

阿佐塞米片治疗心源性水肿的疗效和安全性

黄高忠*, 吴宗贵, 汤晔华, 顾兴建, 张家友, 任雨笙, 张亚文

(第二军医大学长征医院心血管内科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**观察阿佐塞米片治疗心源性水肿的疗效和安全性。**方法:**各种病因所致慢性心力衰竭伴外周水肿患者 32 例,随机分成阿佐塞米组和呋塞米组,各 16 例,两组间年龄、性别、水肿程度、体质量、心功能等各项基础资料比较无显著性差异;两组分别服用阿佐塞米片 1 片(30 mg)或呋塞米片 1 片(20 mg),每日 1 次,第 4 天起如体质量减轻少于 1 kg 且水肿程度未改善,则剂量加倍,总疗程 14 d。试验按随机对照双盲原则进行。**结果:**与治疗前比较,阿佐塞米组治疗后 24 h 尿量明显增加,伴随体质量显著下降[(3.3±3.6) kg],与呋塞米组相似;水肿程度及心功能等级明显改善,消肿总有效率为 75%(呋塞米组为 100%, $P>0.05$),纠正心功能不全总有效率为 43.8%(呋塞米组为 87.5%, $P<0.05$)。两组不良反应发生率均为 12.5%。**结论:**阿佐塞米片治疗心源性水肿疗效明确,表现为体质量降低、水肿及心功能不全改善,不良反应少、耐受性好。

[关键词] 利尿剂;阿佐塞米;水肿;心力衰竭;随机对照试验;双盲法

[中图分类号] R 541.61 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2005)02-0205-03

Clinical efficacy and safety of azosemide in treatment of patients with cardiac edema

HUANG Gao-zhong*, WU Zong-gui, TANG Ye-hua, GU Xing-jian, ZHANG Jia-you, REN Yu-sheng, ZHANG Ya-wen
(Department of Cardiovasology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of azosemide in treatment of patients with cardiac edema. **Methods:** Totally 32 patients with edema resulted from chronic heart failure were randomly divided into 2 groups; azosemide group (30 mg daily for 2 weeks) and furosemide group (20 mg daily for 2 weeks). The dosage was doubled from the fourth day if body weight did not decreased by more than 1 kg and if the edema was not improved. The basic conditions were matchable in 2 groups before treatment. **Results:** After treatment, 24 h urine volume in azosemide group increased markedly and body weight decreased by (3.3±3.6) kg, the same was true to furosemide group. The classification of edema and NYHA heart function were improved. The total edema-relieving rate was 75% (100% for furosemide, $P>0.05$) and the total cardiac function improving rate was 43.8% (87.5% for furosemide, $P<0.05$). The adverse reactions were slight with a total rate of 12.5% in azosemide or furosemide group. **Conclusion:** Azosemide has good effect (body weight loss, classification of edema and heart function improvement) in patients with cardiac edema and has little adverse reactions. It is effective and safe to use furosemide in the treatment of heart failure.

[KEY WORDS] diuretic; azosemide; edema; heart failure; randomized controlled trials; double-blind method

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2005, 26(2): 205-207]

阿佐塞米属于髓袢利尿剂,通过抑制肾小管髓袢升支钠和氯的重吸收而产生利尿作用,临床上用于治疗充血性心力衰竭及肝、肾疾病等引起的水肿。阿佐塞米片剂于 1987 年和 1989 年先后在日本和德国上市,但临床应用的报道不多,我们于 2002 年 1 月至次年 6 月参与了该药国产片剂的 II 期临床研究。

1 资料和方法

1.1 受试者来源 各种病因(如高血压性心脏病、冠心病、心肌病等)所致心功能不全伴水肿患者(以下简称心性水肿)32 例。受试者排除下列情况:肾功能不全($BUN>20$ mmol/L,或 $Cr>445$ μ mol/L)的无尿患者,尿路狭窄、阻塞、结石、肿瘤等引起的排

尿困难者;低血容量、血压过低的患者,肝硬化并发症者如肝性脑病、消化道出血、肝肾综合症等,低蛋白血症患者(血清白蛋白 <20 g/L),高血钾(>5.5 mmol/L)、或低血钾(<3.5 mmol/L)、或低血钠(<120 mmol/L)患者,严重造血功能障碍患者,恶性肿瘤及化疗患者,孕妇、哺乳期妇女或未采取避孕措施的育龄妇女,对磺胺及衍生物过敏或高敏体质的患者,已知具有 QT 间期延长或曾使用过可以引起尖端扭转性室速或使 QT 间期延长的药物的患者。符合上述入选标准者共 32 例,被随机分为阿佐

