

登记体系逐步健全,其将为冠心病外科临床研究和建立质量控制体系提供很好的平台。通过注册登记和随访数据开展的系列研究得到国际同行的认可,关于冠脉手术与经皮冠状动脉内药物支架置入的疗效对比、体外和非体外循环冠状动脉旁路移植术的疗效对比、术后早期应用双联抗血小板药物和阿司匹林预防静脉桥闭塞的对比等研究已发表在心血管领域最具影响力的杂志,并被美国心脏学会/美国心脏病学会(AHA/ACC)冠心病外科实践指南等引用,具有较大的学术影响力。

3. 冠心病外科技术向微创迈进:早期我国开展的冠脉手术都是在体外循环辅助下进行的心脏停跳冠状动脉旁路移植术。1996年4月,我国首例不停跳冠状动脉旁路移植术的成功实施标志着我国冠心病外科开始向微创方向发展。其后,小切口手术、胸骨下段切口手术、胸腔镜辅助冠状动脉旁路移植术(VACAB)、机器人辅助手术等相继得到开展。1999年,我国学者成功完成世界首例电视胸腔镜辅助下微创冠状动脉旁路移植术联合经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗冠心病多支病变。2007年,中国医学科学院阜外心血管病医院建成了我国首个复合技术手术

室,至今已成功完成超过200例“一站式”复合技术治疗冠心病。该技术综合了利用乳内动脉冠状动脉旁路移植术良好的远期通畅率以及介入治疗创伤小恢复快的优点。造影和随访研究数据显示,一站式复合技术治疗冠心病的近中期疗效优于PCI和常规冠状动脉旁路移植术。目前我国已有超过40家医院建立了复合技术手术室。“一站式”复合技术治疗冠心病的应用和推广为冠心病治疗开创了新纪元。

自1974年首例冠状动脉旁路移植术的成功实施至今,我国冠心病外科已经历了近40年的发展。这期间,我们走过了举步维艰的起步阶段、快速发展的普及阶段以及厚积薄发的提高阶段,取得了丰硕的成绩,并使冠心病患者获益。近年来,国内外在心肌再生、干细胞移植等多种冠心病治疗新技术的基础研究中取得了诸多成果,如何将其转化为冠心病外科治疗的临床方法成为又一个热门话题。

放眼将来,我国冠心病外科将在发展中继续完善质量控制和评价体系,并将围绕转化医学探索新的治疗手段,不断提高治疗效率,以求为广大冠心病患者带来更多获益。

(转载自2013年5月23日《中国医学论坛报》,本刊略有改动)

心房颤动的病理生理学机制

梁 峰 胡大一 沈珠军

【作者简介】梁峰,主任医师,教授,首都医科大学大兴医院心内科副主任。擅长冠心病介入诊治技术,主持及参与国家与省级课题6项,获辽宁省科技进步三等奖1项,发表文章100余篇,参编专著6部。作为主要参与者,参加冠状动脉造影评价急性心肌梗死溶栓治疗大规模、多中心临床试验3项。2009年获北京市“十百千卫生人才”,2009年得到北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科骨干资助,中国医师协会心血管内科医师分会专科会员。

心房颤动(AF)是临床最常见的持续性心律失常。通常继发于高龄或结构性心脏病,但遗传因素通过改变心房电生理使结构正常的心脏易于发生AF^[1,2]。AF导致临床疾病的发生率和病死率的显著

增加,尤其栓塞性卒中,预期随着人口年龄的增加其发生率升高^[3,4]。

消融治疗通过射频或冷冻能量消除心律失常的触发源头,成功地用于治疗AF^[5]。由于多种原因使其应用受到限制,因此安全有效的药物治疗选择对这样的患者群体仍然是主要的治疗手段。现在治疗AF的药物疗效有限且有致命性室性心律失常的不良反应,而且其开发中无分子靶向,缺乏对心房颤动病理生理的准确理解。预计心房颤动分子病理生理学的准确理解将促进安全以及疗效良好的新型药物设计

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养基金资助项目(2009-3-68);首都医学发展科研基金资助项目(2009-3261)

作者单位:102600 北京,首都医科大学大兴医院心内科(梁峰);100044 北京大学人民医院心脏中心(胡大一);100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院心内科(沈珠军)

