

秋水仙碱预防心脏手术及射频消融术 后心房颤动的 meta 分析*

杨靛洪¹ 刘丽赞¹ 袁涛¹ 涂颖洪¹ 李顺辉¹

[摘要] 目的:评估秋水仙碱在预防心脏手术及射频消融术后心房颤动(房颤)的应用价值。方法:通过计算机检索 Pubmed 数据库、EMBASE 数据库、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、CNKI 数据库、万方中文科技期刊数据库(自建库起至 2019 年 8 月),搜集有关秋水仙碱应用于心脏手术及射频消融术的相关文章,评估秋水仙碱在降低术后房颤的临床应用价值。结果:纳入 7 篇随机对照研究,包含手术患者 1779 例,其中秋水仙碱组 891 例,对照组 888 例。在心脏外科手术患者中,秋水仙碱组发生房颤的风险明显低于对照组,差异有统计学意义(RR:0.68,95%CI:0.56~0.82, $P<0.05$),并且秋水仙碱组住院天数低于对照组,差异有统计学意义(MD=1.32, $P<0.05$);在房颤射频消融术中,使用秋水仙碱术后再发房颤的风险也明显低于对照组(RR:0.57,95%CI:0.43~0.78, $P<0.05$)。但是秋水仙碱组发生不良反应的风险明显高于对照组(RR=2.64, $P<0.05$)。结论:秋水仙碱能够有效地降低心脏外科手术及射频消融术后房颤的风险,具有广阔的应用前景。

[关键词] 秋水仙碱;心脏手术;射频消融术;心房颤动;meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.011

[中图分类号] R541.7 [文献标志码] A

Meta-analysis of colchicine for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery or radiofrequency ablation

YANG Jingqi LIU Liyun ZHONG Tao TU Jiehong LI Shunhui

(Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Nanchang University, The First Hospital of Nanchang, Nanchang, 330000, China)

Corresponding author: LIU Liyun, E-mail: liulbb@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the value of colchicine for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery or radiofrequency ablation. **Method:** The related data were obtained from Pubmed, EMBASE, Cochrane library, China Biomedical Literature Database, CNKI, Wanfang Chinese Science and Technology Journal Database (from the establishment of the library until August 2019), and collected the articles about colchicine for cardiac surgery or radiofrequency ablation, and evaluated the clinical value of colchicine in reducing postoperative atrial fibrillation. **Result:** Seven randomized controlled studies included the 1779 patients with surgery or radiofrequency ablation, of them 891 patients in the colchicine group and 888 patients in the control group. Meta-analysis showed that in patients undergoing cardiac surgery, the risk of atrial fibrillation was significantly lower in the colchicine group than in the control group (RR:0.68,95%CI:0.56-0.82, $P<0.05$), and the hospital length of stay in the colchicine group was lower than that in the control group (MD=1.32, $P<0.05$). Among patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation, the risk of recurrent atrial fibrillation was significantly lower in the colchicine group than in the control group (RR:0.57,95%CI:0.43 to 0.78, $P<0.05$). However, the risk of adverse reactions was significantly higher in the colchicine group than in the control group (RR=2.64, $P<0.05$). **Conclusion:** Colchicine can effectively reduce the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery or radiofrequency ablation.

Key words colchicine; cardiac surgery; radiofrequency ablation; atrial fibrillation; meta-analysis

秋水仙碱是从秋水仙属植物秋水仙中提取得到的一种生物碱,其最主要的作用机制是抑制微管合成,阻止有丝分裂的进程,并且能够抑制中性粒细胞的趋化、粘附、动员及招募作用,减少中性粒细胞对超氧化物的产生,具有较强的抗炎作用^[1]。该药最初主要用于痛风的治疗,但近期有临床研究发现秋水仙碱能够有效降低心脏外科手术及射频消

