

· 论 著 ·

# 胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤的 Meta 分析

赵娜娜, 李 娜, 蒋 平

**[摘要]** **目的** 系统评价胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤的临床疗效和对患者血清 CRP、左房内径的影响。**方法** 检索 PubMed、Elsevier、CNKI 数据库 2000 – 2012 年的所有文献, 尽可能全面地收集相关临床试验资料, 并在严格评价文献质量的基础上, 利用 RevMan5.0 进行 Meta 分析。用 Mantel-Haensze 法对其结果进行检验并证实其同质性, 若具有同质性则选择固定效应模型, 否则选择随机效应模型。用漏斗图分析文献的发表偏倚。**结果** 10 个胺碘酮联合阿托伐他汀钙治疗房颤窦性心律维持情况的分析研究具有同质性 ( $P=0.96, I^2=0\%$ ), 选择固定效应模型分析,  $OR=2.42, 95\% CI(1.75, 3.35)$ 。6 个胺碘酮联合阿托伐他汀钙治疗房颤 CRP 水平变化的分析研究不具有同质性 ( $P=0.006, I^2=69\%$ ), 选择随机效应模型分析,  $OR=-1.60, 95\% CI(-1.97, -1.23)$ 。**结论** 胺碘酮联合阿托伐他汀钙比单用胺碘酮能更有效地降低 CRP 的水平, 更好地维持窦性心律, 在治疗前后左房内径的改变和不良反应发生率方面两组间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**[关键词]** 胺碘酮; 阿托伐他汀钙; 心房颤动; Meta 分析

**[中图分类号]** R541.75 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.009

## Meta analysis of the effect of amiodarone combined with atorvastatin calcium and single use of amiodarone in treatment of atrial fibrillation

ZHAO Na-na, LI Na, JIANG Ping. Department of Pharmacy, 97 Hospital of PLA, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical efficacy of amiodarone combined with atorvastatin calcium and single use of amiodarone in treatment of atrial fibrillation and the effect of serum CRP, left atrial diameter. **Methods** Retrieved from PubMed, Elsevier, CNKI during 2000 to 2012, as comprehensively as possible to collect the relevant data from clinical trials, meta analysis was performed by RevMan5.0 on the basis of strict evaluation of literature quality; the results were tested and confirmed whether they have the homogeneity by Mantel-Haensze method, if have the homogeneity, which allowed to use the fixed effect model analysis, otherwise use the random effect model analysis; publication bias was analyzed by funnel plots. **Results** 10 analyses of amiodarone combined with atorvastatin calcium in the treatment of atrial fibrillation to sinus rhythm maintenance situation have the homogeneity ( $P=0.96, I^2=0\%$ ), use the fixed effect model analysis,  $OR=2.42, 95\% CI(1.75, 3.35)$ . 6 analyses of amiodarone combined with atorvastatin calcium in the treatment of atrial fibrillation CRP levels do not have the homogeneity ( $P=0.006, I^2=69\%$ ), use the random effect model analysis,  $OR=-1.60, 95\% CI(-1.97, -1.23)$ . **Conclusion** Amiodarone combined with atorvastatin calcium can more effectively reduce the level of CRP and better maintenance of sinus rhythm than single use of amiodarone, the two groups of the left atrial diameter changes before and after the treatment and ADR are not statistically different ( $P>0.05$ ).

**[Key words]** amiodarone; atorvastatin calcium; atrial fibrillation; meta analysis

心房颤动 (atrial fibrillation, 简称房颤) 是临床最常见的心律失常, 其患病率随年龄增长而不断提高, 虽可选择介入治疗或者电复率, 但目前药物治疗仍是主要的治疗方法, 其中胺碘酮是治疗房颤的一线药物, 其转复率可达到 56%<sup>[1]</sup>。近年来有研究显示, 他汀类降脂药对预防和治疗房颤有一定疗效, 主要通过抗炎、抗氧化、调节 MMP-9/TIMP-1 的比值等非降脂机制来发挥其防治房颤的作用。国内外已有胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤比较的临床研究报道, 但多数研究样本量小, 质量参差不齐, 结果不能完全肯定。本文对这些文献进行分

