

血管紧张素转换酶 2-血管紧张素(1~7)/Mas 轴与离子泵的关系<sup>△</sup>何绘姍<sup>1</sup>, 姜黔峰<sup>2</sup>

(1. 遵义医学院, 贵州遵义 563000; 2. 遵义市第一人民医院, 贵州遵义 563000)

**摘要:** 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)-血管紧张素(angiotensin, Ang)(1~7)是目前公认的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中具有生物活性的部件之一。Ang(1~7)在 RAS 中发挥着重要的作用,而 ACE 的同族体 ACE2 也为 Ang(1~7)的合成提供了代谢途径,这种酶可以将 Ang 2 转换成 Ang(1~7),而 G 蛋白耦联受体 Mas 又为 Ang(1~7)提供了功能性亲和位点。ACE2-Ang(1~7)-Mas 轴属于 RAS 系统中的一个内生性正向调节通路,其对心血管及肾脏疾病中的离子泵的影响受到了广泛的关注。本文就 ACE2-Ang(1~7)-Mas 轴在心血管及肾脏疾病中离子泵的作用及其作用机制作一简要的综述。

**关键词:** 肾素-血管紧张素系统;血管紧张素转换酶;血管紧张素(1~7);离子泵

**中图分类号:** R543

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-9688(2016)01-0111-04

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是维持血压、水和电解质平衡及心血管稳态的重要调控系统,广泛存在于心脏、血管和肾脏等各种器官中。以往关于 RAS 的研究主要集中于经典的 RAS 途径,即以血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)-血管紧张素(angiotensin, Ang) II - Ang I 型/2 型受体为核心的途径<sup>[1]</sup>。如今,Ang(1~7)已被公认为是具有生物活性的 RAS 的成员。Ang(1~7)与 RAS 系统主要效应肽 Ang II 的作用相反,由于其广泛的活性,Ang(1~7)在 RAS 中起核心作用<sup>[2,3]</sup>。ACE 的同系物 ACE2 的发现揭示了 Ang(1~7)的一个重要的代谢途径<sup>[4]</sup>。这种酶可以通过 Ang II 合成 Ang(1~7),或者通过 Ang I(Ang I)水解生成 Ang(1~9),进一步在 ACE 的参与下生成 Ang(1~7),但这一反应效率较低。另外,现已确定,G 蛋白耦联的受体 Mas 是一种功能化的 Ang(1~7)结合位点,因此,ACE2-Ang(1~7)-Mas 组成的轴代表一种 RAS 中内在的反调节通路,其活性与由 ACE、Ang II 以及 Ang I 受体组成的 RAS 轴的活性相反<sup>[5,6]</sup>。因此,了解 ACE2-Ang(1~7)-Mas 轴在心血管和肾脏系统中与离子泵的作用及其作用机制对阐述相关性心血管疾病和肾脏疾病的发病机制具有重要的意义。

## 1 ACE2-Ang(1~7)-Mas 轴概述

ACE2-Ang(1~7)-Mas 轴被称为 RAS 的第二代谢轴。1988 年,Santos 等<sup>[7]</sup>描述了从 Ang I 生成 Ang(1~7)七肽的过程,这一途径不依赖 ACE。同年,Schiavone 等<sup>[8]</sup>发表了第一份报告,通过下丘脑-腺垂体释放的抗利尿激素,报道了该七肽在体外的生物功能。一年以后,Chappell 等<sup>[9]</sup>在

大鼠的脑中发现了这一多肽,同时,Santos 等<sup>[10]</sup>使用显微镜在麻醉大鼠的孤束核注射,从而率先发现了 Ang(1~7)在体内的功能。这些开创性的研究以及后续的发现加强了对 Ang 系统中 Ang(1~7)作为生物活性肽的认识。

ACE 的同系物 ACE2 是形成 Ang(1~7)的一个关键酶,这阐明了一个生成这一多肽的酶通路的存在。这一寡肽酶可以从 Ang I 的 C 端去掉一个亮氨酸从而形成有生物活性的多肽 Ang(1~9),随后,Ang(1~9)裂解生成 Ang(1~7),这一过程需要 ACE 和中性内肽酶水解催化<sup>[11]</sup>。显然,Ang(1~7)是直接从 Ang II C 端的苯丙氨酸处裂解生成的。因此,作为 RAS 系统中的内源性调节物,ACE 起到了关键性作用,它可以分解 Ang II(一种血管收缩剂/增生性肽),并生成 Ang(1~7)(一种血管舒张剂/抗增殖肽)<sup>[12]</sup>。应该指出的是,其他的酶可以从 Ang I 和 Ang II 生成 Ang(1~7),这些酶包括脯氨酰内肽酶、脯氨酰羧肽酶、寡肽酶,以及中性内肽酶(NEP),尤其是中性内肽酶能够有效调节该七肽在血浆中的浓度<sup>[13,14]</sup>。确定 Ang(1~7)的受体即 G 蛋白耦联的 Mas 受体完成了建立 Ang(1~7)相关性的另外一个重要步骤。这一发现证实了以往基于功能研究获得的证据,并且,随着 Ang(1~7)拮抗剂 A-779 及 D-Pro 7-Ang(1~7)的使用,证明这一多肽通过结合到一个与 Ang I 及 Ang 2 不同的受体上来发挥其活性。

