

RAAS阻滞剂对高血压患者房颤预防的研究进展

陆珏秀¹, 刘先霞^{2*}, 闫霖¹

¹海南医学院第二临床学院, 海南 海口

²海南医学院第二附属医院心血管内科, 海南 海口

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

高血压病是常见的心血管疾病, 心房颤动是临床常见的心律失常, 高血压和房颤发生率的持续上升给患者和社会卫生保健系统造成重大经济负担, 已成为了全世界范围内的现代热点医学问题。抗心律失常药物治疗房颤仍然是主流, 但其易发生恶性心律失常并有复发风险。对房颤的“上游”研究引起国内外学者的重视, 及早干预房颤的危险因素对制定一级房颤预防策略、改善临床预后具有重要意义。由于RAAS阻滞剂有效的降压和影响心房肌细胞的离子电流和持续性, 预防心房纤维化, 减少左房大小, 缓解左心室肥厚, 调节交感神经活动等潜在作用可提供潜在抗心律失常好处, 愈来愈多的研究支持调节RAAS在降压治疗的同时降低房颤的发生, 针对房颤发生重要机制为靶点的预防性药物值得人们关注及探讨。因此, 本文将从高血压、RAAS与房颤的关联研究作一综述。

关键词

高血压, 心房颤动, 肾素, 血管紧张素, 醛固酮

Research Progress of RAAS Blockers in the Prevention of Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients

Juexiu Lu¹, Xianxia Liu^{2*}, Lin Yan¹

¹The Second Clinical College of Hainan Medical College, Haikou Hainan

²Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou Hainan

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 陆珏秀, 刘先霞, 闫霖. RAAS 阻滞剂对高血压患者房颤预防的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1925-1932. DOI: 10.12677/acm.2023.132266

Abstract

Hypertension is a common cardiovascular disease, and atrial fibrillation is a common clinical arrhythmia. The continuous increase of the incidence of hypertension and atrial fibrillation has caused a great economic burden to patients and social health care system, and has become a modern hot medical problem all over the world. Antiarrhythmic drugs are still the mainstream in the treatment of atrial fibrillation, but they are prone to malignant arrhythmias and have the risk of recurrence. The “upstream” research on atrial fibrillation has attracted the attention of scholars at home and abroad. Early intervention in the risk factors of atrial fibrillation is of great significance in formulating the prevention strategy of primary atrial fibrillation and improving the clinical prognosis. As RAAS blockers can effectively reduce blood pressure, affect ionic current and persistence of atrial myocytes, prevent atrial fibrosis, reduce left atrial size, alleviate left ventricular hypertrophy, regulate sympathetic nerve activity and other potential effects, which can provide potential antiarrhythmic benefits, more and more studies support regulating RAAS to reduce the occurrence of atrial fibrillation while reducing blood pressure. Preventive drugs targeting the important mechanism of atrial fibrillation deserve people’s attention and discussion. Therefore, this article will review the research on the relationship between hypertension, RAAS and atrial fibrillation.

Keywords

Hypertensive, Atrial Fibrillation, Renin, Angiotensin, Aldosterone

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高血压病是常见的心血管疾病，具有低知晓率、低控制率、低治疗率等特点[1]；而心房颤动(房颤)目前仍然是临床常见的心律失常[2]，它增加了严重心律失常、心力衰竭、猝死、血栓栓塞等并发症发生的风险[3]，易导致高住院率、高致残率及高死亡率；高血压和房颤发生率的持续上升给患者和社会卫生保健系统造成重大经济负担，已成为了全世界范围内的现代热点医学问题。对房颤的“上游”研究引起国内外学者的重视，及早干预房颤的危险因素[1]对制定一级房颤预防策略、改善临床预后具有重要意义。基于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)阻滞剂可以通过改善心肌结构和电重塑等，愈来愈多的研究支持调节 RAAS 在降压治疗的同时降低房颤的发生[2]，人们对 RAAS 阻滞剂预防房颤发生的认识也逐渐提高，针对房颤发生重要机制为靶点的预防性药物值得人们关注及探讨。因此，本文将从高血压、RAAS 与房颤的关联研究作一综述。

