·综 述·

肾素-血管紧张素-醛固酮系统在心房颤动发病机制中的作用

徐梦丹，戴秋艳*
（上海交通大学附属第一人民医院心内科，上海 200080）

摘要：近年研究发现，肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（RAAS）在心房颤动的发病机制中发挥重要作用。本文就 RAAS 与心脏纤维化重构、电重构、氧化应激与炎症反应等的关系，以及临床上 RAAS 抑制剂对心房颤动发生与复发的影响等方面进行综述。

关键词：心房颤动；肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）；发病机制
中图分类号：R541.7+5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）09-0592-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.004

Effect of renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atrial fibrillation

XU Meng-dan, DAI Qiu-yan*
（*Department of Cardiology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China*）

Abstract: Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in the pathogenesis of atrial fibrillation. This review describes the relationship of RAAS with the cardiac fibrosis remodeling, electrical remodeling, oxidative stress and inflammatory response. The article also discusses the effect of RAAS inhibitors on the occurrence and recurrence of atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation; renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS); pathogenesis

心房颤动（又称房颤）是目前最常见的心律失常，其主要的并发症包括血栓栓塞事件和心功能受损，心力衰竭和脑卒中的发病率及死亡率也会因此上升[1]。房颤的发病机制包括电重构、结构重构、炎症和代谢等众多因素[2]，复杂多样。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（RAAS）是心血管系统和水、盐代谢的重要调节者，其与房颤的发生、发展密切相关，本文综述 RAAS 与房颤的相关机制研究，分析 RAAS 抑制剂对房颤发生与复发的影响。

1 心脏纤维化与 RAAS

纤维化是临床上房颤患者心房结构重构的标志和常见特征。纤维化程度的加深可以分离心肌细胞，降低心肌细胞的电耦联，从而阻碍快速冲动的传播[3]。在高血压性心脏病[4]、充血性心力衰竭[5]和心肌梗死[6]等心房纤维化的病理过程中，均有 RAAS 的参与。在心力衰竭动物模型中，可见心房纤维化的发生与心房血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）水平的升高相关[7]。在血管紧张素转化酶过表达的小鼠模型中，可见 Ang Ⅱ水平的升高导致显著的心房扩张、局灶纤维化和房颤[8]，而血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）有助于改善左心室功能以及缓解心肌纤维化的发生[9]。

Ang Ⅱ是重要的促纤维化分子，其致纤维化过程主要通过其下游的调节因子如转化生长因子（TGF）-β_1 的作用。Ang Ⅱ在体外[8]和体内[10]均可诱导 TGF-β_1 信使 RNA 的表达、蛋白合成和激活，阻断血管紧张素 1 型（AT1）受体抑制 TGF-β_1 的上调[11]。TGF-β_1 主要通过 SMAD 蛋白刺激胶原的产

收稿日期：2018-07-02；**修回日期：**2018-07-24
作者简介：徐梦丹，主治医师，研究方向：心内科常见疾病的诊断和治疗。
通信作者：戴秋艳，主任医师，教授，博士生导师。研究方向：高血压、冠心病及心力衰竭的诊断及药物治疗。
基金项目：国家自然科学基金项目（8167020457）。

生[12]。

亦有研究表明，Ang Ⅱ与 AT1 受体结合后，AT1 受体通过 G 蛋白介导途径引发磷酸化瀑布链式反应并作用于胞外信号激酶 1、2，活化转录因子 Elk-1 和 c-fos 作用于细胞丝裂原蛋白活化激酶，刺激成纤维细胞的增殖、肥大与凋亡[13]。

