

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.015

右室 Tei 指数与血清醛固酮水平对 COPD 患者发生房颤的预测价值研究*

宋 蕾¹ 卢英民^{1Δ} 韦彩雯¹ 施 静² 蔡建荣³

(上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院 1 心内科; 2 呼吸内科; 3 超声科 上海 202150)

摘要 目的:探讨右室 Tei 指数、血清醛固酮水平对慢性阻塞性肺病(COPD)患者发生房颤的预测价值。**方法:**根据房颤的发生情况,将 200 例 COPD 患者分为房颤发生组和无房颤发生组。比较两组的病程、COPD 严重程度、血清醛固酮(ALD)水平及右室 Tei 指数、肺动脉压、右心室横径的差异,分析右室 Tei 指数和 ALD 预测房颤发生的 ROC 曲线下面积、截断值、灵敏度及特异度。**结果:**房颤发生组病程(8.48 ± 1.3 和 7.59 ± 1.75)、右心室横径(40.52 ± 2.74 和 36.27 ± 2.4)、血清 ALD(137.64 ± 42.77 和 98.61 ± 15.39)、右室 Tei 指数(0.37 ± 0.12 和 0.31 ± 0.07)、COPD、肺动脉高压的严重程度与无房颤发生组比较差异都有统计学意义($P < 0.05$)。logistic 回归分析结果显示 ALD、右室 Tei 指数、病程、和肺动脉高压程度为影响 COPD 患者发生房颤的独立影响因素。右室 Tei 指数预测房颤发生的 ROC 曲线下面积 $AUC = 0.645$, 截断值为 0.420, 灵敏度为 38.0%, 特异度达到 93.33%; ALD 预测房颤发生的 ROC 曲线下面积为 0.792, 截断值为 122.72 pg/mL, 灵敏度为 66.0%, 特异度可达到 98.0%。**结论:**右室 Tei 指数和血清醛固酮水平可作为慢性阻塞性肺病患者发生房颤的预测参考指标。

关键词:慢性阻塞性肺病; Tei 指数; 醛固酮; 房颤

中图分类号: R563; R541.7 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2020)20-3870-05

Predictive Value of Right Ventricular Tei Index, Serum Aldosterone Level for the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with COPD*

SONG Lei¹, LU Ying-min^{1Δ}, WEI Cai-wen¹, SHI Jing², CAI Jian-rong³

(1 Department of Cardiovascular Diseases; 2 Department of Respiratory Medicine; 3 Department of Ultrasound, Xinhua Hospital Chongming Branch Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 202150, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of right ventricular Tei index and serum aldosterone level for the incidence of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** According to the incidence of atrial fibrillation, 200 patients with COPD were divided into the atrial fibrillation group and the non-atrial fibrillation group. The course of disease, severity of COPD, serum aldosterone(ALD) level, right ventricular Tei index, pulmonary artery pressure, and right ventricular transverse diameter were compared between the two groups. The area under Roc curve, cut-off point, sensitivity and specificity of right ventricular Tei index and serum ALD level in predicting atrial fibrillation were analyzed. **Results:** There were statistically significant differences ($P < 0.05$) in the course of disease (8.48 ± 1.3 vs. 7.59 ± 1.75), right ventricular transverse diameter (40.52 ± 2.74 vs. 36.27 ± 2.4), serum ALD (137.64 ± 42.77 vs. 98.61 ± 15.39), right ventricular Tei index (0.37 ± 0.12 vs. 0.31 ± 0.07), severity of COPD and degree of pulmonary artery pressure between the two groups. Logistic regression analysis showed that the serum ALD level, right ventricular Tei index, course of COPD, and degree of pulmonary hypertension were independent influencing factors for the occurrence of atrial fibrillation in COPD patients. The best cut-off point of Right ventricular Tei index for predicting atrial fibrillation was 0.420 and the area under the ROC curve was 0.645, with a sensitivity of 38.0% and a specificity of 93.33%. The best cut-off point of serum ALD level for predicting atrial fibrillation was 122.72 pg/mL and the area under the ROC curve was 0.792, with a sensitivity of 66.0% and a specificity of 98.0%. **Conclusion:** The right ventricular Tei index and serum aldosterone level can be used as reference indicators for the prediction of atrial fibrillation in patients with COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Tei index; Aldosterone; Atrial fibrillation

