

血压变异性与心房颤动的研究进展

高丹 陈晓平

(四川大学华西医院心血管内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 心房颤动(房颤)作为重大的公共卫生事件,具有高发病率及死亡率。而血压变异性作为独立于血压水平的危险因素,被证明与房颤具有相关性,但目前对血压变异性与房颤的发生风险及病理生理机制缺乏系统性认知。现就血压变异性的定义、分类、测量方法、评测指标、生理机制、血压变异性与房颤的相关性及血压变异性引起房颤的机制进行综述。

【关键词】 血压变异性;心房颤动;不良预后

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.04.004

Blood Pressure Variability and Atrial Fibrillation

GAO Dan, CHEN Xiaoping

(Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is a major public health event with a high incidence rate and mortality. As a risk factor independent of blood pressure level, blood pressure variability was related to atrial fibrillation risk. However, there is a lack of systematic understanding about the relationship between blood pressure variability and atrial fibrillation, and underlying pathophysiological mechanisms. The article reviews the definition, classification, measurement methods, evaluation index, physiological mechanisms of blood pressure variability, correlation and mechanisms between blood pressure variability and atrial fibrillation.

【Key words】 Blood pressure variability; Atrial fibrillation; Poor prognosis

心房颤动(房颤)作为最常见的心律失常,具有高发病率及死亡率。高血压作为房颤的危险因素之一,占房颤病因的 20%^[1]。而血压变异性(blood pressure variability, BPV)作为独立于血压水平的危险因素,与全因死亡率、心血管疾病死亡率、冠状动脉硬化性心脏病和卒中风险相关^[2]。近年来,多项研究表明 BPV 也可增加房颤风险。目前对 BPV 与房颤的研究缺乏系统性认识,现就 BPV 与房颤相关性进行综述。

1 BPV 的定义及分类

BPV 指血压在一定时间内的波动程度,与高血压靶器官损害及全因死亡率相关,是独立于血压水平之外的另一危险因素。根据时长可分为瞬时 BPV(每搏间)、短期 BPV(数分钟、数小时)、中期 BPV(数天)和长期 BPV(季节间),其中短期 BPV 包括异常血压节律、晨峰等^[3];根据血压组成种类可分为收缩压 BPV(systolic BPV, Sys-BPV)和舒张压 BPV(diastolic BPV, Dia-BPV);根据血压变异速度可分为高频变异、低频变异和极低频变异;根据血压变异原因可分为生

理性变异、病理性变异和药物性变异。

2 BPV 的测量方法及评测指标

不同 BPV 类型其测量方法及测评指标有所不同。瞬时 BPV 为连续血压测量,由高频段、低频段和极低频段评测。其中,高频段为 0.15~0.50 Hz,反映迷走神经功能;低频段为 0.05~0.15 Hz,反映交感神经功能^[3-4]。短期 BPV 由 24 小时动态血压监测,除上述指标(高频段、低频段和极低频段)外,标准差(standard deviation, SD)、变异系数(coefficient of variation, CV)、独立于均值的血压变异系数(variation independent of the mean, VIM)、加权标准差(weighted standard deviation, wSD)和平均真实变异率(average real variability, ARV)等也可评测短期 BPV;中期 BPV 为家庭血压测量,长期 BPV 为诊间血压测量^[5],均可由 SD、CV、VIM 和 ARV 等指标评测^[3,5]。其中,SD 和 CV 使用较为广泛,wSD 作为 SD 的衍生指标,排除了夜间血压下降的影响,较 SD 更为准确^[6]。

3 BPV 的生理机制

不同因素作用的 BPV 类型不同,短期 BPV 由神

基金项目:国家自然科学基金(81970355)

通信作者:陈晓平, E-mail: xiaopingchen163@163.com

经中枢、外周压力感受器、心肺反射功能、动脉壁弹性和体内激素(胰岛素、血管紧张素Ⅱ等)共同调节,受情绪、睡眠和运动等的影响,但以神经中枢及压力感受器调节为主。正常人群存在血压生理性变异,表现为 24 h 血压波动以“勺型血压”为特点,存在“双峰一谷”,6:00—10:00、16:00—20:00 血压升高形成“双峰”,1:00—2:00 血压下降形成“一谷”,且夜间血压下降占白天血压的 10%~20%。当血压波动时,刺激低阈值感受器发放冲动,由有髓鞘神经纤维传入神经中枢,将血压稳定在正常范围,维持正常机体功能。当神经中枢及压力感受器功能受损时,BPV 增高,24 h 血压形态表现为“非勺型血压”“超勺型血压”,其夜间血压较白天血压分别下降 <10% 和 >20%^[4,7-8]。长期 BPV 受气候、抗高血压药的使用和日常生活行为等的影响^[9-11]。夏季血压最低,冬季血压最高。周末与工作日血压存在显著差异。钙离子拮抗剂能够降低 BPV,而血管紧张素转化酶抑制剂却能增加 BPV。

