICa_L 相关基因 Cav1.2 蛋白表达下降,这一结果与其他心力衰竭及房性心律失常研究的结果一致^[11-13],提示模型大鼠心房肌细胞钙通道的下降是模型大鼠发生房性心律失常和电生理重构的重要离子基础, ICa_L 的降低可能通过翻译水平的改变所介导。使用辛伐他汀后有效抑制模型大鼠心房肌细胞 ICa_L 的降低,同时使失活减慢。钙通道失活减慢使处于激活状态的钙电流增加,有利于钙离子流动,从而减轻细胞内钙超载,可延长心房 APD,有利于抑制模型心房颤动的发生。以往研究显示,辛伐他汀能抑制主动脉平滑肌细胞上 $Ang\ II$ 引起的 Ca^{2+} 电流增加、IP3 依赖的钙转运以及细胞瞬时钙高峰^[14],而普伐他汀对钙通道无明显作用。这种作用的差异与他汀本身的脂溶性有关,脂溶性辛伐他汀和阿托伐他汀能很容易跨过细胞膜向细胞内扩散,从而调节钙浓度,而高亲水性及高组织选择性的他汀如普伐他汀则不容易进入肝组织以外的组织。因此在心房颤动的防治中选用何种他汀药十分重要。

在本实验中,辛伐他汀增加模型大鼠 Cav1.2 蛋白表达水平,显示辛伐他汀对 L 型钙通道的作用与翻译水平的改变有关。Pandozi 等^[15]报道,快速心房率历时仅数分钟即可导致细胞内钙超载,后者可通过降低跨膜钙梯度及促进 L 型钙通道失活而减少 L 型钙离子流。此时虽有心房不应期缩短,但视为假性电重构现象。当心房颤动开始后数小时或数天,随离子通道蛋白基因表达的改变,出现持续时间甚久的通道蛋白数量及功能变化者,可确认为真性电

重构^[15,16]。本实验中辛伐他汀抑制舒张功能不全心力衰竭大鼠心房肌细胞 Cav1.2 蛋白表达下调,提示辛伐他汀能抑制心房肌细胞的真性电重构,对防治心房颤动有重要而持久的作用。

[参考文献]

- [1] 王峻,姜德谦,方臻飞,等. 早期辛伐他汀治疗对不稳定型心绞痛患者凝血纤溶及高敏 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (4): 351-352.
- [2] 董少红,温隽珉,罗林杰,等. 大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合症的调脂及抗炎作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (7): 613-616.
- [3] Young Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92 (12): 1 379-383.
- [4] Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92 (11): 1 343-345.
- [5] Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40 (9): 1 636-644.
- [6] Ping Hu, Zhang DF, LeAnne Swenson, et al. Minimally invasive aortic banding in mice: effects of altered cardiomyocyte insulin signaling during pressure overload [J]. *Am J Physiol*, 2003, 285 (3): H1 261-269.
- [7] Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. TGF- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats [J]. *Circulation*, 2002, 106 (2): 130-135.
- [8] Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricular pressure [J]. *J Clin Invest*, 1976, 58 (3): 751-760.
- [9] Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function [J]. *Circulation*, 2002, 105 (11): 1 387-393.
- [10] Redfield MM. Understanding diastolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (19): 1 930-931.
- [11] Bosch RF, Scherer CR, 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.
- [12] Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, et al. Atrial L-type Ca^{2+} currents and human atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 1999, 85 (5): 428-436.
- [13] Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, et al. Atrial ionic remodeling induced by atrial tachycardia in the presence of congestive heart failure [J]. *Circulation*, 2004, 110 (12): 1 520-526.
- [14] Tesfamariam B, Frohlich BH, Gregg RE. Differential effects of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin on Ca^{2+} release and vascular reactivity [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 34 (1): 95-101.
- [15] Pandozi C, Santini M. Update on atrial remodeling owing to rate; does atrial fibrillation always "beget" atrial fibrillation [J]? *Eur Heart J*, 2001, 22 (7): 541-553.
- [16] Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 42 (2): 298-308.

(此文编辑 胡必利)