Chinese Library Classification(CLC): R563; R541.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)20-3870-05

前言

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)作为第三大全球患病原因^[1],也将成为我国最大的疾病

* 基金项目:上海市崇明区科学技术发展基金项目(CKY2016-22)

作者简介:宋蕾(1978-),女,硕士,副主任医师,主要研究方向:心力衰竭、心律失常,电话:18101816528, E-mail:sl65328@163.com

Δ 通讯作者:卢英民(1964-),男,博士,主任医师,主要研究方向:冠心病, E-mail:lymkk@sohu.com

(收稿日期:2019-12-28 接受日期:2020-01-25)

负担之一。心律失常是 COPD 患者的常见并发症,也是其主要死因之一^[2]。房颤是 COPD 患者较常见的心律失常,有研究显示 COPD 使罹患房颤的风险增加 28%,而频繁的慢性阻塞性肺病急性加重可使房颤风险增加约 2 倍^[3]。房颤使心肺功能恶化、容易并发血栓和栓塞,从而严重影响生活质量甚至危及生命^[4]。此外,研究显示 COPD 合并非瓣膜性房颤患者发生主要心血管不良事件 (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)、心血管死亡和全因死亡的风险高^[5]。长期以来,对于 COPD 患者合并房颤的相关研究主要围绕抗心律失常治疗方面^[6-8],如何评估和预测房颤及对 COPD 患者进行一级预防房颤目前尚无相关报道。本研究通过研究右心室 Tei 指数以及血清醛固酮(aldosterone, ALD)水平对 COPD 患者发生房颤的预测价值,旨在为改善 COPD 患者的预后提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2016 年 5 月至 2018 年 3 月我院住院患者中符合 COPD 诊断的首次发生房颤患者 50 例,入选 150 例同期未发生房颤的窦性心律 COPD 患者。其中男性 152 例,女性 48 例,平均(67.09±9.59)岁。所有入选患者半年内均有 1 次以上心电图记录。

1.1.1 心电图入选标准 (1)房颤组:首次心电图诊断为心房颤动,既往心电图记录为窦性心律(2)窦性心律组:现在的心电图为窦性心律,既往心电图记录为窦性心律。排除合并其他心律失常,包括室内传导阻滞、期外收缩、房室传导阻滞。

1.1.2 入选 COPD 诊断符合 2015 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病全球倡议诊断标准:肺功能测定:吸入支气管扩张剂后 FEV1/FVC<0.7。

1.1.3 排除标准 有冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌病、心力衰竭、高血压病、糖尿病、甲状腺功能异常、肾上腺疾病患者,以及具有以下情况者:恶性肿瘤、明显的肝肾原发疾病和 2 个月内服用利尿剂、ACEI、ARB 类药物。

1.2 主要仪器与试剂

多普勒彩色超声诊断仪(荷兰飞利浦 IE33)、I125-醛固酮放射免疫分析试剂盒(北京科美生物技术有限公司),Mster Screen Dif 肺功能仪(德国耶格)。

1.3 研究方法

(1)所有入选患者记录心电图。

(2) 每个患者清晨卧位采集空腹血 4 mL 在 3200×g、4℃离心 20 min 后,取上清液于 -70℃冻存,用 I125-醛固酮放射免疫分析试剂盒测定上清液中醛固酮浓度(具体步骤按说明书)。

(3)每个患者多普勒检测,以三尖瓣返流和肺动脉瓣返流的标准切面作为右室流入道和右室流出道切面,测量三尖瓣关闭至开放时间时间和右室流出道射血时间;测量五个心动周期得平均值,计算右室 Tei 指数=(右室等容收缩时间+右室等容舒张时间)/右室射血时间=三尖瓣关闭至开放时间-右室流出道射血时间/右室流出道射血时间。以右室为主的四腔心切面测量右室长径(RVD1)。根据三尖瓣返流压差测肺动脉收缩压。轻度肺高压(30 mmHg<肺动脉收缩压≤40 mmHg),中度肺高压(40 mmHg<肺动脉收缩压≤70 mmHg)重度肺高压(肺动脉收缩压>70 mmHg)。所有患者心脏超声检测由同一名超声医师完成。