2. 高血压常与房颤的流行病学

高血压可以说是房颤最重要、最独立、最潜在可改变的危险因素。Walker M. [4]等人研究表明，高血压病增加的新发房颤相对风险约 2 倍，且成人的患病率高达 30%；甚至是高血压前期也多次被证明与房颤的高发病率相关，当包括高血压前期疾病时，房颤导致的高血压归因风险接近 25%，由于高血压患者发生房颤的概率较高，有学者甚至认为房颤是高血压的靶器官损害之一[5]。

在 Huxley R.R. [6]的一项前瞻性队列社区动脉粥样硬化风险研究中,通过对 14,598 例样本的房颤常见危险因素进行分析,结果表明研究组中有 50%的房颤总发生率可以用危险因素水平的升高来解释,其中,血压升高是导致房颤负担的最重要因素,研究队列中血压升高的患病率(38.7%)比糖尿病患者要高得多(10.1%),并且大于 50%的房颤发生风险能够降低危险因素水平从而避免。

3. 高血压致房颤的病理生理

心脏重塑与房颤的发生存在潜在相关性。血压升高通过转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)触发肾素-醛固酮系统(RAS)产生直接机械后果,促进了纤维增殖过程[7],表现为心肌肥大和心脏间质纤维化,心肌厚度和僵硬增加,舒张和收缩功能降低[8]。

电重构意味着离子通道失衡,会导致正常生理速率适应的改变和有效不应期的缩短,心肌组织被增生的纤维分割将造成局部传导时间或形成折返环,导致离子电流传导的不均一化,心房组织各向异向增加以及传导速度加快,扩大的心肌容纳了更多的局部微折返波等因素增加了房颤发生的可能。离子电流传导的速率愈快、不应期愈短,局部折返就愈易形成,房颤愈容易产生。

高血压引起的心房拉伸还可以引起促纤维化通路和离子通道的激活,拉伸激活的离子通道,导致动作电位时程缩短。由此产生的电的改变使心房容易发生再入回路和异位放电,房颤本身通过心房拉伸或直接激活促纤维化途径[9]。

除此之外,心肌重构引起的机械拉伸和心房压力增加引起的神经激素激活释放出多肽激素直接调节了心肌细胞的电活性。在高血压状态下,拉伸激活通道如 TREK-1 和非选择性阳离子通道与 Ca^{2+} 处理的改变相结合被认为是房颤发生电改变的主要细胞机制。因此,高血压与房颤之间的关系可能是由神经激素激活介导的,而神经激素激活可相互独立地参与房颤的发病机制。

高血压和房颤还可能通过慢性炎症、自主神经失调等其他调节因素相关[10]。房颤患者的炎症标志物已被证明在正常窦性心律恢复后得到改善,这高度提示了,炎症进一步增加了促纤维化信号分子的释放,炎症和房颤之间双向关联的可能性。

4. 血压控制与房颤预防

目前研究发现,心脏成纤维细胞的主要胶原产物为 I 型胶原,它含量最多,约占心脏胶原总含量的 80%,与间质纤维化的程度呈正性相关,I 型胶原是心脏成纤维细胞的主要胶原产物,约占心脏胶原总含量的 80%,并与间质纤维化的程度成正比,房颤患者 I 型的含量显著增加,表明 I 型胶原在房颤期间的结构重构中发挥关键作用[11],可以代表房颤过程中的结构重构水平。高血压与房颤都与内皮功能障碍相关,在优化血压药物治疗后,内皮功能障碍可得到改善,提示永久性房颤可以通过内皮功能的调节改善预后,提示降压治疗与房颤的发病率和预后直接相关。除此之外,如左心房容量大小、左心房纤维化程度的超声、CT、MRI 等影像学指标等心肌重塑指标也可以提示高血压发生房颤的可能性。

