缬沙坦用于心房颤动伴高血压射频消融术后的疗效观察

徐晓红　王丽娟　沈利水　胡晓锋　唐礼江

摘　要　目的　观察心房颤动(以下简称房颤)伴高血压患者磁导航引导下射频消融术后应用缬沙坦的临床疗效。**方法**　入选46例房颤伴高血压患者在磁导航引导下行射频消融术,术后分为实验组(缬沙坦+氨氯地平)和对照组(氨氯地平),术后随访1年,记录心功能改善及房颤复发情况。**结果**　术后3个月、1年随访,两组收缩压均较术前改善,但组间比较差异无统计学意义(P分别为0.29、0.68);术后3月时实验组CRP明显低于对照组(5.8±1.8mg/L vs 7.9±2.5mg/L, $P<0.01$),房颤复发率有减少趋势,但差异无统计学意义(4 vs 10, $P=0.060$),左心房前后径(LAD)比较差异无统计学意义($P=0.67$);术后1年时实验组LAD(36.1±2.9mm vs 38.2±3.3mm, $P=0.02$)、房颤复发率(2 vs 8, $P=0.040$)明显低于对照组。术后3个月房颤复发14例、术后1年复发10例,复发组患者的持续性房颤比例、术前LAD、随访时LAD均高于未复发组(P均<0.05)。**结论**　房颤类型、左心房大小是房颤伴高血压患者射频消融术后复发房颤的预测因子之一,缬沙坦可减少术后1年房颤复发率,特别是可以减少术后3个月CRP及术后1年LAD,其疗效独立于缬沙坦的降压作用。

关键词　心房颤动　缬沙坦　C反应蛋白　左心房大小

中图分类号　R5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.017

Valsartan for Post-radiofrequency Ablation Therapy in Atrial Fibrillation Patients with Hypertension.　*Xu Xiaohong, Wang Lijuan, Shen Lishui, et al. Department of Cardiology, Zhejiang Hospital, Zhejiang 310000, China*

Abstract　Objective　To clarify the effects of valsartan after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation(af) complicated with hypertension. **Methods**　A total of 46 patients with af treated by catheter ablation were randomly assigned to therapy group (valsartan plus amlodipine) and control group (amlodipine). Post-ablation recurrence was also recorded and risk factors for atrial fibrillation recurrence were analyzed. **Results**　At 3-month and 1-year follow-up, the mean systolic blood pressure(MSBP) of therapy group and control group were all decreased with no statistical difference between groups. At 3-month follow-up, compared with control group, the hsCRP($P<0.01$) were significantly lower in therapy group, with no statistical difference of post-ablation recurrence($P=0.060$) and left atrial diameter (LAD) between groups. At 1-year follow-up, compared with control group, the LAD($P=0.02$) and post-ablation recurrence($P=0.040$) were lower in therapy group, with no statistical difference of hsCRP between groups. Post-ablation recurrence was recorded in 14 cases at 3-month follow-up and 10 cases at 1-year follow-up. Compared with patients with non-post-ablation recurrence, patients with post-ablation recurrence have higher proportion of persistent af and larger LAD at both baseline and follow-up visit. **Conclusion**　Valsartan could reduces the recurrence after catheter ablation of af complicated with hypertension, especially hsCRP at 3-month follow-up and LAD at 1-year follow-up, which were independent of the antihypertensive effect of valsartan.