融术后心房颤动(房颤)的发生^[2-3]。在房颤射频消融术后早期房颤的复发率在 50%以上,而在心脏外科手术术后,房颤也是最常见的心律失常,有效的降低术后房颤发生率能够降低患者围手术期心力衰竭的发生^[4-5]。目前有临床研究发现,秋水仙碱能有效抑制炎症作用,调节心肌细胞内钙离子的稳态,从而能够减少房颤的发生^[6]。因此,为评估秋水仙碱在降低心脏外科手术及射频消融术后房颤的发生率,本文收集了有关秋水仙碱应用于心脏外科手术及射频消融术的相关文献进行 meta 分析,

* 基金项目:江西省卫生计生委科技计划(No:20187017)

¹南昌大学第三附属医院 南昌市第一医院心内一科(南昌, 330000)

通信作者:刘丽赞, E-mail: liulbb@sina.com

旨在探讨秋水仙碱对于心脏外科手术及射频消融术后的有效性及安全性的影响,为临床上降低手术后房颤的发生提供新的循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 检索策略

采用计算机检索 Pubmed 数据库、EMBASE 数据库、Cochrane 图书馆、CNKI 数据库、万方中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库。检索年限为各数据库自建库起至 2019 年 8 月。中文检索词:秋水仙碱,房颤或 AF,心脏手术,射频消融术。外文检索词:colchicine, atrial fibrillation OR AF, cardiac surgery, radiofrequency ablation。按照文献检索要求对不同数据库制定与之相应的检索策略,搜集有关秋水仙碱对于心脏外科手术及射频消融术后房颤发生率及安全性的相关文章。

1.2 纳入标准

①研究类型:随机对照研究(RCTs)、队列研究(cohort)、病例对照研究(casecontrol)。②研究对象:临床上应用秋水仙碱,并进行心脏外科手术或房颤射频消融术的患者。③观察指标:术后通过心电图或动态心电图监测房颤的发生。④结局指标:观察手术后患者发生房颤、卒中、死亡的情况以及住院天数。⑤文献发表年限为建库以来至 2019 年 8 月,研究开展时间不限,原始研究样本量不限。

1.3 排除标准

①重复发表的文献;②仅有摘要或会议汇编者(提供信息不完整);③研究人群不是应用秋水仙碱观察术后房颤、卒中、死亡的研究;④综述、述评、专家点评、动物及基础实验等文献;⑤在合并及其他非心血管疾病的急危重症患者中进行的研究。

1.4 入院研究的筛选

由两位研究者作为评价员,严格按照纳入标准和排除标准独立检索并获取文献的题目及摘要,剔除不符合的文献后,对能够纳入研究的文献进行全文阅读,并对文献进行资料提取,对有分歧的文献,通过讨论决定其是否被纳入,并且两位研究人员交叉核对提取的资料,缺乏的资料通过与文献通信作者联系取得相应资料。

1.5 文献质量的评估及数据提取

采用改良 Jadad 量表^[7]对 meta 分析中的随机对照研究进行质量评估,评价指标包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、退出或撤退,总分 1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量。

1.6 统计学处理

数据处理采用 Cochrane 协作网专用软件(RevMan 5.0)。计数资料采用比数比(odds ratio, OR)表示,以 95% 可信区间(confidence intervals, CI)表示。研究间异质性采用 χ^2 检验。 $P > 0.1$, I^2

$< 50\%$ 时研究间异质性无统计学差异。若无异质性,采用固定效应模型进行合并分析;反之,采用亚组分析、敏感性分析等方法检测可能产生临床异质性和统计学异质性的原因,若排除以上因素干扰后,结果仍存在异质性时,采用随机效应模型进行合并分析。

2 结果

2.1 检索结果

通过对检索词在各数据库中分别进行检索,检索到外文文献 81 篇,通过纳入标准及排除标准进行筛查后,最后 7 篇文献符合纳入标准。见图 1。

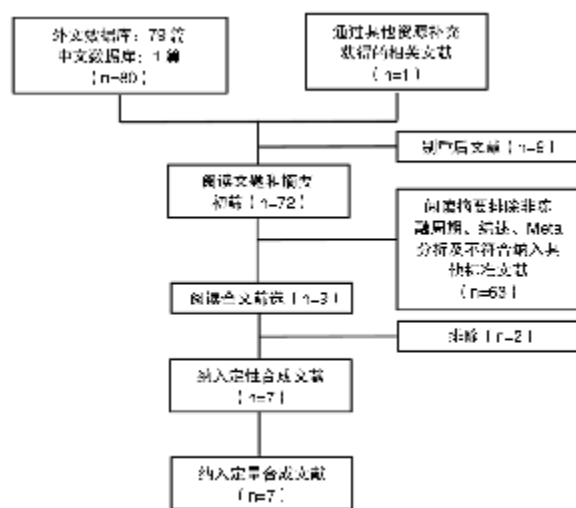


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Process and results of search strategy and literature screening

