



RAS轴抑制与

心房颤动的防治

——从基础到临床实践

主编：李广平



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

RAS轴抑制与

心房颤动的防治

——从基础到临床实践

主编：李广平



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

RAS 轴抑制与心房颤动的防治：从基础到临床实践 / 李广平主编. —北京：
科学技术文献出版社，2017. 6
ISBN 978 - 7 - 5189 - 3018 - 0

I. ①R… II. ①李… III. ①心房纤颤—防治 IV. ①R541. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 161149 号

RAS 轴抑制与心房颤动的防治

——从基础到临床实践

策划编辑：李晓玢 责任编辑：杜新杰 李晓玢 责任校对：赵 媛 责任出版：张志平

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官 方 网 址 [www. stdp. com. cn](http://www.stdp.com.cn)
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京彩和坊印刷有限公司
版 次 2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 次印刷
开 本 787 × 1092 1/16
字 数 568 千
印 张 26. 25
书 号 ISBN 978 - 7 - 5189 - 3018 - 0
定 价 110. 00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书，凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责调换

编委会

主 编：李广平

副主编：刘恩照 刘 彤 赵志强

编 委：（以姓氏笔画为序）

王兴华 王学文 代建军 刘 彤 刘恩照 许 纲 李 杨
李 健 张晓伟 杨万松 杨胜荣 赵志强 袁如玉 徐延敏
戚文威 程立君

主 编 简 介



李广平，医学博士/（留美）博士后，教授，天津医科大学博士生导师。现任天津心脏病学研究所所长，天津医科大学第二医院大内科学教研室主任、心脏科主任。任首都医科大学博士研究生导师，首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科学科带头人。现（曾）任国务院学位委员会学科评议组成员、中华医学会心电生理与起搏分会常务委员、中华医学会心血管病学分会委员、中国医师协会心血管内科医师分会常务委员、中国医师协会心律学专业委员会常务委员、中国医师协会心血管内科医师分会基层工作委员会副

主任委员、中国医师协会介入医师分会委员、中国医师协会内科培训专业委员会委员、中国心力衰竭学会主任委员、中国医促会心律与心电分会副主任委员、中国心电学会常务委员、中国心律学会委员、中国高血压联盟理事、北美心律学会（HRS）会员、欧洲心律学会（EHRS）会员、亚太心律学会（APHRs）会员。同时担任天津市医学会心电生理与起搏分会主任委员、天津市生物医学工程学会心电生理与起搏专业委员会（天津市心律学会）主任委员、天津市医学会医学教育委员会副主任委员、北京市医学会心血管病学分会常委、北京市心脏学会常委、北京市医学会心血管病分会京津冀学组副主委。任中国心血管病杂志副主编、医学综述杂志副主编、中华心律失常学杂志编委、中华心力衰竭与心肌病杂志编委、中国介入性心脏病学杂志编委、中国心脏起搏与心电生理杂志编委等。近年来，承担国家和省部级科研项目8项，获得科研成果30余项，获省部科技进步一等奖、二等奖及局级科技奖8项。目前已发表论文近400篇，其中第一作者学术论文80多篇，在国际知名杂志发表SCI收录文章70余篇。出版学专著60余部，其中主编（译）出版学术专著7部。

前言

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床上最常见的心律失常之一,也是严重威胁患者生命和生活质量的严重疾病。据研究报道,AF 增加患者死亡率 2 倍,较无 AF 者增加脑卒中风险 2~5 倍,而且增加心力衰竭的发生风险。

2010 年欧洲 AF 防治指南描述了 AF 上游治疗,并明确提出了肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的抑制剂/拮抗药 (RASi)、他汀类药物和 β 受体阻滞药等是重要的 AF 上游防治药物,上游防治也包括了控制心力衰竭、高血压等 AF 的高危因素等。在 2016 年最新的欧洲 AF 防治指南仍然明确提出了 RASi 降低 AF 新发风险的建议 (IIa, A)。