Key words　Trial fibrillation; Valsartan; High-sensitivity C-reactive protein; Left atrial diameter

射频消融术是心房颤动(以下简称房颤)转律的主要方法之一,近年来随着消融技术的进步,单次射频消融术后房颤的复发率约26.7%~34.0%[1,2]。而部分患者术后仍需长期口服抗心律失常药物才能维持窦性心律,后者能否减少复发仍存在争议[3,4]。研究发现,房颤的发生和维持伴有心房的电重构和结构重构,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)可以通过抑制(肾素-血管紧张素-醛固酮)RAAS系统改善心房重构,其预防新发房颤的作用已得到认可[5~8]。但是对于房颤伴高血压患者射频消融术后使用ACEI/ARB能否预防房颤的复发目前仍没有统一的结论[7,8]。本研究入选笔者医院磁导航引导下行房颤射频消融术的阵发性/持续性房颤伴高血压患者,通过随访术后房颤复

基金项目:浙江省医药卫生重大科技计划项目(2015128660)
作者单位:310000　杭州,浙江医院心内科
通讯作者:唐礼江,电子信箱:taizhoutang@hotmail.com

发情况,判断缬沙坦能否减少射频消融术后房颤的复发。

资料与方法

1. 资料:选择 2014 年 11 月 ~2016 年 4 月在笔者医院行房颤射频消融术后房颤伴高血压患者,所有患者符合以下入选标准:房颤持续时间 <1 年、LAD <45mm、术前 72h 内食道超声排除左心房血栓;排除标准包括:>80 岁、瓣膜性心脏病、严重心力衰竭、未控制的甲状腺功能异常、中重度肝功能不全、起搏器术后、肾功能不全[eGFR <30ml/(min · 1.73m^2)或肌酐 >200μmol/L]。

2. 手术过程:本研究患者在磁导航指导下行射频消融术,局部麻醉下经右侧股静脉穿刺部位送房间隔穿刺针行房间隔穿刺,根据双侧肺静脉造影、CARTO 三维标测系统构建的左房模型及电位特点,磁导航导管在专用软件指导下分别行环肺静脉电学隔离、三尖瓣峡部线性消融(磁导航导管的进出、旋转等动作均由操作者借助磁导航专用软件通过二维、三维导航、"牛眼"视图导航等方式完成),若检测出碎裂电位(CFAE),同时行 CFAE 消融。患者以恢复窦性心律并且反复难以诱发房颤律作为消融终点。

3. 围术期药物治疗:所有患者入院后降压药均改为氨氯地平口服,目标收缩压 130mmHg(1mmHg = 0.133kPa),术后随机分为实验组(缬沙坦 + 氨氯地平)和对照组(氨氯地平),根据血压调整降压药剂量。所有患者术后 3 个月口服抗心律失常药物(可达龙:第 1 周 200mg 3 次/日、第 2 周 200mg 2 次/日、第 3 周 200mg 1 次/日共维持 3 个月)和抗凝药(华法林,监测国际化标准比值 INR 2.0 ~3.0;或达比加群酯 110mg 2 次/日),并按 CHA2DS2 - VASc 评分、HAS - BLED 评分综合判断是否需长期抗凝治疗。

4. 观察指标:术前收集患者的基本临床资料,检测 CRP、肌酐、NT - proBNP、动态血压、心脏多普勒超声(左心室长轴切面测量 LAD、胸骨旁左心室长轴切面测量左心室舒张末期内径 LVEDD、Simpson 法测量左心室射血分数 LVEF)等临床指标;术后观察患者症状改善程度,有心悸症状时及时行心电图确定是否有房颤复发;术后 3 个月、1 年复查动态心电图、动态血压、LAD、LVEDD、LVEF、CRP。本研究临床研究终点为术后 3 个月、1 年房颤的复发(所有有心悸症状并经心电图证实或经 Holter 证实的房颤)。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内及组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料:研究共入选 46 例房颤伴高血压患者,实验组 23 例、对照组 23 例,其中阵发性房颤 27 例,持续性房颤 19 例,平均年龄 57.5 ±11.5 岁,LAD 38.5 ±3.4mm,伴有冠心病 7 例、糖尿病 8 例。两组患者的基础资料如性别、年龄、LAD、EF、平均收缩压及伴随疾病差异均无统计学意义,见表 1。