现在认为 ACE2-Ang(1~7)-Mas 轴可以中和大多数 ACE-Ang 2-Ang I 受体轴的有毒行为,特别是在疾病状态下<sup>[15,16]</sup>。然而,Ang(1~7)的效应并不仅限于其反调节作用,事实上,Mas 基因的遗传缺失产生了极其丰富的效应,包括心功能障碍,血压增高,压力反射功能减弱,内皮细胞功能紊乱,生殖功能减弱,增加血栓的形成,以及明显的脂质、葡萄糖代谢的变化导致代谢综合征等状态<sup>[17,18]</sup>。

## 2 离子泵的概念

离子泵是属于膜运输蛋白中的一种,也可以看作是一

<sup>△</sup>基金项目:贵州省科技厅项目(项目编号:黔科合 J 字[2009]2179)。  
作者简介:何绘姍(1988-),女,在读硕士研究生,研究方向为高血压。

通信作者:姜黔峰,E-mail:jiangqianfeng2005@126.com

类特殊的载体蛋白,能够通过消耗三磷酸腺苷(adenosine triphosph,ATP)能量来驱使特定的离子逆浓度梯度穿过质膜,其广泛影响着生物体内各正常生理活动<sup>[19]</sup>。离子泵属于一种受外能驱动的可逆性ATP酶,离子泵被活化后与磷酸根结合产生变构效应,将离子从低浓度转移到高浓度处,这个过程消耗ATP的能量。目前细胞内离子泵主要有钠-钾泵、钙泵和质子泵<sup>[20]</sup>。

### 2.1 钠-钾泵

钠-钾泵,简称钠泵,也称 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶。钠-钾泵分子是由 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚单位构成,水解ATP的部分和阳离子结合的部位都在 $\alpha$ 亚单位。 $\alpha$ 亚单位由1 022个氨基酸残基构成,可能是一个10次穿膜的肽链。 $\alpha$ 亚单位有 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 特异结合位点,ATP酶活性激活位点及磷酸化位点。 $\beta$ 亚单位由302个氨基酸残基构成,只有1次跨膜,功能尚不完全清楚。钠-钾泵每分解1分子ATP可将3个 $\text{Na}^+$ 移出胞外,同时将2个 $\text{K}^+$ 移入胞内。细胞代谢产生的能力的三分之一以上用于维持钠-钾泵的活动<sup>[21]</sup>。由此可见,钠-钾泵具有重要的生理意义。

### 2.2 钙泵

钙泵是另一种广泛分布的离子泵,也称 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶,它位于细胞膜、肌质网或内质网膜。它是属于钙离子激活的一种ATP酶,每分解1分子ATP,可将2个 $\text{Ca}^{2+}$ 转运至胞外,细胞内的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度很低,细胞外的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度较高。即使很少的 $\text{Ca}^{2+}$ 进入细胞内都会引起细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度显著的变化,从而导致一系列的生理反应,而通常细胞内的 $\text{Ca}^{2+}$ 在钙泵的作用下保持着一个较低的浓度,这一状态对维持细胞的正常生理功能具有重要的意义。

### 2.3 质子泵

质子泵有两类,一类是 $\text{H}^+ - \text{K}^+$ 泵,主要分布于胃内壁细胞和肾小管闰细胞膜,主要功能是分泌 $\text{H}^+$ ,另一类是 $\text{H}^+$ 泵,主要分布于内质网,溶酶体等细胞器膜上,其作用是将胞质内 $\text{H}^+$ 泵入细胞器中。

