益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮对心房颤动射频消融术后患者近远期疗效的研究Δ

张明婷[1]*,毛建云[1],席建芬[1],韩文杰[2],李卓琪[1],赵东坡[1](1.张家口市第一医院心内科,河北 张家口 075000;2.张家口市第一医院健康管理科,河北 张家口 075000)

中图分类号 R975;R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0033-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.008

摘 要 目的:基于心血管不良事件、复发率,探讨益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮对心房颤动射频消融术(RFCA)后患者近远期疗效的影响。方法:选取2021年6月至2022年6月该院收治的行RFCA术心房颤动患者90例,根据治疗方案的不同分为对照组、观察组和益生菌组,各30例。对照组患者给予胺碘酮,观察组患者给予沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮,益生菌组患者给予益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮,比较三组患者不同时间(治疗前,治疗3、6和12个月后)心房结构指标[左心房内径(LAD)、左心房容积指数(LAVI)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期容积指数(LVEDVI)、二尖瓣返流面积(MRA)和左心室收缩末期容积指数(LVESVI)]、心肌纤维化指标[可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)、半乳凝素-3(Gal-3)]、神经内分泌因子[血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、去甲肾上腺素(NE)]和肠道菌群代谢产物[总胆汁酸、氧化三甲胺(TMAO)]水平,以及不良反应、近远期心血管不良事件和复发情况。结果:治疗3、6和12个月后,益生菌组患者的LAD、LAVI、MRA、LVEDVI和LVESVI水平低于观察组、对照组,LVEF水平高于观察组、对照组,血清sST2、Gal-3、AngⅡ和NE水平低于观察组、对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗3、6和12个月后,益生菌组患者的血清总胆汁酸、TMAO水平较治疗前降低,且低于观察组、对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。三组患者头晕恶心、低血压、咳嗽和肝功能异常等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);益生菌组患者的远期复发率低于观察组、对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮应用于心房颤动RFCA术后,有利于改善患者心房结构与心肌纤维化,调节神经内分泌激素、肠道菌群代谢产物,减少RFCA术后远期复发。

关键词 益生菌;心房颤动;射频消融术;沙库巴曲缬沙坦;胺碘酮

Effects of Probiotic-Assisted Sakubactril Valsartan + Amiodarone on Short and Long Term Efficacy of Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation Δ

ZHANG Mingting[1], MAO Jianyun[1], XI Jianfen[1], HAN Wenjie[2], LI Zhuoqi[1], ZHAO Dongpo[1](1. Dept. of Cardiology, the First Hospital of Zhangjiakou, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 2. Dept. of Health Management, the First Hospital of Zhangjiakou, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the effects of probiotic-assisted sakubactril valsartan + amiodarone on short and long term efficacy of atrial fibrillation after radiofrequency ablation (RFCA) based on cardiovascular adverse events and recurrence rate. METHODS: A total of 90 patients with atrial fibrillation undergoing RFCA from Jun. 2021 to Jun. 2022 were extracted to be divided into the control group, observation group and probiotic group according to different treatment regimens, with 30 cases in each group. The control group was given amiodarone, while the observation group received sackubactril valsartan + amiodarone, and the probiotic group was treated with probiotic-assisted sakubactril valsartan + amiodarone. The atrial structure indicators [left atrial diameter (LAD), left atrial volume index (LAVI), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI), mitral regentation area (MRA), left ventricular end-systolic volume index (LVESVI)], myocardial fibrosis indicators [soluble growth stimulation gene 2 protein (sST2), galactogenin-3 (Gal-3)], neuroendocrine factors [angiotensin Ⅱ (AngⅡ), norepinephrine (NE)], intestinal microbiota metabolites [total bile acid, trimethylamine oxide (TMAO)], adverse drug reactions, short and long term cardiovascular adverse events, recurrence rate were compared among three groups at different time points (before treatment, after treatment of

Δ 基金项目:2023年度河北省医学科学研究课题计划(No.20232068)
* 主治医师。研究方向:心血管病学。E-mail:1774943592@qq.com

3 months, 6 months and 12 months). RESULTS: After treatment of 3 months, 6 months and 12 months, LAD, LAVI, MRA, LVEDVI and LVESVI in probiotic group were lower than those in observation group and control group, and LVEF was higher than those in observation group and control group, serum sST2, Gal-3, Ang Ⅱ and NE levels in probiotic group were lower than those in observation group and control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum total bile acid and TMAO levels in probiotic group after treatment of 3 months, 6 months and 12 months were lower than those before treatment, and the probiotic group was lower than the observation group and control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of dizziness, nausea, hypotension, cough and abnormal liver function among three groups ($P>0.05$). The long term recurrence rate of probiotic group was lower than that of observation group and control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Probiotic-assisted sakubactril valsartan + amiodarone for atrial fibrillation after RFCA is beneficial to improve atrial structure and myocardial fibrosis, regulate neuroendocrine hormones and intestinal flora metabolates, and reduce long term recurrence after RFCA.