2. 射频消融疗效比较:46 例患者在磁导航指导下均成功行射频消融术,术后 1 例患者(术后分到对照组,持续性房颤患者,术前 LAD 44.2mm)仍可诱发出房颤,经电复律转为窦性心律。住院期间 2 例患者出现心房扑动或者房颤(实验组 1 例,持续性房颤、术前 LAD 44.2mm;对照组 1 例,持续性房颤伴糖尿病、术前 LAD 33mm、BMI 29.1kg/m^2),均予静脉可达龙成功转为窦性心律。

3. 随访情况:术后 3 个月随访,实验组房颤复发 4 例,对照组 10 例($P=0.060$),两组患者的平均收缩压、CRP、LAD 均较基础值改善($P<0.01$),其中与对照组相比,实验组 CRP 降低更明显(-7.6 ± -4.6mg/L vs -5.1 ± -3.1mg/L,$P=0.040$)。术后 1 年随访时,实验组房颤共复发 2 例,对照组 8 例($P=0.040$);两组患者的平均收缩压、CRP、LVDEd 较基础改善明显($P<0.05$),且组间比较差异无统计学意义;实验组术后 1 年平均 LAD36.1 ±2.9mm,较对照组 38.2 ±3.3mm 明显缩小($P=0.020$),平均 EF 亦优于对照组(57.0% ±3.3% vs 53.9% ±3.3%,$P<0.01$,表 2)。

4. 房颤预测因子:本研究 46 例房颤行射频消融术,术后 3 个月房颤共复发 14 例,未复发 32 例,对比发现,复发组持续性房颤比例(71.4% vs 28.1%)、术前 LAD(41.9 ±1.7mm vs 37.0 ±2.7mm)、术后 3 个月 LAD(40.7 ±1.7mm vs 36.3 ±2.1mm)、术后 3 个月 CRP(8.6 ±2.7mg/L vs 6.1 ±1.8mg/L)均高于未复发组患者(P 均 <0.01),复发组的缬沙坦使用率略低于未复发组,但差异无统计学意义(28.6% vs 59.4%,$P=0.06$),两组患者术后 3 个月平均收缩压、EF、LAD 改善情况、β 受体阻滞剂使用情况组间比较差异无统计学意义。术后 1 年随访时,46 例患者中10例房颤复发,36例未复发,复发组患者持续

表 1　患者一般资料[$\bar{x} \pm s$, n(%)]

项目	对照组(n=23)	实验组(n=23)	全部(n=46)	P
男性	14(61)	15(65)	29(63)	0.76
年龄(岁)	67.0±5.7	67.3±2.3	57.5±11.5	0.83
BMI(kg/m^2)	3.5±0.7	3.3±0.6	23.6±1.9	0.26
吸烟	8(34.8)	7(30.4)	15(32.6)	0.13
糖尿病	4(17.4)	4(17.4)	8(17.4)	1.00
冠心病	3(13.0)	4(17.4)	7(15.2)	0.68
平均收缩压(mmHg)	132.5±7.7	133.2±6.2	132.8±7.0	0.74
阵发性房颤	13(56.5)	14(60.9)	27(58.7)	0.77
房颤病程(月)	13.0±9.8	12.5±10.5	12.7±10.0	0.86
LAD(mm)	38.5±3.4	38.6±3.3	38.5±3.4	0.93
LVEDd(mm)	50.7±3.5	49.3±2.6	50.0±2.7	0.10
LVEF(%)	53.8±5.1	55.6±4.2	54.7±4.7	0.20
IVSd(mm)	11.0±0.6	11.0±0.4	11.0±0.5	0.85
肌酐	72.3±21.8	75.3±22.2	73.8±21.8	0.64
术后 CRP(mg/L)	12.9±3.8	13.4±4.9	13.2±4.3	0.37
NT-proBNP	100.0	639.6±422.3	627.9±368.0	0.21
治疗药物				
β 受体阻滞剂	9(39.1)	8(34.8)	17(37)	0.76
ACEI/ARB	9(39.1)	10(43.5)	19(41.3)	0.77
CCB	17(73.9)	16(69.6)	33(71.7)	0.74
他汀	3(13)	4(17.4)	7(15.2)	0.68
地高辛	3(13.0)	2(8.7)	5(10.9)	0.64