析, 选择符合要求的研究进行 Meta 分析, 客观评价两种方法对房颤的治疗作用并统计不良反应的发生情况, 为选择合理的治疗方案提供依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床研究纳入/排除标准

**1.1.1 纳入标准** 研究设计为临床随机对照研究 (RCT)。研究对象经明确的诊断标准诊断为阵发性房颤, 即房颤频繁发作, 每月大于 2 次, 并被至少 2 次心电图或动态心电图证实。试验组为胺碘酮联合阿托伐他汀钙干预, 对照组为单用胺碘酮干预, 两组中胺碘酮的用法均为第 1 周 600 mg/d, 第 2 周为 400 mg/d, 此后 200 mg/d 至试验结束。研究终点包括

窦性心律维持率、房颤转复率、治疗前后 CRP 水平、左房内径变化。定期随访时间至少为 6 个月。

**1.1.2 排除标准** 研究设计不合理的文献、未描述本研究所需要的统计指标、未描述随访时间、重复报告、不能获取全文者予以排除。

**1.2 文献检索** 在 PubMed、Elsevier、中国全文期刊数据库中检索 2000 年 1 月 1 日 - 2012 年 10 月 31 日期间公开发表的文章。英文检索词为: amiodarone、atorvastatin、atrial fibrillation, 限制条件为: human、clinical trial、English。中文检索词: 胺碘酮、阿托伐他汀钙、房颤, 限制条件为: 随机。阅读纳入文献全文及参考文献, 辅以手工检索可能遗漏的相关临床随机对照研究。

**1.3 文献质量评估** 由 2 名研究者按照研究的纳入和排除标准, 对所检索的相关文献进行初步筛选, 并对最终纳入的研究进行 Jadad 评分<sup>[2]</sup>: ①是否采用随机化分组; ②是否合理描述随机序列的产生方式; ③是否采用双盲观察或分析; ④是否有盲法的描述且方式正确; ⑤是否描述研究过程中退出与失访的原因。每一项分析的结果若为“是”则记 1 分, 若为“否”则记 0 分。总分 1 ~ 2 分为低质量研究, 3 ~ 5 分为高质量研究。

#### 1.4 统计学处理

**1.4.1 分析软件** Meta 分析采用 Review Manager 5.0 统计软件进行数据合并, 并完成相关图表绘制。

**1.4.2 效应指标** 窦性心律维持例数和不良反应发生例数为计数资料, 故选用比值比 (Odds Ratio, OR) 及 95% CI 为效应指标,  $\alpha = 0.05$  为检验水准。对于连续性计量资料的分析, 先计算两组结果的净变化, 公式为净变化 = 治疗后平均值 (y) - 治疗前平均值 (x)。对于净变化的方差用如下公式计算:  $V_i(y - x) = V_i(x) + V_i(y) - 2r_{xy} \times [V_i(x) V_i(y)]^{1/2}$ 。其中 x、y 分别为治疗前后检验结果的平均值,  $V_i$  为各平均值的方差, r 为治疗前后检验结果的相关系数。本研究中我们以 Follmann 方法为基础, 假定相关系数为 0.5。

我们定义治疗效应 (effect size) = 治疗组净变化 - 对照组净变化, 然后将各研究治疗组与对照组的净变化及其标准差输入 RevMan5.0 软件中进行合并分析。其原理是以治疗效应方差的倒数为权重进行加权合并, 得出合并治疗效应 (pooled effect size)。治疗效应的方差按如下公式计算:  $V_i(\text{effect size}) = SD^2(\text{effect size})/N$ 。  $SD^2(\text{effect size}) = [V_{i\text{治}(x-y)}(n_1 - 1) + V_{i\text{对}(x-y)}(n_2 - 1)]/(n_1 + n_2 - 2)$ 。其中  $n_1$ 、 $n_2$  分别为治疗组与对照组受试者例