[作者简介] 黄高忠(1964-),男(汉族),博士,副教授、副主任医师,硕士生导师。

* Corresponding author. E-mail: huanggaozhong@medmail.com.cn

塞米组和呋塞米组,每组16例,两组的年龄[(62.31±4.03) vs (59.56±6.95)岁]、体质量[(68.94±13.09) vs (68.81±13.9) kg]和性别构成比(男/女:12/4 vs 10/6)相似。

1.2 试验方法 本研究为随机、双盲、双模拟、阳性药物平行对照的新药Ⅱ期临床试验。以呋塞米片为对照药,其与阿佐塞米同属髓祥利尿剂,每片20 mg。试验药阿佐塞米片由浙江华海药业股份有限公司研制,规格为每片30 mg,批号:20010918。

入选者停用所有利尿药物至少3 d,经过1~4 d的导入期,两组分别服用阿佐塞米片及呋塞米模拟片或呋塞米片及阿佐塞米模拟片,均为每日1次、每次各1片。治疗期第4天根据患者对治疗的反应,如利尿有效(符合以下任意一种情况:体质量减轻等于或超过1 kg;水肿程度减轻1级或以上),维持原剂量。未达有效,剂量加倍,直至双盲期末(第14天)。治疗期间根据血钾水平调整氯化钾控释片的用量,口服氯化钾控释片0.5~1.0 g/次,每日3次。服药时间均为早晨8~9时,随访日于生命体征检查完毕之后再服用当天的药物。

1.3 观察指标

1.3.1 水肿程度、体质量和心功能 于治疗前、治疗期间每天、治疗结束时进行评估和记录。水肿程度评估在早晨服药前进行。测体质量在早晨进食前进行,每次尽量所穿衣服一致并在解除大、小便后,体质量计统一经计量管理单位校正。

1.3.2 24 h尿及尿电解质 治疗前1 d天开始集24 h尿作为对照。治疗第1 d早上8时服药后,集尿至次日晨8时,作为治疗后24 h尿。测定治疗前后24 h尿量,尿钠、钾、氯、镁、钙含量。24 h尿收集过程中做到:集尿前及集尿期间饮食、饮水尽量统一;集尿前后充分排空膀胱;集尿前3 h及集尿期间

禁服茶水、咖啡和市售饮料。

1.4 疗效判定标准

1.4.1 主要指标 水肿程度、体质量。水肿分4级:0级,无水肿;1级,轻度水肿(踝关节以下凹陷性水肿);2级,中度水肿(两下肢凹陷性水肿);3级,重度水肿(全身凹陷性水肿)。显效:水肿程度减轻2级或完全消失;有效:水肿程度减轻1级;无效:未达上述标准。

1.4.2 次要指标 24 h尿量、心功能。心功能按NYHA分级:1级,体力活动不受限制;2级,体力活动轻度受限,休息时无症状;3级,体力活动明显受限,休息时无症状;4级,不能从事任何体力活动,休息时亦有症状。显效:心功能改善2级;有效:心功能改善1级;无效:未达上述标准。

1.5 安全性评价 包括病史和体格检查(血压和心率等)、心电图和实验室指标。后者包括:血常规、尿常规;血生化:肝功能、肾功能、血糖、血脂、尿酸、血电解质。记录不良事件。

1.6 统计学处理 可比性比较采用 χ^2 检验或确切概率计算、*t*检验和非参数检验。有效性:主要疗效指标中水肿的疗效采用考虑中心效应的CMH方法,体质量的变化用重复测量数据的方差分析和协方差分析。次要疗效指标用*t*检验或非参数检验方法。安全性评价及实验室数据治疗前后的变化采用统计描述方法。

2 结果

2.1 用药前后体质量 与用药前比较,呋塞米组用药第3、7及14天末的体质量均较治疗前下降($P < 0.01$),阿佐塞米组用药第7、14天末的体质量较治疗前下降($P < 0.05$)。两组间治疗前及治疗后比较均无统计学差异(表1)。

表1 呋塞米和阿佐塞米治疗前后患者的体质量变化

Tab 1 Changes of body mass in patients treated with azosemide and furosemide

($n=16, \bar{x} \pm s, m/kg$)

Group	Pre-treatment	Post-treatment		
		d4	d8	d15
Azosemide	68.94±13.09	68.19±13.27	67.38±13.37*	67.31±13.13*
Furosemide	68.81±13.97	67.25±13.01**	66.25±12.58**	65.50±12.18**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs pre-treatment group