Walker M. [4]的研究发现了收缩压/舒张压(BP)和房颤之间存在剂量效应关系,收缩压每升高 20 mmHg 或舒张压每升高 10 mmHg,风险就会增加 16%~17%,这为降压治疗预防房颤发生提供了强有力的证据。

最新一项研究的报告中 Celik T. [12]及其同事对 10,100 例高血压患者随机服用 40 mg 或 80 mg 替米沙坦 24 个月,研究指出替米沙坦显著降低了 p 波离散值,表明高血压患者在治疗 6 个月后左心房非均匀传导和房颤频率均降低。早期识别处于高危轨迹的个体可以预防房颤风险,间接支持了在预防心房纤维化的过程中进行血压管理的重要性。

5. RAAS 阻滞剂预防房颤的相关研究

目前有研究指出 RAAS 阻滞剂可独立降低房颤发生的风险[13]。在房颤患者中有较高的血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II)和血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)水平, 通过在动物和人类研究中展现出了应用前景, 使用延缓或阻止导致心律失常的心脏底物发展的药物来进行新发房颤的预防是可能的。

在 Bhuriya R. [14]等人的荟萃分析中指出, 与房颤相关的心脏病均可引起心房扩张均继而引发纤维化, 心房拉伸激活了多种分子通路, 包括 RAAS, 在持续性房颤中的心房组织可见 ACE 水平上调了 3 倍。RAAS 阻滞剂的独特作用在于它们似乎能减缓或阻止导致房颤的心脏和电底物变化来预防房颤。

RAAS 在房颤患者中被激活, 使房颤患者心房 Ang II 降低, 而血管紧张素受体 2 (angiotensin type 2 receptor, AT2 receptor)密度增加, Ang II 导致心房颤动的可能机制包括对离子通道结构、功能和分布的影响、促进炎症反应的发生、使转化生长因子 1 在拉伸反应中上调等, 这些分子诱导结缔组织生长因子的产生[15]。RAAS 阻滞剂可能通过改善左心室血流动力学和减少心房牵张力、丝裂原活化蛋白激酶的激活、解偶联间隙连接[16]、稳定离子流、氧化应激[11]和自主神经失衡等机制减少房颤发生, 其有益作用与 RAAS 抑制的非血流动力学作用特异性相关。

临床观察对房颤发病机制中 RAS 激活的新发现, 引起了一系列评估 RAS 阻滞剂对房颤发生率的研究。Bhuriya R. [14]等人进行的回顾性纵向队列研究中确定了血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) (n = 5463)对比长效钙通道阻断(n = 5463), 高血压患者发生房颤概率减少。LIFE 研究[17] (n = 8551)发现, 在高血压患者中使用氯沙坦治疗对比对照组阿替洛尔来说, 氯沙坦比阿替洛尔更能减少左房大小, 左心室肥厚的减少转化为新发房颤的减少($P < 0.001$), 并且氯沙坦组维持窦性心律的时间更长(阿替洛尔 1709 天/氯沙坦 1809 天, $P = 0.057$)。

阻断 RAAS 可降低中央动脉血压, 进而降低左心室的壁应力, 并传播回左心房。CAFE 研究是盎格鲁 - 斯堪的纳维亚心脏结局试验(ascot)的一项亚研究, 该研究显示, RAAS 阻滞剂与对照组相比, 桡动脉张压仪估计的中央动脉血压较低。6 项随机、双盲对照试验[14]比较了 RAS 阻断与另一种降压药物作为对照的益处, 结果发现房颤的相对危险度持续降低(29%)。