KEYWORDS Probiotics; Atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Sacubatrol valsartan; Amiodarone

心房颤动是临床常见的心律失常,世界范围内发病率约0.5%,其发病机制较为复杂,既往临床通过遗传学、分子生物学等技术深入研究心房结构重构、心肌袖等方面取得了很大进展,但具体发病机制尚未明确[1-2]。近年来,利用代谢组学、宏基因组学等方法分析发现,心房颤动患者的肠道菌群结构存在明显改变,肠道菌群结构可能是治疗及预防心房颤动的切入点[3]。现阶段,射频消融术(RFCA)是治疗心房颤动的首选方法,但术后约54.6%的患者会复发;故术后多给予胺碘酮等复律药物,但胺碘酮长期使用存在较大不良反应,难以达到预期效果[4]。沙库巴曲缬沙坦为高血压、心力衰竭的常用治疗药物,有助于改善心功能、维持窦性心律,且不良反应较小[5]。有研究发现,肠道菌群及代谢产物可促进肠道神经生成,且能使心脏自主神经活性增强,与心房颤动的发生相关[6]。本研究尝试采用改善益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮治疗行RFCA术的心房颤动患者,以期为临床改善患者近远期心血管不良事件、复发率提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,征得我院伦理委员会和患者家属签字同意(伦理批准号为2021049)。选取2021年6月至2022年6月我院收治的行RFCA术的心房颤动患者90例。纳入标准:符合《2016年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南》[7]中相关诊断标准;发病时伴呼吸困难、头晕等症状;经超声心动图、心电图等检查确诊;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能为Ⅱ—Ⅳ级;行RFCA术;3个月内无其他心血管手术史。排除标准:昏迷、休克者;存在重要脏器病变者;既往有心脏或胸部手术史者;伴有凝血障碍者;存在病态窦房结综合征者;伴急慢性传染性疾病者;过敏性体质者;存在急性脑出血者;蒙特利尔认知评估异常,无法正常沟通者;伴有恶性肿瘤者。根据治疗的方案不同将患者分为对照组、观察组和益生菌组,各30例。三组患者基线资料均衡可比,见表1。

表1 三组患者一般资料比较

组别	性别/例		年龄/	病程/	体重指数/	NYHA心功能分级/例(%)			合并基础疾病/例(%)			吸烟史/例(%)
	男性	女性	($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,年)	($\bar{x}\pm s$,kg/m^2)	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	高血压	糖尿病	高血脂	
益生菌组(n=30)	16	14	68.93±4.15	7.25±1.96	25.31±1.96	14(46.67)	10(33.33)	6(20.00)	7(23.33)	5(16.67)	8(26.67)	12(40.00)
观察组(n=30)	17	13	70.04±5.03	6.84±1.88	25.19±2.08	13(43.33)	10(33.33)	7(23.33)	8(26.67)	6(20.00)	6(20.00)	10(33.33)
对照组(n=30)	15	15	69.53±4.87	6.51±1.82	24.97±1.86	14(46.67)	11(36.67)	5(16.67)	7(23.33)	6(20.00)	5(16.67)	9(30.00)
t/χ^2	0.268		0.419	1.157	0.230	0.447			0.891			0.689
P	0.875		0.659	0.319	0.795	0.998			0.989			0.709

1.2 方法

三组患者均接受RFCA治疗。(1)对照组患者术后口服盐酸胺碘酮片(规格:0.2 g),术后第1周1次0.2 g,1日3次;术后第2周1次0.2 g,1日2次;术后第3周开始1次0.2 g,1日1次。(2)观察组患者给予沙库巴曲缬沙坦钠片[规格:以沙库巴曲缬沙坦计100 mg(沙库巴曲49 mg/缬沙坦51 mg)]+盐酸胺碘酮片,盐酸胺碘酮片用法与用量同对照组。沙库巴曲缬沙坦钠片的初始服用剂量为1次50 mg,1日2次,然后每1~2周视患者情况增加50 mg,最高剂量为1次200 mg,1日2次。(3)益生菌组患者在观察组的基础上加用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(规格:0.5 g),口服,1次1.5 g,1日3次。三组患者均连续用药12个月。