2.2 用药前后水肿程度 两组治疗前水肿程度相似,用药第3、7、14天末的水肿程度均较用药前明显改善($P < 0.05$)。阿佐塞米组显效、有效、无效例数分别为8、4、4例(有效率75%),呋塞米组分别为

10、6、0例(有效率100%),2组间差异无显著性。

2.3 用药前后24 h尿量 阿佐塞米组用药后第1、2天24 h尿量明显增加($P < 0.05$),其后增加量减少,但无显著性差异;呋塞米组用药后第2天尿量较

用药前明显增加($P < 0.05$),以后增量逐渐减少。见表2。

表2 呋塞米和阿佐塞米治疗前后患者24 h尿量的变化

Tab 2 Changes of 24 h urine volume after treatment

($n=16, \bar{x} \pm s, V/ml$)

Group	Pre-treatment	Post-treatment				
		d2	d3	d4	d8	d15
Azosemide	986.88 ± 474.59	1 186.88 ± 409.50*	1 282.19 ± 429.97*	1 176.88 ± 533.75	1 154.69 ± 503.91	989.69 ± 394.65
Furosemide	1 363.13 ± 657.04	1 363.13 ± 657.04	1 876.25 ± 898.64*	1 414.38 ± 697.78	1 256.88 ± 487.99	1 197.50 ± 435.88

* $P < 0.05$ vs pre-treatment group

2.4 用药前后心功能 两组治疗前 NYHA 心功能分级相似,心功能2、3、4级阿佐塞米组分别为2、8、6例,呋塞米组分别为1、10、5例。阿佐塞米组显效、有效、无效的例数分别为2、5、9例(有效率43.8%),呋塞米组分别为1、13、2例(有效率87.5%);呋塞米组于用药2周后心功能等级较用药前明显改善($P < 0.05$)。

2.5 安全性指标 与治疗前相比,两组用药2周末的收缩压、舒张压和心率均略有下降,但无统计学意义。治疗前两组24 h尿电解质比较无差异,用药后两组24 h尿钾、钠、氯、钙、镁的排泄量均较用药前有所增加,但除阿佐塞米组尿钠、氯外,余均未达统计学差异。两组用药前血电解质比较无差异,在允许补钾的前提下,治疗后阿佐塞米组1周末血清钾轻度减低($P < 0.05$),在临床正常范围内;第1天末血清氯两组均轻度降低($P < 0.05$),但在临床正常范围内。两组间用药后各时间点比较,除第3天末呋塞米组血钙下降值略大外,余均无统计学差异。阿佐塞米组用药后尿素氮、血尿酸下降有显著性差异。其他血液学指标及心电图QTc间期两组用药前后的变化均无临床意义。

2.6 不良反应分析 2组患者均未出现严重不良反应。在允许补钾的情况下,阿佐塞米组2例低钠、低氯,1例口干,呋塞米组1例低钾、低镁,1例血糖升高。不良反应发生率均为12.5%。没有因疗效不佳中止试验者。

3 讨论

日本学者^[1,2]发现,与呋塞米比较,心衰患者经阿佐塞米治疗3个月后,血浆肾素和去甲肾上腺素活性较低,且生活质量较高;夜尿增多伴血心房利钠

肽水平升高的患者经阿佐塞米治疗后,利钠肽活性下降,提示这些患者夜尿增多的原因可能是早期心力衰竭的表现。

在日本进行的一项针对366例水肿患者的双盲临床试验确认阿佐塞米60 mg与呋塞米40 mg疗效相当^[3]。本研究应用国产阿佐塞米片治疗心力衰竭引起的水肿疗效明确,30~60 mg每日1次口服治疗2周使体质量明显降低,疗效与呋塞米20~40 mg相当。治疗2周明显改善水肿,消肿总有效率75.0%,与呋塞米组无显著差异。阿佐塞米组用药后尿素氮、血尿酸下降有显著性差异,而呋塞米组未发现这种效应,其机制可能与心功能及肾脏血液动力学改善有关。血尿酸不升反降,是否具有普遍意义值得进一步观察。

2组不良事件发生率(12.5%)相同,与国外报道相似。阿佐塞米组无低血钾病例,可能与补钾较充分及例数少有关。提示阿佐塞米片对心性水肿有显著的消肿利尿、改善心功能的作用,与呋塞米片比较,疗效及安全性一致,耐受性良好。

