

沙库巴曲缬沙坦改善持续性心房颤动射频消融术后心脏结构与功能^{*}

于璠^{1,2} 朱雪峰² 仲琳² 初红霞^{2*}

¹ 潍坊医学院临床医学院, 潍坊医学院, 山东潍坊 261000

² 青岛大学附属烟台毓璜顶医院心内科, 山东烟台 264000

摘要 目的: 观察沙库巴曲缬沙坦 (ARNI) 对持续性心房颤动 (简称房颤) 射频消融 (RFCA) 术后左心房结构、心脏收缩功能及术后复发的影响。方法: 选取首次行 RFCA 的持续性房颤患者 80 例, 随机分为观察组和对照组, 对照组给予常规抗凝、抗心律失常治疗, 观察组在此基础上口服 ARNI 6 个月。比较 2 组术后房颤复发率、血压、左心房直径 (LAD) 及左室射血分数 (LVEF)。结果: 2 组患者术后血压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 6 个月, 观察组 LAD 小于对照组, LVEF 大于对照组 (P 均 < 0.05); 而术后 3 个月比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。术后 6 个月, 观察组复发率低于对照组 ($P < 0.05$)。房颤未复发组患者较复发组病程更短、LAD 更小, 且服用 ARNI 的患者比例更高。多因素 Cox 回归分析显示, LAD ($HR = 1.086, 95\% CI: 1.004 \sim 1.174, P = 0.040$) 和病程 ($HR = 1.010, 95\% CI: 1.003 \sim 1.017, P = 0.007$) 是影响房颤复发的独立危险因素, 口服 ARNI 对房颤复发无显著影响。结论: ARNI 可减小持续性房颤 RFCA 术后 LAD, 并提高 LVEF; 且口服 6 个月改善较果较 3 个月更显著。

关键词 持续性心房颤动; 射频消融术; 沙库巴曲缬沙坦; 左心房直径

中图分类号 R541 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220611

Sacubitril/valsartan improves cardiac structure and function after radiofrequency ablation for the patients with persistent atrial fibrillation YU Fan^{1,2}, ZHU Xue-feng², ZHONG Lin², CHU Hong-xia^{2*}. ¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Shandong Weifang 261000, China; ²Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong Yantai 264000, China

Corresponding author: CHU Hong-xia, E-mail: chuhx1972@163.com

Abstract Objective: To observe the effects of sacubitril/valsartan (ARNI) on left atrial structure, cardiac function and recurrence rate after radiofrequency ablation (RFCA) for the patients with persistent atrial fibrillation. Methods: Totally, 80 patients with persistent atrial fibrillation who received RFCA for the first time were randomly assigned to observation group and control group. The control group observation group were treated with oral anticoagulants and antiarrhythmic drugs, and the observation group was additionally treated with ARNI for six months. The recurrent rate of atrial fibrillation, blood pressure, left atrial diameter (LAD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were compared between the groups. Results: There was no significant difference in postoperative blood pressure between the groups ($P > 0.05$). After six months of operation, the observation group had lower LAD and higher LVEF than control group ($P < 0.05$); But after three months of operation, there was no significant difference ($P > 0.05$). After six months of operation, the recurrence rate of observation group was lower than control group ($P < 0.05$). The patients with atrial fibrillation in the non-recurrent group had shorter course of disease, lower LAD, and higher proportion of taking ARNI than recurrent group. Cox multivariate analysis showed that LAD ($HR = 1.086, 95\% CI: 1.004-1.174, P = 0.040$) and course of disease ($HR = 1.010, 95\% CI: 1.003-1.017, P = 0.007$) were independent risk factors for recurrence of atrial fibrillation, and taking ARNI had no significant effect on recurrence. Conclusion: Taking ARNI can decrease LAD and improve LVEF after RFCA for the patients with persistent atrial fibrillation; and taking ARNI for 6 months after RFCA improved LVEF and decreased LAD more significantly than that for 3 months.