通讯作者:沈珠军,电子邮箱:zhujun66shen@gmail.com

开发^[6]。本文综述心房颤动的病理生理学机制。

一、AF 的心房电生理学

正常心搏过程,窦房结自发除极通过电传导激活周围心房肌。心房膜电位水平从静息水平升高到更正值,活化的电压依赖性 Na^+ 通道,引起峰值 Na^+ 电流(I_{Na}),进一步除极膜电位并产生心房活动电位(atrial action potential)的上升支。随后 L 型 Ca^{2+} 通道活化产生少量 Ca^{2+} 内流($I_{\text{Ca,L}}$),通过心脏雷诺丁受体(RyR2)通道触发胞质内肌质网储蓄的大量 Ca^{2+} 释放,成为 Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放^[7]。 Ca^{2+} 向胞质内释放(钙瞬变, $\text{Ca}^{2+} - \text{T}$)结合于收缩器开始收缩,因此偶联电激动与机械收缩(电机械偶联)。钙瞬变同样反馈至 L 型 Ca^{2+} 通道,导致 Ca^{2+} 依赖性失活防止过多 Ca^{2+} 内流^[8]。当 Ca^{2+} 通过 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换(NCX1 , 引起 I_{NCX})和胞质膜 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶自细胞内向外转运,以及肌质网 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶(SERCA2a)再次储存于肌质网,心房肌细胞舒张。 SERCA2a 由抑制蛋白受磷蛋白(PLN)和肌脂蛋白的调控^[9]。除极的 Na^+ 和 Ca^{2+} 电流由复极电流抵消,主要携带 K^+ 离子。瞬间外向性 K^+ 电流(I_{to})紧随动作电位上升支后立即产生快速复极。缓慢、快速和超速动力学的延迟整合 K^+ 电流(分别是 I_{Ks} 、 I_{Kr} 和 I_{Kur})和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶电流(I_{NaK}),共同协调控制动作电位的时程(APD)。基底和毒蕈碱受体活化的内向性整流 K^+ 离子通道分别负责 I_{K1} 和 $I_{\text{K,Ach}}$ 电流,主要在负性膜电位时活化,这样对维持正常静息膜电位是关键。这些电流中, I_{Kur} 和 $I_{\text{K,Ach}}$ 几乎对心室复极不产生影响,提供选择性心房抗心律失常药物的靶向性^[6]。

折返和异位(触发)活动确切地认为是心房颤动的主要电生理机制。窦房结周围产生电脉冲(异位/触发活动),尤其肺静脉周围,在不稳定心房肌基质中可触发折返或当反复发作时,通过多子波折返或主导母环伴颤动样传导(fibrillatory conduction)作为驱动因素,有助于 AF 的持续。

二、触发活动

触发活动通常由后除极引起,发生于心房动作电位除极过程或之后,分别称为早期和晚期后除极。早期后除极(EADs)主要在复极储备降低和心房动作电位时程延长心率缓慢时发生,由于内向性电流增加($I_{\text{Ca,L}}$, I_{Na})或外向性 K^+ 电流降低导致。虽然多种病理状态导致复极储备降低(如,长 QT 综合征)与诱发 AF 的易感性增加有关,但心房颤动快速心房率过程中 EADs 的作用尚不清楚^[10]。

晚期后除极(DADs)关键依赖于异常的 Ca^{2+} 转运,以及在舒张过程肌质网“自发”钙释放(非心房动作电位触发)导致,通常由于肌质网钙超负荷或 RyR2 功能不全引起^[11]。舒张期肌质网 Ca^{2+} 释放事件导致短暂内向电流(I_{ti}),主要由 NCX1 携带,每一个 Ca^{2+} 泵出交换 3 个 Na^+ 泵入,使膜电位去极化。晚期后除极的幅度由短暂内向电流的强度决定,以及反向性复极 K^+ 电流负责维持静息膜电位。活体 I_{ti} 介导的除极也依赖临近心肌细胞电紧张的影响,当电紧张偶联损伤后将更大^[12]。当 DAD 达到足够幅度, I_{Na} 再次活化引起触发心房动作电位。