当血压波动超过了机体调节能力时,BPV 增大。高血压时,神经中枢敏感性降低,机体长期处于高血压状态引起压力感受器发生重调定,交感神经活性增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活,并促进炎症因子释放,心脏及血管结构、功能改变,导致 BPV 增高^[12-14]。

4 BPV 与房颤风险

BPV 作为心脑血管疾病的危险因素,独立于血压水平,被证明与房颤发生风险相关^[8,15-16]。首先,房颤患者的 BPV 高于窦性心律患者。Olbers 等^[16]纳入了 21 例房颤患者和 12 例窦性心律患者,在桡动脉、肱动脉和升主动脉三个部位分别测量有创血压,发现房颤患者 Sys-BPV 和 Dia-BPV 均显著高于窦性心律患者。赵宏等^[17]将原发性高血压患者分为房颤组及非房颤组,并发现房颤组 24 h 收缩压加权标准差(24 h systolic blood pressure weighted standard deviation, 24hSBP-wSD)及 24 h 舒张压加权标准差(24 h diastolic blood pressure weighted standard deviation, 24hDBP-wSD)均与非房颤组存在差异。

其次,在正常人群、原发性高血压和急性心肌梗死患者中,BPV 均与房颤风险相关。Lee 等^[15]在 2004—2010 年纳入了 8 063 922 例非房颤受试者,根据 BPV 高低将研究人群按四分位值分为四组(Q1~Q4,其中 Q4 BPV 最高),平均随访 6.8 年,发现无论 SBP-Q4 组还是 DBP-Q4 组,其房颤发病率均较 Q1~Q3 组高。且同时在 SBP-Q4 及 DBP-Q4 组的患者,其房颤发病率及风险最高。除 BPV 外,年龄、糖尿病和慢性肾脏疾病也可增加房颤风险。

在原发性高血压患者中,24hSBP-wSD 和 24hDBP-wSD 为房颤独立危险因素^[17],而对于老年原发性高血压患者,仅 24hSBP-wSD 为新发房颤独立危险因素($HR = 1.949$, 95% CI 1.175 ~ 3.233, $P = 0.010$),24hDBP-wSD 变异性在房颤组及非房颤组无显著差异^[18-19]。Mahfouz 等^[20]发现即使在 ST 段抬高心肌梗死患者中,BPV 仍为新发房颤的预测因素($OR = 3.75$, 95% CI 1.59 ~ 6.35, $P < 0.001$),且 24hSBP-wSD 和 24hDBP-wSD 较脉压预测价值更高^[21]。

此外,通过降低 BPV 可降低房颤及靶器官损害风险。Kario 等^[22]使用替米沙坦/氨氯地平复方制剂显著降低了 BPV,同时降低了房颤风险。因此,降低 BPV 对预防及治疗房颤具有重要意义,即使在正常人群,BPV 控制也十分重要。

5 BPV 引起房颤的机制

目前 BPV 引起房颤的机制尚不完全明确,推测可能与 BPV 增高引起心房结构、功能和血流动力学改变相关。

5.1 左心房结构改变

BPV 增高可引起左心房结构改变。Cipollini 等^[23]纳入了 167 例未服用抗高血压药的高血压患者,使用左心房径线指数评估左心房大小,发现在调整了性别、年龄和体重指数(body mass index, BMI)等指标后,24 h Sys-BPV、Dia-BPV 与左心房径线指数显著相关。Norioka 等^[24]单独分析了夜间 BPV 与房颤的相关性,发现夜间 Sys-BPV、Dia-BPV 与左心房容积增大显著相关($P < 0.01$),且夜间 Sys-BPV 和 Dia-BPV 高的患者,左心房容积也更大。此外,左心室结构及功能改变也可促进左心房结构改变。多项研究表明 Sys-BPV 较高的患者,左心室质量指数更高,二尖瓣舒张早期峰值流速与舒张晚期峰值流速比值更低,局部应变能力更差。即使在血压控制良好的患者,Sys-BPV 也与左心室质量及舒张功能障碍相关。左心室肥厚和舒张功能不全导致左心房压力增高,过度的心房后负荷引起心房肌细胞过度拉伸,导致心房收缩功能障碍、心肌细胞纤维化,且 BPV 增高可损伤血管壁,使血管内皮细胞功能及结构紊乱,引起动脉僵硬度增加,促进左心室收缩及舒张功能障碍,左心房压力增高^[25-26]。