Key words Persistent atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Sacubitril/valsartan; Left atrial diameter

心房颤动 (简称房颤) 是一种复杂且多见的心律失常, 增加卒中、全身栓塞、心力衰竭等风险。以肺静脉隔离为目标的心脏射频消融术 (radiofrequen-

cy catheter ablation, RFCA) 显著改善了房颤患者的生活质量^[1], 但仍有一些患者, 尤其是持续性房颤患者, 术后复发率仍较高。持续性房颤的复发与心

^{*} 基金项目: 烟台市科技创新发展计划 (No: 2022YD035)

^{*} 通信作者: 初红霞, E-mail: chuhx1972@163.com, 山东省烟台市芝罘区毓东路 20 号

房重构密不可分,纤维化是心房重构的基础^[2]。沙库巴曲缬沙坦(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)对慢性心力衰竭及高血压的治疗效果理想^[3],可以有效减轻心肌纤维化,延缓甚至逆转心肌重塑。本研究旨在探究 ARNI 对持续性房颤 RFCA 术后心脏结构和心脏功能及复发的影响。

资料与方法

一般资料 选取 2020 年 5 月-2021 年 7 月在青岛大学附属烟台毓璜顶医院首次行 RFCA 的持续性房颤患者 80 例,根据随机数字表法,分为观察组与对照组,各 40 例。对照组给予常规抗凝、抗心律失常治疗,观察组在此基础上给予 ARNI 口服 6 个月。纳入标准:①持续性房颤患者;②存在心悸、头晕、胸闷等症状且药物疗效不佳,符合 2019 年美国心脏病学会/美国心脏协会/心律协会房颤射频消融标准^[4];③经术前心脏多普勒超声证实左心房直径(left atrial diameter, LAD) > 40 mm。排除标准:①合并以下疾病如先天性心脏病、风湿性瓣膜心脏病、肥厚性心肌病、扩张型心肌病、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进;②存在严重的肝脏、肾脏疾病或肝肾功能异常者、凝血功能障碍或恶性肿瘤患者;③血管性水肿病史;④经食管心脏多普勒发现左心房有血栓形成的患者^[5]。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

方法

1. RFCA。Carto 三维电解剖标测系统(carto three dimensional mapping system)指导下 Pentaray 电极导管对左心房进行建模,ST 冷盐水灌注大头导管电极通常以 40 W 进行放电,行环肺静脉电隔离术后根据患者基质标测情况行个体化消融(消融房顶线、二尖瓣峡部线、box 消融、消融转子等方式),消融结束后未转复为窦性心律者,给予同步直流电复律(200-250J)或静脉注射伊布利特(Ibutilide, 1 mg)转复为窦性心律。转复后再进行基质标测,进行左房前壁长程碎裂电位消融。

2. 药物治疗。对照组患者 RFCA 术后接受华法林或达比加群酯(泰毕全 110 mg, 2 次/d)或利伐沙班(拜瑞妥 15 mg, 1 次/d)抗凝治疗,如无危及生命的禁忌证出现,连续口服 3 个月。口服胺碘酮(可达龙):0.2 g/次, 3 次/d,连续服用 1 周,第 2 周为 0.2 g/次, 2 次/d,连续服用 1 周,第 3 周为 0.2 g/次, 1 次/d,共服用 3 个月。观察组在对照组治疗基础上口服 ARNI,根据患者血压情况从低剂量开始服用,初

始剂量为 25 mg/次, 2 次/d (100 mmHg ≤ 收缩压 < 120 mmHg) 或 50 mg/次, 2 次/d (收缩压 ≥ 120 mmHg)。服药 2 周后,若收缩压 ≥ 100 mmHg 且没有低血压症状, ARNI 分别加量至 50 mg/次, 2 次/d 或 100 mg/次, 2 次/d, 否则继续服用初始剂量。根据患者血压、肾功能及血钾等情况,从小剂量逐渐缓慢增加剂量,所有患者耐受良好,无低血压、头晕等情况发生,最高药物剂量为 100 mg/次, 2 次/d。连续服用 6 个月。

观察指标

1. 疗效。治疗有效定义为术后 3 个月房颤未复发;无效定义为术后 3 个月房颤复发。房颤复发是指在常规心电图或 24 h 全息动态心电图上观察到房扑、房颤或房速,且持续时间 ≥ 30 s。

2. 心脏多普勒指标。记录 LAD 及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。由超声科的同 1 位医生测量,仪器均使用 Philips 心脏彩超仪。