在一项对 7 项试验的荟萃分析中[14], 有 11,328 名接受 ACEI 或血管紧张素受体阻滞剂(Angiotensin receptor blocker, ARB)治疗的患者和 13,521 名对照患者(安慰剂: 3 项研究, n = 6951; 积极比较者或常规治疗: 4 项研究, n = 17898)对高血压、心力衰竭、缺血性心脏病或糖尿病的平均随访 0.7~6.1 年, RAAS 药物组降低新发房颤风险差异有意义(OR 0.57, 95% CI 0.39~0.82, 总体效果检验 $z = 2.98$; $P = 0.003$)。

三项大型 Meta 分析[17]根据现有文献的多项干预研究对 RAAS 阻滞剂对房颤发生率的影响, 结果表明, ACEI/ARB 对房颤的预防有效的, 它们都能有效降低新发房颤和复发性房颤的发生率, 高血压、慢性心力衰竭和房颤患者可受益于 ACEI/ARB 的治疗。对随机试验和非随机观察的事后分析表明, ACEI 和 ARB 可在各种情况下降低新发房颤的发生率, 包括左心室功能障碍和高血压的治疗, 以及冠状动脉搭桥术后[12]。以上进行的荟萃分析, 探讨了血管紧张素抑制对预防房颤的可能疗效, 几乎所有的数据都涉及新发性房颤, 而不是复发性房颤。

6. RAAS 致房颤的相关机制

RAAS 包括肾素、血管紧张素抑制剂、醛固酮以及多种酶, 是一个重要的心血管和肾功能调节系统。通过抑制 RAAS 系统可以降低房颤发生有合理的科学理论基础[18]。据目前所知, AT2 阻滞剂已被证明在预防房颤方面有效, 尽管这一基本益处似乎仅限于与高血压相关的收缩期左心室(LV)功能障碍或左心

室肥厚的患者。有三种机制被提出解释 ARB 在房颤中的抗心律失常作用[12]。第一，改善左室血流动力学，减少心房牵张力。第二，抑制血管紧张素 II 诱导的纤维化，第三，直接调节离子通道功能。

6.1. 结构重塑

已知心房传导抑制和心房纤维化引起的心房重塑是房颤的发生和维持的重要机制之一。房颤的发生与 RAAS、心房肌成纤维细胞密切相关：激活的 RAAS 可引起心肌纤维化，促进心肌重塑的发生，心房结构重构作为房颤致心律失常底物的构建[11]，其在电生理上可以表现为心肌顽固性的缩短和传导速度的降低。

在动物模型中，抑制血管紧张素 II 与卡托普利或坎地沙坦防止缩短心房有效不应期和心房电重构在快速心房起搏，而从房颤患者显示心房组织中 AT1 受体蛋白的表达减少和 AT2 受体的表达增加[19]。RAAS 阻滞剂在传统意义上没有抗心律失常的作用，而一些临床研究表明 ACEIs 或 ARBs 可以降低高血压患者房颤的发生率。研究发现，AT1 受体和 ACE 基因的 mRNA 表达在 AF 组中是上调的，提示 AngII 在左心房的结构重构中起着关键作用，增加了房颤的发生率。

房颤患者心肌 ACE 的 mRNA 表达增加，ACE 调节局部 AngII 动态，催化 AngI 转化为 AngII，而多元回归和多元逐步回归分析证实 AngII 可以使多种细胞内介质，包括蛋白激酶 C(PKC)、磷酸酪氨酸激酶(PTK)等产生增多，从而催化细胞外信号调节激酶-1 裂原活化的蛋白激酶(ERK-MAPK)级联瀑布反应的激活[19]引发磷酸化瀑布链式反应并作用于胞外信号激酶 1, 2 (ERK-1、ERK-2)，刺激胶原蛋白合成，引起心肌重塑。