5.2 左心房功能改变

BPV 增高与左心房功能、血流动力学改变相关。Tadic 等^[27]对 164 例未接受治疗的高血压患者进行了 24 小时动态血压监测及超声心动图检查,将其分为正常体重组($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$)、超重组($25 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$)和肥胖组($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$),发现肥胖患者白天、夜间及 24 h BPV 均较正常体重组高,且左心房

体积也更大,同时观察到白天及夜间 BPV 与左心房最大容积及储存功能参数呈负相关。Lim 等^[28]研究发现左心房射血分数每降低 1 SD 个单位,房颤的风险增加 1.9 倍(95% CI 1.53 ~ 2.38, $P < 0.001$),降低的左心房功能与增加房颤风险显著相关。左心房功能降低使得心房压力增高、变形和纤维化,继而发生结构及电重构,促进房颤发生。

5.3 动脉僵硬度增加

动脉硬化作为心血管疾病的重要危险因素,与心血管疾病的发病率及死亡率密切相关。Park 等^[26]研究发现晨间及夜间 Sys-BPV、Dia-BPV 均与动脉僵硬相关。过高的 BPV 所产生的剪切力损伤血管壁,引起局部血管壁发生炎症、动脉弹性纤维断裂、血管平滑肌细胞增生及胆固醇斑块沉积,使得动脉僵硬度增加。而动脉僵硬度的增加可进一步引起房颤。Chung 等^[29]利用 Framingham 风险评分将受试者分为低、中、高风险三组,发现在调整了心血管危险因素后,动脉僵硬度与房颤风险显著相关($OR\ 1.685, 95\%\ CI\ 1.908 \sim 2.588, P = 0.017$),且在中危组及高危组中,动脉僵硬度与房颤风险相关性更高。

5.4 RAAS 激活

Liu 等^[30]研究表明高血管紧张素 II 组患者 24 h Sys-BPV 及白昼 Sys-BPV 较血管紧张素 II 正常组高,且高血管紧张素 II 及醛固酮为左心室肥厚的危险因素,提示房颤发生过程中存在 RAAS 的激活,且 RAAS 的激活与靶器官损害相关。另外,激活的 RAAS 又可进一步促进血压波动。Ozkayar 等^[31]使用 ARV 作为 BPV 的评测指标,尿血管紧张素原/尿肌酐(urinary angiotensinogen/urinary creatinine, UAGT/UCre)来反映局部肾脏 RAAS 活性,发现高 UAGT/UCre 组 24 h Sys-BPV 和 Dia-BPV 均高于 UAGT/UCre 水平较低组,且 $\log(UAGT/UCre)$ 可独立预测 BPV。RAAS 激活可使成纤维细胞增生,心脏间质增多,引起左心房及心室纤维化,同时可促进动脉硬化、炎症因子释放,从而促进房颤发生发展^[32]。

5.5 自主神经系统改变

交感神经及副交感神经激活或参与房颤的发生过程。Coulson 等^[14]发现在原发性高血压患者中肾上腺素与 Sys-BPV 具有相关性($r = 0.490, P = 0.02$)。当肾上腺素能 β_1 受体被激活时,钙内流增加,同时肌质网向胞质释放钙离子,发生钙超载,继而发生晚期后除极,而副交感神经则可通过毒蕈碱型受体影响钙离子及钾离子电流形成,使其电生理特性发生改变,产生折返或触发活动,引起房颤的发生^[33]。

BPV 引起房颤的机制复杂,涉及左心房结构重

构、血流动力学改变、RAAS 激活及炎症因子释放,其互相促进,形成恶性循环。RAAS 激活可促进心肌细胞纤维化、炎症因子释放、左心室肥厚及动脉硬化,而动脉硬化可进一步促进左心室舒张功能及收缩功能下降,左心室功能下降及肥厚又可促进心房结构及功能改变。