NYHA. 纽约心功能分级；LAD. 左心房前后径；LVEF. 左心室射血分数；LVEDd. 左心室舒张末期内径；IVSd. 室间隔收缩期厚度；ACEI. 血管紧张素转换酶抑制剂；ARB. 血管紧张素受体拮抗剂；CCB. 钙离子拮抗剂

表 2　患者随访结果[$\bar{x} \pm s$, n(%)]

项目	对照组(n=23)	实验组(n=23)	P
术后 3 个月			
平均收缩压(mmHg)	124.7±6.8	126.6±5.2	0.29
CRP(mg/L)	7.9±2.5	5.8±1.8	<0.01
CRP 改善(mg/L)	−5.0± −3.1	−7.6± −4.6	0.04
LAD(mm)	37.8±2.9	37.4±2.8	0.67
LAD 改善(mm)	−0.7± −0.8	−1.1± −0.8	0.11
EF(%)	54.2±3.8	56.2±3.5	0.06
LVEDd(mm)	50.3±2.7	49.0±2.5	0.10
房颤复发	10(43.5)	4(17.4)	0.06
术后 1 年			
平均收缩压(mmHg)	126.5±6.4	127.3±6.4	0.68
CRP(mg/L)	6.6±2.5	5.6±2.7	0.21
LAD(mm)	38.2±3.3	36.1±2.9	0.02
LAD 改善(mm)	−0.3± −0.8	−2.5± −1.1	<0.01
EF(%)	53.9±3.3	57.0±3.3	<0.01
LVEDd(mm)	49.8±2.1	48.8±2.2	0.11
房颤复发	8(34.8)	2(8.7)	0.04

性房颤比例(70.0% vs 33.3%)、术前 LAD(41.4±3.1mm vs 37.7±2.9mm)、术后 1 年 LAD(41.1±2.8 mm vs 36.0±2.4mm)均高于未复发组患者(P 均<0.01)，缬沙坦使用率(20.0% vs 58.3%，P=0.04)、1 年 LAD 改善情况(−0.3± −1.3mm vs −1.7± −1.4mm，P<0.01)，均低于未复发组，而两组术后 1 年平均收缩压、EF、CRP、β 受体阻滞剂使用情况组间对比差异无统计学意义(表 3)。

表 3　房颤复发预测因子[$\bar{x} \pm s$, n(%)]

项目	未复发组	复发组	P
术后 3 个月	n=32	n=14	
阵发性房颤	23(71.9)	4(28.6)	<0.01
术前 LAD(mm)	37.0±2.7	41.9±1.7	<0.01
3 个月 LAD(mm)	36.3±2.1	40.7±1.7	<0.01
3 个月 LAD 改善(mm)	−0.7± −0.8	−1.2± −0.9	0.08
3 个月 EF(%)	55.6±4.0	54.3±3.0	0.25
3 个月 CRP(mg/L)	6.1±1.8	8.6±2.7	<0.01
缬沙坦	19(59.4)	4(28.6)	0.06
β 受体阻滞剂	10(31.3)	3(21.4)	0.50
平均收缩压(mmHg)	125.0±6.2	127.1±5.8	0.28
术后 1 年	n=36	n=10	
阵发性房颤	24(66.7)	3(30.0)	0.04
术前 LAD(mm)	37.7±2.9	41.4±3.1	<0.01
1 年 LAD(mm)	36.0±2.4	41.1±2.8	<0.01
1 年 LAD 改善(mm)	−1.7± −1.4	−0.3± −1.3	<0.01
1 年 EF(%)	56.0±3.7	53.7±2.9	0.08
1 年 CRP(mg/L)	6.0±2.5	6.5±3.0	0.57
缬沙坦	21(58.3)	2(20.0)	0.04
β 受体阻滞剂	13(36.1)	3(30.0)	0.72
平均收缩压(mmHg)	126.5±6.6	128.1±5.3	0.49