## 3 ACE2-Ang(1~7)-Mas轴与离子泵的关系

最近的报告表明,心脏组织也是ACE2-Ang(1~7)-Mas作用的重要靶点。目前已经证明,Ang(1~7)降低了小鼠心脏缺血-再灌注所致心律失常的发生率和持续时间,显然,这也涉及钠泵的活动。这些影响可以被乌本苷抵消。此外,Ang(1~7)降低了绵羊心房肌细胞( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ )-ATP酶的活性。另外,Ang(1~7)的抗心律失常作用可以被Ang-(1~7)的拮抗剂A-779和环氧合酶的抑制剂吲哚美辛所阻滞。重要的是,ACE2-Ang(1~7)-Mas轴的所有组分均在小鼠的窦房结细胞表达,因而,为Ang(1~7)的抗心律失常作用提供了形态学依据。通过Mas和BK及前列腺素的释放,这种多肽也改善了孤立心肌缺血后的收缩功能。然而,在浓度10 000倍时几率更高的时候,Ang(1~7)会促进老鼠心脏再灌注所致的心律失常。这一研究表明,只有Ang(1~7)基础浓度很高时,才能通过激活3-磷酸甘油醛脱氢酶(NADPH)氧化酶或者释放去甲肾上腺素发挥

心脏毒性作用。事实上,转基因大鼠即使在没有心律失常的情况下Ang(1~7)的浓度也会升高20倍<sup>[22]</sup>。

通过局部A-779的衰减,Ang(1~7)在大鼠的每分钟排血量和每搏排血量明显升高。这一现象同时也出现在转基因鼠,转基因鼠可以表达一种能释放Ang(1~7)到外周血的融合蛋白,将外周血中的Ang(1~7)浓度增加2.5倍。另外,转基因鼠的心室压力上升率在日间及夜间表现出一种轻微的升高,可以在生理浓度下抵抗异丙肾上腺素所致的心肌肥厚,降低再灌注心律失常的持续时间,提高再灌注心肌的功能<sup>[23]</sup>。AVE 0991是一种非肽类化合物,并且可以在牛内皮细胞中激活Ang(1~7)受体激动剂,模拟Ang(1~7)的作用<sup>[24]</sup>。据报告说这种化合物作为Mas肾脏受体激动剂独自分离主动脉环。通过长期注射异丙肾上腺素的小鼠,观察到AVE 0991可以保护心脏功能,延缓心肌肥厚及心肌纤维化的发展<sup>[25]</sup>。这一非肽类Ang(1~7)类似物同样显著提高心肌梗死的的心脏功能,并在缺血后保护心脏功能。另外,长期用AVE 0991治疗可以阻止亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-NAME)治疗后的具有自发性高血压大鼠的心脏损伤<sup>[26]</sup>。

在肾脏中,Ang(1~7)对肾脏的调节是一个相对复杂且具有争议的问题。Ang(1~7)的利尿与利钠作用是通过抑制近端小管对于钠离子的重新吸收作用而产生的。在这种背景下,Ang(1~7)是通过激活管状上皮细胞的磷脂酶A2来调节转运蛋白的活性,从而限制细胞间钠离子的传递<sup>[27]</sup>。此外Ang(1~7)似乎是肾皮质和近端小管 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶的一个有效的抑制剂。在内部肾皮质的基底外侧膜上这种抑制作用被Ang2受体拮抗剂PD123319所阻滞且呈剂量依赖性。有趣的是A-779和氯沙坦都不能影响这个过程,从而表明Ang(1~7)抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶活性是由Ang2受体介导或者是由PD123319敏感机制所介导。体外研究表明Ang(1~7)可以通过Mas受体逆转Ang2对近端小管 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶的作用。相比之下,Ang(1~7)的利尿或抗利尿作用的是通过另外一个实验观察到<sup>[28]</sup>。这种效应也部分通过Mas激活,能够被A779所阻断。A779在血压正常的老鼠中导致尿钠排泄和多尿。A779处理的老鼠会增加尿量和降低渗透压,而不会改变水的摄入量。另一方面,Mas受体的激动剂AVE 0991会显著地减少尿量。所有的这些数据表明,在这些动物里所诱导的利尿与利钠作用都是由Mas受体的激活而引起的。然而,除了Mas受体,Ang1受体和Ang2受体也可以参与这个过程。并且Ang1受体同样也是Ang(1~7)的双向受体轴。

上述的对Ang(1~7)在肾脏中作用的研究结果之间的差异,可能是由于不同的实验设计所造成的,比如说,体内设计或体外设计,动物模型(有意识的和麻醉的动物),Ang(1~7)的浓度,肾单位的分布,RAS的活性,水和盐的状态。此外,Ang(1~7)可以在不同生理情况下的同一种动物内产生相反的作用。例如在怀孕的老鼠中,Ang(1~7)诱导利尿作用通过水通道蛋白的下调,而在纯种的雌鼠中,Ang(1~7)会引起水通道蛋白的上调而导致抗利尿作用。