6 BPV 对房颤患者临床结局的影响

BPV 不仅与房颤风险相关,与房颤患者不良事件的发生也息息相关^[34-35]。Kodani 等^[35]对非瓣膜性房颤患者随访 2 年后发现 BPV 与血栓栓塞事件、大出血、全因死亡率显著相关。此外, Kamioka 等^[36]发现房颤复发组 Sys-BPV 及 Dia-BPV 较非复发组显著升高,且 Sys-BPV > 9.1 和 Dia-BPV > 5.7 为房颤复发的独立预测因子($P < 0.05$),其中 Sys-BPV 受 BMI 及肾小球滤过率的影响, Dia-BPV 受左心房容积影响。另外,脑卒中作为房颤的常见不良事件,其预后也受 BPV 影响。Sare 等^[37]发现高 Sys-BPV、Dia-BPV 与急性脑卒中患者神经功能损害相关,但房颤是否为高 BPV 患者发生脑卒中的原因,目前尚未明确。

7 BPV 与房颤治疗

7.1 BPV 控制与房颤风险

对于高血压患者,强化降压治疗与标准降压治疗相比,更容易降低房颤风险^[38]。多项研究表明缬沙坦可降低 BPV,且可抑制心肌细胞纤维化及钙离子浓度的增加,从而改善左心房电重构及结构重构^[39-40],但目前暂无 BPV 控制对房颤风险影响的研究,需进一步明确。

7.2 BPV 与房颤抗凝治疗

抗凝治疗对预防房颤患者卒中的发生至关重要,研究证明 BPV 与房颤患者抗凝治疗具有相关性。Proietti 等^[34]根据 Sys-BPV 四分位值将房颤患者分为四组(the 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile),发现 Sys-BPV 与治疗范围内时间及国际标准化比值呈负相关,且随着 Sys-BPV 增高,其与治疗范围内时间、国际标准化比值负相关性更强。此外,在随访过程中,位于第三及第四个四分位值的 Sys-BPV 与脑卒中及大出血的风险独立相关。

8 小结

BPV 作为独立于血压水平的危险因素,即使在正常血压患者中,也与房颤及不良预后风险相关,在日常诊疗活动中应尽量减少血压波动,以减少不良事件的发生。但目前关于 BPV 对房颤临床结局影响的研究及 BPV 控制对房颤风险影响的研究较少,需要更多的研究来探讨。