2.2 纳入文献的研究特征

符合纳入标准的相关文献有 7 篇,且均为随机临床对照研究,文献基本临床资料见表 1。依据改良的 Jadad 量表对纳入的 7 篇文献进行质量评价,纳入的文章均在 5 分以上,属于质量较好的文章(表 1)。

2.3 秋水仙碱预防心脏外科术后不良事件的 Meta 分析

对心脏外科手术患者使用秋水仙碱的研究进行合并效应量分析。结果发现:在心脏外科手术患者中,使用秋水仙碱组患者发生房颤的风险明显低于对照组,差异有统计学意义, $RR = 0.68$, $95\% CI = (0.56, 0.82)$, $P < 0.05$ 。但两组患者发生死亡或卒中的风险相似,差异无统计学意义($P > 0.05$)(见图 2)。

2.4 秋水仙碱预防射频消融术后房颤的 Meta 分析

对进行房颤射频消融术的患者使用秋水仙碱的研究进行合并效应量分析。结果发现:使用秋水仙碱组患者射频消融术后再发房颤的风险也明显低于对照组,差异有统计学意义, $RR = 0.57$, $95\% CI = (0.43, 0.78)$, $P < 0.05$ 。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 General characteristics of included studies

| 研究者及年份 | 例数 | 观察时间 | 样本量/例 | | 秋水仙碱用法 | 手术方式 |
|--------------------------------|-----|------|-------|-----|--|--------|
| | | | 秋水仙碱组 | 对照组 | | |
| Sarzaem ^[8] 2014 | 216 | 院内 | 108 | 108 | 术前 24 h 2 mg; 术后 0.5 mg BID; 服用 1 周 | 心脏外科手术 |
| Zarpelon ^[9] 2016 | 140 | 院内 | 71 | 69 | 术前 24 h 2 mg 或 12 h 1 mg; 术后 0.5 mg BID; 院内服用 | 心脏外科手术 |
| Imazio ^[10] 2011 | 336 | 1 个月 | 169 | 167 | 术后第 3 天, 0.5 mg BID; 服用 1 个月 | 心脏外科手术 |
| Tabbalat ^[11] 2016 | 360 | 院内 | 179 | 181 | 术前 12~24 h 2 mg 或术前或术后 4 h 1 mg; 术后 0.5 mg BID; 院内服用 | 心脏外科手术 |
| Imazio ^[12] 2014 | 360 | 3 个月 | 180 | 180 | 术前 2~3 d, 0.5 mg BID; 服用 1 个月 | 心脏外科手术 |
| Deftereos ^[13] 2012 | 161 | 3 个月 | 81 | 80 | 0.5 mg BID; 服用 3 个月 | 肺静脉隔离术 |
| Deftereos ^[14] 2014 | 206 | 3 个月 | 103 | 103 | 0.5 mg BID; 服用 3 个月 | 肺静脉隔离术 |

注: BID:一天两次。

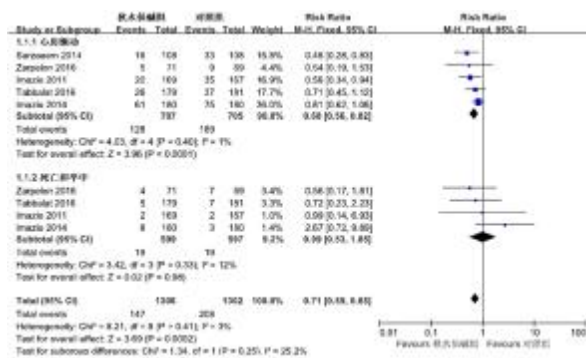


图 2 秋水仙碱预防心脏外科术后不良事件的森林图
 Figure 2 The forest map of colchicine for prevention of adverse events after cardiac surgery