1.3 观察指标

(1)心房结构指标:治疗前,治疗3、6和12个月后,检测三组患者的左心房内径(LAD)、左心房容积(LAV)、二尖瓣返流面积(MRA)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期容积指数(LVEDVI)和左心室收缩末期容积指数(LVESVI)。(2)治疗前,治疗3、6和12个月后,采集三组患者外周肘静脉血4 mL,离心后分离血清,采用酶联免疫吸附试验测定心肌纤维化指标[可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)、半乳凝素-3(Gal-3)]水平,采用放射免疫法检测神经内分泌激素[血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、去甲肾上腺素(NE)]水平。(3)肠道菌群代谢产物:治疗前,治疗3、6和12个月后,采用化学比色法测定三组患者的总胆汁酸、氧化三甲胺(TMAO)水平。(4)比较三

组患者药品不良反应发生情况。(5)比较三组患者近远期心血管不良事件发生率、复发率。术后 3 个月内为近期,术后 3 个月以后为远期。心血管不良事件包括血栓栓塞、恶性心律失常和充血性心力衰竭。复发:经 12 导联心电图或 24 h 动态心电图明确为心房颤动、心房扑动或房性心动过速持续时间>30 s。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行分析,计量资料如心房结构指标、心肌纤维化指标等以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较以单因素方差进行分析,组间两两对比采用 LSD-t 检验;计数资料如不良反应发生率、心血管不良事件发生率等以率(%)表示,行 χ^2 检验;检验水准 $\alpha=0.05$,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者不同时间心房结构指标比较

治疗前,三组患者的 LAD、LAVI、MRA、LVEF、LVEDVI 和 LVESVI 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3、6 和 12 个月后,三组患者的 LAD、LAVI、MRA、LVEDVI 和 LVESVI 水平均较治疗前降低,LVEF 水平较治疗前升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);且益生菌组患者上述指标与观察组、对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组患者不同时间心房结构指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	LAD/mm				LAVI/(mL/m^2)			
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
益生菌组(n=30)	42.48±3.75	38.50±2.36^{abc}	36.35±2.17^{ab}	34.11±0.83^{ab}	51.53±5.52	44.18±3.98^{abc}	42.47±3.82^{abc}	40.18±3.75^{abc}
观察组(n=30)	43.81±3.92	40.52±2.16^{ac}	37.62±2.38^{ac}	35.04±0.72^{ac}	50.48±4.32	46.36±4.02^{ac}	45.36±3.75^{ac}	42.59±3.63^{ac}
对照组(n=30)	43.56±3.80	41.83±2.18^{ab}	39.02±2.34^{ab}	36.18±0.76^{ab}	51.04±5.16	48.53±4.07^{ab}	47.45±3.86^{ab}	44.94±3.85^{ab}
F	1.025	16.899	10.129	54.200	0.328	8.767	12.922	12.121
P	0.363	<0.001	<0.001	<0.001	0.721	<0.001	<0.001	0.004
组别	MRA/cm^2				LVEF/%			
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
益生菌组(n=30)	5.62±1.48	4.64±0.39^{ab}	4.43±0.26^{ab}	3.69±0.21^{ab}	39.24±1.26	43.65±1.37^{abc}	48.63±1.52^{abc}	51.26±1.56^{abc}
观察组(n=30)	5.70±1.33	4.82±0.28^{ac}	4.60±0.25^{ac}	3.91±0.27^{ac}	39.32±1.08	42.72±1.26^{ac}	45.18±1.46^{ac}	47.65±1.70^{ac}
对照组(n=30)	5.69±1.30	5.04±0.24^{ab}	4.85±0.26^{ab}	4.28±0.43^{ab}	39.45±1.12	40.42±1.29^{ab}	41.85±1.33^{ab}	43.12±1.41^{ab}
F	0.030	12.537	20.319	26.502	0.252	48.516	166.545	204.766
P	0.970	0.043	0.010	0.024	0.778	<0.001	<0.001	<0.001
组别	LVEDVI/(mL/m^2)				LVESVI/(mL/m^2)			
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
益生菌组(n=30)	71.93±9.45	63.04±3.79^{abc}	60.06±3.31^{abc}	58.33±5.82^{abc}	35.34±4.56	29.74±2.52^{abc}	27.49±2.60^{abc}	26.63±2.81^{abc}
观察组(n=30)	70.52±8.63	65.03±2.14^{ac}	61.92±3.73^{ac}	61.45±4.28^{ac}	34.92±3.38	31.51±3.14^{ac}	29.33±3.85^{ac}	28.60±3.04^{ac}
对照组(n=30)	71.28±9.10	66.92±4.52^{ab}	64.25±3.98^{ab}	63.76±4.15^{ab}	34.85±4.12	33.12±3.07^{ab}	31.85±3.07^{ab}	30.37±3.11^{ab}
F	0.182	8.605	9.744	9.628	0.129	10.035	13.906	11.750
P	0.834	<0.001	<0.001	<0.001	0.880	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,$^aP<0.05$;与观察组比较,$^bP<0.05$;与对照组比较,$^cP<0.05$。