[参考文献]

- [1] Tsutsui T, Tsutamoto T, Maeda K, et al. Comparison of neuro-humoral effects of short-acting and long-acting loop diuretics in patients with chronic congestive heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001, 38 (Suppl 1): S81-S85.
- [2] Fujikawa K, Kasahara M, Matsui Y, et al. Human atrial natriuretic peptide is a useful criterion in treatment of nocturia[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2001, 35(4): 310-313.
- [3] Tomiyama H, Nakayama T, Watanabe G, et al. Effects of short-acting and long-acting loop diuretics on heart rate variability in patients with chronic compensated congestive heart failure[J]. *Am Heart J*, 1999, 137(3): 543-548.

[收稿日期] 2004-06-12

[修回日期] 2004-10-07

[本文编辑] 李丹阳

在人正常心肌中的Cx分布是区域性表达的,其中Cx40和Cx43是哺乳动物心房、心室肌细胞间最主要的GJ蛋白^[5]。除窦房结、房室结组织和部分传导系统外,Cx43遍布全心,包括上腔静脉近心的肌袖^[6],是心脏缝隙连接蛋白的主要成分;Cx40是大鼠传导系部位检测出的第一个连接蛋白^[7],在心房组织和近端传导系统中表达,是心房肌组织中最主要的组成部分,右心房中Cx40的分布多于左心房,在心室中只分布于束支传导系统中,而不分布于心室工作肌细胞间;Cx45的表达可能仅限于结性组织和传导系统,有报道称其有更广泛的分布,这可能与采用不完全特异的抗Cx45抗体有关。Cx37可能局限于心内膜和冠状动脉血管的内皮细胞表达。在鼠心,Cx45在全部房室结、His束和束支内表达,而Cx40的表达则限于His束和束支的核心部分。心房肌GJ斑含有Cx43和Cx40,通常Cx43和Cx40位于同一簇而无细胞侧边和闰盘内的优势分布。

正常心房与心室一样,GJ允许动作电位从一个细胞扩布到邻近的另一个细胞,心房的GJ主要存在于闰盘,是心肌细胞端端连接的特有结构。在心房肌细胞,心房肌细胞沿长轴方向的传导速度大于横向传导速度10~20倍,心室肌则为3倍,此即形成传导的各向异性,心室肌两侧的Cx比心房肌多,这能使激动迅速从心内膜传到心外膜,心房肌细胞两侧Cx较少,这可使窦性激动沿心房肌长轴迅速下传到房室结。

连接处的细胞间GJ通道的电传导不仅受跨GJ通道电压的影响,而且还受pH值、Ca²⁺浓度、Cx的磷酸化状态和细胞外脂肪酸组成等的影响。Cx表达也受多种因素的调控,激素能上调或下调Cx的数量,在离体的幼鼠心脏,cAMP能大幅度上调Cx43的表达,并伴随动作电位传导。Cx处于动态的变化过程中,半衰期为1~3h^[8],在蛋白酶和溶酶体酶作用下降解。有研究发现在培养的心室肌细胞,预先用蛋白酶和溶酶体酶抑制剂能防止Cx43降解^[9]。心房肌细胞内Ca²⁺超载是房颤的特征之一,Ca²⁺超载不仅可激活钙依赖的蛋白酶Calpains,破坏细胞亚微结构导致溶酶体释放,而且作为第二信使可促进其它蛋白酶和溶酶体酶的合成,使Cx40和Cx43降解增加、含量降低和分布不均一。

2 心房肌Cx变化与房颤的关系

目前认为房颤是由心房-主导环折返引起许多小折返波导致的房律紊乱,该机制在1964年由Moe^[10]首先提出,即由于兴奋波在心房内不均匀地传导导致兴奋波分裂成许多折返性冲动(小波)而引起房颤。动物实验观察到,折返环的形成既与房内肺静脉口等解剖性障碍区有关,也与心肌本身电生理特性改变导致的功能性传导障碍区有关。而对于房颤在组织细胞水平上的机制,人们也进行长时间的探索。既往人们研究的重点在于心肌细胞的细胞膜上的离子通道。如一般认为长期的心房颤动会导致L型Ca²⁺通道电流(I_{CaL})以及短暂外向K⁺电流I_o减少^[11]。然而房颤的维持途径是电活动在心房内的折返,因而人们已逐渐认识到,细胞间的电传导特性才是形成房颤更直接的基础。任何折返激