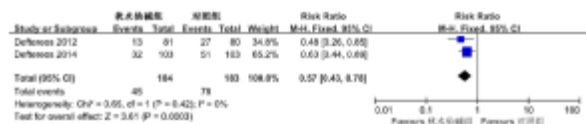


图 3 秋水仙碱预防射频消融术后房颤的森林图
 Figure 3 The forest map of colchicine for prevention of atrial fibrillation after radiofrequency ablation

2.5 两组患者住院天数的 Meta 分析

对两组患者住院天数进行合并效应量分析,在心脏外科手术患者中,秋水仙碱组患者住院天数低于对照组,差异有统计学意义(MD = 1.32, P < 0.05)。

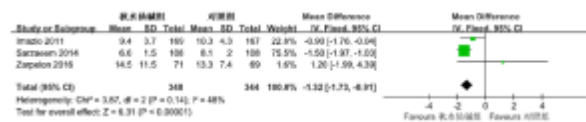


图 4 两组患者住院天数的森林图
 Figure 4 The forest map of hospital length of stay

2.6 秋水仙碱不良反应的 meta 分析

对两组患者进行合并效应量分析,秋水仙碱组患者发生不良反应的风险明显高于对照组(RR = 2.64, P < 0.05)。使用秋水仙碱的患者中,最常见的不良反应为胃肠道反应,其中以恶心、呕吐及厌

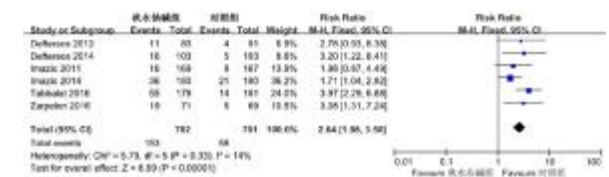


图 5 两组患者发生药物不良反应的森林图
 Figure 5 The forest map of adverse drug reactions in both groups

食最常见。

2.7 敏感性分析

各项研究进行合并效应量后无明显异质性(I² < 50%), 但为排除各研究间数据互相掩盖以致异质性消失, 本文对各项研究进行敏感性分析。经过逐一排除各项文献再进行合并, 结果发现剔除后与剔除前的 RR 未见明显差异, 提示原始合并结果基本稳健。

3 讨论

心胸外科手术术后房颤是患者在临床上常见的并发症, 发病率从 16%~50% 不等, 这取决于患者本身, 手术类型和围手术期药物的使用(比如抗心律失常药或抗炎药)^[15]。肺静脉隔离术后, 至少 20%~40% 的患者出现早期复发房颤^[16]。术后房颤与血栓栓塞、卒中、心力衰竭及住院时间的增加有关。近年来, 随着秋水仙碱在临床上使用经验的增多, 其已从传统治疗痛风逐步扩展到治疗心血管疾病。已经有多项大型的随机对照试验证实, 秋水仙碱能够有效治疗心包炎^[17-18]。其中, 秋水仙碱的抗炎作用是心血管疾病中的研究热点。

本文通过对国外使用秋水仙碱预防心脏外科手术及射频消融术后发生房颤的研究进行分析, 结果发现, 使用秋水仙碱能够减少术后房颤的发生, 缩短住院天数, 并且不增加患者发生死亡或卒中的风险, 为临床上进行心脏外科手术及射频消融术的患者提供了循证医学证据。尽管使用秋水仙碱后, 患者发生胃肠道的不良反应增多, 但大部分以恶心呕吐等症状常见, 并且在停用秋水仙碱后, 这些不

不良反应都能够明显消失。本文纳入的文献均为随机对照研究,但纳入的文章中,秋水仙碱服用的时间、负荷量、维持时间均不统一,可能会对观察结果造成一定的影响,并且随着服用时间的增长,发生消化道不良反应的风险也越大,这也需要进一步的临床实验研究秋水仙碱术前与术后的服用方法。观察的各个指标中,异质性均不明显($I^2 < 50\%$, $P > 0.05$),具有同质性,故各项统计中均采用固定效应模型。