2.2 三组患者不同时间心肌纤维化指标及神经内分泌激素比较

治疗前,三组患者血清 sST2、Gal-3、AngⅡ和 NE 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3、6 和 12 个月后,三组患者血清 sST2、Gal-3、AngⅡ和 NE 水平均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);且益生菌组患者上述指标与观察组、对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 三组患者不同时间肠道菌群代谢产物比较

治疗前,三组患者血清总胆汁酸、TMAO 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3、6 和 12 个月后,益生菌组患者血清总胆汁酸、TMAO 水平较治疗前降低,且低于观察组、对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组、对照组患者治疗 3 个月后血清总胆汁酸、TMAO 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.4 三组患者药品不良反应发生情况比较

三组患者头晕恶心、低血压、咳嗽、肝功能异常及总不良反应的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

2.5 三组患者近远期心血管不良事件发生率、复发率比较

三组患者近远期心血管不良事件发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);三组患者近期复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);益生菌组患者远期复发率低于观察组、对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

3 讨论

目前,心房颤动的治疗以复律、控制心率及预防复发为主,RFCA 术是复律常用有效手段,但其对窦性心律的维持效果有待提高,因此,探究 RFCA 术后维持窦性心律的有效药物方案十分重要。胺碘酮可降低窦房结频率,使房室传导时间、心室肌动作电位时间延长,减慢房室结传导,改善心肌缺血;同时能阻断起搏所致心房重构,促进心房颤动转复[8-9]。但胺碘酮对窦性心律的 1 年维持率仅 50%~70%,远期疗效欠佳,且长期使用有较明显不良反应[10]。沙库巴曲缬沙坦为双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂,有双靶点抑制效果,可增强水钠吸收,通过干扰 AngⅡ降低醛固酮释放,抑制 AngⅡ介导的交感神经兴奋、心肌纤维化,还可作用于心肌钙通道的心房肌细胞膜,减少心肌纤维化,停止心房阻滞引起的不规则折返,扭转心脏重构,进而抑制心房颤动复发[11-13]。

心房颤动患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活,交感神经兴奋、AngⅡ和 NE 分泌增加,激活氧化应激介质,导致心房结构重构,并引起心肌纤维化、心房复极不均,导致心房颤动发生[14]。张婉馨等[15]研究证实,胺碘酮与沙库巴曲缬沙坦联合治疗可确切改善老年心力衰竭伴心房颤动患者的心功能,有

表 3　三组患者不同时间心肌纤维化指标及神经内分泌激素比较($\bar{x}\pm s$)

组别	sST2/(ng/mL)				Gal-3/(ng/mL)			
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
益生菌组(n=30)	31.15±5.72	25.53±3.42^{abc}	20.69±4.28^{abc}	18.36±3.47^{abc}	54.57±8.03	37.61±3.84^{abc}	22.85±2.52^{abc}	14.68±2.71^{abc}
观察组(n=30)	30.74±5.68	27.76±4.43^{ac}	24.36±4.01^{ac}	21.68±3.69^{ac}	55.12±7.85	40.52±5.03^{ac}	25.14±3.69^{ac}	16.74±3.05^{ac}
对照组(n=30)	30.90±6.13	28.32±3.18^{ab}	26.54±4.17^{ab}	23.86±4.14^{ab}	54.72±8.22	45.82±4.62^{ab}	27.75±4.10^{ab}	23.06±3.78^{ab}
F	0.038	4.732	15.190	16.132	0.038	25.402	14.710	55.476
P	0.963	0.011	<0.001	<0.001	0.963	<0.001	<0.001	<0.001