数,  $V_{i\text{治}(x-y)}$  与  $V_{i\text{对}(x-y)}$  分别为治疗组与对照组净变化的方差, N 为两组的合并例数, 其计算公式:  $N = n_1 n_2 / (n_1 + n_2)$ 。合并治疗效应的计算公式为: 合并治疗效应 =  $\sum w_i(\text{治疗效应}) / \sum w_i$ , w 为权重。

**1.4.3 异质性检验** 首先分析各研究是否具有临床异质性。对于定性检验拟采用卡方检验 (Chi-square test,  $\chi^2$  检验), 当  $P > 0.1$  时, 研究间具有较好的同质性; 反之, 研究间异质性明显。而对于定量检测则采用  $I^2$  统计量进行, 其取值范围为 [0%, 100%]。  $I^2$  统计量取值越大, 则研究间统计学异质性越大。通常认为当  $I^2 < 25\%$  时, 研究间统计学异质性较低; 当  $25\% < I^2 < 50\%$  时, 研究间有一定统计学异质性; 当  $50\% < I^2 < 70\%$  时, 研究间有明显统计学异质性; 当  $I^2 > 70\%$  时, 考虑研究间统计学异质性较大而不适合进行 Meta 分析及数据合并, 建议仅作描述性分析。

**1.4.4 效应模型选择** 根据异质性检验结果选择合适的效应模型。①当  $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$  时, 提示研究间的统计学异质性较低, 选用固定效应模型进行 Meta 分析; ②当  $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$  时, 提示研究间的统计学异质性较高, 选用随机效应模型进行 Meta 分析; ③  $P < 0.1$  且无法判断异质性来源, 则采用描述性分析。

**1.4.5 敏感性分析** 可通过改变效应模型的选择、剔除低质量研究、排除小样本/高异质性研究后重新行 Meta 分析的方式来进行结果的敏感性分析。若研究结果无显著变化则提示敏感性较低, 研究结果较稳定可靠; 反之则敏感性较高, 研究结果稳定性较低。

**1.4.6 发表偏倚分析** 对纳入研究是否存在发表偏倚可采用漏斗图或失安全数来估计。失安全数表示当 Meta 分析结果为阳性时, 至少需要多少例阴性结果的临床随机对照研究才能够逆转当前的阳性结果。失安全数越大则发表偏倚的影响越小。

## 2 结 果

**2.1 纳入研究的一般情况** 共检出相关文献 59 篇, 根据纳入和排除标准, 选入 11 篇文献。有 10 篇文献提供了随访结束时窦性心律的维持情况, 其中有 8 篇提供了 6 个月的窦性心律的维持情况; 6 篇记录了治疗前后血清 CRP 的变化情况; 4 篇记录了治疗前后左房内径的变化情况; 7 篇描述了两组不良反应发生情况, 所有研究中两组患者的基线水平一致, 见表 1。对纳入文献进行 Jadad 评分, 只有 1 篇为高质量文献, 其余 10 篇文献质量较低, 见表 2。

表 1 胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤 Meta 分析纳入文献基本情况

纳入研究	发表时间	设计类型	房颤类型	例数(男/女)	随访时间(月)	试验组中阿托伐他汀钙用量*	结局指标
李满生 <sup>[3]</sup>	2011	RCT	持续性	68(40/28)	6	20 mg, 1/d	①③⑤
周友根 <sup>[4]</sup>	2007	RCT	阵发性	54(32/22)	12	10 mg, 1/d	②③④⑤
张德春 <sup>[5]</sup>	2011	RCT	阵发性	76(43/33)	18	20 mg, 1/d	②⑤
杨清泉 <sup>[6]</sup>	2010	RCT	阵发性	47(28/19)	6	20 mg, 1/d	①⑤
鲁其良 <sup>[7]</sup>	2010	RCT	阵发性	46(24/22)	12	10 mg, 1/d	①②④③
王建峰 <sup>[8]</sup>	2011	RCT	老年阵发性	82(49/33)	6	20 mg, 1/d	①③
陈 洁 <sup>[9]</sup>	2010	RCT	CKD 伴阵发性	102	12	20 mg, 1/d	①②⑤
毛幼林 <sup>[10]</sup>	2010	RCT	阵发性	137(85/52)	12	10 mg, 1/d	①②③⑤
刘锐棠 <sup>[11]</sup>	2011	RCT	阵发性	128(73/55)	12	10 mg, 1/d	④
牛麦玲 <sup>[12]</sup>	2010	RCT	阵发性	102(80/22)	6	20 mg, 1/d	①③
朱云民 <sup>[13]</sup>	2011	RCT	阵发性	120(70/50)	12	20 mg, 1/d	①②④⑤