随访 从术后第 1 天开始进行随访,充分告知患者及家属若出现心悸、胸闷、头晕等不适,立即至医院完善心电图明确是否为房颤,并保留心电图。分别在 RFCA 后第 3、6 个月对患者进行电话随访,并完善常规心电图或全息动态心电图及心脏彩超。记录有无房颤、房扑、房速的发生及心脏超声监测指标。

统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件,对于符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料,用中位数(25 百分位, 75 百分位)[$M(Q1, Q3)$]表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行比较;对于计数资料采用百分数(%)表示,使用 χ^2 检验进行比较;用 Kaplan-Meire 生存分析表示 2 组生存情况;用 Cox 多因素回归分析验证持续性房颤患者 RFCA 术后复发的独立预测因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床基本资料 2 组患者年龄、性别、房颤病程、有无糖尿病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、术前血压、B 型利钠肽、LAD、LVEF、服用药物等一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

房颤复发率 术后 3 个月,2 组房颤复发率比较,差异无统计学意义($P = 0.136$);术后 6 个月,观察组复发率低于对照组($P = 0.045$),见表 2。Kaplan-Meire 分析表明,与观察组比较,对照组房颤复发率升高($P < 0.05$),见图 1。

表 1 2 组患者基线资料比较

项目	观察组(<i>n</i> = 40)	对照组(<i>n</i> = 40)	<i>t</i> / <i>U</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
女性[例(%)]	14(35.0)	15(37.5)	0.054	0.816
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.88 ± 8.77	62.78 ± 9.02	-0.955	0.342
高血压[例(%)]	19(47.5)	16(40.0)	0.457	0.499
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	132.10 ± 17.67	134.65 ± 16.91	-0.695	0.512
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	85.90 ± 14.06	83.48 ± 11.52	0.844	0.402
冠心病[例(%)]	12(30.0)	7(17.5)	1.726	0.189
糖尿病[例(%)]	4(10.0)	7(17.5)	0.949	0.330
甘油三酯[mmol/L, M(Q1, Q3)]	1.07(0.90, 1.51)	1.06(0.87, 1.50)	764.500	0.733
丙氨酸氨基转移酶[U/L, M(Q1, Q3)]	28.00(17.00, 50.75)	25.00(19.00, 38.00)	749.000	0.761
胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.85 ± 1.11	4.42 ± 0.92	0.687	0.494
尿酸(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	410.70 ± 81.00	383.45 ± 98.13	1.354	0.180
B 型利钠肽[pg/mL, M(Q1, Q3)]	120.38(55.05, 285.02)	148.98(72.09, 192.17)	768.00	0.758
肌酐[μmol/L, $\bar{x} \pm s$]	68.82 ± 12.36	67.30 ± 16.04	0.471	0.639
白细胞[×10 ⁹ /L, M(Q1, Q3)]	6.42(5.57, 7.24)	5.80(5.04, 7.57)	666.500	0.199
血小板[×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$]	219.68 ± 57.36	203.03 ± 58.78	1.282	0.204
房颤病程[月, M(Q1, Q3)]	6.00(1.00, 23.75)	8.00(2.00, 45.00)	921.000	0.242
LAD[mm, M(Q1, Q3)]	48.50(43.25, 51.75)	51.00(43.25, 54.00)	971.00	0.099
LVEF[% , M(Q1, Q3)]	51.50(45.00, 56.00)	50.00(48.25, 54.00)	786.000	0.893
用药情况[例(%)]				
钙通道阻滞剂	16(40)	14(35.0)	0.213	0.644
β 受体阻滞剂	13(32.5)	12(30.0)	0.058	0.809
调脂类药物	18(45.0)	15(37.5)	0.464	0.496

表 2 2 组患者房颤复发情况比较[例(%)]

复发时间	例	观察组	对照组	χ^2 值	<i>P</i> 值
3 个月	40	2(5.0)	6(15.0)	2.222	0.136
6 个月	40	7(17.5)	15(37.5)	4.013	0.045