讨 论

本研究入选 46 例磁导航引导下行射频消融术的房颤伴高血压患者,术后分别予缬沙坦 + 氨氯地平、氨氯地平降压治疗,结果显示,两组患者平均收缩压均较术前降低,但组间差异无统计学意义;术后 1 年随访时,缬沙坦组房颤复发率、左心房前后径较对照组明显减少。

高血压本身是房颤的重要危险因素,约占房颤病因的 14%,日本最新发表的大样本观察性研究发现,高血压患者平均随访 4.6 年的新发房颤发生率约 5.1%,多因素回归分析提示低龄、RAAS 阻断剂是减少房颤发生的重要影响因素(P 分别为 0.036、0.018)[5]。2013 年 ESC 高血压指南推荐将 ACEI/ARB 作为高血压预防房颤的首选降压药[6]。本研究入选房颤伴高血压患者共 46 例,在磁导航指导下均成功行房颤射频术,术后 1 年房颤总复发率为 21.7%,与当前房颤射频消融术后复发率相一致[1,2]。实验组术后 3 个月房颤复发率略低于对照组(4 vs 10,P = 0.060)、1 年房颤复发率明显低于对照组(2 vs 8,P = 0.040),但两组患者组间平均收缩压差异无统计学意义(术后 3 个月 126.6 ± 5.2mmHg vs 124.7 ± 6.8mmHg,P = 0.290;术后 1 年 127.3 ± 6.4mmHg vs 126.5 ± 6.4mmHg,P = 0.680),提示实验组减少房颤复发的机制独立于其降压疗效[9]。

研究表明,房颤可以通过促使 RAAS 系统激活来导致心房组织纤维化及左心房增大,引起心房的电重构和结构重构,左心房大小被认为是预测房颤复发的主要因素之一[5,7~8,10~12]。Zhuang 等[10]纳入了 22 个观察性研究进行 Meta 分析,发现扩大的左心房内径可增加单次环肺静脉消融术后房颤复发的风险。本研究中术后 3 个月、1 年房颤复发患者的左心房 LAD 亦明显大于未复发者。抑制 RAAS 系统可以延缓或逆转心房电重构或结构重构,奠定了 ACEI/ARB 在预防房颤发生和复发的理论基础[7,8,13,14]。Ueng 等[15]进行了一项随机对照研究,观察依那普利对慢性房颤患者电转复后维持窦性心律的影响,145 例患者被随机分为胺碘酮组(75 例)和胺碘酮 + 依那普利组(70 例),86.2% 患者被成功电复律为窦性心律,术后 30 天、270 天随访,依那普利组房颤复发率均明显低于对照组(16.7% vs 38.7%,25.7% vs 42.7%,P 均 <0.05)。

此外,对于行射频消融术的房颤患者,术后 3 个月即空白期内房颤的早期复发率约为 35% ~45%,目前认为可能与射频消融后心房水肿、炎症、损伤部位细胞功能不全和潜在的致心律失常作用有关[16]。ARB 的作用靶点血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂 1(AT1R)的作用主要包括介导血管收缩、细胞外基质形成、炎症、心脏肥厚等,而 ARB 在阻断 AT1R 的同时激活 AT2R,后者在动脉粥样硬化中被认为具有抗炎和抗增殖作用[17,18]。本研究结果显示,46 例患者术后 3 个月房颤复发率 30.4%,与 Oral 等[16]研究结果一致,实验组房颤复发率低于对照组(17.4% vs 43.5%,P = 0.060),但差异无统计学意义,可能与本研究样本量较少有关;两组患者左心房大小均较术前减少,但组间比较差异无统计学意义(-1.1 ± -0.8mm vs -0.7 ± -0.8mm,P = 0.110),实验组术后 3 个月 CRP 明显低于对照组(P <0.01),提示缬沙坦减少术后 3 个月房颤复发的机制可能与缬沙坦抑制 AT1R、激活 AT2R,减少心肌组织炎性反应有关。术后 1 年随访时,两组患者房颤复发率分别为 8.7% 和 34.8%(P = 0.040),实验组左心房前后径缩小较对照组明显,CRP 差异无统计学意义,提示术后 1 年缬沙坦减少房颤复发可能与缬沙坦逆转左心房结构重构、减少左心房大小有关,而消融 3 个月以后两组心肌损伤均已修复,CRP 差异无统计学意义。