注：\* 阿托伐他汀钙用法均为每晚 1 次。结局指标：①6 个月窦性心律维持率；②随访结束时窦性心律维持率；③CRP 治疗前后变化值；④左房内径治疗前后变化值；⑤不良反应描述

表 2 纳入文献的质量评分

纳入研究	Jadad 评分					得分
	随机分组	随机方法	双盲	双盲方法	退出失访	
李满生	1	0	0	0	1	2
周友根	1	0	0	0	1	2
张德春	1	0	0	0	0	1
杨清泉	1	0	0	0	1	2
鲁其良	1	0	0	0	1	2
王建峰	1	0	0	0	1	2
陈 洁	1	1	0	0	1	3
毛幼林	1	0	0	0	1	2
刘锐棠	1	0	0	0	1	2
牛麦玲	1	0	0	0	1	2
朱云民	1	0	0	0	1	2

注：Jadad 评分“是”，得 1 分；“否”，得 0 分

2.2 两组窦性心律维持情况的 Meta 分析 经异质性检验发现各研究结果具有同质性 ( $P = 0.96, I^2 = 0\%$ ), 故选用固定效应模型。求得  $OR = 2.42, 95\% CI(1.75, 3.35)$ , 对总体效应进行假设检验得  $Z = 5.33, P < 0.00001$ , 提示试验组治疗房颤的效果较对照组好, 见图 1。由于试验组与对照组窦性心律的维持率的差异会随着时间的延长而加大<sup>[5]</sup>, 所以我们对所纳入研究中提供 6 个月窦性心律维持情况的 8 个研究进行了亚组分析, 结果显示, 各研究之间存在同质性 ( $P = 0.41, I^2 = 2\%$ ), 故选用固定效应模型。求得  $OR = 1.88, 95\% CI(1.25, 2.82)$ ,  $Z = 3.05, P = 0.002$ , 表明在用药后 6 个月, 试验组的疗效也优于对照组, 见图 2。

2.3 两组窦性心律维持情况的发表偏倚估计 漏斗图分析结果显示各散点比较集中, 图形较对称, 失

安全数为 95, 说明存在发表偏倚的可能性较小, 对研究结果的影响也较小, 见图 3。

2.4 敏感性分析 纳入分析的文献若采用随机效应模型合并  $OR$  值为 2.41,  $95\% CI(1.74, 3.34)$ ,  $P < 0.00001$ 。剔除张德春的低质量文献后, 合并  $OR$  值为 2.42,  $95\% CI(1.71, 3.40)$ ,  $P < 0.00001$ , 可见采用不同效应模型或剔除低质量文献后, 其合并结果间均无统计学差异, 说明本 Meta 分析结果的稳定性较好。

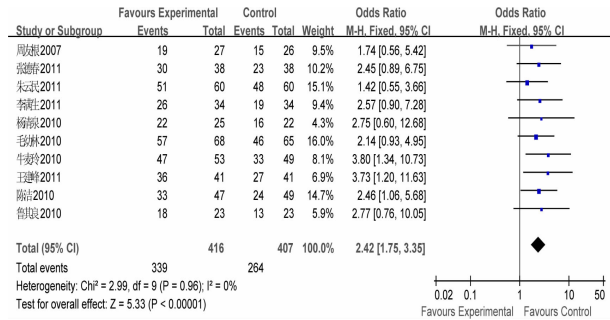


图 1 胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤窦性心律维持情况的 Meta 分析结果(森林图)