(4)所有入选患者行肺功能检查,获取 FEV1/FVC、FEV1 占预计值%。并将 COPD 患者以 FEV1%预计值分为轻、中、重度。轻度(50%≤FEV1%预计值<80%)、中度(30%≤FEV1%预计值<50%)、重度(FEV1%预计值<30%)。

(5) 分析房颤发生组和无房颤发生组,比较两组的临床特征、超声心动图、血清 ALD 水平,探索 COPD 患者发生房颤的影响因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS24.0 软件包对数据进行统计分析,定量资料以均数±标准差描述,两组间差异采用独立样本 t 检验,定性资料分布情况以频数和构成比描述,采用卡方检验比较组间差异,采用多因素二元 logistic 回归分析探索影响 COPD 患者发生房颤的独立影响因素,采用 ROC 曲线分析右室 Tei 指数和 ALD 对 COPD 患者房颤的预测作用。所有检验均为双侧检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

两组患者年龄及性别分布比较差异均无统计学意义(P=0.432, P=0.702);房颤发生组病程较无房颤组长(t=-3.816, P<0.001),COPD 严重程度显著高于无房颤组(χ²=10.634, P=0.005)。见表 1。

表 1 两组一般临床资料的比较

Table 1 Comparison of the baseline characteristics between two groups

Characteristic	Non-atrial fibrillation (n=150)	Atrial fibrillation (n=50)	t/χ ²	P
Sex			0.146	0.702
Male	115(75.66%)	37(24.34%)		
Female	35(22.92%)	13(25.66%)		
Age	65.39±9.55	66.16±9.76	0.787	0.432
COPD course(yr)	7.59±1.75	8.48±1.3	-3.816	<0.001
COPD stage			10.634	0.005
Mild	67(44.67%)	13(26%)		
Moderate	65(43.33%)	22(44%)		
Severe	18(12%)	15(30%)		

2.2 两组肺动脉收缩压、右心室横径、右室 Tei 指数、血清 ALD 水平的比较

房颤发生组右心室横径显著大于无房颤组($t=-10.440, P<0.001$), 血清 ALD 和右室 Tei 指数均显著高于无房颤组($t=-6.317, P<0.001$ 和 $t=-3.132, P=0.003$), 肺动脉高压严重程度显著高于无房颤组($\chi^2=21.167, P<0.001$)。见表 2。

表 2 两组肺动脉压、右心室横径、右室 Tei 指数、血清 ALD 水平的比较

Table 2 Comparison of the pulmonary artery pressure, right ventricular transverse diameter, right ventricular Tei index, serum ALD levels between two groups

Characteristic	Non-atrial fibrillation (n=150)	Atrial fibrillation (n=50)	t/ χ^2	P
Pulmonary artery pressure [n(%)]			21.167	<0.001
No	62(41.33%)	15(30%)		
Mild	64(42.67%)	13(26%)		
Moderate	20(13.33%)	13(26%)		
Severe	4(2.67%)	9(18%)		
Right ventricular transverse diameter (mm)	36.27± 2.4	40.52± 2.74	-10.440	<0.001
ALD(pg/mL)	98.61± 15.39	137.64± 42.77	-6.317	<0.001
Right ventricular Tei	0.31± 0.07	0.37± 0.12	-3.132	0.003

2.3 COPD 患者房颤发生的影响因素

以组间比较差异有统计学意义的因素为自变量,以是否发生房颤为因变量,采用多因素二元 logistic 回归分析探索影响 COPD 患者房颤发生的独立影响因素。因右心室横径和肺动脉压有高度共线性,本研究只纳入肺动脉高压。结果显示:ALD、病程、右室 Tei 指数和肺动脉高压程度为影响 COPD 患者发生房颤的独立影响因素,ALD 每增大 1 个单位,房颤发生风险增

大 1.054(1.034-1.075)倍,病程每增长 1 年,房颤发生风险增大 1.534(1.125-2.091)倍,右室 Tei 指数每增大 0.1,房颤发生风险增大 1.762(1.070-2.902)倍;与无肺动脉高压的患者相比,轻度肺动脉高压患者房颤发生风险无增加,中度肺动脉高压患者发生房颤风险增大 3.525(1.036-11.997)倍,重度肺动脉高压患者发生房颤风险增加 6.550(1.131-39.946)倍。见表 3。