组别	AngⅡ/(ng/L)				NE/(pmol/L)			
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
益生菌组(n=30)	122.31±14.37	64.32±12.17^{abc}	47.65±6.54^{abc}	41.63±5.96^{abc}	2 431.52±161.72	1 588.32±137.82^{abc}	1 229.73±127.53^{abc}	1 073.65±118.54^{abc}
观察组(n=30)	123.35±10.20	76.49±13.72^{ac}	53.26±7.11^{ac}	45.33±5.48^{ac}	2 420.57±157.63	1 848.97±140.93^{ac}	1 436.58±133.40^{ac}	1 187.59±126.34^{ac}
对照组(n=30)	122.68±12.36	83.75±13.93^{ab}	60.21±7.28^{ab}	51.20±6.13^{ab}	2 424.65±163.52	1 984.63±142.65^{ab}	1 525.14±135.64^{ab}	1 307.91±130.04^{ab}
F	0.054	16.356	24.350	20.324	0.036	61.668	39.431	26.320
P	0.948	<0.001	<0.001	<0.001	0.965	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{a}P<0.05;与观察组比较,^{b}P<0.05;与对照组比较,^{c}P<0.05。

表 4　三组患者不同时间肠道菌群代谢产物比较($\bar{x}\pm s$,μmol/L)

组别	总胆汁酸				TMAO			
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
益生菌组(n=30)	6.14±2.31	4.11±1.35^{abc}	2.15±0.56^{abc}	0.84±0.25^{abc}	5.67±1.52	4.42±1.10^{abc}	4.33±0.86^{abc}	4.20±0.38^{abc}
观察组(n=30)	6.09±2.27	4.97±1.29^{c}	2.63±0.58^{c}	1.02±0.42^{c}	5.61±1.50	4.98±0.89^{c}	4.73±0.64^{c}	4.45±0.34^{c}
对照组(n=30)	5.93±2.33	5.02±1.26	2.78±0.61	1.08±0.40	5.70±1.38	5.40±0.96	4.79±0.61	4.59±0.35
F	0.108	4.255	9.536	3.520	0.029	7.441	3.700	9.184
P	0.898	0.017	<0.001	0.034	0.971	0.001	0.029	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{a}P<0.05;与观察组比较,^{b}P<0.05;与对照组比较,^{c}P<0.05。

表 5　三组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	头晕恶心	低血压	咳嗽	肝功能异常	合计
益生菌组(n=30)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	3(10.00)
观察组(n=30)	2(6.67)	2(6.67)	0(0.00)	1(3.33)	5(16.67)
对照组(n=30)	1(3.33)	0(0.00)	2(6.67)	1(3.33)	4(13.33)
χ^2	0.523	2.069	2.069	1.023	0.577
P	0.770	0.355	0.355	0.600	0.749

表 6　三组近远期心血管不良事件发生率、复发率比较[例(%)]

组别	近期		远期	
	心血管不良事件	复发	心血管不良事件	复发
益生菌组(n=30)	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)
观察组(n=30)	2(6.67)	4(13.33)	2(6.67)	6(20.00)
对照组(n=30)	4(13.33)	7(23.33)	1(3.33)	9(30.00)
χ^2	1.098	3.417	0.523	7.449
P	0.578	0.181	0.770	0.024