近年来,我们针对 RASi,包括肾素-血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗药 (ARB) 和直接肾素抑制剂阿利吉仑,以及血管及张素 (1-7) 等对心房结构性重构、心肌细胞离子通道电重构、心房电生理特性的变化等进行了全面深入的研究。本书中的大多数研究,得到了多项国家自然科学基金、教育部博士点基金项目、天津医科大学重点学科项目和天津市科委项目的支持,在此表示衷心感谢。

本书将我们对 RAAS 与 AF 关系和机制研究的有关工作和认识,编撰成册,对相关工作进行总结。同时,供关注 RAAS 与心律失常研究的同行参考,希望能对读者有所裨益,也欢迎同道指正,与您共同分享研究成果。



2016 年 12 月 31 日

目 录

第一部分 肾素轴抑制与心房颤动的上游防治

RAS 轴抑制与心房颤动的上游防治	李广平 刘恩照 刘 彤 等	3
肾素 - 血管紧张素系统及其拮抗药与心房颤动的关系	代建军 李广平	9
ARB/ACEI 与高血压合并心房颤动的上游治疗	董昭杰 李广平	16
ACEIs and ARBs may reduce incidence of atrial fibrillation by their anti-inflammatory characteristics	Tong Liu Guangping Li	25
Anti-inflammatory effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers; potential benefits for the prevention of atrial fibrillation		
.....	Tong Liu Guangping Li	27
由血管紧张素 - (1-7) 重新认识 RAS 系统	李广平 张承宗 等	29
关于血管紧张素 - (1-7) 的作用及其机制的探讨	刘恩照 李广平	35
Angiotensin - (1-7): A new therapeutic strategy in the management of atrial fibrillation	Yang Li Guangping Li Tong Liu	40
Atrial Remodeling in Atrial Fibrillation and Some Related MicroRNAs		
.....	Deepak Sharma Guangping Li Yanmin Xu et al	45
左心房扩大与心房颤动关系的研究进展	刘 彤 李广平	66

第二部分 RAS 抑制对心房颤动临床防治作用的临床研究

Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation; a meta-analysis	Tong Liu Gang Xu Guangping Li et al	75
---	-------------------------------------	----

Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: a meta-analysis	
..... Tong Liu Panagiotis Korantzopoulos Guangping Li et al	89
Upstream therapeutic strategies of Valsartan and Fluvastatin on Hypertensive patients with non-permanent Atrial Fibrillation (VF - HT - AF): study protocol for a randomized controlled trial	
..... Wenwei Qi Tong Liu Gang Xu et al	100
RAAS 激活与急性心肌梗死早期新发心房颤动的关系	
..... 马宇虹 刘 彤 李广平等	116
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	
..... 刘 星 徐延敏 李广平等	121
血管紧张素转化酶抑制剂对冠心病患者新发心房颤动的预防作用	
..... 张晓伟 刘 星 李广平等	127
缬沙坦与氟伐他汀对高血压合并心房颤动上游防治策略的研究设计	
..... 戚文威 刘 彤 许 纲等	133
非瓣膜性心房颤动患者左心房直径影响因素分析	
..... 刘 彤 李丽剑 李广平	141

第三部分 心房颤动研究模型与方法学

犬急性心房颤动电重构现象的实验研究	许 纲 吴冬燕 李广平等	147
Langendorff 灌流的离体兔心房颤动模型的建立	刘 彤 许 纲 李广平等	155
兔的心房扑动模型	许 纲 杨艳红 李广平等	158
犬心房肌细胞的分离及外向钾通道电流的记录	代建军 李广平 李 健等	162
Langendorff 灌流兔左心房肌细胞分离模型的建立及电生理特征分析	刘长乐 李广平 富华颖等	166
慢性间歇缺氧心房颤动模型的建立	张 凯 赵志强 李广平	172