表 3 COPD 患者房颤发生的 logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of atrial fibrillation in COPD patients

Variable	B	SE	Wald	P	OR	95%CI	
						Lower	Upper
COPD stage	0.576	0.338	2.905	0.088	1.780	0.917	3.454
ALD	0.053	0.010	28.369	0.000	1.054	1.034	1.075
COPD course	0.428	0.158	7.325	0.007	1.534	1.125	2.091
Right ventricular -Tei*10	0.567	0.255	4.955	0.026	1.762	1.070	2.902
Pulmonary artery pressure			8.028	0.045			
no	Reference				1		
mild	0.019	0.552	0.001	0.973	1.019	0.345	3.009
moderate	1.260	0.625	4.065	0.044	3.525	1.036	11.997
severe	1.879	0.896	4.397	0.036	6.550	1.131	37.946

2.4 右室 Tei 指数和血清 ALD 水平对患者发生房颤的预测作用

ROC 曲线分析结果显示:右室 Tei 指数和血清 ALD 均能有效预测 COPD 患者房颤发生,右室 Tei 指数预测房颤发生的

曲线下面积 AUC=0.645(0.542-0.748),截断值为 0.420,灵敏度为 38.0%,特异度达到 93.33%;ALD 预测房颤发生的曲线下面积为 0.792 (0.696-0.888),截断值为 122.72 pg/mL,灵敏度为 66.0%,特异度可达到 98.0%。见表 4、图 1。

表 4 右室 Tei 指数和 ALD 对 COPD 患者房颤发生的预测

Table 4 Prediction the occurrence of atrial fibrillation in patients with COPD by right ventricular Tei index and ALD

Variable	AUC	95%CI	P	Cutoff	Sensitivity	Specificity
Right ventricular- Tei	0.645	0.542-0.748	0.002	0.420	38.0%	93.33%
ALD	0.792	0.696-0.888	<0.001	122.72	66.0%	98.0%

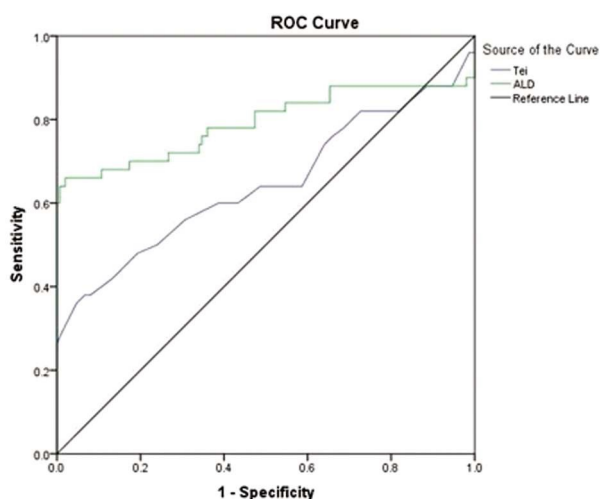


图1 ROC曲线分析右室 Tei 和 ALD 对 COPD 患者房颤发生的预测作用
Fig.1 ROC curve analysis of the predictive value of right ventricular Tei index and ALD for the occurrence of atrial fibrillation in patients with COPD

3 讨论

COPD 患者罹患房颤风险增加,房颤患者 COPD 的存在也增加了其全因死亡率^[9]。虽然 COPD 患者发生房颤病理生理机制尚不明确,但多项研究表明房颤的发生与右室的功能减退密切相关^[10-12]。COPD 患者由于缺氧、肺血管床的破坏会增加右心室的后负荷(肺动脉高压)从而出现右心功能障碍^[13]。本研究结果显示中度肺动脉高压患者发生房颤风险升高 3.525 倍,重度肺动脉高压患者发生房颤风险升高 6.550 倍。