三、折返

心房肌细胞电活动的放大依赖于多种因素包括:缝隙连接通道的数量和部位,连接蛋白组成的心肌细胞间的主要电传导连接。运行的 Na^+ 通道的数量和部位,抑制周围心肌电紧张负荷以及组织结构包括非心肌细胞数量和细胞外基质的组成。当电脉冲能够再次活化已经恢复的区域则折返能够产生,因此提供持续性的电活动。不牵涉固定的解剖障碍的折返成为功能性折返,以及主导母环折返和螺旋波折返建议为功能折返的主要概念解释^[13]。如果折返持续,在传入脉冲到达前传入通路的所有点必需具有可兴奋性。这样,折返主要由折返环长度决定:脉冲在单个不应期内传到的长度。当有效不应期缩短(ERP)或传到减慢导致折返波长度缩短时,折返将更可能以及更多的折返环在同一区域能够形成,使心房颤动更稳定以及不可能终止。

四、心房重构和病理生理学

1. 电重构:心房功能或结构的任何持续性变化(心房重构)可能有助于 AF 的诱发和(或)维持。当心房颤动持续,同样导致心房的电和结构重构。这样进一步促进异位活动和折返,使心律失常稳定和使 AF 更难治疗^[14]。动作电位时程缩短是心房电重构的主要特性,由明显的 $I_{\text{Ca,L}}$ 降低和多个复极 K^+ 电流增加引起。多种形式的 AF, $I_{\text{Ca,L}}$ 通过多种机制降低,包括转录减慢,非编码低分子 RNA(miR)失调,亚细胞定位改变和低磷酸化^[15,16]。除 APD 缩短, $I_{\text{Ca,L}}$ 降低在心房复极心率减慢自适应和心房收缩功能减低中起重要作用,也是 AF 的标志性特征。但是 $I_{\text{Ca,L}}$ 并非在所有形式的 AF 均下调,某些术后 AF 和心力衰竭引起 AF 研究中报道 $I_{\text{Ca,L}}$ 上调或不变^[17]。另外,由 I_{K1} 上调和“组成性激活”($I_{\text{K,Ach}}$ ($I_{\text{K,AChc}}$) 的产生(无毒蕈碱激活剂时激活)促进心房颤动折返^[18]。计算机模

式显示,除有效不应期缩短外,增加内向整流 K^+ 电流对折返转子特性产生强烈的影响,归因于静息膜电位的超极化,导致增加 I_{Na} 的可利用性和转子的稳定性^[19]。通过活化低电导 Ca^{2+} 依赖 K^+ (SK) 电流,心房 ERP 也可能缩短,其在最近几项实验中证实,包括实验性 AF 模式和全基因组相关性人类 AF 研究,或通过增加 I_{Ks} 的人类 AF 研究^[20~22]。相反,大量证据心房颤动多种其他 K^+ 电流下调,包括 I_{to} , I_{Kur} 和激活剂活化的 $I_{K,Ach}$ ^[23]。这些降低可能适应预防过多的 ERP 缩短,以及可能卷入抗心律失常药物机制进一步阻滞导致有限的 ERP 延长。

折返同样也被传导缓慢促发。缝隙连接的减少和(或)关闭导致传到速度的减慢和动作电位离散度增加。缝隙连接蛋白 40 和 43 在 AF 患者表达改变,这显示向细胞侧面边缘表达增加,可能由于连接蛋白的去磷酸化^[24]。另外,连接蛋白 40 基因调控的变异描述为心房颤动易感性的修饰体。与心室肌相比连接蛋白 40 主要表达于心房,提供可能心房主导的治疗选择,虽然也表达于心室传导系统^[25]。