第四部分 RAS 抑制剂与 Ang - (1 - 7) 对心房颤动重构作用的实验研究

Atrial electrical remodeling in a canine model of sinus node dysfunction	
..... Guangping Li Enzhao Liu Tong Liu et al	181
血管紧张素 II 及缬沙坦对犬心房肌细胞外向钾通道电流的作用	
..... 代建军 李广平 李 健等	192

血管紧张素 II 及卡托普利对犬心房肌细胞外向钾通道电流的作用	代建军 李广平 李 健 等	199
厄贝沙坦对心房电重构影响的实验研究	杨胜荣 刘恩照 杨万松 等	206
依贝沙坦对慢性心房颤动犬模型心房电重构的影响	杨胜荣 刘恩照 李广平 等	213
依那普利、厄贝沙坦及血管紧张素 - (1-7) 对快速心房起搏犬肾素 - 血管紧张素系统的影响	李 杨 王学文 李 健 等	219
依那普利和厄贝沙坦及血管紧张素 - (1-7) 对快速心房起搏犬心房肌瞬时外向钾电流及 L 型钙电流的影响	刘恩照 李广平 徐 昭 等	225
依那普利、厄贝沙坦和血管紧张素 - (1-7) 对快速心房起搏犬心房肌钠通道重构的干预作用	王学文 李 健 徐 昭 等	235
依那普利和厄贝沙坦及血管紧张素 - (1-7) 对快速心房起搏犬心房肌钠通道基因表达的影响	王学文 李 健 徐 昭 等	243
依那普利、厄贝沙坦及血管紧张素 - (1-7) 对快速心房起搏犬血管紧张素转化酶的影响	李 杨 王学文 李 健 等	248
Enalapril, irbesartan, and angiotensin - (1-7) prevent atrial tachycardia-induced ionic remodeling	Enzhao Liu Zhao Xu Jian Li et al	253
不同剂量阿利吉仑对快速心房起搏犬肾素 - 血管紧张素系统的影响	赵志强 李卫民 陈 艳 等	271
阿利吉仑、贝那普利对快速心房起搏犬心房离子通道重构的影响	赵志强 李卫民 李 健 等	280
Protective Effects of Aliskiren on Atrial Ionic Remodeling in a Canine Model of Rapid Atrial Pacing	Zhiqiang Zhao Xinghua Wang Jian Li et al	289
Aliskiren protecting atrial structural remodeling from rapid atrial pacing in a canine model	Zhiqiang Zhao Yan Chen Weimin Li et al	302
血管紧张素 - (1-7) 对肾性高血压大鼠血压的影响	刘恩照 李广平 杨万松 等	318
Ang - (1-7) 及 Ang II 对犬心房肌细胞外向钾通道电流的作用	代建军 李广平 李 健 等	323
Angiotensin - (1-7) prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in long-term atrial tachycardia dogs	Enzhao Liu Shengrong Yang Zhao Xu et al	329
Angiotensin - (1-7) Prevent Atrial Tachycardia Induced Sodium Channel Remodeling	Xuewen Wang Guangping Li	345

Effects of the angiotensin - (1 - 7) /Mas/PI3K/Akt/nitric oxide axis and the possible role
of atrial natriuretic peptide in an acute atrial tachycardia canine model
..... Jun Zhao Enzhao Liu Guangping Li et al 360

The potential role of atrial natriuretic peptide in the effects of Angiotensin - (1 - 7) in a chronic
atrial tachycardia canine model Jun Zhao Tiecheng Liu Enzhao Liu et al 374