动产生的前提是缓慢传导和单向阻滞,心房肌GJ中的Cx40和Cx43的异常变化在促成这两大要素上都起了相当重要的作用,房颤可能引起心房肌细胞端-端连接处Cx蛋白水平的改变,导致细胞间电耦联能力的进一步下降,改变了心肌的电传导特性,使心房传导速度减慢或发生单向传导阻滞的程度加重,而更易于形成折返。由于折返的波长=传导速度×不应期,房颤时的电重构使心房细胞电生理特性发生改变,不应期缩短和频率适应不良,传导速度的减慢进一步使折返的波长缩短,易于在缓慢传导区内形成多个微小折返子波。此外,由于正常心肌细胞电冲动沿长轴传导速度远大于横向传导速度,即传导存在各向异性,这不仅与心肌细胞膜上的离子通道有关,也与GJ有关。GJ由正常时主要位于心肌细胞闰盘处,房颤时转向分布于细胞侧侧连接处,减低了纵向和横向间传导速度的差异,即各向异性传导减低,使得各向异性传导表现出非均一性,这为多个子波同时沿改变了的传导路径扩布并导致房颤的维持提供了条件。

心肌细胞之间耦联是由GJ通道组成的,心脏电激动在组织间的传导只有通过GJ才能进行,电激动在组织间的阻滞与否和传导速度密切相关,传导速度除受膜通道的主动电活动影响外,更大程度上取决于GJ。由此可知,GJ是组织被动电活动的主要物质基础。多项研究提示闰盘中GJ的分离可能是房颤的主要病理基础,但其具体的发病机制尚不完全清楚,目前争议仍较大^[12-13]。Ausma等^[14]对快速心房起搏的山羊房颤模型研究发现,对山羊植入心脏起搏器进行长期刺激诱发房颤,结果随着刺激时间的延长心房组织的Cx40表达减少,并呈异质性分布,但未发现Cx43密度和分布的改变。Tomoke等^[15]在对风湿性瓣膜病拟行瓣膜置换术的患者右心耳采用免疫组织化学法行Cx定量的检测中发现Cx43在无房颤组和持续房颤组间无显著差异,而Cx40在两组间有明显差异,在房颤组中右心房组织的Cx40表达(6.5±4.6)比无房颤组(17.7±8.9,P<0.05)减少,但Cx40的丝氨酸磷酸基的表达却增高,且Cx40的免疫反应性信号明显低于窦律组,因此认为连接蛋白的磷酸化的状况也许在心房组织的缝隙连接的功能调节中起了重要作用。并认为Cx40的表达和分布的变化导致局部区域传导阻滞或离散,可能是形成持续性房颤的一个原因,Cx40减少造成局部组织传导速度和各向异性的变化,从而有利于房颤的产生和维持。

与此相反,Dupont等^[16]对冠心病患者在行CABG术时取的右心耳组织进行检测,发现术后发生房颤的患者心房组织Cx40的mRNA和蛋白质表达明显增加,而Cx43的mRNA和蛋白质表达均无明显改变,而非房颤组患者的心房组织Cx40和Cx43分布无明显改变,提示心房Cx40表达增高可能是促进房颤发生的重要因素。由于人心房Cx表达主要受转录水平调节,因此间接说明心房组织的Cx40表达增高与房颤的发生和持续有一定的关系。Polontchouk等^[17]对包括冠心病和瓣膜病在内的患者的右心耳组织研究发现,与窦性心律患者相比较,慢性房颤患者心房肌缝隙连接Cx40的mRNA转录水平上调,其蛋白表达也相应增多,而

Cx43 及 mRNA 的表达量无改变。因此认为,心房组织 Cx40 表达上调可促进心房多发性折返形成,其具体机制可能为心房肌 Cx40 分布呈高度异质性,使得相邻心房肌具有明显不同的阻抗和传导速度,因此 Cx40 表达水平越高,相邻心房肌之间的这种传导性能的差异可能越明显,这样就容易形成引起房颤的折返环路,慢性房颤患者心房组织 Cx40 蛋白明显增高,但 Cx40 在心房肌细胞端侧的表达量无明显差别,而在侧边表达量则显著增多^[10],由于侧边 GJ 增多而使心房肌的横向传导速度增快,结果房颤患者心房肌纵向与横向传导速度之比即心肌各向异性传导降低,心房肌正常的激动传导方式发生改变,心房容易发生多发性子波折返,并且折返途径多变。