利于调节神经内分泌激素。AngⅡ、NE 可反映神经内分泌系统活性,二者持续升高可导致水钠潴留、血流障碍,增加血管压力、能量消耗,加重心脏负荷,促使疾病进展。本研究结果显示,治疗 3、6 和 12 个月后,益生菌组患者心房结构各项指标明显改善,血清 sST2、Gal-3、AngⅡ和 NE 水平低于观察组、对照组,表明益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮有助于调节神经内分泌激素,改善心肌纤维化、心房重构。结合临床研究分析,肠道微生物群落结构改变影响宿主代谢,参与多种代谢、心血管疾病的发展,能增加冠心病、心力衰竭等心房颤动相关危险因素的发生风险[16-17]。同时,胆汁酸代谢异常可引发心肌细胞凋亡、脂代谢紊乱和心肌纤维化,增加心房颤动复发风险。有文献报道,心房颤动患者肠道菌群中三甲胺合成相关酶释放显著增多,而释放这些酶的大肠埃希菌、梭状芽孢杆菌和真细菌等在患者肠道中的水平呈升高趋势[18]。本研究中,益生菌组患者治疗 3、6 和 12 个月后血清总胆汁酸、TMAO 水平较治疗前降低,且低于观察组、对照组,而观察组、对照组患者治疗 3 个月后肠道菌群代谢产物无明显改变,提示益生菌可改善心房颤动 RFCA 术后患者肠道菌群失衡,主要通过口服有益菌群改善肠道屏障功能,生成抗菌因子、抑制致病菌,减少促心房颤动危险因素的发生,降低心房颤动的发生风险。肠道微生物失调可导致 TMAO 的积累,有害微生物代谢产物转移到循环系统中可影响自主神经功能,直接或间接诱导机体免疫机制和炎症反应,促进心房颤动发生[19-20]。

RFCA 术后近期复发与手术所致的心律失常效应有关,RFCA 术急性热损伤所致炎症反应、射频能量所致心房电活动改变、RFCA 术对心房自主神经功能的影响均可能引起心房颤动复发。RFCA 术后远期复发则可能与肺静脉内异常电活动、靶肺静脉的电传导恢复有关[21-22]。本研究中,益生菌组患者远期复发率低于观察组、对照组,提示益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮更利于改善远期机体异常电活动。心肌纤维化是心房颤动的病理基础,本研究中益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮从复律、改善心脏重构、心肌纤维化和肠道菌群代谢产物等方面共同作用于 RFCA 术后窦性心律的维持,参与调节电重构、结构重构过程中的炎症反应、氧化应激等多种信号通路,抑制心房基质纤维化,提高窦性心律维持率,进而减少心房颤动复发。

综上所述,益生菌辅助沙库巴曲缬沙坦+胺碘酮可有效调节心房颤动 RFCA 术后患者的神经内分泌激素、肠道菌群代谢产物,改善心房结构与心肌纤维化,降低 RFCA 术后远期复发率,且具有一定的安全性。

参考文献

[1] DEITELZWEIG S, BERGRATH E, DI FUSCO M, et al. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis[J]. Future Cardiol, 2022, 18(5): 393-405.

[2] EIKELBOOM R, SANJANWALA R, LE M L, et al. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-