6.2. 电重构

房颤的电生理学已经得到了广泛的研究，目前认为 RAAS 阻滞剂预防电重构可能与以下机制有关：1) 离子通道的调节在调节心脏的收缩周期中，特别是在房性心动过速中的钙内流中起着较为重要的作用。有研究表明[14]，细胞内钙超载对心房功能下降，被动拉伸增加起着重要作用。RAAS 阻滞剂通过抑制 L 型 Ca^{2+} 通道和蛋白激酶 C 途径减少细胞外 Ca^{2+} 摄取和肌浆网 Ca^{2+} 释放从而减少细胞内 Ca^{2+} 超负荷，减轻缺血心肌再灌注性心律失常；2) 通过减少心肌在高频刺激后 AERP 的缩短，维持不应期的频率，此时 AngII 发挥效应的信号转导系统(ERK)还降低了心房传导的异源性；3.心房组织中的 AT2 密度较心室组织多，在房颤发生 AT1R 密度将下调。

一项单中心、前瞻性、观察性研究中[20]，纳入了 167 例已置入 ICD 且 $EF \leq 40\%$ 扩心病患者，以接受沙库巴曲缬沙坦治疗前后的自身情况进行对照。结果发现，沙库巴曲缬沙坦治疗可显著降低阵发性房扑/房颤的发生率($P = 0.03$)，改善多项 ICD 电参数，包括 P 波振幅的提高，起搏阈值的降低等，都提示心房电活动改善。

6.3. 神经激素的活性

醛固酮通过基质金属蛋白酶的上调影响心肌离子通道功能和分布直接影响促进心房结构和电重构。醛固酮对心脏不利影响较多，包括诱导的心脏/肾脏纤维化、钠和水潴留、炎症、氧化应激等[21]，这些都与动脉/心肌僵硬、重塑、心力衰竭和新发房颤动有关。盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)治疗可降低动脉硬化、血浆体积、胶原/弹性蛋白比例和血管/心肌纤维化[22]。在动物及人的实验模型中都观察到了醛固酮水平在血压循环中的高度表达。已经有数据表明，使用盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)阻断醛固酮通路可能会降低新发房颤的风险[1]。这可能是与部分减少心房纤维化炎症标志物 IL-6 和血清标记心脏纤维化(PICP, PINP, PIIINP)下调有关。

一项包括 5 项随机对照试验和 9 个观察队列的 Meta 分析[4]显示,在接受盐皮质激素受体拮抗剂阻断醛固酮患者中,新发房颤(OR: 0.48, CI: 0.38~0.60, $P < 0.01$)和复发性房颤(OR: 0.37, CI: 0.37, $P < 0.001$)显著降低。在另一项 Meta 分析中,与对照组相比,接受 MRA 治疗的患者的房颤风险降低了 31%。因此,关于 MRA 在预防房颤中的应用的数据是很有希望的,期待更大规模的随机对照试验来研究它们在房颤临床中的应用是有必要的。

6.4. 基因多态性

Gouissem I.等人[23]的研究结果表明,ACEI/D 变异与房颤风险增加显著相关,单倍型分析也发现 D-T 单倍型与 AF 风险相关,并证实了这些多态性对房颤的发生有加权作用。

在张家兵[24]等人的综述中指出 RAAS 基因变异或多态性的患者可能更容易发展为房颤。KCNQ1/2/3/NJ2/J5 等基因的突变与房颤的钾离子通道相关联,SCN5A 与房颤发生的钠离子通道基因相关,除此之外,还有内皮型一氧化氮合成酶基因、心房利钠肽前体(NPPA)基因、转化生长因子(TGF) $\beta 1$ 基因、缝隙连接蛋白 40 编码基因 GJA5 等基因均参与了房颤的发生。