由于右心室的复杂几何形态学结构,具有独特的肌原纤维几何结构和发育起源^[14],所以相对左心功能评价而言,现在的影像技术对评价右心室的结构和功能还是存在一定的困难。1995 年,Tei C 提出了一种新的综合评价左心室收缩和舒张功能的方法--Tei 指数^[15]:多普勒超声显示左心室流入道和流出道的血流频谱,在同一心动周期内测量二尖瓣口舒张期血流频谱止点到下一血流频谱起点的时间(a)、主动脉瓣口收缩期血流频谱持续时间(b),Tei 指数 $= (a-b)/b$ ^[16]。随后多项研究证实了右室 Tei 指数是一项可以综合评价右心室收缩和舒张功能的敏感定量指标^[17-19],也使右室 Tei 指数成为临床可操作性强的评估右心功能的检测手段。在本项研究中,我们发现右室 Tei 指数与 COPD 患者房颤事件发生的相关性:房颤发生组患者右室 Tei 指数较无房颤发生组显著升高,右室 Tei 指数每增大 0.1,房颤发生风险增大 1.762 倍,说明 COPD 患者发生房颤可能与右心室功能减退有关,也提示右室 Tei 指数可以成为一个预测 COPD 患者发生房颤的检测手段,尤其当右室 Tei 值到达 0.420 时,需积极加强干预右心衰的治疗。

新的研究显示 COPD 患者中醛固酮有异常表达,尤其在肺心病的患者中^[20]。醛固酮是由肾上腺皮质球状带生成,通过其与盐皮质激素受体的作用,控制液体和电解质的平衡。高水平的醛固酮使血管周围纤维化、内膜肥大和血管反应异常使其对血管产生各种直接的有害作用^[21]以及使心肌重构、纤维化导致心力衰竭^[22]。增高的醛固酮还可导致血管内皮功能障碍,增高

氧化应激反应和限制一氧化氮的生物活性^[23]。Aghamohammadzadeh^[24]等的研究证实醛固酮对雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTORC1)的激素调节可诱导肺动脉平滑肌细胞的活力、增殖和凋亡抵抗,从而促进肺血管重构和肺动脉高压。醛固酮可形成肺动脉高压而出现右心功能不全^[25]。

Goette^[26]等研究发现房颤发作时血清醛固酮水平显著升高,电转复为窦性心律后,血清醛固酮水平恢复正常。醛固酮促进房颤的机制包括:醛固酮上调心肌纤维细胞内皮素受体,诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)活性增加和刺激活性氧族(reactive oxygen species, ROS)产生^[27]。以往较多的研究揭示了 COPD 发生房颤的机制:缺氧、呼吸性酸中毒、炎症、氧化应激反应^[28],缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1),转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[29]等多条分子通路介导的心房纤维化和重构。这些因素与肺血管压力增高、心房扩张、纤维化,从而与房颤的发生有关。参考这些病理机制,醛固酮对肺血管高压、心肌重构的影响也存在介导房颤发生的可能。本研究结果提示高醛固酮水平参与 COPD 患者房颤的发生。房颤发生组患者醛固酮水平较无房颤发生组显著升高。ALD 每增大 1 个单位,房颤发生风险增大 1.054 倍说明醛固酮水平对 COPD 患者发生房颤有预测作用,尤其当血清 ALD 值升高到 122.72 pg/mL 时。使用醛固酮拮抗剂:如依普利酮,治疗和控制 COPD 患者发生房颤可以成为进一步研究的方向。

总之,COPD 患者有较高的发生房颤的风险,通过测定右室 Tei 指数,评估其右心功能,结合血清 ALD 水平,能更好的预测其房颤的发生。积极治疗右心功能不全,降低醛固酮水平可能对房颤的发生、发展起到一定的控制作用。

参考文献(References)

- [1] 洪秀琴,肖水源.慢性阻塞性肺病流行病学研究进展[J].中国医师杂志,2009,11(6): 861-863
- [2] 王晓颖.慢性肺心病 214 例预后分析[J].中国厂矿医学,2006,19(4): 333
- [3] Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol, 2019, 276: 118-124
- [4] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. Stroke, 1991, 22(8): 983-988
- [5] Raparelli V, Pastori D, Pignataro SF, et al. ARAPACIS Study Collaborators. Correction to: Major adverse cardiovascular events in non-valvular atrial fibrillation with chronic obstructive pulmonary disease: the ARAPACIS study [J]. Intern Emerg Med, 2018, 13(8): 1349
- [6] 吴显儒,吴海.恬尔心联合小剂量地高辛治疗肺心病患者房颤的观察[J].广西医学,2000,22(3): 626-627
- [7] 黄良顺.厄贝沙坦用于改善慢性肺源性心脏病患者合并心力衰竭、房颤的临床疗效及安全性[J].中国卫生产业,2013,(11): 78-79
- [8] 毕贞水.慢性肺源性心脏病合并心房颤动的药物治疗探析[J].基层医学论坛,2003,7(6): 514-514
- [9] Méndez-Bailón M, Lopez-de-Andrés A, de Miguel-Diez J, et al.