analysis[J]. Ann Thorac Surg, 2021, 111(2): 544-554.
[3] SANCHEZ-GIMENEZ R, AHMED-KHODJA W, MOLINA Y, et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: a systematic review of prospective cohort studies [J]. Nutrients, 2022, 14(13): 2654.
[4] ZAKI H A, BASHIR K, IFTIKHAR H, et al. An integrative comparative study between digoxin and amiodarone as an emergency treatment for patients with atrial fibrillation with evidence of heart failure: a systematic review and Meta-Analysis[J]. Cureus, 2022, 14(7): e26800.
[5] 牛靖. 沙库巴曲缬沙坦对持续性房颤射频消融术后患者心功能及心脏重构的影响[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2022, 44(1): 4-6.
[6] RASHID S, NOOR T A, SAEED H, et al. Association of gut microbiome dysbiosis with the progression of atrial fibrillation: a systematic review[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2023, 28(4): e13059.
[7] 杨新春.《2016 年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南》解读[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(11): 623-628.
[8] 孙春玲, 吴进寿, 金哲秀, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠联合胺碘酮对房颤射频消融术后患者心房重构及炎性因子的影响[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(24): 204-206.
[9] WANG X M, ZHANG D M, REN Y X, et al. Pharmacological interventions for preventing atrial fibrillation after lung surgery: systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(11): 1777-1790.
[10] CHARITAKIS E, TSARTSALIS D, KORELA D, et al. Risk and protective factors for atrial fibrillation after cardiac surgery and valvular interventions: an umbrella review of meta-analyses[J]. Open Heart, 2022, 9(2): e002074.
[11] LIU X H, LIU H J, WANG L J, et al. Role of sacubitril-valsartan in the prevention of atrial fibrillation occurrence in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2022, 17(1): e0263131.
[12] 宫士坤, 章顺安, 张必祺. 沙库巴曲缬沙坦联合胺碘酮片对心房颤动合并心力衰竭患者行射频消融术后的疗效分析[J]. 现代实用医学, 2022, 34(12): 1582-1584.
[13] NORRE T, GRIMM D, SIMONSEN U. Sacubitril/valsartan, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and vericiguat for congestive heart failure therapy[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 130(4): 425-438.
[14] PENG L, LI Z X, LUO Y T, et al. Renin-Angiotensin system inhibitors for the prevention of atrial fibrillation recurrence after ablation - a meta-analysis[J]. Circ J, 2020, 84(10): 1709-1717.
[15] 张婉馨, 彭丽艳, 贺巍, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合胺碘酮对老年 HF 伴 PAF 患者心功能、炎症因子及神经内分泌激素的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(2): 254-258.
[16] 朱浩东, 陈嘉伟, 肖宜超. 肠道菌群与心房颤动的关系及其可能机制[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30(4): 19-22.
[17] 王猛, 江洪. 肠道菌群及其代谢产物与心房颤动的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2022, 43(3): 214-217.
[18] 陈矢, 胡晓晟, 吕雪英. 老年房颤患者肠道菌群变化及其影响因素[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(6): 665-668, 673.
[19] YANG W T, YANG R, ZHAO Q, et al. A systematic review and meta-analysis of the gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide with the incidence of atrial fibrillation[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(11): 11512-11523.
[20] 韩冰清, 白春林. 肠道菌群代谢产物与心肌纤维化关系的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(1): 87-92.
[21] VRACHATIS D A, PAPATHANASIOU K A, KOSSYVAKIS C, et al. Early arrhythmia recurrence after cryoballoon ablation in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2022, 33(3): 527-539.
[22] UNNI R R, PRAGER R T, ODABASHIAN R, et al. Rhythm-Monitoring strategy and arrhythmia recurrence in atrial fibrillation ablation trials: a systematic review[J]. CJC Open, 2022, 4(5): 488-496.

(收稿日期:2023-08-16 修回日期:2023-09-01)

(上接第 32 页)

[12] 许教雄, 何仁亮, 李凤春, 等. CO_2 点阵激光联合他克莫司软膏治疗白癜风的疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(12): 1451-1455.
[13] LIU L, WU Y, ZHANG J Z, et al. Ablative fractional CO_2 laser aided delivery of long-acting glucocorticoid in the treatment of acral vitiligo: a multicenter, prospective, self-bilateral controlled study[J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(4): 320-327.
[14] ALMUTAIRI M, SRINIVASAN P, ZHANG P, et al. Hot-Melt extrusion coupled with pressurized carbon dioxide for enhanced processability of pharmaceutical polymers and drug delivery applications - An integrated review[J]. Int J Pharm, 2022, 629: 122291.
[15] RAIZADA A, PANDA M, SINGH B S, et al. Fractional carbon dioxide laser versus fractional carbon dioxide laser with autologous intralesional platelet-rich plasma in the treatment of stable, non-segmental vitiligo: a randomized comparative study[J]. J Cutan Aesthet Surg, 2021, 14(1): 55-63.
[16] YUAN J P, CHEN H Q, YAN R, et al. Fractional CO_2 lasers contribute to the treatment of stable non-segmental vitiligo[J]. Eur J Dermatol, 2016, 26(6): 592-598.
[17] ZHANG L, KANG Y L, CHEN S J, et al. Circulating *CCL*20: a potential biomarker for active vitiligo together with the number of Th1/17 cells[J]. J Dermatol Sci, 2019, 93(2): 92-100.
[18] KALAISELVI R, RAJAPPA M, CHANDRASEKHAR L, et al. Immunophenotype of circulatory T-helper cells in patients with non-segmental vitiligo[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2019, 36(4): 449-454.
[19] BHARDWAJ S, RANI S, KUMARAN M S, et al. Expression of Th17- and treg-specific transcription factors in vitiligo patients[J]. Int J Dermatol, 2020, 59(4): 474-481.
[20] GHOLIJANI N, YAZDANI M R, DASTGHEIB L. Predominant role of innate pro-inflammatory cytokines in vitiligo disease[J]. Arch Dermatol Res, 2020, 312(2): 123-131.

(收稿日期:2023-06-12 修回日期:2023-07-25)