Tsai 等人[24]的基因研究表明携带血管紧张素原基因单倍型 M235、G-6/21 等基因的患者在心房压力升高的情况下更有可能发生非家族性结构性房颤。M235T、G-6A 和 G-217A 等位基因的频率与心房颤显著相关。M235/M235 + M235/T235 基因型的房颤比值比为 2.5 (95%CI 1.7~13.3), G-6/G-6 基因型为 3.3 (95%CI 1.3~10.0), G-217/G-217 基因型的房颤比值比为 2.0 (95%CI 1.3~2.5)。在房颤患者的心肌组织中 ACE 的表达上调多达 3 倍,ACE 基因的 DD 基因型也可能在房颤易感性中发挥作用。

7. 结语

随着人口老龄化的进展,高血压和房颤发生率也将持续上升,给患者和社会卫生保健系统造成重大经济负担。高血压是最常见的房颤可控危险因素,长期高血压导致的心肌重塑为房颤的发展和维持创造基质;高血压诱导的神经激素激活、炎症和自主神经功能障碍也有助于房颤的发病机制。抗心律失常药物治疗房颤仍然是主流,但当房颤存在的时间足够长并引起心脏结构的改变时,抗心律失常药物发生恶性心律失常的风险和死亡率将增加,并具有很高的复发率[15]。因此目前更多的关注点也就由治疗转向了预防,并且就目前来看,通过控制血压水平来预防新发房颤的发生来达到预防的目的是可能的[25]。应用抗高血压药物,尤其是 RAAS 阻滞剂来预防房颤是可取的[15],由于 RAAS 阻滞剂有效的降压和影响心房肌细胞的离子电流和持续性,预防心房纤维化,减少左房大小,缓解左心室肥厚,调节交感神经活动等潜在作用可提供潜在抗心律失常好处,未来也许将成为一种重要和理想的替代方法。虽然目前没有治疗指南讨论房颤的一级预防,但在未来的高血压或心律失常管理指南中可能有指导地位,值得对这些药物用以预防高血压房颤进一步研究。

基金项目

海南省自然科学基金青年基金项目(编号: 821QN0989)。

参考文献

- [1] O'Keefe, E.L., Sturgess, J.E., O'Keefe, J.H., Gupta, S. and Lavie, C.J. (2021) Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation via Risk Factor Modification. *The American Journal of Cardiology*, **160**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.08.042>
- [2] Xu, W., Yang, Y.-M., Zhu, J., et al. (2022) Impact of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Inhibitor Drugs on Mortality in Patients with Atrial Fibrillation and Hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders*, **22**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02580-2>