慢性间歇缺氧对大鼠心房结构重构的影响 李雄风 王卫定 张 凯 等 395

课题来源与致谢

课题来源..... 407

致谢..... 408

第一部分 肾素轴抑制 与心房颤动的上游防治

RAS 轴抑制与心房颤动的上游防治

天津市心血管病离子与分子机能重点实验室，
天津医科大学第二医院心脏科，天津心脏病学研究所

李广平 刘恩照 刘 彤 赵志强

尽管心律失常的介入治疗和植入器械治疗在心律失常治疗中发挥了重要作用，但心律失常的治疗仍然以药物治疗为基础。随着各种心律失常病理机制研究的深入，以及各项大规模临床试验的开展，非传统抗心律失常药物的抗心律失常作用日益受到重视，有关非抗心律失常药物的抗心律失常机制的研究也逐步深入。现代临床应用的具有抗心律失常作用的非抗心律失常药物主要包括血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（ARB），他汀类药物，多不饱和脂肪酸，醛固酮受体拮抗剂，噻唑烷二酮类药物，维生素 C，抗氧化剂，N-乙酰半胱氨酸，糖皮质激素和硝普钠。

一、ACEIs/ARBs 与室性心律失常及心脏性猝死

有关 ACEIs 和 ARBs 对室性心律失常防治作用的研究较少，其结果也不尽相同^[1]。一些研究提示，ACEIs 和 ARBs 可以降低室性早搏的发作频率和复杂程度，推测可能与 ACEIs 纠正心力衰竭患者低钾血症和降低交感神经活性有关。一项入选了 15 项随机对照试验，共 15 104 例近期心肌梗死后患者的荟萃分析显示，应用 ACEIs 可以使心脏性猝死发生率下降 20%，总死亡率下降 17%。另一项入选了 32 项随机对照试验，共 7105 例心力衰竭患者的荟萃分析结果表明，ACEIs 有减少猝死发生率的趋势，但统计学差异无显著性。HOPE 研究的亚组分析提示，对于冠心病高危且不伴显性心力衰竭患者应用雷米普利 4.5 年可以降低猝死/心律失常性死亡/心脏骤停联合终点发生率 21%。目前，仅有一项研究评价了氯沙坦对高血压左心室收缩功能正常患者的抗心律失常作用，结果表明氯沙坦未能降低自发性室性早搏的发作频率。ACEIs/ARBs 降低器质性心脏病特别是心肌梗死后心脏性猝死的发生率，这可能与改善心肌梗死后心室重构和降低交感神经激活作用有关。

二、ACEIs/ARBs 与心房颤动

随机对照试验分析提示, ACEIs 和 ARBs 可以减少心力衰竭和高血压患者心房颤动(房颤)的发生率。研究表明, 肾素-血管紧张素系统(RAS)激活在房颤的发生和维持中发挥重要作用, 应用 ACEIs 和 ARBs 阻断 RAS 可逆转心房重构, 减轻间质纤维化, 使房颤持续时间缩短。此外, ACEIs 或 ARBs 还可能通过抑制交感神经活性、抗感染、抗氧化及对离子通道的直接作用等途径发挥其抗心律失常作用。一些随机对照试验结果表明, ACEIs 和 ARBs 可以预防房颤电转复后的复发。一项入选了 11 项随机对照试验、共 56 308 例患者的荟萃分析显示, 应用 ACEIs 和 ARBs 可使房颤总体危险下降 28%, 其中心力衰竭、心肌梗死后左心室功能不全及高血压左心室肥厚患者的获益最大^[2]。此外, 动物实验也提示, ACEIs 或 ARBs 可能通过逆转心房电重构和结构性重构预防房颤的发生^[3]。我们的研究^[4]表明, 厄贝沙坦能够有效预防犬心房快速起搏导致的心房有效不应期缩短及不应期离散度增加, 使房颤诱发率下降, 提示 ARBs 可以有效地阻止心房电重构的发生。ARBs 通过降低血压、减轻左心室肥大、减轻心力衰竭和降低 B 型钠尿肽水平从而全面预防房颤的发生。2007 年 ESH/ESC 高血压指南中指出, 房颤是 ARBs 的适应证之一, ARBs 是复发房颤首选的抗高血压药。关于 ARBs 对房颤一级预防的研究中, LIFE 和 VALUE 研究显示, ARBs 治疗后新发房颤率低于 β 受体阻滞药和钙拮抗药。SOLVD、CHARM 和 Val-HeFT 研究显示 ARBs 治疗后新发房颤率低于安慰剂。关于 ARBs 对房颤二级预防的研究中, ARBs 对房颤复发的预防作用优于安慰剂和钙拮抗药。我们近期的研究显示, RAS 抑制剂对房颤相关的心房钾电流及房颤病理基质-心房纤维化均有明显影响, 从而可能从一定程度上降低房颤发生风险^[3-4]。此外, 对于无心脏手术病史的患者而言, ACEI 及 ARB 与低心室率存在相关关系。