参考文献

- [1] Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial

- fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors; the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Circulation*, 2011, 123 (14): 1501-1508.
- [2] Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2016, 354: i4098.
 - [3] Parati G, Stergiou GS, Dolan E, et al. Blood pressure variability: clinical relevance and application [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20 (7): 1133-1137.
 - [4] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Assessment and interpretation of blood pressure variability in a clinical setting [J]. *Blood Press*, 2013, 22 (6): 345-354.
 - [5] Feber J, Litwin M. Blood pressure (BP) assessment-from BP level to BP variability [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31 (7): 1071-1079.
 - [6] Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall [J]. *J Hypertens*, 2007, 25 (10): 2058-2066.
 - [7] Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: evidence and statement from the HOPE Asia Network [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21 (2): 324-334.
 - [8] Lee SR, Choi EK, Han KD, et al. Effect of the variability of blood pressure, glucose level, total cholesterol level, and body mass index on the risk of atrial fibrillation in a healthy population [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17 (1): 12-19.
 - [9] Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, et al. Weekly variation of home and ambulatory blood pressure and relation between arterial stiffness and blood pressure measurements in community-dwelling hypertensives [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2005, 27 (2-3): 231-239.
 - [10] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (5): 469-480.
 - [11] Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, et al. Seasonal variation in blood pressure: evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability [J]. *J Hypertens*, 2020, 38 (7): 1235-1243.
 - [12] Tang X, Dworkin BR. The dmNTS is not the source of increased blood pressure variability in baroreflex denervated rats [J]. *Auton Neurosci*, 2009, 148 (1-2): 21-27.
 - [13] Seccia TM, Caroccia B, Adler GK, et al. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: the triple trouble [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (4): 545-550.
 - [14] Coulson JM. The relationship between blood pressure variability and catecholamine metabolites: a pilot study [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29 (1): 50-52.
 - [15] Lee SR, Choi YJ, Choi EK, et al. Blood pressure variability and incidence of new-onset atrial fibrillation: a nationwide population-based study [J]. *Hypertension*, 2020, 75 (2): 309-315.
 - [16] Olbers J, Gille A, Ljungman P, et al. High beat-to-beat blood pressure variability in atrial fibrillation compared to sinus rhythm [J]. *Blood Press*, 2018, 27 (5): 249-255.
 - [17] 赵宏, 李萍. 原发性高血压患者血压变异性与房颤关系研究 [J]. *临床心电学杂志*, 2021, 30 (2): 116-120.
 - [18] 王海军, 司全金, 李开亮, 等. 老年原发性高血压患者血压变异性对新发心房颤动的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19 (3): 228-231.
 - [19] 张康, 单丽君. 老年原发性高血压患者血压变异性对新发心房颤动影响分析 [J]. *中国高等医学教育*, 2018 (11): 137-138.
 - [20] Mahfouz RA, El-Shetry M, Frere A, et al. Blood pressure variability and atrial fibrillation in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: the relation with left atrial electromechanical delay — A 1-year follow-up study [J]. *Pulse (Basel)*, 2020, 8 (1-2): 57-65.
 - [21] 刘英, 李志业, 张强, 等. 血压变异性与原发性高血压患者心房颤动的关系 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2019, 54 (1): 126-130.
 - [22] Kario K, Hoshida S, Uchiyama K, et al. Dose timing of an angiotensin II receptor blocker/calcium channel blocker combination in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18 (10): 1036-1044.
 - [23] Cipollini F, Arcangeli E, Seghieri G. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients [J]. *Hypertens Res*, 2016, 39 (8): 583-587.
 - [24] Norioka N, Iwata S, Ito A, et al. Greater nighttime blood pressure variability is associated with left atrial enlargement in atrial fibrillation patients with preserved ejection fraction [J]. *Hypertens Res*, 2018, 41 (8): 614-621.
 - [25] Shin SH, Jang JH, Baek YS, et al. Relation of blood pressure variability to left ventricular function and arterial stiffness in hypertensive patients [J]. *Singapore Med J*, 2019, 60 (8): 427-431.
 - [26] Park JS, Shin JH, Park JB, et al. Relationship between arterial stiffness and variability of home blood pressure monitoring [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (30): e21227.
 - [27] Tadic M, Cuspidi C, Ilic I, et al. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32 (4): 603-612.
 - [28] Lim DJ, Ambale-Ventakesh B, Ostovaneh MR, et al. Change in left atrial function predicts incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20 (9): 979-987.
 - [29] Chung GE, Park HE, Lee H, et al. Clinical significance of increased arterial stiffness associated with atrial fibrillation, according to Framingham risk score [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 4955.
 - [30] Liu Y, Lin Y, Zhang MM, et al. The relationship of plasma renin, angiotensin, and aldosterone levels to blood pressure variability and target organ damage in children with essential hypertension [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20 (1): 296.
 - [31] Ozkayar N, Dede F, Akyel F, et al. Relationship between blood pressure variability and renal activity of the renin-angiotensin system [J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30 (5): 297-302.
 - [32] 蔡晓琪. 高血压患者血管超负荷指数与心血管结构及功能的关系 [D]. 福建医科大学, 2013.
 - [33] Linz D, Ukena C, Mahfoud F, et al. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (3): 215-224.
 - [34] Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Systolic blood pressure visit-to-visit variability and major adverse outcomes in atrial fibrillation: the AFFIRM Study (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) [J]. *Hypertension*, 2017, 70 (5): 949-958.
 - [35] Kodani E, Inoue H, Atarashi H, et al. Impact of blood pressure visit-to-visit variability on adverse events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: subanalysis of the J-RHYTHM registry [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (1): 1-13.
 - [36] Kamioka M, Kaneshiro T, Hijioka N, et al. Visit-to-visit blood pressure variability predicts atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation in patients with hypertension and atrial fibrillation [J]. *Circ Rep*, 2021, 3 (4): 187-193.
 - [37] Sare GM, Ali M, Shuaib A, et al. Relationship between hyperacute blood pressure and outcome after ischemic stroke: data from the VISTA collaboration [J]. *Stroke*, 2009, 40 (6): 2098-2103.
 - [38] Soliman EZ, Rahman AF, Zhang ZM, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on the risk of atrial fibrillation [J]. *Hypertension*, 2020, 75 (6): 1491-1496.
 - [39] Yang K, Wang Y, Ding Y, et al. Valsartan chronotherapy reverts the non-dipper pattern and improves blood pressure control through mediation of circadian rhythms of the renin-angiotensin system in spontaneous hypertension rats [J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36 (8): 1058-1071.
 - [40] Li LY, Lou Q, Liu GZ, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrillation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173120.