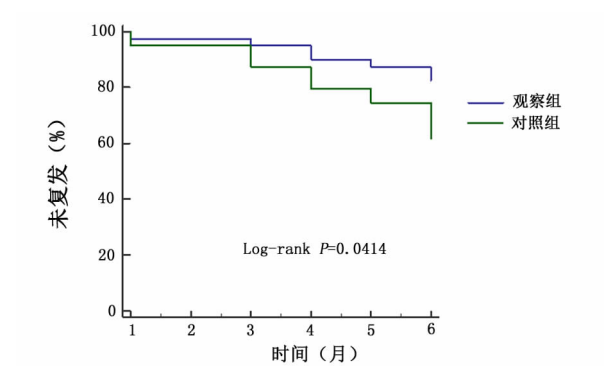


图 1 Kaplan-Meire 生存分析

心脏超声指标及血压 术后 3 个月,观察组与对照组 LAD、LVEF 比较,差异无统计学意义(*P* 均 >0.05); 术后 6 个月,观察组 LAD 明显小于对照组, LVEF 明显大于对照组(*P* 均 <0.05)。术后 3、6 个月,2 组患者血压比较,差异无统计学意义(*P* >0.05),见表 3。

房颤复发组与未复发组基本资料 将 80 例研

究对象,根据有无复发房颤重新分为复发组 22 例和未复发组 58 例。2 组患者年龄、性别、术后血压等比较,差异无统计学意义(*P* 均 >0.05)。与复发组比较,未复发组房颤病程更短、LAD 更小,且术后服用 ARNI 的患者比例更高(*P* 均 <0.05),见表 4。

影响术后复发的多因素回归分析 术前 LAD (*HR* = 1.086, 95% *CI*: 1.004 ~ 1.174, *P* = 0.040)、房颤病程 (*HR* = 1.010, 95% *CI*: 1.003 ~ 1.017, *P* = 0.007)是影响房颤术后复发的独立危险因素,而术后口服 ARNI 6 个月对房颤复发没有影响。见表 5。

讨 论

房颤 RFCA 术后复发与年龄、房颤类型、病程长短、左房大小、炎症因子等因素相关,同时,房颤尤其是持续性房颤的复发也被证明与心房重构密不可分^[2]。纤维化是心房重构的重要标志,通过诱导心房电重构及结构重构从而促进房颤的发生^[6~10]。目前 ARNI 促进缩小持续性房颤患者 RFCA 后 LAD、提高 LVEF 的机制尚未清楚,可能与抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活及提高利钠肽水平有关。ARNI 是首个由缬沙坦和沙库巴曲以 1:1 构成

表 3 2 组患者不同时间段 LAD、LVEF、血压比较

组别	时间	LAD[mm,M(Q1,Q3)]	LVEF[% ,M(Q1,Q3)]	收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
对照组(<i>n</i> =40)					
	术前	51.00(43.25,54.00)	50.00(48.25,54.00)	134.65 ± 16.91	83.48 ± 11.52
	3 个月	48.00(43.00,52.75)	52.00(48.50,54.00)	121.55 ± 11.58	75.18 ± 8.11
	6 个月	50.50(45.00,53.00)	52.50(48.25,55.00)	125.13 ± 9.26	78.63 ± 5.71
观察组(<i>n</i> =40)					
	术前	49.00(43.25,51.75)	51.50(45.00,56.00)	132.10 ± 17.67	85.90 ± 14.06
	3 个月	46.00(43.00,51.00)	53.00(50.00,55.75)	124.48 ± 17.36	79.53 ± 12.50
	6 个月	45.50(43.00,51.00) *	55.50(52.25,60.75) *	120.78 ± 11.3	78.23 ± 7.86
P1		0.252	0.117	<0.001	<0.001
P2		0.520	<0.001	<0.001	0.004
P3		0.210	0.004	0.003	0.002
P4		0.037	<0.001	<0.001	<0.001
P5		0.099	0.893	0.512	0.402
P6		0.228	0.153	0.379	0.069
P7		0.006	0.001	0.061	0.795

注:与对照组 6 个月比较,**P* <0.05;P1 对照组基线与射频消融后 3 个月比较;P2 对照组基线与射频消融后 6 个月比较;P3 观察组基线与射频消融后 3 个月比较;P4 观察组基线与射频消融后 6 个月比较;P5 射频消融前 2 组数据基线比较;P6 射频消融术后 3 个月 2 组比较;P7 射频消融术后 6 个月 2 组比较