很明显,肾脏的 RAS 系统是一个比预期更要复杂的调节机制。尽管如此,我们需要更进一步的研究来阐明 Ang(1~7)对肾脏的作用。

#### 4 小 结

迄今为止,RAS 系统的复杂性已经远远超出我们的想像,最近很多的新的组成部分都被添加到这个系统里面,比如说 ACE2、Ang(1~7)、Mas、肾素受体,并且也完全改变了最先大家对他们的理解。现在普遍认为 RAS 具有双重作用,除了众所周知的负向调节的通路(ACE-Ang II-AT1 轴),还有一条正向调节的通路其中包括 ACE2、Ang(1~7)和 Mas。这种新的轴参与血压的调节以及肾脏的调节,更重要的是这条新轴在心血管疾病、肾脏疾病和代谢疾病中也扮演着重要的角色。因此,探讨这条新轴与离子泵的生物分子生物学机制为振兴发展新的心血管药物提供了广阔的前景。

#### 参考文献:

- [1] SANTOS R, FERREIRA J, VERANO T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system[J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(2): R1-R17.
- [2] PASSOS D, VERANO T, SANTOS R. Angiotensin-(1-7): beyond the cardio-renal actions[J]. *Clin Sci*, 2013, 124(7): 443-456.
- [3] SANTOS C, SANTOS S, FERREIRA A, et al. Association of an oral formulation of angiotensin-(1-7) with atenolol improves lipid metabolism in hypertensive rats[J]. *Peptides*, 2013, 43(3): 155-159.
- [4] JARAJAPU Y, BHATWADEKAR A, CABALLERO S, et al. Activation of the ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1258-1269.
- [5] MARIO E, SANTOS S, FERREIRA A, et al. Angiotensin-(1-7) Mas-receptor deficiency decreases peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in adipocytes [J]. *Peptides*, 2012, 33(1): 174-177.
- [6] PATEL V, BODIGA S, FAN D, et al. Cardioprotective effects mediated by angiotensin II type 1 receptor blockade and enhancing angiotensin 1-7 in experimental heart failure in angiotensin-converting enzyme 2-null mice[J]. *Hypertension*, 2012, 59(6): 1195-1203.
- [7] SANTOS R, BROSNHAN K, PESQUERO C, et al. Coverting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem[J]. *Hypertension*, 1988, 11(2):1153-1157.
- [8] SCHIAVONE M, SANTOS R, BROSNIHAN K, et al. Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide [J]. *PNAS*, 1988, 85(11): 4095-4098.
- [9] SANTOS R, BRUM J, BROSNIHAN K, et al. The renin-angiotensin system during acute myocardial ischemia in dogs [J]. *Hypertension*, 1990, 15(2): 1121-1127.
- [10] CHAPPELL M, BROSNIHAN K, DI D, et al. Identification of angiotensin-(1-7) in rat brain. Evidence for differential processing of angiotensin peptides[J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(28): 16518-16523.
- [11] OCARANZA M, MICHEA L, CHIONG M, et al. Recent insights and therapeutic perspectives of angiotensin-(1-9) in the cardiovascular system[J]. *Cli Sci*, 2014, 127(9): 549-557.
- [12] JUGDUTT B. Expanding saga of the renin-angiotensin system the sngiotensin II counter-regulatory AT2 receptor pathway [J]. *Circulation*, 2015, 131(16): 1380-1383.
- [13] MARSHALL A, SHALTOU H, PIRRO N, et al. Enhanced activity of an antigitensin-(1-7) neuropeptidase in glucocorticoid-induced fetal programming[J]. *Peptides*, 2014, 52(5): 74-81.
- [14] MARSHALL A, SHALTOU H, PIRRO N, et al. Antenatal betamethasone exposure is associated with lower ANG (1-7) and increased ACE in the CSF of adult sheep[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(7): R679-R688.
- [15] MCRCUS Y, SHEFER G, SASSON K, et al. Angiotensin-(1-7) as means to prevent the metabolic syndrome lessons from the fructose-fed rat mode [J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1121-1130.
- [16] LIU C, LV X, LI H, et al. Angiotensin-(1-7) suppresses oxidative stress and improves glucose uptake via Mas receptor in adipocytes[J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(4): 291-299.
- [17] SANTOS R, CASTRO C, GAVA E, et al. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice[J]. *Hypertension*, 2006, 47(5): 996-1002.
- [18] SAMPAIO W, SANTOS R, FARIA R, et al. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via akt-dependent pathways[J]. *Hypertension*, 2007, 49(2): 185-192.
- [19] MCKENNA M, BANGSBO J, RENAUD J. Muscle K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and Cl<sup>-</sup> disturbances and Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> pump inactivation: implications for fatigue[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104(1): 288-295.
- [20] FIGTREE G, LIU C, BIBERT S, et al. Reversible oxidative modification a key mechanism of Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> pump regulation[J]. *Circ Res*, 2009, 105(2): 185-193.
- [21] SHAH A, OH Y, SHAN G, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates hyposmolarity-induced ANP secretion via the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump[J]. *Peptides*, 2010, 31(9): 1779-1785.
- [22] LARA L, CANTE F, AXELBAND F, et al. Involvement of the Gi/o/cGMP/PKG pathway in the AT2-mediated inhibition of outer cortex proximal tubule Na<sup>+</sup>-ATPase by Ang (1-7)[J]. *Biochem J*, 2006, 395(1): 183-190.
- [23] ARTIGAS P, GADSBY D. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump ligands modulate