2. 心肌钙转运的变化:钙转运改变以及相关的 DADs/触发活动在 AF 中扮演重要作用^[26]。慢性心房颤动患者心肌细胞显示 SR Ca^{2+} 的泄漏增加和自发性 SR Ca^{2+} 释放事件,有助于 AF 相关的异位活动^[27]。 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖的蛋白激酶(CaMKII)在心房颤动异常的钙转运中具有重要作用。CaMK II 活化可起因于快速心房率导致的细胞钙负荷或血管紧张素 II 介导的 CaMK II 氧化。CaMK II 抑制或 RyR2 部位 CaMK II 依赖的磷酸化位点丝氨酸 2814 (Ser2814) 选择性破坏,替代丝氨酸 2814 为丙氨酸保护实验性诱导 AF,而且 RyR2 突变的小鼠,易发生儿茶酚胺诱导的多形性室速(CPVT),同样显示增加 AF 的易感性^[28],这提示 AF 中 RyR2 功能失调的一种固有作用。虽然肌质网 Ca^{2+} 泄漏增加,而心房颤动患者肌质网 Ca^{2+} 负荷被保留,对自发性肌质网 Ca^{2+} 释放事件的发生可能起放大作用。SERCA2a 抑制中受磷蛋白过度磷酸化介导的抑制减弱和 SERCA2a 抑制剂肌脂蛋白表达的降低可能增加 SR Ca^{2+} 摄取,补偿 SR Ca^{2+} 泄漏的增加^[29]。SR Ca^{2+} 转运改变对 AF 心肌细胞心房膜电位也具有更显著的效果,由于 Ca^{2+} 电压耦合增益增加,提示即使相对少量的 SR Ca^{2+} 释放事件可导致 AF 的触发活动^[27]。另外,增加的 CaMK II 活性可影响心房肌细胞各种其他离子靶点。如 CaMK II 依赖的 Na^+ 通道磷酸化可能负责 AF 中观

察到的持续性(“延迟”) Na^+ 电流(I_{Na}) 的增加^[30]。增加延迟 I_{Na} 可能潜在改变 Na^+ 动态平衡,以及随后以反向转运 NCX 将细胞内 Na^+ 外向转运而摄取 Ca^{2+} 。

现已确认 Ca^{2+} 依赖的信号传导通路明显促进心房重构。与 CaMK II 活化并行,AF 过程 Ca^{2+} 负荷活化 Ca^{2+} 敏感磷酸酶钙调神经磷酸酶,使激活的 T-细胞核因子(NFAT)脱磷酸化,促进 NFAT 转移于细胞核,调节多种靶基因的转录。最近研究显示钙调神经磷酸酶在人阵发或持续性 AF 患者右心耳表达增加,预计进一步促进 NFAT 转移^[31]。核因子 NFAT 在 L-型 Ca^{2+} 通道表达降低和 I_{K1} 表达增加方面具有重要作用, I_{K1} 表达增加通过 miR-26 的下调。MiRs 是小的非编码 RNA,通过结合 3'-非翻译区调节靶 mRNAs 的表达。最近确认其在 AF 相关的重构中起重要作用。如,NFAT 诱导的 miR-26 下调去除了 miR-26 依赖的 Kir2.1 抑制,Kir2.1 为 I_{K1} 的主要分子构成,导致 I_{K1} 表达增加^[32]。最后,AF 相关的 Ca^{2+} 依赖性信号传导可能通过蛋白水解酶钙蛋白酶起作用,除其他因素之外导致蛋白激酶(PKC) α 同工酶表达降低。最近在狗的房性心动过速动物模型研究显示 PKC 依赖的调节改变可影响 AF 的易感性,通过促进组成型 $I_{K,Ach}$ 通道的增加^[18]。

3. 结构重构:心房结构重构可继发于其他心脏病理学或可能是 AF 的直接结果。其较电重构发展缓慢并转为窦性心律后不易逆转。AF 心房纤维化是致心律失常结构重构的主要因素,有助于传到缓慢和异质性传到,因此促发折返。纤维化代表过多的细胞外基质蛋白沉积,主要由肌成纤维细胞合成。当广泛的病理刺激时成纤维细胞增殖并分化产生肌成纤维细胞,这些刺激包括心肌损伤、氧化应激、张力和炎症^[33]。最近研究显示肌成纤维细胞也可由其他细胞类型分化而非成纤维细胞,值得注意的是骨髓造血细胞衍生的细胞。除其促纤维化作用外,肌成纤维细胞也可直接影响心房心律失常发生^[34]。

引起纤维化活化的信号转导通路是多种多样的,以及常综合协调作用,但血管紧张素 II 及其下游调节介质转化生长因素 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 确立为主要的促纤维化信号分子。血管紧张素 II 通过血管紧张素 II 的 I 型受体信号转导刺激成纤维细胞活化以及增生,以及心肌细胞凋亡,而血管紧张素 II 的 II 型受体信号被认为是抗增生作用。