2 心脏电重构与 RAAS

钙超负荷可能是房颤发生、发展的重要机制[14]。房颤的发生和维持与蛋白激酶 A 和 /（或）钙及钙调蛋白依赖蛋白激酶Ⅱ的活性增加，以及继发的舒张期 Ca^{2+} 从肌浆网异常释放相关[15]。Ca^{2+} 从肌浆网上“有漏洞的”RyR2 受体释放会导致 Na^{+}-Ca^{2+} 交换泵的过度激活以排出 Ca^{2+} 和产生致心律失常性的去极化电流，进而导致收缩功能障碍和心律失常的高复发率[16-17]。Ang Ⅱ与 Ang Ⅰ型受体结合后激活磷脂酶 C，将磷脂腺肌醇 4，5- 二磷酸裂解为二酰甘油和三磷酸肌醇。三磷酸肌醇与内质网受体结合促使内质网 Ca^{2+} 释放入细胞内。二酰甘油可以直接激活瞬时受体电位 Ca^{2+} 通道 -3，Ca^{2+} 由细胞外进入细胞内，增加细胞内 Ca^{2+} 浓度。受体电位 Ca^{2+} 通道 -3 阻断剂可以阻断这一变化[18]。

此外，RAAS 还能通过缩短心房有效折返期（AERP）和动作电位时程诱导电重构。一项通过快速起搏诱导心房电重构的动物试验观察了 AT1 受体拮抗剂坎地沙坦酯和 ACEI 卡托普利的抑制作用[19]。在快速起搏前、中和后期 AERP 测试结果显示，在快速起搏中，生理盐水组和 Ang Ⅱ组 AERP 显著缩短，并且失去了 AERP 的频率适应性；与此不同，坎地沙坦酯组和卡托普利组，快速起搏后 AERP 的缩短被有效抑制，同时 AERP 的频率适应性得到保留。

Zankov 等[20]利用豚鼠的心房心肌细胞观察了 Ang Ⅱ对慢激活的延迟整流 K^{+} 通道（IK）电流和动作电位的作用，结果发现，使用 Ang Ⅱ或其稳定的类似物 Sar1-Ang Ⅱ均可依赖性地升高 IK 电流的振幅，且 IK 的升高可被 AT1 受体拮抗剂缬沙坦所阻断。此外，Sar1-Ang Ⅱ显著缩短了动作电位时程，而这一作用可以被缬沙坦所逆转。在心房心肌细胞中，通过 AT1 刺激引起 IK 的升高，从而缩短动作电位时程，可能代表 Ang Ⅱ水平升高触发房颤的相关机制[21]。动物试验显示，醛固酮可下调大鼠心室心肌细胞的瞬时外向 K^{+} 电流，增加 L 型钙电流[22]。Ca^{2+} 电流的增加和 K^{+} 电流的减低会引起动作电位时程延长和复极离散。这两者均会促使心律失常乃至房颤的发生。

3 氧化应激与 RAAS

氧化应激在房颤的病理学机制中发挥重要作用[23]。氧化应激可以导致线粒体 DNA 损伤，还原型辅酶Ⅱ（NADPH）氧化酶活性增加，活性氧自由基增多，心肌细胞损伤，并且可激活成纤维细胞，促进细胞外基质合成，导致心房纤维化[24]。房颤中活性氧簇（ROS）的来源主要为 NOX2/4，其在纤维化的心房肌中含量增加[25]。房颤也会发生线粒体功能障碍，线粒体 ROS 是房颤中氧化应激的另一个来源[26]。

RAAS 是心脏氧化损伤的主要调节者。Ang Ⅱ通过活化膜结合的 NADPH 氧化酶，内质网应激和线粒体氧化应激使血管系统中 ROS 的产生增多[27]。Ang Ⅱ与 AT1 受体结合后，可以激活氧化还原依赖性的信号通路，包括 NADPH 氧化酶的刺激，从而产生 ROS 如超氧化物和过氧化氢。Ang Ⅱ还会导致线粒体 ROS 的过度产生，从而刺激 NADPH 氧化酶的产生[24]。此外，醛固酮亦是氧化应激的重要调节者。许多研究表明，醛固酮受体（MR）激活可能通过提高心脏的氧化应激增强 Ang Ⅱ -AT1 受体信号的促炎症 / 纤维化作用[28-29]。而醛固酮拮抗剂可提高一氧化氮和环前列腺素水平，降低 Ang Ⅱ、醛固酮、谷胱甘肽和超氧化物的水平[30]。