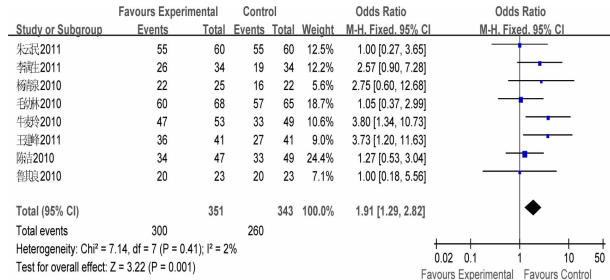


图 2 胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤 6 个月的窦性心律维持情况 Meta 分析结果(森林图)

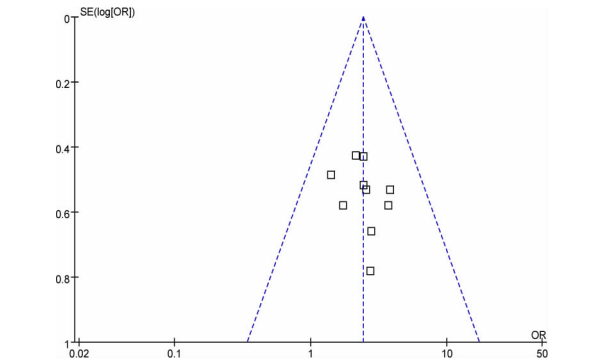


图 3 胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤的窦性心律维持情况的发表偏倚分析(漏斗图)

## 2.5 临床指标

**2.5.1 左房内径** 11 篇文献中有 4 篇比较了两组治疗前后左房内径的变化,异质性检验显示两组研究结果具有同质性( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 89\%$ ),故选择随机效应模型合并进行 Meta 分析。求得平均差为  $-2.04$ ,  $95\% CI (-4.34, 0.25)$ ,对总体效应进行假设检验得  $Z = 1.74$ ,  $P = 0.08$ ,提示试验组与对照组治疗前后的左房内径变化没有统计学差异,见图 4。

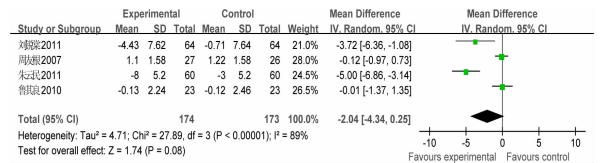


图 4 胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤前后左房内径变化的 Meta 分析(森林图)

**2.5.2 CRP 水平** 6 篇文献全部比较了两组治疗前后 CRP 的变化,异质性检验显示两研究结果不具有同质性( $P = 0.006$ ,  $I^2 = 69\%$ ),故选择随机效应模型合并进行 Meta 分析。求得平均差为  $-1.60$ ,  $95\% CI (-1.97, -1.23)$ ,对总体效应进行假设检验得  $Z = 8.51$ ,  $P < 0.00001$ ,见图 5。提示试验组与对照组治疗前后 CRP 水平有差异,且试验组差异大于对照组。

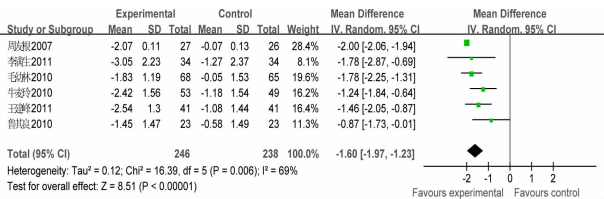


图 5 胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤前后 CRP 水平变化的 Meta 分析(森林图)

## 2.5.3 不良反应

不良反应的发生情况,异质性检验发现两组研究结果具有同质性( $P = 0.83$ ,  $I^2 = 0\%$ ),选择固定效应模型合并进行 Meta 分析。 $OR = 1.12$ ,  $95\% CI (0.49, 2.58)$ ,对总体效应进行假设检验得  $Z = 0.27$ ,  $P = 0.79$ ,见图 6。