目前在心脏外科及射频消融术后发生房颤的机制不明,炎症在术后房颤的发生和持续中有重要的作用。其中,有研究^[19]发现,中性粒细胞等炎症因子的水平明显增加,导致心房发生电重构,与房颤的发生明显正相关。而秋水仙碱通过干扰溶酶体脱颗粒降低中性粒细胞的活性、黏附性及趋化性,抑制粒细胞向炎症区域的游走,从而发挥抗炎作用,减少房颤的发生。此外,钙离子活动对于维持心肌细胞正常的电活动具有重要的作用,异常的钙离子活动与房颤的发生密切相关。手术后,心肌细胞处于应激状态,可引起钙离子依赖的钙离子内流增加而引起房性心律失常。秋水仙碱能够调节细胞内钙离子浓度及钙调控蛋白的表达,从而减少发生房颤的风险^[20]。

本文研究显示,秋水仙碱能够有效降低术后房颤的发生,具有重要的临床意义。但本文也存有一定的缺陷:①本文纳入的研究对术后房颤发生风险的随访时间不一,可能对结果产生影响;②秋水仙碱使用的剂量及方法不同,对术后研究结果也会产生影响;③纳入文献均为国外的RCT,无亚洲人群的相关临床试验,在中国人群中的应用依据不足,应在中国人群中进行相关的临床实验。

综上所述,本文通过Meta分析,发现秋水仙碱能够有效地降低心脏外科手术及射频消融术后房颤的风险,为临床上降低术后房颤的发生提供了循证医学证据,具有广阔的应用前景。

参考文献

[1] Florian S, Mitchison TJ. Anti-microtubule drugs [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1413:403-421.
[2] Deftereos SG, Vrachatis DA, Angelidis C, et al. The role of colchicine in treating postoperative and post-catheter ablation atrial fibrillation [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(1):21-29.
[3] Lennerz C, Barman M, Tantawy M, et al. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: Systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249:127-137.
[4] 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4):315-368.
[5] 刘鹏,郑文君,黄日红,等.心脏外科术后合并心房颤动治疗的临床研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34

(2):175-179.

[6] 左嵩,刘念,董建增,等.秋水仙碱治疗心房颤动的研究进展 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2017, 21(2):181-183.
[7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
[8] Sarzaeem M, Shayan N, Bagheri J, et al. Low dose Colchicine in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft: a double blind clinical trial [J]. *Tehran University Med J*, 2014, 72(3):147-154.
[9] Zarpelon CS, Netto MC, José CMJ, et al. Colchicine to reduce atrial fibrillation in the postoperative period of myocardial revascularization [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 107(1):4-9.
[10] Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy [J]. *Circulation*, 2011, 124(21):2290-2295.
[11] Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, et al. Effect of colchicine on the Incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF Trial. [J]. *Am Heart J*, 2016, 178(8):102-107.
[12] Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: The COPPS-2 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(10):1016-1023.
[13] Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18):1790-1796.
[14] Deftereos S, Giannopoulos G, Efremidis M, et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: Mid-term efficacy and effect on quality of life [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(4):620-628.
[15] Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 31(1):CD003611.
[16] 张家明,毛晓波,曾秋棠.重视心房颤动非肺静脉触发灶的导管消融 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(4):321-324.
[17] Lazaros G, Imazio M, Brucato A, et al. The role of colchicine in pericardial syndromes [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(6):702-709.
[18] Mager A, Talmor Y, Chezar CA, et al. Does colchicine decrease the rate of recurrence of acute idiopathic pericarditis treated with glucocorticoids? [J]. *J Cardiol*, 2018, 71(4):409-413.
[19] Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, et al. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review [J]. *J Arrhythm*, 2018, 34(4):394-401.
[20] Lu YY, Chen YC, Kao YH, et al. Colchicine modulates calcium homeostasis and electrical property of HL-1 cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6):1182-1190.

(收稿日期:2019-08-25)