4 炎症反应与 RAAS

炎症在房颤中亦具有重要作用，房颤与炎症状态如心包炎和心肌炎密切相关。心房收缩性的受损会导致促炎症改变如血小板黏附、细胞因子和神经激素的产生。房颤患者的心房标本中富含单核细胞

和白细胞也说明炎症在房颤中的作用[31]。

Ang Ⅱ是重要的促炎症因子，Ang Ⅱ的激活可以通过下游细胞因子、趋化因子等炎症介质的激活，促进炎症反应的发生。醛固酮在心脏、血管系统和肾脏促进组织炎症，导致纤维化和重构[32]。许多研究表明，MR 激活对炎性细胞黏附和浸润具有特异性作用。醛固酮会促进高血压患者肾脏巨噬细胞的浸润、补体 C_3 的沉积以及胶原、趋化因子、黏附因子和促纤维细胞因子的形成。然而，上述作用均可被螺内酯抑制[33]。

5 RAAS 抑制剂与房颤

左心室功能障碍研究（SOLVD）的回顾性亚组研究在有症状和无症状的左心室功能障碍患者中分析了房颤与全因死亡率和进展性泵衰竭的相关性[34]。此外，SOLVD 表明，ACEI 治疗可显著降低这一人群的房颤发生风险（78%）[35]。

Pedersen 等[36]进行的群多普利心脏评估（TRACE）研究针对继发于急性心肌梗死的左心室功能降低的患者，评价 ACEI 对房颤发生率的影响。患者被随机分为群多普利组和安慰剂组，随访 2 ～ 4 年，结果显示，群多普利组新发房颤降低 45%。

Wachtell 等[37]分析了来自氯沙坦对高血压患者生存影响（LIFE）研究的数据，发现左心室肥厚的高血压患者在血压降低幅度相同的情况下，与阿替洛尔组相比，氯沙坦组的新发房颤和相关性脑卒中的发生率显著降低。此外，接受氯沙坦治疗的患者维持窦律的时间更长。LIFE 研究的结果与过往的发现是一致的。研究发现，有房颤病史的患者可从氯沙坦治疗中获益，心血管死亡率降低 42%，脑卒中发生风险降低 45%[38]。然而，SOLVD 和 TRACE 研究均为安慰剂对照研究，结果可能受到药物降压作用的影响，而非药物本身的作用。

Healey 等[39]荟萃分析共纳入了 11 项研究，结果发现，ACEI 和血管紧张素受体阻断剂（ARB）均可降低房颤风险［95% 可信区间（CI）：0.15 ～ 0.40；P = 0.000 2］，两种药物组房颤的减少程度类似（ACEI 为 28%，ARB 为 29%），并且对于心力衰竭患者房颤的减少最为显著。另一项荟萃分析评价了抑制 RAAS 的作用，结果显示，ACEI 或 ARB 的使用与新发房颤的减少相关［比值比（OR）= 0.51，95%CI：0.36 ～ 0.72］，且与房颤电转复较低的失败率（OR = 0.47，95%CI：0.24 ～ 0.92）以及电复律后房颤的低复发率相关（OR = 0.39，95%CI：0.20 ～ 0.75）[40]。