异常的 Ca^{2+} 信号转导通路在成纤维细胞活化和

心房结构重构中起重要作用。AF 患者的成纤维细胞通过瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) M7 通道增加 Ca^{2+} 内流, 以及在 TGF- β 1 诱导的纤维化中扮演重要角色。功能性 TRPM7 通道最近在心房肌细胞被描述, 其在 AF 患者中表达也显著上调。目前心房肌细胞 TRPM7 通道的作用仍然不清。AF 患者成纤维细胞 TRPC3 表达也增加, 以及介导血管紧张素 II 诱导的 Ca^{2+} 内流, 促进成纤维细胞增殖。TRPC3 的高表达显示由 miR-26 调控, 提示成纤维细胞离子通道 miR 依赖的调控可能促进心房结构的重构, 因此产生一个 AF 电和结构重构的连接。Shan 等研究显示, miR-133 和 miR-590 也可能在心房结构重构中扮演重要角色, 由于其下调表达促进犬类心房对尼古丁的纤维化反应, 通过去阻遏 TGF- β 1 和 TGF- β 1 受体-Ⅱ的表达, 增加胶原蛋白产物。另外, miR-21 过去显示在心室成纤维细胞导致的心脏重构起关键作用, 而现在发现促进 AF 患者心房结构重构。心房颤动 miR-21 表达增加, 导致信号转导蛋白 Sprouty-1 表达降低, Sprouty-1 是成纤维细胞 ERK-MAP 信号转导通路的抑制剂, 此信号通路的转导促进成纤维细胞的生存。在心肌梗死鼠的模型心房 miR-21 水平增高, 引起 Sprouty-1 表达降低, I 型胶原和 III 型胶原失调并加剧心房纤维化。miRs 对结构重构的其他可能作用包括: 心力衰竭中 miR-29 下调, 通过去阻遏调控胶原物质的基因可促进纤维化, 以及慢性房颤 miR-30/miR-133 下调, 可能影响结缔组织生长因子, 其为 TGF- β 1 信号转导通路的下游成分^[32]。

心房颤动的一般机制: 心房颤动易发因素 (如高龄, 高血压, 遗传背景) 和急性因素 (如神经体液失衡, 炎症) 可有助于产生电和结构不稳定的基质以及触发活动发生。当触发活动反复发生, 作为驱动因素可有助于心房颤动发生或在不稳定基质中触发折返。AF 持续导致心房重构, 进一步促进和稳定其持续性。特异性病理学机制的准确理解提供广范围良好的治疗靶目标, 包括离子通道调节、异常 Ca^{2+} 转运以及心房重构, 预计促进安全性和疗效改善的药物开发。

参考文献

- Mahida S, Lubitz SA, Rienstra M, *et al.* Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4): 692-700
- Wakili R, Voigt N, Kaab S, *et al.* Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 2955-2968

- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, *et al.* Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference [J]. *Europace*, 2012, 14(1): 8-27
- Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, *et al.* Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005, 48(1): 1-8
- Naccarelli GV, Gonzalez MD. Atrial fibrillation and the expanding role of catheter ablation: do antiarrhythmic drugs have a future? [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(3): 203-209
- Dobrev D, Carlsson L, Nattel S. Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(4): 275-291
- Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes[J]. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70(1): 23-49
- Sun H, Leblanc N, Nattel S. Mechanisms of inactivation of L-type calcium channels in human atrial myocytes[J]. *Am J Physiol*, 1997, 272(4 Pt 2): H1625-H1635
- Xie LH, Shanmugam M, Park JY, *et al.* Ablation of sarcolipin results in atrial remodeling[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(12): C1762-C1771
- Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR, *et al.* Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14(10): 1027-1033
- Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4): 734-743
- Xie Y, Sato D, Garfinkel A, *et al.* So little source, so much sink: requirements for afterdepolarizations to propagate in tissue[J]. *Biophys J*, 2010, 99(5): 1408-1415
- Jalife J. Deja vu in the theories of atrial fibrillation dynamics[J]. *Cardiovas Res*, 2011, 89(4): 766-775
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008, 1(1): 62-73
- Qi XY, Yeh YH, Xiao L, *et al.* Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current[J]. *Circ Res*, 2008, 103(8): 845-854
- Lu Y, Zhang Y, Wang N, *et al.* MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2010, 122(23): 2378-2387
- Workman AJ, Pau D, Redpath CJ, *et al.* Atrial cellular electrophysiological changes in patients with ventricular dysfunction may predispose to AF[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(4): 445-451
- Makary S, Voigt N, Maguy A, *et al.* Differential protein kinase C isoform regulation and increased constitutive activity of acetylcholine-regulated potassium channels in atrial remodeling [J]. *Circ Res*, 2011, 109(9): 1031-1043