此外,持续性房颤患者中,电生理和解剖学异常的不可逆性使得房颤反复甚至持续发作,因此,射频消融治疗的成功率及术后抗重构治疗的有效性在这些慢性房颤患者中是有限的[19,20]。D'Ascenzo 等[20]通过 Meta 分析发现,持续性心房颤动患者射频消融术后的复发率高于阵发性房颤患者(OR = 1.78,95% CI:1.14 ~2.77),与本研究结果一致。

综上所述,房颤类型、左心房直径是房颤伴高血压患者射频消融术后复发房颤的预测因子之一,缬沙坦可减少术后房颤复发率,其疗效独立于降压作用,与缬沙坦减少左心房炎性反应、改善左心房结构重构相关,建议房颤射频消融术后加用 ACEI/ARB 减少房颤复发。

参考文献

1 Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, *et al*. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2012,367(17):1587 - 1595

2 Opolski G, Januszkiewicz, Szczerba E, *et al*. Readmissions and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Cardiol J, 2015,22(6):630 - 636

3 Rordorf R, Savastano S, Gandolfi E, et a1. Pharmacological therapy following catheter ablation of atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Med, 2012,13(1):9 - 15

4 Kondo T, Miake J, Kato M, *et al*. Impact of postprocedural antiarrhythmic drug therapy with bepridil on maintaining sinus rhythm after catheter ablation for persistent atrial fibrillation[J]. J Cardiol, 2016, 68(3):229 – 235

5 Horio T, Akiyama M, Iwashima Y, *et al*. Preventive effect of renin – angiotensin system inhibitors on new – onset atrial fibrillation in hypertensive patients: a propensity score matching analysis[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(7):450 – 456

6 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al*. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Blood Press, 2013, 22(4):193 – 278

7 Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, *et al*. The role of renin angiotensin system in atrial fibrillation[J]. J Atr Fibrillation, 2014, 6(6):972

8 Rosen BD, Akoum N, Burgon N, *et al*. Renin angiotenin blocker pre – treatment and recurrence after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. J Atr Fibrillation, 2013, 6(3):898

9 Calkins H, Kuck KH, Cappato R, *et al*. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow – up, definitions, endpoints, and research trial design[J]. Europace, 2012, 14(4):528 – 606

10 Zhuang J, Wang Y, Tang K, *et al*. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferentialpulmonary vein isolation: a systematic review and meta – analysis of observational studies[J]. Europace, 2012, 14(5):638 – 645

11 Bergau L, Vollmann D, Luthje L, *et al*. Measurement of left atrial pressure is a good predictor of freedom from atrial fibrillation[J]. Indian Pacing Electrophysiol J, 2014, 14(4):181 – 193

12 Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, *et al*. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta – analysis[J]. Europace, 2017, 33:997 – 1004

13 Shahid F, Lip GYH, Shantsila E. Renin – angiotensin blockade in atrial fibrillation: where are we now? [J] J Hum Hypertens, 2017, 31(7):425 – 426

14 Seccia TM, Caroccia B, Muiesan ML, *et al*. Atrial fibrillation and arterial hypertension: a common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin – aldosterone system plays an important role[J]. Int J Cardiol, 2016, 206:71 – 76