Chaugai 等[41]纳入 26 项随机对照研究、共 165 387 例患者的荟萃分析结果发现，RAAS 抑制剂可显著降低房颤风险（24%）。对于收缩性心力衰竭患者的房颤风险可降低 49%，获益最为显著。然而，合并评估高脑血管疾病风险、舒张性心力衰竭和心肌梗死后的试验并没有显示治疗获益的证据。对于高血压患者，房颤风险降低了 37%，房颤复发风险降低了 54%，新发房颤风险降低了 19%。在高血压患者中的分析显示，RAAS 抑制剂与 β 受体阻断剂相比，房颤风险降低了 40%，与钙通道阻断剂相比降低了 39%。并且，RAAS 抑制剂可使高血压患者房颤进展为持续性房颤的风险降低 34%。该荟萃分析提示，RAAS 抑制剂治疗与房颤发生和 /（或）复发的减少有关，其中收缩性心力衰竭的患者获益最大。与其他降压药相比，RAAS 抑制剂可降低高血压患者新发和复发房颤的风险。

6 总结

RAAS 抑制剂可能对预防新发和复发房颤方面发挥了有益作用，尤其是对于慢性心力衰竭的患者。而在心脏正常的其他疾病患者中这些药物是否有效依然未知。有回顾性研究表明，ACEI 在心脏正常的高血压患者中，其在预防房颤复发方面没有显著的优势[42]。

然而，目前的研究结果大多来源于既往研究的亚组分析以及荟萃分析，尚缺乏大规模的前瞻性临床研究作为依据。ACEI 和 ARB 在常规的临床实践中无法作为抗心律失常药物推荐用于治疗和预防房颤。然而，对于合并房颤的高血压、冠心病、心力

衰竭及糖尿病等患者，ACEI 和 ARB 可以作为优先的选择。

参考文献：

[1] Goette A, Ittenson A, Hoffmanns P, *et al*. Increased expression of P-selectin in patients with chronic atrial fibrillation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2000, 23(11 Pt 2): 1872-1875.

[2] Van Wagoner DR. Basic mechanisms of atrial fibrillation[J]. Cleve Clin J Med, 2003, 70(Suppl 3): S2-S5.

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

[4] Brilla CG, Pick R, Tan LB, *et al*. Remodelling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension[J]. Circ Res, 1990, 67(6): 1355-1364.

[5] Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors[J]. Cardiovasc Res, 1993, 27(3): 341-348.

[6] Hanatani A, Yoshiyama M, Kim S, *et al*. Inhibition by angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonist of cardiac phenotypic modulation after myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 1995, 27(9): 1905-1914.

[7] Li D, Shinagawa K, Pang L, *et al*. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure[J]. Circulation, 2001, 104(21): 2608-2614.

[8] Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, *et al*. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme(ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death[J]. Am J Pathol, 2004, 165(3): 1019-1032.

[9] Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease[J]. Circulation, 2000, 102(12): 1388-1393.

[10] Kupfahl C, Pink D, Friedrich K, *et al*. Angiotensin Ⅱ directly increases transforming growth factor beta1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart[J]. Cardiovasc Res, 2000, 46(3): 463-475.

[11] Tokuda K, Kai H, Kuwahara F, *et al*. Pressure-independent effects of angiotensin Ⅱ on hypertensive myocardial fibrosis[J]. Hypertension, 2004, 43(2): 499-503.

[12] Evans RA, Tian YC, Steadman R, *et al*. TGF-beta1-mediated fibroblast-myofibroblast terminal differentiation-the role of SMAD proteins[J]. Exp Cell Res, 2003, 282(2): 90-100.

[13] 袁晓菲, 徐全福. 李毅刚. 心房纤维化与组织结构重构：转化生长因子β_1等多种神经体液介质的作用[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(7): 1036-1041.

[14] Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genis A, *et al*. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes[J]. Circulation, 2004, 110(11): 1358-1363.

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

[16] Voigt N, Li N, Wang Q, *et al*. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-leak and Increased Na+-Ca2+-exchanger function underlie delayed afterdepolarizationsin patients with chronic atrial fibrillation[J]. Circulation, 2012, 125(17): 2059-2070.

[17] Chiang DY, Kongchan N, Beavers DL, *et al*. Loss of microRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(6): 1214-1222.