- [3] Krittayaphong, R., Rangsinsin, R., Thinkhamrop, B., *et al.* (2016) Prevalence and Associating Factors of Atrial Fibrillation in Patients with Hypertension: A Nation-Wide Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **16**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0232-4>
- [4] Walker, M., Patel, P., Kwon, O., *et al.* (2022) Atrial Fibrillation and Hypertension: “Quo Vadis”. *Current Hypertension Reviews*, **18**, 39-53. <https://doi.org/10.2174/1573402118666220112122403>
- [5] 田刚, 刘蕾. 高血压如影随形的杀手——心房颤动[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(8): 683-686.
- [6] Huxley, R.R., Lopez, F.L., Folsom, A.R., *et al.* (2011) Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, **123**, 1501-1508. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035>
- [7] Ducharme, A. and Schiffrin, E.L. (2010) Reviewing the Future of Renin-Angiotensin System Blockade: The Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Prevention of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, **26**, 21E-23E. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(10\)71170-3](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(10)71170-3)
- [8] Marazzato, J., Blasi, F., Golino, M., *et al.* (2022) Hypertension and Arrhythmias: A Clinical Overview of the Pathophysiology-Driven Management of Cardiac Arrhythmias in Hypertensive Patients. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **9**, Article No. 110. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040110>
- [9] 陈启龙, 王海昌, 孙冬冬. 心肌梗死后左室重构发病机制进展[J]. 心脏杂志, 2018, 30(2): 222-224. <https://doi.org/10.13191/j.chj.2018.0055>
- [10] Wang, X.-D., Liu, J., Zhang, Y.-C., Wang, Y., Wang, Y. and Ma, D. (2021) Correlation between the Elevated Uric Acid Levels and Circulating Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **11**, 50-55. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-830>
- [11] Gue, Y.X. and Lip, G.Y.H. (2021) Hypertension and Atrial Fibrillation: Closing a Virtuous Circle. *PLOS Medicine*, **18**, e1003598. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003598>
- [12] Celik, T. (2010) Angiotensin Receptor Blockers for the Prevention of Atrial Fibrillation Recurrences: Unending Hot Debate. *Journal of Atrial Fibrillation*, **3**, 306.
- [13] Turin, A., Bax, J.J., Doukas, D., Joyce, C., Lopez, J.J., Mathew, V., Pontone, G., Shah, F., Singh, S., Wilber, D.J. and Rabbat, M.G. (2018) Interactions among Vitamin D, Atrial Fibrillation, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *The American Journal of Cardiology*, **122**, 780-784. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.013>
- [14] Bhuriya, R., Singh, M., Sethi, A., *et al.* (2011) Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, **16**, 178-184. <https://doi.org/10.1177/1074248410389045>
- [15] Wachtell, K., Devereux, R.B. and Lyle, P.A. (2006) Use of Beta-Blockers, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers to Prevent Atrial Fibrillation. *Current Cardiology Reports*, **8**, 356-364. <https://doi.org/10.1007/s11886-006-0075-1>
- [16] Huang, C.-Y., Yang, Y.-H., Lin, L.-Y., Tsai, C.-T., Hwang, J.-J., Chen, P.-C. and Lin, J.-L. (2018) Renin-Angiotensin-Aldosterone Blockade Reduces Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart*, **104**, 1276-1283. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312573>
- [17] Chaugai, S., Meng, W.Y. and Ali Sepelhy, A. (2016) Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, **21**, 388-404. <https://doi.org/10.1177/1074248415619490>
- [18] Huang, G., Xu, J.-B., Liu, J.-X., *et al.* (2011) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Decrease the Incidence of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, **41**, 719-733. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02460.x>
- [19] 师慧, 赵璐露, 杜云慧, 等. 经脊髓电刺激房颤模型犬血清肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化及其对房颤的抑制作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(3): 511-517.
- [20] 齐灵垚, 蔡琳. 沙库巴曲缬沙坦治疗心房颤动合并心力衰竭的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(12): 1099-1102.
- [21] Kobayashi, N., Fukushima, H., Takeshima, H., Koguchi, W., Mamada, Y., Hirata, H., Machida, Y., Suzuki, N., Yokotsuka, F., Tabei, K., Kobayashi, E., Fukuda, N. and Ishimitsu, T. (2010) Effect of Eplerenone on Endothelial Progenitor Cells and Oxidative Stress in Ischemic Hindlimb. *American Journal of Hypertension*, **23**, 1007-1013. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.91>
- [22] 刘星, 徐延敏, 李广平, 许纲, 陈欣. 血管紧张素转化酶抑制剂对冠心病心力衰竭患者新发心房颤动的预防作用[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(11): 827-830.
- [23] Gouisse, I., Midani, F., Soualmia, H., Bouchemi, M., Ouali, S., Kallele, A., Romdhane, N.B., Mourali, M.S. and Feki, M. (2022) Contribution of the ACE (rs1799752) and CYP11B2 (rs1799998) Gene Polymorphisms to Atrial Fibrillation

in the Tunisian Population. *Biological Research for Nursing*, **24**, 31-39. <https://doi.org/10.1177/10998004211029376>

[24] 张家兵, 贺常萍. 心房颤动的病因学研究进展[J]. 锦州医科大学学报, 2018, 39(2): 103-105.

[25] 李莉, 李彦明, 郭炜华, 马长生. RAAS 阻滞剂预防高血压患者发生心房颤动的研究进展[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(1): 81-84.