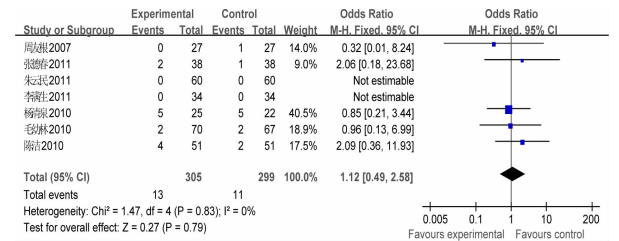


图 6 胺碘酮联合阿托伐他汀钙与单用胺碘酮治疗房颤不良反应发生率的 Meta 分析(森林图)

## 3 讨论

**3.1 纳入研究文献的评价** 本研究纳入的 11 篇文献均为随机对照研究,并提及病例的入选和排除标准,试验组和对照组的服药方法。11 篇文献具体比较了患者的性别、年龄、身高、体重、等基线水平,结果均显示差异无统计学意义,组间具有可比性。10 篇报道了随访方法,6 篇报道了退出与失访的例数及原因,6 篇描述了终止试验的条件。

**3.2 胺碘酮联合阿托伐他汀钙治疗房颤的效果** 目前房颤的发生机制尚未阐明,但近年来越来越多的研究显示炎症在房颤的发生、发展和维持中起到了重要的作用,是房颤的一个独立发病因素。Frustaci 等<sup>[14]</sup>在孤立性房颤患者的心房肌活组织中观察到炎性浸润,从组织水平上证实了炎症与房颤之间的关系。Shiroshita-Takeshita 等<sup>[15]</sup>在动物实验中证实了应用糖皮质激素类抗炎药可以防止房颤的进展。CRP 作为反映体内炎症状态的重要指标,不仅与房颤的持续存在,发展状况有关,还与房颤复率后的复发、左房的扩大等有关<sup>[16-17]</sup>。Chung 等<sup>[18]</sup>发现持续性房颤患的血清 CRP 水平高于阵发性房颤患者。本研究显示,胺碘酮联合阿托伐他汀钙比单用胺碘酮更有效地降低患者血清 CRP 的水平,维持窦性心律,这可能与阿托伐他汀钙降低炎性介质 CRP 的水平有关。此外,阿托伐他汀钙还可通过降低细胞活素、细胞内黏附分子和白介素的表达来发挥其抗炎作用,从而减少房颤的复发和更好地维持窦性心律<sup>[19]</sup>。对于左房内径治疗前后的变化,本研究结果显示两组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。但由于纳入研究的文献中测定左房内径的样本量较小,故结果可能存在一定的局限性。有研究显示房颤的

发生与左房内径的扩大有关,左房扩张时受牵拉刺激,分泌 Ang II,诱发心肌肥厚、成纤维细胞增生、胶原沉积、心肌凋亡等,影响心肌传导通路,诱发房颤的发生<sup>[20]</sup>。房颤的发生与左房扩大之间互为因果,两者互相影响。左房的扩大可以诱发房颤<sup>[21]</sup>,持续的房颤也可进一步的扩大左房<sup>[22]</sup>。此外,左房的大小还对房颤能否转复具有一定的预测价值。除了抗炎作用,阿托伐他汀钙还可通过调节 MMP-1/TIMP-1 的水平<sup>[19]</sup>、抗氧化等机制来预防房颤的复发。但对于阵发性房颤,阿托伐他汀钙只能减少其发作的次数,却不能阻止其向永久性房颤转化<sup>[23]</sup>。在不良反应方面,本研究结果显示,两组之间的不良反应发生率没有统计学差异( $P > 0.05$ )。说明胺碘酮联合阿托伐他汀钙并未增加不良反应的发生率。