[18] Zhang W, Zhong M, Yang GR, *et al*. Matrix metallo-proteinase-9/tissue inhibitors of metalloproteinase-1 expression and atrial structural remodeling in a dog model of atrial fibrillation: inhibition with angiotensin-converting enzyme[J]. Cardiovasc Pathol, 2008, 17(6): 399-409.

[19] Nakashima H, Kumagai K, Urata H, *et al*. Angiotensin Ⅱ antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation[J]. Circulation, 2000, 101(22): 2612-2617.

[20] Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, *et al*. Angiotensin Ⅱ potentiates the slow component of delayed rectifier K^+ current via the AT1 receptor in guinea pig atrial myocytes[J]. Circulation, 2006, 113(10): 1278-1286.

[21] Caballero R, Gómez R, Moreno I, *et al*. Interaction of angiotensin Ⅱ with the angiotensin type 2 receptor inhibits the cardiac transient outward potassium current[J]. Cardiovasc Res, 2004, 62(1): 86-95.

[22] Benitah JP, Vassort G. Aldosterone upregulates Ca^{2+} current in adult rat cardiomyocytes[J]. Circ Res, 1999, 85: 1139-1145.

[23] Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, *et al*. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation[J]. Circ Res, 2005, 97(7): 629-636.

[24] Iravanian S, Dudley SC Jr. The renin-angioten-aldosterone system(RAAS) and cardiac arrhythmias[J]. Heart Rhythm, 2008, 5(6 Suppl): S12-S17.

[25] Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, *et al*. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(1): 68-74.

[26] Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52(4): 306-313.

[27] Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, *et al*. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(4): H2009-H2023.

[28] Johar S, Cave AC, Narayanapanicker A, *et al*. Aldosterone mediates angiotensin Ⅱ-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase[J]. FASEB J, 2006, 20(9): 1546-1548.

[29] Kobayashi N, Fukushima H, Takeshima H, *et al*. Effect of eplerenone on endothelial progenitor cells and oxidative stress in ischemic hindlimb[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(9): 1007-1013.

[30] Ceron CS, Castro MM, Rizzi E, *et al*. Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase-2 activity and expression in a model of renovascular hypertension[J]. Br J Pharmacol, 2010, 160(1): 77-87.

[31] Abdelhadi RH, Chung MK, Van Wagoner DR. New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2004, 25(13): 1089-1090.

[32] Gilbert KC, Brown NJ. Aldosterone and inflammation[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(3): 199-204.

[33] Klanke B, Cordasic N, Hartner A, *et al*. Blood pressure versus direct mineralocorticoid effects on kidney inflammation and fibrosis in DOCA-salt hypertension[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(11): 3456-3463.

[34] Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, *et al*. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(1): 695-703.

[35] Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, *et al*. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction(SOLVD) trials[J]. Circulation, 2003, 107(23): 2926-2931.

[36] Pedersen OD, Bagger H, Kober L, *et al*. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction[J]. Circulation, 1999, 100(4): 376-380.

[37] Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, *et al*. Angiotensin Ⅱ receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the losartan intervention for end point reduction in hypertension(LIFE) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(5): 712-719.

[38] Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the losartan intervention for end point reduction in hypertension(LIFE) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(5): 705-711.

[39] Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, *et al*. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(11): 1832-1839.

[40] Kalus JS, Coleman CI, White CM. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation[J]. J Clin Pharmacol, 2006, 46(1): 21-28.

[41] Chaugai S, Meng WY, Ali Sepehry A. Effects of RAAS blockers on atrial fibrillation prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2016, 21(4): 388-404.

[42] Fazio G, Pizzuto C, Sutera L, *et al*. Inefficiency of renin-angiotensin inhibitors in preventing atrial fibrillation in patients with a normal heart[J]. Minerva Cardioangiol, 2007, 55(3): 311-315.

（责任编辑：王 佳）