以上两种研究所得出的数据上差异的原因可能有如下几方面:(1)研究对象的物种差异、形态学、神经体液调节和与电重构有关的不同分子机制;(2)房颤的持续时间存在差别,在动物模型中,大多数慢性房颤是由长期快速心房起搏诱发的,持续时间一般仅为几个月;(3)病因及病理基础不同,Polontchouk 等^[17]研究的慢性房颤患者大多数是心脏血管的疾病(67%的患者为冠状动脉疾病和主动脉疾病),而 Tomoko 等^[13]研究的慢性房颤患者为风湿性瓣膜病的患者,该类疾病引起的慢性房颤的机制也许与心脏大血管的疾病有所不同,所以其相应的连接蛋白的改变及分布也不同;(4)房颤发展的不同阶段其 Cx40 和 Cx43 的表达形式也可能有所不同。

3 展 望

由于房颤的高致残性,因而如何对房颤进行有效的预防和治疗一直是困扰心脑血管医生的难题,而解决问题的关键则在于明确房颤发生和维持的机制。过去对于房颤的治疗主要靠药物治疗、电复律及各种消融方法,均不能收到理想效果,随着近年来人们对心肌缝隙连接的深入研究,药物对心肌缝隙连接的蛋白结构及电传导性的调控可能成为 21 世纪研究抗心律失常药的一个重要领域。缝隙连接的重要之处在于介导冲动在细胞之间的功能偶联。目前大多数作用于离子通道的抗房颤药物都有许多不良反应,因而,心肌缝隙连接可能成为防治房颤药物开发的新靶点。而研究表明房颤患者 Cx40 水平改变而 Cx43 水平仍保持不变,如果有明显的因素或调节途径可改变 Cx40 的表达,通过特殊的介入治疗,在房颤及术后易患房颤的患者在症状发生之前阻断房颤的发生,这可能在基因水平上对房颤的预防及治疗起到更积极的作用。

[参 考 文 献]

[1] 李 莉,张宝仁,汪曾炜,等. 风湿性心脏病手术前后房颤发生率及其预后分析[J]. 第二军医大学学报,1997,18(增刊):89-91.

- [2] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats[J]. *Circulation*, 1995, 92(7):1954-1968.
- [3] Davis LM, Rodefeld ME, Green K, et al. Gap junction protein phenotypes of the human heart and conduction system[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995, 6(2): 813-822.
- [4] Evans W, Martin EM. Gap junctions: structure and function[J]. *Mol Membr Biol*, 2002, 19(2):121-136.
- [5] Laird HW, Revel JP. Biochemical and immunochemical analysis of the arrangement of connexin 43 in rat heart gap junction membranes[J]. *J Cell Sci*, 1990, 97(6):109-113.
- [6] Daves LM, Rodefeld ME, Green K, et al. Gap junction protein of the human heart and conduction system[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995, 6 (10 Pt 1):813-817.
- [7] Yeh HI, Lai YJ, Lee SH, et al. Heterogeneity of sleeve morphology and gap junction in canine superior[J]. *Circ Res*, 2001, 104(4):25-28.
- [8] Laing J G, Tadros PN, Green K, et al. Proteolysis of connexin43 containing gap junctions in normal and heat stressed cardiac myocytes[J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 38(11):711-716.
- [9] Daoud EG, Knight BP, Weiss R, et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans[J]. *Circulation*, 1997, 96(8):1542-1549.
- [10] Moe GK, Theinboldt WC, Abidskov JK. A computer model of atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 1964, 67(3):200-207.
- [11] Shaw RM, Rudy Y. Ionic mechanism of propagation in cardiac tissue. Role of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling[J]. *Circ Res*, 1997, 81(5):727-734.
- [12] van der Velden H M, Ausma J, Rook M B, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 46(3):476-486.
- [13] Jongsma HJ, Wilders R. Gap junctions in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2000, 86(4):1193-1197.
- [14] Ausma J, van der Velden HM, Lenders MH, et al. Reverse structural and gap-junctional after prolonged atrial fibrillation in the goat[J]. *Circulation*, 2003, 107(15):2051-2058.
- [15] Tomoko N, Tomoko O, Yuji H, et al. Comparison of connexin in right atrial myocardium versus those in sinus rhythm[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(6):678-683.
- [16] Dupont E, Yu Shien K, Stephen R, et al. The gap junctional protein connexin 40 is elevated in patients susceptible to post-operative atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 103(6):842-849.
- [17] Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(3):883-891.

[收稿日期] 2004-07-09

[修回日期] 2004-11-26

[本文编辑] 尹 茶