**3.3 本研究的局限** Meta 分析是观察性研究,其结果的可靠性有赖于纳入文献的质量。本研究中多为低质量文献,且总样本量不大,导致研究质量不高。因此,有必要进行大样本、随机、双盲对照试验证实<sup>[24]</sup>。

胺碘酮联合阿托伐他汀钙治疗房颤效果优于单用胺碘酮,能更有效的降低体内 CRP 水平,减轻患者的炎症反应,有利于房颤的转复和窦性心律的维持。虽然试验组与对照组之间的不良反应发生率无统计学差异( $P > 0.05$ ),但由于胺碘酮和他汀类药物都具有一些少见却严重的不良反应,而且两药联用可能会出现新的药物不良反应,所以要定期复查肝功能、X 线胸片、心电图等。由于本 Meta 分析纳入的研究随访时间较短,对于长期联用治疗房颤的效果还需进一步研究<sup>[25]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial[J]. Lancet, 2000, 356(9244): 1789-1794.
- [2] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [3] 李满生, 王会霞, 石建克, 等. 阿托伐他汀钙在胺碘酮转复持续性心房颤动中的作用观察[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25(5): 411-413.
- [4] 周友根. 阿托伐他汀联合胺碘酮治疗特发性阵发性心房颤动的研究[J]. 海南医学, 2007, 18(2): 35-36.
- [5] 张德春. 阿托伐他汀联合胺碘酮治疗阵发性心房颤动疗效观察[J]. 中国社区医师, 2011, 13(9): 12.
- [6] 杨清泉. 阿托伐他汀与胺碘酮联合对阵发性房颤的窦性心律维持作用的临床观察[J]. 医学信息, 2010, 23(5): 1440-1441.

- [7] 鲁其良. 胺碘酮联合阿托伐他汀对阵发性房颤患者 CRP 和房颤复发率的影响[J]. 四川医学, 2010, 31(7): 961-962.
- [8] 王建锋. 胺碘酮联合阿托伐他汀治疗老年人阵发性房颤临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(22): 22-23.
- [9] 陈洁, 吴常达, 包蓓艳. 胺碘酮联合阿托伐他汀治疗慢性肾脏病 3 期伴阵发性心房颤动的临床研究[J]. 现代实用医学, 2010, 22(11): 1279-1280.
- [10] 毛幼林, 谢悦旭, 袁义强. 阿托伐他汀治疗阵发性房颤患者的疗效[J]. 中国社区医师, 2010, 12(15): 11.
- [11] 刘锐棠, 钟微子. 阿托伐他汀与胺碘酮联合治疗阵发性房颤的疗效观察[J]. 药物与临床, 2011, 49(31): 75-76.
- [12] 牛麦玲, 赵家祥. 胺碘酮与阿托伐他汀合用治疗老年人阵发性房颤的疗效分析[J]. 中国社区医师, 2010, 12(31): 33.
- [13] 朱云民, 孙晓斐, 高希春. 阿托伐他汀预防阵发性房颤复发的研究[J]. 临床医学, 2011, 24(6): 3296-3298.
- [14] Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation[J]. Circulation, 1997, 96(4): 1180-1184.
- [15] Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Lavoie J, et al. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(4): 865-875.
- [16] Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress[J]. Med Sci Monit, 2003, 9(9): 225-229.
- [17] Liu T, Li G, Li L, et al. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(15): 1642-1648.
- [18] Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation[J]. Circulation, 2001, 104(24): 2886-2891.
- [19] Marn F, Pascual DA, Roldan V, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(1): 55-60.
- [20] Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and-independent pathways[J]. Cardiovasc Res, 2003, 60(2): 315-325.
- [21] Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the framingham heart study[J]. Circulation, 1994, 89(2): 724-730.
- [22] Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective cardiographic study[J]. Circulation, 1990, 82(3): 792-797.
- [23] Lee YL, Blaha MJ, Jones SR. Statin therapy in the prevention and treatment of atrial fibrillation[J]. J Clin Lipidol, 2011, 5(1): 18-29.
- [24] 仇晓春. Meta 分析在医学科研中应用的文献计量学研究[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(7): 733-736.
- [25] 孙毅, 刘喜平. 阿司匹林与氯吡格雷联用与阿司匹林单独应用在房颤性卒中后二级预防中的对比研究[J]. 东南国防医药, 2013, 15(6): 632-633.

(收稿日期: 2014-07-30; 修回日期: 2014-08-18)

(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)