有兴奋肾上腺皮质功能,故能缓解支气管平滑肌痉挛,抑制炎症时毛细血管壁的通透性;②由于其较强的抗炎作用,减轻了气道的炎症水平,降低了气道高反应性,改善了肺通气;③由于其具有抗微生物和增强免疫功能作用,减少了肺部感染,故炎琥宁组肺心病急性发作期明显减少。因此,笔者认为炎琥宁肺心病急性发作期有较好的临床运用价值。同时笔者的研究也显示无论是否使用炎琥宁,血清BNP没有发生相应变化,说明其对心功能的改善并不明显。尽管有研究报道在动物实验中其可以通过抗氧化应激而改善心肌缺血,但是这一作用在人体中并不明显,其产生的抗氧化能力不足以对抗肺功能恶化所导致的心肌损伤,难以改善心功能^[7]。

综上所述,肺心病急性发作期在常规治疗的基础上,加用炎琥宁注射液,其总有效率明显高于对照组,炎症水平显著降低,且无不良反应。炎琥宁注射液可以作为肺心病患者治疗的较理想纯中药单方制剂,具

有较好的临床应用前景。

参考文献

- Lewczuk J. Chronic pulmonary heart disease. Does it require cardiologist's attention? [J]. *Kardiol Pol*, 2013, 71(1):84-87
- Tam A, Sin DD. Pathobiologic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(4):681-698
- Calle RM, Chacon BM, Rodriguez Hermosa JL. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arch Bronconeumol*, 2010, 46 Suppl 7:21-25
- 李凤启. 炎琥宁治疗小儿病毒性肺炎疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2005, 5(3):458-459
- 廖庆权, 朱军炎. 琥宁冻干粉针剂治疗小儿病毒性肺炎疗效观察[J]. *中药材*, 2007, 30(10):1346-1347
- 王喜娥, 周游. 炎琥宁注射液佐治小儿支气管肺炎 190 例[J]. *陕西中医*, 2011, 32(7):806-707
- Woo AY, Waye MM, Tsui SK, *et al.* Andrographolide up-regulates cellular-reduced glutathione level and protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(1):226-235 (收稿日期:2013-05-29)
(修回日期:2013-06-21)
- (上接第9页)
- Pandit SV, Berenfeld O, Anumonwo JM, *et al.* Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation [J]. *Biophys J*, 2005, 88(6):3806-3821
- Skibsky L, Diness JG, Sorensen US, *et al.* The duration of pacing-induced atrial fibrillation is reduced in vivo by inhibition of small conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(6):672-681
- Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, *et al.* Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(3):240-244
- Caballero R, De La Fuente MG, Gomez R, *et al.* In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(21):2346-2354
- Dobrev D, Graf E, Wettwer E, *et al.* Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K^{+} current ($I_{K,ACh}$) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced $I_{K,ACh}$ and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials [J]. *Circulation*, 2001, 104(21):2551-2557
- Dhein S, Hagen A, Jozwiak J, *et al.* Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2010, 381(3):221-234
- Burashnikov A, Antzelevitch C. New developments in atrial antiarrhythmic drug therapy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(3):139-148
- Heijman J, Voigt N, Nattel S, *et al.* Calcium handling and atrial fibrillation [J]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2012, 162(13-14):287-291
- Voigt N, Li N, Wang Q, *et al.* Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -leak and increased Na^{+} - Ca^{2+} -exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2012, 125(17):2059-2070
- Shan J, Xie W, Betzenhauser M, *et al.* Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Circ Res*, 2012, 111(6):708-717
- El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, *et al.* Molecular determinants of altered Ca^{2+} handling in human chronic atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2006, 114(7):670-680
- Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, *et al.* Altered Na^{+} currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(21):2330-2342
- Zhao F, Zhang S, Chen L, *et al.* Calcium- and integrin-binding protein-1 and calcineurin are upregulated in the right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2012, 14(12):1726-1733
- Wang Z, Lu Y, Yang B. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4):710-721
- Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4):744-753
- Nguyen TP, Xie Y, Garfinkel A, *et al.* Arrhythmogenic consequences of myofibroblast-myocyte coupling [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(2):242-251 (收稿日期:2013-04-10)
(修回日期:2013-04-19)