- Chronic obstructive pulmonary disease predicts higher incidence and in hospital mortality for atrial fibrillation. An observational study using hospital discharge data in Spain (2004-2013)[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 209-215
- [10] Gorter TM, van Melle JP, Rienstra M, et al. Right Heart Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Impact of Atrial Fibrillation[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(3): 177-185
- [11] Mita N, Kuroda M, Miyoshi S, et al. Association of Preoperative Right and Left Ventricular Diastolic Dysfunction With Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Lung Surgery: A Prospective Observational Study[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(2): 464-473
- [12] Chatterjee NA, Shah RV, Murthy VL, et al. Right Ventricular Structure and Function Are Associated With Incident Atrial Fibrillation: MESA-RV Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle)[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(1) [Epub ahead of print]
- [13] Kolb TM, Hassoun PM. Right ventricular dysfunction in chronic lung disease[J]. *Cardiol Clin*, 2012, 30(2): 243-256
- [14] Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl): D22-33
- [15] Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopathy[J]. *J Cardiol*, 1995, 26(6): 357-66
- [16] 吴棘, 郭盛兰, 何云, 等. Tei 指数在超声诊断肺源性心脏病中的价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2005, 21(2): 113-115
- [17] Márquez-González H, Vargas MH, Yáñez-Gutiérrez L, et al. Tei Index Is the Best Echocardiographic Parameter for Assessing Right Ventricle Function in Patients With Unrepaired Congenital Heart Diseases with Outflow Tract Obstruction[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 181
- [18] Song B, Qi Q, Liu R, et al. Clinical value of Tei index in pediatric patients with repaired tetralogy of Fallot[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7971-7976
- [19] Choi JO, Choi JH, Lee HJ, et al. Dual pulsed-wave Doppler tracing of right ventricular inflow and outflow: single cardiac cycle right ventricular tei index and evaluation of right ventricular function [J]. *Korean Circ J*, 2010, 40(8): 391-398
- [20] 覃淑娟, 陈昌枝, 冯洁美, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆醛固酮的表达特征[J]. *内科*, 2014, 9(5): 517-519
- [21] Leopold JA, Dam A, Maron BA, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity [J]. *Nat Med*, 2007, 13: 189-197
- [22] Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricles in humans [J]. *Circulation*, 2001, 103: 72-77
- [23] Leopold JA, Dam A, Maron BA, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity [J]. *Nat Med*, 2007, 13(2): 189-197
- [24] Aghamohammadzadeh R, Zhang YY, Stephens TE, et al. Up-regulation of the mammalian target of rapamycin complex 1 subunit Raptor by aldosterone induces abnormal pulmonary artery smooth muscle cell survival patterns to promote pulmonary arterial hypertension[J]. *FASEB J*, 2016, 30(7): 2511-2527
- [25] Maron BA, Opatowsky AR, Landzberg MJ, et al. Plasma aldosterone levels are elevated in patients with pulmonary arterial hypertension in the absence of left ventricular heart failure: a pilot study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(3): 277-283
- [26] Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(8): 906-909
- [27] Lee YS, Kim JA, Kim KL, et al. Aldosterone upregulates connective tissue growth factor gene expression via p38 MAPK pathway and mineralocorticoid receptor in ventricular myocytes[J]. *J Korean Med Sci*, 2004, 19(6): 805-811
- [28] Emelyanova L, Ashary Z, Cosic M, et al. Selective downregulation of mitochondrial electron transport chain activity and increased oxidative stress in human atrial fibrillation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(1): H54-63
- [29] Matarese A, Sardù C, Shu J, et al. Why is chronic obstructive pulmonary disease linked to atrial fibrillation? A systematic overview of the underlying mechanisms[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 276: 149-151