三、醛固酮受体拮抗药与心房颤动

动物实验表明, 醛固酮受体拮抗药能够预防心肌纤维化, 对室性及房性心律失常均有一定的预防作用^[5]。依普利酮可以抑制快速心室起搏犬心力衰竭模型房性心律失常的发生。RALES 研究将 1663 例心力衰竭患者随机分为螺内酯(安体舒通)组和安慰剂组, 随访 24 个月发现安体舒通可以降低猝死发生率 29%, 降低总死亡率 30%。评价选择性醛固酮受体拮抗剂依普利酮的 EPHEsus 研究入选了 6642 例急性心肌梗死后心力衰竭患者, 在心力衰竭标准治疗的基础上随机分为依普利酮组和安慰剂组, 随访 16 个月后结果显示应用依普利酮组使猝死发生率下降 21%, 总死亡率下降 15%^[6]。

四、血管紧张素-(1-7)与心房颤

Ang-(1-7)是一个心脏保护肽,血浆 Ang-(1-7)水平在卡托普利或厄贝沙坦治疗后升高^[7-8]。Loot 等^[9]的研究,为冠状动脉结扎后的大鼠持续注射 Ang-(1-7) 8 周,可保护左心室功能,逆转心脏重构,缩小心肌细胞体积。Ferrario 研究团队发现冠状动脉结扎后以氯沙坦阻滞 AT1 受体可提高心脏 Ang-(1-7) 水平并改善心功能^[10-11],血浆 Ang-(1-7) 升高和逆转心脏重构相关。提示 Ang-(1-7) 加强心肌梗死后 ARB 对心功能及心室重构的改善作用。Ang-(1-7) 的抗心律失常作用已被发现,有研究指出,Ang-(1-7) 可充当缺血再灌注过程中的抗心律失常因子^[12]。De Mello 等^[13]报道,Ang-(1-7) 可通过激活钠泵发挥抗心律失常作用。在本研究中,心房起搏同时给予 Ang-(1-7) 可预防起搏诱发的 ICaL 和 ITO 电流密度下降,并使心房肌细胞 APD 保持频率适应性。但 Ang-(1-7) 仅使 Kv4.3 mRNA 表达恢复,未能预防起搏后 ICaL α 1C mRNA 下降。有关 Ang-(1-7) 对 ICaL α 1C mRNA 的影响未见文献报道,Ang-(1-7) 对 ICaL 电流的影响机制有待进一步研究。

代建军等^[14]应用急性分离单个犬心房肌细胞,采用全细胞膜片钳方法记录细胞膜快速延迟整流钾电流(Ikr)、缓慢延迟整流钾电流(Iks)、超快速延迟整流钾电流(Ikur)及短暂外向钾电流(Ito),观察了 Ang-(1-7) 及 Ang II 对犬心房肌细胞外向钾通道电流的作用,结果显示 1 μ mol/L Ang-(1-7) 可抑制 Ikr、Iks,增加 Ito,对 Ikur 无明显影响;0.5 μ mol/L Ang II 可增加 Ikr、Iks,抑制 Ito,对 Ikur 无明显影响。从而得出结论 Ang II 可能通过对外向钾电流的影响促进 AF 的心房电重构,Ang-(1-7) 作为 Ang II 内源性拮抗药,可拮抗 Ang II 的电生理作用。