表 4 房颤患者术后复发组与非复发组基本资料比较

项目	复发组(<i>n</i> =22)	未复发组(<i>n</i> =58)	<i>t</i> / <i>U</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	17(77.3)	34(58.6%)	2.401	0.121
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.09 ± 10.20	62.12 ± 8.38	0.032	0.974
高血压[例(%)]	7(31.8)	28(48.3)	1.755	0.185
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	120.05 ± 8.52	124.05 ± 10.90	-1.550	0.125
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.59 ± 6.08	79.12 ± 7.02	-1.490	0.140
冠心病[例(%)]	5(22.7)	14(24.1)	0.018	0.895
糖尿病[例(%)]	3(13.6)	8(13.8)	0.001	0.985
甘油三酯[mmol/L,M(Q1,Q3)]	1.04(0.92,1.47)	1.09(0.89,1.57)	570.000	0.464
丙氨酸氨基转移酶[U/L,M(Q1,Q3)]	20.00(16.75,40.00)	26.00(19.00,44.00)	523.500	0.257
胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.56 ± 0.85	4.49 ± 1.08	-0.219	0.827
血小板[× 10 ⁹ /L,M(Q1,Q3)]	207.50(186.00,218.75)	199.00(167.75,254.00)	670.000	0.730
白细胞(× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	6.59 ± 1.96	6.48 ± 1.40	-0.280	0.780
尿酸(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	399.50 ± 105.22	396.16 ± 85.19	-0.147	0.884
B 型利钠肽[pg/mL,M(Q1,Q3)]	145.94(56.77,194.85)	122.66(68.80,231.58)	628.000	0.914
肌酐[μ mol/L,M(Q1,Q3)]	66.50(55.50,78.00)	69.00(60.50,78.00)	539.000	0.336
病程[月,M(Q1,Q3)]	36.00(11.25,56.25.00)	6.00(1.00,13.50)	948.000	0.001
LAD[mm,M(Q1,Q3)]	51.50(46.00,56.00)	49.00(43.00,52.25)	834.50	0.034
LVEF[% ,M(Q1,Q3)]	53.50(41.75,64.25)	55.50(45.00,64.25)	607.000	0.738
用药情况[例(%)]				
钙通道阻滞剂	5(22.7)	9(15.5)	0.574	0.449
β 受体阻滞剂	7(31.8)	18(31.0)	0.005	0.946
调脂类药物	12(54.5)	21(36.2)	2.213	0.137
ARNI	7(31.8)	33(56.9)	4.013	0.045

表 5 影响术后复发的 Cox 多因素回归分析

变量	回归系数	标准误	HR 值(95% CI)	P 值
术前 LAD	0.082	0.040	1.086(1.004 ~ 1.174)	0.040
房颤病程	0.010	0.004	1.010(1.003 ~ 1.017)	0.007
术后 ARNI 史	0.571	0.483	1.770(0.687 ~ 4.560)	0.237

的双重抑制剂,一方面通过缬沙坦阻断血管紧张素 II 与血管紧张素 I 型受体结合,抑制其介导促纤维化通路,延缓心房重构,另一方面通过沙库巴曲抑制脑啡肽酶提高利钠肽水平,从而发挥利钠肽减少水钠潴留、扩张动静脉、调节离子通道功能等作用,抑制心房电重构及结构重构,减少房颤的发生^[11,12]。Li 等^[13]研究证明了 ARNI 通过 p-Smad2/3、p-JNK 和 p-p38 信号通路抑制血管紧张素 II 诱导的心房纤维化降低房颤易感性,同时还发现 ARNI 在预防心房纤维化和降低房性心律失常诱导率方面的作用优于缬沙坦。Li 等^[14]在对房颤家兔模型的试验中证实,ARNI 可以通过减少房颤诱发、防止心房有效不应期缩短、降低 L 型 Ca 电流密度来缓解房颤的电重构。此外,ARNI 还通过下调 ST2(白介素受体家族的一员,在机械应力下上调心肌细胞和成纤维细胞)、胶原 I 和胶原 III,防止 AF 的结构重构。Suo 等^[15]的动物实验表明,ARNI 可以显著降低小鼠左心房纤维化,同时观察到 ARNI 可以显著改善房颤患者左心房功能。一项纳入 138 例接受房颤 RFCA 术的持续性心房颤动患者的单盲随机试验经过 12 个月随访发现,与缬沙坦比较,ARNI 可以减少 RFCA 术后房颤的复发,显著降低患者 H2FPEF(Heavy、Hypertensive、Atrial Fibrillation、Pulmonary Hypertension、Elder、Filling Pressure)评分、LAD、左房容积指数和 N 末端前体脑利钠肽水平,延长 6 min 步行距离,提高生活质量^[16]。