- gating of palytoxin-induced ion channels [J]. PNAS, 2003, 100(2): 501-505.
- [24] DE M. Angiotensin-(1-7) re-establishes impulse conduction in cardiac muscle during ischaemia-reperfusion. The role of the sodium pump[J]. J Renin-angio-ald S, 2004, 5(4): 203-208.
- [25] SANTOS R, FERREIRA A, SIMOES E. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-Mas axis [J]. Exp Physiol, 2008, 93(5): 519-527.
- [26] DIAS P, SANTOS R, GOMES R, et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1-7)/Mas signaling pathway in cardiomyocytes [J]. Hypertension, 2008, 52(3): 542-548.
- [27] SIMOES E, SILVEIRA K, FERREIRA A, et al. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis [J]. Brit J Pharmacol, 2013, 169(3): 477-492.
- [28] ZIMMERMAN D, BURNS K. Angiotensin-(1-7) in kidney disease: a review of the controversies [J]. Clin Sci, 2012, 123(6): 333-346.

(收稿日期:2015-06-17)

(上接第 110 页)

- [22] WILLIAMS R S, DELEMOS J A, DIMAS V, et al. Effect of spironolactone on patients with atrial fibrillation and structural heart disease[J]. Clin Cardiol, 2011, 34(7): 415-419.
- [23] SWEDBERG K, ZANNAD F, MCMURRAY J J, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(18): 1598-1603.
- [24] FOGARI R, ZOPPI A, MAFFIOLI P, et al. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size [J]. Clin Cardiol, 2012, 35(6): 359-364.
- [25] CUI Y, MA C, LONG D, et al. Effect of valsartan on atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in patients [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(2): 631-635.
- [26] TAKII E, INAGE T, YOSHIDA T, et al. Beneficial effects of losartan for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: analysis with memory function of pacemaker [J]. Heart Vessels, 2015 Mar 19. [Epub ahead of print].
- [27] HAN M, ZHANG Y, SUN S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62(4): 405-415.
- [28] ITO Y, YAMASAKI H, NARUSE Y, et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(7): 1012-1018.
- [29] HANNA I R, HEEKE B, BUSH H, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction [J]. Heart Rhythm, 2006, 3(8): 881-886.
- [30] ELGENDY I Y, MAHMOUD A, HUO T, et al. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting [J]. Am J Cardiol, 2015, 115(11): 1523-1528.
- [31] BANG C N, GISLASON G H, GREVE A M, et al. Statins reduce new-onset atrial fibrillation in a first-time myocardial infarction population: a nationwide propensity score-matched study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2014, 21(3): 330-338.
- [32] HUMPHRIES K H, LEE M, SHELDON R, et al. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion [J]. Am Heart J, 2007, 154(5): 908-913.
- [33] HUNG C Y, LIN C H, WANG K Y, et al. Dosage of statin, cardiovascular comorbidities, and risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 1131-1136.
- [34] WATANABE E, YAMASHITA T, SUZUKI S, et al. Statin treatment for patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. Int Heart J, 2011, 52(2): 103-106.
- [35] HE Z, YANG L, TIAN J, et al. Efficacy and safety of omega-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. Can J Cardiol, 2013, 29(2): 196-203.
- [36] NODARI S, TRIGGIANI M, CAMPIA U, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study [J]. Circulation, 2011, 124(10): 1100-1106.
- [37] MARIANI J, DOVAL H C, NUL D, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(1): e005033.

(收稿日期:2015-06-17)