15 Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, *et al*. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long – standing persistent atrial fibrillation: results of a propestive and controlled study [J]. Eur Heart J, 2003, 24(23):2090 – 2098

16 Oral H, Chugh A, Lemala K, et a1. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study[J]. Circulation, 2004, 110(18):2797 – 2801

17 Takata H, Yamada H, Kawahito H, et a1. Vascular angiotensin II type 2 receptor attenuates atherosclerosis via a kinin/NO – dependent mechanism[J]. J Renin Angiotensin Aldosteron Syst, 2015, 16(2):311 – 320

18 Kolaković A, Stanković A, Djurić T, *et al*. Gender – specific association between angiotensin II type 2 receptor – 1332 A/G gene polymorphism and advanced carotid atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(7):1622 – 1630

19 Kampaktsis PN, Oikonomou EK, Y Choi D, *et al*. Efficacy of ganglionated plexi ablation in addition to pulmonary vein isolation for paroxysmal versus persistent atrial fibrillation: a meta – analysis of randomized controlled clinical trials[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2017, 23:177 – 181

20 D′Ascenzo F, Corleto A, Biondi – Zoccai G, Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation: a meta – analysis[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5):1984 – 1989

（收稿日期：2017 – 09 – 14）
（修回日期：2017 – 09 – 17）

（接第 87 页）

4 Martínez C, Ortiz AM, Juarranz Y, *et al*. Serum levels of vasoactive intestinal peptide as a prognostic marker in early arthritis[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e85248

5 郑冬梅. 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑治疗胃溃疡疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(22):2461 – 2463

6 Søreide K, Thorsen K, Søreide J A. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer [J]. British J Surg, 2014, 101(1):e51 – e64

7 Mhaskar RS, Ricardo I, Azliyati A, *et al*. Assessment of risk factors of helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease[J]. J Global Infectious Dis, 2013, 5(2):60 – 67

8 José R Martinez Aranzalez, Geraldo E Silveira Alves. Equine gastric ulcer syndrome: risk factors and therapeutic aspects [J]. Revista Colombiana De Ciencias Pecuarias, 2014, 27(3):157 – 169

9 Gona SK, Alassan MK, Marcellin KG, *et al*. Postoperative morbidity and mortality of perforated peptic ulcer: retrospective cohort study of risk factors among black Africans in côte d′ivoire[J]. Gastroenterol Res Practice, 2016, 2016(2):1 – 7

10 Ahn JY, Choi CH, Lee JW, *et al*. The effect of sequential therapy with lansoprazole and ecabet sodium in treating iatrogenic gastric ulcer after endoscopic submucosal dissection: a randomized prospective study [J]. J Digest Dis, 2015, 16(2):75 – 82

11 Kitagawa T, Sato K, Yokouchi Y, *et al*. A case of lansoprazole – associated collagenous colitis with longitudinal ulcer [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2013, 22(1):9

12 Kawai T, Ashida K, Mizokami Y, *et al*. Tu1055 TAK – 438 versus lansoprazole 15 mg for secondary prevention of peptic ulcers associated with low – dose aspirin therapy: results of a phase 3 trial [J]. Gastroenterol, 2014, 146(5):S739

13 Zhongkai L, Jianxin Y, Weichang C. Vasoactive intestinal peptide promotes gut barrier function against severe acute pancreatitis [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39 (4):3557 – 3563

14 Jönsson M, Norrgård O, Forsgren S. Epithelial expression of vasoactive intestinal peptide in ulcerative colitis: down – regulation in markedly inflamed colon [J]. Digest Dis Sci, 2012, 57(2):303 – 310

15 Harikrishnan L S, Srivastava N, Kayser L E, *et al*. Identification and optimization of small molecule antagonists of vasoactive intestinal peptide receptor – 1 (VIPR1)[J]. Bioorganic Med Chem Lett, 2012, 22(6):2287 – 2290

（收稿日期：2017 – 01 – 12）
（修回日期：2017 – 01 – 18）