本研究结果显示,ARNI 治疗 6 个月后,观察组 LAD 明显小于对照组,LVEF 明显大于对照组,而治疗 3 个月时,效果不明显。因此较长时间服用 ARNI 的疗效可能更好。多因素回归分析没有得出 RFCA 术后服用 ARNI 可以显著降低持续性房颤复发率这一结论,考虑可能与随访时间较短及药物的剂量未达到靶剂量有关。ARNI 对心脏的影响是缓慢渐进的,口服时间短或者剂量较小未完全发挥逆转心肌重构的作用,长期口服 ARNI 可能会显示更好的疗效,降低术后复发率。

参考文献

1 Du X,He X,Jia Y,et al. A Long-term cost-effectiveness analysis com-

paring radiofrequency catheter ablation with antiarrhythmic drugs in treatment of Chinese patients with atrial fibrillation[J]. Am J Cardio-
vasc Drugs,2019,19(6):569-577.

2 Erhard N,Metzner A,Fink T. Late arrhythmia recurrence after atrial
fibrillation ablation: incidence,mechanisms and clinical implications
[J]. Herzschriltmacherther Elektrophysiol,2022,33(1):71-76.

3 方存明. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的研究与应用[J].
内科急危重症杂志,2021,27(1):61-64.

4 January CT,Wann LS,Calkins H,et al. 2019 AHA/ACC/HRS Fo-
cused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Manage-
ment of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American
College of Cardiology/American Heart Association Task Force on
Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collabo-
ration With the Society of Thoracic Surgeons[J]. Circulation,2019,
140(2):e125-e151.

5 卢振华,吴三梅,郭璠,等. 毁损肺合并持续性房颤导管消融 1 例
的治疗体会[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):83-85.

6 Burstein B,Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical rele-
vance in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol,2008,51(8): 802-
809.

7 Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation[J]. Curr Opin Car-
diol,2014,29(1): 20-27.

8 Jalife J,Kaur K. Atrial remodeling,fibrosis,and atrial fibrillation[J].
Trends Cardiovasc Med,2015,25(6):475-484.

9 Miragoli M,Glukhov AV. Atrial Fibrillation and Fibrosis: Beyond the
Cardiomyocyte Centric View[J]. Biomed Res Int,2015,2015:1-16.

10 Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atri-
al Fibrillation[J]. JACC Clin Electrophysiol,2017,3(5):425-435.

11 Li CY,Zhang JR,Hu WN,et al. Atrial fibrosis underlying atrial fibril-
lation (Review)[J]. Int J Mol Med,2021,47(3):9.

12 Nishikimi T,Maeda N,Matsuoka H. The role of natriuretic peptides
in cardioprotection[J]. Cardiovasc Res,2006,69(2):318-328.

13 Li SN,Zhang JR,Zhou L,et al. Sacubitril/Valsartan Decreases Atrial
Fibrillation Susceptibility by Inhibiting Angiotensin II-Induced Atrial
Fibrosis Through p-Smad2/3,p-JNK,and p-p38 Signaling Pathways
[J]. J Cardiovasc Transl Res,2022,15(1):131-142.

14 Li LY,Lou Q,Liu GZ,et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial e-
lectrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrilla-
tion[J]. Eur J Pharmacol, 2020,881:173120.

15 Suo Y,Yuan M,Li H,et al. Sacubitril/Valsartan improves left atrial and
left atrial appendage function in patients with atrial fibrillation and in
pressure overload-induced mice[J]. Front Pharmacol,2019,10:1285.

16 Wang Q,Zhuo C,Xia Q,et al. Sacubitril/Valsartan can reduce atrial
fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with persis-
tent atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Drugs Ther,2022:1-12.

(2022-05-27 收稿 2022-08-23 修回)