五、直接肾素抑制剂阿利吉仑与心房颤动

阿利吉仑是高选择性的 RAAS 抑制剂,并不影响缓激肽或 P 物质的代谢,所以没有 ACEI 引起的咳嗽或血管性水肿的不良反应。阿利吉仑的不良反应与 ARB 相当,甚至与安慰剂一样。其在肝病的患者中有很好的耐受性。Vaidyanathan 等^[15]研究比较了阿利吉仑 300mg 剂量对轻、中、重度肝损伤和健康受检者的安全性和药代动力学。结果显示,阿利吉仑引起的肝损伤和健康受检者无显著差异,肝损伤的严重性也无相关性,不影响它的药代动力学。肝病患者服用阿利吉仑也不需要剂量的调整。尽管阿利吉仑安全性较好,但它对肾功能、心力衰竭和糖尿病患者的血清钾水平的影响还需研究。阿利吉仑和 ACEI 或 ARB 联合治疗对 RAAS 完全抑制的潜在危害需要谨慎地评价,特别对肾素依赖性的血压和肾功能不全的情况,如接受环氧化酶抑制剂、肾动脉狭窄和麻醉的患者^[16]。

心房 RAAS 系统的激活在 AF 的病理生理学中发挥重要作用,肺静脉和左心房是 AF 起源中重要的触发器和作用物,一项关于直接的肾素抑制剂阿利吉仑,对肺静脉

和左心房的致心律失常活性和电生理机制影响的研究^[17]，在给予阿利吉仑前后（0.1 μmol, 1 μmol, 3 μmol, 10 μmol）用一般的微电极记录离体的兔肺静脉和左心房组织动作电位和收缩性，在给予阿利吉仑前后（3 μmol），应用整体细胞膜片钳和荧光比技术，研究单个离体的肺静脉和心房肌组织的离子电流和细胞内初期钙变化。阿利吉仑（0.1 μmol, 1 μmol, 3 μmol, 10 μmol）以浓度依赖性方式（6%，10%，14%，17%）减少肺静脉代谢率和减少肺静脉舒张力，这样能减弱约 100 μmol 的 L-NG 硝基精氨酸甲酯的存在。阿利吉仑能诱导肺静脉传出阻滞，减慢无规则的肺静脉活动。阿利吉仑增加肺静脉和左心房的收缩性，这一作用可被 0.1 μmol 的兰尼碱所消除。阿利吉仑（3 μM）减少肺静脉和左心房心肌细胞 L 型钙电流但是增加反式 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换电流、细胞内钙瞬变和肌浆网钙瞬变，应用肾素、氯沙坦或者 Ang II 预处理不能改变阿利吉仑肌浆网钙流量的效果。总之，阿利吉仑通过直接的扩张血管特性和增强心肌细胞收缩力效应减少肺静脉致心律失常活性。这些研究可能提示阿利吉仑潜在的抗心律失常和抗心力衰竭作用。

六、抑制 RAAS 抗心房重构以预防和治疗心房颤动策略

RAAS 抑制剂主要包括 ACEI、ARB、醛固酮受体拮抗剂及直接肾素抑制剂。研究提示：ACEI 通过阻断 Ang I 转化成 Ang II 的途径，显著降低循环中或心脏局部的 Ang II 水平，从而减轻 Ang II 的促重构作用^[18]。ARB 在改善 AF 的易感性和重构方面表现出和 ACEI 同样的效果。大规模的队列研究发现，ARB 治疗的心力衰竭、高血压或心肌梗死患者中，其 AF 的发生率明显减少^[19]。但最近的研究表明，尽管 ARB 药物可以降低心脏术后 AF 的发生率，但是和对照组没有显著差异，但仍需大量前瞻性研究澄清 ARB 药物真正效果^[20]。Komasu 等^[21]联合 ACEI 和他汀类药物在阵发性 AF 和持续性 AF 中应用，发现该方法可以阻止心房结构重构，增加 AF 电复律效果，同时还可以防止 AF 的复发。特别是观察到使用该药物没有产生严重并发症，并在日本强烈推荐联合用药治疗 AF 以提高药物效果降低不良反应。抑制 RAAS 对防止 AF 发生或预防复发有显著作用。1 例对心力衰竭、高血压或心肌梗死后患者使用 RAAS 抑制剂治疗的荟萃分析显示，ACEI 和 ARB 可以使这些患者初发 AF 事件的危险减少 18%，其中在心力衰竭患者中效果最为显著，可以使初发 AF 事件的危险减少 43%。并且 ACEI 的保护作用优于 ARB^[2]。值得注意的是，在 Val-HaFT（valsartan heart failure trial）中发现^[22]，对于已使用 ACEI 的患者，加用缬沙坦可进一步降低 AF 的发生。提示 ACEI 和 ARB 的联合应用将会使更多心力衰竭患者从减少 AF 事件中获益。醛固酮拮抗剂及 DRI 在预防及治疗 AF 方面可能同样具有较大的潜力。

参考文献

- [1] Mitchell LB. Role of drug therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias.

Cardiol Clin, 2008, 26: 405 - 418.

[2] Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 1832 - 1839.

[3] Healey JS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of renin - angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling. Curr Opin Cardiol, 2005, 20 (1): 31 - 37.

[4] Liu E, Yang S, Xu Z, et al. Angiotensin - (1 - 7) prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in long-term atrial tachycardia dogs. Regul Pept, 2010, 162: 73 - 78.

[5] Liu E, Xu Z, Li J, et al. Enalapril, irbesartan, and angiotensin - (1 - 7) prevent atrial tachycardia-induced ionic remodeling. Int J Cardiol, 2010, In press.

[6] Laszlo R, Bentz K, Schreieck J. Effects of aldosterone and mineralocorticoid receptor antagonism on cardiac ion channels in the view of upstream therapy of atrial fibrillation. Gen Physiol Biophys. 2011 Mar; 30 (1): 11 - 19.

[7] Korantzopoulos P, Kokkoris S, Kountouris E, et al. Regression of paroxysmal atrial fibrillation associated with thiazolidinedione therapy. Int J Cardiol, 2008, 125: e51 - 53.

[8] Liu T, Korantzopoulos P, Li G, et al. The potential role of thiazolidinediones in atrial fibrillation. Int J Cardiol, 2008, 128: 129 - 130.

[9] Li G, Liu T. The therapeutic strategies of enhancing adiponectin and lowering leptin may be benefit to controlling atrial fibrillation. Med Hypotheses. 2009, 73: 122.

[10] Shimano M, Tsuji Y, Inden Y, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator, attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation promotion in rabbits with congestive heart failure. Heart Rhythm, 2008, 5: 451 - 459.

[11] Da Cunha DN, Hamlin RL, Billman GE, Carnes CA. n - 3 (omega - 3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodeling. Br J Pharmacol, 2007; 150: 281 - 285.

[12] Berry JD, Prineas RJ, van Horn L, Passman R, Larson J, Goldberger J et al. Dietary fish intake and incident atrial fibrillation (from the Women's Health Initiative). Am J Cardiol, 2010, 105: 844 - 848.

[13] Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N - 3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 1723 - 1728.

[14] 代建军, 李广平, 李健等. Ang - (1 - 7) 及 Ang II 对犬心房肌细胞外向钾通道电流的作用. 中国心脏起搏与电生理杂志, 2007, 21 (1): 63 - 66.

[15] Vaidyanathan S, Jermany J, Yeh C, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and